

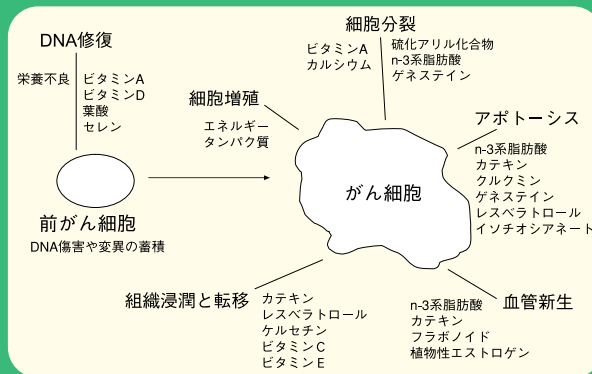
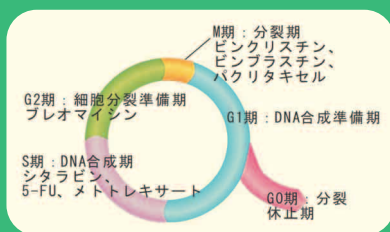
四国医学雑誌

第65巻 第3,4号 (平成21年8月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 65, No. 3,4 (August 25, 2009)

特集：がんと栄養



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

65巻3, 4号 目次

特集：がんと栄養

巻頭言	中 屋 豊 寿 満 文 彦 ...	57
がん予防のための栄養と身体活動	竹 谷 豊 ...	58
がんと栄養不良（がん悪液質）－消化器がんを中心に－	高 山 哲 治他...	63
がん治療薬と副作用	土 屋 浩一郎他...	67
がん治療時の栄養管理	松 村 晃 子 ...	74
総 説：		
大規模災害時の死因調査について	西 村 明 儒 ...	79
総 説：第22回徳島医学会賞受賞論文		
microRNA で化学放射線療法の効果を予測する	西 岡 将 規他...	88
総 説：第22回徳島医学会賞受賞論文		
南海・東南海地震などの大規模災害に対する徳島市医師会の取り組み －過去5年間における3つの改善－	吉 岡 一 夫他...	93
プロシーディング：第1回若手奨励賞受賞論文		
右手指に急速に壊疽性病変を生じた抗リン脂質抗体症候群の1例	仁 木 真理子他...	98
投稿規定		

Vol. 65, No. 3, 4

Contents

Special Issue : Oncology Nutrition

Y. Nakaya, and F. Suma : Preface to the Special Issue	57
Y. Taketani : Nutrition and physical activity and the prevention of cancer	58
T. Takayama, et al. : Cancer and malnutrition -particularly malnutrition in patients with cancer of digestive organs-	63
K. Tsuchiya, et al. : Adverse effects of anti-cancer drugs	67
A. Matsumura : Nutrition management in cancer care	74

Reviews :

A. Nishimura : Medical investigation for human casualties of mass-disaster	79
M. Nishioka, et al : MicroRNA expression predicts pathological response to chemoradiotherapy in rectal cancer	88
K. Yoshioka, et al. : Activities of the Tokushima City Medical Association for prevention and management of possible large-scaled natural disasters such as an earthquake in the Nankai and East Nankai regions -3 changes for the past 5 years-	93

Proceeding :

M. Niki, et al. : A case of antiphospholipid syndrome with rapidly progressive necrotic skin lesions on the right fingers	98
--	----

特集 がんと栄養

【巻頭言】

中 屋 豊 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療栄養科学講座代謝栄養学分野)
寿 満 文 彦 (徳島県医師会生涯教育委員会)

徳島大学ではがんプロフェッショナル養成プランのもと、癌治療の専門家の育成を行っている。特に徳島大学では、このプログラムで全国で唯一の栄養士の養成プランを持っており、がんの栄養管理については、もっとも先端の教育、研究が行われている。

生活習慣とがんの発症には密接な関連が報告されている。特に、喫煙の影響については、多くのがんの発症との関連が示唆されている。また、栄養素についてもがんの発生との関連は昔から多くの報告がある。例えば、わが国においては食生活の変化により、胃がんが減り、大腸がんが増えてきている。種々の栄養素や運動、さらには喫煙との関係などについて多くのエビデンスが蓄積されてきている。ここでは、まず、多くのエビデンスを基に、がんの予防や、がん治療後の食事などをどうするかについて討論を行う。

がん患者では、がんそのものによる、あるいは、がんの治療(手術、放射線、化学療法など)より、栄養障害が高率におこる。栄養不良が生じると、がん患者の生存

率の低下、QOLの低下、治療の中断、さらには治療に対する反応が悪くなるなど多くの好ましくない状態が起こる。がんの化学療法は近年めざましい進歩がみられ、がんの治療、延命に有用な手段となってきた。ここでは、化学療法について、その作用機序および副作用について解説する。特にがん治療中では低栄養が高頻度に見られる。消化器がんは、そのうちでも低栄養が起りやすいがんである。消化器がんを例に、低栄養の発症やその対策について報告する。最後にがん患者の実際の栄養管理について、栄養治療の意義、また具体的な方法についての討論をおこなう。

がんの栄養管理については、医師、薬剤師、看護師、栄養士などの他職種の専門家によるチーム医療により、患者の管理が行われるようになってきている。この分野では進歩がめざましく、高度な知識や技術を持つ各専門家が力を合わせて、がん患者の栄養管理を行うことが重要である。

特集：がんと栄養

がん予防のための栄養と身体活動

竹 谷 豊

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療栄養科学講座臨床栄養学分野

(平成21年5月27日受付)

(平成21年6月2日受理)

はじめに

がんは、糖尿病や高血圧などと同様に生活習慣病の1つである。生活習慣病の発症には、その人が生来持っている遺伝因子に加え、生活習慣などの環境因子が影響することにより発症する。がんの種類にもよるがほとんどのがんの発生には環境因子が関与しており、これらの要因の作用機序やがん発生に及ぼす寄与度を理解し、取り除く対策を取ることで、多くのがんの発症リスクを低減することが可能となる。

栄養・運動とがんとの関係

がんとは、正常な細胞の遺伝子に異常が生じることで、正常な増殖制御ができなくなった細胞が増殖することにより生じる疾患である。全ての細胞は、正常な増殖、分化さらにはその細胞機能を維持するために、常に細胞内をチェックしている。たとえば、細胞内でできたタンパク質は、正常に作られていなければ、速やかに分解して、異常な機能が生じないようにしている。また、DNAに傷がつくと、異常なDNAが複製されないように、細胞分裂を停止させ、DNAの配列を修復する機構が働く。このように細胞分裂の過程には、異常の有無を確認するためのチェックポイントが設けられている。食品や栄養素、運動などの環境因子は、このDNA、RNA、タンパク質、さらにはその代謝物に対して、それぞれ作用は異なるものの、影響を及ぼすことで、細胞のがん化を促進したり抑制したりする。これまでに知られている栄養素と細胞機能との関係についてまとめたものが図1である。

(1) DNAの修復

発がん物質や酸化ストレスは、DNA傷害や変異の蓄

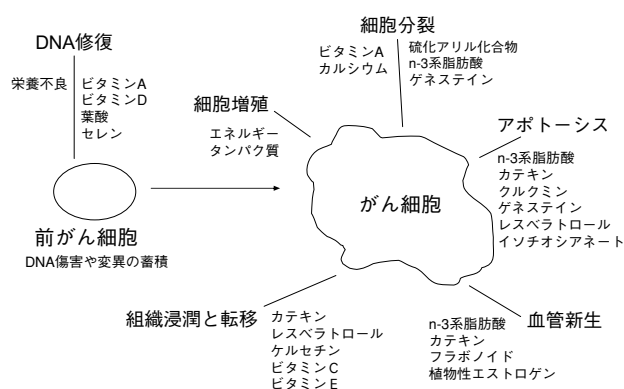


図1. 細胞のがん化過程に作用する食品成分

積をもたらす。通常は、DNA修復酵素が働きDNA傷害を修復するが、さまざまな食品成分はこのDNA修復過程に作用する。著しい栄養不良や葉酸の欠乏はDNA修復酵素活性を低下させる。一方、ビタミンA、ビタミンD、葉酸、セレンは、DNA修復に必要な因子となる。

(2) 細胞増殖

細胞増殖には、さまざまな栄養素が必要であり、多くのエネルギーを消費するため、エネルギーやタンパク質の摂取状態が影響する。

(3) 細胞分裂

細胞分裂の制御には、ビタミンA、カルシウム、硫化アリル化合物、n-3系脂肪酸、ゲネステインなどが関わる。たとえば、ビタミンAには、細胞分裂を停止させる。実験的にはがん細胞など分裂異常のある細胞の増殖を抑制し、正常化させる。一方、酪酸や硫化アリル化合物は、ヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤として作用し、DNAの不必要な転写の抑制や安定化を介して細胞増殖を抑制する。

(4) アポトーシス

細胞は、アポトーシスにより異常な DNA を持つ細胞の増殖を抑制する。n-3系不飽和脂肪酸には、増殖抑制、アポトーシス促進の作用がある。また、酸化ストレスはアポトーシスを促進するため、抗酸化食品の摂取は、酸化ストレスを抑え、アポトーシスを抑制する。抗酸化食品の摂取とがん予防との関係を調査する際にしばしば逆の結果がでるのは、このような作用で一部は説明できると考えられている。一方、カテキン、クルクミン、ゲネステイン、レスベラトロールなどは、がん細胞あるいは前がん細胞のアポトーシスを促進する。

(5) 血管新生

血管新生は、腫瘍への栄養供給に必須である。炎症反応に伴い分泌される増殖因子などの作用により、血管新生が促進し、がんの成長が促進する。カテキン類には、血管新生を抑制する効果がある。また、n-3系不飽和脂肪酸、フラボノイド、植物性エストロゲンなどにも、血管新生を抑制する作用がある。

(6) 組織浸潤と転移

がん細胞は、マトリックス・メタロプロテアーゼ (MMP) を分泌し、周囲の細胞外マトリックスタンパクを分解しながら浸潤、転移する。カテキンやレスベラトロール、ケルセチンなどには、MMP 活性を抑制する効果が示されている。またビタミン C には MMP 発現抑制作用、ビタミン E には、転移を抑制する作用がある。

発がんリスクと食品・運動

生活習慣と発がんの関係を明らかにしようという試みが世界中で行われており、国際的には、国際がん研究所によるさまざまな因子の発がん性やがん予防効果に関する評価¹⁾、また、2007年に10年ぶりに改訂された、国際がん研究基金 (WCRF) と米国がん研究所 (AICR) の共同でまとめられた食品・栄養・運動とがん予防に関する評価レポート²⁾などがある。また、生活習慣や遺伝的な背景は、国によっても異なることから、特に日本人における生活習慣とがん予防に関する評価も厚生労働科学研究費による「生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究」の研究班により進められている³⁾。

WCRF/AICR では、喫煙や他の発がん物質の摂取に加え、日常的な食生活習慣因子と発がんとの関係についてレビューを行うと共に、がん予防のための生活習慣の目標を定め推奨している。2007年に報告された、食品・

栄養素・生活習慣と発がんとの関係についての国際的な評価をまとめたものでは、飲酒は、口腔がん、食道がん、結腸がん、乳がんで確実にリスクを高める因子であると判断されている。また、果物は、口腔がん、食道がん、肺がん、胃がんのリスクをほぼ確実に低下させる因子と判断されている (表1)。

推奨されるがん予防のための生活習慣の目標

がん予防のために、最も強く進められるのは禁煙の実施である。WCRF/AICR のレポートでは、近年の研究成果を基に、禁煙に加えて表2の生活習慣の目標を実行することが推奨されている。

(1) 体脂肪を減らす

体脂肪の増加や内臓脂肪の増加は、がんの罹患リスクを高めることになる。個人のための目標としては、成人 (21歳) までは、BMI になるべく正常範囲の下限に近くなるように努力し、21歳以降は、BMI を正常範囲内に維持することを勧めている。

(2) 身体活動を増やす

運動を増やすことは、インスリン抵抗性の改善や体脂肪低下に貢献し、がんの罹患リスクを低下させる。個人のための目標としては、毎日、速歩で30分以上相当の運動を行う。一方、3時間以上テレビを見るなどのあまり動かない生活習慣はやめるように推奨している。

(3) 体重増加につながる飲食物の摂取を減らす

特にエネルギー密度の高い食品の摂取頻度を減らすこと、砂糖を含む清涼飲料水の摂取を避ける、ファストフードの摂取を減らすことを推奨している。脂肪の多い食品、加工食品を減らすことを推奨している。

(4) 植物性食品の摂取を増やす

1日に5サービング以上のさまざまな野菜を摂取することが推奨されている。ただし、いも類などは、デンプン質が多いため野菜というより穀類に近い扱いとなる。また、穀類も精白米よりも玄米などが推奨される。日本人など精白米を主食としているような場合は、野菜や果物、豆類を積極的に摂取することが推奨される。

(5) 動物性食品の摂取を減らす

いくつかの癌では、赤身肉や加工肉ががんの罹患リスクを上昇させる。そこで、赤身肉の摂取は1週間に500g未滿、加工肉はできる限り減らすことを勧めている。

(6) 過度の飲酒を控える

日常的に摂取している人は、アルコール飲料の種類に

表1. 食事・栄養, 身体活動とがん予防について, がん罹患のリスクを高めるあるいは抑制することが確実あるいはほぼ確実なもの

	口腔・咽頭がん	鼻咽頭がん	食道がん	肺がん	胃がん	膵臓がん	胆嚢がん	肝がん	大腸がん	乳がん(閉経前)	乳がん(閉経後)	卵巣がん	子宮がん	前立腺がん	腎がん	皮膚がん	体重増加・肥満
食物繊維									ほぼ確実								
アフラトキシン								確実									
非デンプン質の野菜	ほぼ確実		ほぼ確実		ほぼ確実												
アリウムを含む野菜					ほぼ確実												
ニンニク									ほぼ確実								
果物	ほぼ確実		ほぼ確実	ほぼ確実	ほぼ確実												
葉酸を含む食品																	
リコペンを含む食品														ほぼ確実			
セレンを含む食品														ほぼ確実			
赤身肉									確実								
加工肉									確実								
広東風の塩漬け魚		ほぼ確実															
カルシウムを多く含む食品									ほぼ確実					ほぼ確実			
高エネルギー密度食品																	ほぼ確実
低エネルギー密度食品																	ほぼ確実
食塩, 塩蔵食品						ほぼ確実											
ヒ素を含む飲料				確実												ほぼ確実	
砂糖入り清涼飲料水																	ほぼ確実
アルコール飲料	確実		確実					ほぼ確実	確実(男) ほぼ確実(女)	確実	確実						
βカロテンサプリメント				確実													
身体活動									確実		ほぼ確実		ほぼ確実				確実
怠惰な生活																	確実
肥満			確実			確実	ほぼ確実	確実	ほぼ確実	確実	確実		確実		確実		
内臓脂肪肥満						ほぼ確実		確実		ほぼ確実		ほぼ確実					
体重増加(成人)										ほぼ確実							
高身長						ほぼ確実		確実	ほぼ確実	確実	ほぼ確実						
過体重出生児									ほぼ確実								
授乳									確実	確実							
母乳で育った子供																	ほぼ確実

WCRF/AICR, Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective 2007 より改変引用

確実 がんのリスクを低下させることが確実
ほぼ確実 がんのリスクを低下させることがほぼ確実
ほぼ確実 がんのリスクを高めることがほぼ確実
確実 がんのリスクを高めることが確実

表2. がん予防のための推奨される生活習慣の目標

1. 体脂肪を減らす
2. 身体活動を増やす
3. 体重増加につながる飲食物の摂取を減らす
4. 植物性食品の摂取を増やす
5. 動物性食品の摂取を減らす
6. 過度の飲酒を控える
7. 食品の保存、加工、調理に注意する
8. サプリメントの使用を控える
9. 母乳を与える
10. がん生存者も上記目標に従う

関係なく、男性であれば日本酒に換算して1~1.5合、女性であれば0.5合程度までとする。また、日常的に摂取していない人が無理に飲む必要はない。

(7) 食品の保存、加工、調理に注意する

特に食塩の使用量を制限することと、カビの生えた穀類や豆類の摂取を避けるように推奨している。日本人の食事摂取基準では、食塩の摂取量は1日に10gに制限することを目標としているが、WCRF/AICRでは、食塩としての1日の摂取量は6g未満を推奨している。

(8) サプリメントの使用を控える

一部のサプリメントにはがんのリスクを増大させるリスクがあることや、サプリメントの使用でがんのリスクが低下したという科学的なエビデンスはないことから、がん予防のためにサプリメントを使用することは推奨していない。但し、不足する栄養素の補完や、いくつかの疾患の予防のためにはサプリメントは有効である。あくまでもがん予防に対しては、確実な証拠がないので推奨しない。

(9) 母乳を与える

母乳を与えることは、母親が乳がんになるリスクを減らす一方、子どもにとっても将来の肥満や過体重のリスクを低下させ、がんのリスクを低下させる。

(10) がん生存者も上記目標に従う

がんと診断された後、治療に成功し生存している人は、医師や薬剤師、管理栄養士などの専門家による個別の栄養管理を受けることが望ましい。また、個別の管理が受けられるか否かにかかわらず、再発防止のために上記(1)～(8)の目標を実施し、適切な食事、体重、運動を維持することを推奨している。

おわりに

どのような食品成分や生活習慣が発がんリスクを高めるのかということについての研究は世界中で多くの研究がなされている。しかし、食品成分や生活習慣であるが

故に、無作為化介入試験など信頼性の極めて高い試験を実施することが困難であり、明確な結論が得られないものも多い。また、人種や居住地域により、遺伝的背景に加え生活様式も異なることから、それぞれの地域においてそれらを考慮した研究が必要である。わが国においても、厚生労働省の研究班が大規模な疫学研究を進めており、成果が出てきている。今後ますます研究が進み、日本人のライフスタイルやライフステージに応じた指針が策定されることを望む。

文 献

- 1) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. <http://monographs.iarc.fr>
- 2) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer : a Global Perspective, second expert report. Washington, DC. AICR, 2007
- 3) 厚生労働科学研究費補助金・第3次対がん総合戦略研究事業「生活習慣改善によるがん予防法の開発に関する研究」研究成果概要 http://epi.ncc.go.jp/can_prev/index.html

Nutrition and physical activity and the prevention of cancer

Yutaka Taketani

Department of Clinical Nutrition, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Cancer is one of life-style related diseases such as diabetes and hypertension. Food, nutrition, physical activity, and environment as well as genetic factor cooperatively contribute to promotion and progression of cancer. Therefore, cancer is a preventable disease. For the prevention, it is important to understand the mechanism how these factors can promote cancer, to explore the extent to which factors can modify the risk of cancer, and to specify which factors are most important. World Cancer Research Fund and National Institute for Cancer Research conducted systematic reviews of all the relevant research, and judged evidences and have presented the public health goals and personal recommendations published as the second expert report in 2007. In Japan, a nation-wide research team, which is supported by Health Labour Sciences Research Grant, has conducted to explore the life-style related factors associated with cancer risk in Japanese. Continuous research on this field will enable the prevention of cancer in near future.

Key words : cancer, nutrition, food, physical activity, prevention

特集：がんと栄養

がんと栄養不良（がん悪液質） — 消化器がんを中心に —

高山 哲治, 竹中英喬, 竹内 尚

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消化器内科学分野

(平成21年6月22日受付)

(平成21年6月30日受理)

がん患者はしばしば栄養不良に陥り、QOLの低下のみならず体力や抵抗力の低下をきたし、生存期間の短縮に繋がる。がん患者が栄養不良になる原因としては、食欲不振や摂食障害、代謝異常、サイトカインやホルモンの異常、慢性出血や蛋白漏出、がん細胞による栄養素の消費、などが挙げられている。がん患者を適切に治療するためには、栄養状態を正しく評価し、適切な方法で栄養を補給することが必要である。

はじめに

がん患者は種々の原因によりしばしば栄養不良に陥り、体力及び抵抗力の低下によりQOLが低下するのみならず、しばしば感染症を併発し、結果的に生存期間の短縮を招く。とくに、消化器がんでは、高頻度に栄養不良をきたし、大部分の症例では多かれ少なかれ栄養障害を呈する。そのため、がん患者の栄養状態を適切に評価し、栄養素を適切な方法で供給することはがん治療を行なううえで極めて重要である。

がん患者が栄養不良になる機序

がん患者が栄養不良になる機序としては、1) 食欲不振や摂食障害、2) 代謝異常、3) サイトカインやホルモンの異常、4) 慢性出血や蛋白漏出、5) がん細胞による栄養素の消費、などが挙げられている。

1) 食欲不振及び摂食障害

がん患者において食欲不振、摂食障害をきたす原因として表1に示すものが挙げられる。

表1 がん患者における食欲不振および摂食障害の原因

1. 持続するがん性疼痛
2. 便秘
3. 抗癌剤による吐気
4. がん性腹膜炎, 多発性肝転移
5. 腸閉塞, がんによる消化管閉塞
6. 精神的ストレス

a) 持続するがん性疼痛

進行がんでは、がん種を問わず神経の圧排、骨転移などにより持続する痛みを生じる。この痛みは持続性であり、食欲不振の原因となる。とくに、消化器がんにより腹腔神経節などを圧迫されて腹痛を自覚するようになると強い食欲低下をきたす。

b) 便秘

進行がんでは、モルヒネを初めとするオピオイド鎮痛薬を投与することが多く、その副作用として便秘をきたす。モルヒネは、鎮痛作用を有する $\mu 1$ 受容体に結合するが、同時に腸蠕動を抑制する $\mu 2$ 受容体にも結合するため便秘をきたす。便秘により腹部膨満感や不快感を自覚し、食欲の低下をきたす。最近では、 $\mu 2$ 受容体には結合しにくいフェンタニル（貼付剤）などのオピオイドがしばしば用いられる¹⁾。

c) 抗がん剤による嘔気

抗がん剤は、通常小腸のセロトニン受容体を介して嘔気を惹起する。2000年に入ってから、抗がん剤の悪心、嘔吐を防ぐためにセロトニン受容体の特異的に阻害する薬剤が開発され、悪心、嘔吐が著明に抑制されるようになり、外来化学療法が可能となった²⁾。実際の臨床の現場では、セロトニン受容体阻害剤とステロイド剤（デキ

サメサゾンなど)が併用され、さらにメトクロプラミド(プリンペラン)、ドンペリドン(ナウゼリン)なども併用され、抗がん剤そのものの悪心、嘔吐はかなり軽減されている。

d) がん性腹膜炎, 多発肝転移

がん性腹膜炎により腹水が貯留し、腹部膨満感を自覚するようになると摂食困難となる。進行すると腸閉塞に至り、摂食不能となることがある。腹水の穿刺排液を行なうと自覚症状は改善するが、腹水中には多量の蛋白質が含まれているため、栄養不良はますます進行する。しばしば、抗がん剤を腹腔内に投与して再貯留を防ぐ試みが為されている。また、多数性の肝転移巣が増大すると、腹部膨満感を自覚して食欲不振となる。さらに、肝皮膜が大きく進展され、進展痛を自覚するとますます摂食が困難となる。

e) がんによる消化管閉塞

消化管原発のがんや消化管に転移したがんが増大して管腔を閉塞すると腸閉塞(イレウス)となる。このように腸閉塞となった症例では、経口摂食が完全に不能となり、人工肛門を造設する必要がある。

f) 精神的ストレス

がん患者は、がんの告知を受けることにより強い精神的ストレスを感じる。また、病気や治療に対する不安、家族や生活に対する不安、金銭的な不安も加わり、食欲低下はますます低下することが多い。

2) 代謝異常

がん患者では、糖質代謝、脂質代謝、蛋白質代謝の全てに異常を生じることが明らかにされている(表2)³⁾。

一般に、がん患者では糖代謝が亢進し、肝の糖新生も亢進している。しかし、末梢組織においてはインシュリン感受性が低下し、耐糖能異常をきたしている。このため、摂食した糖分、あるいは点滴した糖分を十分に代謝することができず、結果的に栄養不良を引き起こす。脂質代謝では、末梢の脂質の動員と酸化が促進し、脂質の蓄えが減少する。その結果、血清中グリセロールと遊離脂肪酸が上昇する。このように、脂質の異化が促進する機序の詳細は不明であるが、脂質(中性脂肪)を分解するlipoprotein lipase 活性の亢進、などが報告されている。脂質の合成については、減少する、増加する、など種々の報告がある。

蛋白質の代謝では、筋肉における蛋白質の合成は低下するが、異化は促進されるため、筋萎縮が起こる。一方、肝では急性期蛋白質の合成が亢進する。

がん患者では、以上のような糖、脂質、蛋白質の三大栄養素の代謝異常をきたすことにより栄養不良となる。

表2 がん患者における代謝異常

栄養素	異常
蛋白質の代謝	
全身の蛋白質の異化	亢進
筋肉の蛋白質合成	低下
肝の蛋白質合成(急性期蛋白)	亢進
蛋白質の回転(ターンオーバー)	亢進
糖質の代謝	
インシュリン感受性	低下
肝の糖新生	亢進
糖の回転(ターンオーバー)	亢進
脂質の代謝	
脂質の分解	亢進
脂質の合成	亢進または低下
Lipoprotein lipase 活性	亢進
血清遊離脂肪酸	増加

3) サイトカインやホルモンの異常

がん患者では、しばしばTNF- α 、Interleukin-1、Interleukin-6、Interferon- γ 、などの血中サイトカインの上昇を認める⁴⁾。これらの高サイトカイン血症は、互いに密接に関連してネットワーク(サイトカインネットワーク)を作り、種々の代謝異常をきたすと考えられている。代謝異常をきたす詳細な機序は未だ良く解明されていないが、一般に、これらの高サイトカイン血症は蛋白質、脂質などを異化するように働く。また、TNF- α やInterleukin-1は、インシュリン感受性を低下させ、耐糖能異常をきたす。

一方、がん患者では、食欲増進作用を有するペプチドホルモンであるグレリンが低下し、食欲不振を起こすことが報告されている⁵⁾。また、同様に食欲増進作用を有するニューロペプチドYや食欲抑制に働くレプチンなどが関与することも示唆されている。

4) 慢性出血や蛋白漏出

がんは、しばしば出血をきたす疾患であり、出血により鉄分を失い鉄欠乏性貧血になり、蛋白質などの栄養素を失い栄養不良になる。特に消化器がんでは、消化管に慢性持続性の出血をきたし、貧血や低蛋白血症の原因となる。

5) がん細胞による栄養素の消費

がん細胞は、宿主の栄養状態にかかわらず、活発に増殖を続けることにより宿主の栄養素を消費する。そのため、古くから、がん患者ではがん細胞により栄養素が消費され、栄養不良になると考えられてきた。最近、こ

のようながん細胞の増殖が宿主の栄養をどれほど消費するのか議論になっている。

栄養の評価

がん患者における栄養の評価方法は専門書に譲るが、身体計測法、生化学検査、主観的包括的評価 (Subjective global assessment; SGA), などがある (表3)⁶⁾。実際の臨床の場では、体重などの測定や、血中総蛋白、アルブミン、などの生化学検査、などが用いられていることが多い。

表3 栄養の評価方法

主観的包括的評価 Subjective Global Assessment (SGA) A. 患者の記録 体重の変化, 食物摂取の変化, 消化器症状, 機能障害, B. 身体所見 皮下脂肪, 筋肉萎縮, 浮腫 C. 主観的包括的評価
客観的包括的評価 Objective Global Assessment (OGA) (1) 身体計測法 身長・体重: 体重変化率, 身長体重比, BMI, %平常時体重, %標準体重 (2) 皮下脂肪厚測定 上腕三頭筋の皮下脂肪厚, 上腕筋囲, などを測定 (3) 血液・生化学的指標 血清総タンパク, アルブミン, コレステロール, コリンエステラーゼ, 抹消血中総リンパ球数 クレアチニン身長係数 (尿中クレアチニン), 血中ビタミン・ミネラル,

栄養の補給

栄養の補給は、経口栄養摂取、経管栄養、胃瘻、腸瘻からの栄養補給、末梢静脈、中心静脈からの栄養補給に分けられる (表4)。経口摂取可能な症例では、経口的に栄養価の高い食物や経口栄養補助食品 (サプリメント) を摂取する。また、半消化体であるエンシュアリキドを経口することもある。何らかの原因により嚥下障害のある症例では、経鼻的に胃管を挿入し、経管的に前述の流動食を投与する。但し、経鼻的にチューブを留置することは、鼻の痛みなどの原因になるため、しばしば胃瘻を造設する。以前は、外科的に胃瘻を造設したが、最近経皮内視鏡的胃瘻造設術 (Percutaneous endoscopic gastrostomy; PEG) がルーチンで行なわれるようになった。

た。PEGの造設方法も以前とは異なり、多くの施設では安全性の高い腹壁固定法が用いられている。

経静脈栄養には、末梢静脈栄養と中心静脈栄養がある。末梢静脈栄養は、手足などの末梢静脈から栄養を点滴静脈内投与する方法であり、比較的容易に行なえる反面、流す点滴の液体の濃度が高いと静脈が炎症を起こすため、生命を維持するために必要なカロリーの栄養素を全て補給することはできない。一方、中心静脈栄養は、心臓に近い太い静脈までカテーテルを挿入し、高カロリー、高濃度の栄養を補給するものであり、生命の維持に必要な十分な栄養分の補給が加納となる。但し、カテーテルの感染には十分注意する必要がある。

表4 栄養の補給方法

1. 経口摂取 2. 経管栄養 3. 経静脈栄養	1) 胃管 2) 胃瘻 (内視鏡的あるいは開腹による胃瘻造設) 3) 腸瘻 1) 末梢静脈からの栄養 2) 中心静脈栄養
--------------------------------	--

おわりに

がん患者の栄養不良をきたす原因が少しずつ解明されつつある。この原因を明らかにし、栄養を正しく評価し、適切に補給することはがん治療を効果的に行なうために重要であり、今後ますますがん患者の栄養評価、栄養管理の方法が発展すると考えられる。

文 献

- 鍋島俊隆: オピオイド受容体のサブタイプとその特性. 緩和医療学, 11: 49-154, 2009
- 高野利実: 抗悪性腫瘍薬の副作用対策 副作用とその対策 消化管毒性. 日本臨床, 67 (増刊号), がん薬物療法学: 487-491, 2009
- Nitenberg, G., Raynard, B.: Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 34: 137-168, 2000
- 佐藤元信: サイトカイン/増殖因子およびその受容体と分子標的療法. Biotherapy, 21: 217-227, 2007
- 浅川明弘, 藤宮峯子, 乾 明夫: 消化管運動と消化管ホルモン グレリン, モチリンを中心に. G. I. Research, 14: 246-252, 2006

- 6) 日本静脈経腸栄養学会 NST プロジェクト
：栄養状態の主観的包括的評価

*Cancer and malnutrition
-particularly malnutrition in patients with cancer of digestive organs-*

Tetsuji Takayama, Hidetaka Takenaka, and Hisashi Takeuchi

*Department of Gastroenterology and Oncology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School,
Tokushima, Japan*

SUMMARY

A majority of patients with cancer, in particularly cancer of digestive organs, shows malnutrition, leading to worse quality of life and occurrence of several complications. Mechanisms of being malnutrition include anorexia, abnormally affected metabolism, hypercytokinemia, chronic loss of blood, and consumption of nutrition by cancer growing. Nutritional states should be evaluated periodically by somatometry, blood chemistry, subjective nutritional assessment (SGA), and so on. On the basis of the assessment of nutrition, appropriate supplementation of nutrition should be performed. The routs of nutritional supplementation include oral ingestion, tubural feeding, gastrostomy tube, enterostomy tube, peripheral parenteral nutrition and intravenous hyperalimination. Thus, appropriate nutritional administration in patients with cancer leads to better outcome of cancer treatment.

Key words : cancer, malnutrition, anorexia, hypercytokinemia

特集：がんと栄養

がん治療薬と副作用

土屋 浩一郎¹⁾, 大坂 祐貴¹⁾, 堀ノ内 裕也²⁾, 田 蒔 美歩¹⁾, 東 桃代³⁾

¹⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部薬物機能制御学講座分子生物薬学分野, ²⁾徳島大学医学部歯学部附属病院薬剤部,

³⁾徳島大学薬学部臨床薬学教育支援室

(平成21年5月29日受付)

(平成21年6月3日受理)

はじめに

がんは日本人の死亡原因の第1位であり, 2人に1人はがんに罹り, 3人に1人はがんで死亡する時代となっている。がんの治療には大きく分けて外科療法, 放射線療法, 化学療法(薬物療法)があるが, がんの薬物治療において, 抗がん薬の効果(=有効性)と副作用の関係は古くて新しい問題であり, 副作用のコントロールががん薬物治療の成否を左右する。従来の抗がん剤はがん細胞と正常細胞の違いを主として増殖速度に求めていたため, 正常細胞の中でも増殖の速い細胞は抗がん剤の標的となり, その結果骨髄抑制や脱毛, 消化管出血等の副作用を惹起する。しかし近年相次いで登場しているがんの分子標的薬では従来の抗がん剤の副作用とは全く異なった挙動をとることが知られてきつつある。そこで本項では, 抗がん剤の特徴, 抗がん剤の作用メカニズム, そして抗がん剤の副作用について概説する。

1. 化学療法の特徴

がん細胞とは, 細胞が異常をきたし自己制御を失って際限なく増える状態で, 細胞の不死化, 転移, 薬剤耐性化, 血管新生, 浸潤, 細胞接着の異常を起こした細胞である。化学療法の目的は「抗がん剤」の投与によってがん細胞の増殖を抑制することにより腫瘍を縮小することであるが, 白血病や悪性リンパ腫に対する化学療法のようにがんの治療を目的として投与される場合もある。ところで化学療法の特徴として, ①抗がん剤の投与は継続的に行われること(図1)と, ②多剤併用療法が行われることがある。これは, 抗がん剤のがん細胞殺傷速度は

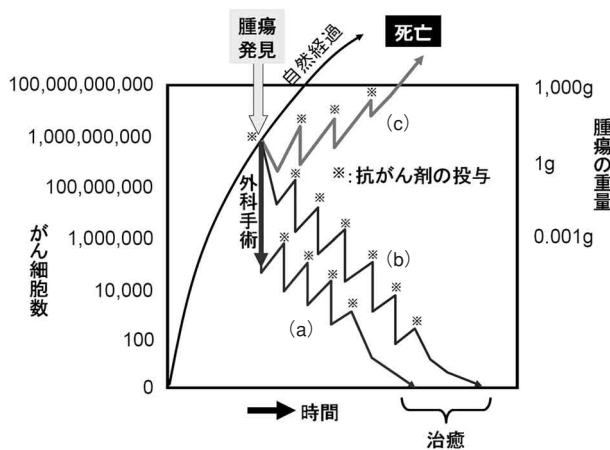


図1. がん細胞数と治療効果

固形腫瘍の場合は, (a) 線で示したように外科療法・放射線療法でがん細胞数の大幅な減少を図った後, 潜在的微小転移の治療を継続するために抗がん剤の投与を継続する。また, 白血病のような播種性がんに対しては, (b) 線で示したように, 主として抗がん剤による治療が行われる。一方, (c) 線のように, 抗がん剤治療により一時的な効果は見られるが治療の谷間に症状が再発し, 自然経過に比べて延命は図れるが, 最後のがん死亡を迎える。(文献¹⁾より一部改変)

一次反応式に従う, すなわち, がん細胞が化学療法剤によって消失する速度は, その細胞数に比例する(=対数殺傷理論)がその理由になっている。換言すれば, 10^9 個のがん細胞に対しある種の抗がん剤を投与するとがん細胞数が $1/10$ の 10^8 個に減少したならば, 10^3 個のがん細胞に対し同様に投薬すると $1/10$ の 10^2 個になる, という理屈である。そのため, 抗がん剤の投与を繰り返すことによって, 最終的にがん細胞の数を1未満にすることを目的に, 抗がん剤の投与が繰り返される¹⁾(図1)。この

投薬と休薬の期間であるが、これは、抗がん剤はその薬の性質上、正常細胞にも影響を与えるため、正常細胞の回復を待って抗がん剤を投与するために設けられる(図2)。また最近では、投薬と休薬の間隔を短くして抗がん剤を投与することでより抗腫瘍効果を高めようとする、投与集中化学療法(dose-dense chemotherapy)が提案されているが²⁾、この場合は抗がん剤によってダメージを受けやすい正常細胞(骨髄等)の回復が遅れるため、貧血や好中球減少症に対する対応が必要となる。

また、②の多剤併用療法は、さまざまな抗がん剤により1)許容される毒性の範囲の中で最大限の細胞殺傷効果を提供する、2)異種の腫瘍細胞群では、抗がん剤の併用はより広い細胞系範囲に対して効果的であることと、3)腫瘍細胞は時間がたつとともに自然に薬剤耐性を獲得し、増殖していくというGoldie-Coldman理論に基づいて、お互いに耐性を発現させない(=非交叉耐性)抗がん剤をできるだけ多く短期間に使用すると、化学療法に抵抗性のある自然耐性細胞の増殖を防ぐことができるということがその背景にある²⁾。多剤併用療法の例としては、非Hodgkinリンパ腫に対するCHOP(CPA, DXR, VCR, プレドニゾロン)療法や、Hodgkin病に対するABVD(DXR, BLM, VLB, DTIC)療法、大腸癌に対するFOLFOX(5-FU, LV, オキサリプラチン)療法等がある。

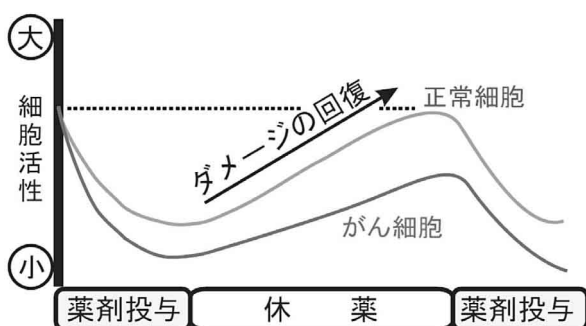


図2. 抗がん剤の投与スケジュール

休薬により、正常細胞はほぼ回復するが、がん細胞は回復が遅い。この正常細胞とがん細胞の、抗がん剤による障害からの回復の違いを利用して投薬と休薬を繰り返すことにより、がん細胞数の減少を期待する。

2. 化学療法の目的と有効性

化学療法の目的は、①治癒、②延命、③症状緩和・QOLの向上であり、これらの目的のため化学療法は単独もし

くは術前・術後に、さらには集学的治療において使用される。

がんの種類によって化学療法の有効性は大きく異なる。表1に示したように、治癒が期待できる悪性腫瘍から、効果の期待が少ない腫瘍まで存在する。

表1. 各種悪性腫瘍に対する化学療法の有効性²⁾

A群：治癒が期待できる(奏効率80%以上)	急性骨髄性白血病, 急性リンパ性白血病, Hodgkinリンパ腫, 非Hodgkinリンパ腫(中・高悪性度), 胚細胞腫瘍, 絨毛がん
B群：延命が期待できる(奏効率60-80%)	乳癌, 卵巣癌, 小細胞肺癌, 大腸癌, 多発性骨肉腫, 膀胱癌, 非Hodgkinリンパ腫(低悪性度), 慢性骨髄性白血病, 骨肉腫
C群：症状改善が期待できる(奏効率30-60%)	軟部組織腫瘍, 頭頸部がん, 食道癌, 子宮癌, 非小細胞肺癌, 胃癌, 前立腺癌, 膵癌, 脳腫瘍, 腎癌
D群：抗がん剤の効果はあまり期待できない(奏効率30%以下)	悪性黒色腫, 肝癌, 甲状腺癌

3. 抗がん剤の種類と副作用

抗がん剤は、がん細胞の増殖による腫瘍の増大を阻止するために用いられるが、その中には細胞を直接障害する①細胞障害性抗がん剤と、それぞれのがん細胞に特異的な分子を標的とした分子標的治療薬の2種に大別できる。以下、それぞれの薬剤の特徴について記す。

3-1. 細胞障害性抗がん剤

細胞の複製は図3の細胞周期に則って行われており、1周することで1個の細胞が2個に分裂する。これ

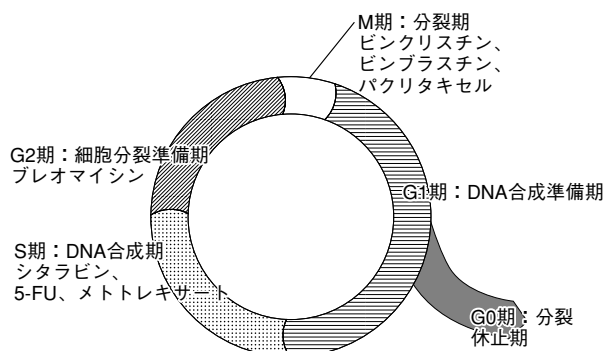


図3. 細胞周期と時間依存型抗がん剤

についてはがん細胞も正常細胞も同様である。正常細胞では1回分裂すると分裂休止期に入り、次の分裂が必要なときまで休止しているのに対し、がん細胞ではG1→S→G2→M期と再度分裂を行う。そのために際限なく増殖するという性質を有している。細胞障害性抗がん剤では、細胞周期の特定の時期に影響を与えて細胞の分裂を抑制する「時間依存型抗がん剤」と、細胞周期には関係なく抗腫瘍効果を発揮する「濃度依存型抗がん剤」に分けることができる。実際のがん細胞ではさまざまな分裂時期(G1, S, G2, M期)の細胞が共存していることから、時間依存型抗がん剤による治療の場合は、抗がん剤を長期間投与することによって高い有効性を得ることができる。一方、濃度依存性の抗がん剤は分裂周期に関係なく抗がん剤の濃度に比例して抗がん活性を示すことから、このような抗がん剤は体内で高濃度になるような投与方法が選択される。濃度依存性の抗がん剤には、アルキル化薬(シクロフォスファミド、プロカルバジン、ダカルバジン等)、抗腫瘍性抗生物質(塩酸ドキシソルピシン、ダウノマイシン、マイトマイシンC、アドリアマイシン等)、白金製剤(シスプラチン、カルボプラチン等)などが知られている³⁾。

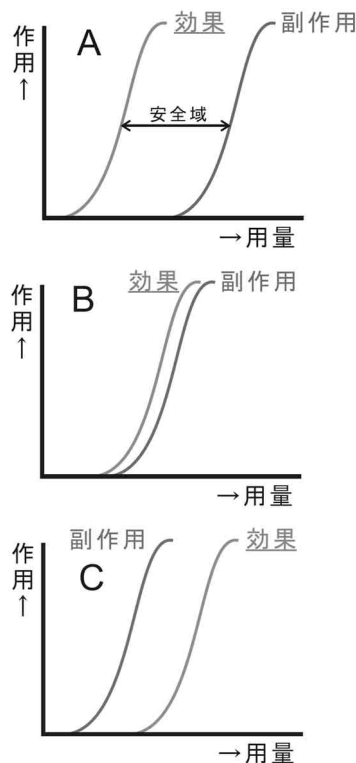


図4. 薬物の用量-作用曲線
一般の医薬品(A)と比較して、細胞障害性の抗がん剤では効果と副作用の用量が接近したり(B)、逆転している(C)場合がある。

3-2. 細胞障害性抗がん剤の副作用とその対策

一般的な薬物の効果と副作用の関係は、図4Aに示したように低用量の薬物で十分な効果を発揮し、極端な高用量を用いて初めて副作用が問題になってくる。すなわち安全域が広い。しかし細胞障害性抗がん剤では、細胞増殖を抑制することで抗がん活性を発揮するため正常細胞にも影響が現れる。そのため、細胞障害性抗がん剤では安全域が非常に狭く、用量と効果および副作用の程度が接近していたり(図4B)、または逆転していたりする(図4C)。しかしながら細胞障害性の抗がん剤の効き目を確かなものにするためには、これらの薬剤は最大耐用量(MTD)で用いられることが多い。したがって、細胞障害性抗がん剤の使用に当たっては副作用の発現は必至であり、細胞障害性抗がん剤の限界と副作用への対応を十分に見極める必要がある²⁾。

細胞障害性抗がん剤により発現する副作用の種類を表2に、出現時期を図5に示す。アレルギー反応(過敏症)は分子標的治療薬においても見られるが、図5に示したように、抗がん剤による副作用の出現時期は発生機序によって異なり、その出現はおおよそ予測が可能である⁴⁾。

このように、細胞障害性抗がん剤は、がん細胞の分裂

表2. 細胞障害性抗がん剤の副作用

薬剤名	過	発	骨	悪	口	下	便	心	肺	肝	腎	出	精	脱	皮	末					
	敏	熱	髄	心	内	腸	抑	吐	炎	痢	秘	害	害	害	害	炎	状	毛	状	害	
アルキル化薬	ナイトロジェン	○	○	●	○							○	○	○	○	○					
	マスタード			●	○									●	○	○					
	CPM			●	○					○											
	IFM			●	○																
	L-PAM			●	○						○										
	BUS			●	○																
	ACNU	○		●	○						○										
	PCZ			●	○								○	○	○	○	○	○	○	○	○
代謝拮抗薬	DTIC	○	○	●	○							●									
	MTX			●	○	●	●			●	●	●	○	○	○	○					
	6-MP			●	○	●	●			●	●	●	○	○	○	○					
	5-FU			●	○	●	●	○			○										
	カペシタビン			●	○	○	○														
	TS-1			○	○	○	○														
抗生物質	Ara-C			●	○	○	○				○										
	BH-AC	●		●	○	○	○														
	ACT-D		○	●	○	○	○								○	○	○	○	○	○	○
	MMC			○	○	○	○														
	DNR	○	○	○	○	○	○				○	○									
その他	DXR	○	○	○	○	○															
	EPI			●	○	○	○				●	●									
	BLM	○	○	○	○	○	○					●									
	VBL			●	○																
	VCR									●											●
	VP-16													●	○	○	○	○	○	○	○
	タモキシフェン																				
	L-ASP	●	○	○	○	○	○														
	CDDP	○		●	○	○	○														
	PAC	○	○	○	○	○	○														
その他	CBDCA	●		●	○	○															
	DOC	●		●	○	○															
	DOC	●		●	○	○															
	GPT-11	●		●	○	○															

●：特に注意すべき副作用，○：注意すべき副作用
(水島 裕 編，今日の治療薬2009，南江堂，p181より引用)

副作用の出現時期	副作用の種類
投与日 (点滴中)	アレルギー (過敏症)、発熱、血管痛、 血圧低下、悪心・嘔吐 (急性)
2~3日	全身倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐 (慢性)、 発疹、味覚の変化
7~14日	口内炎、食欲不振、骨髄抑制 (感染症)
14~28日	脱毛、神経障害 (しびれ)、皮膚障害、色素沈着、 膀胱炎、筋肉・関節痛、臓器障害 (心・肝・腎等)
2~6ヶ月	むくみ、疲労感 (倦怠感)、爪の変化、肺線維症、 うっ血性心不全
5~6年	二次発癌

図5. 抗がん剤投与による副作用の出現時期 (文献⁴⁾を一部改変)
これらの副作用のうち、アレルギー、感染症、むくみ (浮腫) は重症化すると危険である。

速度が速いという点に着目して薬理作用を発揮する薬物であるため、正常細胞でも分裂の盛んな細胞は細胞障害性抗がん剤の影響を受けることが予測される。骨髄、消化管粘膜、毛根、性腺が影響を受けると、それぞれ血液毒性、消化器毒性、脱毛、不妊の原因となる。また、抗がん剤の投与による副作用では、その対応が遅れると致死的になるものもいくつか知られている。例えば、過敏症のうち急性のアナフィラキシーショックでは、亢進のしびれ、冷汗、悪心・嘔吐などの前駆症状に続いて皮膚紅潮、呼吸困難、血圧低下、意識障害等の重篤な症状に陥る⁵⁾。好中球減少症のうち、特に発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia) では敗血症を合併する割合が高

く、適切な治療を行う必要がある⁵⁾。さらに、抗がん剤による間質性肺炎では、抗がん剤の比較的長期にわたる投与で起こると言われている。従って、息切れがする、息苦しくなる、空咳がでる、不明な発熱などの初期症状が現れた場合には直ちに適切な対処が重要となる⁶⁾。

3-3. 分子標的治療薬

前述した細胞障害性の抗がん剤のほとんどは、がん細胞ではDNA・RNA合成が亢進することに着目して、DNAおよびRNAの合成または修復酵素を阻害する化合物である。このことはがんの種類に関係なく非特異的に抗腫瘍活性を示すとともに、増殖期にある正常細胞も損傷することによって、さまざまな副作用が出現する (表2)。

ところで、ヒト細胞のバイオサイエンス研究の進歩に伴い、がんの発生、進展、増殖、浸潤、転移に関する分子機構が解明され、従来の抗がん剤とは異なる、これらの機構をターゲットとした新たな抗がん剤=分子標的治療薬が開発されるようになった⁷⁾。細胞障害性抗がん剤はがんの発生臓器によって抗がん剤の選択を行うが、分子標的治療薬ではがん細胞における標的分子の発現によって用いる薬剤を選択することになる (表3)。

このように、分子標的治療薬では標的分子と特異的に相互作用することで抗がん活性を発揮する薬物であるた

表3. 分子標的治療薬の標的分子と代表的治療薬

標的分子	代表的治療薬	
癌遺伝子産物	β カテニン	---
	bcl-2	---
	Ras	---
	HER2	トラスツズマブ
シグナル伝達系	ERK-MAPキナーゼ	---
	Wntシグナル	---
	TGF- β	---
	BCR-ABL	イマチニブ
増殖因子およびその受容体	ステロイド受容体	アロマトラーゼ阻害薬、性ホルモンアンタゴニスト
	PDGFR	イマチニブ、ソラフェニブ
	Fik2/Fik3	---
	VEGFR	ソラフェニブ
	EGFR	ゲフィチニブ、エルロチニブ、セツキシマブ
	c-Met	---
転写因子	Alk	---
	NF- κ B	ボルテゾミブ
	FOXO	---
DNA複製・修復・テロメア	HIF-1	---
	p53	---
細胞周期	サイクリン依存性キナーゼ(CDK)	---
転移	MMP	---
血管新生	VEGF	ベバシズマブ
アポトーシス関連因子	IAPアンタゴニスト	---
耐性因子・感受性因子	ABCトランスポーター	---
その他	CD20	リツキシマブ、90Y-イブリツモマブ

め、逆に言えば攻撃対象となる標的分子が発現または活性化していない癌に対してはほとんど効果がないことは容易に推測できる。例えば、ゲフィチニブでは上皮増殖因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤であり、EGFR の ATP 結合部位に ATP と競合的に結合して癌の増殖・転移等のシグナル伝達を阻害する薬剤として開発された (図6)。現在この薬剤は非小細胞肺癌に対する治療薬として用いられているが、興味深いことにゲフィチニブは腺癌、アジア人、女性、非喫煙者で効きやすいことが報告され、さらに研究を進めることでこれらのグループの患者では高頻度で EGFR 受容体に変異が起きていることが明らかとなった。高頻度で変異を持つ患者では奏効率は80%に達するのに対し、変異のない症例では10%程度の奏効率しか示さないことが示された⁸⁾。この例からも示されるように、分子標的治療薬では対象となる患者を選別することで、抗がん作用が期待できる患者には積極的に、また、期待できない患者には徒に時間と費用をかけることなく他の有効な治療法を提案できるであろう。

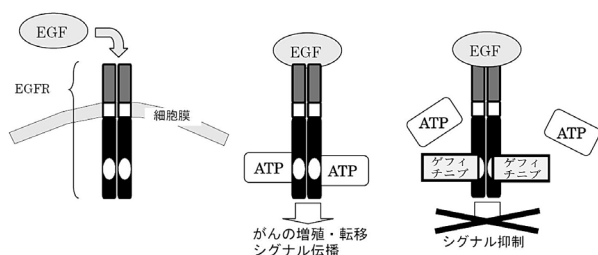


図6. ゲフィチニブのEGFR抑制機構

3-4. 分子標的治療薬の副作用とその対策

分子標的治療薬はがん細胞特異的に増殖・浸潤の抑制をすることが可能となり、そのため副作用も従来の細胞障害性抗がん剤と比べ一般的に軽微であると考えられているが、予期せぬ重篤な副作用を惹起する可能性もある。以下に、個々の分子標的治療薬の効能と特徴的および重篤な副作用について簡単に紹介する。

①イマチニブ (グリベック®)

効能：慢性骨髄性白血病 (CML), KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍, フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
副作用：嘔気32例 (45.7%), 嘔吐18例 (25.7%), 好中球減少症30例 (42.9%), 血小板減少症28例 (40.0%),

白血球減少症28例 (40.0%), 貧血19例 (27.1%), 発疹28例 (40.0%)

②ゲフィチニブ (イレッサ®)

効能：手術不能又は再発非小細胞肺癌
副作用：重篤な副作用として間質性肺炎 (使用した患者の3-6%で発症し、死亡につながる例も1-3%報告されている), 特有の副作用として皮疹 (ニキビ様) が10%程度, その他下痢が10%以上。

③エルロチニブ (タルセバ®)

効能：切除不能な再発・進行性で, がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
副作用：間質性肺炎, 肝機能障害, 高度の下痢による脱水症状

④トラスツズマブ (ハーセプチン®)

効能：HER2過剰発現が確認された転移性乳癌, およびHER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法
副作用：初回投与時に, 過敏症が出現することがある。

⑤スニチニブ (スーテント®)

効能：イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 (GIST), および根治切除不能または転移性の腎細胞癌 (RCC)
副作用：手足症候群が約半数の患者に出現。その他, 高血圧 (49.4%)。

⑥ソラフェニブ (ネクサバル®)

効能：根治切除不能または転移性の腎細胞癌 (RCC), 切除不能な肝細胞癌
副作用：血管新生の阻害による出血, 血栓生成による心筋虚血・心筋梗塞, 高血圧 (高血圧クリーゼ), 手足症候群。

⑦ベバシズマブ (アバスタチン®)

効能：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
副作用：血管新生の阻害による出血, および血栓生成

⑧セツキシマブ (アービタックス®)

効能：EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
副作用：アナフィラキシーショック。にきび様発疹が90%近くの患者に見られ, また皮膚の乾燥及び亀裂, 続発する炎症性及び感染性の症状 (眼瞼炎, 口唇炎, 蜂巣炎, 嚢胞等)。間質性肺炎。

⑨ボルテゾミブ (ベルケイド®)

効能：再発又は難治性の多発性骨髄腫
副作用：関連性が否定できない急性肺障害・間質性肺炎。末梢神経障害。

⑩リツキシマブ (リツキサン®)

効能：CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫，インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与副作用：過敏症。マウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であるため，過敏症に対する予防として投与前に抗ヒスタミン薬の投与が行われる。

⑪ゲムツズマブオゾガマイシン (マイロターグ®)

効能：再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病副作用：過敏症。肝障害 (約5割)。

4. おわりに

従来の抗がん剤は副作用について膨大な知識の蓄積があり，副作用発現時の対処方法や副作用低減の支持療法も考慮されている。一方分子標的治療薬はその歴史が浅い分，予期せぬ副作用について十分に注意を払う必要がある。

文 献

1. Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P.C.: イラスト薬理学 [原著3版] 柳澤輝行, 丸山敬監訳, 丸善, 東京, 2006, pp. 504-537
2. 国立がんセンター内科レジデント 編：がん診療レジデントマニュアル 第4版, 医学書院, 東京, 2007, pp. 12-21
3. 水島 裕 編：今日の治療薬2009, 南江堂, 東京, 2009, p. 170
4. 山本 昇：がん化学療法の副作用と対策, 中外医学社, 東京, 1998, p. 5
5. 大内尉義, 伊賀立二 編：疾患と治療薬, 南江堂, 東京, 2003, p. 497
6. 日本病院薬剤師会 編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集(4). じほう, 東京, 2001
7. 片桐豊雅, 中村祐輔：遺伝子発現解析に基づいた分子標的治療の開発. 鶴尾 隆 編, がんの分子標的治療, 南江堂, 東京, 2008, pp. 67-73
8. Sharma, S. V., Bell, D. W., Settleman, J., Haber, D. A.: Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 7 : 169-181, 2007

Adverse effects of anti-cancer drugs

Koichiro Tsuchiya¹⁾, Yuki Osaka¹⁾, Yuya Horinouchi²⁾, Miho Tamaki¹⁾, and Momoyo Azuma³⁾

¹⁾Department of Medical Pharmacology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, ²⁾Department of Clinical Pharmacy, Tokushima University Hospital, and ³⁾Clinical Pharmacy Support Division, Faculty of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

In Japan, about one-half of population suffers from cancer in their lives, and one-third will die of it.

Currently, we have three strategies in the treatment of cancer, i.e., surgical treatment, radiotherapy, and chemotherapy (drug therapy).

Most conventional chemotherapeutic drugs work by impairing cell division, resulting in apoptotic cell death. However, these drugs have potent side-effects including nausea and vomiting, diarrhea and constipation, anemia, hair loss, hemorrhage, immunosuppression and myelosuppression, and secondary neoplasms due to disrupt normal cell growth. Some specific anti-cancer drugs are associated with organ-specific toxicities including cardiovascular disease (e.g., doxorubicin) and lung disease (e.g., bleomycin).

In addition, anti-cancer drugs are applied to patients with maximum tolerated dose (MTD), side-effects are intolerable to the patients in most cases.

In order to improve these unpleasant symptoms, some drugs are approved to cope with the side-effects of chemotherapy (synthetic G-CSF for neutropenia, 5-HT₃ inhibitors to block one or more of the signals that cause nausea and vomiting) though, medical staffs should pay attention to these sign of side effects.

By the way, recent advances in molecular biology have identified numerous genes and proteins involved in malignant transformation as targets of anticancer therapy. Many molecular-targeted agents are now applied at the bedside. Successful developments of trastuzumab in treating breast cancer, imatinib in chronic myeloid leukemia (CML) and gastrointestinal stromal tumors (GISTs), gefitinib and erlotinib in non-small cell lung cancer, sunitinib in GISTs and renal cell carcinoma (RCC), sorafenib in RCC, and bevacizumab in colorectal cancer, have validated the concept of molecular targeting and raised expectations of patients and oncologists alike. These drugs have high selectivity for tumor cells, provide effective treatment, and produce fewer side effects than are seen with conventional anticancer agents. However, unexpected untoward results may occur during treatment. Special attention will be required.

Key words : chemotherapy, side-effect, molecular-targeted agent

特集：がんと栄養

がん治療時の栄養管理

松村 晃子

徳島大学病院栄養管理室

(平成21年6月26日受付)

(平成21年7月6日受理)

はじめに

がん患者では食事を十分に摂取していても、体重減少が見られることがある。これはがんによる直接的な影響や化学療法や放射線療法などの治療による2次的な影響がある。

体重減少を示したがん患者では、化学療法などに対する反応性の低下、生活の質(QOL)の低下¹⁾、生存率の低下などが報告されており、がん患者に適切な栄養管理を行うことは、治療効果、予後やQOLを向上させることに結びつく。

がん治療による副作用として、食欲不振や味覚異常、嗅覚異常、嘔気、嘔吐、口内炎、口内乾燥、咀嚼・嚥下障害、下痢、便秘、発熱などが出現する^{2,3)}。

これらの症状のある場合、症状に応じた食事の工夫が必要であるが、それだけでは解決できないことも起こる。経口摂取の割合が低下した場合には早めに経管栄養や静脈栄養による栄養補給を導入することも重要である。

がん患者の栄養管理のポイント

1. がん患者の栄養管理目標

栄養管理の主な目標²⁾は以下に示す4項目である。

- ①栄養不良を予防または改善すること。
- ②徐脂肪体重を保持すること。
- ③栄養に関連する副作用を最小限にすること。
- ④生活の質(QOL)を最大限にすること。

適切な栄養管理を行うことにより、治療に対する反応性の低下、免疫力の低下および体力や活力の低下を防止することが患者の生活の質を維持向上することに結びつく。

2. がん治療が及ぼす栄養への影響

がん治療には、化学療法、放射線療法、手術、免疫療法および骨髄移植があるが、これらが及ぼす栄養への影響²⁾について表1に示した。

表1

治療方法	栄養への影響
*化学療法	骨髄抑制 悪心 嘔吐 食欲減退 疲労感 下痢 粘膜炎 口内乾燥 好中球減少症
*放射線療法	悪心 嘔吐 食欲喪失 疲労感 口内乾燥 嚥下障害 嚥下痛 味覚と嗅覚の変化
*手術	○頭頸部：口内乾燥 嚥下障害 誤嚥の可能性 ○食道：胃不全麻痺 嚥下の変化 吻合部縫合不全 ○胃：ダンピング症候群 早期腹満感 吸収不良 ○肝細胞：高血糖 高TG血症 体液と電解質の不均衡 ○腸：乳糖不耐症 吸収不良 下痢 脱水
*免疫療法	疲労感 悪寒 発熱
*骨髄移植	悪心 嘔吐 食欲不振 味覚異常 胃炎 口内炎 下痢

3. 食事の工夫

治療による消化器症状や嚥下障害、味覚、嗅覚の異常のある場合には食事の工夫により適した対処を行い経口摂取をサポートしていく。これらについて各症状別にそのポイントを示す³⁻⁵⁾。

①食欲不振のある時

- *食欲不振の原因を見つけ、それを改善する。
- *食べやすく、栄養をとりやすいものを選ぶ
- *気分の良い時にすぐに食べられる工夫を。

【適した料理】

おにぎり おじや	めん類 汁物	冷や奴 茶碗蒸し
サンドウィッチ カレーライス	酢の物 山芋	果物 果汁

②悪心・嘔吐のある時

- * 少量ずつ頻回に分けて食べる。
- * 胃への負担の少ない物を選ぶ。
- * 治療前に軽く食事をとり、治療後は固形物を控える。
- * 食べ物の臭いや環境に配慮する。

【適した料理】

にぎり寿司 巻き寿司	サンドウィッチ フレンチトースト	スープ 味噌汁
ヨーグルト プリン	果物 果汁	スポーツ飲料

③嚥下障害のある時

食べている最中にむせることがあったり、食事の途中で疲れてしまったり、微熱が続く、のどに違和感がある、食事の後に声が変わるなどの症状がある場合は嚥下障害の疑いがある。

【調理の工夫】

- * 水・お茶・ジュース・汁物はとろみを付ける。
とろみ調整食品、片栗、くず粉、粘りけのある食材の利用
- * 食塊形成をする。
口の中でバラバラにならないよう、あんかけ、ゼラチン油脂類やつなぎを利用する。
- * 適度な水分や油分を加える。
蒸す・煮る・あんとじ マヨネーズの利用など。
- * 固いものや喉にはりつきやすいものは食べやすく調理する。
すりおろすしたり、食べやすい食材に混ぜるなどの工夫。



徳島大学病院における嚥下食1

④味覚の変化がある時

- * 天然のだしをきかせる。
- * レモン・すだち・ゆず等の酸味を利用する。

- * 味にアクセントをつける（ごま・香辛料・香味野菜など）
- * 症状に合わせて、調味料（塩・醤油・砂糖）を調整する。
- * 少し冷ましてから食べる。

【適した料理】

にぎり寿司 巻き寿司	酢の物	サンドウィッチ
清し汁	冷たい麺	卵豆腐

★味覚変化と亜鉛

亜鉛とは多くの酵素の成分として重要なミネラルで細胞の形成や新陳代謝を促し、免疫反応などに関与している。

舌の表面には味を感じる味蕾があり、味蕾は味細胞が集まってできている。味細胞は新陳代謝が活発であり亜鉛が不足すると味覚障害の原因になると言われている。

亜鉛は、魚介類、肉類、豆類、野菜、海草、種実類などに多く含まれている。

⑤嗅覚の変化がある時

- * 臭いの強い食品を控える。
- * 臭いが充満する調理法（揚げ物など）を控える。
- * 惣菜や冷凍食品・缶詰・乾物を利用し調理を簡単にする
- * 電子レンジや圧力鍋を使って調理時間を短縮する。
- * 少し冷ましてから食べる。

【適した料理】

白身魚 さしみ	冷や奴	冷たい麺
サンドウィッチ	果物	ゼリー 寒天

⑥下痢がある時

- * 水分は水やお茶だけでなく、電解質を含むスポーツ飲料も取り入れ常温に近いものを少量ずつ頻回に飲む。
- * 牛乳や柑橘系のジュースは控える。
- * 低脂肪でタンパク質が豊富な食材を選ぶ。
- * 香辛料・アルコール・炭酸飲料・カフェイン等の刺激物を控える。

【適した料理】

白身魚	卵豆腐	おじや
さしみ	茶碗蒸し	野菜スープ
味噌汁	ヨーグルト	果物
	乳酸菌飲料	

⑦便秘がある時

- * 食物繊維を多く含む食品を摂る。
- * 水分補給を心掛ける。
- * 高脂肪の食品を控える。
- * 乳酸菌を含む食品を摂る。

【適した料理】

ごはん	いも類	野菜類
カレーライス	豆類	
味噌汁	ヨーグルト	果物
スープ	乳酸菌飲料	(リンゴ)

4. 栄養補助食品の活用

がん治療中には食事の工夫をしても、十分な食事摂取が得られない場合も多く、補食として栄養補助食品を取り入れている。栄養補助食品には主にエネルギー・タンパク質の補給を目的とするものとアミノ酸やビタミン・ミネラルを強化したものがある。前者は、少量で高カロリー（100mlあたり100~200kcal）であり、ビタミン・微量元素、食物繊維などがバランス良く配合されている。後者は微量元素である鉄、亜鉛セレンやビタミンB12などが豊富に配合されているものやアルギニンや ω -3系脂肪酸⁶⁾などを配合し免疫機能の向上に役立つものがある。これらはさまざまな味付けがなされており、患者の病態だけでなく嗜好に合わせた選択も可能である。

5. 経口摂取以外の栄養補給

経口摂取困難な場合には、経腸栄養法（enteral nutrition:EN）または経静脈栄養法（parenteral nutrition:PN）を導入するが、がん患者の栄養状態を維持するためにはできるだけ早期に経口摂取と平行して導入する。この時腸管の機能が正常な場合は経腸栄養法が第一選択となる^{7,8)}。

1) 経腸栄養法（EN）

消化管にチューブを挿入して栄養剤を注入し栄養状態の維持改善を行う方法で、消化管を使う自然な栄養投与方法であり、より安全性が高く、低コ

ストであるなどの利点がある。

一般的には、栄養サポートの必要期間が短期間（4週間未満）の場合には経鼻法を、がん患者の治療に伴う長期間のサポートが予測される場合には、経鼻チューブ留置に伴う合併症への配慮から胃瘻や腸瘻管理を選択することが望ましい。

2) 静脈栄養法（PN）

消化管が安全に使用できない場合は静脈にチューブを挿入し、これを介して静脈内に水分、電解質、栄養を補給する。

その場合に栄養サポートの期間が短期間（2週間未満）の場合には末梢静脈栄養（peripheral parenteral nutrition:PPN）の適応と考えられ、これ以上の長期間の管理が必要な場合や栄養障害が顕著な症例や水分制限のある場合には中心静脈栄養（total parenteral nutrition:TPN）による管理を選択する。

がん治療時の栄養管理の実践例（栄養サポートチーム：NSTによる介入例）

耳鼻咽喉科で、がん治療中に栄養介入を行った2症例について報告する。

症例1

年齢/性別	主疾患	介入前後の体重差(kg)	経過と栄養介入状況等
56歳/男性	中咽頭癌	-6	放射線治療と動注化学療法の併用療法を開始しており、今後は副作用による食事摂取量の低下が予想されるためNST介入となった。介入時には、栄養の重要性について十分に説明を行い、理解を深めてもらった。治療経過に応じて食事形態や味付けを工夫し、栄養補助食品（テルミールミニ）および輸液補助（ビーフリード）を行った。好きなサンドウィッチなども補食しながら摂取栄養量を確保したが、体重の減少は続いた。

栄養介入の効果として、介入時に患者に栄養の重要性を説明し十分に理解してもらうことで、食事に対して積極的に取り組んでもらえたことがあげられる。

この症例では治療開始前より食事摂取量の低下が見ら

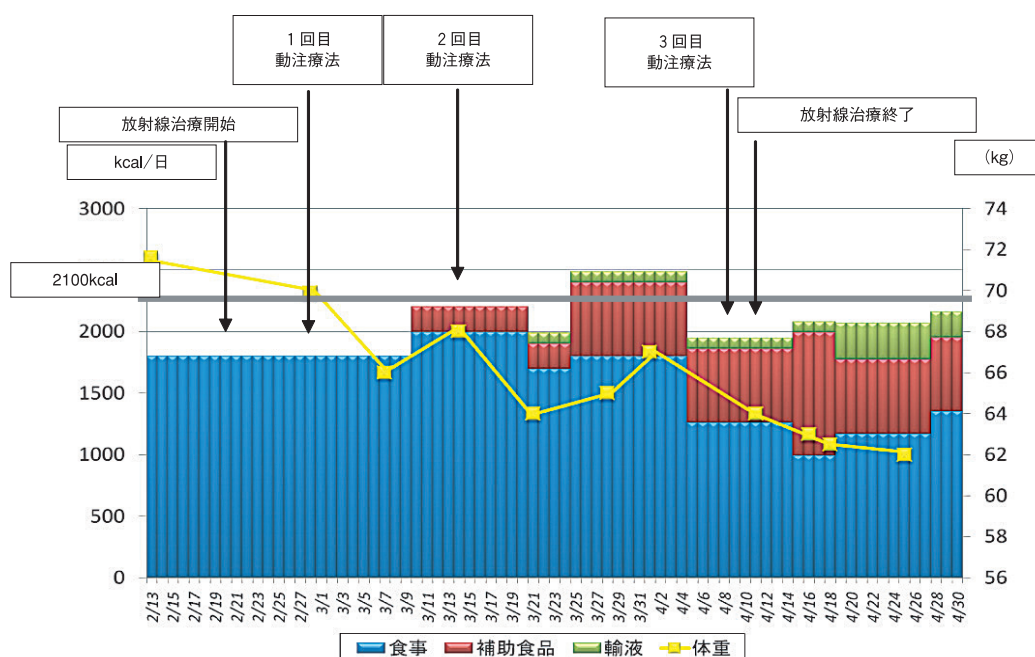


図1：症例1の治療経過と栄養摂取状況

れたが、栄養介入は治療開始後に行ったため栄養補助食品の追加は1回目の動注療法後となった(図1)。このことから体重減少や摂食量の減少がみられた場合にはできるだけ早期から経腸栄養や静脈栄養の併用をする必要性があると思われた。

また、必要エネルギーについては治療や腫瘍による炎症反応の上昇も考慮して経過を見ながら設定を見直す必要があると考えられた。

とがQOLの改善へつながった。

また、下痢が改善したことで必要栄養量の確保が可能となり、長期入院から離脱し、在宅療養へ移行できた。

症例2

年齢/性別	主疾患 治療方法	介入前後の 体重差(kg)	経過と栄養介入状況等
41歳/男性	中咽頭癌 化学療法	増加あり	腫瘍摘出術後に動注化学療法11回 全身化学療法1クール終了後、栄養補給は経鼻胃管による栄養剤の注入を行っていた。下痢が継続し、注入時間が長いことがストレスとなっており、在宅療養の希望もあることから胃瘻増設(PEG)し、半固形化栄養剤の導入を検討することとなった。

おわりに

がん患者に対する栄養管理の重要性は、治療に対する反応性の低下を防ぎ、感染症に対する抵抗性を維持強化し、がんに伴う体力や活力の低下を防ぐことにあり、これらによって生活の質(QOL)を最大限にすることである。

がん患者の著明な体重減少や栄養不良は、診断時に50%以上の患者において実証されている⁹⁾が、治療前の体重減少量が少ない場合(体重の5%未満)でも予後不良と関連することから早期の栄養アセスメントと栄養介入が重要であるとされている¹⁾。

栄養サポートチームによる栄養介入を行う場合、まず食事の工夫により経口摂取を維持することに努めているが、今後は経口摂取量の低下を予測して早期に経管栄養や静脈栄養との併用を行っていくべきと考える。また、在宅栄養療法に向けての胃瘻造設は患者のADLの改善やQOLの維持に貢献するものである。

そのためにはがん患者に対し栄養の重要性についてのインフォームドコンセントを行うことが大切であると考えられる。

栄養介入の効果として、PEGを導入したことで半固形化栄養剤の使用が可能になり注入時間が短縮できたこ

文 献

- 1) O'Gorman, P.: Impact of weight loss, appetite, and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal patients, *Nutr. Cancer*, 32 : 76, 1998
- 2) Mahan, L. K., Escott-Stump, S.: *Food, Nutrition & Diet Therapy 11th Edition* : 1008-1012, 2006
- 3) 山口 健, 澤田茂樹, 磯部 宏, 柴 光年 他: がんよろず相談 Q&A 第3集 抗がん剤治療・放射線治療と食事編 : 95-123, 137-146, 2007
- 4) 山田春子, 菊谷 武, 赤堀博美: かむ, のみこみが困難な人の食事 (改訂新版), 2004
- 5) 前原みゆき: がん化学療法と症状管理⑤下痢・便秘. *がんの化学療法と看護*, 5 : 4, 2004
- 6) 横越英彦: 免疫と栄養-食と薬の融合 : 152, 2006
- 7) 田中芳明: NST 栄養管理パーフェクトガイド(上) : 42, 2007
- 8) 児玉佳之, 東口高志, 伊藤彰博, 定本哲郎 他: 緩和ケアにおける胃瘻増設と経腸栄養の実際. *臨床江小用*, 113 : 629, 2008
- 9) McMahon, K., Decker, G., Ottery, F.: Integrating proactive nutritional assessment in clinical practices to prevent complications and cost, *Semin Oncol.*, 25 : 20, 1998

*Nutrition management in cancer care**Akiko Matsumura**Department of Nutritional Management, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Weight loss, an indicator of malnutrition, is a common problem in cancer patients that is due to primary effect of abnormal metabolism by cancer cells, and to secondary effects of cancer therapy such as chemotherapy and radiation therapy. These therapies in cancer patients cause various symptoms including anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, mucotitis, and alterations in taste and smell, etc. These symptoms are also reasons for weight loss. Weight loss has been recognized as an important component of adverse outcomes, including decreased response to chemotherapy, quality of life (QOL), and increased morbidity and mortality. Therefore, early recognition and detection of risk for malnutrition through nutritional assessment and administration of appropriate nutritional care including parenteral nutrition should be required throughout cancer care. Good nutrition management can help cancer patients prevent weight loss, and improve therapeutic response, prognostic implication, and QOL.

Key words : malnutrition, chemotherapy, parenteral nutrition, weight loss, quality of life

総 説

大規模災害時の死因調査について

西村 明 儒

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚運動系病態医学講座法医学分野

(平成21年7月15日受付)

(平成21年7月29日受理)

はじめに

日本列島は、北米プレート、ユーラシアプレート、太平洋プレートおよびフィリピン海プレートの境界に添って形成されている。特に静岡沖から四国沖にかけては、南海トラフと呼ばれるユーラシアプレートとフィリピン海プレートの境界があり、概ね100年ないし150年の周期で地震3兄弟と呼ばれる東海地震、東南海地震および南海地震を発生している。1854年には、12月23日、安政の東海地震、翌24日、安政の南海地震が発生し、極めて大規模な被害をもたらした¹⁾。概ね、東海地震では神奈川県から静岡県、東南海地震では、静岡県から愛知県、三重県、南海地震では和歌山県から徳島県、高知県に建物倒壊や津波による人的被害をもたらしている。その後、1944年に昭和の東南海地震(死者数1,251)、1946年に昭和の南海地震(死者数1,330)が発生した¹⁾が、いずれも地震自体のエネルギーは、通常よりも少し小振りであり、次の地震は、少し早めに発生するとされている。内閣府中央防災会議は、これら南海トラフの地震が、今世紀前半に発生する可能性が高いとして防災対策を進めている。歴史的には、南海トラフの地震の周期の中程に関西地区での内陸地震の発生が見られ、1995年の阪神・淡路大震災は、直近の南海トラフの地震と次の地震の間をつなぐものと考えられている。四国において、徳島県ならびに高知県は、南海地震で多大な被害を生ずる危険が指摘されている地域である。本稿では、1995年の阪神・淡路大震災における被災死者の死因調査結果から導かれる防災対策について論述するとともにわが国の死因調査制度について言及したいと考える。

1. 監察医による死因調査

阪神・淡路大震災では全被災地で6,433名の被災死者が発生し、その内訳は、地震の直接の作用での死亡が5,502名、避難生活中に病死した者が931名であった。兵庫県監察医が中心となって死体検案を行った神戸市内における被災死者データについて概説する。表1に示したとおり、神戸市内における地震に関連した外因死は3,850名である。性別年齢階級別死亡者数分布(図1)では、20~24歳および65~74歳にピークが認められる2峰性の分布を示し、0~4歳、20~24歳および35~39歳以外の全てで女性の比率が高くなっている。死因別分類(図2)では、胸部圧迫や胸腹部圧迫による外傷性窒息死が53.9%と最も多く、次いで圧死12.4%、焼死12.2%、全身打撲8.2%と続いている。麻酔した雑種の成犬(体重10~13kg)の胸部を圧迫した外傷性窒息の動物実験²⁾では、体重の2倍以下の圧迫では、圧迫し続けても死なない(A群)、体重の3~4倍の圧迫では、1時間以内に死亡(B群)、体重の4~5倍の圧迫では、10分以内に死亡(C群)の3群に分かれた。外傷性窒息の死亡例は、B群およびC群に相当すると思われるが、死亡までに1時間の猶予しかないことが明らかとなった。外傷性窒息死を減らすためには、発災後の応急対応では間に合わず、事前の予防措置が重要と思われる。

死亡要因別被災死者数(表1)では、外因死3,850名中本震によるものが3,847名と全体の99.9%を占め、屋内3,832名、屋外15名であった。屋内での死亡者は、建物の倒壊1,850名、何らかの圧迫による死亡1,364名、家具などの屋内収容物の転倒・落下による受傷21人、屋内での転倒1名、建物損壊による閉込13名、火災579名

表1 阪神・淡路大震災死亡要因別被災死亡者数

外因死 (3,850)	本震 (3,847)	屋内	建物の倒壊 何らかの圧迫 屋内収容物 (家具等) 転倒 閉込 火災	1,850 1,364 25 1 13 579	3,832
		屋外	建物の倒壊 塀等の倒壊 屋外設置物の転倒 交通機関関連 火災	5 4 1 4 1	
	余震	建物の倒壊 転落	1 2	3	

建物の倒壊 1,850			
住居	戸建住宅	1,258	} 1,812
	集合住宅	554	
	マンション	65	
	アパート	22	
	文化住宅	335	
	社員寮	4	
	母子寮	4	
	種別不詳	124	
就業	ビル・社屋	22	} 25
	工場	1	
	店舗	2	
教育機関 (幼稚園)		1	
病院 (含, 酸素停止: 2, 転落: 1)		4	
寺社等 (含, 参道の休憩所: 2)		8	

屋外での死亡 15		
建物 (戸建住宅) の倒壊 塀等の倒壊	建物の倒壊	5
	塀等の倒壊	4
	ブロック塀	1
	土塀	1
	不詳	2
屋外設置物の転倒 (自動販売機)	1	
交通機関関連	交通機関関連	4
	高速道路の倒壊	2
	操作不能による衝突	1
	鉄道高架の倒壊	1
家屋火災	1	

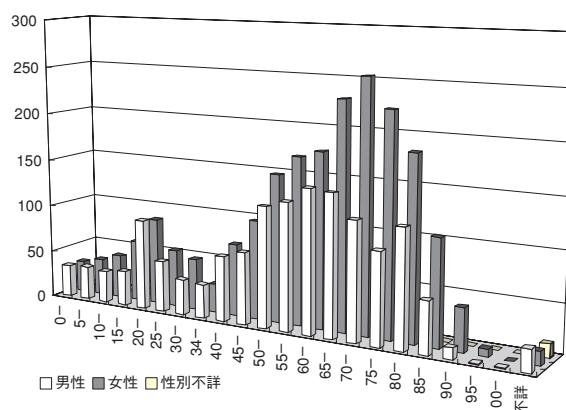


図1 阪神・淡路大震災性別年齢階級別被災死亡者数

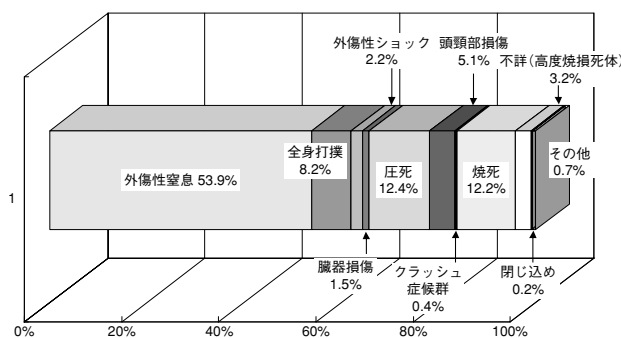


図2 阪神・淡路大震災死因別被災死亡者数

であり、屋外での死亡は建物の倒壊5名、塀等の倒壊4名、屋外設置物の転倒1名、交通機関関連4名、火災1名であった。建物の倒壊による死亡の原因は、建物の物理的崩壊あるいは機能喪失であり、屋内における死亡の中の“何らかの圧迫”は、屋内で圧迫によって死亡したことは判明しているが、死体検案書に明確な記載がなかったものである。

建物の倒壊では、戸建住宅で1,258名が死亡している。集合住宅では文化住宅での被災が多く、335名の文化住宅での死亡者の中には60歳未満の者が180名と過半数を占め、20歳代および30歳代の者が40名死亡している。住居に比べ、死亡者の発生は極めて少ないが、建物倒壊による死亡者は住居のみならず、ビル・社屋、工場、店舗等の就業場所ならびに教育機関 (幼稚園) においても発生している。病院においても4人が死亡しており、その内訳は、建物の損壊が1名、レスピレーター (呼吸器) の停止が2名、停電中に転落した者が1名であった。屋内収容物では、家具によるものが最も多く、タンス12名、本棚2名、仏壇、ピアノ、テレビが各1名であった。また、転倒の1名は、大腿骨頸部骨折で入院治療中に死亡したもので

あった。閉込、すなわち倒壊した家屋内で外傷はなかったが、そこから出ることができずに死亡した13名では、飢餓・脱水、凍死および救出後の肺炎が認められている。

火災による死亡は579名であった。各地で火災が発生し、消火活動が十分に行なえなかったことを考慮すればむしろ少ない印象すら与える。一般に火災による死亡の原因としては、木造家屋の場合、火災や熱よりもむしろ不完全燃焼によって発生する一酸化炭素による中毒の頻度が高い。しかし、近年では新建材の使用によって、火災の際には一酸化炭素のみならず青酸ガスも発生する。青酸ガスは一酸化炭素より毒性が強いため、より低濃度、短時間で死に至る。したがって大規模な建物の場合、避難中に中毒によって動けなくなりそのまま死亡するケースが多い。

屋外では、戸建て住宅ならびに塀の倒壊によって9名の死亡者が発生するとともに、屋外設置物(自動販売機)の転倒による死亡者も発生している。交通機関関連では、阪神高速道路の倒壊によって2名、鉄道高架の倒壊によって1名、自動車の操作不能による衝突で1名死亡している。

2. 建物被害と人的被害

淡路島北淡診療所の井宮医師は、自らが検案した32名のうち24名および生存救出例9例について、受傷状況をスケッチで記録し要因を検討した³⁾。24名の死者は、全て倒壊家屋の下敷きになって死亡しており、家具の下敷きになった者も家具の上から倒壊した家屋の部材がのし掛り、家具の下敷きになることだけで死亡した者は、見られなかった。生存者の受傷状況の検討を加味すると、死と生とが僅かな距離(30~50cm)で峻別された事例が多いことが明らかになった。隣り合って就寝していた夫婦の一方が死亡、他方が無傷の如き極端な例が目立ち、死を免れた人は、転倒・転落した柱や梁等の家の部材や家具等の室内収容物が重なり合って偶然生じた「空間」に助けられたものが多かった。今回の事例に限れば、概ね、柱や梁等の家の部材が加害要因、重量家具(机、テーブル、タンス、ストーブ、テレビ、神棚等)が抑制要因となったと言える。強震動下で激しく移動し、転倒する家具が加害要因となることはよく知られているが、今回の事例では背の低い家具が多く、転倒する程の高さのない家具は、落下する家の部材を支えて生存空間を形成したと考えられる。

神戸市東灘区西部の南北1.7km、東西0.48kmの地域においては、約2,000棟の木造家屋があり、建築学研究者による被害調査が行われた⁴⁾。倒壊(全階倒壊、1階倒壊、2階倒壊)、解体・焼失、大破、中破以下と評価され、最も多い二階建てでは、平屋や三階建てに比して、建築年代と被害の際だった関係が認められた。すなわち、昭和23年以前のものでは70%の倒壊率であるのに比して、昭和60年以降では、倒壊率は10%以下であり、その間はほぼ直線的に推移していたのである。

この地域での被災死者は、155世帯188人であり、163人(87%)が木造家屋で発生していた。被災死者検案データと家屋被害データとの比較検討結果を図3に示す^{5,6)}。昭和60年以前に建築された戸建住宅において死亡者が発生し、昭和60年以降の戸建住宅ではほとんど発生していない。被害世帯あたりの死者数では、建築年代にかかわらず5世帯に1人程度の割合で発生していた。一方、建築面積では、40m²では10世帯に1人であるのに対して、120m²では概ね2世帯に1人となり、建築面積に比例して死者の割合が増加する傾向が認められた。被害世帯あたりの死者数が建築面積に依存して変化する原因としては、ハード要因とソフト要因の両者が考えられる。ハード面では、一般に建築面積の小さい住宅(60m²未満)では、道路に面した壁には玄関と1間(約1.8m)幅の開口があると同時に反対側にも開口があり開口方向の耐力壁の確保が難しい。一方、奥行き方向は隣棟間隔が狭く採光も期待できないため開口が少なく、十分

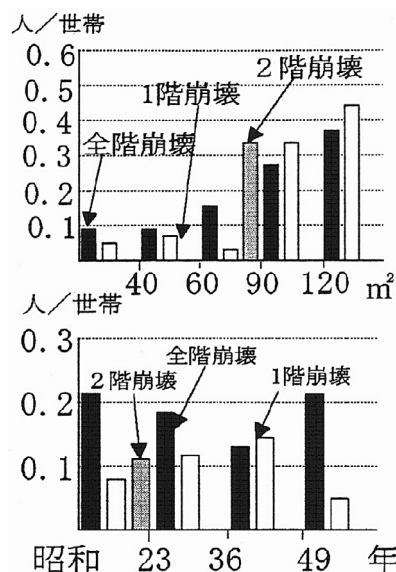


図3 東灘区の一部の地域における死亡者発生戸建て住宅の建築面積、建築年代および崩壊パターン

な壁率が確保できる。そのため、これら狭小間口の住宅では、開口方向に倒壊したものが多し。しかしながら、隣棟間隔が狭いため、倒壊家屋が隣棟に衝突したり、ソフト面では、狭い居室に多くの家具があるため、お互いに支え合い、生存空間がなくなるような状態に至る率が低かったと考えられる。狭い住宅では、子供部屋や寝室が2階にある場合が多く、1階よりも2階に多くの人が寝ていた可能性も考えられる。一方、建築面積の広い住宅では、ハード的には、敷地内に庭のあるものが多く、隣棟間隔が大きく、倒壊の妨げとならずに大部分は完全倒壊し、ソフト面では、居室あたりの家具数が少なく生存空間の確保が困難となり、建築面積の増加に伴い死者発生率が高くなったと推測される。

以上の結果から導かれる最も有効な被災死者数の低減策は、極めて単純に建物の耐震補強である。家具などの屋内収容物を壁に固定しても壁もろとも倒れるのでは無意味である。地震の揺れに耐えて倒れない程度の強度が必要である。しかし、家具が固定されることで壁と家具の総重量が増加することで慣性力が増し、壁が破壊される危険は否めない。浴槽に水を溜めるかどうかも問題である。水の分重量が増加し、慣性力の増加で浴槽と家の動きにずれが生じ、家が破壊される恐れもある。十分な強度が確保された建物の場合、家具の固定や浴槽への貯水は有効な対策であるが、建物に十分な強度のない場合、あるいは、地震動の強さが建物強度を上回る場合は、かえって破壊しやすくする要因となる。発生する地震の規模が想定を上回ることを考慮すれば、家具の固定や浴槽の貯水は、お勧めできるものではない。人が無防備となる就寝時を過ごす寝室には背の高い重量家具を置かないのが一番である。津波による被害の想定されている海岸沿いにおいても、家が破壊されて閉じこめられていては避難行動をとれないことから耐震補強が必要である。

3. 被災生活と人的被害

避難生活中の内因死については、医療機関で治療を受けた者の詳細は、把握できていないが、地震後、神戸市内で発生した内因性急死例は全て兵庫県監察医が検案しており、それらの中で避難生活の影響があると考えられた者を表2に示す。循環器系疾患が最も多く、特に急性心筋梗塞などの虚血性心疾患が多いが、高血圧に関係した心肥大や大動脈疾患も見られる。呼吸器系疾患では気

表2 神戸市内における被災生活中の内因性急死例

循環器系疾患	30
急性心筋梗塞	8
慢性虚血性心疾患	12
高血圧性心疾患	4
急性心筋炎	1
大動脈解離	3
胸部大動脈瘤破裂	1
肺塞栓症	1
呼吸器系疾患	16
気管支喘息大発作	1
気管支肺炎	7
大葉性肺炎	8
その他	3
出血性胃潰瘍	1
のう胞腎（慢性腎不全）	2
合計	49

管支喘息大発作も見られるが、気管支肺炎や大葉性肺炎などの肺炎が著明である。消化器系疾患では出血性胃潰瘍、泌尿器系疾患ではのう胞腎による慢性腎不全患者が人工透析を受けられずに死亡している。

震災前5年間と震災後3年間の神戸市内における異状死例の死因構造の変化の調査⁷⁾では、震災後1年間で「自殺」の有意な減少が認められた(表3)。また、病死例の疾患別検討では、肺炎において有意な増加を認めた(表4)。また、循環器系疾患では有意差はなかったが、数値的に増加していたので、肺炎および循環器系疾患の両者について1990年1月から1997年12月までの月毎の変化を追跡した(図4)。循環器系疾患では、総数の比較では有意差はなかったが、月毎の推移では各年の冬季に若干の増加がみられ、1995年1月において著明な増加が認められ、1996年、1997年は震災前と同様のパターンを示した。また、女性では全期間を通じて毎年同じ程度の冬季の増加を繰り返すのみであるが、男性では1995年1月において著明な増加を示している。一方、総数の比較で有意差の認められた肺炎では、循環器系疾患と同様に冬季毎の増加がみられ、1995年1月にはそれ以前のピークを上回る増加を示し、3月まで続いている。また、女性では1995年1月にピークを示した後、暫減し、3月には通常の発生数に戻っているのに対して、男性では1月から3月と増加し、4月に通常に戻っている。それ以降は、1997年冬季において1995年と同程度のピークが認められるが、図5に示した大阪府監察医における症例数の変化では、1995年1月前後には他の年の冬季と同様であ

表3 震災前後の死因構造の変化(死因の種類別)

年		1990	1991	1992	1993	1994	平均 (1990-94)	1995	1996	1997	
死因の種類											
1	病死及び自然死	533 (304)	551 (303)	566 (331)	555 (343)	589 (436)	559 (343)	599 (452)	503 (426)	526 (454)	
不慮の 外因死	2	交通事故	8 (6)	16 (10)	23 (19)	28 (19)	48 (43)	25 (19)	30 (28)	40 (36)	34 (29)
	3	転倒・転落	20 (17)	27 (23)	30 (27)	14 (11)	11 (11)	20 (18)	25 (19)	18 (18)	21 (19)
	4	溺死	21 (18)	26 (17)	15 (15)	20 (19)	25 (25)	21 (19)	15 (15)	19 (19)	13 (13)
	5	煙, 火災及び 火焔による傷害	9 (8)	13 (13)	12 (11)	21 (19)	16 (16)	14 (13)	8 (8)	16 (16)	10 (10)
	6	窒息	10 (8)	7 (4)	10 (6)	10 (5)	11 (11)	10 (7)	15 (15)	8 (8)	15 (15)
	7	中毒	7 (6)	7 (6)	6 (6)	7 (6)	5 (5)	6 (6)	7 (7)	8 (8)	9 (9)
	8	その他	15 (11)	18 (16)	22 (16)	20 (18)	22 (21)	19 (16)	21 (18)	15 (15)	9 (8)
	9	自殺	243 (35)	202 (37)	217 (47)	238 (55)	229 (58)	226 (46)	179 (44)*	194 (53)	219 (47)
10	他殺	2 (2)		1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)		1 (0)	1 (1)	
11	その他及び 不詳の外因	14 (12)	12 (10)	4 (3)	3 (2)	10 (10)	9 (7)	16 (13)	11 (9)	15 (14)	
12	不詳の死	14 (2)	14 (1)	16	23 (4)	20 (5)	17 (2)	31 (2)	26 (10)	16 (5)	
合 計		896 (429)	893 (440)	922 (482)	940 (502)	987 (642)	928 (499)	946 (621)	859 (618)	897 (633)	

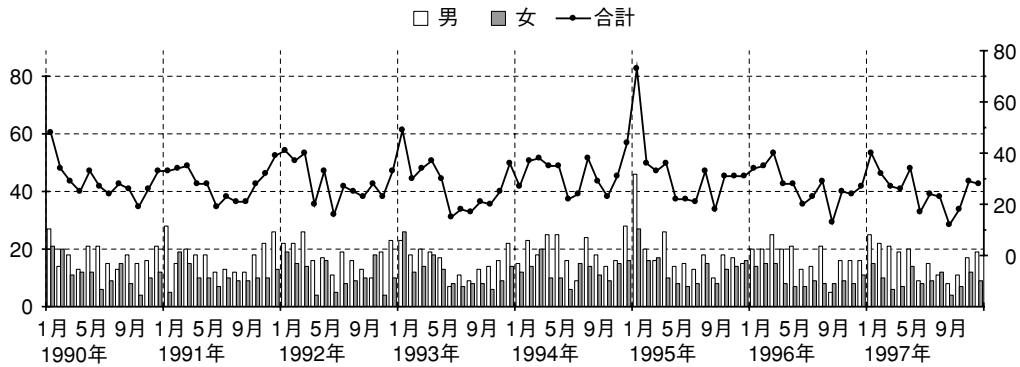
*p<0.05

表4 震災前後の死因構造の変化(病死・疾患別)

	1990	1991	1992	1993	1994	平均 (1990-94)	1995	1996	1997
結 核	15	8	16	12	11	12	5	7	7
その他の伝染病			1		1	0	2	0	0
新生物	24	28	29	23	25	26	16	18	16
アレルギー・内分泌系	5	14	5	5	6	7	6	4	4
神経系・感覚器系	6	2	5	8	4	5	7	4	9
脳血管系	56	48	40	66	52	52	50	44	49
循環器系	290	274	286	266	317	287	325	333	315
呼吸器系(肺炎以外)	15	20	21	16	17	18	21	10	18
肺 炎	24	23	27	32	29	27	49*	18	43*
消化器系	14	30	26	20	35	25	34	36	31
性尿器系	5	3	2	4	5	4	3	2	1
乳幼児急死症候群	4	5	6	3	3	4	5	4	4
栄養失調	3	3	1	6	4	3	2	3	2
先天性	2	2	1	3	1	2	1	0	0
老 衰	34	39	28	30	26	31	17	8	5
アルコール性	28	38	56	59	44	45	49	8	16
その他	2	4	2		1	2	1	0	1
不 詳	6	10	14	2	8	8	6	4	5
合 計	533	551	566	555	589	559	599	503	526

*p<0.05

循環器系疾患



肺炎

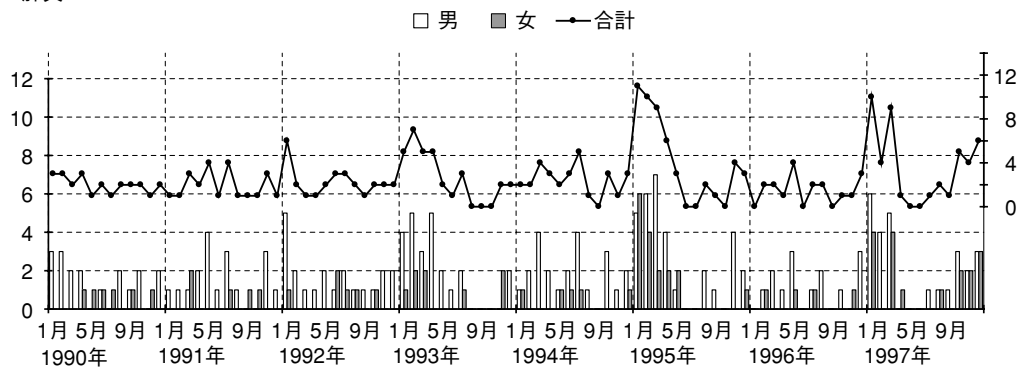
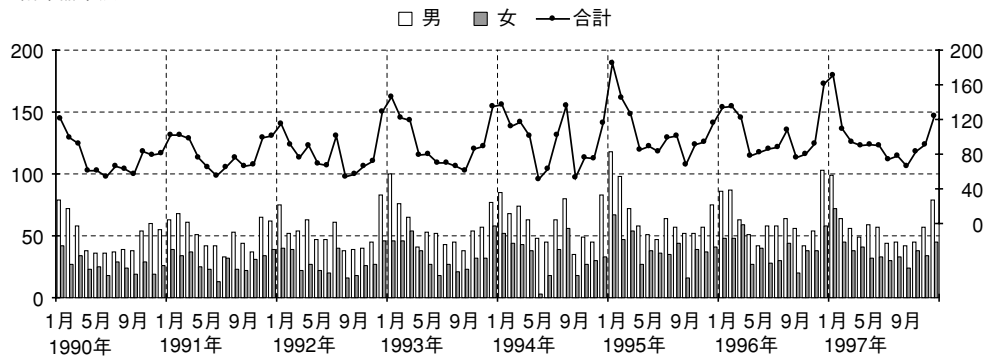


図4 神戸市における循環器系疾患および肺炎による異状死月別推移

循環器系疾患



肺炎

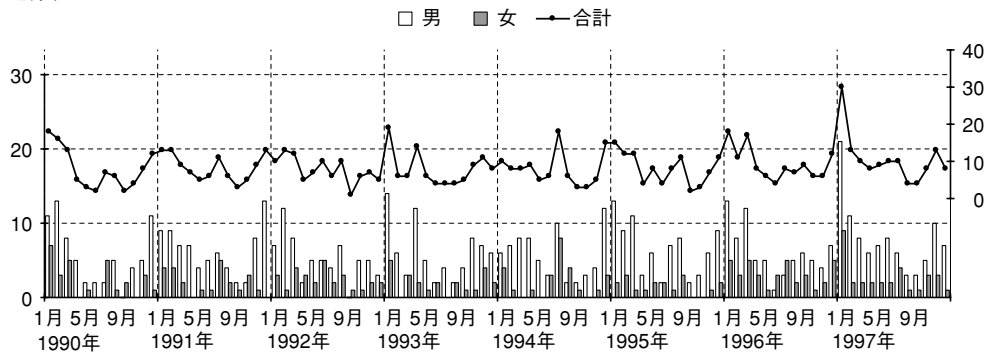


図5 大阪市における循環器系疾患および肺炎による異状死月別推移

るにもかかわらず、1997年1月前後には著明なピークが認められている。以前より、精神的あるいは身体的ストレスが虚血性心疾患の引き金になるとされており^{8,9)}、大規模災害のみならず湾岸戦争でもイラクのミサイルの恐怖によってイスラエルでは多数の虚血性心疾患による突然死が発生したと報告されている¹⁰⁾。阪神・淡路大震災後の被災地でも兵庫県立淡路病院では地震発生後1週間に急性心筋梗塞患者が急増したことが報告されている¹¹⁾。本調査の対象は、神戸市内7区（東灘区、灘区、中央区、兵庫区、長田区、須磨区、垂水区）における異状死体であるが、病死についてはほとんどが突然死例であり、被災の影響が強く現われたものと考えられる。Trichopoulosら¹²⁾は、1981年アテネ地震における調査で震災に関連した循環器系の発作は女性よりも男性に強く現われ、必ずしも高齢者に限らないと報告しているが、本調査においても地震後、男性においてのみ循環器系疾患による突然死が増加している。また、肺炎においては循環器系疾患より著明な増加が認められており、被災地における生活環境の悪化ならびに地震後のストレスによる免疫機能の低下¹³⁻¹⁵⁾の両者によってもたらされたものと考えられる。さらに表1で1995年に有意な減少が認められた自殺に関しては、Bartholomew's testによるトレンド解析を行なったところ、30～50歳代の男性において一時的な減少が認められ、女性について変化は認められなかった¹⁶⁾。この様に震災後の異状死体における死因構造の変化では、循環器系疾患および肺炎では増加、自殺は減少と方向性の違いはあるものの男性に対する影響が女性より顕著であり、地震の直接外力による死亡において女性が男性の1.5倍を占めていたこと¹⁷⁾と対照的である。

4. わが国の死因調査制度

医師法第21条には、異状死等の届出義務が規定されている。すなわち、「医師は、死体又は妊娠4月以上の死産児を検査して異状があると認めるときは、24時間以内に所轄検察署に届け出なければならない。」である。届出を受けた警察署では、刑事訴訟法第229条「変死者または変死の疑のある死体があるときは、その所在地を管轄する地方検察庁または区検察庁の検察官は、検視をしなければならない。2 検察官は、検察事務官または司法警察員に前項の処分をさせることができる。」に基づいて検視、捜査を行う。この様に医師に課せられた異状

死体届出義務は、警察の捜査の端緒となり、犯罪を看過しないために重要な役割を果たしている。警察の捜査で事件性ありと判断されれば、刑事訴訟法第168条「鑑定人は鑑定について必要がある場合には、裁判所の許可を受けて、人の住居若しくは人の看守する邸宅、建造物若しくは船舶内に入り、身体を検査し、死体を解剖し、墳墓を発掘し、又は物を破壊することができる。」に基づいて司法解剖が行われるが、事件性がないと判断された場合の扱いに地域差が認められる。東京23区内、横浜市内、名古屋市内、大阪市内、神戸市内には死体解剖保存法第8条（監察医の検案及び解剖）「政令で定める地を管轄する都道府県知事は、その地域内における伝染病、中毒又は災害により死亡した疑のある死体その他死因の明らかでない死体について、その死因を明らかにするため監察医を置き、これに検案をさせ、又検案によっても死因の判明しない場合には解剖させることができる。但し、変死体又は変死の疑がある死体については、刑事訴訟法第二百二十九条の規定による検視があった後でなければ、検案又は解剖させることができない。2 前項の規定による検案又は解剖は、刑事訴訟法の規定による検証又は鑑定のための解剖を妨げるものではない。」により監察医が置かれ、死体検案、行政解剖により死因を調査している。行政解剖1,000体中数体は解剖中に事件性が疑われ司法解剖に切り替えられている。それ以外の地域では、法医学を専門としない開業医による死体検案のみで解剖検査されずに葬られている。警察に届けられる異状死は全死亡のおよそ15%程度で1割が不慮の外因死、2割が自殺、残りの7割は病死であるが、病死とされている中に時津風部屋事件や児童虐待、老人虐待等が隠されているのである。これらの摘発は、警察の捜査体制の強化だけでは困難で、解剖による死因調査制度の充実が望まれる。医療関連死の死因解明についても医療機関での診療、治療中の死亡であればあらかじめ把握可能であるが、医療機関以外での死亡であれば、詳細な調査が行われない危惧がある。

しかしながら、直ちに県下全域をカバーする死因究明のための施設を一から立ち上げるのには予算的にも人員的にも無理がある。東京都監察医務院や大阪府監察医事務所は、専用の建物が用意されているが、兵庫県監察医務室は、兵庫県立健康環境科学センター内に事務所を構え、神戸大学の法医剖検室で死体検案業務を行っている。兵庫県監察医が神戸大学の法医剖検室で解剖しているのと同様に県が医師や検査技師を雇用し、大学で死

体検案業務を行えば、ハード面の費用をかけずに「死因究明医療センター」¹⁸⁾を開設可能である。さらに文書料や検案料等を徴収することで県の財政への負担の軽減も可能と考える。日本法医学会では、これまでに1985年・日航機墜落事故, 1990年・雲仙普賢岳火砕流災害, スーパー長崎屋尼崎店火災, 1991年・信楽高原鉄道列車事故, 1994年・中華航空機墜落事故, 1995年・阪神・淡路大震災, 東京地下鉄サリン事件, 2005年・JR福知山線脱線事故において複数の法医学教室, 監察医務機関で協力して死因調査を行っている。「死因究明医療センター」は, 大規模災害時に法医学会による専門家派遣の受け皿としても重要・不可欠と考える。

5. おわりに

地震は, その上に何もなければ, 地面が揺れるだけのただの自然現象である。都市の下で地震が発生し, その防災力を超える入力があつて初めて震災という社会現象となる。ヒトが共同生活を営み, 社会を形成して数千年, 程度は異なっても都市や社会が, その時代に応じたりリスクに曝されてきたことは想像に難くない。ヒトは, 震災に会う度にそこから得られた教訓で防災力を高めてきた。より強力な地震で再び被害を被わり, そこから得られた教訓で防災力を高めると, まるで螺旋階段を登るように文明を進歩させてきたのであろう。震災に限らず, あらゆる災害で発生した被災死亡者の死因を分析することは, 災害対応の基本となる調査である。阪神・淡路大震災以前のわが国では, これを余りにもおろそかにしすぎたのではないだろうか。死因を正確に把握せずに闇雲に防災対策を講じても方向性を誤るだけである。阪神・淡路大震災の死因調査から導かれる最も有効な被災死亡者数の低減策は, 極めて単純に建物の耐震補強である。他の地震対策と称されるものほとんどは, 生き残れた際に役立つものに過ぎない。個々の地震対策の採用にあたっては, 誰の何を守るためのものであるかを明確にする必要がある。

大規模災害のみならず, 昨今, 社会の不安要因と指摘されている, 犯罪の見逃し, 工業製品の不調, 食品汚染, 新たな感染症, 医療関連死, 過労死などの問題は, いずれも正確な死因調査を行わずして解明することは不可能である。しかしながら, 死者発生時から問題点が明らかとなっていることは少ない。現在, 医療関連死の死因調査を行うシステムが試行されているが, 相互に関連性の

乏しい問題について別個に調査システムを構築する場合, 予想していない新たに発生した問題については, 問題点が明確化されてから別の調査システムを立ち上げることになり, 必ず後手に回ってしまう。死因をいち早く解明することで原因を究明し, 被害の拡大を防止するのが本来, 求められる役割である。また, 業務上過失致死などの違法行為が関係する場合は, 早期の摘発により類似事件発生を抑止力となることが期待される。さまざまな社会不安要因が顕在化している今日, 死因究明制度の確立は安心・安全な地域社会の実現に向けて必須と考える。

文 献

- 1) 理科年表平成21年版: 大学共同利用機関法人自然科学研究機構国立天文台, 丸善株式会社出版事業部, 東京, 2009
- 2) 久米睦夫: 胸部圧迫症に関する病態生理学的研究. 日本胸部外科学会雑誌, 9: 811-827, 1961
- 3) 井宮雅宏, 太田 裕: 1995年兵庫県南部地震時の死者発生状況スケッチ事例—淡路島北淡町—. 東濃地震科学研究所報告, 2: 24-45, 1999
- 4) 村上雅英, 西村明儒, 佐々木学: 1995年兵庫県南部地震における人的被害(その1) 東灘西部地区における被害概要. 日本建築学会大会学術講演梗概集1996年9月: 1-2, 1996
- 5) 西村明儒, 村上雅英, 佐々木学: 1995年兵庫県南部地震における人的被害(その2) 家屋被害と人的被害の関係. 日本建築学会大会学術講演梗概集1996年9月: 3-4, 1996
- 6) 宮野道雄, 村上ひとみ, 西村明儒, 村上雅英 他: 神戸市東灘区における人的被害と救助活動. 都市研究, 61: 145-154, 1996
- 7) 西村明儒, 主田英之: 神戸市における震災前後の異状死体の死因構造の変化. 日本生理人類学会誌, 4: 3-6, 1999
- 8) Dobson, A. J., Alexander, H. M., Malcolm, J. A., Streele, P. L., *et al.*: Heart attacks and the Newcastle earthquake. *Med. J. Aust.*, 155: 757-761, 1991
- 9) Tofler, G. H., Stone, P. H., Maclure, M., Edelman, E., *et al.*: Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (The MILIS study). *Am. J. Cardiol.*, 66: 22-27, 1990
- 10) Meisel, S. R., Kutz, I., Dayan, K. I., Pauzner, H., *et al.*:

- Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myo-cardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet*, 338(8768) : 660-661, 1991
- 11) Suzuki, S., Sakamoto, S., Miki, T., Matsuo, T. : Hanshin-Awaji earthquake and acute myocardial infarction. *Lancet*, 345(8955) : 981, 1995
- 12) Trichopoulos, D., Katsoutanni, K., Zavitsanos, X., Tzonou, A., *et al.* : Psychological stress and fatal heart attack : The Athens (1981) earthquake natural experiment. *Lancet*, 1(8322) : 441-444, 1983
- 13) Woo, J., Iyer, S., Cornejo, M. C., Mori, N., *et al.* : Stress protein-induced immunosuppression : inhibition of cellular immune effector functions following over-expression of haem oxygenase (HSP32). *Transpl. Immunol.*, 6 : 84-93, 1998
- 14) Gordon, S. A., Hoffman, R. A., Simmons, R. L., Ford, H. R. : Induction of heat shock protein 70 protects thymocytes against radiation-induced apoptosis. *Arch. Surg*, 132 : 1277-1282, 1997
- 15) Wainberg, Z., Oliveira, M., Lerner, S., Tao, Y., *et al.* : Modulation of stress protein (hsp 27 and hsp 70) expression in CD4+lymphocytic cells following acute infection with human immunodeficiency virus type-1. *Virology*, 233 : 364-373, 1997
- 16) Shioiri, T., Nishimura, A., Nushida, H., Tatsuno, T., *et al.* : Kobe earthquake and reduced suicide rate in Japanese males. *Arch. Gen. Psychiat.*, 56 : 282-283, 1999
- 17) 西村明儒, 泉 陽子, 山本光昭, 上野易弘 他 : 我が国の災害医療対策の新たな構築に向けての法医学的検討－阪神・淡路大震災における死体検案結果を中心に－. *厚生*の指標, 42 : 30-36, 1995
- 18) 提言 日本型の死因究明制度の構築を目指して－死因究明医療センター構想－, 日本法医学会, 2009
http://plaza.umin.ac.jp/legalmed/siinnkyuumei/teigen_090119.pdf

Medical investigation for human casualties of mass-disaster

Akiyoshi Nishimura

Department of Forensic Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Medical examiners of Hyogo Prefecture performed the medical investigation for human casualties on the great Hanshin-Awaji earthquake. The collaboration between medical and architectonics brought the most effective and integral disaster countermeasure for reduction of human casualties which strengthen existing houses and buildings. Thus, not just earthquake disaster, medical investigation for human casualties on natural, industrial and/or criminal disaster is the most elemental research to draw countermeasure of mass-disaster. In recent, emerging social instability, it is necessary to establish the medical investigation system for suspicious deaths with the purpose of realization to local community with reassurance and safety.

Key words : earthquake, medical examiner, medical investigation, human casualty

総説 (第22回徳島医学会賞受賞論文)

microRNA で化学放射線療法の効果を予測する

西岡 将規, 島田 光生, 宇都宮 徹, 栗田 信浩, 岩田 貴,
森本 慎也, 吉川 幸造, 東島 潤

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21年7月2日受付)

(平成21年7月15日受理)

1. はじめに

下部直腸・肛門管癌の治療においては根治性と機能温存をバランスよく保つことが最も重要である。手術手技、デバイスの進歩により自然肛門温存率は向上してきたが、局所再発抑制に関しては欧米で標準治療として確立されている術前化学放射線療法が本邦でも最近注目されている。下部直腸癌に対する術前化学放射線療法は局所再発を抑制し、肛門温存率を向上させるなどのメリットがある反面、排便・排尿・性機能を障害するといったデメリットもある。それゆえに術前化学放射線療法の効果予測は大きな課題である。本稿では、下部直腸・肛門管癌に対する術前化学放射線療法とその効果予測について、筆者らが明らかにしたmicroRNAでの効果予測の研究成果をふまえ概説する。

2. microRNA

2.1. microRNAとは

DNAの遺伝情報は、メッセンジャーRNAに転写され、その情報に基づいて蛋白質が合成される。従来、細胞内のRNAは、DNA遺伝情報伝達過程における仲介役にすぎないと考えられていた。しかし、近年の分子探索研究の進歩により、細胞内には蛋白質の合成には直接かわらないが、直接機能を持つnon-coding RNAと総称される多くのRNAが存在することが発見された。microRNA (miRNA)は、このnon-coding RNAの1種で、約22塩基長のごく小さな一本鎖RNAであるが、こ

こ数年の研究により、細胞の増殖、分化、アポトーシスなどの重要な役割を果たしていることが急速に明らかとなりつつある。しかしmiRNAの生合成を調節するシグナルや反応過程などのメカニズムはほとんど不明である。

2.2. 癌とmicroRNA

そもそも、ヒトのゲノム上にmiRNAが存在することが明らかとなったのは2000年のことであり、癌の発生、進展とmiRNAの発現異常との関連に関する初めての知見として、慢性リンパ性白血病におけるmiRNAの発現異常が報告されたのは2002年である¹⁾。最近、miRNAの発現変化が癌の発生や進展、分化に関与することが相次いで報告され、小さな機能性RNAが癌抑制遺伝子や癌遺伝子などの制御において重要な役割を担っていることが示唆されている。大腸癌でもmiRNA発現プロファイルと予後および化学療法の効果との関連に関する報告がなされている²⁾。それぞれのmiRNAは100以上と推定されている多くの遺伝子を直接制御することから、その働きは広い範囲に及ぶ。そのために、癌治療に応用した場合は高い効果が期待されている。

3. 化学放射線療法

3.1. 直腸癌に対する化学放射線療法

直腸癌の再発形式で最も頻度が高いのは局所再発であり、局所再発抑制のために側方郭清や化学放射線療法が行われている。欧米では進行直腸癌に対して術前化学放射線療法およびTME (total mesorectum excision) が標

準治療であり、多くのエビデンスが積み上げられてきた。その中でドイツからの報告³⁾では、5年生存率は術前施行群76%、術後施行群74%で差はなかったが、局所再発率は術前施行群5%、術後施行群13%であり術前施行群で有意に低率であった。治療前に肛門を切除する腹会陰式直腸切断術が必要とされた患者の39%では、術前の化学放射線療法によって括約筋温存手術が可能となっている。また、術後の下痢などの急性期毒性および吻合部狭窄などの晩期毒性はいずれも術前施行群で有意に低率であった。以上から現時点では、直腸癌への化学放射線治療は局所再発抑制、肛門温存を目的に術前に施行する方が望ましいと考えられている。

3.2. 化学放射線療法のデメリット

術前化学放射線療法を受けた患者では手術単独で治療された患者よりも術後の肛門管静止圧の低下が著しく⁴⁾、組織学的にも放射線照射は内肛門括約筋の線維化や壁在神経叢の障害を生じ⁵⁾、外肛門括約筋の神経支配である陰部神経の障害をきたすことが報告されている⁶⁾。

臨床的にも術前化学放射線療法を施行された患者では術後排便機能が不良となりやすく、術後長期経過しても改善しないとする報告が多い⁷⁾。EORTC22921試験においても術前放射線単独療法と比較して術前化学放射線療法では有意にQOLと排便機能の悪化が認められている⁸⁾。今後、側方郭清と術前化学放射線療法に関する排便、排尿、性機能を含めたRCTによる検討が必要と思われる。

4. 化学放射線療法の効果予測

4.1. これまでの効果予測法

直腸癌に対して局所再発抑制、肛門温存を目的に術前化学放射線治療を行う場合、治療効果に個人差があること、少なからず化学放射線療法に副作用があることから、その効果予測は非常に重要な課題である。これまでSurvivin⁹⁾、Bax¹⁰⁾、MMP9¹¹⁾などの免疫組織染色による方法やDNA microarray¹²⁾による方法が報告されているが臨床応用には至っていない。われわれもDNA microarrayによる方法で、MMP7をはじめとする17遺伝子が効果予測に有用であることを報告した。ValidationとしてMMP7の免疫染色を行った結果、化学放射線療法に効果のあった群では40%の症例で陽性に染色されたのに対し、効果の少なかった群では全く染色されなかった。

さらなる効果予測の精度向上のため、近年、癌の発生や進展、分化に関与することが相次いで報告され、癌抑制遺伝子や癌遺伝子などの制御において重要な役割を担っていることが示唆されている miRNA に注目し、miRNA による化学放射線療法の効果予測を試みることにした。

4.2. microRNA による効果予測

対象は術前化学放射線療法 (S-1 80mg/m²/day+Radiation 40Gy) を施行した直腸・肛門管癌22例。化学放射線療法前の腫瘍の生検組織で821gene の microRNA を Human miRNA Microarray v2 (Agilent Technologies) を用いて miRNA microarray 解析を行った。Total RNA を脱リン酸化させサンプルを精製し、ハイブリダイゼーションの後に Quality control を行い解析を行った。すべてのサンプルで Total RNA の抽出は可能であった。検討項目は化学放射線療法の組織学的効果、RECIST 判定および Down stage の有無で、それぞれで比較検討し1.5倍以上の変化を示した microRNA をリスト化し統計学的に有意差のあるものを検出した。患者背景を表1、図1に示す。図1の Cancer (−) とは術前の化学放射線療法により CR (Complete Response) が得られた症例で、切除標本での組織学的効果判定は Grade3 を意味している。

術前化学放射線療法の組織学的効果は grade1a が4例、grade1b が3例、grade2 が13例、grade3 が2例で奏効率 (grade2, 3) は68%であった (図2)。Responder (grade2, 3) では miRNA 223 (fold change 3.13, p=0.026)、142が有意に高発現していた (表2)。

RECIST では PR が14例、SD が8例で奏効率は63%

表1：臨床病理学的所見

患者	22
M:F	17:5
年齢 (mean)	72 (41-82)
AV (cm)	3.0 (0-8.0)
腫瘍径 (cm)	3.0 (1.5-6.0)
病理	
分化癌	22
未分化癌	0
手術	
LAR	10
APR	9
Local excision	3

LAR: Low anterior resection

APR: Abdominoperineal resection

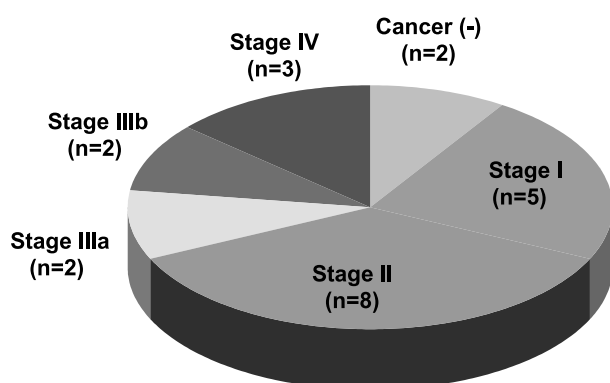


図1：最終診断

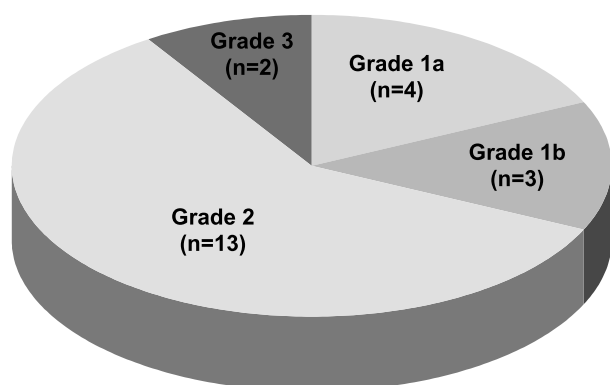


図2：CRTの組織学的効果

表2：効果予測遺伝子（組織学的効果）

MicroRNA	Fold change	Responder	Nonesponder	P(t test)
miR-223	3.13	2885.9	923.3	0.026
miR-142-3p	2.12	2081.0	980.1	0.026

であった。PR 症例では miRNA 223 (fold change 3.13, $p=0.034$) が有意に高発現し, miRNA 17, 20, 92, 106 が有意に低発現していた (表3)。

Down stage の有無別では Down stage 有り13例, 無し9例であった。Down stage の有り症例で miRNA 223 (fold change 3.36, $p=0.006$), 630, 126 が有意に高発現していた (表4)。

化学放射線療法の組織学的効果, RECIST 判定および Down stage の有無でリスト化された miRNA によるクラスター解析では効果の有無別にクラスターが形成された (図3)。

表3：効果予測遺伝子 (RECIST)

MicroRNA	Fold change	RECIST		P(t test)
		PR(n=14)	SD(n=8)	
miR-223	3.13	2936.5	1032.8	0.034
miR-20b	0.61	370.1	603.5	0.048
miR-92a	0.61	640.8	1053.4	0.024
Let-7a*	0.59	2.0	3.4	0.048
miR-20a	0.58	1155.5	1988.4	0.041
miR-17*	0.55	50.0	90.6	0.012
miR-106a	0.55	69.6	126.2	0.024
miR-17	0.54	561.1	1039.6	0.024
miR-20a*	0.41	10.9	26.9	0.041

表4：効果予測遺伝子 (Down stage)

MicroRNA	Fold change	Down stage		P(t test)
		PR(n=14)	SD(n=8)	
		(+)(n=13)	(-)(n=9)	
miR-223	3.36	3296.6	981.5	0.006
miR-630	2.79	191.0	68.4	0.042
miR-126*	1.87	50.5	32.3	0.049

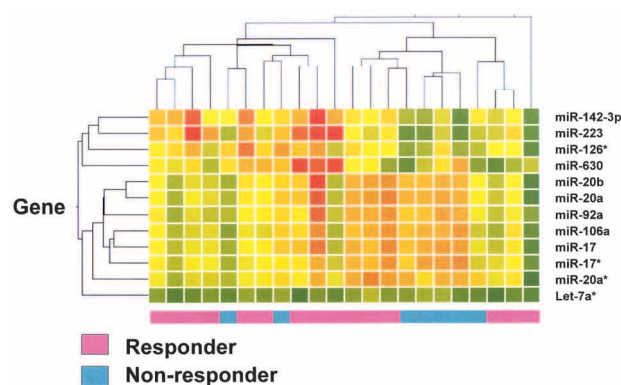


図3：クラスター解析

5. おわりに

放射線治療は根治治療としても緩和療法としてもその意義が見直され, 今後4人に1人は放射線治療を受けるようになると考えられている。放射線治療は大きな需要が見込まれており, 個別化治療を目指した効果予測は重要な研究課題である。今回, 術前の腫瘍生検組織の miRNA を評価することで, 直腸癌に対する化学放射線療法の効果予測が可能となり個別化治療を行うことができる可能性を示した。今後はさらなる症例集積を行い, Validation を行うとともに PCR での検討を行う予定である。

文 献

1. Calin, G. A., Dumitru, C. D., Shimizu, M., Bichi, R., *et al.* : Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR15 and miR 16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **99** : 15524-15529, 2002
2. Schetter, A. J., Leung, S. Y., Sohn, J. J., Zanetti, K. A., *et al.* : MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA*, **299** : 425-436, 2008
3. Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rödel, C., *et al.* : Preoperative postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, **351** : 1731-1740, 2004
4. Gervaz, P., Rotholtz, N., Pisano, M., Kaplan, E., *et al.* : Quantitative short-term study of anal sphincter function after chemoradiation for rectal cancer. *Arch. Surg.*, **136** : 192-196, 2001
5. Da Silva, G. M., Berho, M., Wexner, S. D., Efron, J., *et al.* : Histologic analysis of the irradiated anal sphincter. *Dis. Colon. Rectum.*, **46** : 1492-1497, 2003
6. Lim, J. F., Tjandra, J. J., Hiscock, R., Chao, M. W., *et al.* : Preoperative chemoradiation for rectal cancer causes prolonged pudendal nerve terminal motor latency. *Dis. Colon. Rectum.*, **49** : 12-19, 2006
7. Pollack, J., Holm, T., Cedermark, B., Holmström, B., *et al.* : Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis. Colon Rectum*, **49** : 345-352, 2006
8. Merceier, M., Pasquet, P., Puyraveau, M., Bosset, F. J., *et al.* : Evaluation of the sphincter function and quality of life in French patients with rectal cancer who entered the EORTC 22921 study. *Eur. J. Cancer*, **2** (Supple 3) : 171, 2005
9. Rodel, F., Hoffmann, J., Distel, L., Herrmann, M., *et al.* : Survivin as a Radioresistance Factor, and Prognostic and Therapeutic Target for Radiotherapy in Rectal Cancer. *Cancer Res.*, **65** : 4881-4887, 2005
10. Chang, H. J., Jung, K. H., Kim, D. Y., Jeong, S. Y., *et al.* : Bax, a predictive marker for therapeutic response to preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal carcinoma. *Human Pathology*, **36** : 364-371, 2005
11. Unsal, D., Uner, A., Akyurek, N., Erpolat, P., *et al.* : MATRIX METALLOPROTEINASE-9 EXPRESSION CORRELATED WITH TUMOR RESPONSE IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER UNDERGOING PREOPERATIVE CHEMORADIOOTHERAPY. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **67** : 196-203, 2007
12. Watanabe, T., Komuro, Y., Kiyomatsu, T., Kanazawa, T., *et al.* : Prediction of Sensitivity of Rectal Cancer Cells in Response to Preoperative Radiotherapy by DNA Microarray Analysis of Gene Expression Profiles. *Cancer Res.*, **66** : 3370-3374, 2006

MicroRNA expression predicts pathological response to chemoradiotherapy in rectal cancer

Masanori Nishioka, Mitsuo Shimada, Toru Utsunomiya, Nobuhiro Kurita, Takashi Iwata, Shinya Morimoto, Kozo Yoshikawa, and Jun Higashijima

Department of Digestive and Pediatric Surgery, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

While global microRNA (miRNA) expression patterns of many embryologic, physiologic, and oncogenic processes have been described, description of the role of miRNAs for preoperative chemoradiotherapy (CRT) in rectal cancer is lacking. Our purpose of this study was to define the expression pattern of miRNAs for prediction of response to chemoradiotherapy in rectal cancer. Rectal cancer patients (n=22) who underwent preoperative CRT (40Gy radiotherapy combined with S-1) were studied. S-1 is a novel oral fluoropyrimidine inhibitory for dihydropyrimidine dehydrogenase and has potent radiosensitizing property. RNA harvested from biopsy specimens of rectal cancer before preoperative CRT was hybridized to miRNA microarrays (821 genes). Response to CRT was determined by histopathologic examination (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum) of surgically resected specimens and RECIST. Groups were classified as responders (grade 2 or 3, CR or PR) or nonresponders (grade 0 or 1, SD or PD), respectively. Response to CRT determined by histopathologic examination of surgically resected specimens and RECIST were as follows : responders (grade 2 or 3, n=15), (PR, n=14), nonresponders (grade 0 or 1, n=7), (SD, n=8). Response rate was 68% (grade 2 or 3) and 63% (PR). Two miRNAs (miR-142, 223) with increased expression were identified that correctly differentiated responders from nonresponders of CRT by histopathologic examination. One overexpressed (miR-223) and 4 underexpressed miRNAs (miR-17, 20, 92, 106) differentiated responders from nonresponders of CRT by RECIST. Rectal cancer may have a distinct miRNA expression to predict pathological response to preoperative chemoradiotherapy.

Key words : micro RNA, rectal cancer, chemoradiotherapy, S-1, pathological response

総説（第22回徳島医学会賞受賞論文）

南海・東南海地震などの大規模災害に対する徳島市医師会の取り組み —過去5年間における3つの改善—

吉岡 一夫, 橘 敬三, 村田 豊, 田山 正伸, 仁木 弘典,
露口 勝三, 谷 弘, 川島 周, 豊崎 纏

徳島市医師会

(平成21年5月27日受付)

(平成21年6月16日受理)

はじめに

徳島市医師会においては、これまでも大事故や大災害に対してさまざまな取り組みをしてきたが、最近の阪神淡路や新潟中越などの大地震や、発生確率が高いとされる南海・当南海地震などを考慮して、3つの改善を行った。過去5年間における、南海・東南海地震などの大規模災害に対する徳島市医師会の取り組みについて報告する。

過去の大地震

表1に見られるようにほぼ100年に一度の割合で南海地震が発生しており、ほとんど同じ時期に東南海地震が発生している。またその前後に、中規模の地震が群発していることが報告されている。直近の南海・東南海地震

表1. 主な巨大地震

南海	東海	関東	三陸沖	内陸
684				745岐阜
887	869			
1099	1096			
1361	1433			
1498				1586岐阜
1605	1605	1611		
1707	1707	1703	1793宮城	
1854	1854	1923		
1946	1944	1933		

が1946年であり、2004年3月26日、政府地震調査委員会¹⁾から「今後、南海・東南海地震が30年以内に起こる確率は40%」と発表された。

最近の地震、災害

1995年1月17日、阪神淡路大震災が発生し、2004年10月23日に新潟中越地震、またそのわずか2ヵ月後の2004年12月26日にスマトラ沖地震が発生した。これらに加えて2004年に、徳島県では度重なる台風による被害（木頭、木沢、上那賀、八万）に見舞われ、木沢、上那賀地区の救護の医療班を編成するのに苦労した。公共施設の耐震対策においても、静岡県が90%に対し、徳島県は30%以下で、徳島県の防災力は全国33位であった。これらを踏まえて、2004年、徳島県において防災局が知事直轄となり、徳島市医師会においても、取り組みの見直しが必要と考えられた。

これまでの取り組み

1982年10月、徳島市医師会において、外科・整形外科を中心とした災害時救急隊および市内6ヵ所の応急救護所を設置し、電話における連絡網を編成した。また、各地区持ち回りで毎年、ビル火災、自動車事故等を想定して、消防局と連携して訓練を実施した。1993年から、2年に一度徳島市医師会にて沖洲の流通団地にて交通事故、徳島県庁の火災発生を想定して、消防局と連携して訓練を実施した。1996年から、徳島市防災訓練に毎年参加。

直近では、2006年9月1日第25回徳島市総合防災訓練が吉野川河川敷にて開催されて、医師1名、看護師2名が参加した。また徳島市消防の取り組みとして、すでに、すべてのコミュニティーセンター、小学校、中学校、高等学校に防災無線が設置されていた。

他の県の医師会の取り組み

他の県の医師会ではどのように取り組んでいるのかを調べたところ、名古屋市医師会無償診療所マニュアル²⁾では、「大災害時には速やかに診療所を閉めて、決められた応急救護所に駆けつけて地区の医療救護活動にご協力下さい。」とあった。診療所を開けておけば、たくさんの人であふれ、たちまち薬剤や、資材は底を尽き、どうしようもなくなると記されていた。また神戸市医師会では、阪神淡路大地震の教訓を受けて、すでに、手上げ方式により、あらかじめ15の応急救護班（医師1名、看護師2名、事務1名、薬剤師1名）が設置されていた。すでに地震発生が多く、危機感が強い静岡県では、民間ヘリコプターと契約、大災害時に80機以上のヘリを使用できる体制をとっていた。

アンケートの実施

2004年徳島市医師会員に対して3回のアンケートを行った結果、連絡網をまわすのでは、津波に間に合わなかったり、つながらなかったりするのではないかという意見が多く、実際の訓練でも連絡網の到着に最長61分を要し、津波最速到達時間予想の40分に間に合わないことが懸念された。また、吉野川大橋が崩落したら現行の応急救護所に行くことは不可能などの意見が相次いだ。

応急救護所の再編

これらのことを踏まえて、徳島が水の都であり、中洲が橋によって結ばれている特殊な地形に着目し、すべての橋が崩落した状態を考えて、表2のように、16カ所の応急救護所を地図上に設置し、手上げ方式にて参集していただける医師を決定した。すでに防災無線が配備された、小学校、中学校、高等学校およびふれあい健康館にお願いした。出動に際しては、震度5以上の地震発生時に、基本的には医師会事務局よりFAXおよび自動電話回線により依頼することとしたが、連絡が無くても可能

であれば自発的に参集することを承諾いただいた。また、従来のように、外科、整形外科の医師ばかりでなく、内科、小児科、精神科、皮膚科、産婦人科、脳外科、泌尿器科、形成外科、耳鼻科、眼科など多数の診療科の先生方に参加していただいた。これは、新潟中越地震における発生後2、3日以降における応急救護所における経験の教訓が生きている。もしこれらの応急救護所自体が被害を受けた場合は、臨機応変に変更したり、他の応急救護所の医師と協力し合い、救護に当たることを確認した。この新たな体制は、2006年度から、徳島市防災マニュアル³⁾へ記載され、徳島県医師会災害対策マニュアル⁴⁾にも記載された。

救急医療セットの整備

各地区の医師会員による図上訓練を施行したところ、応急救護所が設置されていても、学校の保健室の器具だけでは何もできないのではないかとの意見が相次いだ。このため備品を置く準備に着手した。問題点は、どのようなものを置くかということと財源であったが、すでに空港や、救急医療機関に置いている実績を持ち、数年に一度の消耗品の入れ替えを思考するシステムが確立されたセットがあり、徳島市に予算請求したところ、2007年7月、救急医療セット（JM1：図1、表3）を16カ所のすべての応急救護所に整備していただいた。これらは、最低限の資器材であり、実際には、参集していただく方々に、往診バックなどにつめた、必要物品を持ち寄っていただくことが不可欠であり、足りなくなったものや洗浄水などをヘリコプターなどにて落下していただくことなどが当然必要になると考えられる。

訓練の変化

これまでの徳島市防災訓練は吉野川河川敷において、一年に一度行われていたが、国の方針もあり、より地域に密着した、実際の訓練を目指し、もっと小さな地区毎の訓練が開始されることとなった。2007年8月26日、加茂名小学校において、地域の住民、消防、医師、看護師が参加した、初めての地域の市民、医師参加型のトリアージ訓練^{5,6)}が行われた。以来、新町、八万、論田、津田、佐古と3-4ヵ月毎に施行されている。今までの年1回の訓練では医師1名、看護師2名が参加しているのみであったが、地区の訓練になってから、すでに医師44名、

表2. 東南海、南海地震による大災害発生時の各応急救護所への医療機関の配置

(応急救護所) 下記の医療機関のアンダーラインは外科系、アンダーラインのない医療機関は内科、小児科、メンタル等の医療機関

徳島市医師会 6 2 5 1 4 6 1 7 防 災 無 線 5 0 1 0 番	第1班	内町小学校 保健室(電話 622-0742) (防災無線 6010番)			
	内町地区	橋整形外科(623-2462) 吉田医院(625-3065) 篠原クリニック(625-2277)	いわせ整形外科(652-6211) 三河循環器科内科(652-7376) やまぐちメンタルクリニック(653-6557)	福田整形外科病院(622-4597) 日比野病院(654-5505) 古川病院(622-2125)	梶産婦人科(622-1680) 住友医院(652-6514)
	第2班	新町小学校 保健室(電話 622-3348) (防災無線 6000番)			
	新町・ 富田地区	原田外科胃腸科(622-7515) 喜多美容形成外科(652-1107) 田村医院(652-9573)	近藤整形外科(622-3550) 中瀬医院(623-3758) 伊月健診クリニック(653-2315)	疋田外科内科(652-5987) 和田循環器内科(654-7280)	加藤整形外科クリニック(622-7672) 樋口医院(622-3622)
	第3班	佐古小学校 保健室(電話 622-7878) (防災無線 6020番)			
	佐古地区	矢野診療所(655-5811) 鈴江病院(652-3121) 藤田眼科(656-1010)	宇山外科胃腸科(655-1301) 三木内科循環器クリニック(652-3088) 武田病院(623-2622)	善成病院(622-1212) 福永医院(652-7717) 片岡内科消化器クリニック(611-1251)	吉田外科医院(652-8685) 中山内科医院(622-1500) 川島病院(631-0110)
	第4班	加茂中学校 保健室(電話 631-3487) (防災無線 6540番)			
	加茂名地区	松永病院(632-3328) 湯浅医院(633-6340) 水沼循環器呼吸器内科(632-8496) みやもと内科クリニック(634-3551)	三木達医院(631-3210) リムズ徳島クリニック(634-1122) 天満病院(632-1520) 鎌田クリニック(637-0788)	村田整形外科医院(632-8228) とくしまプラスチッククリニック(633-8484) 高橋小児科(631-8153) 三代内科循環器科(631-2345)	松島医院(631-5638) 名東内科(631-5131) 川内内科(632-1505) 宮内クリニック(633-5535)
	第5班	徳島中学校 保健室(電話 623-1371) (防災無線 6520番)			
	渭北地区 (助任・前川・吉野)	長岡整形外科(653-5153) 三谷産婦人科(622-2602)	助任診療所(622-8070) 宇都宮皮膚泌尿器科(653-8558)	さんかん内科外科(611-2555) 北前川診療所(623-3801)	七條整形外科医院(622-3030) 健生病院(622-7771)
	第6班	千松小学校 保健室(電話 631-3944) (防災無線 6080番)			
	田宮・三春・春日地区	中村外科内科(631-8555) 富田内科胃腸科クリニック(631-6711)	南医院(631-4824) 北佐古クリニック(632-6811)	稲山病院(631-1515) 城西病院(メンタル)(631-0181)	岩佐整形外科(633-3133)
	第7班	川内中学校 保健室(電話 665-3471) (防災無線 6610番)			
	川内地区	木下医院(665-1521) 応神クリニック(641-4888) 徳島皮膚科クリニック(665-5234)	中瀬病院(665-0819) 賀川脳外科クリニック(683-3101)	松村病院(665-3233) 岡部内科クリニック(665-6008)	大塚外科内科(665-7722) たかす医院(小児科)(665-0010)
	第8班	八万中学校 保健室(電話 652-2048) (防災無線 6560番)			
	八万地区	亀井病院(668-1177) 協立病院(668-1070)	新田整形外科(668-6821) 戸田皮膚科医院(668-2111)	中村整形(652-1119) はしもと和クリニック(メンタル)(668-2288)	齊藤内科循環器科(656-2511)
第9班	大松小学校 保健室(電話 669-0814) (防災無線 6190番)				
多家良地区	平尾レディースクリニック(669-6366) 住友医院(669-0357)	博愛記念病院(669-2166)	じぞうばし内科外科(669-2121) 坂東ハートクリニック(669-6255)		
第10班	ふれあい健康館(電話 656-1511) (防災無線 2170番)				
昭和・沖浜地区	ほりべ整形外科(626-2733) 林内科(626-0003) 幸地内科小児科(626-0333)	庄野外科内科(625-1202) 徳島クリニック(653-6487) 福本ヒフ科(626-3611)	森整形外科(623-6366) 横井内科クリニック(657-0188)	川口内科循環器クリニック(652-2555) もりの医院(625-1488)	
第11班	津田小学校 保健室(電話 622-0559) (防災無線 6110番)				
津田地区	新浜医院(662-5577) 橋本内科(663-1177)	森本整形外科(662-1155) 近藤内科病院(663-0020)	田村病院(663-2488) みなと医院(662-1050)	寺沢病院(662-5311) 第一病院(メンタル)(663-1122)	
第12班	論田小学校 保健室(電話 662-0402) (防災無線 6180番)				
論田地区	保岡クリニック論田病院(663-3111) 林病院(663-1188)		リハビリテーション大神子病院(662-1014)		
第13班	城東高校(電話 653-9111) (防災無線 6800番)				
中洲・新蔵地区	高倉医院(622-2188)	中洲八木病院(625-3535)	リバーサイドのぞみ病院(611-1701) 柏木内科(622-0331)		
第14班	福島小学校 保健室(電話 622-8197) (防災無線 6050番)				
福島・大和地区	城東外科内科(654-5022) 河野循環器内科(652-2445) 若槻クリニック(652-0437)	木下クリニック(622-0148) 元木小児科(625-1025)	井上内科胃腸科(625-0181) 住友内科病院(622-1122)	高岡消化器内科(652-9528) 枝川クリニック(メンタル)(653-1131)	
第15班	徳島市立高校 保健室(電話 664-0111) (防災無線 6880番) (城東大橋、沖洲橋、沖洲大橋のいずれかが通行可能の場合外科系医療機関も参加)				
沖洲、城東地区	たけひさ医院(623-0484) 浦上内科胃腸科クリニック(664-3264)	沖の洲病院(622-7111) さこう内科クリニック(664-1717)	梅原整形外科医院(602-0922) えもとこどもクリニック(664-8580)	木下病院(622-7700) 金沢クリニック(664-6644)	
第16班	城東小学校 保健室(電話 652-0555) (防災無線 6060番)				
住吉地区	武市内科(626-2087)	豊田内科(654-5217)	おかがわ内科小児科(656-0022) 藤井医院(622-8356)		
時間外	豊崎医院(631-0500)	三谷産婦人科(622-9451)	防災無線 統制台 (1000番)		

※第11班 津田方面の救護所の津田小学校の被害が大きく使用できない場合は、2番目の応急救護所としてふれあい健康館(防災無線 6110番)(電話656-1511)に変更する。

※第12班 論田方面の3医療機関は津波の被害の少ない第九班の多家良地区か小松島市医師会と連携をする。

※第14班 福島、大和方面救護所の福島小学校が被害が大きく使用できない場合は、2番目の応急救護所として城東高校(電話653-9111)(防災無線 6800番)に変更する。

※第15班 沖洲、城東方面救護所の徳島市立高校の被害が大きく使用できない場合は、第16班応急救護所の城東小学校に変更する。

出動要領

①大災害発生時に出動する救急医療機関は自院の被災状況や患者さんの受け入れ状況により、出務が可能となるときに出務することを基本とする。

出務する際には、基本的に看護師2名と連絡員1名の同行とするが、状況により医師一人でも出務するなど柔軟に対応する。

出動に際しては、基本的に医師会事務局より、FAX及び自動電話回線により依頼することとするが、地震の規模により、連絡がなくても可能であれば、自発的に該当する救護所に出務する。

②被害を受けなかった地区の登録医師は、医師会からの依頼により被害を受けた地域への応援医師として協力する。

③大災害発生時には、応急救護所において、負傷者のトリアージと応急処置と内科的診療等を行う。

④各応急救護所には徳島市地域防災無線が設置されているので、活用する。



図1. JM1(応急救護セット)

表3. JM1内容一覧

診器	1	気管挿管セット	1	絆創膏	2
血圧計	1	気管チューブ	5	ガーゼ	20
緊急連絡カード	20	外科セット	1	綿棒	50
識別バンド	15	外傷セット	1	清浄綿	10
打診器	1	注射器	10	三角巾	3
ペンライト	1	注射針	20	手術用手袋	4
バイトスティック	1	駆血帯	1	デイスポ手袋	100
ボールペン	2	止血帯	1	シーネ	1
サインペン	2	輸液セット	3	ボスミン	20
メモ用紙	1	翼状針	3	セファメジン	10
バックバルブマスク	1	静脈留置針	3	輸液500	3
吸引器	1	包帯	6		

看護師34名に参加していただいている(表4)。参加した医師からは、負傷した患者の鎮痛薬や、感冒薬などの薬剤および点滴、包帯、ガーゼ、シーネなどの資器材を持参する必要があるとか、いろいろな工夫の意見が出された。また、市民の声として、いつも診てもらっている先生が参加していて、この地区の、この応急救護所で救護してくれると思うと心強いという言葉が耳に残っている。今後も、残った地区にて順次開催される予定であり、

表4: 訓練

日時	場所	参加者	内容
H19. 8. 26	加茂名小学校	医師5	トリアージ訓練
H19. 9. 16	新町小学校	医師8, 看護師7	トリアージ訓練
H20. 1. 20	八万中学校	医師11, 看護師9	トリアージ訓練
H20. 7. 27	論田小学校	医師3	応急手当
H20. 11. 2	津田小学校	医師8, 看護師9	トリアージ訓練
H21. 2. 8	佐古小学校	医師9, 看護師9	トリアージ訓練

JM1も消耗品交換時にはそれらを訓練に使用できることとなっている。

改善したこと

1. 橋の倒壊を考慮し、応急救護所を増設(6から16カ所へ)した。
2. 応急救護所への備品の配備(JM1)をした。
3. 各地域の医師、看護師、消防、市民の参加型訓練を開始した。

おわりに

最近5年間の、南海・東南海地震などの大規模災害に対する徳島市医師会の取り組みについて報告した。今後もこれらの訓練に参加し、継続していくことが、いつ起きるかもしれない大災害に備える唯一の方法であると考えている。

謝 辞

南海・東南海地震などの大規模災害に対する徳島市医師会の取り組みにご協力頂いている救急災害委員会の先生方、医師会の各位に厚く御礼を申し上げます。ならびに、この取り組みにご協力頂き、訓練等に参加して下さった、住民、消防、看護師医師会員の皆様に深く感謝申し上げます。

文 献

1. 政府地震調査委員会ホームページ
2. 名古屋市医師会災害時マニュアル
3. 徳島市防災マニュアル
4. 徳島県医師会災害対策マニュアル
5. 逸見 弘：救急・災害現場のトリアージ，荘道社，東京
6. 山本保博：集団災害時における一般医の役割，ヘルス出版，東京

Activities of the Tokushima City Medical Association for prevention and management of possible large-scaled natural disasters such as an earthquake in the Nankai and East Nankai regions -3 changes for the past 5 years-

Kazuo Yoshioka, Keizo Tachibana, Yutaka Murata, Masanobu Tayama, Masaru Tsuyuguchi, Shu Kawashima, and Matome Toyosaki

Tokushima City Medical Association, Tokushima, Japan

SUMMARY

Here is a report on activities of the Tokushima City Medical Association for the past 5 years for prevention and management of possible large-scaled natural disasters such as an earthquake in the Nankai and East Nankai regions.

Paying attention to the fact that Tokushima is a city of good river network with unique topography, e.g. the towheads are connected by many bridges, and assuming a situation that all the bridges have collapsed, 16 medical institutions were selected as a first aid station on the virtual map and obtained their approval for cooperation. However, after conducting simulation training, some members of the Tokushima City Medical Association claimed, "We can not do anything with no suitable equipment in a first aid station." Thus, we requested some budget from the Tokushima Municipal Government, and then, a first aid medical kit JM1 was installed at all the 16 first aid stations in July 2004.

In previous years, disaster prevention training was held once a year at the riverbed of the Yoshino River, however, the first joint triage training of local residents and medical professionals was held at Kamona Elementary School on August 26, 2007, in which actually local residents, fire fighters, physicians and nurses joined. Since then, the training has been held every 3 to 4 months in Shin-machi, Hachiman, Ronden, Tsuda and Sako areas in turn.

The Tokushima City Medical Association believes that participating the disaster prevention training introduced here and continuing the practice should be the only way for good prevention and management of an unpredictable great disaster.

Key words : Tokushima City Medical Association, earthquake

プロシーディング (第1回若手奨励賞受賞論文)

右手指に急速に壊疽性病変を生じた抗リン脂質抗体症候群の1例

仁木真理子¹⁾, 井上奈津子²⁾, 福本大輔²⁾, 山本忠正²⁾,
安齋眞一²⁾, 久保宜明²⁾, 荒瀬誠治²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター, ²⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚運動系病態医学講座皮膚科学分野
(平成21年5月26日受付)

(平成21年5月29日受理)

はじめに

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome; APS) は, 血栓症や習慣性流産をきたす自己免疫疾患である。今回, 混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease; MCTD) を基礎疾患にもつ患者に指尖壊疽を生じ, APS と診断した1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 71歳, 女性

主訴: 右第4指の壊疽, 右第2, 3, 5指の潰瘍

既往歴: 平成3年に混合性結合組織病 (MCTD) と診断され, 現在 PSL 7.5mg と mizoribine 50mg を内服中。平成17年に発熱や痙攣発作があった。平成19年に一過性の意識消失発作が出現, EEG でてんかん性と診断された。脳MRI では異常所見はなかった。2経妊2経産で流産の既往はない。

現病歴: 平成20年7月1日朝に右手指先端に痛みを伴う水疱を生じたため, 近医 (皮膚科) を受診した。リンデロンVG軟膏®の外用で軽快しないため, 7月4日当科を受診した。当初虫刺症などを考え, デルモベート軟膏®を処方したが, 7月9日に突然右第4指先端が黒色に変化していることに気付き, 7月11日に当科を再度受診し同日入院した。

入院時現症: 右第4指の先端は黒色壊死となり, PIP関節部, 第2, 3, 5指の外側にも潰瘍がみられた。手指の硬化はなし。指尖以外にも, 小指球部, 手関節に一部壊死を付着する潰瘍があった (図1)。



図1 右第4指の先端は黒色壊死となり, 同指のPIP関節部や第2, 3指にも潰瘍があった。

入院時検査所見:

サーモグラフィー (7月14日): 右第4指先端潰瘍部は低温域であったが, 潰瘍周囲は逆に高温域であり, 代償的に血流が改善されていた。患側反対側の左手背は低温となっていた (図2上段)。

サーモグラフィー冷水負荷 (8月1日): レイノー現象を誘発するために施行した。冷水負荷後10分の回復率は右第4指では100%であり, 患側では, 明らかなレイノー現象は誘発されなかった。左手指第3, 4指では45%と回復率が低下していた (図2下段)。

頭部MRI (9月3日): 左頭頂部皮質部に小さな皮質梗塞を思わせる所見が認められる。

臨床検査所見: WBC 4700/ μ l (neutro 74.3%, mono 5.0%, eosino 0.3%, baso 0.7%, lympho 18.4%), Hb 11.5g/dl, RBC 379万/ μ l, Ht 34.1% PLT 17.2万/ μ l, GOT 17U/l, GPT 9U/l, LDH 222U/l, T-bil 0.6mg/dl, ALP 318U/l, γ -GTP 42U/l, T-cho 280mg/dl, TG 152mg/dl, HDL-C 71mg/dl, CK 78U/l, TP 7.5g/dl (Alb 58.1%,

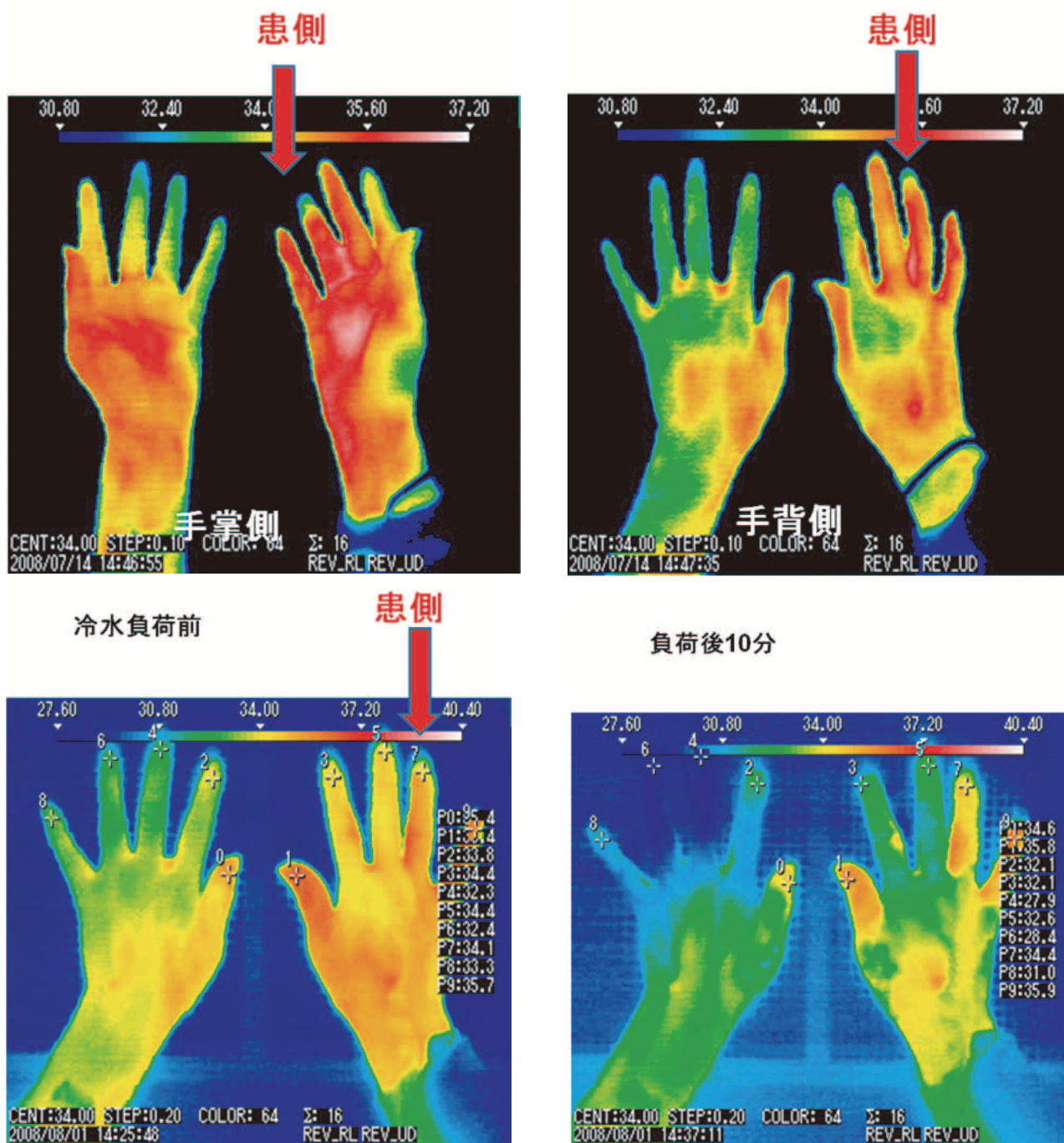


図2 上段：患側よりも健側の手指が低値であった。
下段：患側よりも健側の回復率が低下していた。

α_1 3.1%, α_2 9.7%, β 10.1%, γ 19.0%), Alb 3.7g/dl, UA 7.2mg/dl, BUN 19mg/dl, Cr 0.89mg/dl, Na 141 mEq/l, K 4.1mEq/l, Cl 107mEq/l, CRP 1.19mg/dl, ESR 68mm/h, C 391mg/dl, C4 15mg/dl, CH 5037U/ml, STS 陰性, TPHA 陰性

凝固止血関連検査：PT% 111.3%, PT 12.0sec, PT-INR 0.94, APTT 61.6sec, FIB 296, FDP 2 μ g/ml, Dダイマー 0.7 μ g/ml, AT Ⅲ101.3%, TAT 0.9ng/ml, PIC 0.6 μ g/ml, プロテインC活性104%, プロテインS抗原量90%

血清・免疫学的検査：膠原病の自己抗体に関しては、抗核抗体640倍，抗RNP抗体1，ループスアンチコアグラント1.83で高値，抗ds-DNA抗体12IU/ml，抗Sm抗体(-)，LEテスト(-)，抗ミトコンドリア抗体(-)，PR3-ANCA(-)，MPO-ANCA(-)，抗SS-A抗体(-)，抗SS-B抗体(-)，抗Scl-70抗体(-)，抗セントロメア抗体(-)， β 2-GP1依存性抗CL抗体1.3未満，抗CL抗体5（正常範囲内）

治療および経過：入院後7月11日よりPGE1製剤（リプル®）点滴を開始し，7月25日からアンブラグ®の内服を追加した。まず局所の壊死組織を化学的デブリードマンの目的でゲーベンクリームを使用し，その後，プロスタンディン軟膏塗布に変更した。露出した骨の上に肉芽があがらないため，鋭匙で骨を削る処置を加え，肉芽の増殖を促した。8月22日より，APSとの診断のもと，バイアスピリン®（100mg）1T内服を開始した。局所は半米粒大の潰瘍までに縮小したため9月21日退院した（図3）。



図3 わずかな潰瘍が残るのみとなった。

考 察

SLE，強皮症，皮膚筋炎をはじめとする膠原病では微小循環障害に基づく皮膚潰瘍はしばしばみられるが，MCTDに皮膚潰瘍を生じたとの報告は少ない^{1,2)}。また，指尖潰瘍発症時はMCTDの病勢は安定しており，夏季に急速に右手のみに壊疽性病変を生じたことから，MCTDの末梢循環不全による症状とは考えにくく，血栓/塞栓症を強く疑った。血液検査ではAPTTの延長に加え，ループスアンチコアグラントが陽性（12週後でも陽性）であった。

現在APSの分類基準として札幌クライテリア・シド

ニー改変が広く知られている^{3,4)}（表1）。本人の了承を得られず組織検査は施行しなかったため病理学的には血栓症の存在を確認できなかったが，臨床所見と経過からMCTDに続発したAPSと診断した。

APSにおいて皮膚病変は重要な初発症状となりAPS患者200例のうち31%が，皮膚病変を初発症状としたとの報告がある。最も多い皮膚病変は網状皮斑で全体の25%に認められたと報告されている⁵⁾。指尖壊死は初発症状としては2~3%，出現頻度としては，3~8%にみられる⁶⁾（表2）。

治療としては，一般的には静脈血栓の再発予防に関しては他の血栓傾向と同様にワーファリンが中心であるが，動脈血栓にはワーファリンと抗血小板薬を中心とした治療の両者があり，一定の見解を得ていない^{3,6)}。今回は動脈血栓と考え，比較的安全で副作用の少ないアスピリン100mg/日内服を行った。現在も再発なく経過しており，自験例において少量アスピリンの内服は有効で

表1 札幌クライテリア・シドニー改変分類基準

抗リン脂質抗体症候群(APS)の分類基準

少なくとも一つの臨床所見と少なくとも一つの検査所見を有するもの

■臨床所見

① 血栓症

1回以上の動脈，静脈，小血管の血栓の存在（臓器，組織は問わないが，浅部静脈血栓は除外）

血栓は客観的に判断されること（明白な画像診断か組織学的診断）

II・産科的臨床所見

1) 妊娠10週以降の原因不明子宮内胎児死亡（形態学的異常なし）

2) 妊娠34週未満の重症妊娠高血圧腎症・子癇や胎盤循環不全と認識できる早産（形態学的異常なし）

3) 妊娠10週未満の3回以上の連続した原因不明習慣流産（夫婦いずれかの染色体異常，子宮奇形，内分泌異常を除外）

■検査所見：12週以上の間隔で2回以上陽性

1. 血漿中のlupus anticoagulant (LA) 陽性

2. 血清が血漿中の抗カルジオリピン抗体IgGかIgMが中高力価

：標準化された方法で> 40GPL，> 40MPLあるいは> 99パーセンタイル

3. 血清が血漿中の高 β 2GPI抗体IgGかIgM陽性

：標準化された方法で> 99パーセンタイル

表2 抗リン脂質抗体症候群でみられる皮膚病変の頻度

	初発症状としての頻度	出現頻度 (%)
網状皮斑	18~20	24~26
指尖壊死	2~3	3~8
爪下線状出血	2	1~5
浅在性静脈血栓症	2	5
皮膚潰瘍	4	6~8
血小板減少性紫斑病	2	4
血管炎様皮疹	2~3	3~4
広範な皮膚壊死	2	2
primary anetoderma	0	2
計	29~31	40~49 (%)

あったと考える。

膠原病患者に急速に皮膚潰瘍を生じた場合はAPSの関与も考慮し⁷⁾、精査を進めていく必要がある。

文 献

- 1) 高橋政史, 古川裕利, 高根沢まるみ, 中村晃一郎
他: 難治性潰瘍を伴った混合性結合組織病の2例.
臨床皮膚科, 57: 160-163, 2003
- 2) 下江敬生, 新谷久恵, 黒田広生: 下腿に多発潰瘍を
生じたMCTD. 皮膚病診療, 18(11): 1023-1026, 1996
- 3) 小寺雅也: 診断に役立つ抗リン脂質抗体症候群のま
とめ. 日皮会誌, 118: 2748-2750, 2008
- 4) Miyakis, S., Lockshin, M. D., Atsumi, T., Branch, D. W.,
et al.: International consensus statement on an up-
date of the classification criteria for definite an-
tiphospholipid syndrome (APS). J. Thromb. Haemot.,
4: 295-306
- 5) Francès, C., Niang, S., Laffitte, E., Pelletier, F., *et al.*:
Dermatologic manifestation of the antiphospholipid
syndrome: two hundred consecutive case. Arthritis.
Rheum., 52: 1785-1793, 2005
- 6) 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・
血管障害ガイドライン. 日皮会誌, 118: 2095-2187,
2008
- 7) 長谷川稔: 膠原病に伴う抗リン脂質抗体症候群を見
逃さないために. 日皮会誌, 116: 1958-1961, 2006

A case of antiphospholipid syndrome with rapidly progressive necrotic skin lesions on the right fingers

Mariko Niki¹⁾, Natsuko Inoue²⁾, Daisuke Fukumoto²⁾, Tadamasa Yamamoto²⁾, Sinichi Ansai²⁾, Yoshiaki Kubo²⁾, and Seiji Arase²⁾

¹⁾The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, and ²⁾Department of Dermatology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 77-year-old female was referred to our clinic in July 4, 2008 with a week history of rapidly progressive necrotic skin lesions on her right fingers. She had been under treatments of mixed connective tissue disease (MCTD) since 1991. Laboratory findings revealed prolongation of activated partial thromboplastin time (aPTT) and the presence of lupus anticoagulant. We diagnosed this case as MCTD followed by antiphospholipid syndrome (APS). After the treatment of Prostaglandin E1 and Sarpogrelate hydrochloride, low dose of oral aspirin was started. Necrotic lesions of her fingers improved gradually, and she was discharged in September 21. APS should be considered when we see rapidly progressive necrotic skin lesions on patients with collagen diseases.

Key words : rapidly progressive necrotic skin lesions, mixed connective tissue disease, lupus anticoagulant, antiphospholipid syndrome

備考：受賞対象となった研究内容は現在，他誌に投稿中のため，本誌編集委員会は徳島医学会賞贈与規程第2条「本賞は本会において優れた研究を発表し，かつ受賞後速やかに四国医学雑誌にその研究成果を原著，総説，プロシーディング等論文として発表する本会会員に授与する」にのっとりプロシーディングとして受理しました。

四国医学雑誌投稿規定

(2009年3月改訂)

本誌では、医学研究および医療に従事する医師および研究者からの原稿を広く募集いたします。

但し、コメディカルの方は医師、もしくは教官の指導が必要です。

投稿論文は専門家が査読し、その論文の採否は査読者の意見を参考にして編集委員会が決定します。原稿の種類としては以下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
 2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al. : Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
- 著者多数

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 大 下 修 造
 近 藤 和 也 佐 野 壽 昭
 高 橋 章 森 俊 明
 安 友 康 二

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
 Akira TAKAHASHI 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*

表紙写真 (左上) : 図 3 . 細胞周期と時間依存型抗がん剤 (本号68頁に掲載)
(右上) : 徳島大学病院における嚥下食 1 (本号75頁に掲載)
(下) : 図 1 . 細胞のがん化過程に作用する食品成分 (本号58頁に掲載)

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65巻 第3, 4号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

平成21年8月20日 印刷

平成21年8月25日 発行

発行者：玉置俊晃

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