

四国医学雑誌

第64巻 第5,6号 (平成20年12月20日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

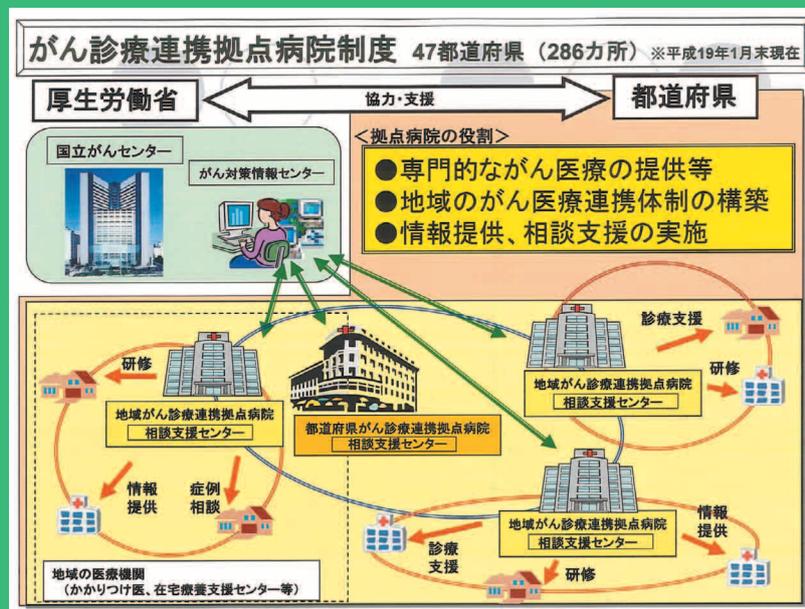
Vol. 64, No. 5,6 (December 20, 2008)

特集1：分子機能情報を活用した医学生理学研究の展開

特集2：がん診療連携最前線

－病診連携とクリニカルパス－

－がん診療と地域連携／チームで支えるがん診療－



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

64巻5, 6号 目次

特集1：分子機能情報を活用した医学生理学研究の展開

巻頭言 吉三 崎和 男 163

³¹P-NMR スペクトロスコーピーによる分子情報の活用 早野 尚 志他 164

基礎から臨床へ，MR を用いた代謝機能可視化の最前線 久保 均他 170

軀幹部拡散強調 MRI 画像の臨床応用と有用性 竹内 麻由美他 175

携帯型血流計測装置の開発とその応用 木内 陽 介他 179

特集2：がん診療連携最前線

－病診連携とクリニカルパス－

－がん診療と地域連携/チームで支えるがん診療－

巻頭言 丹黒 山博 章 184

病診連携とクリニカルパス 小西 敏 郎 185

肺がん術後地域連携クリニカルパスの現状 鳥羽 博 明他 188

乳がん領域の病診連携の取り組み 長尾 妙 子他 195

徳島市民病院の取り組み 日野 直 樹他 199

医師会の取り組み 森 俊 明 204

がん治療における専門薬剤師の役割 組 橋 由 記 207

徳島大学病院外来化学療法室におけるチーム医療と看護師の役割 三木 幸 代他 212

総説：教授就任記念講演

ABO 血液型の抗原および遺伝子の解析と臨床的応用 細 井 英 司 216

総説：第21回徳島医学会賞受賞論文

Role of cyclin-dependent kinase inhibitors in pituitary tumorigenesis : an update
..... Md. Golam Hossain, et al. 225

徳島市におけるもの忘れ検診 - 4年間の結果と展望 - 宮 内 吉 男他 232

総説：

徳島大学栄養学科発“宇宙実験”の歩みとこれから 原田(助野) 晃子他 236

原著：

生活習慣病と蛋白尿(CKD)陽性頻度に関する臨床的検討
－とくに，血中脂肪酸分画との関連について－ 三 谷 裕 昭 242

症例報告：

腹腔鏡下癒着剥離術後，再度イレウスを発症し腸管切除術が必要となった
癒着性イレウスの一例 新 居 章 他 252

Y脚吻合部狭窄を合併した超高齢者胃全摘の一例 北 出 貴 嗣他 256

学会記事：

第21回徳島医学会賞受賞者紹介 モハマド グラム ホサイン
宮 内 吉 男 260

第237回徳島医学会学術集会(平成20年度夏期) 261

雑報：

第20回徳大脊椎外科カンファレンス 279

総目次(平成20年)

投稿規定

Vol. 64, No. 5, 6

Contents

<i>Special Issue 1 : Advances in medicine and physiology utilizing functional information of molecules</i>	
K. Yoshizaki, and S. Miki : Preface to the Special Issue	163
T. Hayano, et al. : ^{31}P -nuclear magnetic resonance spectroscopy on molecular kinetics	164
H. Kubo, et al. : Development of the visualization technique of metabolites functions using magnetic resonance imaging and spectroscopy	170
M. Takeuchi, et al. : Clinical application of body diffusion-weighted MR imaging	175
Y. Kinouchi, et al. : Wearable measurement system for the carotid blood velocity waveforms and its applications	179
 <i>Special Issue 2 : Battle front of cancer care : The cooperative relationship between the acute care hospital and hospitals and clinics in the community and the multidisciplinary team approach are the important factors in cancer care</i>	
A. Tangoku, H. Kaneyama, and Y. Murata : Preface to the Special Issue	184
T. Konishi : The clinical pathway is a clear navigation for the cooperative relationship between the acute care hospitals and clinics in the community	185
H. Toba, et al. : The state of postoperative clinical pathway cooperated with community doctors for resected patients for lung cancer	188
T. Nagao, et al. : The relationship between acute care hospital and community hospital and clinics for breast cancer therapy	195
N. Hino, et al. : Regional critical pathway in cancer medical care -an action of Tokushima Municipal Hospital-	199
T. Mori : The approach for medical cooperation in the treatment of cancer in Tokushima Medical Society	204
Y. Kumihashi : The role in cancer therapy of "a board certified oncology pharmacy specialists"	207
Y. Miki, et al. : The role of nursing staffs in multidisciplinary team approach in the outpatient chemotherapy unit in Tokushima University Hospital	212
 <i>Reviews :</i>	
E. Hosoi : Detection of ABO blood group antigens and genetic analysis of ABO blood group and their application for clinical studies	216
Md. Golam Hossain, et al. : Role of cyclin-dependent kinase inhibitors in pituitary tumorigenesis : an update	225
Y. Miyauchi, et al. : Memory screening in Tokushima City -the result of 4 years and the future vision-	232
A. Harada-Sukeno, et al. : Our space experiments : history and future at Department of Nutrition, the University of Tokushima	236
 <i>Original :</i>	
H. Mitani : A clinical study on life-related disease and the positive frequency of proteinuria -in the relation concernig the fraction of serum fatty acids-	242
 <i>Case reports :</i>	
A. Ni-i, et al. : Failure of laparoscopic adhesiolysis in a 12-year-old patient with recurrent adhesional ileus caused by a previous gastroschisis operation	252
T. Kitade, et al. : A case of the total gastrectomy complicated by stenosis of the Y anastomotic site	256

特集 1 分子機能情報を活用した医学生理学研究の展開

【巻頭言】

吉 崎 和 男 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態予防医学講座生理機能学分野)

三 木 聡 (徳島県医師会生涯教育委員会)

分子生物学の発展からヒトゲノム時代を経て構造生物学が出現し、遺伝情報から分子構造が解明され、分子機能が評価・活用できる時代となった。量子力学・量子化学の解析を援用し、分子の機能情報が把握・活用できる技術革新も始まっている。光ピンセットによる非接触的なマイクロ操作、近接場光 (エバネッセンス光) による解析、原子間力顕微鏡を用いた研究も始まりつつある。また、核磁気共鳴 (NMR) 法は、人体内部の原子核の共鳴現象を直接捕らえ、人体断面図 (MRI) の撮像を可能とした。超伝導磁石の開発・実用化のみならず、電子技術の高速・高密度化によるコンピュータの進化、ソフトの共有化による高度な計算能力の普及などがあげられる。

たとえば、高速フーリエ変換法は MRI 画像のみならず、超音波反射波の波長変調 (ドップラ・シフト) からリアルタイム血流速度測定に活用されている。

本特集では、この技術革新の基盤をもとに「分子機能情報を活用した医学生理学研究の展開」と題し、NMR, MRI の基本原理から磁化移動 NMR 法による反応速度研究、検出感度の向上技術、拡散強調 MRI 画像による癌の検出ならびに超音波ドップラ法による人体血流速度測定とその応用に関して、最近の知見を概述して頂いた。本特集が最新の生体計測ならびにその臨床応用の理解につながることを期待する。

特集1：分子機能情報を活用した医学生理学研究の展開

^{31}P -NMR スペクトロスコピーによる分子情報の活用

早野尚志^{*,**}, 吉崎和男^{*}

^{*}徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生理機能学, ^{**}大津市民病院

(平成20年11月25日受付)

(平成20年11月28日受理)

はじめに

「核磁気共鳴 (NMR) とは50年来用いられてきた化学的分析技術で、われわれが現在 MRI と呼んでいる撮像技術の基礎となっている。核 (nuclear) という言葉は、核物質を使用しているという誤った意味合いをもっているため、MR に関する言葉から核は外された。そして、核磁気共鳴断層像 (NMR tomography) は MRI という言葉に置き換えられたのである。」

これは10年前の MRI 解説書の文章である¹⁾。NMR は臨床医学でよく知られた MRI と同じ現象を扱っている。NMR とは、ある種の原子核 N を強力な静磁場 B_0 に置くと、その原子核の種類と静磁場の強度に応じた特定の周波数の電磁波 (ラジオ波) のエネルギーを吸収・放出する現象のことである。1945年 Bloch と Purcell によってこの NMR 現象が発見され、1973年 Lauterbur によって提案された画像化法によって MRI の出現となった。

MRI は水素原子の核スピンを対象としているが、それ以外にも NMR 現象を示す原子核があり、生物学的に興味のある核種を表1に示す。本稿では ^{31}P -NMR の活用について説明する。5テスラ (T) の磁場では水素原子核で213MHz, リン原子核では86.2MHz の電磁波を吸収・放出する。なお、磁場強度は慣用的に水素の原子核であるプロトン (陽子) の共鳴周波数で表現されることがある。

ところで、原子を静磁場 B_0 の中に置くと、原子核にかかる磁場 B は原子核のまわりの電子によって生じる局所磁場 σB_0 によって減弱され、実際に原子核にかかる磁場は $B_0 (1 - \sigma)$ となる (図1)。 σ は遮蔽定数と呼ばれ、同じ核種のリン原子でも分子内の配置によって遮蔽の程度は異なることとなる。その違いを活用した分析法が ^{31}P -NMR スペクトロスコピーである。

表1 医学・生理学的に興味のある核の NMR 特性

核	スピン量子数	5 T での共鳴周波数 (MHz)	天然存在比 (%)
^1H	1/2	213.0	99.98
^2D	1	32.7	0.0156
^{13}C	1/2	53.5	1.1
^{14}N	1	15.4	99.6
^{15}N	1/2	21.6	0.36
^{19}F	1/2	200.0	100.0
^{23}Na	3/2	56.3	100.0
^{31}P	1/2	86.2	100.0
^{35}Cl	3/2	20.9	75.4
^{39}K	3/2	9.9	9.1

(文献2より改変)。

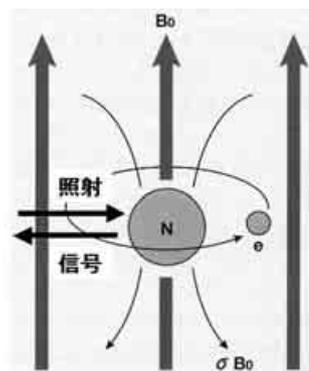


図1 NMR スペクトロスコピーの原理図 (本文参照, 文献3より改変)。

^{31}P -NMR スペクトロスコピー

筋肉の ^{31}P -NMR スペクトロスコピーでは、その組織に含まれるクレアチンリン酸、無機リン酸、および ATP を構成する3つのリン原子などが測定対象となる。これらのリン原子は、分子内の配置によってそれぞれのリン

原子核にかかる磁場が異なるため、それぞれのリン原子が吸収・放出する電波の周波数が10⁶程度異なる。その周波数の差が化学シフトと呼ばれ、Hzの単位あるいは静磁場強度に依存しないσの単位としてppmで表示される。この化学シフトによって、生きた筋細胞内のATP、クレアチンリン酸、無機リン酸が区別され、それぞれの信号強度から相対的な濃度が定量できる(図2)。

ヒト前腕の浅指屈筋群を対象に表面コイルを前腕内側に密着させて³¹P-NMR スペクトルを測定した。磁石の磁場強度は2.1テスラ(T)、プロトンの共鳴周波数で表現すると90MHzである。ヒト前腕の骨格筋を収縮させ、収縮に対する負荷を漸増させた(図3)。負荷漸増とともにクレアチンリン酸が減少し、筋収縮の終了後に回復した。その間ATPの濃度はほぼ一定である。従って、筋収縮によって消費されたATPはクレアチンキナーゼ反応によってただちに補給され、そのためにクレアチンリン酸の減少したことが理解できる。また無機リン酸の化学シフトの右への変化は細胞内pHの酸性化を示している。

クレアチンキナーゼ反応のフラックス測定

筋収縮の際にATPが消費されると直ちにクレアチンキナーゼ反応によってクレアチンリン酸が分解されてATPが補われた。クレアチンキナーゼは、クレアチンリン酸からADPにリン酸基を転移し、消費されたATPを補給する反応を触媒する。

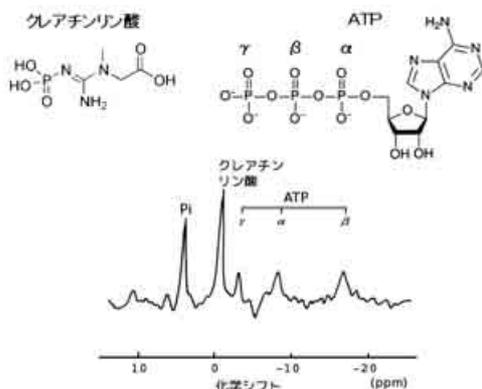


図2 骨格筋の³¹P-NMR スペクトル

単一90°パルスによる腓腹筋(ウシガエルより単離)のスペクトルとリン化合物の化学構造式を示す。Pi:無機リン酸。(文献4より改変)。

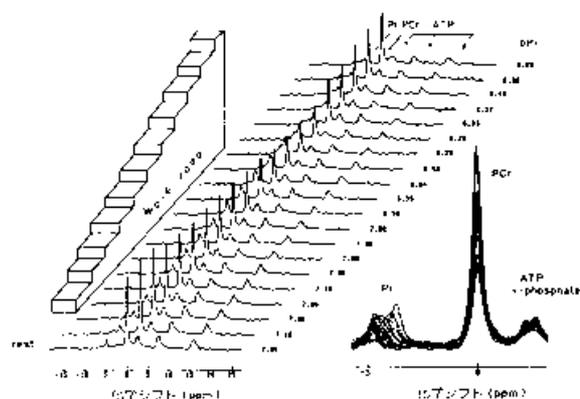


図3 筋運動に伴うヒト骨格筋の³¹P-NMR スペクトル変化

各スペクトルは2秒ごとに32回積算、左手前から右奥に1.2分ごとに安静時(rest, 左下の3ヶ)、筋運動負荷漸増時(work load, 11ヶ)、回復期(右上の6ヶ)で、各々の無機リン酸(Pi)の化学シフト値から計算した筋細胞内pH(pHi)も示す。筋運動は1秒に1回収縮、負荷1kgを各スペクトルごとに増加した。右側に重ねがきしたスペクトルの一部を示す。PCr:クレアチンリン酸。(文献5より改変)。

このクレアチンキナーゼ反応のフラックスが磁気飽和と磁化移動という現象を活用して測定できる。その方法を紹介する⁶⁾。

今、ある原子核に特定の周波数の電波を持続的あるいは短い間隔で繰り返し照射すると、その原子核は磁気飽和という状態となり信号を出さなくなる。ATPの3つのリン酸基のうち最も遠位にあるγ位のリン原子の共鳴周波数の電波を照射すると、そのリン原子は選択的に磁気飽和され、γ位の共鳴線はスペクトルに検出できなくなる。このときクレアチンリン酸の共鳴線の強度も少し小さくなった。これは磁気飽和されたATPのγ位のリン原子がクレアチンキナーゼ反応によってクレアチンリン酸に磁化移動したためである(図4)。このクレアチンリン酸の共鳴線の強度の減少と、クレアチンリン酸に移動したリン原子の磁気飽和からの回復の速さ(時定数:スピン格子緩和時間T₁)を測定すると、クレアチンリン酸からATPへの反応の速度係数が求められる。

ATPのγ位のリン原子の磁化をM_{ATP}、クレアチンリン酸の磁化をM_{PCr}とする。ATPとクレアチンリン酸はクレアチンキナーゼ反応を介してそのリン原子を交換している。今、ATPのγ位のリン原子を選択的に照射するとそのリン原子は磁気飽和する。これをM_{ATP}*で示す(図5)。この磁気飽和したATPのγ位のリン原子はクレアチンキナーゼ反応でクレアチンリン酸のリン原子

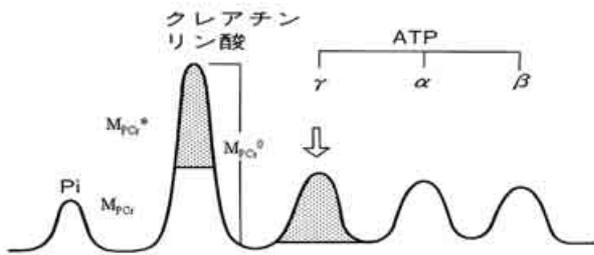


図4 磁気飽和ならびに磁化移動時の³¹P-NMR スペクトル変化の概念図

ATP の γ 位のリン原子の共鳴線を選択的に電磁波照射 (白抜き矢印) すると、 γ 位のリン原子は磁気飽和され信号を出さなくなり共鳴線は消失する (網掛けの部分)。磁気飽和された γ 位のリン原子がクレアチンキナーゼ反応によってクレアチンリン酸に移動すると (網掛けの部分)、クレアチンリン酸の共鳴線は小さくなる。(文献6より改変)。

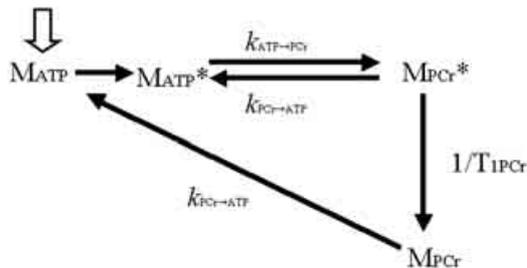


図5 クレアチンキナーゼ反応における磁化の挙動の動力学モデル (磁気飽和と磁化移動)。(本文参照, 文献6より改変)。

に移る。クレアチンリン酸に移動したリン原子はスピン格子緩和時間 T_{1PCr} の時定数で磁気飽和から回復し、NMR で観測できるクレアチンリン酸のリン原子となる。磁気飽和から回復したクレアチンリン酸のリン原子がクレアチンキナーゼ反応で再び ATP の γ 位のリン原子となると直ちに磁気飽和されて検出できなくなる。

定常状態におけるクレアチンリン酸の信号強度 M_{PCr} に注目すると、クレアチンリン酸の磁気飽和からの回復する速度と、クレアチンキナーゼ反応によって ATP に磁化移動する速度とが等しいはずである。従って、クレアチンリン酸の信号強度の時間微分は、定常状態ではゼロである。

$$d M_{PCr} / dt = 1 / T_{1PCr} \cdot M_{PCr}^* - k_{PCr \rightarrow ATP} \cdot M_{PCr} = 0$$

ここで M_{PCr}^* は磁気飽和されたクレアチンリン酸の磁化であり、 $k_{PCr \rightarrow ATP}$ はクレアチンリン酸から ATP になる速度係数であり、クレアチンキナーゼ反応のクレアチンリン酸分解方向のみかけの速度係数である。

$$M_{PCr}^* + M_{PCr} = M_{PCr}^0$$

とおくと、 M_{PCr}^0 は ATP の γ 位のリン原子の共鳴周波数の電波を照射していないときのクレアチンリン酸の共鳴線の強度である。式を変形すると、

$$k_{PCr \rightarrow ATP} = 1 / T_{1PCr} \cdot (1 - M_{PCr} / M_{PCr}^0) / (M_{PCr} / M_{PCr}^0)$$

となる。

つぎにクレアチンリン酸のリン原子の磁化の回復の時定数であるスピン格子緩和時間 T_{1PCr} を求める必要がある。ATP の γ 位のリン原子の磁気飽和の条件下で測定されるクレアチンリン酸の磁化の回復の時定数、スピン格子緩和時間 T_{1m} は

$$1 / T_{1m} = 1 / T_{1PCr} + k_{PCr \rightarrow ATP}$$

と表現される。すなわち、クレアチンリン酸から ATP になる速度係数も加わる。この式から前の式を変形すると

$$k_{PCr \rightarrow ATP} = 1 / T_{1m} \cdot (1 - M_{PCr} / M_{PCr}^0)$$

となる。クレアチンリン酸の信号強度の比 M_{PCr} / M_{PCr}^0 は測定でき、クレアチンリン酸のスピン格子緩和時間 T_{1m} も測定可能であるから、クレアチンキナーゼ反応の速度係数 $k_{PCr \rightarrow ATP}$ が決定でき、この速度係数にクレアチンリン酸の濃度をかけるとフラックスが求められる。

実際にこの方法をカエル灌流心臓に応用し、クレアチンキナーゼ反応のフラックスを測定した。使用した NMR コイルは心臓の大きさに合わせ、プラスチック製注射器の外筒の外側に銅線を巻き、鞍型コイルを自作した (図6)。測定した灌流心臓の³¹P-NMR スペクトルを図7に示す。上段にコントロール(a)、中段に ATP の γ 位リン原子の共鳴周波数の電波を照射し、そのリン原子を選択

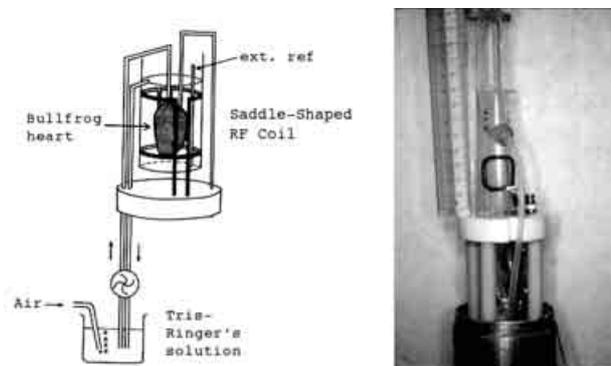


図6 灌流心臓測定用 NMR コイル

灌流心臓 (ウシガエル) にあわせてディスプレイ注射器の外筒に直径 2 mm の銅線を巻き、鞍型コイルを作成した。外部基準 (ext. ref.) に 0.1 M methylene diphosphonic acid (MDP) を密封したガラス毛细管 (径 2 mm) を用いた。(文献7より改変)。

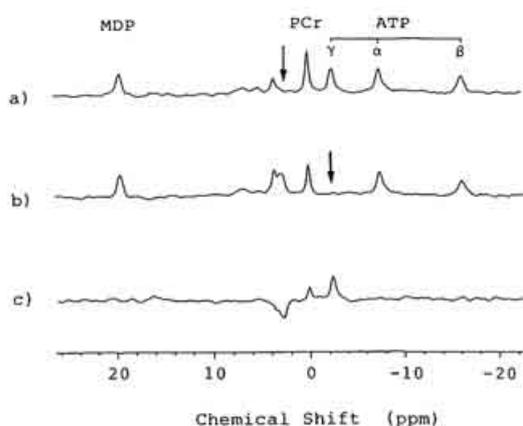


図7 灌流心臓（ウシガエル）の³¹P-NMR 磁気飽和・磁化移動スペクトル
 a)コントロール, b)ATPのγ位のリン酸の共鳴線を選択的に照射, c)差スペクトル (a-b)。矢印は電磁波の照射位置を示す。30secごとに128回積算(90°パルス), MDP:methylene diphosphonic acid (外部基準), PCr:クレアチンリン酸。(文献7より)。

的に磁気飽和させて測定したスペクトル(b)を示す。ATPのγ位リン原子の共鳴線は検出できなくなり、同時にクレアチンリン酸の共鳴線の強度が少し小さくなった。なお、上段のコントロール(a)では照射周波数はクレアチンリン酸の共鳴線を中心にその対照となる位置の周波数とした。最下段が差スペクトル(c)で、磁気飽和されたATPのγ位のリン原子の磁化がクレアチンリン酸に磁化移動したことを示す。クレアチンリン酸の磁化のスピ格子緩和時間 T_{1m} の測定結果を図8に示す。ATPのγ位のリン原子の磁気飽和の条件下でスペクトル測定の繰り返し時間を段階的に増加させ、信号強度の回復の時定数、スピ格子緩和時間 T_{1m} を求めた。

以上の測定結果を表2に示す。心臓のクレアチンリン酸ならびにATPの濃度は4.5および2.3 $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ 湿重量であった。クレアチンリン酸の信号強度の比 M_{PCr}/M_{PCr^0} は0.60倍となり、測定されたクレアチンリン酸の T_{1m} は1.9秒であった。これらから計算されたクレアチンリン酸のスピ格子緩和時間 T_{1PCr} は3.1秒で、みかけの速度係数 0.22sec^{-1} にクレアチンリン酸の濃度を乗算して $1.0\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ 湿重量 $\cdot \text{sec}^{-1}$ となった。

同じ灌流条件で測定した心臓の酸素消費量 $0.14\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ 湿重量 $\cdot \text{min}^{-1}$ から、酸素原子1ヶあたりATPが3ヶできると仮定してATPの正味の回転速度を求めると、 $0.014\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ 湿重量 $\cdot \text{sec}^{-1}$ となった。クレアチンキナーゼ反応のフラックスはこのATPの消費速度の70倍以上あり、心筋細胞内においてクレアチンキナーゼ反応

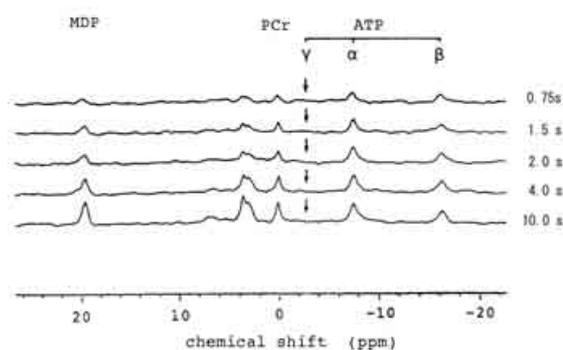


図8 灌流心臓におけるクレアチンリン酸の T_{1m} 緩和時間測定
 上: ATPのγ位のリンの共鳴線を選択的に照射(矢印), 磁気飽和した条件下で、逐次飽和法による積算の繰り返し時間0.75, 1.5, 2, 4, 10秒で測定した灌流心臓(ウシガエル)の³¹P-NMRスペクトル。
 下: 横軸に繰り返し時間, 縦軸にクレアチンリン酸の共鳴線の高さをとり、単一指数関数へのフィッティングにて T_{1m} を求めた。(文献7より)。

表2 ウシガエル灌流心臓の³¹P-NMR 磁気飽和及び磁化移動実験

クレアチンリン酸濃度	4.5±0.6	$\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ wet wt
ATP濃度	2.3±0.3	$\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ wet wt
M_{PCr}/M_{PCr^0}	0.60±0.02	
T_{1m}	1.9±0.3	sec
T_{1PCr}	3.1±0.6	sec
$k_{PCr \rightarrow ATP}$	0.22±0.04	sec^{-1}
クレアチンキナーゼ反応の flux	1.0±0.3	$\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ wet wt $\cdot \text{sec}^{-1}$
酸素消費	0.14±0.03	$\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ wet wt $\cdot \text{min}^{-1}$
ATPの正味の回転速度*	0.014±0.003	$\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ wet wt $\cdot \text{sec}^{-1}$

n=4 (平均値±標準偏差), *P/O=3として計算。(文献7より改変)。

は平衡状態にあると考えられる(図9)。

人体での知見

³¹P-NMR スペクトロスコピーをヒト心臓に用い、磁気飽和と磁化移動現象を活用して心筋と胸壁骨格筋のク

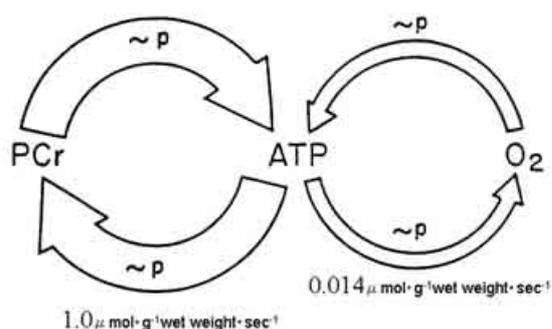


図9 心臓（ウシガエル）におけるクレアチンキナーゼ反応のフラックスと酸素消費から推定されるATPの正味の回転率の比較。（文献7より作図）。

クレアチンリン酸，ATPの濃度，クレアチンキナーゼ反応のフラックス測定を米国ジョン・ホプキンス大学のBottomleyらのグループが2005年，GE社製の1.5Tの磁石を使って報告している⁸⁾。

健常者に強心剤としてβ刺激剤のドブタミンを投与し，酸素消費に比例するといわれるダブルプロダクト，血圧と心拍数の積を2倍にした状態と安静時とを比較し，さらに心不全患者にも安静状態で測定している。

健常者ではこの生理的な負荷の増加によってもクレアチンキナーゼ反応のフラックスは有意に増加しなかった。心不全の患者ではATPの濃度は健常者と変わらなかったが，クレアチンリン酸の濃度ならびにクレアチンキナーゼ反応のフラックスの有意な低下を見出している（表3）。

以上のように，実験動物に限らず，ヒトにも³¹P-NMRスペクトロスコピーを用いて，細胞内の代謝物の濃度や酵素反応速度が非破壊的に経時的に観察でき，分子機能情報が医学・生理学に活用できる時代が来ている。また，

トランスジェニックマウスへの応用⁹⁾やヒト骨格筋におけるP/O比の測定¹⁰⁾，筋血流と酸素供給のNMRイメージングとスペクトルの総説¹¹⁾なども報告されているので参照されたい。

文 献

- 1) Hashemi, R. H., Bradley, W. G.: MRI: the basics, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 1997; 荒木 力 (訳): MRIの基礎, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 1998
- 2) Gadian, D. G.: Nuclear magnetic resonance and its applications to living systems, Oxford University Press, New York, 1982; 今井昭一 (訳): NMR生体系への応用, 西村書店, 新潟, 1985
- 3) 荒木 力: クイズMRI, 秀潤社, 東京, 2000
- 4) 吉崎和男, 早野尚志: 筋肉の実験MRS. 磁気共鳴スペクトルの実際 (成瀬昭二 編), 医学書院, 東京, 1995, pp. 190-200
- 5) 吉崎和男, 早野尚志, 平川和文: エネルギー産生の分子機構. 分子の目でみた骨格筋の疲労 (吉岡利忠 監, 山田 茂, 後藤勝正 編), ナップ, 東京, 2003, pp. 252-274
- 6) 吉崎和男, 西川弘恭: *in vivo* NMRスペクト, 高分解能NMR—基礎と新しい展開— (齊藤 肇, 森島 績 編), 東京化学同人, 東京, 1987, pp. 213-227
- 7) 早野尚志: ³¹P-NMRによる灌流心クレアチン・キナーゼ反応の解析. 京府医大誌, 103: 289-299, 1994
- 8) Weiss, R. G., Gerstenblith, G., Bottomley, P. A.: ATP flux through creatine kinase in the normal, stressed, and failing human heart. Proc. Natl. Acad. Sci., 102: 808-813, 2005

表3 正常対照者および心不全患者のクレアチンリン酸，ATPの代謝レベル

	クレアチンリン酸 μmol · g ⁻¹ wet wt	ATP μmol · g ⁻¹ wet wt	<i>k</i> _{PCr→ATP} sec ⁻¹	クレアチンキナーゼ反応の flux μmol · g ⁻¹ wet wt · sec ⁻¹	n
胸壁の骨格筋					
健常者	27±8	8.2±2.4	0.22±0.07	5.7±2.2	14
心不全患者	26±8	8.4±3.4	0.21±0.08	5.1±2.2	13
心筋					
健常者					
安静時	10.1±1.2	5.7±1.3	0.32±0.07	3.2±0.9	16
ドブタミン負荷時	9.9±1.2	5.6±1.4	0.33±0.09	3.3±1.2	6
心不全患者	8.3±2.6*	5.2±1.3	0.21±0.07**	1.6±0.6**	17

平均値±標準偏差。*, p=0.03 vs. 健常者; **, p<0.0005 vs. 健常者。（文献8より改変）。

- 9) Pinz, I., Ostroy, S. E., Hoyer, K., Osinska, H., *et al.* : Calcineurin-induced energy wasting in a transgenic mouse model of heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **294** : H1459-1466, 2008
- 10) Cettolo, V., Cautero, M., Tam, E., Francescato, M. P. : Mitochondrial coupling in humans: assessment of the P/O₂ ratio at the onset of calf exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.*, **99** : 593-604, 2007
- 11) Carlier, P. G., Bertoldi, D., Baligand, C., Wary, C., *et al.* : Muscle blood flow and oxygenation measured by NMR imaging and spectroscopy. *NMR Biomed.*, **19** : 954-967, 2006

³¹P-nuclear magnetic resonance spectroscopy on molecular kinetics

Takashi Hayano^{*,**}, and Kazuo Yoshizaki^{*}

^{*}Department of Physiology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan ; and ^{**}Otsu Municipal Hospital, Shiga, Japan

SUMMARY

Nuclear magnetic resonance (NMR) phenomenon discovered by Bloch and Purcell in 1945 is now used in a clinical diagnostic tool as MRI through the imaging technique suggested in 1973 by Lauterbur. Here, we explain ³¹P-NMR spectroscopy and the method of observing an enzyme reaction velocity *in vivo*.

When phosphorus compounds are placed in a magnetic field, the phosphorus nucleus absorbs and discharges the energy of radio wave at a specific frequency in proportion to the magnetic field intensity. The effective magnetic field on nucleus is reduced by the surrounding electrons, and the shielding effect of the electrons on nucleus causes to reduce the resonance frequency of the nucleus. The shielding effect is expressed as a chemical shift. We can identify molecular structures based on the chemical shifts of resonance lines, and this technique is called an NMR spectroscopy. The phosphorus compounds such as ATP, phosphocreatine and inorganic phosphate can be detected simultaneously and quantified, based on ³¹P-NMR spectroscopy of living muscle.

We can also measure the reaction velocity of creatine kinase, by using the phenomena of saturation and magnetization transfer on ³¹P-NMR spectroscopy. The nucleus can be placed in a condition of magnetic saturation by the repeated irradiation of the radio wave at the resonance frequency. When the γ phosphate group of ATP is selectively saturated on living muscle, the resonance line of phosphocreatine becomes small, indicating the magnetization transfer from saturated phosphorus atom of γ phosphate group of ATP to phosphorus atom of phosphocreatine. The phosphate exchange reaction is catalyzed by creatine kinase. The flux of the reaction from phosphocreatine to ATP can be calculated with the measurement of the recovery rate from saturation (spin-lattice relaxation time, T₁) of phosphocreatine. The applications on perfused heart isolated from bullfrog and also on human heart and chest skeletal muscle *in situ* were reported. The decreases in both phosphocreatine concentration and the flux of creatine kinase reaction were found in the patients of congestive heart failure.

Key words : ³¹P-NMR, magnetization transfer, creatine kinase, heart

特集1：分子機能情報を活用した医学生理学研究の展開**基礎から臨床へ，MRを用いた代謝機能可視化の最前線**久保 均¹⁾，原田 雅史¹⁾，阿部 孝政²⁾，西谷 弘³⁾¹⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医用情報科学講座画像情報医学分野，²⁾日本オックスフォードインストゥルメンツ(株)，³⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体防御腫瘍医学講座放射線科学分野

(平成20年11月13日受付)

(平成20年11月28日受理)

はじめに

W.C.レントゲンが1895年にX線を発見した翌年、彼の妻の右手のX線写真が撮られたことにより画像医学は始まった。その後、X線CT装置の発明により断層像を得ることが可能になるなどいくつかのブレイクスルーを経て、現在では放射線を用いない超音波装置や核磁気共鳴(MR)装置などの開発もあり、画像医学は臨床現場においてなくてはならない領域の一つとなっている。初期に開発されたX線画像診断手法は人体の構造をX線吸収の差によって画像化するものであり、解剖学的構造を可視化(画像化)する手段として用いられてきている。その後の造影剤の開発やMR技術の発展により、現在では解剖学的構造のみならず生体の機能情報も画像化することが可能になってきている。特にMRを用いた画像診断技術の発展は著しく、血流情報を画像化するmagnetic resonance angiography(MRA)や組織灌流を示す灌流画像、生体内水分子の拡散状態を画像化する拡散強調画像、オキシおよびデオキシヘモグロビンの僅かな変化を捉えて脳機能を可視化するfunctional MRIなどが既に臨床で用いられ、MRAや拡散強調画像などは脳卒中緊急検査に必須のものとなってきている。本稿では、このMRを用いて近年可能となってきた代謝機能診断およびその可視化について、特に分子機能の可視化に関する技術的観点でまとめてみる。

画像医学のメリットとデメリット

画像医学は、その名の通り画像を用いた医学であり、特に診断領域においてなくてはならないものとして臨床

現場で威力を発揮している。画像医学のメリットは何よりもその情報量の多さであり、病変の位置や大きさ、周囲組織や臓器との関係などを明瞭に表現してくれることは治療方針の決定に大きく寄与するものである。また、近年はさまざまなデバイスの発達により、単に診断にとどまらず同時に治療も行うようなinterventional radiology(IVR)といった領域も発達してきており、画像を応用してより患者に非侵襲的に治療を行うことが可能となってきている。しかし、もちろんデメリットも存在するわけであり、もっとも大きなデメリットはX線診断に使用するX線による被曝である。画像医学は何らかのエネルギーを被検体(患者)に与えて、その変化を画像として表現することにより生体内の可視化を達成している(X線診断検査の場合はX線である)。そのため、人体はエネルギーの暴露を免れることはできない。しかし、Gonzalezらにより日本での診断用X線による被曝が発がんに与えるリスクが諸外国に比して飛び抜けて多いことが報告されるなど¹⁾、本邦における診断用X線の使用は決して抑制されているとは言えない。もちろん、関係者の努力により被曝低減は十分に図られていると信じているが、本邦におけるX線を用いた診断用画像検査の頻度の高さは諸外国に比して突出しているのは否めない。

近年、X線を用いない画像診断技術として磁場と電波を用いた核磁気共鳴検査(Magnetic resonance imaging: MRI)がある。これは、被曝の可能性は全くない上にさまざまな情報を可視化することができるため、数多くの臨床研究が行われている。MR検査とは、被験者(患

者)を非常に強い磁場の中に入れた上で特定の電波を照射することにより磁気共鳴現象を生じさせ、その結果被験者より出てくる非常に微弱な信号を受信して信号処理することにより画像化するものである^{2,3)}。この画像はX線CTと同様に断層像であるが、X線CT像に比して特に軟部組織のコントラスト分解能に優れ、被曝が皆無である利点を有している⁴⁾。現在臨床で用いられているものは、 ^1H 原子核(プロトン)の磁気共鳴現象を観測するため、結果的に生体内の水分子の量や振る舞いを観測していることとなる。この原理を利用して、MR検査ではT1強調画像やT2強調画像などによる形態的情報の取得から、拡散強調画像や灌流画像、MR Angiography (MRA)やMR Spectroscopy (MRS)などによる機能情報の取得などより高機能な情報の取得が可能となっている(図1)。

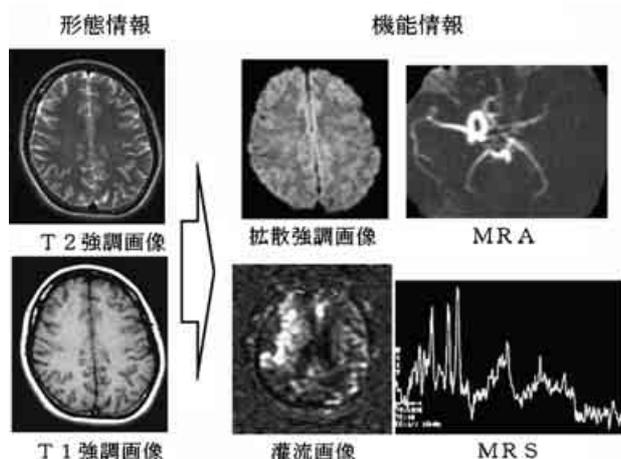


図1

従来のT2, T1強調画像といった形態的情報を表現する画像とともに、拡散や灌流、血流状態や代謝状態といった機能的情報を表現する画像の取得もできるようになり、臨床に応用されている。

臨床用MR装置を用いた多核種(特に ^{13}C)の測定

この臨床でなくてはならないものとなっているMR検査技術は、そもそもは核磁気共鳴(NMR)分析技術に端を発している。NMR分析技術は化学分析手法の一つとして非常に重要な技術であり、スペクトルを測定することにより構成成分の種類と量を同定することができる。NMRで測定できる核種で生体に関係するものには ^1H の他に ^{13}C , ^{18}F あるいは ^{31}P などがあり、細胞におけるエネルギー代謝を調べるためには ^{31}P , さまざまな代謝に

関わるアミノ酸を調べるためには ^{13}C や ^1H が利用される。 ^{18}F はそもそも生体に存在しない核種のために、これをトレーサーとして利用することができる。これらは、多核種測定用のデバイスを装着することにより通常の臨床用MR装置でも測定が可能となる。生体における ^{13}C 測定のメリットは、1)生体構成分子を直接観察できる、2)細胞における代謝状態を見ることができる(グルコース、ピルビン酸、酢酸、アラニンなど...), 3)細胞、組織の活性度、腫瘍の悪性度などの評価が可能、などがある。しかし、デメリットとして自然存在率が1%程度なので非常に感度が低いため何らかの方法で感度向上が必要であり、現状では一般臨床機での使用は困難な状態にある。

従来、代謝状態の測定・評価は*in vitro*でNMR装置を用いた ^{13}C 測定により行われ、非常に詳細な代謝機能の測定が可能となっている。これは目的に応じて代謝させたい物質の ^{13}C 濃縮液を用いて培養した細胞あるいはその培養液を測定するものであり、 ^{13}C 濃縮液を用いることによって感度の向上を図り、非常に詳細な代謝状態の測定を可能とするものである。図2に1, 6- ^{13}C -glucoseを用いて培養した細胞を600MHzのNMR装置を用いて測定した結果を示す。非常に詳細なスペクトルが得られるとともに、それぞれのピークを同定して解析すること

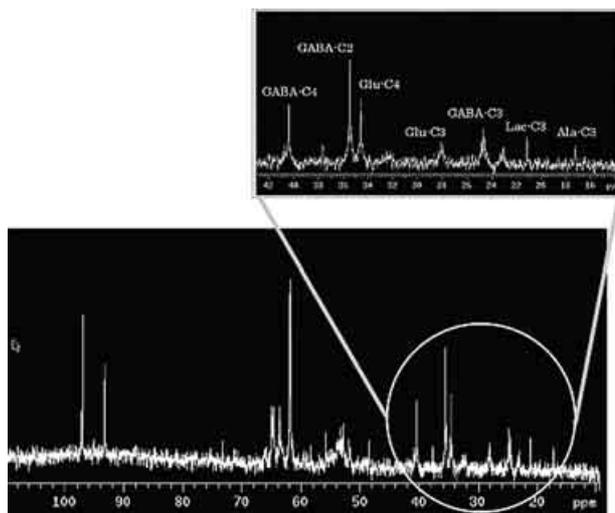


図2

鱒島細胞をある条件下で培養し、処理してNMR装置で測定したスペクトル。非常にたくさんのピークを観察することができる。円内のピークを同定すると、上部に示すような物質のピークとなり、それらの量を知ることができる。

により、代謝状態や TCA 回路の回転率なども求めることができる。しかし、*in vitro* での測定であるため、測定に非常に時間がかかるとともにダイナミックな代謝状態を観察することはできない。

^{13}C の *in vivo* 測定への応用

このように従来では得ることができなかったさまざまな代謝情報を得ることができる ^{13}C 測定であるが、ヒトや動物の *in vivo* 測定においてはさまざまな問題点がある。まず、物理的な問題やヒトに対しては安全性の問題から *in vitro* 測定で使用するような超高磁場を使用することができない。また、*in vitro* 測定では十数時間かけて測定することもあるが、ヒトや動物を *in vivo* で測定するには一つの測定を30分程度で終えなければ臨床での使用はできない。さらに、ヒトの場合は ^{13}C 濃縮剤の生体投与と製剤としての供給がなされておらず、その経路を確保することが必要となる。

われわれが、試験的に $1\text{-}^{13}\text{C}$ -glucose をヒトに経口投与して脳内での代謝を測定した結果を図3に示す。一つ一つのスペクトル間は10分であり、手前から奥に向かって経時的なスペクトルの変化を観察している。測定コイルの高感度化や測定条件の最適化など行わなければならないことはまだまだたくさんあるが、ヒト脳において経口投与されたグルコースが脳内で代謝されていく状態を、直接かつ経時的に測定することができた。しかし、このような ^{13}C 濃縮液の投与でも画像化するには感度が全く足りないために、劇的に感度を上昇させる手法が必要とされ開発されつつある。現在、商品化がされているものは dynamic nuclear polarization : DNP 方式と呼ばれるもので、対象 ^{13}C 濃縮化合物にラジカルを添加したものを高磁場・極低温下に置いて電磁波を照射することにより感度向上を図るものである。これは、単純な濃縮状態に比して500から30,000倍もの感度向上を見込むことができ、 ^{13}C の画像化に期待を持つことができる新しい技術である。Hyperpolarized $1\text{-}^{13}\text{C}$ -pyruvate を癌由来細胞 (FM 3 A) に投与した際の *ex vivo* スペクトルを図4に示す。Pyruvate の投与と同時に alanine のピークが観察されていることがわかる。また、Golman らは同じく hyperpolarized ^{13}C -pyruvate での *in vivo* imaging に成功し、報告している⁵⁾。

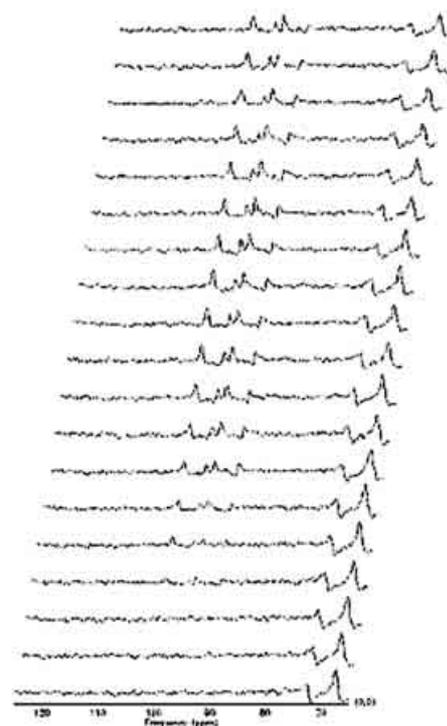


図3

3 T 臨床用 MR 装置を用いた、 $1\text{-}^{13}\text{C}$ -glucose を経口投与した際の脳内における代謝変化の経時的測定のスเปクトル。横軸は共鳴周波数を表し、炭素の位置によって決まった周波数にピークが観察される。約93ppmに $1\text{-}^{13}\text{C}$ -glucose- α のピークが、約97ppmに $1\text{-}^{13}\text{C}$ -glucose- β のピークが観察されている。本測定では10分間隔でスペクトルを得ており、手前から奥に向かってグルコースが経時的に変化している状態をとらえることに成功している。臨床用装置を用いて、スペクトルレベルであれば経時の変化をとらえることが可能となってきている。

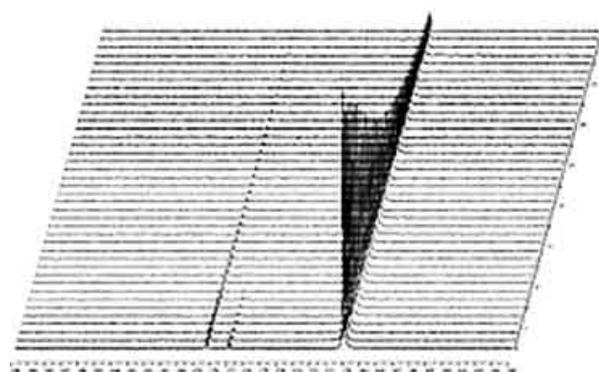


図4

癌由来細胞 (FM 3 A) に hyperpolarized $1\text{-}^{13}\text{C}$ -pyruvate を投与した際の、*ex vivo* の経時的スペクトル。縦軸は時間で、一つのスペクトルが1秒という非常に早い時間分解能での測定が行われている。投与後の Pyruvate のピーク (約170ppm) の変化と同時に alanine のピーク (約177ppm) が観察されていることがわかる。

MRによる将来の生理生化学的画像診断

このようなさまざまな問題点を抱えている ^{13}C を対象としたMR検査であるが、これが*in vivo*で可能となると組織内、細胞内で生じている分子機能の直接的な可視化が可能となり、現在実用化されている組織や臓器の位置情報(MRI)を同時に得ることができることや、人体の生理学的反応と同時に測定することにより生理学的情報と生化学的情報および解剖学的情報を同時に取得し比較することができるなど今までにない新たな診断手法が可能となることが考えられ、図5に示すようなシナジー効果による新たな画像診断手法の開発と発展が期待される。

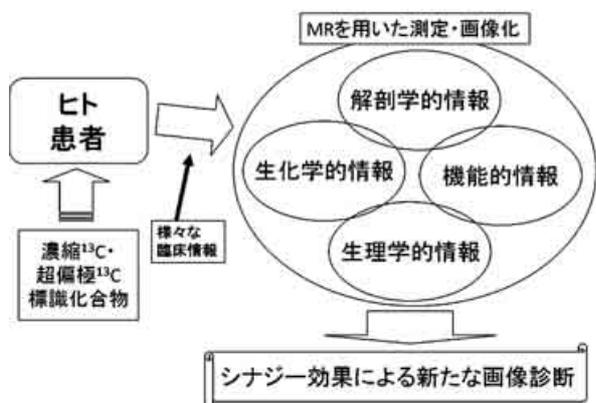


図5

MRを用いた将来の生理生化学的画像診断。従来より利用されている解剖学的・機能的情報に付加して、生理生化学的情報を画像として可視化できる可能性を有しており、それらのシナジー効果で新たな画像診断の概念が形成されることを期待する。

おわりに

本稿では、分子機能の可視化という観点で最近のMR研究の成果に関する知見を述べた。 ^1H を対象としたMR検査は臨床で必須のモダリティとなっているが、 ^{13}C などの核種に関しては未だ研究開発中の状態である。しかし、 ^1H 対象では得ることのできない分子機能情報を、今までの解剖学的情報などと同時に取得および可視化できる可能性を有している ^{13}C 測定は、MRを用いた分子機能イメージングの一つの方向であることに間違いなく確信している。

文 献

1. Gonzalez, A. B., Dary, S.: Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet*, 363(31): 345-351, 2004
2. 土井 司, 赤井喜徳, 井上博志, 小倉明夫 他: 放射線医療技術学叢書(18) MR撮像技術. 日本放射線技術学会, 東京, 2000, pp. 6-11
3. 高橋正治, 川上壽昭, 向井孝夫, 杜下淳次 他: 図解 診療放射線技術実践ガイド, 文光堂, 2002, pp. 49-72, pp. 77-83
4. 原田雅史, 久保 均, 湊 雅子, 古谷かおり 他: 脳MRSの最近の潮流 - 静磁場上昇の恩恵を受けて - . *Radiology Frontier*, 8(4): 11-16, 2005
5. Goldman, K., Zandt, R., Thaning, M.: Real-time metabolic Imaging. *PNAS*, 103: 11270-11275, 2006

Development of the visualization technique of metabolites functions using magnetic resonance imaging and spectroscopy

Hitoshi Kubo¹⁾, Masahumi Harada¹⁾, Takamasa Abe²⁾, and Hiromu Nishitani³⁾

¹⁾Department of Medical Imaging, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan ; ²⁾Biotoools Group, Oxford Instruments, Co., Ltd. ; and ³⁾Department of Radiology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Medical imaging plays an essential role in the clinical settings in Japan.

Especially, magnetic resonance imaging (MRI) that measure ¹H behavior is widely accepted as indispensable apparatus for daily clinical activities and researches as both morphological and functional imaging.

Recently, measurement techniques of other nuclides such as ¹³C, ¹⁸F and ³¹P are being developed and trying to be applied in *in vivo*. Of them, ¹³C is the most suitable nuclide to observe metabolites functions of cells or organs and has possibilities to visualize these functions in *in vivo* though the sensitivity is quite low in comparison with ¹H. Development of the technique to increase sensitivity is needed to apply in clinical settings and some methods are evaluated now. Using ¹³C enriched chemicals administrate to human is tried to observe metabolites function in *in vivo* with MR Spectroscopy. Hyperpolarized technique that induces significantly increasing signals of ¹³C is developed as next generation method and exploited in *in vivo* imaging of animals to visualize metabolites functions.

We should develop and practice these new techniques to visualize metabolites functions in *in vivo* and it may be beyond the conventional diagnostic imaging techniques. It may induce new diagnostic imaging technique using physiological and biochemical approach in clinical settings.

Key words : magnetic resonance imaging and spectroscopy, metabolites function, molecular imaging

特集1：分子機能情報を活用した医学生理学研究の展開

躯幹部拡散強調 MRI 画像の臨床応用と有用性

竹内 麻由美, 松崎 健司, 西谷 弘

徳島大学病院放射線科

(平成20年11月17日受付)

(平成20年11月20日受理)

はじめに

拡散強調 MRI 画像 (Diffusion-weighted imaging: DWI) は組織レベルでの拡散現象を画像化したものであり, 急性期脳梗塞の早期診断など中枢神経領域での有用性については確立された手法である。近年, 躯幹部においても臨床応用が報告され, 癌の検出やステージングにおける有用性が期待されている。本項では躯幹部領域における DWI の臨床応用と有用性について概説する。

DWI において高信号を呈する機序

さまざまな病因により組織の水分子の運動 (ブラウン運動) が制限され拡散能が低下すると, DWI にて信号上昇を認める。中枢神経領域では急性期脳梗塞による細胞性浮腫が組織の拡散能の低下をきたし, 発症後数時間以内に明瞭な信号上昇を認めるため, 診断に有用である。躯幹部領域では, 細胞密度が高い充実性腫瘍や, 内部が粘稠な膿瘍などの診断に有用性が高い。正常な組織と比較して悪性腫瘍は一般に細胞密度が上昇するため間質が狭くなり, 水分子の運動が制限され DWI にて高信号を呈する。また, 粘稠な液体は漿液性の液体と比して水分子の運動が制限されるため, やはり信号上昇をきたす。感染による膿瘍形成では内部に粘稠な膿汁を含むため, 著明な高信号を呈する。

DWI は T2 強調画像をベースに拡散能を重み付けしているため, 組織の T2 値にも影響される。組織の T2 値が長いと T2 強調画像で高信号を呈するため, DWI にて信号が高く描出されることがあり (いわゆる T2-shine through 効果), 注意が必要である。DWI の画像における T2 値の影響を少なくするためには b 値 (どの程度

拡散を強調しているかを示す数値) を高く設定する必要があるが, 信号雑音比の低下による画質低下の原因となるため, 躯幹部では b 値は水が高信号を呈さない 800~1000 程度に設定されることが多い。実際の拡散能を評価するためには, 拡散係数 (ADC 値) をマッピングした ADC map を作成し, ROI を設定して ADC 値を測定する。これにより組織の拡散能を定量的に評価可能となる。

躯幹部への臨床応用

躯幹部への DWI の臨床応用として, 広範囲な撮像による腫瘍のスクリーニングが挙げられる。DWIBS (Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression) あるいは MR PETgraphy と称されるが, DWI 画像を白黒反転表示させることにより視認性が向上し, FDG-PET に類似した画像が得られ, 病変の検出が容易となる¹⁾。被曝や侵襲性のないがん検診のモダリティとして期待されている。

肝臓領域では原発性および転移性の悪性腫瘍を高感度に検出できる²⁾。呼吸による体動の影響を抑えるため, 上腹部の撮像時には呼吸同期を併用する。心拍動の影響のため, 近接する左葉ドーム下については画質低下が問題となっており, 心電図同期による画質改善も試みられている。また, 血管腫と嚢胞はいずれも液体成分に富むため従来のシーケンスでは鑑別困難であり, 造影剤の使用による造影効果の有無により鑑別を行っていた。DWI では造影剤を使用しなくても血管腫と嚢胞が容易に鑑別可能である。これは, 嚢胞が低信号を呈するのに比して, 血管腫では内部の豊富な隔壁構造による拡散能の低下をきたすため強い高信号に描出されることによる (図 1 a, b)。

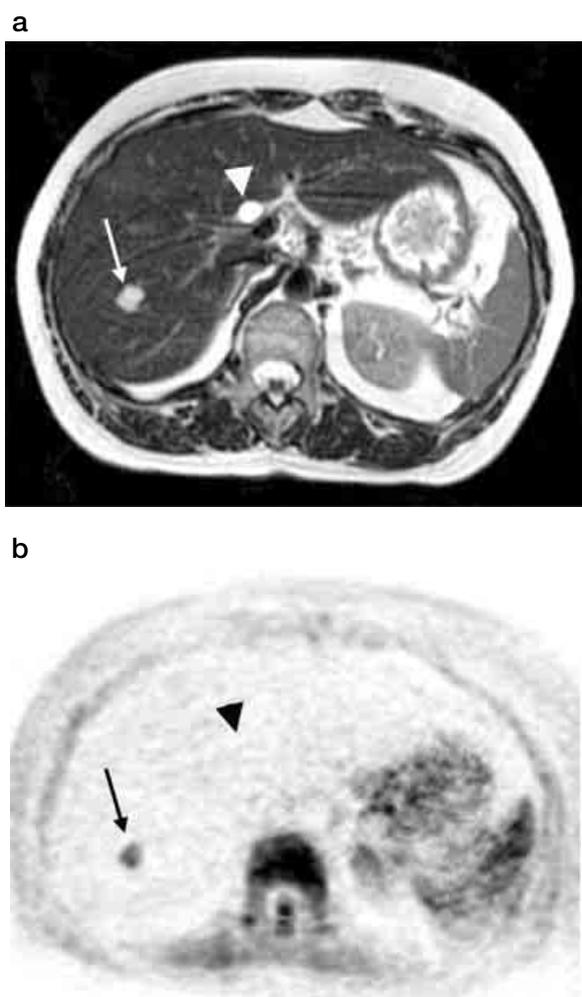


図1 : a: T2WI; b: DWI (白黒反転表示), 血管腫 (矢印) および嚢胞 (矢頭) はいずれも T2WI にて高信号を呈するが, DWI にて血管腫は高信号, 嚢胞は低信号を呈し, 鑑別可能である。

DWI は膵胆道系の悪性腫瘍の検出にも有用であり (図 2 a, b), MRCP と組み合わせることにより黄疸症例での腫瘍性の閉塞部位の同定や結石による閉塞との鑑別, 膵癌と慢性腫瘍形成性膵炎の鑑別にも有用性が高い³⁾。ただし, 急性期の炎症も DWI にて信号上昇をきたすため, 閉塞性膵炎を合併した膵癌や, 自己免疫性膵炎などの診断には注意を要する。

一般に FDG-PET も腫瘍の検出に有用であるが, 尿路系に排泄されるため腎臓や尿管, 膀胱等の評価には限界がある。DWI は高感度に尿路系腫瘍を検出でき, MR Urography と組み合わせることにより腫瘍による閉塞部位の同定や多発腫瘍の描出が可能である (図 3)⁴⁾。造影剤を使用しないため腎機能の低下した症例や造影剤ア

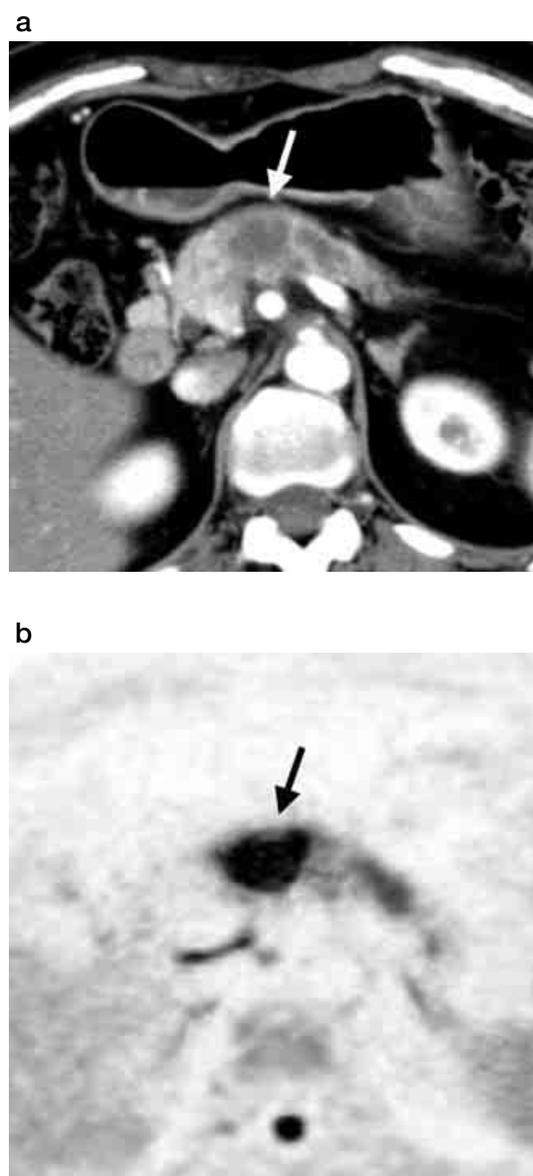


図2 : a: 造影 CT; b: DWI (白黒反転表示), 造影 CT にて低濃度を呈する膵癌 (矢印) は DWI にて強い高信号を呈してみられる。

レルギー患者でも検査可能であり, X 線被曝がなく若年女性や小児の検査にも適している。

婦人科領域では卵巣腫瘍の良悪性鑑別 (図 4 a, b) や子宮癌の検出と浸潤範囲の描出, 放射線治療や化学療法後の効果判定や再発の評価に有用である⁵⁾。その他, リンパ節転移や骨転移, 腹腔内の播種性病変も高感度に検出できるため, 悪性腫瘍のステージングにも有効な撮像法である (図 5 a, b)。腫瘍性病変以外では, 炎症性病変に対する感度も高く, 腹腔内膿瘍の検出や炎症性腸疾患の活動性の評価など, 広範な臨床応用が期待される。

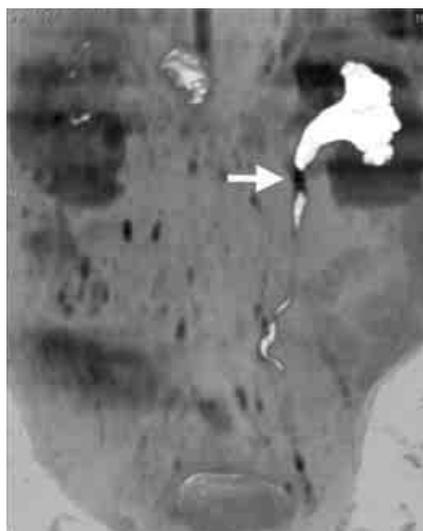


図3：MR Urography と DWI (白黒反転表示) の融合画像 (冠状断像), 左尿管癌 (矢印) による水腎症を認める。

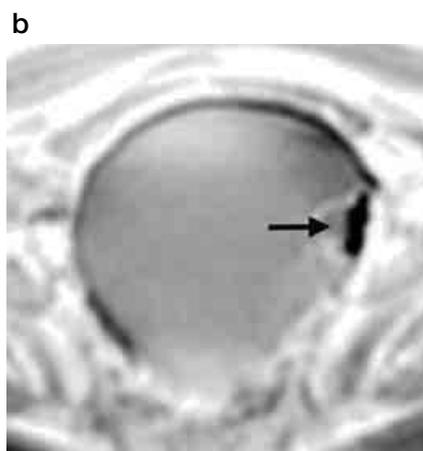
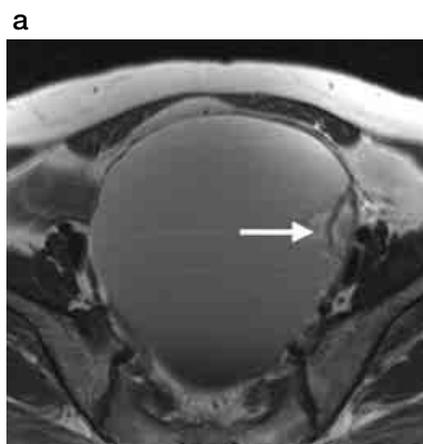


図4：a:T2WI;b:DWI (白黒反転表示), 内膜症性嚢胞の悪性転化による卵巣癌。壁在する結節部がDWIにて強い高信号を呈し, 悪性転化が示唆される。

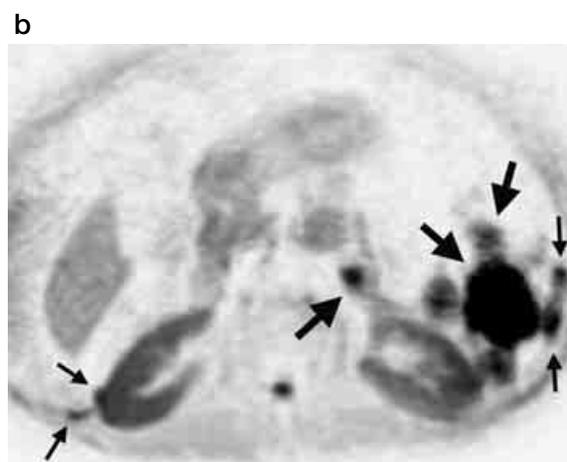
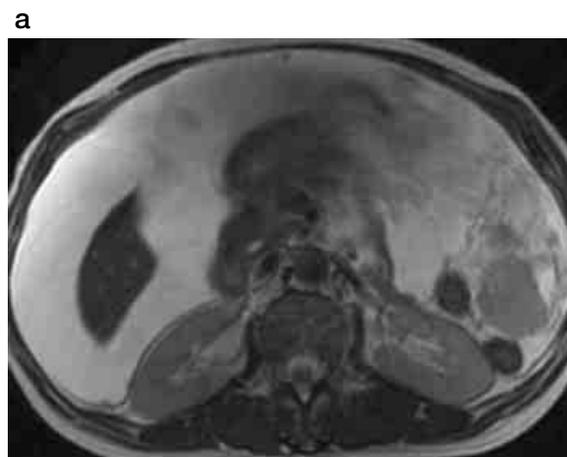


図5：a:T2WI;b:DWI (白黒反転表示), 卵巣癌による癌性腹膜炎。多量の腹水が貯留している。腹腔内の播種巣はT2WIでは大きな病変のみ同定可能だが, DWIでは大小多数の播種巣 (矢印) が明瞭な高信号域として描出される。

文 献

- 1) Takahara, T., Imai, Y., Yamashita, T., Yasuda, S., *et al.* : Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat. Med.*, 22 : 275-282, 2004
- 2) Nasu, K., Kuroki, Y., Nawano, S., Kuroki, S., *et al.* : Hepatic metastases : diffusion-weighted sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology*, 239 : 122-130, 2006
- 3) Takeuchi, M., Matsuzaki, K., Kubo, H., Nishitani, H. : High-b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreatic cancer and mass-forming chronic

- pancreatitis : preliminary results. *Acta. Radiol.*, 49 : 383-386, 2008
- 4) Takeuchi, M., Matsuzaki, K., Kubo, H., Nishitani, H. : Diffusion-weighted MR imaging of urinary epithelial cancer with upper urinary tract obstruction : Preliminary results, *Acta. Radiol.* (in press)
- 5) Namimoto, T., Awai, K., Nakaura, T., Yanaga, Y., *et al.* : Role of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of gynecological diseases. *Eur. Radiol.*, 2008 (Epub ahead of print).

Clinical application of body diffusion-weighted MR imaging

Mayumi Takeuchi, Kenji Matsuzaki, and Hiromu Nishitani

Department of Radiology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Recently the usefulness of diffusion-weighted MR imaging (DWI) in the body regions was reported in several studies. Various malignant tumors may show high signal intensity on DWI reflecting their high cellularity. Quantitative measurement of apparent diffusion coefficient (ADC) may be of value in distinguishing between benign and malignant tumors. We reviewed clinical application of body DWI in various diseases in this article.

Key words : magnetic resonance imaging (MRI), diffusion-weighted imaging (DWI),
apparent diffusion coefficient (ADC)

特集1：分子機能情報を活用した医学生理学研究の展開

携帯型血流計測装置の開発とその応用

木内 陽介¹⁾, 吉崎 和男²⁾

¹⁾徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部ライフシステム部門生命機能工学講座

²⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発達予防医歯学部門病態予防医学講座生理機能学

(平成20年11月10日受付)

(平成20年11月25日受理)

はじめに

著者らは運動中の人体血流を計測することを念頭に、誰でも、何処でも、何時でも測定できる携帯型テレメトリ血流計測装置の開発を進めてきた。従来からベッドサイドで血流を計測する診断用超音波ドプラ装置は市販されているが、大型であり、運動中の血流を計測することは困難であった。ここでの測定対象血流としては、重要な脳血流を供給している頸動脈(総頸動脈)血流とした。本研究は宮本博司徳島大学名誉教授、宇都山博士(現開業医)、山口久雄教授(故人)等により始められたものである¹⁾。その後、賀菊方博士(現香港理工大学教授等)により血流計測に対する装置化が始められ²⁾、生理学分野、スポーツ医学分野及び電気電子工学分野の研究者が協力し、いわゆる医工連携で研究、開発を進めてきた³⁻¹²⁾。その過程で、経済産業省の地域コンソーシアム事業(平成16, 17年度)に採択され、実際に使用可能な小型装置を開発することができた。

本装置を用いて、徳島大学倫理委員会の承認の下で、これまで300症例余りの計測データを集積してきたが、これらのデータを解析することで興味ある結果が得られた。本報ではその一例を紹介したい。これは内閣府及び各省庁が提唱している新健康フロンティア戦略(平成19年)にも関わるものと思われる。

1. 測定方法と携帯型血流計測装置の試作

血流計測は超音波ドプラ法を用い、血流内赤血球で反射しうる周波数2MHzの連続超音波を用いた。パルスドプラ法に比べて回路部が簡単になるため、携帯型には都合が良い。ただ血流は一方向の流れに対する測定になり、

逆流が測定できないという難点がある。しかし頸動脈血流は逆流が生じないとされているので、実用上差し支えないものと考えられる。

図1は試作した血流測定装置のブロック図を示したものである。2MHzの連続超音波をプローブから頸動脈に向けて照射する。反射超音波には頸動脈血流から反射されたドプラ成分が含まれるが、これを同期検波により検出し、テレメトリするため、FM通信により無線で伝送する。受信機で受信したアナログドプラ信号を周波数10kHzでサンプリングし、パソコンでFFT処理を行い、血流速度の変化をリアルタイムで表示する。なおドプラ信号は人が耳で聞くことができるようにスピーカでも発生している。装置の詳細は文献[13]を参照されたい。

測定に用いた超音波プローブの構造を図2に示す。半円形のトランスデューサ(材質はPZT)を用いているが、音場解析と頸動脈の移動範囲に基づきトランスデューサの大きさを決定した。なお生体への超音波入射角は50度とした。

図3は試作した測定装置の外観を示したものである。超音波プローブは首の頸動脈(総頸動脈)上の皮膚にべ

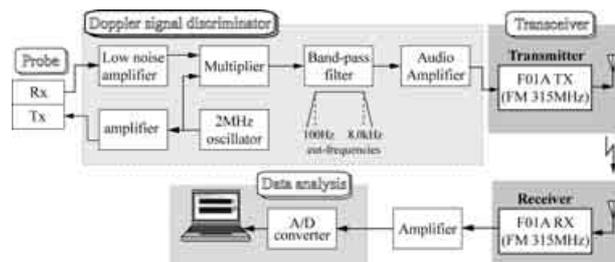


図1. 測定装置のブロック図

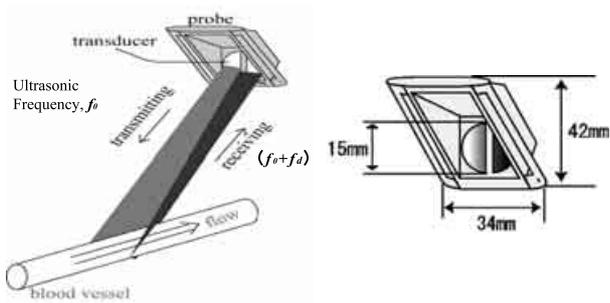


図2. 超音波プローブの構造

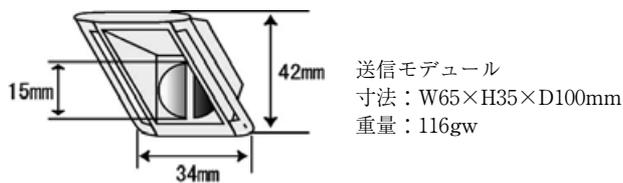


図3. 測定装置の外観

ルトで固定される。送信側の測定装置は超音波プローブからの信号からドプラ信号を識別する回路 (DSD) 及び FM 送信機, アンテナ, 電池を内蔵したものであるが, 表面実装部品等を用いて小型化しているため, 被験者の胸ポケットに納めることができる寸法となっている。従って, 携帯型装置として十分に使用可能である。また無線によるテレメトリの距離は数メートルであるが, 自転車エルゴメータ, トレッドミル等を用いた運動の場合は, 十分に計測できる。

血流計測結果をリアルタイムでパソコン画面上に表示できるソフト開発を行った。図4はその画面の一例を示している。血流速度の変化が読み取れるようになっているが, ある時刻での血流速度分布は輝度変調で表現して

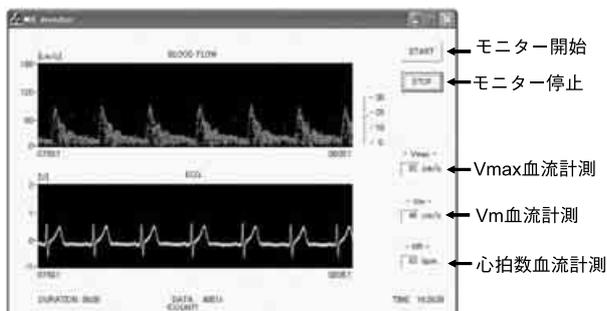
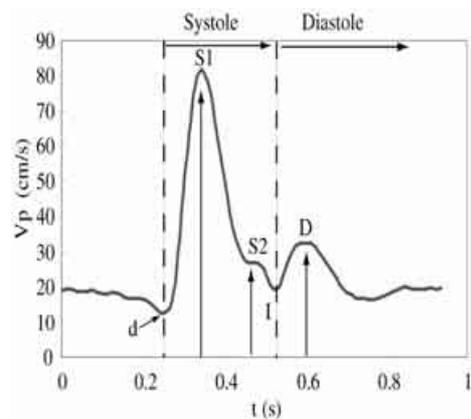


図4. 血流速度変化と心電図のリアルタイム同時計測

いる。なお心電図も同時に計測し, 表示できるようにしている。図中の最大血流速度 V_{max} 及び最小血流速度 V_{min} は30拍分の平均を示している。

図5は30拍分の血流速度パターンを平均した代表的なパターンを示しており, 血流速度の特徴的な部分を表す図中の記号 d, S1, S2, Dは先行研究に従っている¹⁴⁾。S1は心臓収縮期の最大血流速度を表しており, 図4の V_{max} と同じである。またDは心臓拡張期に上行大動脈に蓄えられた血流が大動脈の収縮に伴って頸動脈に送り込まれる血流を表している。



特性の血流波形パターン; 22歳の被験者, 連続的30周期のアンサンブル平均

図5. 標準的な血流速度パターン

2. 測定結果と考察

図6は本血流速度計測装置を用いた実際の計測の一例を示したものである。徳島大学倫理委員会の承認を得て,

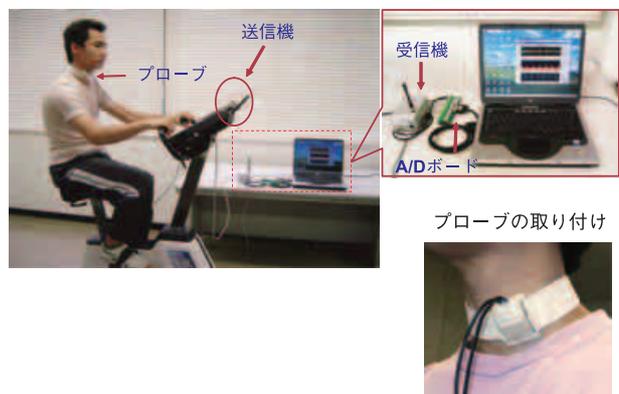


図6. 自転車エルゴメータで運動中の頸動脈血流速度の測定

これまで300人余りの臨床データを測定してきた。これらのデータを用いて、血流パターンの加齢、心疾患、内臓脂肪率等のメタボ指標、運動負荷（自転車エルゴメータ、トレッドミル、潜水、姿勢変化）、自律神経系との関連性について調べてきたが、ここでは運動と血流パターンの関係を一例として紹介する。現在、政府の新健康フロンティア戦略項目に運動・スポーツの振興（スポーツ力）が取り上げられ、健康を維持するために運動が推奨されている。ただ、現在スポーツ力による健康向上を定量的に計測・評価する手法が無いものと考えられる。本血流計測装置がこの評価に役立つ可能性がある。

本装置で計測した代表的な血流速度パターンを図7に示す。被験者は健康な若い男性（学生）である。図5に対応して、S1、Dのピークが明確に認められるが、S2は明確でない。

図8は血流速度パターンの加齢及び日常運動による違いを示したものである。加齢と共に最大血流速度S1は低下するが、これは心臓の収縮機能の加齢による低下に基づくものと考えられる。ただどの年齢層でも日常的に運動しているとS1が大きくなり、運動訓練によって心

収縮機能が向上しているものと考えられる。興味深いのはS2の変化である。日常的に運動していない被験者のどの年齢層でもS2部に顕著なふくらみが観察され、S2が大きくなるが、日常的に運動しているとこのふくらみが低下し、S2が小さくなるのが分かる。

以上の結果を統計データとして示すと図9のようになる。図9(a)は最大血流速度S1の変化を示したものであるが、平均的に加齢と共に低下するが、日常運動をしている被験者は大きい値を保持し、心収縮機能が保たれているものと思われる。また同図(b)は指標S2の変化をS1に対する相対値（無次元化）で表示しているが、加齢と共に増加する傾向がある。日常運動をしている被験者は小さい値を保持していることが分かる。これは上述のように日常運動者のS1の増加による要因と図8に見られるS2の低下による要因が含まれている。血流速度パターンにおいて、日常運動をしている者のS2がなぜ低下するかは現時点ではまだ不明であるが、脈波計測から類推すると、血管末梢抵抗が関係している可能性がある。

いずれにしても、日常運動をしている者は図8に示す

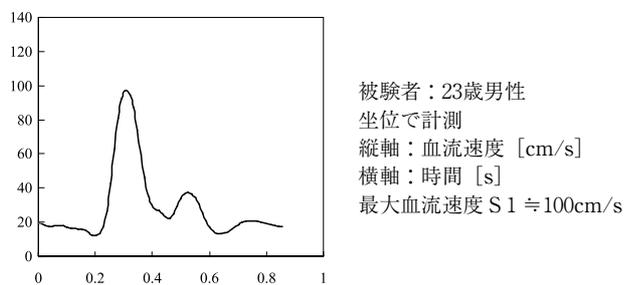
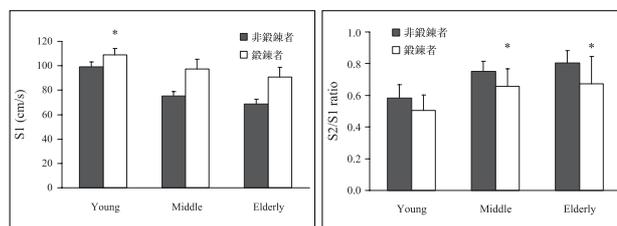


図7. 代表的な血流速度パターン



(a)最大血流速度S1の加齢、日常運動による違い (b)血流速度比S2/S1の加齢、日常運動による違い

図9. 血流速度パターン指標の加齢、日常運動（鍛錬）による変化 Young (22~35歳), Middle (36~59歳), Elderly (60~76歳), n=89

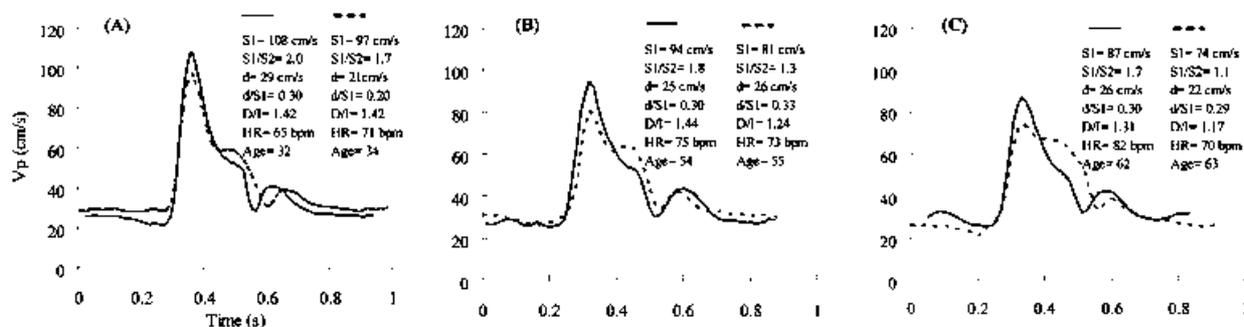


図8. 加齢と日常運動による血流速度パターンの違い

(A)は22~35歳、(B)は36~59歳、(C)60~76歳で被験者総数は89人である。点線は運動をしていない被験者、実線は日常的に運動している被験者（週3回以上ジョギング、ウォーキング、テニス、水泳等）の平均である。

ように、加齢と共に最大血流速度は低下するが、血流速度パターンは若年時と同様にS2の低いパターンを維持している。日常運動効果を評価する方法として、血流速度パターンが有用であると考えられるが、パターンの形状を全体として評価する指標を今後導入することが必要である。

一般的に加齢により血管内膜の肥厚等、動脈に変化が生じることが知られているが¹⁵⁾、今回の実験では頸動脈エコー、心エコーを同時計測していないので、血流速度の変化と頸動脈血管の変化の関係に関する考察は今後の課題である。

なお、学生ボランティア（4名）により、1ヵ月ほど週3回のジョギング（3.2km）で運動訓練を行い、血流速度パターンの変化を測定を行ったが、このような短期運動では逆にS2は増加した。従って、図8の変化は日常的、長期的に運動している結果を反映しているものと考えられる。

内閣府、文科省等の提唱している新健康フロンティア戦略 (<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkou/index.html>) アクションプラン（平成19年12月）ではメタボ克服力と共に運動・スポーツの振興（スポーツ力）が謳われている。これは国民の健康を維持、向上させるための方策の1つと考えられるが、現在、運動効果を客観的、定量的に評価する手軽な手法が見あたらない。本血流速度計測装置は小型携帯型であるため、個人で利用することが可能である。今後家庭の血流計として使用し、個人の長期運動効果を評価する装置として、評価指数の開発と共に装置のより小型化をはかる予定である。

おわりに

以上のように、頸動脈を対象に新しく開発した携帯型血流速度計測装置の紹介を行った。本装置を用いて実測データを蓄積し、日常的に運動している被験者とそうでない被験者の血流速度パターンを比較したところ、両者の間に特徴的な違いが見られた。この結果は人の長期運動効果を評価することに利用可能と思われる、本装置を今後家庭用血流計として発展させることにより、個人の健康管理に利用できる可能性がある。

文 献

1. Utsuyama, N., Yamaguchi, H., Obara, S., Tanaka, H.,

- et al.* : Telemetry of Human Electrocardiograms in Aerial and Aquatic Environments. IEEE Trans. on Biomedical Eng., **BME-35** : 881-884, 1988
2. He, J., Kinouchi, Y., Iritani, T., Yamaguchi, H., *et al.* : Telemetering Blood Flow Velocity and ECG during Exercise. Innov. Tech. Biol. Med., **13(5)** : 567-577, 1992
3. He, J., Jiang, Z. L., Tanaka, H., Ikehara, T., *et al.* : Changes in Carotid Blood Flow and Electrocardiogram in Humans during and after Walking on a Treadmill. European Journal of Applied Physiology, **67** : 486-491, 1993
4. Jiang, Z. L., Yamaguchi, H., Tanaka, H., Takahashi, A., *et al.* : Blood Flow Velocity in the Common Carotid Artery in Humans during Graded Exercise on a Treadmill. European Journal of Physiology, **70** : 234-239, 1995
5. He, J., Kinouchi, Y., Yamaguchi, H., Miyamoto, H. : Exercise-induced Changes in R Wave Amplitude and Heart Rate in Normal Subjects. Journal of Electrocardiology, **28(2)** : 99-106, 1995
6. He, J., Kinouchi, Y., Yamaguchi, H., Miyamoto, H. : Spatial Profile of Blood Velocity Reconstructed from Telemetered Sonogram in Exercising Man, IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences, **E78-A(12)** : 1669-1676, 1995
7. He, J., Pan, A. W., Ozaki, T., Kinouchi, Y., *et al.* : Three Channels Telemetry System: ECG, Blood Velocities of the Carotid and the Brachial Arteries, Biomedical Engineering-Applications. Basis & Communications, **8(4)** : 364-369, 1996
8. Pan, A. W., He, J., Kinouchi, Y., Yamaguchi, H. : Spectrum of CW Ultrasonic Doppler Signal in Relation to Blood Velocity Distribution, Biomedical Engineering-Applications. Basis & Communications, **8(4)** : 370-377, 1996
9. Pan, A. W., He, J., Kinouchi, Y., Yamaguchi, H., *et al.* : Blood Flow of the Carotid Artery during Breath-Holding in Relation to Diving Bradycardia. European Journal of Applied Physiology, **75** : 388-395, 1997
10. Zhang, D. L., Hirao, Y., Kinouchi, Y., Yamaguchi, H.,

- et al.* : Effects of Nonuniform Acoustic Fields in Vessels and Blood Velocity Profiles on Doppler Power Spectrum and Mean Blood Velocity. *IEICE Trans. on Information and Systems*, E85-D : 1443-1451, 2002
11. Azran, A., Katai, M., Akutagawa, M., Hirao, Y., *et al.* : Exercise Improved Age-associated Changes in the Carotid Blood Velocity Waveforms. *Journal of Biomedical & Pharmaceutical Engineering*, 1(1) : 17-26, 2007
 12. Azran, A., Katai, M., Akutagawa, M., Hirao, Y., *et al.* : Measurement of Blood Flow Velocity Waveforms in the Carotid, Brachial and Femoral Arteries during Head-up Tilt. *Journal of Biomedical & Pharmaceutical Engineering*, 2(1) : 1-6, 2008
 13. Azran, A., Kinouchi, Y., Akutagawa, M. : *Biomedical Telemetry : Technology and Applications*, In *Telemetry : Research, Technology and Applications* (Ed. by D. Barculo and J. Daniels), Nova Science Publishers, New York, 2008
 14. Rutherford, R. B., William, R. H., Erik, W. K. : The Use of Velocity Wave form Analysis in the Diagnosis of Carotid Artery Occlusive. *Surgery*, 82(5) : 695-702, 1977
 15. Lakatta, E. G., Levy, D. : Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises : Part I : Aging Arteries : A "Set Up" for Vascular Disease. *Circulation*, 107 : 139-146, 2003

Wearable measurement system for the carotid blood velocity waveforms and its applications

Yohsuke Kinouchi¹⁾, and Kazuo Yoshizaki²⁾

¹⁾*Biofunctions Engineering, Institute of Technology and Sciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan ; and* ²⁾*Department of Physiology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A system monitoring blood flow velocities in the carotid artery has been developed. A continuous Doppler method is used to make electronic circuits simple. It can be used handily owing to a small size and telemetry. The system is applied for measuring the carotid blood flow velocities of human. One of interesting results is that the blood flow velocity waveforms of persons with physical exercise are different properly from those of persons without exercise. The developed system may therefore be useful for evaluating the effects of physical exercise.

Key words : doppler method, telemetry, blood flow, carotid artery, physical exercise

特集 2 がん診療連携最前線

—病診連携とクリニカルパス—

—がん診療と地域連携/チームで支えるがん診療—

【巻頭言】

丹 黒 章 (徳島大学病院がん診療連携センター・外来化学療法部門)

金 山 博 臣 (徳島大学病院がん診療連携センター・がん診療連携部門)

村 田 豊 (徳島県医師会生涯教育委員会)

日本の医療は世界一であり、安全な出産、国民皆保険の維持、救急医療の完備により感染症、脳血管障害、心虚血疾患での死亡が激減し、世界一の長寿国となった。そして今、2人に1人ががんに罹り、3人に1人ががんで亡くなるようになり、がんが最もポピュラーな疾患となった。

がんは特殊な疾患ではなくなったが、日本ではその治療をずっと外科医が担ってきた。治療は施設(主治医)完結型で一人の外科医がずっと患者を診てきた。これはがん治療の主流が手術であり、外科的切除のみががんを治せる唯一の方法であった時代のことでがんが全身病であることが認識され、薬物治療や放射線治療が進歩した現在ではとうてい無理な方法である。

情報公開が進み21世紀の医療に求められているのは安全性、迅速性、医療の透明性である。患者はインターネットや出版物により、病院のデータを知り、選択をするようになってきた。患者はがん治療の専門医を求め、

専門医のいる大病院に集中する。しかし、専門医の数は限られており、専門医の外来は患者であふれている。

がん患者が全国どこでも標準治療が受けられるように厚生労働省も地域がん診療連携拠点病院を定め、情報の公開と連携によるがん診療の均てん化を図っている。徳島大学病院も地域におけるがん診療の拠点となるべく、いち早く“がん診療連携センター”を立ち上げ、また、がんプロフェッショナル養成プランのもと中四国の8大学で広域コンソーシアムを組み、がん治療の専門医、医療者を育成すべく努力している。“がん診療連携センター”の目標は今までの縦割りの講座、科の壁を取り払い、皆で協力してがん患者をケアするということである。もちろん連携は大学病院内だけではない。患者にとって理想的ながん治療は何でも相談できるホームドクターがいて、専門医と連携しながら治療してくれることである。そのための道しるべとなるのが“クリニカルパス”である。

特集2：がん診療連携最前線**病診連携とクリニカルパス**

小西 敏郎

NTT 東日本関東病院, 東京医療保健大学

(平成20年10月7日受付)

(平成20年10月9日受理)

はじめに

21世紀の急性期病院に求められているものは安全性, 迅速性, そして情報公開である。患者は出版物やインターネットに公開された内容をもとに病院や医師を選ぶ時代になった。選ばれる病院になるためには安全でミスが少ないこと, 説明が行き届いていて納得できる診療が行われていること, 迅速な診断と手術後の入院期間の短縮など効率的で, 経済的にも無駄のない医療が行われていることが大事である。この実現のためにはチーム医療が不可欠になっており, 縦割りの命令系統を排除して情報を共有化することが求められている。

それまでの関東通信病院から NTT 東日本関東病院と病院名を変更し, 2000年12月4日に「世界に冠たるマルチメディア病院」として新病院をオープンしたのを契機に, 当院は他に先駆けて電子カルテの導入とチーム医療の実践のためのクリティカルパス (クリニカルパスと同義) の導入を行ってきた。

クリニカルパスとは

クリニカルパスはいわば作業工程表のことで, 1950年代に米国でミサイル開発の工業管理技法として発展した。医療に導入されたのは1983年に医療費抑制策として DRG (Diagnosis Related Group) / PPS (Prospective Payment System) すなわち疾患別に患者をグループ分けし, 疾患ごとの医療費を包括的に支給しようという考えが始まりである。1985年にボストンのニューイングランドメディカルセンターのカレン・ザンダー女史がベストと考えられる標準総合看護計画書を項目別に時系列に一覧表にしたケアマップを開発したことからクリニカルパスが

普及してきた。

わが国でもパス普及の契機は医療費抑制のため1998年から試行され, 2003年に特定機能病院に導入された包括医療である。今までの治療費は出来高によって支払われていたが, この制度では各疾患別に支払われる医療費は限られているので入院期間が長くなると病院は赤字になり, 入院中の検査なども今までのように請求できないため, 検査はできるだけ外来で行い, 検査・入院のパスを作ることにより入院期間が短縮されるようになってきた。

病診連携クリニカルパス

病診連携・地域連携を推進するために, 連携に適した疾患のパスを作成・導入することは, 診療機関相互の連携をスムーズに行うための有力な手段となり, また患者にとっても医療施設が変わっても安心して診療を受けることのできるツールとなる。平成17年7月11日厚生労働省の検討会が医療計画見直しへ向けた中間報告を発表した。これは従来の施設完結型の医療体制から地域完結型への転換を図ったもので, 医療機関の役割分担をはっきりさせて医療連携体制を確立すべく受診率や地域医療連携支援率に数値目標を定めている。急性期病院が緊急や重症患者の診療に専念するためには外来患者数を減らすことが求められている。それを実現するためには病診連携・地域連携を推進することである。連携に適した疾患のパスを作成・導入することは診療機関相互の連携をスムーズに行うための有力な手段である。また患者にとっても医療施設が変わっても安心して診療を受けることのできるツールとなる。2006年の診療報酬改定により大腿骨頸部骨折の連携パスに対して1500点の加算が行われた。2008年の診療報酬改定では脳卒中の連携パスが保険収載

され急性期病院から回復期センターへは900点、回復期センターから療養施設へは600点の加算が認められるようになった。このような政策のほかに、①都道府県が作成する医療計画、②受診率や地域連携支援率に数値目標、③医療機関の役割分担がはっきりした「医療連携体制の確立」が求められている。

地域医療連携の問題点

しかし、実際には多忙な医師ほど紹介する余裕がない。紹介医へ戻したいが、紹介状を書いたり説明したりする時間がとれないというのが実情である。

患者側の問題点として、連携する開業医で同じ治療を受けることができるのかと心配がある。診療所は処方期間が短く、何度も受診しなければいけないので診察料が高い、大病院は待ち時間が長いが診察料が安いし、薬も長期処方してくれる、また病院にはいろいろな科があって他の病気も診察してくれる。家の近くだと隣人に病気だと知れて不都合という意見もあるようである。

がん治療における病診連携クリニカルパス

がん診療の連携、とくに進行癌や再発癌の診療では、連携パスの活用は困難な点が多いといわれている。しかし、2007年に施行された「がん対策基本法」はがんの予防と早期発見、がん医療の均てん化とがん研究の推進が基本施策である。がん患者が全国どこでも標準治療が受けられるように厚生労働省は「がん診療地域拠点病院」から「がん診療地域連携拠点病院」へと名称も変更され、情報の公開と連携によるがん診療の均てん化を図っている(図1)。

がん対策推進基本計画ではがんの早期発見のための検診受診率50%、がん予防のための未成年使用者の喫煙率、放射線化学療法の推進と、専門医師の養成、すべてのがん診療に携わる医師の緩和ケア研修、がんに関する情報提供と相談支援センターの設置、すべての2次医療圏に拠点病院を設置して5大がんの地域医療連携クリニカルパスの整備を目標に掲げている(図2)。

NTT 東日本関東病院の取り組み

NTT 東日本関東病院でも外科・消化器内科では、近隣の診療所の医師たちと共同作業で、胃がん・大腸が

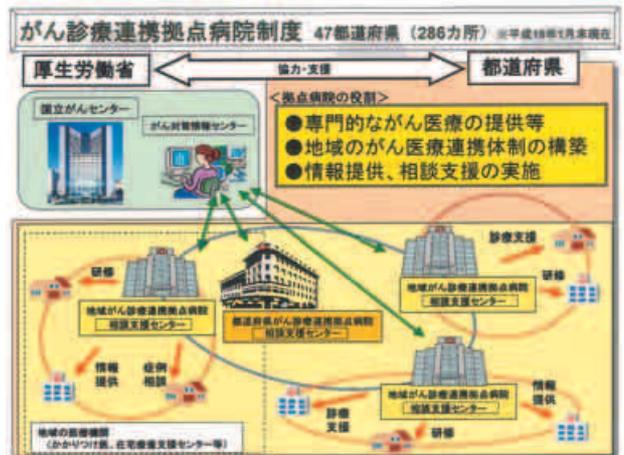


図1

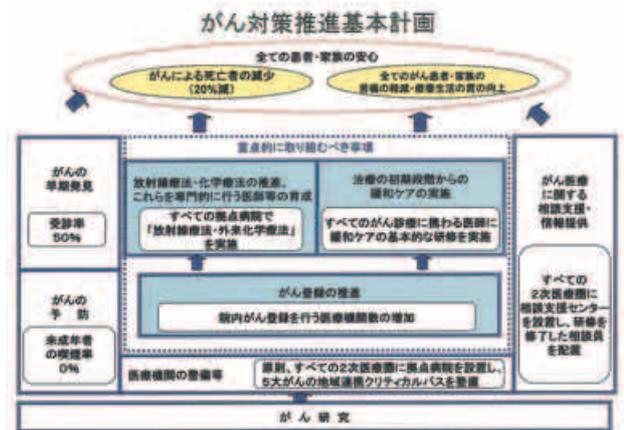


図2

ん・甲状腺疾患などの術後にフォローのため連携パスや、胃潰瘍・十二指腸潰瘍、あるいは逆流性食道炎、慢性肝炎では治療通院の連携パスを作成して地域連携の強化に取り組んできた。

代謝内科では、他の基幹病院(地域の総合病院)とともに130以上の地域の診療所と連携パスを利用して糖尿病の長期的な治療とフォローを行っている。これまでの経験から、慢性疾患の定期的な診療を基幹病院と診療所で協同して長期的に診療してゆくためには連携パスは極めて有用である。連携パスやオープンクリニック治療でのパス活用により平成19年時点での病床数は606床(外科80床)、医師数271名(内非常勤93名、研修医24名)、看護師数587名、1日の外来患者数2292人、平均在院日数10.5日(外科8.7日)、稼働率88%(外科92.9%)と在

院日数も減少している。がん診療に関してもがん診療地域拠点病院からがん診療地域連携拠点病院となり、院内がん登録、がん相談支援室の開設、セカンドオピニオン

外来の充実を行っている。ほかには医師会へアンケート調査を行い、地域のがん診療ネットワークを形成している。

The clinical pathway is a clear navigation for the cooperative relationship between the acute care hospitals and clinics in the community

Toshihiro Konishi

NTT Kanto Medical Center, and Tokyo Healthcare University, Tokyo, Japan

SUMMARY

Since 2003, prospective payment system (PPS) based on diagnostic procedure combination (DPC) has been applied for the acute care hospitals including the special functional hospital. The clinical pathway has introduced to decrease hospital stay and reduce the medical cost but it appears to be a useful to control homogenously well-qualified patient care. “The Basic Act for Anti-Cancer Measures” to promote the standardization of cancer care nationwide was approved in June 2006. The cooperative relationship between the acute care hospitals and clinics in the community is important to maintain cancer patient’s QOL during recuperation. The clinical pathway is a clear navigation for their relation.

Key words : the cooperative relationship, acute care hospitals, clinics in the community, community network, clinical pathway

特集2：がん診療連携最前線 —がん診療と地域連携/チームで支えるがん診療—

肺がん術後地域連携クリニカルパスの現状

鳥羽博明, 近藤和也, 中川靖士, 滝沢宏光, 監崎孝一郎,
先山正二, 丹黒章

徳島大学病院呼吸器外科

(平成20年9月24日受付)

(平成20年10月9日受理)

はじめに

近年, がん医療を取り巻く環境は大きく変わってきている。2006年の診療報酬改訂は, 病院の機能分化と新しい医療ネットワーク作りを求めるものであり, 新たな指針を示しているといえる(図1)。各地域にはそれぞれ地域がん診療拠点病院が設けられ, 地域におけるがん医療の中心的役割を果たすことが求められるようになった。当院も2007年1月に地域がん拠点病院に認可され, がんにおける高度な医療を提供するとともに病診連携を中心とした地域における新たな医療ネットワークの確立を推し進める立場にあると考えられる。2007年のがん対策基本法のなかに, 地域がん拠点病院は地域連携クリニカルパスの整備が望ましいと明示されており¹⁾, もはやそのシステムの構築は避けては通れなくなっている。当科ではすでに肺がん術後地域連携クリニカルパス(以下, 地域連携パス)を作成し運用している。今回, その現状と今後の展望を含めて紹介する。

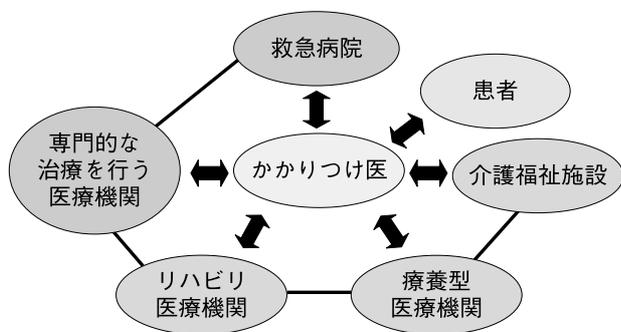
1. 地域連携クリニカルパスとは

クリニカルパスとは, 1950年代に米国でオペレーションリサーチの中の工程管理技法から派生したクリニカルパス(臨界経路)法に端をなす。1980年代になってDRG/PPS(diagnosis related groups/prospective payment system)という定額支払い制度が導入されたのを機に, 短い入院期間で効率的な医療を行うためのツールとしてKaren Zanderらによって開発された²⁾。日本には1990年代に看護職によって紹介され, 急性期病院を中心に広まっていった。もともとは院内で活用されていたクリニカルパスを地域単位で使用されるようになったのが地域連携クリニカルパスである。

2005年に厚生労働省が地域連携クリニカルパスについて説明した抜粋を表1に示す。要約すると, 治療の過程において, 各医療機関で情報を共有し, ガイドラインに基づいた診療内容や達成目標を診療計画として明文化し, かかりつけ医を中心としたネットワークのなかで実現していくことと捉えることができる。

2. 地域連携クリニカルパスの意義

地域連携パスの大きなメリットとして, その疾患における定型的な治療方針を確立できること, 加えて患者にかかわるすべての医療者が情報を共有できることである。また, 院内パスで行われているようなアウトカム・バリアンスマネジメントを地域単位で行うことができるため, より良い地域連携パスを作っていくとともに地域の医療水準の向上に努めることが可能になると思われる³⁾。



厚生労働省:第7回「医療計画の見直し等に関する検討委員会」資料より引用

図1 求められる新たな地域医療ネットワーク

表1 厚生労働省による地域連携クリニカルパスについての説明

- ・急性期病院から回復期病院を経て早期に自宅に帰れるような診療計画を作成し、治療を受ける全ての医療機関で共有して用いるもの。
- ・診療にあたる複数の医療機関が、役割分担を含め、あらかじめ診療内容を患者に提示・説明することにより、患者が安心して医療を受けることができるようにするもの。
- ・内容としては、施設ごとの治療経過に従って、診療ガイドライン等に基づき、診療内容や達成目標等を診療計画として明示する。
- ・回復期病院では、患者がどのような状態で転院してくるかをあらかじめ把握できるため、重複した検査をせずにすむなど、転院早々から効果的なりハビリを開始できる。
- ・これにより、医療連携体制に基づく地域完結型医療を具体的に実現する。

厚生労働省：医療制度改革大綱等に関する都道府県に対する説明会資料（平成17年12月16日）より引用

3. わが国における地域連携パスの現状

2006年の診療報酬改訂にて初めて大腿骨頸部骨折を対象疾患とした地域連携パスが保険点数化された。急性期病院で算定可能な地域連携診療計画管理料1500点と回復期リハビリ病院で算定できる地域連携診療計画退院時指導料1500点からなる。これは、野村らの大腿骨頸部骨折シームレスケア研究会が熊本市で取り組み、急性期病院・回復期リハビリテーション病院ともに平均在院日数を短縮させることができた実績をもとに算定されたものである⁴⁾。2008年にはさらに脳卒中が対象疾患として加わっている。

がんに関しては、現時点では保険点数化されていないが、各地域のがん拠点病院を中心に地域連携パスによる病診連携が行われており、今後はその流れがさらに加速することが予想されている。

4. 肺がん術後のフォローアップ計画と地域連携パス

肺がんの術後には、多くの局所再発・遠隔転移・第2癌が認められるため、術後フォローアップは重要と考えられる。しかし、術後の経過観察に関しては、EBM (Evidence-based medicine) のあるフォローアップ計画は確立されていない。肺癌診療ガイドライン (2005年度版) においても、「定期的な検索は行うよう勧められるだけの根拠が明確でない (グレードC)。」と記載されている⁵⁾。医学中央雑誌刊行会 (Ver.4.0) にてキーワード「肺癌」「術後フォローアップ」にて検索したところ、誌上発表されているのは2件のみであった^{6,7)}。欧米では、ASCO (American Society of Clinical Oncology),

ACR (American College of Radiology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) などの各学会で術後フォローアップのガイドラインを作成しているが、統一されたものはない⁸⁾。よって、現時点では施設ごとにフォローアップ計画が立てられ、おおよそ術後5年程度の経過観察がなされているのが現状であり、地域連携パスに関しても同様の状況であると思われる。

5. 徳島大学病院における肺がん術後地域連携パス (地域連携パス) の現状

徳島大学病院での地域連携パス作成の経緯を表2に示す。

1) 作成した目的

当科は大学病院ということもあり、呼吸器外科医として専従する医師数は6名と比較的多く、外来も週3回 (火・木・金) で、それぞれ3名の担当医が診療を行っている。そのため、それぞれの担当医で術後フォローアップのやり方がやや異なっていた。よって、まずは徳島大学病院呼吸器外科としての定型的な術後フォローアップ計画を作成することが目的であった。それに加えて、地域がん拠点病院としての役割を果たす必要性、変わりゆく医療行政に対応するため、地域連携パスを作成するに至った。

2) コンセプト

作成にあたり、以下のことをコンセプトとした。

- ①紹介医もしくはかかりつけ医に逆紹介する。
- ②情報の共有をモットーに患者・連携医・当科の三者がそれぞれ参加して経過観察していく。
- ③緊急時・再発時には当科で迅速に対応する。

3) 地域連携パス運用の流れ

図2に示すとおり、各段階で患者には病診連携をする旨を十分にインフォームド・コンセントする。具体的に

表2 徳島大学病院呼吸器外科での地域連携パス作成までの経緯

2006年4月	診療報酬改訂。 大腿骨頸部骨折の地域連携パス加算 (1500点)
2006年6月	がん診療連携センター立ち上げ。
2007年1月	地域がん拠点病院に認可。
2007年2月	肺癌病診連携クリニカルパス稼動。
2007年4月	がん対策基本法。 地域連携クリニカルパスの整備が望ましい。 《地域がん拠点病院指定要件より抜粋》
2007年6月	肺癌手術クリニカルパス稼動。

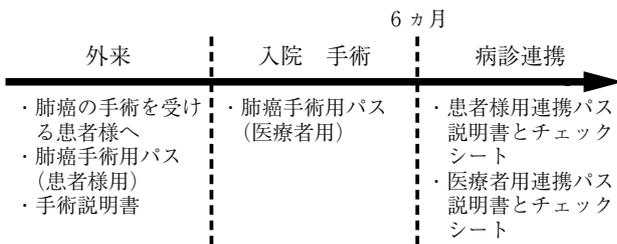


図2 病診連携の流れ

は、入院前には手術が決定した時点で「肺がん手術を受けられる患者様へ」(図3)という文書に沿って治療方針などを説明し、術後落ち着いたら病診連携する旨を説明する。次いで、入院後には手術説明の際に再度強調する。退院後は呼吸機能が回復してくる6ヵ月を目安に病診連携を開始する。その際には、患者・医療者にそれぞれ地域連携パス説明書を渡す(図4a, b)。各段階で十分に説明しておくことで、患者に安心して地域連携パスに参加してもらうことができると信じている。

4) 地域連携パスの実際

実際の地域連携パスを図5に示す。今回作成したパスの内容は、住友ら⁹⁾が作成し使用しているものを参考にし、横軸に時間軸をとり、縦軸に作業軸として達成目標、連携・連絡、教育・指導、投薬、症状、検査・測定をとり作成した。フォローアップ計画は以下の通りである。

- ・受診回数：13回/5年。
- ・胸部レントゲン：1, 2, 3, 9, 12, 15, 21, 24, 36, 48, 60ヵ月目。
- ・腫瘍マーカー：陽性の場合には3～6ヵ月毎、陰性の場合には12ヵ月毎。腺癌ではCEA・SLX・CA19-9, 扁平上皮癌ではCEA・SCC・シフラ, 大細胞癌ではCEA, 小細胞癌ではNSE・Pro-GRP, CEAを用いた。
- ・胸腹部CT：6ヵ月後。
- ・PET/CT：18, 30, 42, 54ヵ月目。
- ・脳MRI：12, 24, 36, 48, 60ヵ月目。
- ・喀痰細胞診(重喫煙者：喫煙指数600以上)：6, 12, 18, 24, 36, 48, 60ヵ月目。class III以上の時には気管

肺癌および肺がんが疑われ、手術を受けられる患者様へ

2007/2/5 作成

肺がんの種類

- 小細胞がん
- 非小細胞がん
 - 腺がん
 - 扁平上皮がん
 - 大細胞がん

肺がんの進行状況(病期)

T: もとの“がん”の広がり
 N: リンパ節への広がり
 M: 他の臓器への広がり

この3つの情報をもとに、以下の8つの段階に分けられています。

治療方法	予後
<input type="checkbox"/> 0 光線力学的治療	
<input type="checkbox"/> IA 手術	80%
<input type="checkbox"/> IB 手術+術後化学療法	60%
<input type="checkbox"/> IIA 手術+術後化学療法	59%
<input type="checkbox"/> IIB 手術+術後化学療法	42%
<input type="checkbox"/> IIIA 手術+術後化学療法	28%
<input type="checkbox"/> IIIB 放射線治療+化学療法	
<input type="checkbox"/> IV 化学療法	

肺がんの手術

標準根治手術
 がん病巣のある肺葉全体をがんの病巣とともに切除する肺葉切除と、その周囲のリンパ節を一塊に摘出するリンパ節郭清が基本です。
 2肺葉を切除したり、片肺をすべて切除する肺全摘が行われることもあります。

胸腔鏡下肺部分切除
 肺がんと組織学的に診断されていない患者様は、胸に小さな開胸創(約2cm)を3つぐらい設け、胸腔内を観察し、もとの“がん”を切除し、組織を凍らせて、病理医に“がん”かどうか、診断して頂きます。肺がんであれば、上記の標準根治手術が必要となります。



肺がん手術の術後経過

手術翌日から食事の摂取が可能です。術後細い管(ドレーン)が1本入っています。肺からの空気漏れが、止まると抜きます。術後の痛み止めとして、硬膜外麻酔が3日程度行われます。経過が良ければ、術後7-10日で退院することができます。

肺がん手術の合併症

- 肺動脈、肺静脈損傷による大出血
- 気管支断端瘻による膿胸
- 術後肺炎
- 術後出血
- 肺痿(空気漏れ)
- 反回神経麻痺(むせ、しわがれ声)、横隔神経麻痺
- 乳び胸(リンパ液の漏れ)

肺がん手術後の経過観察

手術後の経過観察の表に要約しています。

手術から術後6ヶ月の期間

術後6ヶ月は、手術の影響がありますので、徳島大学病院・呼吸器外科の外来で診させていただきます。この期間は、手術による合併症を早く見つけ、対処するのが目的です。
 退院後2週間後に外来に来て頂き、その後、1-2ヶ月おきに診させていただきます。術後6ヶ月後にCT検査、腫瘍マーカーの検査と呼吸機能検査を行い、問題がなければ、その後は5年間、かかりつけ医の先生と協力して、診させていただきます。

術後6ヶ月から術後5年の期間

この期間は、肺がんの再発および第2の肺がんをできるだけ早期に見つけ、治療することが目的です。
 3ヶ月ごとに、胸部X線写真と手術前に上昇していた腫瘍マーカーを測定します。かかりつけ医の先生にお願しています。
 1年ごとに頭部MRIとPET/CTまたはCT検査を行います。大学病院で予約して頂いて結構です。

手術前、術後経過観察期間で、何か問題がありましたら、以下の連絡先にご連絡ください。
 徳島大学病院・外科外来 TEL 088-633-7136。
 土日曜日・祭日・夜間は、救急外来 (TEL 088-633-9211) にお電話ください。

図3 肺癌の治療方針と一連の流れ

肺癌術後の経過観察について

様

徳島大学呼吸器外科：

【病気について】

- 1, 術後病理病期（進行度）は別にお話しします。
- 2, 術後はかかりつけ医の先生と一緒に診させていただきますので、大体の予定を書いてあります。

【観察時期】

- 1, ほぼ標準的な観察時期を示してありますが、体調などによって多少変更します。
- 2, 術後6ヵ月頃までの予約は大学病院で再診予約を取らせて頂きます。
- 3, それ以降の外来はかかりつけ医の先生から、患者さんの都合にあわせてFAX予約を取ってもらってください。可能であれば受診前にCT検査などを済ませていただき、受診日に放射線科医のレポートを参考にしつつご説明いたします。その際、かかりつけ医の先生にも結果をご報告いたします。
- 4, 5年を目標に頑張ります。
- 5, 治療内容によっては来院期間の変更をする事もあります。

【緊急時など】

- 1, 緊急時には、かかりつけ医の先生の判断で、呼吸器外科外来や救急外来に連絡をしてくれますので心配ありません。

【血液検査】

- 1, 血液検査はかかりつけ医の先生にお願いします。

【喀痰検査】

- 1, 喫煙指数の高い患者さんは年1回の喀痰細胞診を提出します。
- 2, 喫煙係数の高い方や気管支形成術を施行した患者さんは気管支鏡を予定する事もあります。

【画像検査予定】

- | | |
|------------|---|
| 1, 胸部レントゲン | 1, 2, 3, 9, 12, 15, 21, 24, 36, 48, 60ヵ月目 |
| 2, 胸腹部CT | 6ヵ月目 |
| 3, PET-CT | 18, 30, 42, 54ヵ月目 |
| 4, 脳MRI | 12, 24, 36, 48, 60ヵ月目 |

上記に拘わらず、症状がある場合は直ちに検査を予定します。かかりつけ医の先生にご相談して予約を取ってもらって下さい。

図4a 患者用連携説明書

支鏡検査を追加する。

5) 地域連携パスの運用状況

次いで、当科での運用状況について検討した。

①対象と方法

2006年8月～2007年12月までの17ヵ月間に手術を施行し、経過を追跡できている81例を対象とした。パス導入前（～2007年2月）の25例を前期、パス導入後（2007年2月～）の56例を後期とした。男性45例、女性36例で、年齢は46～85歳（68.0±8.8歳）であった。pStage別には、IA：51例、IB：13例、IIA：1例、IIB：5例、IIIA：7例、IIIB：0例、IV：4例であった。方法は、術後6ヵ月後にCTと呼吸機能検査を施行し、再発がなく、呼吸機能が落ち着き、病診連携が可能と判断し、十分なイン

肺癌術後の経過観察について

【患者さんへの説明】

- 1, 病理病期（別記）についてはお話ししてあります。
- 2, 病理病期（別記）についてはお話ししてあります。

【観察時期】

- 1, ほぼ標準的な観察時期を示してありますが、病態によって多少の変更を致します。
- 2, 術後6ヵ月頃までの予約はCTを含めこちらで再診予約を取らせて頂きます。
- 3, それ以降の術後安定期は、可能であれば受診前に大学病院もしくは貴院にてCT検査等を済ませていただき、FAXにて外来受診日のご予約賜れましたらと存じます。
- 4, その際、放射線科医のレポートがございますので、それを参考にしつつ患者様にご説明いたします。結果に関しては、その都度ご報告いたします。
- 5, 観察期間は一応5年を目標と致します。
- 6, 再発時などでは病態・治療方法により、直ちに変更致します。

【緊急時など】

- 1, 緊急時・再発時には何時でも呼吸器外科外来・救急外来にて対処致します。ご連絡下さい。

【血液検査】

- 1, 基本的な血液検査はお願いできましたら幸いです。
- 2, stageIB以上ではUFTを服用することがあります。この場合は1-3ヵ月で血液検査（検血・肝機能・腎機能検査など）をお願い致します。
- 3, 腫瘍マーカーもお願いできましたら幸いです。術前陽性のマーカーは報告申し上げます。
腺癌：CEA, SLX, CA19-9
扁平上皮癌：CEA, SCC, Cyfra 21-1
大細胞癌：CEA
小細胞癌：NSE, pro-GRP, CEA
を標準とし、陽性なら3-6ヵ月、陰性なら12ヵ月位で検査しています。
- 4, 血液検査も当院で行った方が良い場合はご連絡下さい。

【喀痰検査】

- 1, 高度喫煙歴のある患者さんは年1回の喀痰細胞診を提出します。
- 2, 高危険群（高度喫煙歴・気管支形成術など）の患者さんは気管支鏡を定期的に予定します。

【画像検査予定】

- | | |
|------------|---|
| 1, 胸部レントゲン | 1, 2, 3, 9, 12, 15, 21, 24, 36, 48, 60ヵ月目 |
| 2, 胸腹部CT | 6ヵ月目 |
| 3, PET-CT | 18, 30, 42, 54ヵ月目 |
| 4, 脳MRI | 12, 24, 36, 48, 60ヵ月目 |

上記に拘わらず、症状がある場合は何時でもご紹介賜れましたら、可及的すみやかに検査を行い報告申し上げます。

徳島大学病院
呼吸器外科

図4b 医療者用連携説明書

フォームド・コンセントの下で、地域連携パスに沿って経過観察をする。検討項目としては、a) 現状・b) バリエーション発生とその理由・c) 病診連携できなかった理由を挙げた。有意差検定は、 χ^2 検定（SPSS Version11.0, Chicago, IL, USA）を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差あ

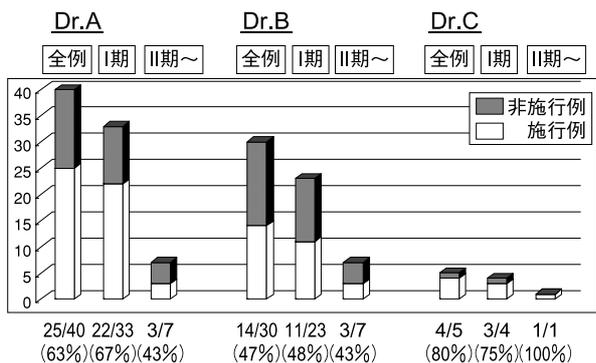


図7 外来担当医別パス運用の状況

パ節再発を認めたため、術後7ヵ月後より化学療法を開始した。

・70歳代、男性。左下葉切除術後。pT2N1M0 Stage IIB。術後化学療法として、UFT内服を施行。術後6ヵ月より病診連携を開始。しかし、腫瘍マーカー上昇し、CTにて肝転移を認めたため、術後12ヵ月後より化学療法を開始した。

2例いずれも速やかに治療に移ることができ、地域連携パスを使用による発見遅延はなかった。

c) 病診連携できなかった理由

病診連携ができなかったのは32/75例(43%)であった。理由の詳細を図8に示す。

最も多かったのは、悪性腫瘍など他疾患で当院でフォローされている症例(14例)であった。次いで多かったのは、当科でのフォローが必要と考えられる症例(6例)であったが、これについては、再発が懸念されたり、通常より綿密なCTによるフォローが必要であることか

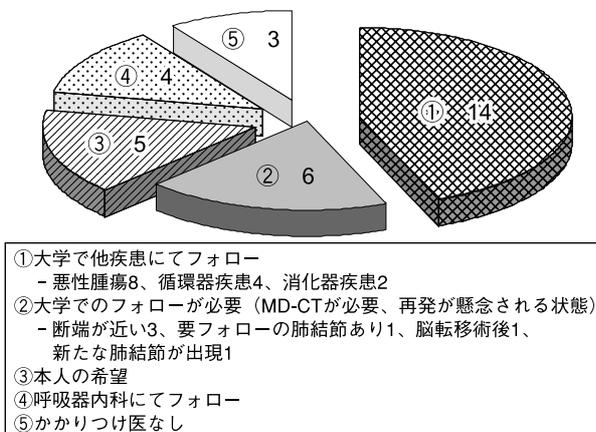


図8 パスが運用できなかった理由

ら、当科でのフォローアップすべき症例であろう。

6. 今後の展望

今回われわれが作成し使用した地域連携パスは十分に許容できるものであった。ただし、改善すべき点として、病期によるパスの細分化(野口A・B型用、I期用、II期以降用など)、他科との連携による横断的なパスの作成、肺がん部会による県内4つの肺がん専門病院(徳島大学、徳島県立中央病院、徳島市民病院、徳島赤十字病院)による共通パスの作成などがある。今後とも患者・かかりつけ医・われわれとの情報の共有を大切にしながらにより良いパス作りを進めていくことが必要であると考える。

文 献

- 1) 厚生労働省 (<http://www.mhlw.go.jp/>):平成18年がん診療連携拠点病院の整備に関する指針
- 2) Zander, K.:Critical pathway. In Melum MM, Siniotis Mk (eds), Otal Quality Management: The Health Care Pioneers. Chicago: American Hospital Publishing Inc, Chicago, 1992
- 3) 岡田晋吾:地域連携パスの作成術・活用術(岡田晋吾編), 医学書院, 東京, 2007, pp. 3-8
- 4) 野村一俊:連携パス作成の手順とポイント. パス最前線:14-17, 2005
- 5) 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン検討委員会/編:EBM手法による肺癌診療ガイドライン2005年度版, 金原出版, 東京, 2005
- 6) 坪田紀明, 吉村雅裕, 室谷陽裕, 宮本良文 他:今日の肺癌治療原発性肺癌の術後フォローアップと再発時の対策. 臨床外科, 48(10):1295-1298, 1993
- 7) 大平達夫, 坪井正博, 加藤治文:【癌術後フォローアップ計画】肺癌, コンセンサス癌治療, 4(1):36-38, 2005
- 8) Colice, G. L., Rubins, J., Unger, M.:Follow-up and Surveillance of the Lung Cancer Patient Following Curative-Intent Therapy. Chest, 123:272-283, 2003
- 9) 住友正幸, 待田政子, 藤島初子, 川上行奎 他:肺癌術後地域連携クリティカルパス. 日本医療マネジメント学会雑誌, 7(4):489-493, 2007

The state of postoperative clinical pathway cooperated with community doctors for resected patients for lung cancer

Hiroaki Toba, Kazuya Kondo, Yasushi Nakagawa, Hiromitsu Takizawa, Koichiro Kenzaki, Shoji Sakiyama, and Akira Tangoku

Department of Chest Surgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

In recent years, medical administration has changed. It has been necessary to promote functional differentiation of hospital and to form new network of community medicine. Our hospital was approved as a base hospital of community medicine for cancer medicine in 2007. So we must play a leading part to present the latest medical technology about cancer and to form new medical networks cooperated with community doctors. The necessity of the preparation of clinical pathway (CP) cooperated with community doctors was enacted in basic law of measures against cancer in January, 2007.

We have already prepared postoperative CP for resected patients for lung cancer and used. In this review, we introduced the state of our CP and discussed future views of CP.

Key words : postoperative clinical pathway, resected patient, lung cancer, community doctor

特集2：がん診療連携最前線 —がん診療と地域連携/チームで支えるがん診療—

乳がん領域の病診連携の取り組み

長尾 妙子, 吉良 美砂子, 岡崎 憲二, 丹黒 章

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体防御腫瘍医学講座胸部・内分泌・腫瘍外科学分野

(平成20年11月20日受付)

(平成20年11月28日受理)

はじめに

日本における乳がん罹患患者数は増加し続けており、20人に1人が罹患し、年間1万人以上が亡くなると推測されている。乳がんの診断、治療においては専門性が要求され、特定の病院に患者が集中する傾向にある。乳がん手術後はホルモン感受性がある場合は薬物治療が必要であり、また、比較的予後の良いがんのため経過観察が長期にわたるため、外来患者数は年々増加している。そのため、待ち時間の延長と、診療時間の短縮が問題となっており、この問題の解決手段として、地域医療連携（病診連携）が進められている。病診とは、「病院と診療所」のことで病院と診療所（かかりつけ医）の間で密接に連携しあい、患者に安全で安心できる医療を提供する体制のことである。

当科でも、2007年度の乳がん新患手術数は、100人を超え、それに伴い外来の診療人数が増加し、予約をしても時間通りに診察できず、また十分な診療時間が取れなくなったため、乳がん手術後の地域医療連携、クリニカルパス導入を取り組むようになった。

乳がんの術後治療

乳がんの術後補助療法は、主として St. Gallen 国際コンセンサス会議¹⁾、日本乳がん学会の乳がん診療ガイドライン²⁾などにより、ほぼ標準化されている。St. Gallen コンセンサス会議のガイダンスによると、ホルモン受容体と Her-2 の状態により6個のカテゴリーが構成されている（表1）。再発リスクは、腋窩リンパ節の転移状況、病理学的腫瘍径、グレード、年齢、HER-2 状況、ホルモン受容体状況、腫瘍周囲の脈管侵襲によって3段階

表1. 治療手順の選択 (St. Gallen 2007)

	高度内分泌反応性	不完全内分泌反応性	内分泌非反応性
HER-2 陰性	内分泌療法 再発リスクに応じて 化学療法を考慮	内分泌療法 再発リスクに応じて 化学療法を考慮	化学療法
HER-2 陽性	内分泌療法+トラスツズマブ+化学療法	内分泌療法+トラスツズマブ+化学療法	トラスツズマブ+化学療法

(科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン,
1. 薬物療法2007年度版からの引用)

階(低リスク、中間リスク、高リスク)に分類される(表2)。患者の病状、閉経状況により評価し、治療手順の選択がなされ、患者各個人にとって最適の治療が選択さ

表2. 乳がん患者のリスク分類 (St. Gallen 2007)

低リスク	腋窩リンパ節転移陰性で、以下の項目をすべて満たすもの： ・病理学的腫瘍径(pT) ≤ 2 cm ・グレード1 ・腫瘍周囲の脈管浸潤がない ・HER 2 /neu の過剰発現・遺伝子増幅がない ・年齢 ≥ 35歳
中間リスク	腋窩リンパ節転移陰性で、以下の項目が1つでも該当するもの： ・病理学的腫瘍径(pT) > 2 cm ・グレード3 ~ 3 ・腫瘍周囲の脈管浸潤を伴う ・HER 2 /neu の過剰発現・遺伝子増幅を伴う ・年齢 < 35歳 ----- 腋窩リンパ節転移 1 ~ 3 個陽性で、 ・HER 2 /neu の過剰発現・遺伝子増幅がない
高リスク	腋窩リンパ節転移 1 ~ 3 個陽性で ・HER 2 /neu の過剰発現・遺伝子増幅を伴う ----- 腋窩リンパ節転移 4 個以上陽性

(科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン,
1. 薬物療法2007年度版からの引用)

れる。ホルモン感受性乳がんに対しては、現在のところ、5年間のホルモン治療が推奨されている。術後のこの期間の治療、経過観察に地域病診連携を導入することにした。

病診連携クリニカルパスの作成

病診連携を取り組むにあたり、まず、当科へ紹介のあった医療機関を中心に、県内の医院、病院へ病身連携が可能か、どの程度までの状態の患者を診ることができると、病診連携に対する要望などのアンケートを実施した(表3)。100の医院、病院にアンケート用紙を郵送し、回答率は69%であった。そのうち、受け入れ体制のある施設は11%であった。フォロー項目があれば受け入れる、リスクの低い患者を受け入れるがそれぞれ、46%、5%であった。受け入れ体制がないと回答した施設は14%であった(図1)。

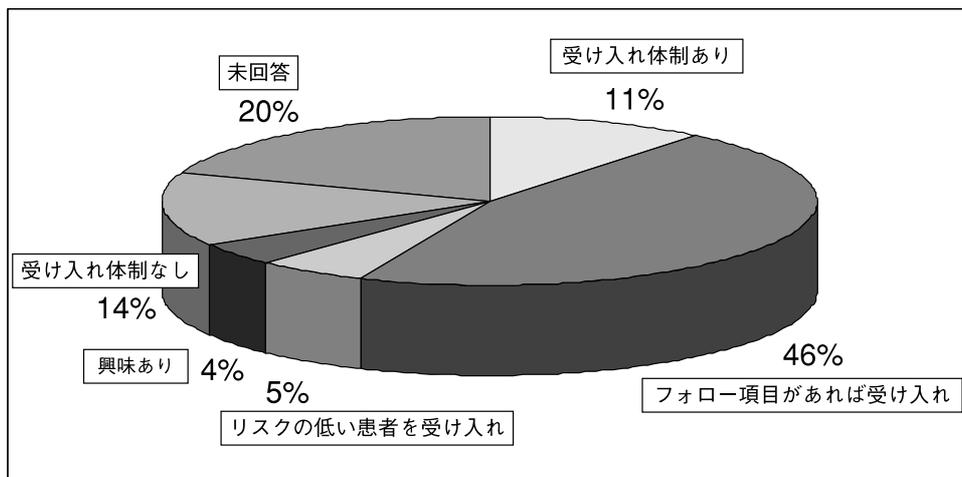
病診連携には、両施設が、患者の病期、状態、治療方針を同様に把握することが必要である。この連携をスムーズにするためには、クリニカルパスが必要と考えられた。これは病院とかかりつけ医を結ぶ連絡帳の役割を果たすものである。患者の手術日、手術内容、病理組織結果、病期等の情報と、術後経過観察を行ううえで必要な診察内容、検査項目を月ごとに表にし、両施設が結果を把握できるようにした。患者自身も、状態や血液検査結果、これからの治療計画が分かり、非常に有用と思われる。フォロー内容は、日本乳がん学会の術後定期健診

表3. アンケート内容

- ①乳がん患者さんの外来フォローアップについての受け入れ体制について、教えてください。
- ・受け入れ体制は整っている、紹介があればフォローできる
 - ・具体的なフォロー項目が分かれば、診ても良い
 - ・リスクの低い患者さんなら、診ても良い
 - ・外来で診ることについては、興味がある
 - ・受け入れ体制が整っていないので、現在は難しい
- ②上記で「フォローできる」「診ても良い」「興味がある」と解答いただいた先生方にお伺いさせていただきます。病診連携におけるフォロー内容のコンセンサスを、連携施設全体で確認するために、定期的な勉強会にご参加いただくことは可能でしょうか。
- ・可能である
 - ・時間が遅ければ可能である(〃 時頃からなら可能)
 - ・曜日が合えば可能である(〃 曜日ならば可能)
 - ・出席は難しい
- ③定期的な勉強会につきましては、年に何回程度がよろしいでしょうか。
- ・1回/年
 - ・2回/年(1回/半年)
 - ・3回/年(1回/4ヵ月)
 - ・4回/年以上

についての診療ガイドラインに基づいて決定した。そのほか、乳がん疾患の治療に使われる薬剤の情報、術後のリハビリ、生活上の注意を加え、手帳形式とした(表4)。

当院では手術前の画像検査、術前後の化学療法、手術、放射線療法を行う。術後病状が落ち着いたら、かかりつけ医のもとで診察、血液検査、ホルモン治療をおこない、半年毎に当院外来通院とした。両施設を手帳を持った患者が行き来することになる。



徳島大学 病態制御外科からアンケートを実施した100名の先生方からの回答より

図1 乳がん患者受け入れアンケート

表4 乳がん地域連携クリティカルパス

徳島大学病院 → 連携医療機関

治療目標		1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月	5ヵ月	6ヵ月	7ヵ月	8ヵ月	9ヵ月	10ヵ月	11ヵ月	12ヵ月	
		月日	月日	月日	月日	月日	月日	月日	月日	月日	月日	月日	月日	
患者状態	治療による副作用	不正出血がない												
		更年期症状がない												
		検査データ異常がない												
	手術による合併症	患肢	浮腫炎症がない											
			運動障害, 関節痛がない											
	再発の有無	局所所見	腫瘍, 硬結, 発赤がない											
			リンパ節腫大がない											
		骨転移を疑わせる痛みがない												
腫瘍マーカー		正常												
対側乳房	胸部X-P	肺転移がない												
	X-P	胸水がない												
理解	ホルモン療法の副作用を理解している													
	定期的な検査と内服の必要性を理解している													
診療行為	問診	不正出血がない												
		痛みの有無												
		肩関節障害の有無												
	視触診	患側	乳房											
			腋窩											
		対側	鎖骨上窩											
			乳房											
	腋窩													
検査	腫瘍マーカー (CEA, CA15-3)				○			○		○			○	
	血算, 生化学				○			○		○			○	
	胸部X-P							○					○	
	胸腹部CT+骨シンチ または PET							○					○	
	MMG												○	
	乳腺エコー												○	

徳島大学病院で診察

徳島大学病院で診察

考 察

日本人女性の乳がん罹患率増加により、特定の手術を行った病院のみで、術後の長期間の経過観察を行うことは、今後、困難であると予測される。解決策として、病診連携を使い地域の病院・診療所と連携し、それぞれの機能に応じた役割分担を行うことが必要である。円滑に連携を行い、患者の混乱を避けるためクリニカルパスを作成した。医療者同士も、定期的な勉強会を開き、信頼関係をきづきながら、エビデンスに基づいた治療方針の知識の共有や連携の問題点の克服を図ることが重要である。病診連携を進めていくことは、患者サービスの向上、

地域医療の発展に有用と考えられ、今後もより良いシステム作りができるよう取り組んでいきたい。

文 献

- 1) Goldhirsch, A., Glick, J. H., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thurlimann, B., Senn, H. J.: Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. Ann. Oncol., 18 : 113-44, 2007
- 2) 日本乳癌学会編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン, 1. 薬物療法, 2007年度版：金原出版, 2007

The relationship between acute care hospital and community hospital and clinics for breast cancer therapy

Taeko Nagao, Misako Kira, Kenji Okazaki, and Akira Tangoku

Department of Thoracic Endocrine Surgery and Oncology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer and still increasing in Japanese women. It is called that one in every 20 women in Japan will develop breast cancer during her lifetime. Almost patients with breast cancer want to be treated by the specialist. The number of the specialist of breast cancer is so small that many outpatients have to wait long time for their short examination by the breast cancer specialist. The cooperative relationship between the acute care hospitals and clinics in the community is necessary for the breast cancer patients' care. The postoperative treatment of the breast cancer is decided by the guideline based on the patients' risks for recurrence. We are making the original clinical pathway named "patient's notebook" which including the information about the treatment and rehabilitation based on the guideline of the Japanese breast cancer society.

Key words : community network, relationship between acute care hospital and clinic,
clinical pathway

特集2：がん診療連携最前線 —がん診療と地域連携/チームで支えるがん診療—**徳島市民病院の取り組み**

日野直樹, 露口勝, 惣中康秀, 和田大助, 山崎眞一,
三宅秀則, 三好孝典, 吉田光輝, 井川浩一, 大浦涼子,
藤原聡史

徳島市民病院外科

(平成20年11月20日受付)

(平成20年11月28日受理)

はじめに

2008年より徳島市民病院ではDPC (Diagnosis Procedure Combination) が導入され, 平均在院日数の短縮や医療の標準化に取り組みなければならなくなった。また, がん患者の治療には専門性が要求されるため一部の病院に患者が集中するようになり, 外来診療に十分な時間を取ることが困難になっている。これらの問題を解消するには, 病院内においては薬剤師・看護師・ソーシャルワーカーといった, 医療スタッフと連携を取り仕事を分担するチーム医療が, また病院外ではかかりつけ医と連携を取り, 患者の診療を役割分担して行う地域連携が必要となってきている¹⁾。今回われわれは, がん診療のための徳島市民病院とかかりつけ医とを連携するツールとしての地域連携パスについて検討したので報告する。

がん治療のための地域連携パスの必要性

徳島市民病院外科では年間約300例の新規がん患者に手術を行っている。当院で手術したすべての患者の術後経過を, 当院だけで診ていくことは困難であり, これまでも経過観察の一部をかかりつけ医の医師にお願いして行ってきた。このような流れは各担当医の判断で, 旧来通り紹介状のやりとりとしてなされてきたが, この方法と地域連携パスとの違いはどこにあるのだろうか。

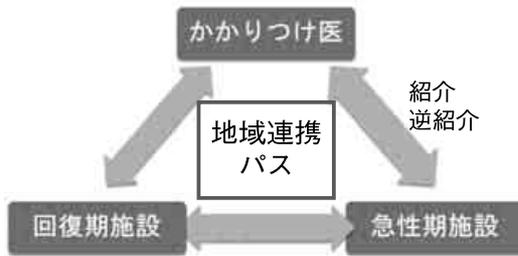
患者に, かかりつけ医で経過を診てもらおうと話をすると一部の患者から「直接手術した先生・普段から自分と同じがんの患者を多く診ている専門の先生にずっと診てもらいたい。かかりつけ医の先生は, 普段あまりがんを

診ていないのではないだろうか, 大丈夫だろうか。再発しても市民病院は診てくれないのではないだろうか。」等の不安が出てくる。われわれがかかりつけ医の専門や, これまでの診療の経歴を知っている場合は, 患者に説明し納得していただくことも可能であるが, そうでない場合は結局当院で経過を診ることになり, 外来患者が増加する原因となってきた。

またかかりつけ医の医師も, 患者は診てあげたいが, 今までがん治療の経験が少ない医師の場合は今後の経過が予測できないことへの不安や, どの点に注意して診たらいいのかわからない, 自分が診るべき状態と市民病院に送るべき状態の判断が付かない, などの不安が出てくる。このことも患者を逆紹介できなくなる原因であり, 医療者と患者の不安が連携を鈍らせる。このような不安は従来の紹介状のやりとりでは解決されるものではなく, 新しいシステムが必要である。

これらの不安を解消するためには, かかりつけ医とわれわれ急性期病院, 時に回復期病院の各診療施設が共通情報を持つことと同時に, 共通の方針と目的で診療に当たることが必要になる。つまり, 患者個人に対して診療のガイドラインを作成すると共に, 各段階での診療目標を設定することで患者がどの診療施設にあっても同じ質の医療を受けられることになる。そしてどの施設にあっても同じ指針で治療していることを各診療施設だけでなく患者やその家族にも明示することで, それぞれの不安を解消することができると考えている。従来の紹介状による連携との違いは, 診療情報以外に, 治療の内容, 目標などを医療機関が共有し, そのことを患者が知ることによって, どの医療施設にあっても安心して治療を受けること

ができるようになることであると考え。そのためのツールが、がん診療地域連携パスである²⁾(図1)という考えのもとにわれわれはパスの作成を試みた。



患者に安心して治療を受けてもらうために連携施設同士が共通の情報と治療方針で診療に当たり、医療の質を維持する必要がある。

図1. がん診療地域連携パスとは

地域連携についての患者への説明として行うこと(図2)

患者に対し地域連携の必要性とその内容を説明し安心していただくことが必要との観点から、治療開始時にかかりつけ医と連携して治療していくことを説明し納得していただくことが必要である。これは治療開始時に行うべきで、次の4点を文書で説明する。

1. 医療の質と継続性を保証する。
今後、当院での診察も続けること。
かかりつけ医に病態に関する情報が十分に伝わっていること。
かかりつけ医に当院と同じ視点・目的で診察してもらっていること。
2. 地域連携によってメリットがあることを説明する。
待ち時間の短縮。
外来受診日の制約が少なくなる。
併存疾患も同時に診察できる。
3. 患者に治療の役割分担を説明する。
かかりつけ医にて行うこと、市民病院で行うことについて具体的に説明する。
4. 緊急時の対応の方法を説明する。
以上のことにつき治療開始前に説明し同意していただくから治療を開始するようにする。

徳島市民病院 外科「かかりつけ医」との連携治療について

市民病院で癌治療を受けた患者様には、今後も当院はかかりつけ医と連絡を取りながら責任を持って治療し経過を診させていただきます。これは、市民病院への受診が必要な患者様への診察や説明の時間を増やし、待ち時間を減らすために必要な制度で、当院で治療されたすべての患者さまに適応されます。ご協力をよろしくお願いいたします。

【診療の役割分担について】

かかりつけ医

- 1, 日常診療や手術以前より行っていた投薬治療(胃薬・高血圧・糖尿病など)。
- 2, 手術の後遺症や化学療法の副作用による症状を診察していただき、点滴や投薬などの治療をしていただきます。
診察が必要なときは市民病院に紹介していただきますようお願いしてあります。
- 3, 市民病院からかかりつけ医の先生にお願いした治療(のみ薬の処方や注射・点滴など)や血液検査。

市民病院

- 1, 再発についての検査。CT・MRI・エコー検査など。
検査の時期や種類は疾患毎の連携パスに記載されています。
- 2, 点滴による抗癌剤治療, 放射線治療など。
- 3, 治療方針の決定。

【緊急時】

- 1, 緊急時には、かかりつけ医にご相談ください。必要な場合は先生の判断で、市民病院に連絡をしてくれますので心配ありません。
- 2, かかりつけ医に連絡が付かないときは、直接市民病院に連絡し、外科外来あるいは救急外来へつないでもらってください。当院で治療を受けているあるいは手術を受けた患者であることを申し出てください。
- 3, 担当医不在時でも、救急外来担当医が対応し、必要なときは担当医に連絡してくれます。

徳島市民病院 電話番号(代表) 088-622-5121

徳島市民病院外科 担当医 :

図2. 患者への説明

紹介医・かかりつけ医に対する説明(図3)

図3のように、基本的には患者への説明と同様の内容を文書にして、連絡する。

同時に今までのように診療情報を記載した紹介状の返事と、疾患ごとに(必要ならそのStageごとに)具体的な治療内容、検査計画、目標をオーバービューにして連絡し実行してもらうが、もしかかりつけ医で困難な処方や検査があれば連絡してもらう。

がん種ごとのパスについて

各がんについて、それぞれのStageで具体的な治療内容、検査計画、治療目標を作成し、オーバービューを作成することが、連携パス作成にとって最も大切なことである。たとえば乳がんの場合、手術と、その前後に行われる

徳島市民病院外科 がん治療連携について

先生御机下

患者 様

【患者さんへの説明】

紹介状のようにお話ししてあります。
患者様とご家族への説明病名と予後：

主に病状を説明した家族：

【観察時期】

各疾患ごとに連携パスを作成しておりますので、ご参考ください。

【診療の役割分担についてお願い】

貴院

- 1, 日常診療 手術以前より行っていた投薬治療（胃薬・高血圧・糖尿病など）。
- 2, 市民病院からお願いし了解いただいた治療（経口抗癌剤の処方、点滴治療など）や検査（血液検査・腫瘍マーカー）。
- 3, 手術後の合併症や抗癌剤による化学療法副作用の初期診察（点滴や投薬など）。
- 4, もし当院での診察や加療が必要な場合は外科外来または救急外来にご連絡ください。
診察のご予約は市民病院 地域連携室にお願いします。
TEL 088-622-5121 FAX 0120-xxx-xxxx

市民病院

癌治療について、責任を持って当院で診察・治療させていただきます。

- 1, 再発についての検査。検査の時期や種類は、疾患毎の連携パスに記載されています。
- 2, 点滴による抗癌剤治療、放射線治療。

【緊急時の対応について】

平日時間内は 市民病院 外科外来 代表 088-622-5121
救急担当医 088-622-xxxx
休日と平日夜間は 外科系当直医 088-xxx-xxxx
へご連絡ください

徳島市民病院外科医師：

図3. かかりつけ医への説明

化学療法、放射線治療は当院で行う、その後ホルモン療法が必要な場合は開始後2ヵ月間当院で経過を診て副作用がなければ、その後の処方と副作用のチェックかかりつけ医にさせていただく。また、化学療法中の副作用に対する対処法を示し、当院への受診が必要な基準も作成する。半年ごとに当院を受診していただき画像診断などを行い再発の有無を検査する³⁾、などがある。

ところで、徳島県ではがんを治療する病院の数は限られている。これらの病院がそれぞれ異なったパスを作成するのは不合理であり、かかりつけ医の先生の混乱を招くだけであるとの観点から、主要ながんについて、当院は大学病院・県立中央病院・徳島赤十字病院などの主要病院と協調して、同じものを作成中である、肺がんは中央病院や大学病院で以前から適応されており、他の癌もまもなく運用される予定である。ただし、あらゆるパス

についていえることであるが、よい連携パスをつくるためには問題点を拾い上げ迅速に改善していくことが必要であり、流動性を失わないようにすることも大切である。

このようにして、連携施設間と患者とで診療情報・検査計画・治療目標を共有し、施設間での医療の質を維持することでお互いの不安を解消し安心して治療を受けられるツールとしての地域連携パスを作成することが大切と考えている。

がん再発患者・末期がん患者への連携パスの可能性

近年、末期がん患者を在宅で看取るという機運があるが、実際にはなかなか困難である。当院から徳島市内の在宅での看取りを積極的に薦めている往診専門クリニックに紹介し亡くなった10例の末期癌患者の内、在宅で看取られた方は3例のみであったという現実がある。現状では末期がん患者の大部分はいずれ入院が必要となると考えている。

末期がん・あるいは再発がん患者に対する市民病院の方針は図4に示すとおりであり、市民病院としても受け入れるべき患者は入院してもらおう方針である。たとえば、胸水のコントロール・黄疸に対する減黄・腸閉塞に対する人工肛門造設・胃瘻の挿入・脳転移や骨転移に対する放射線治療・癌性疼痛のコントロール、等があげられ、これらの患者には必要な期間、入院してもらい症状を改善させるよう治療していくつもりである。

しかし、DPCの導入により当院での長期間の入院は困難である。症状が改善すれば、あるいは当院で行うべき治療がない状態では、速やかにかかりつけ医の先生に診てもらい、あるいは中間施設に転院してもらい必要がある。再発・末期がん患者においても地域の関係施設の先生方にご協力たまわり、連携することでシームレスな病診・病病連携を行うことが必要である⁴⁾。そのために

- 市民病院での治療が必要な患者は入院していただくべき。
- 末期患者でも、改善できる病状がある場合や疼痛コントロールが必要なときは入院していただき治療する必要がある。
- 市民病院では末期がん患者の長期入院はできないため、治療終了後はスムーズな転院・在宅移行していただく必要である。

図4. 市民病院における再発・末期がん患者への対応

再発・末期がん患者の地域連携パスの作成を徳島市医師会の緩和ケア徳島ネットワークと協力して進めていきたいと考えている（図5）。

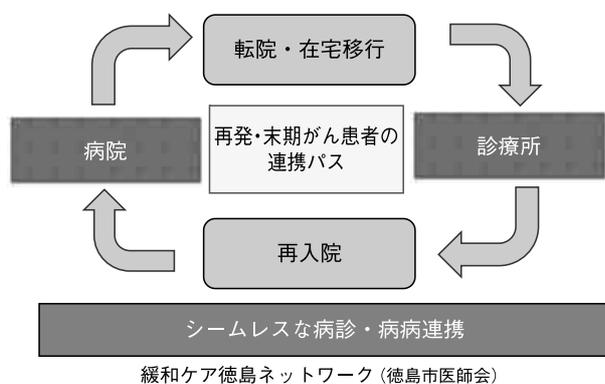


図5. 再発・末期がん患者の地域連携

おわりに

患者は本来すべての治療を信頼する一人の医師・一つの医療施設で診てもらいたいと考えている。しかし、医療は細分化・専門化しているため、一人の患者が雇るす

べての病気を一人の医師が見ることは不可能である。これまで、がんになると公立病院の勤務医にすべての治療の役割が移っていたが、これからはかかりつけ医の医師に引き続き行ってもらわれわれはその重要なパートナーとして機能するべきである。そのためによりよい連携パスを作成し、医療の質を維持し、患者に安心して治療を受けてもらうことが必要と考えている。

参考文献

1. 武藤正樹：よくわかる医療連携 Q&A（東京都連携実務者協議会 編），じほう，東京，2007，pp.6-11
2. 岡田晋吾：地域連携パスの作成術・活用術，地域連携パスの意義（岡田晋吾 編），医学書院，東京，2007，pp.3-8
3. 竹尾 健，池谷俊郎：地域連携パスの作成術・活用術，乳癌（岡田晋吾 編），医学書院，東京，2007，pp.59-68
4. 中川彦人：地域連携パスの作成術・活用術，在宅パス（岡田晋吾 編），医学書院，東京，2007，pp.134-141

*Regional critical pathway in cancer medical care
-an action of Tokushima Municipal Hospital-*

*Naoki Hino, Masaru Tsuyuguchi, Yasuhide Sonaka, Daisuke Wada, Shinichi Yamasaki,
Takanori Miyoshi, Mitsuteru Yoshida, Kouichi Ikawa, Ryouko Ohura, and Satoshi Fujiwara*

Department of Surgery, Tokushima Municipal Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Since the innovation of the Diagnosis Procedure Combination (DPC) system at the Tokushima Municipal Hospital in 2008, we have encountered shortening of average hospitalization and developed better medical standardization measures.

Cancer patients tend to visit several hospitals because they expect special cancer treatment, and it becomes difficult to devote enough time for them in the outpatient clinic.

At the hospital, medical care cooperation is provided through a team approach, and the work is shared among medical staff such as the pharmacist, nurse, and medical social worker. However, it is necessary to discuss the patients' medical care issues with their respective family doctors to resolve these problems.

We report the regional critical pathway at the Tokushima Municipal Hospital as a tool for family doctors to cooperate in the care of cancer patients.

Key words : regional critical pathway, regional alliances, cancer treatment

特集2：がん診療連携最前線 —がん診療と地域連携/チームで支えるがん診療—

医師会の取り組み

森 俊 明

徳島県医師会生涯教育委員会・医療法人新浜医院

(平成20年11月13日受付)

(平成20年11月17日受理)

はじめに

現在わが国では2人に1人が「がん」に罹患し、3人に1人が「がん」で亡くなるといわれており、がんはまさに国民病である。またその増加のスピードは増しており、国民・政治・行政・医療従事者が一体となって取り組むための効果的なシステムの構築が急がれる。

がんに取り組む上で早期発見・早期治療が大切であることはもちろんであるが、今後は、増加するであろう“難治がん患者”や“再発がん患者”に対して、納得のいく医療の提供が国民から強く望まれる時代になる。

地域のがん診療ネットワーク構築には、大学病院やがん診療連携拠点病院と連携する、かかりつけ医における「がん」に対する意識・知識・技量の向上が求められてくる。また今後地域連携に導入されるであろう連携パスの周知・取り組みもあり、地域医師会の役割はさらに大きくなっていくと思われる。がん治療の病診連携には、かかりつけ医の適切なフォローアップや患者・家族にとって安心できる在宅医療が求められるが、それに対して現在行なわれている徳島県医師会と徳島市医師会の新しい取り組みについて述べる。

徳島県医師会について

社団法人徳島県医師会は昭和22年11月1日に、任意の学術団体として郡市医師会の会員で設立され、昨年60周年を迎えた。町村合併等により現在8市医師会（徳島、小松島、阿南、鳴門、阿波、吉野川、美馬、三好）と4郡医師会（海部、名東、名西、板野）、徳島大学医師会の13医師会で構成されている。

平成20年7月1日現在の会員数は1450名（医療機関開

設者719名、勤務医729名）である。

徳島県医師会業務は多岐にわたっているが、その業務を中心となって担当しているのが医師会を構成している各委員会である。委員会は特別委員会と一般委員会に分かれている。一般委員会は26あり、それぞれが何らかの形で地域医療連携に関与していると言えなくはないが、特にがん診療医療連携に関係する委員会として地域医療連携委員会、生涯教育委員会、勤務医・研修医委員会、広報委員会等がある。

その中でも地域医療連携委員会は、今後ますます重要視される地域連携事業に対応する医師会の窓口として、また実行機関として本年度に発足した委員会である。後述する本年度開始される緩和ケア研修会の開催や地域連携クリティカルパスの運用に関わる事業が控えている。

生涯教育委員会では、がん診療連携に関する講演会（主催、共催）の運営・調整にあたる。また徳島医学会学術集会においては生涯教育委員や郡市生涯教育委員長らが交代でプログラム委員や座長などの役を務めている。

昨年度までは研修医に対する支援活動を生涯教育委員会で行なってきたが、本年度より旧の勤務医部会といっしょになり勤務医・研修医委員会が発足し、この委員会が研修医のがん診療研修に関わる活動（民間指定研修医療機関の調整など）を行なうこととなる。

広報委員会では、がん診療連携に関する事項の会員への連絡・周知や、がんに関する講演会・講習会の開催通知・案内を速やかに行なう。

がん診療連携と医師会の活動

1) 日本医師会

平成18年に、がん対策基本法が制定された（6月23日

法律第98号)。うち第三章の基本的施策の中で

- ・がんの予防及び早期発見の推進
- ・がん医療の均てん化の促進等
- ・研究の推進

の3項目が掲げられている。

これを受けて日本医師会では平成19年8月「がん対策推進委員会」を設置した。さらに、がん対策推進委員会の中に「緩和ケア小委員会」と「がん検診小委員会」を設置し対応を図った。

厚生労働省の『がん対策推進基本計画』の中で、がんに対する治療と平行して緩和ケアが治療の初期段階から行われることが求められている。緩和ケア小委員会では平成20年1月に緩和ケアについて医師の意識調査を実施した。また緩和ケアに関するマニュアルの作成（平成19年度厚生労働省委託事業）を行い『がん性疼痛治療のエッセンス』『がん緩和ケアガイドブック』の2冊を全会員に配布した。

2) 徳島県医師会

徳島県医師会が「がん診療連携とかかりつけ医の役割」に関して活動する上において、かかりつけ医のがん最新治療に対する知識・技術の向上に向けての推進が、地域連携パスに基づいた医療の推進を行なう上で欠かせないと考えている。これにより急性期後のかかりつけ医による外来等での適切なフォローが可能となる。また在宅医療（再発がん・進行がん患者を含む）の標準化に向けたスキルアップも重要で、在宅医療や緩和ケアに関する研修会・講演会の開催や、病診連携・診診連携のネットワーク強化などが重要課題であると考えている。

緩和ケア研修会

本年1月に厚生労働省は各都道府県に対し、がん診療に携わるすべての医師を対象に緩和ケア研修を実施する計画を策定するように閣議決定として通達した。

その開催指針として、実施担当者は国立がんセンター主催の「緩和ケアの基本教育のための都道府県指導者研修会」「精神腫瘍学の基本教育のための都道府県指導者講習会」、若しくは本年度以降に厚生労働省委託事業で開催される日本緩和医療学会の「緩和ケア基本教育のための指導者研修会」「精神腫瘍学の基本教育のための指導者研修会」の修了者が望ましいとされている。

研修会は一般型研修会と単位型研修会の2方式があり、

計12時間以上で2日間以上にわたって開催するところになっている。研修形式は講義形式と参加者主体の体験型研修を組み込む。研修内容には、疼痛・身体症状・精神症状などに対する緩和ケア等、全人的な医療・コミュニケーション技術、さらに在宅緩和ケアなどが幅広く求められている。

平成20年3月策定された徳島県がん対策推進計画で、分野別個別目標の中のがん医療の中で「緩和ケアの推進」が取り上げられた。「緩和ケアの推進」の項目では、すべての医師に対する基本的な知識や技術の習得や、緩和ケアチーム等の増加を目標としている。

徳島県では緩和ケア推進事業として緩和ケア研修を徳島県医師会に委託し、医師会では新たに発足した地域医療連携委員会と生涯教育委員会が合同でWGを作り研修会に向けて協議を重ねた。第一回の研修会は緩和ケア指導者研修会を修了した医師を中心として、本年8月23、24日に開催される予定となり、修了者には厚生労働省健康局長から修了証書が発行される予定である。

研修会の実施により今後5年間で可能な限り多くの医師が緩和ケアに対する理解と知識の向上をはかり、一人でも多くのがん患者が満足のいく治療を通院・在宅で受けられるようになることが期待されている。

徳島市医師会24時間連携在宅医療ネットワーク

徳島市医師会では平成18年4月に、「在宅療養支援診療所」を届けている医師会員の診療所（有床・無床）に声をかけ、「徳島市医師会24時間在宅療養支援診療所ネットワーク」を設立した。

「在宅療養支援診療所」は平成18年の診療報酬改定で新設されたもので、在宅で療養する患者を支援するために、訪問診療や訪問看護等、さまざまな職種が共同で在宅医療を支えあう中で中心的な窓口業務を果たす役割を担う診療所として位置付けられている。厚生労働省はこの届出を推進しているが、診療体制や施設基準等の手続きの煩雑さもあり登録があまり進んでいない状況にある。

「徳島市医師会24時間在宅療養支援診療所ネットワーク」は医師会員の診療所が「在宅療養支援診療所」を届けるにあたりこれをバックアップするとともに、徳島市医師会訪問看護ステーションを中心に24時間医療機関同士が連携・サポートし、在宅療養を円滑に促進し患者が安心して在宅医療を受けられるようにすることが目的で、いわば主治医のバックアップ体制の構築を目指したもの

である。

最近では医療機関のみならず徳島市内の各訪問看護ステーションにも参加を呼びかけて、現在は24医療機関と13の訪問看護ステーションがネットワークに登録されている。徳島市医師会事務局がネットワークの窓口となっており、会員の「在宅療養支援診療所」の登録のバックアップや、毎月の医療機関輪番表を作成するなどして調整及び活動をしている。今後はこれを郡市へネットワークとして広がるように徳島市医師会と県医師会地域医療連携委員会のタイアップした活動が期待される。

ネットワークの活動では、急性期病院や慢性期病院との連携が重要であるため、昨年度は徳島大学病院・県立中央病院・徳島市民病院・徳島赤十字病院の各地域連携担当者との協議会を、本年度は徳島市内の慢性期病院の連携担当者との協議会をそれぞれ開催した。市民への案内として本年9月から徳島市医師会HPにて、地区別に在宅医療機関の検索サービスを開始して利用の促進をは

かる予定である。

ネットワーク内でのスキルアップのための研修会は平成18年度に4回、19年度2回行った。内容は登録医療機関や訪問看護ステーション等からの要望を受けて決定している。今後も「在宅での呼吸管理の実際とトラブル対処法」「胃ろう管理、在宅医療機器について」「在宅がん化学療法の実実際と注意点」などのテーマを予定している。

おわりに

がん診療連携の医師会活動目標としては、①がんの最新医療に対する知識・技術の向上②地域連携パスの導入に基づいたがん医療の推進③在宅ホスピス、緩和ケア等への積極的な取り組みの促進である。今後も前述のような活動を中心として『かかりつけ医のがん診療の均てん化』に向けて活動していきたいと考えている。

The approach for medical cooperation in the treatment of cancer in Tokushima Medical Society

Toshiaki Mori

Tokushima Medical Association, and Shinhama Clinic, Tokushima, Japan

SUMMARY

The formation of medical cooperation is an important role to medical society. In the treatment of cancer in community, home doctor is calling for the up-to-date information, knowledge and skill. In this season, Tokushima medical society has a workshop of palliative care entrusted by Tokushima Prefectural office. Tokushima City Medical Society has conducted a network organized by doctors practicing treatment at home and visiting nursing stations to lighten home doctor's load. We think the equalization of medical skill for cancer to family doctors is a most important object of our approach.

Key words : medical cooperation, medical society, palliative medicine, home doctor

特集2：がん診療連携最前線 —がん診療と地域連携/チームで支えるがん診療—

がん治療における専門薬剤師の役割

組 橋 由 記

徳島赤十字病院薬剤部

(平成20年11月10日受付)

(平成20年11月26日受理)

平成18年度より開始されたがん専門薬剤師認定制度は、がん化学療法の急速な発展とその多様化により複雑化したプロトコルや抗がん剤副作用の管理などを薬剤師の立場からサポートし、安全で確実ながん化学療法を実施するための臨床薬剤師を認定する制度である。平成19年4月「がん対策基本法」が施行され、医療機関には患者のニーズにあった最善の治療を提供する責任が一層問われようとしている。その中、がん専門薬剤師にも専門性を活かした貢献が求められている。標準治療やがん診療ガイドラインの理解、レジメン設計・支持療法・緩和ケアへの参画などがん専門薬剤師に期待される役割は多岐にわたり、その役割を果たすためには多くの知識と経験が必要である。また、患者が安心できるがん医療を提供するためには、他職種との連携が重要である。カンファレンスなどを機会に患者の情報を共有し、チームの一員として患者に関わっていく必要がある。

はじめに

現在日本人の3人に1人が「がん」で死亡する時代である。インターネットで検索を行えばがん治療に対する情報があふれ、自分にとって何が一番必要な治療なのか、多くのがん患者やその家族が悩み、より良い治療を求めて医療機関を訪れる。平成19年4月「がん対策基本法」が施行され、医療機関には患者個々のニーズにあった最善の治療を提供する責任が一層問われようとしている。同時に、がん専門薬剤師にも専門性を生かしたより質の高い医療への貢献が求められている^{1,2)}。

ここではがん専門薬剤師が、がん治療にどのように関わっていくことができるのか、日常業務を通して述べてみたい。

がん専門薬剤師に期待される役割を表1に例示した。

表1. がん専門薬剤師に期待される役割

- ・ 確立された標準治療とガイドラインの理解
- ・ 抗がん剤の臨床薬理やPK/PD的介入
- ・ 抗がん剤治療レジメン設計への参画と管理
- ・ がん化学療法の処方鑑査・処方支援
- ・ 抗がん剤およびその調製管理
- ・ 薬剤管理指導 (患者への服薬指導)
- ・ 患者モニタリング
- ・ 緩和ケアへの参画
- ・ 臨床試験への貢献

抗がん剤治療レジメン設計への参画と管理

がん治療指針はがん種別に存在し、そのガイドラインに沿った治療が行われている。しかし、治療法が明確に示されていないがん種も多い。がん治療が有効かつ安全に行われるためには、がん専門薬剤師はガイドラインを理解した上でプレメディケーションや輸液も含めたレジメンの作成や登録に関わる必要がある³⁾。

小細胞肺がんのシスプラチン、エトポシド併用療法を例にあげると、シスプラチンは投与前後にハイドレーションが必要であるし、一定量のクロールイオンを含む輸液で希釈することで力価低下を防ぐことができる⁴⁾。また、エトポシドは結晶析出を防ぐために0.4mg/ml以下の濃度に調製する必要がある⁵⁾。

支持療法も重要である。がん化学療法を受ける患者にとって苦痛を感じる副作用の一つとして嘔気・嘔吐がある⁶⁾。これは、がん化学療法の継続に支障をきたすこともあるため、可能な限りコントロールする必要がある。米国臨床腫瘍学会(ASCO)は、抗がん剤を催吐作用の強さにより分類しそれぞれに適した薬剤を推奨してい

る⁷⁾。これらを理解し投与時間、投与順序、投与間隔を含めてあらかじめ登録し標準化しておくことで、注射処方箋鑑査時や無菌調製時、患者への投与時においても配慮することが可能である(図1)。徳島赤十字病院においては、がん化学療法のレジメンを審査する抗がん剤適正使用委員会がある。専門薬剤師は、委員会の前に提出されるレジメンに関連した文献やガイドライン、薬剤情報を検索し妥当性の検討を行う。その後、レジメン審査に必要な情報を添付し委員会へ提出している。

さらに、がん専門薬剤師が診断された疾患に対する確ながん化学療法レジメンを示すことができれば、厚生労働省の奨める「がん医療水準均てん化推進事業」⁹⁾に貢献することができるかもしれない。

注射処方箋鑑査と無菌調製の支援

薬剤師としてがん治療に関わる場合、まずはがん患者の注射処方箋鑑査と無菌調製を行なう必要がある。それに対してがん専門薬剤師は、注射室薬剤師とともにマニュアルを作成するなどしてこれらの業務が円滑に実施されるよう支援している(図2)。

抗がん剤調製マニュアル 第2版		当該採用調剤 (平成19年5月)			
調剤名	用量	投与間隔	5分TC	調剤時の安定性	
5-FU					
ドリエコーン	1227ml				
アキラ	100mg/100ml				
アクリソニン	12/12ml	12/10ml	12/10ml	8時間経過後2日間	
アトラス	12/5ml	12/5ml	12/5ml	8時間経過後4日間	
アレキサン	50mg/50ml				
イブコイジン	12/5ml				
イブコイジン	12/25ml	12/25ml			
イブコイジン	12/12ml	12/10ml			
エムプラシド	12/5ml		12/20ml		
エトモグ	100mg/5ml				
エトモグ	12/12ml	12/10ml		8時間経過後4日間	
エトモグ	12/5ml		12/5ml		
エトモグ					
エトモグ					

図2. 徳島赤十字病院における抗がん剤調製マニュアル

ASCO Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006⁸⁾

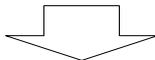
Emetic Risk of Intravenously Administered Antineoplastic Agents

Emetic Risk (incidence of emesis without antiemetics)	Agent
High (> 90%)	Cisplatin

Dose and Schedule of Antiemetics to Prevent Emesis Induced by Antineoplastic Therapy of High Emetic Risk

Antiemetics for Intravenous Antineoplastic Therapy of High Emetic Risk	Single Dose Administered Before Chemotherapy	Single Dose Administered Daily
5-HT ₃ serotonin receptor antagonists		
Granisetron	Oral: 2 mg IV: 1 mg or 0.01 mg/kg	
Dexamethasone	Oral: 12 mg	Oral: 8 mg days 2-4

当院レジメンの1例



小細胞肺癌 PE療法(CDDP, VP-16)		診療日
患者氏名	患者番号	2007年6月14日
実患日付	1990年9月25日	1期 1回
年齢	50.0 (歳)	
性別	男	
体重	50.0 (kg)	
投与回数	1.50 (回)	
開始日	2007年1月1日	
治療期間	2007年1月1日 まで休薬	
レジメン	シスプラチン100mg/100ml/v エトモグ100mg/5ml/v	
レジメン	シスプラチン50mg/50ml/v エトモグ100mg/5ml/v	
DAY1: 2007年1月1日	DAY2: 2007年1月2日	
Reg1: シスプラチン100mg/100ml/v シスプラチン100mg/100ml/v	Reg1: シスプラチン100mg/100ml/v シスプラチン100mg/100ml/v	
Reg2: エトモグ100mg/5ml/v エトモグ100mg/5ml/v	Reg2: エトモグ100mg/5ml/v エトモグ100mg/5ml/v	
Reg3: グラニセトロン2mg グラニセトロン2mg	Reg3: グラニセトロン2mg グラニセトロン2mg	
Reg4: ベクシメトロン8mg ベクシメトロン8mg	Reg4: ベクシメトロン8mg ベクシメトロン8mg	

図1. 徳島赤十字病院におけるレジメン設計への参画
ASCOガイドラインを当院レジメンに反映させた。

情報提供

治療法が明確に示されていないがん種において、医師はいくつかの治療法を患者に提示し、患者自身に選ばせることがある。しかし情報があふれているとはいえ、どの治療法が自分にとって一番良いのか、提示されている治療法が本当に良いものなのか、理解し判断できる患者は多くない。そのためか身近にいる薬剤師や看護師から情報を得ようとする患者も多くなってきている。特に薬剤に関する質問は薬剤師に持ちかけられるため、薬剤師の回答次第では患者の治療法選択に影響することも十分考えられる。また治療レジメンが決定されれば、がん専門薬剤師は効果や投与スケジュール、予測される副作用、副作用への対応などについて患者に資料を用いて説明を行う。

医師からは、セカンドラインやサードラインといった前治療無効の場合、腎機能や肝機能障害時の薬剤選択が難しい場合、他の薬剤との組み合わせを考慮する必要がある場合等についての質問もある。院内で薬剤の詳細情報を収集し保管しているのは薬剤部医薬品情報室であり、特に使用に十分な注意を払わなければならない抗がん剤、オピオイドに関しては、薬剤師からの情報提供が一番効果的である。がん専門薬剤師はそれらの主な副作用、代

謝・排泄経路，併用薬との相互作用などを十分理解し，薬学的観点からまた患者の全身状態や臓器機能からみて，最善の薬物療法を提案できなければならない²⁾。

患者モニタリング

患者に接する際に知るべき患者背景は，医師が聴取しカルテに記載されている現病歴や診察所見，検査所見，看護記録からはバイタルサインや睡眠状態，食事の摂取量，排便の有無等多岐にわたっている¹⁰⁾。それを把握しておくことにより，患者からの訴えが病態に起因するのか副作用なのかを判断し，医師・看護師へ情報提供することができる。さらに副作用対策に即座に対応していくことも可能である。

がん化学療法には多くのレジメンが存在し，副作用の内容や発現時期は多種多様である。病棟薬剤師が効率よく適正にモニタリングが行えるよう，がん専門薬剤師は支援していかなければならない¹¹⁾。

疼痛コントロール

1986年に世界保健機関（WHO）方式がん疼痛治療法が発表され浸透しつつあるが，一部ではまだ正確に理解されていないこと，欧米に比べて薬剤選択に制限があることなどから早期のオピオイドの導入による十分な除痛が得られていないのが現状である¹²⁾。病棟において患者の所へ頻回に訪室していると，医師に伝えられないことを質問されたり，訴えられたりする。その中で最も多いのがん性疼痛に関することである。患者は看護師や薬剤師の前では，「身のおきどころのないような感じ」や「張った感じ」といったがん性疼痛の初期症状や具体的な痛みを訴える。このような場合，医師に報告し，疼痛緩和治療を医師へ提案しなければならない。

がん専門薬剤師は鎮痛補助薬も含めた薬剤の選択，投与経路の選択，オピオイドローテーション，副作用対策に積極的に関わっていかなければならない¹³⁾。患者の痛みについてVAS（Visual Analogue Scale）などを利用して具体的に評価し，適切な処方設計をたて医師へ提案する。また，患者に対しても疼痛を我慢してはいけないこと，オピオイドの必要性，服用方法や副作用など細かな指導を行っていくべきであろう。

外来化学療法

がん治療患者が増加するなかで，患者のQOLと経済負担を考慮した外来化学療法は急激に増えつつある。患者に安心と満足感を与えながら，短時間に効率よく安全な医療を提供するためには，さまざまな部門との協働が重要である。そして，多職種の専門スタッフが外来化学療法に参画することは，患者教育や患者からの要望の把握，医療安全管理の上で意義深い³⁾。

外来化学療法において薬剤師は抗がん剤の無菌調製だけでなく，外来患者の副作用モニタリングや疼痛コントロールにも関わっていく必要がある。当院ではがん専門薬剤師が外来化学療法室に専従し，患者の副作用モニタリングや症状アセスメントを行っている。可能な限りQOLを良好に保ちながら治療を継続していくためには，外来患者への薬剤師の関与も重要である。

がん医療チームの連携

当院では各病棟に少なくとも1人の病棟薬剤師が配置されている。抗がん剤治療や疼痛コントロール中の患者については病棟薬剤師とがん専門薬剤師が共に担当している。病棟薬剤師は患者の入院と同時に基本データ（持参薬やサプリメントを含む）を収集し，電子カルテに登録する。抗がん剤治療開始時には主治医よりレジメンが提出されるため，がん専門薬剤師はそれを確認した後に患者面談を行う。主な副作用や投与スケジュールの指導・投与後の副作用モニタリングについては病棟薬剤師とがん専門薬剤師が連携して行っている（図3）。

また，抗がん剤治療の副作用に対するケアが必要な患

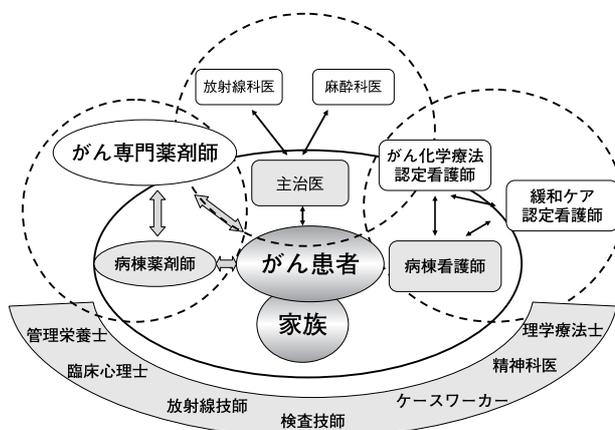


図3. 徳島赤十字病院におけるがん医療チーム連携図

者の場合はがん化学療法認定看護師と、がん性疼痛などの症状マネジメントが必要な患者の場合は緩和ケア認定看護師と連携して介入している。患者が退院する場合には、外来スタッフとも連携している。患者の情報を申し送ることは、外来スタッフの患者情報収集を助け、患者の外来治療に対する不安の軽減にも役立つ。

このようにさまざまな医療スタッフが患者へ関わる場合、スタッフ間のコミュニケーションが大変重要である。他の医療スタッフの立場を理解して、お互いに信頼関係を築き、支えあえることができこそ本当のチームとして機能するのではないかと考える。それには、回診、申し送り、カンファレンスなどへの参加により、患者情報を共有し、治療の方向性の決定に関わっていかなければならない。また、カンファレンスへの参加が困難な場合にも、当院では電子カルテをもとに院内PHSやメールなどを利用して頻回にミニディスカッションを行い、情報の共有に努めている(図4)。



図4. 外来化学療法カンファレンス

おわりに

ここまで述べてきたように、がん専門薬剤師として期待されていることは多岐にわたり、多くの知識と経験が必要とされる。抗がん剤の適正使用やオピオイドに関する勉強会を、がん専門薬剤師が率先して企画することも可能である。がん医療チームの一員としてその専門性を活かすことができれば、がん治療に多方面から貢献でき、質の高いがん治療に貢献できるだろう。がん専門薬剤師

認定制度は始まったばかりで、真価が問われるのはこれからである。今後さらに知識と経験を積み、活動を充実させていきたい。

文 献

- 1) 井上忠夫：求められるがん専門薬剤師の役割. 薬剤学, 65 : 201-205, 2005
- 2) 坂本寿博：医師と薬剤師の関わり. 薬局, 55 : 1531-1537, 2004
- 3) 加藤裕久：チーム医療の実践のために臨床知識の蓄積を. 月刊薬事, 49 : 165-173, 2007
- 4) ランダ^R注医薬品インタビューフォーム, 改訂第10版, 2007
- 5) ペプシド^R注医薬品インタビューフォーム, 新様式第1版, 2000
- 6) de Boer-Dennert, M., de Wit, R., Schmitz, P. I., Djontono, J., *et al.* : Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy : the influence of 5HT3 antagonists. Br. J. Cancer., 76 : 1055-1061, 1997
- 7) Hesketh, P. J., Kris, M. G., Grunberg, S. M., Beck, T., *et al.* : Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J. Clin. Oncol., 15 : 103-109, 1997
- 8) Kris, M. G., Hesketh, P. J., Somerfield, M. R., Feyer, P., *et al.* : American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology : update 2006. J. Clin. Oncol., 24 : 2932-2947, 2006
- 9) 片山志郎：がん化学療法における「がん専門薬剤師」の役割. 癌と化学療法, 33 : 1575-1578, 2006
- 10) 有吉 寛：がん薬物療法に対する薬剤師へ期待 — ファーマシューティカルケアの実践. 月刊薬事, 46 : 2307-2312, 2004
- 11) 池末裕明：がん薬物療法における副作用モニタリングと対策. 月刊薬事, 46 : 2351-2356, 2004
- 12) 丸山昌広：がん性疼痛治療における薬剤師の提案と医師からの質問について. 医療薬学, 32 : 1222-1227, 2006
- 13) 三箇山宏樹：がん患者の緩和療法. 日本病院薬剤師会雑誌, 42 : 1177-1180, 2006

The role in cancer therapy of “a board certified oncology pharmacy specialists”

Yuki Kumihashi

Department of Pharmacy, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

A Board Certified Oncology Pharmacy Specialists (BCOPS) system was started in 2006. BCOPS should be used to support many chemotherapy regimens and the management of their adverse effects, because cancer chemotherapy has become quite complicated as a result of its rapid development.

A law governing cancer treatment was passed in 2007. According to this law, medical institutions are required to give all cancer patients the best treatment and care. BCOPS can help institutions meet this requirement. Today, BCOPS are expected to have areas of special expertise. For example, BCOPS understand treatment guidelines and can join in a discussion of the treatments as experts on medicines, in particular the medicines used in cancer treatment. BCOPS must work to avoid adverse effects, improve quality of life and provide palliative care for patients. Therefore, as much knowledge and experience as possible should be represented on multidisciplinary care teams.

Also, it is important that information on patients is shared with staff members in various roles, and that team members work in close cooperation with each other. BCOPS should be involved with patients as members of multidisciplinary care teams.

Key words : pharmacist, oncology, palliative care, multidisciplinary care team

徳島大学病院外来化学療法室におけるチーム医療と看護師の役割

三木 幸代¹⁾, 埴淵 昌毅²⁾

¹⁾徳島大学病院がん診療連携センターがん化学療法部門

²⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部先端医療創生科学講座呼吸器膠原病内科学分野

(平成20年11月20日受付)

(平成20年11月26日受理)

はじめに

近年、がん化学療法は、支持療法の進歩、DPCの導入、外来化学療法加算、がん対策基本法の制定等の背景により、入院から外来へ急速にシフトしている。外来化学療法は、患者のQOLの向上が期待できる反面、患者は在宅で出現する副作用に対する不安や社会生活においてさまざまな制限や孤独感を感じていることが多い。また外来化学療法では、医療者が常時患者のそばで副作用等のモニタリングができないことによる副作用への対応の遅れ等の問題がある。外来化学療法を安全に遂行し、かつ患者満足度を向上させるためには、多職種が互いにその役割を理解し、独自の専門性を生かしたチーム医療が不可欠である。

徳島大学病院では、多職種間での情報共有を行い、外来においても最新の化学療法を安全に遂行できるようチーム医療の実践に取り組んでおり、チームの中で看護師は、1. 抗がん剤の安全な投与管理、2. 抗がん剤の副作用に関する専門的ケア、3. 患者・家族の心理社会的支援、4. チーム内でのマネジメント、5. がん化学療法看護の専門性を高めるなど5つの重要な役割を担い実践している。本稿では、当院におけるわれわれの取り組みについて概説する。

徳島大学病院外来化学療法室の概要

徳島大学病院(以下、当院)は、医科診療部門(27診療科)、歯科診療部門(4診療科)、がん診療連携センター、細胞治療センター、高次脳神経機能解析センター

などを有する特定機能病院である。病床数は710床、平均在院日数は18日、年間外来患者数は約40万人である。当院は、ISO14001ならびにISO9001を取得し、2006年4月には全国の大学病院で初めてプライバシーマークを取得した。また、2007年1月には、地域がん診療拠点病院に指定され、同年病院機能評価 Ver.5.0の認定も受け、徳島県の中核病院として県民の信頼も厚い。2007年6月には「質の高いがん医療の提供と地域における診療連携」を目指してがん診療に特化した7部門から構成されるがん診療連携センターが組織化された。

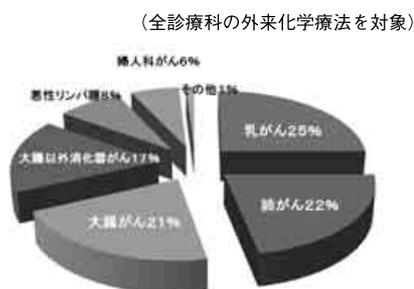
外来化学療法室は、がん診療連携センター組織化に先がけて2004年6月に開設された。現在ではがん診療連携センターの1部門であるがん化学療法部門に属しており、開設以来当院における外来化学療法の安全な企画・運用を担っている。

外来化学療法室は、部門長、副部門長のほか、専任看護師が3名(がん化学療法看護認定看護師1名を含む)、専任薬剤師が2名で、医師は各診療科担当医制となっている。ベッド数は16床で、リクライニングチェア13台、ベッド3台であり、それぞれに液晶カラーテレビが設置されている。予約方法は電子カルテによるオーダーリングシステムで完全予約制となっている(図1)。外来化学療法患者の内訳は、疾患別では、乳がん、大腸がん、肺がんが全体の約7割を占めている(図2)。外来化学療法室では、抗がん剤治療のみを行っており、患者数は2008年6月現在で、延べ約300人/月で、開設当初の約3倍にまで増加している(図3)。



- ・スタッフ
 - ・部門長 1名
 - ・副部門長 3名
 - ・専任看護師 3名常駐
(がん化学療法看護認定看護師1名)
 - ・専任薬剤師 2名
 - ・医師 (主治医制)
- ・ベッド数
 - ・リクライニングチェア 13台
 - ・ベッド 3台
- ・予約方法
 - オーダーリングによる完全予約制
(9:00~17:30)
- ・対象科
 - 全診療科

図1 がん化学療法部門概要 (外来化学療法室)



大腸癌以外の消化器癌: 胃癌, 食道癌, 肝臓癌, 胆道癌, 膵臓癌,
その他の癌: 頭頸部癌, 脳腫瘍, 膀胱癌, 急性リンパ性白血病

図2 疾患別外来化学療法施行患者

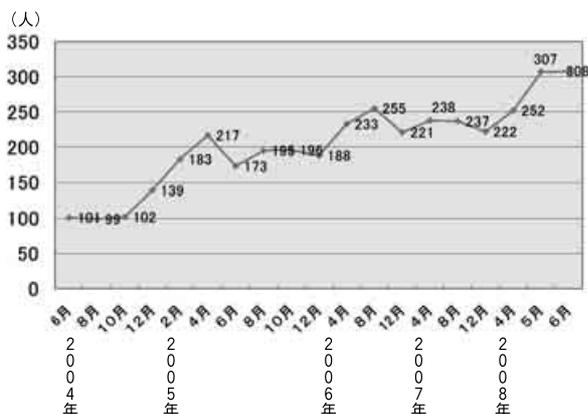


図3 外来化学療法室利用患者数 (延べ人数/月)
—抗がん剤点滴治療のみ—

チーム医療と看護師の役割の現状

1. 抗がん剤の安全な投与管理

当院では、安全な抗がん剤投与のためにレジメン登録制を導入している。新規レジメンは、レジメン審査委員会 (がん化学療法部門会議) で審査・承認されたものが

登録される。抗がん剤はレジメンオーダー以外からは処方できないようになっており、また制限量を超えるものに警告メッセージが出るシステムとなっている。化学療法前日と当日には、医師、薬剤師、看護師による多重チェックを行う。この多重チェックはレジメンだけでなく、検査データ、有害事象の確認においても実施されている。何か問題点があれば直ちに相互連絡を取り合い、情報の伝達・理解・共有を徹底している。さらに抗がん剤投与直前にも患者と共に治療内容の確認を行っている。抗がん剤投与の血管確保と投与中のモニタリングは、トレーニングを受けた外来化学療法室看護師が行っているが、緊急時の連絡体制についてはマニュアルに明文化している。リスクを伴う状況が発生した場合には、がん化学療法に精通した多職種から構成されるがん化学療法部門会議で慈善策の検討を行い、情報共有や問題解決を図っている。

2. 抗がん剤による副作用に関する専門的ケア

外来化学療法では、抗がん剤の副作用が在宅で出現する可能性があるため、副作用の対処に対する患者の不安が大きいため、患者が自律的に副作用をコントロールできるよう支援することが重要である。当院では、化学療法前に必ずレジメン別副作用パンフレットを用いた指導を行っている。このパンフレットは、がん化学療法看護認定看護師、がん化学療法専任薬剤師、製薬会社らが共同して作成したものであり、パンフレットの内容に関しては、レジメンの特殊性や情報の優先度を話し合い、治療のスケジュール、副作用の発現時期、主な副作用の症状と対処方法、血管外漏出や過敏反応等の注意点、緊急時の連絡方法などが記載されている。また、在宅での副作用症状については、患者医療者間で共通認識を図ることが重要であるため、「有害事象共通用語基準CTCAE ver3.0」を患者にわかりやすく表現し直し患者が記載することで、患者と医療者が同じ評価基準で評価できるように工夫している^{1,2)}。この患者用副作用チェックシートをもとに、患者と副作用の症状や対処方法について話し合い、共により良い対策を考えることで患者との信頼関係が構築でき、患者と医療者間のコミュニケーションツールとしても有用である^{1,2)}。外来化学療法室の看護記録の内容として、①がん種、病期、治療目的、②レジメン、③血管アクセス、④インフォームドコンセントの内容、⑤生活背景、キーパーソン、通院方法、⑥血管確保時の状況、⑦バイタルサイン、⑧ Perform-

ance Status, ⑨検査データ, ⑩副作用評価, ⑪過敏反応, 血管外漏出などのモニタリング, ⑫患者教育・指導内容等が電子カルテに入力され, 多職種間の情報共有につながっている²⁾ (図4)。



図4 外来化学療法看護記録

3. 患者・家族の心理社会的支援

外来化学療法の導入にあたっては, 事前見学を病棟あるいは外来からの患者の情報提供をもとに行い, 外来化学療法室の設備や治療の流れについてパンフレットを用いて説明を行うことで, 患者の不安の軽減に努めている。また, 化学療法に関する患者の不安や悩みに対応するため, 電話相談を行っている。在宅で患者が一人で悩むのではなく, 相談できる場所があることを知ってもらうことで, 患者や家族の安心感につながっている。なかには, 看護師と話をするだけで気持ちが落ち着くという患者もいるため, 医療者が支えになることを認識してもらうことは重要である。電話相談内容は, 副作用に関することや治療の意志決定に関することが最も多く, 相談内容に応じて, 臨床心理士や緩和ケアチーム, 医療ソーシャルワーカー等と連携をとっている。

4. チーム内でのコーディネータとしての役割

看護師は, 患者が多方面から適切なサポートが受けられるよう, チームの中でのコーディネータ役を務めるこ

とが重要である。そのため, それぞれの職種の役割を理解するとともに, 日頃からの患者や他職種との円滑なコミュニケーションが必要である。その上で, 問題が起きている要因と他職種の専門的役割との関係をアセスメントし³⁾, 問題を多職種間で共有できるようマネジメントを行い, 効果的に問題解決ができるようかかわっていくことが求められる。

5. がん化学療法看護の専門性の向上

チーム医療を実践するためには, がん化学療法に精通した専門人の教育, 育成が必要である。当院では, がん化学療法看護院内認定看護師コース研修やe-learning (インターネットでの自宅学習) を導入している。また, 院内だけでなく, 地域全体でのがん化学療法看護の質の向上や地域連携を目的とした他施設間でのディスカッションを定期的に行っており, がん化学療法における体制や副作用マネジメント等について, 施設間での現状を情報交換し, 勉強会を通して最善の方法を検討するなど, 看護ケアを見直す機会にもなっている。

がんチーム医療としての組織的課題

がん医療を統括するがん診療連携センターは, 多職種が集まり治療方針の決定に関して積極的にチームによるディスカッションを行うなど, 患者中心に多方面から最良の医療を決定・遂行していけるよう, がんチーム医療体制を確立・維持させていく必要がある。さらに, 地域がん診療連携拠点病院として, 院内のみならず地域全体のチーム医療の促進役となり, Evidence Based Medicine (EBM) に基づいた質の高い医療を推進するため, 最新の情報を発信していく必要がある。また, 看護師は専門的知識を高め, がん治療の病病連携, 病診連携に他職種とともに積極的に参画していくことが求められる。

おわりに

外来化学療法におけるチーム医療は, 一側面だけでなく, 身体的, 精神的あるいは社会的にトータルで見た「患者満足」が最大の目標になる。しかし, 一つの職種だけで目標を達成することは不可能であり, 多職種によるかわり合いが不可欠である。患者の抱える問題に対して, 職種の独自性, 専門性を活かし, 患者が安心・納得して治療が受けられる患者中心のチーム医療⁴⁾の構築が重要

である。

文 献

- 1) 矢野聖二, 吾妻雅彦, 三木幸代, 曾根三郎 他: 徳島大学病院の外来化学療法について. 癌と化学療法, 33: 1530-1531, 2006
- 2) 三木幸代: 患者に喜ばれる外来がん化学療法の看護実践 外来化学療法室における看護記録. 外来看護最前線, 日総研, 13(2): 4-13, 2008
- 3) 近藤まゆみ: チーム医療の推進役としてのがん専門看護師の機能. がん看護, 6(4): 305-307, 2001
- 4) 足利幸乃: 明日からできるがんのチーム医療. がん看護, 9(3): 239-242, 2004

The role of nursing staffs in multidisciplinary team approach in the outpatient chemotherapy unit in Tokushima University Hospital

Yukiyo Miki¹⁾, and Masaki Hanibuchi²⁾

¹⁾*Outpatient Chemotherapy Unit, Tokushima University Hospital, and* ²⁾*Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Recently, cancer chemotherapy in outpatient chemotherapy unit has been progressively promoted, which is affected by improvement of supportive therapy, shortening of hospital stay, induction of comprehensive medicine, and political necessity. Whereas chemotherapy in outpatient chemotherapy unit has expected benefit to advance the quality of life, cancer patients sometimes feel some anxiety about their daily life and adverse events induced by anticancer agents. Moreover, in the setting of out patient clinic, the delay of adequate response against adverse events might be a serious problem. For the safety administration of anticancer agents and the enhancement of patient satisfaction in outpatient chemotherapy unit, multidisciplinary team approach should be essential. In this chapter, we outline the role of multidisciplinary team including nursing staffs in the outpatient chemotherapy unit in Tokushima University Hospital.

Key words : patient satisfaction, patient-oriented team approach, speciality of multidisciplinary team, sharing of information, communication

総説 (教授就任記念講演)

ABO 血液型の抗原および遺伝子の解析と臨床的応用

細井 英司

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医用検査学講座細胞・免疫解析学分野

(平成20年11月21日受付)

(平成20年11月26日受理)

はじめに

血液細胞の膜上には、多くの蛋白や血液型抗原が存在し、それぞれ固有の構造を有している。特に、ABO 血液型抗原は個人のもつ遺伝子によって表現され、輸血や骨髄移植などの臓器移植時に適合性や生着を確認する上で重要である。また、個人識別、親子鑑定や犯罪捜査のための遺伝標識として個人を識別する良い標識にもなっている。

近年、細胞工学や分子生物学の進歩により、血液型研究に新たな進展がみられている。特に、フローサイトメトリー (FCM) による細胞表面抗原解析技術や遺伝子解析技術の導入により種々の血液型抗原や血液型遺伝子が解析され、血液型を蛋白・DNA レベルで解析・判定することが可能となり、血液型研究がさらに発展した。本稿では ABO 血液型の抗原および遺伝子について解説し、さらに、ABO 血液型の解析とその臨床的応用について解析結果を紹介し、この解析法の臨床的有用性について述べたい。

1. ABO 血液型システム

1900年、オーストリアのカール・ランドスタイナー (Karl Landsteiner)¹⁾ は人の血清に他人の赤血球を混ぜ合わせると血球が凝集する組み合わせと、凝集しない組み合わせがあることを発見し、それらを3つの血液型グループ (A, B, O 型) に分けた。さらに、1902年に De-Castello と Stürli ら²⁾ が AB 型を追加し、A, B, O, AB の4つの血液型の存在が明らかにされ、ABO 血液型システムとして確立された。この時の血清学的な現象が

「ランドスタイナーの法則」と呼ばれており、現在も ABO 血液型の判定に用いられている (表1)。その後、1924年に Bernstein³⁾ により4つの表現型 (A, B, O および AB) と6つの遺伝子型 (A/A, A/O, B/B, B/O, O/O および A/B) が提唱され、ABO 血液型の遺伝形式が認識されるようになった。また、ABO 血液型が発見されて以来、多くの研究者の血液型研究により、現在までに29種類の血液型システムが国際輸血学会によって認証されている^{4,5)} (表2)。

表1 ランドスタイナーの法則

血液型	赤血球膜上の抗原	血清中の抗体
A	A 抗原	抗 B 抗体
B	B 抗原	抗 A 抗体
O	—	抗 A 抗体, 抗 B 抗体
AB	A 抗原, B 抗原	なし

2. ABO 血液型の抗原構造と体内分布

ABO 血液型抗原は糖鎖抗原系であり、赤血球の細胞膜脂質二重層を構成する脂質であるセラミドに直接オリゴ糖が結合した糖脂質、あるいは重脂質層から突出した蛋白構造にオリゴ糖が結合した糖タンパクとして赤血球膜上に存在する⁶⁾ (図1)。また、ABO 血液型抗原は赤血球膜上に存在するだけでなく、体内の組織 (胃粘膜、唾液腺細胞、毛髪、爪など)、各分泌液や体液 (胃液、唾液、胆汁、精液、尿、汗など) に広く分布している⁷⁾。図2は、O型に特異的なH抗原を発現した赤白血病患

表2 国際輸血学会で認証されている血液型システム

ISBT No.	System name	ISBT symbol	Locus	ISBT No.	System name	ISBT symbol	Locus	ISBT No.	System name	ISBT symbol	Locus
001	ABO	ABO	9	011	Yt	YT	7	021	Cromer	CROM	1
002	MNS	MNS	4	012	Xg	XG	X	022	Knops	KN	1
003	P	P 1	22	013	Scianna	SC	1	023	Indian	IN	11
004	Rh	RH	1	014	Dombrock	DO	12	024	Ok	OK	19
005	Lutheran	LU	19	015	Colton	CO	7	025	Raph	RAPH	11
006	Kell	KEL	7	016	Landsteiner-Wiener	LW	19	026	John Milton Hagen	JMH	15
007	Lewis	LE	19	017	Chido/Rodgers	CH/RG	6	027	I	I	6
008	Duffy	FY	1	018	H	H	19	028	Globoside	GLOB	3
009	Kidd	JK	18	019	Kx	XK	X	029	Gill	GIL	9
010	Diego	DI	17	020	Gerbich	GE	2				

2004 International Society Blood Transfusion (ISBT)

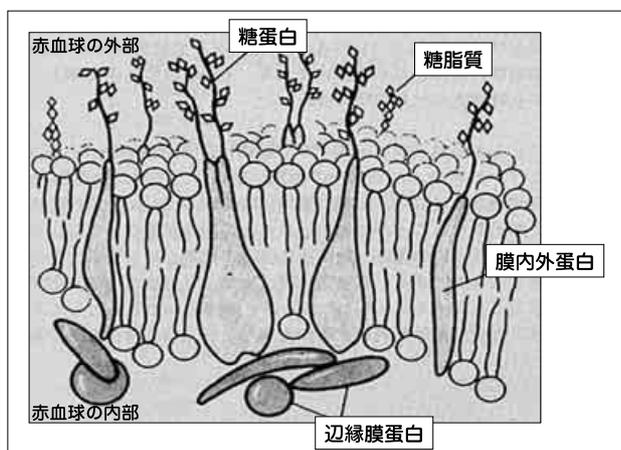


図1 赤血球膜上の ABO 血液型抗原の構造 (文献6 より一部改変して引用)

者由来の培養白血病株細胞 (HEL) に抗 H 抗体を用いた蛍光抗体間接法で細胞膜上の H 抗原発現の状態を観察したものであり、H 抗原が顆粒状に発現していることが観察できる。

3. ABO 血液型の亜型・変異型

ABO 血液型は、赤血球膜上にある A, B あるいは H 抗原の発現量によって区別され、亜型・変異型として分類されている。例えば、A 型の亜型には、A₂, A₃, A_x, A_m, A_{el} が区別されており、この順に抗原量が低下する。また、B 型の亜型も同様に、B₃, B_x, B_m, B_{el} の順に抗原量が減少する。さらに、O 型にも亜型が存在し、O 型に特異的な H 抗原を持たないまれな血液型である Oh、ボンベイ型が知られている。また、AB 型では A_xB, A₁B_x, A_mB, A₁B_m, A_{el}B, A₁B_{el}, cisAB などが区別されている^{8,9)}。

cisAB 型は特異な遺伝形式を示す血液型であり、cisA₂B₃, cisA₁B₃, cisA₂B の血液型がある。この血液型は、1964年ポーランドの Seyfried ら¹⁰⁾が、O 型と A₂B 型の両親から A₂B 型の子どもが生まれた家系の報告が初めて、日本では、1966年山口ら¹¹⁾が、O 型と A₂B₃型の両親から A₂B₃型の子どもが3人生まれた家系 (徳島県の症例) (図3) を報告し、この血液型を cisAB と名付けた。また、この血液型は地域集積性があり、日本国内では徳島県、石川県、香川県に多く、輸血検査において、時に経験する血液型である^{12,13)}。cisAB の遺伝形式は A 遺伝子と B 遺伝子が同じ染色体上に存在し遺伝すると考えられていた亜型であり、一方の対立遺伝子が O, A

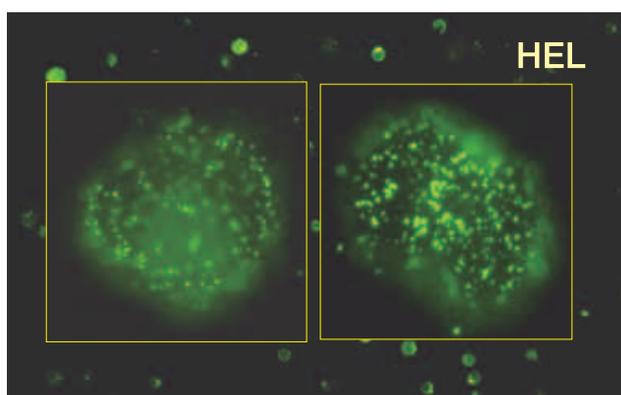


図2 蛍光抗体間接法による培養白血病株細胞 (HEL) 膜上の H 抗原発現

HEL 細胞は、赤白血病患者由来の培養白血病株細胞で、赤血球系、単球系および巨核球系へ分化可能な多能性幹細胞の性質を有する。また、血液型は O 型であり、細胞膜表面には H 抗原を持ち、さらにエリスロポエチン受容体も発現され、細胞内にヘモグロビンを有している。

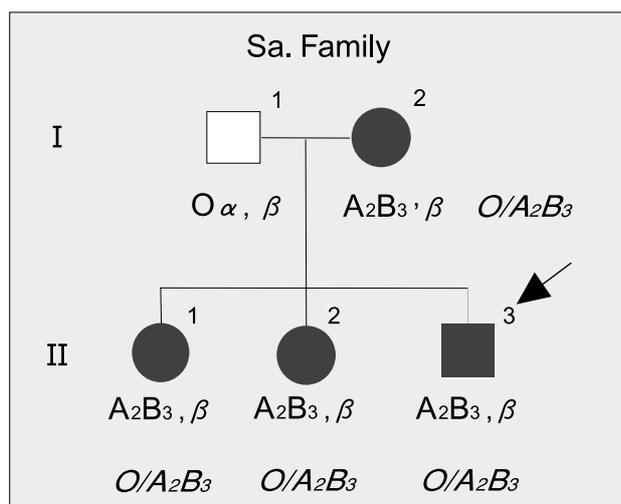


図3 O型とA₂B₃型の両親からA₂B₃型の子ども3人が生まれた家系
本症例は徳島県の症例で、A遺伝子とB遺伝子が同じ染色体上に存在し、遺伝している家系である。(文献11より一部改変して引用)

またはB対立遺伝子のいずれかとヘテロ結合すると、それぞれ cisA₂B₃, cisA₁B₃, cisA₂B の3種類の表現型として表される。近年、遺伝子解析などの手法が用いられるようになり、この遺伝子形式が遺伝子学的に証明され、さらに多くの亜型に対して、新たな知見が次々と見出されている。

4. ABO 血液型遺伝子の構造と機能

ABO 血液型抗原の抗原決定基は第9番染色体長腕部(9q34.1-q34.2)¹⁴⁻¹⁷⁾に位置するABO遺伝子の産物であるAまたはB糖転移酵素により決定されている。1990年、cDNAクローニングとゲノムDNAの構造解析により、ABO遺伝子は7つのエクソンを持ち、そのcDNAは355アミノ酸残基をコードする1065塩基対からなることが明らかにされた。また、この遺伝子座の3つの主要な対立遺伝子(A, B, O)のcDNAの塩基配列に違いが認められ、A対立遺伝子に比べB対立遺伝子には7塩基置換、そのうちの526, 703, 796および803の4塩基置換により、アミノ酸置換が生じ、産生される糖転移酵素の酵素活性に差が生じることが明らかにされた。一方、O対立遺伝子はA対立遺伝子の1塩基が欠失するだけであるが、この1塩基欠失によりframe-shiftが起こり、コドン117番目が終止コドンとなるためそれ以降の蛋白への翻訳が行われず酵素活性が生じないことも示された¹⁸⁻²⁰⁾。また、ABO血液型の亜型にも塩基欠失や塩基

置換が見出されている。A遺伝子とB遺伝子が同一染色体上にあって遺伝すると考えられていた cisAB型のA₂B₃(cisAB)対立遺伝子は、基本的にはA対立遺伝子と同じ塩基配列をもっているが、803の塩基(G)がB対立遺伝子の塩基(C)に置換することにより、アミノ酸のグリシンからアラニンへの置換が生じ、産生される糖転移酵素はA糖転移酵素が同時にB糖転移酵素活性を合わせもつことになると考えられている²¹⁾。しかし、その両酵素活性は非常に弱く、膜上に発現するAおよびB抗原量の少ないAB型が作られる(図4)。また、A₂B₃対立遺伝子には467番目の塩基が(C)から(T)に置換しており、アミノ酸がプロリンからロイシンに置換している。しかし、このアミノ酸置換は本糖転移酵素活性自体にはあまり影響がないと考えられている^{22,23)}。

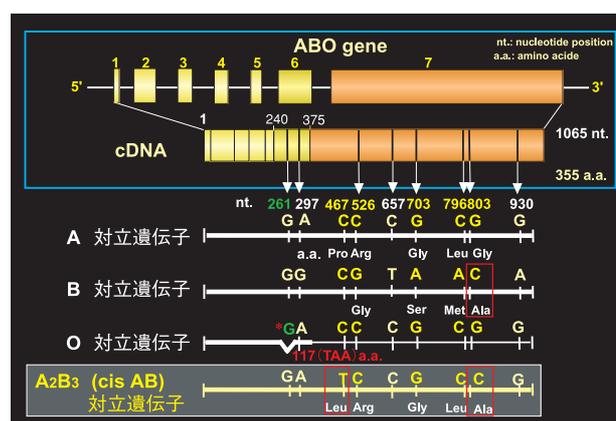


図4 ABO 遺伝子座の構造とA, B, Oおよび cisAB 対立遺伝子の塩基配列およびアミノ酸配列の比較

上段の box はアミノ酸をコードしているエクソンを示す。下段のO対立遺伝子における *G は261番の1塩基の欠失を示し、117(TAA)はコドン117番目が終止コドンになることを示す。(文献34より引用)

5. ABO 血液型抗原の生合成

図5にABO血液型抗原の生合成過程をまとめた。ABO血液型抗原は、糖鎖でできており²⁴⁾、まず基本となる赤血球膜上の前駆体の糖鎖(H鎖)に、H遺伝子によって産生されたH糖転移酵素により、末端のD-ガラクトースにフコースが転移されることによりつくられる。このH抗原に、第9番染色体上のA遺伝子により産生されたA糖転移酵素によって、N-アセチルガラクトサミンがH鎖に付加されることによってA抗原がつくられる。また、B抗原は、B遺伝子により産生されたB糖

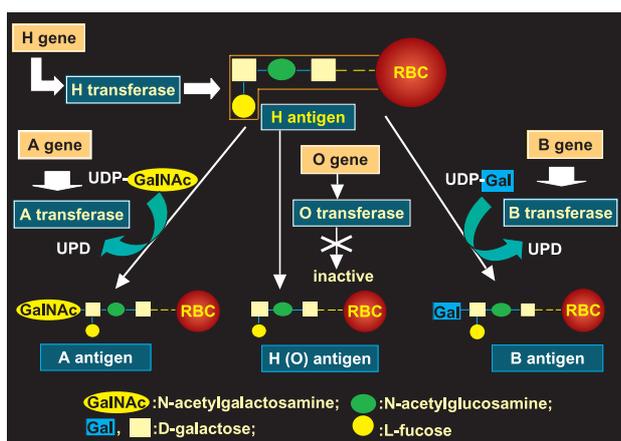


図5 ABO 血液型抗原の生合成過程

転移酵素がD-ガラクトースをH鎖に付加することによりつくられる。一方、O型はO型転移酵素の酵素活性が不活性なため、H鎖がそのままO型抗原となる。つまり、H鎖はO型抗原であり、ABO血液型の基本構造となっている¹⁸⁻²⁰⁾。

6. ABO 血液型の解析とその臨床的応用

1) 血清学的解析

輸血検査におけるABO血液型の判定は、血清学的反応により決定されている。ABO血液型は、赤血球膜上にA、B、H抗原を発現しており、血清中には抗A抗体あるいは抗B抗体を持っている(ランドスタイナーの法則)¹⁾。図6にABO血液型抗原の血清学的検査法による判定例を示した。オモテ試験は赤血球膜上のAあるいはB抗原の有無をスライド法で判定した結果であり、抗A血清と抗A&B血清で強い凝集を認め、抗B血清とは非凝集であり、A型と判定できる。一方、ウラ検査は血清中の規則抗体である抗A抗体と抗B抗体の有無を試験管法で判定した結果を示しており、B型血球のみ凝集が認められることより、A型と判定される。従って、オモテ・ウラの両検査の結果によって血液型がA型と確定される。なお、オモテ検査にはスライド法と試験管法があるが、主として試験管法が用いられており、ウラ検査では試験管法が推奨されている。

2) フローサイトメトリーを用いたABO血液型抗原の解析

近年、輸血検査においてABO血液型抗原の検査は試

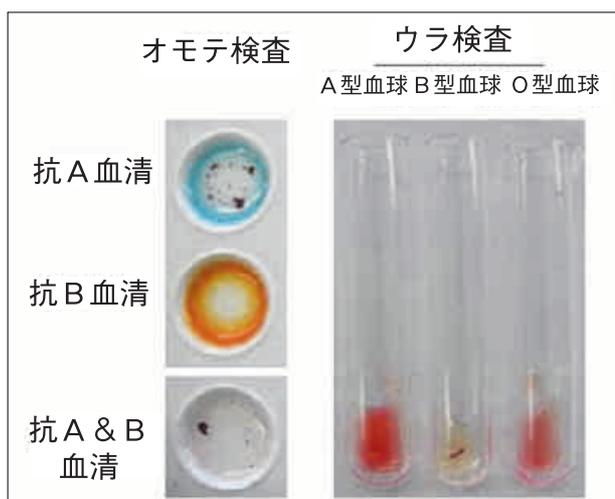


図6 ABO 血液型抗原の血清学的検査法

オモテ試験は、抗A血清と抗A&B血清で強い凝集を認め、抗B血清とは非凝集であり、A型と判定できる。一方、ウラ検査では、B型血球のみ凝集が認められることより、A型と判定される。従って、オモテ・ウラの両検査の結果により、血液型がA型と確定される。

験管法やカラム凝集法による判定が行われているが、これらの凝集反応は抗体感作の二次的の反応を観察しているにすぎない。一方、フローサイトメトリー (FCM) を用いた抗原検査は、fluorescein isothiocyanate (FITC) 等の蛍光色素で標識された結合抗体の蛍光強度を測定することにより、抗体結合状態の第一相を観察でき、さらに赤血球膜上の抗原数を定量的に捉えることが可能であり²⁵⁻²⁸⁾、亜型、キメラ・モザイクなどの輸血検査のみならず、幹細胞移植の適合性や生着確認をする上で、有用な解析法である。以下にFCMによる解析結果を示す。

(1) ABO 血液型における赤血球膜上のH抗原量の比較

H抗原はO型に特異的な抗原であるが、ABO血液型抗原の前駆体糖鎖であり、AあるいはB抗原量の低下する亜型において、その発現量が増加する。従って、亜型の検査ではH抗原量の増加が判定指標の1つとして用いられている。図7に各ABO血液型における赤血球膜上のH抗原量を陽性率として示した。A型 $11.3 \pm 4.2\%$ 、B型 $28.7 \pm 3.8\%$ 、O型 $92.2 \pm 6.8\%$ 、AB型 $5.2 \pm 2.1\%$ であり、O型に対してB型、A型、AB型の順でH抗原の陽性率の有意な低下が認められた。

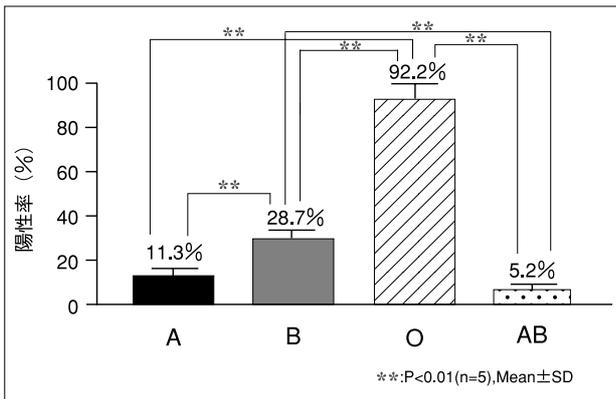


図7 ABO血液型における赤血球膜上のH抗原量の比較

(2) A型, B型およびAB型における赤血球膜上のA抗原量およびB抗原量の比較

図8-Iは, A型とAB型の赤血球膜上のA抗原量を陽性率で比較したものであり, A型 $98.0 \pm 0.9\%$ で, AB型 $94.0 \pm 1.6\%$ であった。一方, 図8-IIはB型とAB型の赤血球膜上のB抗原量を陽性率で比較したもので, B型 $97.5 \pm 1.0\%$, AB型 $84.9 \pm 4.2\%$ であった。これらの結果より, A抗原はAB型よりA型赤血球のほうが, B抗原はAB型よりB型赤血球の方が多く発現していることが明らかとなった。

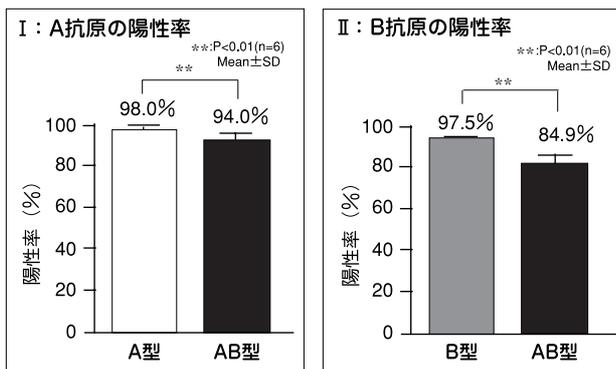


図8 A型, B型およびAB型における赤血球膜上のA抗原量およびB抗原量の比較
I: A型, AB型におけるA抗原量の比較 II: B型, AB型におけるB抗原量の比較

(3) AB型と cisA₂B₃型における赤血球膜上のA抗原量, B抗原量およびH抗原量の比較

AB型における各抗原の陽性率は, A抗原 $94.0 \pm 1.6\%$,

B抗原 $84.9 \pm 4.2\%$, H抗原 $5.2 \pm 2.1\%$ であった。一方, cisA₂B₃型ではA抗原71.7%, B抗原13.4%, H抗原90.0%であり, AB型に比較してH抗原量が多く発現しており, A抗原, B抗原ともに低値であることを陽性率で比較することが可能となった(図9)。

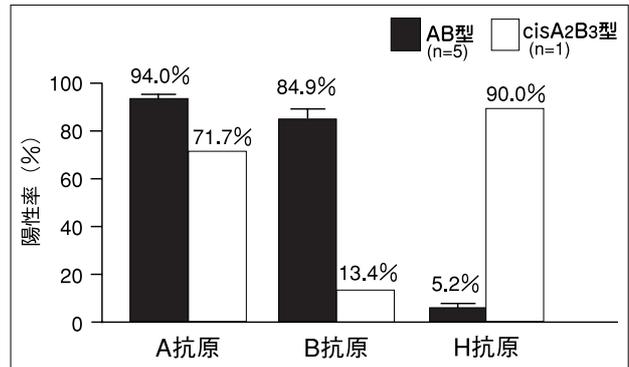


図9 AB型と cisA₂B₃型における赤血球膜上のA抗原量, B抗原量およびH抗原量の比較

3) ABO血液型遺伝子の解析

ABO遺伝子解析法には, まず目的の領域をPCRで増幅し, そのPCR産物について, ある特定の制限酵素を用いて塩基配列を決定するRFLP(restriction fragment length polymorphism)法^{19,20,29-31}, 増幅DNAの1本鎖DNA高次構造より対立遺伝子を区別するSSCP(single strand conformation polymorphism)法³², さらに増幅DNAの塩基配列を直接決定するdirect sequence法³¹がある。しかし, これらの解析法はまずPCRを行い, さらに各解析法を組み合わせた2段階の操作が必要であり, 臨床検査においては, その操作法が複雑である。一方, 対立遺伝子の塩基配列に特異的なプライマーを用いて特定の配列を持ったDNA部分だけをPCRで増幅するPASA(PCR-amplification of specific alleles)法は, 特異的な増幅DNAバンドパターンにより塩基配列が決定できるため, 1段階の操作で判定が可能であり, 臨床検査において有用である。特に cisAB型の解析では, 803番塩基の解析に必要な制限酵素がないためRFLP法では解析できず, PCR-direct sequence法が唯一の解析法であったが, PASA法を用いることにより, 短時間で簡単に cisAB型の遺伝子型判定が可能となった^{16,33-35}。以下にPASA法による解析データを紹介する。

(1) PASA 法による解析

PASA 法は、PCR 反応に用いるプライマーの 3' 末端を検出したい対立遺伝子の塩基配列に相補的な塩基になるように設定することにより、図10-I に示したように、特異的なプライマーの組み合わせのみで、それぞれの対立遺伝子が増幅されるものである。一方、図10-II のように、3' 末端が相補的でない場合、その部分でのプライマーが相補結合できなくなるため、それ以降の相補鎖の合成ができず、増幅 DNA バンドは検出されない。従って、特異的に増幅したバンドパターンから 1 塩基置換の判定が可能となる。

図11に PASA 法を用いた ABO 血液型遺伝子の解析法の手順を示した^{33,34)}。まず抽出 DNA を鋳型として、O 対立遺伝子、B 対立遺伝子と A および O 対立遺伝子を判別するために、ABO 遺伝子の cDNA の 261 番塩基について、3 組のプライマー (1 と 2, 5 と 6, 7 と 8) を同時に用いるマルチプレックス (多重) PCR-1、次に A および B 対立遺伝子を判別するために、526 番塩基について 1 組のプライマー 3 と 4 を用いた PCR-2 をそれぞれ行い、さらに cisAB 型の判別には、PCR-1 と PCR-2 に加え、796 番塩基が A 対立遺伝子に、803 番塩基が B 対立遺伝子にそれぞれ相補的なプライマー 9 と 10 を用いた PCR-3 を行う。次に、PCR-1 と PCR-2 の PCR 産物の一部を混合したものと、PCR-3 における PCR 産物の一部をそれぞれアガロース電気泳動し、増幅された DNA のバンドパターンから genotype を判定する。

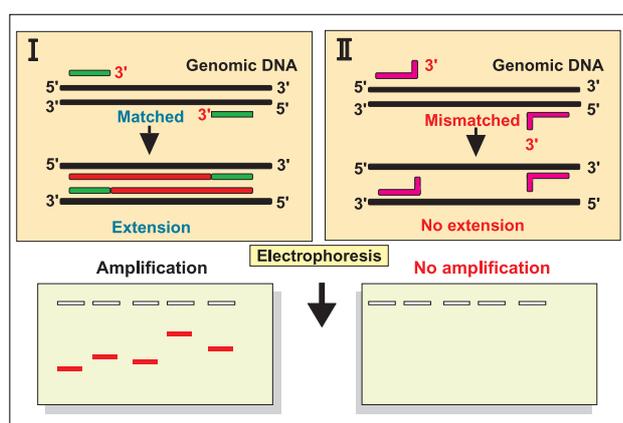


図10 PCR Amplification of Specific Alleles (PASA) の原理
I は、PCR 反応に用いるプライマーの 3' 末端が検出したい対立遺伝子の塩基配列に相補的な塩基に設定してあり、それぞれの対立遺伝子が増幅される。一方、II は 3' 末端の 1 塩基が相補的でなく、その部分でのプライマーが相補結合できなくなるため、それ以降の相補鎖の合成ができず増幅 DNA バンドは検出されない。

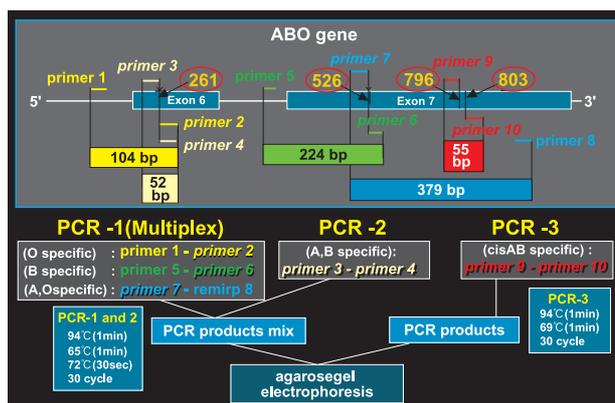


図11 PASA 法を用いた ABO 血液型遺伝子の解析法
プライマー 2, 3 と 4, 6, 7, 9, 10 の 3' 末端の塩基は、それぞれ O, A と B, B, A と O, cisAB の各対立遺伝子の塩基配列に相補的である。一方、プライマー 1, 5, 8 は、ABO 対立遺伝子に共通の塩基配列を持つ。上記各プライマーの組み合わせにより、O 対立遺伝子で 104bp, A と B 対立遺伝子で 52bp, B 対立遺伝子で 224bp, A と O 対立遺伝子で 379bp, cisAB 対立遺伝子では 55bp の DNA 断片が増幅される。(文献33より引用)

① ABO 血液型遺伝子の特異的増幅 DNA バンドパターン

図12に、代表的な ABO 血液型 (A/O, A/A, B/O, B/B, O/O および A/B 型) について、それぞれの PCR 産物の一部をアガロース電気泳動したときの増幅 DNA バンドパターンを示した。A/O は 379, 104 および 52bp の 3 つのバンド, A/A では 379 および 52bp の 2 つのバンド, B/O では 379, 224, 104 および 52bp の 4 つのバンド, B/B で 224 および 52bp の 2 つのバンド, O/O では 379 および 104bp の 2 つのバンド, A/B で 379, 224 および 52bp の 3 つ

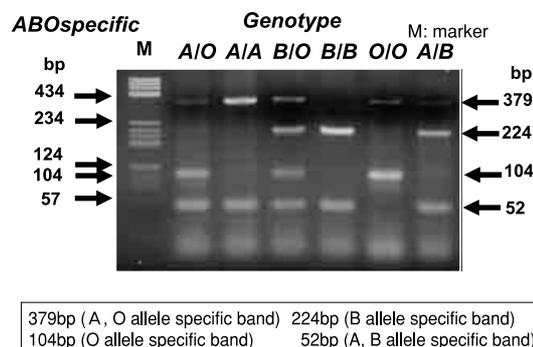


図12 PASA 法による ABO 血液型遺伝子の特異的増幅 DNA バンドパターン

代表的な ABO 血液型 (A/O, A/A, B/O, B/B, O/O および A/B 型) について、それぞれの PCR 産物の一部をアガロース電気泳動したときの増幅 DNA バンドパターンを示した。M: Hea III digest of Plasmid pBR322 (marker) (文献33より一部改変して引用)

のバンドが増幅され、全例で予想された対立遺伝子に特異的なバンドのみが認められた³³⁾。

② cisAB血液型遺伝子の特異的増幅DNAバンドパターン

図13は、血清学的解析および家系調査により genotype が明らかな 3 種類の cisAB 型と A/B, A/A および B/B 型について、それぞれの PCR 産物の一部をアガロース電気泳動したもので、上段は ABO 対立遺伝子に特異的な PCR-1 と 2 による反応であり、増幅 DNA バンドパターンにより、A₂B₃, A₁B₃, A₂B の 3 種類の表現型が区別できる。一方、下段は cisAB 対立遺伝子に特異的な PCR-3 の反応であり、55bp の DNA の増幅により、cisAB の確定ができる。なお、cisA₂B₃では、379, 104, 52および 55bp の 4 つのバンドが増幅され、さらに cisA₁B₃, cisA₂B においても予想された型特異的なバンドのみが増幅されており、3 種類の cisAB 型の表現型と cisAB の確定が可能である^{33,34)}。

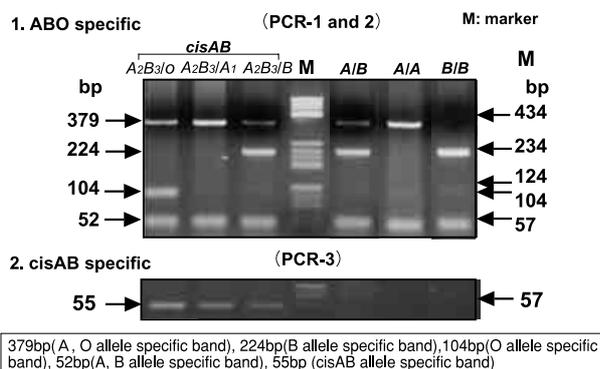


図13 PASA 法による cisAB 血液型遺伝子の特異的増幅 DNA バンドパターン

上段は PCR-1 と 2 (ABO 対立遺伝子に特異的)、下段は PCR-3 (cisAB 対立遺伝子に特異的) による増幅を示している。PCR-3 では、cisAB のみに 55bp の DNA の増幅バンドが認められる。すなわち、cisA₂B₃では、379, 104, 52および 55bp の 4 つのバンドが、cisA₁B₃は 379, 52および 55bp の 3 つのバンドが、cisA₂B では 379, 224, 52および 55bp の 4 つの予想された型特異的なバンドのみが増幅される。M: Hea III digest of Plasmid pBR322 (marker)

おわりに

カール・ランドスタイナーによって ABO 血液型が発見されて以来、約一世紀が過ぎ、血液型研究に新たな進展がみられた。特に、細胞工学や遺伝子工学の進歩により、ABO 血液型の抗原と遺伝子の構造や機能が明らか

となり、ABO 血液型の亜型、キメラ・モザイク、ホモ・ヘテロ接合などの判定や移植治療の生着確認、個人識別などが蛋白や遺伝子の解析により可能となった。

今回、フローサイトメトリー (FCM) による細胞表面抗原解析と ABO 血液型遺伝子解析について解析例を紹介した。FCM による細胞表面抗原解析は、赤血球膜上の A 抗原、B 抗原および H 抗原量を陽性率として定量的に比較することを可能にし、亜型の検査や骨髄移植時の生着確認をする上で有用である。また、遺伝子解析では型特異的プライマーを用いた PASA 法が、約 4 時間で簡単に遺伝子型を判定可能にした。特に、AB 型の亜型である cisAB 型の判定では、従来の血清学的検査で必要とされていた家系調査を必要とせず、本人の DNA 解析のみで確定診断が可能であり、cisAB 型の確定法として実用的な解析法と考えられる。また、多くの亜型について遺伝学的背景が次々と明らかにされてきているが、亜型の種類によっては、遺伝子検査により得られた結果が従来の血清学的検査で分類されていたカテゴリーに一致しない例も見いだされており、今後各種亜型の遺伝子の解明と遺伝子検査における判定基準の確立が望まれる。

文 献

- 1) Landsteiner, K.: Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Zentralbl. Bakteriol., 27: 357-362, 1900
- 2) von Decastello, A., Stürli, A.: Über die Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen. Mfinch. Med. Wschr., 49: 1090-1095, 1902
- 3) Bernstein, F.: Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. Klin. Wochenschr., 3: 1495-1497, 1924
- 4) Lewis, M., Anstee, D. J., Bird, G. W. G., Brodheim, E., et al.: Blood group terminology 1990. The ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens. Vox Sang., 58(2): 152-69, 1990
- 5) Daniels, G. L., Fletcher, A., Garratty, G., Henry, S., et al.: International Society of Blood Transfusion. Blood group terminology 2004: from the International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens. Vox Sang., 87:

- 304-316, 2004
- 6) Stroup, M., Treacy, M.: Blood group antigens and antibodies, Raritan, N. J.: Ortho Diagnostic Systems, 1982; 遠山 博, 福岡良男, 村上省三 (訳): 血液型抗原と抗体, 近代出版, 東京, 1984, pp. 3-6
 - 7) Zmijewski, C. M.: Immunohematology, 3rd ed., Appleton-Century-Crofts, New York, 1978, pp. 71-72
 - 8) Economidou, J., Hughes-Jones, N. C., Gardner, B.: Quantitative measurements concerning A and B antigen sites. *Vox Sang.*, 2(5) : 321-328, 1967
 - 9) Cartron, J. P., Gerbal, A., Hughes-Jones, N. C., Salmon, C.: 'Weak A' phenotypes. Relationship between red cell agglutinability and antigen site density. *Immunology*, 27(4) : 723-727, 1974
 - 10) Seyfried, H., Walewska, I., Werblinska, B.: Unusual inheritance of ABO group in a family with weak B antigens. *Vox Sang.*, 9 : 268-277, 1964
 - 11) Yamaguchi, H., Okubo, Y., Hazama, F.: Another Japanese A2B3 blood-group family with the propositus having O-group father. *Proc. Jpn. Acad.*, 42 : 517-520, 1966
 - 12) Okubo, Y., Tomita, T., Seno, T., Yokoishi, F., *et al.* : Serological findings and distribution in Tokushima Prefecture of Cis AB. *Jap. J. Med. Technol.*, 28 : 66, 1979
 - 13) Yamaguchi, H.: A review on ABO variants and rare bloods. *Jap. J. Med. Technol.*, 34(1) : 3-10, 1985
 - 14) Watkins, W. M.: Biochemistry and genetics of the ABO, Lewis, and P blood group systems, In *Advances in Human Genetics* (Harris H & Hirschhorn K eds.). Plenum Press, New York, 1980, pp. 136-136
 - 15) Larsen, R. D., Ernst, L. K., Nair, R. P., Lowe, J. B.: Molecular cloning, sequence, and expression of a human GDP-L-fucose : β -D-galactoside 2- α -L-fucosyltransferase cDNA that can form the H blood group antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87(17) : 6674-6678, 1990
 - 16) Yamamoto, F., Hakomori, S.: Sugar-nucleotide donor specificity of histo-blood group A and B transferases is based on amino acid substitution. *J. Biol. Chem.*, 265(31) : 19257-19262, 1990
 - 17) Bennett, E. P., Steffensen, R., Clausen, H., Weghuis, D. O., *et al.* : Genomic cloning of the human histo-blood group and locus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 206(1) : 318-325, 1995
 - 18) Yamamoto, F., Clausen, H., White, T., Marken, J., *et al.* : Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system, *Nature*, 345 : 229-233, 1990
 - 19) Yamamoto, F., Clausen, H., White, T., Marken, J., *et al.* : Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system, *Nature*, 345 : 229-233, 1990
 - 20) Yamamoto, F., Hakomori, S.: Sugar-nucleotide donor specificity of histo-blood group A and B transferases is based on amino acid substitutions. *J. Biol. Chem.*, 265(31) : 19257-19262, 1990
 - 21) Yoshida, A., Yamaguchi, H., Okubo, Y.: Genetic mechanism of Cis-AB inheritance. II. Cases associated with structural mutation of blood group glycosyltransferase. *Am. J. Hum. Genet.*, 32(5) : 645-50, 1980
 - 22) Yamamoto, F., McNeill, P. D., Kominato, Y., Yamamoto, M., *et al.* : Molecular genetic analysis of the ABO blood group system : 2. cis-AB alleles. *Vox Sang.*, 64(2) : 120-123, 1993
 - 23) Yamamoto, F.: Molecular genetics of the ABO histo-blood group system. *Vox Sang.*, 69(1) : 1-7, 1995
 - 24) Watkins, W. M.: Molecular basis of antigenic specificity in the ABO, H and Lewis blood group systems; Montreuil H, Vliegenhart JFG, Schachter H(eds) *Glycoproteins*. Amsterdam Elsevier, 1995, pp. 313-390
 - 25) Garratty, G., Arndt, P.: Applications of cytofluorometry to transfusion science, *Transfusion*, 35 : 157-175, 1995
 - 26) 松本洋典, 谷脇雅史: 細胞表面抗原の解析・セルソーティング, *臨床検査*, 51(9) : 941-947, 2007
 - 27) 両宮洋一: 血液型の判別, *臨床検査*, 41(10) : 1135-1141, 1997
 - 28) Hosoi, E., Hirose, M., Hamano, S.: Expression levels of H-type α (1, 2)-fucosyltransferase gene and histo-blood group ABO gene corresponding to hematopoietic cell differentiation. *Transfusion*, 43(1) : 65-71, 2003
 - 29) 細井英司: 毛髪 DNA を用いた ABO 式血液型 genotype の遺伝子解析. *臨床病理*, 43(4) : 391-396, 1995
 - 30) 細井英司: PCR 法を用いたパラフィン切片組織からの ABO 遺伝子増幅法. *医学検査*, 45(6) : 992-997, 1995
 - 31) 細井英司, 吉川貴美枝: ABO 式血液型および cisAB

- 型のgenotypeの遺伝子解析. 臨床病理, 41(10) : 1133-1140, 1993
- 32) 小林 賢 : 遺伝子診断と治療. 医学検査, 44(5) : 871-872, 1995
- 33) 細井英司 : アリル特異的増幅法 (PASA 法) を用いた ABO 式血液型および cisAB 型 genotype の遺伝子解析. 臨床病理, 44(8) : 783-790, 1996
- 34) 細井英司 : ABO 式血液型の遺伝子解析とその臨床検査への応用. 臨床病理, 45(2) : 148-156, 1997
- 35) Hosoi, E., Hirose, M., Hamano, S., Kuroda, Y. : Detection of histo-blood group ABO mRNA in human chronic myeloid leukemia cell lines using reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Cancer Lett., 133(2) : 191-196, 1998

Detection of ABO blood group antigens and genetic analysis of ABO blood group and their application for clinical studies

Eiji Hosoi

Department of Cells and Immunity Analytics, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The ABO blood group system is the most important blood group system among the 29 International Society of Blood Transfusion (ISBT)-recognized systems, consisting of four antigens (A, B, O, and AB). These antigens are known as oligosaccharide antigens, and widely expressed on the membrane of red cell and tissue cells as well as, in the saliva and body fluid. The ABO blood group system was discovered by the Austrian scientist Karl Landsteiner, who found three different blood types (A, B, and O) in 1900 from serological differences in blood. In 1902, DeCastello and Stürli discovered the fourth type, AB. The phenomenon of these serological differences was called the Landsteiner Law, and is still used to detect ABO blood group antigens in clinical laboratories. In 1924, Felix Bernstein predicted that the mechanism of inheritance involved three alleles at the ABO locus from extensive family studies. Furthermore, the structure and biochemical characteristics of the ABO antigens were elucidated by many investigators.

In recent years, the ABO blood group at chromosome locus 9 has been determined, the gene cloned and the structures determined by Yamamoto *et al.* This has made it possible to genetically analyses of ABO blood group antigens using molecular biology techniques.

Clinically, blood group antigens are important. In particular, the ABO blood group antigens are one of the most important issues in transfusion medicine, evaluation of the adaptability of donor blood cells with bone marrow transplantations, and survival confirmation of hemocytes.

This article reviews the serology, biochemistry, biosynthesis and genetic characteristics of ABO antigens, and the analysis of ABO blood group using flow cytometry and polymerase chain reaction (PCR) amplification of specific alleles (PASA)-method and their application for clinical studies.

Key words : ABO blood group system, cisAB allele, transfusion medicine, flow cytometry, PCR amplification of specific alleles (PASA)

総 説 (第21回徳島医学会賞受賞論文)

Role of cyclin-dependent kinase inhibitors in pituitary tumorigenesis : an updateMd. Golam Hossain*, Takeo Iwata*, Noriko Mizusawa*, Zhi Rong Qian[‡], Shozo Yamada[†], Toshiaki Sano[‡], and Katsuhiko Yoshimoto*Department of *Medical Pharmacology, and [‡]Department of Human Pathology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School ; and [†]Department of Hypothalamic and Pituitary Surgery, Toranomon Hospital, Tokyo Japan

(Received : November 21, 2008)

(Accepted : November 28, 2008)

SUMMARY

Human pituitary adenomas are common and potentially serious neoplasms that account for 10-15% of all intracranial neoplasms. In spite of extensive investigations, the molecular basis of human pituitary tumorigenesis remains elusive. The cell cycle is driven by protein complexes composed of cyclins and cyclin-dependent kinases (CDKs). CDK inhibitors (CKIs) serve as negative regulators of cell cycle. CKIs include two distinct families : the INK4 family comprising p16^{INK4A}, p15^{INK4B}, p18^{INK4C}, and p19^{INK4D} and the Cip/Kip family including p21^{CIP1}, p27^{KIP1}, and p57^{KIP2}. Dysregulation in CKIs are recognized as critical factors in tumorigenesis. In recent years, extensive studies have demonstrated that mutations, underexpression, and DNA methylation of the CKIs genes were frequently observed in various types of human cancers. However, the role of CKIs in human pituitary tumors has been elucidated to a limited extent. Here we review the potential role of CKIs in human pituitary adenomas concentrating on gene mutations, promoter methylation, and mRNA or protein expression levels.

Key words : pituitary adenomas, CKIs, INK4 family, Cip/Kip family, mutations, promoter methylation

Introduction

Human pituitary adenomas are the most commonly encountered intracranial neoplasms. Although pituitary adenomas are benign, it is associated with significant morbidity due to its critical location and oversecretion of pituitary hormones¹⁾. A large number of studies have been conducted to elaborate the molecular and pathological basis of pituitary tumorigenesis. However, the mechanisms of tumorigenesis of human pituitary adenomas are largely unknown.

The cell cycle is a tightly regulated process and is controlled at different stages by specific cyclins and cyclin-dependent kinases (CDKs). A critical point in the cell cycle is the G₁/S transition checkpoint frequently aberrated in human cancers^{2,3)}. CDKs are inhibited by CDK inhibitors (CKIs) which play a crucial regulatory role at G₁/S transition. To date, two families of CKIs based on their structural and functional similarities have been described. The INK4 family comprising p16^{INK4A} (CDKN2A), p15^{INK4B} (CDKN2B), p18^{INK4C} (CDKN2C),

and p19^{INK4D} (CDKN2D) shows their negative regulatory activity by binding to CDK4 and CDK6 and opposing their association with cyclin D. The Cip/Kip family including p21^{Cip1} (CDKN1A), p27^{KIP1} (CDKN1B), and p57^{KIP2} (CDKN1C) shows a broad spectrum of inhibitory effects on cyclin/CDK complexes including cyclin D/CDK4, cyclin E/CDK2, and cyclin A/CDK2³.

Recent studies showed that dysregulation of CKIs contributed to progression of various tumors, suggesting that CKIs act as a tumor suppressor^{4,5}. However, the role of CKIs in human pituitary tumors has been elucidated to a limited extent. We review the recent findings of CKIs associated to human pituitary tumorigenesis, with a particular focus on expression, mutations, and promoter methylation profile of CKIs. We also discuss the functional significance of collaborative roles of CKIs.

CKIs and their knock-out mice

The discovery of p16^{Ink4a} and p21^{Cip1} highlighted the importance of CKIs as tumor suppressors. The analysis of CKI-deficient mice further accelerated the deeper understanding of the role of CKIs in cancer research (Table 1). In human, the p16^{INK4A}/p14^{ARF}/p15^{INK4B} locus on chromosome 9p21 is frequently implicated in a wide spectrum of tumors⁶. Deletion of this locus inactivates simultaneously the two members of INK4 family, p16^{INK4A} and p15^{INK4B}, and the entirely unrelated protein, p14^{ARF}.

p16^{Ink4a} null mice develop lymphomas and sarcomas with low penetrance⁷. The major phenotype observed in p15^{Ink4b} knock-out mice was angiosarcomas with a long latency and low frequency, indicating that p15^{Ink4b} has limited tumor-suppressing activities⁸. In human, the p18^{INK4C} gene is located on chromosome 1p32, a region frequently altered in a variety of cancers⁹. Deletion of the p18^{Ink4c} gene in mice results in the frequent development of widespread organomegaly, pituitary hyperplasia and adenomas as well as other neoplasias such as pheochromocytoma, B-cell lymphoma, angiosarcoma, thymic lymphoma, and renal cell carcinoma^{8,10}. These observations indicate that p18^{Ink4c} is a tumor suppressor

Table 1 : Major phenotypes of CKIs knock-out mice

Target	Major phenotype	References
<i>INK4 family</i>		
p16 ^{Ink4a}	Lymphomas and sarcomas with low penetrance	(7)
p15 ^{Ink4b}	Angiosarcomas with long latency	(8)
p18 ^{Ink4c}	Similar to phenotypes seen in mice lacking p27 ^{Kip1}	(8, 10)
p19 ^{Ink4d}	Fertility inspite of testicular atrophy	(11)
<i>Cip/Kip family</i>		
p21 ^{Cip1}	Histiocytic sarcomas, hemangiomas, and lymphomas	(13)
p27 ^{Kip1}	Hyperplasia in several organs and develop adenomas of intermediate lobe of the pituitary gland	(15-17)
p57 ^{Kip2}	Die immediately after birth due to dyspnea resulting from cleft palate, abdominal muscle defects or skeletal abnormalities	(18, 19)
<i>INK4 family ; Cip/Kip family</i>		
p15 ^{Ink4b} ; p18 ^{Ink4c}	Similar to phenotypes of single knock-out mice	(8)
p18 ^{Ink4c} ; p19 ^{Ink4d}	Male infertility	(54)
p18 ^{Ink4c} ; p21 ^{Cip1}	Pituitary adenomas and neuroendocrine hyperplasia	(21)
p18 ^{Ink4c} ; p27 ^{Kip1}	Tumors with shorter latency in endocrine glands including the pituitary	(21)
p19 ^{Ink4d} ; p27 ^{Kip1}	Die of neurological defects such as bradykinesia, proprioceptive abnormalities, and seizures	(12)
<i>CKIs ; others</i>		
p27 ^{Kip1} ; Men1	No noticeable synergistic stimulation of tumor growth	(22)
p18 ^{Ink4c} ; Men1	Accelerated rate with an increased incidence of tumor development in the pituitary, thyroid, parathyroid, and pancreas	(22)
p18 ^{Ink4c} ; p53	Medulloblastomas	(55)

at least in mice. Meanwhile, deletion of the p19^{Ink4d} gene does not give rise to tumors even after long observations¹¹. However, mutant mice lacking both p19^{Ink4c} and p27^{Kip1} develop disorders such as bradykinesia, proprioceptive abnormalities, and seizures¹².

Although the role of p21^{Cip1} deficiency in the development of sarcomas and lymphomas has been defined¹³, its role in pituitary tumor progression is not clear. Very recently, Chesnokova, *et al.* generated triple mutant mice (Rb^{+/-} ; Pttg^{-/-} ; p21^{-/-}) and showed that p21^{Cip1} deficiency restored abrogated pituitary tumor formation in Rb^{+/-} ; Pttg^{-/-} knock-out mice, indicating the potential role of p21^{Cip1} in pituitary tumor growth¹⁴. p27^{Kip1} deficient mice display striking features of tumor development in several organs including pituitary glands¹⁵⁻¹⁷. The p57^{Kip2} knock-out mice lead to developmental disorder

ders such as cleft palate and gastrointestinal abnormalities^{18, 19} ; however, the role of p57^{Kip2} as tumor suppressor is largely obscure. Very recently, Jin, *et al.* demonstrated that the prostates of p57^{Kip2} knock-out mice developed prostatic adenocarcinomas²⁰.

Functional collaboration or redundancy between distinct CKIs confers higher level of regulatory roles in inhibition of tumor progression (Table 1). Although mice lacking two INK4 proteins, p15^{Ink4b} and p18^{Ink4c}, do not develop an accelerated rate of tumors⁸, but collaboration of INK4 family members with Cip/Kip family members confers decreased rate of tumor development. For example, mice lacking either p18^{Ink4c} or p27^{Kip1} slowly develop pituitary adenomas^{8, 10, 15-17}, whereas mice carrying simultaneous deletion of p18^{Ink4c} and p27^{Kip1} develop pituitary adenomas with more accelerated rate²¹. Generation of all four INK4 knock-out mice should be of value to better understand the INK4 family in pituitary tumor development. Interestingly, p18^{Ink4c}; Men1 double knock-out mice develop endocrine tumors with more accelerated rate than that of each knock-out mice²².

The above findings denote the important role of p18^{Ink4c} in the development of pituitary adenomas. The analyses of double null mice clearly indicate the func-

tional cooperation of CKIs in inhibition of pituitary tumor development (Table 1).

Mutations of the CKI genes are infrequent in pituitary tumors

Although the p15^{INK4B} gene concomitant with the p16^{INK4A} gene is usually deleted in a large variety of tumors²³, mutations of the p15^{INK4B} gene in human tumors are infrequent^{24, 25}. A more frequent mutations and deletions of the p16^{INK4A} gene were reported in various malignancies²⁶. However, we and others confirmed that the p16^{INK4A} gene mutations are infrequent in pituitary tumors^{25, 27} (Table 2). The p18^{INK4C} gene mutations were rare in human cancers^{28, 29}. We showed that p18^{INK4C} mutations were absent in human pituitary adenomas. Very recently, van Veelen, *et al.* reported the presence of somatic inactivating missense mutations of p18^{INK4C} in human medullary thyroid carcinomas and pheochromocytomas³⁰.

Although the majority of pituitary adenomas are sporadic, some arise as a familial syndromes. Out of CKIs, the p27^{KIP1} gene is the only identified gene responsible for heritable pituitary tumors. A germline non-

Table 2 : Mutations, promoter methylation, and expression status of the CKI genes in pituitary adenomas

CKIs	Mutations	Promoter hypermethylation	Expression (mRNA or Protein)	References
<i>INK4 family</i>				
p16 ^{INK4A}	No mutations ^{25, 46} , LOH (6%) ²⁵	52% in all subtypes and 71% of non-functioning adenomas ⁴¹⁻⁴³	Loss of protein (62%) and mRNA (93%) expression in all subtypes, especially loss of protein expression in non-functioning adenomas (79%) ^{42, 43, 46}	(25, 41-43, 46)
p15 ^{INK4B}	No mutations ²⁵ , LOH (6%) ²⁵	32-36% of adenomas ^{39, 40}	No reports	(25, 39, 40)
p18 ^{INK4C}	*No mutations	*5% of adenomas	Low mRNA levels in ACTH adenomas (92%) and non-functioning adenomas (83%) ^{*, 56}	(*our results, 56)
p19 ^{INK4D}	No reports	No reports	No reports	
<i>Cip/Kip family</i>				
p21 ^{CIP1}	No reports	No reports	Elevated protein expression : GH (71%) and PRL adenomas (81%) ^{14, 49} Decreased protein expression : non-functioning adenomas (81%) ^{14, 49}	(14, 49)
p27 ^{KIP1}	No mutations ^{33, 34}	No reports	Decreased protein expression : ACTH (66%), GH (64%), PRL (56%), TSH (63%), and non-functioning adenomas (62%) ⁵⁰⁻⁵²	(33, 34, 50-52)
p57 ^{KIP2}	No reports	No reports	No reports	

LOH, loss of heterozygosity ; ACTH, corticotroph ; GH, somatotroph ; PRL, lactotroph ; TSH, thyrotroph

sense mutation in the p27^{KIP1} gene was identified in a multiple endocrine neoplasia type 1-suspected patient with growth hormone (GH)-secreting pituitary adenoma and parathyroid tumors³¹. An inactivating p27^{KIP1} germline mutation was also detected in a Dutch patient with hyperparathyroidism, a corticotroph (ACTH) pituitary adenoma, and a neuroendocrine carcinoid tumor³². These results confirmed the potential role of p27^{KIP1} in genesis of pituitary adenomas. However, several studies revealed infrequent mutations of p27^{KIP1} in sporadic pituitary adenomas^{33, 34}, suggesting that mutations of CKIs play a limited role in human pituitary tumorigenesis.

Promoter methylation of the CKI genes in pituitary adenomas

Epigenetic inactivation by promoter methylation is one of the important mechanisms of gene silencing in human cancers³⁵. Promoter methylation implicated in aberrant gene expression is a hallmark of human pituitary tumorigenesis³⁶. Hypermethylation-associated down-regulated mRNA expression of the p15^{INK4B} gene appears to be a common event in human lymphoid tumors and mouse T-cell lymphomas^{37, 38}.

Ogino, *et al.* reported that the p15^{INK4B} gene promoter was hypermethylated in 36% of pituitary adenomas³⁹. But they did not demonstrate the effect of promoter hypermethylation on p15^{INK4B} expression. These results warrant further investigations to establish the correlation between protein or mRNA expression of p15^{INK4B} and promoter hypermethylation of the gene in pituitary adenomas. Promoter hypermethylation is a common mechanism of p16^{INK4A} inactivation in various tumors including pituitary adenomas³⁹⁻⁴³ (Table 2). Methylation-associated silencing of the p16^{INK4A} gene is more frequent in non-functioning pituitary adenomas than other subtypes and is associated with loss of p16^{INK4A} protein expression⁴¹⁻⁴³. These suggest subtype-specific deregulation of the p16^{INK4A} gene in pituitary tumors. It is considered that epigenetic inactivation by methylation is an early event of pituitary tumorigenesis⁴². In contrast, Seemann, *et al.* demonstrated that loss of p16^{INK4A} expression and its promoter methylation were related

to larger tumor size, suggesting that p16^{INK4A} deregulation is achieved during adenoma progression rather than an early event⁴⁴. We showed reduced expression of p18^{INK4C} in both mRNA and protein levels, but absence of promoter hypermethylation in human pituitary adenomas.

Although p27^{KIP1} expression was reported to be down-regulated in pituitary adenomas, promoter hypermethylation as well as methylation-associated down-regulation of Cip/Kip family members were not reported. Collectively, these data indicate that pituitary adenomas have epigenetic changes in p16^{INK4A} of CKIs.

Deregulated expression of CKIs in pituitary adenomas

p15^{INK4B} expression is shown to be down-regulated in mitogen-stimulated lymphocytes⁴⁵. However, the levels of p15^{INK4B} expression in pituitary adenomas remain elusive. Loss of p16^{INK4A} expression is frequent in non-functioning adenomas^{42, 46} (Table 2). In non-functioning pituitary adenomas, we showed reduced mRNA expression of p18^{INK4C}. Ramsey, *et al.* showed a compensatory role between p16^{Ink4a} and p18^{Ink4c} in mice⁴⁷, but we did not observe their compensatory expression in human pituitary adenomas.

p21^{CIP1} deletion or mutation is not a common feature in human tumors⁴⁸. Interestingly, tumor growth triggers elevated expression of p21^{CIP1} in GH adenomas^{14, 49}. Deregulated expression of p27^{KIP1} is frequent in a wide variety of human malignancies and is considered as a prognostic marker for clinical outcome of human cancers⁴. Down-regulated expression of p27^{KIP1} does not result from inactivating mutations of the p27^{KIP1} gene in pituitary as well as other tumors. p27^{KIP1} protein levels are down-regulated by other mechanisms such as proteolytic degradation, cytoplasmic mislocalization etc⁴. Several studies showed that p27^{KIP1} protein expression is down-regulated in pituitary adenomas⁵⁰⁻⁵² (Table 2). The lower levels of p27^{KIP1} protein in ACTH adenomas are of particular interest, because intermediate lobe-derived pituitary tumors developed in p27^{KIP1} knock-out mice¹⁵⁻¹⁷. In ACTH tumors, an accentuated phosphorylation of p27^{KIP1} leading to its increased degradation is

observed⁵³). These results indicate that phosphorylation of p27^{Kip1} may play a role in pituitary tumorigenesis.

Concluding remarks

Each of the INK4 and Cip/Kip family members shows unique pattern of mutations, gene expression, and promoter methylation. However, the collaborative properties suggest diverse roles for the individual CKIs in regulation of pituitary tumorigenesis.

References

1. Heaney, A. P., Melmed, S.: Molecular targets in pituitary tumours. *Nat. Rev. Cancer*, 4 : 285-295, 2004
2. Ortega, S., Malumbres, M., Barbacid, M.: Cyclin-D dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 1602 : 73-87, 2002
3. Grana, X., Reddy, E. P.: Cell cycle control in mammalian cells : role of cyclins, cyclin-dependent kinases (CDKs), growth suppressor genes and cyclin-dependent kinase inhibitors (CKIs). *Oncogene*, 11 : 211-219, 1995
4. Besson, A., Dowdy, S. F., Roberts, J. M.: CDK inhibitors: cell cycle regulators and beyond. *Dev. Cell*, 14 : 159-169, 2008
5. Thullberg, M., Bartkova, J., Khan, S., Hansen, K., *et al.* : Distinct versus redundant properties among members of the INK4 family of cyclin-dependent kinase inhibitors. *FEBS Letters*, 470 : 161-166, 2000
6. Gil, J., Peters, G.: Regulation of the INK4b-ARF-INK4a tumor suppressor locus all for one or one for all. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 7 : 667-677, 2006
7. Sharpless, N. E., Bardeesy, N., Lee, K. H., Carrasco, D., *et al.* : Loss of p16^{Ink4a} with retention of p19^{Arf} predisposes mice to tumorigenesis. *Nature*, 413 : 86-91, 2001
8. Látres, E., Malumbres, M., Sotillo, R., Martín, J., *et al.* : Limited overlapping roles of p15^{Ink4b} and p18^{Ink4c} cell cycle inhibitors in proliferation and tumorigenesis. *EMBO J.*, 19 : 3496-3506, 2000
9. Guan, K. L., Jenkins, C. W., Li, Y., Nichols, M. A., *et al.* : Growth suppression by p18, a p16INK4/MTS1- and p14INK4B/MTS2-related CDK6 inhibitor, correlates with wild-type pRb function. *Genes Dev.*, 8 : 2939-2952, 1994
10. Franklin, D. S., Godfrey, V. L., Lee, H., Kovalev, G. I., *et al.* : CDK inhibitors p18^{Ink4c} and p27^{Kip1} mediate two separate pathways to collaboratively suppress pituitary tumorigenesis. *Genes Dev.*, 12 : 2899-2911, 1998
11. Zindy, F., van Deursen, J., Grosveld, G., Sherr, C. J., *et al.* : INK4d-deficient mice are fertile despite testicular atrophy. *Mol. Cell. Biol.*, 20 : 372-278, 2000
12. Zindy, F., Cunningham, J. J., Sherr, C. J., Jogonal, S., *et al.* : Postnatal neuronal proliferation in mice lacking Ink4d and Kip1 inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96 : 13462-13467, 1999
13. Martín-Caballero, J., Flores, J. M., García-Palencia, P., Serrano, M.: Tumor susceptibility of p21^{Waf1/Cip1}-deficient mice. *Cancer Res.*, 61 : 6234-6238, 2001
14. Chesnokova, V., Zonis, S., Kovacs, K., Ben-Sholomo, A., *et al.* : p21^{Cip1} restrains pituitary tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105 : 17498-17503, 2008
15. Fero, M. L., Rivkin, M., Tasch, M., Porter, P., *et al.* : A syndrome of multiorgan hyperplasia with features of gigantism, tumorigenesis, and female sterility p27^{Kip1}-deficient mice. *Cell*, 85 : 733-744, 1996
16. Nakayama, K., Ishida, N., Shirane, M., Inomata, A., *et al.* : Mice lacking p27^{Kip1} display increased body size, multiple organ hyperplasia, retinal dysplasia, and pituitary tumors. *Cell*, 85 : 707-720, 1996
17. Kiyokawa, H., Kineman, R. D., Manova-Todorova, K. O., Soares, V. C., *et al.* : Enhanced growth of mice lacking the cyclin-dependent kinase inhibitor function of p27^{Kip1}. *Cell*, 85 : 721-732, 1996
18. Yan, Y., Frisen, J., Lee, M. H., Massague, J., *et al.* : Ablation of the CDK inhibitor p57^{Kip2} results in increased apoptosis and delayed differentiation during mouse development. *Genes Dev.*, 11 : 973-983, 1997
19. Zhang, P., Liegeois, N. J., Wong, C., Finegold, M.: Altered cell differentiation and proliferation in mice lacking p57^{Kip2} indicates a role in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nature*, 387 : 151-158, 1997
20. Jin, R. J., Lho, Y., Wang, Y., Ao, M., *et al.* : Down-

- regulation of p57^{Kip2} induces prostate cancer in the mouse. *Cancer Res.*, **68** : 3601-3608, 2008
21. Franklin, D. S., Godfrey, V. L., O'Brien, D. A., Deng, C., *et al.* : Functional collaboration between different cyclin-dependent kinase inhibitors suppresses tumor growth with distinct tissue specificity. *Mol. Cell Biol.*, **20** : 6147-6158, 2000
 22. Bai, F., Pei, X. H., Nishikawa, T., Smith, M. D., *et al.* : p18^{Ink4c}, but not p27^{Kip1}, collaborates with Men1 to suppress neuroendocrine organ tumors. *Mol. Cell Biol.*, **27** : 1495-1504, 2007
 23. Stone, S., Dayananth, P., Jiang, P., Weaver-Feldhaus, J. M., *et al.* : Genomic structure, expression and mutational analysis of the p15 (MTS2) gene. *Oncogene*, **11** : 987-991, 1995
 24. Lin, Y. W., Chen, C. H., Huang, G. T., Lee, P. H., *et al.* : Infrequent mutations and no methylation of CDKN2A (p16/MTS1) and CDKN2B (p15/MTS2) in hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Eur. J. Cancer*, **34** : 1789-1795, 1998
 25. Yoshimoto, K., Tanaka, C., Yamada, S., Kimura, T., *et al.* : Infrequent mutations of p16^{INK4a} and p15^{INK4b} genes in human pituitary adenomas. *Eur. J. Endocrinol.*, **136** : 74-80, 1997
 26. Ruas, M., Peters, G. : The p16^{INK4a}/CDKN2A tumor suppressor and its relatives. *Biochim. Biophys. Acta*, **1378** : 115-177, 1998
 27. Jaffrain-Rea, M. L., Ferretti, E., Toniato, E., Cannita, K., *et al.* : p16 (INK4a, MTS-1) gene polymorphism and methylation status in human pituitary tumors. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, **51** : 317-325, 1999
 28. Böstrom, J., Meyer-Puttlitz, B., Wolter, M., Blaschke, B., *et al.* : Alterations of the tumor suppressor genes CDKN2A (p16^{INK4a}), p14^{ARF}, CDKN2B (p15^{INK4b}), and CDKN2C (p18^{INK4c}) in atypical and anaplastic meningiomas. *Am. J. Pathol.*, **159** : 661-669, 2001
 29. Otsuki, T., Jaffe, E. S., Wellmann, A., Kumar, S., *et al.* : Absence of p18 mutations or deletions in lymphoid malignancies. *Leukemia*, **10** : 356-360, 1996
 30. van Veelen, W., Klompaker, R., Gloerich, M., van Gastteren, C. J. R., *et al.* : P18 is a tumor suppressor gene involved in human medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma development. *Int. J. Cancer*, **124** : 339-345, 2009
 31. Pellegata, N. S., Quintanilla-Martinez, L., Siggelkow, H., Samson, E., *et al.* : Germ-line mutations in p27^{Kip1} cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103** : 15558-15563, 2006
 32. Georgitsi, M., Raitila, A., Karhu, A., van der Luitj, R. B., *et al.* : Germline CDKN1B/p27^{Kip1} mutation in multiple endocrine neoplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **92** : 3321-3325, 2007
 33. Takeuchi, S., Koeffler, H. P., Hinton, D. R., Miyoshi, I., *et al.* : Mutation and expression analysis of the cyclin-dependent kinase inhibitor gene p27/Kip1 in pituitary tumors. *J. Endocrinol.*, **157** : 337-341, 1998
 34. Tanaka, C., Yoshimoto, K., Yang, P., Kimura, T., *et al.* : Infrequent mutations of p27^{Kip1} gene and trisomy 12 in a subset of human pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **82** : 3141-3147, 1997
 35. Esteller, M. : Epigenetic gene silencing in cancer: the DNA hypermethylome. *Hum. Mol. Genet.*, **16** : R50-R59, 2007
 36. Farrell, W. E., Clayton, R. N. : Epigenetic change in pituitary tumorigenesis. *Endocr. Relat. Cancer*, **10** : 323-330, 2003
 37. Herman, J. G., Jen, J., Merlo, A., Baylin, S. B. : Hypermethylation-associated inactivation indicates a tumor suppressor role for p15^{INK4b}. *Cancer Res.*, **56** : 722-727, 1996
 38. Malumbres, M., Perez de Castro, I., Santos, J., Melendez, B., *et al.* : Inactivation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p15^{INK4b} by deletion and *de novo* methylation with independence of p16^{INK4a} alterations in murine primary T-cell lymphomas. *Oncogene*, **14** : 1361-1370, 1997
 39. Ogino, A., Yoshino, A., Katayama, Y., Watanabe, T., *et al.* : The p15^{INK4B}/p16^{INK4A}/RB1 pathway is frequently deregulated in human pituitary adenomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **64** : 398-403, 2005
 40. Yoshino, A., Katayama, Y., Ogino, A., Watanabe, T., *et al.* : Promoter hypermethylation profile of cell cycle regulator genes in pituitary adenomas. *J. Neurooncol.*, **83** : 153-162, 2007
 41. Woloschak, M., Yu, A., Post, K. D. : Frequent inacti-

- vation of the p16^{INK4a} gene in human pituitary tumors by gene methylation. *Mol. Carcinog.*, **19** : 221-224, 1997
42. Simpson, D. J., Bicknell, J. E., McNicol, A. M., Calyton, R. : Hypermethylation of the p16/CDKN2A/MTS1 gene and loss of protein expression is associated with nonfunctional pituitary adenomas but not somatotrophinomas. *Genes Chromosomes Cancer*, **24** : 328-336, 1999
 43. Ruebel, K. H., Jin, L., Zhang, S., Scheithauer, B. W., *et al.* : Inactivation of the p16 gene in human pituitary nonfunctioning tumors by hypermethylation is more common in null cell adenomas. *Endocr. Pathol.*, **12** : 281-289, 2001
 44. Seemann, N., Kuhn, D., Wrocklage, C., Keyvani, K., *et al.* : CDKN2A/p16 inactivation is related to pituitary adenoma type and size. *J. Pathol.*, **193** : 491-497, 2001
 45. Lois, A. F., Cooper, L. T., Geng, Y., Nobori, T., *et al.* : Expression of the p16 and p15 cyclin-dependent kinase inhibitors in lymphocyte activation and neuronal differentiation. *Cancer Res.*, **55** : 4010-4013, 1995
 46. Woloschak, M., Yu, A., Xiao, J., Post, K. D. : Frequent loss of the p16^{INK4a} gene product in human pituitary tumors. *Cancer Res.*, **56** : 2493-2496, 1996
 47. Ramsey, M. R., Krishnamurthy, J., Pei, X. H., Torrice, C., *et al.* : Expression of p16^{INK4a} compensates for p18^{INK4c} loss in cyclin-dependent kinase 4/6-dependent tumors and tissues. *Cancer Res.*, **67** : 4732-4741, 2007
 48. Shiohara, M., El-Deiry, W. S., Wada, M., Nakamaki, T. : Absence of WAF1 mutations in a variety of human malignancies. *Blood*, **84** : 3781-3784, 1994
 49. Neto, A. G., McCutcheon, I. E., Vang, R., Spencer, M. L., *et al.* : Elevated expression of p21 (WAF1/Cip1) in hormonally active pituitary adenomas. *Ann. Diagn. Pathol.*, **9** : 6-10, 2005
 50. Komatsubara, K., Tahara, S., Umeoka, K., Sanno, N., *et al.* : Immunohistochemical analysis of p27 (Kip1) in human pituitary glands and in various types of pituitary adenomas. *Endocr. Pathol.*, **12** : 181-188, 2001
 51. Bamberger, C. M., Fehn, M., Bamberger, A. M., Lüdecke, D. K., *et al.* : Reduced expression levels of the cell-cycle inhibitor p27^{Kip1} in human pituitary adenomas. *Eur. J. Endocrinol.*, **140** : 250-255, 1999
 52. Lidhar, K., Korbontis, M., Jordan, S., Khalimova, Z., *et al.* : Low expression of the cell cycle inhibitor p27^{Kip1} in normal corticotroph cells, corticotroph tumors, and malignant pituitary tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **84** : 3823-3830, 1999
 53. Korbontis, M., Chahal, H. S., Kaltsas, G., Jordan, S., *et al.* : Expression of phosphorylated p27^{Kip1} protein and jun activation domain binding protein 1 in human pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87** : 2635-2643, 2001
 54. Zindy, F., den Besten, W., Chen, B., Rehg, J. E., *et al.* : Control of spermatogenesis in mice by the cyclin D-dependent kinase inhibitors p18^{Ink4c} and p19^{Ink4d}. *Mol. Cell. Biol.*, **21** : 3244-3255, 2001
 55. Uziel, T., Zindy, F., Xie, S., Lee, Y., *et al.* : The tumor suppressors Ink4c and p53 collaborate independently with patched to suppress medulloblastoma formation. *Genes Dev.*, **19** : 2656-2667, 2005
 56. Morris, D. G., Musat, M., Czirják, S., Hanzély, Z., *et al.* : Differential gene expression in pituitary adenomas by oligonucleotide array analysis. *Eur. J. Endocrinol.*, **153** : 143-151, 2005

総説 (第21回徳島医学会賞受賞論文)

徳島市におけるもの忘れ検診 — 4年間の結果と展望 —

宮内吉男, 植村桂次, 武久一郎, 豊崎 纏

徳島市医師会

(平成20年11月25日受付)

(平成20年11月28日受理)

徳島市医師会では、「かかりつけ医」によって、認知症を早期に発見し、適切に対応するために平成16年度よりももの忘れ検診を実施している。平成19年度までの4年間の結果を報告する。4年間で延べ30,250人が10項目からなる問診表による一次検診を受けた。要精査とされたのは8,009人であった。この中でMMSEによる二次検診を受けたのは、4,271人であった。二次検診で異常が疑われたものは1,014人で、そのうち681人が認知症と診断された。65歳未満の若年認知症は20人であった。これらの結果は、地域の中で患者や家族に接している「かかりつけ医」によるもの忘れ検診の意義と重要性を示している。さらにこの検診を通して発見された初期の認知症（若年者も含む）に対する地域での支援ネットワーク構築が今後の重要な課題と考えられた。

はじめに

徳島市医師会では、「かかりつけ医」によって、認知症を早期に発見し、正確な診断のもと適切な対応をするために、平成15年よりももの忘れ検診委員会を組織し準備を進めてきた。平成16年度、17年度は、徳島市医師会の単独事業としてももの忘れ検診を実施した。2年間の実績により徳島市の理解を得て、平成18年度、19年度は、徳島市基本健康診査（以下、基本健診）の正式な検診項目に組み込まれ、実施されるようになった。当初より若年認知症の存在も考慮し、40歳以上の徳島市民を対象にして実施した。期間は基本健診に合わせて7月1日から10月31日までの4ヵ月間とした。

もの忘れ検診の実施方法

徳島市は平成19年4月現在、総人口は260,159人で、そのうち40歳以上は144,812人である。40歳以上の基本健診対象者は89,989人で、受診者は50,528人である。もの忘れ検診は基本健診受診者のうち希望者に実施され、そのシステムのフローチャートは図1に示した。一次検診は基本健診に参加したすべての「かかりつけ医」で基本健診受診者のうち希望者に実施される。二次検診を実施する医療機関は手上げ方式で決定し、前もって研修会へ参加の上、登録した。平成19年度では登録医療機関106の中で実際に二次検診を実施したのは72の医療機関であった。一次検診は問診表（表1）で実施し、その内容は群馬県医師会と盛岡市医師会のものを参考とさせていただき作成した^{1,2)}。10項目の問診表のうち3項目以上を要精査とし、該当者は二次検診を受けることとし

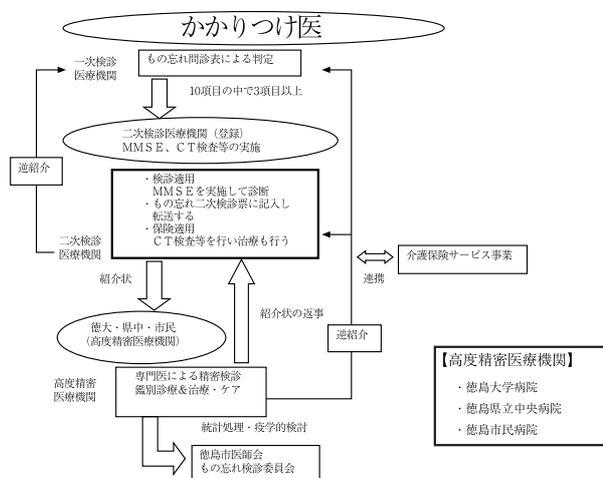


図1 もの忘れ検診のフローチャート

表1 もの忘れ検診（一次検診・二次検診）

<p>【一次検診】 問診表 次の質問の中から当てはまるものに、○をつけて下さい。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 家族や周囲の人にももの忘れがあると言われる。 2. 物の名前や人の名前が思い出せないことがよくある。 3. 毎日1回以上、しまい忘れがあり、探すことが多い。 4. 今日が何月何日なのか、思い出せないことがある。 5. 朝食の内容を思い出せないことがある。 6. 計算の間違いが多い。または勘定を間違える。 7. 以前に比べて、新聞やテレビを見るのが面倒になった。 8. 最近、イライラしたり、気分がすぐれないことがある。 9. 野菜の名前を5個以上言えない。 10. 現在の総理大臣の名前を知らない。 <p>【二次検診】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 質問形式による検査（MMSE：簡易知能評価スケール） 2. 原則としてMMSE 24点以下の場合、頭部CTなどの検査や診察を実施
--

表2 総合診断結果の年度別比較

	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	総計
基本健康 診査受診者	53,290人	54,889人	49,779人	50,528人	208,486人
一次検診 受診者	3,643人 (6.8%)	2,651人 (4.8%)	12,276人 (24.7%)	11,680人 (23.1%)	30,250人
一次検診で 要精査と された者	1,061人	692人	3,235人	3,021人	8,009人
二次検診 受診者	755人 (71.2%)	502人 (72.5%)	1,651人 (51.0%)	1,363人 (45.1%)	4,271人 (53.3%)
二次検診で 異常が疑わ れた者	210人	142人	371人	291人	1,014人
認知症	128人	107人	260人	186人	681人
内若年者 (65歳未満)	3人	4人	9人	4人	20人

た。二次検診では、簡易知能評価スケールとしてMMSE (Mini-Mental State Examination) を用いた³⁾。MMSEの結果、24点以下の場合には、頭部CTやMRIなどの画像診断及び必要な検査を実施することとした(表1)。カットオフポイントを24点としているが、25点以上でも二次検診担当の「かかりつけ医」が必要と判断するならば画像診断などの検査を実施してよいとしている。最終的な認知症の診断は、病歴を含めた総合的臨床所見に画像所見も考慮してなされた。また二次検診で診断がつかなかった場合は、高度精密医療機関(徳島大学病院、徳島県立中央病院、徳島市民病院)に紹介することとした。

一次検診結果について

問診表での一次検診は、平成19年度では195の医療機関で実施されている。一次検診受診者は平成16年度、17年度では、3,643人、2,651人であった。しかし、基本健診の正式な検診項目に組み込まれた平成18年度、19年度は、12,276人、11,680人と著明に増加している。問診表10項目のうち3項目以上に該当し要精査とされた者は平成16年度、17年度では、1,061人、692人であった。一次検診受診者の増加した平成18年度、19年度は、3,235人、3,021人と増加している。要精査とされた者で実際に二次検診を受診した数は、平成16年度、17年度では、755人、502人であったが、平成18年度、19年度は、1,651人、1,363人と増加している。しかしながら、二次検診を受けた者の割合は、当初2年間の70%台から50%前後に低下している(表2)。

二次検診結果について

二次検診としてMMSEを実施している。二次検診受診者のうち、MMSE 24点以下を原則とする判定基準によって異常が疑われたものは、平成16年度は755人中210人、平成17年度502人中142人、平成18年度1,651人中371人、平成19年度1,363人中291人であった(表2)。異常が疑われた全例に実施すべき頭部CT、MRIなどの画像診断は未実施例もあり、診断精度を高める意味でも今後の課題と考えられる。また、高度精密医療機関への紹介は、4年間で25人であった。

もの忘れ検診総合診断結果

二次検診の結果、異常が疑われた中で認知症(疑いも含む)と診断されたものは平成16年度で128人、平成17年度107人、平成18年度260人、平成19年度186人であった(表2)。さらに詳しく見てみると、平成16年度ではアルツハイマー型認知症(以下AD)97人、血管性認知症(以下VD)31人、平成17年度ではAD81人、VD26人、平成18年度ではAD147人、VD112人、平成19年度ではAD123人、VD55人となっている(図2)。さらにAD、VD以外の認知症として平成18年度以後、レビー小体型認知症、正常圧水頭症、ヘルペス脳炎後遺症などが報告されている。

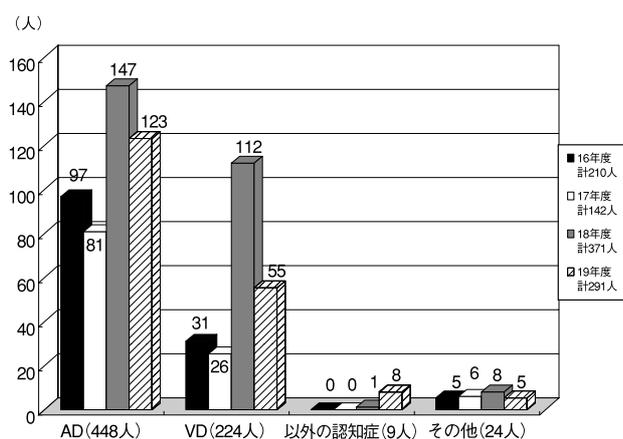


図2 徳島市もの忘れ検診総合診断結果

もの忘れ検診における「かかりつけ医」の役割

平成16年の市民公開講座「もの忘れフォーラム」の市民へのアンケートでは「もの忘れ・認知症でご心配のとき、どなたか相談先をお持ちですか？」の問いに対して、67%の市民が「かかりつけ医」をあげている。治療の開始が遅れる程、治療効果が充分期待できないことを考えると、家族がわずかな変化に気づき最初に相談に行く「かかりつけ医」の役割は極めて重要であるといえる^{4,5)}。

そのために、もの忘れ検診委員会では、「かかりつけ医」に対する研修会を毎年開催し、「かかりつけ医」の認知症に対する認識を深め、その対応力を向上させることを目標としてきた。この4年間の結果をみると、その成果が着実に得られていると考えられる。

おわりに

4年間の全体を概観してみると、基本健診受診者は延べ208,486人にのぼる。そのうち一次検診を受けたのは30,250人である。その中で要精査とされた者は8,009人であったが、実際に二次検診を受けたのは4,271人で53.3%にすぎなかった。つまり、約4,000人弱が二次検診を受けていないことになる。そう多くはないであろうが、この中に認知症の者が含まれている可能性がある。早期発見、早期対応の考えからは残念な結果である。この点に

おいて、「かかりつけ医」による一次検診要精査者の二次検診への勧奨が大切であると考えられる。また、二次検診で異常が疑われた者は1,014人で、そのうち認知症と診断されたのは681人であった。65歳未満の若年者は4年間で20人であり、そのうちAD18人、VD2人であった(表2)。ADの最少年齢は42歳であった。これらの結果は、もの忘れ検診が目指している若年者も含めた認知症の早期発見・早期対応のためには、地域の中で患者や家族に接している「かかりつけ医」の役割が重要で、欠かせないものであることを示している。

もの忘れ検診によって、より早期に診断することは、患者本人や家族にとって、その対応を考える時間的余裕をもたらすことができると考えられる。しかし、現時点においては、認知症患者に対する地域での支援作りはいまだに不十分な状況である。とくに、この4年間の検診を通して発見された初期および若年者の認知症患者に対する地域における支援ネットワークの構築が今後の重要な課題と考えられる。

謝 辞

もの忘れ検診事業の立ち上げ、推進に協力頂いたもの忘れ検診委員会の各位に厚く御礼申し上げます。ならびにこの検診に参加し、支えてくださった医師会員の皆様に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 月岡関夫：地域における痴呆の早期発見と対応 群馬県における「もの忘れ検診」について. 老年精神医学雑誌, 14: 26-34, 2003
- 2) 金子博純：「もの忘れ検診」と地域づくり. 治療, 86: 174-178, 2004
- 3) 宮永和夫：ケアネットワークの構築 早期発見のための地域連帯. Geriat. Med., 45: 1093-1105, 2007
- 4) 白井康雄, 金子博純：医師会と専門医との連携について. 老年精神医学雑誌, 16: 182-188, 2005
- 5) 金子博純：認知症を地域で支える 地域医師会の役割. 老年精神医学雑誌, 17: 496-502, 2006

*Memory screening in Tokushima City
-the result of 4 years and the future vision-*

Yoshio Miyauchi, Keiji Uemura, Ichiro Takehisa, and Matome Toyosaki

Tokushima City Medical Association, Tokushima, Japan

SUMMARY

Tokushima City Medical Association has conducted memory screening by “primary care doctors” since fiscal year 2004 to detect dementia in an early stage and to take its appropriate medical care. The Association would like to report 4-year result of its activities till fiscal 2007. 30,250 people went through primary medical examination in four years by an interview sheet consisting of 10 questionnaire items. Among them, 8,009 people needed further detailed examination. 4,271 people requiring detailed examination took secondary medical examination by MMSE. 1,014 people were suspected of abnormality, and 681 people out of them were diagnosed as dementia. There were 20 juvenile dementia patients who were less than 65 years of age. These results show the significance and importance of memory screening by “primary care doctors” who see patients and their family in their community.

Key words : dementia, detect in an early stage, primary care doctor, memory screening,
Tokushima City Medical Association

総 説

徳島大学栄養学科発 “宇宙実験” の歩みとこれから

原田 (助野) 晃子, 平 坂 勝 也, 奥 村 裕 司, 二 川 健

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部栄養医科学講座生体栄養学分野

(平成20年9月9日受付)

(平成20年9月16日受理)

はじめに

「地球は青かった。」これは、1961年4月、ソ連の宇宙船「ヴォストーク1号」で人類初の有人宇宙飛行に成功したユーリ・ガガーリンの有名な言葉である。それから人類は、宇宙空間に数日間のみしかとどまることができなかつた時代から、数ヵ月また年単位での長期滞在が可能な時代へと進歩してきた。日本では1985年に国際宇宙ステーションと日本初の宇宙空間での有人活動施設である日本実験棟「きぼう」の計画がはじまり、今年8月には「きぼう」での初めての科学実験がスタートし、宇宙空間を利用した研究が本格的に始動した(図1)。

ユーリ・ガガーリンが人類初の有人宇宙飛行から48年の歳月を経て、筆者らの生体栄養学分野は、「筋肉の萎

縮のメカニズム」の解明を目指して、2009年11月(予定)国際宇宙ステーション日本実験棟「きぼう」にて3度目の宇宙実験に挑む。

本稿では、筆者らが歩んできた宇宙関連研究と今後の宇宙実験について述べる。

1. 筆者らの歩んできた道(第1回目の宇宙実験)

長期間宇宙に滞在した宇宙飛行士の骨格筋は、帰還後自力で立てなくなるほどに萎縮する。実際、1982年211日に及ぶ宇宙飛行を終えた飛行士の筋肉は約3分の1に減少し、地上で100歩を歩くのがやっとの状態だった。この微小重力環境下の筋萎縮は、火星旅行など長期の宇宙滞在が必要な宇宙探検を進めるうえで必ず解決しなければならない重要な課題である。そのためには、まず微小重力による筋萎縮の分子メカニズムを明らかにする必要がある。

そこで、筆者らは1998年にスペースシャトル(STS-90)に第1回目の宇宙実験を行った(図2)。宇宙フライトにより萎縮したラットの骨格筋では、ある特殊なタンパク質分解経路(ユビキチン-プロテアソーム経路)が活性化することを発見した¹⁾。このユビキチン-プロテアソーム経路とは、分解しようとするタンパク質をユビキチンというペプチドで標識(ユビキチン化)し、選択的にプロテアソームにより分解させる機構である(図3)^{2,3)}。このシステムの律速酵素は最終的にユビキチンを分解すべきタンパク質に連結するユビキチンリガーゼ(E3)である。本宇宙実験により、E3の1つあるCbl-b(Casitas B-lineage lymphoma-b)が顕著に上昇することも見出した⁴⁾。

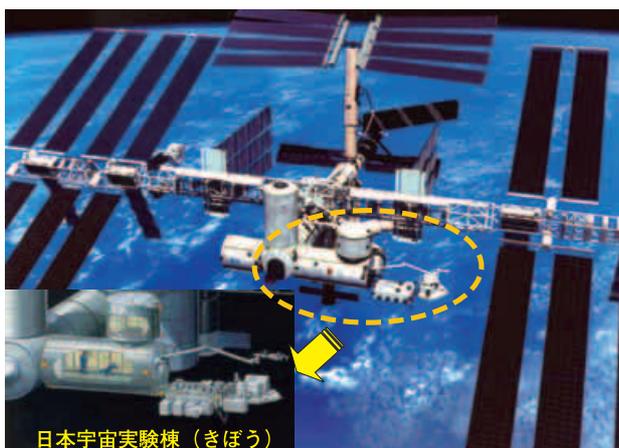


図1 国際宇宙ステーション (ISS) の完成予想図と日本宇宙実験棟 (きぼう) : ISS は、計15ヵ国が協力し宇宙だけの特殊な環境下を利用しさまざまな実験・研究を行う有人施設「宇宙の研究所」であり、ISSに取り付けられた実験モジュールの一つが日本初の有人実験施設「きぼう」である。(JAXA ホームページから引用)

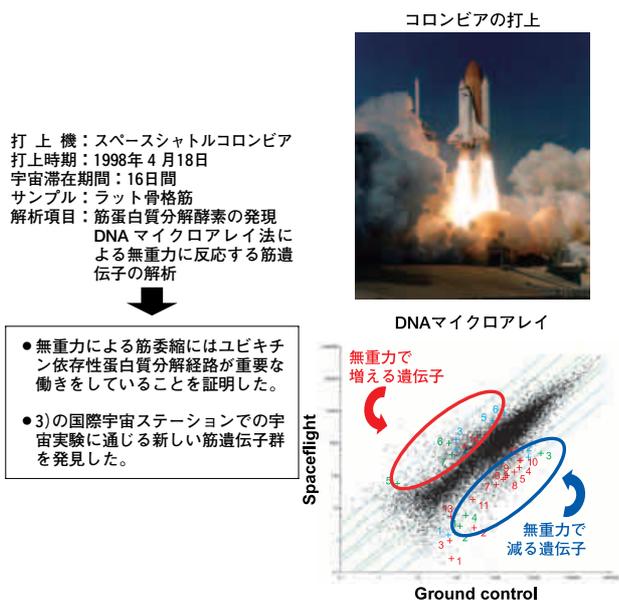


図2 スペースシャトル実験I (STS-90)：この第1回目の宇宙実験により宇宙フライトにより萎縮したラットの骨格筋では、ある特殊なタンパク質分解経路(ユビキチン-プロテアソーム経路)が活性化することを発見した。(JAXA ホームページから引用)

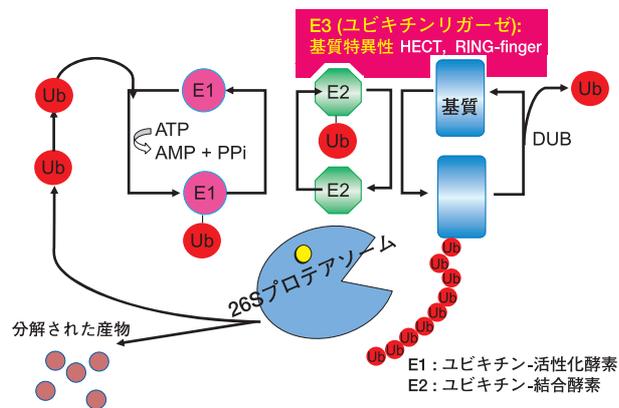


図3 ユビキチン-プロテアソーム機構：E1 (ユビキチン活性化酵素), E2 (ユビキチン結合酵素), E3 (ユビキチンリガーゼ) という3つの酵素群の作用により基質タンパク質にユビキチンが付加される。ポリユビキチン化されたタンパク質は特異的に26Sプロテアソームにより分解される。

2. スペースシャトルコロンビアの大惨事

筆者らの2度目の宇宙実験のチャンスは意外と早く訪れた。当時、栄養学科の改修で実験室を間借りしていた運動機能外科学、安井夏生教授との共同研究である。スペースシャトルコロンビア号 (STS-107) に打ち上げられたラットを用いて、無重力の影響を受けやすい骨遺伝

子群と重力センサーとしての新規膜タンパク質オステオアクチビンの発現に着目した研究であった。さらに、骨に付着した筋肉も同時にサンプリングできる予定であったので、運動器の研究者にとっては非常に有意義な実験であった(図4)。

ところが、皆様もご存じのように、2003年2月1日、帰還のわずか16分前に断熱材の破損によりスペースシャトルコロンビア号は、空中分解した。この時の衝撃は今でも鮮明に覚えている。安井先生から「いよいよ宇宙ラットが帰ってくる。実験がんばろうな!!」と激励され、帰宅途中に「シャトルが落ちた!!」と緊急連絡が入ったのである。それから自宅のテレビを見ると、シャトルの残骸である白い筋状の雲が糸のように引いてある映像が繰り返し流されていた。亡くなられた7人の宇宙飛行士に哀悼の意を表しつつ、この後の数週間は何もすることができなかった。この大惨事は、筆者らだけではなく世界中の研究者にも大きな衝撃を与えた。スペースシャトル打ち上げの無期限停止(結果的に約4年間の中断)と宇宙研究費の大幅な削減である。この悲劇と苦難を乗り越え、次の宇宙実験を目指すにはしばらく時間を要した(後述)。

事故後しばらくして、NASAから本研究に携わった研究者に感謝とおわびの手紙が来た。その手紙に、もし、まだ宇宙実験を続ける意志があるなら、NASAで保管している宇宙ラットのサンプルを譲ろうという文章が

打上機：スペースシャトルコロンビア
 打上時期：2003年1月16日
 宇宙滞在期間：16日間
 サンプル：ラット骨と骨格筋
 解析項目：新規膜タンパク質オステオアクチビンの発現
 DNAマイクロアレイ法による無重力に反応する骨遺伝子の解析



2003年2月1日
 帰還中、耐熱パネルの破損によりシャトルが空中分解

シャトル乗組員とその家族に哀悼の意を表するとともに、この大惨事を乗り越えていく決意をした。

その後、NASAのご協力でNASAに保管してある宇宙ラットの骨を分与していただくことになった。



図4 スペースシャトル実験II (STS-107)：この第2回目の宇宙実験により、骨遺伝子群と膜タンパク質の発現に着目した研究を解析する計画であったが、帰還中にシャトルが空中分解した(スペースシャトルコロンビアの大惨事)。筆者らは哀悼の意を表すとともにこの悲劇と苦難を乗り越え、残されたサンプルで用いてマイクロアレイ解析を行い当初の目的であったオステオアクチビンの機能解析を行った。(NASA ホームページから引用)

あった。そのサンプルを用いてマイクロアレイ解析を行い、当初の目的であったオステオアクチビンの機能解析を行った⁵⁾。オステオアクチビンは126kDaの1回膜貫通型の糖タンパク質であり、構造的には、細胞外には heparin-binding motif, RGD 配列, PKD ドメインを有し、細胞内にはチロシンリン酸化部位やジロイシン motif を有する⁶⁾。興味深いことに、オステオアクチビンは無重力ストレスを感知し、Shedding されることがわかった⁷⁾。

3. 日本初の宇宙実験棟「きぼう」

国際宇宙ステーションは、地上から約400km上空にあり地球を1周約90分で回転し、日本、アメリカ、カナダ、ヨーロッパ各国、ロシア、計15カ国が協力し、人類にとって初めての国境のない、宇宙だけの特殊な環境下を利用しさまざまな実験・研究を行う有人施設、つまり「宇宙の研究所」である⁸⁾。建設において、現在までこの宇宙ステーションの構成パーツを40回以上に分け、最初に1998年11月20日にロシアのバイコヌール宇宙基地から最初のパーツである「ザーリヤ」が打ち上げられたのを皮切りに、今までに40回以上に分けパーツを打ち上げ、そして宇宙空間において組み立てがなされている。宇宙ステーションが完全に完成するのは2010年の予定であり、部分的に完成した各施設において、現在、実験・研究がおこなわれている。この国際宇宙ステーションの中にある、日本初・宇宙空間に長期間滞在可能な有人活動施設「きぼう」日本実験棟では、最大4名まで乗務員が長期搭乗可能であり、「船内実験室」をはじめ「船内保管室」「船外パレット」「ロボットアーム」により成り立っている(図1)。2008年6月1日、アメリカのNASAケネディ宇宙センターから打ち上げられたスペースシャトル「ディスカバリー号」のミッションSTS-124にて宇宙へ運ばれ、星出宇宙飛行士(図5)らにより、船内実験室(与圧部)は完成した。

2008年8月に、物質科学分野の「マンゴラニ対流におけるカオス・乱流とその遷移過程」に関する課題から「きぼう」での宇宙実験がスタートした。今後2015年まで、筆者らが属する「ライフサイエンス」分野をはじめ、「宇宙利用技術開発」「有人宇宙技術」「宇宙医学」「天体観測・宇宙科学」「教育利用」「芸術利用」「微小重力科学」「地球科学・地球観測」のさまざまな分野において数多くの実験が予定されている⁹⁾。表1に、2010年までに予定されているライフサイエンス宇宙実験の課題を



図5 星出宇宙飛行士と一緒に(日本実験棟「きぼう」の予圧部完成祝賀会にて):2008年6月1日、アメリカのNASAケネディ宇宙センターから打ち上げられたスペースシャトル「ディスカバリー号」のミッションSTS-124にて宇宙へ運ばれ、星出宇宙飛行士らにより日本実験棟「きぼう」の船内実験室(与圧部)は完成した。

表1 「きぼう」での宇宙実験課題(生命科学分野2008~2010年)

1. 国際宇宙ステーション初期利用チーム(3件)	
浅島 誠(東京大学):	両生類培養細胞による細胞分化と形態形成の調節
神阪盛一郎(富山大学):	微小重力環境における高等植物の生活環境
馬嶋 秀行(鹿児島大学):	宇宙放射線および微小重力環境の哺乳類細胞に対する影響に関する研究
2. 放射線研究プロジェクトチーム(3件)	
古澤 壽治(京都工芸繊維大学):	カイコ生体反応による長期宇宙放射線曝露の総合的影響評価
大西 武雄(奈良県立医大):	哺乳類培養細胞における宇宙環境曝露後のp53調節遺伝子群の遺伝子発現
谷田貝文夫(理化学研究所):	ヒト培養細胞におけるTK変異体のLOHパターン変化の検出
3. 細胞生物研究プロジェクトチーム(2件)	
〇二川 健(徳島大学):	筋蛋白質のユビキチン化を介した筋萎縮の新規メカニズム
東谷 篤志(東北大学):	線虫 <i>C. elegans</i> を用いた宇宙環境におけるRNAiとタンパク質リン酸化
4. 植物研究プロジェクトチーム(2件)	
若林 和幸(大阪市立大学):	重力によるコムギ芽生え細胞壁のフェルラ酸形成の制御機構
高橋 秀幸(東北大学):	微小重力下における根の水分屈性とオーキシン制御遺伝子の発現

合計 10件

2008年8月に物質科学分野の課題から「きぼう」での宇宙実験がスタートした。今後2015年まで、筆者らが属する「ライフサイエンス」分野をはじめ、「宇宙利用技術開発」「有人宇宙技術」「宇宙医学」「天体観測・宇宙科学」「教育利用」「芸術利用」「微小重力科学」「地球科学・地球観測」のさまざまな分野において数多くの実験が予定されている。

示す。また、科学実験のみならず、宇宙飛行士が紙粘土を使い“ひとがた”を制作する芸術創作活動や、宇宙飛行士も交えて宇宙に纏わる詩を連作する文学活動も実施される予定である¹⁰⁾。さらに、「きぼう」の有償利枠として、(株)ロッテによる「LOTTE XYLITOL MISSION」、(株)リバネス、(株)ラグランジェと高知県宇宙利用推進研究会による「COSMO FLOWER 2008」やその他非公開の合計3件の民間宇宙実験も選出されている。このように「きぼう」のビジネス運用や教育プログラム利用としての可能性も大いに期待されている。

4. 「きぼう」での実験

2003年のスペースシャトルコロンビア号 (STS-107) の帰還中の空中爆破という悲劇を乗り越え、筆者らは研究者として再度、筋萎縮のメカニズムに立ち向かう決意を新たにした。そのきっかけは、当時4年生であった二人の栄養学科の学生（不老地さん、大西さん）との出会いである。彼女らは、落ち込んでいる私に「先生、そんなに落ち込まなくても地上の実験で私達がデータを出すから、次を目指しましょうよ。」という温かい言葉をかけてくれ、しかも修士課程に進学してくれた。もし次の宇宙実験のチャンスが来たら、打上げ時には研究室の学生をスペースシャトルが打ち上げられるNASAケネディ宇宙センターに連れて行きたいと真剣に思った。残念ながら、もう彼女らは卒業してしまったが…。それから苦節5年やっと来年11月（予定）に、3回目の宇宙実験を国際宇宙ステーションの日本実験棟（きぼう）で行うことができるようになった。

第4回ライフサイエンス国際公募にて、テーマ標題「蛋白質ユビキチンリガーゼCblを介した筋萎縮の新規メカニズム（通称：Myo Lab）」が選定され、国際宇宙ステーション、日本実験棟「きぼう」での実験が決定した。本研究は、これまでの筆者らの宇宙・地上実験の結果を集大成したものである。従来の筋萎縮のメカニズムでは、筋肉を構成しているタンパク質がユビキチン化され、タンパク質分解が亢進し、結果として、筋体積が減少するとされてきた。筆者らはその経路の他に、微小重力環境下において、Cbl-bが筋細胞内において通常筋肥大に作用するインスリン刺激伝達物質であるIRS (insulin receptor substrate)-1など細胞増殖伝達物質の分解を亢進することにより、インスリンやIGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) に対する筋細胞の応答性を低下させ、

その結果、筋肉の萎縮が引き起こされるのではないかとこの仮説（図6）を立てた。このCbl-bを介した筋萎縮のメカニズムを解明することは、微小重力環境下という非常に特殊な環境下のみならず、寝たきりなど長期間筋肉を動かさないことにより生じる廃用性筋萎縮へのメカニズム解明に通じると考えている¹¹⁾。

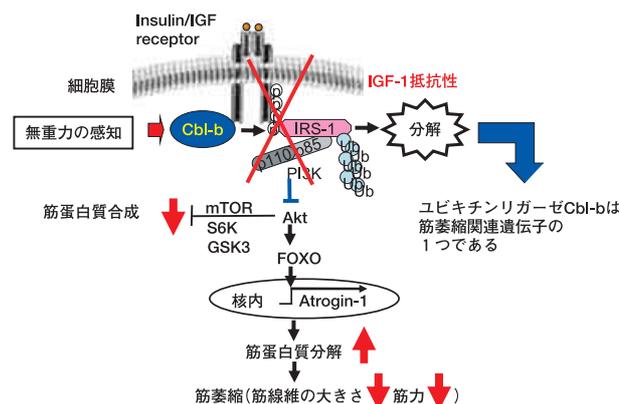


図6 宇宙フライトや寝たきりによる筋萎縮メカニズム（仮説）：従来の筋萎縮のメカニズムでは、筋肉を構成するタンパク質がユビキチン化され分解が亢進し筋体積が減少するとされてきた。筆者らはその経路の他に、無重力下でCbl-bが通常筋肥大に作用するIRS-1など細胞増殖伝達物質の分解を亢進することにより、インスリンやIGF-1に対する筋細胞の応答性を低下させ、筋萎縮を引き起こす仮説を立てた。この仮説を証明するために2009年11月（予定）「きぼう」にて第3回目となる宇宙実験に挑む。

おわりに

これらCbl-bを介した筋萎縮の分子メカニズムが解明されれば、筋・骨萎縮の予防する宇宙食と抗老化食の開発とその治療薬の開発に繋がると期待できる。日本は世界で類をみない高齢化社会へ突入しており、運動器の廃用性疾患の治療法の開発は、老後の健康的な生活を保証する上で欠かせない重要事項である。

つまり、筆者らの目指している研究は、宇宙空間で長期間滞在するための宇宙医学の問題だけでなく、後期高齢者の直面している大きな問題の解決にも通じると考えている。

ここに述べたように、宇宙実験は非常に多くの困難を伴うものである。これまでの研究成果は、徳島大学の安井夏生先生、宇宙航空研究開発機構（JAXA）の石岡憲昭先生、東端晃先生、国立精神・神経センターの埜中征哉先生、武田伸一先生をはじめ多くの先生方のご協力に

よりはじめて達成できたものであると実感している。これまでにお世話になった全ての先生方、学生の皆様にこの場をかりて感謝の意を表したい。そして、本番の宇宙実験の成功に向け油断することなく、最大限の努力を尽くしたい。この宇宙研究を通して、次世代の宇宙研究者を育てていきたい。

文 献

- 1) Ikemoto, M., Nikawa, T., Takeda, S., Watanabe, C., *et al.* : Space shuttle flight (STS-90) enhances degradation of rat myosin heavy chain in association with activation of ubiquitin-proteasome pathway. *FASEB J.*, **15** : 1279-1281, 2001
- 2) Hershko, A., Ciechanover, A. : The ubiquitin system. *Annu. Rev. Biochem.*, **67** : 425-479, 1998
- 3) Pickart, C. M. : Mechanisms underlying ubiquitination. *Annu. Rev. Biochem.*, **70** : 503-533, 2001
- 4) Nikawa, T., Ishidoh, K., Hirasaka, K., Ishihara, I., *et al.* : Skeletal Muscle Gene Expression in Space-Flown Rats. *FASEB J.*, **18** : 522-524, 2004
- 5) Furochi, H., Nikawa, T., Hirasaka, K., Suzue, N., *et al.* : Distinct gene expression profiles in the femora of rats exposed to spaceflight, tail-suspension and denervation. *Biol. Sci. Space*, **20** : 80-91, 2006
- 6) Shikano, S., Bonkobara, M., Zukas, P. K., Ariizumi, K. : Molecular cloning of a dendritic cell-associated transmembrane protein, DC-HIL, that promotes RGD-dependent adhesion of endothelial cells through recognition of heparan sulfate proteoglycans. *J. Biol. Chem.*, **276** : 8125-8134, 2001
- 7) Furochi, H., Tamura, S., Mameoka, M., Yamada, C., *et al.* : Osteoactivin fragments produced by ectodomain shedding induce MMP-3 expression via ERK pathway in mouse NIH-3T3 fibroblasts. *FEBS Lett.*, **581** : 5743-5750, 2007
- 8) 宇宙航空研究開発機構 (JAXA) : 「きぼう」ハンドブック, 2008
- 9) 井口洋夫監修, 岡田益吉, 朽津耕三, 小林俊一編 : 宇宙環境利用のサイエンス. 裳華房, 東京, 2000
- 10) 宇宙航空研究開発機構 (JAXA) : 宇宙連詩 (宇宙連詩完成披露シンポジウム), 2008
- 11) Ogawa, T., Furochi, H., Mameoka, M., Hirasaka, K., *et al.* : Ubiquitin ligase gene expression in healthy volunteers with 20-day bedrest. *Muscle Nerve.*, **34** : 463-469, 2006

Our space experiments : history and future at Department of Nutrition, the University of Tokushima

Akiko Harada-Sukeno, Katsuya Hirasaka, Yuushi Okumura, and Takeshi Nikawa

Department of Nutritional Physiology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Yuri Gagarin said, “The Earth is blue”, in the first manned spacecraft Vostok 1 in April 1961 when he glimpsed the planet from the space. Since then, human beings have been evolving technology of rocket, so that they can stay in space for several months and years. In Japan, JAXA has almost finished constructing “Kibo”, a space experimental module in the International Space Station (ISS), in August, 2008. The first space research of Japan will be carried out at “Kibo” soon. We are also planning to perform a space experiment in “Kibo” to clarify the molecular mechanism of muscle atrophy caused by microgravity. In this paper, we report our history and future plan to develop space research.

Key words : Cbl ubiquitin ligase, Kibo, skeletal muscle atrophy, space experiment

原 著

生活習慣病と蛋白尿 (CKD) 陽性頻度に関する臨床的検討 —とくに、血中脂肪酸分画との関連について—

三 谷 裕 昭

三谷内科

(平成20年9月19日受付)

(平成20年10月9日受理)

近年、MetSとCKDの関連性が注目されているため、健診集団159例(年齢 66.9 ± 9.6 歳)で、BMI、ウエスト周囲長、TC、HDL-C、TG、LDL-C、HOMA-IR、アディポネクチン(Adipo)、Leptin、血中脂肪酸分画(DHLA、AA、EPA、DHA)、スポット蛋白尿、S-Creat、GFRを検討した。蛋白尿陽性群ではHTおよびMetSと高HOMA、男性群ではAA/EPAの低下を示し、GFRは年齢、SPと負相関を認め、 $HbA1c \geq 5.4\%$ ではHT、MetS、蛋白尿とも高頻度であった。HT群は肥満、MetS、高HOMA、低Adipo高Leptin、高HDLAとGFRの低下があり、肥満群は高EPA高DHAであった。SPと年齢、肥満、HOMA、Leptin、DHLA、EPAと正、A/LとGFRとは負相関、脂質異常症では脂肪酸分画に変化がみられ、MetSでは女性で高DHLA、蛋白尿陽性、男性で低GFRであった。以上より、CKD、脂肪酸分画と蛋白尿の関連性は糸球体や血管内皮機能障害を反映している可能性がある。

近年、慢性腎臓病(CKD)と生活習慣病であるメタボリックシンドローム(MetS)との関連が注目されており、他方、MetSの独立した危険因子としてCKDも考えられ¹⁻⁸⁾、さらに多価不飽和脂肪酸の関与が示されている⁹⁻¹²⁾。そこで、今回、外来健診集団においてこれらの背景を検索するため、各臨床パラメーターとMetSの頻度およびスポット蛋白尿と血中脂肪酸分画の臨床的意義を比較検討し、2~3の知見を得たので報告する。

対象および方法

対象は平成19年度外来健診者(346名中)159例(平均年齢 66.9 ± 9.6 歳:男性55例、女性104例)で、臨床検査項目はBMI(Kg/m^2)、ウエスト周囲長(Waist:cm)、TC(mg/dl)、HDL-C(mg/dl)、TG(mg/dl)、LDL-C(mg/dl:Friedewaldの式による)、空腹時血糖(FPG:mg/dl)、IRI($\mu g/ml$)、HOMA-IR、アディポネクチン(Adipo: $\mu g/ml$)、レプチン(Leptin:ng/ml)、PUFA(Polyunsaturated fatty acid)としてはジホモ γ -リノレン酸(GC法:DHLA $\mu g/ml$)、アラキドン酸(AA)、エイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)をすでに報告¹³⁻¹⁵⁾した方法で測定した。高血圧の臨床的頻度は52.8%、 $FPG \geq 110mg/dl$ は11.3%($HbA1c \geq 5.5$ は30.2%)、脂質異常症は28.9%で、CKDとしての尿蛋白の有無(スポット尿 $\geq \pm$ を陽性)と、血清クレアチニン(S-Creat)および $eGFR(ml/min/1.73m^2) = 0.741 \times 175 \times Age^{-0.203} \times Cr^{-1.154}$ (女性は $\times 0.742$)を併せて検討した。なお、MetSの診断はメタボリックシンドローム診断基準検討委員会¹⁶⁾、CKDは日本腎臓学会¹⁷⁾のガイドラインに従った。有意差検定はStudent's t testおよび χ^2 検定によった。

結 果

表1に対象の性別臨床的背景の比較を示す。蛋白尿陽性の頻度は男性が有意の高く、S-Creatも同様であり、MetSの頻度は男性16.9%、女性10%で、表には示さな

表1 健診集団の臨床的背景—性別比較—

No	Total	Male	Female
No	159	59	100
Age (y.o.)	66.9±9.6	68.0±10.5	66.4±9.1
BMI (Kg/m/m)	22.6±4.6	21.9±3.9	23.1±4.9
Waist (cm)	83.9±9.7	83.6±9.7	84.4±10.1
SP (mmHg)	136±14	134±16	137±12
DP (mmHg)	80±6	81±6	80±5
HT (%)	52.80%	49.20%	56.00%
MetS (%)	12.60%	16.90%	10.00%
Proteinuria (%)	27.00%	36.40% *	22.00%
S-Creat (mg/dl)	0.65±0.17	0.77±0.20 **	0.59±0.11
GFR #	80.2±16.6	81.4±18.6	79.3±15.2

*p<0.05, **p<0.01

#eGFR: ml/min/1.73/m/m

いがDHLLA, AA およびEPAは女性が高値を示したが, GFRには差異はなく¹⁵⁾, その他, TC, LDL-C, Adipo およびLeptinとも男性が低値であった。そこで, 蛋白尿の有無についてみると, 陽性群で高血圧 (HT) とMetSおよびS-Creatが有意の高頻度高値を示したが, 血清脂肪酸分画には明らかな差異は認められなかった。しかし, 蛋白尿陽性群では年齢肥満に関係なく男性が高頻度で, 低TC, 低HDL-C, 高FPG, 高HbA1cおよび高HOMAがみられたため¹⁵⁾, 性別比較を行った (表2)。なお, スポット蛋白尿±はおおよそ尿中アルブミン70~150mg/g. Cr, +は200~300mg/g. Crに相当すると思われる¹⁸⁾。蛋白尿陽性群ではHTおよびMetSともその頻度は増加傾向を示し, 女性において有意であったが, 男性においてはS-Creatにおいて上昇傾向を認めた。血中脂肪酸分画では男性においてAA/EPAの低下と, さらに, FPGおよびHOMAの高値が認められ, 蛋白尿陽性女性群においてTGの増加傾向を認めたが有意ではなかった。

次に, CKDの病期をGFRレベルにより1~3期に分類した (表3) GRFは加齢共に低下, 有意ではないがBMIおよびWaistは漸増を示し, FPG, HbA1cおよびHOMAも同様であった。Adipoには一定の傾向はなかったが, LeptinはGFRの低下と共に軽度の漸増した。脂肪酸分画では腎機能の低下と共にEPAおよびDHAの減少傾向, さらにAA/EPAの増加傾向を示し, MetSも各々8%, 14%, 17%と同様であった。蛋白尿陽性頻度はGFR60以上で24~25%, 60未満で50%である。さらに, GFRと各臨床項目との相関関係を表4に示す。GFRは年齢とSPにおいて有意の負相関, HbA1c負相関傾向, S-CreatはTC負相関を認めたが, 脂肪酸分画との関連はみられなかった。なお, GFRとS-Creatの

表2 健診集団の尿蛋白有無と男女別比較

尿蛋白	男性		女性	
	(+)	(-)	(+)	(-)
No	20	35	23	81
Age (y.o.)	71.1±8.2	66.3±11.2	66.2±7.4	66.9±8.3
BMI (kg/m/m)	23.1±2.9	21.2±4.3	22.7±3.7	23.1±5.2
Waist (cm)	86.4±10.4	81.5±9.3	86.3±9.9	83.6±10
TC (mg/dl)	184±51	198±35	217±34	222±26
HDL-C (mg/dl)	56.0±14.4	60.1±18.1	62.1±17.6	63.3±17.4
TG (mg/dl)	117±71	114±65	133±77	111±50
LDL-C (mg/dl)	117±28	114±30	127±36	138±27
FPG (mg/dl)	104±28*	91.6±9.9	98.3±24.1	90.9±12
HbA1c (%)	5.70±1.04	5.23±0.66	5.54±0.67	5.37±0.67
F-IRI (μU/ml)	4.89±2.34	3.68±2.85	4.74±2.65	4.46±2.35
HOMA-IR	1.36±0.96*	0.84±0.63	1.25±1.12	1.01±0.58
Adipo (μg/ml)	9.05±5.32	11.4±6.55	11.6±5.84	12.8±6.04
Leptin (ng/ml)	3.92±2.74	2.96±2.34	6.52±4.42	8.76±8.37
A/L	4.44±4.55	7.19±7.66	3.14±3.62	2.92±3.30
DHLA (μg/ml)	33.6±11.0	32.0±11.9	40.3±15.1	39.4±12.6
AA	142±22	145±31	171±36	167±33
EPA	173±41	161±61	194±48	186±50
DHA	94.5±34.3	97.3±68.2	87.2±38.1	89.3±46.8
AA/EPA	0.86±0.24*	1.00±0.36	0.94±0.35	0.96±0.35
AA/E+D	0.57±0.20	0.66±0.28	0.66±0.27	0.67±0.27
SP (mmHg)	136±19	133±14	139±15	136±12
DP	81±7	80±6	83±6	80±5
S-Creat (mg/ml)	0.84±0.28*	0.73±0.14	0.62±0.14	0.58±0.09
GFR	75.2±19.5	84.9±17.2	76.7±18.0	80.0±14.4
HT (%)	70%	42.90%	78.30%*	44.40%
MetS (%)	30%	11.40%	17.40%*	4.90%

*p<0.05

eGFR: ml/min/1.73/m/m

相関係数は-0.734であった。

また, 表には示さないが, ウエスト肥満ではHT, MetSおよび蛋白尿の頻度が有意に高く, S-Creatの高値がみられ, その他, 高TG低HDL-C, 低Adipo高Leptinと高EPAと高DHAが認められた。そこで, 性別にBMI (25kg/m²以上)の比較を表5に示す。ウエスト肥満と同様な成績であるが, 女性のBMI肥満でDHLLAが高値を示したが, EPAおよびDHAには差異を認めなかった。HTおよびMetSは当然肥満群が高頻度であったが, GFRおよびS-Creatには性別の差異はなかった。なお, 男性においてBMI<25 vs ≥25で蛋白尿陽性頻度は32% vs 63%であった。HbA1c≥5.4%の臨床的特徴は高齢, ウエスト肥満, 高TG低HDL-C, インスリン抵抗性, 高DHLLAとHT, MetSおよび蛋白尿陽性頻度であった (表6)。なお, S-CreatおよびGFRには差異はなかった。高血圧の有無においても検討したが, 表7の如く, HbA1cと同様でMetSおよび蛋白尿の頻度は高く, GFRはHT+で有意の低下を認めた。さらに, 収縮期血圧

表3 GFR からみた健診集団の臨床的比較

	GFR \geq 90	GFR 89-60	GFR \leq 59
No	50	97	12
Age	63.1 \pm 8.1	<* 68.8 \pm 5.8	70.9 \pm 5.8
BMI	22.1 \pm 3.5	22.4 \pm 3.7	23.3 \pm 3.4
Waist	82.6 \pm 10.1	84.3 \pm 9.7	86.6 \pm 10.9
TC	211 \pm 36	211 \pm 36	215 \pm 42
HDL-C	59.8 \pm 17.5	63.2 \pm 17.8	54.7 \pm 7.2
TG	119 \pm 59	113 \pm 64	121 \pm 34
LDL-C	127 \pm 29	129 \pm 30	134 \pm 29
FPG	92.5 \pm 13.4	94.1 \pm 17.2	96.0 \pm 28.0
HbA1c	5.28 \pm 0.45	5.46 \pm 0.83	5.51 \pm 0.82
F-IRI	4.52 \pm 2.89	4.30 \pm 2.24	4.56 \pm 3.26
HOMA-IR	1.03 \pm 0.65	1.04 \pm 0.68	1.25 \pm 1.47
Adipo.	10.3 \pm 6.06	12.8 \pm 6.16	10.3 \pm 4.57
Leptin	6.25 \pm 5.28	6.61 \pm 7.62	7.54 \pm 5.52
A/L	3.92 \pm 4.96	4.33 \pm 5.29	2.60 \pm 2.81
DHLA	38.6 \pm 13.1	35.6 \pm 12.9	44.4 \pm 11.3
AA	156 \pm 26	160 \pm 34	169 \pm 48
EPA	182 \pm 60	180 \pm 50	177 \pm 60
DHA	96.6 \pm 56.4	91.5 \pm 48.3	77.2 \pm 34.2
AA/EPA	0.94 \pm 0.33	0.95 \pm 0.34	0.99 \pm 0.36
DH+AA/D+E	0.80 \pm 0.33	0.80 \pm 0.33	0.88 \pm 0.17
SP	133 \pm 14	137 \pm 13	137 \pm 14
DP	80 \pm 6	81 \pm 6	80 \pm 5
HT	52%	51%	75%
MetS	8%	14%	17%
Proteinuria	24%	25%	50%
F : M	33 : 64	5 : 7	17 : 33
S-Creat	0.53 \pm 0.09	<* 0.67 \pm 0.10	<* 1.01 \pm 0.30
GFR	98.9 \pm 10.8	<* 74.5 \pm 7.2	<* 48.7 \pm 6.9

*p<0.005

表5 健診集団におけるBMIの臨床的性別比較

BMI	男性		女性	
	<25	\geq 25	<25	\geq 25
No	47	8	83	21
Age	68.6 \pm 10.7	65.8 \pm 9.1	66.9 \pm 8.5	65.5 \pm 6.7
BMI	21.1 \pm 3.7	26.6 \pm 1.4*	21.5 \pm 2.4	28.9 \pm 3.3***
Waist	81.1 \pm 8.3	97.5 \pm 5.9**	81.3 \pm 8.2	95.0 \pm 9.2***
TC	194 \pm 42	194 \pm 43	220 \pm 32	223 \pm 22
HDL-C	60.4 \pm 17.6	49.5 \pm 8.0**	64.9 \pm 17.7	54.9 \pm 13.0*
TG	105 \pm 47	181 \pm 118***	108 \pm 51	145 \pm 73***
LDL-C	115 \pm 29	116 \pm 25	133 \pm 31	140 \pm 24
HbA1c	5.31 \pm 0.67	5.88 \pm 1.40	5.41 \pm 0.69	5.42 \pm 0.58
FPG	94.1 \pm 15.3	108 \pm 33	91.0 \pm 14.7	98.4 \pm 18.1*
F-IRI	3.72 \pm 2.63	6.77 \pm 2.17***	3.97 \pm 1.92	6.56 \pm 3.0***
HOMA-IR	0.90 \pm 0.70	1.83 \pm 0.96***	0.92 \pm 0.67	1.60 \pm 0.76**
Adipo.	11.3 \pm 6.2	5.1 \pm 1.4**	13.2 \pm 6.3	10.5 \pm 3.9
Leptin	2.70 \pm 1.95	6.64 \pm 2.74*	6.57 \pm 4.49	14.8 \pm 12.8**
A/L	7.46 \pm 7.01	0.91 \pm 0.48**	3.41 \pm 3.58	1.29 \pm 1.10**
DHLA	31.4 \pm 10.6	38.1 \pm 15.0	37.9 \pm 11.9	45.7 \pm 16.2*
AA	144 \pm 28	149 \pm 24	170 \pm 33	160 \pm 34
EPA	164 \pm 56	180 \pm 40	185 \pm 50	193 \pm 50
DHA	97.2 \pm 62.0	94.2 \pm 30.9	88.9 \pm 41.0	88.3 \pm 56.0
AA/EPA	0.96 \pm 0.35	0.85 \pm 0.16	0.97 \pm 0.34	0.89 \pm 0.33
SP	134 \pm 16	139 \pm 17	134 \pm 12	145 \pm 10***
DP	80 \pm 6	86 \pm 6	80 \pm 5	83 \pm 6*
HT	47%	88%*	40%	85%***
MetS	11%	63%**	1%	45%***
Proteinuria	32%	63%	23%	20%
S-Creat	0.75 \pm 0.15	0.88 \pm 0.30	0.59 \pm 0.11	0.58 \pm 0.08
GFR	82.1 \pm 17.2	77.1 \pm 25.7	79.0 \pm 16.0	80.4 \pm 10.8

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.005

表4 健診集団におけるGFRと各臨床項目の相関

	GFR	S-Creat
Age	-0.293***	0.131
BMI	-0.069	0.025
Waist	-0.124	0.121
TC	-0.034	-0.174**
HDL-C	0.057	-0.144*
TG	-0.042	0.065
LDL-C	-0.071	-0.127
FPG	-0.08	0.089
HbA1c	-0.145*	0.086
F-IRI	-0.034	0.025
HOMA-IR	-0.093	0.081
Adipo.	-0.093	0.089
Leptin	-0.091	-0.104
A/L	0.047	-0.071
DHLA	-0.011	-0.101
AA	-0.028	-0.135
EPA	0.032	-0.131
DHA	0.065	0.001
AA/EPA	-0.011	0.021
AA/E+D	-0.016	-0.019
SP	-0.155**	-0.008
DP	-0.025	0.034
GFR	1	-0.734****

*p<0.1 **p<0.05 ***p<0.01 ****p<0.001

(SP) および拡張期血圧 (DP) と各臨床パラメーターとの相関を表8に示す。SPは年齢、肥満度、F-IRI, HOMA, Leptin, DHLA, EPAと正、A/LとGFRとは負相関を示し、DPとは肥満度、EPAと正、A/L, AA/EPA, AA/E+Dとは負相関を認めた。脂質異常症に関して、低HDL-Cと高TGを正常群と比較した(表9)。両群間において、蛋白尿陽性頻度、GRFに有意差は認められなかったが、MetSは低HDL-Cで35.7%、高TGで40.6%と高頻度であり、HTも同様な傾向であった。その他の臨床的特徴は前者で低HDL-C高TG、低AdipoとAAおよびDHAの低値、また、後者では肥満、低HDL-C高TGとF-IRI, HOMA, Leptin, DHLA, EPAの高値、AdipoとA/Lの低値が認められ、これらのことは低HDL-Cと高TGでは脂質代謝背景が異なっている可能性がある。

MetSの臨床所見は高血圧、蛋白尿、S-CreatおよびGFRの明らかな変化と肥満、低HDL-C高TG、インスリン抵抗性、低Adipo高Leptinおよび高DHLAであった。それらを性別にて検討した(表10)。表の如く、性

表6 健診集団におけるHbA1cレベルと脂肪酸分画

	≤ 5.3	≥ 5.4
No	95	64
Age	60.0±9.7 ***	68.3±9.4
BMI	22.4±4.6	23.1±4.5
Waist	81.5±9.0 ***	87.5±10.2
TC	211±38	212±35
HDL-C	64.1±17.7*	57.8±15.8
TG	104±55 **	133±66
LDL-C	129±29	127±33
FPG	88.3±8.7 ***	102±22
HbA1c	5.06±0.24***	5.93±0.84
F-IRI	4.06±0.25**	4.88±2.58
HOMA-IR	0.90±0.59***	1.27±0.91
Adipo	12.9±6.29	10.2±5.59
Leptin	5.58±4.77*	8.02±8.44
DHLA	35.1±11.8*	40.2±14.3
AA	158±31	162±36
DHA	91.4±50	82.9±51
EPA	177±51	184±53
M:F	33:61	26:39
HT	44.20%*	65.60%
MetS	5.30%*	23.40%
SP	134±15*	139±11
DP	80±6	82±5
Proteinuria	20%*	38.10%
S-Creat	0.64±0.14	0.67±0.21
GFR	81.9±15.8	77.8±17.7

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.005

表8 健診集団における血圧と臨床的相関関係

	SP	DP
BP		
Age	0.398***	0.092
BMI	0.251***	0.252***
Waist	0.422***	0.368***
TC	0.029	0.094
HDL-C	0.019	0.102
TG	0.083	0.066
LDL-C	0.07	-0.032
FPG	0.109	0.132
F-IRI	0.167*	0.019
HOMA-IR	0.224**	0.106
Adipo.	-0.126	-0.138
Leptin	0.288***	0.15
A/L	-0.302***	-0.186*
DHLA	0.214**	0.056
AA	0.105	-0.033
EPA	0.199*	0.211**
DHA	0.138	0.132
AA/EPA	-0.105	-0.21**
AA/E+D	-0.098	-0.188*
S-Creat	-0.008	0.003
GFR	-0.155*	-0.025

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.005

表7 外来健診における高血圧の有無の臨床比較

	+	-
No	84	75
Age	69.7±7.8 ***	63.8±10.4
BMI	23.5±3.9 *	21.7±5.1
Waist	88.1±9.3 **	79.2±8.3
TC	211±38	212±35
HDL-C	59.5±17.1	63.7±17.1
TG	127±66 *	101±51
LDL-C	128±26	128±34
FPG	97.0±20.5*	90.0±11.0
HbA1c	5.49±0.75	5.32±0.70
F-IRI	4.95±2.64***	3.76±2.25
HOMA-IR	1.24±0.87**	0.84±0.53
Adipo.	10.3±5.7 ***	13.5±6.2
Leptin	8.08±8.35**	4.87±3.85
DHLA	40.1±13.7*	33.9±11.3
AA	162±36	157±30
DHA	95.9±54.8	87.6±44.3
EPA	188±51	171±53
AA/EPA	0.91±0.31	1.00±0.36
AA/E+D	0.63±0.25	0.68±0.27
MetS	22.60%**	1.30%
M:F	29:55	30:45
SP	144±11 ***	127±10
DP	83±6 *	78±4
Proteinuria	38%**	15%
S-Creat	0.67±0.21	0.63±0.12
GFR	77.8±17.1*	83.0±15.8

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.005

表9 脂質異常症と脂肪酸分画の臨床像

	HDL-C<40	TG≥150	Normal
No	14	32	113
Age	68.5±9.7	65.3±8.2	67.5±8.9
BMI	21.8±6.4	23.8±3.9	22.5±4.5
Waist	87.1±11.2	89.1±10.8**	82.4±9.2
TC	197±50	219±27	211±36
HDL-C	35.9±3.0 **	52.3±11.3*	66.5±16.1
TG	136±53 **	213±62 ***	89.0±24.0
LDL-C	134±47	125±32	135±28
FPG	101±25	94.5±19.6	92.4±14.7
HbA1c	5.67±0.80	5.57±0.97	5.33±0.62
F-IRI	5.14±2.16*	5.74±3.09**	3.98±2.26
HOMA-IR	1.32±0.78	1.36±0.82**	0.94±0.69
Adipo.	9.43±6.42*	8.39±4.80*	13.0±5.98
Leptin	7.89±7.23	9.28±7.02*	5.89±6.80
A/L	3.10±4.26	2.27±3.73*	4.60±5.29
DHLA	37.3±10.8	49.9±13.1**	34.0±11.1
AA	134±29 **	170±37	159±32
EPA	163±69	207±48 **	176±52
DHA	64.9±39.2*	91.6±42.0	94.7±50.9
AA/EPA	0.95±0.44	0.86±0.28	0.97±0.34
AA/E+D	0.68±0.29	0.60±0.21	0.66±0.27
SP	140±12	136±14	136±14
DP	80±5	80±6	81±7
HT	71.40%	65.60%	49.50%
MetS	35.70%**	40.60%**	2.50%
Proteinuria	35.70%	31.30%	24.70%
S-Creat	0.65±0.14	0.68±0.23	0.64±0.15
GFR	78.7±12.4	78.2±15.1	81.0±16.5

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.005

表10 健診集団におけるメタボリックシンドロームの性別比較

MetS+/-	男性		女性	
	MetS +	-	MetS +	-
No	10	45	10	94
Age	68.5±10.9	68.1±10.4	65.3±5.7	66.8±8.4
BMI	**25.3±2.4	21.2±3.8	**27.7±2.5	22.5±4.8
Waist	**95.7±6.7	80.7±8.2	**99.8±5.5	82.4±8.9
TC	202±42	192±42	225±21	220±31
HDL-C	**49.0±13.6	61.0±17.0	**47.7±10.8	64.5±17.2
TG	***195±97	99±42	***198±68	107±50
LDL-C	114±34	116±28	135±31	135±30
FPG	**114±31	92±13	*102±25	91±14
HbA1c	**6.2±1.5	5.3±0.5	5.7±0.8	5.3±0.7
F-IRI	***6.29±2.77	3.68±2.56	***6.31±1.95	4.30±2.39
HOMA-IR	***1.83±1.07	0.86±0.61	*1.62±0.67	0.99±0.72
Adipo.	***5.7±3.4	11.4±6.1	9.5±3.1	12.9±6.2
Leptin	***5.95±3.18	2.69±1.92	**14.5±8.32	7.56±7.34
A/L	*2.01±2.78	7.19±7.14	1.16±0.99	3.17±3.45
DHLA	34.8±14.2	31.3±10.3	***55.0±13.5	37.8±12.1
AA	153±31	143±27	150±39	169±33
EPA	175±45	164±56	206±50	185±50
DHA	94.4±37.5	97.3±62.4	80.1±66.5	89.6±42.1
AA/EPA	0.94±0.33	0.95±0.33	0.78±0.31	0.98±0.34
HT	***90%	44%	***100%	47%
SP	141±11	133±16	*145±13	136±12
DP	84±7	80±6	*84±7	80±5
Proteinuria	60%	31%	*50%	19%
S-Creat.	*0.90±0.32	0.74±0.16	0.60±0.09	0.59±0.11
GFR	*69.9±16.6	84.0±18.2	77.6±13.1	79.5±15.5

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.005

別で MetS の各項目に差異がみられたのは HbA1c-11, Adipo, DHLA, 高血圧, 蛋白尿陽性頻度, S-Craet, GFR で, とくに, 男性 MetS+/- で 69.9±16.6/84.0±18.2 を示し, その他は上述の結果同じパターンを示した。そこで, 蛋白尿陽性頻度を各臨床項目別に比較した (表 11)。蛋白尿陽性率は HbA1c \geq 5.8 の 52.2%, MetS+ お

表11 健診集団における臨床所見別蛋白尿陽性頻度

	蛋白尿陽性 (%)
Total	27
Male	36.4
Female	22.1
Waist obesity +/-	39.2/21.0
<85/≥90	18.5/37.2
HbA1c	
≤5.3/≥5.4	20.0/38.1
≤5.1/≥5.8	19.6/52.2
HT	
+/-	38.0/15.0
HypoHDL-C<40	35.7
HyerTG ≥150	31.3
MetS	
+/-	50.0/27.3
GFR	
<60	50

よび GFR<60 の 50%, ウエスト肥満の 39.2%, HbA1c \geq 5.4 38.1%, HT の 38% の順であった。

考 察

近年, 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の生理的, 臨床的意義に関して多くの報告¹⁹⁻²³⁾がある。疫学的には Dyerberg, Bang らはイヌイットの人々に心筋梗塞, 乾癆, 気管支喘息, 糖尿病, 甲状腺中毒症などが少ないことを報告^{19,20)}し, また, Kremer 等^{21,22)}は ω 3 PUFA が慢性関節リウマチに有用であることを示した。その臨床的機序として, ω 6 系脂肪酸に対し ω 3 系のプロスタノイドが拮抗的に作用し, 抗炎症, 免疫抑制的に働くこととされ, 臨床的には α リノレン酸を含む EPA および DHA は抗血小板作用, 脂質改善作用, 抗アレルギー作用, 抗インスリン抵抗性作用などが認められている²³⁾。また, Fish oil による心血管イベント抑制や EPA/AA の血圧への関与も報告²⁴⁻²⁹⁾され, 自己免疫性腎炎ラットでは自己抗体や蛋白尿減少が認められている^{30,31)}。

さらに, メタボリックシンドローム (MetS) と慢性腎臓病 (CKD) との関連が注目され多くの報告^{1-8,32,33)}があるが, 今回, 生活習慣病および蛋白尿陽性頻度と血中脂肪酸分画と他の各臨床項目とを比較検討したが, 血中 ω 6 / ω 3 脂肪酸分画との関連性の報告^{34,35)}は少ない。Hisayama Study では MetS の有無で CKD の累積発症率は 10.6% vs 4.8% と報告⁵⁾され, その頻度は危険因子数とともに増大しており, 同様な結果を Chen⁴⁾ら, Kurella⁸⁾も示している。その他, アメリカインディアンにおいても MetS と CKD の相互の関与が示されている³¹⁾。肥満では糸球体濾過圧は上昇しており, インスリン感受性と蛋白尿出現頻度は負相関するとされている^{12,33,34)}。今回の成績でも, ウエスト肥満では低 Adipo, 高 Leptin, 高 HOMA, 高血圧で蛋白尿陽性率は有意の高値を示した。また, 早期 CKD には GRF と CRP の関与は少なく, CRP は CVD と S-A1b に相関²⁴⁾, 臨床的に hs-CRP と HDL-C の負相関が報告^{13,14)}されており, これらの生活習慣病の背景には炎症や代謝関与の因子および血管内皮細胞への上流遺伝子が重要となる³⁶⁻³⁹⁾。さらに, \sqrt hs-CRP と HOMA-IR は $r=+0.317$, L/A とは $r=+0.332$ の正相関として認められ^{13,14)}, 内臓脂肪と炎症関連因子に興味もたれる。また, インスリン抵抗症候群では高血圧と糖代謝障害が microalbuminuria に関与しているとされる⁴⁰⁻⁴⁵⁾。今回の結果でも, 蛋白尿陽性群で高血圧

とHOMAの有意の上昇がみられ、他の臨床項目の関連は少なく、肥満症の改善がMetSからCKDへの併発予防となるされている^{33,34}。また、肥満や脂質代謝異常もMetSやCKDの危険因子とされ、focal segmental glomerulosclerosisやglomerulohypertrophy、すなわち、脂肪性腎症として報告⁴⁶されている。今回の本成績において、GFRとHbA1cは負相関傾向を示し、さらに、糸球体内皮機能異常を示す2型糖尿病でのmicroalbuminuriaはagingにリンクしているとの報告⁴⁷もある。

最近、臨床疫学的に心血管疾患に関してPUFAの重要性が示唆されている^{48,49}。INTERLIPID⁵⁰、INTERMAP⁵¹ studyにおいて報告されたように欧米化した生活習慣や食生活のアンバランスが動脈硬化の背景としてのMetSやCKDに重要な成因と考えられる。すなわち、生体の炎症反応はagingや動脈硬化性変化に関与しており、飽和脂肪酸、とくに、FFA(パルミチン酸)マクロファージ系経路⁵²や酸化ストレス^{39,53,54}および ω 6系脂肪酸の摂取過剰が早期動脈硬化に影響し、耐糖能異常やmicroalbuminuriaを惹起しているものと推察される。そこで、多価不飽和脂肪酸(PUFA)とCKDおよびMetSとの関連性を検討してみた。一般的に、血中各脂肪酸レベルはその食事摂取にリンクしており^{15,35}、健診集団の脂肪酸分画は社会的文化を背景としていることになる。本県において糖尿病が多いということはこれらのことと関連していると考えられ¹³⁻¹⁵、とくに、血圧、耐糖能および脂質異常との関連が注目される。MetSにおいて ω 6 HDLとTGが関与し、血圧との相関においてもSPとA/Lが負相関、DHLAとは正相関がみられたこと、さらに、TCとS-Creatが $r = -0.174$ ($p < 0.05$)、S-CreatとGFRは $r = -0.743$ ($p < 0.001$)の相関を示した。著者はPWVとTC、LDL-Cと負相関⁵⁵、TCと Δ IRI/ Δ BSと正相関を報告^{13,14}している。早期動脈硬化においてはLDL-Cが血管コンプライアンスを増大させることをLehman⁵⁶やAsmarら⁵⁷が示しており、これらの結果には興味もたれ、今回の成績においても早期GFRの低下とともにLDL-CとFPGは漸増を認め、Muntnerら⁵⁸はCKDのリスクとしてTGとHDL-Cを報告している。

他方、 ω 3 PUFA、特に、EPAは抗炎症、免疫抑制、抗血栓作用、脂質代謝改善、心血管イベント抑制等を有しており^{19-23,27,59}、動物実験系ではインスリン抵抗性改善、PPARsのリガンド⁶⁰となるLTB₄の抑制とCD8T細胞への影響や肝でのSREBP-1c活性を抑制することが示されている⁶¹⁻⁶³。臨床的にn-3脂肪酸やmediterranean-

style diet¹¹によるMetSやSudden death抑制効果²⁷が示され、さらに、アデポサイトカインとの関連がPeyron-Casoら⁴⁴、Liら⁴⁸により報告されている。これらの共通した因子としてリガンドの作用を有するPUFAとしての血管内皮細胞への作用やPPAR γ の関与が推察されている⁶⁴⁻⁶⁷。また、Luoら⁴²によると、細胞膜リン脂質の脂肪酸不飽和度はインスリン作用に関連し、 ω 3 PUFAはインスリン刺激糖取り込みを亢進させること報告し、著者^{13,14}はHOMA-IRと75gGTT負荷後FFAの正相関を認め、glucose-fatty acid cycleの関与^{68,69}が考えられる。これらのことより、摂取脂肪酸の ω 6/ ω 3比のアンバランスが脂肪組織や糸球体内皮細胞膜の脂肪酸構成のinflammatory-link-reactionを亢進させ、生活習慣上の重要なリポトキシシティ関連因子⁷⁰と思われる。すなわち、スポット蛋白尿の有無は臨床病態上、早期血管内皮病変と考えられMetSとCKDの相互の関連性が推察されるが、他方、近年、Grundy⁷¹ MetSの概念に対して言及している。

(なお、本論文要旨の一部は第236回徳島医学会で報告した。2007年、徳島)

謝 辞

本論文作成にあたりご協力いただいた徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部代謝栄養分野中屋 豊教授および第一三共(株)の各位に深謝いたします。

文 献

- 1) Hoehner, C. N., Greenlind, K. J., Rith-Najarian, S., Casper, M. L., *et al.*: Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native American. The Inter Trial Heart-Project. J. Am. Soc. Nephrol., 13 : 1626-1634, 2002
- 2) Chen, J., Munter, P., Hamm, L. L., Fonseca, V., *et al.*: Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. J. Am. Soc. Nephrol., 14 : 467-477, 2003
- 3) Dalaniappan, I., Carnethon, M., Fortmann, S. P.: Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome. NHANES III. Am. J. Hypertens., 16 : 952-958, 2003

- 4) Chen, J., Munter, P., Hamm, L. L., Jones, D. W., *et al.* : The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann. Intern. Med.*, **140** : 167-174, 2004
- 5) Ninomiya, T., Kiyohara, Y., Kibo, M., Yonemoto, K., *et al.* : Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population. The Hisayama city. *Am. J. Kidney Dis.*, **48** : 383-391, 2006
- 6) Whaler-Connell, A., Pave, B. S., Afroze, A., Bakris, G. L. : Obesity and insulin resistance as risk factors for chronic kidney disease. *J. Cardiometabo. Syndr.*, **1** : 209-214, 2006
- 7) Tozawa, M., Iseki, C., Tokashiki, K., Chinen, S., *et al.* : Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens Res.*, **30** : 937-943, 2007
- 8) Kurella, M., Lo, J. C., Chertou, G. M. : Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **16** : 2134-2140, 2005
- 9) Donadio, J. V., Bergstahl, E. J., Offord, K. P., Spencer, D. C., *et al.* : A control trial of fish oil in IgA nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, **331** : 1194-1199, 1994
- 10) Gadebeky, C. A., Shrayef, M. Z., LaPorte, F. B., Egan, B. M., *et al.* : Lipid enhance alpha 1 adrenoreceptor sensitivity in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, **44** : 446-454, 2004
- 11) Esposito, K., Marfella, R., Ciotola, M., DiPerlo, C., *et al.* : Effects of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*, **292** : 1440-1446, 2004
- 12) Chalmers, L., Kaski, F. J., Bangbola, O. : The role of obesity and its biochemical correlates with progression of chronic kidney disease. *Adv. Chronic. Kidney Dis.*, **13** : 352-364, 2006
- 13) 三谷裕昭 : 外来健診におけるメタボリックシンドロームとHbA1c 5.4~5.7%の臨床的意義—とくに、hs-CRPとインスリン抵抗性について—. *四国医誌*, **63** : 127-133, 2007
- 14) 三谷裕昭 : HbA1c 5.4~5.7%を示す外来健診における高血圧とメタボリックシンドロームに関する臨床的検討. *Geriatr Med*, **46** : 284-291, 2008
- 15) 三谷裕昭 : 健診集団における血中脂肪酸分画とメタボリックシンドロームに関する臨床的検討. *四国医誌*, **64** : 137-144, 2008
- 16) メタボリックシンドローム診断基準委員会 : メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌*, **94** : 127-133, 2007
- 17) 日本腎臓学会 編 : CKD 診療ガイド. 東京医学社, 東京, 2007
- 18) 三谷裕昭 : 2型糖尿病患者の尿中アルブミンおよび尿中IV型コラーゲンに関する臨床的検討. *四国医誌*, **58** : 220-226, 2002
- 19) Dyerberg, J., Bang, H. O., Hjorne, H. : Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am. J. Clin. Nutr.*, **28** : 1958-1966, 1975
- 20) Dyerberg, J., Bang, H. O., Staffersen, E., Moncada, S., *et al.* : Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. *Lancet*, **2** : 117-119, 1978
- 21) Kremer, J. M., Bigauette, J., Michalek, A. V., Tikechalk, M. A., *et al.* : Effects of manipulation dietary fatty acids on clinical manifestation of rheumatoid arthritis. *Lancet*, **1** : 184-187, 1985
- 22) 三谷裕昭 : EPA 投与により肺—関節症状の奏功をみた慢性関節リウマチにおける一考察. *日臨内会誌*, **9** : 178-181, 1994
- 23) 田村 泰, 瀬谷 彰, 滝野一郎, 山本恭平 他 : 魚油高度不飽和脂肪酸の抗血栓, 抗動脈硬化, 抗炎症, 免疫調節作用. 油脂の栄養と疾病. 監修 原 一郎. 幸書房, 東京, 1990, pp. 197-223
- 24) Irie, F., Iso, H., Sairenchi, T., Fukazawa, N., *et al.* : The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese populations. *Kidney Int.*, **69** : 1264-1271, 2006
- 25) Oda, E., Hatada, K., Kimura, T., Aizawa, Y., *et al.* : Relationship between serum unsaturated fatty acid and coronary risk factors. *Int. Heart J.*, **46** : 975-985, 2005
- 26) Baylin, A., Kim, M. K., Donovan-Palmer, A., Siles, X., *et al.* : Fasting whole blood as a biomarker of essential fatty acid intake in epidemiologic studies : Comparison with adipose tissue and plasma. *Am. J. Epi.*, **162** : 373-381, 2005
- 27) Albert, C., Campos, H., Stampfer, M., Ridker, P. M., *et*

- al.* : Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N. Engl. J. Med.*, **346** : 1113-1118, 2002
- 28) Mortensen, J. Z., Schmidt, E. B., Nielsen, A. H., Dyerberg: The effect of N-6 and N-3 polyunsaturated fatty acids on hemostasis, bloodlipids and blood pressure. *Thromb. Haemost.*, **50** : 543-546, 1983
- 29) INTERMAP Research Group: Dietary glyceemic index and load in relation to metabolic risk in Japanese female with traditional dietary habits. *Am. J. Clin. Nutr.*, **83** : 1161-1169, 2006
- 30) Chang, S. E., Chiang, B. L., Wu, W. M., Lin, B. F.: Different dietary fats influences serum and tissue lipids and anti-cardiolipin antibody levels in autoimmune prone NZB/W F1 mice. *Br. J. Nutr.*, **81** : 331-340, 1999
- 31) Prickett, J. D., Robinson, D. R., Steinberg, A. D: Effects of dietary enrichment with eicosapentaenoic acid upon autoimmune nephritis in female NZB×NZW/F1 mice. *Arthritis. Rheum.*, **26** : 133-139, 1989
- 32) Lucove, J., Vupputuri, S., Heiss, G., North, K., *et al.* : Metabolic syndrome and development of CKD in American Indians: the Strong Heart Study. *Am. J. Kidney Dis.*, **51** : 21-28, 2008
- 33) Hall, J. E., Brands, M. W., Henegar, J. R: Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann. NY Acad. Sci.*, **892** : 91-107, 1999
- 34) Lastra, G., Manrique, C., Sowers, J. R.: Obesity, cardiometabolic syndrome, and chronic kidney disease: the weight of the evidence. *Adv. Chronic. Kidney Dis.*, **13** : 365-373, 2006
- 35) 肥後綾子, 藤井 香, 武田純枝, 広瀬 寛 他: メタボリックシンドローム患者の栄養摂取状況と摂取脂肪酸組成, 血清脂肪酸組成の関係. *慶応保健研究*, **22** : 105-111, 2004
- 36) Lee, J. E., Choi, S. Y., Huh, W., Kim, Y. G., *et al.* : Metabolic syndrome, C-reactive protein, and chronic kidney disease in nondiabetic, nonhypertensive adults. *Am. J. Hypertens.*, **20** : 1189-1194, 2007
- 37) Menon, V., wang, X., Greene, T., Beck, G. J., *et al.* : Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, **42** : 44-52, 2003
- 38) Beddhu, S., Kimmel, P. L., Ramkumar, N., Cheung, A. K: Association of metabolic syndrome with inflammation in CKD: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am. J. Kidney Dis.*, **46** : 577-586, 2005
- 39) Annuk, M., Soveri, I., Zimer, M., Lind, L., *et al.* : Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J. Nephrol.*, **18** : 721-726, 2005
- 40) Fujikawa, R., Okubo, M., Egusa, G., Kohno, N: Insulin resistance precedes the appearance of albuminuria in non-diabetic subjects: 6years follow up study. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **53** : 99-106, 2001
- 41) Mykkanen, L., Xaccaro, D. J., Wagenknecht, L. E., Robbins, D. C., *et al.* : Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, **47** : 798-800, 1998
- 42) Lou, J., Rizkalla, S. W., Boillot, J., Alamowitch, C., *et al.*: Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids improve adipocyte insulin action and glucose metabolism in insulin-resistance rats: relation to membrane fatty acids. *J. Nutr.*, **126** : 1951-1958, 1996
- 43) Ishimura, E., Taniwaki, H., Tsuchida, T., Obatake, N., *et al.* : Urinary albumin excretion associated with arterial wall stiffness rather than thickness in type 2 diabetic patients. *J. Nephrol.*, **20** : 204-211, 2007
- 44) Peyron-Caso, E., Tavern, M., Guerre-Millo, M., Veronesi, A., *et al.* : Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids up-regulate plasma leptin in insulin-resistant rats. *J. Nutr.*, **132** : 2235-2240, 2002
- 45) Jensen, J. S: Microalbuminuria and the risk of atherosclerosis. *Clinical epidemiological and physiological investigations.* *Dan. Med. Bull.*, **47** : 63-78, 2000
- 46) Kambham, N., Markowitz, G. S., Valeri, A. M., Lin, J., *et al.* : Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.*, **59** : 1498-1509, 2001
- 47) Klausen, K., Borch-Johnsen, K., Feldt-Rasmussen, B., Jensen, G., *et al.* : Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*, **110** : 32-35, 2004
- 48) Li, L., Yang, G., Li, Q., Tang, Y., *et al.* : High-fat-and

- lipid-induced insulin resistance in rats : the comparison of glucose metabolism, plasma resitin and adiponectin levels. *Ann. Nutr. Metab.*, **50** : 499-505, 2006
- 49) Martinez-gonzalez, M. A., de la Fuente-arrillaga, C., Nunez-Cordola, J. M., Basterra-Gonzalez, M. A., *et al.* : Adherence Mediterranean diet and risk of developing diabetes : prospective cohort study. *BJM*, **336** : 1348-1351, 2008
- 50) Ueshima, H., Okayama, A., Saitoh, S., Nakagawa, H., *et al.* : Difference in cardiovascular disease risk factors between Japanese in Japan and Japanese-American in Hawaii. The INTERLIPID study. *J. Hum. Hypertens.*, **17** : 631-639, 2003
- 51) Elliott, P., Stamler, J., Dyer, A. R., Appel, L., *et al.* : Association between protein intake and blood pressure : the INTERMAP Study. *Arch. Inter. Med.*, **166** : 79-87, 2006
- 52) Sugamani, T., Nishida, J., Ogawa, Y. : A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, **25** : 2062-2068, 2005
- 53) Nagase, M., Yoshida, S., Shibata, S., Nagase, T., *et al.* : Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome : possible contribution of fat-derived factors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **17** : 3438-3446, 2006
- 54) Diep, Q. N., Touyz, R. M., Schiffrin, E. L. : Docosahexaenoic acid, a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligand, induces apoptosis in vascular smooth muscle cells by stimulation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Hypertension*, **36** : 851-855, 2000
- 55) 三谷裕昭 : ある検診集団における Pulse Wave Velocity, Ankle Branchial Index および hs-CRP レベルに関する臨床的検討. *四国医誌*, **59** : 235-243, 2003
- 56) Lemann, E. D., Watts, G. F., Fatemi-Langroudi, B., Gosling, R. G. : Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin. Sci.*, **83** : 717-721, 1992
- 57) Asmar, J., Bentos, A., London, G., Hugue, C., *et al.* : Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Pressure*, **4** : 48-54, 1995
- 58) Muntner, P., Coresh, J., Smith, J. C., Eckfeldt, J., *et al.* : Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction : the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int.*, **58** : 293-301, 2000
- 59) 松本美環, 佐田正隆 : イコサペンタエン酸の薬物介入によるアテローム血栓の予防. *循環器科*, **62** : 337-343, 2007
- 60) Devchand, P. R., Keller, H., Peters, J. M., Vazquez, M., *et al.* : The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*, **384** : 39-43, 1996
- 61) Wu, W. M., Chiang, B. L., Chang, S. L., Lin, B. F. : Dietary fish oil increases CD8+T-cell and decreases autoreactive T-cell activity in autoimmune NZB/WF1 mice. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, **34** : 41-49, 2001
- 62) Terano, T., Salmon, J. A., Moncada, S. : Effects of orally administered eicosapentaenoic acid (EPA) on the formation of leukotriene B4 and leukotriene B5 by rat leukocytes. *Biochem. Pharmacol.*, **33** : 3071-3076, 1984
- 63) Yahagi, N., Shimano, H., Hasty, A. H., Amemiya-Kudo, M., *et al.* : A crucial role of sterol regulatory element-binding protein-1 in the regulation of lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.*, **274** : 35840-35844, 1999
- 64) Sethi, S., Ziouzenkova, O., Ni, H., Wagner, D. D., *et al.* : Oxidized omega-3 fatty acids in fish oil inhibit leukocyte-endothelial interaction through activation of PPAR alpha. *Blood*, **100** : 1340-1346, 2002
- 65) Chinetti, G., Fruchart, J. C., Staels, B. : Peroxisome proliferator-activated receptor (PPARs) : nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm. Res.*, **49** : 497-505, 2000
- 66) Mihara, A., Chaudhary, A., Sethi, S. : Oxidized omega-3 fatty acids inhibit NF-kappaB activation via a PPARalpha-dependent pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **24** : 1621-1627, 2004
- 67) 三崎義堅 : 炎症と PPARs. *生活習慣病と PPARs*. 監修 藤田敏郎, ライフサイエンス出版, 東京, 2007, pp. 24-28
- 68) Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., Newsholme, E. H. : The glucose fatty acid cycle : It's role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of dia-

- betes mellitus. Lancet, 1 : 785-789, 1963
- 69) Boden, G. : Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes, 46 : 3-10, 1997
- 70) Lee, Y., Hirose, H., Ohneda, M., Johnson, J. H., *et al.* : Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats : impairment in adipocyte-beta-cell relationships. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 91 : 10878-10782, 1994
- 71) Grundy, S. M : Does the metabolic syndrome exist ? : Diabetes Care, 29 : 1689-1692, 2006

*A clinical study on life-related disease and the positive frequency of proteinuria
-in the relation concernig the fraction of serum fatty acids-*

Hiroaki Mitani

Mitani Clinic, Anan, Tokushima, Japan

SUMMARY

In recent years, it was markedly noticed that metabolic syndrome were related with chronic kidney disease (CKD), and then out of 349 medical mass examination 159 participants (age : 66.9 ±9.4 y. o) were examined clinical parameters, such as BMI, Waist obesity, TG, HDL-C, LDL-C, FPG, F-IRI, HOMA-IR, Adiponectin, Leptin, as the serum fraction of polyunsaturated fatty acids (DHLLA, AA, EPA, DHA), in admission spotty proteinuria, serum creatinine and GFR were estimated respectively. Positive proteinuria group were allowed the high frequency of HT, MetS and elevated HOMA-IR, especially male were lowed AA/EPA, GFR was significantly related with age and SP, what's more obesity indicated HT, low HDL-C, high TG, elevated HONA-IR, low adiponectin high Leptin, high EPA high DHA. Moreover HbA1c ≥5.4 groups observed high incidence of HT, MetS and proteinuria, besides HT significantly observed each of the obesity, MetS, elevated HOMA-IR, low Adipo, high Leptin, elevated DHLLA and declined GFR. Systolic blood pressure were suggested the positive relation to age, obesity, HOMA-IR, Leptin, DHLLA, EPA, but A/L, GFR negatively. Clinical characteristics of MetS were high HOMA-IR, low Adipo, high Leptin, elevated DHLLA, high frequency of proteinuria and lowered GFR in male.

From above results, MetS was strongly related to CKD, it was thought that spotty proteinuria were suggested the detection of endothelial cell injury on early stage of glomerulosclerosis to be concerned in the metabolism of PUFAs.

Key words : metabolic syndrome, CKD, polyunsaturated fatty acid

症例報告

腹腔鏡下癒着剥離術後，再度イレウスを発症し腸管切除術が必要となった癒着性イレウスの一例

新居 章*, 嵩原 裕夫*, 久山 寿子*, 島田 光生**

*徳島大学病院小児外科・小児内視鏡外科,

**徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座消化器・移植外科学分野

(平成20年11月21日受付)

(平成20年11月28日受理)

症例は12歳，男児。出生時，腹壁破裂で腹壁閉鎖術を施行。10歳時に癒着性イレウスを発症し，保存的治療にて軽快するも繰り返し発症していた。2008年6月某日，腹痛が出現し当院救急外来を受診。腹部単純X-Pで以前より指摘されている部位に著明な小腸ガスを認め，イレウスの診断で入院となった。頻回に繰り返していたため，腹腔鏡下癒着剥離術を施行した。術後水分から経口摂取を再開するとその2日後から再度腹痛が出現し，イレウス症状を呈した。イレウス管造影で回腸空腸移行部付近に狭窄を認めたため，開腹下に小腸切除術を施行した。その後の経過は良好で現在外来にて定期フォロー中である。

近年，小児外科の領域においても腹腔鏡手術は積極的に行われており癒着性イレウスはその良い適応の1つとされているが，今回われわれは，術前の画像診断および術中所見にて指摘できなかった腸管狭窄を伴う腹壁破裂術後癒着性イレウスの1小児例を経験したので報告する。

症 例

患者：12歳，男児

主訴：腹痛

既往歴：新生児期，腹壁破裂で手術。10歳時，右外鼠径ヘルニアで手術。

現病歴：10歳時から癒着性イレウスにて入退院を繰り返す，その都度保存的治療にて軽快していた。

2008年6月某日昼頃，腹痛が出現し救急外来受診した。腹部単純撮影で以前より指摘されている部位に著明な小

腸ガスを認め，イレウスの診断で入院となった。

入院時現症：体温36.9度，嘔気なし。腹部は全体に軽度膨満しており，右側腹部に圧痛を認めた。腸音はやや亢進していた。

入院時検査所見：WBC 5,400/mm³，CRP<0.05 mg/dl。肝機能，腎機能，電解質にも異常値を認めなかった。

入院時腹部単純撮影検査所見：腹部立位単純撮影で右上腹部にニボーを伴う小腸ガス像を認めた(図1a)。

イレウス管造影所見：腹壁破裂に伴う合併症として腸回転異常を認め，non-rotationの状態であった。また腹部立位単純撮影に一致するように腸管の拡張像を認め，イレウス管より肛門側の上腹部正中の回腸まで連続していたため，同部位で癒着しているものと思われた(図1b)。



図1a：腹部立位単純撮影で右上腹部にニボーを伴う小腸ガス像を認めた(▲)。



図1b：腹部立位単純撮影に一致するように腸管の拡張像を認めた(▲)。

繰り返す癒着性イレウスであり，その間隔も短いものになってきたため，手術の方針となった。

腹腔鏡下手術所見：腹腔鏡下に癒着剥離術および虫垂切除術を施行した。上腹部正中中部から左上腹部にかけて強固な癒着を認め，これを可及的に剥離した。また虫垂は左上腹部に位置し，軽度腫脹を伴い周囲腸管と癒着していたため切除した(図2)。

術後経過：術後4日目に少量の水分の経口摂取を再開したが，術後6日目から腹痛が出現した。再度イレウス管造影を施行したところ，イレウス管の先端部に狭窄した腸管像を認めた(図3)。

イレウス管による管理を行ったが，改善しないため開腹による再手術となった。

開腹下手術所見：腹腔内の癒着は軽度であった。造影

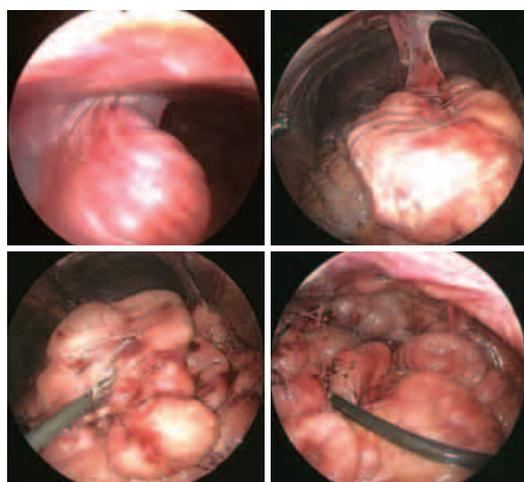


図2：上腹部正中中部から左上腹部にかけて強固な癒着を認めた。



図3：イレウス管の先端部に狭窄した腸管像を認めた。

にて指摘されていた狭窄は回腸末端から30cmの部位に位置し，触診にて非常に硬く触れ，浮腫状に肥厚した周囲腸管と癒着していた。

狭窄部の小腸部分切除を施行し，イレウス管を吻合部を超えた回盲部付近に留置し，手術を終了とした。

病理診断：漿膜下組織の繊維化，固有筋層の走行の乱れ，粘膜下組織と漿膜下組織の浮腫を認めた(図4)。

術後経過は良好でその後再発症状は認めていない。

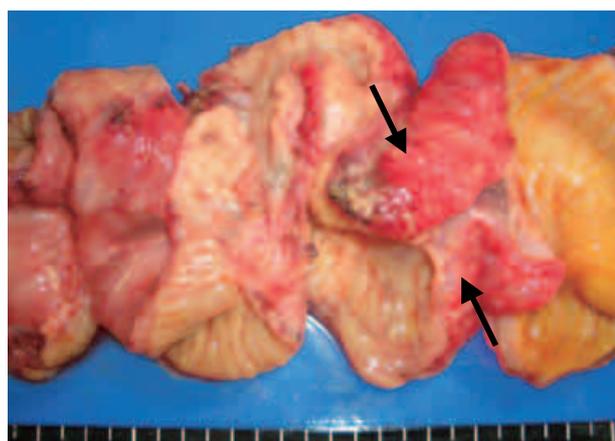


図4：浮腫状に肥厚した腸管と繊維化した狭窄部(→)を認めた。

考 察

小児開腹術では，その2%～5%程度に術後イレウスを発症するといわれている^{1,2)}。また疾患別発症率とし

て山崎らの集計では、腹壁破裂と臍帯ヘルニアとを合わせると14.3%³⁾, Wilkinsらの集計でも腹壁破裂は15.4%で術後イレウスを発症しており、その発症率は高いと報告している⁴⁾。発症時期は、その多くが1年以内に発症し、3年以内で75%が発症するとされている²⁾。新生児期の手術症例では成人に比して癒着が起きにくいとの意見もあるが⁵⁾、本症例のように10年以上を経過して発症する例は比較的多いのである。

治療法は、基本的に保存的治療である輸液、絶飲食、経鼻胃管またはイレウス管の挿入による腸管内容の減圧、抗生剤の投与による腸炎の治療である。絞扼性が疑われる、保存的治療で軽快しない、および繰り返す症例に対しては、癒着剥離術および狭窄腸管切除術等のイレウス解除術を施行する外科的治療が必要となる。その結果、外科的治療が必要となるのは全体の25%前後であるとされている^{2,6)}。本症例で術前のイレウス管造影では、骨盤部で造影剤の通過遅延を認め、同部位より口側の小腸で著明な拡張を認めたが、明らかな狭窄部位は同定できず、当初は狭窄を伴わない癒着性イレウスと考えた。実際に過去5回の入院でもイレウスチューブの留置による保存的治療で軽快している。しかし、再発までの間隔が短くなってきており、繰り返す入院を余儀なくされていたため、外科的治療の適応と判断した。松尾らは、腹腔鏡下手術での癒着剥離術完遂率は80%であり、腹腔鏡下手術は癒着性イレウスに対して良い適応であるとしている⁷⁾。また腹腔鏡下手術は開腹手術に対し術後イレウスの発症頻度が明らかに低いとされている⁸⁾。また小児外科領域においても近年腹腔鏡手術は積極的に行われており、美容上の問題はもちろんのこと疼痛の軽減、入院の短縮等が報告されている⁹⁾。以上を考慮し、本症例でもまず腹腔鏡手術を選択した。本来の正常腸管の走行では十二指腸から横行結腸中部までが上腸間膜動脈を中心軸に反時計回りに270度回転し、上行結腸が後腹膜に固定されているが、患児の腸管の走行は上記腸管が90度だけの回転し、Uの字に走行する non-rotation の形になっていた。この腸回転異常を伴う癒着を、空腸から横行結腸脾彎曲部まで可及的に剥離し、同時に異常索状物等による狭窄の有無を確認し手術を終了とした。しかし、経口摂取再開後再度イレウス症状を呈し、結果として開腹手術による狭窄部腸管切除が必要となった。腹腔鏡手術では鉗子等による操作のため、肥厚、狭窄等腸管の性状を直接触知することができない。そのため術前の診断がより重要となってくるが、本症例のように術前画像診断

で狭窄部を同定できず、術中所見で腸管が一塊となるような複雑な癒着を認めた場合、明らかな閉塞起点の同定は困難と思われる。イレウスの原因部位の特定不能例では、視野の制限があり鉗子操作の多い腹腔鏡手術では漿膜の損傷や臓器損傷を起こす可能性があり、腹腔鏡補助下または開腹での手術が必要である⁸⁾。

本症例も腸管狭窄への精査不足の可能性を省みて、癒着解除部の腸管の通過が良いこと、狭窄がないことを確認できない場合は小開腹を置いた腹腔鏡補助下手術への移行を考慮すべきであったと考える。

術前画像診断および腹腔鏡手術時に指摘できなかった腸管狭窄を伴う腹壁破裂術後癒着性イレウスの1小児例を経験したので報告した。

文 献

- 1) Festen, C.: Postoperative small bowel obstruction in infants and children. *Ann. Surg.*, 196: 580-583, 1982
- 2) 工藤寿美, 岩中 督, 新井真理, 川嶋 寛 他: 小児における術後癒着性イレウスの検討. *日小外会誌*, 39: 198-203, 2003
- 3) 山崎洋次, 安川繁博, 桜井健司: 術後イレウスの発症頻度. *小児外科*, 18: 1441-1445, 1986
- 4) Wilkins, B. M., Spitz, L.: Incidence of post-operative adhesion obstruction following neonatal laparotomy. *Br. J. Surg.*, 73: 762-764, 1986
- 5) 長町将雄, 小森俊昭, 小林謙之, 細田弥太郎 他: 術後17年目に腸閉塞で再開腹した腹壁破裂の1例. *日本腹部救急医学雑誌*, 18: 1015-1019, 1998
- 6) Matter, I., Khalemsky, L., Abrahamson, J., Nash, E., *et al.*: Does the index operation influence the course and outcome of adhesive intestinal obstruction? *Eur. J. Surg.*, 163: 767-772, 1997
- 7) 松尾勝一, 志村英生, 田中伸之介, 牧 将孝 他: 癒着性腸閉塞に対する腹腔鏡下手術の適応と限界. *臨床外科*, 62: 47-52, 2007
- 8) 山本純也, 瀧野泰秀, 大石 純, 張村貴紀 他: 術後癒着性イレウスに対する開腹手術, 腹腔鏡手術の比較検討. *日臨外会誌*, 68: 2947-2952, 2007
- 9) 森川康英, 星野 健: 小児における腹腔鏡(補助)下の現状と問題点: 100例の経験から. *日小外会誌*, 33: 278-283, 1997

Failure of laparoscopic adhesiolysis in a 12-year-old patient with recurrent adhesional ileus caused by a previous gastroschisis operation

Akira Ni-i^{}, Hiro-o Takehara^{*}, Hisako Kuyama^{*}, and Mitsuo Shimada^{**}*

^{}Department of Pediatric Surgery and Pediatric Endoscopic Surgery, Tokushima University Hospital, and ^{**}Department of Digestive Surgery and Transplantation, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A 12-year old boy with a history of surgery for a gastroschisis in the neonatal period had experienced recurrent adhesional ileus. Each condition had been successfully treated by conservative treatments. In June 2008, he was admitted to our hospital again, complaining of abdominal pain. An abdominal X-ray revealed remarkable dilatation of the small intestine. Because of the repeated adhesional ileus, the boy underwent laparoscopic adhesiolysis. Even after the operation, the boy complained of abdominal pain, which indicated that the laparoscopic operation was unsuccessful. We performed a partial resection of the strictured small intestine under open laparotomy. Until this operation, we had never recognized the causative stricture of the small intestine. After the reoperation, the boy had a good clinical course.

The number of laparoscopic surgeries has dramatically increased in pediatric cases lately. Adhesional ileus is considered a good indication for this procedure. However, we experienced a failure of laparoscopic adhesiolysis, which made us realize that there are some limitations in this approach.

Key words : child, gastroschisis, adhesional ileus, laparoscopic surgery

症例報告

Y脚吻合部狭窄を合併した超高齢者胃全摘の一例

北出 貴嗣, 小山 隆司, 栗栖 茂, 梅木 雅彦, 宮本 勝文,
大石 達郎, 高橋 英幸, 森本 慎也, 平岡 優美子

兵庫県立淡路病院外科

(平成20年11月19日受付)

(平成20年11月28日受理)

症例は88歳男性。貧血の精査で胃癌と診断され当院紹介となり、胃全摘・Roux-en Y再建術を行った。食道空腸吻合はCDH25 (Curved-Shaft Detachable Head Circular Stapler 25mm) を用い、Y脚吻合は、食道空腸吻合より、約40cmの空腸にSDH21 (Straight Shaft Detachable Head Circular Stapler 21mm) を用いて吻合し、それぞれの吻合部に漿膜筋層縫合を追加した。術後8日目より経口摂取を開始し、術後22日目に併存する腎癌の治療のため、泌尿器科に転科となった。転科約2週間後38度代の発熱を認め、CTを撮ったところ、十二指腸が著明に拡張しており、Y脚吻合部の狭窄が示唆されたが、再手術を行うことなく内視鏡下に狭窄部のバルーン拡張を行い、良好な結果が得られたため報告する。

現在消化管の吻合に器械吻合が一般に用いられることが多いが、時に縫合不全、吻合部狭窄、出血等の合併症が見られる。胃全摘後の食道空腸吻合部の狭窄は比較的多く内視鏡下にバルーンダイレーターを用いた拡張術で改善することが多い。一方、Y脚部の吻合部狭窄は比較的まれで、一旦合併すれば、内視鏡での到達が困難なため再手術となることもある。今回われわれはY脚の吻合部狭窄に対し内視鏡下にバルーン拡張を行い良好な結果を得た症例を経験したので報告する。

【症例】

患者：88歳、男性。

主訴：全身倦怠感。

既往歴：糖尿病、高血圧にて内服治療中。

家族歴：特になし。

現症：身長163cm、体重60kg、血圧165/65mmHg、脈拍95/分。眼球結膜に貧血を認めた。腹部に腫瘤を触知しなかった。

現病歴：全身倦怠感を主訴に近医を受診し、上部消化管内視鏡検査の結果胃癌と診断され、精査加療目的で当院紹介となった。

入院時検査所見：Hb6.0g/dlと高度の貧血を認め、またアルブミンは3.2g/dlと軽度ながら低値であった。BUN 24.1mg/dl、Cr1.74mg/dlと軽度の腎機能障害を認めた。腫瘍マーカーに関してはCA19-9が11.9U/mlと正常であったが、CEAは19.4ng/mlと上昇していた。

胸部単純レントゲン写真所見：両側胸水の貯留を認めた。上部消化管内視鏡検査所見：噴門直下に3型の腫瘍を認め、食道への浸潤を認めた。生検の結果中分化型腺癌であった。また、前庭部前壁にSMT様の隆起を認めた(図1)。

胸腹部CT検査所見：肝転移、肺転移は認めなかった。右腎に不整形の腫瘍を認め、右腎癌が疑われた。

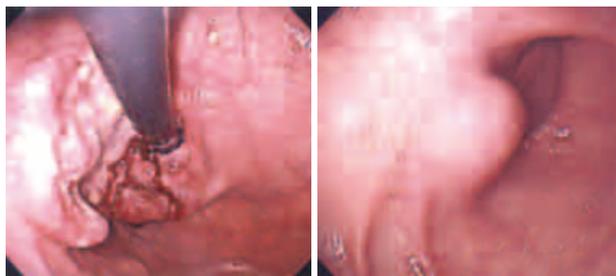


図1 上部消化管内視鏡検査(術前)。

【入院経過】

入院後輸血で一時的に貧血の改善が得られたが、その後も徐々に貧血が進行するため、まず、胃全摘術を行うこととした。尚、両側胸水は輸血後消失した。

手術所見：噴門部よりEGJから口側1.5cmの食道まで浸潤した腫瘍を認め、漿膜面に腫瘍が露頭していたが洗浄細胞診はclass IIだった。この腫瘍と離れて胃体部前壁に約4cm大の腫瘍を認め、術前の上部消化管内視鏡検査ではSMTと診断したが、術中所見より、転移が疑われた。高齢であり、全身状態がよくないことと、腎癌を合併していることを考慮し、郭清はD1+ α とした。

再建はJ型 Roux-en Yで行うこととし、Treiz 靭帯より約20cm肛側の空腸を切断し、そのTreiz靭帯側にSDH21のアンビルを挿入した。まず、Y脚の吻合を行うこととし、切断した肛門側の空腸断端よりSDH21の本体を挿入し、断端より約45cm肛側の空腸に端側吻合した。次に食道空腸吻合を行うため、空腸断端よりCDH25本体を挿入し、あらかじめ食道断端より挿入したCDH25のアンビルと合体させ食道とY脚吻合より約40cm口側の空腸と端側吻合した。断端はリニアカッター（ジョンソン・エンド・ジョンソン社）にて閉鎖し、各吻合部と閉鎖部には漿膜筋層縫合を追加した。

【病理組織学的検査所見】

病理診断は低分化型腺癌でse, ly0, v1であった。胃体部前壁の腫瘍も同様に低分化型腺癌で、病変の首座が粘膜下層であることから胃壁内転移と診断した。また、リンパ節転移は認めず、stage IIだった。

【術後経過】

術後7日目に上部消化管造影を行い、吻合部に狭窄や縫合不全のないことを確認し、術後8日目より食事を開始した。術後22日目に腎癌に対する精査加療目的で泌尿器科に転科となった。しかし転科後38度台の発熱を認め、胸腹部CT検査を行ったところ、十二指腸の拡大を認め、Y脚の狭窄による盲端症候群と診断した（図2）。

【術後上部消化管内視鏡検査】

内視鏡先端に透明フードをつけ内視鏡検査を行った。食道空腸吻合部より約40cm肛側にY脚の吻合に使用し

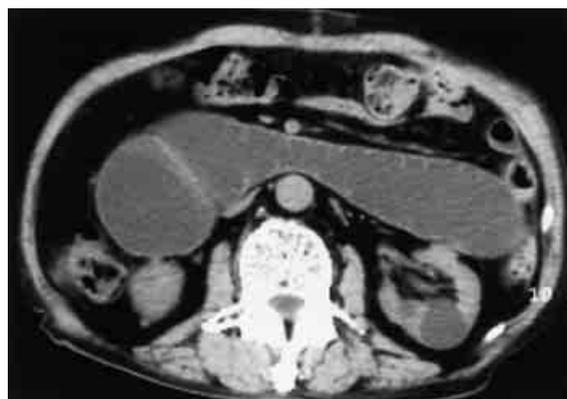


図2 胃全摘後の腹部単純CT。

たステープルを認め、透視にて吻合部であることを確認した。吻合部は著明に狭窄していた（図3）ため、まず吻合部にガイドワイヤーを挿入し、7Fr. ENBDチューブを減圧目的でY脚内に留置した（図4）。

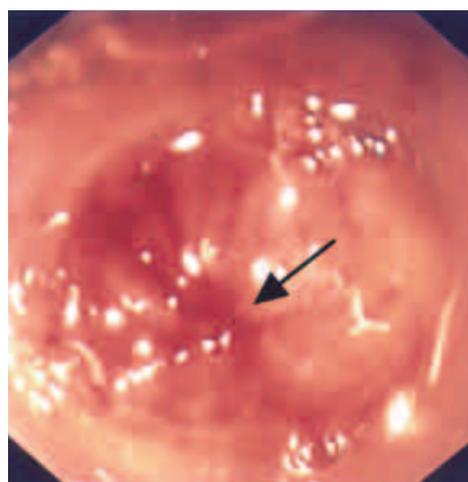


図3 内視鏡治療前のY脚吻合部。矢印が内腔。



図4 Y脚にENBDチューブを留置。

【内視鏡下バルーン拡張術】

その6日後再度上部消化管内視鏡検査を行ったところ、吻合部の狭窄は改善されていたが、狭窄が残存していたためボストンサイエンティフィック社の12mmCREバルーンダイレーションカテーテルを用いて5 atm (11mm)、1分間拡張を行った(図5 a, b, c, d)。

その後、CTでY脚の拡張がないことを確認し、バルーン拡張後8日目に軽快退院となった。

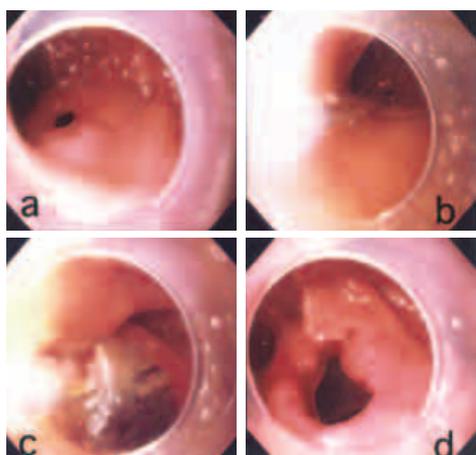


図5 内視鏡下バルーン拡張術 a)拡張前：狭窄はやや改善。b) c)バルーン拡張中。d)拡張後。

【考察】

胃全摘後の再建にはさまざまな再建法があるが、そのなかでRoux-en Y再建は最も一般的な再建法と言える¹⁾。各吻合部の中で食道空腸吻合はほとんどの施設で自動吻合器が一般に用いられているが、診療報酬改定により器械吻合器の加算個数が増えたこともあり、今後Y脚吻合にも自動吻合器が用いられる頻度が高くなるものと思われる。

消化管吻合に関する合併症としては、吻合部出血、縫合不全、吻合部狭窄等があり、器械吻合での合併症発生率は、手縫い吻合に比べて劣らないとされており、吻合部狭窄の発生率は2.7%~6.3%と報告されている²⁻⁵⁾。吻合部狭窄は器械吻合の場合には術後2週間以降に起こることが多く、また原因もさまざまに術中の操作からは説明できないことも少なくない。片岡ら⁶⁾によると吻合部狭窄の原因は縫合不全、漿膜筋層縫合の追加、吻合器径の不適合、吻合部の肉芽形成、長期の絶食とされている。また、山根ら⁷⁾は食物が吻合部を長期間通過しない

と膜様の狭窄部が生じることを実験的に明らかにしている。本症例での吻合部狭窄の原因も特定はできないがY脚吻合部は本来胆汁や膵液しか通らないため、21mmと小さい径の自動吻合器を使用したことと漿膜筋層縫合を追加したことが一因と考えられた。

食道空腸吻合で吻合部狭窄を合併した場合は、内視鏡下にバルーンダイレーターにて拡張することが一般に行われている^{8,9)}が、Y脚での吻合部狭窄では内視鏡が同部に到達することが困難な症例もあり、そのため再手術が必要となることもある¹⁰⁾。われわれの施設では、胃癌術後の症例に逆行性膵胆管造影を行う機会も多く、88歳と高齢で再手術を避けたかったため、まず内視鏡治療を試みた。フード付きの内視鏡を使用することで比較的容易にY脚吻合部まで到達でき、吻合部狭窄をバルーンで拡張することが可能であった。今後Y脚の器械吻合の頻度が増加すれば、本例同様同部の狭窄を合併する症例の増加も予想される。本例の経験から、同部の吻合部狭窄の治療においても内視鏡によるバルーン拡張が侵襲も少なく有用であると考えられた。

【結語】

胃全摘Roux-en Y再建術後の挙上空腸Y脚吻合部狭窄による盲端症候群を合併した超高齢者胃全摘症例に対し、狭窄部の内視鏡的バルーン拡張術を行い良好な結果を得た症例を経験したため報告した。

【文献】

- 1) 山口俊晴, 福永 哲, 比企直樹, 大山繁和 他: 消化管再建の現状と将来—最良の再建術は何か—4. 胃全摘術後再建術. 日外会誌, 109: 261-263, 2008
- 2) 小川健治, 勝部隆男, 平井雅倫, 渡辺俊明 他: 胃全摘術における食道空腸器械吻合の検討. 癌の臨床, 40: 1095-1100, 1994
- 3) 長尾美津男, 渡辺明彦, 澤田秀知, 山田行重 他: 器械吻合器を用いた食道空腸吻合の検討—器械吻合と手縫い吻合の比較検討—. 日臨外医学会誌, 56: 256-261, 1995
- 4) 前川武男, 中 尊宣, 矢吹清隆, 劉 星漢 他: 胃全摘における着脱式自動吻合器(PCEEA)例と手縫い吻合例の比較検討. 順天堂医学, 40: 324-330, 1994

- 5) 関谷直純, 田中康博, 山本重孝, 青野豊一: 胃癌手術における器械吻合再建後の狭窄症例の検討. 大阪府病医誌, 24: 24-27, 2001
- 6) 片岡 誠, 橋本隆彦, 成瀬正治, 渡会長生 他: 食道空腸吻合における器械吻合施行例の検討—特に, 術後吻合部狭窄について—. 日消外会誌, 18: 1880-1883, 1985
- 7) 山根哲郎, 藤田佳宏, 相良幸彦, 山口俊晴 他: 消化管 EEA 器械吻合における吻合部狭窄の発生機序について検討. 日消外会誌, 21: 97-100, 1988
- 8) 津島秀史, 河村正敏, 加藤貞明, 鈴木 博 他: 吻合器による食道空腸吻合術の検討—とくに吻合部合併症について—. 日臨外会誌, 52: 27-31, 1991
- 9) 旭 博史, 大森浩明, 佐々木章, 清水光昭 他: 胃手術後の縫合不全・吻合部狭窄の治療. 手術, 53: 979-986, 1999
- 10) 青木毅一: 自動吻合器を用いた Y 脚吻合部の狭窄が原因と考えられた胃全摘後輸入脚症候群の一例. 日臨外会誌, 68(増刊号): 933, 2007

A case of the total gastrectomy complicated by stenosis of the Y anastomotic site

Takashi Kitade, Takashi Koyama, Sigeru Kurisu, Masahiko Umeki, Katsuhumi Miyamoto, Tatsuro Ohishi, Hideyuki Takahashi, Shinya Morimoto, and Yumiko Hiraoka

Department of Surgery, Hyogo Prefectural Awaji Hospital, Hyogo, Japan

SUMMARY

An 88-year-old male patient was referred to our hospital after being diagnosed with gastric cancer during extensive investigations for anemia.

The patient underwent total gastrectomy followed by Roux-en Y reconstruction. An esophagus jejunum anastomosis was performed using a Curved-Shaft Detachable Head Circular Stapler (25 mm) (CDH25). An anastomosis of the jejunum was performed approximately 40 cm distal to the esophagus jejunum anastomosis using a Straight Shaft Detachable Head Circular Stapler (21 mm) (SDH21). A seromuscular suture was applied to each anastomotic site.

The patient started oral intake on Day 8 after the operation, and was transferred to the urology department on Day 22 for the treatment of renal cancer. Approximately 2 weeks after the transfer, the patient developed fever above 38°C. CT revealed marked enlargement of the duodenum, suggesting stenosis at the Y anastomotic site. The stenosis was successfully treated by endoscopic balloon dilatation without performing.

Here, we report a case with favorable outcome.

Key words : total gastrectomy, stapling anastomosis, anastomotic stenosis

学会記事

第21回徳島医学会賞受賞者紹介

徳島医学会賞は、医学研究の発展と奨励を目的として、第217回徳島医学会平成10年度夏期学術集会（平成10年8月31日、阿波観光ホテル）から設けられることとなりました。年2回（夏期及び冬期）の学術集会での応募演題の中から最も優れた研究に対して各期ごとに大学関係者から1名、医師会関係者から1名～2名に贈られます。

第21回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定いたしました。受賞者の方々には第238回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金10万円及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は本号225～235頁に掲載しております。

（大学関係者）



氏名：モハマド グラム
ホサイン
生年月日：1972年4月20日
出身大学：バングラデシュ
ダッカ ジャハンギ
ナガー大学 薬学部
所属：徳島大学大学院口腔
科学教育部分子薬理
学分野

研究内容：ヒト下垂体腺腫におけるサイクリン依存性キナーゼ抑制因子 p18^{INK4C} の変異、遺伝子発現、CpG メチル化状態について

受賞にあたり：

この度は、第21回徳島医学会賞に選考いただき、選考して頂きました先生方ならびに関係各位の皆様へ厚く御礼申し上げます。

私は、ヒト下垂体腺腫におけるサイクリン依存性キナーゼ抑制因子 p18^{INK4C} の役割を検討しました。

ヒト下垂体腺腫は頭蓋内腫瘍の10-15%を占め、深刻な症状を示す可能性があります。p16^{INK4A}、p15^{INK4B}、p18^{INK4C} と p19^{INK4D} から構成される INK 4 群は細胞周期の G1/S 移行の調節因子です。p18^{INK4C} は癌抑制遺伝子として作用していると考えられています。下垂体腺腫においては、p16^{INK4A} と p15^{INK4B} の epigenetic な遺伝子不活性化が報告されています。しかしながら、p18^{INK4C} の遺伝子不活性化プロフィールに焦点を合わせた研究は行

われていませんでした。

私達は下垂体腺腫における p18^{INK4C} の体細胞変異、p18^{INK4C} mRNA レベル、p18^{INK4C} 遺伝子プロモーターのメチル化状態を検討しました。p18^{INK4C} の体細胞変異や欠失は認められませんでした。すべての NF-FSH と ACTH 腺腫において p18^{INK4C} mRNA レベルが大幅に減少していることが確認されました。この mRNA 減少にプロモーターのメチル化は関与していませんでした。

今後、下垂体の腫瘍化機構を詳細に検討し、早期診断や治療に結びつけたいと考えています。

最後になりましたが、本研究を行うにあたり、多くのご指導、ご助言をいただきました吉本教授、岩田助教に感謝いたします。

（医師会関係者）



氏名：宮内吉男
生年月日：昭和30年1月17日
出身大学：徳島大学医学部医学
科
所属：徳島市医師会もの忘れ
検診委員会、宮内
クリニック

研究内容：徳島市でのもの忘れ検診 4年間の結果と今後の課題

受賞にあたり：

この度は、第21回徳島医学会賞に選考していただき、誠にありがとうございます。選考委員の先生方をはじめ関係各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

徳島市は平成20年4月現在で人口約26万人、65歳以上の高齢者が57,000人で、高齢化率は22.2%です。厚生労働省によると、高齢者人口の約7%が認知症とされ、徳島市ではおよそ4,000人弱が罹患していると考えられます。今後さらに増加していくことが予想されます。

徳島市医師会では平成16年より認知症啓発のための市民公開講座「もの忘れフォーラム」を開催すると共に、かかりつけ医による「もの忘れ検診」を、医師会の単独事業として開始しました。2年間の実績により平成18年度より徳島市の基本健康診査の中に組み込まれています。この4年間の活動を通して、認知症に対する市民への啓発並びにかかりつけ医の理解と対応力の向上に寄与したと考えています。

最後になりましたが、本研究・活動を行うにあたり、多くの方々のご指導、ご助言をいただきましたことに厚く御礼申し上げます。

学会記事

第237回徳島医学会学術集会（平成20年度夏期）

平成20年8月3日（日）：於 阿波観光ホテル

教授就任記念講演

ABO血液型の抗原および遺伝子の解析と臨床的応用

細井 英司（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部細胞・免疫解析学分野）

血液細胞の膜上には、極めて多種類の蛋白や血液型抗原が存在し、それぞれ固有の構造を有している。特に、ABO血液型抗原は個人のもつ遺伝子によって表現され、輸血や骨髄移植などの臓器移植時に適合性や生着を確認する上で重要である。また、個人識別、親子鑑定や犯罪捜査のための遺伝標識として個人を識別する良い標識にもなっている。近年、細胞工学や分子生物学の進歩により、血液型研究に新たな進展がみられた。特に、フローサイトメトリー（FCM）による細胞表面抗原解析技術や遺伝子解析技術の導入により種々の血液型抗原や血液型遺伝子が解析され、血液型を蛋白・DNAレベルで解析・判定することが可能となり、血液型研究がさらに発展した。本講演ではABO血液型の抗原および遺伝子の解析について我々の解析結果を紹介し、この解析法の臨床的有用性について述べる。

ABO血液型は1900年、Landsteinerにより人赤血球の血清学的な差異からその存在が発見され、1924年に、Bernsteinによって4つの表現型（A, B, OおよびAB）と6つの遺伝子型（A/A, A/O, B/B, B/O, O/OおよびA/B）に分類された。その後、多くの研究者の血液型研究により、現在までに29種類の血液型システムが国際輸血学会によって認証されている。ABO血液型には多くの亜型が存在し、その多くは赤血球膜上にあるAあるいはB抗原量が低下している。この抗原量は赤血球凝集による定性法で判定されているが、我々のFCMによる抗原解析では定量的に抗原量の比較が可能であり、亜型や骨髄移植時の生着の確認に有用である。

ABO血液型抗原は糖タンパク質であり、赤血球膜上だけでなく、全身の細胞や体液中に存在する。この糖鎖抗原の抗原決定基は第9番染色体長腕部に位置する

ABO遺伝子の産物であるAまたはB糖転移酵素により決定されている。1990年、cDNAクローニングとゲノムDNAの構造解析により、ABO遺伝子は7つのエクソンを持ち、そのcDNAは355アミノ酸残基をコードする1065塩基対からなることが明らかにされた。また、この遺伝子座の3つの主要な対立遺伝子（A, B, O）のcDNAの塩基配列に違いが認められ、A対立遺伝子に比べB対立遺伝子には7塩基置換（4アミノ酸置換）があり、産生される糖転移酵素の酵素活性に差が生じることが明らかにされた。O対立遺伝子はA対立遺伝子の1塩基が欠失するだけであるが、この1塩基欠失により蛋白の翻訳が行われなため酵素活性が生じないことも示された。また、ABO血液型の亜型にも塩基欠失や塩基置換が見出された。A遺伝子とB遺伝子が同一染色体上にあって遺伝すると考えられていたAB型亜型のcisAB型では、A対立遺伝子の803番の塩基（G）がB対立遺伝子の塩基（C）に置換され、対立遺伝子がA型とB型とのキメラ構造をとっていることが証明された。これらの研究により、血液型遺伝子の構造、遺伝子変異が解明され、遺伝子型タイピングが可能となった。ABO血液型の遺伝子解析の臨床応用として、臨床検査において用いられているPASA（PCR-amplification of specific alleles）法を中心に、12例のcisAB型の遺伝子解析について述べる。

セッション1：シンポジウム

分子機能情報を活用した医学生理学研究の展開

座長 吉崎 和男（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生理機能学分野）

三木 聡（徳島県医師会生涯教育委員会）

1. ³¹P-NMRによる分子情報の活用

早野 尚志, 吉崎 和男（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生理機能学分野）

1945年BlochとPurcellによって発見されたNMR現象は1973年Lauterburによって提案された画像化手法によってMRIに活用されている。MRIは水素原子の核スピンを対象としているが、それ以外にもNMRに利用

できる原子核がある。今回、リン原子のNMRから高エネルギーリン酸化合物の生体内での反応を観察する方法を紹介する。

NMRは磁場の中に置かれた原子核がその磁場強度と核種によって決まる特定の周波数の電波を吸収・放出する現象である。その周波数は原子核に直接かかる磁場の強度に比例する。原子核のまわりの電子雲が原子核にかかる磁場を遮蔽し、核種として同じリン原子でも分子内の配置によって吸収・放出する電波の周波数が異なり、その差が化学シフトとして観測される。これによって、生きた細胞内のATP、クレアチンリン酸、無機リン酸が区別され、それぞれの信号強度から相対的な濃度が定量できる。

磁気飽和と磁化移動という現象を ^{31}P -NMR法に用いるとクレアチンキナーゼ反応の反応速度が計測できる。特定の周波数の電波を持続的あるいは短い間隔で繰り返し照射された原子核は磁気飽和の状態となる。たとえばATPの3つのリン酸基のうち最も遠位にある γ 位のリン原子を選択的に磁気飽和すると、スペクトルの γ 位のピークは観察されなくなる。このときクレアチンリン酸のピークも少し小さくなり、これは磁気飽和されたATPのリン原子がクレアチンキナーゼ反応によってクレアチンリン酸に磁化移動したためである。このクレアチンリン酸のピークの減少と、クレアチンリン酸に移動したリン原子の磁気飽和からの回復の速さ(時定数 T_1)を測定するとクレアチンリン酸からATPへの反応の速度定数が求まる。

以前、私たちが灌流心臓にこの方法を用いてクレアチンキナーゼ反応の反応速度を測定した方法を紹介するとともに、MRIと組み合わせて生体のクレアチンキナーゼ反応の反応速度を測定した報告も紹介する。

2. 基礎から臨床へ、MRを用いた代謝機能可視化の最前線

久保 均, 原田 雅史 (徳島大学大学院ヘルス
バイオサイエンス研究
部画像情報医学分野)

W. C. レントゲンが1895年にX線を発見した翌年、彼の妻の右手のX線写真が撮られたことにより画像医学は始まった。その後、X線CT装置の発明により断層像を得ることが可能になるなどいくつかのブレイクスルー

を経て、現在では放射線を用いない超音波装置や核磁気共鳴(MR)装置などの開発もあり、画像医学は臨床現場においてなくてはならない領域の一つとなっている。初期に開発されたX線画像診断手法は人体の構造をX線吸収の差によって画像化するものであり、解剖学的構造を可視化(画像化)する手段として用いられてきている。その後の造影剤の開発やMR技術の発展により、現在では解剖学的構造のみならず生体の機能情報も画像化することが可能になってきている。特にMRを用いた画像診断技術の発展は著しく、血流情報を画像化するmagnetic resonance angiography (MRA)や組織灌流を示す灌流画像、生体内水分子の拡散状態を画像化する拡散強調画像、オキシおよびデオキシヘモグロビンの僅かな変化を捉えて脳機能を可視化するfunctional MRIなどが既に臨床で用いられ、MRAや拡散強調画像などは脳卒中緊急検査に必須のものとなってきている。

この臨床でなくてはならないものとなっているMR検査技術は、そもそも核磁気共鳴(NMR)分析技術に端を発している。NMR分析技術は化学分析手法の一つとして非常に重要な技術であり、スペクトルを測定することにより構成成分の種類と量を同定することができる。NMRで測定できる核種で生体に関係するものには ^1H 、 ^{13}C 、 ^{31}P などがあり、細胞におけるエネルギー代謝を調べるためには ^{31}P 、様々な代謝に関わるアミノ酸を調べるためには ^{13}C や ^1H が利用される。しかし、これらはあくまでも試験管内(*in vitro*)における測定であり、生体を直接測定できるものではなかった。

近年、臨床においても3テスラという非常に高い磁場強度を持つMR装置の導入が進み、NMR分析技術として*in vitro*で利用されてきた技術を生体(*in vivo*)に直接応用し、MR Spectroscopy (MRS)として臨床でも十分実用になりつつある。中でも ^{13}C をターゲットとした測定技術の開発は、非常に重要な細胞の代謝機能を直接測定できることより*in vivo*で分子機能を可視化できるものとして注目を集めており、我々も臨床応用に必要な研究を始めたところである。本講演では臨床用MR装置の発展に伴って実用的になりつつある*in vivo* MRSについて、特に分子機能の可視化という観点でまとめてみたい。

3. 軀幹部拡散強調 MRI 画像の臨床応用と有用性

竹内麻由美, 西谷 弘 (徳島大学病院放射線部)

拡散強調 MRI 画像 (Diffusion-weighted imaging: DWI) は組織レベルでの拡散現象を画像化したものであり, 急性期脳梗塞の早期診断など中枢神経領域での有用性については確立された手法である。近年, 軀幹部においても臨床応用が報告され, 癌の検出やステージングにおける有用性が期待されている。様々な病因により組織の水分子の運動が制限され拡散能が低下すると, DWI にて信号上昇を認める。軀幹部領域では, 細胞密度が高い充実性腫瘍や, 内部が粘稠な膿瘍などの診断に有用性が高い。

正常な組織と比較して悪性腫瘍は細胞密度が上昇するため, DWI にて高信号を呈する。画像を白黒反転表示させることにより視認性が向上し, FDG-PET に類似した画像が得られ, 病変の検出が容易となる。また, みかけの拡散係数 (ADC 値) を測定することにより病変の拡散能を定量的に評価でき, 良性病変と悪性腫瘍の鑑別に有用である。

肝臓領域では造影剤を使用しなくても血管腫と嚢胞が鑑別可能で, また, 肝悪性腫瘍を高感度に検出できる。膵胆道系の悪性腫瘍の検出にも有用であり, MRCP と組み合わせることにより黄疸症例での腫瘍性の閉塞部位の同定や結石による閉塞との鑑別, 膵癌と慢性腫瘍形成性膵炎の鑑別にも有用である。一般に FDG-PET も腫瘍の検出に有用であるが, 尿路系に排泄されるため腎臓や尿管, 膀胱等の評価には限界がある。DWI は高感度に尿路系腫瘍を検出でき, MR Urography と組み合わせることにより腫瘍による閉塞部位の同定や多発腫瘍の描出が可能である。造影剤を使用しないため腎機能の低下した症例でも検査可能である。また, X 線被曝がなく, 若年女性や小児の検査にも適している。婦人科領域では卵巣腫瘍の良悪性鑑別や子宮癌の検出, 放射線治療や化学療法後の効果判定や再発の評価に有用である。その他, リンパ節転移や骨転移, 腹腔内の播種性病変も高感度に検出できるため, 悪性腫瘍のステージングにも有効な撮像法である。腫瘍性病変以外では, 炎症性病変に対する感度も高く, 腹腔内膿瘍の検出や炎症性腸疾患の活動性の評価など, 広範な臨床応用が期待される。

4. 携帯型血流計測装置の開発と応用

木内 陽介 (徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部ライフシステム部門)

吉崎 和男 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生理機能学分野)

血流動態の正常性は人の活動の基本であると考えられる。演者等はいつでもどこでも手軽に頸動脈血流速度を測定できる携帯型血流計測装置を開発した。測定方法は連続超音波ドプラー方式を用い頸動脈に 2 MHz の超音波を照射し, 赤血球からの反射波に含まれるドプラーシフト成分を同期検波法で取りだし, 無線テレメトリーにより PC に送る。PC では FFT 等の信号処理を行い, 血流速度の時間変化および平均血流速度パターンを表示する。測定部は 100g 程度であり, テレメトリーを用いているため, 自転車エルゴメータ等の運動中の測定も可能であり, 運動生理の研究にも使用できる。

これまで本学の倫理委員会の承認下で, 300 例ほどの実測データを取得してきた。これらをもとに, 血流速度パターンの加齢, 心疾患による変化を示す。特に最近厚労省等により新健康フロンティア戦略が叫ばれているがこの中でスポーツ力の重要性が謳われている。本開発装置を用いて短期および長期運動による血流速度パターンの変化を調べた。特に日常的に運動 (ジョギング, ウォーキング, テニス等) している人は, 高齢になっても 20 代の健常者と同じような血流パターンを維持していることが分かった。新健康フロンティア戦略ではスポーツ力向上のための運動が推奨されているが, これはメタボリックシンドローム, 生活習慣病の予防に役立つとされている。本装置のデータでも, 内臓脂肪と血流速度パターンには相関が見られた。したがって, 本血流計測装置は血流速度パターンにより, 日常的な運動訓練による健康力の評価に利用できるものと考えられる。また血流パターンの変化, 改善を測定することにより, メタボリックシンドローム等の予防にも役立つことが期待される。

現在, 装置の更なる小型化, 軽量化を進めている。また血流速度パターンによる健康力評価の指標, データの標準化を検討している。今後は頸動脈だけでなく他の動脈および静脈の血流速度パターンの同時計測による, 身体全体の血流動態の同定, また負荷運動による血流速度

パターンの変化による血液循環系の適応ダイナミクスの同定を行い、これらも用いて、健康評価、病気予防に役立たせる手法を検討したい。

セッション2：公開シンポジウム

公開シンポジウム：がん診療連携最前線

基調講演：病診連携とクリニカルパス

座長 村田 豊（徳島県医師会生涯教育委員会）

病診連携とクリニカルパス

小西 敏郎（NTT 東日本関東病院）

前回の診療報酬改訂では大腿骨頸部骨折において、そして今年度は脳卒中の診療連携にパス加算が設定され、いまや連携パスに注目が集まっている。

では連携パスはなぜ重要なのであろうか。従来の個々の病院での自己完結型の医療ではなく、地域完結型の医療が求められている現在、いずれの急性期病院においても病診連携・地域連携を強化することは必須である。そして病診連携・地域連携を推進するために、連携に適した疾患のパスを作成・導入することは、診療機関相互の連携をスムーズに行うための有力な手段となる。また患者にとっても医療施設が変わっても安心して診療を受けることのできるツールとなる。当院でも外科・消化器内科では、近隣の診療所の医師たちと共同作業で、胃がん・大腸がん・甲状腺疾患などの術後にフォローのため連携パスや、胃潰瘍・十二指腸潰瘍、あるいは逆流性食道炎、慢性肝炎では治療通院の連携パスを作成して地域連携の強化に取り組んできた。また代謝内科では、他の基幹病院とともに130以上の地域の診療所と連携パスを利用して糖尿病の長期的な治療とフォローを行っている。これまでの経験から、慢性疾患の定期的な診療を基幹病院と診療所で協同して長期的に診療していくためには連携パスは極めて有用である。しかし、がん診療の連携、とくに進行癌や再発癌の診療では、連携パスの活用は困難な点が多いと考えている。

当院で行っている連携パスやオープンクリニック治療でのパス活用について紹介し、連携パスの問題点と今後の展望について紹介する。

パネルディスカッション：がん診療と地域連携/チームで支えるがん診療

座長 金山 博臣（徳島大学病院がん診療連携センター・がん診療連携部門）

丹黒 章（徳島大学病院がん診療連携センター・がん化学療法部門）

1. 肺がん病診連携クリニカルパスの現状

鳥羽 博明, 近藤 和也, 中川 靖士,

滝沢 宏光, 監崎孝一郎, 先山 正二,

丹黒 章（徳島大学病院呼吸器外科）

【はじめに】2006年の診療報酬改訂に伴い、今後ますます病院の役割の細分化と地域での新たな医療ネットワークの確立を進める流れが加速していくことが予想される。当院はがん拠点病院としての役割を果たすことに加え、病診連携を中心とした医療ネットワークの確立を強く押し進めていく立場にもあると考えている。当科では、肺癌病診連携パスを作成し、2007年2月よりすでに導入している。【目的】今回、当科で作成した肺癌病診連携パスの現在の運用状況に加え、明らかになってきた問題点も含めて紹介する。【対象】徳島大学病院にて2006年8月～2007年12月までの17ヵ月間に肺癌にて手術を施行し、外来にて経過を追跡することのできている81例を対象とし検討した。男性45名：女性36名。年齢は46～85歳。（平均68.0±8.8歳。）【方法】原則として手術6ヵ月後にCTと肺機能を施行し、病診連携が可能と判断した後、十分なインフォームド Consentのもと、作成した病診連携パスに沿って経過観察する。主にPET/CT・脳MRI・腫瘍マーカーを再発診断に用いた。1) 病診連携の現状、2) 発生した問題点とその理由、3) 病診連携自体ができなかった理由、4) 今後の課題等を評価項目とした。

【結果】81例中、死亡例3例と転帰不明例3例を除いた75例で病診連携が可能と思われた。そのうち実際に病診連携することができたのは43例（57%）であった。施行例に今のところ問題は発生していない。病診連携を行わなかった32例（43%）の理由としては、他疾患（循環器疾患や悪性腫瘍など）で当院通院中であることが15例（47%）と最も多かった。再発した3例中2例で病診連携が行われていたが、速やかに当科での治療が開始され、病診連携による治療の遅れはなかった。【まとめ】現状でわれわれの作成した病診連携パスによるかかりつけ医との経過観察はある程度軌道に乗っていると感じている。

しかし、他科との連携によって他疾患を含めた包括的な病診連携のネットワーク作りやかかりつけ医へのフィードバックが必要と考えられた。今後は術後補助化学療法や再発時の病診連携パスの作成などにも取り組んでいく予定である。

2. 乳がん領域の病診連携の取り組み

長尾 妙子, 吉良美砂子, 岡崎 憲二,
山井 礼道, 清家 純一, 本田 純子,
広瀬由紀子, 森本 忠興, 丹黒 章
(徳島大学病院食道・乳腺甲状腺外科)

近年、日本人女性の乳癌罹患数は増加の一途をたどっている。診断、治療においては高度な専門性が要求されるため、特定の病院に患者が集中する傾向にある。また、手術後も長期の薬物治療と経過観察が必要であり、外来患者の増加による待ち時間の延長と、診療時間の短縮が問題となっている。この問題の解決手段として、地域医療連携（病診連携）が進められている。病診というのは、「病院と診療所」のことで、病院と診療所（かかりつけ医）の間で密接に連携しあい、患者さんに、安全で安心できる医療を提供する体制のことである。

当院も、乳腺外来受診者数は1日70から90人にのぼり、診察には十分な診察時間をとることができず、待ち時間が3時間をこえることもある。病診連携を開始するにあたり、当科へ紹介のあった医療施設を中心に、県内の医院、病院へ、病診連携が可能か、どの程度までの状態の患者を診ることができるか、要望などのアンケートを実施した。回答のほとんどはリスクの少ない患者で、説明ができていれば可能というものであった。

当院では、手術前の画像検査、術前後の化学療法、放射線照射、手術などを行い、術後病状が落ち着いたなら、かかりつけ医のもとで診察、血液検査、ホルモン治療等を行い、半年ごと、あるいは専門的な検査や治療、入院が必要になれば当院を受診するシステムを作っている。この連携をスムーズにするため、クリティカルパスを作成した。これは、病院とかかりつけ医を結ぶ連絡帳の役割を果たすものであり、手術術式、病理組織結果、病期、術前後の治療（化学療法、放射線療法、内分泌療法）の情報と、術後経過観察を行う上で必要な診察内容、検査項目を月ごとに表にしてチェックできるようにしている。

当初は手術をした病院で診てほしいと希望する患者も

多かったが、全身状態を診てもらいかかりつけ医を持つ利点、しっかりとした連携をとっていること、当院でも定期的に診察することを説明し、理解を得るようになった。医療者側は、親睦会を兼ねた勉強会を行い、信頼関係を築き、エビデンスに基づいた治療方針の知識の共有や連携の問題点の克服を図っている。病診連携を進めていくことは、患者サービスの向上、地域医療の発展に有用と考えられ、今後もより良いシステム作りを継続していくつもりである。

3. がん診療における地域連携とチーム医療

－徳島市民病院の取り組み－

日野 直樹, 露口 勝, 惣中 康秀,
和田 大助, 山崎 眞一, 三宅 秀則,
三好 孝典, 吉田 光輝, 井川 浩一,
大浦 涼子, 藤原 聡史 (徳島市民病院外科)

徳島市民病院外科では、年間約300例のがん手術を行っており、術後の経過、治療に診療所との連携は欠かせないものとなっている。現実には大半の症例は当院医師と紹介医とが紹介状で個々に連携し治療に当たっているが、病院として統一された連携パスが作られていなかった。一般に診療情報や術後検査のスケジュールはおおむねどの医師も紹介状に記載しているが、統一した取り決めがないために、問題点も多数認められる。そこで、これまでの紹介状のみでは明確でなかった、連携の意義、術後治療の目標設定、連携医との役割分担、救急時の対応などに注意し、連携パスの作成を行った。当院の連携パスはまだ初期段階であり今後使用しながら改善していく予定である。

4. 医師会の取り組み

森 俊明 (徳島県医師会)

現在わが国では2人に1人ががんに罹患し、3人に1人ががんで亡くなると言われており、がんはまさに国民病である。またその増加のスピードは増しており、国民・政治・行政・医療従事者が一体となって取り組むための効果的なシステムの構築が急がれる。

がんに取り組む上で早期発見・早期治療が大切であることはもちろんであるが、今後も増加するであろう“難

治がん患者”や“再発がん患者”に対して納得のいく医療の提供が望まれている。

地域のがん診療ネットワーク構築には、大学病院やがん診療連携拠点病院と連携する、かかりつけ医のがんに対する意識・知識・技量の向上が求められてくる。また今後地域連携に導入されるであろう連携バスの周知・取り組みもあり、地域医師会の役割はさらに大きくなっていくと思われる。がん治療の病診連携には、かかりつけ医の適切なフォローアップや患者・家族にとって安心できる在宅医療が求められる。

本年1月に厚生労働省は各都道府県に対し、がん診療に携わるすべての医師を対象に緩和ケア研修を実施する計画を策定するように閣議決定として通達した。徳島県医師会では県より委託を受け、新たに発足した地域医療連携委員会と生涯教育委員会が合同でWGを作った。緩和ケア指導者研修会を修了した医師を中心として、今年秋の第一回の研修会の実施に向けて現在検討中である。研修会の実施により今後5年間で可能な限り多くの医師が緩和ケアに対する理解と知識の向上をはかり、一人でも多くのがん患者が満足 of いく治療を通院・在宅で受けられるようになることが期待されている。

また徳島市医師会では平成18年4月に、在宅療養支援診療所を届けている診療所（有床・無床）に声をかけ、“徳島市医師会24時間在宅療養支援診療所ネットワーク”を設立して活動している。訪問看護ステーションを中心に24時間連携し診療所同士がサポートし合い、在宅療養を円滑に促進し、がん患者等が安心して在宅医療を受けられるようにすることが目的で、いわば主治医のバックアップ体制の構築を目指したものである。現在は24医療機関が登録し徳島市医師会事務局が毎月の輪番表を作成している。今後はこれを郡市へネットワークとして広がるように徳島市医師会と県医師会地域医療連携委員会のタイアップした活動が期待される。

5. がん治療における専門薬剤師の役割

組橋 由記（徳島赤十字病院薬剤部）

平成18年度より開始されたがん専門薬剤師認定制度は、がん化学療法の急速な発展とその多様化により複雑化したプロトコルや抗がん剤副作用管理などを薬剤師の立場からサポートし、安全で確実ながん化学療法を実施するための臨床薬剤師を認定する制度である。平成19年4

月「がん対策基本法」が施行され、医療機関には患者のニーズにあった最善の治療を提供する責任がますます問われようとしている。その中、がん専門薬剤師にも専門性を活かした貢献が求められている。

徳島赤十字病院では、がん化学療法が有効かつ安全に行われるために、標準治療やがん診療ガイドラインを理解した上で、がん専門薬剤師がプレメディケーションや輸液も含めたレジメン設計・登録に関わっている。がん化学療法には多くのレジメンが存在し、副作用の内容や発現時期はレジメンごとに異なり多種多様である。各抗がん剤の主な副作用、代謝・排泄経路、併用薬との相互作用などを十分理解し、薬学的観点からまた患者の全身状態や臓器機能からみて、最善の薬物療法、支持療法をがん治療チームへ提案できなければならない。また、患者のがん化学療法に対する不安の一つに副作用がある。患者が安心して治療に取り組めるよう、薬剤師は副作用に関する情報提供を行うとともに定期的なモニタリングを行う必要がある。

さらになん専門薬剤師は、がん性疼痛緩和に対し鎮痛補助薬も含めた薬剤の選択、投与経路の選択、オピオイドローテーション、副作用対策に積極的に関わっている。患者の痛みについてVAS（Visual Analogue Scale）などを利用して具体的に評価し、適切な処方設計をたて医師へ提案する。患者に対しても疼痛を我慢してはいけないこと、オピオイドの必要性、服用方法や副作用など細かな指導を行っていかなければならないと考える。

当院では週に1回、外来化学療法患者を対象として医師・薬剤師・看護師が集まり、治療中の患者の情報共有や外来化学療法に関する問題点の検討を行っている。このように患者の情報をスタッフ間で共有し連携することは、患者の治療に対する不安の軽減にも役立つ。また外来化学療法に関する様々な問題点が抽出されるため、システムの改善にも繋がっている。検討内容の中には病院単位の地域連携だけでなく、がん専門薬剤師として他病院や院外薬局などの地域と密接に連携していく必要性を感じた課題もあり、今後がん治療のチームの一員として取り組んでいかなければならないと考える。

6. 外来化学療法におけるチーム医療と看護師の役割

三木 幸代（徳島大学病院がん化学療法部門）

外来化学療法の普及に伴い、患者が社会生活を送りな

がら、在宅でも高度ながん治療を受けられるようになってきた。患者にとって、仕事や家族との大切な時間を確保できるなどQOLの向上が期待できる反面、外来での化学療法は入院治療と異なり、医療者が患者ケアにかかわる時間が少なく、患者の不安が大きいのも現状である。このことから外来化学療法においては、患者が安心して治療を受けられるチーム医療の構築が不可欠となる。チーム医療の構築には、医師、看護師、薬剤師、臨床心理士、MSWなど、がん診療に携わる多くの職種の高度な専門的知識と技術が必要であり、それらを多職種間で互いに理解し共有することが重要である。

徳島大学病院では、2006年6月にがん診療連携センターが組織化され、がん化学療法部門は、がん化学療法に関して専門性の高いチームメンバーで構成されている。月1回、がん化学療法に関してさまざまな問題点について話し合い、安全ながん化学療法を行うための取り組みがなされている。例えば院内プロトコール登録、レジメン審査、複数の職種による副作用チェック体制等があげられる。外来化学療法室の看護師の役割は、主に抗がん剤の安全な投与と管理、抗がん剤による副作用に対する専門的ケア、患者教育・指導、患者・家族の心理社会的なサポート等がある。これらの役割遂行には、チームメンバーとの連携が必ず存在するため、看護師独自の役割というよりもチーム全体の役割となっている。例えば、医師、看護師、薬剤師による検査データ、治療内容のトリプルチェック体制や抗がん剤の副作用に関する情報の共有と対策、あるいは心理的問題における臨床心理士との連携などがある。一方、徳島県下の病院から、がん化学療法に携わる看護師が定期的に集まり、それぞれの施設におけるがん化学療法のチーム医療の現状や問題点等についてディスカッションを行い、地域レベルでのがん化学療法看護の質の向上を目指す取り組みも行っている。

今後の課題として、多職種で患者の治療方針を決定していくための中心的役割を担うなど、がん診療連携センターがチーム医療の促進役としての機能を高めていく必要性があげられる。そして看護師は、看護の専門性を発揮し、患者に起こっている問題の要因と他職種の持つ役割との関係を考えながら、患者があらゆる方面から適切にサポートが受けられるようチーム間でのマネジメントを行い、患者のニーズに対応していくことが重要である。

ポスターセッション

1. 心房細動合併維持透析患者の臨床的特徴と抗凝固療法の有効性

橋詰 俊二, 伊勢 孝之, 住友 由佳, 木村 建彦,
西内 健 (川島循環器クリニック)
水口 潤, 土田 健司, 川島 周 (川島病院)

【背景と目的】長期維持透析患者が増加し、心房細動(AF)合併透析患者も増加している。しかし、その臨床的特徴、生命予後などを調べた報告は少ない。抗凝固療法の透析症例における有効性は十分に解明されていない。AF合併維持透析患者の臨床的特徴とワーファリンの効果につき検討した。

【対象と方法】2004年9月の時点で当院にて維持透析中の535例をAF群(58例)と非心房細動(非AF)群(477例)に分類した。AF群はワーファリン内服の有無により更にwarfarin群(26例)、非warfarin群(32例)に分けた。ワーファリン治療はINR 1.5~2.5を目標とし、平均INRは 1.7 ± 0.4 であった。2007年9月までの3年間で主要イベント(死亡、脳血管イベント、出血)とリスク評価項目を比較した。

【結果】維持透析施行患者の10.8%にAFが認められた。AF群は非AF群にくらべ有意に高齢であり、糖尿病が多く、透析期間が長かったが、心エコーでの左室収縮能には差を認めなかった。非AF群はAF群にくらべて生命予後が悪かった($p=0.002$)。ワーファリンを投与しても脳血管イベント抑制や生命予後に差は認められなかった。ワーファリンの合併症では消化管出血が高率であった。

【結論】維持透析患者ではAFが高率に認められた。AF合併維持透析患者に対するワーファリン投与は生命予後を改善しなかった。

2. 高齢者動脈管開存症の一例

鉄谷 真由, 藤永 裕之, 原田 顕治, 奥村 宇信,
蔭山 徳人, 斎藤 彰浩, 山本 隆 (徳島県立中央病院循環器科)
西條 敦朗 (徳島県立海部病院内科)

非手術例の高齢者動脈管開存症(PDA)の稀な症例を経験し、MDCTがその診断に有用であった一例を報

告する。症例は66歳女性。高血圧にて近医を受診し、以前から心雑音を指摘されるも精査は拒否していた。2006年6月頃より軽度の労作時呼吸困難が出現し、2007年10月25日に当科外来に紹介受診。聴診にて胸骨左縁第2肋間でLevine III/IVの連続性雑音を聴取。心エコー検査にて、大動脈(Ao)弓下面から拡張した主肺動脈(PA)分岐部付近に交通する径7mm程度の管状構造物が確認され、連続波ドプラ法にてAo→PAへ一方向性の連続性短絡血流を認めた。また同日施行した心臓MDCTにて一部石灰化を伴う円錐型の動脈管を認めPDAと診断した。2008年2月27日、心臓カテーテル検査を施行。冠動脈に有意狭窄はなし。心内圧測定では主肺動脈圧は38/24mmHgと肺高血圧を認め、肺体血流比=1.8と高値であった。

文献的に、高齢になり初めて発見されるPDAの報告が見られる。肺高血圧の進行や感染性心内膜炎合併のリスクがあり、コイル塞栓術や外科的治療が勧められている。本例では、MDCTが動脈管の詳細な形態評価に有用であり、動脈管の径が太く石灰化も有しており外科的治療が適応と考えられた。患者の強い希望にて手術は施行せず一度退院となった。外科的治療の方針にて外来経過観察していく予定である。

3. 有毒ガスによる症例の検討

—硫化水素、クロロピクリン、塩素ガス—

三村 誠二, 川田 篤志, 三好 人正, 高井 通宏,
堀 菜穂, 大村 健史, 本藤 秀樹 (徳島県立中央
病院救命救急センター)

【はじめに】昨今、硫化水素を自殺目的に発生させる事例が全国で多発、家族や周辺住民まで巻き込む災害事例も発生している。また熊本県で処置中の患者の吐物から気化したクロロピクリンにより、多数傷病者が発生している。このように有毒ガスによる症例は、産業事故等だけでなく救急医療の現場でも身近に経験しうるものとなった。今回当センターで、硫化水素による自殺企図症例、クロロピクリンによる多数傷病者症例、塩素ガス症例を経験したので、文献的考察をふくめ報告する。

【症例】症例1：17歳女性、自殺目的に自宅浴槽で酸性洗剤と入浴剤を混合した。救急隊到着時硫黄臭が自宅内に充満、付近住民を避難させ、現場でゾーニングを行い安全確保のち傷病者を救出、搬送した。来院時心肺停

止状態、蘇生処置を行ったが死亡した。症例2：リサイクル処理施設で、プレスしたペール缶中のクロロピクリンが気化、作業中の職員30名が、眼喉の痛みを訴え受診した。災害除染テントにて乾的除染、トリアージを施行した。重症例はなかったが、ゾーニング等基本的な部分に問題点を残した。この反省を生かし災害除染訓練を後日行った。症例3：37歳男性、作業中にカビ取り剤から発生した塩素ガスを吸飲、呼吸困難を訴え受診。肺水腫などは認めなかったが、酸素化の低下を認め、気管支拡張剤の吸入などで対応、帰宅した。これら短期間に集中した毒ガス中毒症例を通し、個人防護具やゾーニング、また化学物質災害に対応するマニュアルの作成など、課題を抽出した。

4. 嚥下性失神の2例

大西 康貴, 日浅 芳一, 細川 忍, 村上 尚嗣,
中川 貴文, 當別當洋平, 陳 博敏, 宮崎晋一郎,
馬原啓太郎, 小倉 理代, 宮島 等, 弓場健一郎,
高橋 健文, 岸 宏一, 大谷 龍治 (徳島赤十字病
院循環器科)

今回我々は、食事中に失神発作が起こる2症例を経験したので報告する。

症例1は46歳女性。2007年10月に2回、失神発作があった。初回は芋を食べている最中に起こり、2回目は昼食中に気がつくと床に倒れていて顔面をひどく打撲していた。その後、近医でのホルター心電図にて、最大で6.5秒間の心停止を伴う発作性房室ブロックが確認された。当院入院中にも夕食時に一致して4.5秒の発作性房室ブロックによる心停止がみられた。心エコーや食道透視、胸部CTなどで器質的異常を認めず、飲水(冷水)試験や眼球圧迫では房室ブロックは出現しなかった。以上から、失神発作の原因は嚥下性失神によるものと考え、永久ペースメーカー植え込みを行った。術後、失神の再発は認めていない。

症例2は、74歳男性。10年前より年に2、3回、固い物を飲み込んだときにボーっとする感じがあった。2008年4月、食事中に意識消失発作があり、近医でのホルター心電図にて、食事中に最大6.3秒間の心停止を伴う高度房室ブロックが認められた。現在、生活指導を行いながら精査を勧めている。生活指導のみで失神の再発がなければ、経過観察も可能と考えている。

5. 上大静脈症候群を契機に発見された心膜由来と考えられる悪性リンパ腫の1例

山口 真司, 日浅 芳一, 高橋 健文, 村上 尚嗣, 中川 貴文, 當別當洋平, 陳 博敏, 宮崎晋一郎, 馬原啓太郎, 小倉 理代, 宮島 等, 弓場健一郎, 細川 忍, 岸 宏一, 大谷 龍治 (徳島赤十字病院循環器科)

症例は72歳男性。主訴は全身倦怠感, 顔面浮腫。既往歴としては2007年12月に完全房室ブロックに対してペースメーカー (DDD) の植え込みを施行された。2008年4月下旬より全身倦怠感, 顔面浮腫があり, 5月7日に当院紹介受診した。心不全の増悪を疑われ, 心エコーを行ったところ, 心嚢液貯留と右房内に腫瘤を指摘された。CTでも右房の背側から上大静脈周囲に腫瘤を認め, Gaシンチでも心臓と縦隔に集積が見られた。確定診断のためCTガイド下腫瘍生検を施行し, 生検組織より悪性リンパ腫 (Non-Hodgkin, Diffuse large B cell) が認められた。2008年5月16日より入院にてステロイド療法, 放射線照射を開始した。治療後のCTにて腫瘤の縮小傾向あり, 心膜に沿った腫瘤が残存しており, 心膜由来と考えられた。

今回は, 上大静脈症候群を契機に発見された心膜由来と考えられる悪性リンパ腫の1例を経験したので, 若干の文献的考察をふまえ報告する。

6. CPT-11による腸管粘膜障害と大建中湯の予防効果 近清 素也, 島田 光生, 小松 正人, 中尾 寿宏, 宮谷 知彦, 東島 潤, 吉川 幸造, 西岡 将規, 岩田 貴, 栗田 信浩 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部消化器・移植外科学分野)

【はじめに】CPT-11の副作用のひとつである腸管粘膜障害による下痢は化学療法を行う上で問題となる。また, 我々はこれまで大建中湯の抗炎症効果に着目し報告してきた。今回, 大建中湯予防的投与によるCPT-11腸管粘膜障害の予防効果について検討した。

【方法】6週齢Wistar ratを①コントロール群 (生食, 腹腔内投与), ②CPT-11投与/群 (150mg/kg/day, 2日間, 腹腔内投与), ③CPT-11+大建中湯予防投与群 (300mg/kg, 5日間連続, 経口投与) の3群に分け, CPT-11投与24時間後に犠死させ, 回腸を摘出, 1) 腸

管粘膜障害 (絨毛の高さ, 数の変化), 2) RT-PCRで炎症性サイトカインを検討した。

【結果】絨毛の高さ (① vs. ② vs. ③; 309 ± 56 vs. 258 ± 42 vs. $292 \pm 33 \mu\text{m}$), 数 (92 ± 17 vs. 68 ± 5 vs. 89 ± 10), IL-1 β (1.1 ± 0.3 vs. 1.9 ± 0.7 vs. 1.3 ± 0.4), TNF- α (0.8 ± 0.2 vs. 1.2 ± 0.2 vs. 0.4 ± 0.2) といずれも大建中湯投与でCPT-11による障害を有意に抑制した。

【まとめ】大建中湯を予防的投与することにより, CPT-11による腸管粘膜障害の軽減, 炎症性サイトカインの抑制が可能であった。

7. 薬剤溶出性ステント留置後生じた冠動脈瘤に22ヵ月後ステント血栓症を合併した1例

宮井 優, 日浅 芳一, 小倉 理代, 村上 尚嗣, 中川 貴文, 當別當洋平, 陳 博敏, 宮崎晋一郎, 馬原啓太郎, 宮島 等, 弓場健一郎, 高橋 健文, 細川 忍, 岸 宏一, 大谷 龍治 (徳島赤十字病院循環器科)

薬剤溶出性ステント留置後生じる遅発性血栓症が近年報告されており, 生命に関わる重大な合併症と考えられている。今回我々は遅発性血栓症がステント部位の瘤形成に合併した症例を経験し, 教訓的な症例と考えられたので報告する。

症例は66才男性。2006年7月に不安定狭心症の診断で左前下行枝狭窄部に対してCypherステント3本を留置した。9ヵ月後の冠動脈造影ではステント間隙の開大を認めたが, 再狭窄を認めず経過観察されていた。ステント留置後22ヵ月後に突然胸痛が出現し救急搬送された。心電図上前胸部誘導にてST上昇および心エコー検査で前壁中隔の壁運動障害を認め, 急性心筋梗塞と診断された。緊急冠動脈造影にてステント間に冠動脈瘤形成と血栓閉塞を認めた。閉塞部位に対して血栓吸引術及びベアメタルステント留置術を施行し再灌流に成功した。術後は順調に経過した。

薬剤溶出性ステント留置後の合併症として冠動脈瘤形成や血管リモデリングの報告が比較的稀ではあるがなされている。今回冠動脈瘤の部位に血栓閉塞を認め, 冠動脈瘤による血流停滞が血栓形成の一因と考えられた。薬剤溶出性ステント留置後慢性期に拡張性病変や, ステント離断を生じた症例に対しては慎重なフォローアップならびに強力な抗血栓治療が必要と考えられた。

8. 腹部大動脈瘤に対する血管内治療の1例

藤本 鋭貴, 筑後 文雄 (徳島県立中央病院心臓血管外科)

【目的】近年大動脈瘤に対する低侵襲を目的とした, 血管内治療 (ステントグラフト内挿術) が急速に普及しつつある。

昨年4月, 日本でも腹部大動脈瘤に対する企業性のデバイスがヨーロッパから9年遅れて認可され, 使用できるようになった。

今回, 本県で初めて, 企業性のデバイスを用いた腹部大動脈瘤に対する血管内治療を施行したので報告する。

【症例】76歳, 男性。【診断】腎動脈下腹部大動脈瘤 [既往歴] 冠動脈狭窄, 2回の脳梗塞, 両下肢動脈バイパス術。

【手術】全身麻酔下に両側鼠径部を切開し, 経大腿動脈アプローチで Zenith AAA Endovascular graft を用いたステントグラフト内挿術を施行。【術後経過】翌日より食事, 歩行開始し, 術後1週間で軽快退院。【まとめ】腹部大動脈瘤に対する企業性のデバイスは従来の開腹手術より良好な成績が報告されており, 欧米では腹部大動脈瘤の約60%が血管内治療で行われており, 今後, 我が国でも急速な普及が予測される。

9. 当院における子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術 (UAE: Uterine Artery Embolization) の現状

山田 正代, 田中 優, 岡田 真澄, 漆川 敬治, 鎌田 正晴 (健康保険鳴門病院産婦人科)
井口 博善 (同放射線科)
大頭 敏文 (だいたいレディースクリニック)

【目的】子宮筋腫の治療方法には薬物療法 (GnRH など), 手術療法 (子宮全摘出術, 筋腫核出術), FUS (集束超音波治療), 子宮動脈塞栓療法 (UAE) などがある。今回薬物治療で制御困難であり, UAE を希望した症例について症状, 合併症について検討した。

【方法】対象は2002年2月より2005年6月までに当院にてUAEを施行した子宮筋腫14例, 子宮腺筋症1例の計15例で, 筋腫の縮小効果, 症状の改善および合併症について検討した。

【成績】主症状はほとんどが過多月経で, Hb 5-10g/dl の貧血を認め, その他の症状として頻尿, 腹部膨満感を

認めた。UAE 施行後, ほぼ全例子宮筋腫は縮小しており (縮小率39-93%), UAE 後のMRIにて91%が完全壊死と診断された。筋腫の大きさが20cmと巨大であった1例をのぞき, それ以外の14例は症状の改善を認めた。合併症は, 施行当日の腹痛や発熱などのみであり, 重篤なものはなかった。3例に追加治療を要した。そのうち1例は縮小を認めたものの, 過多月経が改善せず, 10ヵ月後に子宮摘出を行った。1例は症状は改善したが, MRIにて最大の筋腫のみ造影効果が残っており, 肉腫も念頭に置いて子宮全摘出術施行した。また1例は3年後より不正出血を認め, 子宮鏡下粘膜下筋腫摘出術 (TCR) を行った。そのほかの12例は最長5年経過するが, 症状の再燃などみられず, 経過良好である。

【まとめ】15例にUAEを施行したところ, 筋腫の縮小や症状の改善効果は高く, 再燃も認められないが, 症例によっては追加手術治療を必要とすることがあり, 個々の症状や大きさを考慮して治療方針を決定していく必要があると考えられる。

10. 褐色細胞腫に対する腹腔鏡下副腎摘出術の適応と限界
布川 朋也, 細川 忠宣, 由良健太郎, 木内慎一郎, 小泉 貴裕, 山本 恭代, 山口 邦久, 田上 隆一, 中達 弘能, 岸本 大輝, 井崎 博文, 高橋 正幸, 福森 知治, 金山 博臣 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科学分野)

【目的】褐色細胞腫に対する腹腔鏡手術の適応と限界について検討した。【方法】1999年3月より2007年7月までの間に, 褐色細胞腫に対して腹腔鏡下副腎摘除術 (LS) を施行した18例 (男性9例, 女性9例) と最初から画像所見で腹腔鏡手術が困難と判断し開腹術 (OS) を選択した3例 (男性2例, 女性1例) を対象とした。【結果】腫瘍は右側10例, 左側9例, 両側2例, 平均腫瘍径45mm (10~90mm) であった。手術時間はLSで平均163分, OSで平均307分だった。出血量はLSで平均59.6ml, OSは平均500.0mlと多かった。OSを選択した理由は, 右側 (2例) では, 画像で腫瘍が肝下面を下方より圧排し, 下大静脈と腫瘍との剥離が困難と思われたため, 左側 (1例) では腎動静脈と腫瘍との境界が不明瞭で, 脾臓との癒着が疑われたためだった。実際の手術所見では, 画像診断で腫瘍の肝臓への癒着が疑われた症例では, 肝臓との剥離だけでなく, 下大静脈との剥離も困難だった。

また画像所見で腫瘍が左腎動静脈への強い癒着が疑われた症例では、開腹術でも腫瘍と血管との剥離が困難だった。【結論】褐色細胞腫に対する腹腔鏡下副腎摘除術は、CT・MRIで肝臓や脾臓、血管との境界を確認の上、開腹手術への移行も念頭におく必要があると思われる。

11. 大動脈瘤に対する低侵襲ステントグラフト内挿術について

木下 肇, 北市 隆, 元木 達夫, 吉田 誉,
浦田 将久, 黒部 裕嗣, 神原 保, 北川 哲也
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部心臓血管外科学分野)
藤本 鋭貴, 筑後 文雄 (徳島県立中央病院心臓血管外科)

胸部及び腹部大動脈瘤の手術成績は手術手技の標準化に伴い、安定した成績が得られつつある。しかしながら、手術侵襲の大きさのために、その適応に苦慮する症例を経験するのも確かである。当科では1999年7月より低侵襲化を目的としてステントグラフト内挿術(SG)を行っている。今回、SGについて周術期～中期遠隔成績及び問題点につき検討した。

対象は1999年7月から2008年6月までの連続24例。内訳は胸部11例(真性瘤5例, 慢性解離5例, 外傷性1例), 腹部13例(真性瘤12例, 限局性解離1例)。全例待機的手術であった。男女比は20:4で、平均年齢は70.8歳±12.0歳(37~86歳)であった。

結果は、初期成功例は胸部で10/11例(91%), 腹部で11/13例(85%)であった。primary endoleakは認めなかったが、secondary endoleakは胸部で2例(18%), 腹部で1例(8%)に認めた。endoleakの原因は何れもmigrationに伴うものであった。また、対麻痺は胸部の1例に一過性に認めたのみで、遠隔死亡は胸部の1例で、瘤の破裂と考えられた。

術前合併症としては担癌状態、呼吸不全、開胸・開腹術後、及び大血管手術後の症例が多く、SGの良い適応と考えられた。手術成績は概ね良好であり、入院期間の短縮及び患者のADLの維持については従来の開胸・開腹手術に比べはるかに良好であった。

12. 当科における胸腔鏡補助下食道切除術

澤田 徹, 清家 純一, 河北 直也, 吉良美砂子,
原 真也, 山本 洋太, 湯浅 康弘, 山井 礼道,
武知 浩和, 丹黒 章 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部胸部・内分泌・腫瘍外科学分野)

当科では胸部食道癌症例に対し胸腔鏡補助下に小開胸で切除術を行っている。開胸操作では、右側胸部の約7~10cmの皮膚切開を行う。広背筋は温存し、前鋸筋も筋線維にそって分け筋組織を損傷しないように努める。第4肋間で開胸を行い、第7肋間に胸腔鏡用ポートを挿入する。小開胸創から手術操作を行うが、術者は直視と鏡視を併用し、助手は主に胸腔鏡モニターを用いて手術操作を行う。腹部操作は約15cmの上腹部正中切開で開腹し、胃周囲の操作を行う。再建は胃管を主に用いている。術後栄養管理は空腸に留置したカテーテルを用いて経腸栄養を行い、輸液は10%糖液を中心とした維持輸液の投与を行っている。第1病日に人工呼吸を離脱し、第8病日の術後透視で異常なければ経口摂取を開始する。最近では進行例の増加に伴い、特に術前化学療法施行例において術後合併症の頻度が高い傾向が認められた。そこで術前に経口濃厚流動食を用いたimmunonutritionを施行し患者の免疫能を高める試みも行っている。食道切除術は高侵襲の治療であり、手術手技とその周術期管理は治療経過に大きく影響する。胸腔鏡補助下手術は筋肉の損傷を抑えるため術後の早期離床が期待でき、食道手術において最も多い呼吸器合併症の予防に有用と考える。また周術期管理では術前immunonutritionおよび術後経腸栄養で宿主の免疫能の早期回復を期待した安全な管理に努めている。

13. 当院における蛍光気管支鏡 AFI 及び SAFE 3000 の有用性の検討

松岡 永, 先山 正二, 宇山 攻, 鳥羽 博明,
滝沢 宏光, 監崎孝一郎, 丹黒 章 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部胸部・内分泌・腫瘍外科学分野)
近藤 和也 (同臨床腫瘍医療学分野)

正常粘膜に青色励起光を照射すると緑色の自家蛍光を発するが、癌病巣および異型病変では自家蛍光が減弱している。蛍光気管支鏡はこの自家蛍光の差を観察して病変部位を評価するものである。当院では2006年5月より

AFIを導入し、2007年8月よりSAFE 3000を使用する機会を得た。それらの使用状況及び各々の特徴につき報告する。(結果) AFIは2006年5月～2008年3月で44例、SAFE 3000は2007年8月～2008年3月で15例に施行した。そのうち2例でAFIとSAFE 3000の両方を同一症例に対して施行した。AFIでは癌19例/マゼンタ陽性28例(67.8%)。癌+異形成26例/マゼンタ陽性28例(92.3%)であった。SAFE3000では癌3例/defect陽性4例(75.0%)。癌+異形成4例/defect陽性4例(100%)であった。(考察) AFIは病変部位がマゼンタ色に描出され視認性に優れている。しかし蛍光観察するのに時間が余分にかかった。一方、SAFE 3000は通常画像と蛍光画像を同時に観察可能なTWIN MODEを使用することで通常観察のみの場合とほぼ同時間で両方の観察が可能であった。しかし視認性においては色の濃淡で区別するため、慣れが必要と思われた。(結語) AFIとSAFE 3000はそれぞれの特徴を十分に理解し使い分けることが必要と思われた。

14. 鋭的外傷5症例の検討

三好 人正 大村 健史, 川田 篤志, 堀 菜穂,
高井 通宏, 三村 誠二, 本藤 秀樹 (徳島県立中央
病院救命救急センター)
住友 正幸, 齋藤 勢也, 徳永 卓哉, 井上 聖也
(徳島県立中央病院外科)
堀 洋二, 大山 晴三 (同耳鼻咽喉科)
富永 武男, 橋本 直子 (同精神神経科)

鋭的外傷は欧米に比べ本国では少ないと言われていたが、近年増加傾向にある。当院でも同様の傾向があり、短期間に5症例(自傷3例, 他害2例)の鋭的外傷を経験したので報告する。

症例1. 40歳男性, コンビニエンスストアで暴漢に襲われ刃物で右前胸部を受傷した。

症例2. 67歳女性, 自宅にて夫に刺身包丁で刺され受傷した。

症例3. 52歳男性, 出刃包丁で自ら右前胸部を2箇所刺し受傷した。

症例4. 58歳女性, 自宅で包丁を用いて自ら腹部を計6箇所刺し受傷した。開放創より腹腔内臓器が露出しており, 緊急手術を要した。

症例5. 76歳男性, 自宅で包丁を用いて自ら前頸部を刺

し受傷した。動脈損傷を伴っており, 緊急手術を要した。

【考察】

鋭的損傷は, 成傷器が体腔まで達し重篤な病態となりやすい。症例1-3ではSauer's danger zoneから外れており, 保存的治療のみで軽快する例が多かった。症例4, 5はSauer's danger zoneに創があり, 症例5においては小さな創であるにもかかわらず緊急手術が必要となった。刺創においては刺入部位, 出血量に特に注意が必要である。また精神疾患の既往を持つ症例が多く, 精神科との連携が重要であると考えた。

【まとめ】

鋭的損傷においては, 臓器損傷の有無など適切な診断, 治療, 経過観察が必要であると考えられる。

15. Mutations, gene expression and CpG methylation status of cyclin-dependent kinase inhibitor p18^{INK4C} in human pituitary adenomas.

Md. Golam Hossain, Takeo Iwata, Noriko Mizusawa, Katsuhiko Yoshimoto (Department of Medical Pharmacology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School)

Shozo Yamada (Department of Hypothalamic and Pituitary Surgery, Toranomon Hospital)

Qian Zhi Rong, Toshiaki Sano (Department of Human Pathology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School)

[Objectives] Human pituitary adenomas are common and potentially serious neoplasms that account for 10-5% of all intracranial neoplasms. Genetic alterations in classic oncogenes and tumor suppressor genes are rarely found in these tumors. INK4 family comprising p16^{INK4A}, p15^{INK4B}, p18^{INK4C}, and p19^{INK4D} are regulators of G1/S transition shown to be aberrant in many types of human cancer. p18^{INK4C} has been implicated as a tumor suppressor gene in a variety of cancer. Extensive studies have demonstrated about the genetic and epigenetic gene inactivation status of p16^{INK4A} and p15^{INK4B} in human pituitary adenomas; however, no investigations which focus on the comprehensive gene inactivation profile of p18^{INK4C} in human pituitary adenomas have yet been

conducted. The aim of present study was to examine in more detail the prevalence and role of p18^{INK4C} in the pathogenesis of human pituitary tumorigenesis.

[Methods] A total of 89 pituitary adenomas various types were obtained at the time of surgery at Toranomon Hospital. Genomic DNA was extracted from pituitary adenomas using the Qiagen DNeasy Tissue Kit and total RNA was extracted using ISOGEN. We studied mutations on exon 2 and exon 3 of p18^{INK4C} by direct sequencing from genomic DNA in 89 sporadic pituitary adenomas. We also studied p18^{INK4C} mRNA levels in 49 pituitary adenomas of various types by real-time quantitative PCR analyses. We further investigated the methylation status of p18^{INK4C} gene promoter by bisulfite genomic sequencing for analyzing correlation between decreased mRNA levels and promoter hypermethylation of p18^{INK4C}.

[Results] No somatic mutations or deletions were detected except a known polymorphism of c.314 T>C (G114G) in exon 3 in 5 GH-secreting adenomas and in 1 NF-FSH adenoma. Compared with normal pituitary glands, a significant reduction of p18^{INK4C} mRNA levels was observed in all NF-FSH and ACTH adenomas.

A significant decrease of p18^{INK4C} mRNA levels was also observed in 41%, 70%, and 66% of GH, PRL, and subtype 3 adenomas, respectively. Loss of expression of p18^{INK4C} mRNA was identified in 1 TSH adenoma. No promoter methylation was detected in any samples except for 1 NF-FSH adenoma.

[Conclusion] Our results indicate that inactivation of p18^{INK4C} by mutation or promoter methylation was infrequent in human pituitary adenomas. The significant decrease of expression of p18^{INK4C} mRNA may contribute to the development of human pituitary adenomas especially in NF-FSH and ACTH adenomas.

16. 環境中カドミウム曝露による末梢血球細胞の遺伝子発現の変動

高下 賢, 上村 浩一, 日吉 峰麗, 武田 英雄, 有澤 孝吉 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部予防医学分野)
河合 智子, 六反 一仁 (同ストレス制御分野)

小熊 悦子, 堀口 兵剛, 香山不二雄 (自治医科大学・地域医療学センター・環境医学部門)

青島 恵子 (萩野病院)

白濱 敏 (上五島病院)

<目的> (1) カドミウム曝露群と非曝露群での末梢血球細胞における遺伝子発現を比較し, 環境中カドミウム曝露によって変動する遺伝子を同定する。(2) 遺伝子発現の変動から環境中カドミウムが人体に与える影響について推察する。<対象と方法>秋田県的女性20人(カドミウム曝露群), および年齢をマッチさせた長崎県的女性20人(非曝露群)を対象とした。遺伝子発現の変動はオリゴDNA マイクロアレイで測定し, 設定した基準を満たす遺伝子を選び出し, リアルタイムPCRで確認を行った。<結果>オリゴDNA マイクロアレイ解析から, カドミウム曝露で有意に発現が増加した遺伝子が137個, 発現が減少した遺伝子が80個同定された。オリゴDNA マイクロアレイ解析で, 有意な変動を示した遺伝子の中から, 17遺伝子を選び出し, リアルタイムPCRで確認を行った。その結果, 有意な変動を示した遺伝子は, *CASP 9*, *HYOU 1*, *SLC 3 A 2*, *ITGAL*, *SLC 19 A 1*, *BCL 2 A 1*, *GPX 3*, *TNFRSF 1 B*, *BCL 2 A 1*, *COX 7 B*であった。<考察>リアルタイムPCRで確認を行った遺伝子の中には, ミトコンドリアでのアポトーシス経路に関係する遺伝子, ストレス応答に関係する遺伝子, 輸送体関連遺伝子が含まれていた。これらの遺伝子発現の変動から, 環境中カドミウムが酸化ストレスを引き起こしている可能性が推察された。

17. 慢性腎不全患者における間接熱量計を用いた早朝飢餓の検討

下畑 隆明, 原口さやか, 武知 浩和, 馬渡 一論, 原田 永勝, 高橋 章, 中屋 豊 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部代謝栄養学分野)
土井 俊夫 (同腎臓内科学分野)
中尾 俊之 (東京医科大学腎臓内科)

【目的】腎臓は肝臓と共に糖新生を行う組織であり, 空腹時には腎臓からの糖新生の役割, 糖の供給はより重要になると考えられている。これまで, 肝硬変患者においては, 夕食から朝食までの短期間の絶食で容易に飢餓状態に陥ることが報告されてきたが, 同じく空腹時に糖の

供給源となる腎臓に関しては、同様に研究がなされてきていないのが現状である。そこで我々は腎不全患者において早朝空腹時の飢餓状態について検討を行った。

【方法】本研究は慢性腎不全の入院患者を対象に、早朝空腹時を含めた一日5回の呼吸商の測定を行った。なお、肝硬変、糖尿病、甲状腺機能異常など、重度の代謝障害患者を来たす疾患を併発している患者は除外している。

【結果】コントロール群と比べ、腎不全患者では、肝硬変患者同様、早朝空腹時にのみ有意な呼吸商の低下を認めた。この結果より腎不全にも肝硬変患者同様、短期間の絶食により、容易に飢餓状態に陥ってしまうことが示唆された。

【考察】腎不全時における早朝空腹時の飢餓は、腎不全に付随する栄養状態の悪化を招いていることが示唆される。特に長期に及ぶ腎機能不全では、栄養状態を維持するためにも今後飢餓に注目した栄養管理を行う事が今後重要となると予想される。腎不全では、これまで食事内容やタンパク量に注目した栄養管理がされてきたが、今後は食事の時間、回数などにも注目したより包括的な栄養管理が必要になってくると考えられる。

18. 高脂血症薬ベザフィブラートはマウスのノンレム睡眠を深くする

近久 幸子, 勢井 宏義 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部統合生理学分野)

富永久美子, 河合 智子, 六反 一仁 (同ストレス制御医学分野)

北岡 和義 (同生理機能学分野)

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPARs) は核内受容体スーパーファミリーに属し、糖代謝や脂肪代謝に関わる種々の標的遺伝子を調節している転写因子である。最近、PPARsのリガンドであるベザフィブラートを投与することにより、活動時刻の開始が約3時間前進することが報告された。そこで我々は、ICR系マウスを用いて、粉末飼料にベザフィブラートを混合させて2週間摂取させ、マウスの体温および睡眠について検討を行った。その結果、ベザフィブラートの摂取は、体温や睡眠のリズムを2-3時間前進させるとともに、暗期後半の体温を低下させた。さらに、ベザフィブラートの投与によりノンレム睡眠期におけるデルタ波の増大が観察された。また、6時間の断眠後、対照食のマウスではデ

ルタ波のリバウンドが顕著に認められたのに対し、ベザフィブラート投与群ではデルタ波のリバウンドが消失していた。そこで、視床下部を中心とした脳部位についてDNAマイクロアレイを用いた網羅的解析を行い、発現に増減が観察された複数の遺伝子についてreal-time RT-PCRで確認したところ、neuropeptide Y (Npy) の増加とpro-opiomelanocortin-alpha (Pomc 1) の減少が確認された。これらのことから、核内受容体PPARsが体温調節および睡眠のホメオスタシスに関わっている可能性が示唆された。

19. 腎糸球体上皮細胞の新規分子Trophoblast glycoprotein (Tpbg) のラット増殖性糸球体性腎炎モデルにおける検討

村上 太一, 安部 秀斉, 土井 俊夫 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部腎臓内科学分野)

【背景】近年維持透析患者数は増加の一途をたどっている。現在透析患者総数は26万人を超え、年間医療費は1兆円を超える規模となっており、慢性腎不全の進行抑制は大きな課題となっている。なかでも慢性糸球体腎炎は透析原疾患の約40%を占めており、その病態解明は臨床的に非常に重要である。

【目的】我々は腎糸球体上皮細胞 (Podo) の新規分子としてTrophoblast glycoprotein (Tpbg) を同定した。Tpbgは種々の癌細胞に発現し、細胞接着や遊走に関与する膜蛋白として報告されているが、正常成人では一部の上皮組織のみに発現が限局している。腎炎から腎不全に至る過程でPodoの障害がカギとなるが、その分子機構は十分に解明されていない。今回我々はラットモデルを用いて、Tpbgの糸球体性腎炎の病態への関与を検討した。

【方法】ラット増殖性糸球体腎炎モデル (Thy-1腎炎モデル) を作成し、腎炎進行過程 (細胞増殖, 基質蓄積) におけるTpbgの発現および機能を検討した。また、培養糸球体上皮細胞を用いてTpbgが障害時のアクチンフィラメントを介した細胞骨格を制御し、細胞形態・機能を変化させる機構を解明した。

【結論】増殖性糸球体腎炎モデルにおいて、Tpbgは細胞増殖期に一致し、Podoにおいて発現が増加した。さらに、培養糸球体上皮細胞においてアクチンと細胞膜を架橋する部位に発現が認められ、細胞形態の変化をきた

す細胞骨格のリモデリングを誘導し、その過程に small G 蛋白質の関与が示唆された。

20. 調節性 T 細胞発現からみた IPMN の悪性度評価

杉本 光司, 島田 光生, 内山 秀昭, 居村 暁,
森根 裕二, 金村 普史 (徳島大学大学院ヘルスバイ
オサイエンス研究部消化器・移植外科)

[背景] 調節性 T 細胞 (Treg) は腫瘍免疫において重要な働きを担い、腫瘍悪性度との関連が報告されている。今回 IPMN 患者に末梢血中 Treg 比率を含む術前検査を行い、IPMN の悪性度判定法について検討した。

[方法] IPMN 症例15例 (IPMA (膵管内乳頭粘液性膵腺腫, n=5), IPMB (膵管内乳頭粘液性腫瘍境界型, n=2), IPMC (膵管内乳頭粘液性膵癌, n=8))。術前診断として MDCT, FDG-PET, Diffusion MRI, 腫瘍マーカー, 末梢血 Treg (FoxP3+CD4+CD25+T cell) 比率の診断能を検討した。また切除標本中の Treg (Foxp3 蛋白) の発現を検討した。

[結果] MDCT (造影陽性), FDG-PET (SUV max > 2), Diffusion MRI (陽性), 腫瘍マーカー (CEA, CA 19-9, SPAN1, DUPAN2) の感度は各々 50%, 75%, 40%, 60%, 47%, 20%, 47%, 特異度は 50%, 50%, 67%, 67%, 67%, 43%, 50% であった。一方末梢血中 Treg 比率 (>3%) の感度は 100%, 特異度は 100% であった。切除標本中の FoxP3 陽性細胞は IPMC 症例でのみ認められた (7/8 例 87.5%)。

[結論] 末梢血 Treg 比率が最も癌の診断能が優れていた。また、IPMC 症例で FoxP3 陽性細胞が認められ、IPMN の悪性転化との関連も示唆された。

21. 徳島市でのもの忘れ検診

— 4 年間の結果と今後の展望 —

宮内 吉男, 植村 桂次, 武久 一郎, 豊崎 纏
(徳島市医師会)

徳島市医師会では、平成16年よりもの忘れ検診を実施してきました。平成18年からは徳島市の基本健康診査に組み込まれ、もの忘れ検診受診者も増加した。

平成16年から19年にかけて、4年間のもの忘れ検診結

果について若干の考察をくわえて報告する。

22. 徳島大学病院集中治療部における患者予後の推移

乾 大資, 大藤 純, 山口 治隆, 中瀧恵実子,
眞野 暁子, 今中 秀光, 西村 匡司 (徳島大学病院
救急集中治療部)

(目的) 重症患者の予後は集中治療部 (ICU) の運営形態により影響される。徳島大学病院では救急集中治療医学講座が2004年に新設され ICU 専従医が治療方針を決定するようになった。この運営形態の変更により患者予後が改善したかどうかを明らかにするため、患者予後を運営形態変更の前後で比較検討した。

(対象) 2001年から2006年末までの6年間に徳島大学病院 ICU に入室した患者。

(方法) ICU 死亡率, ICU 滞在日数を講座開設前3年間 (前期), 開設後3年間 (後期) で比較した。さらに、48時間以上の人工呼吸管理を必要とした患者でも比較した。

(結果) ICU 入室患者数は前期1,013名, 後期1,976名であった。死亡率は前期の13.2%に比べ、後期では6.1%へ低下した ($p < 0.05$)。ICU 滞在日数は前期 7.4 ± 16.1 日に比べ、後期 5.6 ± 9.7 日であった ($p < 0.05$)。さらに、48時間以上の人工呼吸管理を必要とした群では、ICU 死亡率は前期23.4%から後期12.8%へ ($p < 0.05$)、ICU 滞在日数は前期 23.0 ± 35.4 日から後期 16.3 ± 18.5 日へと低下した ($p < 0.05$)。

(結語) 救急集中治療医学講座が開設され、ICU 専従医が治療方針を決定するようになった。その結果、ICU 死亡率や ICU 滞在日数が改善し、重症患者の予後が改善した可能性が示唆された。

23. 回復期リハビリテーション病棟の現状と問題点

大江 昭典 (医療法人 方越会 ホウエツ病院理学療法士)

坂東 雅昭 (同看護師)

石井真理子, 林 秀樹 (同医師)

1. はじめに

当院は、65床の一般病床のうち28床 (全室4人部屋) が回復期リハビリテーション病棟 (以下当病院とする。)

で2004年から稼働している。今年で当病棟は開設4年目を迎える。これまでの取り組みの中で学んだこと、改善点等について報告する。

2. 体制

当病棟スタッフは専任医1名、理学療法士2名、作業療法士1名と看護スタッフ11名、看護補助者6名で構成する。

3. 対象患者

対象患者は、かかりつけ医からの紹介と一次救急病院からの紹介入院患者様、当院通院中の患者である。

4. 入院の状況

入院患者は平均年齢77.2歳（平成20年5月）で疾患としては脳血管疾患52.8%，整形外科疾患33.3%，肺炎後廃用症候群2.8%，その他11.1%です。退院は自宅退院84.6%，老人保健施設15.4%である。

5. 病棟業務では以下の改善を図ることとする。

- ・休日出勤（2日以上続く連休）し、PT・OTによる訓練の維持を図る。
- ・多職種が一つのカルテに記録する。
- ・多職種合同の申し送り。
- ・時差出勤し、PT・OTによる専門性のある食事介助もADLの向上の一貫として行っている。
- ・離床時間延長目標のため、車椅子での戸外散歩や塗り絵を導入。
- ・退院前には担当者会議を開き、自宅訪問を行う。
- ・年4～5回の趣向をこらした季節行事。
- ・口腔ケア、保清の徹底、環境整備などの細やかなケア。

6. 今後の課題

- ・365日PT・OTによる訓練が途切れないようにする。

24. 当院における消化器外科 SSI サーベイランス報告

橋本 幸子（徳島市民病院看護部）

和田 大助，露口 勝（同外科）

【はじめに】2006年3月から、当院外科におけるSSIの現状の把握と有効な予防策を立案する目的でサーベイランスを開始した。2007年7月からはJANISのSSI部門にも参加したのでその結果も合わせて報告する。【対象・方法】2006年3月から2007年2月までの1年間に行われた胃・結腸・直腸の手術を施行した173例。SSIの判定はNNISの診断基準に基づきICDとICNで行った。【結

果】全173例にSSIは17例発生し、胃手術5.1%（3/53）結腸手術13.1%（10/76）直腸手術10.5%（4/38）であった。JANISの結果と比較すると、いずれの手術手技においても感染率は低かったが有意差はなかった。SSIの深さは表層切開創が65%（11/17）を占め、リスク因子は男性、創分類クラスⅢ以上、緊急手術、人工肛門が有意に高率であった。2007年7月から12月までJANISサーベイランスにおける当院の結果は胃手術0%（0/29）結腸手術12.5%（7/56）直腸手術4.8%（1/21）であり、全ての手術手技、全てのリスクインデックスにおいて全医療機関に比べSSI発生率が低く、参加前よりどの手術手技においてもSSI発生率は下がっていた。【考察】手術時間 \geq 3時間（ $p=0.0529$ ）もリスク因子と捉え、2007年6月から「術中3時間毎の抗菌薬の追加」「閉創時の手袋交換」が実施され感染率を下げる一因となったと考えられた。今後もサーベイランスを継続しさらなるSSI予防策の充実を図りたい。

25. 肺癌治療におけるPRO（patient-reported outcome）

評価の意義に関する検討

組橋 由記，埴淵 昌毅，兼松 貴則，坂口 暁，
佐藤 正大，東 桃代，阿部 真治，西岡 安彦，
曾根 三郎（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部呼吸器・膠原病内科学分野）

富本 英樹，柿内 聡司，曾根 三郎（同腫瘍内科学
分野）

大坂 祐貴，田蒔 美歩（同医薬品機能解析学分野）

【背景】肺癌は本邦における癌死亡原因の第1位となっており、その予後は極めて不良である。進行肺癌に対する標準治療は化学療法であり、その治療選択は臨床病期と全身状態を考慮して決定されている。治療によりQOLが低下する症例も経験されることから、患者のQOLを把握した治療選択を行うことが求められている。

【目的】近年、患者の自己申告によるQOL（Patient-Reported Outcome：PRO）評価が注目されている。今回我々はこれまでの臨床試験のレビューにより、化学療法の有効性をはかる surrogate marker としてのPRO評価の意義について検討した。

【方法】2000～2006年に誌上発表された肺癌を対象とした大規模第Ⅲ相試験のうち、PRO評価をendpointとしている報告を抽出し、PROの測定項目、ツールや測定

日、回収率を検討した。

【結果】PRO測定ツールとしてはEORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13などが使用されており, 化学療法の各コース開始日にPROが測定されていることが多かった。PRO評価の回収率は治療前では85%以上であったが, 経過とともに低下した。

【結語】化学療法の有効性の指標として, 奏効率に加えてPRO評価の有用性が示唆された。PRO評価により患者のQOLを考慮した治療法選択につながる可能性があり, 今後当科においてもPRO評価を導入する予定である。

26. 大規模臨床試験における症例登録の障害因子に関する検討

木宿 昌俊, 楊河 宏章, 宮本登志子, 高井 繁美, 明石 晃代, 井上 弘美, 久米亜紀子, 西条 伴香, 佐藤 千穂, 山上真樹子, 浦川 典子, 下村 智子, 井本淳一郎, 鈴木あかね, 渡辺 祐子, 苛原 稔 (徳島大学病院臨床試験管理センター)
赤池 雅史 (同循環器内科)

大規模臨床試験における症例登録を推進する方法を検討するため, 参加医師を対象に症例登録に至らなかった要因を調査した。

対象は, 市販の降圧薬併用療法に関する全国規模の医師主導臨床試験 (COPE 試験¹⁾) へ参加した, 徳島大学病院循環器内科と徳島県の18医療機関の47医師で, 19医師が症例を登録した。登録終了6ヵ月後に参加医師全員に無記名で回答を依頼し, 症例登録を行った医師 (登録医師) と行わなかった医師 (非登録医師) を比較した。

以下の結果を得た。1) 回答率は57% (登録医師: 79%, 非登録医師: 43%)。2) 登録医師で73%, 非登録医師で42%が, 過去の他の臨床試験で登録経験を持つ。3) 登録医師で80%, 非登録医師で42% (P=0.040) がCRC (clinical research coordinator) などの支援体制の存在を参加理由にあげた。4) 試験開始後の意見として非登録医師はインフォームドコンセントの困難さを挙げる率が高く (67% vs 20%; P=0.014), 対象症例が少ないこと, と併せて非登録の主要因と考えられた。

登録医師はCRCなどの支援体制の存在をより評価していることが示され, 背景として過去の試験への参加経験が考えられた。医師主導の臨床試験に関しては, 有効

な支援体制の構築が今後の課題であり, 今回あげられた因子を克服する方法を検討していきたい。

1) Ogihara T et al. *Hypertens Res* 28:331-338, 2005.

27. 超高齢者のターミナルケア

—100歳以上で入院した7症例の検討—

本田 壮一, 小原 聡彦 (美波町国民健康保険由岐病院内科)

橋本 崇代 (同外科)

濱田 佳哲 (同整形外科)

谷 憲治 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部地域医療学分野)

【目的】人口の高齢化に伴い, 入院患者の平均年齢が高くなっている。当院でも, 20人余りの入院患者で, 100歳以上の患者が2人の時期を経験した。今後増加すると考えられる, 高齢入院患者を診療する上での問題点を考察した。【方法】過去5年 (平成14年4月-20年3月) に当院へ入院した100歳以上の患者の病歴を解析した。【結果】100歳以上の入院患者は7名であった (最高106歳)。平成19年度が5名で増加傾向がある。性別は, 男性1名, 女性6名。全員が最終入院であった。病名は, 嚥下性肺炎が3人, 心不全の急性増悪が2人, 老衰が2人であった。【症例1】104歳女性。口唇・舌に巨大静脈瘤あり。在宅患者でショートステイを利用していた。食欲低下, 脱水症で, 平成20年2月入院。1か月で永眠。老衰と考えた。【症例2】101歳男性。ケアハウスに入所していた。膀胱癌・胃癌の手術を受けている。平成20年3月, 嚥下性肺炎で入院した。高度の難聴でコミュニケーションがとりにくかった。認知症が進行し, 2週間で永眠した。その他の症例も, 難聴, 長期臥床状態, 静脈ルート確保の困難さ, 介護する家族の高齢や遠方に居る事などが, ターミナルケアの問題と考えられた。また, 長寿者の家族に十分な病状説明が必要であった。【結論】後期高齢者医療が話題となっているが, 超高齢者といえる100歳以上の患者さんも, 人生の先達と考え, 丁寧な診療が望まれる。

28. 文部科学省 平成18年度現代GP採択プログラム

「医療系学生の保育所実習による子育て支援 —医療職 (医師, 看護師) を目指す学生の人間力を高め

るー」

ー心理学的手法を用いた平成19年度前期取り組みの
分析ー

山本真由美（徳島大学総合科学部）

岡本 愛（徳島大学大学院人間・自然環境研究科臨床
心理学専攻）

寺嶋 吉保, 長宗 雅美, 高井 恵美, 安井 夏生
（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療
教育開発センター）

山田 進一（徳島健生病院小児科）

科学技術がめざましく進歩した現代社会において、人間関係が希薄になり、「人」が成長しにくくなっている。大学という教育現場においても学生の社会性の欠如、人間性の未熟さを実感する場面が少なくない。それに関係する要因として学生のコミュニケーション能力不足が考えられる。

そこで、子育て支援による地域貢献を通じて医療系学生における人間性教育の改善を行ない、人間力を向上させることを目的としたプログラムを実践し、3年目を迎えている。今年度は歯学部、薬学部の学生の受講枠を設けた。（3名受講）

保育所実習を体験することによって学生にどのような変化が生じるのか、生じるのであればどのような変化が生じるのかを東大式エゴグラム（以下、TEG）と実習前後の対人関係に対する意識調査から分析したので報告する。

TEGは交流分析理論に基づくパーソナリティ検査であり、5つの自我状態からパーソナリティ傾向を分析する。本報告では、実習前後に実施したTEGでパーソナリティ傾向が変化した群としていない群に分け、両群と対人関係意識、対人関係に関する出来事などとの関連性を報告する。

雑 報

第20回徳大脊椎外科カンファレンス

日時 平成20年9月13日(土) 13:30~19:30

会場 ホテルクレメント徳島4F

一般演題 1

1. 「プロゴルフ選手に生じた MODIC 1 型腰椎終板炎」

徳島大学運動機能外科学 岸 夏子, 西良 浩一,
酒井 紀典, 田村 竜也,
加藤 真介, 安井 夏生

【目的】腰椎終板炎の MRI 像は Modic により報告され、type 1 から 3 に分類されている。T1, T2 でそれぞれ低輝度、高輝度を示す病態が type 1 であり、腰痛との関連性が高いと言われている。今回ゴルフ選手の腰痛の原因として Modic type 1 の終板炎と診断し治療した症例を報告する。

【対象】男性ツアープロゴルファー。日本オープン優勝経験のある選手である。主訴は数年来の腰痛であり、当院受診時、腰痛のため9ホールのプレーが精いっぱいの状態であった。腰痛は、テイクバックからの切り返し時に強い腰痛が生じるためフルスイングが不能であった。腰椎を右側屈すると腰痛が再現された。SLRT や FNST は陰性であり、知覚障害、運動障害、反射異常は見られなかった。これまで近医に椎間板ヘルニアと診断され保存的に加療されていた。

【画像所見】MRI にて L4/5 レベル右側終板に Modic type 1 変化を認め、CT では同部位終板の骨硬化に加え cyst 状の変化を認め、関節 OA 変化に近い所見であった。椎間板ブロック(キシロカインとデカドロン)を施行したところ、注入直後に腰痛が消失したことより診断は確定した。

【治療】椎間板ブロックを2回行った。さらに NSAID により終板炎症の鎮静化を図った。これらの治療の後腰痛はほぼ消失し、全力でスイングすることが可能となり、プレーを再開している。約半年後の MRI において T2 での高輝度は限局化し、終板炎は Modic type 2 へ変化していた。

【結語】Modic type 1 による終板炎が腰痛の原因と考えられるプロゴルファーについて報告した。椎間板内ステロイド注入および NSAID 服用により終板の炎症を沈静化させることにより腰痛は軽快した。

2. 「同一椎に三カ所の疲労骨折を認めた野球選手の一例」

徳島大学運動機能外科学 高木 俊人, 西良 浩一,
酒井 紀典, 田村 竜也,
和田 佳三, 加藤 真介,
安井 夏生

【目的】同一椎に三カ所の疲労骨折を認め、修復術を行った症例を経験したので報告する。

【症例】16歳の男性。中学校2年生時に近医で両側 L5 分離症と診断され、3ヵ月間のスポーツの休止とコルセットでの保存的治療を行った。復帰後3ヵ月で腰痛が再発した。このときの CT では左 L5 分離部は癒合していたが、右 L5 分離部は偽関節となっていた。さらにスポーツを続けると、腰痛が増強したため、当院紹介となった。初診時の CT では左 L5 分離部の癒合と右 L5 の分離部偽関節に加えて新たに左側の椎弓に疲労骨折を認めた。当院で分離部修復術を行った。修復はスポーツへの復帰も考え、経皮的 pedicle screw と Scott wiring を応用して低侵襲手術とした。術後経過は良好で、術後2日目から硬性体幹装具でリハビリを開始している。術後3ヵ月での pedicle screw 抜釘を予定している。

3. 「術後頸椎偽関節に対する後方再建術~Roy-Camille 法の応用~」

徳島大学運動機能外科学 井上まどか, 西良 浩一,
酒井 紀典, 田村 竜也,
加藤 真介, 安井 夏生

【はじめに】頸椎前方固定が癒合不全となり後弯症をきたした例に対し Roy-Camille 法による lateral mass screw を中心に安全に再建した症例を報告する。

【症例】81歳女性、他医にて2006年2月に C3/4, C4/5 頸椎前方固定術(プレート使用)を施行されたが C4/5 の偽関節とプレートの脱転をきたしたため、2006年8月にプレート抜去術と C4/5 頸椎前方固定術(cage

使用)を施行された。cage内にはバイオボックスが充填されていた。癒合は得られずcageのゆるみと背側への逸脱を認め、C5麻痺、頸椎後弯変形、頭重感が進行し当科に受診した。

2008年1月に手術施行。頸椎後弯とcageの亜脱臼は術中透視下にて矯正可能であった。C2~Th1の後方除圧固定術を施行し術後Halo vestを装着した。術後3ヵ月でCTにて骨癒合が進行していることを確認しHalo vestを抜去除去した。術後6ヵ月では頸椎前後屈撮影で良好な固定が得られていることを確認した。

【結果・考察】今回、頸椎前方固定術後の偽関節に対して後方固定術を行い良好な固定を得た。後方再建術のscrew法として今回C2にはlamina screwを、C3~C6にはRoy-Camille法を行った。両者とも安全で固定性のよい手技といわれている。実際本症例でも合併症なく再建可能であった。

4. 「claw hookを使用した腰椎変性後弯症の治療経験」

徳島大学運動機能外科学 和田 佳三, 西良 浩一,
酒井 紀典, 田村 竜也,
加藤 真介, 安井 夏生

【目的】腰椎変性後弯症に対してclaw hookを使用し、良好な結果を得た症例を報告する。

【症例】78歳の女性。旅行に出かけ、土産物を抱えたときに腰痛を自覚した。当院で腰椎変性後弯症の診断でpedicle screwを用いた後方固定術を施行した。術後4週間ギプス固定した後に硬性体幹装具に変更して経過観察していたが、徐々に後弯変形が進行した。精査の結果、上位腰椎4本のscrew back outを認めた。再度当院で胸腰椎後方固定術を施行した。looseであったL2, L3のscrew 4本を抜去。Smith-Peterson骨切術をTh12/L1間, L1/L2間の2椎間に行い、前弯位を得た。その後claw hookをTh5, 6, 7, 8に設置し、Th10, 11, 12, L1にpedicle screwを挿入し、Th5からL6まで矯正位で固定した。C7 plumb lineは術前L5/S disc後方から12cm前方にあったものが、3.5cmへ改善した。現在術後2ヵ月であり、矯正位は得られている。

【結語】腰椎変性後弯症に対してclaw hookを使用した矯正術を行った症例を報告した。

5. 「L5/S1外側型腰椎椎間板ヘルニアに第5腰椎分離すべり症を合併した一症例」

健康保険鳴門病院整形外科 鹿島 正弘, 邊見 達彦,
兼松 義二, 高橋 昌美,
笠井 時雄, 浜田 佳孝,
八木 啓輔

【目的】外側型腰椎椎間板ヘルニアは、1971年にMacnabが発表して注目され、国内においても1980年代から報告が見られるようになった。しかし、臨床的にはまだ見逃されやすい症例である。今回われわれは外側型腰椎椎間板ヘルニアに腰椎分離すべり症を合併した比較的稀な症例を経験したので報告する。

【症例】67歳 男性。主訴は右臀部痛と右下肢のしびれ、疼痛。

現病歴：2002年頃より右臀部痛を自覚、2005年より間欠性跛行が出現。2007年より安静時にも右臀部から右下肢にかけての疼痛が出現し、2008年7月になって症状が強くなったため近医を受診。症状が改善しないため当院を受診した。初診時現症：右足背、右下腿に強いしびれ感があり、右EHLに筋力低下を認め、神経学的所見から右L5神経根障害が疑われた。画像所見：単純X線、CTでは第5腰椎分離すべり症を認めた。MRIではL5/S1レベルで椎間板の右椎間孔内外側への突出、右椎間孔狭小化を認めた。

【手術】分離部を含めた右L5椎弓切除と椎間関節切除を行い、L5/S1神経根管内に脱出したヘルニアを摘出した。術後は右臀部痛、下肢痛は著明に改善した。

一般演題 2

6. 「歯突起後方偽腫瘍に対する治療経験」

阿南共栄病院 合田有一郎
高松赤十字病院 八木 省次
愛媛県立三島病院 佐藤 亮祐

【目的】環軸関節不安定症に伴う軸椎歯突起後方偽腫瘍を経験したので報告する。

【対象・方法】症例は3例、いずれも女性で平均年齢は74.2歳であった。軸椎後方歯突起偽腫瘍による脊髄症を認めた。2例は後弓の除圧と頸椎後頭骨固定術が施行され、1例は除圧のみ施行された。

【結果】全ての症例において症状の改善が認められ、JOA score の平均改善率は、76.4%であった。固定術が施行された2例では偽腫瘍の縮小または消失が認められたが、除圧のみの1例では著変しなかった。

【考察・結論】さまざまな文献に見られるように、固定することで偽腫瘍の縮小を認めた。除圧のみの症例では偽腫瘍の大きさは著変しなかったものの、臨床症状の改善は得られた。除圧のみ行うことは、固定術よりも低侵襲であり、高齢者に対して有効であると思われた。

7. 「脊椎 instrumentation 後に発生した非結核性抗酸菌感染症」

国立病院機構善通寺病院整形外科

佐々 貴啓, 高田洋一郎,
井上 智人, 平野 拓志,
藤内 武春

【症例】70歳, 女性。

現病歴;平成18年3月変形性腰椎症の診断で前医にて腰椎後側法固定術を施行された。術後感染徴候を認めたため化膿性脊椎炎精査加療目的で同年4月18日当科紹介入院。精査の【結果】非結核性抗酸菌(Micobacterium Abscessus)が検出された。創を開放し洗浄を続けたが鎮静化がみられず、内固定材を抜去せざるを得なかった。頰回の椎間板持続洗浄処置も追加し、平成19年12月4日自家骨移植による胸腰椎前方固定術を施行。感染は鎮静化し、当科紹介入院から約2年後の平成20年5月30日独歩で自宅退院された。現在も外来にて経過観察中である。

【考察】非結核性抗酸菌による化膿性脊椎炎の報告は少なく、またその治療法も化学療法に抵抗性のものでは外科的治療に限定される。本症例においても感受性を示す抗生物質は存在しなかったため、外科的排膿によるデブリドメントおよび自家骨移植による脊椎再建が唯一の方法と考えられた。

【まとめ】脊椎インスツルメンテーション後に発生し、治療に難渋した非結核性抗酸菌症による化膿性脊椎炎の一例を報告した。

8. 「腰椎椎間関節に発症した色素性絨毛結節性滑膜炎」

回生病院整形外科 小坂 浩史, 森田 哲生,
五味 徳之, 松浦 一平,

【目的】

腰椎椎間関節に稀に発症する色素性絨毛結節性滑膜炎(以下PVNS)の1例を経験したので報告する。

【症例】

54歳男性。主訴は腰痛・左殿部痛である。数年前より腰痛・左殿部痛あるも放置していた。昨年秋ごろ疼痛の増強あり近医受診、腰椎MRIにて腰部異常陰影指摘され、当科紹介となった。腰部MRIにてL3/4左椎間関節付近に黄色靱帯に接してT1にて等信号、T2にて低信号を示す像を認め、脊柱管内に突出していた。明らかな麻痺や神経脱落症状は認めないものの、上記主訴に加えて立位で左臀部から下肢にかけて疼痛の増強を認めるため、手術適応と判断した。術中所見は、椎間関節を剖出すると暗赤色の腫瘤状病変を認め、迅速病理にてPVNS疑いと診断された。左L3, L4椎弓を部分切除し、腫瘤全体を一塊として摘出した。周囲との癒着は無く、剥離は容易であった。腫瘤摘出後、追加処置として切除縁に電気焼灼を行った。

術後経過は良好で術前に認めた腰痛・左臀部痛・立位での下肢痛は消失し、術後14日で退院した。術後2ヵ月のMRIでも再発はない。

【まとめ】

腰椎椎間関節にPVNSを発症した稀な症例を経験した。再発防止のための電気焼灼を併用して摘出したが、今後再発の有無を含めた慎重な経過観察が必要と考えられた。

9. 「骨粗鬆性椎体骨折後遅発性麻痺に対する後方矯正術の2症例 -Pedicicle subtraction osteotomy法-

徳島市民病院整形外科 千川 隆志, 湊 省,
島川 建明, 田岡 祐二,
中野 俊次, 中村 勝
徳島大学運動機能外科学 西良 浩一
城東整形外科 岡田 祐司

【目的】今回われわれは、骨粗鬆性椎体骨折後の遅発性麻痺に対する後方手術において、Pedicicle subtraction osteotomy, 前方cage挿入、さらにPedicicle screw & rod systemにclaw hookを併用した強固な後彎矯正固定を行ったので、文献的検索を加えて報告する。

【対象および方法】対象は、64歳男性と74歳女性で罹患椎は第7胸椎と第2腰椎であった。手術は、罹患椎の椎弓切除、Pedicle subtraction osteotomy法、前方Cage挿入を行い、さらに3 above-4 belowもしくは3 above-2 belowのPedicle screwとclaw hookで後方後彎矯正固定を行った。骨移植は、局所自家骨と同種骨と人工骨をボーンミルにて混合し、前方cage内外と後方のScrewとrod周囲に行った。

【結果】それぞれ術後2～3ヵ月と短期であるが、現在までInstrumentのLooseningやback outなどのトラブルはなかった。局所後彎角は術前20度が術後6度に改善し、術後矯正損失もほとんど認めなかった。術前歩行不能であったが、術後下肢痛、腰痛軽快し歩行可能となった。

【考察】短期成績であるが術後矯正損失なく、claw hookの併用は有効であった。

一般演題 3

10. 「胸腰椎転移性脊椎腫瘍に対する超音波メスを用いた後方椎体内病巣郭清固定術の試み」

三豊総合病院整形外科 長町 顕弘, 久保 貴博,
米津 浩, 阿達 啓介,
井上 和正, 遠藤 哲

【目的】

転移性脊椎腫瘍に対するpalliative surgeryとして超音波メス(sonopet)を用いた新しい手術方法を施行したので報告する。

【対象】

耐え難い疼痛や麻痺を伴っていた4症例(全例男性, 平均年齢68歳)である。原疾患の内訳は平滑筋肉腫1例(10), 大腸癌1例(8), 前立腺癌1例(5), 多発性骨髄腫1例(6)であった(Tomitaのprognostic score)。

【手術方法】

pedicle screwを挿入し片側の固定を行った後、胸椎腰椎とも硬膜の外縁からさらに5mm外側まで椎弓切除を行う。硬膜の外縁からsonopetを用いて硬膜外腔および椎体内の腫瘍組織を可及的に切除する。この操作を対側からも行う。椎体外周の骨皮質は残し、生じた空間に骨セメントを充填する。

【結果】

平均手術時間は4時間47分、術中平均出血量は447.5cc

であった。2例に4単位の同種血輸血を行った。平滑筋肉腫症例は術後2ヵ月で死亡したが、存命中疼痛は軽快していた。前立腺癌症例では疼痛の軽減を得、歩行可能となっていたが、術後4ヵ月で自殺した。大腸癌症例は術後9ヵ月、骨髄腫症例は術後2ヵ月の現在疼痛は軽快し歩行可能である。

【考察】

本術式は転移性脊椎腫瘍に対するpalliative surgeryとして有用であると考えた。

11. 「広範囲後方除圧(Tension-band laminoplasty)が有効であった上位胸椎後縦帯骨化症の1例」

高松市民病院整形外科 三宅 亮次, 河野 邦一,
吉田 直之

【はじめに】胸椎部後縦帯骨化による脊髄症は、保存的治療が無効で手術療法を必要とすることが多いが、その術式は確立されておらず成績も安定していないのが現状である。今回、Th1/2高位のOPLLに対して、C3～Th3の範囲にTension-band laminoplastyを行い歩行可能となった1例を経験した。

【症例】39歳、女性。H20年4月、誘引なく急速に歩行障害が出現し、当院を救急来院した。来院時の神経所見は、筋力は両下肢ともに腸腰筋以下MMT3程度であり、左足部の知覚鈍麻、両下肢腱反射亢進を認めた。膀胱直腸障害はなかった。画像所見ではTh1/2高位に広範囲なOPLLを認め、C3～C6にもOPLLを認めた。安静臥床により足関節の筋力回復を認めたが、歩行は不能のままであったため5月20日手術を行った。術後1ヵ月間の臥床の後、歩行訓練を開始し現在は1本杖歩行が可能となっている。

【考察】胸椎OPLLに対する手術術式として、後方除圧、骨化部削除(前方、後方)ならびに固定術があり、単独ないし併用して用いられている。今回の症例に対して、まず広範囲後方除圧にて脊髄後方移動を行い、症状の回復状況をみて追加手術を計画していたが、後方除圧のみで良好な神経症状の回復が得られた。

12. 「PLIF術後に隣接下位椎間の外側除圧を要した1例」

黒部市民病院整形外科 吉栖 悠輔, 青木 雅人,
日比野直仁, 後東 知宏,

甘利 留衣
 スポーツ関節外科 今田 光一
 リハビリ科 吉野 修

症例は59歳の男性で、肉体労働に従事し、10年来の腰痛と、半年前からの左下肢痛・しびれを主訴に2008年3月初診した。臨床症状、神経根ブロックにより下肢症状は左L5神経根障害と診断した。画像検査ではL4/5に変性すべりと高度の狭窄を認めるが、左L5/S1外側ヘルニアも疑い、障害高位を確定できなかった。腰痛が強くと、安静時の下肢痛もないことから、4月にL4/5のPLIFを行った。経過は良好で、症状はほぼ消失し、術後4週で退院した。しかし、活動性が増すにしたがい、腰椎伸展時に左臀部痛が出現し、就労の障害となった。左L5神経根ブロックの効果があり、7月に内視鏡下(MED)に左L5/S1の外側除圧を行った。術後1週間で抜糸を行い退院したが、経過は良好である。責任病巣の診断、術式の選択に苦慮し、2期的手術にはなったが、MEDを用いることにより、初回手術の影響なく手術が可能であり、侵襲を最小限におさえられたと考えている。

13. 「局所麻酔によるMED(内視鏡下ヘルニア摘出術)

の試み」

高松赤十字病院整形外科 小林 大, 八木 省次,
 三代 卓哉, 三橋 雅,
 西岡 孝, 芳川 靖弘,
 古泉 智文

【目的】今回われわれは内視鏡下ヘルニア摘出術(MED)を局麻で試みたので報告する。

【方法】平成20年7月までにL5/SLDH5例に対して術中操作、疼痛を評価し満足度を調査した。また平成19年10月より全麻で行った同レベルのLDH22例に対して臨床成績を比較した。

【結果】5人中4人が再度局麻手術を希望した。局麻は全麻に比べ術後離床時間、術後出血量が有意に少なかったが手術時間、JOAスコア改善率、VASスコア減少率に有意差はなかった。

【結論と考察】臨床経過は大差がなく術後の患者満足度も高かった。局麻によるMEDは全麻を要さず術直後より離床可能であり、LDH患者に対して成績の安定した日帰り手術を提供できる可能性がある。今後の検討としては術中の疼痛、1時間以上の腹臥位による苦痛であるが手技の習熟により軽減は可能と考える。今回は手技上比較的容易なL5/Sに限り手術適応とさせてきたが手技の習熟に伴い他レベルでも今後検討したい。

四国医学雑誌総目次

第64巻 1号～6号（平成20年）

SHIKOKU ACTA MEDICA CONTENTS

Vol. 64 No. 1～No. 6 (2008)

64巻1, 2号

目次

特集：基礎医学研究の活性化を目指して

特集のはじめに	福井 義浩	...	1
基礎研究者からみた現状	藤木 通弘	...	2
若手研究者の育成：今後求められるもの	坂口 末廣	...	7
臨床現場からの提言	馬原文彦	...	10
地域医療の充実と基礎医学研究は両立するか？	谷 憲治	...	15
特集の最後に	國友 一史	...	19

総説：教授就任記念講演

小児の慢性腎臓病（CKD）の病態と治療戦略	香美 祥二	...	20
-----------------------------	-------	-----	----

症例報告：

腹腔鏡下に切除した腹腔内出血をきたした胃 gastrointestinal stromal tumor の1例	宇都宮 俊介 他	...	26
小腸間膜デスモイド腫瘍の1例	湯浅 康弘 他	...	31
過去5年間における徳島県下で発見された身元不明死体の身体特徴について — 東南海・南海地震に備えて —	石上 安希子 他	...	35
進行性動脈硬化性病変に対し、詳細な病理組織学的検討を行い得た 高Lp(a)血症合併2型糖尿病の1例	鶴尾 美穂 他	...	41
臍頭十二指腸切除を行った肝・膵・十二指腸浸潤、内瘻形成結腸癌	安藤 道夫 他	...	47
虫垂粘液嚢胞腺癌の5例	黒田 武志 他	...	52
消化器癌の化学療法中に生じた pinch-off syndrome の3症例	開野 友佳理 他	...	57

学会記事：

第20回徳島医学会賞受賞者紹介	首藤 恵泉 鶴尾 美穂	...	62
第236回徳島医学会学術集会（平成19年度冬期）	64

投稿規定

Vol. 64, No. 1, 2

Contents

Special Issue : How can we promote basic medical research?

Y. Fukui : Introduction of the Special Issue	1
N. Fujiki : How can we reenergize basic research at medical schools in Japan?	
-basic research situation in the US as a comparison to Japan-	2
S. Sakaguchi : Young scientists and basic research in medical sciences	7
F. Mahara : Activation of the basic medicine-an approach from the clinical side	10
K. Tani : The relationship between community medicine and basic medical research	15
K. Kunitomo : Result of the Special Issue	19

Review :

S. Kagami : New strategy in the management for children with chronic kidney disease (CKD) ...	20
---	----

Case reports :

S. Utsunomiya, et al. : Laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumor of the stomach with hemoperitoneum : a case report	26
Y. Yuasa, et al. : A case of mesenteric desmoid tumor	31
A. Ishigami, et al. : The main grounds of the personal identification of unknown cadavers in Tokushima during the past 5 years, from 2002 to 2006	
-in preparation for Tounankai-Nankai earthquake-	35
M. Tsuruo, et al. : A case of type 2 diabetes mellitus showing elevated plasma lipoprotein(a) levels with various atherosclerotic lesions	41
M. Ando, et al. : A case of colo-duodenal fistula due to colon cancer, invade with liver, pancreas and duodenum	47
T. Kuroda, et al. : Five cases of mucinous cystadenocarcinoma of the appendix vermiformis ...	52
Y. Harino, et al. : Three cases of pinch-off syndrome	57

64巻3, 4号

目次

特集：ドナーアクションの必要性 -なぜ海外移植しか助かる道はないのか-

巻頭言	島田光生	
	水口潤	81
移植医療の現状と推進に向けての取り組み	加地環	82
本邦及び徳島県における角膜移植医療の現状と問題	江口洋	87
臓器提供における救急医の果たすべき役割	中大輔	92
米国における臓器移植の現状	池上徹他	100
脳死臓器提供者の家族と移植コーディネーターによる家族支援の実際	小中節子	104
患者家族（レシピエント）の体験から： -海外渡航心臓移植を体験して-	川上琢磨	110

総説：第20回徳島医学会賞受賞論文

高リン血症と心血管疾患	首藤恵泉他	114
徳島市医師会の糖尿病対策	鶴尾美穂他	117

総説：

医学生に対する地域医療教育の実践とその評価	谷憲治他	122
-----------------------------	------	-----

原著：

痛みに対する漢方治療の可能性	宮本英典他	128
徳島県における急性肺血栓塞栓の診断と治療の現状 -徳島肺塞栓研究会による多施設合同研究結果-	鈴木直紀他	131
健診集団における血中脂肪酸分画とメタボリックシンドロームに関する臨床的検討	三谷裕昭	137

症例報告：

呼吸困難を契機に発見され集学的治療により寛解した進行精巣癌の1例	岸本大輝他	145
---	-------	-----

雑報：

徳島NST（Nutrition Support Team）研究会（第10回，11回，12回）		151
--	--	-----

投稿規定

Vol. 64, No. 3, 4

Contents

Special Issue : Donor action!

: urgent need to avoid an oversea transplantation, the only way to save life

M. Shimada, and J. Minakuchi : Preface to the Special Issue	81
T. Kaji : Current situation of organ transplantation and the action toward its promotion	82
H. Eguchi : Current status and problems of corneal transplantations in Japan and Tokushima Prefecture	87
D. Naka : Role of the emergency physician in organ donation	92
T. Ikegami, et al. : Possible strategies for the increase of organ donation in Japan, with special reference to the current situation in the United States	100
S. Onaka : The acts of supporting the family of a brain-dead donor by organ transplant coordinators	104

Reviews :

E. Shuto, et al. : Hyperphosphatemia and cardiovascular disease	114
M. Tsuruo, et al. : The means to prevent diabetes mellitus by Tokushima City Medical Association	117
K. Tani, et al. : Practice and evaluation of education for community medicine in medical students	122

Originals :

H. Miyamoto, et al. : Pain control and kampo herbal medicine	128
N. Suzuki, et al. : Clinical characteristics and short-tern prognosis of acute pulmonary embolism in Tokushima -results of a multicenter registry in Tokushima Pulmonary Embolism Study Group-	131
H. Mitani : Clinical studies of metabolic syndrome and the fraction of serum fatty acids on medical examination subjects	137

Case report :

T. Kishimoto, et al. : Advanced testicular cancer with the earliest complaint of dyspnea successfully treated by combined modality therapy : a case report	145
---	-----

64巻5, 6号

目次

特集1：分子機能情報を活用した医学生理学研究の展開

巻頭言	吉三	崎和男	163
³¹ P-NMR スペクトロスコーピーによる分子情報の活用	早野	尚志	164
基礎から臨床へ、MR を用いた代謝機能可視化の最前線	久保	均	170
躯幹部拡散強調 MRI 画像の臨床応用と有用性	竹内	麻由美	175
携帯型血流計測装置の開発とその応用	木内	陽介	179

特集2：がん診療連携最前線

- －病診連携とクリニカルパス－
- －がん診療と地域連携/チームで支えるがん診療－

巻頭言	丹黒	山博	章臣	184
病診連携とクリニカルパス	小西	敏郎		185
肺がん術後地域連携クリニカルパスの現状	鳥羽	博明		188
乳がん領域の病診連携の取り組み	長尾	妙子		195
徳島市民病院の取り組み	日野	直樹		199
医師会の取り組み	森	俊明		204
がん治療における専門薬剤師の役割	組橋	由記		207
徳島大学病院外来化学療法室におけるチーム医療と看護師の役割	三木	幸代		212

総説：教授就任記念講演

ABO 血液型の抗原および遺伝子の解析と臨床的応用	細井	英司	216
---------------------------	----	----	-----

総説：第21回徳島医学会賞受賞論文

Role of cyclin-dependent kinase inhibitors in pituitary tumorigenesis : an update	Md. Golam Hossain, et al.	225	
徳島市におけるもの忘れ検診 - 4年間の結果と展望 -	宮内	吉男	232

総説：

徳島大学栄養学科発“宇宙実験”の歩みとこれから	原田（助野）	晃子	236
-------------------------	--------	----	-----

原著：

生活習慣病と蛋白尿（CKD）陽性頻度に関する臨床的検討	三谷	裕昭	242
－とくに、血中脂肪酸分画との関連について－			

症例報告：

腹腔鏡下癒着剥離術後、再度イレウスを発症し腸管切除術が必要となった癒着性イレウスの一例	新居	章	252
Y脚吻合部狭窄を合併した超高齢者胃全摘の一例	北出	貴嗣	256

学会記事：

第21回徳島医学会賞受賞者紹介	モハマドゴラムホサイン	宮内	吉男	260
第237回徳島医学会学術集会（平成20年度夏期）				261

雑報：

第20回徳大脊椎外科カンファレンス			279
-------------------	--	--	-----

総目次（平成20年）

投稿規定

Vol. 64, No. 5, 6

Contents

<i>Special Issue 1 : Advances in medicine and physiology utilizing functional information of molecules</i>	
K. Yoshizaki, and S. Miki : Preface to the Special Issue	163
T. Hayano, et al. : ^{31}P -nuclear magnetic resonance spectroscopy on molecular kinetics	164
H. Kubo, et al. : Development of the visualization technique of metabolites functions using magnetic resonance imaging and spectroscopy	170
M. Takeuchi, et al. : Clinical application of body diffusion-weighted MR imaging	175
Y. Kinouchi, et al. : Wearable measurement system for the carotid blood velocity waveforms and its applications	179
 <i>Special Issue 2 : Battle front of cancer care : The cooperative relationship between the acute care hospital and hospitals and clinics in the community and the multidisciplinary team approach are the important factors in cancer care</i>	
A. Tangoku, H. Kaneyama, and Y. Murata : Preface to the Special Issue	184
T. Konishi : The clinical pathway is a clear navigation for the cooperative relationship between the acute care hospitals and clinics in the community	185
H. Toba, et al. : The state of postoperative clinical pathway cooperated with community doctors for resected patients for lung cancer	188
T. Nagao, et al. : The relationship between acute care hospital and community hospital and clinics for breast cancer therapy	195
N. Hino, et al. : Regional critical pathway in cancer medical care -an action of Tokushima Municipal Hospital-	199
T. Mori : The approach for medical cooperation in the treatment of cancer in Tokushima Medical Society	204
Y. Kumihashi : The role in cancer therapy of "a board certified oncology pharmacy specialists"	207
Y. Miki, et al. : The role of nursing staffs in multidisciplinary team approach in the outpatient chemotherapy unit in Tokushima University Hospital	212
 <i>Reviews :</i>	
E. Hosoi : Detection of ABO blood group antigens and genetic analysis of ABO blood group and their application for clinical studies	216
Md. Golam Hossain, et al. : Role of cyclin-dependent kinase inhibitors in pituitary tumorigenesis : an update	225
Y. Miyauchi, et al. : Memory screening in Tokushima City -the result of 4 years and the future vision-	232
A. Harada-Sukeno, et al. : Our space experiments : history and future at Department of Nutrition, the University of Tokushima	236
 <i>Original :</i>	
H. Mitani : A clinical study on life-related disease and the positive frequency of proteinuria -in the relation concernig the fraction of serum fatty acids-	242
 <i>Case reports :</i>	
A. Ni-i, et al. : Failure of laparoscopic adhesiolysis in a 12-year-old patient with recurrent adhesional ileus caused by a previous gastroschisis operation	252
T. Kitade, et al. : A case of the total gastrectomy complicated by stenosis of the Y anastomotic site	256

四国医学雑誌投稿規定

(2008年5月改訂)

本誌では会員および非会員からの原稿を歓迎いたします。なお、原稿は編集委員によって掲載前にレビューされることをご了承ください。原稿の種類として次のものを受け付けています。

1. 原著，症例報告
2. 総説
3. その他

原稿の送付先

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15
徳島大学医学部内
四国医学雑誌編集部
(電話) 088-633-7104 ; (FAX) 088-633-7115
e-mail : shikoku@basic.med.tokushima-u.ac.jp

原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
 1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
 2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

原稿作成上の注意

- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってフロッピーディスク、MO、CDもしくはUSBメモリーのいずれか1つも付けてください。
- ・図(写真)作成時は、プライバシー保護のため、図(写真)等に氏名などの漏洩がないようにしてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。またはプリンター印刷でもかまいません。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1)、1、2)、1-3)…]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。
- ・著者が5名以上のときは、4名を記載し、残りを[他(et al.)]としてください。

《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
- 著者多数 2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al. : Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨骨折の統計的観察並びに遠隔成績について. 四国医誌, 46: 330-343, 1980

- 単行本（一部） 4. 佐竹一夫：クロマトグラフィー．化学実験操作法（緒方章，野崎泰彦 編），続1，6版，南江堂，東京，1975，pp.123-214
- 単行本（一部） 5. Sadron, C.L. : Deoxyribonucleic acids as macromolecules. *In: The Nucleic Acids* (Chargaff, E. and Davison, J.N., eds.), vol. 3 , Academic Press, N.Y. , 1990, pp. 1-37
- 訳文引用 6. Drinker, C.K. and Yoffey, J.M. : *Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue*, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass, 1971; 西丸和義，入沢宏（訳）：リンパ・リンパ液・リンパ組織，医学書院，東京，1982, pp. 190-209

掲 載 料

- ・ 1 ページ，5,000円とします。
- ・ カラー印刷等，特殊なものは，実費が必要です。

メディアでの投稿要領

1) 使用ソフトについて

1. Mac, Windows とも基本的には，MS ワードを使用してください。
 - ・ その他のソフトを使用する場合はテキスト形式で保存してください。

2) 保存形式について

1. ファイル名は，入力する方の名前（ファイルが幾つかある場合はファイル番号をハイフンの後にいれてください）にして保存してください。
(例) 四国一郎 — 1
 名前 ファイル番号
2. 保存は Mac, Windows とも FD, MO, CD, もしくは USB メモリーにして下さい。

3) 入力方法について

1. 文字は，節とか段落などの改行部分のみにリターンを使用し，その他は，続けて入力するようにしてください。
2. 英語，数字は半角で入力してください。
3. 日本文に英文が混ざる場合には，半角分のスペースを開けないでください。
4. 表と図の説明は，ファイルの最後にまとめて入力してください。

4) 入力内容の出力について

1. 必ず，完全な形の本文を A4 版でプリントアウトして，添付してください。
2. 図表が入る部分は，どの図表が入るかを，プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

四国医学雑誌

編集委員長： 金 山 博 臣

編 集 委 員： 宇都宮 正 登
近 藤 和 也
二 川 健
安 友 康 二

大 下 修 造
佐 野 壽 昭
森 俊 明

発 行 元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Hiro-omi KANAYAMA

Editors : Masato UTSUNOMIYA Shuzo OSHITA
Kazuya KONDO Toshiaki SANO
Takeshi NIKAWA Toshiaki MORI
Koji YASUTOMO

*Published by Tokushima Medical Association
in The University of Tokushima Faculty of Medicine,
3 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan
Tel : 088-633-7104 Fax : 088-633-7115
e-mail : shikoku@basic.med.tokushima-u.ac.jp*

複写される方へ

本会は下記協会に複写に関する権利委託をしていますので、本誌に掲載された著作物を複写したい方は、同協会より許諾を受けて複写して下さい。但し(社)日本複写権センター(同協会より権利を再委託)と包括複写許諾契約を締結されている企業の社員による社内利用目的の複写はその必要はありません。(社外頒布用の複写は許諾が必要です。)

権利委託先：(中法)学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル

電話：03-3475-5618 FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

なお、著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、学術著作権協会では扱っていませんので、直接、四国医学雑誌編集部へご連絡下さい。(TEL：088-633-7104)

また、アメリカ合衆国において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

Phone：1-978-750-8400 FAX：1-978-646-8600

Notice for Photocopying

If you wish to photocopy any work of this publication, you have to get permission from the following organization to which licensing of copyright clearance is delegated by the copyright owner.

<All users except those in USA>

Japan Academic Association for Copyright Clearance, Inc. (JAACC)

6-41 Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Phone：81-3-3475-5618 FAX：81-3-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

<Users in USA>

Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

Phone：1-978-750-8400 FAX：1-978-646-8600

四国医学雑誌 第64巻 第5, 6号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

平成20年12月15日 印刷

平成20年12月20日 発行

発行者：松本俊夫

編集責任者：金山博臣

発行所：徳島医学会

お問い合わせ：四国医学雑誌編集部

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部

電話：088-633-7104 FAX：088-633-7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部
代表者 金山博臣

印刷所：教育出版センター