

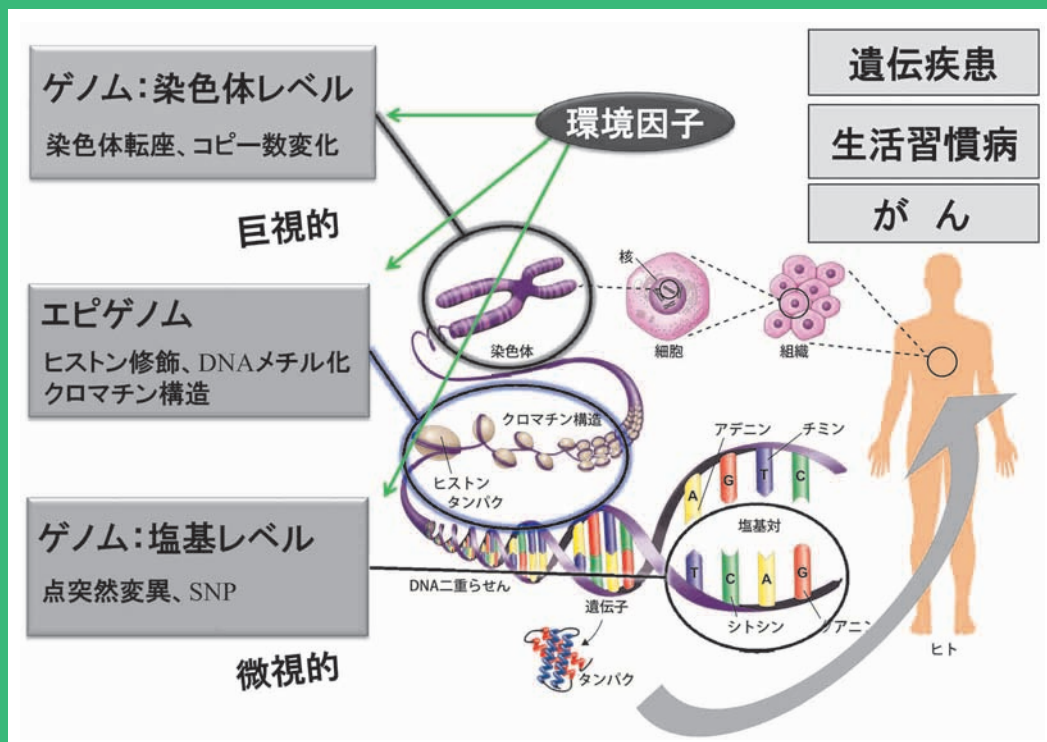
# 四国医学雑誌

第68巻 第5,6号 (平成24年12月25日)

*SHIKOKU ACTA MEDICA*

*Vol. 68, No. 5,6 (December 25, 2012)*

特集：徳島県の救急医療と地域医療：現状と展望



徳島医学会

Tokushima Medical Association  
Tokushima, Japan

# 68巻 5 , 6 号

## 目 次

### 特 集：徳島県の救急医療と地域医療：現状と展望

|                                             |                  |     |
|---------------------------------------------|------------------|-----|
| 巻頭言 .....                                   | 永 廣 信 治          | 159 |
| 徳島県内の救急医療の現状と課題 .....                       | 神 藤 山 有 史        | 161 |
| 徳島大学病院における脳卒中ケアユニットの意義と今後の課題 .....          | 里 見 淳一郎, 永 廣 信 治 | 165 |
| 徳島県西部地域における救急医療の現状と課題 .....                 | 余喜多 史 郎, 松 崎 由 美 | 169 |
| 徳島県南部の救急医療の現状と新たな取り組み<br>ー脳神経外科の立場からー ..... | 影 治 照 喜他         | 177 |
| 地域で働く医師の現状と提言 .....                         | 本 田 壮 一          | 183 |
| 特別講演：HIV 感染症治療戦略の変遷と未来 .....                | 杉 浦 互            | 191 |

### 総 説：教授就任記念講演

|                                         |         |     |
|-----------------------------------------|---------|-----|
| チームケア，アウトカム管理，ケアリングとしての技術的能力 .....      | 谷 岡 哲 也 | 195 |
| Quality of Life の向上を目指した統合失調症治療 .....   | 友 竹 正 人 | 203 |
| ゲノム・エピゲノム異常を指標とするがんと遺伝疾患関連遺伝子探索研究 ..... | 井 本 逸 勢 | 211 |

### 総 説：第29回徳島医学会賞受賞論文

|                                                          |          |     |
|----------------------------------------------------------|----------|-----|
| 廃用性筋萎縮を防ぐ抗ユビキチン化ペプチド Cblin (Cbl-b inhibitor) の高機能化 ..... | 越 智 ありさ他 | 217 |
|----------------------------------------------------------|----------|-----|

### 原 著：第29回徳島医学会賞受賞論文

|                                  |        |     |
|----------------------------------|--------|-----|
| 徳島県医師会糖尿病対策班（第1次，第2次）活動の成果 ..... | 島 健 二他 | 223 |
|----------------------------------|--------|-----|

### 原 著：第8回若手奨励賞受賞論文

|                                                           |          |     |
|-----------------------------------------------------------|----------|-----|
| くも膜下出血に続発した重症の Neurogenic stress cardiomyopathy の検討 ..... | 羽 星 辰 哉他 | 233 |
|-----------------------------------------------------------|----------|-----|

### 原 著：

|                                                                      |          |     |
|----------------------------------------------------------------------|----------|-----|
| 喫煙防止教育前後における高校生の喫煙に対する態度と意識の変化 .....                                 | 奥 田 紀久子他 | 239 |
| 終末期がん患者においても DESIGN-R による褥瘡治癒予測は可能か？<br>ー比較的軽症の褥瘡はほぼ予測通りに治癒するー ..... | 三 木 仁 司他 | 245 |

### 症例報告：第8回若手奨励賞受賞論文

|                                                                  |          |     |
|------------------------------------------------------------------|----------|-----|
| Erlotinib で induction therapy を行ったⅢ A 期<br>非小細胞肺癌の1手術例 .....     | 坂 本 晋 一他 | 251 |
| プロテインC 活性低下を背景とし，オートマチック車への変更を契機に肺血栓塞栓症を<br>発症したタクシー運転手の一例 ..... | 松 本 和 久  | 257 |

### 学会記事：

|                                |                    |     |
|--------------------------------|--------------------|-----|
| 第29回徳島医学会賞受賞者紹介 .....          | 越 智 ありさ<br>島 健 二   | 263 |
| 第8回若手奨励賞受賞者紹介 .....            | 羽 星 辰 哉<br>坂 本 晋 一 | 264 |
| 第245回徳島医学会学術集会（平成24年度夏期） ..... | 松 本 和 久            | 266 |

### 雑 報：

|                         |  |     |
|-------------------------|--|-----|
| 第24回徳大脊椎外科カンファレンス ..... |  | 289 |
|-------------------------|--|-----|

### 総目次（平成24年）

### 投稿規定

# Vol. 68, No. 5, 6

## Contents

### *Special Issue : Emergency and Community Care in Tokushima Prefecture-The Present and Future*

|                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| S . Nagahiro and H. Hondo : Preface to the Special Issue .....                                                                            | 159 |
| A. Kohyama : The present status of and problems with emergency care in Tokushima Prefecture .....                                         | 161 |
| J . Satomi and S . Nagahiro : Significance and future perspective of stroke care unit in Tokushima university hospital .....              | 165 |
| S . Yogita and Y. Matsuzaki : Current status and problems of emergency medicine in western areas of Tokushima Prefecture .....            | 169 |
| T. Kageji, et al. : The present conditions of the emergency care of South Tokushima and new action -From a neurosurgical viewpoint- ..... | 177 |
| S . Honda : Medical practice in the rural area of Tokushima prefecture -Now and Future- .....                                             | 183 |

### *Reviews :*

|                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| W. Sugiura : Progresses in HIV treatment and prevention strategies .....                                                                                 | 191 |
| T. Tanioka : Outcome management, team care, technological competency as caring .....                                                                     | 195 |
| M. Tomotake : Treatment strategy for improving quality of life of schizophrenia patients .....                                                           | 203 |
| I . Imoto : Identification of human cancer-associated genes using comparative genomic and epigenomic analyses .....                                      | 211 |
| A. Ochi, et al. : Development of anti-ubiquitination oligopeptide, Cblin : Cbl-b inhibitor that prevents unloading-induced skeletal muscle atrophy ..... | 217 |

### *Originals :*

|                                                                                                                                                                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| K. Shima, et al. : Outcomes of 6 years of activities by the Tokushima Medical Association's Steering Committee for Diabetes Prevention to prevent type 2 diabetes in the general population of Tokushima Prefecture ..... | 223 |
| T. Haboshi, et al. : A clinical study on severe neurogenic stress cardiomyopathy after subarachnoid hemorrhage .....                                                                                                      | 233 |
| K. Okuda, et al. : Changes in high school students' attitudes towards smoking habits before and after the smoking prevention education .....                                                                              | 239 |
| H. Miki, et al. : Prognostication of pressure ulcers in patients with end-stage cancer determined using DESIGN-R .....                                                                                                    | 245 |

### *Case reports :*

|                                                                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| S . Sakamoto, et al. : A surgical case of stage III A non-small cell lung cancer with EGFR-TKI as induction therapy .....                                                  | 251 |
| K. Matsumoto : Pulmonary embolism in a taxi driver with deficiency of activated protein C due to changing the car from manual transmission to automatic transmission ..... | 257 |

---

## 特 集 徳島県の救急医療と地域医療：現状と展望

---

### 【巻頭言】

永 廣 信 治 (徳島大学脳神経外科)

本 藤 秀 樹 (徳島県医師会生涯教育委員長)

第245回徳島医学会学術集会の公開シンポジウムとして、「徳島県の救急医療と地域医療：現状と展望」が取り上げられ、各シンポジストの講演内容が総説として掲載されることとなった。

現在の研修医制度が義務化された頃から、医師の大会への集中による偏在化や地方大学離れ、地域離れが顕著となり、地方では医師不足が本当に深刻となっている。その傾向は徳島県も例外ではない。徳島県の現状を、徳島県内の救急医療や地域医療に携わってきた医師たちが報告し、熱く討論した。

亀井病院院長の神山氏は、徳島県全体の救急医療の実態や問題点を上げ、医師が徳島市東部地域に集中し、南部や西部に少ない点や救急患者が救急救命センター（徳島赤十字病院、県立中央病院）に集中している点を指摘した。また、軽症救急の受診率が高い（40～50％）ために、本来必要な救急患者受け入れに支障をきたしている問題点もあげた。解決のためには、他の医療機関の協力・連携や、住民の救急医療への理解などが必要であろう。徳島大学病院の里見氏は、大学病院の脳卒中ケアユニット運用の経験から、大学病院での脳卒中急性医療の実践は、学生や研修医の教育にも有効である点や、徳島県全体の脳卒中医療レベル向上に有用である点を強調した。徳島県立三好病院院長の余喜多氏は、西部地域の救急医療の大部分を県立三好病院が担い自己完結率が高

いものの、各科の医師数減少が顕著であるために、現場の医師やコメディカルが疲弊している点や、特に救急に必要な分野として救命救急、脳外科、循環器、小児科などの充実を要する点を報告した。徳島大学地域脳神経外科診療部の影治氏は、海部地域の脳卒中や循環器救急患者の搬送時間と治療成績を研究した「海部プロジェクト」の結果を報告し、脳卒中を診ることができる医師の常駐や、住民と共に環境の整備に努力することで脳卒中治療予後の改善が見込める可能性を指摘した。美波町国民健康保険由岐病院院長の本田氏は、地域で働く医師を代表して、地域で働くことの苦労や喜び、そして医療・医学に対する情熱などを熱く語った。

このシンポジウムで、徳島県の救急医療と地域医療にはさまざまな問題点と解決すべき点が多々あることが明らかとなった。これは、地域における高齢化や人口減少などの現代の日本社会共通の傾向も関与しており、一方徳島県固有の問題もある。問題解決には、個人のボランティア精神や情熱だけでは限界がある。しかし、徳島県は四国の他の県と比べると、まだ大学と関連を有する病院や施設が多く、医師数自体も決して少なくはないので、行政・住民とともに知恵を絞り、より良い救急医療と地域医療に転換するシステム作りは可能ではないかという印象も持った。



## 特集 徳島県の救急医療と地域医療：現状と展望

- ・ 徳島県内の救急医療の現状と課題

神 山 有 史 … 161

- ・ 徳島大学病院における脳卒中ケアユニットの意義と今後の課題

里 見 淳一郎, 永 廣 信 治 … 165

- ・ 徳島県西部地域における救急医療の現状と課題

余喜多 史 郎, 松 崎 由 美 … 169

- ・ 徳島県南部の救急医療の現状と新たな取り組み

—脳神経外科の立場から—

影 治 照 喜<sup>他</sup>… 177

- ・ 地域で働く医師の現状と提言

本 田 壮 一 … 183

**特 集：徳島県の救急医療と地域医療：現状と展望****徳島県内の救急医療の現状と課題**

神 山 有 史

徳島県医師会救急災害委員会委員長 亀井病院

(平成24年10月12日受付) (平成24年10月16日受理)

**はじめに**

救急医療は地域医療の中で外すことができない。

救急医療は通常の医療と異なり時間的制約を伴う。疾患の種類、重症度、緊急性により時間的な余裕は異なり、瞬時の対応から数時間以内の対応と発症から診察・治療開始まで時間的な迅速さが求められる。救急医療には傷病者発生現場から医院、病院・診療所への搬送システム、初期医療の開始場所、病院内での診察システム、そして疾患の種類や重症度、緊急性、手術・処置の必要性から病院間連携が整っていないとなければならない。救急医療は人口の多い地域のみでなく人口減少地域において特に必要であり、徳島県全体の問題として充実させなければならない。

**救急搬送の現状**

救急現場では 1：救命救急センターへの患者集中、2：救命救急センターでの受け入れ拒否件数の増加、3：受け入れ病院決定までの頻回の電話連絡、4：多数の軽症患者の救急車利用、5：救急隊の未常備地区、6：西部地区での小児科、産婦人科患者等の県外搬送、7：高齢化率の高い地区で高い救急車利用率、8：救急輪番制の衰退が発生している。

救急搬送患者数は年々増加しており、救急隊が搬送先の選定に苦慮しているケースも増加している。平成23年救急出動件数は29,079人(搬送件数は28,405件)で前年に比べ704件(2.5%)の増加である(表1)。このうち重症者は3,956人、心肺停止者は576人であり、中等症者

表1. 県内の救急搬送実態－消防圏域別－

| 発生地 | 軽症     | 中等症    | 重症    | 死   | 計      |
|-----|--------|--------|-------|-----|--------|
| 全県  | 13,087 | 10,786 | 3,956 | 576 | 28,405 |
| 東部Ⅰ | 5,783  | 3,656  | 1,269 | 198 | 10,906 |
| 東部Ⅱ | 2,139  | 1,951  | 706   | 100 | 4,896  |
| 東部Ⅲ | 1,209  | 1,269  | 511   | 70  | 3,059  |
| 南部Ⅰ | 2,192  | 1,828  | 711   | 89  | 4,820  |
| 南部Ⅱ | 414    | 549    | 169   | 28  | 1,160  |
| 西部Ⅰ | 560    | 767    | 332   | 44  | 1,703  |
| 西部Ⅱ | 790    | 766    | 258   | 47  | 1,861  |

が10,786人(37.9%)、軽症者は13,087人(46.1%)と軽症者が過半数近くを占めている。救急搬送患者の1/3は徳島東部Ⅰであり、東部2, 3, 南部Ⅰ医療圏で多くの患者を搬送しており、人口密度の高い地域で救急要請が多く、しかも管内で受け入れができず管外の東部Ⅰ, 南部Ⅰ, 西部Ⅱ医療圏の救急病院に搬送することが多い(表2)。

救急搬送先を一次、二次、三次救急病院別でみると一次病院へは2,021人, 7.1%, 2次病院に14,634人, 51.5%搬送されているが、救命救急センターへの搬送件数は10,421人で、全体の37.5%にのぼり、全国平均12%台に比べ大幅に高値であり、全国一の集中である。救命センターへの搬送患者のうち軽症者が40%, 中等症者が38%を占めており重傷者の占める割合が非常に少ない(表3)。救命救急センターには救急車で搬送患者のみでなく急病で来院する患者も受け入れており、救命救急センターは診療に追われ、救急搬送患者を断ることが多くなっている。救命救急センターが診療を断る救急搬送患者は年間1000人から3000人台にまで達しており、何らかの

表 2. 消防の自圏域内搬送割合

|     | 東部Ⅰ    | 東部Ⅱ   | 東部Ⅲ   | 南部Ⅰ   | 南部Ⅱ   | 西部Ⅰ   | 西部Ⅱ   | 計      |
|-----|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| 東部Ⅰ | 78.6%  | 3.7%  | 0.3%  | 17.3% | 0.0%  | 0.0%  | 0.0%  | 10.906 |
| 東部Ⅱ | 37.6%  | 58.0% | 0.6%  | 3.8%  | 0.0%  | 0.0%  | 0.0%  | 4.896  |
| 東部Ⅲ | 28.4%  | 3.0%  | 63.6% | 2.7%  | 0.0%  | 2.1%  | 0.1%  | 3.059  |
| 南部Ⅰ | 3.1%   | 0.2%  | 0.0%  | 96.6% | 0.1%  | 0.0%  | 0.0%  | 4.820  |
| 南部Ⅱ | 0.5%   | 0.0%  | 0.0%  | 29.7% | 69.8% | 0.0%  | 0.0%  | 1.160  |
| 西部Ⅰ | 8.9%   | 0.4%  | 11.6% | 2.3%  | 0.0%  | 56.7% | 20.0% | 1.703  |
| 西部Ⅱ | 2.8%   | 0.3%  | 0.1%  | 0.8%  | 0.0%  | 4.7%  | 91.3% | 1.861  |
| 計   | 11.641 | 3.362 | 2.208 | 7.213 | 814   | 1.118 | 2.044 | 28.405 |

表 3. 救急医療機関別搬送患者数－平成23年－

|                 | 軽症     | 中等症    | 重症    | 死   | 計                 |
|-----------------|--------|--------|-------|-----|-------------------|
| その他医療機関         | 902    | 880    | 206   | 33  | 2,021<br>(7.1%)   |
| 救急告示病院          | 7,281  | 5,354  | 1,687 | 312 | 14,634<br>(51.5%) |
| 救命センター・<br>大学病院 | 4,904  | 4,552  | 2,063 | 231 | 11,750<br>(41.3%) |
| 計               | 13,087 | 10,786 | 3,956 | 576 | 28,405            |

手を打ち改善する必要がある。

救急患者搬送は人口減少地域において大きな問題である。高齢者率の高い市町村ほど人口割救急車搬送率が高い。高齢化率の上位10位までの町村が人口割救急車搬送率の上位にある。救急隊の未常備地区もこのような高齢者率の高い地域にかたまっている。救急救命士の業務拡大、救急救命士による蘇生率向上等考えると未常備地区に救急隊を設置することが望まれる。

県外医療機関への救急搬送は特に西部医療圏で多く行われている。県立三好病院から善通寺までは約30km、池田から半田までと同等の距離であり、善通寺市等の専門病院に救急搬送が行われる。特に産婦人科、小児の患者が搬送されるケースが多い。

#### 医師の偏在

救急医療を充実させるには医師の確保が必要である。

徳島県の医師数は単位人口当たり全国一である。平成16年に開始された臨床研修医制度以降、徳島県内に残る初期研修医は以前に比べ激減し、しかもその後の卒後3年から5年の後期研修医も減少、徳島県全体で若手医師数が減少した。この結果、大学が担ってきた地域中核病院への若手医師の派遣が減少し地域中核病院の病院機能の低下、救急医療の衰退につながってきた（表4）。一方、徳島県内の医師数は全体的には毎年増加している。

表 4. 臨床研修医について

|            | H16 | H17 | H18 | H19 | H20 | H21 | H22 | H23 | H24 |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1年目        | 59  | 36  | 47  | 37  | 49  | 54  | 51  | 46  | 54  |
| 2年目        |     | 57  | 36  | 47  | 37  | 48  | 54  | 51  | 47  |
| 3年目        |     |     | 53  | 42  | 57  | 43  | 54  | 55  | 50  |
| 4年目        |     |     |     | 32  | 不明  | 40  | 32  | 58  | 35  |
| 5年目        |     |     |     |     | 不明  | 22  | 29  | 48  | 26  |
| 初期臨床<br>研修 | 59  | 93  | 83  | 84  | 86  | 102 | 105 | 97  | 101 |
| 後期臨床<br>研修 | 0   | 0   | 53  | 74  | 不明  | 105 | 115 | 161 | 111 |
| 総計         | 59  | 93  | 136 | 158 | 不明  | 207 | 220 | 258 | 212 |

しかし地域格差が大きくなり特に東部地区で医師が増加しているものの南部、西部地区では減少している。これは勤務医、開業医においても同様に減少しており、救急医療の担い手が少なくなっている。また若手医師の減少から徳島県全体では医師の高齢化が進行していることも救急医療が衰退し始めている一因となっている。

救急告示病院が減少し、しかも告示病院でなされてきた輪番制の消滅が救急医療の救命センターへの集中につながっている。救急告示病院の減少は生活環境の変化、社会環境の変化、家族構成の変化などと同時に救急医療を担ってきた若手医師の確保の問題、患者の専門医志向、医療訴訟などが関係していると思われる。救急搬送患者の4割が軽症者であり、しかも救命救急センターへの搬送患者の4割が軽症者であることなどを考えると患者の救急医療への理解と協力と同時にかかりつけ医や救急告示病院での救急患者受け入れへの協力を求める必要がある。

#### ドクターヘリの就航

県独自のドクターヘリが本年10月より運用開始される。県立中央病院を基地病院とし、消防隊からの連絡後5分以内に離陸、現場に向かい治療を開始する。助かる命を助けるという救急医療の考えにのっとり救急患者を助ける一助になると期待される。同時に基地病院を含めた救命センターの連携が鍵を握っており、県内全体の救急診療体制づくりが肝心である。

#### 救急救命士の活動

平成4年に救急救命士制度が設立され、現在、県内で約200人の救急救命士が活動している。救急救命士制度発足時、特定行為として心肺停止患者への気管挿管、静脈路確保、除細動器の使用が認められた。その後、心肺停止患者へのエピネフリン投与、アナフィラキシーショック患者へのエピネフリン筋注が認められ、そして現在ショック患者への静脈路確保と輸液、低血糖で意識のない糖尿病患者へのブドウ糖投与、気管支ぜんそく患者へのベータ刺激薬投与が許可前段階に入っている。このように救急現場で救命士は救急患者の症状、重症度、緊急性を判断し患者の状態に応じて処置をし、そのうえで病院を選定し搬送する“トリアージ”を担っている。このトリアージが機能するためには救急救命士と救急病院が連携を密にして、医療界全体が救急隊からの受入要請に応ずる体制が必要である。

#### 救急医療の課題

県民の健康的な生活能力向上に向けた迅速な救急医療体制を築くために、1：初期救急医療への“かかりつけ医”、“医師会当番医”の積極的な参加、2：地域中核病院での救急受け入れ促進、3：住民の救急医療への協力、4：救急救命士による患者トリアージ、5：救急救命士と病院との連携強化を図らなければならない。

## *The present status of and problems with emergency care in Tokushima Prefecture*

*Arifumi Kohyama*

*Chairman of Emergency and disaster, Tokushima Medical Association Kamei Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The following problems have occurred as part of emergency care in Tokushima Prefecture. 1. An unmanageable concentration of patients at emergency and critical care centers ; 2. Increased treatment refusal at emergency and critical care centers ; 3. Frequent telephone communication required before reaching a hospital decision to accept patients ; 4. In 40% of cases, patients receiving first aid transportation had only slight illness ; 5. Patients needing emergency treatment such as pediatrics, obstetrics and gynecology care had to be transported outside of the area in the western province ; 6. Declining of the first aid taking turns system.

To prevent an unmanageable patient concentration at emergency and critical care centers, and to establish quick emergency care, the following are essential : 1. Active participation of a family doctor and the doctor in overtime term in charge of primary emergency care to emergency and critical care, 2. Promotion of first aid acceptance at local core hospitals, 3. Cooperation in the emergency care of inhabitants, 4. Patient triage by paramedics, 5. Improved cooperation between paramedics and hospital staff members.

Key words : emergency care center, family doctor, local care hospital, Paramedics

**特集：徳島県の救急医療と地域医療：現状と展望****徳島大学病院における脳卒中ケアユニットの意義と今後の課題**

里 見 淳一郎, 永 廣 信 治

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部情報統合医学講座脳神経外科学分野

(平成24年11月19日受付) (平成24年11月19日受理)

**はじめに**

脳卒中は、昔より本邦に多い疾患であり、今もなお、ねたきりの原因の第1位である。脳卒中の克服には、予防、発症時の急性期治療、発症後のリハビリ、2次予防のすべての局面において前方・後方連携、横の連携を要する。近年、脳卒中に対するさまざまな急性期治療（tPA療法、血管内治療）が開発され、新たな時代に突入した。しかしながら、実際の臨床の現場においては、脳卒中発症時に専門医の即座の対応ができず、これら最新の治療をうけられない地域は多い。特に、地方都市においては、脳卒中を専門とする内科医はわずかであり、数少ない脳神経外科医が疲弊寸前で対応しているのが現状である。また、卒前・卒後教育として、実際に脳卒中の患者を受け持つ機会の無い医学生、研修医は、救急の現場で脳卒中トリアージの必要性を感じるものの、適切な対処ができないことが殆どである。徳島大学病院では、全国の大学病院に先駆けて、1999年に脳卒中ケアユニット（SCU）を開設した。以来、24時間体制で、脳卒中専門医をふくむ専門スタッフが、高度診断機器を駆使し、迅速な診断、最新・最良の治療を行っている。医学生、研修医、看護学生も脳卒中急性期治療を現場で体験し学習できている。大学病院における脳卒中ケアユニットの意義、今後の展開について概説したい。

**本邦における脳卒中の変遷**

本邦の死因順位は、第1位は悪性新生物、第2位は心疾患、脳卒中（脳血管疾患）は第3位となっており、脳血管疾患による死亡は減少の一途をたどっている。しか

しながら、介護が必要となる原因としての脳卒中は全体の25%を占め、第1位である。この結果、全医療費の1割近くが脳卒中診療に費やされている。脳卒中の患者数は現在約150万人であり、毎年50万人以上が新たに発症している。高齢者の激増や、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病の増加により、脳卒中の患者は2020年には300万人を超すことが予想されている。脳卒中は、1次・2次予防（生活習慣病の管理、抗血栓薬の服薬指導）に加え、発症後の急性期、回復期、維持期における治療・介護、社会復帰・家庭復帰支援など、継続したきめ細かな医療の提供が必要である。生活習慣病の管理、特に血圧管理の充実、脳卒中の減少、特に脳出血の減少に貢献した。一方で、ライフスタイルの欧米化、高齢化は、脳梗塞の発症の増加につながり、小血管が冒されるラクナ梗塞から、頸動脈をはじめとする大血管の動脈硬化に起因するアテローム血栓性脳梗塞、心房細動を基盤とする心原性脳塞栓など、主幹動脈閉塞による広範囲脳梗塞の頻度が増加している。

**最近の脳卒中診療の動向**

2005年、血栓溶解剤である tPA（tissue plasminogen activator：アルテプラゼ）の急性期脳梗塞静脈内投与が認可され、脳梗塞急性期治療を大きく推進させるエポックメイキングな治療として普及しつつある。本治療は、脳梗塞発症後3時間以内（平成24年9月より4.5時間以内）、救済しうる脳虚血領域が存在すること、易出血性要因を有さないことなど、多くの適応基準を満たさなければならず、治療が施行できるのは、脳梗塞患者の3-5%（全国平均）とごく一部に限られている。本治

療は、出血性合併症を引き起こすリスクもあり、頭蓋内出血に備えた脳神経外科手術のバックアップ体制が必須である。分単位の時間との勝負である急性期脳梗塞診療において、発症から診療開始までの間のさまざまな律速段階を解消する取り組みが必要である。具体的には、一般の人々に対する脳卒中の知識の啓蒙、救急隊への周知、脳卒中専門医療機関の速やかな受け入れに加え、最も重視すべきは、医療機関に搬送されてから tPA 投与に至るまでの診療体制の構築である。

tPA 治療を提供できる施設は、すなわち脳卒中の治療を十分に行うことのできる施設を意味する。現在、徳島県内で tPA 治療の診療実績のある医療機関は10にも満たない。

#### 大学病院における脳卒中ケアユニット開設の意義

十分な脳卒中診療をうけるためには、常時、適切な診断機器・治療体制が整備された環境で脳卒中専門スタッフが対応することが望ましい。1990年代に、脳卒中専門病棟（ストロークケアユニット：SCU）において診療することの利点が数多く報告され、最新の脳卒中治療ガイドラインにおいて、その有用性はグレード A として、以下の通り記載されている。脳卒中急性期の症例は、専門医療スタッフがモニター監視下で、濃厚な治療と早期からのリハビリテーションを計画的かつ組織的に行う脳卒中専門病棟であるストロークケアユニットで治療することにより、死亡率の低下、在院期間の短縮、自宅退院率の増加、長期的な ADL と Quality of Life (QOL) の改善を図ることができる（脳卒中治療ガイドライン2009）<sup>1)</sup>。

何故、大学病院において脳卒中ケアユニット、脳卒中センターが必要であるか。大学病院は各領域の専門家が最新・最先端の診療器材、技術を駆使し、高度先進医療を提供する施設であるにも関わらず、これまで、救急医療、特に急性期脳卒中医療に対する取り組みには消極的であったと言わざるを得ない。この問題を解決すべく、1999年に全国の国公立大学病院に先駆けて、徳島大学病院に脳卒中ケアユニットが開設され、2005年より脳卒中センターに発展している<sup>2)</sup>。

急性期脳卒中診断機器に関して、超急性期の新鮮梗塞

巣を鋭敏に捉えられる MRI 拡散強調画像は、迅速・正確な脳梗塞治療に必要不可欠となっている。さらに MRI により頭頸部血管（動脈、静脈）の評価、灌流画像、出血性病変の検出、頸動脈プラークの脆弱性評価、血管内血栓の検出、貧困灌流の検出などさまざまな情報が得られ、より正確な病態把握に貢献している。徳島大学病院においては、放射線科・放射線部の協力により、24時間体制でこれらの画像が提供されている<sup>3)</sup>。

近年、飛躍的な進歩を遂げている血管内治療は、脳神経血管内治療専門医を有する大学病院をはじめとした限られた施設でしか受けることができない。脳血管内治療は、カテーテルを用いた頭を切らない治療であり、具体的には、tPA 治療適応外症例・無効症例に対する血管内血栓除去や、クモ膜下出血の原因となる破裂脳動脈瘤に対するコイル塞栓術が挙げられる。内科治療、外科治療、脳血管内治療を症例の病態に応じ使い分けるためには、それぞれの専門家の常駐が不可欠である。これらインフラ、人的資源が完備された大学病院が脳卒中急性期治療に率先して取り組むことは当然と言わねばならない。

こうした整備を行い、24時間体制での対応を行っているが、休日もしくは夜間においては、初期診療を当直医が初期対応するものの上級医が院内に不在の時もあり、治療方針の決定に時間を要することも少なくない。この問題を解消すべく2012年4月より、徳島大学脳卒中センターにスマートフォンを用いた画像の送信、相互コミュニケーションが可能な i-Stroke システムを導入した。この結果、患者情報、画像は問題なく速やかに送信され、Tweet 機能によるスタッフ相互の意見交換も遅延なく行うことが可能となった。i-Stroke システムを用いた情報交換は、迅速かつ正確な診断及び治療方針の決定のみならず、当直医のストレス軽減、脳卒中専門医の勤務負担の軽減に大きく貢献している。

大学病院は、医学生、研修医に対する教育、解明されていない病態把握・新たな治療法の確立に向けた研究を推進する使命を有している。卒後臨床研修、特に初期研修における脳卒中初期診療技術の習得が望まれるが、厚生労働省が示す卒後医師臨床研修におけるカリキュラムにおいては、脳血管障害は神経系疾患の一項目として経験すべき疾患と位置付けられているものの、脳卒中の診

療を担当する脳神経外科，神経内科は，コアローテーション（内科，外科，救急部，小児科，産婦人科）の中に組み込まれておらず，必須の研修科目とはなっていない。それ故，ほとんどの研修医が脳卒中の診療経験が無く研修期間を終えているのが実状である。脳卒中はありふれた疾患であるが，寝たきりの原因第一位であり，また最適な治療方法は未だ模索している状況にあり，決して軽んずることのできない疾患である。したがって，教育・研究機関である大学病院が，座学では得られない実際の臨床の現場での学生教育，研修医の指導，高度先進医療の推進，前向き研究を強く推進することが重要である。

また地方においては，大学病院をはじめとする計画管理病院が地域医療の核として診療ネットワークを構築し指導しなければならない。しかしながら，急性期治療の診療体制がすべての医療圏で十分に整備されているとはいえない。特に医療過疎地域においては脳卒中診療体制の不備が顕著であり，徳島県においても解決すべき喫緊の課題である。詳しい取り組みについては，本号の徳島大学病院地域脳神経外科診療部の影治照喜特任教授による「徳島県南部に救急医療の現状と新たな取り組み」と題した原著を参照されたい。医療過疎地域の問題は，豊

富な人材を養成・輩出する大学病院が主体となり，継続した支援体制のもとに解決が図られるべきと考える。

## 結 語

徳島大学病院における脳卒中ケアユニットの意義，今後の課題について述べた。今後，さらに問題解決に取り組みながら，脳卒中急性期診療・教育・研究を推進し，徳島県内の医療格差是正に努める必要がある。

## 文 献

- 1) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2009. 2. Stroke Care Unit (SCU), Stroke Unit (SU)：18-20, 2009
- 2) 永廣信治，宇野昌明，佐藤浩一，中寫教夫 他：Stroke Care Unit における脳卒中の診断と治療－国立大学病院での現状と問題点－. 脳卒中の外科, 31：396-401, 2003
- 3) 原田雅史，米田和英，森田奈緒美，西谷弘：脳卒中急性期における画像診断プロトコル. 四国医誌, 56：208-212, 2000



## *Significance and future perspective of stroke care unit in Tokushima university hospital*

*Junichiro Satomi, and Shinji Nagahiro*

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

### SUMMARY

Cerebral Stroke such as cerebral infarction, intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage is a leading cause of being a bed-ridden state, thus measures against cerebral stroke are still ongoing issue. The university hospital which provides optimal treatment using advanced techniques must struggle to develop emergency medicine including acute cerebral stroke management. Stroke care unit was founded in 1999 in Tokushima university hospital and has contributed to educate medical students, to train junior residents and to promote clinical research with multi-disciplinary approach. Furthermore, we adopted i-Stroke system which allows us to browse clinical data including radiological images and to discuss each other by smartphone. This system provided urgent management decision in acute stroke and contribute to improvement not only patients' outcome but physicians' quality of life. The university hospital must also construct a supporting system on medically underpopulated region in future.

Key words : stroke care unit, university hospital, smartphone

**特集：徳島県の救急医療と地域医療：現状と展望****徳島県西部地域における救急医療の現状と課題**余喜多 史 郎<sup>1)</sup>, 松 崎 由 美<sup>2)</sup>徳島県立三好病院 <sup>1)</sup>院長, <sup>2)</sup>救急外来看護師長

(平成24年10月5日受付) (平成24年10月18日受理)

徳島県立三好病院における平成23年度救急外来受診患者数は7747人(1次:64%, 2次:21%, 3次:4%)であった。救急車受入れは1841台で増加の傾向にある。みよし広域連合(西部Ⅱ保健医療圏)から84%, 西部Ⅰ保健医療圏から15%であった。受入れ不可は21例で三好病院の救急車受入れ率は99.7%であった。一方, みよし広域連合全体の平成23年度救急搬送人員は1958例で搬送先は三好病院が約78%, 広域連合内10%, その他12%となっている。ヘリ搬送は4件(搬出2例, 搬入2例)であった。このように西部Ⅱ保健医療圏では救急の自己完結率は93.2%と県下でも高く, その大部分を三好病院が担っている現状である。しかし, 当直回数, 時間外勤務, オンコール体制等で医師の負担は増大している。医師不足・医師偏在の解消が強く望まれる。

**はじめに**

平成16年から始まった新医師臨床研修制度により, 平成18年ごろから地方における医師不足が表面化し, 全国的に地域医療が危ぶまれている。徳島県西部においてもその例外ではない。特に, 救急医療には多くの問題を抱えている。本稿では徳島県西部, なかでも徳島県立三好病院(以下, 当院)のある西部Ⅱ保健医療圏を中心にして, 当院の救急診療実績ならびに取り組みを紹介し, 県西部の救急医療の現状と課題ならびに当院の方向性を報告する。

**1. 徳島県西部圏域について****①環境**

西部圏域は県北西部に位置し, 2市2町(美馬市, 三好市, つるぎ町, 東みよし町)で構成されている。総面

積は広く, 県全体の33.9%を占めているが, その83.9%が森林山地である。圏域中央部を吉野川が流れ, 祖谷・大歩危など観光資源に恵まれている。気候は比較的温暖であるが, 冬季には山間部を中心に積雪の観測される地域である。主要交通体系としてはJR阿波池田駅には徳島線と土讃線が通り, 道路は国道192号線と国道32号線が交差し, 吉野川北岸には高速道路(徳島道)が走っている<sup>1)</sup>。愛媛県, 香川県境に隣接し, 愛媛県東部の四国中央市, 香川県は県西部の人々の生活圏内となっている。

**②西部医療圏について**

2次保健医療圏として西部Ⅰ保健医療圏(以下, 西部Ⅰ医療圏)と西部Ⅱ保健医療圏(以下, 西部Ⅱ医療圏)の二つが設定されている<sup>2)</sup>。西部Ⅰ医療圏には美馬市, つるぎ町が, 西部Ⅱ医療圏には三好市と東みよし町が属している。人口は平成24年6月現在で西部Ⅰ医療圏が41834人, 西部Ⅱ医療圏が43637人であり, 減少傾向が続いている。特に西部Ⅱ医療圏ではこの10年間に約8千人(約15%)減少している。西部Ⅱ医療圏は高齢化率も高く, 平成17年には老年人口(65歳以上)の構成比は32.7%(県全体24.4%)となっており, 2025年には高齢化率が44%になると推計されている。また, 65歳以上の単独世帯は2847世帯で全世帯数の16.5%にあたる(県全体では10.7%)<sup>3)</sup>。

西部医療圏には4つの救急告示病院があり, 第2次救急医療体制を引き受けている。西部Ⅰ医療圏にはホウエツ病院(医療法人), つるぎ町立半田病院が, 西部Ⅱ医療圏では当院と三好市立三野病院がある。また, 当院を中心とした半径30キロ以内(車で1時間圏内)には四国中央病院(愛媛県), 三豊総合病院, 香川小児病院, 善通寺病院など(以上, 香川県)がある。無医地区は2市1町12地区で県全体の52%を占めている。当院と町立半田病院がへき地医療拠点病院に指定されている。

### ③県西部の消防署（救急隊）配置

西部Ⅰ医療圏は美馬市消防署（本部）と美馬西部消防組合がある。美馬市消防本部は美馬町を除く美馬市を担当し、美馬西部消防組合は美馬市美馬町とつるぎ町を受け持っている。

西部Ⅱ医療圏にはみよし広域連合があり、本部（東）消防署、池田消防署、西消防署、祖谷分署に分かれている。本部は東みよし町に、西消防署は山城町に配置されている。職員総数は81名でそのうち救急救命士は13名である。救急車は計5台で、本部に2台、それぞれの消防署（分署）に1台が配置されている。

### ④西部Ⅱ医療圏の医療施設と救急医療体制

西部Ⅱ医療圏（三好保健所管内）に病院は9施設（精神2、救急告示2、一般病床4、療養病床4）あり、病床数は1081床（一般418、療養299、精神340、結核20、感染4）である。医師会に所属している診療所は26施設（有床9、眼科1）、病床数152（一般124、療養28）となっている。病院の数ならびに病床数は県平均を上回っている。しかし、一般診療所では共に県平均を下回っている<sup>1)</sup>。

初期救急医療体制としては三好市・東みよし町の医師会が在宅当番医制を取っている。2次、3次救急は当院と市立三野病院が担当している。

### ⑤救急自己完結率

県下の医療における自己完結率をみると、西部Ⅱ医療圏では入院医療：78.0%、救急医療：93.2%となっており、特に救急医療では、南部Ⅰ医療圏（97.5%）について高い完結率を上げている。西部Ⅰ医療圏ではそれぞれ57.6%、56.9%となっている<sup>4)</sup>（図1）。しかし、療養病

床及び一般病床の推計入院患者の動向をみると西部Ⅱ医療圏の流入患者割合は12.3%、流出患者割合は30.6%である。西部Ⅰ医療圏ではそれぞれ11.6%、46.4%となっている。西部医療圏はⅠ、Ⅱ圏域ともに患者流出が多い圏域である<sup>5)</sup>。

## 2. 当院の診療状況ならびに体制

当院は病床数220床の地域中核病院である。県西部唯一の救命救急センターを有し、急性期医療、特に救急医療に重要な役割を果たしている。

主な診療圏は西部Ⅱ医療圏（三好市および東みよし町）が86.7%を占め、隣接の西部Ⅰ医療圏（美馬市、つるぎ町）が10.6%である。平成22年度の退院患者総数は3307名で、当院入院患者の65.5%が75歳以上の高齢者であった。疾患分類では循環器系疾患が23.7%（うち40%は脳血管疾患）、損傷、中毒ほか外因が16.4%、新生物15.1%、消化器疾患13.3%、呼吸器疾患9.6%などが主なものである。疾患細分類では狭心症・肺炎・脳梗塞が3大疾患となっている。

一方、医師数は平成18年度32名いた医師が平成23年度には21名まで減少した。平成24年度には23名まで回復したが医師不足対策が重要な課題となっている。

平成20年4月からは産婦人科医が1名となり、平成21年1月から「お産」を中止している。小児科も1名で対応しているため、小児救急輪番制を敷いているが、深夜帯など必ずしも小児科医が対応できていない状況である。

時間外・休日は内科系1名、外科系1名の計2名の医師が当直を行っている。また、毎日各科がオンコール体制を取っている。平成21年7月からは三好市医師会の7名の先生方が毎週木曜日夜7時から11時まで三好病院救急外来で応援診療に加わっている。

## 3. 当院の救急診療実績

### ①救急受診患者数

平成23年度救急受診患者数は7747人であった。平成22年度は7114人でここ数年、救急受診患者数は徐々に増加している。

### ②患者の内訳

1次救急患者数は64%、2次救急患者数は21%、3次救急患者数は4%でこの比率は平成22年度と同程度で

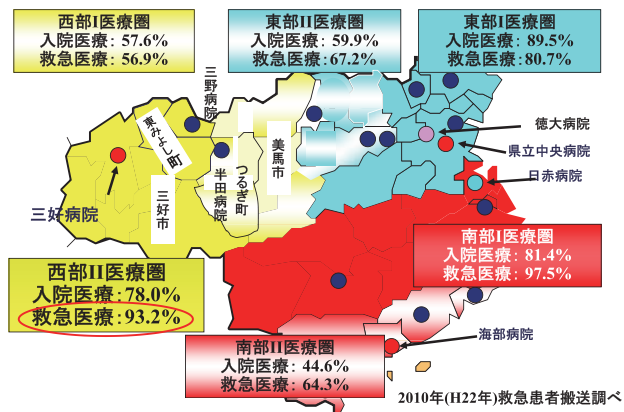


図1：二次医療圏における自己完結率

あった（図2）。

### ③時間帯別の救急受診患者数

2つの時間帯にピークがみられる。最も多いのは夕方6時から9時の間で、次いで朝9時から12時の間である。特に夕方からの時間帯は1次患者が多くを占めている。この傾向は小児患者で顕著であり、当院受診小児患者の35%程度が時間外受診である。

### ④救急車受入れ状況

平成21年度1627台、平成22年度1708台、平成23年度1841台と年々増加している。月間変動は少なく、1日平均4～6台を受け入れている。

内訳は1次患者が40%、2次45%、3次12%、来院時心肺停止（CPA）3%となっている（図3）。平成23年度3次救急患者の内訳をみると、総計は319名で、来院

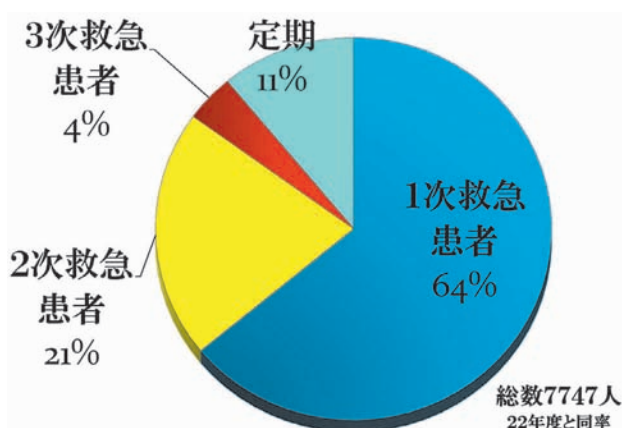


図2：平成23年度救急外来受診患者内訳

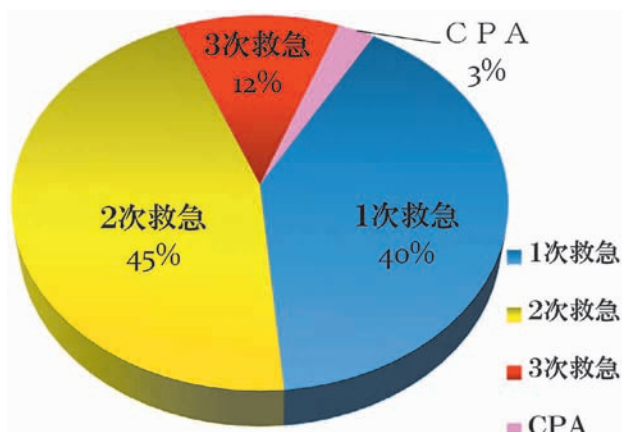


図3：平成23年度救急車利用患者重症度

時心肺停止状態が49例、重症脳血管障害107例、急性心筋梗塞等52例、重症呼吸不全27例、急性腹症18例などとなっている。約半数が脳血管を含めた循環器系疾患である。この傾向は平成22年度も同じであった。

当院の救急隊別受入れ状況では1841台中、東消防署35%、池田消防署28%、西消防署14%、祖谷分署7%、美馬西消防署9%、美馬市消防署5%、その他県外等が1%であった。西部Ⅱ医療圏のみよし広域連合からの受入れが84%、西部Ⅰ医療圏からの受入れが15%であった（図4）。平成22年度も同様の傾向であった。

### ⑤当院の緊急手術

平成23年度総手術件数は1290件でこの内293件（22.7%）が緊急手術例であった。診療科別に全手術例に対する緊急手術例の割合をみると脳外科38.7%、外科33.9%、循環器科16.4%であった。

### ⑥ヘリ搬送

平成23年度のヘリ搬送件数は4件であった。当院への搬入が2件、当院からの搬出が2件であった。

### ⑦受入れ不可例

平成23年度の受入れ不可例は21例で当院の救急車受入れ率は99.7%であった。理由としては重症処置中11例、専門医不在9例、軽症と判断1例で、満床を理由とした受入れ不可例はなかった。当院の医師（専門医）不足が主な原因と考えられた。一方、当院から県東部、香川県などへの救急搬送が51件あった。

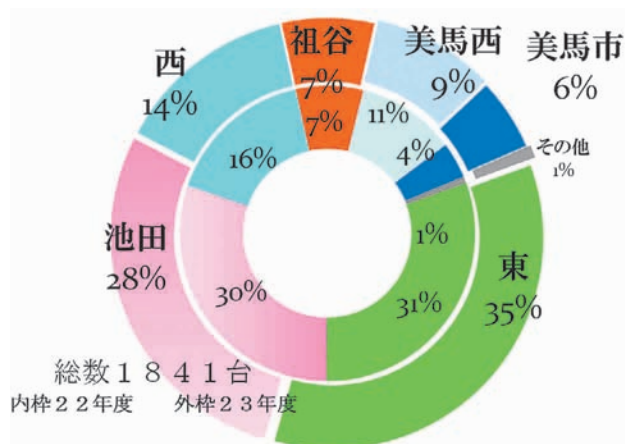


図4：平成23年度救急隊別受入れ内訳

#### 4. 救急隊から見た患者搬送状況

##### ①みよし広域連合の患者搬送

###### i 搬送実績

平成23年度総搬送件数は1958件であった。そのうち78%を当院が受け入れている。西部Ⅱ医療圏のその他施設へ10%, 西部Ⅰ医療圏への搬送は2%, 圏域外搬送が10%であった(図5)。救急隊による挿管搬送は11件であった。15歳未満の救急搬送数は73件で、内37件を当院が受け入れている。精神科救急搬送は平成22年度25件、平成23年度15件であった。

###### ii 入電から医療機関への搬送時間

平成23年度の搬送時間は東消防署が38分、池田消防署30.3分、西消防署50.5分、祖谷分署83.5分である。山城地区、祖谷地区は山間地域にあり地理的条件で搬送時間が長くなっている。

###### iii 転送回数

平成23年度救急搬送患者総数1958件のうち、0回(転送なし)が1941件、1回転送が17件であった。西部Ⅱ医療圏においてはいわゆる「たらいまわし」はみられず、西部Ⅱ医療圏の救急完結率は平成23年度98.3%であった。

##### ② 美馬市消防署の患者搬送

平成23年度総搬送件数は999件であった。そのうち当院への搬送は101件(約10%)であった。当院への搬送患者の内訳は1次28件(28%), 2次54件(53%), 3次19件(19%)であり、2次、3次の搬送件数が多くなっていた。診療科別にみると、整形外科関係が40件、脳外

科関係が28件と両科で約68%を占めていた(図6)。西部Ⅰ医療圏には脳外科、整形外科で手術可能な病院がなく、このことが当院への救急搬送となっていると思われる。

##### ③美馬西部消防組合の患者搬送

平成23年度総搬送件数は762件であった。そのうち当院への患者搬送は173件(約24%)であった。内訳は1次47件(27%), 2次93件(54%), 3次33件(19%)であり、美馬市消防署と同じく2次、3次の搬送件数が多くなっていた。また、整形外科関係が70件、脳外科関係が56件と、両科で約72%を占めていた(図7)。

このことから、西部Ⅰ医療圏のうち美馬町、つるぎ町は救急医療においても、当院が日常診療圏内であると思われる。

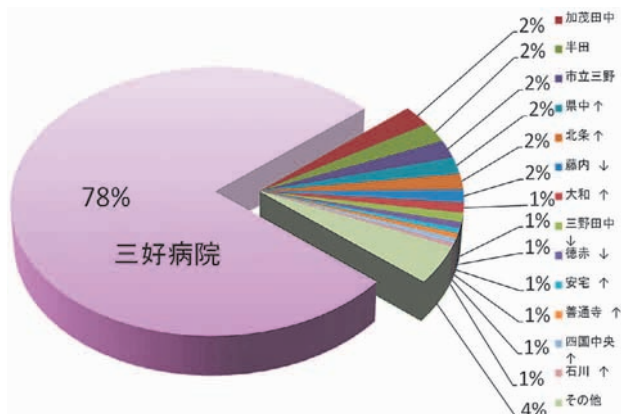


図5：H23年度みよし広域連合救急搬送先内訳

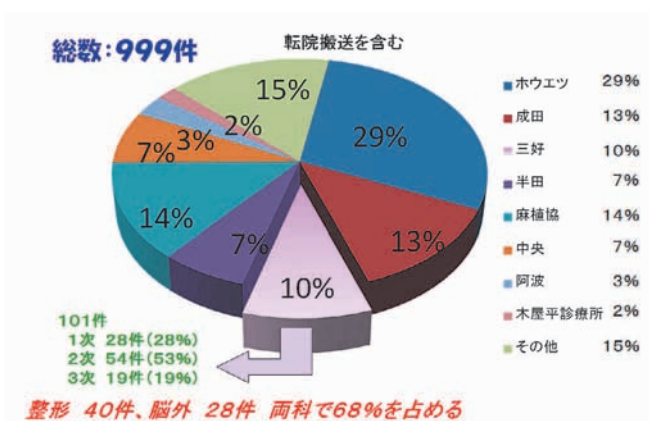


図6：H23年度美馬市消防署救急搬送先内訳

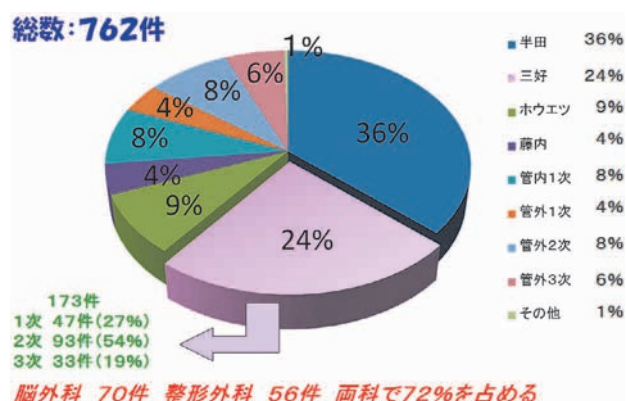


図7：H23年度美馬西部消防署救急搬送先内訳



## 5. 当院の救急医療への取り組み

### ①救急隊とのすみやかな情報の共有化

平成22年12月に策定された「傷病者の搬送及び受入れの実施に関する基準」(徳島県)に基づいている<sup>6)</sup>。救急要請の入電が消防署・司令室に入ると、司令室は救急隊へ出動命令を出すと共に、当院へも出動の旨を連絡する。救急隊は現場で搬入する病院の選定を行うが、同時に当院へも連絡を入れる。このことにより、当事者間で情報の共有化が速やかに行われ、当院での受け入れ態勢を整えることができ、さらに受入れ不可の場合には他医療機関への連絡も可能になる。患者搬送時間の短縮、いわゆる「たらいまわし」の減少に繋がっている(図8)。

### ②当院救命救急センターの活動(図9)

#### i. 救急勉強会

毎週火曜日17時30分から開催している。外傷初期治療、



図8：平成23年度からの三好病院の取り組み

プレホスピタルケアと質の高い救急医療のために

- ♥救急勉強会：毎週火曜日17:30～
- ♥県西部救急症例検討会(3～4回/年)



図9：救命救急センターの活動

さまざまな病態と治療や看護について、新型医療機器の取り扱い、感染対策、医療安全など救急に関するテーマを毎回一つ決め勉強会を行っている。参加は自由で、誰でも参加できる。センター活動の中心となっている。

#### ii. 県西部救急症例検討会

年3～4回開催している。病院関係者、消防署・救急隊が集まり、搬送事例の反省や知識・技術の向上を目指している。知識だけでなく具体的な患者の診かた、対処の仕方等を体験実習する場ともなっている。また、お互いに顔の見える交流の場である。

#### iii. 救急救命士の再教育に関する病院内実習および挿管実習

平成16年度から救急救命士による気管内挿管、平成18年4月から同じく薬剤投与が開始されるなど、救急救命士の行うことのできる処置範囲が拡大された。これを受けて、当院では救急救命士の挿管実習を受け入れている。平成23年度は4名を受け入れ、1人30例の挿管実習を行った。

また、徳島県メディカル・コントロール体制推進協議会が認める病院実習以外の研修、例えば重症傷病者搬入時研修なども行っている。

#### ③救急院内トリアージの取り組み

平成24年度診療報酬改定により診療報酬に盛り込まれた項目であり、当院では独自の院内トリアージシートを作成し、平成24年5月から算定を開始している。

#### ④認定看護師の育成

平成23年院内に医学教育センターが開設されたことなどにより、看護師育成の一環として認定看護師の取得を推進している。平成24年度には救急認定看護師が1名誕生した。

#### ⑤外部研修への積極的な参加の推進

[心肺蘇生]

ICLS#1, AHA#2プロバイダーコースに随時参加している。また、院内においては全職員にむけてのBLS#3+AED#4トレーニングを毎年実施している。

#1 ICLS: Immediate Cardiac Life Support (医療従事者のための蘇生トレーニング)

#2 AHA: American Heart Association (アメリカ心臓協会)

#3 BLS: Basic Life Support (一次救命処置)

#4 AED: Automated External Defibrillator (自動体外式除細動器)

#### [外傷初療トレーニング]

JPTEC#5やJNTEC#6に積極的に参加し、インストラクター取得を目指している。

#5 JPTEC: Japan Prehospital Trauma Evaluation and Care

#6 JNTEC: Japan Nursing for Trauma Evaluation & Care

#### [災害医療]

当院には災害医療支援チーム（DMAT#7）が1チームあり、昨年度の東日本大震災にも派遣している。院内災害訓練を毎年実施し、院外で行われる災害訓練にも積極的に参加している。

#7 DMAT: Disaster Medical Assistance Team

### 6. 三好病院・新病院の方向性

当院では平成26年夏の完成を目指して入院病棟（以下、高層棟）の建築が進んでいる。「高度・専門医療に取組み、四国中央部の医療の拠点病院を目指す」というのが新病院の方向性である。医療機能としては従来からの急性期医療を担い、特に救命救急医療・がん医療の充実を図る方針である。救命救急医療では屋上にヘリポートを新設し、救急搬送の充実を図るとともに、超急性期医療が必要な脳梗塞、心筋梗塞など脳血管を含めた循環器疾患に対応できる人的な確保に努めているところである。がん医療ではリニアックを導入し、放射線治療を開始する予定である。これにより、がん治療の3本柱である手術療法、化学療法、放射線治療の全てが揃うことになる。平成24年度には徳島県がん診療連携推進病院の指定も受けており、緩和ケア病棟の設置なども視野に、県西部のがん診療の拠点病院となるべく取り組んでいる。

### 7. 西部Ⅰ、Ⅱ医療圏の救急医療の現状と課題

#### ①当院並びに西部医療圏の医師が減少している。

当院では平成18年度には32名いた医師が平成23年度は21名にまで減少した。このため、救命救急センターの運営が厳しくなっている。救命救急医が不在で、各科医師で救急初期対応をしているため、外来待ち時間が長くなるなど、一般外来診療に不都合をきたす場合もみられる。当直回数の増加、オンコール待機回数の増加などにより、学会、研修会活動への参加も制限せざるを得ない状況で

ある。また、県西部の医師数も減少傾向にある。平成14年には195人いた医師が平成22年には176人と19人減少している。徳島県は人口10万人当たりの医師数が277.6人と、全国平均212.9人を大きく上回り全国でも上位の医師数であるが、県西部では177.5人と大きく全国平均を下回っている<sup>7)</sup>。県内の医師偏在の是正が課題といえる。

#### ②精神科、小児科救急体制が弱い。

西部Ⅱ医療圏の精神科救急医療体制は秋田病院とゆあいホスピタルが輪番制を取っているが、夜間・休日は受入れができない状態である。また、西部圏域の小児救急医療体制ではつるぎ町立半田病院と当院が輪番制を敷いている。当院は火曜日、水曜日、木曜日が担当となっているが、当院には60歳を超えた小児科医が1名のみで対応しており、完全には対応し切れていない現状である。

#### ③救急搬送時間が県平均を上回っている。

西消防署が50.5分、祖谷分署が83.5分と山城地区、祖谷地区の搬送時間が長い。両地区とも山間部にあり、搬送時間を短縮するのは物理的に困難であり、平成24年10月から開始されるヘリ搬送に期待を寄せている。

#### ④救急搬送に偏りがある。

西部Ⅱ医療圏では救急患者は初期対応からその大部分を当院が受け持っている。

初期対応可能な夜間休日診療所などの設置を考慮する必要がある。

#### ⑤医師の高齢化がある。

三好市医師会では在宅当番医制で初期救急対応を行っているが、入院可能な病床を持つ病院が少ないこと、医師の高齢化、専門化などにより在宅当番医制に従事できる医師が減少しており<sup>1)</sup>、その維持が困難となっている。平成21年7月からは地元開業医の先生方7名が交代で当院の救急応援体制に加わっていることは一つの方向性を示していると思われる。

#### ⑥行政広報と現場の乖離がある。

特に、小児医療現場で問題が起きている。保健医療計画（広報）<sup>2)</sup>では当院の小児救急担当日が火・水・木曜日の週3日となっているが、小児科医は1人しかいなく、小児科医以外が初期診療に当たることも多い。患者からは「専門医がいなのはおかしい。」などとクレームが出ることもあり、患者、医師双方に不快な思いをさせている。

当院では院長が年4回程度、老人クラブなど地域住民の集まりに出向いて、救急の適正受診、かかりつけ医の

必要性などにつき話をしているが、理解を得るのはなかなか困難である。県民に対して時間外診療の抑制など、救急医療の適正受診についての啓発を行うと共に、受入れ医療機関の具体的かつ正確な広報を行う必要があると思われる。

⑦救命救急医療機関等から転院を受け入れる機能が限られている。(救命期後医療)

県西部では回復期リハビリテーション病棟、療養病床等、急性期からの退院を支援できる病院が少ない。県西部においても、回復期リハに取り組みを始めた病院も出始めてはいるが、まだ、香川県内医療施設にお願いしている現状である。

## 8. まとめ

救急自己完結率93.2%，救急隊自己完結率98.3%，当院救急受入れ率99.7%など、徳島県西部特に西部Ⅱ医療圏においては、救急医療に関してはほぼ地域完結型の医療が提供できていると思われる。しかし、その基幹病院である当院がその約80%を引き受けており、当院医師の負担は大きくなっている。ここ数年来、医師数が減少しており、救急医療においても医師の充実が急務である。そのためには県下における医師の偏在是正が必要であると思われる。国、県（行政）は地域医療再生計画を中心として、医師不足・偏在対策を講じているが、効果的な結果は得られていない。初期臨床研修医制度によって、医師が自らの生涯設計を自分で描けるようになった現在においては、医師自身が地域医療に取り組む姿勢を示すとともに、それを可能にする教育プログラムを始めとす

る医療システムの構築を県全体で考える必要があると考えている。

## 謝 辞

本総説の内容は第245回徳島医学会公開シンポジウムで発表した。

第245回徳島医学会公開シンポジウムでの発表ならびに本総説において貴重な資料をご提供頂きました、みよし広域連合消防本部、美馬市消防本部の皆様にご心から感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 徳島県西部圏域地域保健医療計画．徳島県西部総合県民局，平成20年4月
- 2) 第5次徳島県保健医療計画．徳島県，平成20年4月
- 3) 徳島県平成22年度国勢調査人口等基本集計結果．総務省統計局，平成23年10月26日
- 4) 平成22年度救急患者搬送調べから．徳島県保健福祉部医療健康総局医療政策課
- 5) 平成20年度患者調査 特別集計結果（療養及び一般病床の流入割合，流出割合）．厚生労働省医政局指導課，平成24年3月
- 6) 傷病者の搬送及び受入れの実施に関する基準．徳島県，平成22年12月
- 7) 平成22年（2010年）医師・歯科医師・薬剤師調査の概況．厚生労働省



## *Current status and problems of emergency medicine in western areas of Tokushima Prefecture*

*Shiro Yogita<sup>1)</sup> and Yumi Matsuzaki<sup>2)</sup>*

*Director<sup>1)</sup>, Chief nurse of Emergency Outpatient Department<sup>2)</sup>, of Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

A total of 7,747 patients were treated in the Emergency Outpatient Department of Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital in 2011 (primary: 64%, secondary: 21%, and tertiary emergency care: 4%). The number of emergency cases accepted by ambulance was 1,841, showing an increasing trend. The patients were transported from areas that are governed by the Miyoshi cross-regional association in 84% and the Western I medical region in 15%. There were 21 emergency patients who were not accepted by the hospital, and the acceptance rate of ambulance cases accounted for 99.7% in Miyoshi Hospital. On the other hand, the total number of patients who required an ambulance was 1,958 in all areas of the Miyoshi cross-regional association in 2011, and they were transported to Miyoshi Hospital in 78% of cases, hospitals in areas governed by the cross-regional association in 10%, and hospitals in other regions in 12%. Four patients were transported by helicopter (hospital discharge in 2 and hospital admission in 2 patients). Thus, 93.2% of emergency cases were handled within the Western II medical region, which is relatively high compared to other regions in the prefecture, and most of the cases were dealt with by Miyoshi Hospital. However, physicians have an increasing burden due to frequent night shifts, overtime duties, and the adoption of the on-call system. The shortage and uneven distribution of physicians must be resolved.

Key words : Western areas of Tokushima Prefecture, emergency medicine

**特集：徳島県の救急医療と地域医療：現状と展望****徳島県南部の救急医療の現状と新たな取り組み  
ー脳神経外科の立場からー**

影 治 照 喜<sup>1)</sup>, 岡 博 文<sup>1)</sup>, 里 見 淳 一 郎<sup>2)</sup>, 岡 崎 敏 之<sup>2)</sup>, 兼 松 康 久<sup>2)</sup>,  
溝 淵 佳 史<sup>2)</sup>, 永 廣 信 治<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院地域脳神経外科診療部, <sup>2)</sup>徳島大学病院脳神経外科

(平成24年8月28日受付) (平成24年9月10日受理)

徳島県南部の海部郡が位置する南部Ⅱ保健医療圏では2008年以降、常勤の脳神経外科医が不在であり、県中央部に比べて十分な脳卒中治療が行えていない現状であった。さらにこの地域の基幹病院である県立海部病院では、同時期から産婦人科や小児科閉鎖に伴い一挙に医療崩壊が進行し、救急医療は維持困難になり、土曜日の救急外来の閉鎖や県中央部への救急搬送の増加が顕著になり徳島県にとっての大きな社会問題となった。また徳島県でも中央部と南部では脳卒中医療に関して医療格差が生じている可能性があった。この実態調査のために徳島大学脳神経外科教室では徳島大学学長裁量プロジェクトとして南部Ⅱ医療圏においての脳卒中患者の疫学調査（通称「海部プロジェクト」）を個別に行った。また、海部郡で住民のための啓蒙活動を行なってきた。2011年11月1日から徳島県の寄付講座として「地域脳神経外科診療部」が徳島大学病院に開設された。これにより、海部病院脳神経外科診療が終日可能になり救急対応ができるようになった。海部病院は平成28年度には津波に備えて、高台への全面改築移転の予定で、現在、徳島県、地域住民、医師会、地方自治体と「新海部病院」のあるべき姿について整備方針の策定を行なっている。

**はじめに**

海部郡は徳島県南部Ⅱ保健医療圏に位置づけられ、徳島県全体に対して面積は12.66%、人口は23021人（構成比2.93%）で人口密度は徳島医療圏で最も低い43.85人/km<sup>2</sup>である。医師数は38名（構成比1.72%）で人口

10万人あたりの医師数では165.07人（徳島県平均280.50人、徳島市の徳島東部Ⅰ医療圏321.60人）で県内医療圏中、医師数は最も低い<sup>1)</sup>。

海部郡と近接する高知県東洋町を合わせた人口は2000年には27166人であったのが2010年には23037人と10年間で約4000人の人口減少を認めている。65歳以上人口の占める割合も31.3%から39.5%と約10%増加、15歳未満の人口も約1000人減少しており、少子・高齢化という日本全体の社会現象が顕著に進行している。また厚生労働省「患者調査」により推計された南部Ⅱ医療圏の入院患者の圏内外の流入・流出率では、2008年時点では流入が22.6%、流出が55.7%と、半数以上が南部Ⅱ医療圏以外に流出している。この流出率は徳島県内では最も高くなっている。さらに、2008年の南部Ⅱ医療圏の推計患者住所地入院患者数は500人に対して、推計施設住所地入院患者数は300人であり、その差の約200人が他の医療圏に入院していることになる。医療圏内の死亡原因は悪性新生物(29%)、循環器疾患(26%)、呼吸器疾患(17%)になっている<sup>2)</sup>。このように海部郡では人口減少、少子・高齢化が急速に進行しており、患者が圏外流失している実態が明らかである。

それでは県立海部病院の現況はどうであろうか。2003年には常勤医師が18名在籍していたが、2004年16名、2005年13名、2006年9名、2008年には8名になってしまい、2008年4月から土曜日の救急外来中止を余儀なくされ2010年には6名と1/3まで減少した。このために2010年から徳島県からの寄付講座として総合診療医学、地域産婦人科が開設された。入院患者・外来患者数は次第に減

少し、2007年にはそれぞれ1日あたり85.8人、254.6人（合計340.4人）であったのが2009年には、60.3人、190.4人（合計250.9人）と約73%に減少してしまった。また救急車で搬送数も2007年には1033名であったのが2009年には720名と約70%に減少した<sup>2)</sup>。2007年頃から産婦人科や小児科閉鎖に伴い一挙に医療崩壊が進行し、救急医療は維持困難になり、土曜日の救急外来の閉鎖や県中央部への救急搬送の増加が顕著になり徳島県にとっての大きな社会問題となった。脳神経外科に関しても同様の潮流で、2008年以降、常勤の脳神経外科医派遣が困難になり、県中央部に比べて十分な脳卒中治療が行えていない現状であった。

### 海部地域における脳卒中治療と予後の検討

脳卒中治療は発症早期に適切な画像診断、神経学的診察とそれに引き続いての最適な治療が必要とされ、神経内科、脳神経外科、放射線科が協力しての診療・治療体制が必要とされ、予後に影響すると言われている<sup>3)</sup>。さらに刻々と変化する神経所見やバイタルサインの観察のために脳卒中看護に特化した専門看護師が必要である。また治療と並行して損なわれた神経症状の改善目的で理学療法士、作業療法士、言語聴覚士による早期リハビリテーションの導入が必須である。徳島大学病院では脳卒中センター（stroke care unit: SCU）を1999年に設けて県内の脳卒中患者を24時間体制で受け入れている。適切な診断のためには正確な診断が必要で、このために24時間、フルタイムでMRIを稼働させて搬送直後に病態診断を迅速かつ正確に行い、それに基づいた最適な治療、すなわち内科的治療、外科的手術あるいは最新の血管内治療の選択を脳神経外科、神経内科、放射線科、救急集中治療部、診療支援部と協力して行っている。このSCUが国立大学病院に開設されたことが画期的であり以後、続々と全国的に拡大している。搬送患者は、開設当時は年間90例程度であったが2011年には383例と約4倍以上にまで増加した。

脳卒中の中でも脳梗塞の治療は近年大きく様変わりした。発症後3時間以内の脳梗塞に対してはrt-PA（組織プラスミノゲンアクチベーター：アルテプラゼ）が2005年に本邦で承認されてからはこれが日本での標準的

治療になった<sup>4)</sup>。これにより穿通枝領域脳梗塞の機能予後だけでなく、主幹動脈閉塞に対して血栓を溶解させ再開通を促し劇的な神経症状の改善をもたらす。すなわち片麻痺や失語症の患者がrt-PA投与直後にこれらが劇的に改善することもしばしば経験する。このように脳梗塞治療は発症から可能な限り早い時間で治療を開始することでその予後が大きく左右されることになる。徳島大学病院においては全国に先駆けてSCUを開設し、多くの実績を上げるまでになり日本の最先端の脳卒中治療システムといっても過言ではない。

しかしながら、脳卒中専門医が不在の海部地域ではこのrt-PAを用いた治療を行うことができず徳島県内でも地域間で医療格差が生じていた。徳島大学脳神経外科教室では徳島大学学長裁量プロジェクトとして南部Ⅱ医療圏においての脳卒中患者の疫学調査を個別に行った<sup>5)</sup>。この調査は「海部プロジェクト」と銘打ち、平成21年10月1日から平成22年9月30日までの1年間で南部Ⅱ医療圏（美波町、牟岐町、海陽町の3町人口25624人）で発生した脳卒中患者103例と同時期に徳島大学病院SCUで治療した317例を検討した。南部Ⅱ医療圏の患者宅から脳卒中専門医在中する基幹病院への搬送平均時間は2時間16分で、大学病院のそれは40分であった。南部Ⅱ医療圏でのrt-PAが施行できた患者はわずか2名（3.5%）で同時期のSCUでは脳梗塞患者の13%に比べて極めて低い数字であった。28名（50%）は3時間以内に郡内の医療機関を受診していたにもかかわらず搬送に時間を要したためにrt-PAが施行できていなかった。また26名（46%）は郡内医療機関を受診までに3時間を超えていた。さらに治療後の機能的予後調査も行ったが、南部Ⅱ医療圏では退院時に何らかの介護が必要な患者は73%で、徳島大学SCUの46%に比べて明らかに高い傾向であった。

結局のところ、脳卒中治療に関して海部地域と県中央部では大きな医療格差が生じておりこれが機能予後に大きく反映されている可能性が示唆された。

海部プロジェクトの事業の一環として、啓蒙活動として海部地域での地域住民のためのセミナーを行った。これには徳島大学病院脳神経外科、循環器内科、救急集中治療部の医師が脳卒中、狭心症・心筋梗塞、救急処置について、地域住民に対して講演し、健康相談や海部地域の救急医療体制を話し合うシンポジウムを行った。第1

回は2010年9月25日に美波町で、第2回は2011年6月4日に牟岐町で開催した。また2012年3月4日には徳島大学が主催して海部地域の地域医療、防災、道路整備を話し合う海部タウンミーティングが開催された。

### 地域脳神経外科診療部の開設

海部地域の脳神経外科疾患診療体制の改善を目的として2011年11月1日に徳島大学病院に徳島県からの寄付講座として「地域脳神経外科診療部」が開設された。開設にあたり掲げた目標は以下の6点である。

- ①急性期脳梗塞患者に対しての rt-PA 治療
- ②急性期重症患者のトリアージを行い、外科的治療や集学的治療が必要な患者を基幹病院へ搬送する。
- ③慢性硬膜下血腫や頭部外傷などの脳神経手術の実施
- ④リハビリなどの慢性期病棟の充実
- ⑤郡内医療機関、県内基幹病院や海部病院内での医療情報ネットワークのIT化を図り、災害にも対応できる環境を構築
- ⑥医学生や研修医に対する地域医療に関する医学教育の実践

脳神経外科専門医2名体制で24時間患者を受け入れることが可能になり、県立海部病院の土曜日救急休診も同時に解消された。外来患者数は開設前が平均104名であったが、開設後は平均214名と約2倍になっている。また入院患者延べ日数は、開設後は200-240日になった。また海部病院を受診した急性期脳卒中患者の転院の割合では、開設前の2年間で168名の患者のうち自院入院が92人（55%）、転院が66人（39%）に対して、開設後の8ヵ月では自院入院は58人（83%）、転院が12人（17%）となり、大幅に脳卒中患者の転院率が下がり自院での治療の割合が増えている。このことは地域脳神経外科診療部開設後は海部地域で急性期脳卒中診療を行なっていることを示している。

### 徳島県立海部病院と海部地域医療の現状と問題点

現在の徳島県立海部病院は昭和38年に建築され施設は耐震基準を満たさず老朽化している。平成28年度には津波に備えて高台への全面移転が決まっており現在、準備

を行なっている。2012年8月現在の常勤スタッフは8名で平成15年の半分以下である。多くの寄付講座所属医師が派遣されており、総合診療医学講座4名、地域脳神経外科診療部2名、地域産婦人科診療部3名で診療を行なっている。この寄付講座の任期は平成26年3月31日までとなっており、これ以降の医療体制の確保が今後問題になると思われる。急性期から地域医療まで担っている県立海部病院では総合診療医が必要であるが、まだ十分とは言えない。2012年5月に「地域医療を守る会」が美波町、牟岐町、海陽町、高知県東洋町の住民5000人を対象にして新しい海部病院の整備について地域住民にアンケートを行った（海部郡婦人会連合会会長、地域医療を守る会副会長 石本知恵子氏から提供）（図1）。アンケート調査では、新しい海部病院に対して現在よりも更にその機能と規模を充実させて欲しいとする割合が84%を占めた（図2）。すなわち現在の基本的診療機能として、救急・急性期、地域、がん、周産期、災害、へき地医療の充実を住民は希望している（図3）。

更に海部地域の問題点として、回復期リハ病床、療養病床が無く、県中央部に比べて慢性期のケアが非常に手薄になっている。このために、脳卒中や運動器疾患の慢性期にはリハビリが必須であるが、急性期治療の後でこれを行う施設が無いために医療圏以外の地域に転院せざるをえないのが現状である。先の地域住民に対するアンケートでも療養病床の必要性を85%の住民が唱えており海部地域にとってこれは非常に大きな問題である（図2）。ただ県立海部病院に療養病床の機能を持たせることは医療経済上、困難でありこの慢性期病床の充実に関しては

#### 調査の概要

- ・アンケート実施  
地域医療を守る会が実施
- ・アンケートの趣旨  
新しい海部病院の整備方針について住民の意見を把握するためにアンケートを実施した。
- ・対象者  
美波町、牟岐町、海陽町および東洋町の住民5000名
- ・調査実施機関  
平成24年5月8日～平成24年5月15日
- ・調査票の配布・回収状況  
配布数5000枚、回収数4284枚、回収率85.7%

図1 新しい海部病院の整備についてのアンケート調査  
海部郡婦人会連合会会長、地域医療を守る会副会長 石本知恵子氏から提供

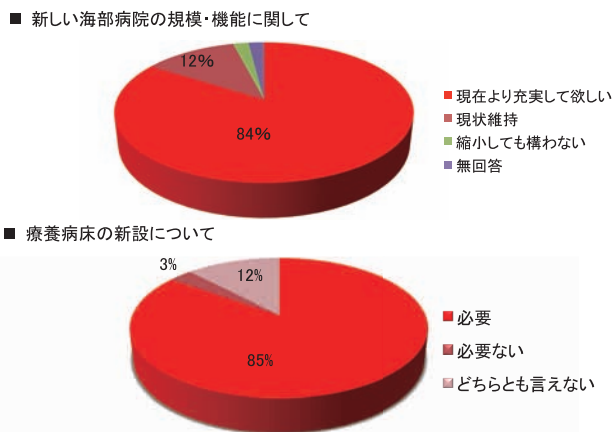


図2 新しい海部病院の整備についてのアンケート調査結果  
海部郡婦人会連合会会長、地域医療を守る会副会長 石本知恵子氏から提供

#### ■ 新病院に望む機能・設備などについて(複数回答可)

|       | 件数<br>(件) | 構成比<br>(%) | 回答者の割合<br>(%) |
|-------|-----------|------------|---------------|
| 救急医療  | 3872      | 30.4       | 90.4          |
| 周産期医療 | 1507      | 11.8       | 35.2          |
| 在宅医療  | 1745      | 13.7       | 40.7          |
| がん医療  | 2102      | 16.5       | 49.1          |
| 災害医療  | 1978      | 15.5       | 46.2          |
| へき地医療 | 1259      | 9.9        | 29.4          |
| 無回答   | 264       | 2.1        | 6.2           |
| 合計    | 12727     | 100.0      |               |

図3 新しい海部病院の整備についてのアンケート調査結果  
海部郡婦人会連合会会長、地域医療を守る会副会長 石本知恵子氏から提供

海部郡全体で取り組みが必要である。すなわち近隣の町立病院との連携、民間医療施設の誘致などさまざまなアイデアが必要である。

#### 海部地域への遠隔医療支援システム導入の提言

海部地域は先に述べたように総合診療医が絶対的に不足しており、限られた医師に多くの負担を強いており、その医師の精神的・肉体的負担が過大になっている。また、研修医や中堅医師にとって専門領域以外の疾患に対してのアドバイス・診療支援を直接に受けることができ

ず、常にリスクを背負いながらの診療を行なっているのが現状である。海部地域の病院・診療所と徳島県で高度医療を担っている徳島大学病院、徳島県立中央病院、徳島赤十字病院との医療連携が十分にとれているとはいえない。海部地域のような医療過疎地域に従事する総合診療医の育成は急務であるが、さらにこれを将来にわたって永く維持していく強固な医療システムの構築も必要である。このためには徳島県だけでなく徳島大学病院、徳島県医師会が緊密に協力してシステム整備を行う必要がある。それと並行して、派遣された医師の負担やリスクが軽減のために遠隔医療システムの導入が必要である。現在、世界的にスマートフォンは爆発的に普及して光ファイバーなどの通信設備も急速に整備されている。このスマートフォンを用いた遠隔医療支援システムが開発されている。徳島大学病院脳卒中センターでは脳卒中診療に特化した「i-stroke」を国立大学病院で初めて導入した。これはスマートフォンを用いた新しい医療ネットワークのシステムであり、診断・治療のためにCTやMRIなどの画像情報や患者情報をリアルタイムに関係する医療スタッフに提供できる。すなわち、病院の中、外を問わずに必要な情報を得ることができ、それに対して適切は指示・アドバイスを現場に送ることができる。従来であれば、専門医あるいは上級医のアドバイスを求めるときには夜間などの時間外では、わざわざ病院に駆けつけなければならないといけなかったが、このシステムを利用すれば病院外でも、病院内で画像を参照すると遜色なく閲覧可能であり、その適切な情報に対して、更に適切なアドバイスが可能である。現在、徳島大学病院脳卒中センターで運用されているが、ほぼ全例の脳卒中患者でこのシステムを24時間利用している。この「i-stroke」を病院間システムに発展させたのが「i-Hospital」である。県立海部病院と徳島大学病院、県立中央病院、徳島赤十字病院などにサーバーを設置して臨床画像と患者情報を登録された専門医師に送ることで適切な治療のアドバイスを得ることができ、必要に応じて病院間での患者搬送を迅速に行うことが可能になる。これにより医療過疎地で勤務する医師の精神的負担を軽減できると思われる。またこのシステムの導入により医療過疎地域に従事する医学生、研修医さらに中堅医師に対して生涯教育の場を提供することが可能になる。また救急搬送の際にも、こ

のシステムを利用することで搬送病院にバイタルサイン、意識レベルなどを動画で転送可能で、救急隊に医師から適切な処置を指示することが可能になり、救命率の向上につながると思われる。そして今後発生が確実視されている「東海・東南海・南海」三連動地震による津波被害を受けた場合、患者情報が消失した際には患者データをあらかじめサーバーに保管することで災害時の患者医療情報の提供ができる。この医療支援システム導入は少ない投資で、このように多くの医療・経済効果を上げることが可能と思われる。

海部地域で従事する医療関係者、地域住民の努力と寄付講座の開設で同地域の医療体制は以前よりは改善の兆しを見せている。しかしながらまだ医療体制はシステム化されておらず非常に脆弱で不安定要素や問題点が山積している。今後、海部地域の住民のために、徳島大学病院、徳島県、徳島県医師会さらに徳島赤十字病院などの基幹病院が協力して海部地域を含めた徳島県の医療過疎地域の強固な医療システムの構築が必要である。そして、人材育成、人材派遣そして遠隔医療支援システム導入の3つの要素を地域に展開することで医療過疎地域を医療充実地域へ転換させることも夢ではない。

## 文 献

- 1) 徳島県：徳島県地域医療再生計画（三次医療圏）。徳島県, 2011
- 2) 徳島県立海部病院整備方針検討委員会：徳島県立海部病院整備方針 中間とりまとめ。徳島県立海部病院整備方針検討委員会, 2012
- 3) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2009. 2. Stroke Care Unit (SCU)・Stroke Unit (SU)（篠原幸人，小川彰，鈴木則宏，片山泰朗，木村彰男 編），協和企画, 2009, pp. 18-20
- 4) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2009. I-1. 血栓溶解療法（静脈内投与）（篠原幸人，小川彰，鈴木則宏，片山泰朗，木村彰男 編），協和企画, 2009, pp. 48-51
- 5) 溝淵佳史，里見淳一郎，影治照喜，岡崎敏之 他：脳卒中専門医不在地域における脳卒中治療と予後の検討 ―徳島県南部Ⅱ保険医療圏と徳島大学脳卒中センターとの比較検討―。四国医誌, 68: 35-40, 2012

*The present conditions of the emergency care of South Tokushima and new action  
-From a neurosurgical viewpoint-*

*Teruyoshi Kageji<sup>1)</sup>, Hirofumi Oka<sup>1)</sup>, Junichiro Satomi<sup>2)</sup>, Toshiyuki Okazaki<sup>2)</sup>, Yasuhisa Kanematsu<sup>2)</sup>,  
Yoshifumi Mizobuchi<sup>2)</sup>, and Shinji Nagahiro<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>Department of Local Neurosurgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Department of Neurosurgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

## SUMMARY

### Abstract

A regular neurosurgeon was absent in the southern part II health demographic division of medical services where Kaifu-gun of South Tokushima was located after 2008 and was the present conditions that stroke treatment could not perform enough in comparison with prefecture central part. Furthermore, medical care collapse progressed with the obstetrics and gynecology department and pediatrics closedown at one sweep from the same period and, at the prefectural Kaifu Hospital which was this local nucleus hospital, became hard to maintain the emergency care, and increase of closedown of the emergency outpatient department on Saturday and the emergency transportation to the prefecture central part became remarkable, and it was with a big social problem for Tokushima. A medical difference might occur about stroke medical care in central part and the southern part in Tokushima. We performed the epidemiology survey by stroke patient in the southern II demographic division of medical services (popular name “Kaifu project”) as a President of University of Tokushima discretion project for this fact-finding individually in the University of Tokushima neurosurgery classroom. In addition, I worked on the enlightenment for inhabitants in Kaifu-gun. “Local neurosurgical medical treatment part” was established as a college course financially maintained by private donations of Tokushima University Hospital from November 1, 2011. Kaifu Hospital neurosurgery medical treatment was enabled daylong, and emergency correspondence came to be in this way possible. The Kaifu Hospital devises the maintenance policy about Tokushima, local inhabitants, a medical association, a local government and the figure which there should be of “the new Kaifu Hospital” for a tsunami now in the plan of the full-scale reconstruction move to the hill in 2015.

Key words : Medical collapse, Stroke, Neurosurgery



**特集：徳島県の救急医療と地域医療：現状と展望****地域で働く医師の現状と提言****本 田 壮 一**

美波町国民健康保険由岐病院内科

(平成24年10月1日受付) (平成24年11月12日受理)

徳島県内出身者の医学研究では、グレリン（寒川賢治）やプロテアソーム（田中啓二）が特筆される。医学を志す者は、研究や先進医療にあこがれ、私も徳島大学や国立がんセンターで研究に従事した。

美波町は、伊勢エビがおいしい県南の町である。私は当地の生まれで、徳島大学やその関連病院を経て、2005年より当院に勤務している。徳島医学会には、糖尿病・医療連携・高齢者医療・医学教育など、積極的に発表してきた。地域にて学術的な活動を続けている。

徳島県内においても、大きな発見・発明がなされている。青色LEDは、阿南市で発明された。「日本紅斑熱」という感染症は、同市で発見された（馬原文彦）。糖尿病予防の目的で、阿波おどり体操（田中俊夫）が開発され、好評である。

地域にて研究心を持って診療すると、国内・世界に影響を与える発見・発明につながる可能性がある。医療者がこの意気を持ち、さらに地域医療を改善したいと願う。

**はじめに**

徳島県内出身者の医学研究では、グレリン（寒川<sup>かんがわ</sup>賢治、日本学士院賞を2008年に受賞した）<sup>1,2)</sup>や、プロテアソーム（田中啓二、同2010年）<sup>2,3)</sup>の発見が特筆される。それぞれ、胃から分泌されるホルモン、タンパクを分解する仕組みを解明し、現代の医学・医療の進歩に大きな影響を与えている。

また、薬学者の長井長義（1845–1929）<sup>4)</sup>は、エフェドリンを発見した。「こころざし〜舎密を愛した男（2011）」という映画が製作されている。徳島大学薬学部（蔵本地

区）に、彼の胸像（図1a）があり、名前を冠したホール（長井記念ホール）が寄付により建築されている。

医学部学生や医師は、先進医療をめざす者が多い。筆者も例外でなく、先進医療・研究者を目指し、現在は地域医療に従事している。このような経歴を持つ医師が多いと思われる。

**少年Hの半生記**

筆者は、当院に赴任して8年目になる。その経過・いきさつが、今後の徳島県の地域医療に携わる医師を増やすのに、参考になると考え、以下3人称（H医師）として記述してみる。舞台美術家の妹尾河童<sup>せのお かつぼ</sup>の自伝小説「少年H」<sup>5)</sup>のように、ご一読いただけたら幸いである。

**1. 地域と、H少年**

少年Hの生まれた徳島県海部郡美波町は、徳島県の南部にある（図1b）。太平洋に面した沿岸部にあり、漁業や農業を営む家庭が多い。最近の出来事では、2011年7月に、日和佐道路（地域高規格道路、無料の高速道路）が開通し、利便性が向上している（図1c）。

少年Hは、1958年に専業農家の7代目として生まれた。曾祖母・祖母・母と一緒に写真（図2a）が残っており、総領（長男）であったので、大事に育てられたという。



図 1 :

- a. 長井長義の銅像（徳島大学薬学部）。
- b. 美波町は、徳島市から南へ約40km の位置にある。
- c. 美波町周辺の地図。高規格道（約9 km）を示す（徳島県観光マップより）。

## 2. 幼年 H

少年 H の祖母（図 2 a）は、甲状腺機能低下症や腹部大動脈瘤に罹患し、地元の由岐病院や大学病院などで診断・治療を受けた。祖母は病弱であったが、薬物治療・手術で改善し、91歳の長寿を得た。少年 H は、小学生の頃、居間で臥せていた祖母を覚えており、薬物治療や手術後には家事もできるようになり、家の中が明るくなった。医療の恩恵を感じた少年時代を過ごした。

## 3. 美波町の H 家

ここで、少年 H の先祖を振り返る。エッセイストの林望は、「先祖を敬うことが大事」と述べている。H の祖父は 5 人兄弟の長男で、2 人の弟があった（図 2 b・d）。末弟は、太平洋戦争に出征し、沖縄本島で戦死した。次弟の妻子は、美波町に疎開中、1946年12月の津波に遭遇し死亡した（昭和南海地震）。残った次弟と末弟の妻が再婚した。後年、少年 H はその経過を知り、仲の良い大叔父夫婦（図 2 b, 写真中央は祖父）を思い出し、戦争や津波災害が身近にあること<sup>6)</sup>に気づいた。

4 年前より H 医師は、徳島大学医学部 5, 6 年生の地域医療実習を担当している<sup>7)</sup>。2011年3月の東日本大震災の後、病院近くの津波被害の標柱を紹介している（図 2 b）。図 2 c に H 家の墓石を示したが、祖父 3 兄弟の墓がいわば津波の遺跡であることに気づく。

少年 H は、地元の小学校に進み、親戚宅の児童文学全集を読むのを楽しみにしていた（図 3 a）。少年 H が小学校 6 年生の1970年、大阪・千里で万国博（Expo' 70）が開催された。春休みに祖母（故人）と、5月に小学校の修学旅行で、8月に両親・妹2人の家族旅行で訪ね、計3度見学した。「月の石」を展示したアメリカ館やソ連館などを長い行列の後観覧し、科学に興味をもった（図 3 b）。

地元の中学を卒業し、高校は理数科（阿南市の富岡西高校、図 3 c）に進んだ。40名のクラスで、医歯薬系の学部に進学するものが多く、少年 H は、地元の徳島大学医学部に入学した。医学部医学科は、1学年120名のクラスで、教養課程・基礎医学・臨床医学を学んだ。準硬式野球部（2年生夏休みまで）、専門課程より FLS（Foreign Language Society, 外国語研究会）、中級山

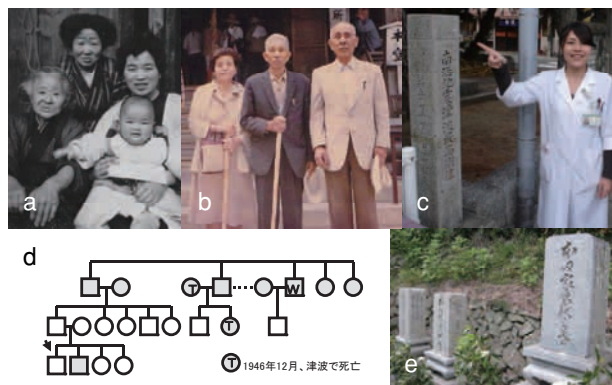


図 2 :

- a. 赤ちゃん H を囲んで（生後 5 ヶ月）。左から曾祖母・祖母・母。祖母は、甲状腺機能低下症を合併した。
- b. 薬王寺（四国霊場23番札所）でのスナップ。右より、少年 H の大叔父・祖父・大叔父の妻（再婚）。
- c. 由岐病院近くの津波の標柱。1946年12月、1メートル60センチの津波が襲った。
- d. 少年 H（矢印）の家系図。祖父は 5 人兄弟で、大叔母とその長女は、1946年の津波（T）で逝去。大叔父は、弟（太平洋戦争（W）で戦死）の妻と再婚した。
- e. H 家の墓地。右から、祖父・祖父の次弟・末弟の墓石。戦争・津波の被害者であった。

岳同好会などに入部・参加した。少年 H は海沿いの生まれだが、徳島県内の剣山や県西の山々に登ることを好んだ（図 3 d）。

医学部卒業後は、全人的な診療・研究を展開している徳島大学旧第一内科（齋藤史郎元学長が主宰）に入局した。



図 3：  
a. 親戚宅での少年 H。  
b. 1970年の大阪万博（太陽の塔とお祭り広場）。  
c. 福岡西高校（阿南市）の正面玄関。  
d. 青年 H（徳島大学 2 年）。船窪つつじ公園（美馬市）にて。

#### 4、青年 H

徳島大学附属病院（図 4 a）、高松市民病院（香川県，図 4 b）、海南病院（海部郡海陽町<sup>かいよう</sup>），徳島市・阿南市の病院・診療所に勤務し，内科臨床を研鑽した。1988から91年までは，国立がんセンター（東京都中央区築地）で研究生生活を送った（テーマは，c-myc 遺伝子の発現調節について<sup>8)</sup>。図 4 c）。

徳島大学に帰り，内科や臨床分子栄養学（大塚）講座（大塚製薬工場の寄附講座）などで，診療のかたわら研究活動<sup>9-12)</sup>を続け，多数の先生によるご指導で，「下垂体腺腫でのがん抑制遺伝子異常」のテーマで論文<sup>13)</sup>を完成し，医学博士の学位を得た。2011年 2 月，抗 Rb 抗体による免疫組織化学<sup>13)</sup>（図 5 a・b）を行っていただいた



図 4：  
a. 徳島大学病院の正門。  
b. 高松市民病院 3 病棟の送別会（1987年 3 月）。後列に青年医師 H。  
c. 四国東部の地図。H 医師の勤務地に○印をつけた。1988年から91年までの国立がんセンター勤務を除き，徳島県・香川県の病院に勤務した。

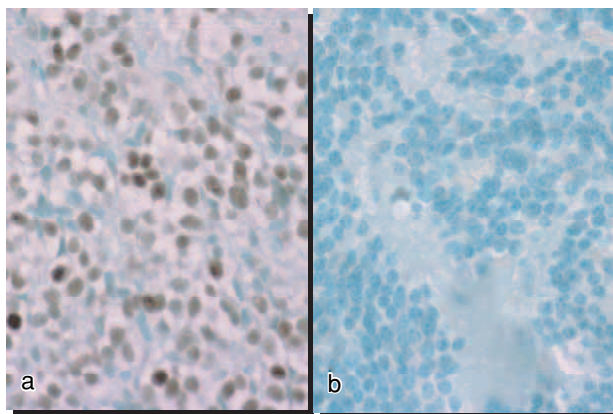


図 5：  
下垂体腫瘍の Rb 抗体による免疫染色（a. 陽性の症例，b. 陰性の症例）。

共同研究者の佐野壽昭教授（病理学）が，病に倒れた（61歳）。感謝と哀悼の意を伝えたい。

研究とともに，那賀川診療所や由岐病院（2005年 4 月から）に勤務し，地域医療に取り組んだ。診療だけでなく，地域での活動をこの徳島医学会を中心に発表した（表）。第231回（2005年夏）から第245回（2012年夏）まで，10回の発表を行い，241回（2010年，夏）の「脳卒中の医療連携 - 県南部医療の改善をめざして -」<sup>14)</sup>の発表にて，第25回徳島医学会賞<sup>15)</sup>を受賞した。

その他，糖尿病・高血圧などの疾患や高齢者や患者接



表：徳島医学会発表演題の一覧（2005年夏期から2012年夏期まで）

| No. | 回   | 年度  | タイトル                                           |
|-----|-----|-----|------------------------------------------------|
| 1   | 231 | 05夏 | 地域での糖尿病予防の経験                                   |
| 2   | 235 | 07夏 | 地域医療でモチベーションを保つには？                             |
| 3   | 237 | 08夏 | 超高齢者のターミナルケア                                   |
| 4   | 239 | 09夏 | メタボリックシンドローム・糖尿病腎症を合併する高血圧患者に対するテルミサルタンの臨床的有用性 |
| 5   | 240 | 09冬 | 医学生実習を受け入れて<br>- 海部郡の小病院・診療所の経験から -            |
| 6   | 241 | 10夏 | 脳卒中の医療連携 - 県南部医療の改善をめざして -                     |
| 7   | 242 | 10冬 | 地域医療のやりがい - 5年間の経験より -                         |
| 8   | 243 | 11夏 | 県南部医療の改善をめざして - 地震・津波対策 -                      |
| 9   | 244 | 11冬 | 増加するモンスター・ペイシャントの対策を考える                        |
| 10  | 245 | 12夏 | 転倒・転落の高齢者の総合診療 - 災害対策を考えて -                    |

遇の問題、学生教育、地震・津波の対策など、地域医療<sup>16)</sup>・救急医療についても発表した。

## 5, H 医師と、まわりの地域医療

H 医師の勤務する由岐病院は、50床の急性期病院で、救急医療は規模の大きな病院と連携を図っている<sup>17, 18)</sup>。2012年7月に訪問した各病院の救急外来の写真を示す（図6 a-g）。ヘリポートを備えた病院が増加している。由岐病院からは、阿南市や小松島市、徳島市の病院と連



図6：由岐病院から医療連携を図っている急性期病院。救急外来を示す（2012年7月に撮影）。田岡病院（a）、徳島大学病院（b）、徳島県立中央病院（c）、徳島市民病院（d）、阿南共栄病院（e）、徳島赤十字病院（f）、阿南医師会中央病院（g）。

携をとることが多い。

また、県西部で活躍している医師を紹介する（西のH・N医師）。ハウエツ病院（美馬市）の林秀樹院長（図7 a）は、救急医療（ヘリコプターの利用）・災害医療・DMAT（Disaster Medical Assistance Team）・NST（Nutrition Support Team）などに力を注いでおられる。美波町由岐にご親戚があり、懇意にしている。

市立三野病院（三好市）の中西嘉巳院長（図7 b）は、在宅医療・関節リウマチの治療・回復期リハビリテーションを中心に地域医療を展開している。同じ国民健康保険医療施設でもあり、会合などでアドバイスをいただいている。

また、病院以外の連携として、海部郡医師会の諸先生（2012年5月に牟岐町での総会、図8 a）や「いのちを



図7：徳島県内（県西部）の地域医療の先達。林秀樹院長（a. 右端、ハウエツ病院）、中西嘉巳院長（b. 読売新聞より、三好市立三野病院）

支える「地域医療の再生」をテーマとした第26回日本臨床内科医会学会の実行委員の諸先生（2012年7月の準備会での写真、図8b）、「徳島連携医療うずの会」<sup>17)</sup>（2011年3月に美波町伊座利<sup>いざり</sup>で現地研修会を開催（図8c）、卒業が同期になる徳島大学医学部29期生（2011年10月には高知市で同窓会開催、図8d）などの交流を大事にしている。



図8：医療連携の仲間たち

- a. 海部郡医師会（牟岐町，2012年5月）
- b. 第26回日本臨床内科医会の準備会（徳島市，2012年7月）
- c. 徳島医療連携「うず」の会（美波町，2011年3月）
- d. 徳島大学医学部29期卒業生の同窓会（高知市，2011年10月）

## 6、徳島県内での発見・発明

さて、H少年は研究成就を目指し、徳島大学や国立がんセンターに通ったのだが、徳島県の地域でも大きな発明・発見がなされているのに気づいた。3つの研究を紹介する。

①「日本紅斑熱」という感染症は、阿南市で発見された（馬原文彦，1984。図9a）<sup>19)</sup>。H医師の医学部の卒業は1983年で、その直後に、美波町由岐に隣接する阿南市新野町の山林、後世山<sup>ごせ</sup>などハイキングに行った場所（図1c）で、新規の病原体が発見されたことに驚いている。2012年8月には、阿南市新野町にダニの資料館や研究所が開設されている（図9b）。

②青色LED（Light Emitting Diode）は、阿南市で発



図9：徳島県内の発見・発明

- a. 馬原文彦院長（右）
- b. 馬原ダニの資料館（阿南市新野町）
- c. 日亜化学工業の新野工場
- d. 阿波踊り体操の田中俊夫教授（徳島大学，右）
- e. うみがめトライアスロンの準備体操（美波町，2012年7月）

明された。中村修二教授（1954-）や、日亜化学工業による発明<sup>20)</sup>である。中村教授は、徳島大学工学部の出身。日亜化学の発祥は、同じく阿南市新野町の工場（図9c）で、H少年の高校同級生にも同社に勤務している者がいる。

③2012年7月15日、「日和佐うみがめトライアスロン」が開催され、救護班を務めた。準備体操として、「阿波おどり体操」が採用されていた（図9d）。この阿波おどり体操<sup>21)</sup>は、糖尿病予防の目的で田中俊夫教授（徳島大学，図9e，今回のトライアスロンにも参加）らにより開発されたもので、好評である。2005年夏、「地域での糖尿病予防の経験」として、旧那賀川診療所での活動を徳島医学会で紹介したが、この頃から田中（俊）先生と交流がある。

詳述した3種の発明・発見は、徳島県の地域からのものである。

## 7、壮年H、そして老年へ

当院や郡部の地域医療は、熟年や老年の医師に支えられていることに気づく。日野原重明医師（図10a）も100歳で、講演活動や「新老人の会」を結成されている。

壮年Hも、「生涯現役」をスローガンに、健康に留意している。2012年9月より公開される映画「人生・いろいろ」（図10b）で紹介された勝浦郡上勝町が注目され





図10：

- a. 100歳の日野原重明医師。  
b. 映画「人生いろいろ」のポスター

る。「葉っぱビジネス」で健康寿命を延ばすような活動が普及することを願う。

## 8. H 家の人々2012

地域医療を展開し継続するために、周りの支えが重要である。家族・患者さんの笑顔が喜びである。妻、4人の子供に感謝したい(図11a-c)。

## 経験から提言へ

この公開シンポジウムを企画された、永廣信治教授(徳



図11：H 医師の家族

- a. 七五三の家族写真  
b. 末娘は、昆虫を好む。  
c. H 家の自転車置き場

島大学医学部・脳神経外科)は、柔道五段で、高校・大学で九州大会優勝の経験があるという<sup>22)</sup>。熊本市立藤園<sup>とうえん</sup>中学のご出身で、山下泰裕は6年後輩。3年生の主将のとき、1年生が頭部外傷となり後遺症を残した体験より、脳外科医を志望された。現在は、全日本柔道連盟(全柔連)の委員として、事故の再発防止に尽力されている。

永廣先生と同様に、医師や医療職をめざす者は何か動機を持っている。この文章では、医師Hを例に、地域医療の経験をつづり、地域医療に従事する医師の現状を報告した。

青年Hも地域においても研究心を持って診療すると、国内・世界に影響を与える発見・発明につながる可能性があることを知った。すべての医療者がこの意気を持ち、さらに地域医療を改善することを願っている。

そのために「♪もう少し走り抜けて」(ZARDの「負けないで」の一節)とマラソン(図12a)・登山<sup>23)</sup>などの運動習慣で、医療者がまず健康でありたい(図12b-d)。

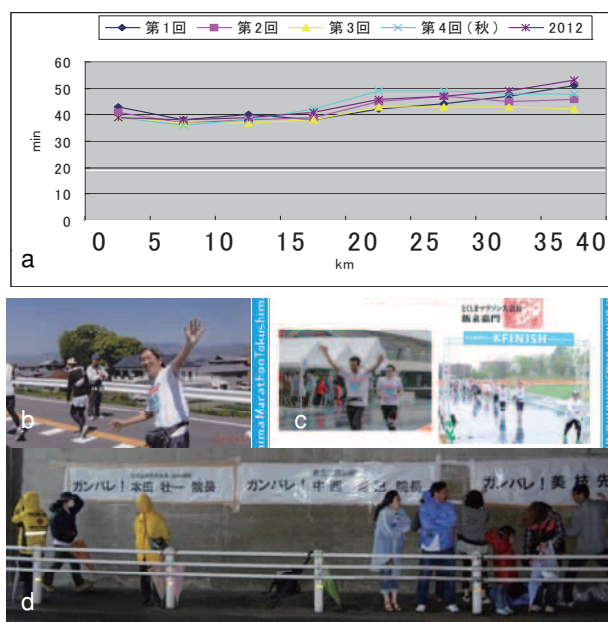


図12：

- a. H 医師のとくしまマラソン 5 km 毎のラップタイム (第1回から第5回まで)  
b. とくしまマラソンのスナップ：第3回は、好天気。  
c. 第5回は、悪天候。ゴールでの写真。  
d. 黒島氏(三野病院)による応援幕。

## 謝 辞

青年 H をご指導いただいた、徳島大学の吉本勝彦・松本俊夫・齋藤史郎の各教授，徳島県医師会の川島周会長・海部郡医師会の富田信昭会長や，由岐病院の橋本崇代・小原聡彦・梅本良雄，海陽町穴喰診療所の白川光雄の各医師に感謝する。

## 追 記

シンポジウムの後，梶龍児教授（徳島大学・神経内科）監訳の「ウィリアム・オスラー，ある臨床医の生涯」（メディカル・サイエンス・インターナショナル，2012）を読んだ。また，NHK テレビの2012年度前期連続テレビ小説「梅ちゃん先生」（2012年9月29日が最終回）を視聴した。地域医療・救急医療は危機にあるが，両者のように，臨床医学や「町医者」の魅力を今後も発信していきたいと考えている。

## 文 献

- 寒川賢治：未知のペプチドへの挑戦：探索・発見から臨床応用へ．日本臨床内科医学会誌，27(3)：276，2012
- 本田壮一：徳島生まれの2人のサイエンティストと．徳島県医師会報，498(11)：30，2012
- 田中啓二：プロテアソーム（蛋白質分解酵素複合体）の動態と病態生理に関する研究動向．日本臨床内科医学会誌，27(3)：277，2012
- 金尾清造：長井長義伝．日本薬学会，東京，1960
- 妹尾河童：少年 H．講談社，1997
- 本田壮一，小原聡彦，橋本崇代：東南海・南海地震に備えるー医療連携，プライマリ・ケアの質を高めるー．日本プライマリ・ケア連合学会四国支部論文集，5：37-38，2012
- 本田壮一，小原聡彦，橋本崇代，井内貴彦 他：研修医・医学生の実習を受け入れてー地域の小病院での経験ー．阿南共栄病院医学雑誌，13：1-9，2011
- Makino, R., Akiyama, K., Yasuda, J., Mashiyama, S., *et al.*: Cloning and characterization of a c-myc intron binding protein (MIBP1). *Nucleic Acids Res.*, 22(25)：5679-85, 1994
- Iwahana, H., Honda, S., Tsujisawa, T., Takahashi, Y., *et al.*: Rat genomic structure of amidophosphoribosyltransferase, cDNA sequence of aminoimidazole ribonucleotide carboxylase, and cell cycle-dependent expression of these two physically linked genes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1261(3)：369-80, 1995
- Rokutan, K., Hirakawa, T., Teshima, S., Honda, S., *et al.*: Glutathione depletion impairs transcriptional activation of heat shock genes in primary cultures of guinea pig gastric mucosal cells. *J. Clin. Invest.*, 97(10)：2242-50, 1996
- Yamaoka, T., Kondo, M., Honda, S., Iwahana, H., *et al.*: Amidophosphoribosyltransferase limits the rate of cell growth-linked de novo purine biosynthesis in the presence of constant capacity of salvage purine biosynthesis. *J. Biol. Chem.*, 272(28)：17719-25, 1997
- Kondo, M., Yamaoka, T., Honda, S., Miwa, Y., *et al.*: The rate of cell growth is regulated by purine biosynthesis via ATP production and G(1) to S phase transition. *J. Biochem (Tokyo)*, 128(1)：57-64, 2000
- Honda, S., Tanaka-Kosugi, C., Yamada, S., Sano, T., *et al.*: Human pituitary adenomas infrequently contain inactivation of retinoblastoma 1 gene and activation of cyclin dependent kinase 4 gene. *Endocr. J.*, 50(3)：309-18, 2003
- 本田壮一，白川光雄，小原聡彦，橋本崇代 他：脳卒中の医療連携ー県南部医療の改善をめざしてー．四国医誌，66：163-168，2010
- 本田壮一：第25回徳島医学会賞及び第4回若手奨励賞受賞者紹介．四国医誌，66：179-180，2010
- 本田壮一，小原聡彦，橋本崇代：持続可能な地域医療のためにー5年間の経験よりー．全国自治体病院協議会雑誌，50(4)：79-81，2011
- 本田壮一，稲井徹，片岡秀雄，中西敬子：顔のみえ

- る温かい医療連携を一県南部「ウェルかめ」の舞台  
(美波町)にある病院からの発信－. Tokushima J.  
Med., 32 : 65-70, 2010
- 18) 溝渕佳史, 里見淳一郎, 影治照喜, 岡崎敏之 他 :  
脳卒中専門医不在地域における脳卒中治療と予後の  
検討－徳島県南部Ⅱ保健医療圏と徳島大学脳卒中セ  
ンターとの比較検討－. 四国医誌, 68(1・2) : 35-  
40, 2012
- 19) 馬原文彦 : 発疹と高熱を主徴とし Weil-Felix 反応  
(OX2) 陽性を示した 3 症例について. 阿南医報,  
68(9) : 4-7, 1984
- 20) 中村修二 : 青色発光ダイオード, ダブルヘテロ構造  
で 1cd 実現. NIKKEI ELECTRONICS, 602 : 93-102,  
1994
- 21) 田中俊夫, 川島歩 : 阿波踊り体操と阿波踊りのエネ  
ルギー消費に関する研究. 徳島大学大学開放実践セ  
ンター紀要, 19(1) : 45-56, 2009
- 22) カルテの余白に, 読売新聞, 2012年4月16日
- 23) 本田壮一 : 「3 回目の富士山登頂, 日帰り登山でお  
鉢巡りも成就」, 徳島県医師会報, 497(10) : 53, 2012

## *Medical practice in the rural area of Tokushima prefecture -Now and Future-*

Soichi Honda

Department of Internal Medicine, Yuki Hospital, Tokushima, Japan

### SUMMARY

Nowadays, there is a shortage of doctors working in rural areas in Japan. Because the elderly population has increased rapidly in rural areas, more community-based primary care physicians are needed in future.

This review is to clarify motivation of a doctor working in a rural area in Tokushima prefecture. I showed my carrier (called Dr. H) and community in Tokushima prefecture. Dr. H, now in his fifties, was born at the same town as the hospital now working. Dr. H graduated the University of Tokushima, and practiced internal medicine and medical research in the Tokushima University, its related hospitals, and National Cancer Center (Tsukiji, Tokyo). But in his forties, Dr. H started working at rural clinics and small hospitals. Through clinical practices, Dr. H presented 10 posters at the Semiannual Meetings of the Tokushima Medical Association during 10 years.

In Tokushima prefecture, three big issues were discovered and invented : a new disease called as “Japanese spotted fever”, blue light-emitting diode (LED) and “Awa Odori exercise”.

Even in rural small hospitals, it is meaningful to practice medicine and research. Every doctor must have this “research mind” even in the rural areas.

Key words : community medicine, research mind, shortage of doctors, primary care



---

特 集：徳島県の救急医療と地域医療：現状と展望

---

## 特別講演：HIV 感染症治療戦略の変遷と未来

杉 浦 互

名古屋医療センター臨床研究センター感染・免疫研究部

(平成24年10月2日受付) (平成24年10月10日受理)

発見から四半世紀を経た今日、世界には3300万人の HIV 感染者がいるとされる。本邦の総感染者数はおよそ2万人と諸外国に比して少ないが、確実に増加をしている。HIV 感染症の治療は既存の抗 HIV 薬剤の組み合わせで非感染者と同質の人生を過ごせるまでになり完成の域に達しているが、根治は実現されていない。近年、感染拡大の予防にも抗 HIV 薬剤を使用する戦略が提案され実現されつつある。

## HIV/AIDS の状況

1981年、米国 CDC の Morbidity and Mortality Weekly Report に掲載された5名の原因不明の後天性免疫不全症例が世界で最初の Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) の報告である<sup>1)</sup>。その2年後の1983年にはフランスはパスツール研究所の Luc Montagnier 博士等により Human Immunodeficiency Virus (HIV) が AIDS の原因となる病原体として同定された。以来四半世紀を経た今日、世界保健機関の推計によると、世界にはおよそ3300万人の HIV 感染者 (含む AIDS 発病者) がいるとされる。HIV 感染者はサハラ以南のアフリカ諸国あるいは東南アジア諸国に多く、HIV 感染者の約80%がこれらの地域に集中している。また今までにほぼ同数の3000万人がこの感染症で亡くなっていると推定されている。この死亡者数は感染症としては1918-1919年にかけて世界を席卷したスペイン風邪による死亡者数4000万人に次ぐものであるが、HIV/AIDS 禍が終息していない進行形の事象であることから、いずれスペイン風邪を抜いて一位に躍り出るとは確実と思われ、正に人類の生存を脅かしている感染症である。わが国では HIV/AIDS に対する関心は総じて低く、新聞やテレビ等での報道はまれである。これはわが国の HIV 感染者数が先進国の中において最も低く抑えられており、また HIV 感染者

の主体が男性同性愛者であることから、日常生活の中で感染者と遭遇する機会が少なく、結果として別世界の事象のように感じているからに他ならない。しかしながら平成24年度には HIV 感染者数は累積2万人を超え (エイズ動向委員会報告)、緩慢ながらも確実に HIV 感染者数は増え続けており、また感染の拡大も男性同性愛者に留まらず、男女間の性交渉にも広がりつつあり、今後の動向は楽観できない。

## HIV/AIDS の治療

HIV 感染症に対する薬物治療は1986年に登場した nucleoside analogue RT inhibitor (NRTI), zidovudine (AZT), の実用化に始まる<sup>2)</sup>。その後1997年に protease inhibitor (PI) が登場すると、3剤以上の薬剤を組み合わせた多剤併用療法 (combination anti-retroviral therapy: cART) が HIV/AIDS の標準的な治療法として行われるようになる。cART の導入により HIV/AIDS の予後は大きく改善された。cART の導入から15年を経た今日、抗 HIV 薬剤は更に進化し、治療薬剤クラスは NRTI と PI の2クラスに加えて non-nucleoside RT inhibitor (NNRTI), integrase strand transfer inhibitor (INSTI), CCR5 inhibitor そして fusion inhibitor の4クラスの薬剤が登場し治療レジメも個々の患者の状態に応じて最適なものを選ぶことができるようになった。また cART 導入初期に使用されていた薬剤で認識されたさまざまな問題: 容易な薬剤耐性ウイルスの誘導, 短い血中薬剤半減期, 重篤な副作用等を解決した新薬の登場により HIV/AIDS 患者が服薬に要する負担・努力は軽減され、アドヒアランスの維持が容易になり、薬剤耐性等による治療の失敗例は減少した。2009年にわれわれが実施した調査では薬剤耐性に起因する治療困難症例は全体の2%以下であった<sup>3)</sup>。また、現存する抗 HIV 薬剤の組み合わせで

非感染者と同質の人生を全うできるまでに HIV の薬物治療は完成の域に達している。しかし、現在の抗 HIV 薬剤ではどのように組み合わせても感染者体内から HIV を完全に排除できないことから、生涯にわたる抗 HIV 薬剤の服用が必要である。

従来抗 HIV 薬剤による慢性毒性のリスクを軽減させるために、cART の開始を先延ばしにする傾向あり、末梢血液中の CD4<sup>+</sup>細胞数が200個/mm<sup>3</sup>を下回るまで見送っていた。しかし近年 HIV 感染症の病態として感染者が全身的な慢性炎症の状態にあり、これが心血系等さまざまな合併症（non-AIDS condition）の原因となっていることが指摘されるようになり、これを予防するために cART の早期開始が推奨されるようになっていく。現在の日本のガイドラインでは CD4<sup>+</sup>細胞数が350個/mm<sup>3</sup>とされているが、さらに早めて500個/mm<sup>3</sup>での開始について議論されている。

#### これからの課題

次なる治療薬・治療法の目標は HIV 感染者体内からの HIV の完全なる排除、すなわち「根治」であり、多くの研究者、製薬企業が「根治」を目指した治療法の開発に取り組んでいる。薬剤としては感染者体内で HIV に感染しながら休止期にある細胞（潜伏感染細胞）を活性化させて宿主免疫の標的として認識させる Histone deacetylases (HDACs) 等が候補として臨床試験に駒を進めているが、その有効性についてはまだ明らかではない。2009年に「根治」に関連して興味深い報告がドイツの研究グループよりなされた。これは急性骨髄性白血病を発病した HIV-1感染者に CCR5 Δ32の骨髄を移植したところ cART を中断しても血中ウイルスが検出限界以下を持続し、CD4<sup>+</sup>細胞の回復も認められたという事例であり、世界で初めての HIV-1感染の根治例と期待されている<sup>4)</sup>。CCR5 Δ32を有する人は HIV-1の感染に抵抗性を示すことが知られており、CCR5 Δ32の骨髄細胞の移植により HIV-1の持続感染が維持できなくなったと推測されている。この事例を参考に ex vivo で人為的に CCR5 Δ32とした幹細胞を作り感染者体内に戻すという遺伝子治療戦略が考案され、実際に米国では実験レベルで始まっているが、その正否については、今後の報告が待たれるところである。

cART が素晴らしい成果を上げてきたのとは対照的に、HIV 感染拡大防止の要となる HIV 感染予防ワクチン開

発は難航しており、現時点で実現の目途は立っていない。世界では現在も毎年200万人以上、本邦でも1500人の新たな感染事例が発生しており、感染拡大防止に有効な対策は待ったなしの状況に追い込まれている。このような状況に対して、近年抗 HIV 薬剤を用いた感染予防戦略が浮上している。2010年には南アフリカにおいて NRTI を含むゲルの腔内投与が感染予防に有効であったという報告がなされ（CAPRISA004 試験）、抗 HIV 薬の予防投与の有効性が実証された<sup>5)</sup>。また2011年には HIV 感染者と非感染者のカップルを対象にした介入試験（HPTN 052 試験）が行われ、HIV 感染者を早期に治療することがパートナーへの感染予防に極めて有効であることが実証された<sup>6)</sup>。CAPRISA004 試験の成功に基づき、今後抗 HIV-1の予防的投薬が、特に途上国において押し進められていくと思われるが、非感染者集団が対象となるため、その実施にあたっては解決すべき課題が多い。一方 HPTN052試験については、対象者が HIV 感染者と明確なことから、その実現は比較的容易であり、特に先進諸国では今後益々 HIV 感染者の早期治療が加速すると思われる（treatment as prevention : TASP）。さて、これらの戦略を進めていく上で問題となるのが薬剤耐性 HIV による感染事例である。積極的に cART が実施されている欧米諸国では新規 HIV 感染症例の10-15%が薬剤耐性 HIV による感染とされ、わが国においても 8-9% に何らかの薬剤耐性変異が観察されており、一部の薬剤耐性 HIV 株はすでに流行株となっていると推測されている<sup>7)</sup>。抗 HIV 薬剤による予防策を検討する上で、この薬剤耐性 HIV の流行は考慮する必要がある。一案として「治療」と「予防」に用いる抗 HIV 薬剤を耐性が交叉しない様に分けることを検討することも必要であろう。

#### 終わりに

以上 HIV/AIDS の疫学的動向、治療の現状そして感染拡大予防への取り組みについて述べてきた。この30年間はウイルス学的理解と感染者の余命を改善することが目標であり、膨大な研究予算の投入と多くの研究者の努力の結果、いずれも大きな進歩を達成してきた。そして今、HIV/AIDS 研究の潮流は、これまでは不可能と思われていた「根治」そして「撲滅」という目標に向けて大きく変わりつつある。残念なことに日本を始め多くの先進諸国では経済の停滞に伴い、昨今 HIV/AIDS 関連の予算が削減されつつあるが、この人類史上最悪の感染

禍を克服するためにはより一層の研究の充実とそれを担う次世代の人材の育成が急務である。

## 文 献

- 1) CDC.: Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 30 : 250-252, 1981
- 2) Mitsuya, H., Weinhold, K. J., Furman, P. A., St. Clair, M. H., *et al.* : 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U) : an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 82 : 7096-7100, 1985
- 3) 宮崎菜穂子, 松下修三, 藤井毅, 杉浦互 : 抗 HIV 療法を受けている患者における薬剤耐性 HIV の現状と問題点. *日本エイズ学会誌*, 11 : 146-151, 2009
- 4) Hutter, G., Nowak, D., Mossner, M., Ganepola, S., *et al.* : Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 360 : 692-698, 2009
- 5) Karim, Q. A., Karim, S. S., Frohlich, J. A., Grobler, A. C., *et al.* : Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *Science* : 2010
- 6) Cohen, M. S., Chen, Y. Q., McCauley, M., Gamble, T., *et al.* : Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.*, 365 : 493-505, 2011
- 7) Hattori, J., Shiino, T., Gatanaga, H., Yoshida, S., *et al.* : Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients : Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res.*, 88 : 72-79, 2010

## *Progresses in HIV treatment and prevention strategies*

*Wataru Sugiura*

*Clinical Research Center National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Aichi, Japan*

### **SUMMARY**

Thirty years have passed since the first report of AIDS cases were published in MMWR. This article reviews a brief history of HIV/AIDS and update in antiretroviral therapy and on-gong prevention programs.

Key words : HIV, antiretroviral therapy, TASP

## 総 説（教授就任記念講演）

### チームケア，アウトカム管理，ケアリングとしての技術的能力

谷 岡 哲 也

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教授

（平成24年9月28日受付）（平成24年10月22日受理）

#### はじめに

医療サービスの質を担保するためにはその病院の自助努力だけでなく、第三者評価を活用することも有効である。第三者評価には、国際標準化機構（International Organization for Standardization: ISO）や日本医療機能評価機構の病院機能評価があり、多くの医療機関が認証取得に取り組んでいる。ISOには品質マネジメントシステム規格であるISO9001がある。これはPDCA（plan-do-check-act）サイクルに基づき計画、実行、評価、改善の4段階を繰り返すことによって、業務を継続的に改善するものである。また病院機能評価は医療機関の機能を専門的、学術的、中立的な立場から評価し、良質な医療を提供していることを第三者の目から認証する制度である<sup>1)</sup>。これらは、全国の病院の総合的なサービスを均質化するためには非常に重要な役割を果たしている。

しかし、これからの病院に求められるものは、標準的な機能に加えて、その病院にしかない独自の商品、つまり並んででも、待ってでも、患者が受けたいと思う医療サービスをつくる必要がある。それはコンビニエンスストアのようなロボットのようない機械的な、サービスではなく、気持ちのこもったケアサービスである。「病気を治し、そのために必要な看護を提供する。そして必要であれば、リハビリテーションを行い、福祉サービスにつなげる」。このような一連の流れを作り、より患者の満足度を高めるためには、ケアリングとしての技術的能力が重要である。

本稿では、学際的多職種連携によるチームケア，アウ

トカム管理，患者満足度を向上させるための医療者に共通の技として，ケアリングとしての技術的能力について述べることとする。

#### チームケア，アウトカム管理，ケアリングとしての技術的能力の関係

地域の中で、地域住民に信頼される病院としての役割を果たすためには、まず、その病院の管理者がより良いアウトカムとは何か、どのような役割を果たすべきなのかを明確に認識する必要がある。管理者は、病院にはどのような疾患を抱える患者が受診しているのか、またその疾患の治癒率はどのようになっているか、医療に患者は満足しているか、その医療を提供することによって病院は財政的に健全な運営ができているかなどを分析して、よりよいアウトカムを達成できるように病院の管理者はアウトカム管理を行う必要がある。

このようなより良いアウトカムを達成するためには、学際的な連携によるチームケアが基盤となり<sup>2,3)</sup>、病院の機能は、病院自体のチームワークが基本となる<sup>4)</sup>と言っても過言ではないだろう。

臨床指標を改善するためには、病院で働く専門家が、専門家としての技能を絶えず研鑽する必要がある。その技能は、患者・家族の満足度に密接に関連している。しかし、治療技術が上手くても、その医療者に気持ちのこもった思いやりがなければ、患者や家族の満足度を高めることは難しい。そのため「ケアリングとしての技術的な能力」は重要である。

前述したように、自分の病院のサービスの質や医療サービスを提供するための機能が整っているかどうかを評価するために、第三者評価を活用することも有効である。地域住民に信頼され、「待ってでも診てもらいたい病院」にするためにはPDCAサイクルを繰り返すことによって、業務を継続的に改善しようと試みる必要がある（図1）。

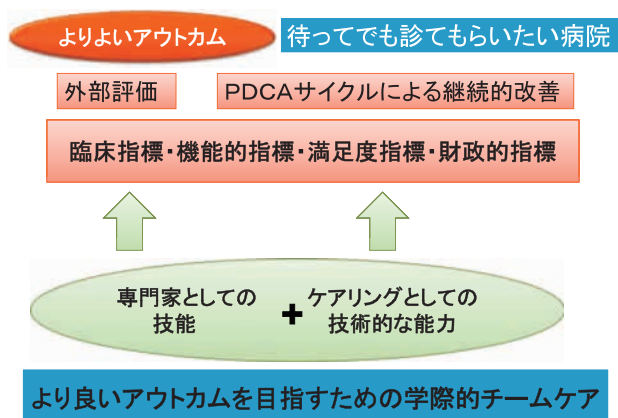


図1 チームケア、アウトカム管理、アウトカム管理の関係

## チーム医療の発展

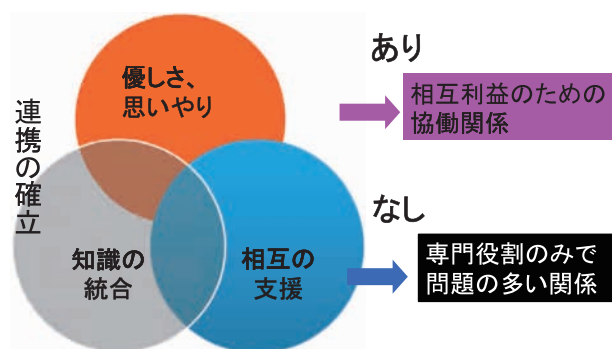
1970年代に「チーム医療」という言葉が初めて使われるようになった。その後、複数の医療従事者が関わる医療を意味する「チーム診療」「チーム診察」「組織医療」「医療チーム」「チーム医療」等、さまざまな言葉が混在して使用されながら、やがて1980年代になり、「チーム医療」といえばその指示する内容がある程度共有されるような用語になった<sup>5)</sup>。

この「チーム医療」と類似の言葉に「チームケア」がある。現代では入院期間は非常に短期間であり、自宅での療養やリハビリテーションを継続するために福祉の専門家が中心となった包括的な支援を行っている。チーム医療といえば、医療の専門職が連携することである。しかし、患者が疾患と障害を抱えつつ、地域でその人らしく生活をするためには、福祉の専門家や地域のケアワーカーといった、医療の枠を超えた学際的な多職種の協働

が必要となる。つまりチームケアとは、このようなあらゆる専門職が連携することを意味する<sup>6)</sup>。

円滑なチームケアを行う前提として重要なことは、他人に対する優しさや思いやり、チームの中での知識の統合、そして相互の支援である<sup>7)</sup>。例えば、患者に障害年金や生活保護の支援が必要になったことを考えると、医師や看護師は実際に患者やその家族がどのような手続きをしたらいいかを詳しく説明できる人は少ないだろう。しかし、社会福祉の専門家である社会福祉士や精神保健福祉士であれば、瞬時に問題を解決できる。このように、お互いが連携協働できていれば、結果として患者サービスの質を向上させることができる（図2）。

次に、医療を取り巻く環境の変化として、リハビリテーション医学の分野において1990年ごろから、患者や家族が積極的にケアに参加する必要性が認識されるようになった<sup>8)</sup>。また、医療サービスに対する考え方の変化として、白い巨塔に代表されるような医師中心の医療が展開されたパターンリズムモデルから、サービスの利用者とサービスの提供者のパートナーシップモデルへと大きく変化してきた<sup>9)</sup>。このような変化を踏まえ、チームケアの中で重要なことは、その病院に必要な専門家がそろっていること、そして、「チームワークは、患者に最高のチームケアサービスを提供するためにある」ということをわれわれ医療・福祉の専門家が認識することである。



\*DeMarco R, Horowitz JA, McLeod D.: A call to intra-professional alliances. *Nurs Outlook*. 2000; 48:172-8

図2 チームケアの前提条件としての連携モデル



## コメディカルスタッフの自立とチームケア

医師のチームワークとコメディカルスタッフのメンバーシップの関係について考えてみる。医師が権威的な態度をとると、他のチームメンバーが十分にその専門性を発揮することが難しくなり、チームアプローチはうまくいかない<sup>10)</sup>。しかし、コメディカルスタッフが責任を果たさないと、医師は責任を委任できない<sup>11)</sup>。治療が必要な部分では、医師はオーケストラの指揮者になり、各専門家が実力を十分に発揮し、演奏できるように指揮をすることで、素晴らしいサウンドが奏でられるようになる。また、退院支援やリハビリテーションの場面では、患者を中心として医師以外の専門家がリーダーシップをとることも重要なポイントとなる<sup>12)</sup>。オーケストラには各パートがあり、それぞれが全体として機能して美しい音楽になる。

病院等の勉強会で、座長が参加者に対して、「何か質問はありませんか」と問いかけると、看護職員が医師に対して、「先生、質問して…」と言っている光景を目にすることがある。病棟では自信を持って看護の仕事をしているのにも関わらず、大勢の他者の前では自分の意見を言葉に出し、表現する自信がないのである。これではチームワークはうまくいかない。今後は、チーム医療やチームケアの中で重要な役割を担うコメディカルスタッフの自立、役割と機能の明確化、そして職種としてのアイデンティティを確立することが問われている。

病棟での日常業務の中でも、患者さんの細かなニーズや変化に気づき、それを看護チームだけでなく、多職種で構成されるチームで共有できるように、看護の視点で得た情報を正確に伝える能力もチームワークの中では重要になる<sup>13)</sup>。

## 病院のアウトカムの指標とその管理

医療の質を評価しようとする試みは1910年代に始まった<sup>14)</sup>。1918年には米国の外科医コドマンは「The End Result System」というチェックシステムを提示した<sup>15, 16)</sup>。そして1980年にドナベディアン<sup>17)</sup>は、医療の質は構造

(structure)、過程 (process)、アウトカム (outcome) という3つの側面から評価することを提唱した。構造とは物的・人的資源、過程とは医療者の行動や態度、結果とは医療の結果（アウトカム）である。

アウトカムを評価することは、提供した医療や看護の結果が医療の顧客である患者や家族に対して良かったかどうかについて評価する上で不可欠な要素である。特に、高齢者医療、精神医療、リハビリテーション分野では、医療だけでなく福祉サービスも含めた総合的なリハビリテーションやケアサービスのアウトカムを検討しなければならない。

アウトカムとは、一般的に結果もしくは成果と訳される。特に、医療におけるアウトカムとは治療的介入の成果あるいは危険因子への暴露が及ぼす影響（結果）のことを示す。具体的な指標としては、罹患率、死亡率、生存率、合併症の発生率、緊急入院の発生率、症状抑制、健康関連の生活の質、機能的な健康状態、主観的な健康状況、治療に対する満足度、退院計画の効果、費用と資源の利用度、対費用効果等があげられる<sup>18-20)</sup>。

病院を評価する際に着目すべきアウトカムの指標（表1）は、臨床指標、機能的指標、満足度指標、財政的指標の4つに大別される<sup>21)</sup>。

病院によってそれぞれ役割・機能が異なるが、その病院に行けば必ず治してくれる医師がいること（臨床指

表1 アウトカムの指標

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| 臨床指標                                                |
| ■ ハイリスク行動、症状、対処行動、再発・再燃、再入院、治療回数、合併症、インシデントレポート、死亡率 |
| 機能的指標                                               |
| ■ 機能状態、社会交流、日常生活動作、職業能力、生活の質、家族との関係、住宅状況            |
| 満足度指標                                               |
| ■ ケアの成果、ケア提供の仕組み、ケア提供の過程、病院組織                       |
| 財政的指標                                               |
| ■ 治療にかかるコストと収益、在院日数、ケアと関連する資源の使用状況                  |

Stuart, Sundeen : Principles & Psychiatric Nursing, 5th ed. Mosby, p5. 1995  
翻訳し、一部改編した。

標), 次に脳卒中などが原因で障害が残った場合, どれだけリハビリテーションや社会福祉のサービスを提供してくれるか(機能的指標), そして病院のサービスの受け手の満足度(満足度指標)が高いかを評価する。また包括評価が増えている中, 少ない経費でいかに収益をあげるか(財政的指標)ということを経営的に評価し, より良いアウトカムを得るために, 管理者がアウトカムを経営的に管理することが重要である<sup>22)</sup>。

### 外部評価とサービスの質

病院機能評価は, 必要最低限の病院の機能が備わっているかどうかを外部評価するものである。その必要最低限の機能が備わっている病院が, 病院独自のサービス目標, すなわちアウトカムを設定し, 病院長を中心に病院職員が一致団結して, サービスを展開することで, 初めてその病院の持ち味が出てくる。

例えば, 同じ割烹料理を提供する店でも, 普通の店とミシュランガイドに載っている店では異なる。ミシュランガイドに掲載されていない店の中には, 普通以下の店もあるだろうし, 普通の店や, 予約をとって高いお金を支払ってでも食べたい店もある。ミシュランガイドはあくまで良い店の一部を紹介しているだけであり, ミシュランガイドに載っていない店でも客足の途絶えることのない店も多く存在する。予約をとって高いお金を支払ってでも食べたい店, もしくは何回も足を運びたい店は, ミシュランガイドに載っていても載ってなくても, 料理の味だけでなく食事をする客の視点に立ったあらゆるサービスが盛り込まれていると推察される。

病院も同様に, その規模や知名度に関わらず, 医療サービスの目標が顧客である患者に向いていなければ, 患者満足度は低下する。また, 患者が「この病院に来てよかった…」, あるいは「この先生に診てもらえて助かった…」と感ずることが少ないだろう。病院で働く専門家のチーム医療, チームケアの能力, ケアリングとしての技術的能力がサービスの質を左右する。

クリニカルパス<sup>23,24)</sup>や標準的な治療・看護計画は, 標準化されたものである。また看護診断や標準看護計画は,

あくまでも病院において必要最低限のケアを提供しようというものである。換言すれば, どの病院においても必要最低限の看護サービスを担保し, 均質化しようとするものである<sup>25,26)</sup>。しかし, これらは刻一刻と変化する患者の気持ちや要望を反映しているものではない。常に患者はどのようなことを望んでいるのかを知ることが, 最適なケアサービスを提供するために重要となる<sup>27,28)</sup>。

全国どこの病院でも同じようなサービスを受けられるようにサービスを標準化することは, ケアサービスの質的向上のために重要である。しかし, 500床を超えるような大病院と100床程度の病院では, マンパワーや施設基準の違いがあり, 同じサービスを提供することは難しい。それを解決する鍵は, チームケアとチームケアサービスの質を管理するためのアウトカム管理や管理者の行動, 加えてその病院独自の工夫ではないだろうか。

### ケアリングとしての技術的能力

現代では, 電子カルテやオーダーリングシステムの導入が進み, 電子化によって情報共有や病院での受付, 診察, 検査などが迅速に行われている。電子カルテシステムは, 電子上でケア計画が管理されることによって, 必要な時に適切なケアを患者に提供するための情報提供と共有が可能となり, ケアの効率と質が改善することに寄与している<sup>29,30)</sup>。一方, 電子化や機械化, そして診療科の細分化によって, 患者の身体に直接触れて, 全人的に患者をみるのが疎かになってきているように思われる。

医療職に共通する技として, ケアリングとしての能力が非常に参考になる。その6つの構成要素<sup>31)</sup>は, 1) 思いやり, 2) 専門職としての責任を果たすための能力, 3) サービスの利用者と医療者の信頼関係, 4) 道徳的に行動するための善悪の判断力, 5) 専門職としての責任, 6) 行動, 衣服, 言語などで表現された態度がある。最後の態度は, いくら良い医療や看護が提供できても行動, 態度, 言葉遣いが良くなければ, 医療者として, 患者の苦悩に共感していることがケアの受け手である患者や家族に伝わらない。われわれは患者の脈に触れ, 心に触れ, 患者が病気や障害のためにどのように感じている

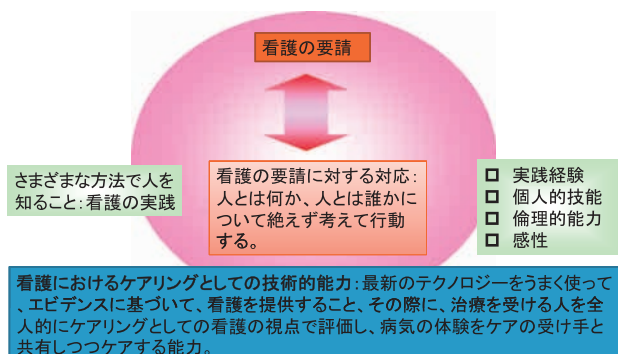
のか，そこに共感することが重要となる。

一番重要なこととして，共感したことを心から患者に伝える技術，すなわち，ケアリングとしての技術的能力をもって初めて，患者に標準的なサービス以上のケアサービスを提供されたと感じてもらえる。

看護におけるケアリングの技術的能力<sup>32)</sup>の基盤として重要なことは，看護を受ける人（すなわち患者や家族）を全人的に知ることである。つまり，病気を抱えて苦悩している人々に関心を持ち，その経験を看護者として可能な限り共有させてもらうことが，深い人間理解につながる。それらの貴重な関わりを通して，われわれは専門家として，また一人の人間として成長を遂げることができる。

人を知るための方法には，実践経験の蓄積，個人的技能の習熟，倫理的能力の獲得および感性を練磨することがあげられる。ケアリングとしての技術的な能力の基軸は，「ケアリングとしての看護の視点」であり，これは最新の知識やテクノロジーを活用して，包括的に看護の受け手である患者を「知ること」にある。その際，看護師には看護を受ける人を予測し，規定してしまう可能性があり，この状況は，看護を受ける人を人間としてよりも「物」として評価してしまう危険性がある。看護師が看護を受ける人に対して，標準看護計画やクリニカルパスを使用し，浅薄に「知った」と仮定した場合に，そのような状況が生じることを忘れてはならない。

予測できない動的で自由な存在としての人間は，常に



LOCSIN,R. (2005). Technological Competency as Caring in Nursing: A Model for Practice. Sigma Theta Tau International, Indianapolis, IN. 翻訳し、一部改題した。

図3 看護実践とケアリングとしての技術的能力

刻一刻と変化しており，この特性は，全人的かつ連続的に人を知る必要性をわれわれ医療者に示唆している。看護と関連づけられた技術を通して，身体・心理・社会的に全体として人を知ることで，その時の患者の全体像を把握し，その人を知ることが容易になる可能性がある。かけがえのない存在として医療の受け手を知りたいという真摯な思いに基づいた，誠実で気持ちのこもった医療や看護実践に対して大きな需要がある。そのためにはわれわれ医療者はケアリングとしての技術的能力を磨いていく必要がある（図3）。

### おわりに代えて

日本は人型ロボットの研究では最先端である。われわれの研究グループでは，トヨタ自動車やアメリカのフロリダアトランティック大学と協働して，ロボットが共感したことを人に伝えることができるかどうかの研究を進めてきた<sup>33,34)</sup>。ケアリングの中で人間である看護師や医師が意図的に行っている共感的理解，感情移入，共感したことを看護や医療の受け手である患者やその家族に伝える技術は医療や看護の基本であり<sup>35)</sup>，これが患者満足度の決め手となる。

「Oh, don't like be a robot（ロボットのように行動しないで）」という言葉がある。ロボットはプログラムしたことしかできない。

電子カルテは人間の指示通りに動いている。指示が間違っているとしてもその通りに動いて，人間が考えていること，すなわち「本来あるべき結果」と異なる結果をもたらす場合もある。また人間が作ったものであるから故障や誤作動も当然生じることがある。通常のトラブルは人間から機器への指示が悪いのか，最初から機器に異常があるのか，どちらかである<sup>36)</sup>。

重要なことは，コンピュータは人間とは異なり，最初にプログラムしたとおりにしか機能しないということである。つまり，人間がプログラムした以外の部分は，人間にしかできないヒューマンヘルスケアサービスの要素であることを忘れてはならない。医療の中で考えてみると，マニュアルや手順ばかりが機能評価では評価される

が、マニュアルだけに左右されると「Oh, don't like be a robot」ということになる。患者の苦しみに共感し、丁寧な言葉や言葉遣いをして患者に共感したことを伝えることで初めて、患者は救われた気持ちになる。

## 文 献

- 1) 谷岡哲也, 永峰勲, 大岡裕子, 美馬福恵 編集: ISO が看護を変える. 西日本法規出版株式会社, 2005
- 2) 谷岡哲也, 青谷恵利子, 松下恭子 他: 精神保健福祉における学際的多職種連携によるチームケアの効果測定. 四国医学雑誌, 59(1-2): 84-89, 2003
- 3) 片岡睦子, 谷岡哲也, 森口博基 他: 急性期治療病棟で用いる統合失調症用のクリニカルパスをベースとしたアウトカム管理者の職務内容の検討. 季刊こころの臨床 a・la・carte, 24(2): 229-244, 2005
- 4) 安西信雄, 清野絵: 包括的サービスを提供するためのさまざまなチーム, 固いチームと緩いチーム. 精神科臨床サービス, 7(4): 482-486, 2007
- 5) 細田満和子: 「チーム医療」の理念と現実 看護に生かす医療社会学からのアプローチ. 日本看護協会出版, 2006, pp. 8-13
- 6) 谷岡哲也, 大阪京子, 安原由子, 川村亜以 編集: PSYCHOMS 精神科電子アウトカム管理システムの開発. ふくろう出版, 2012, p. 55
- 7) Demarco, R. F., Horowitz, J. A., McLeod, D.: A call to intraprofessional alliances. *Nurs Outlook*. 2000 Jul-Aug, 48(4): 172-8, 2000
- 8) 眞野元四朗, 高坂要一郎, Betty Furuta, 谷岡哲也 編集: 続・精神障害者ためのヘルスケアシステムー学術的なチームケアモデルと実践のガイドラインー. 西日本法規出版, 2003, p. 101
- 9) Corbet, B.: Consumer involvement in research, Inclusion and impact. In S Srovers, J. DeLisa, & J. G. Whiteneck (Eds.), *Spinal cord injury: Clinical outcomes from the model systems*. Aspen Publications, Gaitherburg, MD, 1995, pp. 213-224
- 10) Youngson-Reilly, S., Tobint, M. J., Fielder, A. R.: Multidisciplinary teams and childhood visual impairment: a study of two teams. *Child: care, health and development*, 21(1): 3-15, 1995
- 11) Sweet, S. J., Norman, I. J.: The nurse-doctor relationship a selective literature review. *J. Adv. Nurs.*, 22(1): 165-70, 1995
- 12) 谷岡哲也, 大阪京子, 安原由子, 川村亜以: PSYCHOMS 精神科電子アウトカム管理システムの開発. ふくろう出版, 2012, p. 47
- 13) Anne Boykin 他著, 多田敏子, 谷岡哲也 監訳: ケアリングとしての看護ー新しい実践のためのモデルー. 西日本法規出版株式会社, 2005
- 14) 病院運営支援事業ー社団法人全日本病院協会: 診療アウトカム評価事業の考え方 診療アウトカム評価. インターネット<mhtml:file://C:\Documents and Settings>, 2011.12アクセス
- 15) 岩崎榮: 医療の質評価をめぐる現状ーJCAHOの活動を中心にー「看護」を考える選集1. 看護の「質評価」をめぐる基礎知識, 日本看護協会出版会, 1996, pp. 41-49
- 16) 武藤正樹: DPC 時代における病院管理学とは!ー医療の質に関わる臨床指標アラカルトー. 医薬ジャーナル, 41(2): 691-703, 2005
- 17) Donabedian, A.: *Explorations in quality assessment and monitoring* Volume1. the definition of quality and approaches to its assessment, Ann Arbor, Health Administration Press, Mich, 1980
- 18) アン・W・ワジナー, 井部俊子 監修: アウトカム・マネジマント 科学的ヘルスケア改善システムの臨床実践への応用. 日本看護協会出版会, 2003, pp. 47-49
- 19) Prescott, P., 松谷美和子 訳: 医療制度改革後に病院が生き残るための重要な要素「看護管理」, 4(4): 211-219, 1994
- 20) バトリシア C. ダイクス 編集, 末安民生, 伊藤弘人, 三原晴美 訳: 精神科クリニカルパス. 医学書院, 2000, pp. 53-61
- 21) Stuart, Sundeen: *Principles & Psychiatric Nursing* 5th ed. Mosby: 15, 1995

- 22) Tanioka, T., Kataoka, M., Yasuhara, Y., *et al.*: The role of nurse administrators and managers in quality psychiatric care. *J. Med. Invest.*, 58(1-2): 1-10, 2011
- 23) 山内豊明: クリティカルパス～なぜ生まれ, 何をもたらずか, そして課題は何か～. 大分看護科学研究, 1(1): 11-19, 1999
- 24) 村島さい子, 加藤和子, 瀬戸口要子 編集: 看護管理. メディカ出版, 大阪, 2006, p. 15
- 25) 高田都, 久富尚子, 浅野恵子, 岸和田友香 他: 標準化し共有できる記録(2)看護記録の標準化の考え方. 日本看護学会論文集 看護総合, 36: 256-258, 2005
- 26) 北川節子, 大石初巳: 看護実践・看護教育に活かすコンピュータ コンピュータを使つての新しい試みと実践—当院での電子カルテ導入とその実践—. 臨床看護, 29(11): 1633-1640, 2003
- 27) 谷岡哲也, Locsin Rozzano, 多田敏子, 大森美津子 他: 看護実践におけるケアリングとしての技術的能力. 香川大学看護学雑誌, 12(1): 1-6, 2008
- 28) Rozzano Locsin 著, 谷岡哲也, 上野修一, 真野元四郎, 高橋みどり 監訳: Technological Competency as Caring in Nursing A Model for Practice 『看護におけるケアリングとしての技術的な能力 (その実践のためのモデル)』. ふくろう出版, 2009, p. 5
- 29) Rigby, M.: Health informatics as a tool to improve quality in non-acute care—new opportunities and a matching need for a new evaluation paradigm. *Int. J. Med. Inform.*, 56(1-3): 141-50, 1999
- 30) Li, P., Bahensky, J. A., Jaana, M., *et al.*: Role of multi-hospital system membership in electronic medical record adoption. *Health Care Manage. Rev.*, 33(2): 169-77, 2008
- 31) Roach, S.: The Human Act of Caring Ottawa. CHA Press, Ontario, 1984
- 32) 前掲28, Locsin Rozzano 著, 谷岡哲也 他監訳: ふくろう出版, 2009, pp. 130-131
- 33) 千葉進一, 渡部生聖, 谷岡哲也, 岩佐幸恵 他: 対話による認知症高齢者の自律神経系への影響. 香川大学看護学雑誌 (1349-8673), 15(1): 27-33, 2011
- 34) Huang, S., Tanioka, T., Locsin, R., Parker, M., *et al.*: Functions of A Caring Robot in Nursing. *Proceedings of The 7th International Conference on Natural Language Processing and Knowledge Engineering NLPKE*, 11: 425-429, 2011
- 35) Locsin, R., Purnell, M., Tanioka, T., Osaka, K.: Human Rights and Humanoid Relationships in Nursing and Complexity Science, In Davidson A, Ray M, Turkell M. *Nursing, Caring, and Complexity Science*, Springer Publishing, New York, 2011
- 36) 田村聡: 電子カルテ導入のために—メリットとデメリットを知る—. 小児科臨床, 63: 1421-1425, 2010

## *Outcome management, team care, technological competency as caring*

*Tetsuya Tanioka*

*Department of Nursing Management, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The hospital evaluation and accreditation by Japan Council for Quality Health Care, and International Organization for Standardization (ISO) -9001 have been playing an important role in standardizing general services of hospitals across the country in Japan. However, these cannot fulfill the patients and users' needs in future societies. Hospitals in the future must provide unique services that are specific to each hospital in addition to standard services, i.e., it is necessary to develop medical services for which patients wish to stand in line and wait to receive them. Although hospital manuals and procedures are often considered the main parts of hospital evaluation, this poses a risk of making the service like robot. Health care providers ought to understand patients' experience and convey an emphatic understanding to them with respectful words, so the patients can feel relieved and start to open their heart, contributing to establishing a favorable relationship. To develop such compassionate care services, the management of comprehensive outcomes, provision of interdisciplinary team care, and technological competency as caring were considered important.

Key words : outcome, management, team care, caring, nursing



---

## 総 説（教授就任記念講演）

---

### Quality of Life の向上を目指した統合失調症治療

友 竹 正 人

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部メンタルヘルス支援学分野

（平成24年 8 月29日受付）（平成24年 9 月 3 日受理）

#### はじめに

精神医学領域で重要視されているアウトカム指標に quality of life (QOL) がある。QOL の概念は幸福感と満足度が中核的な構成要素となっており、最も患者本位の評価であることから、ますます注目されるようになっていく<sup>1,2)</sup>。

本稿では、精神障害患者の QOL に関する研究の中でも、これまで最も多く研究されてきており、著者らも継続して研究を行ってきた統合失調症患者の QOL について、QOL 研究の流れ、QOL 評価法、主観的 QOL と客観的 QOL の関係、QOL と精神症状およびその他の臨床要因の関係、QOL と生活スキルおよび認知機能との関係、QOL の向上を目指した治療戦略、について概説することとする。

#### 1. 統合失調症患者の QOL 研究の流れ

医学の領域では、1970年代から慢性疾患の患者を対象として QOL に関する研究が盛んに行われるようになった。精神医学領域では QOL の導入は少し遅れたが、それは、患者の幸福感や満足感といった概念が、精神症状と重なりがあると考えられていたためであろう。しかし、精神医学領域でも1980年代以後になって、精神障害患者の QOL が徐々に注目されるようになり、その後の研究から、患者の QOL が単に精神症状を反映したものではないということが明らかになったため、現在では、精神症状の評価とは別に、治療効果を評価する際の重要なア

ウトカム指標となっている<sup>3)</sup>。

これまで、慢性の精神障害の代表的なものである統合失調症の患者の QOL が最も多く研究されてきた。統合失調症患者が精神障害に対する治療を受けながら、地域社会において、心理的・社会的により健康度の高い状態で生活して行けることを目標に治療を行っていく上で、単なる精神症状の改善や薬の副作用の低減に注目するだけでなく、より上位の包括的な健康概念である QOL の評価が必要になってきたといえる。

海外に遅れながら、わが国でも1990年代後半の非定型抗精神病薬の発売を契機に、統合失調症患者の QOL への関心が高まった。非定型抗精神病薬は、従来の定型抗精神病薬と比べて、幻覚や妄想に対する改善効果は同程度であり、錐体外路系の副作用が少なく、抑うつ症状や陰性症状に対する有効性も報告されている。このような薬が薬物療法の主流となるにつれ、心理的アプローチやリハビリテーションがより効果的に行えるようになるのではないかと期待されるようになった。統合失調症の治療では、幻覚や妄想が活発な急性期ではまずは精神症状の改善が最優先されるが、薬物療法を中心とした治療により急性期症状が消褪し、抗精神病薬による維持療法とリハビリテーションの段階に移行してからは、患者の心理的健康感の向上を意識した治療計画を立てる必要があるため、その際に QOL は必要不可欠なアウトカム指標となっている。

統合失調症患者の QOL は、治療による改善が可能であることはもちろんのこと、他の精神症状評価スケールとは異なった変化をすることも知られている。これまで

の研究で、統合失調症患者の QOL は、一般地域住民や身体疾患患者よりも不良であることが報告されており、統合失調症患者の中では、女性よりも男性の方が不良であること、顕在発症からの罹病期間が長いほど不良になることが知られている<sup>4)</sup>。

## 2. 統合失調症患者の QOL 評価法

QOL を評価する際には、国際的に用いられている標準化されたスケールを用いることになるが、よく使用されるスケールとしては、一般的 QOL 評価スケールである WHO QOL-26 や健康関連 QOL 評価スケールである Medical Outcome Study Short Form-36 (SF-36) などがある。そのようなスケールを用いると、一般地域住民と精神障害患者の QOL を比較したり、他の身体疾患を持つ患者と精神障害患者の QOL を比較することが可能になるという利点がある。一方、疾患に特化した QOL 評価スケールを用いる方が良い場合もある。それは、一般的 QOL 評価スケールや健康関連 QOL 評価スケールではとらえきれないような、その疾患に特異的な要素を含めた QOL 評価が求められる場合である。このような事情から、特定の疾患を持つ患者の QOL をより精緻に評価する目的で、さまざまな疾患特異的 QOL 評価スケールが存在する。

従来、統合失調症患者の QOL 評価は、治療スタッフが評価を行う客観的 QOL 評価が主体であった。例えば、Heinrich ら<sup>5)</sup>が開発した客観的 QOL 評価スケールである Quality of Life Scale (QLS) が研究において多く用いられてきた。客観的評価が主流であった理由は、統合失調症患者の主観的 QOL 評価の信頼性が疑問視されていたからである。しかし、QOL はそもそも自分自身の主観的な評価が重要であるため、次第に、統合失調症患者の主観的 QOL 評価が注目されるようになった。そして、これまでの研究から、急性増悪期以外の時期では、統合失調症患者の主観的 QOL 評価は十分な信頼性を有していることが知られるようになっている。

主観的 QOL 評価において、一般的 QOL 評価スケールや健康関連 QOL 評価スケールを用いると、前述のよ

うに、地域住民や身体疾患を持つ患者などとの QOL の相互比較が可能になるという利点があるが、これらのスケールを統合失調症患者で使用すると、幸福感や満足度に影響を及ぼす疾患特異的な要素を評価することができないため、治療効果の指標とするには十分でないことがある。そのため、欧米では統合失調症に特異的な主観的 QOL 評価尺度がいくつか開発されてきた。その中でよく知られているものの 1 つに、Wilkinson ら<sup>6)</sup>が開発した Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS) がある。

一方で、統合失調症患者による自己評価だけでは十分でないこともある。例えば、無為・自閉的で自宅に引きこもっている患者や、誇大的な思考を持っていたり、現実検討が不十分な患者が、自分自身の QOL を肯定的に評価してしまうことは、十分にありうることである。このような事態を考慮すると、ある程度の現実検討能力の障害を持つ患者については、やはり主観的 QOL 評価のみでは問題があり、客観的 QOL 評価を併用する方が良いといえるだろう<sup>7)</sup>。また、主観的 QOL 評価の場合は、例えば、入院治療→通院作業療法→地域の作業所への通所→アルバイト・就労といった社会復帰過程において、治療や生活の場が変わることで、主観的評価の判断基準にも影響があることが知られており、縦断的な QOL の変化を解釈する際には注意が必要である。

## 3. 主観的 QOL と客観的 QOL の関係

これまで研究から、主観的 QOL と客観的 QOL には乖離があることが報告されているが、現在でも、どちらか一方の QOL 評価だけを用いた研究が多く認められる。両者を併用していない研究については、結果の解釈に注意が必要である。

長田ら<sup>8)</sup>は、統合失調症患者を対象に両者の関係を検討し、客観的 QOL 評価尺度である QLS と WHO QOL 短縮版などの主観的 QOL 評価尺度との間には有意な相関は認めなかったことを報告している。著者らは、精神症状の変動の少ない安定した統合失調症の外来患者 99 名を対象に、疾患特異的な QOL 評価スケールを用いて、両者の関係を詳しく検討した<sup>9)</sup>。その研究では、主観的

QOL を SQLS で、客観的 QOL を QLS を用いて評価した。その結果、SQLS の「動機と活力」スケールは、QLS 総スコアとサブスケールである「対人関係」、「役割遂行」、「精神内界の基礎」、「一般的所持品」とそれぞれ有意な相関を示し、SQLS の「心理社会関係」スケールは QLS 総スコアと有意な相関を示した。しかし、これらの有意な相関はいずれも弱い相関であった。一方、SQLS の「症状と副作用」スケールは QLS とは有意な相関を示さなかった（表 1）。これらの結果は、主観的 QOL と客観的 QOL の間に明確な乖離があることを支持している。

前述のように、統合失調症患者の QOL を評価した研究結果を解釈する際には、主観的 QOL 評価と客観的 QOL 評価の違いに注意を払う必要があるだろう。臨床や研究で QOL を測定する場合は、どちらか一方の QOL 評価法を用いるだけでは不十分であり、両者を併用して相互補完的に QOL を評価する必要があるといえる。

表 1 Schizophrenia Quality of Life Scale と Quality of Life Scale の相関 (N=99) (参考文献 9) Tomotake, M. *et al.* から引用)

|     |         | SQLS   |         |        |
|-----|---------|--------|---------|--------|
|     |         | 心理社会関係 | 動機と活力   | 症状と副作用 |
| QLS | 総スコア    | -.20*  | -.40*** | -.16   |
|     | 対人関係    | -.19   | -.42*** | -.16   |
|     | 役割遂行    | -.19   | -.28**  | -.14   |
|     | 精神内界の基礎 | -.19   | -.39*** | -.14   |
|     | 一般的所持品  | -.10   | -.25*   | -.14   |

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

SQLS = Schizophrenia Quality of Life Scale, QLS = Quality of Life Scale.

#### 4. QOL と精神症状およびその他の臨床要因の関係

統合失調症患者の QOL の低下と関係する臨床要因については多くの研究が行われてきている。著者らも精神症状の安定した統合失調症外来患者を対象に QOL の低下と関連する臨床要因について検討した<sup>9)</sup>。罹病期間や過去の入院回数、抗精神病薬服用量、精神病症状（陽性症状、陰性症状）、抑うつ症状、薬原性錐体外路症状を独立変数とし、SQLS および QLS を従属変数として重

回帰分析を行った結果、SQLS と QLS に独立して最も大きな影響を及ぼしているのは、それぞれ抑うつ症状と陰性症状であり、陽性症状や抗精神病薬服用量が QOL に及ぼす影響は小さいことが明らかになった。この結果は、統合失調症患者の主観的 QOL と客観的 QOL の予測因子が明らかに異なることを示しており、両者の乖離を裏付ける結果となっている。

これらの所見は、その後の研究においても支持されている<sup>10,11)</sup>が、一方で、罹病期間によって対象者を群分けした Rocca ら<sup>12)</sup>の研究では、発症から 3 年までの病初期では抑うつ症状が最も QOL に影響を及ぼすが、発症から 4 年以上経過すると陰性症状の影響が強くなることが報告されている。いずれにしても、QOL を低下させる要因として、抑うつ症状と陰性症状が重要であることは間違いなさだろう。

#### 5. QOL と生活スキルおよび認知機能の関係

近年、精神科リハビリテーションの重要性が高まっているが、精神科リハビリテーションの中核となるのが生活スキルの向上を目指したスキル学習である。患者がリハビリテーションを受けた結果、生活スキルが向上し、それが良好な QOL へと繋がるかどうかは興味深い検討課題である。著者らは横断的研究を企画し、64 名の精神症状の変動の少ない統合失調症外来患者を対象として、生活スキルと QOL の関係を検討した<sup>13)</sup>。この研究では、生活スキルについて、患者と同居している家族に Life Skills Profile (LSP)<sup>14)</sup>によるアセスメントを実施してもらった。結果としては、LSP 総スコアは、SQLS の 3 つのスケール「心理社会関係」、「動機と活力」、「症状と副作用」と有意な相関を認め、さらに、LSP 総スコアは QLS 総スコアと 4 つのサブスケールすべてと有意な相関を認めた（表 2）。これらの結果から、高い生活スキルを持つことが、良好な主観的 QOL と客観的 QOL につながることが示唆された。また、この研究では、重回帰分析の結果、生活スキルに独立して影響を与える臨床要因として、陰性症状と抑うつ症状が重要であることも明らかになった。つまり、陰性症状と抑うつ症状の改善

表2 Schizophrenia Quality of Life Scale および Quality of Life Scale と Life Skills Profile の相関  
(N=64) (参考文献13) Aki, H., *et al.* から引用)

|      | SQLS    |         |         | QLS    |        |        |         |        |
|------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|---------|--------|
|      | 心理社会関係  | 動機と活力   | 症状と副作用  | 総スコア   | 対人関係   | 役割遂行   | 精神内界の基礎 | 一般的所持品 |
| LSP  |         |         |         |        |        |        |         |        |
| 総スコア | -0.47** | -0.41*  | -0.46** | 0.55** | 0.48** | 0.56** | 0.49**  | 0.47** |
| 身辺整理 | -0.40*  | -0.32   | -0.43** | 0.52** | 0.46** | 0.54** | 0.45**  | 0.49** |
| 規則遵守 | -0.44** | -0.25   | -0.43** | 0.16   | 0.08   | 0.24   | 0.17    | 0.13   |
| 交際   | -0.36   | -0.44** | -0.28   | 0.63** | 0.57** | 0.57** | 0.57**  | 0.50** |
| 会話   | -0.33   | -0.31   | -0.37*  | 0.37   | 0.32   | 0.39*  | 0.33    | 0.27   |
| 責任   | -0.24   | -0.17   | -0.25   | 0.26   | 0.22   | 0.29   | 0.23    | 0.26   |

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  (Bonferroni correction).

SQLS= Schizophrenia Quality of Life Scale, QLS= Quality of Life Scale, LSP= Life Skills Profile.

が生活スキルの向上につながり、ひいては、QOL の向上に結び付く可能性が示唆された。

2000年以後、統合失調症患者の認知機能障害がとくに注目されるようになり、盛んに研究が行われるようになって<sup>15)</sup>。統合失調症の認知機能障害は、陽性症状、陰性症状、抑うつ・不安、興奮などとともに全体的な症状を形成していることはこれまでも指摘されている<sup>16)</sup>が、近年の研究では、認知神経心理学的検査で評価される認知機能障害が注目されており、多くの統合失調症患者で顕在発症前から認知機能障害が認められることが知られている。認知機能障害の存在によりリハビリテーションの効果が得られにくくなることも報告されており、リハビリテーションによって基本的な生活スキルが身に付か

ないと QOL にもマイナスの影響を及ぼす可能性がある<sup>4,17)</sup>。

統合失調症患者の認知機能と QOL の関係を調べるために、著者らは、簡便な認知機能検査バッテリーである The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)<sup>18)</sup>を用いて、61名の精神症状の安定している統合失調症外来患者を対象に研究を行った<sup>19)</sup>。結果としては、BACS コンポジットスコアと QLS 総スコアとの間に有意な正の相関が認められ、各領域の認知機能については、BACS の「注意と情報処理スピード」と「言語性記憶」は QLS 総スコアとの間に有意な正の相関を認めた(表3)。この研究では、認知機能以外のその他の臨床要因(陽性症状、陰性症状、抑うつ症状など)を独

表3 Quality of Life Scale と Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia の相関  
(N=61) (参考文献19) Ueoka, Y., *et al.* から引用)

|             | QLS     |         |        |         |         |
|-------------|---------|---------|--------|---------|---------|
|             | 総スコア    | 対人関係    | 役割遂行   | 精神内界の基礎 | 一般的所持品  |
| BACS        |         |         |        |         |         |
| 言語性記憶       | 0.419** | 0.415** | 0.311  | 0.422** | 0.295   |
| ワーキングメモリー   | 0.281   | 0.283   | 0.142  | 0.290   | 0.259   |
| 運動スピード      | 0.196   | 0.175   | 0.126  | 0.222   | 0.228   |
| 注意と情報処理スピード | 0.515** | 0.495** | 0.372* | 0.541** | 0.418** |
| 言語流暢性       | 0.203   | 0.200   | 0.154  | 0.206   | 0.170   |
| 遂行機能        | 0.168   | 0.174   | 0.103  | 0.131   | 0.175   |
| コンポジットスコア   | 0.341*  | 0.346*  | 0.205  | 0.341*  | 0.305   |

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  (Bonferroni correction).

BACS= Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, QLS= Quality of Life Scale.

立変数として選択し、QLS を従属変数として重回帰分析も行っている。その結果、QLS 総スコアに独立して影響を与える要因として、やはり陰性症状と抑うつ症状が最も重要であるが、BACS の「注意と情報処理スピード」スコアもある程度の影響を与えていることが明らかになった。また、著者らは、主観的 QOL と認知機能の関係についても検討を行い、BACS で測定された認知機能は SQLS の各スケールとは有意な相関をほとんど認めなかったことを報告している<sup>20)</sup>。

## 6. QOL の向上を目指した治療戦略

前述のように、QOL の向上を目指した治療が重要になるのは、急性期を過ぎてリハビリテーションの段階に入った時期の治療においてである。これまでの研究結果から、非急性期の統合失調症患者では、QOL 低下に大きく関係している要因は、抑うつ症状と陰性症状であることが分かっている。したがって、これらを改善するアプローチが QOL の向上に寄与することになり、治療水準の向上につながるだろう（図 1）。抑うつ症状や陰性症状については、いわゆる非定型抗精神病薬の方が定型抗精神病薬よりも改善効果が優れているという報告が多いため、薬物選択の工夫によって改善が期待できるだろう。また、抑うつ症状は認知行動療法などの心理的アプローチによっても改善が期待できる場合もある<sup>21)</sup>。高用量の定型抗精神病薬や抗精神病薬の多剤併用による治療も錐体外路系の副作用を起こしやすく QOL を低下させる要因となりうるため、注意が必要である。これまでに

著者らは、定型抗精神病薬で治療されている患者群の治療薬を非定型抗精神病薬に切り替えた結果 QOL の改善が認められたことや、定型抗精神病薬服用中に錐体外路系の副作用が認められた患者の治療薬を非定型抗精神病薬に切り替えたことで QOL の改善が得られたことを報告している<sup>22,23)</sup>。

一方、認知機能障害も陰性症状や抑うつ症状ほどではないが、客観的 QOL を低下させる要因となりうる。これまでの研究で、統合失調症患者で特異的に障害されている認知機能の領域が明らかになっているが、それらの認知機能障害を改善する効果も薬物によって微妙に異なっていることが報告されている<sup>24)</sup>。それゆえ、実際の治療においては、症例ごとに障害の強い認知機能領域を確かめ、それを改善する可能性の高い薬物を選択するといった工夫が必要になるかもしれない。また、認知機能障害の改善には薬物療法の工夫だけでなく、認知機能リハビリテーションなどの直接的に認知機能の改善を目指すアプローチも有効であることが報告されている。26 件の無作為割り付け試験を分析した研究で、認知機能リハビリテーションの改善効果のエフェクトサイズは、概括的な認知機能が 0.41、社会的機能が 0.36 であったと報告されている<sup>25)</sup>。

統合失調症患者の QOL の向上のためには、抑うつ症状や陰性症状の改善を目指したアプローチが最重要であるが、同時に、認知機能を悪化させない、あるいは改善する可能性の高い薬物の選択と、必要に応じて認知機能リハビリテーションの併用がこれまで以上に求められるだろう。

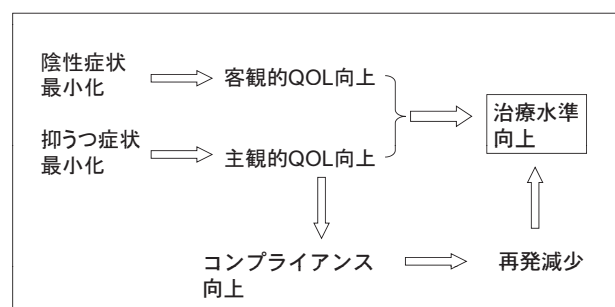


図 1 非定型抗精神病薬のメリットを活かした治療  
(参考文献 7) 友竹他から引用)

## おわりに

統合失調症患者の治療の重要な目標のひとつに QOL の向上が挙げられるが、本稿で述べたように、統合失調症患者の QOL 評価には工夫を要し、その結果の解釈にも注意を要する。統合失調症患者の QOL の向上のためには、抑うつ症状や陰性症状の改善が重要であるが、同時に、地道に生活スキルを高めていくアプローチも大切である。また、近年注目されている認知機能障害につい

ては、とくに客観的 QOL を低下させる要因ともなりうるため、認知機能を低下させない、あるいは改善効果が期待できるような薬物選択と、必要に応じて認知機能リハビリテーションなども併用するなど、包括的な治療の取り組みが重要である。

## 謝 辞

本稿で引用した著者の研究は、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野在籍中に行った研究です。研究を御指導いただきました精神医学分野の大森哲郎教授に深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Tomotake, M.: Quality of life and its predictors in people with schizophrenia. *J. Med. Invest.*, **58**: 167-174, 2011
- 2) 友竹正人, 大森哲郎: 精神障害者の幸福感: 統合失調症患者の QOL について. *最新精神医学*, **17**: 317-322, 2012
- 3) 友竹正人, 大森哲郎: 統合失調症治療におけるアウトカム指標. *精神医学*, **53**: 177-183, 2011
- 4) 大森哲郎, 久住一郎: 統合失調症治療における認知機能と QOL の重要性. *臨床精神薬理*, **15**: 111-122, 2012
- 5) Heinrichs, D. W., Hanlon, T. E., Carpenter, W. T.: The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit symptoms. *Schizophr. Bull.*, **10**: 388-398, 1984
- 6) Wilkinson, G., Hesdon, B., Wild, D., Cookson, R., *et al.*: Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. *Br. J. Psychiatry*, **177**: 42-46, 2000
- 7) 友竹正人, 兼田康宏, 大森哲郎: 主観的 QOL の観点からみた統合失調症の合理的な薬物療法. *精神科*, **4**: 171-175, 2004
- 8) 長田久雄, 立山萬里, 毛塚忠由, 里村恵子 他: 精神分裂病患者のクオリティ・オブ・ライフ (QOL) に関する研究 (続報). *東保学誌*, **1**: 107-110, 1998
- 9) Tomotake, M., Kaneda, Y., Iga, J., Kinouchi, S., *et al.*: Subjective and objective measures of quality of life have different predictors in people with schizophrenia. *Psychol. Rep.*, **99**: 477-487, 2006
- 10) Narvaez, J. M., Twamley, E. W., McKibbin, C. L., Heaton, R. K., *et al.*: Subjective and objective quality of life in schizophrenia. *Schizophrenia Res.*, **98**: 201-208, 2008
- 11) Tomida, K., Takahashi, N., Saito, S., Maeno, N., *et al.*: Relationship of psychopathological symptoms and cognitive function to subjective quality of life in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **64**: 62-69, 2010
- 12) Rocca, P., Giugiario, M., Montemagni, C., Rigazzi, C., *et al.*: Quality of life and psychopathology during the course of schizophrenia. *Compr. Psychiatry*, **50**: 542-548, 2009
- 13) Aki, H., Tomotake, M., Kaneda, Y., Iga, J., *et al.*: Subjective and objective quality of life, levels of life skills, and their clinical determinants in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res.*, **158**: 19-25, 2008
- 14) Rosen, A., Hadzi-Pavlovic, D., Parker, G.: The Life Skills Profile: a measure assessing function and disability in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, **15**: 325-337, 1989
- 15) Tanaka, T., Tomotake, M., Ueoka, Y., Kaneda, Y., *et al.*: Clinical correlates associated with cognitive dysfunction in people with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* (in press)
- 16) 友竹正人, 大森哲郎: 統合失調症と抑うつ一症候論と薬物療法について. *臨床精神薬理*, **6**: 1419-1426, 2003
- 17) Yamauchi, K., Aki, H., Tomotake, M., Iga, J., *et al.*: Predictors of subjective and objective quality of life in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **62**: 404-411, 2008
- 18) Keefe, R. S., Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Gold, J. M., *et al.*: The Brief Assessment of Cognition in Schizo-

- phrenia : reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr. Res.*, 68 : 283-297, 2004
- 19) Ueoka, Y., Tomotake, M., Tanaka, T., Kaneda, Y., *et al.* : Quality of Life and cognitive function in people with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35 : 53-59, 2011
- 20) Tomotake, M., Ueoka, Y., Tanaka, T., Kaneda, Y., *et al.* : Effect of cognitive dysfunction on subjective quality of life in people with schizophrenia. *British Association of Behavioural and Cognitive Psychotherapies, 38th Annual Conference*, Manchester, 2010
- 21) Inoue, K., Kawabata, S. : Cognitive therapy for a major depressive episode in residual schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 53 : 563-567, 1999
- 22) 友竹正人, 谷口隆英, 兼田康宏, 石元康仁 他 : 新規非定型抗精神病薬による統合失調症の症状と QOL の改善に関する検討. *精神薬療研究年報*, 35 : 99-105, 2003
- 23) Taniguchi, T., Sumitani, S., Aono, M., Iga, J., *et al.* : Effect of antipsychotic replacement with quetiapine on the symptoms and quality of life of schizophrenic patients with extrapyramidal symptoms. *Hum. Psychopharmacol.*, 21 : 439-445, 2006
- 24) Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., Zald, D. H. : A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int.J.Neuropsychopharmacol.*, 8 : 457-472, 2005
- 25) McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzler, D. I., McHugo, G.J., *et al.* : A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 164 : 1792-1802, 2007



## *Treatment strategy for improving quality of life of schizophrenia patients*

*Masahito Tomotake*

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

### **SUMMARY**

The author reviewed studies on quality of life (QOL) of schizophrenia patients and discussed treatment strategy for improving their QOL. Although schizophrenia patients have been thought to be unable to assess their own QOL because of their cognitive impairment and objective QOL measures have been often used, nowadays, there is general agreement that stabilized patients could evaluate their QOL by themselves and then researchers gradually have become interested in use of subjective QOL measures. As most researchers still tend to assess schizophrenia patients' QOL with only one type of the measures in spite of recent finding that there is a discrepancy between the two types, it would be recommended to use both of them as complementary measures. As for clinical factors related to lowered QOL, it is reported that depressive symptom is associated with lowered subjective QOL and negative symptom with lowered objective one. Moreover, poor life skill is found to be associated with lowered subjective and objective QOL, and several studies report that cognitive dysfunction in some cognitive domains may lead to lowered objective QOL. Generally, it is suggested that reducing depressive and negative symptoms and improving life skill could contribute to enhancement of QOL of schizophrenia patients.

Key words : schizophrenia, quality of life, life skill, cognitive function

## 総 説（教授就任記念講演）

### ゲノム・エピゲノム異常を指標とするがんと遺伝疾患関連遺伝子探索研究

井 本 逸 勢

徳島大学大学院 HBS 研究部人類遺伝学

（平成24年9月30日受付）（平成24年10月1日受理）

#### はじめに

単一遺伝子病である遺伝疾患，多くの生活習慣病を含む多因子疾患，あるいは体細胞における遺伝子異常が発生と増悪に関わる癌をはじめ，ほとんどのヒト疾患の発症には遺伝的要因が関わっている（図1）。今世紀初頭にヒトゲノム配列が明らかにされたことで，ゲノム情報を基盤としたヒト疾患の新しい診断，治療，予防法の開発研究や基礎研究で得られた成果を臨床医学に橋渡ししていく研究に多大な期待が寄せられ，さらに，最近の次世代シーケンサーによる塩基配列決定技術とコンピュータ科学を基盤とした情報解析技術の進展が，遺伝子異常解析研究とその臨床応用に対するさらに強い推進力として働いている。

多くのヒト癌は，生殖細胞系列における遺伝的多型を背景にして，後天的に体細胞レベルでゲノムの構造異常（塩基配列やゲノムコピー数などの一次構造に変化が生

じるゲノム異常）や機能異常（ゲノムの一次構造の変化を伴わずDNAメチル化などの修飾やヒストンコードの変化などによるエピゲノム異常）が蓄積していった結果，シグナル伝達，細胞周期，代謝などの細胞機能の正常な制御を逸脱して発生・進展し，最終的に個体を死に至らしめる。個々の癌において浸潤・転移・薬剤耐性といった悪性形質を決定すると考えられるさまざまなゲノム・エピゲノム異常とその蓄積のパターンを解明する上では，癌細胞（組織）に生じたゲノム・エピゲノム異常の全てをゲノムワイドに正確に把握し，その情報を基に統合的な癌の異常の成り立ちを理解することが有用なアプローチと考えられる。対象とする個々の癌の発生，さまざまな形質，病態形成に重要なゲノム異常が網羅的に解明できれば，これらの情報を基盤にした診断や治療効果予測などのマーカーの同定，ゲノム異常を基盤に生じる異常分子を標的にした分子標的薬の開発などを加速する。このような全ゲノムスキャンによる癌研究アプローチは，ヒトゲノム配列の解読がほぼ終了した現在，配列情報を基盤にした塩基配列レベルあるいはコピー数レベルでの全ゲノム解析技術の進歩により現実のものとなっている。本稿では，東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝学分野の稲澤譲治教授のもとで筆者らが進めてきた，ヒト癌におけるゲノム構造異常やエピゲノム異常を指標にした新規癌関連遺伝子の同定アプローチについて主に紹介する。

#### 1. 癌細胞における全ゲノムコピー数解析の意義

癌のゲノムレベルで生じる異常には，ゲノム一次構造異常（点突然変異，欠失，挿入，増加・増幅，転座など）とエピゲノム異常があり，これらにより遺伝子産物

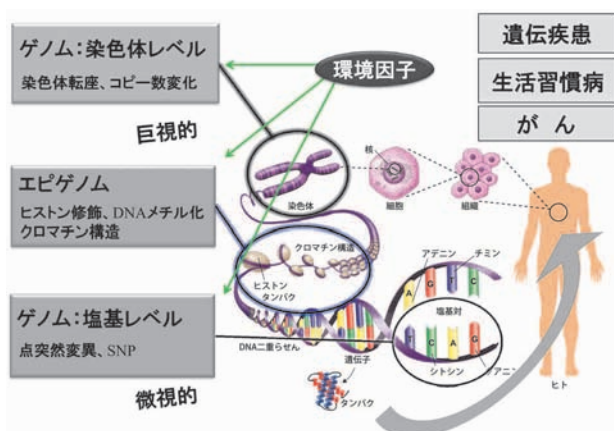


図1：ヒト疾患形成におけるさまざまなレベルでのゲノム・エピゲノム異常の関与

の量的（過剰，減少）あるいは質的（変異・融合産物）異常が生じると，細胞機能の異常につながる。良く知られた癌遺伝子あるいは癌抑制遺伝子の点突然変異による活性化や不活性化に加え，ほとんどの癌細胞で認められる染色体不安定性を背景に生じる比較的大きな染色体レベルでの増幅・欠失といったコピー数変化により多くの遺伝子の量の異常が効率よく起こることで，次々と新たな形質を獲得し劇的な変化を遂げていく癌細胞の遺伝子異常の蓄積に関与する<sup>1,2)</sup>。最近，chromothripsis と呼ばれる一度のイベントで多くのゲノム異常が生じる場合があることが報告されたが<sup>3)</sup>，いずれにしても，癌を構成する個々の癌細胞の表現型の多様性が各癌細胞に蓄積される遺伝子異常の多様性により生じる結果，宿主の環境に適応した癌細胞クローンが選択優位性によってさらに悪性度の高い癌を形成する，このような正の淘汰を受けて優位性成立の鍵となる遺伝子異常が「ドライバー変異」と呼ばれ，優位性に関与しない「パッセンジャー変異」と区別される<sup>4)</sup>。このため，既知の遺伝子機能に関らず，ゲノムワイドにゲノムコピー数異常を高密度に検出し，これを指標として異常を示す領域内にある蛋白を

コードする遺伝子に限らずマイクロ RNA やタンパク非コード RNA も含めた遺伝子からコピー数変化あるいはその他の機序により発現が一群の癌細胞特異的に変化するものを選び出してくることが，癌の発症・進展において重要な新たな遺伝子の発見とこれらを標的にした分子標的治療薬の開発に通じる。実際，コピー数レベル（増幅，欠失），染色体転座に伴う再構成で生じるキメラ遺伝子，点突然変異は，これらをランドマークにして多くの癌関連遺伝子が発見されてきただけでなく，癌に特異的な治療標的分子として分子標的治療薬が開発，実用化され，実際の治療現場で多大な効果をあげてきた（表 1）。例えば，トラスツズマブ（ハーセプチン<sup>®</sup>）は，乳癌において *ERBB2* 遺伝子の増幅などに伴い産物である受容体型チロシンキナーゼ Her2 タンパクが高発現している症例に有効な抗体薬である。ゲフィチニブ（イレッサ<sup>®</sup>）は，EGF 受容体のキナーゼ活性阻害剤として開発され，EGFR の点突然変異の認められる例での有効性<sup>5)</sup>だけでなくコピー数増加のある群での有効性<sup>6)</sup>が報告されている。さらに，EGF 受容体に対する抗体治療薬セツキシマブ（エルビタックス<sup>®</sup>）において，EGFR

表 1. 癌で認められる増幅遺伝子の例（Sanger institute, Cancer Gene Census より抜粋<sup>1)</sup>）

| 増幅遺伝子               | 異常の認められる代表的な癌腫   | 分子標的治療薬                                                                                                                             |
|---------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ERBB2<br>(HER2/neu) | 乳癌，卵巣癌，胃癌，非小細胞肺癌 | トラスツズマブ（ハーセプチン <sup>®</sup> ） <sup>2)</sup>                                                                                         |
| EGFR                | 非小細胞肺癌，神経膠腫      | セツキシマブ（アービタックス <sup>®</sup> ） <sup>3)</sup><br>ゲフィチニブ（イレッサ <sup>®</sup> ） <sup>4)</sup><br>エルロチニブ（タルセバ <sup>®</sup> ） <sup>4)</sup> |
| その他                 |                  |                                                                                                                                     |
| AKT2                | 卵巣癌，膵癌           |                                                                                                                                     |
| ALK                 | 非小細胞肺癌，神経芽細胞種    |                                                                                                                                     |
| CCNE1               | 漿液性卵巣癌           |                                                                                                                                     |
| LMO1                | 神経芽細胞種           |                                                                                                                                     |
| MDM2                | 神経膠腫，大腸癌，その他     |                                                                                                                                     |
| MDM4                | 神経膠芽腫，膀胱癌，網膜芽細胞腫 |                                                                                                                                     |
| MITF                | 悪性黒色腫            |                                                                                                                                     |
| MYC                 | 各種癌              |                                                                                                                                     |
| MYCL1               | 小細胞肺癌            |                                                                                                                                     |
| MYCN                | 神経芽細胞種           |                                                                                                                                     |
| NKX2-1              | 非小細胞肺癌           |                                                                                                                                     |
| SOX2                | 非小細胞肺癌，食道扁平上皮癌   |                                                                                                                                     |

1) <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census/amplification.shtml>, 2011年12月18日検索

2) 日本では乳癌，胃癌に対して適応がある

3) 日本では EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の治療役として承認を受ける

4) 日本では非小細胞肺癌に適応があるが，EGFR 増幅例に対する有効性については不明である

コピー数が大腸癌の肝転移巣に対する治療効果予測の指標となることが報告されている<sup>7)</sup>。さらに、機能獲得性変異を有する BRAF, KRAS を持った大腸癌細胞に対し効果を示す下流分子 MEK1/2 に対する治療薬 selumetinib に対する薬剤耐性が変異 BRAF, KRAS 遺伝子増幅により獲得されることが報告されるなど<sup>8)</sup>、薬剤耐性の機序解明とその克服のためにも増幅遺伝子探索は重要なアプローチである。多数の遺伝子異常が蓄積している固形癌においても 1 つの分子を標的にした治療薬が奏効することは、臨床的にも癌の増殖や細胞死に対する抵抗性その他の悪性形質維持の要となるドライバー遺伝子が存在し、これが有効な治療標的になることを示している (表 1)。そして、特定のドライバー変異をマーカーとして捉えることで、その異常分子を対象にした分子標的薬に対する感受性の期待できる症例を選択する「コンパニオン診断」<sup>9)</sup>が可能であり、効果の高い症例を選択して癌に特異的な治療を行う「個別化医療」につながる (図 2)。

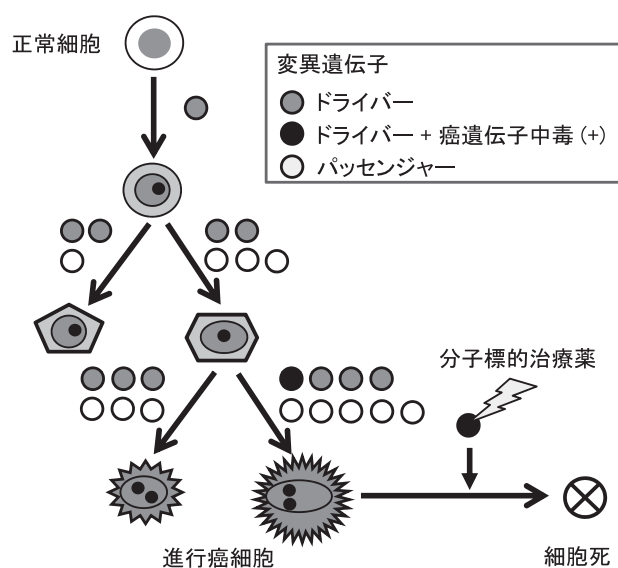


図 2：癌の段階的進展における遺伝子異常の蓄積

## 2. 癌細胞における高密度全ゲノムコピー数解析法

従来癌や先天異常における CNA を含む染色体構造変化は、局所であれば fluorescent *in situ* hybridization (FISH) 法、ゲノムワイドであれば染色体分染法や比較ゲノムハイブリダイゼーション (comparative genomic hybridization, CGH) 法でなされてきた。しかし、1990 年代の終わりにアレイをプラットフォームとして用いた CGH 法 (アレイ CGH 法) が開発された (表 2)。初期は、癌細胞などテスト試料由来の DNA と正常二倍体細胞由来の対照 DNA を各々異なる蛍光色素でラベルした後に、バクテリア人工染色体 (bacterial artificial chromosome, BAC) クローン由来 DNA あるいは合成オリゴ DNA などをアレイ化したスライドガラス上で競合的にハイブリダイゼーションし、その蛍光比から相対的ゲノムコピー数を定量する手法が用いられており、筆者らも自作の BAC アレイの開発に 2003 年に成功したことで、これを用いたゲノムコピー数解析研究や臨床応用としての実用化研究を推進できた<sup>1)</sup>。今日では市販の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) ジェノタイピング用アレイや CGH 用オリゴアレイによる網羅的かつ高分解能の解析に移行している。このようなオリゴアレイによる virtual karyotype は、短いプローブ DNA (低い複雑性) が微小な領域 (微量の DNA) にスポットされていることから蛍光量や S/N 比が低く蛍光強度のばらつきが大きくなり、複数の連続するスポットで結果が再現されないと微細なコピー数異常の断定は難しいが、プローブ間隔を狭めることでキロベースレベルの微細な領域に至るまでの分解能のコピー数変化が検出可能である。また、SNP ジェノタイピング用アレイを用いた方法では、テストサンプルのみを用いたハイブリダイゼーションによる蛍光強度の定量と SNP パターンからコピー数の絶対量を推定するもので、アレル毎のコピー数解析ができることからヘテロ接合性の消失 (loss of het-

表 2. ゲノムコピー数解析に用いられる市販のオリゴアレイ

| アレイの種類           | コピー数推定法            | 作製・供給元                                                              | 特徴                                                                                               |
|------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SNP ジェノタイピング用アレイ | サンプルの蛍光量と SNP パターン | Affymetrix 社<br>Illumina 社                                          | ・アレルごとにコピー数の評価が可能<br>・Loss of heterozygosity (LOH) の検出<br>・片親性ダイソミー Uniparental disomy (UPD) の検出 |
| CGH 用アレイ         | サンプル/対照の蛍光量比       | Agilent Technologies 社<br>NimbleGen 社<br>Operon 社/Filgen 社<br>東レ, 等 | ・少ない枚数から安価にカスタムアレイ作製が可能<br>・コントロールに対する相対的なコピー数比が、比較的安定した値として得られる                                 |

erozygosity, LOH) の検出や、一見コピー数は変化していなくても片アレルが消失しもう一方のアレルが重複した片親性ダイソミー (uniparental disomy, UPD) の検出ができる。ちなみに、プラットフォームとなるアレイに対して、これにハイブリダイズさせる DNA の方を工夫することで特定の DNA 領域の断片を選択できれば、特徴的な変異を示す場所のみを同定することもできる。例えば DNA メチル化が密に起こっている領域の DNA 断片を何らかの方法で濃縮できれば (PCR 法やメチル化 DNA 断片の免疫沈降など)、癌で異常メチル化を起こしている領域の同定も可能なことになる<sup>1)</sup>。

このようなアレイを用いたゲノムコピー数解析は、CNA パターンから腫瘍の亜型分類や悪性度鑑別など分子病理学的診断に寄与でき臨床的有用性がみこまれる<sup>10)</sup>。しかし、標準解析方法、異なるプラットフォーム間の互換性、検査ガイドラインなどが無いのが現状であり、データベース作製や検査の標準化など多施設間での情報共有によるアレイ技術の癌臨床の場での活用を目指して 2009 年 8 月より米国を中心に The Cancer Cytogenomics Microarray Consortium (<http://www.urmc.rochester.edu/ccmc/index.cfm>) が設立されている。

### 3. 癌細胞における全ゲノムコピー数解析を基盤とした新規癌関連遺伝子の探索研究

癌関連遺伝子の活性化や不活性化のゲノムレベルの機序はさまざまであるが、指標となるゲノムコピー数異常が検出さえできるリソースにあたれば、主要な異常が他の機序で生じる (エピゲノム異常も含め) 遺伝子であっても、既知の機能や発現情報によらず癌関連遺伝子の同定が可能であり、新規の癌関連遺伝子を同定するのに有用である。すなわち、大まかには、癌ゲノムのコピー数をスキャンした際に検出できる増幅領域 (特に高度増幅領域) からは癌遺伝子が、欠失領域 (特に遺伝子が完全に欠失するホモ欠失領域) からはがん抑制遺伝子が同定できる可能性があることになる。実際に筆者らは、自作 BAC アレイを用いた低密度あるいは高密度の全ゲノムスキャンにより検出した増幅領域、ホモ欠失領域から 60 を超す癌遺伝子、癌抑制遺伝子候補を同定している。もちろん、ゲノムコピー数異常領域は時として大きく複数の遺伝子をその異常領域中に含んでおり、それらの遺伝子が全て癌の発症や進展に関わっている訳ではない。増幅領域を指標にドライバー変異遺伝子を同定するとは

言っても、癌細胞にはゲノム不安定性を背景に多くのドライバー、パッセンジャー増幅変異が混在し、1つの増幅領域内にも両方の変異遺伝子がある上、細胞や組織系譜によりドライバー、パッセンジャー変異遺伝子が変わる場合もあるなど、特異的な治療標的分子の同定は容易ではない<sup>11)</sup>。このような場合、増幅により発現が上昇することで機能亢進が生じ特定の機能パスウェイが活性化される増幅遺伝子の場合、癌遺伝子の探索の指標になり得る<sup>1)</sup>ことから、①ゲノムワイドな増幅領域の探索、②検出した異常領域を指標とした異常領域内遺伝子から増幅あるいはその他の機序により発現亢進が生じる増幅標的候補の選択、③候補遺伝子の生物学的、臨床病理学的意義の解明による増幅標的遺伝子としての妥当性の証明、の各段階を経て、信頼性の高い癌の治療標的候補が決定され、より信頼性が高く創薬に適した増幅標的遺伝子候補同定が、新薬開発の流れを加速することになる (表 2)<sup>12)</sup>。筆者らは、このような観点から、異常領域の検出から癌関連遺伝子としての妥当性までの証明までを一つの完結した流れとするように、研究を展開してきた<sup>13)</sup>。

全ゲノムをより高分解能でカバーできるゲノムアレイを用いたゲノムワイドな癌の超高密度ゲノムコピー数解析 (SNP アレイの場合はアレル毎) が広く利用可能になった現在、これまで検出できなかったコピー数異常部位の網羅的検出が行えるようになり、解析技術やデータ処理法の報告あるいは実際に検出した領域のカタログ的な報告に留まらず、われわれのアプローチで有用性が示された異常領域を指標にした新たな癌遺伝子・癌抑制遺伝子の同定とその病態との関りが報告されるようになってきている<sup>14)</sup>。

### おわりに

癌において、既知の機能的視点にとらわれず分子標的治療の対象となりうる分子を同定し、有用である可能性の高いものに対して分子標的薬候補を作製して臨床応用へとつなげて行く一連の研究は、トランスレーショナル・リサーチの推進の鍵を握っている。この中で、癌細胞が癌遺伝子中毒を示すドライバー変異を持つ癌遺伝子を効率よく同定するアプローチは、癌治療上有用な分子候補のスクリーニングのひとつの効率的な道である。ゲノム一次構造異常に注目したスクリーニングにより検出される異常領域内遺伝子の中から標的遺伝子候補を探

索する順遺伝学的アプローチは、より確度の高い治療標的候補同定に至る戦略の有用性が確認されている。しかし、中毒（依存性）の本態（分子機序）は未だ明らかではなく、また特定の組織（癌腫）においてのみ発現して中毒を示す遺伝子があるなど、単純な系を用いたスクリーニングでは擬陰性・擬陽性ともに避けられず効率的に進めることができないジレンマも存在する。今後、逆遺伝学アプローチや *in vivo*, *in vitro* での体系的機能ゲノム解析に加えて、システムバイオロジーなど *in silico* 解析も加えたより高効率の分子標的遺伝子同定アルゴリズムの開発が進むことで、分子標的治療薬の開発が加速すると共に、標的分子をマーカーとするコンパニオン診断薬開発により、治療効果の期待できる症例を選択して有効な治療を行う癌の個別化医療推進が期待される。

また本稿では割愛したが、有効な治療法が得にくい先天異常疾患でも療育や予後予測に有用な情報が得られることから、全ゲノムスキャンアプローチは、これらの疾患における臨床的有用性の高いゲノム情報取得とこれに基づく個別化医療の実現に寄与しうると考えられる。

## 文 献

- 1) Inazawa, J., *et al.*: Comparative genomic hybridization (CGH)-arrays pave the way for identification of novel cancer-related genes. *Cancer Sci.*, **95**(7) : 559-563, 2004
- 2) Stallings, R. L. : Are chromosomal imbalances important in cancer? *Trends Genet.*, **23**(6) : 278-283, 2007
- 3) Stephens, P. J., Greenman, C. D., Fu, B., Yang, F., *et al.*: Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell*: 14427-14440, 2011
- 4) Stratton, M. R., Campbell, P. J., Futreal, P. A. : The cancer genome. *Nature*, **458** : 719-724, 2009
- 5) Paez, J. G., *et al.*: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, **304**(5676) : 1497-1500, 2004
- 6) Cappuzzo, F., *et al.*: Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **97**(9) : 643-655, 2005
- 7) Moroni, M., *et al.*: Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol.*, **6**(5) : 279-286, 2005
- 8) Little, A. S., Balmain, K., Sale, M. J., *et al.*: Amplification of the driving oncogene, KRAS or BRAF, underpins acquired resistance to MEK1/2 inhibitors in colorectal cancer cells. *Sci. Signal.*, **4** : ra17, 2011
- 9) Papadopoulos, N., Kinzler, K. W., Vogelstein, B. : The role of companion diagnostics in the development and use of mutation-targeted cancer therapies. *Nat. Biotechnol.*, **24** : 985-995, 2006
- 10) Alvarez, K., Kash, S. F., Lyons-Weiler, M. A., *et al.*: Reproducibility and performance of virtual karyotyping with SNP microarrays for the detection of chromosomal imbalances in formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Diagn. Mol. Pathol.*, **19** : 127-134, 2010
- 11) Albertson, D. G., Collins, C., McCormick, F., *et al.*: Chromosome alterations in solid tumors. *Nat. Genet.*, **34** : 369-376, 2003
- 12) Santarius, T., Shipley, J., Brewer, D., *et al.*: A census of amplified and overexpressed human cancer genes. *Nat. Rev. Cancer*, **10** : 59-64, 2010
- 13) Komatsu, S., Imoto, I., Tsuda, H., *et al.*: Overexpression of SMYD2 relates to tumor cell proliferation and malignant outcome of esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*, **30** : 1139-46, 2009
- 14) Sawey, E. T., Chanrion, M., Cai, C., *et al.*: Identification of a therapeutic strategy targeting amplified FGF19 in liver cancer by Oncogenomic screening. *Cancer Cell*, **19** : 347-358, 2011

## *Identification of human cancer-associated genes using comparative genomic and epigenomic analyses*

*Issei Imoto*

*Department of Human Genetics, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Genetic abnormalities/variations contribute to the most of human diseases including cancer and congenital disorders. Advances in tools for human genome analysis, such as genomic arrays and next-generation sequences, based on the information of human genome sequences provided a great opportunity to identify novel causative genes and disease-associated genes through whole exploration of disease-specific abnormalities in the sequence and copy-number levels. Novel target genes for cancer diagnosis and therapy could be identified through combined structural and functional approach for cancer genome using whole genome and epigenome scanning by array and sequencer as well as functional and expression analyses of candidate genes, resulting in the development of novel diagnostic and therapeutic methods useful for the ‘personalized medicine’.

Key words : Cancer, genome, epigenome, copy-number analysis



## 総 説 (第29回徳島医学会賞受賞論文)

### 廃用性筋萎縮を防ぐ抗ユビキチン化ペプチド Cblin (Cbl-b inhibitor) の高機能化

越 智 あ り さ<sup>1)</sup>, 北 畑 香 菜 子<sup>1)</sup>, 平 坂 勝 也<sup>1)</sup>, 真 板 綾 子<sup>1)</sup>, 近 藤 茂 忠<sup>1)</sup>,  
奥 村 裕 司<sup>1)</sup>, 長 野 圭 介<sup>2)</sup>, 河 村 知 志<sup>3)</sup>, 根 本 尚 夫<sup>3)</sup>, 二 川 健<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体栄養学分野

<sup>2)</sup>大塚製薬株式会社 探索第一研究所

<sup>3)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部機能分子合成薬学分野

(平成24年9月26日受付) (平成24年11月14日受理)

#### はじめに

わが国の平均寿命, 健康寿命は, 世界トップクラスであるが, 高齢者の割合も高くなり超高齢化社会に突入している。それに伴い寝たきり患者数は増加の一途を辿っており, 医療費の圧迫など大きな社会問題となっている。また, 国際宇宙ステーション内の日本宇宙実験棟「きぼう」が完成し, 長期宇宙滞在が可能となってきた。このような寝たきり状態や無重力環境下では, 骨格筋への負荷が著しく減少し, 廃用性筋萎縮が起こる。しかしながら, この廃用性筋萎縮のメカニズムは研究段階であり, その有効な治療法はまだ開発されていない。そこで, われわれは, 廃用性筋萎縮のメカニズムを明らかとし, 栄養学的な予防・治療法を開発することを目的とし, 研究を行ってきた。

#### 無重力とユビキチンリガーゼ Cbl-b

筋肉を構成している蛋白質(筋蛋白質)は, 常に分解と合成を繰り返し, その量が平等であると, 一定の筋量が維持される。地上環境では, 筋肉に負荷がかかるため, この量のバランスが保たれるが, 寝たきりや無重力環境の状態になると, バランスを保つことができなくなる。このバランスの破綻は, 筋蛋白質の合成量が低下し, 分

解量が増えることに起因する<sup>1,2)</sup>。われわれは, このバランスの破綻の原因を明らかとするために, 宇宙フライトを行ったラットの腓腹筋を解析し, 無重力環境における筋蛋白質の分解の亢進にユビキチン・プロテアソーム系が重要な役割を担っていることを明らかにした<sup>3)</sup>。また, DNA マイクロアレイ法での解析の結果, ユビキチンリガーゼであるCbl-b (casitas B-lineage lymphoma b) の発現が顕著に増加していることを明らかにした<sup>4)</sup>。

ユビキチンリガーゼは, Cbl-b 以外にも生体内に約1000種類ほど存在すると言われており, さまざまな基質蛋白質に対応している。筋蛋白質の分解に関連するユビキチンリガーゼでは, MuRF-1 (muscle RING finger protein-1) とMAFbx (muscle atrophy F-box protein)/atrogin-1があり, 総称して筋萎縮関連遺伝子群またはAtrogenesと呼ばれている。これらは, とともに遺伝子欠損マウスが筋萎縮のモデルである坐骨神経切除に耐性を示すことから同定された<sup>5)</sup>。

ユビキチンリガーゼは, 形態の違いからHECT (Homologous to the E6-AP C-terminus) 型, Uボックス型, RING (really interesting novel gene) 型, SCF (Skellucullin-F-box) 複合型の4種に分類される。このうち, Cbl-b とMuRF-1はRING型, MAFbx/atrogin-1はSCF型に属している。ユビキチンリガーゼは, それぞれが認識する基質にユビキチン鎖を結合させ, プロテアソーム

による分解へと導く。そして、Cbl-b が認識する基質は、筋肉の成長に重要な役割を担う、IGF-1 (insulin-like growth factor-1) シグナルの細胞内シグナル伝達分子である、IRS-1 (insulin receptor substrate-1) である。

### IGF-1シグナルと Cbl-b

IGF-1は、成長ホルモンや運動刺激に反応して、肝臓や筋細胞で合成され、筋肉や骨の成長を促進する<sup>6)</sup>。IGF-1がその受容体に結合すると、IRS-1, PI3K (Phosphoinositide3-kinase), Akt の順にリン酸化が起こる。Akt の活性化により、S6K, GSK を介して蛋白質合成が亢進し、その一方で、筋萎縮関連遺伝子の転写因子である FOXO (fork head box O) のリン酸化も促進される。FOXO はリン酸化により、核内移行が妨げられるため、筋萎縮関連遺伝子の発現は抑制される (図1)。しかし、前項で述べたように、無重力環境下では、ユビキチンリガーゼ Cbl-b により IRS-1 はユビキチン化され、そのユビキチン化を認識するプロテアソームによって分解される。その結果、Akt や FOXO のリン酸化が起こらず、筋蛋白質合成が低下する。さらに、リン酸化されな

くなった FOXO は、核内へ移行し筋萎縮関連遺伝子の転写が起こる (図1)。実際、宇宙フライトラットの骨格筋では、Cbl-b の発現増大、IRS-1の分解亢進や Akt のリン酸化の減少が確認された<sup>7)</sup>。また、培養細胞 (筋管細胞) に Cbl-b を強発現させた場合においても、Cbl-b は IRS-1 と結合しユビキチン化と分解を亢進し、筋管を萎縮させた<sup>7)</sup>。さらに、ラットの前脛骨筋に Cbl-b を強発現させた場合にも、Cbl-b は IRS-1 のユビキチン化を促進し筋萎縮を誘導した<sup>7)</sup>。以上の知見から、われわれは、Cbl-b は無重力下において IRS-1 のユビキチン化し分解を促進する、廃用性筋萎縮の原因の一つであると考えた。

### 筋萎縮を防ぐオリゴペプチド Cblin (Cbl-b inhibitor) の開発

前述のように、廃用性筋萎縮においてユビキチンリガーゼ Cbl-b は、IRS-1 をユビキチン化し分解を促進することで、IGF-1シグナルを負に制御している。さらに、Cbl-b 遺伝子欠損マウスは、尾部懸垂 (微小重力モデル) による筋萎縮に抵抗性を示す<sup>7)</sup>。よって、廃用性筋

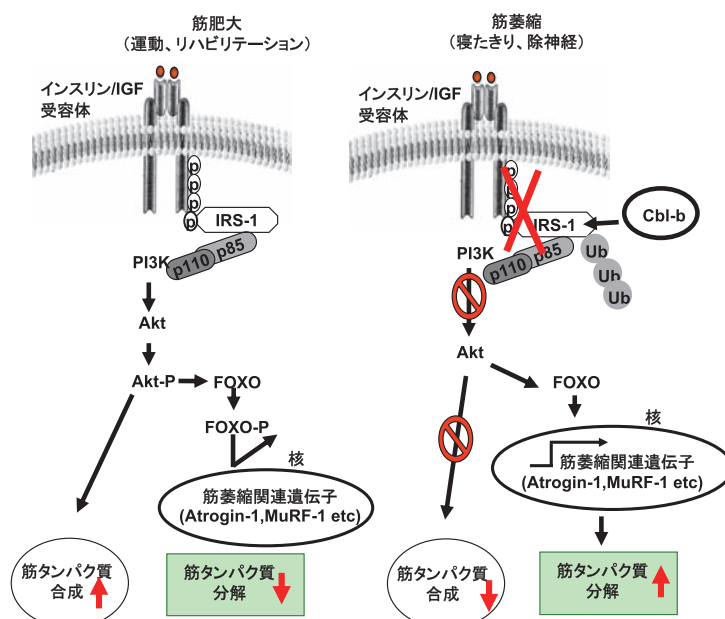


図1 IGF-1シグナルと Cbl-b

萎縮の治療には、この Cbl-b の IRS-1 に対するユビキチンリガーゼ活性を阻害することが有効であると考えた。Cbl-b は、基質の一部分（ペプチド）の立体構造とリン酸化チロシン残基を認識して結合することが報告されている<sup>8)</sup>。また、IGF-1 シグナル伝達において、IRS-1 のリン酸化は必須である<sup>9)</sup>。そこで、IRS-1 のアミノ酸配列のうち、IGF-1 シグナル伝達に伴って起こるチロシンリン酸化の部位を中心とした、5 つのアミノ酸残基からなるペンタペプチドを作成し、それらの Cbl-b による IRS-1 のユビキチン化阻害効果を実細胞系ユビキチン化法（Cell-free ubiquitination assay）で検討した（図 2）。

無細胞系ユビキチン化法とは、試験管内でユビキチンリガーゼによる基質のユビキチン化を再現する方法である。試験管内に、E1（ユビキチン活性化酵素）、E2（ユビキチン結合酵素）、Cbl-b（E3；ユビキチンリガーゼ）と ATP、ユビキチン及び基質である IRS-1 を入れ、至適条件下で数時間反応させると、基質がユビキチン化される。この方法は、基質蛋白質とユビキチンリガーゼ以外の蛋白質が反応系に存在しないため、ペプチドのスクリーニングに有効である。この系を用いて、作成したペプチドの Cbl-b のユビキチンリガーゼ活性阻害効果を検討したところ、DGpYMP の配列を持つペプチド ‘a’（特願 2006-145944）が最も高い効果を示した（図 3）。したがって、このペプチド ‘a’ を Cbl-b ユビキチンリ

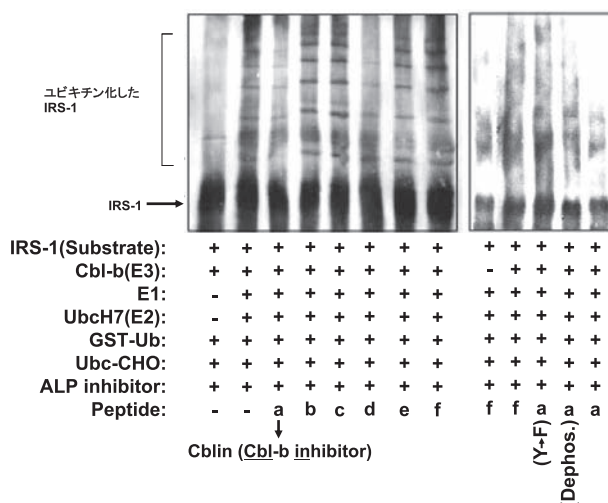
```

      f
MASPPDTDF SDVH VGYLR KPKSMHKRF VLRAASEAGG PARLEYEYNE
KKWRHKSSAP KRSIFLESDF NINRADSKN KHLVALYTRD EHFAIAADSE 100
AEGDSWYQAL LQHNHRAKAH HDGAGGGCGG SCGSSGVOGE AGEDLSYDTG
PGPAFKEVWD VILKPKGLGQ TKNLIGIYRL GLTSKTSIFV KLNSEAAAVV 200
LQLMNIRROG HSENFYIEV GRSAYTGPGE FIMQVDDSVV AQNHETILE
AMRAMSDEFR PRKTSQIESS CSNPISVPLR RHHLNPPPS QVGLTRRSRT 300
ESITATSPAS MYGGKQSGFR VRASDDEGT MSRPASVDGS PVSPSTNRTH
AHRHRSRL HPPLNHSRSI PMPSRCSPPS ATSPVSLSSS STSGHGSTD 400
CLFFRRSSAS VSGSPGSGGF LTADYGGSP CDFRSSFRSV TPDSLQHTPD
ARGEELSNY IOMGGKAST LTAPNGHYIL SRGNGHRYI PGATMGTSFA 500
LTQDEAAGAA DLNRFKRT HSAGTPTIS HOKTPSGSV VSIEEYEMM
PAAYPPGGGS GRLPGYRHS AFVPTHSYPE EQLNHLER RGHHRPDS 600
NLHT DGpYMP MSPGVAPVPS NRKNGDYMP MSPKVSAPQ QIINPIRRHP
GRVDFNGYIM MSPSGSCSPD IGGGSCSSSS ISAAPSQSSY QKPWTNGVGG 700
HHTHALPHAK PPVSGGGKL LPCTGDYMM SPVDSNTSS PSECYYPED
PGHKPVLSSY SLPRSFKHTG RPEPEEGAR HQHLRLSSS GRLRYATAE 800
DSSSSTSSDS LGGGYCGARP ESSVTHPHHH ALQHLPRKV QTAAGLNSRL
ARPTRLSLGD PKASTLPRVR EGGGQGGGGS QSLHPDEPK QAEYVNIFF 900
GSGOPGYLAG PATSRSSPSV RCLPLHPAP REETQEEYM NDLGPGRRR
TWQSGGVGL GRVGPAPPGA ASICRPTRSV PMSGDTNTH QGCGRSYV 1000
DTPSPVAPVSY ADMRTGIAE KVSPLRTTGA APPSSTASA SASVTPOGAA
EQAAHSLLG GPQGGGMSA FTRVNLSPNH NGSKAVIRAD TGCRRRHSS 1100
ETFSAPTRA NTVSFGAGA GGGSGGSGED VKRHSSASF NVWLRLPGDLG
GASKESAPGC GAAGGLD NYID DLVKD VKQHPQDCPS QGQSLPPPPP 1200
HQPLGSNEGSPRRSSSEDLSTYAS NFKQK PEDRG
      e

```

図 2 IRS-1 アミノ酸配列のうち、他のタンパク質との結合が報告されている部位をもとに、リン酸化チロシンを中心としたペンタペプチドを 5 つ作成した。

図 2 IRS-1 アミノ酸配列と合成ペンタペプチド選択部位



IRS-1 のユビキチン化に対する合成ペプチド (Cblin) の効果を検討するため、無細胞系ユビキチン化法を用いて IRS-1 のユビキチン化を再現することにより、細胞を用いずユビキチン化反応を再現することができる。ユビキチン化された IRS-1 は、抗 IRS-1 抗体を用いたウェスタンブロットで検出した。

図 3 合成ペンタペプチドによるユビキチン化阻害効果の検討（無細胞系）

ガーゼ活性を阻害することから Cblin（Cbl-b inhibitor）と名付けた<sup>10)</sup>。このとき、Cblin のリン酸化チロシン残基を脱リン酸化（Dephos.）したり、フェニルアラニンに置換（Y→F）したりした場合、そのユビキチン化阻害効果は低下したことから、リン酸化チロシン残基がその効果に重要な役割を担うことが示唆された（図 3）。また、Cblin は、HEK293 細胞を用いた培養細胞系でのユビキチン化法においても同様の阻害活性を示した（データ示さず）。さらに、坐骨神経切除によって神経性筋萎縮を引き起こしたマウスの腓腹筋に Cblin を投与した場合にも、腓腹筋における IRS-1 のユビキチン化と分解が抑制され、筋萎縮原因遺伝子の一つである MAFbx/atrogen-1 の発現も抑制され、筋萎縮が改善された<sup>7)</sup>。

## N 端修飾による Cblin の高機能化

前項で述べたように、Cblin は *in vivo* でも筋萎縮を改善した。しかしながら、その効果を得るには、大量の Cblin の投与が必要であった。これは、Cblin はペプチドであるため、生体内でペプチダーゼによって大部分が

分解されてしまうことが、主な原因と考えられる。そこで、Cblin にペプチダーゼによるペプチドの分解に抵抗性を示すと考えられる修飾を施し、Cblin の効果を増強できないか試みた。Cblin を修飾するにあたりわれわれは、炭素数14の長鎖脂肪酸であるミリスチン酸がペプチドのN末端に結合するミリストイル化を選択した。ミリストイル化は、生体内で起こる翻訳後修飾であり<sup>11)</sup>、細胞膜浸透性を高め、ペプチドの構造を安定化することがわかっている<sup>12,13)</sup>。

培養細胞系でミリストイル化Cblin のCbl-b ユビキチンリガーゼ活性阻害効果を検討した。その結果、未修飾のCblin のIRS-1ユビキチン化阻害効果に対するIC<sub>50</sub>が120μMであるのに対し、ミリストイル化Cblin は30μMであった。また、培養細胞系筋管萎縮モデルであるデキサメタゾン処理で起こる筋管の萎縮に対しても、ミリストイル化Cblin は未修飾のCblin と比較して低濃度で高い効果を示した（データ示さず）。さらに、各ペプチドの細胞内取り込み量を比較したところ、ミリストイル化Cblin は、未修飾のCblin と比較し100倍近くもの量が細胞内に取り込まれていることが示唆された（データ示さず）。したがって、ミリストイル化は、Cblin をアミノペプチダーゼからの分解から守るだけでなく、細胞内への取り込み量を高めることで、Cblin の効果を増強すると考えられた。

## おわりに

本研究により、寝たきりや無重力環境下では、ユビキチンリガーゼCbl-b の発現上昇により、筋萎縮が誘導されることが明らかとなった。そして、Cbl-b とその基質であるIRS-1との結合を阻害するCblin を開発した。さらに、ペプチドの状態では、効果が少ないCblin に対し、N端のミリストイル化修飾は、効果を増強させるのに有効であることが示唆された。

ユビキチンリガーゼ阻害の利点は、基質特異性の高さであり、現在用いられているプロテアソーム阻害剤に比べ、副作用が少ないことが予測される。われわれは、今回発見したCblin を用いて、世界初のユビキチンリガー

ゼ阻害剤を開発中である。これは、筋萎縮だけでなく、神経筋変性疾患や糖尿病の治療にもつながると考えている。そして、われわれの研究が、宇宙飛行士や寝たきり患者の筋萎縮、神経筋変性疾患の予防・治療法に貢献できることを期待している。

## 謝 意

本研究は、JAXA（宇宙航空研究開発機構）MyoLab 宇宙実験のためのJAXAからの支援とJSF（日本宇宙フォーラム）による地上公募研究助成金、および農林水産省生研センターイノベーション創出基礎的研究推進事業からの支援により行われました。この場を借りて御礼申し上げます。また、本研究において、御指導、御鞭撻を頂きました徳島大学医学部栄養学科の諸先生方ならびに同生体栄養学分野の皆様にご心から感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Thomason, D. B., Biggs, R. B., Booth, F. W.: Protein metabolism and  $\alpha$ -myosin heavy chain mRNA in unweighted soleus muscle. *Am. J. Physiol.*, 257: R300-R305, 1989
- 2) Tischler, M. E., Rosenberg, S., Satarug, S., Henriksen, E. J., *et al.*: Different mechanisms of increased proteolysis in atrophy induced by denervation or unweighting of rat soleus muscle. *Metabolism*, 39: 756-763, 1990
- 3) Ikemoto, M., Nikawa, T., Takeda, S., Watanabe, C., *et al.*: Space shuttle flight (STS-90) enhances degradation of rat myosin heavy chain in association with activation of ubiquitin-proteasome pathway. *FASEB J.*, 15: 1279-1281, 2001
- 4) Nikawa, T., Ishidoh, K., Hirasaka, K., Ishihara, I., *et al.*: Skeletal muscle gene expression in space-flown rats. *FASEB J.*, 18: 522-524, 2004
- 5) Bodine, S. C., Latres, E., Baumhueter, S., Lai, V. K., *et al.*: Identification of ubiquitin ligases required for

- skeletal muscle atrophy. *Science*, **294** : 1704-1708, 2001
- 6) Goldspink, G., Williams, P., Simpson, H. : Gene expression in response to muscle stretch. *Clin. Orthop. Relat. Res.* : S146-S152, 2002
- 7) Nakao, R., Hirasaka, K., Goto, J., Ishido, K., *et al.* : Ubiquitin ligase Cbl-b is a negative regulator for insulin-like growth factor 1 signaling during muscle atrophy caused by unloading. *Mol. Cell. Biol.*, **29** : 4798-4811, 2009
- 8) Thien, C. B., Langdon, W. Y. : Cbl : many adaptations to regulate protein tyrosine kinases. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2** : 294-307, 2001
- 9) Greene, M. W., Morrice, N., Garofalo, R. S., Roth, R. A. : Modulation of human insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation by protein kinase Cdelta. *Biochem. J.*, **378** : 105-116, 2004
- 10) 二川健 : 廃用性筋萎縮の治療ターゲットとしてのユビキチンリガーゼ. *生化学*, **81** : 614-618, 2009
- 11) Maurer-Stroh, S., Eisenhaber, B., Eisenhaber, F. : N-terminal N-myristoylation of proteins : prediction of substrate proteins from amino acid sequence. *J. Mol. Biol.*, **317** : 541-557, 2002
- 12) Nelson, A. R., Borland, L., Allbritton, N. L., Sims, C. E., *et al.* : Myristoyl-Based Transport of Peptides into Living Cells. *Biochemistry*, **46** : 14771-14781, 2007
- 13) Zheng, J., Knighton, D. R., Xuong, N. H., Taylor, S. S., *et al.* : Crystal structures of the myristoylated catalytic subunit of cAMP-dependent protein kinase reveal open and closed conformations. *Protein Sci.*, **2** : 1559-1573, 1993

## Development of anti-ubiquitination oligopeptide, Cblin : Cbl-b inhibitor that prevents unloading-induced skeletal muscle atrophy

Arisa Ochi<sup>1)</sup>, Kanako Kitahata<sup>1)</sup>, Katsuya Hirasaka<sup>1)</sup>, Ayako Maita-Ohno<sup>1)</sup>, Shigetada Teshima-Kondo<sup>1)</sup>, Yuushi Okumura<sup>1)</sup>, Keisuke Nagano<sup>2)</sup>, Tomoyuki Kawamura<sup>3)</sup>, Hisao Nemoto<sup>3)</sup>, and Takeshi Nikawa<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Departments of Nutritional Physiology, and <sup>3)</sup>Pharmaceutical Chemistry Institute of Health Biosciences, University of Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>First Institute of New Drug Discovery, Otsuka Pharmaceutical Co., Tokushima, Japan

### SUMMARY

Skeletal muscle atrophy caused by unloading is characterized by both decreased responsiveness to myogenic growth factors and increased proteolysis. In our previous studies, it has been shown that ubiquitin ligase Cbl-b interacted and degraded the IGF-1 signaling intermediate IRS-1. We also reported that a peptide mimetic of tyrosin608-phosphorylated IRS-1 (DGpYMP), named Cblin, Cbl-b inhibitor. However, Cblin may tend to be degraded by aminopeptidase *in vivo*. We aimed to confirm whether Cblin inhibitor muscle atrophy caused by glucocorticoids in mouse C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> myotubes, and effects of the modified Cblin N-terminus to prevent it from degradation. Pretreatment with Cblin significantly prevented the decrease in diameters of C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> myotubes treated with dexamethasone, and IRS-1 degradation, expression of atrogenes mRNA was repressed, and phosphorylation of Akt/mTOR was also protected. Moreover, the 50% inhibitory concentration of *N*-myristoylated Cblin and Cblin for Cbl-b-mediated IRS-1 ubiquitination was 35μM and 120μM, respectively. In addition, *N*-myristoylated Cblin significantly inhibited the dexamethasone-induced reduction of myotube diameter. Taken together, these results suggest that Cblin Cblin prevented the dexamethasone induced myotube atrophy, and *N*-myristoyled Cblin is more effective than non-modified Cblin in prevention of muscle atrophy.

Key words : skeletal muscle atrophy, dexamethasone, Cbl-b, IRS-1, N-terminus myristoylation

---

## 原 著 (第29回徳島医学会賞受賞論文)

---

### 徳島県医師会糖尿病対策班 (第1次, 第2次) 活動の成果

島 健 二<sup>1,2)</sup>, 石 本 寛 子<sup>1,3)</sup>, 播 紀 子<sup>1,3)</sup>, 新 谷 保 実<sup>1,5)</sup>,  
福 島 泰 江<sup>1,6)</sup>, 野 間 喜 彦<sup>1,2)</sup>, 松 久 宗 英<sup>1,7)</sup>, 大 塚 明 廣<sup>1,8)</sup>,  
斎 藤 恵<sup>1,9)</sup>, 井 本 逸 勢<sup>1,10)</sup>, 岡 部 達 彦<sup>1,11)</sup>, 中 川 洋 一<sup>1,12)</sup>,  
富士原 晴 己<sup>1,4)</sup>, 藤 中 雄 一<sup>1,13)</sup>, 勢 井 雅 子<sup>1,10)</sup>, 白 神 敦 久<sup>1,14)</sup>,  
小 松 まち子<sup>1,2)</sup>, 鶴 尾 美 穂<sup>1,15)</sup>, 松 本 侯<sup>1,16)</sup>, 田 中 俊 夫<sup>1,17)</sup>,  
宮 本 道 代<sup>1,18)</sup>, 小 川 広 美<sup>1,19)</sup>, 古 田 結 花<sup>1,20)</sup>

<sup>1)</sup> 徳島県医師会糖尿病対策班, <sup>2)</sup> 医療法人川島会川島病院糖尿病科, <sup>3)</sup> 徳島県保健福祉部医療健康総局, <sup>4)</sup> 徳島県徳島保健所,

<sup>5)</sup> 徳島赤十字病院代謝・内分泌科, <sup>6)</sup> 福島内科, <sup>7)</sup> 徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター, <sup>8)</sup> 大塚内科, <sup>9)</sup> 日亜化学医務室,

<sup>10)</sup> 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座人類遺伝学分野, <sup>11)</sup> 岡部内科, <sup>12)</sup> 徳島県三好保健所,

<sup>13)</sup> 健康保険鳴門病院内科, <sup>14)</sup> 徳島県立中央病院内科, <sup>15)</sup> 寺沢病院内科, <sup>16)</sup> 徳島県歯科医師会,

<sup>17)</sup> 徳島大学開放実践センター, <sup>18)</sup> 徳島県国保連合会, <sup>19)</sup> つるぎ町保健センター, <sup>20)</sup> 徳島県栄養士会

(平成24年9月10日受付) (平成24年9月14日受理)

【目的】 徳島県医師会糖尿病対策班を中心とした徳島県の糖尿病対策活動の成果の検証。

【方法および対象】 平成16~21年の活動：第1次 (平成16~18年)；県民への糖尿病知識の普及。事業主，職域対象者の啓発。保健・医療従事者へ糖尿病予防方策の普及。第2次 (平成19~21年)；医療連携システムの構築，認定事業の展開。運動療法推進など。県民健康栄養調査のデーターを活動前 (平成9, 15年)，活動後 (平成15, 22年) に分けて対比し，成果を検証した。また，全国の成績とも比較した。

【結果】 平成9, 15年の対比：耐糖能障害者，肥満者の割合の増加。平均歩数の有意な減少。平成15, 22年の対比：耐糖能障害者の割合の減少，全国では有意に増加。肥満者の割合の減少。平均歩数不変，全国では著減。平均総エネルギー摂取量の有意な減少。健診等の受診率の有意な増加。

【結論】 活動前6年間では糖尿病関連指標の多くが増悪したが，6年間の活動後は改善あるいは増悪が抑制され，活動の有用性が検証された。

糖尿病は多くの臓器障害の原因となり，また，全世界的に患者数は増加の一途をたどるなど，その対策は医療

行政上の大きな課題となっている。このような現状に鑑み，わが国においても，糖尿病予防のための種々の対策が講じられている。“健康日本21”，“特定健診・特定保健指導”，“糖尿病対策推進会議活動”などがそれらであるが，そのような全国的対策事業実施にもかかわらず，糖尿病の発症率は減少せず，むしろ増加している<sup>1,2)</sup>。

徳島県は，平成19年を除き，平成5年より糖尿病死亡率全国1位の状態が続いている。この問題解決のため，平成16年，徳島県医師会は糖尿病対策班を立ち上げ，糖尿病予防の活動を開始した。本対策班は医療従事者のみでなく，行政官をも含んだ構成員で成り立っており，全県的な糖尿病対策を効率よく実施できる組織になっている。

これまで，大規模な糖尿病予防の臨床的トライアルが，中国<sup>3)</sup>，スウェーデン<sup>4)</sup>，米国<sup>5)</sup>などで実施され，糖尿病発症の危険因子を有する対象 (ハイリスク者) に，身体活動の促進，食事制限などのライフスタイルの改善で，2型糖尿病発症が有意に抑制されることが報告されている。また，これらの方策は上述の如き特定の臨床施設のみでなく，一般社会に対象を拡大しても有効であることが明らかにされている<sup>6-10)</sup>。しかし，これらのトライアルは，いずれもハイリスク者を対象にしたもので，一般住民を対象にしたものではない。



わが国において、一般住民を対象にした糖尿病予防活動が種々の地域、組織で実施されているが、これまで活動の成果を系統だって評価した成績は報告されていない。徳島県医師会糖尿病対策班は前述の如く、平成16年に活動を開始し、現在も継続しているが、1期3年の2期間、即ち、平成16年～平成21年間の活動の成果を、平成9年、平成15年、平成22年実施の県民健康栄養調査成績を基に評価することにした。また、ほぼ同時期に実施された国民健康栄養調査の成績と比較し、全国的な状況の推移との差異についても解明することとした。なお、本研究成績の一部は既に他誌に発表している<sup>11)</sup>。

## 方法および対象

### A. 対策事業の概要

対策事業は6年間継続的に展開してきたが、活動の力点が前半（平成16～18年度、第1次）と後半（平成19～21年度、第2次）でやや異なるため、これらを分けて記述する。

#### 1. 第1次対策班事業（平成16～18年度）

短期的対策とも称せられるべきもので、県民に対する啓蒙活動にその力点が置かれた。

##### 1) 県民に対する普及、啓発活動

###### ①講演活動

県民対象の講演会を県下一円で24回行った。

###### ②広報活動

公共メディアを通じての広報活動を14回実施した。この活動のなかには、平成17年11月知事と県医師会会長による「糖尿病緊急事態宣言」も含まれている。その際、徳島県の糖尿病の実態を示す2種類のポスターを作成、県下一円で掲示した。

##### 2) 保健・医療従事者の糖尿病に関する知識の共通化、資質の向上

“糖尿病診療への早期介入マニュアル”と題する小冊子を作成、これを教科書として、各地域で医療従事者を対象に、地区医師会講習会など、類似の講習会を31回実施した。

##### 3) 事業主の所属する関係団体や職域を対象とした啓発活動

職域団体対象の講演、あるいは広報誌への投稿などを9回行った。

#### 2. 第2次対策班事業（平成19～21年度）

県民対象の講演会などの普及、啓発活動は引き続き

行なったが、第2次対策班は実際に行動に移すことに力点を置いた。中でも、特に、班員の属する各職種が連携して、有機的な事業の展開を目指した。

### 1) 医療連携システムの構築

①医療体制の機能別医療機関（初期・安定期治療、専門治療、急性増悪時治療、慢性合併症治療）の選別

#### ②認定事業

イ) 県医師会糖尿病認定医及び糖尿病協会糖尿病療養指導医認定のための講習会（徳島県糖尿病対策推進講習会）

平成20年度は県下4箇所、4コマの講習会を実施した。この結果、341名の認定医が誕生した。平成21年度も、新規認定医及び更新希望者のために、4コマを2箇所（別にテレビ放送1箇所）で開催し、新たに55名が認定された。

ロ) 地域糖尿病療養指導士認定のための講習会

平成20年度に徳島市医師会糖尿病対策委員会が「コメディカルのための糖尿病セミナー」を9回シリーズで開催。平成21年度に徳島県医師会糖尿病対策班が事業を引継ぎ実施した。その結果、108名が地域糖尿病療養指導士に認定された。

#### ③医療連携クリティカルパス（パス）の作成

医療機関間及び他職種医療機関間において、情報共有化を図るため、以下の如き3種類のパスを作成した。

イ) 初期・安定期治療医療機関と専門治療、急性増悪時治療、慢性合併症治療の各医療機関間のパス（狭義の医療連携パス）

ロ) 歯周病対策のための医療機関と歯科治療機関の間のパス（歯科用パス）

ハ) 市町村保健センターと初期・安定期治療医療機関間のパス（保健師用パス）

### 2) 運動療法推進ープラス1000歩！あわーチャレンジ!!<sup>12)</sup>

当対策班のみでなく、県ウォーキング協会、健康運動指導士会、総合型スポーツクラブ及び学術経験者などで構成されるプラス1,000歩県民運動促進会を設立し、平成20年より、毎年2万部の記録表を作成、県民に無償で配布した。

### 3) ヘルシーメニューの作成と医師会ホームページ（<http://www2.tokushima.med.or.jp/>）上での公開

メニューは当班班員の医師2名が毎回監修し、出来

上がった糖尿病食のほぼ1食分の実物を撮影、レシピも含めて医師会ホームページ上に公開した。約50種類のメニューが、ホームページ上で閲覧できる。

#### 4) その他の組織の活動

あわおどり体操の創作、県下一円での実施。育成されたインストラクター29名。とくしまマラソンに平成20年、21年それぞれ、2,529名、3,072名の県民が参加した。県ウォーキング協会によるウォークラリーを平成20年より実施。

### B 県民健康栄養調査及び国民健康栄養調査

#### 1 徳島県県民健康栄養調査<sup>13)</sup>

調査は徳島県内24市町村のうち15市町村において、無作為に選ばれた1才以上の住民を対象に行われた。そのうち、糖尿病関連項目は20才以上の対象者からのものを選んだ。平成9年は998名、平成15年は1,028名、平成22年は1,130名からデーターを収集した。ただし、耐糖能に関するデーターは国民健康栄養調査対象者と年齢を符号さすため、40才以上の対象者より収集した。対象者全員から、必ずしも全項目についてデーターが得られたとは限らず、従って項目毎にデーター数は異なった。データーの公表について、対象者から事前に口頭で承諾を得た。

調査項目：身体状況、病歴、薬歴、喫煙・飲酒歴、食習慣（管理栄養士による24時間食物摂取状況の聞き取

り調査）、運動習慣（保健師による聞き取り調査及び歩数計による1日歩数の計測）

測定項目：身長、体重、BMI、血圧、HbA1c。HbA1cはラテックス凝集法で、SRL社において測定され、得られたJDS（Japan Diabetes Society）値をNGSP（National Glycohemoglobin Standardization Program）値に補正し評価した<sup>14)</sup>。

#### 2 国民健康栄養調査

既報<sup>1)</sup>の平成9年、平成14（15）年、平成20年のデーターを用いた。国民健康栄養調査実施年は県民健康栄養調査実施年と必ずしも一致しない場合もあり、その際は県民健康栄養調査実施年に最も近い時期に行われた調査成績を利用した。国民健康栄養調査成績の一部には十分なデーターが提供されていない場合があり、その際には統計学的解析を省略した。

#### 統計学的解析

平成9年、15年、22年調査対象者の男女比率（表1）及び一部の調査項目（BMI、HbA1c、総摂取エネルギー量、歩数、健診受診歴）について対象者の年齢分布、平均年齢（表2）の統計学的解析は、それぞれ、Fisher's exact test、及びKruskal Wallis H-test、Bonferroni 補正 Mann-Whitney U-test を用いた。平成9年、22年のその他のデーターは平成15年の値を対照に、Wilcoxon rank-sum testあるいはFisher's exact

Table 1 Gender ratio in group of subjects who responded to various survey items in H9, H15 and H22

| Group responded to                       | Sex   | Survey year |             |              | Comparison over 3 groups* |
|------------------------------------------|-------|-------------|-------------|--------------|---------------------------|
|                                          |       | H 9         | H15         | H22          |                           |
| BMI**<br>(≥20 years old)                 | N     | 858(100.0%) | 743(100.0%) | 1021(100.0%) | P=0.351                   |
|                                          | Men   | 369( 43.0%) | 331( 44.5%) | 473( 46.3%)  |                           |
|                                          | Women | 489( 57.0%) | 412( 55.5%) | 548( 53.7%)  |                           |
| HbA1c<br>(≥40 years old)                 | N     | 421(100.0%) | 426(100.0%) | 466(100.0%)  | P=0.676                   |
|                                          | Men   | 156( 37.1%) | 162( 38.0%) | 186( 39.9%)  |                           |
|                                          | Women | 265( 62.9%) | 264( 62.0%) | 280( 60.1%)  |                           |
| Total energy intake<br>(≥20 years old)   | N     | 986(100.0%) | 955(100.0%) | 1057(100.0%) | P=0.779                   |
|                                          | Men   | 444( 45.0%) | 441( 46.2%) | 492( 46.5%)  |                           |
|                                          | Women | 542( 55.0%) | 514( 53.8%) | 565( 53.5%)  |                           |
| Daily steps<br>(≥20 years old)           | N     | 830(100.0%) | 848(100.0%) | 992(100.0%)  | P=0.421                   |
|                                          | Men   | 354( 42.7%) | 384( 45.3%) | 451( 45.5%)  |                           |
|                                          | Women | 476( 57.3%) | 464( 54.7%) | 541( 54.5%)  |                           |
| Annual health checkup<br>(≥20 years old) | N     | 960(100.0%) | 976(100.0%) | 1095(100.0%) | P=0.949                   |
|                                          | Men   | 433( 45.1%) | 441( 45.2%) | 501( 45.8%)  |                           |
|                                          | Women | 527( 54.9%) | 535( 54.8%) | 594( 54.2%)  |                           |

\* : statistically analyzed by Fisher's exact test

\*\* : Body mass index

Table 2 Frequency distribution of and mean of age in group of subjects who responded to various survey items in H9, H15 and H22

| Group responded to                              | Age category | Survey year |             |              | Comparison over<br>3 groups | Post hoc test |                  |
|-------------------------------------------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-----------------------------|---------------|------------------|
|                                                 |              | H9          | H15         | H22          |                             | Survey year   |                  |
| BMI<br>( $\geq 20$ years old)                   | N            | 858(100.0%) | 743(100.0%) | 1021(100.0%) | $P < 0.001^*$               | H9 vs. H15    | $P = 0.009^{**}$ |
|                                                 | 20~29        | 84( 9.8%)   | 68( 9.2%)   | 70( 6.9%)    |                             | H9 vs. H22    | $P < 0.001^{**}$ |
|                                                 | 30~39        | 89( 10.4%)  | 78( 10.5%)  | 96( 9.4%)    |                             | H15 vs. H22   | $P = 0.229^{**}$ |
|                                                 | 40~49        | 185( 21.6%) | 98( 13.2%)  | 150( 14.7%)  |                             |               |                  |
|                                                 | 50~59        | 141( 16.4%) | 157( 21.1%) | 194( 19.0%)  |                             |               |                  |
|                                                 | 60~69        | 207( 24.1%) | 156( 21.0%) | 228( 22.3%)  |                             |               |                  |
|                                                 | $\geq 70$    | 152( 17.7%) | 186( 25.0%) | 283( 27.7%)  |                             |               |                  |
|                                                 | Mean         | 54          | 56          | 57.8         | $P < 0.001^*$               | H9 vs. H15    | $P = 0.020^{**}$ |
|                                                 | SD           | 16.5        | 17          | 16.8         |                             | H9 vs. H22    | $P < 0.001^{**}$ |
|                                                 | Median       | 55          | 57          | 60           |                             | H15 vs. H22   | $P = 0.120^{**}$ |
| HbA1c<br>( $\geq 40$ years old)                 | N            | 421(100.0%) | 426(100.0%) | 466(100.0%)  | $P < 0.001^*$               | H9 vs. H15    | $P = 0.004^{**}$ |
|                                                 | 20~29        | 0( 0.0%)    | 0( 0.0%)    | 0( 0.0%)     |                             | H9 vs. H22    | $P < 0.001^{**}$ |
|                                                 | 30~39        | 0( 0.0%)    | 0( 0.0%)    | 0( 0.0%)     |                             | H15 vs. H22   | $P = 0.009^{**}$ |
|                                                 | 40~49        | 99( 23.5%)  | 69( 16.2%)  | 55( 11.8%)   |                             |               |                  |
|                                                 | 50~59        | 93( 22.1%)  | 108( 25.4%) | 97( 20.8%)   |                             |               |                  |
|                                                 | 60~69        | 155( 36.8%) | 123( 28.9%) | 141( 30.3%)  |                             |               |                  |
|                                                 | $\geq 70$    | 74( 17.6%)  | 126( 29.6%) | 173( 37.1%)  |                             |               |                  |
|                                                 | Mean         | 59.7        | 62.2        | 64.8         | $P < 0.001^*$               | H9 vs. H15    | $P = 0.003^{**}$ |
|                                                 | SD           | 10.9        | 11.6        | 11.8         |                             | H9 vs. H22    | $P < 0.001^{**}$ |
|                                                 | Median       | 61          | 63          | 66           |                             | H15 vs. H22   | $P = 0.003^{**}$ |
| Total energy intake<br>( $\geq 20$ years old)   | N            | 986(100.0%) | 955(100.0%) | 1057(100.0%) | $P < 0.001^*$               | H9 vs. H15    | $P = 0.719^{**}$ |
|                                                 | 20~29        | 98( 9.9%)   | 99( 10.4%)  | 70( 6.6%)    |                             | H9 vs. H22    | $P < 0.001^{**}$ |
|                                                 | 30~39        | 102( 10.3%) | 107( 11.2%) | 108( 10.2%)  |                             | H15 vs. H22   | $P = 0.002^{**}$ |
|                                                 | 40~49        | 201( 20.4%) | 131( 13.7%) | 157( 14.9%)  |                             |               |                  |
|                                                 | 50~59        | 164( 16.6%) | 211( 22.1%) | 200( 18.9%)  |                             |               |                  |
|                                                 | 60~69        | 239( 24.2%) | 196( 20.5%) | 230( 21.8%)  |                             |               |                  |
|                                                 | $\geq 70$    | 182( 18.5%) | 211( 22.1%) | 292( 27.6%)  |                             |               |                  |
|                                                 | Mean         | 54.3        | 54.8        | 57.6         | $P < 0.001^*$               | H9 vs. H15    | $P = 1.000^{**}$ |
|                                                 | SD           | 16.7        | 17.1        | 16.9         |                             | H9 vs. H22    | $P < 0.001^{**}$ |
|                                                 | Median       | 55.5        | 55          | 59           |                             | H15 vs. H22   | $P < 0.001^{**}$ |
| Daily steps<br>( $\geq 20$ years old)           | N            | 830(100.0%) | 848(100.0%) | 992(100.0%)  | $P < 0.001^*$               | H9 vs. H15    | $P = 0.153^{**}$ |
|                                                 | 20~29        | 75( 9.0%)   | 84( 9.9%)   | 66( 6.7%)    |                             | H9 vs. H22    | $P < 0.001^{**}$ |
|                                                 | 30~39        | 86( 10.4%)  | 87( 10.3%)  | 102( 10.3%)  |                             | H15 vs. H22   | $P = 0.034^{**}$ |
|                                                 | 40~49        | 184( 22.2%) | 122( 14.4%) | 151( 15.2%)  |                             |               |                  |
|                                                 | 50~59        | 141( 17.0%) | 189( 22.3%) | 192( 19.4%)  |                             |               |                  |
|                                                 | 60~69        | 211( 25.4%) | 182( 21.5%) | 219( 22.1%)  |                             |               |                  |
|                                                 | $\geq 70$    | 133( 16.0%) | 184( 21.7%) | 262( 26.4%)  |                             |               |                  |
|                                                 | Mean         | 53.9        | 55          | 57.2         | $P < 0.001^*$               | H9 vs. H15    | $P = 0.233^{**}$ |
|                                                 | SD           | 15.9        | 16.7        | 16.6         |                             | H9 vs. H22    | $P < 0.001^{**}$ |
|                                                 | Median       | 55          | 55          | 59           |                             | H15 vs. H22   | $P = 0.023^{**}$ |
| Annual health checkup<br>( $\geq 20$ years old) | N            | 960(100.0%) | 976(100.0%) | 1095(100.0%) | $P < 0.001^*$               | H9 vs. H15    | $P = 0.655^{**}$ |
|                                                 | 20~29        | 92( 9.6%)   | 105( 10.8%) | 76( 6.9%)    |                             | H9 vs. H22    | $P < 0.001^{**}$ |
|                                                 | 30~39        | 99( 10.3%)  | 111( 11.4%) | 113( 10.3%)  |                             | H15 vs. H22   | $P = 0.002^{**}$ |
|                                                 | 40~49        | 201( 20.9%) | 134( 13.7%) | 161( 14.7%)  |                             |               |                  |
|                                                 | 50~59        | 164( 17.1%) | 211( 21.6%) | 210( 19.2%)  |                             |               |                  |
|                                                 | 60~69        | 236( 24.6%) | 197( 20.2%) | 232( 21.2%)  |                             |               |                  |
|                                                 | $\geq 70$    | 168( 17.5%) | 218( 22.3%) | 303( 27.7%)  |                             |               |                  |
|                                                 | Mean         | 54.1        | 54.6        | 57.5         | $P < 0.001^*$               | H9 vs. H15    | $P = 1.000^{**}$ |
|                                                 | SD           | 16.4        | 17.2        | 17.1         |                             | H9 vs. H22    | $P < 0.001^{**}$ |
|                                                 | Median       | 55          | 55          | 59           |                             | H15 vs. H22   | $P < 0.001^{**}$ |

\*: statistically analyzed by Kruskal Wallis H-test

\*\*: sttistically analyzed by Mann-Whitney  $U$ -: test with Bonferroni correction

test で解析した。数値は平均値±標準偏差で表した。

## 結 果

表1に示す如く、種々の調査項目の対象者の男女比は、平成9年、15年、22年の調査において、有意差はなかった。一方、対象者の年齢分布、平均年齢はいずれの調査項目においても、3調査間で有意に異なった(表2)。平成22年調査対象者の平均年齢は、平成9年、平成15年(BMIを除く)のいずれの調査項目の対象者年齢より有意に高齢であった。

図1は平成9年、15年、22年における耐糖能障害者の割合を示したものである。対象者はHbA1c値で、6.0%未満；正常、6.0～6.5%未満；糖尿病疑い、6.5%以上；糖尿病、に分類されている。徳島県において、平成9年から平成15年にかけて耐糖能障害者の割合は増加、平成15年から平成22年に変化ないしやや減少の傾向を示した。しかし、これらの変化はいずれも統計学的に有意ではなかった。一方、国民健康栄養調査で、耐糖能障害者の割合は、平成9年から平成14年、さらに、平成14年から平成20年と、いずれも有意に増加した。

図2は徳島県および全国におけるBMI分布割合の経年的変化を示したものである。ここで、対象者はBMI値により3群に分類されている。即ち、BMI18.5未満；やせ、18.5～25.0未満；正常体重、25.0以上；肥満である。徳島県において、平成9年から平成15年、肥満者の割合は有意ではないが、増加傾向を示した。一方、平成15年から平成22年にかけて、肥満者の割合は減少、やせ、正常体重者の割合が増加した( $p<0.017$ )。それにもかかわらず、徳島県における平成22年の肥満者の割合は全国に比し、なお、高率であった( $p=0.02$ )。

表3に徳島県における総摂取エネルギー量の経年的変化を示した。総摂取エネルギー量は平成9年より漸次減少し、平成22年においては平成15年に比し、有意に低値になった。表4に、徳島県における1日平均歩数の経年的変化を示した。平成9年より平成15年では1日平均歩数は有意に減少し、その変化は、特に、女性で顕著であった。一方、平成15年より平成22年にかけて、1日平均歩数は減少に歯止めがかかり、ほぼ横ばいとなった。全国の数値は平均値のみの公表で、統計学的解析はできなかったが、平成9年；7,606、平成15年；7,103、平成20年；6,426と著減し、平成22年の徳島県の数値は全国値

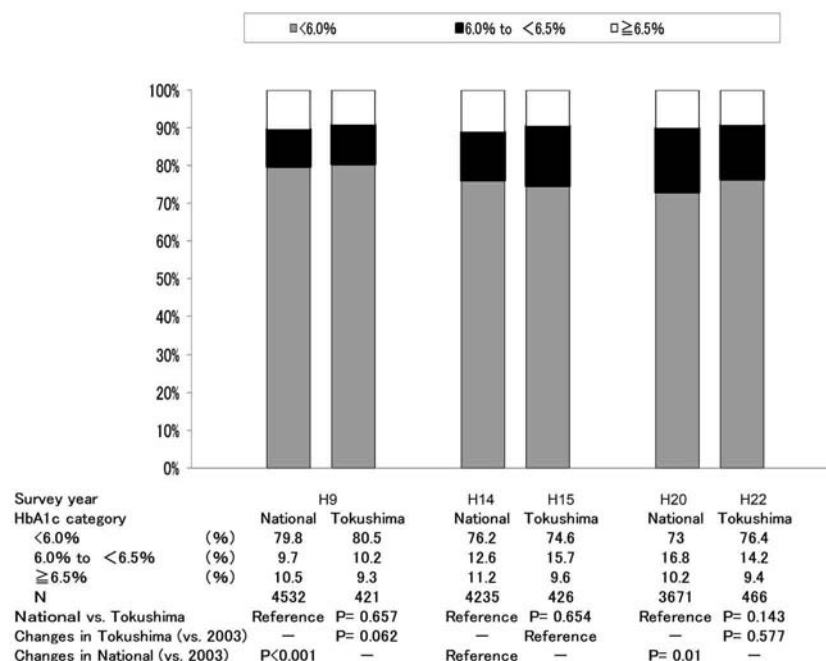


Figure 1. The temporal changes in the relative distribution of subjects aged 40 or older with impaired glucose tolerance, who were randomly recruited from the general population for the survey in Tokushima and the whole nation. The participants were divided into three categories according to their HbA1c levels: <6.0%, normal (■); 6.0 to <6.5%, at risk for diabetes (■); and ≥6.5%, diabetes (□). The data were statistically analyzed by the Wilcoxon rank-sum test

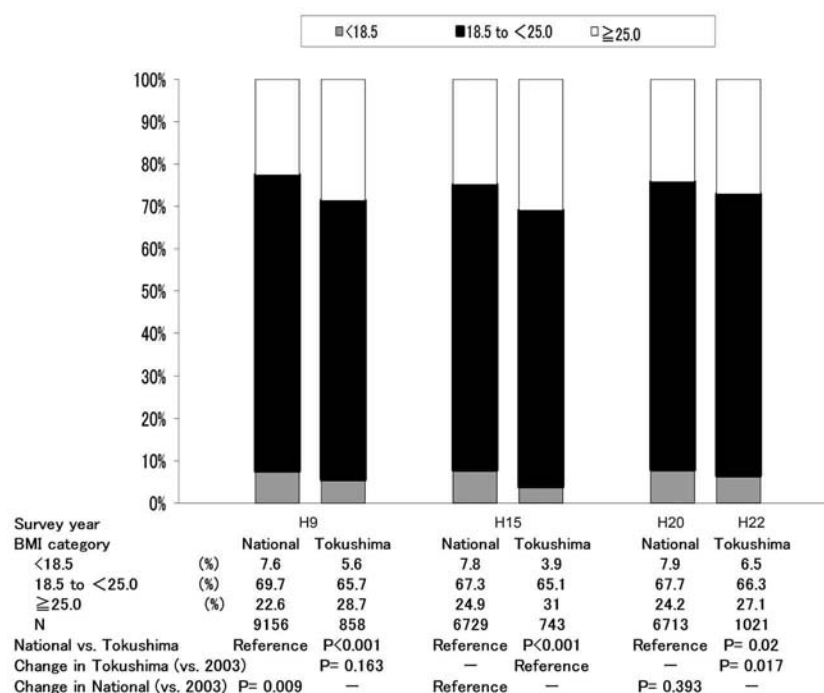


Figure 2 . The temporal changes in the relative distribution of subjects aged 20 or older with three categories of BMI, who were randomly recruited from the general population for the survey in Tokushima and the whole nation. The participants were divided into three categories according to their BMI levels : <18.5, thin (■) ; 18.5 to <25.0, normal weight (■) ; and ≥25, obese (□). The data were statistically analyzed by the Wilcoxon rank-sum test

Table 3 Temporal changes in the total energy intake of subjects aged 20 or older who were randomly recruited for the survey in Tokushima

|       |            | Survey year |           |        |
|-------|------------|-------------|-----------|--------|
|       |            | H9          | H15       | H22    |
| Total | Mean(kcal) | 1968        | 1927      | 1850   |
|       | SD         | 568         | 591       | 555    |
|       | N          | 986         | 955       | 1057   |
|       | P          | 0.17        | Reference | <0.001 |
| Men   | Mean(kcal) | 2007        | 2133      | 2071   |
|       | SD         | 580         | 628       | 602    |
|       | N          | 444         | 441       | 492    |
|       | P          | <0.001      | Reference | 0.063  |
| Women | Mean(kcal) | 1936        | 1750      | 1658   |
|       | SD         | 557         | 495       | 427    |
|       | N          | 542         | 514       | 565    |
|       | P          | <0.001      | Reference | <0.001 |

statistically analyzed by Wilcoxon rank-sum test

Table 4 Temporal changes in the number of daily steps of subjects aged 20 or older who were randomly recruited for the survey in Tokushima and the whole nation

|           |      | Survey year |           |       |
|-----------|------|-------------|-----------|-------|
| Tokushima |      | H9          | H15       | H22   |
| Men       | mean | 6736        | 6508      | 6719  |
|           | SD   | 3840        | 4041      | 4802  |
|           | N    | 354         | 384       | 451   |
|           | P    | 0.248       | Reference | 0.907 |
| Women     | mean | 6913        | 5995      | 5785  |
|           | SD   | 3882        | 3504      | 3725  |
|           | N    | 476         | 464       | 541   |
|           | P    | <0.001      | Reference | 0.218 |
| Total     | mean | 6838        | 6228      | 6210  |
|           | SD   | 3863        | 3763      | 4272  |
|           | N    | 830         | 848       | 992   |
|           | P    | <0.001      | Reference | 0.42  |
| National  | mean | 7606        | 7103      | 6426* |
|           | N    | 9404        | 8367      | 7149  |

\*surveyed in 2008

statistically analyzed Wilcoxon rank-sum test

(平成20年)に近づき、両者間に差は認められなくなった。表5は平成9年、15年、22年の徳島県における健診受診率を示したものである。健診被受診者の割合は平成

15年に比し、平成22年に有意に増加した。年齢別にみると、40才以上の年齢層が有意に増加し、30才代は不変、20才代は減少していた。

Table 5 Temporal changes in the percentage of subjects who had an annual health checkup in H9, H15 and H22

|                   |        | Survey year |           |        |
|-------------------|--------|-------------|-----------|--------|
|                   |        | H9          | H15       | H22    |
| Total             | Yes(%) | 44.7        | 43.4      | 61.6   |
|                   | No(%)  | 55.3        | 56.6      | 38.4   |
|                   | N      | 960         | 976       | 1095   |
|                   | P      | 0.533       | Reference | <0.001 |
| Men               | Yes(%) | 39.7        | 43.3      | 63.5   |
|                   | No(%)  | 60.3        | 59.7      | 36.5   |
|                   | N      | 433         | 441       | 501    |
|                   | P      | 0.303       | Reference | <0.001 |
| Women             | Yes(%) | 48.8        | 43.6      | 64.3   |
|                   | No(%)  | 51.2        | 56.4      | 35.7   |
|                   | N      | 527         | 535       | 594    |
|                   | P      | 0.097       | Reference | <0.001 |
| Age range (years) |        |             |           |        |
| 20~29             | Yes(%) | 63.0        | 75.2      | 55.3   |
|                   | No(%)  | 37.0        | 24.8      | 44.7   |
|                   | N      | 92          | 105       | 76     |
|                   | P      | 0.087       | Reference | <0.006 |
| 30~39             | Yes(%) | 68.7        | 62.2      | 60.2   |
|                   | No(%)  | 31.3        | 37.8      | 39.8   |
|                   | N      | 99          | 111       | 113    |
|                   | P      | 0.384       | Reference | 0.785  |
| 40~49             | Yes(%) | 40.8        | 47.0      | 67.1   |
|                   | No(%)  | 59.2        | 53.0      | 32.9   |
|                   | N      | 201         | 134       | 161    |
|                   | P      | 0.263       | Reference | <0.001 |
| 50~59             | Yes(%) | 35.4        | 34.6      | 74.3   |
|                   | No(%)  | 64.6        | 65.4      | 25.7   |
|                   | N      | 164         | 211       | 210    |
|                   | P      | 0.913       | Reference | <0.001 |
| 60~69             | Yes(%) | 33.5        | 34.5      | 59.1   |
|                   | No(%)  | 66.5        | 65.5      | 40.9   |
|                   | N      | 236         | 194       | 232    |
|                   | P      | 0.913       | Reference | <0.001 |
| ≥70               | Yes(%) | 47.2        | 33.0      | 53.8   |
|                   | No(%)  | 52.8        | 67.0      | 46.2   |
|                   | N      | 168         | 228       | 303    |
|                   | P      | >0.001      | Reference | >0.001 |

statistically analyzed by Wilcoxon rank-sum test

## 考 察

対策班が活動を開始する前の6年間、平成9年～平成15年で耐糖能障害者の割合は増加傾向にあり、逆に活動開始後の6年間、平成15年～平成22年、で耐糖能障害者の割合は減少傾向を示した。なお、平成22年に耐糖能検査を受けた対象者の年齢分布、平均年齢は、平成15年のそれらに比し高年齢に偏していたことを考慮に入れ、両者の年齢を一致させたとすると、平成22年の耐糖能障害者の割合の減少はさらに大きいものになったと考えられ

る。さらに、全国の耐糖能障害者の割合は平成9年 20.2%、平成14年 23.8%、平成20年 27.0%と調査年毎に有意に増加している。これらの結果を考え合わせると、われわれの糖尿病対策活動が徳島県の糖尿病有病率を改善させつつあると想定することができる。

県単位で一般県民を対象にした糖尿病対策活動の系統だった成果は、これまで報告されていない。徳島県が連続して糖尿病死亡率全国1位であるという危機感が後押しして、このような活動が可能になったと考えられる。ハイリスク者を対象に、運動、食習慣の改善などライフスタイルの変更が糖尿病予防に有効であることが確認され<sup>3-5,15)</sup>、この試みは広く一般社会にも適用されるようになった<sup>16,17)</sup>。しかし、これらはいずれもハイリスク者という特定の集団を対象にしたのトライアルで、一般住民を対象にしたものではない。県レベルの医療行政として、ハイリスク群を対象にした予防対策も重要であるが、それにもまして、一般住民を対象にしたの啓蒙、それによる自発的なライフスタイルの改善を通しての県民全体としての糖尿病状況の好転が、より重要なことになる。しかし、この方策は系統だった成果が求めがたく、活動の有用性が必ずしも正しく評価されてこなかった。今回、県民健康栄養調査と徳島県医師会糖尿病対策班活動が時期をいつにしたため、調査成績を用いて活動の有用性を評価することが可能となった。県民健康栄養調査成績は、県全体での糖尿病対策が反映されたもので、県医師会糖尿病対策班のみの活動によるものではない。ただ、平成16年医師会対策班活動が開始されて後しばらくの間は、その他の組織の系統だった対策活動が展開されていなかったのも事実である。

徳島県民は肥満者が多く、肥満者率は男女とも全国都道府県別で3位であった(平成15年)。それは図2に示す平成9年から平成15年の肥満者の増加からもうかがい知ることができる。平成15年に比較して平成22年で、肥満者の割合は低下し、やせ、正常体重者の割合が増加した。この間、耐糖能障害者の割合の低下がみられているが、肥満傾向の改善がこれに寄与した可能性はある。しかし、それでも全国に比し、肥満者率が高く、さらなる活動の継続が必要と考えられる。

総摂取エネルギー量は漸次低下し、平成22年は平成9年に比較し、有意に低値(1,850±556kcal)になった。因みに、この値は平成20年の全国値(1,883±562kcal)とほぼ同一である。この期間、脂質の摂取量は不変であったが、糖質、蛋白質の摂取量が減少していた。この

摂取エネルギー量の低下に、平成22年の調査対象者がやや高齢に偏したことも一部関係している可能性は否定できないが、栄養士会など種々の組織による啓蒙活動が寄与したものと考えられる。

身体活動を一日歩数で評価した。徳島県民は、平成9年、15年1日歩数が全国に比し、約1,000歩少なく、これも徳島県民の肥満傾向に関与していると考えられていた。平成9年から平成15年にかけて一日歩数は明らかに低下し、特にその傾向は女性で顕著であった。しかし、平成22年で歩数減少は抑制され、ほぼ、横ばい状態になった。男性では、むしろ増加に転じていることもうかがわれた。全国平均がこの期間著減していることを考えると、対策班活動のみでなく、徳島県における種々の活動（とくしまマラソン、あわおどり体操、ウォークラリーなど）がこの結果に寄与したと考えられる。全国との差は解消されたが、平均歩数は決して満足すべき数値でなく、これに関してのさらなる啓発が必要である。

健康に関心を抱くことは、それ自体がライフスタイルを改善することへの動機付けにもなり、その意味からも大切である。健診受診は、また、健康に関心をいだかせるきっかけにもなり、その点からも正しく評価される必要がある。平成22年健診受診率は有意に増加し、6割以上の対象者が健診受診経験者となった。この増加は40才以上の各年齢層の対象者において認められ、30才代は不変、20才代は減少という結果であった。メタボリック症候群の早期発見、それに対する介入のため、平成20年より、特定健診・特定保健指導が40才以上の対象者に実施されるようになった。これが平成22年の40才以上の対象者の健診受診率の増加につながったものと思われる。健診受診経験者が、自己の健康に関心を払い、ライフスタイルを積極的に改善することにより、糖尿病はじめ多くの生活習慣病の予防につとめれば、徳島県の糖尿病事情が好転するものと期待が持てる。

徳島県が公表した“県民健康・栄養の現状（平成22年県民健康栄養調査結果）”での数値と本研究の結果の数値が1、2の項目で異なっていた。耐糖能障害者の割合についての平成22年の成績で、県の報告値はわれわれのそれより高値になっている。その一つの原因として、糖尿病診断基準の差がある。平成9年、糖尿病の診断はHbA1c値のみで判定されていた。しかし、県民健康栄養調査及び国民健康栄養調査では、平成15年よりHbA1c 6.5%以上に、糖尿病の治療や投薬をうけているものが加えられた。われわれは平成9年、15年、22年、いずれ

の調査においても、診断基準を一定にしたため、HbA1c値のみで判定しており、その結果、県民健康栄養調査成績において、糖尿病の割合が、われわれの成績と異なり、やや高くなったと考えられる。

平成22年の歩数の調査成績の数値が両方で異なっていた。これは、平成22年から、調査時に歩数計を1日正確に装着していたか否か確認する作業が加えられ、確認し得た対象のみの数値が県の報告値、装着していることになっている対象者の数値がわれわれのものであるために生じた差異である。しかし、平成9年、15年では確認作業はなく、装着したことになっている対象者について集計したもので、同一条件で経年変化をみるため、われわれは平成22年も装着したことになっている対象者について歩数を集計した。

今回の健康栄養調査のように長期間経過を観察し、推移を評価する研究では、途中で最新の知見を導入し、基準が変更になることがよくある。この場合、変化の推移を正しく評価できなくなる。われわれは調査開始時の平成9年の条件にそろえて、データを解析したので、国や県の数値と若干異なる結果になった。

本研究で、県医師会糖尿病対策班及び県下のその他の組織による糖尿病予防活動の結果、徳島県における糖尿病状況が好転しつつあることが明らかとなった。また、本活動の継続の必要性、さらに、今後も活動の有効性の評価が重要であると、結論することができる。

## 謝 辞

対策班活動を裏方的に支えて下さった徳島県医師会事務局の藤原州啓、上田祝栄、両氏の献身的なご協力に感謝いたします。彼らのご支援なしには本対策班活動の円滑な運営は不可能であったと考えられます。また、対策班の活動を物心両面から支えて下さった徳島県医師会会長 川島周先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 厚生労働省. 国民健康・栄養調査 URL: [http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou\\_eiyou\\_chousa.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou_eiyou_chousa.html)
- 2) Morimoto, A., Nishimura, R., Tajima, N.: Trends in the epidemiology of patients with diabetes in Japan. Jpn. Med. Assoc. J. (JMAJ), 53: 36-40, 2010



- 3) Pan, X-R., Li, G-W., Hu, Y-H., Wang, J-X., *et al.*: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.*, 20 : 537-544, 1997
- 4) Tuomilehto, D. J., Lindstrom, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., *et al.*: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.*, 344 : 1343-1350, 2001
- 5) Diabetes Prevention Program Research Group : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*, 346 : 393-403, 2002
- 6) Ackermann, R. T., Finch, E. A., Brizendine, E., Zhou, H., *et al.*: Translating the Diabetes Prevention Program into the community : the DEPLOY Pilot Study. *Amer. J. Preventive Medicine*, 35 : 357-363, 2008
- 7) Davis-Smith, Y. M., Boltri, J. M., Seale, J. P., Shellenberger, S., *et al.*: Implementing a diabetes prevention program in a rural African-American church. *J. Nat. Med. Assoc.*, 99 : 440-446, 2007
- 8) Whittemore, R., Melkus, G., Wagner, J., Dziura, J., *et al.*: Translating the Diabetes Prevention Program to primary care : a pilot study. *Nursing Research.*, 58 : 2-12, 2009
- 9) Reddy, P., Hernan, A. L., Vanderwood, K. K., Arave, D., *et al.*: Implementation of diabetes prevention programs in rural areas : Montana and south-eastern Australia compared. *Aust. J. Rural Health*, 19 : 125-134, 2011
- 10) Santoyo-Olsson, J., Cabrera, J., Freyre, R., Grossman, M., *et al.*: An innovative multiphased strategy to recruit underserved adults into a randomized trial of a community-based diabetes risk reduction program. *Gerontologist.*, 51 : s82-s93, 2011
- 11) Shima, K., Ishimoto, H., Hari, H., Shintani, Y., *et al.*: Outcomes of 6 years of activities by the Tokushima Medical Association's Steering Committee for Diabetes Prevention to prevent type 2 diabetes in the general population of Tokushima Prefecture. *Diabetology International*, DOI 10. 1007/s13340-012-0089-4
- 12) 島健二, 小松まち子, 田中俊夫: ボーナス歩数加算歩数記録表の作成とその評価: 糖尿病, 52 : 111-119, 2009
- 13) 徳島県: 県民健康・栄養の現状 (平成22年県民健康栄養調査結果). 徳島県, 2010
- 14) Seino, Y., Nanjo, K., Tajima, N., Kadowaki, T., *et al.*: Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetology International*, 1 : 2-20, 2010
- 15) Yamaoka, K., Tango, T.: Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes ; a meta-analysis of randomized control trials. *Diabetes Care*, 28 : 2780-2786, 2005
- 16) Zimmet, P., Shaw, J., Alberti, K. G. M. M.: Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world : a realistic view. *Diabetes Medicine*, 20 : 693-702, 2003
- 17) Vijgen, S. M. C., Hoogendoorn, M., Baan, C. A., Ardine, de Wit G., *et al.*: Cost effectiveness of preventive interventions in type 2 diabetes mellitus. A systematic literature review. *Pharmacoeconomics*, 24 : 425-441, 2006

## Outcomes of 6 years of activities by the Tokushima Medical Association's Steering Committee for Diabetes Prevention to prevent type 2 diabetes in the general population of Tokushima Prefecture

Kenji Shima<sup>1)</sup>, Hiroko Ishimoto<sup>2)</sup>, Noriko Hart<sup>2)</sup>, Yasumi Shintani<sup>3)</sup>, Yasue Fukushima<sup>4)</sup>, Yoshihiko Noma<sup>1)</sup>, Munehide Matsuhisa<sup>5)</sup>, Akihiro Otsuka<sup>6)</sup>, Megumi Saitoh<sup>7)</sup>, Issei Imoto<sup>8)</sup>, Tatsuhiko Okabe<sup>9)</sup>, Yoichi Nakagawa<sup>10)</sup>, Harumi Fujiwara<sup>11)</sup>, Yuichi Fujinaka<sup>12)</sup>, Masako Sei<sup>8)</sup>, Atsuhisa Shirakami<sup>13)</sup>, Machiko Komatsu<sup>1)</sup>, Miho Tsuruo<sup>14)</sup>, Kimi Matsumoto<sup>15)</sup>, Toshio Tanaka<sup>16)</sup>, Michiyo Miyamoto<sup>17)</sup>, Hiromi Ogawa<sup>18)</sup>, and Yuka Furuta<sup>19)</sup>, for the Tokushima Medical Association's Steering Committee for Diabetes Prevention.

<sup>1)</sup>Department of Diabetes and Medicine, Kawashima Hospital, <sup>2)</sup>Medical and Health Policy Bureau, Health and Welfare Department, Tokushima Prefectural Government, <sup>3)</sup>Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital, <sup>4)</sup>Fukushima Medical Clinic, <sup>5)</sup>Diabetes Therapeutics and Research Center, the University of Tokushima, <sup>6)</sup>Otsuka Medical Clinic, <sup>7)</sup>Nichiya Corporation Medical Office, <sup>8)</sup>Department of Human Genetics, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, <sup>9)</sup>Okabe Medical Clinic, <sup>10)</sup>Miyoshi Public Health Center, Tokushima Prefectural Government, <sup>11)</sup>Tokushima Public Health Center, Tokushima Prefectural Government, <sup>12)</sup>Health Insurance Naruto Hospital, <sup>13)</sup>Department of Internal Medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital, <sup>14)</sup>Terasawa Hospital, <sup>15)</sup>Tokushima Dental Association, <sup>16)</sup>Institute for University Extension, the University of Tokushima, <sup>17)</sup>Tokushima National Health Insurance Organizations, <sup>18)</sup>Health Care Center Turugi Town, <sup>19)</sup>Tokushima Dietetic Association, Tokushima, Japan

### SUMMARY

#### Abstract

**Objective :** The effectiveness of diabetes prevention programs for the general population in Tokushima Prefecture was investigated. The programs were designed by Tokushima Medical Association's (TMA's) Steering Committee for Diabetes Prevention.

**Research design and methods :** The committee promoted diabetes prevention by disseminating educational messages on diabetes to the general public and medical care providers, and establishing a referral system among public health centers and medical institutes throughout Tokushima Prefecture during the period from 2004 to 2009. The outcome of these activities were evaluated by analyzing data from the Prefectural Health and Nutrition Survey in Tokushima conducted in 1997 (n=998), 2003 (n=1008) and 2010 (n=1130), and then comparing these results with those of the national survey at the corresponding times.

**Results :** The percentage of subjects with glucose intolerance at the time of initiation of the prevention program in Tokushima tended to increase from 1997 to 2003, but was slightly decreased in 2010, although the differences were not statistically significant. However, the percentage of subjects with glucose intolerance was significantly increased throughout Japan during the same period. Obesity parameters, physical activity evaluated by the number of steps and the average total energy intake changed favorably in parallel with changes in the prevalence of diabetes during the study period in Tokushima.

**Conclusion :** The diabetes prevention programs initiated by the TMA's committee may be useful in ameliorating the situation of diabetes in Tokushima Prefecture.

**Key words :** health education, general population, diabetes prevention, glucose intolerance, obesity

## 原 著（第8回若手奨励賞受賞論文）

### くも膜下出血に続発した重症の Neurogenic stress cardiomyopathy の検討

羽 星 辰 哉<sup>1)</sup>, 八 木 謙 次<sup>2)</sup>, 多 田 恵 曜<sup>2)</sup>, 松 下 展 久<sup>2)</sup>, 兼 松 康 久<sup>2)</sup>,  
坂 東 美 佳<sup>3)</sup>, 上 田 由 佳<sup>1,3)</sup>, 山 田 博 胤<sup>3)</sup>, 里 見 淳一郎<sup>2)</sup>, 西 京 子<sup>1,2)</sup>,  
佐 田 政 隆<sup>3)</sup>, 永 廣 信 治<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup>同 脳神経外科

<sup>3)</sup>同 循環器内科

（平成24年10月17日受付）（平成24年10月28日受理）

#### 背 景・目 的

Neurogenic stress cardiomyopathy (NSC) は、冠動脈病変を認めない左室心尖部を中心とした広範囲の一過性心筋障害であり、多くは3日から6週以内に改善する<sup>1)</sup>。病態としては交感神経興奮によるカテコラミン、特にノルアドレナリンの急激な放出が関与していると考えられている。左室造影、あるいは心臓超音波検査で「たこつば」を思わせる形態の収縮異常を示すことから「たこつば型心筋症」とも称される。心電図上はST上昇・陰性T波・QT延長などを伴う。NSCは身体的あるいは精神的ストレス、外傷、くも膜下出血などに続発する。

くも膜下出血はそのほとんどが脳動脈瘤破裂に起因する予後不良の疾患であり、約半数の患者が死亡し、15%が重篤な後遺症を残す<sup>2)</sup>。早期の脳損傷や再出血、遅発性脳血管攣縮、全身状態がこの予後に関与するとされている。再出血予防のために手術（開頭クリッピング術やコイル塞栓術）が必要であり、続発する遅発性脳血管攣縮の時期を避けた発症3日以内（早期手術）または発症14日以降（晚期手術）に行う。神経症状や全身状態は手術時期決定に重要な因子であるが、呼吸不全、循環不全を伴う全身状態不良例には、その回復を待ってから晚期に手術が行われる。くも膜下出血の4-15%にNSCが続発するが<sup>1,3)</sup>、その重症度はさまざまであり、手術や予

後に影響を与えるような高度心機能低下を呈する重症の場合もあり注意を要する。高度心機能低下をきたした重症NSCを見逃さないために、その発生頻度や危険因子等は重要であり、今回、くも膜下出血に続発する重症NSCについての検討を行った。

#### 対 象・方 法

2010年1月から2012年5月の間に徳島大学病院脳卒中センターにて治療された破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血の患者85例（男性20例、女性65例）を対象に、診療記録をもとに後ろ向きに解析した。年齢は30歳から91歳（平均64歳）であった。外傷性くも膜下出血、もやもや病、脳動静脈奇形を合併した症例は対象から除外した。年齢、性別、動脈瘤部位、くも膜下出血の重症度分類 World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) (表1)<sup>4)</sup>、Fisher CT分類(表2)<sup>5)</sup>、NSC発症時の ejec-

表1 World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) による重症度分類

| Grade     | GCS score | Motor deficit |
|-----------|-----------|---------------|
| Grade I   | 15        | —             |
| Grade II  | 14 - 13   | —             |
| Grade III | 14 - 13   | +             |
| Grade IV  | 12 - 7    | +/-           |
| Grade V   | 6 - 3     | +/-           |

表2 Fisher CT 分類

|           |                                                              |
|-----------|--------------------------------------------------------------|
| Group I   | くも膜下腔に血液が認められないもの                                            |
| Group II  | びまん性にくも膜下出血が認められるが凝血塊はなく、また半球間裂、島槽や迂回槽に1 mm 以上の厚さの血液がみられないもの |
| Group III | 凝血塊がくも膜下腔に局在しているか、あるいは半球間裂、島槽や迂回槽に1 mm 以上の厚さの血液がみられるもの       |
| Group IV  | テント上のくも膜下腔に意義のある出血はないが、脳内出血や脳室内出血が認められるもの                    |

tion fraction (EF), 手術時期, 退院時 modified Rankin Scale (mRS)と NSC の関連性を解析した。来院時 WFNS がⅣあるいはⅤを重症くも膜下出血とした。心電図異常や血圧低下をきたした症例は、心臓カテーテル検査や心臓超音波検査により、冠動脈病変によらない左室心尖部から中隔にかけての壁運動障害と心基部の過収縮を示し、時間の経過とともに速やかに収縮能の改善を認めた場合に NSC と診断した。また EF が30%以下を高度心機能低下とした。

対象の来院時 WFNS は, grade I が40% (n=34), II が14% (n=12), III が9% (n=8), IV が15% (n=13), V が21% (n=18) であった。また Fisher の CT 分類は, group I が2% (n=2), II が8% (n=7), III が59% (n=50), IV が31% (n=26) であり, 動脈瘤の局在は, 前交通動脈系は27% (n=23), 内頸動脈系は26% (n=22), 中大脳動脈系は20% (n=17), 後方循環系は22% (n=19), その他は5% (n=4) であった。

## 結 果

心電図異常または血圧低下を認めた症例は全体の7% (男性1例, 女性5例) であり, その中で NSC と診断

されたのは5例, 全体の5.9%であった (図1)。NSC が出現した5症例を表3に示す。全例が WFNS grade Ⅳ以上の重症くも膜下出血に続発していた。今回われわれが注目した EF30%以下の高度心機能低下を伴った重症 NSC は3例 (症例1, 2, 3) で, 全体の3.5%であった。この3例は全例とも, 女性であり, 来院時 WFNS は grade Ⅳ, Fisher の CT 分類は group III, 動脈瘤の局在は内頸動脈系であった。重症 NSC の年齢 (平均68±8歳) は, それ以外の症例 (平均64±15歳) と明らかな差は認めなかった。また女性かつ重症くも膜下出血は17症例あったが, そのうち重症 NSC は17.6% (3/17) と高頻度に出現していた。

代表症例 (表3-症例1) を提示する。

症例: 63歳, 女性

主訴: 意識障害

既往歴: 高血圧症 (内服加療されていたが自己中断)

家族歴: 特記すべきことなし

嗜好歴: 喫煙歴なし, 機会飲酒

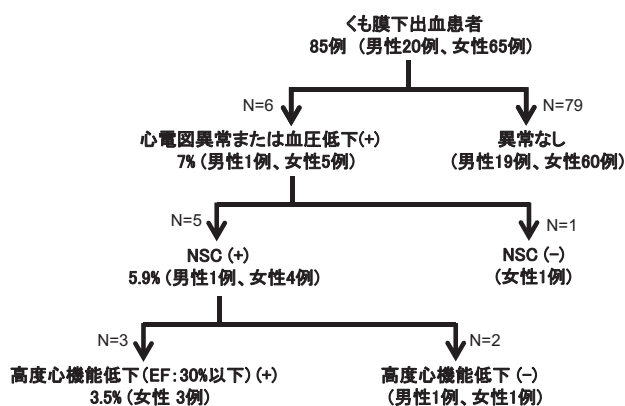


図1: 当院で加療された症例の脳動脈瘤によるくも膜下出血患者における Neurogenic stress cardiomyopathy (NSC) の出現

表3 NSC を続発したくも膜下出血5例

| 症例 | 年齢/性別 | 破裂動脈瘤<br>部位 | 重症度分類<br>WFNS | CT 分類<br>Fisher | ECG 変化       | NSC 増悪時の EF |
|----|-------|-------------|---------------|-----------------|--------------|-------------|
| 1  | 63/女  | 左内頸動脈       | Ⅳ             | Ⅲ               | 陰性 T         | 28%         |
| 2  | 64/女  | 右内頸動脈       | Ⅳ             | Ⅲ               | ST ↑ ↓, 陰性 T | 30%         |
| 3  | 77/女  | 右内頸動脈       | Ⅳ             | Ⅲ               | ST ↑         | <30%        |
| 4  | 91/女  | 椎骨脳底動脈      | Ⅳ             | Ⅲ               | 陰性 T         | 57%         |
| 5  | 51/男  | 前交通動脈       | Ⅴ             | Ⅳ               | ST ↓, 陰性 T   | 60%         |

現病歴：2012年4月，突然の意識障害が出現し，当院に救急搬送された。

入院時現症：血圧164/108mmHg，脈拍96/分で整，体温36.7℃，SpO<sub>2</sub> 98% (room air) であった。意識はGCSでE3V2M4，左側への共同偏視を認め，瞳孔は左側がやや大きく，対光反射は左側で遅鈍，左眼球運動障害（内外・上下転障害），右上肢麻痺（4/5MMT），両下肢麻痺（2/5MMT），NIH stroke scale (NIHSS) スコアは19/42であった。

入院後経過：頭部CTでは脳底槽に厚い血腫を認め，くも膜下出血と診断した（FisherのCT分類：group III）

（図2）。来院時，循環動態は安定しており，心電図異常も認めなかった。しかし入院4時間後，著明な血圧低下（70/46mmHg）をきたしたため，カテコラミン投与にて血圧コントロールを行った。心電図では異常を認めなかった。血液検査では心筋酵素の軽度上昇を認めた（CK：515IU/l，CK-MB：45IU/l）。心臓超音波検査では中隔から心尖部にかけての広範囲の壁運動障害を認め，EFは28%と著明な心機能低下を呈していた（図3）。虚血性心疾患の既往はなく，重症くも膜下出血でもあり，心臓超音波検査の所見よりNSCと診断した。脳血管造影検査では，左内頸動脈－後交通動脈分岐部に多数のブレイブを伴う径7mm大の動脈瘤を認めた（図4）。NSCによる高度心機能低下のため晩期手術を計画し，急性期は循環管理を中心に行ったが，再破裂や症候性の脳血管攣縮は生じなかった。心電図モニターでは発症後1日目

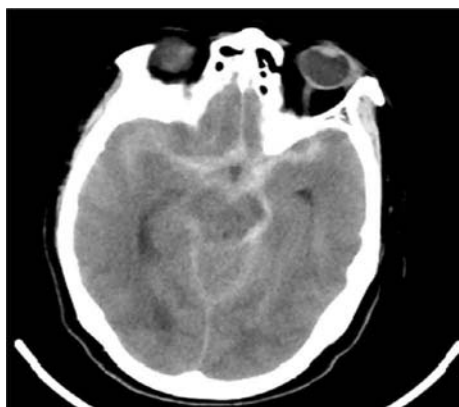


図2：来院時，頭部CT。広範囲に厚いくも膜下出血を認めた（Fisher group III）。

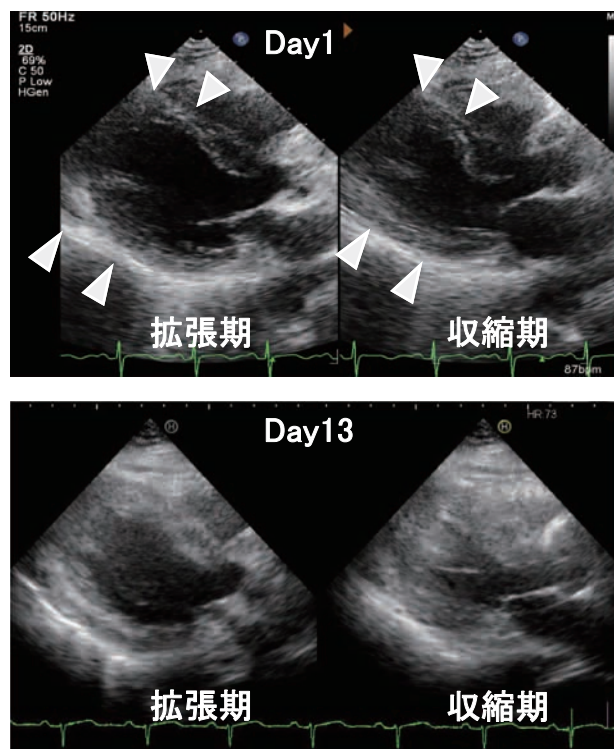


図3：心エコー（発症後1日，13日）

発症後1日目では心尖部から中隔にかけての壁運動障害（矢頭）を認めたが，発症後13日目には心壁運動障害は改善した。

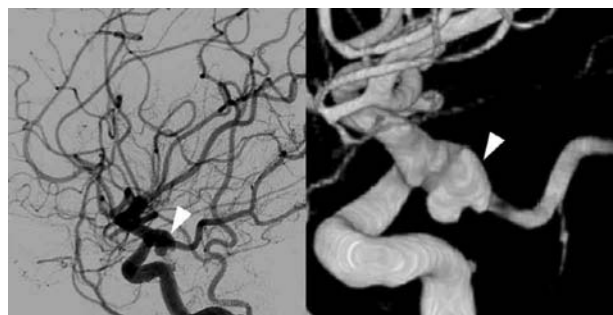


図4：心電図モニター（II誘導）

発症後1日目，2日目に陰性T波の出現を認めたが，その後改善した。

より陰性T波が出現したが，発症後13日目には改善した（図5）。EFの推移を図6に示すが，心機能が改善し，循環動態の安定した発症後21日目に前頭側頭開頭による動脈瘤ネッククリッピング術を施行した。術後経過は良好であり，発症3ヵ月後にはADLが自立するまでの良好な回復となった（mRS：1）。



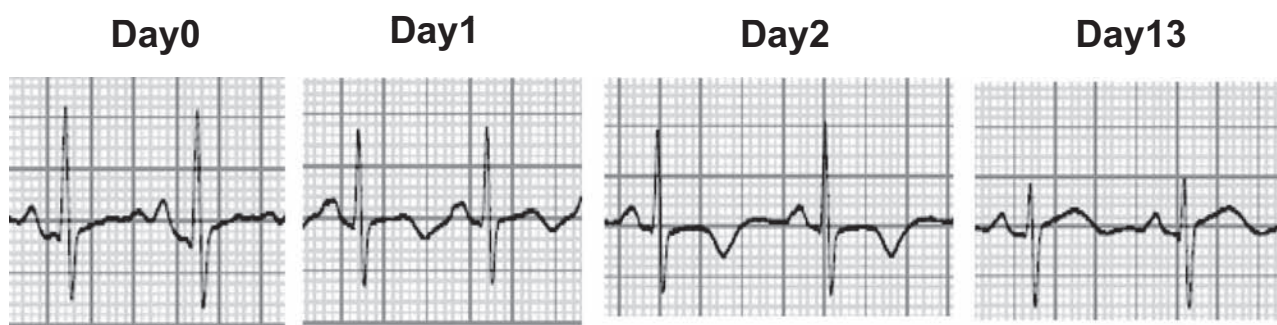


図5：脳血管撮影（左頸動脈撮影）  
左内頸動脈－後交通動脈分岐部に最大径約7 mmの多胞性の動脈瘤（矢頭）を認めた。

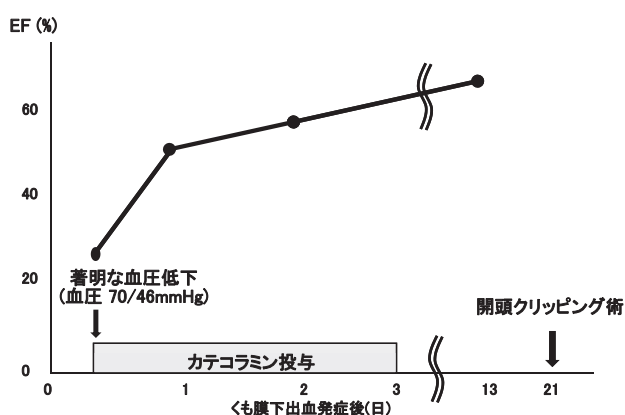


図6：代表症例の経過と左室駆出率（ejection fraction: EF）の推移

## 考 察

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血にNSCが続発することはよく知られている。その重症度はさまざまであり、重症のNSCについて詳細に検討した報告は、われわれの渉猟しうる限りではない。今回、脳動脈瘤破裂に続発し、高度心機能低下をきたした重症NSCにおいて、その頻度と危険因子について検討した。

本研究では、重症NSCの頻度は3.5%（3例/85例）であった。一方、特に女性かつ重症のくも膜下出血においては、重症NSCの出現頻度が17.6%（3例/17例）と高かった。特に閉経後の女性のみ認められたことから、ホルモン、特にエストロゲンの減少がNSC発症に関与することが推察される。くも膜下出血後の心室壁運動異常は、エストロゲン血中濃度が低いこととの関連が報告されている<sup>6)</sup>。またエストロゲン補充療法がカテコラミ

ンによって引き起こされる心筋障害に対して保護的な働きをするという報告もある<sup>6,7)</sup>。エストロゲンは、heat shock protein 70や心房性Na利尿ペプチドなどの心保護物質の発現促進作用や、c-fosやエンドセリン-1などの心筋障害に関与する物質の発現を抑制する作用を有しており、閉経によるエストロゲンの減少はNSCの危険因子である可能性が推察される<sup>6-9)</sup>。このことから、閉経後の女性は重症NSCの出現に特に注意が必要であり、心電図による注意深いモニタリングや心臓超音波検査による迅速な発見が重要であると思われる<sup>10)</sup>。

NSCの発現機序については多くの説が提唱されているが、中でも有力とされているものに交感神経刺激により誘発されたカテコラミン急上昇があり、特にノルアドレナリンの影響が大きいとされている。左心室における交感神経刺激に対する不均一反応が明らかにされており、心尖部においては交感神経線維密度が心基部に比べ疎である。それを代償し、心尖部ではより高い $\beta$ アドレナリン受容体密度と交感神経刺激に対する高い心筋反応性を有する。このため、交感神経刺激下で心尖部心筋障害が生じると考えられている<sup>11)</sup>。

くも膜下出血においては、視床下部障害により交感神経が過興奮となることがNSCを続発する一因とされている<sup>3)</sup>。また重症くも膜下出血ではカテコラミン濃度は高値であることが報告されている<sup>12)</sup>。今回、重症NSCを呈した症例はすべて重症くも膜下出血であったが、高度な視床下部障害によるカテコラミン上昇が重症NSCの誘因となったと推察される。血中カテコラミンの測定はNSCの病態解明に有用である可能性がある。

あらゆる原因疾患を含めた NSC の検討では、高齢者に NSC の頻度が高い。高齢者ではもともと心室腔が小さいため、NSC により心筋の過収縮が起こることで容易に心室腔が虚脱することが一因ではないかと考えられる<sup>13)</sup>。しかし、くも膜下出血に続発した NSC では年齢は危険因子にはならないという報告があり<sup>14)</sup>、本研究においても、重症 NSC を続発した症例の年齢はそれ以外の症例と差は認められなかった。このことから、原因疾患により NSC の発症機序、危険因子に相違がある可能性が示唆される。

動脈瘤の局在に関しては、今回の研究では重症 NSC を続発した症例はすべて内頸動脈系であった。しかし、Kent J. Kilbourn らの報告によると、くも膜下出血に続発した NSC は、後方循環系に多く認めたとしている<sup>14)</sup>。本研究は、単一施設で行われた研究であり、くも膜下出血症例にバイアスがかかった可能性が考えられる。今後は多施設における前向きの解析を行い、動脈瘤の局在と NSC の関係を明らかにする必要がある。

本研究において、軽症から重症を含めた全 NSC の発症頻度は 5.9% であり、重症 NSC は 3.9% であった。これは、これまでの報告に比べるとやや低い<sup>14)</sup>。本研究では、心電図変化または血圧低下を認めた症例に対して心機能評価が行われており、NSC の発症頻度は過小評価されている可能性がある。今後はくも膜下出血症例に対して積極的に NSC の診断を行い、発症頻度を正確に評価すべきである。

くも膜下出血において NSC 合併例の死亡率 (46.9%) は、非合併例の死亡率 (11.2%) に比べ有意に高く、予後不良である<sup>14)</sup>。今後は NSC 合併例の予後を改善することが検討課題として挙げられる。

現在、NSC を合併したくも膜下出血の手術方法の選択、手術時期に関する、エビデンスに基づいたガイドラインはない。症例 1 においては重症 NSC を伴っていたが、晚期手術を行い良好な経過を得ることができた。NSC をきたした症例においては早期手術に拘らず晚期手術選択も一つの方法であると考えられる。くも膜下出血後に血圧低下あるいは心電図異常を認めた場合は NSC を考慮し、心臓超音波検査により迅速に診断する必要があることを強調したい。本研究では検討を行った重症 NSC

続発例の症例数は少なく、今後更なる検討、症例の積み重ねが必要と思われる。

## 文 献

- 1) Ingall, T., Asplund, K., Mahonen, M., Bonita, R.: A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*, 31 : 1054-1061, 2000
- 2) Lee, V. H., Oh, J. K., Mulvagh, S. L., Wijedicks, E. F.: Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 5 : 243-249, 2006
- 3) Lee, V. H., Connolly, H. M., Fulgham, J. R., Manno, E. M., *et al.*: Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J. Neurosurg.*, 105 : 264-270, 2006
- 4) Ducati, A.: The clinical grading of subarachnoid hemorrhage. *Minerva Anesthesiol.*, 64 : 109-112, 1998
- 5) Fisher, C. K. J., Davis, J.: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 6(1) : 1-9, 1980
- 6) Sugimoto, K., Inamasu, J., Hirose, Y., Kato, Y., *et al.*: The role of norepinephrine and estradiol in the pathogenesis of cardiac wall motion abnormality associated with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 43 : 1897-1903, 2012
- 7) Kuo, B. T., Choubey, R., Novaro, G. M.: Reduced estrogen in menopause may predispose women to takotsubo cardiomyopathy. *Gend. Med.*, 7 : 71-77, 2010
- 8) Webb, C. M., Ghatei, M. A., McNeill, J. G., Collins, P.: 17beta-estradiol decreases endothelin-1 levels in the coronary circulation of postmenopausal women with coronary artery disease. *Circulation*, 102 : 1617-1622, 2000
- 9) Ueyama, T., Tanioku, T., Nuta, J., Kujira, K., *et al.*: Estrogen alters c-Fos response to immobilization stress in the brain of ovariectomized rats. *Brain Res.*, 1084 : 67-79, 2006
- 10) Yokota, H., Sugiura, S., Ida, Y., Itoh, H.: Neurogenic



- stress cardiomyopathy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a very elderly patient—case report. *Neurol. Med. Chir (Tokyo)*, 51 : 842-846, 2011
- 11) Wittstein, I. S., Thiemann, D. R., Lima, J. A., Baughman, K. L., *et al.* : Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N. Engl. J. Med.*, 352 : 539-548, 2005
- 12) Ogura, T., Satoh, A., Ooigawa, H., Sugiyama, T., *et al.* : Characteristics and prognostic value of acute catecholamine surge in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Res.*, 34 : 484-490, 2012
- 13) Kazuyuki Shimada, H. F., Kodama, M. : Stress-induced cardiovascular disease. *THE CIRCULATION FRONTIER* : 10, 2006
- 14) Kilbourn, K. J., Levy, S., Staff, I., Kureshi, I., *et al.* : Clinical characteristics and outcomes of neurogenic stress cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 3104 : 61-66, 2012

## *A clinical study on severe neurogenic stress cardiomyopathy after subarachnoid hemorrhage*

Tatsuya Haboshi<sup>1)</sup>, Kenji Yagi<sup>2)</sup>, Yoshiteru Tada<sup>2)</sup>, Norihisa Matsushita<sup>2)</sup>, Yasuhisa Kanematsu<sup>2)</sup>, Mika Bando<sup>3)</sup>, Yuka Ueda<sup>1,3)</sup>, Hirotsugu Yamada<sup>3)</sup>, Junichiro Satomi<sup>2)</sup>, Kyoko Nishi<sup>1,2)</sup>, Masataka Sata<sup>3)</sup>, and Shinji Nagahiro<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Department of Neurosurgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>3)</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

## SUMMARY

Neurogenic stress cardiomyopathy (NSC) is caused by catecholamine excess and/or sympathetic nerve activation, presented as a transient cardiac wall motion abnormality. It is reported to occur in 4-15% of patients suffering from subarachnoid hemorrhage (SAH). Of particular concern, severe NSC leading to cardiac dysfunction is especially important to consider when treating SAH patients in the acute stage because it could affect the prognosis of SAH and the timing of surgery. Currently, the incidence of severe NSC and risk factors are not well characterized. In the present study, we reviewed the medical records of 85 patients (20 men, 65 women) who were admitted and treated for ruptured cerebral aneurysms at Tokushima University Hospital during the period from January 2010 to May 2012. NSC occurred in five patients (5.9%), and three of those patients (3.5%) showed severe NSC with cardiac dysfunction. NSC was observed only in patients with poor SAH-grade, and those resulting in severe cardiac dysfunction were all in women. Notably, the incidence of severe NSC was particularly high in female patients with poor SAH-grades (17.6%). We reported the morbidity of severe NSC in patients with SAH. It is important to pay special attention to severe NSC in female patients, particular those with poor SAH-grades.

Key words : neurogenic stress cardiomyopathy, subarachnoid hemorrhage, sympathetic nerve

---

## 原 著

---

### 喫煙防止教育前後における高校生の喫煙に対する態度と意識の変化

奥田 紀久子<sup>1)</sup>, 中瀬 勝 則<sup>2)</sup>, 近 藤 和 也<sup>1)</sup>, 谷 洋 江<sup>1)</sup>, 岩 佐 幸 恵<sup>1)</sup>,  
谷 岡 哲 也<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>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

<sup>2)</sup>中瀬医院

(平成24年10月1日受付) (平成24年10月22日受理)

将来の喫煙を阻止するためには、喫煙防止教育を早期に開始することが肝要で、喫煙習慣が形成されやすい高校在学時や卒業後に向けた、適切な時期と内容による教育介入が必要である。

本研究では喫煙防止教育前後の高校生のたばこに対する意識や態度を明らかにし、今後の喫煙防止教育のあり方を検討するための基礎的資料とすることを目的として調査を実施した。調査対象はA県内の高校生680名である。喫煙防止教育を実施し、その前後及び8ヵ月後の3回、「タバコに対する態度・Belief」尺度を用いて喫煙に対する考え方や態度の変化を測定した。喫煙防止教育の直後は、得点が有意に上昇し、喫煙に対して否定的な意識に変化したものの、8ヵ月後には1項目を除いてその効果は継続していなかった。教育効果の持続には、性差や家族内の喫煙者の有無が関係していた。今後の喫煙防止教育は、対象の特性に適した介入方法と時期を検討し、効果の継続を補強するアプローチが必要であることが示唆された。

喫煙が人の健康に及ぼす影響は周知の事実であり、低年齢での喫煙開始や喫煙期間の長期化によって被害は重大になるため、早期の喫煙防止対策の開始が重要である。近年、わが国では健康増進法やがん対策基本法等の保健施策、学校教育等における喫煙防止教育の社会的啓発活動によって、成人の喫煙率は減少傾向にある<sup>1)</sup>。未成年においてもこの傾向は顕著で、1996年に18.0%であった高校生男子の習慣的喫煙率が2007年には4.9%に低下し、同様に女子では4.6%から1.6%にまで減少している<sup>2)</sup>。それに伴って中・高等学校での喫煙に関する生徒指導や

健康教育のあり様も大きく変化した。平成20年から改定が開始された新学習指導要領<sup>3)</sup>では、変化の激しいこれからの社会を生きる子どもに、子ども自身が自ら考え判断し対応する力や、たくましく生きるための健康や体力を含めた生きる力の育成に重点が置かれている。すなわち、たばこの害や恐ろしさのみを伝える知識偏重の教育から、受動喫煙からの主体的な回避も含めたライフスキルの獲得のための教育に変容している。

本研究の対象地域では、県医師会と教育委員会との間に、喫煙・飲酒・薬物乱用防止教育の推進に向けた協定が結ばれたことが、小・中・高等学校における喫煙防止教育の充実の大きな推進力となった。平成22年度には、県内のほぼすべての小・中・高等学校で喫煙防止教育が実施されている<sup>4)</sup>。しかしながら、教育の内容や時間、担当者は各学校の裁量にゆだねられており、対象生徒の特性に焦点化した喫煙防止教育の実施が十分とはいえない状況である。特に喫煙率の男女差が明白であるとともに、母親の喫煙が子どもに及ぼす影響は多大であること<sup>5)</sup>、喫煙に対する考え方や態度にも性差があること<sup>6,7)</sup>等を鑑みると、男女の喫煙に対する考え方や態度の特性、教育効果の傾向を明らかにした上で、効果的で継続的な喫煙防止教育の検討が重要である。本研究は高校生を対象とした喫煙防止教育の前後における教育効果を調査、検証し、今後の喫煙防止教育のあり方を検討することを課題としている。

#### 目 的

本研究は、喫煙防止教育前後の高校生のたばこに対す

る意識を明らかにし、今後の喫煙防止教育のあり方を検討するための基礎的資料とすることを目的とした。

## 方 法

平成22年7月から24年3月にA県立高等学校3校の1学年に在籍し、喫煙防止教育を受けた生徒680名を対象とした。

各校が喫煙防止教育として7月に実施した講演会の前日または当日の朝のホームルーム時に第1回目、講演会直後のホームルーム時に第2回目、及び講演8ヵ月後の3月を第3回目として、ほぼ同内容のアンケート調査を行った。質問項目は性別、家族喫煙者の有無、野津による「喫煙に対する態度・Belief」尺度<sup>8-10)</sup>とした。「タバコに対する態度・Belief」尺度は、12項目から構成され、各項目について、そう思う～そう思わないまでの5段階に、それぞれ1～5点を配点し、合計したものを尺度スコアとした。スコアが高いほど喫煙に対して否定的なイメージを持っているものと評価するものである。

喫煙防止教育は県医師会所属の同じ講師が3校ともに担当し、講演の内容と構成は表1の通りとした。講義と質疑応答を含め約50分とし、動画や写真を含むスライドを用いて視覚、聴覚に訴える教授方法を取り入れた。アンケートは各クラスの学級担任に配布と回収を依頼し、回答の提出をもって調査協力への同意が得られたものとした。

得られた回答内容は数値化してコンピューターに入力し、記述統計及び、男女間、実施時期別に差の検定を

行った。統計ソフトはSAS instituteのJMP9を用い、有意確率を0.05未満として、Fisherの直接確率検定及びSteel-Dwass検定により解析した。

アンケート内容は事前に該当校の校長及び生徒指導担当教員に相談し、倫理的上問題がないことを確認し承認を得たものを使用した。また、回答が強制ではないこと、個人が特定されないことを明記し、回収時には記載した内容が、他の生徒や担任の目に触れることがないように、回答用紙を二つ折りにして、回収用の封筒に各自で投入することとした。

## 結 果

### 1. 回答者数と家族喫煙者の有無

得られた回答のうち、回答内容の欠損値がないものを有効回答とした。在籍生徒数680名に対し、有効回答は第1回目（教育前）628名（92.4%）、第2回目（教育直後）554名（81.5%）、第3回目（8ヵ月後）602名（88.5%）であった（表2）。

また、家族喫煙者の有無を表3に示した。第1回目と第2回目は全体で約5割の生徒が家族に喫煙者がいると答え、第3回目は4割強であった。家族喫煙者の割合に生徒の男女差はなく、第1回目と第3回目の間で有意な低下（Fisher  $p < 0.05$ ）がみられた。

表1. 喫煙防止教育の内容と構成一覧

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| 1) 喫煙に対するイメージや社会風潮の変遷                             |
| 2) 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） |
| 3) メディアリテラシー                                      |
| 4) 現在の国内外の喫煙率                                     |
| 5) 健康増進法による防煙対策の現状                                |
| 6) たばこに含まれる成分と病気（がん、慢性閉塞性肺疾患－COPD－、心臓病、脳卒中、不妊症等）  |
| 7) 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）           |
| 8) 受動喫煙による健康被害の重大性                                |
| 9) ニコチン依存症の正体と禁煙                                  |

表2. 回答者数

|    | 第1回目 | 第2回目 | 第3回目 | 合計   |
|----|------|------|------|------|
| 男子 | 293  | 264  | 277  | 834  |
| 女子 | 335  | 290  | 325  | 950  |
| 合計 | 628  | 554  | 602  | 1784 |

表3. 家族に喫煙者を有する人数の変化

|    | 第1回目<br>n (%) | 第2回目<br>n (%) | 第3回目<br>n (%) |
|----|---------------|---------------|---------------|
| 男子 | 148 (50.5)    | 133 (50.4)    | 124 (44.8)    |
| 女子 | 171 (51.0)    | 144 (49.7)    | 139 (42.8)    |
| 計  | 319 (50.8)    | 277 (50.0)    | 263 (43.7)    |

\*

Fisher 正確検定 \* ;  $p < 0.05$

2. 男女別喫煙に対する態度・Belief 尺度スコアの変化  
家族喫煙者の有無による喫煙に対する態度・Belief（以下喫煙 Belief とする）尺度のスコアを男女ごとに表 4 及び図 1, 2 に示した。

男子では、第 1 回目の 47.6 (±8.70) 点が第 2 回目には 49.7 (±9.19) 点に有意に上昇した ( $p<0.01$ ) が、第 3 回目には 47.9 (±8.87) 点に有意に低下していた ( $p<0.05$ )。また女子では、第 1 回目の 51.1 (±6.88) 点が第 2 回目には 53.8 (±6.81) 点に有意に上昇し、8 ヶ月後の第 3 回目には 51.8 (±7.40) に有意に低下した。グラフ化して家族喫煙者の有無別にみると、家族喫煙者のいる男子生徒は 3 回の調査にスコアの有意差がなく、家族喫煙者のいない場合には、第 2 回目のみ有意にスコアが上昇していた（図 1）。また女子生徒では家族喫煙者がいる場合は、第 2 回目にいったん上昇したスコアが第 3 回目には有意に低下するが、家族喫煙者がいない生徒は、第 1 回目と第 2 回、3 回目の間に有意なスコアの上昇がみられた（図 2）。

家族喫煙者の有無にかかわらず、全般に女子の方が得点が高かった。

3. 男女別喫煙 Belief 尺度項目ごとの得点

喫煙 Belief 尺度の各項目ごと、調査時期別の得点を男女別にそれぞれ図 3, 4 に示した。3 回の調査間について、多重比較を行った結果、男子では「多くの人がたばこをすっているがそれほど害になっているようには見えない」、「控えめにたばこをすっていればそれほど人体に害はない」、「たばこは楽しめるものである」、「楽しい気分の時の喫煙はすてきなものだ」、「普通の人であればたばこをすうに違いない」、「喫煙はイライラした時によい」、「両親はたばこをすわないで模範を示すべきである」、「わが国はもっと積極的に禁煙対策を進めるべきである」の 8 項目で、第 1 回目と第 2 回目の間で有意に得点が増加しており、そのうち「多くの人がたばこをすっているがそれほど害になっているようには見えない」の項目では、第 3 回目と第 1 回目との間にも有意差が認められた。しかし、「たばこは楽しめるものである」、「楽しい気分の時の喫煙はすてきなものだ」、「喫煙はイライラした時によい」の 3 項目では教育直後の第 2 回目の得点が上昇したものの、8 ヶ月後の第 3 回目には、有意に低下していた。

表 4. 男女別喫煙 Belief 尺度スコアの変化

| 性別 | 調査時期   | 家族喫煙者あり<br>Score (SD) | p   | 家族喫煙者なし<br>Score (SD) | p   | 全体<br>Score (SD) | p   |
|----|--------|-----------------------|-----|-----------------------|-----|------------------|-----|
| 男子 | 第 1 回目 | 46.3 (8.83)           |     | 48.9 (8.40)           |     | 47.6 (8.70)      |     |
|    | 第 2 回目 | 47.8 (9.62)           |     | 51.7 (8.33)           | **  | 49.7 (9.19)      | **  |
|    | 第 3 回目 | 46.0 (8.58)           |     | 49.4 (8.84)           |     | 47.9 (8.87)      | *   |
| 女子 | 第 1 回目 | 50.6 (7.04)           | *** | 51.7 (6.68)           | *** | 51.1 (6.88)      | *** |
|    | 第 2 回目 | 53.0 (7.48)           | *** | 54.6 (5.99)           | *** | 53.8 (6.81)      | *** |
|    | 第 3 回目 | 50.0 (7.91)           | *** | 53.1 (6.71)           | *   | 51.8 (7.40)      | *** |

Steel-Dwass 検定 \*\*\*;  $p<0.001$  \*\*;  $p<0.01$  \*;  $p<0.05$

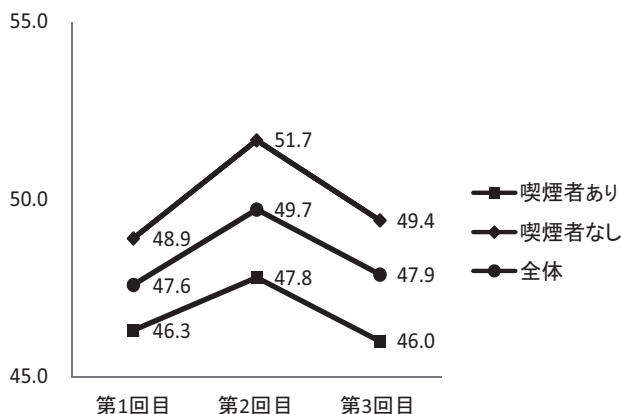


図 1. 喫煙 Belief 尺度スコアの変化 (男子)

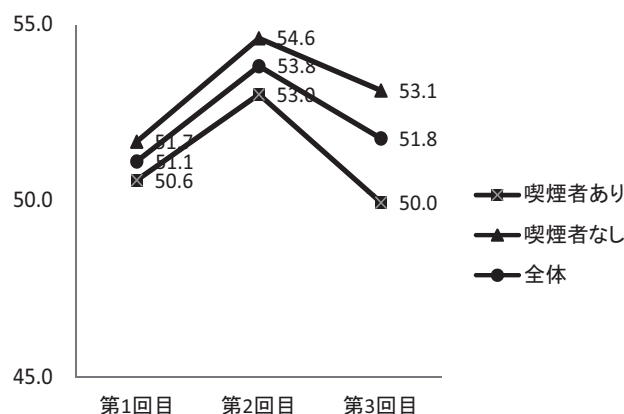


図 2. 喫煙 Belief 尺度スコアの変化 (女子)

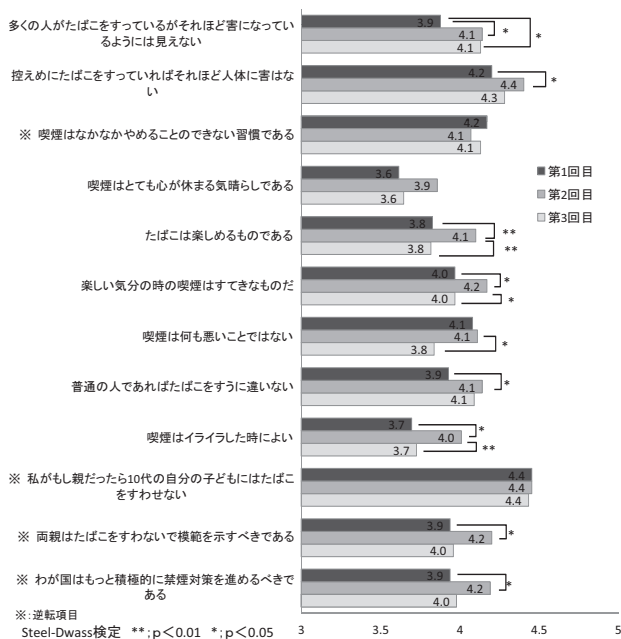


図3. 喫煙 Belief 項目別得点 (男子)

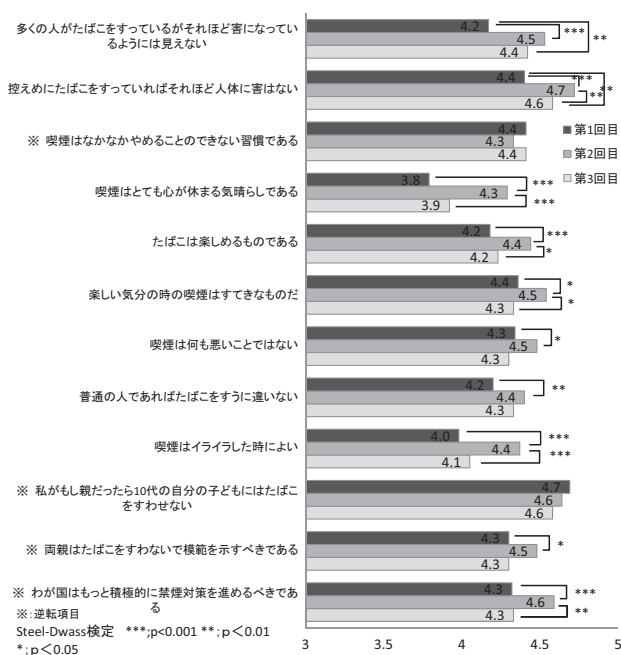


図4. 喫煙 Belief 項目別得点 (女子)

また女子では同様に第1回目と2回目の間に「多くの人がたばこをすっているがそれほど害になっているようには見えない」、「控えめにたばこをすつていればそれほど人体に害はない」、「喫煙はとても心が休まる気晴らしである」、「たばこは楽しめるものである」、「楽しい気分

の時の喫煙はすてきなものだ」、「喫煙は何も悪いことではない」「普通の人であればたばこをすうに違いない」、「喫煙はイライラした時によい」、「両親はたばこをすわないで模範を示すべきである」、「わが国はもっと積極的に禁煙対策を進めるべきである」の10項目で得点に有意な上昇があり、さらに「多くの人がたばこをすっているがそれほど害になっているようには見えない」では第1回目と3回目の間にも有意な得点の上昇がみられ、「控えめにたばこをすつていればそれほど人体に害はない」の項目は、第2回目に比べ第3回目の得点が有意に減少したものの、第1回目に比べ有意に高い得点を維持していた。「喫煙はとても心が休まる気晴らしである」、「たばこは楽しめるものである」、「楽しい気分の時の喫煙はすてきなものだ」、「喫煙はイライラした時によい」、「わが国はもっと積極的に禁煙対策を進めるべきである」の5項目では、第2回目に上昇した得点が、第3回目には有意に低下していた。

## 考 察

### 1. 喫煙防止教育による喫煙 Belief 尺度スコアの変化

本調査の対象は無作為抽出ではなく、学校側から医師会に対して喫煙防止教育の依頼があったものである。したがって、背景として学校側が在籍生徒に対する喫煙防止教育の必要性を重視し、積極的に取り組む姿勢を有する前提条件のもとでの調査である。

喫煙 Belief 尺度は、イリノイ大学が反喫煙教育研究の際に作成した質問項目をもとに、野津が開発したものである。質問項目は、喫煙の有害性・習慣性に関するもの、喫煙に対する考え方に関するもの、喫煙に関する家庭・社会環境についてのものの3領域から構成されており、高校生を対象として、喫煙に対する態度や考え方を効率よく測定することができる。近年、喫煙に対する考え方は全般的に否定的であり、喫煙防止教育の効果が期待できる環境ではあるが、おとなの模倣や、家族の喫煙の影響、友人等の影響による喫煙動機も根強い<sup>9)</sup>。文部科学省が示す学習指導要領<sup>11)</sup>では、小学生から喫煙の害について学ぶことになっており、学校教育における喫煙防止教育は、たばこが人体に及ぼす影響に関する知識の獲得に大きく寄与していると推測できる。喫煙防止教育が目指すのは、子どもが子ども自身の判断によって、生涯にわたってたばこによる健康被害を受けない行動をとる力の育成である。したがって、これらの教育の効果の持続

期間や程度を明らかにして、適宜な教育介入を行うことが重要となってくる。本調査結果は、今回実施した内容の喫煙防止教育が、高校生の喫煙に対する考え方や態度の好転に効果があったことを示している。それとともに、喫煙に対するイメージや意識と同様に<sup>12)</sup>教育効果には家族の喫煙状況や性差が関連していることも明らかとなった。男子生徒では家族内に喫煙者がいることにより、喫煙防止教育の受講後も喫煙に対する態度や考え方の変化が少ない。反対に、家族喫煙者のいない女子生徒は、8ヵ月後も喫煙に対する否定的な態度や考え方が継続している可能性を示している。大見は、高校生への喫煙防止教育実施後1ヵ月目の調査では、生徒の喫煙に関する背景による差があるとしながらも、全般に喫煙に対して否定的な考え方が継続していたと報告している<sup>13)</sup>。したがって、今後の喫煙防止教育は、適時に継続的喫煙防止の動機づけを行う工夫が必要である。高校在籍中や高校卒業後の数年間に喫煙開始のきっかけがあるという報告<sup>14)</sup>があり、大学への進学や就職により、生活環境や周囲の人的環境が大きく変化することを考えると、この時期の喫煙習慣化を阻止するための対策が不可欠であると考えられる。

## 2. 喫煙 Belief 尺度項目ごとの得点変化

項目別に検討すると、喫煙防止教育後に有意に得点が上昇した項目は、男子が8項目、女子が10項目で、一定の教育効果があったと考えられる。しかし、たばこに対する情緒的なイメージに関する項目は、全体的に得点が低く、教育直後の第2回目にも効果がみられた項目でも8ヵ月後には教育介入前と同水準にまで低下しているものがある。ただし、たばこには人体に害を及ぼすという知識に関しては、教育介入前に比べ、男女ともに、介入直後、8ヵ月後にも有意な意識の向上が継続していた。

男子の「喫煙は何も悪いことではない」の項目は、喫煙防止教育前後での変化はなく、8ヵ月後に有意に得点が減少しており、何らかの理由で喫煙に対してやや肯定的な見方に変化し、喫煙への否定的な意識が後退している。高校生のメディア利用や依存は年々加速しており<sup>15)</sup>、彼らは日々さまざまなメディアからの膨大な情報に曝露され、学校や家庭、社会生活の中でも多くの経験をする。学校教育における喫煙防止教育の役割は、ただ単に知識を教授するのみでなく、経験や情報を正しく判断し、適切な行動を選択できるスキルを形成させることが肝要である。

そのためには、川畑らの提唱する、喫煙開始に関わる

社会的・個人的要因に気づかせた上で、意思決定スキルや自己主張のコミュニケーションスキルを形成させることをねらいとした喫煙防止教育の実践が重要である<sup>16)</sup>。加えて、性別や家族の喫煙状況等、対象者の特性に焦点化した教育的アプローチの必要性が示唆された。

## 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。

また、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) 厚生労働省：平成22年国民健康・栄養調査。24-26：2012
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 野田隆：子どもの受動喫煙の影響とその対策。小児歯科臨床，11：12-20，2006
- 6) S. Clayton：Gender differences in psychosocial determinants of adolescent smoking. Journal of School Health，61：115-120，1991
- 7) Waldron, I.：Patterns and causes of gender differences in smoking. Social Science & Medicine，32：989-1005，1991
- 8) 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
- 9) 野津有司：青少年の喫煙に関する調査研究第1報－高校生の喫煙率及び喫煙状況について－。学校保健

- 研究, 26 : 571-579, 1984
- 10) 野津有司 : 青少年の喫煙に関する調査研究第2報－高校生の喫煙行動に関する諸要因の検討－. 学校保健研究, 27 : 190-200, 1985
- 11) 文部科学省 : 小学校学習指導要領. 東京書籍, 2008
- 12) 奥田紀久子 : 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. 四国医学雑誌, 68 : 131-138, 2012
- 13) 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
- 14) 漆坂真弓, 木村紀美, 齋藤昭, 吉田光子 他 : A県内の大学生・専門学校生の喫煙の実態. 青森県立保健大学雑誌, 10 : 175-190, 2009
- 15) 内山雅人 : デジタルメディア社会と高校生. 月刊高校教育, 41 : 28-35, 2008
- 16) 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

## *Changes in high school students' attitudes towards smoking habits before and after the smoking prevention education*

*Kikuko Okuda<sup>1)</sup>, Katsunori Nakase<sup>2)</sup>, Kazuya Kondo<sup>1)</sup>, Hiroe Tani<sup>1)</sup>, Yukie Iwasa<sup>1)</sup>, and Tetsuya Tanioka<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>Department of Nursing, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Nakase Clinic, Tokushima, Japan

## SUMMARY

In order to prevent the smoking habit, it is important to start a smoking prevention education (SPE) earlier. Implementing educational intervention with appropriate timing and content is necessary during and after the high school years when a smoking habit is easily formed. The purpose of this research was to clarify high school students' attitudes and beliefs towards smoking before and after SPE and to examine how to provide optimal SPE in the future. The subjects were 680 high school students in the A prefecture. The SPE was implemented, their attitudes and beliefs towards smoking habit were measured using a scale of "belief and attitude towards smoking habits", and its changes were assessed before and after the education and eight months later. The scores showed significant change in negative attitude toward smoking habit immediately after the SPE. However, the survey after eight months showed the SPE effects were not maintained except one item. Gender and the presence or absence of smokers in their family was involved in the continuation of the effects of SPE. It was suggested that it is necessary to have an appropriate intervention method to the subjects' characteristics and the optimal intervention timing should be discussed and an approach to reinforce the continuance of effects of SPE are required for the SPE in the future.

Key words : preventing smoking education, high-school students, effect of education, attitudes towards smoking habits



---

## 原 著

---

# 終末期がん患者においても DESIGN-R による褥瘡治癒予測は可能か？ — 比較的軽症の褥瘡はほぼ予測通りに治癒する —

三 木 仁 司\*, 住 友 美智子, 加 藤 三 貴, 蔭 山 千 歩

医療法人若葉会近藤内科病院褥瘡防止委員会

\*現所属：医療法人倚山会田岡病院乳腺甲状腺科

(平成24年10月2日受付) (平成24年10月30日受理)

最近 DESIGN-R 合計点から褥瘡治癒までの期間が予測できることが報告された。そこで一般患者よりも褥瘡が治癒しにくい終末期がん患者にも DESIGN-R 合計点で褥瘡の治癒予測が可能か検討した。緩和ケア病棟で褥瘡に対しラップ療法を施行した入院患者33例を対象とし、DESIGN-R 合計点と治癒までの期間および転帰を検討した。その結果、終末期がん患者においても9点以下の軽度の褥瘡で比較的全身状態が良ければ概ね予測通りの1ヵ月未満の治癒期間であった。しかし、全身状態が悪く褥瘡が治癒しないままに死亡した例が多く、特に10点以上の褥瘡で治癒した例はみられなかった。終末期がん患者においても比較的軽症の褥瘡であれば DESIGN-R による褥瘡治癒予測が可能ではないかと思われた。

## はじめに

終末期がん患者に発生する褥瘡の特徴はがん悪液質症候群による栄養状態の低下などのためなんといってもその難治性にある<sup>1,2)</sup>。生命予後が限られた患者に対して褥瘡のケア目的を治癒とするのか、患者の苦痛軽減を最優先にするのか現場で悩むことも多い。そのために眼前の褥瘡の治癒予測が事前にある程度たてば治療方針の決定に大いに役立つものと思われる。

2002年日本褥瘡学会から褥瘡ケア用創部アセスメントツールとして DESIGN が発表され<sup>3)</sup>、各患者の褥瘡重症

度や経過を評価するのに役立ってきた。しかし DESIGN では予測妥当性が検討されていなかったもので、2008年第3期日本褥瘡学会学術教育委員会から DESIGN の改訂版である DESIGN-R が発表された<sup>4)</sup>。その結果、患者間での褥瘡重症度の比較が DESIGN-R にて初めてできるようになったばかりか、最近 DESIGN-R 合計点から褥瘡治癒までに要する期間を予測することもある程度可能と報告された<sup>5)</sup>。それによると合計点が9点以下であれば1ヵ月未満、18点以下であれば3ヵ月未満に治癒し、19点以上であれば治癒までに3ヵ月以上要すると予測されると報告されている。上記報告はすべての褥瘡患者を対象としており、一般の栄養状態がそれほど悪くない患者に発生する褥瘡より明らかに治癒しにくいと考えられる終末期がん患者でも治癒予測が適応できるかどうかは判明していない。

そこで今回われわれは、終末期がん患者においても DESIGN-R 合計点で褥瘡の治癒予測が可能かどうかを検討した。

## 対象及び方法

2009年6月から2010年12月までの19ヵ月間に当院緩和ケア病棟に入院した終末期がん患者で褥瘡に対しラップ療法を施行した患者33例を対象とした。当院ではラップ療法以外の褥瘡ケアも行っているが、治療方法による検

討結果への影響を避けるために今回の検討ではラップ療法を施行した患者のみとした。ラップ療法を施行した理由は、1) 終末期がん患者においては褥瘡の処置自体が体位交換に伴う苦痛や疼痛などを与える可能性があり、その点ラップ療法は非常に簡便な方法で創部交換時に患者にほとんど苦痛を与えることがない、2) 褥瘡に対する治療効果も従来の治療方法とほぼ同等ではないかなどとする報告<sup>6,7)</sup>があることからである。われわれも本検討を開始する前に16例の褥瘡を有する終末期がん患者に対し文書で同意を得た後、ラップ療法を行いその有効性を検討した<sup>8)</sup>。その結果、褥瘡の47%が平均16.2日で治癒し、さらに治癒はしなかったものの縮小がみられたのが26%存在した。またケアに参加した緩和ケア病棟看護師のアンケート調査でも14名中13名がラップ療法の有効性を認め、看護師全員が「ラップ療法が従来の治療と比較し少なくとも劣ることはないであろう」と答えていた。

本検討の際もラップ療法を施行する前には本療法が非医療用材料を用いる療法であること、また十分なエビデンスが蓄積されておらず日本褥瘡学会のガイドラインにも記載されていない治療法であることなどを文書で説明したうえで患者および家族から同意を得て十分な知識と経験を持った医師の責任のもとで行った。検討項目は性、年齢、癌腫名、DESIGN-R 合計点（最高点）および褥瘡ケア開始後の転帰、経口摂取量である。多発褥瘡例では合計点のもっとも高い褥瘡のみを解析対象とした。経口摂取量に関して喫食率が70%以上でほぼ正常人と同程度に摂取できた例は3点、30～70%で中程度に減少した例は2点、30%未満で著明に減少した例は1点の点数をつけ検討した。ラップ療法の具体的方法は、体温近くに温めた水道水で褥瘡を洗浄後、褥瘡周囲にワセリンを塗布し食品用ラップないし穴あきポリエチレンで覆う方法を用いた。滲出液が多い例は穴あきポリエチレンを採用し、その外側に滲出液吸収目的で高分子ポリマー剤を含んだ材質で被覆した。ラップ療法後の転帰は治癒例の場合は合計点測定日から治癒までの期間を、治癒前に死亡した例では合計点測定日から死亡までの期間を求め、DESIGN-R 合計点により下記のように2群に分けて検討

した。すなわち一般患者に発生した褥瘡に対し標準的治療を行った場合1ヵ月未満に治癒すると考えられるDESIGN-R 合計点9点以下の群と、治癒するまでに1ヵ月以上要すると考えられているDESIGN-R 合計点10点以上の2群に分けて検討を行った。本研究における終末期がん患者とは予後6ヵ月以内と考えられる担がん患者を指し、それ以外の患者を一般患者として区別した。なお、対象者の臨床データについては個人情報に配慮したうえで厳重に管理し、また個人が特定できないように倫理的に配慮した。

## 結 果

### 1. 性、年齢、癌腫名

33例の性別は、男性21例、女性12例で、年齢は32歳から89歳に分布し72±14歳（平均±SD）であった。癌腫も多岐にわたり肺癌8例、胃癌6例、頭頸部癌5例、婦人科癌4例、胆管・膵癌3例、泌尿器科癌3例、大腸癌2例、その他2例であった。

### 2. DESIGN-R 合計点の分布

DESIGN-R 合計点は9.3±9.5（平均±SD）で比較的軽症例が多いようであった（図1）。具体的には、一般患者の褥瘡であれば1ヵ月未満に治癒すると思われるDESIGN-R 合計点9点以下の患者が25例、1～3ヵ月未

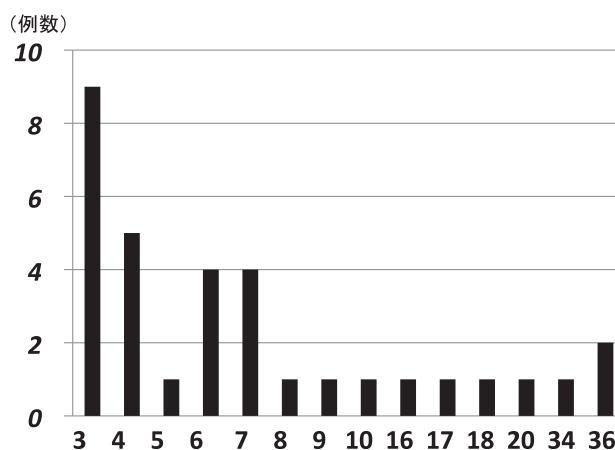


図1. DESIGN-R 合計点の分布

満に治癒すると思われる10点から18点の患者が4例、19点以上の患者が4例であった。

### 3. DESIGN-R 合計点別の検討 (表1)

DESIGN-R 合計点が最高点を示した日は他院から転院時に既に褥瘡を有していた患者では入院日と一致し、入院中に褥瘡が発生した患者では褥瘡発見時と一致した。

#### 1) DESIGN-R 合計点9点以下の患者 (n=25)

DESIGN-R 合計点が9点以下の終末期がん患者25例のうち生存中にラップ療法で治癒したのは13例存在した。従来の予測通り1ヵ月未満に治癒したのは12例で、1～3ヵ月未満に治癒したのは1例であった。治癒しないままに死亡した患者は12例あり、死亡時期は褥瘡ケア開始から1ヵ月未満に死亡した患者が10例、1～3ヵ月未満に死亡した患者が1例、約4ヵ月で死亡した患者が1例であった。

次に9点以下の患者25例を1ヵ月未満に治癒した12例とその他の13例の2群に分け、年齢、経口摂取量との関連性を検討した。その結果、年齢に関して両群とも70歳代前半で両群間に有意差は認められなかった (表2)。

表1 DESIGN-R 合計点と褥瘡ケア (ラップ療法) の転帰

| 1) 治癒例 (n=13)<br>治癒までの期間 | DESIGN-R 合計点 |       |      |
|--------------------------|--------------|-------|------|
|                          | ≤ 9          | 10～18 | ≥ 19 |
| 1ヵ月未満                    | 12           | 0     | 0    |
| 1～3ヵ月                    | 1            | 0     | 0    |
| 計                        | 13           | 0     | 0    |

| 2) 死亡例 (n=20)<br>死亡までの期間 | DESIGN-R 合計点 |       |      |
|--------------------------|--------------|-------|------|
|                          | ≤ 9          | 10～18 | ≥ 19 |
| 1ヵ月未満                    | 10           | 4     | 4    |
| 1～3ヵ月                    | 1            | 0     | 0    |
| 3ヵ月以上                    | 1            | 0     | 0    |
| 計                        | 12           | 4     | 4    |

表2 DESIGN-R: 9点以下の年齢、経口摂取量

|       | 1ヵ月未満に治癒した例                            | その他      |
|-------|----------------------------------------|----------|
| 例数    | 12                                     | 13       |
| 年齢    | 74±10                                  | 71±11    |
| 経口摂取量 | (正常: 3, 中程度減少: 2, 著明に減少: 1)<br>2.2±0.9 | 1.4±0.8* |

\*: p<0.05

しかし、経口摂取量に関しては1ヵ月未満に治癒した群 (n=12) は2.2±0.9 (平均±SD)、その他の群 (n=13) は1.4±0.8であり、有意に1ヵ月未満に治癒した患者の群で経口摂取量が多かった (p<0.05)。

#### 2) DESIGN-R 合計点10点以上の患者 (n=8)

本検討対象中、DESIGN-R 合計点10点以上の患者は8例存在した。しかし、全例治癒しないままに1ヵ月未満に原病死した。経口摂取に関してはほぼ正常人と同程度に摂取できていた例は1例のみで、8例中5例は著明に減少していた。

## 考 察

終末期がん患者ではほとんどの患者ががん悪液質症候群の状態で低アルブミン血症やるい瘦が認められ、さらに疼痛、呼吸困難、全身倦怠感などの身体症状や、うつ状態、せん妄などの精神症状による活動性の低下が相まって一般患者に比較し褥瘡発生リスクがかなり高いといわれている<sup>9)</sup>。青木によると緩和ケア病棟では常時10～15%と高率の患者が褥瘡を有していると述べており<sup>10)</sup>、藤岡も本邦の一般入院患者における褥瘡発生率5.8%に比較し終末期がん患者では約17%と明らかに高率であったと報告している<sup>2)</sup>。このように終末期がん患者においては褥瘡が容易に発生しやすく、一旦褥瘡が発生すると圧迫と組織耐久性の低下を除去しえない宿主側の問題点により治癒までに長期間を要すると考えられる<sup>1)</sup>。さらに終末期がん患者では生存期間が限られていることから、結果的に生存期間中に褥瘡が治癒する可能性はかなり低くなると考えられる。以上より終末期がん患者では一般患者と異なる褥瘡ケアの目標設定を考慮しなければならないと考えられている。祖父江は、患者の推定余命と褥瘡治癒期間のどちらが長いのか? また、褥瘡治癒によりQOLは向上できるのか? を考慮し、積極的褥瘡ケアを行うべきかどうかを検討しなければならないと述べている<sup>11)</sup>。一般患者と違い終末期がん患者では、治癒を目指すための褥瘡ケアそのもの、すなわち褥瘡の治療薬剤や

ドレッシング材の交換・洗浄などを行うための一定体位の持続や体圧分散のための頻回な体位交換などが患者にとり非常な苦痛となり、結果的に患者のQOL低下につながる危険性がある。これらのことから終末期がん患者における褥瘡ケアの目標を設定するためにも褥瘡の治癒期間を予測することは非常に重要と思われる。

日本褥瘡学会の第1期学術教育委員会から2002年に褥瘡ケア用創部アセスメントツールとしてDESIGNが公表され褥瘡の重症度分類、経過評価に役立ってきた<sup>3)</sup>。しかしDESIGNでは予測妥当性が検討されていなかったため2008年DESIGN-Rが発表され<sup>4)</sup>、初めて異なる患者間での褥瘡の重症度が比較できるようになった。さらに2010年にはDESIGN-Rの合計点で褥瘡治癒までの期間が予測できることが報告された<sup>5)</sup>。その報告によるとDESIGN-R合計点が9点以下であれば約8割の褥瘡が1ヵ月未満に治癒し、1ヵ月では治癒しなくとも18点以下であれば約6割は3ヵ月未満に治癒することが、19点以上であれば約8割は3ヵ月では治癒しないことが予測できると述べられている。しかし、この報告はすべての褥瘡患者を対象に研究されたもので、一般褥瘡に比較しきわめて難治性である終末期がん患者の褥瘡に適応できるのかどうか不明であった。そこで今回、緩和ケア病棟に入院した終末期がん患者の褥瘡を対象にDESIGN-R合計点で治癒予測が可能かどうか検討を行った。

その結果、DESIGN-R合計点が9点以下の25例のうち1ヵ月未満に死亡した10例は治療効果の検討期間が短すぎるため評価不可能と判断すると、評価可能な症例の80% (12/15例) は1ヵ月未満に治癒したことになり、終末期がん患者においてもDESIGN-R合計点で治癒予測がある程度可能ではないかと思われた。本来難治性であろうと考えられている終末期がん患者の褥瘡が一般褥瘡と同様な治癒傾向を示したのはなぜであろうか？最近、水原らによりラップ療法は標準治療法と比べてまったく遜色のない治療法であることも報告されており<sup>12)</sup>、ラップ療法を行ったことが上記のような結果になった理由かもしれないと思われた。ただし非医療用材料を用いたラップ療法にて敗血症などを発症した症例も報告されて

おり<sup>13)</sup>、最近医療材料として開発された孔開きポリウレタンシートなどの創傷被覆材を用いるなど慎重な褥瘡管理が必要と思われる。

一方、褥瘡の治癒に1ヵ月以上要すると予測されるDESIGN-R合計点10点以上の場合、全例治癒することなく1ヵ月以内に死亡していた。すなわち、終末期がん患者の生命予後が限定的であるため治癒までに長期間要すると考えられる比較的重度な褥瘡は治癒が望めないと思われ、この点が終末期がん患者における大きな問題点である。以上これらの結果から、終末期がん患者においても比較的軽症の褥瘡であればDESIGN-R合計点による治癒予測はある程度可能と思われ、褥瘡の治療方針の決定にDESIGN-Rは大変有用と思われた。

さらにわれわれは、このDESIGN-R合計点を用いて終末期がん患者の褥瘡に対する治療方針を以下のように行っはどうかと考えている。DESIGN-R合計点が9点以下で患者の経口摂取量が比較的あり1ヵ月以上生存が望めると判断されれば、治癒を目標に体圧分散のための体位交換や体圧分散寝具の使用などによる積極的な褥瘡ケアを行う。しかし10点以上であれば治癒を期待するのは困難であるため患者のQOLを下げないことを最優先とし、また褥瘡ケアにて患者に苦痛を与える結果とならないよう十分注意すべきであると考えている。

## 文 献

- 1) 落合豊子：がん患者の症状緩和－褥瘡－。緩和医療学, 8: 402-406, 2006
- 2) 藤岡正樹, 田崎公：褥瘡対策施行後の褥瘡発生237例の検討－末期癌患者に発生する褥瘡取り扱いに対する提言－。褥瘡会誌, 8: 49-53, 2006
- 3) 森口隆彦, 宮地良樹, 真田弘美, 大浦武彦 他：「DESIGN」褥瘡の新しい重症度分類と経過評価のツール。褥瘡会誌, 4: 1-7, 2002
- 4) 立花隆夫, 松井優子, 須釜淳子, 中山健夫 他：学術教育委員会報告－DESIGN改訂について。褥瘡会誌, 10: 586-596, 2008

- 5) 古江増隆, 真田弘美, 立花隆夫, 須釜淳子 他: 第3期学術教育委員会報告—DESIGN-R 合計点の褥瘡治癒に対する予測妥当性. 褥瘡会誌, 12: 141-147, 2010
- 6) 小藪美鈴, 前山シズ子, 荒井久美子, 井口藤子 他: ターミナル期で褥瘡を有する在宅患者へのラップ療法の効果. ナーシング, 27: 106-111, 2007
- 7) 田中智水, 矢野目英樹, 今井仁美, 山田亜紀 他: 高度の低栄養状態症例におけるプラスチックフィルムを用いたウェットドレッシング療法(ラップ療法)による褥瘡治癒効果の検討. 相澤病院医学雑誌, 5: 15-18, 2007
- 8) 尾方敬子, 平井順子, 秋山啓太郎, 山口敏宏 他: 終末期がん患者の褥瘡におけるラップ療法の有効性について. 第15回日本緩和医療学会学術大会プログラム・抄録集: 286, 2010
- 9) 高橋純: 褥瘡の予防とケア—褥瘡発生後のケア—. がん看護, 14: 732-735, 2009
- 10) 青木和恵: 終末期がん患者の褥瘡に向き合う—褥瘡ケアから緩和ケアとしての褥瘡ケアへ—. 看護技術, 52: 11-13, 2006
- 11) 祖父江正代: エンドオブライフ患者の安楽のケア—褥瘡ケア—. がん看護, 16: 368-373, 2011
- 12) 水原章浩, 尾藤誠司, 大西山大, 武内謙輔 他: ラップ療法の治療効果—ガイドラインによる標準法との比較検討—. 褥瘡会誌, 13: 134-141, 2011
- 13) 平山薫, 太田真裕美, 盛山吉弘: ラップ療法および開放性ウェットドレッシング療法施行中に敗血症性ショックとなり搬送されてきた2事例の報告. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌, 14: 102, 2010

## *Prognostication of pressure ulcers in patients with end-stage cancer determined using DESIGN-R*

*Hitoshi Miki, Michiko Sumitomo, Miki Kato, and Chiho Kageyama*

*Pressure Ulcer Committee, Kondo-Naika Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Recently, it has been reported that the total scores of the depth, exudates, size, inflammation/infection, granulation, necrosis, and pocket-rating (DESIGN-R) tool might be useful for predicting the duration of healing of pressure ulcers. Because pressure ulcers in patients with end-stage cancer are thought to be very difficult to heal compared with general pressure ulcers, the validity of DESIGN-R for prognostication of pressure ulcers in patients with end-stage cancer was evaluated. The subjects were 33 cancer patients with pressure ulcers in a palliative care unit. For the patients in relatively good condition, most pressure ulcers with total DESIGN-R scores of nine or less healed within 1 month in response to wrap therapy, as expected from a recent report. However, pressure ulcers with total scores of ten or more did not heal. Thus, DESIGN-R may be useful for prognostication of pressure ulcers even in patients with end-stage cancer.

Key words : pressure ulcer, end-stage cancer, DESIGN-R, prognostication of healing, wrap therapy

## 症例報告 (第8回若手奨励賞受賞論文)

### Erlotinib で induction therapy を行ったⅢ A 期 非小細胞肺癌の1手術例

坂本 晋一<sup>1)</sup>, 梶浦 耕一郎<sup>2)</sup>, 滝沢 宏光<sup>2)</sup>, 中川 靖士<sup>2)</sup>, 池田 真由美<sup>2)</sup>,  
古川 尊子<sup>2)</sup>, 森本 雅美<sup>2)</sup>, 西野 豪志<sup>2)</sup>, 後藤 正和<sup>2)</sup>, 中川 美砂子<sup>2)</sup>,  
山本 洋太<sup>2)</sup>, 古北 由仁<sup>2)</sup>, 武知 浩和<sup>2)</sup>, 吉田 光輝<sup>2)</sup>, 川上行 奎<sup>2)</sup>,  
田所 由紀子<sup>2)</sup>, 先山 正二<sup>2)</sup>, 近藤 和也<sup>5)</sup>, 坂東 良美<sup>3)</sup>, 岡崎 弘泰<sup>4)</sup>,  
後東 久嗣<sup>4)</sup>, 西岡 安彦<sup>4)</sup>, 丹黒 章<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体防御腫瘍医学講座胸部・内分泌・腫瘍外科

<sup>3)</sup>同 環境病理学分野

<sup>4)</sup>同 呼吸器・膠原病内科

<sup>5)</sup>同 臨床腫瘍医療学分野

(平成24年11月2日受付) (平成24年11月26日受理)

#### 背 景

1985年以降, わが国における死因の第一位は悪性新生物である。部位別にみると肺癌による死亡が近年では第一位となっており, 死亡数は年間約7万人で増加傾向にある<sup>1)</sup>。また, 肺癌の多くは根治困難な進行期の状態で発見されることが多いため, 全身化学療法が重要な役割を果たしてきた。標準的治療として第三世代抗癌剤+プラチナ製剤の2剤併用療法が用いられているが, 近年, 分子標的薬の開発が進み, その中の幾つかが優れた臨床効果をもたらしている。そのような薬剤の一つにEpidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKI) がある。EGFRはerbB受容体ファミリーに属する膜貫通型受容体蛋白で, EGFなどの増殖因子が結合すると細胞内チロシンキナーゼの自己リン酸化が起こり, 受容体が活性化され下流のシグナル伝達系が順次活性化される。その結果, 癌細胞の増殖, 血管新生, 浸潤, 転移, アポトーシスの抑制が起こる。EGFRは多くの固形癌で過剰発現し, 予後不良因子とされている。EGFR-TKIは細胞内のEGFRチロシンキナーゼの

ATP結合部位にATPと競合的に結合し, EGFRの自己リン酸化を阻害することにより, 癌増殖のシグナル伝達を阻害し, EGFR遺伝子変異がある進行再発肺癌において, 優れた抗腫瘍効果が期待できるうえに血液毒性をほとんど認めない薬物として期待されている<sup>2)</sup>。しかし, 術前治療としてEGFR-TKIを用いた報告は数少なく<sup>3)</sup>, 術後化学療法としての報告例も少ない。今回われわれはEGFR-TKIの一つであるErlotinibで術前療法後に手術を行った症例を経験したのでこれを報告する。

#### 症 例

症例: 41歳, 男性

主訴: 胸部異常陰影

生活歴: 喫煙歴15本/日×15年 (BI: 225)

現病歴: 検診にて胸部異常陰影を指摘され受診となった。

現症: 身長: 175cm, 体重: 65kg, 血圧: 120/70mmHg, 脈拍: 60回/分, 整, SpO<sub>2</sub>: 97% (room air), PS: 0, Hugh-Jones: I, 身体所見に特記すべきことなし。



血液検査所見 (Table 1) : CEA の高値を認めた。

胸部レントゲン：左下肺野に37×31mm の腫瘍影を認める (Figure 1)。

胸部 CT：左下葉 S<sup>8</sup>に35×33mm の腫瘍を認め、#11リンパ節が17×15mm、#7リンパ節が21×12mm と腫大していた (Figure 2A-C)。

PET-CT：原発巣の SUVmax は7.4、#11リンパ節の SUVmax は3.4、#7リンパ節の SUVmax は9.6であった (Figure 3A, B)。その他部位に異常集積を認めなかった。

気管支鏡下生検で左 S<sup>8</sup>の腫瘍は Adenocarcinoma と診断され、EGFR 遺伝子変異 (exon 19 deletion) を認めた。以上より cT2aN2M0 stage III A と判断した。放射線

化学療法もしくは EGFR-TKI による術前導入療法を考慮した。本症例では exon 19 deletion を認めたことより、EGFR-TKI の効果を期待し、Erlotinib (150mg/day) の内服を開始した。CEA は継時的に漸減していき、投与42日目には正常範囲内となった (Figure 4)。投与45日目の胸腹部 CT では左下葉の腫瘍は17×11mm、#11リンパ節は14×6 mm、#7リンパ節は8×3 mm に縮小 (縮小率=86.4%) し、RESIST:PR と判断した (Figure 2D-F)。同様に PET-CT では原発巣の SUVmax は1.3に低下し、#11リンパ節、#7リンパ節では FDG の集積を認めなかった (Figure 3C, D)。ycT1aN0M0 stage I A と診断し手術を施行した。Erlotinib の投与期間は89日でありその間認められた有害事象は Grade 1 の斑状丘状皮疹、口腔粘膜炎症、GOT/GPT 上昇、Grade 2 の口唇炎であり Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

手術所見：手術は胸腔鏡補助下に行った。左下葉の腫瘍は癒着化しており、#11リンパ節と舌区肺動脈の起始部が固く固着しており肺動脈血管鞘内でも剥離不可能であったため、予定していた左肺下葉切除に舌区切除を追加した。#7リンパ節は周囲組織と固く癒着していたものの剥離可能であった。手術時間は5時間59分、出血量は180ml であった。

組織学的所見：原発巣においては、核の腫大した異型

Table 1. Erlotinib 投与前の血液検査所見

| 《Hematology》        |          | 《Biochemistry》 |           | 《Immunology》    |           |
|---------------------|----------|----------------|-----------|-----------------|-----------|
| WBC                 | 6800/μl  | T-Bil          | 1.0mg/dl  | CRP             | 0.05mg/dl |
| RBC                 | 466万/μl  | GOT            | 18IU/L    |                 |           |
| Hb                  | 15.4g/dl | GPT            | 17IU/L    |                 |           |
| Hct                 | 45.6%    | LDH            | 189IU/L   |                 |           |
| MCV                 | 97.9fl   | ALP            | 268IU/L   | 《Tumor markers》 |           |
| MCH                 | 33.1pg   | γ-GTP          | 29IU/L    |                 |           |
| MCHC                | 33.8g/dl | TP             | 8.1g/dl   | CEA             | 23.4ng/ml |
| PLT                 | 37.7万/μl | BUN            | 10mg/dl   | CYFRA           | 2.6ng/ml  |
| 《Coagulation study》 |          | Cre            | 0.77mg/dl | Pro GRP         | 36.5pg/ml |
| PT                  | 11.9秒    | Na             | 142mEq/L  | QFT             | (-)       |
| PT-INR              | 1.02     | K              | 4.5mEq/L  |                 |           |
| PT 活性               | 96.0%    | Cl             | 103mEq/L  |                 |           |
| APTT                | 31.3秒    | BS             | 95mg/dl   |                 |           |
| FIB                 | 363mg/dl | HbA1c          | 5.1%      |                 |           |

CEA : 23.4ng/ml と高値を認め他異常を認めない。

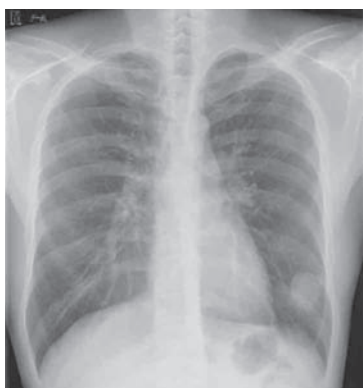


Figure 1. 初診時胸部レントゲン写真  
左下肺野に37×31mm の腫瘍陰影を認める。

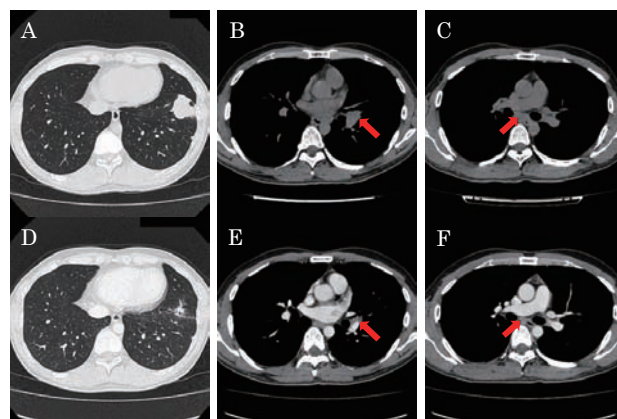


Figure 2. 胸部 CT (A-C: Erlotinib 投与前, D-F: Erlotinib 投与後) 左下葉 S<sup>8</sup>に38×33mm の腫瘍 (A)、#11リンパ節の17×15mm の腫大 (B)、#7リンパ節の21×12mm の腫大 (C) を認め、Erlotinib 投与後には左下葉 S<sup>8</sup>の腫瘍は17×11mm (D)、#11リンパ節は14×6 mm (E)、#7リンパ節は8×3 mm (F) と縮小を認めた。

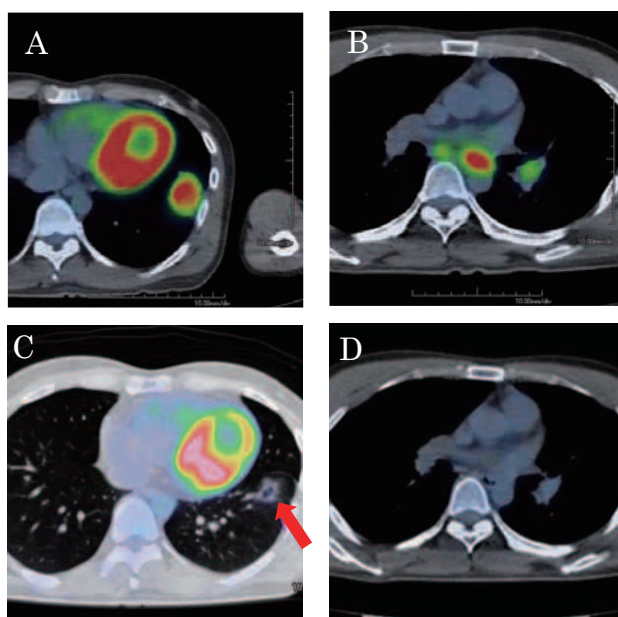


Figure 3. PET-CT (A-B: Erlotinib 投与前, C-D: Erlotinib 投与後) 原発巣の SUVmax は7.4 (A), #11リンパ節の SUVmax は3.4, #7リンパ節の SUVmax は9.6 (B) で, Erlotinib 投与後は原発巣の SUVmax は1.3 (C) に低下し, #11, #7リンパ節では FDG 集積を認めなかった (D)。

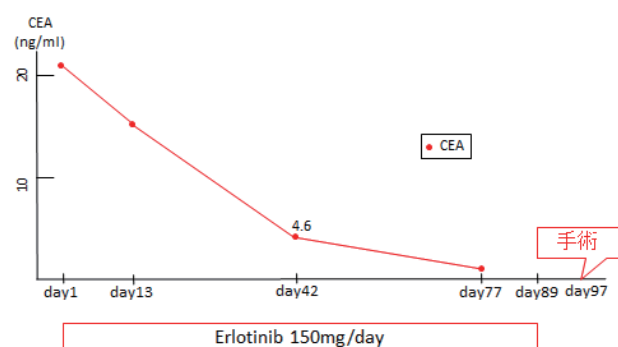


Figure 4. Erlotinib 投与中の CEA の推移  
投与開始42日で CEA : 4.2 と正常範囲内へ改善した。

細胞が乳頭状構造や管状構造をとりながら増殖し、癌組織周囲には強い線維化を認めた (Figure 5A, B)。#11リンパ節、#7リンパ節に少数の変性の加わった異型細胞を認め、こちらも強い線維化を認めた (Figure 5C, D)。最終診断は ypT1bN2M0 stage IIIA (PL0, v(+), ly(+), br(-), pa(-), pv(-), Eflb) であったが、抗腫瘍効果は得られ EGFR-TKI は効果的であった。また、提出した切除標本の原因巣より EGFR 変異を再度解析した結果、依然 exon 19 deletion を認め、exon 20

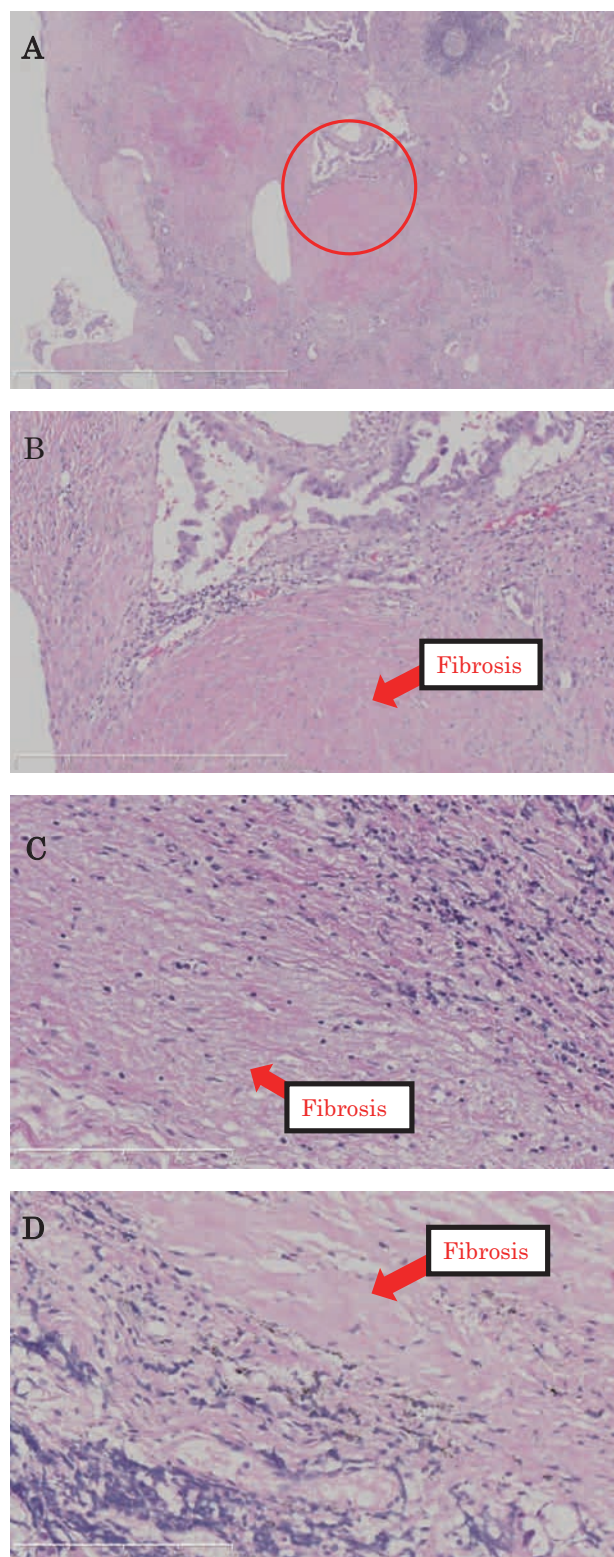


Figure 5. 摘出病変の組織学的所見 (A, B: 左下葉, C: #7リンパ節, D: #11リンパ節)  
核の腫大した異型細胞が乳頭状構造や管状構造をとりながら増殖し、癌組織周囲には強い線維化を認めた (A, B)。リンパ節に少数の変性の加わった異型細胞を認め、周囲に強い線維化を認めた (C, D)。

T790M の変異も認めなかった。

術後経過：術後経過は良好で、合併症なく12日目に退院となった。EGFR 遺伝子変異（exon 19 deletion）を術後も認めたため、術後30日目より術後療法として Erlotinib 150mg/day の内服を開始し、現在も投与継続中である。術後5ヵ月で再発兆候は現在認めていない。

## 考 察

肺癌は病期により手術療法、放射線療法、抗癌剤による化学療法を組み合わせ治療が行われる。臨床病期Ⅰ・Ⅱ期の切除成績は、他の治療による成績よりも明らかに良好とされており、外科治療による病巣の完全切除が肺癌根治のため最も重要な治療手段である。一方、Ⅲ期以上の症例での切除成績はいまだ不良であり、肺癌診療ガイドラインでも放射線化学療法や化学療法を含めた集学的な治療が推奨されている<sup>4)</sup>。

本症例では診断時にN2（#7リンパ節）であり、術前導入療法を考慮した。本症例は生検材料でEGFR 遺伝子変異（exon 19 deletion）を認めていた。遺伝子変異を有する症例では、EGFR-TKI の奏効率が約70～80%と高く<sup>5)</sup>、術前化学療法として高い治療効果を期待できると考え、EGFR-TKI（Erlotinib）による治療を選択した。これにより原発巣及びリンパ節の著明な縮小が認められた。

EGFR-TKI の特徴として従来の抗癌剤に高頻度で認めていた骨髄抑制、脱毛、消化器症状の副作用の出現が少ないことが挙げられる<sup>6)</sup>。特に骨髄抑制を認めにくいことより、術前治療としてのEGFR-TKI 群は全身状態を良好に保ったまま手術に挑むことが可能となる。よって、術前導入療法に有用であると考えられる。

しかし、EGFR-TKI の1つの問題はほとんどの症例で約1年後に薬剤の耐性化が問題となることである<sup>7)</sup>。耐性化の機序としてはexon 20のcodon 790において、スレオニンからより大きいメチオニンへの変異（T790M）が二次的に加わりEGFR-TKI との結合阻害が起こるものと、MET 遺伝子の増幅によりリン酸化が起こりEGFR-TKI 下流のシグナル伝達系が順次活性化されることが挙げられる<sup>8)</sup>。よって、Erlotinib の用途期間を3ヵ月と

し手術を行った。また、術後に提出した組織からも耐性化を認めなかったため術後療法としてErlotinibの投与を再開した。

手術中の問題点としてはEGFR-TKIの強い抗腫効果に伴い強い線維化が生じ、周囲組織との強い癒着が生じることが考えられる。そのため本症例では予定術式に加え舌区切除を余儀なくされた。

また、術前治療としてのevidenceは今のところ確立されておらず、EGFR-TKIを術前導入療法に用いた場合の生存期間についてはevidenceがないのが現状である。術前治療の期間に関しても一定の見解はなく、われわれも3ヵ月間Erlotinibを投与し画像所見より十分な抗腫瘍効果が得られていると判断し手術を施行したが、最終診断ではypT1bN2M0 stageⅢAであり結局downstageまでには至っていなかった。

以上のように未だ、EGFR-TKIを術前導入療法として使用するには課題が残されているが、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌におけるfirst lineとしてのEGFR-TKIの有用性は確立されており<sup>9)</sup>、術後化学療法においても有効とする報告<sup>10)</sup>も認められている。よって、今後新たに術前治療としての有用性の検証が待たれるところである。本例のような症例の集積が必要と思われる。

## 文 献

- 1) 厚生労働省 [http://www.mhlw.go.jp/toukei\\_hakusho/toukei/index.html](http://www.mhlw.go.jp/toukei_hakusho/toukei/index.html)
- 2) 棚井千春, 大江裕一郎: 治療とマネジメント肺癌の分子標的治療. 臨床と研究, 86(7): 865-870, 2009
- 3) Eva, E., Henk, E., Renato, A., Hendrik, J., *et al.*: Tumor Response and Toxicity of Neoadjuvant Erlotinib in Patients With Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J. Clin. Oncol., 30: 2731-2738, 2012
- 4) 日本肺癌学会 編: EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2005年版. 2005, pp. 77-97
- 5) Toshimi, T., Yuichiro, O., Hiromi, S., Koji, T., *et al.*: Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Increased Copy Numbers Predict Gefitinib Sensitivity in Patients With Recurrent Non-Small-Cell

- Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 23 : 6829-6837, 2005
- 6) 江口研二 編集：肺癌診療マニュアル
- 7) 磯部和順, 秦美暢, 佐藤敬太, 佐野剛 他：上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者における耐性獲得時の T790M 変異検索の有用性. *JJLC*, 52 : 279-283, 2012
- 8) 光富徹哉：肺癌における EGFR-TKI の感受性と獲得耐性. *実験医学*, 25(17) : 2635-2640, 2007
- 9) Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., *et al.* : Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC) : a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 13 : 239-46, 2012
- 10) Yelena, Y., Bernard, J., Maureen, F., Marc, Ladanyi, *et al.* : Impact on Disease-Free Survival of Adjuvant Erlotinib or Gefitinib in Patients with Resected Lung Adenocarcinomas that Harbor EGFR Mutations. *Thorac. Oncol.*, 6 : 569-575, 2011

## *A surgical case of stage III A non-small cell lung cancer with EGFR-TKI as induction therapy*

*Shinichi Sakamoto<sup>1)</sup>, Koichiro Kajiura<sup>2)</sup>, Hiromitsu Takizawa<sup>2)</sup>, Yasushi Nakagawa<sup>2)</sup>, Mayumi Ikeda<sup>2)</sup>, Takako Furukawa<sup>2)</sup>, Masami Morimoto<sup>2)</sup>, Takeshi Nishino<sup>2)</sup>, Masakazu Goto<sup>2)</sup>, Misako Nakagawa<sup>2)</sup>, Yota Yamamoto<sup>2)</sup>, Yoshihito Furukita<sup>2)</sup>, Hirokazu Takechi<sup>2)</sup>, Mitsuteru Yoshida<sup>2)</sup>, Yukikiyo Kawakami<sup>2)</sup>, Yukiko Tadokoro<sup>2)</sup>, Shoji Sakiyama<sup>2)</sup>, Kazuya Kondo<sup>5)</sup>, Yoshimi Bando<sup>3)</sup>, Hiroyasu Okazaki<sup>4)</sup>, Hisatsugu Goto<sup>4)</sup>, Yasuhiko Nishioka<sup>4)</sup>, and Akira Tangoku<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>Center for Post-graduate Medical Education Hospital, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Department of Thoracic Endocrine surgery and Oncology, Institute of Health Bioscience, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

<sup>3)</sup>Department of Molecular Environmental pathology, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

<sup>4)</sup>Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

<sup>5)</sup>Department of Oncological Medical Services, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

### SUMMARY

[*Background*] Erlotinib, epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), is effective for advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutation. However, the report of Erlotinib as induction therapy is rare. We report a surgical case of NSCLC with Erlotinib as induction therapy. [*Case*] A 41-years-old man, diagnosed left lung adenocarcinoma with EGFR mutation (exon19 deletion), was referred to our hospital. CT showed that the tumor was 35mm in S<sup>8</sup> of the left lung and #7 lymphnode was swelling markedly (cT2aN2M0 stage III A). He took Erlotinib (150mg/day) for 12weeks at first because of EGFR mutation positive. The evaluation of Erlotinib was partial response in RESIST. He could take radical operation as lower lobe and lingual segment resection, because CT showed bulky #7 got smaller significantly. There was no postoperative complication. The pathological finding was adenocarcinoma (papillary& acinartype), PL0, v(+), ly(+), br(-), pa(-), pv(-), Ef: 1b, (ypT1aN2M0 stage III A). He has taken adjuvant therapy (Erlotinib 150mg/day) for 28weeks. There is no recurrence six months after operation. [*Conclusion*] It is possible that Erlotinib as induction-therapy is very effective in patients with EGFR mutation like this case; however there is no evidence of EGFR-TKI as induction therapy. It is necessary to validate the effectiveness of Erlotinib as induction therapy.

Key words : NSCLC, EGFR-TKI, EGFR-mutation, induction-therapy, adjuvant-therapy



## 症例報告 (第8回若手奨励賞受賞論文)

### プロテインC活性低下を背景とし、オートマチック車への変更を契機に肺血栓塞栓症を発症したタクシー運転手の一例

松本和久<sup>1)</sup>, 仁木敏之<sup>2)</sup>, 小笠原 梢<sup>2)</sup>, 坂東美佳<sup>2)</sup>, 坂東左知子<sup>2)</sup>,  
伊勢孝之<sup>2)</sup>, 發知淳子<sup>2)</sup>, 上田由佳<sup>2)</sup>, 山口浩司<sup>2)</sup>, 竹谷善雄<sup>2)</sup>,  
岩瀬 俊<sup>2)</sup>, 富田紀子<sup>2)</sup>, 山田博胤<sup>2)</sup>, 添木 武<sup>2)</sup>, 若槻哲三<sup>2)</sup>,  
佐田政隆<sup>2)</sup>, 澤 靖彦<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup>徳島大学病院 循環器内科

<sup>3)</sup>沢内科胃腸科

(平成24年11月15日受付) (平成24年12月7日受理)

症例は60歳代男性、タクシー運転手。高血圧等で近医フォロー中であった。運転車両がマニュアルミッション車からオートマチック車に変更になり、同時期より左下肢の腫脹、疼痛が出現した。しばらく自宅で観察していたが増悪傾向のため、近医を受診し、精査目的で近医より当科に紹介された。紹介時、左外腸骨静脈以下は血栓でほぼ閉塞しており、また右肺動脈の造影欠損および軽度肺高血圧の所見を認めた。来院時の採血ではプロテインC活性の低下を認めた。下大静脈フィルター留置の後、ヘパリン・ワーファリンにて抗血栓療法を開始したところ、諸検査結果の改善を認め、第39病日には退院し、外来フォローとなった。本症例は血栓易形成状態に加え、マニュアルトランスミッション車からオートマチック車へ変更となったことで左下肢の運動が低下したことにより、深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症を発症したものと思われた。発症の契機が興味深いものであり、若干の文献的考察を加え報告する。

#### 症 例

症例：62歳、男性、タクシー運転手

主訴：左下肢の腫脹、疼痛

既往歴：高血圧、関節リウマチ

家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙歴：15本/日×40年、飲酒歴：焼酎1-2杯/日

現病歴：受診約3ヵ月前より運転車両がマニュアルミッション車からオートマチック車に変更となっていた。同時期より左足関節の疼痛・腫脹が出現し、次第に増悪するため近医を受診したところ、血液検査にてDダイマー9.0μg/dlと上昇を認めた。深部静脈血栓症を疑われ同日当科へ紹介受診された。

入院時現症 (図1)：胸部：正常肺胞音、心雑音なし。左下肢に腫脹、熱感、把握痛を認めた。

血液検査所見 (表1)：WBC 5500/μl (正常値), RBC 330万/μl (正常値), Hb 10.6g/dl (正常値), Hct 32.3% (正常値), D-dimer 10.1μg/dl (正常値), protein C 39% (正常値)

心電図 (図2)：HR 70/min, 正常洞調律, 正常軸, ST-T変化なく、特記すべき異常所見なし。

心エコー (図3)：局所壁運動なく左室駆出率67.5%と保たれているが、推定肺動脈圧52mmHgと軽度の肺高血圧を認める。

下肢血管エコー (図4)：左外腸骨静脈から左下腿にか



図 1 :

表 1 : 血液検査所見

| 末梢血液検査  |                 | 生化学検査         |           | 免疫学的検査        |           |
|---------|-----------------|---------------|-----------|---------------|-----------|
| WBC     | 5500/ $\mu$ l   | T-Bil         | 1.2mg/dl  | CRP           | 0.05mg/dl |
| RBC     | 330万/ $\mu$ l   | GOT           | 25IU/L    | LA            | 1.09      |
| Hb      | 10.6g/dl        | GPT           | 18IU/L    | protein C     | 39%       |
| Hct     | 32.3%           | LDH           | 383IU/L   | protein S     | 135%      |
| MCV     | 97.6fl          | ALP           | 258IU/L   | 抗カルジオリビン抗体(-) |           |
| MCH     | 31.8pg          | $\gamma$ -GTP | 34IU/L    |               |           |
| MCHC    | 32.8g/dl        | TP            | 6.3g/dl   |               |           |
| PLT     | 13万/ $\mu$ l    | BUN           | 11mg/dl   |               |           |
| 止血機能検査  |                 | Cre           | 0.85mg/dl | 血液ガス検査        |           |
| PT      | 11.8秒           | Na            | 141mEq/L  | pH            | 7.431     |
| PT-INR  | 0.98            | K             | 3.9mEq/L  | PCO2          | 34.6mmHg  |
| PT 活性   | 101.2%          | Cl            | 108mEq/L  | PO2           | 93.1mmHg  |
| APTT    | 29.5秒           |               |           | HCO3          | 22.5      |
| AT Ⅲ    | 68.7%           |               |           | BE            | -1.1      |
| FIB     | 433mg/dl        |               |           | O2Sat         | 97.4      |
| TAT     | 5.7ng/dl        |               |           | T-CO2         | 23.6      |
| PIC     | 0.5 $\mu$ g/dl  |               |           |               |           |
| D-dimer | 10.1 $\mu$ g/dl |               |           |               |           |

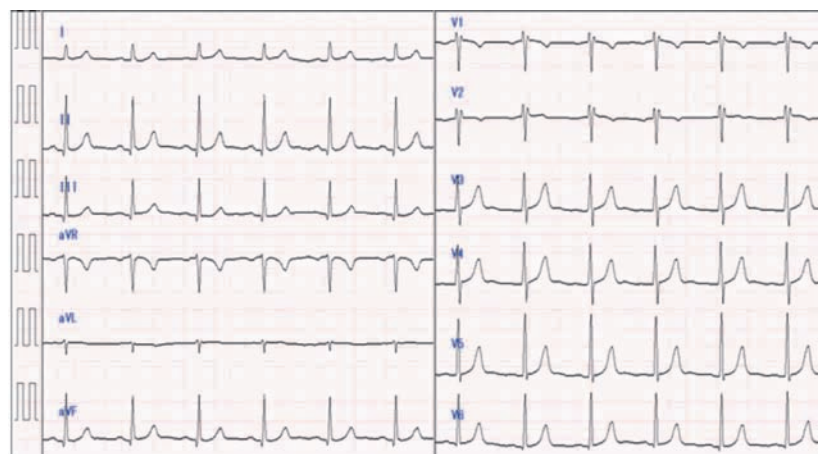


図 2 : 心電図所見。

HR 70/min, 正常洞調律, 正常軸, ST-T 変化なく, 特記すべき異常所見なし。

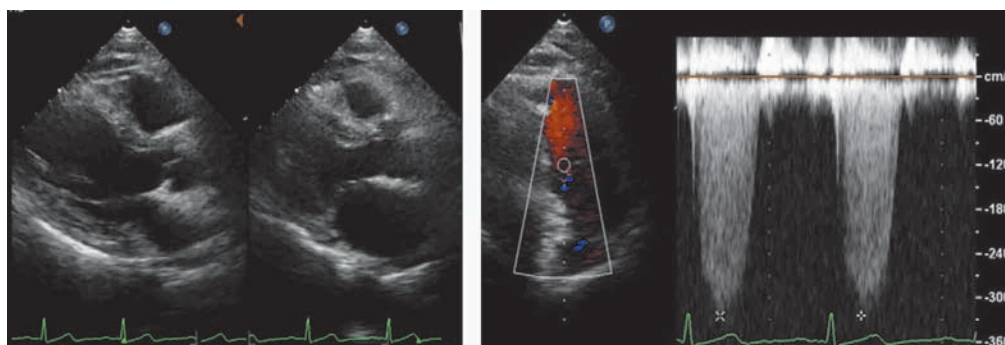


図 3 : 心エコー所見。

推定肺動脈圧52mmHg と軽度の肺高血圧を認めた。



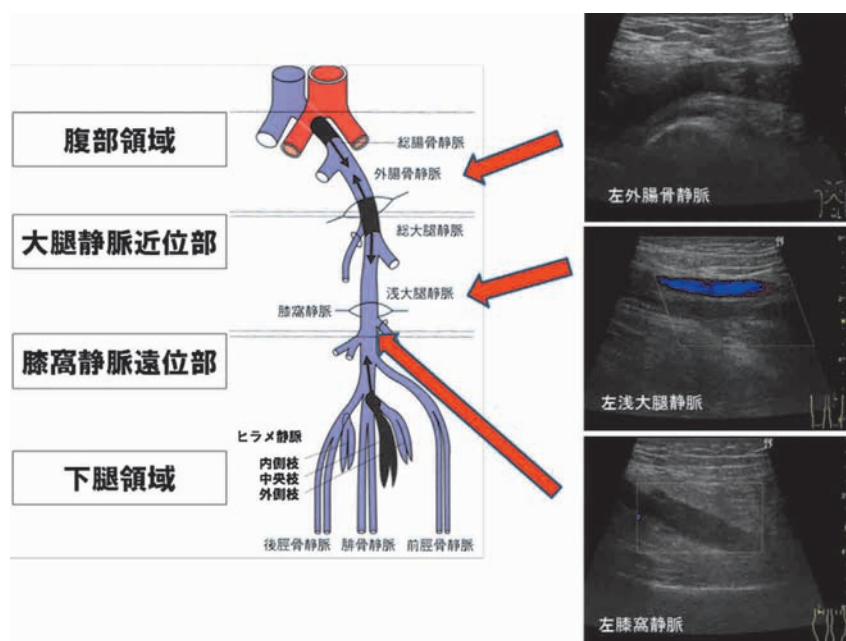


図4：下肢血管エコー所見。

左外腸骨静脈から左下腿にかけて静脈血管にカラードップラーエコーが表示されず、血流が認められない。右下肢および下大静脈には血栓認めず。

けて血栓閉塞を認める。右下肢および下大静脈には血栓認めず。

胸部・下肢造影CT（図5）：両側肺動脈、及び左下肢に広範囲に血栓像を認める。

肺血流・下肢静脈シンチグラフィ（図6）：左深部静脈の描出は不良。左下腿で側副血行路が発達。後期相にて左下腿に結節状集積多数認める。右下肢静脈の描出は良

好。両側上肺野末梢にくさび状の集積低下を認める。

入院後経過（図7）：

入院同日、下大静脈フィルターを留置し、ヘパリン・ワーファリンによる抗凝固療法を開始した。抗凝固療法に伴い D-dimer は低下し、左下肢の腫脹・熱感も改善を認めた。胸部造影CT（図8）でも第15病日では肺動

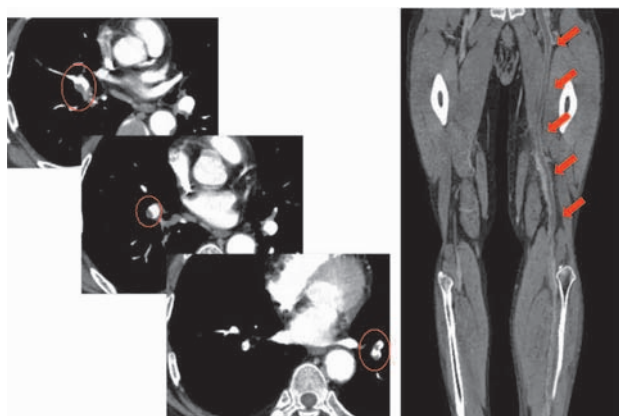


図5：胸部・下肢造影CT所見。

両側肺動脈、及び左下肢静脈に広範囲に血栓像を認める。

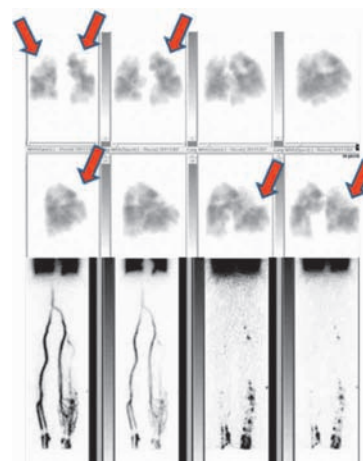


図6：肺血流・下肢静脈シンチグラフィ所見。

左深部静脈の描出は不良。左下腿で側副血行路が発達。後期相にて左下腿に結節状集積多数認める。右下肢静脈の描出は良好。両側上肺野末梢にくさび状の集積低下を認める。

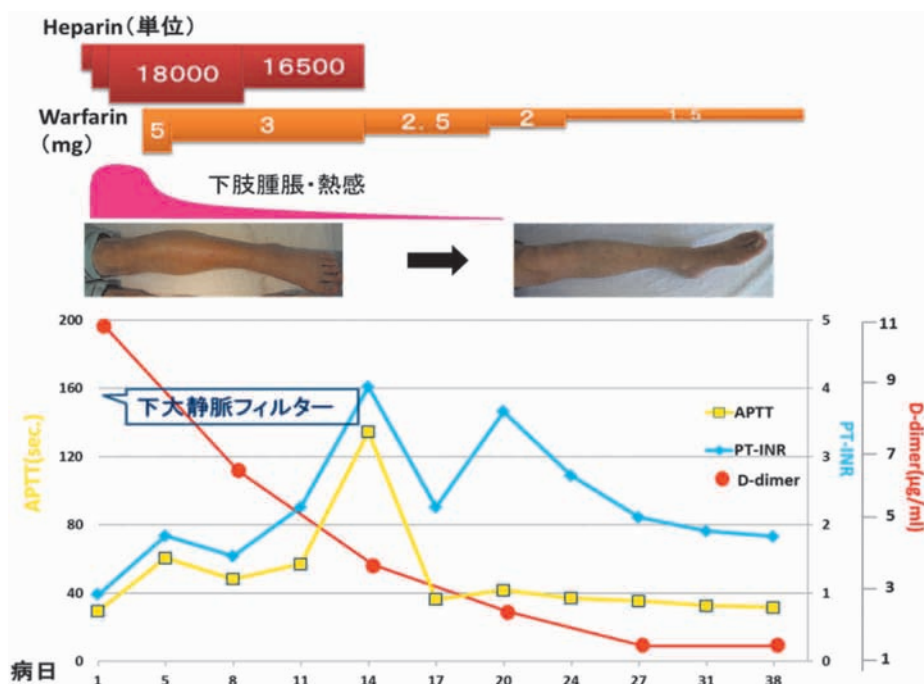
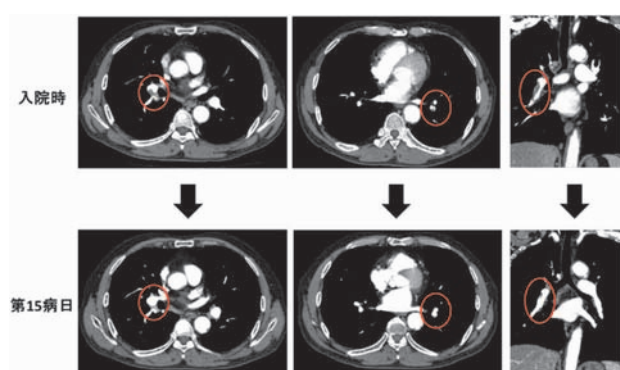


図7：入院後の経過

図8：胸部造影CT所見。  
第15病日で肺動脈血栓の大幅な縮小・消褪を認める。

脈内血栓は大幅に縮小し、消退傾向であった。経過は良好であり、外来にて抗凝固療法を継続することとし、第39病日に退院した。

## 考 察

車内で長時間同じ姿勢を保持することに関連した深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症はエコノミークラス症候群として広く知られており、機序として Virchow の3

徴の一つである血流のうっ滞が大きく関与すると考えられる<sup>1,2)</sup>。特にタクシー運転手やトラック運転手などのような長距離ドライバーなどの職種で発症しやすいとされているが、その文献的報告はわずかである<sup>3-5)</sup>。深部静脈血栓症の一般的リスクファクターとして、① Protein C 欠乏症、②40歳以上、③経口避妊薬等のホルモン療法を受けている、④悪性腫瘍、⑤自己免疫疾患、⑥喫煙、⑦糖尿病、⑧肥満、⑨脂質異常症などが挙げられる<sup>6-8)</sup>。本症例では関節リウマチの既往があるが、炎症はコントロールされていた。本症例では62歳という年齢に加え Protein C 活性の低下、長時間の座位、クラッチ操作が不要となったことによる左下肢の運動低下により著明な血流のうっ滞を生じ、左下肢に局限した深部静脈血栓症を発症したものと考えられた。

タクシー運転手の勤務形態は、深夜勤務を伴う隔日交替勤務をとることが多く、1勤務の拘束時間が18時間を超えることもある<sup>9)</sup>。更に、タクシー業界ではオートマチック車の導入が進んでおり、産業衛生学の観点からできうる限りのスクリーニング検査を行い、先に挙げたようなリスクファクターが背景にある運転手には勤務中の

十分な水分摂取に加え適度の休憩，運動，さらには定期的な医療機関の受診・検査を行うことが必要であると考えられる<sup>10)</sup>。労働安全衛生法により定期的健康診断が義務付けられているが，その法定検査項目に凝固・線溶系を反映する検査項目は必須となっていない。タクシー産業に限らず，バス産業やトラック産業などにおいては地域の安全な公共交通を担う機関として運転手の健康を保持増進していくことが今後一層求められる。

## 結 語

血栓易形成状態に加え，下肢運動低下に伴うと考えられた深部静脈血栓症・肺動脈血栓塞栓症の一例を経験した。

## 文 献

- 1) Tao, K., Davenport, M.: DEEP VENOUS THROMBOEMBOLISM IN A TRIATHLETE. *The Journal of Emergency Medicine*, 38(3) : pp. 351-353, 2010
- 2) Fink, M. L., Stoneman, P. D.: Deep Vein Thrombosis in an athletic Military Cadet. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 36(9) : 2006
- 3) 加藤信孝，加藤陽子，鈴木秀俊，大西隆行 他：下大静脈フィルター留置に伴う血栓形成の処置に難渋した下大静脈血栓症・肺塞栓症の1例. *Therapeutic Research*, 30(5) : 2009
- 4) 呂彩子，村井達哉，景山則正，谷藤隆信 他：長期乗車が誘因と考えられた肺動脈血栓塞栓症による突然死の2剖検例. *Therapeutic Research*, 25(6) : 2004
- 5) 曾山明子，原正剛，澤西高佳，白川喜一 他：長距離トラック運転を契機に難治性肺血栓塞栓症を発症した若年者の1例. *心臓*, 35(7) : 527-530, 2003
- 6) Frederic, L.: Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N. Engl. J. Med.*, 345 : 779-783, 2001
- 7) Arfvidsson, B., Eklof, B., Kistner, R. L., Masuda, E. M., Sato, D. T., *et al.* : Risk factor for venous thromboembolism following prolonged air travel. *Coch Class Thrombosis. Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 14 : 391-400, 2000
- 8) Kesteven, P. J., Robinson, B. J.: Clinical risk factors for venous thrombosis associated with air travel. *Aviat. Space Environ. Med.*, 72(2) : 125-8, 2001
- 9) 船越光彦，田村昭彦，峠田和史，辻村裕次 他：タクシー運転手の腰痛に関連する要因の研究. *産業衛生学雑誌*, 45 : 235-247, 2003
- 10) 平成21年度「自動車運送事業に係る交通事故要因分析検討会」：国土交通省自動車交通局

## *Pulmonary embolism in a taxi driver with deficiency of activated protein C due to changing the car from manual transmission to automatic transmission*

Kazuhisa Matsumoto<sup>1)</sup>, Toshiyuki Niki<sup>2)</sup>, Kozue Ogasawara<sup>2)</sup>, Mika Bando<sup>2)</sup>, Sachiko Bando<sup>2)</sup>, Takayuki Ise<sup>2)</sup>, Junko Hocchi<sup>2)</sup>, Yuka Ueda<sup>2)</sup>, Koji Yamaguchi<sup>2)</sup>, Yoshio Taketani<sup>2)</sup>, Takashi Iwase<sup>2)</sup>, Noriko Tomita<sup>2)</sup>, Hiroyuki Yamada<sup>2)</sup>, Takeshi Soegi<sup>2)</sup>, Tetsuzo Wakatsuki<sup>2)</sup>, Masataka Sata<sup>2)</sup>, and Yasuhiko Sawa<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduated school, Tokushima, Japan

<sup>3)</sup>Sawa Clinic, Tokushima, Japan

### SUMMARY

A 62-year-old man, who was a taxi-driver, presented to our hospital for further examination and treatment of deep venous thrombosis (DVT) suspected in another clinic. Before 3 months of consultation, he had changed his taxi from manual transmission car to automatic transmission car. Around the same time, he had complained progressively worsening left pedal edema and pain. When he consulted our hospital, blood examination showed elevated D-dimer and deficiency of protein C. A venous ultrasound showed an occlusive DVT in left lower extremity through an external iliac vein. A contrast-enhanced computed tomography showed bilateral pulmonary embolism (PE) and extensive thrombus in the left lower extremity. Following hospitalization, an inferior vena cava (IVC) filter was placed in an infrarenal IVC position, and anticoagulant therapy was initiated with heparin and warfarin. His DVT and PE were managed successfully with anticoagulant therapy, and pedal edema was improved. Besides some risk factors of thrombogenicity such as age and deficiency of protein C, sitting position for long hours and decreased motion of left leg might have triggered off the thrombus formation in the left lower extremity. This report demonstrates the importance of careful follow-ups to long-distance drivers with risk factors of thrombus formation, especially about clutch operation.

Key words : deep venous thrombosis, taxi-driver, automatic transmission

## 学 会 記 事

### 第29回徳島医学会賞及び第8回若手奨励賞受賞者紹介

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

第29回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定し、第8回若手奨励賞は次の3名の方々に決定いたしました。受賞者の方々には第246回徳島医学会学術集会（夏期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は本号に掲載しております。

#### 徳島医学会賞

（大学関係者）



氏 名：越智ありさ  
生 年 月 日：昭和62年7月28日  
出 身 大 学：徳島大学医学部栄養学科  
所 属：徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体栄養学分野

研 究 内 容：筋萎縮のメカニズム解明と、筋萎縮阻害薬の開発

受賞にあたり：

この度は、第29回徳島医学会賞に選考していただき、誠にありがとうございました。選考委員の先生方ならびに関係各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

わが国は超高齢化社会を迎え、25年後には国民全体の

約3分の1が高齢者になると予測されるほどの、世界一の高齢者大国となっております。それに伴い、高齢者を含む寝たきり患者数は増加の一途を辿っており、医療費の圧迫や介護問題など、大きな社会問題となっております。

現在私は、徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部生体栄養学分野にて、筋萎縮の予防・治療法の開発を目指し研究を行っております。今回の発表では、当研究室で解明した Unloading（寝たきりや無重力）環境における筋萎縮のメカニズムと、それを阻害するペプチド Cblin について報告させて頂きました。さらなる研究により、Cblin を基にしたユビキチンリガーゼ阻害による筋萎縮阻害剤が開発されれば、世界初の治療薬となり、寝たきりで苦しむ患者の QOL の向上や宇宙飛行士の有意義な宇宙滞在のサポートに貢献できると思います、今後もその実現に向け研究を続けていく心構えです。

最後になりましたが、日頃より御指導、御鞭撻を頂いております二川健先生はじめ、諸先生方ならびに同講座の皆様へ心から感謝申し上げます。また、ペプチドの修飾を行うにあたりまして多くの御助言、御協力を賜りました同研究部機能分子合成薬学分野の根本尚夫先生にこの場をお借りし厚く御礼申し上げます。

#### （医師会関係者）



氏 名：島 健二  
生 年 月 日：昭和9年2月2日  
出 身 大 学：大阪大学医学部  
所 属：川島病院

研 究 内 容：徳島県医師会糖尿病対策班（第1次、第2次）活動の成果

受賞にあたり：

この度は第29回徳島医学会賞に選考くださり、有難うございました。選考委員会の諸氏をはじめ、関係各位に感謝いたします。

徳島県は平成5年より連続して（平成19年を除く）糖尿病死亡率全国1位の不名誉な状態にあります。平成16年徳島県医師会は、この状態からの脱却を目指して、糖

尿病対策班を立ち上げ糖尿病予防活動を開始しました。本対策班は医師、歯科医師、栄養士、保健師などの医療従事者のみでなく行政官をも含んだ構成員から構成され、従って、その活動は広域で包括的なものになりました。

一般住民を対象にした糖尿病対策活動は色々な組織、地域において実施されていますが、その活動の成果は必ずしも明らかではありません。本研究の目的は、平成16～21年、6年間の本対策班の活動の成果を県民健康栄養調査、国民健康栄養調査をもとに評価することにあります。県民健康栄養調査は平成9年、15年、22年に実施され、そのうち平成9年、15年の成績の比較で本対策班活動開始前6年間の、また、平成15年と22年の成績の比較で活動開始後6年間の糖尿病関連データの変化から対策班活動の有用性を評価しました。さらに、ほぼ同時期に実施された国民健康栄養調査成績から全国的な状況の推移を求め、県民健康栄養調査成績の推移と比較しました。

対策事業は6年間継続的に展開しましたが、前半平成16～18年度第1次と後半平成19～21年度第2次で活動の力点がやや異なりました。第1次対策班事業は短期的対策と称せられるべきもので、県民に対する啓蒙活動にその力点が置かれました。第2次対策班事業は実際に行動に移すことに力点が置かれ、中でも特に班員の属する職種が連携して有機的に事業を展開することを目指しました。

県民健康栄養調査、国民健康栄養調査成績を比較して次のようなことが明らかになりました。平成9、15年の対比：耐糖能障害者（19.5%→25.3%）、肥満者の割合（28.7%→31%）の増加。平均歩数の有意な減少（6838→6228）。平成15、22年の対比：耐糖能障害者の割合の減少（25.3%→23.6%）（全国では有意な増加：23.0%→27.0%）、肥満者の割合の減少（31.0%→27.1%）、平均歩数不変（6228→6210）（全国では著減：7103→6426）。平均総エネルギー摂取量の有意な減少（1927→1856）。健診等の受診率の有意な増加（43.4%→61.6%）などです。

活動前6年間では糖尿病関連指標の多くが増悪しましたが、6年間の活動後は改善あるいは増悪が抑制され、活動の有用性が検証されました。ただ、この成果は糖尿病対策班のみの活動によるものでなく、県下の諸組織が一丸となって実施してきた活動の結果によるものと思われ、この機会に、共に努力してきた関係各位に感謝する

とともに、今後も活動を継続されることを希望する次第です。

#### 若手奨励賞



氏 名：羽星辰哉  
生 年 月 日：昭和63年3月11日  
出 身 大 学：徳島大学医学部医学  
科  
所 属：徳島大学病院卒後臨  
床研修センター

研 究 内 容：くも膜下出血に続発した重症の Neuro-genic stress cardiomyopathy の検討

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第8回若手奨励賞に選考頂き誠にありがとうございます。選考して頂きました先生方、並びに関係者各位の皆様には深く感謝申し上げます。

くも膜下出血に Neurogenic stress cardiomyopathy (NSC) が続発することはよく知られていますが、その重症度はさまざまで、手術や予後に影響を与えるような高度心機能低下を呈する重症の場合もあり注意が必要です。高度心機能低下をきたした重症 NSC を見逃さないために、その発生頻度や危険因子等は重要であるため、今回、くも膜下出血に続発する重症 NSC についての検討を行いました。

当院での診療記録の後ろ向き解析により、重症 NSC は特に閉経後女性かつ重症のくも膜下出血例において高頻度に出現したという結果が得られました。私が脳神経外科研修中に経験した代表症例も、閉経後女性における重症のくも膜下出血でした。続発した重症 NSC に対して保存的加療を行い全身状態の改善を図った後に、くも膜下出血の晩期手術を施行し、その後の経過は良好でした。

今回の結果から、くも膜下出血後に血圧低下あるいは心電図異常を認めた場合は NSC を考慮し、心臓超音波検査により迅速に診断することが非常に重要であると感じました。

最後になりましたが、脳神経外科での研修期間終了後にも関わらず、本研究を行うにあたりご指導ご鞭撻を頂きました徳島大学脳神経外科学永廣教授、八木先生、多田先生、スタッフの皆様方には心より御礼申し上げます。

また日頃よりご指導・ご支援下さる卒後臨床研修センターの佐田先生、西先生、上田先生、渡部先生、梶浦先生、スタッフの皆様方にも心より御礼申し上げます。



氏 名：坂本晋一<sup>さかもとしんいち</sup>  
 生 年 月 日：昭和62年 6 月17日  
 出 身 大 学：徳島大学医学部医学  
 科  
 所 属：徳島大学病院卒後臨  
 床研修センター

研 究 内 容：Erlotinib で induction therapy を行った  
 III A 期

非小細胞肺癌の 1 手術例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第 8 回若手奨励賞に選考頂き誠にありがとうございます。選考して頂きました先生方、並びに関係者各位の皆様方に深く感謝申し上げます。

現在、わが国における死因の第一位は悪性新生物であり、部位別にみると肺癌による死亡が近年では第一位となっております。早期肺癌の切除成績は、他の治療による成績よりも明らかに良好とされており、外科治療による病巣の完全切除が肺癌根治のため最も重要な治療手段とされています。しかしながら、肺癌の多くは根治困難な進行期の状態で発見されることが多いため、全身化学療法が重要な役割を果たしています。近年の飛躍的な分子生物学の発展に伴い、その成果が臨床にも取り入れられるようになってきました。われわれが術前化学療法として用いた Erlotinib (EGFR-TKI) もその一種であり、優れた臨床効果を期待することができます。本症例でも術前化学療法として Erlotinib を用いて高い縮小効果を得ることができ手術を施行することが可能となりました。また、Erlotinib による術後化学療法の効果を期待し現在も投与しております。

EGFR-TKI を術前導入療法、術後化学療法として使用するには依然課題が残されていますが今後新たに有用性の検証が期待され、本例のような症例の集積が今後必要であると痛感しました。

最後になりましたが、研修期間中にも関わらずこのような機会を与えてくださり、また非常に多くのご指導を

賜りました呼吸器外科、呼吸器・膠原病内科、環境病理の諸先生方に、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。また、日頃より御支援くださる卒後臨床研修センターの佐田先生、西先生、梶浦先生、上田先生、渡辺先生、スタッフの皆様方に心より御礼申し上げます。



氏 名：松本和久<sup>まつもとかずひさ</sup>  
 生 年 月 日：昭和60年 6 月19日  
 出 身 大 学：徳島大学医学部医学  
 科  
 所 属：徳島大学病院卒後臨  
 床研修センター

研 究 内 容：プロテイン C 活性低下を背景とし、オートマチック車への変更を契機に肺血栓  
 栓症を発症したタクシー運転手の一例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第 8 回若手奨励賞に選考頂き誠に有難うございます。選考して下さいました先生方、並びに関係者各位の皆様方に深く感謝申し上げます。

深部静脈血栓症はエコノミークラス症候群として世間でも広く知られている疾患の 1 つですが、肺血栓栓症の合併により致命的になるケースもあり、その予防管理は極めて重要であります。深部静脈血栓症・肺血栓栓症の発症には血流のうっ滞が大きく関与しており、タクシー運転手やトラック運転手のような長距離ドライバーなどの職種で発症しやすいとされています。

今回の症例を通じて、産業衛生学的観点から、タクシー産業に限らず長時間座位姿勢を保持することを余儀なくされる職業においては、血栓易形成状態が背景にあるかどうかのスクリーニング検査や、勤務形態の見直し、定期的な医療機関の受診が求められるということを強く認識致しました。

最後になりましたが、研修期間中にこのような貴重な機会を与えて下さり、御指導頂きました徳島大学循環器内科学佐田教授、仁木先生、山口先生、スタッフの皆様方に心から御礼申し上げます。

また日頃より御指導・御支援頂いております卒後臨床研修センターの佐田先生、西先生、上田先生、梶浦先生、渡部先生、スタッフの皆様にも心から御礼申し上げます。



## 学会記事

### 第245回徳島医学会学術集会（平成24年度夏期）

平成24年7月29日（日）：於 徳島県医師会館

#### 教授就任記念講演 1

アウトカム管理，チームケア，ケアリングとしての技術的能力

谷岡 哲也（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部看護管理学分野）

病院機能評価と ISO-9001 は、全国の病院の総合的なサービスを均質化するためには非常に重要な役割を果たしていると思う。しかし、それだけでは、これからの社会のニーズに応えられない。その評価項目を満たすことを目標にするだけではコンビニエンスストアと同様、医療サービスを商品に例えると規格化された商品しか並べない可能性がある（コンビニエンス病院 vs 一流病院）。病院が倒産する時代である。これからの病院に求められるものは、標準的な機能に加えてその病院にしかない独自の商品、つまり並んででも、待ってでも、患者が受けたい医療サービスをつくる必要がある。

これを達成するためには、総合的なアウトカムの管理が重要である。1) ヘルスケアシステムとしての病院がどのようなサービスを提供するか、また提供した結果としてのアウトカムをどのように設定するか、について目標を定める。2) このサービス目標を達成するためには学際的な多職種連携が必須である。これを実現するためには職種構成が鍵となり、各職種は他職種の役割を理解した上で、自分の職種役割をはっきりと認識し、他職種に理解してもらえるように表現できる必要がある。3) サービスの概念を考えたとき、その受け手は人としての患者やその家族であって、サービスを提供する医療者と受け手との相互関係によって成り立っている。サービスの利用者からすると、サービスの善し悪しを判断するのは満足感である。それを高めるためには総合的なアウトカムの管理，チームケア，ケアリングとしての技術的能力が重要となる。

#### 教授就任記念講演 2

### Quality of Life の向上を目指した統合失調症治療

友竹 正人（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部メンタルヘルス支援学分野）

医学の領域では、1970年頃から主に慢性疾患の患者を対象に Quality of Life (QOL) に関する研究が盛んに行われるようになったが、精神医学領域でも1980年代以後になって、QOL 概念が注目されるようになった。その後の研究で、QOL が単に精神症状を反映したものではないということが分かってきたこともあり、最も患者本位の評価であるという理由から、現在では治療効果を評価する際の重要なアウトカム指標の1つになっている。精神障害患者が、疾病を持ちながらも、心理的・社会的により健康度の高い生活を送れるように治療を行う必要があるため、QOL 評価は益々重要視されるようになってきている。

わが国でも、これまで、慢性精神障害の体表的な疾患である統合失調症の患者を対象に QOL に関する研究が精力的に行われてきた。この背景には、1990年代後半から、本邦で非定型抗精神病薬の使用が可能となったことがある。非定型抗精神病薬は、従来の定型抗精神病薬と比較して、幻覚・妄想などの陽性症状に対する改善効果は同等であり、それにプラスして錐体外路系の副作用や過鎮静が少なく、気分や陰性症状の改善効果も併せ持つとされており、このような薬の登場により、急性期治療後のリハビリテーション段階における心理社会的治療がより重要視されるようになってきた。統合失調症の急性期では陽性症状を中心とした精神症状の改善を直接目指した治療が優先されるが、いったん急性期を過ぎると、より包括的なアウトカム指標である QOL の向上を目指した治療が重要になる。

現在まで、薬物療法による QOL の改善や、QOL と臨床症状・副作用との関連、そして近年注目されている認知機能障害と QOL の関連についての研究が行われてきており、当日は、これまでの研究成果を踏まえ、QOL 向上のための統合失調症の治療戦略について論じたい。

## 教授就任記念講演 3

## ゲノム・エピゲノム異常を指標とするがんと遺伝疾患関連遺伝子探索研究

井本 逸勢（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人類遺伝学分野）

がんや遺伝疾患をはじめ、ほとんどのヒト疾患の発症には遺伝的要因が関わっている。今世紀初頭にヒトゲノム配列が明らかにされたことで、ゲノム情報を基盤としたヒト疾患の新しい診断、治療、予防法の開発研究や基礎研究で得られた成果を臨床医学に橋渡ししていく研究に多大な期待が寄せられ、さらに、次世代シーケンサーと IT の技術面での進展が、遺伝子異常解析研究とその臨床応用に対するさらに強い推進力として働いている。

私たちは、単一の遺伝子・ゲノム領域の生殖細胞系列での異常で生じる先天異常疾患や体細胞レベルでの多くの遺伝子異常の蓄積によって発生・進展していく癌を主な対象として、基盤となるゲノムワイドなゲノム一次構造異常解析結果をエピゲノム・遺伝子発現解析の結果とともに統合的に解析することでヒト疾患関連遺伝子を探索してきた。ゲノム・エピゲノム異常の検出にはじまり、同定した遺伝子異常の臨床・病理学的ならびに生物学的意義の解明まで行うアプローチは、病態と関連したエビデンスのある疾患関連遺伝子をリスト化でき、癌であれば分子標的薬開発の標的候補や診断・治療効果予測マーカーが得られ、また有効な治療法が得にくい先天異常疾患でも療育や予後予測に有用な情報が得られることから、臨床的有用性の高い個別化医療の実現に寄与しうる情報獲得に寄与しうると考えられる。

## 公開シンポジウム

## 徳島県の救急医療と地域医療：現状と展望

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

本藤 秀樹（徳島県医師会生涯教育委員長）

## 1. 徳島県内の救急医療の現状と課題

神山 有史（亀井病院院長）

研修医制度開始後、地域間および診療科間の医師偏在が顕著になり、徳島県内の医師数は増加していますが徳島県内でも医師不足が叫ばれています。医師の多くは徳島市周辺の県東部に多く、県西部や山間地、南部医療圏の医師数は減少しています。救急医療の分野では、救急告示病院の減少、夜間の医師不足や救急受け入れ減少、そして救命救急センターへの患者の集中、産科や小児科医減少による救急病院の選定に問題が生じています。

平成23年一年間、徳島県内で救急搬送された患者数は29079人で21年、22年より毎年1000人程度増加しています。救急搬送患者29079人のうち重傷者は4576人であり、重症患者数、救命救急センターへの患者搬送数（10421人）ともに毎年増加しています。救命救急センターへの搬送患者は病院間の転院者数よりも救急救命士の判断による搬送が著明に増加しています。全体に対する救命救急センターへの搬送割合は35.8%で21年の38.5%、22年の36.1%より減少していますが、全国平均の12%に比べると格段に集中しています。重症患者搬送中の病院照会回数が4回以上は重症搬送3473人中123人4.5%で数そして割合ともに毎年増加しており、本来重症患者を受け入れる救命救急センターが受け入れに至らなかった件数は1361人であり、21年の2489人、22年の3174人と比べると減少していますが、救命救急センターが受け入れできない状態は問題であり、しかも重症患者263人が含まれていることはより問題が大きい。

ドクターヘリが本年10月より運航開始されます。ドクターヘリは受電から5分以内に飛び立ち、災害現場で処置を開始し、病院に搬送します。災害発生から早期の治療により救済される傷病者の増加が見込めます。

救急患者の円滑な病院選定と早期の適切な治療システムが求められます。

2. 徳島大学病院脳卒中ケアユニットの経験と救急医療  
里見淳一郎、永廣 信治（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部脳神経外科学分野）

脳卒中は、昔より本邦に多い疾患であり、今もなお、ねたきりの原因の第1位である。脳卒中の克服には、予防（生活習慣病の管理、抗血栓薬の服薬指導）、発症時の急性期治療、発症後のリハビリ、2次予防のすべての局面において前方・後方連携、横の連携を要する。近年、脳卒中に対するさまざまな急性期治療（tPA療法、血

管内治療）が開発され、新たな時代に突入した。しかしながら、実際の臨床の現場においては、脳卒中発症時に専門医の即座の対応ができず、これら最新の治療をうけられない地域は多い。特に、地方都市においては、脳卒中を専門とする内科医はわずかであり、数少ない脳神経外科医が疲弊寸前に対応しているのが現状である。また、卒前・卒後教育として、実際に脳卒中の患者を受け持つ機会の無い医学生、研修医は、救急の現場で脳卒中トリアージの必要性を感じるものの、適切な対処ができないことが殆どである。徳島大学病院では、全国の大学病院に先駆けて、1999年に脳卒中ケアユニット（SCU）を開設した。以来、24時間体制で、脳卒中専門医をふくむ専門スタッフが、高度診断機器を駆使し、迅速な診断、最新・最良の治療を行っている。医学生、研修医、看護学生も脳卒中急性期治療を現場で体験し学習できている。これまでの実績、および今後の展開について紹介する。

### 3. 徳島県西部の救急医療の現状と課題

余喜多史郎（徳島県立三好病院院長）

県立三好病院における救急外来受診患者数は平成23年度7747人、一次救急患者64%、2次救急患者21%、3次救急患者4%である。3次救急患者の内訳はCPAOAが49例、重症脳血管疾患107例、急性心筋梗塞および心不全52例、重症呼吸不全27例、多発外傷9例などで、脳血管も含めた循環器疾患が52%を占めている。

救急車受入は1841台で増加の傾向にある。みよし広域連合からが84%、西部医療圏Ⅰの美馬市からは15%となっている。受入不可は21例で三好病院の救急車受入率は99.7%である。一方、みよし広域連合全体の救急搬送人員は平成23年度1958例で搬送先は三好病院が約80%、広域連合内10%、その他15%となっている。ヘリ搬送は4件（搬出2例、搬入2例）で、このうち1例がドクターヘリによる搬送であった。

このように西部Ⅱ医療圏では救急の自己完結率は93.2%（H22）と県下でも高く、その大部分を三好病院が担っている現状である。しかし、医師不足、看護師不足の中で当直回数、時間外勤務、オンコール体制等で医療従事者の負担は増大している。高齢社会を迎え、救急医療の重要性は高まることが考えられるが特に救命救急医、脳外科、循環器、小児科など医師に加え、看護師、薬剤師等の充実が望まれる。

### 4. 徳島県南部の救急医療の現状と新たな取り組み

影治 照喜、岡 博文（徳島大学病院地域脳神経外科診療部）

徳島県南部の海部郡が位置する南部Ⅱ保健医療圏では2008年以降、常勤の脳神経外科医が不在であり、県中央部に比べて十分な脳卒中治療が行えていない現状であった。さらにこの地域の基幹病院である県立海部病院では、同時期から産婦人科や小児科閉鎖に伴い一挙に医療崩壊が進行し、救急医療は維持困難になり、土曜日の救急外来の閉鎖や県中央部への救急搬送の増加が顕著になり徳島県にとっての大きな社会問題となった。

徳島大学脳神経外科教室では徳島大学学長裁量プロジェクトとして南部Ⅱ医療圏においての脳卒中患者の疫学調査を個別に行った。この調査は「海部プロジェクト」と銘打ち、平成21年10月1日から平成22年9月30日までの1年間で南部Ⅱ医療圏（美波町、牟岐町、海陽町の3町人口25624人）で発生した脳卒中患者103例と同時期に徳島大学病院SCUで治療した317例を検討した。南部Ⅱ医療圏の患者宅から脳卒中専門医在中する基幹病院への搬送平均時間は2時間16分で、大学病院のそれは40分であった。南部Ⅱ医療圏でのrt-PAが施行できた患者はわずか2名（3.5%）で同時期のSCUでは脳梗塞患者の13%に比べて極めて低い数字で、28名（50%）は3時間以内に郡内の医療機関を受診していたにもかかわらず搬送に時間を要したためにrt-PA施行ができなかった。また26名（46%）は郡内医療機関を受診までに3時間を超えていた。さらに治療後の機能的予後調査では南部Ⅱ医療圏では退院時に何らかの介護が必要な患者は73%をしめ、徳島大学SCUの46%に比べて明らかに高い傾向であった。脳卒中疾患だけでなく、心疾患、救急疾患全体の啓蒙活動の一環として徳島大学病院から医療関係者が現地に赴き、地域住民に対して2010年9月25日に美波町、2011年6月4日に牟岐町にて「海部地域のための循環器・神経・救急セミナー」を開催した。また2012年3月4日は徳島大学が主催して救急医療、道路整備、災害対策を住民と話し合う海部タウンミーティングを開催した。

現在、海部病院では徳島県からの寄付講座として総合診療医学、地域産婦人科、地域脳神経外科が設置されて診療を行っている。これにより救急患者は24時間受け入れ可能になり外来・入院患者数ともに増加している。海部病院は平成27年度には津波に備えて、高台への全面改

築移転の予定で、現在、徳島県、地域住民、医師会、地方自治体の方々と「新海部病院」のあるべき姿について整備方針の策定を行っている。慢性的な医師不足解消と医師の負担軽減を目的として、海部病院と大学病院や県立中央病院の間でITを活用してネットワーク構築をわれわれは提案している。この病院間ネットワークで全ての診療科で、「いつでも、どこでも」患者紹介や画像診断がリアルタイムに可能になる。また最先端の医療技術・医療資源が活用できることで学生・研修医教育あるいは中堅医師に対しての生涯教育も可能になる。

## 5. 地域で働く医師の現状と提言

本田 壮一（美波町国民健康保険由岐病院）

県内出身者の医学研究では、グレリン（寒川，日本学士院賞 2008）やプロテアソーム（田中啓二，同 2010）が特筆される。医学を志す者は、研究や先進医療にあこがれ、私も徳島大学や国立がんセンター（東京都）で研究に従事した。

美波町は、伊勢エビがおいしい県南の町である。私は当地の生まれで、徳島大学や関連病院を経て、2005年より当院に勤務している。この医学会には、糖尿病、医療連携、高齢者医療、医学教育、脳卒中<sup>1)</sup>、地域医療のやりがい<sup>2)</sup>、地震・津波対策、患者接遇と、積極的に発表してきた。地域にても、学術的な活動を続けている。

県内にても、大きな発見・発明がなされている。青色LEDは、阿南市で発明された。「日本紅斑熱」という感染症は、同市で発見された（馬原，1984）。糖尿病予防の目的で、阿波おどり体操（田中俊夫）が開発され、好評である。地域にて研究心を持って診療すると、国内・世界に影響を与える発見・発明につながる可能性がある。医療者がこの意気を持ち、さらに地域医療を改善したいと願う。

参考：1）本田，他：脳卒中の医療連携（県南部医療の改善をめざして）．四国医学雑誌．66巻5，6号，p163-168，2010（学会賞）

2）本田，他：持続可能な地域医療のために（5年間の経験より）．全国自治体病院協議会雑誌．50（4）p79-81，2011（優秀演題）

連絡先 由岐病院 FAX：0884-78-0533

## 公開特別講演

### 抗エイズ／HIV 研究の今

#### 1. HIV 感染症治療戦略の変遷と未来

杉浦 互（国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター感染・免疫研究部）

Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症に対する薬物治療は1987年に zidovudine (AZT) の実用化に始まる。その後1997年にプロテアーゼ阻害剤が登場すると、3剤以上の薬剤を組み合わせた多剤併用療法 (combination anti-retroviral therapy: cART) が HIV/AIDS の標準的な治療法として行われる様になる。cART の導入により HIV/AIDS の予後は大きく改善されたが、以来15年を経た今日、抗 HIV 薬剤は更に進化し、cART 初期の薬剤で認識されたさまざまな問題、容易な薬剤耐性ウイルスの誘導、短い血中薬剤半減期、重篤な副作用等を解決した新薬が登場している。これにより HIV/AIDS 患者が服薬に要する負担・努力は軽減され、アドヒアランスの維持が容易になり、薬剤耐性等による治療の失敗例は減少した。2009年にわれわれが実施した調査では薬剤耐性に起因する治療困難症例は治療を受けている患者全体の2%以下であった。また、抗 HIV 薬剤の選択肢も逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、そしてエンヴェロープを狙った融合/侵入/CCR5阻害剤と増加し、これらを組み合わせることで正常人とかわらない人生を全うできるまでに HIV の薬物治療は完成の域に達している。しかし、現在の抗 HIV 薬剤ではどのように組み合わせてもウイルスを排除しないことから、生涯にわたる抗 HIV 薬剤の服用が必要である。次なる治療薬・治療法の目標は HIV の完全なる排除＝「根治」であり、いま多くの研究者、製薬企業が「根治」を目指した治療薬開発に取り組んでいる。

cART が素晴らしい成果を上げてきたのとは対照的に、HIV 感染拡大防止の要となる予防ワクチン開発は難航しており実現の見通しは立っていない。現在も世界では毎年200万人以上、本邦でも1500人の新たな HIV 感染事例が発生しており、感染拡大防止に有効な対策は待ったなしの状況に追い込まれている。この様な状況に対して、近年抗 HIV 薬剤を用いた感染予防戦略が浮上している。2010年には南アフリカにおいて逆転写酵素阻害剤を含むゲルの腔内投与が感染予防に有効であったという報告がなされ (CAPRISA004試験, Karim 2010)、抗 HIV 薬の

予防投与の有効性が実証された。また2011年にはHIV感染者と非感染者のカップルを対象にした介入試験（HPTN052試験, Cohen 2011）が行われ、HIV感染者を早期に治療することがパートナーへの感染予防に有効であることが実証された。この二つの試験の成功を追い風に、今後益々抗HIV薬剤による予防投与戦略が考案され、推し進められると予想される。本講演では抗HIV療法の開始から25年目の抗HIV治療の現状、これから求められる治療・予防戦略について述べたい。

## 2. エイズワクチン開発：HIV感染症克服への挑戦

俣野 哲朗（国立感染症研究所エイズ研究センター長）

1981年に米国で最初のエイズ症例報告がなされて以来30年あまりが経過した今日、世界のHIV感染者数の増大は未だ深刻な状況にあり、HIV感染症の制圧は国際的に極めて重要な課題である。UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; <http://www.unaids.org/en/>) の2011年の報告では、世界のHIV感染者数は約3400万人、2010年1年間の新規感染者数は約270万人、1年間のエイズ関連死亡者数は約180万人と推定されている。アフリカを中心とした流行地域でのHIV感染拡大は、HIVに増殖・変異の場を与えることから、先進国で奏効している抗HIV薬に対する耐性変異株出現や免疫逃避変異蓄積に結びつく可能性も危惧されている。したがってグローバルな視点での感染拡大抑制に向けた取り組みが必要である。

一方、日本国内の感染者数の増大も憂うべき状況が続いている。近年、特にエイズ発症によってHIV感染が判明するケースの比率が増えており、HIV検査受診数の減少と検査結果のHIV陽性率の上昇等の問題も含め、HIV検査未受診の国内感染者数の増大が危惧されている。

感染拡大阻止のためには、感染予防のための取り組みや感染の早期発見等の社会的予防活動に加え、ワクチン、抗HIV薬を含めた総合的かつ持続的な対策が重要である。特に、症状の潜伏期間の長いHIV慢性感染症では、社会的予防活動だけによる封じ込めが困難であることから、予防エイズワクチン開発は感染拡大阻止の切り札として鍵となる戦略である。ワクチンの主対象であるHIV感染流行地域での感染拡大阻止を介して世界全体のHIV感染症克服に結びつけることを目指し、精力的に研究が進められている。他の病原体感染症に対してこれま

で実用化にいたったワクチンの多くは、自然治癒にいたる機序を模倣する原理で有効性を発揮することに成功してきたことを考えると、一般に自然治癒のないHIV感染症に対するワクチン開発は新たな挑戦である。HIV感染標的が免疫担当細胞であることから、免疫誘導がHIV感染の増強に頻繁に結びつくことが重要なポイントであり、有効な獲得免疫反応を選択的に誘導することがエイズワクチン開発における一つの戦略である。これまで、動物モデルにおける免疫誘導能を根拠に数々の臨床試験が行われ失敗におわってきたが、近年、われわれの開発したセンダイウイルスベクターワクチンを含むいくつものワクチン候補が、動物エイズモデルにおいて免疫誘導能だけでなく初めて感染抑制効果を示したことから、その臨床試験への進展が期待されている。

## ポスターセッション

### 1. 慢性腎不全時のリン制限食を用いた栄養療法は、腎性貧血の発症進展を予防する

中尾 真理, 山本 浩範, 中橋 乙起, 阿部航太郎,  
竹谷 豊, 武田 英二（徳島大学大学院ヘルスバイ  
オサイエンス研究部臨床栄養学分野）

慢性腎臓病（CKD）患者における心血管疾患の発症及び進展予防には、高リン血症の改善が重要であり、食事中リン摂取量の管理が必要である。しかし、エリスロポエチン産生の低下に伴う腎性貧血に対するリン管理の効果については不明である。そこで、本研究では、CKDラットを用いリン制限食が腎性貧血に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。8週齢Wister系雄ラットを用いアデニン誘導性腎不全を作成した。その後、コントロール食（1.06% Pi）またはリン制限食（0.2% Pi）を7日または16日間投与した。血液生化学検査の結果、CKDラットへのリン制限食の投与は、血中リン、カルシウム、副甲状腺ホルモン、FGF23値を改善するだけでなく、赤血球数及びヘモグロビン量の有意な上昇を認め、腎性貧血の進展を予防することが明らかになった。しかし、腎機能の指標である血中尿素窒素やクレアチニン値、活性型ビタミンD濃度は改善しなかった。興味深いことに、血中エリスロポエチン濃度は、対照群と比しリン制限食群で有意に増加した。さらに、リン制限食は、肝組織での鉄沈着を軽減した。また、リン制限食は

腸管鉄代謝関連遺伝子の発現を改善した。

以上のことから、CKD に対するリン制限食を用いた栄養療法は、リン・カルシウム代謝異常を改善するだけでなく、血中エリスロポエチン濃度を保持し、腎性貧血の発症進展を予防する可能性が示唆された。

## 2. 学童期・思春期の年間発育量を中心とした体格別の発育傾向の比較

郡 尋香, 田嶋 敦, 井本 逸勢 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人類遺伝学分野)  
勢井 雅子 (徳島県総合健診センター)

【目的】 ベースライン時、最終調査時の2点で過体重の有無で分類したグループごとの、児童の発育パターンの特徴の検討。

【方法】 徳島県内の全小学校に2001～2002年に入学した児童の身長・体重を9年間追跡した。9723名を解析集団とし、身長・体重・BMIの年間増加量を算出した。体格をIOTF基準で判定後、6歳、14歳での普通体型と過体重(肥満を含む)間の変化の有無で体格分類した。グループは、NW-NW: 6歳・14歳ともに普通体型, NW-OW: 普通体型-過体重に変化, OW-OW: 6歳・14歳ともに過体重, OW-NW: 過体重から普通体型に変化, の4群で各体格の指標、年間発育増加量を群間で比較した。

【結果】 6歳で過体重児のうち、男子57.5%, 女子48.8%は14歳でも過体重だった。一方、6歳で普通体型児のうち、男子8.2%, 女子7.4%は14歳で過体重へ変化していた。4群の比較では男女とも12歳以降に、NW-OW群の年間体重増加量が他の3群に比して大きかった。BMIの年間増加量においては、14歳時過体重となる2群は7歳での増加量が他の2群より大きかった。年間身長増加量の変動パターンは全てのグループで同傾向を示した。

【考察】 6歳での過体重は14歳まで高率にトラッキングし、就学前からの肥満予防が重要である。一方、普通体型であっても、NW-OW群では7歳ですでに大きな年間BMI増加量を示していた。従って小学校低学年時の年間BMI増加量による肥満高リスク群の抽出、介入で学童期・思春期の肥満対策の効果を高めることが可能かもしれない。

## 3. 抗ユビキチン化ペプチド Cblin (Cbl-b inhibitor) を

用いた筋萎縮阻害剤の開発

越智ありさ (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体栄養学分野)

超高齢化社会において、寝たきり患者の増加は大きな社会問題となっている。寝たきりや無重力環境下では、骨格筋への機械的な負荷の減少により、廃用性筋萎縮が引き起こされる。廃用性筋萎縮が問題となる一方、その効果的な治療・予防法は未だに確立されていない。そこでわれわれは、筋萎縮に対する栄養学的な予防法の開発を目指している。これまでの研究で、無重力環境において発現が増大するユビキチンリガーゼ Cbl-b が、筋細胞の成長に重要な IGF-1シグナル経路のシグナル分子である IRS-1をユビキチン化し、その分解を促進する筋萎縮の原因の一つであることを見出した。そして、Cbl-b による IRS-1のユビキチン化を阻害し、筋萎縮を改善するペンタペプチド (Cblin: Cbl-b inhibitor) を開発した。しかしながら、Cblin はペプチドであるため、生体内で大部分がアミノペプチダーゼによる分解を受けると考えられる。そこで、Cblin のN端に修飾を施し、分解を防ぐことを試みた。膜アンカーとしての働きが報告されているミリスチル化を用い、Cblin を修飾した。その結果、ミリスチル化を施した Cblin は未修飾の Cblin より低濃度で IRS-1の分解および、筋萎縮関連遺伝子の発現を抑制した。また、Cblin を低分子化した創薬の実現を目指している。そこで、数多くある低分子化合物をスクリーニングできるハイスループットスクリーニングの系を確立した。以上の結果は、Cblin を基にした、機能性ペプチドおよび薬剤の開発に繋がると考えられる。

## 4. 徳島県医師会糖尿病対策班 (第1次, 第2次) 活動の成果ー

島 健二 (徳島県医師会糖尿病対策班)

【目的】 徳島県医師会糖尿病対策班を中心とした徳島県の糖尿病対策活動の成果の検証。

【方法および対象】 H16-21年の活動: 第1次 (H16-18年); 県民への糖尿病知識の普及。事業主、職域対象者の啓発。保健・医療従事者へ糖尿病予防方策の普及。第2次 (H19-21年); 医療連携システムの構築, 認定事業の展開。運動療法推進など。県民健康栄養調査のデータを活動前 (H9, 15年), 活動後 (H15, 22年) に分け

て対比し、成果を検証した。また、全国の成績とも比較した。

【結果】H9, 15年の対比：耐糖能障害者（19.5%→25.3%）、肥満者の割合（28.7%→31%）の増加。平均歩数の有意な減少（6838→6228）。H15, 22年の対比：耐糖能障害者の割合の減少（25.3%→23.6%）（全国では有意な増加：23.0%→27.0%）、肥満者の割合の減少（31.0%→27.1%）、平均歩数不変（6228→6210）（全国では著減：7103→6426）。平均総エネルギー摂取量の有意な減少（1927→1856）。健診等の受診率の有意な増加（43.4%→61.6%）。

【結論】活動前6年間では糖尿病関連指標の多くが増悪したが、6年間の活動後は改善あるいは増悪が抑制され、活動の有用性が検証された。

#### 5. 徳島市前立腺がん検診について

～開始後10年間の結果と今後の展望～

宇都宮正登, 豊崎 纏（徳島市医師会前立腺がん検診委員会）

金山 博臣（徳島大学泌尿器科教室）

稲井 徹（徳島県立中央病院泌尿器科）

横関 秀明（徳島市民病院泌尿器科）

西谷 英明, 川島 周（川島病院泌尿器科）

#### 【対象および方法】

徳島市における、前立腺がん検診は、平成13年度より開始され、血中PSA測定による個別検診による一次検診を行い、正常値を超えた方々には、泌尿器科専門医による二次検診を受診することにより前立腺がんを発見することを目的とした。

#### 【結果1；平成13年～17年の結果について】

対象者は、25,416～28,419人と推移、それに対するPSA測定者は、9,019～11,154人と年々増加した。PSA測定者に於いて、高値を示した方々の割合は、6.3～8.8%となった。二次検診受診者中、前立腺がんと診断された方は、初年度は121人と多く、以降44～60人となった。PSA測定者に対する、がん発見率は初年度1.34%、以降0.64, 0.55, 0.40, 0.40%であった。

#### 【結果2；平成18年～22年の結果について】

平成20年度より、PSA検診は単独がん検診としての個別検診として再スタートし、それに伴い、PSA測定者は半減した。PSA測定者中、陽性者の割合は6.0～7.3%

と前半5年とあまり変化はなかった。発見された前立腺がんは、PSA測定者の半減に伴い半減したが、PSA測定者に対する、がん発見率は0.32～0.64%となった。

#### 【結果と考察】

二次健診結果は、早期前立腺がんの割合が、平成13年度66.1%（80/121）、14年度70.0%（42/60）、15年度84.7%（50/59）、16年度84.0%（37/44）と年々増加していた。すなわち健診により根治可能な早期前立腺がんとして発見されることが増えたことが明らかになった。

#### 6. 平成23年の尿路性器性感染症統計

小倉 邦博（小倉診療所）

小倉診療所における平成23年1年間の性感染症症例の統計を発表する。

症例数：126名（男性121, 女性5）

年齢：39歳（16～74）、男性40歳（16～74）、女性31歳（18～43）

配偶者有り：56名（男性55, 女性1）

職業：会社員90, 自営業26, 無職6, 主婦2, 学生1, 風俗関係者1,

疾患別症例数（平成22年度）：クラミジア82(86), 性器コンジローマ26(3), 淋疾6(13) 再発ヘルペス5(10), 初発ヘルペス5(2), トリコモナス2(0), カンジタ0(3), 梅毒0(0)

クラミジアとの併発；淋疾7, コンジローマ4, 精巣上体炎3

受診月：春～夏（4～9月）62, 秋～冬（10～3月）64 特に4月が15例と最多

感染源：風俗関係者55, 恋人25, 不特定者22, 友人17, 配偶者7

感染日から受診までの期間：0～1ヵ月62, 2～6ヵ月33, 7～12ヵ月15, 1年以上16

#### <考察>

- ・性感染症は経済状態に左右されると言われているが、東日本大震災後は特に経済停滞があったが、患者数に影響は見られなかった。
- ・梅毒/リン疾などの細菌性疾患は減少した半面、ウィルス性の性器コンジローマの患者数が22年度3→23年度26と激増していた。



## 7. 当院における経尿道的尿路結石碎石術 (TUL) の臨床的検討

西谷 真明, 兩坂 誠, 橋本 雪司, 荒井 啓暢  
(川島会 川島病院泌尿器科)

【目的】当院で施行した経尿道的尿路結石碎石術 (TUL) について臨床的検討を行った。

【方法】2009年1月から2012年4月までに尿路結石に対し施行した TUL 58件 (54症例) を対象とした。硬性尿管鏡 (r-TUL) もしくは軟性尿管鏡 (f-TUL) を用いて Holmium YAG レーザーにより碎石を行った。治療後には全例に尿管ステントの留置を行った。結石部位, 手術時間, stone free rate, 合併症等について retrospective に調査した。

【結果】男性: 33例, 女性: 21例, 平均年齢: 61.7歳 (35-83歳) であった。20例で TUL 前に体外衝撃波結石破碎術 (ESWL) が行われていた。結石の部位は腎 (R): 9例, 上部尿管 (U1): 15例, 中部尿管 (U2): 15例, 下部尿管 (U3): 15例であり, 11例で複数の結石が存在, 患側は左: 29例, 右: 25例であった。r-TUL が25件 (U1: 1件, U2: 10件, U3: 14件), f-TUL が33件 (R: 10件, U1: 15件, U2: 7件, U3: 1例) 行われ, 4例において2回の TUL が施行された。平均手術時間は60.8分 (14-115分) であった。TUL による stone free rate は全体で88.8%, 部位別には R: 77.8%, U1 93.3%, U2 80.0%, U3 100% であった。合併症は, 発熱が6件, 軽度の尿管損傷が6件にみられたが, いずれも保存的に速やかに治癒した。

【考察】2009年1月から導入した f-TUL により, 腎および上部尿管結石に対しても経尿道的治療による良好な成績が得られている。重篤な合併症も少なく, TUL は有用な治療法であると考えられた。

## 8. 腎結石に対する治療後に発症した尿管狭窄に対し, 尿管バルーンダイレーションが効果的だった1例

三宅 毅志 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
辻岡 卓也, 仙崎 智一, 小森 政嗣, 布川 朋也,  
武村 政彦, 山本 恭代, 山口 邦久, 中達 弘能,  
井崎 博文, 高橋 正幸, 福森 智治, 金山 博臣  
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科学)

症例は51歳, 男性。1999年, 左腎結石に対し複数回 ESWL を施行。残石あるも経過観察となったが, 2006年以降は受診されなかった。2010年5月, 左腰背部痛のため当科受診。CT にて左腎結石 (複数: 最大15mm 径) を認めた。同年9/5, 10/18 f-TUL 施行。2回の治療で碎石はできたが, 術中の出血等で視野不良となり, 抽石できず終了。尿管ステントを留置し, 一旦外来 follow とした。以降も尿管ステント周囲の碎石片の自排が進まず, 左尿管碎石片に対し ESWL, 最終的には, 2011/4/6 再度 f-TUL 施行した。この時ステントに結石が付着し抜去困難だったため, レーザーでステントを切断し抜去。stone free も達成した。しかし, 外来にてステント抜去後, 左水腎・水尿管が出現。CT にて上部尿管の通過障害あり, 尿管狭窄と診断し, 尿管バルーンダイレーションを2回施行。尿管ステントは8週間留置後抜去。現在は狭窄の再発なく経過観察中である。尿管狭窄の治療について若干の文献的考察を含めて報告する。

## 9. 膵・胆管合流異常の胆道上皮における分子生物学的検討

石橋 広樹, 森 大樹, 矢田 圭吾 (徳島大学病院  
小児外科・小児内視鏡外科)  
島田 光生 (同 消化器・移植外科)

先天奇形である膵・胆管合流異常は, 高率に胆道癌を合併することが知られており, 今回, 膵・胆管合流異常における発癌との関連について検討した。

### 【方法】

分流通手術を施行した膵・胆管合流異常13症例 (拡張型10例, 非拡張型3例) を対象とし, 正常胆嚢・胆管の4例をコントロールとした。Ki67, Cox2, K-ras, HDAC (Histone deacetylase), AID (activation-induced cytidine deaminase) について, 胆嚢及び胆管上皮におけるそれぞれの発現を免疫組織化学染色で評価した。

### 【結果】

胆嚢上皮において, Ki67 labeling index, Cox2, HDAC, AID は, 拡張型, 非拡張型ともに有意に増加していた。K-ras は, 拡張型で有意に陽性率が高かった。胆管上皮において, Ki67 labeling index は, 拡張型で有意に増加していた。Cox2, K-ras は, 非拡張型で有意に陽性率が高かった。HDAC, AID は, 拡張型, 非拡張型ともに有意に陽性率が高かった。

## 【結語】

膵・胆管合流異常の胆道上皮は、慢性炎症を背景に epigenetic 修飾に関与する HDAC 発現と genetic 修飾に関与する AID 発現を介した発癌ポテンシャルを有し、本疾患の胆道癌発癌には epigenetic, genetic 両者の修飾が関与している可能性が示唆された。

## 10. 小児肝芽腫の臨床的特徴と治療成績に関する検討

矢田 圭吾, 石橋 広樹, 森 大樹 (徳島大学病院  
小児外科・小児内視鏡外科)  
島田 光生 (同 消化器・移植外科)

## 【背景】

小児肝芽腫 (以下 HB) の根治には外科的完全切除が必須であり、術前・術後化学療法の併用が HB の切除率を向上させ予後を改善してきた。

## 【方法】

1996年から2011年までにわれわれの施設で肝切除術を施行した10例のうち、18トリソミーで化学療法を施行しなかった1例を除き、化学療法を併用した9例を対象とした。検討項目は、患者背景因子、化学療法の効果、化学療法と肝切除術後の予後についてである。

## 【結果】

年齢中央値は1.2歳、男児7例、女児2例で、追跡期間は平均1851日であった。PRETEXT分類はgroup Iが2例、IIが3例、IIIが4例であった。化学療法のレジメンは、CITAが3例、CDDP+DOXOが5例、CDDP単剤が1例であった。化学療法前後の平均血清 AFP 値はそれぞれ262, 202ng/mlと133ng/mlであった。化学療法前の平均腫瘍径は10.1cmであったが、化学療法後は5.9cmと縮小を認めた。最終組織診断は高分化型4例、低分化型3例、不明2例であった。15年生存率は100%、15年無再発生存率は76.2%であった。局所再発は認められなかったが、2例に術後肺転移再発を認めた。

## 【まとめ】

小児肝芽腫における術前・術後化学療法は腫瘍切除術をより安全にし、再発予防にも寄与すると考えられる。しかし、術後肝外再発をきたす症例も存在しており、治療戦略の更なる進歩が期待される。

## 11. 進行下部直腸癌に対する術前化学放射線療法の多施

設無作為比較試験の臨床効果と効果予測遺伝子を応用したテーラーメイド治療への展開

佐藤 宏彦, 島田 光生, 栗田 信浩, 岩田 貴,  
森本 慎也, 吉川 幸造, 宮谷 知彦, 柏原 秀也,  
高須 千絵, 松本 規子 (徳島大学消化器・移植外科)

【はじめに】近年、進行下部直腸癌では肛門温存と局所再発率低下のために術前化学放射線療法 (CRT) が施行されているが、効果予測は困難である。一方、われわれは CRT の効果予測に miR-223が有用であることを報告してきた (四国医誌 2009)。今回、進行下部直腸癌に対する S-1, UFT 併用術前 CRT の臨床効果と安全性について無作為比較試験 (第2相, UMIN000001704) を行い、S-1と UFT はほぼ同等の成績であり、副作用も容認でき、array 解析で効果予測因子としての新しい知見を得たので報告する。

【対象・方法】(検討1) 無作為に選ばれた S-1群31例と UFT 群29例に体外4門照射40Gyを併用し、CRT の臨床効果と有害事象を比較検討した。(検討2) CRT 前の腫瘍生検組織で DNA と miRNA の microarray 解析を行い、CRT の組織学的効果および RECIST と比較検討し、さらに Ingenuity pathway analysis (IPA) にて responder 群での遺伝子解析を行った。

【結果】(検討1) 組織学的奏効率 (Grade2, 3) は S-1: 57%, UFT: 45% ( $p=0.36$ ) で、RECIST による奏効率は S-1: 60%, UFT: 52% ( $p=0.52$ ) で差を認めなかった。副作用発生率は S-1で下痢が多かった (Grade2: 13%vs 0%, Grade3: 7%vs 0%,  $p=0.02$ )。(検討2) DNA アレイでは S-1: 184個, UFT: 193個, miRNA アレイでは S-1: 6個, UFT: 16個の効果予測遺伝子が抽出された。IPA では両群に共通した pathway として chemokine, 異なる pathway として薬物代謝が抽出された。

【結語】進行下部直腸癌に対する S-1, UFT 併用術前化学放射線療法は有効で、副作用の点から高齢者には UFT が推奨される。さらに効果予測遺伝子に基づく放射線感受性や薬剤選択を考慮したテーラーメイド治療が可能となる。

12. Protein Kinase C $\alpha$  発現は IPMN の新たな予後予測因子となる

石川 大地, 島田 光生, 宇都宮 徹, 森根 裕二,

池本 哲也, 山田眞一郎 (徳島大学消化器移植外科学)

【背景】Protein Kinase C $\alpha$  (PKC $\alpha$ ) は K-ras の重要な effector であり腫瘍の腫瘍形成や浸潤, angiogenesis に関連することが示されたが (Cancer Research 2010), IPMN での意義は不明である。今回, われわれは IPMN における PKC $\alpha$  発現の意義について検討し PKC $\alpha$  が新たな悪性度指標となるという興味ある知見を得たので報告する。

【方法】当科で切除施行した IPMN 症例18例を対象に, 腫瘍部の PKC $\alpha$  発現を免疫染色にて評価の上, 陽性群と陰性群に分類し, 臨床病理学的因子との関連を検討した。また VEGF の免疫染色を行い, PKC $\alpha$  発現との関連を検討した。

【結果】IPMN 症例の内訳は IPMA 6 例, IPMB 2 例, IPMC10例。男/女: 12/ 6。平均年齢66.2歳 (41-86) であった。PKC 陽性例は 9 例であった。陽性群では IPMC 症例が多く ( $p<0.01$ ), 嚢胞径が大きい傾向を認めた ( $p=0.15$ )。IPMN の型 (主膵管型, 分枝型) やタイプ (多胞性, 単胞性), 腫瘍マーカーとは相関を認めなかった。また陽性群では陰性群に比べ生存率が不良であった ( $p<0.05$ )。さらに陽性群では, VEGF 陽性率が高い傾向を認めた ( $p=0.06$ )。

【結語】IPMN において PKC $\alpha$  発現は腫瘍の悪性度, VEGF 発現と関連し, 新たな予後予測因子となると考えられた。

### 13. 小腸上皮間リンパ球分化における aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator の役割

中島 公平, 前川 洋一, 安友 康二 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体防御医学分野)  
永廣 信治 (同 脳神経外科学分野)

腸管は食物を消化・吸収する器官であると同時に, 侵入した病原微生物に対し免疫応答を誘導する生体にとって必須の免疫器官である。腸管免疫を担当する細胞集団の一つとして上皮間リンパ球 intraepithelial lymphocyte (IEL) が知られているが, その分化機構や機能についての詳細は不明である。

Aryl hydrocarbon receptor (AhR) はダイオキシンなどの薬物代謝に関わる転写因子である。AhR はリガンドと結合すると核内に移行し aryl hydrocarbon receptor

nuclear translocator (ARNT) と二量体を形成することで標的遺伝子の転写を活性化する。最近の研究により, AhR は薬物代謝だけでなく免疫担当細胞の分化や機能に影響を及ぼすことが示唆されている。

今回われわれは T リンパ球特異的に ARNT を欠損したマウス (ARNT<sup>flox/flox</sup> CD4-Cre) と AhR 欠損マウスを用いて, AhR/ARNT の IEL 分化における役割を検討した。ARNT<sup>flox/flox</sup> CD4-Cre および AhR 欠損マウスの小腸 IEL では, TCR $\alpha\beta$ <sup>+</sup>CD8 $\alpha\alpha$ <sup>+</sup> T リンパ球が選択的に減少していることを見出した。さらに, IEL が減少している無菌マウスに AhR アゴニストを投与すると IEL の TCR $\alpha\beta$ <sup>+</sup>CD8 $\alpha\alpha$ <sup>+</sup> T リンパ球分画が増加した。ARNT<sup>flox/flox</sup> CD4-Cre マウスでは, IEL 分画に減少を認めるものの, 胸腺に存在する IEL 前駆細胞数や IEL 増殖に関与する IL-15受容体の発現はコントロールと比較して差はなかった。しかし, IL-15刺激によりコントロール IEL 前駆細胞は TCR $\alpha\beta$ <sup>+</sup>CD8 $\alpha\alpha$ <sup>+</sup> T リンパ球に分化するが, ARNT 欠損 IEL 前駆細胞ではその分化誘導が障害されていた。以上の結果から, ARNT は IL-15シグナル経路を介して TCR $\alpha\beta$ <sup>+</sup>CD8 $\alpha\alpha$ <sup>+</sup> IEL 分化を調節することで, 腸管免疫系の構築を制御している極めて重要な分子であることが明らかになった。

### 14. 徳島県のエイズ拠点病院における HIV 感染症及び後天性免疫不全症候群の現状

原田 武志, 岩佐 昌美, 藤井 志朗, 中村 信元,  
三木 浩和, 賀川久美子, 安倍 正博, 松本 俊夫  
(徳島大学大学院生体情報内科学)

三木 浩和 (徳島大学病院輸血部)

尾崎 修治, 柴田 泰伸, 重清 俊雄 (徳島県立中央病院内科)

岡田 直人 (徳島大学病院薬剤部)

長尾多美子, 鈴木 麗子, 先山 正二 (同 感染対策部門)

【背景】本邦において, HIV 感染症/後天性免疫不全症候群 (AIDS) は依然として増加傾向にあるが, その発生数には大きな地域格差がある。徳島県での動向を把握するために, 本県のエイズ拠点病院における HIV 感染症/AIDS の現状について検討した。

【結果】2001年1月から2012年6月までに拠点病院を受診した HIV 感染者は35例 (男性33例, 女性2例) であっ

た。HIV 感染症（無症候性キャリア）は22例で、受診時年齢は19歳から46歳（中央値33歳）であった。AIDS 患者は13例で、29歳から52歳（中央値40歳）であった。年代別にみると、2006年までは年間1～2例の発生であったが、2007年以降は増加傾向で2010年は9例と最多であった。感染経路は同性間接触が16例、異性間が16例、不明が3例であった。いきなり AIDS 例は37%で、AIDS 指標疾患としてはニューモシスチス肺炎が7例と最も多く、その他の合併感染症としてはHBV 感染が10例であった。受診時のCD4数はHIV 感染症では $486 \pm 244/\mu\text{l}$ に対して、AIDS 患者は $67 \pm 101/\mu\text{l}$ と有意に低下していた（ $P < 0.01$ ）。

【考察】徳島県内では2007年以降にHIV 感染症が増加しており、AIDS 発症も後を絶たない。日和見感染症や性感染症を診断した場合には、HIV 感染を念頭に置いて検査を行い、早期診断に努める必要がある。

#### 15. 結核接触者健診とクオンティフェロン検査について 渡邊 美恵, 伊丹 幸子, 倉橋 佳英（徳島県東部保健福祉局徳島保健所）

結核接触者健診では、ツベルクリン反応（以下、ツ反）、クオンティフェロン検査（以下、QFT）、胸部X線検査等を併用し、接触者の結核感染・発症を判定する。これらのうち、QFTは、BCG接種の影響を受けず結核感染を判定できる方法として、「結核の接触者健診の手引き」（以下、手引き）でも、積極的使用が推奨されている。

徳島保健所では、手引きに従って、平成20年度より結核接触者健診にQFTを併用してきた。今回、平成20年度から平成22年度に施行したQFTについて検討し、結核接触者健診における効率的なQFTの併用について考察した。

徳島保健所では、平成20年度から22年度までの3年間に結核接触者健診において658名にQFTを行った。このうち「陽性」と判定された者は47名（7.1%）、「判定保留」は40名（6.1%）であり、陽性及び判定保留の者を合わせると87名（13.2%）であった。

初発患者の排菌量で見ると、喀痰塗抹（-）/G0号相当では、QFT「陽性」となった者はなかったが、排菌量が少ないと考えられる喀痰塗抹（±）/G1号相当でもQFT陽性率は排菌量が多いグループと変わらず、初発患者の排菌量と接触者のQFT陽性率とは明らかな相

関は見られなかった。

QFTの問題点として、ツ反同様感染時期は判定できない、高額、判定保留となった者への対応が難しい等があげられる。接触者健診時には保健所にも相談して欲しい。

#### 16. 徳島大学病院 Stroke Care Unit における、脳虚血急性期血行再建治療

—3T-MRIによる適応決定の意義—

兼松 康久, 藤原 敏孝, 松下 展久, 里見淳一郎,  
永廣 信治（徳島大学病院脳神経外科）  
寺澤 由佳（同 神経内科）  
原田 雅史（同 放射線科）

【目的】当施設ではこれまで急性期脳卒中患者全例にMRI firstで診断を行い、正確な診断と血行動態の把握に努めてきた。急性期脳梗塞患者はtissue plasminogen activator 静注療法（iv-tPA）を第一選択とし、iv-tPAの適応外（発症から3時間以上経過した症例等）となった症例に対してもMRIでdiffusion-perfusion mismatch領域（ペナンプラ領域）が残存すると判断された症例に対しては積極的にurokinase 動注療法（ia-UK）を施し血行再建を行ってきた。さらにiv-tPAで血流再開し得なかった症例に対してもdiffusion-perfusion mismatch領域が存在する限り機械的血栓回収等の血管内治療を追加している。このMRI診断を基とした脳虚血急性期血行再建の治療成績を紹介する。【対象】2005-2011年の間に施行したiv-tPA：88例、ia-UK：40例（計128例）、およびiv-tPA無効のため血管内治療を追加した11例を対象とした。転帰は退院時mRSで評価し、mRS0-2を転帰良好、mRS5-6を転帰不良とした。【結果】発症から治療開始までの平均時間はiv-tPA群141分に対し、ia-UK群491分であった。退院時予後良好例はiv-tPA群42%、ia-UK群40%であり予後不良例はiv-tPA群21%、ia-UK群22%であった。iv-tPA無効のため血管内治療を追加した群は転帰良好例36%、転帰不良例27%であった。【考察】ia-UK群はiv-tPA群と比較し、治療開始までの時間が遅れるにもかかわらず、iv-tPA群と同等の予後であった。またiv-tPA無効のため血管内治療を追加した群も同様に、予後はiv-tPA群と同等であった。当院MRIによる脳虚血急性期診断は、iv-tPA適応外および無効症例に対しても血管内治療の可能性を広げる有用なツールと

考えられる。

# 17. 上矢状静脈洞血栓症を血栓溶解療法で治療後、硬膜動静脈瘻を併発、10年後に頭蓋内出血をきたした1例

木内 智也, 新野 清人, 三宅 一 (徳島赤十字病院脳神経外科)

佐藤 浩一, 花岡 真実 (同 血管内治療科)

症例は発症時36歳の男性、突然けいれん発作で発症し、軽度意識障害が継続、脳血管撮影などで上矢状静脈洞血栓症 (SSST) と診断した。意識障害が継続するため静脈洞内局所線溶療法で治療し、閉塞状態は継続したが意識障害は著明に改善した。その後の血液検査でプロテイン S (PS) 欠損症と診断され、ワーファリンの投与を行いながら独歩退院した。1年後の血管撮影では静脈洞閉塞部位はほとんど変化無かったが、発症当時から閉塞していた右脳表静脈に、中硬膜動脈などを流入動脈とする硬膜動静脈瘻 (d-AVF) がみられた。保存的に経過観察を続けていたが、主な d-AVF の流入動脈が徐々に中大脳動脈に移行してきた。頭蓋内出血のリスクを本人に説明したが、積極的治療を希望せず、経過観察として10年後にけいれん発作を再発、皮質下出血を併発していることが確認され、開頭して血腫と脳動静脈短絡 (p-AVF) の摘出を行った。文献的考察を加えて報告する。

# 18. 脳室炎を併発した脳内出血の1例

真鍋 進治, 櫻間 一秀 (岡山大学 田岡病院脳神経外科)

【はじめに】脳室炎は、新生児では化膿性髄膜炎に併発することが多く、成人では頭部の手術や外傷、脳膿瘍などを契機に発症する場合が多い。経過は重篤で死亡に至ることもある。われわれは脳室ドレナージ術後に脳室炎を併発し、治療に難渋した1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

【症例】30歳女性。突然の頭痛、意識障害を主訴に当院救急外来を受診した。来院時、意識はほぼ清明で明らかな四肢の麻痺はなかったが、失見当識が見られた。頭部CTにて左側脳室、くも膜下腔に穿破を伴う左後頭葉皮質下出血を認めた。DSAにて左後大脳動脈の壁不整を

認め、脳血管解離による出血が疑われた。時間経過とともに意識レベルが低下し、出血源に関しては厳密な血圧管理とし、急性水頭症に対し同日脳室ドレナージ術を施行した。

【経過】術後、意識はほぼ清明まで改善したが、不穏が激しく脳室ドレナージを自己抜去してしまった。その後、髄膜炎を発症し、頭部CT/MRIから脳室炎の合併も認められた。抗生剤の投与、脳室およびスパイナルドレナージ術を繰り返し、炎症の沈静化に約4ヵ月を要した。最終的には脳室腹腔短絡術により離床が可能になった。

【結語】脳室炎によって脳室を含む髄液灌流路の変形や狭窄をきたし、粘稠なフィブリン塊によるドレナージチューブの閉塞が頻回に見られた。脳室壁の肥厚や硬化もあり、脳室穿刺時には工夫を要した。

# 19. 症候性頭蓋内動脈狭窄に対してプレタールが著効した2例

細岡 陽子, 庄野 健児, 依田 啓司 (徳島県立三好病院脳神経外科)

症候性頭蓋内動脈狭窄に対してプレタール投与で症状、動脈狭窄とも改善が得られた2症例を経験したので報告する。

症例1 83歳、男性

既往歴；腎結石

生活歴；禁煙しているが30年前までは100本/日

2008年12月、立ちくらみを認め当科受診した。精査のため頭部MRIを施行したが異常所見なく経過観察となった。2009年9月、朝起床時から複視とふらつきを自覚し受診した。右顔面神経麻痺を認め、MRIを施行したところ脳底動脈近位側に80～90%程度の高度狭窄と橋外側に急性期梗塞を認め入院、抗血小板剤（カククロット、バイアスピリン）で治療を開始した。血管内治療の適応があると考え10月30日に経大腿動脈アプローチでPTAを施行し狭窄は90%から50%に改善した。その後症状は改善したが、フォローアップのMRAで再度脳底動脈狭窄を認めたため2010年1月に再度PTAを施行し狭窄は改善した。しかし、同年4月にフォローアップのMRAを施行したところ、再度脳底動脈狭窄を認めた。抗血小板剤をバイアスピリンからプレタールへ変更したところMRAで徐々に狭窄の改善を認めた。その後のフォロー

アップの MRA でも脳底動脈の再狭窄は認めておらず、現在も外来でフォロー中である。

症例 2 85歳，女性

既往歴；右聴神経鞘腫（市民病院），高血圧，高脂血症  
2011年2月，左顔面と左上下肢のしびれを自覚し当科を紹介された。右中大脳動脈の高度狭窄を認め，カタクロット，バイアスピリン，プレタールを投与した。内服開始後一過性に頭痛，動悸を認めたが自然に消失した。その後も時折左口唇，手指のしびれが一過性にみられることがあったが，フォローアップの MRA では中大脳動脈狭窄は改善し，現在症状はなく外来でフォロー中である。

## 20. セメント使用人工股関節再置換術後に生じた広範な大腿骨の骨溶解病変に対して total femur prosthesis による再建を行った1例

玉置 康晃，後東 知宏，浜田 大輔，江川 洋史，  
安井 夏生（徳島大学整形外科）

【はじめに】 ロングステムを使ったセメント使用人工股関節再置換術（THA 再置換術）後に広範な膨張性の大腿骨骨溶解病変を生じ，total femur prosthesis による下肢再建を余儀なくされた1例を報告する。【症例】76歳男性，他院で23年前に左変形性股関節症に対してセメント THA が行われた。5年後，ステム先端部骨折を受傷し，Harris precoat plus long stem を用いたセメント THA 再置換術を受けた。術後も軽い大腿部痛があったが病院受診せず，再置換術から18年後に転倒後歩行困難となり当院へ紹介された。受診時，大腿骨近位2/3に広範な膨張性の骨溶解像とステム遠位部の膝関節内への穿破突出を認め，膝関節は変形性関節症となっていた。殻状に残存した大腿骨皮質は著明に拡大しており，セメント骨折，debonding を認めた。骨折部は癒合なく異常可動性と短縮を認めた。セメント使用メタルバックソケットも完全に弛んでいた。大腿骨温存は困難と判断し，total femur prosthesis 及び KT-plate による再建を行った。【考察】広範な骨溶解を生じた原因として，1）骨折部の癒合不全により異常な応力が作用し続け，セメント骨折やステムの弛みを生じたこと，2）弛みを生じた rough surface ステムの動きにより大量のセメント摩耗粉が長期間発生し続けたことが考えられた。

## 21. 徳島県に企業性大動脈瘤ステントグラフトを導入して4年の経過報告

藤本 鋭貴，筑後 文雄，木下 肇，中山 泰介，  
菅野 幹雄，黒部 裕嗣，神原 保，加納 正志，  
北市 隆，北川 哲也（徳島大学心臓血管外科）  
（徳島県立中央病院心臓血管外科）

大動脈瘤に対する低侵襲治療である企業性のステントグラフト内挿術が，2006年7月，わが国において薬事承認され，約6年が経過しました。徳島県においては2008年6月26日，徳島県立中央病院，徳島大学病院において同日，徳島県発の腹部大動脈瘤に対する企業性ステントグラフト内挿術を施行しました。その後，この低侵襲治療でありますステントグラフト内挿術の普及に努めてきて，2012年5月末日までで，徳島県立中央病院，徳島大学病院において腹部大動脈瘤246例，胸部大動脈瘤80例の計326例のステントグラフト治療を施行いたしました。治療成績は術中死亡は認めず，在院死亡を4例（1.2%）に認め，322例（98.8%）が軽快退院いたしました。また，ステントグラフト治療においては中長期的な成績が問題とされておりますが，退院症例においては大動脈瘤関連死亡は0例で，動脈瘤の縮小を209例（64.9%）に認め，不変は103例（32.0%）で，拡大は10例（3.1%）に認めました。追加治療を要した症例が8例（2.5%）でした。治療成績としては破裂症例が12例，患者平均年齢が82.3歳と高齢であることを考えると概ね満足できる成績だと思われました。今後，新たなデバイスの導入，手術環境の整備に努め，この低侵襲治療をより安全に，確実な治療にしていきたいと考えます。

## 22. 転倒・転落の高齢者の総合診療 ―災害対策を考えて―

本田 壮一，小原 聡彦（美波町国民健康保険由岐病院内科）  
白川 光雄（海陽町実喰診療所）  
橋本 崇代（美波町国民健康保険由岐病院外科）  
河野 光宏，谷 憲治（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部総合診療医学分野）

【背景】地域住民の中で高齢者が増加し，当院外来で転倒・転落の外傷症例を散見する。その予防・包括的医療を考察した。【対象・方法】2011年3月11日の東日本大

震災（M9.0）により、当院のある徳島県南部にも大津波警報が発令された。その避難中に転倒した2症例や、他の転倒・転落患者の経過をまとめた。【症例1】90代女性，変形性膝関節症。避難所で転倒し，救急車で来院。頭部裂傷で縫合・入院。退院後，胆のう炎で再入院，皮膚がんを合併し他院で放射線治療を行った。1年後，長期臥床・嚥下性肺炎で死去。【症例2】80代女性，変形性膝関節症・心不全。避難場所への移動で転倒し，左大腿骨頸部骨折。徳島市内の病院で手術・リハビリ後退院。訪問診療を行ったが，10ヵ月後自宅で再転倒。対側の右大腿骨の頸部骨折となり，徳島市内の病院へ再度救急搬送。再手術・リハビリを行い退院，当院に通院中。【考察】由岐地区は，南海・東南海大地震の発生が懸念され，住民に「津波てんでんこ（大津波では，各々が率先し高台に逃げよ。）」精神を普及しており，自主防災組織や避難通路（階段）がある。しかし前述の2症例や，大部分の入院患者（長期臥床）は避難困難である。また，転倒患者は救急車で搬送されることがほとんどで，外来診療の負担となっている。【結論】転倒の予防と，骨折後の整形外科や回復期リハビリ病床との有機的な連携が必要とされている。

## 23. 徳島治験ネットワークにおけるカット・ドゥ・スクエアの導入について

山上真樹子，鈴木あかね，渡邊 美穂，浦川 典子，片島 るみ，佐藤 千穂，富岡 麗子，宮本登志子，高井 繁美，明石 晃代，田島壮一郎，天羽 亜美，大和 志保，吉丸 倫子，小杉 知里，楊河 宏章（徳島大学病院臨床試験管理センター）

平成16年に徳島県医師会と徳島大学病院の連携により徳島治験ネットワークの構築が開始され，本会でも色々な取り組みを報告してきた。今回は治験実施の基盤を強化する観点から取り組んでいる事務局機能強化について報告する。

日本において治験を実施する場合は薬事法並びに厚生労働省令及び関連通知（以下「GCP」）を遵守しなければならない。GCPには治験に係る文書又は記録（以下「必須文書等」）を作成・保管する義務を治験依頼者，実施医療機関の長，治験責任医師に課している。必須文書等の保管は治験開始前～実施中～終了・中止後までと長期に渡り，改正前のGCPでは128様式存在していた。

国は治験の効率化を目指し「治験のあり方に関する検討会」を設置，この検討会報告書これを受け「治験に係る文書又は記録について（平成19年薬食審査発第1002002号）」を発し60文書の例示をし，ついで「治験の依頼等に係る統一書式について（平成19年医政研発第1221002号）」により統一書式が示しこれらを各医療機関の書式として使用するよう推奨した。また，これら統一書式を効率的に導入するべく統一書式入力支援システムが日本医師会治験促進センターから公開された。現在これはカット・ドゥ・スクエア（以下「CDS2」）へ発展している。

このCDS2の紹介と徳島治験ネットワークで導入した場合の効果について検討した結果と，あわせて，徳島治験ネットワークの現在の活動も報告する。

## 24. 胃癌術後内ヘルニア症例の検討と予防策

寺奥 大貴（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
島田 光生，栗田 信浩，佐藤 宏彦，吉川 幸造，  
柏原 秀也（同 消化器・移植外科）

はじめに：胃癌手術におけるRoux-en-Y（R-Y）再建法は術後内ヘルニアの可能性があり，術後イレウスの際には念頭に置く必要があるが，その病態については不明な点が多い。今回，胃癌術後R-Y再建における内ヘルニア症例の病態と予防法を検討した。

対象・方法：胃癌手術（R-Y再建）を施行した428例（開腹250例，腹腔鏡178例）を対象に内ヘルニア発症例を検討。

結果：内ヘルニア発症例は10例（2.3%）であった。アプローチ別：開腹症例6例（2.4%），腹腔鏡手術4例（2.2%），術式別：胃全摘5例（2.8%），幽門側胃切除5例（1.9%）。発症時期は術後2年までが6例を占めた。ヘルニア部位：Y脚吻合部5，横行結腸と挙上空腸との間隙（Petersenヘルニア）4，後結腸経路における横行結腸間膜欠損部1。腸管切除を2例（Petersen1，横行結腸間隙1）に要し，1例は大量腸切除となった。その予防策として挙上空腸をantecolic route，Y脚吻合部孔閉鎖，Petersen裂孔の縮小・閉鎖を講じており，以降は内ヘルニアの症例を認めていない。

結語：胃癌術後におけるイレウスの際には内ヘルニアを念頭に置き，その予防策として挙上空腸をantecolic route，Y脚吻合部孔閉鎖，Petersen裂孔の縮小・閉鎖を行う



ことで術後の内ヘルニアを防ぐことができる。

## 25. 放射線併用 PegIFN $\alpha$ 2a+5FU 肝動注化学療法が奏功した進行肝臓癌の一例

影本 開三（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
友成 哲，田中 宏典，平尾 章博，田中 貴大，  
谷口 達哉，原田 利枝，佐藤 桃子，竹中 英喬，  
高山 哲治（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部消化器内科学）  
玉木 克佳（大久保病院）

脈管浸潤を伴った高度進行肝臓癌の予後は極めて不良である。

近年 Peg-IFN 併用5FU 動注化学療法の有効性が示されているが放射線併用療法については十分な検討がされていない

今回 Vv3, Vp3の進行肝細胞癌に対し放射線療法を併用した PegIFN $\alpha$ 2a+5FU 肝動注化学療法（FAIT）にて肝内病巣を制御しえた症例を経験したので報告する。  
症例は60歳男性。2011年6月初旬に右季肋部痛を認め近医を受診。血液検査にて肝機能障害および腹部造影CTにて肝右葉に腫瘍性病変を指摘され、当科紹介となった。腫瘍マーカーはAFP10210, PIVKA II 290400と高値であり DynamicCT で門脈右枝，下大静脈浸潤を認めたため肝細胞癌 stage IV A と診断した。本例は門脈や下大静脈への浸潤が高度であり，PegIFN $\alpha$ 2a+5FU 動注化学療法に加え放射線療法を併用する方針とした。動注リザーバー造設後，5FU 500mg/body day1-5 8-12+PegIFN $\alpha$ 2a 90 $\mu$ g/week のレジメンで投与開始し，同時に Vp, Vv 領域への放射線療法（40Gy 20Fr）を開始した。開始後早期から反応が得られ，4コース終了時に画像上CRと判断した。下大静脈浸潤，Vp3以上の門脈腫瘍栓を併発した進行肝臓癌におけるCR例の報告は少なく，まれな一例であると考えられた。IFNは5FUのbiochemical modulatorとして効果を増強することが知られており，また5FUは放射線の効果を増幅することも報告されている。これらの薬剤と放射線療法を併用することにより，門脈腫瘍栓に対しより高い奏功が得られ，門脈圧亢進症に伴う食道静脈瘤破裂などの致命的なイベント発生を低下させることができると考えられる。

## 26. 直腸肛門部悪性黒色腫の一例

福家 慧（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
岡崎 潤，岡田 泰行，田中 宏典，三井 康裕，  
香川美和子，高場 梓，郷司 敬洋，北村 晋志，  
矢野 弘美，岡本 耕一，宮本 弘志，六車 直樹，  
岡久 稔也，高山 哲治（徳島大学大学院ヘルスバイ  
オサイエンス研究部消化器内科学）  
春藤 譲治（春藤内科胃腸科）  
沖津 宏（徳島赤十字病院外科）

症例は，74歳，男性。排便時の血便を主訴に前医を受診。直腸（Rb）に黒褐色調ポリープを認め当科に紹介となった。当科における大腸内視鏡検査では，直腸肛門部に15mm大の黒褐色調のI sp型隆起性病変を認め，周囲に大きさ約5mmの黒褐色調の領域を2ヵ所認めた。生検組織検査では，隆起性病変および周囲の黒褐色領域に色素を産生するHMB45（+），S-100（+）の異型細胞がびまん性に増殖しており，悪性黒色腫と診断した。EUSでは病変が第3層までに限局しており，CT上も明らかなリンパ節転移，遠隔転移は指摘されなかった。速やかに腹腔鏡下会陰式直腸切断術（+D3郭清）を施行し，術後の病理組織診断は，pSM，N1（3/19），H0，P0，M0 fStage III aであった。直腸原発悪性黒色腫は，早期に血行性およびリンパ行性転移をきたしやすく，診断時に遠隔転移も少なからずみられる予後不良な疾患である。本例では，腫瘍径が小さく深達度SMの比較的早期発見例であった。本症のStage III aにおける術後補助化学療法の有用性を示すエビデンスは無いことから，本例では術後慎重に経過観察を行っている。2010年にBRAF遺伝子変異陽性の切除不能悪性黒色腫に対する選択的BRAF阻害剤（ベムラフェニブ）の有効性が報告されたが，本例ではBRAF遺伝子変異は認められず，再発時にはダカルバジンによる治療を行う予定である。

## 27. 成人男性に発症した副腎原発Ewing肉腫の1例

大豆本 圭（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
辻岡 卓也，布川 朋也，小森 政嗣，仙崎 智一，  
武村 政彦，山本 恭代，山口 邦久，中達 弘能，  
井崎 博文，高橋 正幸，福森 知治，金山 博臣  
（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科学）

症例は59歳男性。腰痛と肉眼的血尿を主訴に近医を受診した。CT検査を施行したところ、左腎に30mm×17mmの結石と右副腎に内部が不均一に造影され境界明瞭な70mm×55mmの腫瘍を認めた。胸椎にも溶骨性変化を認めた。MRI検査では右副腎腫瘍は内部信号が不均一であり、精査加療目的に当院紹介となった。ホルモン検査の結果から臨床的には非機能性腺腫と診断した。左腎結石は経皮的腎結石碎石術にて加療し、右副腎腫瘍に対しては経皮的腎結石碎石術後49日目に腹腔鏡下右副腎摘除術を施行した。胸椎溶骨性変化は整形外科紹介し、回復期の化膿性脊椎炎と診断され、経過観察となった。病理組織検査では、小型円形でN/C比の高い腫瘍細胞の高細胞密度での増殖を認めた。免疫組織化学ではCD56とCD99がびまん性に陽性でありsynaptophysinとcytokeratin CAM5.2, cytokeratin AE1/3が一部に陽性で、S-100とChromogranin Aは陰性であり、Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor (PNET), adrenal glandと診断された。術後補助療法として副腎摘除部位に放射線治療を計50Gy/25frで施行した。放射線療法後は紹介医にて経過観察中である。術後11ヵ月であるが、再発を認めていない。Ewing肉腫ファミリー腫瘍(Ewing sarcoma family of tumors: ESFT)は小児期や青年期に骨や軟部組織に発生する悪性腫瘍である。今回われわれは中年男性に発症した副腎原発のESFTを経験したので報告する。

## 28. イレウスを契機に発見された肺癌小腸転移の1例

松本 友里, 鈴木 康博, 田村 潮, 河南 真吾,  
中村 文香, 岸 久美子, 林 真也, 斎藤 梓,  
浦田 真里, 北添 健一, 中本 次郎, 青木 秀俊,  
柴田 啓志, 矢野 充保(徳島県立中央病院消化器内科)  
松岡 永, 広瀬 敏幸(同 外科)  
米田 和夫(同 呼吸器内科)  
佐竹 宣法, 廣瀬 隆則(同 病理診断科)

症例は60歳, 男性。58歳頃より肺癌のため当院呼吸器内科にて放射線化学療法を計5クール施行後CRと判断され, 以降外来フォローされていた。その後, 腹部膨満感と嘔吐あり当科紹介。腹部単純X線にて拡張した小腸とニボー, 腹部CTにて左上腹部の空腸に腫瘍様肥厚とその口側小腸の拡張を認め小腸腫瘍によるイレウスと診断し入院した。イレウス管挿入し減圧後に経口的ダブ

ルバルーン小腸内視鏡検査を施行した。空腸内に表面に白苔付着し一部が自壊した腫瘍性病変を認め, 口側の辺縁は粘膜下腫瘍様の形状を呈していた。小腸造影では同部に約10cmにわたる狭窄を認めた。生検結果より肺癌からの空腸転移と診断した。外科紹介となり小腸切除術下施行。トライツ靱帯から100cm, 回盲部から200cmの部位で約10cm大の病変を認め, 大網浸潤および腸管膜リンパ節転移も認めた。

肺癌に対する放射線化学療法後フォロー中に発見された肺癌小腸転移の一例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

## 29. EGFR-TKIでinduction therapyを行った左肺癌の1手術例

坂本 晋一(徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
梶浦耕一郎, 滝沢 宏光, 中川 靖士, 池田真由美,  
古川 尊子, 森本 雅美, 西野 豪志, 中川美砂子,  
山本 洋太, 古北 由仁, 吉田 光輝, 川上 行奎,  
田所由紀子, 先山 正二, 近藤 和也, 丹黒 章  
(同 胸部内分泌腫瘍外科)

【はじめに】ErlotinibはEGFR mutationをもつ進行再発肺癌において非常に効果的な分子標的治療薬である。今回われわれはErlotinibで導入療法後に手術した肺癌症例を経験したのでこれを報告する。

【症例】41歳, 男性。既往歴なし。検診発見の胸部異常陰影で当院紹介された。術前検査にて左S8に35mm大の非小細胞肺癌と#7にbulkeyなリンパ節転移を認めた。腫瘍組織からはEGFR遺伝子変異(exon19del)が検出された。cT2aN2M0 stage IIIAと診断し, Erlotinib(150mg/day×6weeks)にて術前治療を施行した。効果はRECIST:PRであった。手術は肺動脈本幹末梢部と腫瘍本体が剥離困難であったため, 舌区下葉切除(ND2a-2)を施行した。術後経過は良好であった。病理結果は肺腺癌(papillary&acinar type)で, 14×13mm, PL0, v(+), ly(+), br(-), pa(-), pv(-), Ef:1b, ypT1aN2M0stage IIIaで, 術後補助療法としてerlotinib投与中である。

【考察】EGFR mutationのある肺癌にはEGFR-TKIの抗腫瘍効果発現は迅速かつ劇的であるが, 報告例は数少なく, 術前治療の期間や, 術後治療の開始時期やその期間などに関しても一定の見解はない。今後同様の症例集

積が必要と思われた。

### 30. 頸部・縦隔蜂窩織炎で急激に発症し、窒息に至った劇症型 A 群溶血性レンサ球菌感染症 (Streptococcal Toxic Shock-like Syndrome; STSS) の 1 例

藤田 美香 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
河野 弘, 近藤 真代, 竹崎 彰夫, 岸 潤,  
青野 純典, 埴淵 昌毅, 西岡 安彦 (同 呼吸器・  
膠原病内科)  
藤井 達也, 武田 憲昭 (同 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)  
中瀧恵実子 (同 救急集中治療部)

【症例】57歳女性【現病歴】混合性結合組織病のためプレドニゾロン 6 mg で加療中であった。紅斑、関節痛が悪化し、筋痛が出現した約 2 ヶ月後に意識障害をきたしたため他院に入院したが、CNS ループスによる意識障害が疑われ、当院に転院となった。【経過】精査により全身性エリテマトーデス、CNS ループスによる意識障害と診断し、当院入院 5 日目にステロイドパルスを開始した。パルス 3 日目に突然、心肺停止となったが速やかに蘇生処置を行い、人工呼吸管理を開始した。ステロイドパルス開始時には認めなかった頸部腫脹が急激に進行し、これによる窒息が心肺停止の原因と考えられた。頸部・縦隔蜂窩織炎と診断し、頸部ドレナージ、気管切開を施行した。頸部膿瘍培養・血液培養で *Streptococcus pyogenes* (Group A) が検出され、診断基準を満たしたことより STSS と診断した。検出されたレンサ球菌の T 蛋白分類は 28 型、発赤毒素遺伝子型は speB と speC であった。ペニシリン G 大量持続静注療法を行い、STSS は軽快し、救命しえたが、低酸素脳症が原因と考えられる意識障害が残存した。【考察】STSS は、進行が急速かつ電撃的で早期に敗血症性ショック、DIC、多臓器不全へ進行し、致死率は約 40% と予後不良な疾患であり、早期診断・早期治療が重要であると考えられた。

### 31. 刺青部分に肉芽腫性変化を起こしたサルコイドーシスの 1 例

高橋 彩加 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
岡崎 弘泰, 岸 潤, 豊田 優子, 手塚 敏史,  
柿内 聡司, 後東 久嗣, 埴淵 昌毅, 西岡 安彦  
(同 呼吸器・膠原病内科)

松立 吉弘, 久保 宜明 (同 皮膚科)

【症例】59歳男性【現病歴】3 ヶ月前より前額部に腫瘍が出現し、40年前に入れた刺青の部位に腫脹と疼痛を認めるようになったため当院形成外科を受診した。染料による遅延型アレルギー反応が疑われて皮膚科にも紹介となった。前額部の腫瘍、刺青部の腫脹部分で行われた皮膚生検組織では、いずれも結節状の非乾酪性肉芽腫が認められたが微生物は指摘できず、サルコイドーシスに矛盾しない所見であった。また皮膚組織では色素沈着もみられ、色素による反応も疑われた。サルコイドーシスの精査のため当科紹介となった。【経過】胸部 CT では両側肺門部腫脹と両肺にびまん性に多発する粒状影が認められた。経気管支肺生検の組織所見でも皮膚と同様に非乾酪性肉芽腫が認められ、気管支肺胞洗浄液の CD4/8 比は 11.64 と上昇しており、肺サルコイドーシスと診断した。眼病変や心病変は認められなかった。今後、中等量のステロイドによる治療を予定している。【考察】刺青とサルコイドーシスの関連については明らかではないが、外来抗原としての刺青色素に対する肉芽腫性反応がおこり、肺病変や皮膚症状をきたしたサルコイドーシス症例の報告が散見され、両者の関連性が示唆された。刺青とサルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患の関連性については、今後更なる検討が必要である。

### 32. くも膜下出血に続発した neurogenic stress cardiomyopathy

羽星 辰哉 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
八木 謙次, 多田 恵曜, 松下 展久, 兼松 康久,  
里見淳一郎, 西 京子, 永廣 信治 (徳島大学脳神  
経外科学)

背景) くも膜下出血 (SAH) 患者の 4-15% に neurogenic stress cardiomyopathy (NSC) が続発するといわれている。これは冠動脈疾患によらない広範囲な一過性の心収縮能の低下とされ、急激な脳圧上昇にひき続いて起こる血中カテコラミン濃度の急上昇が原因のひとつと考えられている。血圧低下や心室性頻拍等の不整脈を引き起こすことがあるため、NSC の早期発見は破裂脳動脈瘤に対する手術時期の決定や術前・後の全身管理において重要である。

目的) SAH に続発する NSC の頻度とその危険因子、ま

た NSC を続発した患者の手術時期（急性期・晩期）について検討した。

対象と方法）2010. 1 -2012. 4 の期間に当院にて入院加療された脳動脈瘤破裂による SAH 患者85人（男性20人、女性65人）を対象とした。

結果）心電図異常を認めた6例において心エコーまたは心臓カテーテル検査が施行された。5例（女性4人、男性1人）に心尖部から中隔の壁運動異常を認め、NSC と診断された。すべての患者は重度 SAH（WFNS4以上）であった。また予後や手術時期決定に影響を与えた高度 ejection fraction（EF）低下があったのは、女性（3人）のみであった。

代表症例を示す。63歳女性、左内頸動脈瘤破裂によって SAH を発症した（WFNS4）。そして NSC のため EF が28%まで低下し、血圧の低下を認めた。NSC から離脱した時期に待機的に開頭クリッピングを行い、経過良好であった。

結論）SAH の急性期にはまれならず NSC が続発することがある。特に女性の重症 SAH は高度心機能低下をきたす NSC を続発することがあり注意が必要である。心電図モニターを注意深く観察し、早期に NSC を発見することが重要と思われる。

### 33. たこつば型心筋障害と急性心筋梗塞を合併した一例 木下 大（徳島県立中央病院）

奥村 宇信，蔭山 徳人，芳川 敬功，橋本 真悟，  
山本 浩史，藤永 裕之（同 循環器内科）

たこつば型心筋障害は、急性心筋梗塞と類似した臨床症状と心電図所見を呈し、また左室心尖部の無収縮と心基部の過収縮といった「たこつば状」の形態を特徴とし、再発も認められる。また、たこつば型心筋障害の合併症には左室内血栓があり、まれに塞栓症の原因となる。今回われわれはたこつば型心筋障害に急性心筋梗塞を合併した比較的まれな症例を経験したので報告する。症例は89歳、女性。以前にたこつば型心筋障害にて入院歴がある。近医で腰椎圧迫骨折のリハビリ入院中、血圧70/50mmHg と低下を認めたため心電図を施行され、V2-6で陰性 T 波を認めた。その後胸痛も出現し、当院へ紹介となった。当院心電図ではⅡ、Ⅲ、aVF で ST 上昇、V2-6、I、aVL に深い陰性 T 波を認めた。また心エコー検査にて、心尖部の無収縮と下壁基部の高度壁運動低下

と心基部の比較的過収縮を認めた。たこつば型心筋障害に急性下壁梗塞の合併を考え冠動脈造影を行った。右冠動脈#3の閉塞を認め、血栓吸引を行い、多量の血栓を認めた。その後金属ステントを留置し、再灌流に成功した。入院後は抗凝固療法と抗血栓療法を行い、退院時の左室造影所見では左室心尖部の壁運動は改善していた。また心電図では V2-6の陰性 T 波の軽減を認めた。たこつば型心筋障害発症後に急性心筋梗塞を発症したと考えられた症例で、たこつば型心筋障害の左室内血栓による塞栓の関与が考えられた一例であった。

### 34. ステントと double catheter technique を併用し治療を行った後交通動脈瘤の1例

三田村克哉，平井 崇士，花岡 真実，佐藤 浩一  
（徳島赤十字病院血管内治療科）

木内 智也，新野 清人，三宅 一（同 脳神経外科）

【はじめに】広頸脳動脈瘤に対するステント（Enterprise VRD）を用いたコイル塞栓術が本邦でも2010年に認可された。今回非常に広頸な後交通動脈瘤に対し、ステントとダブルカテーテルテクニックを用いて治療を行ったので報告する。

【症例】80歳女性。1週間前よりめまい、食欲不振（吐気）、頭痛あり、点滴加療で改善なく、近医脳外科受診、脳動脈瘤を指摘され、当院紹介受診。意識清明、神経学的異常所見は認めず、意欲低下、活動性低下あり。血管撮影でブレブを有する不整形で最大16mmの左後交通動脈瘤を認め、切迫破裂の可能性があり、ご本人、ご家族の希望で、脳血管内手術を施行した。動脈瘤は非常に広頸であり、まず、ステント留置のため後大脳動脈へ1本、コイル挿入のため瘤内に2本、計3本のマイクロカテーテルを挿入、後大脳動脈から内頸動脈にかけ、Enterprise VRD を留置、瘤内に留置した2本のマイクロカテからコイルを挿入し、塞栓を行った。

【考察】True Pcom aneurysm は全脳動脈瘤の0.1-2.8%とされ、比較的めずらしい疾患であり、小型囊状動脈瘤もしくは紡錘状動脈瘤の報告が多く紡錘状のものは破裂リスクが高いとされている。今回の症例は紡錘状に近い非常に広頸な後大脳動脈瘤で、従来の方法（バルーンアシスト、ダブルカテなど）では治療困難と思われ、ステントとダブルカテを併用することで治療可能であった。文献的考察を加え、報告する。

### 35. 下肢麻痺患者におけるロボットスーツ HAL (Hybrid Assistive Limb) の有用性

宮内 雅弘, 藤田 美香 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

村上 永尚, 宮崎 由道, 宮城 愛, 島谷 佳光,  
佐藤 健太, 藤田 浩司, 寺澤 由佳, 松井 尚子,  
和泉 唯信, 梶 龍兒 (同 神経内科)

【背景】ロボットスーツ HAL (Hybrid Assistive Limb) は、装着された皮膚表面のセンサーによって筋収縮に伴う電気信号を読み取り、それを基に装着者の動作を支援する。今回、下肢麻痺に伴う歩行障害に対し HAL が有用であった症例を経験したので報告する。

【症例】患者：59歳男性。主訴：歩行障害。現病歴：1998年より右下肢しびれが出現し、腰椎椎間板ヘルニアと診断されたが症状は軽快した。1999年右下肢痛を呈し、神経節ブロックを受け軽快した。2000年腰椎椎間板ヘルニアに対して手術を受け、2001年右下肢痛が再発し再手術を受けたが、徐々に歩行障害が進行した。2002年頸椎症と診断され頸椎前方固定術を受けたが、術後に左上下肢筋力低下、左上肢痛が生じた。その後、徐々に痙縮が出現し、ボツリヌス毒素治療が開始された。2012年 HALを試みるため当科に入院した。入院時現症：徒手筋力試験は右下肢 0～4、左下肢 4であった。深部反射は両上肢正常、両下肢で低下していた。自力歩行は不可で車椅子での移動であった。入院後経過：HAL を装着したところ、右下肢の動きは十分でないものの、緩徐な歩行が可能であった。

【結語】ロボットスーツ HAL は下肢麻痺患者の歩行改善に寄与しうる。

### 36. 著名な自律神経障害を背景とした治療抵抗性夜間高血圧症の一例

小林 直登 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

原 知也, 山口 浩司, 門田 宗之, 太田 理絵,  
川端 豊, 小笠原 梢, 坂東 美佳, 坂東左知子,  
松浦 朋美, 發知 淳子, 富田 紀子, 伊勢 孝之,  
仁木 敏之, 上田 由佳, 竹谷 善雄, 岩瀬 俊,  
山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆  
(同 循環器内科)

坂東 正章 (坂東ハートクリニック)

症例は81歳女性。悪性リンパ腫 (化学療法にて寛解)、脳梗塞の既往あり。60歳頃より高血圧症を指摘され近医にて内服加療中であったが、度重なる内服調整にても血圧変動が著しく (収縮期血圧80～220mmHg) 精査加療目的に紹介となった。初診時の内服はレニン阻害薬、Ca拮抗薬、 $\alpha$ 遮断薬であった。二次性高血圧の精査では、数年前より既知の右腎動脈閉塞による右腎萎縮、腎機能障害 (CCr13ml/min)、中等症の睡眠時無呼吸を認めた。また自律神経機能指標である RR 間隔変動係数 (CVRR) にて顕著な自律神経障害を認めた。入院後、非薬物療法の徹底にて日中の血圧変動は軽減 (収縮期血圧100～150mmHg) したが、ホルター血圧では顕著な夜間高血圧 (収縮期血圧200mmHg) を伴う riser 型を呈していた。riser 型高血圧の素因として、本例では過去の化学療法に顕著な自律神経障害、睡眠時無呼吸などが想定された。薬物調整として、既に処方されていたレニン阻害薬・ $\alpha$ 遮断薬の眠前投与への移行、サイアザイド利尿薬の試行などを行い、最終的に夜間高血圧は制御傾向となった。一般に早朝・夜間高血圧は独立した心血管イベントの予測指標とされており、その背景因子や病態生理に基づいた治療戦略について、多くの報告がなされている。これらについて文献的考察を交えて提示する。

### 37. プロテイン C 活性低下を背景とし、オートマチック車への変更を契機に肺血栓塞栓症を発症したタクシー運転手の一例

松本 和久 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

仁木 敏之, 小笠原 梢, 太田 理絵, 門田 宗之,  
川端 豊, 原 知也, 伊勢 孝之, 松浦 朋美,  
上田 由佳, 山口 浩司, 竹谷 善雄, 岩瀬 俊,  
山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆  
(同 循環器内科)

澤 靖彦 (沢内科胃腸科)

症例は60歳台男性、タクシー運転手。高血圧等で近医フォロー中であった。運転車両がマニュアルミッション車からオートマチック車に変更になり、同時期より左下肢の腫脹、疼痛が出現した。しばらく自宅で観察していたが増悪傾向のため、近医を受診し、精査目的で近医より当科に紹介された。紹介時、左外腸骨静脈以下は血栓ではほぼ閉塞しており、また右肺動脈の造影欠損および軽

度肺高血圧の所見を認めた。来院時の採血ではプロテインC活性の低下を認めた。下大静脈フィルター留置の後、ヘパリン・ワーファリンにて抗血栓療法を開始したところ、諸検査結果の改善を認め、第39病日には退院し、外来フォローとなった。本症例は血栓易形成状態に加え、マニュアルトランスミッション車からオートマチック車へ変更になったことで左下肢の運動が低下したことにより、深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症を発症したものと思われた。発症の契機が興味深いものであり、若干の文献的考察を加え報告する。

### 38. シスプラチン、エトポシド、ブレオマイシンの三剤

化学療法併用中に急性心筋梗塞を発症した二例

河野奈緒子（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

仁木 敏之、小笠原 梢、太田 理絵、門田 宗之、川端 豊、原 知也、伊勢 孝之、松浦 朋美、上田 由佳、山口 浩司、竹谷 善雄、岩瀬 俊、山田 博胤、添木 武、若槻 哲三、佐田 政隆（同 循環器内科）

山本 隆、河野 和弘、角谷 明佳（麻植協同病院循環器科）

瀬戸 公介、金山 博臣（徳島大学病院泌尿器科）

症例は30歳代男性。冠危険因子の既往なし。当院泌尿器科において精巣腫瘍と診断され、シスプラチン、エトポシド、ブレオマイシンの併用化学療法（BEP療法）を施行中であった。今回4クール目の化学療法目的で同科へ入院中、突然胸痛が出現し、12誘導心電図にて下壁誘導および胸部誘導でのST上昇を認め、当科へ紹介された。緊急冠動脈造影にて左前下行枝#6での閉塞を認め、IVUS観察において多量の血栓を認めた。冠動脈インターベンション後、良好な経過をたどり退院した。抗癌剤の副作用に血管毒性があるが、抗癌化学療法に伴う急性心筋梗塞の報告は極めてまれである。またわれわれは過去にも精巣腫瘍に対するBEP療法を施行中の30歳代男性患者で急性心筋梗塞発症例を経験しており、若干の文献的考察とともに、2症例を併せて報告する。

### 39. 眼病変の経過中に心室中隔の肥厚および完全房室ブロックで発症した心サルコイドーシスの一例

横田 有理（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

門田 宗之、伊勢 孝之、岩瀬 俊、原 知也、太田 理絵、川端 豊、小笠原 梢、坂東 美佳、坂東左知子、松浦 朋美、仁木 敏之、發知 淳子、富田 紀子、上田 由佳、山口 浩司、竹谷 義雄、山田 博胤、添木 武、若槻 哲三、佐田 政隆

（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学分野）

赤池 雅史（同 医療教育学分野）

江川麻里子、三田村佳典（同 眼科学分野）

症例は60歳代男性。61歳時に視力低下を自覚。当院眼科を受診し、ぶどう膜炎および血管新生緑内障を認め、眼サルコイドーシスと診断。他臓器病変の合併は認めず、8ヵ月間のプレドニゾロン全身投与を受け眼症状は改善。以後、点眼薬のみで経過観察されていた。63歳時（1.5年後）、平地歩行時の息切れ、階段昇降時のふらつきを自覚し心電図にて完全房室ブロックを認め入院した。BHL、肺野病変はなく、明らかな左室壁運動異常はなかったが、心室中隔の局所的な壁肥厚を認めた。FDG-PETでは心室中隔の肥厚部位に一致した局所的な異常集積がみられ、ガドリニウム遅延造影心臓MRIにおいても左室前壁中隔および側壁にガドリニウムの異常集積を認めた。心筋生検では単核細胞浸潤を認め心サルコイドーシスと診断しステロイド全身投与を開始し、心室中隔の肥厚は改善した。眼サルコイドーシスは、治療初期はステロイド全身投与が必要であるが、眼症状改善後は点眼薬のみで経過観察されることが多い。サルコイドーシスの心病変は他臓器の進行とは同時に出現しないため、状態が安定している眼サルコイドーシス症例においても、積極的な心病変のスクリーニングが必要と考えられた。

### 40. 待機的PCI治療を受けた虚血性心疾患患者の睡眠および活動と生活の質

安原 由子、谷岡 哲也（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部看護管理学分野）

藤川 栄二（徳島県立中央病院看護部）

藤永 裕之（同 循環器内科）

小林 春男（川崎医療福祉大学医療福祉学科）

睡眠時間が虚血性心疾患（IHD）による相対リスクを高めるという報告があり、日中活動だけでなく睡眠の長さや質の重要性が指摘されている。既存の睡眠に関する

研究の多くは、主観的な睡眠尺度を用いたものであり、客観的な測定装置を用いて虚血性心疾患患者の睡眠を測定した研究はない。また、睡眠と生活の質（QOL）の関係を分析した研究はわずかである。本研究では、待機 PCI 治療を受けた患者の退院前後の睡眠および活動と QOL の関係性を明らかにすることを目的とした。調査対象者は、2009～2011年までに待機 PCI を受けた26名であった。携帯型加速度センサー（Actigraphy）を用いて睡眠と活動を入院中から退院後7日間測定した。QOL については、健康関連 QOL 尺度（SF36ver2 日本語版）を用いて退院当日（T1）と退院後7日目（T2）の2回測定した。T1と T2それぞれの Actigraphy の測定項目と QOL の下位測定項目との相関関係を解析した。その結果、T1においては平均身体活動数と活動指数には身体機能と負の相関があり、睡眠割合と身体機能に正の相関が認められた。次に、T2では夜間の就寝時間と覚醒時間を除いた睡眠時間、最長睡眠時間と社会生活機能に正の相関が認められた。最長睡眠時間は、活力と心の健康とに正の相関が認められた。

#### 41. 当院における地域連携の役割

高橋 直哉，吉岡美由紀，武田 真紀，黒島 早恵，大江 昭典，田中さやか，篠原さゆり，板谷 雅子，稲岡 桂子，山野井三絵，山田喜久代，吉野真理子，榎原 道治，林 秀樹（医療法人 芳越会 ホウエツ病院）

【はじめに】当院は、65床を有する小規模民間病院である。内訳は DPC 対象一般病棟27床・亜急性期病床10床・回復期病棟28床である。二次救急も担っており、緊急入院患者様の病床確保のため、在院日数の短縮化を図る必要があった。ソーシャルワーカー（以下 SW）だけでは患者の状況が把握しにくく、介入のタイミングが遅くなりさまざまな問題が生じた。地域医療連携室を SW だけでなく多職種による構成に変更した。これにより新たな問題が描出され、当院から地域への動きへと展開されたためここに報告する。

【方法】医師，SW，看護師，リハビリ，事務の多職種で地域医療連携室を構成。毎日定刻にて議題の検討を行う。検討内容は①新規入院患者の退院先の検討②退院困難な患者様の進捗状況③データ分析（1回/月）。それに加え、施設・病院への訪問も行った。

【結果】施設・病院を訪問後、特長、受け入れ基準がまとまりリスト化した。それにより退院先の選択がスムーズになった。定期的に顔合わせの機会があればとの声もあり、近隣の施設・病院で協力し平成23年9月に地域連携の会～絆～を発足する事ができた。

【考察】当院の問題から地域へと展開された形となったが、それぞれが地域として担う役割が明確化し今後の課題を共有することができた。今後も地域連携の活動を継続し、患者様が不安なく退院後の生活を送れるためにサポート体制を強化していきたいと考えている。

#### 42. IT 連携モデルを活用した脳卒中地域連携パスの現状

原田 路可（徳島大学病院看護部）

第5次医療計画に基づいた医療機能の分化・連携を推進することで、切れ目ない医療の提供が求められている。徳島県では平成20年1月に徳島県脳卒中シームレスケア研究会が発足し、近隣で円滑に運用されていた香川労災病院の脳卒中地域連携パスの形式を採用、脳卒中の医療連携が開始された。

クリティカルパスの本質は医療の透明化と情報の共有化である。地域連携パスを活用することにより、急性期、回復期、維持期の各期で提供された医療や退院時の患者の状況が一覧できるようになり、個人の裁量により書かれていたサマリー内容から均質化された内容となった。また、1つのパスに医師，看護師，セラピスト，栄養士，MSW が持っている情報が凝縮されチーム医療に貢献している。一方で診療情報提供書や看護サマリーによる細かな情報の添付が必要であり、地域連携パスの作成と重複し業務量が増加、後方連携施設からの返書が少なく一方向の情報伝達になっているなどの欠点もある。

当院では、平成21年より連携施設間をインターネットで繋いだ IT 連携モデルを構築し脳卒中患者の地域連携に取り組んでおり、従来の CD に情報を移したパスと比較して、①切れ目ない情報提供、②セキュリティの確保、③統計処理が可能などの利点が挙げられる。IT 連携モデルを運用した当院の現状について報告する。

#### 43. 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（徳島文理大学保健福祉学部看護学科基礎



看護学)

安原 由子, 谷岡 哲也 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部看護管理学分野)

## 要旨

7対1看護体制(入院患者7人に対し看護職員1人以上)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のかどうかを検証し、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看護体制導入後の100床あたりの看護師数は $62 \pm 10$ 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、1ベッドあたりの看護師数と新人看護師数との間に正の相関( $r=0.37$ ,  $p<0.01$ )がみられたことから、看護師の増員は新人看護師で配置されていると考えられた。また、看護管理者の42.9%が看護師の傾斜配置の判断基準を看護必要度と回答していたが、実際に病棟に配属された看護師数は、看護必要度で有意差は認められなかった。7対1看護体制の現状は看護必要度に応じた傾斜配置になっておらず、加えて、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との間に相関は無かったことから、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。

## 44. 自律神経障害の簡易スクリーニング手法の開発

佐藤 美樹 (四国大学看護学部, 徳島大学大学院保健科学教育部)

岩佐 幸恵 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部看護教育学分野)

安原 由子, 谷岡 哲也 (同 看護管理学分野)

徳島県は人口10万人あたりの糖尿病による死亡者数が1993年からほぼワースト1位であり40歳以上の4人に1人に糖尿病があると推計されている。その合併症である糖尿病性神経障害には特異的な検査方法は確立されておらず、神経症状と検査結果を総合して診断を行っている

のが現状である。現状では十分なスクリーニングが行われておらず、診断後も対症療法しかない。そこで筆者らは糖尿病性神経障害の一つとして自律神経障害の簡易スクリーニング手法を考えた。現在行われている検査法として心拍数変動を測定すれば自律神経機能障害を検出可能であるが、検査は一般的な日常生活ではない場面の測定結果がほとんどであり検査の感度が悪い。また心拍変動解析装置は高価であることに加え、心電図の電極装着による違和感、発汗による電極はずれ、粘着テープかぶれなどが生じる可能性がある。そこで簡易検査手法としてアクチグラフで、自律神経活動をスクリーニングできれば、患者への負担感が少なく効率的に自律神経障害の兆候を検出できると考えた。本研究では、心拍変動解析とアクチグラフによる活動リズムの変化を比較することにより、同程度の自律神経活動の検査が可能かどうか検証する。当日は健常被験者の検査結果に考察を加えて報告する。

## 45. 介護老人保健施設におけるチームケア、アウトカム、看護の役割に関する実態調査

富士 翔子 (徳島大学大学院保健科学教育部)

安原 由子, 谷岡 哲也 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部看護管理学分野)

超高齢社会の日本では、今後も介護老人保健施設への入所を必要とする要介護者の人数は増加すると考えられ、介護老人保健施設の役割期待は益々高まることが予測される。しかし、現行の介護老人保健施設の設置基準では、必要な医療とリハビリテーションを専門とする職種が少なく、特に24時間ベッドサイドケアを実施する医学的知識を持つ看護師の人員配置が少ない。限られた職種と人数で質の高いケアサービスを提供するためには、多職種連携によるチームケアを充実させることが必須である。チームケアを実施する際、看護師には調整役としての役割があるといわれているが、具体的にどのような働きを期待されているのかは明らかではない。本研究では、介護老人保健施設に勤務する看護師および准看護師が、チームケア、アウトカム、看護の役割をどのように捉えているかを調査目的として実態調査した。調査対象者は、全国介護老人保健施設会員名簿に記載されている中四国で100床以上を有する介護老人保健施設を有意抽出し、そこに勤務する看護師・准看護師1067名とした。その結

果、入所者との関係づくりや多職種連携によるケアを提供する必要性については多くの看護師および准看護師が認識していた。一方で、入所者の入所期間をあらかじめ設定する必要性や施設全体の死亡率を下げるアウトカム管理の必要性を看護の役割として重要視していない傾向があることが推察された。

#### 46. 人工呼吸器装着児の在宅移行への支援

秦 千明，木内 香織，井村 光子（徳島大学病院  
小児医療センター）

東田 好広（同 小児科）

杉原 治美，桑内 敬子（徳島大学地域医療連携セン  
ター）

〔はじめに〕

人工呼吸器装着児の在宅移行を困難にしている主な要因として、1）在宅支援できる医師の不在、2）家族の支援、3）医療介護施設が少ないこと等が挙げられる。今回初めて、乳児から人工呼吸器を装着している患児を、在宅へ移行することができたので紹介する。

〔症例〕A くん：難治性症候性てんかん、滑脳症、慢性

呼吸不全、等

35w2d で出生し、新生児仮死にて NICU で挿管。2008年11月10日喉頭気管分離術施行し、人工呼吸器（サーボ3000）管理となった。家人は他病院への転院は希望せず、在宅療養の希望が強かった。在宅に向けて2011年2月4日トリロジー100に変更。医師・看護師・地域医療連携センター員・地域の専門職種にて、第1回退院調整カンファレンスを行った。家人の意思の確認と患児の病態の確認、家の環境準備について検討施行。第2回では人工呼吸器の使用方法について業者からのレクチャーを受けた。第3回では、在宅移行後の各種サービスと家人の仕事との調整や問題点を検討し、8月1日退院となった。その後、加温加湿が患児に合わず呼吸困難症状があったため、12月20日 Bennett560に変更した。変更後問題ないため、2月13日退院となった。入退院を繰り返しているが、母も仕事をしながら在宅療養ができています。

〔まとめ〕

試行錯誤しながら、患児の状態にあった呼吸器を選定することができた。院内、院外の多職種の方々と連携をとり、あせらず1つ1つ問題点を解決していくことが重要である。

## 雑 報

### 第24回徳大脊椎外科カンファレンス

日時 平成24年8月12日（日）8：30～15：10

会場 ホテルクレメント徳島4F

#### 一般演題 1

##### 1. 「脊髄梗塞により下肢麻痺をきたした15歳男性の一例」

高松赤十字病院整形外科 後藤 仁, 三代 卓哉,  
小坂 浩史, 濱口 理沙,  
西岡 孝, 三橋 雅

症例は15歳男性，陸上部短距離選手。既往歴家族歴には特記事項なし。

起床時より外傷など特に誘引なく両下肢対麻痺を呈し当科外来受診。

全脊柱 MRI 撮影，神経疾患疑い神経内科紹介行ったが特記すべき所見は認めなかった。

Th 8 以下知覚 3/10，温痛覚 0/10，振動覚位置覚維持，両下肢 motor 完全麻痺，持続勃起あり。

Spinal shock，脊髄梗塞疑い当日よりラジカット，ノバスタン，ステロイドパルス療法開始した。

翌朝の胸髄 diffusionMRI にて Th 4 - 6 付近の輝度変化と T 2 前方優位の輝度変化を認め脊髄梗塞と診断した。

第 4 病日に痙性出現し第 6 病日から足趾に自動運動がみられ，下肢筋力は徐々に改善傾向にある。

知覚障害は残存し自己導尿行っているが尿意もわずかに感じるようになり現在膝装具無しで歩行器歩行可能となっている。

若年者の特発性の脊髄梗塞は報告がなく，今後注意深く経過を診ていく必要がある。

##### 2. 「巨大腰椎椎間関節嚢腫に対し経椎弓的内視鏡下搔

爬術を行った1例」

社会医療法人財団大樹会総合病院回生病院整形外科

小川 貴之，片山 直志，  
五味 徳之，松浦 一平，  
森田 哲生，小川 維二，  
大久保英朋

#### 【目的】

腰椎椎間関節嚢腫の発生には腰椎不安定性の関与がいわれており，巨大な嚢腫の摘出には骨切除量も多くなり不安定性が増大する可能性がある。そこで，関節を温存するために経椎弓的に嚢腫を搔爬し，良好な成績を得たため報告する。

#### 【症例および方法】

症例は61歳の男性で，10分程度の歩行で左殿部と右殿部から下肢後面にかけての痺れと痛みが出るために紹介受診となった。MRI 所見では L 3 / 4 に硬膜を高度に圧迫する腫瘍性病変を認めた。X 線像では不安定性は認めなかったが，右側 L 3 下関節突起の異形成と関節の変性を認めた。手術は内視鏡を用いて径11mm の骨孔を作成し，嚢腫を搔爬した。

#### 【結果】

術後 2 週の MRI では嚢腫はほぼ消失しており，術前の VAS scale：腰痛50→0，殿部・下肢痛52→0，殿部・下肢の痺れ26→0 と自覚的にも改善を認めた。

#### 【考察】

巨大腰椎椎間関節嚢腫は嚢腫を取り切らなくても，経椎弓的に搔爬することで縮小し，不安定性が出現することなく良好な成績が得られると考えられた。

##### 3. 「強直性脊椎炎に腰部脊柱管狭窄症を合併した1例」

山田整形外科クリニック 山田 秀大  
大分中村病院整形外科 今川 正人

（はじめに）強直性脊椎炎は神経障害を呈することは極めてまれである。今回 AS に腰部脊柱管狭窄症を合併した1例を経験したので報告する。

（症例）59歳，男性。50歳頃より腰背部痛および脊椎・

股関節周辺の可動性の低下出現し、bamboospine、仙腸関節癒合を認め強直性脊椎炎と診断した。平成22年7月頃より右臀部および右下肢外側の疼痛が出現し、腰椎伸展位で疼痛の増悪を認め、他の神経学的異常所見はなかった。単純CTではL5/S椎間関節中央部において黄色靱帯骨化の肥厚型を呈しているが、L5/S間においては架橋形成に至っていない。下肢痛のため立位30分の保持が困難となり観血的治療を選択した。手術はL5/S1開窓術にて癒着した一部硬膜を含め肥厚した靱帯を一塊に摘出し、硬膜欠損部は筋膜にて補填した。術後疼痛の改善が得られた。

（まとめ）強直性脊椎炎の神経障害合併例はまれで、仙腸関節障害との鑑別が問題となるが3DCTが有効であり、観血的治療によって良好な結果が得られた。

#### 4. 「脊椎に発生した solitary plasmacytoma」

独立行政法人国立病院機構善通寺病院整形外科

井上 智人, 平野 拓志,  
佐々 貴啓, 山本乃利男,  
藤内 武春

独立行政法人国立病院機構香川小児病院整形外科

横井 広道

【目的】仙骨と腰椎に発生した solitary plasmacytoma (SP) の治療について報告する。

【方法と結果】症例1. 42歳女性；右脛骨近位部に発生したSPに対して広範囲腫瘍摘出術を行った。4年後、グロブリン値が再上昇しM蛋白も出現した。新たに仙骨にSPを認め、これを切除した。術後10年経過しているがグロブリン値は低下し再発はない。

症例2. 64歳男性；第3腰椎のSPに対し放射線療法とMP療法を併用したが、M蛋白は消失せず、IgG値が上昇しB-J蛋白も検出された。下肢の神経障害が出現したために第3腰椎全摘出術を行った。術後もIgG値は上昇し、頸・胸椎および骨盤に骨透亮像を認め multiple myeloma (MM) に移行した。

【考察と結論】SPは放射線療法が第一選択とされている。しかし、脊椎に発生したSPは高率にMMに移行

する。一方、腫瘍脊椎骨全摘術を行うことで富田の分類タイプ5でも完全寛解したという報告がある。脊椎に発生したSPの手術適応の有無、手術時期については、定期的に免疫グロブリン値やM蛋白等の測定を行いSPの活動性を把握し、保存療法で効果がなければ早期に腫瘍摘出術を考慮すべきと思われる。

#### 5. 「特発性脊髄硬膜外血腫の経験」

徳島県立中央病院整形外科 斎藤慎一郎, 樋口 幸夫,  
森本 訓明, 高原 茂之,  
浜田 佳孝

明らかな基礎疾患や外傷の既往なく発症した2例の特発性脊髄硬膜外血腫を経験したので報告する。

症例1 41歳女性。スポーツ中に頸、背部の激痛、四肢麻痺で発症した。発症後約30分の当院救急外来受診時にはFrankelCの運動不全麻痺を認めた。受診後、神経症状は改善傾向にあったため、保存的に加療を行った。発症後4週で症状は軽快した。

症例2 61歳男性。起床後、トイレに行った際に発症。背部の激痛と、両下肢の麻痺が急速に進行、救急搬送された。発症後約2時間で当院受診となったが、両下肢の運動完全麻痺 (Frankel B) を認めた。発症後12時間で神経症状の改善ないためTh2-11までの椎弓切除を行い、硬膜外血腫の除去を行った。術後2日目より症状は改善傾向にあったが、独歩可能となるまで約8週を要し、筋力低下、膀胱直腸障害は残存している。発症後、早期より症状の改善の見られる場合には保存的加療で症状の改善が期待できるが、改善傾向がなく経過する場合には観血的に血腫の除去が必要であると考えられた。

#### 一般演題 2

#### 6. 「マルチスライスCTを用いた頸椎の形態学的検討

—頸椎症性脊髄症群と正常群との比較—

健康保険鳴門病院整形外科 土岐 俊一

徳島大学運動機能外科学 東野 恒作, 加藤 真介,  
安井 夏生  
徳島赤十字病院整形外科 平野 哲也  
高松赤十字病院整形外科 小坂 浩史

頸椎症性脊髄症（以下 CSM）群98例（男性63例，女性35例）と頸椎疾患を持たない正常群184例（男性78例，女性106例）において，マルチスライス CT を用い形態学的検討を行ったので報告する。頸椎 C3 から C7 の椎弓根径，外側塊厚，脊柱管縦径・横径，脊柱管縦径/横径比を計測した。さらに，加齢による検討として年齢を3群（若年層：30～49歳，中年層：50～69歳，高年層：70～89歳）に分けて解析した。

結果として男女とも CSM 群は C3 から C7 において，脊柱管縦径，脊柱管縦径/横径比とも正常群より有意に小さかった。女性の CSM 群では椎弓根径，外側塊厚が正常群より大きく，頸椎構成要素の中で脊柱管前後径が小さいことが特徴であることが分かった。男女とも正常群において加齢により脊柱管前後径は小さくなる傾向があり，脊髄症の発生には加齢による影響も示唆された。

#### 7. 「脊椎椎弓根スクリュー誤挿入後，再挿入を行った際の強度低下についての研究」

徳島大学運動機能外科学 合田有一郎，東野 恒作，  
松浦 哲也，安井 夏生  
札幌医科大学解剖学第二講座 鈴木 大輔，藤宮 峰子

【目的】脊椎椎弓根スクリューは多くの脊椎疾患，特に固定術に対し有用である。しかしながら，スクリューの誤挿入は一定の頻度で生じると報告されている（1.7%～10.5%）。胸腰椎に関して誤挿入の方向は，椎弓根の外側を穿破し逸脱する例が多い。誤挿入スクリューは再挿入を試みるが，再度挿入された椎弓根スクリューの強度は不明である。今回われわれは，再挿入したスクリューの強度を計測，検討したので報告する。

【方法】7体の新鮮死体，全員男性を用いた。平均年齢78.9歳（75歳-82歳）から第11胸椎から第4腰椎までの14椎体摘出し実験を行った。同一椎体に対し，ランダム

に左右椎弓根スクリューを挿入した。一方は椎弓根内を正確に通過し，椎体内に挿入した正確スクリュー群（A群），片方は椎弓根の外側を穿破し，椎体から逸脱した誤挿入スクリュー群（B群）とした。X線で逸脱を確認後，誤挿入スクリュー側は再度スクリューを椎弓根内～椎体に挿入した。SHIMADZU オートグラフ AG シリーズに椎体を設置しスクリュー引き抜き強度を計測した。

【結果】両群の引き抜き強度の結果は，A群平均665.7（±316.1）N，B群平均576.3（±407.5）Nであった，A群がB群よりも強度が大きかったものは11例，同等であったもの1例，B群がA群よりも大きかったものは2例であった。同一椎体での強度低下を比較すると，A群はB群に比較し平均20.9%（95%～-38%）大きく，誤挿入により，引き抜き強度が低下することが考えられた。

【考察および結論】椎弓根スクリューにおける誤挿入後の再挿入は引き抜き強度を低下させる可能性が示唆された。われわれの結果からは正確な初回椎弓根スクリューの挿入は，脊椎の固定術において大切であると考えられた。

#### 8. 「頸胸椎スクリュー法における Insertional torque の検討」

高松赤十字病院整形外科 三代 卓哉，小坂 浩史  
帝京大学医学部附属溝口病院整形外科  
西良 浩一，出沢 明  
徳島市民病院整形外科 千川 隆志  
東京慈恵会医科大学附属柏病院整形外科  
篠原 光

はじめに：近年広く脊椎スクリューが使用されるようになった。胸腰椎ではペディクルススクリュー（PS）が用いられるが，頸椎では外側塊スクリュー（LMS）とPSが用いられる。これまで，各種力学的解析によりPS法が最強の強度を保持すると言われてきたが，LMS法も簡便で広く使用されている。今回われわれ手術中頸椎LMSの最大Insertional torqueを計測した。

方法：Torque wrenchを使用し，術中に各種screw法

のITを8症例で計測した。使用機種はいずれもアルファテック社製ソラナスシステムであった。男性3例（平均58.1歳）、女性5例（平均61.2歳）で頸椎LMS 43本、上位胸椎PS 13本計測した。

結果：LMS ITは男性平均73.3cNm（13本）、女性平均38.3cNm（18本）であった。一方、女性1例ではあるが、4.0mmPSを上位胸椎に使用した13本の平均ITは53.5cNmであった。

結語：力学的に弱いと考えられているLMSではあるが、ITからみるとPSと遜色ない値を提供した。特に骨質がいいと考えられる男性では高いITを示した。

この数値の意義は、今後のX線学的長期推移から判明される。これからもIT値計測により各種スクリー法の力学的強度についての検討を続ける予定である。

#### 9. 「骨粗鬆性椎体変形が脊柱後方要素（椎間関節、椎間孔）に及ぼす影響」

高松市民病院整形外科 三宅 亮次、笠井 時雄、  
乾 亜美

【はじめに】骨粗鬆性椎体変形は、腰痛や背部痛などの症状を呈しQOLを障害する。疼痛の原因については、椎体変形が主要因とされているが、椎間関節など脊柱後方要素の関与も考えられる。そこで今回、椎体変形高位に隣接する椎間関節および椎間孔の変化を検討した。

【対象および方法】骨粗鬆性椎体変形を有する81例を対象とした。椎体変形は椎体高、椎体楔状角、後壁損傷、椎体骨棘にて評価した。椎間関節は、関節列隙狭小、関節面亜脱臼、関節症変性、関節水腫を調査した。また椎間孔は縦径、横径を計測した。なお画像は単純X線、CTならびにMRIを用いた。

【結果】椎体高が低くなると、関節面亜脱臼および関節症変性が高度になっていた。椎体楔状角も大きくなるにつれ、同様の変化を認めた。後壁損傷および椎体骨棘のある症例でも、椎間関節変化が有意に多くみられた。一方、椎体変形と関節水腫には明らかな関連はみられなかった。椎体高と椎間孔縦径とは正の相関を認めたが、椎間孔横径の変化は少なかった。

#### 一般演題 3

#### 10. 「Cobb角30°以上の腰椎変性側弯症に対する手術成績」

徳島市民病院整形外科 遠藤 哲、千川 隆志、  
中川 偉文、玉置 康晃、  
中村 勝、中野 俊次、  
島川 建明

##### 【目的・方法】

2009年～2011年の期間、Cobb角30°以上の腰椎変性側弯症 {degenerative lumbar scoliosis (DLS)} に対して後方椎体間固定術（以下PLIF）と、後側方固定術（以下PLF）を施行した4例を対象とした。固定頭尾側椎体はlateral tiltが2°以下の椎体を選択し、固定椎間数は平均5.3椎間（4～6椎間）であった。手術時年齢は平均72.3歳で、術後調査期間は平均17.0ヵ月であった。検討項目は、手術時間、術中出血量、輸血の有無、術後合併症 {surgical site infection（以下SSI）、下肢筋力低下}、術前後のJOA score（29点満点）、平林法による改善率、X線評価として、Cobb角の推移、pedicle screwのradio lucent zone、骨癒合とした。

##### 【結果・考察】

手術時間は平均542.0分、術中出血量は平均1475.0mlであった。全例自己血輸血を行ったが、3例で同種血輸血が必要であった。術後合併症では、一過性下肢筋力低下を1例認めたが、SSIは認めなかった。JOA scoreは術前平均3.8点が術後平均17.8点に改善し、平林法による改善率は55.0%であった。Cobb角の推移は術前35.5°、術直後13.0°、最終観察時15.3°であった。pedicle screwのradio lucent zoneは2例に認めたが、最終観察時まで進行はなく、radio lucent zoneの不明瞭化が見られた。骨癒合は全例で得られ、PLIFにPLFも追加した360° fusionが有用であった。

#### 11. 「当院でのBKPによる治療経験」

浜脇整形外科病院 谷本 純一、浜脇 純一、  
村瀬 正昭、大石 陽介、  
林 義裕

当院で2011年4月より Ballon Kyphoplasty (以下 BKP) を行っており、症例数は少ないが、その成績について検討し報告する。

【対象・方法】対象は2012年3月まで BKP を行った28例(男7例 女21例)30椎体, うち BKP 単独の28椎体である。術前と術後1ヵ月のレントゲン側面像で、楔状率、椎体後彎角、椎体高を測定した。また患者アウトカムとして Numeric Rating Score (NRS) を用いた。BKP を施行した時期は、受傷後比較的短期間での亜急性期が6椎体、偽関節例が22椎体であった。合併症は短期間での圧潰進行によるセメントの椎間板への陥入が1例、短期間での隣接椎体圧潰が2例で脊柱管内への漏出や神経根損傷は認めなかった。画像評価として、楔状率が術前41.2から、術後54.1へと約12.9%改善。局所後彎角は術前20.5°が術後17.4°に約3.1°改善していた。NRS に関しては術前平均5.7から術後平均1.7へと改善を見せた。

【考察】BKP は原発性骨粗鬆症による急性期脊椎圧迫骨折で、十分な保存療法によっても疼痛が改善されない患者が適応となっている。今回の結果では、偽関節例が多く含まれるなか、おおむね良好な結果を得ており、今後の適応拡大も期待できる。

【まとめ】BKP の成績について調査し、おおむね良好な成績が得られた。

## 12. 「Semi-Rigid Rod System を用いた腰椎後方固定術の短期成績」

高松赤十字病院整形外科 小坂 浩史, 三代 卓哉,  
濱口 理沙, 後藤 仁,  
西岡 孝, 三橋 雅

はじめに

腰椎後方固定術におけるインストゥルメンテーション手術は早期離床、骨癒合率の向上に大きく貢献している。しかしその一方で rigid な固定では隣接椎間、椎体障害が問題となる。今回われわれは腰椎後方固定術に Semi-rigid Rod System を用いたので、その短期成績を報告する。

対象

2010年6月から2012年6月までの間、当科で腰椎後方固

定術に Semi-rigid Rod System を用いた8例(男性2例 女性6例), 手術時平均年齢68.9歳(60~76)を対象とした。疾患内訳は腰部脊柱管狭窄症が2例、腰椎変性変り症6例であった。平均経過観察期間は7.9ヵ月(2~26)であった。固定範囲は全例2椎間であった。

方法

術前、術直後、最終調査時における各椎間可動域、最終調査時におけるインプラント破損・loosening、隣接椎間・椎体障害の有無を評価した。

結果

固定椎間においてダンパー部分は術後も椎間可動域は平均3.8度(2~6)残されていた。他部分では0.8度(0~2)とほぼ可動性が無かった。隣接椎間の可動域は術前と最終調査時ほぼ差はなかった。1例のみ最遠位 screw の clear zone を認めたが破損、隣接椎間・椎体障害は無い。

考察

今回われわれが用いた Semi-rigid Rod System は固定部分にも軽度可動性を残すことができ、隣接椎間・椎体障害を予防できる可能性がある。

## 13. 「腰部脊柱管狭窄症に対する多数回手術症例の検討」

愛媛十全医療学院附属病院整形外科

寺井 智也, 光長 栄治,  
増田 義久, 濱本雄一郎

腰部脊柱管狭窄症に対する手術治療は、目的とする手術が達成されたにもかかわらず、症状の再発をきたし再手術を余儀なくされる症例も存在する。除圧範囲の選択、固定術併用をいかにすべきかなど、議論されるべきところが多い。今回の研究の目的は、腰部脊柱管狭窄症に対して多数回手術が行われた症例を調査し、今後の手術術式の選択に役立てることである。

2000年~2011年までに当院で腰部脊柱管狭窄症に対して手術を施行した320例のうち、多数回手術症例の28例を対象とした。初回手術が他院で施行されたものも含め、再手術の術式が抜釘、デブリードメン、血腫除去は除外した。内訳は27患者28症例、男性11例、女性16例、手術



時年齢は平均72.3歳（58～86歳）。これらの初回手術術式，再手術までの期間，治療成績，再手術時の病態について検討したので報告する。

#### 14. 「硬膜内処理を要した胸腰椎移行部損傷」

独立行政法人国立病院機構善通寺病院整形外科

井上 智人，平野 拓志，  
佐々 貴啓，山本乃利男，  
藤内 武春

【目的】硬膜内処理を要した胸腰椎移行部損傷について報告する。

【症例】症例1．70歳女性，統合失調症を合併し，L2-5固定手術後である。転倒を繰り返し，左下肢の疼痛と筋力低下により歩行困難となる。MRIにてL1/2椎間

板がL1椎体後方に脱出していた。まず左L1/2椎間関節及びL1椎弓根を切離し，硬膜外に脱出した椎間板を側方から摘出した。術中超音波検査により硬膜内にも腫瘤を認めたため，硬膜を切開し終板並びに髄核を摘出した。さらにT11～L2までの後方固定を行い術後独歩可能となった。症例2．22歳男性（体重130kg），12m程落下し，L1破裂骨折による両下肢麻痺（Frankel C）及び膀胱直腸障害をきたした。まず後方アプローチにより除圧とT11～L3固定を行った。4cm程縦断裂した硬膜から脊髓円錐部及び一部断裂した馬尾の嵌頓脱出を確認した。これらを硬膜内に戻し筋膜パッチで硬膜を修復した。さらに前方からL1椎体の亜全摘並びに骨移植を加えた。術後独歩可能となったが膀胱直腸障害は残存した。

【結果及び考察】高エネルギー損傷に基づく巨大ヘルニアの脱出や骨折による脊柱管の狭窄が著しい場合には，硬膜損傷を念頭に入れて手術に当たる必要がある。

# 四国医学雑誌総目次

第68巻 1号～6号（平成24年）

## SHIKOKU ACTA MEDICA CONTENTS

Vol. 68 No. 1～No. 6 (2012)

# 68巻1, 2号

## 目次

### 特集：メンタルヘルスと栄養

|                                 |         |    |
|---------------------------------|---------|----|
| 巻頭言 .....                       | 宮本 賢一   | 1  |
| うつ病と栄養 .....                    | 大森 哲郎 他 | 3  |
| 認知症と栄養 .....                    | 武田 英二 他 | 9  |
| わが国における鉄欠乏，鉄欠乏性貧血女性の増加と栄養 ..... | 住谷 さつき  | 13 |
| 摂食障害の診断と治療 .....                | 小阪 昌明   | 19 |
| リフィーディング症候群 .....               | 友竹 正人 他 | 23 |

### 原著：

|                                                                       |         |    |
|-----------------------------------------------------------------------|---------|----|
| 細菌感染症患者におけるスタチンの多面的効果 .....                                           | 西谷 典子 他 | 29 |
| 脳卒中専門医不在地域における脳卒中治療と予後の検討<br>ー徳島県南部Ⅱ保険医療圏と徳島大学脳卒中センターとの比較検討ー<br>..... | 溝渕 佳史 他 | 35 |

### 症例報告：

|                                 |         |    |
|---------------------------------|---------|----|
| 小腸間膜脂肪肉腫の1例 .....               | 佐藤 宏彦 他 | 41 |
| 超高齢者（100歳以上）3例に対する手術経験 .....    | 高橋 英幸 他 | 45 |
| 胃癌に対する da Vinci 手術の経験 .....     | 佐藤 宏彦 他 | 53 |
| 超高齢者に発生した特発性多発腸重積と考えられた一例 ..... | 尾方 信也 他 | 59 |
| 膀胱が嵌入した両側閉鎖孔ヘルニアの一例 .....       | 尾方 信也 他 | 63 |
| 食道癌術後早期に気管胃管瘻を合併した1例 .....      | 武知 克弥 他 | 67 |
| 虫垂原発複合型腺神経内分泌癌の一治験例 .....       | 近藤 朝美 他 | 73 |

### 学会記事：

|                                |         |    |
|--------------------------------|---------|----|
| 第28回徳島医学会賞受賞者紹介 .....          | 坂東 美佳   | 79 |
| 第7回若手奨励賞受賞者紹介 .....            | 西内 健 他  | 80 |
| 第244回徳島医学会学術集会（平成23年度冬期） ..... | 矢野 祖    | 81 |
|                                | 高橋 直希 他 |    |

### 投稿規定

# Vol. 68, No. 1, 2

## Contents

### *Special Issue : Mental health and nutrition*

|                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| K. Miyamoto and T. Oomori : Preface to the Special Issue .....                                                                                      | 1  |
| E. Takeda, et al. : Depression and nutrition .....                                                                                                  | 3  |
| S. Sumitani : Relationship between nutrition and risk for dementia .....                                                                            | 9  |
| M. Kosaka : The prevalence of iron deficiency and iron-deficiency anemia in Japanese women and the recommendation to prevent and control them ..... | 13 |
| M. Tomotake : Diagnosis and treatment of eating disorders .....                                                                                     | 19 |
| Y. Nakaya, et al. : Refeeding syndrome .....                                                                                                        | 23 |

### *Originals :*

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| N. Nishitani, et al. : Multiple effects of statins in patients with bacterial infectious diseases ...                       | 29 |
| Y. Mizobuchi, et al. : Evaluating stroke treatment in the south Tokushima II medical areas without stroke specialists ..... | 35 |

### *Case reports :*

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| H. Sato, et al. : A case of small intestinal mesenteric liposarcoma .....                                               | 41 |
| H. Takahashi, et al. : Three surgical experiences of more than 100-years-old .....                                      | 45 |
| H. Sato, et al. : Robot-assisted distal gastrectomy using the da Vinci Surgical System .....                            | 53 |
| S. Ogata, et al. : A case of idiopathic multiple intestinal invagination in an oldest-old person .....                  | 59 |
| S. Ogata, et al. : A case of bilateral obturator hernia involving the urinary bladder .....                             | 63 |
| K. Takechi, et al. : Tracheoesophageal fistula at early postoperative period of esophageal cancer ; A case report ..... | 67 |
| A. Kondo, et al. : A Case of Primary Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the Appendix .....                          | 73 |

# 68巻3, 4号

## 目次

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 … 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

－高血圧・糖尿病合併例に関する多施設研究－ ……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

－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

# 68巻 5 , 6 号

## 目 次

### 特 集：徳島県の救急医療と地域医療：現状と展望

|                                    |                  |     |
|------------------------------------|------------------|-----|
| 巻頭言 .....                          | 永 廣 信 治          | 159 |
| 徳島県内の救急医療の現状と課題 .....              | 本 藤 秀 樹          | 161 |
| 徳島大学病院における脳卒中ケアユニットの意義と今後の課題 ..... | 神 山 有 史          | 163 |
| .....里 見 淳一郎, 永 廣 信 治              |                  | 165 |
| 徳島県西部地域における救急医療の現状と課題 .....        | 余喜多 史 郎, 松 崎 由 美 | 169 |
| .....余喜多 史 郎, 松 崎 由 美              |                  | 169 |
| 徳島県南部の救急医療の現状と新たな取り組み .....        | 影 治 照 喜他         | 177 |
| ー脳神経外科の立場からー .....                 | 本 田 壮 一          | 183 |
| 地域で働く医師の現状と提言 .....                | 本 田 壮 一          | 183 |
| 特別講演：HIV 感染症治療戦略の変遷と未来 .....       | 杉 浦 互            | 191 |

### 総 説：教授就任記念講演

|                                         |         |     |
|-----------------------------------------|---------|-----|
| チームケア, アウトカム管理, ケアリングとしての技術的能力 .....    | 谷 岡 哲 也 | 195 |
| Quality of Life の向上を目指した統合失調症治療 .....   | 友 竹 正 人 | 203 |
| ゲノム・エピゲノム異常を指標とするがんと遺伝疾患関連遺伝子探索研究 ..... | 井 本 逸 勢 | 211 |

### 総 説：第29回徳島医学会賞受賞論文

|                                                          |          |     |
|----------------------------------------------------------|----------|-----|
| 廃用性筋萎縮を防ぐ抗ユビキチン化ペプチド Cblin (Cbl-b inhibitor) の高機能化 ..... | 越 智 ありさ他 | 217 |
|----------------------------------------------------------|----------|-----|

### 原 著：第29回徳島医学会賞受賞論文

|                                   |        |     |
|-----------------------------------|--------|-----|
| 徳島県医師会糖尿病対策班（第1次, 第2次）活動の成果 ..... | 島 健 二他 | 223 |
|-----------------------------------|--------|-----|

### 原 著：第8回若手奨励賞受賞論文

|                                                           |          |     |
|-----------------------------------------------------------|----------|-----|
| くも膜下出血に続発した重症の Neurogenic stress cardiomyopathy の検討 ..... | 羽 星 辰 哉他 | 233 |
|-----------------------------------------------------------|----------|-----|

### 原 著：

|                                            |          |     |
|--------------------------------------------|----------|-----|
| 喫煙防止教育前後における高校生の喫煙に対する態度と意識の変化 .....       | 奥 田 紀久子他 | 239 |
| 終末期がん患者においても DESIGN-R による褥瘡治癒予測は可能か？ ..... |          |     |
| ー比較的軽症の褥瘡はほぼ予測通りに治癒するー .....               | 三 木 仁 司他 | 245 |

### 症例報告：第8回若手奨励賞受賞論文

|                                                 |          |     |
|-------------------------------------------------|----------|-----|
| Erlotinib で induction therapy を行ったⅢ A 期 .....   |          |     |
| 非小細胞肺癌の1手術例 .....                               | 坂 本 晋 一他 | 251 |
| プロテインC 活性低下を背景とし, オートマチック車への変更を契機に肺血栓塞栓症を ..... |          |     |
| 発症したタクシー運転手の一例 .....                            | 松 本 和 久  | 257 |

### 学会記事：

|                                |         |     |
|--------------------------------|---------|-----|
| 第29回徳島医学会賞受賞者紹介 .....          | 越 智 ありさ |     |
| .....島 健 二                     |         | 263 |
| 第8回若手奨励賞受賞者紹介 .....            | 羽 星 辰 哉 |     |
| .....坂 本 晋 一                   |         | 264 |
| .....松 本 和 久                   |         | 266 |
| 第245回徳島医学会学術集会（平成24年度夏期） ..... |         | 266 |

### 雑 報：

|                         |  |     |
|-------------------------|--|-----|
| 第24回徳大脊椎外科カンファレンス ..... |  | 289 |
|-------------------------|--|-----|

### 総目次（平成24年）

### 投稿規定



# Vol. 68, No. 5, 6

## Contents

### *Special Issue : Emergency and Community Care in Tokushima Prefecture-The Present and Future*

|                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| S. Nagahiro and H. Hondo : Preface to the Special Issue .....                                                                             | 159 |
| A. Kohyama : The present status of and problems with emergency care in Tokushima Prefecture .....                                         | 161 |
| J. Satomi and S. Nagahiro : Significance and future perspective of stroke care unit in Tokushima university hospital .....                | 165 |
| S. Yogita and Y. Matsuzaki : Current status and problems of emergency medicine in western areas of Tokushima Prefecture .....             | 169 |
| T. Kageji, et al. : The present conditions of the emergency care of South Tokushima and new action -From a neurosurgical viewpoint- ..... | 177 |
| S. Honda : Medical practice in the rural area of Tokushima prefecture -Now and Future- .....                                              | 183 |

### *Reviews :*

|                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| W. Sugiura : Progresses in HIV treatment and prevention strategies .....                                                                                 | 191 |
| T. Tanioka : Outcome management, team care, technological competency as caring .....                                                                     | 195 |
| M. Tomotake : Treatment strategy for improving quality of life of schizophrenia patients .....                                                           | 203 |
| I. Imoto : Identification of human cancer-associated genes using comparative genomic and epigenomic analyses .....                                       | 211 |
| A. Ochi, et al. : Development of anti-ubiquitination oligopeptide, Cblin : Cbl-b inhibitor that prevents unloading-induced skeletal muscle atrophy ..... | 217 |

### *Originals :*

|                                                                                                                                                                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| K. Shima, et al. : Outcomes of 6 years of activities by the Tokushima Medical Association's Steering Committee for Diabetes Prevention to prevent type 2 diabetes in the general population of Tokushima Prefecture ..... | 223 |
| T. Haboshi, et al. : A clinical study on severe neurogenic stress cardiomyopathy after subarachnoid hemorrhage .....                                                                                                      | 233 |
| K. Okuda, et al. : Changes in high school students' attitudes towards smoking habits before and after the smoking prevention education .....                                                                              | 239 |
| H. Miki, et al. : Prognostication of pressure ulcers in patients with end-stage cancer determined using DESIGN-R .....                                                                                                    | 245 |

### *Case reports :*

|                                                                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| S. Sakamoto, et al. : A surgical case of stage III A non-small cell lung cancer with EGFR-TKI as induction therapy .....                                                   | 251 |
| K. Matsumoto : Pulmonary embolism in a taxi driver with deficiency of activated protein C due to changing the car from manual transmission to automatic transmission ..... | 257 |

# 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》

- |      |                                                                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 著者多数 | 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 |



# 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 : jmi@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 3 F

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5, 6号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成24年12月20日 印刷

平成24年12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