

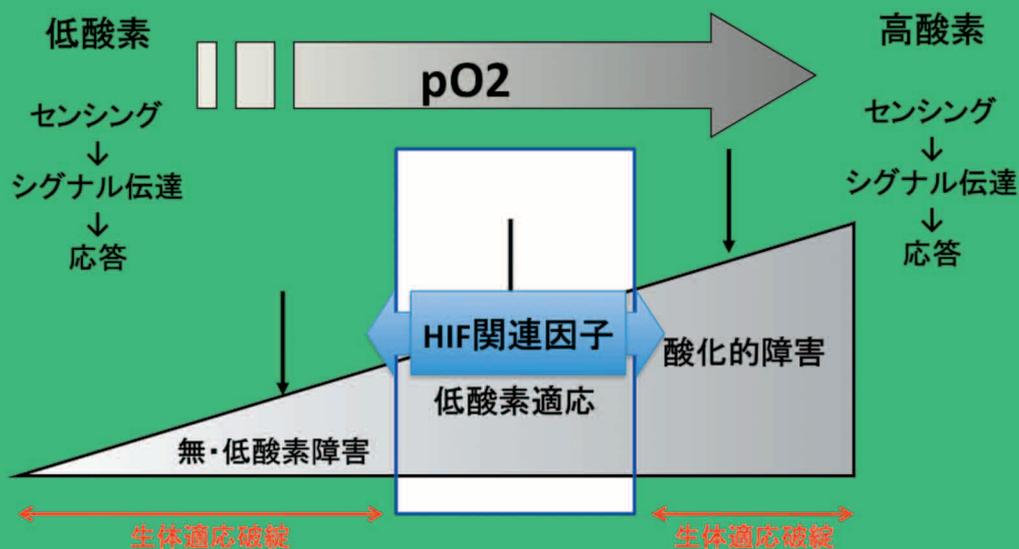
# 四国医学雑誌

第67巻 第1,2号 (平成23年4月25日)

*SHIKOKU ACTA MEDICA*

*Vol. 67, No. 1,2 (April 25, 2011)*

特集：生体の低酸素応答と疾患治療への応用



徳島医学会

Tokushima Medical Association  
Tokushima, Japan

# 67巻1, 2号 目次

## 特集：生体の低酸素応答と疾患治療への応用

巻頭言	玉置俊晃 山野利尚	1
生体の低酸素応答と病態		
-血管リモデリングにおける転写因子 HIF の関与-	富田修平他	3
低酸素標的薬剤のメディシナル・ブリーコラージュと		
次世代医薬品ボロントレースドラッグの創生	堀均他	7
消化器癌における HIF-1の臨床的意義と治療への応用	宇都宮徹他	15
腎臓における酸素代謝異常と、新規低酸素治療ターゲットの探索	南学正臣	21

## 総説：教授就任記念講演

手術不能進行胃癌に対する化学療法	高山哲治他	25
------------------	-------	----

## 総説：

行政的な「高次脳機能障害」の診断	和泉唯信他	29
------------------	-------	----

## 原著：

終末期癌症例における高カルシウム血症の検討	三木仁司他	35
成人鼠径ヘルニアのアプローチ法による病型診断能について	田上誉史他	39
成人鼠径ヘルニア術後感染による prosthesis 除去例の検討	田上誉史他	45
若年成人の TAPP 療法後長期経過例の晩期再発率，晩期合併症，満足度に対する検討	田上誉史他	49

## 症例報告：

大動脈，左主気管支に浸潤した高度進行胸部食道癌に対し，weekly DOC+low-dose FP 療法が奏功し根治切除し得た一例	山本洋太他	53
鉄剤静注により血小板減少をきたした症例の臨床的検討	三谷裕昭	59
術後膿胸を合併したバリウム腹膜炎の一例	尾方信也他	65
大腸原発悪性リンパ腫の3例	東島潤他	71
小児の胆管拡張型脾・胆管合流異常切除例に発癌関連遺伝子 HDAC が高発現していた1例	森大樹他	77

## 学会記事：

第26回徳島医学会賞受賞者紹介	居村暁 田山正伸	83
第5回若手奨励賞受賞者紹介	門田尚子 西山徹	84
第242回徳島医学会学術集会（平成22年度冬期）		85

投稿規定

# Vol. 67, No. 1, 2

## Contents

### *Special Issue : Pathophysiological response to hypoxia*

*-molecular mechanisms of malady and the application to remedies-*

T. Tamaki and T. Yamano : Preface to the Special Issue .....	1
S. Tomita, et al. : Role of Hypoxia-Inducible Factor1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ) in T cells in development of vascular remodeling .....	3
H. Hori, et al. : Medicinal bricolage design of hypoxia-targeting drugs and invention of boron trace-drugs as next-generation universal drugs .....	7
T. Utsunomiya, et al. : Clinical significance and therapeutic implication of Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1) expression in gastrointestinal cancer .....	15
M. Nangaku : Abnormal oxygen metabolism of the kidney and identification of novel therapeutic targets against hypoxia .....	21

### *Reviews :*

T. Takayama, et al. : Chemotherapy for unresectable gastric cancer .....	25
Y. Izumi, et al. : Diagnostic criteria of the administrative higher brain dysfunction .....	29

### *Originals :*

H. Miki, et al. : Hypercalcemia in patients with end-stage cancer .....	35
Y. Tagami, et al. : Laparoscopic transabdominal approach versus anterior approach for inguinal hernia repair regarding detectability of type IV hernia .....	39
Y. Tagami, et al. : Investigation of prosthesis removal following surgery for inguinal hernia .....	45
Y. Tagami, et al. : Long-term outcome after Laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) inguinal hernioplasty for young adult .....	49

### *Case reports :*

Y. Yamamoto, et al. : A case of advanced esophageal carcinoma patient with invasion to aorta and left main bronchus who underwent curative esophagectomy after response to docetaxel, 5-FU and cisplatin combination therapy .....	53
H. Mitani : Clinical study on patients to be have caused thrombocytopenia by intravenous iron administration .....	59
S. Ogata, et al. : A case of barium peritonitis causing postoperative empyema .....	65
J. Higashijima, et al. : Three cases of malignant lymphoma of the colon .....	71
H. Mori, et al. : Infant biliary dilatation type pancreaticobiliary maljunction with the high expression of histone deacetylase : report of a case .....	77

## 特集 生体の低酸素応答と疾患治療への応用

### 【巻頭言】

玉置俊晃 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座薬理学分野)

山野利尚 (徳島県医師会生涯教育委員会)

地球上に酸素分子が発生したのは、二十数億年前に発生したシアノバクテリアの光合成反応にまでさかのぼる。それに端を発して酸素分子をエネルギー産生の要の物質として利用するさまざまな生物が出現して現在に至る。したがって、酸素は生物の進化そのものに密接に関与しており、生物は酸素を利用するとともに酸素に対するさまざまな応答システムを備えるように進化してきた。多細胞生物として構成される生体内では、その局所環境の酸素分圧は常に変動しており、その分圧変化に対して、細胞はさまざまな機構により適応する。近年、低酸素に対する生体適応の異常や破綻が多く、疾患や病態の成立とその進展に密接に関わることが明らかになってきており、生理学的のみならず臨床医学的にも生体低酸素応答制御機構の本質的理解が要求されている。疾患に伴う低酸素環境は、虚血性疾患や腫瘍のみならず代謝性疾患や炎症性疾患を含め各種疾患に観られており、疾患の発動因子のみならず修飾因子として病態に関与していると考えられる。低酸素応答性転写因子 (Hypoxia Inducible Factor) は、そのような生体内の酸素分圧の低下に伴い活性化される生体の低酸素ストレスに対する適応性を規定する分子として発見された。

これまで、さまざまな病態において、現象論的に低酸素応答の関与とその重要性は示唆されてきたが、最近その実態が少しずつ分子レベルで明らかになってきた。今後は、これらの知見をもとにして、さまざまな疾患に対する臨床応用を目指してこの分野の研究が展開するものと考えられる。本特集は、基礎研究および臨床の医療現場に携わる諸先生方に執筆頂くことにより、この分野の基礎研究の臨床応用への方法論を模索・議論する場とし

て企画された。

本特集は、4部から構成されている。徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部薬理学分野の冨田修平先生から、生体の低酸素応答の破綻に伴う病態の分子機構について、動脈硬化や血管新生に観られる血管リモデリングを例に動物実験より得られた知見を紹介して頂いた。次に、徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部ライフシステム部門の堀均先生から、低酸素標的薬剤である低酸素細胞放射線増感剤およびハイポキシック・サイトトキシンについて、現在教室で開発中の疾患選択性を高めたものの次世代医薬品としての可能性を解説頂いた。更に、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部消化器・移植外科学分野の宇都宮徹先生から、消化器癌における HIF の臨床的意義について、特に、最近注目されている癌幹細胞制御における HIF の役割に関する教室で得られた知見を含めて紹介して頂いた。最後に、東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科の南学正臣先生から、腎臓病における酸素代謝制御の重要性と、現在教室で取り組んでいる最先端の技術を用いた新規低酸素治療ターゲットの探索研究についてわかりやすく解説して頂いた。

われわれ生体にとって、酸素分子は、「両刃の剣」であり、エネルギー産生、殺菌作用や各種酵素の活性化作用を介して生体維持に必須であると同時に、反応性の高い物質である活性酸素に代表されるように細胞障害性を備えている。本特集を通して、病態形成における酸素代謝を制御することの重要性を理解して次世代の治療方針を考える素材の一つに加えて頂ければ幸いです。

## 特集 生体の低酸素応答と疾患治療への応用

- ・ 生体の低酸素応答と病態  
 ー血管リモデリングにおける転写因子 HIF の関与ー  
 富田 修平他… 3
  
- ・ 低酸素標的薬剤のメディシナル・ブリーコラージュと次世代医薬品  
 ボロントレースドラッグの創生 堀 均他… 7
  
- ・ 消化器癌における HIF-1の臨床的意義と治療への応用  
 宇都宮 徹他… 15
  
- ・ 腎臓における酸素代謝異常と、新規低酸素治療ターゲットの探索  
 南学正臣… 21

---

**特集：生体の低酸素応答と疾患治療への応用**

---

**生体の低酸素応答と病態 —血管リモデリングにおける転写因子 HIF の関与—**富田 修平, 今西 正樹, 櫻田 巧, 山野 範子, 木平 孝高,  
池田 康将, 玉置 俊晃

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座薬理学分野

(平成23年3月15日受付)

(平成23年3月22日受理)

**はじめに**

多細胞生物として構成される生体内では、その局所環境の酸素分圧は常に変動しており、細胞はさまざまな機構により適応する。近年、低酸素に対する生体適応の異常や破綻が多くの疾患や病態の成立とその進展に密接に関わることが明らかになってきており、生理学的のみならず臨床医学的にも生体低酸素応答制御機構の本質的理解が要求されている。疾患に伴う低酸素環境は、虚血性疾患や腫瘍をはじめ代謝性疾患や炎症性疾患を含め多くの疾患に観られており、疾患の発動因子のみならず修飾因子として病態に関与している。低酸素応答性転写因子 (Hypoxia Inducible Factor: HIF) は、そのような生体内の酸素分圧の低下に伴い活性化される生体の低酸素ストレスに対する適応性を規定する分子として発見された。

近年、動脈硬化や病的血管新生の進展機序には局所の炎症が深く関与していることが明らかとなってきた。そのような病態局所で惹起される各種細胞内ストレスや、細胞の増殖および代謝亢進に伴う細胞内のエネルギー消費が低酸素環境を引き起こすと考えられ、その結果としてさまざまな細胞内シグナルを介して HIF の活性化が報告されている。われわれは、動脈硬化や血管新生に伴う血管リモデリングに関与する細胞群の HIF がどのように機能し病態に関与するのかを分子レベルで理解するために、個体の細胞系譜別に HIF 遺伝子を欠損した疾患モデル動物を構築して、生理学的あるいは病態生理学的環境下に観られる HIF の機能解析を行ってきた。本総説では、血管リモデリングの病態における HIF を介する低酸素応答について考察するとともに、われわれが行ってきた研究について紹介する。

**血管リモデリングの病態局所に存在する低酸素微小環境の意味**

低酸素環境は、細胞の酸素供給の低下あるいは酸素需要の増加した場合に形成される。これまでに、アテローム性あるいは血管障害性の動脈硬化において、動脈壁の酸素分圧は通常の血管壁のものより相対的低酸素環境にあることが酸素分圧の測定あるいは酸素分圧感受性試薬標識により明らかにされている<sup>1-3)</sup>。また、そのような血管壁や周囲の細胞における低酸素環境は、血管リモデリングに伴う新生内膜増生や血管石灰化によるものの他に、血管周囲に浸潤する炎症性細胞に観られる細胞内代謝亢進に伴う酸素要求性の増加に起因するものも含まれることが分かっている。事実、血管壁の酸素環境は、組織内血管からの最大酸素拡散距離である100-250 $\mu$ mを超えると低酸素状況になると考えられているが、アテローム性動脈硬化のプラークや血管腔傍のマクロファージは、最大酸素拡散距離より血管に近い位置にあるが、低酸素マーカーが陽性であることが報告されている。従って、低酸素閾値は、酸素拡散距離のみならず患部の局所炎症性環境により決定されると考えられる。

動脈硬化に伴う低酸素環境は、炎症に伴う患部の病態増悪の一因になると考えられる。例えば、低酸素条件下のマクロファージは炎症性サイトカインの産生や細胞外マトリックス関連酵素の分泌の促進が報告されている。また、低酸素環境は、マクロファージの遊走を抑制することにより患部に集積して局所的な活性酸素種 (Reactive Oxygen Species: ROS) の産生増加を引き起こして結果的に炎症応答を亢進させる。従って、局所の ROS の産生増加を介する血管リモデリングの発症と増悪に低酸素環境が関与することを示唆されるが、血管リモデリン

グの病態にどのように低酸素環境が関与するのかその詳細はまだ十分理解されていない。

#### 動脈障害性血管リモデリングに観られる免疫応答

免疫不全モデル動物の新生内膜の増生には、その障害に対する免疫応答が関与することを示している。関与する特異抗原は明らかになっていないが、細胞障害の結果、免疫応答を惹起するアジュバント効果のある尿酸や熱ショックタンパク質などを含む細胞内物質が放出される。また、damage associate molecular pattern (DAMP) が、障害あるいはストレス状態にある細胞から放出され pathogen-associated molecular pattern (PAMP) 受容体を介して炎症性応答を惹起することが分かっている<sup>4)</sup>。

最近の報告では、angiotensinII 負荷や食塩感受性高血圧に引き続く血管リモデリングモデルの病態において、免疫担当細胞がその病態形成過程に深く関与することが明確になってきている<sup>5)</sup>。炎症性サイトカイン interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) は、各種細胞を活性化して主要組織適合性抗原や共刺激分子の発現や各種サイトカイン、ケモカイン、接着分子や細胞外マトリックス関連分子の産生を促進する。一方、IFN- $\gamma$  は、活性化されたマクロファージや IL-12や IL-18によって活性化された平滑筋細胞により産生されることが報告されている。これらの事実は、動脈障害性血管リモデリングは、マクロファージや平滑筋細胞の活性化による免疫応答の亢進によりモジュレートされる可能性がある。

#### 血管リモデリングにおける T 細胞に発現する HIF-1 の役割

また、動脈硬化やステント留置に伴う局所血管リモデリング形成過程において、血管およびその周囲組織の低酸素環境が、筋線維芽細胞の増殖や血管外膜における細胞外マトリックス成分の増加の一因と考えられている。また、低酸素条件はアテローム性動脈硬化症の病態を促進することが報告されている。多くの研究報告より、ヒトのアテローム性動脈硬化症やその動物モデルの動脈壁では酸素分圧の低下が観察されている<sup>1,6,7)</sup>。また、これら局所病態における酸素分圧変化に適応することは、病態に関わる免疫担当細胞の活性化には大変重要であると考えられている。なぜなら、免疫細胞はしばしば異なる酸素分圧に曝されるからである。これらの事実を考えれば、血管リモデリングにおいて、免疫細胞の酸素分圧への適応は、その病態生理を制御する上で大変重要な位置づけとなると考えられる。しかしながら、血管リモデリングの病態に低酸素環境が免疫応答に与える詳細なメカニ

ムは十分理解されておらず、治療標的としての意義についても考慮されていない。特に獲得免疫応答の司令塔的役割である T 細胞の病態に対する体酸素応答の解析は不十分である。

T 細胞の血管リモデリングへの関与については、傷害された血管組織に T 細胞が観察されるまで否定的であった。その後、T 細胞欠失マウスや無胸腺ラットの血管障害モデルにおいて、新生内膜の増生が対照群に比較して促進されていることが報告された<sup>8)</sup>。これらの初期の報告は、動脈の障害に対する免疫応答システムの機能を示すこととなった。最近の研究でもまた動脈障害性血管リモデリングの形成に伴う低酸素環境が、炎症が増悪することによりその病態の悪化が報告されている。われわれは、血管リモデリングモデルの一つであるマウス大腿動脈に対するポリエチレンカフ障害性血管リモデリングモデルを利用して作製された低酸素環境を伴うモデル病態において、その患部局所に集積する T 細胞に HIF-1 $\alpha$  が発現していることを確認した<sup>9)</sup>。このことより、これら集積する T 細胞の機能は、HIF-1 $\alpha$  の機能発現により変化する可能性があるのではないかと考えた。すなわち、これまでに HIF-1 $\alpha$  は、低酸素シグナル経路によるものの他に、各種サイトカインや成長因子あるいは酸化ストレスシグナルにより活性化されることが報告されているが、局所の酸素分圧の低下による酸素供給の低下と炎症活性化による局所細胞内の酸素の需要の増加による HIF-1 $\alpha$  の活性化が T 細胞の機能に影響する可能性も無視できないと考えられる。また、興味深いことには、末梢の T 細胞の HIF-1 $\alpha$  の発現タンパク量の増加は、低酸素環境だけでは不十分であり、T 細胞受容体からのシグナルが必要であることが報告されている。このことは、T 細胞の活性化に HIF-1 $\alpha$  の機能が関与する可能性を期待させる。事実、慢性関節性リウマチの患者の炎症局所に集積している T 細胞では、HIF-1 $\alpha$  が発現していることが報告されている<sup>10)</sup>。

更に、われわれは、上述の T 細胞特異的 HIF-1 $\alpha$  欠失マウスを用いた血管障害性血管リモデリングモデルにおいて、T 細胞を介する免疫応答の活性化が認められるとともに新生内膜の増生が亢進することを見出した<sup>9)</sup>。T 細胞の HIF-1 $\alpha$  は、炎症性サイトカインや特異抗原に対する抗体の産生を抑制的に制御する可能性が示唆された。また別のグループの研究では、LPS 投与による急性炎症モデルにおいても T 細胞の HIF-1 $\alpha$  が機能不全になると敗血症病態は悪化することが観察されている<sup>11)</sup>。以上の事実より、T 細胞の HIF-1 $\alpha$  は、細胞性免疫および液性免疫を含む獲得免疫応答の制御に関与していることが考えられた。

HIF-1 $\alpha$ は、アテローム性動脈硬化症において新生内膜形成に寄与することが報告され、患部ではその標的遺伝子の一つであるケモカイン stroma cell-derived factor-1 (SDF-1)が増加することが報告されている<sup>12)</sup>。低酸素条件下におけるHIF-1 $\alpha$ 欠損T細胞のSDF-1に対する遊走活性実験では、野生型のT細胞と同様の活性を示した。即ち、T細胞のHIF-1 $\alpha$ は、低酸素環境におけるSDF-1を介するT細胞の遊走機能には影響しないことが考えられた。また、これらの実験結果は、変異マウスのカフ障害性血管患部におけるT細胞の集積結果に一致するものである。即ち、変異マウスにおける血管リモデリングの増悪は、T細胞の患部への遊走活性の機能変化に起因するものではないことが示唆された。

最近、T細胞やB細胞が動脈障害性血管リモデリングの病態形成過程に関与することが明らかになり、傷害された血管組織を介する獲得免疫応答の制御不全が、血管障害に引き続くその修復過程を遅延させることも示唆されている。それは、T細胞を介するIFN- $\gamma$ や障害組織からの内因性抗原に対する抗原抗体反応による血管平滑筋の増殖抑制によるものかもしれない。また、T細胞特異的HIF-1 $\alpha$ 欠失マウスにおいては、カフ障害性血管リモデリングモデルにおいてT細胞を介するIFN- $\gamma$ や特異抗原に対する抗体産生量の増加が観られ、新生内膜増生の増悪傾向が観察されている。以上のことより、血管リモデリングに関わる免疫応答は、T細胞のHIF-1 $\alpha$ を介して厳密に制御されていることが考えられる。

これまでの報告によれば、Th1サイトカインであるIFN- $\gamma$ は、血管内膜増生を含む血管モデリングを促進する。このことは、T細胞特異的HIF-1 $\alpha$ 欠失マウスを使用した実験でも、活性化されたHIF-1 $\alpha$ 欠失T細胞におけるIFN- $\gamma$ の産生が増加することにより確認された。一方、Th2サイトカインであるIL-4やIL-13の発現量について障害はされていなかった。また、HIF-1 $\alpha$ 欠損T細胞を活性化した場合のIL-2産生の増加は、本変異マウスのリンパ節のT細胞の増加の一因になっている可能性がある。以上の結果を合わせると、マウスに観られるT細胞のHIF-1 $\alpha$ の欠失が引き起こす血管リモデリングの増悪は、傷害された血管組織局所のサイトカイン産生増加が関与している可能性が示された。

また、HIF-1 $\alpha$ 欠失マウスでは特異抗原に対する抗体産生量が増加することを報告している。このことより、動脈障害性血管リモデリングにおける自己応答性炎症に関して、本変異マウスにおける血管リモデリング病態の増悪の一因に自己応答性の増強がある可能性を示した。しかし、仮にそうだとすると、T細胞のHIF-1 $\alpha$ がどのようにして傷害された血管組織に対する自己応答性に関

与しうるのかについては更に不明である。

おわりに

われわれ生体にとって、酸素分子は、「両刃の剣」であり、エネルギー産生、殺菌作用や各種酵素の活性化作用を介して生体維持に必須であると同時に、反応性の高い物質である活性酸素に代表されるように細胞障害性を備えている(図)。従って、HIF関連分子の発現制御を介して生体内の酸素代謝の恒常性を維持することにより、血管関連疾患のみならずさまざまな疾患の病態改善が期待できると考えている。

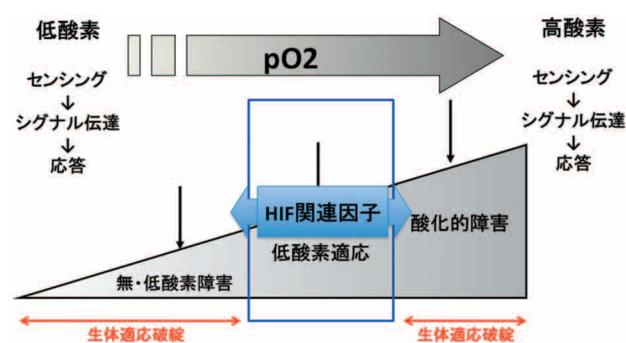


図. 酸素代謝の恒常性を維持する

文 献

- 1) Björnheden, T., Levin, M., Evaldsson, M., Wiklund, O.: Evidence of hypoxic areas within the arterial wall *in vivo*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 19: 870-876, 1999
- 2) Jurrus, E. R., Weiss, H. S.: *In vitro* tissue oxygen tensions in the rabbit aortic arch. *Atherosclerosis*, 28: 223-232, 1977
- 3) Zemplyni, T., Crawford, D. W., Cole, M. A.: Adaptation to arterial wall hypoxia demonstrated *in vivo* with oxygen microcathodes. *Atherosclerosis*, 76: 173-179, 1989
- 4) Bianchi, M. E.: DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.*, 81: 1-5, 2007
- 5) Schiffrin, E. L.: T lymphocytes: a role in hypertension? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 19: 181-186, 2010
- 6) Sluimer, J. C., Gasc, J. M., van, Wanroij, J. L., Kisters, N., *et al.*: Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factor, and macrophages in human atherosclerotic plaques are correlated with intraplaque angiogenesis. *J. Am.*

- Coll. Cardiol., 51 : 1258-1265, 2008
- 7) Vink, A., Schoneveld, A. H., Lamers, D., Houben, A. J., *et al.* : HIF-1 $\alpha$  expression is associated with an atheromatous inflammatory plaque phenotype and upregulated in activated macrophages. *Atherosclerosis*, 195 : e69-e75, 2007
- 8) Hansson, G. K., Holm, J., Holm, S., Fotev, Z., *et al.* : lymphocytes inhibit the vascular response to injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88 : 10530-10534, 1991
- 9) Kurobe, H., Urata, M., Ueno, M., Ueki, M., *et al.* : Role of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  in T cells as a negative regulator in development of vascular remodeling. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 30 : 210-217, 2010
- 10) Makino, Y., Nakamura, H., Ikeda, E., Ohnuma, K., *et al.* : Hypoxia-inducible factor regulates survival of antigen receptor-driven T cells. *J. Immunol.*, 171 : 6534-6540, 2003
- 11) Thiel, M., Caldwell, C. C., Kreth, S., Kuboki, S., *et al.* : Targeted deletion of HIF-1 $\alpha$  gene in T cells prevents their inhibition in hypoxic inflamed tissues and improves septic mice survival. *PLoS ONE*, 2 : e853, 2007
- 12) Karshovska, E., Zerneck, A., Sevilmis, G., Millet, A., *et al.* : Expression of HIF-1 $\alpha$  in injured arteries controls SDF-1 $\alpha$  mediated neointima formation in apolipoprotein E deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27 : 2540-2547, 2007

## *Role of Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ) in T cells in development of vascular remodeling*

*Shuhei Tomita, Masaki Imanishi, Takumi Sakurada, Noriko Yamano, Yoshitaka Kihira, Yasumasa Ikeda, and Toshiaki Tamaki*

*Department of Pharmacology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan.*

### SUMMARY

Recent studies have shown that the cellular immune response to the hypoxic microenvironment constructed by vascular remodeling development modulates the resulting pathologic alterations. A major mechanism mediating adaptive responses to reduced oxygen availability is the regulation of transcription by hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). Impairment of HIF-1-dependent inflammatory responses in T cells causes an augmented vascular remodeling induced by arterial injury, which is shown as prominent neointimal hyperplasia and increase in infiltration of inflammatory cells at the adventitia in mice lacking Hif-1 $\alpha$  specifically in T cells. Studies to clarify the mechanism of augmented vascular remodeling in the mutant mice have shown enhanced production of cytokines in activated T cells and augmented antibody production in response to a T-dependent antigen in the mutant mice. This minireview shows that HIF-1 $\alpha$  in T cells plays a crucial role in vascular inflammation and remodeling in response to cuff injury as a negative regulator of the T cell-mediated immune response and suggests potential new therapeutic strategies that target HIF-1 $\alpha$ .

Key words : vascular remodeling, hypoxia, hypoxia-inducible factor

---

**特集：生体の低酸素応答と疾患治療への応用**

---

## 低酸素標的薬剤のメディシナル・ブリコラージュと次世代医薬品ボロントレースドラッグの創生

堀 均<sup>1)</sup>, 宇都 義浩<sup>1)</sup>, 中田 栄司<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部ライフシステム部門,

<sup>2)</sup>現在所属：京都大学エネルギー理工学研究所エネルギー利用過程研究部門

(平成23年3月14日受付)

(平成23年3月18日受理)

### はじめに

今回の「生体の低酸素応答と疾患治療への応用」に関する特集として、われわれは「低酸素標的薬剤のメディシナル・ブリコラージュ (medicinal bricolage) と次世代医薬品ボロントレースドラッグの創生」について、最近の研究結果をまとめて紹介した。ここにその概要を、不遜にも、あの『解体新書』の翻訳で、オランダ語の先生と仰いでいた前野良沢先生を翻訳者から外し、翻訳の功績を独り占めした杉田玄白の良心の告白といった趣を秘めている『蘭東事始 (オランダ学が東の日本にやってきた当初の様子。一般的には『蘭学事始』といわれている)』ように述べ、新たな医学的議論を呼び起こし、忌憚のないご批判を仰ぎたいと思って、大胆にわれわれの考え方を述べてみた。

低酸素 (hypoxia; ハイポキシア, ヒポキシア) 環境下で生存するがん細胞 (低酸素がん細胞) の存在は、放射線腫瘍学では酸素効果として現象的に古くから知られていて、がん放射線治療における最大の基本的問題であった。最近、その低酸素条件下において誘導される転写因子である低酸素誘導因子 hypoxia inducible factor (HIF) が発見され、今までの現象を分子レベルでより深く理解することができるのではないかという期待も含めて、多くの研究者の関心を呼び、一段とハイポキシア研究が盛んになってきた。われわれは、メディシナルケミストとして、この放射線腫瘍学の基本的問題に対して、低酸素細胞をターゲットとする低酸素標的薬剤の開発を進めてきた<sup>1)</sup>。この低酸素標的薬剤の代表的なものに低

酸素細胞放射線増感剤およびハイポキシック・サイトトキシシン (hypoxic cytotoxin) がある。これらのファーマコフォア記述子 (pharmacophore descriptor) は親電子性分子構造であることが必須であり、分子設計が容易である。また比較的分子量が低く、臨床試験に必要な大量合成も比較的容易なこと、さらに生体内での生理的酸素濃度については、特に細胞内に至っては、低酸素環境に近い状態になっていることから、ニトロ基やN-オキシド基に特化させれば、比較的容易に低酸素選択毒性を付与させることができるなど、多くのメディシナルケミストリー的利点がある。このような生体内環境を標的とした低酸素標的薬剤は、そのターゲット類似性から多重標的性や副作用が問題となっているシグナル伝達を制御する分子標的薬に比べて、ドラッグデザインし易い化合物群として認知されている。

今回、われわれが現在開発中の低酸素標的薬剤の中から代表的な三つの実例について、われわれが試みたメディシナル・ブリコラージュについて述べてみたい<sup>2-4)</sup>。ブリコラージュとは、「器用仕事」の意味で用い、エンジニアリングとは対照的なもので、「その場で手に入るものを寄せ集め、それらを部品として何が作れるか試行錯誤をしながら最終的に新しい物を作る」ことを意味する言葉で、フランスの文化人類学者クロード・レヴィ＝ストロースが、著書「野生の思考」の中で、このブリコラージュという言葉が近代社会にも適用されている普遍的な知のあり方と考え使用したことから広く知られるようになった。われわれは、メディシナルケミストリーにおいても、特に薬物分子設計において戦略的にも戦術的に

も、かなりプリコラージュ的な要素があると考え、メディシナル・プリコラージュと呼び、このようなドラッグデザインも一見非合理的にみえるが、実は真の“合理的医薬品設計”であるのではないかという、ウロボロスのパラダイムシフトで捉えている。では、三例について、メディシナルプリコラージュ（創薬の戦略・戦術）を“蘭東事始（そのアイディアの由来についての告白）”流に述べる。

### 多機能性低酸素細胞放射線増感剤

低酸素細胞放射線増感剤は、低酸素環境下・還元的環境下で活性化することが必須機能であり、還元的活性化能すなわち親電子性の高い（最も高い親電子性分子は酸素分子であるが）ニトロイミダゾール誘導體、特に2-ニトロイミダゾール誘導體が分子設計されてきた。われわれは、これら増感剤の低酸素腫瘍に対する選択性を増強させたハイブリッド放射線増感剤の分子設計を提案した。分子設計としては、低酸素ファルマコフォア記述子として、われわれが開発した抗血管新生・転移抑制・免疫賦活作用を有し、多くの動物実験により臨床応用に最も近い低酸素細胞放射線増感剤である TX-1877<sup>5)</sup>を選んだ（図1）。TX-1877の分子軌道法を駆使したモレキュラーモデリングを基盤としたメディシナルケミストリーの分子設計の結果（詳しくはそれぞれの引用論文をご覧頂くとありがたい）、がんの血管新生阻害能を付加したマイケルアクセプター装着 TX-2036<sup>6)</sup>（図1）、がんの異常な解糖系代謝亢進を利用した糖修飾 TX-2244<sup>7)</sup>（図1）を見出した。開発当初は、まだ、がんはがん細胞のみをターゲットにすればよく、Hanahan と Weinburg<sup>8)</sup>が述べているように、がんはがん細胞からなる reductionist view が優勢で、がんの周辺部(tumor microenvironment と一般的には呼ばれている) まで含めたがん環境を考え

る heterotypic view 的状况からは程遠かった。そのため、このようなわれわれの血管新生阻害活性や、特に著者の一人である宇都義浩が中心に進めた糖代謝基質を装着するメディシナル・プリコラージュは、無意味であるとか、逆に癌の増殖を活性化させるものであるとか、学会発表や論文投稿時での peer review で散々叩かれたことを思い出すにつけ、今日のそのような tumor microenvironment を指向した分子標的薬の隆盛や研究活動には、隔世の感がある。

これらの多機能性低酸素細胞放射線増感剤は、大変切れのよい *in vitro* 活性を示し、大量合成も容易であることから、更なるメディシナル・プリコラージュを行いながら、臨床応用の実現に向けてトランスレーショナルリサーチそのものであるメディシナルケミストリーを進めて行くつもりである。このような古典的放射線増感剤と分子標的薬剤のハイブリット化によるメディシナル・プリコラージュ的創薬の戦略・戦術は、次世代型低酸素細胞放射線増感剤の創生は元より、今後の低分子薬剤の創薬にも何らかのお役に立てるものと思っている。

### 低酸素指向性 TPZ-ハイブリッド型 IDO 阻害剤

低酸素標的薬剤としては、前述のニトロイミダゾール系や2-ニトロイミダゾール系低酸素細胞放射線増感剤以外に、さらに生体内還元的活性化能をもつ、親電子性物質であるハイポキシック・サイトトキシンが開発された。特に、チラパザミン (tirapazamine, TPZ)（図2）はその中でも第3相臨床試験まで進んだ期待される薬剤として広く知られている<sup>9)</sup>。われわれも独自の戦略で、より強い低酸素選択毒性をもつ化合物を探索し、新規ハイポキシック・サイトトキシン TX-402<sup>11)</sup>（結果的には TPZ と TX-402はバイオスターの関係であった）（図2）を分子設計した。最近、TX-402は HIF-1シグナル経路阻

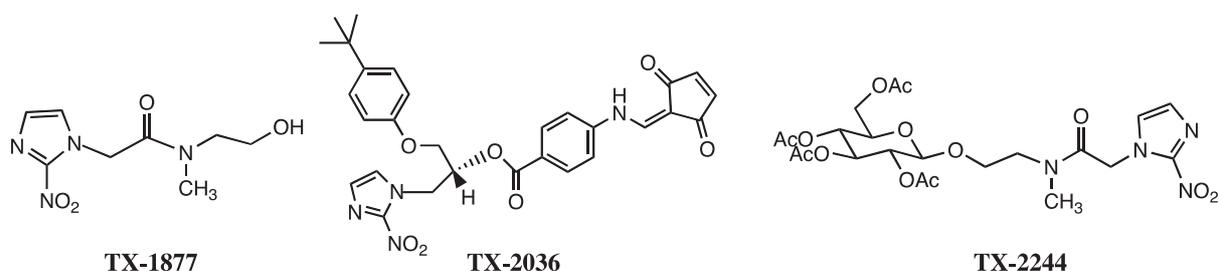


図1 多機能性低酸素細胞放射線増感剤

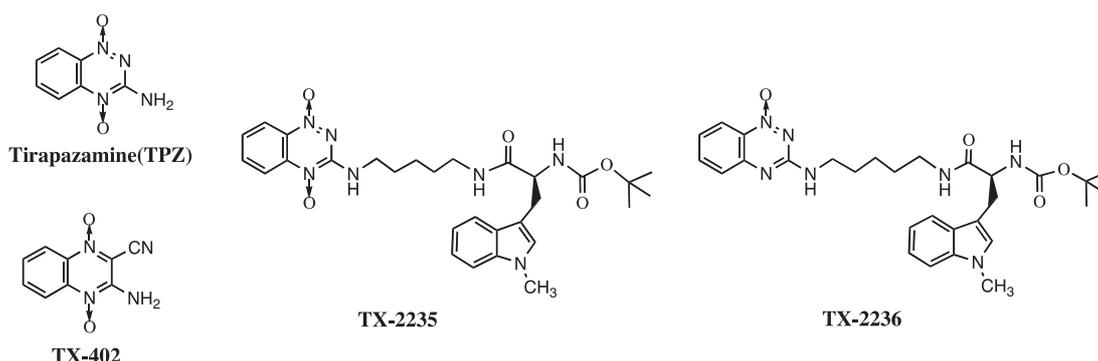


図2 低酸素指向性 TPZ-ハイブリッド型 IDO 阻害剤

害活性を持つことも明らかにしており、大変期待しているハイポキシック・サイトトキシンである。特に TPZ についての研究は、誘導体化して体内動態を向上させ、その副作用を軽減させることなど、臨床に近いメディスナルケミストリー的研究が多く、大変重要ではあるが、余りにも近視眼的・微視的に見えた。われわれは、ハイポキシック・サイトトキシンの低酸素標的薬剤としての可能性を検討する意味で、低酸素環境に陥る免疫不全に注目した。そして注目した分子標的が、がんの免疫抑制発現に深く係ることが見いだされつつあった点で非常に興味深い酸素添加酵素インドールアミン2, 3-ジオキシゲナーゼ (IDO) であった。既にわれわれはマクロファージ活性化因子である血清糖タンパク質糖鎖修飾体である GcMAF の基礎研究<sup>10)</sup>を進めていたこともあり、IDO が本当にがん免疫不全に関わっていたとしたら、無視するわけにはいかなかった。実験的には IDO 阻害剤としては 1-メチルトリプトファンが知られていた。そこでまず、われわれは TPZ と 1-メチルトリプトファンのハイブリッド化を試みた。それが低酸素選択的 IDO 阻害剤 TX-2235 および TX-2236 (図2) を含む一連の新規低酸素指向性 TPZ-ハイブリッド型 IDO 阻害剤であった<sup>11, 12)</sup>。

また、別に、これらの化合物の *in vitro* 及び *in vivo* 抗腫瘍効果や血管新生阻害活性も報告した。われわれは以上の知見を踏まえて、新規免疫不全治療剤への開発を今後進めて行こうと思っている。これらの放射線生物学的研究は、宇都義浩を中心に徳島大学医学部放射線科および保健学科の前澤博教授や富永正英先生らとの共同研究により進めたことを感謝したい。追記として、これらの分子群の創製は、低酸素環境を指向するわれわれの低酸素標的薬剤のライブラリー構築にも役立っていることを述べてこの項を終わりたい。

### 新規ホウ素中性子捕捉療法剤

ホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy, BNCT) は、難治性の悪性脳腫瘍や悪性黒色腫に対する最先端のがん治療法として、日本では日本原子力研究所と京都大学原子炉実験所が中心になって実用化が進められている先進的放射線癌治療法である (図3)<sup>13)</sup>。ホウ素をがん細胞に選択的に集積できれば、図3に示したように、飛距離も短く、発生するエネルギーも莫大であり (Dr. Shoko Nioka (Pennsylvania Univ. USA) は “It’s a molecular beacon ! (正に分子灯台!)” と比喩した)、理想的な癌治療法である。しかし化学療法剤や分子標的薬など化学物質である薬剤と同様に、ホウ素またはホウ素化合物にとっても同じ問題があった。すなわち、どのようにがん細胞に集積させるかである。臨床用ホウ素キャリア (<sup>10</sup>B 剤) としては、ボロカプテイト (sodium borocaptate, BSH) と L-p-ボロノフェニルアラニン (L-p-bo-

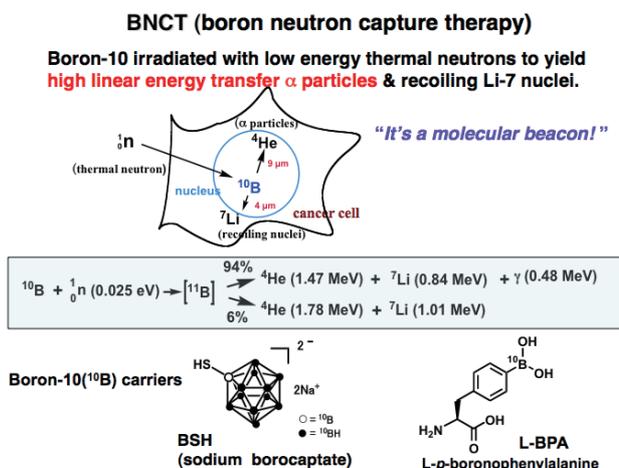


図3 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の概略とホウ素キャリア BSH と L-BPA

ronophenylalanine, L-BPA) の二剤が単独または併用で使用されていた。これら二つの薬剤は薬物動態学的には理想的なものではなく、最近では、特に日本のホウ素化学者の努力で(その日本人の研究力が鈴木章先生、根岸英一先生の2010年度ノーベル化学賞受賞にも繋がったと思うと、感慨深い)、多くの誘導体が開発されている。われわれは、2000年に入ったある時、国際癌治療増感研究協会での学兄であり、TPZの共同研究をしていた京大原子炉実験所小野公二研究室の増永慎一郎先生から『低酸素指向性の BSH がつくれないかなあ?』という、いつものウイットのある軽い、ある面大変インパクトのある嬉しい「お誘い」に乗り、研究をスタートさせた。当時は増永先生のこのお誘いが現在われわれが精力的に研究を進めている未来の薬剤ボロントレースドラッグのアイデアに繋がるとは思っても見なかった。本当に有り難いお誘いであり、今から思えば大変なターニングポイントであった。

当時、われわれの講座の助教授だった永澤秀子博士(現在 岐阜薬科大学教授)が中心になって、増永先生との共同研究を精力的に進めた。この水溶性でがん集積性の低いという薬物動態学的な問題も同時に解決できるメディシナルケミストリーの戦術として、既に実績を積んでいたハイブリッド薬剤の分子設計戦略(※この戦略により放射線および抗がん剤抵抗性がん低酸素細胞にも攻撃が可能となった)を BSH 誘導体の分子設計に応用した。さまざまな誘導体を合成し、それらのがん集積性を試験した結果、新規低酸素指向性ホウ素中性子捕捉療法剤として、2-ニトロイミダゾールとのハイブリッド薬剤 TX-2060<sup>14)</sup> および、ハイポキシック・サイトトキシン TX-402とのハイブリッド薬剤 TX-2100<sup>15)</sup> の開発に成功した(図4)。

## ボロントレースドラッグと中性子力学療法

前述したように、BNCTの研究が学会発表や論文発表が一段落した2008年頃、現在われわれが次世代医薬品として提唱しているボロントレースドラッグのアイデアが浮かんだ。それは著者の一人である堀 均が、また増永慎一郎先生にホウ素の体内動態の即発ガンマ線分析について伺ったときの、彼から出た次の一言からであった、『ホウ素の体内動態分析って簡単ですよ。サンプルを試料台に載せるだけで測定できちゃうよ』と。『簡単ですよ』という言葉は、細かい研究を厭わない彼のいつものスタンスではあったが、その時は違った。私の頭に響いたのでした。『もし、全てのくすりにホウ素元素が入っていたなら、どんな状態でも、何時でも、どこでも、非侵襲的にトレースできるのではないだろうか!』と現実になった世界を想像して昂奮した。以下、ボロントレースドラッグの創生、更に続いて考案された化学的相互作用(電子移動による化学的ダイナミクス)を超える破壊力をもつ中性子力学療法(neutron dynamic therapy, NDT) 薬剤について、その概要をメディシナルケミストリーの視点から議論したい。なお、以下の実験は、京都大学原子炉実験所粒子線腫瘍学研究センターの小野公二教授および研究室の方をはじめ、高橋千太郎教授、大阪府立大学の切畑光統教授との京都大学原子炉実験所共同研究として実施されたものである。ボロントレースドラッグの概念図を図5に模式的に示した。ボロントレースドラッグ全体は、ある薬理活性物質としての機能を有する。そこに中性子捕捉能をもつホウ素同位体 B-10(天然の場合の存在比は約19.6%で、濃縮されるなら100%まで上げられる)をトレーサーとして、そのスキフォールド(非ファルマコフォアディスクリプター部分・骨格)に埋め込み、表面にある薬理活性発現のためのファルマコフォア記述子で構築してある。これが、原子炉ま

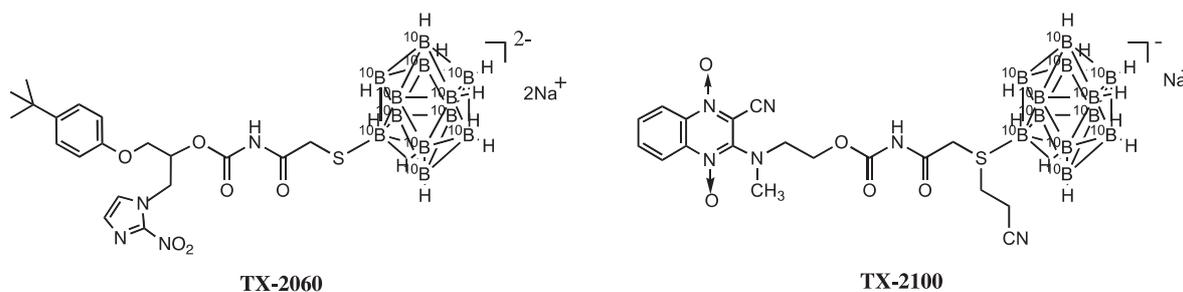


図4 新規低酸素指向性ホウ素中性子捕捉療法剤 TX-2060と TX-2100

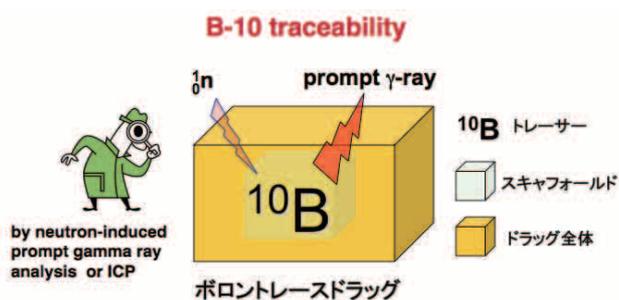


図5 ボロントレースドラッグの概念図

たは加速器, PET用加速器(将来可能になる)により中性子照射されると, ホウ素 B-10原子核が中性子を捕獲することで極短時間 ( $10^{-14}$ s) ガンマ線(即発 $\gamma$ 線)を放出する。このエネルギーを即発 $\gamma$ 線分析装置にて検知することにより, 薬物内のホウ素の分析(B-10 traceability), すなわち薬物自体の分析ができる。これにより, 薬物が分解するまで, いつでもどこでも生体サンプル内の薬物濃度を測定することができることになる。中性子源が利用できない場合は, 誘導結合プラズマ(Inductively coupled plasma, ICP)分析で行うことが可能である。

このようなボロントレースドラッグが現実化した世界は, いったいどのような世界であるだろうか, と Fiction in Science (science-based fiction) 的に想像してみた。すなわち「ボロントレースドラッグのある世界」は, 1) 中性子捕捉能をもつホウ素同位体 B-10が全ての医薬品に埋め込まれているので, 分子追跡性が格段に容易になる。その結果, テーラーメイド対応医薬品やロングテールドラッグ(シグナリング経路の主要なハブ・シグナルに作用せず, よりロングテール部分である幾つかの枝葉シグナルを作用させ, ハブ・シグナルに作用させた時以上の効果を出す薬剤を意味する)など同時多種類薬剤の開発が加速できる。2) 薬剤分子へのホウ素原子導入は僅少な“電子の軌道”変化をもたらし, より“電子多様性”ケミカルライブラリーがつくれ, 医薬品開発が加速される。3) *in vitro* 細胞実験や *in vivo* 動物実験において測定するときに初めてサンプルのみが中性子源のあるエリアに移動すればよく, 操作的にも法的にも煩雑な RI 施設での *in vitro* 細胞実験や *in vivo* 動物実験あるいは RI 標識化合物の合成での規制から解放され, より21世紀に即したモバイルでクリーンな医薬品研究開発ができる。特に臨床実験において使用される RI 標識医薬品・診断薬によるボランティアや患者の生体影響を軽減させ,

より世代継承させなくすることが可能となる。4) 炭素の代わりにホウ素を用いること, それに付随して隣接した元素も窒素になることが期待できるため(後述する実例を参照), 地球温暖化の要因となっている炭素をなるべく放出しない, 低炭素グリーン社会を実現できる。5) 最後に, これは安定同位元素の特徴であるが, ボロントレースドラッグは必要な時だけ機能を発揮する, まさに“オネットム *honnête homme* ドラッグ”であり, RI 標識医薬品・診断薬のように短半減期のため, おろそかにされやすい患者の都合を優先することができ, より患者の負担(時間的に金銭的にも)を軽減できる。

以上のような特徴が考えられるボロントレースドラッグについて, まず具体的なドラッグデザインについて述べたい。すなわち, ボロントレースドラッグであるフェノール性 BODIPY 含有抗酸化薬剤について, そのデザインを検討した(図6)。ボロントレースドラッグ BODIPY 誘導体の分子設計・合成は, 蛍光プローブの研究者であった著者の一人, 中田栄司が中心になって進めた。

分子設計・合成した化合物は, フェノール部分と BODIPY 部分を直列に縮合させた化合物 UTX-42, 43, 44(図6)で, それらの DPPH および過酸化脂質反応に対する抗酸化活性は, それらの BODIPY 内に含有するホウ素原子の存在に影響せず, むしろ高い抗酸化活性を示した<sup>16)</sup>。

この結果を踏まえ, 所期の目的であるボロントレースドラッグとしてのトレーサビリティ機能を薬物動態実験により検討する予定である。この研究中, 中田氏がアミロイドベータ会合体と反応する酸素原子に配位した  $\text{BF}_2$  を含有するアミノクルクミノイドの文献をもって掘のところに見えられ, 堀はその文献から, ボロントレースド

### Design of phenolic BODIPY-containing antioxidants

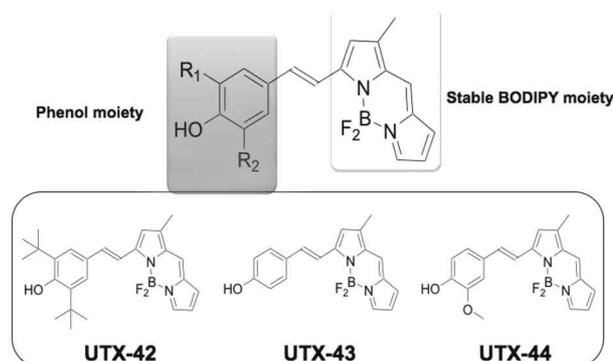


図6 フェノール性 BODIPY 含有抗酸化物質のデザイン

ラッグにより, 光力学療法 (photodynamic therapy, PDT) に類似した, 中性子力学療法 (neutron dynamic therapy, NDT) が可能ではないかというアイデアが閃いた (図7)。がん細胞をターゲットとするのが BNCT 薬剤であるのに対し, NDT のターゲットは細胞に留まらず, オルガネラ, 高分子のタンパク質, その会合体, DNA あるいは RNA, 糖質, 脂質などから, さらに低分子まで, ありとあらゆる生体成分に対してどのような状態のものでも対象とできる。

つまりボロントレースドラッグを用いる NDT により, B-10 の核反応のお陰で光とか熱とかでは得られない, 全く今までに産生不可能な莫大な物理エネルギーを発する薬剤による治療法が現実のものとなれば, 今まで電子移動のみから発生する化学反応エネルギーに頼っていた薬剤を, 物理エネルギーも発生できる新しい薬剤に豹変させることができるかもしれないという予感がした。既に中性子照射によるボロントレースドラッグを用いる NDT の可能性についての予備実験を行い, 期待できる結果を得ており, 近々論文および学会報告する予定である。

#### Boron tracedrug for Neutron Dynamic Therapy (NDT)

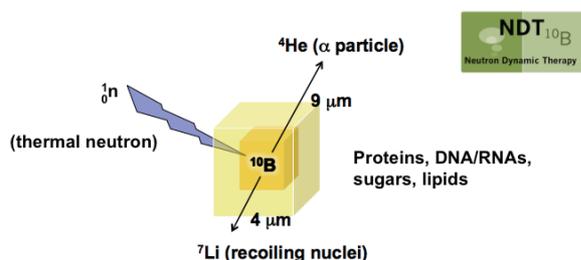


図7 ボロントレースドラッグを利用した中性子力学療法 (NDT) の概念図

#### まとめ

ここに, われわれが行っている低酸素標的薬剤のメディシナル・ブリコラージュについて, さらに, その仕事を通して閃いたアイデアである次世代医薬品ボロントレースドラッグの創生についても“蘭東事始”流にその経緯を具体的な言葉も交えて述べさせて頂いた。われわれは, 今後の展望として今後益々低酸素下や生理的酸素濃度下の *in vitro* 実験が増えること, また今回ご紹介した低酸素標的薬剤の特性が一般薬剤にも導入される時代が相当早く来るように思う。最後に, 今回ご紹介したわれわ

れの提唱するボロントレースドラッグや中性子力学療法および治療薬の開発を, この機会を大切に, 徳島医学会の先生方との共同研究により, さらに次世代の医薬品の《かたち》にしたいと思っていますので, どうぞご支援を賜りたいと願って, この論文を終わりたいと思う。

#### 文 献

- 1) Nagasawa, H., Uto, Y., Kirk, K. L., Hori, H.: Design of hypoxia-targeting drugs as new cancer chemotherapeutics. *Biol. Pharm. Bull.* **29**: 2335-42, 2006.
- 2) Hori, H., Uto, Y., Nakata, E.: Medicinal electronomics bricolage design of hypoxia-targeting antineoplastic drugs and invention of boron tracedrugs as innovative future-architectural drugs. *Anticancer Res.*, **30**: 3233-3242, 2010.
- 3) 堀均, 宇都義浩, 中田栄司: メディシナル・ブリコラージュ: ハイポキシアを標的とした制がん剤の分子設計. *癌の臨床*, **55**: 865-873, 2009.
- 4) 宇都義浩, 中田栄司, 永澤秀子, 堀均: ハイポキシアを標的とした抗癌剤. *実験医学*, **27**(2) 増刊: 177-183, 2009.
- 5) Kasai, S., Nagasawa, H., Kuwasaka, H., Oshodani, T., *et al.*: TX-1877: design, synthesis, and biological activities as a BRM-functional hypoxic cell radiosensitizer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **42**: 799-802, 1998.
- 6) Uto, Y., Nagasawa, H., Jin, C.-Z., Nakayama, S., *et al.*: Design of antiangiogenic hypoxic cell radiosensitizers: 2-nitroimidazoles containing a 2-aminomethylene-4-cyclopentene-1, 3-dione moiety. *Bioorg. Med. Chem.* **16**: 6042-6053, 2008.
- 7) Nakae, T., Uto, Y., Tanaka, M., Shibata, H., *et al.*: Design, synthesis, and radiosensitizing activities of sugar-hybrid hypoxic cell radiosensitizers. *Bioorg. Med. Chem.* **16**: 675-682, 2008.
- 8) Hanahan, D., Weinberg, R. A.: The hallmarks of cancer. *Cell* **100**: 57-70, 2000.
- 9) Brown, J. M.: The hypoxic cell: a target for selective cancer therapy-eighteenth Bruce F. Cain Memorial Award lecture. *Cancer Res.* **59**: 5863-5870, 1999.
- 10) Nagasawa, H., Uto, Y., Sasaki, H., Okamura, N., *et al.*:

- Gc protein (vitamin D-binding protein) : Gc genotyping and GcMAF precursor activity. *Anticancer Res.* 25 : 3689-3696, 2005.
- 11) Nakashima, H., Uto, Y., Nakata, E., Nagasawa, H., *et al.* : Synthesis and biological activity of 1-methyl-tryptophan-tirapazamine hybrids as hypoxia-targeting indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 16 : 8661-8669, 2008.
- 12) Nakashima, H., Ikkyu, K., Nakashima, K., Sano, K., *et al.* : Design of novel hypoxia-targeting IDO hybrid inhibitors conjugated with an unsubstituted L-TRP as an IDO affinity moiety. *Adv. Exp. Med. Biol.* 662 : 315-321, 2010.
- 13) Barth, R. F., Coderre, J. A., Vicente, M. G., Blue, T. E. : Boron neutron capture therapy of cancer : current status and future prospects. *Clin. Cancer Res.* 11 : 3987-4002, 2005.
- 14) Masunaga, S., Nagasawa, H., Hiraoka, M., Sakurai, Y., *et al.* : Applicability of the 2-nitroimidazole-sodium borocaptate-<sup>10</sup>B conjugate, TX-2060, as a <sup>10</sup>B-carrier in boron neutron capture therapy. *Anticancer Res.* 24 : 2975-2983, 2004.
- 15) Masunaga, S., Nagasawa, H., Gotoh, K., Sakurai, Y., *et al.* : Evaluation of hypoxia-specific cytotoxic bioreductive agent-sodium borocaptate-<sup>10</sup>B conjugates as <sup>10</sup>B-carriers in boron neutron capture therapy. *Radiat. Med.* 24 : 98-107, 2006.
- 16) Nakata, E., Koizumi, M., Yamashita, Y., Uto, Y., *et al.* : Boron tracedrug : design, synthesis and pharmacological activity of phenolic BODIPY-containing antioxidants as traceable next generation drug model. *Adv. Exp. Med. Biol.*, (*in press*, 2011.)

## *Medicinal bricolage design of hypoxia-targeting drugs and invention of boron trace-drugs as next-generation universal drugs*

*Hitoshi Hori<sup>1)</sup>, Yoshihiro Uto<sup>1)</sup>, and Eiji Nakata<sup>1,2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Life System, Institute of Technology and Science, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Present address : Institute of Advanced Energy, Kyoto University, Kyoto, Japan*

### SUMMARY

Hypoxia is now considered a fundamentally important characteristic of the tumor microenvironment. A discovery of the hypoxia inducible factor (HIF) has led to a rapidly increasing understanding of the molecular mechanisms involved in tumor hypoxia. This in turn has led to the current extensive interest in the signal molecules related to tumor hypoxia as potential molecular targets for cancer therapeutics. In this paper we give a medicinal *bricolage* overview of recent advances in hypoxia-targeting drugs research. These hypoxia-targeting drugs include antiangiogenic- and sugar-hybrid-hypoxic cell radiosensitizers and hypoxic cytotoxins, hypoxia-targeting boron neutron capture therapy (BNCT) drugs. The evaluation of ADME-tox and pharmacokinetic properties of drugs are extremely important and essential in their discovery process and their lifetime. Traditionally, as well known traceable drugs, their radiolabeled compounds have been studied for their purposes. However, there are some inherent problems such as their half-life and regulation of experimental facilities. For the purpose of overcoming these problems and creating drugs with functions required for systems biology or emerging physiology, we designed, as a traceable next-generation drug model, wholly innovative drugs named “boron tracedrug,” their architecture of which were embedded boron atom in their scaffold or skeleton. These boron tracedrugs could be detected whenever and wherever you need to access in their lifetime. We called them “*honnête homme*” drugs. Also utilizing this specific property of boron tracedrugs, we suggested the neutron dynamic therapy (NDT).

Key words : hypoxia-targeting antitumor drug, hypoxic cell radiosensitizer, hypoxic cytotoxin, boron tracedrug, neutron dynamic therapy

**特集：生体の低酸素応答と疾患治療への応用****消化器癌における HIF-1の臨床的意義と治療への応用**

宇都宮 徹<sup>1,2)</sup>, 島田 光生<sup>3)</sup>, 居村 暁<sup>1)</sup>, 森根 裕二<sup>1)</sup>, 池本 哲也<sup>3)</sup>,  
花岡 潤<sup>1)</sup>, 森 大樹<sup>1)</sup>, 金本 真美<sup>1)</sup>, 岩橋 衆一<sup>1)</sup>, 斉藤 裕<sup>1)</sup>,  
山田 眞一郎<sup>1)</sup>, 浅野間 理仁<sup>1)</sup>, 三宅 秀則<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院消化器・移植外科, <sup>2)</sup>徳島大学病院がん診療連携センター

<sup>3)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座消化器・移植外科学分野

(平成23年3月24日受付)

(平成23年3月30日受理)

**はじめに**

1992年に生体における酸素恒常性を司る因子として低酸素誘導因子 Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) が報告されて以来<sup>1)</sup>, 分子レベルでの研究が加速度的に進み癌の微小環境における HIF-1 $\alpha$  の機能が次々と明らかになってきた<sup>2)</sup>。今回, (1) 消化器癌における HIF-1 $\alpha$  発現の臨床的意義に関しては, 肝内胆管癌や膵癌における HIF-1 $\alpha$  発現とエピジェネティック修飾や vascular endothelial growth factor (VEGF) 発現との関連について, (2) HIF-1 $\alpha$  発現制御と癌治療への応用に関しては, 膵癌に対する放射線増感剤の効果や癌幹細胞の概念に基づく癌根治の可能性について, われわれの研究成果を中心に概説する。

**消化器癌における HIF-1 $\alpha$  発現の臨床的意義**

まず癌の微小環境においては, 特に栄養血管から離れた部位では, 低酸素, 低グルコース, 高乳酸, 低 pH などにより HIF-1 $\alpha$  発現が亢進する。その結果, 血管新生を介して癌の浸潤・転移能が増し, 放射線・抗癌剤などに対する治療抵抗性を示すと考えられている。一方, エピジェネティクス修飾による遺伝子発現制御機構の一つとして histone deacetylase (HDAC) の関与がある。HDAC はクロマチン構造を変化させることによって遺伝子発現を制御, すなわち癌においては転写活性や分化能を抑制し癌化を誘導すると考えられている。そこで,

HDAC と HIF-1 $\alpha$  の関係であるが, 低酸素環境下で, HDAC により von Hippel-Lindau (VHL)<sup>3)</sup> や p53 などの抑制系分子の制御を介して HIF-1 $\alpha$  発現が活性化され, そのターゲット遺伝子である VEGF などの亢進, さらに Angiogenesis が誘導される経路が想定されている<sup>4)</sup>。

**肝内胆管癌における HDAC・HIF-1 $\alpha$ ・VEGF 発現の臨床的意義**

肝内胆管癌切除24例を対象とし, HDAC・HIF-1 $\alpha$ ・VEGF 発現の意義について臨床病理学的に検討した。まず HDAC の免疫組織学的評価にて核染色細胞数が10%以上を陽性とする24例中16例(67%)が陽性であった。臨床病理学的因子との相関では, HDAC 陽性例で有意に進行例が多く腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) が高値, また腫瘍径が大きく, リンパ節転移や脈管侵襲も高頻度に認めた。HIF-1 $\alpha$  発現も同様に免疫組織学的に評価し, 陽性は15例(63%)と判定した。やはり HIF-1 $\alpha$  高発現例にて有意に腫瘍径が大きく進行例が多かった。さらに, HDAC 発現と HIF-1 $\alpha$  発現の間には有意な正の相関関係を認めた (図1)。そこで, これらの発現と生存率の関連をみてみると両者がともに陰性例の予後は極めて良好であり, どちらか一つでも陽性であると予後は不良であった (図2)。したがって, HDAC と HIF-1 $\alpha$  は腫瘍悪性度と相関し有意な予後因子であり, 今後新たな分子標的として期待される。

VEGF 発現と HIF-1 $\alpha$  発現の関連についても評価し

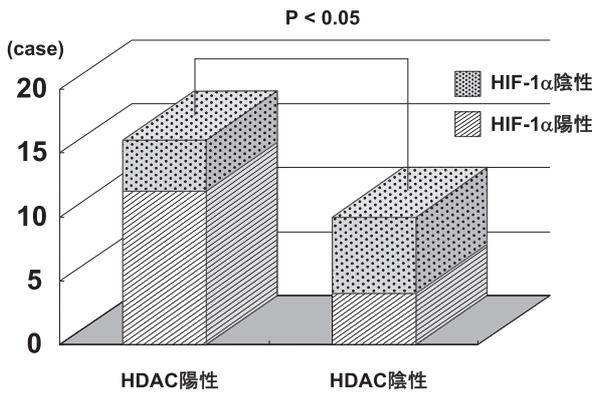


図1 肝内胆管癌におけるHDAC発現とHIF-1 $\alpha$ 発現の相関

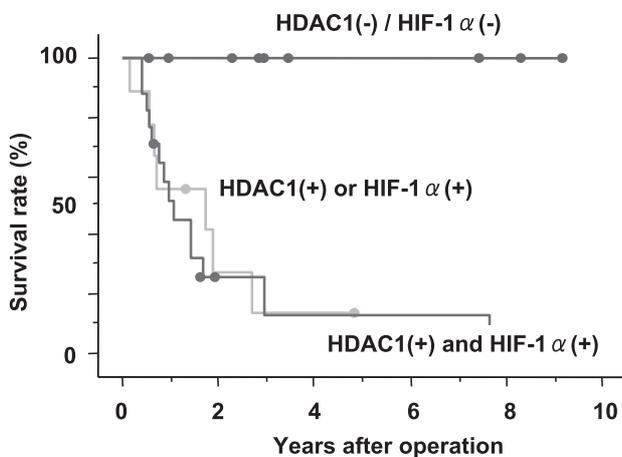


図2 肝内胆管癌におけるHDAC/HIF-1 $\alpha$ 発現と累積生存率

たが、こちらに関しては両者の間に有意な相関関係は求めなかった。他の癌種での検討を見てみると胃癌においてはVEGF発現とHIF-1 $\alpha$ 発現は有意に相関し予後を反映するとの報告もあり<sup>5)</sup>、癌種によりこれらの関連は異なることが考えられた。肝内胆管癌におけるVEGF発現とHIF-1 $\alpha$ 発現の関連については、今後、症例数の蓄積による再検討も必要であろう。

膵癌におけるHIF-1 $\alpha$ ・HDAC・MTA1発現の臨床的意義

次に膵癌におけるHDAC、HIF-1 $\alpha$ とmetastasis-associated gene-1(MTA1)発現との関連について検討した。MTA1は元来、転移関連遺伝子として同定されたものであるが、最近、HDACとNucleosome remodeling and histone deacetylation (NuRD) complexを形成し、低酸素環境下でHIF-1 $\alpha$ を脱アセチル化することで安定化し、angiogenesisに導くと報告されている<sup>6)</sup>。そ

こでまず、膵癌切除39例におけるHDAC発現を免疫組織学的に評価すると、肝内胆管癌と同様に高発現群にて有意に予後不良であった。HIF-1 $\alpha$ についても高発現群にて有意に予後不良であった。一方、MTA1発現に関しては、23例(59%)を高発現群と判定し予後との相関を解析したが、有意な相関は認めなかった。そこで、NuRD complexの視点で解析結果を見直してみると、HDACとMTA1が共に陽性の8例では全例(100%)がHIF-1 $\alpha$ 陽性であるのに対し、その他の31例では8例のみ(8/31, 26%)がHIF-1 $\alpha$ 陽性であり、HDACとMTA1が共に陽性であれば有意にHIF-1 $\alpha$ 陽性例が多いという結果であった。すなわちNuRD complexがHIF-1 $\alpha$ 発現の安定化に関与している可能性が考えられた。さらに予後についてもHDACとMTA1が共に陽性例の予後が最も不良であった<sup>7)</sup>。以上のごとくHDACとHIF-1 $\alpha$ の陽性例は膵癌においても有意に予後不良であった。さらにHDACとMTA1が共に陽性例が最も予後不良であり、HIF-1 $\alpha$ 発現と有意に相関した。したがってNuRD complexがHIF-1 $\alpha$ を安定化させることで血管新生を促進する経路が考えられ、今後は、HIF-1 $\alpha$ そのものをターゲットとするのみならず、NuRD complexをターゲットとする治療法も期待できると考えられる(図3)。

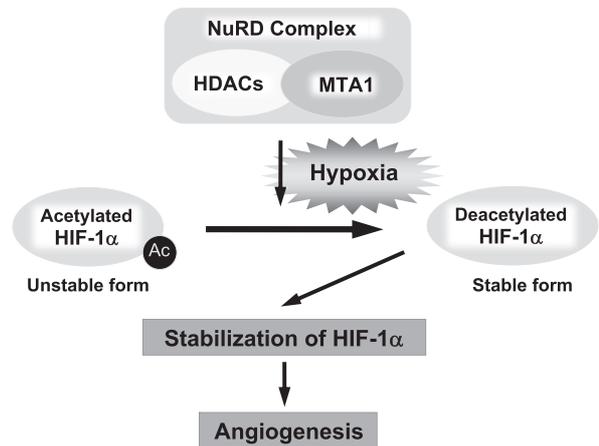


図3 NuRD complexによるHIF-1 $\alpha$ の安定化を介した低酸素環境下における血管新生促進作用 文献<sup>6)</sup>より引用改変

HIF-1 $\alpha$ 発現制御と癌治療への応用

癌の基本的環境は低酸素であり、HIF-1 $\alpha$ の発現亢進により種々の低酸素ストレス応答遺伝子の転写が活性化

されアポトーシス抵抗性や血管新生が促進するなどの機序により癌細胞の治療抵抗性が増すことが報告されている<sup>8,9)</sup>。そこで、膵癌に対する放射線増感剤の効果や癌幹細胞の概念に基づく癌根治の可能性について検討した。

### 膵癌に対する放射線増感剤の効果

2-nitroimidazole 系の低酸素細胞放射線増感剤である TX-1877は低酸素細胞において酸素に類似した働き (oxygen mimic) をすることにより、放射線感受性を高める。また腫瘍の低酸素応答反応に対する修飾機能として血管新生阻害作用、転移抑制作用、免疫賦活作用を有していると報告されている<sup>10-13)</sup>。しかしながらこれまで血管新生抑制効果に関する報告はない。そこで、*in vitro* と *in vivo* の系を用いて TX-1877の放射線増感作用を特に血管新生に着目して検証することとした。

まず、4種類の膵癌細胞株 (AsPC-1, MIA PaCa-2, SUIT-2, PANC-1) を normoxia と hypoxia の条件下 (1% O<sub>2</sub>) で培養し、TX-1877の添加による細胞増殖活性への影響を検討した。その結果、SUIT-2が hypoxia の条件下で最も TX-1877による細胞増殖抑制効果を認めたため、以下の動物モデルにおいては、SUIT-2を用いて評価することとした。*In vivo* の検討として、Balb/cヌードマウスの背部皮下にSUIT-2を播種し、Day 7, 11, 15, 19, 23に放射線治療 (2 Gy/day) を計10Gy行った。このモデルを用いて、TX-1877単独群、放射線治療単独群、TX-1877+放射線治療併用群の治療効果を無治療の対照群とともに比較検討した。まず、TUNEL染色によるアポトーシスの評価では、併用群においてそれぞれの単独群と比較して有意にアポトーシスが誘導されていた (図4)。免疫染色による血管新生因子の検索では、TX-1877投与により明らかに VEGF, basic fibroblast growth factor (b-FGF), matrix metalloproteinase (MMP) 9, interleukin (IL)-8, CD-31の発現が抑制されていた。また肝転移モデルを作製し転移個数を比較したところ併用群では、それぞれの単独群よりさらに強い転移抑制効果を認めた。結果として、併用群で最も生存率が延長した。以上のごとく、低酸素細胞放射線増感剤 TX-1877は放射線増感作用だけでなく、血管新生抑制作用、転移抑制作用により膵癌の増殖を抑制し、予後を改善することが示された。したがって TX-1877とそのアナログは、今後、膵癌などの難治性癌に対する臨床応用への展開が期待される<sup>14, 15)</sup>。

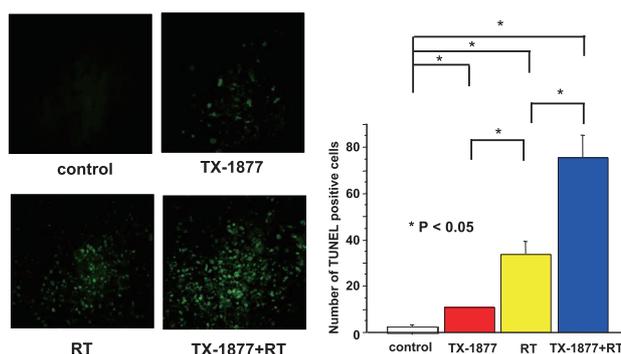


図4 放射線増感剤 TX-1877のApoptosis 誘導効果 (TUNEL染色) 文献<sup>14)</sup>より引用改変

### 癌幹細胞の概念に基づく癌根治の可能性

多分化能と自己複製能を特徴とする癌幹細胞が近年注目されている最も大きな要因は、癌幹細胞をターゲットとした治療により癌の根治が可能かもしれないという点にある。すなわち、癌組織を構成する細胞集団の中で、さまざまな治療に対して抵抗性を示す少数の細胞集団が癌幹細胞であり、これを根絶できれば癌は根治できるとの概念である。これまで、癌幹細胞のみに特異的に発現する分子マーカーは同定されていないが、癌幹細胞を多く含む細胞集団を同定するのに有用と考えられているいくつかの分子マーカー (癌幹細胞マーカー) がある。われわれはこれらの中から、CD133, CD44, EpCAMなどに着目して、消化器癌における癌幹細胞の臨床病理学的意義について検討してきた。

肝内胆管癌切除35例の CD133発現を免疫組織学的に評価した。腫瘍内に細胞質が染色される細胞が存在する場合を陽性とする18例 (51%) が陽性であった。これら陽性例の予後は陰性例と比較して有意に不良であり、多変量解析にて、リンパ節転移とともに有意な独立予後因子であった。また、CD133発現は、HDAC 発現 (P<0.05), HIF-1 $\alpha$  発現 (P=0.06) と良好な相関を示した。さらに、Two-color immunofluorescent staining を用いて、細胞レベルでも CD133と HIF-1 $\alpha$  が共発現していることを確認した<sup>16)</sup>。文献的にも、低酸素環境下で CD133発現は増強し、PI 3 kinase 阻害剤や rapamycin 投与などにより HIF-1 $\alpha$  発現経路を制御することで、CD133発現を抑制できることが示されている<sup>17)</sup>。

一方、HDAC 阻害剤が、癌幹細胞の生物学的特性を司る stemness gene の発現を抑制することで分化を促進

するとの報告がある<sup>18)</sup>。すなわち、HDAC 阻害剤が治療抵抗性の癌幹細胞を治療感受性の癌細胞へと分化誘導できる可能性が示されている。そこで、*in vitro* で癌幹細胞の特徴を有するとされる cancer sphere を作製し、HDAC 阻害剤である valproic acid (VPA) の効果を検討した。まず、cancer sphere の形態に関しては、VPA の濃度依存的に sphere は徐々に崩れ、通常培養の癌細胞集団に類似した形態へと変化した。また、Oct 4, Nanog, Bmi-1 などの stemness gene の発現も濃度依存的に低下し、VPA の投与により癌幹細胞としての性質を徐々に失っていくと考えられた。さらに、抗癌剤である 5-fluorouracil (5-FU) との併用により、CD44, EpCAM などの癌幹細胞マーカーの発現が有意に抑制されることが確認された。

以上より、HDAC, HIF-1 $\alpha$  発現の癌幹細胞への関与を考えてみると、NuRD complex を含めて HDAC が、低酸素環境下で HIF-1 $\alpha$  を安定化することで血管新生を誘導する経路や CD133 陽性の癌幹細胞の増殖を誘導する経路などが考えられる (図 5)。さらに最近では、この stemness の誘導に epithelial-mesenchymal transition (EMT) が深く関与しているとの報告が多く見られるようになってきている<sup>19,20)</sup>。そこで今後の癌根治にむけての問題点を考えてみると、治療抵抗性である癌幹細胞を分化誘導して治療感受性の癌細胞へ導き治療するのが理想ではあるが、癌は EMT により逆に癌幹細胞へ向かって stemness を獲得する能力も持っているため根治は困難となっている<sup>21)</sup>。したがって、HDAC, HIF-1 $\alpha$  の経路を制御することで EMT の制御を目指すことが今後の重要な課題と考えている。

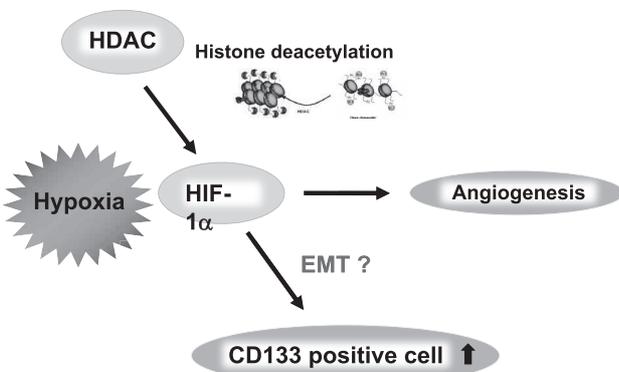


図 5 癌幹細胞の誘導・活性化における HDAC および HIF-1 $\alpha$  の関与

おわりに

消化器癌、中でも肝内胆管癌や膵癌において、HIF-1 $\alpha$  発現は HDAC 発現とともに腫瘍悪性度と相関し有意な予後因子であることが示された。また、低酸素という微小環境下において、NuRD complex が HIF-1 $\alpha$  を安定化させることで血管新生を促進することも明らかとなった。さらに最近では、HIF-1 $\alpha$  が EMT を介した stemness 誘導にも深く関わっているとの報告が多くなされるようになっており、HIF-1 $\alpha$  は、癌の master molecule としての認識が必要と考えている。今後は、HIF-1 $\alpha$  の signaling pathway を制御することで癌の根治へ向けた新規治療法の開発が課題である。

文 献

- 1) Semenza, G. L., Wang, G. L.: A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol. Cell Biol.*, 12 : 5447-5454, 1992
- 2) Wang, G. L., Semenza, G. L.: Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.*, 270 : 1230-1237, 1995
- 3) Baldewijns, M. M., van Vlodrop, I. J., Vermeulen, P. B., Soetekouw, P. M., *et al.*: VHL and HIF signalling in renal cell carcinogenesis. *J. Pathol.*, 221 : 125-138, 2010
- 4) O'Donnell, J. L., Joyce, M. R., Shannon, A. M., Harmey, J., *et al.*: Oncological implications of hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF-1 alpha) expression. *Cancer Treat. Rev.*, 32 : 407-416, 2006
- 5) Mizokami, K., Kakeji, Y., Oda, S., Irie, K., *et al.*: Clinicopathologic significance of hypoxia-inducible factor 1 alpha overexpression in gastric carcinomas. *J. Surg. Oncol.*, 94 : 149-154, 2006
- 6) Toh, Y., Nicolson, G. L.: The role of the MTA family and their encoded proteins in human cancers: molecular functions and clinical implications. *Clin. Exp. Metastasis.*, 26 : 215-227, 2009
- 7) Miyake, K., Yoshizumi, T., Imura, S., Sugimoto, K., *et al.*: Expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha, histone deacetylase 1, and metastasis-associated protein 1 in pancreatic carcinoma: correlation with poor

- prognosis with possible regulation. *Pancreas*, **36** : e1-e9, 2008
- 8) Wartenberg, M., Ling, F. C., Müschen, M., Klein, F., *et al.* : Regulation of the multidrug resistance transporter P-glycoprotein in multicellular tumor spheroids by hypoxia-inducible factor (HIF-1) and reactive oxygen species. *FASEB J.*, **17** : 503-505, 2003
  - 9) Liu, L., Ning, X., Sun, L., Zhang, H., *et al.* : Hypoxia-inducible factor-1alpha contributes to hypoxia-induced chemoresistance in gastric cancer. *Cancer Sci.*, **99** : 121-128, 2008
  - 10) Kasai, S., Nagasawa, H., Kuwasaka, H., Oshodani, T., *et al.* : TX-1877 : design, synthesis, and biological activities as a BRM-functional hypoxic cell radiosensitizer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **42** : 799-802, 1998
  - 11) Kasai, S., Nagasawa, H., Yamashita, M., Masui, M., *et al.* : New antimetastatic hypoxic cell radiosensitizers : design, synthesis, and biological activities of 2-nitroimidazole-acetamide, TX-1877, and its analogues. *Bioorg. Med. Chem.*, **9** : 453-464, 2001
  - 12) Abou-Bedair, F. A., Hori, H., Nagasawa, H., Uto, Y., *et al.* : Comparison of hypoxic cell radiosensitizers, KIN-804, KIN-844, KIN-806 and TX-1877, on brain and liver metabolizing capacities in mice bearing Ehrlich ascites carcinoma. *Biol. Pharm. Bull.*, **25** : 591-596, 2002
  - 13) Oshikawa, T., Okamoto, M., Ahmed, S. U., Furuichi, S., *et al.* : TX-1877, a bifunctional hypoxic cell radiosensitizer, enhances anticancer host response : immune cell migration and nitric oxide production. *Int. J. Cancer.*, **116** : 571-578, 2005
  - 14) Miyake, K., Shimada, M., Nishioka, M., Sugimoto, K., *et al.* : The novel hypoxic cell radiosensitizer, TX-1877 has antitumor activity through suppression of angiogenesis and inhibits liver metastasis on xenograft model of pancreatic cancer. *Cancer Lett.*, **272** : 325-335, 2008
  - 15) Miyake, K., Shimada, M., Nishioka, M., Sugimoto, K., *et al.* : Downregulation of matrix metalloprotease-9 and urokinase plasminogen activator by TX-1877 results in decreased tumor growth and metastasis on xenograft model of rectal cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **64** : 885-892, 2009
  - 16) Shimada, M., Sugimoto, K., Iwahashi, S., Utsunomiya, T., *et al.* : D133 expression is a potential prognostic indicator in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Gastroenterol.*, **45** : 896-902, 2010
  - 17) Soeda, A., Park, M., Lee, D., Mintz, A., *et al.* : Hypoxia promotes expansion of the CD133-positive glioma stem cells through activation of HIF-1 alpha. *Oncogene.*, **28** : 3949-3959, 2009
  - 18) You, J. S., Kang, J. K., Seo, D. W., Park, J. H., *et al.* : Depletion of embryonic stem cell signature by histone deacetylase inhibitor in NCCIT cells : involvement of Nanog suppression. *Cancer Res.*, **69** : 5716-5725, 2009
  - 19) Yang, M. H., Wu, M. Z., Chiou, S. H., Chen, P. M., *et al.* : Direct regulation of TWIST by HIF-1alpha promotes metastasis. *Nat. Cell Biol.*, **10** : 295-305, 2008
  - 20) Yang, M. H., Hsu, D. S., Wang, H. W., Wang, H. J., *et al.* : Bmi 1 is essential in Twist1-induced epithelial-mesenchymal transition. *Nat. Cell Biol.*, **12** : 982-992, 2010
  - 21) Gupta, P. B., Chaffer, C. L., Weinberg, R. A. : Cancer stem cells : mirage or reality? *Nat. Med.*, **15** : 1010-1012, 2009

## *Clinical significance and therapeutic implication of Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1) expression in gastrointestinal cancer*

Tohru Utsunomiya<sup>1,2)</sup>, Mitsuo Shimada<sup>3)</sup>, Satoru Imura<sup>1)</sup>, Yuji Morine<sup>1)</sup>, Tetsuya Ikemoto<sup>3)</sup>, Jhun Hanaoka<sup>1)</sup>, Hiroki Mori<sup>1)</sup>, Mami Kanamoto<sup>1)</sup>, Shuichi Iwahashi<sup>1)</sup>, Yu Saito<sup>1)</sup>, Shinichiro Yamada<sup>1)</sup>, Michihito Asanoma<sup>1)</sup>, and, Hidenori Miyake<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Digestive Surgery and Transplantation, and <sup>2)</sup>Cancer Management Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>3)</sup>Department of Digestive Surgery and Transplantation, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

### SUMMARY

Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and histone deacetylase (HDAC) expressions in gastrointestinal cancer, especially intrahepatic cholangiocarcinoma and pancreas cancer, significantly reflect on the malignant potential of these cancers, and are significantly associated with patient's prognosis. It has also been shown that HIF-1 $\alpha$  is deacetylated and stabilized by nucleosome remodeling and histone deacetylation (NuRD) complex, consisting of HDAC and metastasis-associated gene-1 (MTA 1), leading to angiogenesis. More recently, it has been reported that HIF-1 $\alpha$  induces tumorigenesis and ultimately cancer stemness through epithelial-mesenchymal transition (EMT). Therefore, HIF-1 $\alpha$  may be one of the master molecules of cancer progression, and it is expected that novel therapeutic strategies will be devised by controlling the signaling pathway of HIF-1 $\alpha$  in hypoxic condition of gastrointestinal cancer.

Key words : hypoxia inducible factor-1, histone deacetylase, epigenetics, cancer stem cell, epithelial-mesenchymal transition

**特集：生体の低酸素応答と疾患治療への応用****腎臓における酸素代謝異常と、新規低酸素治療ターゲットの探索**

南 学 正 臣

東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科

(平成23年2月28日受付)

(平成23年3月5日受理)

さまざまな腎臓病において、末期腎不全に至る final common pathwayは、主に慢性低酸素による尿細管間質障害であることが明らかになってきた。腎臓はエネルギー需要が多い上に動静脈酸素シャントがあり、低酸素になりやすい臓器である。腎臓病においては、レニン・アンジオテンシン系の亢進による下流の尿細管周囲毛細血管の機能的血流低下、尿毒素に起因する尿細管での酸素消費亢進、腎性貧血などが複合的に絡み合っ、腎臓の慢性低酸素状態を引き起こす。生体は低酸素に対する防御機構として hypoxia-inducible factor (HIF)による転写調節系を持っており、その活性化によりさまざまな低酸素応答が協調的に引き起こされる。実験動物モデルにおいて HIF の活性化が種々の腎疾患モデルで有効であることが示されており、現在 HIF の反応応答に関する詳細な検討を ChIP-Seq などの手法を用いて行っている。

**はじめに**

慢性腎臓病 (chronic kidney disease:CKD) は、欧米でも本邦でも国民の1割が罹患しており、末期腎不全(end stage renal disease:ESRD)の母体となるのみならず、心血管系合併症も引き起こし、医学的にも社会的にも大きな問題になってきている。CKDでは、ある一定のレベル以上に腎機能が低下した場合は、それ以降、原疾患が何であれ、同様の不可逆な経過をたどり末期腎不全に至る final common pathway があると考えられている。

近年の研究により、腎における final common pathway は、主に慢性低酸素による尿細管間質障害であることが明らかになってきた。本稿では、低酸素が尿細管間質障害をもたらす、更にそれが腎機能低下に結びつくメカニズムに関して概説し、現在行なわれている治療、今後、発展が見込まれる治療についても検討を加えていく。

**腎臓の低酸素状態発生機序**

慢性的な腎機能低下をもたらす final common pathway としては、これまでさまざまなものが検討されてきた。Barry Brenner らによる糸球体過剰濾過説は、血行動態の変化により糸球体が硬化に陥ると、残存する糸球体により多くの負担がかかり、結果として残った糸球体も硬化に陥るとするもので、糸球体硬化を引き起こす final common pathway として確立しているが、多くの研究者が病理学的による詳細な検討により、糸球体の変化よりも尿細管間質の変化の方が、腎機能予後に大きく関わってくるのが分かってきた。この尿細管間質の障害を説明できる統一的仮説として提唱・検証されているのが、慢性低酸素仮説 (chronic hypoxia hypothesis) である。

腎臓では、解剖学的に動脈と静脈が近接して並走しており、酸素が毛細血管に行く前に直接動脈から静脈に移動してしまう動静脈酸素シャントという現象がある。このため、腎臓は酸素の取り込み効率の非常に低い臓器である。更に、健常な腎臓は1日に150Lを糸球体で濾過し、その99%を尿細管で再吸収している。ナトリウムの再吸収は主に Na-K-ATPase を利用し、エネルギーを消費して行われるため、腎臓は非常にエネルギー需要の高い臓器となっている。このため、腎臓は非常に酸素不足になりやすい臓器となっている。

糸球体硬化による下流の尿細管周囲毛細血管の物理的・機能的血流低下およびレニン・アンジオテンシン系の亢進による下流の尿細管周囲毛細血管の機能的血流低下は、尿細管細胞および間質細胞の虚血を引き起こす。更に、尿細管間質の線維化により毛細血管が荒廃し、その結果として起こる支配領域の虚血から更に尿細管間質細胞が障害を受ける。加えて、尿細管間質の炎症から活性酸素が発生すると、NOが消費されて腎血流が低下すると同時に、

ミトコンドリアの呼吸の脱抑制が起こり、酸素消費の亢進も引き起こす。CKD でみられる腎性貧血も、腎臓への酸素供給を低下させる可能性がある。これらの事象が複合的に絡み合って、腎臓の慢性低酸素状態を引き起こし、末期腎不全への final common pathway となり、結果的に腎機能は不可逆的に低下していく<sup>1-2)</sup>。

## 低酸素に対する応答

生体は低酸素に対応して、種々の遺伝子の転写調節を行うが、その中心に位置するのが hypoxia inducible factor (HIF) であり、腎臓に加えてさまざまな臓器で、低酸素に対する適応応答の中心的役割を果たしている<sup>3-4)</sup>。

HIF は  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖からなる二量体であり、前者が酸素感受性を持ち、後者は芳香族炭化水素受容体各輸送体としての作用を持つ。 $\alpha$  鎖は、通常の酸素濃度下では、prolyl hydroxylase (PHD) によりプロリン残基の水酸化を受け、その結果 von Hippel-Lindau protein (pVHL) と結合して速やかに分解される。PHD は酸素濃度依存性に作用するために、低酸素下では HIF のプロリンの水酸化が起きず分解を免れ、細胞内に蓄積する。この低酸素下で水酸化を受けなかった  $\alpha$  鎖は核内に移行し、 $\beta$  鎖と結合し二量体を形成する。そして、標的遺伝子の低酸素応答配列 (HRE) に結合することで転写を調整する。HRE は血管内皮増殖因子 (VEGF) やエリスロポエチン (EPO)、解糖系酵素、抗酸化酵素などの多くの遺伝子の転写を活性化することで、低酸素に対応している。

HIF- $\alpha$  には、 $1\alpha$ 、 $2\alpha$ 、 $3\alpha$  の3つのアイソフォームが存在している。HIF- $1\alpha$  と HIF- $2\alpha$  は構造と機能が似ており、48% のアミノ酸を共有する。HIF- $1\alpha$  と HIF- $2\alpha$  のいずれのノックアウトマウスも胎児期か新生児期に死亡することから、いずれも生体に必須で non-redundant な働きをしていることが分かる。腎臓では、HIF- $1\alpha$  が糸球体上皮細胞や尿細管上皮細胞に発現、HIF- $2\alpha$  は尿細管周囲線維芽細胞と血管内皮細胞に発現している。一方  $3\alpha$  は構造上活性ドメインを欠くため、dominant negative として働き  $1\alpha$ 、 $2\alpha$  の作用抑制効果があるとされる。

HIF- $2\alpha$  は、内皮細胞における SOD (superoxide dismutase) やカタラーゼなどの抗酸化酵素の発現調整により、抗酸化ストレス作用を介した内皮保護効果をもつ<sup>5)</sup>。PHD1 ノックアウトマウスでは酸化ストレスが軽減され、骨格筋での酸素消費量が低下することで虚血急性期の筋線維の障害を保護するが、これは HIF- $2\alpha$  の作用である。われわれは、HIF- $2\alpha$  ノックダウンマウスでの解析により、HIF- $2\alpha$  は腎虚血再灌流障害における内皮細胞保護効果を有することを示した<sup>6)</sup>。最近では、マウスを

用いた研究やヒト多血症家系の遺伝子異常の解析により、HIF- $2\alpha$  は EPO の生理的調節遺伝子であることが判明している<sup>7)</sup>。

## CKD の治療

現在広く行われている CKD の治療法は、腎臓の低酸素を改善する作用があり、そのことが腎保護の重要な機序となっている可能性がある。

### (1) レニン・アンジオテンシン (RAS) 阻害薬

RAS 阻害薬の腎保護のエビデンスは臨床的に確立しているが、その腎保護の機序として腎臓の慢性低酸素の改善が重要と考えられる。アンジオテンシン II は輸出細動脈を強力に収縮させるため、RAS 阻害薬は、輸出細動脈を拡張することで、糸球体内圧を低下させるのみならず、糸球体の下流にある尿細管周囲毛細血管網の血流も改善し、低酸素を改善する。実際、5/6腎摘腎不全モデル、糖尿病性腎症モデルなどで、RAS 阻害薬による腎臓の低酸素改善が示されている。

更に RAS 阻害薬を使用することにより、アンジオテンシン II の type I 受容体を阻害することで、酸化ストレスの生成を抑制することができる。酸化ストレスは、ミトコンドリア呼吸の脱抑制を介して酸素代謝異常による低酸素を引き起こすため、酸化ストレスの抑制は低酸素状態の改善につながる。

### (2) 貧血の改善

腎性貧血は、erythropoiesis stimulating agents (ESA) の投与により改善可能であり、それにより組織への酸素供給効率が改善する。臨床的には CHOIR, CREATE, TREAT などの大規模臨床試験により、Hb を一定まで上げれば正常化することによる上乗せ効果はないことが示されている。この効果の欠如は、ESA に対し治療抵抗性の患者に対し大量の ESA 投与を必要とすることによる影響である可能性がある。

### (3) 尿毒素の吸着

最近われわれは、スウェーデンの Fredrik Palm との共同研究で、尿毒素であるインドキシル硫酸が尿細管細胞の酸化ストレスを亢進し、酸素消費を増加させることで、腎臓の低酸素状態を悪化させることを見出した<sup>8)</sup>。ラットおよびヒトから単離した近位尿細管は、インドキシル硫酸添加により、添加量依存性に酸素消費量の亢進を認めた。インドキシル硫酸による酸素消費亢進は、apocynin により消失し、また *in vivo* siRNA により NADPH oxidase

のサブユニットをノックダウンしたラットより単離した近位尿細管では、インドキシル硫酸による酸素消費亢進が認められなかった。更に、慢性腎不全実験動物モデルにおいて AST-120 を投与して尿毒素を吸着し血中インドキシル硫酸濃度を低下させると、腎臓の低酸素も改善し、組織学的障害の軽減がみられた。AST-120 は既に本邦では臨床応用されており、CKD 患者でも尿毒症症状の軽減のみならず、腎保護に働く可能性があると考えられる。

### 新規 HIF 活性化療法

HIF を活性化することは、CKD に加え、虚血性心疾患、脳卒中など、さまざまな疾患で有効である可能性がある<sup>9)</sup>。われわれが2003年に初めて HIF の活性化による preconditioning により腎臓が虚血再還流障害に対し抵抗性になることを示して以来、多くのグループが多彩な腎臓病モデルにおいて HIF 活性化の予防および治療効果を示している (表)。HIF の活性化は、PHD を阻害することによって行われ、cobalt chloride, carbonic monoxide や PHD の特異的阻害薬などが使用されている。

HIF の活性化は、さまざまな適応応答を協調的に誘導するため、非常に有効な治療手段となりうる。最近われわれは HIF のターゲット分子の1つである新規グロビン分子の cytoglobin が腎臓の間質細胞に発現しており、低酸素状態で発現が亢進して、抗酸化作用と抗線維化作用を持つことを遺伝子改変動物を用いて明らかにした<sup>10,11)</sup>。しかし、HIF は多くの反応の上位にある転写調節因子であり免疫系から発生に至る多くの局面で重要な役割を果たしているため<sup>12,13)</sup>、その反応経路を十分に解明して治療応用する必要がある。現在、われわれは ChIP-

Seq の方法を用いて、HIF の抗体で免疫沈降したサンプルをゲノムワイドにシーケンスすることで HIF のターゲット分子を網羅的に解析することにより、HIF の反応経路を詳細に解析中である<sup>14)</sup>。

### まとめ

腎臓病と尿細管間質障害、慢性低酸素の関係について概説した。その間には HIF が防御因子として大きく関わっていることが示唆される。今後、HIF の反応経路の解明が進むことにより、腎臓病の低酸素改善による新規治療法が開発されるのみならず、虚血性心疾患・脳卒中など他分野においても大きな進展につながるような研究が発展することが期待されている。

### 文 献

- 1) Mimura, I., Nangaku, M.: The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease. *Nat. Rev. Nephrology*, 6 : 667-678, 2010
- 2) Nangaku, M.: Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: A Final Common Pathway to End-stage Renal Failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 17 : 17-25, 2006
- 3) Tanaka, T., Nangaku, M.: The role of hypoxia, increased oxygen consumption, and hypoxia-inducible factor-1 alpha in progression of chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 19 : 43-50, 2010
- 4) Nangaku, M., Inagi, R., Miyata, T., Fujita, T.: Hypoxia and hypoxia inducible factor in renal disease. *Nephron Exp. Nephrol.*, 110 : e1-e7, 2008
- 5) Aragones, J., Schneider, M., Van Geyte, K., Fraisl, P., *et al.*: Deficiency or inhibition of oxygen sensor Phd 1 induces hypoxia tolerance by reprogramming basal metabolism. *Nat. Genet.*, 40 : 170-180, 2008
- 6) Kojima, I., Tanaka, T., Inagi, R., Kato, H., *et al.*: Protective role of hypoxia-inducible factor-2 alpha against ischemic damage and oxidative stress in the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 18 : 1218-1226, 2007
- 7) Percy, M. J., Furlow, P. W., Lucas, G. F., Li, X., *et al.*: A gain-of-function mutation in the HIF2A gene in familial erythrocytosis. *N. Engl. J. Med.*, 358 : 162-168, 2008
- 8) Palm, F., Nangaku, M., Fasching, A., Tanaka, T., *et al.*: Uremia induces abnormal oxygen consumption in tubules and aggravates chronic hypoxia of the kidney via oxidative stress. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*

表：HIF 活性化による腎臓病モデルの予防と治療

ischemia-reperfusion	Matsumoto <i>et al.</i> JASN 2003 Bernhardt WM <i>et al.</i> JASN 2006 Faleo G <i>et al.</i> Transplantation 2008 Ma D <i>et al.</i> JASN 2009
chronic glomerulonephritis	Tanaka <i>et al.</i> Kidney Int 2005
remnant kidney	Tanaka <i>et al.</i> Lab Invest 2005 Song <i>et al.</i> NDT 2009
cisplatin nephropathy	Tanaka <i>et al.</i> Am J Physiol 2005 Weidemann <i>et al.</i> JASN 2008
Habu snake venom nephritis	Kudo <i>et al.</i> Nephron 2005
diabetic nephropathy	Ohtomo <i>et al.</i> NDT 2008
isolated perfused kidney	Rosenberger <i>et al.</i> NDT 2008
allograft survival	Bernhardt <i>et al.</i> PNAS 2009

- 299 : F380-6, 2010
- 9) Tanaka, T., Nangaku, M. : Drug discovery for overcoming chronic kidney disease (CKD) : prolyl-hydroxylase inhibitors to activate hypoxia-inducible factor (HIF) as a novel therapeutic approach in CKD. *J. Pharmacol. Sci.*, **109** : 24-31, 2009
- 10) Nishi, H., Inagi, R., Kawada, N., Yoshizato, K., *et al.* : Cytoglobin, a novel member of the globin family, protects kidney fibroblasts against oxidative stress under ischemic conditions. *Am. J. Pathol.*, **178** : 128-39, 2011
- 11) Mimura, I., Nangaku, M., Nishi, H., Inagi, R., *et al.* : Cytoglobin, a novel globin, plays an antifibrotic role in the kidney. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **299** : F1120-33, 2010
- 12) Kurobe, H., Urata, M., Ueno, M., Ueki, M., *et al.* : Role of hypoxia-inducible factor 1 alpha in T cells as a negative regulator in development of vascular remodeling. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **30** : 210-7, 2010
- 13) Tomita, S., Ueno, M., Sakamoto, M., Kitahama, Y., *et al.* : Defective brain development in mice lacking the Hif-1alpha gene in neural cells. *Mol. Cell Biol.*, **23** : 6739-49, 2003
- 14) Mimura, I., Wada, Y., Tsutsumi, S., Aburatani, H., *et al.* : Genome-wide analysis of hypoxic inducible factor 1 binding sites in human endothelial cells under hypoxia (abstract). ISN-NEXUS, April 16, 2010

## *Abnormal oxygen metabolism of the kidney and identification of novel therapeutic targets against hypoxia*

*Masaomi Nangaku*

*Division of Nephrology and Endocrinology, University of Tokyo School of Medicine, Tokyo, Japan*

### SUMMARY

Chronic hypoxia in the tubulointerstitium serves as a final common pathway to end stage kidney disease in a variety of kidney diseases. Oxygen demand of the kidney is large, and the oxygen uptake efficiency of the kidney is relatively low due to arterio-venous oxygen shunt. Thus, the kidney can be hypoxic easily. In diseased kidneys, induction of hypoxia of the kidney is multifactorial. These factors include reduction of peritubular capillary blood flow due to activation of the renin-angiotensin system, increased oxygen consumption by tubular cells due to uremia, and renal anemia. Cells are endowed with the defensive mechanism against hypoxia, and hypoxia-inducible factor (HIF) serves as a master gene switch of various adaptive mechanisms, and activation of HIF induces a number of defensive responses in a coordinated manner. Many studies showed protective effects of HIF activation in experimental models of kidney disorders, and we are now performing detailed analysis of responses induced by HIF activation utilizing ChIP-Seq.

Key words : hypoxia, oxygen, HIF, ischemia, chronic kidney disease

## 総説（教授就任記念講演）

### 手術不能進行胃癌に対する化学療法

高山 哲治, 木村 哲夫, 北村 晋志, 青柳 えり子, 宮本 弘志

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態予防医学講座消化器内科学分野

(平成23年3月15日受付)

(平成23年3月22日受理)

#### はじめに

一般に消化器癌は抗癌剤の効きにくい癌とされているが、胃癌も例外ではなく治療抵抗性を示すものが多い。しかし、2000年に入り CPT-11, S-1, タキサン系抗癌剤などのいわゆる新規抗癌剤が開発されて以来、徐々に奏効率及び生存期間が改善されつつある。わが国では、経口フッ化ピリミジンである S-1 と cisplatin (CDDP) を組み合わせた S-1+CDDP 療法が標準治療として行われている。われわれは、この S-1+CDDP にタキサン系抗癌剤であるドセタキセルを加えたドセタキセル+CDDP+S-1 (DCS) 療法を立案し、その有効性と安全性を報告してきた<sup>1,2)</sup>。本稿では、胃癌化学療法の最近の知見をわれわれのデータを加えながら概説する。

#### 新規抗癌剤を含む 2 剤併用療法

わが国において、S-1 と CDDP を組み合わせた S-1+CDDP 2 剤併用療法と S-1 単剤の有効性を比較する第 3 相試験 (SPIRITS) が行われ、S-1+CDDP の S-1 単剤に対する優越性が明らかとなった<sup>3)</sup>。それ以来、わが国は S-1+CDDP 療法が切除不能胃癌の標準治療となっている。しかし、最近 S-1+CDDP と 5-FU+CDDP 療法の有効性を比較したグローバル臨床第 3 相試験 (FLAGS) が行われたが、S-1+CDDP の優越性は示されなかった。また、S-1+docetaxel と S-1 単剤の有効性を比較する

グローバル臨床第 3 相試験 (START) が行われたが、これでも S-1+docetaxel の優越性は証明されなかった。一方、欧米では docetaxel+CDDP+5-FU (DCF) と CDDP+5-FU を比較する第 3 相試験が行われ、DCF の優越性が示されている。このように、胃癌に対する治療法として世界的に標準治療と言えるものはいまだ定まっていない。

#### Docetaxel+CDDP+S-1 3 剤併用療法

われわれはこれまで、docetaxel+CDDP+S-1 (DCS) 3 剤併用療法を立案し、第 1 相試験を行うことにより最大耐用量と推奨用量を決定した (図 1)。次いで、DCS 療法の多施設共同第 2 相試験を行い、奏効率、dwonstaging rate, 生存期間、毒性などを検討した。その結果、31 症例のうち CR 1 例 (3.2%), PR 26 例 (83.9%), SD 4 例

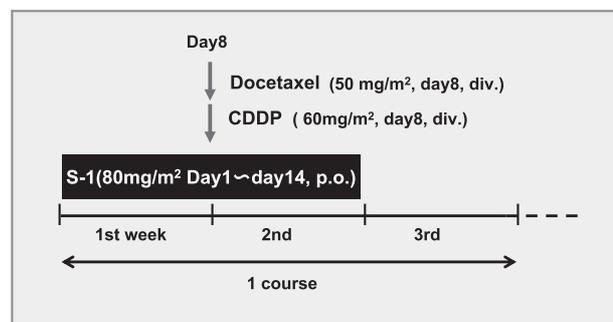


図 1. 切除不能進行胃癌に対する docetaxel+cisplatin+S-1 (DCS) 併用療法

(12.9%), PD 0 例 (0%) であり, 87.1% という高い奏効率が得られた。また, downstaging を得られた症例は 7 例 (22.6%) あり, このうち 5 例が手術を受け, いずれも根治手術が施行されている。本試験の生存期間 (OS) は 22 ヶ月に達し, 本療法が前述の S-1+CDDP (13 ヶ月) よりも優れた治療であることが示された (表 1)<sup>2)</sup>。但し, cytotoxic agent を 3 剤併用しているため, 好中球減少症 (grade 3/4) が 70% 以上に出現するという問題点があり, 現在 docetaxel の投与量を 50mg/m<sup>2</sup> に減量した modified DCS 療法の臨床第 2 相試験を行っている。ところで, 第 1 相試験及び第 2 相試験では, いずれも PD となった症例が認められないことから, neoadjuvant 療法としての有効性も期待されている。そこでわれわれは, Neoadjuvant 療法としての DCS 療法の第 2 相試験を行い, 間もなく詳細な結果がえられる予定である。

表 1 切除不能進行胃癌に対する DCS 療法の第 2 相試験

奏効率	Downstage 率	down staging 後根治手術率	無増悪生存期間 (95%信頼区間)	全生存期間
87.1% (27/31)	22.6% (7/31)	16.1% (5/31)	226日 (132-1394)	687日 (600-1138)

### DCS 療法の効果予測マーカーの解析

DCS 療法は, 前述の如く奏効率及び downstaging 率が高く大変有効な治療法であるが, 必ずしも全ての胃癌症例に有効性を示すわけではなく, 副作用が強く現れる例も認められる。そこでわれわれは, 一次治療として本療法を行った切除不能進行胃癌症例を対象に, 治療前の生検組織検体を用いて各種遺伝子発現プロファイルを作成し, 効果予測マーカーの解析を行っている。すなわち, 著効例 12 例と非奏効例 9 例を対象に, 治療前の生検組織より癌組織のみをマイクロダイセクションにより抽出し, 得られた RNA より cDNA を作成し, 全ヒトゲノム遺伝子 (約 41000 個) を含む DNA chip を用いてマイクロアレイ解析を行った。得られたデータのうち発現量が一定以

上あり Taqman PCR で検出可能な遺伝子のみを 13174 遺伝子抽出した。これらのデータを基に, 腫瘍部 (T) と正常部 (N) の比值 (T/N) を算出し, 著効群と非奏効群の間で有意に高い, あるいは低い 29 個の遺伝子を t-検定により選択した。Leave one out validation という方法で診断率を検証すると, 29 遺伝子では 87.5%, 15 遺伝子, 10 遺伝子, 8 遺伝子, 5 遺伝子ではいずれも 100% の診断率が得られた。

現在, これらの遺伝子の characterization を行い, 効果予測マーカーとしての有用性を検討している。また, これらの遺伝子の薬剤感受性や耐性における意義を検討している。

### 胃癌に対する分子標的療法

最近, 胃癌に対する分子標的治療薬の有効性を調べた 2 つのグローバル臨床第 3 相試験が行われた。Her 2 に対する抗体薬である Trastuzumab を含む ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) 試験と Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) に対する抗体薬である Bevacizumab を含む AVAGAST 試験とよばれている臨床試験である。ToGA 試験では, HER 2 陽性の未治療の切除不能進行胃癌患者を 5-FU/Capecitabine 群と 5-FU/Capecitabine+Trastuzumab 群の 2 群に割付け, Trastuzumab の上乗せ効果が認められるかどうかを検討した (図 2)。その結果, Trastuzumab を投与した群では生存期間が有意に延長し, その有効性が明らかとなった。この結果を受けて, 最近わが国においても Trastuzumab

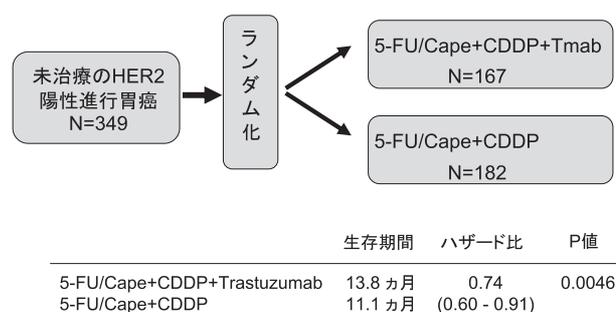


図 2. ToGA 試験

がHER2陽性胃癌に保険適応となった。但し、trastuzumabはHer2陽性胃癌にのみ有効であるため、予め生検標本等を用いて免疫染色を行い、HER2の発現を調べるHERCEPT testを行う必要がある。また、全胃癌のなかでHER2陽性癌はおよそ20%であり、これらの胃癌をHERCEPT testにより選択して個別に治療を行う必要がある。

一方、AVAGASTは、未治療の切除不能進行胃癌患者をCapecitabine+CDDP群とCapecitabine+CDDP+Bevacizumab群に割付け、Bevacizumabの上乗せ効果を調べた試験である(図3)。その結果、Bevacizumab投与群では対照群に比べて生存期間が延長したが、統計学的有意差を得るまでには至らなかった。

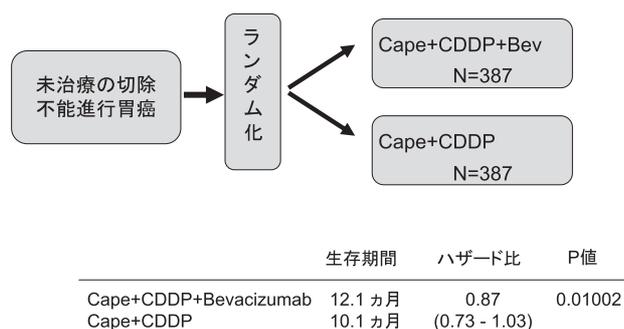


図3. AVAGAST 試験

おわりに

切除不能進行胃癌に対する治療法として、世界的に認められた標準治療は未だ存在しない。われわれが行ってきたDCS療法は、JCOGを初めいろいろな臨床試験グループで第3相試験が行われようとしている。今後、DCS療法の有効性が第3相試験により示されることを期待するとともに、新しい分指標的薬の登場に期待したい。

文 献

- 1) 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*, 97 : 851-6, 2007
- 2) 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 : 721-8, 2010
- 3) Koizumi, W., Narahara, H., Hara, T., Takagane, A., *et al.*: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) : a phase III trial. *Lancet Oncol.*, 3 : 215-21, 2008

## *Chemotherapy for unresectable gastric cancer*

*Tetsuji Takayama, Tetsuo Kimura, Shinji Kitamura, Eriko Aoyagi, and Hiroshi Miyamoto*

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

### **SUMMARY**

Although the incidence of gastric cancer is declining in Japan, it is still the second common cancer. After 2000 year, several new anticancer drugs for gastric cancer have been developed, and overall response rate and survival have been 7-51% and 6-12 months respectively. However, these are still unsatisfactory results and the majority of the metastatic gastric cancer is incurable. We proposed a triplet regimen consisting of docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS), and performed phase I and II study. The results showed that response rate was 87.1% and overall survival was 22 months. Now, phase III study is under way. In addition, recently efficacy of herceptin, an antibody agent against HER2, was proved for HER2 positive gastric cancer. This is the first molecular targeting drug that was approved for gastric cancer. In future, combination of herceptin and cytotoxic anticancer drugs such as DCS regimen will be tested.

Key words : gastric cancer, chemotherapy, molecular targeting drug, predictive marker

## 総 説

### 行政的な「高次脳機能障害」の診断

和 泉 唯 信<sup>1)</sup>, 中 村 和 己<sup>1)</sup>, 永 廣 信 治<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院神経内科

<sup>2)</sup>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23年2月17日受付)

(平成23年3月4日受理)

#### はじめに

「高次脳機能障害」という言葉は医療従事者にはなじみのある言葉である。言語, 認知, 行為などの機能には大脳皮質が関与し, 左右半球優位性とかなり局在性が明確な大脳機能を高次脳機能とよび, その主な障害として失語, 失認, 失行などがあるとされている<sup>1)</sup>。このように「高次脳機能障害」といえば失語, 失認, 失行などを表現していることが一般的である。一方, 例えば交通外傷など重症頭部外傷では急性期を経て失語, 失認, 失行などを認めず外見上は回復したように判断されたものの, 集中力に欠け記憶障害などのために就学や就労に障害をきたしたり以前の生活を送れないケースが少なからずある。このような状態は外見上問題がないように判断されることもあり以前の生活への復帰を促すような支援体制がなかった。そのような体制をつくるにはその対象として上記のような状態をあらわす言葉が必要となる。それを行政的に定めたのが「高次脳機能障害」でありそれは従来からの失語, 失認, 失行などを表現するものとは異なっている。

#### 症 例

症例1: 28歳, 男性

22歳時, 発熱, 記憶障害, 失語が生じた。ヘルペス脳炎と診断され加療された。てんかんが遷延し薬物療法を継続している。記憶障害や失語はかなり回復し外見からは障害があるようには見受けられない。飲食店にパートで勤務しているが集中力がなく何となくぼんやりしてい

る印象がある。受診時の様子からは病識が十分あるようには思えない。天候のよくない日に海水浴に行き溺れたこともある。

この患者はヘルペス脳炎後遺症である。この患者は一般の人の「見た目」からは明らかな異常があるようには思えないだろう。本人および家族もリハビリテーションが必要であるとは認識していなかった。たとえその必要性を認識していても上記に示したように整備されていない支援体制では継続したリハビリテーションを行うことはできなかった。

症例2: 59歳, 男性

脳梗塞を発症し右浅側頭動脈-中大脳動脈バイパス術を受けた。術後経過は良好だが意欲の低下, 記銘力低下などが残存した。神経学的所見では, 軽度の左不全片麻痺, 左アキレス腱反射亢進, バビンスキー徴候陰性, 起立歩行は可能であった。改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) 28/30, Mini-Mental State Examination (MMSE) 28/30とともに認知症とはいえないレベルであった。

この患者は脳梗塞後遺症である。脳梗塞は重篤な片麻痺を遺すことがあるが幸いにも軽い障害ですんでいる。しかし, 家族は以前とは人間が違っていると訴えている。

ここで提示した症例1, 2が行政的な意味での「高次脳機能障害」である。

外傷や病気により脳に損傷を受けた場合, 一見回復し

たようにみえても退院後に初めて、家族から「単なる忘れ者になってしまった」、「人が変わってしまった」と気付かれることがある。その場合、身体の障害がないか程度が軽いにもかかわらず、社会生活や日常生活の場に戻って初めて事態が深刻であることに気付き、あらためて診察をうけた結果、その原因がここで取り上げる「高次脳機能障害」であると判明する場合がある。このように障害が見えない、あるいは見えにくいことがその患者の社会復帰を促す上で大きな妨げになっている。明らかな障害があればそれに対して病名あるいは状態名をつけそれに対応しようということになる。障害が見えにくく対応すべき呼称すら曖昧であれば対処できない状態になりがちである。例えば、症例2は脳梗塞後遺症という病名があるがそこからは軽度の左不全片麻痺という状態は結びつくが家族が訴えている部分は見えてこない。脳梗塞後遺症による「高次脳機能障害」と記載することによってそれは明確になる。

## 高次脳機能障害の診断基準

行政的な高次脳機能障害の診断基準の要点を表1に示すとともに以下に解説する。

表1 高次脳機能障害診断基準（行政的）の要点

I. 主要症状等	1. 原因となる受傷や疾病の存在 2. 日常生活や社会生活に制約があり、主たる原因が記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知障害である
II. 検査項目	画像、脳波などにより認知障害の原因となる脳病変を確認（あるいは診断書により脳病変が存在したと確認）
III. 除外項目	1. 脳病変に基づく認知障害のうち、身体障害として認定可能であるが上記主要症状（I-2）を欠く
	2. 診断には受傷または発症以前から有する症状と検査所見は除外 3. 先天性疾患、周産期脳損傷、発達障害、進行性疾患
IV. 診断	1. I～IIIをすべて満たす
	2. 外傷や疾病の急性期症状を脱した後に診断する
	3. 神経心理学的検査所見を参考にできる

### 1) 前文

わが国では2001年度から5年間にわたり、厚生労働省

事業として「高次脳機能障害支援モデル事業」が、国立身体障害者リハビリテーションセンターと全国12地域の自治体との連携により実施された。前文では、このモデル事業で判明した「日常生活及び社会生活への適応に困難を有する一群」に対して診断、リハビリテーション、生活支援等の手法が確立されることが早急に必要であると述べている。重要なのはこの一群が示す認知障害を行政的に「高次脳機能障害」と呼ぶことでこれは教科書的な高次脳機能障害とは同一ではない。この一群を診断するためにその診断基準はかなり操作的なものになっている。

### 2) 主要症状等について<sup>2)</sup>

高次脳機能障害では、日常生活または社会生活に制約がある。それが記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知障害が主たる原因になる。

#### ①記憶障害

記憶障害によって、物の置き場所を忘れてたり、新しい出来事を覚えられなくなる。そのために何度も同じことを繰り返し質問したりする。

#### ②注意障害

注意には全般性注意と方向性注意があり、その障害としてそれぞれ全般性注意障害と半側空間無視がある。全般性注意障害としては、「ぼんやりしている」、「仕事や作業をすぐ中断する」、「集中力がない」などである。半側空間無視は左半側空間無視が多い。これは、臨床的には右半球損傷後、特に右中大脳動脈領域の脳梗塞のように、頭頂葉を含む大きな病巣によって生じる。症状としては、発症初期には、患者は非無視側（右）を向き、その方向ばかりを探索しようとする。慢性期に入ると、食事の際、患者はテーブル上の無視側（左）のおかずに気がつかなくなったり、食べ残したりする。

#### ③遂行機能障害

遂行機能は以下の4つのコンポーネントないしは機能的なクラス、すなわち、1) 目標の設定、2) 計画の立案、3) 目標に向かって計画を実際に行うこと、4) 効果的に行動を行うこと、からなる。遂行機能障害としては、例えば、自分で計画を立ててものごとを実行することができない、人に指示してもらわないと何もできない、いきあたりばったりの行動をする、などがある。

#### ④社会的行動障害

人は起こりうる未来の出来事を予想することができ、将来行う自らの行動の帰結をも予想し、これを達成する

ために思考と行為を協調させ、自らの行動を未来に向かって方向づけることができる。この機能をつかさどる神経基盤のなかで最も重要な領域が前頭葉でその損傷によりさまざまな行動障害が出現する。社会的行動障害としては、目標を喪失した行動、反復・繰り返し行動、危険な行動などがある。症例2が示した天候のよくない日に海水浴に行って溺れるというのはこの危険な行動にあたる。

また、ここには述べられていないが病識欠如は高次脳機能障害でよく認める。病識欠如によって障害がないかのように振る舞ったり言ったりする。

病歴からは症例1では注意障害、社会的行動障害、病識欠如を、症例2では、記憶障害を認める。

### 3) 検査所見

図1, 2はそれぞれ症例1, 2のMRIを示している。図1はヘルペス脳炎の側頭葉病巣を、図2は中大脳動脈領域の脳梗塞巣をそれぞれ描出している。このようにMRI, CTなどによって脳の損傷が確認される必要がある。ただし、びまん性軸索損傷などのように長期の経過で画像所見が不明瞭になる傾向のものもあるため、過去の発症時点での検査で器質的病変が確認されていたとの診断書があれば、現時点での器質的病変が確認できなくても診断可能としている。

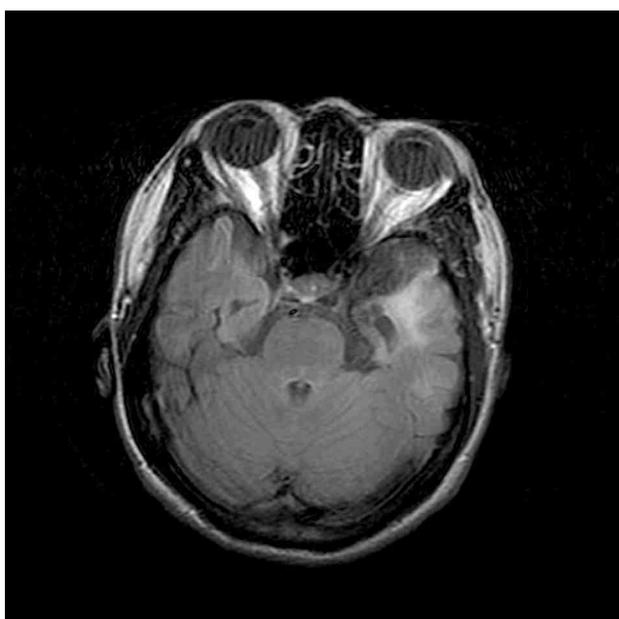


図1 症例1のMRI FLAIR画像  
左側頭葉に高信号域を示し病巣を認める。

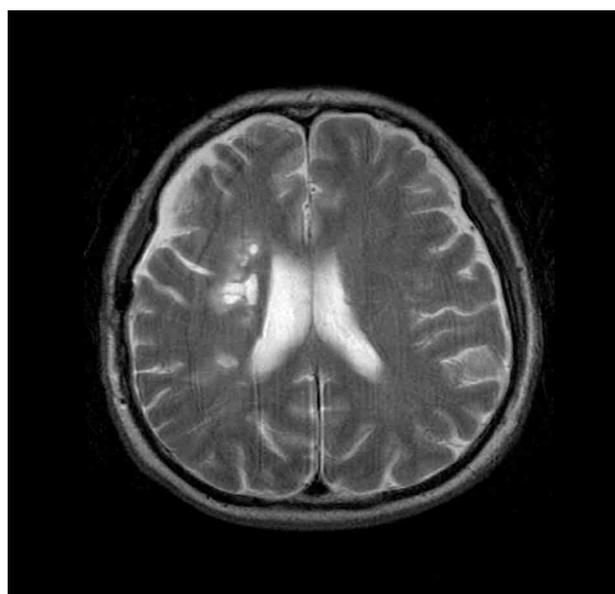


図2 症例2のMRI T2強調画像  
右中大脳動脈領域に高信号域を複数認める。

### 4) 除外項目

前文の解説で触れたようにモデル事業で明らかになった「日常生活及び社会生活への適応に困難を有する一群」を絞り込むためにこの除外項目は重要である。例えば、アルツハイマー病の患者も「日常生活及び社会生活への適応に困難を有する」状態になっているがモデル事業が問題視した「一群」には入らない。介護保険により支援体制が利用可能である。

第1項は失語症を例にとれば「失語は学問的には脳の器質的病変に基づく認知障害であるが、身体障害者手帳の対象であるため、失語単独であるならば除外する」とも読み替えられる<sup>3)</sup>。一方、失語症があるからといって高次脳機能障害と診断できないわけではない。日常生活や社会生活を困難にしている症状がI.主要症状等の項目にあるような認知障害であるならば、高次脳機能障害として診断できる。

第3項についてアルツハイマー病を例にして説明する。アルツハイマー病では疾病の発症が確認され、記憶障害が顕著で社会生活に制約があり、MRIでは側頭葉内側の萎縮を認めSPECTでも頭頂側頭葉や後部帯状回の集積低下を示し脳の器質的病変の存在が確認できる。すなわちI.主要症状等, II.検査所見, を満たすが、アルツハイマー病は進行性疾患であるため除外される。発達障

害や進行性疾患などは、それぞれ別の支援体制が組まれるべきであるという観点から除外項目に入れられている。

## 5) 診断

I. 主要症状等があり、それをII. 検査所見で確認でき、III. 除外項目に該当しなければ高次脳機能障害と診断できる。高次脳機能障害はそもそも「見えない障害」と言われるように、外傷や疾病の急性期を脱して一見よさそうに見える時に残るものであるから第2項は言うまでもないことである。

## 6) 補足事項

最初にふれたようにこの診断基準はこのモデル事業で判明した「日常生活及び社会生活への適応に困難を有する一群」を診断するためかなり操作的なものになっている。従って、その診断基準は、今後の医学・医療の発展を踏まえ、適時、見直しを行うことが適当であると補足されている。

## 7) 診断基準の問題点

この診断基準は操作的なものでありその意図を認識して用いなければならない。例えば、認知症疾患ではアルツハイマー病が最も多いが血管性認知症も少なくない。症例2は高次脳機能障害者と診断できるがその原因は軽度の血管性認知症である。表2に示すDSM-IVによる血管性認知症の診断基準(要点)をみると血管性認知症の多くは高次脳機能障害と診断できる。脳血管障害があれば特定疾病として40歳以上から(通常は65歳以上)介護保険の認定を受けることができるわけだが、この「高次脳機能障害」を行政的に診断するようにした背景を考えれば脳血管性認知症をそのまま全て高次脳機能障害として診断するのは憚られるように思う。しかしながら、診断基準がありそこに年齢が制限されていない以上、診断できるのも事実である。

表2 DSM-IVによる脳血管性認知症の診断基準(要点, 目黒謙一訳)

A	(1) 記憶障害
	(2) 失語, 失行, 失認, 遂行機能障害の1つまたはそれ以上の障害
B	認知機能障害による社会生活活動の水準の低下
C	障害の病因として関係していると判断される局所的神経症候もしくは脳血管障害を示す検査所見
D	せん妄の除外

## 高次脳機能障害の現状

### 1) 高次脳機能障害支援<sup>4)</sup>

モデル事業開始にあたっては、高次脳機能障害を有し、年齢が18歳以上65歳未満であり、医療・福祉サービスの提供により自立した社会生活を送ることができるようになる症例の集積が意識された。上述したように、65歳以上であれば介護保険の対象になり、18歳未満であれば療育手帳の対象になる。また、18~65歳未満の年齢層で確立された支援方法はこの年齢層以外でも応用可能になると考えられ一応年齢を区切られた。

モデル事業の対象になったのは424名(男性329名 78%, 女性95名 22%)であった。原因疾患としては、外傷性脳損傷76%, 脳血管障害17%, 低酸素脳症3%であった。男女差で男性が圧倒的に多いのは原因疾患として外傷性脳損傷が多数を占めているからであると考えられる。症状としては、記憶障害90%, 注意障害82%, 遂行機能障害75%の順に頻度が高かった。この3症状については、ひとりで3つ併せもつ率は70%で、2つ併せもつ率も12%であり複数の症状をもつのがむしろ一般的であるといえる。また、複数併せもつことで重症になることが明らかにされた。大まかには知能指数が低いほど重症度が高くなるが、知能指数が120以上でありながら全く就学や就労が不可能という例もあった。これこそまさに「見えない障害」の代表例でありここで取り上げている「高次脳機能障害」と診断されるべき例である。身体機能障害を併せもつ群が53%であった。すなわち半数以上の例では入院中や退院後に高次脳機能障害のみならず片麻痺や運動失調などについてもリハビリテーションを行う必要がある。高次脳機能障害の器質的病変の確認には画像診断が必要であるが、特にMRIとCTが有用である。

### 2) 徳島大学病院の現状

徳島県では高次脳機能障害の中核支援施設を徳島大学病院、関連支援施設をきたじま田岡病院、稲次整形外科病院、水の都脳神経外科病院、ホウエツ病院、鳴門山上病院、伊月病院がそれぞれ担っている。2007年4月から当院脳神経外科および神経内科において高次脳神経障害の相談外来を行った。この相談外来では診断、評価、サポート体制確立の援助、リハビリテーションおよびそのアドバイスなどを行っている。2007年2月から2010年11月までに109名(男73名, 女35名)が受診あるいは家族が相談に訪れた。全ての年齢層が訪れているが50歳台が

25名と最も多く60歳台（20名）、70歳台（15名）と続いた。原因疾患としては脳血管障害（33名）、脳腫瘍（18名）、交通外傷（16名）の順に多かった。脳血管障害の内訳は脳梗塞15名、脳出血10名、くも膜下出血8名であった。高次脳機能障害は診断基準からは急性期を脱した状態でなされるが、脳血管障害はその原因や部位によって高次脳機能障害を生じやすいかどうかはある程度予測しうる。そのため長期のリハビリテーション計画を考える上からも急性期であるストローク・ケアユニットにおいて早期に相談し意識を持っておくことは意義のあることと考えられる。

### 3) 「高次脳機能障害」の今後

2007年3月に立ち上げ会を行い徳島県においても高次脳機能障害家族会が結成された。2008年度までに四国全県で家族会が結成された。家族会を通じてうまくいった方法を紹介しあい就労・就学の一助とされることが望ましい。一方、現在の状態が「高次脳機能障害」だと認識されていない家族も相当数おられると予想される。機能予後的に早期なリハビリテーションの重要性が報告されている。そのためより早く「高次脳機能障害」という診断にたどりつかなくてはならず、一般向け、医療従事者向けの啓発活動をより積極的に行う必要がある。医療従事者向けの啓発活動の一環と勉強のため当院では毎月1

度高次脳機能障害検討会を行っている。オープンカンファレンスなので是非多くの人に参加して欲しい。また、早期に開始し継続するリハビリテーションが「高次脳機能障害」の機能予後改善のために重要である。そのためには、急性期・亜急性期・慢性期のリハビリテーションで評価法を統一しておいた方が望ましい。そのため、徳島県におけるスクリーニング検査を作成した。

## 文 献

- 1) 安藤一也：高次脳機能障害．リハビリテーションのための神経内科学，2版，医歯薬出版，東京，2003，p.p. 90-97
- 2) 加藤元一郎：臨床症状．高次脳機能障害ハンドブック（中島八十一，寺島彰 編），1版，医学書院，東京，2006，p.p. 21-45
- 3) 中島八十一：高次脳機能障害の現状と診断基準．高次脳機能障害ハンドブック（中島八十一，寺島彰 編），1版，医学書院，東京，2006，p.p. 1-20
- 4) 国立身体障害者リハビリテーションセンター：高次脳機能障害支援モデル事業報告書－平成13年～平成15年度のまとめ．国立身体障害者リハビリテーションセンター，2004

## *Diagnostic criteria of the administrative higher brain dysfunction*

*Yuishin Izumi<sup>1)</sup>, Kazumi Nakamura<sup>1)</sup>, and Shinji Nagahiro<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Neurology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Neurosurgery, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### **SUMMARY**

Diagnostic criteria of the administrative higher brain dysfunction are defined. Young people between the period of entering school and starting work occasionally suffer from brain damage. Although the patient may seem to recover, memory and attention disturbances may continue. As a result, higher brain dysfunction may interfere with return to school, and reinstatement is difficult. Patients diagnosed with higher brain dysfunction by these diagnostic criteria can continue rehabilitation and achieve functional restoration. In the Tokushima University Hospital, many patients with cerebrovascular disease, brain tumor, or traffic injury (in that order) consulted about higher brain dysfunction.

Key words : higher brain dysfunction, diagnostic criteria

---

## 原 著

---

### 終末期癌症例における高カルシウム血症の検討

三木 仁 司<sup>1)</sup>, 上田 由 利 子<sup>1)</sup>, 荒瀬 友 子<sup>1)</sup>, 近藤 彰<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>近藤内科病院緩和ケア科

<sup>2)</sup>同 総合内科

(平成22年12月27日受付)

(平成23年1月7日受理)

終末期癌患者における高カルシウム血症の臨床的特徴を探るために、最近の2年間に近藤内科病院緩和ケア科を死亡退院した253例のうち高カルシウム血症を呈した16例(6.3%)を対象に癌腫、症状、治療方法および臨床経過などを検討した。癌腫は肺癌5例、食道癌4例、膵癌2例などであり、正常カルシウム症例群に比し有意に食道癌の症例が多かった( $p < 0.01$ )。症状は傾眠7例、せん妄6例、全身倦怠感3例であった。治療は15例にビスフォスフォネート製剤が投与されたが、高カルシウム血症が認められてから死亡までの16例の平均生存期間は16.9日で、10日以内に死亡したのが8例(50%)も存在した。以上より、終末期癌患者における高カルシウム血症は必ずしもビスフォスフォネート製剤が効果を示すとは限らず予後が不良であることを示していると思われた。

#### はじめに

高カルシウム血症は、癌の初期から終末期の全過程において10~15%の症例にみられ、また多彩な臨床症状を呈してQOL低下を引き起こすことから非常に重要な病態であると考えられている<sup>1-4)</sup>。しかし、高カルシウム血症の症状が癌の進行に伴って生じる終末期の症状と類似していたり、疼痛コントロール目的などで投与されるオピオイドの副作用とも似ていることが多く、高カルシウム血症の可能性を念頭においておかなければ高カルシウム血症の存在すら気づかないこともある。そこで、今回、終末期の癌患者においてどのような症状が高カルシウム血症を疑うきっかけとなるか、またその頻度、治療

に対する反応性などを検討し、患者の臨床経過に及ぼす影響も考察した。

#### 対象および方法

平成20年1月から2年間に当院緩和ケア科を死亡退院した253例を検討対象とした。検討項目は症例を高カルシウム血症の有無で2群に分け、それぞれの群の年齢、入院期間、癌腫を比較検討した。カルシウム値の測定時期は、常に入院時に測定しており、また高カルシウム血症が疑われる時は積極的に随時測定するようにしている。高カルシウム血症の定義は、Payneの式<sup>5)</sup>、すなわち補正カルシウム値=血清カルシウム値+(4-アルブミン値)を用いてアルブミン値で補正し12mg/dl以上とした。さらに高カルシウム血症を呈した群は骨転移の有無、高カルシウム血症による主症状、高カルシウム血症の診断時期とその時の補正カルシウム値、高カルシウム血症に対する治療内容および臨床経過を検討した。

#### 結 果

##### 1) 正常カルシウム症例群と高カルシウム症例群の比較 (表1)

平成20年1月から2年間に当院緩和ケア科を死亡退院した253名のうち入院中に高カルシウム血症を呈したのは16例(6.3%)であった。年齢は両群とも69歳前後であり両群間に有意差は認められなかった。平均入院期間に関しては、正常カルシウム症例群は46.7日、高カルシウム症例群は35.3日で、正常カルシウム症例群の方がや

表1. 正常カルシウム症例群と高カルシウム症例群の比較

	正常カルシウム症例群	高カルシウム症例群
症例数 (例)	237	16
年齢 (平均±SD)	69.6±12.5歳	68.1±11.8歳
入院期間 (平均±SD)	46.7±63.5日	35.3±37.4日
癌腫 (例)		
肺癌	53	5
食道癌	4	4*
膵癌	22	2
その他	158	5

\* : p&lt;0.01

や長期間であったが統計学的には両群間に有意差は認められなかった。癌腫に関して高カルシウム症例群は、肺癌5例、食道癌4例、膵癌2例であり、その他肝癌、乳癌、胆嚢癌、腎癌、胃癌が各1例であった。両群とも肺癌が一番多かったが、高カルシウム症例群では有意に食道癌の症例が多かった (p<0.01)。

## 2) 高カルシウム血症群の臨床学的特徴 (表2)

### i) 高カルシウム血症群における骨転移の有無

骨転移は高カルシウム血症を呈した16例中10例 (63%) に認められ、一方、骨転移が認められないにもかかわらず高カルシウム血症を呈したのが6例存在した。

### ii) 高カルシウム血症による主症状

高カルシウム血症によると思われる主症状は、傾眠7例、せん妄6例、全身倦怠感3例であった。

### iii) 高カルシウム血症の診断時期と補正カルシウム値

当院緩和ケア科への入院時の検査で高カルシウム血症

表2. 高カルシウム血症群の臨床学的特徴

骨転移			
あり	10例	(63%)	
なし	6例	(37%)	
診断時期			
入院時	9例	(56%)	
入院後	7例	(44%)	
治療			
インカドロン	3例	(19%)	
ゾレドロン	12例	(75%)	
治療後の平均生存期間			
全体	16.9日		
ビスフォスフォネート効果別			
効果あり	27.5日		
効果なし	6.0日*		

\* : p&lt;0.01

が判明したのが16例中9例 (56%) 存在した。それらの入院時補正カルシウム値は12.1mg/dlから19.1mg/dlであり、平均補正カルシウム値は14.2mg/dlであった。入院時は正常であったがその後高カルシウム血症を認めたのは7例で、入院後4日目から80日目までに認め、補正カルシウム値は12.1mg/dlから16.2mg/dlであり、平均補正カルシウム値は13.7mg/dlであった。全16例の高カルシウム血症診断時の平均補正カルシウム値は14.1mg/dlであった。

### iv) 高カルシウム血症に対する治療内容および臨床経過

高カルシウム血症に対する治療として、16例中15例が輸液に加えビスフォスフォネート製剤が投与された。3例にはインカドロンが、12例にはゾレドロンがそれぞれ投与された。1例は補正カルシウム値が12.1mg/dlであったため輸液のみで治療された。高カルシウム血症が認められてから死亡までの生存期間は平均16.9日で、10日以内に死亡したのが8例 (50%) も存在した。ビスフォスフォネート製剤が投与された15例のうち臨床的効果が認められたのは8例 (53%) 存在し、それらの高カルシウム血症が認められてからの平均生存期間は27.5日であったが、効果が認められなかった症例の平均生存期間は6.0日であり有意に短期間であった (p<0.01)。

## 考 察

癌症例がその経過中に高カルシウム血症を呈する可能性は以前から指摘されている。高カルシウム血症を引き起こす機序として、癌細胞の産生する副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP) によるもの (humoral hypercalcemia of malignancy; HMM) と、癌の広範な骨転移や浸潤によるもの (local osteolytic hypercalcemia; LOH) が考えられている<sup>1)</sup>。HMMにおいてPTHrPは肺癌や食道癌、乳癌、腎癌、頭頸部癌など多くの固形癌から産生され、腎でのカルシウム再吸収を増加させるほか、破骨細胞を活性化し骨吸収促進により血中カルシウム濃度を上昇させるといわれている。一方LOHは、癌細胞または宿主細胞が産生するIL-1・IL-6・TNFなどのサイトカインが破骨細胞を活性化させ、骨吸収の亢進がおこることにより発症する。実際にはどちらか一方の機序のみで高カルシウム血症が発生している症例より、HMMとLOHの両機序が同時に作用している症例が多いと考えられている。これらの機序にて癌症例において高カルシウム血症を呈する頻度は10~15%といわれており<sup>1)</sup>、終

末期ではさらに高率であるといわれている<sup>2)</sup>。しかし、今回の検討では6.3%と低値であった。われわれの施設では入院時にカルシウム値を必ず測定しており、疑わしい症状の時も積極的にカルシウム値を測定するようにしているので見落とし症例は殆どないのではないかと考えている。低値であった理由として、現在では高カルシウム血症を呈していなくても固形癌の骨転移があればゾレドロネート投与が保険適応上認められており、結果的に高カルシウム血症の発症が予防されている例が多いと思われる。特に乳癌症例においては、ゾレドロネート以前のパミドロネートで既に乳癌の溶骨性骨転移に対して保険適応が認められており、ビスフォスフォネート製剤の投与が広く行われている現状がある。以上の理由によって、最近では徐々に高カルシウム血症の頻度が減少しているのではないと思われる。高カルシウム血症を呈する癌腫は、多発性骨髄腫、乳癌、肺癌、食道癌、腎癌などが多いといわれている<sup>1,6,7)</sup>。今回の検討でも多発性骨髄腫と乳癌を除けばほぼ同様の傾向であった。多発性骨髄腫が少なかった理由は、当院の緩和ケア病棟に入院する血液腫瘍の患者が元来少ないことが挙げられる。乳癌が予想以上に少なかったのは、前述のビスフォスフォネート製剤、特にゾレドロネート投与が抗癌治療の一環として早期より定期的に投与されていることが影響していると思われる。高カルシウム血症群における骨転移の有無に関しては、16例中6例に骨転移が認められなかった。これらの症例では前述のHMMによる機序により高カルシウム血症が発症したものと考えられた。

高カルシウム血症の症状は、終末期によく出現する症状やオピオイドの副作用と類似しており<sup>1,3)</sup>、高カルシウム血症の存在を見落とせば患者のQOLを著しく低下させてしまう可能性が高い。癌症例における高カルシウム血症の一般的な症状として、倦怠感(75%)、食欲低下(64%)、体重減少(64%)、骨痛(58%)が報告されている<sup>8)</sup>。今回のわれわれの検討では、高カルシウム血症の主症状として傾眠(43%)、せん妄(38%)、全身倦怠感(19%)が認められた。われわれの対象症例は癌の初期の症例が含まれておらず、終末期癌患者に限定されていたことが症状の相違の原因かもしれない。いずれにしてもこれらの症状が認められれば、高カルシウム血症を疑い積極的にカルシウム値などを測定する必要があると思われる。それ以外にも嘔気・嘔吐や口渇などを示すことがあり留意する必要がある。

高カルシウム血症の診断時期に関しては、高カルシウ

ム血症を入院時に認めた症例が9例(56%)存在した。これらの例は前医にて高カルシウム血症が見過ごされていた可能性がある。当院に入院後、高カルシウム血症が発見された例が7例存在するが、発現時期に一定の傾向は認められなかった。補正カルシウム値は12.1mg/dlから19.1mg/dlまで広く分布していたが、18mg/dlを超えると生命にかかわると考えられており<sup>2)</sup>、実際19.1mg/dlを呈した症例はゾレドロネート投与にもかかわらず治療翌日に死亡した。

高カルシウム血症に対する治療は、脱水の補正とビスフォスフォネート製剤の投与が基本である。ビスフォスフォネート製剤は破骨細胞の活性を低下させアポトーシスを誘導し骨吸収能を抑制すると考えられている。今回の検討でも、輸液と同時にビスフォスフォネート製剤はほぼ全例に投与されていた。治療効果は、ビスフォスフォネート製剤投与後1~3日目より血中カルシウム値は低下し始め、最大効果発現時期は3~10日目と報告されている<sup>3,9)</sup>。一般的に癌症例が高カルシウム血症を示した場合、生存期間は1~3ヵ月程度であるといわれている<sup>1,10)</sup>。しかし今回の検討では、高カルシウム血症発症後の平均生存期間は16.9日と予想以上に短期間であった。特にビスフォスフォネート製剤の効果が認められなかった7例の生存期間は6.0日と明らかに短期間であった。これらのことから終末期癌患者における高カルシウム血症は必ずしもビスフォスフォネート製剤が効果を示すとは限らず、治療抵抗性を示した場合は予後がきわめて不良であることを示していると思われる。

## 文 献

- 1) Bower, M., and Cox, S.: Endocrine and metabolic complications of advanced cancer. *In*: Oxford Textbook of Palliative Medicine (Hanks, G., Cherny, N. I., Christakis, N.A., Fallon, M., *et al.*, eds.), Fourth Edition, Oxford University Press, Oxford, 2010, pp. 1015-1033
- 2) 島田哲: 高カルシウム血症. *緩和医療学*, 7: 267-274, 2005
- 3) 小野憲司, 杉尾賢二, 野添忠浩, 花桐武志 他: 高カルシウム血症への対応. *消化器外科*, 28: 1935-1940, 2005
- 4) Rosol, T. J., and Capen, C. C.: Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia. *Lab. Invest.*, 67: 680-720, 1992

- 5) Payne, R. B., Little, A. J., Williams, R. B., Milner, J. R. : Interpretation of serum calcium levels in patients with abnormal serum proteins. *Br. Med. J.*, 4 : 643-646, 1973
- 6) Stewart, A. F., Horst, R., Deftos, L. J., Cadman, E. C., *et al.* : Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia. *N. Engl. J. Med.*, 303 : 1377-1383, 1980
- 7) Mundy, G. R., Ibbotson, K. J., D'Souza, S. M., Simpson, E. L., *et al.* : The hypercalcemia of cancer. *N. Engl. J. Med.*, 310 : 1718-1727, 1984
- 8) 神谷浩平 : 高カルシウム血症治療薬. *薬局*, 60 : 3084-3090, 2009
- 9) Berenson, J. R. : Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin. Oncol.*, 29 : 12-18, 2002
- 10) Ralston, S. H., Gallacher, S.J., Patel, U., Campbell, J., *et al.* : Cancer-associated hypercalcemia. *Ann. Intern. Med.*, 112 : 499-504, 1990

## *Hypercalcemia in patients with end-stage cancer*

*Hitoshi Miki<sup>1)</sup>, Yuriko Ueda<sup>1)</sup>, Tomoko Arase<sup>1)</sup>, and Akira Kondo<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Division of Palliative Care, <sup>2)</sup>Division of General Medicine, Kondo-Naika Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Hypercalcemia develops in patients with advanced cancer and severely deteriorates their quality of life. This study aimed to evaluate the influence of hypercalcemia on the clinical course of patients with end-stage cancer. This retrospective study included data on 253 patients who had cancer and died in the palliative care unit at Kondo-Naika Hospital in 2008 and 2009. Of these patients, 16 (6.3%) developed hypercalcemia during hospitalization before death. These 16 patients included 5 patients with lung cancer ; 4 with esophageal cancer ; 2 with pancreatic cancer ; and 1 patient each with liver cancer, breast cancer, gall bladder cancer, renal cancer, or gastric cancer. The incidence of esophageal cancer in the patients with hypercalcemia was significantly higher than that in the patients who did not have hypercalcemia ( $p < 0.01$ ). Of the 16 patients with hypercalcemia, 10 had bone metastasis, whereas the other 6 patients had hypercalcemia even without bone metastasis. The main symptom of hypercalcemia was drowsiness in 7 patients, delirium in 6 patients, and general fatigue in 3 patients. Fifteen patients were treated using bisphosphonates. After the hypercalcemia was detected, the 16 patients survived for only a short time, with a mean survival time of 16.9 days. In particular, the mean survival time of 7 patients who did not respond to treatment for hypercalcemia was only 6.0 days, and 1 patient with a calcium level of 19.1 mg/dl died the day after zoledronic acid hydrate therapy was initiated. Thus, hypercalcemia in patients with end-stage cancer seems to indicate extremely critical conditions with the worst prognosis.

Key words : hypercalcemia, cancer, end-stage, palliative care, bisphosphonates

---

## 原 著

---

### 成人鼠径ヘルニアのアプローチ法による病型診断能について

田上 誉史<sup>1)</sup>, 尾方 信也<sup>1)</sup>, 片川 雅友<sup>1)</sup>, 坂東 儀昭<sup>1)</sup>, 三好 康敬<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>健康保険鳴門病院外科

<sup>2)</sup>鈴江病院外科

(平成23年1月17日受付)

(平成23年2月23日受理)

成人鼠径ヘルニアのアプローチ法から病型診断能について検討した。対象と方法：対象は、1995年3月から2010年3月まで当施設で経験した成人鼠径ヘルニア症例846例中、TAPP法466例、前方アプローチによる prosthesis を用いた tension-free method 法232例、prosthesis を使用しない従来法109例の計807例。これらの成人鼠径ヘルニア病型の診断能について、TAPP法群と前方アプローチ法群の2群間で retrospective に検討した。結果：両群間で、年齢、性別に差はなかった。TAPP法群では、466症例中、片側併存型（IV型）を55例（11.8%）認めた。前方アプローチ法群では、片側併存型を7例（2.1%）認め、片側併存型の診断率は、TAPP法が前方からのアプローチ法と比較し、有意に（ $p < 0.01$ ）高かった。結論：片側併存型の診断には、TAPP法が有効である。

われわれは、1995年より成人鼠径ヘルニアに対して腹腔鏡下鼠径ヘルニア修復術（Laparoscopic transabdominal preperitoneal inguinal hernioplasty:以下 TAPP法）を導入し、現在成人鼠径ヘルニア症例に対して TAPP法を第一選択術式としている。また同期間には、前方アプローチによる prosthesis を用いた tension-free method 法や prosthesis を使用しない従来法も平行して行ってきた。今回、自験例から成人鼠径ヘルニアの病型診断能について、TAPP法群と前方アプローチ法群の2群間

で、成人鼠径ヘルニアの病型の診断能について比較検討した。

#### 対象と方法

対象は、健康保険鳴門病院の成人鼠径ヘルニア症例846例（1995年3月～2010年3月）のうち、TAPP法466例、prosthesis を用いた tension-free method 法232例、prosthesis を使用しない従来法109例の計807例を対象とし、tension-free method 法と従来法を合わせて前方アプローチ法群とした。過去の外来・入院カルテを調査し、1)男女比 2)年齢分布 3)ヘルニアの術中病型診断について、retrospective に検討した。なお、病型診断には、日本ヘルニア学会分類改訂版を用いた（以下 JHS 分類改訂版）<sup>1)</sup>（表1）。統計学的解析方法として、Fisher の正確確率検定および t 検定（いずれも  $p < 0.05$  にて有意差あり）を用いた。

表1 日本ヘルニア学会 平成21年4月 改訂版  
<分類>

## I型. 間接(外) 鼠径ヘルニア

I-1. 間接(外) 鼠径ヘルニア(軽度): ヘルニア門の径は1cm(1横指)未満とする。

ただし, 1横指未満とは原則として第5指先端部の挿入不可能な程度とする。

I-2. 間接(外) 鼠径ヘルニア(中等度): ヘルニア門の径は1cm上, 3cm(2横指)未満とする。ただし, 2横指未満とは原則として第2指と第3指が挿入不可能な程度とする。

I-3. 間接(外) 鼠径ヘルニア(高度): 内鼠径輪は3cm(2横指)以上である。

## II型. 直接(内) 鼠径ヘルニア

II-1. 直接(内) 鼠径ヘルニア(膀胱上): ヘルニア門の径は3cm(2横指)未満であり, ヘルニア門の中心は, 鼠径管後壁を二分して内側に近いもの。

II-2. 直接(内) 鼠径ヘルニア(限局型): ヘルニア門の径は3cm(2横指)未満であり, ヘルニア門の中心は, 鼠径管後壁を二分して外側に近いもの。

II-3. 直接(内) 鼠径ヘルニア(びまん型): ヘルニア門の径は3cm(2横指)以上のもの。

## III型. 大腿ヘルニア

IV型. 併存型: 間接(外) 鼠径ヘルニア, 直接(内) 鼠径ヘルニア, あるいは大腿ヘルニアが併存したもの(各型を記載)

V型. 特殊型上記の分類に属さない型 再発ヘルニアは初発ヘルニアの分類案にしたがって記載

## 結 果

1) 男女比・年齢(表2) 症例は, 807例で, TAPP法群466例, 前方アプローチ法群341例であった。男女比は, TAPP法群で男性401例(86.3%), 女性65例(13.7%), 前方アプローチ法群で男性287例(84.2%), 女性54例(15.8%)。平均年齢は, TAPP法群63.9歳(20歳~95歳), 前方アプローチ法群64.0歳(16歳~97歳), でいずれも両群間に差を認めなかった。

2) 年齢分布(図1) TAPP法群, 前方アプローチ法群とも60代から70代に多く出現し, 年齢分布に差は認めなかった。

3) ヘルニアの術中病型分類 結果を表3に示す。

表2 男女比・年齢

	前方アプローチ法 (N=341)	TAPP法 (N=466)	P
性別 男性	287 (84.2%)	401 (86.3%)	N.S.
性別 女性	54 (15.8%)	65 (13.7%)	
年齢(歳):平均(範囲)	64.0 (20-97)	63.9 (20-95)	N.S.

N. S.=not significant

TAPP法群では, 片側I型が223例(47.9%), 両側I型が35例(7.5%), 片側II型43例(9.2%), 両側II型17例(3.6%), 片側III型12例(2.6%), 両側III型4例(0.9%), 片側IV型55例(11.8%), 両側IV型58例(12.4%)であった。前方アプローチ法群では, 片側I型が255例(74.8%), 片側II型33例(9.7%), 片側III型32例(9.4%), 片側IV型7例(2.1%)であった。両群間で, 片側IV型の診断率は, TAPP法群が, 前方アプローチ法群より有意( $p<0.01$ )に高かった。

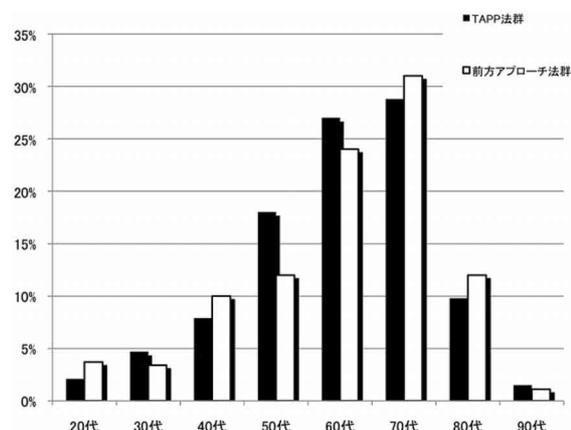


図1 年齢分布

表3 病型内訳

		前方アプローチ法 (N=351)	TAPP法 (N=466)
病型内訳*			
片側間接	I型	267 (76.1%)	223 (47.9%)
両側間接	I型	0 (0%)	35 (7.5%)
片側直接	II型	38 (10.8%)	43 (9.2%)
両側直接	II型	0 (0%)	17 (3.6%)
片側膀胱上	II-I型	5 (0.1%)	15 (3.2%)
両側膀胱上	II-I型	0 (0%)	4 (0.9%)
片側大腿	III型	33 (9.4%)	12 (2.6%)
両側大腿	III型	0 (0%)	4 (0.9%)
片側併存型	IV型	7 (2.0%)	55 (11.8%)
両側併存型	IV型	1 (0.3%)	58 (12.4%)

\*日本ヘルニア学会分類 (改訂版)

## 考 察

鼠径ヘルニアに対する腹腔鏡的アプローチによる診断の有用性については、小児例を中心に対側のヘルニア診断についての報告をみる<sup>2-9)</sup>。また、成人鼠径ヘルニアに対する腹腔鏡の長所として、術中診断が確実なことが挙げられ<sup>10)</sup>、Renzulliらは<sup>11)</sup>、ヘルニアが疑わしい症例35例で理学所見、Doppler超音波検査、診断的腹腔鏡のそれぞれの診断方法を比較し、診断的腹腔鏡の有用性を報告している。またヘルニアの病型頻度について前方アプローチ法、腹腔鏡的アプローチ法から多数の報告をみる。しかし、1961年から2010年12月までの期間にPubMedで [inguinal hernia], [diagnose], [laparoscopy], [accuracy], [type] を keyword に、1983年から2010年12月までの期間に医中誌 Web で [鼠径ヘルニア], [診断], [病型] をキーワードに検索し、その内容を検討したところ、鼠径ヘルニア手術のアプローチ法別による病型診断の正確性について比較検討し、いずれかの有用性を検証した報告を見出すことができず、今回自験例から検討した。病型分類の結果は、TAPP法群で、片側I型が47.9%、片側II型が9.2%、片側IV型が55例 (11.8%) であった。一方、前方アプローチ法群で、片側I型が74.8%、片側II型が9.7%であったが、片側IV型は7例 (2.1%) 認めただのみであり、片側IV型の病型診断能は、有意差 ( $p < 0.01$ ) をもって、TAPP法群が良好であった。鼠径ヘルニア

の病型は、欧米では、現在広くNyhusの分類 (表4)<sup>12)</sup> が使用されており、JHS分類改訂版と若干の相違があるため、JHS分類改訂版と類似したGilbert分類<sup>13)</sup> (表5)での病型の頻度を示した報告を参考にすると、Aufenckerら<sup>14)</sup>の前方アプローチ法による多施設1008例の報告で、indirect 45.3%、direct 40.2%、combined 13.5%、unkown 0.11%とされている。一方、Fitzgibbonsら<sup>15)</sup>の腹腔鏡アプローチ法による多施設686例の検討では、indirect hernia 414 (47.7%)、direct hernia 366 (42.1%)、combined hernia 67 (7.7%)、femoral hernia 22 (2.5%) と報告されている。それぞれ当院の病型の頻度と比較して、II型 (direct type) の割合が高く、これは体型体格などの人種間による相違の可能性が考えられる。そこで、本邦の最近の報告をみると、第5回日本ヘルニア

表4 Nyhusの分類

I 外鼠径ヘルニア (軽度: 内鼠径輪の開大を伴わない)
II 外鼠径ヘルニア (中等度: 内鼠径輪の開大を伴う)
III 鼠径管後壁の脆弱化
A. 内ソケイヘルニア
B. 外鼠径ヘルニア (高度)
C. 大腿ヘルニア
IV 再発ヘルニア
A. 内ソケイヘルニア
B. 外鼠径ヘルニア (高度)
C. 大腿ヘルニア
D. 複合型ヘルニア

表5 Gilbert分類 (Rutkow, Robbins<sup>18)</sup>の追加をふくむ)

間接型	
小	I
中	II
大	III
直接型	
全体	IV
憩室型	V
複合型	
間接型+直接型	VI
大腿ヘルニア	VII

研究会のシンポジウム：「日本ヘルニア研究会が提案したヘルニア分類の有用性」で、以下のごとく、前向き調査群で I-1:5.9~21.9%, I-2:30~52%, I-III:9~27%, II-I:2~17%, II-2:2~23%, II-3:1.9~21%, IV:0~14%, V:0~1%とされており<sup>16)</sup>、本邦の報告例と当院の鼠径ヘルニア病型の頻度は、明らかな相違はないと考えられる。

鼠径ヘルニア病型の正確な診断が、治療成績に結びつくかという点については、興味あるところである。治療成績の評価の主要因子として再発率が挙げられるが、当院の両群の再発症例は、確認しうる限り前方アプローチ法群10例(2.9%)、TAPP法群6例(1.3%)であった。再発型式は、前方アプローチ群では、初回診断がindirect typeでdirect typeとして再発したものを5例認め、これらは併存型を単発のindirect typeと診断した可能性があると考えられた。TAPP法群の再発例は、鼠径床を被覆するメッシュが現在のものと比較して小さいメッシュを使用していたTAPP法導入初期の症例が5例であり、病変の見落としが再発の原因ではなかったと考えられる。両群間の再発率に有意差は認めないが、長期的に検討の必要があると考えられる。

ヘルニア発生要因が異なる20歳代の成人鼠径ヘルニア症例を除き、成人鼠径ヘルニアの術式としては、前方からのprosthesisを使用したKugel法、Direct Kugel法、Mesh Plug法、Lightweight Mesh法、PHS法(The Prolene Hernia System)などや腹腔側からのTAPP法、TEP法(Laparoscopic totally transabdominal extraperitoneal hernioplasty)など近年多種多彩な術式が存在する。当院では、腹腔内からの確実な診断と鼠径床を広く被覆できる点を重要視し、腹腔側からのアプローチによるTAPP法を現時点では、第一選択としている。

腹腔側からの診断で留意すべき点としてHollinskeyら<sup>17)</sup>は、2190例の鼠径ヘルニア症例の検討から腹腔側からの腹膜越しにヘルニアを観察した場合、ヘルニアの6.2%を確認できなかったこと、大腿ヘルニアの30.1%が正常の腹膜の腹膜前腔に隠れていたこと、さらには33.8%の外側型、22.8%の内側型のヘルニアがヘルニア

囊のないsliding typeであったことを報告し、腹腔側からの腹膜越しの観察のみだけでなく、腹膜前腔を確認することの重要性を説いていることより、この点からも腹腔鏡的アプローチの有用性がうかがえる。

## 結 語

成人鼠径ヘルニアの片型併存型の診断率は、腹腔内からのアプローチ法であるTAPP法が、前方からのアプローチ法と比較し、有意に高かった。

## 文 献

- 1) 日本ヘルニア学会ホームページ：URL：<http://www.med.teikyo-u.ac.jp/~surgery2/hernia/>
- 2) 髙原裕夫, 岡田哲, 浅井晶子, 正宗克浩 他：小児内視鏡（腹腔鏡, 胸腔鏡）下手術の現状 鼠径ヘルニア腹腔鏡による術中・反対側ヘルニアの検索 小児外科, 26:998-1002, 1994
- 3) 小川富雄, 宇野かおる, 仁科孝子, 尾花和子 他：片側ヘルニアの腹腔鏡下対側検索. 小児外科, 30:248-254, 1998
- 4) Shinagawa, Y., Shimizu, R., Wadamori, K., Hashimoto, K., et al.:胆道鏡による対側性鼠径ヘルニアの術中診断. The Bulletin of the Yamaguchi Medical School, 47:89-91, 2000
- 5) 木下義晶, 窪田正幸, 八木実, 奥山直樹 他：片側小児鼠径ヘルニアにおける鏡視下対側検索法の有用性 日本小児外科学会雑誌, 40:879-883, 2004
- 6) Hannu, P., Sepp, O., Anti, V.: Incident of occult inguinal and spigelian hernia during laparoscopi of other reasons. Surgery, 140:9-12, 2006
- 7) Watson, D. S., Sharpn, K. W., Vasquez, J. M., Richards, W.O.: Incidence of inguinal dernas during laparoscopy. South Med. J., 87:23-5, 1994
- 8) Sayad, P., Abdo, Z., Cacchione, R., Ferzli, G.: Incidence of incipient contralateral hernia during laparoscopy

- hernia repair. Surg. Endosc., 14 : 543-5, 2000
- 9) Crawford, D. L., Hiatt, J. R., Phillips, E. H. : Laparoscopy identifies unexpected groin hernias. Am. J. Surg., 64 : 976-8, 1998
- 10) Novitsky, Y. W., Czerniach, D. R., Kerche, K. W., Kabn, G. K., *et al.* : Advantages of laparoscopic transabdominal preperitoneal herniorrhaphy in the evaluation and management of inguinal hernias. Am. J. Surg., 193 : 466-470, 2007
- 11) Renzulli, P., Frei, E., Schafer, M., Werlen, S., *et al.* : Preoperative Nhhus classification of inguinal hernias and type-related individual hernia repair. A case for diagnostic laparoscopy. Surg. Laparosc. Endosc., 7 : 373-7, 1997
- 12) Nyhus, L. M. : Individualization of hernia repair : a new era. Surgery, 114 : 1-2, 1993
- 13) Gilbert, A. I. : An anatomic and functional classification for the diagnosis and treatment of inguinal hernia. Am. J. Surg., 157 : 331-3, 1989
- 14) Aufenacker, T. J., van, Geldere. D., van, Mesdag. T., Bossers, A. N., *et al.* : The role of antibiotic prophylaxis in prevention of wound infection after Lichtenstein open mesh repair of primary inguinal hernia : a multicenter double-blind randomized controlled trial. Ann. Surg., 240 : 955-60, 2004
- 15) Fitzgibbons, R. J. Jr., Salerno, G. M., Filipi, C. J., Hunter, W. J., *et al.* : A laparoscopic intraperitoneal onlay mesh technique for the repair of an indirect inguinal hernia. Ann. Surg., 219 : 144-56, 1994
- 16) 柵瀬信太郎 : 鼠径部ヘルニア分類と局所解剖. 消化器外科, 32 : 279-292, 2009
- 17) Hollinsky, C., Sandberg, S. : Clinically diagnosed groin hernias without a peritoneal sac at laparoscopy-what to do? Am. J. Surg., 199 : 730-5, 2010
- 18) Rutkow, I. M., Robbins, A.W. : "Tension-free inguinal herniorrhaphy : a preliminary report on the"mesh plug" technique. Surgery, 114 : 3-8, 1993

## *Laparoscopic transabdominal approach versus anterior approach for inguinal hernia repair regarding detectability of type IV hernia*

*Yoshifumi Tagami<sup>1)</sup>, Shinya Ogata<sup>1)</sup>, Masatomo Katakawa<sup>1)</sup>, Yoshiaki Bando<sup>1)</sup>, and Yasuyuki Miyoshi<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>Department of Surgery, Health Insurance Naruto Hospital, and <sup>2)</sup>Suzue Hospital, Tokushima, Japan

### SUMMARY

Objective : To compare a laparoscopic transabdominal approach and anterior approach for inguinal repair regarding detectability of type IV hernia. Summary Background Data : Advantages of laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) inguinal hernioplasty, the accuracy of diagnosis is strongly emphasized, but this theory has not verified. Herein, we study this advantage retrospectively. Methods : A retrospective comparative study of 807 elective repairs of a inguinal hernia repair was performed : a control group of 341 patients undergoing anterior hernia repair with or without prosthesis and a study group of 466 patients undergoing TAPP repair. Intraoperative diagnosis type of hernia was studied. Result : Fifty-five patients (11.8%) detected type IV lateral hernia in the TAPP group as compared to seven (2.0%) patients in the anterior group. ( $p < 0.01$ ). Conclusions : laparoscopic transabdominal approach can be considered significantly ( $p < 0.01$ ) superior to anterior approach with regard to detectability of type IV hernia.

Key words : inguinal hernia, TAPP, detectability, approach

---

**原 著**

---

**成人鼠径ヘルニア術後感染による prosthesis 除去例の検討**田上 誉史<sup>1)</sup>, 尾方 信也<sup>1)</sup>, 片川 雅友<sup>1)</sup>, 坂東 儀昭<sup>1)</sup>, 三好 康敬<sup>2)</sup><sup>1)</sup>健康保険鳴門病院外科<sup>2)</sup>鈴江病院外科

(平成23年1月17日受付)

(平成23年2月23日受理)

成人鼠径ヘルニア術後感染による prosthesis 除去例について検討した。対象と方法：対象は、1995年3月から2010年3月までの当施設での成人鼠径ヘルニア症例数846症例中、prosthesisを使用したTAPP法466例、前方アプローチによるtension-free method法232例の計698例。これらの術後 prosthesis 感染による除去例を retrospective に検討した。結果：TAPP法では、感染により prosthesis 除去を必要とした症例は認めなかった。前方アプローチ法では、prosthesis 除去例を5例認めた。手術から prosthesis 除去までの期間は、いずれも1年以内であった。結論：感染による prosthesis 除去例は、TAPP法では認められず、前方アプローチ法と比較し、TAPP法は術後の感染による prosthesis 除去が低い傾向であった。

われわれは、1995年より成人鼠径ヘルニアに対して腹腔鏡下鼠径ヘルニア修復術 (Laparoscopic transabdominal preperitoneal inguinal hernioplasty：以下 TAPP 法) を導入し、現在成人鼠径ヘルニア症例に対して TAPP 法を第一選択術式としている。また同期間には、前方アプローチによる prosthesis を用いた tension-free method (以下前方アプローチ法) や prosthesis を使用しない従来法も平行して行ってきた。今回、自験例から成人鼠径ヘルニア手術後感染のため prosthesis の除去を必要とした症例について、前方アプローチ法群と TAPP 法群の2群間で臨床的背景を比較検討した。

**対象と方法**

対象は、健康保険鳴門病院の成人鼠径ヘルニア症例数846例 (1995年3月~2010年3月) のうち prosthesis を使用した TAPP 法466例、前方アプローチ法232例の計698例。これらのうち、過去の外来・入院カルテを調査し、記載不十分例の前方アプローチ法28例を除いた TAPP 法466例 前方アプローチ法204例の計670例について2群間で臨床的背景を比較検討し、術後感染による prosthesis 除去例について、retrospective に検討した。なお、除外した28例に prosthesis 除去例は含まれていない。

**結 果**

前方アプローチ法群と TAPP 法群の臨床背景を表1に示す。平均年齢は、前方アプローチ法群が66.7歳で TAPP 法群が63.9歳であった。男女比、BMI、糖尿病罹患率、腎疾患罹患率は、両群間で有意差を認めなかったが、前方アプローチ法群では、循環器疾患罹患率、肝疾患罹患率が高く、TAPP 法群では、開腹手術既往率が高い結果であった。それぞれの術後平均観察期間は前方アプローチ法群7.6年、TAPP 法群6.1年であった。当該期間で術後に prosthesis 除去を行った症例は、prosthesis を使用した698症例中5例 (0.76%) であり、この5例は、全例前方アプローチ法群であった。TAPP 法群では術後 prosthesis 除去例を認めなかった。prosthesis 除去はいずれも初回手術より1年以内に prosthesis の摘出術を必要とした。5例中、初回手術時に嵌頓で緊

表1 術式別臨床背景

	前方アプローチ法 (N=204)	TAPP法 (N=466)	P
年齢(歳)[平均(範囲)]	66.7 (32-97)	63.9 (20-95)	
性別 男性 [no.(%)]	175 (85.7%)	401 (86.3%)	N.S*
女性 [no.(%)]	29 (14.2%)	65 (13.7%)	
術後平均経過期間(年)	7.62	6.06	
緊急手術 (no)	13	7	P<0.05
BMI [平均(範囲)]	22.13(13.7-38.5)	22.27(14.8-30.1)	N.S
糖尿病 [no.(%)]	18 (8.8)	33 (7.1)	N.S
循環器疾患[no.(%)]	41 (20.1)	53 (11.4)	P<0.05
開腹手術既往[no.(%)]	35 (17.2)	120 (25.7)	P<0.05
肝疾患[no.(%)]	18 (8.8)	15 (3.2)	P<0.05
腎疾患[no.(%)]	7 (3.4)	15 (3.2)	N.S
病型内訳*			
片側外鼠径 I 型	165	223	
両側外鼠径 I 型	7	35	
片側内鼠径 II 型	25	43	
両側内鼠径 II 型	1	17	
片側膀胱上 II-I型	5	15	
両側膀胱上 II-I型	0	4	
片側大腿 III 型	21	12	
両側大腿 III 型	0	4	
併存型 IV 型	8	113	
麻酔方法	腰椎麻酔 硬膜外麻酔	全身麻酔	

\*日本ヘルニア学会分類(改訂版)<sup>22)</sup>

‡N.S=not significant

急手術を施行したものを1例認めた。また、初回手術時に小腸切除などの腹腔内操作を必要とした症例はなかった。

## 考 察

本邦に prosthesis を使用した Tension free hernioplasty が導入され、10年以上が経過し、その有用性については広く支持されている。他方、頻度は低いとされるが、prosthesis の合併症として感染の問題がある。過去の報告における prosthesis を使用した前方アプローチ法による鼠径ヘルニア修復術後 wound infection の頻度は、術後約1ヵ月の観察期間で3%程度<sup>1)</sup>、術後数ヵ月後に感染を発症するいわゆる“late onset of deep prosthetic infection”は0.1%から0.35%程度とされている<sup>2-5)</sup>。一方、腹腔鏡でのヘルニア修復術後 prosthesis 感染についての検討では、1182例の retrospective な検討で0.17%程度とされ、この中で前方アプローチ法である open mesh repair より腹腔鏡によるメッシュを使った修復術がメッシュ感染で“considerably lower”と報告されている<sup>6)</sup>。自験例では、前方アプローチ法群232例中5例(2.2%)の感染による prosthesis の除去例を認めたが、TAPP法群466例中で感染による prosthesis の除去例はなかった。

もっとも感染の正確な数値測定には、適切な期間の全例の経過観察が必要であり、TAPP法後に prosthesis 感染をきたし、他施設で加療をうけた可能性を除外できていない。しかしながら近隣で TAPP法を積極的に施行している施設がないという地理的背景から、当該患者が再度当科を受診する可能性は、極めて高いと考えられる。従って TAPP法に prosthesis 除去例がないという事実の信頼性は高く考えられる。

prosthesis の感染予防を目的とした予防的抗生剤投与は、現在効果について評価の分かれるところではあるが<sup>7)</sup>、当科では TAPP法に關するとクリニカルパスを作成し、すべての症例で術当日、翌日までの抗生剤の静脈内投与を行っている。前方アプローチ法に關しては、個々の症例で投与日数や投与の有無に相違があるが、感染を併発した5例については、いずれも術当日と翌日の2日間投与であった。

自験例と prosthesis 除去症例の本邦報告例を示す(表2)<sup>8-21)</sup>。文献検索は、医学中央雑誌で[鼠径ヘルニア]、[感染]、[メッシュ]、[prosthesis]をキーワードに1983年から2010年まで検索し(会議録は除く)、さらにその文献から検索を加えた。起因菌としては、表在菌である Staphylococcus aureus が大部分であるが、少数例として Escherichia coli や Klebsiella 菌、Serratia marcescens などの腸内細菌も含まれる。これらの感染機序として小林らは<sup>21)</sup>、細菌性腸炎などからの血行性感染の可能性を指摘しているが、いずれの報告も少数例の症例報告のため、推測の範囲を脱していない。これらの発生機序については、症例の蓄積による多数例での検討が必要と考えられる。

TAPP法で前方アプローチ法と比較し、メッシュ感染が低い要因として、Moonらは、メッシュが trocar を通して、皮膚と接触せず挿入される点、またメッシュが皮膚切開創から離れた場所に固定され、後からの二次汚染も避けられる点を挙げている<sup>6)</sup>。皮膚切開創から、そのままヘルニア手術野に到達する前方アプローチ法に prosthesis 除去例を認めたが、鼠径部に切開創をもたない TAPP法に感染例はなかった。

## 結 語

TAPP法は、感染による prosthesis 除去例がなく、前方アプローチ法に比較し、術後の感染による prosthesis 除去が低い傾向であった。

表2 prosthesis 除去症例の臨床背景 (本邦報告例)

NO	報告者	報告年	年齢 (歳)	性別	BMI	手術から感染 徴候出現期間	手術から摘出 までの期間	術式	検出菌	その他
1	岡崎ら <sup>8)</sup>	2003	47	F	—	1週間後	記載なし	Kugel 法	記載なし	—
2	藤井ら <sup>9)</sup>	2004	69	M	—	—	—	PHS	MRSA	—
3	上塚ら <sup>10)</sup>	2004	—	—	—	—	—	Mesh plug 法	—	—
4	伊藤ら <sup>11)</sup>	2005	42	M	—	1ヵ月	4ヵ月	TAPP 法	細菌培養 (-)	—
5	〃	〃	70	M	—	1ヵ月	6ヵ月	TEPP 法	Mycobacterium fortinum	—
6	田端ら <sup>12)</sup>	2005	31	M	—	—	—	Mesh plug 法	—	—
7	〃	〃	74	M	—	—	—	Mesh plug 法	—	DM 狭心症
8	錦織ら <sup>13)</sup>	2007	67	M	—	11日	5ヵ月	Mesh plug 法	Staphylococcus aureus	—
9	幸ら <sup>14)</sup>	2007	41	M	—	—	—	Mesh plug 法	Serratia marcescens	—
10	中川ら <sup>15)</sup>	2007	52	F	—	6年4ヵ月	6年9ヵ月	Mesh plug 法	記載なし	—
11	〃	〃	70	M	—	7年10ヵ月	8年後	Mesh plug 法	Staphylococcus aureus	—
12	棚瀬ら <sup>16)</sup>	2008	33	M	—	5ヵ月	10ヵ月	Mesh plug 法	Staphylococcus aureus	—
13	佐藤ら <sup>17)</sup>	2008	77	M	—	7年5ヵ月	8年3ヵ月	Laparoscopic	MRSA	—
12	吉川ら <sup>18)</sup>	2009	46	M	—	—	—	Mesh plug 法	—	—
13	山口ら <sup>19)</sup>	2009	78	M	—	3年8ヵ月	—	PHS	Staphylococcus aureus	—
14	上田ら <sup>20)</sup>	2010	85	M	—	7ヵ月	1年7ヵ月	Mesh plug 法	Staphylococcus aureus	—
15	小林ら <sup>21)</sup>	2010	78	F	—	5年	—	Mesh plug 法	Escherichia-coli Klebsiella pneumoniae	—
16	〃	〃	62	M	—	8年	8年6ヵ月	Mesh plug 法	Staphylococcus aureus	—
17	自験例	〃	82	M	18.6	3ヵ月	7ヵ月	前方アプローチ	Klebsiella oxytoma	DM
18	〃	〃	59	M	21.8	7ヵ月	10ヵ月	前方アプローチ	—	—
19	〃	〃	49	M	24.1	2ヵ月	8ヵ月	前方アプローチ	Staphylococcus aureus	—
20	〃	〃	87	M	23.6	3ヵ月	6ヵ月	前方アプローチ	—	—
21	〃	〃	42	M	38.5	6ヵ月	7ヵ月	前方アプローチ	Staphylococcus aureus	非環納性DM

## 文 献

- 1) Simchen, E., Rozin, R., Wax, Y.: The Israel study of surgical infection of drains and the risk of wound infection in operations for hernia. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 170 : 331-337, 1990
- 2) Mann, D. V., Prout, J., Havranek, E., Gould, S., *et al.* : Late-onset deep prosthetic infection following mesh repair of inguinal hernia. *Am. J. Surg.*, 176 : 12-14, 1998
- 3) Taylor, S. G., O'Dwyer, P. J.: Chronic groin sepsis following tension-free inguinal hernioplasty. *Br. J. Surg.*, 86 : 562-565, 1999
- 4) Negro, P., D'Amore, L., Gossetti, F., Proposito, D., *et al.* : Late infection after mesh-plug inguinal hernioplasty. *Am. J. Surg.*, 183 : 603, 2002
- 5) Delikoukos, S., Tzouvaras, G., Liakou, P., Mantzos, F., *et al.* : Late-onset deep mesh infection after inguinal hernia repair. *Hernia*, 11 : 15-7, 2007
- 6) Moon, V., Chaudry, G. A., Choy, C., Ferzli, G. S.: Mesh infection in the era of laparoscopy. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*, 14 : 349-52, 2004
- 7) Sanchez-Manuel, F. J., Seco-Gil, J. L. : Antibiotic prophylaxis for hernia repair (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library, Issue 2. Oxford Update software, 2003*
- 8) 岡崎誠, 篠崎幸司: 術後メッシュ摘出を余儀なくされた成人ヘルニアの2手術例. *手術*, 57 : 1045-1047, 2003
- 9) 藤井正宏, 小林陽一郎, 宮田完志, 竹内英司 他: 鼠径ヘルニア根治術後のメッシュ感染の1例. *手術*, 58 : 1933-1936, 2004
- 10) 上塚大一, 近藤喜太, 宇田征史, 川真田修 他: 当院における成人鼠径ヘルニア治療の検討. *尾道市立病院医学雑誌*, 20 : 5-8, 2004
- 11) 伊藤重彦, 中村司朗, 木戸川秀生: 鼠径ヘルニア術後のメッシュ感染に対する治療. *手術*, 59 [別冊] : 276-283, 2005
- 12) 田畑智丈, 長谷川洋, 坂本英至, 小松俊一朗 他: メッシュ除去を要した鼠径ヘルニア術後遅発性感染の2例. *臨床外科*, 60 : 1341-1344, 2005
- 13) 錦織直人, 青松幸雄, 藤本平祐, 井上隆 他: Mesh-plug 感染をきたした鼠径ヘルニアの1例. *日本外科系連合学会誌*, 32 : 95-98, 2007
- 14) 幸大輔, 三谷眞巳, 田中直, 全並秀司 他: 鼠径ヘルニア術後に遅発性感染をきたし, メッシュ除去を

- 施行した1例. 名古屋市立病院紀要, 29: 27-29, 2007
- 15) 中川国利, 村上泰介, 遠藤公人, 鈴木幸正: メッシュ  
摘出を要した鼠径ヘルニア術後遅発性感染の2例.  
日本外科系連合学会誌, 32: 242-245, 2007
- 16) 棚瀬信太郎: 鼠径ヘルニア術後の創感染とメッシュ  
感染. 手術, 62: 1697-1707, 2008
- 17) 佐藤康, 中嶋昭, 川村徹 他: [成人鼠径ヘルニア  
の診療] 術後合併症とその予防法. 臨外, 63: 1373-  
1377, 2008
- 18) 吉川武志, 杉山悟, 因来泰彦, 清水康廣: 膿瘍形成  
を繰り返し, プラグの除去を施行した成人鼠径ヘル  
ニア遅発性感染の1例. 日本臨床外科学会雑誌, 70:  
1566-1571, 2009
- 19) 山口敏之, 本間崇浩, 林征洋, 黒岩教和, 小松信男  
他: 鼠径ヘルニア術後3年目に発症した遅発性 pros-  
thesis 感染症の1例. 臨床外科, 64: 1595-1599, 2009
- 20) 上田純二, 安藤鉄平, 許斐裕之, 大城戸政 他: 鼠  
径ヘルニア術後に遅発性メッシュ感染を認めた1例.  
外科, 72: 207-209, 2010
- 21) 小林真一郎, 谷村葉子, 高野学, 秋山裕人 他: 鼠  
径ヘルニア術後5年以上経過後の遅発性メッシュ感  
染の2例. 日本臨床外科学会雑誌, 71: 560-563, 2010
- 22) 日本ヘルニア学会ホームページ: URL: [http://www.  
med.teikyo-u.ac.jp/~surgery/2/hernia/](http://www.med.teikyo-u.ac.jp/~surgery/2/hernia/)

## *Investigation of prosthesis removal following surgery for inguinal hernia*

*Yoshifumi Tagami<sup>1)</sup>, Shinya Ogata<sup>1)</sup>, Masatomo Katakawa<sup>1)</sup>, Yoshiaki Bando<sup>1)</sup>, and Yasuyuki Miyoshi<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>Department of Surgery, Health Insurance Naruto Hospital, and <sup>2)</sup>Suzue Hospital, Tokushima, Japan

### SUMMARY

Objective: Prosthesis removal is one of important complication in the hernia repair. A clinical investigation was made on cases of prosthesis removal following surgery for inguinal hernia. Methods: We performed 466 laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) inguinal hernioplasty for inguinal hernia and 232 open mesh inguinal hernia repair at our institution from March 1995 to March 2010. These 698 cases were enrolled in this clinical study. Prosthesis removal was retrospectively assessed. Result: The five cases who underwent open mesh repair were required the removal of the prosthesis. These all cases were delayed onset infection. On the other hand, no patients who underwent TAPP repair were required removal of the prosthesis. Patients who underwent open mesh repair had high risk for the removal of the prosthesis compared to patients who underwent TAPP repair. Conclusions: Patients with inguinal hernia who undergo TAPP repair have fewer removal of the prosthesis than those who underwent open mesh repair.

Key words: prosthesis infection, TAPP, mesh remove

---

## 原 著

---

# 若年成人の TAPP 療法後長期経過例の晩期再発率, 晩期合併症, 満足度に対する検討

田上 誉史<sup>1)</sup>, 尾方 信也<sup>1)</sup>, 片川 雅友<sup>1)</sup>, 坂東 儀昭<sup>1)</sup>, 三好 康敬<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>健康保険鳴門病院外科

<sup>2)</sup>鈴江病院外科

(平成23年1月17日受付)

(平成23年2月22日受理)

若年成人の腹腔鏡下ヘルニア修復術後長期経過例の晩期再発率, 晩期合併症, 満足度に関する検討を行った。対象と方法: 対象は, 1995年3月より2004年3月までの間に当科で施行した TAPP 法症例182例のうち手術時20歳から40歳までの症例19例。満足度, 術後の同側, 対側の再発の有無, 鼠径部の疼痛, 違和感について, 郵送によるアンケート調査方法を行った。結果: 19例の平均年齢は32.0歳で男性18例女性1例であった。病型の内訳は, 片側単発例16例, 併存型3例で術後平均経過期間は8.2年であった。回収は, 14例で回収率は73.6%。満足度は, 5:4例(28.6%), 4:7例(50.0%), 3:2例(14.2%), 2:0例(0%), 1:1例(7.1%)。鼠径部に違和感あり4例(28.6%)。軽度の疼痛あり3例(21.4%)。しびれ感あり1例(7.1%)。再発あり1例(7.1%)であった。術後感染あるいは感染によるメッシュ除去例は認めなかった。結語: 若年成人に対して, TAPP 法は, 安全な満足度の高い術式と考えられた。

腹腔鏡下ヘルニア修復術 Trans-abdominal preperitoneal inguinal hernioplasty (以下 TAPP 法) の適応は成人の外鼠径, 内鼠径, 大腿, 膀胱上, 閉鎖孔ヘルニアと考えられる。近年, 成人鼠径ヘルニア手術の晩期の治療成績や合併症については種々の報告をみるが, 妊孕年齢である若年成人に対する prosthesis の使用による長期間での adverse effect については, 不明な点もある。今回, 若年成人の TAPP 法の晩期の再発率, 合併症, 満足度を自験例から検討した。

## 対象と方法

1995年3月より2004年3月までの間に当院で施行した TAPP 法症例182例のうち, 手術時20歳から40歳以下の症例19例を対象とし, 合併症, 満足度, 再発についてのアンケート調査を郵送にて行った(表1)。アンケート内容は, 満足度について5段階で評価し, [5:大変満足した, 4:満足した, 3:不満はない, 2:少し不満である, 1:不満である]とした。術後の同側, 対側のヘルニア発生, 鼠径部の疼痛, 違和感などについても, [あり:なし]を選択する方式とした。またその他の合併症については, 別途記載とした。対象の内訳は, 男性18例女性1例で, 平均年齢は32.0歳(20歳~40歳)。術後平均経過期間は8.2年(5年~12年)であった。ヘルニア発生形式は, 片側単発例16例(外鼠径ヘルニア14例:内鼠径ヘルニア2例)併存型3例であった(表2)。

## 結 果

回収可能症例は14例で回収率は73.6%。満足度は, 5:4例(28.6%) 4:7例(50.0%), 3:2例(14.2%), 2:0例(0%), 1:1例(7.1%)であった。晩期の合併症については, 鼠径部違和感あり:4例(28.6%), 軽度の疼痛あり:3例(21.4%), 軽度のしびれ感あり1例(7.1%), であった。再発が疑われるものが1例(7.1%)あり, 初回手術時の診断が直接型の症例であった。感染により prosthesis の除去を行った症例はなかった(表3)。

表1 アンケート調査票

以下の質問に該当するもの□にレをお願いします。(たまにと安静時など複数選択可)

- 1 現在の鼠径部の症状についてお伺いします。
  - 1-1 □手術側の鼠径部はまったく問題がない。
  - 1-2 □常に, □たまに, □運動時, □安静時 手術側の鼠径部に違和感を感じる。
  - 1-3 □常に, □たまに, □運動時, □安静時 手術側の鼠径部に耐えられない痛みがある。
  - 1-4 □常に, □たまに, □運動時, □安静時 手術側の鼠径部に軽度の痛みがある。
  - 1-5 □常に, □たまに, □運動時, □安静時 手術側の鼠径部にしびれ感などを感じる。(その他の場所にある場合は場所を簡単に明記ください。大腿, 陰部, など) (場所)
  - 1-6 □手術側に再発が疑われる。
  - 1-7 □手術反対側に腫脹(ヘルニア)が疑われる。
  - 1-8 □手術側に再発を認め, 他院で手術をしてもらった。
  - 1-9 □反対側にヘルニアを認め, 他院で手術をしてもらった。
- 2 現在の就労状況についてお伺いします。
  - 2-1 □就労している □就労していない
- 3 現在の日常の活動状態についてお伺いします。
  - 3-1 □激しい運動を不定期に行っている。 3-2 □軽い運動を不定期に行っている。
  - 3-3 □ほとんど運動はしていないが, 特に日常生活に支障はない。
  - 3-4 □鼠径部の痛み, 違和感などで日常生活に支障を生じている。
- 4 手術に対する満足度をお願いします。
  - 4-1 □大変満足している。 4-2 □満足している。 4-3 □特に不満はない。
  - 4-4 □少し不満である。 4-5 □不満であり, 腹腔鏡手術を今後希望しない。
 上記4の満足度の質問で, 回答を4あるいは5にレをされた方は, 可能でしたら簡単に理由をお願いします。(理由)

アンケートご協力ありがとうございました。なお, その他にお気づきの点がありましたら, どんなことでも結構ですので下記によりしくお願いいたします。(手術部近くの他の病気の出現, 下腹部の手術ですので, お若い方の結婚, 出産などに際してのお気づきの点などプライバシーには十分配慮いたしますので よろしく申し上げます。)

表2 対象の内訳

症例数	: 19例
平均年齢	: 32.0歳 (20歳~40歳)
性別	: 男性 18例 女性 1例
病型分類*	: 片側外鼠径 (I型) 14例 片側内鼠径 (II型) 2例 併存型 (IV型) 3例
術後平均経過期間	: 8.2年 (5年~12年)

\*日本ヘルニア学会分類 (改訂版)<sup>10)</sup>

表3 アンケート結果

● 回収可能症例	: 14例 (回収率73.5%)
● 満足度	
満足度5	: 4例 (28.6%)
満足度4	: 7例 (50.0%)
満足度3	: 2例 (14.2%)
満足度2	: 0例 (0%)
満足度1	: 1例 (7.1%)
● 鼠径部違和感あり	: 4例 (28.6%)
軽度の疼痛あり	: 3例 (21.4%)
軽度のしびれ感あり	: 1例 (7.1%)
再発が疑われるもの	: 1例 (7.1%)
● メッシュ除去例	: 0例 (0%)

## 考 察

一般的に, 成人鼠径ヘルニア手術の術後晩期の評価としては再発率が挙げられ, 本邦のアンケートでは, TAPP法の再発率は3%程度とされている<sup>1)</sup>。自験例では, TAPP法導入初期の直接型ヘルニア例に再発を1例(7.1%)に認めたが, mesh sizeを大きなものに変更してからは全年齢層で再発症例は認めていない。その他の晩期の合併症として chronic pain, discomfort などがある。術後5年でのTAPP法のdiscomfortは8.5%程度との

報告がある<sup>2)</sup>。今回のアンケートでは, 軽度の違和感を認めるものが28.6%, 軽度の疼痛を認めるものが21.4%と高めであった。一般的には腹腔鏡的アプローチは腸骨鼠径神経や腸骨下腹神経の損傷を低下させるとの報告があり, TAAP法で慢性疼痛が低いことが予想されたが<sup>3)</sup>, 自験例ではやや疼痛の訴えが高く, その原因として, 年齢が若いほど疼痛を訴えやすいとの報告もあり<sup>4-6)</sup>, 対象年齢が若年成人であったことも一因と思われた。また他の報告でも鼠径ヘルニア術後1年で鼠径部痛を28.7%

に認め、日常生活を障害するような痛みも11.0%に認められている。Bay-Nielsen らによると年齢が高いほど術後疼痛の発現が低く、一般に成人若年ほど術後疼痛などの感覚が高い可能性があるとされている<sup>7)</sup>。自験例では、日常生活に支障をきたすような慢性疼痛、違和感はなく、若年成人についても許容できる範囲と考えられた。

prosthesis の挿入に関して polypropylene mesh の挿入が鼠径部の血管閉塞の原因になるとの報告がある<sup>8)</sup>。一方で、若年成人に対する鼠径ヘルニア術後の精巣機能を検討した報告で、術後早期に手術側の精巣に RI が有意に集積したが、精巣の重さや精子の運動には変化がなかったという説もある<sup>9)</sup>。若年成人に対する術後合併症として、妊孕に関する点は重要と考えられるが、今回のアンケートでも、不妊や鼠径部の血管閉塞などに関連した訴えは認めなかった。

## 結 語

術後長期経過例に対するアンケート結果から、若年成人に対する TAPP 療法は、安全な満足のいく術式と考えられた。

## 文 献

- 1) 内視鏡外科手術に関するアンケート調査－10回集計結果報告－. 日鏡外会誌, 15 : 565-679, 2010
- 2) Berndsen, F. H., Petersson, U., Arvidsson, D., Leijonmarck, C. E., *et al.* : Discomfort five years after laparoscopic and Shoudice inguinal repair : a randomized trial with 867 patients. A report from the SMIL Hernia, 11 : 307-13, 2007

- 3) Grant, A. M., Scott, N. W., O'Dwyer, P. J. : Five-year follow of a randomized trial to assess pain and numbness after laparoscopic or open repair of groin hernia. *Br. J. Surg.*, 91 : 1570-4, 2004
- 4) Dickinson, K. J., Thomas, M., Fawole, A. S., Lyndon, P. J., *et al.* : Predicting chronic post-operative pain following laparoscopic inguinal hernia repair. *Hernia*, 12 : 596-601, 2008
- 5) Poobalan, A. S., Bruce, J., King, P. M., Chambers, W. A., *et al.* : Chronic pain and quality of life following open inguinal hernia repair. *Br. J. Surg.*, 88 : 1122-6, 2001
- 6) Nienhuijs, S. W., van, Oort, I., Keemerse-Gels, M. E., Strobbe, L. J., *et al.* : Randomized trial comparing the Prolene Hernia System, mesh plug repair and Lichtenstein method for open inguinal repair. *Br. J. Surg.*, 92 : 33-8, 2005
- 7) Bay-Nielsen, M., Perkins, F. M., Kehlet, H. : Pain and Functional Impairment 1 Year After Inguinal Herniorrhaphy : A Nationwide Questionnaire Study. *Ann. Surg.*, 223 : 1- 7, 2001
- 8) Shin, D., Lipshultz, L. I., Goldstein, M., Barmé, G. A., *et al.* : Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vassal obstruction : a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann. Surg.*, 241 : 553-8, 2005
- 9) I. Sucullu, A. I. Filiz, B. Sen, Ozdemir, Y., *et al.* : The effects of inguinal hernia repair on testicular function in young adults : a prospective randomized study. *Hernia*, 13 : 251-258, 2009
- 10) 日本ヘルニア学会ホームページ : URL : <http://www.med.teikyo-u.ac.jp/~surgery2/hernia/>

## *Long-term outcome after Laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) inguinal hernioplasty for young adult*

*Yoshifumi Tagami<sup>1)</sup>, Shinya Ogata<sup>1)</sup>, Masatomo Katakawa<sup>1)</sup>, Yoshiaki Bando<sup>1)</sup>, and Yasuyuki Miyoshi<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>Department of Surgery, Health Insurance Naruto Hospital, and <sup>2)</sup>Suzue Hospital, Tokushima, Japan

### SUMMARY

**Objective:** This study evaluated the long-term outcome after laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) inguinal hernioplasty for young adults cases. The first goal is to measure recurrence rate. The second goals are late symptoms, complication, and patient's satisfaction rate. **Method:** Young adults patients who underwent TAPP repairs between 1995 and 2004 were requested to fill in a postal questionnaire, 19 patients are eligible to this study. Study participants ranged from 20 to 40 years, with an average age of 32 years. One participant was female and eighteen participants were male. Follow up range was 5 to 13 years, with a mean of 8.2 years. Pt's satisfaction scales ranging from 1(not satisfied) to 5(very satisfied) were used. Participants checked yes or no about late symptoms, complications, and recurrence.

**Result:** Of 19 operated patients, 14 patients (73.6%) responded. One patient (7.1%) had symptomatic hernia recurrence. Long-term groin discomfort (occasional) occurred in 4 patients (28.6%). But there are no patient feeling groin discomfort interfered with daily activity. Pt's satisfaction rates were 5(very satisfied) : 28.6%, 4 : 50.0%, 3 : 14.2%, 2 : 0%, 1(very dissatisfied) : 7.1%. None of them were required mesh removal.

**CONCLUSION:** TAPP repair is a feasible procedure for young adult with acceptable rate of recurrence, no severe complication, late symptoms, and pt's satisfaction rate.

**Key words :** TAPP, young adult, long-term complication

## 症例報告

### 大動脈, 左主気管支に浸潤した高度進行胸部食道癌に対し, weekly DOC+low-dose FP 療法が奏功し根治切除し得た一例

山本 洋太, 高嶋 美佳, 湊 拓也, 古北 由仁, 武知 浩和,  
丹黒 章

徳島大学病院食道乳腺甲状腺外科

(平成23年1月7日受付)

(平成23年1月24日受理)

症例は70歳代女性。2010年3月よりつかえ感あり上部消化管内視鏡で胸部中部食道に進行食道癌(扁平上皮癌)を指摘された。CTで腫瘍は左主気管支, 大動脈に浸潤を認めた。切除不能進行食道癌の診断で, weekly DOC+low-dose FP 療法を1コース施行したところ, 腫瘍は著明に縮小し, 大動脈, 気管支への浸潤が消失したため手術を施行した。腫瘍は大動脈や主気管支に広く癒着するも剥離可能で, 食道亜全摘, 胸骨後胃管再建術を施行した。病理学的に腫瘍の主座は粘膜下から筋層で, 筋層下に小病巣を認めたが, 深部断端は陰性であった(pT3, fCur A)。大動脈, 気管支に浸潤した進行食道癌症例に対しては根治的放射線療法を行うのが一般的で, 根治切除に至る症例はまれである。本症例は化学療法のみで根治切除に至っており, 本療法の高い抗腫瘍効果が示唆された。

大動脈, 主気管支に浸潤した胸部進行食道癌は, 一般的に根治的放射線療法(CRT)を行うが根治に至る症例は少ない。今回われわれは, weekly DOC+low-dose FP 療法が著効し根治切除にし得た, 大動脈, 気管支浸潤胸部進行食道癌の一例を報告する。

#### 症 例

症例: 70歳代, 女性

主訴: 食事通過障害

既往歴: 気管支喘息

飲酒: 日本酒8合, 喫煙歴: 11本/日×25年

現病歴: 2010年3月頃より, 食事つかえ感有り, 上部消化管内視鏡検査(GIF)で歯列より27cmに3/4週の3型病変を認め, 内視鏡通過は不可能であった。生検で低分化型扁平上皮癌と診断され紹介された(Fig.1a)。

血液検査所見: 腫瘍マーカー(SCC, CEA)の上昇認めず, 他に特記すべき所見なし。

入院時造影CT: 腫瘍は胸部中部食道に6×6×7cm, 水平断で下行大動脈に約120度接触し, 矢状断で大動脈

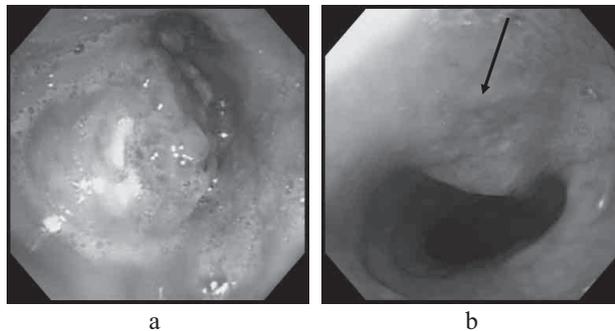


Fig.1: 上部消化管内視鏡所見.

- (a) 化学療法前, 胸部中部食道に3型腫瘍を認めた.  
(b) 化学療法後, 腫瘍の著明な縮小を認めた.

壁の不整像を認めた (Fig. 2a, b)。また、左主気管支は腫瘍により著明に圧排され、大動脈、左主気管支浸潤と診断した。右反回神経周囲リンパ節 (No. 106 recR) の腫大を認め、切除不能胸部進行食道癌 cT4N1M0 stage IV a と診断した (Fig. 2c)。

経過：初回治療として、weekly DOC+low-dose FP 療法 (DFP 療法, DOC25mg/m<sup>2</sup> day 1, 5-FU370mg/m<sup>2</sup> 24h div day 1-5, CDDP 7mg/m<sup>2</sup> day 1 を weekly に 4 週施行) を 1 コース施行した。有害事象は Grade 1, 2 の血小板減少, 白血球減少を認めたのみで Grade 3 以上は認めなかった。1 コース施行後の GIF では、腫瘍は著明に縮小し、一部隆起部分を認めるも大部分は癒痕化し、生検でも viable な腫瘍を認めなかった (Fig. 1b)。CT では原発巣は軽度の壁肥厚を認めるのみ、左主気管支の圧排は消失し、矢状断で食道壁と大動脈壁の間隙に low density な層を認め、両者への浸潤は消失したと考えた (Fig. 3a, b, c)。PET-CT では原発巣やリンパ節への有意な集積を認めなかった (Fig. 3d)。以上より RECIST, PR と判断した。追加治療として、化学療法の継続, 根治的放射線療法 (CRT), 手術を本人に提案し、根

治性が最も期待できる手術を行う方針とした。

手術所見：右第 5 肋間前側方で開胸した。原発巣は硬い癒痕として触知し、左主気管支、大動脈壁に広く癒着していたが、損傷なく鋭的に剥離可能であった。右開胸開腹食道亜全摘 2 領域郭清 D2, 胸骨後胃管再建術を施行した。

手術標本：切除標本では原発巣の隆起成分は著明に消退していた (Fig. 4a)。大動脈や主気管支に癒着していた部は、径 4 cm 程度の癒痕化した陥凹を呈し、周囲辺縁肛門側に軽度の粘膜不整域を認めた (Fig. 4b)。

術後病理組織学的検査：食道は 5 mm ごとに切り出した。切除標本での陥凹部の肛門側縁に、粘膜下層から筋層を主体に胞巣状の残存腫瘍を認めた (Fig. 5a, d)。1 スライスに微小な腫瘍胞巣を筋層下にも認めたが、深部断端は陰性であった (fCur A, pT3) (Fig. 5c)。治療前の病巣の最深部と思われた陥凹部では、固有筋層の乱れや断裂がみられ、深部断端に至るまで広範囲かつ高度な線維化と炎症細胞, 多核巨細胞の浸潤を認め、層構造は著しく乱れていた (Fig. 5b)。治療前の腫瘍の壁外浸潤を示唆する所見であった。摘出リンパ節に転移を認めな

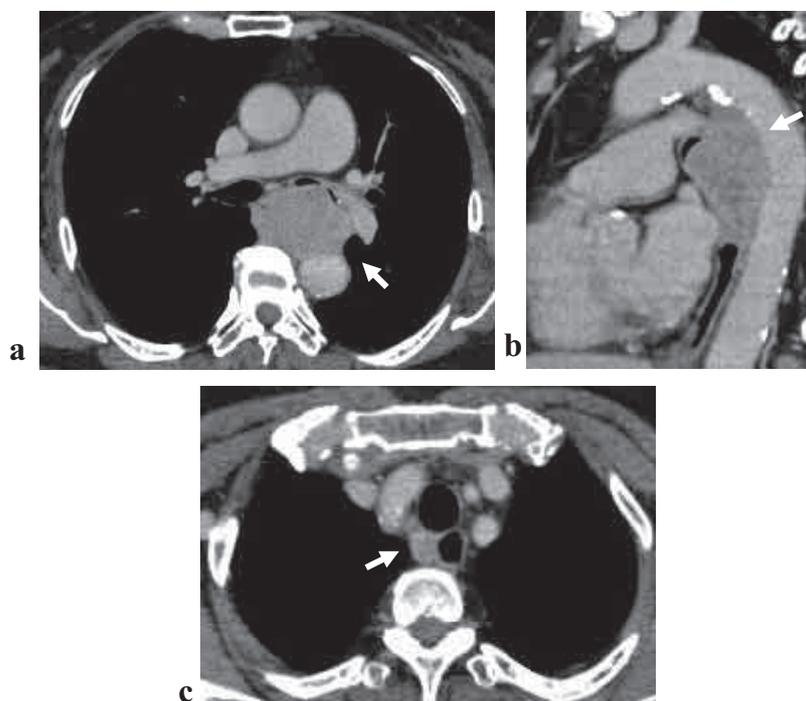


Fig. 2：化学療法前 CT 所見。

(a)(c) 水平断. (b) 矢状断.

胸部中部食道に 6 × 6 × 7 cm 大の腫瘤を認め、下行大動脈壁に広く接し (矢印), 左主気管支を著明に圧排しており、両者に浸潤を疑った。また、右反回神経リンパ節の腫大を認めた。

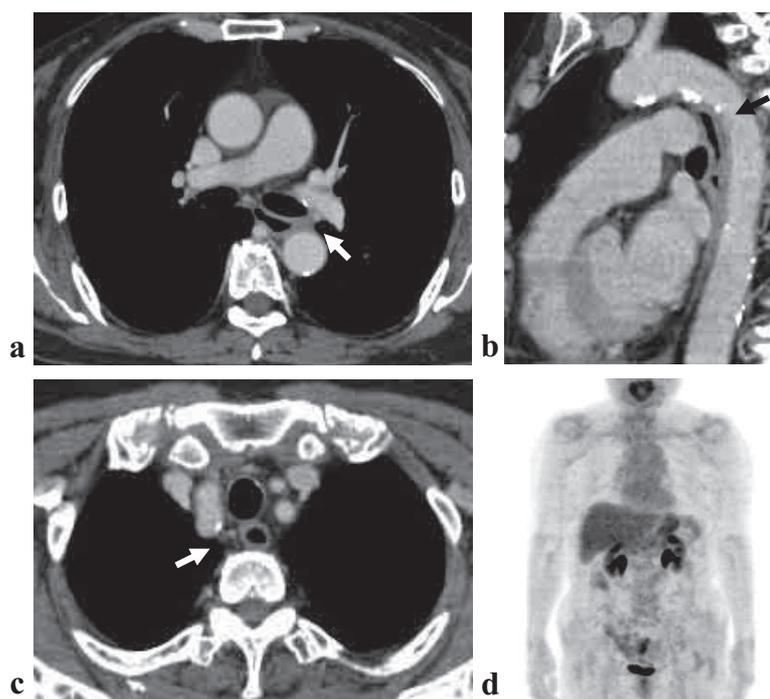


Fig. 3：化学療法後CT, PET-CT 所見.

(a)(c) CT 水平断. (b) CT 矢状断.

(d) PET-CT 所見.

原発巣 (矢印), 右反回神経リンパ節共に縮小し, 左主気管支の狭窄も著明に改善した. PET-CT では原発巣, リンパ節の異常集積を認めなかった.

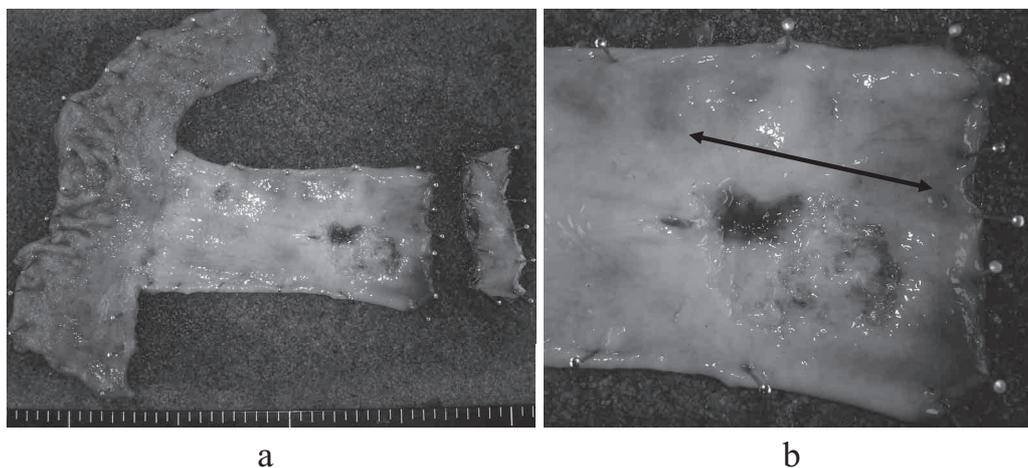


Fig. 4：食道切除標本.

腫瘍は著明に縮小し, 浅い陥凹をとして認めた. 辺縁に粘膜不整域を小範囲に認めた (矢印).

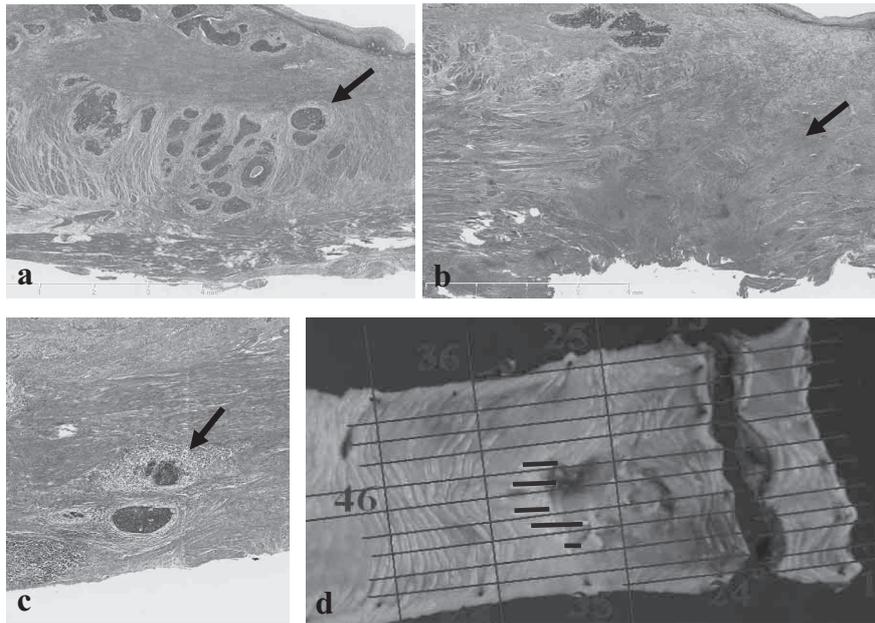


Fig. 5：病理組織所見.

- (a) 残存腫瘍病巣. HE×100. (b) 陥凹部. HE×100.  
 (c) 陥凹部. HE×400. (d) 残存腫瘍の範囲.  
 (a) 残存腫瘍巣は主に粘膜下から筋層内に認めた (矢印).  
 (b) 陥凹部には、筋層の乱れが目立ち、粘膜下から深部断端に至るまで広範な線維化と炎症細胞の浸潤認めた (矢印).  
 (c) 筋層下にごく小さな腫瘍巣を認めた (矢印).  
 (d) 陥凹部の肛門側辺縁に小範囲の腫瘍残存を認めた.

かった。組織学的治療効果は grade1b, 術後病理診断は低分化型扁平上皮癌, CT-pT3N0M0 stage II, fCur A であった。

術後経過：術後合併症なく経過し、術後第23病日退院した。現在外来にて術後補助療法としてS-1 (100mg/日)を開始し、術後6ヵ月無再発で経過観察している。

## 考 察

他臓器浸潤食道癌に対しては、一般的に根治的CRTが行われ、Ohtsら<sup>1)</sup>、Ishidaら<sup>2)</sup>がその有効性を報告しているが、CR率8.9~33%、MST7~9ヵ月と根治性や予後は不良である。一方でIshidaらの報告では、CRT後に根治切除しえた4例(45例中)の生存期間は平均770日と比較的良好であり、T4食道癌であっても根治切除ができれば良好な予後が期待できる可能性がある<sup>2)</sup>。一方で根治的CRTでは、心膜炎や心不全等の晩期合併症に関連する死亡が3.6~5.3%報告されており<sup>3,4)</sup>、また根治線量照射後のSalvage手術は手術関連死亡8-12%と高率である<sup>5,6)</sup>。

こうした背景から、われわれはT4食道癌に対しても手術の可能性を考えCRTを温存し、初回治療は全身化学療法を行い、R0切除可能となれば積極的に手術を行う方針としている。

最近DOC/5-FU/CDDP, 3剤併用療法(DCF療法)が胃癌<sup>7)</sup>や頭頸部癌<sup>8)</sup>で従来のFP療法を上回る効果が報告され、食道癌でも同様の効果が期待されている。切除不能食道癌(SCC)においては、Iizukaら<sup>9)</sup>がFP療法で奏効率35.9%と報告しているが、Takahasiら<sup>10)</sup>、Tanakaら<sup>11)</sup>は3剤併用療法で奏効率66.6-88.9%と良好な結果を報告している。一方切除可能症例では、JCOG9907試験<sup>12)</sup>により術前FP療法が標準治療として認識されているが、術前3剤併用療法の報告は未だ極めて少ない。われわれは以前より、切除可能進行食道癌の術前化学療法として、3剤を少量分割投与としたDFP療法を行い、奏効率92.3%、pCR率30.8%と優れた抗腫瘍効果を報告してきた<sup>13)</sup>。

前述のDCF療法で、Van Cutsemら<sup>7)</sup>、Vermorkenら<sup>8)</sup>はG3以上の血液毒性が77-82%と高率であったと報告しているが、これはIizukaら<sup>9)</sup>のFP療法の報告(5.1-12.8%)

に比し高率である。一方 Overman らは接合部癌で3剤を weekly 投与とし、4-9%と軽減したと報告している<sup>14)</sup>。われわれのDFP療法の報告でも0-15.4%であり<sup>13)</sup>、本症例ではG3以上の有害事象は認めず、分割投与により有害事象を軽減できる可能性がある。

術前3剤併用療法は、従来のFP療法に比し抗腫瘍効果が大きく優れる可能性がある。またCRTに比べても、放射線照射による晩期合併症を回避でき、潜在的な遠隔転移に対する全身制御の面で大きな利点があると考えられる。

本症例では大動脈や左主気管支に浸潤を認め、強力な局所制御と全身療法が必要と考えDFP療法を施行し、根治切除可能となった。安全に手術を施行し、周術期合併症を認めなかった。術後病理所見では、食道壁を貫通するように線維化と炎症細胞の浸潤を認め、治療前の壁外浸潤を示唆する所見であった。

他臓器浸潤胸部食道癌が化学療法のみで根治切除可能となった報告はまれで、DFP療法の高い抗腫瘍効果が示唆された。本療法は他臓器浸潤高度進行食道癌の初回治療として極めて有用であると考えられた。

## 結 語

weekly DOC+low-dose FP療法が著効し根治切除し得た、大動脈、気管支浸潤胸部進行食道癌の一例を報告した。

## 文 献

- Ohtsu, A., Boku, N., Muro, K., Chin, K., *et al.*: Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J. Clin. Oncol.*, 17 : 2915-2921, 1999
- Ishida, K., Iizuka, T., Ando, N., Ide, H.: Phase II study of chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: nine Japanese institutions trial. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 26 : 310-315, 1996
- Ishikura, S., Nihei, K., Ohtsu, A., Boku, N., *et al.*: Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J. Clin. Oncol.*, 21 : 2697-2702, 2003
- Kato, K., Muro, K., Minashi, K., Ohtsu, A., *et al.*: Phase II Study of Chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and Cisplatin for Stage II-III Esophageal Squamous Cell Carcinoma: JCOG Trial (JCOG 9906). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010[Epub ahead of print]
- Miyata, H., Yamasaki, M., Takiguchi, S., Nakajima, K., *et al.*: Salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer. *J. Surg. Oncol.*, 100 : 442-426, 2009
- Tachimori, Y., Kanamori, N., Uemura, N., Hokamura, N., *et al.*: Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 137 : 49-54, 2009
- Van Cutsem, E., Moiseyenko, V. M., Tjulandin, S., Majlis, A., *et al.*: Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 24 : 4991-4997, 2006
- Vermorken, J. B., Remenar, E., van Herpen, C., Gorlia, T., *et al.*: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.*, 357 : 1695-1704, 2007
- Iizuka, T., Kakegawa, T., Ide, H., Ando, N., *et al.*: Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 22 : 172-176, 1992
- Takahashi, H., Arimura, Y., Yamashita, K., Okahara, S., *et al.*: Phase I / II study of docetaxel/cisplatin/fluorouracil combination chemotherapy against metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *J. Thorac. Oncol.*, 5 : 122-128, 2010
- Tanaka, Y., Yoshida, K., Sanada, Y., Osada, S., *et al.*: Biweekly docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase I dose-escalation study. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 66 : 1159-1165, 2010
- Igaki, H., Kato, H., Ando, N., Shinoda, M., *et al.*: A randomised trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II / III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907). *ASCO GI 2008 Abstract # 4510*
- Yoshida, T., Seike, J., Miyoshi, T., Yamai, H., *et al.*:

- Preoperative chemotherapy with weekly docetaxel plus low-dose cisplatin and 5-fluorouracil for stage II/III squamous cell carcinoma of the esophagus. *Esophagus*, 7 : 95-100, 2010
- 14) Overman, M. J., Kazmi, S. M., Jhamb, J., Lin, E., *et al.* : Weekly docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil as initial therapy for patients with advanced gastric and esophageal cancer. *Cancer*, 116 : 1446-1153, 2010

*A case of advanced esophageal carcinoma patient with invasion to aorta and left main bronchus who underwent curative esophagectomy after response to docetaxel, 5-FU and cisplatin combination therapy*

*Yota Yamamoto, Mika Takashima, Takuya Minato, Yoshihito Furukita, Hirokazu Takechi, and Akira Tangoku*

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

#### SUMMARY

A 70s woman was pointed out lower thoracic advanced esophageal squamous cell carcinoma with a chief complaint of dysphagia by upper gastrointestinal endoscopy. Computed tomography (CT) revealed that original tumor invaded to aorta and left main bronchus. Weekly docetaxel plus low-dose 5-FU and cisplatin therapy decreased the tumor. The invasion to aorta and left main bronchus was disappeared. She underwent curative esophagectomy. Main tumor had wide adherence to left main bronchus and aorta but was able to be resected. She underwent subtotal esophagectomy and gastric tube reconstruction by retrosternal route. Pathological diagnosis revealed carcinoma invaded from submucosa to adventitia and deep margin was negative (pT3). Advanced esophageal carcinoma with invasion to aorta and main bronchus is commonly treated by definitive chemoradiotherapy and hardly undergo curative resection. This case underwent curative resection after only chemotherapy. This case suggests excellent anticancer effect of the triple drug therapy.

Key words : invasion to another organs, esophageal cancer, neoadjuvant chemotherapy

## 症例報告

### 鉄剤静注により血小板減少をきたした症例の臨床的検討

三谷 裕 昭

三谷内科

(平成23年1月27日受付)

(平成23年3月7日受理)

鉄欠乏性貧血ではその病態生理と鉄剤投与による反応性は異なっているようで、二次性高血小板血症も認められている。今回、鉄欠乏性貧血の患者に鉄剤（シデフェロン）を静注したところ、貧血の改善と血小板減少がみられ、投与を中止すると軽度貧血再増悪と血小板の増加傾向が認められたので報告する。長期間の重症貧血および低酸素状態などでは erythropoietin に対する骨髄の赤芽球や肝臓および脾臓の反応性は多様なようである。本成績では血小板数と Hb 濃度は負相関、鉄剤投与量（回数）と血小板減少率は正相関を示した。しかし、腎性貧血患者への erythropoietin 投与時、貧血の改善は認められたが血小板への反応性は一定していなかった。これらは個々の病態において、thrombopoietic cytokines の各臓器への感受性が異なっているためかも知れない。

鉄欠乏性貧血の治療は鉄剤の経口と静注投与があるが、経口鉄剤投与禁忌の場合と不耐性の場合には後者の静注投与が適応となるとされている。さて、臨床的に、鉄欠乏性貧血時には二次性高血小板血症をきたすことがあり<sup>1-4)</sup>、その病態因子として erythropoietin（以下、EPO と略す）の関与が推察されているが<sup>2-4)</sup>、鉄剤静注より見た血小板減少の検討は少ないようである。今回、9 症例において、シデフェロン投与経過中にその減少と中止後、血小板の再増加を認めたので報告する。

#### 対象および方法

対象は鉄欠乏性（小球性）貧血を示した15歳～43歳の9例（女性8例、男性1例）である。症例1, 3～8は

静注鉄剤として、シデフェロン1A（鉄として50mg）を週4～5日間約3～4週間投与、症例2は経口鉄剤（硫酸鉄水和物）1錠/日服用後静注に変更、症例9は投与開始8週まで2A/週、その後、中止する12週まで1A/週で経過観察した。なお、症例5は貧血再増悪のため2度の静注を行った。また、対象として経口鉄剤（硫酸鉄水和物：50mg/日）服用者（女性5例：15.6±2.6歳）の末梢血も比較検討した。検査項目は赤血球（ $\times 10^4/\text{mm}^3$ ）、Hb（g/dl）、MCV[Ht(%) / 赤血球数（ $10^6/\mu\text{l}$ ） $\times 10$ ]、血小板（ $\times 10^4/\text{mm}^3$ ）および白血球（ $/\text{mm}^3$ ）である。さらに、血小板への EPO の関与が推察されるため、エポエチンベータ（6000IU）投与中の慢性腎不全による腎性貧血患者3例の経過も観察し、また、副甲状腺機能亢進症、高血圧に異食症を示した未治療鉄欠乏性貧血の79歳（女性）の経過も検討した。なお、有意差検定は Student's t test によった。

#### 結 果

表1に全症例のシデフェロン静注前の臨床検査値を示す。女性8例と男性1例で、若年者は陸上部員で40歳以上の女性は婦人科疾患を有していた。それらの末梢血の平均値は赤血球 $399 \pm 31 (\times 10^4/\text{mm}^3)$ 、Hb  $9.2 \pm 1.9$  (g/dl)、MVC  $77.1 \pm 11.7$ 、血小板  $26.7 \pm 6.0 (\times 10^4/\text{mm}^3)$ 、白血球  $5020 \pm 1481 (/ \text{mm}^3)$  である。表2に今回対象とした9例（症例5は再投与）の末梢血の投与前、投与後1週目～4週目と中止後の臨床値を示す。鉄剤静注後、赤血球、MCV と Hb は有意の漸増と血小板の有意の減少が認められた。そのシデフェロン静注中止後、血小板の

増加および赤血球とHbの減少傾向がみられた。そこで、これら血小板の減少が経口鉄剤でも惹起されるかどうか検討したが、3ヵ月間の経過では明らかな変化はみられなかった(表3)。次に、3症例(症例2, 5, 9)の末梢血の検査推移を表4に示す。症例2は陸上選手で経口鉄剤服用にて十分貧血が改善しないため、MCVは正常であったが鉄剤静注を開始したところ、3週後に血小板数のみ減少が認められ、貧血の改善はみられず、軽度のMCVの低下をきたした。症例5は婦人科疾患を有する40歳代の女性であるが貧血著明なため2度の機会(経口鉄剤不耐性のため)に鉄剤静注すると2度とも貧血の改善と逆に血小板の減少傾向が認められた。症例9は著

明な低色素性貧血の男性陸上部員で、1週2回投与で8週目まで貧血の改善と血小板の減少が見られたが、1週1回投与とすると、血小板の増加と軽度の貧血増悪が中止後まで認められた。図1に9症例経過中の各々の血小板数とHb濃度の相関を示す。図の如く、相関係数 $r = -0.456$ ( $p < 0.001$ )の有意の負相関を認めた。さらに、異食症「生米をたべる」を示す鉄欠乏性貧血の1症例の経過(図2)を示す。貧血が高度になると「生米」を食べる量が増加し、その経過の血小板とHb相関は $r = -0.903$ と明らかな関係であった。図3に、各症例のシデフェロン静注経過中の投与延べ回数と血小板減少率(%)の相関を示す。鉄剤静注量との間に $r = +0.532$ の有

表1 シデフェロン静注により血小板減少をきたした症例の検査所見

症例	年齢/性別	赤血球	Hb	MCV	血小板	白血球
1	15/F	413	11.3	90.3	18.8	3900
2	18/F	397	11.1	93.2	19.6	4200
3	27/F	440	0.9	87.3	29.1	8100
4	43/F	332	6.8	67.5	25.7	3200
5-1	43/F	417	9.8	76.7	24.9	6000
5-2		402	8.5	68.7	21.3	6500
6	40/F	433	6.9	61.4	27.1	3700
7	15/F	396	11.1	88.1	36.9	4900
8	16/F	388	8.3	71.6	34.3	4700
9	15/M	371	7	65.8	29.1	5000
	24.2	399	9.2	77.1	26.7	5020
	±14.9	±31	±1.9	±11.7	±6.0	±1481

赤血球： $10^4/\text{mm}^3$ ，Hb： $\text{g}/\text{dl}$ ，血小板： $10^4/\text{mm}^3$ ，白血球： $/\text{mm}^3$   
MCV： $\text{Ht}(\%) / \text{赤血球}(10^6/\mu\text{l}) \times 10$

表2 シデフェロン静注による末梢血検査値の推移

	前	1週	2週	3週	4週	中止後
No	10	10	10	8	4	6
赤血球( $10^4/\text{mm}^3$ )	399±31	410±31	424±34	445±39	465±21**	434±36
Hb(g/dl)	9.2±1.9	10.0±1.5	10.7±0.8	11.8±0.9	12.6±1.2	11.7±1.4
MCV	77.1±11.7	81.6±8.6	82.3±7.8	85.1±5.6**	86.3±3.0	87.0±6.5
血小板( $10^4/\text{mm}^3$ )	26.7±6.0	24.1±6.4	22.8±6.5	20.5±5.9	17.7±4.1*	23.3±6.6
白血球( $\times 100/\text{mm}^3$ )	50±15	51±12	53±13	51±11	54±9	52±14

\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$

表3 経口鉄剤投与症例の末梢血検査値の推移

	前	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
赤血球( $10^4/\text{mm}^3$ )	415±38	416±61	434±52	435±62
Hb(g/dl)	11.8±1.4	12.0±0.7	12.0±1.4	12.2±1.1
MCV	85.0±9.2	86.8±5.4	86.2±6.2	86.1±5.2
血小板( $10^4/\text{mm}^3$ )	25.2±5.0	25.3±5.5	26.5±6.5	24.8±6.7
白血球( $\times 100/\text{mm}^3$ )	73±14	70±19	72±16	71±19

意の正相関がみられた。なお、網状赤血球、血清鉄、フェリチンおよび不飽和鉄結合能の経時的検索は十分施行していないが、急性中毒症状等を示した症例は認められな

かった。また、3例の慢性腎不全による腎性貧血患者に対しEPO製剤を投与したが貧血の改善と血小板数との間には一定の傾向はみられなかった(表5)。

表4 症例2の経口剤と鉄剤静注後の末梢血検査値の推移

	0	1M	2M	0	1W	2W	3W	中止後
赤血球 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	366	387	383	397	371	368	367	368
Hb (g/dl)	10.7	11.5	11.2	11.1	10.9	10.8	10.4	11.2
HCV	91.3	93.8	94.5	93.2	91.1	89.7	89.4	91.3
血小板 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	18.5	18.5	20.7	19.6	15.3	13.1	11.8	15.5
白血球 ( $/\text{mm}^3$ )	5000	5000	4400	4200	4100	4300	3900	3600

症例5-1および5-2の末梢血検査値の推移

5-1	0	1W	2W	中止後
赤血球 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	417	431	453	425
Hb (g/dl)	9.8	10.4	11.9	9.2
HCV	76.7	78.4	82.1	75.1
血小板 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	24.9	23.9	21.1	30.1
白血球 ( $/\text{mm}^3$ )	6000	6100	7300	7700

5-2	0	1W	2W	中止後
赤血球 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	402	431	464	468
Hb (g/dl)	8.5	9.1	10.8	11.8
HCV	68.4	71.9	57.5	74.6
血小板 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	21.3	21.7	17.9	20
白血球 ( $/\text{mm}^3$ )	6500	4400	4800	6400

症例9の末梢血検査値の推移 (8Wまで2A/W, 10~12Wは1A/W)

	0	2W	4W	6W	8W	10W	12W	中止後
赤血球 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	371	426	469	548	529	455	451	478
Hb (g/dl)	7	8.4	9.6	12.5	13.5	12.3	13.3	11.6
HCV	65.8	68.3	72.9	76.5	80.3	84	90.7	80.1
血小板 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	29.1	27.1	26.5	23	17.9	22.3	25	26.5
白血球 ( $/\text{mm}^3$ )	5000	4600	4600	5200	4500	7200	6000	5100

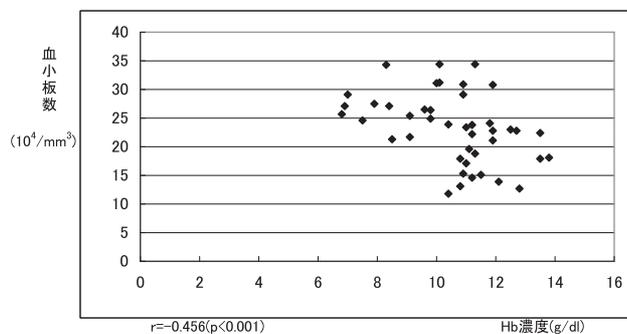


図1 鉄欠乏性貧血患者の血小板数とHb濃度との相関

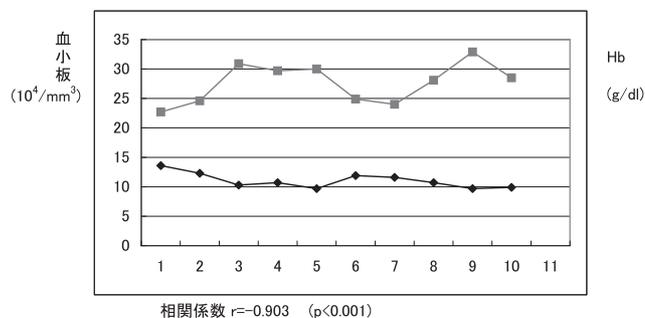


図2 貧血、高血圧、副甲状腺機能亢進症患者のHb濃度と血小板数(79歳、女性)異食症(生米を食べる)合併

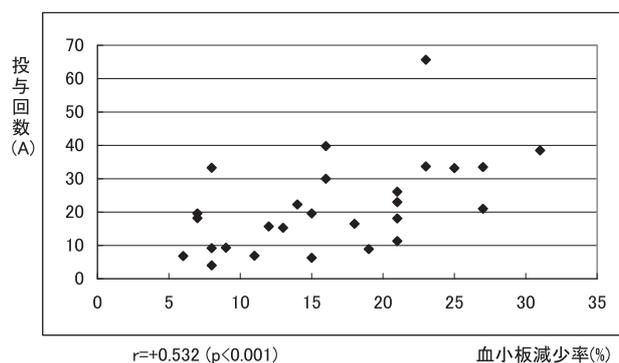


図3 シデフェロン投与回数と血小板減少率との相関関係

表5 慢性腎不全症例-1 78歳男性：糖尿病性腎不全，高血圧

	0W	1W	2W	3W	1M	2M	3M
赤血球 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	256	267	—	301	307	343	296
Hb (g/dl)	7.8	8.5	—	9.5	9.4	10.7	8.4
血小板 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	27.6	25.3	—	23.2	21.9	23.3	19.8
BUN (mg/dl)	82	90	—	86	91	—	108
Creatinine (mg/dl)	5.1	6.2	—	6.7	6.7	—	7.6
エボジン	皮下注	1A/1W	1A/1W	1A/1W	1A/1M	1A/1M	1A/1M

慢性腎不全症例-2 73歳女性：糖尿病性腎不全，高血圧，高脂血症

	0W	1W	2W	3W	4W	5W	6W
赤血球 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	207	246	255	286	—	354	364
Hb (g/dl)	6	7	7.4	8.8	—	10.8	11.3
血小板 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	10.4	15.7	15.8	17	—	23.6	13.5
BUN (mg/dl)	55	33	35	—	—	55	40
Creatinine (mg/dl)	2.1	3.2	2.4	—	—	1.9	2.5
エボジン	皮下注	2A/1W	2A/1W	2A/1W	1A/1W	1A/1W	1A/1W

慢性腎不全症例-3 74歳女性：慢性腎炎

	0W	1W	2W	3W	4W	5W
赤血球 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	244	263	266	274	286	271
Hb (g/dl)	8.4	9.2	9.2	9.8	10	9.6
血小板 ( $10^4/\text{mm}^3$ )	20.1	24.9	19.4	20.2	20.5	21.8
BUN (mg/dl)	42	—	—	—	45	—
Creatinine (mg/dl)	5	—	—	—	4.8	—
エボジン	皮下注	2A/1W	2A/1W	2A/1W	2A/1W	1A/W

## 考 察

鉄剤静注により血小板減少をきたしたという報告<sup>2,5)</sup>と、鉄欠乏性貧血では二次性血小板増加症が認められているも<sup>1-5)</sup>、その病態成因は必ずしも明らかでない。Grossら<sup>2)</sup>は高度の貧血では赤血球と血小板とも低下、Hb 4～9 g/dlの貧血では両者は負相関を示しており、鉄剤iv(im)にて投与5日にreticulocytesと血小板の増加を認め、その後、血小板の減少を報告している。また、長谷

川ら<sup>5)</sup>は婦人科疾患の鉄欠乏性貧血にシデフェロン静注の報告をしているが、その詳細を検討すると血小板数とHbの相関は $r=-0.492$  ( $n=25$ )、Kukuら<sup>6)</sup>は $r=-0.192$  ( $n=615$ )、著者の成績では $r=-0.456$  ( $p<0.001$ )と有意の負相関を示し、Grossら<sup>2)</sup>の報告と同様である。また、長谷川らの報告<sup>5)</sup>ではシデフェロン静注投与後に64%の頻度に前値より血小板は低下している。ただし、25例の血小板数の変化は $29.2\pm 10.0$ から $26.4\pm 7.8$  ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )で有意ではなかったが、16例の血小板低下群

のそれは $31.8 \pm 11.3$ から $22.0 \pm 5.9$  ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) と有意の低下 ( $p < 0.01$ ) を示していた。また、鉄剤静注総量と血小板減少率 (%) は  $r = +0.518$  ( $p < 0.001$ )、著者の成績でも  $r = +0.361$  ( $p < 0.01$ )、さらに、静注回数と血小板減少率のそれは  $r = +0.532$  ( $p < 0.001$ ) であり、シデフェロン静注と血小板減少との関連が示唆された。これらの所見は、経口鉄剤投与群では明らかな臨床的变化は認められず、本剤静注の影響と考えられるが、症例9のように投与量と投与間隔の間に問題があるかもしれない。事実、本剤投与を中止すると、軽度の貧血の再増悪と血小板数の増加が認められた。すなわち、血小板数は $17.7 \pm 4.1$ から $23.3 \pm 6.6$  ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) となった (表2)。

次に、鉄剤投与の代謝の観点から見てみると、シデフェロンの組成はデキストリン及びクエン酸を配位した水酸化第二鉄の高分子錯体である。これらからみて、添加物単独では血小板減少を惹起するとは考えにくく、鉄剤静注による生体の二次反応が考えられる。一般的に、静脈内に投与された鉄は網内系組織である肝臓、脾臓および骨髄にすばやく取り込まれ、組織重量当たりでは脾臓の取り込みが最も多く、投与鉄剤としては骨髄と肝臓に90%移行しているようである<sup>1,7)</sup>。従って、鉄剤を静注すると各網内系機能は亢進しており、名加ら<sup>7)</sup>のラットの実験系では肝臓のクッパー細胞への鉄取り込みは血中鉄消失時間に反映されるとしている。現在では erythropoietin (EPO) と thrombopoietin (TPO) の作用が重要視されている<sup>8-13)</sup>。しかし、今回の臨床成績において、EPO 投与腎性貧血患者ではその反応には多様性がみられた。Loo ら<sup>3)</sup>ラットの実験で高容量 EPO 投与では血小板減少を示し、Akan ら<sup>4)</sup>は鉄欠乏性貧血患者の thrombopoietic cytokine を検討しているが、鉄剤投与で TPO には変化がなかったが、EPO レベルは治療後に有意の低下を報告している。また、臨床的には、著明な鉄欠乏性貧血と血小板増加症の患者で網膜静脈血栓症が報告<sup>8)</sup>されている。すなわち、鉄欠乏性貧血により誘導された高 EPO 血症が鉄剤投与により、その貧血が改善し、EPO により刺激されていた megakariocytopoiesis がなくなり、相対的高血小板血症が減少現象を示したと推察される。

他方、Tsukada ら<sup>9)</sup>は splenectomized mice では EPO 投与により dose response 的に末梢血小板数および骨髄 megakariocyte の増加を認め、intact mice にはその効果がみられないと報告している。Grossi ら<sup>10)</sup>も spleen cell-conditioned medium と EPO の相互性の関与を推察している。また、McDonald ら<sup>11)</sup>は大量急性 EPO 投与と短期

間の低酸素状態は血小板数を増やすが、長期間の低酸素状態では血小板減少をきたすとし、この現象を erythrocyte と megakariocyte の precursor cell competition (stem-cell competition) としている<sup>11)</sup>。従って、高度の鉄欠乏性貧血と長期間の相対的 hypoxia があると鉄剤静注の急性の反応性は各々異なると考えられる<sup>11-13)</sup>。それらは、慢性腎不全3症例や症例2 (血小板のみ減少) と Gross ら<sup>2)</sup>が示した高度貧血と軽度貧血の場合など、thrombopoietic cytokine の<sup>12)</sup> megakariocyte への影響に多様性を生じているかもしれない。

(本論文は阿南医師会症例報告会および阿南医報 No 162, 25-29, 2010において発表した。)

## 謝 辞

本論文作成にあたり、日本臓器 名加富紫生氏のご協力ご指導に深謝致します。

## 文 献

- 1) 新津洋司郎, 加藤淳二: 血液疾患診療マニュアル. 鉄欠乏性貧血. 日医会誌(特別号), 124: 140-145, 2000
- 2) Gross, S., Keefer, V., Newman, A. J.: The platelets in iron-deficiency anemia. I. The response to oral and parenteral iron. *Pediatrics*, 34: 315-323, 1964
- 3) Loo, M., Beguin, Y.: The effect of recombinant human erythropoietin on platelet counts is strongly modulated by the adequacy of iron supply. *Blood*, 93: 3286-3293, 1999
- 4) Akan, H., Guven, N., Aydogdu, I., Arat, M., *et al.*: Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis. *Acta Haematol.*, 103: 152-156, 2000
- 5) 長谷川博之, 平井博, 杉本修: 産婦人科領域における鉄欠乏性貧血に対するフェリコンの治療成績. 基礎と臨床, 9: 96-100, 1975
- 6) Kuku, I., Kaya, E., Yologlu, S., Gokdeniz, R.: Platelet counts in adults with iron deficiency anemia. *Platelet*, 20: 401-405, 2009
- 7) 名加富紫生, 岡田裕子, 満田賢二, 小池康司, 他: ラットにおけるフェリコンおよび3種の静注用鉄剤の血漿中消失とクッパー細胞への取り込み. 腎と透析, 60: 159-164, 2006

- 8) Nagai, T., Komatsu, N., Sakata, Y., Miura, Y., *et al.* : Iron deficiency anemia with marked thrombosis complicated by central retinal vein occlusion. *Int. Med.*, **44** : 1090-1092, 2005
- 9) Tsukada, J., Misago, M., Kikuchi, M., Sato, T., *et al.* : The effect of high doses of recombinant human erythropoietin on megakaryocytopoiesis and platelet production in splenectomized mice. *Br. J. Haematol.*, **76** : 260-268, 1990
- 10) Grossi, A., Vannucchi, A. M., Rafanelli, D., Rossi, F. P., *et al.* : Recombinant human erythropoietin has little influence on megakaryocytopoiesis in mice. *Br. J. Haematol.*, **71** : 463-468, 1989
- 11) McDonald, T. P., Clift, R. E., Cottrell, B. M. : Large, chronic doses of erythropoietin cause thrombocytopenia in mice. *Blood*, **80** : 352-358, 1992
- 12) Beguin, Y. : Erythropoietin and platelet production. *Haematol.*, **84** : 541-547, 1999
- 13) McDonald, T. P., Cottrell, B. M., Steward, S. A., Clift, R. E., *et al.* : Comparison of platelet production in two strains of mice with different model megakaryocyte DNA ploidies after exposure to hypoxia. *Exp. Hematol.*, **20** : 51-56, 1992

## *Clinical study on patients to be have caused thrombocytopenia by intravenous iron administration*

*Hiroaki Mitani*

*Mitani Clinic, Anan-shi, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Recently it was reported that the pathogenesis and the responsibility to patients with iron deficiency anemia by iron medicine administrations were differently indicated respectively. What's more there were recognized the various responses for bone marrow on secondary hyperthrombocytosis to depend on iron deficiency anemia. This time, in a reverse way, it was admitted the improvement of iron deficiency and thrombocytopenia, besides the discontinuance of iron administrations were slightly woken out of the aggravation of iron deficiency anemia and increased thrombocyte. The responsibility of erythropoietin to target organs were differentiated by the situations of severe anemia, the durations of hypoxia and complicated diseases. The diversity of it's responsibility to bone marrow, liver and spleen were admitted, moreover on this results of iron administration for iron deficiency anemia peripheral blood platelet and blood Hb concentration was negative correlation, but that's decreasing rate (%) and iron administration dose was positive correlation. While on the patients with renal failure erythropoietin administration were not uniformed in counts of platelet and Hb concentration.

On these effects it was thought that each of the pathogenesis and the responsibility of thrombopoietic cytokines to target organs were disagreed respectively.

Key words : iron deficiency anemia, thrombocytopenia, erythropoietin

## 症例報告

### 術後膿胸を合併したバリウム腹膜炎の一例

尾方 信也, 田上 誉史, 片川 雅友, 坂東 儀昭

健康保険鳴門病院外科

(平成23年2月2日受付)

(平成23年3月11日受理)

症例は40代, 女性。バリウムを用いた上部消化管造影検査後4日目に急激な腹痛をきたし来院。来院時, 腹部は板状硬。腹部X線写真, 腹部CT検査でバリウム腹膜炎と診断し同日緊急手術を施行した。S状結腸に径3cmの穿孔を認め, 穿孔部は超手拳大の糞塊で塞栓されていた。腹腔内には食物残渣を混じた膿性腹水を認め, 腸間膜や腸管には漏出したバリウムが付着していた。これらを約10000mlの温生食で洗浄除去した。術後炎症反応の遷延を認めたため, 第10病日に胸腹部CT施行。両側胸水と左横隔膜下にバリウムの残存と膿瘍を認めた。保存的に加療したが第44病日の胸腹部CTで左膿胸と診断。同日から左膿胸の洗浄ドレナージを行う事により術後炎症反応は軽快した。左横隔膜下に残存したバリウムが原因と考えられた。バリウム腹膜炎を発症した際は, できるだけ早期に診断し, 速やかにこれを取り残すことなく全て除去することが重要である。

消化管造影検査の際頻用されるバリウムは, 消化管に漏出すると重篤な腹膜炎を引き起こし, 短期間で致死的な経過をとることがある。今回われわれは術後炎症反応が遷延し, 膿胸を合併したバリウム腹膜炎の一例を経験したので報告する。

### 症 例

症例: 40代, 女性。

主訴: 腹痛。

既往歴: なし。

現病歴: 当院検診センターで上部消化管造影検査を受けた後から排便なく, 4日後の早朝に下腹部痛が出現し, 近医経由で当院へ救急搬送された。

来院時所見: 意識は清明。体温35.9℃, 血圧124/80mmHg, 脈拍150回/分, 腹部は膨隆し板状硬であった。

血液検査所見: WBC8200/ $\mu$ L, Hb14.7g/dl, PLT46万/ $\mu$ L, CRP0.26mg/dl, PT11.3秒と, 軽度の白血球増多を認めた。

画像所見: 腹部単純X線写真で左下腹部にバリウムを含む糞塊の存在が疑われた。また, バリウムの腹腔内への漏出を認めた(図1)。腹部CT検査でも同様の所見であったが, 肝外側区域腹側に遊離ガス像が検出された。バリウムの漏出は, 左横隔膜下から骨盤内まで広範に及んでいると診断した(図2)。以上より, 消化管穿孔によるバリウム腹膜炎と診断し, 緊急開腹手術を施行した。手術所見: 腹腔内には食物残渣を混じた便臭のする膿性腹水が大量に存在した。S状結腸腸間膜付着反対側に径3cm大の穿孔を認めた。同部位には手拳大の白色の糞塊が露出していた。穿孔部周辺のS状結腸には多数の憩室を認め, 周辺の腸管や腹膜は黒色に変色していた。S



図1 来院時腹部単純 X 線写真

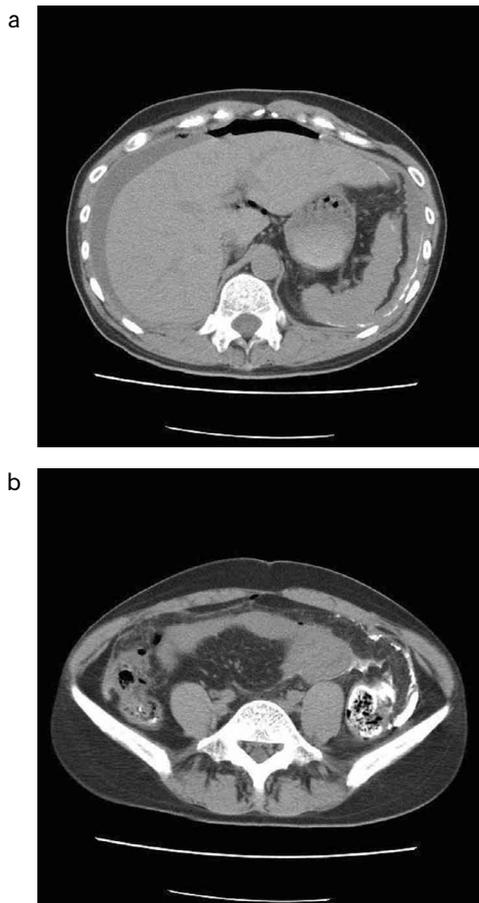


図2 来院時腹部 CT 検査  
 a. 腹腔内遊離ガスを認め、左横隔膜下に漏出したバリウムを認めた。  
 b. 左下腹部の結腸内にはバリウムを混じた糞塊を認め、周囲の腹膜にバリウムの漏出を認めた。

状結腸穿孔によるバリウム腹膜炎と診断し、腹腔内を約10000mlの温生食で洗浄し、腹膜や腸管に付着したバリウムを除去し、肉眼的にバリウムが残存していないことを確認した。穿孔部は糞塊を摘出した後、粘膜の色が健康であることを確認し単純閉鎖した。さらに横行結腸右側に双孔式の人工肛門を作成した。糞塊は6.2cm×4.1cm×4.6cmで硬く、バリウム塊の周辺に糞便が付着しているものであった。

術後経過：手術当日から連日38℃を超える発熱が続き、第10病日の胸腹部造影CT検査で、両側胸水および左横隔膜下にバリウムの残存とその周辺に液体貯留を認めた。左横隔膜下膿瘍と診断したが、膿瘍腔は非常に小さく、経皮的に安全な穿刺ラインの確保が困難であったため、ドレナージは断念し抗生剤投与を継続した(図3)。

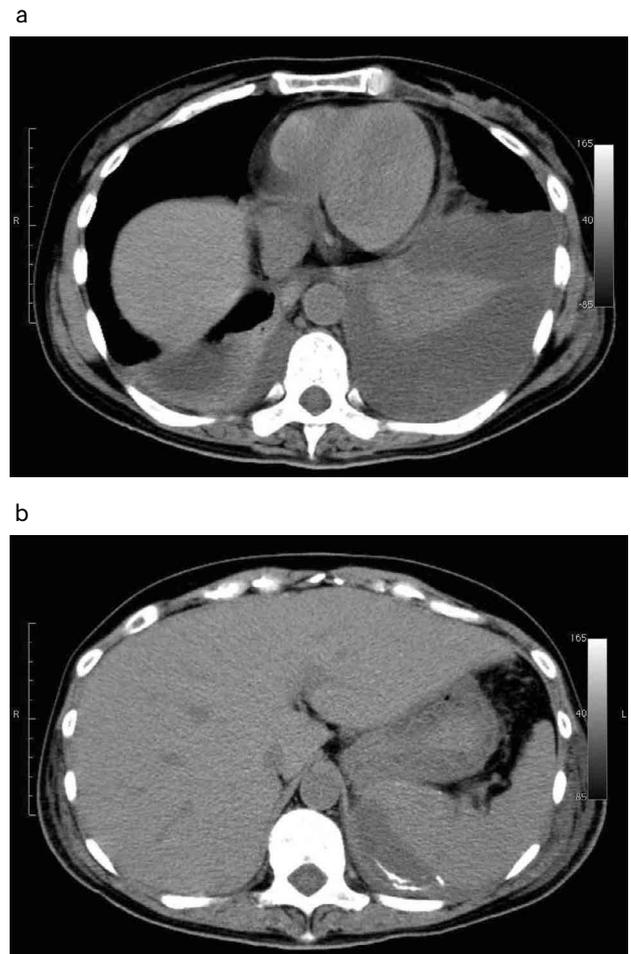


図3 第10病日胸腹部 CT  
 a. 両側胸水を認めた。  
 b. 左横隔膜下にバリウムの残存と周囲に液体貯留を認めた。

静脈血細菌培養検査は陰性であったが血中  $\beta$ -D グルカン 54.4pg/ml と高値を示し、カンジダ抗原陽性であったため、F-FLCZ0.4g/日の投与も開始した。しかしながら発熱は遷延したため、第19病日に左胸腔穿刺を行ったところ黄色透明な胸水を約750ml 採取できた。細菌培養検査結果は陰性であった。その後は白血球数の減少と CRP 値の低下はみられたが、発熱は継続した。第44病日の胸腹部造影 CT では、左横隔膜下の膿瘍は縮小し、右側胸水は消失していたが、左側胸水は増加し、内部に気体を混じていた。左膿胸と診断した (図4)。同日左胸腔ドレナージを施行し白色の膿性胸水を約100ml 採取した。細菌培養検査で *Bacteroides fragilis* が検出された。そこで、連日生食500ml/日による左膿胸腔の洗浄を行ったところ、第57病日には解熱し、白血球数、CRP 値も正常化した (図5)。第67病日には胸腔ドレーンを抜去でき、第81病日に退院した。手術から半年後に、人工肛門閉鎖術を行った。

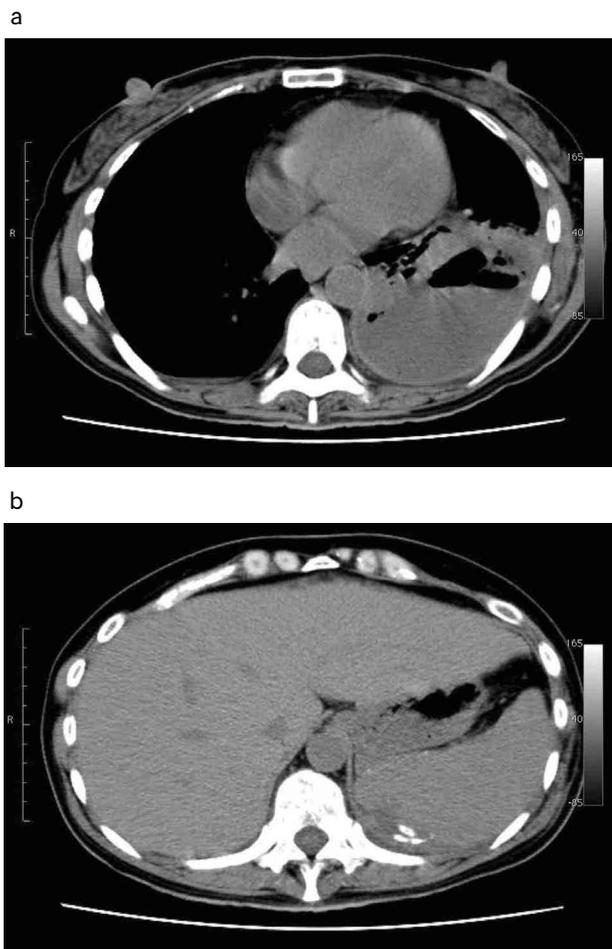


図4 第44病日胸腹部 CT  
 a. 左側胸水は増加し、内部に気体を混じる膿瘍腔を形成していた。  
 b. 左横隔膜下に貯留した液体は減少していた。

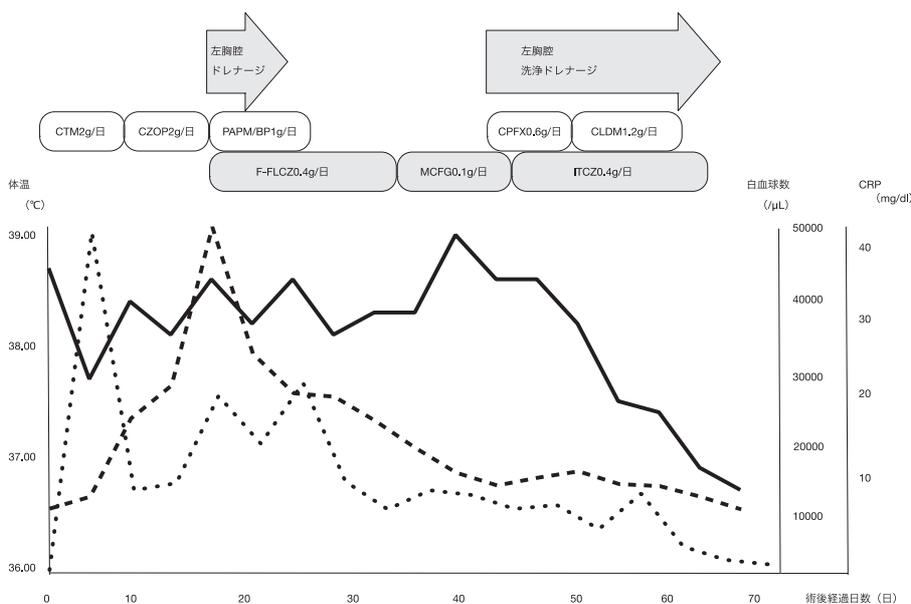


図5 体温、白血球数、CRP 値の推移

## 考 察

消化管造影剤として広く普及している硫酸バリウム製剤の副作用として、消化管に硫酸バリウムが停留することにより、まれに消化管穿孔や腸閉塞が起これ、その結果として重篤な症状を引き起こす場合があると報告されている<sup>1)</sup>。2005年には厚生労働省が医薬品医療機器等安全性情報にバリウムを追加し、検査後に水分を多く服用すること、検査後数日間は排便の状況を確認すること等の注意喚起を呼びかけている。また佐野<sup>2)</sup>らによるバリウム腹膜炎についての本邦報告44例の検討によると、上部消化管透視後バリウム腹膜炎を発症した患者のうち、63.6%の症例が3日以内に発症していたとされている。さらに、穿孔部位やその肛門側内腔に原因と考えられる器質的疾患が認められたものは33例(83%)であったとしている。自験例は検査後4日間排便なく経過しており、早期にバリウムの排出を促す処置が行われるべき症例だったと考えられた。また穿孔部周辺に多数の憩室を認めており、大きな憩室が長時間同部位に停滞したため、腸管壁の菲薄化や循環障害がおこり穿孔に至ったと推測された。バリウム腹膜炎の死亡率は特に下部消化管穿孔例では高く、本邦では17~29%とされている<sup>2,3)</sup>。その機序として、バリウムと腸管内容が腹腔内に同時に漏れると催炎症反応が相乗的に増加することが挙げられている<sup>4)</sup>。犬の腹腔内にバリウムと糞便を注入した実験<sup>5)</sup>では、バリウムあるいは糞便の単独注入よりも、バリウムと糞便の両方を注入した腹膜炎の方がはるかに死亡率が高く、モルモットを用いた実験<sup>6)</sup>ではバリウムを腹腔内に注入すると、30分後には大網や各種臓器表面にバリウムの凝集が始まり、60分後には炎症細胞がバリウム周囲に集簇し、バリウム除去がきわめて困難な状況になると報告されている。以上より救命率向上のためには、早期に完全なバリウム除去が必要と考えられている。自験例では腹痛の始まりから、手術開始まで約13時間を要したが、比較的容易にバリウムを除去し得た。これは大きな憩室が穿孔部に栓をする形になっており、バリウムの腹腔内への漏出が比較的少なかったためと考えられた。

その反面約10,000mlの温生食で洗浄したにも関わらず、少量ではあるが脾臓により死角となる左横隔膜下にバリウムが残存して、これにより術後炎症反応が遷延したと考えられた。バリウム腹膜炎における膿瘍形成とそれに続発する癒着には、腹膜面で賦活化された凝固系カスケードにおけるフィブリンが重要な役割を果たす<sup>7)</sup>。バリウムがフィブリンに捕縛されると、これを分離除去するのは困難になるといわれる。バリウム除去の際には、生食500mlにウロキナーゼ72,000単位の割合で混合し腹腔内に投与すると、フィブリンを溶解させバリウムを容易に除去できるとの報告がある<sup>8)</sup>。バリウム除去が困難な症例では検討すべき方法であろう。バリウム腹膜炎の際には、十分な皮膚切開と丹念な腹腔内の検索によりバリウムの取り残しをしないこと、また術前CTで腹腔内に漏出したバリウムの局在を十分把握しておくことが必要であると考ええる。

術後炎症反応の遷延に残存バリウムによる異物反応の可能性を指摘する報告もある<sup>9)</sup>。明らかな感染徴候を認めない場合は考慮する必要があり、ステロイド投与が奏功したと報告されている。自験例では、発熱が続いている間継続して白血球増多、CRP上昇などの感染徴候を認めていた。当初は左横隔膜下に残存したバリウム周辺の膿瘍が感染源と考えドレナージも考慮したが、経皮的に安全な穿刺ラインを確保することが困難と考え断念した。その後膿胸に陥り、これを洗浄ドレナージすることにより軽快した。膿胸の原因は初回穿刺による汚染の可能性も考えられるが、穿刺前にも炎症反応があり発熱を認めたことから否定的である。さらに培養同定された起因菌は、下部消化管の穿孔性腹膜炎後膿瘍形成の起炎菌として整合性のある嫌気性菌であり、左横隔膜下に残存していたバリウム周辺の膿瘍との関連が最も考えられた。いずれにしても、バリウム残存により惹起された病態と考えられた。本症は穿孔しなければ決して起きることがない病態である。発症時の早期発見も重要であるが、それ以上に消化管造影検査後はバリウムを停滞させず、速やかに排出させることが最重要であると考ええる。

## 結 語

上部消化管造影検査後発症したS状結腸穿孔によるバリウム腹膜炎の一例を経験した。術後残存したバリウムが原因と考えられる炎症反応が遷延し、治療に苦慮した。バリウム検査の後の排便状態に注意する事は当然であるが、万が一バリウム腹膜炎を発症した際は、速やかに緊急手術を行い、完全にバリウム除去することが重要である。

## 文 献

- 1) 石塚武夫, 加固紀夫: バリウム停滞によるS状結腸穿孔の1例. 日臨外会誌, 53: 1390-1393, 1992
- 2) 佐野真, 和田徳昭, 片井均, 前田耕太郎 他: 上部消化管透視後に発生したバリウム腹膜炎の2治験例—本邦報告44例の検討—. 日腹部救急医学会誌, 15: 423-427, 1995
- 3) 右近圭: 胃透視後のバリウム貯留による大腸穿孔の3例. 日臨外会誌, 71: 1560-1565, 1992
- 4) Cochran, D. Q., Almond, C. H., Shucart, W. A.: An experimental study of the effects of barium and intestinal contents on the peritoneal cavity. Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med., 89: 883-887, 1963
- 5) Sisel, R. J., Donovan, A. J., Yellian, A. E.: Experimental fetal peritonitis. Arch. Surg., 104: 765-768, 1972
- 6) Williams, S. M., Harned, R. K.: Recognition and prevention of barium enema complications. Curr. Probl. Diagn. Radiol., 20: 123-151, 1991
- 7) 仁科雅良, 藤井千穂, 荻野隆光: バリウム腹膜炎症の4例. 日消外会誌, 26: 347-352, 1991
- 8) Yamamura, M., Nishi, M., Furubayashi, H., Hioki, K., *et al*: Barium peritonitis. Report of a case and review of the literature. Dis. Colon. Rectum., 28: 347-352, 1985
- 9) 堤敬文, 郡谷篤史, 高橋郁雄, 西崎隆 他: 術後炎症反応が遷延したバリウム腹膜炎の1治験例. 日臨外会誌, 70: 1860-1863, 2009

## *A case of barium peritonitis causing postoperative empyema*

*Shinya Ogata, Takashi Tagami, Masatomo Katakawa, and Yoshiaki Bando*

*Department of Surgery, Health Insurance Naruto Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The patient was a 40-year-old woman. She visited our hospital because of sudden pain developing 4 days after upper gastrointestinal radiography with barium. Her abdomen showed board-like rigidity. On the basis of abdominal radiography and computed tomography (CT) findings, we made a diagnosis of barium peritonitis. Emergency surgery was performed on the same day. A 3-cm diameter perforation was noted in the sigmoid colon. The perforated area had been plugged with fecal mass of a size larger than the fist. Purulent ascites, mixed with food residues, were noted in the peritoneal cavity, and the leaked barium had attached to the mesentery and intestine.

Cleansing with about 10,000 mL warm physiological saline was carried out to remove these contaminants. Because postoperative inflammatory reactions persisted, thoracic and abdominal CT scans were obtained on the 10th hospital day; they showed bilateral hydrothorax as well as residual barium and abscess under the left diaphragm. The patient was treated conservatively, but thoracic and abdominal CT scans obtained on the 44th hospital day allowed a diagnosis of left empyema. On the same day, lavage and drainage of the empyema-affected area were carried out. This resulted in the alleviation of the postoperative inflammatory reactions. The residual barium under the left diaphragm was considered as the cause of the postoperative condition in this case. Upon detection of barium peritonitis, it is essential to diagnose the underlying condition as soon as possible and to completely (leaving no residual barium) and immediately remove the barium.

Key words : barium peritonitis, pleural empyema, operation

## 症例報告

### 大腸原発悪性リンパ腫の3例

東島 潤<sup>1,2)</sup>, 島田 光生<sup>1)</sup>, 西岡 将規<sup>1)</sup>, 栗田 信浩<sup>2)</sup>, 岩田 貴<sup>1)</sup>,  
吉川 幸造<sup>1)</sup>, 森本 慎也<sup>1)</sup>, 宮谷 知彦<sup>1)</sup>, 宮本 英典<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院消化器・移植外科

<sup>2)</sup>同 地域外科診療部

(平成23年3月3日受付)

(平成23年3月11日受理)

外科的治療を行った大腸原発悪性リンパ腫3例を報告する。年齢は50代~70代。男性2名, 女性1名。病変部位は盲腸2例, 横行結腸1例。Ann Arbor 病期分類はⅢ期が2例, Ⅳ期が1例で, 1例はPETで遠隔転移がないことを確認。術式は, 回盲部切除が2例, 拡大右半結腸切除が1例で, 2例に回腸部分合併切除を施行。病理組織は全例 non-Hodgkin lymphoma, B cell type, diffuse type で, medium-sized cell type が1例, large cell type が2例。術後補助化学療法は2例(CHOPとR-CHOP)に施行。International Prognostic factor and index (IPI) はH, HI, LI。3例中2例は術後早期に原病死された。大腸原発悪性リンパ腫は予後不良な疾患であり, 外科治療と化学療法による集学的治療が必要と考えられる。

#### はじめに

大腸悪性疾患の中で悪性リンパ腫は1~4%と比較的まれな疾患である<sup>1)</sup>。予後に関しては5年生存率が約33%, 生存期間中央値が約24ヵ月と比較的不良とされている<sup>2)</sup>。悪性リンパ腫は, ホジキン病, 非ホジキンリンパ腫ともに, 病理分類はREAL分類, 病期分類はAnn Arbor分類, 予後予測因子はInternational Prognostic Factor and Index (IPI)(表1)を用いることが多い<sup>3,4)</sup>。今回, われわれは外科的治療を行った大腸原発悪性リンパ腫3例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 症例1

患者:60歳代, 男性

主訴:腹部腫瘍の自覚

既往歴:30歳代 肺結核, 40歳代 高血圧, 50歳代 C型肝炎

家族歴:父 肝硬変, 母 胃癌

現病歴:平成×年7月, 歩行時に右の下腹部に不快感があり手拳大の腫瘍を自覚した。近医を受診し, 注腸検査を行ったところ上行結腸に狭窄を認めたため, 精査加療目的で当科紹介となった。

入院時現症:右下腹部に圧痛を伴う約10cm大の可動性のある腫瘍を触知した。貧血, 黄疸なし。肝, 脾は触知しなかった。表在リンパ節も触知しなかった。

入院時検査成績:血液一般, 生化学で異常はなかった。腫瘍マーカーも全て正常であった。

腹部・骨盤部CT検査所見(図1A):回盲部から上行結腸にかけて全周性の著明な壁肥厚と腸間膜が腫大し, 内部不均一な一塊の腫瘍を形成していた。1群から3群までのリンパ節は腫大して一塊になっていた。上腸間膜動脈に沿って大動脈周囲につながるリンパ節腫大を認めた。一部, 腸腰筋への直接浸潤も疑われた。

胸部CT:明らかな縦隔のリンパ節腫大は認めなかった。手術術式:回盲部切除術, 回腸部分合併切除術。

手術標本(図2A):腫瘍は13.0×6.0cmで, 潰瘍型。部分切除した回腸粘膜面にも潰瘍を伴う腫瘍性病変を形成していた。

病理組織学的所見(表2):中型の腫瘍細胞がびまん性

表 1 : International Prognostic factor and index

Prognostic factor	1. 年齢 (>60歳) 2. 血清 LDH (>正常値) 3. Performance status (PS) (2 ~ 4) 4. Stage III or IV 5. 節外病変の数 (≥ 2 個)		
Prognostic index	1 ~ 5 の項目のいくつ当てはまるかを検討して、右のグループに分類する (全患者)	Low risk Low intermediate risk High intermediate risk High risk	0 ~ 1 2 3 4 ~ 5
	60歳以下では 1 と 5 を除き、2 ~ 4 の項目で判定する (age-adjusted International Index)	Low risk Low intermediate risk High intermediate risk High risk	0 1 2 3

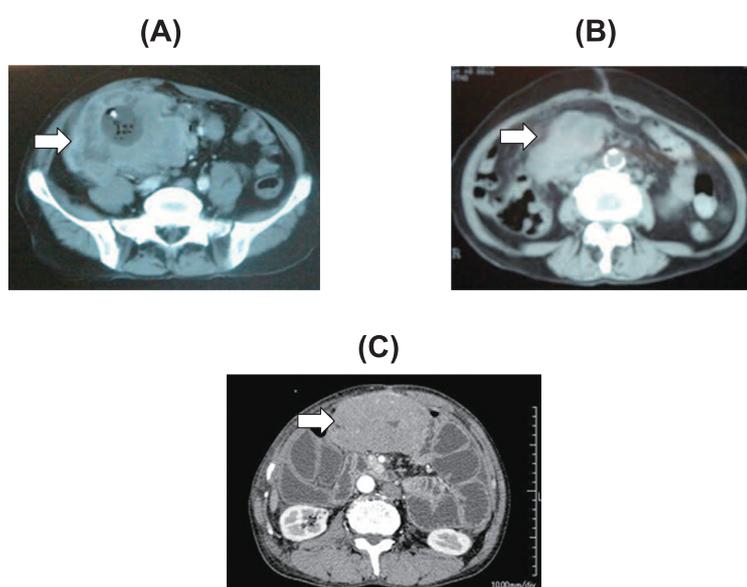


図 1 : 腹部骨盤部 CT 検査

- A 回盲部から上行結腸にかけて内部不均一な一塊の腫瘤を認めた (矢印)。  
 B 盲腸から上行結腸にかけて一塊の腫瘤を認めた (矢印)。  
 C 横行結腸に著明な壁肥厚を認めた (矢印)。

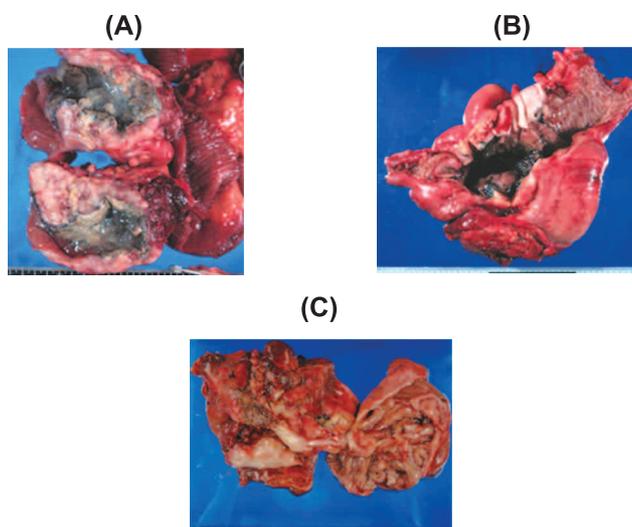
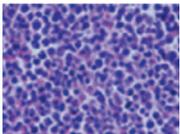
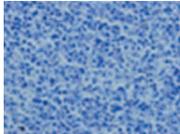
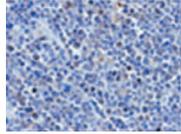
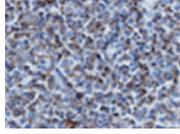
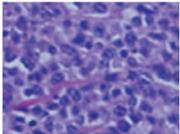
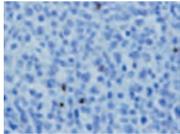
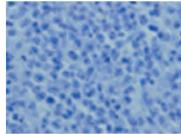
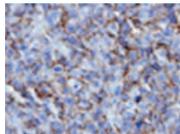
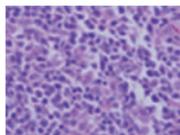
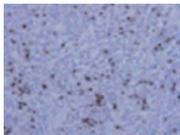
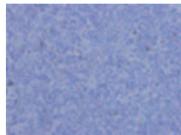
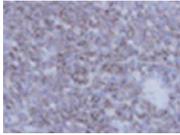


図 2 : 手術標本

- A 症例 1    B 症例 2    C 症例 3

表2：病理組織学的検査結果一覧

症例	組織型	H.E	CD3	CD10	CD20
1	diffuse medium B-cell		 陰性	 陰性	 陽性
2	diffuse large B-cell		 陰性	 陰性	 陽性
3	diffuse large B-cell		 陰性	 陰性	 陽性

に増殖していた。免疫染色では腫瘍細胞は CD20(+), CD3(-), CD10(-) で diffuse medium sized B-cell lymphoma であった。

術後経過：術後経過は良好で特に大きな合併症なく経過した。術後 CHOP 療法にて化学療法施行したが、術後早期に原病死された。

症例 2

患者：70歳代，女性

主訴：全身倦怠感，発熱

家族歴：父 食道癌，兄 食道癌，姉 白血病

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：平成×年8月，全身倦怠感と発熱があり近医を受診。腹部腫瘍を指摘された。下部消化管内視鏡検査で上行結腸に全周性の狭窄を認めたため，精査加療目的で当科紹介，入院となった。

入院時現症：右下腹部に圧痛を伴う約10cm 大の可動性のある腫瘍を触知した。貧血あり。黄疸なし。肝，脾は触知しなかった。表在リンパ節も触知しなかった。

入院時検査成績：血液生化学検査で貧血，LDH の上昇認めた。腫瘍マーカーは正常であった。

腹部骨盤部 CT (図 1 B)：回盲部から上行結腸にかけて全周性の著明な壁肥厚と腸間膜が腫大し腫瘍を形成していた。1 群のリンパ節は腫大して主腫瘍と一塊になっていた。後腹膜への直接浸潤も疑われた。

胸部 CT：縦隔内にリンパ節の腫大は認めなかった。

手術術式：回盲部切除術 (D 2)。

手術所見：盲腸から上行結腸にかけて長径15cm 以上の腫瘍を認めた。腫瘍は一部腸腰筋に浸潤しており合併切除。腹腔内洗浄細胞診 class IV。

手術標本 (図 2 B)：腫瘍は18.0×13.0cm で，潰瘍型。病理組織学的所見 (表 2)：粘膜から漿膜下にかけて比較的大きさのそろった大型の腫瘍細胞のびまん性増殖が認められる。免疫染色では腫瘍細胞は CD20(+), CD 3(-), CD10(-) で diffuse large B-cell lymphoma であった。

術後経過：術後大きな合併症無く経過。高齢等の理由で術後化学療法は希望されず近医転院の上，経過観察の方

針となった。術後早期に原病死された。

### 症例 3

患者：50歳代，男性

主訴：水様性下痢，腹痛

家族歴：姉 悪性リンパ腫，肝細胞癌

既往歴：外傷性腸穿孔による腹膜炎

現病歴：平成×年11月，水様性下痢，腹痛があり近医を受診。CTで横行結腸腫瘍とイレウスを認めたため，精査加療目的で当科紹介，入院となった。

入院時現症：剣状突起下で約4横指の範囲に圧痛を伴う約10cm大の可動性のない腫瘍を触知した。貧血，黄疸なし。肝，脾は触知しなかった。表在リンパ節も触知しなかった。

入院時検査成績：血液一般，生化学で異常はなかった。腫瘍マーカーも全て正常であった。可溶性IL-2レセプター抗体は著増していた。

腹部骨盤部CT(図1C)：横行結腸に著明な壁肥厚があり，横行結腸間膜の著明な肥厚と大動脈周囲のリンパ節腫大を認めた。腹壁との境界も不明瞭で，直接浸潤も疑われた。

胸部CT：縦隔内に明らかなリンパ節腫大は認められなかった。

PET-CT(図3)：腫瘍に一致してFDGの強い集積を認めた。大動脈周囲のリンパ節にも集積を認めたが，その他の部位には集積を認めなかった。

手術術式：拡大右半結腸切除術，回腸部分合併切除術。

手術所見：腫瘍は約15cmで大きく，Treitz靭帯から1mの部位の小腸に浸潤あり合併切除。

手術標本(図2C)：腫瘍は13.5×12.0cmで，びまん型。回腸粘膜面に腫瘍の露出は認めなかった。

病理組織学的所見(表2)：大腸の全層性に中型から大型の異型リンパ球の浸潤をびまん性に認めていた。小腸壁にも漿膜側より浸潤し，一部は固有筋層まで及んでいた。漿膜下リンパ節にも浸潤が見られた。免疫染色では腫瘍細胞はCD20(+), CD3(-), CD10(-)でdiffuse large B-cell lymphomaであった。

術後経過：術後大きな合併症なく経過。R-CHOPにて術後化学療法施行。

現在明らかな再発なく経過されている。

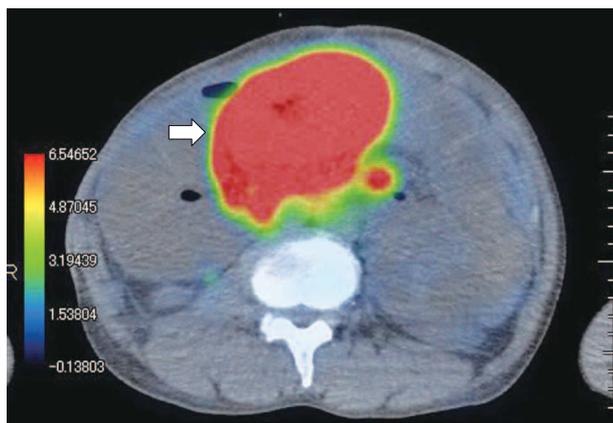


図3：PET-CT検査

腫瘍に一致してFDGの強い集積を認めた(矢印)。大動脈周囲のリンパ節にも集積を認めたが，その他の部位には集積を認めなかった。

### 考 察

大腸原発悪性リンパ腫は，消化管原発悪性リンパ腫の10-20%の頻度で見られる比較的まれな疾患である<sup>2)</sup>。好発部位は盲腸で好発年齢は50-70歳。初発症状は腹痛，腹部腫瘤自覚，体重減少などで，非特異的なため発見時には進行していることも多い。組織型は，濾胞性リンパ腫や marginal zone B-cell lymphoma などの低悪性度リンパ腫から，最も頻度の高いびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma)やBurkittリンパ腫のような中高悪性度リンパ腫までさまざまな病型がみられる<sup>5)</sup>。今回経験した3例はすべてdiffuse B-cell typeで2例はlarge cell type, 1例はmedium-sized cell typeであった。

治療方法には，外科的治療と内科的治療(化学療法)があげられる。絶対的な手術適応は，腸管穿孔，大量出血，狭窄・閉塞である<sup>6)</sup>。治癒切除が可能な場合も外科的治療の対象になるが，リンパ節の郭清程度に関しての明確な指標はない。また，摘出標本により詳細な病理組織診断が得られ治療方針の決定に大きく貢献することから，まず外科的切除を行い，術後補助療法として化学療法などが行われることも多い<sup>7)</sup>。内科的治療は，Diffuse large Bcell lymphomaを主体とする未治療進行期のnon-Hodgkinリンパ腫に対してはCHOP療法が標準的治療とされてきた<sup>8)</sup>。近年，B細胞性リンパ腫に対してはキメラ型抗CD20モノクローナル抗体のrituximab併用CHOP(R-CHOP)療法が標準的治療になっている。

大腸悪性リンパ腫の予後は，5年生存率は33%，生存期間中央値は24ヵ月と報告されている<sup>2)</sup>。しかし，今回

の3症例の内2例は術後早期に原病死しており極めて予後不良であった。予後予測の指標であるIPIもそれぞれH, HIであった。今回経験した3症例では、いずれも外科的治療がまず行われており、治療を希望しなかった1例を除いた2例には術後補助化学療法(CHOPとR-CHOP)を行った。大腸悪性リンパ腫の診断がついた時点でのIPIがLあるいはLI群では、消化管の通過障害がなければ全身化学療法を先行することも必要かもしれない。

腸管原発の悪性リンパ腫は典型的な初発症状に乏しく発見時にはかなり進行していることが多い。しかし、悪性リンパ腫はFDGが強く集積する典型的な疾患であるため微小な病変も検出可能でありFDG-PETが最も有力な診断方法である<sup>9)</sup>。また、悪性リンパ腫と可溶性IL-2レセプター抗体の血清中濃度の上昇に関する報告もある<sup>10)</sup>。予後改善のためには早期発見が重要であるため、FDG-PETや可溶性IL-2レセプター抗体などを有効に活用することで診断率や治療成績が向上する可能性がある。

#### まとめ

大腸原発悪性リンパ腫の3例を経験した。大腸原発悪性リンパ腫は予後不良な疾患であり、PET-CT等で進行度を適切に判断したうえで症状、進行度に応じて外科治療、化学療法を検討する必要があると考えられた。

#### 文献

- 1) 愛甲孝, 帆北修一, 島津久明: 特殊な悪性リンパ腫—消化管悪性腫瘍の病態と臨床上の問題点—。医学のあゆみ, 162: 78-83, 1992
- 2) Fan, C. W., Changchin, C. R., Wang, J. Y.: Primary Colorectal Lymphoma. Dis. Colon. Rectum., 43: 1277-1282, 2000
- 3) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. N. Engl. J. Med., 329: 987-994, 1993
- 4) 北村聖: リンパ腫. DRG/PPS対応 臨床検査のガイドライン 148-152, 2002
- 5) 小椋美知則: 腸管悪性リンパ腫の治療—内科的治療—。胃と腸, 41: 338-344, 2006
- 6) 前田耕太郎, 花井恒一, 升森宏次: 腸管悪性リンパ腫の治療—外科的治療: 腹腔鏡下手術を含む。胃と腸, 41: 356-362, 2006
- 7) 堀智英, 村林紘二, 赤坂義和: 大腸原発悪性リンパ腫の4例。日臨外会誌, 64: 1700-1708, 2003
- 8) Fisher, R. I., Gaynor, E. R., Dahlberg, S.: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med., 328: 1002-1006, 1993
- 9) 樋口徹也: ポジトロン核医学の最先端 FDG-PET検査のがん診療への臨床応用—悪性リンパ腫。日本医放会誌, 62: 278-283, 2002
- 10) Pavlidis, N. A., Manoussakis, M. N., Germanidis, G. S.: Serum-soluble interleukin-2 receptors in B-cell lymphoproliferative malignancies. Med. Pediatr. Oncol., 20: 26-31, 1992

1) 愛甲孝, 帆北修一, 島津久明: 特殊な悪性リンパ腫

## *Three cases of malignant lymphoma of the colon*

*Jun Higashijima<sup>1,2)</sup>, Mitsuo Shimada<sup>1)</sup>, Masanori Nishioka<sup>1)</sup>, Nobuhiro Kurita<sup>2)</sup>, Takashi Iwata<sup>1)</sup>, Kouzou Yoshikawa<sup>1)</sup>, Shinya Morimoto<sup>1)</sup>, Tomohiko Miyatani<sup>1)</sup>, and Hidenori Miyamoto<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Digestive Surgery and Transplantation, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Division of Community Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### **SUMMARY**

Compared with carcinomas of the digestive organs, malignant lymphomas of the digestive organs are rare, especially those of the colon and rectum. Three patients with malignant lymphoma arising in the colon experienced at our hospital from 1991 to 2010 are presented here.

These ages ranged from 59 to 78. The male was two and the female was one. Two patients underwent ileocecal resection and one patient did extended right hemicolectomy, and two patients had partial resection of the ileum, because of tumor invaded. Histopathologically all three patients had non-Hodgkin's lymphoma, B-cell type. According to LSG classification, all cases were of diffuse type, including two of large cell type, one of medium-sized cell type. As post operative adjuvant chemotherapy, CHOP and R-CHOP was given to two patients. IPI were H, HI, LI, respectively. As for prognosis, two patients died, and one patient is alive. Prognosis of malignant lymphoma of the colon is very poor, and combination of surgical operation and chemotherapy is very important for treatment.

Key words : malignant lymphoma, colon, operation

## 症例報告

### 小児の胆管拡張型膵・胆管合流異常切除例に発癌関連遺伝子 HDAC が高発現していた1例

森 大樹, 石橋 広樹, 久山 寿子, 居村 暁, 森根 裕二,  
佐藤 宏彦, 宇都宮 徹, 島田 光生

徳島大学病院消化器・移植外科

(平成23年3月15日受付)

(平成23年3月25日受理)

膵・胆管合流異常は解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流し、膵液と胆汁の相互逆流により、さまざまな病態を惹起するとともに胆道癌の発生母地ともなる。膵・胆管合流異常は胆管拡張型と非拡張型とに大別され、発癌の観点から胆管拡張型では分流手術（肝外胆管切除術＋肝管空腸吻合術）を施行するのが一般的とされているが、胆管非拡張型においては胆嚢摘出術のみでよいとする施設と分流手術が必要とする施設があり、術式選択に統一された見解は得られていないのが現状である。また、ヒストンのアセチル化・脱アセチル化は遺伝子の重要な転写制御機構のひとつで、その異常は発癌につながり、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）が発癌ポテンシャルを有している。今回当科で分流手術を施行した小児の胆管拡張型膵・胆管合流異常症例において、切除標本での胆嚢粘膜、胆管粘膜に HDAC は高発現しており、発癌のポテンシャルが示唆された。膵・胆管合流異常に対する術式選択については未だ確立されたものはないが、今回のように小児の症例でも発癌のポテンシャルを有する可能性がある。以上より、小児の胆管拡張型の膵・胆管合流異常例に対しては、やはり分流手術が必要であると思われるが、胆管非拡張型も含めて今後の症例の蓄積が必須であると考えられた。

#### はじめに

通常、胆管と膵管は括約筋の作用が及ぶ十二指腸壁内で合流し共通管を形成するが、膵・胆管合流異常（以下、

合流異常）は解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の形成異常である<sup>1)</sup>。比較的まれな疾患であるが、膵液と胆汁の相互逆流により胆道もしくは膵にさまざまな難治性の病態を引き起こすと同時に、癌合併が重要な問題となる。

合流異常に合併する胆道癌の発癌メカニズムには、膵液の胆道系への逆流により膵液中のホスホリパーゼ A2 が胆汁と混和すると強力な細胞毒性をもつリゾレチンなどが産生され、その結果、慢性炎症に伴う胆道の粘膜上皮障害と修復が繰り返され<sup>2)</sup>、hyperplasia を主体とする粘膜上皮の変化や DNA の突然変異などを介してジェネティックあるいはエピジェネティックな変異の集積として最終的に癌化すると言われている<sup>3,4)</sup>。

実際には、胆管拡張型合流異常では胆嚢癌を高率に発症するが胆管癌も頻度は少ないものの発症するため、分流手術（肝外胆管切除術＋肝管空腸吻合術）を施行するのが一般的とされている<sup>5)</sup>。しかし、胆管非拡張型合流異常においては胆管癌発症のリスクが少ないなどの観点から胆嚢摘出術のみでよいとする施設と胆管拡張型合流異常と同様に胆管癌のリスクは無視できないとして分流手術が必要とする施設があり、未だ意見の一致をみえないのが現状である<sup>6)</sup>。

また、エピジェネティックな修飾としてあげられるのが、DNA メチル化およびクロマチン（DNA と蛋白質の複合体）を構成する多種類の蛋白質の翻訳後修飾であり、後者の代表がヒストン蛋白質のアセチル化である。ヒストンのアセチル化・脱アセチル化は遺伝子の重要な転

写制御機構のひとつで、この異常は癌の発症にも関与している<sup>7)</sup>。ヒストンのアセチル化状態を決めるのは、それぞれ拮抗する作用をもつヒストンアセチル化酵素 (histone acetyltransferase: HAT) とヒストン脱アセチル化酵素 (Histone deacetylase: HDAC) のバランスである<sup>8)</sup>。そのバランスが HDAC に傾くとヒストンが脱アセチル化状態になり、癌抑制遺伝子の転写は不活性化される方向に傾き、その結果、癌細胞の増殖や癌細胞へのアポトーシス誘導の抑制が促され発癌に働くとされている<sup>7)</sup>。つまり、HDAC は、発癌や腫瘍血管新生に関与すると言われており、癌抑制遺伝子の不活性化や癌細胞へのアポトーシス誘導の抑制などを通して、発癌のポテンシャルマーカーとして知られている。当科においても Barrett 食道上皮において、HDAC の発癌ポテンシャルを今までに報告してきた<sup>9)</sup>。

今回、小児の胆管拡張型膵・胆管合流異常の 1 切除例において、発癌関連遺伝子である HDAC が高発現していた症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：2 歳，女児

既往歴：特記事項無し

家族歴：特記事項無し

分娩歴：38 週 4 日，2986g，特記事項無し

現病歴：嘔吐をきたし，近医受診され制吐剤と整腸剤を処方されたが，症状改善認められないため再受診された。腹部超音波検査で 85×6×84mm 大の嚢胞性腫瘍を認めため，精査加療目的にて当科に紹介され，同日入院となった。

入院時現症：身長 85.2cm，体重 12.3kg，体温 36.7 度，上腹部に腹部腫瘍を触知した。

入院時血液検査所見：白血球 7900/μl，血色素量 12.9g/dl，血小板 27.2×10<sup>4</sup>/μl，AST 161U/L，ALT 126U/L，T-Bil 1.5mg/dl，PT 16.2sec (PT 活性 66.4%)，AMY 58U/L，CRP 0.96mg/dl。B 型肝炎ウイルスマーカー陰性，HCV 抗体陰性であった。

腹部超音波検査所見：総胆管から肝内胆管にかけて胆管の著しい拡張を認めた。

DIC-CT：造影剤の胆管内への流出を認めなかった。

MRCP (図 1)：著名に拡張した総胆管を認めたが，膵

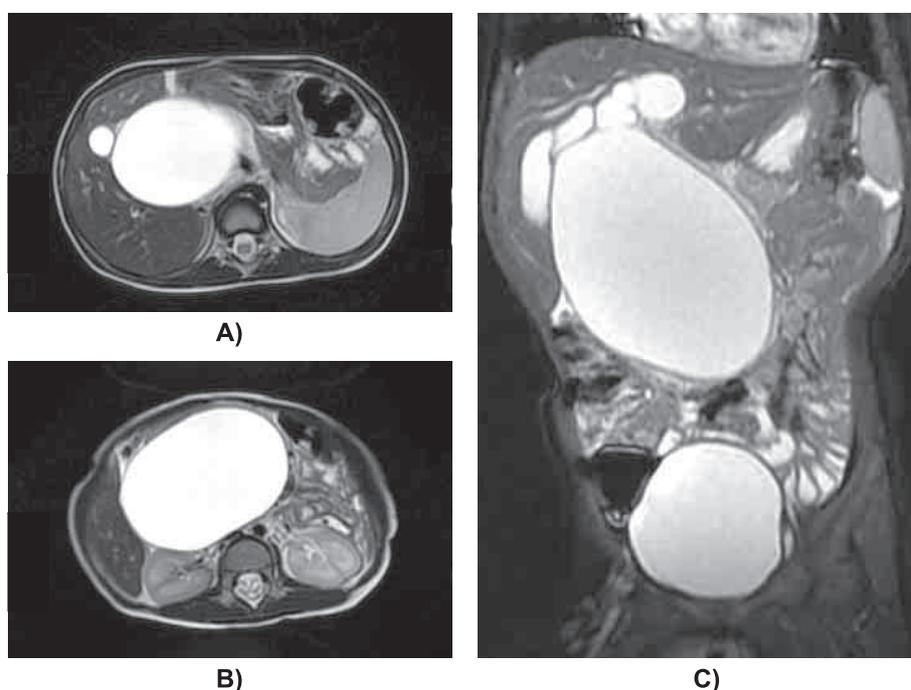


図 1：入院時 MRCP 検査

- A) 横断面：著名な総胆管の拡張を認めた。
- B) 横断面：著名な総胆管の拡張を認め，周囲臓器への圧排を認めた。
- C) 縦断面：著名な肝内胆管と総胆管の拡張を認め，周囲臓器への圧排を認めた。

管・共通管は描出されなかった。

総胆管ドレナージ術：精査を行うも下部胆管が描出されず、合流形態は不明であり、また閉塞性黄疸を認めていたため、総胆管ドレナージ術を施行した。

胆道造影（図2）：下部胆管は閉塞し、合流部へは造影剤の流入を認めず、拡張腸管への流出も認めなかった。  
手術術式：肝外胆管切除術+肝管空腸吻合術（Roux-en-Y再建）を施行した。

手術所見（図3）：肉眼的に拡張した総胆管を確認した。



図2：胆道造影  
下部胆管は閉塞し、膵・胆管合流部へは造影剤の流入を認めず、拡張腸管への流出も認めなかった。



図3：手術所見  
肉眼的に拡張した総胆管と下部胆管の狭窄を認めた。

術中胆道造影（図4）：狭窄した下部胆管から術中胆道造影を施行すると、共通管の拡張と共通管内の蛋白栓を認め、また膵・胆管合流異常も認めた。

病理組織学的検査所見：胆嚢粘膜に腸上皮化生や過形成性変化はみられず、異型性も認めなかった。総胆管壁は最大5mmまで線維性に肥厚していた。胆管粘膜は一部の上皮に軽度核異型や極性の乱れを伴う低乳頭状の増生がみられ、atypical hyperplasiaが認められるが、それ以外の部位には腸上皮化生や過形成性変化は認めなかった。  
免疫組織学的検査所見（図5）：HDACは胆嚢粘膜に高発現していた。また、胆管粘膜にも高発現していた。

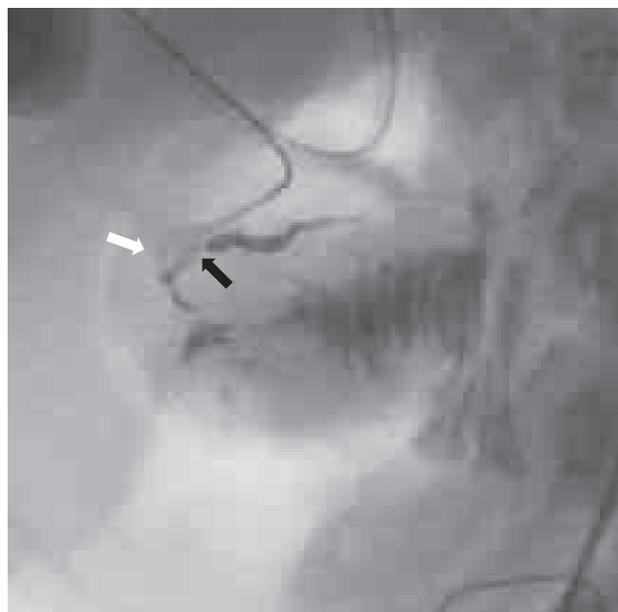


図4：術中胆道造影検査  
拡張した共通管とその共通管内の蛋白栓を認め（白矢印）、膵・胆管合流異常も認めた（黒矢印）。

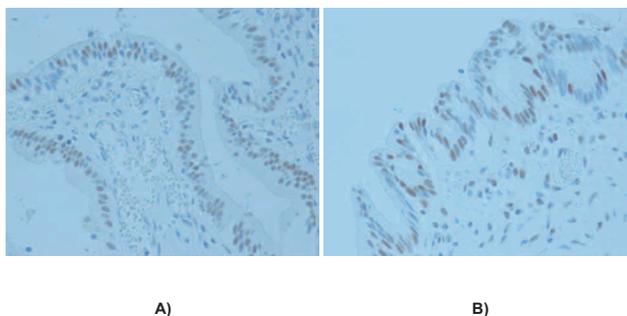


図5：切除標本における胆道粘膜のHDAC免疫組織学的染色  
A) 胆嚢粘膜においてHDACの高発現を認めた。  
B) 胆管粘膜においてHDACの高発現を認めた。

## 考 察

膵・胆管合流異常症における本邦第1例目の報告は1916年のKoizumi・Kodamaら<sup>10)</sup>による膵・胆管合流異常を合併する先天性胆道拡張症であるが、その後はいくつかの症例報告が散見されるにとどまっていた。1969年にBabbitら<sup>11)</sup>が先天性胆道拡張症例における膵・胆管合流部の直接造影により、「胆管拡張は膵液の胆管内逆流に起因する」との疾患概念を提唱したことにより、膵・胆管合流異常症が広く普及するに至り、現在の合流異常診断の定義は、「膵管と胆管の合流部が十二指腸壁外にて合流する先天奇形」で、膵液と胆汁の混和を防いでいるOddi括約筋機能が及ばないこととしている<sup>12)</sup>。しかしながら放射線画像により膵・胆管合流部が十二指腸壁外で合流することを確認することは容易でなく、一般的に共通管長が4-5mmと報告<sup>13,14)</sup>されていることから、成人10mm以上、小児5mm以上の共通管長であれば合流異常と診断することが多い。

合流異常の病態の要因は、このOddi括約筋機能の及ばない共通管を介した圧勾配による膵液と胆汁の相互逆流につきる。特に膵管内圧が胆管内圧より高いことによる膵液の胆管内逆流により胆道粘膜傷害を引き起こす。さらに膵液と胆汁の混和物の停滞は、胆管もしくは膵に炎症や結石形成によるさまざまな病態を引き起こすとともに、胆道癌の発生率をも増加させる<sup>15)</sup>。合流異常に合併する胆道癌の詳細な発癌メカニズムには、膵液と胆汁の混和、うっ滞、あるいは感染胆汁によって生じる胆汁酸の変性物質により、胆道粘膜の荒廃をきたし、発癌に関与すると提唱されている。なかでも膵液中に含まれるホスホリパーゼA2が胆汁と混和すると容易に活性化されて、胆汁中のレシチンを遊離脂肪酸と強力な細胞毒性があるリゾレシチンに加水分解し、胆道上皮に障害を与え、破壊と修復が繰り返され、過形成、化生、異形成などのさまざまな上皮の変化をもたらし、DNAの突然変異などを介してジェネティックあるいはエピジェネティックな変異の集積として最終的に癌化するというhyperplasia-atypical hyperplasia-carcinoma sequenceの説が有力である<sup>3,4)</sup>。

合流異常の発生頻度に関しては、対象とする母集団により異なって報告されている。1980～1984年に施行された133施設のアンケートによると12,399人の肝胆道系疾患手術例全体のうち3.3% (414人) が合流異常症を有し、胆嚢癌症例の10.4% (80/769人)、胆管癌症例の4.4%

(32/735人) が合流異常を合併すると報告されている<sup>16)</sup>。一方、ERCPを施行された27,079例の検討では0.03%が合流異常を有していると報告されている<sup>17)</sup>。さらに、合流異常における癌合併頻度に関しては、胆道癌の合併頻度は拡張型・成人が21.6% (215/997例) で非拡張型・成人が42.4% (218/514例) と、高率に胆道癌を合併していた<sup>18)</sup>。小児例は拡張型における胆管癌1例 (11歳) のみ<sup>19)</sup>で、非拡張型に小児癌合併例は認められなかったが、厚生労働省の人口動態統計による胆道癌の罹患率が人口100,000人あたり14.1人 (0.0141%) であることを考慮すると、膵・胆管合流異常における胆道癌では1,000～3,000倍の高危険率となる<sup>20)</sup>。

胆道癌合併例における癌局在の割合は拡張型・成人では胆嚢癌62.3%、胆管癌32.1%、胆嚢+胆管癌4.7%で、非拡張型・成人では胆嚢癌88.1%、胆管癌7.3%、胆嚢+胆管癌4.1%であった<sup>18)</sup>。胆管拡張の有無に関係なく、胆嚢癌の合併が最も高頻度で、非拡張型では胆管癌の頻度は比較的低率であった。非癌合併例も含めた成人例全体における癌合併率は拡張型では胆嚢癌13.4%、胆管癌7.0%、胆嚢+胆管癌1.0%で、非拡張型では胆嚢癌37.4%、胆管癌3.1%、胆嚢+胆管癌1.8%となり<sup>18)</sup>、最も低率である非拡張型胆管癌合併率でも200倍以上の高危険率となる<sup>20)</sup>。

これらのことから合流異常は胆管拡張の有無に関わりなく高率な胆道癌の癌発生母地で、特に胆嚢癌合併に注意する必要がある。しかしながら、比較的低頻度と考えられている非拡張型における胆管癌合併にも注意を払う必要があると考えられる。

今回の症例において、われわれは合流異常の胆道粘膜上皮における発癌機構についてエピジェネティックな遺伝子変異に注目して検討をおこなった結果、HDACが合流異常症例の胆嚢・胆管粘膜に過剰発現していることを確認した (図4)。このヒストンのアセチル化・脱アセチル化の過程での異常は発癌に関与し<sup>7)</sup>、HDACが過剰発現するとヒストンの脱アセチル化状態が誘導され、癌抑制遺伝子の転写の不活性化を介して発癌に働くと考えられている<sup>8)</sup>。このように発癌のポテンシャルマーカであるHDACの過剰発現からも分かるように、合流異常における胆道粘膜上皮は胆嚢・胆管ともに癌発生母地となりうると考えられ、発癌に関するさらなる研究により胆管非拡張型における胆管切除の是非についても、一定の見解が得られる可能性があると思われる。

結 語

以上より、胆管拡張型の膵・胆管合流異常症例は発癌のポテンシャルを有している可能性があると考えられる。今後は症例を増やしてHDACを含めた発癌関連遺伝子発現の検討を進め、発癌のポテンシャルから見た適切な術式選択を提唱したい。

文 献

- 1) The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction (JSPBM): The Committee of JSPBM for Diagnostic Criteria. Diagnostic criteria of pancreaticobiliary maljunction. *J. Hepato-Biliary-Pancre. Surg.*, 1: 219-221, 1994
- 2) 神澤輝美: 膵液胆道. 胆汁膵管逆流現象の臨床と病態. *胆道*, 21: 497-505, 2007
- 3) Shimada, K., Yanagisawa, J., Nakayama, F.: Increased lysophosphatidylcholine and pancreatic enzyme content in bile of patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. *Hepatology*, 13: 438-444, 1991
- 4) Tsuchida, A., Itoi, T.: Carcinogenesis and chemoprevention of biliary tract cancer in pancreaticobiliary maljunction. *World J. Gastrointest. Oncol.*, 2: 130-135, 2010
- 5) 森根裕二, 島田光生, 高松英夫, 田代征記: 全国集計からみた拡張型膵・胆管合流異常の特徴と胆道癌発生頻度. *胆と膵*, 29: 931-937, 2008
- 6) 大内田次郎, 千々岩一男, 旭吉正秀, 今村直哉 他: 胆管非拡張型の膵・胆管合流異常においては胆管切除の必要性はないか? *肝胆膵*, 58: 69-76, 2009
- 7) Johnstone, R. W.: Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 1: 287-299, 2002
- 8) Bergerf, S. L.: Histone modifications in transcriptional regulation. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 12: 142-148, 2002
- 9) 宮谷知彦, 栗田信浩, 西岡将規, 宮本英典 他: Barrett上皮の malignant potential に関する研究. *日本消化器病学会雑誌*, 104: 580, 2007
- 10) Kozumi, K., Kodama, T.: A case of cystic dilatation of the common bile duct and etiology of the disease. *Tokyo Med. J.*, 30: 1413-1423, 1916 (in Japanese)
- 11) Babbitt, D. P.: Congenital choledochal cysts: new etiological concept based on anomalous relationships of the common bile duct and pancreatic bulb. *Ann. Surg.*, 12: 231-240, 1969
- 12) The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction (JSPBM), The Committee of JSPBM for Diagnostic Criteria: Diagnostic criteria of pancreaticobiliary maljunction. *J. Hepato-Biliary-Pancre. Surg.*, 1: 219-221, 1994
- 13) 日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会: 膵・胆管合流異常の診断基準 (案). *胆と膵*, 8: 115-118, 1987
- 14) Dowdy, G. S., Waldron, G. W., Brown, W. G.: Surgical anatomy of the pancreaticobiliary ductal system. *Arch. Surg.*, 84: 229-246, 1962
- 15) Tashiro, S., Imaizumi, T., Ohkawa, H., Okada, A., *et al.*: Pancreaticobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey in Japan. *J. Hepato-Biliary-Pancre. Surg.*, 10: 345-351, 2003
- 16) Hasumi, A., Matsui, H., Sugioka, A., Uyama, I., *et al.*: Precancerous conditions of biliary tract cancer in patients with pancreaticobiliary maljunction: reappraisal of nationwide survey in Japan. *J. Hepato-Biliary-Pancre. Surg.*, 7: 551-555, 2000
- 17) Yamao, K., Mizutani, S., Nakazawa, S., Inui, K., *et al.*: Prospective study of the detection of anomalous connection of pancreatobiliary ducts during routine medical examinations. *Hepato-gastroenterology*, 43: 1238-1245, 1996
- 18) 森根裕二, 島田光生, 久山寿子, 高松英夫 他: 全国集計からみた先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常の胆道癌発生率とその特徴. *胆と膵*, 31: 1293-1299, 2010
- 19) Tanaka, S., Kubota, M., Yagi, M., Okuyama, N., *et al.*: An 11-year-old male patient demonstrating cholangiocarcinoma associated with congenital biliary dilatation. *Journal of Pediatric Surgery*, 41: E15-E19, 2006
- 20) Matsuda, T., Marugame, T., Kamo, K., Katanoda, K., *et al.*: The Japan Cancer Surveillance Research Group.: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2003: based on data from 13 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in

Japan (MCIJ) project. Jap. J. Clin. Oncol., 39 : 850-858, 2009

## *Infant biliary dilatation type pancreaticobiliary maljunction with the high expression of histone deacetylase : report of a case*

*Hiroki Mori, Hiroki Ishibashi, Hisako Kuyama, Satoru Imura, Yuji Morine, Tohru Utsunomiya, and Mitsuo Shimada*

*Department of Digestive Surgery and Transplantation, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Pancreaticobiliary maljunction (PBM) is the congenital malformation that the junction of the pancreatic and bile ducts is located outside of the duodenal wall anatomically, so sphincter function preventing to mix the bile and pancreatic juice does not act. In PBM, the mutual reflux of bile and pancreatic juice induces various diseases and becomes the cause of biliary tract cancer generation. PBM is divided into PBM with the biliary dilatation and PBM without the biliary dilatation. From the perspective of carcinogenesis, surgery to separate the pancreatic juice and bile by excision of extrahepatic biliary tract and hepaticojejunostomy is commonly performed in the former, the treatment of the latter is controversial, for instance ; the only cholecystectomy should be performed and excision of extrahepatic biliary tract is unnecessary or excision of extrahepatic biliary tract and hepaticojejunostomy should be done. In addition, histone acetylation and histone deacetylation is one of the important regulatory mechanism of gene transcription, the error of the balance between histone acetyltransferase (HAT) and histone deacetylase (HDAC) leads to carcinogenesis. In other words, HDAC has a carcinogenic potential. Overexpression of HDAC was found in the both resected gallbladder and bile duct mucosa of infant PBM patient with the biliary dilatation performed the excision of extrahepatic biliary tract and hepaticojejunostomy in our department. Appropriate treatment for PBM has not been established yet, but even infant case with PBM has carcinogenesis potential just like this case. In conclusion, further accumulation of cases including PBM without the biliary dilatation was thought to be essential though the excision of extrahepatic biliary tract and hepaticojejunostomy still seems to be required for infant PBM patient with the biliary dilatation.

Key words : pancreaticobiliary maljunction, biliary dilatation, biliary tract cancer, histone deacetylase

## 学会記事

### 第26回徳島医学会賞及び第5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、初期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26回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定し、第5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243回徳島医学会学術集会（夏期）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、受賞論文は次号に掲載予定です。

#### 徳島医学会賞 （大学関係者）



氏名：居村 暁  
生年月日：昭和46年9月20日  
出身大学：徳島大学医学部医学科  
所属：徳島大学病院消化器・移植外科

研究内容：高度肉眼的門脈侵襲陽性の進行肝臓に対する治療戦略～理論的根拠と臨床成績～受賞にあたり：

この度は第26回徳島医学会賞に選考していただき、誠にありがとうございます。選考していただきました先生方をはじめ関係各位の皆様には感謝いたします。

肉眼的門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌は、積極的な肝切除により治療切除が施行し得ても術後早期に制御不能な再発をきたし予後不良であり、外科切除だけでは癌を治癒させることはできないことが問題です。そこでわれわれは2000年以降、門脈二次分枝より中枢側まで腫瘍栓を認める（Vp>2）進行肝臓癌症例に対して、術後にインターフェロンα（IFNα）と5FU+CDDPを併用し全身投

与を行う Systemic IFN α+Low dose FP（IFP）療法を再発予防目的に補助療法として行ってきました。動注療法を行う施設もありますが、術後に動注カテーテル留置などの必要はなく簡便に開始できるメリットがあります。

今回の発表は門脈一次分枝～本幹に門脈腫瘍栓が存在する（Vp≥3）症例の治療成績を報告しました。IFP療法施行群は補助療法なしの対照群と比較し、有意に予後改善効果を認めました。しかし肉眼的治療切除し得ても circulating tumor cell は存在するため、IFP 施行群でも完全な再発制御は困難です。再発パターンの解析から、IFP 療法が、癌細胞の臓器への着床および転移臓器での増殖を抑制するのではないかと考え、マウス肝癌細胞株を用いて基礎的検討を行ったところ、IFNα が腫瘍細胞の増殖・浸潤を抑制すること、脾注肝転移モデルで転移を制御するという知見を得ました。

進行肝細胞癌治療における解決すべき問題点はまだありますが、治療成績向上に向けてさらに研究を行っていききたいと思います。

最後に、本研究を行うにあたりご指導ご鞭撻をいただきました島田光生教授をはじめ教室の先生方に厚く御礼申し上げます

#### （医師会関係者）



氏名：田山正伸  
生年月日：昭和26年8月11日  
出身大学：徳島大学医学部医学科  
所属：徳島市医師会  
田山チャイルドクリニック

研究内容：徳島市夜間休日急病診療所の現状と課題～小児救急体制の危機～

受賞にあたり：

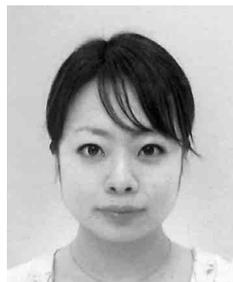
この度は、第26回徳島医学会賞に選考していただき、誠にありがとうございます。選考委員の諸先生をはじめ関係各位の皆様には深く感謝申し上げます。

私は平成6年に徳島市内で小児科診療所を開設し、地域医療に携わってきました。一方で、平成14年より徳島市医師会常任理事を拝命し、徳島市夜間休日急病診療所（以下、急病診療所と略す）の担当理事となり、運営に関わりました。急病診療所は平成9年に徳島市より委託されて徳島市医師会によって開設され、現在14年目となります。診療科目は小児科と内科の1次救急施設であり、患者数は当初7,8千人であったものが、徐々に増加し、年間1万3,4千人となりました。患者数の増加に伴い、平成18年より徳島市から徳島市医師会に指定管理者に指

定され、自主運営となりました。平成21年度は新型インフルエンザのパンデミックな流行により、患者数は開設以来最多の1万8千人を超えました。現在の課題は医師不足に伴う医師確保であり、とりわけ、小児科医の確保が次第に困難となってきたことです。今後、医師の高齢化に伴い、小児救急患者の増加に対応できるだけの小児救急体制を維持することが困難となります。そのため、長期的には小児科医の育成が必要であり、また、住民に対しても急病診療所の現状を周知し、不要不急の受診を控えるような啓発活動が必要と思われました。小児救急の抱える問題点である医師不足はここ徳島県においても同様であり、徳島県医療全体の中で検討すべきものと考えます。

最後になりますが、この14年間の期間、急病診療所に出務して下さった、医師、看護師、薬剤師及び事務職員の多大な労苦とボランティア精神に感謝し、その業務を運営した歴代の徳島市医師会会長及び役員各位、また、事務局の皆様へ感謝申し上げます。

#### 若手奨励賞



氏名：門田尚子<sup>かどなたかこ</sup>  
生年月日：昭和58年9月23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：選択的ニューロキニン1受容体拮抗薬による制吐剤が術後嘔気・嘔吐に及ぼす影響  
受賞にあたり：

この度は徳島医学会第5回若手奨励賞に選考頂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、ならびに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

私は麻酔科での研修中に、術後悪心・嘔吐【PONV】に関する臨床研究に携わる機会をいただきました。今回の研究では、NK-1受容体拮抗薬がPONVに及ぼす影響について報告しましたが、PONVに影響する因子は制吐薬だけでなく、患者既往、術式、麻酔内容など多岐にわたります。手術、麻酔の安全性が向上した現在、PONVは手術や麻酔の質を左右する重要な因子であり、生命予後に直接関与することは少ないとはいえ、時に患者にとって術後痛より耐えがたいものとなります。今回の研究をとおして、ただ手術が始まり、終わるのを待つだけではない、術前・術後をとおして患者の苦痛を取り除き、何が患者にとって有益かを常に考える必要性を強く認識しました。研修期間中にも関わらず、このような機会を与えてくださり、また非常に多くのご指導を賜りました

麻酔科の諸先生方に、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、日頃より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、スタッフの皆様方に心より御礼申し上げます。



氏名：西山 徹<sup>にしやま てる</sup>  
生年月日：昭和60年11月22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：急性期脳梗塞に対しt-PA療法が無効であった症例における経動脈的血栓破砕・吸引療法の有効性

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第5回若手奨励賞に選考頂き誠に有難うございます。選考していただきました先生方、並びに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

現在、急性期脳梗塞に対する有効な治療方法の一つとしてt-PAを用いた経静脈的線溶療法（t-PA療法）があげられます。t-PA療法にて治療効果を得られない症例では予後の改善は望み難いのが現状です。

当院ではt-PA療法が無効であった症例で、かつMRIでDiffusion-Perfusion-mismatchの継続している症例にたいし頸動脈的血栓破砕吸引術を行い、予後の改善に努めております。今回報告した症例のうち血栓破砕吸引術にて部分的にでも再開通を得られた場合、予後の改善を得られました。また、今後は血管内治療において新しいデバイスも登場してきており、更なる治療成績の上昇が期待されております。

私は脳神経外科での研修中に急性期脳梗塞の患者様を数多く担当させていただきましたが、転帰はさまざまであり今回の研究のような積極的な治療介入が予後改善に非常に重要であると感じました。

最後になりましたが脳神経外科での研修期間終了後にも関わらず今回の発表の為に多大なるご指導、御助言を頂きました徳島大学病院脳神経外科学永廣教授、里見先生、兼松先生、山口先生、スタッフの皆様方に心から御礼申し上げます。

また日頃より御指導、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、上田先生、スタッフの皆様方にも心から御礼申し上げます。

## 学会記事

第242回徳島医学会学術集会（平成22年度冬期）  
平成23年2月13日（日）：於 長井記念ホール

教授就任記念講演

手術不能進行胃癌に対する化学療法

高山 哲治（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部消化器内科学分野）

従来、胃癌は抗癌剤の効きにくい癌と考えられてきたが、新しい抗癌剤の開発により徐々に奏効率及び生存期間が改善されつつある。最近では、経口フッ化ピリミジンである S-1 と cisplatin (S-1+CDDP) の 2 剤併用療法の有効性が報告され、本邦では S-1+CDDP 療法が標準治療として最も広く用いられている。しかし、その奏効率は約 60%、生存期間はたかだか 1 年であり、さらに有効な治療法の確立が期待されている。われわれはこれまで、S-1+CDDP に作用機序の異なるタキサン系抗癌剤である docetaxel を加えた S-1+CDDP+docetaxel の 3 剤併用療法を立案し、その第 1 相試験を行うことにより至適投与量を設定するとともに、dose limiting toxicity (DLT) や他の副作用について報告してきた (Br J Cancer 97: 851-6, 2007)。次いで、S-1+CDDP+docetaxel 療法の多施設共同第 2 相試験を行い、高い奏効率 (89%) と生存期間 (22 ヶ月) が得られることを報告した (Cancer Chemother Pharmacol 66: 721-8, 2010)。また、本療法では手術不能進行胃癌症例の 20% 以上が downstaging を達成し、手術可能になることも報告した。以上のデータをもとに、現在本療法の第 3 相試験を企画しているところである。さらに、本療法の進行胃癌 (stage III) に対するネオアジュバント療法としての有効性についても検討中である。一方、最近癌治療の領域においては個別化医療の時代を迎えつつあり、治療薬の有効性を予測し得る分子マーカーの重要性が至適されている。そこでわれわれは、一次治療として本療法を行った切除不能進行胃癌症例を対象に、治療前の生検組織検体を用いて各種遺伝子発現プロファイルを作成し、効果予測マーカーの解析を行っている。すなわち、著効例 12 例と非奏効例 9 例を対象に、治療前の生検組織より癌組織のみをマイク

ロダイセクションにより抽出し、得られた RNA より cDNA を作成し、全ヒトゲノム遺伝子 (約 41000 個) を含む DNA chip を用いてマイクロアレイ解析を行った。本療法の著効群と非奏効群の間で有意に高い、あるいは低い 29 個の遺伝子を t-検定により選択し、このうち、Taqman PCR により定量可能な 10 遺伝子を選択した (特許申請中)。現在、これらの遺伝子の characterization を行い、効果予測マーカーとしての有用性を検討している。またこれらの遺伝子の薬剤感受性や耐性における意義を検討している。

セッション 1：シンポジウム

生体の低酸素応答と疾患治療への応用

座長 玉置 俊晃（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部薬理学分野）  
山野 利尚（徳島県医師会生涯教育委員会）

1. 生体の低酸素応答と病態

富田 修平（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部薬理学分野）

多細胞生物として構成される生体内では、その局所環境の酸素分圧は常に変動しており、細胞はさまざまな機構により適応する。近年、低酸素に対する生体適応の異常や破綻が多くの疾患や病態の成立とその進展に密接に関わることが明らかになってきており、生理学的のみならず臨床医学的にも生体低酸素応答制御機構の本質的理解が要求されている。疾患に伴う低酸素環境は、虚血性疾患や腫瘍のみならず代謝性疾患や炎症性疾患を含め各種疾患に観られており、疾患の発動因子のみならず修飾因子として病態に関与していると考えられる。低酸素応答性転写因子 (Hypoxia Inducible Factor) は、そのような生体内の酸素分圧の低下に伴い活性化される生体の低酸素ストレスに対する適応性を規定する分子として発見された。

近年、動脈硬化や病的血管新生の進展機序には局所の炎症が深く関与していることが明らかとなってきた。そのような病態局所の細胞で惹起される各種細胞内ストレス、細胞の増殖や代謝亢進が、細胞内のエネルギー消費が低酸素環境を引き起こすと考えられ、さまざまな細胞内シグナルを介して HIF の活性化が報告されている。

われわれは、動脈硬化や血管新生に伴う血管リモデリングに参与する細胞群の HIF がどのように機能し病態に参与するのかを分子レベルで理解するために、個体の細胞系譜別に HIF 遺伝子を欠損した疾患モデル動物を構築して、生理学的あるいは病態生理学的環境下に観られる HIF の機能解析を行ってきた。本講演では、病態における HIF を介する低酸素応答について考察するとともに、われわれが行ってきた研究について紹介する。

## 2. 低酸素標的薬剤のメディシナル・ブニコラージュと次世代医薬品ボロントレースドラッグの創生

堀 均, 宇都 義浩, 中田 栄司 (徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部ライフシステム部門)

要 旨：今回の「生体の低酸素応答と疾患治療への応用」に関するシンポジウムとして、われわれは「低酸素標的薬剤のメディシナル・ブニコラージュと次世代医薬品ボロントレースドラッグの創生」について答えたい。低酸素標的薬剤である低酸素細胞放射線増感剤およびハイポキシック・サイトトキシンは、分子標的薬剤と比べて活性本体が親電子性分子であるため分子設計が容易であり、比較的低分子で臨床試験に必要な大量合成も比較的容易なこと、さらに低酸素選択毒性であることなど、ドラッグデザインし易い化合物群である。今回われわれが現在開発中の低酸素標的薬剤の中から代表的な三例についてメディシナル・ブニコラージュ的にご紹介したい。

1) 多機能性低酸素細胞放射線増感剤：2-ニトロイミダゾールの低酸素腫瘍に対する選択性を高めたハイブリッド放射線増感剤の分子設計として抗血管新生・転移抑制・免疫賦活作用を有する TX-1877 をリードとして、さらに血管新生阻害活性剤 TX-2036 や、解糖系代謝の亢進を標的とした糖修飾 TX-2244 を開発しており、古典的放射線増感剤と分子標的薬剤のコラボレーションによる次世代型低酸素細胞放射線増感剤の創製を目指している。

2) 低酸素指向性 TPZ-ハイブリッド型 IDO 阻害剤：ハイポキシック・サイトトキシンであるチラパザミン (TPZ) をリードとして高い低酸素選択毒性と HIF-1 シグナル経路の阻害活性を有する TX-402 や、腫瘍の免疫抑制作用に深く関係する indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) 阻害活性を有する TX-2236 など分子設計し、*in vitro* 及び *in vivo* 系において抗腫瘍効果や血管新生阻害活性を報告している。

3) 新規ホウ素中性子捕捉療法剤：悪性脳腫瘍や悪性黒色腫に対して臨床応用が試みられているホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 用 10B 剤であるボロカプテイト (BSH) に低酸素腫瘍選択性を高める目的で、2-ニトロイミダゾールのハイブリッド薬剤 TX-2060 や TX-402 とのハイブリッド薬剤 TX-2100 を開発している。また最近われわれが次世代医薬品として提唱しているボロントレースドラッグの創生や化学的相互作用を超える破壊力をもつ Neutron Dynamic Therapy (NDT) 薬剤について、メディシナルケミストリーの視点から議論したい。

最後に、展望として今後益々生理的酸素濃度下の *in vitro* 実験が増えることが予想され、今回ご紹介した低酸素標的薬剤の特性が一般薬剤にも導入される時代が相当早く来るように思う。また今回ご紹介したわれわれの提唱したボロントレースドラッグや NDT 薬剤については、今後多くの研究者との共同研究により次世代の医薬品の《かたち》にしたいと思っている。

## 3. 消化器癌における HIF-1 の臨床的意義と治療への応用

宇都宮 徹 (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)  
(徳島大学病院がん診療連携センター)

1992年に生体における酸素恒常性を司る因子として低酸素誘導因子 Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) が報告されて以来、分子レベルでの研究が加速度的に進み癌の微小環境における HIF-1 の機能が次々と明らかになってきた。

われわれはこれまで、消化器癌における HIF-1 発現の臨床的意義について研究してきた。今回、胆道癌切除症例における HIF-1 発現と Histone deacetylase (HDAC), vascular endothelial growth factor (VEGF), 癌幹細胞関連マーカー (CD133) 発現との関連について、その臨床的意義と治療への応用の可能性も含めて報告する。

エピジェネティック修飾としての HDAC 発現は癌の発生や進展に参与するとの報告がある。肝内胆管癌において HDAC, HIF-1 発現と予後との関連を解析したところ、どちらも陽性例で陰性例に比べ有意に予後不良であった。また HDAC と HIF-1 発現は有意な正の相関を認め HDAC と HIF-1 共に陰性例の予後は極めて良好であるがどちらかが陽性例の予後は不良であった。胆嚢癌においても HIF-1 陽性例は有意に予後不良であった。

低酸素環境下では HIF-1 発現が亢進し血管新生が誘導されるとの報告がある。そこで、胆嚢癌における VEGF, HIF-1 発現の臨床的意義について検討したところ、HIF-1 陽性例で有意に肝浸潤、リンパ節転移、脈管侵襲が高頻度で予後が不良であった。一方、HDAC と VEGF 発現は有意な相関を認めず、VEGF 発現そのものも予後因子ではなかった。

近年、HDAC 修飾による癌幹細胞制御が期待されるとともに (*Cancer Res.* 2009), われわれも CD133 と HIF-1 との関連を報告している (*Shimada M et al. J Gastroenterol*, 2010)。このことから HDAC→HIF-1 を介した癌幹細胞制御という仮説に注目し、HDAC 阻害による癌幹細胞治療抵抗性の解除の試みを行った。肝内胆管癌にて CD133 と HIF-1 発現は正の相関を認め、CD133 陽性例の予後は有意に不良であった。また、胆管癌細胞株を用いて抗癌剤と HDAC 阻害剤 (VPA) との併用効果を検討したところ、抗癌剤の作用増強効果が確認された。さらに VPA は癌肝細胞の特徴である sphere 形成能を抑制し stemness gene の発現を抑制した。したがって、消化器癌幹細胞がヒストン脱アセチル化→HIF-1 を介したシグナルにより制御されており、ヒストンアセチル化 (脱アセチル化阻害) することで癌幹細胞の治療抵抗性を解除できることが示唆された。

以上のように、癌組織における HIF-1 発現の臨床的意義について、最近注目されている分子との関連でわれわれがこれまでに得た知見を中心に紹介したい。

#### 4. 腎臓病における酸素代謝異常と、新規低酸素治療ターゲットの探索

南学 正臣 (東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科)

腎臓は、動静脈酸素シャントのため酸素の取り込み効率が悪く、低酸素に脆弱な臓器である。慢性腎臓病の進行には低酸素が深く関与していることは、種々の動物モデルに pimonidazole, BOLD-MRI, 針電極による酸素分圧直接測定などを用いることで示された他、低酸素感知 transgenic 動物を用いても示されてきた。慢性腎臓病における低酸素の原因には線維化に伴う毛細血管網の脱落の他、レニン・アンジオテンシン系の亢進による血流の障害、尿毒素の蓄積による酸素代謝異常などが含まれる。現在、日常臨床で有効性が証明されているレニン・アンジオテンシン系阻害薬や尿毒素吸着薬の有効性は、

少なくともその一部は腎臓の低酸素の改善によるものである。

われわれは腎臓における慢性低酸素の病態生理をより深く理解するため、腎動脈狭窄により慢性低酸素状態にした腎臓の proteome/transcriptome 解析を行った。それにより、慢性低酸素状態にある腎臓では、本来上昇すべき抗酸化酵素 Cu/Zn-SOD の paradoxical な発現低下が TNF-alpha により起こされていることや、種々のグロビン分子が低酸素により変動し、それらが抗酸化作用を呈していることが分かった。特に新規グロビン分子であるサイトグロビンは、腎臓の間質の線維芽細胞と思われる細胞に存在し、虚血再還流急性腎不全モデルや 5/6 腎摘慢性腎不全モデルで発現が上昇する。サイトグロビンは抗酸化作用を持ち、サイトグロビン transgenic 動物では酸化ストレスの軽減に伴う障害の軽減が認められた。これらの分子は、主に細胞が低酸素に対する防御システムとして備えている hypoxia-inducible factor (HIF) による適応応答として発現変動していると理解される。HIF は生体の低酸素応答の中心となる転写調節因子であり、われわれは HIF の新規ターゲットを同定するため、培養血管内皮細胞を用い、HIF によるクロマチン免疫沈降を行ってそのサンプルを次世代シーケンサーでゲノムワイドに解析する ChIP-Seq の手法を用いて HIF のターゲットを同定した。これによって、従来から知られていた HIF のターゲット分子に加え新規 HIF ターゲット分子が見出され、そのうちのあるものは siRNA による実験により血管新生に関与することが示された。

今後 HIF の研究が進むことにより、脳梗塞、虚血性心疾患など慢性腎臓病以外で低酸素が病態に深く関与する疾患において、更には低酸素に対する細胞の抵抗性が問題となる悪性腫瘍においても、その病態生理の解明と新規治療法の開発が大きく進展するものと期待される。

#### セッション 2 : 公開シンポジウム

##### 心筋梗塞から身を守る

一発作が起こる前と起こってからできることー  
(発症の現場から急性期治療まで)

座長 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)

松岡 優 (徳島県医師会生涯教育委員会)

## 1. 心筋梗塞と生活習慣病

— 中高年者の健康管理の事例 —

山田 博胤（徳島大学病院循環器内科）

心臓は、1日に約10万回も収縮と拡張を繰り返して、身体のすべての組織に血液を供給するポンプの役割を果たし、一生休むことなく動き続け、私たちの命を支えています。この心臓の大部分は心筋といわれる筋肉ですが、その心筋に栄養分や酸素を供給する動脈のことを冠動脈と言います。心筋梗塞とは、冠動脈が動脈硬化によって狭窄あるいは閉塞して、栄養分や酸素を受け取れなくなった心筋が壊死してしまう病気です。発症の急性期には、ひどい胸痛に襲われるだけでなく、心臓のポンプの役割が低下することで心不全が生じたり、重篤な不整脈が起こることもあります。また、急性期を乗り越えることができたとしても、心臓がその役割を十分に果たせなくなってしまい、息切れやむくみの原因となったり、日常生活さえ困難になってしまったりすることもあります。現在、日本人の死因の第2位を心臓病が占めており、その多くが心筋梗塞といっても過言ではありません。

このような恐ろしい心筋梗塞の元凶は、冠動脈の動脈硬化です。この動脈硬化には、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙などが関わっていますが、これらは生活習慣病の代表的な疾患でもあります。つまり、生活習慣病が動脈硬化を促進し、冠動脈に生じた動脈硬化から心筋梗塞が発症します。すなわち、心筋梗塞は生活習慣病の最終段階とも言えるのです。この動脈硬化が恐ろしいのは、ほとんど自覚症状がないまま進行することです。そして、ある日突然心臓発作に襲われて、命を落とすことがあるのです。仮に死を免れても、上述のごとく大きな後遺症が残ることもあります。

しかし、心筋梗塞は予防することができます。また、万一発症しても早期に適切な治療を行えば克服することも可能です。心筋梗塞を予防するためには、動脈硬化を起こす生活習慣病を改善することが重要です。運動療法、食事療法を中心に、さまざまな薬剤を上手に利用すれば、生活習慣病はたいてい克服することができます。

今回のシンポジウムでは、心筋梗塞を正しく理解し、恐ろしい心臓発作が予防できる知識を身につけていただきたいと思います。本講演では、心筋梗塞がどんな病気であるか、動脈硬化とは？心筋梗塞や動脈硬化と生活習慣病との関わりについてお話ししたいと思います。

## 2. 生活習慣病を防ぐための運動療法

— メタボリックシンドローム対策 —

三浦 哉（徳島大学大学院ソシオアーツアンドサイエンス研究部）

生活習慣病は、食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣が、その発症・進行に関与する疾患であり、現在わが国では高血圧症、糖尿病、脂質異常症、肥満症に罹患している割合が高い現状である。この生活習慣病は、脳血管疾患、心筋梗塞といった致死率が高く、また、その後の後遺症で生活の質（QOL）の低下に影響する循環器疾患の発症につながるために、一次予防が大変重要となる。このような状況の中、厚生労働省、自治体、研究機関などが中心となり、生活習慣病への対策が検討され、近年、運動・身体活動の重要性が強く叫ばれるようになった。

これまでに徳島県内の約1500名の中高齢者を対象に身体活動量と生活習慣病に関連する評価項目との関係を検討したところ、1週間に2日以上、1回につき30分以上の運動を実施している中高齢者は、①収縮期・拡張期血圧が低い、②動脈硬化の指標である脈波伝播速度が遅い（動脈の柔軟性が高い）、③空腹時血糖値が低い、④総コレステロール値が低い、⑤体脂肪率が低いなどの点が明らかになった。また、中高齢者を対象に、60～90分間の有酸素性／無酸素性運動で構成される運動プログラムを週2回の頻度で3ヵ月間実施することで、血圧、脈波伝播速度、体脂肪率などがそれぞれ低下することが明らかになった。このように生活習慣病、特に循環器疾患の予防のためには定期的な運動（運動習慣）の重要性が明確になっている。

一方、運動を実施する上では運動の種目、強度、時間、頻度、期間といった運動の中身が重要となる。生活習慣病に対する運動療法・運動指針については、他の食事療法、薬物療法などと比較して、詳細な内容が十分に確立しておらず、そのために運動による一次予防が十分に浸透していない。

そこで本シンポジウムでは、徳島大学大学院SAS研究部で実施している地域貢献支援事業（健康づくり支援）などで得られたデータを基に、生活習慣病、特に高血圧症をはじめとした循環器疾患に対する運動療法として、有効な運動種目、強度、頻度、留意点などについて概説する予定である。

### 3. 生活習慣病を防ぐための食事療法

—メタボリックシンドローム対策—

橋本 理恵（徳島大学病院栄養管理室）

近年、食生活の欧米化による栄養過多やバランスの悪い食事、またライフスタイルの変化による運動不足などによって、肥満症、脂質異常症、高血圧、糖尿病などの生活習慣病が増加しています。生活習慣病は心筋梗塞などの動脈硬化性疾患を引き起こす危険因子です。

食生活の変化が生活習慣病に与える影響は大きく、動物性たんぱく質や脂肪等を多く摂取する欧米型の食事により、今までは動脈硬化性疾患が少ないと言われてきた日本人でも、心筋梗塞などの動脈硬化性疾患が増加することが、ハワイに在住する日系人男性を対象とした調査などからもわかっています。こうした傾向は、日本だけではなく経済発展を遂げたアジア諸国などでも見られています。

現在、日本では特に男性の肥満傾向が顕著となっており、とくに40歳代から60歳代の男性の肥満者は30%を超え、約3人に1人が肥満ということになります。なかでも内臓脂肪の蓄積による肥満は、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧などの代謝性疾患が集積しているメタボリックシンドロームをひきおこします。メタボリックシンドロームは、生活習慣病の中核をなす血管病の重大な発症要因となることが明らかとなっています。

このような疾病を引き起こさないためには、食事療法や運動療法などの生活習慣の改善を行ない、内臓脂肪を増やさないことが重要となってきます。食事療法としては、適量のエネルギーや適量の脂肪を摂取すること、また脂肪の内容については青魚に多く含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸を増やすなどがポイントとなってきます。そしてさらにバランスのよい食事をとることが心筋梗塞などの動脈硬化性疾患を予防することに繋がります。疾病を予防し健康寿命を確保することは、日常生活の質（QOL）の維持につながると言えるでしょう。

本講演では、動脈硬化性疾患を予防するための食事療法について、ガイドラインをふまえながら具体的に紹介したいと思います。

### 4. 心筋梗塞の最新の治療について

—健康管理に関する最近の話題—

若槻 哲三（徳島大学病院循環器内科）

心筋梗塞の治療に関しては、生活習慣病を始めとする冠動脈硬化危険因子の改善が重要であり、一次予防が治療の中で大きな比重を占めることは周知のことである。また発症後の陳旧化したものに対しては、心臓リハビリテーションや二次予防が非常に重要となって来る。これらの内容に関しては本シンポジウム内の他の御講演にお任せすることとし、本発表では急性心筋梗塞（Acute myocardial infarction: AMI）発症の際の実際の医療現場での治療について概説させて頂く。

AMIは冠動脈の不安定粥腫の破綻を契機に突然に冠動脈内血栓が生じることで血流途絶が発生し心筋壊死が進行する病態である。したがってAMI治療のコンセプトは1秒でも早く冠動脈の再灌流を図ることであり、従来より薬物全身投与や心臓カテーテルによる局所投与などの血栓溶解療法が試みられてきた。しかしながら、これらの治療効果には不安定な要素が多く合併症の頻度も高かった。それらに対し四半世紀前より急速に発展して来た心臓カテーテル治療（経皮的冠動脈形成術、Percutaneous coronary intervention: PCI）はその適応を直ぐにAMI治療へと広げ、再灌流の迅速性と確実性により緊急カテーテル治療として現在まで広く普及して来た。特に本邦においては諸外国に比し、AMI発症の現場と各PCI医療施設との距離が比較的短いという状況や日本人特有のPCI手技の熟練性により、AMI治療はこのPCIによるdirectな冠再灌流治療が主流となっている。さらにカテーテルを用いた急性期治療は、従来の風船による冠動脈形成術（Balloon angioplasty）から冠動脈ステント植え込みや局所血栓吸引術などのdeviceや手技が開発され発展して来ている。また、以上のような迅速な直接的冠動脈再灌流に加え、心筋保護や他の冠脆弱粥腫への対応・二次予防の観点から早期の薬物治療も非常に重要であり、deviceや手技に対する薬物の付随も必要となっている。

AMIの治療においては再灌流治療ばかりではなく、心筋梗塞急性期の合併症に対する対応も重要で、それらに対する薬物治療を始め、致死的不整脈に対するDCショック（最近はさまざまな場所に自動体外式除細動器（AED）が普及）や一時的ペースメーカーなどの電気的治療、また急性に障害された心機能に対し大動脈内バルーンポンピング（IABP）や経皮的心肺補助装置（PCPS）の装着が状況に合わせて迅速に行われることが必要である。また先にも述べた通りAMI治療は発症から少しでも早く対応することが重要であり、その意味では医療施設

内での治療の確立にも増して病院到着前までの対応、すなわち病態発症の現場から再灌流治療の現場までのネットワークを如何に迅速で太いものに構築するかということがもう一つの大きなポイントとなる。

以上のような観点から、本発表では実際の症例に即して急性期治療について概説させて頂く。

## 5. 心筋梗塞後のリハビリテーションと再発予防

－職場復帰のために－

長山 雅俊（(財)日本心臓血圧研究振興会附属  
榊原記念病院循環器内科）

要 旨：欧米に比べ20年遅れているとされるわが国の心臓リハビリテーションもこの数年の間に大きな変化を成し遂げようとしています。十分な体制で心臓リハビリテーションを行うことのできる施設はまだ多くはありませんが、今までカテーテル治療を中心に展開してきた急性期病院や全国的に名の知れた病院の多くが、真剣にその導入を考えていると聞きます。その背景には平成18年度の診療報酬改定があり、慢性心不全など保険適用疾患の拡大が大きなビジネスチャンスに繋がると捉えられていることでもあります。心臓リハビリテーションのQOLや予後に対する効果が認知されつつあることが大きいのではないのでしょうか。また、カテーテル治療を専門にする先生方も、薬剤溶出性ステント全盛の時代となった今になって、カテーテル治療があくまでも局所治療であり、長期予後の改善には十分ではないということによりやく気づきだしたこともあるのだと思います。

患者さんにとっては、カテーテル治療や手術など、急性期治療が終わってから、自分の病気との付き合いが始まると言っても過言ではありません。そんな患者さんにとっての願いは何でしょうか。それは、「自分の心臓の許される範囲の中で、どれだけ元気になれるのでしょうか?」、「どうしたら元気になれるのでしょうか?」、「再発を防ぐことはできるのでしょうか?」といった、正に当たり前の願いと言えますが、この素朴な願いに対して、現代の医療ではどれだけ答えることができるのでしょうか。

心臓リハビリテーションは、急性心筋梗塞発症後患者さんの管理の手法として発展してきた学問です。研究が始まった当初には、早期離床、早期リハビリテーションが患者さんの社会復帰を早くすることが分かりました。その後、より良い運動能力の獲得や質の高い生活が獲得

できること、更には再発を予防することができる事が分かってきました。また、最近のコレステロール低下薬や抗酸化薬を用い、そして厳密な低脂質食を守り、運動やストレス管理をきちんと行うことにより、狭心症や心筋梗塞の再発を80~90%も予防することができるという報告もあります。

心臓リハビリテーションは、医師や看護師ばかりでなく、理学療法士、管理栄養士、薬剤師、運動指導者、臨床心理士など、多くの専門職でのチーム医療で行われます。患者さんやご家族を中心に、多くの専門職が手をつないで見守ってくれているというイメージです。病気や体の相談から、日常生活や食事について、更には心の状態や生活の質についてもご相談に応じることができます。また、心臓リハビリテーション室には沢山の元気になった先輩たちもいらっしゃるのので、経験談なども聞くことができます。

本シンポジウムでは、私たちが病院で行っている包括的心臓リハビリテーションを紹介するなかで、心臓リハビリテーションの素晴らしさについてお話したいと思います。

## ポスターセッション

### 1. 医療安全の学習基盤形成を目指した早期職種間連携教育の取り組み

岩田 貴, 長宗 雅美, 辻 暁子, 福富 美紀,  
射場 智美, 赤池 雅史 (徳島大学大学院ヘルスバイ  
オサイエンス研究部医療教育開発センター)

[背景] 安心・安全な医療の提供には高い専門性とチーム医療が不可欠である。しかしながら、医療安全の体系的な卒前教育は不十分であり、診療実務の中で学習しているのが現状である。そこで本取り組みでは、大学入学後早期の段階において職種間連携教育 (IPE) を実施し、医療安全を学ぶ基盤形成づくりを試みた。

[方法] 対象は医・歯・薬学部1年次373名 (全体の88%) で、複数学科の学生で構成した小グループのワークショップ形式で実施した。まず、医療安全に関するDVDを視聴し、実際の医療事故を題材とした事例シナリオを読んだ後に、「医療の質と安全を向上させる為に私達が学ぶこと」をテーマとして、KJ法により学習項目のプロダクトを作成し、終了後にアンケート調査を行った。

[結果] 専門教育がほぼ未履修の段階にも関わらず、コ

コミュニケーション、チームワーク、他職種の理解、状況把握・決断、確認、個人的限界の認識等、医療安全に最も必要なノンテクニカルスキルに関する学習項目を多く挙げることができた。また、他職種に対するイメージの変化が認められ、参加学生の約80%が学部学科横断的なチーム医療教育が必要と回答した。

【結論】入学早期からワークショップ形式で実施する職種間連携教育は、医療安全の学習基盤の形成に有効であると考えられた。今後は専門教育の進行と連動した多年生積み上げ式の教育プログラム開発へ発展させる必要がある。

## 2. 高血圧予防をテーマにした市民公開講座参加者の保健行動について

岡久 玲子, 多田 敏子, 藤井智恵子, 松下 恭子  
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部地域看護学分野)  
佐田 政隆 (同 循環器内科学分野)

【目的】高血圧予防をテーマとして開催された公開講座に参加した市民を対象に行ったアンケート調査結果から、参加者の保健行動の特性について検討することを目的とした。

【方法】対象は、応募して公開講座に参加した者である。調査は自記式調査用紙を公開講座開始前に配布し、終了後に自主的に回収箱に提出する方法で行った。調査内容は、身長、体重、食事、運動、睡眠等の生活習慣に関するものである。調査時期は2010年10月である。無記名の調査により調査対象者を特定することなく集計・分析を行った。

【結果】回答があったのは参加者650人中419人で回収率は64.5%であった。対象者の平均年齢は66.7±12.1歳で男性が119人(28.4%)、女性は300人(71.6%)であった。市民公開講座を知ったのは「新聞」と回答したのが最も多く、364人(86.9%)であった。公開講座に参加した理由で最も多かったのは「自分が高血圧」が最も多く241人(57.5%)であった。現在の生活習慣について「改善したい」と回答したのは316人(75.4%)であった。「講演を聞いて自分がすぐにできること」という質問には全員が自由記述で詳細に回答しており、大半が運動と減塩等の食事に関する内容を併記していた。

【考察】公開講座に参加する市民は、自分の高血圧改善

のために学習し生活習慣を見直したいという要望を持っていることが分かった。市民は学習の機会を得ることで、主体的にその内容を反映した保健行動を考えていると考えられた。

## 3. 徳島市夜間休日急病診療所の現状と課題

### －小児救急体制の危機－

田山 正伸, 岡部 達彦, 中瀬 勝則, 宇都宮正登,  
豊崎 纏 (徳島市医師会)

徳島市夜間休日急病診療所は平成9年徳島市が開設し、現在14年目を迎えます。小児科と内科を標榜する一次救急施設で、1年365日夜間と休祭日の昼間に診療し、現在指定管理者である徳島市医師会が運営しています。出務医師は徳島市医師会員を中心として、小児科医不足のため、小児科を標榜する内科医や近隣の医師会員及び勤務医の協力を得ています。年間患者数は、開設当初約7,000人で、平成13年ふれあい健康館に移転後利便性が高まり、年間1万人を超えて、毎年1万3～4千人を維持していました。平成21年新型インフルエンザの流行も重なり、開設後最多の1万8千人(うち小児科12,767人)を超えました。同年度徳島県の小児救急患者数からみると、東部地区5輪番病院の合計患者数12,150人に匹敵し、徳島赤十字病院の10,319人を上回る患者数となっています。平成22年現在、出務小児科医(39名)の平均年齢は52.8歳、内科医(87名)は55.1歳であり、医師の高齢化が進んでいます。一方、住民の小児救急に対するニーズは高く、コンビニ受診が増加しています。徳島県で小児科医は不足しており、今後も小児科医の確保が困難となりますので、住民に不要不急な受診を控える啓発も必要です。病院勤務医が疲弊している現状と開業医の高齢化に伴い、徳島市夜間休日急病診療所を中心とした、現状の一次小児救急体制を維持することへの対応が望まれます。

## 4. 徳島県消防防災ヘリコプターによるドクターヘリ機能運用の現状と問題点

福田 靖, 加藤 道久, 神山 有史 (徳島赤十字病院救急部)  
當別當庸子, 箕田 直治, 郷 律子 (同 麻酔科)  
桐本 雅史 (徳島県消防防災航空隊)

徳島県では平成20年8月1日より県消防防災ヘリコプター（以下防災ヘリ）を用いてドクターヘリ機能運用を開始した。これは医師が防災ヘリに搭乗し、現場に赴いて傷病者に救命処置等を行い医療機関へ搬送するものである。県全域が防災ヘリで搬送可能な距離にあり、医師の搭乗は徳島赤十字病院に要請される。平成22年10月31日までの27ヵ月間に計84回の搬送があり、全例当院へ収容した。当初は他の病院からの転院搬送が大半であったが、次第に救急隊からの直接要請が多くなり全体の32%を占めている。主な搬送地域は陸路搬送でも時間のかかる県南部及び山間部からであった。疾患別では外傷が35%、脳血管疾患が32%、循環器疾患が21%であり、救急外来での死亡はなく、7例（8.3%）が入院後死亡した。当院へのヘリ要請から医師が同乗して当院を出発するまでの時間は、運用開始当初6ヵ月は平均31分かかっていたが、次の6ヵ月では平均22分となり以後も短縮されつつある。搬送件数は平成22年になり減少傾向となったが、重症症例の割合が増加した。今後もヘリ搬送に関する啓蒙を行い、救急隊との症例検討会を開催し、医療機関、救急隊からの搬送を増やす努力を行ってゆく。今後徳島県で導入が予定されているドクターヘリも見据え、防災ヘリの救急搬送の現状と問題点を報告する。

#### 5. 実践死後画像診断 — ドイツ・ハンブルグ大学法医学研究所の新しい取り組み —

主田 英之、徳永 逸夫、石上安希子、西村 明儒  
（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部法医学分野）

主田 英之、Axel Heinemann, Hermann Vogel,  
Klaus Pueschel（ハンブルグ大学医療センター法医学研究所法医画像グループ）

#### 要旨：

近年、死後画像診断の有用性が認識されるにつれ、わが国の死因究明制度においていかに有効なシステムを構築するかが議論されつつある。本報告では、ドイツにおける試みを紹介し、わが国における死後画像診断システム構築の一助としたい。

ハンブルグ大学医療センター法医学研究所は、ドイツ第2の都市ハンブルグ（北部の中核都市、人口約200万人）の中央付近に位置し、年間3500体の検案を行い、その内1300体を解剖している。2008年にCTスキャンを導

入し、解剖前の死後CT撮影を開始した。撮影されたCT画像は、毎日、専属放射線科医が読影の後、報告書を作成し、解剖報告書と共に保管される。司法解剖の場合は、画像データを報告書と共に検察官に提出する。このような法医解剖と死後画像診断とが組み合わされたハンブルグの死因究明のシステムを紹介する。

また、これらシステムとしての取り組みと同時に、死後画像を用いた診断精度を向上させるための研究を行っている。今回は、血管造影に関するテーマを紹介する。診断の異状死体の死因の中で、虚血性心疾患を始めとする心血管系疾患は多くを占めるが、その診断は容易ではない。当研究所では、死後変化として脈管内に発生する腐敗ガスを用いて血管を描写し、内腔を評価する方法を検討している。又、空気を用いて血管描写する方法を考案しており、これらの造影剤を用いない新しい試みについて提示する。

#### 6. 地域医療のやりがい — 5年間の経験より —

本田 壮一、小原 聡彦（美波町国民健康保険由岐病院内科）

橋本 崇代（同 外科）

【目的】当院は、海部郡（南部Ⅱ保健医療圏）にある小病院（一般病床数50）である。持続可能な地域医療を担うための病院・医療従事者のありかたを考察する。

【方法】2005年4月から10年3月までの5年間の当院の診療活動を振り返り、今後5年の目標を考える。【結果】地域住民の高齢化に伴い、外来・入院患者の平均年齢が上昇している。高齢者の長期臥床状態（いわゆる「寝たきり」）、嚥下困難、認知症、難聴に対応するため、専門的な診療・労力が必要となっている。また、informed consentを行うにも、患者自身には不可能な場合が増え、家族（多くの場合、町外・県外在住）に連絡する必要がある。当院では09年4月より、常勤医師の1名が退職し3人での診療体制となった。非常勤医師（宿直医・学会や研修への出張の際の代診医）を探すのに苦労している。06年3月、母体の町が合併し、新町内に2つの町立病院がある。07年5月には、高規格道が一部開通し、町内の移動が便利になった。救急医療・時間外診療を担う医師・コメディカルの体力維持・メンタルヘルスが課題となっている。医療連携による診療レベルの底上げ、研修医・医学生の実習を受け入れることなどで、やりがいを

感じている。【結論】高齢者医療に病院の構造・マンパワーが適応していないが、診療におけるやりがいをさがし、「思いやり」の心を持ち、医師を含むスタッフの健康維持がのぞまれる。

#### 7. 高校生の学校糖尿病検尿検診システムについて

勢井 雅子, 井本 逸勢 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人類遺伝学分野)

小谷裕美子, 香美 祥二 (同 小児医学分野)

(徳島県医師会生活習慣病予防対策委員会小児生活習慣病対策班)

「小児期より生涯を通じた健康づくり」推進のために徳島県医師会生活習慣病予防対策委員会は平成12年度より行政、医療、学術、保健、教育現場の関係者が連携して活動を続けている。設立時より、肥満状況把握のために県下の全小中学生（毎年約7万人）の体格調査を実施し、これまで継続している。また平成15年度から、春の学校健診において高度肥満であったものと学校検尿で異常のあったものを対象に医療機関受診を勧める個別アプローチが全県下でシステムとして稼働している。高校生に対しては、平成19年度から体格調査、平成21年度から「肥満健康管理システム」を実施しているが、学校検尿については従来のみであった。徳島県医師会生活習慣病予防対策委員会小児生活習慣病対策班は高校生を対象とした「学校糖尿病検尿検診システム」を平成23年度より開始するため、学校用および医療機関用マニュアルを作成している。小中学生を対象としたこれまでの「学校検尿検診システム」によって、毎年、新規に5～6名が糖尿病（または境界型）と診断されており、徳島大学病院小児科が三次医療機関として確定診断およびフォローに努めている。尿糖陽性率が小中学生の約2倍である高校生を対象とした本システムは、将来につづく糖尿病対策の一つであり、集団アプローチとともに、「一人でも予防する」個別アプローチのため、県内各医療機関の理解と協力を願う。

#### 8. 徳島県における小児人工内耳の現状

島田 亜紀, 千田いづみ, 島谷 美映, 中村 和己, 武田 憲昭 (徳島大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科)  
宇高 二良, 長嶋比奈美 (宇高耳鼻咽喉科医院)

徳島県では人工内耳手術施設である徳島大学病院と唯一の教育機関である聾学校と聾学校の校医の3者で連携し、人工内耳手術を受けた小児の聴覚管理、ハビリテーション、言語発達評価などを行っている。

徳島大学病院では2003年より小児人工内耳手術を開始し、現在7年が経過した。徳島県在住の小児人工内耳症例26例を対象に現状についての調査を行い、徳島県での人工内耳術後のフォローアップ体制について検討した。

26例中18例は徳島大学病院での手術症例であった。他の例のうち、7例は他県での手術症例、1例は他県からの転入症例であった。手術時期については1歳代はおらず、2歳代が4例、3歳代が6例、4歳代が6例、5歳代が3例、6歳代が2例であった。26例中20例は聾学校に通学中であった。6例は聾学校から地域の普通学校難聴学級に移行しており、移行した時期は幼稚園年長、就学時、小学校1,2年生時であった。普通学校に移行した後も徳島大学病院と聾学校および聾学校の校医の3者による小児人工内耳手術症例の支援体制は変わらず継続しており、普通学校で学習や学校生活に適應できず、聾学校に戻る症例は認めなかった。

徳島県では、徳島大学病院と聾学校および聾学校の校医が連携して、人工内耳手術を受けた児のフォローアップをする体制が確立していると考えられる。

#### 9. 運動負荷心エコー法を用いた膠原病例における潜在性肺動脈性肺高血圧症の検出

清水 拓, 楠瀬 賢也, 山田 博胤, 西尾 進, 玉井 利奈, 遠藤 桂輔, 佐藤 光代, 河野 裕美, 赤池 雅史, 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)

【背景】強皮症などの膠原病では、肺動脈性肺高血圧症(PAH)の合併が患者の予後に大きな影響を及ぼす。PAHの早期スクリーニングには心エコー検査が有用であるとされているが、安静時の検査では労作性に出現するPAHの診断はできない。われわれは、運動負荷心エコー検査により潜在性PAHの診断が可能であるかを検討した。【方法】臨床的にPAHが疑われたが安静時にはPAHを呈さない膠原病42例において、6分間歩行を施行し、運動前後の三尖弁逆流ピーク速度を計測した。運動負荷により推定肺動脈収縮期圧(sPAP)が10mmHg以上上昇し、かつsPAP $\geq$ 40mmHgとなった症例を潜

在性 PAH と診断した。【結果】全例において安静時の心エコー検査では異常を認めず、安静時平均 sPAP は  $22 \pm 8$  mmHg であった。運動負荷により潜在性 PAH と診断された症例は、安静時に sPAP が  $33.8 \pm 6.8$  mmHg であったが、6 分間歩行運動負荷により  $50.3$  mmHg  $\pm$   $10.3$  mmHg まで上昇した。【結語】運動負荷心エコー検査により、潜在性 PAH が検出可能であった。運動負荷心エコー検査は PAH の早期スクリーニング法として有用であると考えられた。

#### 10. 胃癌腹膜播種症例に対する新たな治療戦略

—Thrombospondin 1 に注目して—

吉川 幸造, 島田 光生, 栗田 信浩, 岩田 貴,  
西岡 将規, 森本 慎也, 宮谷 知彦, 柏原 秀也,  
三上 千絵 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部消化器・移植外科学分野)

##### 【はじめに】

Thrombospondin 1 (THBS 1) は細胞外マトリックス蛋白で、腫瘍発育、血管新生し、肺癌の化学療法で効果予測因子となることが報告されている。今回、基礎検討として進行再発胃癌で THBS 1 発現が血管新生に関与する事を確認し、腹膜播種症例に対する TS-1 併用 paclitaxel 腹腔内投与 (PTX i.p.) Phase I study でも、DNA microarray にて THBS 1 が効果予測として同定された。胃癌腹膜播種症例の個別化治療戦略の可能性を THBS 1 発現から検討する。

##### 【方法】

(基礎検討) 進行再発胃癌 65 例 (全例抗癌剤治療施行) を対象に THBS1, VEGF, Microvessel density (MVD) を免疫染色し、これらの相関を検討した。

(臨床検討)

1. 腹膜播種症例に対して術前に TS-1 併用 PTX i. p. を施行し、12 例に対して focused DNA microarray を施行した。
2. 腹膜播種症例 59 例 (Taxane 投与: 38 例, CDDP 投与 16 例, CPT11 投与: 15 例), THBS 1 発現と予後との相関を検討した。

##### 【結果】

(基礎検討) THBS 1 陽性例は 17 例 (26.1%) で、予後は陰性例より有意に良好であった ( $P < 0.05$ )。THBS 1 陽性例では VEGF, MVD は有意に発現が高値であった

(VEGF:  $101.2$  vs  $55.2$  count, MVD:  $82.4$  vs  $54.1\%$   $P < 0.05$ )。

(臨床検討)

1. 12 例中、腹水消失など臨床的効果が確認されたのは 6 例であり、HDAC 等とともに THBS 1 が有意な効果予測因子として同定された。

2. 腹膜播種症例に対し Taxane を使用した 38 例で、THBS 1 陽性例は有意に予後良好であり、CPT11, CDDP 使用例では有意差がなかった。

##### 【結論】

THBS 1 は、血管新生を介して抗癌剤感受性に関与し、胃癌腹膜播種症例では Taxane の効果・予後予測因子となり、個別化治療の確立に有用である。

#### 11. 高度肉眼的門脈侵襲陽性の進行肝癌に対する治療戦略

—理論的根拠と臨床成績—

居村 暁, 島田, 光生, 山田眞一郎, 浅野間理仁,  
齋藤 裕, 岩橋 衆一, 花岡 潤, 森 大樹,  
池本 哲也, 森根 裕二, 宇都宮 徹, 三宅 秀則  
(徳島大学病院消化器・移植外科)

【はじめに】  $V_p > 3$  門脈侵襲を有する高度進行肝癌に対する補助療法としての IFN 併用 Low-dose FP 療法 (IFP) の有用性と切除不能肝癌に対するソラフェニブの可能性を検討し、高度進行肝癌への治療戦略を提案する。

【方法】 検討 1. 基礎的検討: [in vitro] MH134 肝癌細胞に対する IFN $\alpha$  の抗腫瘍効果。[in vivo] 皮下腫瘍モデルで IFN $\alpha$  の腫瘍増殖抑制および脾注肝転移モデルでの IFN $\alpha$  の転移抑制効果。

検討 2.  $V_p > 3$  肝癌 14 例 (IFP 群 8 例, 非施行群 6 例) での臨床病理学的検討。

検討 3. 切除不能肝癌 (18 例) に対するソラフェニブの治療効果の検討。

【結果】 1. MH134 細胞は PegIFN $\alpha$  により増殖、浸潤が抑制され、皮下腫瘍モデルでの増殖抑制を確認した。脾注肝転移モデルで PegIFN $\alpha$  は転移個数を減少し、転移巣の MVD を減少した。

2. 累積、無再発生存率とも IFP 群が非施行群と比較し有意に良好であった (1 年:  $100\%$  vs  $0\%$ , 3 年:  $86\%$  vs  $0\%$ , 1 年:  $50\%$  vs  $0\%$ , 3 年:  $50\%$  vs  $0\%$ ,  $P < 0.01$ )。再発パターンでは IFP 群は局所治療で制御可能な再発もあったが、非施行群は残肝多発、遠隔転移

など全て制御不能な再発であった。

3. 投与期間130日 (中央値), 50%が副作用やPDにより中止した。手足症候群は28% (G2:4, G3:1)。1例のみPR, SDは33%。投与後生存率は12ヵ月77%, 18ヵ月68%。

【まとめ】Vp>3 高度進行肝癌の術後再発予防にはIFP療法が有用である可能性がある。局所治療困難な再発にはSDを期待しソラフェニブ投与を第一選択とし, PDや継続困難例は他治療へのコンバージョンという治療戦略を提案する。

## 12. 二次性副甲状腺機能亢進症における腹部大動脈石灰化に対する副甲状腺摘出術の影響

深田 義夫, 水口 潤, 土田 健司, 猪籠 博司  
(川島病院)

【目的】PTXの腹部大動脈石灰化への影響を明らかにする事。【対象と方法】当院で施行したPTXのうち, 術前後それぞれ3年以内に2回以上腹部CTがある25症例。平均年齢57.6歳, 男女比13:12。透析期間14.9年, iPTH998pg/ml。石灰化測定方法; 腹部CT上, 総腸骨動脈分岐前7cmの大動脈にROIを設定。130HUを石灰化とし, アミン社製カルシウムスコアリングソフトを用いvoxel数をカウントし, 腹部大動脈石灰化スコア(AACS)とした。手術方法は副甲状腺全摘出+前腕筋肉内自家移植。術後カルシトリオールと炭酸カルシウム補充。AACS各年毎, 年間平均変化量の比較には関連2群間検定した。【結果】術前平均AACSは増加傾向にあったが, 術後は減少傾向となった。対応のある各年毎AACSは術前, 有意に増加したが, 術後は有意差がなくなった。年間平均変化量は術前155.6から術後はマイナス0.85と有意に減少。術前後で補正Caは10.5から9.9mg/dl, Pは6.2から4.4mg/dl, iPTHは994から60pg/mlへ減少。【結語】腹部大動脈石灰化の年間平均変化量はPTXにより安定化した。背景にはCa, P, iPTHの減少が認められた。

## 13. 左室肥大診断のためのCornell product 補正基準値の検討

森 博愛 (田岡病院)

背景・目的: 日本高血圧学会は高血圧治療ガイドライン2009を発表し, 降圧薬療法開始の指標として臓器障害の存在をあげ, 心電図的左室肥大所見を心臓障害の重要な指標とし, その診断にCornell voltageと共にCornell productを取り上げている。しかし本ガイドラインはこれら諸基準の妥当性の検証は行っていない。先に演者は, 日本人でのCornell voltage原法の陽性率は著しく低いことを指摘し, 日本人正常例のpercentile分布に基づく補正基準値を設定した。本研究の目的はCornell productの妥当性を検討すると共に, 日本人に適したその補正基準値を設定することにある。

方法・結果: 正常362例, 高血圧168例の心電図についてCornell product測定値のpercentile分布に基づいた補正基準値を下式の如く設定した。

男性:  $(RaVL+SV3, mm) \times QRS \text{ 間隔 (ms)} \geq 2000$

女性:  $(RaVL+SV3, mm) \times QRS \text{ 間隔 (ms)} \geq 1500$

Cornell product原法では, 偽陽性率0~1%と特異度は高いが, 高血圧例での陽性率は男性6.3%, 女性0%と低い感度を示した。本研究で提示した補正基準値を用いると, 正常例では偽陽性率を男女共に1%と低く保ち, 陽性率を男性18.8%, 女性15.4%と著しく向上させることができた。

結論: 今回提示したCornell product補正基準値を用いると, 偽陽性率を低く保ち, 陽性率を著しく向上させることが出来る。

## 14. 肝硬変の脾臓におけるTGF-β発現の意義

浅野間理仁, 島田 光生, 森 大樹, 山田眞一郎,  
斎藤 裕, 岩橋 衆一, 花岡 潤, 池本 哲也,  
居村 暁, 森根 裕二, 宇都宮 徹 (徳島大学病院  
消化器・移植外科)

【背景】TGF-βは肝線維化に関与し, 肝再生を抑制する因子として知られているが, 脾臓中のTGF-βの発現と肝線維化の関係についての報告はほとんどない。今回, われわれは肝硬変症患者における脾臓の役割を明らかにすべく, 脾臓内に発現しているTGF-βと肝硬変の程度との関係を比較検討した。

【方法】2004年1月~2010年5月の当科で脾摘術を施行した肝硬変症例11例と, 正常肝例(非担癌剖検例)6例を対象とした。TGF-βで免疫組織化学染色を行った脾臓に対し無作為に200倍5視野を選択し, 脾臓内に発現

している TGF- $\beta$  陽性細胞 (マクロファージ等) をカウントした。①正常肝症例と肝硬変症例別, ② Child-Pugh 分類 (A, B, C) 別, ③肝炎ウイルス (HBV, HCV) 別, ④肝の病理 F 因子 (0-4) 別で比較検討した。

【結果】①肝硬変症例は正常肝症例と比較して有意に TGF- $\beta$  が脾臓内に高発現していた ( $P < 0.05$ )。② Child-Pugh 分類別では, 正常肝に比し Child B で発現は強い傾向を示し ( $P = 0.06$ ), Child C で有意に高発現していた ( $P < 0.05$ )。③肝炎ウイルス別では, 正常肝に比し HBV 陽性で発現は強い傾向を示し ( $P = 0.06$ ), HCV 陽性では有意に強かった ( $P < 0.01$ )。しかし HBV 陰性・HCV 陰性肝硬変症例と HBV 陽性症例または HCV 陽性症例では有意差は認めなかった。④ F 因子別では, F0 に比し F3 は発現が強い傾向を示し ( $P = 0.09$ ), F4 は有意に発現が強かった ( $P < 0.01$ )。

【結語】脾臓内の TGF- $\beta$  蛋白は肝硬変症例で高発現を示し, 脾臓における TGF- $\beta$  の産生が肝線維化に与する可能性がある。

#### 15. Rubino 手術による糖尿病改善効果のメカニズムに関する研究

柏原 秀也, 島田 光生, 栗田 信浩, 岩田 貴, 西岡 将規, 森本 慎也, 吉川 幸造, 宮谷 知彦, 三上 千絵, 宇都宮 徹 (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・目的】肥満手術のうち消化吸収抑制術は糖尿病改善効果も有すると報告されている。今回 Rubino 手術 (duodenal-jejunal bypass) による耐糖能改善効果とそのメカニズムを GLP-1 とその発現に関連する胆汁酸, 小腸 glucose transporter である SGLT 1 に注目し検討を行い, 興味ある知見を得たので報告する。

【方法】SD rat を Rubino 施行群 (R 群  $n = 4$ ) と開腹のみの Sham 群 (S 群  $n = 4$ ) に分け, 術後 3 週まで normal diet を摂取。術後 3 週で OGTT を施行した後, 全血, 小腸を採取。体重, 食餌量の変化, OGTT 施行時の血糖, insulin, GLP-1, 胆汁酸を両群間で比較した。S 群の上・中・下部小腸, R 群の食物通過経路である Roux limb・Common limb の SGLT 1 mRNA を測定した。

【結果】食餌量に差を認めなかったが R 群は体重増加抑制効果を示した。OGTT では 30, 60 分の血糖は R 群で有意に低値を示した。GLP-1 は R 群で有意に高値を示し,

胆汁酸も有意に高値であった。R 群の SGLT 1 mRNA は S 群小腸と比較して Roux limb, Common limb で有意に低値を示した。

【結語】Rubino 手術による耐糖能改善効果は GLP-1 の増加, SGLT 1 の down regulation が関与している可能性がある。

#### 16. さまざまな疾患における遺伝学的発症前診断, 保因者診断および出生前診断に関する遺伝相談

吉田友紀子, 前田 和寿, 井本 逸勢 (徳島大学病院 遺伝相談室)

吉田友紀子, 井本 逸勢 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人類遺伝学分野)

前田 和寿 (徳島大学病院周産母子センター)

近年のゲノム研究の発展を受け, ヒトの多様性が徐々に明らかになりつつあるとともに, 疾患感受性遺伝子も次々と解明されつつある。それにより, 遺伝学的検査が可能な疾患も日々増加している。

そうした中, 罹患者本人の確定診断のみならず, ある疾患の発病のリスクがあるかどうかを調べる発症前診断や, 発病のリスクはない非罹患者が次世代に伝わる可能性があるかどうかを知るために調べる保因者診断, 妊娠中に胎児がその疾患遺伝子を持つかどうかを知るための出生前診断が技術的に可能な時代となっている。このように, 非罹患者のための検査を希望し, 検査を行える施設の情報を求めて遺伝相談室を訪れる相談者は増加する一方である。

遺伝学的検査に関する考え方の中でも, 特に発症前診断, 保因者診断, 出生前診断に係わる検査に関する考え方は国により異なるが, 本邦においては遺伝関連学会のガイドラインで, 主に倫理的な観点より基本的には厳格に規制されている。

検査可能な疾患がますます増加し, またその検査を求めて難民化する相談者が増加する中, 徳島大学病院遺伝相談室で経験した発症前, 保因者および出生前診断に関する遺伝相談内容から, これまでの状況と今後の課題をまとめた。

#### 17. 徳島治験ネットワーク機構の広報活動に関する報告

下村 智子, 鈴木あかね, 井本淳一郎, 宮本登志子,

高井 繁美, 明石 晃代, 久米亜紀子, 林 亜美,  
田島壮一郎, 西条 伴香, 佐藤 千穂, 福地希実子,  
片島 るみ, 丸笹美津子, 山上真樹子, 浦川 典子,  
三好佳代子, 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機構事務局))

徳島治験ネットワーク機構 (TNCT) は平成16年徳島  
大学病院と徳島県医師会の連携の下, 構築され, “新薬  
の開発” “ドラッグラグ解消” に寄与すべく治験実施に  
邁進している。ネットワーク登録医療機関数も71施設  
(29病院42クリニック・H22.11.1現在) と増加し, 専門  
サークル (糖尿病・循環器・神経・精神サークル) を形  
成することで治験受託の円滑化に努めている。平成20年  
からは TNCT 参加5施設による国際共同治験を受託推  
進する等活動を活発化している。TNCT に科せられた  
もう一つの大きな責務として“治験”の啓発活動があげ  
られる。

今回は, TNCT として行ってきた以下のような広報  
活動について報告する。

- ① テーマごとに外部講師を招聘したシンポジウムの実  
施 (H16~, 毎年)
- ② 県民対象の健康フェアに参加。ブースを出して参加  
者と交流 (H21)
- ③ TNCT の活動報告を中心とした広報誌を作成し医  
療機関, 製薬企業, 希望者に配布
- ④ 「第10回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 in  
別府」(H22) へのブース出展

“治験”は治験依頼企業と TNCT 等実施施設だけで  
実施できるものではなく, 治験に参加される被験者の協  
力が不可欠であり, 一般の方の治験に関する不安を少し  
でも減らし, “治験”への興味を喚起していくためにも  
広報活動は必須なものといえる。

今後とも治験受託数を増やし, 治験の推進に努めると  
共に, より多くの医療機関の皆様とともに広報活動の強  
化に努めていきたいと考えている。

#### 18. コントラスト心エコー法で診断できた Hepatopul- monary Syndrome の1例

高島 啓 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
楠瀬 賢也, 山田 博胤, 西尾 進, 富田 紀子,  
坂東左知子, 久岡白陽花, 林 修司, 仁木 敏之,  
山口 浩司, 竹谷 善雄, 岩瀬 俊, 添木 武,

若槻 哲三, 赤池 雅史, 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)  
竹崎 彰夫, 多田 浩也, 曾根 三郎 (同 呼吸器・  
膠原病内科学分野)

症例は65歳, 女性。C型肝硬変で肝細胞癌に対しラジ  
オ波焼灼術が計4回施行されている。64歳時より労作時  
呼吸困難が出現し, 在宅酸素療法を受けていた。平成21  
年9月に間質性肺炎が疑われ, 肺機能検査で肺拡散能の  
低下を認めた。肺血流シンチでは換気・血流とも保たれ  
ていたが, 同時に甲状腺や, 腎臓, 脾臓が描出されてお  
り, ショントの存在が示唆された。経胸壁心エコー検査  
および経食道心エコー検査時に, 攪拌生理食塩水を前腕  
静脈より注入したところ, 右心系にバブルが到達した数  
拍後に左心系が造影された。この現象から肺動静脈レベ  
ルでのショントの存在が証明され, Hepatopulmonary  
Syndrome と診断した。Hepatopulmonary Syndrome は  
1977年ごろ提唱され始めた病態で, 肝疾患において「年  
齢」, 「Child-Pugh 分類」, 「尿素窒素」とともに予後規定  
の独立因子として知られ, 死亡率は Hepatopulmonary  
Syndrome の重症度に相関する, と報告されている。慢  
性肝疾患患者で, 低酸素血症を来たす疾患として, Hepa-  
topulmonary Syndrome と門脈肺高血圧症があるが, 診  
断がつかないケースも多い。肝硬変患者に低酸素血症を  
認めた場合, 本疾患を念頭においてコントラスト心エ  
コー法を施行する必要があると思われた。

#### 19. 出産後の甲状腺機能亢進症が発見の契機となった Left Main Coronary Trunk Compression Syndrome の一例

太田 理絵 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
富田 紀子, 楠瀬 賢也, 坂東左知子, 久岡白陽花,  
林 修司, 竹内 秀和, 仁木 敏之, 山口 浩司,  
竹谷 善雄, 岩瀬 俊, 山田 博胤, 添木 武,  
若槻 哲三, 赤池 雅史, 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)  
木村 建彦, 西内 健 (川島循環器クリニック)  
黒部 裕嗣, 北川 哲也 (徳島大学病院心臓血管外科)

冠動脈狭窄はアテローム性病変の虚血性心疾患でよ  
くみられるが, その他にも Left Main Coronary Trunk  
(LMT) Compression Syndrome, 冠動脈の起始異常,

川崎病などさまざまなものがある。LMT compression syndrome は主に先天性心疾患により拡張した肺動脈が左冠動脈主幹部を物理的に圧排し狭窄を起こす病態を指す。今回われわれは、出産後の甲状腺機能亢進症が発見の契機となった不完全型房室中隔欠損症合併の左冠動脈主幹部狭窄を認め、手術に至った一例を経験したので術後経過および文献的考察を含め報告する。症例は29歳、女性。2009年8月に第1子を出産。2009年11月に入浴、階段昇降等で左胸部痛が出現するようになり近医を受診、2010年1月5日に心雑音と心電図異常にて当科紹介となり、心エコーにて不完全型房室中隔欠損症と診断された。帰宅後も意識消失発作や胸痛の出現がみられた。1月14日に心精査目的で当科に入院となったが、胸痛発作時の心電図において全誘導でST低下がみられた。緊急冠動脈造影検査にてLMTに90%の狭窄を認め、その後の256列冠動脈造影CTにて拡大した肺動脈に圧排されたLMTを観察し得た。甲状腺機能の亢進を認めており、出産後の甲状腺機能亢進症が狭心症状の出現に関与したと考えられた。待機的な冠動脈バイパス術および房室中隔修復術を施行した。

20. 心サルコイドーシスにおける左室形態異常の多様性  
末広 英也 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
楠瀬 賢也, 山田 博胤, 西尾 進, 富田 紀子,  
坂東左知子, 久岡白陽花, 林 修司, 仁木 敏之,  
山口 浩司, 竹谷 善雄, 岩瀬 俊, 添木 武,  
若槻 哲三, 赤池 雅史, 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)  
能勢 隼人, 大塚 秀樹, 高尾正一郎, 原田 雅史  
(徳島大学病院放射線科)

心サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽種性疾患であり、わが国では中年女性に多く本邦における有病率は10万人に対し10~20人と比較的稀な疾患である。好発部位とされる肺、皮膚、眼における病変により発見されることが多いが、サルコイドーシスの予後は心病変の有無およびその程度に左右される。ステロイドの早期開始が奏功する数少ない二次性心筋症であることから、早期診断が重要である。心サルコイドーシスの心筋病変として比較的侵されやすい部位は、心室中隔基部、後側壁、自由壁の順でその頻度が高い。心室中隔の菲薄化がもっとも特徴的な所見とされるが、そのほか冠動脈支配では

説明のつかない局所の壁運動異常を認めることも多い。また、病変の進行度と広がりも反映して、心筋梗塞様の左室壁運動異常、拡張型心筋症様の心室拡大とびまん性左室収縮低下、肥大型心筋症様の中隔肥厚などさまざまな所見を呈する。当院における心サルコイドーシス症例の左室形態異常も多様であり、各種画像診断により心サルコイドーシスの心病変を評価し得た症例を呈示し、その治療経過に文献的考察を加えて報告する。

21. 放射線性直腸炎に対するアルゴンプラズマ凝固法の有効性  
緋田 哲也 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
藤野 泰輝, 岸 久美子, 田中 貴大, 木村 哲夫,  
矢野 弘美, 竹内 尚, 井本 佳孝, 岡本 耕一,  
梶 雅子, 岡久 稔也, 岡村 誠介, 高山 哲治  
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部消化器内科学分野)  
佐藤 康史 (札幌医科大学第四内科)

【目的】放射線療法は骨盤腔内悪性腫瘍に対する有効な治療法であるが、5~10%に放射線性直腸炎(RP)を合併し、下血に伴うQOLの低下が問題となっている。しかし、RPに対する有効な治療法は確立されていない。アルゴンプラズマ凝固法(APC)は浅い深度で広範囲の焼却が可能で本症に有効との報告が散見されるが、その治療条件は確率されていない。今回われわれは、ブタ粘膜を用いて至適焼灼条件を検討し、下血を伴うRP症例に対しAPCの有効性を検討した。【方法】新鮮ブタ直腸粘膜に対しAPCを流量1.2L/mで20Wから20W毎に1から4秒間焼灼し、組織学的焼灼深度を評価した。患者へのAPCは病状に応じ数回施行した。内視鏡的効果はZinicolaらの方法で、臨床効果はChutkanらの方法で評価し、貧血の改善度も検討した。【成績】至適条件は40W, 2秒であった。この設定で65例(平均72歳, 発症までの期間中央値20ヵ月)に対し、APCを平均2.09回(1-5回)試行し、治療成功率は98.5%であった。平均臨床スコアと血中ヘモグロビン濃度は有意に改善した。治療後の平均観察期間は34.6ヵ月で、4症例(6.3%)にわずかな下血の再発がみられたのみであった。【結論】適切な条件下でのAPCは、下血を伴うRPに対する安全かつ有効な治療法であると考えられる。

## 22. 進行食道癌に対する5-FU+Nedaplatin 併用化学放射線療法の長期予後

有田 正典（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
木村 哲夫，宮本 康雄，松本 早代，有田加奈子，  
岸 久美子，中村 文香，田中 貴大，藤野 泰輝，  
三好 人正，井上 篤，矢野 弘美，井本 佳孝，  
竹内 尚，岡本 耕一，仁木美也子，梶 雅子，  
佐藤 康紀，宮本 弘志，岡久 稔也，岡村 誠介，  
高山 哲治（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部消化器内科学分野）

【目的】進行食道癌に対する5-FU/CDDPなどの化学放射線療法（CRT）の良好な成績が報告され，近年CRT後の晩期毒性やサルベージ手術の問題が注目されている。われわれはCDDPに比し消化器・腎毒性が少ないNedaplatin（CDGP）を用いた5-FU/CDGP併用CRTの第I/II相試験で安全性と有効性を報告しており（Cancer Chemother Pharmacol, 2006），本研究では同療法の長期予後を検討した。【方法】対象は同療法を行ったStage I-IV A食道癌56例。化学療法は5-FU400mg/m<sup>2</sup>（day1-5, 8-12），CDGP50mg/m<sup>2</sup>（day1, 8），放射線療法は2 Gy/day, 30Gy/3Wを2コース行った。【結果】奏効率はStage I-II/III/IV A：100/73.3/76.5%で，MSTは34.8ヵ月，1年/3年生存率は64.1/48.3%であった。CR33例中14例が再発，平均観察期間935日で25例生存，8例死亡した。遺残再発は21例で，生存2例，死亡16例であった。サルベージ手術を4例行い，R0を得た2例は生存中である。Grade3以上の晩期毒性は心外膜炎，食道狭窄を各2例，胸水貯留を3例，放射線性肺炎を4例認めた。【結語】本療法は晩期毒性に注意することで高い認容性と奏効率が得られ，サルベージ手術の導入で更なる長期予後が期待されることが示された。

## 23. 小脳血管芽腫と褐色細胞腫を合併した von Hippel-Lindau 病に対する手術の1例

安積 麻衣（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
山口 真司，溝渕 佳史，平澤 元浩，影治 照善，  
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）  
山口 邦久，金山 博臣（同 泌尿器外科学分野）

von Hippel-Lindau 病（VHL）は癌抑制遺伝子（VHL

gene）の異常によって発症する常染色体優性遺伝疾患である。VHLにおける褐色細胞腫の合併は比較的稀といわれている。

今回われわれは，頭痛を主訴として，小脳血管芽腫とそれに伴う水頭症，また褐色細胞腫による異常高血圧を呈したVHLの1症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症例は36歳の男性で，連日続く頭痛のために，近医で精査を行い，頭部MRIで小脳半球に腫瘍性病変と水頭症を指摘され当科紹介された。来院時に神経学的異常所見はなく，頭痛と220/120mmHgの高血圧を呈していた。緊急入院し，グリセオール，ステロイドで加療を行った。入院後も高血圧が持続し，異常高血圧の原因としてVHLによる褐色細胞腫が疑われたために，腹部CTを行い，両側副腎に腫瘍性病変を認めた。異常高血圧でコントロール不良状態であり，小脳血管芽腫の摘出を行うことは極めて危険と判断，泌尿器科との同時手術を計画した。入院翌日より頭痛が増強し，水頭症の進行を認め，意識レベルも傾眠になったために，入院2日目に局所麻酔下に，緊急脳室ドレナージを施行した。入院3日目に，泌尿器科にて緊急に内視鏡的副腎腫瘍摘出術を施行し，続いて脳神経外科にて開頭腫瘍摘出術を行った。副腎腫瘍摘出後は，血圧はすみやかに正常化した。術後，神経学的異常所見はなく，独歩退院となった。

## 24. 拡張型心筋症として診断・加療されていた心サルコイドーシスの一例

坂東 美佳（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
仁木 敏之，楠瀬 賢也，山口 浩司，竹内 秀和，  
竹谷 善雄，岩瀬 俊，山田 博胤，添木 武，  
若槻 哲三，赤池 雅史，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）  
能勢 隼人，大塚 秀樹，原田 雅史（徳島大学病院放射線科）

【抄録】症例は69歳女性。2009年1月初旬高度房室ブロックに対し近医で永久ペースメーカー植え込み術を施行された。2010年5月下旬，労作時呼吸困難が出現。徐々に症状が増悪したため近医に入院した。胸部レントゲン上肺うっ血所見，血液検査ではBNP高値，心エコーでは左室拡大ならびに左室びまん性壁運動低下に加え肺高血圧所見を認めた。拡張型心筋症による慢性心不

全急性増悪の病態と考え薬物治療を行うも心機能の改善が乏しく精査加療目的にて当科へ紹介された。心エコー再検したところ左室高度収縮能低下に加え心室中隔基部における壁菲薄化を認め、T1とBMIPPを用いた2核種心筋シンチグラフィでは両核種共に同部位における集積が低下していた。ガリウムシンチグラフィでは両側肺門リンパ節および心臓への異常集積を認め、心サルコイドーシスと診断しステロイド治療を開始した。当初は拡張型心筋症を疑われ紹介されたが、その後の精査にて心サルコイドーシスと診断しえ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。

#### 25. 急性期脳梗塞に対しt-PA療法が無効であった症例における経動脈的血栓破碎・吸引術の有効性

西山 徹 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
山口 真司, 兼松 康久, 松下 展久, 里見淳一郎,  
西 京子, 永廣 信治 (同 脳卒中センター)

【背景】徳島大学病院・脳卒中センターではt-PAを用いた経静脈的線溶療法(t-PA療法)にて再開通を得られなかった脳梗塞症例(脳主幹動脈閉塞例)に対し、追加療法として経動脈的血栓破碎・吸引術を行い再開通および神経症状の改善に努めている。今回自験例の経過と転帰をもとにその有効性につき検討した。【対象・方法】2008年9月から2010年5月までの1年8ヵ月の間に徳島大学病院・脳卒中センターに搬送された脳梗塞症例(脳主幹動脈閉塞例)のうちt-PA療法後にMRAにて再開通を認めなかった症例で、かつMRIにてdiffusion-perfusion mismatchを認めた症例に対し経動脈的血栓破碎・吸引術を行った5症例(内頸動脈閉塞4例, 中大脳動脈閉塞1例)を対象とし、経過および転帰をまとめた。転帰は退院時modified Rankin Scale(mRS)で評価し、mRS 0-2を転帰良好, mRS 5-6を転帰不良とした。【結果】経動脈的血栓破碎・吸引術にて再開通を得たのは部分再開通を含め4例であった。経過中NIH stroke scaleはt-PA療法1時間後、平均0.6点悪化したが、経動脈的血栓吸引・破碎術後、平均3.4点改善した。退院時転帰良好であった症例は3例(60%)で、転帰不良例は1例(20%)であった。この転帰は当センターにてt-PA療法を行った全症例の転帰(転帰良好例42%, 転帰不良例21%)と同程度であった。また出血性合併症を認めた症例はなかった。【結論】経動脈的血栓溶解・破碎・吸

引術は急性期脳梗塞症に対するt-PA療法の有効な補助療法となる可能性が示唆された。

#### 26. 遊離複合組織移植により治癒しえた放射線潰瘍の一例 津田 達也 (徳島大学病院卒後臨床研修センター) 橋本 一郎, 安倍 吉郎, 仙崎 雄一, 中西 秀樹 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部形成外科学分野)

放射線潰瘍は放射線による細胞障害が原因で、褥瘡や糖尿病性潰瘍に比べ肉芽の形成も悪く保存的治療では治癒が困難なため、外科的治療が必要となることがある。今回、遊離複合組織移植によって治癒が得られた臀部放射線潰瘍を経験した。

患者は77歳女性、1978年に骨肉腫の手術と放射線治療を受けている。2010年1月ごろより右仙骨部から排膿を認め、治療目的で当科紹介受診となった。

CTにて瘻孔造影を行い、潰瘍の深さが58mmで右仙腸関節部に到達する潰瘍であることを確認した。まず全身麻酔下でデブリードマンを行い、局所陰圧閉鎖療法を開始した。局所陰圧閉鎖療法によりある程度肉芽を盛り上げ、再度のデブリードマンと、大臀筋弁による潰瘍部の充填・局所皮弁による創部の閉鎖を施行した。一時は創閉鎖が得られたが、術後36日目に縫合部より5cm頭側に直径1cm、深さ8cmの瘻孔形成を認めた。保存的治療を試みたが治癒は得られなかった。瘻孔形成は前回の手術での組織の充填が不十分であったことが原因と考えられたため、遊離広背筋皮弁を用いて再建術を行った。術後の経過は良好で、現在のところ潰瘍の再発や瘻孔の形成は見られていない。

放射線潰瘍は血流の豊富な組織を充填することが有効であり、遊離複合組織移植によって良好な結果を得ることができたため、若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 27. 選択的ニューロキニン1受容体拮抗薬による制吐剤が術後嘔気・嘔吐に及ぼす影響

門田 尚子 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
角田 奈美, 堤 保夫, 木下 倫子, 田中 克哉,  
大下 修造 (同 麻酔科)  
河野 裕明 (国立病院機構善通寺病院麻酔科)

【目的】術後嘔気・嘔吐 (postoperative nausea and vomiting: PONV) は周術期の最も一般的な合併症である。今回、われわれは抗がん剤投与に伴う悪心・嘔吐の新しい治療薬である選択的ニューロキニン1受容体拮抗薬のPONVに対する有効性について検討した。

【方法】徳島大学病院倫理委員会の承認のもと、全身麻酔下で婦人科腹腔鏡下手術を予定された患者42名(21-80歳)を対象とした。患者の同意を得たのち、無作為に2群に分け各群21名とした。麻酔導入3時間前に選択的ニューロキニン1受容体拮抗薬を内服する群をNK1群、内服しない群をC群とし、術後0-24時間のPONVの発生頻度および嘔気・嘔吐の程度を4段階スコアにて評価した(0:なし, 1:軽度, 2:中等度, 3:高度)。さらに、嘔吐の有無を両群間で比較検討した。

【結果】PONVの発生頻度はNK1群で47.6% (v.s. 76.2% : C群)と減少し、嘔気・嘔吐の程度スコア中央値はNK1群で0, C群で2となり、NK1群において嘔気・嘔吐の程度が有意に低いことが明らかとなった。また、嘔吐はNK1群で有意に発生が抑えられた(0% v.s. 28.6%,  $p < 0.05$ )。

【結語】選択的ニューロキニン1受容体拮抗薬は術後嘔気・嘔吐の程度を抑えると共に嘔気・嘔吐を予防すると考えられる。

## 28. 産褥性心筋症の1例

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

産褥性心筋症とは、明らかな心疾患の既往のない健康な女性が妊娠末期から産褥期にかけて心不全を発症する極めて稀な疾患である。今回産褥性心筋症の稀な1例を経験したので文献的考察を含めて報告する。症例は心疾患の既往のない38歳の女性で、第3子の出産約1ヵ月後に呼吸困難を訴え来院。胸部X線写真では心胸郭比60%と心拡大を認め、軽度の肺うっ血の所見を認めた。また両側の肋骨横隔膜角は鈍であった。心電図ではII, III, aVF, V3-6誘導で陰性T波, V5-6誘導でST低下を認めた。心エコーではLVDd 60.6mm, LVDs 50.3mmと左室径は拡大し、左室駆出率は29%と左室収縮力は著明に低下していた。血液生化学所見ではCRPの上昇と

BNPの著明な高値を認めた。病歴より産褥性心筋症による心不全と診断し、入院加療を行った。カルペリチドおよびフロセミドの投与に加え、カルベジロールの内服を開始し心不全症状は徐々に改善した。ウイルス、各種抗体検査、甲状腺機能やプロラクチン等のホルモンの検査を施行するも、いずれも異常は認められなかった。第14病日、心臓カテーテル検査を施行した。冠動脈造影では明らかな有意な狭窄は認められず、左室造影では左室壁運動の低下を認め、左室駆出率は25%と著明な低下を認めた。第26病日の心エコーにて左室駆出率は40%程度まで改善し、心機能は改善傾向であった。第27病日に退院とし、外来で経過観察している。

## 29. ペースメーカーリードの弁尖穿通による重症三尖弁逆流症の一例

高柳 友貴 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
仁木 敏之, 坂東左知子, 久岡白陽花, 林 修司,  
上田 由佳, 富田 紀子, 竹内 秀和, 楠瀬 賢也,  
山口 浩司, 岩瀬 俊, 竹谷 善雄, 山田 博胤,  
添木 武, 若槻 哲三, 赤池 雅史, 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)  
中山 泰介, 北川 哲也 (同 心臓血管外科学分野)  
村野 栄一 (徳島健生病院)

症例は83歳女性。2001年、洞不全症候群に対し、永久ペースメーカー移植術が施行された。2010年3月、労作時呼吸困難と全身性浮腫を主訴に近医を受診し、ペースメーカーリードに起因する三尖弁逆流による右心不全と診断され、外科的治療を目的に当院に紹介された。経胸壁および経食道3次元心エコー検査により、三尖弁前尖を穿通したペースメーカーリードが弁尖の可動性を制限しているために重症三尖弁逆流症を生じていることが判明した。内科的治療にて症状は改善したものの、重症三尖弁逆流が軽減しないため、リード抜去および三尖弁形成術および三尖弁輪縫縮術を行った。術中所見で、リードは三尖弁前尖のほぼ中央部を貫通しており、術前診断と合致していた。術後は全身性浮腫や呼吸困難などの右心不全症状の改善を認めた。重症三尖弁逆流の原因がリードの弁尖穿通であった稀な症例であり、若干の文献的考察を加えて報告する。

# 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*

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67巻 第1, 2号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成23年4月20日 印刷

平成23年4月25日 発行

発行者：玉置俊晃

編集責任者：金山博臣

発行所：徳島医学会

お問い合わせ：四国医学雑誌編集部

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部

電話：088-633-7104 FAX：088-633-7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部  
代表者 金山博臣

印刷所：教育出版センター