

四国医学雑誌

第66巻 第3,4号 (平成22年8月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

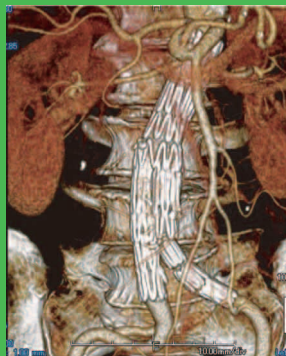
Vol. 66, No. 3,4 (August 25, 2010)

特集：循環器病診療における最新の診かた，考え方

腹部大動脈瘤

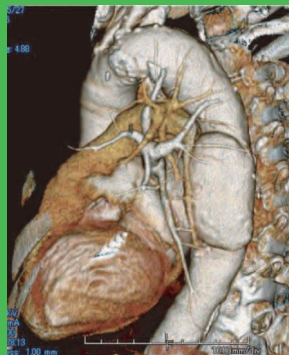


手術前

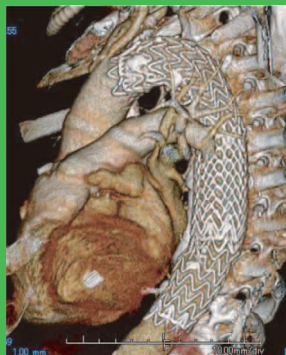


手術後

胸部大動脈瘤



手術前



手術後

徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

66巻3, 4号 目次

特集：循環器病診療における最新の診かた，考え方

巻頭言	北川 哲也 中山 公 司	57
急性心筋梗塞の初期治療 -救命の連鎖-	佐田 政隆	59
心房細動と塞栓症 -何時，どのような治療を始めるか？-	山田 博胤他	63
成人期先天性心臓病の問題点 -修学，就職，妊娠，出産-	森 一 博	71
増え続ける大動脈瘤治療 -開胸／開腹手術か，ステントグラフト治療か？-	藤本 鋭 貴他	77
予防できる下肢のむくみと肺塞栓症	黒部 裕 嗣，北川 哲也	81

総説：

ステロイド長期投与患者における周術期ステロイドカバー	浅野 間 理 仁他	85
----------------------------------	-----------	----

総説：第24回徳島医学会賞受賞論文

ピオグリタゾン投与による腹部大動脈瘤における抗動脈硬化作用	元 木 達 夫他	91
-------------------------------------	----------	----

活動報告：第24回徳島医学会賞受賞論文

ER型救急に取り組む二次救急医療機関の現状	上 山 裕 二他	95
-----------------------------	----------	----

症例報告：第3回若手奨励賞受賞論文

進行性に増悪をきたし血管内治療を施行した右内頸動脈閉塞の1例	坂 東 美 佳他	101
--------------------------------------	----------	-----

症例報告：

多量の肝内門脈ガスを呈した非閉塞性腸管虚血症の1例	山 崎 誠 司，余喜多 史 郎	107
---------------------------------	-----------------	-----

症例報告：

ホジキンリンパ腫の治療中に発症した腸閉塞に腹腔鏡補助下解除術を施行した1例	吉 田 卓 弘他	111
---	----------	-----

投稿規定

Vol. 66, No. 3, 4

Contents

Special Issue : Cardiovascular therapeutics -Up-to-Date techniques and managements-

T. Kitagawa and K. Nakayama : Preface to the Special Issue	57
M. Sata : Early treatment of acute myocardial infarction -chain of survival-	59
H. Yamada, et al. : Atrial fibrillation and thromboembolic stroke -when and how can it be treated-	63
K. Mori : Problems in patients with congenital heart diseases - school attendance, getting employment, pregnancy and delivery-	71
E. Fujimoto, et al. : The rate of aortic aneurysm repair is increasing - open surgery vs. stent graft treatment-	77
H. Kurobe and T. Kitagawa : The management of venous thrombosis and pulmonary embolization	81

Reviews :

M. Asanoma, et al. : Perioperative corticosteroid supplementation of patients treated long-term with steroid.....	85
T. Motoki, et al. : Preliminary evaluation of preoperative Pioglitazone administration on abdominal aortic aneurysm	91

Report :

Y. Ueyama, et al. : Present status of US-style emergency medicine (ER-style) of a secondary emergency hospital in Tokushima Prefecture	95
---	----

Case reports :

M. Bando, et al. : Endovascular revascularization for a totally occluded cervical internal carotid artery in a progressing ischemic stroke patient : case report	101
S. Yamasaki and S. Yogita : A case of nonocclusive mesenteric ischemia with portal venous gas	107
T. Yoshida, et al. : A case of the small bowel obstruction resected by laparoscopy assisted surgery during the treatment of Hodgkin's lymphoma	106

特集 循環器病診療における最新の診かた, 考え方

【巻頭言】

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)

中山 公司 (徳島県医師会生涯教育委員会)

古来、東洋では“病膏肓に入る”という言葉がある。膏肓(こうこう)とは鍼灸の“つぼ”を表す言葉で、解剖学的には胸骨の背部、横隔膜の上、つまり心臓の位置をさし、心臓に病、悪魔が取り憑くと“危篤状態になる”、“最後の状態だ”という意味でつかわれる。また、西洋でも、皆様よくご存知の哲学者アリストテレスが“心臓に手をつけると友達を失うよ”とあって以来、“心臓は医者仲間にとっても絶対に手をつけてはいけない領域”であった。ずっと下って、19世紀に有名な外科医ビルロート(1829-94)がいる。現在も広く応用されている胃切除後の胃腸再建法、ビルロートI法、II法を開発したドイツの外科医であるが、彼さえも心臓には手をつけられなかった。

ところが、19世紀も終わる頃、戦争が大規模化するにつけ、心臓外傷を負った者の心筋を縫合することから心臓に対する外科が始まった。20世紀に入ると、レントゲン、心電図、心肺蘇生法、心臓カテーテル法、ヘパリン薬といった現代医学においても極めて重要な基礎医学の発見、開発が相次いでなされ、まず、心臓外部の病気から手術治療が開始されるようになった。そして、20世紀後半に入った頃に人工心肺法と心筋保護法という2大技術革新の背に乗って、先天性心臓病、弁膜症といった心臓内部の修復手術や、冠動脈に対する精密手術、脳・腎・肝臓といった重要枝が起始する大動脈に対しても外科治

療が及ぶことになり、その治療成績はそれらに携わる医師や研究者達の献身的な仕事や膨大なエネルギーにより、大いに発展して現在に至る。そして、いよいよ21世紀に入ったこの10年間において、心臓・血管病に対する循環器病診療における考え方は、個々の生活やQOLを尊重した低侵襲化医療の時代となり、薬剤溶出型ステントによる冠動脈形成術や大動脈疾患に対するステントグラフト内挿術等の血管内治療の発展がめざましい。

現代社会は少子高齢化社会といわれるが、少子である心臓病をもつ子供達には極めて永い人生があり、教育、就業、結婚、妊娠や出産等、多様な問題点を抱えるが、彼らをサポートする医療チームとして共に成長し、支援できればと願う。一方、成人になり高齢者になられた方々に健康に長生きしていただくには、狭心症や急性心筋梗塞、大動脈瘤、心房細動や静脈血栓塞栓症候群等のやっかいな循環器病を発症しないことが重要であるが、そのためにはどのような点に注意して生活すれば良いか、もし発症したらどのように対応すべきなのか、一つでも多く正確な知識を得ていただきたい。

そのような意図で、現代を生きる皆様に直結する重要なテーマを選んでこの特集を企画しました。皆様の手と足の先に心強い専門家がいることを再認識していただき、その恩恵を享受していただければ幸甚です。

特集 循環器病診療における最新の診かた, 考え方

- ・急性心筋梗塞の初期治療 —救命の連鎖—

佐田 政隆

- ・心房細動と塞栓症 —何時, どのような治療を始めるか?—

山田 博胤他

- ・成人期先天性心臓病の問題点 —修学, 就職, 妊娠, 出産—

森 一博

- ・増え続ける大動脈瘤治療

—開胸/開腹手術か, ステントグラフト治療か?—

藤本 鋭貴他

- ・予防できる下肢のむくみと肺塞栓症

黒部 裕嗣, 北川 哲也

特集：循環器病診療における最新の診かた、考え方

急性心筋梗塞の初期治療 —救命の連鎖—

佐田 政隆

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循環器内科学分野

(平成22年5月11日受付)

(平成22年5月24日受理)

はじめに

急性心筋梗塞の多くは、はっきりとした前兆もなく、突然発症することが多い。長年の糖尿病や脂質異常症、高血圧、喫煙などの影響で無症状のうちに動脈硬化が進行し、プラークの破裂やびらんによって急速に血栓性閉塞が生じる。その有効な予知方法は確立しておらず、発症を未然に防ぐことは多くの場合極めて困難である。急性心筋梗塞が一旦発症してしまうと、その致死率は非常に高く、発症後の初期治療が生存率を大きく左右する。近年の循環器内科学の進歩によって、専門病院到達後の救命率は10%以下に低下したとはいえ、病院到着前に死亡する症例は依然として多い。急性心筋梗塞患者の生存率を更に向上させるためには、専門病院到着前の初期治療の改善が大切である。

本稿においては、一人でも多くの急性心筋梗塞患者の命が救われるために、社会、開業医、救急隊、救急病院、専門病院が救命の連鎖を行っていくことの重要性を概説したい。

心筋梗塞の発症機序

従来、心筋梗塞は、動脈硬化によって高度に狭窄した病変が閉塞することによって生じると考えられていた。しかし、最近の虚血性心疾患の急性期治療の進歩により、半数以上の心筋梗塞は内腔の有意狭窄を伴わず虚血を引き起こさないような軽度の病変が原因として生じていることが明らかとなった¹⁾。また、画像診断技術の進歩により、ヒトの動脈硬化病変は当初外側に広がり(ポジティブリモデリング)血管内腔の血流が保たれるため、症状が出にくいことも報告されている(図1)^{1,2)}。つまり、

急性心筋梗塞や不安定狭心症といった急性冠症候群の多くは、無症状のうちに進行して動脈硬化病変に破裂やびらんが生じ、急性血栓性閉塞を引き起こすことによって生じる³⁾。そのため、イベントを未然に防ぐためには、破綻しそうな不安定プラークを検出しなければならない。しかし、画像診断、血液マーカーで正確にプラーク破綻を予知することが困難であるのが現状である。

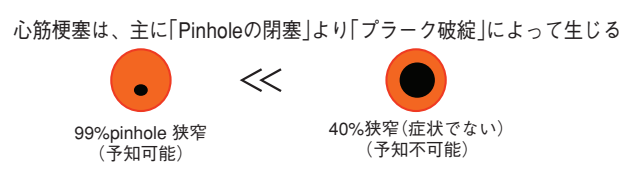
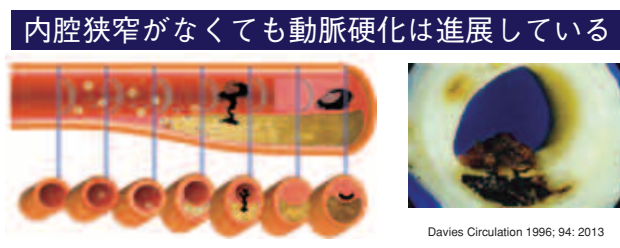


図1 内腔狭窄がなくても動脈硬化は進展している。

致死率の高い急性心筋梗塞

急性心筋梗塞の症状は、激しい胸痛や圧迫感を伴うこともあるが、漠然とした胸部不快感、呼吸困難感、心窩部痛、嘔気、咽喉部痛、下顎痛、肩痛といった非特異的な症状で発症することもある。心筋梗塞の特に注意しなければならない点は、発症後、突然、心室細動を起こすことがあり、瞬時に心停止に至るということである。死亡率が現在でも約30%と高く、死亡例の約半数は病院到着前に死亡しているとされる。

心停止目撃者による心肺蘇生の重要性

心臓停止における経過時間が長ければ長いほど死亡率が高くなる。カーラーの救命曲線によれば、心臓停止の傷病者を3分間放置しただけで、死亡率は実に約50%となり、5分後にはさらに高率となる。救急隊が3～5分以内に到着することは多くの場合は不可能であり、心停止患者を救命するためには、バイスタンダー（近くにいる人）による応急手当が不可欠といえる。尊い命を救うためには、まず、早い119番通報とバイスタンダーによる早い応急手当が大切である。緊急の事態に遭遇した場合、適切な応急手当を実施するためには、住民が日頃から応急手当に関する知識と技術を身に付けておく必要がある。

AED 活用の重要性

急性心筋梗塞の死亡原因の60%は心室細動といわれる。除細動のタイミングが1分たつごとに助かる可能性が7～10%減少するという。現在日本でも、自動体外式除細動器（AED）設置が普及している。AEDは、突然の心臓停止者に対し心臓への除細動を自動で行うことができる。わが国ではこれまで医療資格を持たない一般の人が除細動を行うことは認められていなかったが、平成16年7月にAEDの使用が認められた。AEDは、コンピュータによって、傷病者の心臓のリズムを自動的に調べて、除細動が必要かどうかを自動的に決定するとともに、どういう操作をすべきかを音声メッセージが指示する。除細動を行う必要があるときに限って、除細動を実施するようにとの指示を音声メッセージで具体的に出す仕組みになっており、安全性が十分に確保されている。2006年の総務省消防庁のデータでは、心原性心停止をおこした人の1ヵ月生存率は、一般市民がAEDを使用した場合32.1%、使用しなかった場合8.3%であり、AEDの有効性が実証されている。適切に使用され救命率の向上に貢献するためには、簡単かつ安全なAED使用方法の一般市民への啓蒙活動が重要であると思われる。

救急隊による初期治療と専門病院への搬送

一分一秒でも早く、救急車で専門の医療機関に搬送してもらうことが重要である。到着した救急隊員や医師が、より高度な救急救命処置・治療を継続しながら医療機関

に搬送する。初期治療が行われたら、再灌流療法、循環補助、呼吸補助が行うことができる最新医療機器と循環器治療チームを備えた施設への搬送が必要になる。いわゆる「病院のたらいまわし」などの間に、治療の最適な時期（Golden Time）を逸することがないように、CCUネットワークなどを救急隊と地域の専門病院が体制を整えていく必要がある。

専門病院での治療

心筋梗塞の院内死亡率は、20世紀初頭は50%とされていた。直流除細動器（DC）、冠動脈ケアユニット（CCU）、大動脈バルーンパンピング（IABP）、経皮的人工心肺補助装置（PCPS）、緊急再灌流療法、新規薬物療法の導入により、院内死亡率は年々低下していった（図2）。現在、専門病院に搬入後の院内死亡率は5-10%とまでいわれている。

心筋梗塞治療のなかでも、経皮的再灌流療法の進歩は著しい。1980年代から、心筋の不可逆的壊死が完成される約6時間までに、末梢や冠動脈内からウロキナーゼやtPAを投与して血栓溶解をはかることが開始されたが、再開通率は低く、出血性合併症の頻度が多かった。しかし、経皮的冠動脈インターベンションデバイスが進歩し、バルーンやステントを用いて、高い成功率で閉塞血管を開大することが可能となった。血栓断片の末梢冠動脈への飛散によるとされるno reflow現象も、血栓吸引デバイスの開発によって発症頻度を減少させることができるようになった（図3）⁴⁾。一秒でも早く梗塞責任冠動脈を再灌流させることによって梗塞心筋を最小限にし、致死的心筋梗塞の発症頻度を減少させ、その後の心機能、生存率を改善させることが重要である。

治療法の進歩とともに院内死亡率は低下した

- 20世紀初頭 50% 死亡
- 1960年代 30% (除細動器の導入)
- 1970年代 25% (CCU)
- 1980年代 15% (血栓溶解療法, IABP)
- 2000年代 10%以下 (PCI, PCPS)

図2 治療法の進歩とともに院内死亡率は低下した。

急性心筋梗塞に対する血栓吸引療法(43歳 男性)

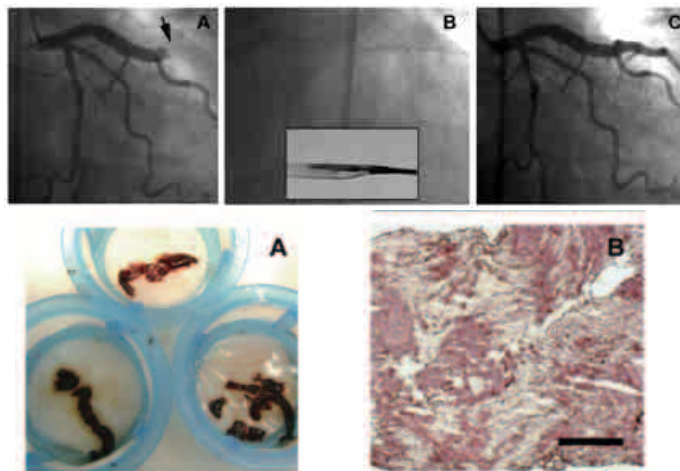


図3 血栓吸引療法が著効を示した43歳の男性の自験例

朝出勤途中に突然意識を失い心停止で発見される。目撃者による心肺蘇生、AED作動が行われ、救急搬送される。前下行枝の閉塞病変から長い赤色血栓が吸引された。心停止から40分程度で再灌流を行うことができ、ほとんど心機能異常を残さず、現在も元気に通院している。(文献4から)

救命の連鎖(チェーン・オブ・サバイバル)の重要性

突然心肺停止した人を救命するためには、早い119番通報、早い心肺蘇生、早い除細動、2次救命処置の4つが連続性をもって行われることが必要である(「救命の連鎖」)(図4)。この4つのうち、どれか一つでも途切れてしまえば、救命効果は低下してしまう。急性心筋梗塞の救命率をさらに向上させるためには、住民、地域、かかり付け医、専門病院が迅速かつ堅固な「救命の連鎖」を確立していく必要がある。

急性心筋梗塞の救命率をさらに向上させるためには
院外死亡率を低下させるための対策が必須

心筋梗塞の致死性合併症

心室細動(死因の60%、AED、薬物)

循環不全(補助循環、呼吸管理、薬物)

心破裂(一秒でも早い再灌流で危険度低下、薬物)

非医療従事者と医療従事者が連携

- 住民
- 救急隊
- 一次医療機関
- 専門病院



救命の連鎖の確立(アメリカ心臓病学会提唱)

図4 急性心筋梗塞の救命率をさらに向上させるためには、住民、地域、かかり付け医、専門病院が、迅速かつ堅固な「救命の連鎖」を確立していく必要がある。

おわりに

徳島大病院循環器内科、救急集中治療部では、24時間・365日体制で、急性心筋梗塞、心不全、重症不整脈などの循環器疾患の可能性のある患者を迅速に受け入れる体制づくりに努めている。救急隊、地域のかかりつけ医との連携をとるようにしている。また、慢性期の心臓リハビリテーション、外来薬物療法、運動指導、二次予防などにも、近隣のかかりつけ医の先生方と一緒に取り組んでいる。心停止患者を目撃したときの救急対応や、突然の発症を防ぐための危険因子の管理に関する市民への啓蒙など、徳島大学病院循環器内科の果たすべき役割は今後益々大きくなると思われる。

文 献

- 1) Falk, E., Shah, P. K., Fuster, V.: Coronary plaque disruption. *Circulation*, 92: 657-671, 1995
- 2) Libby, P.: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 104: 365-372, 2001
- 3) Kisanuki, A., Asada, Y., Sato, Y., Marutsuka, K., Takeda, K., Sumiyoshi, A.: Coronary atherosclerosis in youths in Kyushu Island, Japan: histological findings and stenosis. *J. Atheroscler. Thromb.*, 6: 55-59, 2000

- 4) Iwata, H., Sata, M., Nagai, R. : Complete aspiration of thrombi from an occluded coronary artery. *Heart* 91 : 530, 2005

*Early treatment of acute myocardial infarction
-chain of survival-*

Masataka Sata

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

SUMMARY

The chain of survival refers to a series of actions that, when put into motion, reduce the mortality associated with cardiac arrest. Someone must witness the cardiac arrest and immediately call to the emergency services (early access). Bystander CPR should be provided immediately after collapse of the patient (early CPR). Public access defibrillation may be the key to improving survival rates in out-of-hospital cardiac arrest (early defibrillation). Patients should be transferred to specialized hospitals, which provide advanced cardiac life support (early advanced care). In most of the cases, minimization of myocardial damage by early re-canalization is associated with better prognosis. The four interdependent links in the chain of survival is essential to reduce mortality rate in patients with acute myocardial infarction.

Key words : acute myocardial infarction, defibrillator, re-canalization, by-stander

特集：循環器病診療における最新の診かた、考え方

心房細動と塞栓症 —何時、どのような治療を始めるか？—

山田博胤, 楠瀬賢也, 西尾進, 添木武, 佐田政隆

徳島大学病院循環器内科/超音波センター

(平成22年6月11日受付)

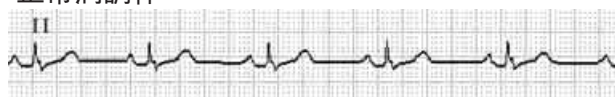
(平成22年6月28日受理)

心房細動は脈拍が不規則になる絶対性不整脈であり、わが国においても罹患率が高く、加齢に伴って増加する。背景に基礎疾患を持つ場合と、そうでない孤立性心房細動がある。また、その起こり方や経過から発作性、持続性、慢性心房細動に大別される。いずれの種類心房細動でも心原性脳塞栓症のリスクとなることが臨床的には重要で、その予防が必要である。心原性脳塞栓症の診断や予知には経食道心エコー法による左房、左心耳の観察が有用である。また、脳梗塞のリスクの層別化にCHADS₂スコアが用いられており、そのスコアが1点以上の場合にはワーファリンによる抗凝固療法が勧められる。抗凝固療法以外の心房細動の治療には、洞調律維持と心拍数調節があるが、どちらの治療戦略が優れているかは未だ議論のあるところである。近年、レニン-アンギオテンシン系抑制薬による心房細動発症の抑制が期待されている。

■心房細動とは

正常な心臓は、洞結節から生じた電気信号が心房、心室に順次伝達しそれぞれの心筋を律動的に収縮させている。一方、心房細動になると、固有の心房筋から1分間に約350~600回の頻度で不規則な電気信号が発生し、心房の各部分が無秩序に収縮し、心房のまとまった収縮と弛緩が消失する(図1)。この不整脈は、心房内の種々の部位で電氣的な旋回(リエントリー)が生じることが原因であると考えられており、心房性期外収縮や肺静脈などから発生する異常な自動能がその引き金となるとさ

正常洞調律



心房細動



図1 正常洞調律と心房細動時の心電図

正常洞調律ではQRS波が規則正しく等間隔で出現しているのに対して、心房細動ではQRS波ばらばらである。このような脈を絶対性不整脈という。

れる。

心房細動は高齢者の不整脈と言われる。本邦での統計によると、60歳台の男性では約2%、70歳台では3%、80歳台では4%、70歳台の女性では1%、80歳台では2%に心房細動を認める¹⁾。つまり、加齢に伴って心房細動の有病率が増加する。Inoueら¹⁾の報告では、慢性心房細動患者は2005年の日本に約71万人存在しており、これは人口の0.56%にあたる。急速な高齢化が進むわが国では、心房細動の有病者が著明に増加していくことが予想され、2050年には100万人に達し、有病率が人口の1%を超えると予想されている(図2)。

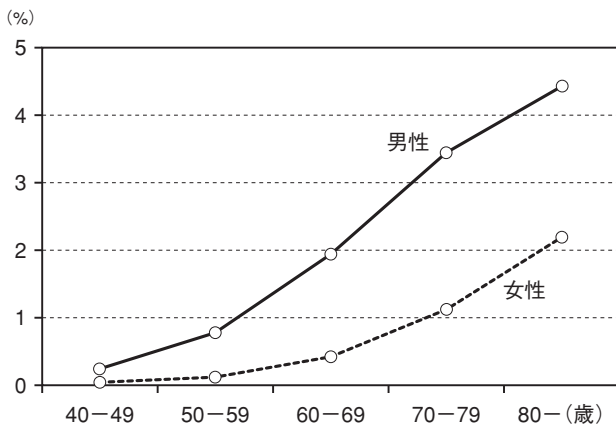


図2 わが国における各年代別の心房細動罹患率 (文献¹⁾のデータからグラフを作成)

男性は女性と比べて各年代とも心房細動の罹患率が高い。また、男女とも、加齢に伴って心房細動の罹患率が増大する。

■心房細動の種類

心房細動は発症後7日以内に自然に停止する「発作性心房細動」、7日以上自然停止せず治療により洞調律に復帰する「持続性心房細動」、治療によっても洞調律に復帰しない、あるいは、治療が試みられず慢性的になった「慢性(永続性)心房細動」に分類される。

このうち、持続性あるいは慢性心房細動は心電図記録により診断されるが、発作性心房細動は発作時以外においては一見正常であり、健康診断などでは簡単に診断されないことも多い。この発作性心房細動を含めると、本邦ではすでに200万人以上の心房細動有病者が存在するといわれている。

■心房細動の原因

心房細動は、背景に僧帽弁疾患などの心臓弁膜症、高血圧性心疾患、心筋梗塞などの虚血性心疾患、拡張型心筋症や肥大型心筋症などの心筋疾患があり、心房に負荷がかかっている場合のほか、甲状腺疾患や呼吸器疾患などに合併することがある。一方、特に基礎疾患のない場合もあり、明らかな原疾患が確認できない心房細動を「孤立性心房細動」という。いずれにおいても、飲酒、喫煙、過労、過剰のカフェイン、睡眠不足、ストレスなどが発作の誘因となることが知られている。

心房細動は、基礎疾患を持つ心房細動および孤立性心房細動のいずれにおいても、一過性心房細動として発症し、次第に発作性に心房細動を繰り返すようになり、持続性さらには慢性心房細動へ移行することが多い。

■心房細動の臨床的意義

心房細動になっても全く症状を訴えず、それまでの日常生活とあまり変わらない生活をしている例もみられる。しかしながら、心房細動は決して良性疾患とはいえず、心房細動を伴う例では、伴わない例と比べて予後が不良であるとの報告が多い(図3)。これは、心房細動が、心不全および脳塞栓症と密接に関連しており、それらはQOLを低下させ、場合によっては致死的となるためである(図4)。

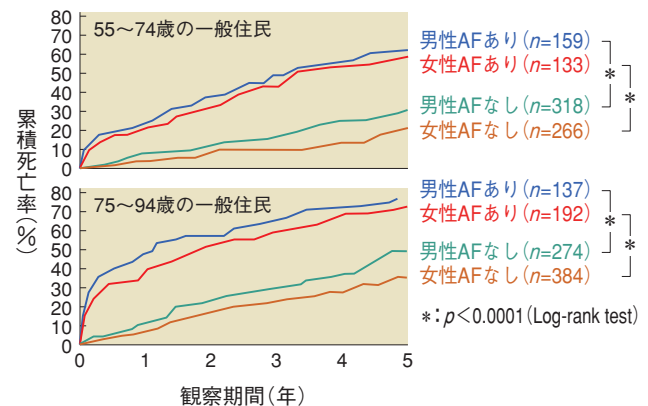


図3 一般地域住民の性・年齢別および心房細動 (AF) の有無別死亡率 (文献¹²⁾から改変引用)

一般地域住民を対象とした疫学調査では、AFを持つ住民はAFのない住民と比べ、各年代、男女とも明らかに死亡率が高い。しかし、グラフをよく見るとAF発症後数ヶ月の死亡率は高いけれども、その後の差はそれほど開かない。

1) 心不全

洞調律における左室の血液充満は、収縮した左室心筋がエネルギーを利用して能動的に拡張することによって生じる拡張早期の血液流入と、左房が収縮することによって心房内の血液を左室に駆出することによる拡張後期の血液流入により賄われている。心房細動では、有効な心房収縮が消失するため後者のメカニズムによる血液流入が消失する。また、心房には、心室収縮期に肺静脈からの血液を一時的に蓄えた上で、次の心室充満に役立つ

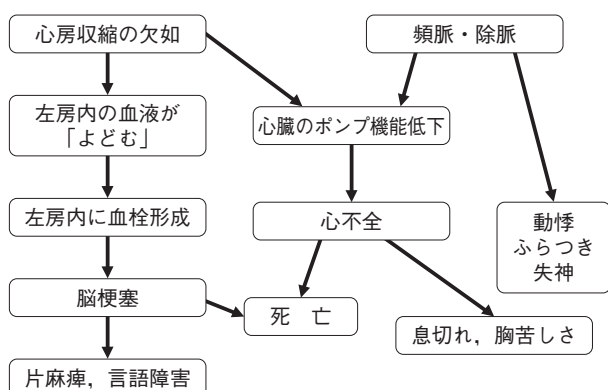


図4 心房細動の臨床的意義
本文参照

てるというリザーバー機能があるが、心房細動ではこの機能も低下する。さらに頻脈性心房細動になると、左室の拡張時間が短縮するため、血液充満がより不十分となる。このような理由により、左室から大動脈へ駆出する血液量が低下し、心不全の原因となる。また、頻脈が持続すると、心筋の収縮性が低下し（頻脈誘発性心筋症）、拡張不全のみならず収縮不全もきたすようになり、心不全発症のリスクが高まる。心不全を発症した心房細動患者の予後は、そうでない患者と比べて有意に不良であることが報告されている（図5）。

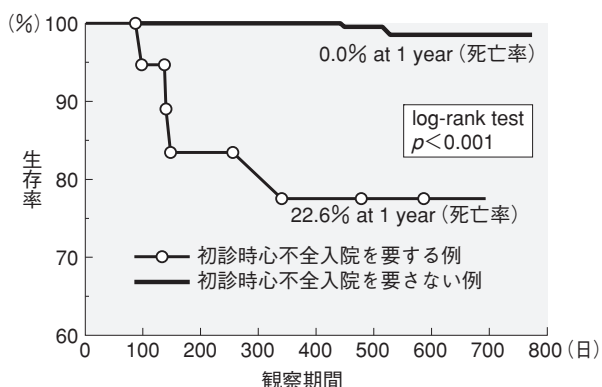


図5 初診時心不全入院を要する例と不要な例の生命予後
(文献¹³⁾より改変引用)
心不全を発症しなかった心房細動患者の予後は比較的良好である。このデータには脳梗塞を生じた患者は含まれていない。

2) 脳塞栓症

左房には犬の耳の形に似た左心耳と呼ばれる盲端腔が付属している。正常洞調律では左心耳にも能動的収縮と

弛緩があり、左心耳内に速い血流がみられる。心房細動になると心房および左心耳の能動的な収縮と弛緩が消失し、かつ左房内圧も上昇することから、左房、特に左心耳内の血流速度が低下する。このため血液がうっ滞し、血栓が生じやすくなる。特に左心耳は血液がよどみやすく、心腔内血栓の好発部位である。この心臓内で生じた血栓は、脳塞栓症の原因として重要である。

心原性脳塞栓は、脳血管の動脈硬化が原因で生じるラクナ梗塞と比べて、脳梗塞の範囲が大きく、多発性や再発性も多く、重症化することが多い（図6）。心原性脳梗塞の生命予後は、1960年代に1年生存率が40%と予後不良の疾患であった。その後、医療環境の向上や技術の進歩により、1970年代には1年生存率が50%に改善したが、その後の改善はみられていないのが現状である²⁾。

近年、組織プラスミノゲン・アクチベーター(t-PA)による脳梗塞の急性期治療が認可され、生存率の改善に寄与することが期待されている。しかしながら、本薬剤は投与の適用基準が厳格に定められており、自ずと治療対象者が限られてしまう。

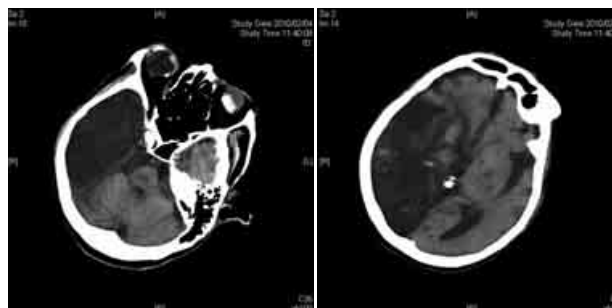


図6 心房細動から脳梗塞を起こした66歳男性の頭部CT画像
心房内では大きな血栓が形成され、脳動脈の中核側を塞栓しやすいため、広範な脳梗塞が生じる。本例においても右側頭葉～後頭葉にかけての広範な梗塞巣を認める。

■心房細動における経食道心エコー検査の有用性

経食道心エコー法を用いると、左房内の詳細な情報を得ることができる。心房細動例において、左房、左心耳内に低速度で流動するエコーが観察されることがあり、モヤモヤエコーと呼ばれている（図7）。これは、血液のうっ滞による赤血球の凝集（連鎖形成）が観察される

ものであり、フィブリノーゲンやヘマトクリット値も関与しているとされている。したがって、高密度のモヤモヤエコーは、血栓の易形成性を示唆する所見として重要であり、塞栓症の発症とも密接な関連がある。中等度以上のモヤモヤエコーを認める症例においては、左房、左心耳に血栓を認めなくても、モヤモヤエコーの存在やその程度が抗凝固療法の適応を考慮する判断材料となる。

心腔内血栓が最も生じやすい部位は左心耳である。この左心耳血栓の検出において、経食道心エコー法が最も威力を発揮する。本法を用いれば、その存在の有無だけでなく、血栓の大きさ、形状、性状などの評価が可能である（図8）。近年開発されたリアルタイム3次元経食

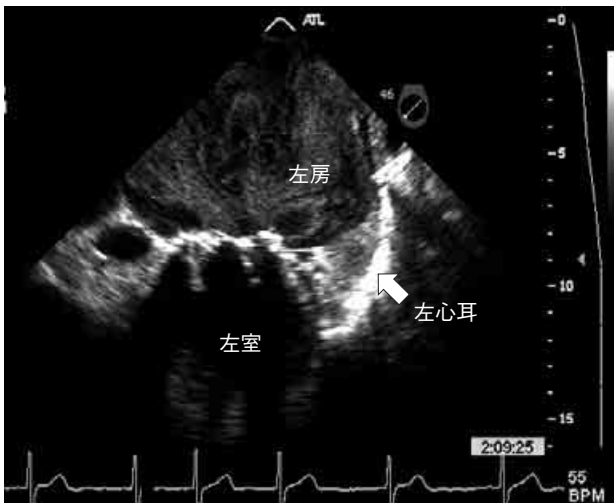


図7 僧帽弁置換術後例の経食道心エコー図

左房内に低速度で流動する高密度のモヤモヤエコーが観察される。左心耳の先端部は血流がうっ滞して泥状血 (sludge) を形成しており、血栓が生じやすい状況である。

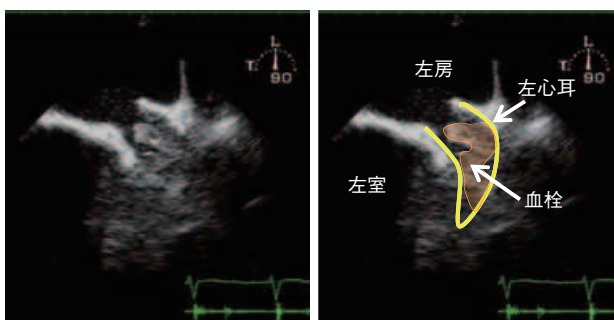


図8 左心耳血栓の経食道心エコー図

72歳、慢性心房細動例。左心耳の前壁に付着する血栓が観察される。

道心エコー法を用いれば、左心耳入口部から左房主腔に突出する左心耳血栓が鮮明に描出できることがある（図9）。

経食道心エコー検査では、左心耳内の血流速度も記録することが可能である。洞調律では、心房収縮期に左心耳から左房主腔への血流とそれに引き続く左房主腔から左心耳へ向かう血流が記録されるが、心房細動では不規則な鋸歯状となる（図10）。左心耳血流速度は、発作性心房細動よりも慢性心房細動例で低下していることが多く、孤立性心房細動よりも基礎心疾患を有する心房細動例で低下することが多い。左心耳血流速度が低下した例では、脳塞栓症を起こしやすいことが報告されている^{3,4)}。SPAF III試験においては、左心耳血流速度が20cm/sec以下の例では、それ以上の例と比べて、左心耳血栓およびモヤモヤエコーの頻度が大で、脳塞栓症のリスクが2.6倍であった⁵⁾。

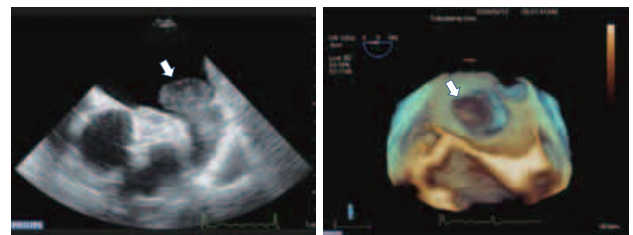


図9 断層および3次元経食道心エコー法による左心耳血栓の観察
左心耳から左房主腔に突出する大きな血栓（矢印）を認める。

左心耳機能良好例

左心耳機能低下例

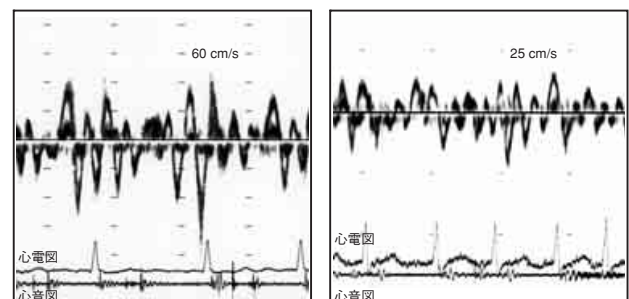


図10 心房細動時の左心耳血流速度波形（経食道心エコー・ドプラ法による記録）

左例における左心耳血流速度は30~60cm/secであるのに比べて、右例の血流速度は25cm/sec以下と著しく低下しており、右例では左心耳内血栓が生じやすい状態であることが推察される。

■脳塞栓症を生じやすい心房細動

若年（60歳以下）の発作性かつ孤立性心房細動であれば、それほど脳塞栓症を心配する必要はない。しかし、高齢者も含めると、発作性心房細動の脳塞栓症の発症率は、慢性心房細動とあまり差がないという報告がある⁶⁾（図11）。前述のごとく、脳塞栓症は心房細動患者の生活の質（QOL）や予後を規定する重要な要因であるので、どんな種類の心房細動においても、脳梗塞の予防が重要である。

心原性脳塞栓の危険性を反映する簡便なスコアリングシステムとしてCHADS₂スコアがあり、臨床で広く利用されている。CHADS₂は、患者背景の因子の頭文字を取ったもので、

- C：congestive heart failure（心不全）
- H：hypertension（高血圧）
- A：advanced age >75（75歳以上）
- D：diabetes mellitus（糖尿病）
- S：history of Stroke（脳梗塞、一過性脳虚血発作の既往）

C, H, A, Dはそれぞれ1点, Sは2点として、その合計を算出する。したがって、すべて有する患者は6点、まったく背景因子のない場合は0点となる。このスコアが増加するに伴って年間脳梗塞発症率も増加する⁷⁾（図12）。心房細動における脳塞栓症の予防には、ワーファリンによる抗凝固療法が有効である。本スコアが0点であれば脳梗塞の予防は不要であるのに対し、2点以

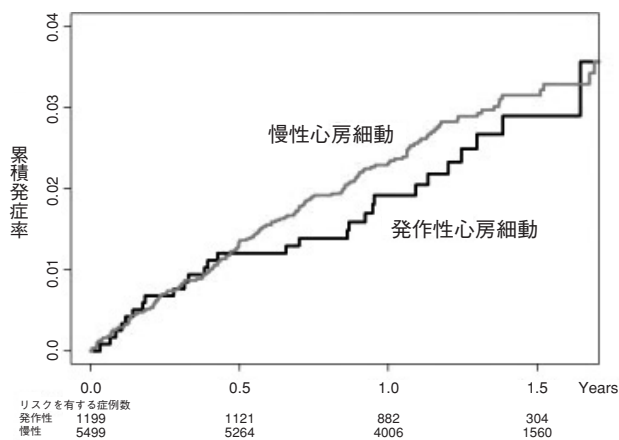


図11 発作性心房細動と慢性心房細動患者の脳梗塞発症率（文献⁶⁾より改変引用）
発作性心房細動と慢性心房細動の間に脳梗塞発症率の差が無い。

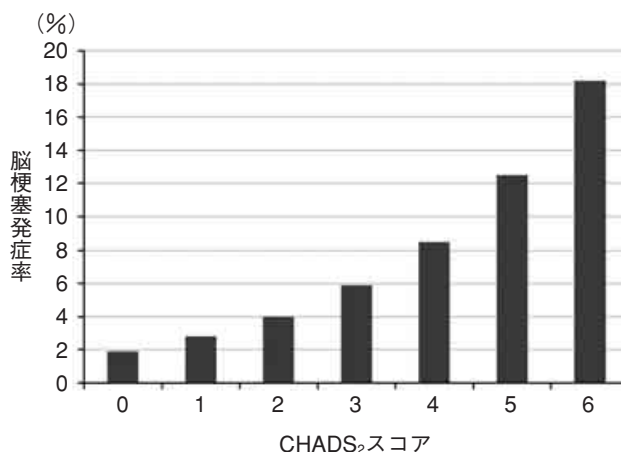


図12 CHADS₂スコア別の年間脳梗塞発症率（文献⁷⁾より改変引用）
CHADS₂スコアが増加すると、脳梗塞の年間発症率が増加する。

上であれば脳梗塞発症の危険性があり抗凝固療法を強く勧めるべきである。1点の場合には、患者の意思決定にゆだねることになるが、原則的にワーファリン治療を行った方が良いと思われる。日本循環器学会が提唱するガイドラインを図13に示す。

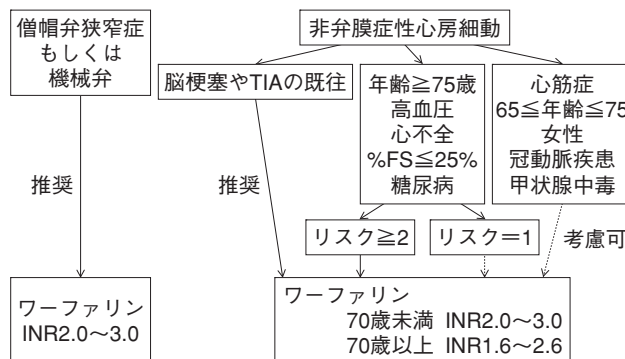


図13 心房細動における抗凝固療法の推奨（文献¹⁰⁾より引用）
TIA：一過性脳虚血発作, %FS：内径短縮率, INR：プロトロンビン時間国際標準比,

■その他の心房細動の治療法

抗凝固療法以外の心房細動の治療は、大きく分けて、1) 洞調律維持と、2) 心拍数調節がある。前者は、抗不整脈薬やカテーテルアブレーションを用いて、何とかして洞調律を維持しようという考え方で、後者は、心房細動であることを受容し、頻脈性心房細動の心拍数を

薬物により適切にコントロールしようという考え方である。心房細動の種類や病期、患者の年齢、症状などにより、いずれの治療方針を選択するかを決定する（図13-15）。

洞調律維持には、動悸などの症状の緩和と、長期間洞調律が維持される場合にはワーファリンが不要であるメリットがある。一方、心拍数調節では、抗不整脈薬の副作用の心配が少ない。しかしながら、洞調律維持、心拍数調節にいずれかの優位性を検証しようとしたいくつかの大規模試験において、患者の生命予後や脳梗塞の発症、心不全発症率は変わらないことが示されている⁸⁻¹⁰⁾。したがって、現時点ではどちらの治療法が優れているかというエビデンスはない。

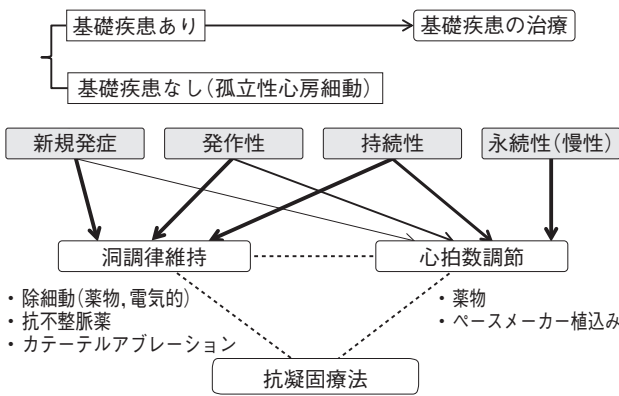


図14 心房細動の治療方針
本文参照

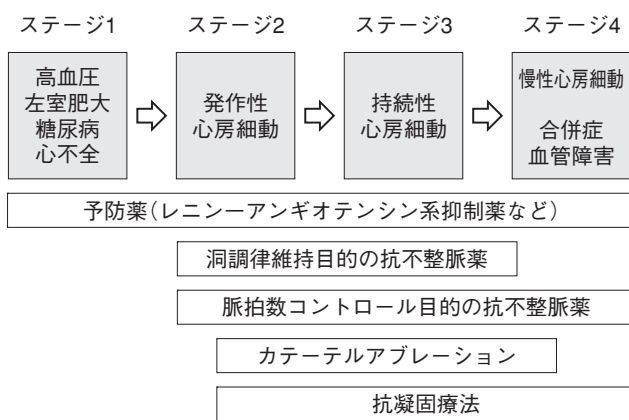


図15 心房細動のステージ別治療法
本文参照

近年、心房細動の原因として心房の線維化が注目されている。加齢、高血圧、糖尿病などに伴って心房の線維化が進行し、心房細動の発症リスクとなることが報告されている。この線維化を予防あるいは抑制しようという目的で、レニン-アンギオテンシン系抑制薬が臨床的に用いられ始めている。これまでの高血圧患者、糖尿病患者の大規模臨床試験のサブグループ解析から、洞調律患者における心房細動の新規発症がレニン-アンギオテンシン系抑制薬により約30%減少することが明らかにされている¹¹⁾。

心房細動を発症してしまった場合には本稿で述べたような治療が行われているが、今後は心房細動の発症を予防し、心房細動罹患患者を減少させることが重要であり、レニン-アンギオテンシン系抑制薬はその目的に対して大きな役割を担う可能性がある。

文 献

- 1) Inoue, H., Fujiki, A., Origasa, H., Ogawa, S., *et al.*: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int. J. Cardiol.*, 137: 102-107, 2009
- 2) Kubo, M., Kiyohara, Y., Ninomiya, T., Tanizaki, Y., *et al.*: Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology*, 66: 1539-1544, 2006
- 3) Mugge, A., Kuhn, H., Nikutta, P., Grote, J., *et al.*: Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 23: 599-607, 1994
- 4) Verhorst, P. M., Kamp, O., Visser, C. A., Verheugt, F. W.: Left atrial appendage flow velocity assessment using transesophageal echocardiography in nonrheumatic atrial fibrillation and systemic embolism. *Am. J. Cardiol.*, 71: 192-196, 1993
- 5) Cowburn, P., Cleland, J. G.: SPAF-III results. *Eur.*

- Heart. J., 17 : 1129, 1996
- 6) Hohnloser, S. H., Pajitnev, D., Pogue, J., Healey, J. S., *et al.* : Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anti-coagulation or combined antiplatelet therapy : an ACTIVE W Substudy. J. Am. Coll. Cardiol., 50 : 2156-2161, 2007
- 7) van Walraven, C., Hart, R. G., Wells, G. A., Petersen P., *et al.* : A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. Arch. Intern. Med., 163 : 936-943, 2003
- 8) Wyse, D. G., Waldo, A. L., DiMarco, J. P., Domanski, M. J., *et al.* : A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med., 347 : 1825-1833, 2002
- 9) Van Gelder, I. C., Hagens, V. E., Bosker, H. A., Kingma, J. H., *et al.* : A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N. Engl. J. Med., 347 : 1834-1840, 2002
- 10) Fukuda, T., Yamashita, T., Sagara, K., Kato, T., *et al.* : Development of congestive heart failure in Japanese patients with atrial fibrillation. Circ. J., 71 : 308-312, 2007
- 11) Healey, J. S., Baranchuk, A., Crystal, E., Morillo, C. A., *et al.* : Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers : a meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol., 45 : 1832-1839, 2005
- 12) Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Silbershatz H., *et al.* : Impact of atrial fibrillation on the risk of death : the Framingham Heart Study. Circulation, 98 : 946-952, 1998
- 13) 山下武志, 鈴木信也, 相澤忠範 : 心房細動の集学的治療戦略 心房細動治療における rhythm, rate control 治療の意義 前向きコホート研究 Shinken Database 2004より. 循環器専門医, 15 : 199-206, 2007
- 14) 小川 聡, 相澤義房, 新 博次, 井上 博 他 : 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告) 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). Circulation Journal, 72 : 1581-1658, 2008

Atrial fibrillation and thromboembolic stroke
- when and how can it be treated -

Hirotsugu Yamada, Kusunose Kenya, Susumu Nishio, Takeshi Soeki , and Masataka Sata

Department of Cardiovascular Medicine, and Ultrasound Examination Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia and the prevalence of this arrhythmia is increasing as aging. Secondary AF is defined as AF with organic heart disease and lone AF as AF without it. The AF is divided into paroxysmal, persistent and chronic by its onset and persistence. It is clinically important that any type AF causes thromboembolic stroke. The preventive Qumadin therapy should be applied to patients with AF. Transesophageal echocardiography has been utilized for the diagnosis of left atrial thrombus and for the prediction of stroke. CHADS₂ score is a clinical prediction rule for estimating the risk of stroke in patients with non-rheumatic AF. Patients with CHADS₂ score ≥ 1 should be treated with Qumadin. Rhythm control and rate control are two different strategies for the treatment of AF. There is no evidence that indicate better choice between rhythm control and rate control. Recently, inhibitors of the renin-angiotensin system have a potential to prevent new onset of AF in patients who has risk factors.

Key words : atrial fibrillation, thrombosis, stroke, transesophageal echocardiography, qumadin

特集：循環器病診療における最新の診かた、考え方

成人期先天性心臓病の問題点 — 修学，就職，妊娠，出産 —

森 一 博

徳島市民病院小児科

(平成22年5月3日受付)

(平成22年5月17日受理)

はじめに

先天性心臓病の頻度を1%とすると年間12000人の先天性心臓病患者の出生があると予測される。そして、その95%が成人に達するとすれば、年間10,000名の患者が成人に達する。すでに40万人以上が成人に達している¹⁾。

先天性心臓病の手術では「根治手術」という単語を耳にする。しかし、完全に根治に至るのは心房中隔欠損と動脈管開存ぐらいで、その他の多くの先天性心臓病患者は何らかの問題をかかえて成人を迎える。すなわち、「根治手術」ではなく、「心内修復手術」と呼ぶのが正確である。また、成人に達すると、就職，保険，結婚，社会

的問題その他の問題を生じるようになる。

たとえば、ファロー四徴症を例にとると、10年後に心室性不整脈が出現する例がまれならずある。また、術後20年で20名に1名(5%)に再手術を必要としている。特に術後の肺動脈弁閉鎖不全は右室機能のみならず、左室機能に影響をおよぼし、運動耐容能の低下と心室性不整脈誘発の原因となる(図1)。そして、心機能不良例では日々の生活において種々の制約を受けることになる。

成人先天性心臓病は、医学の向上に伴い認識されてきた新たな分野である。本論文では、成人先天性心臓病に関連する問題点を列記してみたい。

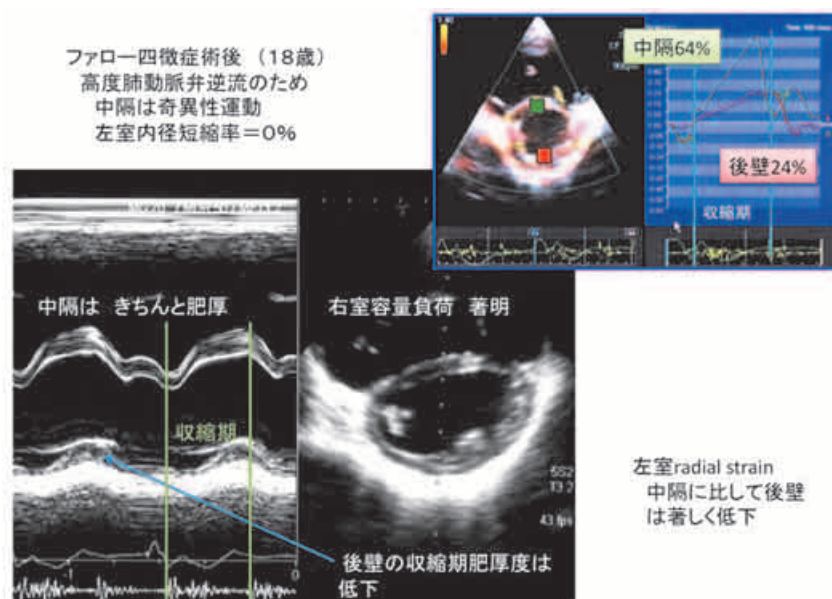


図1 ファロー四徴症術後の心機能 18歳

高度の肺動脈弁逆流のため右室容量負荷を認める。左室内径短縮率は0%である。右室容量負荷のため、特に左室後壁では収縮期の壁厚が低下している。右上は strain 法を用いて左室局所の壁肥厚度を検討している。

1. 社会的問題

1) 学校での問題

術後の患者は学校では過度の運動制限が課せられていることが多い。また、修学旅行その他の学校の行事にも制限されていることがある。Fontan手術後の患者では、体静脈の循環に拍動流を利用できないため、起立性調節障害様の症状をきたし、俊敏な行動ができなかったり、「気合いが足りない」と誤解をされたりするが多い。一方、本人の側にも、家庭で過保護に育てられている場合が多く、学校などでも競争心に乏しいといった問題もある。

最近、MRIによる検討から左心低形成その他の複雑心奇形では、術前から大脳半球に微細な異常を認め、術直後には白質軟化症などを生じる場合があることが指摘された。そして、遠隔期には明らかな病変は消失するが、学童になって「授業中の集中力の不足」や「授業中の落ち着きのなさ」などが問題となる場合がある。

2) 就職

術後例でNYHA (New York Heart Association) 心機能分類Ⅲ (身体活動を高度に制限する必要のある状態。安静時に愁訴はないが、比較的軽い日常労作で呼吸困難、疲労、動悸などの愁訴を生じる状態) 以上の運動能力の低下がある場合は、就職は困難なことが多い。

また、就職できても、心理的および体力的な問題から仕事を継続できない場合がある。障害者雇用率制度を利用してなんらかの仕事につけるのが理想ではあるが、現実には厳しい場合が多い。一方、本邦における生命保険に関しては加入基準があきらかでなく、ケースバイケースが現状である。成人先天性心臓病の人の保険加入率は50%程度である。

3) 成人先天性心臓病の管理施設と新しい医療体制

成人に達すると、高血圧や糖尿病その他の「成人病としての問題」が生じてくる。これらの問題に対しては小児科医のみの対応では不十分である。一方、基礎となる心臓病の管理には先天性心臓病の知識が不可欠である。現在、日本でも成人先天性心臓病患者を内科、産婦人科、小児循環科、心臓外科、臨床心理士などが共同診療するシステムがなされており、今後の循環器の大きな分野と

なりつつある。

2. 結婚出産

成人先天性心臓病の女性の既婚率は本邦では高い。「元気なうちに早く子供を生んでおきたい」との思いが強いのかも知れない。一方、男性は結婚に消極的な人が少なくなく、経済力に対する不安が大きいようである。

先天性心臓病の遺伝に関しては、すでに多くの報告がある。母親が先天性心臓病の場合、子供に発症する確率は6.7%である。一方、父親が患者の場合は2.1%である。先天性心臓病の遺伝は85%が多因子遺伝、すなわち複数の遺伝的素因+外的および環境因子であると考えられる。

先天性心臓病を予防することは困難な場合が多いが、最近では「葉酸などのビタミンを十分摂取する」など取り組みも紹介されている(図2)。また、遺伝などの問題に関しては、成人先天性心臓病/成人川崎病ネットワークというホームページで、患者からの質問に対する詳細な回答として知識を深めることができる²⁾。

妊娠/出産に関して、女性は妊娠により循環血液量が40%増加する。心拍出量は20%増加する。出産に伴う出血で400ml(経膈)から800ml(帝王切開)失血する。娩出により子宮圧迫は解除され、心臓への静脈還流が急激に増加する。これらの循環動態の変化が安定化するのには分娩後4週間たってからである。このような観点から、

先天性心疾患の予防は可能か？
=母親になる女性へのアドバイス=

- 葉酸を含む各種ビタミンを摂取
- 基礎疾患のコントロール
糖尿病やフェニルケトン尿症
- 妊娠計画前から貧血の是正
- 感染症対策
妊娠前には風疹ワクチン
インフルエンザその他の熱性疾患を避ける
- 妊娠中、内服してよい薬剤かどうかを医師に相談
- 農薬や有機溶媒への暴露を避ける
- 喫煙、飲酒を控える

図2 先天性心臓病を予防する試み

以下に挙げる 5 疾患は妊娠に際して嚴重な注意を要するか妊娠を避けるべきである。

- 1 : Eisenmenger 症候群
- 2 : 圧較差50mmHg 以上の左室流出路狭窄
- 3 : NYHAⅢ度以上の心不全
- 4 : 大動脈径>40mmのMarfan 症候群
- 5 : 高度の低酸素血症を伴う例

人工弁を装着された妊婦の管理も重要である。ワーファリンは、胎児の骨奇形を生じる可能性があるが5 mg/日以下では奇形の発生率は低いため、その事を妊婦に説明してワーファリンを継続する場合もある。ワーファリンの催奇形性が容認できない妊婦は、血栓の率は増加するが妊娠初期の13週間はヘパリンを皮下注射または点滴投与する。一方、分娩は出血のリスクが大なので、予定日の2週間前から入院してヘパリンを投与する方が一般的である。そして、分娩直後からふたたびワーファリンを母体投与する。

Fontan 術後症例も、心機能が良好な場合は妊娠や出産が可能である。しかし、妊娠初期の流産率は39%と高く、妊娠継続可能例は約50%である。Fontan 手術後は静脈圧が高く、血栓形成傾向が強く、妊娠に伴い心機能が悪化する場合もあり慎重を要する。

3. 高度肺高血圧と海外旅行

標高4500m の山は気圧=430mmHg, 酸素分圧=80 mmHg であり、動脈血の酸素分圧は52mmHg に低下する (正常は100mmHg)。肺動脈は収縮し、肺動脈平均圧は28mmHg に上昇 (平地の住民は平均12mmHg) する。このように低酸素の状態では肺動脈圧が上昇するため、肺高血圧を有する患者では注意を要する。

飛行機の外は0.25気圧、温度-40度であるが、機内は0.7-0.8気圧になっている。酸素濃度も0.16-0.17に低下する。この影響で、酸素飽和度 (SaO₂) は正常人でも2-3%は低下する (富士山5合目に相当)。正常人でも90%にまで低下する場合があるが、身体が代償して明らかな症状は出さない。一方、元来チアノーゼを有する患者では注意が必要である (図3)。機内は湿度が0-20%

肺高血圧と海外旅行

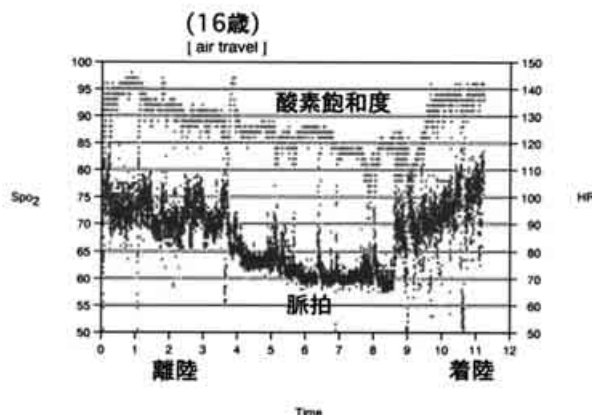


図3 肺高血圧患者の飛行機への搭乗と酸素飽和度の推移(16歳)

Eisenmenger 症候群の16歳女児が米国旅行した際の酸素飽和度および脈拍の推移。地上では酸素飽和度95%程度であったが、離陸と着陸時に10%程度酸素飽和度が低下した。これは機内の低酸素による肺動脈の収縮によるもので、その結果、右左短絡が増大し心拍出力は増大して脈拍は低下したと考えられる。

であり、脱水もおこしやすい。チアノーゼ患者 (Eisenmenger 症候群も含む) に、夏には水分を与えると同様に機内でも水分摂取が大切である。また、蛇足ではあるが、長期同じ姿勢で座っていると、下肢に血栓ができやすく、下肢を動かすことが必要であり、できれば贅沢な座席を確保するのが望ましい。

4. 医学的問題点

1) チアノーゼと全身症状

慢性の低酸素と左右短絡に伴う赤血球増加に伴い、チアノーゼ患者では全身症状が出現する。

血液学的異常：多血症，出血凝固異常，咯血

中枢神経異常：脳膿瘍，脳梗塞

ビリルビン代謝異常：黄疸，胆嚢炎

末梢循環異常：毛細管拡張，血管新生の亢進

冠動脈異常：冠動脈血流予備能の低下

尿酸代謝障害：痛風

腎合併症：タンパク尿，糸球体硬化症

四肢・長管骨の異常：ばち状指

感染性心内膜炎

巨核球は肺で血小板を作るが、右左シャントがあると

巨核球はそのまま末梢血管に取り込まれ、末梢の局所で巨核球内から TGF- β などが大量に放出され、細胞増殖、血管新生をきたす。そのため、指先では「ばち指」を腎臓では「チアノーゼ性腎症」を生じる。

2) 心内膜炎と抗生剤

どの先天性心臓病が心内膜炎になりやすいか？に関して、AHA ガイドラインによると、人工弁置換例、人工血管または導管使用例、チアノーゼ性心疾患、過去の心内膜炎既往例の4つがハイリスクと考えられている。これらに対して抜歯前に抗生剤投与を行うことはコンセンサスが得られている。

一方、ほぼリスクがない例として心房中隔欠損が挙げられ、抜歯前の抗生剤投与は不要である。それ以外の疾患に対しては意見が分かれる。海外では、上記ハイリスク群以外の抜歯前抗生剤予防投与は不要であるとの報告が相次いでいる。一方、本邦では、実際にそれらの患者が心内膜炎に罹患する場合もあり抗生剤予防投与は必要であるとの見解が未だ主流である。

5. 最近の話題

1) Fontan 手術と不整脈

Fontan 手術は、肺循環が心室からの駆動によらず、体循環に連続した循環として維持される特異な循環形式である。種々の複雑心奇形においてもチアノーゼと容量負荷を軽減することのできる画期的な術式で、最近の報告では術後急性期を乗り越えた症例の10年生存率=90%、25年生存率=70%と良好である。しかしながら、運動能力は正常人の70-80%程度であるし、術後10年以上を経て心不全や不整脈などの合併症が増加することも知られている³⁾。また、前述のように体静脈系は拍動量でないため、脳からの血流も連続性に右心系へ戻り拍動性に乏しいため起立性調節障害様の症状を呈する。

Fontan 術後の合併症は多彩で、血栓形成、肺動脈の発育不良、側副血行路、蛋白漏出性胃腸症、心房性不整脈、肺動静脈瘻、心機能低下などがある(図4)。不整脈は予後を決める上で重要であり、右房を用いた Fontan の5年間のフォローで上室性不整脈は35%との報告があ

る。そのため、TCPC(total cavopulmonary connection: 心外に人工血管を用いて、下大静脈と上大静脈の血流を肺動脈に流す術式)への変更も行われるが、それでも14%の症例に出現する。

Fontan 術後の不整脈は多彩である。無脾症では房室結節を2個有し複雑な回路の不整脈を形成することがある。また、心外導管を用いた場合、心房へのアクセスができず、カテーテルアブレーションを施行することが困難な場合がある。最近では、最終手術の前に電気生理検査を十分施行し、高周波カテーテルアブレーションと手術による不整脈治療を併用する試みもある(図5)。

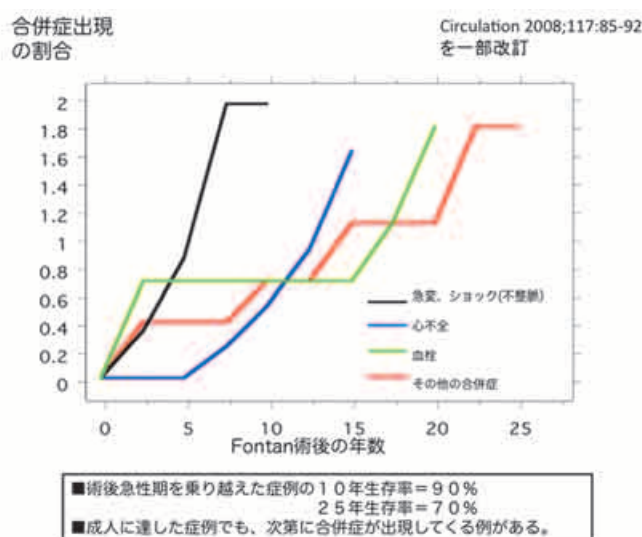


図4 フォンタン術後の予後
文献3から引用(一部改訂)。

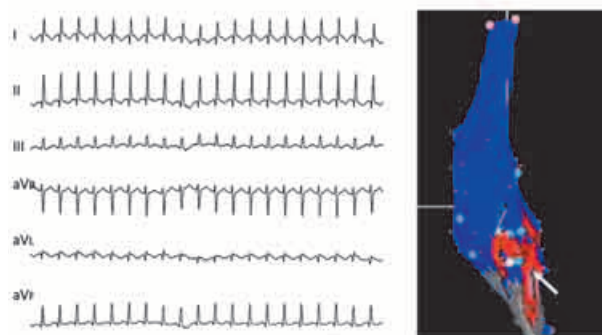


図5 フォンタン術後の異所性心房頻拍(12歳女児)

心房頻拍である。右図のカテーテルによるマッピングにより下大静脈付近(赤色)からの異所性心房頻拍であることがわかる。同部位を高周波アブレーションし、頻脈は停止した。

2) 術後も拡大する大動脈

大動脈2尖弁では血管壁の弾性が低下しており、組織学的には中膜壊死を認め、狭窄の程度に見合わない上行大動脈の拡大を生じると報告されている。また、Fallot四徴症その他の術後でも、大動脈弁輪が拡大し大動脈弁逆流を生じることがある。このように先天性心臓病の一部の症例では大動脈壁にcystic medial necrosisによる脆弱性が存在する。そして、数十年の経過を経て思いもよらず大動脈弁輪拡大と高度大動脈弁逆流を生じる症例、大動脈解離にまで至る例があり、継続的なフォローが必要である。このような中膜の異常は、Marfan症候群に類似して血管壁のフィブリリン異常、血管壁のmatrix metalloproteinaseの活性上昇により発症すると考えられ、遺伝性も指摘されている⁴⁾。

Marfan症候群の大動脈拡大に対してはβブロッカー、ACE（アンギオテンシン変換酵素）阻害剤やARB（アンギオテンシンII受容体拮抗薬）などが治療として使用されており、それ以外の大動脈拡大をきたす疾患においても同様の治療が必要かもしれない。

おわりに

先天性心臓病患者が成人に達した後は、加齢により病態が修飾され、背景となる心臓病以外に、就職、結婚、出産、遺伝、心理的側面その他の問題を一生かかえるこ

とになる⁵⁾。現在は小児循環器医師が継続して診療に当たることが多いが、循環器の中のひとつの重要な分野として、各方面の専門医が連携して支援していく必要がある。

文 献

- 1) 丹羽公一郎：成人先天性心臓病の最近の動向，頻度，今後の診療体制．医学のあゆみ, 237 : 775-778, 2010
- 2) 山岸敬幸：生涯先天性心臓病—先天性心臓病の成因・発生から成人期，そして次世代への影響—．日本小児循環器学会雑誌, 26 : 29-32, 2010
- 3) Khairy, P., Fernandes, S. M., Mayer, J. E., Triedman, J. K. Jr., *et al.* : Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation*, 117 : 85-92, 2008
- 4) Tadros, T. M., Klein, M. D., Shapire, O. M. : Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve. Pathophysiology, molecular biology and clinical implication. *Circulation*, 119 : 880-890, 2009
- 5) Report of the British Cardiac Society Working Party. Grown-up congenital heart (GUCH) disease : Current needs and provision of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK. *Heart*, 88 (suppl I) : i1-i14, 2002

*Problems in patients with congenital heart diseases
-school attendance, getting employment, pregnancy and delivery-*

Kazuhiro Mori

Department of Pediatrics, Tokushima Municipal Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Congenital heart diseases comprise a wide spectrum heart disease with varying levels of severity. More complex condition, such as post Fontan patients with univentricular heart, requires lifelong follow up care by various kind of doctors, including pediatric cardiologist, obstetrician and gynecologist, internal medicine specialist, and cardiovascular surgeon.

In addition to the medial problems, many patients with congenital heart disease are facing specific psychological, educational, and behavioral challenges and issues. The outcome of pregnancy is favorable in most women with congenital heart disease, provided class and systemic ventricular function are good. A recent survey highlighted endocarditis and pulmonary hypertension as the major risk factors for maternal death. Arrhythmia, most commonly atrial flutter, is an increasingly important cause of morbidity and mortality. Management may require cardiac catheterization, electrophysiological mapping with ablation, cardiac surgery, or a combination of these approaches. Acquired heart disease (coronary arterial disease and systemic hypertension) will occur with increasing frequency as the population ages. These acquired heart diseases can also cause worsening symptoms on the congenital heart disease.

These problems may be solved by providing the organized cardiac units staffed by properly trained specialists in various fields.

Key words : adult congenital heart disease, Fontan, cyanosis

特集：循環器病診療における最新の診かた、考え方

増え続ける大動脈瘤治療

－開胸／開腹手術か，ステントグラフト治療か？－

藤本 鋭 貴¹⁾，筑後 文 雄¹⁾，菅野 幹 雄²⁾，元木 達 夫²⁾，黒部 裕 嗣²⁾，
吉田 譽²⁾，神原 保²⁾，北市 隆²⁾，北川 哲 也²⁾

¹⁾徳島県立中央病院心臓血管外科

²⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官修復医学講座心臓血管外科学分野

(平成22年6月4日受付)

(平成22年6月15日受理)

はじめに

近年，食事の欧米化などが進み，血管疾患は著明な増加傾向にある。その中で，動脈瘤の手術症例数も著明に増加傾向にある。図1に胸部外科学会が報告した，手術症例数の推移を示すが，胸部大動脈瘤の手術症例数は1986年には年間1,100例であったのが2007年には9,376例と10年あまりで約8.5倍に増加している。そんな中で，大動脈瘤に対する手術方法は，従来より行われている開胸，開腹による人工血管置換術という手術方法に加えて，低侵襲治療であるステントグラフト内挿術¹⁾と呼ばれる手術方法が本邦でも行えるようになってきた。この新しい手術方法は2006年7月，腹部大動脈瘤に対する企業製のステントグラフトが薬事承認され，2008年7月には胸部大動脈瘤に対するステントグラフトが薬事承認されたことによりヨーロッパから遅れること約10年にして日本

でも急速に普及してきている。従来の開胸，開腹による人工血管置換術，ステントグラフト治療，それぞれ，長所，短所があり，どちらの手術方法を選択するか，大動脈瘤治療は大きな変遷の時期にあるといえる。

1. 大動脈瘤とは

大動脈瘤とは大動脈が風船のように膨らんでやがて裂ける病状をいう。大動脈瘤には真性瘤(図2)と呼ばれる血管の壁自体が風船のように膨らむ場合と，解離性(図3)と呼ばれる血管の壁がはがれて風船のように膨らむ病態とがある。

大動脈瘤の特徴は動脈硬化が成因と考えられ，通常動脈瘤ができて無症状で，症状が出現するのは大動脈解離発症時または，破裂時で，その際は非常に強い痛みが出現する。治療はまずは降圧療法を行うが，大きくなり

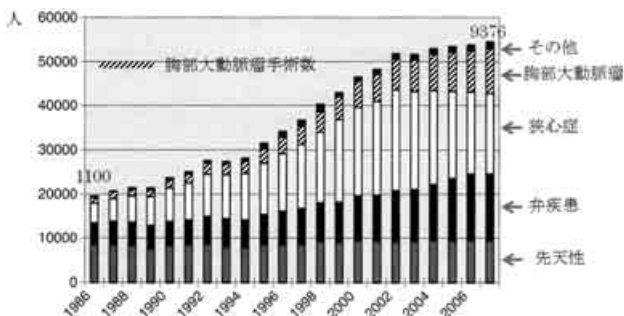


図1. 手術症例数の推移



図2. 真性瘤



図3. 解離性

裂ける可能性が高くなると手術が必要になる。ただし、解離性の場合には緊急に手術が必要な場合もある。

2. 手術の適応

通常、一部の解離性の場合を除いて、大動脈瘤の手術適応は最大瘤径によって決められる。最大瘤径は主にCT検査によって計測される。CT画像にて、動脈瘤の部位の最大短径で計測する。腹部大動脈瘤では最大短径で50mm、胸部大動脈瘤では最大短径で60mmが手術適応と考えられている。しかし、破裂のリスク²⁾が手術リスクを上回れば手術適応と考え、ステントグラフト治療が登場して、手術リスクが低下すれば、もう少し小さい動脈瘤の最大短径で手術適応として良いのではと考えられる。

3. 大動脈瘤の手術

開胸，開腹による人工血管置換術（図4）

長所 約40年前から行われており安定した手術成績がある。

短所 高齢者，合併症のある患者には負担が大きい。傷が痛い。手術後，腸閉塞などの合併症が起こることがある。

ステントグラフト治療（図5，図6）

ステントグラフト治療は，当初，限られた施設におい

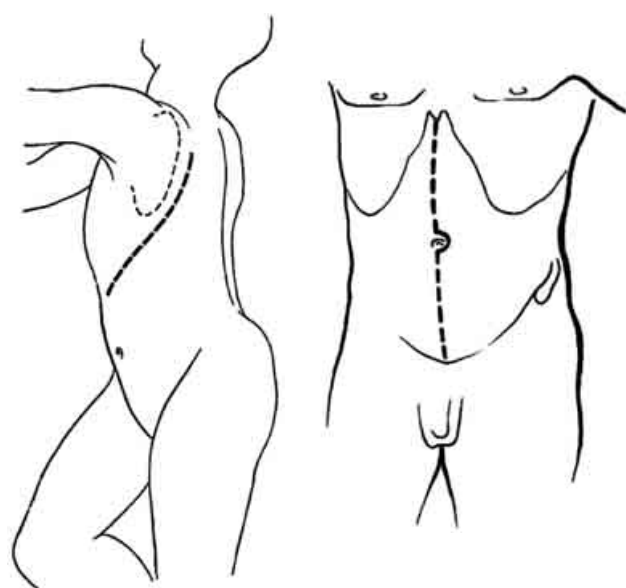


図4. 開胸，開腹手術

て，自作ステントグラフト³⁾と呼ばれる人工血管とステントを組み合わせた手作りのものが使用されていた。その後，2006年からは企業性の優れたものが使用されるようになった。

長所 傷が小さく体にやさしい。入院期間が短く社会復帰が早い。

短所 動脈瘤の形によって適応にならない。長期の成績が不明。追加治療が必要になることがある。

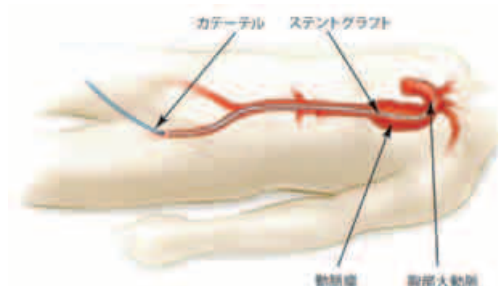
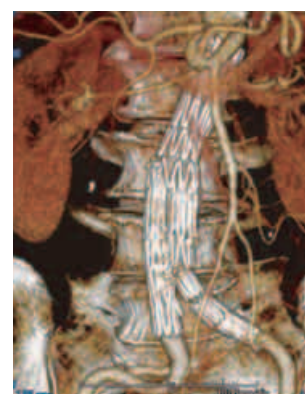


図5. ステントグラフト手術

腹部大動脈瘤



手術前

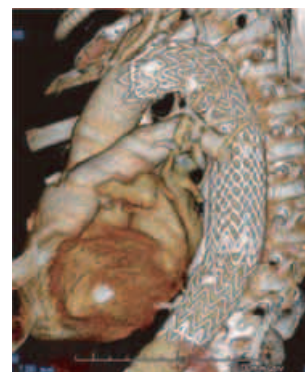


手術後

胸部大動脈瘤



手術前



手術後

図6. ステントグラフト手術前後の3D CT

4. 徳島県におけるステントグラフト治療

1995年から徳島大学医学部歯学部附属病院において開始

2008年から徳島県立中央病院において開始

2008年6月から両施設において企業性ステントグラフト導入

1995年～2010年5月

全ステントグラフト手術数	135人
自作ステントグラフト	31人
胸部大動脈瘤	18人
腹部大動脈瘤	13人
企業製ステントグラフト	104人
胸部大動脈瘤	17人
腹部大動脈瘤	87人

5. 治療結果

腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術 (100人)

初期成功 (100%) 大動脈瘤関連死 0 人 (0%)

・在院死 1 人 (1.0%)

不整脈

・退院後の遠隔死 4 人 (4.0%)

癌死 2 人

感染 1 人

脳出血 1 人

胸部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術 (35人)

初期成功 (97%) 大動脈瘤関連死 0 人 (0%)

・在院死 1 人 (2.9%)

脳出血

・退院後の遠隔死 0 人 (0%)

術後入院期間 平均7.3日 (3-14日) (腹部7.1日

胸部9.6日)

6. 今後の展望

他の分野をみても同様で、やはりより低侵襲な治療が望まれる⁴⁾ようになるのは自然なことで、大動脈瘤に対する治療は、ステントグラフト治療の比率がさらに増加することが予想される。そして、現行のステントグラフトでは重要分枝がある弓部大動脈、胸腹部大動脈などに

生じる大動脈瘤へは対応できていないが、今後、間もなく、穴付き⁵⁾、枝付き⁶⁾といった分枝対応型ステントグラフトが登場することで、ほとんどの部位の大動脈瘤治療がステントグラフトによって治療される日がくるかもしれない。

おわりに

- ・大動脈瘤に対する治療は開腹、開胸による人工血管置換術からより低侵襲なステントグラフト治療に移行してきている。
- ・胸部大動脈瘤に対しては形態的に可能ならステントグラフト治療が有用と思われる。
- ・腹部大動脈瘤に対しては合併症のない若い患者には長期的に安定した成績のある人工血管置換術も良い適応と思われる。
- ・腹部大動脈瘤に対しては、合併症がある患者にはステントグラフト治療が生活の質を落とさず有用と思われる。

文 献

- 1) Parodi, J. C., Palmaz, J. C., Barone, H. D. : Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann. Vasc. Surg.*, 5 : 491-499, 1991
- 2) Ernst, C. B. : Abdominal aortic aneurysm. *N. Engl. J. Med.*, 328 : 1167-1172, 1993
- 3) Kato, M., Matsuda, T., Kaneko, M., Kuratani, T., *et al* : Outcomes of stent-graft treatment of false-lumen in aortic dissection. *Circulation*, 98 (Suppl. 19) : II 305-311, 1998
- 4) Deithrich, E. D. : Endovascular intervention into the 21st century : What can we anticipate?. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 15 : 93-95, 1998
- 5) O'Neill, S., Greenberg, R. K., Haddad, F., Resch, T., *et al* : A prospective analysis of fenestrated endovascular grafting : intermediate term outcomes. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2 : 115-23, 2006
- 6) Inoue, K., Sato, M., Iwase, T., Yoshida, Y., *et al* : Clinical endovascular placement of branched graft for type B aortic dissection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 112 : 1111-1113, 1996

*The rate of aortic aneurysm repair is increasing
- open surgery vs. stent graft treatment -*

*Eiki Fujimoto¹⁾, Fumio Chikugo¹⁾, Mikio Sugano²⁾, Tatsuo Motoki²⁾, Kurobe Yuji²⁾, Homare Yoshida²⁾,
Tamotsu Kanbara²⁾, Takashi Kitaichi²⁾, and Tetsuya Kitagawa²⁾*

¹⁾Department of Cardiovascular Surgery, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima Japan ; and ²⁾Department of Cardiovascular Surgery, Institutes of Health Bioscience, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima Japan

SUMMARY

The treatment of Aortic aneurhythm is shifting stent graft treatment from open Surgery. Stent graft treatment is useful for the treatment of thoracic aortic aneurhythm if the form is adaptable for the stent graft treatment. Open surgery is useful for the treatment of abdominal aortic aneurhythm if the patient have no complication and high operative lisk but if the patint have complication and high operative lisk, Stent graft treatment is very useful because of the quality of life is kept

Key words : stent graft, aortic aneurhythm, open surgery, quality of life

特集：循環器病診療における最新の診かた、考え方

予防できる下肢のむくみと肺塞栓症

黒部 裕嗣, 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器官病態修復医学講座心臓血管外科学分野

(平成22年6月1日受付)

(平成22年6月7日受理)

はじめに

人間は四肢の隅々の細胞まで養うために、動脈・静脈・リンパ管といった脈管システムを形成し、そのおかげで心臓から送り出された血液が、再び効率的に心臓に戻ることができる。この脈管の総延長は、成人の場合、10万 kmにも及ぶとされている。

このシステムで、静脈やリンパ管の機能に支障が生じた場合、浮腫が発生する。

1. 下肢静脈の解剖・機能とむくみ

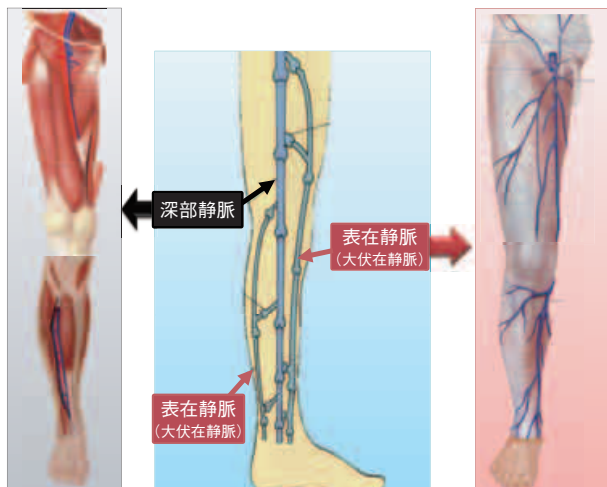
下肢静脈は、深部静脈と表在静脈（大伏在静脈・小伏在静脈）に機能的に分類される（図1）。心臓への静脈環流規定因子としては、①四肢筋収縮による筋ポンプ作用、②静脈弁、③呼吸による右房圧低下、④流入動脈圧

による押し上げ、⑤四肢の高さが関与する。とりわけ重要なのが、下肢筋肉と静脈弁の協調作用であり、筋肉弛緩期に筋肉下方の静脈弁が解放し上方の弁が閉鎖して筋肉内に血液を下腿から吸い込み、次に収縮期に筋肉下方の静脈弁が閉鎖し上方の弁が解放することにより心臓側に押し出し、効率的な静脈環流が行われる。それ故に、下肢筋肉は「第2の心臓」とも呼ばれている（図2）。

下肢のむくみ（浮腫・腫脹）は、①静脈圧や②血管透過性、③麻痺などによる筋力低下、④低蛋白血症、⑤重力などのバランスが崩れることにより引き起こされる。

誰もが経験する“夕方足のむくみ”は、立位二足歩行で生活する“人”の生活環境上、重力の影響を受けて起こり、このような“むくみ”は病的なものではなく、“生理的なむくみ”としてとらえられる。

その他①-⑤のバランスが病的に崩れることによるさ



病気がみえる Vol.2 循環器 第2版 第3刷 メディックメディア 2009 改変

図1：下肢静脈の機能的分類

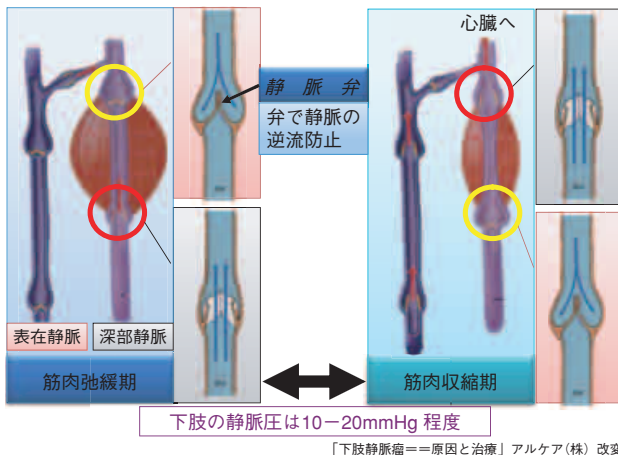


図2：下肢静脈の機能
～筋肉と静脈弁の協調～

さまざまな病的むくみが生じるが、いずれも予防方法としては、①適度な運動・筋力維持にて静脈環流を促進し、②休憩時や睡眠時に下肢を心臓より少し挙げるなどによって改善される。さらに、適度な水分管理やマッサージ、弾性ストッキング着用も有用である。

病的むくみのうち最も注意すべきものが、次の静脈血栓塞栓症候群である。

2. 静脈血栓塞栓症候群 (エコノミークラス症候群)

深部静脈血栓症や肺塞栓症は違う病態として理解されがちであるが、実際は連続して引き起こされる。下肢など静脈内にできた血栓が突如として剥がれ落ち、肺動脈を閉塞させる。結果、肺への血流が途絶され急性右心不全を引き起こし、加えて肺換気ができないために低酸素に陥れ、一旦発症すると20-30%の致死率に至らしめる。初期の症状には、息切れや呼吸困難感、胸痛、チアノーゼがあり、重篤な場合、意識消失やショックで発見される。一連のこの病態を静脈血栓塞栓症候群と呼ぶ。静脈血栓塞栓症候群による死亡数は、2000年ぐらいまで増加し続け、その後平衡状態になっている。これは、2000年初頭までは本疾患が認知されてくるにつれて急上昇を示した結果と考えられる (図3)。

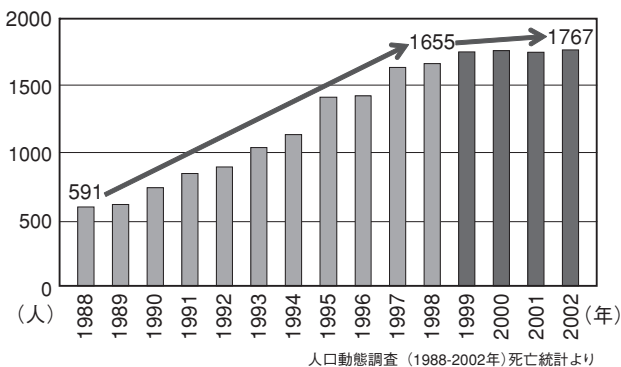
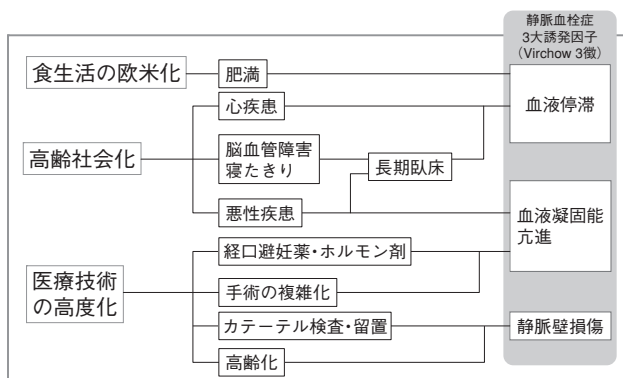


図3：日本での静脈血栓塞栓症 (肺塞栓症) による死亡数の推移

深部静脈血栓症は静脈閉塞が主病態であり、発赤を伴う急激な下肢腫脹を認める。静脈血栓発生の誘発因子として、①血液停滞、②血液凝固能亢進、③静脈壁損傷のVirchow 3徴¹⁾が重要である。

起こりやすい環境としては、①乗り物移動や会議、デ

スクワークなど長時間の同一姿勢、②腹部骨盤内手術や出産後などが挙げられる。近年の生活習慣や社会構造の変化に伴い、そのリスクは増加した²⁾(図4)。例えば、食生活の欧米化に伴い肥満が増加し、血液鬱滞リスクが高まった。また高齢化社会により、心疾患・脳疾患・悪性疾患を合併する人が飛躍的に増加し、それに伴う運動能低下や脱水、悪性腫瘍に伴う血液粘性の変化により、血液鬱滞や血液凝固能亢進のリスクが高まっている。加えて、医療技術が高度化し、カテーテル治療や手術、ホルモン療法などが普及したことも、血液凝固能を亢進させたり、静脈壁損傷を引き起こす要因となり、静脈血栓症の増加につながっていると思われる。



富士武史編集:整形外科術後肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症マニュアルp3 南山堂,東京

図4：静脈血栓の発生と社会構造の変化

3. 静脈血栓塞栓症候群の診断法

まず、急性肺塞栓症と鑑別が必要な疾患には、心筋梗塞、大動脈解離、動脈瘤切迫破裂、急性心筋炎が循環器疾患としては挙げられる。それ以外には、逆流性食道炎や緊張性気胸、食道破裂なども念頭に置く必要がある。

突発的または順次増悪する呼吸困難、胸痛や失神発作、既往歴などの症状や所見からまず本疾患を疑うことが重要である。次に、経皮的動脈血酸素飽和度を測定し低酸素状態の有無を検索する (図5)。さらに、心エコー・血管エコー・造影CT肺動脈相での検査が本疾患には有用であり、これらを用いて右室の圧負荷所見の有無、深部静脈血栓症の有無、肺動脈内塞栓の有無を検索し、本疾患を診断する。同時に本疾患が疑われる場合、一刻も早い専門機関への紹介が必要である。

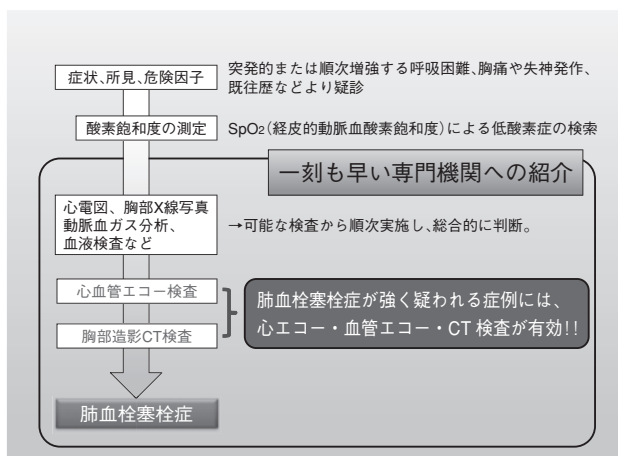


図5：臨床現場での肺血栓塞栓症の診断手順

1、日常生活で注意すること (家庭や旅行で)

- * 静脈還流促進
- * ベッド上臥位や坐位時の足の運動
- * 血栓形成を抑制
- * 水分摂取を心がける

2、医療行為として行う予防策(病院で)

- 静脈還流促進
 - ・弾性ストッキング^{*1}
 - ・フットポンプ^{*2}
- 血栓形成を抑制
 - ・水分管理→脱水のコントロール
 - ・抗凝固療法(ワーファリン、ヘパリン)
 - ・早期リハビリ開始

図6：静脈血栓塞栓症候群の予防

4. 静脈血栓塞栓症候群の予防・治療法

本疾患は発生してからの治療以上に、血栓を形成させないための予防管理が何よりも重要である。そのため、予防手技自体が保険適応となっている唯一の疾患である。本疾患の認識が高まるにつれて、医療機関での予防管理も積極的に行われてきており、2004年には何らかの予防管理実施率が80%以上に達している³⁾。

具体的な予防方法として、日常生活で注意することと医療行為として行う予防策とに分けて説明する。

まず日常生活で注意することとしては、①血栓形成の防止のため水分摂取を心がけ脱水にならないことと、②静脈環流の促進のため臥位時や座位時の足の運動を心がけることである。(図6)

医療行為として行う予防策としては、①弾性ストッキングの装着やフットポンプの使用により静脈環流を促進し、②適切な水分管理や必要に応じてワーファリンやヘパリンによる抗凝固療法を行い血栓形成の抑制をすることである。とりわけ、出産や腹部・骨盤内手術後は、可能な限り早く離床を促すことが重要である。(図6)

次に静脈血栓塞栓症になった場合の治療法としては、①再発や増大の予防のために抗凝固療法、②血栓そのものを無くすことを意図した血栓溶解療法、③再発・増大の予防のために弾性ストッキング・弾性包帯の装着、④

肺塞栓症発生の予防のために下大静脈フィルターの留置が挙げられる。さらに急性肺塞栓症が起こり循環虚脱に陥る場合にはPCPS(経皮的心肺補助装置：percutaneous cardiopulmonary support)の導入が唯一の救命手段であり、引き続き人工心肺補助下心停止下での肺動脈内血栓除去術を必要とする。

まとめ

静脈血栓症候群は一端発生すると治療に難渋する疾患である。日頃から静脈内に血栓形成を起こさないことが重要であり、万一、下肢の腫脹・発赤、呼吸苦を伴う胸痛など静脈血栓塞栓症を疑うような所見を認める場合には、一刻も早い専門病院への受診と、適切な治療が必要である。

文献

- 1) Louis, R.:Caplan, Introduction, Rev. Neurol. Dis., 5 (Suppl 1) S1 -S3, 2008
- 2) 富士武史編集：整形外科術後肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症マニュアル。南山堂，東京，2005
- 3) Therapeutic Research vol.27, No. 6, 2006, 臨床麻酔30(6), 916, 2006

The management of venous thrombosis and pulmonary embolization

Hirotsugu Kurobe and Tetsuya Kitagawa

Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Virchow triad ((1) blood stasis, (2) changes in the vessel wall, and (3) hypercoagulability) are the major factors responsible for the development of venous thrombosis. This venous thrombosis leads to the pathogenesis of acute pulmonary thrombo-embolism which is known as “Economy Class Syndrome”. A series of pathogenesis is widely recognized as “Venous thrombo-embolism syndrome”. This syndrome occurs suddenly, and occasionally leads to fatal event. So the basic principle of treatment for this syndrome is to prevent deep vein thrombosis (DVT).

The prevention consists of three crucial treatments. Firstly, to recognize high-risk patients of DVT is initial step. Secondary, anticoagulation, elastic stocking and foot pump are well established treatments. Thirdly, venous filter is applicable for the most highest-risk patients.

In this review, we would like to introduce the latest knowledge for “Venous thrombo-embolism syndrome”.

Key words : virchow triad, venousthrombo-embolism syndrome, acute pulmonary thrombo-embolism, treatment

総 説

ステロイド長期投与患者における周術期ステロイドカバー

浅野間 理 仁¹⁾, 森 大 樹¹⁾, 栗 田 信 浩²⁾, 宇都宮 徹³⁾, 島 田 光 生¹⁾

¹⁾徳島大学病院消化器移植外科

²⁾徳島大学病院地域外科診療部

³⁾徳島大学病院がん連携診療センター

指導教官：島田光生教授（徳島大学病院消化器移植外科）

（平成22年7月23日受付）

（平成22年7月30日受理）

はじめに

ステロイド長期投与患者では、視床下部-下垂体-副腎皮質系 HPA axis (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis) が抑制されており、副腎皮質機能が低下している。この状態で手術などの侵襲を受けると循環不全を中心とした重篤な急性副腎不全に陥りやすく、予防としてステロイドカバーが行われている。従来、外因性の糖質コルチコイド投与患者において HPA axis 抑制とともに生じる副腎皮質の萎縮の程度は、投与期間や投与量に依存すると考えられてきた。しかしながら最近になって、HPA axis 抑制の程度と総投与量は必ずしも相関せず副腎不全の発症を正確に予測することは困難であることが報告されるようになった。また、高齢者では発症リスクが高いことや糖質コルチコイド投与中止から HPA axis の機能正常化まで長期間を要することなども明らかとなり、従来の高容量の一律なステロイドカバーから、侵襲に応じた低容量のステロイドカバーに切り替わりつつある。本稿では周術期のステロイドカバーの現状と今後の課題などについて概説する。

1. 副腎機能と長期ステロイド投与

1) コルチゾール産生とその調節

糖質コルチコイドは副腎皮質で産生され、HPA axis によって調節されている。視床下部より分泌される Corticotropin-releasing hormone (CRH), arginine vaso-

pressin (AVP)は下垂体より分泌される adreocorticotrophic hormone (ACTH)の分泌を刺激し、その結果コルチゾール、主に内因性の糖質コルチコイドが産生される。コルチゾール分泌は視床下部と下垂体前葉の両方のレベルで negative feedback を受けている^{1,2)}。また、コルチゾールは遊離型（約5%）と蛋白結合型（主にコルチコイド結合グロブリン[CBG]）の両方の形で血漿中を循環し、糖質コルチコイドはさらに、11- β -hydroxysteroid dehydrogenase の作用と糖質コルチコイドレセプターの発現によって細胞レベルで調節されている³⁾。

副腎皮質からは通常では5~10mg/m²/dayのコルチゾール（ハイドロコルチゾン20~30mg/day、プレドニゾン5~7mg/dayに相当）が産生されている。年齢に応じ、糖質コルチコイド濃度は日内変動を示し、夕方最低となり午前2時から午前4時まで続き、午前4時から午前8時の間でピークに達する¹⁾。

2) 侵襲に対するコルチゾールの反応

コルチゾールは多くの代謝・内分泌機能を有し、特に侵襲が加わった場合には生体の維持に重要な役割を果たす。生体に手術、麻酔、外傷、疾患などの侵襲が加わると HPA axis が活性化され、血中 ACTH, コルチゾール濃度が上昇する。コルチゾールは糖・脂質・蛋白の代謝、血管の緊張性や内皮の維持に必要であり、さらに、カテコラミンの血管収縮作用を増強し、免疫系に抗炎症作用も示す。アルドステロンは副腎の球状層で合成され、レニン-アンギオテンシン系の調節を受けているが、ナト

リウムとカリウムのバランスと血管内ボリュームの調節を行っている¹⁻³⁾。

HPA axis を最も活性化させる侵襲の一つが手術侵襲であり、その侵襲の大きさに応じて最大で約100mg/m²/day に産生量を増やし、生体の恒常性維持に寄与する⁴⁾。

3) 長期ステロイド投与患者と急性副腎不全

慢性炎症性疾患や副腎不全などの内分泌疾患など、長期のステロイド投与を要する疾患があり(表1⁵⁾)、これらの患者に手術侵襲が加わる場合は、急性副腎不全に注意する必要がある。急性副腎不全の症状を表2⁵⁾に示す。特に血圧低下は昇圧剤や輸液負荷に反応せず治療に抵抗性を示し、周術期に急性副腎不全を発症すると原因不明の治療抵抗性の低血圧と認識され、ショックに陥りやすく危険な状態となる。

長期にわたる糖質コルチコイド投与は HPA axis を抑制し、ACTH または CRH 分泌が欠乏すると副腎皮質が萎縮し二次性副腎不全に陥る。HPA axis が抑制された状態で手術を受けると、個体内で適切な ACTH やコルチゾールの産生をできず低血圧性ショックに陥る⁶⁾。したがって、長期ステロイド投与患者には糖質コルチコイドの補充(ステロイドカバー)が必要である。

表1 ステロイド長期投与を要する疾患

1. 内分泌疾患
・急性/慢性副腎不全
・先天性副腎低形成
・下垂体前葉不全
2. 非内分泌疾患
・リウマチ性疾患
・腎疾患(ネフローゼ症候群, 多発性硬化性腎炎等)
・呼吸器疾患(慢性気管支喘息, COPD, 間質性肺炎)
・神経疾患(Guillain-Barre 等)
・消化器疾患(炎症性腸疾患, 肝炎等)
・血液疾患
・その他(皮膚疾患, 眼疾患, サルコイドーシス等)

表2 副腎不全の症状

全身症状: 倦怠感, 脱力
消化器症状: 嘔気, 下痢
精神症状: せん妄, うつ状態, 記憶障害
身体所見: 低血圧, 頻脈, 発熱
検査データ: 低ナトリウム血症, 高カリウム血症, 低血糖, 好酸球増加

4) 周術期副腎不全発症の予測

外因性の糖質コルチコイド投与患者では、HPA axis 抑制と副腎皮質の萎縮の程度は投与期間と投与量に関連していると考えられてきた。プレドニゾロン 5 mg/day 相当以下の投与では、投与期間によらず正常な HPA axis が維持され、ステロイドが3週間以内の投与であれば、HPA axis の抑制が臨床的に問題になることはほとんどない^{1,3,5)}。対して過去1年間に3週間以上にわたりプレドニゾロン15mg/day 相当以上の糖質コルチコイドを投与されている場合、あるいは、投与量に関わらず Cushing 症候群を有している場合は、HPA axis が抑制され、副腎機能の低下を疑うべきである^{3,4)}。

しかし、糖質コルチコイドを投与されている患者の、HPA axis 抑制の程度と総投与量、最高投与量、投与期間との相関関係は乏しく、副腎皮質抑制の程度や期間がさまざまであることから、どの患者が副腎不全を発症するか正確に予測することは困難である³⁾。

また、手術を受ける患者の内55歳以上の患者において副腎不全を発症するリスクは2.5倍である、糖質コルチコイド投与を中止してから HPA axis の機能が正常化するまで1年間を要する等の報告を認める^{1,4)}。

5) 副腎皮質機能検査

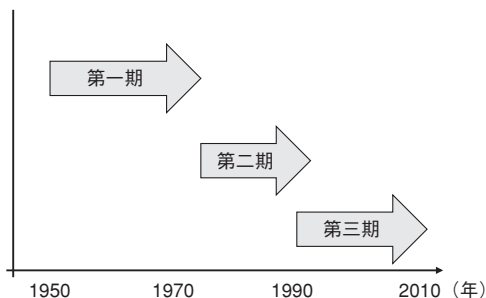
HPA axis の機能評価は刺激試験が一般的である。インスリン-低血糖試験は HPA axis の標準的な試験である。インスリンを用い低血糖を誘発し、視床下部を刺激し、下垂体から ACTH と GH の分泌を促し、コルチゾールを分泌させる。血漿コルチゾールを測定し、HPA axis の評価を行う。CRH 刺激試験は CRH を投与し血症 ACTH, コルチゾールを測定するものである。ACTH 刺激試験はより一般的で、ACTH を投与し直接副腎皮質機能をみることができる。また糖質コルチコイドを投与などで内因性 ACTH が減少していれば、副腎皮質は ACTH に反応できないため、間接的に視床下部-下垂体系を評価できる。

これらの方法で副腎機能の評価をすることができるが、通常はステロイドカバーで対応することが多く、術前に評価することはあまりない⁷⁾。

2. ステロイドカバー

1) ステロイドカバーの歴史

ステロイドカバーの変遷を図1に示す。1949年に糖質コルチコイドが臨床応用されるようになったが⁸⁾、副腎不全による周術期の重篤な血圧低下などの合併症が問題となり⁹⁾、1953年には周術期の糖質コルチコイドの補充が推奨された¹⁰⁾。以後多くのステロイドカバーのスケジュールが提案されており、高用量の糖質コルチコイド (major surgery ではヒドロコルチゾン200mg/day またはそれ以上) を投与するものもある^{6,11)}。1975年には major surgery 後のコルチゾール分泌は75mg から150mg であり、major surgery では100mg/day, minor surgery では25mg/day のヒドロコルチゾン投与が推奨されるという報告がなされた¹²⁾。1995年には手術侵襲の程度をさらに低, 中, 高に分類したステロイドカバーが推奨される報告があり¹³⁾、近年では従来の一律に大量のステロイドを投与する方法 (表3¹⁴⁾) から、侵襲の程度に応じて投与量を設定する方法に切り替わりつつある (表4^{1,3)})。



第一期：周術期副腎不全による合併症の報告⁹⁾と大量ステロイドカバーの開始(≧200mg/day)¹⁰⁾
 第二期：手術侵襲に対する正常の反応を基に侵襲に応じ投与¹¹⁾ (minor 25mg, major 150mg)
 第三期：さらに侵襲に応じたレジメンの提唱¹²⁾ (minor 25mg, moderate 50-70mg, 1-2days, major 100-150mg, 2-3days) とその発展 (表4)

図1 ステロイドカバーの変遷

表3 従来のステロイドカバーの一例

麻酔導入時：ヒドロコルチゾン100mg 静注
 術中：ヒドロコルチゾン10mg/h 点滴静注
 帰室後：6～8時間ごとにヒドロコルチゾン100mg 静注
 1 POD：ヒドロコルチゾン100mg×3 静注
 2～3 POD：ヒドロコルチゾン50mg×3～4回 静注
 4～7 POD：ヒドロコルチゾン 25mg×2～3回 静注
 以後術前の維持量を経口投与

表4 侵襲に応じたステロイドカバー

手術ストレス	糖質コルチコイド投与量	医学的ストレス	糖質コルチコイド投与量
最小侵襲 1時間以内の局麻手術 (例：通常の歯科処置, 皮膚生検)	ヒドロコルチゾンを通常量または15-30mg/day	最小侵襲 発熱のない咳嗽 上気道感染	ヒドロコルチゾンを通常量または15-30mg/day
低侵襲 単径ヘルニア手術 大腸内視鏡	処置開始時にヒドロコルチゾン25mg iv, 処置後は通常量	低侵襲 ウイルス性疾患 気管支炎	1日量の倍量または3倍量の糖質コルチコイドを回復まで (例：ヒドロコルチゾン40-60mg/day を経口分割投与)
1時間以上の局麻下の歯科処置 (例：複数抜歯, 歯根膜手術)	1日量の倍量の糖質コルチコイド (例：ヒドロコルチゾン40mg 経口投与) 翌日は通常量		
中侵襲 開腹胆摘出術 大腸切除術 下肢血行再建術 関節全置換術 腹式子宮摘出術	術日にヒドロコルチゾン50-75mg/day で iv (例：25mg を8h 毎) 合併症のない場合1-2日で通常量へ漸減	中侵襲 胃腸炎 肺炎 腎盂腎炎	回復までヒドロコルチゾン25mg を8h 毎に iv
大侵襲 心血管手術 Whipple 法 食道胃切除 全大腸切除術 肝切除術 下垂体腺腫摘出術 全麻下の歯科処置, 顎矯正手術, 重症顔面外傷	ヒドロコルチゾン100-150mg/day を iv (例：50mg を8h 毎) 2-3日で通常量へ漸減	大侵襲 膵炎 心筋梗塞 分娩	ヒドロコルチゾン100-150mg/day を iv (例：50mg を8h 毎) 病態が安定してから漸減
重症疾患/集中治療 大外傷 Life-threatening complication	ヒドロコルチゾン200mg/day を iv (例：50mg を6h 毎 or 0.18mg/kg/h cdiv)	重症疾患/集中治療 敗血症性ショック	ヒドロコルチゾン最大200mg/day を iv (例：50mg を6h 毎 or 0.18mg/kg/h cdiv)

プレドニゾン 5 mg/day 以下を投与されている患者では、通常の維持量の投与は必要だが、追加は不要。
 > 5 mg/day を投与されている患者では、維持量に加えて上記量を投与する。

2) ステロイドカバーの現状と問題点

段階的な低用量ステロイドカバーとは、手術侵襲が加わったときの通常のコルチゾールの応答を調査した報告^{2,15,16)}から合併症のない手術症例では3日以上ステロイドカバーは必要なく、長期のまたは過度のステロイド投与は、高血糖、創傷治癒遅延、免疫抑制による易感染性などの副作用を引き起こしやすくなる⁸⁾といったことを考慮し、侵襲の程度に応じた正常な血漿コルチゾールの反応を参考に、同等量の糖質コルチコイドを補充するというステロイドカバーである。

また手術以外の侵襲に対してのステロイドカバーに関しては、発熱を伴う疾患の場合は回復するまで、慣習的に維持量の糖質コルチコイドの2倍または3倍量を投与されていた。敗血症性ショックのような重篤な疾患の場合は、ハイドロコルチゾン50-100mgを6-8時間毎または、0.18mg/kg/hrでの投与を推奨しており、近年のエビデンスでは200mg/dayより多量の投与は必要ないとしている³⁾。

表4に示したレジメンは、上記を踏まえ、侵襲に対する正常なコルチゾールの反応と、expert opinionに基づき作成された2つの重要な論文^{1,3)}を合わせて作成したものである。しかし大規模無作為化試験に基づいたものではなく、至適投与量や投与回数、投与期間についてさらなる研究の発展が期待される。

また、これらの方法は低容量であってもステロイドカバーを行うというものであるが、ステロイドカバーの必要性に関して疑問を投げかける報告もある。MarikとVarson¹⁷⁾は2つのrandomized controlled study (RCT)と7つのコホート研究についてsystematic reviewを行った。RCTでは血圧等の血行動態に有意差はなかった。コホート研究でも、維持量のステロイドのみ投与されカバーを行わなかった患者で急性副腎不全を発症した患者はなく、RCTの結果を支持するものであった。さらにこれらの研究では、長期ステロイド投与患者では術前検査でコシントロピン試験 (ACTH 刺激試験)では異常値を示す傾向にあったが、手術侵襲が加わると内因性の糖質コルチコイドは、正常に比べ増加量は少ないものの、産生の増加を認めた (図2¹⁷⁾)。そのため、ベースラインとしての外因性ステロイド (維持量のステロイド投与)に、内因性糖質コルチコイドの増加が加わり、侵襲に応じた量となっていると推測される。また、術前36時間と48時間に維持量のステロイドを中止されていた患者で、それぞれ1例ずつ急性副腎不全を発症し、ハイド

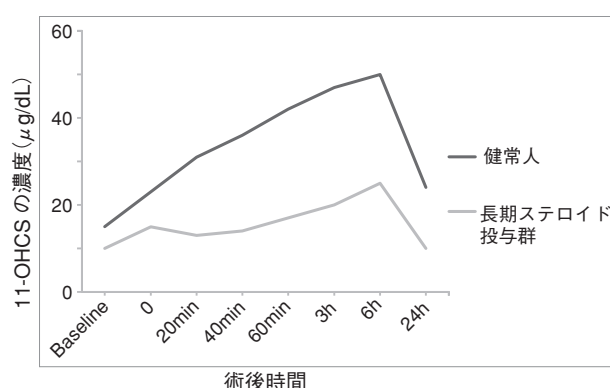


図2 手術侵襲に対する11-hydroxycorticosteroid (11-OHCS)の反応の違い

ロコルチゾン投与に速やかに反応した。これらの結果から、長期ステロイド投与患者では、ステロイドカバーは必要ないが、維持量のステロイドは継続するべきであると提唱されている。

しかし糖質コルチコイドの生理的補充量を投与されている患者 (例: Addison病による原発性副腎不全, 先天性副腎皮質過形成, 下垂体機能低下症による続発性副腎不全など) では、HPA axisが一次性に機能不全に陥っており、侵襲下で内因性コルチゾール産生を増加させることができず、侵襲が加わったときにステロイドカバーをする必要があるとしている。

また、術前検査に関して、長期ステロイド投与患者に対する副腎皮質機能試験は副腎不全を検出するが、感度が高過ぎて臨床的結果と相関せず急性副腎不全の発症を予測することができなかった。このため治療方針の決定のための検査としての必要性は低いとしている。

しかしこの研究の問題点として、これらの報告はサンプルサイズが小さく、急性副腎不全の発生数が少ないということが挙げられる。

このように、現状ではステロイドカバーの投与方法や必要性に関して決着はついておらず、未だ議論の余地がある。

おわりに

ステロイド長期投与患者における周術期のステロイドカバーについて述べた。近年、従来の一律で大量のステロイドカバーから、手術侵襲に応じて投与量を決定する段階的低用量ステロイドカバーに切り替わりつつあり、過剰な糖質コルチコイド投与は副作用の観点からも好ま

しくない。一方、周術期でも維持量のステロイド投与のみでステロイドカバーは必要ないという報告もあり、ステロイドカバーについて一定の結論があるわけではなく、周術期における副腎不全のさらなる病態の解明と、ステロイドカバーの至適投与法や必要性についての新たな研究が期待される。

文 献

- 1) Coursin, D. B., Wood, K. E.: Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA*, **287**: 236-240, 2002
- 2) Arafah, B. M.: Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **91**: 3725-3745, 2006
- 3) Jung, C., Inder, W. J.: Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *Med. J. Aus.*, **188**: 409-13, 2008
- 4) 須田康一, 竹内裕也, 菅沼和弘, 和田則仁 他: ステロイド投与患者の周術期管理. *外科治療*, **98**(4): 367-371, 2008
- 5) 宮田 剛, 標葉隆三郎: 長期ステロイド治療患者における消化管手術とステロイドカバー. *臨外*, **57**(7): 939-944, 2002
- 6) Jabbour, S. A.: Steroids and the surgical patient. *Med. Clin. North Am.*, **85**: 1311-1317, 2001
- 7) 松山博之, 入田和男, 高橋成輔: ステロイドカバー: 最近の考え方. *臨床麻酔*, **28**: 219-225, 2004
- 8) Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, C. H., Polley, H. F.: The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin. Proc.*, **24**: 181-197, 1949
- 9) Fraser, C. G., Preuss, F. S., Bigford, W. D.: Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *J. Am. Med. Assoc.*, **149**: 1542-1543, 1952
- 10) Lewis, L., Robinson, R. F., Yee, J., Hacker, L. A., *et al.*: Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone treatment. *Ann. Intern. Med.*, **39**: 116-126, 1953
- 11) Paris, J.: Pituitary-adrenal suppression after protracted administration of adrenal cortical hormones. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, **36**: 305-317, 1961
- 12) Kehlet, H.: A rational approach to dosage and preparation of parenteral glucocorticoid substitution therapy during surgical procedures. A short review. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **19**: 260-264, 1975
- 13) Salem M., Tainsh R. E. Jr., Bromberg J., Loriaux D.L., *et al.*: Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann. Surg.*, **219**: 416-425, 1994
- 14) 土師誠二, 野村秀明, 大柳治正.: 副腎機能低下患者の周術期管理. *消化器外科*, **24**(5): 967-973, 2001
- 15) Arafah, B. M., Kailani, S. H., Nekl, K. E., Gold, R. S., *et al.*: Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **79**: 348-354, 1994
- 16) Udelsman, R., Norton, J. A., Jelenich, S. E., Goldstein, D. S., *et al.*: Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and rennin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **64**: 986-994, 1987
- 17) Marik, P. E., Varon, J.: Requirement of Perioperative Stress Doses of Corticosteroids. *Arch. Surg.*, **143**: 1222-1226, 2008

Perioperative corticosteroid supplementation of patients treated long-term with steroid

Michihito Asanoma¹⁾, Hiroki Mori¹⁾, Nobuhiro Kurita²⁾, Toru Utunomiya³⁾, and Mitsuo Shimada¹⁾

¹⁾Department of Digestive and Pediatric Surgery, ²⁾Department of Community Medicine, and ³⁾Cancer Clinical Cooperation Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

In patients receiving chronic corticosteroid therapy, the adrenocortical function has decreased because of suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Under such a condition, it is easy to fall into a serious acute adrenocortical insufficiency during surgical stress. Corticosteroid supplementation is done as prevention of adrenocortical insufficiency. It is changing from corticosteroid supplementation of high dose into that of low dose that based on extrapolation from what constitutes a normal cortisol response to stress in recent years. On the other hand, some authors reported that patients receiving therapeutic doses of corticosteroids who undergo a surgical procedure do not routinely require corticosteroid supplementation so long as they continue to receive their usual daily dose of corticosteroid. Therefore, furthermore investigation should be necessary.

Key words : corticosteroid supplementation, adrenal insufficiency, perioperative, surgery, HPA axis

総説 (第24回徳島医学会賞受賞論文)

ピオグリタゾン投与による腹部大動脈瘤における抗動脈硬化作用

元木 達夫¹⁾, 黒部 裕嗣¹⁾, 平田 陽一郎²⁾, 菅野 幹雄¹⁾, 吉田 誉¹⁾,
神原 保¹⁾, 北市 隆¹⁾, 佐田 政隆²⁾, 北川 哲也¹⁾

¹⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官修復医学講座心臓血管外科学分野, ²⁾同循環器内科学分野
(平成22年5月17日受付)

(平成22年6月1日受理)

はじめに

近年, メタボリックシンドロームと関連した心血管イベントが増加しており, 内臓脂肪の蓄積からインスリン抵抗性を生じ, 動脈硬化の促進につながっていると考えられる。既にARBやスタチンにおいては多面的作用として抗動脈硬化作用が注目されているが, 抗糖尿病薬であるピオグリタゾンにおいても冠動脈プラークの退縮が報告され¹⁾, その多面的作用が注目されている。一方, 動脈硬化の進展に動脈周囲脂肪からのサイトカインや炎症細胞の関与がoutside-in仮説として提唱され²⁾, 冠動脈周囲脂肪の量が冠動脈石灰化プラークと相関している

との報告もなされている³⁾。本研究では, ピオグリタゾンの腹部大動脈瘤に対する抗動脈硬化作用及び動脈周囲脂肪が動脈壁に与える影響について新しい知見を紹介する。

1. 腹部大動脈瘤

大動脈瘤は血管の一部の病的な拡張(正常な大動脈径の1.5倍または3cm以上)と定義され, 高齢化及び生活習慣の欧米化に伴い, 近年増加傾向にある。腹部大動脈瘤では, 破裂による死亡リスクが非常に高く, 一般に5cmを超えると予防的に外科手術が行われる。(図1, 2)一方, 5cm未満の腹部大動脈瘤に対しては経

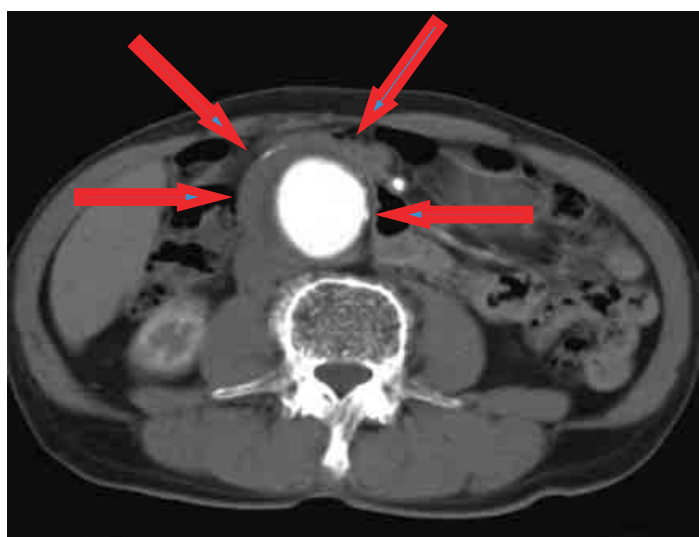


図1. 腹部大動脈瘤 CT

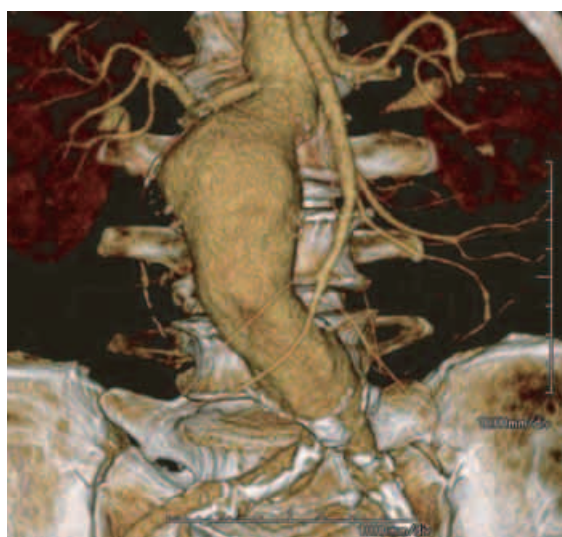


図2. 3D画像

過観察を行うのみで、大動脈瘤径拡大抑制の薬物治療に対するエビデンスは確立されていないのが現状である。

2. ピオグリタゾン

インスリン感受性改善薬であるピオグリタゾンは、最近、peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) 作動薬としての作用が注目されている。PPAR γ は核内受容体スーパーファミリーに属し、脂肪細胞分化のマスターレギュレーターとして知られるが、近年、炎症や癌などにも寄与していることが明らかになっている。さらに、PPAR γ はマクロファージにも発現しており、マクロファージは肥満脂肪組織に著明に蓄積しており^{4,5)}、PPAR γ アゴニストの投与により、脂肪組織のマクロファージの減少や炎症性サイトカインの改善が認められると報告されている⁴⁾。

3. マクロファージ免疫組織化学

徳島大学病院倫理委員会の承認を得て、ピオグリタゾン投与群及び非投与群における動脈瘤壁ならびに脂肪組織（皮下脂肪、大網、後腹膜脂肪）を手術（腹部大動脈瘤切除及び人工血管置換術）時に採取した。

免疫組織化学による検討では、動脈瘤壁外膜側において投与群でのマクロファージの減少が認められる傾向にあり（図3, 4）、脂肪組織でも同様の傾向が認められた。

ピオグリタゾン投与によりマクロファージが減少し、炎症の改善にピオグリタゾンが寄与しているものと考えられる。

4. real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)解析

アディポネクチン及び炎症性サイトカインの評価をRT-PCRにより行ない、ピオグリタゾン投与群の後腹膜脂肪及び瘤壁においてアディポネクチンの上昇及び炎症性サイトカインの減少が認められ、ピオグリタゾンの抗炎症作用が示された。

おわりに

高齢化及び生活習慣の欧米化に伴い、今後も大動脈瘤疾患は増え続けると考えられるが、動脈瘤治療は外科治療のみが行われているのが現状である。今後、小さい大動脈瘤の治療に薬物治療という選択肢が望まれる。本研究では、動脈瘤壁外膜と動脈周囲脂肪でのピオグリタゾンの抗炎症作用の可能性が示唆された。動脈周囲脂肪から動脈瘤壁外膜側への vasa vasorum を介する経路での抗炎症性作用が示唆されるが、今後、小さい大動脈瘤の拡大抑制作用の検討が必要と考えられる。

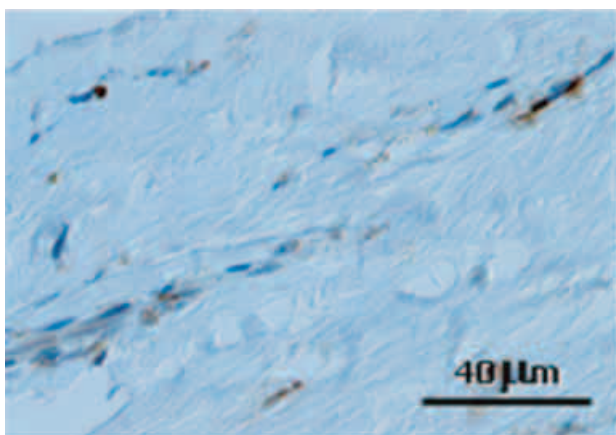


図3. 投与群－瘤壁

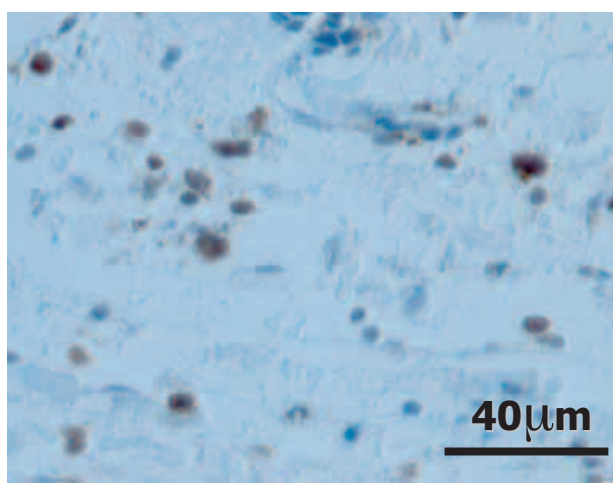


図4. 非投与群－瘤壁

7. 謝辞

本研究を行うにあたり、ご指導、ご助言を頂きました徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学分野の諸先生方並びに同研究室の方々に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Nissen, S., Nicholls, S., Wolski, K., Nesto, R., *et al.*: Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*, 299 : 1561-1573, 2008
- 2) Maiellaro K., Taylor, R.: The role of the adventitia in vascular inflammation. *Cardiovasc. Res.*, 75(4) : 640-648, 2007
- 3) Ding, J., Kritchevsky, S., Harris, T., Burke, G., *et al.*: The association of pericardial fat with calcified coronary plaque. *Obesity*, 16 : 1914-1919, 2008
- 4) Xu, H., Barnes, G., Yang, Q., Tan, G., *et al.*: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 112 : 1821-1830, 2003
- 5) Weisberg, S., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., *et al.*: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 112 : 1796-1808, 2003

Preliminary evaluation of preoperative Pioglitazone administration on abdominal aortic aneurysm

Tatsuo Motoki¹⁾, Hirotsugu Kurobe¹⁾, Yoichiro Hirata²⁾, Atsuko Terahashi¹⁾, Mikio Sugano¹⁾, Homare Yoshida¹⁾, Tamotsu Kanbara¹⁾, Takashi Kitaichi¹⁾, Masataka Sata²⁾, and Tetsuya Kitagawa¹⁾

¹⁾Department of Cardiovascular Surgery, and ²⁾Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Accumulating evidence suggests that inflammatory cytokines secreted from visceral fat tissues potentially promote atherosclerosis progression. Recent reports suggested that pioglitazone, which is an anti-diabetes drug, reduces expression of tumor necrosis factor (TNF)- α and ameliorates insulin-resistance in diabetic mice. Pioglitazone was also reported to suppress progression of coronary atherosclerosis. The objective of this study is to assess the effect of pioglitazone on inflammatory changes in abdominal aortic aneurysms (AAAs). This study protocol was approved by the medical ethics committee in Tokushima University Hospital. Patients with AAA were randomized into two groups. One was with pioglitazone (Group P). The other was without pioglitazone (Group C). Biopsy specimens were obtained from the abdominal subcutaneous fat, the greater omentum, the retroperitoneal periaortic fat and the aneurysmal wall. Immunohistochemistry of CD68 in those specimens was performed. The number of macrophages in Group P was lower than that in Group C. Expressions of inflammatory cytokines in those specimens were evaluated by real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction analysis. Expression of inflammatory cytokines in Group P were reduced, when compared with those in Group C.

Our data may suggest that pioglitazone reduce inflammatory changes in human aortic aneurysm.

Key words : inflammatory cytokines, fat tissues, aneurysmal wall, insulin-resistance

活動報告 (第24回徳島医学会賞受賞論文)

ER型救急に取り組む二次救急医療機関の現状

上山裕二¹⁾, 山中明美¹⁾, 吉岡一夫²⁾

¹⁾医療法人 倚山会 田岡病院救急科, ²⁾同外科

(平成22年6月1日受付)

(平成22年6月16日受理)

二次救急医療施設である当院は、平成21年4月に救急科を新設、専従医らによるER (Emergency Room: 以下ERとする)型救急を始めた。今回当院を受診した救急患者を解析し、求められる救急医像を探った。21年度の受診総数は5,497例(救急車2,186, walk-in 3,245, その他66)。重症145(2.6%), 中等症813(14.8), 軽症4,539(82.6)。原因別では外因2,756(50.1), 疾病2,741(49.9)だった。来院時心肺停止38。独歩受診した致死性疾患の頻度は0.3%(9例)だった。ER型救急医は、心肺停止や重症外傷に的確に対応する他、軽症に紛れる致死性疾患を見抜き、多くを占めるcommon diseaseに適切に対応しなければならない。幅広い主訴と重症度の患者が来院する病院には、ER型救急医の存在が不可欠であり、またすべての患者を受け入れるERの運営には、院内だけでなく近隣医療機関との連携構築が必須である。

【はじめに】

近年の高齢化や受診行動の変化などにより、救急患者の増加が全国的に問題となっている。徳島県においても平成20年の救急搬送件数は26,692件と10年前の1.3倍に上る¹⁾。このうち重症患者については、救命救急センターの整備などによって搬送先がほぼ確保されるようになってきた。しかし軽症・中等症患者については、なかなか搬送先が決まらずに搬送先決定に難渋することがある。徳島県東部I医療圏において、軽症・中等症患者の受け入れ先と位置付けられている二次救急医療機関数が平成10年に24機関あったものが21年には13機関に減少していることをみても、受入態勢に支障を来すことが懸念される。

徳島市内中心部に位置する40床の二次救急医療機関である当院ではこのような状況の中、平成21年4月に救急科を新設、救急専従医2名と初期研修医が主訴や重症度に関わらずすべての救急患者に対応する“ER型救急”を始めた。ER型救急とは、救急初療室(Emergency Room; ER)に常駐する救急専従医(ER医)が、救急車のみならず自力来院されたすべての救急患者を、重症度や臓器専門性に関わらず診察するスタイルである。ER医は、どのような患者であってもまず診て、診断ならびに蘇生を含めた初療を同時並行に行いつつ、帰宅可能であれば帰宅させ、入院が必要な場合は担当する科を決定し入院治療をお願いする、というadvanced triageを行う。このようなER型救急は北米を中心に発達してきたので「北米型救急」ともよばれる。

ER型救急を始める病院は近年徐々に増えているものの、まだ認知度は低く、その働き方も十分理解されているとは言えない。今回、救急医療のひとつの形として、当院におけるER型救急の実態を解析し、その可能性について言及する。

【対象と方法】

対象は平成21年4月から22年3月の1年間に当院を救急受診したすべての患者。方法は、診療録を元に、その主訴・来院方法とその時間・初診時診断と重症度・転帰などにつき解析を行った。また救急車収容依頼のうち受入不能例とその理由をまとめ、これらを通じて求められる救急医像やER型救急の可能性について考察した。

なお三次患者とは、心肺停止、重症脳血管障害、急性心筋梗塞および心不全、急性大動脈解離、重症呼吸不全、

重症急性膵炎、緊急手術を要する急性腹症、多発外傷を含む重症外傷、重症代謝障害、指肢切断、重症熱傷、急性中毒、などの重症患者を指し、二次患者とは入院を要した中等症または他院からの紹介患者、一次患者とは帰宅可能であった軽症患者とした。また walk-in 患者とは救急車を用いず自力で来院した患者とし、killer-disease とは他院からの紹介でなく独歩来院した患者のうち診察の結果、重症だった、いわゆる「待合で座って順番待ちしている重症患者」とした。

さらに院内指針として、心肺停止症例と急性アルコール中毒を疑わせる意識障害患者は、そのことを理由に断らないこととし、また他院からの紹介患者は必ず受け入れることとした。

【結 果】

救急来院患者は5,497例。うち救急車での来院は2,186例 (39.8%)、自力で来院した walk-in 患者は3,245例 (59.0%)だった。三次患者は145例 (2.6%)、二次患者は813例 (14.8%)、一次患者は4,539例 (82.6%)であった (表1)。重症である三次患者の原因内訳では、心肺停止38例、重症外傷34例、脳血管障害29例などで、これらの転帰は、死亡29例 (20.1%)、入院72例 (49.3%)、転送は44例 (30.6%)だった (表2)。転送先は、徳島赤十字病院19例、徳島県立中央病院16例、徳島大学病院5例など救命救急センターが93%を占めた。転送理由は専門治療目的25例の他、当院満床17例、患者の希望2例などだった。

受診時間帯別では、walk-in は午前9時頃と午後7時台に山がある二峰性を示したが、救急車搬送に限るとどの時間帯もほぼ同じ件数だった (図1)。原因別分類をみると、全体では疾病2,741例 (49.9%)、外因のうち外傷2,491例 (45.3%)、外傷以外の外因 (急性アルコール中毒、動物咬傷・虫刺傷、窒息、異物誤嚥・誤飲、急性薬物中毒、熱中症、アナフィラキシーなど)265例 (4.8%)だったが、救急車での来院に限ると外因の比率が59.6% (1,302例)を占めた (表3-1)。外因のうち外傷以外のものは急性アルコール中毒176例、動物咬傷28例などであった (表3-2)。

平成21年度の救急車の受入件数は2,186件と、ここ数年増加傾向にある (表4-1)。受入不能例は、634件と総要請件数の全体の22.5%を占めたが、受入不能の理由としては、満床412例 (65.0%)、処置中88例 (13.9%)、

表1 救急患者数

	来院手段			計
	救急車	Walk-in	施設の車*	
一次患者	1581	2958	0	4539
二次患者	488	265	60	813
三次患者	117	23	5	145
計	2186	3245	66	5497

*施設の車とは、施設職員の運転する患者送迎用の車などを指す

表2 三次疾患の内訳

	来院方法			転帰			計
	救急車	Walk-in	施設の車	入院	転送	死亡	
来院時心肺停止	35	2	1	9	1	28	38
重症外傷	31	3		26	8		34
重症脳血管障害	22	7		18	11		29
急性心筋梗塞/重症心不全	10	8		2	16		18
重症呼吸不全	5		1	6			6
急性腹症(全麻緊急手術例)		2	2	4			4
急性大動脈解離	2				2		2
重篤な代謝性障害	2			1	1		2
その他内因	7		1	3	4	1	8
その他外因	3	1		3	1		4
計	117	23	5	71	44	29	145

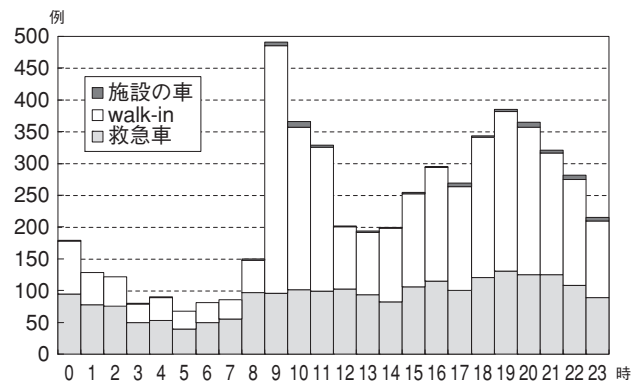


図1 受診時間帯別件数 n=5497

表3-1 原因別分類

	救急車	Walk-in	施設の車	計
疾病	884	1805	52	2741
外因				
外傷	1108	1370	13	2491
外傷以外の外因	194	70	1	265
計	2186	3245	66	5497

専門外117例（18.5%）などであった（表4-2）。消防別受入数をみると、徳島市内からの搬送が1,879件と86.0%を占め、うち73.8%（1,387例）が帰宅可能な一次患者であった（表5）。市外からの受入数は307例。要

表3-2 外傷以外の外因内訳

	救急車	Walk-in	施設の車	計
急性アルコール中毒	153	23		176
動物咬傷・虫刺傷	3	25		28
窒息	17	5		22
異物誤嚥・誤飲	1	6	1	8
急性薬物中毒	10	7		17
熱中症	8	1		9
アナフィラキシー	2	1		3
その他		2		2
計	194	70	1	265

表4-1 救急車受入件数

年度	H16	H17	H18	H19	H20	H21
帰宅	1052	1003	1087	1310	1404	1588
入院	460	470	457	473	457	506
転送						66
死亡						26
計	1512	1473	1544	1783	1861	2186

H20年度以前は転送・死亡のデータなし

表4-2 救急車受入件数と受入不能の理由（H21年度）

救急車受入件数			受入不能理由		
	n	%		n	%
一次患者	1581	72.3	満床	412	65.0
二次患者	488	22.3	処置中	88	13.9
三次患者	117	5.4	専門外	117	18.5
総受入件数	2186	100	その他	17	2.7
受入不能	634		計	634	100
総要請件数	2820				

請応需率は60.7%（307例/506例）と、市内81.2%（1,879例/2,314例）に比べ低かった。救急搬送患者のうち疾病患者の主訴別分類では、失神117例（13.3%）、めまい92例（10.4%）、腹痛81例（9.2%）など、いずれも臓器特異的ではない主訴が上位を占めた（表6）。

最後に、救急外来に直接受診してくる患者の中で、見落とすと短時間のうちに致命的となりうる疾患であるkiller diseaseの頻度について調査した。他院からの紹介でなく独歩来院した患者のうち重症だったものは22例、このうち一見して重症と判断できる心肺停止・外傷や主訴から直ちに診察を開始した胸痛・意識傷害を除外したいわゆるkiller diseaseは9例、頻度は0.3%（9例/2,958例）だった（表7）。

表5 消防別救急車件数

	1次	2次	3次	小計	受入不可	総要請数	受入率（%）
徳島市消防局	1387	396	96	1879	435	2314	81.2
その他の消防本部・消防組合	194	92	21	307	199	506	60.7
計	1581	488	117	2186	634	2820	77.5

表6 救急車来院した疾病患者の主訴別分類

失神	117	13.3%
めまい	92	10.4
腹痛	81	9.2
呼吸困難	76	8.6
嘔気・嘔吐	65	7.4
意識障害	58	6.6
頭痛	42	4.8
四肢のしびれ	37	4.2
発熱	36	4.1
腰痛	26	3.0
その他	251	28.5
計	881	100.0

表7 killer disease 9例

曜日	時間帯	主訴	疑い病名/確定疾患名	転帰
水	21:49	53男 嘔吐	急性心筋梗塞	転送 徳島赤十字病院へ
火	21:15	53女 加害	左多発肋骨骨折, 肺挫傷	入院 保存的加療
木	17:31	68男 頭痛	くも膜下出血	転送 徳島大学 SCU へ
金	11:39	83女 歩行障害	小脳出血	入院 保存的加療
土	22:30	61男 心窩部痛	急性心筋梗塞	転送 徳島赤十字病院へ
土	18:14	74男 上腹部もたれ感	急性心筋梗塞	転送 徳島赤十字病院へ
水	19:32	67女 全身倦怠感	敗血症性ショック, 総胆管結石嵌頓	入院 緊急 PTCO
木	13:26	81男 腹痛	敗血症性ショック, 腹膜炎	入院 緊急手術
火	17:08	58男 ふらつき	急性硬膜外血腫	転送 徳島県立中央病院へ

【考 察】

従来の日本の救急医療は、救命救急センターにおいて救急車や重症に特化して対応し集中治療も引き続き担う形が主流だった。このような形（日本型救急医療もしくはICU型救急医療）では、救命救急医が重症患者のみを最初から最後まで診て、救急部のみが救急患者診療に関わる。重症患者を受け入れるための医療資源は豊富なため、集中治療を要する極めて重篤な救急患者の診療を行うのに適している一方で、一度に診療する患者数が限られる、重症に特化しているため common disease を診る機会がない、地方都市では三次症例だけを診るには数が少ないためにこのシステムだと人件費がかかりすぎ効率が悪い、といった問題点がある。

近年、救急室を受診する患者を重症度や臓器専門性に関わらず救急専従医（ER医）が診療する“ER型救急”が目立っている。ER医は救急外来に特化しており、初療と advanced triage に徹し、患者の安定化（stabilization）を図ることを主な目的として働く、「外来診療に特化した存在」である。入院は集中治療医（intensivist）や病棟専門医（hospitalist）に任せ、ER医は病院の入口部分（=ER）とさらに救急現場から病院に至るまでの部分（=プレホスピタル）を担当する。プレホスピタルには救急救命士の活動の質を保証する「メディカルコントロール」や、ドクターカー、ドクターヘリを用いての「現場からの救命救急医療」を行うこと、それに「災害医療」などが含まれる。ER医は従来の各診療科医のように手術や入院治療にまで関わらないため、続けての救急受入が可能となるが、川妻らは、地域の三病

院がER型救急を実施している沖縄県中部地区において、救急隊の受入要請に対し99.3%が最初の要請で受け入れていたと報告している²⁾。これは東京の68.2%、全国平均の84.0%と比べ高い受入率を示しており、当院における救急車受入件数の増加も、ER型救急体制へ変更した効果と考えられる。このように地域でER型救急を行うことは、昨今の社会問題化している“たらい回し”を減少させる可能性が示唆される。

本研究では、当院の扱った重症は全体のわずか2.6%、救急件数増加分の多くは軽症・中等症患者であったことから、当院は二次病院としての役割を果たしていると考えられる。ただし救急隊の要請内容から軽症・中等症と判断したものの実際には重症である場合もみられ、また walk-in で来院した中に紛れ込んでいる重症例が0.7%（22例）、killer disease も0.3%（9例）あった。この頻度は他施設での報告と同程度だった^{3,4)}が、ER医はこれら重症例にも十分対応できなければならない。

また、わずか40床の病院が年間2000件以上の救急車を受けるにはいかに空床を確保するかが大きな鍵となる。今回、満床を理由に断らざるを得ない場合が412件（総要請の14.6%）あったが、救急車来院の7割が帰宅可能だったことを踏まえると、満床を理由に一律に断るわけにもいかない。診療科やスタッフ、病床にも限りがある現状では、周辺高次医療機関などと円滑に連携し、一旦収容した重症例を高次病院へ速やかに転送できる体制を構築することが、ER型救急を運営する上で必要である。つまり、当院が行うER型救急が地域の救急患者の窓口となり、受け入れた救急患者に対して診断を確定し病態を安定化させ、引き続いての definitive care が当院で不

可能な場合は近隣医療機関の専門診療科医に落ち着いて転送する，という形があってもいいのではないだろうか。救急外来で処置さえすれば助かるものが，入院ベッドがないことを理由にたらい回しにあってはならない。行き場のない救急患者が発生することがあってはならないのである。

【結 論】

ER 型救急は，これまで日本で整備されてきた初期・二次・三次救急医療体制の枠組みとは異なる新たな概念である（図2）。医療崩壊寸前の救急医療体制の再構築が必要な中，新たな救急医療体制に必要な医師団のひとつとして，ER 型救急医の社会的ニーズは高まっている。「ER 型救急専門医を育成するための後期研修プログラム」⁵⁻⁷⁾も提示されており，当院でもこのプログラムに準拠した形で ER 医養成に取り組んでいく予定である⁸⁾。

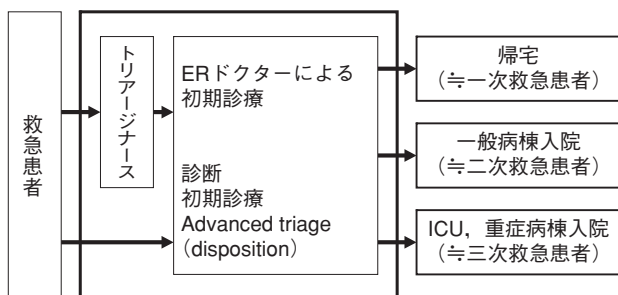


図2 ER 型救急システム

【文 献】

- 1) 救急救助統計. 徳島県消防年報, 平成20年版.
- 2) 川妻由和, 栗国克己, 上原英且, 仲田清剛 他: 重症救急患者受け入れに対する ER の有用性~ER が普及した地域では, 受け入れ拒否が極めて少ない~. 日救急医学会誌, 19: 632, 2008
- 3) 田中 拓, 上山裕二, 井上哲也, 境野高資 他: 大学病院に併設した夜間急患センター受診患者の致死性的疾患は0.3%であった. 日救急医学会誌, 20: 60-66, 2009
- 4) 上山裕二, 箕輪良行, 田中 拓: 山間部新型救命救急センター ER の walk-in 患者における killer disease の頻度は0.5%. 日救急医学会誌, 19: 509, 2008
- 5) 日本救急医学会 ER 検討特別委員会後期研修プログラム検討小委員会: ER 型救急専門医を育成するための後期研修プログラム. 日救急医学会誌, 19: 1057-1067, 2008
- 6) 鈴木 昌, 堀 進悟, 山下雅知, 瀧野昌也 他: 日本救急医学会救急科専門医指定施設における初期臨床研修プログラムと ER 型救急医療研修. 日救急医学会誌, 20: 871-881, 2009
- 7) <http://www.jaam.jp/er/index.html> (日本救急医学会 ER 検討委員会 HP)
- 8) 上山裕二: ER 型救急医をめざしています. 徳島県医師会報, 460: 23-25, 2009

Present status of US-style emergency medicine (ER-style) of a secondary emergency hospital in Tokushima Prefecture

Yuuji Ueyama¹⁾, Akemi Yamanaka¹⁾, and Kazuo Yoshioka²⁾

¹⁾Department of Emergency, and ²⁾Department of Surgery, Izankai Taoka Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Background : In Japan, the emergency doctor's job has traditionally been to care for critically ill patients presenting to the emergency department (ED), a role similar to that of an intensivist. Recently, US-style emergency medicine, referred to in Japan as ER-style emergency medicine, has been adopted. This emergency medicine is not dissimilar to that practiced in western countries such as the United States. **Objectives** : The aim of this study was to clarify the role of US-style emergency room (ER) physicians in the ED of a single local hospital in Tokushima Prefecture, Japan. **Methods** : Using medical records, we analyzed the emergency patients who visited our ED from April 2009 to March 2010. **Results** : Of the 5497 cases examined, the number of severe, moderate, and mild cases were 145 (2.6%), 813 (14.8%), and 4539 (82.6%), respectively. Of these patients, 2186 (39.8%) were transported to the hospital by ambulance and 3245 (59.0%) made their own way. The number of injured and ill patients were 2756 (50.1%) and 2741 (49.9%), respectively. The number of cardiopulmonary arrests on arrival was 38. Nine (0.3%) fatal illnesses were identified during this period. **Conclusions** : ER physicians have to respond adequately to all patients presenting to the ED regardless of the severity or nature of the injury or illness. In addition, it is necessary to maintain relationships between the ER and neighboring hospitals for patient transfer, and this is considered fundamental for building a safety net for community residents.

Key words : US-style emergency medicine, ER physician, Tokushima Prefecture

症例報告 (第3回若手奨励賞受賞論文)

進行性に増悪をきたし血管内治療を施行した右内頸動脈閉塞の1例

坂東美佳¹⁾, 山本伸昭²⁾, 寺澤由佳²⁾, 和泉唯信²⁾, 梶龍兒²⁾,
里見淳一郎³⁾, 永廣信治³⁾

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情情報医学講座臨床神経科学分野,

³⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部情報統合医学講座脳神経科学分野

(平成22年4月28日受付)

(平成22年5月24日受理)

症例は77歳, 男性。左手の巧緻性低下を主訴に当科紹介された。入院時頭部MRI拡散強調画像にて右側頭葉から頭頂葉にかけて多発性に高信号域を認め, 頸動脈エコー及び脳血管撮影で右内頸動脈起始部の閉塞と診断した。内科的治療で経過をみるも症状が進行し, MRIでも病変の拡大を認めたため, 血行力学的機序により増悪をきたしたと考え, 入院8日目に経皮的血管形成術ならびに頸動脈ステント留置術による血行再建術を施行した。術後より徐々にNIHSSの改善を認め, 入院17日目に転院となった。亜急性期であっても症状の進行を示すアテローム性内頸動脈閉塞例において, 閉塞機序, 画像所見を確認し適応を考慮すれば血管内治療が有効であると考えられた。

【はじめに】

アテローム血栓性内頸動脈閉塞例は予後不良であることが知られている¹⁾。内頸動脈閉塞例に対し, 症状が進行し内科的治療で抵抗を示す例では, 外科的治療もしくは血管内治療による血行再建術が検討される²⁻⁶⁾ものの, その有用性はいまだ確立されていない。今回, われわれは進行性に増悪をきたし血管内治療を施行した右内頸動脈閉塞の1例を経験したので, 治療適応に対する文献的考察を加え報告する。

【症 例】

患者: 77歳, 男性

主訴: 左手の巧緻性低下

既往歴: 平成16年~高血圧にてオルメサルタン, ベニジピンを内服中。

家族歴: 母: 糖尿病, 妹: 子宮癌, 弟: 胃癌

生活歴: 喫煙: 20本/日×60年, 飲酒: 日本酒2合/日

現病歴: 7月中旬より左手の動かしにくさを自覚した経過をみている。3日後に左手の脱力が強くなり, 近医を受診し, 脳梗塞が疑われ, 当科に紹介入院した。

入院時現症: 身長170cm, 体重70.8kg, 脈拍72/分整, 血圧182/90mmHg, 頸部血管雑音聴取せず, 心音・呼吸音異常なし, 左鼠径部に血管雑音を聴取した。<神経学的所見>意識は清明でJCS (Japan Coma Scale) は0, 左半側空間無視を認め, 脳神経系では軽度左顔面麻痺を認めた。左上下肢にMMT (Manual Muscle Testing) 4/5程度の麻痺, 左半身に軽度~中等度の感覚障害を認めた。NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) は5点であった。

入院時検査所見: 末梢血・血液生化学検査においてHbA1c 5.0%と糖尿病を認めず, LDL-chol 139mg/dlと軽度上昇がみられた。その他に異常所見を認めなかった。心電図は正常洞調律であり, 胸部X線写真では心拡大を認めなかった。頭部MRI (Magnetic resonance image) 拡散強調画像 (diffusion-weighted image; DWI) で右側頭葉から頭頂葉にかけて多発性に高信号域を認め (図1A), 頭部MRA (MR angiography) では右内頸動脈, 左椎骨動脈は描出されなかった (図1B)。頸動脈超音波検査で右内頸動脈は起始部で閉塞を認めた。経頭蓋超音波検査 (Transcranial Doppler; TCD) で攪拌生理食

塩水を用いたコントラスト法を行ったが、明らかな右左シヤントを認めなかった。同日、脳血管撮影を施行したところ、右内頸動脈は起始部より閉塞を認めた。左内頸動脈からの前交通動脈を介した側副血行は不良であった(図1C)。

経過：右内頸動脈閉塞に伴うアテローム血栓性脳梗塞と診断し、入院日より補液とアスピリン(200mg/日)で治療を開始した。入院2日目より不穏が出現したため、リスペリドン(0.5mg/日)、クエチアピン(50mg/日)で鎮静を開始した。入院3日目にSPECT(single photon emission computed tomography)を施行したところ、ダイアモックス負荷後で右内頸動脈領域全域に血流の低下を認め(図1D)、DWIの高信号域に比べ、広範に灌流(perfusion)が低下していると考えた。内科的治療で経過をみていたが、入院3~4日目にかけてNIHSSの増悪(10点)を認めた。しかし頭部MRIで明らかな病変の拡大はなく、鎮静による影響が考えられたため、シロスタゾール(200mg/日)を追加し経過観察とした。しかしながら鎮静からの覚醒が悪く、不穏症状が継続し、入院8日目にNIHSSは12点に悪化した。頭部MRIで右

頭頂葉から前頭葉病変の拡大を認め、さらに右側頭葉、右前頭葉、左前頭葉に多発性に梗塞巣がみられたが(図2)、入院3日目のSPECTと比較し、diffusion-perfusion mismatchはまだ残存すると考えた。

血管内治療：血行力学的機序により増悪をきたしており、SPECTで血流低下を認めた部位に梗塞の拡大をきたすと考えた。血行再建術の適応があると判断し、同日経皮的血管形成術(percutaneous transluminal angioplasty; PTA)と頸動脈ステント留置術(Carotid artery stenting; CAS)を施行した。右上腕動脈アプローチにて術前に右総頸動脈撮影を行い、入院時同様、右内頸動脈の起始部での閉塞が確認された(図3A)。Renegade® microcatheter(Boston Scientific, Natrik, MA, USA)をTransend® EX guidewire(Boston Scientific, Natrik, MA, USA)と閉塞部に進めた。内頸動脈サイフォン部から近位に向けて徐々に選択造影を行ったが、内頸動脈遠位では狭窄・閉塞はなく、内頸動脈起始部に限局したアテローム硬化性病変と考えられ、CASが可能と判断した(図3B)。次いで、Percusurge GuardWire(Medtronic, Eden Prairie, MN, USA)で遠位部を遮断し、Sterling® PTA catheter

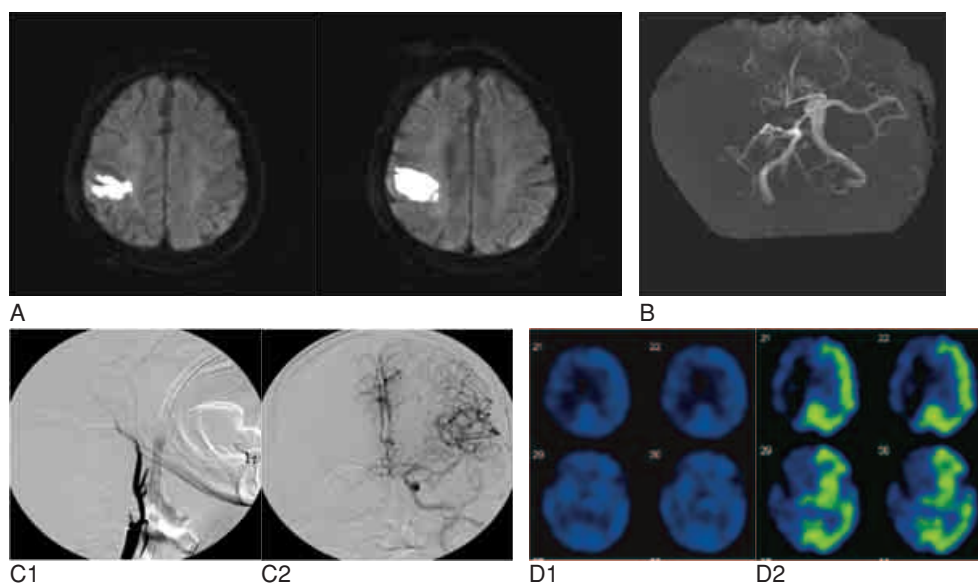


図1 入院時画像所見

- A：頭部MRI拡散強調画像
右側頭葉から頭頂葉にかけて多発性に高信号域を認めた
- B：頭部MRA
右内頸動脈、左椎骨動脈は描出不良であった
- C：脳血管撮影
右総頸動脈撮影側面像(C1)で右内頸動脈は起始部より閉塞を認めた
左総頸動脈撮影正面像(C2)で左内頸動脈からの前交通動脈を介した側副血行は描出不良であった
- D：脳血流SPECT(入院3日目)
ダイアモックス負荷後(D2)に右内頸動脈領域全域の血流低下を認めた

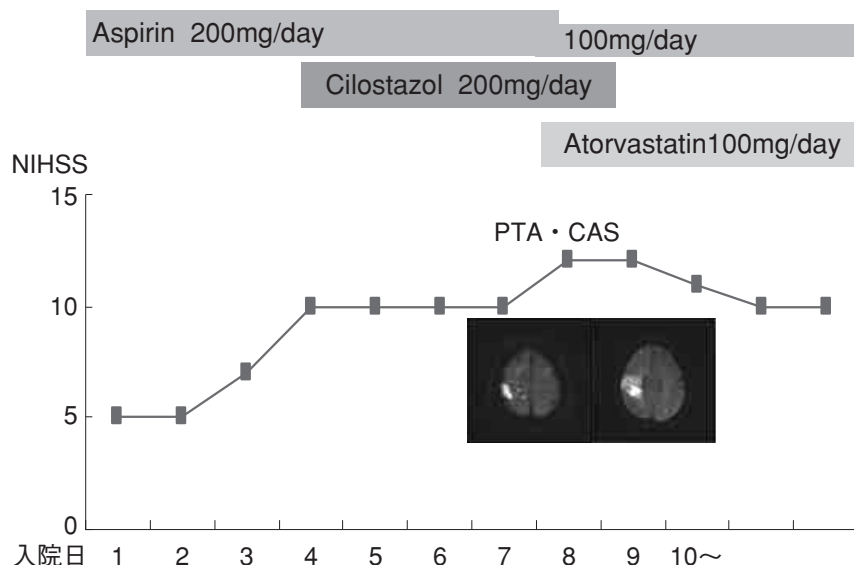


図2 経過図

入院日より補液とアスピリン（200mg/日）で治療を開始した。入院8日目にNIHSSの増悪（12点）をきたし、頭部MRIで右頭頂葉から前頭葉病変の拡大、さらに右側頭葉、右前頭葉、左前頭葉に多発性の梗塞巣の出現を認めたため、PTA・CASを施行した

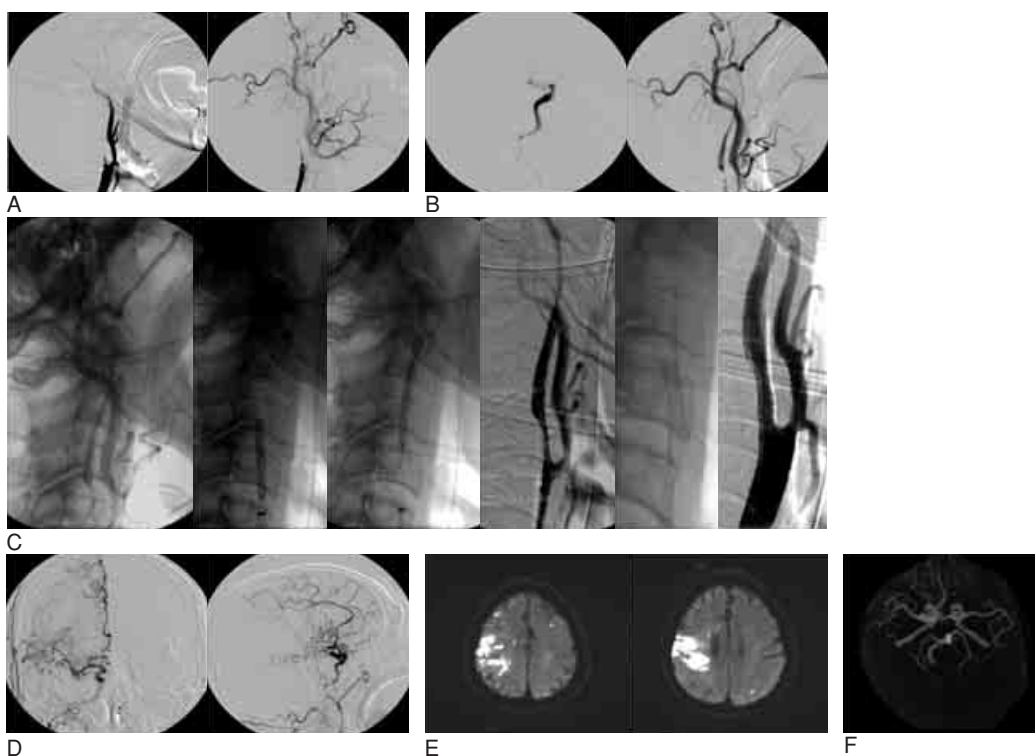


図3 A~D 脳血管撮影（CAS時）

右総頸動脈撮影で右内頸動脈は入院時同様、起始部より閉塞を認めた（A）
 内頸動脈遠位部からの選択造影で右内頸動脈起始部に限局した高度狭窄を呈した（B）ため、CAS可能と判断した
 遠位部遮断後、前拡張（2回）を行い、ステント留置後、後拡張を行った（C）
 術後、右総頸動脈撮影で右内頸動脈は良好に拡張し、頭蓋内主幹動脈に遠位塞栓を認めなかった（D）
 E：頭部MRI 拡散強調画像（術後1日目）
 右大脳半球中心に散在性に高信号域を認めた
 F：頭部MRA（術後1日目）
 右内頸動脈起始部から右中大脳動脈の再開通を認めた

(4 mm×40mm) (Boston Scientific, Natrik, MA, USA) で2回前拡張を行い、内頸動脈起始部は径2 mm程度となった。Precise stent[®] (10mm×40mm) (Cordis, Miami Lakes, FL, USA)を留置し、Aviator[®] (4.5mm×30m) (Cordis, Miami Lakes, FL, USA) で後拡張を行い、遮断を解除し、手技を終了した(図3C)。

術後の脳血管撮影でステントは良好に拡張していたが、右中大脳動脈下行枝の描出は依然不良であった(図3D)。術翌日の頭部MRIでは術前に比べ拡散強調画像で散在性に高信号域を認めた(図3E)。頭部MRAでは右内頸動脈起始部から右中大脳動脈の再開通を認めた(図3F)。その後、明らかな神経症状の増悪はみられなかった(図2)。術後6日目のSPECTで右内頸動脈領域全体に血流の改善を認め、一部に過灌流を認めたが、神経症状の増悪はなかった。徐々にNIHSSの改善を認め、入院17日目にNIHSS9点で転院となった。

【考 察】

今回、われわれは進行性に症状増悪をきたしたアテローム血栓性内頸動脈(internal carotid artery; ICA)閉塞例に対し、亜急性期に血管内治療を実施することにより症状の進行を抑えることが可能であった1例を経験した。

脳梗塞全体に占めるICA閉塞の割合は6~7%との報告があり⁷⁾、われわれの施設の脳卒中センターの統計でも6.9%であった。一般的にICA閉塞は予後不良と言われ、無治療では重度後遺症残存群(mRS(modified Rankin Scale)4~5)が40~69%、死亡が16~55%と報告されている¹⁾。超急性期の経静脈的血栓溶解療法(intravenous tissue plasminogen activator; IV-tPA)での再開通率も26%と低い⁸⁾。急性期の血管内治療ではmRS0~2が56%との報告もみられ⁹⁾、また、本邦ではまだ認可されていない血栓回収器材であるMerciリトリーバシステ

ムを用いたMulti MERCI trial(発症8時間以内、IV-tPA適応外およびIV-tPA無効のICA終末部閉塞症例に対する血管内治療の試験)では再開通率69%と極めて高く、予後良好に開通しており、頭蓋内出血の発現率も容認しうるレベルであった¹⁰⁾。このことから、今後、血管内治療がICA閉塞の予後の改善に貢献することが期待されるが、発症8時間を越え、血行力学的虚血が基盤となり徐々に進行するICA閉塞例に対する緊急血行再建についてのエビデンスはまだほとんどない。

ICA閉塞による脳梗塞の発症機序は主にアテローム血栓性、心原性血栓性に分けられる。心原性血栓性ICA閉塞はアテローム血栓性に比し発症早期から重症な経過を辿ることが多いが、アテローム血栓性では側副血行路が存在し、階段状に進行をきたすことが多い。そのため、内科的治療では抵抗を示す場合、亜急性期に血管内もしくは外科的血行再建術も考慮される。

アテローム血栓性内頸動脈閉塞症に対する血行再建を目的としたCASは散見されるにすぎないが、予後は良好であることが多い(表1)。TudorらはICA閉塞例に対しCASを施行した亜急性期(発症7時間~5日以内)8例において、88%で30日後のmRS≤2と良好な結果を得たとしている³⁾。彼らは血管内治療の適応基準として症状が変動する場合、またCTもしくはMRIで広範な灌流異常域を認める場合を挙げている。閉塞機序について明記はないものの、症状の変動をきたした点からアテローム血栓性機序が考えられ、そのため、良好な結果を得ることができたと思われる。さらに、予後良好例ではtandem病変(中大脳動脈病変合併例)を認めなかったと報告されている。本例もアテローム血栓性脳梗塞であり、術中DSA(digital subtraction angiography)で狭窄が起始部に限局しており、tandem病変は認めておらず、良好な結果を得たものと思われる。

さらに、亜急性期血管内治療の適応を決めるにあたり、早期の血流回復により脳梗塞を免れ得るペナンプラ(可逆的

表1 アテローム血栓性内頸動脈閉塞症に対するステント留置術

	症例数	年齢	性別	部位	ペナンプラ評価	発症~治療までの時間	90日後のmRS
Tudor/2005 ³⁾	8	54~76		頭蓋外	なし	7~120時間	88%で≤2
Terada/2005 ⁴⁾	1	73	M	頭蓋外	DPM	3週間	≤2
Terada/2010 ⁶⁾	14	57~77		頭蓋外 10 頭蓋内 4	なし	1週~48週間	明記なし
Miyamoto/2008 ¹¹⁾	3	72~79	M	頭蓋外	DPM	8~72時間	33%で≤2
Satomi/2009 ¹⁵⁾	1	70	F	頭蓋内	CDM	10時間	0

脳虚血)領域の評価が重要である。Teradaらや Miyamotoらは、拡散強調画像(diffusion)とMRIやSPECTから得られる灌流画像(perfusion)から推測される diffusion-perfusion mismatch (DPM)を用いることを推奨している^{4,11)}。DPMはperfusionで異常を示すもdiffusionは正常である領域、すなわち急性期脳梗塞において灌流圧が低下した領域の中で虚血性組織障害がまだ生じていない領域を示すとされ、ペナンブラの客観的評価の指標として用いられることも多い¹²⁾。また、近年、新たに神経症状とDWIから評価される clinical-diffusion mismatch (CDM)の概念が提唱されている。DavalosらによるとNIHSSが8点以上、かつDWI高信号領域が25ml以下を満たすものと定義しており、梗塞へ移行しつつあるものの救済可能なペナンブラの検出に有効と報告している^{13,14)}。DPMもしくはCDMを確認すれば、IV-tPAといった急性期再灌流療法が有効であるとの文献もみられている⁵⁾。今回、われわれは症状の進行を示したため亜急性期に血管内治療を行うに当たり、適応時期としてはエビデンスの確立していない発症後8日目であったが、閉塞機序がアテローム性であること、DPMが存在することを確認し、亜急性期に血行再建を行うことで良好な結果を得ることができたものと思われる。

近年、慢性期においても症状増悪をきたし血管内治療を行ったICA閉塞例の報告も散見される⁶⁾。里見らは亜急性期血管内治療に踏み切るに当たり、症状悪化の時点でMRIを撮影し、1)症状に一致する主幹動脈閉塞・狭窄が依然存在すること、2)DWIでの梗塞の増加もしくは拡大をみる場合に、CDMが十分存在し、責任血管の血行再建により症状改善が期待できること、3)T2*画像で出血性変化をきたしていないことなどを確認し、治療の有効性、安全性の確保に努めている、と報告している¹⁵⁾。今回、われわれも亜急性期血管内治療を行うに当たり、里見らの適応基準を参考し治療に踏み切り、良好な結果を得た。今後、亜急性期や慢性期にICA閉塞例に対する血管内治療の有効性を多数例で検討することが望まれる。

【文 献】

- 1) Adams, H. P. Jr, Bendixen, B. H., Leira, E., Chang, K. C., *et al* : Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery : A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*, **53** : 122-125, 1999
- 2) 今井啓輔, 木村雅喜, 牧野雅弘, 巨島文子 他 : 緊急頸動脈ステント留置術が奏功した重症脳梗塞の1例. *脳卒中*, **29** : 642-647, 2007
- 3) Tudor, G. Jovin, Gupta, R., Uchino, K., Charles, A. Jungreis, *et al* : Emergent Stenting of Extracranial Internal Carotid Artery Occlusion in Acute Stroke Has a High Revascularization Rate. *Stroke*, **6** : 2426-2430, 2005
- 4) Terada, T., Yamaga, H., Tsumoto, T., Masuo, O., *et al* : Use of an embolic protection system during endovascular recanalization of a totally occluded cervical internal carotid artery at the chronic stage. *J. Neurosurg.*, **102** : 558-564, 2005
- 5) Maarten, G. Lansberg, Vincent, N. Thijs, Hamilton, S., Schlaug, G., *et al* : Evaluation of the clinical-diffusion and perfusion-diffusion mismatch models in DEFUSE. *Stroke*, **38** : 1826-1830, 2007
- 6) Terada, T., Okada, H., Nanto, M., Shintani, A., *et al* : Endovascular recanalization of the completely occluded internal carotid artery using a flow reversal system at the subacute to chronic stage. *J. Neurosurg.*, **112** : 563-571, 2010
- 7) Szabo, K., Kern, R., Gass, A., Griebel, M., *et al* : Early spontaneous recanalization following acute carotid occlusion. *J. Neuroimaging*, **18** : 148-153, 2008
- 8) Christou, I., Felberg, R. A., Demchuk, A. M., Burgin, W. S., *et al* : Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion. *J. Neuroimaging* **12** : 119-23, 2002
- 9) Nedeltchev, K., Brekenfeld, C., Remonda, L., Ozdoba, C., *et al* : Internal carotid artery stent implantation in 25 patients with acute stroke : Preliminary results. *Radiology*, **237** : 1029-103, 2005
- 10) Wade, S. Smith, Sung, G., Saver, J., *et al* : Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke final results of the multi MERCI trial. *Stroke*, **39** : 1205-1212, 2008
- 11) Miyamoto, N., Naito, I., Takatama, S., Shimizu, T., *et al* : Urgent Stenting for Patients With Acute Stroke Due to Atherosclerotic Occlusive Lesions of the Cervical Internal Carotid Artery. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **48** : 49-56, 2008

- 12) Schlaug, G., Benfield, A., Baired, A. E., Siewert, B., *et al* : The ischemic penumbra : operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology*, 53 : 1528-1537, 1999
- 13) Dávalos, A., Blanco, M., Pedraza, S., Leira, R., *et al* : The clinical-DWI mismatch : A new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology*, 62 : 2187-2192, 2004
- 14) Prosser, J., Butcher, K., Allport, L., Parsons, M., *et al* : Clinical-diffusion mismatch predicts the putative penumbra with high specificity. *Stroke*, 36 : 1700-1704, 2005
- 15) 里見淳一郎, 佐藤浩一, 岡 博文, 三宅 一 : 症状の進行を示す虚血性脳血管障害に対する血管内治療の有用性. *脳卒中の外科*, 37 : 269-274, 2009

Endovascular revascularization for a totally occluded cervical internal carotid artery in a progressing ischemic stroke patient : case report

Mika Bando¹⁾, Nobuaki Yamamoto²⁾, Yuka Terasawa²⁾, Yuishin Izumi²⁾, Ryuji Kaji²⁾, Junichiro Satomi³⁾, and Shinji Nagahiro³⁾

¹⁾The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, ²⁾Department of Neurology, and ³⁾Department of Neurosurgery, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 77-year-old man was admitted to our hospital in July 2009 with monoparesis of the left upper extremity. His magnetic resonance images (MRI) demonstrated multiple infarction in the right temporoparietal lobe, and his emergent cerebral angiography revealed total occlusion of the right internal carotid artery (ICA) at the origin. We diagnosed atherothrombotic infarction and started to treat with antiplatelet drugs. But, his symptoms were gradually progressing despite medical treatment and his MRI showed an enlargement of ischemic lesion 8 days after admission. Because the hemodynamic enlargement due to ICA occlusion and DWI-PWI mismatch was detected, we performed emergent PTA (percutaneous transluminal angioplasty) and CAS (carotid artery stent placement) at that time. The ICA was completely recanalized without any complications. His symptoms were getting better, and his cerebral blood flow improved at rest on single photon emission computed tomography (SPECT) 6 days after treatment. He was transferred to another hospital 17 days after the onset. This case experience suggests that endovascular revascularization can be considered as potential treatment for symptomatic ICA occlusion based on atherosclerosis even in the subacute stage of the stroke patients.

Key words : ICA occlusion, progressing stroke, endovascular revascularization

症例報告

多量の肝内門脈ガスを呈した非閉塞性腸管虚血症の1例

山崎 誠 司, 余喜多 史 郎

徳島県立三好病院外科

(平成22年4月13日受付)

(平成22年4月30日受理)

【目的】多量の肝内門脈ガスを呈した非閉塞性腸管虚血症 (NOMI) の1例を報告する。【症例】83歳, 女性。2006年4月某日夕方より激しい心窩部痛があった。来院時の腹部造影CTで, 肝内門脈にガス像と左上腹部の小腸に拡張を認め, 壁内気腫も伴っていた。腹膜刺激症状なく, 精査加療目的で入院した。翌朝, 腹部は軽度膨満し下腹部を中心に腹膜刺激症状を認め, 緊急開腹手術を行った。回腸が約50cm長にわたって発赤し浮腫状で, 一部は漿膜面まで壊死していた。腸管は索状物などで絞扼もされず, 術前の造影CTで主幹動脈の開存も確認できていたことから, 腸間膜末梢血管での虚血によるNOMIであると判断した。壊死部腸管を切除し, 自動縫合器で側々吻合を行った。【結語】門脈ガスを伴うNOMIでは, 腸管壊死を伴い重篤化する可能性がある。NOMIでは腹膜刺激症状がない場合でも腸管壊死をきたしている場合があり, 注意が必要で, 門脈ガスを伴う場合には入院の上, 開腹手術を念頭に厳重な経過観察を行うべきである。

門脈ガスはまれな病態であり, 腸管壊死など重篤な状態を示す徴候の1つである。一方, 非閉塞性腸管虚血症 (nonocclusive mesenteric ischemia; 以下NOMI) は, 低灌流に引き続いて発生する腸間膜の動脈攣縮により, 虚血が不可逆的になると腸管壊死に至る疾患である。今回われわれは, 多量の門脈ガスを呈したNOMIの1例を経験したので報告する。

症例: 83歳, 女性

主訴: 上腹部痛

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 高血圧

常用薬: 降圧薬のみ

手術歴: なし

現病歴: 2006年4月夕方より激しい心窩部痛を訴え, 近医を受診した。同日, 急性腹症の診断で, 当院に紹介された。精査加療目的で入院した。

入院時現症: 身長144cm, 体重40kg, 体温36.4度, 脈拍53/分整, 血圧94/54mmHg, 眼結膜に貧血, 黄染認めず。胸部には理学的に異常所見はなかった。腹部は平坦で, 上腹部に圧痛を認めたが, Blumberg 徴候, 筋性防御は認めなかった。

入院時血液検査: WBC 12840/ul, Hb 9.6mg/dl, Plt 24万/ul, CRP 9.16mg/dl, PT 11.9, APTT 30.6, AST 28IU/l, ALT 22IU/l, LDH 230, CK 85IU/l

入院時動脈血液ガス分析 (room air): pH7.421, P_{O2} 79.6mmHg, P_{CO2} 36.5mmHg, BE-1.0mmol/l。

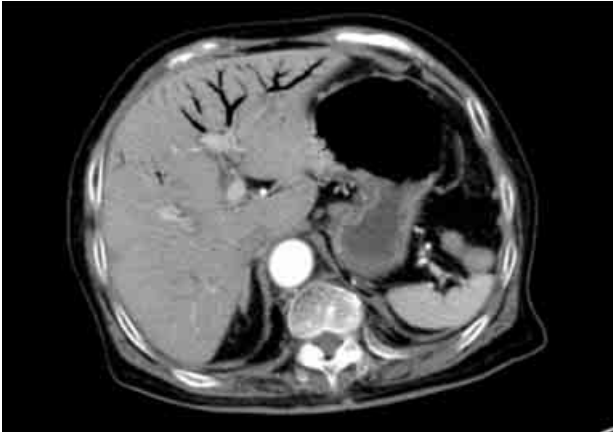
入院時の腹部造影CTでは上腸間膜動脈は開存していた。肝内門脈に多量のガス像を認めた。左上腹部の小腸に拡張を認め, 一部には壁内気腫を伴っていた。腸間膜内の静脈にもガスが認められた。(図1)

腹膜刺激症状が明らかでなく, 入院後まず保存的に加療した。絶飲絶食の上, 持続点滴に加えセフェム系抗生剤を投与した。入院時に腹痛に対して, ペンタゾシン(15) 1A筋注した。入院後は腹痛より嘔気の訴えが強くなった。その後, 鎮痛薬は使用せず経過した。入院当日の夜に38度台の発熱を認めた。嘔吐があり, 経鼻胃管を挿入した。胆汁様の排泄であった。

入院翌日の腹部単純CT検査では肝内門脈のガス像は消失していたが, ダグラス窩に少量の腹水を認めた。小腸の一部が拡張し浮腫像を呈していた。

入院翌日血液検査所見: WBC 8440/ul, Hb 11.2g/dl,

A.



B.

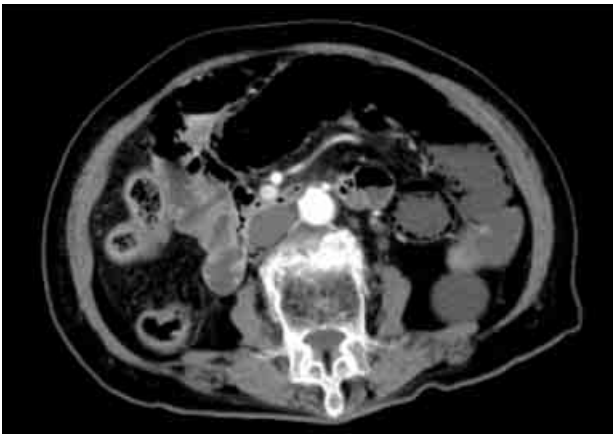


図1 入院時腹部造影CT検査；A. 肝内門脈内に多量のガス像を認めた。B. 小腸壁内に壁内気腫像を認めた。

A.



B.



図2 開腹所見；A. 小腸が約50cmに渡って発赤を伴い浮腫状になっていた。B. 腸管辺縁の腸間膜末梢に多数の気腫を認めた。

CRP 11.76mg/dl, Plt 28.6万/ul, AST 28IU/l, ALT 20IU/l, LDH 229

入院翌日、腹痛はやや軽快したものの持続、腹部は軽度膨満し、下腹部を中心に腹膜刺激症状を認めたため、同日開腹手術を行った。

手術所見：Treitz 靱帯から約70cmの回腸が約50cm長にわたって発赤し浮腫状であった。一部は漿膜面まで壊死していた。(図2-A) 腸管辺縁の腸間膜末梢に多数のう胞状を呈した気腫を認めた。(図2-B) 腸間膜末梢血管での虚血による非閉塞性腸管虚血症 (NOMI) であると判断した。壊死部腸管を中心として、発赤し浮腫状の小腸を約50cm切除した。吻合部粘膜が正常なことを確認し、自動縫合器を用いて小腸側々吻合を行った。摘出標本(図3)：粘膜面は完全に壊死に陥っており、壊死は一部漿膜面に達していた。病理組織診断では、粘

膜上皮は脱落し、壁全体に鬱血、浮腫を認めた。腸間膜の血管に血栓は認めなかった。

術後経過は良好で、術後23日目に退院した。



図3 切除標本；粘膜面に虚血による壊死性変化を認めた。

考 察

門脈ガス (PVG, portal venous gas) は1955年 Wolfeらの小児壊死性腸炎の報告¹⁾以来、重篤な状態を示す徴候の1つと考えられている。Liebmanら²⁾はPVGの5割は腸管壊死を伴い、PVGの成因として①腸管粘膜損傷 (mucosal damage), ②腸管拡張 (bowel distention), ③敗血症がその発症に重要であると述べている²⁾。自験例では腸管虚血による粘膜障害が当てはまると考えられる。

非閉塞性腸管虚血症 (NOMI) は腸間膜血管に血栓、塞栓などの器質的閉塞が存在しないにもかかわらず腸管の虚血を生じ、虚血が不可逆になれば腸管壊死にまで至る疾患である。しばしば背景として粥状硬化症が存在するところに、心不全や循環血液量減少に伴う低拍出量状態が生じた際の反応として起こった腸間膜血管の攣縮状態が遷延持続することが主因となると考えられている³⁾。自験例も循環器系などの既往症はなかったが、83歳と高齢で上記の病態が当てはまると考えられる。自験例では、発症初期には急性腸管粘膜壊死によると思われる門脈ガスを認めたが、時間の経過とともに腸間膜血管の攣縮状態が軽快し一部の腸管血流が回復したために、翌日のCT検査では門脈ガス像が消失したものと考えられる。

NOMIをはじめ、腸管虚血の主症状は突然に発症する強度の腹痛である。腹部所見は強度の腹痛の割には、腹膜刺激症状を欠くことが多く、特徴的である。NOMIに明確な診断基準はないが、Heerら⁴⁾やForgatyら⁵⁾によると①腸管壊死の領域に相当する腸間膜動静脈に閉塞が認められないこと、②腸管虚血および壊死が分節状で非連続性であること、③病理組織学的に腸管に出血および壊死の所見を呈すること、が挙げられている。また、坂本⁶⁾らによる1990-2004までの本邦におけるNOMI51例では、生存28例、死亡23例で死亡率45%であった、と報告している。

NOMIの診断には徐外診断も含め、造影CTや血管造影検査が有用である。自験例でも造影CTで主幹動静脈の開存を確認した。また、血液検査で血清CPK、LDH、AST、ALTなどの酵素の上昇や高乳酸血症は腸管壊死の指標となる。

NOMIに対する治療方針は①NOMIを生じる基礎疾患の治療、②腸管壊死の有無を確認すること (開腹手術または保存的加療の決定)、にまとめられる。

NOMI症例は、腸管膜血管に器質的病変がないため、

組織循環の改善や酸素化の維持を行えば、腸管が全層壊死に陥っていない場合は腸管の回復が期待できる。来院時腹部症状、腹部所見に乏しく、かつ腸管壊死の指標となる血清CPK、LDH、AST、ALTなどの酵素の上昇を認めないことから、保存的に加療、軽快した報告がある⁷⁾。また、パパベリン⁸⁾やプロスタグランジンE1⁹⁾の持続動注が有用であったとの報告もある。

金田ら¹⁰⁾によると、急性腸間膜虚血症において腹膜刺激症状を呈した16例は、開腹してみると全例腸管壊死をきたしており、腹膜刺激症状を呈した症例は開腹術の適応であると考えられる、と報告している。一方、工藤ら¹¹⁾による門脈ガスを併発したNOMIの腸管虚血と腸管壊死の対照的な2例、の報告がある。術前に腸管壊死の症例では腹部症状に乏しく、腸管虚血の症例では腹膜刺激症状を認めた。2例ともCT上、腸管壊死を示唆する門脈ガス、腸管囊腫様気腫像、血液検査で高乳酸血症を認めた。その後いずれも開腹手術が行われていた。NOMIで腸管壊死を示唆する門脈ガス等を認めた場合でも、必ずしも全層性の腸管壊死を伴わない場合もあるが、腸管壊死の有無を確実に術前診断するすべはなく、一般的に開腹手術はやむなしと考えられると報告されている。

NOMIは保存的加療が可能な場合もあるが、門脈ガスを伴うNOMIでは、腸管壊死を伴い重篤化する可能性がある。NOMIでは腹膜刺激症状がない場合でも腸管壊死をきしている場合があり、注意が必要で、特に門脈ガスを伴う場合には入院の上、開腹手術を念頭に厳重な経過観察を行うべきである。

文 献

- 1) Wolfe, J. N., Evans, W. A.: Gas in the portal veins of the liver in infants. *Am. J. Roentgenol.*, 74: 486-489, 1955
- 2) Liebman, Pr., Patten, M. T., Manny, J., Bewfield, J. R., *et al*: Hepatic portal venous gas in adults. *Ann. Surg.*, 187: 281-287, 1987
- 3) Trompeter, M., Brazda, T., Remy, C., Vestring, T., *et al*: Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy. *Eur. J. Radio.*, 112: 1179-1187, 2002
- 4) Heer, F. W., Silen, W., French, S. W.: Intestinal gangrene without apparent vascular occlusion. *Am. J. Surg.*, 110: 231-238, 1965

- 5) Fogarty, J. T., Fletcher, S. W.: Genesis of nonocclusive mesenteric ischemia. *Am. J. Surg.*, 111 : 130-137, 1966
- 6) 坂本 渉, 関川浩司, 佐藤尚紀, 安藤善郎 他: Non occlusive mesenteric ischemia (NOMI) の2例. *日臨外会誌*, 66(6) : 1473-1480, 2005
- 7) 稲田悠紀, 松木 充, 光實 淳, 西田 司 他: 保存的治療にて治癒した非閉塞性腸間膜虚血 (non-occlusive mesenteric ischemia : NOMI) と考えられた1例. *臨床放射線*, 52(7) : 923-925, 2007
- 8) 遠藤文庫, 山田康雄, 齋藤俊博, 武田和憲 他, 塩酸パパペリンの動脈内投与にて完全回復を得た non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI) の1例. *日本腹部救急医学会雑誌*, 29(7) : 1017-1020, 2009
- 9) 光 吉明, 財間正純, 新藏信彦, 中村健一: 非閉塞性腸間膜梗塞症を疑った症例に対する Prostaglandin E1 持続静脈内投与の試み. *臨床外科*, 60 : 229-233, 2005
- 10) 金田 巖, 二反田博之, 樋口則男, 原田雄功 他: 急性腸間膜虚血症例の検討. *手術*, 52 : 591-595, 1998
- 11) 工藤大介, 渡部広明, 大須賀章倫 他: 門脈ガス血症を併発した非閉塞性腸管虚血症 (NOMI), 腸管虚血か腸管壊死か対照的な2例. *日本救急医学会雑誌*, 19(12) : 1101-1106, 2008

A case of nonocclusive mesenteric ischemia with portal venous gas

Seiji Yamasaki and Sirou Yogita

Department of Surgery, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

An 84-year-old woman was seen at the hospital because of sudden onset of epigastralgia, nausea, and vomiting. Blumberg's sign and muscular rigidity were lacking, but an abdominal CT showed a massive amount of hepatic portal venous gas in the liver. Although portal venous gas in the liver disappeared on the abdominal CT the next day, high fever and muscular rigidity appeared. Based on these findings, we conducted an emergency laparotomy. Operative findings showed ascites and an ischemic, edematous jejunum about 50cm long. We resected the lesion and conducted anastomosis. Our final diagnosis was nonocclusive mesenteric ischemia (NOMI). The case of portal venous gas was reported to be treated conservatively in several reports, but we should regard portal venous gas as a severe condition with poor prognosis, and bowel necrosis should be kept in mind.

Key words : NOMI, portal venous gas, operation

症例報告

ホジキンリンパ腫の治療中に発症した腸閉塞に腹腔鏡補助下解除術を施行した1例

吉田卓弘, 本田純子, 宇山 攻, 須見高尚

国立病院機構東徳島病院外科

(平成22年7月14日受付)

(平成22年7月30日受理)

症例は40歳代, 女性。病期4Bのホジキンリンパ腫(HL)の化学療法中に腸閉塞を発症したため紹介となった。イレウス管の先端は狭窄部の近傍まで到達しており, 小腸造影および腹部CTにて回腸に鳥のくちばし状の狭窄が認められた。索状物による単純性腸閉塞や癒着性腸閉塞あるいは内ヘルニアを疑い, 腹腔鏡下に手術を開始した。腹腔鏡所見では, 回腸の腸間膜対側に癒着した索状物が回腸を牽引し, さらに肛門側の回腸ループに複雑に絡まっていた。切除小腸には癒着狭窄が認められ, 切除した大網にはHLの浸潤が認められた。腹腔鏡手術は, 責任病巣の観察と腸管に複雑に絡んだ索状物の切除に有用であった。しかし, 小腸の高度な狭窄は, 小開腹下の観察を行うまで認識できておらず, 腹腔鏡下腸閉塞手術においては更なる手術の工夫や慎重な腸管の観察が必要と考えられた。

腹腔鏡手術の導入以来, 腸閉塞に対しても腹腔鏡を用いた手術が適応されてきている。腹腔鏡を用いたアプローチは, 閉塞部位の同定という点で特に有用であるが, 小開腹を追加するかどうかなど, その適応と限界については十分な注意が必要である¹⁻⁹⁾。今回, ホジキンリンパ腫(HL)の治療中に発症した腸閉塞に対して腹腔鏡補助下腸閉塞解除術を施行した1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 40歳代, 女性

主 訴: 腹痛, 嘔吐

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 某年2月に下血にてショックとなり消化管内視鏡検査で精査したが, 出血源は不明であった。その後, 発熱, 体重減少および腋窩リンパ節腫大の精査のため, 同年3月に腋窩リンパ節の生検の結果から, ホジキンリンパ腫, Mixed cellularity typeとの診断に至った。病巣が腋窩リンパ節, 傍大動脈リンパ節, 腸間膜リンパ節, 骨髄, 肝に認められたことよりstage 4BのHLと診断された。その後直ちに化学療法(ABVD療法)が開始されていたが, 2クール目の途中で腸閉塞を発症, 数日の絶食にても症状の改善を認めず当科紹介となった。

現 症: 166cm, 42kg, BP98/60mmHg, 脈拍94/分, 体温36.9度, 右腋窩に径10mm程度のリンパ節を数個触知。腹部膨満は軽度, 肝脾触知せず。

術前経過: 化学療法により発熱などのHLの症状の改善と画像上の病巣の縮小が認められていた。腹部CTでは骨盤部に拡張した小腸と虚脱した小腸の移行部が認められた。同部位に腫瘍性病変は明らかではなく, 索状物による内ヘルニアまたは単純な癒着性腸閉塞が疑われた(Fig. 1a)。当科紹介時にイレウス管を留置した。造影では回腸が鳥のくちばし様の狭窄を示しており, イレウス管の通過も困難であった(Fig. 1b)。

手術所見: 10日間の保存的治療により十分な腸管の減圧が行われたが, 改善が得られず, 腹腔鏡下腸閉塞解除術

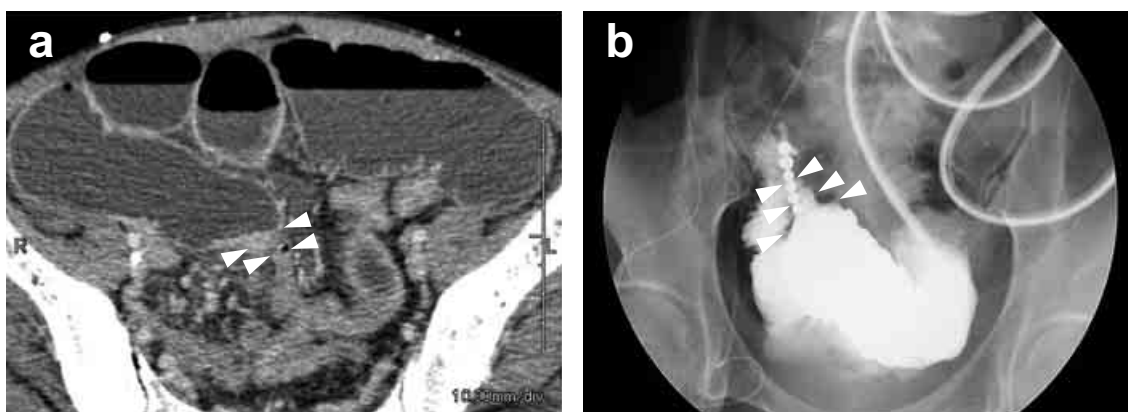


Fig. 1 : Abdominal CT findings (a) and radiography by a long tube (b) revealed dilated small bowel with stricture in the ileum (arrows) and collapsed small bowel in pelvic space.

の方針とした。臍下部に12mmのカメラ用ポートを挿入し、10mmHgで気腹し、5mmと12mmのポートを右側腹部に追加した。腹壁と腸管との間には癒着は認められず、イレウス管の留置されている腸管をたどると骨盤部でやや拡張した小腸と虚脱した小腸を確認することができた。索状物は虚脱した回腸ループに複雑に絡っていた (Fig. 2a)。この肥厚した帯状の索状物は、回腸の腸間

膜対側の腸管壁から始まり右子宮付属器近傍の骨盤底後腹膜に癒着し、これを牽引していた。この部位が腸閉塞の責任部位と考えられた。メッケル憩室に関連した索状物の可能性も考えられたため、これを linear stapler にて切離した (Fig. 2b)。牽引が解除されたことから通過障害は改善されたと考えられた (Fig. 2c)。また、回腸に絡まった索状物は切離したが、索状物が遺残するため

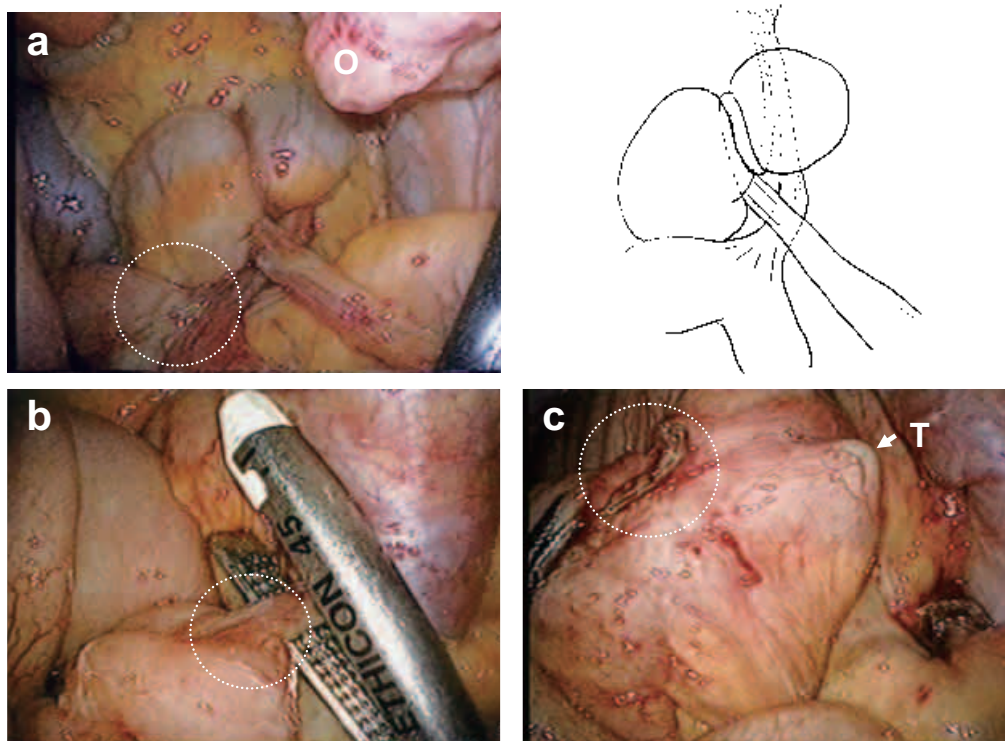


Fig. 2 : Operation findings. a : Laparoscopic findings revealed small bowel loops banded by the complex elongated strangulations. O : Right ovary. Circle : The traction of the small bowel by the strangulation. b : The thickened strangulation was transected by stapler to remove the traction of the small bowel (circle). c : Severe stenosis could not be recognized in the part of transected small bowel (circle). T : The tip of a long tube.

追加切除した。linear stapler による切離部の処理が不完全であると考えられたため、臍下部の12mm ポート挿入部の皮膚切開を4 cm に延長して体外で直視下に腸管を観察したところ、高度な狭窄があり、同部位（回腸末端から60cm の部位）を小範囲切除した。その他の部位の小腸に狭窄は認められなかった。

術後経過：術後腸管運動低下が遷延したが、全身状態の改善を認めたため、7月より中断されていた化学療法が再開された。その後、ビンブラスチンによると思われる腸管機能障害にポリカルボフィルカルシウムの投与を行うなどして、次第に腹部症状ならびに腹部レントゲン検査上も小腸・大腸の腸管拡張像の改善が認められた。

切除標本：切除回腸には輪状の瘢痕狭窄が認められ、粘膜面には地図状の比較的境界明瞭な浅い陥凹が認められたが、憩室はなく、腫瘍性病変も認めなかった。切除された索状物はすべて大網であり、肉眼的に明らかな異常は認められなかった (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：小腸狭窄部には虚血性変化が認められ、粘膜から筋層にかけて線維化を伴う瘢痕肥厚が

認められた。切除した大網内の脂肪織間に明瞭な核小体を有する多核異型細胞が認められ、免疫染色の結果、HLの大網への浸潤と判断された (Fig. 4)。

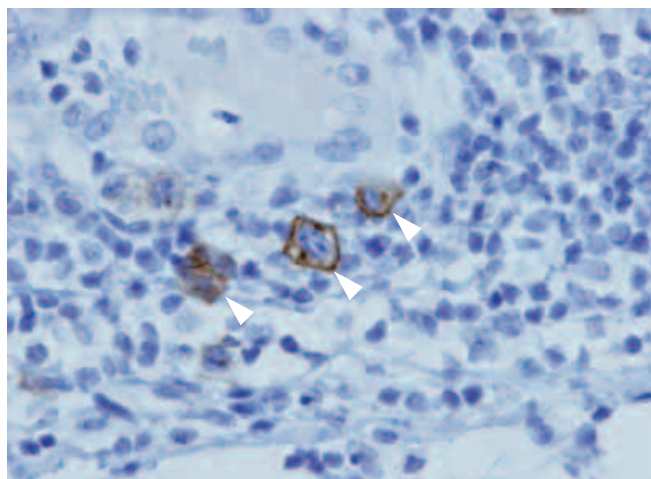


Fig. 4 : Immunohistochemical staining showed CD30 (+) Reed-Sterberg cells in the interstitial tissue of the resected greater omentum (arrows, $\times 200$).

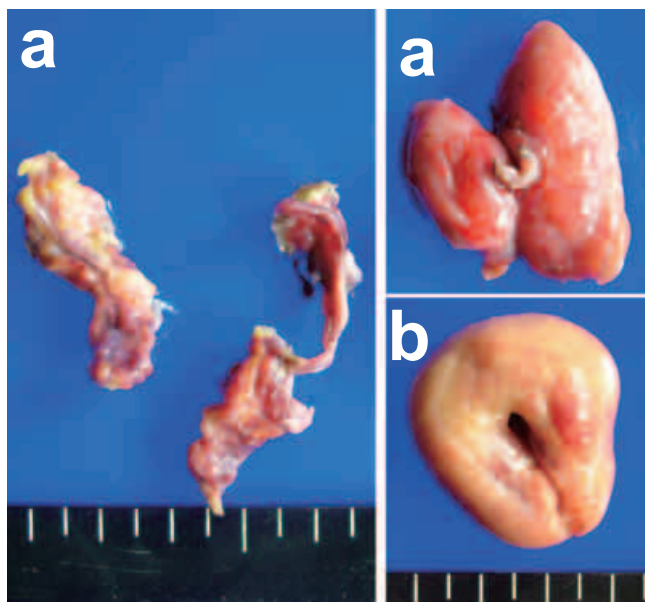


Fig. 3 : Macroscopic findings. a : The resected small bowel with severe circumferential stricture and the strangulations. b : Mucosal findings showed the circumferential slightly depressed lesion and stricture.

考 察

HLは、肝、脾、腸間膜リンパ節、大動脈周囲リンパ節に病巣が浸潤する可能性のある疾患であり、その病期の診断、治療法の決定にLaparoscopic stagingの有用性が報告されている¹⁰⁾。このように腹腔内が検索される機会はあるものの、腹腔内の癒着やそれに伴う腸閉塞の発症が認められたという報告はない。自験例では、腸閉塞の原因となった腸管狭窄部位には腫瘍性病変は認めなかったものの、腸管に癒着した大網内にRS細胞の浸潤が認められたことより、HLと腸閉塞発症との間に何らかの関連性が示唆された。HL症例に対する腹部手術はまれであるが、自験例のようなHL合併症例においてはCD30などによる免疫組織化学検査は、病態を知る上でも必要であると考えられた。腸閉塞に対して腹腔鏡下手術を

施行した際、小腸切除の必要性があるかどうかを判断するためには、術前画像診断や腹腔鏡による所見、鑑別診断など、さまざまな注意点があると思われる。医学中央雑誌において、「腹腔鏡」「腸閉塞」「小腸部分切除」をキーワードに1999年から2009年までの最近10年間で検索したところ96件の論文報告があった。そのうち、悪性リンパ腫に関連した腸閉塞は5件あったが、いずれも小腸原発悪性リンパ腫による腸閉塞であった。これら96件の論文について、腸閉塞の原因別では、小腸腫瘍27件（小腸悪性リンパ腫5件、それ以外の小腸腫瘍22件）、ヘルニア（内ヘルニアを含む）15件、メッケル憩室11件、絞扼性イレウス9件、癒着性イレウス7件、小腸クローン病4件、小腸潰瘍および虚血が4件¹⁻⁴⁾、子宮内膜症3件、食餌性3件、小腸結核3件、腸石・胃石3件、腸管重複症2件、胃所性粘膜炎・胃所性疝2件、外傷後1件、腸間膜脂肪織炎1件、腸回転異常1件、軸捻転1件、Cronkhite Canada syndrome 1件であった。このうち、腸閉塞の原因と考えられた索状物の切離だけでは不十分であった症例が2例あった。1例は術前のイレウス管造影で segmental に拡張した小腸と先細りの途絶が認められており、小開腹創からの観察により小腸と小腸、小腸と後腹膜の強固な癒着が原因と判明した⁵⁾。もう1例は、外傷後の遅発性腸閉塞で、索状物をイレウスの原因と考え腹腔鏡下手術を終了したが、その後2ヵ月後に再入院し、輪状狭窄した小腸の切除が必要であった。索状物に注目する余り小腸の検索が不十分であった可能性がある⁶⁾。小腸潰瘍による狭窄部位が3箇所確認され切除した症例では術中消化管内視鏡検査が有用であった¹⁾。また、初回手術時のイレウス管造影では腸管癒着が高度で狭窄部位が同定できず、再発時の造影にて狭窄部位が同定され、確実な腸閉塞の解除につながったという報告もある⁷⁾。松尾らは、癒着性腸閉塞に対する腹腔鏡下手術において減圧のためのイレウス管の挿入と狭窄部位近傍での少量の水溶性造影剤による小腸造影が重要であると述べており、腹腔鏡下癒着剥離術35例中、イレウス管からの造影が可能であった27例について、造影で先細り型の所見の認められた20例の腹腔鏡下手術（小開腹を含む）の完遂率は80%と良好であり、一方、造影で同定されなかった7例の完遂率は42.9%と非常に低かったと報告している⁸⁾。一方、小松らは、腹腔鏡手術と開腹移行の問題点を解決する方法として、開腹手術を基本とした腸閉塞に対する腹腔鏡下手術の有用性を報告しており、絞扼性イレウスや全面癒着が予想され

る症例を除く開腹既往のある21例を対象として、再発は1例のみであった。また、結果的に完全鏡視下で可能と思われた症例は5例（24%）に過ぎなかったと報告している⁹⁾。自験例は、術前のイレウス管の減圧が良好であり、責任部位の同定ができており、腹腔鏡下手術の良い適応と思われた。また、腹腔鏡下手術は腸閉塞の病巣部位の同定や複雑な索状物の観察に有用であった。一方、腹腔鏡による漿膜面からの視覚的観察では、責任病巣の腸管の狭窄は索状物の切離によって解除されたかのように考えられ、小開腹創から直視下に観察するまで切除が必要な高度狭窄があると認識できていなかった。腸閉塞の原因については、病理組織検査所見ならびにHLと診断される直前の消化管出血の既往から、小腸潰瘍の癒着狭窄の可能性が大きいと思われた。腸閉塞解除術が完全腹腔鏡手術にて可能である症例は決して多いとは言えず、確実な腸閉塞の解除術を行うための要点として、以下の3点が挙げられる。①イレウス管からの小腸造影において狭窄部位と性状を同定する^{5,7,8)}。②小開腹による観察を追加する^{2,5-7,9)}。③潰瘍などによる多発性狭窄病変が疑われる症例においては術中小腸内視鏡検査を行う^{1,3,4)}。今後、腹腔鏡手術の発達に伴い腸閉塞に対して完全腹腔鏡下手術の症例も増加してくると思われるが、その適応には更なる手術の工夫や慎重な腸管の観察が必要と考えられた。

結 語

HLの化学療法中に発症した腸閉塞に対して腹腔鏡補助下腸閉塞解除術を施行した。責任病巣の観察と複雑な索状物の切離には鏡視下手術が有用であり、小腸の高度な狭窄の同定には小開腹下の観察が必要であった。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、本症例の病理組織診断にご尽力頂いた徳島大学病院病理部 佐野暢哉先生、田代敬先生にこの場を借りて深謝いたします。

文 献

- 1) 高谷義博, 八坂貴宏, 藤原伸祐, 大坪竜太: 術中内視鏡検査が有用であった小腸潰瘍癒着狭窄の1例, 日臨外会誌, 64: 907-911, 2003

- 2) 水崎 馨, 斉藤英一, 小林秀昭: 腹腔鏡補助下手術が有用であった単純性小腸潰瘍による腸重積症の1例. 日臨外会誌, 69: 1977-1981, 2008
- 3) 松山貴俊, 吉村哲規, 樋口哲郎, 小林宏寿 他: Non steroidal anti inflammatory drugs 起因性小腸隔膜様狭窄の2例. 日消外会誌, 4: 1625-1630, 2008
- 4) 小形典之, 大塚和朗, 児玉健太, 水野研一 他: シングルバルーン内視鏡で診断治療した小腸狭窄の2例. Progress of Digestive Endoscopy, 72: 84-85, 2008
- 5) 西山 徹, 竹林徹郎, 那須裕也: イレウスに対する腹腔鏡(補助)下手術. 日本腹部救急医学会雑誌, 28: 21-27, 2008
- 6) 毛利 貴, 羽田丈紀, 加藤久美子, 平林 剛 他: 鈍的腹部外傷後の遅発性小腸狭窄が疑われる1例. 日消外会誌, 41: 311-317, 2008
- 7) 新居 章, 高原裕夫, 久山寿子, 島田光生: 腹腔鏡下癒着剥離術後, 再度イレウスを発症し腸管切除が必要となった癒着性イレウスの1例. 四国医誌, 64: 252-255, 2008
- 8) 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. 臨外, 62: 47-52, 2007
- 9) 小松俊一郎, 長谷川洋, 白子隆志, 坂本英至 他: 腹腔鏡下イレウス手術の限界を考慮した腹腔鏡操作の位置づけ. 日腹部救急医学会誌, 28: 29-33, 2008
- 10) Johna, S., Lefor, T. A.: Laparoscopic Evaluation of Lymphoma. Seminars in Surgical Oncology, 15: 176-182, 1998

A case of the small bowel obstruction resected by laparoscopy assisted surgery during the treatment of Hodgkin's lymphoma

Takahiro Yoshida, Junko Honda, Kou Uyama, and Takanao Sumi

Department of Surgery, Higashi Tokushima National Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 40-year-old woman with stage 4B Hodgkin's lymphoma (HL) developed small bowel obstruction during chemotherapy. The tip of long tube reached the part of stenosis and radiology and abdominal CT scan revealed a beak-like stenosis. An incarcerated internal hernia associated with strangulation or a simple adhesive intestinal obstruction was suspected and laparoscopic surgery was performed. The laparoscopic findings showed adhesion and traction of the contralateral side of mesentery and strangulation which also intricately banded the collapsed loops of the ileum. The resected tissues showed a fibrotic stenosis of the small bowel and the greater omentum with infiltration of HL. This severe stenosis could finally be recognized by extracorporeal examination through a minor laparotomy. Laparoscopic surgery was useful procedure to observe the site of obstruction and transect complex strangulations, however more ingenuity of surgical procedure and more careful observation are essential to reliably achieve laparoscopic surgery for the small bowel obstruction.

Key words : small bowel obstruction, laparoscopy, lymphoma

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： 有 澤 孝 吉
大 下 修 造
高 橋 章
森 俊 明

宇都宮 正 登
勢 井 宏 義
友 竹 正 人

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 : Kokichi ARISAWA Masato UTSUNOMIYA
 Shuzo OSHITA Hiroyoshi SEI
 Akira TAKAHASHI Masato TOMOTAKE
 Toshiaki MORI

*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

本会は本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先：一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル 3F

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、海外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。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has assigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction.

Obtaining permission to quote, reproduce ; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local RRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail: info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619

四国医学雑誌 第66巻 第3, 4号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成22年8月20日 印刷

平成22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