

CODEN : SKIZAB

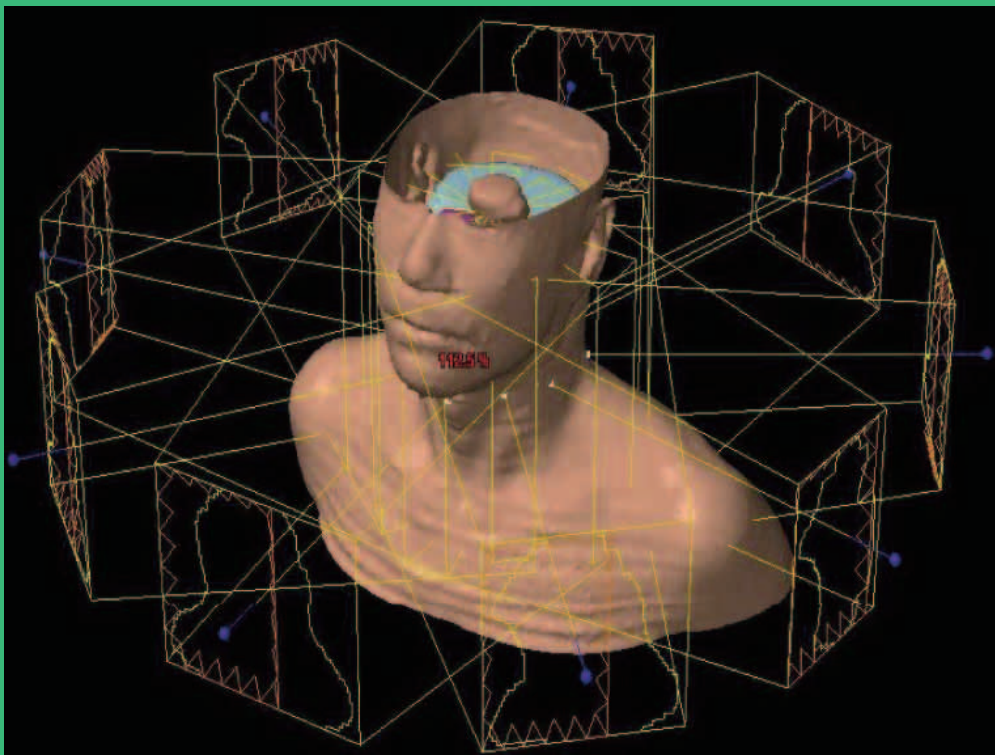
ISSN 0037-3699

四国医学雑誌

第68卷 第3,4号 (平成24年8月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 68, No. 3,4 (August 25, 2012)



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

68巻3, 4号 目次

総説：教授就任記念講演
がん放射線療法
ー技術革新がもたらす真の治療適応ー ……生島仁史 … 97

原著：第28回徳島医学会賞受賞論文
徳島高血圧・糖尿病 study2011
ー高血圧・糖尿病合併例に関する多施設研究ー ……西内 健他 … 111

原著：第7回若手奨励賞受賞論文
病院間連携で社会復帰を目指す
ー約10分間の心停止にも関わらず病院間連携で社会復帰した Brugada 症候群の一例を通じてー
……………高橋直希他 … 119

原著：
7対1看護体制導入後の急性期病院一般病床における看護師の人員配置に対する評価
……………宮川 操他 … 125
高校生を対象とした喫煙防止教育の効果及び家族への波及効果
……………奥田紀久子他 … 131

症例報告：
大網原発巨大 GIST の1切除例 ……徳永卓哉他 … 139

症例報告：第28回徳島医学会賞受賞論文
脂質低下療法による頸動脈プラーク安定化の評価：超音波 integrated backscatter を用いた
カラーマッピングシステムの開発と臨床応用
……………坂東美佳他 … 147

症例報告：第7回若手奨励賞受賞論文
神経根障害で発症した神経サルコイドーシスの一例 ……矢野 祖他 … 153

投稿規定

Vol. 68, No. 3, 4

Contents

Review :

- H. Ikushima : Radiation therapy for cancer
-Technical innovation breaks new ground in treatment strategy- 97

Originals :

- T. Nishiuchi, et al. : Tokushima Hypertension · Diabetes Study2011
-Current status of hypertension and diabetes treatment in Tokushima- 111
- N. Takahashi, et al. : A Case of Brugada syndrome who completely recovered from
out-of-hospital cardiac arrest because of good inter-hospital coordination 119
- M. Miyagawa, et al. : Evaluation study of the nurse staffing situation in the general ward of an
acute hospital after introduction of the nursing system of one nurse for every seven inpatients
..... 125
- K. Okuda, et al. : The effects of smoking prevention education to high-school students, and its
ripple effects to their families 131

Case reports :

- T. Tokunaga, et al. : A case of Giant Gastrointestinal Stromal Tumor Primarily Occurred
in the Greater Omentum 139
- M. Bando, et al. : Effect of statin therapy on carotid artery plaque assessed by integrated backscatter
color mapping : Development of imaging analytical software and its application on 3 cases
..... 147
- H. Yano, et al. : A case of neurosarcoidosis with radiculopathy 153

総説（教授就任記念講演）

がん放射線療法

—技術革新がもたらす真の治療適応—

生島仁史

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医用情報科学講座放射線治療技術科学分野

（平成24年5月7日受付）（平成24年5月14日受理）

はじめに

1990年代以前の放射線療法は、がん診療の中で主に補助的な治療法として適用されていた。あるいは他に治療法が無いからという理由で選択されることが多かった。しかし、切除不能なほど進展したがんは放射線治療でも治すことは難しい。また、直視下で病巣を把握して切除する外科療法と異なり、あるいは全身治療である薬物療法と異なり、放射線療法は画像診断という影を頼りに“がん”に向き合わなければならない治療法である。故に画像診断レベルが低ければまともな治療など成り立たない。腫瘍というターゲットを知る画像診断技術とターゲットに正確に線量を集中させる物理的技術がいずれも未熟であった時代には、副作用ばかりが目立つ治療法であった。特に医学的手術不能例を対象とした局所進行がんの放射線治療は、不良な治療成績と高度な副作用が風評の悪循環を呼び、人体に有害な姑息治療というレッテルが多く、医師や患者の頭に焼きついてしまった。更に、非専門医による不適切な治療がそれに拍車をかけていた可能性もある。

1988年に日本放射線腫瘍学会が設立され放射線治療専門医の育成が始まった。時期を同じくして、高精度放射線照射技術及び高度画像診断技術が次々と臨床に登場し始める。新たな照射技術の開発は高い精度で大線量を病巣に集中させることを可能とし、それによる良好な局所制御から手術の代替療法となった領域も多い。頭蓋内小病変や肺がん、肝がんに対する定位放射線照射（Stereo-

tactic Irradiation, STI）、隣接する正常臓器を避けて線量を集中できる強度変調放射線治療（Intensity-modulated radiation therapy, IMRT）や粒子線治療、直接がんを照射できる密封小線源治療（Brachytherapy）など多彩なハイテク技術を用いて、かつての姑息治療は低侵襲で効果的な先進医療へと生まれ変わった。本来、放射線療法は限局した病巣に対し臓器の形態や機能を温存して治療できることにその利点があり、全身疾患としての傾向が強い進行がんには不向きな治療法である。ターゲットが小さければ、それにより生じる副作用の危険性は低くなり、低侵襲性において他に並ぶ治療法はない。

がん治療における低侵襲性の希求と、高精度放射線照射装置及び画像診断装置の普及により、本邦における放射線治療患者数は急速な増加傾向を見せている。本稿では照射技術開発の軌跡と今後の展望を紹介し、現在のがん診療における放射線治療の適応について概説する。

放射線治療技術革新

3-dimensional conformal radiation therapy

放射線治療における腫瘍組織および正常組織の線量効果曲線はともに図1に示すようなシグモイド曲線を示す（図1）。放射線治療による治癒の可能性は照射による腫瘍細胞の消失と正常組織の障害発生の差で決まり、この差が最も大きくなる線量が至適線量となる。集中性を高めることで標的周囲臓器の線量を低減できれば、正常組織のシグモイド曲線は高線量域へシフトし処方線量の

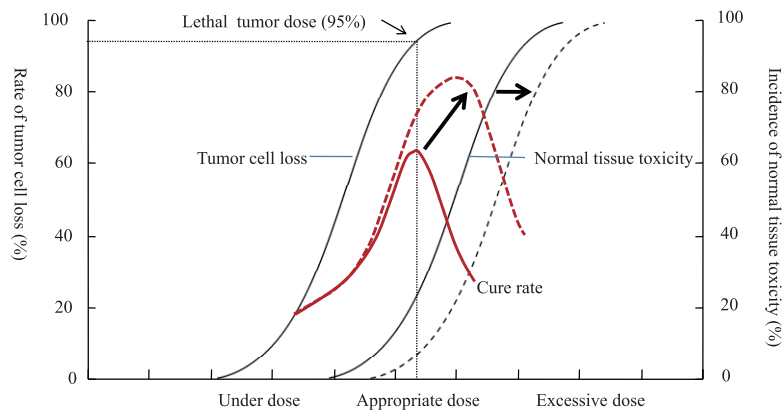


図1 腫瘍と正常組織に対する線量効果の概念図
放射線治療では、放射線による腫瘍致死率と正常組織副作用発生率の差が最も大きくなる線量が至適線量であり治癒率も最大となる。照射技術の向上により正常組織の障害発生率の曲線を高線量域へシフトさせることができれば治癒率も向上することになる（矢印）。

増加が許容されることで治癒率が向上する。外部放射線治療と密封小線源治療に大別される照射技術開発の目標は常にこの正常組織線量低減のための線量分布改善に置かれている。外部放射線治療は高エネルギー電離放射線を体外から病巣に照射する治療法であり、各種画像診断装置と照射技術のハイテクノロジー化によりその精度が著しく向上した。かつて照射野はX線写真上の骨構造などを参考として2次元的に設定していたが、現在はInternational Commission of Radiation Units and measurements (ICRU) Report 62¹⁾により国際的に定義された標的体積を、3次元解剖情報を持つComputed tomography (CT) 上に設定することから治療計画が始まる(図2)。CTデータを取り込んだ治療計画装置(radiation therapy planning system, RTPS)上で標的や危険臓器(organ at risk, OAR)の輪郭を入力し、ビーム数やその入射角度の設定と比重配分などを行った後、電子密度データに基づいて標的とOARの吸収線量を計算する。必要に応じてmagnetic resonance imagingやpositron emission tomographyなどの機能画像を利用したbiology-based planningも併用される。治療計画の最終段階では、患者体内での3次元線量分布と標的および全てのOARのdose volume histogramを評価し、線量規定に適合した適切な照射方法が決定される。RTPSで作成された治療計画データはオンラインで外部放射線治療装置に転送され、射出口に設置されたmulti-leaf colli-

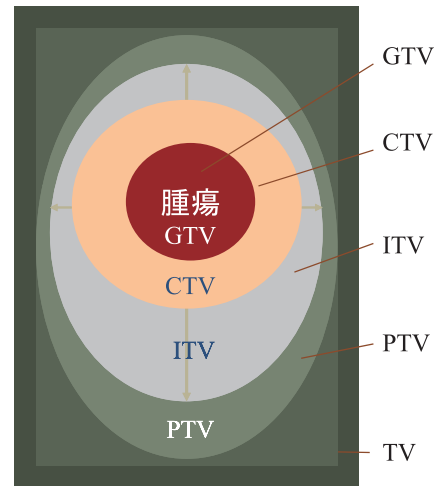


図2 ICRU Report 62¹⁾による放射線治療における容積の定義
Gross tumor volume (GTV)；視触診や画像上で確認できる明らかな腫瘍体積
Clinical target volume (CTV)；臨床的に腫瘍の広がりが予想される領域
Internal target volume (ITV)；体内での臓器移動を考慮した体積
Planning target volume (PTV)；ITVに照射位置セットアップ許容幅のマーヅンを加えた体積
Treated Volume (TV)；腫瘍制御に必要なと考えられる線量が投与される容積

mator (MLC) を制御している。MLCが標的に合わせた照射野形状を作り出すことによって、標的に対し3次元的に集束された照射(3-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)が可能となる。

人体のあらゆる臓器には体内での動き(internal movement, IM)があり、腫瘍も放射線治療中にその位置や

形状を変化させている。このIMを補償するために設定する標的体積として、ICRU report 62により新たに internal target volume (ITV) という概念が加えられた。IMが最も顕著な臓器は肺であり、肺がんでは最大で2 cmもの呼吸性移動が生じる²⁾。このようにIMの大きな肺や肝臓の腫瘍に対するITVを正確に設定する技術として4-dimensional CT (4DCT) が開発された。4DCTでは前腹壁の運動を標的の呼吸性移動とみなしてその動きを記録しながら同時にCTを撮影する。得られたそれぞれのCT画像には、その画像が撮影された呼吸位相に関する情報が付帯されている。最終的に得られたCTデータを8つの呼吸位相ごとに並べ替えることで呼吸性移動を含めた標的の形状と位置情報が取得できる。このようにして定義されたITVに基づいて計画される照射は、治

療中の経時的な標的位置の変動を補償できる治療法として4次元放射線治療と称される。この4次元放射線治療の中には、移動する標的を自動認識し照射位置に標的が存在する場合にのみ照射する迎撃照射法もあり、IMを小さくすることでITVを縮小させることができるため、正常臓器の線量低減が得られる優れた照射法である。また標的を追いかけながら照射する動体追跡放射線治療技術も開発されている。

Stereotactic irradiation

定位放射線照射 (STI) とは、患者あるいは患者に固定された座標系において照射中心の固定制度を頭部で±2 mm 以内、体幹部で±5 mm 以内におさめられるシステムを用いて細径の電離放射線をあらゆる方向から標的に集中して照射する治療法である (図3, 図4)。腫

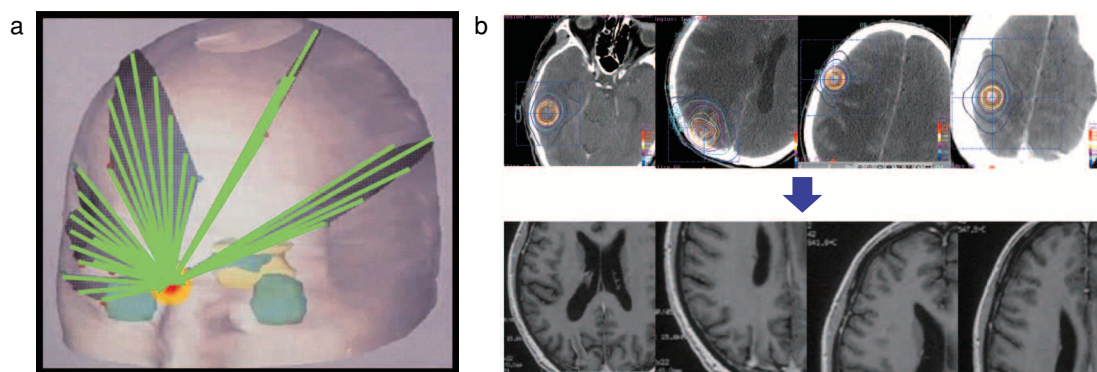


図3 頭部定位放射線照射
 (a) 脳腫瘍に対する直線加速器を用いた small volume multiple arcs radiation therapy (SMART) におけるビームの軌道
 (b) 脳転移に対する SMART による CT 上の線量分布と治療後の Magnetic resonance imaging (MRI)。MRI で全ての腫瘍の消失が確認できる。

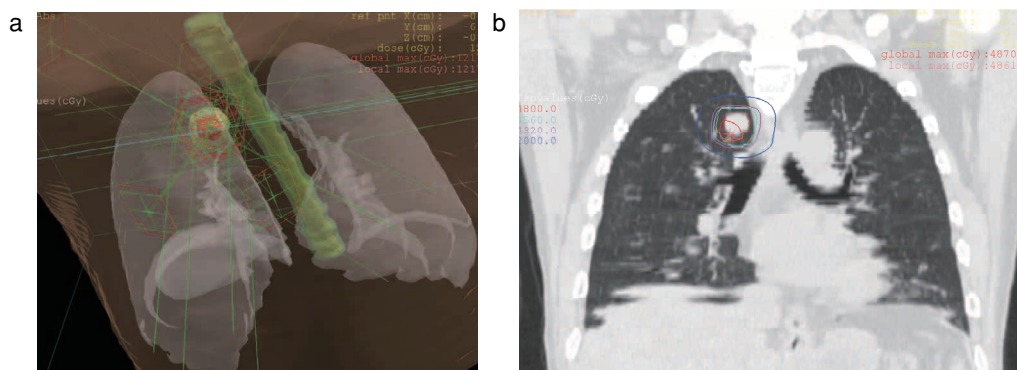


図4 体幹部定位放射線治療
 (a) 肺がんに対する non-coplanar 固定多門照射の beam arrangement
 (b) 肺がんに対する定位放射線治療の CT 冠状断面上の線量分布

瘍が小さい場合、1回に大線量を与えることができるため抗腫瘍効果が大きい。STIは1回で治療を終了する定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery, SRS) と何回かに分けて照射を行う定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy, SRT) に分類される。STIは1951年に頭部の小さな腫瘍に対するSRSから始まり、体幹部のSRTへと適応が拡大された。本邦では2004年度に、転移のない5 cm以下のサイズの肺がんや肝がんなどに対する治療として保険収載され、現在では医学的手術不能のI・II期非小細胞肺癌に対する標準治療となっている。しかし、対象となる腫瘍サイズ、位置、線量分割法などはまだ確立されておらず、医学的手術可能肺癌に対する治療適応を含めて多くの臨床試験が行われている段階である。

Intensity-modulated radiation therapy

強度変調放射線治療 (IMRT) とは、照射野内ビーム強度分布を変化させることにより標的の3次元形状への線量収束度を格段に高めることで、標的に高線量を照射すると同時にその周囲の正常組織の線量を極力低減する画期的な照射法である³⁻⁷⁾。馬蹄鉄状の線量分布を作成することが可能であり、OARが腫瘍に隣接して存在す

る頭頸部腫瘍や前立腺がんに対する治療において有効となる。例えば上咽頭がんに対する3DCRTでは腫瘍が頭蓋内や脊柱管内に浸潤している場合、OARである脊髄を含めた照射野を設定しなければならず、腫瘍制御に必要な線量を投与することにより重篤な晩期放射線有害事象である放射線脊髄症などの発症リスクが高くなってしまう (図5)。しかしIMRTを用いると、腫瘍に対して必要な線量を照射しながら隣接するOARの線量を低減することが可能である (図6)。

IMRTでは一般的にRTPSで計算されるintensity mapに基づきMLCで形成された複雑な不整形照射野を連続的に照射することにより最適な強度変調を作成する。IMRTの中で新たに開発された技術としてビームを回転させながらダイナミックに線量率やMLCなどを変化させることで強度変調を行うvolumetric modulated arc therapyがある。この照射法は従来のIMRTと比べ照射時間を短縮でき治療のスループットを上げられるだけでなく、治療中の標的位置偏位による影響を減少させることが照射精度向上につながる。

Image-guided radiation therapy

一般の放射線治療計画では、clinical target volume

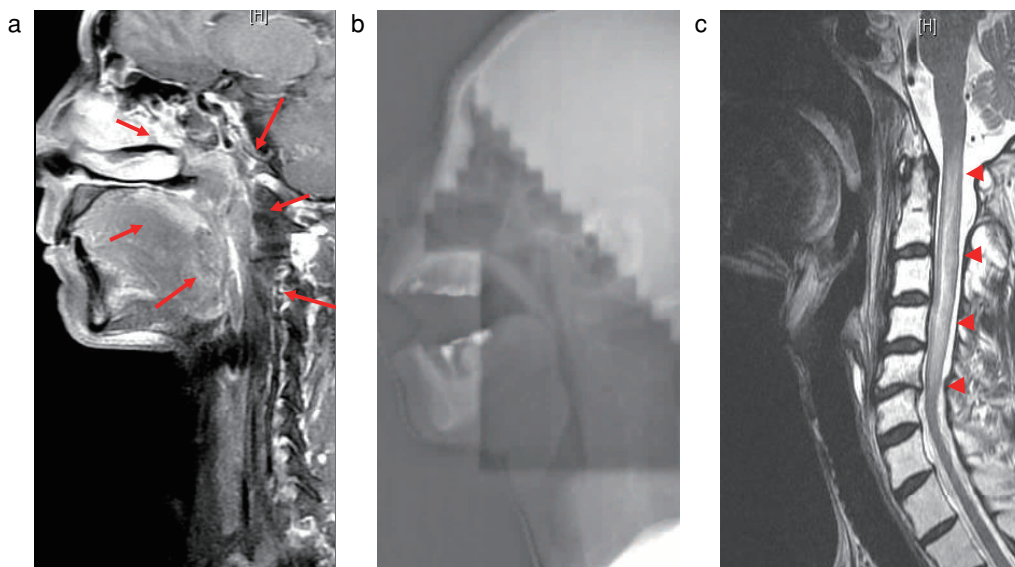


図5 上咽頭腫瘍に対する従来の放射線治療後に発生した晩期有害事象

- (a) 上咽頭腫瘍のMRI, 造影 T1強調矢状断像。頭蓋底や脊柱管周囲への広範な腫瘍浸潤を認める (矢印)。
- (b) 3-dimensional conformal radiation therapy のリアックグラフィ。頭蓋底や頸髄を含めた照射野設定がなされている。
- (c) 放射線治療後7年のMRI, T2強調矢状断像。頸髄に放射線脊髄症による異常高信号域 (矢頭) を認める。

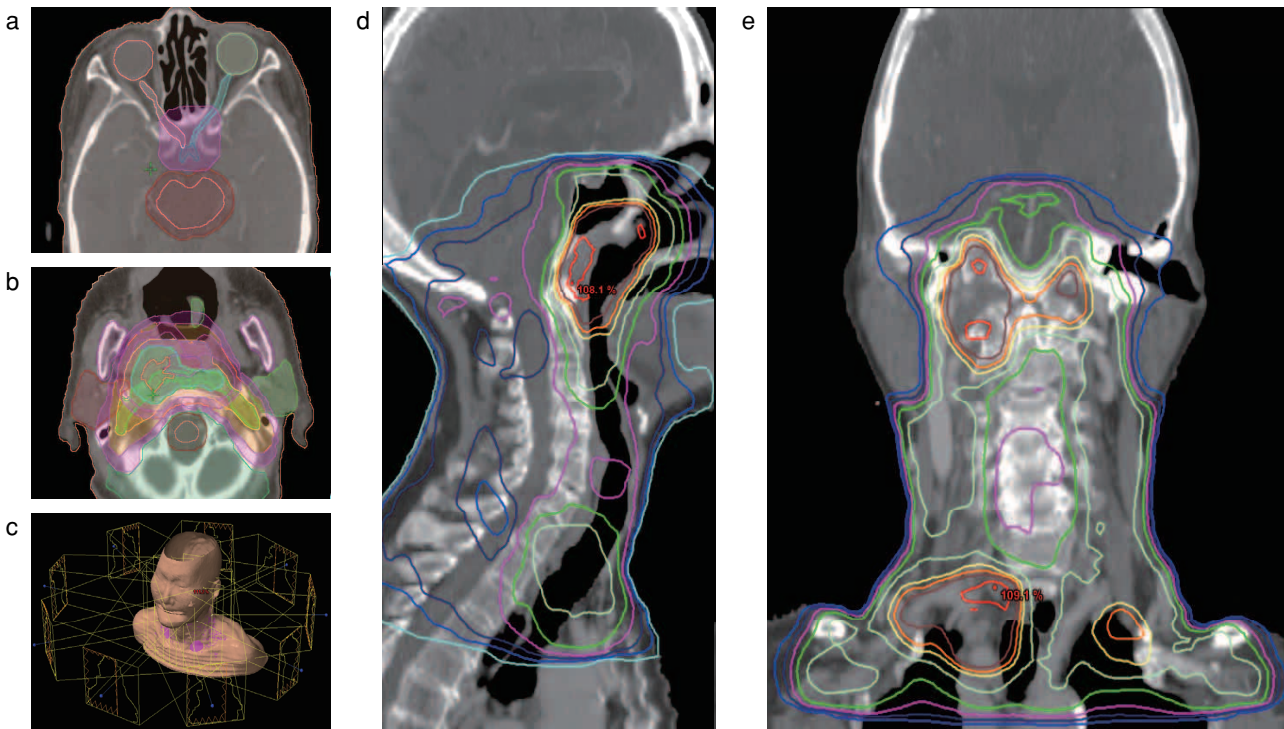


図6 上咽頭腫瘍に対する強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT)
 上咽頭腫瘍に対する IMRT の治療計画において、腫瘍上縁レベル (a) と腫瘍中部レベル (b) の CT 上に設定された標的および organ at risk (OAR) を示す。IMRT の治療計画の最初のステップは標的と OAR を設定しそれぞれに適切な線量規定をすることである。本例では9本のビームを用いて計画している (c)。CT 矢状断像 (d) 冠状断像 (e) 上に作成された線量分布をみると、脳や脊髄の線量を低減しながら原発巣とリンパ節領域に高い線量を投与していることがわかる。

(CTV) に適切な線量を投与するために、その周囲に3次元的に必要なマージンを付加して planning target volume (PTV) を設定する。この PTV-margin が補償する標的位置の偏位 (error) には照射時の患者ポジショニング時に生じる set-up error と標的を含む臓器の動きによる organ motion error があり、それぞれの照射の間に発生する inter-fractional error と1回の照射時間中に発生する intra-fractional error に分けられる。PTV-margin は実際の症例を用いて各施設で集積した error のデータを解析し算出しなければならない。図7に示す様に、症例ごとに標的位罫偏位の平均値である systematic error とばらつき (標準偏差) である random error をまず算出する (図7)。次に、全ての患者データのグループ解析により systematic error の標準偏差 (Σ) と random error の自乗平均平方根 (σ) を求める。PTV-margin は、set-up error と organ motion error のそれぞれにつき、また inter-fractional と intra-fractional に分けて Σ と σ を

計算し、その値を用いて van Herk ら⁷⁾の提唱する計算式 $2.5\Sigma + 0.7\sigma$ などにより決定される。この PTV-margin

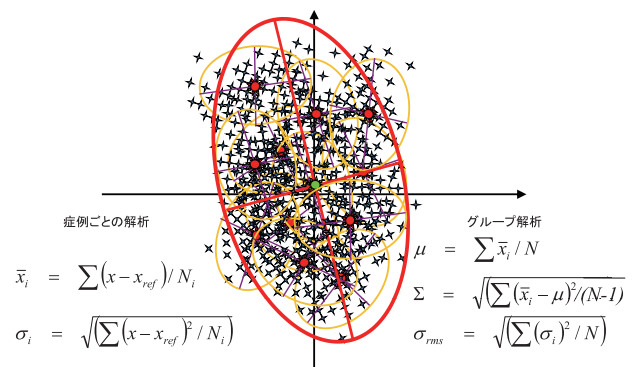


図7 標的位罫誤差データの集積と解析
 \bar{x}_i ; 症例 i における標的位罫誤差の平均値=systematic error (赤点), X ; 治療時の標的位罫, X_{ref} ; 治療計画時の標的位罫, N_i ; 症例 i の治療回数, σ_i ; 症例 i の標的位罫誤差のばらつき (標準偏差)=random error (黄色の楕円), μ ; systematic error の平均値 (緑点), N ; 症例数, Σ ; systematic error の標準偏差 (赤色の楕円), σ_{rms} ; random error の自乗平均平方根

は標的体積に大きく影響する。例えば直径6 cmの球体が標的であると仮定すると半径が1 mm大きくなるだけで計算上は10%の容量増加につながる。PTVが大きくなるとそれだけ周囲正常組織に照射される線量も多くなり治療可能比は低くなってしまふ。

Image-guided radiation therapy (IGRT) は画像診断技術を駆使し positioning の精度を上げることで、PTV-margin をできるだけ小さくすることを目的として用いられる技術である。具体的にはリニアック室で患者にビームが照射される直前に、同室設置した X 線透視装置や CT を用い患者の骨構造や標的の位置データを取得し、RTP 上に示された解剖学的位置との誤差を算出しその補正を行う。IGRT を用いた次世代の放射線治療技術として adaptive radiation therapy (ART) がある。放射線治療期間は数週間に及ぶが、この治療期間中に生じる CTV や正常臓器の位置、サイズ、形状の変化が線量分布に影響を及ぼし治療精度を低下させる原因となる。ART のコンセプトは IGRT 技術と自動化された標的輪郭描画や再計画を可能にする新たな software を用いて、治療期間中に生じる解剖学的変化に対応して照射法を変えていく緻密で正確な外部放射線治療を目指すものである (図 8)。ART により解剖学的変化に起因する標的位置誤差の補正が可能となれば、更なる精度向上につながる。

る。

Brachytherapy system

密封小線源治療の歴史はキュリー夫妻がラジウムを発見した1898年に始まる。1910年代から50年代に至る半世紀の間、放射線医学の領域でラジウム治療学という大きな分野が形成され、その中で現在の密封小線源治療の基礎が確立された。密封小線源治療の功績が特に大きかった疾患は舌がんと子宮頸がんである。舌がんに対しては白金で密封したラジウム針を用いた組織内照射が(図9)、子宮頸がんに対しては白金で密封したラジウム管による腔内照射が行われ、いずれも高い腫瘍制御率を残した。しかし、ラジウムは1602年という長い半減期とそれを密封している白金の破損によるラドンガス発生の危険性のため、1990年代に臨床の現場から完全に姿を消した。そして1960年のWalstamの報告⁸⁾以来、ラジウムに代わる放射線同位元素としてセシウム、コバルトやイリジウムを使用する後装填式アフターローディングシステム (remote controlled after-loading system, RALS) が普及した。さらに、RALS で使用する線源の小型化とそれを正確に病巣に配置できるアプリケーションの開発により密封小線源治療の適応は多くの臓器へと拡大し、治療時間の短縮は患者の身体的負担の軽減をもたらした(図10)。また医療従事者の被ばくが無くなった意義も大きい。ラ

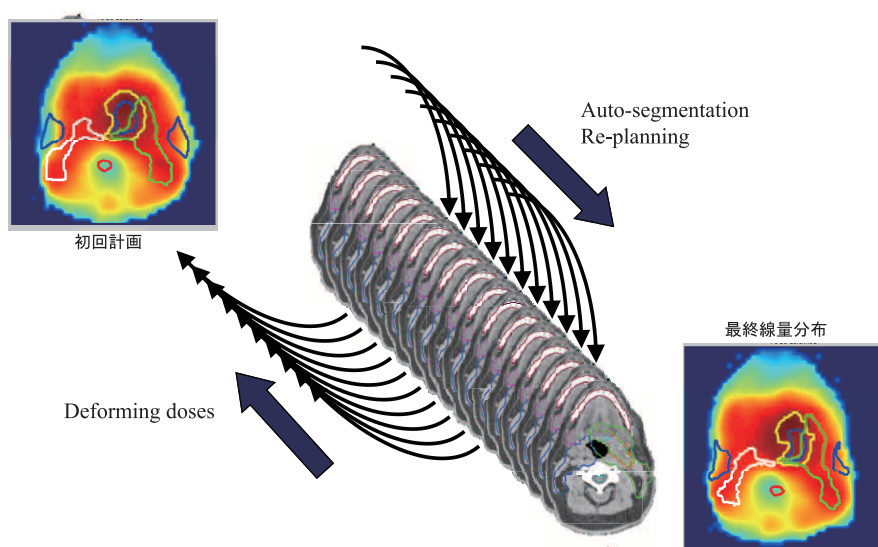


図 8 Image-guided adaptive radiation therapy の概念図

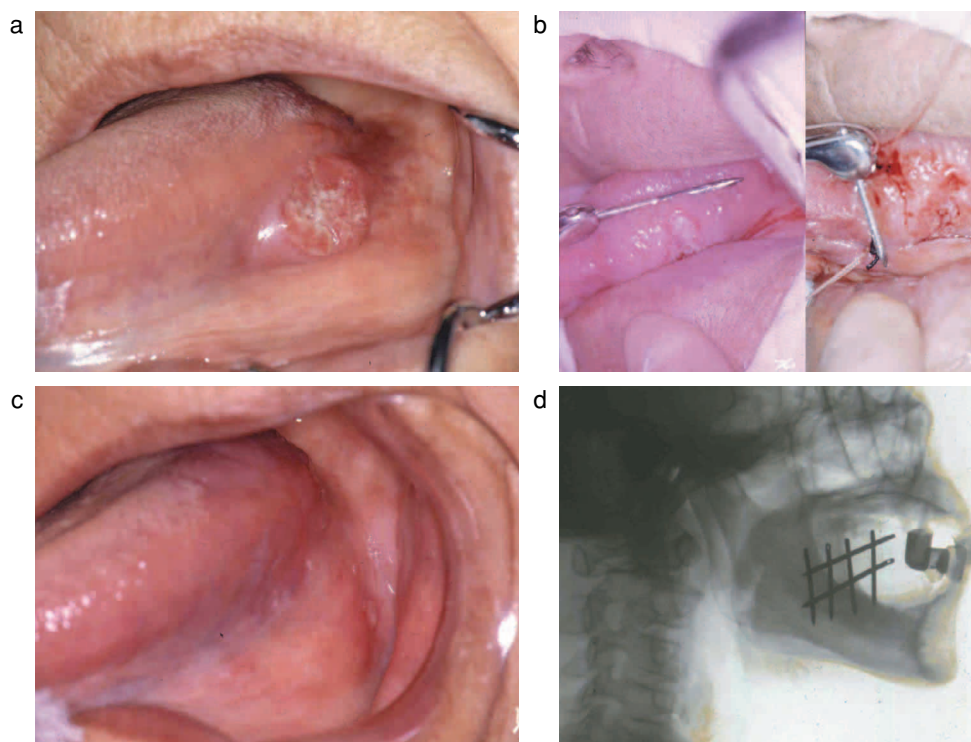


図9 舌がんに対する組織内照射
 (a) 舌左縁に発生した T1舌がん
 (b) ラジウム針の組織内刺入
 (c) 組織内照射後、舌の形態を保ったままで腫瘍は消失している。
 (d) 組織内に留置したラジウム針の X 線写真

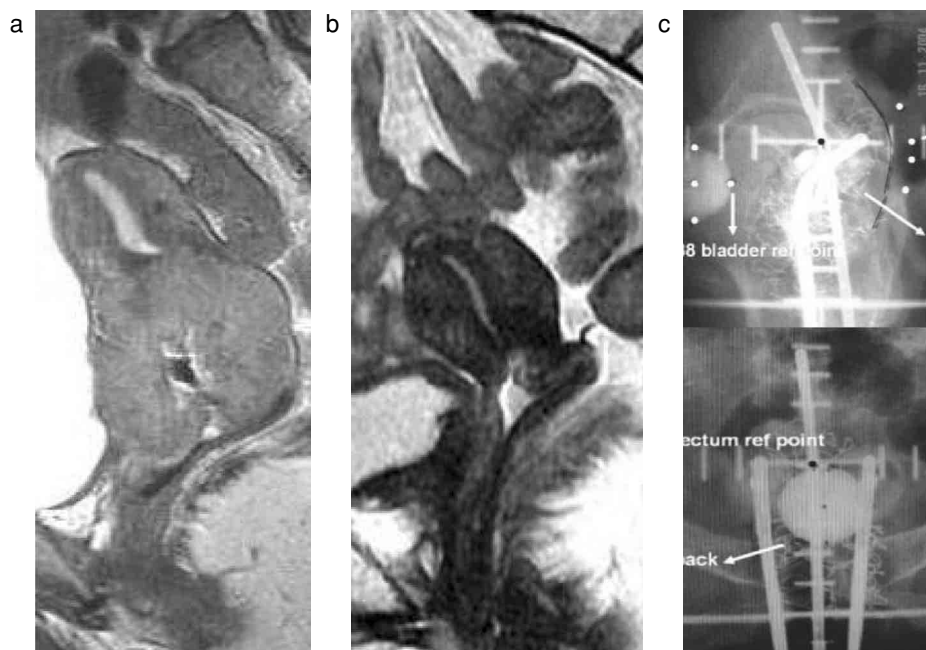


図10 子宮頸がんに対する remote controlled after-loading system による腔内照射
 (a) IIIIB 期子宮頸がんの MRI, T2強調矢状断像
 (b) 放射線治療後の MRI T2強調矢状断像で腫瘍は完全に消失している。
 (c) 子宮腔内に留置したアプリケータの X 線写真

ジウム治療学時代と比較して、線量率が大きく異なることにより副作用発現率の上昇が懸念されたが、臨床成績の蓄積の中でのその不安も払拭された。現在、組織内アプリケータ留置手技の改善や IGRT による線量分布最適化を行っている。

放射線治療の適応疾患

標準治療として

頭頸部がんでは機能・形態温存を目的とし放射線治療が第一選択の治療となっている疾患が多い。その代表である声帯がんは I, II 期例に対して発声機能を温存する目的で放射線治療が選択され、I 期では 80~95% が局所制御される⁹⁾。リンパ節転移、血行性転移が極めて少ないことから放射線治療のみで根治可能な疾患といえる。上咽頭がんは放射線感受性が高い未分化がん、低分化扁平上皮がんが多いことや解剖学的に手術が困難であることより、転移を有する症例を除く全例において化学放射線療法が第一選択となる。限局した上咽頭がんであれば治癒の可能性は高く、80~90% の生存率が得られる¹⁰⁾。他に I~IVA 期子宮頸がん、IIIB 期肺がん、III 期食道

がん、I~III 期前立腺がん、I, II 期悪性リンパ腫において、放射線治療が第 1 選択の治療方法あるいは標準的治療法の選択肢とした治療戦略が確立されている¹¹⁾。

2008年に脳腫瘍、頭頸部腫瘍、前立腺がんに対して保険収載された IMRT は、2010年には限局した固形がん全般に適応が拡大された。図11に咽頭がんの図12に前立腺がんの IMRT 治療例を示す。頭頸部腫瘍では IMRT により唾液腺の線量を低く抑えることで唾液腺障害の程度を軽減でき、前立腺がんでは直腸を避けた線量分布により放射線直腸炎のリスクを低減させることが可能となる。今後この領域での IMRT が一般化することにより晩期放射線有害事象のリスク低減と、それにより許容された処方線量増加が局所制御率向上をもたらすことが期待されている。

多くの疾患の放射線治療において放射線増感効果のある抗がん剤の同時併用による治療成績の向上が示された。局所進行子宮頸がんでは1999年の American Society of Clinical Oncology で発表された放射線治療に関する5つのランダム化比較試験¹²⁻¹⁶⁾の全てにおいて、化学療法同時併用による30~50%のがん死亡率低下が報告され、それをうけた米国 National Cancer Institute が、子宮頸が

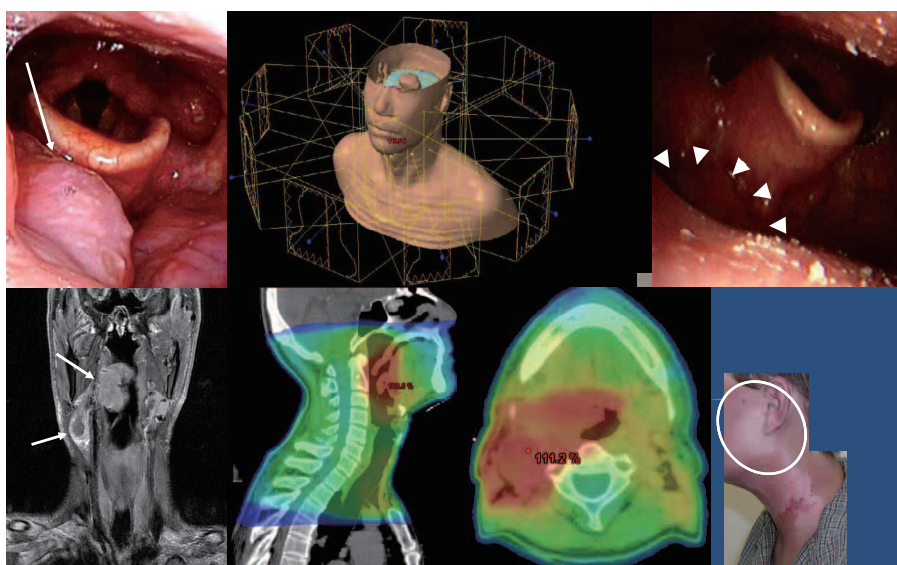


図11 中咽頭がんに対する強度変調放射線治療 IMRT

所属リンパ節転移を伴った中咽頭がん (矢印) の IMRT 施行例を示す。IMRT では、腫瘍に高い線量を与えながら対側の耳下腺の線量を低く抑えることが可能である。治療終了時の内視鏡検査では腫瘍の消失が得られている (矢頭)。また、左耳下腺部皮膚の放射線皮膚炎が軽度であることから同部の線量が抑えられていることがわかる (○印)。

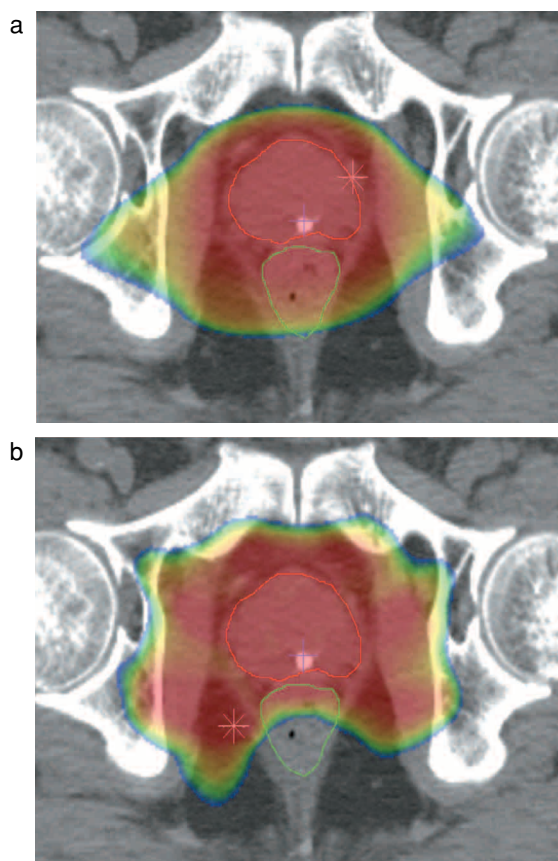


図12 前立腺がんに対するIMRT
前立腺がんに対する3DCRT (a) とIMRT (b) の線量分布を比較している。IMRTでは直腸側の線量が低減されていることがわかる。

んの放射線治療においてはシスプラチンを含む化学療法同時併用を行うことが望ましいとする異例の clinical announcement を行うなど、標準的治療の動向に大きなインパクトを与えるものであった。対象患者の背景や放射線治療法自体に本邦と異なる要素を含んでおりそのまま日本人女性に適用することには問題がある¹⁷⁾が、30年間進歩の認められなかったこの疾患の放射線治療成績向上を期待させる evidence である。子宮頸がんに対する放射線治療の歴史は古く100年以上にわたるが、早期例に対する成績が手術と同等であること、化学療法同時併用による予後改善が証明されたことで、早期がんに対する放射線治療適用例が増加している (図13)。昨年11月に発刊された2011年版子宮頸がん治療ガイドラインでは、手術が唯一の標準治療とされた早期例においても放射線治療法が手術と並ぶ選択肢に加えられた¹⁹⁾。子宮頸がんの

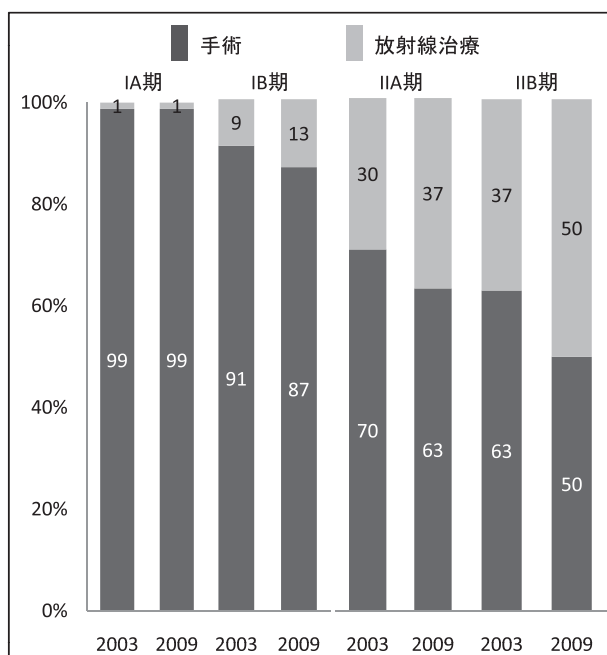


図13 I/II期子宮頸がんに対する治療法の変遷；2003年と2009年の比較
(日産婦誌, 子宮頸癌患者年報参照¹⁸⁾)

照射技術における現在の注目点として、欧州を中心に普及が進む image-based brachytherapy (IBBT) がある²⁰⁾。(図14) これは、子宮腔内照射においてCT/MRIを用いた正確な線量把握を行うことにより晩期有害事象の軽減と局所制御率の向上を図ろうとするものである。手術が第一選択のため日本ではわずか1%しか根治治療が行われていない子宮体がんの放射線治療も、IBBTによる線量処方適正化がなされれば低侵襲で有効な治療へと進化する期待がある。最新の米国医療統計では、IBBTはすでに半数以上の施設で行われており、今後本邦での普及も予想される。膣がん、外陰がんは婦人科がんの1~3%の希な疾患であるが機能・形態温存目的から放射線治療の果たす役割は大きい。特に外陰がんに関しては、手術一辺倒だった治療戦略から低侵襲治療への移行が模索されている。最近報告された外陰がん術前照射に関する第II相臨床試験の結果では線量増加や化学療法併用による病理学的完全寛解率の向上が示された。IMRTによる有害事象軽減の報告も多数あり、この領域における根治的放射線治療の積極的適用が進められてい

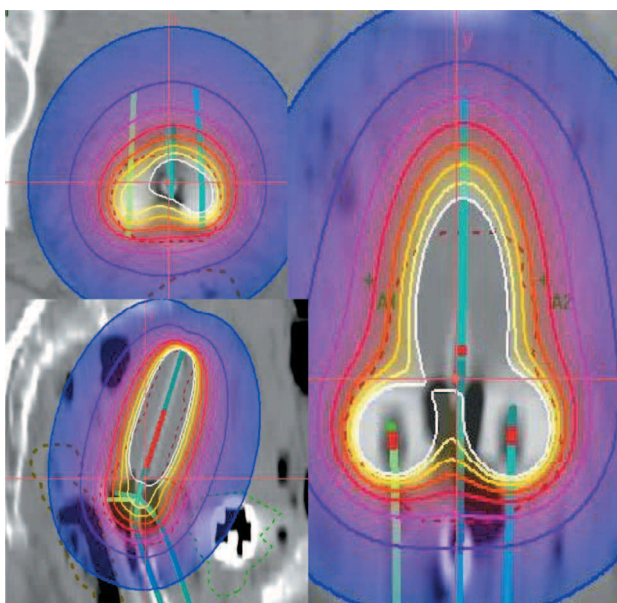


図14 Image-based brachytherapy
CTやMRIの3次元情報に基づく放射線治療計画により腫瘍やOARの線量を適正化することが可能となった。図は子宮頸がんに対する腔内照射の線量分布図をCT上(左上；軸位断，左下；矢状断，右；冠状断)で示している。

る。今後は、術前照射を行った症例の中で、治療効果が良好な例は根治的放射線治療へと方針転換するなど、治療の個別化へと向かっていくことは間違いなく、放射線腫瘍医が更に積極的に取り組まねばならない。従来、手術が第一選択の治療であり手術不能例が放射線治療で紹介されることが一般的であった食道がんも最近になり化学放射線療法が標準的治療として位置づけられる様になった。1999年 Cooper²¹⁾らによって切除可能な局所進行食道がんに対する化学放射線療法の有用性が報告されて以来、国内外で進行食道がんに対する化学放射線療法の適用が増加した。手術単独、もしくは化学放射線療法後に必要に応じて手術を追加するというのが現段階での標準的治療である。

手術の代替療法として

1951年に Leksell²²⁾によってはじめられた SRS は、本邦では1998年の保険収載以後急速に普及し、最大径3 cm 以下4箇所以下の転移性脳腫瘍では手術に代わる標準治療となった。適応条件に合致した転移性脳腫瘍の局所制御率は85%以上であり、原発巣の病理組織による放射線

感受性に関係なく同様の治療効果を得ることができる²³⁾。そして、2004年度には肺および肝腫瘍に対してSRTの適応が拡大された。肺がんに対するSRTは日本が世界をリードしている分野であり、本邦から報告されたI期非小細胞肺癌257例に対するSRTの局所制御率は経過観察期間38ヵ月で86%²⁴⁾と高く、重篤な有害事象は殆ど生じていない。他の臓器に病巣が無く、5 cm以下のサイズで3か所までの転移性肺がんも適応となる。(図15) 胸腔鏡下手術やラジオ波焼灼療法と競合する領域ではあるが、低浸襲性においてはSRTが最も優れており、今後IGRTや4次元放射線治療技術が多くの施設に導入され、標準的なSRTにおいて線量増加や健常肺への線量低減が実現し、晩期放射線有害事象を含めた治療成績の客観的な評価がなされれば、医学的手術可能な早期肺がんに対しても標準治療の選択肢となるポテンシャルを持っている。

口腔内がんや女性期がんに対して、ラジウムやセシウムによる治療が約1世紀に亘って行われてきた密封小線源治療は RALS 導入により大きな変革を遂げた。線源が小型化されたことにより適応臓器が拡大し、さまざまな放射線治療の場面で腫瘍局所の線量増加を効果的に行うことができる照射技術として大きな役割を果たしている。現在の対象疾患は子宮をはじめとした女性器がん、口腔がん、軟部組織腫瘍、胆管がん、早期肺門がんに及ぶ。また本邦で2003年から実施可能となった低リスク前立腺がんに対するヨウ素125永久挿入療法は、前立腺全摘術に匹敵する成績が示されたこと、患者の身体的負担が小さいことや晩期放射線有害事象が従来の治療と比較して少ないことから初期前立腺がんに対して前立腺全摘術の代替療法として適用症例が増加している治療法である。緩和医療における役割

緩和的放射線治療はがんの転移や直接浸潤による疼痛、浮腫、神経症状の改善を目的に行われる。根治的放射線治療に比較して患者の身体的負担は軽度であり、全身状態が不良であってもその適応を検討することができる。転移性骨腫瘍は緩和的放射線治療が最も多く適用される病態である。疼痛緩和効果は約80%の症例に認められ、約40%では完全緩和が得られる²⁵⁾。治療効果は照射開始

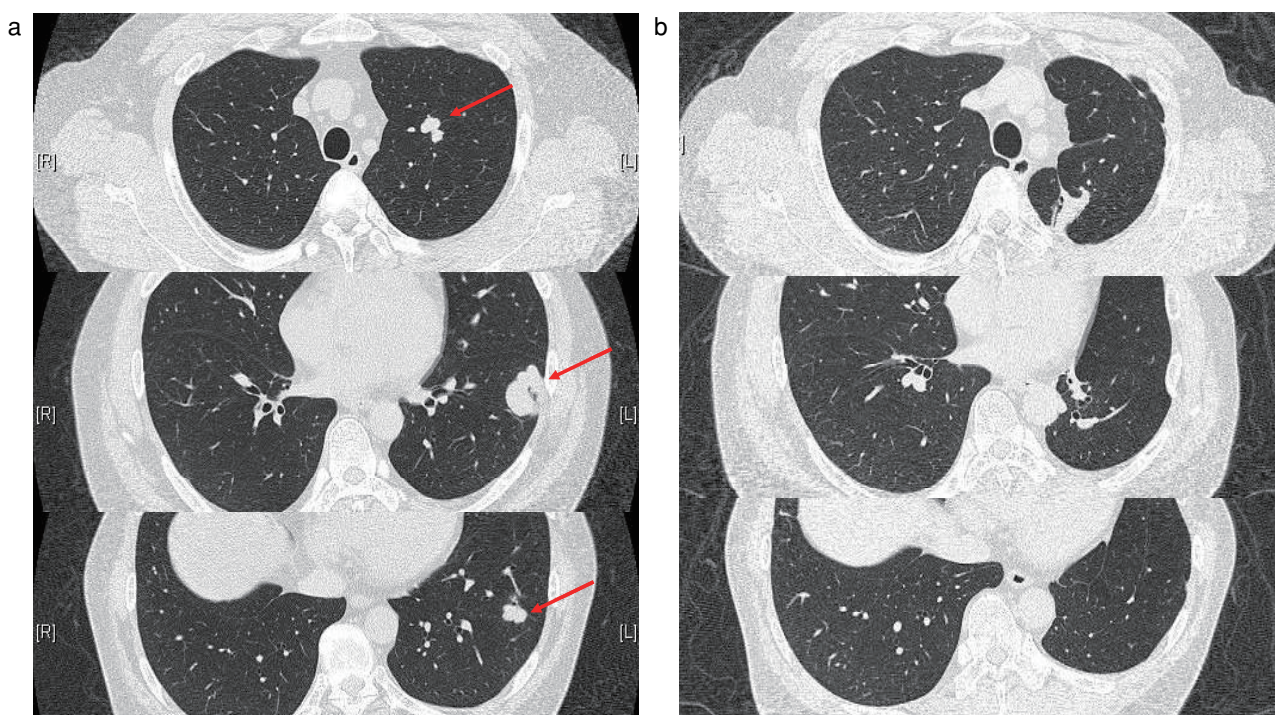


図15 転移性肺がんに対する定位放射線治療例

(a) 左肺の3か所に腎盂腫瘍からの肺転移を認める(矢印)。

(b) 治療後7年を経過し、転移部には治療後の限局した線維化が見られるのみである。

後2週間以内に出現し数ヵ月以上維持できることが多い。疼痛を伴う病巣である限り、原発臓器や組織型に関係なく治療適応があり、放射線抵抗性腫瘍とされる悪性黒色腫や腎細胞がんであっても同程度の治療効果を期待できる。

緩和的放射線治療の早急な適用が要求される病態に上大静脈症候群と悪性脊髄圧迫症候群がある。上大静脈症候群の原因はその85~97%が悪性腫瘍であり肺がんが約80%で最も多く、放射線治療は主に非小細胞肺がんにおいて第1選択の治療方法となる。肺がんによる上大静脈症候群を対象とした放射線治療の有効性は、症状改善率が70~94%²⁶⁾である。予後が限られた状況で患者のQOLを著しく低下させる脊髄圧迫症候群に対する治療では、迅速な診断と適確な治療方法の選択が重要となる。脊髄機能予後を予測する場合最も重要な因子は治療開始時の神経症状であり、完全対麻痺は脊髄梗塞を意味し不可逆的であることが多い。放射線治療開始時に歩行可能な症例であれば約80~95%で歩行機能が維持され、不全対麻

痺例でも約35~65%に歩行機能回復が得られるが、完全対麻痺に至ると僅かに0~30%に歩行機能回復が認められるのみとなる²⁷⁾。Oncologic emergencyと表現されるこれらの病態に対して放射線治療の果たす役割も大きい。

おわりに

放射線治療を取り巻く環境は現在大きな変革期にある。放射線治療患者数の激増と社会的認知度の向上を、2004年に発令されたがん対策基本法による放射線治療構造改革支援とevidence based medicineを施行する基本的姿勢の確立が後押しする形となった。しかし、がん患者がその治療の中で放射線治療を適用される割合は欧米の60%に比較して本邦ではまだ約29%(2009年)にとどまっており、現在の日本のがん診療の中で放射線治療適応に関する適切な判断がなされているとはいえない。また、本稿で紹介した新たな高精度放射線照射技術は多くの疾

患に対して放射線治療適応の拡大を可能とするものであるが、ハイテク技術がその威力を十分に発揮するためには、quality assuranceに基づいた高い診療技術レベルの確保が不可欠である。しかし本邦では診療レベルを確保するに足る放射線治療専門の医療人が不足している。放射線治療専門の技術系医療職には欧米にあっても本邦にはその職制すらないものが存在する。わが国の放射線治療が真に新しい時代を迎えるためには、治療装置の配備だけでなく高度にハイテク化された装置の能力を最大限に発揮させられる放射線腫瘍医、放射線治療専門技師、放射線治療専門看護師、医学物理士など高度専門医療人の育成が急務である。

文 献

- 1) ICRU Report 62 : Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supple. ICRU Report 50), International Commission on Radiation Units and Measurement, U. S. A. 1999.
- 2) Ikushima, H., Balter, P., Komaki, R., Hunjun, S., *et al.* : Daily alignment results of in-room CT-guided stereotactic body radiation therapy for lung cancer, *proc Medical Physics*, 35 : 2892, 2008
- 3) Carol, M. P. : A system for planning and Rotational delivery of intensity modulated fields. *Int. J. Imaging System and Technology*, 6 : 56-61, 1995
- 4) Makie, T. R., Holmes, T., Swerdloff, S., Reckwerdt, P., *et al.* : Tomotherapy : A new concept for a delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med. Phys.*, 20 : 1709-1719, 1993
- 5) Bortfeld, T. : Methods of image reconstruction form projection applied to conformation radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 35 : 1423-1434, 1990
- 6) Sherouse, G. W. : Intensity-modulated radiotherapy : current status and issues of interest *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 51 : 880-914, 2001
- 7) van Herk, M. R. P., Rasch, C., Lebesque, J. V. : The probability of correct target dosage : dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47 : 15, 2000
- 8) Walstam, R. : Remotely-controlled afterloading radiotherapy apparatus : A preliminary report. *Phys. Med. Biol.*, 7 : 225-228, 1962
- 9) Mittal, B., Rao, D. V., Marks, J. E., Perez, C. A., : Role of radiation in the management of early vocal cord carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 9 : 997-1002, 1983
- 10) Bailet, J. W., Mark, R. J., Abemayor, E., Lee, S. P., *et al.* : Nasopharyngeal carcinoma : Treatment results with primary radiation therapy. *Laryngoscope*, 102 (9) : 965-972, 1992
- 11) Ikushima, H., Takegawa, Y., Osaki, K., Furutani, S., *et al.* : Radiation therapy for cervical cancer in the elderly. *Gynecol. Oncol.*, 107(2) : 339-43, 2007
- 12) Morris, M., Eifel, P. J., Lu, J., Grigsby, P. W., *et al.* : Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, 340 : 1137-1143, 1999
- 13) Rose, P. G., Bundy, B. N., Watkins, E. B., Thigpen, J.T., *et al.* : Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, 340 : 1144-1153, 1999
- 14) Keys, H. M., Bundy, B. N., Stehman, F. B., Muder-spach, L.I., *et al.* : Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 340 : 1154-1161, 1999
- 15) Whitney, C. W., Sause, W., Bundy, B. N., Malfetano, J. H., *et al.* : Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes : a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 17 : 1339-1348, 1999
- 16) Peters, W. A. 3rd, Liu, P. Y., Barrett, R. J. 2nd, Stock,

- R. J., *et al.* : Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J. Clin. Oncol.*, **18** : 1606-1613, 2000
- 17) Ikushima, H., Osaki, K., Furutani, S., Yamashita, K., *et al.* Chemoradiation therapy for cervical cancer : Toxicity of concurrent weekly chemotherapy, *Radiation Medicine*, **24**(2) : 115-121, 2006
- 18) 日本産科婦人科学会, 委員会報告, 婦人科腫瘍委員会, <http://www.jsog.or.jp/activity/report.html>, 2012年5月7日
- 19) 日本婦人科腫瘍学会 編, 子宮頸癌治療ガイドライン2011年版, 金原出版, 東京, 2011, pp. 13
- 20) Heie-Meder, C., Siebert, F. A., Pötter, R. : *Radiation Oncol.*, **100**(3) : 333-43, 2011
- 21) Cooper, J. S., Guo, M. D., Herskovic, A., Macdonald, J. S., *et al.* : Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer : long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group. JAMA*, **281**(17) : 1623-1627, 1999
- 22) Leksell, L. : The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta. Chir. Scand.*, **102** : 316-319, 1951
- 23) Ikushima, H., Tokuyue, K., Sumi, M., Kagami, Y., *et al.* : Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **48**(5) : 1389-93, 2000
- 24) Onishi, H., Araki, T., Shirato, H., Nagata, Y., *et al.* : Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non small cell lung carcinoma. *Cancer*, **101** : 1623-1632, 2004
- 25) Blitzer, P. H. : Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer*, **55**(7) : 1468-1472, 1985
- 26) Rodrigues, C. I., Njo, K. H., Karim, A. B. M. F. : Hypofractionated radiation therapy in the treatment of superior vena cava syndrome. *Lung Cancer*, **10** : 221-228, 1993
- 27) Loblaw, D. A., Laperriere, N. J. : Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression : An evidence-based guideline. *J. Clin. Oncol.*, **16** : 1613-1624, 1998

Radiation therapy for cancer

-Technical innovation breaks new ground in treatment strategy-

Hitoshi Ikushima

Department of Radiation Therapy Technology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Technical innovation in radiation therapy symbolized by stereotactic irradiation, intensity-modulated radiation therapy, image-guided radiation therapy, and brachytherapy using remote controlled after-loading system made it possible to deliver ideally distributed radiation dose to the target with great accuracy, while sparing the adjacent organs at risk. The high tumor control ability led by new technology changed radiation therapy into effective and minimally invasive cancer therapy. What we should mention specially for radiation therapy is to have become excellent alternative to surgery for asymptomatic small brain tumors, part of early stage lung cancer or metastatic lung cancer, and low-risk prostate cancer.

In locally advanced stage of cancer, randomized controlled trials established the chemoradiation therapy as a standard treatment option for patients with head and neck cancer, lung cancer, esophageal cancer, and gynecological cancer represented by uterine cervical cancer. Radiation therapy has also important role in palliative care and oncogenic emergencies with consistently high response rates.

Minimally invasive therapy will come to be emphasized its needs in the background of increased tendency of elderly patients with cancer, and it shows us where the radiation therapy stands and has to go toward. However, much more radiation therapy professions than the present Japanese situation are indispensable to fully demonstrate ability inherent in highly-sophisticated radiation therapy technology. Establishment of an education system for radiation oncologist, radiation therapy technologist, and medical physicists is our current most important issue.

Key words : intensity-modulated radiation therapy, image-guided radiation therapy, radiation therapy, remote controlled after-loading system, stereotactic irradiation

原 著 (第28回徳島医学会賞受賞論文)

徳島高血圧・糖尿病 study2011

—高血圧・糖尿病合併例に関する多施設研究—

西内 健¹⁾, 長瀬 教夫²⁾, 小松 まち子¹⁾, 福島 泰江³⁾, 大櫛 日出郷⁴⁾,
三谷 裕昭⁵⁾, 矢田 健太郎⁶⁾, 赤池 雅史⁷⁾, 日浅 芳一⁸⁾

徳島循環器・糖尿病ジョイントミーティング

¹⁾川島病院, ²⁾東徳島医療センター, ³⁾福島内科, ⁴⁾大櫛内科循環器科, ⁵⁾三谷内科, ⁶⁾矢田医院

⁷⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療教育学, ⁸⁾徳島赤十字病院

(平成24年5月31日受付) (平成24年6月18日受理)

徳島県の循環器専門医と糖尿病専門医が治療中の糖尿病高血圧合併症例について治療内容と管理状況につき調査し, 2004年の調査と比較検討した。対象は循環器医が治療中の糖尿病合併高血圧患者236例 (C2011群), 糖尿病医が治療中の同疾患患者395例 (D2011群)。高血圧治療薬はC2011群1.9剤, D2011群1.6剤で, 両群ともにカルシウム拮抗薬の使用頻度が最も高く, RAS 阻害薬が使用されているのはC2011群71.5%, D2011群70.0%であった。ガイドラインの降圧基準を満たす症例はC2004群21.6%, D2004群22.9%, C2011群29.1%, D2011群18.2%であった。糖尿病治療薬は両群ともに1.3剤使用で, 両群ともに glimepiride が最も多く (C2011群38.5%, D2011群58.1%), 次いで α -GI, ピオグリタゾンの順であった。ビッグアナイドは2004年に比較し増加していた。HbA1c 6.5%未満はC2004群40.7%, D2004群21.9%, C2011群46.6%, D2011群49.0%で, D2011群はD2004群に比べ有意に改善していた。血清コレステロールの管理目標達成率はC2004群49.7%, D2004群45.0%, C2011群60.9%, D2011群56.5%であった。血圧, 血糖, 脂質のすべてがコントロール良好であったのはC2004群7.6%, D2004群6.7%, C2011群9.4%, D2011群9.0%と低率であった。この病態の管理は満足のいく状況ではなく, より良いコントロールを目指す必要がある。

はじめに

高血圧, 糖尿病はともに頻度の高い慢性疾患であり, 病因論的にも関連性が指摘されている。この両疾患の合併は動脈硬化性疾患のリスクファクターとして重要であり, 予後改善のためには厳密なコントロールが必要である¹⁻³⁾。

高血圧, 糖尿病, 高脂血症など各疾患に対する治療ガイドラインが発表・改定され, 日常臨床における治療指標として重要性を増している。血圧, 血糖, 脂質という動脈硬化性疾患において重要な要素に関して, ガイドラインで推奨された治療目標が現実の臨床でどの程度達成できているかを明らかにするため, われわれは2004年に徳島県内で診療している循環器専門医と糖尿病を専門に診療している医師を対象に, その治療内容・管理状況を調査した⁴⁾。その結果, この病態での血圧, HbA1c および脂質の管理状況は十分でないことを指摘した。その後, 高血圧治療ガイドラインも糖尿病治療指針も改訂され^{5,6)}, 薬剤も新しい機序を有するものが開発され, 治療状況は変化したと考えられる。

しかし, 徳島においては糖尿病による死亡が多い状態が継続している。今回われわれは徳島における高血圧・糖尿病の合併例の治療内容・コントロールの現状につき調査・検討し, 前回の調査結果と比較検討した。

対象と方法

前回同様⁴⁾徳島県内で診療している循環器専門医と糖尿病を専門に診療している医師から、循環器専門医は高血圧症患者を、糖尿病専門医からは糖尿病患者の外来診療での連続症例を登録した。登録期間は2011年3月から5月で、高血圧症患者396例と糖尿病患者530例が登録された。症例登録医師を表1に示した。高血圧、糖尿病および虚血性心疾患の診断は各治療担当医師の申告によるもので、統一的な基準は設けなかった。

調査項目は、年齢、診察室血圧、血糖、HbA1c (JDS)、尿蛋白、血清総コレステロール、BMI、虚血性疾患合併の有無、投与薬剤などである。降圧薬はカルシウム拮抗薬 (CCB)、ACE 阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)、 β 遮断薬、利尿薬の5剤の使用の有無、糖尿病治療薬はインスリン、glimepiride、glimepiride 以外のスルホニルウレア薬 (SU 第二世代)、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、非SU系速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド)、DPP4阻害薬の8剤の使用の有無を調査した。

登録した症例の中から高血圧・糖尿病合併例を抽出し、今回の検討対象とした。高血圧と糖尿病を合併した症例は循環器医が治療中の高血圧患者396例中236例 (59.6%) であり、これを C2011群とした。糖尿病専門医が治療中の糖尿病患者530例中395例 (74.5%) が高血圧を合併しており、これを D2011群とした。前回の調査では糖尿病・高血圧合併例は、高血圧患者367例中182例 (49.6%) であり、これを C2004群とし、糖尿病医が治療中の糖尿病患者292例中205例 (70.2%) でありこれを D2004群とし

た。それぞれの群における治療内容、管理状況に関して比較した。HbA1c は調査時点と同じ JDS 表記を用いた。

2群間の比較は paired t test および Fisher's exact probability test を用いた。

結 果

登録全例の患者背景を表2に示す。C2011群は D2011群にくらべ男性が多く (C2011 : D2011, 62.7% : 50.6% $p < 0.005$)、年齢は D2011群にくらべ C2011群が有意に大であり、HbA1c は2004年の調査では D2004群が有意に高値であったが、今回は差を認めなかった。尿蛋白陰性は C2011群65.2%、D2011群59.2%で前回と同等であり、両群で有意差は認めなかった。虚血性心疾患の合併率は前回、今回ともに C 群が有意に高く ($p < 0.0001$)、C2011群では41.2%の合併で C2004群35.1%より増加傾向であった。収縮期血圧、拡張期血圧および血清コレステロール値は C2011群で有意に高値であった。

〈高血圧治療について〉

高血圧治療薬数は、C2011群は平均1.9剤、D2011群は平均1.6剤と循環器専門医の方が多種類の降圧薬を使用していた。高血圧治療薬の種類別使用頻度はカルシウム拮抗薬が最も多く (C2011群70.3% : D2011群66.7%)、次いで ARB であった。ARB は両群とも有意に増加しており、RAS 阻害薬として ARB と ACE 阻害薬を加えると CCB の使用率を上回った。 β 遮断薬は前回調査と同様に C 群が著明に多かった (C2004群28.6% : D2004群8.8% C2011群33.7% : D2011群3.6%) (図1)。利尿薬は両群ともに有意に増加していた。降圧剤の併用も含めた使用

表1 症例登録医師

日浅芳一	徳島赤十字病院	折野俊介	徳島市民病院
岸 宏一	徳島赤十字病院	長瀬教夫	東徳島医療センター
赤池雅史	徳島大学循環器内科	井内 新	東徳島医療センター
藤永裕之	徳島県立中央病院	藤本 卓	碩心館病院
鈴木直紀	鈴木内科	亀山和人	岩城クリニック
河野和弘	JA 徳島厚生連麻植協同病院	矢田健太郎	矢田医院
吉田健三	JA 徳島厚生連阿波病院	三谷裕昭	三谷内科
河原啓治	佐古あいじつクリニック	福島泰江	福島内科
遠藤武徳	徳島通信病院	小松まち子	川島病院
大櫛日出郷	大櫛内科循環器科	西内 健	川島病院

順不同 敬称略

表2 2004年と今回調査時の循環器専門医治療群 (C2004, C2011群) と糖尿病専門医治療群 (D2004, D2011群) の患者背景

	C2004群	D2004群	C2011群	D2011群	p 値 (2011年 C : D)
全症例数	367	292	396	530	
合併症例数	182 (50.0%)	205 (70.2%)	236 (59.6%)	395 (74.5%)	
男性	50.5%	44.9%	62.7%	50.6%	p=0.0038
年齢 (歳)	69.7±9.5	66.3±11.1*	70.4±11.3	68.5±11.6	p=0.0623
BMI	24.5±4.0	25.8±4.3*	25.2±3.4	25.2±3.8	n. s.
尿蛋白陰性	64.3%	56.1%	65.2%	59.2%	n. s.
収縮期血圧	136.0±11.4	139.2±15.6	135.9±14.8	139.1±15.2	p=0.0130
拡張期血圧	75.4±9.0	73.6±9.7	73.3±9.2	75.4±10.4	p=0.0134
HbA1c (%)	7.0±1.3	7.6±1.4**	6.8±1.1	6.7±1.0	n. s.
T-chol (mg/dl)	194.7±33.8	197.2±35.4	187.5±37.2	194.6±37.27	p=0.0003
IHD 合併	35.1%	19.2%**	41.2%	16.0%	p<0.0001
		p=0.0009			

★ : p<0.01 (C2004 : D2004), ★★ : p<0.001 (C2004 : D2004)

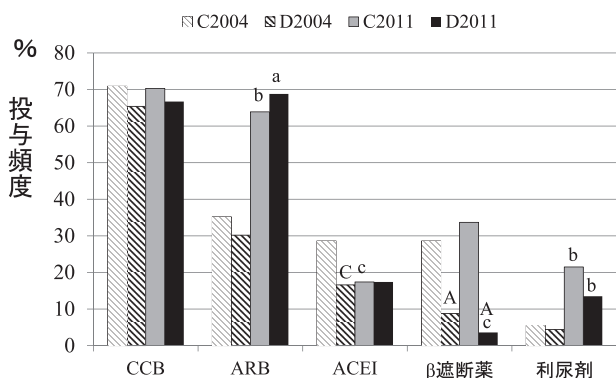


図1 高血圧治療薬種類別投与頻度
 CCB : カルシウム拮抗薬 ARB : アンジオテンシン受容体拮抗薬
 ACEI : アンジオテンシン変換酵素阻害薬
 a : p<0.0001 (2004 : 2011), b : p<0.001 (2004 : 2011),
 c : p<0.005 (2004 : 2011)
 A : p<0.0001 (C : D), C : p<0.005 (C : D)

方法をみると、C2011群ではCCBとARB併用が最多(21.5%)であり、次いでCCB単独、ARB単独投与であった。D2011群でもCCBとARB併用が最多(26.9%)であり、次いでARB単独、CCB単独の順であった。なんらかの組み合わせでARBまたはACE阻害薬が使われている症例はC2011群71.5%、D2011群70.0%であった(図2)。

〈糖尿病治療について〉

非薬物治療のみで治療している症例は前回C2004群10.2%、D2004群7.8%とC2004群が有意に(p<0.0005)

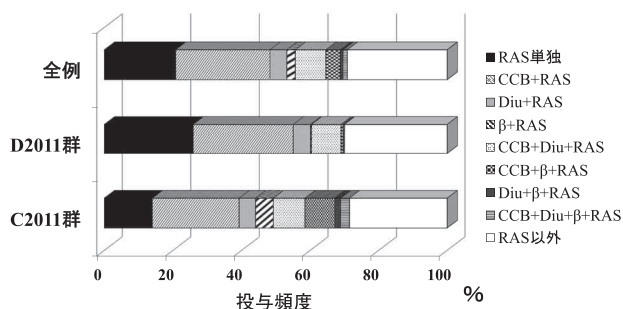


図2 併用を含めた降圧薬の使用頻度
 CCB : カルシウム拮抗薬 RAS : アンジオテンシン受容体拮抗薬またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬 Diu : 利尿剤 β : β 遮断薬

多かったが、今回はC2011群24.3%、D2011群20.9%と有意差を認めなかった。糖尿病治療薬はC2011群、D2011群ともに平均1.3剤であった。両群ともに1剤使用が最も多く、次いで2剤使用であった。糖尿病治療薬の種類では両群ともにglimepirideが最も多く(C2011群38.5% : D2011群58.1%)次いでα-GIであった(図3)。ピグアナイドはC2011群に比べD2011群で有意に多く(C2011群13.3% : D2011群27.7%, p<0.05)、前回の調査にくらべ増加していた。チアゾリジン薬は前回調査にくらべ両群ともに著明に増加していた。グリニドは前はD群が高い使用率であったが今回は両群に差を認めなかった(図3)。

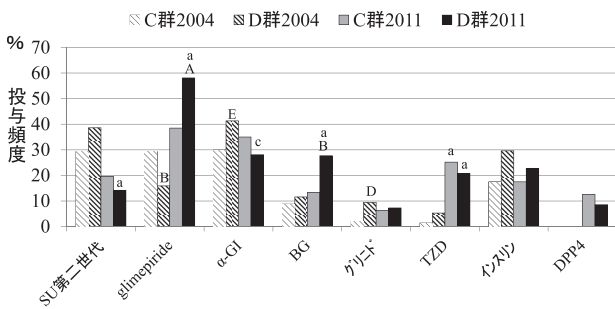


図3 糖尿病治療薬種類別投与頻度
 SU：スルフォニルウレア薬 (glimepiride を除く) α-GI：α-グルコシダーゼ阻害薬
 BG：ピグアナイド薬 グリニド：非SU系速効型インスリン分泌促進薬
 TZD：インスリン抵抗性改善薬 (チアゾリジン薬)
 a : p<0.0001 (2004 : 2011), c : p<0.005 (2004 : 2010), A : p<0.0001 (C : D)
 B : p<0.001 (C : D), D : p<0.01 (C : D), E : p<0.05 (C : D)

〈血圧のコントロール状況について〉

収縮期血圧が140mmHg未満を基準にすると達成率は両群ともに60%程度であったが、ガイドラインの治療目標である収縮期血圧130mmHg未満かつ拡張期血圧80mmHg未満をコントロールの基準とした場合の達成率はC2004群21.6%、D2004群22.9%、C2011群29.1%、D2011群18.2%であった(図4)。投与降圧剤1剤での達成率はC2011群57.1%、D2011群24.3%、投与降圧剤3剤以上ではC2011群19.1%、D2011群11.6%であった。

〈HbA1cのコントロール状況について〉

糖尿病のコントロール状況では今回はHbA1c5.8%~

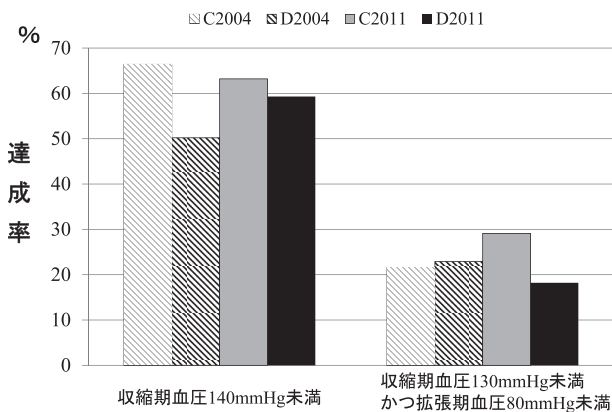


図4 血圧のコントロール基準別達成率
 コントロール基準は高血圧治療ガイドライン2009⁵⁾による

6.5%の症例が最も多く、8%以上の例は減少していた(図5a)。2010年糖尿病治療ガイド⁵⁾による優・良(HbA1c 6.5%未満)はC2004群40.7%、D2004群21.9%、C2011群46.5%、D2011群49.0%で、前回の調査ではD群にくらべC群が有意に優・良が多かった(p<0.005)が、今回の調査ではC、D群に差を認めなかった(図5b)。

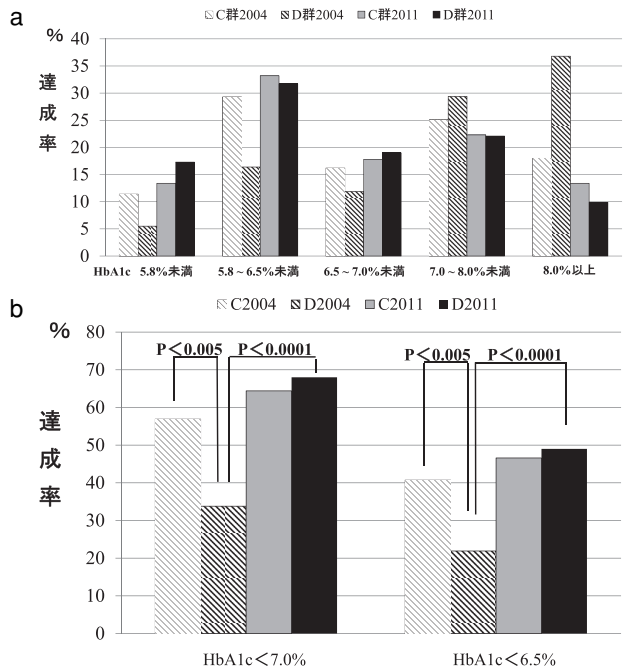


図5a, 5b 血糖のコントロール基準別達成率
 コントロール基準は糖尿病治療ガイド2010⁶⁾による

〈脂質のコントロールについて〉

動脈硬化性疾患予防ガイドライン⁶⁾での血清コレステロールの管理基準からみたコントロール達成率は全体ではC2004群49.7%、D2004群45.0%、C2011群60.9%、D2011群56.5%でC、D群間には有意差を認めず、虚血性心疾患合併例で達成率は低いもののC群の達成率は有意に改善していた(図6)。しかしC、D群合わせた例で比較すると前回の調査に比較し今回の方が有意にコレステロールの管理目標達成率が高かった(p<0.01)。

血圧、血糖および脂質の3項目すべてが管理目標を達成できているのはC2004群7.6%、D2004群6.7%、C2011群9.4%、D2011群9.0%といずれも極めて低率であった(図7)。

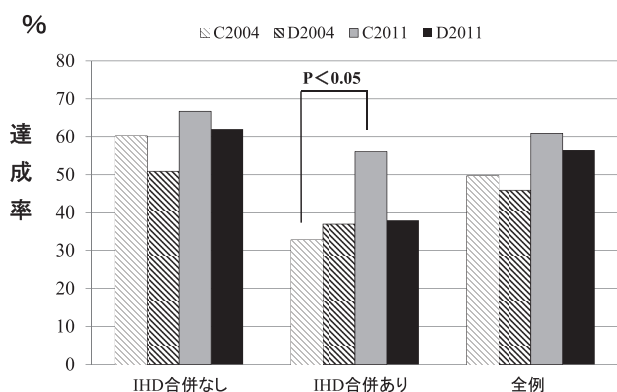


図6 血清コレステロール値の管理基準達成率
コントロール基準は動脈硬化性疾患診療ガイドライン2007⁷⁾による

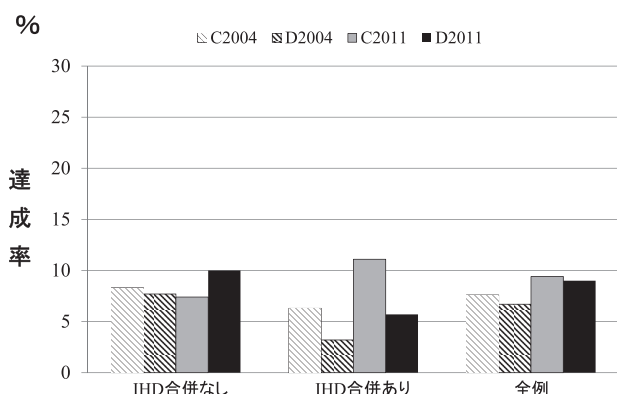


図7 血圧、HbA1c、コレステロールのすべてが管理基準を達成した割合

考 察

徳島県における循環器専門医および糖尿病専門医が診療中の高血圧・糖尿病合併例の治療状況について調査し、前回2004年発表の調査と比較検討した。前回同様、日常診療で対象としている症例で高血圧と糖尿病の合併は非常に高率であった。

高血圧に対する治療では両専門医とも CCB が最も多く処方されており、前回とほぼ同等であった。ARB は著明に増加し ACE 阻害薬より多く使用されていたが、この両者を合わせると約70%以上の症例に使用されており両群ともに CCB より多かった。RAS 阻害薬は糖代謝、インスリン感受性への好影響、腎をはじめ各臓器保護作用が証明され^{8,9)}、ガイドライン2009でも糖尿病合併高血圧症例の第一選択薬になっており使用頻度が増加傾向

にあると考えられる。

β 遮断薬の使用は今回も循環器専門医が有意に高率であった。β 遮断薬は糖代謝や脂質代謝に対する悪影響への懸念や、低血糖症状をマスクすることがあり、糖尿病合併例には使いにくい印象がある。しかし、糖尿病合併例においても β 遮断薬は予後改善効果が認められている^{10,11)}。心疾患を合併する頻度が循環器専門医と糖尿病専門医では異なっており、治療内容の差になったと考えられる。

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン（2009年）では、糖尿病合併高血圧症は収縮期血圧130mmHg 未満かつ拡張期血圧80mmHg 未満が降圧目標となっている。しかし、今回の調査で降圧目標達成度は低く、前回の調査と大差はなかった。糖尿病症例の降圧目標達成率をみた本邦の成績でも、達成率は49.9%¹²⁾、38.2%¹³⁾、38.0%¹⁴⁾、37.6%¹⁵⁾、25.0%¹⁶⁾と報告されており、対象、治療内容により幅があるものの、これらと比較しても今回のわれわれの成績はよいものではなかった。寺本ら¹⁵⁾はガイドラインの降圧目標130/80の群では、目標値の認識率が低いことを示している。十分な血圧の管理が予後を改善することは明らかであり、ガイドラインを遵守した厳格な降圧が必要と考えられた。しかし、今回の調査は1回の診察室血圧のみの調査であり、家庭血圧などは考慮しておらず、これのみで管理状況を判断したことが達成率を過少評価した可能性はある。また降圧薬を3剤以上投与している群で達成率が最も低く、治療抵抗性でコントロール困難な症例の少なくないことがうかがわれ、更に強力な降圧薬の開発が期待される。

糖尿病治療に関して、前回の調査との大きな変化は第二世代のSU薬が減少し、両群ともに glimepiride、チアゾリジン薬が増加していること、糖尿病医の群でビッグアナイドが著明に増加していることであった。glimepiride の増加は低血糖をきたしにくい印象があることや、SU薬の使用が低用量化していることにより glimepiride が使いやすいことなどが影響していると考えられる。ビッグアナイドの増加は、作用機序の解明や UKPDS¹⁷⁾に代表される有用性のエビデンスが明らかになったことに加え、ガイドラインでも肥満症例では第一

選択薬と記載されたことや、最大用量が増えたことも使用率の増加につながったと考えられる。また、チアゾリジン薬の登場によりインスリン抵抗性改善作用を持つ薬剤に対する認識も高まったと思われる。チアゾリジン薬は抗動脈硬化作用が示されており¹⁸⁾高い使用率であった。

非SU系速効型インスリン分泌促進薬（グリニド）は前回調査時には登場間もない薬剤であったが、それほどの増加はなく、前回未発売であったDPP4阻害薬の方が使用率が高い結果であった。

HbA1cの管理目標達成率は本邦での既報でも53.8%¹⁵⁾、52.8%¹²⁾、42.9%¹⁴⁾との報告であり、今回のわれわれの結果はこれとほぼ同等であった。

LDLコレステロールの管理状況では、LDL 100mg/dl未満と特に厳格な管理の必要な虚血性心疾患合併例で目標達成率が低い傾向であった。今回の症例は一次予防カテゴリーⅢと二次予防が対象であり、動脈硬化性疾患診療ガイドラインでは厳しい目標設定となっている。前回の調査にくらべ、達成率は向上しているが、本邦の既報では93.3%¹⁵⁾、70.1%¹⁴⁾、67.8%¹²⁾で、まだわれわれの成績が劣っていた。LDL低下作用を有する薬剤の種類も増え、コレステロール低下は容易になっており、これも管理目標達成を目指した治療が望まれる。血圧・血糖・脂質のすべてが管理目標を達成できている症例は10%以下であった。多くの臨床試験で個々の危険因子の厳格な管理¹⁷⁻¹⁹⁾と、複数の危険因子をコントロールすることで予後が改善^{13,20,21)}することが示されている。

動脈硬化性疾患は増加傾向にあり、一次予防・二次予防が重要性を増している。今回調査対象とした高血圧・糖尿病合併例はハイリスクグループでありながら管理状況は満足のいくものではなかった。服薬コンプライアンスについては今回調査していないが、管理目標達成率に影響していると考えられる。管理状況を改善するため「患者指導プログラム」の導入¹²⁾などの試みもあり、治療効果向上のための工夫が求められている。

文 献

1) Kubo, M., Kiyohara, Y., Kato, I., Tanizaki, Y., *et al.* :

- Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community The Hisayama Study. *Stroke*, 34 : 2349-2354, 2003
- 2) UK Prospective Diabetes Study Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *Br. Med. J.*, 317 : 703-713, 1998
- 3) Prospective Studies Collaboration : Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360 : 1903-1913, 2002
- 4) 西内健, 福島泰江, 日浅芳一, 新谷保実 他 : 徳島高血圧・糖尿病 study—高血圧・糖尿病合併例に関する臨床的検討— : *四国医学雑誌*, 60 : 172-178, 2004
- 5) 高血圧治療ガイドライン2009. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : ライフサイエンス出版, 東京, 2009
- 6) 糖尿病治療ガイド2010. 日本糖尿病学会 編 : 文光堂, 東京, 2010
- 7) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版. 日本動脈硬化学会 編 : 協和企画, 東京, 2007
- 8) Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Bain, R. P., Rohde, R. D. : The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy : The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 329 : 1456-1462, 1993
- 9) Brown, N. J., Vaughan, D. E. : Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*, 97 : 1411-1420, 1998
- 10) Bell, D. S. H. : Advantages of a third-generation β -blocker in patients with diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.*, 93 (suppl) : 49B-52B, 2004
- 11) Haas, S. J., Vos, T., Gilbert, R. E., Krum, H. : Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am. Heart. J.*, 146 : 848-853, 2003
- 12) 藤田正俊, 寺本民生, 河盛隆造, 松岡博昭 他 : わが国の生活習慣病患者治療の実態と新しい患者指導

- プログラムの有用性の検討：心臓, 44 : 425-435, 2012
- 13) 池田匡, 井山壽美子, 松尾ミヨ子, 倉鋪 桂子
他：2型糖尿病における血清脂質および血圧の管理：米子医誌, 51 : 218-223, 2000
- 14) 松本一成, 藤島圭一郎, 森内昭江, 最勝寺弘恵：糖尿病診療ガイドラインの有用性に関する検討ー目標達成数と心血管イベントの関係ー. 糖尿病, 53 : 396-401, 2010
- 15) 清野弘明：糖尿病合併高コレステロール血症患者における冠危険因子の管理状態の評価 Prog. Med., 29 : 3083-3091, 2009
- 16) 寺本民生, 藤田敏郎：わが国における, 生活習慣病とその薬物療法の現状と課題 Prog. Med., 30 : 1437-1449, 2010
- 17) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKBDS 34). Lancet, 352 : 854-865, 1998
- 18) Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. A., Erdmann, E., *et al.* : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. Lancet, 366 : 1279-1289, 2005
- 19) Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S.G., Dahlof, B., *et al.* : Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. Lancet, 351 : 1755-1762, 1998
- 20) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group : Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the diabetes control and complications trial. Am. J. Cardiol., 75 : 894-903, 1995
- 21) Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N, Jensen, G. V., *et al.* : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med., 348 : 383-393, 2003

Tokushima Hypertension · Diabetes Study2011

-Current status of hypertension and diabetes treatment in Tokushima-

Takeshi Nishiuchi¹⁾, Norio Nagase²⁾, Machiko Komatsu¹⁾, Yasue Fukushima³⁾, Hidesato Okushi⁴⁾, Hiroaki Mitani⁵⁾, Kentaro Yata⁶⁾, Masashi Akaike⁷⁾, and Yoshikazu Hiasa⁸⁾

¹⁾Kawashima Hospital, ²⁾National Hospital Organization Higashi Tokushima Medical Center, ³⁾Fukushima Internal Medicine, ⁴⁾Okushi Cardiovascular Clinic, ⁵⁾Mitani Clinic, ⁶⁾Yata Clinic, ⁷⁾Department of Medical Education, Institute of Health Biosciences, University of Tokushima Graduate School, ⁸⁾Tokushima Red Cross Hospital

SUMMARY

Cardiologists and diabetologists in Tokushima Prefecture investigated patients with hypertension and diabetes mellitus on treatment in 2011. The findings were compared with our year-2004 data. The study population comprised 236 patients with hypertension and diabetes mellitus being treated by cardiologists (C2011group), and 395 patients with the same condition being treated by diabetologists (D2011group). The mean number of antihypertensives used per patient was 1.9 for the C2011 group and 1.6 for the D2011 group. In these two groups, calcium antagonists were the most frequently used drugs. Renin-angiotensin system (RAS) inhibitors were used in 71.5% of the patients in the C2011 group and 70.0% in the D2011 group. The ratio of patients meeting the blood pressure criteria of the Japan Hypertension Society Guidelines was 21.6% for the C2004 group, 22.9% for the D2004 group, 29.1% for the C2011 group, and 18.2% for the D2011 group. The mean number of antidiabetics used per patient was 1.3 for the two groups, glimepiride being most frequently used (38.5% for the C2011 group, 58.1% for the D2011 group), followed by α -glucosidase inhibitors and pioglitazone. Frequency of use of biguanide increased compared with 2004. The ratio of patients with HbA1c<6.5% was 40.7% for the C2004 group, 21.9% for the D2004 group, 46.5% for the C2011 group, and 49.0% for the D2011 group; a significant improvement was observed in the D2011 group compared with the D2004 group. The serum cholesterol control rate was 49.7% for the C2004 group, 45.0% for the D2004 group, 60.9% for the C2011 group, and 56.5% for the D2011 group. The ratio of patients achieving good control for all three parameters (blood pressure, blood glucose level, serum lipid level) was low at 7.6% for the C2004 group, 6.7% for the D2004 group, 9.4% for the C2011 group, and 9.0% for the D2011 group. This managerial situation for the condition is unsatisfactory, necessitating efforts for even better control.

Key words : diabetes mellitus, hypertension, antihypertensive therapy, antidiabetes therapy, risk factor, cholesterol level

原 著 (第7回若手奨励賞受賞論文)

病院間連携で社会復帰を目指す

—約10分間の心停止にも関わらず病院間連携で社会復帰した Brugada 症候群の一例を通じて—

高橋直希¹⁾, 上山裕二¹⁾, 山中明美^{1,2)}, 吉岡一夫³⁾, 今中秀光⁴⁾

¹⁾医療法人 倚山会 田岡病院救急科

²⁾同 麻酔科

³⁾同院長・外科

⁴⁾徳島大学病院 ER・災害診療部

(平成24年5月31日受付) (平成24年6月6日受理)

【背景】心停止で救急搬送され自己心拍再開 (ROSC) 後に三次病院に転送, 低体温療法により社会復帰した Brugada 症候群を経験した。こうした病院間連携により心停止後の社会復帰を目指す取り組みの検討は少ない。

【目的】当院に搬送された心停止症例の予後調査から, 地域における心肺蘇生の包括的ケアのあり方を探る。【対象と方法】H21.4月からH23.12月の間に当院に搬送された心停止。ウツタイン様式で集計。【結果】心停止149例中ROSC53例。心原性かつ目撃のある症例で初期波形が心室細動であった7例の1ヵ月後生存42.9% (3例), 社会復帰28.6% (2例) だった。【考察】当院の収容した心停止症例の1ヵ月生存率・社会復帰率は高いが, これらは高次病院に転送し質の高い集中治療が行われた症例である。十分な病院間連携を図ることが二次病院での心停止症例の受入を可能にし, その結果患者の社会復帰例増加が期待できる。また三次病院への患者集中が防げるなど, 地域の救急医療体制が維持できる可能性がある。

はじめに

5年毎に改訂されてきた国際蘇生連絡委員会 (International Liaison Committee on Resuscitation; ILCOR) による国際コンセンサス2010 Consensus on Science with Treatment Recommendation (CoSTR) が発表され¹⁾, これに基づいて各国で心肺蘇生ガイドラインが作成された²⁻⁴⁾。今回の改訂では, 心停止後のケア, すなわち酸素濃度と換気量の適正化, 急性冠症候群が疑われる場合の経皮的冠動脈形成術, 低体温療法, early-goal direct な血

行動態の最適化, 血糖管理などといった心拍再開後の集中治療の重要性について言及されるようになったが, この中で特に低体温療法は現時点で唯一の有効性が示された治療法^{5,6)}であり, 心停止後症候群 (post cardiac arrest syndrome; PCAS) の患者に対して早期から開始することが推奨されている。しかし感染症や凝固障害といった合併症に対応しながら低体温療法を行うには多大なマンパワーや医療設備が必要となり, 医療資源が限られている多くの二次救急医療機関において, こうした心停止蘇生後の十分なケアが困難になりつつあるのが現状である。

今回われわれは, 若年者の難治性心室細動 (ventricular fibrillation; VF) 症例に対し, 自己心拍再開 (return of spontaneous circulation; ROSC) 後に低体温療法目的に高次医療機関に転院搬送し, 社会復帰に至った症例を経験した。病院間の連携強化によって心停止症例を社会復帰させる試みについての検討は, これまで十分になされていない。今後このような病院間連携を深めていくことは, 心停止症例を社会復帰させるための有効な方策のひとつではないかと考える。今回経験した症例を提示し, 当院でのこれまでの取り組みについてまとめたので報告する。

症例 31歳男性

主訴: 心停止

既往歴: 特になし

家族歴: 兄が運転中にカーブを直進し, 壁に激突し死亡

現病歴: 2011年8月平日早朝, 大きな物音がしたため母

親が様子を見に行ったところ、居間で倒れているのを発見。呼びかけに反応しないため直ちに救急要請。発見から10分後に救急隊が現場到着し、心停止を確認、心肺蘇生 (cardiopulmonary resuscitation; CPR) が開始された。バイスタンダー CPR なし。現場で自動体外式除細動器 (automated external defibrillator; AED) を装着したところ、VF と診断され AED による除細動が施行された。CPR 継続しながら車内収容、当院搬送途中の車内でも VF 継続しており、除細動が繰り返し行われた。発見から23分後に当院到着となった。

初療室収容後の経過：

CPR 継続されながら初療室へ入室。救急隊によりすでに4回の除細動が行われていた。入室後もVFが持続し、AEDで5回目の除細動施行した後、末梢静脈ルート確保、アドレナリン1mg静注。以後もVF持続していたため、二次救命処置 (advanced life support; ALS) に準拠したCPRを継続しながら除細動が行われた。救急隊が施行した4回と合わせて計11回の除細動が行われ、心停止から47分後 (病着から24分後) にROSCとなった。

ROSC後も意識障害が遷延していたこと、また他に大きな合併症がなく、目立った既往もないことなどから、低体温療法の適応であると考えられた。同日午前9時30分、同じ二次医療圏内にある大学病院救急集中治療部ICUに紹介、転送となった。

大学病院搬送後の経過 (図1)：

大学病院搬送時の心電図 (図2 A~C) より高位肋間右側胸部誘導において coved 型の ST 上昇を認め、家族歴などから Brugada 症候群と診断された。搬送後速やかに低体温療法が導入され、同日正午には33.0度まで冷却された。第3病日には復温完了となったが、その時点

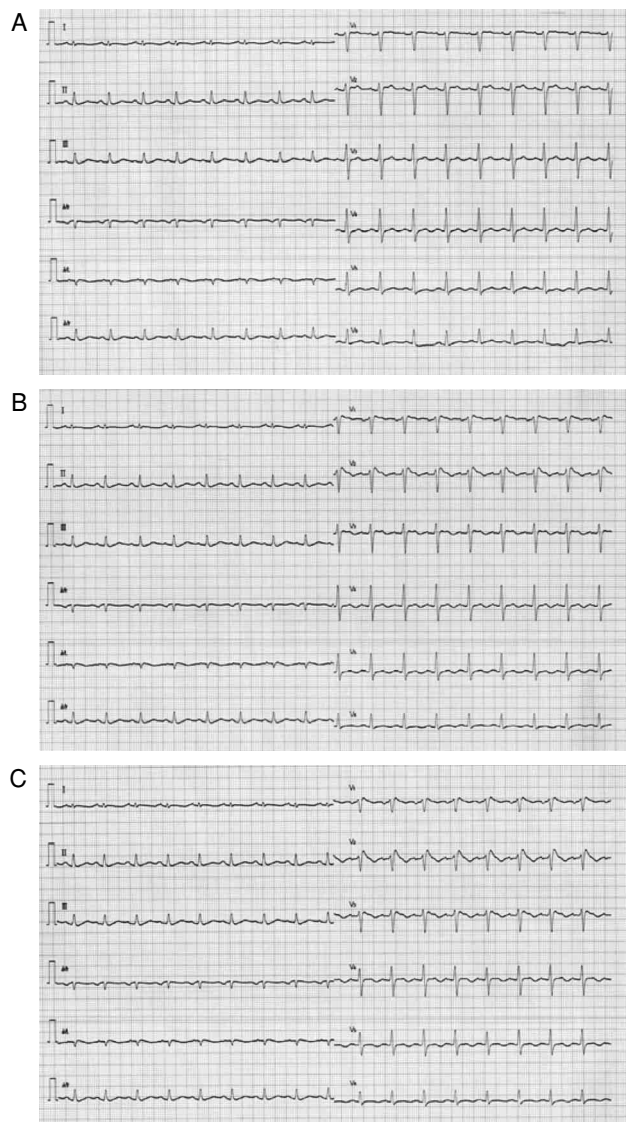


図2 A~C 大学転送時の心電図：
 A (通常肋間) V2誘導で saddleback 型の ST 上昇を認める
 B (1 肋間高位) V2誘導で coved 型の ST 上昇を認める
 C (2 肋間高位) V2誘導での coved 型の ST 上昇がより明らかに認められる

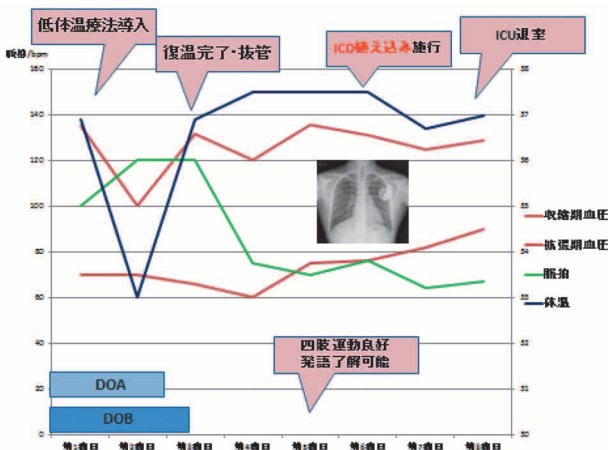


図1 大学病院転送後の経過

で体動、自発呼吸を認めたため抜管された。第4病日には脳波が測定され、異常所見がないことが確認された。第6病日には植え込み型除細動器の埋め込み術が施行され、第8病日にはICU退室となった。第21病日にはグラスゴー・ピッツバーグ脳機能・全身機能カテゴリーにおいて cerebral-performance category (CPC) 1, overall-performance category (OPC) 1 の状態であると判断され、退院、完全社会復帰された。

本症例を通じて、心停止症例を集中治療が可能な三次救急医療機関に直接搬送するのがいいのではないかと

いう疑問が生まれた。しかし、心停止症例の多くは蘇生に反応せず初療室で亡くなってしまふ。また心停止が直接三次救急医療機関に搬送されるようになると、患者の集中、現場からの搬送時間の延長、といった問題点も生じる。病院間連携を密にとり、直近二次救急医療機関に収容され ROSC が得られた症例のうち適応例に絞って集中治療の可能な医療機関に転院搬送することが社会復帰につながるのであれば、二次救急医療機関でも心停止症例の受入・初療を行ってよいのではないだろうか。そこで当院での心停止受入後の現状を集計、検討を行った。

目的

当院に搬送された心停止症例の予後を解析することを通じて、地域における心肺蘇生に関する包括的ケアのあり方を探る。

対象と方法

平成21年4月から23年12月までの2年9ヵ月間に当院に搬送された心停止について、診療録から retrospective に調査した。これらはウツタイン様式で集計した。

結果

当院の受け入れた心停止症例は救急車来院144例、walk-in での来院1例、施設車で来院4例の合計149例だった。原因別では心原性が57.0% (85例) を占め、非心原性、外因性がいずれも21.4% (32例) と続いた。

原因別の転帰をみると、心原性では85例中32例(37.6%)が自己心拍再開しており、非心原性では32例中8例(25.0%)、外因性では32例中13例(40.6%)で自己心拍が再開していた(図3 A~C, 表1)。

1ヵ月後の生存率、社会復帰率は、「心原性かつ市民により目撃されたもの」では、1ヵ月後生存率が36例中3例(8.3%)、1ヵ月後社会復帰率36例中2例(5.6%)と全国平均や徳島県平均と比較して遜色ないものとなった。また「心原性かつ市民により目撃された症例で初期心電図波形が心室細動もしくは無脈性心室頻拍であったもの」に限ってみると、1ヵ月後生存率が7例中3例(42.9%)、1ヵ月後社会復帰率7例中2例(28.6%)であり、いずれも全国平均や徳島県平均を上回った(表2)。ROSC後に当院から転院搬送された症例の詳細では、観察期間中10例の転送例があり、うち2例が社会復帰した(表3)。

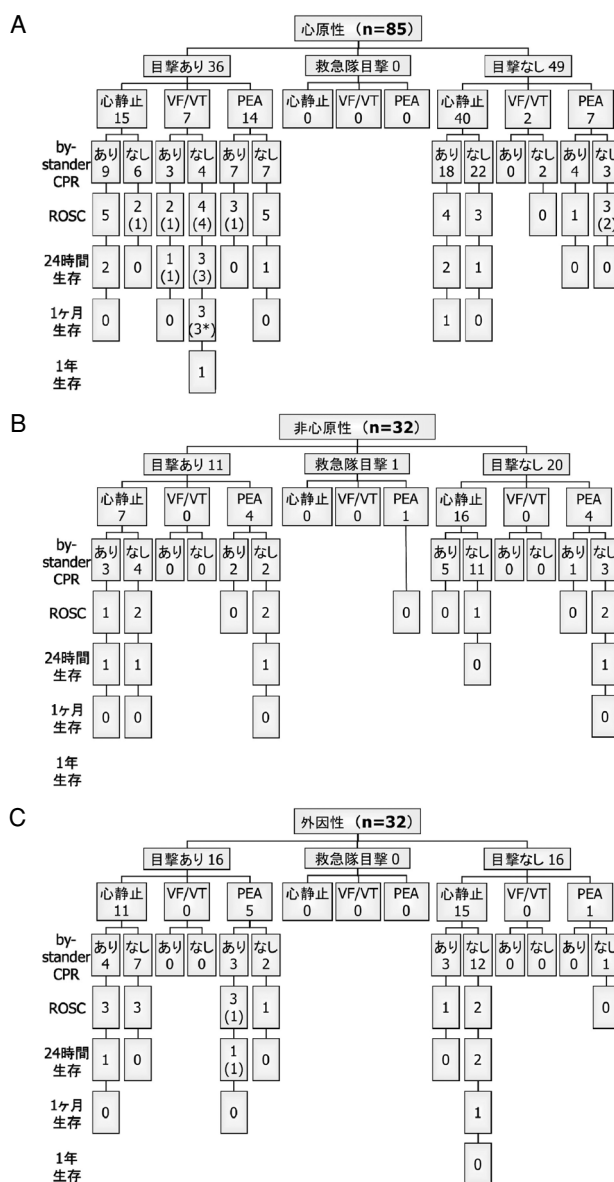


図3 A~C 当院における心停止の転帰
A 心原性心停止の転帰
B 非心原性心停止の転帰
C 外因性心停止の転帰

表1 原因別 ROSC 率と社会復帰率

	症例数	ROSC	ROSC 率 (%)	転送	社会復帰
心原性	85	32	37.6	9	2
非心原性	32	8	25.0	0	0
外因性	32	13	40.6	1	0
全体	149	53	35.6	10	2

表2 1ヵ月後生存率, 社会復帰率の比較

	1ヵ月後 生存率 (%)			1ヵ月後 社会復帰率 (%)		
	自施設	全国	徳島県	自施設	全国	徳島県
心原性かつ市民により目撃されたもの	3/36 =8.3	10.0	6.1	2/36 =5.6	5.7	3.2
心原性かつ市民により目撃された症例で, 初期心電図波形がVF又は無脈性VTであったもの	3/7 =42.9	26.9	14.4	2/7 =28.6	17.1	8.4

全国・徳島県のデータはH17-22年の6ヵ年集計⁷⁾

表3 自己心拍再開後に当院から転院搬送された症例

発症曜日・時刻	年齢性別	状況	心停止の原因	目撃	救急隊波形	by-stander	病着からROSCまでの時間	死亡日
月 17:50	54女	台所で倒れた	心原性(確定)	あり	PEA	あり	9(分)	16時間後
月 10:03	83男	店内で倒れた	心原性(確定)	あり	VF	なし	4	5日後
木 10:04	73男	嘔吐後意識消失	心原性(除外診断)	あり	VF	あり	2	25時間後
月 8:20	76女	自宅で倒れた	心原性(除外診断)	あり	asystole	なし	7	4時間後
土 20:00	64男	飲食店のトイレで倒れていた	心原性(除外診断)	なし	PEA	なし	15	8時間後
月 20:20	76男	サウナの浴槽で沈んでいる	心原性(除外診断)	なし	PEA	なし	10	2時間後
土 9:44	74男	自転車にまたがった状態で倒れた	心原性(疑い)	あり	VF	なし	12	CPC3*
火 6:36	31男	自室で倒れた	心原性(確定)	あり	VF	なし	24	社会復帰
土 17:35	74女	路上で倒れた	心原性(除外診断)	あり	VF	なし	0	社会復帰
水 8:30	69女	食事中に窒息	外因性(窒息)	あり	PEA	あり	16	25時間後

*CPC3:日常生活に介助が必要な状態

考 察

本症例が社会復帰できた理由はいくつかあるが, まず初期波形VFに対し, 現場からの迅速な胸骨圧迫と除細動が行われたことが挙げられる。通常, 心停止から1分経過するごとに7-10%ずつ蘇生率が低下するといわれているが, 救急救命士制度の充実により心停止から除細動までの時間は大幅に短縮されつつある。2006年に大阪で得られたウツタイン統計によると, 心停止から救急隊による除細動までに要する時間は中央値で9分にまで短縮されている⁸⁾が, 本症例でも発症10分後に救急隊による最初の除細動が行われていた。こうした迅速な除細動により心停止症例の社会復帰率は着実に改善している。ただ今回最初の10分間にバイスタンダーによる胸骨圧迫は行われていなかったのは残念であった。全国ウツタイン統計(2009年)ではバイスタンダーCPRの実施割合

は50%前後に達しており, これは世界的にみても高い実施割合であるものの, 依然半数の症例は救急隊到着までCPRを受けることができていない。またCPRが行われていたとしてもその質は十分ではない場合が多い。市民へのさらなる啓発が求められる。

ついで, 病院収容までの時間が影響した可能性が挙げられる。本症例では直近の二次救急医療機関である当院が収容先として選定され, 現場出発から7分後に当院に到着, ALSガイドラインに準拠した心肺蘇生が継続して行われた。心停止症例は最重症であるため, 現場において初めから三次救急医療機関が選定されることも多いが, 本症例のような難治性VF症例では速やかな薬物療法などの二次救命処置が必要となる。難治性VFは薬物投与が行われないと蘇生に難渋することから, 搬送時間の短い直近救急医療機関である当院を選定した救急隊の判断は妥当であったと思われる。

しかし本症例が社会復帰した最大の理由は、質の高い集中治療が行われたことではないかと考えられる。心停止に起因する全身の臓器虚血及びROSC後の再灌流による臓器障害に起因するPCASに対しては、質の高い集中治療が推奨されている。各国のガイドライン2010でもこの点が強調されており、特に低体温療法は転帰改善効果が報告されている^{5,6)}。今回は低体温療法の適応があると判断され、迅速な転院搬送が行われたが、たとえ自己心拍が再開しても従来の保存的治療のみでは脳蘇生には至らず社会復帰は困難だったかもしれない。マンパワーや医療資器材が豊富な環境での集中治療が日常的に行われている高次救急病院に速やかに転院搬送されることによってこそ、心停止症例の社会復帰への道が開かれるのではないだろうか。われわれはこれまでに心停止症例を全例三次救急医療機関に搬送とする必要はないことを報告してきた⁹⁾。その理由は、心停止症例はたとえ集中治療が可能で病院に搬送されたとしても集中治療を受けることなく初療室で亡くなるケースが多いこと、市中心部から離れた郊外の救命救急センターへの搬送では搬送時間がかかり二次救命処置の開始が遅れること、一部の救急病院に患者が集中すると円滑な初期診療に支障をきたすようになること、などがあるからである。この点からみても、心停止症例を直近の二次救急医療機関がまず収容し、ROSC例のうち集中治療の適応例に限って高次医療機関に転送する体制も許されると考えている。

最後に、わが国では毎年約10万人の救急隊の関わる院外心停止が発生しており、病院前救急医療体制の整備と院外心停止例の救命率向上は最も重要な医療政策のひとつとなっている。今回ウツタイン様式での蘇生率、社会復帰率を算出したが、当院での「心原性かつ市民により目撃された症例で初期心電図波形がVFであったもの」の1ヵ月後生存率は42.9%、1ヵ月後社会復帰率は28.6%であり、全国平均や徳島県平均と比べると高く、これは病院前救急医療から当院における心肺蘇生の質が充実したものであることを客観的に示していた。しかし、非VF例も含めると、目撃のある症例でも院外心停止からの1ヵ月後生存率は8.3%、社会復帰率は5.6%と低く、さらなる救命率向上が求められる。

三次救急医療機関への救急患者の集中は国を挙げて是正すべき課題である。このためには二次救急医療機関がしっかりと救急車を受け入れる体制作りが必要である。厚生労働省は現在、診療実績に応じた二次救急医療機関への支援の充実、地域の医療機関が連携しての救急医療

体制の整備、また救急医療を担う医師の労働環境の改善、などの施策を順次検討しているという。一日も早くこれらの政策が実現することで、地域の救急医療体制が維持・発展されていくことに期待したい。

文 献

- 1) Hazinski, M. F., Nolan, J. P., Billi, J. E., Böttiger, B. W., *et al.*: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*, 122: S250-75, 2010
- 2) Field, J. M., Hazinski, M. F., Sayre, M. R., Chameides, L., *et al.*: Executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 122: S640-56, 2010
- 3) Nolan, J. P., Soar, J., Zideman, D. A., Biarent, D., *et al.*: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*, 81: 1219-76, 2010
- 4) 日本救急医療財団, 日本蘇生協議会, ガイドライン作成合同委員会: JRC 蘇生ガイドライン2010. へるす出版, 東京, 2011
- 5) The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.*, 346: 549-56, 2002
- 6) Bernard, S. A., Gray, T. W., Buist, M. D., Jones, B. M., *et al.*: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med.*, 346: 557-63, 2002
- 7) 総務省消防庁: 平成22年版 救急・救助の現況. 総務省消防庁, 2010
- 8) Iwami, T., Nichol, G., Hiraide, A., Hayashi, Y., *et al.*: Continuous improvements in "chain of survival" increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. *Circulation*, 119: 728-34, 2009
- 9) 上山裕二, 山中明美, 吉岡一夫, 三村誠二 他: 院外CPA症例を全例三次対応とするのではなく直近二次も選択肢に入れるべきである. *日本救急医学会雑誌*, 13: 250, 2010

A Case of Brugada syndrome who completely recovered from out-of-hospital cardiac arrest because of good inter-hospital coordination

Naoki Takahashi¹⁾, Yuuji Ueyama¹⁾, Akemi Yamanaka^{1,2)}, Kazuo Yoshioka³⁾, and Hideaki Imanaka⁴⁾

¹⁾Department of Emergency Medicine, ²⁾Department of Anesthesiology, ³⁾Department of Surgery, Izankai TAOKA Hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾ER · Disaster Department, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Background: We present a case of Brugada syndrome, who fully recovered from out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) because of good coordination between the emergency room (ER) of a community hospital and the intensive care unit (ICU) of a university hospital. However, effects of inter-hospital coordination on outcomes after OHCA need further elucidation. **Objectives:** To clarify the role of inter-hospital coordination in OHCA cases in Tokushima City, Tokushima, Japan. **Methods:** In accordance with the Utstein-style, we reviewed medical records of OHCA patients who visited our ER from April 2009 to December 2011. **Results:** Of 149 cases, 53 patients achieved return of spontaneous circulation (ROSC) after OHCA. While seven patients experienced witnessed cardiogenic arrest due to ventricular fibrillation, 3 patients (42.9%) among them survived at 1 month and 2 patients (28.6%) obtained satisfactory neurological recovery. **Discussions:** The survival rate of OHCA patients in our ER was better compared to the national survey. We speculated the reason of good outcome was that we appropriately transferred the patients to the advanced hospital ICU for high-integrity care. Good inter-hospital coordination should be organized to enhance full recovery in OHCA patients. This strategy may also prevent the concentration of patients requiring emergency medical care to few specific hospitals such as emergency medical centers. **Conclusions:** We rescued a case of OHCA thanks to good inter-hospital coordination. We should develop a safety net further for community residents.

Key words: out-of hospital cardiac arrest, utstein style, brugada syndrome, good inter-hospital coordination

原 著

7対1看護体制導入後の急性期病院一般病床における看護師の人員配置に対する評価

宮川 操¹⁾, 安原由子²⁾, 谷岡哲也²⁾

¹⁾徳島文理大学保健福祉学部看護学科基礎看護学

²⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部看護学講座看護管理学分野

(平成24年7月10日受付) (平成24年8月2日受理)

入院患者7人に対し看護職員1人以上を配置する7対1看護体制が新設され5年が経過した。本研究は7対1看護体制の導入で、看護必要度に応じた人員配置ができているかを検証し、適正な人員配置をするための改善要因を明らかにすることを目的に、郵送による質問紙調査を行った。調査対象は中四国の急性期病院28施設の病棟師長196人であった。分析の結果、7対1看護体制の導入により、看護師数は増加していた。しかし、看護師増員の大部分は新人看護師で配置されていると考えられた。また、看護必要度に応じた傾斜人員配置になっておらず、経験の浅い新人看護師の増加は臨床現場での実践力の低下を引き起こし、実質上の人員不足が生じていると考えられた。更に、病床稼働率と看護師数の間に相関は無く、忙しさに応じた人員配置ができていないと推察された。適正な人員配置には、必要ケア量の適正な測定と看護師の実践能力を考慮した看護師配置が必要であることが示唆された。

はじめに

日本においては、1958年に「基準看護制度」が創設され、医療法に基づく人員配置基準である入院患者対看護要員4:1が規定された。その後、新看護体制となり看護職員の配置規準は最高2:1(現在の実質配置では、入院患者10人に対し看護職員1人を配置する10:1にあたる)にまで向上した^{1,2)}。更に、「21世紀の国民医療」指針(1997年)³⁾では、看護必要度を加味した評価の必要性が提示され、2006年に7対1看護配置基準(患者7人に対し看護職員1人以上を実質配置することで、改訂前の人員配置基準では1.4:1にあたる)が新設され、2009

年までに780施設がその届出を行った⁴⁾。

7対1看護体制を導入した病院が看護必要度の評価に基づいて看護職員を適正に配置でき、看護の質や労働環境などの改善につながったかどうかを検証することが必須である。また、適正人員配置をするための改善の方向性を示すための評価研究が急務である。本研究は、7対1看護体制の導入で、看護必要度に応じた人員配置ができているかどうかを検証することを目的とした。

調査方法

調査対象者は中四国の急性期病院一般病床で、7対1看護体制を導入している病院のうち、アンケート調査に同意の得られた28病院の病棟看護師長とした。

看護必要度は一般病棟用の重症度・看護必要度に係る基準⁵⁾に準じ、A得点(モニタリング及び処置等に係る得点)は2点、B得点(患者の状況等に係る得点)は3点で切り分け4群に分類して分析した。1群はA得点2点以上かつB得点3点以上(重症度が高く日常生活動作(Activities of Daily Living:以下ADLとする)の自立度が低い)、2群はA得点2点以上かつB得点3点以下(重症度が高くADLの自立度が高い)、3群はA得点2点以下かつB得点3点以上(重症度が低くADLの自立度が低い)、4群はA得点2点以下かつB得点3点以下(重症度は低くADLの自立度は高い)とした。

調査期間は2010年7月から同年8月までとし、調査方法は郵送法による自記式アンケート調査(2週間の留め置き法)とした。

統計学的解析方法として、SPSS(Ver11.0 J, for win-

dows) を用い、病棟への看護職員配置数と病床稼働率、看護必要度の相関をみるために Pearson の積率相関係数の検定、病棟への看護職員配置数と傾斜配置の判断基準の関係ならびに勤務帯毎の看護師数を導入前後で比較するために等分散性の検定を行った上で平均値の差の検定を行った。また、病棟への看護職員配置数と看護必要度で Kruskal-Wallis の検定を行った。更に、勤務帯毎の看護師数を導入前後で比較するために、等分散性の検定を行った上で平均値の差の検定、看護必要度で比較するために Kruskal-Wallis の検定もしくは Mann-Whitney の U 検定を行った。

結 果

1. 基本属性

研究への参加者は28施設、196人（回収率81.7%）であった。7対1看護体制の対象病床数は300床以下が12施設（42.9%）、301～400床が2施設（7.1%）、401～500床が3施設（10.7%）、501～600床が3施設（10.7%）、601～700床が5施設（17.9%）、700床以上が3施設（10.7%）であった。

2. 看護師の傾斜配置の判断基準と病棟への看護職員配置数

7対1看護体制導入後の1床あたりの看護師数は病院全体で 0.62 ± 0.10 人であった。看護管理者の傾斜配置の判断基準は、看護必要度が12施設（42.9%）、新看護体系が5施設（17.9%）、病床稼働率が1施設（3.6%）、業務量調査結果が1施設（3.6%）、その他が9施設（32.0%）であった。その他には「病床数」「労使協定」「夜勤回数月8回以内の規定を満たすことができる人員配置」「複数の項目の組み合わせ」があった。

看護管理者の傾斜配置の判断基準を、「看護必要度と答えた施設を X 群」、「看護必要度以外を Y 群」とし、看護必要度別の看護師配置数を比較したところ有意差は認められなかった（表1）。また看護必要度を傾斜配置の判断基準としている群において、看護必要度別に病棟に配置された看護師数を比較すると、4群の間に有意差は認められなかった。（表2）。

3. 病床稼働率、看護必要度および看護職員配置数との相関関係

1ベッドあたりの看護師数と新人看護師数（ $r=0.37$,

表1 傾斜配置の判断基準における看護必要度別看護師配置数

看護必要度	病棟数	傾斜配置の判断基準		t 値	p 値
		X 群 (看護必要度)	Y 群 (その他)		
		平均値±SD (人)	平均値±SD (人)		
1 群	10 : 14	0.68 ± 0.11	0.63 ± 0.08	1.29	n. s.
2 群	1 : 3	0.68	0.65 ± 0.11	0.47	n. s.
3 群	22 : 32	0.58 ± 0.09	0.60 ± 0.10	0.75	n. s.
4 群	21 : 41	0.63 ± 0.11	0.61 ± 0.10	0.72	n. s.

Student's t 検定 n. s. : not significant

表2 看護必要度を基準としている群における看護必要度別の看護師配置数の比較

n	1 群 (10)	2 群 (1)	3 群 (22)	4 群 (21)	χ^2 値	p 値
平均値±SD (人)	0.68 ± 0.11	0.68	0.58 ± 0.09	0.63 ± 0.11	6.60	n. s.

Kruskal-Wallis 検定 n. s. : not significant

- 1 群：看護必要度 A 得点 2 点以上かつ B 得点 3 点以上
 2 群：看護必要度 A 得点 2 点以上かつ B 得点 3 点以下
 3 群：看護必要度 A 得点 2 点以下かつ B 得点 3 点以上
 4 群：看護必要度 A 得点 2 点以下かつ B 得点 3 点以下

$p < 0.01$), 1ベッドあたりの看護師数と看護必要度 A 得点 ($r=0.18$, $p < 0.05$), 更に、看護必要度 A 得点と B 得点 ($r=0.55$, $p < 0.01$) の間にそれぞれ正の相関関係が認められた。しかし、病床稼働率と1ベッドあたりの看護師数、新人看護師数、看護必要度との間には相関はなかった（表3）。

4. 7対1看護体制導入前後の勤務帯別看護師1人あたりの患者数の比較

看護師1人当たりの患者数は、日勤では導入前は 4.26 ± 1.27 人、導入後は 3.63 ± 1.05 人、準夜では導入前は 12.86 ± 3.48 人、導入後は 11.79 ± 2.92 人、深夜では導入前は 13.93 ± 3.93 人、導入後は 12.38 ± 3.17 人で、全ての勤務帯において導入後に有意に ($p < 0.001$) 減少していた（表4）。

5. 7対1看護体制導入前後の看護必要度別による勤務帯別看護師数の比較

勤務帯別の看護師数を看護必要度4群間で比較したが、群間では有意差が無いことを確認した（表5）。そこで、

表3 病床稼働率，看護必要度および看護職員配置数との相関関係

		1ベッドあたりの 看護師数	1ベッドあたりの 新人看護師数	病床稼働率	看護必要度 A 得点	看護必要度 B 得点
1ベッドあたりの 看護師数		—				
1ベッド当たりの 新人看護師数	相関係数	0.37	—			
	p 値	**				
	n	187				
病床稼働率	相関係数	-0.06	0.08	—		
	p 値	n. s	n. s			
	n	176	176			
看護必要度 A 得点	相関係数	0.18	0.03	0.04	—	
	p 値	*	n. s	n. s		
	n	150	150	151		
看護必要度 B 得点	相関係数	0.11	0.001	0.04	0.55	—
	p 値	n. s	n. s	n. s	**	
	n	150	150	151	154	

Pearson の積率相関係数 *p<0.05 **pp<0.01 n. s.: not significant

7対1看護体制導入前後で比較した。

1群では日勤務のみ有意差が認められ，導入前は8.59±2.21人，導入後は10.04±2.37人で看護師数は有意に

表4 7対1看護体制導入前後の勤務帯別看護師1人あたりの患者数の比較

勤務帯	病棟数	7対1看護体制 導入前 (人)	7対1看護体制 導入後 (人)	t 値	p 値
日勤	157:171	4.26±1.27	3.63±1.05	4.87	***
準夜	170:173	12.86±3.48	11.79±2.92	3.08	***
深夜	169:171	13.93±3.93	12.38±3.17	4.00	***

Student's t 検定 ***p<0.001

1看護師あたりの患者数=病床数×病床稼働率÷看護師数

増加していた (p<0.05)。3群では全ての勤務において有意差が認められた。日勤務では導入前は9.34±2.50人，導入後は10.97±2.88人 (p<0.01)，準夜勤務では導入前は3.05±0.55人，導入後は3.63±1.23人 (p<0.01)，深夜勤務では導入前は2.84±0.62人，導入後は3.43±1.22人 (p<0.01) であり，看護師数は有意に増加していた。4群では全ての勤務において有意差が認められた。日勤務では導入前は9.82±2.86人，導入後は11.67±3.72人 (p<0.01)，準夜勤務では導入前は2.98±0.57人，導入後は3.60±1.01人 (p<0.001)，深夜勤務では導入前2.76±0.56人，導入後は3.49±1.07人 (p<0.001) であり看護師数は有意に増加していた (表6)。

表5 7対1看護体制導入後の看護必要度による勤務帯別の看護師配置数の比較

		1群	2群	3群	4群	X ² 値	p 値
日勤	病棟数	25	6	55	65	14.11	n. s
	平均値±SD (人)	10.04±2.37	11.33±3.9	10.97±2.88	11.67±3.72		
準夜	病棟数	25	6	56	67	20.83	n. s
	平均値±SD (人)	3.12±0.91	3.67±0.94	3.63±1.23	3.60±1.01		
深夜	病棟数	25	5	56	65	19.97	n. s
	平均値±SD (人)	3.04±0.96	3.4±0.8	3.43±1.22	3.49±1.07		

Kruskal-Wallis 検定 n. s.: not significant

表6 7対1看護体制導入前後の看護必要度による勤務帯別看護師数の比較

		病床数	導入前 (人)	導入後 (人)	U 値	p 値
1 群	日勤帯	22:25	8.59±2.21	10.04±2.37	2.17	*
	準夜帯	24:25	2.79±0.58	3.12±0.91	1.51	n. s.
	深夜帯	24:25	2.75±0.60	3.04±0.96	1.26	n. s.
2 群	日勤帯	6:6	10.00±4.28	11.33±3.90	0.56	n. s.
	準夜帯	6:6	3.33±0.75	3.67±0.94	0.69	n. s.
	深夜帯	6:5	3.33±0.75	3.40±0.80	0.15	n. s.
3 群	日勤帯	56:55	9.34±2.50	10.97±2.88	3.18	**
	準夜帯	56:56	3.05±0.55	3.63±1.23	3.22	**
	深夜帯	56:56	2.84±0.62	3.43±1.22	3.23	**
4 群	日勤帯	67:65	9.82±2.86	11.67±3.72	3.21	**
	準夜帯	64:67	2.98±0.57	3.60±1.01	4.30	***
	深夜帯	63:65	2.76±0.56	3.49±1.07	4.81	***

Mann-Whitney の U 検定 ***p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001 n. s. : not significant

1 群：看護必要度 A 得点 2 点以上かつ B 得点 3 点以上

2 群：看護必要度 A 得点 2 点以上かつ B 得点 3 点以下

3 群：看護必要度 A 得点 2 点以下かつ B 得点 3 点以上

4 群：看護必要度 A 得点 2 点以下かつ B 得点 3 点以下

考 察

7対1看護体制の導入の目的は、手厚い看護が必要な患者の実状に合わせた適正な看護人員を確保することである。7対1看護体制の現状を本調査結果から検証すると、7対1看護体制導入後の100床あたりの看護師数は62人となり、厚生労働省調査（2005年）の49.2人と比較すると看護師数は増加していた。しかし、アメリカの233.0人、英国の232.0人など OECD 加盟国と比較する⁶⁾と看護師数は格段に少ない結果であった。

まず、看護管理者の傾斜配置の適切性について考察する。7対1看護配置基準は対象病棟全体の病床数に対する基準となっているため、看護要員を看護の必要度が高い病棟に傾斜配分することが可能である。本調査結果では傾斜配置の判断基準は、看護管理者の40%以上が看護必要度と回答していた。2005年の松永らの報告⁷⁾では看護必要度を人員配置の評価基準として採用している病院は無かったことからみると、看護管理者の傾斜配置の判断基準が従来の病床に対する看護師数から看護必要度へと変わってきていることがうかがえる。しかし、実際に病棟に配属された看護師数をみると、傾斜配置の判断基準が看護必要度であるかどうかに関わらず有意差は認められなかった。そのうえ看護必要度を傾斜配置の判断基準とした施設においても、1ベッドあたりの看護師数は看護必要度による比較で有意差は認められなかった。このことから、7対1看護体制導入後も看護必要度に応じた人

員配置になっているとはいえないと考えられた。

また、看護必要度別でみると A 得点が 2 点以下の重症度が低い病棟において全勤務帯で 7対1看護体制導入後に看護師数は有意に増加していた。しかし、A 得点も B 得点も高い病棟では日勤務のみの有意差であったことから考えると、増員した看護師が重症度の低い病棟により多く配置されたと判断できる。

濃沼ら⁸⁾が看護度と看護必要度の関係から看護量調整係数を求めた結果から考えると、重症度が高く ADL の援助が必要な病棟（1群）は看護必要量が多いはずである。しかしながら、看護必要度別の看護師数に有意差がなかったことを考慮すると、1群の看護師数が適切かどうかについては検討の余地がある。

また、傾斜配置の基準に新看護体系や労使協定、夜勤回数をあげている施設があることからみると、「診療報酬上の基準」や「労働基準法上の最低基準」を満たすことが優先され、看護必要度を基準に人員配置をしたくてもできない現状があるとも考えられる。

次に、勤務帯別看護師割り振りの適切性について考察する。勤務帯別にみると、1日で業務量の多い日勤に看護師が重点配置され、夜勤は日勤の3倍以上の患者を担当している割合になっていた。これは「病棟毎に1日あたり勤務する看護職員の数が所定の要件を満たす場合は、24時間一定の範囲で傾斜配置することができる⁹⁾」という病院の入院基本料等に関する施設基準が影響していると考えられる。すなわち、患者対看護師配置の1日

平均を7対1で確保すればよく、勤務帯毎の看護師数の規定がないため、1日で業務量の多い日勤務に看護師が重点配置されてしまう結果となっている。このことは看護必要度が勤務帯毎に評価されず、夜間の人員が充足されないことにつながる。

看護師1人あたりの患者数が多いほど、インシデント、看護師の職務不満足、バーンアウトが上昇するという報告がある。また、看護師一人当たり1患者の増加は死亡率を7%、非救命率を7%上昇させるという報告もある¹⁰⁾。患者の安全性を保証するためにも各勤務帯において患者に必要なケアを行うために要する時間数を測定し、各勤務帯の適正な看護師数の確保について検討する必要がある。

また、1ベッドあたりの看護師数と新人看護師数との間には正の相関がみられたことから、看護師の増員は新人看護師の採用でまかなわれていると考えられる。経験の浅い新人看護師が病棟への看護師配置数の頭数に数えられている現状では、新人看護師は一人前の仕事ができないため現場では実質上の人員不足となっていることが推察される。そして、新人看護師の増加は卒後教育に要する時間の増加と新人教育へ中堅看護師の人手が取られることにつながっている¹¹⁻¹³⁾。これは、臨床現場で実践力の低下の一因になっていると考えられた。加えて、入退院時には看護師の業務量が増加するが、病床稼働率と看護師数、看護必要度に相関が無かったことからみると、看護業務の多忙さや看護業務の必要度は看護師の人員配置に反映していないと考える。

現状の7対1看護体制の課題として、看護必要度に応じた適正な人員配置には、必要ケア量の適正な測定と看護師数(量)のみならず看護実践力(質)を考慮した看護師配置数の算定が必要である。

おわりに

本研究は、7対1看護体制の導入で、必要ケア量に応じた適正な人員配置ができていのかどうかを検証した。その結果、7対1看護体制の導入により、看護師数は増加していた。しかし、看護師の増員は新人看護師でまかなわれていた。また、看護必要度による傾斜人員配置になっておらず、経験の浅い新人看護師の増加は臨床現場での実践力の低下を引き起こし、実質上の人員不足を生じていると考えられた。更に、病床稼働率と看護師数の間に相関は無く、多忙度に応じた人員配置ができていな

いと推察された。適正な人員配置には、必要ケア量の適正な測定と実践能力を考慮した看護師配置数の算定が必要であることが示唆された。

文 献

- 1) 井部俊子, 中西睦子: 看護管理学習テキスト看護制度・政策論. 1版, 日本看護協会出版会, 東京, 114-119, 2004
- 2) 小川忍: 診療報酬制度の変遷 看護はどう評価されてきたか. インターナショナルナーシングレビュー, 27(3): 30-38, 2004
- 3) 21世紀の国民医療～良質な医療と皆保険制度確保への指針～: 厚生白書, 平成10年版
- 4) 2009年病院における看護職員需給状況等調査(結果速報). 社団法人日本看護協会, 2010
- 5) 岩澤和子, 筒井和子: 看護必要度第3版. 看護サービスの新たな評価基準. 日本看護協会出版会, 2008
- 6) 社団法人日本看護協会: 人員配置について, [2010年6月アクセス] インターネット<<http://www.nurse.or.jp/home/opinion/teigen/2005pdfteian050915-1pdf#search=>'日本看護協会人員配置について>
- 7) 松永保子, 吉留厚子, 波川京子, 近藤裕子 他: 医療機関における看護要員の配置算定方法の選択および運営での困難. 社会医学研究第23号: 39-45, 2005
- 8) 濃沼信夫: 人的資源に着目した患者安全の医療経済に関する研究. 科学研究費補助金研究成果報告書, 2009
- 9) 基本診療料の施設基準等及びその届出に関する手続きの取り扱いについて. 厚生労働省. 保医発第0305002号
- 10) 中島民子: 看護師の人員配置とアウトカム研究に関する文献検討. インターナショナルナーシングレビュー, 27(3): 58-67, 2004
- 11) 新人看護職員研修ガイドライン. 厚生労働省. [2010年6月アクセス] インターネット<<http://www.mhlw.go.jp/>>
- 12) 水口艶子: 7対1取得の現状と新人看護師の臨床研修制度. 看護展望, 32(1): 22-26, 2007
- 13) 7対1看護体制効果の可視化. 国立大学看護部長会議 平成21年度特別委員会E委員会

Evaluation study of the nurse staffing situation in the general ward of an acute hospital after introduction of the nursing system of one nurse for every seven inpatients

Misao Miyagawa¹⁾, Yuko Yasuhara²⁾, and Tetsuya Tanioka²⁾

¹⁾Department of Nursing, Faculty of Health and Welfare, Tokushima Bunri University, Tokushima, Japan

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

SUMMARY

It has been 5 years since an introduction of the nursing system of one nurse for every seven inpatients. The aim of this study was to determine whether this nursing system leads to meet the demands of the inpatients and to clarify improvement factors in adequate personnel distribution. Participants were 196 head nurses of 28 acute hospitals in the Chugoku and Shikoku regions in Japan. As a result of analysis, the numbers of nurses have been increased by the introduction of this system. However, the employing of a large number of new nurses with almost no experience, it caused shortage of personnel, and reduction in nursing service quality. Also, as inclined allocation of personnel was not conducted according to the degree of nursing care need, imbalanced personnel allocation was observed in survey data. Furthermore, there was no significant correlation between bed occupancy rate and the number of nurses; therefore it was thought that there is not staff placement depending on busyness of nurse. For the adequate personnel allocation and careful nursing system, it was thought that calculation of the number of nurse placement based on appropriate measurement of nursing care need and evaluation of nurses' competence was necessary.

Key words : nursing system, adequate personnel distribution, acute hospital, nursing care need, nursing management

原 著

高校生を対象とした喫煙防止教育の効果及び家族への波及効果

奥田 紀久子¹⁾, 中瀬 勝 則²⁾, 近藤 和 也¹⁾, 谷 洋 江¹⁾, 岩佐 幸 恵¹⁾,
高橋 裕 子³⁾, 谷岡 哲 也¹⁾

¹⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部看護学講座

²⁾中瀬医院

³⁾奈良女子大学保健管理センター

(平成24年7月10日受付) (平成24年8月3日受理)

本研究の目的は、高校生を対象とした効果的な喫煙防止教育のあり方を検討することである。2011~2012年にかけて高等学校で喫煙防止に関する講演会を実施し、講演直前、直後及び講演の8ヵ月後に同じ生徒集団630名を調査対象として、無記名自記式アンケート調査を実施した。講演直前と比較して講演後、女子生徒の喫煙に対する意識において、有意な望ましい変化が認められたものの、約8ヵ月後には効果の定着がみられなかったことから、継続的な喫煙防止教育の必要性が示唆された。将来の喫煙行動の抑制力になる可能性が高い教育内容として、がんになりやすいことやニコチンによる依存性の強さ等に加え、男子生徒では「経済的な問題」や「社会的な取り組み」等の項目が、女子生徒では「外見、赤ちゃんへの影響」がそれぞれ有意に高率で選択されていた。家庭内でたばこに関する会話の機会をもつことが、禁煙への取り組みにつながっていることが明らかとなった。

平成22年度にわが国の成人喫煙率が20%を切った(厚生労働省国民健康・栄養調査)のを契機に、政府は「がん対策推進基本計画」の中で、平成34年度までに、国民全体の喫煙率を12%に削減する目標を設定しさらなる取り組みを展開している。成人の喫煙率と同様に、中・高校生においても男女ともに喫煙率は減少傾向にあり、平成19年度の高校3年生の習慣的喫煙者は、男子で4.9%、女子で1.6%となっている¹⁾。しかし、生徒の家庭的背景や友人関係によっては、喫煙のきっかけや、将来の常

習化の危険性を有しているのも事実である²⁾。

文部科学省による現在の学習指導要領では、小学校の体育科で喫煙行為が健康を損なう原因となっていることを理解させるとともに³⁾、中学校では保健体育において喫煙行為の背景に個人の心理状態や、人間関係、社会環境が影響することを知り適切な対処の必要性を理解させることとしている⁴⁾。さらに高等学校の保健体育では、喫煙行為を含めた生活行動が健康と深く関連していることを理解させるとしており⁵⁾、早期から喫煙防止のための教育を講じる教育計画となっている。しかしながら、その教育内容や指導者の選択、時間数等は各学校の裁量に委ねられているのが現状であり⁶⁾、対象者に適した内容の教育内容と方法の検討が急務である。

本研究は、対象生徒の家族背景の実態を踏まえ、今後の高校生への喫煙防止教育及び、子どもを通じた家族への禁煙・防煙教育の波及効果を狙ったアプローチの視点を明らかにすることを課題とした研究の一環である。今回、高校1年生を対象に夏休み前の喫煙防止教育として医師会所属の医師講師が講演会を実施し、その教育効果を検証することを目的として調査・分析を行った。

研究方法

調査期間は平成22年7月~平成24年3月とし、対象は、調査期間中にA県内のB高等学校(公立全日制課程)の1学年に在籍した生徒630名とした。

学校からの依頼を受け、1年次の7月に医師会講師が以下の構成で防煙に関する教育講演を実施した。

- ・喫煙に対するイメージや社会風潮の変遷
- ・テーマの提示（たばこをやめるのは難しい。しかし最初から吸わないのは誰にでもできる簡単なこと。）
- ・メディアリテラシー
- ・現在の国内外の喫煙率
- ・健康増進法による防煙対策の現状
- ・たばこに含まれる成分と病気（がん、COPD、心臓病、脳卒中、不妊症等）
- ・喫煙が及ぼすその他の害（皮膚・粘膜や歯の変化、外見の変化、胎児への影響）
- ・受動喫煙による健康被害の重大性
- ・ニコチン依存症の正体と禁煙

講演は質問時間も含めて50分で、パワーポイントを使って、視覚・聴覚に訴える教授方法を取り入れた。

教育効果を評価するため、上記の内容の講演当日の朝夕のホーム・ルーム時及び、学年末の3月上旬（講演後8ヵ月後）の合計3回、無記名自記式アンケート調査に回答する方法で実施した。各調査ともに学級担任が配布し、各自が回収用の封筒に入れる方法で回収した。担任及び生徒に対し、アンケートの趣旨と回答が強制ではないこと、回答の有無や内容による不利益がないこと、回答上の注意事項等を書面で説明し、回答用紙の提出をもって、調査への同意が得られたものとした。尚、本調査にあたって、調査の実施と内容についてあらかじめ対象校の学校長及び生徒指導部の許可を得て実施した。また、調査結果は個人が特定されない方法で、対象校に報告した。

調査内容は、①性別、②家族の喫煙状況、③家庭内でのたばこに関する会話の有無と内容、④たばこに関連す

る知識、⑤喫煙の抑制力となった講演内容、⑥喫煙に対する意識（1点から5点を割り当てた5件法による）、⑦講演内容の伝達に関するものとした。

回収された回答のうち、性別の記載がないもの、回答の20%以上の欠損値があるものを分析の対象から除外し（表1）、講演前580人分、講演後494人分、学年末566人分を分析の対象とした。

回答内容は数値化し、有意水準を5%として、統計解析を行った。統計解析にはSAS Institute Inc.の統計解析ソフトJMP7を使用し、Fisherの直接確率検定およびDunnnettの多重比較検定を行った。

表1. 性別調査時期別人数

調査時期	男子 n (%)	女子 n (%)	合計 n
講演直前	263 (45.3)	317 (54.7)	580
講演直後	224 (45.3)	270 (54.7)	494
年度末	259 (45.8)	307 (54.2)	566

結 果

1. 家族の喫煙状況

講演前に家族に喫煙者がいると回答したのは、580人中282人（48.6%）、学年末では566人中237人（41.9%）であった。調査時期ごとの家族喫煙者の内訳は表2の通りであった。

2. 家庭内での喫煙に関する会話の有無と内容及び家族喫煙率との関係

家庭内でのたばこに関する会話の有無と内容についての質問に対する回答を表3に示した。講演前は580人中

表2. 家族喫煙者の有無と内訳

性別	調査時期	家族喫煙者 n (%)	父 n (%)	母 n (%)	両親（再掲） n (%)	きょうだい n (%)
男子	講演前 (n=263)	126 (47.9)	100 (38.0)	31 (11.8)	20 (7.6)	8 (3.0)
	学年末 (n=259)	110 (42.5)	87 (33.6)	25 (9.7)	18 (7.0)	10 (3.9)
女子	講演前 (n=317)	156 (49.2)	115 (36.3)	33 (10.4)	18 (5.7)	9 (2.8)
	学年末 (n=307)	127 (41.4)	99 (32.3)	25 (8.1)	15 (4.9)	12 (3.9)
計	講演前 (n=580)	282 (48.6)	215 (37.1)	64 (11.0)	38 (6.6)	17 (2.9)
	学年末 (n=566)	237 (41.9)	186 (32.9)	50 (8.8)	33 (5.8)	22 (3.9)

表3. 家庭内でのたばこに関する会話の有無と内容

性別	調査時期	会話の有無 n (%)	たばこの害 n (%)	禁煙 n (%)	健康 n (%)	お金 n (%)	受動喫煙 n (%)
男子	講演前	126 (47.9)	51 (40.5)	47 (37.3)	72 (57.1)	49 (38.9)	35 (27.8)
	学年末	122 (47.1)	58 (47.5)	51 (41.8)	69 (56.6)	50 (41.0)	42 (34.4)
女子	講演前	196 (61.8)	94 (48.0)	94 (48.0)	107 (54.6)	82 (41.8)	64 (32.7)
	学年末	208 (67.8)	91 (43.8)	107 (51.4)	124 (59.6)	100 (48.1)	83 (39.9)

Fisher's exact test *** : p<0.001

322人 (55.5%), 学年末には566人中330人 (58.3%) が、家庭でたばこに関連する会話をしたことがあると回答していた。

講演前 (p<0.001), 学年末 (p<0.001) とともに男女間で有意な差があり, 女子生徒の方が家庭内でたばこに関する会話をしたと回答した割合が高かった。調査時期による会話の有無に関して有意差は認められなかった。また, 会話の有無と家族喫煙者の有無には有意な関連がみられ, 講演前では会話ありと答えた生徒の家族喫煙者の割合が61.2%であったのに対し, 会話のない家庭では33.0%であり, 家庭内に喫煙者がいる家庭の方が, 生徒がたばこに関連する会話をしたことがあると答える傾向があった。学年末の調査でも同様の結果であった(表4)。

また, 7月の講演前と学年末の3月の家族喫煙者の割合には有意差があり, 会話をしている家族の喫煙率は減少していた。特に健康に関して会話していた場合には, 約13%喫煙率が低下していた。

表4. たばこに関する会話の有無と家族喫煙者の割合の推移

	講演前 (n=580)		学年末 (n=566)		p
	家族喫煙者 n (%)	家族喫煙者 n (%)	家族喫煙者 n (%)	家族喫煙者 n (%)	
会話なし	(n=258) 85 (33.0)	(n=236) 67 (28.4)	n.s		
会話あり	(n=322) 197 (61.2)	(n=330) 170 (51.5)	*		
会話なし	(n=145) 89 (61.4)	(n=149) 78 (52.3)	n.s		
会話あり	(n=141) 104 (73.8)	(n=158) 101 (63.9)	n.s		
健康	(n=179) 108 (60.3)	(n=193) 92 (47.7)	*		
費用	(n=131) 83 (63.4)	(n=150) 91 (60.7)	n.s		
受動喫煙	(n=99) 64 (64.6)	(n=125) 67 (53.6)	n.s		

Fisher's exact test * : p<0.05

3. たばこに関連する知識

たばこに関連する知識については, ①ニコチンの作用, ②一酸化炭素の作用, ③タールの作用, ④受動喫煙や副流煙, ⑤たばこでおこりやすい病気, ⑥依存性, ⑦喫煙に対する社会的な取り組みや風潮, の7項目について自分でだいたい理解できている(説明できる)項目を質問した。表5に示すように, 講演前と学年末では,

表5. たばこに関連する知識

項目	男子			女子		
	講演前 (n=263) n (%)	学年末 (n=259) n (%)	p	講演前 (n=317) n (%)	学年末 (n=307) n (%)	p
ニコチン	145 (55.1)	147 (56.8)	n.s	144 (45.4)	133 (43.3)	n.s
一酸化炭素	111 (52.2)	99 (38.2)	n.s	85 (26.8)	69 (22.5)	n.s
タール	93 (35.4)	87 (33.6)	n.s	79 (24.9)	56 (18.2)	n.s
受動喫煙	159 (60.5)	159 (61.4)	n.s	218 (71.0)	205 (64.7)	n.s
起こりやすい病気	182 (69.2)	164 (63.3)	n.s	232 (73.2)	212 (69.1)	n.s
依存性	190 (72.2)	202 (78.0)	n.s	219 (69.1)	241 (78.5)	**
社会風潮	59 (22.4)	72 (27.8)	n.s	60 (18.9)	90 (29.3)	**

Fisher's exact test ** : p<0.01

たばこの依存性 ($p < 0.01$) と社会的な取り組みや風潮 ($p < 0.01$) の2項目で女子生徒にのみ有意な差がみられ、講演前よりも学年末の方が、理解できていると回答した割合が高かった。

4. 喫煙の抑制力ととらえられた講演の内容と性差

講師の講演内容の主なものを項目として挙げ、喫煙の抑制力となった項目として回答を得た結果を表6に示す。男女ともに半数以上が選択したのは、「ニコチンの作用」、「がんになりやすいこと」、「依存性の強さ」であった。男女の選択率を比較すると、「タールの害 ($p < 0.05$)」、「経済的なこと ($p < 0.01$)」、「社会的な取り組み ($p < 0.01$)」、「喫煙率の推移 ($p < 0.01$)」の4項目では有意に選択率が高く、「外見への影響 ($p < 0.001$)」、「赤ちゃんへの影響 ($p < 0.001$)」の2項目では女子の方が有意

表6. 喫煙の抑制力になると思われる項目の性差

項目	男子 (n=263) n (%)	女子 (n=270) n (%)	p
ニコチンの作用	118 (45.2)	135 (50.0)	n. s
一酸化炭素の害	95 (36.1)	93 (34.4)	n. s
タールの害	105 (40.0)	96 (35.6)	*
がんになりやすいこと	151 (57.4)	202 (74.8)	n. s
経済的なこと	103 (39.2)	86 (31.9)	**
喫煙による病気	98 (37.3)	135 (50.0)	n. s
外見への影響	109 (41.4)	176 (65.2)	***
赤ちゃんへの影響	75 (28.5)	153 (56.7)	***
社会的な取り組み	58 (22.1)	42 (15.6)	**
喫煙率の推移	38 (14.5)	20 (7.4)	**
依存性の強さ	122 (46.4)	167 (61.9)	n. s
受動喫煙や副流煙	117 (44.5)	133 (49.3)	n. s
禁煙の困難さ	79 (30.0)	84 (31.1)	n. s

Fisher's exact test * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$ *** : $p < 0.001$

に高い選択率であった。

5. 喫煙に関する意識

喫煙に関する意識として、「たばこを吸うことは“カッコいい”“おしゃれ”だと思いますか」、「あなたが20歳になった時たばこを吸いますか」、「あなたはたばこをすすめられた時どうしますか」の3項目について質問した結果、それぞれ表7の通りとなった。得点が高い方が、望ましい意識を示している。講演前を基準として Dunnett の多重比較検定を行ったところ、講演後に有意に望ましい回答が得られたのは、女子生徒における「たばこを吸うことは“カッコいい”“おしゃれ”だと思いますか ($p < 0.05$)」、「あなたが20歳になった時たばこを吸いますか ($p < 0.01$)」の2項目についてのみであった。しかし、3項目すべてにおいて、男女ともに講演直後は得点が好転しており、学年末には得点が低下するものの講演前よりも高い点数を維持していた。

6. 講演内容の他者への伝達

講演の内容を家族や友人に話そうと思ったかどうかについて、女子生徒は270人中76人 (28.2%) が話そうと思うと答え (表8)、男子の224人中29人 (12.9%) との間に有意差がみられた ($p < 0.001$)。

表8. 講演後の他者への伝達意志

	男子 (n=224) n (%)	女子 (n=270) n (%)	p
話す	29 (13.0)	76 (28.2)	***
話さない	195 (87.1)	194 (71.9)	

Fisher's exact test *** : $p < 0.001$

表7. 調査時期別喫煙に関する意識の変化

性別	時期	カッコいいと思う		20歳時の喫煙行動予測		喫煙のすすめを断れる	
		得点 (SD)	p	得点 (SD)	p	得点 (SD)	p
男子	講演前 (n=263)	4.25 (1.08)	—	1.71 (0.96)	—	1.71 (0.91)	—
	講演後 (n=224)	4.37 (0.99)	n. s	1.62 (0.95)	n. s	1.61 (0.92)	n. s
	学年末 (n=259)	4.31 (0.98)	n. s	1.64 (0.89)	n. s	1.67 (0.87)	n. s
女子	講演前 (n=317)	4.58 (0.77)	—	1.38 (0.78)	—	1.36 (0.70)	—
	講演後 (n=270)	4.71 (0.59)	*	1.21 (0.55)	**	1.24 (0.59)	n. s
	学年末 (n=307)	4.63 (0.79)	n. s	1.30 (0.75)	n. s	1.34 (0.73)	n. s

Dunnett's multiple comparison test * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

考 察

1. 本調査対象生徒の家族喫煙者の傾向

厚生労働省の国民栄養調査結果によると、平成22年度の成人男性の喫煙率は30歳代が42.1%、40歳代が40.3%であった⁷⁾。本調査における父親の喫煙率は32.9%~37.1であり、高校生の父親の年齢を30歳代から40歳代と推定すると、本調査対象生徒の父親の喫煙率は、全国平均に比べ低率と考えられる。また、同様に成人女性の喫煙率は30歳代が14.2%、40歳代が13.6%であったのに対し、本調査では8.8~11%であり、両親ともに低率であった。厚生労働省の同調査では、所得水準と生活習慣との関連が指摘されており、所得が低いと習慣的に喫煙している割合が高いとされている。以上のことから、本調査対象は、進学率の高い高等学校の生徒であり、一定の所得水準を保っている家庭を多く含んでいる可能性がある。7月の講演前と学年末の3月の家族喫煙者の割合には有意差があり、会話をしている家族の喫煙率は有意に減少していた。特に健康に関して会話していた場合には、約13%喫煙率が低下していた。そのことから、健康に対する関心の高い家庭では、高校生を通じて喫煙の健康被害を訴えることにより、家庭内喫煙率が低下する可能性が示唆された。

2. 家庭内での会話の有無と家族の喫煙率の関連

家庭内でたばこに関連する会話をしたことがあると答えた生徒は、男子で約半数、女子で約6割となっており、女子の方が家庭内でよく会話をしていることが明らかとなった。家庭内の会話が多いということは、親子関係が円滑で自由にさまざまな会話ができる環境であるといえる⁸⁾。また、会話が多いことは子どもの生活の質 (quality of life) を高めることが報告されている⁹⁾。本調査でも会話があったと答えた生徒の家庭では、7月の講演前から学年末の3月までの間に、家族の喫煙者の割合が有意に減少していた。このことは、家庭内でたばこについて会話をしていることが、喫煙率の減少につながっていることを示している。一方、喫煙者のいない家庭でのたばこに関する会話の割合は有意に低率で、家族が吸っていないことが逆にたばこの害に関する関心を低下させているおそれがある。家庭での喫煙状況や喫煙防止教育が子

もの将来の喫煙に有意な影響を及ぼすことは、国内外を問わず多くの調査から周知の事実であり¹⁰⁻¹⁴⁾、親の非喫煙や禁煙行動は、子どもの将来の喫煙の可能性を減少させる可能性を含有している。たばこ対策における学校教育の役割は大きく¹⁵⁾、家族や親子関係が希薄になっている昨今、学校での講演がたばこに関連する会話の機会を増やすきっかけとなる講演内容の構成が望まれる。

3. 講演内容による喫煙抑制への動機づけ効果

講演内容の項目のうち、喫煙を抑制する動機づけ効果が高かったのは、「がんになりやすいこと」と「ニコチンの作用」及び「依存性の強さ」であった。これらの項目は、対象生徒がすでに知っていた知識の項目とほぼ一致する。学校教育における喫煙防止教育や防煙対策の重要性が認知され¹⁵⁾、学校教育を中心とした啓発活動が、定着していると考えられる。B. Macmahon¹⁶⁾は、喫煙が原因となる病気の害を教えるよりも、喫煙行為の反社会的なイメージを前面に出したキャンペーンの方がより高い効果が期待できるとしている。本調査では、対象生徒の性別によってたばこを吸わないようにしようと思った項目の傾向に相違があった。男子生徒は女子生徒に比べ、喫煙の経済的な問題や社会的取り組み及び喫煙率の推移が、喫煙抑制の動機となっている者が多く、反対に女子生徒の中では、肌や歯、口臭などの外見的影响や胎児への影響が抑制の動機となっている者が多く存在していた。これらの結果は、従来から行われてきた喫煙による健康被害が喫煙抑制への動機づけになっている場合と、防煙への社会的な取り組みや風潮が、抑制効果を示している場合があることを示している。高校生への喫煙防止教育は、それらの両側面からバランスのとれたアプローチをすることと、対象生徒の特性に即した教育内容を検討することが重要であることが示唆された。

4. 喫煙に関する知識及び意識の変化

健康教育は、動機づけに関わる先行要因としての知識や態度、信念、価値観の上に、動機を行動への結びつける促進要因として、誘惑に打ち勝つための具体的スキルや広告分析スキル、その他のライフスキルが必要とされる¹⁷⁾。本調査では、たばこに関連する知識として、ニコチン、一酸化炭素、タール、受動喫煙、起こりやすい病

気等について講演前と学年末を比較したところ、受動喫煙、起こりやすい病気、依存性の3項目は、6割以上の生徒が概ね理解できていると回答しており、この時期までの教育や啓発活動が定着していると考えられる。また、女子では、依存性、社会風潮に関して、7月の講演前よりも学年末の方が、理解できていると回答した生徒が有意に増加していたことから、知識の向上がみられたといえる。野津は、将来の喫煙行動に影響するのは、どれだけ絶対に吸わないという強い意志を継続できるかということ、すすめられた時にいかにさまざまなスキルを使って断れる能力を習得しているかが重要だとしている¹⁸⁾。今回の調査では喫煙行動に関する意識として、喫煙へのイメージと20歳になった時の喫煙行動予測及び、喫煙を断ることの可否の3項目を設定した。喫煙に対するイメージは、もともと講演前から得点が高く、「かっこいい」「おしゃれ」とは感じていなかった上に、女子生徒では講演後にさらに有意にイメージが悪化していた。講演内容の「外見への影響」や「赤ちゃんへの影響」に啓発されたと推測できる。また、20歳になった時の喫煙行動予測でも、女子の方が有意に望ましい回答に変化していた。しかし、男子では得点が上昇しているものの、講演後も有意な変化はなく、講演から約8ヵ月経過した学年末の3月では、女子も有意な意識の好転はみられなかった。本調査項目において、喫煙防止に関する講演の長期的な成果は認められなかったといえる。そのため、今後は、継続的な喫煙防止教育が必要であると考えられる。

学校教育における喫煙防止教育の目的は、未成年での喫煙を防止する¹⁾とともに、生涯を通じてたばこによる健康被害を受けないためのライフスキルの獲得を目指している¹⁷⁾。現在わが国における喫煙防止教育の成果に関する研究は、教育後の短期的効果の検証がほとんどであり、長期的な成果に関する研究は少ない。遠藤は、小学生への喫煙防止教育後に追跡調査を行い、中学生での喫煙率の減少に効果を及ぼしたと報告している¹⁹⁾。喫煙しないという強い意志を持続させながら、20歳に達しても喫煙しない行動を選択できるための教育内容やタイミングの検討と、高等学校における喫煙防止教育が20歳以降の喫煙行動に及ぼす影響の検証の必要性が示唆された。

5. 本研究の限界

本研究の分析対象は、公立の全日制普通科高等学校の1年生のみであり、本研究ではその実態と傾向が明らかとなった。しかし、地域や家族背景によって喫煙に対する意識や態度に差があることは周知の通りである。本分析結果を踏まえて、今後異なる地域や設置主体、職業高校、定時制や通信制高校等の実態を調査し、対象の実態に即した防煙教育活動の展開について言及する必要がある。

謝 辞

本研究にあたり、アンケート調査にご協力くださった高等学校の生徒の皆様及び学級担任の先生方に感謝の意を表します。また、調整等にご尽力いただいた徳島県医師会の関係者の皆様に厚くお礼申し上げます。

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業採択課題「徳島県における小・中学生を対象とした防煙教育プログラムの有効性に関する縦断的検証」(課題番号23590743)の一環として行った研究報告の一部であることを付記します。

文 献

- 1) 財団法人日本学校保健会：喫煙、飲酒、薬物乱用に関する指導参考資料高等学校 編。財団法人日本学校保健会，2012
- 2) Otsuka, T., Arakida, M.: Influence of environmental factors on the smoking and smoking intention in high-school students of six prefecture in Japan. *J Health & Human Ecology*, 74 : 114-128, 2008
- 3) 財団法人日本学校保健会：喫煙、飲酒、薬物乱用に関する指導参考資料小学校 編。財団法人日本学校保健会，2012
- 4) 財団法人日本学校保健会：喫煙、飲酒、薬物乱用に関する指導参考資料中学校 編。財団法人日本学校保健会，2012
- 5) 文部科学省：高等学校学習指導要領保健体育 編。東山書房，2009
- 6) 奥田紀久子，岩佐幸恵，廣原紀恵，棟方百熊 他：

- A 県における防煙及び喫煙防止教育の実態と課題. 教育保健研究, 17 : 69-73, 2012
- 7) 厚生労働省：平成22年度国民栄養調査
 - 8) 河内浩美, 渡邊典子, 小柳恭子, 久保田美雪：中学生の子どもをもつ両親とその子どもの会話に関する調査. 新潟青陵大學紀要, 8 : 139-148, 2008
 - 9) 本田優子, 飯島圭, 辻珠美：中学生の家庭での会話および QOL・生活実態との関連. 熊本大学教育学部紀要, 自然科学, 60 : 83-90, 2011
 - 10) 大見広規：保健所による教育的介入が高校生の喫煙行動, 意識に及ぼす効果. 小児保健研究, 63 : 570-576, 2004
 - 11) 矢崎顕示：禁煙指導（教育）の経験：第 1 報高校生を対象としたタバコに関するアンケートの信頼性. 信州公衆衛生雑誌, 1 : 30-31, 2007
 - 12) 山田全啓, 吉村晴代, 村井孝行, 田中考子 他：こどもの喫煙行動に及ぼす家庭の影響－奈良県生活習慣病調査の分析から見えてくるもの－. 禁煙科学, 3 : 18-28, 2009
 - 13) Leatherdale, S. T., Cameron, R., Brown, K. S., Jolin, M. A., Kroeker, C. : The influence of friends, family, and older peers on smoking among elementary school students. Preventive Medicine, 42 : 218-222, 2006
 - 14) Hughes, S. K., Hughes, K., Atkinson, A. M., Bellis, M. A., *et al.* : Smoking behaviors, access to cigarettes and relationships with alcohol in 15-and 16-year-old schoolchildren. Eur. J. Public Health, 21 : 8-14, 2010
 - 15) 北山敏和：新しいたばこ像と喫煙防止教育. 小児歯科臨床, 11 : 21-25, 2006
 - 16) B. Macmahon : Cancer, Preventive and community medicine 2nd ed., Brown and Company, 1981
 - 17) JKYB 研究会（川畑徹朗, 西岡伸紀）編著：ライフスキルを育む喫煙防止教育 NICE II. 東山書房, 2005
 - 18) 野津有司：青少年の喫煙に関する調査研究第 3 報－高校生の喫煙に関する態度・Belief について－. 学校保健研究, 28 : 390-400, 1986
 - 19) 遠藤将光：小学校における禁煙教育の有用性について. 禁煙科学, 3 : 30-32, 2010

The effects of smoking prevention education to high-school students, and its ripple effects to their families

Kikuko Okuda¹⁾, Katsunori Nakase²⁾, Kazuya Kondo¹⁾, Hiroe Tani¹⁾, Yukie Iwasa¹⁾, Yuko Takahashi³⁾, and Tetsuya Tanioka¹⁾

¹⁾Major in Nursing sciences, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

²⁾Nakase Clinic, Tokushima, Japan

³⁾The Health Center, Nara Women's University, Nara, Japan

SUMMARY

The aim of this survey was to clarify the effects of smoking prevention education to the high-school students, and its ripple effects to their families. Participants were same group of 630 students. Questionnaire surveys were conducted, self-reporting and anonymous, immediately before and after the lecture meeting, and after 8 month in 2011-2012 fiscal year. As a result, significant favorable changes were observed in female students regarding the images of smoking and the prediction of behavior associated with smoking in the future. However, favorable outcome was not observed among both male and female students after eight months. As useful educational contents, to help stop smoking behavior in the future, the causes of vulnerability to cancer and strong dependence on nicotine were pointed out. Significantly high rates were observed: male students selected the "economical reasons", "social responsibility" and "transition of smoking rate"; female students selected the "effect on appearance" and "effect on babies". Also, the smoking rate of the parents of targeted students was lower than the national average, which revealed that their parents were grappling with the problem of smoking abstinence, caused by the chance of having conversations about smoking with their family members. We conclude that it is necessary to construct the educational contents appropriate for the characteristics of each targeted group including family background in order to make smoking abstinence a success. Future studies are also necessary to develop effective educational continuous and periodical approaches of the lecture meeting, which will trigger the cessation of smoking and promote conversation within the family unit.

Key words : preventing smoking education, high-school students, effect of education, family smoking, ripple effects to their families

症例報告

大網原発巨大 GIST の 1 切除例

徳永卓哉¹⁾, 三宅秀則¹⁾, 青山万里子¹⁾, 松本規子¹⁾, 坪井光弘¹⁾,
金村普史¹⁾, 尾形頼彦¹⁾, 三好孝典¹⁾, 日野直樹¹⁾, 山崎眞一¹⁾,
惣中康秀¹⁾, 露口勝¹⁾, 工藤英治²⁾, 清久泰司²⁾

¹⁾徳島市民病院外科

²⁾同 中央検査科

(平成24年4月11日受付) (平成24年4月26日受理)

症例は70歳代, 女性。主訴は食欲不振, 嘔気。腹部超音波で巨大腫瘍を指摘され当院に紹介された。来院時 CT で上腹部を中心に20×24×13cm の腫瘍を認め, 辺縁部は不均一に造影される充実性成分で, 内部に嚢胞性成分を認めた。3週間後の MRI では24×25×17cm と増大し, 腫瘍内出血が疑われた。辺縁の充実性部分は T1強調画像で低信号, T2強調画像で不均一な高信号, 拡散強調画像では高信号を呈した。手術所見では腫瘍は大網と連続しており, 胃, 脾, 結腸等の周囲組織へは圧排所見のみであった。5640ml の赤褐色の内容液を含めた腫瘍重量は8325gであった。【病理所見】腫瘍は紡錘形細胞が交錯する束状に増殖しており, 出血, 壊死を散在性に認め, c-kit, CD34陽性, S-100protein, desmin は陰性であった。大網と連続性を認め大網原発の GIST と診断した。核分裂像数は40/50HPF で, Fletcher 分類で高リスクであった。【遺伝子検査】c-kit 遺伝子のエクソン11に変異を認めた。術後より imatinib を開始し再発兆候なく生存中である。

はじめに

近年 Gastrointestinal stromal tumor (GIST) に対する研究が進み, 発生部位, 腫瘍径, 核分裂像数, 遺伝子変異の有無などによる予後の違いが明らかになってきている。GIST は通常, 消化管粘膜下組織に発生し, その頻度は胃 (60~70%), 小腸 (20~25%), 大腸 (5%), 食道 (5%) の順に多く, 消化管外に発生するのは極めてまれである¹⁾。今回われわれは腫瘍内出血により急速

に増大した大網原発 GIST の 1 切除例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 70歳代, 女性

主訴: 食欲不振, 嘔気

既往歴: 30歳代 子宮筋腫で単純子宮全摘術, 70歳代 狭心症

現病歴: 1ヵ月前より続く食欲不振, 嘔気を主訴として近医を受診した。腹部超音波検査で腹部巨大腫瘍を指摘され精査加療目的で当院紹介となった。

初診時現症: 身長146cm, 体重46kg, 眼瞼結膜に貧血なし, 腹部に25cm 大の圧痛を伴わない腫瘍を触知した。表在リンパ節は触知しなかった。

初診時血液検査: 血液生化学検査に異常所見はなく, 腫瘍マーカーは CA125が92.5U/ml と上昇していたが, CEA, CA19-9, CA72-4は正常範囲内であった。

初診時 CT: 腹部造影 CT で上腹部を中心とした20×24×13cm の腫瘍を認めた。腫瘍辺縁部は不均一に造影される充実性成分から成り, 内部は均一な嚢胞性成分を認めた (図 1 a)。胃壁を頭腹側に圧排していたが明らかな連続性は認めず (図 1 b), feeding artery として胃大網動脈が疑われた (図 1 c)。

上部消化管内視鏡検査: 胃壁は壁外より圧排され内部は狭小化していたが, 粘膜面には明らかな異常所見は認めなかった。

初診3週間後腹部 MRI: 腫瘍サイズは24×25×17cm

と増大しており，腫瘍辺縁の充実性部分は T1強調画像で低信号，T2強調画像で不均一な高信号を呈し，嚢胞性部分は T1強調画像で等信号，T2で均一な高信号であり，

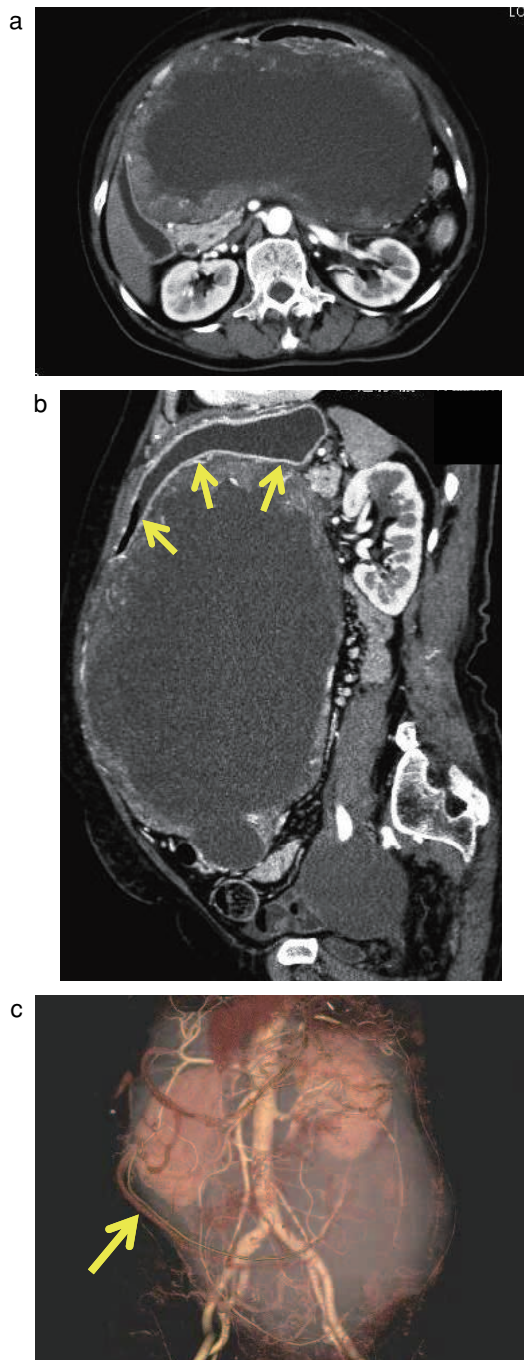


図 1：初診時腹部造影 CT 検査

- 上腹部を中心に20×24×13cmの腫瘍を認め，辺縁部は不均一に造影される充実性成分，内部は均一な嚢胞性成分を認めた。
- 胃壁（矢印）を頭腹側に圧排しているが明らかな連続性は認めなかった。
- 栄養血管として胃大網動脈が疑われた（矢印）。

腫瘍内出血が疑われた（図 2 a, 2 b）。また，拡散強調画像では辺縁の充実性部分は高信号であった（図 2 c）。

初診 3 週間後血液検査では WBC6700/u, RBC2.93万/u, Hb7.7g/dl, Plt36.7万/u と著大な貧血の進行を認めた。

以上より腫瘍内に出血し著大な貧血を呈した大網原発 GIST を強く疑い，腫瘍摘出術を施行した。

手術所見：剣状突起から臍尾側までの正中切開で開腹した。腹腔内に腹水貯留はなく，明らかな腹膜播種結節，

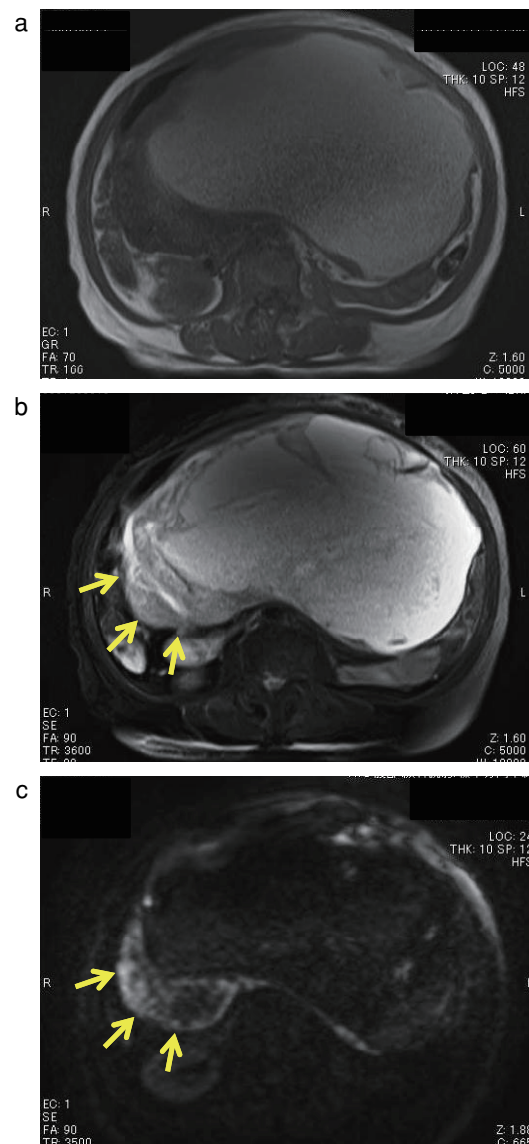


図 2：3 週間後腹部 MRI 検査

- T1強調画像：腫瘍辺縁の充実性部分は低信号，内部の嚢胞性部分は等信号
- T2強調画像：腫瘍辺縁の充実性部分は不均一な高信号（矢印），内部の嚢胞性部分は均一な高信号
- 拡散強調画像：腫瘍充実性部分は高信号（矢印）

肝転移巣は認めなかった。腫瘍は網嚢内に存在し大網と連続性を認め、胃、肝臓、脾臓、横行結腸を圧排していた（図 3 a）。腫瘍が巨大であり視野展開が困難なため腫瘍穿刺を行い、赤褐色の内容液を5640ml吸引した。胃大網動静脈を温存、大網を切離し腫瘍を摘出した。

摘出標本：充実性部分は2685gで内容液を含めると合計8325gの腫瘍であった（図 3 b）。断面は大部分が嚢胞状で、腫瘍壁には白色調肉様の充実性成分を認めた。

病理所見：腫瘍は大網と連続性を認め、紡錘形細胞が交錯する束状に増殖しており（図 4 a）、出血、壊死を散

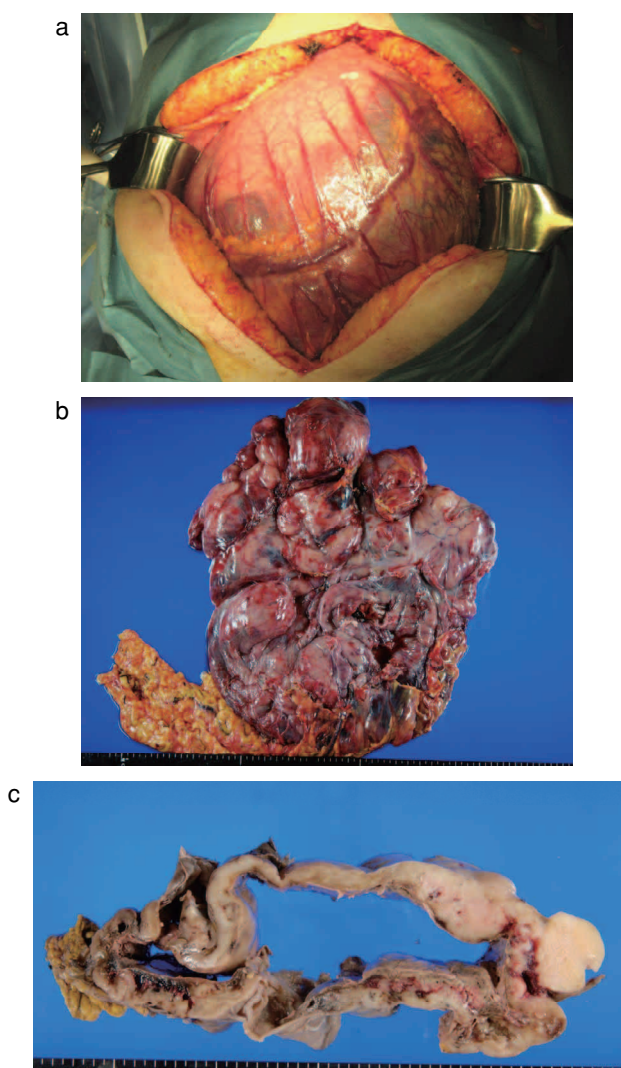


図 3：開腹所見，切除標本
 a 腫瘍は網嚢内に存在し、胃、肝臓、脾臓、横行結腸を圧排していた。
 b 腫瘍は大網と連続しており充実性部分は2685gであった。
 c 断面は大部分が嚢胞状で、腫瘍壁には白色調肉様の充実性成分を認めた。

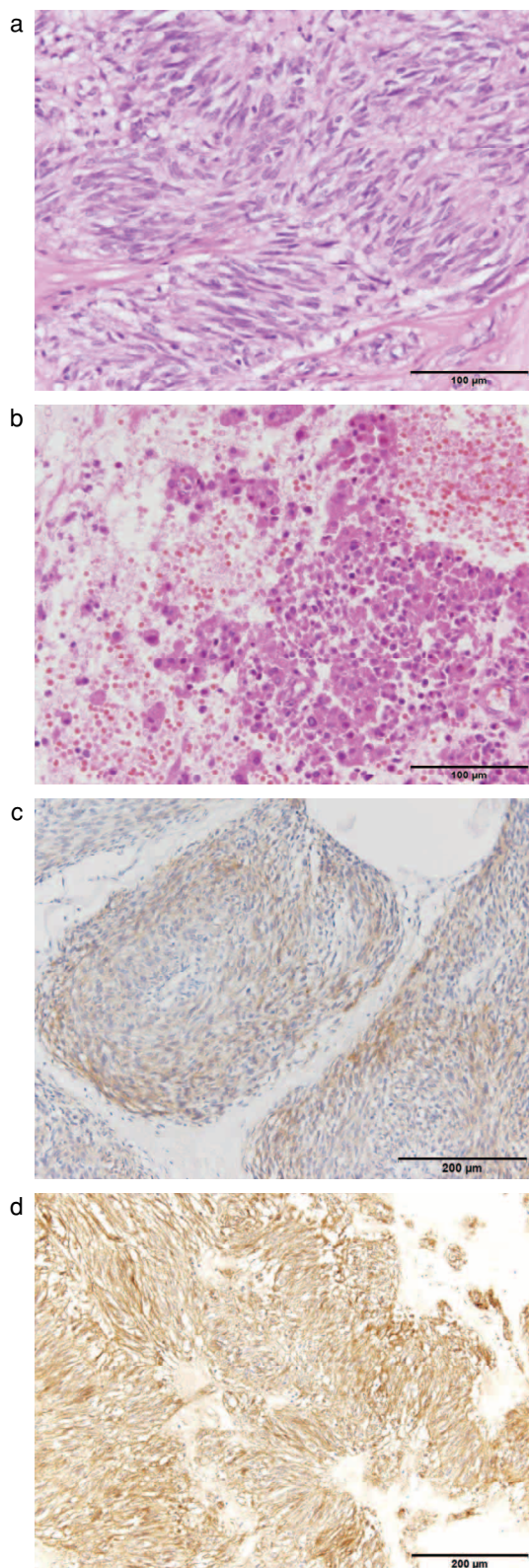


図 4：病理組織学的検査
 a 紡錘形細胞が交錯する束状に増殖していた。
 b 出血、壊死を散在性に認めた。
 c c-kit 陽性
 d CD34陽性

在性に認めた (図 4 b)。c-kit (図 4 c), CD34 (図 4 d) は陽性を示し, S-100protein, desmin は陰性であり大網原発の GIST と診断した。核分裂像数は40/50HPF と高値を示し, Fletcher 分類, Miettinen 分類ともに高リスクであった。

遺伝子検査: c-kit 遺伝子のエクソン11に遺伝子置換を認めた。

考 察

従来, 消化管に発生する間葉系腫瘍は平滑筋や神経由来の腫瘍と考えられてきたが, 筋原性マーカーや神経原性マーカーにも染色されない間葉系腫瘍の存在が明らかとなり, 1983年に Mazur らにより GIST の概念が提唱された²⁾。その後1998年に Hirota らによって GIST に c-kit

遺伝子産物 (KIT) が高発現していることが報告され³⁾, 消化管の固有筋層に分布し, 消化管運動ペースメーカー細胞である Cajal の介在細胞を起源とすることが明らかとなった。一方で, 本症例のような大網や腸間膜などの消化管壁外原発の症例が報告されており, その発生機序は未だ解明されていないが, 発生母地として未分化間葉系細胞の存在や⁴⁾, 大網組織内の Cajal 介在細胞に類似した細胞の存在⁵⁾などが推測されている。

大網原発 GIST の本邦での報告例を集計すると, 検索しえた範囲では自験例を含め33例であった⁵⁻³¹⁾(表 1)。平均年齢62.2歳で性差は認めなかった。最大径は平均16.9cm (3~35cm) であり, Kindblom らが報告している消化管原発 GIST の腫瘍径の平均13.1cm (6~22cm) より大きい傾向にあった⁶⁾。これは, 大網原発 GIST は消化管原発 GIST に比べ腸管閉塞などの症状が発現しに

表 1 : Reported cases of GIST of the greater omentum

Author	Year	Age	Sex	Size (cm)	Mitosis/HPF	Fletcher's classification	Outcome
Ohmori	2000	48	M	19	3/50	High	Dead (6M), inoperable
Hasegawa	〃	55	F	15	5~10/10	High	-
Haba	2001	73	M	22	1~2/10	High	Dead (9M), inoperable
Sakurai	〃	39	F	6	-	High	-
〃	〃	65	F	16	-	High	-
〃	〃	61	F	23	-	High	-
Suzuki	2003	65	M	13	8/50	High	Dead (1Y3M), recurrence
Shimada	〃	78	M	30	4~5/10	High	Alive (11M), no recurrence
Shingu	〃	53	F	15	4/50	High	Alive (10M), no recurrence
Fujita	〃	69	M	12	3/50	Intermediate	Alive (7M), no recurrence
Oba	〃	68	M	10	2/50	High	Alive (9M), no recurrence
Yamamoto	2004	62	F	11	3/50	High	Alive (6M), no recurrence
〃	〃	54	M	15	3/50	High	Alive (5Y2M), no recurrence
〃	〃	49	F	17	1/50	High	Alive (4Y), no recurrence
Sakurai	〃	73	F	4	-	Low	Alive (4M), no recurrence
〃	〃	52	M	>20	-	High	Alive (1Y1M), with residual tumor
Ito	〃	63	M	22	22/50	High	Alive (2M), no recurrence (imatinib)
〃	〃	79	F	20	100/50	High	-
Iwata	〃	60	F	22	-	High	Alive (2M), no recurrence
Onishi	〃	65	F	20	-	High	Alive (2Y2M), resection of recurrence (imatinib)
Shimamoto	2005	46	M	21	5/10	High	Alive (2Y4M), no recurrence
Kawai	2006	68	F	18	60/50	High	Alive (3Y), resection of recurrence (imatinib)
Todoroki	2007	65	M	20	2/50	High	Alive (6M), no recurrence
Shiroto	〃	72	M	4	-	-	-
Yoshimura	2008	63	M	26	-	High	Alive (2Y1M), no recurrence
Tsutsumi	〃	74	M	19	1/10	High	-
Kobayashi	〃	63	M	-	-	-	Dead (-), inoperable
Minegishi	2009	99	F	12.5	< 5/50	High	Dead (-), inoperable
Imai	〃	48	F	9	10/50	High	Dead (1Y9M), recurrence
Setoguchi	2010	63	M	13	8/50	High	Alive (9M), resection of recurrence (sunitinib)
Miyai	〃	53	M	10	1~2/10	High	Alive (3Y), no recurrence
Kimura	2011	58	M	35	7/10	High	Alive (1Y), no recurrence
Ourcase	2012	78	F	25	40/50	High	Alive (3M), no recurrence (imatinib)

く、比較的大きくなるまで無症状で経過する場合が多いためと考えられる。また、予後の記載のあった26例中20例は生存を認め、そのうち16例は無再発生存、3例は再発後に再切除し生存している症例、1例は手術で完全切除はできなかった症例であり、死亡した6例のうち4例は手術不能な症例であった。生存率に関して過去の文献を検索してみると、imatinib 導入以前の全 GIST の術後5年生存率は35%で、完全切除しえた症例では5年生存率54%³²⁾と報告されており、また完全切除が得られた高リスク GIST 患者を対象とした SSG XV III 試験では術後 imatinib の1年間内服で5年生存率81.7%、3年間内服で92.0%と報告されている。大網原発 GIST は Fletcher 分類では約9割(29例)が高リスクであったが、長期間無再発生存症例も散見し、今後さらなる経過の追跡が必要と思われる。

GIST は特殊な場合を除き、c-kit 遺伝子もしくは PDGFR (血小板由来増殖因子受容体) α 遺伝子の突然変異の存在が示されており、全散発性 GIST の70~90%に c-kit 遺伝子のエクソン9, 11, 13, 17のいずれかに突然変異を認め、5~10%に PDGFR α 遺伝子のエクソン12, 18のいずれかに突然変異を認めるといわれている³³⁾。そのなかでも c-kit 遺伝子エクソン11の突然変異が全散発性 GIST の60~85%と最も多く、主に高齢女性の胃に発生し、予後が良好といわれている。次に多いのは c-kit 遺伝子エクソン9の突然変異で全 GIST の5~15%にみられ、主に小腸に発生し予後不良といわれている。Debiec-Rychter らは c-kit 遺伝子エクソン11変異はエクソン9変異に比べ GIST 治療薬である imatinib による病勢コントロールが良好で、無増悪生存率が優位に良好であったと報告している³⁴⁾。

95例の大網 GIST を解析した Miettinen らによると、単発性 GIST は6例に c-kit 遺伝子エクソン11, 8例に PDGFR α 遺伝子の変異を認め、組織学的に胃 GIST に類似し予後良好であり、一方多発性 GIST は5例に c-kit 遺伝子エクソン11, 3例に c-kit 遺伝子エクソン9, 2例に PDGFR α 遺伝子の変異を認め、組織学的に小腸 GIST に類似し予後不良であると報告している³⁵⁾。本症例は Fletcher 分類, Miettinen 分類では high risk ではあるが、c-kit 遺伝子エクソン11に変異を認めることより、imatinib の効果が期待できる。現在切除後3ヵ月ではあるが、imatinib 内服し再発の兆候は認めていない。

ま と め

大網原発の巨大 GIST 症例を報告した。大網原発 GIST に関して未だ解明されていない点が多いが、切除可能な症例は手術による切除を第1に考え、高リスク症例では術後の imatinib 投与を考慮すべきと考えられる。また、近年 GIST に対する術前化学療法の有用性が報告されており^{36,37)}、現在大型胃 GIST に対する術前イマチニブ療法の第II相試験が進行中である。大網原発 GIST は通常の GIST に比べ腫瘍径が大きく高リスク群が多いため、今後は術前化学療法の検討も必要と考えられる。

文 献

- 1) DeMatteo, R. P., Lewis, J. J., Leung, D., Mudan, S. S., *et al.*: Two hundred gastrointestinal stromal tumors recurrence pattern and prognostic factor for survival. *Ann. Surg.*, 231: 51-58, 2000
- 2) Mazur, M. T., Clark, H. B.: Gastric stromal tumors. Reappraisal of hirtogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 7: 507-519, 1983
- 3) Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y., Hashimoto, K., *et al.*: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 279: 577-580, 1998
- 4) Miettinen, M., Monihan, J. M., Sarlomo-Rikala, M., Kovatich, A. J., *et al.*: Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery clinicopathologic and immunohistochemical study of 26cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 23: 1109-1118, 1999
- 5) Sakurai, S., Hishima, T., Takazawa, Y., Sano, T., *et al.*: Gastrointestinal stromal tumor and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. *Pathol. Int.*, 51: 524-531, 2001
- 6) Kindblom, L. G., Remotti, H. E., Aldenborg, F., Meis-Kindblom, J. M., *et al.*: Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT) Gastrointestinal stromal tumor show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am. J. Surg. Pathol.*, 152: 1259-1269, 1998
- 7) 大森高明, 有田典正, 岡田和代, 若本良一 他: CD117陽性により診断された大網原発悪性 GIST の1剖検例. *診断病理*, 17: 273-277, 2000

- 8) 長谷川剛, 内藤眞: 臨床的に大網腫瘍が疑われた1例. 病院病理, 17: 85, 2000
- 9) 羽場礼次, 小林省二, 三木洋, 串田吉生 他: 大網原発の悪性 gastrointestinal stromal tumor (GIST) の1例. 日臨細胞会誌, 40: 76-80, 2001
- 10) Suzuki, K., Kaneko, G., Kubota, K., Horigome, N., *et al.*: Malignant tumor, of the gastrointestinal stromal tumor type, in the greater omentum. J. Gastroenterol., 38: 985-988, 2003
- 11) 島田和典, 小川法次, 水谷伸, 田中靖士: 大網原発巨大 Gastrointestinal stromal tumor の1切除例. 日消外会誌, 36: 1210-1215, 2003
- 12) 新宮優二, 寺崎正起, 岡本恭和, 後藤康友 他: 大網原発 GIST の1例. 日臨外会誌, 64: 1246-1250, 2003
- 13) 藤田武郎, 川崎賢祐, 大村泰行, 西英行 他: 大網原発 Gastrointestinal stromal tumor の1例. 日消外会誌, 36: 91-95, 2003
- 14) 大場太郎, 濱津隆之, 黒田陽介, 平田貴文 他: 大網より発生した GIST の1例. 福岡医誌, 94: 347-350, 2003
- 15) Yamamoto, H., Oda, Y., Kawaguchi, K., Nakamura, N., *et al.*: C-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue). Am. J. Surg. Pathol., 28: 479-488, 2004
- 16) Sakurai, S., Hasegawa, T., Sakuma, Y., Takazawa, Y., *et al.*: Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene. Hum. Pathol., 35: 1223-1230, 2004
- 17) 伊藤浩明, 舟橋啓臣, 酒向猛, 大島健司 他: 大網原発の巨大な GIST の2例. 日臨外会誌, 65: 3307-3311, 2004
- 18) 岩田譲司, 平井二郎, 河良明, 大内孝雄 他: 大網原発巨大 GIST の1例. 京府医大誌, 113: 873-878, 2004
- 19) 大西雄一, 野田恒夫, 石原雅子, 高橋護 他: 卵巣癌との鑑別に苦慮した大網原発 GIST (gastrointestinal stromal tumor) の1例. 聖隷三方原病誌, 8: 126-127, 2004
- 20) 島本強, 村瀬勝俊, 仁田豊生, 近藤哲矢 他: 胃と連続した大網内 GIST の1例. 日臨外会誌, 66: 506-509, 2005
- 21) 川井廉之, 廣吉基己, 荻野和功, 藤田博文 他: Imatinib 休薬後, 再発をきたした大網原発 GIST の1例. 聖隷三方原病誌, 10: 43-47, 2006
- 22) Todoroki, T., Sano, T., Sakurai, S., Segawa, A., *et al.*: Primary omental gastrointestinal stromal tumor (GIST). World J. Surg. Oncol., 5: 66, 2007
- 23) 白戸泉, 光永篤, 西野隆義, 白鳥敬子 他: EMR 後リンパ節再発を疑った大網原発 GIST (gastrointestinal stromal tumor) の1例. Prog. Dig. Endosc., 71: 74-75, 2007
- 24) Yoshimura, N., Ohara, H., Miyabe, K., Ban, T., *et al.*: A case of gastrointestinal stromal tumor with spontaneous rupture in the greater omentum. Int. Semin. Surg. Oncol., 5: 19, 2008
- 25) 堤千紗, 関谷瞳, 神野彰, 松本浩次 他: 嚢胞変性をきたした胃大網原発消化管間葉系腫瘍の1切除例. 同愛医誌, 25: 80-87, 2008
- 26) Kobayashi, Y., Nakano, M., Konishi, M., Urawa, N., *et al.*: Positron emission tomography image on evaluating intraperitoneal dissemination of malignant gastrointestinal stromal tumor. Hepatogastroenterology, 55: 895-897, 2008
- 27) 峰岸慎太郎, 重政朝彦, 小林俊一, 糟谷深: 大網原発 gastrointestinal stromal tumor (GIST) と確定診断された高齢女性の1例. 日老医誌, 46: 179-183, 2009
- 28) 今井愛, 葛岡美津穂, 上坊敏子, 海野信也 他: 婦人科にて初期治療を施行した GIST 症例の臨床病理学的検討. 日婦腫瘍会誌, 27: 63-68, 2009
- 29) 瀬戸口智彦, 池松禎人, 中田祐紀, 金井俊和 他: 外科的治療により長期生存が得られた大網原発転移性消化管外間質腫瘍の1例. 日消外会誌, 43: 976-983, 2010
- 30) 宮井博隆, 早川哲史, 谷村慎哉, 田中守嗣 他: 腹腔鏡下に診断, 治療しえた大網原発 GIST の1例. 日内視鏡外会誌, 15: 809-814, 2010
- 31) 木村憲央, 村田暁彦, 小山基, 坂本義之 他: 大網原発 GIST (25.0×23.4×12.4cm) の1例. 日臨外会誌, 73: 148-154, 2012
- 32) DeMatteo, R. P., Lewis, J. J., Leung, D., Mudan, S. S., *et al.*: Two hundred gastrointestinal stromal tumors

- recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg.*, 231 : 51-58, 2000
- 33) Heinrich, M. C., Corless, C. L., Demetri, G. D., Blanke, C. D., *et al.* : Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.*, 21 : 4342-4349, 2003
- 34) Debiec-Rychter, M., Sciot, R., Le, Cesne, A., Schlemmer, M., *et al.* : KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur. J. Cancer*, 42 : 1093-1103, 2006
- 35) Miettinen, M., Sobin, L. H., Lasota, T. : Gastrointestinal stromal tumors presenting as omental masses-A clinicopathologic analysis of 95 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 33 : 1267-1275, 2009
- 36) 仲田和彦, 河合庸仁, 佐久間康平, 奥村徳夫 他 : イマチニブによる 2 年間の化学療法後, 切除した胃原発巨大 GIST の 1 例. *日臨外会誌*, 69 : 1915-1919, 2008
- 37) 恵美学, 吉田和弘, 檜原淳, 浜井洋一 他 : イマチニブの術前投与により縮小手術が可能になった十二指腸 GIST の 1 例. *日臨外会誌*, 68 : 2248-2252, 2007

A case of Giant Gastrointestinal Stromal Tumor Primarily Occurred in the Greater Omentum

Takuya Tokunaga¹⁾, Hidenori Miyake¹⁾, Mariko Aoyama¹⁾, Noriko Matsumoto¹⁾, Mitsuhiro Tsuboi¹⁾, Hirofumi Kanemura¹⁾, Yorihiko Ogata¹⁾, Takanori Miyoshi¹⁾, Naoki Hino¹⁾, Shinichi Yamasaki¹⁾, Yasuhide Sonaka¹⁾, Masaru Tsuyuguchi¹⁾, Eiji Kudo²⁾, and Hiroshi Kiyoku²⁾

¹⁾*Department of Surgery, Tokushima Municipal Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Pathology, Tokushima Municipal Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

We report a case of giant gastrointestinal stromal tumor (GIST) primarily occurred in the greater omentum. A 78-year-old woman was referred to our hospital because of a giant abdominal tumor. Contrast-enhanced abdominal computed tomography (CT) showed a giant tumor measuring 20×24×13cm in diameter in the abdominal cavity, consisting of heterogeneously enhanced solid and cystic lesions. Abdominal magnetic resonance imaging (MRI) after 3 weeks from the first medical examination showed the enlarged tumor measuring 24×25×17cm in diameter, the intensity of the solid lesion was low on T1 weighted image, heterogeneously enhanced on T2 weighted image and high on diffusion weighted image. At surgery, we confirmed the giant tumor continued to the omentum, and pressured the stomach, pancreas, and colon. The resected specimen weighed 8,325g containing of 5,640ml of red-brown fluid. Histological examination showed the tumor consisted of proliferated spindle cells in a fascicular pattern and polynestic hemorrhage and necrosis. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for c-kit and CD34, and negative for S-100 protein and desmin, indicating a GIST in the greater omentum. The mitotic figures were in a 40/50 high power field. In genetic testing, the tumor cells had exon 11 mutation of c-kit gene. The woman started taking imatinib after operation and remains alive and recurrence-free.

Key words : GIST, omentum, operation

症例報告 (第28回徳島医学会賞受賞論文)

脂質低下療法による頸動脈プラーク安定化の評価：超音波 integrated backscatter を用いたカラーマッピングシステムの開発と臨床応用

坂東美佳¹⁾, 山田博胤¹⁾, 西尾進²⁾, 玉井利奈²⁾, 平田有紀奈²⁾, 弘田大智²⁾, 中川摩耶²⁾, 林修司²⁾, 冨田紀子¹⁾, 發知淳子¹⁾, 小笠原梢¹⁾, 高島啓¹⁾, 山崎宙¹⁾, 坂東左知子¹⁾, 伊勢孝之¹⁾, 仁木敏之¹⁾, 上田由佳¹⁾, 山口浩司¹⁾, 岩瀬俊¹⁾, 竹谷善雄¹⁾, 添木武¹⁾, 若槻哲三¹⁾, 佐田政隆¹⁾, 兼松康久³⁾, 里見淳一郎³⁾, 永廣信治³⁾

¹⁾徳島大学病院循環器内科, ²⁾同 超音波センター, ³⁾同 脳神経外科
(平成24年6月8日受付) (平成24年6月15日受理)

虚血性心疾患および虚血性脳疾患において、頸動脈プラークの組織性状がその発症に関連しているという報告が多くみられる。頸動脈エコー検査において、プラークの組織性状はエコー輝度により肉眼的に評価される。われわれはプラーク性状を定量評価するために、超音波後方散乱信号 (integrated backscatter: IB) を解析して、その性状に応じたカラー表示を行うソフトウェアを開発した。プラーク組織性状のアルゴリズムの作成に当たっては、頸動脈内膜剥離術施行の8例において、摘出プラーク標本を手術前の頸動脈エコーデータを用いて、プラーク内の石灰化、線維、脂質に対応するIB値を計測した。また、本試作ソフトウェアの臨床的有用性を検討するため、頸動脈プラークを有する3例を対象に、脂質低下療法前後でのプラーク性状の変化を評価した。その結果、本試作プログラムを用いることで、頸動脈プラークの性状変化を定量的に評価することが可能で、脂質低下療法によるプラーク性状の安定化を可視化することが可能であった。

背景

動脈硬化性疾患の診療においては、その終末像ともいえる心筋梗塞、脳梗塞および閉塞性動脈硬化症の高リスク患者を早期に検出し、リスクを軽減させ、発症を予防することが重要である。このような虚血性心疾患および

虚血性脳疾患において、頸動脈プラークの組織性状が、それらの発症に関連しているという報告が多くなされている^{1,2)}。動脈プラークの性状が評価できる非侵襲的画像診断としては、頸動脈エコー検査、CT検査およびMRI検査が用いられている^{3,4)}。このうち頸動脈エコー検査においては、プラークの組織性状はプラーク内のエコー輝度によって肉眼的、主観的に評価されており、定量的、客観的な評価法が求められている⁵⁾。このような目的のためにプラーク内組織のエコー輝度値あるいは超音波後方散乱信号 (integrated backscatter: IB) 値を利用した報告が散見される⁶⁻⁸⁾。前者のdensitometryによるエコー輝度の定量は、装置のゲイン設定等で容易にその値が変化するなどの限界が指摘されている⁶⁾。一方で、後者のIBを用いたこれまでの報告では、頸動脈プラーク断面の平均IBを用いた検討が多く、脂質成分に富むプラークのIB値は線維性プラークのIB値と比べて低値であり^{7,8)}、IB値が低いプラークを有する例はそうではない例と比べてその後の心血管イベント発生が多いことも報告されている²⁾。

超音波検査により得られるIB値を用いた動脈硬化プラークの組織性状の検討としては、血管内超音波法を応用した冠動脈プラークの組織性状評価 (IB-IVUS法) が開発され、臨床応用されており、最近では多施設大規模試験でも用いられるほど普及している。このような背景からも、頸動脈プラークの組織性状がIB-IVUS法と同様

に頸動脈エコー検査を用いることで評価できれば、臨床的に有用であると考えられる。実際にこれまでも、そのような試みはあるが、手動的にIB値を計測してマッピングする方法であったため、解像度が不良であり実用化には至っていない^{9,10)}。

そこで、われわれは頸動脈エコー検査で得られる頸動脈プラークの超音波後方散乱信号を解析して、その性状のカラー表示を行うソフトウェアの開発を試みた。また、その試作ソフトウェアを用いて、脂質低下療法の治療前後でのプラーク性状の変化を3症例において検討したので報告する。

方 法

頸動脈プラークの組織性状カラー表示プログラムの作成

GEヘルスケア社製超音波診断装置Logic7および10MHzリニアプローブ10Lを用いて頸動脈断層図を記録し、そのデータをRAWデータとしてデジタル保存した。このRAWデータから、超音波断層図上の各ピクセルのIB値を取得するカスタムソフトウェアを作成した。

次に、2010年6月から2011年2月に臨床上の必要性から当院脳神経外科で頸動脈内膜剥離術(CEA)を施行した8例(男性8人、平均年齢70±6歳)において、手術直前に頸動脈エコーデータを取得した。術中に得られた頸動脈剥離内膜組織はホルマリン固定、パラフィン包埋後、短軸断面切片を作成してHematoxylin-Eosin染色(HE染色)、Masson Trichrome染色(MT染色)、Sirius Red染色(SR染色)を施行した。各染色標本を参考にして、プラークの局所組織をlipid, fibrosis, calcificationに分類した。この染色標本と同じ断面の断層エコー図を選択し、病理組織の各組織性状に対応する部位のIB値を各10カ所ずつ計測した。

一方で、脂質異常症を認め、頸動脈エコー検査を施行した別の25例において、本法を用いて頸動脈断層エコーデータを取得し、非狭窄部位の血管内におけるエコー減衰率を計測した。それらの平均値より、減衰率は2.5dB/mmに設定した。また、同一断面の血管内腔の平均IB値が-70dBとなるように全体のIB値の補正を行った。これらの補正を行った後、プラーク内の各組織性状に対応するIB値の範囲を決定し、それぞれの組織に対応するIB値を示すピクセルを組織毎に色分けして表示するプログラムを完成させた。

臨床評価

臨床的な目的のために施行した頸動脈エコー検査にて頸動脈プラークを認め、脂質異常を伴っていたためにスタチンの投与が施行された3例を対象とした。全例で、スタチン投与前およびスタチン投与約1年後に頸動脈エコー検査を行い、頸動脈プラークの最大面積が得られる断面のRAWデータを取得し、前記で試作したプログラムを用いて頸動脈プラークにおける組織性状のカラーマッピングを試みた。

結 果

頸動脈プラーク組織のIB値

CEA施行前における頸動脈プラーク組織の補正IB値を図1に示す。Lipidの補正IB値は -74.7 ± 4.6 dB, fibrosisは -60.9 ± 4.3 dB, calcificationは -40.7 ± 7.7 dBであった。カットオフ値 -51.7 dBによりcalcificationとfibrosisを感度、特異度ともに100%で分離、 -68.1 dBをカットオフ値とするとfibrosisとlipidを感度96.2%、特異度93.7%で分離することができた。この結果から、プラークのカラーマッピングのIB閾値をcalcification： -52 dB \leq IB：赤、fibrosis： -68 dB \leq IB < -52 dB：緑、lipid：IB < -68 dB：青で表示することとした。

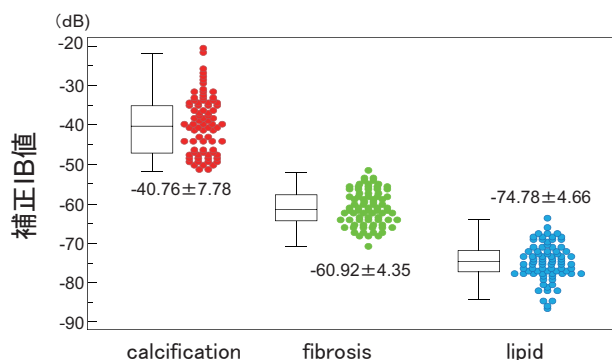


図1 頸動脈内膜剥離術の摘出組織における各組織成分のIB値

臨床評価

対象とした3症例のプラーク性状評価のまとめを表1に示す。

症例1(図2)

61歳、男性。7年前に労作性狭心症と診断され、右冠

表1 3症例のプラーク性状評価のまとめ

症例	年齢	性別	観察開始時				経過観察時			
			プラーク面積 (mm ²)	脂質 (%)	線維 (%)	石灰化 (%)	プラーク面積 (mm ²)	脂質 (%)	線維 (%)	石灰化 (%)
1	61	男性	21.0	18.9	57.1	24.0	17.0	1.5	53.9	44.6
2	84	男性	37.8	12.1	74.8	13.1	32.1	5.7	65.4	28.8
3	70	女性	23.1	1.4	52.5	46.1	21.1	0.7	39.0	60.3

観察開始時

12ヵ月後

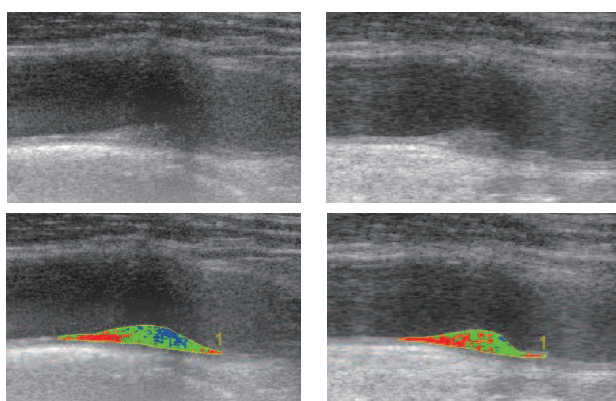


図2 症例1における頸動脈プラークの観察開始時(左)および経過観察時(右)の加工前エコー画像(上段)および試作ソフトウェアによるプラーク組成のカラーマッピング(下段)を示す。

動脈近位部の90%狭窄に対して、経皮的冠動脈形成術が施行されている。それ以降は定期的な通院をしていなかった。200X年12月、突然の胸痛を自覚し、近医に救急搬送され急性心筋梗塞と診断された。即時当院に搬送され、右冠動脈近位部の再閉塞に対して経皮的冠動脈形成術を施行された。入院中に動脈硬化の評価のために施行された頸動脈エコー検査で左右の総頸～内頸動脈に多数のプラークを認めた。血清LDLコレステロールは125mg/dl、血清HDLコレステロールは37mg/dlと脂質代謝異常も認めたことから、プラバスタチン10mg/日による治療が開始された。左総頸動脈にみられたプラークについて、治療前と治療開始12ヵ月後にわれわれが開発したソフトウェアを用いてプラーク組織性状の評価を行った。治療開始前のプラーク面積は21.0mm²、脂質成分は18.9%、線維成分は57.1%、石灰化成分は24.0%であったが、12ヵ月後のプラーク面積は17.0mm²と減少し、脂質成分は1.5%と減少、線維成分は53.9%に減少してい

た。経過観察時の血清LDLコレステロールは64mg/dl、血清HDLコレステロールは40mg/dlであった。

症例2(図3)

84歳、男性。糖尿病、高血圧症、気管支炎、肺線維症の既往がある。200X年11月頃より労作時の胸痛が頻回に出現するようになった。同年12月に近医で施行された冠動脈造影で左前下行枝近位部に75%の狭窄、左回旋枝中部に90%の狭窄が指摘された。201X年2月に左前下行枝近位部に対する冠動脈形成術が施行され、胸部症状は消失した。入院時の頸動脈エコー検査で両側総頸動脈に高度のプラークおよび石灰化を認めた。本例の右総頸動脈に観察されたプラークについて、試作ソフトウェアを用いてプラーク組織性状の評価を行った。観察対象としたプラークの面積は37.8mm²、脂質成分は12.1%、線維成分は74.8%、石灰化成分は13.1%であった。血液検査にて、血清LDLコレステロール48mg/dl、血清HDL

観察開始時

13ヵ月後

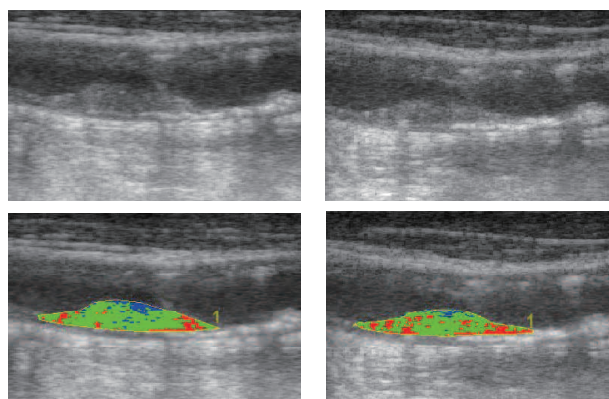


図3 症例2における頸動脈プラークの観察開始時(左)および経過観察時(右)の加工前エコー画像(上段)および試作ソフトウェアによるプラーク組成のカラーマッピング(下段)を示す。

コレステロール37mg/dlと冠動脈疾患既往例に対する脂質管理目標はほぼ満たされていたことから、入院前より内服していたロスバスタチン5mg/日の内服を継続し、13ヵ月後に経過観察の頸動脈エコー検査を施行した。経過観察時のプラーク面積は32.1mm²と減少し、脂質成分は5.7%と減少、線維成分は65.4%に減少していた。

症例3 (図4)

70歳、女性。既往歴に一過性脳虚血発作、高血圧症、脂質異常症がある。200X年7月中旬、安静時に胸痛を自覚し、当院を受診した。心エコー検査にてびまん性の左室壁運動低下を認めたことから虚血性心疾患が疑われ、冠動脈造影が施行された。その結果、左冠動脈主幹部および左冠動脈回旋枝に高度狭窄を認めたため、冠動脈バイパス術の予定となった。入院時の頸動脈エコー検査にて、右総頸動脈分岐部から外頸動脈にかけて高度のプラークおよび石灰化を認めた。本プラークの面積は23.1mm²、脂質成分は1.4%、線維成分は52.5%、石灰化成分は46.1%であり、石灰化成分に富む経過の長いプラークであると考えられた。血清LDLコレステロール値が135mg/dlと管理目標に達していなかったことから、ロスバスタチン5mg/日の投与が開始された。11ヵ月後の経過観察時に血清LDLコレステロール値は93mg/dlに低下しており、頸動脈エコー検査では、観察対象のプラーク面積は21.1mm²と減少し、脂質成分は0.7%とさらに減少、石灰化成分は60.3%に増加していた。

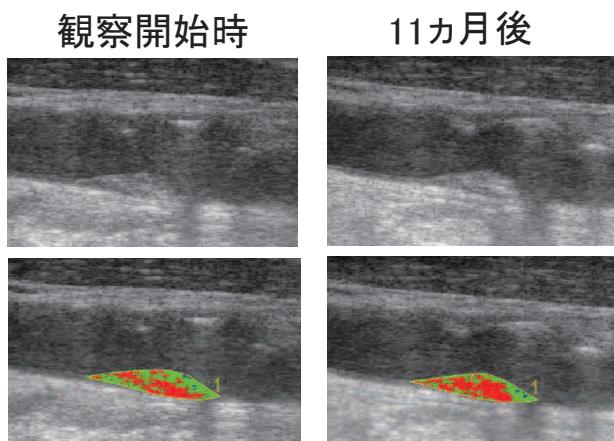


図4 症例3における頸動脈プラークの観察開始時(左)および経過観察時(右)の加工前エコー画像(上段)および試作ソフトウェアによるプラーク組成のカラーマッピング(下段)を示す。

考 察

IB-IVUSシステムを用いた冠動脈プラークの組織性状評価法はほぼ確立され、多施設大規模試験でも用いられるほど普及し、冠動脈の不安定プラークの検出や、各種薬剤によるプラーク安定化の評価などに用いられている。頸動脈エコープラークにおいて、同様の評価法が確立すれば、臨床的有用性が高いと考えられる。しかしながら、IB-IVUS法と頸動脈エコー法を比較すると、IB-IVUS法ではプローブとプラークの間には血液のみが存在しているのに対して、頸動脈エコー法では皮膚、筋肉、血管などさまざまな組織が存在し、プラーク周辺の音場が不均一である可能性が高い。また、現状のデジタル超音波診断装置では、組織で反射してプローブが受信したRF信号は瞬時にデジタル的な処理が施されるため、組織性状を反映すると思われるIB値と組織との関係の線形性が失われている(IB-IVUS法では無処理の信号を利用している)。われわれはこのような問題点を解決するため、処理前のIB値が取得できる装置を用いて、IB値の減衰補正を行い、血管内腔のIB値を一定とする補正を行った。

プラーク組織のIB値について、剖検例での頸動脈および大腿動脈において、IB値によりcalcification, fibrosis, lipidに区別できるという報告がある¹¹⁾。また、CEA症例での検討では、IB値を用いてfibrosisとcalcificationの分離は可能であるのに対し、lipidとfibrosisには重なる範囲がみられるとの報告があり¹²⁾、今回のわれわれの検討でも同様の結果が得られている。IB-IVUS法では、fibrosisとcalcificationにIB値のオーバーラップを認めることから、境界域のIB値を示す部位をdense fibrosisとして色付けしている。今回の検討では、頸動脈プラークのfibrosisとcalcificationのIB値のオーバーラップは見られないものの、lipidとfibrosisが重なる範囲があり、同領域をfibro-lipidとして定義する方法も考えられる。

脂質低下療法によりIB-IVUS法で観察した冠動脈プラークの組織性状が、lipidからfibrosisに置き換わるという報告がある¹³⁾。今回われわれが試作したソフトウェアで解析したところ、頸動脈プラークにおいても同様の現象が生じることが確認できた。本ソフトウェアを用いれば、プラークの断面積のみならず、プラーク断面における各組織成分の分画を算出することができ、プラーク安定化の詳細な評価が可能となるであろう。

本法の限界

CEA例において石灰化が強いプラークでは、音響反

射が生じるため、石灰化よりも遠位が音響陰影となることから同部位の超音波組織性状診断は不可能である。今回の評価では、このような部位の組織性状評価は行っていない。これは超音波の特性上、避けることができない現象であるが、われわれが試作したソフトウェアでは石灰化の裏が脂質成分を表す青色で表示されることがあり、注意しておく必要がある。石灰化を伴わない比較的早期の病変では、これらの問題は生じない。

今回、ソフトウェアの試作に用いたCEA例の標本では、血栓やプラーク内出血を認めなかったことから、それらの組織のIB値は評価できなかった。これまでの報告からこれらの部位のIB値は低値であると思われ、われわれのソフトウェアでは脂質成分と同じ青色で表示される可能性が高い。これらの所見は、いずれにしても脂質成分と同様に不安定プラークであることには違いないので、臨床的には大きな問題とはならないかもしれない。

また、プラーク内の組織性状は、厳密にはそれぞれの組織の3次元的な容積で評価するほうが望ましい。今回のシステムでは、プラークの最大断面積となる部位の1断面の評価しか行っていない。近年3次元エコーシステムが市場に出てきており、今後、本システムも3次元的に解析できるよう発展が望まれる。

結 語

われわれが試作した頸動脈エコーデータ解析ソフトウェアを用いると、頸動脈プラークの組織性状を高解像度でカラー表示し、各組成の分画を定量化することが可能である。また、本法を用いると、薬剤介入によるプラーク性状の変化を定量的に評価できたことから、今後、臨床的に有用なツールになりうると考えられた。

文 献

- 1) Gronholdt, M. L., Nordestgaard, B. G., Schroeder, T. V., Vorstrup, S., *et al.*: Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*, 104 : 68-73, 2001
- 2) Honda, O., Sugiyama, S., Kugiyama, K., Fukushima, H., *et al.*: Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 43 : 1177-1184, 2004
- 3) Yuan, C., Mitsumori, L. M., Beach, K. W., Maravilla, K. R., *et al.*: Carotid atherosclerotic plaque : noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology*, 221 : 285-299, 2001
- 4) Saba, L., Caddeo, G., Sanfilippo, R., Montisci, R., *et al.*: CT and ultrasound in the study of ulcerated carotid plaque compared with surgical results : potentialities and advantages of multidetector row CT angiography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 28 : 1061-1066, 2007
- 5) Takiuchi, S., Rakugi, H., Honda, K., Masuyama, T., *et al.*: Quantitative ultrasonic tissue characterization can identify high-risk atherosclerotic alteration in human carotid artery. *Circulation*, 102 : 766-770, 2000
- 6) Baroncini, L. A., Pazin Fiho, A., Murta Junior, L. O., Martins, A. R., *et al.*: Ultrasonic tissue characterization of vulnerable carotid plaque : Correlation between videodensitometric method and histological examination. *Cardiovascular Ultrasound*, 4 : 32, 2006
- 7) Waki, H., Masuyama, T., Mori, H., Maeda, T., *et al.*: Ultrasonic tissue characterization of the atherosclerotic carotid artery-histological correlates of carotid integrated backscatter. *Circulation Journal*, 67 : 1013-1016, 2003
- 8) Yamada, K., Kawasaki, M., Yoshimura, S., Enomoto, Y., *et al.*: Prediction of silent ischemic lesions after carotid artery stenting using integrated backscatter ultrasound and magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis*, 208 : 161-166, 2010
- 9) Nagano, K., Yamagami, H., Tsukamoto, Y., Nagatsuka, K., *et al.*: Quantitative evaluation of carotid plaque echogenicity by integrated backscatter analysis : correlation with symptomatic history and histologic findings. *Cerebrovasc. Dis.*, 26(6) : 578-583, 2008
- 10) Kawasaki, M., Takatsu, H., Noda, T., Ito, Y., *et al.*: Non-invasive Quantitative Tissue Characterization and Two-Dimensional Color-Coded Map of Human Atherosclerotic Lesions Using Ultrasound Integrated Backscatter. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 38(2) : 486-492, 2001
- 11) 嶋田裕史, 伊藤美智子, 井上亨, 藤本茂 他: Integrated Backscatter 解析を用いた頸動脈プラークの定量的超音波輝度測定. *神経超音波医学*, 18(1) : 24-28, 2005
- 12) Kawasaki, M., Sano, K., Okubo, M., Yokoyama, H., *et al.*: Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three dimensional integrated backscatter in-

- travascular ultrasound (3D IB-IVUS). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45 : 1946-1953, 2005
- 13) Otagiri, K., Tsutsui, H., Kumazaki, S., Miyashita, Y., *et al.* : Early intervention with rosuvastatin decreases the lipid components of the plaque in acute coronary syndrome : analysis using integrated backscatter IVUS (ELAN study). *Circ. J.*, 75 : 633-641, 2011

Effect of statin therapy on carotid artery plaque assessed by integrated backscatter color mapping : Development of imaging analytical software and its application on 3 cases

Mika Bando¹⁾, Hirotsugu Yamada¹⁾, Susumu Nishio²⁾, Rina Tamai²⁾, Yukina Hirata²⁾, Daichi Hirota²⁾, Maya Nakagawa²⁾, Shuji Hayashi²⁾, Noriko Tomita¹⁾, Junko Hotchi¹⁾, Kozue Ogasawara¹⁾, Akira Takashima¹⁾, Hiromu Yamasaki¹⁾, Sachiko Bando¹⁾, Takayuki Ise¹⁾, Toshiyuki Niki¹⁾, Yuka Ueta¹⁾, Koji Yamaguchi¹⁾, Takashi Iwase¹⁾, Yoshio Taketani¹⁾, Takeshi Soeki¹⁾, Tetsuzo Wakatsuki¹⁾, Masataka Sata¹⁾, Yasuhisa Kanematsu³⁾, Junichiro Satomi³⁾, and Shinji Nagahiro³⁾

¹⁾Department of Cardiology, Tokushima University Hospital, ²⁾Ultrasound center, Tokushima University Hospital, ³⁾Department of Neurosurgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Background : The carotid plaque vulnerability is related to myocardial and cerebral infarction. We intended to develop an imaging system which enables to visualize tissue characteristics in the carotid plaques based on ultrasound integrated backscatter (IB). And to test its clinical efficacy, effect of the statin therapy on the plaques was evaluated with our software. Methods and Results : Carotid ultrasound examination was performed and ultrasonographic RAW data of the plaques were obtained from 8 patients undergoing carotid artery endarterectomy. Tissue characteristics in the plaques of resected examples were compared with preoperative ultrasonic images and the tissue IB values corresponding to the specimens were determined for developing our imaging system. Using this system, Color-coded maps of plaques in the three patients were constructed before and after lipid lowering therapy. We could demonstrate that lipid fraction in each plaque decreased and fibrous or calcification fraction increased in the follow-up study. Conclusions : Changes in histology of carotid plaques by statin could visualized with our imaging system. This technique may become a useful tool for the management of atherosclerosis.

Key words : IBS (integrated backscatter), carotid plaque, CEA (carotid endarterectomy)

症例報告 (第7回若手奨励賞受賞論文)

神経根障害で発症した神経サルコイドーシスの一例

矢野 祖¹⁾, 西條 敦郎²⁾, 近藤 真代²⁾, 河野 弘²⁾, 豊田 優子²⁾,
柿内 聡司²⁾, 岸 潤²⁾, 埴淵 昌毅²⁾, 古川 貴大³⁾, 藤田 浩司³⁾,
西岡 安彦²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾同 呼吸器・膠原病内科

³⁾同 神経内科

(平成24年6月27日受付) (平成24年8月8日受理)

症例は52歳女性。4月中旬より左側胸部のしびれが出現, その後両側胸部から腰背部の疼痛, 関節痛も出現し両下腿に結節性紅斑もみられるようになった。疼痛が悪化し, 前医での胸部CTで縦隔リンパ節腫脹を認めたことから, サルコイドーシスが疑われ当科に紹介となった。肺・皮膚生検で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めサルコイドーシスと診断した。疼痛に関しては筋電図・神経診察から神経根障害が示唆された。胸椎MRIでは有意な病変を認めず, 髄液検査で細胞数増加や蛋白, β_2 -ミクログロブリンの上昇と神経サルコイドーシスに矛盾しない所見を認め, 神経根障害型神経サルコイドーシスと診断した。プレドニゾン治療により疼痛の改善を認めたが, 漸減中に再燃したためメソトレキセートを併用し, その後疼痛は消失した。

サルコイドーシスは非乾酪性の類上皮細胞肉芽腫形成を特徴とする原因不明の疾患で, 神経サルコイドーシスはサルコイドーシスの約5-10%にみられるまれな病態である。神経サルコイドーシスはその約半数が神経症状のみで発症し, 非常に多彩な神経症状を呈することから, 他疾患との鑑別が困難な例が少なくない。

今回, 腰痛・両下肢関節痛を主訴に神経サルコイドーシスと診断された症例を経験したので文献的考察を踏まえ報告する。

症 例

症例: 52歳, 女性

主訴: 腰背部～両側胸部の疼痛・両下肢関節痛

既往歴: 糖尿病, 腎結石, 甲状腺機能低下症

現病歴: 4月中旬から左側胸部のしびれが出現, その後, 腰背部～両側胸部の疼痛と両足関節の腫脹, 疼痛が出現した。5月初旬からは上記に加え両膝関節痛も伴うようになり当院に紹介, 両下腿結節性紅斑様皮疹を認めた。6月になり腰背部～両側胸部の疼痛が増悪し前医を再受診, 胸部CTで縦隔リンパ節腫大を指摘され, サルコイドーシスによる関節病変が疑われ精査加療目的で入院となった。

入院時現症: 身長156.7cm, 体重51.7kg, 体温36.5℃, 脈拍75回/分・整, 血圧113/76mmHg, SpO₂ 98% (room air), 頸部リンパ節触知せず, 呼吸音正常, 心雑音なし前腕, 下腿の両側に淡紅色の痛性皮下結節を認め, 両足関節・両膝関節の腫脹・圧痛を認めた。神経診察では乳頭レベル (Th4) の体幹領域に締め付けられるような疼痛を認め, 同レベルを中心に触覚・冷覚の低下を認めた。

血液検査所見(表1): IgG 1714mg/dl, ACE 33.7IU/ml, リゾチーム14.4 μ g/mlと上昇を認めた, 血清Ca 9.4mg/dl, 尿中Ca 24.2mg/dlと正常であり, ツベルクリン反応は中等度陽性であった。

表1：血液・尿検査所見

■血液検査			・免疫グロブリン・補体・自己抗体		
・血算					
WBC	5.0	X10 ³ /μl	IgG	1714	mg/dl
RBC	4.46	X10 ⁶ /μl	IgA	177	mg/dl
HGB	13.4	g/dl	IgM	133	mg/dl
HCT	39.9	%	C3	176	mg/dl
MCV	89.5	fl	C4	29	mg/dl
MCH	30.1	pg	RF	<10	IU/ml
MCHC	33.7	%	LE テスト	陰性	
RDW	13.4		ANA 定量	80	倍
PLT	199	X10 ³ /μl	CH50	61	U/ml
・生化学			免疫複合体	<1.5	μg/ml
GOT	16	U/l	抗 RNP 抗体	陰性	
GPT	12	U/l	抗 Sm 抗体	陰性	
LDH	200	U/l	抗 SS-A 抗体	陰性	
ALP	178	U/l	抗 SS-B 抗体	陰性	
γ-GTP	31	U/l	抗 ds-DNA 抗体	10 IU/ml 未満	
CK	42	U/l	PR3-ANCA	10 未満	
BUN	11	mg/dl	MPO-ANCA	10 未満	
Cre	0.56	mg/dl	ACE	33.7	IU/ml
NA	135	mEq/l	抗 CCP 抗体	0.8	U/ml
K	3.6	mEq/l	赤沈30分	7	mm
CL	100	mEq/l	赤沈60分	20	mm
CA	9.4	mg/dl	赤沈120分	41	mm
FE	73	μg/dl	■尿検査		
UIBC	224	μg/dl	β2ミクログロブリン	923.7	μg/l
HbA1C	7.2	%	NAG	33.9	U/l
フェリチン	53	ng/ml	尿中 Ca	24.2	mg/dl
CRP	0.07	mg/dl	■ツベルクリン反応		
TSH	8.36	μU/ml	8×10		
FT3	2.9	pg/ml	8×10		mm
FT4	1.01	ng/dl	→中等度陽性		
抗サイログロブリン抗体	1857.0	IU/ml			
抗 TPO 抗体	>600	IU/ml			
リゾチーム	14.4	μg/ml			

心電図：洞調律，HR 70bpm，正常軸，ST-T 変化なし，房室ブロックや不整脈は認めなかった。

心臓超音波検査：EF63%と左室収縮能は保たれ，壁運動障害や心室中隔基部の菲薄化は認めなかった。

胸部 X 線（図1）：両側肺門部リンパ節腫脹を認めた。

胸腹部造影 CT（図2）：両側肺門，縦隔リンパ節腫脹を認めた。肺野には明らかな異常陰影を指摘できなかった。

FDG-PET-CT（図3）：縦隔，両側肺門のリンパ節に SUVmax 24.4までの強い集積亢進を認めた。

ガリウムシンチ（図4）：右鎖骨上窩，縦隔，両側肺門部に強い集積亢進を認めた。

入院後経過：気管支鏡検査では右上葉枝・左主気管支に網目状毛細血管怒張を認めた。気管支肺胞洗浄液の所見は総細胞数 1.3×10^5 /ml，肺胞マクロファージ77%，リンパ球23%とリンパ球の増加を認めた。CD4/CD8比は9.73と上昇していた。一般細菌および抗酸菌培養は共に

陰性であった。右肺下葉から採取した経気管支肺生検組織で多核巨細胞を含む非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた（図5a）。右下腿結節性紅斑部より採取した皮膚生検



図1：胸部 X 線所見。両側肺門部リンパ節腫脹を認めた。

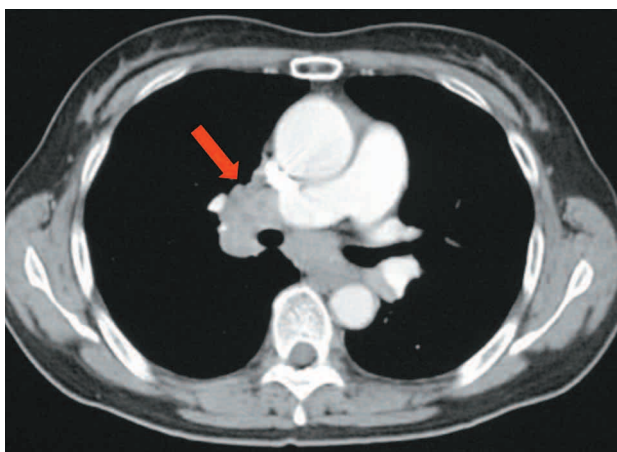


図2：胸腹部造影CT所見。両側肺門，縦隔リンパ節腫脹を認めた。肺野には明らかな異常陰影を指摘できなかった。

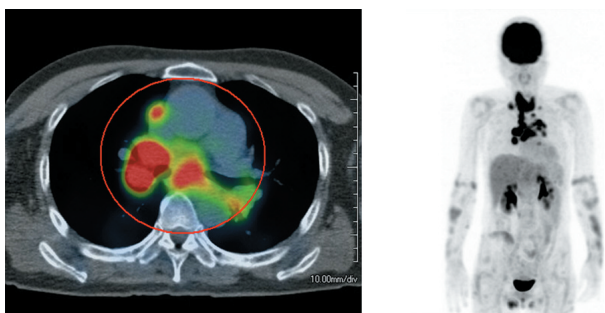


図3：FDG-PET-CT所見。縦隔，両側肺門のリンパ節に SUVmax 24.4までの強い集積亢進を認めた。

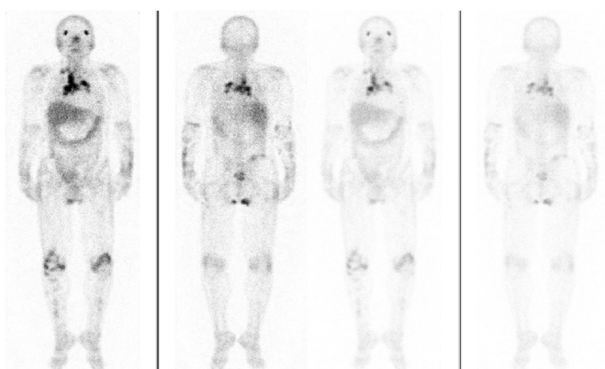


図4：ガリウムシンチ所見。右鎖骨上窩，縦隔，両側肺門部に強い集積亢進を認めた。

組織でも毛包周囲と皮下脂肪織に小型の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を多数認め（図5 b），サルコイドーシス組織診断群の基準を満たしサルコイドーシスと確定診断した。また，諸検査から臓器病変として呼吸器系病変，皮

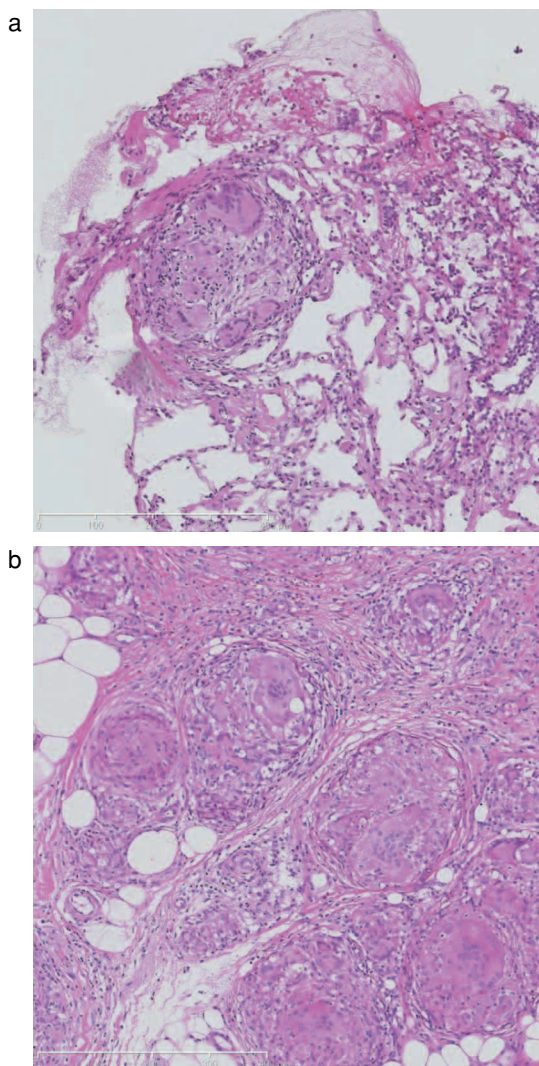


図5：生検病理組織所見。
a) 右肺下葉，HE染色×10：多核巨細胞を含む非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた。
b) 右下腿結節性紅斑部皮膚，HE染色×10：毛包周囲と皮下脂肪織に小型の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を多数認めた。

膚病変の他に関節病変（急性関節炎症状），眼病変（虹彩結節，隅角結節）を伴っていた。

疼痛の原因としては，筋電図検査で下肢感覚誘発電位の軽度延長と，脛骨F波の延長を認め，神経診察所見と合わせ胸髄Th4-5レベル近傍の脊髄ないし両側神経根病変が示唆された。胸椎造影MRIでは神経症状をきたす有意な病変を認めなかった（図6）。髄液検査では総細胞数，蛋白およびβ2-ミクログロブリンの上昇を認め，神経サルコイドーシスに矛盾ない所見であった。



図6：胸椎造影MRI所見（T2強調画像）。神経症状をきたす有意な病変を認めなかった。

ニューロパチーをきたす炎症性疾患，代謝性疾患および膠原病・感染症などの全身疾患を疑う所見を認めず，胸椎MRIでも頸椎症や脊髄疾患を疑う所見を認めなかったことからサルコイドーシス神経・筋臨床診断群の基準を満たし，神経根障害型神経サルコイドーシスと診断した。

神経サルコイドーシスに対し，プレドニゾロン50mg（1 mg/kg）/日の内服治療を開始した。治療開始1ヵ月後には疼痛はほぼ消失し，髄液総細胞数，蛋白， β 2-ミクログロブリン値の低下も認め，プレドニゾロンを漸減し退院となった。プレドニゾロン20mg/日まで漸減した時点で疼痛の再燃を認め，メソトレキセート4 mg/週の併用療法を開始し疼痛は消失，現在プレドニゾロン6 mg/日まで漸減しているが症状の増悪なく経過している。

考 察

サルコイドーシスは若年と中年に好発する非乾酪性肉芽腫形成を特徴とする炎症性多臓器疾患である。本邦での有病率は平均で10万人対0.7とされ，神経サルコイドーシスはその5-10%にみられるまれな病態である¹⁾。

神経サルコイドーシスの症候学的特徴として，その約半数が神経症状のみで発症するため，他疾患との鑑別が困難な例が少なくないことが挙げられ，全身性反応を伴わない孤立性神経サルコイドーシスも報告されている²⁾。神経サルコイドーシスの神経症状は中枢神経症状と末梢神経症状に大別されるが，非常に多彩な神経症状を呈することも診断を困難にしている一因である。表現型としては顔面神経麻痺が最も多く，両側性の顔面神経麻痺を診たときには鑑別診断に神経サルコイドーシスを挙げる

必要がある³⁾。

確定診断には組織診断が必要であるが，脊髄などの神経組織では生検のリスクが高く，施行が困難な例が多い。また，血清ACE上昇や脳脊髄液検査など，補助的な検査の感度は総じて70%程度と低く，髄液ACEの上昇，IgG indexの上昇，オリゴクローナルバンドの出現，CD4/CD8比の上昇なども感度は低い⁴⁾。画像検査としてガドリニウム造影MRIやガリウムシンチグラムは神経病変の検出には有用であるが疾患特異性は低く，神経組織の萎縮が生じるような晩期病変では造影されないことにも注意が必要である⁵⁾。

治療に関しては画一的なコンセンサスは得られていないが，中枢神経病変や進行性難治症例，自覚症状の強い症例が治療適応とされており，経口ステロイド薬（1 mg/kg/日）を6-8ヵ月間継続使用されることが多い⁶⁾。本症例でも診断後プレドニゾロン（1 mg/kg/日）による治療を行った。治療開始直後は疼痛のコントロールが困難であり，抗痙攣薬の併用を要したが徐々に疼痛は軽減した。プレドニゾロンを20mg/日まで漸減したところ疼痛の再燃がみられ，難治症例や再発症例に対してステロイドとメソトレキセートやシクロフォスファミドの併用療法の有用性が報告されていることから⁷⁾，メソトレキセートを併用し，著効した。また，最近では活動性サルコイドーシスに対するTNF- α 阻害薬（インフリキシマブ）の有効性が報告され⁸⁾，新たな治療法として注目されている。

治療効果判定の指標としては，臨床症状の他に脳脊髄液中のACEが有用であったという報告がなされている⁹⁾。本症例では診断時の脳脊髄液ではACEは低値であったが，脳脊髄液中の総細胞数，蛋白値， β 2-ミクログロブリン値が疼痛の改善に伴って低下傾向を認めており，治療効果の指標として有用である可能性が示唆された。

神経サルコイドーシスの長期予後に関しては十分な検討がなされていないが，中枢神経病変に関しては2/3以上が治療反応性であるとされる一方で，その死亡率は10%前後と他臓器病変の約2倍と高率であることも報告されている¹⁰⁾。サルコイドーシスの神経・筋病変は他の臓器病変に比して発症から短期間で不可逆的な変化が生じる可能性も示唆されていることから，予後の改善には早期診断・治療が重要であると考えられる。原因不明の

神経症状を呈する症例では神経サルコイドーシスの可能性を考慮し、画像検査や神経生理学的検査に加え全身病変の検索が早期診断に重要であると考えられた。

まとめ

神経サルコイドーシスはサルコイドーシスの約5-10%にみられるまれな病態である。多彩な神経症状を呈するが、神経組織の生検による確定診断が困難であることから、他臓器でのサルコイドーシスの診断が重要である。疼痛・関節痛をきたす症例の鑑別疾患として、神経サルコイドーシスを念頭に置く必要があると考えられた。

文献

- 1) Morimoto, T., Azuma, A., Abe, S., Usuki, J., *et al.*: Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.*, 31 : 372-379, 2008
- 2) Lidar, M., Dori, A., Levy, Y., Lidar, Z., *et al.*: Sarcoidosis Presenting as 'Corset-like' Myelopathy : A Description of Six Cases and Literature Review. *Clinic. Rev. Immunol.*, 38 : 270-275, 2010
- 3) Stern, B. J., Krumholz, A., Johns, C., Scott, P., *et al.*: Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch. Neurol.*, 42 : 909-917, 1985
- 4) Gascón-Bayarri, J., Mañá, J., Martínez-Yélamos, S., Murillo, O. J., *et al.*: Neurosarcoidosis : Report of 30 cases and a literature survey. *Eur. J. Intern. Med.*, 22 : e125-132, 2011
- 5) Pickuth, D., Spielmann, R. P., Heywang-Kobrunner, S. H.: Role of radiology in the diagnosis of neurosarcoidosis. *Eur. Radiol.*, 10 : 941-944, 2000
- 6) Hoitsma, E., Faber, C. G., Drent, M., Sharma, O. P.: Neurosarcoidosis : a clinical dilemma. *Lancet Neuro.*, 3 : 397-407, 2004
- 7) Lower, E. E., Broderick, J. P., Brott, T. G., Baughman, R. P.: Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.*, 157 : 1864-1868, 1997
- 8) Santos, E., Shaunak, S., Renowden, S. A., Scolding, N. J.: Treatment of refractory neurosarcoidosis with infliximab. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 81 : 241-246, 2008
- 9) Chan Seem, C. P., Norfolk, G., Spokes, E. G.: CSF angiotensin converting enzyme in neurosarcoidosis. *Lancet*, 1 : 456-457, 1985
- 10) Hoitsma, E., Sharma, O. P.: Neurosarcoidosis. *Eur. Respir. Mon.*, 32 : 164-87, 2005

A case of neurosarcoidosis with radiculopathy

Hajime Yano¹⁾, Atsuro Saijo²⁾, Mayo Kondo²⁾, Hiroshi Kawano²⁾, Yuko Toyoda²⁾, Souji Kakiuchi²⁾, Jun Kishi²⁾, Masaki Hanibuchi²⁾, Takahiro Furukawa³⁾, Koji Fujita³⁾, and Yasuhiko Nishioka²⁾

¹⁾*The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Neurology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A 52-year-old woman was referred to our hospital for further examination of thoracolumbar pain. As dysesthesia at Th4 level was seen in neurological examination, thoracic radiculopathy or myelopathy was suspected. Blood examination showed elevated level of serum ACE and lysozyme. Lymphadenopathy was evident in bilateral hila and mediastina with marked FDG and Gallium accumulation in FDG-PET-CT and Gallium scintigraphy, respectively. The number of lymphocytes and the CD4/CD8 ratio were increased in the BALF. Histological findings of specimens obtained from the lung and the skin lesion revealed noncaseating epithelioid granuloma, which yielded the diagnosis of sarcoidosis. The cerebrospinal fluid examinations showed elevated level of cell counts, proteins and β 2-microglobulin. Taken together, she was diagnosed as neurosarcoidosis with thoracic radiculopathy. Her symptoms were improved with oral administration of prednisolone, but they were exacerbated when prednisolone dose was tapered to 20mg/day. Combined therapy of methotrexate and prednisolone was initiated, thereafter her symptoms disappeared completely.

Key words : neurosarcoidosis, radiculopathy, prednisolone, methotrexate

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 : jmi@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： 大 下 修 造

編集委員： 有 澤 孝 吉
久 保 宜 明
高 橋 章
森 俊 明

宇都宮 正 登
勢 井 宏 義
森 健 治

発行元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Shuzo OSHITA

Editors : Kokichi ARISAWA Masato UTSUNOMIYA
Yoshiaki KUBO Hiroyoshi SEI
Akira TAKAHASHI Kenji MORI
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68巻 第3, 4号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成24年8月20日 印刷

平成24年8月25日 発行

発行者：玉置俊晃

編集責任者：大下修造

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 大下修造

印刷所：教育出版センター