

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

四国医学雑誌

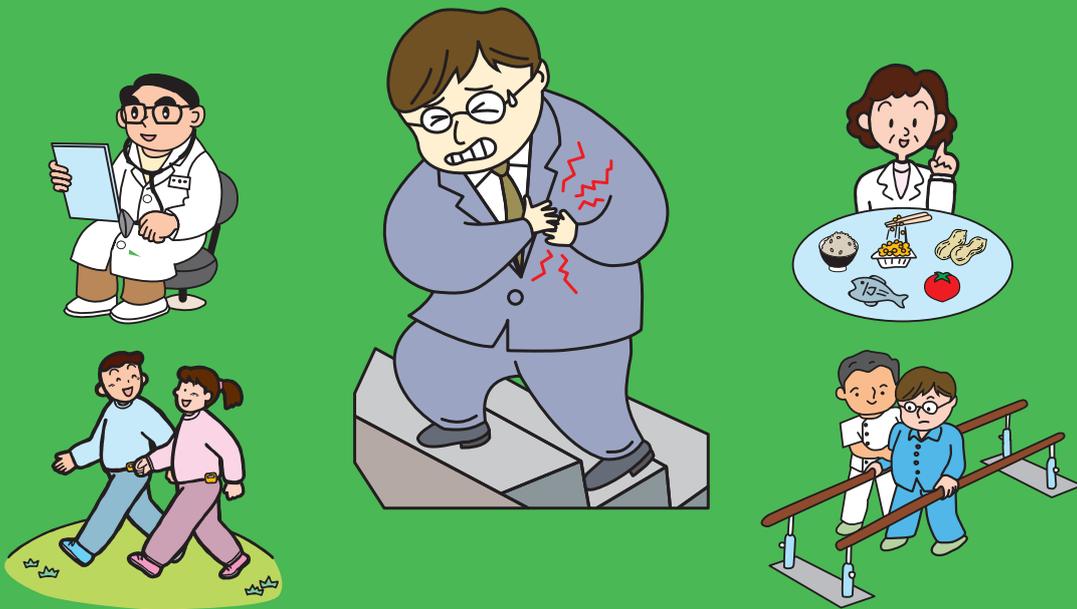
第67巻 第3,4号 (平成23年8月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 67, No. 3,4 (August 25, 2011)

特集：心筋梗塞から身を守る

－発作が起こる前と起こってからできること－



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

67巻3, 4号 目次

特集：心筋梗塞から身を守る —発作が起こる前と起こってからできること—

巻頭言佐田政隆
松岡優 ... 103

心筋梗塞と生活習慣病山田博胤 ... 105

動脈機能を改善するための運動療法三浦哉 ... 111

生活習慣病を予防するための食事療法
—メタボリックシンドローム対策—橋本理恵 ... 117
武田英二

心筋梗塞の最新の治療について
—発症の現場から急性期治療まで—若槻哲三 ... 123

心筋梗塞後のリハビリテーションと再発予防長山雅俊 ... 127

総説：第26回徳島医学会賞受賞論文
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—田山正伸他 ... 135

総説：第5回若手奨励賞受賞論文
術後の嘔気・嘔吐
—選択的ニューロキニン1受容体拮抗薬が及ぼす影響—門田尚子他 ... 143

原著：第26回徳島医学会賞受賞論文
肉眼的門脈侵襲陽性肝癌切除後の Systemic IFN+Low dose FP の有用性
—理論的根拠と臨床的効果—居村暁他 ... 147

原著：第5回若手奨励賞受賞論文
急性期脳梗塞に対しt-PA療法が無効であった症例に対する経動脈的血栓破碎・吸引術の
有用性西山徹他 ... 155

症例報告：
嵌頓痔核の保存的治療後に根治手術としてALTAを施行した1例
.....宮本英典他 ... 159

ALTA硬化療法後に第4の痔動脈から出血再発を繰り返した1例
.....宮本英典他 ... 165

投稿規定

Vol. 67, No. 3, 4

Contents

Special Issue : To save our life from myocardial infarction

-what can we do before and after heart attack ? -

M. Sata and M.Matsuoka : Preface to the Special Issue	103
H. Yamada : Relationship between lifestyle associated disease and myocardial infarction	105
H. Miura : Exercise therapy for improving arterial function	111
R. Hashimoto and E. Takeda : Diet therapy to prevent lifestyle-related diseases	117
T. Wakatsuki : Acute treatment of myocardial infarction	123
M. Nagayama : Rehabilitation after myocardial infarction and secondary prevention	127

Reviews :

M. Tayama, et al. : The present and problem on night and holiday emergency clinic of Tokushima City -the crisis of emergency medical system for children in Tokushima Prefecture-	135
T. Kadota, et al. : Post-operative nausea and vomiting -the effect of Neurokinin-1 receptor antagonism-	143

Originals :

S. Imura, et al. : Hepatic resection followed by systemic IFN plus low-dose FP for advanced HCC with macroscopic portal invasion : basic background and clinical outcome	147
A. Nishiyama, et al. : The efficacy of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke patients refractory to intravenous tissue plasminogen activator therapy	155

Case reports :

H. Miyamoto, et al. : A successful case of ALTA sclerosing therapy for the incarcerated hemorrhoids after conservative treatment	159
H. Miyamoto, et al. : Bleeding from the fourth hemorrhoidal artery after ALTA sclerosing therapy for internal hemorrhoids : a case report	165

特集 心筋梗塞から身を守る

—発作が起こる前と起こってからできること—

【巻頭言】

佐田 政隆 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座循環器内科学分野)

松岡 優 (徳島県医師会生涯教育委員会)

急性心筋梗塞は、激しい胸痛、呼吸苦を伴うこともあるが、漠然とした胸部圧迫感、心窩部不快感、嘔気、咽喉部痛、下顎痛、肩痛といった非特異的な症状で発症することも多い。心筋梗塞の死亡率は現在でも約30%と高く、死亡例の約半数は病院到着前に死亡しているとされる。急性心筋梗塞の多くは、前兆もなく突然発症し、その発症を予知することは多くの場合極めて困難である。しかし、最近の医学の進歩に伴い、急性心筋梗塞の原因の多くが解明され、治療法が進歩し、発症後の救命率も向上した。

本特集では、かけがえのない命を心筋梗塞によって奪われないため、発作が起こる前に気をつけておかないといけないことと、万が一発作が起きてしまっても救命するためにできることを各分野のエキスパートの先生方に解説いただいた。

まず、山田博胤先生には、心筋梗塞がどのようにして生じるのか、それを防ぐために生活習慣病のコントロールが如何に重要かを解説していただいた。そして、生活習慣病をコントロールするうえで不可欠である運動療法

と食事療法の正しいやり方を三浦哉先生と橋本理恵先生に説明していただいた。

生活習慣病のコントロールに努めれば心筋梗塞の発症率を低下させることも明らかになっているが、万が一心筋梗塞が起きてしまった場合でも、救命のための治療法も飛躍的に進歩した。第一線の専門病院ではどのような治療が行われているかを若槻哲三先生に紹介いただいた。最後に、長山雅俊先生には、一旦心筋梗塞をおこしてしまった方が、社会復帰し再び心筋梗塞にならないためにどのようなことに気をつけないといけないのか、特に、最近注目されている心臓リハビリテーションの重要性について解説いただいた。

医学の進歩により、急性心筋梗塞の院内死亡率が低下し、一次予防、二次予防法が確立した。しかし、食生活の欧米化、運動不足などから生活習慣病の罹患率が増加し、多くの市民の方が心筋梗塞で命を失っているのが現状である。一人でも多くの方が心筋梗塞から身を守るために、本特集が役立てば幸いである。

特集 心筋梗塞から身を守る
—発作が起こる前と起こってからできること—

- ・心筋梗塞と生活習慣病
山 田 博 胤 … 105

- ・動脈機能を改善するための運動療法
三 浦 哉 … 111

- ・生活習慣病を予防するための食事療法
—メタボリックシンドローム対策—
橋 本 理 恵 … 117
武 田 英 二

- ・心筋梗塞の最新の治療について
—発症の現場から急性期治療まで—
若 槻 哲 三 … 123

- ・心筋梗塞後のリハビリテーションと再発予防
長 山 雅 俊 … 127

特集：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一

心筋梗塞と生活習慣病

山田 博胤

徳島大学病院循環器内科・超音波センター

(平成23年7月11日受付) (平成23年7月20日受理)

はじめに

「心筋梗塞」と「狭心症」、これらの心疾患はまとめて「冠動脈疾患」あるいは「虚血性心疾患」とも呼ばれる。すなわち、心筋に血液を灌流する冠動脈に異常が生じることにより心筋の需要を満たす血液を供給できないことが原因で発症する疾患である。その中でも、ある日突然発症して生命を脅かす病態は「急性冠症候群」と呼ばれており、「急性心筋梗塞」や「不安定狭心症」がこれに該当する。これらの多くは、はっきりとした前兆がなく、その発症を未然に予測することは多くの場合極めて困難である。一方で、一旦発症すると、その致死率は非常に高く、心室細動を生じて心停止に至ることもまれではない。

急性心筋梗塞を含む「急性冠症候群」が発症してしまった患者を救命するには、できる限り早急に経皮的再灌流療法が可能な専門施設に搬送し、1秒でも早く梗塞責任冠動脈を再灌流させることが重要である。また、専門病院到着前の初期治療も重要であり、心停止に至った場合には、患者の近くにいた人による応急処置が患者の生死を分けることになる。

このように発症の予測が困難で、致死率の高い急性心筋梗塞であるが、生活習慣病と大きく関係していることが知られており、生活習慣病を改善すれば、その発症リスクが低下することも分かっている。したがって、心筋梗塞による死亡を減らすためには、生活習慣病の早期発見とその治療が重要である。

心筋梗塞の発症機序

従来、冠動脈疾患は、動脈硬化(粥状硬化)に伴うプラーク(粥腫)の形成によって冠動脈の内腔が徐々に狭められ、内腔が75%以上狭窄すると労作性狭心症が生じ、

さらにプラークが増大して内腔がほぼ閉塞することにより心筋梗塞が発症すると考えられていた(図1 A→B→C→D)。しかし、ほとんどの急性心筋梗塞が内腔の有意狭窄を伴わない冠動脈病変から発症することが報告され(図2)¹⁾、それまでの理論では説明できなくなった。そして、画像診断技術の進歩によりその病態が明らかにされた。すなわち、初期の動脈硬化病変では、血管は外方へ広がり内腔を保とうとしていることが分かってきた(血管リモデリング)^{1,2)}。そのため、プラークが存在しても冠動脈造影では、正常あるいは軽度の狭窄と判定されていたのである。急性冠症候群の発症病態は、増大したプラークが破裂したり、びらんが生じ、プラーク内の脂肪が血管内腔へ突出して血小板を中心とした凝固系

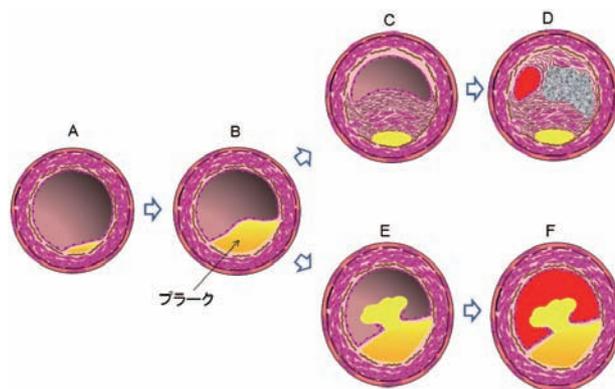


図1 冠動脈における動脈硬化の進展

- A. 初期の動脈硬化病変は、血管内皮細胞下に脂質成分が蓄積しプラークを形成する。
- B. 危険因子を持つ例では、次第にプラークが増大する。
- C. プラークの一部が線維成分で置き換わり、内腔が狭小化している。
- D. さらに時間が経過すると、プラーク内に石灰化が生じる。狭小化した内腔が血栓で閉塞し、心筋梗塞が生じる。
- E. 薄い皮膜で覆われたプラークが破綻すると、中の脂質成分が血液に暴露する。
- F. 血小板を主役とした凝固系が亢進し、血栓が生じて内腔が閉塞し心筋梗塞が発症する。

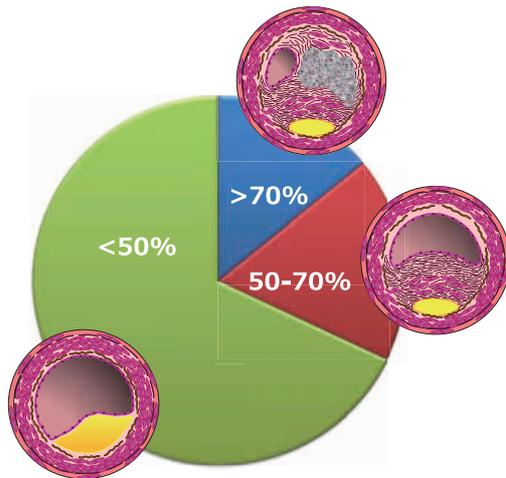


図2 急性心筋梗塞を発症した責任病変の、梗塞発症前の内腔狭小度。
急性心筋梗塞の半数以上は、50%以下の軽度狭窄病変から発症する。文献⁷⁾より改変引用。

が活性化されることで、同部位が血栓閉塞してしまうことであることが明らかにされている（図1 A→B→E→F）³⁾。したがって、急性冠症候群の発症を未然に防ぐためには、プラークの形成を予防すること、そして、破綻しそうな不安定プラークを検出し安定化させる必要がある。

冠動脈CT検査などを用いて人の冠動脈における不安定プラークを検出しようとする試みはあるが^{4,5)}、そのような画像診断、あるいは血液指標で正確に予測することは困難である。そのため、不安定プラークが形成されるメカニズムを理解し、それを予防するための危険因子を管理することが重要である。

生活習慣病と動脈硬化の進展

最近の血管内超音波検査や解剖所見⁶⁾の報告によると、人の冠動脈は従来考えられていたよりもかなり早期から始まり、無症状のうちに進行することが分かってきた（図3）。また、冠動脈危険因子が重なると、動脈硬化病変が相乗的に重症化する⁶⁾。

この事実は、フレミング研究⁷⁾や久山町研究⁸⁾など疫学研究の結果と一致する。すなわち、脂質異常、高血圧、耐糖能異常、喫煙といった危険因子が重なると相乗的に虚血性心疾患の発生頻度が増加することが多くの疫学研究で明らかにされている（図4、5）。この危険因子の多くは、不良な生活習慣が招く生活習慣病であり、

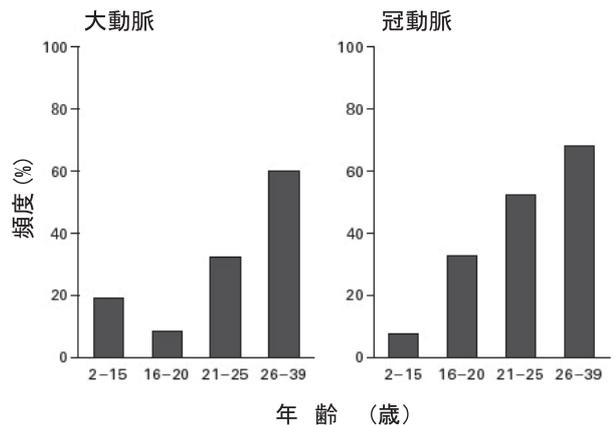


図3 解剖した204例における大動脈および冠動脈の動脈硬化病変の頻度。
これまで考えられてきたよりも若年例から動脈硬化が発症していることが分かる。文献⁶⁾より改変引用。

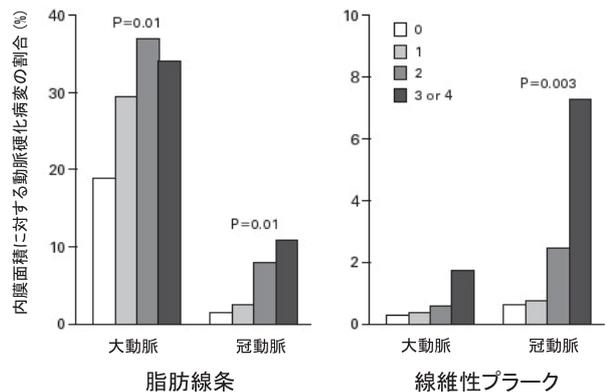


図4 動脈硬化病変の進展における冠危険因子数の影響
体容積指数、収縮期血圧、血中中性脂肪濃度、LDLコレステロール濃度の上昇を冠危険因子としてその数を算出した。冠危険因子の数が多いほど、病学的動脈硬化所見（脂肪線条、線維性プラーク）が重症化することが分かる。文献⁶⁾より改変引用。

生活習慣病を患うと無症状のうちに動脈硬化病変が進行し、それは急性冠症候群の下地を形成する。

肥満と心筋梗塞

肥満によってさまざまな病態、たとえば耐糖能異常、脂質異常症、高血圧、痛風、高尿酸血症など生活習慣病が生じる。すなわち、肥満はこれら動脈硬化のリスクの誘因となり、その危険性を増大させる⁹⁾。そのため、肥満は、あらゆる原因による心血管イベントによる死亡率を上昇させることが知られている（図6）¹⁰⁾。Framingham

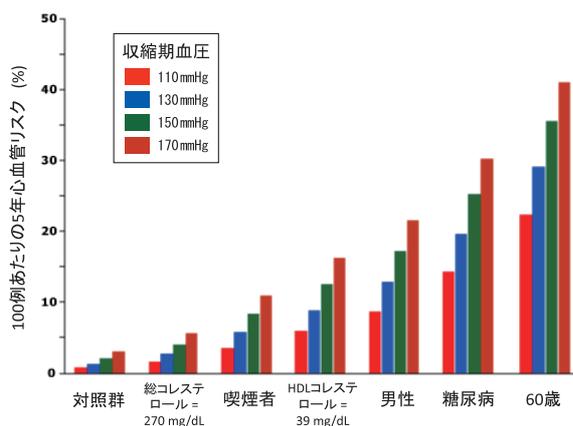


図5 5年間に於ける心血管疾患リスクの集積
収縮期血圧別(110, 130, 150, 170mmHg)にリスクが増え、心血管疾患の破傷頻度が増加する。右のグラフほど危険因子の集積数が多く、たとえば糖尿病のグラフは、総コレステロール270mg/dL、喫煙、HDLコレステロールが39mg/dL、男性、糖尿病をすべて持つ例を表している。文献²⁰⁾より改変引用。

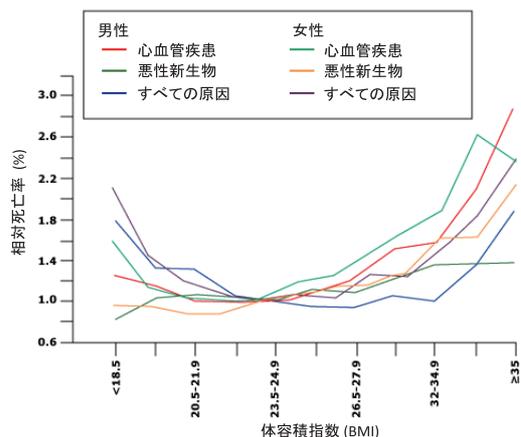


図6 肥満と死亡率の関係
非喫煙、既往歴のない1万例を対象とした14年間の前向き研究において、すべての原因、心血管疾患による死亡率は体積指数(BMI)が大きいほど増加し、BMI \geq 35で最大であった。文献¹⁰⁾より改変引用。

Offspring 研究における4780例の成人の解析では、肥満は他の危険因子を補正しても冠動脈疾患や脳血管疾患発症の有意な予測因子であった¹¹⁾。

高血圧と心筋梗塞

高血圧は、わが国で最も患者数が多い生活習慣病である。日本人の3人に一人は高血圧と言われている。高血

圧は、すべての年代において性別に関係なく、冠動脈疾患の主要危険因子となる¹²⁾。世界52カ国で行われたINTERHEART 研究では、高血圧がなければ初回心筋梗塞患者の18%が回避できると報告されている¹³⁾。わが国でも、国民の平均値として収縮期血圧が2 mmHg 低下すれば、虚血性心疾患の罹患率が約5%，脳卒中では約6%減少すると推計されており、減塩を含めた国民の血圧低下を促す環境の整備が求められている。

糖尿病と心筋梗塞

耐糖尿異常、高インスリン血症、血糖の上昇は、動脈硬化性心血管疾患と密接に関連している¹⁴⁻¹⁶⁾。13000以上を対象としたCopenhagen Heart 研究では、2型糖尿病は心筋梗塞や脳卒中の相対危険率を2~3倍増加させ、死亡率を2倍増加させた¹⁷⁾。また、急性心筋梗塞に罹患した多くの患者が、実は糖尿病を罹患していたとの報告もある¹⁸⁾。冠動脈疾患で入院する患者の3分の2以上が糖尿病もしくは、対糖能異常を持つといわれている。INTERHEART 研究では、糖尿病がなければ初回心筋梗塞患者の10%が回避できると報告された¹³⁾。このように糖尿病は、冠動脈疾患の危険因子として重要であるが、それ以外の危険因子である高血圧、脂質異常、肥満などと比べて最も重みが大い。

脂質異常と心筋梗塞

脂質異常と虚血性心疾患との関連性については多くの報告がある。血漿総コレステロール濃度(図7)あるいは

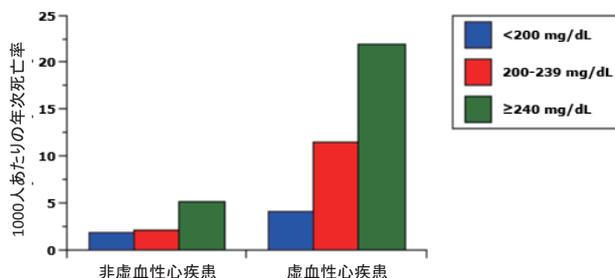


図7 血漿コレステロールと心血管死亡の関係
血漿コレステロール濃度と10年間の心血管死亡率を虚血性心疾患と非虚血性心疾患と比較した。いずれにおいても、血中コレステロール濃度が高いほど死亡率が高くなるが、虚血性心疾患例ではその傾向が強調されている。文献²¹⁾より改変引用。

はLDL コレステロール濃度の上昇, HDL コレステロール低値, 高中性脂肪血症, リポプロテイン (a) 高値, 酸化LDL コレステロール高値など, さまざまな脂質異常が虚血性心疾患の危険因子となる。

2007年に日本動脈硬化学会から発表された「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」では, LDL コレステロール140mg/dL 以上, HDL コレステロール40mg/dL 以下, 高トリグリセライド150mg/dL 未満が脂質異常症の診断基準 (空腹時採血) として採用されている。これは, 多くの大規模臨床試験において, HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) を投与してLDL コレステロール値を低下させることで, 冠動脈疾患の発症率, 死亡率を低下させることが一次予防および二次予防においても証明されたことを背景としている。

スタチンの心血管イベント発症抑制効果には, 本薬がLDL コレステロール値を低下させるだけでなく, 脂質低下効果以外の多面的 (プレイオトロピック) 薬理作用を持つことが注目されている。その効果としては, 血管内皮機能の改善, 炎症反応の抑制, 動脈硬化プラークの安定化, 亢進した凝固能の改善などが提唱されている。

メタボリックシンドロームと心筋梗塞

肥満, 高血圧, 対糖能異常そして脂質異常症は一人の患者において同時に発症することが少なくなく, このような危険因子が集積した状態はメタボリックシンドロームとして知られている。メタボリックシンドロームの患者は, それぞれの因子が軽症であっても, 虚血性心疾患を発症する危険性が極めて高いといわれている。その基盤には過食や運動不足などの不良な生活習慣が存在している。虚血性心疾患を発症するリスクを軽減するためには, 一つ一つの危険因子の存在を早く発見して, 薬剤を用いて厳格にコントロールすることが重要である。しかしながら, 薬物に頼るだけでなく, 不良な生活習慣を改善させることが不可欠である。

疾患を予防する生活習慣としては, 米国の医学者であるブレスローが示した7つの健康習慣が有名である¹⁹⁾。彼らの報告では, 健康主管として次に挙げる7つの要素を選び, それを実施している数が多い人ほど疾患の罹患が少なく寿命も長かったことを明らかにした。

- ①適切な睡眠時間
- ②喫煙をしない
- ③適正体重を維持する

- ④過度の飲酒をしない
- ⑤定期的にかなり激しい運動をする
- ⑥朝食を毎日食べる
- ⑦間食をしない

この報告は30年前の米国人のデータを基にしていることから, 現在の日本人にそのまま当てはめることは多少無理があるかもしれないが, 肉体的にも精神的にも“健康的”な生活を心がけることが, 生活習慣病を予防し, ひいては, 心筋梗塞の発症リスクを軽減することに異論はないであろう。

文 献

- 1) Falk, E., Shah, P. K., Fuster, V.: Coronary plaque disruption. *Circulation*, **92**: 657-671, 1995
- 2) Libby, P.: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, **104**: 365-372, 2001
- 3) Kisanuki, A., Asada, Y., Sato, Y., Marutsuka, K., *et al.*: Coronary atherosclerosis in youths in kyushu island, japan: Histological findings and stenosis. *J. Atheroscler. Thromb.*, **6**: 55-59, 2000
- 4) Wykrzykowska, J., Lehman, S., Williams, G., Parker, J. A., *et al.*: Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18f-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation. *J. Nucl. Med.*, **50**: 563-568, 2009
- 5) Sarno, G., Vanhoenacker, P., Decramer, I., Schuijff, J. D., *et al.*: Characterisation of the “vulnerable” coronary plaque by multi-detector computed tomography: A correlative study with intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis of plaque composition. *Euro-Intervention*, **4**: 318-323, 2008
- 6) Berenson, G. S., Srinivasan, S. R., Bao, W., Newman, W. P., 3rd, *et al.*: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The bogalusa heart study. *N. Engl. J. Med.*, **338**: 1650-1656, 1998
- 7) Kannel, W. B., Castelli, W. P., Gordon, T.: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the framingham study. *Ann. Intern. Med.*, **90**: 85-91, 1979

- 8) Ninomiya, T., Kubo, M., Doi, Y., Yonemoto, K., *et al.* : Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population : The hisayama study. *Stroke*, **38** : 2063-2069, 2007
- 9) Hung, J., Whitford, E. G., Parsons, R. W., Hillman, D. R. : Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*, **336** : 261-264, 1990
- 10) Calle, E. E., Thun, M. J., Petrelli, J. M., Rodriguez, C., *et al.* : Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. Adults. *N. Engl. J. Med.*, **341** : 1097-1105, 1999
- 11) Wilson, P. W., Bozeman, S. R., Burton, T. M., Hoaglin, D. C., *et al.* : Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation*, **118** : 124-130, 2008
- 12) Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., *et al.* : The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure : The JNC 7 report. *JAMA*, **289** : 2560-2572, 2003
- 13) Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., *et al.* : Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : Case-control study. *Lancet*, **364** : 937-952, 2004
- 14) Kannel, W. B., McGee, D. L. : Diabetes and cardiovascular risk factors : The Framingham study. *Circulation*, **59** : 8-13, 1979
- 15) Kannel, W. B., McGee, D. L. : Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease : The Framingham study. *Diabetes Care*, **2** : 120-126, 1979
- 16) Gerstein, H. C., Pais, P., Pogue, J., Yusuf, S. : Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction : A case-control study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **33** : 612-619, 1999
- 17) Almdal, T., Scharling, H., Jensen, J. S., Vestergaard, H. : The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death : A population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch. Intern. Med.*, **164** : 1422-1426, 2004
- 18) Norhammar, A., Tenerz, A., Nilsson, G., Hamsten, A., *et al.* : Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus : A prospective study. *Lancet*, **359** : 2140-2144, 2002
- 19) Belloc, N. B., Breslow, L. : Relationship of physical health status and health practices. *Prev. Med.*, **1** : 409-421, 1972
- 20) Jackson, R., Lawes, C. M., Bennett, D. A., Milne, R. J., *et al.* : Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet*, **365** : 434-441, 2005
- 21) Pekkanen, J., Linn, S., Heiss, G., Suchindran, C. M., *et al.* : Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, **322** : 1700-1707, 1990

Relationship between lifestyle associated disease and myocardial infarction

Hirotsugu Yamada

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

SUMMARY

Acute myocardial infarction and angina pectoris are both called as ischemic coronary disease or coronary artery disease which is defined as a clinical or pathologic event caused by myocardial ischemia. Recent observations have highlighted the potential role of life associated disease in acute disease onset and prognosis of coronary artery disease. Plaque disruption and thrombosis frequently occurs at the site of a previously mild stenosis, suggesting that the transformation from a stable to unstable plaque occurs acutely. Many of the important risk factors for cardiovascular disease are modifiable by specific preventive measures. These included smoking, obesity, dyslipidemia, hypertension, diabetes and so on. To prevent acute onset of coronary artery disease, it is important to find these risk factor and treat them earlier. In addition to the medical treatment, however, improvement of inappropriate lifestyles is essential.

Key words : myocardial infarction, ischemic coronary disease, coronary artery disease, life associated disease, obesity

特集：心筋梗塞から身を守る —発作が起こる前と起こってからできること—

動脈機能を改善するための運動療法

三浦 哉

徳島大学大学院ソシオ・アーツ・アンド・サイエンス研究部応用生理学研究室

(平成23年5月10日受付) (平成23年5月18日受理)

はじめに

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、運動面、栄養面などの視点から生活習慣病への対策が検討されている。一方、2006年には厚生労働省より「健康づくりのための運動基準2006～身体活動・運動・体力～」¹⁾および国民に対して身体活動・運動量の増加を支援する健康づくりのための運動指針2006（エクササイズガイド2006）²⁾が策定され、運動・身体活動の重要性が強く叫ばれるようになってきている。

そこで本稿では、生活習慣病、特に循環器疾患、動脈機能と運動との関係および循環器疾患の予防のための運動療法について概説する。

中高齢者の血圧、動脈機能の状況

30歳以上の日本人男性の47.5%、女性の43.8%が収縮期血圧（SBP）140mmHg以上、または拡張期血圧（DBP）90mmHg以上、もしくはは

降圧薬服用中といわれている³⁾。徳島県内在住の30歳から90歳代の男性313名、女性1180名を対象に安静時の収縮期・拡張期血圧および上腕-足首脈波伝播速度（baPWV）を測定したところ、男性の42.7%、女性の41.9%が血圧値の分類のI度以上に該当し、baPWVは男性の76.0%、女性の76.1%が1.4m・sec⁻¹以上であり、多くの中高齢者で動脈の柔軟性の低下（動脈硬化）が示されている。一方、運動習慣と血圧、baPWVとの関係を検討したところ、1週間に2回以上、1回につき30分以上の運動を3ヵ月以上実施している中高齢者のSBP、DBPおよびbaPWVは、運動習慣のない中高齢者よりも低く、定期的な運動が動脈機能の維持・改善に有効であることが示唆されている（図1）。

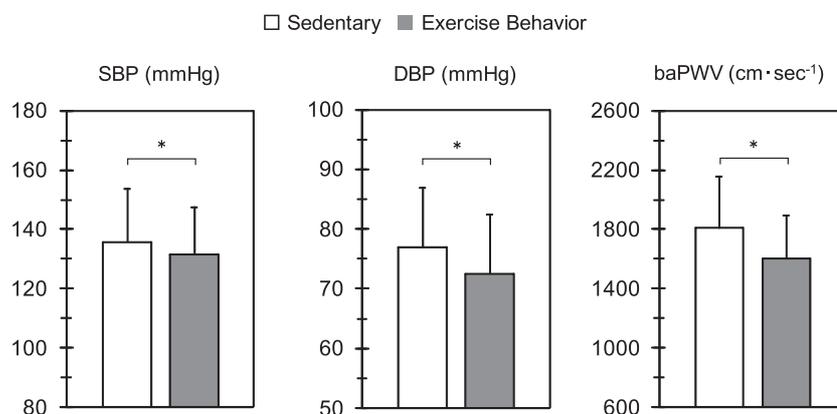


図1. 運動習慣のない中高齢者（□）と運動習慣のある中高齢者（■）のSBP、DBPおよびbaPWVの比較（三浦 未発表データ）
値は平均値および標準偏差
*：p<0.05

身体活動による動脈機能変化のメカニズム

身体活動による動脈機能の変化には主に動脈の器質因子および機能因子が影響する。器質因子に関して、運動習慣のある若年ラットは運動習慣のない若年ラットと比較して、大動脈壁硬化度が低いこと、大動脈壁のエラスチン含有量が高く、エラスチンにおけるカルシウム含有量が少ないことが報告されている⁴⁾。一方、機能因子については、交感神経活動、血管作動性ホルモン、血管内皮機能などが関連し、定期的な運動を実施することで、血管収縮物質であるエンドセリン-1濃度の低下および血管拡張物質である一酸化窒素 (NO) の増加が報告されている⁵⁾。一般に運動時では血流量の増加にともなう血管壁への力学的ストレス (shear stress) が増加し、血管内膜を構成する内皮細胞から NO を放出するといった一過性の変化が定期的な運動により続き、機能因子の改善につながると考えられている。また、定期的なトレーニングにより、交感神経 α 受容体遮断薬投与に対する頸動脈コンプライアンスの上昇反応が減弱したことから、交感神経活動の低下により動脈機能の改善が示唆されている⁶⁾。

循環器疾患予防のための運動様式

動脈機能が改善し、循環器疾患のリスクを軽減させる上で運動の重要性は明確になっているが、一般に運動様式は、歩行、ジョギング、水泳などの比較的強度で長時間の全身運動である有酸素性運動と筋力トレーニングのような抵抗性運動に代表させる比較的高強度で短時間の局所運動である無酸素性運動とに大別される。有酸素性運動では、呼吸循環機能の改善、全身持久力の改善、エネルギー消費量の増大、体脂肪の減少、コレステロールの低下など、無酸素性運動では、筋肥大、骨強化、糖質利用の増大、筋力・筋持久

力の改善、基礎代謝の改善など、運動様式の違いにより身体機能に及ぼすトレーニング効果が異なる。

動脈機能と運動様式との関係について、図 2-A に示すように、有酸素性運動の習慣のある中高齢者は、運動習慣のない中高齢者と比較して、動脈硬化の指標である頸動脈の Beta-stiffness index が低く、動脈の柔軟性が高いことが示されている⁷⁾。一方、図 2-B に示すように、定期的に筋力トレーニングを実施している中高齢者は、実施していない中高齢者と比較して、Beta-stiffness index が高く、動脈の柔軟性が低いことが報告されている⁸⁾。また、このような横断的研究と同様に縦断的運動介入によっても、比較的短期間で有酸素性トレーニングでは動脈機能の改善が、高強度の筋力トレーニングでは動脈機能の低下がそれぞれ認められている^{7,9)}。高強度の筋力トレーニングにより動脈硬化指標が増加する原因として、抵抗性運動時の心胸部の動脈圧の急激な上昇の結果、動脈壁の平滑筋あるいは張力を支えるコラーゲン、エラスチンなどが増加したことが影響していると考えられている。また、交感神経アドレナリン作用性の血管収縮作用が長期的に動脈壁に作用すること、動脈壁のプロテオグリカンの形成あるいはコラーゲンのクロスリンクなども影響していると考えられる。

このように高強度の筋力トレーニングは動脈硬化の促

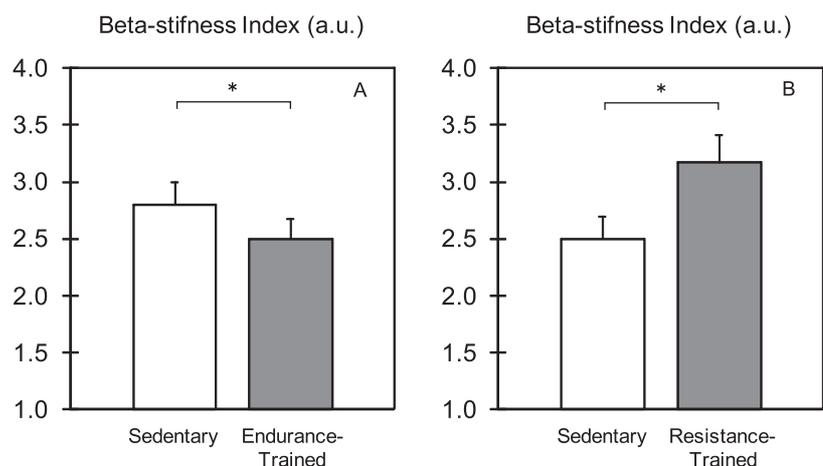


図 2. 運動習慣のない中高齢者 (□) と有酸素性トレーニングを実施している中高齢者 (■: 左)、筋力トレーニングを実施している中高齢者 (■: 右) の動脈ステイフネスの比較 (文献 7, 8 を基に著者が作成)
値は平均値および標準偏差
*: $p < 0.05$

進（動脈機能の低下）が報告されているが、抵抗性運動と有酸素性運動を組み合わせる複合トレーニング（クロストレーニング）では動脈機能の低下を回避できる可能性が示されている¹⁰⁾。

一般に、生活習慣病の予防をはじめ、健康・体力の維持増進のために、運動の継続、運動の習慣化が推奨されている。しかし、高強度の筋力トレーニングのみを長期的に実施することは動脈硬化を促進する可能性がある。したがって、循環器疾患の予防という観点から、日常の運動としては局所に高強度を負荷する抵抗性運動よりも全身に低強度を負荷する有酸素性運動を中心に実施すること、また、抵抗性運動と有酸素性運動とを組み合わせることが望ましく、運動様式の選択、運動種目の組合せは運動プログラムを構築する上で大変重要な要因となる。

循環器疾患予防のための運動強度

運動を処方する上で、運動様式同様に運動強度も大変重要な要因となる。有酸素性トレーニングの運動強度と動脈機能との関係について、Sugawara ら¹¹⁾は閉経後女性を対象に、運動トレーニングでのエネルギー消費量が同一の場合、3～4 METs に相当する中強度と6～7 METs に相当する高強度の有酸素性トレーニングでは、トレーニング前後の頸動脈の Beta-stiffness index の改善効果に運動強度の違いによる差が認められないことを報告している。また、高血圧症を有する対象者では、運動強度が高すぎると運動中に血圧上昇をきたす可能性がある。したがって、循環器疾患の予防という観点から、有酸素性トレーニングの運動強度は低から中強度が適切と考えられる。

一方、高強度の筋力トレーニングは動脈機能の低下をもたらすが、運動強度の違いによるトレーニング効果の違いが示されている。成人女性を対象に低強度（10RMの30%強度）の抵抗性運動をサーキット形式で5セット、週に3回の頻度で8週間トレーニングさせたところ、baPWVの改善が（図3）¹²⁾、また、高齢者を対象とした場合でも、SBPおよびbaPWVの改善がそれぞれ認められている¹³⁾。したがって、動脈機能の改善を目的に

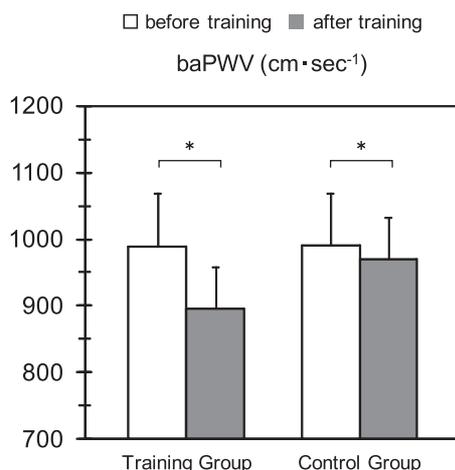


図3. 成人女性を対象に低強度のサーキットトレーニング期間前後のbaPWVの変化（文献12より著者が作成）
値は平均値および標準偏差
*：p<0.05

抵抗性運動を実施する場合は、比較的低強度で、なおかつサーキット形式で実施することが推奨される。

循環器疾患予防のための運動頻度

アメリカスポーツ医学会（ACSM）の声明¹⁴⁾において、生活習慣病の予防・治療のための運動頻度として、有酸素性運動は週に3～5回、抵抗性運動は週に2回を推奨している。Nakamura ら¹⁵⁾は、高齢者を対象に、運動頻度の違いが身体組成、身体機能に及ぼす影響について検討したところ、週に3回の頻度で90分間の運動プログラムに参加した高齢女性は、週に1あるいは2回の頻度で参加した者よりも体脂肪率の減少、筋持久力、動的バランス能力、全身持久力などの改善が大きいことを明らかにしている。一方、高齢者を対象に運動頻度と動脈機能との関係を検討したところ、低強度のサーキット形式の抵抗性運動と有酸素性運動で主に構成される1回90分間のトレーニングを1週間に1回の頻度で実施した高齢者はbaPWVに顕著な変化が認められなかったが、1週間に2回の頻度で実施した高齢者ではbaPWVの著しい低下が明らかになっている（図4）¹⁶⁾。したがって、動脈機能を改善し、循環器疾患のリスクを軽減するためには、少なくとも1週間に2回以上の頻度で定期的に運動する

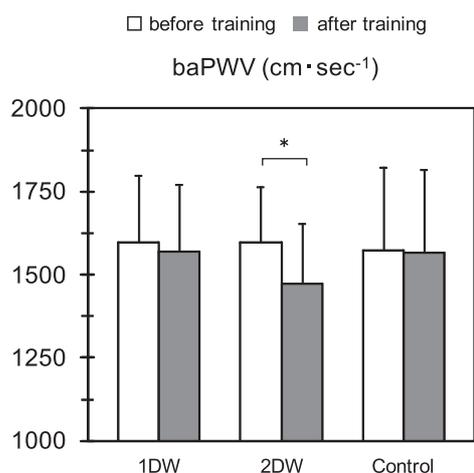


図4. 高齢者を対象に週1回(1DW), 週2回(2DW)の頻度のトレーニング期間前後のbaPWVの変化(文献16より著者が作成)
値は平均値および標準偏差
*: $p < 0.05$

ことが必要である。

循環器疾患予防のための運動時間

ACSMの声明による降圧作用が期待できる有酸素性運動のトレーニング時間は連続的な運動, 断続的な運動であっても30~60分を推奨している¹⁷⁾。しかし, トレーニング時間と動脈ステイフネスといった動脈機能との関係については検討されておらず, 改善効果の期待できる最短時間あるいは適切な時間については明確になっていない。同様に, 筋力トレーニングの運動時間(回数, セット数)と動脈機能との関係についても十分に検討されておらず, 循環器疾患の予防を目的とした運動療法を確立するためには, これらの分野のさらなる研究, エビデンスの蓄積が必要となる。

おわりに

本稿では主に循環器疾患のリスクの少ない対象者の研究結果を基に, 循環器疾患の予防のための運動様式, 強度, 頻度, 時間といった運動療法について概説した。一方, 中高齢者の多くは高血圧症などの循環器疾患のリスクを有しているために, 実際に運動する場合は, 事前に十分

なメディカルチェックを実施し, 必要に応じて運動の制限, 禁止などの対策を取る必要がある。

謝 辞

本稿は, 平成15~16年度文部科学省科学研究費若手研究(B), 平成20~22年度文部科学省科学研究費基盤研究(C), および受託研究(徳島市, 鳴門市, 上勝町)の結果の一部である。

文 献

- 1) 厚生労働省: 健康づくりのための運動基準2006~身体活動・運動・体力~, 2006
- 2) 厚生労働省: 健康づくりのための運動指針2006(エクササイズガイド2006), 2006
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2009, ライフサイエンス出版, 東京, 2009, pp. 1
- 4) Matsuda, M., Nosaka, T., Sato, M., Ohshima, N.: Effects of physical exercise on the elasticity and elastic components of the rat aorta. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, **66**: 122-126, 1993
- 5) Maeda, S., Miyauchi, T., Kakiyama, T., Sugawara, J., *et al.*: Effects of exercise of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide in healthy young humans. *Life Sci.*, **69**: 1005-1016, 2001
- 6) Sugawara, J., Komine, H., Hayashi, K., Yoshizawa, M., *et al.*: Reduction in alpha-adrenergic receptor-mediated vascular tone contributes to improved arterial compliance with endurance training. *Int. J. Cardiol.*, **135**: 346-352, 2009
- 7) Tanaka, H., Dinenna, F. A., Monahan, K. D., Clevenger, C. M., *et al.*: Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*, **102**: 1270-1275, 2000
- 8) Miyachi, M., Donato, A. J., Yamamoto, K., Takahashi, K., *et al.*: Greater age-related reductions in central arterial

- compliance in resistance-trained men. *Hypertension*, **41** : 130-135, 2003
- 9) Miyachi, M., Kawano, H., Sugawara, J., Takahashi, K., *et al.* : Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance : a randomized intervention study. *Circulation*, **110** : 2858-2863, 2004
- 10) Kawano, H., Tanaka, H., Miyachi, M. : Resistance training and arterial compliance : keeping the benefits with minimizing the stiffness. *J. Hypertens.*, **24** : 1753-1759, 2006
- 11) Sugawara, J., Otsuki, T., Tanabe, T., Hayashi, K., *et al.* : Physical activity duration, intensity, and arterial stiffening in postmenopausal women. *Am. J. Hypertens.*, **19** : 1032-1036, 2006
- 12) 三浦哉, 青木さくら : 低強度のサーキットトレーニングが成人女性の動脈ステイフネスに及ぼす影響. *体力科学*, **54** : 205-210, 2005
- 13) 三浦哉, 高橋良徳, 北畠義典 : 定期的なグループトレーニングが中高齢者の脈波伝搬速度に及ぼす影響. *日本公衛誌*, **57** : 271-278, 2010
- 14) American College of Sports Medicine. : Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med. Sci. Sports Exerc.*, **30** : 1510-1530, 2009
- 15) Nakamura, Y., Tanaka, K., Yabushita, N., Sakai, T., *et al.* : Effects of exercise frequency on functional fitness in older adult women. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **44** : 163-173, 2007
- 16) Miura, H., Nakagawa, E., Takahashi, Y. : Influence of group training frequency on arterial stiffness in elderly women. *Eur. J. Appl. Physiol.*, **104** : 1039-1044, 2008
- 17) American College of Sports Medicine. : Position Stand. Exercise and hypertension. *Med. Sci. Sports Exerc.*, **36** : 533-553, 2004

Exercise therapy for improving arterial function

Hajime Miura

Laboratory for Applied Physiology, Institute of Socio-Arts and Sciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The decline in arterial function with aging is considered to be part of a physiological process reflected in elevated blood pressure reflectively decreased arterial function. However, the extent and rate of this decline can be manipulated. Various types of exercise programs are recommended for prevention and treatment of cardiovascular diseases. To establish an exercise prescription/guideline, it is necessary to determine the exercise mode, intensity, frequency, or duration. The purpose of this review is to introduce the meanings of exercise for improving arterial function, and to review the exercise therapy for reducing the risk of cardiovascular diseases.

Key words : exercise therapy, arterial function, cardiovascular disease

特集：心筋梗塞から身を守る ー発作が起こる前と起こってからできることー

生活習慣病を予防するための食事療法
ーメタボリックシンドローム対策ー

橋本理恵¹⁾, 武田英二²⁾

¹⁾徳島大学病院栄養管理室

²⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療栄養科学講座臨床栄養学分野

(平成23年7月8日受付) (平成23年7月13日受理)

はじめに

近年、食生活の欧米化による過剰な栄養摂取や偏った食事、また不規則なライフスタイル、運動不足などにより、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る。食生活の健康に対する影響は大きく、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い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 (Honolulu Heart Program) などから明らかになっている。現在、日本では特に男性の肥満傾向が顕著となっており、20歳代から60歳代の男性の肥満者の対人口比は30%を超えている。このような傾向は、現在では日本だけでなく経済発展を遂げたアジア諸国などでもみられている。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するメタボリックシンドロームを引き起こす。メタボリックシンドロームは動脈硬化の重大な発症要因となるため、今後、このような疾患を予防することが、大きな課題となる。

したがって、食事療法や運動療法により生活習慣を改善することは、脂肪の蓄積を防ぐことにより、動脈硬化性疾患の発症や進展を阻止する治療の基本となる。

日本人の食生活の変遷

食生活やライフスタイルの変化により、わが国の脂質摂取割合の年次推移をみてみると、昭和40年頃と比較してもわかるように、年々増加の傾向をたどり25%を超えるようになった (図1)¹⁾。また、40歳代、50歳代の血中コレステロール値については、1960年代から1990年代にかけて上昇の一途をたどっており、生活習慣の改善により血中コレステロール値の低下を見ている米国の平均値に接近しつつある。肥満人口の年次推移を見ると、20~60歳代の男性の肥満者数が近年特に増加し人口比の30%を超えるようになった (図2)¹⁾。約3人に1人の割合が肥満ということになる。40歳~60歳代の女性については、逆に肥満者は減少傾向にある。

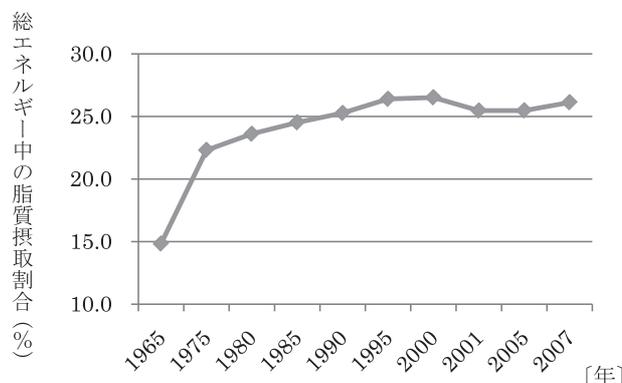


図1 脂質摂取割合の年次推移

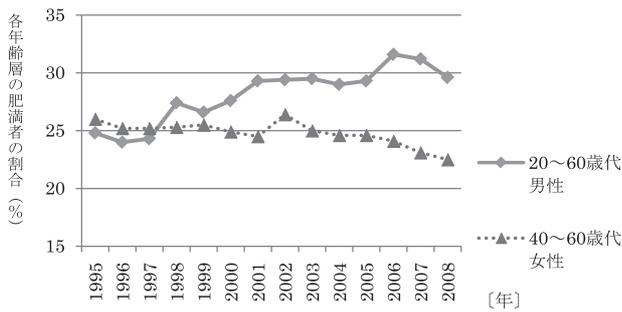


図2 肥満者の割合 (年次推移)
厚生労働省「国民健康・栄養調査 結果の概要」/平成20年

生活習慣病を予防する食事療法

動脈硬化性疾患を予防するためには、ハイリスク群であるメタボリックシンドロームを予防することである。そのためには食事療法や運動療法などの生活習慣を改善し、早期に危険因子を取り除くことは基本である。メタボリックシンドロームにより内臓脂肪が蓄積すると、血管における炎症が惹起され血管内皮細胞が傷害を受ける。そこにLDLコレステロールが多く存在すると、血管への沈着が促進され動脈硬化が起こってくる。メタボリックシンドロームの改善とともに、血清LDLコレステロール値の正常化も、動脈硬化を予防するためには必須である。メタボリックシンドロームの治療については、薬物での効果は限定的であるため、食事療法と運動療法を含めた生活習慣の改善が必要である。

ここに示した動脈硬化性疾患予防ガイドライン〈2007年版〉「脂質異常症における食事療法の基本」(表1)³⁾を示す。メタボリックシンドロームでは、脂質代謝異常を呈することも多く、その場合はこの食事療法に準ずるが、さらにメタボリックシンドロームを予防し、生活習慣病にならないための食事療法についての詳細について付け加える。

①エネルギー

過剰なエネルギーの摂取は肥満の原因となり、さまざまな代謝性疾患を引き起こす。エネルギー量を減らすことによる体脂肪の減少により、インスリン抵抗性の改善、TG値やTC値の低下をもたらす⁴⁾、冠動脈疾患の進展抑制につながる⁵⁾。食事摂取量についての評価は、食事記録法などを用いて行なうが、同時に聞き取り調査を行い、間食や飲料などの記入漏れがないかなどを確認する。食事記録と聞き取りにより、不適切な食習慣・食行動・嗜好の偏りがないかを見つけることが可能である。エネルギー過剰や偏った食習慣がある場合には、いきなり算出されたエネルギー量のカロリー制限を指導するのではなく、個々の改善すべき食習慣についてひとつずつ対策を考え、実行に結びつけていくことが重要である。

②脂質, コレステロール

動物性脂肪に多く含まれる飽和脂肪酸摂取の増加は、LDLコレステロールならびに冠動脈疾患発症率を増加させるため、摂取制限が必要である。肉類や乳製品などを

表1. 脂質異常症における食事療法の基本

第1段階 (摂取エネルギー, 栄養素配分及びコレステロール摂取量の適正化)
1) 摂取エネルギーの適正化 適正エネルギー摂取量=標準体重*25~30 (kcal) *標準体重=身長 (m) ² *22
2) 栄養素配分の適正化 炭水化物: 60% たんぱく質: 15~20% 脂質: 20~25% コレステロール: 1日300mg以下 食物繊維: 25g以上 アルコール: 25g以下 (他の合併症を考慮して指導する) その他: ビタミン (C, E, B ₆ , B ₁₂ , 葉酸など) やポリフェノールの含量が多い野菜, 果物などの食品を多くとる (ただし, 果物は単糖類の含量も多いので摂取量は1日80~100kcal以内が望ましい)

動脈硬化性疾患予防ガイドライン〈2007年版〉

取りすぎている場合にはこれを制限する。魚類に含まれる n-3系多価不飽和脂肪酸の適切な摂取は、血清脂質の改善に加え、血圧の低下や抗凝固作用、内皮機能の改善などをもたらし、冠動脈疾患の発症抑制効果や死亡率との関連があり、リスクを下げる事が報告されている^{6,7)}。そしてまた、オリーブ油などに含まれる一価不飽和脂肪酸の摂取を増やすことによって、動脈硬化の進展を予防し、発症リスクを低減できることが示されている⁸⁾。脂質のエネルギー比は20~25%が適正とされているが、総エネルギー量も適正であることが前提であり、その上で脂質の種類については偏らないように摂取することが必要である。また、コレステロールは肉や乳製品など飽和脂肪酸の多い食品に比較的多く含まれるため、それらを制限することが必要である。また卵類・甲殻類を制限することで、1日の摂取量を300mg以下に制限できる。

③炭水化物

炭水化物を過剰に摂取することにより脂肪の蓄積がおこり血清 TG 値の上昇を招きやすい。このことは、メタボリックシンドロームにも繋がり、動脈硬化を促進させることになる。清涼飲料水などの摂取が多い人などは糖質の過剰摂取に陥りやすい。また、主食中心の食事をする人は、ご飯の食べ過ぎや麺類の取り過ぎなどで、炭水化物の摂取過剰になりやすいので、バランスよく食事を摂ることの重要性を指導する。

④食物繊維

食物繊維を比較的多く含む野菜・海藻・きのこ類などの食品は、食事のボリュームを確保することができ、満腹感を味わいながら、相対的に摂取エネルギーを低くできる利点がある。また、糖質やコレステロールの吸収を遅らせたりコレステロールの排泄を促進したりする機能を持つ。食物繊維は摂取量と心筋梗塞の発症や糖尿病との発症との間に負の関連を認めた報告が多くある。食物繊維の摂取量は国民栄養調査より、ここ10年ほどは1日の食物繊維の摂取量は15g/日以下が続いており、日本人の食生活の変化により、食物繊維の摂取量が減ってきたと考えられる。

⑤アルコール

脂質代謝異常症では、アルコールの摂取は高 TG 血症を増悪させる。アルコールは1日25gまでに留める。ビール500ml、日本酒1合、焼酎(25%)100ml、ウイスキー60mlに相当する。高 TG 血症が持続する場合には禁酒とする。また、アルコール摂取時には、食欲も増進するので、エネルギー過剰摂取、塩分過剰摂取になりやすい。

⑥塩分

高血圧が伴う場合は、1日の塩分摂取量は6g未満とする。日本人は1日の塩分摂取量は11g程度とまだ多いので、6g未満は実施困難とされる。実際に食品や調味料に含まれる塩分について示したり、減塩レシピを紹介したり具体的な指導の必要がある。

食事療法を成功させるために

食事療法を成功させるポイントを下記のように挙げる⁹⁾。動機付けや、目標を持つこと、セルフモニタリングを行ない評価すること、無理をしないことが食事療法を継続させるためには重要となる。

1. 食事療法に対する理解と動機づけをする。
2. 体重や血清脂質などの目標を示し評価をする。
3. 体重の変化を記録して自分で評価する。
4. 肥満の場合は5%の体重減少を目標とする。
5. 急激な体重減少に注意する。
6. 確実にできることから始める。
7. 減量中は筋肉量を減らさないために運動療法を併用する。

脂質代謝異常症の外来栄養指導における一症例

○53歳、男性

- ・〔疾患名〕脂質異常症
- ・〔栄養指導介入時〕
身長171cm 体重81.4kg BMI 27.7
- ・〔既往歴〕：胃潰瘍、痛風

・〔家族歴〕 父親 心筋梗塞

・〔現病歴〕

痛風のため近医にて採血したところ, T-Cho 455 mg/dl, TG 3108mg

γ -GTP 508IU/L, GOT 76IU/L, GPT 101IU/L
であった。精査のため当院への受診となった。

・〔嗜好・食習慣〕 アルコール量多く, ビール1.5Lと焼酎4合/日 (=約1650kcal)

アルコールを多量に飲んでも, ご飯やおかずも食べる。3食規則正しく食べる。

・〔喫煙歴〕 10年前に胃潰瘍になってから禁煙している。それ以来体重が20kg増加。

・〔運動〕 特にしていない。

・〔職業〕 農業

脂質異常症, 肝機能障害, 高血圧と診断され, 1ヵ月間は服薬なしで禁酒を守ってもらうことと栄養指導を受けることで経過観察することとなった。栄養指導では, アルコールの摂取と血清脂質の関係について主に説明した。さらに食事内容については野菜不足がみられたため, 1日に摂取する野菜量について食品構成例を示した。またエネルギー摂取量としては2000kcal (30kcal/kg 標準体重, 25kcal/kg 現体重) として指導し減量を目指した。

この患者は初回の栄養指導を受けた後, 毎晩のアルコール摂取は一切止めており, 機会飲酒程度とし, 食事内容については野菜や海藻類などを増やし, 主食量もやや多かったため, 適切な量へ改善することで, エネルギー指導量を厳守することができた。本人は, 意志が固い性格であり一度決めたら実行するタイプであったため, 粘り強くまたストレスもそれほど感じず食事療法を実施・継続されていた。

毎月栄養指導を受けた後, 体重は4ヵ月間で81.4kgから77kgまで減量し, 検査結果はT-Cho 226mg/dl, TG 227mg/dl, γ -GTP 54IU/L, GOT 21IU/L, GPT 27IU/Lと著明な改善を示した。(図3, 4)

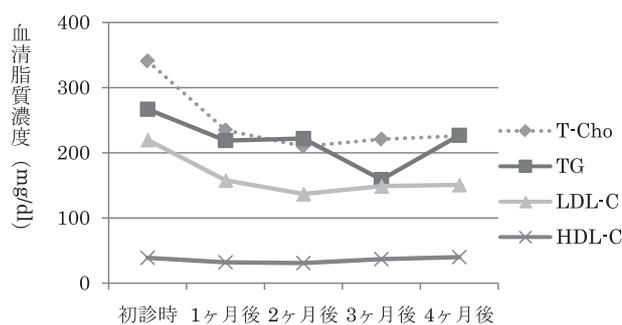


図3 血清脂質の経過

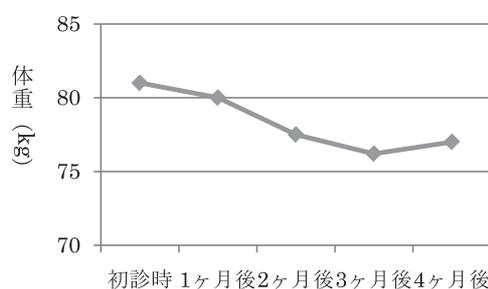


図4 体重変化

おわりに

栄養指導時において, 生活習慣病を呈する患者では, 食事内容が調理が簡単な揚げ物や肉料理などの高カロリー・高脂肪食に偏っている場合が多い。その上にアルコールの摂取等も加わると, さらに過剰なカロリー摂取となる。またそれと同時に野菜不足も多くみられる。さらに, 仕事・人間関係などのストレスによる過食も多くみられ, 肉体的・精神的疲れを食べることで癒すという話を聞くことも多い。

個々の生活習慣上の問題点を明らかにすると共に, 患者の問題意識も高めながら行動変容を起こさせていくことが生活習慣病の指導では重要である。そこには, まず患者を理解し, なぜそのような食習慣になったのかを一緒に考え, どうすれば改善できるかということと患者と共に導き出すことが大切である。

文 献

- 1) 厚生労働省「国民健康・栄養調査 結果の概要」／平成20年
- 2) 厚生労働省「国民健康・栄養調査 結果の概要」／平成21年
- 3) 日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン〈2007年版〉
- 4) Katznel, L. I., Bleecker, E. R., Colman, E. G., *et al.* : Effects of weight loss vs aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men : a randomized controlled trial. *JAMA*, 247 : 1915-1921, 1995
- 5) Ornish, D., Scherwitz, L. W., Billings, J. H., *et al.* : Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA*, 280 : 2001-2007, 1998
- 6) Bucher, H. C., Hengstler, P., Schindler, C., *et al.* : N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease : A meta-analysis of randomized control trials. *Am. J. Med.*, 112 : 298-304, 2002
- 7) He, K., Song, Y., Daviglius, M. L., *et al.* : Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality : a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*, 109 : 2705-2711, 2004
- 8) de Lorgeril, M., Renaud, S., Mamelle, N., *et al.* : Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 343 : 1454-1459, 1994
- 9) 日本動脈硬化学会 編：脂質異常症治療ガイドライン〈2008年版〉

Diet therapy to prevent lifestyle-related diseases

Rie Hashimoto¹⁾ and Eiji Takeda²⁾

¹⁾*Department of Nutritional Management, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Clinical Nutrition, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Recently, the number of cases of lifestyle-related diseases including obesity, dyslipidemia, heart disease, hypertension and type 2 diabetes has been steadily increasing due to an excess energy intake because of the westernization of eating habits, unbalanced diet, irregular lifestyle and lack of exercise.

Obesity with accumulation of visceral fat causes metabolic syndrome which can lead to glucose intolerance, disorder of lipid metabolism, high blood pressure and so on. Metabolic syndrome has become a serious cause of the onset of arteriosclerosis.

The improvement of lifestyle through diet and exercise therapy is important and effective to prevent arteriosclerosis.

Key words : metabolic syndrome, lifestyle-related diseases, arteriosclerosis, diet therapy

特集：心筋梗塞から身を守る —発作が起こる前と起こってからできること—

心筋梗塞の最新の治療について —発症の現場から急性期治療まで—

若槻哲三

徳島大学病院循環器内科

(平成23年6月30日受付) (平成23年7月12日受理)

はじめに

急性心筋梗塞 (acute myocardial infarction : AMI) は、重篤な心筋虚血による生命リスクの高い疾患であるため、発症から治療開始までの時間がその後の救命・予後に大きな影響を与える。したがって、救急医療体制の確立と急性期診療の充実が重要な治療戦略となる。もちろん、その以前に心筋梗塞に対する一次予防として生活習慣病を始めとする冠動脈硬化危険因子の改善が非常に重要であり、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その治療に大きな比重を占めることは言うまでもないが、これらの内容に関しては他稿に譲ることとし、本稿では AMI 発症の際の実際の医療現場での治療について概説する。

急性心筋梗塞の病態生理

冠動脈硬化は、血管内皮の障害に始まり、局所の炎症細胞の侵入、平滑筋細胞増殖や組織の変性、LDL コレステロールの浸潤、脂質酸化などの過程を経てプラークが形成されると一般的には考えられている。AMI は冠動脈硬化を基盤としてのプラークの形成、そしてその不安定化したプラークの破綻やプラーク表面のびらんなどを契機として急速に冠動脈内血栓が生じることで、突然の血流途絶が発生し心筋壊死が進行する病態である (図1)。したがって AMI 治療のコンセプトは1秒でも早く心筋への再灌流を図ることであり、冠動脈局所の病変に対しては、急性血栓の除去とプラークそのものによる血流障害の解除が急性期治療の主眼となる。

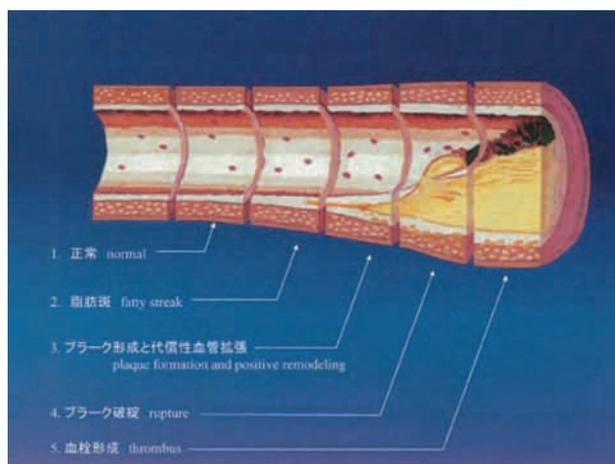


図1. 冠動脈プラーク進展から破綻まで (急性心筋梗塞 (ST 上昇) の診療に関するガイドライン, Circulation Journal 72 (Suppl IV) : 1347-1411, 2008より引用)

血栓溶解療法

先述のような目的で、従来より血栓溶解薬の全身投与やカテーテルによる冠動脈への局所投与などによる血栓溶解療法が試みられてきた。しかしながら、それらの治療効果には不安定な要素が多く、粥腫病変は器質的狭窄として残存することや出血性合併症の頻度が高いことが問題であった。また後に述べる急性期の冠動脈カテーテル治療 (経皮的冠動脈形成術, percutaneous coronary intervention : PCI) との絡みでは、血栓溶解療法単独やその後の PCI 治療追加のコンビネーション治療に比し、PCI 単独 (direct percutaneous transluminal coronary angioplasty : direct PTCA) の方が、短期予後および長期予後いずれにおいても有用であることが報告^{1,2)}され

るに至り、現在、本邦において血栓溶解療法は治療の主流ではなくなっている。

経皮的カテーテル治療 (percutaneous coronary intervention : PCI)

血栓溶解薬による再灌流の試みに対し、四半世紀前より急速に発展して来た PCI 治療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きた。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、今日では、本邦における AMI 治療はこの PCI による direct な冠再灌流治療が治療の中核をなすに至っている。すなわち、AMI の不安定な病変の安定化のためには、PCI による機械的な病変の拡張が大きく貢献し、AMI の短期および長期予後の改善のためには、重篤な病態であるほど PCI による迅速で十分な血行再建が必要かつ有効であることが示されている。

さらにカテーテルを用いた急性期治療においては、従来のバルーン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、プラーク内容物の末梢への飛散塞栓捕捉などの device や手技が次々に開発され発展してきている (図 2)。冠動脈ステントは AMI などの血栓性病変に対しては当初禁忌とされたが、その後の抗血小板薬治療の確立により AMI に対してもその適応を拡げてきた。バルーンとステントの比較では、ステント留置により急性冠閉塞が防げるばかりでなく長期予後も良好であることが示され³⁾、現在ではステント治療が再灌流療法の主流となっている。近年、臨床導入された薬剤溶出ステントはステント表面にポリマーを用いて新生内膜増殖を抑制する薬剤を塗布し驚異的な再狭窄予防の効果を示すが、その反面、ステント血栓症の危険性も指摘されていたため AMI に対する使用は禁忌と考えられているが、その後の報告^{4,5)}では AMI を始めとする急性症候群症例においても従来の金属ステントと比較し血栓症の頻度に有意差が無いことが報告さ

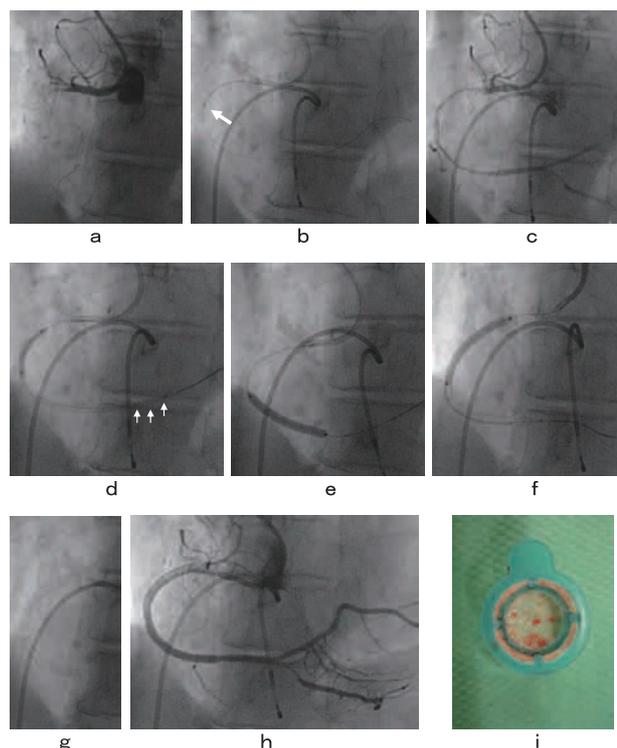


図 2. 急性下壁心筋梗塞に対する緊急カテーテル治療の一例 (90 歳・女性)

- 右冠動脈近位部で完全閉塞を認める。
- 完全房室ブロックによる著しい徐脈に対し一時的ペースメーカを留置し心拍の確保を図る。閉塞冠動脈内へガイドワイヤを送り込んだ後、血栓吸引カテーテル (Thrombuster[®]) (矢印) による血栓吸引を施行。
- 血栓吸引により右冠動脈末梢への血液の再灌流が得られた。しかしながら冠動脈内には未だ多量のプラーク内容物や血栓像の残存を認める。
- 末梢心筋保護のための塞栓補足フィルター (Filtertrap[®]) (矢印) を留置の上、小径のバルーンから血管の拡張を始める。
- f. ステント植え込みを追加。
- 植え込まれたステントの陰影が淡く確認できる。
- 閉塞血管の良好な拡張と再灌流が得られた。
- 回収された血栓の一部。

れた。しかしながら、現在のところ本邦においては AMI に対する薬剤溶出ステント使用は慎重であるといえる。今春、第二世代の薬剤溶出ステントがわが国でも承認され、第一世代の問題点として提起されてきたステントプラットホームやポリマーの改良により新生内膜の早期修復が図られステント血栓症発症が減少する可能性も出てきている。今後薬剤溶出ステントが AMI に対する標準的治療となるかは、今後のわが国における研究成果を待ちたい。

合併症対策

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。また機械的合併症、すなわち僧帽弁腱索断裂・乳頭筋断裂による急性僧帽弁逆流、心室中隔穿孔、心室破裂などに対しては、迅速かつ至適なタイミングで緊急の外科的治療が必要となる。同時に冠動脈バイパス術が施行されることも少なくない。

薬物治療

AMI急性期の治療は、先述のように迅速な直接的冠動脈再灌流が主眼であるが、それに加えて心筋保護や他の冠脆弱プラークへの対応、二次予防の観点から極早期から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くる。

急性期の致死的不整脈発生に対する抗不整脈薬治療や重症の心不全に対するカテコールアミン補助、血管拡張薬、利尿薬などの治療の重要性は従来どおりであるが、さらには近年、心筋リモデリングの予防として早期のACE阻害薬や β 遮断薬の投与が効果的であることが判明し、積極的に使用されるようになってきている。またKチャンネル開口薬であるニコランジルの虚血 preconditioning 作用による心筋保護効果も報告されている。

高脂血症薬であるスタチンの急性期投与は投与初期から冠動脈イベントリスクの軽減に有用であることがさまざまに報告され^{6,7)}、急性期からの冠動脈プラーク安定化作用などスタチンによる多面的効果も期待されている。

AMIに対する冠動脈ステント治療の普及にも伴い、でき得るだけ早期からの抗血小板薬 loading の必要性もさらに増している。

おわりに

本稿では、AMIに対する院内での急性期治療について概説したが、AMI治療はその発症から一刻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、すなわち初期対応が非常に大きな意味を持つ。この観点から社会に対する啓蒙として、1) 一般の人による迅速・確実な心肺蘇生、2) 一刻も早い専門治療可能な病院への搬送、の二点を強調すべきであろう。心肺蘇生法を如何に地域全体へ幅広く普及させるか、ならびに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を今後も基本課題として考えて行かねばならない。

文 献

- 1) Grines, C. L., Browne, K. F., Marco, J., Rothbaum, D., *et al.*: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 328 : 673-679, 1993
- 2) Keeley, E. C., Boura, J. A., Grines, C. L.: Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet*, 361 : 13-20, 2003
- 3) Grines, C. L., Cox, D. A., Stone, G. W., Garcia, E., *et al.*: Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 341 : 1949-1956, 1999
- 4) The TYPHOON investigators : Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 355 : 1093-1104, 2006
- 5) Kastrati, A., Mehilli, J., Pache, J., Kaiser, C., *et al.*: Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N. Engl. J. Med.*, 356 : 1030-1039, 2007
- 6) Schwartz, G. G., Olsson, A. G., Ezekowitz, M. D.,

Ganz, P., *et al.*: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 285 : 1711-1718, 2001

7) Cannon, C. P., Braunwald, E., McCabe, C. H., Rader, D. J., *et al.*: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 350 : 1495-1504, 2004

Acute treatment of myocardial infarction

Tetsuzo Wakatsuki

Department of Cardiovascular Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Acute myocardial infarction (AMI) refers to a condition in which an intracoronary thrombus rapidly develops at the onset of rupture of vulnerable coronary plaques, affecting blood flow and leading to myocardial necrosis. Therefore, the concept of AMI treatment is to achieve coronary reperfusion earlier. Currently, in Japan, percutaneous coronary intervention (PCI) is primarily employed for reperfusion treatment due to its promptness and accuracy. Acute treatment with a catheter has advanced: from conventional balloon angioplasty to the development of devices/procedures for coronary stent implantation, topical thrombus aspiration, and peripheral protection. It is also important to manage acute complications. In accordance with the circumstances, DC shock, transient pacemaker insertion, intra-aortic balloon pumping (IABP), and the application of percutaneous cardiopulmonary support (PCPS) must be promptly performed. To protect the injured myocardium and control other vulnerable plaques, early drug intervention is also very important. Prompt, appropriate cardiopulmonary resuscitation before arrival and prompt transport to a hospital in which specialized treatment is possible are important for initial management rather than in-hospital treatment.

Key words : acute myocardial infarction, plaque rupture, reperfusion, percutaneous coronary intervention, stent

心筋梗塞後のリハビリテーションと再発予防

長山 雅俊

公益財団法人 日本心臓血圧研究振興会附榊原記念病院循環器内科
(平成23年6月26日受付) (平成23年6月28日受理)

心臓リハビリテーションは、急性心筋梗塞後の管理手法として発展してきたが、現在では心筋梗塞以外にも狭心症や心臓および大血管術後、慢性心不全、下肢動脈性動脈硬化症など、その適応が広がってきている。特に以前には運動が禁忌とされていた、重症左室機能障害例においても、生命予後や無事故生存率に対する効果が証明されている。心筋梗塞後の心臓リハビリテーションは、薬物療法や運動療法、食事療法を十分に組み合わせることにより、運動耐容能の改善ばかりでなく、冠動脈内皮機能を向上させることによる不安定プラークの安定化作用、毛細血管床を増やすことによる側副血行路の増生作用、更に冠動脈動脈硬化の退縮を可能とする積極的な治療として位置づけられるべきである。

はじめに

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（以下心リハ）もこの数年の間に大きな変化を成し遂げようとしている。十分な体制で心リハを行うことのできる施設はまだ少ないが、今までカテーテルインターベンション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。その背景には平成18年度以降の診療報酬改定により、施設基準の緩和や慢性心不全など適応疾患の拡大があるが、心リハのQOLや予後に対する効果が認知されつつあることも事実である。また、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それだけでは不十分であることによりやく気づきだしたこと

もある。本稿では心リハの歴史的背景から再発予防効果についてのエビデンスを中心に述べる。

1. 心リハの発展と歴史的背景

心リハは、急性心筋梗塞発症後患者の管理の手法として発展してきた学問である。その原則は、長期臥床が身体的にばかりではなく、心理・社会的にも deconditioning（脱調節状態）を引き起こすこと。そして適確なりハビリテーションが deconditioning（脱調節状態）を reconditioning（再調節）することができるなど、長期臥床の弊害と運動療法の有効性を説いたものである¹⁾。また、再発予防を目的としたリハビリテーションは、運動療法だけでは不十分であり、患者教育や栄養指導など、包括的な介入の重要性が強調されている。また、1980年代には左室駆出率を代表とする左心機能と運動耐容能には相関がないことが証明され²⁾、1990年代には慢性心不全に対する運動療法の有用性が多く報告されるようになった^{3,4)}。1995年には AHCPR（米国医療政策研究局：Agency for Health Care Policy and Research）のガイドライン⁵⁾がまとめられ、この時期までの心リハについてのエビデンスが整理され、わが国では2002年と2007年に日本循環器学会や日本心臓リハビリテーション学会など、9つの学会の合同研究班による「心疾患における運動療法に関するガイドライン」および「心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン」が発行された。本ガイドラインでは、最新の知見なども加えて、運動療法の身体効果を表1のようにまとめている⁶⁾。

表1 運動療法の身体効果(6)を一部改変)

項目	内容	ランク
運動耐容能	最高酸素摂取量増加	A
	嫌気性代謝閾値増加	A
症 状	心筋虚血閾値の上昇による狭心症発作の軽減	A
	同一労作時の心不全症状の軽減	A
呼 吸	最大下同一負荷強度での換気量減少	A
心 臓	最大下同一負荷強度での心拍数減少	A
	最大下同一負荷強度での心仕事量(二重積)減少	A
冠 動 脈	冠狭窄病変の進展抑制, 軽度の退縮	B
	心筋灌流の改善	B
	冠動脈血管内皮機能の改善	B
中心循環	最大動静脈酸素較差の増大	B
末梢循環	安静時, 運動時の総末梢血管抵抗減少	B
	末梢動脈血管内皮機能の増大	B
骨 格 筋	ミトコンドリアの増加	A
	骨格筋酸素酵素活性の増大	A
	骨格筋毛細管密度の増加	A
	II型からI型への筋線維型の変換	A
冠危険因子	高血圧, 脂質代謝, 糖代謝の改善	B
自律神経	交感神経緊張の低下	A
	圧受容体反射感受性の改善	B
血 液	血小板凝集能低下	B
	血液凝固能低下	B
予 後	冠動脈性事故発生率の減少	A
	心不全増悪による入院の減少	B (CAD)
	生命予後の改善	B (CAD)

A: 証拠が十分であるもの, B: 論文の質は高いが論文数が十分でないもの
CAD: 冠動脈疾患

2. 虚血性心疾患における心リハの効果

心筋梗塞についての予後改善効果については数多く報告されている。包括的リハビリテーションについてのメタアナリシスでは, 心血管系死亡が20~25%減少し, 運動療法単独でも15%減少することが明らかとなっており^{7,8)}, また冠動脈イベントの低下も認められている⁹⁾。最近の報告では, 48編の無作為割り付け試験における8940例を対象としたメタアナリシスで, 運動療法を主体とした心リハにより, 急性心筋梗塞患者の総死亡率が通常治療と比べ20%低下 ($p=0.005$), 心死亡率が26%低下 ($p=0.002$) することが報告されている。非致死性心筋梗塞発症も21%減少したが, 残念ながら有意差はなかった ($p=0.15$) (図1)¹⁰⁾。その他, 1821例の心筋梗塞患者における心リハへの参加の有無での予後と比較した

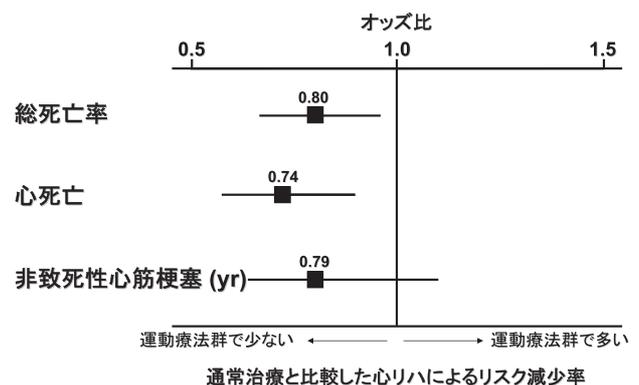


図1 心臓リハビリテーションの予後改善効果¹⁰⁾
48編の無作為割り付け試験のメタアナリシス

ところ, 心リハ参加群では死亡は56%, 心筋梗塞再発は28%減少したという驚くべき効果が報告された (図2)¹¹⁾。予後改善の機序は, ①運動療法により交感神経活動の抑

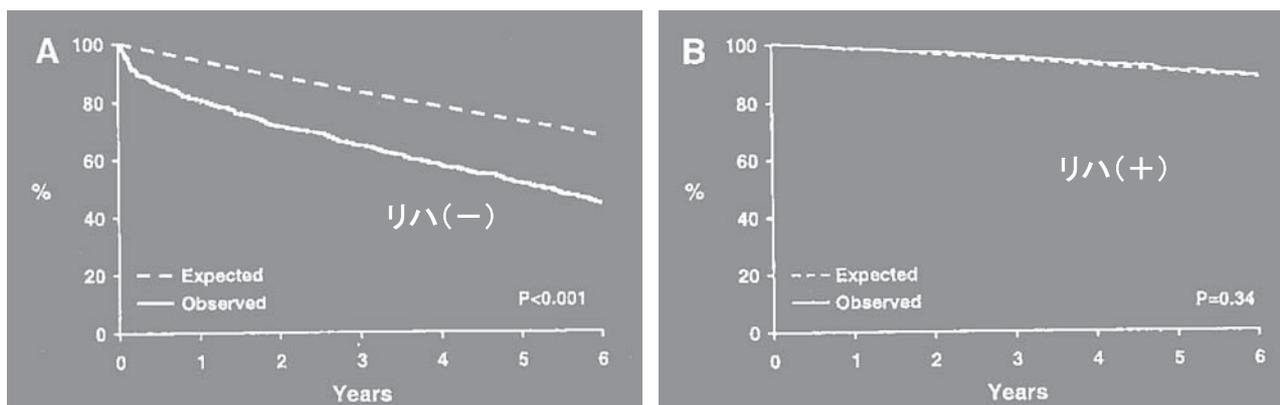


図2 心筋梗塞後の心臓リハビリテーションの効果
心リハを行った例と行わなかった例との生命予後比較

1821例の心筋梗塞患者における心リハの参加の有無での予後を比較したところ、心リハ参加群では死亡は56%、心筋梗塞再発は28%減少した。(破線はミネソタ州の予測生存曲線)

Witt BJ, et al. J Am Coll Cardiol 44 : 988-996, 2004. より改変¹¹⁾

制と副交感神経活動の亢進が得られ¹²⁾、それが心室細動閾値を上昇させ、突然死のリスクを減らすこと、②高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、喫煙などの冠危険因子の是正の結果により、冠動脈プラークの安定化から急性冠症候群の発生を防ぐこと¹³⁾、③さらに運動療法は冠動脈内皮機能の改善から冠予備能を高めることによって心筋虚血閾値を高めること^{14,15)}などが有力である。また、左室機能障害を伴う虚血性心疾患を中心とした慢性心不全患者への1年間の運動療法が心不全悪化による再入院や心臓死を有意に減少させたという報告^{16,17)}もあり、適切な運動療法が施行された場合、心不全を伴う症例においてもその有用性が期待できることが示唆されている。

2) 運動耐容能への効果

心疾患患者における運動耐容能低下は、心機能低下に基づく循環障害によるものばかりでなく、過度の安静や身体活動量の低下によるディコンディショニングによる骨格筋の機能障害などが原因となっている。すなわち、心疾患患者は心臓が悪い以上に、身体機能が悪いという特徴を有している。心疾患患者に適切な運動療法がなされた場合のトレーニング効果は、最高酸素摂取量を15~25%増加させることが期待できる。また、トレーニング開始時の運動能力が乏しい症例ほど、トレーニング効果が期待でき、臨床の現場では最高酸素摂取量が2倍以上

に伸びる例を経験することもある。運動療法による運動耐容能改善の機序は、運動療法により心機能そのものが良くなるという、いわゆる中枢効果はあまり期待できないという見解が強い。運動筋における毛細管密度の増加やミトコンドリアおよびその酵素活性の変化が好氣的代謝の改善を促し、更に血管内皮機能の改善から運動時の骨格筋血流増加反応を良くする¹⁸⁾という末梢効果が運動耐容能改善の機序の主体だとされる。健常者であっても心疾患やその他の疾患を有する患者であっても、身体能力を1METs増加させることによって、生命予後を10~20%改善することができるという報告があるが¹⁹⁾、運動耐容能を増加させることはQOLを良くすることばかりでなく、生命予後をも改善させることが証明されている。

3) 冠循環への効果

心疾患患者への運動療法は心臓への中枢効果が期待できないというが、運動療法は冠動脈疾患患者の狭心症閾値を上昇させ、狭心症状を改善することが知られている。以前は運動による一時的な心筋虚血が血管新生を刺激し、側副血行路の発育を促すことが期待されていたが、これに関しては一定の見解が得られていない。しかしながら、心臓核医学検査で評価すると運動療法により心筋灌流が改善することが証明されている²⁰⁾。また、運動療法を中心とした包括的な介入によって、冠動脈硬化が退縮する

といういくつかの興味深い報告が散見される。いずれも運動療法と食事療法により、介入群において冠動脈狭窄の進行例が少なく、冠動脈硬化の退縮が介入群にのみ認められている²¹⁻²³⁾。

3. Hambrecht らの興味深い業績

ドイツ東部に位置するライプツヒ大学心臓センターの Hambrecht らのグループは、1991年以降、虚血性心疾患に対する運動療法の効果をさまざまな角度から検討し、多くの興味深い報告を繰り返している。

1) 冠動脈狭窄病変の進行の抑制および退縮

1990年以前には一度でき上がった冠動脈硬化は、進展することはあっても退縮することは極めてまれであるというのが定説であった。それを打ち破ったのが、1992年に同グループの Schuler が報告した以下のような論文である (図3)²⁴⁾。冠動脈造影によって確定診断された113例の安定狭心症患者を無作為に運動療法+低脂肪食ダイエット群と通常治療群に分け、運動療法+低脂肪食ダイエット群には、毎週最低2時間の運動療法への参加と1日20分のホームエクササイズを義務づけ、食事療法はAHAの勧告 phase 3を厳守させるが高脂血症治療薬は服用させないというプロトコルであった。1年後に冠動脈造影を再検した結果、最小血管径を呈した病変は、運

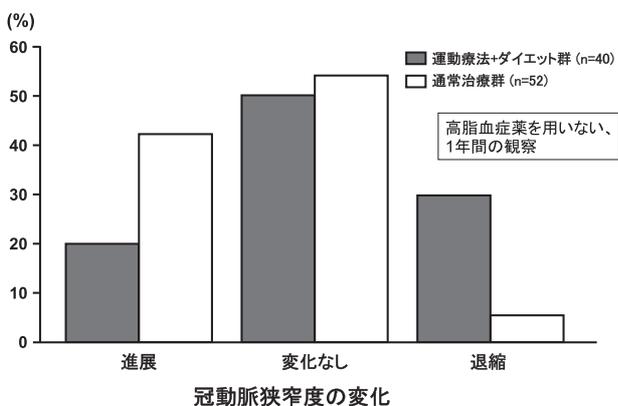


図3 運動と低脂肪ダイエットが冠動脈硬化性病変の進展に対する効果

Schuler G, et al. Circulation 86 : 1-11, 1992. より改変²⁴⁾

動療法+低脂肪食ダイエット群で23%が進展、45%は不変であったが、残りの32%に退縮を認めた。一方、通常治療群では48%もの例が進展し、35%が不変、退縮が認められたのは17%のみであった。すなわち、通常治療群では冠動脈狭窄病変の進行を抑制させることは困難であり、逆に運動療法+低脂肪食ダイエット群では多くの例に狭窄病変の退縮が期待できることを証明したのである。また、冠動脈造影上狭窄病変の変化が認められないにもかかわらず、運動負荷心筋血流シンチにおける冠還流に明らかな改善を認める例が存在した。その原因は当然冠側副血行路の発達が予想され、同グループの Niebauer らが検証したが²⁵⁾、運動療法の有無によって冠側副血行路の発達には差がなく、冠動脈狭窄度の進展や退縮のみ関連したという結果であった。また、Niebauer らは上記113例の6年後の冠動脈病変を追跡しているが、運動療法+低脂肪食ダイエット群では通常治療群に比べ、有意に冠動脈硬化性病変の進展が遅いという結果であった ($p < 0.0001$)²²⁾。サブスタディーとして、6年後にも冠動脈病変の退縮が認められた例では、 $1784 \pm 384 \text{ kcal/週}$ (おおよそ1週間に4時間程度の中等度有酸素運動に相当) のエネルギー消費が運動によって為されていた。

2) 血管内皮機能の改善

運動療法を行った例のうち冠動脈硬化が進展している例においても、核医学検査などでの冠灌流の改善が認められることから、冠動脈硬化の退縮や冠側副血行路の発達以外にもう一つの重要な機序として、冠動脈内皮機能にも注目されるようになった。彼らは19名の狭心症患者を無作為に運動療法群とコントロール群に分け、アセチルコリンによる冠還流の変化を血管内ドップラー流量計を用いて計測し、QCAによる心外膜側の冠動脈血管径を評価した結果、4週間後には運動療法群でのみ両者の有意な改善を認めている²⁶⁾。引き続き、更にユニークな研究が行われている。冠動脈バイパス術を予定している狭心症患者に運動療法群とコントロール群に分け、4週間後に手術時に使用しない部位の内胸動脈切片を採取し検討したところ、運動療法群では内胸動脈の一酸化窒素合成酵素 (NOS) が mRNA および蛋白レベルで有意に増加

していることが観察された。また、同時に測定された内胸動脈の血流速度から、アセチルコリンによる内皮依存性血流増加反応の改善が確認されている²⁷⁾。以上より、彼らは安定狭心症患者に対する運動療法の効果は、確実に存在し、その機序として、冠動脈硬化の進展の抑制と退縮および血管内皮機能の改善が重要であることを証明した。

3) STENT vs. Exercise ; 安定狭心症に対する治療はどちらが有効か？ (PET study²⁸⁾)

それでは実際に狭心症に対する運動療法はどの程度有効であろうか。近年における狭心症治療は、確実にPCIに向いており、運動療法はあくまでもサブとしての役割程度としか考えられていない。Hambrechtらは²⁸⁾101名の安定狭心症患者を運動療法群と冠動脈インターベンション(PCI, ステント)群とに無作為に割り付けて、運動療法群には毎日20分間の自転車エルゴメータによる運動療法を施行した。その結果、6ヵ月後の自覚症状の変化には差を認めず、12ヵ月後の運動能力は、運動療法群でのみ有意に改善していた。また、12ヵ月間における心血管事故(心死亡、脳卒中、冠動脈バイパス術、PCI、急性心筋梗塞、不安定狭心症、狭心症の悪化による入院)回避率では運動療法群の方がPCI群よりも有意に良好であった(運動療法群88% vs. PCI群70%, $p=0.023$) (図4)。心事故の内訳としては、不安定狭心症となりPCIとなった例と狭心症の悪化による入院がPCI群で多かったが、

その原因は前回のPCI施行部の再狭窄ではなく、多くは新規冠動脈病変の出現によるものであった。また、医療経済効果として、労作狭心症重症度分類であるCCS分類の1段階の改善を得るための医療費が運動療法群で有意に低い(\$3,429 vs. \$6,956, $p<0.001$)という結果であった。すなわち、安定狭心症に対する運動療法は、QOL改善、心事故抑制効果、医療費抑制効果においてPCIに有意に優れたという結果であった。

おわりに

以上のように、冠動脈疾患に対する運動療法を中心とした心臓リハビリテーションの効果は既に確立されているといっても過言ではない。PCIやCABGはあくまでも冠動脈狭窄に対する局所治療であり、冠危険因子や生活習慣を改善しない限り、再発する可能性が極めて高いといえる。多くの医療者は感覚的にはそれに気づきながらも、実際の診療に運動療法や患者教育を導入できないでいるが、それを必須な治療であると真に考えていないからに他ならない。運動療法は導入や継続が必ずしも容易ではなく、また、不安定狭心症を初めとする重症例では冠血行再建が明らかに優る。現代における冠動脈疾患に対する理想的な治療戦略は、冠血行再建プラス包括的介入による心臓リハビリテーションであり、両者の利点を上手に組み合わせたコンビネーションが最も有効であろう。

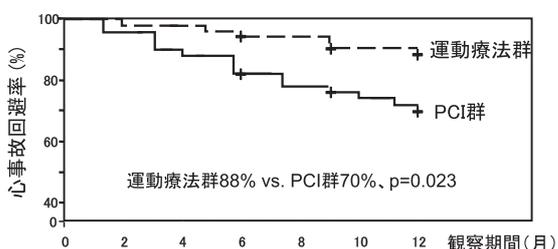


図4 STENT vs. 運動療法 ; 安定狭心症に対する治療はどちらが有効か？

101名の安定狭心症患者を運動療法群とPCI群とに無作為に割り付けて、12ヵ月間における心血管事故回避率を検討した結果、運動療法群の方がPCI群よりも有意に良好であった。

Hambrecht R, et al. *Circulation* 109, 1371-1378, 2004. より改変²⁸⁾

文 献

- 1) Saltin, B., Blomqvist, G., Mitchell, J. H., Johnson, R. L. Jr., *et al.*: Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation*, 38 (Suppl 7) : VII 1-78, 1968
- 2) Franciosa, J. A., Park, M., Levine, T. B. : Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 47 : 33-39, 1981
- 3) Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G., Purcaro, A. : Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure : effects on

- functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*, **99** : 1173-1182, 1999
- 4) American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention, Exercise and heart failure : A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*, **107** : 1210-1225, 2003
 - 5) 日本心臓リハビリテーション学会 (監) : 心臓リハビリテーション—AHCPR ガイドライン. 心臓リハビリテーション学会, 協和企画, 東京, 1996
 - 6) 2006年度合同研究班 (野原隆司班長) : 運動療法の有用性とその機序. 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2007年改訂版 ; ホームページ公開のみ : 8-12.)
 - 7) Oldridge, N. B., Guyatt, G. H., Fischer, M. E., Rimm, A. A. : Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA*, **260** : 945-950, 1988
 - 8) O'Connor, G. T., Burning, J. E., Yusuf, S., Goldhaber, S. Z., *et al.* : An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*, **80** : 234-244, 1989
 - 9) Fletcher, G. F., Balady, G., Blair, S. N., Blumenthal, J., *et al.* : Statement on exercise. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart association. *Circulation*, **86** : 340-344, 1992
 - 10) Taylor, R. S., Brown, A., Ebrahim, S., Jolliffe, J., *et al.* : Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Med.*, **116** : 682-692, 2004
 - 11) Witt, B. J., Jacobsen, S. J., Weston, S. A., Killian, J. M., *et al.* : Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **44** : 988-996, 2004
 - 12) Iellamo, F., Legramante, J. M., Massaro, M., Raimondi, G., *et al.* : Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease : A randomized, controlled study. *Circulation*, **102** : 2588-2592, 2000
 - 13) Wenger, N. K., Froelicher, E. S., Smith, L. K., Ades, P. A., *et al.* : Cardiac rehabilitation as secondary prevention. Agency for Health Care Policy and Research and National Heart, Lung, and Blood Institute. *Clin. Pract. Guidel. Quick Ref. Guide Clin.*, **17** : 1-23, 1995
 - 14) Froelicher, V., Jensen, D., Genter, F., Sullivan, M., *et al.* : A randomized trial of exercise training in patients with coronary heart disease. *JAMA*, **252** : 1291-1297, 1984
 - 15) Schuler, G., Hambrecht, R., Schlierf, G., Grunze, M., *et al.* : Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regimen of intensive physical exercise and low fat diet. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **19** : 34-42, 1992
 - 16) Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G., Purcaro, A. : Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure : effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*, **99** : 1173-1182, 1999
 - 17) American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention, Exercise and heart failure : A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*, **107** : 1210-1225, 2003
 - 18) Hambrecht, R., Fiehn, E., Weigl, C., Gielen, S., *et al.* : Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*, **98** : 2709-2715, 1998
 - 19) Myers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., *et al.* : Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N. Engl. J. Med.*, **346** : 793-801, 2002
 - 20) 李林雪, 野原隆司, 牧田茂, 羽田龍彦 他 : 慢性冠

- 動脈疾患に対する長期集団運動療法効果の評価。呼と循, 44 : 745-752, 1996
- 21) Ornish, D., Scherwitz, L. W., Billings, J. H., Gould, K. L., *et al.* : Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. JAMA, 280 : 2001-2007, 1998
- 22) Niebauer, J., Hambrecht, R., Velich, T., Hauer, K., *et al.* : Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention : role of physical exercise. Circulation, 96 : 2534-2541, 1997
- 23) Hambrecht, R., Niebauer, J., Marburger, C., Grunze, M., *et al.* : Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease : effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. J. Am. Coll. Cardiol., 22 : 468-477, 1993
- 24) Schuler, G., Hambrecht, R., Schlierf, G., Niebauer, J., *et al.* : Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. Circulation, 86 : 1-11, 1992
- 25) Niebauer, J., Hambrecht, R., Marburger, C., Hauer, K., *et al.* : Impact of intensive physical exercise and low-fat diet on collateral vessel formation in stable angina pectoris and angiographically confirmed coronary artery disease. Am. J. Cardiol., 76 : 771-775, 1995
- 26) Hambrecht, R., Wolf, A., Gielen, S., Linke, A., *et al.* : Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N. Engl. J. Med., 342 : 454-460, 2000
- 27) Hambrecht, R., Adams, V., Erbs, S., Linke, A., *et al.* : Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. Circulation, 107 : 3152-3158, 2003
- 28) Hambrecht, R., Walther, C., Mobius-Winkler, S., Gielen, S., *et al.* : Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease : a randomized trial. Circulation, 109 : 1371-1378, 2004

Rehabilitation after myocardial infarction and secondary prevention

Masatoshi Nagayama

Japan Reserch Promotion Society For Cardiovascular Disease, Sakakibara Heart Institute, Cardiovascular Medicine, Tokyo, Japan

SUMMARY

Although cardiac rehabilitation was developed as a management method after acute myocardial infarction, its indication has expanded beyond myocardial infarction to many other conditions such as angina pectoris, after cardiac or macrovascular surgery, chronic heart failure, and peripheral vascular disease. Even in patients with severe left ventricular dysfunction in whom exercise was contraindicated in the past, the beneficial effect of cardiac rehabilitation on survival outcome and event-free survival rate have been proven. By optimal combination with drug therapy, exercise therapy and dietary therapy, cardiac rehabilitation after myocardial infarction should be positioned as an active treatment modality that not only improves exercise tolerance but also stabilizes the unstable plaques through improving coronary artery endothelial function, promotes collateral circulation development by increasing the capillary bed, as well as achieves regression of coronary arteriosclerosis.

Key words : myocardial infarction, cardiac rehabilitation, prevention, exercise

総説 (第26回徳島医学会賞受賞論文)

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, 豊田健二, 宇都宮正登,
豊崎 纏

徳島市医師会

(平成23年6月8日受付) (平成23年7月5日受理)

はじめに

「日本の救急医療が危ない」といった見出しを使って、最近マスコミに報道される救急医療に関する記事が多くなっている。実際、病院勤務医特に救急医療に携わっている医師が、その劣悪な労働環境のため燃え尽き、医療現場から立ち去ってしまうことが大きな社会問題となっている。さらに、小児救急医療は、保護者が小児科専門医のいる医療機関を目指して昼夜の別を問わず受診する傾向にあり、その結果、小児救急医療はコンビニ医療となっているとの指摘がなされている。そのため、地方の自治体の病院小児科医師の献身的な努力のみで小児救急医療を支えるには当然限界があり、小児救急医療は拠点化あるいは集約化する必要が出てきた^{1,2)}。しかしながら、各地方によって医療状況が異なり、小児救急医療集約化に向けては難題が多く実現に時間を要している。

徳島県においても、全国と同様に、小児救急医療の課題を抱えており、小児科医を中心とした医師不足は小児救急医療体制を構築する上で、深刻な問題となっている。今回われわれは、徳島県東部医療圏に属する、一次救急施設である徳島市夜間休日急病診療所（以下、急病診療所と略す）の現状と課題について報告し、それにかかわる小児救急体制の危機について言及する。

急病診療所の歴史 (徳島市一次救急体制の変遷) (図1)

昭和45年徳島市より徳島市医師会への委託事業として、日曜日の救急患者を診療する目的で「徳島市立日曜診療所」が徳島市役所構内に開所された。昭和52年には休祭

徳島市夜間休日急病診療所の歴史

- 昭和45年 日曜診療所開設
- 昭和52年 夜間在宅当番医制度発足
- 昭和53年 日曜診療所に日祭日を含めた休日診療所に変更
- 平成9年 徳島市夜間休日急病診療所開設(幸町)
- 平成13年11月 ふれあい健康館に移転(沖浜)
- 平成18年4月1日
徳島市より徳島市医師会が指定管理者の指定を受ける。

図1 徳島市夜間休日急病診療所の歴史

日にも開所という要望が多くなり、同所が「徳島市立休日診療所」と名称を変更した。また、同診療所と同時に1年間を通して全診療科において平日と休日の全ての夜間に救急患者を診療する、夜間在宅当番制事業も発足した。この事業は、休日や夜間の一次救急医療体制の確保や住民に対する救急医療知識の普及及び啓発を目的として、地区医師会に依頼して普及・定着を図るものであった。昭和59年には同診療所は徳島市幸町にある徳島市保健センター内に移転し診療を継続した。しかしながら、夜間在宅当番制事業は毎日在宅当番の診療所が変わる不便さがあり、二次救急病院へ一次救急患者が集中するようになり、一定の場所での一次救急施設において欲しいという住民からの要望が大きくなった。また、小児科、耳鼻科や産婦人科等の診療科によっては医師数や負担の問題もあり、後方支援である受け入れ病院との病診連携体制も不十分であったため、平成9年に夜間在宅当番制事業が廃止されるに至った。一方、徳島市立休日診療所

は、急病診療所と名称を変えて、開設された³⁾。診療科目は小児科と内科の2診療科であり、1年365日夜間と休祭日の昼間に診療することになった。出務医師は徳島市医師会員を中心として、徳島県小児科医会の協力のもと、大学病院やその他病院勤務医および徳島市近隣の医師会員の有志により構成している。医師以外の看護師や受付事務員のスタッフのほとんどは非常勤職員で、薬剤師は徳島市薬剤師会の協力のもと派遣されている(図2)。

徳島市夜間休日急病診療所の体制

- 1) 診療科
小児科, 内科
- 2) 診療時間
平日夜間(月~土) 午後7時30分~11時30分
休祭日昼間 午前9時~午後5時
休祭日夜間 午後6時~11時30分
- 3) 出務医師(平成22年4月1日現在)
小児科 39名(小児科標榜内科医8名を含む)
内科 87名
- 4) 看護師 9名(常勤1名, 非常勤8名)
- 5) 受付事務 9名(非常勤)
- 6) 薬剤師 徳島市薬剤師会より派遣(非常勤)

図2 徳島市夜間休日急病診療所の体制

徳島県小児救急体制について

徳島県は東部、南部と西部医療圏に3分されており(図3)、徳島市は東部に位置している。各医療圏には

徳島県小児救急体制



図3 徳島県小児救急体制

公立病院等が配置されているが、東部においては病院でなく急病診療所が初期救急施設として位置づけられている。入院治療を要する二次三次救急については徳島市民病院と県立中央病院が曜日によって輪番体制をとっている(図4)。現実には、準夜帯には主に、急病診療所にそのほとんどが受診するが、直接輪番病院への受診者も多くなっている。今後は急病診療所と輪番病院との救急患者の振り分けはさらに必要かもしれない。また、土曜日と祝日の日勤帯には輪番病院体制が整っていないという問題点がある。そのため、東部医療圏の患者が東部において完結せず、小児救急拠点病院である小松島市の徳島赤十字病院に入院や精査を要する患者が紹介され、受け入れられている。

急病診療所の現状

患者数は当初、年間約7千人であったものが、徐々に増加してきた(表1)。平成13年に徳島市沖浜町のふれあい健康館1階に場所を移転してから、利便性が増して

徳島県小児救急医療体制 (H23.2.1 から適用)

1 東部地区 (徳島市, 鳴門市, 板野郡, 名東郡, 名西郡, 吉野川市, 阿波市)

	月	火	水	木	金	土	日	祝休日	
8:30	最寄りの医療機関を受診して下さい							(☆夜間休日) 9:00-17:00 (△徳島市民) 8:30-17:00 (○標榜協同) 24通のみ 8:30-18:00 (○阿波病院) 8:30-17:30 1-3-5通のみ (○徳島市) 8:30-17:30	(☆夜間休日) 9:00-17:00
18:00 19:30								(☆徳島市夜間休日急病診療所 (略: 夜間休日))	(☆夜間休日) 18:00-23:30
23:30 翌日8:30	○県中	○県中	△市民	○県中	△市民	○県中	○県中	曜日の輪番病院	

○: 小児科医が対応します ☆: 小児科医又は内科医による診察です
△: 一般救急体制の中で小児科医が診察します

2 南部地区 (小松島市, 阿南市, 勝浦郡, 那賀町, 海部郡)

徳島赤十字病院を拠点病院とし、24時間365日小児科医が常駐して対応。

3 西部地区 (美馬市, 美馬郡, 三好市, 三好郡)

・徳島県立三好病院, つるぎ町立半田病院の2病院での当番制。

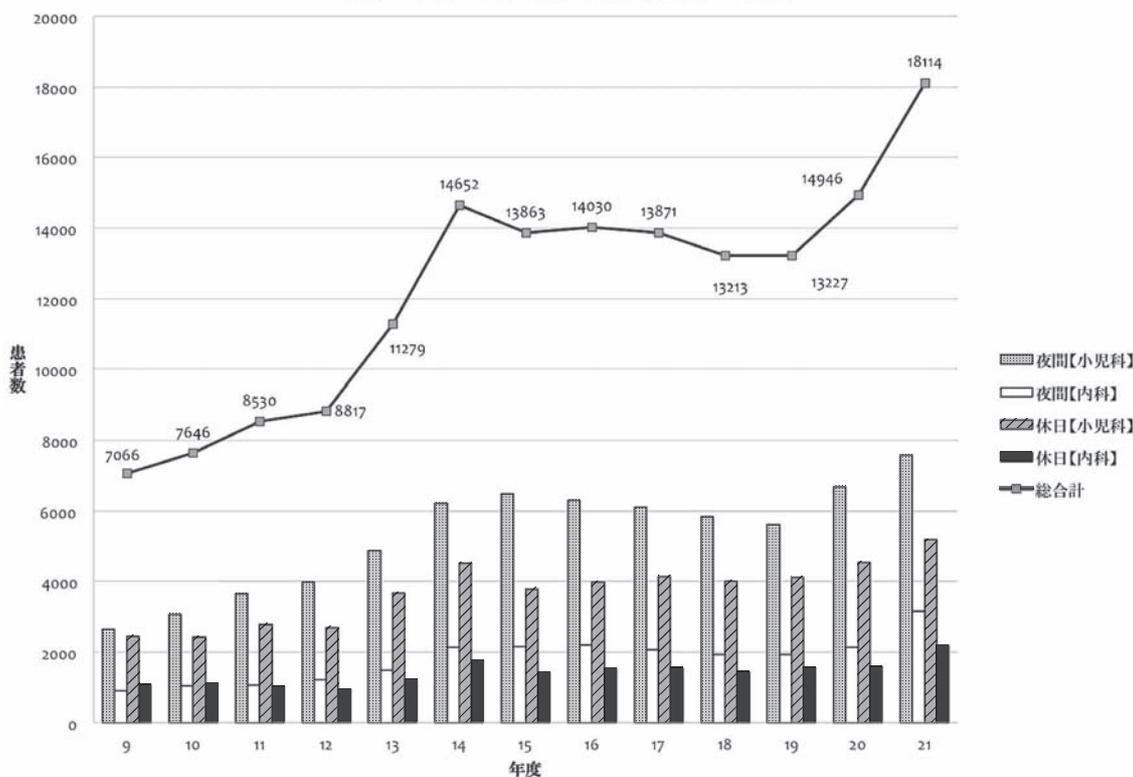
	月	火	水	木	金	土	日
半田	○				○	○	○
三好		□	□	○			

○: 小児科医が対応します。
□: 22:00までは小児科医、以後当直医対応(小児科医は呼出)
(注) 日曜日は9:00から翌日9:00まで。それ以外は、18:00から翌日9:00まで

図4 徳島県小児救急医療体制

表1 徳島市夜間休日急病診療所の患者数の推移

徳島市夜間休日急病診療所患者数



患者数はさらに増加し、年間1万3,4千人となった(図5)。患者の内訳は7割強が小児科で、残り3割弱が内科で、徳島市内のみならず市外からも来所された(表2)。患者数の増加に伴い、急病診療所の運営実績

が評価され平成18年より徳島市から徳島市医師会は指定管理者に指定され、自主運営となった。平成21年度は全国的な新型インフルエンザのパンデミックな流行により、患者数は急病診療所開設以来最多の1万8千人(うち小児科12,767人)となった。こうした大流行の時のみならず、ゴールデンウィークや年末年始など患者数が著増する場合には、小児科担当医を2名体制とし、また、パラメディカルも増員して対応した。同年度の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る(図6)。したがって、急病診療所のニーズはますます高くなっており、徳島県小児救急体制における役割は非常に大きいものとなってきている。



図5 徳島市夜間休日急病診療所

急病診療所の課題

平成22年現在の小児科医39名の出務医の平均年齢は52.8歳、内科医は87名で55.1歳となっており、高齢化が

表2 徳島市夜間休日急病診療所の小児科患者数

年度	夜 間			休 日			総合計
	市内	市外	合計	市内	市外	合計	
平成9年度	2,324 (88.0%)	318 (12.0%)	2,642	2,105 (86.1%)	339 (13.9%)	2,444	5,086
平成10年度	2,600 (84.4%)	480 (15.6%)	3,080	2,042 (84.1%)	385 (15.9%)	2,427	5,507
平成11年度	3,066 (83.9%)	588 (16.1%)	3,654	2,291 (82.6%)	482 (17.4%)	2,773	6,427
平成12年度	3,287 (82.5%)	695 (17.5%)	3,982	2,194 (81.7%)	491 (18.3%)	2,685	6,667
平成13年度	4,108 (84.2%)	770 (15.8%)	4,878	3,014 (81.9%)	667 (18.1%)	3,681	8,559
平成14年度	5,069 (81.5%)	1,153 (18.5%)	6,222	3,569 (78.9%)	954 (21.1%)	4,523	10,745
平成15年度	5,003 (77.2%)	1,477 (22.8%)	6,480	2,834 (74.7%)	961 (25.3%)	3,795	10,275
平成16年度	4,702 (74.6%)	1,597 (25.4%)	6,299	2,841 (71.4%)	1,140 (28.6%)	3,981	10,280
平成17年度	4,438 (72.6%)	1,678 (27.4%)	6,116	2,852 (68.9%)	1,287 (31.1%)	4,139	10,255
平成18年度	4,001 (68.4%)	1,846 (31.6%)	5,847	2,759 (68.8%)	1,251 (31.2%)	4,010	9,857
平成19年度	3,838 (68.5%)	1,767 (31.5%)	5,605	2,771 (67.1%)	1,360 (32.9%)	4,131	9,736
平成20年度	4,435 (66.3%)	2,256 (33.7%)	6,691	2,998 (65.9%)	1,548 (34.1%)	4,546	11,237

平成21年度 小児救急時間外患者数

(平日 夕方から翌朝, 休日 朝から翌朝まで)

① 東部地区(徳島市, 鳴門市, 板野郡, 名東郡, 名西郡, 吉野川市, 阿波市)

徳島県立中央病院	2,000人弱	
徳島市民病院	2,800人弱	
健康保険鳴門病院	550人程度	
麻植協同病院	1,800人弱	
阿波病院	5,000人弱	合計 約12,150人

② 南部地区(小松島市, 阿南市, 勝浦郡, 那賀郡, 海部郡)

徳島赤十字病院 10,319人

③ 徳島市夜間休日急病診療所 12,767人

平日 午後7時30分～午後11時30分
休日 午前9時～午後5時, 午後6時～午後11時30分

図6 徳島県(東部、南部)小児救急患者数

進んでいる(表3)。出務医師のほとんどは開業医であり、普段はかかりつけ医として地域での診療に従事している。そして、自院の診療時間外に急病診療所に出務して、救急医療に携わっている。したがって、この業務はボランティア精神に基づくもので、みんなで守るという意識がなければ、今後出務医師が少なくなってくると、残された医師に過剰な負担を課すことになり継続は困難になってくる。救急医療にはマンパワーが必要であり、出務する医師特に小児科医を確保する努力はこれまでもかなり行ってきたが、今後も継続する必要がある。

一方、住民の小児救急に対するニーズは高く、昼間かかりつけ医を受診されているにもかかわらず、夜間や休日に安易に受診するいわゆるコンビニ受診が増加している。この現象は、少子化と核家族化にその原因があると

表3 徳島市夜間休日急病診療所の出務医師年齢区分

●平成22年8月20日現在

年齢区分	30未満	30～39	40～49	50～59	60～69	70～79	80以上	合計
小児科	0	3	9	12	7	0	0	31
内科	0	4	21	31	29	2	0	87
合計	0	7	30	43	36	2	0	118

小児科専門医平均年齢 52.8歳

内科医平均年齢 55.1歳

いわれている。たとえば、子どもが病気のときに相談する人が周りにいなかったり、保護者においては病気のとくに備わっているべく育児力や看護力が以前と比べて低下していたり、両親が共稼ぎであるため、通常の診療時間に医療機関を受診できないというライフスタイルになっているなどの理由で夜間休日に救急受診するケースが増えている。その上、時間外診療においても、特に急病ということで、小児科専門医の診療を希望する保護者も多いのが現状である。

小児救急体制の危機

急病診療所の課題を検討するにあたり、急病診療所が徳島県東部および近隣の医療圏の一次救急施設の中心となっている現状からみると、急病診療所の課題は、すなわち徳島県小児救急医療体制の課題となっている。その課題に対応するには、長期的には小児科医のさらなる育成が必要であり、徳島県全体で小児救急に関わる救急専門医をはじめとした小児科医を充足することが必要である。また、東部においては、新たに小児救急拠点病院を創設し、二次病院との連携を構築していくことが急務と思われる。現在、徳島大学病院と県立中央病院とのメディカルゾーン構想が進められているが、この構想の中で、急病診療所の位置づけが今後どのようなようになるか、行政、大学、県医師会、小児科医会等で協議していくことが望まれる。

また、急病診療所を利用する住民に対しても、徳島県の小児救急体制の現状を周知して、不要不急の受診を控えるようにして、住民自身が救急医療を守るべく意識をもてるような啓発活動が必要と思われた。

考 察

徳島市医師会では市民に対しての救急医療として、昭和45年から早期に休日医療を徳島市からの委託事業として行ってきた。その後、社会事情の変遷により、形態が変わってきたが、現在の急病診療所として体制が整ってきたのは平成9年からである。それまで、徳島市医師会員をはじめ徳島県内の医師は全国と同様に、それぞれの医師が昼夜を問わず、患者のために身を削って診療に励んでこられた。また、徳島市医師会においては、多くの役員の方々が地域医療の一環として関わってこられたが、その中でとりわけ第17代徳島市医師会長の玉置千秋

先生は小児科医として現在の初期救急医療体制の基礎づくりに非常に御尽力された³⁾。一方で救急医療に対する、住民の意識は社会情勢や価値観などによって、変化しており、提供する医療機関においても困難なことが多くなってきている。住民は高度医療を求める傾向が強くなってきて、軽症の患者でも二次医療を提供する救急指定病院に夜間や休日に集中して、病院が本来の機能を果たせないという現象が生じている。徳島県においても同様なことが起こり、徳島赤十字病院が小児救急拠点病院として24時間365日小児救急患者を受け入れると、救急患者が殺到してきた。それで、軽症患者が多くなったため、二次三次救急患者への対応に障害ができた⁴⁾。また、自治体によっては、小児救急医療の無料化が進んできて、無料である気軽さから病院等のコンビニ化が顕著となり小児科医の疲弊もすさまじくなっており、元々慢性的な過重労働であった小児科医の減少も著しくなっている。小児救急疾患は重篤である場合が少なくないので、そのほとんどは軽症であっても、受診者数が多いのが特徴である。また、小児科を設置する病院の減少等の理由で徳島県においても小児救急体制は十分に構築できていない。そのため、徳島県特に徳島市を中心とした、東部医療圏においては一次救急施設である、急病診療所の役割は年々大きくなってきており、住民からのニーズが高く、また、受診者数の増加からみても信頼度も高くなっていることがわかる。徳島市医師会はその組織の中に、徳島市夜間休日急病診療所運営委員会を設置し、その運営に直接関わってきた。筆者自身は、平成14年から運営委員長として、9年目となるが、徳島県小児科医会の小児救急委員長も兼務し、さらに、現在同会会長として、この急病診療所の事業を全面的に支援している。小児科医の確保については、鋭意努力しており、例えば、徳島市医師会会員の小児科医では絶対数が不足するため、徳島市近郊の板野郡、名西郡、鳴門市、小松島市などの小児科医に小児科医会からも依頼して、賛同を得て出務して頂いた。また、病院勤務医としては、徳島大学病院小児科からは定期的に出務を継続しており、徳島赤十字病院小児科からも短期間出務に協力していただき、最近では徳島市民病院小児科より出務援助をいただいている。特に、徳島市民病院とは病診連携が密であるので、徳島市民病院での日曜日勤務当直の内科と小児科の2診療科において、診療支援を徳島市医師会より行っている。このように、開業医と勤務医とが共同で小児救急体制を構築し、地域の救急体制維持する施策は他の地域でも行われ

ている⁵⁾。

わが国の小児医療・救急医療・新生児医療体制は小規模な病院小児科と小規模なNICUで構成されている。その結果として少数の小児科医は他科の医師と比較にならないほど頻回の当直、休日勤務を強いられている。同時に患者の小児科医専門志向とあいまって時間外に受診される患者は増加の一途をたどり、医療サービスの低下を招くようになっている。しかしながら、全国的に小児科医の数は少なく、医療現場では、小児科医は日夜過剰勤務を強いられている。小児科のある病院の6割で小児科医が体調を崩したことがあるとの報告も出されている⁶⁾。日中の勤務に加え、夜間診療、翌日の診療と32時間連続勤務を強いられている小児科医が大半を占めている。小児科医不足が解消されるための推定試算をすると、将来の医師増加に頼るとして、後10～15年間必要だとされている⁷⁾。そのため小児科医の不足にどう対処したらいいのかという課題がある。それには、例えば県内に2ないし3箇所の小児救急拠点病院を指定し、そこに重点的に小児科医をおき、各地域とは交通のアクセスを充実させて、通院バスや、救急車の確保を自治体が行い、夜間でも休日でも拠点病院へ行くことを保障するよう対応すればと思う。こうするためには、小児の夜間の発熱、痙攣、喘息その他に対応する体制の整備が必要となる。小児科医の数が少ない以上、どう小児科医を有効に活用するかが、現在の課題となっている。

そうした現状を踏まえて、日本小児科学会は2010年に小児医療提供体制検討委員会より、「小児科学会が進める小児医療体制の改革」としてまとめられている⁸⁾。その改革ビジョンの3つのポイントは、まずは、①効率的な小児医療提供へ向けての構造改革として、ア)入院小児医療提供体制の集約化。イ)身近な小児医療の提供は継続。ウ)さらに広く小児保健、育児援助、学校保健などの充実を図る、としている。②次に広域医療圏における小児救急体制の整備をすすめる。その主な内容は、ア)小児時間外診療は24時間、365日をすべての地域小児科医で担当し、イ)小児領域における3次救命救急医療の整備を進める。③それらの改革を進めるに当たって、労働基準法等⁹⁾に準拠した小児科医勤務環境の実現を目指し、また医師の臨床研修・卒前・卒後教育に必要な場を提供するとしている。ここでいう地域小児科医とは小児科標榜医など小児を日常的に診療している医師となっており、急病診療所においても、小児科標榜する内科医も小児科診療を担当している。小児科学会の改革を

実行できれば、具体的なモデルとしては、現存する小児科の中から、二次医療圏に1箇所ないし数箇所の「地域小児科センター」を整備し、これを地域における小児専門医療の中心に育て、「地域小児科センター」は小児救急・新生児集中治療の両方またはいずれかの機能を備えることになる。その上で既存の病院小児科と「地域小児科センター」とをグループとして位置づけ、医師や研修医はセンターとの交流を図りつつ、外来診療を中心とした身近な小児医療を提供することとし、入院医療はオンコールで対応可能な患者を中心とするように縮小することになる。従って「地域小児科センター」の医師数は少なくとも10名以上となり、病院小児科はむしろ医師数を縮小して6名以内にとどめる形が考えられている。病院小児科は小児救急を担当せず、その医師も「地域小児科センター」の一次救急に当番参加することになる。また定期的に「地域小児科センター」の医師と交代して、地域の病院で働く小児科医がセンター医療と一般小児科医療の両方を担うことが望ましい形であろうと考えられる。両者は診療面の交流だけでなく、専門医研修や研究においてひとつの組織体として取り組むことも可能だと考えられている。

小児救急については「地域小児科センター」に一次時間外診療を地域の小児科医が全体として共同で参加する「夜間・休日急病診療所」を設置し、「地域小児科センター」本体は入院の必要な患者への対応を行うことになる。三次医療圏には大学や小児病院を中心に少なくとも一箇所の中核小児科を整備して、高度な小児医療を提供すると共に、教育・研究を担うことになる。この構想を進めるためには、地域の小児科は機能分担を進める必要がある。二次医療圏の病院小児科医は「地域小児科センター」または「病院小児科」に所属しつつ連携・交流を進め、医療圏の病院小児医療を医師全体のグループで維持する体制を考えられている。小児科・新生児科の専門医研修、新医師臨床研修プログラムを「地域小児科センター」とグループ全体で履修できる条件を整備し、医師の夜間勤務の翌日は勤務なしとし、労働条件を整備する。女性医師は産前産後休暇、育児休暇を取れる条件を整備する。同時に、こうした小児医療提供体制を構築してゆくための基本条件として、小児科診療報酬が一般小児科でも採算をとれる内容とすること、市町村を越えた小児救急の地域を実現するため、地方自治体と住民の理解と協力が得られること、現在医師派遣という形で医師の人事に参与している大学小児科教室が、新しい小児医療提

供体制の必要性を理解し、その発展のために主体的に参加すること、必要に応じて「地域小児科センター」に複数大学の共同支援を行うことが必要である。

現在、小児医療・小児救急においては病気の軽重に関わらず、子ども専門の診療を受けたいという“子どもの医療のニーズ”が高まっている¹⁰⁾。特に若手を中心に女性小児科医師が増加し、そのため産前産後・育児休業を保障しつつ小児科の診療を維持する新たな仕組みが必要になってきた。そうした結果、特に地域における小児時間外診療の要求はますます高まり、一方で小児科時間外診療の現体制維持すら困難になってきた。高度の小児救急医療について、その体制はごく不十分で、全国の一部の地域では大部分の重症小児救急患者は成人施設や救命救急の準備のない小児医療機関で対処されているのが現状である。小児の時間外診療の体制改善について地域での取り組みが進められているが、わが国の小児医療に一貫する体制としてのコンセプトが欠けたままに事態が進行することは好ましくない。小児救急の問題は小児医療提供体制の今後のあり方と不可分の関係にあり、従って相互の機能を関連づけつつ将来の医療体制を検討することが必要である¹¹⁾。こうした、日本小児科学会のビジョンを踏まえて、徳島県において一番急務なことは、徳島県東部医療圏において南部医療圏での徳島赤十字病院のような小児救急拠点病院を設置し、小児救急医療とその他の小児医療のうち、周産期医療においても中心的立場を持って、徳島県の小児医療体制の構築を図るべきだと考える。その後、立ち後れている西部と南部医療圏の整備も進めていくことが望まれる。

まとめ

急病診療所の現状と課題について報告した。急病診療所は現状として一次救急患者を東部5輪番病院の合計患者数や徳島赤十字病院とほぼ同数診療している。従って、徳島県小児救急体制において確固とした位置づけとなっている。しかし、小児科医不足という課題があるため、その対策が望まれる。そして、今後徳島県東部医療圏及び徳島県全域において、よりよい小児救急医療体制を構築することが望まれる。

謝 辞

今回、第26回徳島医学会賞を受賞いただきましたが、これは、長年にわたり急病診療所の運営に関わった、玉置千秋先生はじめ歴代の徳島市医師会会長と関係役員および医師会事務局の皆様のご尽力に寄ることが多いと思います。また、実際に急病診療所に出務していただきました、医師と看護師、薬剤師と受付事務の皆様スタッフの献身的な業務に対して心より感謝とお礼を申し上げます。

文 献

- 1) 中澤誠：日本小児科学会の小児医療改革ビジョンの小児救急. *Pharma Medica*, 23：47-52, 2005
- 2) 藤村正哲：広域小児医療提供システム構築のための課題. *Pharma Medica*, 23：53-58, 2005
- 3) 玉置千秋：連載 [医師会員インタビューリレー]. *ぞめき*, 3：32-47, 2011
- 4) 吉田哲也, 中津忠則, 宮崎達志, 東田好広 他：良質な医療の提供と効率化を目指した病院小児科改革. *小児誌*, 110：703-707, 2006
- 5) 原まどか, 東田耕輔, 青山香喜, 池田久剛 他：山梨県における小児救急体制「山梨システム」の解析. *小児誌*, 114：1744-1750, 2010
- 6) 田中哲郎, 市川光太郎, 山田至康：小児救急医療の現状と問題点の検討. *日本醫事新報*, 3861：26-31, 1998
- 7) 江原朗：将来の医師数増加に関する推計 一今後10～15年は小児科医師不足が続く一. *小児誌*, 114：1928-1933, 2010
- 8) 小児科学会が進める小児医療体制の改革 日本小児科学会 小児医療提供体制検討委員会 2010
- 9) 労働基準法昭和22年4月7日, 法律第49号. 改正平成11年, 法律第160号
- 10) 渡部誠一, 中澤誠, 衛藤義勝, 市川光太郎 他：小児救急外来受診における患者家族のニーズ. *小児誌*, 110：696-702, 2006
- 11) 藤村正哲, 山本威久, 片桐真二：これからの小児救急と小児医療提供システムの改革. *地域政策研究*, 47：41-49, 2009

*The present and problem on night and holiday emergency clinic of Tokushima City
-the crisis of emergency medical system for children in Tokushima Prefecture-*

Masanobu Tayama, Tatumiko Okabe, Katsunori Nakase, Kenji Toyota, Masato Utsunomiya, and Matome Toyosaki

Tokushima City Medical Association, Tokushima, Japan

SUMMARY

Night and holiday emergency clinic of Tokushima City (Emergency clinic) was open 1996 in Tokushima by entrusted Tokushima City Medical Association. Both pediatrics and internal medicine are under treatment as a first emergency clinic. Emergency clinic is open at every night through a year and at daytime on holiday. As Emergency clinic moved to Fureai Kenko-kan in 2000, patients were convenient to visit and increased gradually in number. In 2005 as a designated administrator, Tokushima Medical Association managed Emergency clinic independently. Especially swine influenza was extremely popular as pandemic in 2009, and the number of patients was above 18,000 as a new record. The patients were divided about 70% of pediatrics and about 30% of internal medicine, and from in and outside of Tokushima City. The main problem is the difficulty of acquisition because of the lack of pediatricians.

As for the protection of the emergency system for children in Tokushima Prefecture, residents need enlightenment of decreasing unnecessary and nonurgent visits. So residents are encouraged to keep this emergency system by themselves. We hope emergency medical system for children in Tokushima will be established as soon as possible.

Key words : Tokushima City Medical Association, night and holiday emergency clinic of Tokushima City, emergency medical system for children, pediatrician

総説 (第5回若手奨励賞受賞論文)

術後の嘔気・嘔吐

— 選択的ニューロキニン1受容体拮抗薬が及ぼす影響 —

門田 尚子¹⁾, 堤 保夫²⁾, 大下 修造²⁾, 角田 奈美³⁾, 田中 克哉²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座麻酔・疼痛治療医学分野

³⁾徳島大学病院手術部

(平成23年6月10日受付) (平成23年7月15日受理)

はじめに

術後嘔気・嘔吐 (postoperative nausea and vomiting: PONV) は麻酔後に最もよくみられる訴えである^{1,2)}。PONVは全身麻酔を受ける全ての患者の30%に出現し、患者にとっては術後痛よりも耐えがたい場合もある^{3,4)}。PONVは術後の不快感や痛み、持続すると脱水、電解質異常、創部離開、出血、誤嚥性肺炎の原因となるが、おおむね患者の生命予後に直接影響することは少ない。しかし、手術や麻酔の安全性が向上した現在、PONVは痛みとともに手術や麻酔の質を左右する重要な因子となっている。

PONVの危険因子

PONVはさまざまな因子により発症する。患者に関連する因子のうち、女性、PONVの既往、または車酔いの既往、非喫煙者などが重要な危険因子として挙げられる⁵⁾。麻酔に関連する因子として、揮発性麻酔薬 (イソフルレンあるいはセボフルラン) による全身麻酔、亜酸化窒素の使用が知られている。また、術中および術後の麻酔薬使用もPONVの重要な危険因子とされている。術後2時間までのPONVの原因の多くは吸入麻酔薬であり、2時間以降は術後のオピオイド使用が原因であることが多いと考えられている。

手術に関連する因子として、術式および手術時間がある。長時間手術ではPONVが起りやすく、これは麻酔薬や麻酔薬使用量が増えるためと考えられる。術式とし

ては、腹腔鏡手術、耳鼻咽喉科、脳神経外科、開腹術などが危険因子とされている。

嘔吐刺激経路

嘔気、嘔吐は延髄網様体にある嘔吐中枢によって惹起される。嘔吐を誘発する求心路として5つの経路が知られており、延髄の化学受容器引金帯を介するもの、消化管粘膜から迷走神経を介するもの、前庭迷路系を介するもの、大脳皮質を介するもの、中脳を介する経路がある。これらの求心路の1つが刺激されると、コリン作動性 (ムスカリン性)、ドパミン作動性、ヒスタミン作動性、セロトニン作動性に嘔吐が誘発される⁶⁾。

PONVの治療

以前は、術中の高濃度の酸素吸入がPONVを予防するとされていたが、吸入酸素濃度を80%にまで上げてても有意な差はみられなかった⁷⁾ことから、現在、欧米では制吐薬として5-HT₃受容体拮抗薬オンダンセトロンや、副腎皮質ステロイドデキサメタゾン、ドパミンD₂受容体拮抗薬ドロペリドールが使用されている。これらの制吐薬は、完全ではなく、単独使用した場合PONVの発生率は約20%までしか抑えられないが、複数の制吐薬を追加することでPONVの発生率をさらに減少させることができる⁵⁾。PONVの発生には多数の受容体が関与していると考えられており、1つの制吐薬が必ず有効であるという可能性は少なく、作用部位の異なる制吐薬の併

用が効果的である^{8,9)}。しかし、日本では PONV 予防薬のうち、多くは保険適応外であり、使用できる薬剤がドロペリドール、プロクロルペラジン、メトクロプラミドに限られている。

ドロペリドールは PONV に広く使用されてきたが、心臓に対する作用が指摘されており、その使用には注意が必要である。ドロペリドールの使用から 2-3 時間の心電図をモニターできる環境であれば、不整脈に注意することを前提として使用することが可能である¹⁰⁾。

メトクロプラミドはドパミン受容体とセロトニン受容体に対する拮抗作用があり、PONV に使用されているが、臨床的に使用されてきた量では効果がないとする報告が多い¹¹⁾。

選択的ニューロキニン 1 (NK-1) 受容体拮抗薬は 2009 年 12 月にがん化学療法に伴う悪心・嘔吐治療剤として日本で発売された。迷走神経求心路の脳幹における中枢側終末や、末梢の迷走神経求心路にある NK-1 受容体とサブスタンス P の結合を遮断し、嘔吐を抑制する新しい作用機序の制吐薬である。

NK-1 受容体拮抗薬は、術前に投与することで末梢・中枢に作用し、PONV を減少させるという報告がある^{12,13)}。われわれは NK-1 受容体拮抗薬が婦人科腹腔鏡手術においても PONV を効果的に予防するかどうかを検討した。NK-1 受容体拮抗薬を麻酔導入前に内服するグループ (NK-1Group) と、制吐剤を内服しないグループ (Control Group) に分け、それぞれ 21 人を対象とし、術後の PONV を観察した結果、術後 0-2 時間で Control Group は

PONV の発生率が 81% だったのに対し、NK-1Group においては PONV の発生率が 52% と著しく低下した。さらに 4 段階で嘔気の程度を評価した場合 (0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度), 嘔気の程度の平均は、Control Group が 2.00 であったのに対し、NK-1Group は 0.00 で、選択的 NK-1 受容体拮抗薬を内服した群が有意に嘔気の程度が低かった。嘔吐に関しても、選択的 NK-1 受容体拮抗薬を内服した群が有意に少なく、制吐薬の使用も少なかった (Table 1)。

術後 2-24 時間では、Control Group は PONV が発生したが、NK-1Group では PONV はみられなかった (各々 27%, 0%) (Table 1)。

まとめ

術後の嘔気・嘔吐は、麻酔の満足度を低くし、術後疼痛管理などにも影響を及ぼし、回復そのものを阻害する。選択的ニューロキニン 1 受容体拮抗薬は術後嘔気の程度を抑えるとともに嘔吐を予防すると考えられる。

文献

- 1) Macario, A., Weinger, M., Carney, S., Kim, A.: Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth. Analg.*, 89: 652-8, 1999
- 2) Myles, P. S., Williams, D. L., Hendrata, M., Anderson,

Table 1. Postoperative nausea and vomiting

	Control group	NK1 group
0-2 hours		
Postoperative nausea and/or vomiting	17	11
Nausea score (0 / 1 / 2 / 3)	4 / 6 / 4 / 7	10 / 8 / 3 / 0 *
Vomiting	4	0 *
Rescue Anti-emetic	6	1 *
2-24 hours		
Postoperative nausea and/or vomiting	6	0 *
Nausea score (0 / 1 / 2 / 3)	15 / 3 / 2 / 1	21 / 0 / 0 / 0 *
Vomiting	2	0
Rescue Anti-emetic	3	1

Data are presented as absolute values. * $P < 0.05$ vs. Control group.

Nausea scores were assessed by patients rated nausea from 0 (no nausea) to 3 (severe nausea).

- H., *et al.* : Patient satisfaction after anaesthesia and surgery : results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br. J. Anaesth.*, **84** : 6-10, 2000
- 3) Eberhart, L. H. J., Morin, A. M., Wulf, H., Geldner, G. : Patient preferences for immediate postoperative recovery. *Br. J. Anaesth.*, **89** : 760-1, 2002
- 4) Gan, T. J. : Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.*, **102** : 1884-98, 2006
- 5) Apfel, C. C., Laara, E., Koivuranta, M., Greim, C. A., *et al.* : A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting : conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*, **91** : 693-700, 1999
- 6) Diemunsch, P., Joshi, G. P., Brichant, J. F. : Neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br. J. Anaesth.*, **103** : 7-13, 2009
- 7) Simurina, T., Mraovic, B., Mikulandra, S., Sonicki, Z., *et al.* : Effects of high intraoperative inspired oxygen on postoperative nausea and vomiting in gynecologic laparoscopic surgery. *J. Clin. Anesth.*, **22** : 492-8, 2010
- 8) Gan, T. J., Meyer, T. A., Apfel, C. C., Chung, F., *et al.* : Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.*, **105** : 1615-28, 2007
- 9) McCracken, G., Houston, P., Lefebvre, G. : Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, **30** : 600-7, 2008
- 10) Gan, T. J., White, P. F., Scuderi, P. E., Watcha, M. F., *et al.* : FDA "black box" warning regarding use of droperidol for postoperative nausea and vomiting : is it justified? *Anesthesiology*, **97** : 287, 2002
- 11) Henzi, I., Walder, B., Tramer, M. R. : Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting : a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br. J. Anaesth.*, **83** : 761-71, 1999
- 12) Diemunsch, P., Gan, T. J., Philip, B. K., Girao, M. J., *et al.* : Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting : a randomized, double-blind phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.*, **99** : 202-11, 2007
- 13) Gan, T. J., Apfel, C. C., Kovac, A., Philip, B. K., *et al.* : A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.*, **104** : 1082-9, 2007

*Post-operative nausea and vomiting
-the effect of Neurokinin-1 receptor antagonism-*

Takako Kadota¹⁾, Yasuo M. Tsutsumi²⁾, Syuzo Oshita²⁾, Nami Kakuta³⁾, and Katsuya Tanaka²⁾

¹⁾Center for Post-graduate Medical Education Hospital, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Anesthesiology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

³⁾Division of Surgical Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Post-operative nausea and vomiting (PONV) remains the most frequently reported patients complaint after anesthesia, and for patients, it is of greater concern than postoperative pain. PONV has four main risk factors including: female gender, history of PONV or motion sickness, nonsmoking, and the use of postoperative opioids. Primary control of nausea and vomiting arises from the central pattern generator for vomiting located in the medulla oblongata.

Traditionally, the most common anti-emetics used to treat PONV include serotonin 5-hydroxytryptamine type 3 antagonists such as ondansetron, corticosteroids, like dexamethasone, or droperidol, which is a neuroleptic. However, these anti-emetics are not completely reliable and only reduce the incidence of PONV by ~26%. Adding additional anti-emetics could further lower the incidence of PONV.

PONV can result in several post-surgical complications. Neurokinin-1 (NK-1) receptors are found in gastrointestinal vagal afferents and within the central nervous system vomiting reflex pathways. NK-1 receptors are activated by Substance P, which is a regulatory peptide and preferred endogenous ligand.

We investigated whether NK-1 antagonism can effectively diminish PONV in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery. Forty two patients were randomized into two groups: NK-1 group which received an oral NK-1 antagonist, aprepitant at 80mg, and a control that did not receive any anti-emetic. PONV incidence at 2 hours was present in both control and NK-1 groups and was 81% and 52%, respectively. At 24 hours PONV was present in the control group, but was absent in the NK1 group (27% and 0%, respectively).

PONV is associated with dissatisfaction after anesthesia and surgery, can result in several post-surgical complications. NK-1 receptor antagonism effectively lowered PONV, and expedited recovery in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery.

Key words : post-operative nausea and vomiting, Neurokinin-1 receptor antagonism, aprepitant

原 著 (第26回徳島医学会賞受賞論文)

肉眼的門脈侵襲陽性肝癌切除後の Systemic IFN+Low dose FP の有用性 —理論的根拠と臨床的効果—

居 村 暁, 花 岡 潤, 金 本 真 美, 森 大 樹, 池 本 哲 也,
森 根 裕 二, 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6月20日受付) (平成23年6月29日受理)

肉眼的脈管侵襲陽性肝細胞癌(肝癌)に対するIFN α 併用Low dose FP全身化学療法(IFP療法)の有用性につき基礎的および臨床的に検討した。基礎的検討としてMH134マウス肝癌細胞株を用いてPeg-IFN α の増殖・浸潤・転移抑制効果を検討し, 臨床的検討として二次分枝以上の門脈内腫瘍栓を有する($V_p \geq 2$)進行肝癌症例30例をIFP施行群14例, 非施行群16例に分けレトロスペクティブに生存率, 再発形式などを検討した。基礎的検討では, MH134細胞はPeg-IFN α 投与により増殖・浸潤能が抑制され(*in vitro*), 皮下腫瘍モデルにおいて増殖を抑制した。癌細胞脾注による肝転移モデルにおいてPeg-IFN α は肝転移個数減少(投与群6個 vs. 対照群19個)および転移巣におけるmicrovessel densityが減少した(*in vivo*)。臨床的効果の検討では, 累積および無再発生存率において, IFP施行群は非施行群と比較し, 有意に予後良好であった。無再発生存率においてもIFP施行群が非施行群と比較し, 有意に良好であった。 $V_p \geq 3$ (門脈一次分子内に腫瘍栓)症例で特に差を認めた。再発パターンは, 非施行群はほとんど全て残肝多発, 遠隔転移といった制御不能再発であったが, IFP施行群は再発9例中4例が残肝単発再発であり局所治療にて制御可能であった。以上より, $V_p \geq 2$ 肝癌術後のIFP療法は予後を改善する有用な治療法であると考えられた。

はじめに

肝細胞癌(肝癌)に対して根治的治療として肝切除を施行しても術後の再発率は2年で50-60%, 5年で80%と高く, 予後不良な癌の1つである。特に脈管侵襲を伴うものは再発の危険性が高い¹⁻³⁾。また, 門脈二次分枝より中枢側に腫瘍栓を有する($V_p \geq 2$)肉眼的門脈侵襲陽性肝癌は積極的に肝切除を施行しても術後早期に制御不能な再発をきたすことが多く非常に予後不良である。しかし, 現行の肝癌診療ガイドライン⁴⁾やコンセンサスマーケティングが提唱する治療アルゴリズム⁵⁾には進行肝癌に対する術後補助療法に関する規定はない。われわれは以前より肉眼的門脈侵襲陽性肝癌術後の再発防止を目的としたSystemic IFN α +Low dose FP(IFP)療法を行ってきた。今回, 根拠となる基礎的研究を含め, IFP療法が肉眼的門脈侵襲陽性肝癌術後の補助療法として有用であるという知見を報告する。

材料・対象と方法

(1) 基礎的検討

<*in vitro*>

MH134マウス肝癌細胞に対するIFN α の腫瘍細胞増殖抑制効果についてMTT Assay (Chemicon International Inc.)を用いて, また浸潤抑制効果の検討はCell Invasion Assay (Cultrex[®] 96 Well BME Cell Invasion Assay)を

用いて行った。さらに血管新生因子の発現を RT-PCR を用いて検討した。IFN α は Peg-IFN α (Pegylated IFN α 2b, Schering-Plough K. K. Osaka, Japan) を使用した。

<in vivo>

6週齢の雄性マウス (C3H/HeN Crj) に MH134細胞を 1×10^5 個注入し皮下腫瘍モデルを作製し、接種後1週間で腫瘍径を測定する。Peg-IFN α は MH134接種24時間前に皮下投与し、皮下腫瘍モデルにおける Peg-IFN α の腫瘍増殖抑制効果につき検討した。

さらに MH134細胞 1×10^5 個を脾下極に注入して脾注肝転移モデルを作製した。Peg-IFN α は MH134脾注24時間前に皮下投与し、Peg-IFN α の肝転移抑制効果を検討した。

(2) 臨床的検討

1992年11月から2010年3月までの期間に肝切除を施行した肝癌のうち、二次分枝より中枢側に門脈内腫瘍栓を有する ($V_p \geq 2$) 進行肝癌症例30例を対象として、IFP療法施行群14例、非施行群16例に分け、レトロスペクティブに予後および再発形式を含む臨床病理学的検討を行った。また門脈一次分枝から本幹にかけて腫瘍栓を有する $V_p 3-4$ の症例についても検討した。

IFP療法は図1に示すプロトコルで術後できるだけ早期から行い、投与期間は4週間としている。

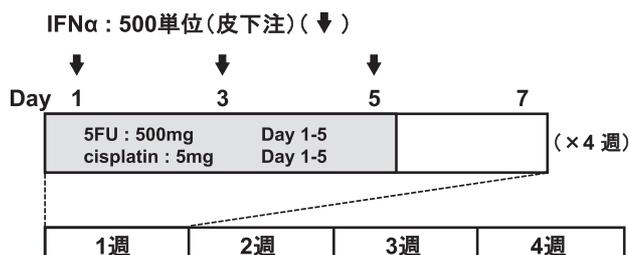


図1. IFP療法のプロトコル

IFN α は500万単位を週3回皮下投与、FP投与は5投2休で経静脈投与する (4週間投与)。

結 果

(1) 基礎的検討

<in vitro>

MTT Assay を用いた検討では、MH134細胞の増殖能は PegIFN α により濃度依存性に抑制された。Cell Invasion Assay を用いた腫瘍浸潤能の評価では、MH134細胞の浸潤能は PegIFN α により濃度依存性に抑制された (図2, 文献17より引用)。

<in vivo>

皮下腫瘍モデルにおいて、PegIFN α 投与群は対照群と比較し腫瘍径が有意に小さかった (図3, 文献17より引用)。また MH134細胞脾注による肝転移モデルでは、PegIFN α 投与により肝転移個数は有意に抑制された (PegIFN α 投与群6個 vs. 対照群19個, 図4, 文献17より引用)。

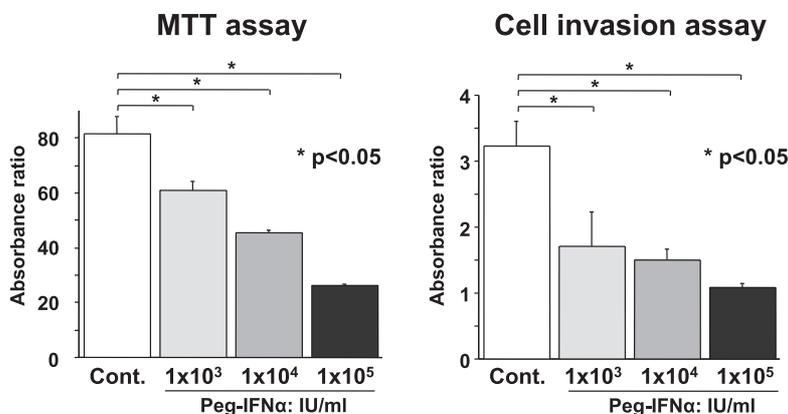


図2. MH134に対する PegIFN α の増殖・浸潤抑制効果

MH134細胞は PegIFN α により濃度依存性に増殖、浸潤能が抑制された。

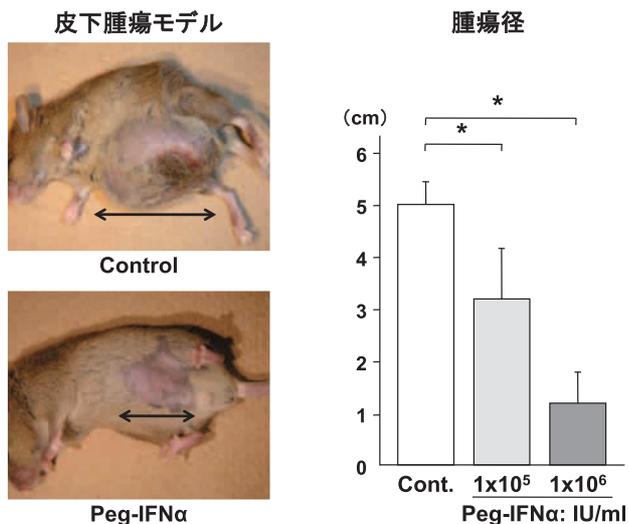


図3. 皮下腫瘍モデルにおける PegIFN α の抗腫瘍効果
皮下腫瘍モデルにおいて、PegIFN α 投与群は対照群と比較し腫瘍径が有意に小さかった。

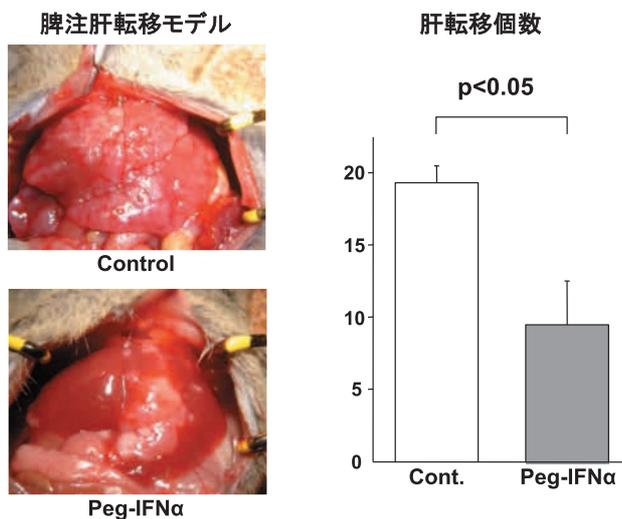


図4. 脾注肝転移モデルにおける PegIFN α の転移抑制効果
PegIFN α 投与により肝転移個数は有意に減少した (投与群 6 個 vs. 対照群19個)。

(2) 臨床的検討

IFP 施行群において、問題となる有害事象は認めなかった。患者背景では年齢、性別、肝炎ウイルス、肝機能、腫瘍因子において両群間で有意差は認めなかった (表1)。

IFP 群の累積生存率は1年100%、3年65%、5年54%であり、非施行群の1年38%、3年25%、5年19%と比較し有意に良好であった。無再発生存率でも IFP 施行群が非施行群と比較し有意に良好であったが、IFP 群においても術後早期に再発をきたす症例が多かった (図5, IFP 群: 1年36%、3年36%、非施行群: 1年25%、3年19%)。

表1. 臨床病理学的背景因子の比較

因子	IFP 群 (n=14)	非施行群 (n=16)
年齢 (歳)	56.0	57.5
男性/女性	12/2	12/4
HBV/HCV/NBNC	6/5/3	6/5/5
ICGR15 (%)	12.3	13.5
T-bil (mg/dl)	0.9	0.7
Alb (g/dl)	3.95	3.74
AFP (ng/ml)	2781	711
PIVKA-II (mAU/ml)	4050	5110
Child-Pugh (A/B)	14/0	15/1
腫瘍径 (cm)	8.6	8.2
分化度 (高/中/低)	0/11/3	1/10/5

全ての項目において有意差なし

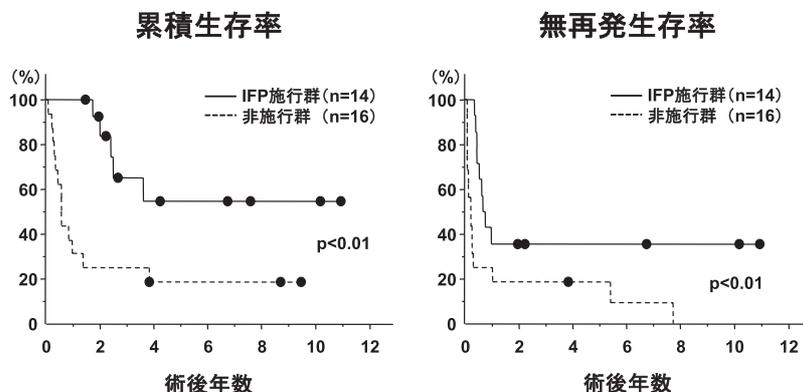


図5. V_p ≥ 2 症例における累積・無再発生存率
IFP 群の累積生存率は非施行群と比較し有意に良好であった。無再発生存率でも IFP 施行群が非施行群と比較し有意に良好であった。

再発パターンをみると IFP 非施行群ではほとんど全て残肝多発，遠隔転移再発といった制御不能な再発であったのに対して，IFP 施行群では再発 9 例中 4 例は残肝単発での再発であり，再発時に局所治療での病勢コントロールが可能であった（図 6）。同様に Vp 3 - 4 症例で

IFP 療法により長期無再発生存している高度門脈侵襲陽性肝癌症例

50代の男性，HCV 陽性。肝右葉を占拠する径16cm の巨大腫瘍および右門脈から本幹さらには左門脈二次分枝まで伸びる腫瘍栓を認めた（図 8）。肝機能は良好であり，肝外病変もなかったことから拡大肝右葉切除術，門脈内腫瘍栓摘出術を施行した。術後 6 週間後より IFP 療法を 4 週間施行した。以後，外来通院で経過観察しているが術後 11 年経過した現在も無再発生存中である。

IFP 群	無再発生存	5 (全生存)
	再発	9 (生存 3)
	残肝単発	3
	残肝多発	3 (1例:3個)
	遠隔転移	3 (1例:腫瘍切除)
制御可能: 5 / 9		
非施行群	無再発生存	3
	再発	13
	残肝単発	1
	残肝多発	9
	遠隔転移	3
制御可能: 1 / 13		

図 6. IFP 群，非施行群における再発パターンの比較
非施行群では制御不能な再発がほとんどであったが，IFP 施行群では再発時に局所治療により病勢コントロールが可能な症例が多かった。

生存率を検討すると，累積生存率は IFP 施行群 (n=8) で 1 年 100%，3 年 86%，非施行群 (n=8) で 1 年 0%，無再発生存率は IFP 施行群で 1 年 50%，3 年 50%，非施行群で 1 年 0% と Vp 3 - 4 の高度進行例ではより大きな差を認めた（図 7）。

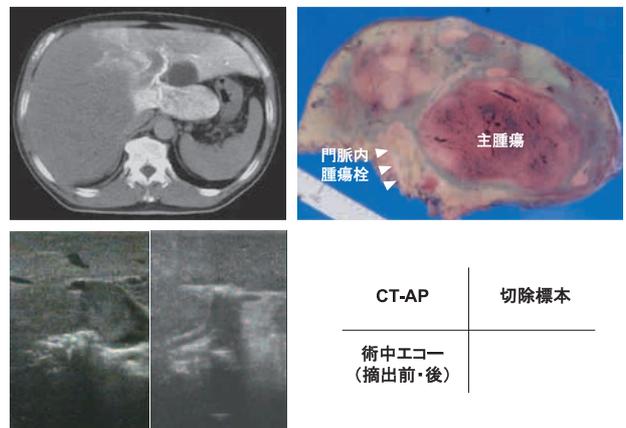


図 8. 長期無再発生存している高度門脈侵襲陽性肝癌 (Vp 4) 症例
肝右葉を占拠する巨大肝癌で，門脈左枝 (対側) まで腫瘍栓が進展していた。術後 IFP 療法 (4 週間) を施行し，術後 11 年経過し無再発生存中である。

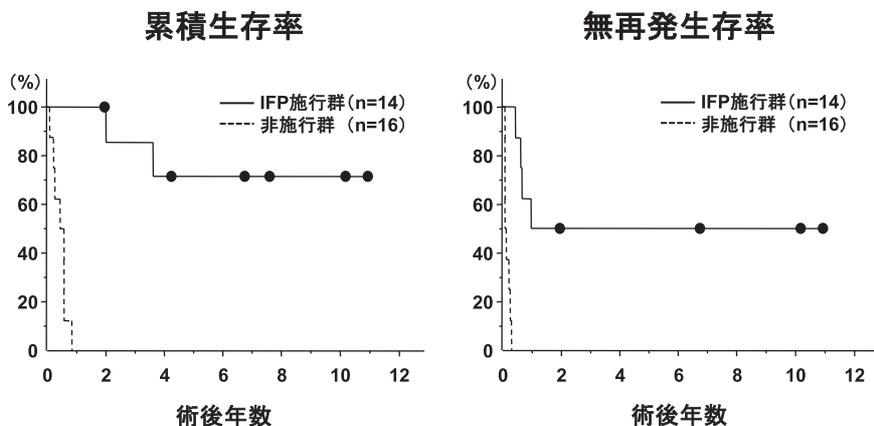


図 7. Vp ≥ 3 症例における累積・無再発生存率
Vp 3 - 4 の高度進行例における累積・無再発生存率とも IFP 施行群 (n=8) で有意に良好であった (累積生存率: IFP 施行群 1 年 100%，3 年 86%，非施行群 1 年 0%，無再発生存率: IFP 施行群 1 年 50%，3 年 50%，非施行群 1 年 0%)。

考 察

近年の画像診断技術の進歩に伴い、肝癌は比較的早い段階で発見されることが多くなった⁶⁾。治療の面からも、肝切除・経皮的焼灼療法・肝動脈塞栓術等各種治療法の進歩、さらには肝移植治療の普及により、肝細胞癌の予後は全体として改善した⁷⁾。しかしながらその一方で、肉眼的門脈侵襲特に Vp 2 以上の進行肝癌となると、標準的かつ効果的な治療法はなく、その予後は未だ著しく不良である⁸⁾。「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」においても、肉眼的脈管侵襲を伴わない肝細胞癌に関しては、積極的治療が勧められている⁴⁾。すなわち、肝障害度 A/B かつ単発あるいは 3 cm、3 個以内の肝細胞癌に対しては、切除もしくは局所療法、肝障害度 C で 3 cm、3 個以内の肝細胞癌に対しては肝移植、良好な成績とともに推奨されている。しかしながら、脈管侵襲あるいは肝外転移を伴うものに関しては標準的かつ効果的な治療法は推奨されておらず、肝癌治療の中でそれら高度進行肝癌の治療のみが、いわば手つかずの状態である^{4,8)}。2009年度版の肝癌診療ガイドラインでは「インターフェロン併用化学療法は有用か？」という clinical question に対して、「インターフェロン併用化学療法は有用と考えられ、行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない」(グレード C1)と記載されている。しかし、高度の門脈侵襲を伴う進行肝癌に対する IFN α 全身投与の併用療法は、門脈本幹に腫瘍栓を有する肝癌に対し、シスプラチン単独肝動注との比較試験 (RCT) でその有用性が証明されている⁹⁾。また、IFN α 併用シスプラチン全身投与では奏効率は13.3%であり、生存期間の延長もみられたという報告もある¹⁰⁾。

IFN/5FU 療法は高度進行肝癌に対する治療として、わが国を中心として行われてきた^{11,12)}。歴史的にはまず IFN のみの単独全身投与が行われたが、それらの成績は、奏効率10%以下と芳しくなかった^{13,14)}。また、全身化学療法と IFN の併用では、奏効率が10~25%と IFN 単独投与よりは高い傾向にあったが、まだ不十分な結果であった^{15,16)}。しかしながら、これら全身投与に使用された薬剤は、ほとんどが doxorubicin であった。その後、

肝動注療法と IFN との併用では、奏効率は30~50%と非常に良好な結果が報告された^{11,12)}。肝動注に使用された薬剤は殆どが cisplatin あるいは5FU 系薬剤であった。Ota ら¹¹⁾の報告では、Vp 4 あるいは多発肝内転移のため切除不能な症例に対して、IFN 併用5FU 肝動注療法による1年生存率は49%、CR 症例 (15%)に限ると1年生存率は83%と報告されている。Obi ら¹²⁾の報告でも、全症例の1年生存率は34%、CR 症例 (16%)の1年生存率は81%と報告されている。さらに興味深いことに、既に肝外転移をきたしている症例に関する IFN 併用5FU 肝動注療法の有効例はほとんど報告されておらず、PD 症例において1年以上の予後が得られた症例はほとんどみられない。すなわち、IFN/5FU 療法は、主腫瘍の進展の抑制のみならず、血液中癌細胞の着床・転移を抑制している可能性がある。そのような概念から、われわれは肉眼的門脈侵襲陽性肝癌に対する治療切除後の補助療法として、IFN 併用の Low-dose FP (5FU/CDDP) 経静脈的全身投与を行うことにした。

今回の検討では、IFP 施行群において累積および無再発生存率は、非施行群と比較して有意に良好であった。特に、Vp 3-4 症例16例では、8例に肝切除後 IFP 療法を、8例には肝切除のみを行ったが、IFP 施行群の1年生存率が100%であったのに対して、非施行群では全例1年以内に死亡していた。しかしながら、無再発生存率をみると、IFP 施行群は非施行群より良好ではあるが、多くは術後早期に再発をきたしていた。IFP 施行群における良好な累積生存率には、再発形式の違いが影響しているのではないかと考えている。実際、IFP 群の再発の多くは、残肝内への単発再発や制御可能 (局所治療が可能) な肺転移であったのに対し、非施行群は全て制御不能な再発であった。

IFN の抗腫瘍効果に関しては、マウス肝癌細胞を用いた実験で増殖抑制、浸潤抑制効果および脾注肝転移モデルでの肝転移抑制効果を証明した¹⁷⁾。臨床的には単独での抗主応効果は認めないため、5FU あるいは CDDP との組合せで、ある種の相乗効果をしめしているものと考えられる。Takaoka ら¹⁸⁾は、IFN が5FU による腫瘍細胞アポトーシスを増強させる p53 を誘導することを報告

した。また、Eguchiら¹⁹⁾は、細胞周期関連蛋白であるp27の発現増強を介してIFNの効果が発揮されることを報告している。5FUの中間代謝物質(FdMP)の細胞内農道上昇効果、あるいはthymidylate syntase阻害率の上昇などの報告もある^{20,21)}。また、IFN/5FUあるいはIFN/FP療法の臨床的効果からは、今回のわれわれの結果が示すように肝癌細胞の着床・転移抑制効果も推測され、今後のさらなる研究が期待される。

結 語

われわれが行っているIFP療法は、肉眼的門脈侵襲陽性肝癌術後の制御不能な再発を予防し、予後を改善する可能性がある有用な治療戦略と考えられる。

文 献

- 1) Imamura, H., Matsuyama, Y., Tanaka, E., Ohkubo, T., *et al.*: Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J. Hepatol.*, **38**: 200-207, 2003
- 2) Llovet, J. M., Fuster, J., Bruix, J.: Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*, **30**: 1434-1440, 1999
- 3) Poon, R. T., Fan, S. T., Ng, I. O., Lo, C. M., *et al.*: Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, **89**: 500-507, 2000
- 4) 日本肝臓学会 編: 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2009年度版. 金原出版.
- 5) Arii, S., Sata, M., Sakamoto, M., Shimada, M., *et al.*: Management of hepatocellular carcinoma: Report of Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol. Res.*, **40**(7): 667-685, 2010
- 6) Kanematsu, M., Hoshi, H., Yamada, T., Murakami, T., *et al.*: Small hepatic nodules in cirrhosis: ultrasonographic, CT, and MR imaging findings. *Abdom. Imaging*, **24**: 47-55, 1999
- 7) Poon, R. T., Fan, S. T., Tsang, F. H., Wong, J., Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann. Surg.*, **235**: 466-486, 2002
- 8) Shimada, M., Yamashita, Y., Hamatsu, T., Rikimaru, T., *et al.*: Surgical indications for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, **47**: 1095-1099, 2000
- 9) Chung, Y. H., Song, I. H., Song, B. C., Lee, G. C., *et al.*: Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer*, **88**(9): 1986-1891, 2000
- 10) Ji, S. K., Park, N. H., Choi, H. M., *et al.*: Combined cisplatin and alpha interferon therapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Korean J. Intern. Med.*, **11**(1): 58-68, 1996
- 11) Ota, H., Nagano, H., Sakon, M., Eguchi, H., *et al.*: Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil; role of type 1 interferon receptor expression. *Br. J. Cancer*, **93**: 557-564, 2005
- 12) Obi, S., Yoshida, H., Toune, R., Unuma, T., *et al.*: Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer*, **106**: 1990-1997, 2006
- 13) Llovet, J. M., Sala, M., Castells, L., Suarez, Y., *et al.*: Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, **31**: 54-58, 2000
- 14) Sachs, E., Di Bisceglie, A. M., Dusheiko, G. M., Song, E., *et al.*: Treatment of hepatocellular carcinoma with recombinant leucocyte interferon: a pilot study. *Br.*

- J. Cancer, 52 : 105-109, 1985
- 15) Feun, L. G., Savaraj, N., Hung, S., Reddy, R., *et al.* : A phase II trial of recombinant leukocyte interferon plus doxorubicin in patients with hepatocellular carcinoma. Am. J. Clin. Oncol., 17 : 393-395, 1994
- 16) Colleoni, M., Buzzoni, R., Bajetta, E., Bochicchio, A. M., *et al.* : A phase II study of mitoxantrone combined with beta-interferon in unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer, 72 : 3196-3201, 1993
- 17) Arakawa, Y., Shimada, M., Utsunomiya, T., Imura, S., *et al.* : Effects of pegylated interferon $\alpha 2b$ on metastasis of hepatocellular carcinoma. J. Surg. Res, (in press)
- 18) Takaoka, A., Hayakawa, S., Yanai, H., Stoiber, D., *et al.* : Integration of interferon-alpha/beta signalling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence. Nature, 424 : 516-523, 2003
- 19) Eguchi, H., Nagano, H., Yamamoto, H., Miyamoto, A., *et al.* : Augmentation of antitumor activity of 5-fluorouracil by interferon alpha is associated with up-regulation of p27Kip1 in human hepatocellular carcinoma cells. Clin. Cancer Res., 6 : 2881-2890, 2000
- 20) Schwartz, E. L., Hoffman, M., O'Connor, C. J., Wadler, S. : Stimulation of 5-fluorouracil metabolic activation by interferon-alpha in human colon carcinoma cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 182 : 1232-1239, 1992
- 21) Wadler, S., Schwartz, E. L. : Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies : a review. Cancer Res., 50 : 3473-3486, 1990

Hepatic resection followed by systemic IFN plus low-dose FP for advanced HCC with macroscopic portal invasion : basic background and clinical outcome

Satoru Imura, Jun Hanaoka, Mami Kanamoto, Hiroki Mori, Tetsuya Ikemoto, Yuji Morine, Tohru Utsunomiya, and Mitsuo Shimada

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

SUMMARY

Background and Aims : Despite a recent progress of treatment for hepatocellular carcinoma (HCC), the prognosis of advanced HCC with macroscopic vascular invasion remains unsatisfactory. We investigated anti-tumor effect of IFN α using experimental model and show the outcome of our systemic adjuvant therapy consisting of IFN α , 5FU and cisplatin (IFP) after hepatectomy on advanced HCC with macroscopic portal invasion. Methods : [Basic study] Anti-tumor effects such as inhibition of invasion, proliferation of pegylated IFN α 2b (PegIFN α) was evaluated using MH134 mouse HCC cells, *in vitro* and *in vivo*. [Clinical study] : Thirty patients who had HCC with Vp2 or more of macroscopic portal invasion (Vp2 ; portal vein tumor thrombus in its 2nd order branch) were included. Those patients were retrospectively divided into two groups : the systemic IFN α , 5FU and cisplatin group (n=14, IFP group) ; and the no adjuvant therapy group (n=16, control). Clinicopathological variables were compared between the two groups, including patient survival and disease-free survival. Results : [Basic] *In vitro*, the proliferation was significantly suppressed by Peg-IFN α , and invasion potential was also inhibited. *In vivo*, tumor growth was significantly suppressed compared to control (0.5 vs. 5.0cm, p<0.05), and liver metastases was decreased (number : 19 vs. 6, p<0.05). [Clinical] The overall and disease-free survival rate in IFP group was significantly higher than in control group (1y : 100% vs 38%, 3y : 65% vs 25%, P<0.01, 1y : 36% vs 25%, 3y : 36% vs 19%, P<0.01). Regarding the recurrent patterns, 5 of 9 patients in IFP group had controllable tumors in the remnant liver, although 12 of 13 patients in control group had distant metastasis or multiple recurrences in the residual liver. Conclusion : Our new adjuvant regimen of systemic IFP may be a promising strategy after radical resection for HCC with macroscopic portal invasion.

Key words : hepatocellular carcinoma, portal vein tumor thrombus, interferon, chemotherapy

原 著 (第5回若手奨励賞受賞論文)

急性期脳梗塞に対し t-PA 療法が無効であった症例に対する経動脈的血栓破砕・吸引術の有用性

西山 徹¹⁾, 山口 真司²⁾, 兼松 康久²⁾, 松下 展久²⁾, 里見 淳一郎²⁾, 永廣 信治²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター, ²⁾徳島大学病院脳神経外科

(平成23年6月13日受付) (平成23年6月15日受理)

はじめに

近年, 虚血性脳血管障害急性期に対する血栓溶解療法 (tPA 静注療法) が認可され, 脳梗塞患者の予後を大きく改善する治療法として注目されている。しかしながら, 頭蓋内主幹動脈閉塞症例に対する tPA 静注療法は無効であることも多く, 追加療法としての経動脈的血栓破砕・吸引術が再開通率を高め, 予後の改善につながるとした報告が散見される。今回, 徳島大学脳卒中センターにおいて, 急性期脳梗塞に対し t-PA 療法が無効であった症例に対する経動脈的血栓破砕・吸引術を施行した症例について検討を行ったので報告する。

対象および方法

2008年1月から2010年6月において当院で t-PA 静注療

法を施行した虚血性脳血管障害症例のうち, 1時間後の MRI・MRA にて再開通を認めなかった脳主幹動脈閉塞症例に対し経動脈的血栓破砕・吸引術 (血管内治療) を行った5症例を対象とし, 経過および転帰を解析した。

当院脳卒中センターにおける脳梗塞急性期症例に対する治療戦略は以下のとおりである。神経学的評価 (NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale を含む), 血液検査等を実施後, 直ちに MRI を施行し, 画像および神経学的所見から脳梗塞と診断され, 発症3時間以内, 脳梗塞の範囲が限局している, 出血性の問題を起こしにくいなどの t-PA 静注療法の適応基準を満たせば, まず tPA 静注療法を施行する。治療1時間後に症状の改善が見られず, MRI・MRA において, 主幹動脈の再開通が得られておらず, なおかつ拡散強調画像 (DWI) における梗塞巣よりも灌流強調画像 (PWI) における低灌流域が大きい状態 (diffusion-perfusion-mismatch) が依然継続

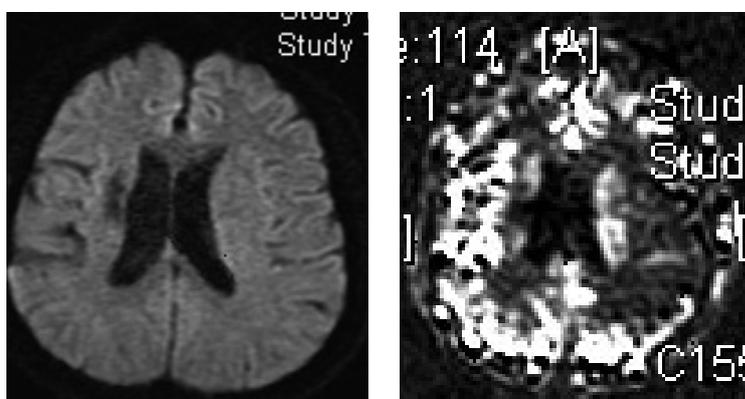


図1 diffusion-perfusion mismatch の1例。拡散強調画像 (左) で高信号を示す新鮮梗塞はほとんど認めないが, 灌流画像 (右) では左中大脳動脈領域の灌流低下を認める。

している症例に対し、血管内手技による経動脈的血栓破碎・吸引術を施行する。

結 果

4例に血管内治療による再開通が得られ、全例治療直後に神経症状は改善し、予後も良好であった。再開通を認めなかった1例の転帰は不良であった。(表1)

代表症例

症例1 (再開通例)

患者：40歳女性

主訴：左上下肢麻痺・構音障害

既往歴：特記すべき事項無し

現病歴：トイレに行こうとした際に頭痛と左半身の脱力を自覚し、当院脳卒中センターに搬送された。

来院時現症：意識：昏迷，左半側空間無視，右共同偏視，左同名半盲，左顔面神経麻痺，軽度構音障害，左上下肢麻痺，左半身感覚障害(触覚，痛覚)

NIHSS=17

MRI 拡散強調画像にて右内包後脚から放線冠に淡い高信号域を認め、MRAにて右内頸動脈終末部閉塞があり急性期脳梗塞と診断、発症2時間30分後t-PA静注療法を施行した。t-PA静注療法施行1時間後のNIHSSは16と改善を認めず、頭部MRI再検しdiffusion-perfusion mismatchを認めた(図2)ため血行再建の適応ありと判断し発症5時間25分後血管内治療を開始した。脳血管撮影では、いぜん右内頸動脈終末部に閉塞を認めたため、microguidewireを用いた血栓破碎を行い再開通が得られた(図3)。

術後NIHSS16→1点と著明に改善し左上下肢麻痺も改善し回復期リハビリ病院へと転院となった。

症例5 (非再開通例)

患者：71歳女性

主訴：右上下肢麻痺・全失語

既往歴：心房細動・心不全

現病歴：心不全および発作性心房細動にて近医入院中であつた。ワーファリン内服中であつたが2日前から肝機能障害出現し内服は中止されていた。心房細動発症翌日、

表1：治療症例サマリー

症例	年齢	性別	閉塞部位	入院時 NIHSS	t-PA 後 NIHSS	IVR 後 NIHSS	再開通の有無	治療時間	退院時 mRS	3ヵ月後の mRS
1	40	女性	右 ICA	17	16	1	有り	5h20m	2	1
2	48	女性	左 ICA	10	14	3	有り	5h5m	2	1
3	55	男性	左 MCA	15	15	4	有り	8h20m	0	0
4	74	男性	右 ICA	18	18	7	有り	2h10m	3	3
5	71	女性	左 ICA	23	23	40	無し	4h20m	6	6

t-PA: t-PA 静注療法, IVR: 血管内手技による再開通療法, mRS: modified Rankin Scale, ICA: internal carotid artery, MCA: middle cerebral artery

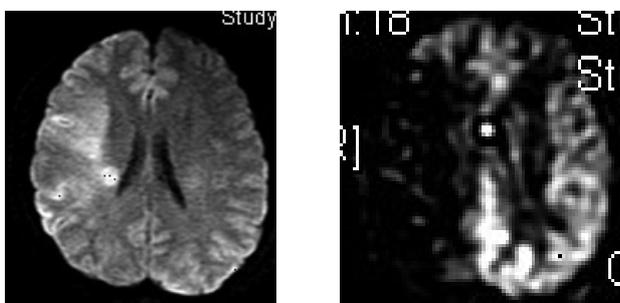


図2 発症3時間後の頭部MRI。左：拡散強調画像。右放線冠，大脳皮質の一部に新鮮梗塞巣(高信号領域)を認める。右：灌流画像。右中大脳動脈支配領域に広範な血流低下を認める。



図3 右：血管内治療前。内頸動脈終末部閉塞を認める。左：血管内治療後。内頸動脈，中大脳動脈の再開通を認める。

突然右上下肢の麻痺が出現し、当院脳卒中センターに救急搬送された。

来院時現症：意識傾眠，左側共同偏視，全失語，右上下肢完全麻痺，NIHSS=23

臨床経過：

MRI の拡散強調画像では明らかな梗塞所見は認めなかったが，灌流画像で左大脳半球の広範な血流低下を認め，症状，画像所見より急性期脳梗塞と診断し，発症2時間50分後にt-PA 静注療法を施行した。1時間後のNIHSSで23点と改善を認めず，MRIによる再検でいぜん diffusion-perfusion mismatch を認めたため（図4），血行再建術の適応ありと判断し，発症4時間20分後血管内治療を開始した。左遠位内頸動脈塞栓性閉塞と診断，血栓の破碎を試みたが血栓の遠位部への移動のみで再開通は得られなかった（図5）。術後症状の改善を認めず，翌日のMRIにて梗塞巣の拡大を認め（図6），呼吸状態

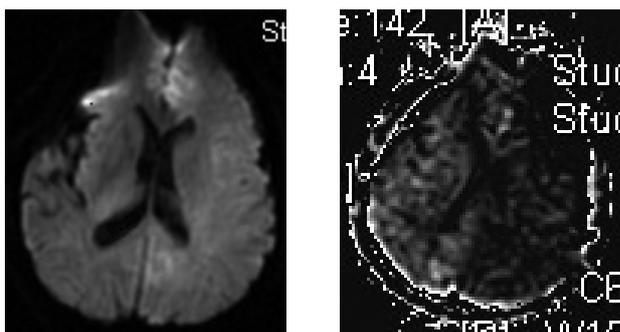


図4 発症4時間後頭部MRI。左：拡散強調画像。明らかな新鮮梗塞巣（高信号域）を認めない。右：灌流画像。左大脳半球の広範な血流低下を認める。

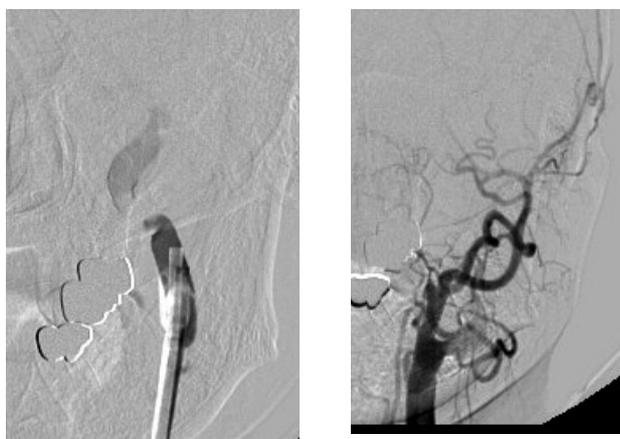


図5. 左内頸動脈撮影（正面）。内頸動脈閉塞があり，近位内頸動脈をバルーンカテーテルで遮断し血栓破碎，吸引を試みたが，再開通は得られなかった。

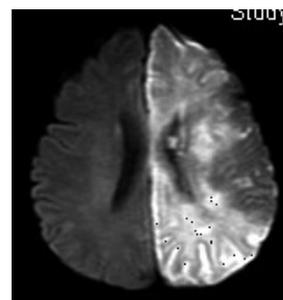


図6. 発症翌日MRI 拡散強調画像では，左大脳半球に広範な梗塞の出現をみた。

悪化し死亡した。

考 察

脳梗塞急性期に対するt-PA 静注療法は，閉塞血管の再開通を促し，虚血性ペナンプラ領域の脳組織を救済する治療であり，予後の改善に大きく寄与することが報告されているが，脳主幹動脈閉塞例においては再開通が得られないことが多く，非再開通が予後不良に強く関連することが報告されている¹⁾。血管内手技による血栓破碎・回収療法の報告は，tPA 静注療法認以前より散見されるが，症例報告，パイロット研究の域を出るものではなかった。今回，われわれの症例は，tPA 静注療法後改善を見ない症例に対し，MRIによる再検査を行い，血行再建術の必要性，安全性を担保したうえで，血管内治療による血栓除去・回収を試みた。再開通がえられた症例は全例予後の改善を得ることができ，治療後の出血性合併症もなかった。このことより，MRIによる経時的な評価及び，速やかな血行再建が良好な予後につながる事が示された。近年，専用の頭蓋内血栓除去システムを用いた報告がなされ²⁾，tPA 静注療法の適応外症例，もしくは今回の症例のようなtPA 静注療法に反応しない症例に対する適用が期待されている。頭蓋内主幹動脈閉塞，特に悪性脳梗塞の異名をとる内頸動脈急性閉塞に対する治療は，MRIによる経時的画像評価，tPA 静注療法にくわえ，血管内治療も視野に入れた多角的戦略を検討すべきである。

結 語

t-PA 静注療法が無効であった急性期脳梗塞に対する経動脈の血栓破碎・吸引術は，閉塞血管の再開通を促進し

予後改善につながる可能性が示唆された。

文 献

1) Yamaguchi, T., Mori, E., Minematsu, K., Nakaga, J., *et al.*: Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke

within 3 hours of onset : Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke*, 37(7) : 1810-5, 2006

2) Smith, W. S., Sung, G., Saver, J., Budzik, R., *et al.* : Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke : final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*, 39 : 1205-1212, 2008

The efficacy of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke patients refractory to intravenous tissue plasminogen activator therapy

Akira Nishiyama¹⁾, Tadashi Yamaguchi²⁾, Yasuhisa Kanematsu²⁾, Nobuhisa Matsushita²⁾, Junichiro Satomi²⁾, and Shinji Nagahiro²⁾

¹⁾Center for Post-graduate Medical Education Hospital, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Neurosurgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Endovascular thrombectomy have emerged as crucial treatment options for patients with acute ischemic stroke who are ineligible for intravenous tissue plasminogen activator (tPA) or in whom such therapy has failed. We assessed the efficacy of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke patients who failed intravenous tPA. Five of 6 patients achieved recanalization by means of endovascular technique and showed favorable outcome. Endovascular thrombectomy after intravenous tPA can be safe and effective for the ischemic stroke with major artery occlusion.

Key words : t-PA, endovascular, thrombectomy

症例報告

嵌頓痔核の保存的治療後に根治手術として ALTA を施行した 1 例

宮本 英典^{1,2)}, 浅野間 理仁^{1,2)}, 宮本 英之¹⁾, 島田 光生²⁾

¹⁾医療法人 至誠会 宮本病院肛門外科

²⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座消化器・移植外科学分野

(平成23年5月26日受付) (平成23年6月17日受理)

患者は77歳，男性。主訴は肛門の不快感。既往歴は，糖尿病，緑内障，白内障。排便後に脱肛による不快感が強くなり来院された。痔核が嵌頓した状態であったが虚血による痛みはほとんどなく用手還納できたため，保存的治療後，硫酸アルミニウムカリウム・タンニン酸配合液（ALTA）による内痔核硬化療法を行う方針とした。5日後に下血を伴った再脱出を認めたため入院。絶食，持続点滴，低残渣食による排便コントロールと局所保存的治療を行った。3週間後，ALTA 硬化療法施行。術後1日目に注射部位壊死と肛門皮膚腫脹を認めたが，保存的治療を行い，術後32日目に治癒した。術後304日目に再発したが，再度 ALTA 硬化療法を行った。その後，3ヵ月が経過したが脱出は見られず良好に経過している。嵌頓痔核の治療は，まず保存的治療を行い根治療法として ALTA 硬化療法を行うことが最も低侵襲な治療法であると考えられた。

はじめに

嵌頓痔核に対する治療法の選択として，保存療法を施行し急性期の症状の改善を行う方法と，積極的に早期に手術を行う方法がある。保存療法施行時には，急性期の症状の改善後，手術の必要性を判断する方針がとられていることが多い。手術が行われる場合はこれまで主に結紮切除術（Ligation and Excision: LE）が行われてきた^{1,2)}。しかし，2005年3月に硫酸アルミニウムカリウム・タンニン酸配合液（ALTA）の臨床使用が可能となり数多くの症例に使用された結果，ALTA による4段階注射療法

はLEに匹敵する根治的内痔核治療の一つになるといわれている（図1）^{3,4)}。さらに，ALTA 療法は，LEと比較して術後の疼痛や合併症が少なく Quality of life (QOL) の点で優れている⁵⁻⁸⁾。ALTA 療法は，その作用機序から血栓形成や血流障害のある急性期の状態には適応外とされている³⁾。今回われわれは，嵌頓痔核の保存的治療後に根治療法として ALTA 療法を施行し，良好な結果が得られたので若干の文献的考察を加えて報告する。

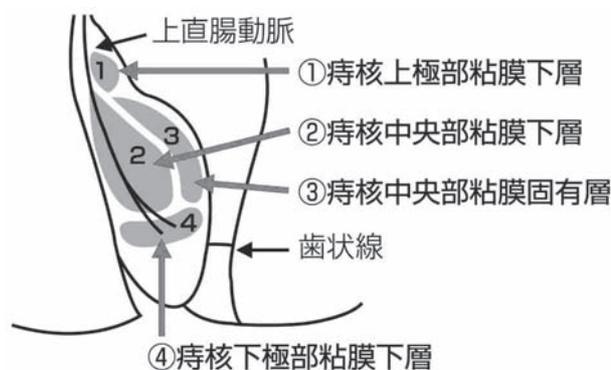


図1：ALTA 4段階注射法

症 例

患者：77歳，男性

主訴：肛門腫脹，不快感

既往歴：慢性C型肝炎，糖尿病，緑内障，白内障

現病歴：37歳の時に，内痔核のため手術を受けた（詳細は不明）。数年後から，時々，排便時に痔核の脱出と思われる肛門の不快感があったが，用手還納できていた

め放置していた。排便後に痔核の脱出が戻らず、不快感が強くなったため来院。用手還納できたため、保存的治療後、ALTA 注射療法を行う方針とした。しかし、5日後、下血を伴った再脱出を認めたため入院となった。初診時肛門所見 (図2 A)：全周性の内痔核の脱出、嵌頓を認めていた。うっ血しており、一部に血栓形成が見

られていた。浮腫を伴う外痔核も見られていた。再診時肛門所見 (図2 B)：全周性の内痔核の脱出を認め、出血を伴って嵌頓していた。前回よりも内外痔核とも浮腫が強くなり、内痔核の粘膜面は易出血性であった。入院後臨床経過 (図3, 4)：絶食、持続点滴、低残渣渣食による排便コントロールとジフルコルトロン吉草酸エ



図2：A 初診時の陥頓痔核。内外括約筋間溝 (矢印頭) と内外痔核間溝 (矢印) を認める。
B 再診時の出血を伴った陥頓痔核

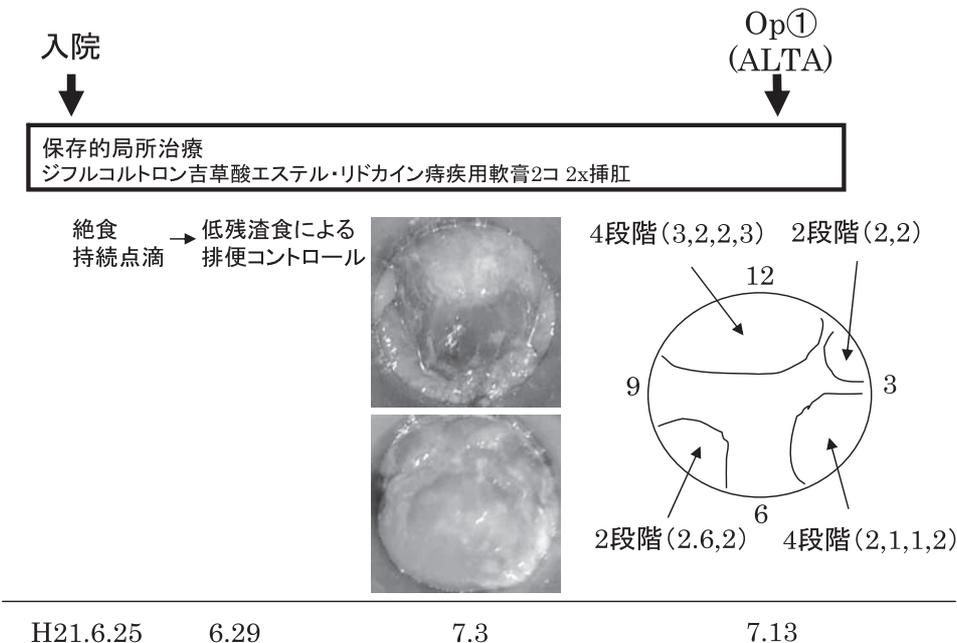


図3：臨床経過 (初診時から1回目 ALTA 療法まで)
初診時に用手的に陥頓痔核を整復したが出血を伴った再発を認めたため絶食、点滴にて保存的治療を行い、陥頓痔核の血流改善が確認できた時点で1回目のALTA療法を行った

ステル・リドカイン痔疾用軟膏による局所保存的治療を行った。保存的治療を開始して 2 週間後に肛門鏡で観察すると 3, 7, 11 時に内痔核を認めたが 11 時が脱出の責任病巣と考えられた。粘膜面に虚血性変化は見られなかった。3 週間後に ALTA 硬化療法を施行した (総投与量 24.6ml)。術後 1 日目に注射部位の部分壊死と肛門皮膚腫脹を認めたため、抗生剤の投与とジフルコルトロン吉草酸エステル・リドカイン痔疾用軟膏にて保存的治

療を行った。肛門痛、出血、発熱などはなく術後 8 日目に退院された。
退院後臨床経過 (図 4, 5) : 術後 32 日目に治癒した。術後 304 日後に、脱出による不快感が再燃して来院。肛門鏡検査にて 11 時を中心とした内外痔核の脱出を認めたため、再度 ALTA 硬化療法を施行した。術後経過は良好で、再 ALTA 後 3 ヶ月が経過したが脱出は見られていない。

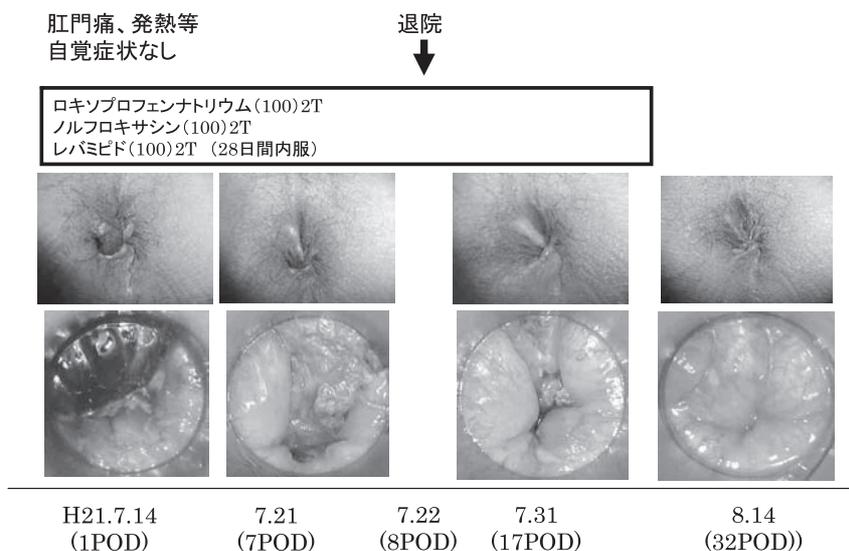


図 4 : 臨床経過 (1 回目 ALTA 療法後)
注射部位の粘膜壊死と肛門皮膚に潰瘍を認めたが明らかな自覚症状はなく保存的治療にて軽快した

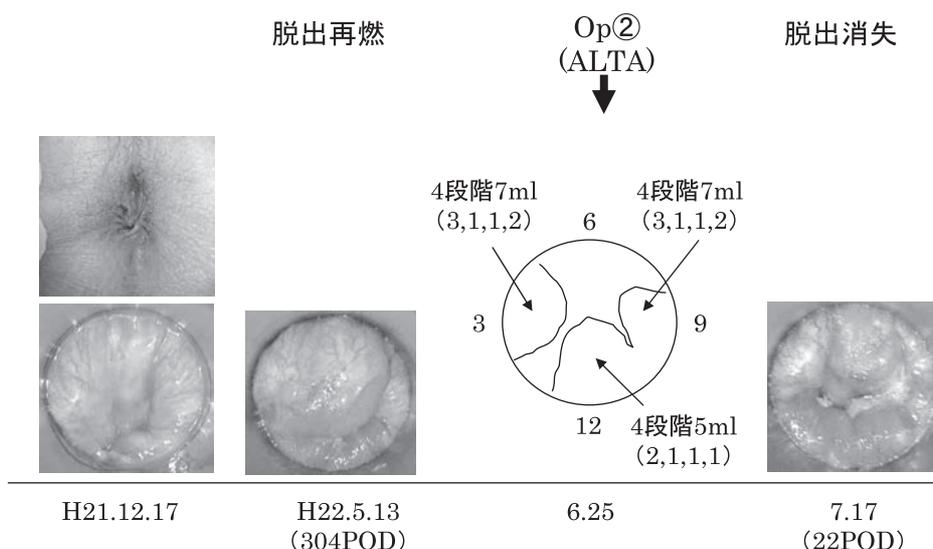


図 5 : 臨床経過 (再発から 2 回目 ALTA 療法後まで)
初回 ALTA 療法後 306 日目に脱出再発を認めたため、2 回目の ALTA 療法を行った

考 察

嵌頓痔核は、脱出した痔核が肛門括約筋によって絞扼され、循環不全に陥った状態と定義されている^{1,2)}。嵌頓痔核は、放置すれば血行障害が進行し、潰瘍や壊死を生じる痔核の急性発作の状態であるため、緊急の治療を要する病態である^{1,2)}。

嵌頓痔核に対する治療法は、早期にLEなどの根治手術を行う方法、保存的治療の後に根治手術を行う方法、保存的治療を続けて経過観察する方法がある^{1,2,9)}。嵌頓痔核の急性期の手術は、肛門管粘膜や皮膚が浮腫のため進展されているため切除範囲の決定が難しく、組織が脆弱なため手術操作も慎重に行う必要がある¹⁾。手術の安全性や有効性は通常のLEと変わらないが、術後疼痛はやや強いといった報告⁹⁾もあり、一般的にはまず保存的治療を行い、2次的に根治手術の適応を検討しLEを行うことが多い。近年、内痔核に対する硬化療法であるALTA硬化療法が、4段階注射法を遵守することでLEに匹敵する有用な根治療法と位置づけられるようになってきた。しかし、ALTAは血流を障害する作用があるため、嵌頓痔核のような虚血を伴う急性期には痔核組織が壊死する可能性が高く禁忌とされている³⁾。嵌頓痔核は、保存的療法後2週間くらいで元の状態に戻るとされている¹⁾。本症例では、嵌頓痔核に対して保存的治療開始から約2週間後に肛門鏡で内痔核の状態を確認し虚血状態は改善されていたがGoligher 3度の内痔核が認められていたため、根治療法としてALTA硬化療法を行った。術後、疼痛、発熱、出血といった合併症はなく満足度の高い治療ができたと考えられた。

第3回ジオン注使用成績調査、特定使用成績調査（以下、第3回成績調査）の報告では、ALTA硬化療法後の主な副作用は、発熱（2.96%）、血圧低下（2.10%）、肛門周囲痛（1.39%）であった。本症例では、自覚症状はなかったが、初回注射後に、注射部位壊死と肛門皮膚腫脹を合併した。この原因として、注射部位壊死は、第2段階の注射部位が浅くなり粘膜固有層へのALTAの投与量が多くなった可能性が考えられた。肛門皮膚腫脹は、痔核の嵌頓により歯状線付近の組織が脆弱化し第4段階のALTAが拡散しやすくなっていた可能性が考え

られた。

また、ALTA施行1年後の再発率は5.5~16.4%と報告されている^{4,7)}。さらに、國本ら⁷⁾はALTA投与後から痔核の再脱出を認めるまでの期間については、投与後60日以内に再脱出を確認した症例は63%であったが、半年から1年を要した症例も散見されたと報告している。本症例では、初回ALTA療法後306日目に再脱出を認めた。このことから、ALTA投与後約1年間は再脱出する可能性があるため経過観察する必要があると考えられた。再脱出後の治療は、内痔核が主体であれば再度ALTA療法が可能であるが、外痔核が主体であればLEを行うほうがよいとされている⁷⁾。本症例では、脱出した痔核成分は内痔核であったため、再度ALTA療法を行った。特に副作用もなく経過したため、ALTAは再投与でも安全に行うことができると考えられた。

本症例を経験し、嵌頓痔核の治療方針としては、可能な限り保存的治療を先行し、根治療法としてALTA硬化療法を行うことが最も低侵襲な治療法であると考えられた。

文 献

- 1) 前田耕太郎, 丸山守人: 嵌頓痔核の治療. 吉野肇一, 武藤徹一郎, 二川俊二 編, 最新アッペ・ヘモ・ヘルニア・下肢バリックスの手術. 金原出版, 東京, 2000, p.p. 123-129
- 2) 佐原力三郎: 嵌頓痔核. 高野正博, 辻順行 編: 肛門疾患の診療. 中山書店, 東京, 2007, p.p. 98-102
- 3) 高村寿雄, 高野正博, 大場秀巳, 深野雅彦 他: 新規硬化剤 OC-108の内痔核患者における有効性, 安全性および薬物動態の臨床的研究—前期第II相試験—. 薬理と治療, 32: 355-365, 2004
- 4) Takano, M., Iwadare, J., Ohba, H., Takamura, H., *et al.*: Sclerosing therapy of internal hemorrhoids with a novel sclerosing agent Comparison with ligation and excision. *Int. J. Colorectal Dis.*, 21: 44-51, 2006
- 5) 鉢呂芳一, 國本正雄, 安部達也, 草野真暢 他: 新しい内痔核硬化療法—ジオン注の臨床経験200症例—. 日本大腸肛門病会誌, 59: 317-321, 2006

- 6) 安部達也, 鉢呂芳一, 國本正雄: 内痔核に対する ALTA 硬化療法と結紮切除術の比較検討. 日本大腸肛門病会誌, 60: 213-217, 2007
- 7) 國本正雄, 安部達也, 鉢呂芳一, 鶴間哲弘 他: ALTA 内痔核硬化療法施行後の再治療症例の検討～ALTA 療法は痔核根治術となりうるか～. 日本大腸肛門病会誌, 61: 11-15, 2008
- 8) 鉢呂芳一, 安部達也, 國本正雄: 肛門疾患に対する硫酸アルミニウムカリウム・タンニン酸 (ALTA) 硬化療法—1,000症例を経験して—. 日本大腸肛門病会誌, 61: 216-220, 2008
- 9) 高野正博, 藤好建史, 高木幸一, 河野通孝 他: 嵌頓痔核の外科的治療. 日本大腸肛門病会誌, 44: 248-253, 1991

A successful case of ALTA sclerosing therapy for the incarcerated hemorrhoids after conservative treatment

Hidenori Miyamoto^{1,2)}, Michihito Asanoma^{1,2)}, Hideyuki Miyamoto¹⁾, and Mitsuo Shimada²⁾

¹⁾*Department of Proctologic Surgery, Shiseikai Miyamoto Hospital, Anan-shi, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Digestive Surgery and Transplantation, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Aluminum potassium sulfate and tannic acid (ALTA) are able to induce noninvasive sclerosis and involution of hemorrhoids through initiation of inflammatory reaction. A 77-year-old man was admitted to our hospital for an incarcerated hemorrhoid. We first performed the conservative treatment. After three weeks, we performed ALTA sclerosing therapy. Although he had necrosis at the injection site and an anoderm ulcer on the 1st post-operative day, he had few of pain and fever. He was cured on the 32nd post-operative day. Although he had recurrence on the 306th post-operative day, we performed re-ALTA sclerosing therapy. After that, he had no relapse and had good quality of life. For incarcerated hemorrhoids, the ALTA sclerosing therapy might be performed after some period of the conservative treatment.

Key words : incarcerated hemorrhoids, aluminum potassium sulfate and tannic acid (ALTA), sclerosing therapy

症例報告

ALTA 硬化療法後に第4の痔動脈から出血再発を繰り返した1例

宮本英典^{1,2)}, 浅野間理仁^{1,2)}, 宮本英之¹⁾, 島田光生²⁾

¹⁾医療法人 至誠会 宮本病院肛門外科

²⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座消化器・移植外科学分野

(平成23年5月10日受付) (平成23年6月27日受理)

患者は69歳, 男性。排便時の出血が頻回となり消化管の精査を行ったところ, 内痔核からの出血であった。痔核の脱出も頻回になったため硫酸アルミニウムカリウム・タンニン酸配合液 (ALTA) 硬化療法を行った。その2ヵ月後から出血再発を繰り返したが, 出血の原因となった痔動脈は1時方向に存在していた。1時方向の痔動脈は第4の痔動脈と言われ58.6%で認められているが, あまり認識されていない。痔核に流入する血管を正確に把握した上で ALTA 4段階注射を行うことが治療成績を上げるためには重要と考えられたため, 現在はドップラー血流計で痔動脈を確認してから ALTA 療法を行っている。

はじめに

硫酸アルミニウムカリウム・タンニン酸配合液 (ALTA) による内痔核硬化療法は, 出血や脱出を伴う内痔核に有効な治療法である¹⁻³⁾。痔動脈は, 3時 (左側方), 7時 (右下方), 11時 (右上方) を走行しているため, これらの3か所が痔核の好発部位となり, これらの好発部位を中心に痔動脈 (上直腸動脈の分枝) に沿って4段階注射法 (第1段階: 痔核上極部の粘膜下層, 第2段階: 痔核中央部の粘膜下層, 第3段階: 痔核中央部の粘膜固有層, 第4段階: 痔核下極部の粘膜下層) を行っている。しかし, 1時 (左上方) にも58.6%の頻度で痔動脈は認められ, 第4に痔動脈と言われているが, その存在はあまり認識されていない⁴⁾。われわれは初回 ALTA 硬化療法 (3, 7, 11時に4段階注射施行) の2ヵ月後から下血再発を繰り返し, その出血源が第4の痔動脈 (1時の痔動脈) と思われ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

患者: 69歳, 男性

主訴: 下血, ふらつき

既往歴: 30歳頃に内痔核で手術 (詳細不明)

現病歴: 10年前から排便時に痔核の脱出があり, 数ヵ月ごとに下血を認めていた。そのたびに, 市販の坐薬を使用して下血は3日くらいで止まっていた。しかし, 歩行時にも脱出を認めるようになり, 下血がとまらないため近医を受診。消化管の精査後, 痔核出血による著明な貧血と診断され, ALTA 療法目的で当院に紹介された。

血液・生化学検査 (表1)

著しい鉄欠乏性貧血を認めた。出血, 凝固系の異常は認められなかった。

初診時肛門鏡検査 (図1A)

7時から10時の痔核がやや小さくなっており血栓を認めため, 出血源と判断した。

臨床経過 (表2)

初診時に著しい貧血を認めていたので, 濃厚赤血球4単位輸血を行った後 ALTA 療法を行った (図1B)。ALTA 療法施行翌日から痔核の脱出と排便時の出血は消失して

表1: 血液・生化学検査

WBC	3500/ μ l	LDH	116U/L
RBC	319x10 ⁴ / μ l	BUN	11mg/dl
Hb	6.3g/dl	Cr	0.79mg/dl
Ht	22.1%	FE	12 μ g/dl
Plt	26.7x10 ⁴ / μ l	フェリチン	5ng/ml
AST	14U/L	出血時間	1.5分
ALT	8U/L	PT	11.0秒
γ -GTP	41U/L	APTT	25.8秒

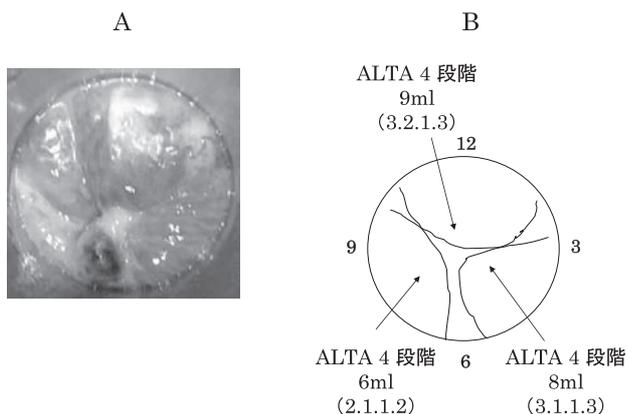


図1：初回治療時の肛門鏡検査と治療
 A：肛門鏡にて7時から10時の痔核がやや小さくなっており血栓を認めたため、出血源と判断した
 B：初回時のALTA 4段階注射法

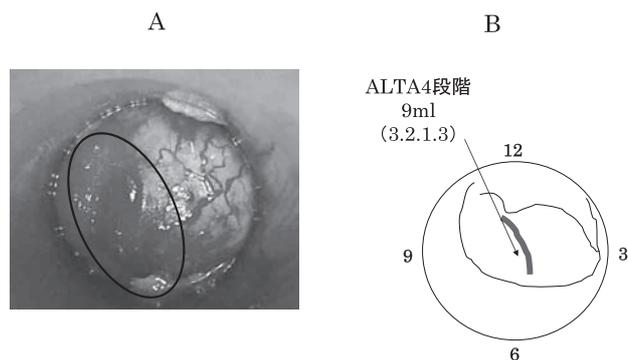


図2：再発時の肛門鏡検査と治療
 A：肛門鏡にて前方に結節状の痔核脱出を認め、Hermann線上に拡張した血管を認めた（黒円の部分）
 B：再発時のALTA 4段階注射法

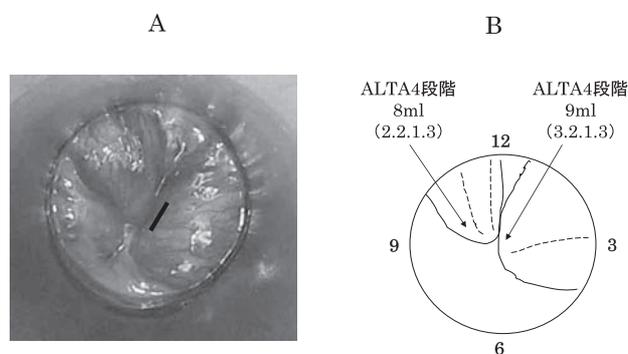
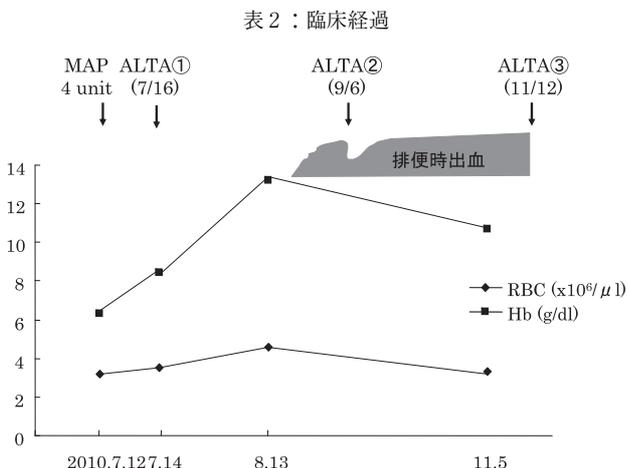


図3：再々発時の肛門鏡検査と治療
 A：11時方向と1時から4時方向に痔核を認めた。1時方向にしっかりと拍動を認めた（黒線の部分）
 B：再々発時のALTA 4段階注射法

いた。しかし、初回ALTA療法後2ヵ月目に再度排便時出血を認めた。再発時の肛門鏡検査にて11時から2時にかけて結節状の痔核の腫大と脱出を認め、Hermann線上に拡張した血管を認めたため出血源と判断した(図2A)。2回目のALTA療法を行った(図2B)。しかし、排便時の出血はほとんど改善しなかった。肛門鏡検査にて11時方向と1時から4時にかけて痔核を確認(図3A)。直腸診にて1時方向に強い動脈の拍動を触知した。1時方向から流入する血管を意識しながら3回目のALTA療法を行った(図3B)。その後排便時出血はなくなり、3回目のALTA療法後6ヵ月経過したが、出血、脱出による再発は認めていない。

考 察

硫酸アルミニウムカリウム・タンニン酸配合液(ALTA)による内痔核硬化療法は、痔核の出血や脱出に有効な治療法である¹⁻³⁾。ALTAの有効成分である硫酸アルミニウムカリウムは、注入された痔核組織内にて血管透過性を亢進させ血漿成分が血管外に漏出することで痔核組織内の血管を収縮し止血および痔核を縮小させる。さらに無菌性炎症を介した持続的な線維化により、痔核組織を粘膜層、粘膜下層の筋層へ癒着・固定させ、非観血的に硬化退縮させることができる^{5,6)}。当院では2007年4月からALTA療法を行っている。われわれの治療成績では、ALTA療法施行1ヵ月後には痔核からの出血や脱出といった症状は100%改善しており、1年後の再発率は10.7%であった⁷⁾。本症例では、ALTA療法施行2ヵ

月後に出血再発を認め、その原因として、1時の痔動脈から痔核への血液の流入が考えられた。一般的に痔動脈は、3時（左側方）、7時（右下方）、11時（右上方）を走行しているため、これらの3か所が痔核の好発部位となり、これらの好発部位を中心に4段階注射法が行われている。われわれもこの認識の下で4段階注射法を行ってきた。しかし、もう1本、1時方向（左上方）にも58.6%の頻度で痔動脈は認められ、第4の痔動脈といわれているが、その存在はあまり認識されていない⁴⁾。本症例においても、11時から2時にかけて認められた痔核に対して11時方向に第1段階を打っていた。しかし、1時方向から痔核に流入する血流が残ったために出血再発した可能性が考えられた。

本症例を経験し、現在われわれはより正確なALTA療法を行うために、ドップラー血流計（VTIサージカルドップラーII：村中医療器）を用いて痔動脈の位置を確認している。平成22年12月からドップラー血流計を使ったALTA療法（ドップラーガイドALTA（DGALTA）療法）を23例に行った。DGALTA療法は、1. 肛門周囲に局所麻酔を行った後、Z式肛門鏡を挿入しHermann線より1～2cm口側の直腸粘膜にドップラー血流計のプローブの先端をあて、血流信号を確認（図4A）2. 血流信号のあった辺りを意識しながら第1段階を注射し、その後は通常の4段階法を施行する（図4B）、といった手順で行っている。DGALTA療法施行時に確認した痔動脈は、3本が3例（13.0%）、4本が15例（65.2%）であった。今後さらに症例を追加して検討する必要があるが、第4の痔動脈は半数以上で存在していると考えられ、ALTA療法を行う上で治療成績を向上させていくため

には十分認識する必要があると考えられた。

結 語

ALTA硬化療法後に出血再発を繰り返した症例を経験した。出血源として第4の痔動脈と言われている1時方向の痔動脈の可能性が示唆された。本症例を経験した後、ドップラー血流計を使って痔動脈の位置を確認してからALTA4段階注射を施行している。

なお本論文の要旨は第19回徳島外科術後管理研究会にて報告した。

文 献

- 1) 鉢呂芳一, 國本正雄, 安部達也, 草野伸暢: 新しい内痔核硬化療法—ジオン注の臨床経験200症例—. 日本大腸肛門病会誌, 59: 317-321, 2006
- 2) 國本正雄, 安部達也, 鉢呂芳一, 鶴間哲弘: ALTA内痔核硬化療法施行後の再治療症例の検討～ALTA療法は痔核根治術となりうるか～. 日本大腸肛門病会誌, 61: 11-15, 2008
- 3) Takano, M., Iwadare, J., Ohba, H., Takamura, H., *et al.*: Sclerosing therapy of internal hemorrhoids with a novel sclerosing agent —Comparison with ligation and excision—. *Int. J. Colorectal Dis.*, 21: 44-51, 2006
- 4) Toh, E. I., Ng, K. H., Eu, K. W.: The fourth branch of the superior rectal artery and its significance in transanal haemorrhoidal dearterialisation. *Tech. Coloproctol.*, 14: 345-348, 2008
- 5) Ono, T., Goto, K., Takagi, S., Iwasaki, S., *et al.*: Sclerosing Effect of OC-108, a Novel Agent for Hemorrhoids, Is Associated With Granulomatous Inflammation Induced by Aluminum. *J. Pharmacol. Sci.*, 99: 353-363, 2005
- 6) Ono, T., Nakagawa, H., Fukunari, A., Hashimoto, T., *et al.*: Hemostatic Action of OC-108, a Novel Agent for Hemorrhoids, Is Associated With Regional Blood Flow Arrest Induced by Acute Inflammation. *J. Pharmacol. Sci.*, 102: 314-320, 2006
- 7) Miyamoto, H., Asanoma, M., Miyamoto, H., Shimada, M.: ALTA Injection Sclerosing Therapy: Nonexcisional Treatment of Internal Hemorrhoids. *Hepato-Gastroenterol.* (in press)

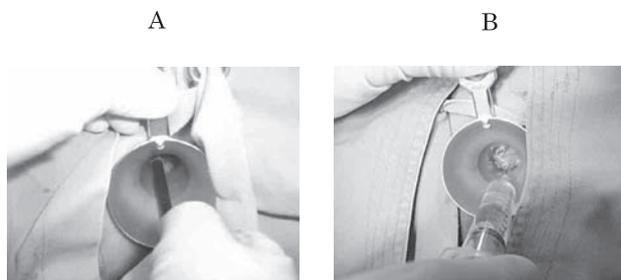


図4：ドップラーガイドALTA（DGALTA）療法

- A. ドップラー血流計で「シュッシュッ」という動脈性の拍動音を確認し、腫大した痔核に流入する痔動脈の位置を確認する
- B. 痔動脈の位置を意識しながら腫大した痔核に対してALTA4段階注射法を施行する

Bleeding from the fourth hemorrhoidal artery after ALTA sclerosing therapy for internal hemorrhoids : a case report

Hidenori Miyamoto^{1,2)}, Michihito Asanoma^{1,2)}, Hideyuki Miyamoto¹⁾, and Mitsuo Shimada²⁾

¹⁾*Department of Proctologic Surgery, Shiseikai Miyamoto Hospital, Anan-shi, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Digestive Surgery and Transplantation, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A 69-year-old man was referred to our hospital for aluminum potassium sulfate and tannic acid (ALTA) sclerosing therapy for bleeding internal hemorrhoids. After two months from the first ALTA sclerosing therapy, he had recurrence with bleeding on defecation. The ALTA injection on the left anterior hemorrhoidal artery (one o'clock position) stopped bleeding. One o'clock position hemorrhoidal artery existed in 58.6% and called fourth hemorrhoidal artery. We first recognized pulsation of hemorrhoidal artery by the Doppler ultrasound probe and then we performed ALTA sclerosing therapy.

Key words : aluminum potassium sulfate and tannic acid (ALTA), bleeding, internal hemorrhoids, fourth hemorrhoidal artery

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3, 4号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成23年8月20日 印刷

平成23年8月25日 発行

発行者：玉置俊晃

編集責任者：金山博臣

発行所：徳島医学会

お問い合わせ：四国医学雑誌編集部

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部

電話：088-633-7104 FAX：088-633-7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部
代表者 金山博臣

印刷所：教育出版センター