

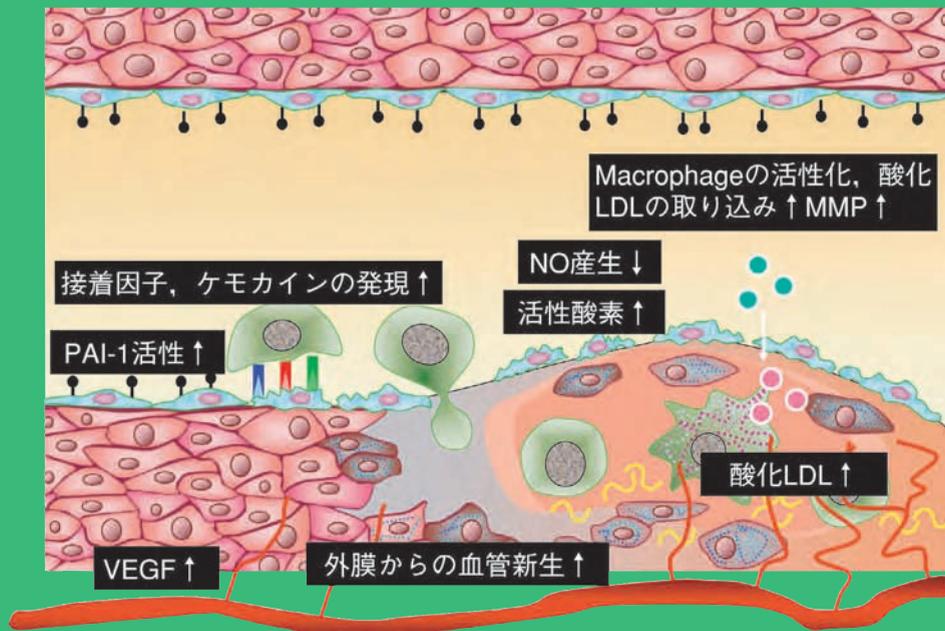
四国医学雑誌

第66巻 第5,6号 (平成22年12月20日)

SHIKOKU ACTA MEDICA
Vol. 66, No. 5,6 (December 20, 2010)

特集1：職場のメンタルストレスの新しい視点
－ストレス社会を生き抜く－

特集2：ここまで治る脳卒中と認知症



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

66巻5, 6号 目次

特集1：職場のメンタルストレスの新しい視点 ―ストレス社会を生き抜く―	
巻頭言	六反一仁 宇都宮正登 ... 117
メンタルヘルスを支える新たなストレスバイオマーカー	桑野由紀他 ... 119
メンタルヘルスを支える栄養科学 ―食品成分の抗うつ様活性評価―	寺尾純二 ... 123
ストレス社会をどう生き抜くか ―産業医からの提言―	堤明純 ... 127
特集2：ここまで治る脳卒中と認知症	
巻頭言	梶龍兒 勝瀬烈 ... 133
脳卒中を予防するために ―脳卒中ってどんなもの?―	寺澤由佳 ... 135
脳卒中後遺症の治療 ―ボツリヌス治療を中心に	坂本崇 ... 139
嚥下障害とのつきあい方	中村和己 ... 143
認知症の予防と治療	和泉唯信 ... 147
総説：教授就任記念講演	
冠動脈疾患の病態解明と新しい診断治療技術の開発	佐田政隆 ... 151
総説：第25回徳島医学会賞受賞論文	
選択的スプライシング反応による遺伝子発現制御	黒川憲他 ... 157
原著：第25回徳島医学会賞受賞論文	
脳卒中の医療連携 ―県南部医療の改善をめざして―	本田壮一他 ... 163
原著：第4回若手奨励賞受賞論文	
癌化学療法における消化管毒性と血清 Diamine Oxidase (DAO) 活性に関する検討	田村潮他 ... 169
症例報告：第4回若手奨励賞受賞論文	
繰り返す心不全と維持透析導入から離脱しえた腎動脈狭窄症の一例	門田宗之他 ... 175
学会記事：	
第25回徳島医学会賞受賞者紹介	黒川憲 本田壮一 ... 179
第4回若手奨励賞受賞者紹介	門田宗之 田村潮 ... 180
第241回徳島医学会学術集会（平成22年度夏期）	181
雑報：	
第22回徳大脊椎外科カンファレンス	200
総目次（平成22年）	
投稿規定	

Vol. 66, No. 5, 6

Contents

Special Issue 1 : New approaches to the management of mental stress in workplaces

-living through stressful society-

- K.Rokutan and M.Utsunomiya : Preface to the Special Issue 117
- Y. Kuwano, et al. : A novel biomenal tool for assessing psychological stress response
..... 119
- J. Terao : Nutritional science and mental health
- antidepressant activity of food ingredients and its evaluation- 123
- A. Tsutsumi : How to survive in current stressful working environment :
a proposal from occupational physicians 127

Special Issue 2 : Recent advances in treating stroke and dementia

- R.Kaji and T.Katsuse : Preface to the Special Issue 133
- Y. Terasawa : What is stroke? 135
- T. Sakamoto : Botulinum toxin therapy for apoplexy sequelae 139
- K. Nakamura : How socially dysphagia 143
- Y. Izumi : The prevention and treatment of the dementia 147

Reviews :

- M. Sata : Pathogenesis of coronary artery diseases 151
- K. Kurokawa, et al. : Regulation of gene expression by alternative splicing 157

Originals :

- S. Honda, et al. : Medical co-operation for patients with cerebrovascular diseases in the south area of
Tokushima Prefecture - towards creating better medical environments-
..... 163
- U. Tamura, et al. : Gastrointestinal toxicity and serum diamine oxidase (DAO) activity during
chemotherapy
..... 169

Case report :

- M. Kadota, et al. : Dramatic improvement of renal dysfunction after percutaneous transluminal renal
angioplasty in a single-kidney patient : a case report 175

特集 1 職場のメンタルストレスの新しい視点 — ストレス社会を生き抜く —

【巻頭言】

六 反 一 仁 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座ストレス制御医学分野)
宇都宮 正 登 (徳島県医師会生涯教育委員会)

ストレスは、本来、生物にとって新しい環境に適応するための基本的で重要な反応である。いったいつから、ストレスが現代人にとって最もやっかいで悪いものになったのだろうか? 「登る竜, 沈んでいく太陽」と比喻されるように、日本を取り巻く環境は益々厳しくなり、若者も中高年も夢を持ってない現実社会に直面している。ここ10年、年間3万人以上の自殺者が出ている。自殺未遂者はその10倍いると試算されており、毎年、徳島市の住民全員が死に追い込まれている現実がある。

糖尿病による死亡率が全国トップクラスである不名誉を一掃するため、徳島県では、産官学が一体となった懸命な取り組みが続いている。また、崩壊する地域医療を立て直すために、医師会、県、大学もストレスと闘っている現状もある。その一方で、徳島は、日本の中で自殺者が最も少ない県の一つである。これまで培ってきた徳島の伝統的な社会の仕組みや生活様式のなかから、ストレスを克服していく新しい知恵が生まれて来るかもしれない。徳島は、その情報を世界に発信する責務も担っているのではないだろうか。癒しとおもてなしの阿波の里から、新しい方法論でストレスを科学的に評価し、伝統的な癒しの手法を利用した新しいストレスマネジメントを創成できないものか、このような観点から、本特集が企画された。

本特集は、3部から構成されている。まず、徳島大学

大学院ヘルスバイオサイエンス研究部ストレス制御医学分野の桑野由紀先生から、ストレスゲノミクス、ストレスRNAバイオロジーの研究手法を取り入れた新しいストレス評価技術を紹介して頂いた。次に、抗ストレス食品の第一人者である徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部食品機能学分野の寺尾純二教授から、ポリフェノールを中心とした脳と心に優しい食品の紹介があり、食べ物は薬でなく、健康な心と体をつくる源であるという立場から、食を通じた心の健康管理についてわかりやすい解説をして頂いた。最後に、産業医科大学産業医実践研修センターの堤 明純教授から、産業ストレスのコホート研究の成果をもとに、職場ストレスの一次予防を目的に開発された「労働者参加型職場環境改善」によるリスクマネジメントを紹介して頂いた。労働者自らの裁量権を重視した画期的なストレスマネジメントである。

“セリエの学説”の呪縛から逃れないでいたストレス研究が、今や真の意味で新しい時代を迎えたと感じていたのは、本特集の企画者だけではないと思う。また、日ごろ産業医として活躍されている医師会の先生方にとっても、職場のメンタルヘルスマネジメントに、非常に役に立つ特集ではないでしょうか。紙面の関係から詳細を理解して頂くのは難しいにしても、あの暑い夏の日感じた驚きを少しでもくみ取って頂ければ幸いです。

特集 1 職場のメンタルストレスの新しい視点
—ストレス社会を生き抜く—

- ・メンタルヘルスを支える新たなストレスバイオマーカー
桑野由紀他… 119

- ・メンタルヘルスを支える栄養科学
—食品成分の抗うつ様活性評価— 寺尾純二 … 123

- ・ストレス社会をどう生き抜くか —産業医からの提言—
堤明純 … 127

特集1：職場のメンタルヘルスの新しい視点 — ストレス社会を生き抜く —

メンタルヘルスを支える新たなストレスバイオマーカー

桑野由紀, 勝浦桜子, 増田清士, 棚橋俊仁, 六反一仁

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座ストレス制御医学分野

(平成22年10月29日受付)

(平成22年11月4日受理)

はじめに

ストレスはうつ病などの心の疾患のみならず、生活習慣病などの多くの疾患のリスクファクターとなり得るとともに、その増悪にも密接に結びついている。また、自殺・うつ病による日本の経済的損失は2009年では年間約2.7兆円に上ると試算されている（厚生労働省）。このため、ストレスによる人的・経済的損失は経済発展を妨げる大きな要因となっており、これからの医療問題における重要な課題の一つといえる。われわれは、精神疾患の早期診断、治療評価を含めたメンタルヘルスに応用できる、新しいバイオメディカル技術の確立を目指した。

あった。1935年にカナダの生理学者 Selye, H. が医学の分野に導入し、「さまざまな外的刺激（ストレスラー）が加わった場合に生じる生体内の歪みと、それに対する生体の防衛（適応）反応」と定義し、ストレス学説を発表した¹⁾。ストレス反応を起こすストレスラーは物理的因子（寒冷、高温、放射線、騒音など）、化学的因子（薬物、酸素など）、生物学的因子（感染、花粉など）、心理的因子（試験、仕事、病気、離別などのライフイベント）に大きく分類することができる²⁾。最近では、健康障害に結びつく有害なストレスラーやストレス反応を取り出し、“ストレス”として集約して用いられるようになっている（図1）。

ストレスとは

現代社会においては、ストレス社会と広く言われはじめてから久しい。日常的に使われる“ストレス”は多くの場合、心理社会的なストレスを指すが、もともとストレスという言葉は、物理学や機械工学の分野で「外部から力が加えられた時に物体に生じる歪み」という意味で

ストレスと体の反応

外部からのストレスラーは、視覚・聴覚・痛覚などを介し、大脳皮質で認知・評価される。これらの情報は大脳辺縁系に伝達され、不安や恐怖、怒り、悲しみなどの情動を引き起こす。次に視床下部に伝えられて自律神経系、内分泌系、免疫系の反応を起こす。ストレスによる

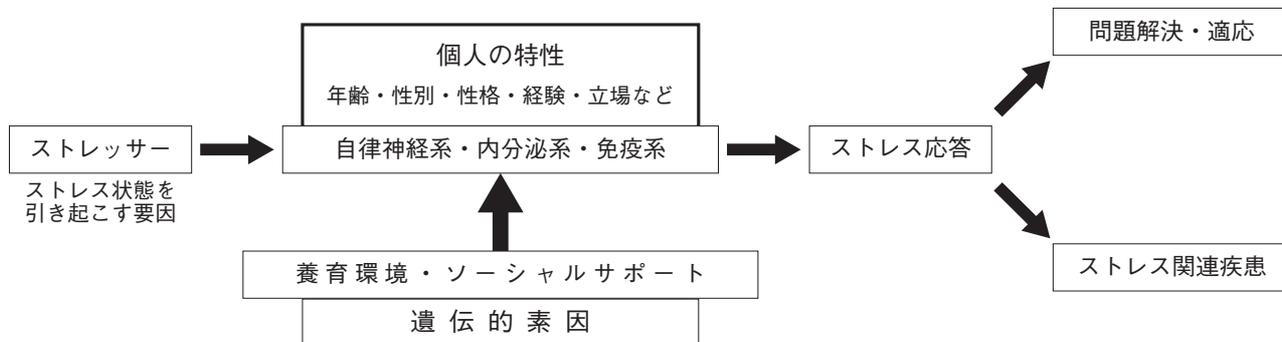


図1. ストレス反応

さまざまな情動興奮は、ノルアドレナリン、ドーパミン、セロトニンなどの神経伝達物質により引き起こされる。アドレナリン、ノルアドレナリンなどのカテコールアミンは交感神経系の興奮時に血液中に分泌され、血圧・心拍数の増加、中枢神経覚醒作用、胃粘膜血流の低下などを起こす。副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin releasing hormone : CRH) は視床下部で産生され、ストレスにตอบสนองし下垂体の門脈中に放出され、視床下部-下垂体-副腎 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis : HPA axis) 軸を活性化して、副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone : ACTH)、コルチゾールの分泌を促し、さらに交感神経系も亢進させる。コルチゾールには、糖新生の促進や免疫反応の抑制作用がある。また、ストレス応答にはフィードバック機能があり、ACTH は CRH 分泌を抑制する。コルチゾールは ACTH, CRH の分泌を抑制し、免疫反応やサイトカイン産生を減衰させる。ストレスの主要経路として、HPA 軸、自律神経系、免疫系、末梢器官における反応の経路およびフィードバック機構の概略を、図2に示す。このように、自律神経系、内分泌系、免疫系は互いに連携してストレスにตอบสนองして、生体の恒常性を保つ^{3,4)}。

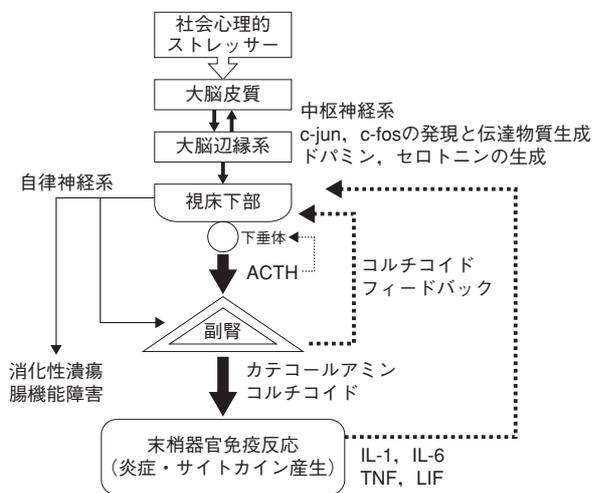


図2. ストレスの主要経路

ストレス関連疾患

社会生活をしていく上で、人は多少に関わらずストレスに直面し、生体内にストレス応答を生じさせる。しかしながら、ストレスの強度もしくは個人の特性によっては、体内の自律神経系・内分泌系・免疫系のホ

メオスターシス機構が破綻し、なんらかの失調や病気が引き起こされる場合がある。主として、ストレスにより精神面の失調が出現すれば、うつ状態や不安神経症を引き起こす可能性がある⁵⁾。不安や緊張が、胃腸や呼吸器などの自律神経系の支配を受けやすい臓器に影響を与え、機能的消化不良、過敏性腸疾患、胃・十二指腸潰瘍、過換気症候群、自律神経失調症などを起こす。また、ストレスによってカテコールアミン分泌が亢進した結果、高脂血症、動脈硬化、高血圧用の血管障害も促進される (ストレス関連疾患、表1)。

表1. ストレス関連疾患

●胃・十二指腸潰瘍	●慢性関節リュウマチ
●慢性膵炎	●動脈硬化
●潰瘍性大腸炎	●脳梗塞
●狭心症	●摂食障害
●心筋梗塞	●顎関節症
●気管支喘息	●適応障害
●過呼吸症候群	●パニック障害
●アトピー性皮膚炎	●うつ状態
●糖尿病	●社会不安障害
●甲状腺機能亢進症	など

ストレス反応と遺伝子発現

同じストレスに直面しても、個人によってストレスの受け止め方 (認知・評価) は異なっており、ストレス反応の程度に差がある。ストレス関連疾患の病因、ストレスを受け疾患を起こしやすいタイプ、感じているストレスの度合の予測は、非常に重要なテーマであるといえる。これまでに、ストレスと遺伝子発現の関係は強く示唆されており、例えば、拘束ストレス時のラット海馬及び視床下部において、グルココルチコイド受容体遺伝子の発現減少が報告されている⁶⁾。また、慢性ストレスを与えたマウスの脳において、シナプス塑性マーカーである VGLUT-1, synapsin 1, sinaptophysin, rab3A, 及び activity regulated cytoskeletal protein mRNA レベルの一過性の発現減少が認められた⁷⁾。そこで、われわれは、ヒトにおいて客観的にストレスを判定する新たなツールとして、個人の持つ末梢血の遺伝子発現に着目した。白血球の遺伝子発現は極めて安定で、かつ大きな個人差があり、環境応答遺伝子等の個人特性を反映している可能性がある⁸⁾。ヒト遺伝子 (~25,000) の90%以上は、選択的スプライシングによりイントロン・エクソンを選択され、複数の mRNA バリエントを産生

する。限られた遺伝子から生物の多様性を生み出すこの選択的スプライシング機構は、同時に、環境変化（ストレス）に対応して極めて広範囲に遺伝子発現プログラムを変化させることを可能にする。近年、遺伝子発現の網羅的解析技術の発展とともに、エクソン及びイントロンに内在されているスプライシング調節エレメントと、その調節因子の異常による疾患が注目されている。

心理的ストレスの指標としての選択的スプライシング

われわれは、医学科4年次CBT試験ストレスを慢性及び急性心理的ストレスとして、健常人の心理的ストレス時の選択的スプライシング反応の変化を、ヒト末梢血の遺伝子発現プロファイリング手法（human exon 1.0 ST array, Affimetrix社）を用い網羅的に解析した。受験者28名（19 males and 9 females, aged 22.7 ± 1.7 years）の協力を得、試験7週間前、1週間前、試験直後、及び試験1週間後での末梢血白血球遺伝子の発現情報、及び精神的・身体的ストレスによる唾液コルチゾル、STAIの不安度のデータ解析を行った。得られたデータはGene spring GX10 およびIngenuity Pathway Analysisを用い統計学的かつ生理的な分析を行った⁹⁾。試験1週間後を非ストレス時のコントロールとし、CBT試験ストレスによる選択的スプライシングパターンを検討したところ、

- 1) 27遺伝子が急性心理的ストレスに特異的に応答した
- 2) 27遺伝子のうち、21遺伝子においてエクソンスキッピングが認められた
- 3) 3' UTR領域のスキッピングが約半数の遺伝子に認められた

特に、網羅的解析によって、RNA分解経路とp53シグナルに必須のフォスファチジルイノシトール3リン酸関連酵素であるSMG-1遺伝子の3つのエクソン（エクソン33, 53, および63）が心理的ストレス直後でスキッ

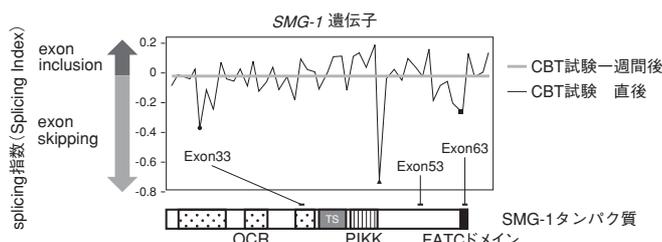


図3. 心理的ストレス（CBT試験）によるSMG-1遺伝子の選択的スプライシング反応（文献9）より改訂

ピングされた（図3）。さらに、リアルタイムRT-PCR法を用い、急性心理的ストレス時にはp53シグナルの活性化に必須な領域（FATCドメイン）を含むエクソン63が欠損したSMG-1 mRNAバリエントが特異的に発現し、ストレス時に細胞内でp53を介したDNA障害経路に変化が起こる可能性を見出した。この結果より、末梢血液中のSMG-1 mRNAバリエントが心理的ストレスのバイオマーカーの一つとなりうる可能性が示唆された。

おわりに

医学科4年次CBT試験ストレスにより健常人において、特定の遺伝子が共通した選択的スプライシングパターンを示すことを見出し、新たなストレス評価指標として有効である可能性が示唆された。これらの結果より、末梢血を用いた遺伝子プロファイリングがストレス応答の客観的な診断法・評価法のひとつと成り得る可能性や、病気のかかりやすさや薬の効き方等の個人の特性として表れるストレス反応のフェノタイプの特定に利用できる可能性が示唆された。しかしながら、ストレス・精神疾患の分野において、環境適応反応の一つである選択的スプライシングに着目した研究は未だ少ない。今後は、1) 選択的スプライシングを介した心理的ストレス反応の分子基盤の確立、2) 新たな定性的RNAストレスマーカーを用いたストレス・精神疾患の評価診断技術の開発、が期待される。

文献

- 1) Selye, H.: A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 138 : 32, 1936
- 2) 河野友信 編：ストレス診療ハンドブック. メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 2003
- 3) 上野川修一：からだと免疫のしくみ（入門ビジュアルサイエンス）, 日本実業出版社, 東京, 1996
- 4) 森田恭子, 関山敦生, 六反一仁：ストレスと神経・内分泌ネットワーク. *脳神経*, 57(5) : 397-406, 2005
- 5) Bao, A. M., Meynen, G., Swaab, D. F.: The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res. Rev.*, 57(2) : 531-53, 2008
- 6) Nishimura, K., Makino, S., Tanaka, Y., Kaneda, T., *et al.*: Altered expression of p53 mRNA in the brain

- and pituitary during repeated immobilization stress : negative correlation with glucocorticoid receptor mRNA levels. *J. Neuroendocrinol.*, **16** : 84-91, 2004
- 7) Elizalde, N., Pastor, P. M., Garcia-García, A. L., Serres, F., *et al.* : Regulation of markers of synaptic function in mouse models of depression : chronic mild stress and decreased expression of VGLUT 1. *J. Neurochem.*, **114**(5) : 1302-14, 2010
- 8) 六反一仁, 森田恭子, 増田清士, 河合智子 他 : DNAチップを用いた診断法. *総合臨牀*, **55**(1) : 65-69, 2006
- 9) Kurokawa, K., Kuwano, Y., Tominaga, K., Kawai, T., *et al.* : Brief naturalistic stress induces an alternative splice variant of *SMG-1* lacking exon 63 in peripheral leukocytes. *Neurosci. Lett.*, **484**(2) : 128-32, 2010

A novel biomenal tool for assessing psychological stress response

Yuki Kuwano, Sakurako Katsuura, Kiyoshi Masuda, Toshihiko Tanahashi, and Kazuhito Rokutan

Departments of Stress Science, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Stress plays an important role in both mental and physical problems. Stressful life events initiate a coordinated physiological process that is produced by interactions between the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, sympathetic nervous system, and immune system. The response to psychological stress varies considerably and depends on a wide range of environmental and genetic factors. Establishment of a new biomenal tool for objectively assessing stress response is required. We focus on high-throughput analysis of gene expression using microarray system to study the complex stress responses.

Alternative splicing (AS) regulates the gene expression program in response to surrounding environment. However, acute psychological stress-initiated AS events have not been documented yet. Academic examinations are one of the brief naturalistic stressors and have been shown to change gene expression in peripheral leukocytes, which is postulated to be involved in the psychological response. Using the GeneChip human exon 1.0 ST array, AS events of 27 genes with splicing indices >1.0 could be detected immediately after the examination among healthy university students. Real-time reverse transcription PCR validated the stress-initiated skipping of exon 63 of *SMG-1* that encodes a phosphatidylinositol 3-kinase-related protein kinase crucial for activations of p53-dependent pathways and mRNA decay system. These results indicate that AS mediated regulation of gene expression in response to brief naturalistic stressors in peripheral leukocytes, and suggest the *SMG-1* splice variant as a potential biomarker for acute psychological stress.

Key words : microarray, gene expression, psychological stress, alternative splicing

特集1：職場のメンタルヘルスの新しい視点 — ストレス社会を生き抜く —**メンタルヘルスを支える栄養科学 — 食品成分の抗うつ様活性評価 —**

寺尾 純 二

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部食品栄養設計学講座食品機能学分野

(平成22年11月10日受付)

(平成22年11月19日受理)

はじめに

現代社会において精神的なストレスに由来する「こころ」の病の対策が急がれている。例えば、うつ病の有病率は人口の2-5%にも及ぶと報告されており、さまざまな抗うつ薬が開発されている。しかしながら抗うつ薬には強い副作用があることから、抗ストレス作用をもつハーブ類のうつ病予防機能が期待された。ただし一部のハーブには薬物との相互作用が危惧されており、その利用は慎重にすべきである。一方で、炭水化物、脂質、タンパク質、ミネラルなどの各種栄養素をバランスよく摂取することは脳機能を維持するうえで必須であることはいうまでもない。さらに、抗ストレス作用を有する食品を日常生活で積極的に利用することもメンタルヘルス維持の観点から注目される。脳機能を活性化する食品成分として脳内に多く存在するリン脂質であるホスファチジルセリンや高度不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸(DHA)、神経伝達物質である γ -アミノ酪酸(GABA)、神経伝達物質セロトニンやカテコールアミンの生合成前駆体であるトリプトファンやチロシンなどの研究が進んでおり、さまざまな報告がある。しかし、ヒトへの応用において決定的な証拠は得られていない。

徳島大学は平成16年度から20年度までの5年間、文部科学省21世紀COEプログラム「ストレス制御をめざす栄養科学」を実施した。筆者らのグループは食品栄養の観点から抗ストレス食品素材としてのポリフェノール類に着目し、それらの抗ストレス作用発現に関する研究を進めた。とくにポリフェノール類がもつ化学的特性を基盤として、脳内神経伝達物質セロトニンの代謝プロセスへの影響やストレスホルモン産生に関わる視床下部-下

垂体-副腎皮質軸(HPA軸)への影響を検討した。本稿ではその結果を紹介することにより、食品成分がどこまで抗ストレス作用を発揮できるかを考察したい。

食品成分の抗うつ様活性評価

抗うつ薬の代表的スクリーニングモデルとして動物(ラットやマウス)の強制水泳試験(Forced Swimming Test:FST)がよく用いられている。本法は臨床での薬効と相関性が高く、しかも簡便迅速である。具体的には動物を逃避不可能な水槽中で強制的に水泳させ、泳いでいない時間(無動時間)の短縮を指標として評価する。同時にオープンフィールド試験による自発運動活性に対する影響を比較検討することにより、強制水泳試験のみに影響した場合を「抗うつ様活性有り」とする。われわれはさまざまな食品成分・サプリメントについてFSTを行い、イチョウ葉エキス、オタネニンジン、牛肉抽出物、ホスファチジルセリンなどに抗うつ様活性をみとめた^{1,2)}。とくに、日常摂取するタマネギの粉末投与に抗うつ様活性がみとめられたことは注目すべきことである³⁾。抗ストレス作用を有するハーブ類として知られるセントジョンズワートやイチョウ葉エキスの有効成分としてフラボノイド類であるケルセチンが推測されており、ケルセチン配糖体(イソケルシトリン、ヒペロシド)が抗うつ様活性を有することが報告された⁴⁾。タマネギはケルセチンを高含量含む野菜である。したがって、われわれのFST実験において、ケルセチンが有効成分として抗うつ様活性を発揮した可能性がある。最近の報告では、動物へ摂取させたケルセチンは消化吸收時に抱合体に代謝変換され、その代謝物が微量ではあるが脳組織を

含む全身に蓄積することが示された⁵⁾。作用機構は不明ながら、食事由来のケルセチンが血液脳関門を越えて中枢神経系で活性を発現することは十分に考えられる。

セロトニン代謝とケルセチン

シナプス間隙における神経伝達物質セロトニンの枯渇がうつ病発生に関わることから、中枢神経系におけるセロトニンの代謝調節は抗うつ作用の標的となりうる。実際、セロトニン代謝を担うモノアミノキシダーゼA (MAO-A) の阻害剤は、セロトニン選択的再取り込み阻害薬 (SSRI) とともにうつ治療薬として用いられている⁶⁾。シナプス細胞のミトコンドリアに局在するMAO-Aの活性はうつ病患者では低いことも知られている⁷⁾。われわれはケルセチンおよびその代表的血中代謝物であるケルセチン3-グルクロニド (quercetin-3-glucuronide: Q3GA) のMAO-A阻害活性をHPLC法により測定した⁸⁾。その結果、マウス脳ミトコンドリア画分のMAO-A活性をMAO-A阻害薬であるクロリジンが100 nMで阻害したのに対し、ケルセチンアグリコンは100 μMで阻害した。代謝物Q3GAにMAO-A阻害活性はみとめられなかった。MAO-Aはフラビン酵素であり、反応副産物として過酸化水素を生じる。マウスにFSTのストレス負荷をかけると脳内MAO-A活性が上昇し、かつ脳内酸化ストレスも増加した。すなわち、精神的ストレス負荷がMAO-A反応を介して酸化ストレスを誘導したと推測される。MAO-A反応由来の過酸化水素産生をQ3GAが10μMで抑えたことから、本代謝物はMAO-A反応自体は阻害しないが、MAO-A反応由来酸化ストレス上昇の抑制に働くことが期待される (図1)。

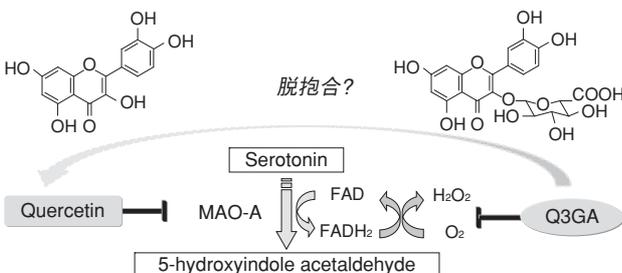
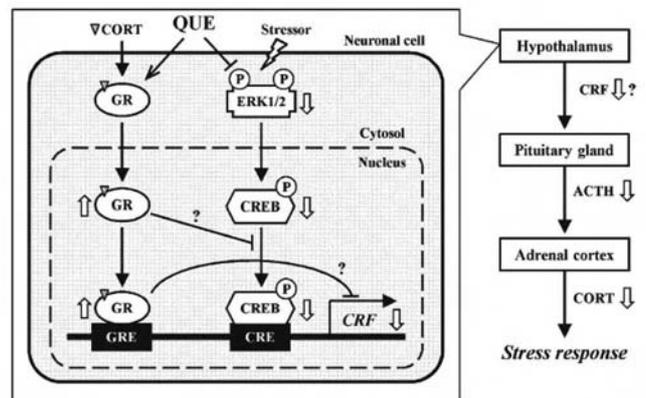


図1 MAO-A反応に対するケルセチンおよび代謝物Q3GAの作用点

HPA軸とケルセチン

うつ状態ではHPA軸が活性化し、ストレスホルモンであるコルチゾールの分泌が亢進することが知られている。われわれはストレスによるHPA軸の活性化に対するケルセチンの影響を評価するために、ケルセチンを摂取させたラットを水浸拘束 (water-immersion-restraint) ストレスに供した⁹⁾。視床下部から分泌する corticotropin-releasing hormone (CRH)、脳下垂体から分泌する adrenocorticotrophic hormone (ACTH)、および血中コルチコステロン濃度を測定した結果、ケルセチン摂取は全てのホルモン濃度を減少させるとともに、視床下部の extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 上昇抑制を介して転写因子 cyclic adenosine 3'5'-monophosphate (cAMP) response element binding protein (CREB) の活性化を抑えることが明らかになった。すなわち摂取したケルセチンは視床下部を標的部位とし、MAPK情報伝達系を制御することにより最終的にストレスによるCRHの発現上昇を抑えたと推測される。以上のことから、ケルセチン摂取はHPA軸に作用してストレスホルモンの分泌を制御する可能性が示された (図2)。



GR (Glucocorticoid receptor)
 CREB (cAMP response element binding protein)

図2 HPA軸を介したケルセチンの抗ストレス作用推定機構
 文献9より引用掲載

まとめ

本研究は、食品機能成分として注目されているポリフェノールのうちで野菜に特徴的に含まれるケルセチンを対象として、ケルセチンに富む食品摂取が抗うつ様活性を発揮する可能性があること、その作用機構として脳

神経細胞ミトコンドリアのセロトニン代謝および視床下部でのCRH分泌に対する調節を示唆した。ケルセチンのMAO-A阻害活性は抗うつ薬として用いられる選択的MAO-A阻害剤に比べて格段に弱く、HPA軸に対する作用も薬物に比べて低いものと推察される。しかし、食品因子に一義的に求められるのは安全性であり、その抗ストレス活性を薬物に近づける必要はない。むしろ食事から継続的に低用量摂取することにより、ストレスによる生体恒常性破綻の予防に寄与することが本来の役割であるといえよう(図3)。実証するのは容易ではないが、このアプローチに沿って食品成分の抗ストレス作用を詳細に評価していきたい。

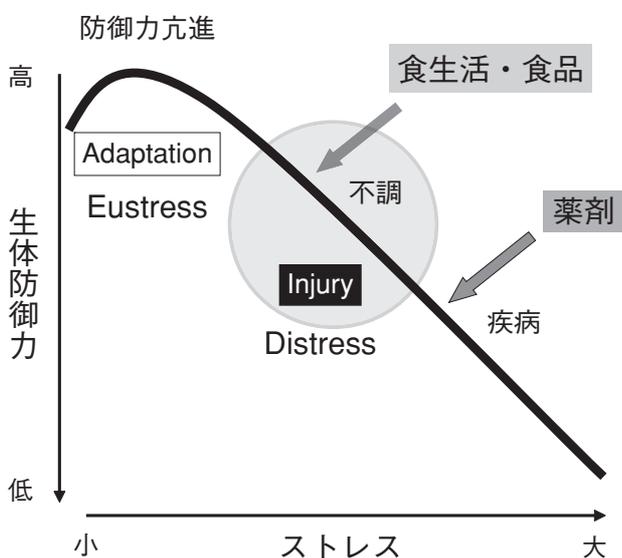


図3 ストレスに対する生物防御力と食生活・食品および薬剤の関係

文 献

- 1) 榑原啓之, 寺尾純二: 抗うつ様活性を有する食品成分および漢方薬の検索, FOODS & FOOD INGREDIENTS JOURNAL OF JAPAN, 211 : 720-726, 2006
- 2) Sakakibara, H., Ishida, K., Grundman, O., Nakajima, J., *et al* : Antidepressant effect of extracts from Ginkgo Biloba leaves in Behavioral models. Biol. Pharm. Bull., 29 : 1767-1770, 2006
- 3) Sakakibara, H., Yoshino, S., Kawai, Y., Terao, J. : Antidepressant-like effect of onion (*Allium cepa* L.) powder in a rat behavioral model of depression. Biosci. Biotechnol. Biochem., 72 : 94-100, 2008
- 4) Butterweck, V., Jurgenliemk, G., Nahrstedt, A., Winterhoff, H. : Flavonoids from hypericum perforatum show antidepressant activity in the forced swimming test. Planta. Med., 66 : 3- 6 , 2000
- 5) Paulke, A., Noldener, M., Schubert-Zsilavec, M., Wurglics. : St John's wort flavonoids and their metabolites show antidepressant activity and accumulate in brain after multiple oral doses. Pharmazie., 63 : 296-302, 2008
- 6) Youdim, MBH, Edmondson, D., Tipton, K. F. : The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. Nat. Rev. Neurosci., 7 : 295-309, 2006
- 7) Meyer, J. H., Ginovart, N., Boovariwala, A., Sagrati, S., *et al*. : Elevated monoamine oxidase A levels in the brain. Arch. Gen. Psychiatry., 63 : 1209-1216, 2006
- 8) Yoshino, S., Hara, A., Sakakibara, H., Kawabata, K., *et al* : Effect of quercetin and glucuronide metabolites on the monoamine oxidase-A reaction in mouse brain mitochondria. Nutrition, 2010 (in press)
- 9) Kawabata, K., Kawai, Y., Terao, J. : Suppressive effect of quercetin on acute stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in Wistar rats. J. Nutr. Biochem., 21 : 374-380, 2010

1) 榑原啓之, 寺尾純二: 抗うつ様活性を有する食品成分および漢方薬の検索, FOODS & FOOD INGRE-

Nutritional science and mental health
-antidepressant activity of food ingredients and its evaluation-

Junji Terao

Department of Food Science, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Nowadays anti-stress effect of food ingredients attracts much attention from the standpoint of maintenance of mental health. Nevertheless, definitive evidence on the effect is very few in human studies. The University of Tokushima proceeded the 21st-Century COE Program, “Human Nutrition Science on Stress Control”, from 2004 to 2008. In this program, we carried out the screening and evaluation of antidepressant-like effect of plant polyphenols. It is suggested that plant polyphenols are able to suppress brain mitochondrial monoamine oxidase-A (MAO-A) activity which is responsible for the serotonin metabolism in synapses. In addition, intake of quercetin, a representative plant polyphenol, seems to affect hypothalamus-pituitary gland-adrenal cortex axis (HPA axis) leading to the suppression of plasma cortisol. It is therefore likely that plant polyphenols act as anti-stress ingredients from foods to contribute mental health, although more studies including human trials are obviously required.

Key words : stress control, antidepressant activity, plant polyphenols, monoamine oxidase-A, HPA axis

特集1：職場のメンタルヘルスの新しい視点 — ストレス社会を生き抜く —

ストレス社会をどう生き抜くか — 産業医からの提言 —

堤 明 純

産業医科大学産業医実務研修センター

(平成22年10月25日受付)

(平成22年11月10日受理)

産業保健は、個人や職場のリスクを的確に評価しながら、職場における健康障害の予防を行うことを旨としている。職業性ストレス研究分野では、職場のストレスを測定するため、現実社会の複雑な現象から健康障害を引き起こすいくつかの仕事の特徴を同定することを目的とした職業性ストレスモデルが導入され、職場におけるストレス対策に有用な枠組みを提供してきた。仕事要求度-コントロールモデルや努力-報酬不均衡モデルなどは代表的な職業性ストレスモデルであり、こういったストレスモデルで把握される職業性ストレスが日本人労働者の健康にも影響を及ぼすエビデンスが集積している。職場と個人のリスク評価が可能となり、職場環境改善や個人の保健指導に活かされるようになってきた。労働者自身が自らの職場のストレスのリスクを評価し、組織的にストレス対策を行っていくことが、今日のストレス社会を生き抜くことにつながると思われる。

はじめに

産業医が携わる産業保健活動は、仕事による要因で健康を害しないこと、健康に障害があっても健やかに働くことを目的とした予防的活動と言える(図1)。今日の労働者の健康障害要因としてもっとも重要なものとして捉えられている職業性ストレス¹⁾が、産業保健の中でどのようにとらえられ、どのような対策がとられようとしているのか、最近の知見を交えて紹介する。

職業性ストレスの現状と産業保健分野における職業性ストレス対策の方向性

労働の高密度化および労働を取り巻く環境の急速な変化(長時間労働、技術革新、リストラ、不況など)が、

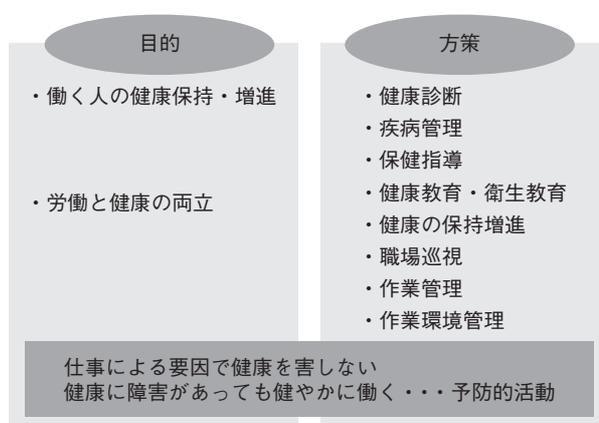


図1. 産業保健の目的と方策

労働者にとって過酷な就業状況を生み出している。厚生労働省が5年ごとに行う労働者健康状況調査では、仕事、職場生活に関する強い悩み、不安、ストレスを持つ労働者が6割前後と高止まりしていることが認められており、過労死事例など、職業性ストレスに関連した労働災害補償請求や民事訴訟が増加している。職業性ストレスは、事業場が産業医に求める優先順位の高い課題となっている²⁾。

このような中、職業性ストレス対策は、疾病対策からリスク管理へ、さらに、産業の生産性寄与を目指した取り組みが模索されている。わが国ではまだ進んでいないが、ストレスを代表とする心理社会的要因への対策についても、リスクマネジメントを活用しながら組織的に対応することが国際水準となりつつある³⁾。一般の産業保健活動と同様に、システムとしてストレス対策を行っていくことが求められている。標準となるマネジメントの水準に沿って、リスクアセスメントとアセスメント結果に基づく改善を計画的に行っていくシステムは、これか

らの職業性ストレス対策の基本的な柱となっていくであろう。加えて、産業保健職や専門職のみによる対策から、すべての労働者が関与する取り組みも見られ始めている。労働安全衛生マネジメントシステムの中で、自律的に職業性ストレス対策が計画・実施されていくことが望まれている。

予防を念頭に置いたストレスの評価

客観的な評価指標の欠如が、ストレス対策における特徴であるが、特定されないストレスという用語から得られる情報は、疾患予防の観点からは不足している。「あなたはストレスを感じていますか？」といった質問で曝露を評価しても、その内容がわからなければ具体的な介入に結びつかないからである。このためにも概念の明確なストレス要因の測定が求められる。職業性ストレス研究の分野では、定義のはっきりした仕事の特徴を組み合わせたストレスモデルが発展してきた。上記目的に沿ったストレスの評価法がもっとも洗練化されている分野といえるかもしれない。

職業性ストレスモデルは、現実社会の複雑な現象から健康障害を引き起こす重要ないくつかの仕事の特徴が抽出され構成されている。職業性ストレスモデルは多様な職種に適用可能で、疫学研究のみならず実験的研究においても操作化され、ストレス関連疾患の発症に至るメカニズムの解明だけでなく、理論に基づく介入研究にも応用されている。代表的な職業性ストレスモデルには、仕事の要求度が高く、裁量権（コントロール）が少ない状況（ジョブ・ストレイン）はストレスフルであるとする仕事の要求度—コントロールモデル（図2A）⁴⁾や、仕事に費やす努力とそこから期待される報酬の不釣り合いがストレスフルな状況を引き起こすとする努力—報酬不均衡モデル（図2B）⁵⁾などがある。

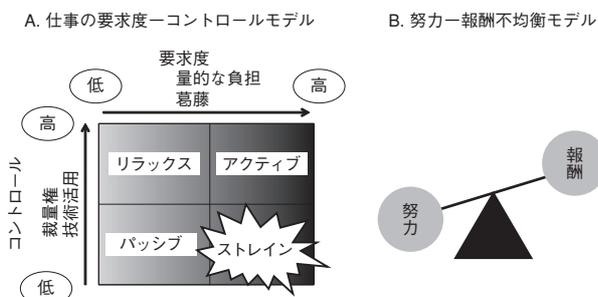


図2. 職業性ストレスモデル

職業性ストレスに関するエビデンス

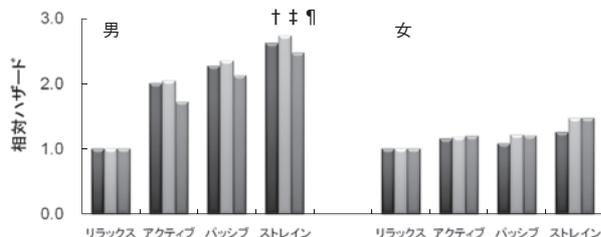
職業性ストレスモデルを用いた研究により、職業性ストレスが労働者の健康に与える影響についてのエビデンスが集積している。最近のメタアナリシスは、ジョブ・ストレインや努力—報酬不均衡といった職業性ストレスに曝されている労働者において、平均50%の心筋梗塞発症リスク上昇があると結論している^{6,7)}。また、ジョブ・ストレインと努力—報酬不均衡は、精神疾患の発症も予測することが示されている⁸⁾。しかし、レビューされた研究は主に欧米で行われたもので、日本人を対象として職業性ストレスモデルを用いて職業性ストレスの健康影響を検討した実証研究は少なかった。

地域住民を対象として行われた Jichi Medical School (JMS) コホート研究において、日本人労働者においてもジョブ・ストレインが脳血管障害発症のリスクであることが確認された。JMS コホート研究は、老人保健法に基づく健康診査などを利用して1992～95年に全国12地区で始められた前向き研究で、循環器疾患の発症が毎年追跡された。職業性ストレスと脳血管障害の罹患の関係を検証するため、参加した地域住民のうちベースライン調査時65歳以下の日本人就業者で、脳血管障害と心筋梗塞の既往がなく仕事の特徴に関する情報に欠損のない男性3190人、女性3363人が解析された。旧厚生省柳川班の診断基準に基づき2005年末までの脳血管障害罹患が病型別に同定された。

JMS コホート研究においては、仕事の要求度—コントロールモデルに基づいて、以下4つの仕事の特徴が同定された：仕事の要求度が低く仕事のコントロールが高いリラククスジョブ、高要求度、高コントロールを示すアクティブジョブ、要求度もコントロールも低いパッシブジョブ、仕事の要求度が高くコントロールの低いストレインジョブ。コックスの比例ハザード・モデルによりリラククスジョブにある就業者を参照集団とする他カテゴリの脳血管障害罹患の相対危険が求められた。社会経済的要因と保健行動（喫煙、飲酒、身体活動、BMI）、および身体疾患（高血圧、糖尿病、脂質異常）の有無が調整された。

11年の観察期間中に男性91人、女性56人の脳血管障害罹患を認めた。ストレインジョブグループに分類された男性において統計学的に有意な脳血管障害罹患リスクの増加が観察された（年齢、教育、職業、喫煙、飲酒、身体活動量および地域を調整したハザード比2.73；95%信頼区間1.17-6.38）。高血圧、糖尿病、脂質異常を調整すると、相対危険はやや低下したものの（調整後ハザード

比とその95%信頼区間はともに2.53；1.08-5.94），職業性ストレスは脳血管障害罹患に有意に影響していた。女性においては、ストレインジョブ群で脳血管障害罹患リスクが上昇する傾向が観察されたが、統計学的有意には届かなかった⁹⁾(図3)。



†: 年齢, 教育, 職業, 地域を調整
 ‡: 上記に加えて喫煙, 飲酒, 身体活動を調整
 ¶: 上記に加えてBMI, 高血圧, 耐糖能異常, 脂質異常を調整

図3. 日本人男性労働者において、仕事の要求度-コントロールモデルで測定される職業性ストレスは、将来の脳血管障害の発症を予測していた⁹⁾

高血圧, 糖尿病, 脂質異常といった循環器疾患危険因子を調整することにより、仕事の特徴が脳血管疾患罹患に与える影響が減弱する所見は、これら、循環器疾患危険因子が、職業性ストレスと循環器疾患の関係を媒介する可能性を示唆している。実際、本コホートにおいて職業性ストレスが種々の循環器疾患危険因子と関連することが示されている¹⁰⁻¹²⁾(図4)。

さらに、JMSコホート研究では、仕事のコントロールが低い労働者に自殺死亡のリスクが上昇することが確認されている¹³⁾。調査時65歳以下でがん、循環器疾患の既往のない男性労働者3,125人が9年間追跡され、計14名の自殺死亡が認められた(発症率10万人年あたり48.1)。仕事のコントロールが低いグループの発症率は10万人年

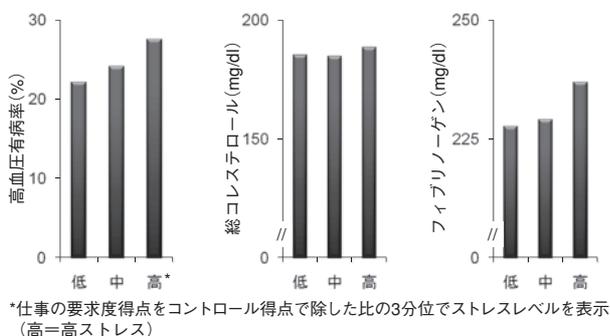


図4. 日本人男性労働者において、仕事の要求度-コントロールモデルで測定される職業性ストレスと循環器疾患危険因子との間に有意な関連が観察された¹⁰⁻¹²⁾

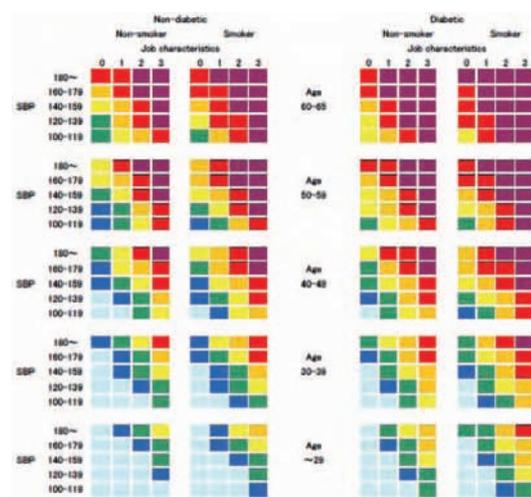
あたり83.6で、仕事のコントロールが高いグループに比べて約4倍自殺死亡のリスクが高いことが認められた。

現代の産業現場で重要な関心事である抑うつとの関係についても、最近日本人における前向き研究において職業性ストレスの寄与が認められた¹⁴⁾。15,256人の男性労働者が5年強追跡され、30日以上休業をしたうつ病エピソード例47ケースが同定された。仕事のコントロール、役割のあいまいさは、それぞれうつ病エピソード発症を予測しており、その相対危険度が推定された(高い仕事のコントロールを有する労働者の調整後ハザード比0.28, 95%信頼区間0.11-0.71; 役割のあいまいさのハザード比3.49, 95%信頼区間1.43-8.49)。

エビデンスに基づく予防活動：個人のリスクアセスメントから好ましい保健行動へ（二次予防）

以上のように、職業性ストレスのインパクトが前向き研究で明らかになると、これらを利用することにより、個人の将来の疾病発症確率が推測可能となる。過重労働面談の対象者との面談場面で活用することを想定した過重労働等ストレス健康リスク予知チャートは、仕事上および仕事外の要因のいずれも含みながら、限られた項目数で将来の健康障害のリスクを定量的に評価するとともに、過重労働等による健康障害予防のための行動変容への個人の動機付けや職場環境改善等に利用可能なツールとして開発された¹⁵⁾(図5)。

本チャートでは、横軸で年齢と収縮期血圧のレベルに該当する行を、縦軸で、糖尿病の有無、喫煙状況に加え



<http://mental.m.u-tokyo.ac.jp/jstress/riskchart/>

図5. ストレス対策に資するツールの開発過重労働等ストレス健康リスク予知チャート

て、仕事の要求度－コントロールモデルを基に開発された職業性ストレス簡易調査票¹⁶⁾に回答することにより得られる仕事の要求度とコントロール得点の割合から算出される仕事の特徴（リラックス＝0，アクティブ＝1，パッシブ＝2，ストレイン＝3）に該当する列を選択すると、10年以内に脳血管障害を発症する確率が判明するように作成されている（糖尿病の有無の代わりにコレステロールレベルをあてはめて、心筋梗塞発症リスクを推定する心筋梗塞用チャートも作成されている）。本チャートを使用することにより、労働者自身で現在の健康問題のリスクを容易に推定でき、脳・心臓疾患の危険因子のうち、仕事のストレスを含めて、どの要因がどの程度影響しているかといった情報を視覚的に捉え、保健行動や職場環境改善活動の指針を得ることができる。

過重労働等ストレス健康リスク予知チャートには、うつ病の発症確率も推定できるウェブバージョンも開発されている。労働者本人の自覚症状や生活上の変化、直近の健康診断のデータなどから得られる、労働者本人の血圧、糖尿病・喫煙の有無、コレステロール値、労働者が認知している仕事の特徴（要求度・コントロール・支援の程度）を順に入力していくと、今後10年以内に心筋梗塞や脳血管障害を発症する確率、今後1年以内にうつ病を発症する確率、職業性ストレスモデルに基づく仕事のストレスの程度が表示されるようになっている。労働者の過重労働性と蓄積疲労の評価とともに、脳・心臓疾患およびメンタルヘルス不調のリスクが評価でき、労働者個人に対する指導や就業環境に対して改善案が検討できる。

エビデンスに基づく予防活動：職場のリスクアセスメントから職場環境改善へ（一次予防）

職場のストレスを評価し改善を実行するには経験が必要で、ふつうの産業保健スタッフには困難と考えられ、職業性ストレス対策としての一次予防は、これまであまり行われてこなかった。近年になり、職業性ストレス調査の結果などを基にして、容易に職場のストレスに関するリスクアセスメントを行えるようなツールが開発され、職場環境等の改善を行うことが有効なストレス対策になりうるという知見が見られ始めた¹⁷⁻¹⁹⁾。代表的なツールとしては、職場のストレスを見える化し、改善の指標を提供する仕事のストレス判定図²⁰⁾と、ストレス調査結果を基に、具体的なアクションプランを提案していくための職場環境等の改善のためのヒント集²¹⁾がある。仕事のストレス判定図は多くの研究で妥当性が確認された仕事

の要求度－コントロールモデルに基づく調査票への日本人労働者を対象としたデータから開発され、職場環境等の改善のためのヒント集は日本全国の職場で行われてきたストレス対策のグッドプラクティスが集約され完成したものである。

ある製造業の事業場において、人事総務担当者が中心となって、職場環境改善活動が展開された。当該事業場では、増産から仕事のストレスが増加することが予測され、かつ、高齢化に伴う従業員のモラル低下に対して、経営層が問題意識を有していた。経営層に参加型活動の意義とともに、職場環境改善の必要性和想定される効果が伝えられた。同時に、就業時間内の活動を含め、従業員参加型の活動方法は受け入れられるかについて確認がなされ、経営層了解のもと、職場環境改善がスタートした。

2005年5月に、当該事業場の人事総務担当者に対して職場環境改善活動についての研修が行われた。続いて、2005年7月に、工場の定期健康診断の機会を利用したストレス調査が行われた。ストレス調査には仕事のストレス判定図が活用された。2005年11月に、工場長による「職場環境改善活動開始（キックオフ）宣言」が行われ、機器製造・PC製造・品質保証に関わる部署12部署のうち無作為に選ばれた6部署（47名）において、職場ストレス・職場環境改善に関する講義と、これに引き続いて実際のストレス調査結果に基づいた部署毎のグループワークが開催され、改善活動がスタートした。中間で2回の改善活動に関する経過発表会が行われ、2006年8月、職場環境改善活動の効果評価を目的としたストレス調査が行われた。

仕事のストレス判定図の結果からは、当該職場の量的負担は全国平均より大きく、仕事の自由度は低いことが認められた。同僚の支援は全国並みであったが、上司の支援はやや低かった。このようなストレス調査結果を基に、「その職場」の障害は何か？対応が必要なものか？排除は可能か？その活動を行うための支援や予算はあるか？といったことが部署ごとに検討された。さらに、職場環境等の改善のためのヒント集を用いて具体的な改善活動が提案され、計画的に改善活動が行われた（表1）。

職場環境改善活動を行った部署と行わなかった対照群との間で、活動が従業員の精神的健康度や仕事上のパフォーマンスに与える影響が比較された。職場環境改善活動の前後で、対照群においてGHQ得点の有意な悪化が見られたが、職場環境改善群では低下傾向があった。仕事上のパフォーマンスは、職場環境改善群で上昇、対照群で低下がみられ、両指標において統計学的に有意な介入効果が観察され、労働者自らが行う職場環境改善が、

表1. リスクアセスメントに基づいて提案された改善案

区分	問題点	改善案
量の 問題	物品の整理ができておらず業務を妨げる	器具・備品の整理整頓/保管場所明確化 部品見出し表作成/備品のラベル表示 製品入れの多段化改良/作業台設置/ツール
	ライン編成の不備	業務に合わせたライン再編 レイアウト変更による動線の改善
技能の 問題	作業員の技能不足	作業手順書の適宜更新
上司の 支援	上司あたりの部下数が多くトラブルに対応できない	サブリーダーの設置
同僚の 支援	中途採用者などもあり、作業相互の交流が少ない	全員参加の清掃時間帯設定 職場の懇親会を頻繁に開催（一部で実施）

労働者の精神的健康度および仕事の能率向上に良好に作用することが示唆された。

まとめ

職業性ストレスモデルを用いた知見が集積している。職業性ストレスに関する職場と個人のリスクアセスメントが可能となり、職場環境改善や個人の保健指導に活かされるようになってきた。労働者自身が自らの職場のストレスのリスクを評価し、組織的にストレス対策を行っていくことが、今日のストレス社会を生き抜くことにつながると思われる。

謝辞

本稿は、平成21～25年度文部科学省科学研究費 新学術領域研究（研究領域提案型）現代社会の階層化の機構理解と格差の制御：社会科学と健康科学の融合の成果の一部である。

文献

- 1) ILO: Preventing stress at work. ILO Conditions of Work Digest, 11(2), 1992
- 2) 堤 明純：産業労働とストレス. 産業安全保健ハンドブック（小木和孝, 圓藤吟史, 大久保利晃, 岸玲子 他, 編）, 労働科学研究所, 神奈川（印刷中）
- 3) 堤明 純：WHO による世界の職場のメンタルヘルスガイドライン. 産業ストレス研究, 16 : 211-216,

- 2009
- 4) Karasek, R., Theorell, T. : Healthy work : stress, productivity, and the reconstruction of working life, Basic Books, N. Y., 1990
- 5) Siegrist, J. : Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. J. Occup. Health Psychol., 1 : 27-41, 1996
- 6) Belkić, K., Landsbergis, P.A., Schnall, P.L., Baker, D. : Is job strain a major source of cardiovascular disease risk? Scand. J. Work Environ. Health, 30 : 85-128, 2004
- 7) Kivimäki, M., Virtanen, M., Elovainio, M., Kouvonen, A., *et al.* : Work stress in the etiology of coronary heart disease-a meta-analysis. Scand. J. Work Environ. Health, 32 : 431-442, 2006
- 8) Stansfeld, S., Candy, B. : Psychosocial work environment and mental health-a meta-analytic review. Scand. J. Work Environ. Health, 32 : 443-462, 2006
- 9) Tsutsumi, A., Kayaba, K., Kario, K., Ishikawa, S. : Prospective study on occupational stress and risk of stroke. Arch. Int. Med., 169 : 56-61, 2009
- 10) Tsutsumi, A., Kayaba, K., Tsutsumi, K., Igarashi, M. : Association between job strain and prevalence of hypertension : a cross sectional analysis in a Japanese working population with a wide range of occupations : the Jichi Medical School Cohort Study. Occup. Environ. Med., 58 : 367-373, 2001
- 11) Tsutsumi, A., Kayaba, K., Ishikawa, S., Gotoh, T., *et al.* : Job characteristics and serum lipid profile in Japanese rural workers : The Jichi Medical School Cohort study. J. Epidemiol., 13 : 63-71, 2003
- 12) Hirokawa, K., Tsutsumi, A., Kayaba, K., Jichi Medical School (JMS) Cohort Study Group. : Psychosocial job characteristics and plasma fibrinogen in Japanese male and female workers : the Jichi Medical School cohort study. Atherosclerosis, 198 : 468-476, 2008
- 13) Tsutsumi, A., Kayaba, K., Ojima, T., Ishikawa, S., *et al.* : Low Control at Work and the Risk of Suicide in Japanese Men : a Prospective Cohort Study. Psychother. Psychosom., 76 : 177-185, 2007
- 14) Inoue, A., Kawakami, N., Haratani, T., Kobayashi, F., *et al.* : Job stressors and long-term sick leave due to depressive disorders among Japanese male employees : findings from the Japan Work Stress and Health

- Cohort study. *J. Epidemiol. Community Health*, **64** : 229-235, 2010
- 15) 平成17-19年度厚生労働科学研究費（労働安全衛生総合研究）「過重労働等による労働者のストレス負荷の評価に関する研究」研究班. : 過重労働等健康リスク予知チャート. <http://mental.m.u-tokyo.ac.jp/jstress/riskchart/index.htm>
- 16) 職業性ストレス簡易調査票
http://www.tmu-ph.ac/topics/stress_table.php
- 17) 堤 明純, 島津明人, 入交洋彦, 吉川 徹 他: 職業性ストレス調査票と職場環境改善のためのヒント集を活用した職場環境改善. *産業ストレス研究*, **13**: 211-217, 2006
- 18) Kobayashi, Y., Kaneyoshi, A., Yokota, A., Kawakami, N.: Effects of a worker participatory program for improving work environments on job stressors and mental health among workers: a controlled trial. *J. Occup. Health*, **50** : 455-470, 2008
- 19) Tsutsumi, A., Nagami, M., Yoshikawa, T., Kogi, K., *et al.*: Participatory intervention for workplace improvements on mental health and job performance among blue-collar workers: a cluster randomized controlled trial. *J. Occup. Environ. Med.*, **51** : 554-563, 2009
- 20) 仕事のストレス判定図 <http://www.jstress.net>
- 21) 吉川 徹, 川上憲人, 小木和孝, 堤 明純 他: 職場環境改善のためのメンタルヘルスアクションチェックリストの開発. *産衛誌*, **49** : 127-142, 2007

How to survive in current stressful working environment : a proposal from occupational physicians

Akizumi Tsutsumi

Occupational Health Training Center, University of Occupational and Environmental Health, Japan

SUMMARY

Occupational health deals with all aspects of health and safety in the workplace and has a strong focus on primary prevention of hazards. An influential strategy is occupational risk assessment—the structured and systematic identification and analysis of workplace hazards to assess their potential risks to health and determine appropriate control measures to protect the health and wellbeing of workers. Based on the accumulated evidence using occupational stress models, risk assessment of psychosocial risk factors at workplace, i.e., occupational stress, has become possible. In addition, recent controlled trials indicate that worker participatory organizational interventions have beneficial effects on psychosocial work environment and psychological distress. Occupational risk assessment by workers themselves can provide a cue to survive the current stressful work environment.

Key words : occupational health, occupational stress, participatory organizational interventions, risk assessment

特集 2 ここまで治る脳卒中と認知症

【巻頭言】

梶 龍 児 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座臨床神経科学分野)
勝 瀬 烈 (徳島県医師会生涯教育委員会)

ある新聞報道によると20年後のわが国では、地方ばかりではなく都市部でも医師不足が深刻になるとされている。人口が減って、医師数は確実に増える中、なぜ?と思われる方も多いと思う。実際の医師の数は人口ではなく医療ニーズによって決まるので、これからわが国で高齢者が爆発的に増えれば、確実に不足するわけである。高齢者で多い病気で社会的に負担が大きい病気の代表格に脳卒中と認知症がある。例えば脳卒中は全国の死因統計では、癌と心臓病につづく第3位であるが、死亡しなくなった分後遺症に悩む方が急増している。脳卒中後遺

症にかかる介護保険は年間2兆円を超えている。事業仕分けも大切であるが、脳卒中を早期治療して後遺症を少なくしたり、後遺症を治す治療を開発することが日本だけではなく高齢化が進む先進諸国ではきわめて重要になる。

本特集では脳卒中の予防や急性期から慢性期の後遺症の治療までと認知症治療の最前線について専門家の先生方にご執筆いただいた。この特集が医療従事者の方々に必ずや、お役に立てると自負している。

特集 2 ここまで治る脳卒中と認知症

- ・ 脳卒中を予防するために ―脳卒中ってどんなもの?―
寺澤由佳 … 135

- ・ 脳卒中後遺症の治療 ―ボツリヌス治療を中心に―
坂本 崇 … 139

- ・ 嚥下障害とのつきあい方
中村和己 … 143

- ・ 認知症の予防と治療
和泉唯信 … 147

特集2：ここまで治る脳卒中と認知症**脳卒中を予防するために —脳卒中ってどんなもの？—**

寺澤 由佳

徳島大学病院神経内科

(平成22年11月5日受付)

(平成22年11月11日受理)

本邦でも2005年10月から脳梗塞に新しい治療が導入され、知識の有無によって治療の時期を逸する可能性が生まれた。急性期脳卒中症例の来院時間短縮の重要性は脳卒中専門医のみならず地域実地医、救急救命士、一般市民に広く啓発されつつあるが、十分とは言いがたい。本稿では脳卒中の分類や危険因子などの基本的知識から最新の治療まで概説する。

はじめに

脳卒中は、最近テレビや新聞でも取り上げられる機会が多くなった。その理由としては、高齢化社会となり脳卒中が増加していること、脳卒中が心臓病、癌に次いで日本人の死因の第3位であることに加え、介護が必要となる原因の第一位であるということがある。また、2005年より3時間以内の超急性期脳梗塞に対し新薬が登場し、脳梗塞治療の現場が変化してきた。本稿では最新治療を含めた脳卒中の基礎知識を概説する。

脳卒中の種類とその危険因子

脳卒中は出血性か虚血性か、症状があるかどうか、症候の持続時間、などさまざまな観点から分類されている。一般にもよく耳にする分類は①脳出血②くも膜下出血③脳梗塞の分類である。2009年脳卒中データバンクによる3者の割合は脳梗塞75.4%、脳出血17.8%、くも膜下出血6.8%であった。

脳出血は1960年代の本邦において、脳卒中死亡の第一

位であった。塩分の多い食生活の改善や高血圧治療の普及により脳出血死亡率は劇的な低下をきたし、1975年には脳出血死亡率が脳梗塞死亡率よりも低下した。脳出血死亡率は1980年代まで低下したが、その後は大きな変化なく横ばいで現在に至っている。脳出血の危険因子として広く知られているものは①高血圧②過剰な飲酒である。正常とされる140/90mmHg以下であっても収縮期血圧120mmHg以上であると脳出血を発症しやすいとも報告されており、また、早朝高血圧のみであっても危険因子になるとも報告されているため、自宅での血圧測定が重要である。他にも、抗血栓療法中も脳出血の発症頻度が増加する。抗血小板薬の2剤併用や抗凝固薬との併用を長期に行う場合にはその抗血栓作用と出血性合併症を考慮すべきである。

くも膜下出血とは、頭蓋内くも膜下腔(クモ膜と脳表との間の脳脊髄液腔)への出血を表す総称である。本邦でのくも膜下出血の年間発症率は人口10万人あたり約20人である。くも膜下出血の原因は頭部外傷、脳動脈瘤、脳動静脈奇形などさまざまなものがあるが、これらの中で最も臨床的に重要なものは脳動脈瘤破裂であり、非外傷性のくも膜下出血の約70~80%を占める。くも膜下出血をきたす危険因子としては喫煙習慣、高血圧、過剰な飲酒(上述とあわせる)があげられる。男女では女性に2倍多い傾向にある。また、家族性脳動脈瘤は4~10%に認めるとされ、発症する平均年齢も非家族性のものより約5歳若いといわれている。

脳梗塞は発症様式によりさらに3つの病型に分類され、それぞれ少しずつ危険因子が異なる。3つの病型とは、

脳内小動脈病変が原因の「ラクナ梗塞」、頸部から頭蓋内の比較的大きな動脈のアテローム硬化が原因の「アテローム血栓性脳梗塞」、心疾患による「心原性脳塞栓症」である。従来は、脳梗塞の約半数をラクナ梗塞が占めるとされてきた。しかし、脳卒中データバンク2009ではラクナ梗塞32%、アテローム血栓性脳梗塞34%、心原性脳塞栓症27%であり、年々ラクナ梗塞が減少し、動脈硬化性変化に伴うアテローム血栓性脳梗塞や高齢化に伴う心原性脳塞栓症が増加している傾向にある。それぞれの危険因子であるが、ラクナ梗塞は高血圧ともっとも関連があるとされる。アテローム血栓性脳梗塞は高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙など生活習慣病全般との関与が指摘されている。心原性脳塞栓症は心臓にできた血栓が脳の大きな血管を閉塞させておこる脳梗塞であり、3病型の中で最も重症になることが多い型である。心原性脳塞栓症は塞栓源となる基礎心疾患を有する人に発症するため、その心疾患を知っておくことは重要である。多くは「心房細動」という不整脈からおこる。他に心臓弁膜症、弁膜症の弁置換後（機械弁）、感染性心内膜炎、左房粘液腫、拡張型心筋症なども心原性脳塞栓症の原因となる。

脳梗塞の最新治療

前述のように、2005年10月、わが国でも発症3時間以内の超急性期脳梗塞に対する経静脈的血栓溶解療法（recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 静注療法）が承認された。それにより超急性期脳卒中診療は大きく変化しつつある。

本邦に先立ち、米国では1996年発症3時間以内の超急性期脳梗塞患者に対する rt-PA 静注療法を認可した。その際の NINDS rt-PA Study は647例を対象とした臨床試験であり、3ヵ月後の転帰良好例（modified Rankin Scale (mRS); 0-1）の割合が、プラセボ群の26%と比較し rt-PA 群で39%と有意に高かった¹⁾。本邦での試験（Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)）でも3ヵ月後の mRS 0-1 の割合は37%であり、NINDS study と同等の結果であった²⁾。これは超急性期脳梗塞で rt-PA 静注療法を受けた患者のうち約4割の患者が社会生活に復帰できるという結果であり、脳梗塞後の患者 QOL に大きく影響

する。

ただし、rt-PA 静注療法は脳梗塞の一般的治療に比べ出血性合併症の多い治療であり、適応が厳しく制限される。治療の適応を決めるために、出血性疾患の既往歴の有無、現在の内服状況などを詳細に確認し、血液検査で出血性素因の有無を確認しなければならない。また、頭部 CT もしくは MRI で頭蓋内出血を否定する必要もある。このような治療前の病歴聴取、診察、検査などを考慮すると、発症2時間程度で来院しなければ3時間以内に治療を開始することが難しい状況にある。発症2時間以内に来院していただくためには、1. 患者もしくは家人に異変に気付いてもらう 2. 気付いたときの行動（救急要請）を周知してもらう 3. 救急隊が超急性期脳梗塞が疑われる患者を rt-PA 静注療法が可能な病院に迷わず搬送できるストロークバイパスを構築することが重要である。

脳卒中が起こったらどうするか

脳梗塞に対する rt-PA 静注療法が認可されている国および地域で、発症から来院までの時間が遅れる原因は、①脳卒中発症時の神経症状について患者および発見者の認識が不足していること、②急性期脳卒中医療に関する医療従事者の認識不足、③他医療施設を経由して専門施設を受診すること、④救急搬送従事者によって搬送されない、⑤発症後症状が緩徐に進行する場合、発症時に発見者もしくは同伴者がいないこと、⑥病院から離れた距離に住んでいることであった³⁾。一方で、発症から来院までの時間を短縮する因子は、①脳卒中発症時の神経症状について患者および発見者が理解していること、②都市部に住んでいること、③日中活動時の発症、④高齢であること、⑤救急従事者による搬送、⑥心原性脳塞栓症であること、⑦発症時に重篤な症状を呈していること、であった。

患者もしくは発見者が「発作時の症状」を認識し、さらに「脳卒中発症時に何をすべきか」を正しく理解していることが来院時間の短縮に結びつくことが明らかになってきた。そこで、日本脳卒中協会はホームページで一般市民に脳卒中に多い症状を紹介している。①片方の

手足・顔半分の麻痺・しびれ, ②呂律が回らない, 言葉が出ない, 他人の言うことが理解できない, ③片方の目が見えない, 物が二重に見える, 視野の半分がかける, ④経験したことない激しい頭痛などは脳卒中の「発症時の症状」に多いものであり認識しておくべき症状である。本邦における一般市民の脳卒中に関する知識, 特に「発作時の症状」の認識について, 中山らが検討を行った。最も高く認知されていた「発作時の症状」は「運動・感覚障害」であった。しかし, 最も高く認知されていた「運動・感覚障害」を正答したのは全体の約15%に過ぎなかった。本邦においても, 脳卒中に対する一般市民へのさらなる啓発が必要であることを示している⁴⁾。また, 前述したように救急車による搬送は発症から来院までの時間を短縮するため, 患者もしくは発見者は脳卒中を疑えば迷わず救急要請し, rt-PA 静注療法が可能な施設へと搬送してもらうことが重要であることも合わせて啓発する必要がある。

おわりに

脳卒中に関し, 最新治療を含めた近年の動向を概説した。脳卒中を予防するためには, 脳卒中を発症しやすい危険因子を知り, 管理することが重要である。さらにそ

のような危険因子を持った患者が発症した場合は「time is brain」の概念にのっとり脳卒中は救急疾患であると認識し, 早急に対応することが大切である。

文 献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 333(24) : 1581-1587, 1995
- 2) Yamaguchi, T., Mori, E., Minematsu, K., Nakagawa, J., *et al* : Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset : Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke*, 37(7) : 1810-1815, 2006
- 3) Wester, P., Radberg, J., Lungren, B., Peltonen, M. : Factors associated with delayed admission to hospital and in-hospital delays in acute stroke and TIA ; a prospective, multicenter study. *Seek-Medical-Attention-in-Time Study Group. Stroke*, 30 : 40-48, 1999
- 4) 中山博文, 辻本朋美 : 一般市民の脳卒中に関する知識. *診断と治療* 89 : 1929-1932, 2001

What is stroke?

Yuka Terasawa

Department of Clinical Neuroscience, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

In Japan, the new therapy (intra-venous recombinant tissue plasminogen activator (IV rt-PA) therapy) for cerebral infarction within 3 hours of onset was started on October 2005. Hyper-acute therapy has great potential to improve the quality of life after stroke. For new therapy, the patients should come to the hospital very early time from onset. And for early admission, it is important to know what is stroke and what should we do when we find the stroke patients. In this review, we describe the risk factors and symptoms of stroke patients.

Key words : stroke, IV rt-PA, risk factor, symptom

特集2：ここまで治る脳卒中と認知症

脳卒中後遺症の治療 —ボツリヌス治療を中心に

坂本 崇

(独)国立精神・神経医療研究センター神経内科

(平成22年11月22日受付)

(平成22年11月30日受理)

脳卒中後遺症とその「治療」

脳卒中は脳血管に何らかの原因でトラブルが生じて起こる病態の総称である。血流途絶による脳梗塞, 血管破綻による脳出血・クモ膜下出血に大別される。いずれの場合にも, 当該血管の栄養する領域の脳神経細胞は壊死を起し, その機能は失われてしまうが, 近傍の浮腫性病変の中には可逆性の部分もあり, 早期治療によってその機能が回復する場合もある(超急性期治療が推奨される所以である)。

脳卒中後遺症を論じるのは, 超急性期治療を経て症状が固定した時点から始まる。この時点ではすでに何らかの内科的・外科的治療への反応は終了したと考えられ, その症状が脳卒中後遺症と定義されるべきである。

脳卒中後遺症はその障害部位によってさまざまである(図1)¹⁾。残念ながら後遺症として残存する機能障害

を「治療」する方法・薬剤はない。対症療法としての症状緩和・脳の可塑性を活かした代償機構の発現を期することが「治療」の全てである。特に後者に関してリハビリテーションの重要性はいうまでもないが, 対症療法も相補的に勘案されるべきである。

脳卒中後遺症の運動障害：痙縮

脳卒中後遺症として一般的に想起されるのがこの運動障害であろう。

運動の形成は大脳運動野に端を発し, 錐体交差を経て反対側の脊髄前索を下降, それぞれのレベルで脊髄前角細胞に連絡している。脊髄の前角細胞からは末梢神経が伸びてそれぞれの支配筋に枝を出し, 神経筋接合部において神経伝達を完了する。その結果, 電気的な興奮が筋収縮を引き起こし, 最終的には, その筋の付着する関節の動きとして, 「運動」が目に見える形で完結する(図2)。運動経路は中枢神経系内を走行する上位運動ニューロンと末梢神経に相当する下位運動ニューロンの2種類に大別される。

以上のどこに問題が起こっても運動障害が生じるが, その起こり方には差異があり, 本稿で問題となっている脳卒中後遺症は中枢神経内で起こる上位運動ニューロン由来のものである。主に上位運動ニューロンは運動の抑制性の働きを考えると考えられ, それが障害されると勝手に力が入り過ぎてこわばった状態となる。これを専門的に痙縮という。よくみる形としては, 痙性片麻痺と呼ばれる半身麻痺であり, 大脳病変に起因する。つっぱり・こわばりで半身を十分にコントロールすることが困難と

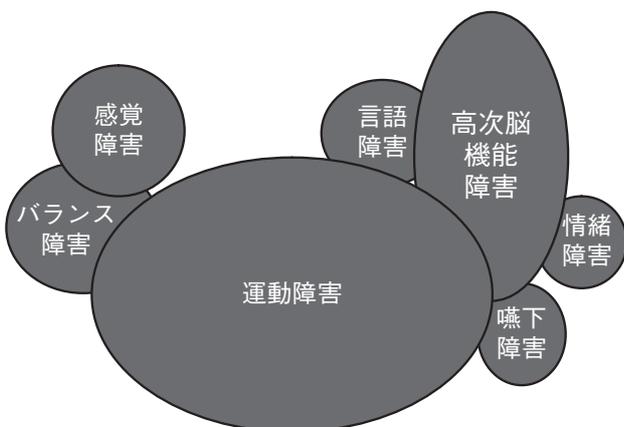


図1 脳卒中の後遺症

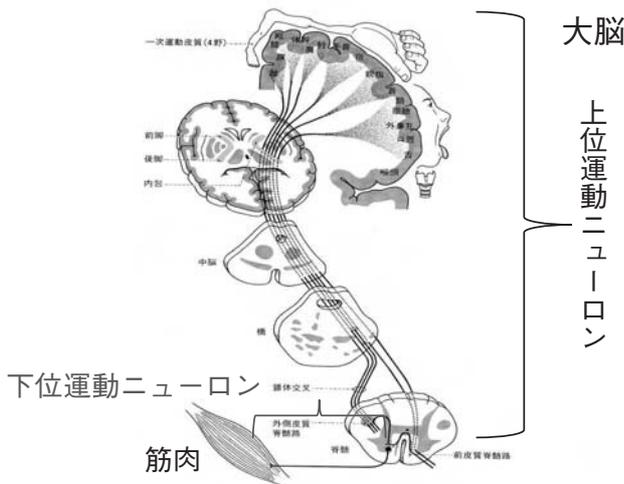


図2 運動の出力系

なれば、歩行のみならず、衣服の着脱や摂食行為、排泄・入浴など、日常生活のあらゆる場面に問題が発生する(図3)。

- 肘関節 過屈曲
- 手首関節 過屈曲
- 手指関節 過屈曲

- 股関節 過内旋・過伸展
- 膝関節 過内旋・過伸展
- 足首関節 過内旋・過伸展
- 足指関節 過屈曲

ぶん回し歩行

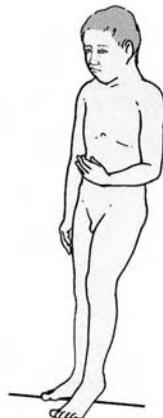


図3 脳卒中後遺症としての痙性片麻痺

痙縮の治療①：筋弛緩薬

こうしたつっぱり・こわばりをとるために開発されたのが筋弛緩薬である。しかしながら本剤は量の調整がきわめて難しく、十分な効果を得ようとするやと眠気・ふらつきが出現したり、効果過剰で脱力感が認められるようになってしまい、目的とする局所の痙縮のみをとることは極めて困難で、あくまでも後述の治療を補助するものともいえる。

痙縮の治療②：バクロフェン髄注，外科治療

筋弛緩薬バクロフェンを脊髄髄腔内にポンプを留置し、持続的に注入する治療法である。ポンプからの流入量を調整できる点が格段の進歩であり、多くの患者が福音を受けている。

しかしながらこの治療の問題点は、埋め込んだポンプ・カテーテルの感染や詰まりなどのトラブルに対して24時間体制で対応できる外科施設が必須であること、加療投与が致命的な問題を引き起こし得ることである。

他に外科治療としては、痙縮によって関節の拘縮が高度になった場合、特に手指関節においてはいわゆるにぎりこぶし状変形をきたすと、手掌の整容も困難になることが多く、腱切り術を行って非可逆的にその解消を行ってきた経緯もある。

痙縮の治療③：ボツリヌス治療

以上の痙縮の治療で問題になるのは、局所の治療が難しく全身に作用してしまう、という点に尽きる。この点に解答を与えるのがボツリヌス治療と言ってよい。

ボツリヌス菌の産生する菌体外毒素は神経筋接合部を遮断する作用を有しており、したがってボツリヌス中毒に陥ると全身の脱力が主症状となり、特に呼吸筋の麻痺が致命的になることは古くからいずし・からしレンコンなどによる中毒の事例として周知の通りである。ボツリヌス神経毒素製剤はこのボツリヌス菌の菌体外毒素を製剤化したものであり、適量を緊張をきたす筋に注射することで当該筋の緊張緩和をもたらすことが可能である²⁾。

痙縮のボツリヌス治療：現状と問題点

一番の問題点は使用制限の問題であり、保険適応のある4疾患の患者に対してのみ登録後に製剤が供給されることであった³⁾。しかしながら本稿執筆時10月、上肢・下肢痙縮に対する保険適応が追加承認され、総量360単位が使用可能となったため、一番の大きな足枷は外され、アプローチはし易くなっている⁴⁾。現在日本で承認されているボツリヌス神経毒素製剤はBOTOXのみであるが、これは分子量が90万と大きく、多量の反復投与で抗体産生の危険が大きくなる。この点を解決すべく、神経毒素成分のみを抽出・精製したNTXを開発し、痙縮の治療に備えている(図4)^{5,6)}。

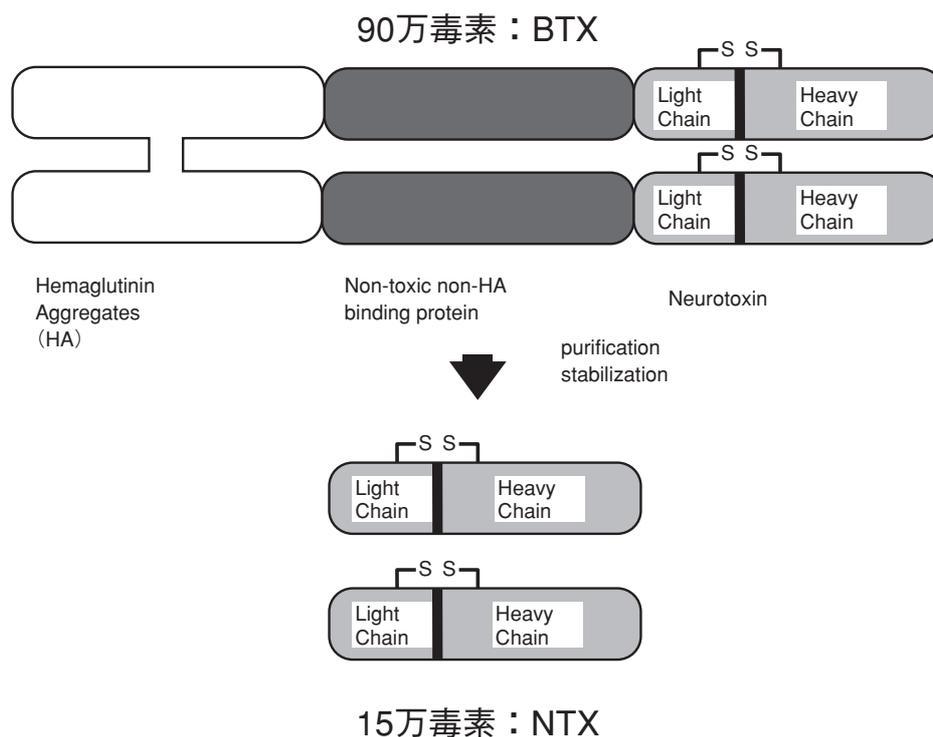


図4

NTX による痙縮治療の実際

徳島大学で行われている臨床研究では有効な結果が認められている。

歩行速度や歩幅といった数値としての改善もさることながら、介助の部分で自覚的な改善が注射直後から認められており、また、筋緊張緩和でリハビリテーションの効率の上昇も認められている。症例の蓄積を重ねて将来の治療に備えたいと考える。

文 献

- 1) 高尾昌樹：脳卒中後遺症。治療, 91：1131-1135, 2009
- 2) 向井洋平, 梶 龍児：ボツリヌス毒素。J. Clin. Rehabilitation, 17(11)：1042-1048, 2008
- 3) 坂本 崇, 梶 龍児：ボツリヌス療法の将来展望。

脳21, 5 (4)：420-423, 2002.

- 4) 大田哲生：Botulinum toxin type A (BTX)の脳卒中後の上肢及び下肢痙縮に対する臨床評価。リハビリテーション医学, 47(6)：355-359, 2010
- 5) Torii, Y., Goto, Y., Takahashi, M., Ishida, S., *et al.*：Quantitative determination of biological activity of botulinum toxins utilizing compound muscle action potentials (CMAP), and comparison of neuromuscular transmission blockage and muscle flaccidity among toxins. Toxicon, 55(2-3)：407-14, 2010
- 6) Sakamoto, T., Torii, Y., Takahashi, M., Ishida, S., *et al.*：Quantitative determination of the biological activity of botulinum toxin type A by measuring the compound muscle action potential (CMAP) in rats. Toxicon, 54(6)：857-61, 2009

Botulinum toxin therapy for apoplexy sequelae

Takashi Sakamoto

Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

SUMMARY

Spasticity is often observed in patients with motor paresis after stroke. It may be a main factor obstructing personal ADL; therefore, reducing the spasticity by botulinum toxin would be required. However, repeated injection of high molecular weight (90kDa) botulinum toxin into larger muscles in extremities would result in producing antibodies. We developed low molecular weight botulinum toxin (15kDa) and applied it to the spasticity treatment successfully with no adverse effects.

Key words : stroke, spasticity, botulinum toxin, low molecular weight

特集2：ここまで治る脳卒中と認知症**嚥下障害とのつきあい方**

中村和己

徳島大学病院神経内科言語聴覚士

(平成22年11月8日受付)

(平成22年11月25日受理)

はじめに

今回のテーマである“脳卒中（脳血管障害）”に罹患したあとには、さまざまな障害が残存することがあり、そのなかのひとつに嚥下障害がある。嚥下障害は脳卒中のみならずさまざまな疾患に伴って生じる症候群である。

現在、脳卒中の治療について急性期病院から回復期病院への医療機関の連携がひとつのシステムとして確立されており、効率的に機能しているが、その過程において必要かつ充分なりハビリテーションを行っても病前と同等の身体状態にまで戻らない場合があり、高次脳機能障害や四肢の麻痺などととも嚥下障害が残存することがある。

その残存した摂食・嚥下障害に具体的にどのような対応をすることで、よりよい食生活を送ることができるかについて解説する。

嚥下障害の原因

嚥下障害の原因としては嚥下運動をつかさどる神経や筋肉の動きに異常が生じたために起こる場合と、嚥下運動に直接係わる器官や部位に異常が生じたために起こる場合の2つに大別できる。

前者についてははじめに述べた脳卒中（脳出血、脳梗塞、くも膜下出血など）に起因するもの、脳腫瘍のような脳の疾患、パーキンソン病、多発性硬化症、多発性脳神経炎、重症筋無力症などの中枢神経疾患や末梢神経疾患、筋炎などに伴うものがあり、後者については口腔から咽頭、食道の周囲にかけての疾患で局所の炎症や腫瘍性的変化に起因するものなどがある。

また直接は嚥下に関係のない部位の外傷や手術などによって全身状態が低下したときに併発することもある。

原疾患別の内訳については、各々の施設によりその構成比率は異なるが、ある報告では脳血管障害・疾患がおよそ70%を占め、残りが脳腫瘍、神経疾患、局所の腫瘍、頭部外傷ほかである¹⁾。

それぞれの障害機序などの詳細については、さまざまな成書があるので参考にされたい。

摂食・嚥下の過程

摂食・嚥下の過程は一般的に5つの“期”に分けて考えられており、先行期、準備期、口腔期、咽頭期、食道期に分類される（図1）。

-
- ① 先行期：なにをどのように食べるかを判断・実行する
 - ② 準備期：食物を口腔に取り込み、咀嚼し食塊を形成する
 - ③ 口腔期：形成された食塊を口腔から咽頭へ送り込む
 - ④ 咽頭期：食塊を咽頭から食道に送り込む
 - ⑤ 食道期：食塊を食道から胃へ送り込む
-

図1

摂食・嚥下障害の分類

主訴としては、嚥下困難、通過障害、誤嚥、鼻腔内逆流、嚥下痛、吐血、などがあるが、ここでは誤嚥について解説する。

1. 誤嚥について

一般的に“誤嚥”とは、嚥下したものが、本来取り込まれるべき食道に取り込まれずに、誤って声門を越えて気管に入ってしまうことを指し、喉頭前庭に入ることを声門上喉頭流入としている¹⁾。

誤嚥には嚥下運動の時系列によって以下の3つに大別される。

- a. 嚥下反射が始まるまえに生じる「嚥下前誤嚥」,
- b. 嚥下運動中に生じる「嚥下中誤嚥」,
- c. 嚥下運動が終了したあとに残渣物などで生じる「嚥下後誤嚥」。

いずれにおいても，“咽せる誤嚥”＝“顕性誤嚥”と，“咽せない誤嚥”＝“不顕性誤嚥”という誤嚥によって生じる反射の有無が重要である。

摂食・嚥下障害の自覚症状と他覚症状

摂食・嚥下障害を生じたときの自覚的な症状としては、図2に示す事象が多くみられる。また周囲の家族や介護者が確認できる事象や観察できる所見についても同様に参照されたい。

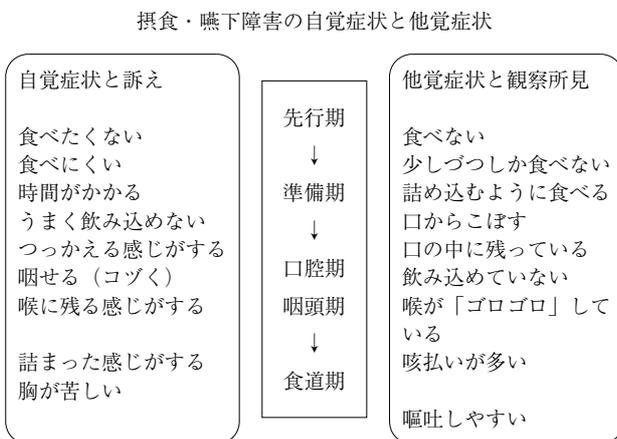


図2

摂食・嚥下機能の評価

摂食・嚥下機能の評価法として代表的なものとしては以下に示すものがある。

- ・反復唾液嚥下テスト
- ・水飲みテスト
- ・改訂水飲みテスト
- ・フードテスト
- ・嚥下造影検査 (Video fluorography)
- ・嚥下内視鏡検査 (Video endoscopic examination of swallowing)

上記のように、さまざまな方法があり、ベッドサイドで簡易におこなうことができる方法から、大掛かりな設備を要する方法までいくつかある。

いずれの方法にもメリットやデメリットはあり、さらに各施設においての設備や備品、さらには人的な配置の問題もあり、各々の施設で複数の方法を組み合わせて評価が行われているのが現状であると思われる。

食事について

摂食・嚥下障害が生じているときにはすべてのものが摂取できない例を除いて、「食べにくいもの」と「食べやすいもの」が存在する。

1. 「食べにくいもの」の特徴

おおまかには「パサパサしたもの」「噛み切りにくいもの」「水分の多いもの」「味の濃いもの」「キラいなもの」である。

「パサパサしたもの」とは、「口の中で“バラ”けやすいもの」と理解していただければわかりやすく、具体例としては、「固茹での茹で玉子」「ほくほくの焼き芋」「クッキー」「煎餅」「こな薬」などがある。

「噛み切りにくいもの」では、「お餅」「こんにやく」「イカ、タコ、エビ、カニ、貝類」「一口が大きな肉類」などがある。「水分の多いもの」としては、「固形物と水分が分離しやすい食べもの」と考えればわかりやすい。具体的には、「水気がおおい雑炊」や「さらさらのおかゆ」, 「うどん、蕎麦」など麺類, 「高野豆腐」「薬と水」「パンと牛乳」「蜜柑、梨、西瓜」などである。

2. 「食べやすいもの」の特徴

形態としては「“とろっ”としたもの」「噛み切りやすいもの」「水分の少ないもの（ないものではない）※水分の分離が少ないもの」「味のうすいもの」「好きな食べもの」である。

「“とろっ”としたもの」の特徴としては、「“とろみのついた”もの」「“まとまりのよい”もの」「“べたつき”が少なく“つるっ”としたもの」という状態であることをさす。

「“とろみのついた”もの」の具体例としては、ポタージュスープや葛湯などがあげられる。

「“まとまりのよい”もの」としては、ヨーグルト、温泉卵、ポテトサラダなど、「“べたつき”が少なく“つるっ”とした食べもの」では、卵豆腐、絹こし豆腐、茶碗蒸し、ゼリー、ムース、テリーヌ、プリンなどが代表的なものである。

「噛み切りやすいもの」とは、「すこし噛むだけで食べやすくなるもの」と言い換えることもでき、調理例としては、グラタン、ドリア、煮込みハンバーグ、クリームコロッケ、テリーヌや煮魚などがある。

3. 一般的な食材の具体的な調理方法の工夫について

○ごはん（米飯）

おかゆ…水分の少ない固めのおかゆ。※工夫として、具入りおかゆなど。

柔らかく炊いたご飯…水分量を意図的に増量して炊飯する。※炊き込みご飯にも応用可能。

あんかけ炒飯…きざんだ野菜を炒めてからおかゆや柔らかいご飯を混ぜる。

ドリア…おかゆ炒飯にグラタンソースをかけて調理。

○パン ※そのままではパサつくことがある。

サンドイッチ…薄切りパンを用いて具には玉子やツナをきざんでマヨネーズであえてから使う。

フレンチトースト…薄切りのパンで耳は使わず、ソースを十分に浸してからしっかり焼く。

○肉類

ブタ肉…熱を加えてもやわらかいのが特徴なのでひき肉にして使う、特にやわらかい部位（ヒレなど）の薄切りをカツなどに。

鶏肉…皮をとり、小さく切るかミンチを使う。

牛肉…基本的に調理後“固め”になるのでミンチか、脂肪分がおおいのものを薄切りで使用。

○魚類

焼き魚…一般的に堅く、パサつくことがおおいので、煮魚など煮汁があるものが食べやすい。

たこ・いか…手を加えても食べづらい

エビ、カニ…海老しんじょなどのすり身にしたもの煮物や鍋の具材としてなら可能なこともある。

○玉子

オムレット…きざんだいろいろな具を加えることで、ほかの食材も摂ることが可能。

温泉玉子…食感がよく食べやすい。

茶わん蒸し…具はきざむ必要あり。

卵焼き・だし巻き…少し軟らかめで。

マヨネーズ和え…サンドイッチの具などに使用。

○豆腐類

絹ごし豆腐、玉子豆腐、胡麻豆腐。

もめん豆腐…水分が少ないので注意が必要なばあいがある。最近見かける堅い豆腐は食べにくいばあいがおおい。

高野豆腐、油揚げ…パサパサで噛むと水分が分離する。

おから…口の中で“バラ”けるので不可。

納豆…ひきわり納豆なら可能のときあり。

○野菜類

葉野菜…柔らかく茹でて、きざんで胡麻和えや炒めもので。玉子でとじるの可。

じゃがいも…ミンチ肉との“肉じゃが”や煮込み料理で。

ポテトサラダやグラタン、揚げても可。

さつまいも…バターを使ってスイートポテトや水分を多めに“べたっ”とした感じで煮る。

かぼちゃ、エビ芋・小芋など…水分を多めに煮ると可能なばあいがある。

根野菜…煮物全般。肉といっしょにシチューなどに。

なすび…焼きなす、煮なすで。※水気を少なく調理する。

トマト…皮・種を除き、食べやすい大きさで。

ピーマン…細かくみじん切りののち使用する。

キャベツ…煮物全般に。※きざんで使用。

レタス・セロリ…生では食べにくい。

○果物類

食べやすいもの…バナナ、苺、桃など。

食べにくいもの…林檎、梨、西瓜、蜜柑など。※林檎はすり下ろしてトロミを付けると可。

○乳製品

牛乳…そのままでは誤嚥しやすい。

ヨーグルト…牛乳の代用として使う。ただし“果肉入り”などは避ける

プリン…カロリーもあり食感がよく食べやすい。

チーズ…クリームチーズなど柔らかいものなら可能なばあいがある。

4. 献立における具体的な工夫について

○家族といっしょに食べるもの

鍋料理…肉やさかなは、自分用につみれや団子を加えていっしょにいただく。取り皿のなかで増粘剤（トロミ剤）を加える。

とんかつ…“さくさく”では誤嚥しやすいので自分用に卵でとじて煮込むなどの手を加える。

○外食での工夫

中華料理…天津飯、麻婆豆腐などろみがあるもの。

フランス料理、イタリアンレストラン…ソースをふんだんに使った洋風のもの。小さく切って、ソースを絡めて摂取する。

これらの例は一般的な方法であり、個々の意識レベルや全身状態を考慮したうえで摂食・嚥下障害の状態に応じて対応をおこなうための指標として参照されたい。

近年、摂食・嚥下障害についての認知が拡がり、それに応じて、さまざまな嚥下食が市販されている。それらは、そのまま使用できるものから食材に至るまで多岐にわたっている。また入手の方法についても簡便になっており、利用しやすい環境が整いつつある。

トロミ剤（増粘剤）の使い方

近年、病院や施設のみならず、家庭においても飲み物や食事の粘度や形態調整にトロミ剤を使うことが珍しくなくなってきた。トロミ剤も粉末状のものや液体状のもの、個包装で使用量の把握がしやすいものから大量充填で割安なものまでいろいろあるが、いずれのものを使用するにあたっては以下の点に注意を要する。

- ・トロミの“付けすぎ”は口腔、咽頭への付着時間が長くなり飲み込みにくい。
- ・ヨーグルト状、トンカツソース状くらいから始める。

摂取姿勢について

実際に食事を摂取するにあたっては、いままでに述べた食事の形態を調整することが重要である。しかしその調整された食事をより円滑に摂取するためには摂取時の姿勢を調整することが大事である。

自ら摂取可能なばあい、軽度の介助を要するばあい、また、ほとんど介助がなければ食事が摂れないばあいなど、いろいろな実例の応じた対応が望まれる。

具体的には、食器の選択、リクライニングの角度、摂取時の頸部の回旋方向、一口の量など、さまざまな要素があり、介助者のみならず関係者の共通認識に則って調整をおこなう必要がある。

食べるときの注意点

図3に食べるときの注意点を示すので参考にされたい。

食べるときの注意点

- ・食べることに集中する
- ・姿勢などの環境を整える
- ・テレビは消す
- ・一口一口を意識して飲み込む
- ・一口量は少なめ少なめで

食べたあとには…

- ・声を出したり、咳払いをして、喉の奥に食べものを残さない
- ・30分くらいは横にならない
- ・歯磨きやうがいをして口の中を清潔に

図3

初期の誤嚥の特徴と見逃さないポイント

自覚的な症状と周囲からも判断可能な具体例の一部を図4に示す。

初期の誤嚥の特徴	初期誤嚥を見逃さないポイント
・お茶や水でムセる	・摂食時、または、あとの湿性嘔声
・味噌汁はムセない	・呼吸音の変化
・ご飯はムセない	・就寝時の咳
・煎餅はムセるが、饅頭は大丈夫	・熱発
・味付け海苔が食べづらい	・水分摂取の拒否
・クスリが飲みづらい	・痰の増加または遷延

図4

おわりに

現在の日本において近年の平均寿命の延びと少子化の影響により65歳以上の人口が総人口に占める割合は2050年には30%を越えるという試算もあり、その高齢化社会を背景に前述の疾病以外にも加齢変化による身体機能低下に伴う嚥下機能の低下による摂食・嚥下障害のさらなる増加が予想されている。

たとえば毎年お正月のころにたびたび報道される“お餅”による窒息事故のほとんどが高齢者のかたに生じている現状もそれを端的に表している事象のひとつではないかと考える。

そうした状況から、脳血管疾患や神経疾患、腫瘍性疾患などの疾病罹患の有無にかかわらず、日々の生活のなかで、それぞれの健康状態や生活習慣に即した摂食・嚥下の状態に対応した摂取環境の調整や食事の形態の調整などについて、即時的かつ継続的な予防的観点に基づいた適確な摂食・嚥下に係る指導がわたしたち言語聴覚士に求められている。

文 献

- 1) 金子芳洋, 向井三恵: 摂食・嚥下障害の評価法と食事指導. 医歯薬出版, 東京, 2001

特集2：ここまで治る脳卒中と認知症

認知症の予防と治療

和 泉 唯 信

徳島大学病院神経内科

(平成22年11月5日受付)

(平成22年11月15日受理)

はじめに

認知症疾患は高齢化社会を迎えその患者数が増え続けている。テレビで取り上げられる回数も増え注目されるようになっている。ここでは認知症について概説しながらその予防と治療にもふれてみる。

認知症の原因疾患

認知症とは、「いったん正常に発達した知的機能が持続的に低下し、複数の認知障害があるために社会生活に支障をきたすようになった状態」であるが、70以上の疾患がその原因となる。そのうちアルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症を4大認知症疾患とよぶ。認知症といえはすなわちアルツハイマー病のように誤解されているが多くの疾患がその原因になることを知っておく必要がある。しかしながら、認知症全体ではアルツハイマー病の頻度が多いのも事実でありそのため上記のような誤解が起こりやすい側面もある。例えば、高齢化地域である広島県北部の神経内科専門クリニック（三次神経内科クリニック花の里）での受診者の年齢分布、受診患者のうちの神経内科疾患の内訳、認知症疾患の内訳を示す（図1～3）。このように高齢者を中心とした神経疾患の診療においては認知症患者が多く、しかも認知症のうち半数以上をアルツハイマー病が占めることがわかる。一方、65歳未満発症の認知症を若年性認知症とよぶが、厚生労働省による若年性認知症の実態等に関する調査の結果、その原因は血管性認知症、アルツハイマー病、頭部外傷後遺症、前頭側頭葉変性症、アルコール性認知症の順であった（厚生労働省のホームページから）。

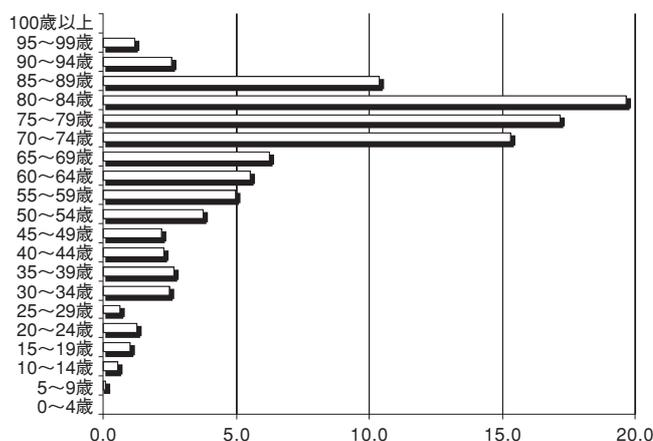


図1 広島県北地方における神経内科専門クリニック（三次神経内科クリニック花の里）での受診者の年齢分布 80~84歳の受診が最多。中央値は75歳。

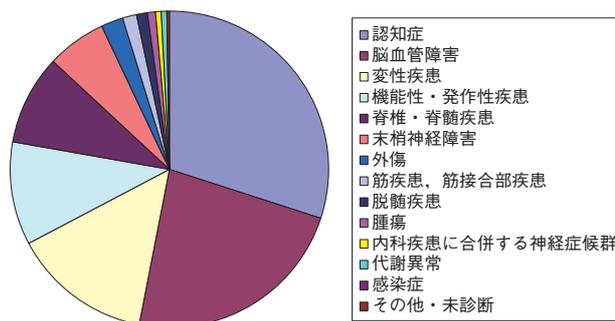


図2 受診患者のうちの神経内科疾患の内訳 認知症が最多で脳血管障害、変性疾患（パーキンソン病など）が続く。

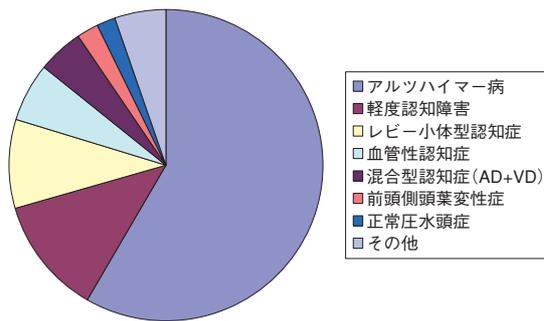


図3 受診患者の認知症疾患の分類
アルツハイマー病が最多で過半数をしめる。

アルツハイマー病

1) 症例提示

72歳，男性

5年前から同じことを何度も言うことに家族が気付いた。今言ったことや行動を忘れることが徐々に進行していった。2年前までは自分でしていた確定申告もできなくなった。最近では、廃車にしたことを忘れて何度も駐車場に見に行ったり車が盗まれたと交番に訴えることもある。

典型的なアルツハイマー病の病歴を示した。アルツハイマー病は認知症疾患の代表ととらえられることが多い。それは、身体機能は正常（神経学的異常を示さない、そのため徘徊も可能である）で、近時記憶障害（すぐ前にあったことを忘れる、何回も聞く）を中心症状とすることから一般の人がイメージする認知症像を呈するためと思われる。

2) 危険因子

アルツハイマー病の危険因子を表1に示す¹⁾。このうち最も重要な危険因子は加齢である。加齢が強い危険因子であるため図1-3に示したように高齢者を対象にした診療ではアルツハイマー病の頻度が増えることになる。アポリポ蛋白E遺伝子ε4多型も危険因子として確立し

表1 アルツハイマー病の危険因子

加齢	認知症の家族歴
頭部外傷の既往	甲状腺機能低下症の既往
うつ病の既往	女性であること
低い教育歴	抗炎症薬の非服用

ているが、これは原因遺伝子ではなく発症確率をあげる疾患感受性遺伝子とよばれるものである。残念ながらこれらの危険因子の多くは予防につながらない。抗炎症薬の非服用は、服用すれば予防につながるように考えられるが多くの抗炎症薬は長期服用によって胃潰瘍などの副作用を生じるため現実的でない。唯一低い教育歴だけは若い時の努力が反映する可能性がある。

3) 予防

アルツハイマー病の予防として、食生活の改善、運動（身体活動）、短時間（30分以内）の昼寝、よく噛むことなどが挙げられる²⁾。これらの予防は発症させなくなるものではなく発症を遅らせる程度の効果しか期待できない。

食生活では、ポリフェノールをよく摂取し、地中海食（果物・野菜・豆類・穀類・魚が豊富でオリーブオイルを多用）や肉より魚と野菜中心が好ましく、腹八分目にカロリー制限することがすすめられている。

また、自歯が少ないほど認知症（アルツハイマー病）になりやすいという報告がある³⁾。

4) 治療

認知症の症状は、中核症状と周辺症状にわけられる。中核症状は、記憶障害、実行機能障害、失語、失行、失認などがありアルツハイマー病では記憶障害ともう一つが出現することが多い。周辺症状は現在では行動と心理症状（behavioral and psychological symptoms: BPSD）とよばれる。幻覚、妄想、徘徊などで家族・介護者を疲弊させるものである。認知症の治療では患者の状態の改善のみならず家族・介護者への対応も重要である。家族・介護者が補助サービスを受けるのに罪悪感を抱くこともまれではないことは知っておく必要がある。

中核症状、BPSDに対しても薬物療法と非薬物療法がある。アルツハイマー病の中核症状である記憶障害に対しては現在日本では塩酸ドネベジル（商品名アリセプト）のみが保険適応がある。塩酸ドネベジルは記憶の神経伝達物質であるアセチルコリンの代謝を改善させるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である。日本においても塩酸ドネベジル以外のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が近く保険適応になる予定である。中核症状に対する非薬物療法としては、行動（手続き記憶活用法、行動療法）、感情（回想法、確認療法）、認知（記憶訓練、認知リハビリテーション、現実見当識訓練法）、刺激（芸

術療法、運動療法、ペットセラピー・アロマセラピー)に焦点を当てたアプローチとその他(食事と栄養)、家族・介護者教育のアプローチがある⁴⁾。現在アルツハイマー病は根治できずこれらの治療にもかかわらず記憶障害をはじめとする中核症状は必ず進行してくる。

BPSD に対しては、まず非薬物療法を行いそれが無効な場合は出現している BPSD に応じて薬物を投与する。BPSD は出現しているきっかけがあることが多いのでまずそれに対応する。きっかけになるものとしては、感染症、痛みといった身体に関係するものから人間関係が原因になる場合もある。薬物療法としては例えば、妄想や興奮には抗精神病薬、抑うつには抗うつ薬を用いる。アルツハイマー病においては中期に BPSD が活発に生じるが末期にはむしろ少なくなることが多い。

5) 早期診断の重要性と今後の治療

認知症は早期に診断されていないことが少なくない。その理由としては、頻度の高いアルツハイマー病ではその中核症状である記憶障害が家族にとっては「年のせい」であると考えられがちであることも一因と思われる。アルツハイマー病の臨床試験がいくつか試みられている。上述のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬以外のものが今後期待される。徳島県でも徳島大学病院、伊月病院、近藤内科病院、桜木病院、はしもと和クリニックでネットワークを形成し γ -セクレターゼ阻害薬の治験に参加したが効果がみられず予定より早く治験そのものが中止になった。アルツハイマー病の病理所見の中心は老人斑と神経原線維変化でそれぞれ β アミロイドとタウが中心をなす。 γ -セクレターゼは β アミロイドの蓄積を阻害するもので期待されたが効果を示せなかった。それ以外の理論上は効果が期待される薬物の多くが効果を示せずアルツハイマー病の新しい治療は暗礁に乗り上げているのが現状である。その原因のひとつは臨床症状を呈している時にはすでに上記の病理学的な特徴とともに神経細胞がかなり変性しているという側面がある。言い方をかえれば早期に治療を行えば有効である可能性もある。家族がおかしいと思って受診した時はすでに症状があるわけでその時点での治療開始はあまり期待できない。癌の早期診断で有効な PET でアミロイドをイメージングすることができ、健常成人の約 20~30% でアミロイドの高集積が確認された⁵⁾。今後はこのような検査を前提にした早期治療も検討されることになろう。

脳血管性認知症

脳血管障害に続発する認知症を血管性認知症という。血管性認知症とは、脳血管障害によって発現する認知症の総称であり、大部分は脳梗塞が原因であるが、低灌流や頭蓋内出血によるものも含む。血管性認知症はアルツハイマー型認知症とともに認知症の原因の大部分を占める。脳血管障害の慢性期後遺症の最たるものでアルツハイマー病より生命予後は悪い。脳血管障害にさまざまな成因と病態があるのと同様に血管性認知症の成因、病態、症候も多様である。

脳血管障害を生じないということは血管性認知症の予防につながる。一次および二次予防として高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動などの治療、肥満、喫煙、飲酒といった生活習慣の改善が必要になる。二次予防として上記に加えて適宜抗血小板療法および抗凝固療法が必要になる。これらを行うことは前提になるが、それにもかかわらず脳血管障害を多発してしまう例が遺伝性のものや孤発性のものにも認められる。

アルツハイマー病は血管性認知症とは疾患カテゴリーが異なるが、両者が混在する混合型認知症や脳血管障害を認めるアルツハイマー病が存在する。しかも、脳血管障害を認めないアルツハイマー病はむしろ少ない⁶⁾。また、アルツハイマー病は変性疾患と位置づけられているが血管因子が関与しているとも推定され今後の研究の進捗が待たれる。

treatable dementia

認知症の原因疾患は多岐にわたるが現在のところ頻度が高い上述の 4 大認知症疾患は根治できない。一方、甲状腺機能低下症、ビタミン B12 欠乏症、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症などは適切な治療でなおることから treatable dementia ともよばれる。このような treatable dementia を鑑別するために血液検査や画像検査は認知症診断に必要な。またこれらは 4 大認知症疾患に合併しその認知症症状に悪影響を及ぼしうるためその合併を確認し治療することは大切である。

おわりに

認知症は増加しつつありその原因疾患は多岐にわたる。アルツハイマー病の“予防”はいくつかあるが、病状の

発症を遅らせる程度のもので発症させない“予防”ではない。アルツハイマー病の治療は薬物療法・非薬物療法で行うがその効果は限界がある。アルツハイマー病の早期診断（発症前診断も含めて）は今後の治療がうまくいくための前提になるであろう。脳血管性認知症は脳卒中予防のための生活習慣改善がその予防につながる。認知症は多岐の原因で発症しそのうちのいくつかは治療可能であるため正確な診断に基づいた治療を行うべきである。

謝 辞

貴重なデータを提供いただいた三次神経内科クリニック花の里 織田雅也先生、日地正典先生、伊藤 聖先生に深謝する。

文 献

- 1) 武田雅俊：アルツハイマー型痴呆．老年精神医学講座；各論（日本老年精神医学会 編），1版，ワールドプランニング，東京，2004，pp. 1-20
- 2) 山口晴保：認知症を防ごうー生活上の一工夫ー．認知症予防，初版，協同医書出版社，東京，2008，pp. 71-146
- 3) Stein, P. S., Desrosiers, M., Donegan, S. J., Yepes, J. F., *et al.* : Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *J. Am. Dent. Assoc.*, **138** : 1314-1322, 2007
- 4) 菅野圭子, 森永章義, 鈴木絵里子, 山田正仁：アルツハイマー病の非薬物療法．*Medicina*, **44** : 1096-1099, 2007
- 5) Rowe, C. C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S. J., *et al.* : Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, **68** : 1718-1725, 2007
- 6) Meguro, K., Ishii, H., Yamaguchi, S., Ishizaki, J., *et al.* : Prevalence of dementia and dementing diseases in Japan : the Tajiri project. *Arch. Neurol.*, **59** : 1109-1114, 2002

The prevention and treatment of the dementia

Yuishin Izumi

Department of Clinical Neuroscience, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

The incidence of dementia is on a rise. Of the several diseases that can result in dementia, Alzheimer disease (AD) is the most frequent one. Treatment based on the correct diagnosis of dementia should be performed. Although the prevention of AD is possible by certain methods, such interventions merely delay the onset of this condition without completely stopping its development. AD can be treated with both medical and non-pharmacological therapies, but the effects are limited. Early examination for the diagnosis of AD is crucial for the successful implementation of all future treatment strategies. In the case of cerebrovascular diseases, improving one's habits will assist in the prevention of vascular dementia.

Key words : dementia, alzheimer disease, vascular dementia, prevention, treatment

総説 (教授就任記念講演)

冠動脈疾患の病態解明と新しい診断治療技術の開発

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11月2日受付)

(平成22年11月10日受理)

はじめに

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で生じると考えられていた。しかし、最近の画像診断学の進歩により、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、ヒトの動脈硬化は幼少期から始まっており、生活習慣の悪化と共に進行するものの、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解明されてきた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突然生じる。そのため、イベントを未然に防ぐためには、動脈硬化病変が破綻してイベントを引き起こ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、現在、利用可能なイメージング技術、血液マーカーで正確に予知することは困難であるのが現状である。そのため、安定プラークが不安定化する機序を理解して、プラーク破綻を防ぐための治療が必要になる。このような臨床的なニーズに応えるため、われわれは、プラーク破綻の分子機構の解明に努めている。

動脈硬化病変に認められる炎症細胞と VEGF 発現

動脈硬化巣に炎症細胞が認められ、その多くが活性化されている。炎症細胞の浸潤経路としては、内腔側の血管内皮に接着したのち内皮下へ遊走するという経路が目されてきた。最近の血管生物学の進歩によって、外膜

から新生血管がプラーク内に侵入して炎症細胞の浸潤やプラークの性状決定に関与していることが報告された。急性心筋梗塞患者の破綻したプラークでは外膜の炎症が認められ、マクロファージによるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)-2, -9 の発現が亢進している^{3,4)}。血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) は、虚血臓器で誘導される重要な血管新生因子の一つである。動脈硬化病変においては VEGF の発現が亢進しているが、これが、傷害された管腔側内皮の修復を促しているのか、なんらかの機序で動脈硬化を悪化させているのかと解釈は分かれ、その病理学的意義は controversial であった。

血管新生とプラーク不安定化

Vasa Vasorum は脈管壁周囲にある微小な栄養血管のことであり、解剖学的には古くから知られていた。中膜外側への血流の多くは Vasa Vasorum を介しており高血圧や生理活性物質に反応して血流が増加する。動脈硬化部位では血流量が増加していることから、動脈硬化の進展に伴い Vasa Vasorum が発達すると推定されていた。実際、高脂肪食の投与により、冠動脈における VEGF の発現が亢進し外膜周囲において新生血管が発達することがイメージング技術で明らかにされた⁵⁾。ヒトの動脈硬化部位においても同様の所見が認められることが報告されている。

外膜における炎症は Vasa Vasorum の血管新生をともしない、赤血球の浸潤、泡沫細胞形成、脂質コアの増大を惹起すると考えられている (図1)。また、Vasa Vasorum は栄養や酸素を供給し、マクロファージや平滑筋細胞の増殖や活性化の原因となる。破綻したプラーク



図1 新生血管によるプラークの不安定化

外膜の炎症などを契機に新生血管がプラーク内へ進展する。新生血管はプラーク構成細胞へ酸素や栄養を供給すると同時に、炎症細胞や赤血球、血小板の浸潤、微小出血を惹起してプラークの不安定化の原因となる。

では微小血管密度が亢進しており、炎症細胞浸潤、プラーク内出血、線維性被膜の菲薄化と相関している。糖尿病患者の動脈硬化病変では、Vasa Vasorum の数、炎症細胞浸潤、プラーク内出血頻度が増加していることが報告されている³⁾。また、急性冠症候群患者の血中マーカーの測定結果において、血管新生物質の血中濃度の高い人ほど予後が悪かったことから、血管新生はプラークの進展と不安定化を促進している可能性が高い。このことは、血管新生阻害物質であるアンジオスタチンや TNP-470 の投与によって、プラークの進展抑制、安定化が認められることから支持される。

プラーク破綻におけるアンジオテンシン II の役割

アンジオテンシン II は、血圧の上昇作用以外に、接着因子やケモカインの発現、マクロファージの泡沫化、凝固能の亢進、外膜の血管新生などの病的反応を促進することで、動脈硬化の発症と進展において重要な役割を演ずる (図2)。また、骨髄に作用して動脈硬化に関与する前駆細胞を血中に増加させる作用もあるようである⁶⁾。

実際に、遺伝子操作や薬物を用いてアンジオテンシン II 1 型受容体の機能を阻害すると、高脂血症による動脈硬化の進展が抑制された (図3)⁷⁾。また、プラークの脂質蓄積の減少、平滑筋細胞数とコラーゲン成分の増加をともなった。プラークの進展と破綻にアンジオテンシン II-アンジオテンシン II 1 型受容体を介した系が関与すると考えられる。また、骨髄移植を用いた実験からも、血管壁のみならず、骨髄細胞におけるアンジオテン II 1 型受容体も重要であることが明らかになった⁷⁻⁹⁾。

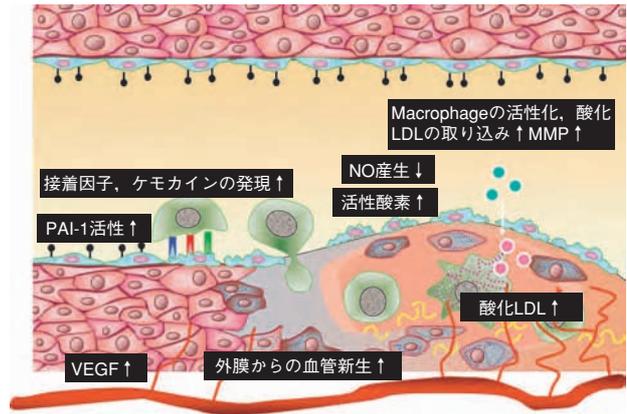


図2 アンジオテンシン II の動脈硬化促進作用

アンジオテンシン II は内皮細胞に対して NO 合成能を抑制し、活性酸素の産生を増加させて内皮機能障害をもたらす。また、接着因子や MCP-1 などのケモカインを発現させ単球の接着、浸潤を促進させる。また、LDL の酸化やマクロファージの泡沫化を亢進させ脂質の沈着を増加させる。また、プラーク内マクロファージを活性化して、各種アポトーシス誘導因子による平滑筋細胞死、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) によるコラーゲン融解によってプラークを脆弱化させる。アンジオテンシン II は内皮増殖因子 (VEGF) の発現と外膜血管新生を促進する。

ApoE^{-/-} AT1aR^{+/+}



ApoE^{-/-} AT1aR^{-/-}



図3 アンジオテンシン受容体欠損による動脈硬化の進展抑制
遺伝子操作により、アンジオテンシン II 1 型受容体を欠損させると、ApoE 欠損マウスにおける動脈硬化の進展が抑制された。(文献7より引用)

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は強力な降圧薬として臨床的に広く使用されるようになったが、降圧効果を超えた ARB の臓器保護作用が期待されている。ARB が血管新生を抑制する作用があることも報告されている¹⁰⁾。アンジオテンシン II の動脈硬化促進作用を阻害することができれば、生活習慣病の合併症予防効

果が期待される。実際、ヒト頸動脈狭窄病変を有する患者で内膜摘出術前に利尿薬クロタリドンもしくはARBによる降圧療法を6ヵ月間施行し、摘出したサンプルを検討した研究が報告されている。ARB治療群では、炎症細胞の浸潤が減弱し、不安定化に関与すると考えられるシクロオキシゲナーゼ2 (COX-2) やMMP-2, -9の発現が低下し、病変の安定化が認められた¹¹⁾。レニン-アンジオテンシン系の活性化が動脈硬化をはじめとする生活習慣病に伴う臓器障害に関与している。心血管イベント抑制に向けてレニン-アンジオテンシン系の阻害薬の意義は大きく、その臨床的有効性は数々の大規模臨床試験で確認されつつある。基礎的な研究で解明された薬効が、大規模臨床研究で確認され、新しい治療法として確立され、当該患者の予後の改善に貢献している。

血管リモデリングにおける周囲脂肪組織の役割

血管周囲脂肪組織は全身の血管の周囲をおおっているが、これまで単なる支持組織にすぎないと考えられてきた。しかし、最近、液性因子を放出して、血管の収縮性を調節している可能性があることが報告された¹²⁾。われわれは、血管周囲脂肪組織の炎症と血管リモデリングとの関係について検討している^{13,14)}。

野生型マウス (C57BL/6) マウスに、標準 (STD) 食または高脂肪高蔗糖 (HF/HS) 食を投与した。HF/HS食によって野生型マウスの体重は54%増加した。HF/HS食により、血管外脂肪組織にはマクロファージの浸潤が有意に多く認められた (図4 A)。これらと相関するように、肥満マウスにおいて、アディポネクチンの発現は低下し、炎症性サイトカインの発現は有意に増加してい

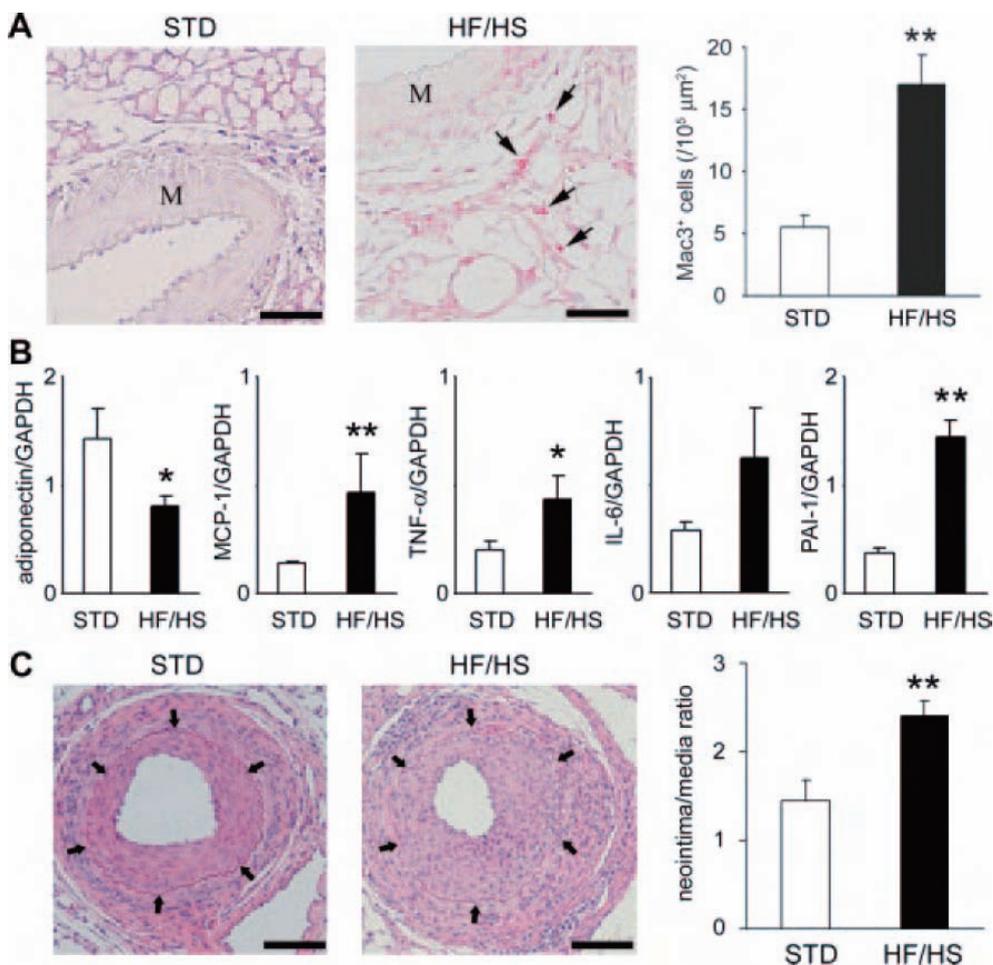


図4 肥満が血管周囲脂肪組織炎症と新生内膜形成におよぼす影響

C57BL/6マウスに通常食 (STD) もしくは高脂肪高蔗糖食 (HF/HS) を投与した。高脂肪高蔗糖食は肥満を誘導した。

(A) 肥満によって大腿動脈周囲脂肪組織へのマクロファージの浸潤が増強された。(Bar: 50μm)

(B) 肥満によって、血管周囲脂肪組織でのアディポネクチンの発現が現弱し、各種炎症サイトカインの発現が増強した。

(C) 肥満によって、血管障害後の内膜増殖が増強した (Bar: 100μm)

(文献13より引用)

た(図4B)。ワイヤーによる傷害により拡張された血管は、次第に内膜増殖によって狭小化するが、この病変形成は、肥満マウスにおいて有意に増強されていた(図4C)。

さらに、血管周囲脂肪組織の形質の、傷害後内膜増殖への影響を検討した。まず、内因性の血管周囲脂肪組織を除去し、その後、外来性脂肪組織を移植した。まず、GFP(緑色蛍光タンパク)トランスジェニックマウスの皮下脂肪を移植した血管では、移植後1週間経過してもGFPシグナルが観察され、移植脂肪組織が生着してい

ることが確認できた(図5A)。標準食血管周囲の脂肪組織を除去するとワイヤー血管傷害後の内膜増殖は増悪した(図5B, C)が、通常マウスの皮下脂肪を移植するとその反応が抑制された。しかし、肥満マウスからの脂肪の移植では、その効果が認められなかった。

肥満により血管周囲脂肪組織に生ずる変化のなかでも、アディポネクチンの発現低下にわれわれは注目し、その意義をアディポネクチン欠損マウス(APN-KO)を用いて検討した。APN-KOでは、血管傷害後の病変形成が増強していた(図5D, E)。さらにAPN-KOマウスで、

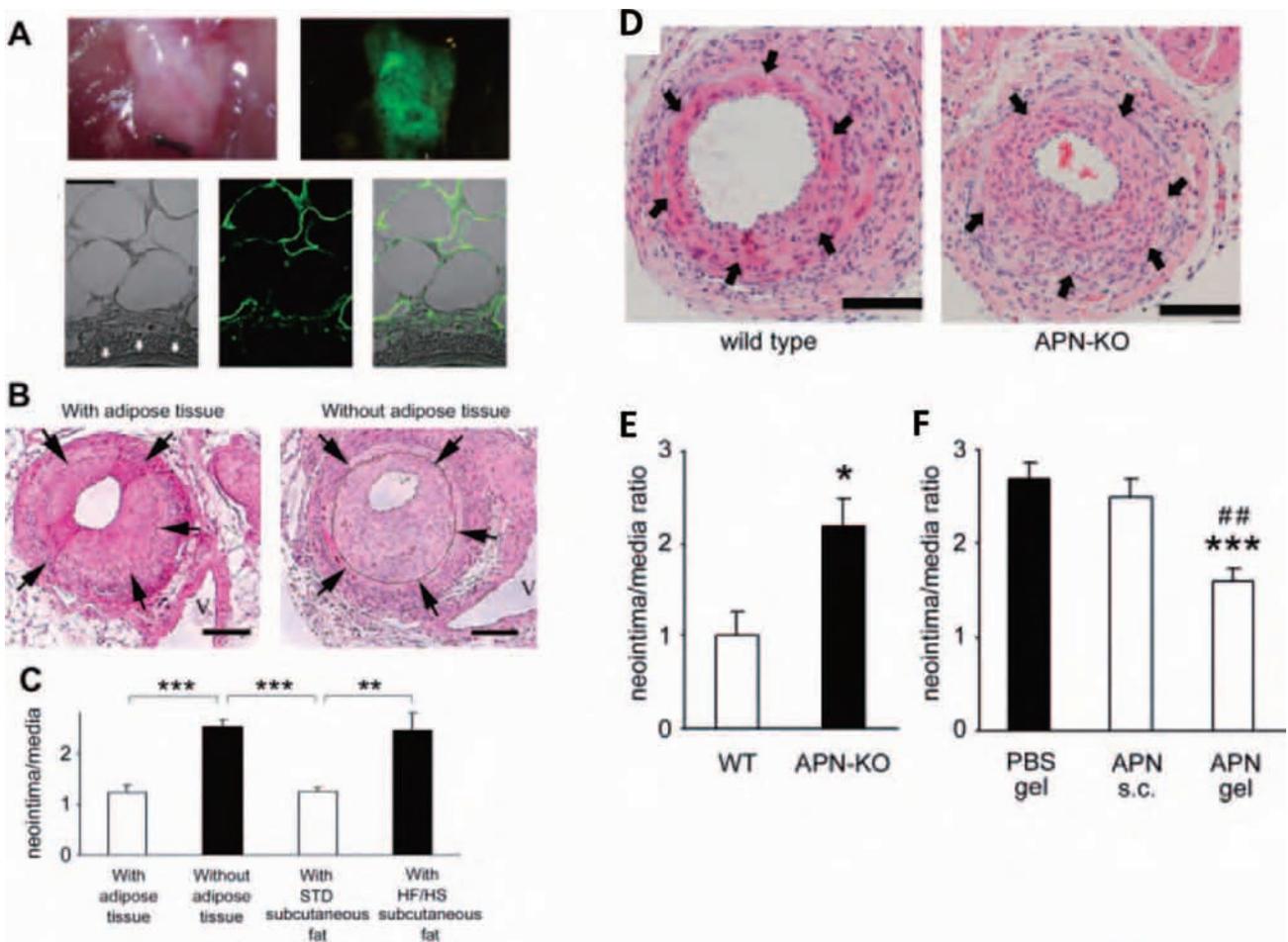


図5 野生型マウスの皮下脂肪移植によって、病変形成が抑制された。

- (A) 移植後1週間の時点における、移植されたGFPトランスジェニックマウス由来の皮下脂肪移植片。1週間後の時点でもGFPシグナルが確認される。
- (B) 血管周囲の脂肪組織を除去(without adipose tissue)すると脂肪組織温存(with adipose tissue)の場合と比較して、血管のワイヤー傷害後の内膜増殖が増強していた。
- (C) 脂肪組織移植による内膜増殖の変化。通常食で飼育された痩せたマウス由来の皮下脂肪を移植すると病変形成は抑制された。肥満マウスからの外来性の皮下脂肪では抑制効果がみられなかった。
- (D, E) アディポネクチンノックアウトマウス(APN-KO)では野生型(WT)マウスと比較して血管傷害後の病変形成が増強していた(Bar: 100 μ m)
- (F) アディポネクチン投与の内膜増殖への影響。徐放剤を用いたアディポネクチンの血管周囲への投与(APN gel)では内膜増殖は抑制されたが、皮下投与による全身投与(APN s.c.)では抑制されなかった。(文献13より引用)

アディポネクチンを gel を用いて局所投与 (APN gel) したところ皮下脂肪移植と同様の効果が認められた (図 5 F)。一方, 皮下注射にて全身に投与したところ (APN s.c.) 抑制効果がなかった。血管周囲局所から供給されるアディポネクチンが病変形成を直接効果的に抑制することが明らかとなった。

以上の研究結果から, 健全な状態においては, 血管周囲脂肪は血管障害後の内膜新生を抑制するものの, 肥満によって血管外脂肪組織の炎症が増強された場合には, 血管病変の形成を増悪させることが示唆された。特に, 血管周囲の脂肪組織から分泌されるアディポネクチンは, 傷害後の内膜増殖を抑制し, その発現低下は過剰な病変形成に結びつくと考えられた。

心臓周囲脂肪組織と冠動脈硬化

ヒトの心臓周囲脂肪組織は, 近接した冠動脈壁に豊富にサイトカインを放出していると考えられる¹⁵⁾。例えば, 冠動脈バイパス手術を受ける患者の心臓周囲脂肪は, 皮下脂肪に比べて, IL-1 β ・IL-6・TNF α ・MCP-1などの遺伝子発現が著明に増加していたことが報告されている¹⁶⁾。また, adiponectin が心臓周囲脂肪で低下しているという報告もあり¹⁷⁾, 冠動脈の動脈硬化病変形成に周囲脂肪組織が直接影響を及ぼしていることが示唆されている¹⁵⁾。われわれは, ヒトにおいても同様の血管周囲脂肪の役割が認められるか, 現在検討を進めている。

おわりに

近年の, 動脈硬化プラークの進展と破綻の機序に関する研究の進歩にはめざましいものがあるが, イベント発症を予知して未然に防ぐための, バイオマーカーやイメージング技術が確立するまでには至っていない。われわれは, 今後も冠動脈疾患の病態解明に関する研究を継続し, 新規診断法, 治療法の開発に繋げていくように努めていく所存である。

文 献

- 1) Falk, E., Shah, P. K., Fuster, V.: Coronary plaque disruption. *Circulation*, 92 : 657-671, 1995
- 2) Tuzcu, E. M., Kapadia, S. R., Tutar, E., Ziada, K. M., *et al.* : High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults : evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*, 103 : 2705-2710, 2001
- 3) Moreno, P. R., Purushothaman, K. R., Fuster, V., Echeverri, D., *et al.* : Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta : implications for plaque vulnerability. *Circulation*, 110 : 2032-2038, 2004
- 4) Barger, A. C., Beeuwkes, R., 3rd, Lainey, L. L., Silverman, K. J. : Hypothesis : vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 310 : 175-177, 1984
- 5) Wilson, S. H., Herrmann, J., Lerman, L. O., Holmes, D. R., Jr., *et al.* : Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Circulation*, 105 : 415-418, 2002
- 6) Haznedaroglu, I. C., Ozturk, M. A. : Towards the understanding of the local hematopoietic bone marrow renin-angiotensin system. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 35 : 867-880, 2003
- 7) Fukuda, D., Sata, M., Ishizaka, N., Nagai, R. : Critical role of bone marrow angiotensin II type 1 receptor in the pathogenesis of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 28 : 90-96, 2008
- 8) Fukuda, D., Sata, M. : Role of bone marrow renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. *Pharmacol. Ther.*, 118 : 268-276, 2008
- 9) Sata, M., Fukuda, D. : Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. *J. Med. Invest.*, 57 : 12-25, 2010
- 10) Sasaki, K., Murohara, T., Ikeda, H., Sugaya, T., *et al.* : Evidence for the importance of angiotensin II type 1 receptor in ischemia-induced angiogenesis. *J. Clin. Invest.*, 109 : 603-611, 2002
- 11) Cipollone, F., Fazio, M., Iezzi, A., Pini, B., *et al.* : Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation*, 109 : 1482-1488, 2004
- 12) Lohn, M., Dubrovska, G., Lauterbach, B., Luft, F. C.,

- et al.* : Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *Faseb J.*, **16** : 1057-1063, 2002
- 13) Takaoka, M., Nagata, D., Kihara, S., Shimomura, I., *et al.* : Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling. *Circ. Res.*, **105** : 906-911, 2009
- 14) Takaoka, M., Suzuki, H., Shioda, S., Sekikawa, K., *et al.* : Endovascular injury induces rapid phenotypic changes in perivascular adipose tissue. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **30** : 1576-1582, 2010
- 15) Sacks, H. S., Fain, J. N. : Human epicardial adipose tissue : a review. *Am. Heart J.*, **153** : 907-917, 2007
- 16) Mazurek, T., Zhang, L., Zalewski, A., Mannion, J. D., *et al.* : Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*, **108** : 2460-2466, 2003
- 17) Baker, A. R., Silva, N. F., Quinn, D. W., Harte, A. L., *et al.* : Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, **5** : 1 , 2006

Pathogenesis of coronary artery diseases

Masataka Sata

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

SUMMARY

Recent evidence suggests that acute coronary syndrome (ACS) results from plaque rupture in most of the cases. Vulnerable plaques are characterized by thinning of fibrous cap, increased lipid content, decreased smooth muscle cell content, and enhanced infiltration of inflammatory cells. However, the molecular mechanism of plaque destabilization is not fully understood. Thus, there is no established method to predict and prevent ACS.

We have been studying the pathogenesis of plaque progression and destabilization, using animal models and clinical specimen. ApoE-deficient mice showed exaggerated atherosclerotic lesions with aging. Accumulation of macrophages in adventitia was first detected prior to plaque formation. Proliferation of vasa vasorum was observed only after atherosclerotic lesion formation. Local delivery of an angiogenic growth factor promoted lesion formation with enhanced neovascularization in the adventitia.

Periadventitial fat is distributed ubiquitously around arteries. By using fat transplantation method, we found that periadventitial fat may protect against neointimal formation after angioplasty under physiological conditions and that inflammatory changes in the periadventitial fat may play a crucial role in the pathogenesis of vascular disease accelerated by obesity.

Elucidation of the pathogenesis of coronary artery diseases leads to development of new strategies to diagnose and treat acute coronary syndrome.

Key words : coronary artery disease, epicardial adipose tissue, angiogenesis, inflammation, obesity

総説 (第25回徳島医学会賞受賞論文)

選択的スプライシング反応による遺伝子発現制御

黒川 憲, 棚橋 俊仁, 増田 清士, 桑野 由紀, 六反 一仁

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座ストレス制御医学分野

(平成22年10月29日受付)

(平成22年11月19日受理)

はじめに

ヒトゲノム配列は完全に解読され、ポストゲノム研究が進むに従って、さらに複雑な遺伝子の機能が明らかにされつつある。なかでも、RNAの多彩な機能が注目されており、転写、スプライシング、キャッピング、ポリ(A)付加、核外輸送、翻訳などの多段階で遺伝子発現を時空間的に制御する転写後調節機構の重要性が認識されている。特に選択的スプライシングは、mRNA前駆体のスプライシングはもちろんのこと、エピゲノム、転写調節、伸長反応、核外輸送、および翻訳調節の全ての過程に関わる重要な反応である。しかし方法論の確立が困難なこともあり、選択的スプライシング反応については未だ解明が進んでいない。本稿では、特に選択的スプライシングに着目し、その機能を概説する。

選択的スプライシング

遺伝子発現の過程において、DNAから転写されたmRNA前駆体は、タンパク質に翻訳されるエクソン領域と翻訳されないイントロン領域を含んでいるが、スプライシングによりイントロンは除去され、エクソンのみから成熟mRNAが生成される。さらに、スプライシングは発生段階や環境変化などに応じて選択するエクソンの組み合わせを変えており、単一の遺伝子から複数のスプライシングバリエントが生成される(図1)。この現象は選択的スプライシングと呼ばれ、各々のスプライシングバリエントから翻訳されたタンパク質は一次構造が異なるため、さまざまな細胞機能を変化させることができる。それに加え、タンパク質に翻訳されずに non-

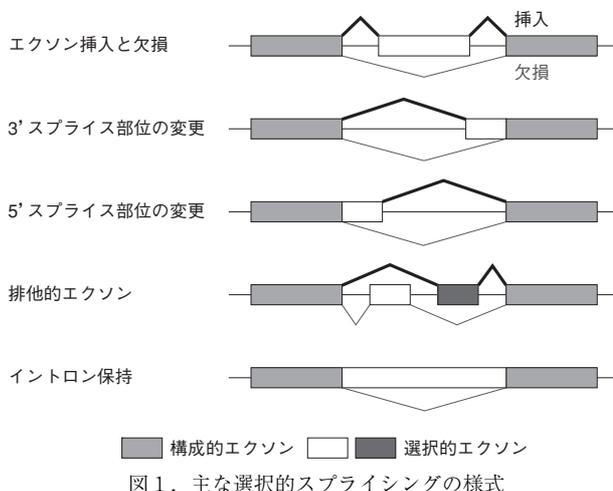


図1. 主な選択的スプライシングの様式

coding RNAとして機能するバリエントや、mRNAの品質管理機構により分解されるバリエントが生じる場合もある。選択的スプライシングはヒト遺伝子の95%以上に起こると示され、高等生物でゲノムの多様性を生み出す機構に強く寄与するとともに、遺伝子の組織特異的あるいは発生段階特異的な発現に深く関わっている¹⁾。

スプライシング反応におけるエクソン認識とイントロン認識

mRNA前駆体のスプライシングは、RNAとタンパク質の巨大な複合体であるスプライソソームにより触媒され、その中でも5種類(U1, U2, U4, U5, U6)の核内低分子リボタンパク質(small nuclear ribonucleoprotein; snRNP)は正確なエクソン認識およびイントロン認識に重要な役割を示す(図2)²⁾。イントロンには、5'

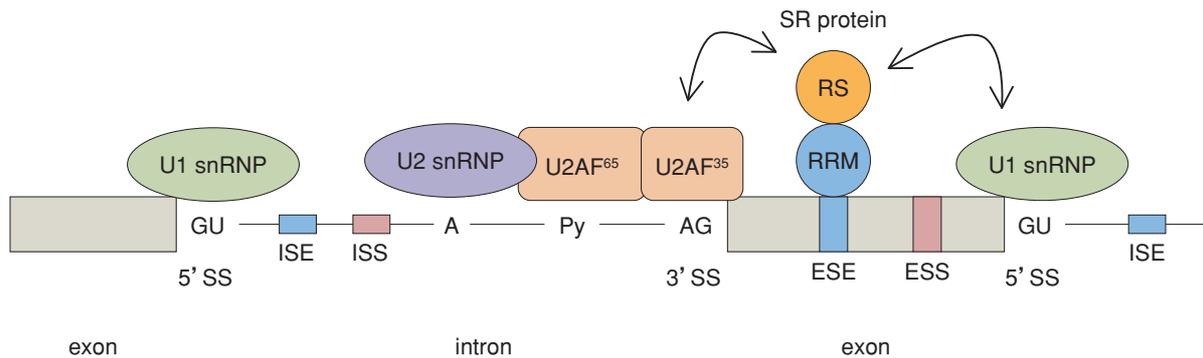


図2. スプライシング反応におけるエクソン認識とイントロン認識

SRタンパク質はRNA認識部位を介してESEに結合し、RSドメインを介してU1 snRNPやU2AF³⁵と相互作用する。U1 snRNPは5'スプライス部位(GU)に結合し、U2AF⁶⁵は3'スプライス部位(AG)を認識する。U2AF⁶⁵はポリピリミジントラクト(Py)に結合し、U2 snRNPがブランチポイント(A)へ結合するのを促進する。SRタンパク質とESE、U1 snRNPと5'SS、U2AF⁶⁵と3'SSの結合はRSドメインを介したタンパク質相互作用により促進される。5'SS; 5'スプライス部位, 3'SS; 3'スプライス部位, RRM; RNA認識部位, RS; RSドメイン

末端のスプライス部位(GU)、3'末端のスプライス部位(AG)、さらにその間にピリミジン塩基に富むポリピリミジントラクト(Py)とブランチポイント(A)と呼ばれる配列が存在する。まず、U1 snRNPが5'末端のスプライス部位を認識し、U2 auxiliary factor (U2 AF)の2つのサブユニットのうち、U2AF³⁵が3'スプライス部位を認識する。さらにU2AF⁶⁵がポリピリミジントラクトに結合し、ブランチポイントへのU2 snRNPの結合を促進する。この一連の過程を介して、U1 snRNP, U2 snRNP, U2 AFの相互作用によりイントロンを認識するスプライソソームが形成される。

成熟 mRNA の生成には、イントロンのスプライス部位の認識に加え、エクソン認識の機構も重要である。mRNA 前駆体には選択的スプライシングの制御配列(シス因子)が散在しており、それぞれの配列に特異的に結合するRNA結合タンパク質(トランス因子)と相互作用することでエクソン認識が進行する。シス因子として、mRNA 前駆体のエクソンには、エクソン自身の挿入を促進するESE配列(exonic splicing enhancer)と、逆に抑制するESS配列(exonic splicing silencer)が存在する。そしてイントロンにも同様に、エクソンの挿入を促進するISE配列(intronic splicing enhancer)と抑制するISS配列(intronic splicing silencer)が存在する³⁾。脊椎動物ではイントロンが長大なため、エクソン認識がイントロン認識に先行すると考えられているが、エクソン認識からイントロン認識へ移行する機序は未だ解明されていない。

スプライシング調節因子

代表的な正のトランス因子であるSRタンパク質は、ESE配列に結合してエクソンの挿入を促進する(図2)。それに対して負のトランス因子であるhnRNP(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein)は、ESS配列に結合してエクソンを除去する方向に働く。これら多くのスプライシング調節因子が発生段階特異的、また組織特異的に機能することで、複雑な選択的スプライシングの制御が可能となる。さらに、特定のトランス因子はストレスに応じて急激に発現が変化するため、選択的スプライシングを介したストレス応答機構の存在が示唆される⁴⁾。

Serine/arginine-rich splicing factor (SRSF) ファミリー

選択的スプライシングを制御する主要なSRタンパク質として、Serine/arginine-rich splicing factor (SRSF)ファミリーがあげられる(図3)。これらタンパク質の遺伝子はヒトとマウスの間で塩基配列が高度に保存されており⁵⁾、N末側にRNA認識部位(RNA recognition motif; RRM)、C末側にRS(arginine/serine-rich)ドメインを有するRNA結合タンパク質である⁶⁾。この構造上の特徴から、RNA認識部位を介してmRNA前駆体に結合し、さらにRSドメインを介してU1 snRNP、U2AFなどのスプライソソームを構成するタンパク質と相互作用することで、標的エクソンの選択を調節している(図2)。

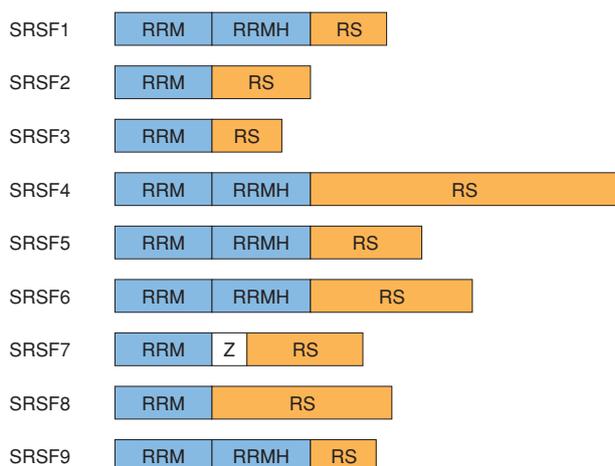


図3. Serine/arginine-rich splicing factor (SRSF) ファミリー
 SRSFは、N末側にRNA認識部位、C末側にRSドメインを有する選択的スプライシングの調節因子群である。RRM; RNA recognition motif, RRMH; RRM homolog, RS; arginine/serine-rich domain, Z; zinc knuckle

ナンセンス変異依存mRNA分解機構 (Nonsense-mediated mRNA decay ; NMD)

スプライシング異常や遺伝子変異の結果、本来の終止コドンの上流に premature termination codon (PTC)

と呼ばれる終止コドンが新たに生じる場合がある (図4)。しかし、PTCが存在する mRNA (PTCバリエント) は、mRNAの品質管理機構の一つであるナンセンス変異依存 mRNA 分解機構 (nonsense-mediated mRNA decay ; NMD) により分解を受け、異常なアミノ酸配列を持つタンパク質の生成は防止されている⁷⁾。スプライシング反応の際には、隣接するエクソンの結合部に exon junction complex (EJC) が付加されるが、NMDが機能するためには、このEJCとPTCとの位置関係が重要である。リボソームで成熟 mRNA からの翻訳が初めて起こる場合、EJCは成熟 mRNA から取り外されて翻訳が進むが、PTCを認識すると SMG1, UPF1, eRF などのタンパク質からなる SURF 複合体がリボソームに結合する。PTCの位置が最終のEJCよりも50から55塩基以上の上流に存在した場合、UPF1がSMG1によりリン酸化され、NMDによるPTCバリエントの分解が進行すると考えられている。

また選択的スプライシングにより、PTCを含むエクソンを除去して正常な mRNA を生成する場合と、PTCを含むエクソンを挿入して NMD により分解させる場合を状況に応じて使い分ける遺伝子もあり、nonsense-associated altered splicing (NAS) 機構と呼ばれている⁸⁾。

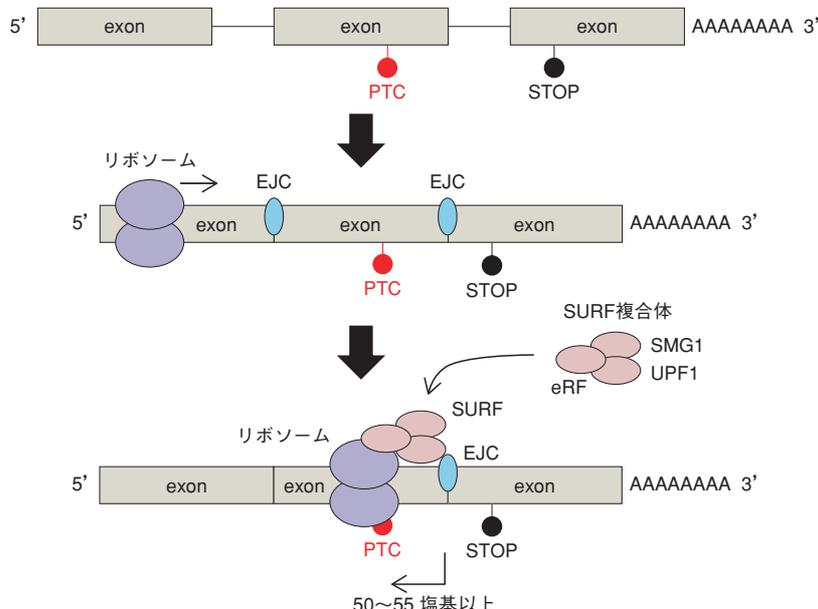


図4. ナンセンス変異依存 mRNA 分解 (NMD) の分子機構

リボソームは、初回の翻訳時に EJC を外しながら翻訳を進めるが、PTCに遭遇すると SURF 複合体がリボソームに結合する。PTCの位置が最終のEJCよりも50から55塩基以上上流であった場合、リボソーム、SURF、EJCによる複合体が形成される。そしてUPF1がSMG1によりリン酸化されることでNMDによるPTCバリエントの分解が進行する。PTC; premature termination codon, EJC; exon junction complex, SURF; SMG1-UPF1-eRF1-eRF3 complex

SRSF 遺伝子自身の選択的プライシング

SRSF 遺伝子は構成的および選択的スプライシングの制御に必須であるが、特定のストレスに反応すると、SRSF 遺伝子自身にも選択的スプライシングが生じる(図5)。この選択的スプライシングには、大別して coding region 内のエクソン挿入と 3'UTR 内のイントロン保持の2種類あるが、興味深いことに、SRSF 遺伝子の選択的スプライシングを受ける領域の塩基配列はヒトとマウスではほぼ100%保存されており、いずれも PTC バリエントが生成される^{5,9,10}。coding region 内の選択的エクソンには PTC が存在し、通常はこのエクソンがスプライシングにより除去されることで、正常な成熟 mRNA が生成される。しかし、酸化ストレスや低酸素に反応すると、PTC を含むエクソンが成熟 mRNA に挿入され、PTC バリエントが生成される⁴⁾。

また、一般的に 3'UTR にスプライシングは起こらないが、SRSF 1 遺伝子や SRSF 2 遺伝子では 3'UTR に選択的スプライシングが起こり、その部位に新たに EJC が付加される。その結果、本来の終止コドンが最終の EJC よりも上流に存在することになり、やはり PTC バリエントとして NMD に認識される。特に SRSF 1 遺伝子では、3'UTR における選択的スプライシングの結果、4種類の PTC バリエントが生じると報告されてい

る¹¹⁾。しかし、このストレス下で SRSF 遺伝子に生じる選択的スプライシングの制御機構や他の遺伝子の選択的スプライシングに及ぼす影響は未だ完全に解明されていない。適切な遺伝子発現を保つためのスプライシング因子の自己調節機構や選択的スプライシングを介したストレス応答機構である可能性があり、今後さらに研究が進むことが期待される。

選択的スプライシングと疾患

悪性腫瘍、神経変性疾患、遺伝病など数多くの難治性疾患でスプライシングの異常に起因する病態形成が報告されている。これら異常なスプライシングは、遺伝子の正常な機能発現を阻害するため、癌細胞の直接的な発生やその悪性度に影響を及ぼす可能性があり、新たな治療標的や疾患マーカーとなりうる可能性が考えられている。

おわりに

選択的スプライシングの結果生じるエクソンの同定は、従来は個別に RT-PCR 法で検出する方法が用いられていた。しかし最近では大量の転写産物を一度に分析可能なマイクロアレイや次世代型シーケンサーの登場により、癌特異的なスプライシングや選択的スプライシング

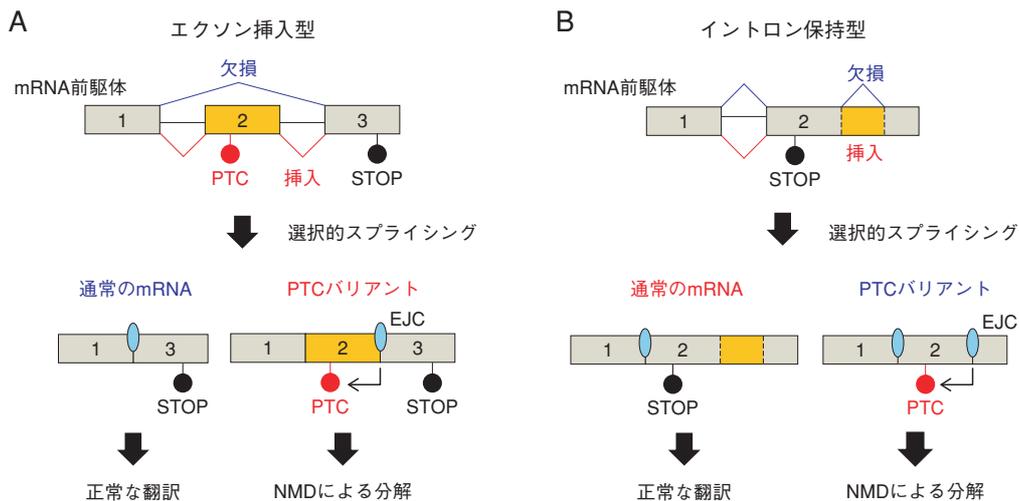


図5. SRSF 遺伝子自身の選択的スプライシング

SRSF 遺伝子が受ける選択的スプライシングには、coding region 内のエクソン挿入型 (A) と 3'UTR 内のイントロン保持型 (B) の2種類あり、いずれも PTC バリエントが生成される。(A) Coding region 内の選択的エクソンには PTC が存在し、成熟 mRNA に挿入されると PTC バリエントが生成される。(B) 3'UTR にスプライシングが起こると、その部位に新たに EJC が付加される。その結果、本来の終止コドンが最終の EJC よりも上流に存在することとなり、やはり PTC バリエントが生成される。

調節因子の発現変動を大規模に解析することが可能である。しかし、これら新技術は有用な情報源として研究の端緒を切り開くに過ぎない。グローバルなスプライシング促進因子として働くSRタンパク質は癌組織で発現が変化していることが示されている。しかし、何が原因でその発現が変化しているかは不明であり、発現変化をきたす外的あるいは内的な要因の同定が必要である。また選択的スプライシングをうける標的遺伝子を厳密に同定し、癌の表現型への関与を徹底的に解明する地道な研究も必要不可欠と考えられる。

文 献

- 1) Chen, M., Manley, J.: Mechanisms of alternative splicing regulation: insights from molecular and genomics approaches. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 10 : 741-754, 2009
- 2) Wahl, M., Will, C., Lührmann, R.: The spliceosome: design principles of a dynamic RNP machine. *Cell*, 136 : 701-718, 2009
- 3) Srebrow, A., Kornblihtt, A.: The connection between splicing and cancer. *J. Cell. Sci.*, 119 : 2635-2641, 2006
- 4) Takeo, K., Kawai, T., Nishida, K., Rokutan, K., *et al.*: Oxidative stress-induced alternative splicing of transformer 2 beta (SFRS10) and CD 44 pre-mRNAs in gastric epithelial cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 297 : C330-338, 2009
- 5) Lareau, L., Inada, M., Green, R., Wengrod, J., *et al.*: Unproductive splicing of SR genes associated with highly conserved and ultraconserved DNA elements. *Nature*, 446 : 926-929, 2007
- 6) Long, J., Caceres, J.: The SR protein family of splicing factors: master regulators of gene expression. *Biochem. J.*, 417 : 15-27, 2009
- 7) Gardner, L.: Nonsense-Mediated RNA Decay Regulation by Cellular Stress: Implications for Tumorigenesis. *Molecular Cancer Research*, 8 : 295-308, 2010
- 8) Cartegni, L., Chew, S., Krainer, A.: Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. *Nat. Rev. Genet.*, 3 : 285-298, 2002
- 9) Ni, J., Grate, L., Donohue, J., Preston, C., *et al.*: Ultraconserved elements are associated with homeostatic control of splicing regulators by alternative splicing and nonsense-mediated decay. *Genes. Dev.*, 21 : 708-718, 2007
- 10) McGlincy, N., Smith, C.: Alternative splicing resulting in nonsense-mediated mRNA decay: what is the meaning of nonsense? *Trends Biochem. Sci.*, 33 : 385-393, 2008
- 11) Sun, S., Zhang, Z., Sinha, R., Krainer, A., *et al.*: SF 2/ASF autoregulation involves multiple layers of post-transcriptional and translational control. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 17 : 306-312, 2010

Regulation of gene expression by alternative splicing

Ken Kurokawa, Toshihito Tanahashi, Kiyoshi Masuda, Yuki Kuwano, and Kazuhito Rokutan

Department of Stress Science, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The human genome sequence has been decoded, and the more complicated regulation of gene function is revealed in the post-genome era. In the various mechanisms of epigenome, RNA dramatically controls gene expression through the various post-transcriptional processing including transcription, splicing, cap addition, polyadenylation, nuclear export, translation. Especially, the alternative splicing is involved in all of those post-transcriptional regulations, as well as splicing of pre-mRNA. However, there were few reports, how the alternative splicing contributes to the regulations of cellular functions because of its difficulty of the analysis. This review discusses the molecular mechanism of alternative splicing and its regulator; Serine/arginine-rich splicing factor (SRSF). We also discuss how the SRSF genes sustain their own proper expressions and functions.

Key words : alternative splicing, SRSF, PTC, NMD

原 著 (第25回徳島医学会賞受賞論文)

脳卒中の医療連携 — 県南部医療の改善をめざして —

本 田 壮 一^{1,4)}, 白 川 光 雄^{2,4)}, 小 原 聡 彦¹⁾, 橋 本 崇 代³⁾, 竹 林 貢⁴⁾,
里 見 淳 一 郎⁵⁾, 永 廣 信 治⁵⁾

¹⁾美波町国民健康保険由岐病院内科

²⁾海陽町国民健康保険海陽町穴喰診療所

³⁾美波町国民健康保険由岐病院外科

⁴⁾海部郡医師会

⁵⁾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外科学分野

(平成22年11月8日受付)

(平成22年11月15日受理)

脳神経外科や介護施設と医療連携を行った脳卒中の3例を提示し、問題点を明らかにした。脳梗塞のrt-PA治療目的のため、脳神経外科に搬送したが、できなかった症例(症例1)や、くも膜下出血を起こし脳神経外科で手術・回復期リハビリテーションを受けた症例(症例2)を経験した。急性期の医療連携では、脳梗塞が疑われる場合、rt-PA治療可能の施設への救急搬送が重要になっている。2009年10月より、徳島大学病院が、「海部郡における脳卒中・心疾患のための最適救急体制の開発」という社会貢献支援事業を行っており、当院の症例も登録している。次に、脳卒中の慢性期(症例3)では介護施設に入所している患者が多く、その嚥下性肺炎などの感染症対策が重要である。近年、当医療圏では医師不足となっているが、脳卒中地域連携パスなどを用い、「顔のわかる温かい医療連携」が望まれる。これらの取り組みで、県南部の医療の改善につながればと考える。

はじめに

徳島県は6つの二次医療圏に分けられ、美波町・牟岐町・海陽町の3町で構成される人口約2万4千人の最南部地域(海部郡)は「南部Ⅱ保健・医療圏」に属している(図1)。この地域には当院の他、日和佐病院、海南病院の2町立病院と県立海部病院の4自治体病院(総病床数235床)が存在し、地域医療の中核をなしていた。



図1 南部Ⅱ保健・医療圏の地図¹⁾。徳島県の南部に位置し、隣は高知県に接する。圏内に4つの公立病院がある。由岐病院は、最も徳島市寄りに位置する。

2004年の臨床研修医制度が発端で、2005年にはこの地域の勤務医師不足が深刻になり、入院治療、救急医療に支障をきたしている¹⁾。たとえば県立海部病院では、従来の常勤医師18名(内科医師9名)が、2005年10月からは7名(同2名)にまで減少した^{1,2)}。地域医療の中心となる内科診療体制の弱体化に対して、地域住民の不安が増している。1名の脳外科医も、2008年3月に退職された。

一方、脳卒中は、コモン・ディゼーズ(common disease)のひとつで、海部郡にある一般病床50、常勤医3名の当院においても、よく経験する。当院は、急性期病

院で、海部郡で最も徳島市寄りの位置にある（図1）。

国内では、2005年に、遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター（recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA, アルテプラゼ）の静脈内投与が認可され、発症から3時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害で、慎重に適応判断された患者に対して強く推奨されている³⁾。

図2に、由岐病院を中心とした関連医療機関、救急車でかかる時間を示す。当院からは、阿南市・小松島市の病院で、急性期治療を受けることが多い。具体的には、脳神経外科のある、車で35分の阿南共栄病院⁴⁾、50分の徳島赤十字病院⁵⁾に救急搬送することが多い。

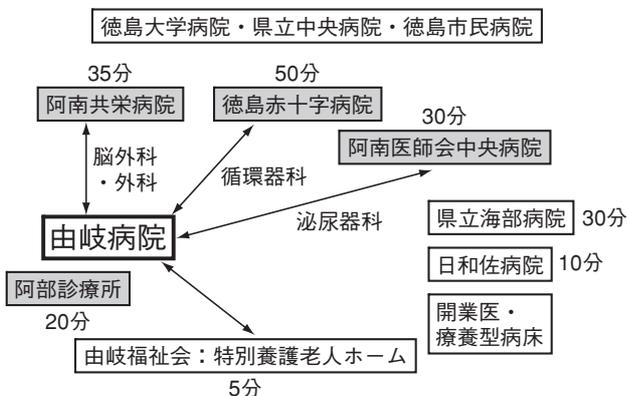


図2 由岐病院から見た連携医療機関の模式図。急性期基幹病院への救急搬送の時間と、専門科を記載。慢性期は、町内の特別養護老人ホームや徳島市内の病院の介護病床へ紹介することが多い。

方 法

脳神経外科や介護施設などと、良質の医療連携を行った3症例をまとめ、その問題点を明らかにする。

結 果

自験の3症例（代表的な症例）を提示する。

症例1：70歳女性。臨床診断は、脳梗塞。現病歴：2009年1月、起床時に右片麻痺・失語が出現し、救急車で来院。当直の時間帯でもあり、脳CT検査を行わず、阿南共栄病院・脳外科へ再搬送。脳梗塞と診断されたが、rt-PA治療は断念された。

リハビリテーションを受け、同年8月に退院。その後、在宅で言語聴覚士（ST）による言語訓練を行っている。慢性期の脳CTを示す（図3）。

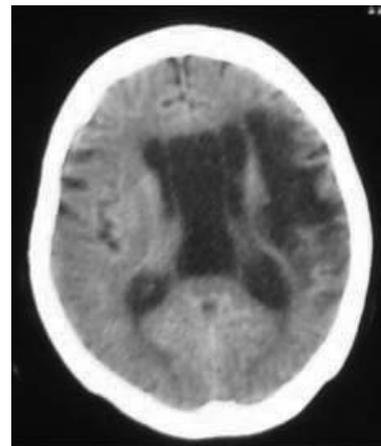


図3 症例1の慢性期の脳CT写真。

症例2：75歳の海女^{あま}。主訴は頭痛・嘔吐。現病歴・経過：2008年6月、磯でウニ漁中、突然の頭痛・嘔吐が出現し、救急車で当院に搬送された。血圧194/101mmHg。脳CT（図4 a, b）で、くも膜下出血と診断し、徳島赤十字病院の脳外科へ再搬送、入院。同院では、前大脳動脈瘤の開頭ネック・クリッピング術を施行し、8月より小松島病院の回復期リハビリテーション病棟に入院。同年12月には、正常圧水頭症で脳室・腹腔シャント手術を、徳島赤十字病院で受けた。2009年3月、小松島病院を退院。現在は、高血圧・パーキンソニズムで当院に通院している。

症例1, 2のような急性期疾患は、すみやかな診断の後、当地では脳外科のある基幹病院に搬送が必要である。

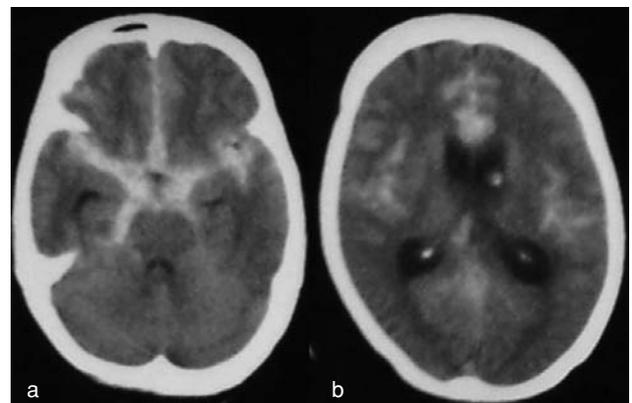


図4 a・b：症例2の発症時（急性期）の脳CT写真。

症例3：64歳の男性。職業は元船員。現病歴・経過：2003年に脳梗塞(左片麻痺，仮性球麻痺)を起こし，2007年にはPEGを造設した。阿南共栄病院の脳外科・内科(高血圧，腎症を伴う糖尿病・インスリン治療)・泌尿器科(神経因性膀胱)に通院していた。2008年12月頃より嚥下性肺炎の入・退院(当院や阿南共栄病院)を繰り返すようになった。2009年3月に気管切開術を受け，4月に退院。

同年6月に褥瘡・発熱を合併し，7月より当院に再入院した。慢性期の脳CTでは，右中大脳動脈領域に陳旧性梗塞を示唆する低吸収域を認める(図5c)。入院後の褥瘡のケアで，左踵部(図5a, b)や臀部の病変も徐々に改善した。しかし，入院中にも左下肺に嚥下性肺炎を引き起こし(図5d：胸部レントゲン検査，図5e：胸部CT検査)，抗生物質の投与にて改善した。病棟で口腔ケアを継続したが，徐々に衰弱し，2010年10月に逝去された。経過中，在宅医療を勧めたが，主たる介護者の妻の希望で，入院を継続した。

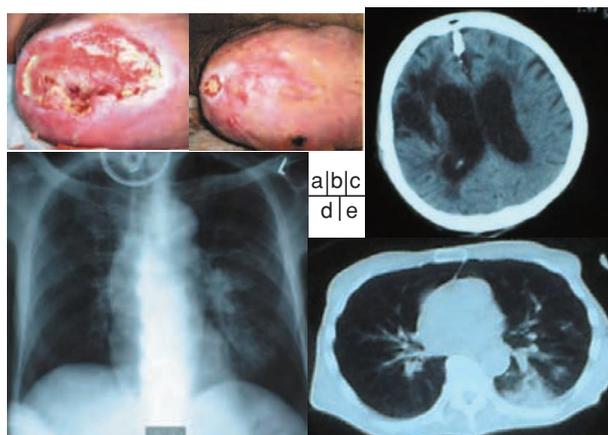


図5 a：症例3の左踵部の褥瘡(入院時)，b：入院処置後の同部位の写真。c：症例3の慢性期の脳CT。d：入院後肺炎併発時の胸部レントゲン写真，e：同時期の胸部CT写真。

考 察

脳梗塞となった有名人(国内)には，長島茂雄(元野球監督)・桜井和寿(歌手)・小淵恵三(元首相)・坂上二郎(タレント)・西城秀樹(歌手)・真屋順子(女優)・三遊亭円楽(落語家)・江守徹(俳優)など，枚挙に暇がない。生命科学の分野でも，多田富雄(1934-2010，免疫学者)は脳梗塞(左片麻痺，仮性球麻痺)を発症したが，リハビリを続け，ワープロを用い能楽を創作した

という。柳澤桂子(1938-，遺伝学者，「周期性嘔吐症」の難病を患っている。)との往復書簡⁶⁾を読むと，偉大な科学者が病気で倒れることは社会の大きな損失と思う。

症例1, 2などの急性期・超急性期の脳卒中治療を改善するため，当地では，2009年10月より1年間，徳島大学が，「海部郡における脳卒中・心疾患のための最適救急体制の開発」というパイロット事業支援プログラム(社会貢献支援事業)を行っている(以下「海部プロジェクト」と省略。1年後の現在，延長が決まった)。海部郡医師会と共同で，脳卒中や，急性心筋梗塞などの心臓病の患者に対する救急体制の改善をめざして，症例の登録を行っており，当院の症例を登録している(当院より，脳卒中は，疑診を含め12ヵ月で26症例)。

その中間報告が，2010年6月14日の徳島新聞に報道されている。

記事：「海部から脳梗塞患者の搬送：2時間超」

海部郡内から，脳梗塞などの患者を専門医がいる病院に救急搬送した場合，2時間以上かかっていることが徳島大学の調査で分かった。徳島市中心部と比べると，1時間40分も遅く，効果的な治療を行うための体制づくりが緊急の課題となっている。

徳島大学は，昨年10月から3月末までの半年間，美波，牟岐，海陽の3町から，脳梗塞などの疑いで郡内の病院に救急車で運ばれた後，専門医がいる小松島・阿南両市内の病院に救急転送された28人を調査した。

その結果，救急車を呼び，由岐病院(下線：筆者)・日和佐病院(美波町)を経由して阿南共栄病院(阿南市)に転送された時間は平均2時間25分，海部病院(牟岐町)から徳島赤十字病院(小松島市)では2時間18分だった。一方，徳島市中心部から徳島大学病院(同市)への平均搬送時間は40分だった。

脳卒中の治療開始に，徳島市中心部は40分であるが，当院からは2時間以上を要していることが判明した。

八戸市立市民病院救命救急センター(青森県)の報告⁷⁾によると，2009年3月より，青森県ドクターヘリの運航が開始され，1年4ヵ月で350回の出勤があったという。2009年3月～2010年7月の期間において，ドクターヘリで八戸市立市民病院に搬送された急性期脳梗塞患者にrt-PAを使用した症例は6例。発症から治療開始までの時間の中央値は150分。NIH Stroke Scaleの中央値はrt-

PAの投与直前は22.5点であり、2週間後のそれは18.3点、平均入院期間は36日であり、転帰としては他院リハビリ転院が5症例（83%）で、脳浮腫による死亡例が1症例であった。従来であればrt-PAが投与できなかった青森県内の地域における住民への使用が可能となってきたという。

徳島県でも、消防防災ヘリコプターによる救急搬送が始まっており、さらに拡充が望まれている。救急車による道路搬送も、2007年に由岐・日和佐間の高規格道（日和佐道路）が完成し、北側の由岐・阿南市福井間が現在工事中で、完成が待たれている⁸⁾。

また、海外での治験のメタアナリシスでは、rt-PA静注療法が、発症4.5時間まで延長できる可能性が示唆されている⁹⁾。日本でも認可されると、症例1のような患者など、rt-PAの恩恵を受ける症例が増えると予想される。

また、このプロジェクトの関連の市民講座が2010年6月に計画された（図6a）。しかし、大雨警報が発令される荒天の日となり、延期された（付記：2010年9月25日に開催。救急医療の演者が今中秀光教授（ER・災害医療診療部）から大藤純医師に変更となったが、無事開催され、盛況だった）。いわゆる“Time is brain.”などの啓蒙、救急搬送の解説とともに、救急救命法や心筋梗塞・脳梗塞の予防についての住民にわかりやすい講演会と

なった。住民への啓蒙は重要で、著者も美波町の広報（図6b）で、脳卒中の予防・対処法などを解説してきた¹⁰⁾。

次に、慢性期の脳梗塞では、リハビリテーションや介護ケアが主になる。症例3は入院治療を行ったが、介護施設や療養型病床を持つ病院との連携が重要である。当院では訪問診療を行い、在宅で加療している患者も数名いるが、高齢化・核家族化で介護力が弱く、施設・病院に入所・入院する場合が多い¹¹⁾。

近年、当医療圏では医師不足となっているが、脳卒中の患者に対し、「顔のわかる医療連携」が望まれる。マンパワーの弱い病院で、脳卒中の診療は不十分なことが多いが、「温かい医療連携」^{12,13)}を続け、「持続可能な医療」を目指したい。

本稿では言及できなかったが、シームレスなケア（seamless care）のため、「地域連携パス」の使用など、急性期・慢性期の脳卒中の治療・ケアを通し、さらに徳島県南部の医療連携の質を上げたいと思う。

美波町の隣の阿南市に、「ねたきりになら連」という阿波踊りの連（グループ）を結成し、リハビリテーションを推進しているF医師が居られる。ご自身も脳梗塞を患われているが、お元気に活躍されている。当院など南部Ⅱ保健・医療圏に属する医療施設では、「医師不足」が深刻で、フィジカルだけでなくメンタルにもストレスが多い。「顔の見える温かい」地域連携を行い、患者・

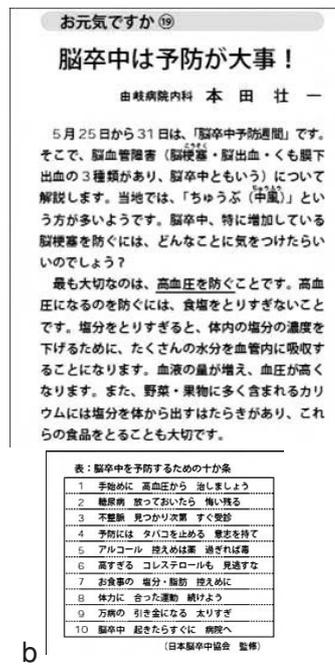
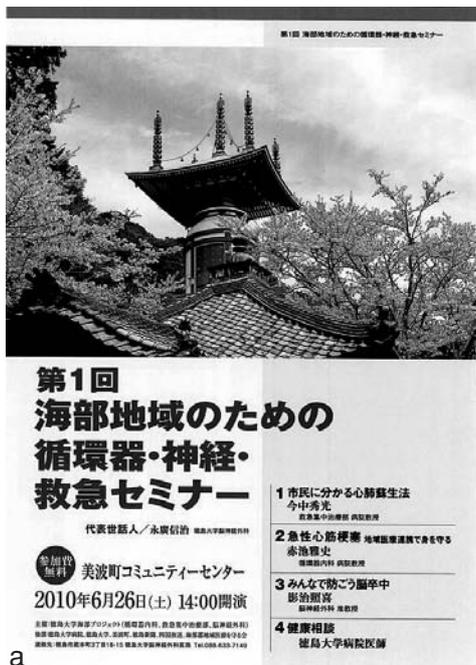


図6 a:「海部地域のための循環器・神経・救急セミナー」のポスター（大雨で6月から9月に延期された）、b: 広報みなみに連載された「お元気ですか」の文章（抜粋）。

住民だけでなく医療者スタッフ自身の健康管理も気を配り¹⁴⁾、県南部の地域医療の改善に寄与していきたいと思う。

最後に、後進の教育・育成も大切で、医学部学生や初期研修医の地域医療研修を受け入れ^{2,15)}、やりがいを持って診療を行っていることをお伝えする。

謝 辞

「海部プロジェクト」のデータ収集のため、何度も当院を訪問された溝渕佳史、岡崎敏之（徳島大学病院）の両医師、提示症例の診療・連携でお世話になった岡博文（徳島赤十字病院）、戎谷大蔵・亀山和人（阿南共栄病院）、西角智子（小松島病院）の諸先生、西田健人（介護福祉士、由岐福祉会・ねんりん）、渡辺眞明（言語聴覚士、富士医院）の両氏に感謝します。

また、この原稿の校閲を頂いた徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子薬理学分野の吉本勝彦教授に、お礼申し上げます。

文 献

- 1) 森敬子, 井下俊, 原田顕治, 坂東弘康 他: 徳島県南部の医療体制. 第233回徳島医学会学術集会(2006年度夏期), 2006年7月
- 2) Tani, K., Iwasaki, T., Kawaminami, S., Yuasa, S., *et al.*: Evaluation of primary care practice in the University of Tokushima. *J. Med. Invest.*, **56**: 81-87, 2009
- 3) 篠原幸人, 小川彰, 鈴木則宏, 片山泰朗 他: 脳卒中治療ガイドライン2009. 協和企画, 東京, 2009 (<http://www.jsts.gr.jp/jss08.html>)
- 4) 本田壮一, 小原聡彦, 橋本崇代, 濱田佳哲 他: 地域医療でモチベーションを保つには? -医療連携より-. 阿南共栄病院医学雑誌, **10**: 1-5, 2008
- 5) 本田壮一: 徳島赤十字病院と連携への期待. にっせきだより, 第24号(12月): 2, 2005 (http://www.tokushima-med.jrc.or.jp/hospital/nisseki_pdf/nissekidayori24.pdf)
- 6) 多田富雄, 柳澤桂子: 露の身ながら, 往復書簡, いのちへの対話. 集英社, 東京, 2004
- 7) 木川英, 今明秀, 三浦一章: ドクターヘリにてt-PAを使用した症例の検討. 第49回全国自治体病院学会, 2010年10月
- 8) 本田壮一: 海部郡医師会もルネサンスへ. 徳島県医師会報, No. 474(11): 14-15, 2010
- 9) Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., *et al.*: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, **359**: 1317-1329, 2008
- 10) 本田壮一: お元気ですか¹⁹⁾, 脳卒中は予防が大事!. 広報みなみ, 5月号(No. 14), 14, 2007 (<http://www.town.minami.tokushima.jp/mnm/dwn.php?id=282&num=14>)
- 11) 本田壮一: 超高齢者のターミナルケア-100歳以上で入院した7症例の検討-. 日本統合医療学会四国支部会報, **2**: 47-50, 2008
- 12) 本田壮一: 私と阿南市医師会-顔のわかる医療連携を-. 阿南医報, **159**: 4-7, 2009
- 13) 本田壮一: “顔のわかる医療連携をめざして”. 徳島県臨床内科医会会報, 第15号. 2010, pp. 48-49
- 14) 本田壮一, 白川光雄, 小原聡彦, 橋本崇代 他: 美波町役場の敷地内禁煙が始まって. 第5回日本禁煙科学会学術総会, 2010年11月
- 15) 本田壮一, 白川光雄, 小原聡彦, 橋本崇代: 医学生実習を受け入れて-地域でのプライマリ・ケアを伝える-. 日本プライマリ・ケア学会四国支部論文集, No. 3: 34-36, 2010

Medical co-operation for patients with cerebrovascular diseases in the south area of Tokushima Prefecture -towards creating better medical environments-

Soichi Honda^{1,4)}, Mitsuo Shirakawa^{2,4)}, Akihiko Ohara¹⁾, Takayo Hashimoto³⁾, Mitsugu Takebayashi⁴⁾, Junichiro Satomi⁵⁾, and Shinji Nagahiro⁵⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Yuki Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Shishikui Clinic, Tokushima, Japan

³⁾Department of Surgery, Yuki Hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Kaifu Branch of Tokushima Medical Association, Tokushima, Japan

⁵⁾Department of Neurosurgery, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School and Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Background : Cerebrovascular disease have been known as “brain attack” since introduction of the treatment with recombinant tissue plasminogen activator against cerebral infarction. Emergent transport of apoplexy patients to hospitals with stroke care unit is needed. But nowadays, shortage of doctors appeared in Kaifu county of Tokushima Prefecture. **Objectives** : The aim of this study was to clarify problems on patients with apoplexy in this district. **Methods** : Three representative clinical cases are presented. **Results** : They were suffered from acute cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, or chronic cerebral infarction complicated with aspiration pneumonia and bed-sores. **Conclusions** : In order to treat patients with cerebrovascular diseases effectively in this district, organic and friendly co-operation among doctors of stroke care units, physicians belonging to the Tokushima Medical Association, and staffs of the geriatric health service facilities is needed.

Key words : cerebrovascular disease, recombinant tissue plasminogen activator, medical co-operation

原 著 (第4回若手奨励賞受賞論文)

癌化学療法における消化管毒性と血清 Diamine Oxidase (DAO) 活性に関する検討

田村 潮¹⁾, 岡 久 稔 也²⁾, 北 村 晋 志²⁾, 外 磯 千 智¹⁾, 宇 高 憲 吾¹⁾,
小 林 愛 貴 美¹⁾, 松 本 早 代¹⁾, 宮 本 康 雄¹⁾, 有 田 加 奈 子²⁾, 岸 久 美 子²⁾,
中 村 文 香²⁾, 三 好 人 正²⁾, 田 中 貴 大²⁾, 藤 野 泰 輝²⁾, 井 上 篤²⁾,
矢 野 弘 美²⁾, 木 村 哲 夫²⁾, 竹 内 尚²⁾, 仁 木 美 也 子²⁾, 岡 本 耕 一²⁾,
木 村 雅 子²⁾, 佐 藤 康 紀²⁾, 岡 村 誠 介²⁾, 中 屋 豊³⁾, 高 山 哲 治²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター, ²⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態予防医学講座消化器内科学分野,

³⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療栄養科学講座代謝栄養学分野

(平成22年11月24日受付)

(平成22年12月13日受理)

癌化学療法の消化管毒性の客観的評価と出現予測は困難である。Diamine oxidase (DAO) は、主に小腸粘膜の絨毛上皮細胞に分布する酵素であり、腸管障害によって血中 DAO 活性が低下するため、小腸粘膜の変化を鋭敏に反映する指標として注目されているが、癌化学療法中の消化管毒性出現予測における血中 DAO 活性の有用性は十分に検討されていない。そこでわれわれは、化学療法時の消化管毒性出現予測における血清 DAO 活性の有用性について検討した。初回治療として DCS 療法を施行した進行胃癌患者 6 例の血清 DAO 活性の推移と消化管毒性との関連性を調べた。消化管毒性 (Grade 2 以上) が出現した 4 例では、消化管症状の出現に先行して持続的な血清 DAO 活性の減少がみられた。化学療法施行時の血清 DAO 活性の推移を検討することにより、消化管毒性の出現を予測し、迅速に対応できる可能性が示唆された。

癌化学療法の有害事象としての消化管毒性は、患者の QOL を低下させ、しばしば化学療法中断の原因となる。このため、癌化学療法中に出現する悪心・嘔吐、口内炎、下痢などの消化管毒性を客観的に評価し、早期に対応することが重要であるが、その客観的評価と出現予測は困難である。

われわれは、進行胃癌に対する標準治療である Tega-

ful gimestat potassium (S-1) と Cisplatin (CDDP) 併用療法の奏効率をあげるために Docetaxel (DTX) を加えた 3 剤併用化学療法 (DCS 療法) を開発し、Phase I/II study を実施してきた^{1,2)}。この Phase II study の奏効率は 87.1% と非常に高く、23% の症例でダウンスタージング後の根治術が可能であった。このように奏効率の高い DCS 療法を行う際には、施行中の有害事象である白血球減少、好中球減少に加え、悪心・嘔吐、下痢、口内炎などの消化管毒性をうまくコントロールすることが重要な課題となっている。

Diamine oxidase (DAO) は、主に小腸粘膜の絨毛上皮細胞に分布し、ジアミン類の脱アミノ化作用を有し、細胞増殖の制御作用および有害なポリアミンやヒスタミンの異化による生体防御作用を担う酵素である^{3,4)}。DAO は 1~2 日で代謝される酵素であり、小腸組織中の DAO 活性は血中 DAO 活性と正の相関を示すため、血中 DAO 活性は小腸粘膜の健全度、成熟度の指標とされる⁵⁾。血中 DAO 活性は、抗癌剤による小腸粘膜障害によって減少することが報告され、消化管毒性の客観的指標として利用できる可能性が示唆されている^{6,7)}。本研究では、進行胃癌に対する化学療法施行時の消化管毒性出現予測における血清 DAO 活性の有用性について検討した。

対象および方法

本研究は、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行われた（承認番号683）。当科において Docetaxel (DTX), Cisplatin (CDDP), Tegafur gimestat potassium (S-1) による3剤併用化学療法 (DCS療法) を初回治療として施行した消化管手術歴のない Stage IV の進行胃癌患者のうち、本研究に関して十分に説明し文章による同意の得られた6例を対象とした。年齢は52歳から77歳（平均62歳）、男性3例、女性3例であった。

DCS療法は、S-1 80mg/m²を day 1 から day14の2週間経口投与し、day 8 に DTX 50mg/m²および CDDP 60mg/m²を点滴静注し、day15より7日間休薬する計21日間を1コースとした^{1,2)}(図1)。なお、悪心・嘔吐の予防目的に、DTX および CDDP 投与当日 (day 8) には5-HT₃受容体拮抗薬のアザセトロン30mg、デキサメタゾン9.9mg、投与後2日間 (day 9, 10) はアザセトロン20mg、デキサメタゾン6.6mgの投与を行った。

S-1投与開始直前 (day 1), DTX および CDDP 投与直前 (day 8), DTX および CDDP 投与翌日 (day 9), S-1投与終了後 (day14), 1コース終了直後 (day21)の末梢静脈血中の血清 DAO 活性を、高感度比色法を用いて測定した^{8,9)}(図1, 2)。消化管毒性の判定は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 による評価基準を用いて行い、Grade 2 (中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限のみられる状態) 以上を消化管毒性ありと判定した。

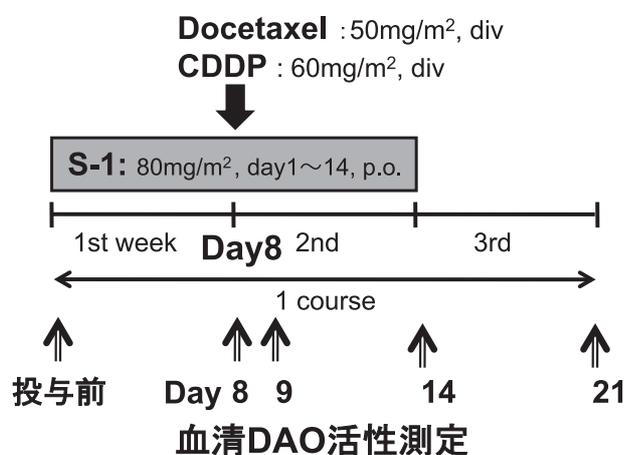


図1. DCS療法の治療プロトコールと血清 DAO 活性の測定時期

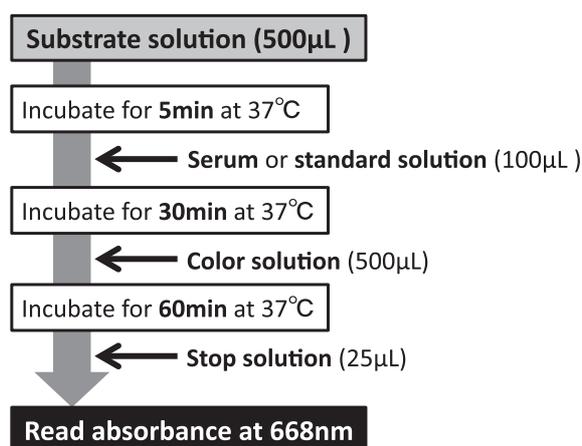


図2. 血清 DAO 活性の測定方法: Substrate solution: 30mM cadaverine in PIPES buffer (pH7.2); Substrate solution: 0.625-20units/L DAO; Color solution: 100µM DA-67, 6 unit/ml peroxidase, 5unit/ml ascorbate oxidase in MES buffer (pH5.4); Stop solution: 30mM diethyldithiocarbamate

消化管毒性の出現頻度と出現時期、全症例の血清 DAO 活性平均値の推移、消化管毒性出現の有無と血清 DAO 活性値の推移との関係を検討した。結果は mean ±SD で表記した。

結 果

消化管毒性は6例中4例 (67%) に出現した。その内訳は、下痢と食欲不振1例、食欲不振1例、悪心・嘔吐1例、口内炎1例であり、出現時期はそれぞれ day12, day11, day10, day11であった (表1)。S-1投与開始直前 (day 1), DTX および CDDP 投与直前 (day 8), DTX および CDDP 投与翌日 (day 9), S-1投与終了後 (day 14), 1コース終了直後 (day21) の血清 DAO 活性平均値は、それぞれ4.9±2.8 U/L, 4.2±1.8 U/L, 3.4±1.7 U/L, 3.4±1.2 U/L, 3.8±0.8 U/Lであった。血清 DAO 活性平均値は、S-1投与開始に伴い S-1投与開始1週間 (day 1 から day 8) で14.3%減少し、DTX および CDDP 投与1日 (day 8 から 9) で19.0%減少した。S-1投与終了後 (day14) から1コース終了直後 (day21) の休薬期間中 (day15から21) に血清 DAO 活性平均値は11.8%増加した。消化管毒性が出現した4例では、全例で消化管症状の出現に先行して、持続的な血清 DAO 活性の減少がみられ、S-1投与開始1週間 (day 1 から day 8) で17.9±15.6%, DTX および CDDP 投与1日 (day 8 から 9) で24.5±8.6%減少した。これに対し、消化管

表1. 消化管毒性の有無とその内訳

症例	年齢	性	病期	消化管毒性 (CTCAE Grade*)				消化管毒性 (総合評価)
				食欲不振	悪心・嘔吐	下痢	口内炎	
1	63	F	IV	1	0	0	1	無
2	77	M	IV	1	0	0	1	無
3	52	M	IV	2	0	2	0	有
4	70	M	IV	1	2	0	1	有
5	76	F	IV	1	1	2	1	有
6	65	F	IV	3	1	0	0	有

*Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 [CTCAE] (有害事象共通用語規準 v4.0), Grade 1 軽症; 症状がない, または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない, Grade 2 中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限, Grade 3 重症または医学的に重大であるが, ただちに生命を脅かすもの, Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する, Grade 5 有害事象による死亡

毒性が出現しなかった2例では, S-1投与開始1週間後またはDTXおよびCDDP投与翌日のいずれかで血清DAO活性の増加がみられた。

考 察

進行胃癌に対するDCS療法施行時に, 開始直前(day 1), DTXおよびCDDP投与直前(day 8), その翌日(day 9)の3点の血清DAO活性に持続的な減少がみられた4例でday 9以降に消化管毒性が出現し, 持続的な減少の見られなかった2例では消化管毒性が出現しなかったことより, 血清DAO活性の推移を評価することによって, DCS療法施行中の消化管毒性の出現を予測できる可能性が示唆された。

Tanakaらは, 小児神経芽細胞腫患者へのcycloshosphamide (CPM)を用いた化学療法時にはCPM投与後1日目に血清DAO活性が有意に減少し, その後次第に増加して7日目で前値に回復し, 3~5日目に食欲不振, 軽度の腹部膨満, 下痢などの消化器症状が出現したが, vincristine (VCR)による化学療法時には血清DAO活性は減少せず消化管毒性の出現も見られなかったと報告している。また, 水溶性食物繊維であるグアーガム分解物の予防投与によって, CPM投与翌日の血清DAO活性の減少は消失し, 消化管毒性もみられなかったことより, 血清DAO活性の測定は消化管毒性発生の早期診断に有用と報告している⁹⁾。

今回の検討では, DCS開始直前の血清DAO活性値は4.9±2.8 U/L (2.1~8.7U/L)とばらつきが大きく,

測定値から消化管毒性の出現の有無を予測することは不可能であった。今回の対象症例には問題となるような肝障害を合併した症例は含まれていなかったが, 血液中に放出されたDAOは肝臓で代謝されるため, 肝障害のある症例では血中DAO活性が高値となることが報告されている¹⁰⁾。また, 血中DAO活性は, 年齢によってもその基礎値が影響を受け, 1~3歳でピークとなり, その後次第に低下して思春期以降成人に近い値(4.93±1.82 U/L)となる⁹⁾。血中DAO活性は, 体格差による腸管面積の違い, 年齢, 肝障害や高齢による代謝低下などによっても影響を受ける可能性があり, 単回測定値による判定ではなく, その推移や減少率を評価することによって判定することが必要と考えられる。

癌化学療法時には, 抗癌剤の直接作用によって消化管に粘膜障害がおこり, 口内炎や下痢を生じる。口内炎は, 抗癌剤投与2~10日後に出現する粘膜障害と, 投与10~14日後に出現する口腔内感染がその発症に関与している。また, 下痢は, 抗癌剤投与直後に出現する消化管の副交感神経刺激に伴う蠕動亢進による早期下痢と, その後の腸管粘膜上皮障害によって生じる下痢がある。今回の検討では, 口内炎はday11 (S-1投与開始11日後, DTXおよびCDDP投与3日後)に, 下痢はday12 (S-1投与開始12日後, DTXおよびCDDP投与4日後)に出現した。DCS療法で使用するS-1, DTX, CDDPの中では, S-1, DTXが口内炎を, S-1, CDDPが下痢を起こしやすい。DCS療法開始直前, day 8, day 9の3点で血清DAO活性を測定し, 持続的な減少が見られた場合に, 口内炎や下痢の発生が起こる可能性が高いことを予測したうえで, 患者や家族に説明し, より積極的な口腔内の衛生管理, 食事内容の制限(固い食物や熱い食事の制限)による口腔粘膜の物理的粘膜損傷の回避, 整腸剤・止痢剤の投与, 水溶性食物繊維の摂取などを行うことによって, QOLを損なうことなく治療が継続できる可能性が考えられる。

癌化学療法時の悪心・嘔吐は, 延髄の嘔吐中枢(vomiting center: VC)が刺激されて生じる。その刺激経路として, ①延髄に存在する化学受容体引き金帯(chemoreceptor trigger zone: CTZ)に存在するセロトニン, アセチルコリン, サブスタンスPなどの受容体を抗癌剤が刺激するもの, ②消化管(回腸)から遊離したセロトニンが上部消化管壁に存在する5-HT₃受容体と結合し, 自律神経を介してVCを刺激するもの, ③大脳皮質を介するものの3つに分類される。抗癌剤の投与開始24時間以内

に出現する急性悪心・嘔吐は①, ②の機序が関与し, また, 過去の化学療法時に経験した悪心・嘔吐に対する心因性反応として抗癌剤の投与前から出現する予測性悪心・嘔吐は③の機序が関与すると考えられている。これに対して, 抗癌剤の投与24時間以降に出現する遅延性悪心・嘔吐は, その原因が十分に解明されていない。DCS療法では, CDDPが悪心・嘔吐の高危険群(嘔吐発現率90%以上), S-1, DTXが低危険群(嘔吐発現率10%未満)に属する薬剤である。今回は, 初回治療時の検討であり, DTXおよびCDDP投与(day 8)に際し5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾンをday 8~10の3日間投与し, 持続的に血清DAO活性の低下した症例4例中1例でday 11に遅延性悪心・嘔吐が出現した。遅延性悪心・嘔吐に対する粘膜障害の関与は明らかとなっていないが, 持続的に血清DAO活性の低下のみられる症例に対して, 5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾンをより長期間投与することによって, 効率よく遅延性悪心・嘔吐の予防できる可能性もあり, 今後の検討が必要である。

血清DAO活性は, 小腸組織中のDAO活性と正の相関を示すため, 小腸切除術後の残存小腸量の評価や小腸障害をきたすクローン病や虚血性腸炎の腸管障害の定量評価に有効とされている⁵⁾。また, 抗癌剤による小腸粘膜障害度と相関することが報告され, 消化管毒性の客観的指標として利用できる可能性が示唆されている^{6,7)}。今回の検討では, 初回DCS療法施行時の血清DAO活性の推移を評価することによって消化管毒性の出現を予測できる可能性が考えられた。1コース終了時の血清DAO活性平均値は, 開始直前の4.9U/Lから3.8U/Lへ減少しており, 2コース目以降にはより消化管毒性が出現しやすくなる可能性も考えられる。今後, 症例数を増やしてDCS療法における血清DAO活性推移の評価の有用性を確かめるとともに, 2コース目以降の消化管毒性出現予測における血清DAO活性の有用性, 年齢, 肝障害などの病態を考慮した血清DAO活性の評価法, さらに, 他の化学療法レジメンに対する血清DAO活性の評価法についても検討が必要と考えられる。

現在, 癌化学療法における予後予測, 治療効果予測, 有害事象予測に関するバイオマーカーの検討が進められている。臨床的に使用できるバイオマーカーには, 十分な感度, 特異度, 非侵襲的で簡便に測定できること, 安価であることなどの条件が必要である。血清DAO活性は高感度比色法によって少量の血清検体を用いて比較的簡便かつ迅速に測定することができ, HPLC法に比べて

操作が簡単かつ高感度である^{8,9)}。簡便かつ迅速に測定できる血清DAO活性値を消化管毒性のバイオマーカーとしてその推移を評価し, 消化管毒性が出現する可能性が高い血清DAO活性値の持続的減少を認める症例では, 衛生管理, 止痢剤や制吐剤などの薬剤投与および栄養療法を積極的に行うことによって, より安全かつ安定した治療が可能になると考えられる。

結 論

血清DAO活性の推移を検討することにより, 癌化学療法施行時の消化管毒性の出現を予測できる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Sato, Y., Takayama, T., Sagawa, T., Takahashi, Y., *et al.*: Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 66 : 721-728, 2010
- 2) Takayama, T., Sato, Y., Sagawa, T., Okamoto, T., *et al.*: Phase I study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Br. J. Cancer*, 8 ; 97 : 851-856, 2007
- 3) Wolvekamp, M. C., de Bruin, R. W. : Diamine oxidase : an overview of historical, biochemical and functional aspects. *Dig. Dis.*, 12 : 2-14, 1994
- 4) Mennigen, R., Bieganski, T., Elbers, A., Kusche, J. : The histamine-diamine oxidase system and mucosal proliferation under the influence of aminoguanidine and seventy percent resection of the rat small intestine. *Agents. Actions.*, 27 : 221-223, 1989
- 5) Luk, G. D., Bayless, T. M., Baylin, S. B. : Plasma postheparin diamine oxidase. Sensitive provocative test for quantitating length of acute intestinal mucosal injury in the rat. *J. Clin. Invest.*, 71 : 1308-1315, 1983
- 6) Moriyama, K., Kouchi, Y., Morinaga, H., Irimura, K., *et al.*: Diamine oxidase, a plasma biomarker in rats to GI tract toxicity of oral fluorouracil anti-cancer drugs. *Toxicology*, 16 ; 217 : 233-239, 2006
- 7) Luk, G. D., Vaughan, W. P., Burke, P. J., Baylin, S. B. :

- Diamine oxidase as a plasma marker of rat intestinal mucosal injury and regeneration after administration of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res.*, 41 : 2334-2337, 1981
- 8) Takagi, K., Nakao, M., Ogura, Y., Nabeshima, T., *et al.* : Sensitive colorimetric assay of serum diamine oxidase. *Clin. Chim. Acta.*, 226 : 67-75, 1994
- 9) Tanaka, Y., Mizote, H., Asakawa, T., Kobayashi, H., *et al.* : Clinical significance of plasma diamine oxidase activity in pediatric patients : influence of nutritional therapy and chemotherapy. *Kurume Med. J.*, 50 : 131-137, 2003
- 10) D'Agostino, L., Ciacci, C., Capuano, G., Daniele, B., *et al.* : Metabolic fate of plasma diamine oxidase : evidence of isolated and perfused rat liver uptake. *Digestion*, 34 : 243-250, 1986

Gastrointestinal toxicity and serum diamine oxidase (DAO) activity during chemotherapy

Ushio Tamura¹⁾, Toshiya Okahisa²⁾, Shinji Kitamura²⁾, Chisato Tonoiso¹⁾, Kengo Udaka¹⁾, Akimi Kobayashi¹⁾, Sayo Matsumoto¹⁾, Yasuo Miyamoto¹⁾, Kanako Arita²⁾, Kumiko Kishi²⁾, Fumika Nakamura²⁾, Jinsei Miyoshi²⁾, Takahiro Tanaka²⁾, Yasuteru Fujino²⁾, Atsushi Inoue²⁾, Hiromi Yano²⁾, Tetsuo Kimura²⁾, Hisashi Takeuchi²⁾, Miyako Niki²⁾, Koichi Okamoto²⁾, Masako Kimura²⁾, Yasunori Sato²⁾, Seisuke Okamura²⁾, Yutaka Nakaya³⁾, and Tetsuji Takayama²⁾

¹⁾Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, ²⁾Department of Gastroenterology and Oncology, and ³⁾Nutrition and Metabolism, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

There are so many patients with advanced gastric cancer who undergo systemic chemotherapy worldwide. The quality of life (QOL) of patients with gastric cancer who receive chemotherapy is often lowered by various gastrointestinal toxicities during the chemotherapy. Nutrition is also impaired by gastrointestinal toxicities. However, it is difficult to predict their occurrence in advance and further there is no good serum marker for nutrition in the patients treated with chemotherapy. Thus, it is important to objectively evaluate and predict the toxicity of the digestive tract during cancer chemotherapy. Diamine Oxidase (DAO) is an enzyme that is expressed in intestinal epithelial cells. Recently it has been reported that DAO activity may reflect damage or atrophy of the intestinal villi, and therefore it may be a sensitive serum marker for nutritional state. In this study, we measured serum DAO activity of patients with gastric cancer treated with systemic chemotherapy, and investigated the correlation between DAO activity and gastrointestinal toxicities. Six patients with gastric cancer, who were treated by docetaxel+cisplatin+S-1 combination chemotherapy, were enrolled. DAO activity was measured by sensitive colorimetric assay. DAO activities diminished after treatment in 4 patients with moderate to severe gastrointestinal toxicities. In contrast, they did not change in 2 patients with no gastrointestinal toxicities. Our results may suggest that DAO activity is a good serum marker for the gastrointestinal toxicities as well as nutrition state in patients who receive systemic chemotherapy. More large scale study is needed to warrant.

Key words : gastrointestinal toxicity, gastric cancer chemotherapy, diamine oxidase

症例報告 (第4回若手奨励賞受賞論文)

繰り返す心不全と維持透析導入から離脱しえた腎動脈狭窄症の一例

門田宗之¹⁾, 竹谷善雄²⁾, 若槻哲三²⁾, 山口浩司²⁾, 楠瀬賢也²⁾, 仁木敏之²⁾, 坂東左知子²⁾, 久岡白陽花²⁾, 上田由佳²⁾, 富田紀子²⁾, 竹内秀和²⁾, 岩瀬俊²⁾, 山田博胤²⁾, 添木武²⁾, 赤池雅史²⁾, 佐田政隆²⁾, 長井幸二郎³⁾, 土井俊夫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器官病態修復医学講座循環器内科学

³⁾徳島大学病院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座腎臓内科学

(平成22年10月29日受付)

(平成22年11月22日受理)

72歳女性。2年前に腎癌で右腎臓摘出術を受けており、慢性腎不全で通院中であった。2009年11月4日急性心不全で入院。肺水腫のため人工呼吸管理を要した。集中治療により一時心不全が軽快したが、その後2009年11月27日、2010年1月24日心不全の再燃により集中治療を必要とした。腎機能は次第に悪化し無尿となったため透析導入を予定し水分管理はカテーテルを使用した除水を行った。腹部エコーで残存する左腎の腎動脈狭窄が疑われたため、エコーガイド下で造影剤を極力少なくし腎動脈造影施行した。左腎動脈の高度狭窄を認めたため腎動脈形成術を施行したところ、尿量および腎機能が劇的に改善。また繰り返す心不全も見られなくなり、血圧の安定化が得られた。片腎の腎動脈狭窄を治療することにより繰り返す心不全と腎臓絶から離脱した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：72歳，女性

主訴：呼吸困難

既往歴：60歳時 右冠動脈ステント留置術

右頸動脈内膜剥離術

71歳時 右腎摘出術

現病歴：

2009年3月右腎尿細管癌と診断され当院泌尿器科にて

右腎摘出術が施行されている。その後次第に腎不全が進行し血清クレアチニン値は2.5~3.0mg/dlと上昇したため腎臓内科外来通院加療中であった。徐々に血圧が上昇し、Ca拮抗薬、 α 遮断薬を内服開始となったが収縮期血圧は150-180mmHgで推移し、血圧コントロール不良であった。2009年11月4日早朝に突然の呼吸苦を主訴に緊急入院。肺水腫および呼吸性アシドーシスを認め、挿管人工呼吸管理となった。

現症：

身長145cm，体重42kg（体重増加なし），血圧192/92mmHg，脈拍78/min・整，SpO₂：88%（O₂ nasal，来院時），意識清明，下腿浮腫（±），末梢動脈触知可，眼瞼結膜：貧血あり，眼球結膜：黄疸なし，心音：I音の亢進，III音（+），心尖部を最強点とする収縮期雑音（Levine 3/6），肺音：wheeze（+），頸静脈怒張（+），腹部：肝1横指触知，腸蠕動音低下，腹部血管雑音聴取せず，リンパ節腫脹：なし

入院時検査所見：

末梢血・血液生化学検査においてUA 12.0mg/dl，BUN 87mg/dl，Cr 3.27mg/dlと腎機能低下を認め，BNP 1530.9pg/mlと心不全が示唆された。また動脈血ガスではpH 7.063，pCO₂ 111.3mmHgと著名な呼吸性アシドーシスがみられた（表1）。心電図は正常洞調律で右室および左室負荷所見を認めなかったが，胸部レントゲン写真では肺うっ血像を呈した（図1）。心エコーでは中

等度の僧帽弁閉鎖不全 (mitral regurgitation: MR) を認めた。

表1 入院時血液検査所見

腎機能低下所見がみられ、またBNPの上昇、呼吸性アシドーシスを認めた。

WBC	7300 / μ L	Na	137 mEq/L	尿	
RBC	366 $\times 10^4$ / μ L	K	4.4 mEq/L	比重	1.013
Hb	10.3 g/dL	Cl	97 mEq/L	pH	6.0
Ht	31.5 %	Ca	9.2 mg/dL	蛋白	+
Plt	20.2 $\times 10^4$ / μ L	P	6.1 mg/dL	糖	-
T-Bil	0.5 mg/dL	BS	361 mg/dL	潜血	-
GOT	19 IU/L	BNP	1530.9 pg/mL	ケトン体	+/-
GPT	35 IU/L	CRP	1.48 mg/dL	ウロビリ	-
LDH	294 IU/L				
ALP	428 IU/L	pH	7.063		
γ -GTP	46 IU/L	pCO ₂	111.3 mmHg	FeNa	1.3 %
T-chol	158 mg/dL	pO ₂	108.9 mmHg	尿NAG	4.1 U/L
CK	68 IU/L	HCO ₃	31.0 mmol/L		
Amy	74 IU/L	SaO ₂	97.1 %		
TP	7.1 g/dL	BE	-1.3	沈査	0~1/HPF
Alb	4.2 g/dL	(NPPV FIO ₂ 1.0)		赤血球	0~1/HPF
UA	12.0 mg/dL			白血球	硝子円柱
BUN	87 mg/dL			円柱	0~1/LPF
Cr	3.27 mg/dL				

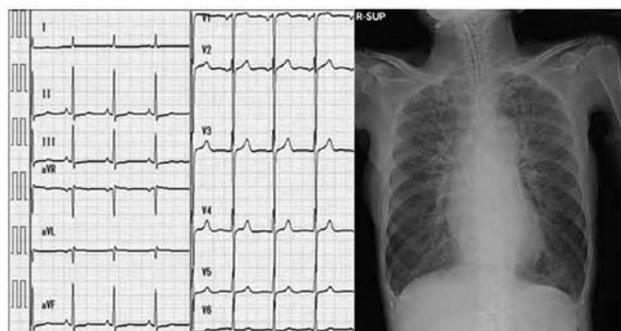


図1 入院時心電図, X線検査所見
心電図: 正常洞調律, 正常軸, ST変化なし, 左室肥大所見なし。
胸部レントゲン: 心胸郭比 49.2%, 著名な肺うっ血を認めた。

臨床経過

入院後 hANP 0.05 γ およびカテコラミンを適宜使用することで心不全は一旦軽快した。入院時に中等度の MR を認めていたため、その後心精査のため経食道エコーを行ったが、僧帽弁前尖の軽度逸脱のみで MR は軽症、その他局所壁運動異常も認めなかった (図2)。その後急激な血圧上昇とそれに伴う心不全増悪を生じ、血漿レニン活性は6.6ng/ml/h と高値を示していたため腎血管エコーを行ったところ、左腎動脈起始部に2.3m/s と加速するモザイク血流を認めた (図3上)。腎機能が悪化していたため、同部位をエコーガイド下に造影剤を極少

■ 心エコー(入院後7日, 肺うっ血改善後)

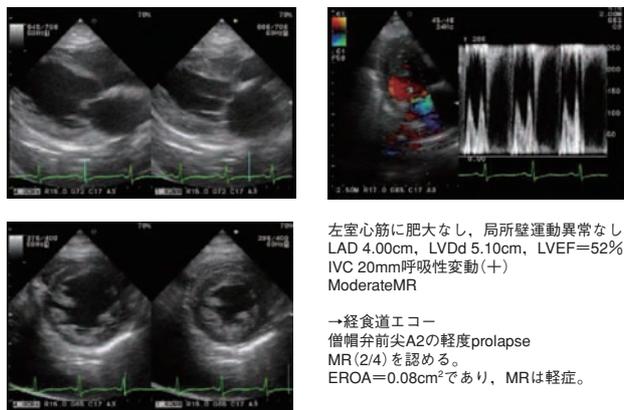
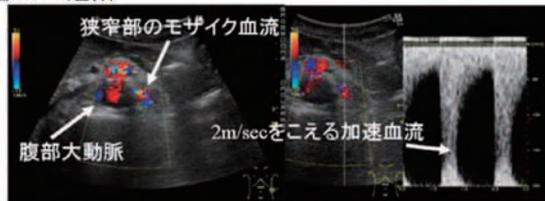


図2 入院後7日目(うっ血改善後)の心エコー所見

■ 腎血管エコー(左腎)



■ 腎動脈造影

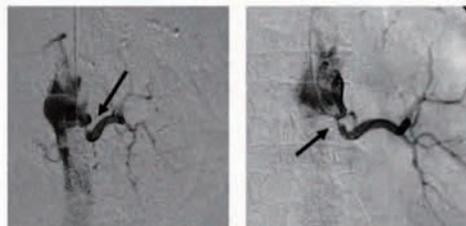


図3 術前の腎動脈エコーおよび腎動脈造影所見

量 (3 ml) 使用して腎動脈造影を施行したところ、高度狭窄が観察された (図3下)。その後心不全増悪を再度生じ無尿となったため持続血液濾過透析 (Continuous hemodiafiltration; CHDF) による除水を行い、シャント造設および維持透析導入を視野に入れた上で腎動脈形成術 (percutaneous transluminal renal angioplasty; PTR), 金属ステント Palmaz Genesis 5.0-15mm 留置) を施行した。造影上左腎動脈狭窄の改善を認め (図4上)、直後に施行した腎血管エコーでも血流速度の改善を認めた (図4下)。腎動脈形成術後の経過は劇的なものであり、術後翌日から1500ml/day 程度の排尿が確認され、収縮期150-180mmHg 程度で推移していた血圧も100mmHg 前後で安定した。血漿レニン活性も0.4ng/ml/h と低下し、以後心不全も再発せず術後2週間程度で退院となった (図5)。

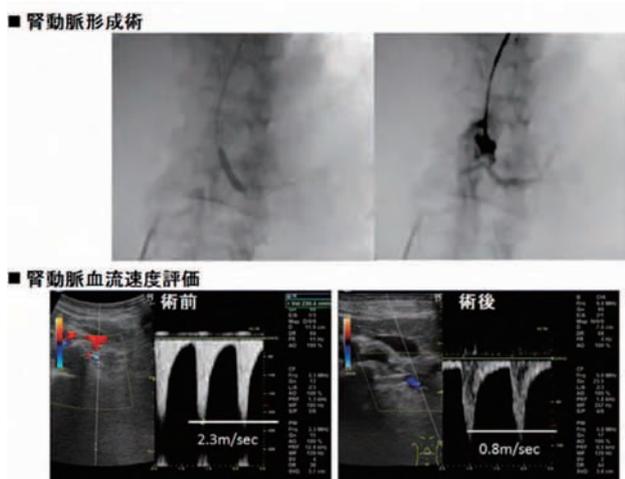


図4 経皮的腎動脈形成術，および術後の腎動脈エコー所見

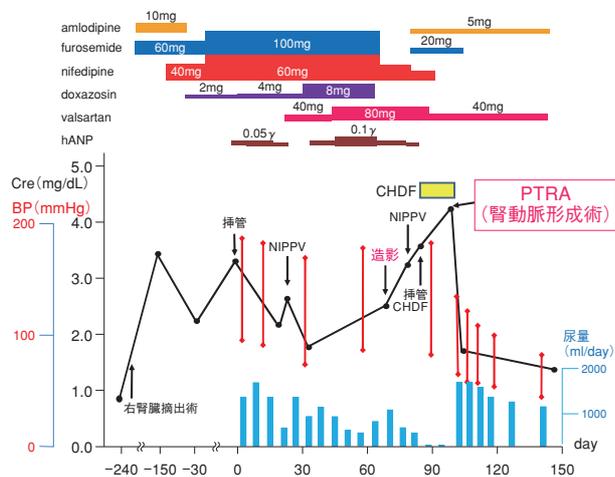


図5 経過図
腎血管造影後に腎機能および心不全の増悪をきたしたため、CHDFを導入した上でPTRAを施行した。術後から無尿は改善し、同時に降圧および心不全の軽快もみられた。術前に使用していた多くの降圧・利尿薬も大きく減量することに成功した。

考 察

腎動脈狭窄症は65歳以上の高齢者の約7%，冠動脈疾患患者の約5%に存在するとされ¹⁾，本症の合併は心疾患において予後増悪因子であると報告されている²⁾。よって心疾患治療にあたり，腎動脈狭窄症のスクリーニングを行うことは極めて重要である。画像診断としてはレノグラム（感度84%，特異度91%），CT（感度100%，特異度98%），MRA（感度98%，特異度90-100%），エコー（感度89%，特異度97%）といずれも十分な精度が報告されている³⁾。しかし多くの腎動脈狭窄症では腎機能が低下していること，心不全症例では植え込み型除細動器

や心臓再同期療法の施行されている例が存在することなどから，CT・MRAは適応が限定されてくる。このような場合，パルスドプラー法にて腎動脈狭窄の有無を判断する腎動脈エコーは習熟こそ必要だが有用な手段だといえる。

腎血管性高血圧の治療に関しては，薬物療法とPTRAでは治療効果に差がないとされている⁴⁾。故にPTRAの適応は限られてくるが，70%を越える腎動脈狭窄を有し，かつ二枝以上の冠動脈病変もしくは慢性心不全の合併がある場合に積極的に考えてよいとの見解がある^{1,5)}。加えて，腎動脈狭窄症には不安定狭心症様の胸痛や突然の肺水腫・うっ血性心不全を呈してくる例があり，これらはCardiac Disturbance Syndromeと定義されている⁶⁾。機序としては①腎動脈狭窄症に伴うRenin-Angiotensin-Systemの亢進・血管収縮，②腎圧利尿曲線の障害，主にこの2点によってvolume-overload，血圧上昇，左室後負荷および心筋酸素需要量の増大などをきたすと考えられている。Cardiac Disturbance Syndromeに対する治療としては，腎動脈ステント留置術を行うことで88%の例で降圧および症状改善が報告されており，第一選択となるべき治療手段である^{1,7)}。また最近では，薬剤溶出性ステントによる治療も試みられている⁸⁾。

結 語

左片腎の腎動脈狭窄が関与したと考えられるCardiac Disturbance Syndromeを経験した。

病態解明に腎動脈エコーが有用であり，治療には腎動脈ステント留置術が有効であった。

文 献

- 1) Hirsch, A. T., Haskal, Z. J., Hertzler, N. R., Bakal, C.W., et al. : ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease. J. Am. Coll. Cardiol., 47 : 1239-1312, 2006
- 2) Conlon, P. J., O’Riordam, E., Kalra, P. A. : New insights into the epidemiologic and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. Am. J. Kidney. Dis., 35(4) : 573-87, 2000.
- 3) Carr, T. M. 3rd., Sabri, S. S., Turba, U. C., Park, A.W., et al. : Stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. Tech Vasc Interve Radiol 13 : 134-145, 2010

- 4) van Jaarsveld, B. C., Krijnen, P., Pieterman, H., Derkx, F. H., *et al.* : The effect of balloon angiography on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **342** : 1007-1014, 2000
- 5) 田中良一 : Cardiac Disturbance Syndrome および治療方法と効果. 日本 IVR 学会総会「技術教育セミナー」305-308, 2007
- 6) Murphy, T. P., Rundback, J. H., Cooper, C., Kiernan, M. S. : Chronic renal ischemia : implications for cardiovascular disease risk. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, **13** : 1187-1198, 2002
- 7) Martin, L. G., Rundback, J. H., Sacks, D., Cardella, J.F., *et al.* : Quality improvement guidelines for angiography, angioplasty, and stent placement in the diagnosis and treatment of renal artery stenosis in adults : *J. Vasc. Interv. Radiol.*, **14** : 297-310, 2003
- 8) Misra, S., Sturludottir, M., Mathew, V., Bjarnason, H., *et al.* : Treatment of Complex Stenoses Involving Renal Artery Bifurcations with Use of Drug-eluting Stents. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, **9** : 272-278, 2008

Dramatic improvement of renal dysfunction after percutaneous transluminal renal angioplasty in a single-kidney patient : a case report

Muneyuki Kadota¹⁾, Yoshio Taketani²⁾, Tetsuzo Wakatsuki²⁾, Koji Yamaguchi²⁾, Kenya Kusunose²⁾, Toshiyuki Niki²⁾, Sachiko Bando²⁾, Sahika Hisaoka²⁾, Yuka Ueda²⁾, Noriko Tomita²⁾, Hidekazu Takeuchi²⁾, Takashi Iwase²⁾, Hirotsugu Yamada²⁾, Takeshi Soeki²⁾, Masashi Akaike²⁾, Masataka Sata²⁾, Koujiro Nagai³⁾, and Toshio Doi³⁾

¹⁾The post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, ²⁾Department of Cardiovascular Medicine, and ³⁾Department of Clinical Biology and Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 72-year-old woman with chronic renal failure and hypertension was admitted to Tokushima University Hospital due to progressive dyspnea. The patient had a history of right nephrectomy for renal tubular carcinoma two years before admission. The patient was diagnosed as acute left ventricular decompensation with pulmonary edema, and dyspnea was improved by means of mechanical ventilation. Although diuretics and antihypertensive agent were given intensively, acute pulmonary edema easily recurred with deterioration of renal function, and continuous hemodiafiltration (CHDF) was required. Abdominal ultrasound showed marked increase of blood flow velocity of left renal artery, suggesting renal artery stenosis. Renal angiography with ultrasound guidance revealed narrowing of left renal artery ostia, and percutaneous transluminal renal angioplasty (PTRA) with stenting placement was performed. Renal dysfunction and blood pressure control were improved immediately after PTRA, and the patient became asymptomatic.

Key words : renal artery stenosis, cardiac disturbance syndrome, percutaneous transluminal renal angioplasty (PTRA)

学会記事

第25回徳島医学会賞及び第4回若手奨励賞受賞者紹介

徳島医学会賞は、医学研究の発展と奨励を目的として、第217回徳島医学会平成10年度夏期学術集会（平成10年8月31日、阿波観光ホテル）から設けられることとなり、卒後臨床研修医を対象とした若手奨励賞は第238回徳島医学会平成20年度冬期学術集会（平成20年2月15日、長井記念ホール）から設けられることとなりました。徳島医学会賞は年2回（夏期及び冬期）の学術集会での応募演題の中から最も優れた研究に対して各期ごとに大学関係者から1名、医師会関係者から1名～2名に贈られ、若手奨励賞は応募演題の中から最も優れた研究に対して2名に贈られます。

第25回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定し、第4回若手奨励賞は次の2名の方々に決定いたしました。受賞者の方々には第242回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は157～178ページに掲載しております。

徳島医学会賞 （大学関係者）



氏名：黒川 憲
生年月日：昭和61年8月27日
出身大学：徳島大学医学部医学科 MD-PhD コース 2年次在籍中
所属：徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部ストレス制御医学分野

研究内容：選択的スプライシングを介した細胞機能調節機構の解明

受賞にあたり：

この度は第25回徳島医学会賞に選考いただき、誠にありがとうございます。選考していただきました先生方をはじめ関係各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

ヒトゲノム配列は完全に解読され、ポストゲノム研究が進むに従って、さらに複雑な遺伝子の機能が明らかにされつつあります。なかでも、RNAの多彩な機能が注目されており、転写、スプライシング、キャッピング、ポリ(A)付加、核外輸送、翻訳などの多段階で遺伝子発現を時空間的に制御する転写後調節機構の重要性が認識されています。特に選択的スプライシングは、mRNA

前駆体のスプライシングはもちろんのこと、エピゲノム、転写調節、伸長反応、核外輸送、および翻訳調節の全ての過程に関わる重要な反応です。しかし方法論の確立が困難なこともあり、選択的スプライシングを介した細胞機能の調節メカニズムについては未だ解明が進んでいません。そこで私は、悪性腫瘍での過剰発現が報告されている選択的スプライシング因子SRp20に着目し、腫瘍の発生および悪性化との関連を解析しています。

本研究を進めるにあたり、多大なご指導、ご鞭撻をいただきました徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部ストレス制御医学分野六反一仁教授とスタッフの皆様には厚く御礼申し上げます。

（医師会関係者）



氏名：本田 壮一
生年月日：昭和33年7月9日
出身大学：徳島大学医学部医学科
所属：美波町国民健康保険由岐病院内科

研究内容：脳卒中の医療連携 ー 県南部医療の改善をめざしてー

受賞にあたり：

この度は、第25回徳島医学会賞に選考していただき、ありがとうございます。選考委員の諸先生をはじめ、関係各位に感謝申し上げます。

私は、当院に赴任し6年目となりますが、平成16年度の臨床研修医制度がきっかけになった、地域の医師不足はすさまじいものがあります。もともと私は、当地（美波町田井）の生まれです。医師をめざした原点の地で、診療する機会に恵まれました。着任の際、「ただ診療のみを行うだけでなく、学術的な活動も行おう」と考えました。そこで、この徳島医学会に、以下のように連続発表しています。

- ①「地域での糖尿病予防の経験」（第231回徳島医学会学術集会、平成17年度夏期）
 - ②「地域医療でモチベーションを保つには？」（第235回同集会、平成19年度夏期）
 - ③「超高齢者のターミナルケアー100歳以上で入院した7症例の検討ー」（第237回同集会、平成20年度夏期）
 - ④「メタボリックシンドローム・糖尿病腎症を合併する高血圧患者に対するテルミサルタンの臨床的有用性」（第239回同集会、平成21年度夏期）
 - ⑤「医学生実習を受け入れてー海部郡の小病院・診療所の経験からー」（第240回同集会、平成21年度冬期）
- 今回の発表（6回目）は、地域医療で負担となってい

る脳卒中の救急医療、マンパワー・設備の不足に直面している、その慢性期・回復期の医療を、顔の見える医療連携で、乗り越え、改善しようというものです。当医療圏（南部Ⅱ保健・医療圏）においても、徳島大学・徳島県・徳島県医師会のご支援で、徐々に改善の兆しがあり、期待しています。

私は、国立がんセンター研究所（関谷剛男部長、当時）や徳島大学医学部栄養学科（板倉光夫教授、他）で、基礎研究の経験があります。その分野の研究の進展（同時に受賞した黒川さん・六反一仁教授のグループなど）を楽しみにしていますが、今回の受賞を期に、さらに地域の医療再生に努めたいと存じます。

今回の共同発表者（白川光雄、小原聡彦、橋本崇代、竹林貢、里見淳一郎、永廣信治の諸先生）に加え、前述の5演題の共同研究者：新谷保実、吉本勝彦、中川洋一、木村建彦、鶴尾美穂、坂本幸裕、小原卓爾、馬原文彦の諸先生、徳島総合診療研究会の皆様（所属省略、順不同）に御礼申し上げます。

最後になりましたが、大学卒業後、内科学や「学びのあり方」のご指導をいただいている齋藤史郎、松本俊夫の両先生や、徳島県医師会の川島周会長やスタッフの皆様へ深謝し、今後ともご鞭撻をよろしくお願い申し上げます。

（参考）本田壮一：第241回徳島医学会学術集会に参加して。徳島県医師会報No472：30，平成22年9月号

若手奨励賞



氏名：門田宗之^{かど たむねゆき}
生年月日：昭和60年6月5日
出身大学：徳島大学医学部医学科
所属：徳島大学病院卒後臨床研修センター

研究内容：繰り返す心不全と維持透析導入から離脱しえた腎動脈狭窄症の一例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第4回若手奨励賞に選考頂き誠に有難うございます。選考して頂きました先生方、並びに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

私は循環器内科での研修中に、心不全を繰り返し、経皮的腎動脈形成術（percutaneous transluminal renal angioplasty; PTR）によって劇的に改善を認めた腎動脈狭窄症を経験しました。今回の発表内容のような動脈硬化性疾患は、今後わが国の高齢化の進行に伴い更なる増加が懸念されます。故にその積極的なスクリーニング、観血的治療に踏み切ることの必要性を強く認識させられ

ました。研修期間のみならず、今回の発表を通して非常に多くの御指導を賜りました循環器内科の諸先生方に、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

最後になりましたが、平日頃より御支援くださる卒後臨床研修センターの佐田先生、西先生、山本先生、宮谷先生、スタッフの皆様方に心より御礼申し上げます。



氏名：田村 潮^{たむら しほ}
生年月日：昭和57年7月19日
出身大学：徳島大学医学部医学科
所属：徳島大学病院卒後臨床研修センター

研究内容：癌化学療法における消化管毒性と血清 Diamine Oxidase (DAO) 活性に関する検討

受賞にあたり：

この度は、徳島医学会第4回若手奨励賞に選考いただき誠にありがとうございます。選考委員の諸先生方をはじめ関係各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

現在、全がん死亡者数は増加の一途を辿っており、がん治療における抗癌剤治療の発展が今後の課題となっています。抗癌剤治療における有害事象として嘔気・食欲不振等の消化器症状は抗癌剤治療中の患者のQOLを大きく損ね、治療に対するモチベーションも低下させる大きな要因となっており、これらの有害事象への対策としてさまざまな薬剤が開発されています。今後、これら薬剤の適切な投与時期に対する研究の必要性が高くなっていくと考えられます。

私は消化器内科の研修期間中に胃癌に対する抗癌剤治療中の患者さんを担当させて頂きましたが、やはり嘔気に対する苦しみを取り除いてほしいという要望が多く聞かれました。

まもなく医師として1年が過ぎようとしておりますが、今後も患者さんのこのような要望に耳を傾け、可能な限りQOLを向上させることができるような医師を目指し日々精進していきたいと思っております。

消化器内科での研修期間終了後にもかかわらず、今回の発表のために多大なるご指導、ご助言を頂きました徳島大学大学院消化器内科学高山教授、岡久先生、北村先生、スタッフの皆様へ心から御礼申し上げます。また、日頃よりご指導・ご支援くださる卒後臨床研修センターの佐田先生、西先生、山本先生、宮谷先生、スタッフの皆様にも心から御礼申し上げます。

学会記事

第241回徳島医学会学術集会（平成22年度夏期）

平成22年8月1日（日）：於 徳島県医師会館

教授就任記念講演

冠動脈疾患の病態解明と新しい診断治療技術の開発

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循環器内科学分野）

近年の循環器救急医療の進歩、特に除細動器、CCU、急性期再灌流療法を導入によって、救命率は著しく向上した。循環器専門病院での院内死亡率は10%以下となっている。しかし、急性心筋梗塞を予知することは困難であり、いまだに多くの尊い命が突然失われてしまっているのが現状である。

従来、心筋梗塞は、冠動脈内腔が徐々に狭小化し狭心症が増悪するなかで発症すると考えられていた。ところが最近のイメージング技術の発達によって、血管のポジティブリモデリングのため内腔の狭窄をきたすことはなくとも動脈硬化が進行することが明らかになった。急性心筋梗塞や不安定狭心症といった急性冠症候群の半数以上は、軽度の内腔狭窄をとともうプラークに破裂やびらんを契機に血栓が形成され、急速に閉塞することで生じると考えられている。急性冠症候群の予知は、従来行われてきた血管造影や運動負荷、血液マーカーでは困難である。CTや血管内超音波でプラークの性状をとらえようとする試みがなされているが、臨床的に満足いく段階にはいたっていない。そのため、急性冠症候群の発症機序を十分に理解して、その予防策を講じることが重要である。

破綻したプラークでは、脂質コアの増大、被膜の菲薄化、平滑筋細胞数の減少、凝固能の亢進、コラーゲン含有量の減少、炎症細胞浸潤、マトリックスメタロプロテアーゼの発現亢進、プラーク内血管新生などが認められる。しかし、このような動脈硬化の進展と破綻の機序に関しては不明な点が多く、特異的な診断法や治療法は確立していない。

動脈硬化は、脂質異常症、糖尿病、高血圧、喫煙などの冠動脈危険因子によって促進されるが、従来、血管壁

における脂質沈着が注目されてきた。最近、さまざまな炎症細胞が病変に浸潤し各種サイトカインを発現していることが報告され、動脈硬化は慢性炎症疾患であるという概念が確立した。病変において、クラミジア、サイトメガロウイルス、酸化LDLなどが検出されることから、このような異物に対する免疫反応が動脈硬化の主因であるという説が唱えられたが、病態の全てを説明することはできない。

われわれは、モデル動物ならびに臨床材料を用いた研究から、動脈硬化の進展と破綻の分子機序を検討している。特に、骨髄由来細胞、外膜血管新生、血管周囲脂肪組織といった従来注目されていなかった制御因子の役割を明らかにしてきた。また、生活習慣病の存在下、Toll-like receptor (TLR) などの病原体センサーを、死滅した細胞由来の核酸、および核酸と会合するタンパク、遊離脂肪酸など内因性リガンドが活性化し非感染性炎症を誘導、増強する機序を研究している。本講演では、冠動脈疾患の病態に関する最新の知見を、自らの研究成果を中心に紹介する。また、心臓病の救命率向上のために、徳島大学循環器内科が取り組んでいる試みに関しても取り上げる予定である。

セッション1：シンポジウム

職場のメンタルストレスの新しい視点

ーストレス社会を生きぬくー

座長 六反 一仁（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部ストレス制御医学分野）

宇都宮正登（徳島県医師会生涯教育委員会）

1. メンタルヘルスを支える新たなストレスバイオマーカー

桑野 由紀（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部ストレス制御医学分野）

ストレスは精神疾患のみならず、生活習慣病などの多くの疾患のリスクファクターとなり得るとともに、その増悪にも密接に結びついている。このため、ストレスによる人的・経済的損失は経済発展を妨げる大きな要因となっており、これからの医療問題における重要な課題の一つといえる。本研究では、精神疾患の早期診断、治療評価を含めたメンタルヘルスに応用できる新しいバイオ

メディカル技術の確立を目指した。

われわれは、生物学的要因のひとつとして、末梢血の遺伝子発現解析に着目した。白血球の遺伝子発現は極めて安定で、かつ大きな個人差があり、環境応答遺伝子等の個人特性を反映している可能性がある。健常人の非ストレス下での末梢血白血球遺伝子の発現情報、及び精神的・身体的ストレスによる発現変化のデータ解析を行った。末梢血白血球よりRNAを精製し、多角的な遺伝子発現制御を検討するため、全遺伝子発現、選択的RNAスプライシングの変化、及びmicro RNAの発現を、マイクロアレイシステムを用い網羅的に解析した。さらに、得られたデータはGene springおよびIngenuity Pathway Analysisを用い統計学的かつ生理的な分析を行った。その結果、医学科4年次CBT試験ストレスにより、特定の遺伝子が共通した選択的スプライシングパターンを示すことを見出し、新たなストレス評価指標として有効である可能性が示唆された。さらに新しいストレスの質的RNAマーカーとして、ストレス応答性micro RNAの存在を見出した。また、新生児100人に1人の割合で生じるとされる脳の機能障害「自閉症スペクトラム」の遺伝子発現パターンと臨床データの相関解析を行い、(1)自閉症児において発現が変化している遺伝子群は、慢性・急性精神的ストレス応答遺伝子やうつ病において変化する遺伝子と全く異なること、(2)血縁関係を持たない自閉症児と自閉症児を持つ母親群において、きわめてよく似た発現パターンを持つこと、(3)脳神経系に関連する遺伝子の発現異常が、末梢白血球における遺伝子発現にも反映されること、(4)自閉症児を持つ母親と極めて類似した発現パターンが、健常女性群の1-2%に認められること、を見出した。

これらの結果より、末梢血を用いた遺伝子プロファイリングがストレス応答の客観的な診断法・評価法のひとつと成り得る可能性や、病気のかかりやすさや薬の効き方等の個人の特性として表れるストレス反応のフェノタイプの特定に应用できる可能性が示唆された。

2. メンタルヘルスを支える栄養科学

寺尾 純二 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部食品機能学分野)

現代社会において精神的なストレスに由来する「こころ」の病の対策が急がれている。例えば、うつ病の有病

率は人口の2-5%にも及ぶと報告されており、さまざまな抗うつ薬が開発されている。しかしながら抗うつ薬には強い副作用があることから、抗ストレス作用をもつハーブ類のうつ病予防機能が期待された。ただし一部のハーブには薬物との相互作用が危惧されており、その利用は慎重にすべきである。一方炭水化物、脂質、タンパク質、ミネラルなどの各種栄養素をバランスよく摂取することは脳機能を維持するうえで必須であることはいまでもない。さらに、抗ストレス作用を有する食品を日常生活で積極的に利用することもメンタルヘルス維持の観点から注目される。脳機能を活性化する食品成分として脳内に多く存在するリン脂質であるホスファチジルセリンや高度不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸(DHA)、神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸、神経伝達物質セロトニンやカテコールアミンの生合成前駆体であるトリプトファンやチロシンなどの研究が進んでおり、さまざまな報告がある。しかし、ヒトへの応用において決定的な証拠は得られていない。

徳島大学は平成16年度から20年度までの5年間、文部科学省21世紀COEプログラム「ストレス制御をめざす栄養科学」を実施した。本プログラムは「ストレス評価技術開発班」「高次機能性食品開発班」「臨床栄養学評価班」で構成され、DNAチップを用いたストレス評価の新技術開発や抗ストレス食品の開発と臨床応用をめざした研究で多くの成果が成し遂げられた。講演者らのグループは食品栄養の観点から抗ストレス食品素材としてのポリフェノール類に着目して、それらの抗ストレス作用発現に関する研究を進めた。とくにポリフェノール類がもつ化学的特性を基盤として、脳内神経伝達物質セロトニンの代謝プロセスへの影響やストレスホルモン生成に関わる視床下部-下垂体前葉-副腎皮質系(HPA系)への影響を検討した。その結果、ポリフェノール類はセロトニン代謝酵素であるモノアミンオキシダーゼ-A(MAO-A)活性を抑えること、および視床下部に作用して副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)発現を抑えることを明らかにした。本講演ではストレスと栄養・食品成分との関わりを考察するとともに、われわれが行った研究の一端を紹介する。

3. ストレス社会をどう生き抜くか

ー産業医からの提言ー

堤 明純 (産業医科大学産業医実務研修センター)

産業保健は、個人や職場のリスクを的確に評価しながら、職場における健康障害の予防を行うことを旨としている。産業ストレス研究分野では、職場のストレスを測定するため、現実社会の複雑な現象から健康障害を引き起こすいくつかの仕事の特徴を同定することを目的とした職業性ストレスモデルが導入され、職場におけるストレス対策に有用な枠組みを提供してきた。仕事要求度-コントロールモデルや努力-報酬不均衡モデルなどは代表的な職業性ストレスモデルであり、こういったストレスモデルで把握される職業性ストレスが日本人労働者の健康にも影響を及ぼすエビデンスが集積している。

地域の男女労働者約7000人を11年間追跡したコホート研究では、高い要求度と低い裁量権の組み合わせで特徴づけられる仕事の特徴（ストレイン）が男性労働者の脳血管障害の発症を予測することが観察されている。このコホートでは、精神疾患関連のアウトカムも検討され、裁量権が低い労働者は、そうでない労働者に比べて自殺による死亡リスクが4倍高いことも観察されている。

このような研究結果を基に、職業性ストレスを含む個人のリスクの評価に利用可能なツール類が開発されている。過重労働面談の対象者との面談場面で活用することを想定した過重労働等ストレス健康リスク予知チャートは、仕事上および仕事外の要因のいずれも含みながら、限られた項目数で労働者の健康障害のリスクを定量的に推定することで、個人の行動変容への動機付けの指標として利用可能で、心理・栄養等の産業保健に関わる専門職が、それぞれのスキルを活かしながら、労働者のリスク低減に関わることが可能である。

職場ストレスの一次予防的対策も可能となってきた。管理監督者に適切な情報と技術を提供することが部下の自覚症状に良好に作用することは、さらに知見の蓄積が望まれるもののおおむね支持されている。要求度-コントロールモデルを基に開発された職場ストレスの評価ツール（仕事のストレス判定図）や、職場のメンタルヘルス対策に有効であった好事例を整理して開発されたヒント集（メンタルヘルスアクションチェックリスト）をリスクアセスメントに活用した労働者参加型職場環境改善が、労働者のメンタルヘルスや仕事のパフォーマンスに好ましい影響を与えるという成績もみられてきている。

セッション2：公開シンポジウム

ここまで治る脳卒中と認知症

座長 梶 龍兒（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野）

勝瀬 烈（徳島県医師会生涯教育委員会）

1. 脳卒中を予防するために

－脳卒中ってどんなもの？－

寺澤 由佳（徳島大学病院神経内科）

脳卒中はわが国の死因の第3位、寝たきりの原因の4割を占めるとされ、生活の質を阻害する最大の要因です。今後、超高齢化社会を迎え脳卒中の増加が予想され、また、生活習慣の欧米化に伴い若年者でも脳卒中の増加が懸念されています。

脳卒中には大きく3つの分類があります。①脳梗塞②脳出血③クモ膜下出血です。もともとわが国では脳出血が多いという特徴がありましたが、生活習慣の欧米化や血圧管理を行うようになったことなどから脳梗塞が増加し、脳出血が減少しています。

近年、その増加する脳梗塞に対し、「経静脈的血栓溶解療法」という新しい治療が出現し、欧米では「time is brain」というキャンペーンのもと早期発見早期治療を目標とするようになりました。本邦でも2005年10月から「経静脈的血栓溶解療法」が可能となり、発症3時間以内の脳梗塞の患者様に対して積極的に治療を行うことができるようになってきました。ということは、発見が早ければ障害なく治る可能性もでてきたということです。そのため、どのような人におこりやすいのか、おこったときの症状がどのようなものなのかを知っておくことはとても大切です。

本講演では、脳卒中の早期発見・早期治療のために市民のみなさまに知っておいて頂きたい知識を簡単に述べたいと思います。

2. 脳卒中後遺症の治療 －ボツリヌス毒素を用いて

坂本 崇（国立精神・神経医療研究センター病院神経内科）

脳卒中の後遺症は、脳のどの部位にどれくらいの病変

が起こるか、によって大きく異なります。たとえば生命反応を司る脳幹の病変では急速に意識障害や呼吸不全が進行し、非常に重篤な状態になります。また、大脳の言語中枢の病変では言葉の障害が出るでしょうし、小脳の病変では力が入らないわけではないのに身体のバランスが崩れるといった状態に陥ります。いずれの場合にも、起こってしまった病変の影響を最小限に食い止めるための努力が治療の中心となります。医学の進歩の結果、脳卒中の死亡率は著しく減少しました。不幸にして残ってしまった後遺症をいかに治療し、克服していくか、ということが脳卒中患者さんにとって重要な問題となることはおわかりいただけると思います。

多くの場合、皆さんは脳卒中の後遺症というと麻痺の症状を思い浮かべることでしょう。手足が思うように動かせないという状態を少しでも改善するためにはリハビリテーションが必要になります。失われた機能の回復を促すようなトレーニングは脳の回復力（可塑性といいます）を活性化させるのに役立ちます。その際に、手足のこわばりがあって思うような運動がしづらい場合、そのこわばりをとるのはなかなか厄介な問題です。筋弛緩薬というのがありますが、飲み薬だけでは十分な効果が得られないことが多く、それどころかむしろ眠気やだるさが強くなってしまいます。これではリハビリテーションどころではありません。

ボツリヌス菌は食中毒の原因菌で、産生される神経毒素は神経が筋肉に指令を伝える個所をブロックしてしまうという性質を持っています。いずし・辛子蓮根、ボツリヌス中毒が起こると身体が麻痺してしまうのはこのためです。反面、この性質を逆手にとれば、適量量のボツリヌス神経毒素は不必要な筋肉の緊張を落とすのに有効です。こうして医療の現場で治療薬としてボツリヌス神経毒素製剤が用いられるようになりました。保険診療ではありませんが、しわとりや小顔などの美容整形でよく使用されることはご存じだと思います。このボツリヌス治療でこわばりを緩和し、リハビリを促進することによって、脳卒中後遺症の麻痺の改善が期待できること、ご紹介したいと思います。

3. 嚥下障害とのつきあい方

中村 和己（徳島大学病院神経内科）

脳卒中（脳血管障害）に罹患したあとには、さまざま

な障害が残存することがあり、そのなかのひとつに嚥下障害があります。嚥下障害は脳卒中のみならずさまざまな疾患に伴って生じる症候群です。嚥下障害のタイプとしては嚥下運動をつかさどる神経や筋肉の動きに異常が生じたために起こる場合と、嚥下運動に直接係わる器官や部位に異常が生じたために起こる場合の2つに大別できます。前者ははじめに述べた脳卒中に起因するもの、パーキンソン病などの中枢神経疾患、末梢神経疾患、筋炎などに伴うものがあり、後者については口腔から下咽頭、食道の周囲にかけての疾患で局所の炎症や腫瘍性的変化に起因するものなどがあります。また直接は嚥下に関係のない部位の外傷や手術などによって全身状態が低下したときに併発することもあります。このなかでもっとも多い原因としては脳卒中とされています。

現在、脳卒中については急性期病院から回復期病院への医療連携がひとつのシステムとして確立されています。その治療の過程において必要かつ充分なりハビリテーションを行っても病前と同等の身体状態にまで戻らない場合があり、高次脳機能障害や四肢の麻痺などとともに摂食・嚥下障害が残存することがあります。

一方、そうした機序とは異なる経過により摂食・嚥下障害が生じることがあります。それは現在の日本における高齢化社会を背景にしたもので、近年の平均寿命の伸びと少子化の影響により65歳以上の人口が総人口に占める割合は2050年には30%を越えるという試算もあります。その高齢化社会を背景に前述の疾病以外にも加齢変化による身体機能低下に伴う嚥下機能の低下による摂食・嚥下障害のさらなる増加が予想されています。例えば毎年年末年始のころに報道される“お餅”による窒息事故のほとんどが高齢者のかたがたに生じている現状もその一端です。そうした状況からそれぞれの嚥下の状態に対応した摂取環境の調整や食事の形態の調整などが求められています。

過去においては嚥下障害のあるかたの食事は「きざみ食（細かくきざんだ食事）」という考えが半ば常識とされていましたが、最近では「おいしさ」や「たべるたのしみ」などを重視した摂食・嚥下障害に対応した市販食品も充実してきました。

今回は「食べられない」「食べにくい」という摂食・嚥下障害とどのようにつきあい、「こうすれば食べられる」「これなら食べられる」という工夫などについて紹介します。

4. 認知症の予防と治療

和泉 唯信 (徳島大学病院神経内科)

認知症の原因は多岐にわたり70以上の原因により生じると言われています。それぞれの原因により予防と治療が異なるわけですがマスコミを通して「認知症予防」と啓発されている場合はその原因が見えてきません。

現在認知症患者は増加しつつあり国内で200万人を越えたといわれていますがその内訳では半数以上がアルツハイマー病であると報告されています。そのため「アルツハイマー病」という病名が「認知症」の代名詞のような使われ方をしている場合もあります。アルツハイマー病の予防としましては食事(ポリフェノールをよく摂るなど)、運動、短い昼寝などが有効とされています。注意しなければならぬのはここで言う「予防」というのは発症時期を遅れさせる、発症してからの進行を遅くするというものに過ぎないということです。逆にアルツハイマー病の危険因子としましては、加齢、頭部打撲、うつ病の既往などが挙げられています。このうち最も重要なのが加齢であると言われておりまして言い方を変えれば長生きをすればアルツハイマー病になりやすくなっていくということです。上記の予防は全身管理にもいいのですがその予防をすることによって長生きをすれば必然的にアルツハイマー病発症のリスクを高めることを知っておいていただきたいと思います。

アルツハイマー病の主要症状は記憶障害ですが、その治療薬は日本においては現在塩酸ドネペジル1種類だけです。現在はアルツハイマー病で脳に蓄積するアミロイドという物質を除去あるいは蓄積しないようにする治療薬が治験あるいは開発中です。このような治療薬が奏功するためには早期診断がととても大切になるわけですが癌の診断で有名なPETを用いて脳へのアミロイド蓄積を可視化することができるようになっていきます(アミロイド・イメージングと言います)。

アルツハイマー病に次いで頻度が高いのは脳血管障害(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血など)に続発する血管性認知症です。血管性認知症はアルツハイマー病と異なり脳血管障害を起こさなければ発生しないと言えます。脳血管障害の予防としましては高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動、肥満、喫煙習慣といった危険因子の治療あるいは管理がととても重要ですしくも膜下出血の場合は脳MRI/MRAを施行してその原因となる脳動脈瘤を未破裂な状態で認識することが予防につながりま

す。血管性認知症はなってしまうえば有効な治療薬がないのが現状ですのでこのような予防に積極的に取り組むことがとりわけ重要になります。

認知症のうちのいくつかはその原因を治療することによって治るものがあります。具体的には甲状腺機能低下症、ビタミンB12欠乏症、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症などが有名です。それぞれ甲状腺ホルモンの補正、ビタミンB12補充、血腫除去、シャント手術により改善が見込まれます。最初に申しましたように頻度の上ではアルツハイマー病が過半数を占めるわけですが、このような治療可能な認知症(treatable dementiaと言います)である場合やアルツハイマー病にこれらが合併していることもあるため認知症がどの原因によっておこなっているのかをきちんと診断することはその治療を適切に行うための第一歩になります。

ポスターセッション

1. 徳島治験ネットワークにおけるCRC(臨床研究コーディネーター)研修活動に関する報告

宮本登志子, 高井 繁美, 明石 晃代, 井上 弘美, 久米亜紀子, 佐藤 千穂, 西条 伴香, 田島壮一郎, 福地希実子, 井本淳一郎, 鈴木あかね, 山上真樹子, 浦川 典子, 下村 智子, 三好佳代子, 片島 るみ, 楊河 宏章(徳島大学病院臨床試験管理センター)

徳島治験ネットワーク(TNCT)は平成16年から構築を開始し、平成20年から複数施設で同一治験を開始した。施設間の連携を強める方法として、事務局(徳島大学病院臨床試験管理センター)が疾患別ネットワークの構築・研修会の開催等を行っており、今回はCRC(臨床研究コーディネーター)研修の現状について報告する。

厚生労働省が主催し開催されるCRC研修会等の多くは東京近郊で1~2週間開催され、この研修会への参加には費用と時間的な制約があり、誰もが気軽に参加できる研修とは言えない。そこで、より身近で参加し易い研修会が望まれ、徳島県内で開催するCRC研修として、平成22年5月に「第1回TNCT*CRC研修会」を開催した。参加施設として、徳島治験ネットワークに登録施設で自施設CRCが活動している3施設に参加を呼びかけた。開催頻度や開催場所、業務として参加できるかなど3施設へ事前に調査し、その結果から、平日の業務時間

内で日常業務に負担の少ない午後3時から1時間30分で設定した。今回の開催場所は、徳島大学病院で、16名のCRCが参加した。

研修は問題解決法のKJ法を利用し、2つのテーマでグループに分かれて話し合い、最後に代表者がまとめを発表した。研修後のアンケートでは、他施設のCRCと話あう機会となって良かったなど概ね好意的な意見であった。本研修会は年4回の定期的開催を予定しており、今後、徳島県における治験・臨床研究の活性化のため、より多くの皆様に参加頂けるようCRC研修の機会を拡げ、さらに事務担当者の研修等も進めて行きたい。

2. 左室肥大診断のためのCornell voltage 基準補正值の検討

森 博愛 (医療法人 倚山会 田岡病院)

日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2009 (JSH 2009) は、心電図的左室肥大所見を臓器障害の重要な指標の1つとし、その診断基準として Sokolow-Lyon 基準と Cornell 基準を取り上げている。

しかし、JSH2000ではこれらの基準の妥当性についての検討は行っていない。そのため正常362例、高血圧168例の心電図について Cornell voltage 基準の妥当性を検討し、日本人正常値に基づいた Cornell voltage の補正基準値を設定した。

Cornell voltage 原法では、男性では $RaVL + SV3 \geq 28$ mm。女性では ≥ 20 mm と基準値を設定しているが、これを人間ドック受診正常例に適用した場合、男女共に偽陽性率0%と特異度は高いが、高血圧例での陽性率は男性1%、女性0%で、著しく低い感度を示した。

そのため、正常男女各100例の計測値の98percentile 値の近傍に基準値を設定し、内部標本および外部標本における偽陽性率および陽性率を検討すると、偽陽性率は何れの群でも0-1%と低率に止まり、陽性率を7.3-7.7%に上昇させることができた。

結論：日本人に適した Cornell voltage 基準値として、男性では ≥ 23 mm、女性では ≥ 16 mm を適用すると、偽陽性率を低く保ち、ある程度の陽性率を得ることができる。

3. 徳島市医師会の挑戦 ―小児における集団予防接種の取り組み―

田山 正伸, 豊崎 纏 (徳島市医師会)

平成21年徳島市医師会主導で小児に対して2回集団予防接種を実施した。1回目は2月から3月にかけて、3期麻しん風しんワクチンを15の徳島市立中学校に出向いて、低迷した接種率の向上目的で実施した。その結果、合計379人を接種し、麻しんの接種率を15ポイント上げて、さらに市民のワクチン接種に対する保健意識を高揚させて、3期以外の2期、4期の接種率をも上げる波及効果があったと思われた。2回目は新型インフルエンザワクチンを徳島市内の1歳から小学3年生までの小児に対して、会場を徳島市保健センターとして12月の土曜日曜日に4週連続で実施した。新型インフルエンザのパンデミックな流行と厚生労働省によるワクチンの小児への前倒し計画により、混乱に陥っていた医療機関および市民の負担を軽減する目的で実施した。結果として約2500人に接種を行い一定の成果を上げた。小児において原則は個別予防接種であるが、状況に応じて今回のように集団接種が必要であると思われた。さらに、高い保健意識を持って徳島市医師会が主体となり、医師会員、公立病院医師はじめ看護師や事務員がボランティア精神を持って集まり、徳島県健康増進課、徳島市保健センターや徳島市教育委員会等の行政機関と密なる連携をとり集団接種を実現させた。この取り組みは将来起こりうるべき高病原性鳥インフルエンザの発生時における危機管理に役立つものと思われた。

4. 地域の小規模二次病院におけるDPCへの取り組みと今後の課題について

山田喜久代 (医療法人 芳越会 ホウエツ病院)

【背景並びに目的】当院は平成21年7月よりDPC対象病院として活動している。徳島県内でも対象病院が少ない為DPCに対する認識度が低い状況での開始となった。また当院は山間部に位置し65床という小規模病院ではあるが二次救急病院としてさまざまな病態の患者様を受け入れている。このような状況の中で開始した当院でのDPCへの取り組みについて報告する。【方法】多職種のメンバーでDPC対策委員会を発足し、診療情報管理士がリーダーとなりクリティカルパスの作成や使用頻度の高い薬剤から順次後発品への移行を行った。同時に全職員対象に幾度も勉強会を開催し周知徹底に努めた。また、

外部には院内掲示やホームページを利用しDPC対象病院を公示し、できるだけ解り易い入院案内書に作成し直した。稼動後はコーディング内容の閲覧や毎週開かれる医局会で主治医との意見交換など院内での連携を重視した。また多種職が集結した地域連携室を開設し平均在院日数短縮への取り組みを行っている。【結果】稼動後は運用に関しては問題なく、平均在院日数も減少傾向にある。コーディングの基となる治療内容に変化があれば主治医や看護師より早急に連絡が入りコーディングの見直しがタイムリーに行えている。【考察】業務上院内の連携は必要不可欠である。小規模な病院である為他院を受診せざるを得ない状況もある。今後、分析に重点を置き随時運用体制の見直しを行っていきたいと考える。

5. 胸部大動脈瘤に対するステントグラフトを用いたハイブリッド手術の有効性

藤本 鋭貴, 筑後 文雄 (徳島県立中央病院心臓血管外科)

菅野 幹雄, 元木 達夫, 黒部 裕嗣, 中山 泰介, 神原 保, 北市 隆, 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)

近年、本邦において大動脈瘤に対する低侵襲治療であるステントグラフト治療は急速に普及してきている。しかし、弓部大動脈瘤に対しては重要な頸部3分枝があり、経カテーテル的ステントグラフト内挿術だけでは治療困難な場合が多く、頸部分枝に対し、バイパス術を併用し、経カテーテル的ステントグラフト内挿術を行うハイブリッド手術が行われるようになってきている。2009年9月から2010年6月までに、徳島県立中央病院および徳島大学病院において、弓部大動脈瘤7症例に対し、ハイブリッド手術を施行した。頸部分枝へのバイパス数は3本が1例、2本が1例、1本が5例であった。いずれの症例も良好に経過し、軽快退院となった。この新しい手術方法であるハイブリッド手術について、利点、欠点を踏まえて検討を行いたい。

6. 脳卒中の医療連携 一県南部医療の改善をめざして一

本田 壮一, 小原 聡彦, 橋本 崇代 (由岐病院)

白川 光雄 (宍喰診療所)

本田 壮一, 白川 光雄, 竹林 貢 (海部郡医師会)

里見淳一郎, 永廣 信治 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部脳神経外科学分野)

【目的】脳神経外科や介護施設と医療連携を行った脳卒中の2症例を提示し、その問題点を明らかにする。【症例1】70歳女性。2009年1月、起床時に右片麻痺・失語が出現し、救急車で来院。急性期病院へ再搬送。脳梗塞と診断されたが、rt-PA治療は断念。同病院で回復期リハビリを行い、同年8月に退院。在宅で言語聴覚士による訓練を継続中。【症例2】64歳男性。03年に脳梗塞(左片麻痺・仮性球麻痺)を起こし、07年にはPEG造設。急性期病院の脳外科・内科(高血圧、腎症を伴う糖尿病)に通院していた。当院より訪問診療を行っていたが、08年12月より嚥下性肺炎の入退院(当院や急性期病院)を繰り返した。09年3月、急性期病院で気管切開術を受け退院。同年6月に褥瘡・発熱を合併し、7月より当院に再入院中。【考察・結論】急性期の医療連携では、すみやかな診断の後、rt-PA治療可能の施設への救急搬送が重要になっている。そこで、09年10月より、徳島大学病院が、「海部郡における脳卒中・心疾患のための最適救急体制の開発」という社会貢献支援事業を行っており、当院の症例も登録している(1ヵ月に2, 3例)。また、脳卒中の慢性期では介護施設に入所している患者が多く、その嚥下性肺炎などの感染症対策が重要である。近年、当医療圏では医師不足となっているが、脳卒中地域連携パスなどを用い、「顔のわかる温かい医療連携」が望まれる。

7. 当院で行った腎移植レシピエントの経過

北村 悠樹, 神澤 太一, 西谷 真明, 炭谷 晴雄
(医療法人 川島会 川島病院泌尿器科)

吉川 和寛, 中村 雅将, 土田 健司, 水口 潤,
川島 周 (同 腎臓科)

【目的】当院では1981年1月~2010年6月までに42例の腎移植を施行している。今回は当院で施行した腎移植後レシピエントの経過について報告する。

【対象・方法】当院で施行した腎移植42例を対象とした。移植時年齢: 39.0 ± 9.9 歳(16~61歳), 性別: 男性30例・女性12例, 生体腎移植38例・献体腎移植4例, 移植前透析期間 69.3 ± 72.9 ヵ月(3~336ヵ月), 原疾患: 慢性糸球体腎炎32例・糖尿病1例・その他9例, ABO血液型:

一致40例・不適合2例であった。

【結果】当院における1年生着率89.7%、3年生着率77.8%、5年生着率69.7%であった。ただ、2005年以降に施行した腎移植では1年生着率100%であった。

【結語】当院で行った腎移植の特徴として生体及び血液型一致腎移植症例が大半であった。今後も症例の蓄積と長期観察を継続し、徳島県下における腎移植の普及に努めていく。

8. 徳島大学病院血液内科における同種造血幹細胞移植療法の成績

賀川久美子, 神野 雅, 原田 武志, 藤井 志朗, 三木 浩和, 竹内 恭子, 尾崎 修治, 安倍 正博, 松本 俊夫 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学分野)

【背景】同種造血幹細胞移植は、難治性造血器腫瘍や骨髄不全患者に治癒をもたらさる治療として注目されているが、高度な無菌管理とともに緻密な患者管理が必要である。当院では、昨年9月全フロアが無菌環境の細胞治療センターが完成し、コメディカルとのチーム医療による造血幹細胞移植の専門診療体制を構築し移植症例を広く受け入れている。今回、同種造血幹細胞移植成績を後方視的に解析した。【対象】骨髄バンク移植施設認定を取得した2001年12月から2010年5月までに当科で同種移植を施行した造血器疾患患者のべ50例 (男28, 女22; 17-64歳(中央値37歳))。【結果】内訳はAML24例, ALL 9例, CML (CP) 4例, 悪性リンパ腫 8例, 骨髄不全 4例。ドナーソースは非血縁骨髄31, 血縁15 (末梢血9), 臍帯血4。寛解期に移植した18例では、早期死亡 (100日以内) 1例, 移植後5年生存率73.9%と極めて良好な成績であった。非寛解期に移植した32例では、早期死亡は7例, 5年生存率34.2%であった。また、高齢患者や臓器障害合併患者23例に対し前処置を軽減したミニ移植を施行し、早期死亡は4例, 5年生存率は58.5%であった。【考察】移植成績の改善のためには、ハイリスク患者には寛解後早期に同種移植を行うことが重要である。今後、疾患リスクや患者背景による患者層別化と、それに応じた移植適応基準および前処置の最適化を行うことにより、極めて予後の悪い造血器悪性腫瘍患者の生命予後の向上に貢献したいと考えている。

9. 下部直腸癌に対する化学放射線療法と展望

宮谷 知彦 (徳島大学病院卒後臨床研修センター, 同 消化器・移植外科)

西岡 将規, 島田 光生 (同 消化器・移植外科)

栗田 信浩 (同 地域外科診療部)

【はじめに】われわれは進行下部直腸癌に対して局所再発の抑制と肛門温存を目的に術前化学放射線療法 (以後, CRT) を行っており, CRT 効果予測のために miRNA microarray 解析で効果予測因子として miRNA223 が有用であることを第238回徳島医学会学術集会で報告してきた。しかしながら CRT の無効症例に対する対策も重要であり, 今回 Thymidine phosphorylase inhibitor (TPI) の放射線増感作用について検討した。

【方法】ヌードマウスに HT29細胞: 5×10^6 個を直腸粘膜下に移植後10日目に TPI: 50mg/kg を2週間連日経口投与し, 2Gy/日, 計8Gyの照射を行った。体重, 腫瘍体積, 腫瘍重量を測定した。また, 38日目に犠死させ, 腫瘍中の VEGF, TGF- β , CD34の発現を real time PCR と免疫染色で検討した。

【結果】腫瘍体積は, control 群1013mm³, TPI 群667mm³, RT 群734mm³, TPI+RT 群355mm³であり, 併用群において有意に増殖が抑制された (p<0.05)。VEGF, TGF- β は real time PCR と免疫染色で併用群において有意に発現の低下を認めた。CD34は免疫染色で併用群に有意に発現の低下を認めた。

【まとめ】下部直腸癌に対する術前 CRT 無効症例においても, 放射線増感作用を有する TPI を併用することで術前 CRT の恩恵に与える可能性がある。

10. 診診連携検討による多彩で執拗な下部尿路症状を訴える患者の実態調査 LUTS とうつ

小倉 邦博, 斎藤亜由美, 山崎 賀代, 宮本美智子, 堺 美友紀 (小倉診療所)

三木 達 (三木達医院)

西條 良香 (さいじょう産婦人科)

田中 康宣 (四国アルフレッサ)

徳岡 克也 (アステラス製薬)

小窪 苑子 (第一三共)

杉本 達朗, 相川 幸敬 (武田薬品)

徳西医師会員

【目的】日常診療において専門外の疾患に遭遇することは多々ある。基幹病院に病診連携するまでもない症例は、実力を認め合うグループ内で診診連携している。今回、“ごじゃごじゃひつこい”下部尿路症状(LUTS)を訴える患者への対処法を質問されたため、実態を調査検討した。

【対象】承諾を得た診療所の専門分野の基礎疾患を有する患者にアンケート調査を行った。

【方法】LUTSの指標としてIPSS, QOLスコアを、日常生活における抑うつ度の指標としてGDSスコアを自己記入してもらった。

【結果】97例をGDSスコア別に3群に分け<正常群(n=60), うつ傾向群(n=22), うつ状態群(n=15)>, IPSSスコア平均をみたところ, 正常群11.18, うつ傾向13.42, うつ状態17.21であった。正常群とうつ状態群との間には $p=0.03$ で有意差が認められた。また, IPSS合計スコアとGDS合計スコアは, 相関係数0.367で両者に正の相関を認めた。同様の解析をQOLスコアでも行ったところ, 正常4.213, うつ傾向4.105, うつ状態5.0であった。正常群とうつ状態群では $p=0.033$, うつ傾向群とうつ状態群では $p=0.042$ と有意差が認められた。

【結論】LUTSを訴えて来院する患者のうち38%がうつ傾向・うつ状態であり, この数字は一般的に言われるよりも高く, これはLUTSとうつが関連しているためと考えられる。

11. クリニックにおける糖尿病治療の現況

三谷 裕昭 (三谷内科)

診療所における糖尿病の患者の治療現状を検討した。

<対象および方法> 外来通院中の2型糖尿病228例(年齢 68.0 ± 11.9 歳, 男性103例, 女性125例)に対し, 罹病期間, BMI, 血圧, 尿中AlbおよびスポットCPR, HbA1c, 脂質と糖尿病治療剤(α -GI, ビグアナイド, SU剤, TZD, インスリン), 降圧剤(Ca拮抗剤, ARB)およびスタチンの使用の有無を比較した。<結果> 全例の平均(各群間は均一集団とす)罹病期間は11年, BMI 24.2Kg/m^2 , 血圧 $137/77 \text{mmHg}$, 尿中Alb 203mg/gCr , スポット尿中CPR $56 \mu\text{g/gCr}$, HbA1c $6.86 \pm 1.12\%$ (食後1.9時間)で, 高血圧(140/90)と正常(130/80)の比較では血圧 $153/92$ vs $121/71$, 尿中Alb 266 vs 57 , CPR 46.8 vs 55.0 と前者は高Alb尿を示し, 蛋白尿(-), (±), (+)比較で

は罹病期間 $10.4, 12.1, 12.3$ 年, 血圧 $135/77, 137/77, 146/77 \text{mmHg}$, 尿Alb $27.9, 170, 990 \text{mg/gCr}$ と漸増を認めた。 α -GI, SU剤, インスリン治療群の比較では罹病期間 $5.5, 12.5, 17.1$ 年, HbA1c $6.1, 6.9, 7.9\%$, 尿中CPR $70.5, 56.6, 38.3 \mu\text{g/gCr}$, 尿Alb $63.7, 214, 263 \text{mg/gCr}$ であり, 高血圧治療で正常, Ca拮抗剤, ARBの検討では血圧 $127/74, 142/77, 139/80$ で, 尿中Albは $51.9, 297, 138$, 尿中CPRは $49.4, 61.7, 49.4$, HbA1c $7.1, 6.5, 6.9\%$ であった。<結語> 全例の平均においてHbA1c 6.5% 以下と血圧 $130/80$ 以下の達成率は 16.7% で, ARB投与群ではCa拮抗剤に比し尿中Albは低値であった。

12. NPO法人アプローチ会の自殺防止の取り組み ― ネット相談の実態―

杉本 順子 (特定非営利活動法人 Approach For Life Saver (八多病院))

田村 幸子 (同 (徳島大学病院))

清水 順子 (同 (城西病院))

兼田 康宏 (同 (岩城クリニック))

多田 克 (同 (ゆうあいホスピタル))

勝瀬 烈 (同 (城西病院))

特定非営利活動法人 Approach For Life Saver (通称; アプローチ会)では22年1月からホームページを作成してネット相談を開始いたしました。相談方法としてはWebサイトやアメブロ・電話での相談を受け付けました。Webサイトや電話での相談に比べアメブロでの相談が多く見られました。

ネット相談は年齢的には若い人が使用しやすい相談手段であり, また匿名で相談できる気楽さがあります。

若い人の場合対人関係において消極的であり面と向かって相談できないことがアメブロでは面と向かって相談できたのではないかと思います。

22年5月末までで157件の相談がありました。

相談内容も徐々に多岐に渡り, 病気の悩み・経済的な悩みなど深刻な内容のものがふえてきています。

日本全国から相談があり, 外国在住の日本人からの相談も含まれていました。

今回は1月から5月までの5ヵ月間の男女比, 年齢別, 月別件数, 相談回数, 相談内容の詳細などの推移について若干の分析を加えパネルセッションで報告致します。

13. 甲状腺疾患におけるリン・ビタミンD代謝異常の分子メカニズムの解明

香西 美奈, 山本 浩範, 石黒真理子, 増田 真志,
田中 更沙, 竹谷 豊, 武田 英二 (徳島大学大学院
ヘルスバイオサイエンス研究部臨床栄養学分野)
宮本 賢一 (同 分子栄養学分野)
加藤 茂明 (東京大学分子細胞生物学研究所核内情報
研究分野)

「目的」甲状腺疾患は小児の内分泌疾患の過半数を占めるとされ、甲状腺腫、クレチン症、慢性甲状腺炎とバセドウ病などである。甲状腺より産生される甲状腺ホルモンはエネルギーや骨、ミネラルなどさまざまな代謝調節を行う重要なホルモンである。実際、バセドウ病患者における血中リンおよび活性型ビタミンD濃度の異常が報告されているが、その詳細は不明である。本研究では腎でのリン再吸収に重要なリン輸送担体 NaPi およびビタミンD合成酵素 CYP27b1の甲状腺ホルモンによる発現調節機構について解析した。

「方法, 結果」C57/BL マウスに抗甲状腺薬 PTU またはトリヨードサイロニン (T3) を投与し、甲状腺ホルモン低下または過剰モデルを作成した。その結果、T3 過剰状態では血中リン濃度の上昇および活性型ビタミンD [1,25 (OH) 2D] 濃度の低下を観察した。しかしながら、副甲状腺ホルモン PTH および繊維芽細胞増殖因子 FGF23濃度は変化しなかった。そこで、発現解析を行なった結果、T3は腎での NaPi2a 発現を上昇させ、CYP27b1発現を著しく低下させた。さらに転写解析の結果、NaPi2a および CYP27b1遺伝子発現は甲状腺ホルモン受容体を介した転写調節により制御されることが明らかになった。

「考察, 結論」以上のことより、甲状腺ホルモンはリンおよびビタミンD代謝の正および負の調節因子であり、甲状腺疾患におけるさまざまな病態、特に骨代謝異常の治療にリン・ビタミンDの管理が役立つ可能性が示唆された。

14. 大腸がん由来細胞株における *tra2β* 遺伝子の酸化ストレス応答の解明

北村奈瑠香 (徳島大学医学科)
桑野 由紀, 佐竹 譲, 棚橋 俊仁, 六反 一仁
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部スト

レス制御医学分野)

《背景》選択的スプライシング調節因子 Transformar 2β (Tra2β) はセリン/アルギニン様タンパク質ファミリーの一つで、スプライシングエンハンサーとして働く。近年、胃癌由来細胞株において、アルセナイト処理により *tra2β* mRNA レベルが上昇することが報告されている。しかしながら、消化管における *tra2β* 遺伝子の転写調節機構については未だ明らかになっていない。

《結果》*tra2β* 遺伝子の転写のメカニズムを解明するため、大腸癌由来 HCT116細胞を用いて、ヒト *tra2β* 遺伝子 5' flank 領域のプロモーター解析を行った。その結果、(1) 転写開始点より -64bp 上流の Ets 結合サイトが *tra2β* のプロモーター活性に必須であること、(2) アルセナイト処理による転写の活性化には -145bp ~ -99 bp に存在する HSF 1 結合領域クラスターが関与すること、(3) 転写因子 HSF 1 はアルセナイト刺激により活性化し、*tra2β* 遺伝子プロモーターに結合することを見出した。さらに、HSF1ノックダウン細胞において、アルセナイト誘導性 *tra2β* mRNA の発現レベルが有意に低下した。

《考察》*tra2β* 遺伝子は転写因子 HSF1を介し、酸化ストレスに応答し転写を活性化させ、酸化ストレスによる選択的スプライシング異常と消化器疾患をリンクさせる可能性が示唆された。

15. 管理栄養士が対応する売店の取り組み

木宿 由佳, 山下由香利, 岩脇 美和, 篠原さゆり
(医療法人 芳越会 ホウエツ病院管理栄養士)
吉野真理子 (同 NST chairman)
林 秀樹 (同 医師)

【はじめに】栄養管理、指導を行う中で、入院中に補助食品として使用したり、病態食として提供したものを退院後も食べたいとの声がある。また、入院中に栄養管理を行っている方に食品をお見舞いとして持ってこられるケースも多い。さらに、さまざまな健康食品が出回る中で、適切に利用できているのは少ないと感じる。安全、安心な食品を届けたいとの思いで、当院独自に「管理栄養士が対応する売店」を立ち上げた。その取り組みについて報告する。【方法】毎水・金曜日の午前中に開店し、管理栄養士が1名で対応している。商品は管理栄養士が

選定し、カウンター、ディスプレイ、パンフレット、包装等も全て自分達で行った。【結果】糖尿病の方の間食や病態に見合った補助食品を院内で購入できるようになり、栄養指導がより円滑に行えるようになった。また、入院中に病態を把握できているため、退院後も適切な補助食品の提案ができるようになった。糖尿病のかたでも病院食でのカロリー調節が可能となり、厳しい食事制限の中で僅かな楽しみが増えた。院内でも、低カロリーのおやつや、ギフトセットとしての利用も増えている。【考察】商品の選定・費用設定・在庫管理等、不慣れなことばかりで企画から実現には時間を要した。患者様のためにと始めたことだが、実際にはわれわれスタッフの励みとなり、患者様との接触も増え、情報も得られ勉強となった。収益はまだ少ないが、継続していきたい。

16. 今、女性の医師・歯科医師が輝くとき —徳島県保険医協会・女性部の活動から—
善成 敏子（徳島県保険医協会（善成病院））
古川 民夫（同（古川病院））

徳島県保険医協会（当協会）と全国保険医団体連合会（保団連）は、保険医である医師と歯科医師の団体である。当協会で立ち上げた女性部の活動と、それが引き金になって開催できた保団連四国ブロック協議会（四国4県の4保険医協会）の活動を報告する。私たちは同じ保険医という立場から、女性の医師と歯科医師が連携しているところに特徴があり、団体の規模は、2010年6月1日現在次の通りである。

〈徳島県保険医協会〉 医師 367人、歯科医師 233人、会員総数 600人（うち女性会員 69人）

〈保団連四国ブロック協議会〉 医師1,431人、歯科医師 876人、会員総数2,307人（うち女性会員200人）

2003年5月「若手女性医師おしゃべりの会」を開催したのち、2005年7月女性部「お癒しの会」を立ち上げた。「お癒しの会」の始まりは、最初は美味しいものをいただきながら心置きなく語り合う会であったが、女性会員のエンパワーメントを目標として、2007年10月から「井戸端勉強会」と称する勉強会もあわせて開催し、2010年6月で、「お癒しの会」は10回、「井戸端勉強会」は7回を数えている。さらに、当協会の活動が契機となって、2009年11月、香川県高松市において、特別講演会（市民公開講座）の講師に作家・落合恵子氏を迎え、保団連四

国ブロック協議会主催「女性医師・歯科医師交流会」を開催することができ、四国4県の女性の医師と歯科医師との交流が芽生えている。

17. 選択的スプライシング調節因子 SFRS3 を介した新たなストレス応答機構の解明
黒川 憲，棚橋 俊仁，桑野 由紀，六反 一仁
（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部ストレス制御医学分野）

【背景と目的】近年、スプライシング因子が選択的スプライシングの調節に加え、転写・輸送・翻訳などにも関与することが注目されている。われわれは、酸化ストレスにより、スプライシング因子 SFRS3 自身の選択的スプライシングが変化し、通常は大部分が分解されている PTC バリエーションの発現が約10倍に増加することを見出した。酸化ストレスにより特異的に発現する SFRS3 PTC バリエーションは、ストレス応答に重要である可能性があるが、その分子機構は未だ不明な点が多い。本研究は、SFRS3 を介した新たなストレス応答機構の解明を目的とした。

【方法と結果】SFRS3 を抑制した際の遺伝子発現を発現アレイ、さらに選択的スプライシングの変化をエクソンアレイにより解析し、SFRS3 とストレス応答の関連を検討した。SFRS3 を抑制すると、細胞周期の G1/S チェックポイントに関連する Cyclin などの発現が減少し、さらに G1/S チェックポイントを制御する E2F7 の exon12 や、p53 をリン酸化する HIPK2 の exon 8 がスキップすることを確認した。さらに SFRS3 を抑制すると、G1/S アレストが生じることを FACS により確認した。

【考察】SFRS3 は、G1/S チェックポイントを制御する遺伝子の発現調節並びに選択的スプライシングの調節を介し、ストレス下での細胞周期の調節に重要な役割を果たす可能性が示唆された。

18. ヒト脂肪由来幹細胞による肝再生促進効果に関する基礎的検討
齋藤 裕，島田 光生，宇都宮 徹，浅野間理仁，山田眞一郎，岩橋 衆一，花岡 潤，森 大樹，池本 哲也，森根 裕二，居村 暁（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部消化器・移植外科学

分野)

【背景】ヒト脂肪由来幹細胞 human adipose tissue derived mesenchymal stem cell (hAT-MSC) は多分化能を有することが報告されている。これまでに、ストレプトゾトシン誘導糖尿病モデルマウスの膵臓周囲に hAT-MSC を移植したところ、血糖値は上昇せず、hAT-MSC が機能的 β 細胞に分化したことを報告した (第110回日本外科定期学術集会)。今回われわれは、肝障害モデルマウスを用いて、hAT-MSC による肝再生促進効果に関する基礎的検討を行った。

【方法】サイトリ・セラピューティクス社の Celution™ System により、ヒト皮下脂肪組織から hAT-MSC を抽出し、hAT-MSC が肝細胞へ分化し得るかどうかを *in vitro*, *in vivo* で検討した。

【結果】hAT-MSC を HGF, FGF1, FGF4等を含む培地にて培養した結果、約4週間後肝細胞様の形態を呈した細胞へと分化した。また、5週齢雌性 balbc ノードマウスに70%肝切除施行後、hAT-MSC (1.5×10^6 個) を脾注したところ、術後4週間後の残肝の免疫組織学的染色にて、抗 HLA I 抗体及び抗 human albumin 抗体陽性細胞を認めた。

【結語】hAT-MSC は肝細胞への分化能を有しており、今後さらなる検討が必要ではあるが、hAT-MSC が肝再生促進効果を有する幹細胞として、細胞治療に導入される可能性が考えられた。

19. 敗血症時におけるリン代謝異常の分子メカニズムの解析

池田 翔子, 山本 浩範, 増田 真志, 中橋 乙起, 橋本 修平, 向原 理恵, 中尾 真理, 竹谷 豊, 武田 英二 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床栄養学分野)

【背景, 目的】敗血症は、感染に起因した全身性炎症反応症候群であり、多臓器不全に陥るケースが少なくない。敗血症時に起る異常の一つにミネラル代謝異常、特にリン代謝異常が報告されているが、その詳細については明らかではない。そこで、本研究では、敗血症をグラム陰性菌細胞壁外膜の構成成分であるリポ多糖 (Lipopolysaccharide; LPS) を内毒素として動物に投与し誘発させ、生体リン代謝の変動とその分子メカニズムを解析し

た。【方法, 結果】7-9週齢の C57/BL6J マウスに LPS (2-20mg/kg B.W.) を腹腔内投与した結果、投与後3時間において LPS 濃度依存的に血中リン濃度およびリン・カルシウム調節因子の副甲状腺ホルモン (PTH) の血中濃度が上昇し、尿中リン排泄率の上昇および尿中カルシウム排泄率の低下が観察された。次に、腎刷子縁膜におけるナトリウム依存性リン輸送担体 (NaPi) 発現を検討した結果、NaPi 発現は LPS により著しく抑制されることが明らかになった。また、腫瘍壊死因子 TNF α の投与においても血中 PTH 濃度の上昇、尿中リン排泄の上昇および NaPi 発現の抑制が観察された。さらに、LPS 受容体 TLR4の変異マウスおよび副甲状腺摘出 (PTX) ラットでは、LPS による尿中リン排泄の上昇が消失した。

【考察, 結論】以上の結果より、LPS 誘導性敗血症時においてリン代謝の著しい変動が観察された。そのメカニズムとして TLR4および PTH を介した腎でのリン再吸収を担う NaPi 発現の低下そして尿中リン排泄率の上昇が生じることが示唆された。今後さらに詳細な解析を行い、LPS による NaPi 発現制御機構および敗血症時の輸液・栄養管理におけるミネラル、特にリンの重要性について明らかにしたいと考えている。

20. メカブ抽出液によるヒト大腸癌細胞の非酸化的傷害について

西堀 尚良 (四国大学短期大学部食物栄養専攻細胞生物学研究室)

伊藤 麻里, 柏木 麻里, 森田 恭二 (四国大学看護学部神経薬理学研究室)

有持 秀喜 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体防御医学分野)

ワカメ (*Undaria pinnatifida*) の胞子葉であるメカブは、一部は食用として利用されているが、大部分は産業廃棄物として処理されていることから、その有効利用、特に機能性食品や医用資源としての利用が進められている。そこで、褐藻類に多く含まれる食物繊維であるフコイダンやアルギン酸などの多糖類およびカロテノイドの一種であるフコキサンチンを中心とした機能性食品としての利用に加え、新たな有効成分の検索を目的とする研究の一環として、メカブから得たアルコール抽出液のヒト大腸癌細胞に対する直接作用について検討した。その結果、

1) メカブ抽出物によって細胞生存率が著しく低下すること, 2) その作用が非酸化的であること, 3) 生存率低下がアポトーシスによる細胞死に基づくことを見出している。さらに, フコキサンチンが細胞周期の進行停止を介してアポトーシスを誘導することが報告されていることから, 細胞周期の停止を介して抗腫作用を現わす5-フルオロウラシル (5-FU) やイリノテカン (CPT-11) の細胞毒性とメカブ抽出液の作用とを比較した。その結果, メカブ抽出液が, これらの抗腫剤の作用とは異なる機序を介して細胞の損傷をきたすことを見出しており, 細胞障害に關与するメカブ有効成分がフコキサンチンである可能性については否定的であり, 現在, アポトーシスを誘発する成分の詳細な検討を進めている。

21. ヒト大腸癌細胞に対する玄米酵素 FBRA のアポトーシス誘発作用について

伊藤 麻里, 柏木 麻里, 森田 恭二 (四国大学看護学部神経薬理学研究室)

西堀 尚良 (四国大学短期大学部食物栄養専攻細胞生物学研究室)

有持 秀喜 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体防御医学分野)

玄米酵素 FBRA は, 麹菌によって発酵させた玄米を主成分とする健康補助食品であり, これまでの研究から胃および大腸における化学発癌の阻止や急性大腸炎の抑制に有効であることが示されている。FBRA による消化器機能の改善や消化管障害の回復については, 従来, 実験動物を用いた研究を中心に検討が成されてきたが, 現在では, その生物活性の第一次スクリーニングを効率的に行うことを目的として, 培養細胞を用いた実験系の導入を進めている。今回, FBRA による癌細胞増殖抑制の確認とそのメカニズムを明らかにすることを目的として, ヒト大腸癌細胞 (HCT116細胞) に対する FBRA の直接作用について検討を加えると共に, その作用機序について, アポトーシスの誘発作用を中心に検討した。その結果, 1) FBRA の熱水抽出物により癌細胞の増殖が著しく抑制されること, 2) この増殖抑制が細胞の死滅によること, 3) FBRA 抽出物の作用が酸化的であること, 4) その細胞障害はアポトーシスの誘発に基づくものであることなどを見出している。これらの知見は, FBRA に含まれる熱水可溶性の成分が, 大腸癌細

胞のアポトーシス誘発作用を有し, その結果, 大腸癌の進行に抑制的に作用する可能性を示していると考えられる。現在, FBRA 熱水抽出物に含まれる有効成分の分離同定とその詳細な作用機序について詳細な検討を進めている。

22. 趾間部のマダニ咬傷後に足趾血行不良から壊死に陥った1例

山崎 宙 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

山口 浩司, 坂東左知子, 久岡白陽花, 仁木 敏之,

楠瀬 賢也, 富田 紀子, 竹内 秀和, 竹谷 善雄,

岩瀬 俊, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三,

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循環器内科学分野)

福永 豊, 中西 秀樹 (同 形成外科学分野)

症例は71歳女性。左第3趾に搔痒感を自覚。その後紫色となり軽度疼痛があるため近医受診。左2-3趾間部に虫がかみついていたため摘除, 皮膚科にてマダニであると指摘された。疼痛が増強するため他院皮膚科を受診し血行動態評価のため当院循環器科に入院。左第3趾中節部遠位は黒色壊死, 刺咬部には異常所見なかった。動脈硬化の危険因子は皆無。当院形成外科にて切断術施行。術前の血管造影では切断趾手前の動脈に異常なく, 切断趾で血管の閉塞があった。病理所見から多数の血管に血栓が形成され虚血のために壊疽をきたしたと考えられた。マダニ刺咬との関連は不明だが, 興味深い症例であるので報告する。

23. KCNH2遺伝子にダブル変異を認めた先天性QT延長症候群の兄弟例

阿部 容子 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

添木 武, 仁木 敏之, 楠瀬 賢也, 平田陽一郎,

富田 紀子, 山口 浩司, 竹谷 善雄, 岩瀬 俊,

山田 博胤, 若槻 哲三, 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循環器内科学分野)

坂東 正章 (坂東ハートクリニック)

清水 渉 (国立循環器病研究センター心臓血管内科)

発端者は20歳, 男性。兄は2009年5月に心室細動から心肺停止となり, 心肺蘇生を施されるも蘇生後脳症とな

り他院入院中である。自身も高校生の時に1度失神のエピソードあり、精査のため近医を受診したところ当科へ紹介された。理学的所見、胸部X線、心エコー検査等に異常はみられなかったが、心電図上QT/QTc=498/479msと延長を認めた。遺伝子検査を行ったところ、本人および兄のKCNH2 exon 4にフレームシフト変異を認め、KCNH2 exon 6にミスセンス変異を認めた。さらに、父親に同じフレームシフト変異を、母親に同じミスセンス変異を認めていたが、両者とも心電図上QT延長は認められなかった。また、父方の祖父母には遺伝子異常、心電図変化ともに認められなかった。失神歴、家族歴を有すること並びに本人、家族の希望もあり、植込み型除細動器の植込みを行った。一般的に遺伝子変異による先天性QT延長症候群(Romano-Ward症候群)は常染色体優性遺伝であるが、本家系では父、母ともに表現型としては出現していないにもかかわらず、父方母方から独立に変異が伝わり、長男、次男(発端者)が重症化したと考えられるまれな先天性QT延長症候群の兄弟例を経験したので報告した。

24. 繰り返す心不全と維持透析導入から離脱しえた腎動脈狭窄症の一例

門田 宗之(徳島大学病院卒後臨床研修センター)
楠瀬 賢也, 竹谷 善雄, 坂東左知子, 久岡白陽花,
仁木 敏之, 富田 紀子, 竹内 秀和, 山口 浩司,
岩瀬 俊, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三,
佐田 政隆(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部循環器内科学分野)

72歳女性。2年前に腎癌で右腎臓摘出術を受けており、慢性腎不全で通院中であった。

2009年11月4日急性心不全で入院。肺水腫のため人工呼吸管理を要した。集中治療により一時心不全が軽快したが、その後2009年11月27日、2010年1月24日心不全の再燃により集中治療を必要とした。腎機能は次第に悪化し無尿となったため透析導入を予定し水分管理はカテーテルを使用した除水を行った。腹部エコーで残存する左腎の腎動脈狭窄が疑われたため、エコーガイド下で造影剤を極力少なくし腎動脈造影施行した。左腎動脈の高度狭窄を認めたため腎動脈形成術を施行したところ、尿量および腎機能が劇的に改善。また繰り返す心不全も見られなくなり、血圧の安定化が得られた。片腎の腎動脈狭

窄を治療することにより繰り返す心不全と腎臓絶から離脱した症例を経験したので報告する。

25. 妊娠中に発症したStevens-Johnson症候群の1例

谷口 千尋(徳島赤十字病院研修医)
松立 吉弘, 浦野 芳夫(同 皮膚科)
河北 貴子, 宮谷 友香, 別宮 史朗(同 産婦人科)
湊 真奈, 櫻山ゆう子, 矢野 雅彦(同 眼科)
山下 理子(同 病理部)

29歳、女性。妊娠9週。2009年10月16日に咽頭痛のためアセトアミノフェン、塩酸セフカペンピボキシル(CFPN-PI)が処方された。翌日38℃台の発熱、両眼充血、口腔内アフタ、発疹が出現。症状が増悪するため同19日にER受診。全身に水疱を伴う紅斑を多数認めた。Nikolsky現象は陰性。口腔粘膜には白苔、びらんが高度で開口困難であった。外陰部にもびらんを認めた。眼瞼・眼球結膜は充血し角膜びらんを認めたが偽膜はみられなかった。臨床症状からStevens-Johnson症候群(SJS)と診断しmPSLを1g/日×3日間投与した。以後PSL60mg/日より漸減し11月8日に中止。皮膚症状、粘膜症状は順調に改善したが眼症状が遷延した。妊娠経過は順調で妊娠40週に自然分娩。子供に異常はなかった。皮膚病理組織検査では表皮細胞の個細胞壊死、基底層の液状変性、真皮上層の血管周囲に炎症細胞浸潤がみられた。抗核抗体40倍、マイコプラズマ抗体80倍、抗CMV-IgM抗体陰性、EBウイルス抗体価は既感染パターンであった。薬剤パッチテストおよびDLSTはアセトアミノフェン、CFPN-PIともに陰性。内服テストは行っていない。

妊婦に生じたSJSの報告は多くはないが早産や産道狭窄を引き起こすことが知られている。また大量のステロイド投与が必要になるため胎児感染の危険性も高まり注意が必要である。

26. 初診時に確定診断できなかった大動脈解離の一例

池田真由美, 山中 明美, 上山 裕二(医療法人 倚山会 田岡病院救急科)
吉岡 一夫(同 外科)

【はじめに】大動脈解離(以下AD)は通常胸背部痛や

ショックを呈して搬送されることが多いが、時として脳動脈分岐部に達することにより脳梗塞様の症状を呈することがある。今回われわれはADを疑いながら確定診断に至らず、心タンポナーデによるショックに陥った症例を経験したので報告する。【症例】66歳男性。午前0時より右首違和感と嘔吐が出現。その後右側頭部の拍動性頭痛を自覚したため午前8時救急搬送された。バイタル安定、胸痛なし。胸部X線で縦隔拡大あり、胸部単純CTで大動脈弓部に4cm大の瘤を認めた。BUN42.5, Cr3.18と腎障害あるため造影CTは行わずMRI施行したが、解離なしと判断。頭痛消失しておりまた当時満床であったため経過観察とし12時過ぎ帰宅した。だが同日15時、ショック状態と左上下肢麻痺で再来。胸部CTで心嚢液貯留認め、心嚢穿刺したところ40mlの血性心嚢液を吸引し血圧上昇とともに左上肢麻痺は消失した。ADによる心タンポナーデと診断、同日大学病院へ転送、緊急血管置換術が施行された。【考察】ADの5~10%に神経学的異常を合併し、また10~55%では胸背部痛が無いと報告されている。ADを疑えば造影CTがgold standardだが、腎機能低下例には透析のリスクが生じる。当院では今後同様の症例に造影CTを行うつもりであるが、救急の現場でどう対処するのがよいのか、皆様のご意見を賜りたい。

27. 両心不全で発症し診断に苦慮した収縮性心膜炎の1例

宮本 佳彦（徳島赤十字病院初期臨床研修医）
日浅 芳一，三並 智子，矢野 勇大，米田 浩平，村上 尚嗣，溝邊 倫子，當別當洋平，中川 貴文，陳 博敏，宮崎晋一郎，馬原啓太郎，小倉 理代，宮島 等，弓場健一郎，高橋 健文，細川 忍，岸 宏一，大谷 龍治（同 循環器内科）

【はじめに】収縮性心膜炎は心膜の肥厚，硬化による心室の拡張障害のため，右心不全症状を呈する。今回われわれは両心不全で発症し，診断に苦慮した収縮性心膜炎の貴重な1例を経験したので報告する。

【症例】22歳男性【現病歴】検診にて心電図の異常を指摘され，18歳時に当院循環器科紹介となった。心エコー図で右心房，右心室の拡大を認め，先天性心疾患が疑われ，精査が行われたが，原因は明らかにならなかった。21歳時より慢性心房細動となり，肺静脈隔離術が予定されていた。しかしながら，徐々に全身の浮腫と労作時の

呼吸困難が出現し，当科を受診した。BNPは335pg/mLと上昇しており，胸部単純写真で心拡大と両側胸水を認めた。心エコー図ではびまん性の左室収縮能低下を認め左室駆出率は30%であった。一方で，下大静脈の拡張と呼吸性変動低下を認めた。両心不全と診断して入院後カルペリチド，フロセミドを投与し，心不全は徐々に改善傾向を認めた。心不全改善後心臓カテーテル検査を実施したところ，右室及び左室圧波形dip&plateau patternを示し，LVEDP-RVEDP=1mmHg（収縮性心膜炎の診断基準では5mmHg以下），心膜石灰化所見がみられた。以上の所見から収縮性心膜炎と診断した。現在は外来で心膜剥離術の施行時期を検討している。

28. 早期大腸癌の合併を認めた Hyperplastic Polyposis Syndrome の1例

外儀 千智，松本 早代（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

岡本 耕一，有田加奈子，岸 久美子，中村 文香，三好 人正，井上 篤，矢野 弘美，北村 晋志，木村 哲夫，竹内 尚，仁木美也子，梶 雅子，佐藤 康紀，岡久 稔也，岡村 誠介，高山 哲治（同 消化器内科）
春藤 讓治（春藤内科胃腸科）

最近，過形成性ポリープなどの鋸歯状病変から大腸癌が発生する Serrated pathway が注目されているが，その詳細な機序は不明である。一方，Hyperplastic Polyposis Syndrome（以下 HPS）は過形成性ポリープを多発するまれな疾患であり，serrated pathway の発生母地として注目されている。今回われわれは，早期大腸癌を合併した HPS の1例を経験したので報告する。症例：60歳代，男性。現病歴：2009年8月，便秘を主訴に近医を受診。大腸内視鏡検査にて多数のポリープを認め，精査のために当科に紹介された。当院で行った大腸内視鏡検査では上行，横行，S状結腸に大きさ5-15mmの褪色平坦隆起性病変を8個認め，生検ではHyperplastic polypと診断された。また肝彎曲部に大きさ12mmの発赤調陥凹性病変を認め，癌が強く疑われたため内視鏡的に切除したところ，中分化型腺癌と診断された。また一部に過形成ポリープ様組織を認めた。本例は，JassらのHPSの定義を満たし，早期大腸癌を合併したHPSの1例と考えられた。多発する過形成性ポリープの遺伝子解析を

行ったところ、いずれも B-RAF 変異 (+), K-RAS 変異 (-), p53 変異 (-) であったのに対し、癌では B-RAF 変異 (+), K-RAS 変異 (-), p53 変異 (+) であった。また、癌組織では癌細胞のみが p53 (+) であり、過形成ポリープ様部分では p53 (-) であった。以上より、本例では B-RAF を含む遺伝子異常により過形成性ポリープが発生し、p53 変異が生じて癌化した可能性が示唆された。本例は、HPS からの発癌経路 (Serrated pathway) に p53 が関与することを示唆する貴重な症例と考えられた。

29. 胃癌化学療法における消化管毒性と血清 Diamine Oxidase (DAO) 活性に関する検討

田村 潮, 松本 早代 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

北村 晋志, 岡本 耕一, 有田加奈子, 岸 久美子, 中村 文香, 三好 人正, 井上 篤, 矢野 弘美, 木村 哲夫, 竹内 尚, 仁木美也子, 梶 雅子, 佐藤 康紀, 岡久 稔也, 岡村 誠介, 高山 哲治 (同 消化器内科)

【目的】 癌化学療法の有害事象としての消化管毒性は患者の QOL を低下させ、治療の継続を困難とする大きな要因となる。このため、癌化学療法中の消化管毒性を客観的に評価することが重要である。Diamine oxidase (DAO) は、小腸の粘膜上皮細胞内に存在する酵素であり、腸管の萎縮や上皮の損傷などによって血清 DAO 活性が低下するため、絨毛先端部の変化を鋭敏に反映する指標として注目されている。そこで本検討では、化学療法時における消化管毒性の評価における血清 DAO 活性の有用性について検討した。

【対象と方法】 初回治療として DTX, CDDP, S-1 による 3 剤併用化学療法を施行した胃癌症例 6 例を対象とした。血清 DAO 活性は、Takagi らの方法に基づき、高感度比色法 (Clin Chim Acta) を用いて測定し、投与前、投与中、休薬期間後の血清 DAO 活性と消化管毒性との関連について検討した。

【結果】 6 例中、消化管毒性 (Grade 2 以上) 有群: 無群 = 4 : 2 であった。血清 DAO 活性平均値は投与前、投与中、休薬後が 4.92U/L, 3.40U/L, 3.75U/L であり、有症状群においては、DAO 活性値の低下は消化器症状に先行して出現し、投与期間中に有意に低下し、休薬期

間中に回復した。

【考察】 血清 DAO 活性は、化学療法中の患者における消化管毒性を早期に定量的に表現し、DAO 活性の低下を認める症例では化学療法中に薬剤投与や栄養療法を行うことで消化管毒性の軽減を図ることが可能であると考えられた。

30. 適切な冠動脈治療をめざして -FFR (冠血流予備量比) 測定の有用性-

上田 紗代 (徳島赤十字病院初期臨床研修医)

日浅 芳一, 小倉 理代, 三並 智子, 矢野 勇大, 米田 浩平, 溝邊 倫子, 村上 尚嗣, 當別當洋平, 中川 貴文, 陳 博敏, 宮崎晋一郎, 馬原啓太郎, 宮島 等, 弓場健一郎, 高橋 健文, 岸 宏一, 細川 忍, 大谷 龍治 (同 循環器内科)

【背景】 解剖学的な冠動脈狭窄が必ずしも虚血を生じるとは限らず、本当に治療の必要な狭窄を見極めることは患者にとってはもちろん、医療経済的にも有効である。近年、FFR (冠血流予備量比) が生理的狭窄を客観的に判断しうる指標として注目されている。

【目的】 当院での臨床経験から FFR の有用性を検討し、報告する。

【症例①】 65歳男性。狭心症の診断で冠動脈造影検査を施行したところ右冠動脈中間部に75%狭窄を認めた。また、左前下行枝近位部は造影上中等度の狭窄と考えられたが、FFR を測定したところ、ATP 負荷後0.53であり高度狭窄と判断し、PCI (経皮的冠動脈形成術) の方針となった。

【症例②】 59歳男性。不安定狭心症の診断で冠動脈造影検査を施行した。左前下行枝近位部に血栓を伴った75-90%狭窄、左回旋枝中間部に90%狭窄を認めた。後日 PCI の際に再造影を行ったところ、左前下行枝の狭窄度は軽減しており、FFR 測定にて ATP 負荷後0.88と虚血所見を認めなかったため、回旋枝のみに PCI を施行した。

2010年4月から6月までの間当科での冠動脈造影所見より50-75%の狭窄と診断され FFR を測定した連続10例 (左前下行枝8例) 中、8例が生理的狭窄を認めず保存的治療の方針となった。

【結論】 冠動脈画像診断で50-75%の狭窄と診断された症例において、生理的狭窄度の指標である FFR は治療方針決定の一助となりうる。

31. 良性腫瘍との鑑別が極めて困難であった肝細胞癌の一例

有田 正典, 宮谷 知彦 (徳島大学卒後臨床研修センター)
宮谷 知彦, 島田 光生 (同 消化器・移植外科)

【はじめに】直腸癌術後のフォロー中に発見され、良性腫瘍との鑑別が極めて困難であった肝細胞癌 (HCC) の一例を報告する。

【症例】72歳, 男性。2008年に、直腸癌 stageⅢb のため直腸切断術施行され当院で外来フォローしていたところ, CTにてS5/6領域に4cmの腫瘤影を認め、肝転移再発疑いで2010年5月入院となった。慢性B型肝炎の既往があり, CTでは被膜を伴い, 内部はhigh-low patternを示すHCCパターンであった。MRIではT1でlow intensity, T2でhigh intensityであった。EOB-MRI動脈相, 門脈相ではiso intensity, 肝細胞相では腫瘍内にEOBの取込を認め, HCCの所見とは異なり, 良性腫瘍が極めて強く疑われた。造影超音波ではKupffer細胞相に軽度陰影欠損を認めたものの, 内部は一部に輝度の上昇が見られた。CEA, CA19-9, AFP, PIVKA-IIは全て陰性であった。6月1日, 肝切除術 (S5/6) 施行, 腫瘍の肉眼所見は単結節型で内部に緑色の胆汁成分を認め, 病理所見では高分化HCCを包含する中分化型HCCであった。

【結語】直腸癌術後フォロー中に発見され, EOB肝細胞相で造影剤取込みを認め, 腫瘍マーカーも陰性であったため, 鑑別診断が極めて困難であったHCCの一例を経験したので文献学的考察を加えて報告する。

32. 受傷50年後, 大量鼻出血にて発症した外傷性頸動脈海綿静脈洞瘻の一例

萩野 寛隆 (徳島大学卒後臨床研修センター)
兼松 康久, 里見淳一郎, 倉敷 佳孝, 西 京子,
永廣 信治 (同 脳神経外科)
佐藤 浩一 (徳島赤十字病院血管内治療科)

症例は81歳男性。50年前に交通事故で顔面を打撲受傷。その後, 徐々に右上眼瞼-眉間にかけて拍動性の腫脹を認めるようになったが放置していた。2010年2月, 大量の鼻出血を認め, 近医で加療。翌月再度鼻出血があり, 顔面の動静脈瘻疑いで当院紹介受診。外来にて精査中, 再び大量の鼻出血があり緊急入院した。来院時, 右眼球

突出と右眼瞼部の拍動性腫瘍を認め, 同部位に血管雑音を聴取した。更に右顔面を中心とする顔面全体の発赤を認めた。造影CTで右上眼静脈と右顔面静脈の拡張を認め, 海綿静脈洞は周囲の骨を破壊し副鼻腔内へ突出していた。脳血管撮影では内頸動脈錐体部に瘻孔を認め, 海綿静脈洞への動静脈シャントを認めた。右上眼静脈から右顔面静脈へ血液の流出があり, 頭蓋内静脈への逆流所見は認めなかった。治療として, 海綿静脈洞および瘻孔周囲の内頸動脈をコイル塞栓した。まず右内頸動脈経由で海綿静脈洞および瘻孔近位部の内頸動脈を塞栓し, 後日, 椎骨脳底動脈から右後交通動脈経由で瘻孔部より遠位の内頸動脈を塞栓し, 内頸動脈を瘻孔部でtrapした。術後, シャントは消失, 顔面の腫脹は軽減。鼻出血の再発なく, 経過良好にて独歩退院した。外傷性頸動脈海綿静脈洞瘻の長期継続例はまれであり, 鼻出血をきたすと致死的になる事もある。疾患の経過と至適治療について若干の文献的考察を加えて報告する。

33. 冠攣縮性狭心症による心肺停止の一例

森 勇人 (徳島県立中央病院卒後臨床研修医)
橋本 真悟, 寺田 菜穂, 重清 正人, 岡田 歩,
芳川 敬功, 廣野 明, 原田 顕治, 山本 隆,
田村 克也, 藤永 裕之 (同 循環器内科)

症例は75歳, 男性。喫煙歴60本/50年, 4年前に胸痛の自覚があったが, 近医の精査では冠動脈に有意な狭窄は認められていなかった。2010年4月, 夜中にトイレで倒れていたところを家人に発見された。救急隊到着時は心肺停止状態で, 心肺蘇生を開始された。AEDを装着したところ, 心室細動を認め, 病着時まで2回除細動を施行後, 自己心拍の再開を認めた。病着時, 意識清明, 血圧132/72, 脈拍136/分不整, 心電図で頻脈性心房細動とI, aVL, V5, V6でST低下を認めた。心エコーでは, 左室の壁運動はほぼ正常であり, 不安定狭心症と考え, ニコランジルとリドカインの投薬を開始した。頻脈性心房細動はすぐ洞調律に復帰し, ST低下は改善した。準緊急的に冠動脈造影を施行した。主要な冠動脈に狭窄の進行はなく, 冠攣縮性狭心症を考え, アセチルコリン負荷試験を行ったところ, 右冠動脈に99%の攣縮を認めた。心室細動は誘発されなかった。冠攣縮性狭心症と診断し, Ca拮抗薬とニコランジルの内服を開始, また禁煙指導も行い, その後は無症状で経過している。また,

ホルター心電図では心室性不整脈の出現を認めなかった。

冠攣縮性狭心症による心室細動のため、心肺停止を起こした一例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

34. 頭部 MRI 検査にて多発性病変を認めた Churg-Strauss 症候群の一例

近藤 真代（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
手塚 敏史，後東 久嗣，多田 浩也，吾妻 雅彦，
西岡 安彦，曾根 三郎（同 呼吸器・膠原病内科）

【症例】67歳，男性。64歳頃より近医にて気管支喘息の加療を受けていた。呼吸困難感を自覚するようになり，近医より精査加療目的にて当科へ紹介となった。発熱，6ヵ月で15kgの体重減少，好酸球の増加（4056/ μ l），CRPの上昇（10.11mg/dl），MPO-ANCAの著明高値（575U/ml）を認めたことより，Churg-Strauss 症候群が強く疑われ入院となった。入院1日目の夜間より徘徊・妄想等を認めた。頭部 MRI 検査を行い，DWIにて両側放線冠や深部白質に多発性の左右対称性の結節状，リング状の高信号域を認めた。Churg-Strauss 症候群に伴う浮腫を伴った血管炎による所見と考え，ステロイドパルスを行い，PSL60mg/日より漸減した。その後，日中の疎通性は速やかに改善したが，夜間せん妄は軽度残存している状態である。【考察】Churg-Strauss 症候群は，神経症状では多発単神経炎の頻度が高く，中枢神経症状は少ないとされている。本症例は，当初精神症状に鑑別が必要であったが，頭部 MRI 検査において Churg-Strauss 症候群に伴う血管炎に矛盾しない画像所見を呈し，ステロイド加療により妄想等の精神症状の著明な改善を認めた。貴重な症例と考えられたため報告する。

35. 多発性骨髄腫の経過中に進行性多巣性白質脳症をきたした一例

宇高 憲吾（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
松井 尚子，宮本 亮介，寺澤 由佳，佐藤 健太，
浅沼光太郎，和泉 唯信，梶 龍兒（同 神経内科）
藤井 志朗，竹内 恭子，安倍 正博（同 血液内科）
原田 雅史（同 放射線科）

患者は52歳男性。2006年12月に多発性骨髄腫（IgA- κ ，

BJP- κ ，Clinical Stage III A）と診断され，化学療法及び自家末梢血幹細胞移植を施行した。IgAは低下したが，M蛋白は消失しておらず，プレドニン内服で経過を見られていた。

2010年3月末より電気の消し方がわからない，うまくコップで水が飲めないなどの症状が出現した。5月初旬に帯状疱疹にて入院した際に当科紹介となった。当科初診時，意識はやや不鮮明で，見当識障害，全般性注意障害に加え軽度の失語，右上肢の筋力低下を認めた。頭部 MRI T2強調画像及び FLAIR 画像では左後頭葉～頭頂葉白質に高信号域を認め，髄液検査では JC ウイルスが検出された。進行性多巣性白質脳症（以下，PML）と診断し，ミルタザピン（抗うつ薬）で治療を開始した。しかし，短期間のうちに右下肢にも筋力低下が出現し，失語も増悪，画像上でも病巣範囲の急速な拡大を認めたため，シタラピンを追加した。

PMLは免疫不全を背景に JC ウイルスが再活性化して生じる極めて予後不良の中枢神経系脱髄疾患である。確立した治療はなくミルタザピン，シタラピン，メフロキン（抗マラリア薬）による軽快例の報告が少数あるのみである。それらの報告は単剤治療によるものであるが，今回われわれはミルタザピンとシタラピンの2剤を併用し治療を行った。治療経過について報告する。

36. 軽微な臨床経過にもかかわらず心臓 MRI 検査にて異常所見を認めた急性心筋炎の1例

太田 理絵（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
仁木 敏之，岩瀬 俊，坂東左知子，久岡白陽花，
楠瀬 賢也，上田 由佳，富田 紀子，山口 浩司，
竹谷 善雄，山田 博胤，添木 武，若槻 哲三，
佐田 政隆（同 循環器内科）
原田 雅史（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部画像情報医学分野）
高尾正一郎（同 医用放射線技術科学分野）

症例は34歳男性。2010年5月初旬より感冒様症状が出現。近医を受診したところ心臓超音波検査にて前壁～前壁中隔にかけて高度壁運動低下，同部位の壁肥厚を認め当院に搬送。冠動脈造影では有意狭窄なく急性心筋炎と診断した。利尿剤，カテコラミン投与にて入院第7病日には壁運動異常は消失，左室収縮能は正常化した。入院第10病日に行ったガドリニウム遅延造影心臓 MRI 検

査では左室前壁，下壁の中層に比較的広範囲にガドリニウムの異常集積を認め，同部位の心筋障害が示唆された。本例のように軽微な臨床経過をたどった急性心筋炎の場合，形態的および機能的な障害を残さず予後は良好と考えられている。しかしながら，急性心筋炎症例に対するガドリニウム遅延造影心臓 MRI 検査を用いた検討では，左室収縮能は保持されているにもかかわらず広範囲にガドリニウムの異常集積を認める症例が存在することが報告されている。高度の心筋障害が残存する症例は拡張型心筋症様病態への移行が懸念されるため，本例のように軽微な臨床経過をたどった急性心筋炎症例においても心臓 MRI 検査を用いた心筋性状の評価が必要である。

37. バリ島で発症したデング熱の 1 例

阿部あかね，川人 愛，本淨 晃史，山口 普史，
坂東 康弘（徳島県立海部病院内科）

症例は19歳，男性。

平成22年4月インドネシア/バリ島に旅行。滞在7日目より39度台の発熱をみとめ現地の病院でアセトアミノフェンを処方されたが解熱せず，倦怠感や筋肉痛も出現したため翌日帰国し，当院救急外来を受診した。来院時，体温39.5度，皮疹なし，消化器症状なし。WBC4120/mm³，CRP1.4mg/dl，CPK258U/l，その他肝腎機能異常なく，インフルエンザ抗原 A/B 共に陰性。東南アジア旅行中の若年者の突発性発熱であり，何らかの感染症を疑い，リケッチアの可能性も考え MINO 処方し，自宅観察とした。高熱持続し，上肢・体幹を中心に小粒状皮疹が出現したため発症5日目に再受診した。

体温38.2度，血圧115/63mmHg，心拍数92回/分，SpO₂ 97%（室内気），両側鼠径，腋窩にリンパ節腫脹あり。WBC 2250/mm³，PLT7.8×10⁴/μl，CRP0.44mg/dl，AST92 U/l，ALT46U/l，LDH491U/l，CPK524U/l，PT-INR0.89，FDP13.9μg/dl。肝機能障害，DICも併発しており，輸入感染症疑いにて同日入院となった。入院3日目に感染症センターよりデング熱2型ウイルス抗体が検出されたとの報告があり，対症療法を継続した。入院翌日より解熱し，皮疹消退傾向をみとめ，肝機能も徐々に改善し1週間で退院となった。

デング熱は熱帯/亜熱帯地域に生息する蚊によって媒

介されるデングウイルスの感染症であり，わが国での報告例はすべて輸入症例である。全世界では年間約1億人がデング熱を発症していると推定されている。海外旅行者数の増加や旅行先の範囲拡大に伴い，わが国の輸入症例数は増加傾向にあり，2008年以降報告数は100例/年を超えている。今回，われわれが経験したデング熱の1例を若干の文献的考察を加えて報告する。

38. 徳島大学病院呼吸器・膠原病内科における特発性肺線維症に対するピルフェニドンの使用経験のまとめ

緋田 哲也（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
東 桃代，曾根 三郎（同 腫瘍内科）
岸 昌美，木下 勝弘，竹崎 彰夫，後東 久嗣，
多田 浩也，西岡 安彦，曾根 三郎（同 呼吸器・
膠原病内科）

特発性肺線維症（以下 IPF）は，進行性の肺疾患であり，いまだ生命予後を延長する治療法は確立されておらず，またこれまでに治療効果が示された薬剤もなかった。平成20年10月，本邦において IPF を対象に行われた臨床試験において進行抑制（肺活量の低下抑制）効果が証明され，抗線維化薬としてピルフェニドン（商品名：ピレスパ）が承認された。当科では全例調査機関期間である平成20年10月から平成21年9月までに4名，その後に数名の IPF 患者に使用している。その中で，VC が経時的に改善した症例の経過を述べる。患者は，59歳男性で主訴の労作時呼吸困難を2008年頃から自覚していたが，2009年3月頃より労作時呼吸困難が強増し（H-J IV），近医を受診。胸部 CT 画像検査にて間質性の陰影を認めため当科紹介受診し，特発性肺線維症と診断された。2009年4月10日からピレスパの600mg/day 内服を開始，徐々に増量し1800mg/day で維持された。開始時の呼吸機能検査で VC：3.02L（%VC=84.2%）であったのが2010年4月では VC：3.37L（%VC=96.6%）と約10%の改善を認めた。このように肺機能の改善が得られた症例は貴重であり，他にも経年的な肺機能低下の抑制効果が得られた症例を経験した。これまでに当院でピレスパを使用した全症例について画像，症状，肺機能の推移，またその効果や安全性につき，まとめて報告する。

雑 報

第22回徳大脊椎外科カンファレンス

日時 平成22年8月15日(日) 8:30~15:30

会場 ホテルクレメント徳島4F

一般演題 1

1. 「腰椎椎間板ヘルニア後5年目で、ヘルニア塊の骨化を認め右下垂足をきたした1例」

徳島大学運動機能外科学 森本 雅俊, 東野 恒作,
加藤 真介, 小坂 浩史,
安井 夏生

【目的】腰椎椎間板ヘルニアは吸収されることが多く、骨化をきたすことはまれである。今回、われわれは腰椎椎間板ヘルニア後5年目で、ヘルニア塊の骨化を認め右下垂足をきたした症例を経験したので報告する。

【症例】23歳女性、主訴は右下垂足。14歳時にL5/S1終板障害、18歳時にL4/5腰椎椎間板ヘルニアを認めた。いずれも保存的治療で軽快した。23歳時に右下肢の脱力感を自覚し他院を受診。初診時、腰痛はなく右TA, EHL共にMMT4であった。他院初診日から7日目に右下垂足をきたし、その6日後に当院紹介、緊急入院となった。来院時、右TA, EHLはMMT0で、L4~S2知覚障害、anal reflexの軽度低下を認めた。CTでL4/5線維輪後方の骨化巣とMRIで同部位の硬膜管の著明な圧排を認めた。手術はL4椎弓切除L5部分椎弓切除及びL4/5の後側方固定術を施行した。術中所見として、硬膜は後方に圧排されており、椎間板後方の骨化部分と癒着を生じていた。術後1カ月の段階で、知覚障害は消失し、右TA, EHLともにMMT2まで改善を認めた。

【考察】腰椎椎間板ヘルニアは保存的治療にて吸収されることが多い。過去には、腰椎椎間板ヘルニアの患者のうち35~70%が6ヵ月~1年の間でヘルニア塊の縮小を認めたと報告されている。本症例のように骨化し下垂足をきたした症例はわれわれが渉猟し得た範囲での報告はなく、非常にまれな症例と考える。

【結語】腰椎椎間板ヘルニア保存的治療後5年目で、ヘルニア塊の骨化を認め右下垂足をきたした1例を報告した。

2. 「後弯を伴った頸髄症に対して前後同時手術を行った2症例」

徳島市民病院整形外科 宇都宮理沙, 千川 隆志,
中川 偉文, 中村 勝,
中野 俊次, 島川 建明,
湊 省

【はじめに】

頸椎後弯症の手術方法は後弯の高位と程度、後弯部の可撓性、脊髓圧迫の状態などを考慮して選択される。椎弓形成術単独による治療には限界があり、後弯矯正固定の追加あるいは前方除圧固定の併用が必要である。

【目的】

今回われわれは、後弯を伴う頸髄症の2症例に対し前方後方同時手術を経験したので報告する。

【症例】

症例1: 77歳女性。平成21年に両手指のしびれが出現し巧緻運動障害、歩行障害が増強した。術前JOA score 9.5点、C4-5後弯角11°であった。C3-6椎弓形成術を行った後にC4-6椎体亜全摘除圧固定術を行った。

症例2: 72歳男性。平成16年から右下肢のしびれ・痙性跛行が出現。平成21年頃から右手指のしびれが増強し巧緻運動障害、歩行困難となった。術前JOA score 9.5点、C2-3後弯角14°であった。C3-6椎弓形成術とC3-5椎体分節固定術を行った。

【結果】

術後JOA scoreは2症例とも13.5点と改善し、局所後弯は症例1で3°、症例2で5°と矯正された。現在術後数ヵ月と短期間ではあるが、術中術後合併症や矯正損失なく経過良好である。

【考察】前後同時手術は前方法・後方法それぞれの合併症の危険を伴うが、後方法単独では除圧できなかった前方からの圧迫の除圧とalignmentの矯正が可能である。

【まとめ】局所後弯を伴った頸椎症の手術療法として、後弯変形の矯正と前方・後方除圧の併用法が有用である。

3. 「後頸部から両上肢にかけての疼痛で発症した脊髓梗塞の1例」

三豊総合病院整形外科 賀島 肇, 長町 顕弘,
米津 浩, 阿達 啓介,
井上 和正, 筒井 貴彦,
遠藤 哲

【症例】68歳男性。

【主訴】項部から両側上肢の耐えがたい痛み

【現病歴】6月11日から項部から両側上肢にかけての痛みが発生した。当初痛みは軽かったが、14日早朝から同部の痛みが増悪した。当院救急外来を受診し、鎮痛剤の投与を受けたが痛みは治まらず、近医整形外科を受診し肩関節注射施行するも改善しなかった。痛みが強いため再び当院外来を受診した。

【既往歴】脳腫瘍

【家族歴】特記すべきことなし

【入院時所見】初診時強い痛みはあるが明らかな神経欠落症状は認めなかった。しかし、MRIでC4椎体高位にT2 highの脊髓内輝度変化がみられたため精査加療目的のため入院となった。

【臨床経過】入院日の夕方より四肢のしびれおよび知覚鈍麻、筋力低下が出現した。再度行ったMRIではT2 high領域の拡大が確認された。神経所見、MRI所見から脊髓梗塞と診断し、メチルプレドニゾン大量療法を施行した。また、神経保護および抗凝固の目的にて、エダラボン（ラジカット）およびアルガトロバン（スロンノン）の投与も行った。疼痛の軽減はみられたものの、翌日の明け方には知覚障害、運動麻痺とも進行し、C5以下の完全麻痺となった。持続性勃起も観察された。発症後3週間目から肘関節屈曲が可能になり、発症4週後のMRIでは脊髓浮腫は改善していた。手指屈曲伸展、下肢運動も徐々に観察されるようになった。入院後52日でもリハビリテーション継続目的にて他院へ転院となった。

【考察】脊髓梗塞はさまざまな病因で生じるまれな疾患で、典型例では急激な対麻痺や四肢麻痺で発症するとされている。本症例では後頸部から両上肢の疼痛で発症しており、発症形式は非典型的である。しかし、脊髓梗塞の報告数は非常に少なく、軽症例では疼痛で医療機関を受診し、脊髓梗塞と診断されないままの症例も存在する可能性がある。頸部痛や両上肢痛を主訴に受診した患者に出会った際には、頸椎症以外に脊髓梗塞を鑑別に挙げることも重要と考えられた。

一般演題 2

4. 「悪性黒色腫脊椎転移により急性下肢麻痺を呈した1例」

高松赤十字病院整形外科 三代 卓哉, 高田洋一郎,

林 二三男, 高砂 智哉,
西岡 孝, 三橋 雅,
八木 省次

48歳 男性。6年前に悪性黒色腫で左前腕部腫瘍切除術を他医で受け、皮膚科にてフォローされていた。平成22年5月ころより左肩の痛みあり、CTにて左肩軟部組織に転移性腫瘍を認め、その痛みといわれていた。6月下旬、仕事中に両下肢の脱力を認め歩行不能となり当院皮膚科入院。CTにてT2レベルに椎体転移と、同レベル脊柱管内に圧迫性所見を認め当科紹介。紹介時にはSLR不可能な状態で iliopsoas から TA まで1レベル、FHL2レベルであった。両下肢遠位表在知覚は7/10レベルであった。CTにてその他リンパ節転移など多数認めたが、全身状態に影響を及ぼす大きな転移はなかった。徳橋スコアで8/15点であったが、入院直前まで仕事をされていたこと、全身状態良好であったことから除圧固定術を施行した。術翌日より左肩周囲の痛みは消失し、下肢筋力は徐々に改善傾向を示した。術後10日で立位訓練を開始し、現在歩行訓練中で経過良好である。

5. 「脊椎硬膜外血腫に対して治療を行った2例」

健康保険鳴門病院整形外科 鹿島 正弘, 殿谷 一郎,
浜田 佳孝, 高橋 昌美,
兼松 義二, 邊見 達彦

【目的】脊椎硬膜外血腫は比較的まれな疾患であり、麻痺などの症状が強いつきに手術を施行すべきか判断の分かれるところである。今回、われわれは硬膜外血腫に対して保存的治療で軽快した患者と手術を施行した患者とそれぞれ1例ずつ経験したので報告する。

【症例1】74歳女性。主訴は右片麻痺。脳神経外科を受診しMRIで頸髄硬膜外血腫が疑われたため当科紹介となった。入院時は右上肢の挙上が困難。右下肢挙上は可能だが体重は支えられず。MRIにてC2～C5にかけて約4cm長の硬膜嚢を圧排する腫瘤を認めた。入院後、血管内膜保護剤とステロイドを投与し、ベッド上安静にて経過観察。3日目に右肩と肘の屈曲は可能になり、MRIでも血腫はやや縮小していた。1週間で血腫は更に縮小し、右上肢の挙上も可能になったため、入院後33日で自宅退院となった。

【症例2】66歳女性。主訴は腰痛、右下肢痛、排尿障害。

次第に左記症状を訴え、発症から約2週後に受診。MRIにて硬膜外に腫瘤を認めたため入院となった。既往歴は肝硬変、頸椎症性脊髄症など。MRIにてTh12/L1に硬膜嚢を圧排する約2cmの腫瘤を認めた。

入院後も症状が持続するため、入院2週後に手術を施行。術後より右下肢のしびれは軽快、膀胱直腸障害も消失し術後31日で自宅退院となった。

【考察】脊椎硬膜外血腫に対して、発症後24時間は経過観察をし、症状に改善傾向を認めれば保存的治療が望ましいとの報告がある。入院後も腫瘤の縮小が見られず、症状が持続または増悪する場合は、手術に踏み切ることも必要と考える。

6. 「当院での脊髄硬膜外血腫の治療経験」

高松市民病院整形外科 吉田 直之, 三宅 亮次,
笠井 時雄

脊髄硬膜外血腫はMRIの登場により多く報告されているが未だに手術の適応は明確ではない。今回脊髄硬膜外血腫の4例に対して3例に手術療法、1例に保存療法を行った。症例は62歳から80歳までの男性3例、女性1例。明らかな外傷は1例で、他の1例でバイアスピリン、1例でワーファリンを内服していた。初発症状は痛みと筋力低下で、頸椎、頸胸椎以降部、胸椎下部に発症した。手術した3例ではFrankel A-BからD-Eまで回復したが、合併症の多かった保存療法選択例ではFrankel BからCまでしか回復しなかった。

治療法ではどの段階で手術を選択するかが問題となる。一般的に手術適応は発症4～36時間以内に回復傾向がない重症例(Frankel A-B)、血液凝固障害を有する症例、MRIで病巣が限局性な症例などである。

当院では手術か保存療法かの判別が困難な症例に対し、手術療法を選択している。

7. 「グラム陽性球菌による化膿性椎間板炎の治療におけるピオクタニンプルー処理の有用性」

独立行政法人国立病院機構善通寺病院整形外科
井上 智人, 平野 拓志,
佐々 貴啓, 和田 佳三,
藤内 武春

【目的】グラム(G)陽性球菌による化膿性椎間板炎に対するピオクタニンプルー(PB)処理の有用性を検討した。

【対象】対象は椎間板の培養によりG陽性球菌が検出された9例(MSSA:1例, MSSE:1例, MRSA:4例, MRSE:3例)である。

【方法】化膿性椎間板炎を疑えば直ちに局所麻酔下に土方式経皮的髄核摘出セットを用いて椎間板のそう爬を行い、これを細菌培養並びに病理組織検査に提出する。G陽性球菌が検出された場合はPBと生食での局所洗浄を行う。その後トロッカーを用いてドレナージを行うと共に抗生剤の全身投与を行った。炎症反応が改善しない場合はさらに椎間板のそう爬、PB処理ならびにドレナージを繰り返す。

【結果及び考察】9症例とも感染は鎮静化したが、2例はG陰性桿菌へ菌交代した。PBは安価で耐性菌出現の問題が少なく、G陽性球菌による化膿性椎間板炎の治療において有用な補助薬品になると思われる。しかしPB治療を行う場合には、炎症所見の推移を注意深く観察しG陰性桿菌感染に対する迅速な対応も必要と思われる。

一般演題 3

8. 「Lenke Free Hand 法による Pedicle Screw を用いた AIS に対する後方矯正固定」

高松赤十字病院整形外科 三代 卓哉
徳島大学運動機能外科学 加藤 真介, 東野 恒作,
酒井 紀典, 小坂 浩史

近年 AIS の治療法、矯正率は pedicle screw の普及により後方より強い矯正力を利用した再建術が一般的になっている。Lenke free hand 法にて pedicle screw を挿入し後方再建術を行い良好な整復が得られているので紹介する。

2009年夏に施行した AIS 3 例

症例 1	16歳 女性	Lenke Type 3	AN MT	72.3°
				術後23.0°
症例 2	13歳 女性	Lenke Type 1	AN MT	64.1°
				術後22.5°
症例 3	15歳 女性	Lenke Type 1	AN MT	53.3°
				術後9.6°

平均 MT 矯正率71.7%であった。術後1年で愁訴なく

通学できている。

Free hand 法による pedicle screw 挿入には適切な解剖学的知識と、術中脊髄モニタリングが必須であり、learning curveを有することを認識したうえで取り組む必要があるが、pedicle screw による後方矯正は優れた効果があると思われる。

9. 「徳島赤十字病院における頸椎・頸髄損傷の傾向」

徳島赤十字病院整形外科 藤井 幸治, 成瀬 章,
武田 芳嗣, 後東 知宏,
宮武 克年, 古泉 智文,
中山 崇, 近藤 研司

当院は高度救命センターを併設する三次救急病院であり、指定医療圏の徳島県東部南部地域救急医療に対応している。医療圏症例を対象とすることで高齢化が進む日本の地方における頸椎、頸髄損傷の疫学調査を試みた。(目的) 高齢化社会における頸椎・頸髄損傷の動向を調査すること。(対象) 2006-2009年の間に当院で加療した頸椎・頸髄損傷患者。(方法) 電子カルテでの retrospective study。原因、性、年齢、改良 Frankel 分類での機能評価、画像所見、治療法、入院期間、死亡率を調査。2008-9の2年間症例での発生率、人口補正での年齢分布を検討した。(結果) 対象症例は117例、男83例、女34例、平均年齢64.4歳。受傷機転は転落45例が最多、骨傷有が36例、Frankel A, B, C1が32例、手術療法31例、気管切開施行6例であった。CPAを除き入院後死亡が4例。平均入院期間24.4日。徳島東南部地域での発生率は107人/100万人/年。60代21.1, 70代28.5, 80以上17.1%であった。(問題点) 軽症例でも遠隔地から搬送されることがあり、家族の負担が大きい。また在院日数が長く救急病院としてのベッドコントロールに支障がある。

10. 「当院における Hangman 骨折の手術治療成績」

高知赤十字病院整形外科 十河 敏晴, 内田 理,

寺井 智也, 八木 啓輔,
岩目 敏幸

外傷性軸椎すべり症 (Hangman 骨折) に対する当院の手術治療成績について報告する。2000年1月から2010年1月までに手術治療を行い、6ヵ月以上追跡できた7例 (男性6例、女性1例) を対象とした。平均年齢51.7歳、平均経過観察期間37.7ヵ月である。受傷時合併損傷は第3頸椎骨折2例、歯突起骨折1例、中位頸髄損傷1例認めた。骨折型は Levine 分類で type. I : 2例, II : 3例, IIa : 2例であり、手術術式は C2 direct pedicle screw fixation 3例, C1-3 posterior fusion 1例, C1-4 posterior fusion 2例, C1-2 transarticular fixation 1例であった。全例に骨癒合が得られ、合併症も認めなかったが、第3頸椎骨折を合併した症例では後弯の進行を認め、注意しておく必要があると思われた。

11. 「腰椎椎間板ヘルニアに対する PELD の経験」

高松赤十字病院整形外科 八木 省次

腰椎椎間板ヘルニアに対して、当科では MED を行ってきたが、より低侵襲手術である Transforaminal approach で行う PELD (経皮的内視鏡下椎間板摘出術) を経験したので報告する。

術式は、局所麻酔下、腹臥位で行い、X-P 透視下で当該椎間板に後外側からガイド針を刺入後、直径7mmの外筒と内視鏡を挿入し、nucleotomyを行うものである。

MED と比較して、①局所麻酔で行える、②皮切がより小さい、③硬膜外腔での操作がないため、術後の神経癒着がない、④術直後から歩行ができ、日帰り手術も可能である、などの利点がある。問題点としては、手技は MED の延長上にあるのではなく、全く別のものであり、手技の習熟を要すことや術後、exiting nerve root の障害が起こることがあるなどが挙げられる。しかし、PELD は、椎間板ヘルニアに対し、現時点で最も低侵襲な手技と思われ、今後の発展が期待される。

四国医学雑誌総目次

第66巻 1号～6号（平成22年）

SHIKOKU ACTA MEDICA CONTENTS

Vol. 66 No. 1～No. 6 (2010)

66巻1, 2号 目次

特集：災害医療 —災害時における産業医の役割—

巻頭言	西村明儒 大塚雅文 ...	1
被災死亡者の死因分析から 訓練に学ぶ	西村明儒 ...	3
南海・東南海地震などの大規模災害に対する徳島市医師会の取り組み	吉岡一夫 ...	9
災害時のこころのケア	塩入俊樹 ...	13

総説：教授就任記念講演

栄養と免疫機能 —非必須栄養素，低栄養状態，過栄養状態と免疫—	酒井徹他 ...	19
--	----------	----

原著：健診集団における HOMA-IR と HOMA-AD の臨床的比較検討

.....	三谷裕昭 ...	27
-------	----------	----

症例報告：半固形化栄養法により難治性下痢が改善し在宅復帰できた1例

.....	宮本英典・伊達朋子 ...	33
-------	---------------	----

学会記事：

第24回徳島医学会賞受賞者紹介	元木達夫 上山裕二 ...	37
第3回若手奨励賞受賞者紹介	坂東美佳 ...	38
第240回徳島医学会学術集会（平成21年度冬期）		39

投稿規定

Vol. 66, No. 1, 2

Contents

<i>Special Issue : Medical care on mass-disaster -what occupational health physicians have to do-</i>	
A. Nishimura, and M.Otsuka : Preface to the Special Issue	1
A. Nishimura : Statistical analysis for human casualties of mass-disaster	3
K. Yoshioka : We learn from training -an action of the Tokushima City Medical Association for prevention and management of possible large-scaled natural disasters such as an earthquake in the Nankai and East Nankai regions-	9
T. Shioiri : Psychological supports after a devastating disaster	13
 <i>Review :</i>	
T. Sakai, et al. : Nutrition and immunity	19
 <i>Original :</i>	
H. Mitani : Clinical study on the comparison of HOMA-IR and HOMA-AD in medical examinations of outpatients	27
 <i>Case report :</i>	
H. Miyamoto, and T. Date. : Nutrition support using semi-solid diet with tube feeding was effective for home medical care and improved the Quality of Life : a case report	33

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	111

66巻5, 6号

目次

特集1：職場のメンタルストレスの新しい視点 ―ストレス社会を生き抜く―	
巻頭言	六反一仁 宇都宮正登 … 117
メンタルヘルスを支える新たなストレスバイオマーカー	桑野由紀他 … 119
メンタルヘルスを支える栄養科学 ―食品成分の抗うつ様活性評価―	寺尾純二 … 123
ストレス社会をどう生き抜くか ―産業医からの提言―	堤明純 … 127
特集2：ここまで治る脳卒中と認知症	
巻頭言	梶龍兒 勝瀬烈 … 133
脳卒中を予防するために ―脳卒中ってどんなもの?―	寺澤由佳 … 135
脳卒中後遺症の治療 ―ボツリヌス治療を中心に―	坂本崇 … 139
嚥下障害とのつきあい方	中村和己 … 143
認知症の予防と治療	和泉唯信 … 147
総説：教授就任記念講演	
冠動脈疾患の病態解明と新しい診断治療技術の開発	佐田政隆 … 151
総説：第25回徳島医学会賞受賞論文	
選択的スプライシング反応による遺伝子発現制御	黒川憲他 … 157
原著：第25回徳島医学会賞受賞論文	
脳卒中の医療連携 ―県南部医療の改善をめざして―	本田壮一他 … 163
原著：第4回若手奨励賞受賞論文	
癌化学療法における消化管毒性と血清 Diamine Oxidase (DAO) 活性に関する検討	田村潮他 … 169
症例報告：第4回若手奨励賞受賞論文	
繰り返す心不全と維持透析導入から離脱しえた腎動脈狭窄症の一例	門田宗之他 … 175
学会記事：	
第25回徳島医学会賞受賞者紹介	黒川憲 本田壮一 … 179
第4回若手奨励賞受賞者紹介	門田宗之 田村潮 … 180
第241回徳島医学会学術集会（平成22年度夏期）	181
雑報：	
第22回徳大脊椎外科カンファレンス	200
総目次（平成22年）	
投稿規定	

Vol. 66, No. 5, 6

Contents

Special Issue 1 : New approaches to the management of mental stress in workplaces

-living through stressful society-

K.Rokutan and M.Utsunomiya : Preface to the Special Issue	117
Y. Kuwano, et al. : A novel biomenal tool for assessing psychological stress response	119
J. Terao : Nutritional science and mental health <i>- antidepressant activity of food ingredients and its evaluation-</i>	123
A. Tsutsumi : How to survive in current stressful working environment : a proposal from occupational physicians	127

Special Issue 2 : Recent advances in treating stroke and dementia

R.Kaji and T.Katsuse : Preface to the Special Issue	133
Y. Terasawa : What is stroke?	135
T. Sakamoto : Botulinum toxin therapy for apoplexy sequelae	139
K. Nakamura : How socially dysphagia	143
Y. Izumi : The prevention and treatment of the dementia	147

Reviews :

M. Sata : Pathogenesis of coronary artery diseases	151
K. Kurokawa, et al. : Regulation of gene expression by alternative splicing	157

Originals :

S. Honda, et al. : Medical co-operation for patients with cerebrovascular diseases in the south area of Tokushima Prefecture - towards creating better medical environments-	163
U. Tamura, et al. : Gastrointestinal toxicity and serum diamine oxidase (DAO) activity during chemotherapy	169

Case report :

M. Kadota, et al. : Dramatic improvement of renal dysfunction after percutaneous transluminal renal angioplasty in a single-kidney patient : a case report	175
---	-----

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., 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*

表紙写真：図2 アンジオテンシンⅡの動脈硬化促進作用

アンジオテンシンⅡは内皮細胞に対してNO合成能を抑制し、活性酸素の産生を増加させて内皮機能障害をもたらす。また、接着因子やMCP-1などのケモカインを発現させ単球の接着、浸潤を促進させる。また、LDLの酸化やマクロファージの泡沫化を亢進させ脂質の沈着を増加させる。また、プラーク内マクロファージを活性化して、各種アポトーシス誘導因子による平滑筋細胞死、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)によるコラーゲン融解によってプラークを脆弱化させる。アンジオテンシンⅡは内皮増殖因子(VEGF)の発現と外膜血管新生を促進する。
(本号152頁に掲載)

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5, 6号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成22年12月15日 印刷

平成22年12月20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