

四国医学雑誌

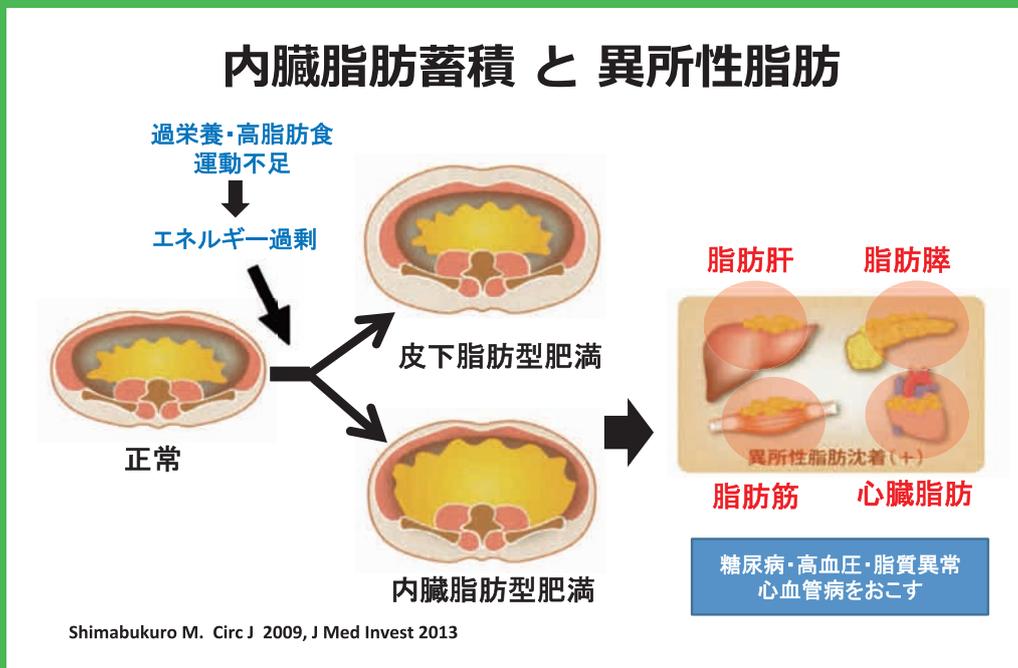
第69巻 第1,2号 (平成25年4月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 69, No. 1,2 (April 25, 2013)

特集：生活の質（QOL: Quality of life）を高める医療最前線

—難治な病気に光明が見えた!—



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

69巻1, 2号 目次

特集：生活の質（QOL: Quality of life）を高める医療最前線
－難治な病気に光明が見えた！－

巻頭言	久保宜明 坂下直実	1
乾癬治療に新しい時代の幕開け ～生物学的製剤～	石上剛史, 久保宜明	3
腰痛治療の最前線	西良浩一	7
不妊治療・生殖補助医療の進歩	桑原章	17
異所性脂肪と2型糖尿病・心臓血管病	島袋充生 ^他	21
成人T細胞白血病の治療	武本重毅	29
脳血管内治療の最前線	佐藤浩一	33
総説：教授就任記念講演 医学教育 Update～医学・医療における基礎的・汎用的能力の育成～	赤池雅史	39
心筋血流 SPECT と冠動脈 CT の融合画像	大塚秀樹	45
難治性呼吸器疾患の分子病態解明と新規治療法の開発	西岡安彦	51
総説： 精神障害者のためのコンコーダンス・モデルに基づいた新しい看護面接	片岡三佳 ^他	57
原著： 生体試料用改良型 NMR プローブの作製と評価	北村光夫 ^他	67
精神科病院における卓越した看護管理者の人員配置に関する思考過程の明確化	宮川操 ^他	73
症例報告： 腹腔鏡下に治療しえた外傷性小腸穿孔の1例	西正暁 ^他	79
胆管内腫瘍栓を認め、原発性肝内胆管癌との鑑別を要した 異時性大腸癌肝転移の1切除例	徳永卓哉 ^他	83
イマチニブが著効し長期完全寛解（CR）を維持している小腸 GIST 腹膜播種再発の1例	正宗克浩 ^他	89
腸閉塞をきたした子宮頸癌小腸転移の1例	正宗克浩 ^他	95
学会記事： 第30回徳島医学会賞受賞者紹介	小松正人 八木恵子	101
第9回若手奨励賞受賞者紹介	高木恵理 小林直登	102
第246回徳島医学会学術集会（平成24年度冬期）		103

投稿規定

Vol. 69, No. 1, 2

Contents

Special Issue : Medical updates to improve your quality of life

-The light in the refractory diseases-

Y. Kubo and N. Sakashita : Preface to the Special Issue	1
T. Ishigami and Y. Kubo : The opening of a new age in the treatment of psoriasis -Biologics-	3
K. Sairyo : State-of-the-art of low back pain	7
A. Kuwahara : Recent advance in Assisted reproduction in Tokushima	17
M. Shimabukuro, et al. : Ectopic fat deposition, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases	21
S. Takemoto : How to treat Adult T-cell leukemia	29
K. Satoh : Forefront of the endovascular treatment for cerebrovascular disease	33

Reviews :

M. Akaike : Medical education for developing basic and generic skills	39
H. Otsuka : Fusion image of myocardial SPECT and coronary artery CT (SPECT/CACT) ...	45
Y. Nishioka : Analysis of molecular pathogenesis of lung cancer metastasis and pulmonary fibrosis for development of novel therapy	51
M. Kataoka, et al. : Propose of new nursing interview framework based on a concordance model for people with mental disorders	57

Originals :

M. Kitamura, et al. : Re-design and evaluation of the NMR probes for living organs and tissues	67
M. Miyagawa, et al. : Clarification of a staff assignment process based upon the thought process of nursing administrators in psychiatric hospitals	73

Case reports :

M. Nishi, et al. : Laparoscopic surgery for a blunt abdominal trauma with small bowel injury : case report	79
T. Tokunaga, et al. : A case of Liver Metastasis with Biliary Tumor Thrombus from Colon Cancer with Difficult Differentiating from Cholangiocellular Carcinoma.....	83
K. Masamune, et al. : A case of recurrent gastrointestinal stromal tumor with peritoneal dissemination in which long-term complete remission was achieved with imatinib mesylate therapy	89
K. Masamune, et al. : A case of metastatic tumor of small intestine from uterine cervical cancer	95

特集 生活の質 (QOL : Quality of life) を高める医療最前線 —難治な病気に光明が見えた!—

【巻頭言】

久保 宜 明 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚運動系病態医学講座皮膚科学分野)

坂 下 直 実 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座人体病理学分野)

最近の医学の進歩はめざましく、数年前まで難治だった病気に対して数々の画期的な治療法が開発されつつある。第246回徳島医学会学術集会では、さまざまな領域での医療の進歩を広く市民の方に知っていただき、難治な病気をもつ患者さんやご家族のお気持ちを少しでも楽にしたいという主旨のもと、公開シンポジウムとして生活の質 (QOL : Quality of life) を高める医療最前線—難治な病気に光明が見えた!—を企画した。7人のエキスパートの先生方からそれぞれの領域の医療最前線のお話を伺うことができた。

まずキックオフとして、担当教室の皮膚科石上が乾癬の治療について述べた。乾癬は一般にあまり知られていない皮膚病だが患者さんは多く、全身に厚い鱗屑を付着する紅斑が再燃を繰り返し、QOLを著しく下げることが知られている。時に関節リウマチに類似した関節症状を伴う。従来の治療法では難治だったが、2、3年前に保険適応となったTNF- α またはIL-12/23p40を標的とする生物学的製剤によって皮疹や関節痛が劇的に改善することを示した。呼吸器・膠原病内科の岸先生にはリウマチの治療についてお話いただいた。関節リウマチは軟骨、骨の破壊をきたす全身性の炎症性疾患であり、以前は弱い薬から徐々に強い薬への変更・追加が主流だったが、早期にメトトレキサートや生物学的製剤を使用することによって、寛解、関節破壊の防止、機能障害の阻止という目標を達成できることをお示しいただいた。帝京大学溝口病院整形外科の西良先生には腰痛の治療についてお話いただいた。年代別の腰痛の特徴を解説し、こどもの腰痛には柔軟性の獲得目的にジャックナイフストレッチが有用であり啓蒙活動を行っていること、青壮年の腰痛の代表的な疾患である椎間板ヘルニアに対する新しい経皮的内視鏡手術、高齢者の腰痛の代表的な疾患で

ある圧迫骨折に対するバルーン後弯矯正術など、腰痛治療の最前線をお示しいただいた。

産科婦人科の桑原先生には、不妊治療、生殖補助療法についてお話いただいた。従来多胎妊娠が体外受精の問題点だったが、受精卵を胎盤胞といわれる発育段階まで培養する技術や急速ガラス化胎盤胞凍結法によって多胎妊娠体率が4%まで減少していることなど体外受精が進歩している一方で、晩婚化による卵巣・卵子の老化が最近大きな問題として注目されていることを紹介いただいた。心臓血管病態医学分野の鳥袋先生には、異所性脂肪と2型糖尿病についてお話いただいた。肥満症では脂肪細胞以外の臓器における脂肪蓄積が問題であり、インスリン抵抗性・分泌障害をもたらし、心臓血管病のリスクとなること、心臓血管病の予防と治療には心臓血管代謝リスクをターゲットとして制御することの重要性をお示しいただいた。熊本医療センター臨床研究部の武本先生には、成人T細胞性白血病・リンパ腫(ATL)の治療についてお話いただいた。ATLの病態には、サイトカイン受容体下流のシグナル伝達に関わるJak/Stat分子の恒常的な活性化やsCD30およびsIL-2Rの血清濃度上昇がかかわっていること、最新の治療として化学療法とその後の造血幹細胞移植方法や抗CCR4抗体療法などを示しいただいた。

最後に徳島赤十字病院血管内治療科の佐藤先生には、脳血管内治療の最前線についてお話いただいた。くも膜下出血の原因である脳動脈瘤破裂の予防として、大腿動脈から挿入したマイクロカテーテルからコイルを挿入することによって脳動脈瘤を治療する血管内手術を動画で紹介いただいた。従来の開頭ネッククリッピング術に比較して成績も良好であり、まさに生活の質を高める医療の最前線のお話だった。

特集 生活の質 (QOL : Quality of life) を高める
医療最前線
— 難治な病気に光明が見えた! —

- ・ 乾癬治療に新しい時代の幕開け ~生物学的製剤~
石上 剛史, 久保 宜明 … 3

- ・ 腰痛治療の最前線
西 良浩 一 … 7

- ・ 不妊治療・生殖補助医療の進歩
桑 原 章 … 17

- ・ 異所性脂肪と2型糖尿病・心臓血管病
島 袋 充 生他… 21

- ・ 成人T細胞白血病の治療
武 本 重 毅 … 29

- ・ 脳血管内治療の最前線
佐 藤 浩 一 … 33

塗り続けることは患者にとってかなり負担になる。外用剤で症状が改善しなければ、紫外線療法や内服薬（エトレチナート、シクロスポリン、メソトレキサートなど）を選択する。紫外線療法は中波長紫外線のうち治療に有効な波長（311nm）のみを取り出した narrow-band UVB 照射や PUVA 療法があるが、単独だと即効性はなく、十分な効果を得るためには週2回程度の通院が必要である。内服薬は主に重症例に使用され、いずれもある程度効果はみられる。しかし、エトレチナートは催奇形性、肝機能障害、シクロスポリンは腎機能障害、高血圧、易感染症などの副作用が問題になる。メソトレキサートは特に関節症性乾癬に用いられるが、本邦では保険適応がなく、エビデンスレベルも高くない³⁾。また、長期使用により間質性肺炎や肝機能障害をきたすことがある。したがって肝機能障害や腎機能障害などのある患者や高齢者では、従来の治療法では使用の選択肢が限られ、コントロール不良のまま経過を見ざるを得ないこともあった。

乾癬で使用可能な生物学的製剤（表1）

①抗 TNF- α 抗体

<概要>

TNF- α は代表的な炎症性サイトカインで、乾癬では T 細胞（Th1, Th17）やケラチノサイトが産生し、ケラチノサイトや血管内皮細胞の活性化や増殖にかかわる。さらに、皮膚部の樹状細胞やマクロファージからの発現

表1 乾癬で使用可能な生物学的製剤の比較

薬剤名	Infliximab インフリキシマブ	Adalimumab アダリムマブ	Ustekinumab ウステキヌマブ
商品名	レミケード [®]	ヒュミラ [®]	ステララー [®]
標的物質	TNF- α	TNF- α	IL-12/23p40
構造	キメラ型モノクローナル抗体	ヒト型モノクローナル抗体	ヒト型モノクローナル抗体
投与形態	静脈注射	皮下注射	皮下注射
投与量	3 mg/kg	40mg, 80mg	45mg, 90mg
投与方法	0, 2, 6 週, 以後8週間隔	2週間隔	0, 4 週, 以後12週間隔
乾癬における国内の承認状況	2010年1月承認 尋常性乾癬 関節症性乾癬 乾癬性紅皮症 膿疱性乾癬	2010年1月承認 尋常性乾癬 関節症性乾癬	2011年1月承認 尋常性乾癬 関節症性乾癬
国内における他の適応疾患	関節リウマチ, 強直性脊椎炎, クローン病, 潰瘍性大腸炎, ベーチェット病	関節リウマチ, 強直性脊椎炎, クローン病	なし
主な副作用	感染症, 投与時反応	感染症など	感染症など

も多く、TNF- α を産生する炎症性樹状細胞は TIP-DC（TNF-and iNOS-producing dendritic cell）と呼ばれる⁴⁾。TNF- α を阻害することで炎症が沈静化し、表皮の増殖が抑えられ、角化異常も正常化する。本邦では、2010年1月にアダリムマブ（ヒュミラ[®]）およびインフリキシマブ（レミケード[®]）が承認された。

<特徴>

キメラ型抗体のインフリキシマブは点滴静注で血中濃度がすみやかに上昇するため効果の発現が非常に早く、関節症性乾癬や膿疱性乾癬でとくに有用である。関節症性乾癬では、インフリキシマブ投与後4週目頃から関節痛が改善することが多い（図2）。ただし、継続投与による効果の減弱（二次無効）に注意する必要がある。その理由として、インフリキシマブはキメラ抗体であるため症例によって中和抗体が出現するためと考えられている⁵⁾。メソトレキサート併用により、その中和抗体の出現が抑制できることが知られている⁶⁾。また静脈注射のため、投与時や投与直後にほてり、微熱やめまいなどの投与時反応を起こすことがある。投与時反応の頻度は1割前後で、軽微な症状であればおおむね防げる。ただし、呼吸困難や血圧変動な重篤なアナフィラキシー様の症状が0.5%程度に生じるため、医療スタッフの監視下で点滴する。こうした強い投与時反応はインフリキシマブが上述したキメラ抗体のため異物として認識されやすいことと関係しており、また中和抗体の陽性率が高い傾向にある。

ヒト型抗体のアダリムマブは、自己注射も可能な皮下注射製剤である。血中濃度の上昇が遅いためにインフリキシマブより効果の発現も遅くなるが、継続投与で二次無効が比較的起きにくい。一定期間の中断後の再投与でも効果が期待でき、無効時の増量も認められている。わ

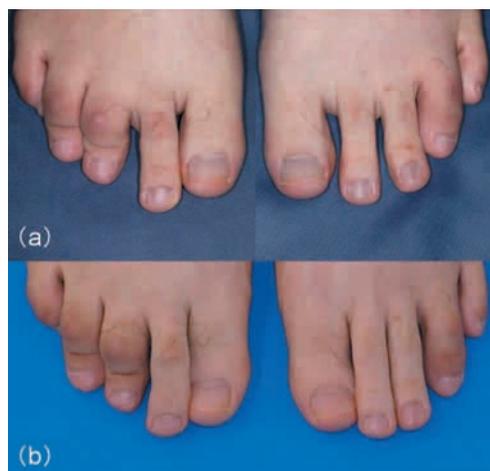


図2 インフリキシマブ治療例
(a) 投与前, (b) 4週後に両足趾の関節痛, 腫脹は消失した。

れわれの施設でも、4週目にヒュミラを40mgから80mgに増量後に効果がみられ、12週目には皮疹がほぼ消退した症例を経験した(図3)。

<抗 TNF- α 抗体と心血管系疾患>

前述したように乾癬にはメタボリック症候群の合併が多く、英国のコホート研究では若年の重症乾癬患者ほど心筋梗塞の相対危険度が高いと報告されている⁷⁾。乾癬の全身性炎症がインスリン抵抗性を招き、これが血管内皮細胞障害の引き金となって、冠状動脈の粥状硬化を介して心筋梗塞を発症させる、「乾癬マーチ」という概念も提唱された⁸⁾(図4)。そこでは、全身に炎症をもたらす TNF- α の役割が指摘され、メタボリック症候群における肥満に絡めて、脂肪細胞からのアディポカインとしての TNF- α 産生が注目されている。実際、乾癬患者を対象にした大規模調査でも、抗 TNF- α 抗体の使用により心筋梗塞などの心血管系疾患の発症が抑制されており⁹⁾、肥満やメタボリック症候群を合併した乾癬患者では、治療の選択肢として抗 TNF- α 抗体が推奨されている。

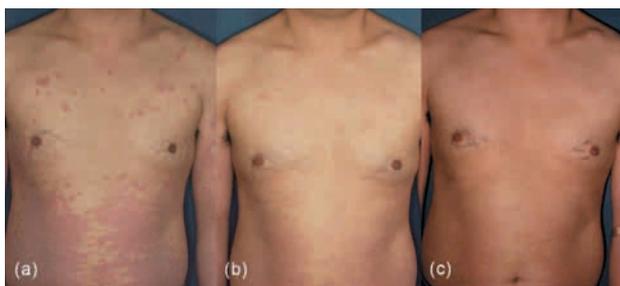


図3 アダリムマブ治療例
(a) 40mg 投与中, (b) 80mg に増量後4週間で効果がみられ, (c) 12週間後には皮疹はほぼ消退した。

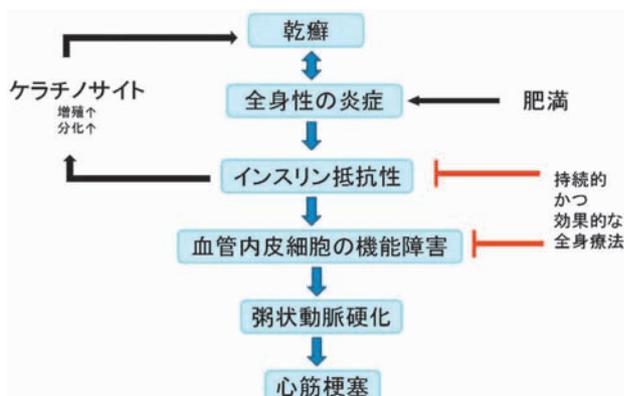


図4 乾癬マーチ (文献8より引用)
全身性炎症疾患としての乾癬と心血管疾患との因果関係を示した概念である。持続的かつ効果的な全身療法は、インスリン抵抗性と血管内皮の機能障害を改善させて、乾癬マーチを止められる可能性がある。

②抗 IL-12/23p40抗体

<概要>

IL-12と IL-23に共通のサブユニット p40分子に対する抗体である。ヘルパー T 細胞の Th 1 への分化誘導をもたらす IL-12の活性を抑え、Th 1 系が優位なサイトカインバランスを是正するが、現在その作用の主体は IL-12よりもむしろ、IL-23抑制による IL-23/Th17の阻害であると考えられている¹⁰⁾。本邦では、2011年1月にウステキヌマブ(ステララ®)が承認された。

<特徴>

ヒト型抗体のウステキヌマブは、投与回数の少ない皮下注射製剤である。皮疹に対する効果は抗 TNF- α 抗体と同等で、従来の治療では難治であった爪病変に対しても効果がみられる。ただし、関節症状に対する効果は確認されておらず、国内外のガイドラインでは第2選択薬に位置づけられているが、無効時の増量も認められている¹¹⁾。

ウステキヌマブはうっ血性心不全や脱髄疾患に対する懸念が少ない。また抗 TNF- α 抗体の副作用であるループス様症候群の発症も知られていない。ただし、心血管系疾患に対しては、抗 TNF- α 抗体と異なり発症頻度を下げるエビデンスはない¹²⁾。

生物学的製剤の問題点

多くの生物学的製剤は免疫抑制作用をもたらすため、感染症の発症に注意が必要である。高齢者や呼吸器疾患の合併、免疫能を低下させる薬剤を使用中の患者ではそのリスクが高い。とくに、潜在性結核と潜在性 B 型肝炎の再活性化が懸念されており、製剤使用前にスクリーニングを必ず行わなければならない。

おわりに

本邦で生物学的製剤が登場以前の治療では、患者の満足度は低く、また医師と患者の改善満足度の評価には大きな隔たりがあった。しかし、生物学的製剤の登場により、過去に到達できなかった高いレベルでの治療目標を達成できる時代になった。生物学的製剤は現在、皮膚科専門医による管理下で処方されるため、使用できる施設が徳島県内では4施設のみと限られているが、何よりその有効性により患者の QOL 向上に貢献できる画期的な治療法である。

文 献

- 1) Kawada, A., Tezuka, T., Nakamizo, Y., Kimura, H., et al.: A survey of psoriasis patients in Japan from 1982

- to 2001. *J. Dermatol. Sci.*, **31** : 59-64, 2003
- 2) Gisondi, P., Tessari, G., Conti, A., Piaserico, S., *et al.* : Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis : a hospital-based case-control study. *Br. J. Dermatol.*, **157** : 68-73, 2007
 - 3) Soriano, E. R., McHugh, N. J. : Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systemic review. *J. Rheumatol.*, **33** : 1422-1430, 2006
 - 4) Zaba, L. C., Krueger, J. G., Lowes, M. A. : Resident and "Inflammatory" Dendritic Cells in Human Skin FREE. *J. Invest. Dermatol.*, **129** : 302-308, 2009
 - 5) Thaci, D. : Long-term data in the treatment of psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, **159**(Suppl2) : 18-24, 2008
 - 6) Klotz, U., Teml, A., Schwab, M. : Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin. Pharmacokinet.*, **46** : 645-660, 2007
 - 7) Gelfand, J. M., Neimann, A. L., Shin, D. B., Wang, X., *et al.* : Risk of Myocardial Infarction in Patients With Psoriasis. *JAMA*, **296** : 1735-1741, 2006
 - 8) Boehncke, W. H., Boehncke, S., Tobin, A. M., Kirby, B. : The 'psoriatic march' : a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp. Dermatol.*, **20** : 303-307, 2011
 - 9) Wu, J. J., Poon, K-Y. T., Channual, J. C., Shen, A. Y-J. : Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy and Myocardial Infarction Risk in Patients With Psoriasis. *Arch. Dermatol.*, **148** : 1244-1250, 2012
 - 10) Garber, K. : Psoriasis : from bed to bench and back. *Nat. Biotechnol.*, **29** : 563-566, 2011
 - 11) 大槻マミ太郎, 照井正, 小澤明, 森田明理 他 : 乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル. *日皮会誌*, **121** : 1561-1572, 2011
 - 12) Tzellos, T., Kyrgidis, A., Zouboulis, C. C. : Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* : 2012 (in press)

The opening of a new age in the treatment of psoriasis -Biologics-

Takeshi Ishigami and Yoshiaki Kubo

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

SUMMARY

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, which is clinically characterized by scaly erythemas on the whole body. In the fully developed lesions of psoriasis, the histological features have demonstrated epidermal hyperproliferation with infiltration of T lymphocytes in the dermal papillae. Although pre-biological systemic therapies has targeted mainly proliferative keratinocytes and activated T cells, their effects were limited or these therapies could not be applied for patients with severe organ failures. Therefore, more effective agents are expected to improve quality of life (QOL) of patients with psoriasis. Recent studies have showed what kinds of cells, cell surface molecules, and cytokines should play a pivotal role in the pathogenesis of psoriasis. Biological therapies targeting these molecules have proved to be so effective for obstinate lesions of psoriasis. Here, we describe clinical features and pathogenesis of psoriasis, and the characteristics of several conventional and biological therapies for psoriasis in Japan.

Key words : psoriasis, TNF- α , Interleukin12/23, biologics

腰痛治療の最前線

西 良 浩 一

帝京大学医学部附属溝口病院整形外科

(平成25年2月1日受付) (平成25年2月8日受理)

はじめに

腰痛は、日本国民の80%が一生に一度は経験するといわれている現代の国民病の一つである。腰痛は、高齢者のみにみられるのではなく、近年、若年者スポーツ愛好家の増加により、腰痛の低年齢化がみられる。今回、こどもの腰痛とおとなの腰痛の代表的疾患を挙げ、その最前線について解説する。

こどもの腰痛

子供の腰痛の原因疾患として、腰椎分離症、腰椎椎間板ヘルニア、腰椎終板障害などがある。腰椎分離症は、脊椎の背側にある関節突起間部に生じる疲労骨折であり、そのほとんどが発育期に生じる。繰り返される腰椎の機械的ストレスの蓄積で生じるといわれている¹⁾。したがって、熱心に部活を行っている子供に多発する。これまで高校生以下の腰痛の30%程度と考えられてきたが、MRIによる診断能の向上により早期発見が可能となった²⁾。最近では、小学生・中学生では、2週間以上続く腰痛の半数近くが腰椎分離症であることが報告されており³⁾、確実な診断に基づく早期治療が望まれる。腰椎椎間板ヘルニアは、小児よりも青壮年で多発するため、次項で解説する。また、腰椎椎間板ヘルニアと全く同様の症状を呈する小児特有の病態として、後方終板障害、いわゆる骨端輪骨折 (apophyseal ring fracture) も挙げられるが、ここでは腰椎分離症中心に解説する。

～腰椎分離症～

腰椎分離症は発育期に好発する。遺伝的素因が関与するといわれており、常染色体優性遺伝を提唱する学説もある⁴⁻⁶⁾。この遺伝的素因に加え、繰り返される機械的運動負荷が関節突起患部 (pars interarticularis : 以下 pars)

に加わると、疲労骨折として発生する。運動負荷としては、伸展および回旋が重要といわれている⁷⁾。腰椎分離症の最前線は、診断法、装具療法、予防法にある。

(1) 診断法

診断で重要なことは2点ある。まず早期診断である。疲労骨折の初期の時点で診断されると、3ヶ月のスポーツ休止と体幹装具による局所安静により、骨癒合が導けるためである。図1がCTによる徳島大学の分類である⁸⁻¹⁰⁾。初期分離のもっとも新しい時期では、CTでも疲労骨折部の骨吸収像が明瞭ではない。しかしながら、CTで不明瞭な時期でも、STIR-MRIにより診断が可能である。MRIで、parsの疲労骨折と近接椎弓根の浮腫像が常に併発するためである^{2,11)}。また、図2のように、分離症はparsの腹側から生じることが分かっており¹²⁾、Axial像で不明瞭でも、sagittal像のpars腹側に注目すれば、軽微な骨吸収を見逃すことはない。

次に重要な点は、痛い分離症と痛くない分離症の鑑別である。Sakai *et al.*¹³⁾は、2000人の成人日本人腹部CTを観察し、日本人の分離症頻度は5.9%であることを明らかにした。つまり、日本人全体では600万人から700万人が分離症に罹患していることとなる。腰椎分離症は成人以降では、基本的には腰痛の原因にはなりにくい。従っ

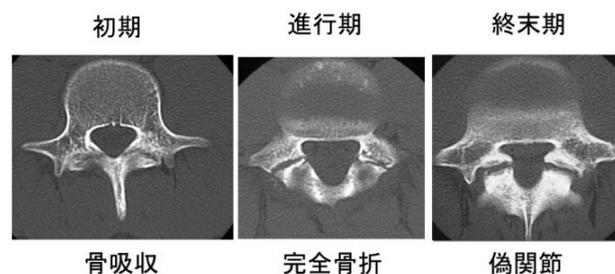
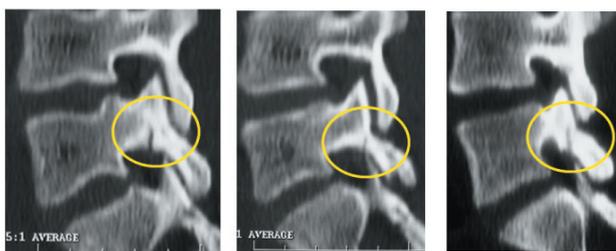


図1：腰椎分離症のCT分類

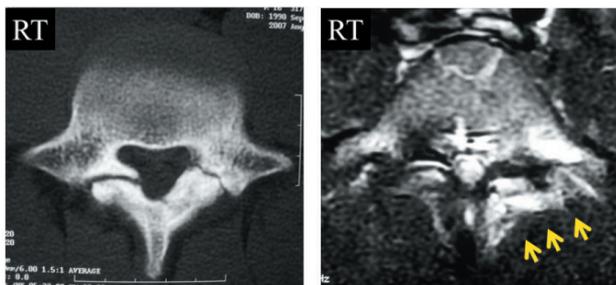


Case 1 Case 2 Case 3

図2：初期分離症における pars 尾側の骨吸収像

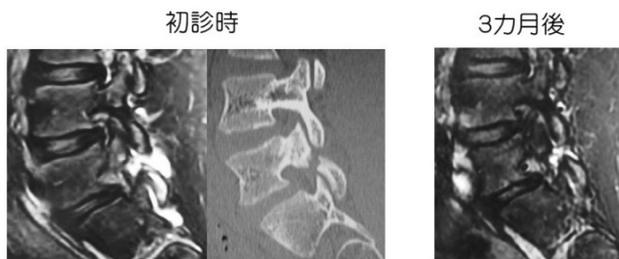
て、多くの痛くない分離症の中から、痛い分離症を診断することが重要となる。腰痛における痛みのメカニズムとして以下の2点が挙げられている。骨折の痛みと滑膜炎の痛みである。図1の病期の内、初期から進行期では骨折の状況であり、この時期での腰痛は、骨折に由来する出血や周囲の軟部浮腫が原因である。この病態もSTIR-MRIで明瞭に描出される。図3のようにCTにおける疲労骨折部中心に、骨内外に出血や浮腫が広がる。発育期分離症における腰痛の多くがこの病態である。この病態で注意すべきは、神経根刺激症状の併発である¹⁴⁾。腰痛に加え、下肢のしびれや痛みを伴い、あたかも腰椎椎間板ヘルニアによる坐骨神経痛に酷似する。この現象は、骨外へ広がる出血による神経根刺激症状と考えられている。

分離症が疲労骨折の病期から偽関節へと進行すると、疼痛発現メカニズムは異なってくる。偽関節内のいわゆる滑膜炎が原因となる¹⁵⁾。偽関節から上下の隣接椎間関節にまで炎症が広がる。STIR-MRIでは、関節内の水腫として観察される(図4)。後述の装具療法により水腫が軽減し、腰痛も改善する。



CT scan STIR-MRI

図3：分離症疲労骨折部から骨内外への出血および浮腫像。左骨折部周囲にみられる。



MRI-T2脂肪抑制 矢状断CT MRI-T2脂肪抑制

図4：終末期分離症にみられる滑膜炎。分離部から隣接椎間関節にかけて水腫が明瞭。

保存法により水腫軽減と共に、腰痛も改善した。

(2) 装具療法

腰痛の病態、治療指針に応じ、二種類の体幹装具を使用する。疲労骨折の時期では、除痛に加え保存法で骨癒合を導きたいため、図5の硬性装具を使用する。この装具を装着し、スポーツ休止を行うことにより骨癒合へと導く。すべての症例で癒合に導くことはできず、図6のように、病期に応じ癒合率・癒合期間は異なる。

図7は終末期の滑膜炎による腰痛対策に使用するいわ

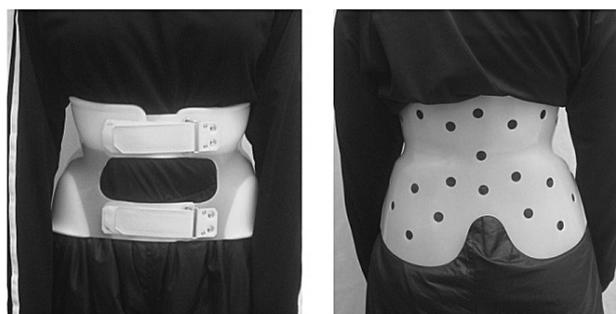


図5：骨癒合を目指した治療の場合使用される体幹硬性装具。胸郭と骨盤を保持し、体幹の回旋を制御。背面では臀部を覆うことにより体幹の伸展も制限する。

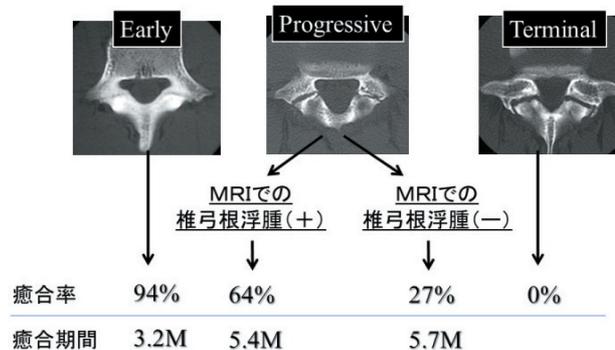


図6：分離症の病期と保存法による癒合率と癒合期間の関係



図7：スポーツ用ナイト装具。
背面の水硬化性のパッドはワンタッチで作成可能であり、採型後直ちに装着が可能な装具である。従来の装具と異なり、作成に一週間待機する必要がない。

ゆるスポーツ用ナイト装具である。基本の素材は柔らかくスポーツパフォーマンスを阻害しない。分離症の腰痛のほとんどは腰椎伸展で増強する。従って、背面に面状の硬いサポーターを挿入し腰椎伸展ブロックとする。この背面サポートは、水硬化性の素材であり、採型後そのまま装着できる。これまでオーダーメイドの装具には、採型から装具装着に1週間を要していたが、この装具は、受診日当日に作成・装着が可能という利点を持つ。このスポーツ用ナイト装具で、腰椎の伸展方向を制限しスポーツ復帰を支援する。発育期の多くは、この装具装着に加え、分離ブロックを併用することにより、手術に至ることはほとんどなく、現場復帰を行えている。

(3) 予防法

疲労骨折である本疾患の完全な予防は、スポーツを行わないことである。しかしながら、発育期の子供たちにスポーツ完全休止させるわけにはいかない。スポーツ活動を行いながら、疲労骨折を予防させる方策が必要である。脊椎-骨盤-下肢の筋腱が硬いと腰椎への負荷が増強することは以前より知られている。脊椎-骨盤リズムが脊椎優位から骨盤優位に変われば、理論的には腰椎への負荷は軽減する。脊椎-骨盤リズムで最も重要な要素を占めるものがハムストリングスである。ハムストリングスは骨盤から下腿に付着するいわゆる2関節筋であり、骨盤、股関節、膝関節の動きに関与する。

図8にハムストリングスの硬い(タイト・ハム)場合と、ハムストリングスが柔軟な場合の前屈時の所見を示す。タイト・ハムが無い場合、骨盤が良好に前方回転するため腰椎の動きは少ない。一方、タイト・ハムがあると骨盤回転が乏しく、腰椎や脊椎で可動する。つまり、

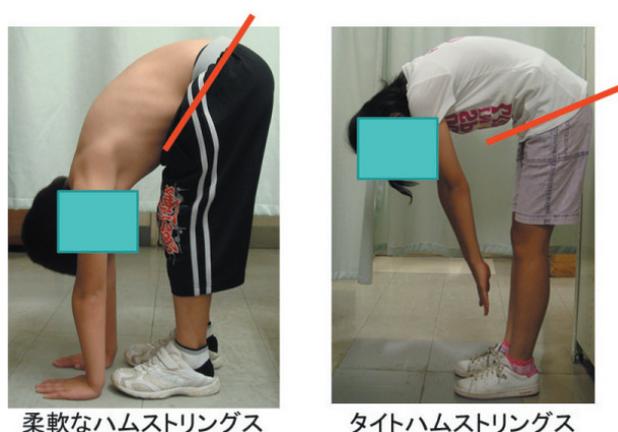


図8：ハムストリングスの柔軟性の違いによる最大前屈時の体幹-骨盤リズム

タイト・ハムがあると、運動中の腰椎にかかる負荷が大きいといえる。このハムストリングスのタイトネスを改善させるには、ストレッチを中心としたリハビリテーションが必要となる。ストレッチには、相反抑制という筋固有の反射利用の有無により、受動的ストレッチと能動的ストレッチに分けられる。能動的(アクティブ)ストレッチによるハムストリングスのストレッチの際、大腿四頭筋を収縮させることで、拮抗筋であるハムストリングスに筋弛緩をもたらす相反抑制反射が生じる。筋弛緩と同時にストレッチを行うためストレッチ効果は高い。ハムストリングスに対するアクティブストレッチで、現在注目されているものが、図9のジャックナイフ・ストレッチである。成人、小児ともに、4週間行うことで、前屈時の指先-床距離(いわゆる立位体前屈)において、約20cmの改善が得られている¹⁶⁾。図10の上段がスト

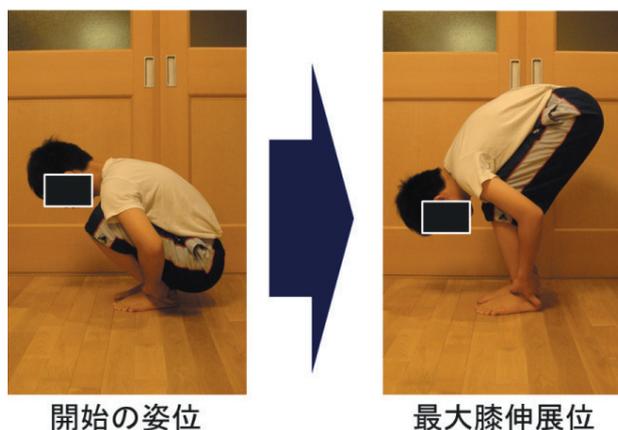


図9：ジャックナイフ・ストレッチの実際



図10：ジャックナイフ・ストレッチの効果

ストレッチ前，下段がストレッチ後4～8週である。発育期の子供たちが腰痛再発しないために，体幹前屈時に掌がしっかりと地面に着くくらいにハムストリングスが柔軟になった時期をスポーツ再開の目安にしている。

おとなの腰痛

大人では子供と異なり，加齢性の変化，変性性の変化などが加わることで，腰痛の原因は異なるものとなる。青壮年期の腰痛の主因は腰椎椎間板ヘルニアである。次第に加齢性の変化が進み50歳以上となると，腰部脊柱管狭窄症による腰痛の頻度が多くなる。さらに骨粗鬆症年齢では，軽微な外力で脊椎圧迫骨折を来し，急性腰痛症の原因となる。このように大人の腰痛でも年齢により，原因疾患は異なる。近年，腰椎椎間板ヘルニアや腰部脊柱管狭窄症では，内視鏡技術の進化により，手術的治療方法が大幅に低侵襲化し，体にやさしい治療となっている。骨粗鬆症では薬物治療が進化し，骨折が予防できるようになってきた。以前はカルシウム製剤やビタミンDなどが中心であり，効果は満足いくものではなかった。1990年代より，ビスフォスフォネート，SERMなどの出現で薬物治療効果は向上した。最近ではヒトPTH製剤も発売され，骨粗鬆症治療はさらに進化している。骨粗鬆症性圧迫骨折における腰痛および脊柱変化が低侵襲に改善できる手術療法も出現した。経皮的バルーン椎体形成術（Balloon kypho-plasty：BKP）であり，最近ようやく国内で認可された。本稿では，腰椎椎間板ヘルニアにおける手術治療の最前線について解説する。

～腰椎椎間板ヘルニア～

おとなの腰痛の代表的疾患は腰椎椎間板ヘルニアである。1980年代後半MRIが出現し，椎間板ヘルニアの診断は比較的容易となった。最前線は低侵襲治療である。1996年頃よりヘルニア治療として内視鏡応用が始まった。1998年に（Microendoscopic Discectomy：MED法）が日本上陸し，急速に広まった。著者は2000年，徳島大学病院で最初のMED法を行った。全身麻酔で16mm切開を要する。その後内視鏡手術はさらに進化し，2002年米国で経皮的・内視鏡手術（Percutaneous Endoscopic Discectomy：PED法）が始まった。日本上陸は2003年であり，帝京大学溝口病院から始まった。局所麻酔で8mm切開と，MED法よりさらに低侵襲である。著者は2010年1月，当院異動後開始した。今回，MED法とPED法について解説する。

(1) MED法

図11にヘルニア手術術式の位置付けを示す。究極の手術方法を，確実に低侵襲で行うものと定義する。20世紀から行われている5～8cmの皮膚切開で，椎弓切除，黄色靭帯摘出後にヘルニアを摘出するLove法は，神経を確認しながらヘルニアを摘出するため確実性は高い。しかしながら，背筋の剥離，椎弓の切除など，侵襲性は高い。このLove法の確実性を保持したまま，侵襲性を軽減させた手技がMED法である。本邦では1996年頃より類似の手技が行われていたが^{17,18)}，1998年，MED法¹⁹⁾が米国から導入された後に急速に広まった。

MED法では，16mmの円筒形レトラクター（開創器）を使用するため，皮膚切開も16mmで十分である。図12が，MED法の創部である。Love法と同様，ほぼ正中

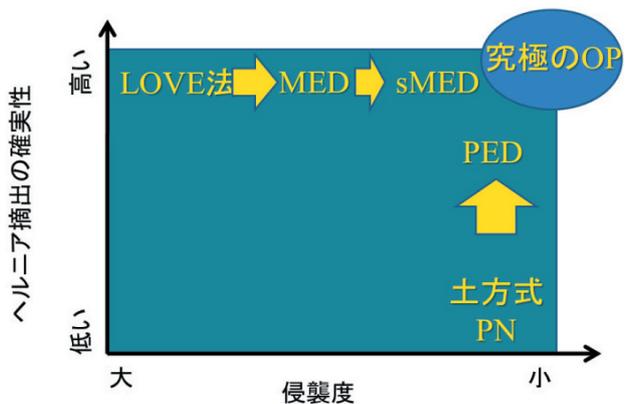
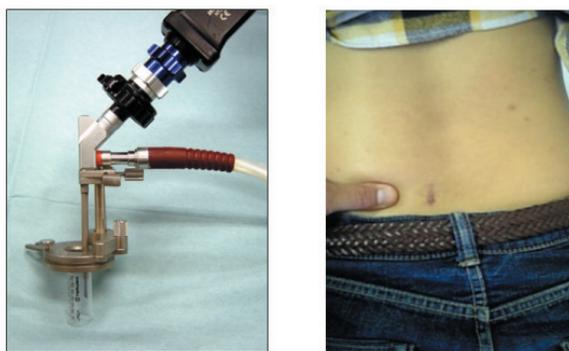


図11：MEDとPEDの位置付け

からやや外側に切開する。背筋の剥離は Love 法より少なく、ダイレクトに椎弓間へ進む。しかしながら、椎弓切除、黄色靭帯切除は同様である。図13のように、まず内視鏡下神経根を確認し、神経を内側によけることでヘルニアを確認し摘出する。

この手技は、Love 法より確かに低侵襲ではあるが、導入初期に合併症が多いという、いわゆる急峻な学習曲線がある²⁰⁾。本邦では、模擬骨を使ったドライラボセミナーや、豚を使用したアニマル・ウェットラボセミナーを行い、導入当初の合併症軽減に努め、安全に普及するよう活動している。その結果、国内では急速に広まり、国内では現在年間約10,000例が行われている。MED 法の治療成績は Love 法と遜色なく^{19,21)}、さらに腰部脊柱管狭窄症への応用^{20,21)}、頸椎への応用も進んだ。これほど多種多様な疾患に MED が行われているのは世界でも



注射器を使用したシステム 背部の創部

図12：MED 法のための注射器を使用したシステムと MED 法による手術創。約 1 横指の創部。

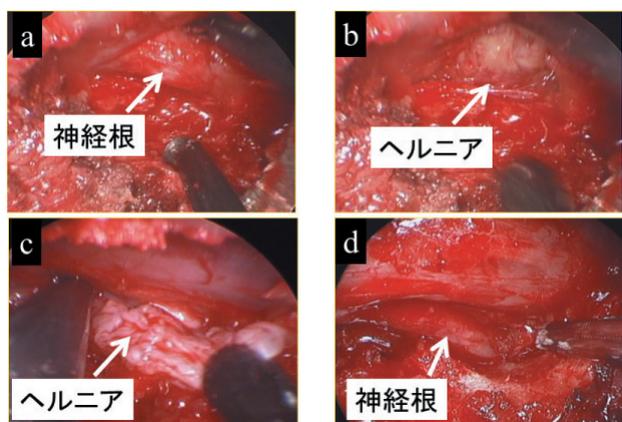


図13：MED 法による内視鏡像。ヘルニアに圧迫された神経根を確認し (a)、神経根を内側によけるとヘルニアが観察される (b)。ヘルニアを摘出後 (c)、神経根は除圧される (d)。

日本だけであり、独特の発展を遂げたといえる。一方欧米では、傷は確かに小さいが、高価で、合併症が多く²²⁾、現在では行う施設は激減し、次に述べる PED 法に移行している。

(2) PED 法

PED 法の起源は、本邦の土方貞久先生が考案した経皮的椎間板摘出術²³⁾である。確かに、局所麻酔で day-surgery で可能な非常に低侵襲な術式であった。しかしながら、土方法は内視鏡を使用しておらず、ヘルニア摘出に関しては Love 法より、确实性に劣っていた。この土方法の低侵襲性を保ったまま、内視鏡使用により确实性を高めた手技が PED 法の原点である²⁴⁾。PED 法には 3 つの方法がある。脊柱管内ヘルニアには transforaminal 法、外側ヘルニアには posterolateral 法でヘルニアに到達する (図14)。L5/s の脊柱管内ヘルニアで、腸骨が高い場合、transforaminal ではアプローチが困難であり、interlaminar 法が行われる。Interlaminar 法は、Love 法と同じ interlaminar space を通過する手技であり、MED 法をさらに低侵襲化させたものである。Small incised MED 法 (sMED 法) とも呼ばれる²⁵⁾。PED 法の醍醐味は transforaminal 法にある²⁶⁾。局所麻酔で対応可能であるからである。脊柱管内ヘルニアの多くは、この手技で可能である。また、外側ヘルニアは foramen を通過する必要がないため、posterolateral 法で行う²⁷⁾。

～Transforaminal 法～

Nerve root foramen つまり椎間孔を外側より通過し、椎間板ヘルニアに到達し摘出する手技である。まず、脱出ヘルニアの基部直下の線維輪部にカニュラを挿入し、

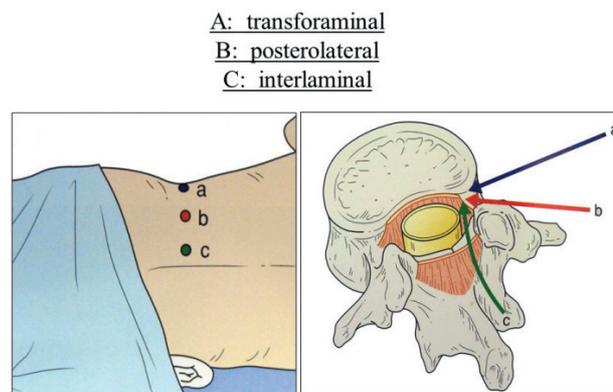


図14：PED 法の 3 つのアプローチ

徐々にヘルニア内へカニュラを移動させ、ヘルニア摘出する手技 (inside-out 法) で行っている。神経根損傷や硬膜損傷の危険性が少ないからである。すべてのレベルの脊柱管内ヘルニアが適応であるが、腸骨陵が高い場合、L5/s では困難であり interlaminar 法が至適である。

手術は腹臥位で行い、皮膚切開は正中から皮膚刺入部は体格にもよるが、正中から 8 cm~12cm が多い。皮切は 8 mm であり、MED 法の半分である (図15)。イメージを使用し、カニュラを適確に後縦靭帯直下の線維輪内部つまりヘルニア脱出基部へ設置できたことを確認する。適切な位置であると、インジゴカルミンにより青色に染まった髄核 (ヘルニアの基部) が観察される (図16)。基部の髄核を摘出した後、カニュラを水平方向へ hand-down させ、脱出ヘルニアを摘出する。多くの場合は、piece by piece での摘出となるが、時に一塊として摘出できる (図17)。局所麻酔であり、術後 2 時間より歩行を許可する。関東の方の場合は翌日退院となる。関東以外から来ている場合、新幹線や飛行機での移動時間が長く、術後 2 - 3 日間経過観察入院することもある。職場復帰は、デスクワークであれば退院後より許可する。術



図17: 一塊として摘出された脱出髄核

後 4 - 5 日で職場復帰している場合が多い。重労働やスポーツ復帰は 6 - 8 週間後としている。スポーツ選手へも応用しており²⁸⁾、良好な治療成績が報告されている。また、本術式は再発ヘルニアに対し大きいメリットがある。Love 法や MED 法で摘出されたヘルニアが再発した場合、再び同じアプローチで進入する場合、安全に行うためには、追加椎弓切除を必要とし、時に固定術が併用される。神経周囲の癒着も強く、初回手術よりも神経損傷、硬膜損傷のリスクは高い。Transforaminal 法を行えば、再発であっても骨切除は必要なく、初回同様の低い合併症で行える。

~Posterolateral 法~

すべてのレベルの外側ヘルニアが適応となる。アプローチや手技は transforaminal 法とほぼ同様である。Transforaminal 法と異なる点は、皮膚刺入部位である。外側ヘルニアは椎間孔の外側にあるため、内視鏡が foramen を通過する必要がない。従って、transforaminal 法より内側からの刺入が至適部位となる。通常正中から 6 ~ 8 cm からの刺入している。Transforaminal 法と異なり Posterolateral 法では、カニュラ操作にテクニックを要する。ジョイスティック操作と呼ばれる。ヘルニア摘出時は、カニュラの背中で exiting nerve root を保護する (図18)。ヘルニア摘出後、カニュラを180度回転させると、除圧された神経根が確認される (図19)。骨棘もこの時点で確認し、必要があれば、PED 用ノミで切除する。L5/s の場合、他のレベルと異なり、斜め刺入となり、exiting nerve 障害を引き起こすことがある。

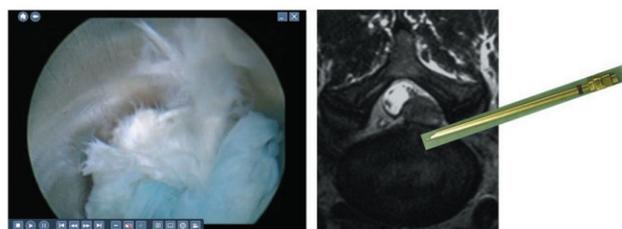


Transforaminal 法

手術痕

図15: PED-transforaminal 法。

腹臥位で行う。モニターを観察しながらヘルニアを摘出する。右図の正中が 7 cm の Love 法の手術痕であり、右背部の 8 mm の手術痕が PED によるものである。



インジゴカルミンで青く染まった髄核

PED用内視鏡はヘルニア直下に設置

図16: Transforaminal 法における内視鏡設置部位と鏡視像

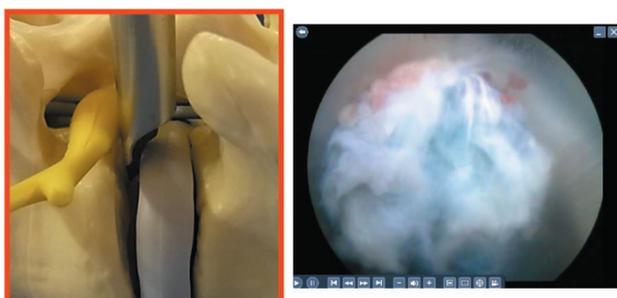


図18：外側ヘルニア内部の内視鏡イメージ

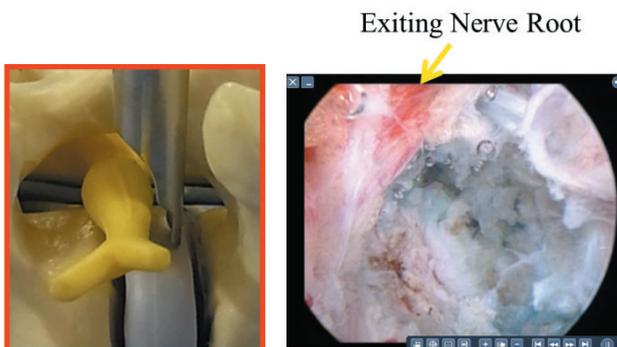


図19：Cannula 内に出現した Exiting Nerve Root

その場合、ドリルを使用して foraminoplasty が必要となる。このアプローチでは L5/s の難易度が高く、ドリル使用に慣れたのちに始めることが望ましい。

～代表症例～

ここでは、transforaminal 法と posterolateral 法の両者を駆使した症例を紹介する。48歳男性。腰痛，右大腿内側部痛で来院。他院にて1年間保存療法を受けたが改善せず，受診した。L2/3レベルに脊柱管内外に至るヘルニアを認めた（図20）。通常，脊柱管内外に渡るヘルニアがある場合，脊柱管内は Love 法あるいは MED 法，そして，外側ヘルニアには，Wiltse 法に準ずる摘出術か MED による外側アプローチの二つのアプローチを要する。しかしながら，PED 法を使用すると，一期的に摘出可能である。まず，transforaminal に脊柱管内に内視鏡を進め，脊柱管内のヘルニアを摘出する（図21）。カニューラを引き出ししながら，先端を posterolateral の部位に設置し，外側ヘルニアを摘出する（図22）。直後より腰痛・下肢痛消失し，農業に復帰した。図23が術前後の MRI である。このように，内外にあるヘルニアでは，通常法では，このように一期的に摘出することは不可能であり，PED 法の醍醐味である²⁷⁾。

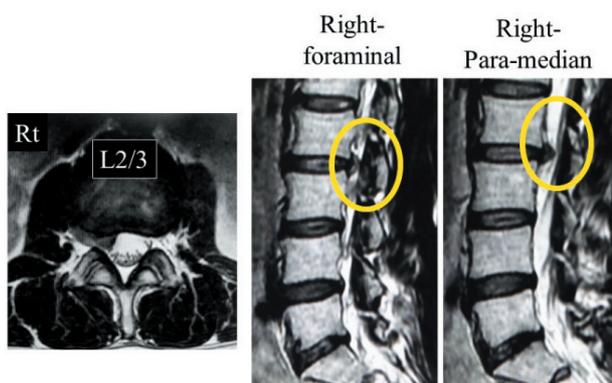


図20：症例3，内側外側・同時ヘルニア

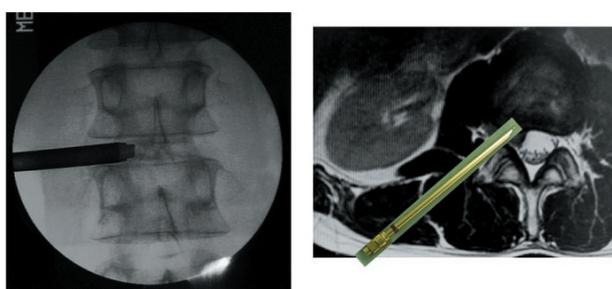


図21：脊柱管内ヘルニア摘出：
1：まずヘルニア基部に潜入
2：基部から硬膜外に向け piece by piece に摘出

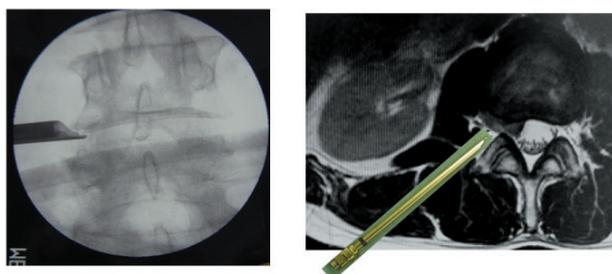


図22：外側ヘルニア摘出：
脊柱管内よりカニューラを引き出しながら
1：intra-foraminal fragment
2：far-lateral fragment を順次摘出した。

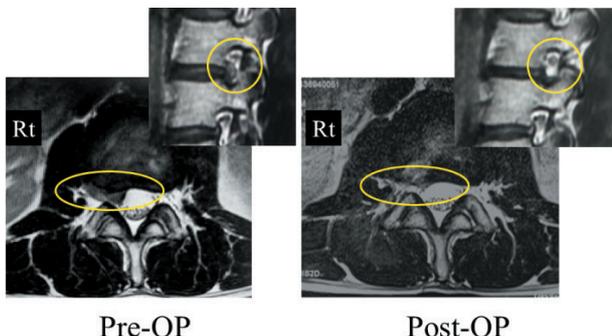


図23：症例3，術前後 MRI の推移

おわりに

腰痛発現の病態は各年代で異なる。特に成長軟骨板を有するこどもと、おとなでは腰痛発痛機序が異なる。今回、こどもと大人の代表的疾患である腰椎分離症と腰椎椎間板ヘルニアの診断と治療の最前線を紹介した。

文 献

- 1) Sairyo, K., Katoh, S., Sasa, T., Yasui, N., *et al.* : Athletes with unilateral spondylolysis are at risk of stress fracture at the contra-lateral pedicle and pars interarticularis : A clinical and biomechanical study. *Am. J. Sports Med.*, **33**(4) : 583-90, 2005
- 2) Sairyo, K., Katoh, S., Takata, Y., Terai, T., *et al.* : MRI signal changes of the pedicle as an indicator for early diagnosis of spondylolysis in children and adolescents. A clinical and biomechanical study. *Spine*, **31** : 206-211, 2006
- 3) 西良浩一, 出沢明, 酒巻忠範 : 学校スポーツと腰痛シンポジウム 第18回日本腰痛学会 2010年10月30日 札幌市
- 4) Wynne-Davies, R., Scott, J. H. : Inheritance and spondylolisthesis : a radiographic family survey. *J. Bone Joint Surg. Br.*, **61**(3) : 301-5, 1979
- 5) Haukipuro, K., Keränen, N., Koivisto, E., Lindholm, R., *et al.* : Familial occurrence of lumbar spondylolysis and spondylolisthesis. *Clin. Genet.*, **13**(6) : 471-6, 1978
- 6) Shahriaree, H., Sajadi, K., Rooholamini, S. A. : A family with spondylolisthesis. *J. Bone Joint Surg. Am.*, **61**(8) : 1256-8, 1979
- 7) Sairyo, K., Katoh, S., Komatsubara, S., Terai, T., *et al.* : Spondylolysis fracture angle in children and adolescents on CT indicates the fracture producing force vector : A biomechanical rationale. *Internet J. Spine Surg.*, **1**(2) : 2005
- 8) Fujii, K., Katoh, S., Sairyo, K., Ikata, T., *et al.* : Union of defects in the pars interarticularis of the lumbar spine in children and adolescents. The radiological outcome after conservative treatment. *J. Bone Joint Surg-B.*, **86** : 225-231, 2004
- 9) Sairyo, K., Sakai, T., Yasui, N. : Conservative treatment of lumbar spondylolysis in childhood and adolescence. The radiological signs which predict healing. *J. Bone Joint Surg-B.*, **91** : 206-9, 2009
- 10) Sairyo, K., Sakai, T., Yasui, N., Dezawa, A. : Conservative treatment for pediatric lumbar spondylolysis to achieve bone healing using a hard brace : what type and how long? *J. Neurosurg. Spine*, **16** : 610-4, 2012
- 11) Sakai, T., Sairyo, K., Mima, S., Yasui, N. : Significance of magnetic resonance imaging signal change in the pedicle in the management of pediatric lumbar spondylolysis. *Spine*, **35** : E641-5, 2010
- 12) Terai, T., Sairyo, K., Goel, V. K., Ebraheim, N., *et al.* : Spondylolysis originates in the ventral aspect of the pars interarticularis. A clinical and biomechanical study. *J. Bone Joint Surg-B.*, **92** : 1124-8, 2010
- 13) Sakai, T., Sairyo, K., Takao, S., Nishitani, H., *et al.* : Incidence of lumbar spondylolysis in the general population in Japan based on multidetector computed tomography scans from two thousand subjects. *Spine*, **21** : 2345-50, 2009
- 14) Sairyo, K., Sakai, T., Amari, R., Yasui, N. : Causes of radiculopathy in young athletes with spondylolysis. *Am. J. Sports Med.*, **38** : 357-62, 2010
- 15) Sairyo, K., Sakai, T., Mase, Y., Kon, T., *et al.* : Painful lumbar spondylolysis among pediatric sports players : a pilot MRI study. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, **131** : 1485-9, 2011
- 16) Sairyo, K., Kawamura, T., Mase, Y., Hada, Y., *et al.* : Jack-knife stretching promotes flexibility of tight hamstrings after 4 weeks : a pilot study. *European J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2012 ; e-pub ahead
- 17) 出沢明 : 10cc 注射器による椎間孔鏡と後方内視鏡による腰椎神経根除圧術. 骨・関節・靭帯, **11** : 1201-1209, 1998
- 18) 出沢明 : 脊椎内視鏡手術ガイドブック. 南江堂, pp. 96-101, 2001
- 19) Foley, K. T., Smith, M. M. : Microendoscopic discectomy. *Tech. Neurosurg.*, **3** : 301-307, 1997
- 20) Sairyo, K., Sakai, T., Higashino, K., Inoue, M., *et al.* : Complications of endoscopic lumbar decompression surgery. *Minim. Invas. Neurosurg.*, **53** : 1-4, 2010
- 21) Wada, K., Sairyo, K., Sakai, T., Yasui, N. : Minimally invasive endoscopic bilateral decompression with a unilateral approach (endo-BiDUA) for elderly pa-

- tients with lumbar spinal canal stenosis. *Minim. Invas. Neurosurg.*, 53 : 65-8, 2010
- 22) Teli, M., Lovi, A., Brayda-Bruno, M., Zagra, A., *et al.* : Higher risk of dural tears and recurrent herniation with lumbar micro-endoscopic discectomy. *Eur. Spine J.*, 19(3) : 443-50, 2010
- 23) Hijikata, S. : Percutaneous nucleotomy. A new concept technique and 12 years' experience. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 238 : 9-23, 1989
- 24) Yeung, A. T., Tsou, P. M. : Posterolateral endoscopic excision for lumbar disc herniation : Surgical technique, outcome, and complications in 307 consecutive cases. *Spine*, 27 : 722-31, 2002
- 25) Dezawa, A., Sairyo, K. : New minimally invasive endoscopic discectomy technique through the interlaminar space using a percutaneous endoscope. *Asian J. Endosc. Surgery*, 4(2) : 94-98, 2011
- 26) Kitahama, Y., Sairyo, K., Dezawa, A. : Percutaneous endoscopic transforaminal approach to decompress the lateral recess in an elderly patient with spinal canal stenosis, herniated nucleus pulposus and pulmonary comorbidities. *Asian J. Endosc. Surg.* in press
- 27) Kitagawa, Y., Sairyo, K., Shibuya, I., Kitahama, Y., *et al.* : Minimally invasive and simultaneous removal of herniated intracanal and extracanal lumbar nucleus pulposus with a percutaneous spinal endoscope. *Asian J. Endosc. Surg.*, 5 : 183-6, 2012
- 28) Sairyo, K., Dezawa, A. : Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for athletes. Symposium : Percutaneous Endoscopic Surgery (1) : The 12th Pacific and Asian Society of Minimally Invasive Spine Surgery, Xi'an, China. Aug 16-18, 2012

State-of-the-art of low back pain

Koichi Sairyo

Department of Orthopedic Surgery, Teikyo University Mizonokuchi Hospital, Kanagawa, Japan

SUMMARY

It has been reported that more than 80% of the entire population in Japan would have low back pain in their life at least once. However, the cause of the pain is different among ages. In children and adolescents, the lumbar spondylolysis is the most popular disease, and the apophyseal bony ring fracture is the specific disease which would be only seen in such young generation. For each disease, prevention is important. Tightness of the hamstrings is closely related to the low back pain. We proposed the effective active stretching exercise called “Jack-knife stretching” for young generation, so that they can be flexible soon, and prevent the low back pain. For adults, herniated nucleus pulposus (HNP) and spinal canal stenosis would be popular. To treat these diseases, endoscopic surgery is the state-of-the-art technique. Especially for HNP, percutaneous endoscopy was introduced with local anesthesia. The technique made the disc surgery possible to be “one-day surgery” because of its minimal invasiveness. For the elderly people, compression fracture based on the fragile spine with osteoporosis is popular. Recently, very effective drugs to increase the bone mineral density have been utilized. For the compression fracture, less invasive technique to reduce the low back pain by the fracture is induced called “balloon kyphoplasty”. In this review article, the state-of-the-art of the low back pain was presented.

Key words : Spondylolysis, Jack-knife stretch, MRI, herniated nucleus pulposus, percutaneous endoscopic discectomy, one day surgery

特集：生活の質 (QOL : Quality of life) を高める医療最前線 一難治な病気に光明が見えた！一

不妊治療・生殖補助医療の進歩

桑原 章

徳島大学病院産科婦人科

(平成25年4月9日受付) (平成25年4月15日受理)

はじめに

生殖医療 Reproductive Medicine は、「不妊治療」と呼ばれてきた。内分泌不妊（月経不順，無排卵症）に対するホルモン治療，卵管不妊に対する外科的治療が主な治療であった。現在，これら古典的不妊症とは異なり異常を検出できないものの「不妊を訴える女性」が増えている。従来から原因不明不妊と呼ばれていた患者の中には，卵の加齢ゆえ妊娠確率が低下している症例が含まれており，「不妊」と「正常」の境界が連続するのが実情である。いい換えると，妊娠しないとは断言できないが，自然に妊娠する期待値がカップルの期待ほど高くない症例が増え，不妊症とは異なる広い意味をもつ「生殖医療」が求められている。

体外受精・胚移植は生殖医療の中核を担う技術であり，男性不妊を含む全ての妊娠を望むカップルに対して体外受精・胚移植が積極的に用いられている。体外受精にはさまざまなバリエーション，技術が必要とされるため，包括的に補助生殖医療技術 (Assisted Reproductive Technology, ART) といわれている。

ART の始まりと現状

世界で初めての ART による妊娠出産が報告されたのは1978年，英国であった。わが国においても多くの大学病院で体外受精の臨床応用が開始された。徳島大学では適応と運用に関して医学的視点のみならず倫理的，社会的視点を含めコンセンサスを広く得るために1982年12月，わが国で初めて「医に関する倫理委員会」が発足した (図1)。倫理委員会の審議を経て，徳島大学病院でも ART が開始され，1984年3月初めての出産 (施設として3施設目，症例としては5例目) が広く報道されるこ



図1

ととなった (図2)。

わが国における体外受精は自費診療であるが，全実施施設が日本産科婦人科学会に登録され，全ての症例が治療毎にインターネットを介して登録されるシステムとなっているため，その現状を把握することが可能である。2010年の最新データでは24万2160治療周期，4万1637妊娠，2万7682分娩が報告されている。国際的に比較すると2006年現在，13万9371件の実施数は米国やEU諸国とくらべて最多である (図3)。一般的な体外受精周期



図 2

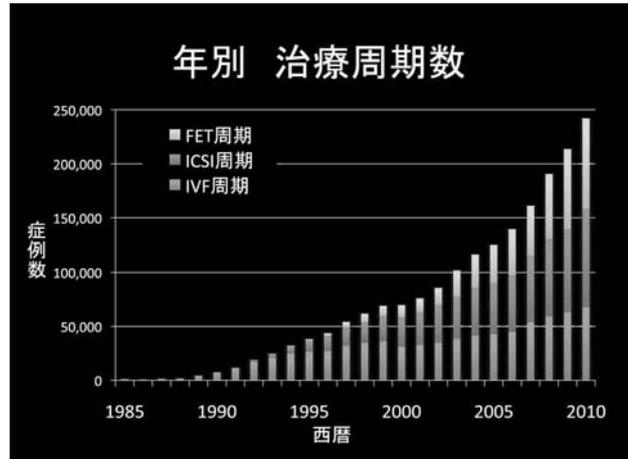


図 4

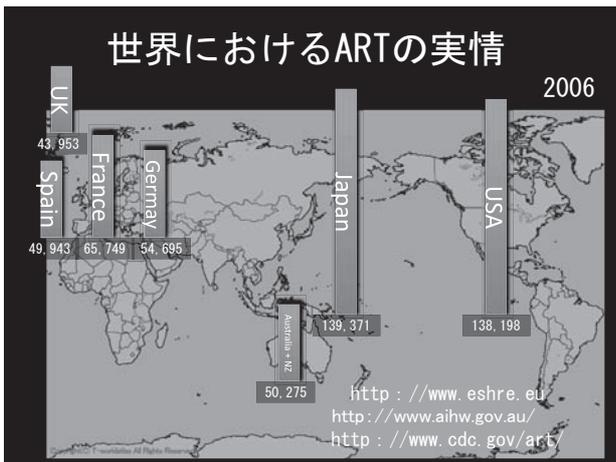


図 3

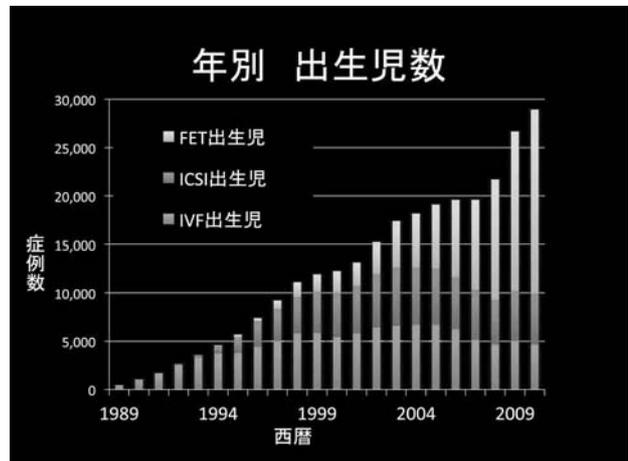


図 5

(IVF 周期), 顕微授精 (ICSI) 周期, そして得られた受精卵のうち余剰となったものを凍結・後日融解して移植する FET 周期に分けて ART 実施件数の年次推移を図 4 に示す。特にここ 10 年ほど FET 周期の増加が顕著であり, 出産児数でみると (図 5), 過半数の ART 児は凍結融解移植周期によることが明らかとなった。このように晩婚化を背景としたクライアントの増加から今後も増加の傾向が続くと予想される ART では, 最近大きな変化として多胎妊娠の予防対策としての移植胚数の制限が行われ, 凍結融解胚移植がより重要な技術となっている。

多胎妊娠の増加とその予防対策

多胎妊娠は自然妊娠の 1% で発生するため, 日本でも年間約 1 万件は自然発生していると考えられるが, 厚生省人口動態調査をみると (図 6), 近年, 急速に増加し 2002 年に 1 万 3000 件に達した。排卵誘発剤による多胎に加えて, ART で複数の受精卵, 胚を一度に子宮内へ移植していたためである。おりしも医療崩壊が社会問題となり, 特に産科や新生児科で顕著化していたため, 生殖医療による多胎妊娠がもはや, 社会的許容範囲を超えつつあった。無論多胎妊娠は母体, 胎児にとってリスクが非常に高いことはいうまでもない。そこで日本産科婦人科学会では 2008 年に会告 (図 7) を示し「移植胚数は原則として単一」とした。これは ART が保険適応である

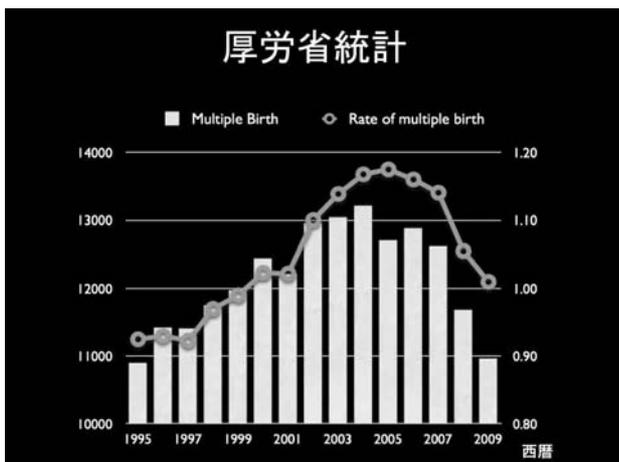


図 6

原則として移植胚は単一

生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解

生殖補助医療の胚移植において、移植する胚は原則として単一とする。ただし、35歳以上の女性、または2回以上続けて妊娠不成立であった女性などについては、2胚移植を許容する。治療を受ける夫婦に対しては、移植しない胚を後の治療周期で利用するために凍結保存する技術のあることを、必ず提示しなければならない。

平成20年4月12日
日本産科婦人科学会

図 7

北欧諸国以外では初めての取り組みであり、罰則規定の無い制度変更には効果があるか不安視する意見もあったが、図6に示すように、最近数年で劇的に多胎妊娠が減少している。

ART 技術の向上が多胎妊娠減少の原動力

そもそも ART 多胎妊娠の増加と減少は ART 技術の改良の結果、起こるべくして起こった現象ともいえる。

ART が始まった当初、一度に複数の胚を取り扱うことはまれであった。1990年以降、排卵誘発法の進歩により多数の成熟卵が得られるようになったが、依然として培養技術は不十分であった。移植する胚の質を補う目的で、複数胚を移植することが増えたが、それほど多胎妊

娠は発生しなかった。加えて、胚の凍結技術が未熟で、凍結するよりは移植した方が良くと医師も患者も感じるが多かった。1995年前後から培養技術の改良や医師以外の専任スタッフ（胚培養士）の教育などの総合的改善により移植胚の品質が向上し、自ずと多胎妊娠が増加する状態となった。

2000年頃から凍結技術において、従来法（プログラムフリーザーを用いる緩慢凍結法）に代わり急速ガラス化凍結法が導入された。ガラス化法の成績が画期的に向上し、凍結融解胚移植の成績が新鮮胚移植の成績と変わらないことがはっきりしてきた2008年、会告が出たことをきっかけに全国一斉に ART 多胎が減少することとなったのである。

卵の加齢と生殖医療

妊娠率が良くなり、多胎妊娠も減少している ART であるが、今われわれは大きな壁に直面している。根本的に対応法が無く、クライアント自身が気づく前に抜き差しならない状態に近づく、卵の加齢と晩婚化である。月経不順もなく、初経以来毎月、月経を経験している多くの女性にとって、いつでも「その気になれば妊娠できる」と思うのは、ごく自然な気持ちである。ところが、ART の年齢別妊娠率（図8）は37歳前後から急速に低下し、42歳以上では成功率が数%となる。それでも「私だけは妊娠できるはず」と思ってしまうのが、人間の心理なのである。

今更ながら卵には4つのハンディが指摘される。卵は女性が母親の胎内でいた時に完成し、以後作られない

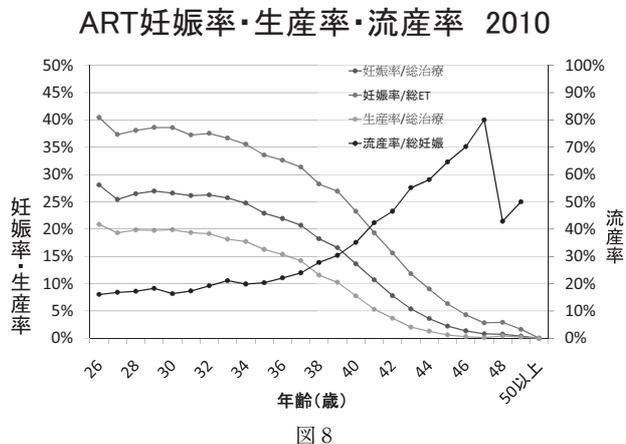


図 8

(1:卵は再生されない)。排卵で毎月1個失われるのみならず, 大多数の卵は排卵することも無く毎日失われていく(2:卵の減少)。卵細胞核は加齢と共に不均等分離を起こす可能性が高くなり, 卵細胞質の代謝活性も低下する(3:卵の質低下)。加えて卵巣の大きさ=卵の数には非常に大きな個人差がある(4:卵巣の個人差)。「私だけは妊娠できるはず」と思っていたクライアントが「ひょっとして無理なの?」と感じ, さては絶望感から抑鬱状態となる様をみて, 無力感を感じることも少なくない。やむなく高齢で妊娠を希望し初診したクライアントには, 画一的に妊娠が難しいことを説明するのではなく, しかし治療が必ずしも成功に終わらないことも含め, 困難と一緒に立ち向かう態度を, 優しく説明できるスキル, 人間性を備えた医療者を育成する必要がある

ることを強調しておきたい。

おわりに

徳島でのARTは1983年に徳島大学で成功して以来, 発展と普及を続け30年経過した。高い成功率と安全性は諸外国のなかでも際立っている。しかし現在, 生殖医療の現場では, 専門の殻を破って社会, マスコミに訴えかける必要性を痛切に感じている。われわれ専門家も一般の女性, 男性を含めた社会も一緒になって, 妊娠には適切な年齢が存在すること, そして女性のライフスタイルをもっと自由に設計できる社会の柔軟性を訴えることが必要な時代となっている。

Recent advance in Assisted reproduction in Tokushima

Akira Kuwahara

Division of Reproductive Biology, Department of Obstetrics Gynecology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Assisted Reproductive Technology, ART, is one of main streams among reproductive medicine. In Tokushima, ART was started in 1983 under the permission of Tokushima University medical ethical committee. Tokushima University medical ethical committee was established in 1982, which was the first medical ethical committee proposed in Japan.

Now, in Japan, 242,160 cycles of ART treatment were performed and 27,682 babies were born with ART in 2010, which numbers were the largest among developed nations.

Recent technical advance in ART marked the success ratio about 34%, however, the high number of ART multiple pregnancy made troubles in Japanese health system, especially perinatal medical field. In 2008, Japan Society of Obstetrics and Gynecology released a statement for ART practice as single embryo transfer and freeze remaining embryos, which make a multiple pregnancy rate as low as 4.7% in 2010. There is another concern about advanced female age and low pregnancy rate in reproductive medicine.

Key words : assisted reproduction, multiple pregnancy, single embryo transfer

異所性脂肪と2型糖尿病・心臓血管病

島袋 充生^{1,2)}, Munkhbaatar Dagvasumberel²⁾, 石田 昌義²⁾, 松本 幸子²⁾,
小塚 智沙代³⁾, 平良 伸一郎³⁾, 屋比久 浩市³⁾, 八木 秀介²⁾, 福田 大受^{1,2)},
山田 博胤²⁾, 添木 武²⁾, 若槻 哲三²⁾, 親泊 政一⁴⁾, 益崎 裕章³⁾,
佐田 政隆²⁾

¹⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部心臓血管病態医学分野

²⁾同 循環器内科学分野

³⁾琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科)

⁴⁾徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター生体機能分野

(平成25年4月1日受付) (平成25年4月2日受理)

はじめに

内臓肥満症では、脂質異常症、耐糖能障害、高血圧症のリスクが重積しやすく、心臓血管病の発症リスクとなる。この連関は、臨床的にメタボリックシンドロームとして捉えられる。メタボリックシンドロームの段階でも、心臓血管病の発症リスクを有するが、2型糖尿病に移行すると、心臓血管病リスクはさらに高くなる。従って心臓血管病の発症予防を効果的におこなうためには、「メタボリックシンドローム」「耐糖能障害」「2型糖尿病」を連続的に捉える必要があり、従来の心臓血管病リスクに、代謝リスクを加えた心臓血管代謝リスク (cardio metabolic risk) として包括的にターゲットすべきと考える。

内臓肥満症に脂質異常症、耐糖能障害、高血圧症が重積する理由として、インスリン抵抗性、インスリン分泌障害が重視されてきた。近年、内臓脂肪に関連したインスリン抵抗性、インスリン分泌障害には、脂肪細胞以外の臓器における脂肪蓄積、すなわち異所性脂肪が中心に関わっているという考えが注目されている (図1)。異所性脂肪が蓄積することで、肝臓、筋肉の慢性炎症やインスリン抵抗性が起こり、その結果として、脂質異常症、耐糖能障害、高血圧症のリスクが重なり、心臓血管

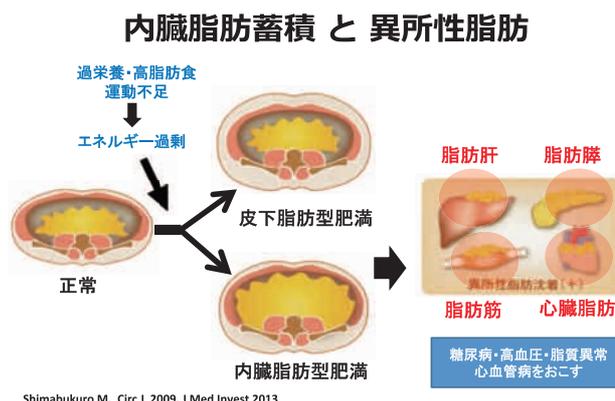


図1

病が起こりやすくなるという考えである (図2)。異所性脂肪は心臓血管系にもみられ、これは (1) 流液中脂肪および血管局所への脂肪、(2) 心筋細胞内脂肪、心筋細胞外脂肪、(3) 血管周囲脂肪、(4) 心外膜周囲脂肪にわけられる。この心臓脂肪が、心臓血管系の機能やリモデリングに直接関わるというエビデンスがでてきている。

本稿では、異所性脂肪と2型糖尿病、心臓血管病の関係について、最近の知見をまとめた。

腹部脂肪分布とインスリン抵抗性、血管不全 (Unger&島袋)

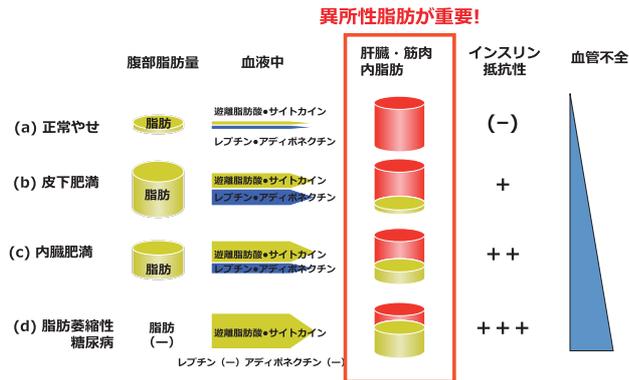


図2

内臓脂肪型肥満と異所性脂肪

境界型、2型糖尿病は、インスリン分泌能が障害されるか、インスリン作用が障害されることで発症する。何れの障害にも、糖毒性と脂肪毒性が関与する。肥満が増えると、人種、地域を問わず、耐糖能障害は増加する。世界保健機関 WHO/国連食糧農業機関 (FAO)「食生活、栄養と慢性疾患の予防」(2003年)で、多くの論文を精査した上で、2型糖尿病発症因子のエビデンスレベルを決定している。convincing な因子として、過体重、肥満、内臓肥満、運動不足、母体および妊娠糖尿病、probable な因子として、飽和脂肪酸、子宮内発育遅延、possible な因子として、脂肪摂取量、トランス脂肪酸をあげている。いずれも、肥満あるいは脂肪に関する因子である。

肥満に伴い耐糖能異常が増加する機序として、脂肪組織における①アディポサイトカイン (アディポカイン) 調節異常、②脂肪細胞機能異常が、各種臓器に耐糖能異常惹起状態をつくるとする考えがある。一方で、「脂肪組織と各種臓器のエネルギー出納バランスが崩れることで、インスリン感受性臓器 (肝臓、骨格筋、心臓血管系、視床下部など) に異所性脂肪が蓄積すること、その結果として耐糖能異常が増加する」という考えがあげられる。これは従来筆者らが提唱していた「脂肪毒性」と軌を一にするものである^{1,2)}。

内臓脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの

多寡あるいはその動態の異常が、耐糖能異常に関わるという基礎的、臨床的事実が明らかになり (アディポサイトカイン調節異常)、また、内臓脂肪細胞そのものの分化、増殖や機能が耐糖能異常に関わるという知見もでてきた (脂肪細胞機能異常)。これらと並行して、内臓脂肪細胞に由来する遊離脂肪酸の過剰と、異所性脂肪蓄積がおこる¹⁻⁴⁾。

遊離脂肪酸は、肥満の形成される過程で、脂肪細胞に中性脂肪として過剰に蓄積する一方、主としてリパーゼ (ホルモン感受性リパーゼおよびリポ蛋白リパーゼ) の調節下に血中濃度が維持され各臓器で利用される。血中を循環する遊離脂肪酸は、膵β細胞にも取り込まれ、インスリン合成、分泌過程や膵β細胞の構造そのものにさまざまな影響を与える。過剰な遊離脂肪酸がβ細胞に蓄積することでおこるインスリン分泌障害を脂肪毒性 (狭義の脂肪毒性) と呼ぶ。一方、遊離脂肪酸が肝臓、筋肉、脂肪といったインスリン感受性臓器に蓄積することでおこる、インスリン作用障害を、(広義の) 脂肪毒性と呼ぶ。

異所性脂肪蓄積とその病態

2.1 異所性脂肪蓄積と膵β細胞

CTもしくはNMRを用いて測定したヒト膵臓内脂肪は、肥満の程度 (BMI) に比例して増加する⁵⁾。画像上の膵臓内脂肪は、ほとんどが外分泌腺組織もしくは小葉間脂肪細胞内にある脂肪を反映しており、膵臓全体の2%程度の容量しかない膵ランゲルハンス島内の脂肪の差異は検出できない。実験的には膵臓内脂肪ではなくて、膵臓β細胞内の脂肪蓄積量が、インスリン分泌動態に影響することが示されている。一方、膵臓内あるいは膵β細胞内に浸潤した脂肪細胞から分泌される脂肪細胞由来分子 (adipocytokine, adipokine) が何らかのパラクライン作用を示す可能性は否定できないため¹⁻⁵⁾、今後の検討がまたれる。

インスリンの最大の分泌刺激因子はグルコースだが、遊離脂肪酸はアミノ酸 (グルタミン、ロイシン) や神経液性因子 (インクレチン、自律神経刺激) と同様に、膵

β細胞における血糖センシングとインスリン分泌能 (GSIS, glucose-stimulated insulin secretion) に大きく影響する⁶⁻⁸⁾。膵β細胞内の脂肪酸由来分子は、レプチン受容体シグナルおよびアディポネクチン受容体シグナルで制御されている^{7,8)}。これらの制御が不調になると脂肪酸由来分子が、β細胞機能や構造に悪影響を与えると想定される。

インスリン分泌に関わる栄養素シグナルは3つある⁶⁾。グルコースは、これら3つの栄養素シグナルと密接なネットワークをつくりインスリン分泌を促す。第一のサイクル、アミノ酸を基質とする TCA サイクルで生成される ATP および未知の代謝関連因子 (GTP, H₂O₂が候補分子)、第二のサイクル、ピルベート酸補充反応で生成される NADPH とマロニル-CoA, 第三のサイクル、解糖系由来の中間代謝産物 (グリセロール3リン酸) と脂肪酸 CoA から生成されるグリセロ脂質/脂肪酸サイクルである。

過剰な遊離脂肪酸は、膵β細胞で血糖センシングとインスリン分泌能 (GSIS, glucose-stimulated insulin secretion) を障害する^{1-3,7,8)}。脂肪細胞から遊離される遊離脂肪酸や他の液性因子とインスリン分泌が機能的に密に

関連しあうことが糖脂質代謝の恒常性維持に重要である (adipoinsular-axis)。この恒常性破綻の原因として脂質を強調するとき脂肪毒性 lipotoxicity, 糖脂質代謝両者の関連を強調するとき糖-脂質毒性 gluco-lipotoxicity⁶⁾ という。脂肪毒性は機能的障害と構造的障害にわけられる。遊離脂肪酸の慢性作用による血糖センシングとインスリン分泌の異常は機能的障害であり、過剰で持続的な脂肪蓄積がもたらす膵β細胞容量の減少 (lipoapoptosis)⁹⁾は構造的障害である。

膵β細胞の数, 容量, 機能は, 成長の過程でダイナミックに変化している (図3)¹⁰⁾。膵β細胞数は, 胎児期から生誕後成長とともに増加し20歳代頃まで細胞容量が増え以後定常状態となる。膵β細胞の増殖能, 新生能, アポトーシスの程度は, ある程度遺伝的に規定されているらしい。肥満を伴う糖尿病やメタボリックシンドロームでは, インスリン分泌が過度に刺激される時期を経たのち, 次第に分泌量が低下していく。分泌能力が必要量みあわなくなったとき, 耐糖能異常, 糖尿病が発症すると考えられる。

では, 過分泌だったインスリンがある時期から低下しはじめるのはなぜか。肥満モデル (食欲調節因子レプチ

図5. 2型糖尿病とβ細胞容量 (Rhodes CJ, Science 2005)

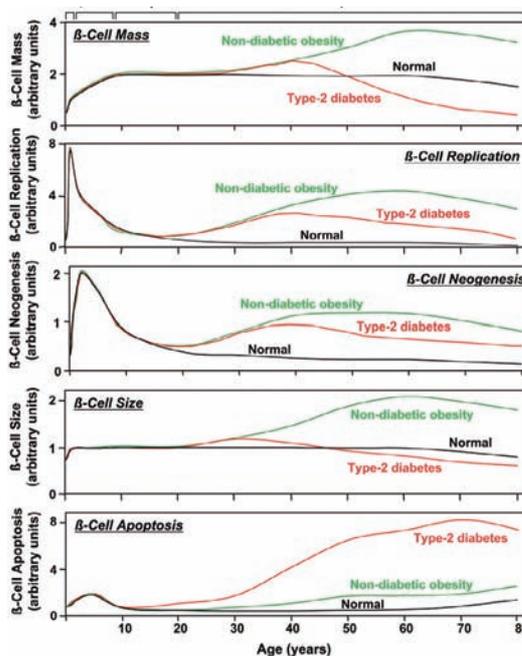
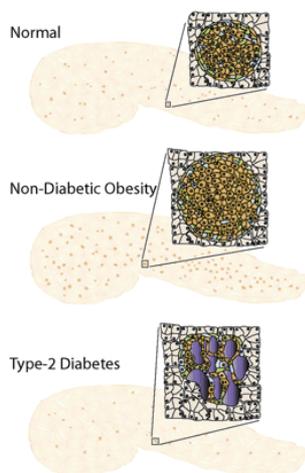


図3

ンの受容体変異により過食・肥満と糖尿病をきたすラット)を使った検討では、膵ランゲルハンス島の容量が、糖尿病発症前に一度は増加する、糖尿病発症時には全体の容量が減少しはじめ、特に膵β細胞が斑(まだら)状に失われ線維化していくことと一致してインスリン分泌能が低下する⁸⁻⁹⁾。この変化には遊離脂肪酸由来のサイトカインシグナルが、膵β細胞のアポトーシスを起こす可能性が示唆されている^{1-3,8,9)}。遊離脂肪酸は内臓脂肪由来が主と考えられているが、膵臓内異所性脂肪が、遊離脂肪酸や脂肪細胞由来分子を産生して、膵ランゲルハンス島における膵β細胞の構成あるいはインスリン分泌能に關与する可能性もあり、今後の検討が必要であろう。

2.2 異所性脂肪と骨格筋

過剰の脂肪摂取は、高インスリン濃度下の全身糖取り込みを低下させる。健常者に脂肪製剤を48時間静脈注入するとインスリン感受性低下とともにインスリン過分泌、高血糖をきたす¹¹⁾。急性の遊離脂肪酸増加は、骨格筋のIRS-1によるPI3キナーゼ活性化を阻害すると同時に糖

輸送体活性を抑制する。PI3キナーゼ不活性化の機序として、遊離脂肪酸に由来する長鎖脂肪酸ダイアシルグリセロール、アシル-CoA、セラミドがPKCθを活性化することでIRS-1/IRS-2のセリン・スレオニンキナーゼを活性化し、その下流にあるPDK1, Aktシグナルが低下し代謝作用が減弱する機序が想定されている(図4)¹¹⁾。糖尿病の家族歴を有する若年者では、骨格筋の細胞内中性脂肪含量(骨格筋の異所性脂肪蓄積)と血中遊離脂肪酸濃度がインスリン感受性(全身の糖取り込み)と相關する¹²⁾。Weissらは、小児でも内臓脂肪型肥満が皮下脂肪型肥満に比べ、筋肉細胞内の脂肪蓄積と關与し、非酸化的糖利用低下と關連して耐糖能障害と關係することを示した¹³⁾。これらのことから、骨格筋における遊離脂肪酸の利用能は骨格筋の異所性脂肪蓄積と逆相關しており、インスリン感受性に強く關係しているといえる。

2.3 異所性脂肪と肝臓

肝臓ではインスリンの調節下に、絶食時にはグリコーゲン分解、糖新生による糖放出がおこなわれ、摂食時には糖取り込みがおこなわれる。内臓脂肪あるいは食事由

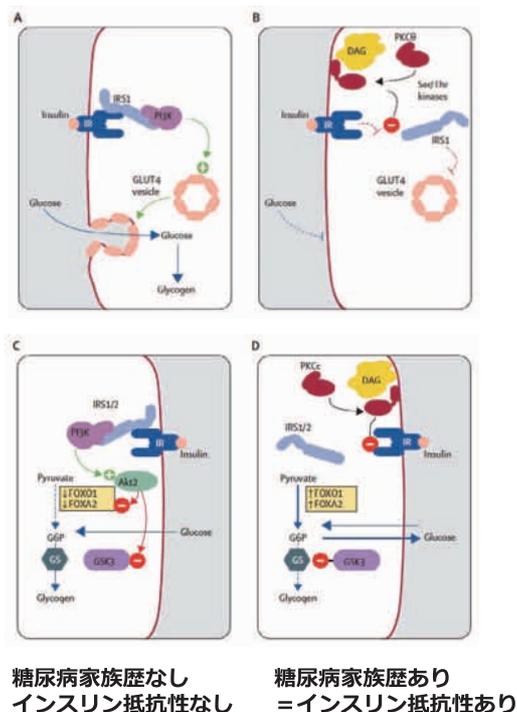
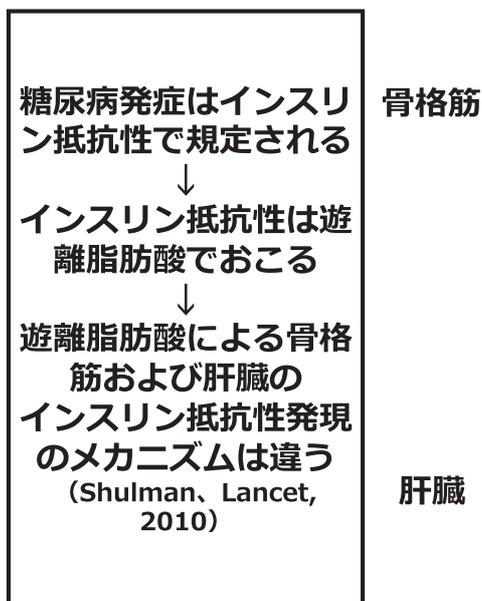


図4

来の遊離脂肪酸が肝臓における脂肪合成の基質となる。肝臓内の異所性脂肪蓄積にともない、遊離脂肪酸が、肝臓表面のインスリン受容体の数を直接減らす可能性がある。肝臓における脂肪蓄積がインスリン作用の低下（インスリン抵抗性）をおこすのか、逆にインスリン作用の低下が脂肪を蓄積させるのか、についての解析は不十分であるが、両者相関しあっているであろう¹⁴⁾。内因性の糖産生（EGP）の80%は肝臓、20%は腎臓が担っている。すなわち空腹時の高血糖は肝臓におけるインスリン抵抗性が大きく関与している。遊離脂肪酸はインスリンによる糖産生抑制を阻害する。これは肝臓での糖新生およびグリコゲン分解亢進によりおこると考えられる。遊離脂肪酸による肝臓でのインスリン作用阻害のメカニズムは不明の点が多いが筋肉におけるメカニズムと一部共通の機序を介している（図4）¹⁵⁾。

2.4 異所性脂肪と視床下部

脂肪酸シグナルは、視床下部にも作用する可能性がある。過食のメカニズムに、高脂肪食による視床下部のERストレスが関わることを示された。異所性脂肪分布は、摂食行動に影響することが明らかになりつつある¹⁶⁾。

2.5 異所性脂肪と心臓血管系

内臓肥満症やメタボリックシンドロームでは、①内臓脂肪蓄積にともなうインスリン抵抗性の存在、②遊離脂肪酸過剰による血管機能の阻害作用¹⁷⁾、③内臓脂肪蓄積にともなう酸化ストレスの亢進¹⁸⁾、④アディポサイトカインの調節障害、により血管機能が障害されている可能性がある。肥満症では慢性炎症のマーカーが上昇していることが多い。酸化ストレスマーカーであるイソプロスタタンも、内臓脂肪量に比例して血中に増加している¹⁹⁾。このような、炎症、酸化ストレス、サイトカインマーカーは、血管不全の存在を示すとともにその原因ともなりえる。すなわち、内臓脂肪を由来とする活性酸素種（fat ROS）並びに遊離脂肪酸を含んだサイトカインが、血管に直接働き血管機能を障害する可能性がある。

心臓血管系での異所性脂肪が注目されている（図5）。筆者らは、心臓周囲脂肪量の蓄積は、特に男性症例の冠

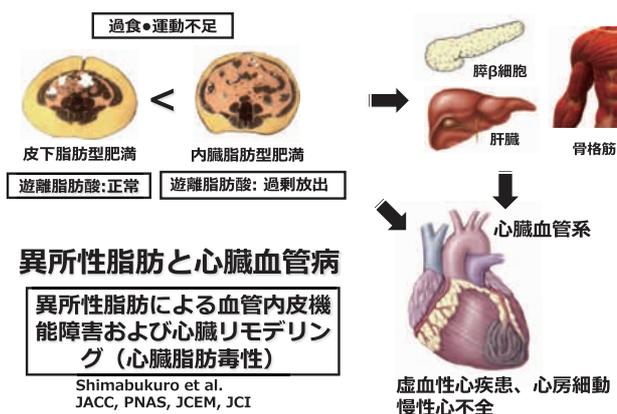


図5

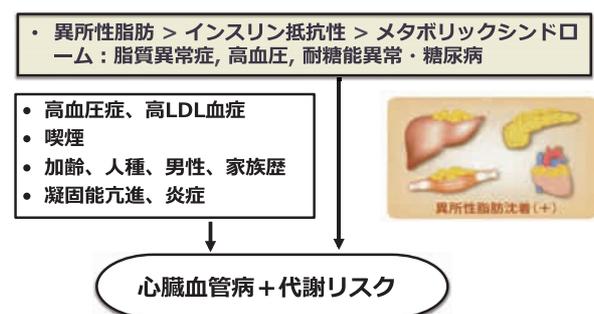
動脈プラークと相関することを示した。男性では、年齢とともに、心臓周囲脂肪量が蓄積する傾向があり、心臓周囲脂肪量蓄積が多い症例が、冠動脈プラークを有していたが、女性では、年齢による変化に乏しく、心臓周囲脂肪量蓄積と冠動脈プラークの関係も明らかではなかった²⁰⁾。冠動脈バイパス手術症例で、心臓周囲脂肪量の関与する程度を計算したところ、従来の心臓血管病リスク（男性、年齢、2型糖尿病）と同程度であることがわかった。さらに、心臓周囲脂肪のマクロファージ数、アディポサイトカイン発現量（IL1 β 、アディポネクチン）が、冠動脈バイパス手術の説明因子として最も強いことがわかった²¹⁾。

異所性脂肪をターゲットとした治療

異所性脂肪を減らす治療と内臓肥満を軽減する治療は、類似すると想定されるが、相違点、共通点の検証は不十分である。一般に、異所性脂肪は、皮下脂肪、内臓脂肪のうち特に内臓脂肪に引き続いてあるいは並行しておくと考えられている^{1,2)}。ただし、脂肪細胞に脂肪が蓄積しない異所性脂肪蓄積もまれながら存在する。例えば、脂肪細胞への脂肪蓄積能が先天的、後天的に障害されるリポディストロフィーあるいは、肝臓や筋肉に脂肪が蓄積しやすい遺伝素因も報告されている。将来は、肥満症に続発する異所性脂肪と、腹部肥満症との関係が弱い異所性脂肪を区別する必要があると思われる。

現段階では、異所性脂肪にともなう、メタボリックシンドローム、2型糖尿病それに引き続く、心臓血管病の予防には、内臓脂肪減量を目的とした、食事療法、運動療法に準じて行うべきである(図6)。筆者らのメタボリックシンドローム症例の横断的検討では、内臓脂肪量と肝臓および骨格筋の脂肪含量が相関していた。3ヵ月の食事療法・運動療法、あるいは、 α グルコシダーゼ阻害薬、ピオグリタゾン(PPAR γ アゴニスト)による、内臓脂肪量の減少、肝臓および骨格筋の脂肪含量の減少、の程度は介入方法で異なることを確認した²²⁾。今後は、肥満、内臓脂肪、異所性脂肪をターゲットとした治療も想定していくべきと考える。

心臓血管病をへらすためのアプローチ



島袋
Circ J, 2009

図6

おわりに

異所性脂肪と2型糖尿病、心臓血管病の関係について、最近の知見をまとめた。内臓脂肪に関連したインスリン抵抗性、インスリン分泌障害には、脂肪細胞以外の臓器における脂肪蓄積、すなわち異所性脂肪が中心に関わっている。内臓肥満症の増加、それともなう心臓血管病の増加は、わが国でも大きな問題となりつつある。異所性脂肪の病態を明らかにし、異所性脂肪をターゲットとした治療介入を行うことで、心臓血管病の予防、治療につなげていくことが可能と考える(図6)。

文 献

- 1) Shimabukuro, M.: 2009, Cardiac adiposity and global cardio-metabolic risk: New concept and clinical implication. *Circ. J.*, 73: 27-34, 2009
- 2) Shimabukuro, M., Kozuka, C., Taira, S., Yabiku, K., *et al.*: Ectopic fat deposition and global cardiometabolic risk: New paradigm in cardiovascular medicine. *J. Med. Invest.* (in press)
- 3) Roger, H. U.: Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.*, 14: 398-403, 2003
- 4) Szendroedi, J., Roden, M.: Ectopic lipids and organ function. *Curr. Opin. Lipidol.*, 20(1): 50-6, 2009
- 5) Saisho, Y., Butler, A. E., Meier, J. J., Monchamp, T., *et al.*: Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin. Anat.*, 20: 933-942, 2007
- 6) Nolan, C. J., Prentki, M.: The islet beta-cell: fuel responsive and vulnerable. *Trends Endocrinol. Metab.*, 19(8): 285-91, 2008
- 7) Shimabukuro, M., Higa, M., Zhou, Y. T., Wang, M. Y., *et al.*: Lipoapoptosis in β cells of Obese Prediabetic fa/fa Rats. Role of serine palmitoyltransferase overexpression. *J. Biol. Chem.*, 273: 32487-32490, 1998
- 8) Shimabukuro, M., Zhou, Y-T., Levi, M., Unger, R. H.: Fatty acid-induced β -cell apoptosis: A link between obesity and diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95: 2498-2502, 1998
- 9) Shimabukuro, M., Wang, M-Y., Zhou, Y. T., Newgard, C. B., *et al.*: (1998) Protection against lipoapoptosis of β -cells through leptin-dependent maintenance of Bcl-2 expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95: 9558-9561
- 10) Rhodes, C. J.: Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science*, 307(5708): 380-4, 2005
- 11) Shulman, G. I.: Unraveling the cellular mechanism

- of insulin resistance in humans : new insights from magnetic resonance spectroscopy. *Physiology (Bethesda)*, **19** : 183-90, 2004
- 12) Perseghin, G., Scifo, P., De Cobelli, F., Pagliato, E., *et al.* : Intramyocellular triglyceride content is a determinant of *in vivo* insulin resistance in humans : a ¹H-¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes*, **48**(8) : 1600-6, 1999
- 13) Weiss, R., Dufour, S., Taksali, S. E., Tamborlane, W. V., *et al.* : Prediabetes in obese youth : a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet*, **362**(9388) : 951-7, 2003
- 14) Kovacs, P., Stumvoll, M. : Fatty acids and insulin resistance in muscle and liver. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **19**(4) : 625-35, 2005
- 15) Morino, K., Petersen, K. F., Shulman, G. I. : Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*, **55**(Suppl 2) : S9-S15, 2006
- 16) Kozuka, C., Yabiku, K., Shimabukuro, M., Masuzaki, H. : Natural food science based novel approach toward prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes : recent studies on brown rice and γ -oryzanol. *Diabetes Res. Clin. Pract.* (in press)
- 17) Shimabukuro, M., Higa, N., Asahi, T., Oshiro, Y., *et al.* : Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**(7) : 3236-40, 2003
- 18) Chinen, I., Shimabukuro, M., Yamakawa, K., Higa, N., *et al.* : Vascular lipotoxicity : endothelial dysfunction via fatty acid-induced reactive oxygen species overproduction in obese Zucker diabetic fatty rats. *Endocrinology*, **148** : 160-165, 2007
- 19) Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., *et al.* : Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, **114** : 1752-1761, 2004
- 20) Dagvasumberel, M., Shimabukuro, M. (corresponding author), Nishiuchi, T., Ueno, J., *et al.* : Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis : A3-dimensional cardiac computed tomography imaging study in Japanese subjects. *Cardiovasc. Diabetol.*, **11** : 106, 2012
- 21) Shimabukuro, M., Hirata, Y., Tabata, M., Dagvasumberel, M., *et al.* : Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (in press)
- 22) Taira, S., Shimabukuro, M., Higa, M., Yabiku, K., *et al.* : Lipid deposition in various sites of skeletal muscle and liver shows correlation with visceral fat accumulation in male patients with metabolic syndrome. *Intern. Med.* (in press)

Ectopic fat deposition, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases

Michio Shimabukuro^{1,2)}, Munkhbaatar Dagvasumberel²⁾, Masayoshi Ishida²⁾, Sachiko Matsumoto²⁾, Chisayo Kozuka³⁾, Shin-ichiro Taira³⁾, Kouichi Yabiku³⁾, Shusuke Yagi²⁾, Daiju Fukuda^{1,2)}, Hirotsugu Yamada²⁾, Takeshi Soeki²⁾, Tetsuzo Wakatsuki²⁾, Seiichi Oyadomari⁴⁾, Hiroaki Masuzaki³⁾, and Masataka Sata²⁾

¹⁾Department of Cardio-Diabetes Medicine, ²⁾Department of Cardiovascular Medicine, the University of Tokushima Graduate School of Health Biosciences, Tokushima, Japan ; ³⁾Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology, Rheumatology, Second Department of Internal Medicine, University of the Ryukyus School of Medicine Graduate School of Medicine, Okinawa, Japan ; ⁴⁾Division of Molecular Biology, Institute for Genome Research, the University of Tokushima, Tokushima, Japan.

SUMMARY

There is evidence supporting the notion that excess abdominal fat is predictive of insulin resistance and the presence of related metabolic abnormalities currently referred to as the metabolic syndrome (MetS). Despite the fact that abdominal obesity is a highly prevalent feature of MetS, the mechanisms by which abdominal obesity is causally related to MetS are not fully elucidated. Besides visceral fat accumulation, ectopic lipid deposition, especially in the liver and skeletal muscle, has been implicated in the pathophysiology of diabetes, insulin resistance and obesity-related disorders. In addition, ectopic fat deposition play a critical role in the heart components such as (1) circulatory and locally recruited fat, (2) intra-and extra-myocellular fat, (3) perivascular fat, and (4) pericardial fat. In this review, the contribution of ectopic lipid deposition to global cardiometabolic risk is discussed via possible mechanisms including adipocytokine, insulin resistance and lipotoxicity.

Key words : Ectopic fat deposition, Diabetes mellitus, Cardiovascular diseases, Obesity, Metabolic syndrome, Lipotoxicity

成人 T 細胞白血病の治療

武本重毅

国立病院機構熊本医療センター臨床検査科

熊本大学大学院医学教育部臨床国際協力学分野

(平成25年3月12日受付) (平成25年3月15日受理)

はじめに

1976年に当時の京都大学に在籍していた高月清博士のグループが、初めてレトロウイルス疾患である成人 T 細胞白血病 (ATL) の存在を、日本から世界に発信した。それから35年以上の月日が流れ、この間多くの疫学調査、発病そして治療に関する研究が行われてきた。白血病という血液腫瘍学だけでなく、レトロウイルスという新しいウイルス学、さらには世界的にも珍しい成熟 T リンパ球の腫瘍に関する免疫学という多方面による努力が続けられてきた。そしてここ最近の10年で新たな展開を迎えた成人 T 細胞白血病の治療について、ウイルス感染者から発症後の患者に対する最近の取り組みをご紹介します。

HTLV-1とATLの臨床

ATLの原因ウイルスであるHTLV-1は、ヒトで最初に見つかったレトロウイルスであるが、その感染者はHTLV-1に対する抗体を産生するのにもかわらず生涯ウイルス保菌者となる¹⁾。すなわちウイルス感染者かどうかを判定するために、抗HTLV-1抗体の有無が用いられる。HTLV-1は血液媒介感染症の一つであり、輸血、

母乳、性交渉を介して伝播する²⁾。しかしながら、その感染率は他のウイルスと比べてかなり低く、HIVの10分の1、HCVの100分の1、そしてHBVの1000分の1といわれている。また日本赤十字血液センターの献血者スクリーニングが1986年から開始されて以来、輸血によるHTLV-1感染はなくなった。そして次の問題として母乳による母児感染への対策が始まった。長崎県壱岐対馬で行われた調査研究により、生後より授乳を続けた場合20%に、そして断乳した場合でも約3%に垂直感染が認められ、母乳の冷凍保存や授乳期間の短縮等による効果について報告された。

HTLV-1感染からATL発症に至るまでには、長い年月といくつものステップが考えられている³⁾。つまり主に母児感染により感染した新生児が、約60年の潜伏期間を経て、その2~5%のみがT細胞の腫瘍を発症する⁴⁾。ATLにはくすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型の4病型があり⁵⁾、典型的な急性型やリンパ腫型を発症してしまうと他のリンパ腫と比較して治療効果は十分なのではなく、強力な化学療法と支持療法の進歩にもかかわらず、50%生存期間は1年前後である。何故、化学療法のみでは早期に再発を許してしまうのか？ 予後因子に関し、腫瘍細胞数 (腫瘍量) を反映する因子、宿主側の因子、腫瘍細胞内因子に分けて考えてみた⁶⁾ (表)。現在、

表 成人 T 細胞白血病の予後を左右する因子候補

腫瘍細胞数 (腫瘍量)	宿主側因子	腫瘍細胞内変化
病型 (急性型)	男性	欠損型プロウイルス
総病変数 (多数)	高齢者	p53異常
LDH 高値	低タンパク血症 (低アルブミン血症)	p15, p16異常
可溶性 IL-2R 高値	血小板減少	薬剤耐性タンパク発現
HTLV-1 感染細胞数増加	肝機能異常	Fas シグナル異常
β2ミクログロブリン高値	肝炎ウイルス感染	

最も有効なバイオマーカーを求めて更なる研究が続いている。

政府が動いた HTLV-1感染者への対応

この約10年でHTLV-1感染者の環境は大きく変化した。まず始まったのがHTLV-1抗体陽性献血者への通知である。平成11年度から日赤血液センターで、献血者の中で希望した人に通知することになった。献血時のHTLV-1スクリーニングは1986年に開始されたが、陽性者に通知がなされていなかったため、抗体陽性者が頻回に献血する例があった。また検査された項目については結果を知る権利が主張されるようになり、中央薬事審議会血液製剤特別部会において検討された結果、HTLV-1抗体陽性血液を使用しないこと、本人の希望を聞いた上で抗体陽性者に対して結果を通知すべきであるとの結論に達した⁷⁾。そして次の大きな変化は2010年に訪れた。当時の管総理が総理大臣官邸で、HTLV-1ウイルスの問題について総合的対策を行うため、HTLV-1特命チームを立ち上げた。このきっかけになったのは、前宮城県知事である浅野史郎氏が、自身が2009年にATLと診断されたことを公表したことであろう。このように著名人が発症することで世の中が大きく動く例は少なくない。HTLV-1特命チームは、官邸・政治主導のもと、患者・専門家を交えた検討を行い、「HTLV-1総合対策」を取りまとめた。これは、感染予防対策の実施、相談支援（カウンセリング）、医療体制の整備、普及啓発・情報提供、研究開発の推進という5本の柱から成る。具体的には、厚生労働省のホームページ（HTLV-1総合対策）を参照していただきたいが、国民への正しい知識の普及が図られ、実際には妊婦のHTLV-1抗体検査が妊婦健康診査の項目に追加され公費負担の対象となった。

新しい時代に入った治療

前述したように、化学療法による成績は十分なものではなかった。このため新しい治療方法が模索されていた。造血幹細胞移植も候補の一つであったが、他のリンパ腫疾患のように患者自身の末梢血幹細胞を利用する自己末梢血幹細胞移植を施行しても、全く効果は認められなかった。しかし2000年代になり、他人から骨髄などの造血幹細胞を移植する同種造血幹細胞移植が行われ、その成果が報告されるようになった。熊本医療センターで

は、1991年より同種造血幹細胞を行う熊本で唯一の施設となったが、ATL患者に対しても1997年よりこの治療を開始した。2010年までに沖縄や宮崎など他県からの紹介患者を含め51例のATL患者に移植を行っており、単一施設としては、世界でもトップクラスの症例数を誇っている。このわれわれの経験から、新たな問題が浮上してきた。一つは患者の高齢化が進んでいること、そしてもう一つは移植前患者状態が造血幹細胞移植成功を左右すること、である。前者については、九州がんセンターを中心とした研究班に協力しながら高齢患者に対するミニ移植療法の適応拡大についての努力が続けている。そして後者は、われわれがもっと取り組んでいかなければならない根本的な問題である。すなわち造血幹細胞移植療法であっても、その前の治療である化学療法の効果が大きなウエイトを占めることになる。

そして待ちに待った新しい治療方法が、日本で開発された。それが、腫瘍細胞に発現しているケモカインレセプターCCR4に対するモノクローナル抗体、KW-0761（商品名：ポテリジオ）である。その第二相試験では、化学療法に抵抗性を示した患者に対しモノクローナル抗体単剤を投与したにもかかわらず、奏効率は50%（95% CI, 30% to 70%）、無増悪生存期間と全生存期間の中央値はそれぞれ5.2ヵ月と13.7ヵ月であった⁸⁾。今後はこのモノクローナル抗体と化学療法、さらには造血幹細胞移植療法との組み合わせに関する研究が進み、最も有効な治療法へと進化することが期待される。

血清中可溶性サイトカイン受容体のはたらき

患者体内で増え続ける物質で、意味なく存在するものなどない。ATLでは、血清中の可溶性サイトカイン受容体である可溶性CD30（sCD30）および可溶性インターロイキン2受容体（sIL-2R）のレベルが他の疾患に比べ著しく上昇している。これまで患者細胞および血清を用いた研究に携わり、サイトカイン受容体下流のシグナル伝達に関わるJak/Stat分子の恒常的な活性化⁹⁾、そしてsCD30およびsIL-2Rの血清濃度上昇と治療抵抗性との関係¹⁰⁾を報告してきた。

IL-2はT細胞増殖因子であり、sIL-2Rは受容体を構成する3分子（ α 鎖、 β 鎖、 γ 鎖）のうち α 鎖（CD25）が細胞内酵素により切断されたものである。最近sIL-2Rは、制御性T細胞（Treg cell）のIL-2感受性を高め、その活性化に関わっていると報告された。またsCD30

は、腫瘍壊死因子受容体 (TNFR) スーパーファミリーの一つである CD30が、細胞内の酵素により切断されたものであり、正常では活性化 T 細胞・B 細胞等に発現するが、HTLV, HIV, EBV, 肝炎ウイルス等の感染細胞、さらには ATL, 未分化大細胞リンパ腫, ホジキンリンパ腫等の腫瘍細胞から産生される。CD30下流シグナルは、T 細胞ではアポトーシスを誘導し、このため ATL 細胞は CD30を切断してアポトーシスを回避すると考えられる。

おわりに

ATL 治療として、化学療法、そしてそれに続く同種造血幹細胞移植療法が広く行われている。しかしながら強力なこれらの治療方法をもってしても、早期死亡例あるいは早期再発例が多くみられ、ATL は治癒を達成することが最も難しい血液腫瘍の一つであることに変わりはない。この制御性 T 細胞が腫瘍化したと考えられるまれな疾患 ATL の発症・進展、そして治療抵抗性を獲得していく過程を明らかにすることにより、ATL の予防や治療に関する新たな対策を立てることができる。

文 献

- 1) 武本重毅, 田口博國: ATL. 臨床検査, 46(11): 1415-1418, 2002
- 2) 武本重毅, 山口一成, 高月清: 成人 T 細胞白血病. 臨床と微生物, 22(1): 7-11, 1995
- 3) 武本重毅, 山口一成: ATL の臨床と病因. 臨床とウイルス, 29(5): 342-348, 2001
- 4) 武本重毅, 田口博國: 成人 T 細胞白血病. 臨床医, 27: 1672-1675, 2001
- 5) 武本重毅, 田口博國: 成人 T 細胞白血病の診断基準・病型分類. 内科, 85(6): 1679-1682, 2000
- 6) 武本重毅: ATL/L の予後因子. 総合臨牀, 53(7): 2089-2094, 2004
- 7) 山口一成: HTLV-1抗体陽性献血者への通知について. 熊医会報, 1250: 20956-20959, 1999
- 8) Ishida, T., Joh, T., Uike, N., Yamamoto, K., *et al.*: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. J. Clin. Oncol., 30(8): 837-842, 2012
- 9) Takemoto, S., Mulloy, J. C., Cereseto, A., Migone, T-S., *et al.*: Proliferation of adult t cell leukemia/lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 94: 13897-13902, 1997
- 10) Nishioka, C., Takemoto, S., Kataoka, S., Yamanaka, S., *et al.*: Serum level of soluble CD30 correlates with the aggressiveness of adult T-cell leukemia/lymphoma. Cancer Sci., 96: 810-815, 2005

How to treat Adult T-cell leukemia

Shigeki Takemoto

Clinical Laboratory Department, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center, and Department of International Medical Cooperation, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

SUMMARY

Since Takatsuki's group noticed a new disease, adult T-cell leukemia (ATL), caused by retroviral infection, many researchers tried to figure out how to prevent the transmission and how to treat the neoplasm of mature T lymphocyte for 35 years. Blood borne infection was controlled and stopped after the screening of HTLV-1 antibody started in 1986. However, once HTLV-1 carriers develop to aggressive type of ATL including acute type and lymphoma-type, the median survival time is about one year and the patients relapse and die even during chemotherapy. It has been hard time for patients and families more than 25 years. Then, over the last 10 years, nation-wide studies resulted in the progression of treatment strategy for improvement of ATL patients' survival. One is allogeneic stem cell transplantation undergone in patients available for and the other is a novel monoclonal antibody against chemokine receptor CCR4 on the surface of ATL cells. The new era of ATL treatment has come. Furthermore, novel predictive marker of ATL development and biomarker of ATL treatment are investigated to release patients from this incurable disease.

Key words : ATL, HTLV-1, allogeneic stem cell transplantation, CCR4

脳血管内治療の最前線

佐藤 浩一

徳島赤十字病院血管内治療科

(平成25年3月18日受付) (平成25年3月28日受理)

第246回徳島医学会シンポジウム「生活の質 (QOL: Quality of Life) を高める医療最前線—難治な病気に光明が見えた！—」において発表した、脳血管内治療の最前線に関して記述した。

脳外科手術は、頭蓋骨を一時的に外して意識の中核である脳にメスを入れる…という特異な侵襲性を伴う治療で、一般人にとっては非常に大がかりな（恐怖を伴う）領域という印象をぬぐえない。近年の低侵襲医療への要求は、この脳外科領域にも例外なく（逆にその侵襲性のために、特に強い願望となり）広がり、諸外国では低侵襲医療に取って代わられたものもある。脳神経外科の領域で低侵襲医療の代表としては、血管内治療や内視鏡治療があるが、今回は脳血管内治療の進歩を概説する。

本文

脳血管障害（脳卒中）は悪性新生物・心疾患と並んで、日本人の3大死因の一つで、脳外科手術（開頭術）はくも膜下出血や脳出血の治療において一般的に施行されてきた。脳血管障害に対する脳血管内治療は、大きな領域としては、脳動脈瘤コイル塞栓術、急性期脳梗塞血栓摘出術、頸動脈ステント留置術がある。この3領域に関して概説する。

脳動脈瘤

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は、従来開頭ネック

クリッピング術で治療されてきた。これは頭蓋骨を切断して一時的に外し、脳の血管を剥離露出、病変血管である脳動脈瘤と正常血管の移行部に金属製クリップをかけ血流を遮断する治療である。開頭術の進歩も素晴らしいものであるが、近年では同様の病変を、大腿動脈から脳血管に挿入した1 mmほどの太さのマイクロカテーテルから、白金製のコイルを挿入して治療することが可能となった。脳動脈瘤コイル塞栓術は、1990年のググリエルの報告により開花する¹⁾。従来の開頭術では治療困難な脳動脈瘤に対して、当時ようやく使用可能となった頭蓋内に誘導できるマイクロカテーテルを動脈瘤に挿入し、電極となるコイル状の金属を動脈瘤内に一時的に留置して体極板としたアースとの間に、直流電圧をかけて動脈瘤内の金属（+：陽極）に血球成分を引き寄せ、電気的血栓化を促して治療しようとするものであった。コンセプトは変化し、白金製コイルを動脈瘤内に充填することで治療目的を達成するようになり、くも膜下出血例でも治療可能となった。初期には開頭術では穿通枝障害の頻度が高かった脳底動脈先端部動脈瘤などで有効性を示した（図1）。開頭術・血管内手術のいずれでも治療できる動脈瘤（くも膜下出血症例）をランダム化比較試験すると、くも膜下出血1年後の機能予後（まさに Quality of life）は、このカテーテル治療群が有意差を持って上回っていることが証明された²⁾。この ISAT スタディは、まさに、生活の質を高める医療のエビデンスとなった。その後諸外国では、コイル塞栓術が圧倒的に多数の施設症例で施行されるようになっていく。脳動脈瘤の血管内治療の進歩は更に続き、バルーンを併用したコイル塞栓

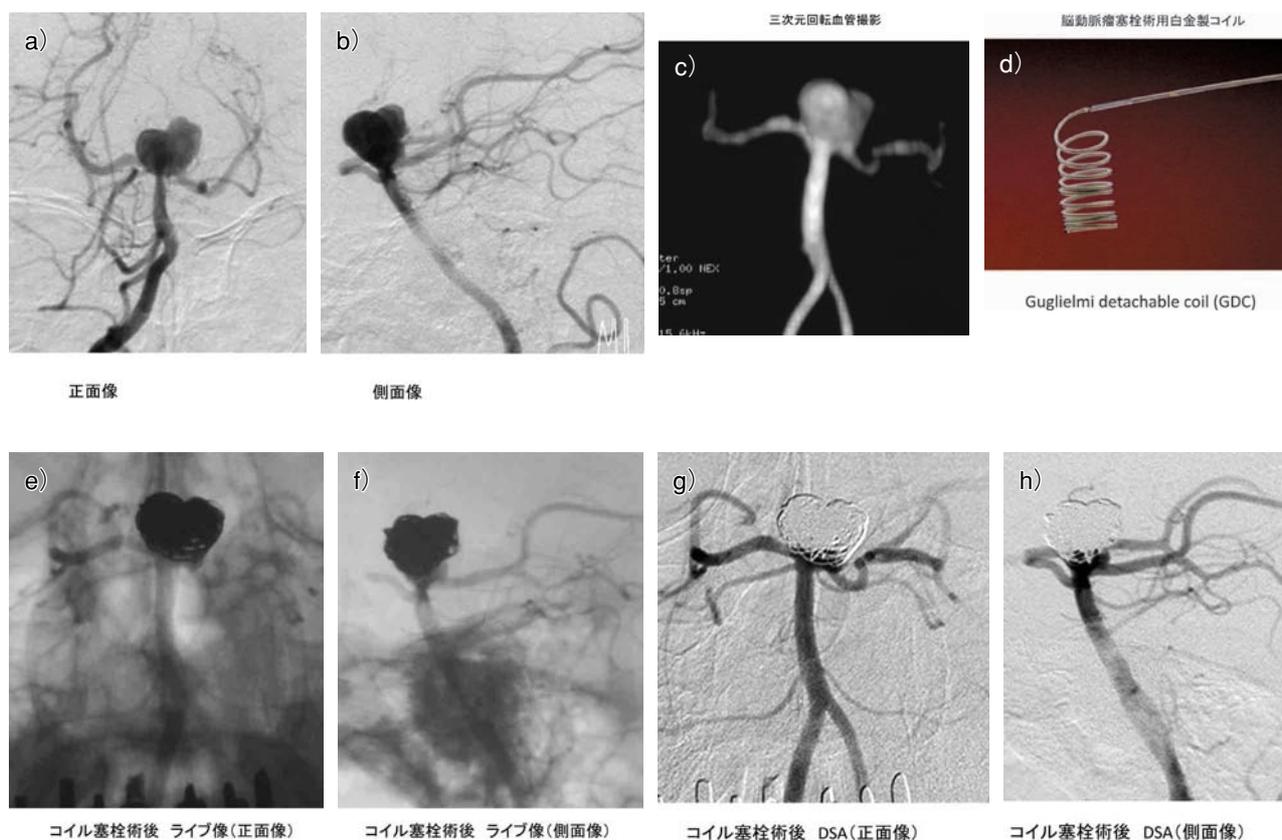


図1

- 62歳の女性。くも膜下出血後の椎骨動脈撮影。脳底動脈先端部にかなり大型の動脈瘤（破裂動脈瘤）を認める（正面像）。
- 同上，側面像。
- 3次元回転撮影像，動脈瘤の突出状態が観察できる。
- 脳動脈瘤コイル塞栓術に用いられる，白金性コイルの1例（Guglielmi detachable coil）。
- 白金製コイルを挿入した状態での撮影像（正面像）コイルの留置状態が認められる。
- 同上，側面像。
- 塞栓術後の血管撮影正面像，動脈瘤内に造影剤の流入は認めない。
- 同上，側面像。

術や，ステント併用コイル塞栓術³⁾，そしてステント留置のみの治療へとダイナミックに変化し続けている。

脳梗塞

脳梗塞は古くから日本人にとって大きな脅威であった疾患でその治療には1950年代に血栓溶解剤が試験投与されているが，一部は頸動脈に直接穿刺で注入されており，これは血管内治療の走りともいえるようなものである。実際にはウロキナーゼが世に出て初めて線溶療法が広く行われるようになったがこれは1980年代に入ってからである。一方アメリカではウロキナーゼは脳梗塞には禁忌

との立場が続いており，t-PA出現まで血栓を溶かす治療は施行されてこなかった。ウロキナーゼ導入後，冠動脈閉塞症への投与方法と同様に動脈内投与が一部で使用され有効性も報告されるようになった。しかしながら大きな血栓が閉塞する内頸動脈閉塞では十分な効果を得られなかった。1990年代にアメリカでt-PA治療（静脈内投与血栓溶解療法）が実用化されたが，この方法でも内頸動脈閉塞（心原性塞栓）の治療効果が十分ではなかった。そこに登場したのがMERCIIによる血栓摘出術であり⁴⁾（図2），ワインのコルク抜きのような形状をしたマイクロガイドワイヤーで，脳血管内血栓を直接体外に取り出す器材であった。一度そのコンセプトが成功を収め

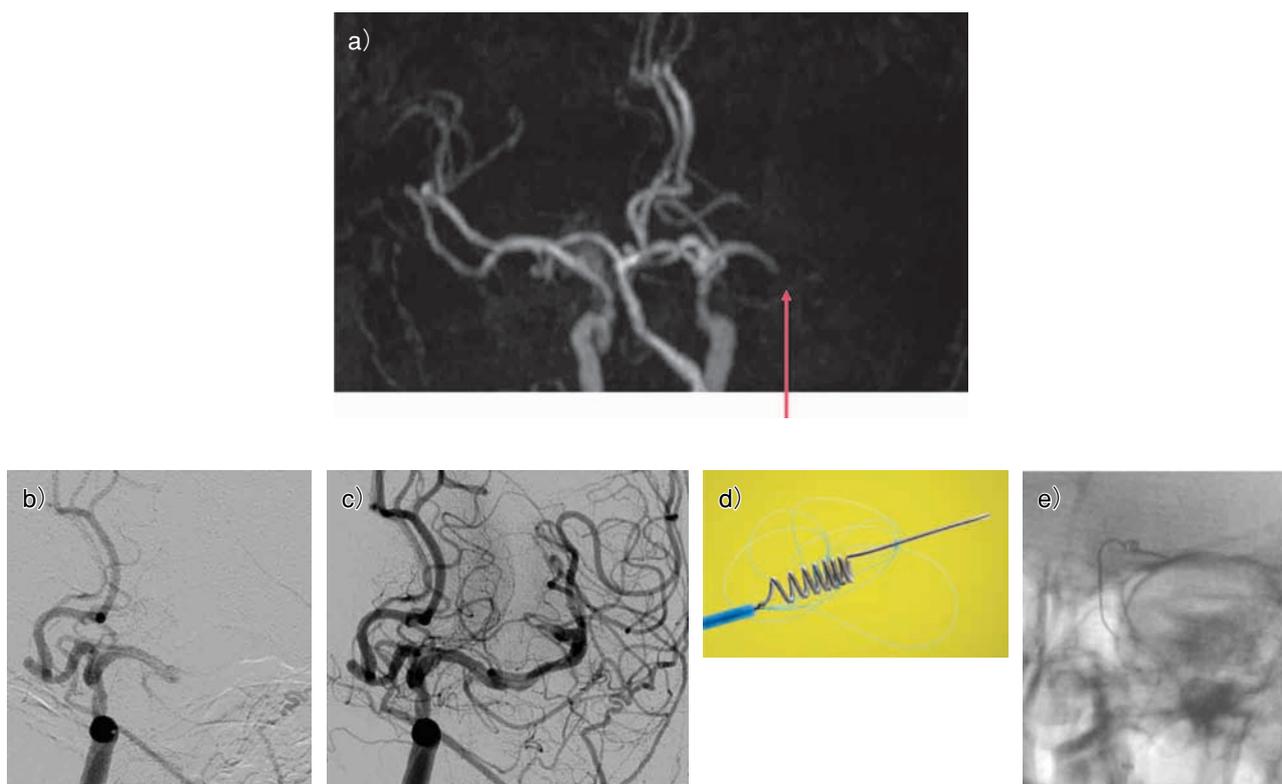


図2

- a) 68歳の女性。心房細動を有し、右片麻痺と言語障害をきたして、救急来院した。MRAでは左中大脳動脈閉塞症(矢印)を認めた。
 b) 左頸動脈撮影で中大脳動脈閉塞が確認された。
 c) Merci リトリーバーにより血栓摘出後の血管撮影、完全再開通がみられる。
 d) Merci リトリーバー。
 e) Merci リトリーバーによる、血栓摘出中の透視画像。

ると、この血栓摘出術に用いるカテーテルはまさに日進月歩で、1年後には新しいデバイスが登場している状態である⁵⁾。

脳梗塞には、頸動脈に沈着したアテロームといわれる病変から血栓が脳に飛来するものがある。内頸動脈起始部狭窄を手術的に内膜剥離(アテロームの切除)することで、再発作や新たな脳虚血発作を予防することが臨床検討で確認されている⁶⁾。その治療のオプションとして冠動脈に適用されているバルーン拡張術を応用することはかなり古くから考えられていた。しかしながら、狭心症では狭くなった血管を拡張することで、非常に大きな効果が得られたが、頸動脈血流再建では、手技中に血栓を飛散させない技術が必要であった。つまりバルーン拡張を試みて、沢山のデブリスを飛散させ、手技により脳

梗塞を起こす事例がくりかえされたと考えられる。このデブリスの飛散を予防するためバルーンによる血流遮断や、フィルターによるデブリス吸着が実行され、ようやく実用性(安全性)のある治療となった。このフィルタープロテクションによる頸動脈ステント留置術の安全性が、手術と遜色ないとの臨床成績によりわが国でも認可された⁷⁾(図3)。その後、日本人では頸部が短いため相対的に手術難度が上がるため⁸⁾、カテーテル治療が多数施行される時代となっている。

結 語

脳血管障害が脳血管内手術のおもなフィールドであることは間違いなく、技術革新はさらに急速に進むと思わ

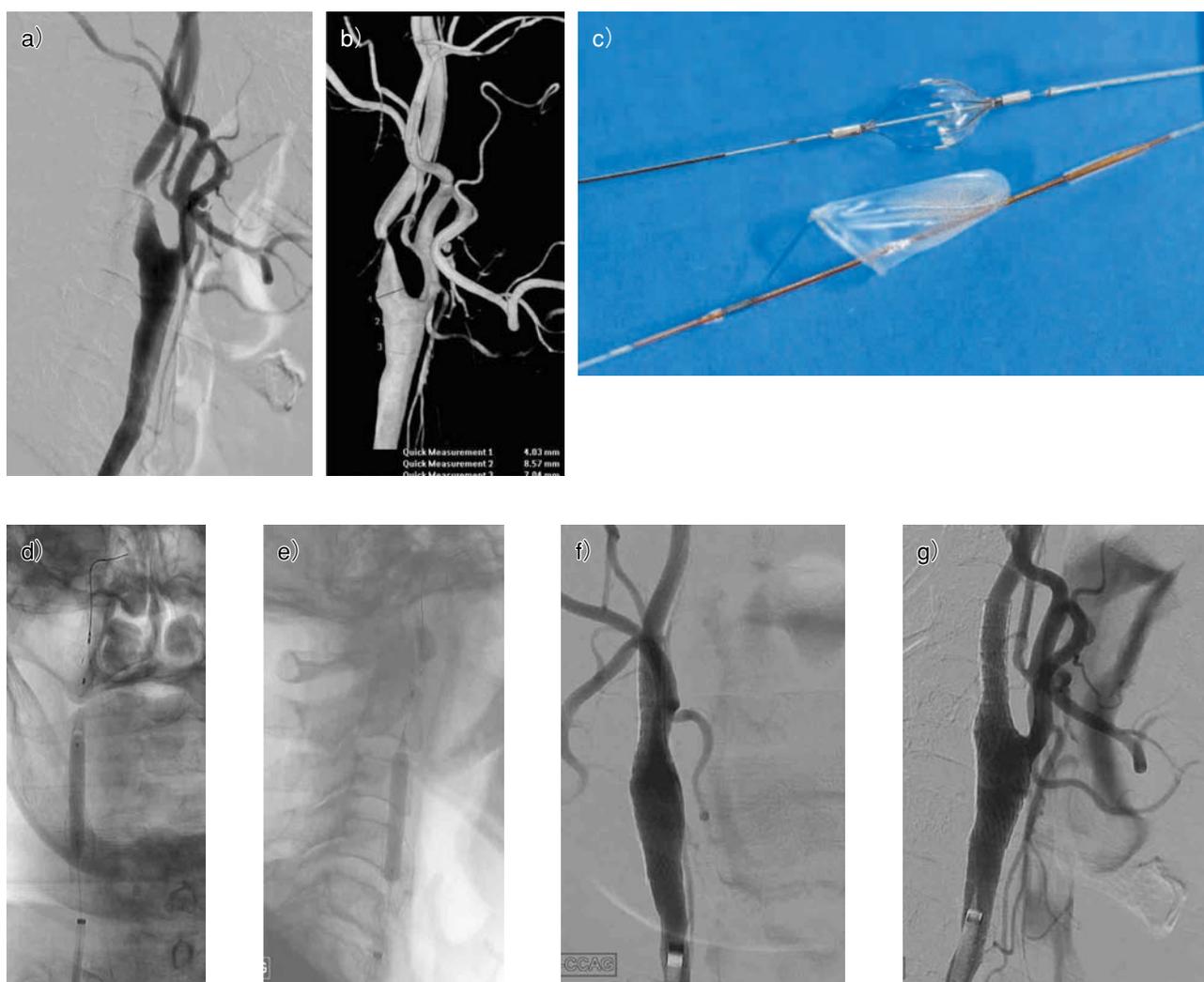


図3

- a) 一過性脳虚血発作をきたした71歳の男性。右頸動脈撮影：内頸動脈起始部に高度狭窄を認める。
- b) 同じ症例の3次元回転血管撮影所見：狭窄の3次元構造が把握できる。
- c) 頸動脈ステント留置術で用いる、2種類のフィルターデバイス。
- d) ステントを留置してバルーンカテーテルで拡張中の正面像。
- e) 同じく側面像。
- f) ステント留置後の頸動脈撮影正面像。
- g) 側面像：狭窄部の拡張が明瞭である。

れるが、脳血管障害の治療の本質は予防であることを忘れてはならない。

文 献

- 1) Guglielmi, G., Vinuela, F., Sepetka, I., Macellari, V.: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J. Neurosurg.*, 75 : 1-7, 1991
- 2) Molyneux, A., Kerr, R., Stratton, I., Sandercock, P., *et al.*: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a randomised trial. *Lancet*, 360 : 1267-74, 2002

- 3) Fargen, K. M., Hoh, B. L., Welch, B. G., Pride, G. L., *et al.* : Long-term results of enterprise stent-assisted coiling of cerebral aneurysms. *Neurosurgery*, 71 : 239-44, 2012
- 4) Gobin, Y. P., Starkman, S., Duckwiler, G. R., Grobelny, T., *et al.* : MERCI 1 : a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke*, 35 : 2848-54, 2004
- 5) Saver, J. L., Jahan, R., Levy, E. I., Jovin, T. G., *et al.* : the SWIFT Trialists. : SOLITAIRE™ with the intention for thrombectomy (SWIFT) trial : design of a randomized, controlled, multicenter study comparing the SOLITAIRE™ Flow Restoration device and the MERCI Retriever in acute ischaemic stroke. *Int. J. Stroke*, 10 : 1747-4949, 2012
- 6) Barnett, H. J., Taylor, D. W., Eliasziw, M., Fox, A. J., *et al.* : Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N. Engl. J. Med.*, 339 : 1415-25, 1998
- 7) Yadav, J. S., Wholey, M. H., Kuntz, R. E., Fayad, P., *et al.* : Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. : Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 351 : 1493-501, 2004
- 8) Mantese, V. A., Timaran, C. H., Chiu, D., Begg, R. J., *et al.* : CREST Investigators. : The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST) : stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke*, 41 : 31-4, 2010

Forefront of the endovascular treatment for cerebrovascular disease

Koichi Satoh

Department of Neuro-Endovascular Surgery, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Brain surgery has made a great contribution to the treatment of cerebrovascular disease in the last half of this century. On the other hand, endovascular treatment using catheter without invasive craniotomy has made rapid progress recently. Various cerebrovascular diseases can be treated with this technique irrespective of hemorrhage or ischemia. By means of groin puncture (femoral artery puncture) specialized devices and materials can be delivered up to intracranial lesion where brain surgery is unable to access. In this paper, illustrative cases including coil embolization for cerebral aneurysm, Merci clot retriever for cardiogenic cerebral embolism and carotid artery stenting are demonstrated and issues and future perspective of the recent advances in the endovascular treatment for cerebrovascular disease are discussed.

Key words : neuro-endovascular, treatment, cerebrovascular disease, aneurysm, carotid artery stenosis, cardiogenic cerebral embolism

総説 (教授就任記念講演)

医学教育 Update～医学・医療における基礎的・汎用的能力の育成～

赤池 雅史

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療教育学講座医療教育学分野

(平成25年4月5日受付) (平成25年4月9日受理)

はじめに

医学・医療の世界では、近年、高度化・専門化が急速に進むとともに、患者中心医療への転換、安心・安全かつ高度な医療への期待と要望の増大、主治医制からシフト制への移行、多種職アプローチ・チーム医療の重要性の増大、医師に必要とされる医学知識の増加をはじめ、大きな転換期を迎えている。このような状況を受けて、卒前医学教育においては、PBLチュートリアル教育、研究室配属、シミュレーション教育、専門職連携教育 (inter-professional education; IPE)、診療参加型臨床実習 (クリニカル・クラークシップ) などの新しい教育手法が積極的に取り入れられ^{1,2)}、卒後教育との連携・一貫性が模索されている³⁾。しかしながら、その教育効果、すなわち、新しい医学教育によって、診療現場で求められる医師としての能力について、何がどの程度、卒業時点で育成されているかは、科学的に検証されているとはいえない。医学・医療教育学をサイエンスとしてとらえた場合の問題点としては、エンドポイント設定が難しい、アウトカムが出るまで時間がかかる、ランダム化比較試験を行いにくい、部分最適の検討にとどまりやすいなどが挙げられる。さらに、“人は自分が先輩から教えられてきたやり方で、後輩を教えようとする”、すなわち、個人がこれまでに受けた教育経験によってバイアスがかかることに留意しなければならない。本稿ではこのような限界を前提としながらも、わが国における医学・医療教育のあり方について、主に卒前教育の面から私見を論じてみたい。

どのような医師が求められているのか

2004年度からの医師臨床研修の必修化に伴い、その指導医養成のために、厚生労働省の開催指針ののっとり全国で指導医講習会が開催されており、徳島県においても、徳島県臨床研修連絡協議会の主催で毎年開催されている。その講習会ではワークショップのテーマとして、「理想の研修医像 ～どんな研修医を育てたいか～」を取り上げており、「理想像」は、診療現場の視点で現状では研修医に欠けている能力を意味しているといえる。このワークショップで第一線の診療を支えている指導医クラスがKJ法でカードに記載する「理想の研修医像」では、驚いたことに、医療技術・手技に関するカードは少数で、多くは、「思考力・問題解決能力」、仕事への姿勢・態度、責任感、積極性、省察、学習意欲等の「プロフェッショナルリズム」、あいさつ、言葉づかい、身だしなみ、ルールを守る、時間を守る等の「社会常識」、上級医・医療スタッフとのコミュニケーション、プレゼンテーション、ディスカッション、リーダーシップ、患者さんとのコミュニケーション等の「チーム医療・患者中心医療実践能力」、ストレス管理や健康管理等の「自己管理能力」などの普遍的な内容であった。

中央教育審議会は平成20年12月の答申において、基礎的・汎用的能力についての提言の例として、「各専攻分野を通じて培う、学士課程共通の学習成果」として「学士力」を提言している⁴⁾。そこでは、専攻する特定の学問分野における基本的な知識を体系的に理解するとともに、その知識体系の意味と自己の存在を歴史・社会・自然と関連付けて理解する「知識・理解」とともに、コ

コミュニケーションスキル、数量的スキル、情報リテラシー、論理的思考力、問題解決力などの「汎用的技能」、チームワーク、リーダーシップ、倫理観、市民としての社会的責任、生涯学習力を含めた自らを律して行動できる「態度・志向性・自己管理能力」、これまでに獲得した知識・技能・態度等を総合的に活用し、自らが立てた新たな課題にそれらを適用し、その課題を解決する能力である「統合的な学習経験と創造的思考力」を挙げている。近年、チーム医療における安全や質の確保に必要なものとして、専門的な知識や技術であるテクニカルスキルとともに、リーダーシップ、チームワーク、コミュニケーション、状況把握、決断、個人的限界（危機的・疲労状況）の管理・対応などのノンテクニカルスキルが重要視されており⁵⁾、これらは医療における基礎的・汎用的能力そのものである。「The practice of medicine is an art, based on science（医学はサイエンスに基づいたアートである）」は William Osler 博士の有名な言葉であるが、基礎的・汎用的能力は、プロフェッショナルリズムとともに、「アート」の根幹をなすものといえる。診療現場の視点による「理想の研修医像」として挙げられた項目、言い換えれば現在の研修医に足りない能力が、在学中に習得しておくべき「学士力」に関連する項目と驚くほど一致していることは非常に注目すべきことである。すなわち卒前医学教育ではこれらの「アート」の能力を育成する教育が不十分であることを意味していると思われる。

診療現場における教育機能の変化

このように、医療における基礎的・汎用的能力の育成については、これまで卒前教育で体系的に実施されてきたとはいえず、卒前と実務のギャップは診療・研究現場で時間をかけて指導医との師弟関係や患者医師関係を構築する過程で「暗黙知」として習得することで補われてきた。しかしながら、最近では、教育病院においても、医療資源の有効活用や経営的視点から、在院日数の短縮や診療実績（症例数）の向上が求められるようになっており、このような診療面での効率化は、研修医に症例について時間をかけて考えさせる時間を奪い、臨床的思考力の習得や時間をかけた患者医師関係構築による医療プロフェッショナルリズムの育成の面ではむしろ不利な状況

である。臓器別診療への移行、職種間分業の徹底ならびに病診連携の推進は、質の高い医療の提供に不可欠であるが、結果的に医師個人としては一か所の病院で患者をトータルに診る必要性がなくなるため、さまざまな診療場面での経験や総合的に考える機会を提供できる教育体制の構築が必要である。診療ガイドラインの普及やクリティカルパスの普及は、医療の標準化に大きく寄与しているが、それらを学習者に一方的に供与する場合はマニュアル思考への誘導につながりかねない⁶⁾。すなわち、医学・医療の高度化や診療現場の分業化・専門化・効率化に伴い、このような診療現場での教育面での状況は大きく変化し、基礎的・汎用的能力を卒業後に自然に身につけることが困難になりつつあり、それに対応した新しい教育システムの確立が急務である。

量的教育と質的教育

平成16年から開始された新医師臨床研修制度では、プライマリ・ケアの基本的診療能力（態度・技能・知識）の獲得をその目標に据えており、各専門診療科を短期間でスーパーローテーションし、多数の症例や医療技術を集中的に経験することで基本的診療能力の獲得をはかろうとしている。この結果、研修医はさまざまな領域の多くの症例や診療手技を経験することを第一目標として、症例数が多い都会での研修を希望する傾向が強いという説明がなされている。

都会のみならず、いまや全国の地方大学病院や研修病院にまで広がった臓器別診療ならびに分業的診療体制のもとでは、集団的かつ分業的指導体制のもとで、比較的均一で多数の症例を短期間で経験する特徴を有し、「量的教育」であるといえる（表1）。この教育方法は、専門技

表1. 量的教育と質的教育

	量的教育	質的教育
診療システム	臓器別診療 分業的	大診療科制 家内工業的
経験症例数	多い	少ない
1例毎の検討	浅い	深い
指導法	集団・分業的	マンツーマンの
習得できる能力	専門技術 既知の知見	思考力・総合力 新しい知見

術や既知の知見を修得することに優れているが、1症例ごとの検討は浅く、また症例のある特定の部分に焦点をあてた学習にとどまりやすいため、基礎的・汎用的能力の獲得に有効であるとはいえない。一方、専門診療科に分化していない診療体制での教育は、マンツーマンの指導体制のもとで、少数ではあるがさまざまな症例を同時並行で時間をかけて経験できるという特徴があり、「質的教育」といえる。このような教育は、専門技術の短期間での習得には不向きであるが、症例を通して新しい知見の発見や気づきを得やすく、思考力・総合力を中心とした基礎的・汎用的能力の育成に有効であると考えられる。

新医師臨床研修制度の開始以前は、卒業直後に大学病院での質的教育と、関連病院での量的教育をバランスよく組み合わせることで、基礎的・汎用的能力と専門能力・技術の両者を習得するケースが多かったと考えられる。しかしながら、上述のように大学病院においても臓器別診療、職種間分業ならびに病診連携が進んだ現状では、卒前卒後の教育連携を軸とした新しいアプローチが必要であろう。このような状況の中では、質的教育を展開しやすい卒前医学教育こそが、医学・医療における基礎的・汎用的能力の育成を重視すべきであると考えられる。近年、古典的な座学による受動的な授業や見学型臨床実習にかわり、PBL チュートリアル教育、シミュレーション教育、診療参加型臨床実習（クリニカルクラッシュ）、研究室配属などの、少人数かつ参加型・問題基盤型の新しい教育手法が次々と卒前医学教育に導入されるようになった。これらは、専門的知識や技能の習得における効率性の低さを理由に批判が集中することも多い。しかし、質的教育による基礎的・汎用的能力の育成という観点からは、これらの教育手法の持つ可能性は非常に大きい。そのアウトカムを正しく認識し、その手法の開発に取り組むことが重要であると考えられる。

領域横断的アプローチ

一方、専門分化した集団における知的イノベーションのあり方に大きな示唆を与える概念として、野中らの提唱した4つの知識変換モードとその知識スパイラルがある（図1）⁷⁾。異なる専門領域の人材が共同で何らかの作業を行う場合、お互いの対話を促進する必要性から、



図1. 4つの知識変換モードと知識スパイラル
個人の暗黙知からグループの暗黙知を創造する「共同化」、暗黙知から形式知を創造する「表出化」、個別の形式知から体系的な形式知を創造する「連結化」、形式知から暗黙知を創造する「内面化」の4つの知識変換モードは知識スパイラルを形成し、知的イノベーションを起こす。野中郁次郎、竹内弘高「知識創造企業」より一部改変。

各々が有する専門領域の暗黙知は形式知へと変換が促される。さらにそれらの形式知はお互いが交換・受容し、各々の既存の形式知と結合され、行動の過程で内面化されることで、新しい暗黙知へと変換されていく。これらを繰り返す過程では新たな発見が生まれ、知的イノベーションへと繋がっていく。この知識スパイラルにおいては、高度なコミュニケーション能力、プレゼンテーション力、論理的思考力などの汎用的技能が不可欠であるため、共同作業を実践する過程において、これらの能力は必然的に修得されていくことになる。

Barr は、2つ以上の専門職の共同学習を多専門職種教育（Multi-professional education）と名付け、“共に学ぶ”ことの重要性を指摘した⁸⁾。さらに、その中で2つ以上の専門職の比較・相互学習、すなわち、“お互いから学ぶ”、“お互いについて学ぶ”ことを、専門職種間連携教育（Inter-professional education）としている（図2）。このような教育手法は、チーム医療に必要な専門的能力を育成する意義が広く認識されているが、野中らの提唱した4つの知識変換モードとその知識スパイラルの方法として捉えると、医療における基礎的・汎用的能力の育成としても非常に有効であることが理解できる。

さらに、徳島大学では、平成21年度に採択された文部科学省組織的な大学院教育改革プログラム「医療系クラスターによる組織的大学院教育」に基づいて、大学院教育における領域横断的手法として教育クラスター制の試

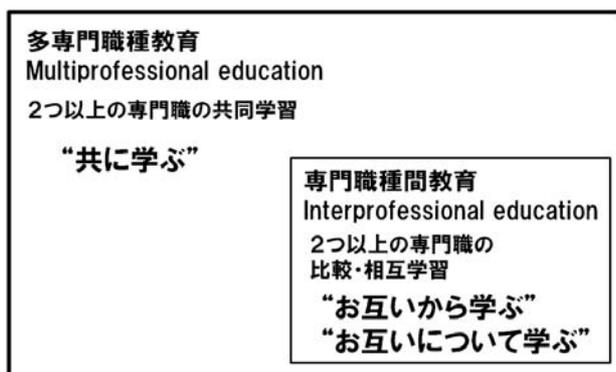


図2. 複数の専門職による医療人教育
2つ以上の専門職の共同学習である多専門職種教育 (Multiprofessional education) の中に、2つ以上の専門職の比較・相互学習である専門職種間連携教育 (Inter-professional education) がある。Barr H による図より一部改変。

みを開始している。徳島大学蔵本地区では、医学、歯学、薬学、栄養学、保健科学の5つの医療系大学院と酵素学およびゲノム学の2つの研究センターならびに大学病院が、ひとつのキャンパスに集約している。本事業はその特徴を活かして、大学院生を核として組織・領域横断的に共同かつ柔軟的な教育研究体制を構築することで知的イノベーションを促し、世界水準の生命科学研究者を育成しようとする取り組みである。高度に専門分化した医学・医療の領域においては、このような領域横断的教育を実践できる場の組織的かつ体系的な創出が今後ますます重要になるであろう。

「Shows how」の教育と「Does」の教育

Miller は、臨床コンピテンシーの段階として、下から上に、Knows (ただ単に知っている)、Knows how (どのようにするかを知っている)、Shows how (やってみせることができる)、Does (実践できる) の4つで構成されるピラミッドを提唱した (図3)⁹⁾。また、これらの評価方法としては、Knows および Knows how は知識に基づく評価である筆記試験あるいは computer-based testing (CBT)、Shows how は臨床技能実技試験 (OSCE) などで代表されるシミュレーション評価、Does は現場での業務能力・態度評価が、それぞれ適応される。プロフェッショナルリズムを含め、医療・医学のアートの領域は Does の能力との関係が深く、基礎的・汎用的能力は

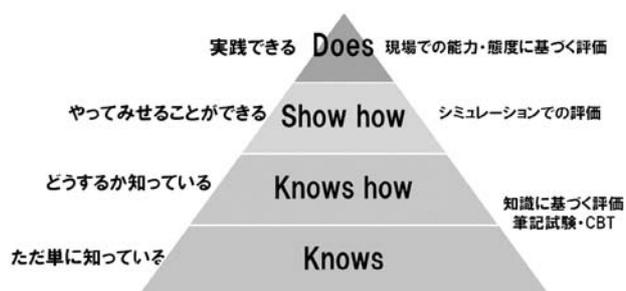


図3. Miller のスキル三角とその評価

能力は、Knows (ただ単に知っている)、Knows how (どのようにするかを知っている)、Shows how (やってみせることができる)、Does (実践できる) で構成され、それぞれの評価方法としては、筆記試験あるいは computer-based testing (CBT)、臨床技能実技試験 (OSCE)、現場での業務能力・態度評価が適応される。Miller GE. Acad Med 65: S63-67, 1990より一部改変。

まさに Does の能力そのものである。古典的な医学教育においては、座学による教育手法と5肢択一問題に代表されるペーパー試験による評価が広く行われてきた。しかしながら、このような教育手法と評価方法は、Does の能力に該当する基礎的・汎用的能力の育成と評価には不向きである。また、卒前医学教育における卒業時点での評価方法として、OSCE の導入が全国的に進み、医師国家試験への導入の論議も行われているが、OSCE に代表されるシミュレーション教育手法によって評価できる能力はあくまでも Shows how レベルであり、Does のレベルではないことを忘れてはならない。

このような観点から、医師に必要とされる基礎的・汎用的能力を「Does の教育」によって育成するには、現場での教育、すなわち、on-the-job training が不可欠であると考えられる。On-the-job training は、具体的な仕事を通じて、学習者を計画的・継続的に指導し、仕事に必要な知識・技能・態度を修得させる手法である。On-the-job training では、学習者を単に現場に放り込み、放置するだけでは、学習効果はあがらず、シミュレーション教育に代表される Shows how レベルの準備教育を実施する、学習者に持ち場・役割を与える、指導者が適切な指導とフィードバックを行う、形成的評価および総括的評価を行う、さらに継続的なフォローアップを行うことが必要とされている。卒前医学教育における on-the-job training としては、診療参加型臨床実習 (クリニカル・クラークシップ) が代表的である。医師と異なり診療実績に追わ

れることのない医学生には、臨床実習において症例に深く取り組ませる機会を与えることで、質的教育の長所を發揮することが可能であろう。また、臨床実習における指導・評価方法としては、近年、5マイクロスキルやMini-Clinical Evaluation Exercise (mini-CEX)等の現場での実践とそれに対するフィードバックと一体となった評価方法が開発され、活用され始めている。さらに、英国では Does の教育とその評価方法としてポートフォリオ評価を活用していることがよく知られている。一方、研究室配属もまた on-the-job training のひとつである。学習者が研究テーマに時間をかけて取り組み、教員が適切な指導とその評価を行うことができれば、臨床医学における臨床実習と同様に、基礎医学あるいは医学研究における質的教育を実現できる絶好の機会となる。Schön は、実践する過程で自分の経験を振り返り(省察)ながら、新しいことを見つけ、身につけ、成長を繰り返すことを reflection in action と名付け、それを行う専門家像として reflective practitioner (反省的实践家)を提唱した¹⁰⁾。目指すべき医師像が reflective practitioner であることはいうまでもない(図4)。診療や研究の現場の真っただ中で行われる質的教育、領域横断的教育・職種連携教育ならびに Does の教育は、医師としての基礎的・汎用的能力の修得を促進し、さらには reflective practitioner の育成に繋がると考えられる。

おわりに

診療現場の変貌に対応して、医学教育もその発想と手法を転換していく時期にさしかかっている。医師に求められる基礎的・汎用的能力の育成の観点からは、卒前医学教育での診療参加型臨床実習(クリニカル・クラークシップ)ならびに研究室配属における、質的教育、領域横断的教育・職種連携教育、ならびに Does の教育が重要な鍵を握っている。それらを効果的に実施できる適切な指導方法ならびに評価方法の開発と導入に今後努めていく所存である。

文 献

- 1) 赤池雅史：徳島大学の医学教育を考える－臨床医学教育－. 四国医学雑誌, 63 : 5-10, 2007
- 2) Akaike, M., Fukutomi, M., Nagamune, M., Fujimoto, A., et al.: Simulation-based Medical Education in Clinical Skills Laboratory. J. Med. Invest., 59 : 28-35, 2012
- 3) 赤池雅史：後期専門研修医の教育のあり方. 日臨麻会誌, 31 : 916-921, 2011
- 4) 中央教育審議会, 学士課程教育の構築に向けて(答申), 平成20年12月24日
- 5) Reader, T., Flin, R., Lauche, K., Cuthbertson, B. H.: Non-technical skills in the intensive care unit. Br. J. Anaesth., 96 : 551-559, 2006
- 6) Groopman, J.: How doctors think, Houghton Mifflin Harcourt, Boston, Massachusetts, 2007; 美沢恵子(訳): 医師は現場でどう考えるか, 石風社, 福岡市
- 7) 野中郁次郎, 竹内弘高: 知識創造企業, 東洋経済新報社, 東京, 1996
- 8) Dent, J. A., Harden, R. M.: A practical guide for medical teachers. Elsevier Inc, Amsterdam, 2005; 鈴木康之, 錦織宏(訳): 医学教育の理論と実践, 篠原出版新社, 東京, 2010, pp. 186-198
- 9) Miller, G. E.: The assessment of clinical skills/competence/performance. Acad. Med., 65 : S63-67, 1990
- 10) Schön, D.: The Reflective Practitioner, How Professionals Think In Action, Basic Books, N.Y., 1983



図4. 目標とする医師像としての reflective practitioner (反省的实践家)
Schön は、自分の経験を振り返り(省察)ながら、新しいことを見つけ、身につけ、実践する専門家像として reflective practitioner (反省的实践家)を提唱した。この専門家像は目標とすべき医師像と一致する。

Medical education for developing basic and generic skills

Masashi Akaike

Department of Medical Education, Institute of Health Biosciences, University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The major kinds of basic and generic skills include skills for communication and problem solving, attitudes for team work, leadership, ethics, social responsibility and continuing learning, as well as non-technical skills for medical safety such as situation awareness, decision-making and stress management. “The practice of medicine is an art, based on science.” is a famous quote of Dr. William Osler. Basic and generic skills as well as professionalism are major parts of the “art”. However, it is becoming difficult for residents to learn these skills naturally after graduation of medical school in Japan because they receive clinical training by rotating the specialized department in a short period. Therefore, in the undergraduate education, medical students should learn basic and generic skills as “Does” level in Miller’s pyramid of clinical competence. On-the-job training such as a clinical clerkship in a health care facility or a research work in a laboratory is expected to be effective for the education for basic and generic skills.

Key words : medical education, basic skills, generic skills, clinical competency

総説 (教授就任記念講演)

心筋血流 SPECT と冠動脈 CT の融合画像

大塚 秀 樹

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部画像情報医学分野

(平成25年3月21日受付) (平成25年3月22日受理)

はじめに

循環器疾患の画像診断においては胸部単純 X 線検査, 冠動脈造影検査 (coronary angiography, CAG) をはじめ, 超音波検査, 核医学検査, CT (computed tomography), MRI (magnetic resonance imaging) などさまざまなモダリティーが疾患や適応によって用いられている。胸部単純 X 線検査は汎用性が高く, 胸部全体を 1 枚の画像で観察でき, CAG は冠動脈形態を直接観察可能で, 検査に続いて percutaneous coronary intervention (PCI) などの血行再建術を施行することができる。超音波検査は放射線被ばくを伴わず, 繰り返しベッドサイドでも施行でき, 壁や弁の動きの観察, 左室内腔容積や駆出率の測定など機能評価に優れている。核医学検査は心筋血流や脂肪酸代謝, 心交感神経など他のモダリティーでは得難い機能・代謝情報が得られ, 特に血流シンチグラフィの歴史は古く, エビデンスも豊富である。形態評価に優れる CT, MRI は CT の多列化や心電図同期併用シーケンスの開発など機器の進歩と相まって急速に循環器領域でもその適応が広がってきている。虚血性心疾患においても冠動脈 CT が積極的に用いられるようになってきているが, 心筋血流や生存能 (バイアビリティ) 評価においては核医学の有用性が高いことには変わりはない。日常診療において冠動脈 CT や CAG で得られる形態情報と核医学検査で得られる機能・代謝情報が一致しない症例や, 冠動脈虚血の責任血管同定に苦慮する症例を経験することが少なくない。機能・代謝画像と形態画像の融

合画像 (fusion image) は腫瘍検査においては FDG-PET/CT 検査が腫瘍の糖代謝と形態の融合画像検査として重要な検査となっている¹⁻³⁾。循環器領域においては2006年度米国核医学会 (SNM, Society of Nuclear Medicine) でチューリッヒ大学の Gaemperli らが64列マルチスライス CT で撮像した冠動脈 CT と心筋血流 SPECT (single photon emission CT) の融合画像についての発表で“Image of the Year”を受賞し⁴⁾, この前後から画像表示・解析ソフトの研究, 臨床的有用性の検討が世界中で行われている^{5,6)}。

徳島大学病院でも2012年4月に320列 MDCT (multi-detector CT) と画像解析ソフトウェアが導入され, CT 部門で撮像された冠動脈 CT と核医学検査部門で施行した心筋血流 SPECT との融合画像作成が可能となった。本稿では心筋血流 SPECT, 冠動脈 CT (coronary artery CT, CACT) について概説し, その融合画像 (SPECT/CACT) について当院での経験も併せてその有用性と将来展望について述べる。

心筋血流シンチグラフィ (心筋血流シンチ)

循環器診療でエビデンスの確立した有用性の高い検査である。心臓核医学検査ガイドライン (2010年改訂版) では①虚血性心疾患における心筋血流イメージング, ②心筋バイアビリティの診断, ③心筋血流シンチグラフィによる予後評価・リスク層別化, ④血行再建術後の治療効果判定, の項目でエビデンスクラス分類 Class I,

レベル分類 Level B とされている。このガイドラインの安定狭心症の診断において負荷心筋 SPECT は、運動負荷心電図の Duke スコアで中程度リスクに層別化された群に施行することが推奨されている。

放射性薬剤

心筋血流製剤には塩化タリウム ($^{201}\text{TlCl}$) とテクネシウム製剤 ($^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$ (TF), $^{99\text{m}}\text{Tc-sestamibi}$ (MIBI)) がある。塩化タリウムの歴史は古く、エビデンスも豊富で、負荷時に1回投与することにより負荷像が得られ、その3-4時間後に安静像を得ることができるというメリットがあるが、被ばくが大きいことが問題となる。一方テクネシウム製剤は負荷時、安静時ともに放射性薬剤を投与する必要があるが、タリウムに比べてガンマ線のエネルギーがデータ収集に適しているため分解能が高く、また半減期が6時間と短い(タリウムの半減期は73時間)ため患者被ばくはタリウムの1/2以下である。徳島大学病院では虚血評価目的の心筋血流シンチ検査ではテクネシウム製剤を用いている。負荷、安静の順に行う1日法で、安静時に負荷時の3倍程度のテクネシウムを投与することにより、負荷時に投与した放射性薬剤の影響を考慮する必要はなくなる。テクネシウムの投与総量は1000MBq程度(安静時200-250MBq程度、負荷時750-800MBq程度)である。

負 荷

虚血を検出するための負荷方法は運動負荷と薬剤負荷がある。運動負荷はエルゴメータあるいはトレッドミルを用いて生理的に心筋需要を増加させ、負荷終了基準も確立されているが、下肢痛などにより運動そのものが困難で、十分負荷がかけられないことも多い。一方薬剤負荷は均一な負荷をかけることができるが、投与禁忌や前処置に注意が必要である。当院では薬剤負荷の第一選択として心筋負荷専用薬剤であるアデノシン製剤(商品名:アデノスキャン)を用いている。薬剤の作用機序か

ら気管支喘息患者には禁忌であり、またカフェインが効果に拮抗するため、検査前日18時以降のお茶、コーヒー、紅茶などは摂取しないよう患者に説明している。また運動負荷の予定となっても、実際負荷が十分かけられなかった場合には薬剤負荷に変更して検査が行えるように、薬剤負荷と同じ前処置の説明をしている。

冠動脈 CT

320列 MDCT (multi-detector row CT) (Aquilion One, 東芝社製)を用いて撮像している。管電圧120kVで、線量は自動制御できる Auto Exposure Control (AEC) を用い、体軸方向に volume scan で約16cmを一回転で撮像できる。呼吸停止・心電図同期下で350-370mgI/mlの高ヨード濃度造影剤を急速静注し、50mlの生理食塩水をフラッシュしている。冠動脈 CT では形態評価に加え、プラーク性状をその CT 値から類推でき、安定プラークと不安定プラークの区別が可能とされている。

心筋血流 SPECT と冠動脈 CT の融合画像

心筋血流 SPECT と冠動脈 CT の融合画像を得るにはハードウェアフュージョンとソフトウェアフュージョンの2つの方法がある。

- 1) SPECT/CT 複合機(ハイブリッド)を用いる: SPECT と CT で位置情報を共有するので、位置合わせが容易で精度も高く、また吸収補正が可能であるというメリットがある。しかし SPECT/CT 複合機の臨床現場での普及が進んでいるが、まだ広く用いられているとはいえない。また多列 CT を搭載しているが、冠動脈 CT 撮像に適している64列以上の MDCT 搭載機はほとんど普及していない。
- 2) 心筋血流 SPECT および冠動脈 CT 画像をそれぞれ専用装置で撮像し、ワークステーション上で専用ソフトウェアを用いて融合画像を作成する: 症例の選択が自由で、装置ごとの検査枠の自由度が高く、検査のスループットがよいというメリットがある。

いずれの方法を用いても、SPECT は自然呼吸下ですべての心時相を収集し、冠動脈 CT では呼吸停止下で拡張中期や収縮末期の指定する心時相を撮像しているので、両画像の輪郭は完全には一致しない。

解析の実際と画像表示

徳島大学病院では画像解析ソフト SYNAPSE VINCENT（富士メディカルシステム）を用いて心筋血流 SPECT と冠動脈 CT の融合画像を作成している。冠動脈 CT 解析は診療放射線技師、循環器内科医、放射線診断医により行われている。融合画像作成は診療放射線技師、核医学専門医により行い、作成した画像・解析結果は PACS 経由で当該 CT 検査ファイルに保存し、任意に参照可能である。

実際の解析は SYNAPSE VINCENT 上で対象となる冠

動脈 CT 検査と核医学検査を選択することから開始する。両画像の重ね合わせは自動であるが、視覚的に確認し、調整が必要な場合は手で最終調整を行う（図 1）。多数の画像表示が可能である（図 2，3）。断層面での融合画像、冠動脈+SPECT データを左室表面に投影、

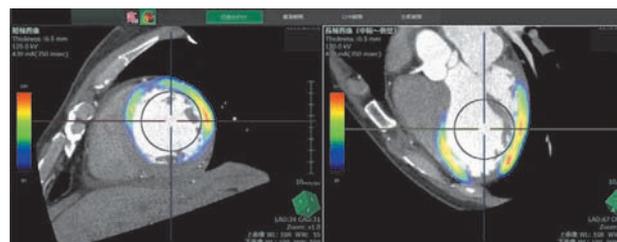


図 1 融合画像作成は断層像どうしの重ね合わせから開始する。自動的に CT 画像と核医学画像を重ね合わせた断層像として表示されるが、最終確認は視覚的に行い、必要があればカーソルを操作して微調整を行う。カラー表示されているのが心筋血流シンチ。

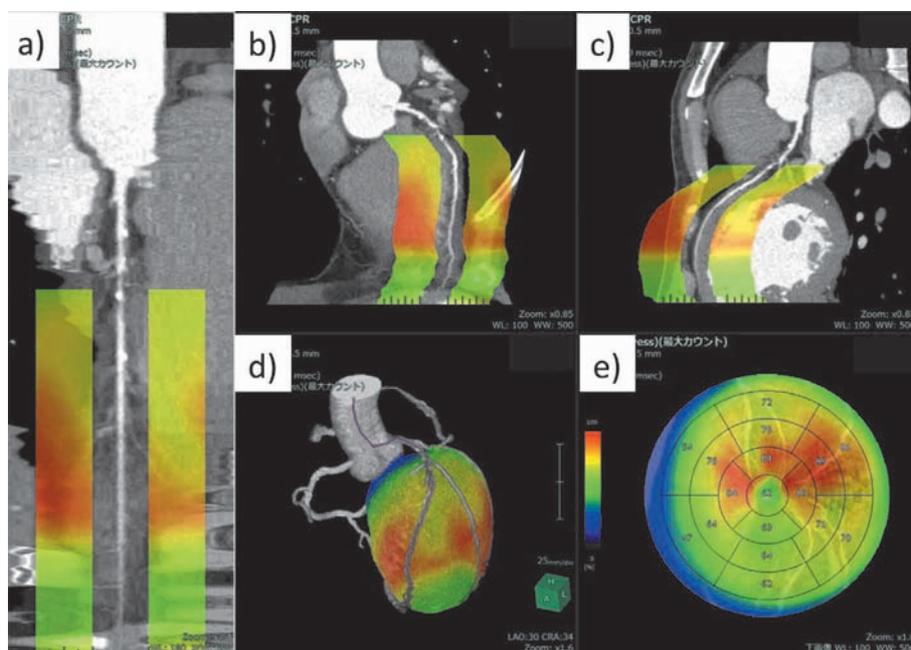


図 2

- a) 冠動脈を直線状に引き伸ばし（ストレッチ・ストレート）、その灌流域の血流（心筋シンチ）を帯状にカラー表示したもの。
- b) 冠動脈の走行に沿うように再構成し、その灌流域の血流もこれに沿って表示したもの。冠動脈ごとの詳細で正確な評価が可能である。
- c) b) と同様。
- d) CT 画像の心筋表面に SPECT データを投影し、冠動脈樹と重ね合わせた画像で、任意の方向から観察可能。虚血の範囲・程度の視覚的な把握が容易で、責任血管同定も正確にできる。
- e) SPECT データと冠動脈樹を同時に極座標表示した結果。

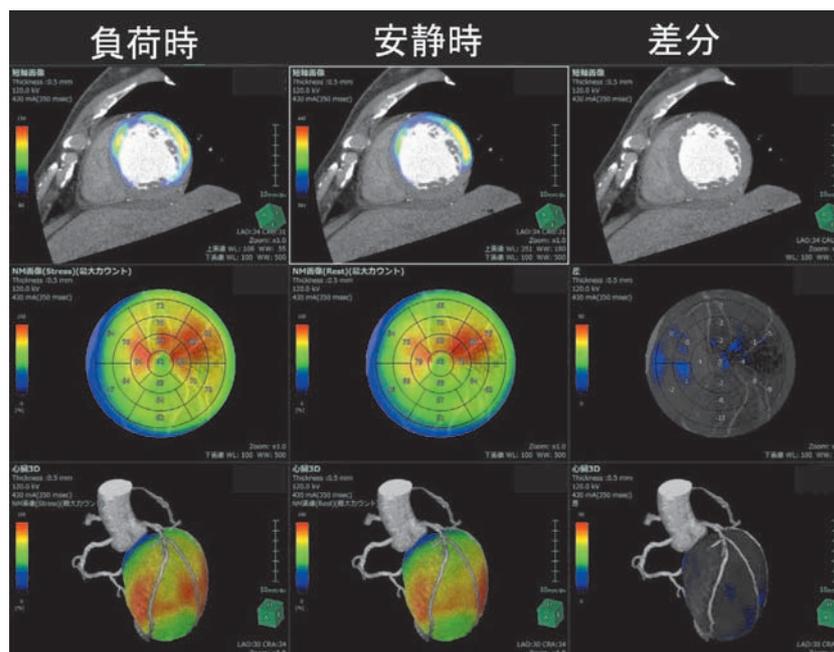


図3 負荷後・安静時・差分画像を断層像での重ね合わせ、極座標表示、3次元表示したもの。差分画像は心筋バイアビリティを示唆する reversibility を意味する。治療前後とその差分画像の表示も可能で、治療効果を視覚的に評価できる。3次元表示像は任意の方向に回転させながら観察することも可能である。

SPECT 極座標表示+冠動脈 CT、分枝ごとの表示、負荷後、安静時、reversibility 像を同一画面表示など。

まとめ

冠動脈疾患の治療で内科的治療か血行再建術かの選択においては「心筋虚血の有無と程度」をもとに評価することが重要である。心筋虚血の有無と程度は選択された治療の効果や予後と関連し、虚血の評価には核医学検査が重要な役割を果たしている。心筋の10%程度までの虚血では血行再建術より内科的治療の予後が良く、この虚血評価に心筋血流シンチが有用であることが報告されている⁷⁾。また日本人を対象とした大規模臨床試験 J-ACCESS (Japanese-Assessment of Cardiac Event and Survival Study by Quantitative Gated SPECT) で、心筋血流シンチはリスク層別化にも有用であると報告された。負荷心筋血流シンチが正常(虚血なし)の場合、心臓死・非致死性心筋梗塞・重篤な心不全(これら3つのイベントを major event と定義)の発症率は2.31%/3年

と低く、逆に負荷心筋血流シンチが高度異常の場合 9.21%/3年と、正常を示した患者の4倍以上の発症率であった⁸⁾。すなわち負荷心筋シンチにより心事故リスクの層別化が可能ということである。一方、冠動脈 CT は高い空間分解能で形態評価に優れ、従来の冠動脈造影検査より低侵襲で、冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドラインにも記載されている⁹⁾。冠動脈 CT の陰性的中率は高く、冠動脈 CT で狭窄の見られない場合の心事故リスクは非常に低いとされている。しかし冠動脈の高度石灰化例や不整脈患者ではアーチファクトのため内腔評価が困難となり、また腎機能低下患者には造影剤を用いることができないなどの欠点や改善すべき問題もある。

心筋血流 SPECT と冠動脈 CT の融合画像は、形態情報と機能情報(血流)の利点を共有でき、虚血領域の範囲・形状や程度の把握、冠動脈分枝ごとの虚血・バイアビリティ評価、虚血の責任血管同定に有用である。責任血管同定では多枝病変と冠動脈バイパス術後患者において特に有用性が高い。高位側壁病変や下後壁から側壁は

右冠動脈と左回旋枝の分水嶺領域では責任血管の同定に迷うことがあるが、融合画像では明瞭にかつ容易に同定が可能となる。また冠動脈バイパス術後では、血行動態が複雑となり、通常の冠動脈支配領域と一致しないような形状・分布の集積低下が見られることがある。このような場合でも血流低下あるいは欠損領域とその責任血管の解剖学的・形態的関連を直接観察できる融合画像の有用性が高い。また高度石灰化やモーションアーチファクトなどで内腔狭窄評価が困難な症例でも、心筋 SPECT と冠動脈樹の融合画像により、対象血管の狭窄の有無や程度を類推することができる。また治療後も冠動脈の解剖学的情報（冠動脈樹）は変化しないことがほとんどであるため、造影剤を用いる冠動脈 CT を繰り返し撮像することなく、治療前後の心筋 SPECT を治療前の冠動脈 CT と融合させることにより治療効果判定も可能である。

虚血性心疾患において適切な治療を施行するためには冠動脈形態だけでなく、心筋血流評価が重要である。心筋血流 SPECT/CACT はこれを同時にかつ明瞭に表示・評価でき、臨床有用性はますます高くなっていくと思われる。今後も検討を重ね、診療に役立つ画像診断を目指したい。

謝 辞

徳島大学病院核医学部門・循環器画像ラボの皆様、佐田政隆教授をはじめ循環器診療をされている皆様、このような機会をいただきました徳島医学会関係の皆様、厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Otsuka, H.: The utility of FDG-PET in the diagnosis of thymic epithelial tumors. *J. Med. Invest.*, 59(3-4): 225-34, 2012
- 2) Toba, H., Sakiyama, S., Otsuka, H., Kawakami, Y., *et al.*: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography is useful in postoperative follow-up of asymptomatic non-small-cell lung cancer patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.*, 15(5): 859-64, 2012
- 3) Otomi, Y., Otsuka, H., Morita, N., Terazawa, K., *et al.*: Relationship between FDG uptake and the pathological risk category in gastrointestinal stromal tumors. *J. Med. Invest.*, 57(3-4): 270-4, 2010
- 4) 2006 Image of the Year: Focus on Cardiac SPECT/CT. *NEWSLINE, J. Nucl. Med.*, 47(7): 14N-15N, 2006
- 5) Matsuo, S., Nakajima, K., Akhter, N., Wakabayashi, H., *et al.*: Clinical usefulness of novel cardiac MDCT/SPECT fusion image. *Ann. Nucl. Med.*, 23(6): 579-86, 2009
- 6) 後藤義崇, 川崎友裕, 福山尚哉, 新谷嘉章 他: 心筋 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) と心臓 Computed Tomography (CT) を用いた Fusion 画像による虚血性心疾患診断の有用性. *J. Cardiol. Jpn. Ed.*, 6: 19-25, 2011
- 7) Hachamovitch, R., Hayes, S. W., Friedman, J. D., Ishac Cohen, I., *et al.*: Comparison of the Short-Term Survival Benefit Associated With Revascularization Compared With Medical Therapy in Patients With No Prior Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. *Circulation*, 107: 2900-2906, 2003
- 8) Nishimura, T., Nakajima, K., Kusuoka, H., Yamashina, A., *et al.*: Prognostic study of risk stratification among Japanese patients with ischemic heart disease using gated myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 35(2): 319-328, 2008
- 9) 冠動脈病変における非侵襲的診断法に関するガイドライン. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2007-2008年度合同研究班報告) *Circulation Journal*, 7(3), 2009

Fusion image of myocardial SPECT and coronary artery CT (SPECT/CACT)

Hideki Otsuka

Department of Medical Imaging, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

In the image diagnosis of circulatory diseases, various modalities such as chest X-ray (CXR) examination, coronary angiography (CAG), ultra sonography (US), nuclear cardiology, CT (computed tomography), MRI (magnetic resonance imaging), etc. are used depending on the disease and the application thereof. CXR has high versatility and enables observation of the entire chest with one image, while CAG enables direct observation of the coronary artery shape and can be used to carry out revascularization such as percutaneous coronary intervention, etc. following inspection. US is not associated with radiation exposure, it may be repeatedly carried out at bedside, and excels at functional evaluations such as observing the movement of walls and valves, measuring the left ventricular volume, ejection fraction, etc. Function/metabolism information that is difficult to obtain using conventional modalities such as myocardial blood flow and fatty acid metabolism, cardiac sympathetic-nerve, etc. may be obtained by nuclear cardiology; specifically, myocardial perfusion scintigraphy has a long history and abundant evidence. The application of CT and MRI which excel at morphological evaluation are rapidly spreading with the advancement of machines such as those with multi-detector row CT, the development of ECG gated sequence, etc. Coronary artery CT is becoming actively used in ischemic heart disease as well; however, the efficacy of nuclear medicine is still high in terms of myocardial perfusion and viability evaluation. When ischemia is observed on myocardial blood flow scintigraphy during routine medical care, it is not rare to struggle in identifying the culprit coronary artery. FDG-PET/CT are important regarding the fused image of function/metabolism images and morphological images upon tumor examination. Investigations into the circulatory organ region are gradually advancing with research and the development of image displaying/analyzing software.

320-MDCT and heart analyzing software were introduced to Tokushima University Hospital in April, 2012, making possible the creation of fused images of the coronary artery CT and myocardial perfusion single photon emission CT (SPECT). Thereby, the coronary artery shape and myocardial perfusion may be displayed and observed on the same image, allowing more simple and accurate identification of the culprit blood vessel and evaluation of the range and shape of ischemia. In this report, we hereby review the myocardial perfusion SPECT and coronary artery CT, and describe the usability and future outlook of fused images together with our experience at our institute.

Key words : myocardial perfusion image, SPECT, coronary CT, fusion

総 説 (教授就任記念講演)

難治性呼吸器疾患の分子病態解明と新規治療法の開発

西 岡 安 彦

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野

(平成25年4月1日受付) (平成25年4月5日受理)

はじめに

呼吸器疾患には、悪性疾患である肺がんに加え、良性肺疾患の中にも予後不良の急性・慢性疾患が数多く存在する。実際に WHO から発表されている2020年の世界の予測10大死因には、COPD (慢性閉塞性肺疾患), 肺炎, 肺がん, 結核の4つの呼吸器疾患が位置付けられている¹⁾。特に肺がんは本邦における悪性腫瘍による死因の中では最も多く、2011年の死亡者数は年間7万人以上である。一方、特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) の一つである特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は良性肺疾患でありながら5年生存率が約30%であり、肺がんにも匹敵する予後不良の疾患である。これらの難治性呼吸器疾患に対

する新規治療法の開発には、疾患の細胞分子病態解析を基にした新たな治療標的分子の同定が重要となる。本稿では、このような難治性呼吸器疾患に対するこれまでの筆者らの細胞分子病態に関する基礎的研究の一端を紹介し、今後の展望について概説する。

肺がん転移モデルと臓器特異的転移メカニズム

肺がんは診断時に70%以上症例で転移を認め、その転移は多臓器にわたることが特徴である (図1)²⁾。転移を有する肺がん症例の予後は不良で、平均生存期間も1年未満であることが多い。従って、転移の克服が肺がん患者の予後を改善するための重要な課題である。筆者らは、これまでに SCID マウスを用いたヒト肺がんの多臓

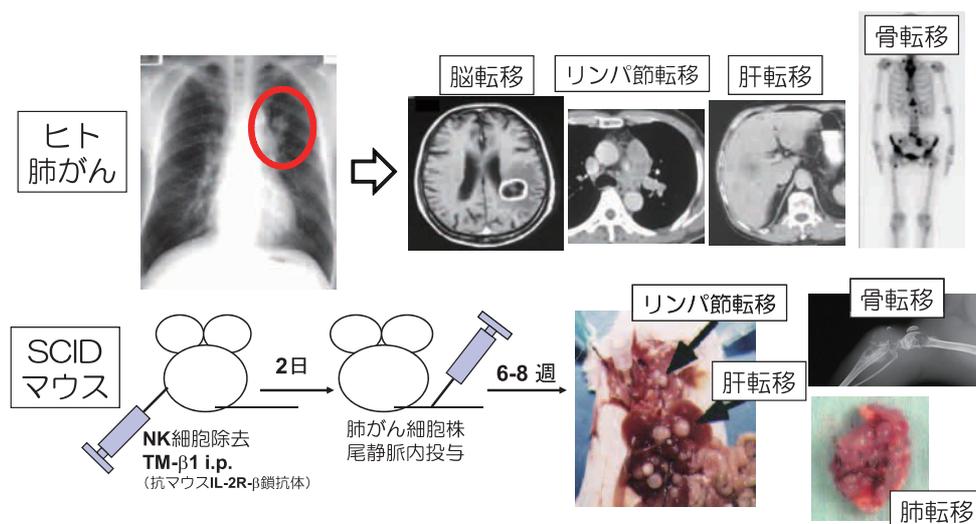


図1 肺がんの多臓器転移と多臓器転移モデル

ヒト肺がんでは初診時に約70%の症例で転移を認め、多くの症例で転移は多臓器に生じる。SCID マウスのNK細胞を除去後、ヒト肺がん細胞株を尾静脈から静脈内投与することで多臓器にわたる転移モデルが作成できる。

器転移モデルを作製し、転移メカニズムの解析を行ってきた。一方、近年がんの個別化医療の概念に基づき、肺がんにおいても数多くの臨床試験が行われた結果、oncogenic driver mutationの同定と、それに基づく分子標的治療薬の選択が、従来から使用されてきた抗がん剤による治療より有効であることが示されつつある。特に、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) のチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor: TKI) である gefitinib や erlotinib では、1次治療における抗がん剤との比較試験から有意に無増悪生存期間 (progression free survival: PFS) を延長することが報告されている^{3,4)}。一方、がん転移に対する治療を考えた場合、臨床的には有用性を証明し難いとする考えから薬剤開発という面では大きな進展がみられていなかった。しかしながら、近年骨転移特異的治療薬としてビスフォスフォネート製剤に加え、receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) を標的とした抗体製剤 denosumab が日本でも承認され、実施臨床で使用されるようになってきている。この事実は、がん転移に対する治療においても個々の臓器ごとに特異的な治療戦略を取ることで、臨床的に有用な薬剤開発が可能であるということを示しており、臓器別という視点からの個別化医療とも考えられる。今後骨転移に留まらず、臓器特異的がん転移治療薬という視点からの薬剤開発が、がん治療薬開発の一つの方向性として注目されるかもしれない。筆者らが使用している SCID マウスモデルの大きな特徴は多臓器転移モデルであるという点にあり、同時に複数の臓器転移を解析できる利点がある。この利点を生かすことで個々の臓器転移特異的な標的分子の探索が可能である。

Notch シグナルは、細胞の生存、増殖、分化に重要な役割をしている。Notch には、Notch1~4の4つのレセプターが知られており、そのリガンドはDeltaファミリーであるDelta-like (Dll)1, Dll3およびDll4とJaggedファミリーであるJagged1およびJagged2の5つが報告されている⁵⁾。Notch シグナルの肺がん転移に及ぼす作用を検討するため、小細胞肺がん細胞株にマウス Dll4とヒト IgG1のFc部分を結合させた融合蛋白を過剰発現させることにより、Notch シグナルの阻害を試みた。既に同様のアプローチにより、腫瘍細胞へのDll4-Fcの過剰発現が機能不全の血管を形成することにより腫瘍増殖を抑制することが報告されている⁶⁾。小細胞肺がんの細胞株SBC-3およびH1048にレトロウイルスシステムを用いてDll4-Fcの強制発現株を作製し、SCIDマウスの尾静脈より静脈内投与することにより臓器転移を検討した。その結果、Dll4-Fc強制発現株はコントロール株に比べて有意に肝転移が減少した(表1)⁷⁾。そこでDll4-Fcによる肝転移抑制メカニズムの検討を行うため、Dll4-Fc遺伝子導入株とコントロールベクター導入株の遺伝子発現を定量的RT-PCR法にて比較検討した。その結果、Dll4-Fc遺伝子導入株では、CXCR4, S100A4, MMP1, SERPIN1といったNF- κ Bにより制御を受ける分子の発現抑制が観察された。さらに免疫沈降とWestern blottingによりNotch1とNF- κ B分子の細胞内での結合が確認された。以上から、Notch1/Dll4/NF- κ B経路と肝転移は直接あるいは間接的に関連しており、Notch1/Dll4/NF- κ B経路が肝転移制御の標的となる可能性が示唆された。

一方、マクロファージの遊走および活性化因子であるmacrophage-stimulating protein (MSP-1)⁸⁾を小細胞肺

表1 Dll4-Fc 遺伝子導入による小細胞肺がんの肝転移抑制

Cell line	Incidence	Liver weight (g)	Number of metastatic colonies*		
			Liver	Kidney	Lymph node
SBC-3-vector	7/7	2.6(1.6-5.4)	15.6(2-43)	4.0(0-11)	2.1(1-3)
SBC-3-Dll4-Fc	9/9	1.3(1.1-1.5) ^a	4.0(1-8) ^b	2.8(0-5)	2.0(1-3)
Cell line	Incidence	Liver weight (g)	Number of metastatic colonies*		
			Liver	Kidney	Bone
H1048-vector	6/6	1.1(0.8-1.4)	4.8(2-7)	59.8(39-77)	9.5(8-12)
H1048-Dll4-Fc	7/7	0.8(0.6-1.1)	1.6(1-3) ^c	49.9(19-84)	7.7(3-14)

ヒト小細胞肺がん細胞株SBC-3およびH1048に、レトロウイルスを用いてDll4-Fcの遺伝子導入を行い、強制発現株を作製した。これらの細胞の臓器転移をSCIDマウスモデルで検討した。

*Values are the mean (minimum-maximum).

^{a,c} $P < 0.05$, ^b $P < 0.001$,

がん細胞株に強制発現すると、肝転移が有意に増加する(表2)⁹⁾。興味あることに、DII4-Fcの遺伝子導入株においてもMSP-1遺伝子導入株においても多臓器転移の中で変化が認められたのは肝転移のみであり、骨転移や腎転移への影響は認められなかった。これらの事実は、DII4-FcおよびMSP-1が小細胞肺がんの転移の中で、特に肝転移にのみ影響を与える分子である可能性を示唆している。小細胞肺がんは化学療法や放射線療法に感受性の高いがんではあるが、早期に抗がん剤に対する耐性を獲得し、治療抵抗性となる症例がほとんどである。そのような中で、肺の原発巣は制御されているにもかかわらず、肝転移の制御が困難となり死亡される症例を比較的多く経験する。このような患者に対する有効な治療法

の開発のためにも、肝転移制御メカニズムのより詳細な検討が必要である。

IPFの細胞分子病態と新規治療法開発

IPFは、原因不明の間質性肺炎IIPsの中で最も多く、予後不良の難病である。IPFの細胞分子病態においては従来から慢性炎症が重要視されてきたが、2000年代初頭から慢性炎症というよりはむしろ繰り返す肺胞上皮傷害とその異常修復が疾患の本態であるとする仮説が支持されるようになってきた(図2)¹⁰⁾。この異常修復の過程で中心的な役割を果たしている細胞が肺線維芽細胞であり、その増殖、分化、細胞外基質の産生に対して直接作

表2 MSP 遺伝子導入による小細胞肺がんの肝転移増強効果

Cell line	Incidence	Liver weight(g)*	Number of metastatic colonies*		
			Liver	Lung	Bone
SBC-5	6 / 6	1.3(1.0-2.2)	70(50-136)	29(15-48)	6(4-8)
SBC-5-Vector	8 / 8	1.5(1.2-2.4)	66(32-133)	26(8-54)	4(3-6)
SBC-5-MSP	7 / 7	1.5(1.3-1.9)	107(59-139)**	24(10-47)	5(3-7)

Cell line	Incidence	Liver weight(g)*	Number of metastatic colonies*		
			Liver	Kidney	Bone
H1048	6 / 6	0.9(0.6-1.1)	9(5-14)	24(11-30)	3(1-5)
H1048-Vector	6 / 6	1.0(0.7-1.5)	8(2-15)	31(19-36)	5(3-6)
H1048-MSP	8 / 8	1.2(0.8-1.5)	22(9-32)**	29(15-43)	3(1-6)

ヒト小細胞肺がん細胞株SBC-5およびH1048に、レトロウイルスを用いてMSPの遺伝子導入を行い、強制発現株を作製した。これらの細胞の臓器転移をSCIDマウスモデルで検討した。
 *Values are the mean (minimum-maximum).
 **P<0.05

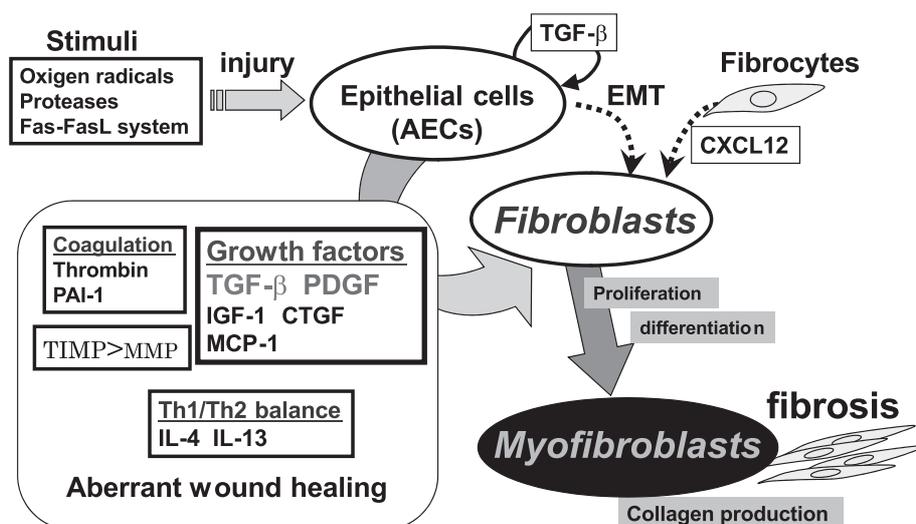


図2 特発性肺線維症 (IPF) の細胞分子病態

用する増殖因子が治療標的候補として検討されている。実際に IPF に対する抗線維化薬の開発においても、増殖因子レセプターに対するマルチキナーゼ阻害薬である Nintedanib (BIBF1120) の国際共同第Ⅲ相臨床試験が進行中である。

一方、近年肺線維芽細胞の起源に関心が注がれるようになってきた。これまでは線維化肺を構成する肺線維芽細胞は、間葉系細胞から分化した肺常在の線維芽細胞と考えられており、その表現型に heterogeneity が存在するものの、線維芽細胞の由来という観点からの議論はなされてこなかった。しかし、2004年以降、新しい肺線維芽細胞の起源として、骨髄由来の線維細胞 (fibrocyte) および上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) による肺線維芽細胞の存在が相次いで報告され^{11,12)}、肺線維芽細胞は複数の起源が存在すると考えられるようになった (図3)¹³⁾。現在、臨床検体を用いた検討も含め、個々の線維芽細胞の役割について検討が進められている。

Fibrocyte は骨髄由来のコラーゲン産生細胞として 1994年に同定された新しい細胞であり¹⁴⁾、マクロファージと線維芽細胞の両方の性格を有する細胞と考えられている。Fibrocyte は循環血液中から肺へ遊走し、細胞外基質を産生することで肺の線維化に関与すると考えられている。一方、fibrocyte は増殖因子を含むサイトカイン、ケモカインの分泌能が高い¹⁵⁾。筆者らは、ヒト末梢血由来 fibrocyte を用いて、fibrocyte が分泌する増殖因子の役割について *in vitro* で検討し、これらの増殖因子

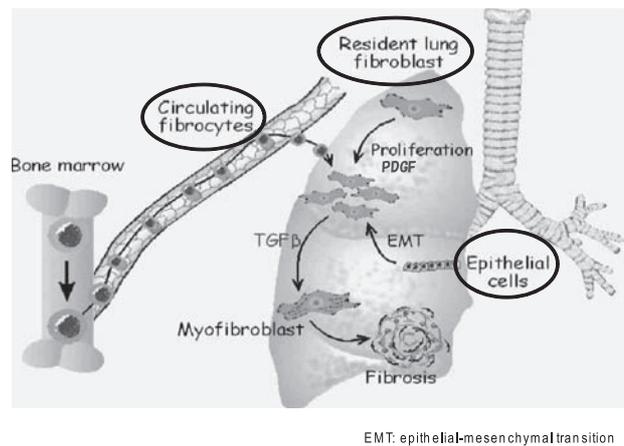


図3 肺線維芽細胞の起源¹³⁾

肺線維芽細胞の起源として、肺常在の resident fibroblast に加え、circulating fibrocyte 由来の線維芽細胞、epithelial mesenchymal transition 由来の線維芽細胞が報告されている。

産生を介して線維芽細胞の増殖・分化を促進することを確認した¹⁶⁾。従って、肺線維化における fibrocyte の役割については、①コラーゲンなどの細胞外基質産生、②サイトカイン・増殖因子などの液性因子産生、③筋線維芽細胞への分化の3つの作用による肺線維化促進作用が考えられる (図4)。抗線維化薬 Nintedanib の標的分子は、platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) のレセプターであることから、治療薬としての抗線維化メカニズムの一つとして、fibrocyte から産生される増殖因子の関与についても検討が必要である。

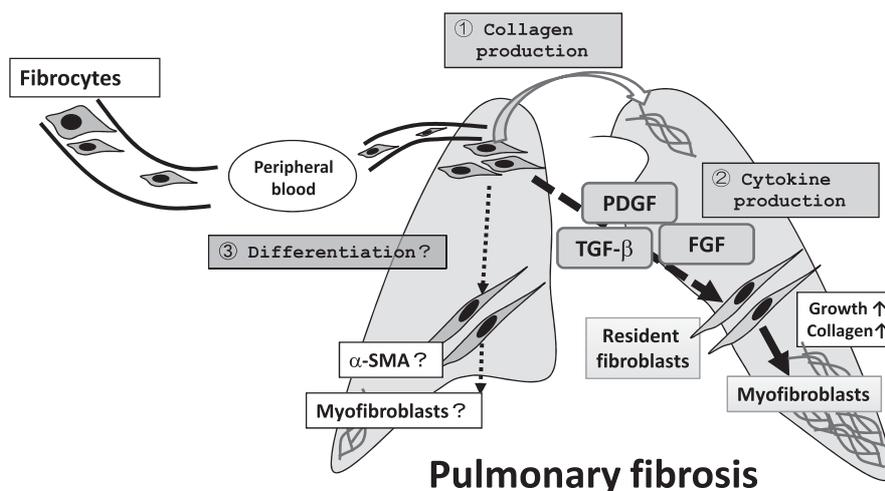


図4 肺線維症における fibrocyte の役割

肺へ遊走した fibrocyte には、①コラーゲンなどの細胞外基質産生、②サイトカイン・増殖因子などの液性因子産生、③筋線維芽細胞への分化の3つの作用による肺線維化促進作用が考えられる。

おわりに

難治性呼吸器疾患として、筆者らが検討を進めている肺がんとIPFについて最新の話題を中心に紹介した。肺がんはもちろんIPFにおいても近年多くの臨床試験が展開されている。できる限り迅速に臨床へ研究成果を還元するためには、基礎研究から臨床へ向けた一方向のトランスレーショナルリサーチではなく、臨床から基礎への逆方向のリバーストランスレーショナルリサーチも取り入れ、効率よく成果を循環させながら研究を進めていくことが重要と思われる。

文 献

- 1) Murray, C. J. L., Lopez, A. D.: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of disease study. *Lancet*, **349**: 1498-1504, 1997
- 2) Sone, S., Yano, S.: Molecular pathogenesis and its therapeutic modalities of lung cancer metastasis to bone. *Cancer Metastasis Rev.*, **26**: 685-689, 2007
- 3) Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., *et al.*: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG 3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, **11**: 121-128, 2010
- 4) Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., Sugawara, S., *et al.*: Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.*, **362**: 2380-2388, 2010
- 5) Artavanis-Tsakonas, S., Rand, M. D., Lake, R. J.: Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science*, **284**: 770-776, 1999
- 6) Noguera-Troise, I., Daly, C., Papadopoulos, N. J., Coetzee, S., *et al.*: Blockade of Dll4 inhibits tumour growth by promoting non-productive angiogenesis. *Nature*, **444**: 1032-1037, 2006
- 7) Kuramoto, T., Goto, H., Mitsuhashi, A., Tabata, S., *et al.*: Dll4-Fc, an inhibitor of Dll4-Notch signaling, suppresses liver metastasis of small cell lung cancer cells through the downregulation of the NF-kappa-B activity. *Mol. Cancer Ther.*, **11**: 2578-2587, 2012
- 8) Skeel, A., Yoshimura, T., Showalter, S. D., Tanaka, S., *et al.*: Macrophage stimulating protein: purification, partial amino acid sequence, and cellular activity. *J. Exp. Med.*, **173**: 1227-1234, 1991
- 9) Sato, S., Hanibuchi, M., Kuramoto, T., Yamamori, N., *et al.*: Macrophage stimulating protein promotes liver metastases of small cell lung cancer cells by affecting the organ microenvironment. *Clin. Exp. Metastasis*, **30**: 333-344, 2013
- 10) Gross, T. J., Hunninghake, G. W.: Idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, **345**: 517-525, 2001
- 11) Hashimoto, N., Jin, H., Liu, T., Chensue, S. W., *et al.*: Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.*, **113**: 243-252, 2004
- 12) Kim, K. K., Kugler, M. C., Wolters, P. J., Robillard, L., *et al.*: Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops *in vivo* during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**: 13180-13185, 2006
- 13) Strieter, R. M., Mehrad, B.: New mechanisms of pulmonary fibrosis. *Chest*, **136**: 1364-1370, 2009
- 14) Bucala, R., Spiegel, L. A., Chesney, J., Hogan, M., *et al.*: Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol. Med.*, **1**: 71-81, 1994
- 15) Reilkoff, R. A., Bucala, R., Herzog, E.: Fibrocytes: emerging effector cells in chronic inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, **11**: 427-435, 2011
- 16) Abe, S., Okazaki, H., Kishi, M., Takezaki, A., *et al.*: Fibrocytes regulates lung fibroblast activation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **185**: A4460, 2012

Analysis of molecular pathogenesis of lung cancer metastasis and pulmonary fibrosis for development of novel therapy

Yasuhiko Nishioka

Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Respiratory diseases include several intractable diseases such as lung cancer and pulmonary fibrosis. Particularly, lung cancer is a leading cause of death among various cancers. The reason why lung cancer shows poor prognosis could be due to early and multi-organ metastasis. We have performed the research to explore the mechanisms involved in the metastasis using multi-organ metastasis model in SCID mice, which enable us to study the organ-specific mechanism of metastasis. On the other hand, idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) also shows the prognosis similar to lung cancer. The molecular pathogenesis in IPF is still unclear. Recent findings show the several origins of lung fibroblasts. Fibroblasts derived from circulating fibrocytes or epithelial-mesenchymal transition are thought to play a role in the fibrogenesis in the lungs. To analyze how these cells contribute to pulmonary fibrosis might lead to develop the novel therapy. Since many clinical trials are now going on worldwide for IPF, the forward and reverse translational research seems to be crucial to rapidly produce the outcome for patients.

Key words : respiratory disease, lung cancer, metastasis, pulmonary fibrosis, fibroblast

総 説

精神障害者のためのコンコーダンス・モデルに基づいた新しい看護面接

片岡三佳¹⁾, 谷岡哲也²⁾, 友竹正人¹⁾

¹⁾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

²⁾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

(平成25年3月7日受付) (平成25年3月14日受理)

日本の精神保健施策は「入院医療中心から地域生活中心」へと移行し、精神科病院の機能の変化が求められており、看護者の役割は大きい。看護は、ひとりひとりの人間の健康な生活の維持にその本来の役割があり、個人にそなわっている生命力・治癒力を最大限に引き出し、最善のかたちで活かすことができるように援助することである。そのような看護面接を実践するためには、①コンコーダンス・モデルに基づくこと、②精神障害者の発言を促す場面の設定と思いを引き出すコンコーダンス・スキルの活用、③精神障害者の能力、環境、願望が含まれる生活に着目するストレングス・アセスメントシートを活用することが有用である。本稿では、医学と生活の両面に対する知識・スキルをもっている看護の強みを活かした新しい看護面接について述べた。

はじめに

日本の精神保健・医療・福祉施策は「入院医療中心から地域生活中心」へと移行している¹⁾。2009年9月、厚生労働省「今後の精神保健医療福祉のあり方等に関する検討会」の報告書において、精神保健医療福祉の更なる改革に向けて「地域生活支援体制の強化」及び「普及啓発の重点的実施」等が改革の基本的方向性として示された。また、2011年には精神疾患が「5大疾患」に位置づけられ、国民に広く関わる疾患として重点的な対策とされた。加えて、「今後の精神保健医療福祉のあり方等に関する検討会(2009)」に続く「新たな地域精神保健医療体制の構築に向けた検討チーム(2010～)」での取り

組みもあり、精神障害者の地域生活移行支援がすすめられている。しかし、未だに精神科病院の入院患者総数は22.4万人で全入院患者の16.7%を占め、精神科病院の退院患者平均在院日数は389日と他疾患と比して圧倒的に長期間に及んでいる²⁾。

日本においては、脱施設化の必要性が国内外から指摘されてきた³⁾。一般的に入院体験は患者に、退行、不安と恐怖などの心理的影響を及ぼし⁴⁾、入院が長期になるほど、未来の展望が開かれなことからくる不安、焦りといらだち、不信と怒り、現状受容と価値観の転換を迫られる⁵⁾。

Goffman⁶⁾は、社会学の視点から精神科病院の抱える問題を施設症として指摘した。精神科病院入院中の精神障害者は孤独で⁷⁾、疲労を伴っており、他者との接触を望みつつ、接触することへの恐れによる困難さを抱えている⁸⁾。精神病者として入院生活を余儀なくされたVincent Van Gogh 画伯の晩年の書簡から精神科病院への入院患者の心理を研究した高橋⁹⁾は、患者は病気自体もさることながら、それに伴う周囲からの孤立を恐れていることを指摘した。その他にも精神障害者にとって入院が与える生活能力低下の影響^{10,11)}も指摘されており、精神科病院の入院体験による患者の心理面、生活面への影響がある。このような背景のもと、精神科医療、とりわけ精神科病院の機能の変化が求められている。

精神科病院は一般診療科に比して医師の配置数が非常に少ないため、看護職員の果たす役割が大きい。看護は、ひとりひとりの人間の健康な生活の維持にその本来の役割があり¹²⁾、個人にそなわっている生命力・治癒力を最

大限に引き出し、最善のかたちで活かすことができるように援助することが重要である¹³⁾。また、精神障害者は疾病と障害を抱えており、それによる生活上の困難がある。したがって、看護者が患者の内面をより理解することで、より適切な治療的介入が可能になる¹⁴⁾。

しかしながら、精神障害の特徴として思考障害や認知機能障害、障害の非固定性、障害の無理解があり、そのため本人および支援者が共通の支援目標を保持しにくい¹⁵⁾。精神障害者と看護者のケアに対する認識には相違があり¹⁶⁾、患者の体験を理解することは難しい。そのため、看護者には患者の体験を、より正しく理解し、精神障害者が“その人らしい”生活を維持・向上するためには^{17,18)}、患者の障害にあわせて適切な援助を行うための精神科看護特有の技能が必要になる。

また、わが国においては疾病構造の変化により、病気の治癒ではなく慢性疾患としてコントロールしていく疾患が増加してきた。精神障害は慢性疾患であり、セルフケアを行うための治療枠組みにおいては、「治す—治療していただく」という治療者・患者関係ではなく、その疾患を患者が自らケアするための療養法を教え、患者が自己管理できるように支援する関係に変化させる必要がある¹⁹⁾。つまり、患者の生活に則した生活モデルの視点を取り入れることが重要となる。

生活モデルは、医学モデルが支配的なアメリカにおいて、1960年代以降、複雑で多様な生活問題に対する援助の社会的要請が高まり、1980年代に Germain と Gitterman によって提案された。生活モデルとは、人間と環境との相関関係と、それを基盤として展開される人間の日常生活の現実に着目した社会福祉援助を指す。社会福祉学を中心として発展してきた生活モデルは、現在その人が抱えている困難を、人、物、場所、組織、価値などの環境上の要素との相互作用によって生起する生活の問題として捉え、人間と環境との間に注目し改善・強化と適合を目指す特徴がある。

前述したように精神障害者は疾病と思考・認知機能の障害を抱えており生活上の困難をかかえている²⁰⁾。しかし、看護学は医学モデルを基盤に展開されてきた。脱施設化とノーマライゼーションの理念を具現するためには²¹⁾、医学モデルに基づいた患者の欠損部分を補完する

看護に偏重するだけでなく、生活モデルの考え方を融合した新たな支援が必要となる。

そこで、本稿では、看護面接を行うための基本的な考え方として、(1) コンコーダンス・モデル、(2) 精神障害者の発言を促す場面の設定と思いを引き出すコンコーダンス・スキル、(3) 精神障害者の能力、環境、願望が含まれる生活に着目するストレングス・アセスメントについて説明したうえで、(4) 医学と生活の両面に対する知識・スキルをもっている看護の強みを活かした精神障害者のためのコンコーダンス・モデルに基づいた新しい看護面接の必要性について述べることとする。

コンコーダンス・モデルとは

コンコーダンスは、1990年代半ばに、イギリスの保健省と英国王立薬剤師会が、患者の正しく服薬しない理由とその対策を探るための共同計画を立て、1997年に「コンプライアンスからコンコーダンスへ」と題する報告書²²⁾をまとめたところに始まる。コンコーダンスは、医師と患者は対等であり、患者は情報に基づいた自己決定ができることに特徴がある²³⁾。

コンコーダンス・モデルは、医療の専門家が患者の視点を引き出し、それを理解し、お互いに同じレベルで同意することで成り立っている。同じレベルでの同意が難しい場合は、「別の視点のまま、ひとまず治療を進める」ことに同意する。患者がすでに話合った問題についても、もう一度考え直すことを望んだ場合、医療専門家はいつでも患者の相談を受ける責任がある²⁴⁾。コンコーダンス・モデルで重要なことは、「最終決定権は患者にある」ことを認識することである。患者と医療専門家の間に意見の違いがあれば、まずはその違いを明確にし、意見の違いを尊重し合いながら、最終決定に至るまでの共同作業の過程である。それにより、当事者の能力、環境、願望が含まれている生活に寄り添うことができる。

現在、服薬行動で始まったコンコーダンスは、服薬行動のみならず医療の枠組み全体にも浸透し²⁵⁾、生活習慣の改善などその他の治療プロセスにも応用可能と考えられている²⁶⁾。また、コンコーダンス・スキルとして、2004年にイギリスの Gray と Robson が³⁾、地域の精神保

健看護師を対象に薬物療法に対する患者との面接をより効果的なものにするために面接技術を開発した。これは精神障害者のための動機づけ面接、認知行動療法、コンプライアンス・セラピーを基礎とした共同的・構造的・実践的な介入である。

コンコダンスは、日本の国民性や文化を考慮して改

編され、日本でも患者の気持ちに寄り添うため、患者との調和関係をめざすための専門的なスキルや介入を総称して、コンコダンス・スキル (Concordance Skills) として紹介されている。

コンコダンス・スキルは、6つの介入 (表1) と21のスキル (表2) で構成されている。患者の状況に応じ

表1. コンコダンス・スキルでの [6つの介入]

介入	内容
①コンコダンス・アセスメント	現在の内服薬の名前、服薬に対する考えや心配事、今までの飲み忘れ、対処方法、満足度、病気や治療に対する考えを丁寧に聞き、患者と医療者との治療観のギャップを知る。
②実践的問題の整理	当事者の言葉を使用して問題やゴールを記述する。積極的な解決方法をブレインストーミング (実現可能性に縛られない自由で幅広い意見の収拾を行い、統一意見や新視点を抽出する) し、良くない点・良い点を書き出し、最善の解決方法を探り、そのためのステップを整理する。
③振り返り	患者の治療観が、どのような体験から来ているのか、ストーリーを語ってもらう。また、「○○という体験をされたのですね…」と応答し、経験と経験、経験と感情の繋がりを共有する。
④両価性の探求	治療行動の多くには「利益と不利益」がある。当事者が気になる不利益やリスクを表明する機会をつくり整理する。不利益を話しきったところで、利益や可能性について聞く。
⑤信念と懸念についての会話	薬に対する信念や懸念の程度を数字で評価してもらう。信念の根拠やそれに反する事柄を考えてみるように励まし、再度、数字で評価する。
⑥先を見据える	当事者が達成したいと考えているゴールや潜在的なハードルを尋ね、描いている将来設計の計画達成のための資源はあるか、そのために薬や看護師の存在が活用できるか、有効と思う薬などを率直に質問する。

安保寛明, 武藤教志: コンコダンス—患者の気持ち寄りに添うためのスキル21, 医学書院, 2010. より作成

表2. コンコダンス・スキルでの [21のスキル]

基礎的スキル	1. 相手の用いている言葉を使う	患者自身が用いている言葉をそのまま用いて理解していることを伝えること。
	2. オープン・クエスチョン	患者に自由に話を展開してもらうために面接のはじめに多く用いる質問の仕方。
	3. クローズド・クエスチョン	「はい」「いいえ」あるいは単純な返答をしてもらうために用いる質問の仕方。
	4. 要約	相手の話す事柄のポイントを、論理構造や認知モデルで整理して、相手に返すこと。
	5. リフレーミング	患者の発言を、視点を変えて返すことで、相手が気づいていないができていた面を伝えること。
	6. リフレクション	患者の言語的・非言語的メッセージに応答すること。
	7. 支持と承認を示す	支持、褒める、労う、標準化、正当化すること。
かわりを進めるためのスキル	8. コラボレーション	一緒に意思決定をするために、協力をしてことに当たること。
	9. 反映的傾聴	患者が言いたいことを、患者の経験や話から抽出して返すこと。
	10. 面接を相互に関係づける	面接開始時には必ず前回の面接のポイントを伝えること。
	11. アジェンダの設定	面接の枠組みや手続きを決めること (話題、終了時間、頻度、日時など)。
	12. 柔軟に対応する	その日の患者の状態に応じて面接方法を柔軟に決定すること。
	13. 積極的な治療的スタンス	面接前に、言語的コミュニケーションに混乱をきたす症状への対応を優先すること。
	14. 個人の選択とその責任を強調する	正しい情報により治療に関する個人的な選択をするならば、それを患者自身が責任を持って実行することをサポートすること。
	15. コーピング・クエスチョン	困難な状況にありながらも患者自身が取り組んでいることを共有するために用いる質問の仕方。
鍵となるスキル	16. 患者の関心を維持する	患者がどれくらい会話に集中しているのかを注意して観察すること。
	17. 抵抗を最小限にとどめる	話し合いて患者が示す抵抗を表面化させて、面接テーマとすること。
	18. 矛盾を拡大する	患者の考えの中にある矛盾点に、注意を向けること。
	19. 情報を交換する	患者がすでに知っていることを尋ね、情報提供し、確認後、整理した内容を患者に返すこと。
	20. スケーリング・クエスチョン	現在の状態を0~10点、0~100%など数字の尺度を用いて評価すること。
	21. ミラクル・クエスチョン	患者の価値観や希望、解決像を明らかにするためにあえて「奇跡が起きたら」と極端に問いかけること。

安保寛明・武藤教志: コンコダンス—患者の気持ち寄りに添うためのスキル21, 医学書院, 2010. より作成

て選択する6つの介入には、問題を整理したり、現状を振り返ったり、行動に関与する自身の価値観を知ったり、希望を見出すことを通して、患者自身が自分の生活に対して現状や未来、資源を調和させていく。また、介入に必要な21のスキルは、基礎的スキル、かかわりを進めるためのスキル、鍵となるスキルの3要素で構成され²⁷⁾、患者の発言を促す場面の設定と患者の思いを引き出すコミュニケーション・スキルがある。

また、コンコダンス・スキルは患者の意欲を引き出すことのみならず、看護師のコミュニケーション・スキルが向上した結果、職務満足感の向上に寄与する²⁸⁾とも言われている。日本におけるコンコダンス・スキルに関する研究は始まったばかりで、主に服薬支援を中心にした精神科領域での事例研究²⁹⁻³⁵⁾が多いが、腎不全患者の支援に関する研究³⁶⁾など、他領域においてもその応用が始められている。

ストレングス・アセスメントとは

個人にそなわっている生命力・治癒力を最大限に引き出し、最善のかたちで活かすためには、患者の生活に着目する必要がある。人間の生活には、当事者の能力、環境、願望が含まれており、支援に向けてはコンコダンス・モデルに加えてストレングス・アセスメントを活用した介入が有効となる。

ストレング・アセスメントは、ソーシャルワークで強調されている技術である³⁷⁾。それまで支配的であった病理・欠陥視点を批判する立場として、アメリカのソーシャルワークの実践において、1980年代以降提唱されたストレングス理論にはじまる³⁸⁾。ストレングス (strength) とは、日本語では能力や才能、長所に相当する言葉で、その人に元来そなわっている力のことであり、その力を発揮できるよう援助することに重点をおくことである³⁹⁾。

1990年代、アメリカのRappら⁴⁰⁾は6つのケア原則を示し、精神障害者は回復し、生活を改善することができること、疾患ではなく個人の力、個人の願望と目標に焦点を当て、それを引き出すことで利用者の生活の質を高め、利用者・支援者双方がエンパワメントされるとした。精神障害者が望む回復を実現するためには、支援者は専

門家や家族、地域の協力を得て、個人が持っている力を引き出す支援⁴¹⁾を行わなければならない。

Rappのストレングス・アセスメントシートを表3に示す。ストレングス・アセスメントは、七つの生活領域（日常生活状況、経済/保険、職業/教育、社会的支援、健康、レジャー/余暇、精神性）と三つの時間的な配列（過去、現在、未来）に体系づけられている⁴²⁾。表に示すように、ストレングス・アセスメントでは対象者の生活と時間の流れが一目でわかるようになっており、現在の状態から始まり、個人の要望、資源が位置づけられている。個人の行動は、その人自身の歴史、現在の社会関係、そして成し遂げたいと思うビジョンの集合体によって影響を受けている⁴³⁾。

ストレングス・アセスメントシートの左側に位置する「現在の状態」の欄では、個人の能力と生活状況で使用した環境の資源を含んでおり、その人の願望を支援する際に、どのような動機づけが重要なのかを理解することに役立つ⁴⁴⁾。

中央の欄には、「個人の希望・願望」が位置づけられている。希望や願望は未来にも言及するとRappは述べている⁴⁴⁾。人間の希望や願望は、生きる源であり、能力を引き出す力である。この個人の希望や願望が中心にあることで、絶えず対象者中心を意識することができ、その人の能力を引き出すアセスメントになっている。

右側に位置する「資源（個人的・社会的）」の欄では、過去の状態を示すことにもなり、その人が過去に使っていた資源を理解する試みが行われる⁴⁴⁾。過去は対象者が体験してきた一つの資源として捉え、「何を利用したか、ストレングスは何か」という思考の枠組みを評価する。人生における多くの歴史を思い出すことは当事者のみならず支援者にとっても重要なことである。能力には環境と関わりながら積み重ねられた歴史があり、多くの場合、生産的であったり、地域生活がうまくいっていた時期がある。過去の出来事が目標への指針を示すことにもなり、医療専門家による当事者の限界設定を避けることに役立つ。

新しい看護面接

ここからは前述した医学と生活の両面に対する知識・

表3. Rapp によるストレングス・アセスメントシートへの記載例

ストレングス・アセスメント		
利用者の名前 _____	担当者 _____	
現在の状態： 今何が利用できるのか？ 今の私のストレングスは何か？	個人の希望・願望： 何を要望するのか？	資源（個人的，社会的）： 過去に何を利用したことがあるのか？ ストレングスは何か？
日常生活状況		
・身の回りのことは、だいたい自分でできる。 ・買い物に行くことができる。	・これからお母さん、妹と一緒に生活をしたい。 ・お母さんを助けたい。	・家族と一緒に生活をしていた。
経済／保険		
・親が安定した収入がある。	・アルバイトをしてみたい。	・家族所有の家がある。
職業／教育／専門的知識		
・わからないことを人に質問することができる。	・仕事をするために必要な知識や技術を得たい。	・県立高校を卒業した。
社会的支援		
・同室者とよく会話する。 ・思いを他者に伝えることができる。	・〇〇施設を利用したい。	・〇〇クリニックを利用した。
健康		
・体調で違和感がある時は医療者に自ら話しに来ることができる。	・健康でいたい。 ・嫌なことを言う声が消えて欲しい。	・入院前は母親が薬を管理していた。
レジャー／余暇		
・音楽が好き。 ・レクリエーション活動に積極的に参加する。	・友達を作りたい。	
精神性／文化		
・状況により衣服をかえることができる。 ・他者を褒めることができる。		
優先順位		
1. 仕事をするために必要な知識や技術を得たい。	2. アルバイトをしてみたい。	
3.	4.	
利用者のコメント	担当者のコメント	
利用者のサイン	担当者のサイン	

Charles A. Rapp & Richard J. Goscha : The Strengths Model Case Management with Psychiatric Disabilities, Second Edition. Oxford University Press, 2006 ; 田中英樹 (訳) : 精神障害者のためのケースマネジメント 第2版, 金剛出版, 2008, p136 を基に事例を加筆した。

スキルを活かした新しい看護面接の試案について説明する(図)。一般に面接は直接的な言語を媒介にして成立するものである。

精神科領域における看護面接を活用した介入には、統合失調症、うつ病患者や境界性パーソナリティ障害者への介入⁴⁵⁻⁴⁷⁾や先にも述べた服薬支援での介入があり、事例研究レベルではあるが、その有効性が示唆されている。

看護面接では看護の実際における患者との身体的接触

を介した触れ合いも含まれ、狭義の意味では一般に使われる面接という技法を用いて看護を行うものである。実際には1回に1時間程度患者と向き合って対話を行い、それを継続的に行うことを意味する⁴⁸⁾。

精神障害者と看護者が重要と認識していたケアは「説明」と「傾聴」である¹⁶⁾。しかし、認知・思考面での障害を持ちやすい精神障害者にとって、看護者が精神障害者に重要なことを「説明」したり、精神障害者の話を「傾

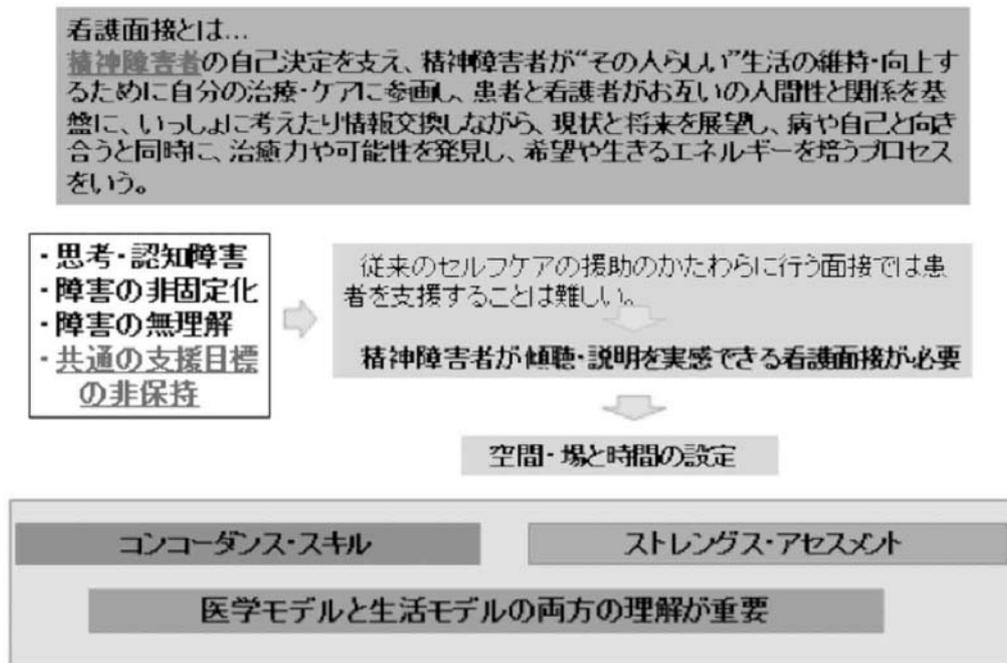


図 新しい看護面接

聴」していたとしても伝わっていない可能性がある。それゆえ、看護者は、患者と看護者には治療やケアに対する認識や意見に違いがあることを前提とし、まずはその違いを明確にし、意見の違いを尊重し合いながら、最終決定に至るまで面接を行っていく必要がある。面接の成果として、患者が「説明を受けた」、「話を聞いてもらった」と実感でき、じっくりと感情を表出できる場の保証を得るために、従来のセルフケアの援助のかたわらに行う看護面接以外に、安心して話すことができる空間・場と時間を事前に設定した面接にすることが重要である。このような看護面接を行うためには、看護者は精神状態の査定、信頼関係の構築、看護者のケアリングとしての技術的能力をさらに高める必要がある。

精神障害者の理解しがたい症状による生活のしづらさを理解するために、看護面接の最初に患者の生活体験と持っている「力」をアセスメントする。そこではストレngths・アセスメントシートを活用し、患者の生活体験を共有する。このアセスメントシートの活用により、患者の生活全体とともに個人の歴史が把握できる。生活体験を共有する面接は、患者自身が乗り越えてきた経験をフィードバックでき、自信の回復や自己の連続性を補強

するなど、精神障害者の自我強化にもなる⁴⁵⁾。

看護師が精神障害者の持っている力を信じて関心を持ち続けることで、患者の気持ちに寄りそうことができ、患者の持っている力の創出にも寄与する。

基本的には、コンコーダンス・スキルにおける6つの介入(表2)が患者の状況に応じて選択されるが、看護面接は患者側からの要望で行われる場合もあれば、医療者側から意図して行われる場合もあり、いずれも6つの介入の視点をもとに紙面に書き込みながら看護面接を展開することになる。前述した紙面を活用することで、精神障害者と看護師が情報を共有することにより精神障害者の抱える困難や希望などが外在化、可視化される。それにより、看護者は患者の思いを視聴覚から認知でき、患者側は看護者がどのように自分の発言を理解したかを知ることができ、場合によっては修正が可能となる。これらの紙面は治療やケアに対する意見の違いを知る際に有効である。特に疾患特性としての思考・認知障害があることを考慮すると、特に重要なプロセスである。

おわりに

患者と看護者には違いがあることを前提に、面接時はまずはその違いを明確にし、意見の違いを尊重し合いながら、最終決定に至るまでの共同作業過程こそ、コンコーダンス・モデルであり、それをベースにした看護面接を実施することが、精神障害者のその人らしい生活の維持・向上につながる。

精神障害者のその人らしい生活の維持・向上を目指すためには、精神科看護師には精神疾患の歴史的背景・特性より理解が難しいとされる患者の体験をより深く理解することが重要であり、個人にそなわっている生命力・治癒力を最大限に引き出し、最善のかたちで活かすことが求められている。

今後の課題として、ストレンクス・アセスメントの視点は欧米の思想、理論からの輸入であり、日本の文化に定着できるかわからないという懸念がある⁴⁹⁾。日本の文化に即したストレンクス・アセスメントに改良するとともに、従来の社会福祉領域で活用されているストレンクス・アセスメントシートをそのまま活用するのではなく、医療の視点も加味し、看護実践での活用を容易にするため、コンコーダンス・スキルでの介入に組み入れたストレンクス・アセスメントシートを作成し、コンコーダンス・モデルに基づいた看護面接のシステム化が期待される。

本稿をまとめるにあたり、精神保健福祉の観点からご指導いただきました元福井県立大学看護福祉学部教授、真野元四郎先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 厚生労働省：精神保健医療福祉改革ビジョン(概要)，厚生労働省精神保健福祉対策本部，2004
- 2) 厚生労働省：平成23年度厚生労働省患者調査
- 3) 「精神衛生資料－第16号－」(国立精神衛生研究所，昭和45年3月発行)：日本における地域精神衛生－WHO への報告1967年11月より1968年2月に至る3カ月間の顧問活動に基づいて，デービッド H. クラーク
- 4) Walter, J. S.: Psychologie im Krankenhaus. Verlag Hans Huber Bern, German, 1979; 辰沼利彦(訳)：病院心理学－看護をめぐる対人関係，医学書院，東京，1982, pp. 227-247
- 5) 岡堂哲雄：シリーズ 患者・家族の心理と看護ケア③ 入院患者の心理と看護，中央法規出版，東京，1987, pp. 101-108
- 6) Goffman, E.: Asylums-Essays on the social situation of mental patients and other inmates. Doubleday & Company, New York, 1961; 石黒毅(訳)：アサイラム－施設被収容者の日常生活，誠信書房，東京，1984
- 7) 片岡三佳，野島良子，豊田久美子：精神分裂病者が語る入院体験. 日本看護研究学会雑誌, 26(5) : 31-44, 2003
- 8) Pejler, A., Asplund, K., Norberg, A.: Stories about living in a hospital ward as narrated by schizophrenic patients. Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing, 2 : 269-277, 1995
- 9) 高橋正雄：ゴッホの入院体験－精神科入院患者の心理. 日本病跡学雑誌, 45 : 20-32, 1993
- 10) Dzurec, L. C.: Schizophrenic clients' experiences of power : Using hermeneutic analysis. Journal of Nursing Scholarship, 26(2) : 155-159, 1994
- 11) 鈴木喜八郎，高坂泉，小山内隆生：閉鎖病棟に入院中の精神分裂病者の興味. 弘前大学医療技術短期大学紀要, 19 : 53-57, 1995
- 12) 野島良子：看護論. へるす出版，東京，1984, p. 3
- 13) 細川順子：臨床看護面接 治癒力の共鳴をめざして. すぴか書房，埼玉，2005, p. 95
- 14) Muller, A., Poggenpoel, M.: Patients' internal world experience of interacting with psychiatric nurses. Archives of Psychiatric Nursing, 10(3) : 143-150, 1996
- 15) 香山明美，小林正義，鶴見隆彦：生活を支援する精神障害作業療法－急性期から地域実践まで－. 医歯薬出版，東京，2007, p. 43
- 16) von Essen, L., Sjoden, P. O.: Perceived importance of caring behaviors to Swedish psychiatric inpatients and staff, with comparisons to somatically-ill samples. Research in Nursing & Health, 16 : 293-303, 1993

- 17) Kramp, P., Gabrielsen, G., : The organization of the psychiatric service and criminality committed by the mentally ill. *Eur. Psychiatry*, 24(6) : 401-411, 2009 doi : 10. 1016/j. eurpsy. 2009. 07. 007. Epub 2009 Aug 31
- 18) Mazor, U., Doron, I. : The meaning of community rehabilitation for schizophrenia patients in Israel. *Community Ment. Health J.*, 47(3) : 351-360, 2011 doi : 10. 1007/s10597-010-9324-2. Epub 2010 Sep 14
- 19) 石井均 : 【高血圧 新しいガイドラインに基づくこれからの治療 JSH2009を再評価する】 降圧薬治療以外の治療 コンプライアンスからコンコーダンスへ 血糖および血圧コントロールの意義と療養行動の促進. *カレントセラピー*, 28(7) : 666-371, 2010
- 20) Wiersma, D. : Measuring social disabilities in mental health. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, 31(3-4) : 101-108, 1996
- 21) Tanioka, T., Mano, M., Takasaka, Y., Tada, T., *et al.* : Challenge of psychiatric rehabilitation for patients with long-term hospitalizations using the Nirje's normalization principles as a valuation standard : two case studies. *J. Med. Invest.*, 53(3-4) : 209-217, 2006
- 22) Christine Bond : *Concordance : A partnership in medicine-talking*. London : Pharmaceutical Press, 2004. ; 岩堀禎廣・ラリー・フラムソン(訳) : なぜ、患者は薬を飲まないのか? 「コンプライアンス」から「コンコーダンス」へ, 薬事日報社, 東京, 2010, pp. 13-14
- 23) 前掲19, 670
- 24) 前掲22, p. 11
- 25) 安保寛明, 武藤教志 : コンコーダンスー患者の気持ちに寄り添うためのスキル21. 医学書院, 東京, 2010, p. iv
- 26) 前掲22, p. 12
- 27) 武藤教志 : コンコーダンス・スキルを用いた看護面接の効果ー統合失調症患者の服薬アドヒアランスの促進ー. *日本看護学会論文集精神看護*, 38 : 81-83, 2007
- 28) 武藤教志, 安保寛明 : コンコーダンス・スキル・トレーニングに対する臨床看護師の満足度. *日本看護科学学会学術集会講演集29回* : 512, 2009
- 29) 榎本真次, 武用百子, 南村涼子, 森田望 : 統合失調症患者の服薬アドヒアランスに関する研究 心理教育とコンコーダンス・スキルを併用することでの服薬行動の変化. *日本看護学会論文集 精神看護*, 42 : 164-167, 2012
- 30) 濱恵, 高園由紀子, 宮地暁美, 山崎京子 他 : 精神科急性期患者に対する服薬 SST とコンコーダンス・スキルを用いた看護面接の効果. *日本看護学会論文集 精神看護*, 42 : 114-117, 2012
- 31) 小林由紀子, 矢内里英, 村山直子 : 服薬自己調整により入院を繰り返す患者へのコンコーダンス・スキルを用いた看護援助. *日本看護学会論文集 精神看護*, 42 : 99-102, 2012
- 32) 中安隆志, 谷藤伸恵 : 精神科訪問看護におけるコンコーダンス・スキルを用いた介入の効果. *日本看護学会論文集 精神看護*, 42 : 31-33, 2012
- 33) 檜葉歩, 武田百子, 志波充, 榎本真次 他 : コンコーダンス・スキルを用いた統合失調症患者の服薬に対する動機づけの変化. *和歌山県立医科大学保健看護学部紀要*, 6 : 67-78, 2010
- 34) 山本智志, 小椋日出美, 古田弘子, 石田依子 他 : 認知力低下と連続喫煙がある患者への精神的アプローチ コンコーダンスへの気づき. *日本精神科看護学会誌*, 54(1) : 268-269, 2011
- 35) 小瀬古伸幸 : 統合失調症患者へのコンコーダンス・スキルを用いたアプローチの効果. *日本精神科看護学会誌*, 53(2) : 189-193, 2010
- 36) 勝山智子, 後藤美紀, 吉津志保, 若木美奈子 他 : 透析患者の服薬のコンコーダンス実現に向けての取り組み コンコーダンス・スキルを活用した看護介入とその効果. *日本腎不全看護学会誌*, 13(2), 79-84, 2011
- 37) 清水由香, 栄セツコ : 日本のケアマネジメントの実践課題. *生活科学研究誌*, 7 : 243-254, 2008
- 38) 狭間香代子 : 自己決定とストレングス. *社会福祉学*, 40(2) : 39-56, 2002
- 39) 植田俊幸 : 統合失調症のコミュニケーション技能の

- 改善を目指してー心理社会的治療. *Schizophrenia Frontier*, 8(2) : 109-114, 2007
- 40) Charles, A. R., Richard, J. G. : *The Strengths Model Case Management with Psychiatric Disabilities*. Second Edition. Oxford University Press, 2006 ; 田中英樹 (訳) : ストレングスモデル 精神障害者のためのケースマネジメント 第2版, 金剛出版, 東京, 2008
- 41) 前掲40, p. 4
- 42) 前掲40, p. 135
- 43) Kisthardt, W. E., Rapp, C. A. : *Bridging the gap between principles and practice : Implementing a strengths perspective in case management*. S. M. Rose (eds.), *Case management and social work practice*. Longman, New York, 1992, pp. 112-125
- 44) 前掲40, p. 138
- 45) 八木こずえ, 鈴木麻記子, 坂井美加子, 北村育子 他 : 青年期統合失調症患者の生きにくさと看護援助の方法 自我強化に焦点を当てた看護面接を通して. *日本精神保健看護学会誌*, 17(1) : 12-23, 2008
- 46) 玉里久美, 金子真理子 : 再燃を繰り返すうつ病患者への継続的支援の検討 退院後の患者支援に関する病棟看護師の取り組み. *日本精神保健看護学会誌*, 18(1) : 128-233, 2009
- 47) 井上奈弓, 中西由佳, 本城さやか, 武藤教志 : 境界性パーソナリティ障がい患者に対する弁証法的行動療法を用いた看護面接の実施とその効果. *日本看護学会論文集 : 精神看護*, 42 : 64-67, 2012
- 48) 広瀬寛子 : 看護面接の機能に関する研究 透析患者との面接過程の現象学的分析 (その1). *看護研究*, 25(4) : 69-86, 1992
- 49) 狭間香代子 : 自己決定とストレングス視点. *社会福祉学*, 40(2) : 73-89, 2000

Propose of new nursing interview framework based on a concordance model for people with mental disorders

Mika Kataoka¹⁾, Tetsuya Tanioka²⁾, and Masahito Tomotake¹⁾

¹⁾*Department of Mental Health, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

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

SUMMARY

Mental health measures in Japan are moving from hospitalization-centered care to community-based care. With the demand for changes in the functions of psychiatric hospitals and clinics, the role of nurses is growing. The primary role of nursing is to enable each and every individual to maintain a healthy life, which involves providing those individuals with assistance to maximize their vitality and healing capacity and enable them to exploit those abilities as best they can. In order to practice such nursing interview, following basic concepts are useful: (1) It should be based on a concordance model; (2) It should set opportunities to promote remarks from mentally ill individuals and utilize concordance skills that elicit their thoughts; and (3) It should utilize the Strengths Assessment Sheet that focuses on lifestyle including the abilities, environment, and hopes of mentally ill individuals. In this article, we describe a proposed new nursing interview framework based on a concordance model for people with mental disorders.

Key words : concordance model, strengths assessment, nursing interview framework, psychiatric mental health nursing

原 著

生体試料用改良型 NMR プローブの作製と評価

北村 光夫¹⁾, 早野 尚志²⁾, 吉崎 和男¹⁾

¹⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生理機能学分野

²⁾大津市民病院小児循環器科

(平成25年2月1日受付) (平成25年3月4日受理)

生体試料用に NMR 信号検出器 (プローブ) を作製した。コイルを保持する支柱に非磁性であるアルミ製円筒を用いて作製したプローブでは, パルス傾斜磁場印加後の静磁場への回復が既製品のマイクロ MRI プローブより10倍以上遅くなった。回復時間の短縮にプローブを再設計し, 支柱材質をアクリルへ変更, 渦電流対策用補正回路の再調整により, 既製品と同程度の1 msec 以下に短縮できた。パルス傾斜磁場スピンエコー法を用いカエル骨格筋の Na⁺ イオンの拡散係数を求めると, Ringer 溶液中の0.6倍となり, 骨格筋内の粘性は高いことが示唆された。

はじめに

核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance ; NMR) は, 原子核の磁気モーメントがゼロでない核種であれば測定可能であり, 医学分野では¹H, ¹³C, ¹⁹F, ²³Na, ³¹P が観測対象となる機会が多い。非破壊的な計測法である特徴を有するが, 市販の NMR プローブでは構造的制約のために摘出した生体試料を生きのまま計測することが困難な場合が多い。そのため, 液灌流や栄養補給・薬剤投与などによる生理的条件下での NMR 測定を可能とするために, ワイドボア超伝導磁石用³¹P-NMR 信号検出器 (プローブ) を作製^{1,2)}, 灌流心臓のクレアチンキナーゼ反応について報告した³⁾。しかし作製したプローブにパルス傾斜磁場を印加すると静磁場への回復に数 msec 以上を要し, 拡散係数の測定には至らなかった。

今回, スーパーワイドボア超伝導磁石を使用する機会が得られたので, ³¹P ならびに²³Na-NMR 用プローブを

作製し, パルス傾斜磁場印加後の静磁場への回復時間の短縮のためにプローブ設計を見直した結果, Na⁺ イオンの拡散係数測定が可能となったので報告する。

方 法

NMR 装置は米国 Varian 社製 Unity INOVA 300swb である。¹H の共鳴周波数は300MHz, ³¹P 120MHz, ²³Na 80MHz である。この装置には英国 Oxford 社製縦型スーパーワイドボア (口径12cm) 超伝導磁石 (7テスラ), そのボア内に磁場の均一性を調整する室温シムコイル, さらにその内側に米国 Doty 社製¹H-マイクロ MRI 用傾斜磁場コイルが設置されている。これらの最内部に NMR プローブを超伝導磁石の下側から上へ挿入し, マイクロ MRI 測定をする。今回, Doty 社製マイクロ MRI 用プローブの代わりに自作した NMR プローブを用いた。磁場の均一性の調整には試料中の水の信号を用い, 測定試料に85% H₃PO₄ 溶液, カエル用 Ringer 液 (NaCl 111, KCl 1.3, CaCl₂ 0.9, NaHCO₃ 1.2mM), およびウシガエル下肢より摘出した骨格筋を用いた。

結 果

スーパーワイドボア超伝導磁石用 NMR プローブの試作
最初に試作したスーパーワイドボア超伝導磁石用 NMR プローブは以前に報告したワイドボア超伝導磁石用³¹P-NMR プローブを基にコイル形状の違う²³Na-NMR プローブおよび³¹P-NMR プローブを各々作製した¹⁻⁴⁾。試作プローブは銅線 (直径 2 mm) で形成したコイル,

その保持にテフロン製円盤，円盤を支えるプラスチック支柱ならびにコイルを覆う最上段のアルミ製円筒，さらに中段および下段の合計3個のアルミ製円筒からなる（図1参照）。具体的には ^{23}Na 用に巻数を多くしたソレノイド型コイルを作製し，短くしたNMR用ガラス試料管（直径10mm）を試料管に， ^{31}P 用にはサドル型コイルで10ml ディスポーザブル注射筒（直径16mm）を試料管に用いた。コイルと並列にセラミックコンデンサと可変コンデンサを同調用に，直列に整合用可変コンデンサを取り付けた。これらの可変コンデンサは非磁性高耐電圧（0.8~10pF，定格電圧500V DC：米国 Johanson 社#5341）を用いた。同軸ケーブルにはインピーダンス50 Ω のケーブル（RG58AUなど）とテレビアンテナ配線等に用いられる75 Ω ケーブル（3C2Vなど）がある。NMR信号導出に50 Ω 同軸ケーブルを用い整合性コンデンサを介してコイルにつなぎ，アース線は銅箔にも接続した。なお，同軸ケーブルには磁性のものがあるので注意が必要であった。

共鳴周波数の調整には，試料をコイルに装着して最上

段のアルミ円筒を被せ，リターンロスブリッジ（米国 Hewlett Packard 8721A）を介して，周波数掃引器（米国 Wavetek 1062）に接続し，コイルからの反射が最小になるようにアルミ円筒上部の開口部から容量可変コンデンサを調整した^{1,3,4}。ついでNMRプローブを超伝導磁石の下から中央部にまで上げ，その際に反射増加や周波数ずれがないことを確認した。

プローブ設計におけるスーパーワイドボア超伝導磁石用への主な変更点は，ワイドボア超伝導磁石底面から中央部まで415mmであったのが703mmと長くなったことである。そのためワイドボア超伝導磁石用に作成したアルミ円筒2個を3個に変更して長くしたが，超伝導磁石の高さ制限のためにアルミ円筒保持台の高さを低くする必要があった。一方，ボア径については，室温シムならびに傾斜磁場コイル設置のため利用可能な径は5mm大きくなったにすぎない。アルミ円筒の外側にスペーサーとしてアクリル円筒を挟んで使用した。作製した ^{31}P および ^{23}Na -NMRプローブの各々でNMR信号を検出することができ，90°パルス幅は，38 μsec および30 μsec であった。

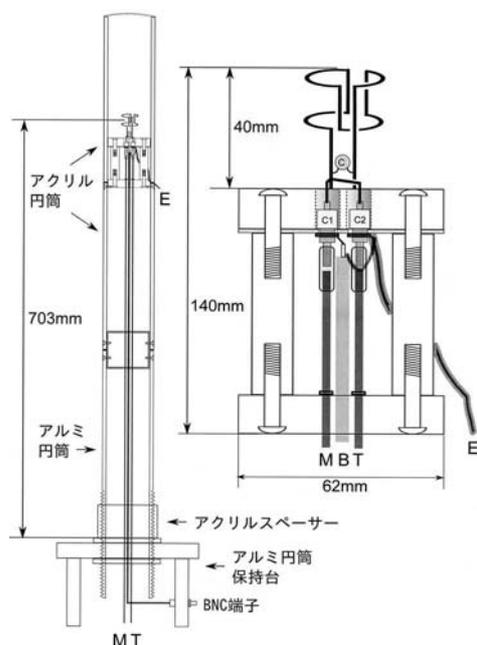


図1 改良型 ^{31}P -NMRプローブ
右側にコイル部分の拡大図を示す。鞍型コイルに同調用のセラミックコンデンサ(C)と容量可変コンデンサ(C2)，整合用に容量可変コンデンサ(C1)が結線され，下向きに配置した非磁性高耐電圧コンデンサ(C1, C2)の容量がロッドの回転で調節できる。B：50 Ω 同軸ケーブル，T：同調用ロッド，M：整合用ロッド，E：銅箔接地。本文参照。

パルス傾斜磁場印加後の静磁場への回復遅延の改善： 試作 ^{31}P -NMRプローブの改良

試作したNMRプローブでパルス傾斜磁場NMR法による拡散係数測定を試みた。しかし，静磁場方向(Z軸)にパルス傾斜磁場をかけたがNMR信号を計測できなかった。パルス傾斜磁場印加後の静磁場への回復の待ち時間を ^{31}P -NMRプローブで実測してみると，1msec以下ではNMR信号を全く計測できず，10msecでNMR信号を計測できたが位相変化が認められた（図2a）。既製品の ^1H -マイクロMRIプローブでパルス傾斜磁場印加後の静磁場への回復を測定すると0.8msecであり，今回の試作プローブでは静磁場への回復が10倍以上も遅く，そのためにスピンエコー信号が減弱し，拡散係数が計測できないのであった。

パルス傾斜磁場後の静磁場への回復遅延はアルミ円筒に流れる渦電流が原因と考え，コイルを覆う最上段のアルミ円筒をアクリル円筒に変更した。ところが，このアクリル円筒プローブを磁石中央部に設置すると共鳴周波数が著明にずれ，NMR信号自体が検出不可能となった。対策として磁石中央部に設置したままでコイルの同調・

整合を調整できるように、コンデンサの容量可変軸を下向きに配置し、可変軸の長いコンデンサ（米国 Voltronics 社 NMAP10HVE：1～10pF、非磁性高耐電圧、定格電圧500V DC）に変更した（図1）。可変軸に直径4 mm 円柱ロッドを肉厚シリコンチューブで接続し磁石下面から調整できるようにした。コイルを保持するテフロン製円盤は片面ガラスエポキシ基盤を付着させ全面アースとし、コイルとコンデンサ部分のみ剥離・絶縁させた。アース線はエポキシ基盤ならびに銅箔に接続した。その結果、共鳴周波数のずれを調整でき、NMR 信号が検出できた。

しかし、パルス傾斜磁場印加後の静磁場への回復の改善は見られず、渦電流対策用補正回路を調整しても無効であった。最上段のみをアクリル円筒で構成したプローブでは無効であったので、コイルを支える中段アルミ円筒もアクリル円筒で構成しなすと、パルス傾斜磁場印加後の静磁場への回復が著明に改善した。³¹P-NMR プローブで実測してみると、回復の待ち時間100 μ sec で NMR 信号が検出できた。しかし、位相変化が認められ、均一な静磁場への回復が不十分であった（図2 b）。

さらに装置に付加されている渦電流対策用補正回路を調整し、均一な静磁場への回復時間の短縮化を検討した。この回路はパルス傾斜磁場を形成させるための電流駆動回路に立ち上げ増強（pre-emphasis）機能を付加したものであり、渦電流による静磁場の歪みの影響を小さくするように設けられたものである。傾斜磁場を生じる X、Y、Z 軸の電流駆動回路に各々備わっている。今回は Z 軸にのみ、パルス傾斜磁場を印加したので、Z 軸につい

ての渦電流対策用補正回路を調査すると、立ち上げ増強後に5種類の時定数（47, 30, 4, 0.5, 0.2msec）で減衰する成分の振幅強度を調節できることが明らかとなった。その再調整を検討した結果、時定数30msec のみの寄与率を大きくすることにより、位相のずれが改善でき（図2 c）、均一な静磁場への回復の待ち時間は1 msec 以下となった。

改良型 NMR プロープを用いた²³Na-NMR による拡散係数の測定

前項の改良点を基に、アクリル円筒で作製した²³Na-改良型 NMR プロープを用い、Ringer 溶液中の Na⁺イオンの T₁、T₂時間を求めた。T₁測定は反転回復法（IR: inversion recovery）を用い、180°パルスで反転した縦磁化が静磁場方向に回復する過程の信号強度を90°パルスで測定した。両パルスの時間間隔（inversion time）を変えて信号強度を求め、Microsoft 社の表計算ソフト MS-Excel を用いて最小二乗法で非線形近似式のパラメータを導き出す Solver 解析を利用して T₁時間を求めた⁵⁾。T₂時間はスピンエコー法である90°- τ -180°- τ のパルス系列を用い、2 τ （echo time）を変えて信号強度を求め、同様に Excel で処理した（図3）。その結果、Ringer 溶液中の Na⁺イオンの T₁時間55.3 \pm 0.6msec、T₂時間55.9 \pm 0.8msec（n=3）となった。

Ringer 溶液中の Na⁺イオン拡散係数をパルス傾斜磁場スピンエコー法で測定した。スピンエコー信号の前後に一对のパルス傾斜磁場を印加してエコー信号の減衰度（M/M₀）を求める^{6,7)}。M は傾斜磁場印加時、M₀は印

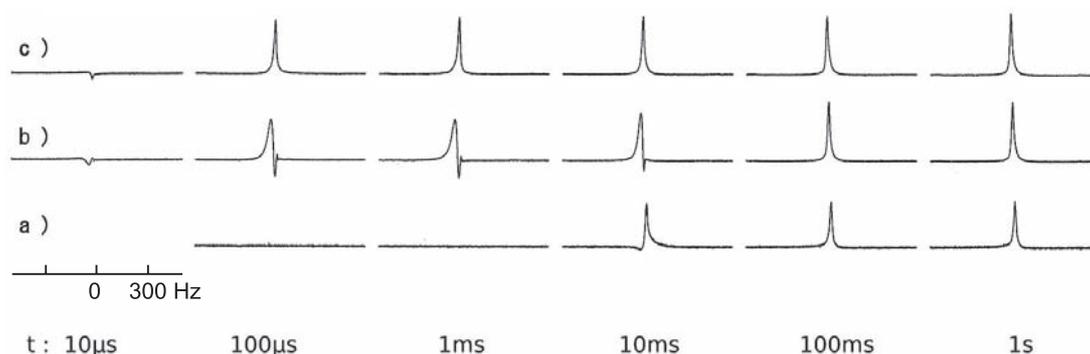


図2 ³¹P-NMR プロープによるパルス傾斜磁場後の静磁場回復の測定。

a) アルミ円筒製 NMR プロープ、b) アクリル円筒製の改良型 NMR プロープ、c) 改良型 NMR プロープに渦電流対策用補正回路使用。85% H₃PO₄を球形試料管（直径8 mm）に入れ、パルス傾斜磁場（Z 軸方向に30gauss/cm、パルス幅10msec）を印加後、下に示した待ち時間(t)後に90°パルスをかけて³¹P-NMR スペクトル測定。積算回数1回、繰り返し時間20secにて測定。本文参照。

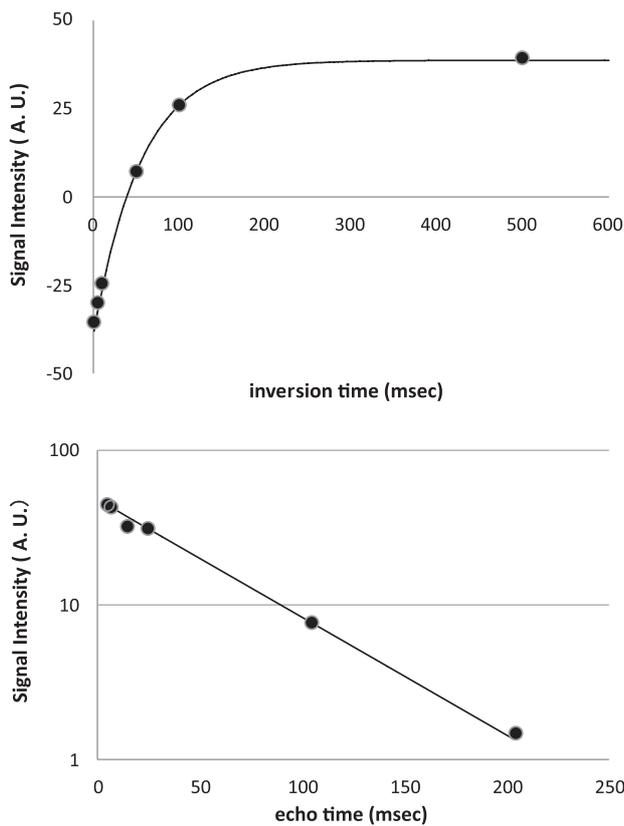


図3 ^{23}Na -NMRによる T_1 および T_2 時間の計測。
MS-ExcelのSolver解析により、Ringer溶液中の Na^+ イオンの T_1 55.1msec (上) および T_2 56.9msec (下)を得た (A.U.: 任意単位)。 T_1 は積算回数1回、繰り返し時間30sec、 T_2 は積算回数16回、繰り返し時間60secの条件にて測定。

加しなかった時のエコー信号強度である。傾斜磁場強度 (G)を最大30gauss/cmまでの範囲で変化させ、印加強度と時間のパラメータである b value ($=\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$) に対してエコーの減衰度を対数プロットし、その直線の勾配から拡散係数を求めた⁸⁾。ここで、 γ は ^{23}Na 核スピンの磁気回転比 ($7076.1 \text{ rad} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{G}^{-1}$)、 δ はパルス傾斜磁場印加時間 (15msec)、 Δ は一对のパルス傾斜磁場の間隔 (17msec)である。

Ringer溶液中の Na^+ イオンの拡散係数は $1.7 \pm 0.1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sec}$ ($n=3$)となった。生体試料としてウシガエル骨格筋の ^{23}Na の拡散係数を同様に測定した結果、 $1.0 \pm 0.1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sec}$ ($n=3$)の値を得た (図4)。骨格筋における拡散係数はRinger溶液中の約0.6倍であり、拡散の遅いことは骨格筋では粘性の高いことが示唆される。なお、筋細胞内の Na^+ イオンの拡散係数を測定するために、細胞外の ^{23}Na -NMR信号を Mn^{2+} イオン

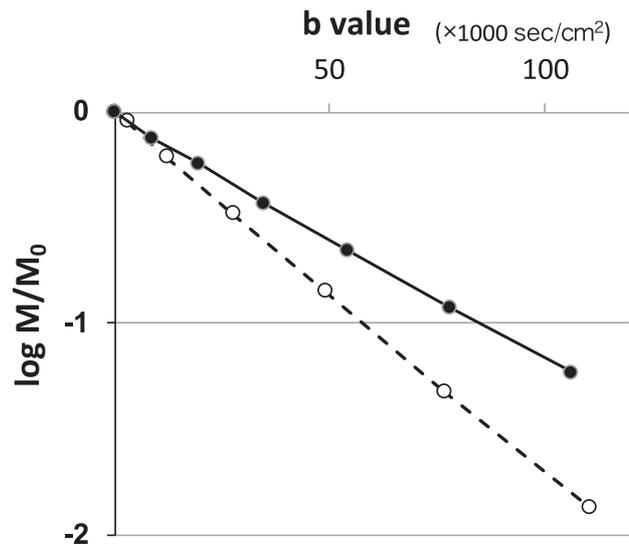


図4 パルス傾斜磁場スピンエコー法による Na^+ イオン拡散係数の測定。
Ringer溶液 (○)：傾斜磁場強度 $G=0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 \text{ gauss/cm}$ 、パルス傾斜磁場印加時間 $\delta=15 \text{ msec}$ 、一对のパルス傾斜磁場間隔 $\Delta=17 \text{ msec}$ 、積算回数16回、繰り返し時間3secの条件にて、拡散係数 $1.70 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sec}$ を得た。カエル骨格筋 (●)： $G=0, 8, 12, 16, 20, 24, 28 \text{ gauss/cm}$ 、 $\delta=15 \text{ msec}$ 、 $\Delta=22 \text{ msec}$ 、積算回数512回、繰り返し時間300msecの条件にて、拡散係数 $1.15 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sec}$ を得た。 M/M_0 ：一对のパルス傾斜磁場印加による Na^+ イオンのスピンエコー信号減衰度。b value：本文参照。

添加で消去しようと試みたが、Ringer溶液に Mn^{2+} イオンを1mM添加しても T_2 時間の短縮化がみられず、筋細胞内 Na^+ イオンの拡散係数測定には成功しなかった。

考 察

NMRプローブ作製には、共鳴周波数を調整するための周波数掃引装置が必要であり、非磁性高耐電圧で容量可変軸の長いコンデンサなどの特殊な電気部品が要求されるが、比較的安価にNMR信号を検出するプローブを作製することができた。銅線で作製したコイルの形状を試料に合わせることができ、しかも特定核種の共鳴周波数に調整できるので高感度のプローブが作製できる^{1,2)}。既製品のNMRプローブでは困難な生体試料の灌流なども可能となった。プローブ内に灌流用チューブならびに拍動している灌流心臓を保持できるように配置して、その ^{31}P -NMRスペクトルが測定できる。プローブ材質として強度の点からアルミ円筒をRFシールドに用いると、同調・整合をとった後にプローブを磁石内に装着しても

周波数ずれをおこさない。磁気飽和とその磁化移動を利用したクレアチンキナーゼ酵素反応のフラックス測定が拍動心臓で可能である³⁾。

ところがこの自作したアルミ製 NMR プロープを用いて拡散係数を測定すると、全く NMR 信号は検出できなかった。パルス傾斜磁場印加直後に RF パルスを印加しても NMR 信号は検出できなかったため、静磁場への回復時間が遅延しているため全く信号が検出できなかったと考えられた。そこで材質に注目し、絶縁体であるアクリル円筒に材料を変えてみたところ、NMR 信号が検出された。アルミは導体であるため傾斜磁場の高速切り替えによって渦電流が発生し、静磁場の均一性を乱し、信号が検出できなかったと考えられる。さらに渦電流対策補正回路のパラメータを変更すると位相のズレも改善した。この改良を基に、²³Na-NMR による拡散係数の測定が可能となった。

今回は²³Na-NMR による拡散係数を測定したが、³¹P-NMR でも同様に拡散係数の測定が可能である。以前に電磁石 NMR 装置を用いてカエル骨格筋の細胞内リン化合物の拡散係数が水溶液中の値よりも小さいことをすでに報告した⁷⁾。²³Na-NMR を用いて A. M. Babsky らはラット骨格筋の Na⁺イオンの拡散係数が $0.88 \pm 0.05 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{sec}$ であり、生理食塩水中の値の 0.7 倍で筋肉内での拡散係数の小さいことを報告している⁹⁾。さらにシフト試薬の添加によって細胞外²³Na-NMR 信号を筋細胞内の信号から分離して各々の拡散係数を測定した結果、両者に差異がないことを報告している⁹⁾。しかし、細胞外 Na⁺イオンの拡散係数が水溶液中の値よりも小さいのはシフト試薬と Na⁺イオンとの相互作用のために Na⁺イオンの拡散がおそくなっている可能性があり、細胞内外の拡散係数の差異の有無についてさらなる検討が必要であると思われる。

文 献

- 1) 吉崎和男, 早野尚志: 筋肉の実験 MRS. 磁気共鳴スペクトルの実際—臨床応用マニュアル— (成瀬昭二 編), 医学書院, 東京, 1995, pp. 190-200
- 2) Gadian, D. G.: Nuclear magnetic resonance and its application to living systems. Oxford University Press, U. K., 1982, pp. 8-10
- 3) 早野尚志: ³¹P-NMR による灌流心クレアチン・キナーゼ反応の解析. 京府医大誌, 103(2): 289-299, 1994
- 4) 大河原浩: NMR 装置のプロープ作製方法について. 生理研技報告, 4: 28-30, 1989
- 5) 川又渉, 豊嶋英仁: 汎用表計算ソフトを用いた T1, T2 推定法の検討. 日放技学誌, 65(3): 306-311, 2008
- 6) Stejskal, E. O., Tanner, J. E.: Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. J. Chem. Phys., 42: 288-292, 1965
- 7) Yoshizaki, K., Seo, Y., Nishikawa, H., Morimoto, T.: Application of pulsed-gradient ³¹P NMR on frog muscle to measure the diffusion rates of phosphorus compounds in cells. Biophys. J., 38: 209-211, 1982
- 8) 吉崎和男, 早野尚志: 筋肉の実験 MRS. 磁気共鳴スペクトルの医学応用—MRS の基礎から臨床まで (成瀬昭二 監著), インナービジョン, 東京, 2012, pp. 114-120
- 9) Babsky, A. M., Topper, S., Gao, H. Z., James, J. R., *et al.*: Evaluation of extra-and intracellular apparent diffusion coefficient of sodium in rat skeletal muscle: Effects of prolonged ischemia. Magn. Reson. Med., 59: 485-491, 2008

Re-design and evaluation of the NMR probes for living organs and tissues

Mitsuo Kitamura¹⁾, Takashi Hayano²⁾, and Kazuo Yoshizaki¹⁾

¹⁾*Department of Physiology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

²⁾*Otsu Municipal Hospital, Otsu, Shiga, Japan*

SUMMARY

We have constructed NMR signal detectors (probes) to measure the NMR spectra of living organs and tissues kept under physiological conditions. The probes consisted of non-magnetic aluminum alloy cylinder to support the detection coil made of copper, mounted on a Teflon plate with acrylics plates and rods, however, the recovery time to the static magnetic field after turning-off of the pulsed gradient field was more than 10 times longer than that of the micro-MRI probe available commercially.

The re-design of our probes, such as acrylics cylinder to support the coil, together with readjustment of the eddy current compensation circuit, provided us the recovery time to the static field less than 1msec, making it possible to measure the diffusion coefficient of Na⁺ ion using the pulsed field gradient spin echo method. The diffusion coefficient of Na⁺ ion in skeletal muscle isolated from bullfrog was 0.6 time larger than that in Ringer's solution, suggesting a high viscosity in the skeletal muscle.

Key words : nmr probe, diffusion, Na, muscle

原 著

精神科病院における卓越した看護管理者の人員配置に関する思考過程の明確化

宮川 操¹⁾, 土居 洵子²⁾, 安原 由子³⁾, 谷岡 哲也³⁾

¹⁾徳島文理大学保健福祉学部看護学科基礎看護学

²⁾徳島大学保健学科

³⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部看護学講座看護管理学分野

(平成25年3月8日受付) (平成25年3月12日受理)

より良い看護の提供には適正人員配置が非常に重要である。しかし、特に精神科領域では患者や病棟の特性が複雑で看護管理者の力量に委ねられている。本研究の目的は看護管理者の思考過程を明確にし、システム化するための1ステップとしてブラックボックスとなっている看護管理者の人員配置に関する思考過程を明らかにする。調査対象は、日本国内の精神科救急病棟や認知症治療病棟などを有する単科精神科病院7施設の看護部長であり、半構成的面接法にて①人員配置決定に必要な情報の収集方法、②必要な情報、③収集した情報から何を判断しているかについて聞き取り調査を行った。結果は勤務表や病棟日誌、看護師長やスタッフとの面談から職員や患者の情報を収集し、3段階のアセスメントの過程を経て量的並びに質的人員配置数を決定していた。課題として、看護管理者の管理業務時間が人員配置決定のための情報収集と整理に費やされていることが明らかになった。

はじめに

より良い看護を提供するためには適正な人員配置が非常に重要である。人員配置には診療報酬上の施設基準¹⁾や労働基準^{2,3)}を満たすことが最低条件となっている。加えて、看護職員の実践能力を高め質の高い看護を保証することも適正人員配置の必要条件となる。そのためには看護要員の職場定着を促進することが重要である。看護要員の労働に対するニーズを考慮し、配属を決定する

など働きやすい環境をつくることで看護要員の職務満足度を高めていくことは看護管理者の大事な役割である。

しかし、精神科領域では一般病棟に比べ患者特性や病棟特性が異なり、精神科領域での診療報酬算定の施設基準は複雑な上、医師や看護師の人員配置基準は少なく^{4,5)}、人員管理はより難しくなっている。その上、看護師配置や人員管理は現状では看護管理者の臨床的な経験知に基づいて行われており⁶⁾、看護管理者の力量に委ねられている現状がある。この看護管理者の思考過程を明確化し、次のシステム化するための1ステップとする。本研究は、ブラックボックスとなっている看護管理者の人員配置に関する思考過程を明らかにすることを目的とした。

研究方法

日本国内の精神科救急病棟や認知症治療病棟などを有する単科精神科病院の卓越した看護部長7名を対象に、研究者が対象施設に出向き半構成的面接法による聞き取り調査を行った。調査内容は看護管理者の人員配置決定までの思考過程、すなわち①人員配置決定に必要な情報の収集方法、②人員配置決定に必要な情報とは何か、③収集した情報から何を判断しているか、の3点とした。分析方法はICレコーダに録音した内容を逐語録化し、内容の類似性・関連性に基づき分類し、カテゴリー化を行った。調査期間は平成24年7月~平成25年2月とし、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行っ

た（受付番号1501）。

結 果

1. 対象施設の基本属性

7施設の看護管理者から聞き取り調査を行った。各施設の基本属性は表1に示した。

2. 看護管理者の人員配置の思考過程

看護管理者の人員配置の思考過程を図式化した(図1)。

1) 人員配置決定に必要な情報と収集方法

看護管理者は全病棟の勤務表から勤務人数や夜勤回数、休暇取得状況など看護要員の「勤務状況」の情報を集積していた。また、看護師長やスタッフとの面談から子育

てや介護などの家庭状況、病気などスタッフ本人の身体状況、資格取得や実践能力、更には性格、仕事の仕方などの「職員情報」を収集していた。

そして、病棟日誌や夜間管理日誌から病棟ごとの在院日数や患者個々の入退院日と入院形態別の入院患者数や外出外泊患者数などの「患者動態」を集積していた。更に患者の重症度や介護度、救護区分別の患者数や保護室への入室患者や身体拘束患者、離院・自殺企図などハイリスク患者などの「患者状態」を把握していた。

これらの情報は翌日看護部に集まった全病棟の病棟日誌や夜間管理日誌を看護管理者が確認し、必要な情報を整理するために転記し月単位で集計していた。また、看護要員の勤務状況は勤務表から情報収集していたが、同様に勤務表も紙媒体で管理、あるいは各病棟師長が看護

表1 対象施設の基本属性

施設名	病床数/ 看護要員数	病棟機能	届出基準
A病院	308床 101人	一般病棟	15：1入院基本料 看護補助加算
B病院	406床 176人	精神科急性期治療病棟 一般病棟，精神療養病棟 認知症治療病棟	15：1入院基本料 認知症治療病棟入院基本料 療養病棟入院基本料 看護補助加算
C病院	240床 121人	精神科急性期治療病棟 一般病棟，精神療養病棟	15：1入院基本料 急性期治療病棟入院料1 療養病棟入院基本料 看護補助加算
D病院	243床 102人	精神科救急病棟 一般病棟，精神療養病棟	15：1入院基本料 精神科救急入院料 療養病棟入院基本料 看護補助加算
E病院	743床 245人	精神科救急病棟 精神科急性期治療病棟 認知症治療病棟 精神療養病棟 一般病棟	15：1入院基本料 精神科救急入院料1 精神科急性期治療病棟入院料1 精神療養病棟入院料 認知症治療病棟入院料1 特殊疾患病棟入院料2
F病院	234床 120人	精神科急性期治療病棟 精神療養病棟 一般病棟	15：1入院基本料 精神科急性期治療病棟入院料 精神療養病棟入院料 看護補助加算
G病院	686床 250人	精神科救急病棟 精神科急性期治療病棟 認知症治療病棟 精神療養病棟 一般病棟	15：1入院基本料 精神科救急入院料1 精神科急性期治療病棟入院料1 精神療養病棟入院料 看護補助加算

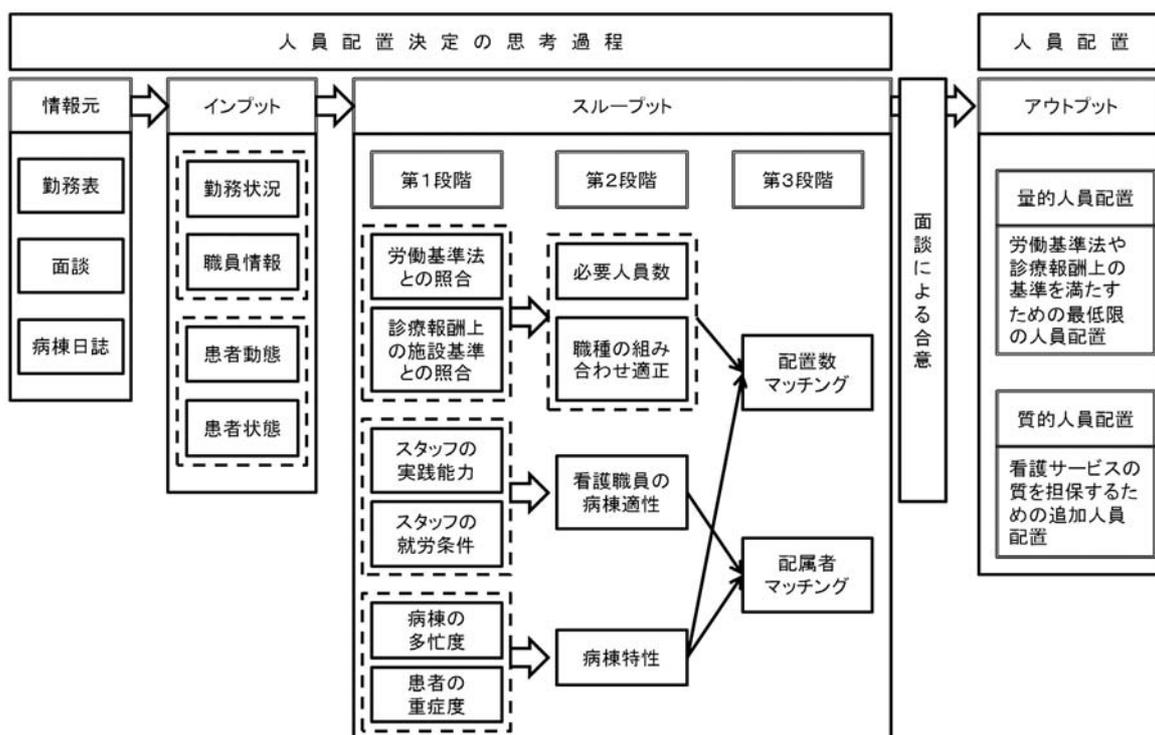


図1：看護管理者の人員配置決定の思考過程とアウトプット

部長室の勤務管理システムに入力にきていた。

2) 収集した情報からのアセスメントのプロセス

看護管理者は病棟ごとの「勤務状況」の情報から『労働基準法』や『診療報酬上の施設基準』と照合し、病棟ごとに『必要な職員数』や看護師比率や補助者割合など『職種の組み合わせ適正』を判断していた。また、「職員情報」からは『スタッフの実践能力』や『スタッフの就労条件』をアセスメントし、看護要員の『病棟適性』を判断していた。更に「患者動態」や「患者状態」からは『病棟の多忙度』や『患者の重症度』をアセスメントし、『病棟特性』を判断していた。最後に『病棟特性』ごとに『必要な職員数』や『職種の組み合わせ適正』を判断し、『配置数のマッチング』や『看護職員の病棟適性』と『病棟特性』から『配属者のマッチング』を行い、師長やスタッフへの面談を通して合意を得て人員配置の最終決定をしていた。

3) 看護要員の人員配置の決定（アウトプット）

看護管理者は労働基準法や診療報酬上の基準を満たすための最低限の人員配置を算出し『量的人員配置』を決定し、加えて看護サービスの質を担保するために自施設

独自の追加人員配置の基準を作り『質的人員配置』を行っていた。

『質的人員配置』は、合併症を持つ患者が多い病棟には看護師と准看護師、看護補助者の3人夜勤ができる配置や、内科的処置が多い病棟には配置数を増やすなど病棟特性に合わせた追加人員配置をしていた。また、急性期治療病棟には男性職員の配置を多くし、必要に応じて男性職員との夜勤シフトの組み合わせができる体制や、療養病棟でも看護補助者を配置せず准看護師を配置する、閉鎖病棟には看護師を多く配置するなど病棟特性に合わせた職員構成比率を変更していた。認知症治療病棟には看護としてのケアリングの高い職員を配置するなど、職員の経験や能力に合わせた配属部署の決定を行っていた。

考 察

看護管理者は人員配置決定までに3段階のアセスメントプロセスを経て、量的人員配置と質的人員配置を決定していた。

精神科病床は精神疾患の重症度や治療過程に応じて急

性期から慢性期まで、「精神科救急病棟」「精神科急性期治療病棟」「精神科一般病棟」「精神科療養病棟」「認知症治療病棟」と病棟が区分されており、病棟機能ごとに診療報酬に係る施設基準で看護要員の配置数が規定されている。加えて、「看護職員割合」「看護師割合」「夜間勤務における看護要員」など、看護職員の構成に異なる基準があり、最低必要人員の算出は一般病床に比べ複雑となっていた。看護管理者は病棟日誌や夜間管理日誌、勤務表などから情報収集を行っていたが、全病棟の情報を把握するまでに手間がかかり、看護管理者の管理業務時間のうち転記作業に費やす時間が少なからずあった。

更に、診療報酬と労働基準法では労働時間の計算方法が異なり^{7,8)}複雑な計算が必要であり、これらの要件を満たしているかどうかの判断は事務部が行っていることが多かった。しかし、看護管理者の役割として現状を把握し、戦略的に人員管理を行うことが求められる^{9,10)}。そのためには、これらの量的人員配置の計算や確認作業を電子化することで、看護部主体の人員管理が行えると考える。

また、急性期治療病棟への男性職員の増員や閉鎖病棟や内科的処置が多い病棟には定数より正看護師を多く配属するなど、病棟特性に合わせて看護要員の配置人数の加配や職員構成比率を変更していたが、これらの基準は施設により異なっていた。実際には余剰人員の確保は難しく、雇用された枠の中で考えざるを得ず、理想と現実のギャップがあった。しかし、看護管理者の人員確保の働きかけにより、看護要員の病気休暇や年休取得などの欠員を考慮し1病棟あたり3人の余剰人員の確保や正看護師の雇用を多くしている施設もあった。田口は看護職員のスタッフィングを焦点として研究を行っており、「病院トップの理解による定数増員」というカテゴリーを明らかにしている¹¹⁾。特定機能病院2施設での調査であり精神科病院ではないが、看護職員の増員という点では本研究と同じであった。病院経営者に対する増員の要請をいかにすすめるか、看護管理者の病院上層部との関係性や交渉力の差は大きい。

質の高い看護サービスを効率的に提供するためには適正な看護職員構成比率と人員数は重要である。看護管理者は、施設基準から算出される最低必要人員（量的人員配置）に加え、病棟特性に合わせた質的人員配置を考え

ることで労働環境を整えようとしていた。この質的人員配置の部分が看護管理者の経験と能力にかかっており、人員配置のブラックボックスであると考え。今後は質的人員配置をより詳細に分析し、システム化していくことが必要であると考え。

研究の限界

本研究では7人の看護部長からの聞き取り調査をまとめたものであり、病院の規模や看護管理者の経験年数等が研究結果に影響を及ぼしている可能性がある。今後は看護管理者の質的人員配置の思考過程を更に明らかにするために研究対象者を増やしていく必要がある。

結 語

本研究では、看護管理者の人員配置に関する思考過程の一部を暗黙知から形式知として明確にすることができた。看護管理者は人員配置を行うにあたり、診療報酬上の施設基準、労働基準法上の基準、更には病棟特性を考慮した病院内基準とさまざまな条件を考慮していた。しかし、看護管理者の管理業務時間の多くが人員配置決定のための情報収集と情報整理のための作業時間に費やされているという現状があり、課題が明らかになった。今後は、看護管理者の人員配置のための情報収集と整理の作業時間をアセスメントと決断するための思考時間にシフトするために、人員配置の支援システムの必要性が示唆された。

本研究は、総務省の平成24年度戦略的情報通信研究開発推進制度（SCOPE）の研究助成金を受けて取り組んでいる「チーム医療および地域医療機関間の情報共有を便利にするための精神科アウトカム管理システム（PSYCHOMS）の標準化と市販化のための研究開発（122309008）」の一部である。

文 献

- 1) 厚生労働省：平成24年度診療報酬改定について。
<http://www.mblw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/>

- kenkou_iryuu/iryuuhoken/iryuuhoken. 2012. 10. 24
アクセス
- 2) 労働基準法第4章(労働時間, 休憩, 休日及び年次有給休暇) 32-41/知って得する労働法. <http://tomagoya.ne.jp/roudou/rouki4.htm>. 2012. 8. 9アクセス
 - 3) 日本看護協会: 看護職のためのQ&A(労働編). <https://www.nurse.or.jp/nursing/practice/shuroanzen/madoguchi/02.html>. 2012. 8. 9アクセス
 - 4) 精神科医療に関する基礎資料: 精神科病院の従事者数. http://www.kansatuhou.net/10_Shiryoushu/07_01_shiryuu_seisin.html, 2012. 12. 25アクセス
 - 5) 今後の精神保健医療福祉のありかた等に関する検討会: 精神保健医療福祉のさらなる改革に向けて. 平成21年9月24日
 - 6) 筒井孝子: 看護必要度を看護管理に活用する手厚い看護をより効果的に提供するためにITによる医療の構造改革と看護必要度. 看護管理, 16(9): 704-710, 2006
 - 7) 日本看護協会: 入院基本料等の届出について(必読). <http://www.nurse.or.jp/nursing/practice/housyu/notification/index.html>, 2013. 01. 10アクセス
 - 8) 労働時間について. 労働基準法【労働どっとネット】. http://www.roudou.net/ki_jikan.htm, 2013. 01. 10アクセス
 - 9) 中村悦子: 看護における人的資源管理, その意義と課題. 新潟青陵大学紀要, 5: 333-345, 2005
 - 10) Tanioka, T., Kataoka, M., Yasuhara, Y., Miyagawa, M., *et al.*: The role of nurse administrators and managers in quality psychiatric care. The Journal of Medical Investigation, 58(1,2): 1-10, 2011
 - 11) 田口実里: DPC導入前後における看護組織のマネジメントー看護職員のスタッフイングを焦点としてー. 日看管会誌, 13(1): 24-32, 2009

Clarification of a staff assignment process based upon the thought process of nursing administrators in psychiatric hospitals

Misao Miyagawa¹⁾, Junko Doi²⁾, Yuko Yasuhara³⁾, and Tetsuya Tanioka³⁾

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

²⁾*The Major in Nursing, School of Health Sciences, the University of Tokushima, Tokushima, Japan*

³⁾*Institute of Health Biosciences, Department of Nursing, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Assignment of appropriate staff is a very important role of the as nursing administrator. The purpose of this research was to clarify a staff assignment process based upon the thought process of distinguished nursing administrators in psychiatric hospitals in order to create a computerized system towards improving patient care outcomes. Participants were seven nursing administrators in psychiatric hospitals which have psychiatric acute care unit and dementia care unit etc. in Japan. A semi-structured interview procedure was using to determine the requirements necessary for systematizing process of designing the staff assignment, and survey contents were “method of information gathering required for staff assignment determination”, “what information required for decision-making”, and “how to evaluate from the collected information”. This study used the qualitative analysis of narratives from participants. As a result, the daily record for unit management, interview, personnel information and patient information through the work schedule were collected, and nursing administrator had determined quantitative and qualitative number of staff assignment through the process of three steps of assessment. As a one important issue for staff assignment, it became clear a lot of nursing administrator’s precious time was spent in gathering, organizing and analyzing information for staff assignment determination.

Key words : appropriate staff assignment, nursing management, psychiatric nursing

症例報告

腹腔鏡下に治療しえた外傷性小腸穿孔の1例

西 正 暁, 尾 崎 和 秀, 大 石 一 行, 上 月 章 史, 濱 田 円,
西 岡 豊

高知医療センター消化器・一般外科

(平成25年2月15日受付) (平成25年3月6日受理)

症例は24歳の女性で、腹部を蹴られ、近医を受診した。急性汎発性腹膜炎が疑われ、当院を紹介受診した。腹部に筋性防御、反跳痛を認めた。腹部造影CTでは、空腸壁の限局性肥厚と壁内ガス像、腹腔内液体貯留を認めた。ダグラス窩穿刺では淡々血性の腹水を認めた。以上より外傷性小腸穿孔と診断し、腹腔鏡下手術を行った。腹腔内にはやや混濁した腹水を認め、Treitz 靱帯から約30cm 肛門側に3mm大の小腸穿孔を認めた。鏡視下に3針全層結節縫合閉鎖を行い、洗浄ドレナージ術を施行した。術後経過は良好で術後9日目に退院した。循環動態の安定した外傷性小腸穿孔に対して、腹腔鏡下手術が有用であった1例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

はじめに

消化器外科領域における腹腔鏡下手術の進歩は目覚ましく、急性腹症に対する腹腔鏡下手術の報告も散見されるようになってきたが¹⁾、現時点では腹部外傷に対する腹腔鏡下手術はコンセンサスが得られていない。

今回、われわれは循環動態の安定した外傷性小腸穿孔に対して、腹腔鏡下手術が有用であった1例を経験したので報告する。

症 例

症例：24歳、女性。

主訴：腹痛。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：腹部を蹴られ、腹痛を主訴に近医を受診した。急性汎発性腹膜炎が疑われ、精査加療目的に当院を紹介受診した。

身体所見：意識清明、腹部に筋性防御、反跳痛を認めた。血圧103/55mmHg。心拍数92回/分。体温36.0℃。

血液検査所見：白血球は18080/ μ lと上昇していた。肝胆道系酵素は正常範囲内であった。Lactateは2.02mmol/lと上昇していた (Table 1)。

腹部造影CT所見：空腸に限局性の壁肥厚と壁内ガスを認めた。骨盤腔内に液体貯留を認めたが、明らかな腹腔内遊離ガスは認めなかった (Fig. 1)。

ダグラス窩穿刺所見：淡々血性の腹水を認めた。

以上より外傷性小腸穿孔、急性汎発性腹膜炎と診断し手術を施行した。

手術所見：臍下にカメラ用のポートを挿入した。腹腔内には中等量のやや混濁した腹水を認めた。左右下腹部

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	18080/ μ l (3500-9700)	TP	6.2g/dl
Hb	12.6g/dl	Alb	4.1g/dl
Hct	37.0%	T-Bil	0.8mg/dl
Plt	23.7x10 ⁴ / μ l	GOT	22IU/l
		GPT	11IU/l
		LDH	214IU/l
pH	7.373	γ GTP	12IU/l
PaO ₂	100.9mmHg	ALP	142IU/l
PaCO ₂	40.7mmHg	AMY	89IU/l
HCO ₃	23.2mmol/l	BUN	13.6mg/dl
BE	-1.9mmol/l	Cr	7.9mg/dl
Lactate	2.02mmol/l (0.5-1.6)	CRP	0.03mg/dl

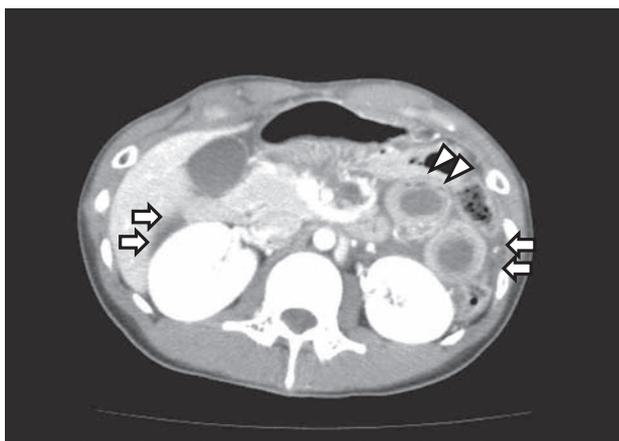


Figure 1 CT scan on admission
Enhanced abdominal CT showed focal wall thickness and pneumatosis intestinalis in the jejunum (arrow head), and fluid collection in the abdominal cavity (arrow).

に5 mm ポートを、左上腹部に12mm ポートを挿入した (Fig. 2)。Treitz 靭帯から約30cm 肛門側の空腸に3 mm 大の小腸穿孔 (日本外傷学会消化管損傷分類²⁾ II a) を認め (Fig. 3-a), 鏡視下に3針全層結節縫合閉鎖した (Fig. 3-b)。回腸末端から Treitz 靭帯まで検索し、その他の小腸損傷は認めなかった。胃、十二指腸、肝臓、胆嚢、脾臓、小腸、盲腸から腹膜翻転部までの直腸、子宮および両側付属器に損傷を認めなかった。小腸穿孔部周囲、肝下面、左右傍結腸溝、左右横隔膜下から骨盤底までの腹腔内全体を生理食塩水3000cc で十分に洗浄し、ドレー

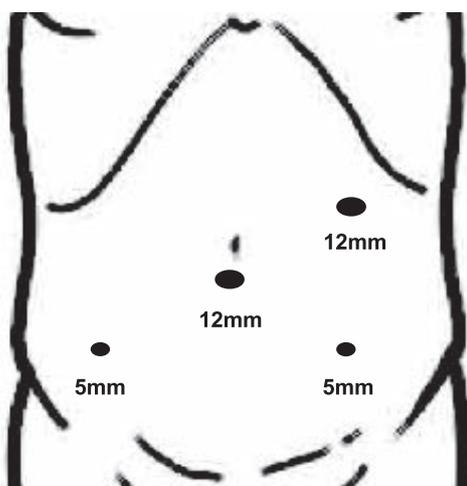


Figure 2 Placement of trocars
Two of 12-mm size and two of 5-mm trocars were placed like the figure.

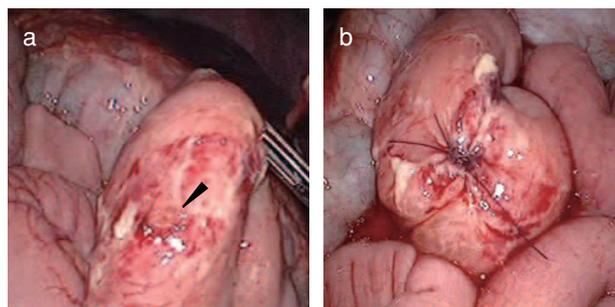


Figure 3 Operative findings
a : A 3-mm perforation part on the jejunum was observed.
b : The performed hole was sutured laparoscopically.

ンをダグラス窩、左傍結腸溝に留置し、手術を終了した。手術時間は2時間19分、出血量は少量であった。

術後経過：合併症なく経過し、術後9日目に退院した。

考 察

近年、消化器外科領域において腹腔鏡下手術は標準手術となりつつある。また、急性腹症に対する腹腔鏡下手術の報告も散見されるようになってきた¹⁾。一方、腹部外傷に対する腹腔鏡下手術はコンセンサスを得られていない。

本症例では、バイタルサイン、血液検査所見が比較的安定しており、ダグラス窩穿刺で淡々血性の腹水を認めたことから、大腸穿孔や、腹腔内大量出血は否定的であった。腹部CTで、空腸の限局性浮腫および壁内ガスを認めた。受傷した打撃が1回であり、身体所見、臨床経過から小腸の単発損傷が強く疑われた。腹腔鏡下に手術を開始し、術中所見によって最終術式を決定する方針とした。

欧州内視鏡外科学会 (EAES) ガイドライン³⁾では、循環動態の安定した鈍的腹部外傷患者に対する診断的腹腔鏡手術は施行しうる (Grade C) とされている。また、循環動態の安定した穿通性腹部外傷患者では、腹腔内検索が可能であり、不要な開腹術を避けることができる (Grade B) とされている。一方、本邦の内視鏡外科診療ガイドライン⁴⁾においては、腹部外傷に対する腹腔鏡手術の可否については記載されていない。

鈍的腹部外傷に対する診断的腹腔鏡では、約1%の損傷見落としが報告されている⁵⁾。また、小腸単独の損傷

は12.7%に止まり, 87.3%の症例では多臓器損傷を合併していたとの報告もあり⁶⁾, 腹腔内観察には特に慎重を期さねばならない。

診断的腹腔鏡は開腹手術と比較して低侵襲であり, 開腹手術に移行する際にも腹腔内所見に応じて最適な皮膚切開を選択できる利点がある。しかしながら, その適応は臓器損傷の見落としの可能性があり, 限定的であると考えられる。本症例では循環動態が安定し, 小腸の単発損傷が疑われたことから腹腔鏡下に手術を開始した。出血や糞便により腹腔内汚染が高度な症例や, 腸管浮腫のため十分な腹腔内観察が困難な症例では速やかに開腹移行するべきと考えている。

本症例では腹腔鏡下に胃, 十二指腸, 肝臓, 胆嚢, 脾臓, 小腸, 盲腸から腹膜翻転部までの直腸, 子宮および両側付属器を観察することが可能であり, 十分に洗浄することができた。ドレーンをダグラス窩, 左傍結腸溝に留置し, 排液の性状, 量を注意深く観察した。また, 食事開始は慎重を期し術後4日目とした。

一方, 治療的腹腔鏡では, 横隔膜損傷の修復⁷⁾, 肝臓や脾臓からの出血の止血^{8,9)}, 消化管損傷の修復^{6,9)}などが報告されている。われわれが1983年から2012年までの医学中央雑誌(検索語:小腸, 外傷, 腹腔鏡)を検索した範囲(会議録を除く)では, 鈍的腹部外傷による小腸穿孔に対して治療的腹腔鏡手術を, 完全鏡視下に完遂したのは1例のみであった。20mm大の小腸穿孔(日本外傷学会消化管損傷分類Ⅱa)に対して, 本症例と同様に全層縫合閉鎖されていた¹⁰⁾。

われわれは循環動態が安定した鈍的腹部外傷症例に対して, 大量出血や, 大腸穿孔, 明らかな実質臓器損傷, 多発外傷がなければ, 腹腔鏡下手術を検討している。本症例のように, 全身状態が安定し, 小腸の単発損傷が疑われる症例では, 腹腔鏡下手術は良い適応と思われる。

慎重に適応を選択すれば, 鈍的腹部外傷に対する腹腔

鏡下手術は有用であると考えられた。

文 献

- 1) 加納宣康, 北川美智子, 草薙洋, 三毛牧夫 他:急性腹症に対する腹腔鏡下手術の現況. 日鏡外会誌, 12: 147-152, 2007
- 2) 日本外傷学会: 日本外傷学会臓器損傷分類2008
- 3) Sauerland, S., Agresta, F., Bergamaschi, R., Borzellino, G., *et al.*: Laparoscopy for abdominal emergencies: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg. Endosc.*, 20: 14-29, 2006
- 4) 日本内視鏡外科学会編: 内視鏡外科診療ガイドライン, 金原出版, 2008
- 5) Villavicencio, R. T., Aucar, J. A.: Analysis of laparoscopy in trauma. *J. Am. Coll. Surg.*, 189: 11-20, 1999
- 6) Sitnikov, V., Yakubu, A., Sarkisyan, V., Turbin, M., *et al.*: The role of video-assisted laparoscopy in management of patients with small bowel injuries in abdominal trauma. *Surg. Endosc.*, 23: 125-129, 2009
- 7) Matthews, B. D., Bui, H., Harold, K. L., Frigo, F., *et al.*: Laparoscopic repair of traumatic diaphragmatic injuries. *Surg. Endosc.*, 17: 254-258, 2003
- 8) Chen, R. J., Fang, J. F., Lin, B. C., Hsu, Y. B., *et al.*: Selective application of laparoscopy and fibrin glue in the failure of nonoperative management of blunt hepatic trauma. *J. Trauma*, 44: 691-695, 1998
- 9) Chol, Y. B., Lim, K. S.: Therapeutic laparoscopy for abdominal trauma. *Surg. Endosc.*, 17: 421-427, 2003
- 10) 橋高弘忠, 秋元寛, 加藤雅也, 喜多村泰博: 鈍的小腸・小腸間膜損傷に対し腹腔鏡手術を行った3例. 日外傷会誌, 24: 351-355, 2010

Laparoscopic surgery for a blunt abdominal trauma with small bowel injury : case report

Masaaki Nishi, Kazuhide Ozaki, Kazuyuki Ohishi, Akihito Kouzuki, Madoka Hamada, and Yutaka Nishioka

Department of digestive and general surgery, Kochi Health Sciences Center, Kochi Japan

SUMMARY

In this paper the authors report a case of laparoscopic surgery for a blunt abdominal trauma with small bowel injury. The patient, a 24-year-old woman, was admitted to the authors' hospital. She had abdominal pain caused by blunt abdominal trauma. Physical Examination showed muscular defense and rebound tenderness on the abdomen. A computed tomography showed focal wall thickness and pneumatosis intestinalis in the jejunum, and fluid collection in the pelvis. A preoperative diagnosis was traumatic perforation of jejunum. The authors performed laparoscopic surgery. A 3-mm perforation on the jejunum was observed. The authors performed laparoscopic repair of jejunal perforation. The postoperative course was uneventful and the patient was discharged 9 days after the operation. In selected cases of blunt abdominal trauma, laparoscopic surgery may be a safe and useful procedure.

Key words : laparoscopic surgery, traumatic jejunal perforation

症例報告

胆管内腫瘍栓を認め、原発性肝内胆管癌との鑑別を要した異時性大腸癌肝転移の1切除例

徳永卓哉¹⁾, 三宅秀則¹⁾, 金村普史¹⁾, 花岡潤¹⁾, 小林愛貴美¹⁾,
松本規子¹⁾, 三好孝典¹⁾, 青山万理子¹⁾, 坪井光弘¹⁾, 黒田武志¹⁾,
尾形頼彦¹⁾, 日野直樹¹⁾, 山崎眞一¹⁾, 惣中康秀¹⁾, 露口勝¹⁾,
清久泰司²⁾, 工藤英治²⁾

¹⁾徳島市民病院外科

²⁾同 中央検査科病理部

(平成25年2月25日受付) (平成25年3月14日受理)

症例は68歳，男性。貧血の精査目的に当科紹介となり，上行結腸癌，転移性肺癌の診断で右半結腸切除術，右肺下葉部分切除術を施行した。最終病理学診断は中分化型腺癌，T (ss) n1, P0, H0, M1 (肺)，Stage IVであり，術後よりXELOX療法を開始した。術後6ヵ月目の腹部造影CTで肝B5の拡張を認め，10ヵ月目のCTでは肝門部に近い肝S5に胆管内腫瘍栓を伴う腫瘍と末梢の胆管拡張を認めた。ERCPでは肝内胆管B5は約2cmにわたり狭窄し，胆汁細胞診はclass Vであった。肝内胆管癌もしくは転移性肝癌の診断で肝右葉切除術を施行した。摘出標本でB5内に腫瘍栓を認め，組織学的には高円柱状異型細胞が腺管状増殖している中分化型管状腺管像であり大腸癌肝転移と診断した。術後，再び肺転移を認めため右肺下葉切除を行い，現在は無再発生存中である。

はじめに

転移性肝癌は進行大腸癌の治療中に約20~30%の症例に認められると報告されており，一般的には膨張性発育が多く，肝内胆管癌などでみられる胆管内腫瘍栓や限局性胆管拡張はまれである。今回われわれは肝内胆管管内腫瘍栓を伴い，原発性肝内胆管癌との鑑別を要した大腸癌肝転移の1切除例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：68歳，男性

主訴：貧血

既往歴：高血圧

現病歴：貧血の精査のため近医より紹介受診した。下部消化管内視鏡で上行結腸に3型の腫瘍を認め上行結腸癌の診断で右半結腸切除，リンパ節郭清 (D3) を施行した。また，胸部CTで右下葉に約1cmの腫瘍を認め，大腸癌術後2ヵ月目に右肺部分切除を行い大腸癌肺転移と診断された。最終病理学診断は3型，40×45mm，tub2, pT (ss), int, INFα, ly3, v1, pN1 (2/9), P0, H0, M1 (肺)，Stage IVであった。術後より化学療法 (XELOX: Capecitabine+Oxaliplatin) を開始した。初回手術より6ヵ月後の腹部造影CTで肝内胆管B5の軽度拡張を認めたが，腹部エコーでは腫瘍は同定できず化学療法を継続しつつ経過観察した。10ヵ月後の腹部造影CTで肝内胆管癌もしくは転移性肝癌が疑われ，肝切除目的で入院となった。

入院時現症：身長160cm，体重67kg，眼瞼結膜に貧血，黄疸なし。腹部は平坦，軟で圧痛は認めなかった。

入院時血液検査：血液生化学検査に異常所見はなく，AST, ALT, ビリルビン値は正常範囲内であった。腫

瘍マーカーも CEA 1.2ng/ml, CA19-9 8.3U/ml と正常範囲内であった（初回手術時も正常範囲内）。ICG 停滞率は12.5%と軽度上昇していた。

術前 Dynamic CT：肝 S5 に 2 cm 大の腫瘍と、前区域肝内胆管 B5 と B8 の分岐部より B5 にかけて 2 cm 大の腫瘍栓が存在し、それより末梢の B5 の拡張を認めた（図 1 a～1 d）。明らかな肝門部リンパ節の腫脹は認めなかった。

ERCP：B5胆管に約 2 cm にわたる欠損像を認め腫瘍栓が疑われた（図 2）。検査施行時に採取した胆汁細胞診では class V と診断された。

MRI：肝 S5 の腫瘍は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号、拡散強調画像で高信号を呈していた（図 3 a～c）。

PET-CT：肝 S5 の腫瘍には SUVmax7.4 の異常集積を認めた（図 3 d）。

大腸癌術後であることより第一に胆管内腫瘍を伴った転移性肝腫瘍を疑ったが、発育形態から肝内胆管癌も否定できなかった。切除は可能と判断し肝右葉切除術を施行した。

手術所見：J 字切開による開胸開腹にて手術を行った。

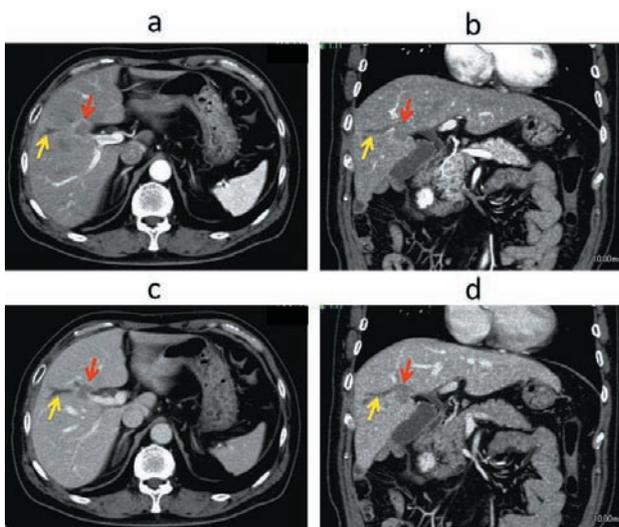


図 1：Dynamic CT 検査

- a, b 早期相で肝 S5 にリング状に造影される 2 cm 大の腫瘍（赤矢印）と、B5 の拡張（黄矢印）を認めた。
c, d 平衡相で肝 S5 にリング状に造影される 2 cm 大の腫瘍（赤矢印）と、B5 の拡張（黄矢印）を認めた。

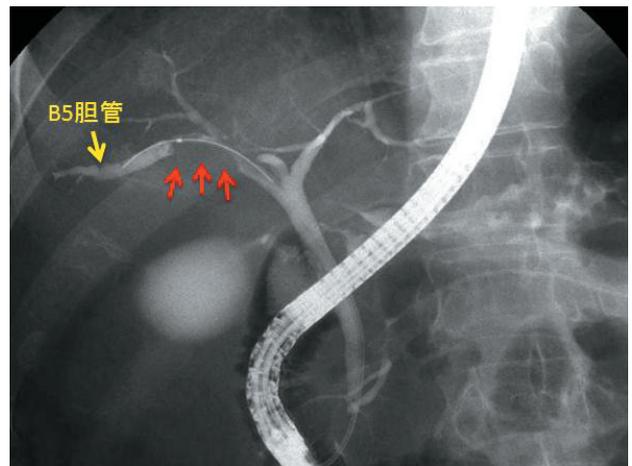


図 2：ERCP 検査

B5 に約 2 cm にわたる欠損像と、それより末梢の拡張を認めた。

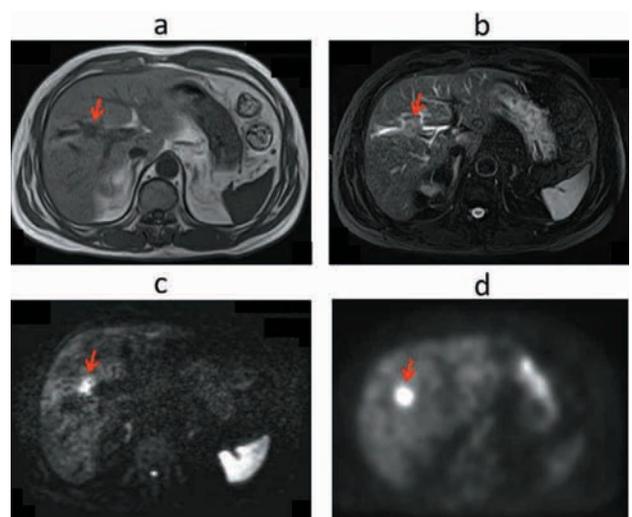


図 3：MRI, PET-CT

- a T1 強調画像で低信号を呈した（赤矢印）。
b T2 強調画像で高信号を呈した（赤矢印）。
c 拡散強調画像で高信号を呈した（赤矢印）。
d SUVmax7.4 の異常集積を認めた（赤矢印）。

開腹時、腹水、腹膜播種、肝門部リンパ節腫脹は認めなかった。術中超音波検査で腫瘍は右前区域グリソンに接して存在し、B5胆管内に腫瘍栓を認めた。肝実質の切離は hanging maneuver による前方アプローチにより行い、肝切離途中で右グリソンを切離し、胆管切離断端に腫瘍栓がないことを確認し肝右葉切除を終了した。

摘出標本：S5 に 17×15mm の白色調の腫瘍と、B5胆

管内に腫瘍栓を認めた。末梢の胆管は拡張していた（図4 a）。

病理所見：腫瘍はグリソン周囲の結合織および肝内胆管腔内へ広がっていたが、既存の胆管上皮は保たれていた（図 b, c）。組織学的には高円柱状異型細胞が腺管状増殖している中分化型管状腺管像であり大腸癌肝転移と診断した（図 d）。

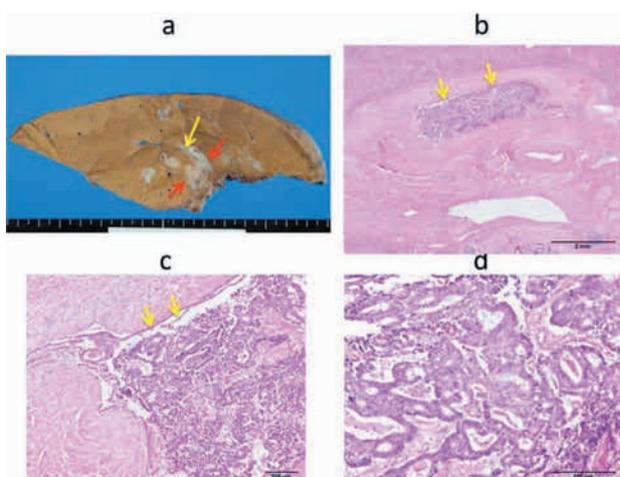


図4：

- S5に17×15mmの白色調の腫瘍と胆管内腫瘍栓（赤矢印）を認め、末梢胆管は拡張していた（黄矢印）。
- 胆管内に腫瘍栓を認めた（黄矢印）。
- 既存の胆管上皮は保たれていた（黄矢印）。
- 高円柱状異型細胞が腺管状増殖している中分化型管状腺管像を認めた。

考 察

転移性肝癌は一般的に膨張性に発育することが多く、転移性肝癌の浸潤性増殖の頻度は約18%～28%であると報告されている^{1,2)}。近年の病理学的検討では、Okanoら³⁾は胆管浸潤の頻度は全体の40～42%であり、そのうち肉眼的胆管内進展は10～12%存在するとし、Kuboら⁴⁾は転移性肝癌217例中23例（10.6%）に肉眼的胆管浸潤を認めたと報告している。しかし、本症例のように限局的に肝内胆管拡張がみられる頻度は文献では0～6%であり、肝細胞癌（4～12%）や胆管細胞癌（39～86%）と比べ頻度は低い⁵⁻⁷⁾。

癌細胞が胆管内へ浸潤する機序としては①腫瘍からの直接浸潤、②胆管周囲の血管叢を介した浸潤、③胆管腺を介した浸潤が考えられるが、肝細胞癌においては腫瘍細胞が胆管周囲の拡張した毛細血管叢内やリンパ管内にみられ、②の機序が考えられている⁸⁾。転移性肝癌に関しては未だ詳細な検討はないが、膨張性発育が多いことや、グリソン系脈管に対する親和性が比較的高く、病理学的に門脈域への浸潤を88.4%に認めるといった報告があり²⁾、肝細胞癌と同様に②の進展機序が考えられている。また、胆管内に進展した大腸癌は polypoid 様に発育し、粘膜に沿って浸潤すると報告されており、主腫瘍辺縁からその先端までは4～42mmと報告されている³⁾。

胆管に進展した大腸癌は肝内胆管癌との鑑別を要するが、Riopelら⁹⁾は大腸癌肝転移巣の組織像が原発巣と類似している点や、周囲胆管上皮に過形成や異型性などの変化がない点などを鑑別点に挙げている。また、免疫染色検査では大腸癌肝転移がCK7-/CK20+となることが多いのに比べ、肝内胆管癌はCK7+/CK20-となることが多いとも報告されており鑑別点になりうる可能性がある¹⁰⁾。

医学中央雑誌にて「大腸癌肝転移」、「胆管浸潤」、「胆管腫瘍栓」等をキーワードに検索すると本症例を含め22例の報告¹¹⁻²⁶⁾を認めた（表1）。平均年齢は65.3歳（44～87歳）で、原発巣の組織型はほとんどが中分化から高分化型であり、再発までの期間は平均で46.5ヵ月（0～141ヵ月）と比較的長かった。同様に、Riopelら⁹⁾は再発までの期間が平均45ヵ月（0～113ヵ月）であったと報告し、Kuboら⁴⁾は再発までの期間は37.4±25.4ヵ月（0～83ヵ月）で、胆管浸潤を伴わない症例の6.1±7.2ヵ月に比べ有意に長かったと報告し、高分化型であること、血管浸潤を伴わないこと、径が大きいこと、再発までの期間が長いことを特徴として挙げている。予後に関しては、Okanoら³⁾は肉眼的胆管浸潤を伴う大腸癌肝転移切除例の5年生存率は80%であり、胆管非浸潤例57%、顕微鏡的胆管浸潤例の48%と比べ有意に良好であったと報告しているが、Yasui²⁷⁾らは胆管内腫瘍進展を予後不良因子の1つに挙げており、一定の見解が得られておらず今後の症例の集積が必要である。

表1 : Reported cases of liver metastasis with biliary tumor from colon cancer

Author	year	Age	Sex	Primary	Stage	histology	Time from initial surgery (months)	Site of metastasis	Outcome
Kobayashi	1990	51	M	R	pSE, pN2, ly2, v1	well	82	lateral segment	unknown
Arai	1994	54	F	R	pSE, pN0, ly1, v0	mod	31	S1, S7	alive (1M)
Oishi	1996	45	M	A	pSS, pN1, ly2, v0	well	42	S8	unknown
Ito	1997	61	M	S	pSS, pN1, ly2, v2	well	25	S5/6	dead (0M)
Igami	2000	44	F	S	pSS, pN0, ly0, v0	mod	38	S3, S6, S8	alive (5M)
Hamada	2001	73	M	R	pSS, ly2, v2	mod	54	S6	alive (19M)
Nakazaki	2006	72	M	A	pSS, pN4, ly2, v2	well	simultaneous	S6	unknown
Uchida	〃	56	M	S	pSI, pN0	mod	45	lateral segment, S7	unknown
Isa	2007	73	F	S	pSS, pN1	well	38	anterior segment	alive (58M)
Hoshimoto	〃	59	M	A	—	well	141	caudate lobe	alive (10M)
Kayashima	2008	70	M	R	T2N1M0	well	48	lateral segment	alive (8M)
Kawamura	2009	69	F	T	pSS, pN2, ly3, v0	well, muc	simultaneous	posterior segment	unknown
Saito	〃	87	F	D	pSS, pN1, ly1, v0	mod	35	lateral segment, S6, S8	alive (13M)
Sugimoto	〃	65	M	A	pSS, pN0, ly1, v0	mod	132	S6	unknown
Nihei	2010	85	M	T	pSS, pN2, ly2, v2	mod	21	lateral segment	alive (24M)
〃	〃	70	M	S	pSS, pN0, ly0, v0	well	simultaneous	S3	alive (19M)
〃	〃	71	M	C	pSE, pN1, ly1, v1	well	28	S3	alive (12M)
〃	〃	61	F	S	pSS, pN1, ly1, v1	well	42	S5/8	alive (5M)
〃	〃	74	M	R	pMP, pN0, ly0, v0	mod	60	S4	dead (12M)
〃	〃	64	M	R	pSS, pN0, ly0, v0	well	28	S7/8	alive (72M)
Sakogawa	〃	65	M	T	pSS, pN3, ly2, v1	mod	40, 88	S3	unknown
Our case	2012	68	M	A	pSS, pN1, ly3, v1	mod	6	S5/8	alive (40M)

当症例では術後短期間で肝転移巣が胆管内進展を生じており、注意深い follow up が必要と考えられた。

まとめ

胆管内腫瘍栓を認め、原発性肝内胆管癌との鑑別を要した大腸癌肝転移の1切除例について文献的考察を加え報告した。胆管内腫瘍栓や限局性胆管拡張を伴う肝転移巣の報告例は少ないが、病理学的に胆管内進展を伴う頻度は決してまれではない。切除を施行する場合は胆管における確実な surgical margin の確保が重要であり、場合により系統的肝切除を考慮すべきと考えられた。

文献

- 1) 杉原茂孝, 神代正道: 転移性肝癌. 日臨, 46: 244-251, 1998
- 2) 竹並和之, 高崎健, 山本雅一: 大腸癌肝転移巣の2次的肝内進展に関する研究. 日消外会誌, 30: 729-734, 1997
- 3) Okano, K., Yamamoto, J., Moriya, Y., Akasu, T., *et al.*: Macroscopic intrabiliary growth of liver metastases from colorectal cancer. *Surgery*, 126: 829-834, 1999
- 4) Kubo, M., Sakamoto, M., Fukushima, N., Yachida, S., *et al.*: Less aggressive features of colorectal cancer with liver metastases showing macroscopic intrabiliary extension. *Pathol. Int.*, 52: 514-518, 2002
- 5) Araki, T., Itai, Y., Tasaka, A.: Computed tomography of localized dilatation of the intrahepatic bile duct. *Radiology*, 141: 733-736, 1981
- 6) 与儀清良, 三浦利重, 慶田喜秀, 国島陸意: 転移性肝癌46例の臨床的検討 (肝内胆管癌・肝細胞癌との鑑別). 沖縄医師会, 24: 75-77, 1987
- 7) 崔秀美, 中村仁信, 田中健: 肝細胞癌のCT-肝内胆管の拡張について. 臨放, 28: 1049-1053, 1987
- 8) 神代正道, 川野芳朗, 白井文夫, 川畑清春 他: 肝細胞癌の胆管内発育について. 最新医, 36: 1223-1228, 1981
- 9) Riopel, M. A., Klimstra, D. S., Godellas, C. V., Blumgart, L. H., *et al.*: Intrabiliary growth of metastatic colonic

- adenocarcinoma : a pattern of intrahepatic spread easily confused with primary neoplasia of the biliary tract. *Am. J. Surg. Pathol.*, 21 : 1039-1036, 1997
- 10) Tot, T. : Adenocarcinoma metastatic to the liver : the value of cytokeratin 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. *Cancer*, 85 : 171-177, 1999
- 11) 小林達則, 上山聡, 毛利宰 : 限局性胆管拡張を伴い胆管細胞癌と鑑別困難であった直腸癌肝転移の1切除例. *広島医学*, 43 : 1509-1512, 1990
- 12) 新井正明, 大和田進, 森下靖雄 : 胆管細胞癌と鑑別困難であった下大静脈と胆管への浸潤を伴う直腸癌肝転移の1切除例. *日消外会誌*, 27 : 829-833, 1994
- 13) 大石正枝, 西川秀司, 若浜理, 松永崇 他 : 術前診断が困難であった胆管への浸潤を伴った大腸癌肝転移の一例. *市立札幌病院医誌*, 56 : 135-139, 1996
- 14) 伊藤直人, 秋田幸彦, 北川喜己, 橋本端生 他 : 胆管内進展及び胆管内腫瘍栓を認めた大腸癌肝転移の1例. *日臨外会誌*, 58 : 2408-2414, 1997
- 15) 伊神剛, 長谷川洋, 小木曾清二, 塩見正哉 他 : 全ての転移巣から胆管内進展を呈した大腸癌肝転移の1切除例. *胆道*, 14 : 65-72, 2000
- 16) 濱田賢司, 久瀬雅也, 高橋宏明, 岡村一則 他 : 胆管内腫瘍栓を認めた直腸癌肝転移の1例. *日臨外会誌*, 62 : 2738-2743, 2001
- 17) 中崎隆行, 阿南健太郎, 進藤久和, 田村和貴 他 : 胆管進展をきたし胆管細胞癌と鑑別困難であった大腸癌肝転移の1例. *日臨外会誌*, 67 : 1858-1862, 2006
- 18) 内田信治, 久下亨, 石川博人, 川嶋裕資 他 : 肝内胆管腫瘍栓を伴った大腸癌肝転移の1切除例. 手術, 60 : 2029-2034, 2006
- 19) 伊佐勉, 兼城隆雄, 仲地厚, 照屋剛 他 : 粘液産生胆管腫瘍像を呈した大腸癌肝転移の1治験例. *日臨外会誌*, 68 : 2299-2304, 2007
- 20) 星本相淳, 守瀬善一, 棚橋義直, 香川幹 他 : 胆管内腫瘍栓により閉塞性黄疸をきたした大腸癌肝転移術後再発の1例. *胆道*, 4 : 553-558, 2007
- 21) Kayashima, H., Taketomi, A., Yamashita, Y., Kuroda, Y., *et al.* : Liver metastasis with intraductal invasion originating from rectal cancer : report of a case. *Surg. Today*, 38 : 765-768, 2008
- 22) 川村武史, 森田高行, 山口晃司, 岡村圭祐 他 : 胆管内腫瘍栓を認め肝内胆管癌との鑑別を要した大腸癌肝転移の1切除例. *日本大腸肛門病会誌*, 62 : 165-168, 2009
- 23) 齊藤卓也, 佐野力, 清水泰博, 安藤公隆 他 : 門脈内腫瘍栓と胆管内腫瘍栓を伴った大腸癌肝転移に傍胆管リンパ節転移を認めた1切除例. *日消外会誌*, 42 : 293-298, 2009
- 24) 杉本博行, 山田豪, 粕谷英樹, 金住直人 他 : 胃癌に合併し肝内胆管癌との鑑別が困難であった胆管内発育を伴う異時性大腸癌肝転移の1例. *日消外会誌*, 42 : 1539-1544, 2009
- 25) 仁平芳人, 森嶋計, 宮倉安幸, 佐田尚宏 他 : 画像診断が可能な胆管浸潤を伴った大腸癌肝転移の1例. *日臨外会誌*, 71 : 2406-2410, 2010
- 26) 迫川賢士, 太田耕司, 棚田稔, 大谷真二 他 : 肉眼的胆管内浸潤を伴う大腸癌肝転移の1切除例. *日消外会誌*, 43 : 1234-1239, 2010
- 27) Yasui, K., Hirai, T., Kato, T., Torii, A., *et al.* : A new macroscopic classification predicts prognosis for patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.*, 226 : 582-586, 1997

A case of Liver Metastasis with Biliary Tumor Thrombus from Colon Cancer with Difficult Differentiating from Cholangiocellular Carcinoma

Takuya Tokunaga¹⁾, Hidenori Miyake¹⁾, Hirofumi Kanemura¹⁾, Jun Hanaoka¹⁾, Akimi Kobayashi¹⁾, Noriko Matsumoto¹⁾, Takanori Miyoshi¹⁾, Mariko Aoyama¹⁾, Mitsuhiro Tsuboi¹⁾, Takeshi Kuroda¹⁾, Yorihiro Ogata¹⁾, Naoki Hino¹⁾, Shinichi Yamasaki¹⁾, Yasuhide Sonaka¹⁾, Masaru Tsuyuguchi¹⁾, Hiroshi Kiyoku²⁾, and Eiji Kudo²⁾

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

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

SUMMARY

The patient was a 68-year-old man who had undergone right hemicolectomy for ascending colon cancer, and pulmonary resection for lung metastases. After 10 months of operations, abdominal computed tomograms revealed a liver tumor with a biliary tumor thrombus in the segment 5 and a localized dilation of the intrahepatic bile duct. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography showed obstruction, 2cm long, of the intrahepatic bile duct (B5) and dilation of the peripheral duct. Cytological examination of extracted bile showed adenocarcinoma. A right hepatic lobectomy was performed under the diagnosis of metastatic liver tumor with tumor development in the intrahepatic bile duct or intrahepatic cholangiocarcinoma. The resected specimen showed massive infiltration of the tumor into intrahepatic bile duct (B5) with forming a tumor thrombus. Histologically, the tumor was moderately differentiated adenocarcinoma, similar to the ascending colon cancer. The final diagnosis was liver metastasis of ascending colon cancer with intrabiliary tumor growth.

Key words : colon cancer, liver metastasis, biliary tumor thrombus

症例報告

イマチニブが著効し長期完全寛解 (CR) を維持している小腸 GIST 腹膜播種再発の1例

正宗 克 浩, 豊 田 剛, 鷹 村 和 人, 喜 多 良 孝, 三 宮 建 治

阿南共栄病院外科

(平成25年2月25日受付) (平成25年3月14日受理)

術後に腹腔内に播種性の再発を認めたが、イマチニブが著効して長期完全寛解 (CR) を維持している小腸 gastrointestinal stromal tumor (GIST) 腹膜播種再発の1例を経験した。症例は64歳、男性。小腸 GIST の穿孔による穿孔性腹膜炎で手術を受けた。術後1年半で腹腔内に多発性腫瘍を認め、GIST の腹膜播種性再発と考えイマチニブ400mg/日の投与を開始した。イマチニブ投与後5ヵ月目にはCRとなり、以後8年7ヵ月にわたりイマチニブの投与を継続しCRが続いている。切除不能、転移、再発 GIST にイマチニブは有効であるがCRとなる症例は少ない。長期にCRを継続できている症例は非常にまれであり興味ある症例と思われた。

はじめに

消化管の間葉系腫瘍は、従来、筋原性腫瘍と神経原性腫瘍に分類されてきたが、そのどちらにも含まれない特徴を持つ腫瘍が存在することから、GIST という概念が提唱された¹⁾。それ以後種々の研究が進み、現在では一部の例外を除いて、*c-kit* 遺伝子もしくはその兄弟遺伝子の血小板由来増殖因子受容体 α 遺伝子 (PDGFRA) の機能獲得性突然変異が原因で発生する、消化管のカハール介在細胞由来の消化管間葉系腫瘍と定義されている²⁾。治療に関しては、外科的切除が第一選択であることに変わりはないが、近年イマチニブの出現で生命予後は著しく改善している^{3,4)}。今回われわれは、腹膜播種再発をきたしたもののイマチニブが著効し、8年7ヵ月という長期CRを維持している小腸 GIST の1例を経験

したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：64歳、男性。

主訴：全身倦怠感、腹痛。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2002年5月初めから全身倦怠感があった。2002年6月13日深夜に急激な腹痛が出現し当院を受診、入院となった。

入院時所見：身長165cm、体重55kg。結膜に貧血、黄疸はなく、表在リンパ節は触知しなかった。腹部全体に筋性防御、Blumberg's sign を認めた。

入院時臨床検査所見 (表1)：白血球が $2,900/\text{mm}^3$ と低下していたが、貧血はなかった。血清総蛋白が 5.8g/dl と低下しており、CRP が 4.9mg/dl と増加していた。

腹部CT所見：両側横隔膜下に腹水の貯留を認め、肝・胃周囲に free air がみられた (図1a)。骨盤内に小腸

表1 入院時臨床検査所見

WBC	$2,900/\text{mm}^3$	T-Bil	0.7mg/dl
RBC	$513 \times 10^4/\text{mm}^3$	BUN	11mg/dl
Hb	14.3g/dl	Cre	0.55mg/dl
Ht	41.3%	Na	137mEq/l
Plt	$33.1 \times 10^4/\text{mm}^3$	K	3.5mEq/l
		Cl	104mEq/l
TP	5.8g/dl	CRP	4.9mg/dl
AST	22IU/l	s-AMY	125IU/l
ALT	13IU/l	u-AMY	974IU/l
LDH	133IU/l	FBS	154mg/dl

を巻き込むように径6 cm 大の low density mass がみられ、mass の内部に泡沫状のガスが認められた (図 1 b)。

以上から、小腸穿孔による穿孔性腹膜炎・腹腔内膿瘍の診断で緊急手術となった。

手術所見 (図 2)：腹腔内には白く混濁した腹水が中等量みられ、大網、小腸などが骨盤内に癒着していた。癒着を剥離すると径6 cm 大の腫瘍が2個認められ、そのうち1個が穿孔していた。穿孔していた腫瘍は囊状であり、術前の腹部 CT 検査で認められた low density mass と考えられた。これらの腫瘍は、Treitz 靱帯から約20cm の空腸壁にあり、そのほか、腹腔内には径3 cm 大までの腫瘍が多数散在していた。穿孔したものの以外は全て淡黄白色で弾性硬の腫瘍であり、腫瘍の性状から小腸 GIST の穿孔と腹腔内播種と考えられた。腫瘍を含めた小腸切除を行い、播種した腫瘍は可及的に摘出した。

切除標本 (図 3)：径6 cm 大で囊状の腫瘍と、6.0×5.5cm 大で白色充実性の腫瘍が隣接して空腸壁に存在していた。片方の腫瘍は囊状で径8 mm 大の穿孔が認め



図 1 腹部 CT 検査所見 (2002.6.13)
a：両側横隔膜下に腹水の貯留を認め、肝・胃周囲に free air (矢印) がみられた。
b：骨盤内に径6 cm 大の low density mass (矢印) がみられ、内部に泡沫状のガスが認められた。

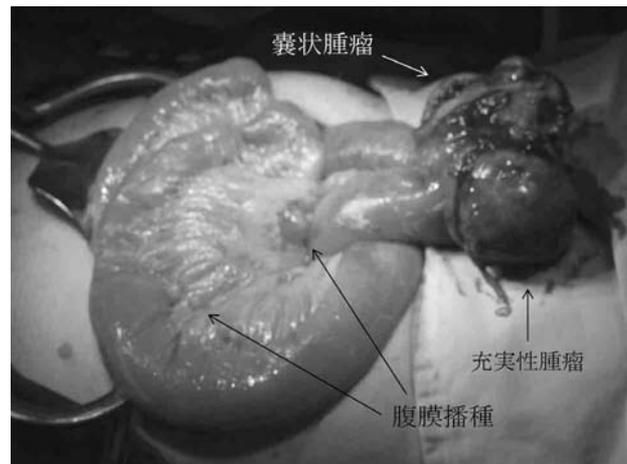


図 2 手術所見
空腸壁に、それぞれ径6 cm 大の囊状腫瘍と充実性腫瘍を認め、骨盤内に癒着していた。囊状腫瘍が穿孔しており、腹膜播種も認められた。

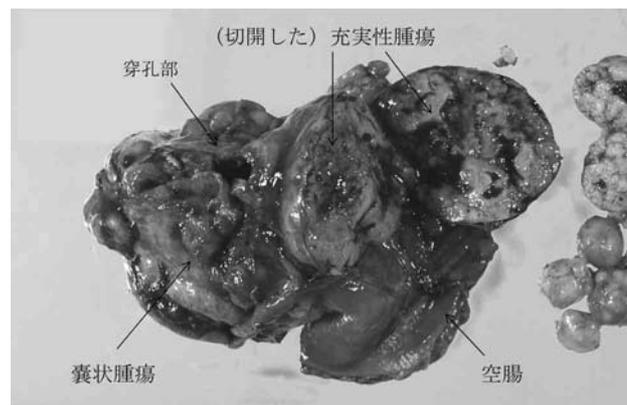


図 3 切除標本
腫瘍は、径6.0cm 大、囊状で小腸内腔と交通していた。隣接する腫瘍は充実性であり、それぞれ個別の被膜を有していた。

られ、空腸内腔と交通していた。他方の腫瘍は充実性で空腸内腔との交通はみられなかった。

病理組織学的所見：紡錘状の腫瘍細胞が索状で密に増殖しており、核分裂像も3-4/high-power fields (HPF) みられた (図 4 a)。免疫染色で *c-kit* が陽性で (図 4 b)、CD34陽性、 α -smooth muscle actin (SMA) 陰性、S-100 陰性で GIST と診断した。腹膜播種がみられていた症例であり、術後にイマチニブの投与も考慮されたが、まだ日本ではイマチニブが GIST に未承認であったため経過観察となった。術後1年半後の腹部 CT 検査 (図 5) で

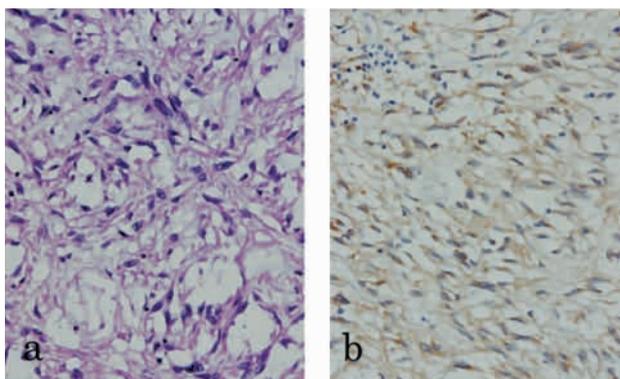


図 4 病理組織学的所見
 a：紡錘状の腫瘍細胞が索状に密に配列していた（HE×200）。
 b：免疫染色で *c-kit* 陽性であった（×200）。

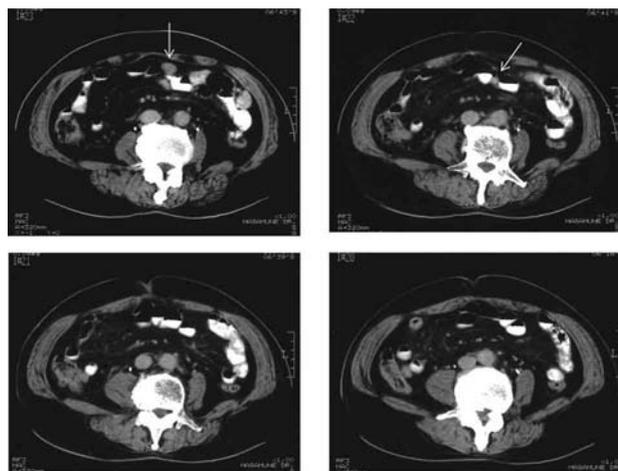


図 6 腹部 CT 検査所見（2004.3.1）
 多発性の腫瘍（矢印）は数、大きさとも著明に減少していた。

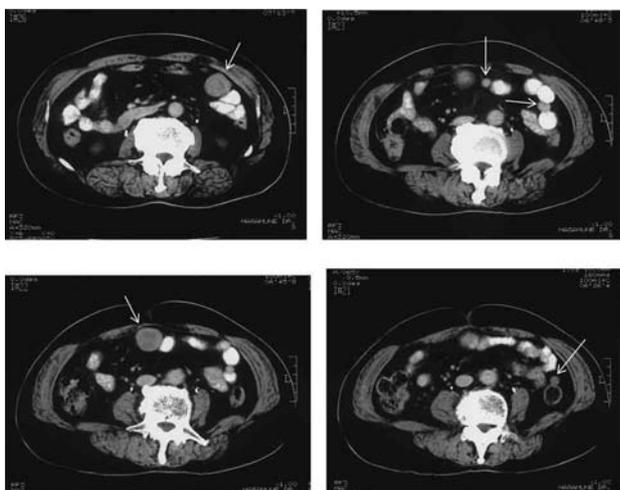


図 5 腹部 CT 検査所見（2003.12.1）
 腹腔内に多発性の腫瘍（矢印）を認め GIST の腹膜播種再発と考えられた。

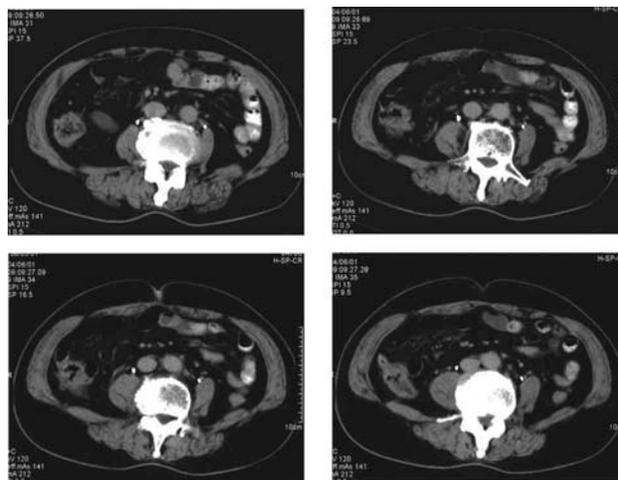


図 7 腹部 CT 検査（2004.6.1）
 多発性の腫瘍は完全に消失していた。

腹腔内に多発性の腫瘍を認め GIST の腹膜播種再発と考えられた。この時点で、イマチニブは承認されていたため 400mg/日での投与を開始した。イマチニブ投与開始後 2 ヶ月目の腹部 CT 検査（図 6）では、腫瘍の数、大きさとも著明に減少していた。5 ヶ月目の腹部 CT 検査（図 7）では、多発性に出現していた腫瘍は完全に消失し CR となっていた。腫瘍組織で *c-kit* 遺伝子の変異を調べたところ、exon11 に変異がみついている。以後、8 年 7 ヶ月の間イマチニブの投与を継続し新たな腫瘍の出現はみられていない。

考 察

近年イマチニブの出現により、切除不能、転移、再発 GIST の治療成績は著しく向上した。イマチニブ投与での完全寛解 (CR) は 5% とまれであるが、部分寛解 (PR) を 45~69% に認め、病変安定化 (SD) は 14~28% に認める。GIST における PR と SD は、ほぼ同様の予後を示しており、CR と PR に 10 週以上の SD を加えた病勢コントロール率は 70~95% といわれている⁵⁻¹⁰⁾。しかしながら、再進行までの期間の中央値が 2 年といわれており完全治癒にいたる症例はきわめてまれである^{9,11)}。本

邦における長期完全寛解 (CR) の報告例を検索したところ、自験例以外に3例¹²⁻¹⁴⁾みつけることができた。すべて会議録のみであり詳細は不明だが、発表時でのCRの継続期間は、それぞれ2年10ヵ月、3年8ヵ月、7年11ヵ月であり、5年を越えるCRは自験以外1例のみと非常にまれであった。

免疫染色で90~95%のGISTは特異的にKIT蛋白質を発現する。多くの場合KIT蛋白質をコードする*c-kit*遺伝子(85~90%)、あるいはPDGFRA遺伝子に変異(5~10%)を認める^{2,3,15)}。これらで遺伝子解析を行ったところ、*c-kit*遺伝子のexon9, exon11, exon13, exon17とPDGFRA遺伝子のexon12, exon14, exon18に変異がみられた。その頻度は*c-kit*遺伝子ではexon11の変異が最も多く、GIST全体の70~80%を占める。Exon9の変異は約10%と次いで多く、exon13やexon17の変異は1%前後とまれである。PDGFRA遺伝子では大部分はexon18の変異で約10%である。Exon12の変異は3%以下で、exon14は1%以下とされている¹⁶⁾。

これらの*c-kit*およびPDGFRA遺伝子の遺伝子多型解析はイマチニブの治療効果を予想する上で有用である。B2222試験での*c-kit*遺伝子の解析でexon11変異例は奏効率83.5%、exon9変異例で47.8%、*c-kit*およびPDGFRA遺伝子の変異のない例では奏効率0%と報告されている^{5,9,15)}。自験例ではexon11に変異がみつかり、イマチニブが効きやすい症例であったことは予想できる。

イマチニブが有効な症例における投与期間については、BFR14試験が行われている。イマチニブ内服により12ヵ月以上病勢がコントロールされた(CR+PR+SD)患者を対象とし、治療開始後1, 3, 5年目に投与継続群と休薬群にランダムに割り付けられた。その結果、休薬群では1, 3, 5年目いずれもほとんどの症例で病勢の進行を認め、投与継続群では比較的病勢コントロールができ、有意に継続群の予後が良好であった¹⁷⁻¹⁹⁾。したがって、イマチニブ投与にて奏効が得られた場合にはたとえCRでもイマチニブの中断は推奨できず、明らかな進行もしくは耐用不可となるまでは投与を継続するべきと考えられている^{3,11,17)}。

自験例は、イマチニブの効きやすいexon11の変異であり、イマチニブの副作用もほとんどなかったため、当初から400mg/日の投与が継続できている。患者さん自

身の内服のコンプライアンスも良好で、中断することなくイマチニブの内服が行えていることが長期CRにつながっていると思われる。

結 語

術後に腹膜播種再発をきたしたもののイマチニブが著効し、8年7ヵ月という長期CRを維持している小腸GISTの1例を経験した。イマチニブ投与による長期CR症例は極めてまれであり、若干の文献的考察を加え報告した。なお、本症例の発症時の経過については四国医学雑誌59巻3号に報告した²⁰⁾が、その後非常に興味ある経過をたどったので再度報告した。

文 献

- 1) Miettinen, M., Virolainen, M., Sarlomo-Rikala, M.: Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 19: 207-216, 1995
- 2) 廣田誠一, 羽尾裕之, 磯崎耕次: GISTの病理診断. 外科治療, 102: 134-143, 2010
- 3) 西田俊朗, 澤木明, 山雄健次, 立石宇貴秀 他: GISTの診断と治療 実践マニュアル. GIST研究会(編), エルゼビア・ジャパン, 東京, 2006, pp. 1-164
- 4) 柳澤昭夫, 杉野吉則, 南学, 廣田誠一 他: GIST治療ガイドライン 第2版補訂版. 日本癌治療学会, 日本胃癌学会, GIST研究会(編), 金原出版, 東京, 2010, pp. 1-138
- 5) Demetri, G. D., von Mehren, M., Blanke, C. D., Van den Abbeele, A. D., *et al.*: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Eng. J. Med.*, 347: 472-480, 2002
- 6) Fletcher, C. D., Berman, J. J., Coriess, C., Gorstein, F., *et al.*: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum. Pathol.*, 33: 459-465, 2002
- 7) Verweij, J., Casali, P. G., Zalcberg, J., LeCesne, A., *et al.*:

- Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: Randomised trial. *Lancet*, **364**: 1127-1134, 2004
- 8) Nishida, T., Shirao, K., Sawaki, A., Koseki, M., *et al.*: Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (ST1571B1202). *In. J. Clin. Oncol.*, **13**: 244-251, 2008
- 9) Blanke, C. D., Demetri, G. D., von Mehren, M., Heinrich, M. C., *et al.*: Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J. Clin. Oncol.*, **26**: 620-625, 2008
- 10) Blanke, C. D., Rankin, C., Demetri, G. D., Ryan, C. W., *et al.*: Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase. *J. Clin. Oncol.*, **26**: 626-632, 2008
- 11) 新野直樹, 赤松大樹, 西田俊朗: GIST の分子標的治療の現状; 治療効果と耐性機構. *消外*, **34**: 211-218, 2011
- 12) 野澤慶次郎, 儀賀理暁, 大見琢磨, 白京訓 他: 小腸間膜原発 GIST の多発性腹腔内再発に対して手術とイマチニブにて長期 CR の 1 治験例. *日消誌*, **102**: 747, 2005
- 13) 西雅明, 天貝賢二, 五頭三秀, 荒木真裕 他: イマチニブ投与にて 3 年 8 ヶ月完全間解している GIST の一例. *日消誌*, **104**: 627, 2007
- 14) 松田裕之, 木村和恵, 本間健一, 武石一樹: イマチニブ内服にて長期 CR が得られた播種病変を伴う小腸 GIST の 1 例. *日外科系連会誌*, **37**: 586, 2012
- 15) 竹山廣志, 大山司, 大森健, 西田俊朗: GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor) の治療ガイドライン. *外科治療*, **102**: 107-115, 2010
- 16) 廣田誠一, 磯崎耕次, 羽尾裕之: GIST における遺伝子変異検索の意義. *消外*, **34**: 151-157, 2011
- 17) Blay, J. Y., Le Cesne, A., Ray-Coquard, I., Bui, B., *et al.*: Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patient with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J. Clin. Oncol.*, **25**: 1107-1113, 2007
- 18) Le Cesne, A., Ray-Coquard, I., Bui, B. N., Adenis, A., *et al.*: Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomized phase 3 trial. *Lancet. Oncol.*, **11**: 942-949, 2010
- 19) Patrikidou, A., Chabaud, S., Ray-Coquard, I., Bui, B. N.: Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Ann. Oncol.*, **21**: 1-6, 2012
- 20) 正宗克浩, 安藤道夫, 開野友佳理, 井内正裕 他: 穿孔性腹膜炎で発症した小腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *四国医誌*, **59**: 140-145, 2003

A case of recurrent gastrointestinal stromal tumor with peritoneal dissemination in which long-term complete remission was achieved with imatinib mesylate therapy

Katsuhiro Masamune, Tsuyoshi Toyota, Kazuhito Takamura, Yoshitaka Kita, and Kenji Sannomiya

Department of Surgery, Anan Kyohei Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

We report the case of a patient with recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST) complicated with peritoneal dissemination who achieved long-term complete remission (CR) with imatinib mesylate therapy. A 64-year-old man was admitted to our hospital because of severe abdominal pain. Abdominal computed tomography (CT) showed free air and an intra-abdominal abscess. Perforation of the small intestine was diagnosed, and an emergency operation was performed. Two adjacent tumors (each, 6cm in size), one of which was ruptured, were found by laparotomy in the jejunum and as a peritoneal dissemination. Jejunojejunostomy with the two adjacent tumors was performed and as much of the disseminated tumors as possible were resected. Histopathological analysis indicated a high-risk GIST of the small intestine.

Abdominal CT at 1.5 years after the initial operation showed multiple recurrent tumors due to peritoneal dissemination. The patient subsequently received imatinib mesylate therapy at 400mg/day, and 5 months later, abdominal CT showed no evidence of tumor recurrence. DNA analysis of the tumor revealed an exon 11 mutation in the *c-kit* gene. The patient continues to receive imatinib mesylate therapy (400mg/day), and CR of the recurrent tumors has been maintained for 8 years and 7 months.

Key words : gastrointestinal stromal tumor (GIST), small intestine, peritoneal dissemination, complete remission, imatinib mesylate

症例報告

腸閉塞をきたした子宮頸癌小腸転移の1例

正宗克浩, 豊田 剛, 鷹村和人, 喜多良孝, 三宮建治

阿南共栄病院外科

(平成25年2月25日受付) (平成25年3月25日受理)

症例は76歳女性で、呼吸困難のため近医を受診。肺水腫と急性腎不全のため当科紹介となった。緊急での血液透析施行後に精査を行ったところ、腹部骨盤CTで両側の水腎症と尿道と尿管にまで浸潤する子宮頸癌がみつかった。経皮的に腎瘻を造設し肺水腫、腎不全とも軽快していたが、1週間目から急に腹部膨満が出現し緊急手術となった。腹膜播種はなく、回腸終末部から45cmの部位に胡桃大の孤立性小腸腫瘍を認め口側腸管の拡張が見られたため病変部を含め小腸の部分切除を行った。病理組織学的診断では中分化の扁平上皮癌で子宮頸癌の転移で矛盾しない所見であった。子宮頸癌の小腸転移はまれであり興味ある症例と思われた。

はじめに

転移性小腸腫瘍は比較的まれな疾患である。腹腔内からの播種性転移や直接浸潤以外で、血行性、リンパ行性に転移したものはさらにまれであり、原発巣の大多数は肺で乳癌、腎癌の転移も散見される¹⁻⁷⁾。今回われわれは腸閉塞をきたした子宮頸癌の孤立性小腸転移の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：76歳、女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2007年3月初めから呼吸困難が出現。2007年

3月14日に近医を受診。

胸部単純レントゲン検査で肺水腫を認め、腎機能の悪化も見られたため当院紹介となった。

入院時所見：身長165cm、体重55kg。全身の浮腫と呼吸困難がみられた。眼球結膜に貧血を認め、両肺に湿性ラ音が聴取された。腹部はやや緊満気味であったが圧痛はなく、腸音も正常であった。

入院時臨床検査所見(表1)：白血球が $11,860/\text{mm}^3$ と増加。赤血球は $270 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビンは7.6g/dlと低下していた。尿素窒素は92mg/dl、血清クレアチニンは10.40mg/dlと高値を示しており、急性腎不全の状態であった。電解質に異常はなく、血液ガス分析では PO_2 60.9mmHg、 PCO_2 23.1mmHg、BE -13.3mmol/lと低酸素血症とアシドーシスを認めた。

胸部単純X線(図1)では両肺の肺紋理の増強があり強い肺うっ血像であった。

急性腎不全による肺水腫、呼吸困難で緊急の処置が必

表1 入院時臨床検査所見

WBC	11,860/ mm^3	BUN	92mg/dl
RBC	$270 \times 10^4/\text{mm}^3$	Cre	10.40mg/dl
Hb	7.6g/dl	Na	140mEq/l
Ht	24.2%	K	4.6mEq/l
Plt	$10.1 \times 10^3/\text{mm}^3$	Cl	108mEq/l
		CRP	6.1mg/dl
Alb	3.0g/dl	血液ガス分析	
AST	45IU/l	pH	7.315
ALT	49IU/l	PO_2	60.9mmHg
LDH	1239IU/l	PCO_2	23.1mmHg
T-Bil	1.2mg/dl	BE	-13.3mmol/l



図1 入院時胸部単純 X 線所見
両側肺紋理の著明な増強がみられた。

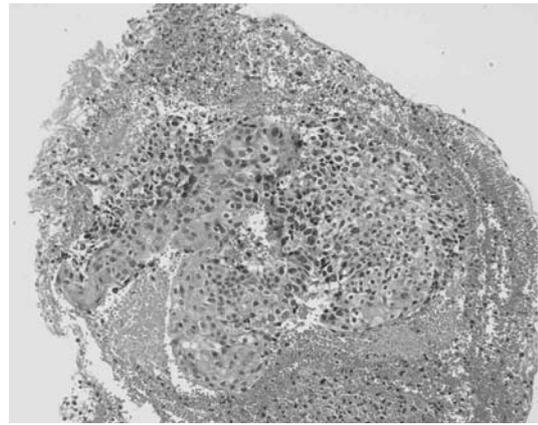


図3 病理組織学的所見 (HE ×100)
子宮頸部の生検では、角化傾向を有する扁平上皮癌細胞がみられた。

要と考え緊急血液療法を行った。翌日に施行した腹部単純 CT 検査 (図 2) で、両側の水腎症と尿管の拡張がみられ小骨盤内での尿管閉塞が疑われた。子宮頸部に腫瘍があり、周囲に浸潤する所見がみられたため、子宮頸癌の尿道および尿管浸潤による腎後性の急性腎不全と考え、経皮的に左腎瘻を造設した。腎瘻からの排尿は良好で肺水腫、腎不全は速やかに改善した。この時の腹部単純 CT 検査では、肝臓などに転移を思わせる陰影はなく、同時に施行した胸部単純 CT 検査でも、肺転移などの遠隔転移は認めなかった。

子宮頸部の生検を行ったところ、角化傾向を有する扁平上皮癌がみられた (図 3)。膀胱、尿道、尿管への浸潤、外陰部までの腔壁浸潤や直腸浸潤を認めるが、肺や

肝臓などへの遠隔転移はなく、IV a 期の子宮頸癌と診断された。以後は、当院産婦人科で継続して加療を行う予定であった。しかし、入院後 1 週間目から腹部膨満が出現し急激な悪化がみられた。再度腹部単純 CT 検査 (図 4) を行ったところ、小腸の拡張があり、絞扼性イレウスも疑われたため緊急手術となった。

手術所見：ダグラス窩は全体に硬化し腹膜はやや白色調に変化していたが、腹腔内へ癌腫の露出や腹膜播種は認めなかった。術中の腹腔洗浄細胞診でも異型細胞はみられなかった。回腸終末部から 45cm の回腸に胡桃大の腫瘍を認め、腫瘍より口側の腸管が拡張していた。小腸腫瘍の漿膜面には白色調の変化がみられたが、周囲との癒着はなく、ダグラス窩とも離れていたため子宮頸癌の

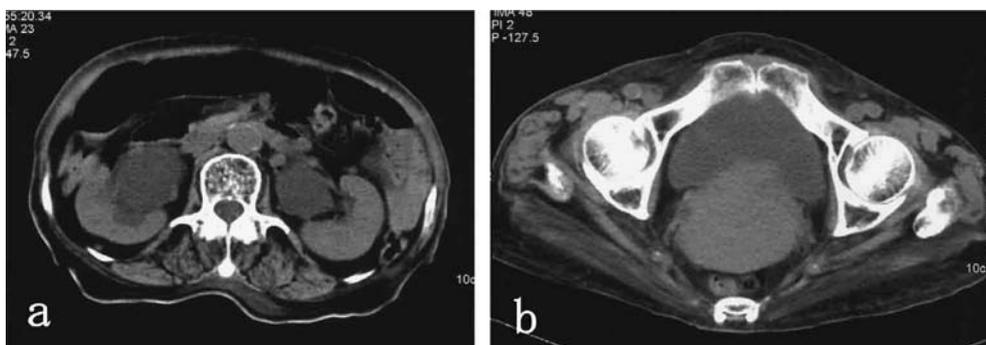


図2 腹部単純 CT 検査所見
(2007. 3. 15)
(a) 両側の水腎症と尿管の拡張、(b) 周囲に浸潤する子宮頸部の腫瘍が認められた。



図4 腹部単純CT検査所見
(2007. 3. 23)
小腸の拡張と腹水の増加が認められ絞扼性イレウスが疑われた。

直接浸潤とは考えにくかった。孤立性小腸腫瘍によるイレウスと判断して病変部を含め小腸の部分切除を施行した。

切除標本(図5): 径3 cm 大の全周性の2型の腫瘍であった。漿膜面にも一部腫瘍の露出が疑われたが、漿膜面の変化に比べて内腔に発育し高度に狭窄していた。

病理組織学的所見(図6): 小腸腫瘍は漿膜下から粘膜にかけて、中分化の扁平上皮癌細胞が増殖していた。子宮頸部にみられた腫瘍の組織像に類似しており、転移として矛盾しない所見であった。

術後の経過は良好で、術後17日目に当科を退院し産婦人科に転科となった。産婦人科では化学療法と放射線療

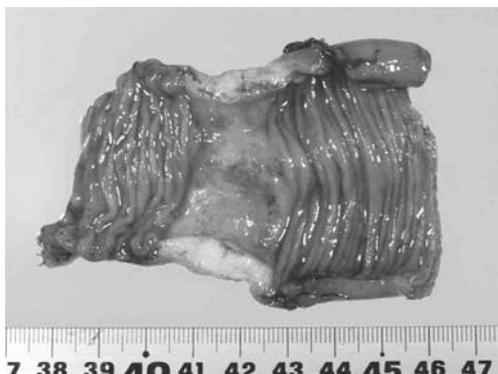


図5 切除標本
径3 cm 大の全周性の2型の腫瘍であった。漿膜面にも一部腫瘍の露出が疑われたが、漿膜面の変化に比べて内腔に発育し高度に狭窄していた。

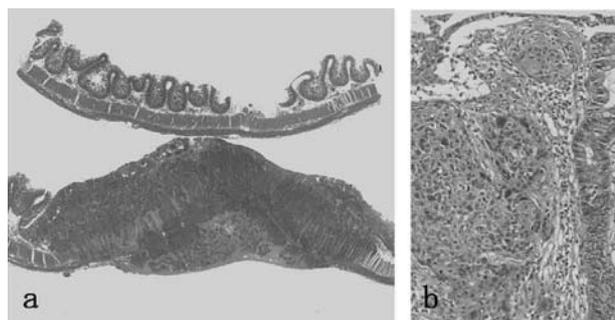


図6 病理組織学的所見
(HE: aルーペ像, b×100)
小腸腫瘍は漿膜下から粘膜にかけて、中分化の扁平上皮癌細胞が増殖していた。子宮頸部にみられた腫瘍の組織像に類似していた。

法を行ったが、肺転移と肝転移が出現し急速に増悪していった。癌性リンパ管症も発症し、術後4ヵ月目に死亡された。

考 察

転移性小腸腫瘍は比較的まれな疾患であるが、剖検例では悪性腫瘍の2.8~8.5%の頻度で見られると報告されている¹⁻⁶⁾。その転移経路として、①隣接臓器からの直接浸潤、あるいは非隣接臓器からリンパ行性または腸間膜を介した直接浸潤、②腹腔内播種性転移、③腫瘍塞栓による血行性転移がある⁸⁾。原岡ら⁶⁾は外科的切除症例のうち消化管転移腫瘍と診断した54症例では、腹腔内播種性転移と考えられた症例が22例(40.7%)、隣接臓器、局所再発巣あるいはリンパ節転移巣からの直接浸潤と考えられた症例は17例(31.3%)、血行性あるいはリンパ行性の壁内転移が8例(14.8%)、脈管性、特に血行性と考えられる遠隔転移が7例(13.0%)と報告しており、播種や直接浸潤以外の転移性小腸腫瘍はさらにまれであることがわかる。岩下ら⁷⁾は腹膜播種や他臓器からの直接浸潤を除いた27例の転移性小腸腫瘍で検討を行い、原発巣の内訳は肺癌16例(59.3%)、悪性黒色腫4例(14.8%)、大腸癌および腎癌が各2例(7.4%)、睾丸腫瘍、食道癌、前立腺癌が各1例(3.7%)であり子宮頸癌の転移は認められなかった。子宮頸癌の小腸転移については、本邦報告例を検索したところ(医学中央雑誌にてキーワード

「子宮頸癌」「小腸転移」で1963年から2012年まで検索), 会議録3例を含めても4例のみ⁹⁻¹²⁾であった。

また, 原岡ら⁶⁾は転移経路による肉眼的, 病理組織学的差異についても述べており, それによると, 播種性転移では漿膜面に結節性病変を認める肉眼型が多く, 直接浸潤例では管外腫瘍が腸管を圧迫し腸管壁へ浸潤するものがみられ, 組織学的に両者では癌細胞の浸潤範囲が漿膜下組織層から粘膜下層あるいは粘膜固有層に及び, 病変の主座が固有筋層以深にあるものが多い。一方, 遠隔転移例や壁内転移例のほとんどが壁内にあるいは粘膜面に近い部分に転移巣が存在する肉眼形態, すなわちSMT様, II a様, II c様, 潰瘍限局型, あるいは内腔側に向かって発育する腫瘍やポリープとしての形態を示し, 組織学的にも癌細胞の増殖は粘膜あるいは粘膜下層を主座とするものが多いと述べている。

山際ら¹³⁾も転移形式による肉眼型の差異を指摘しており, 播種や連続浸潤では漿膜から筋層, 粘膜下へ至り, よほど大きい腫瘍を形成しない限り粘膜固有層に達して潰瘍形成に至ることはほとんどないとしている。血行性, リンパ行性の場合には, 粘膜下層や筋層に初発巣を形成して, 粘膜下腫瘍から小さな2型, 3型という形をとることが多いと記述している。

本症例においては, 術中所見にて腹膜播種はなく, 回腸に孤立性の腫瘍を形成していた。組織学的には, 漿膜下から粘膜にかけて扁平上皮が増殖していたため主座は同定できなかったが, 肉眼的には漿膜面の変化に比べて内腔の狭窄の強い全周性の2型の腫瘍であった。組織像の類似もあり, 子宮頸癌の血行性あるいはリンパ行性小腸転移と考えられた。

小腸転移による臨床症状は, 岩下ら⁷⁾によると, 下血(29.6%), イレウス(18.5%), 穿孔(11.1%), 腸重積(7.4%)であり, 竹吉ら¹⁴⁾は穿孔(35.9%), 狭窄(27.0%), 腸重積(21.8%), 下血(15.4%)と報告している。悪性腫瘍の小腸転移はまれであり, その臨床症状を特異的な症状と認識することは困難であり, 消化管出血, イレウス, 穿孔などの重篤な合併症を起こすまで気づかれないことが多い⁶⁾。自験例を含めた本邦報告例でも, 発見時の症状はイレウス4例, 穿孔1例で, 術前に小腸転移の診断がついているものはなかった。

小腸転移を起こす症例の多くは進行癌症例であり, 自覚症状が出現した際にはすでに多臓器に転移していることが多い。予後は不良とされており, 岩下ら⁷⁾の報告でも50%生存期間は3ヵ月である。しかし, 2年以上の長期予後の得られたものも25%みられたとしている。自験例は, 予後は術後4ヵ月と不良であったが, 死亡される数日前まで経口摂取ができておりQOLの改善はできたのではないと思われる。孤立性の転移で多臓器転移のない症例では比較的予後良好な症例も散見されており^{12, 15-18)}, 積極的な外科的切除がQOLや予後の改善に寄与する可能性があると考えられた。

文 献

- 1) DeCastro, C. A., Dockerty, M. B., Mayo, C. W.: Metastatic tumors of the small intestines. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 105: 159-165, 1957
- 2) Farmer, R. G., Hawk, W. A.: Metastatic tumors of the small bowel. *Gastroenterology*, 47: 496-504, 1964
- 3) Routh, A., Hickman, B. T.: Metastatic tumors of the small intestine: case report and review of literature. *J. Miss. State. Med. Assoc.*, 25: 235-236, 1984
- 4) 正岡一良, 中村孝司: 転移性小腸腫瘍. 別冊日本臨床領域別症候群シリーズ, 消化管症候群, 下巻. 日本臨床社, 大阪, 1994, pp. 612-615
- 5) 牛尾恭輔, 石川勉, 宮川国久, 山田達哉 他: 転移性小腸腫瘍のX線診断. *胃と腸*, 27: 254-257, 1992
- 6) 原岡誠司, 岩下明德, 中山吉福: 病理からみた消化管転移性腫瘍. *胃と腸*, 38: 1755-1771, 2003
- 7) 岩下生久子, 牛尾恭輔, 岩下明德, 平賀聖久 他: 転移性小腸腫瘍の画像診断. *胃と腸*, 38: 1799-1813, 2003
- 8) Meyers, M. A.: Intraperitoneal spread of malignancies. *In: Dynamic Radiology of the Abdomen: Normal and Pathologic Anatomy*, 5th ed. Springer-Verlag, New York: 131-263, 2000
- 9) 若月優, 中本宗健, 清塚誠, 鈴木良彦 他: 放射線療法後小腸転移をきたした子宮頸癌の1例. *KI-TAKANTO MED. J.*, 54: 167, 2004

- 10) 林昌俊, 井本盛允, 小久保健太郎, 梶井航也 他: 子宮頸癌小腸転移の1例. 日外科系連会誌, **38**: 633, 2012
- 11) 杉本卓也, 角田明良, 加納宣康: 子宮頸癌の小腸転移の1例. 日本大腸肛門病会誌, **65**: 752, 2012
- 12) 岡山順司, 中辻直之, 堀川雅人, 辰巳満俊 他: 子宮頸癌(腺癌)術後9年目にイレウスを契機に手術を施行した転移性小腸癌の1経験例. 日消外会誌, **39**: 1529-1533, 2006
- 13) 山際裕史, 洞山典久, 斉木和生: 胃腸管への転移をきたした肺癌-胃腸管への転移頻度. 総合臨床, **25**: 1396-1401, 1976
- 14) 竹吉泉, 鈴木章一, 石川仁, 関根毅 他: 多発小腸転移を来たした肺癌の1例と本邦報告例の集計. 日臨外医会誌, **51**: 91-97, 1990
- 15) 辻村敏明, 豊川晃弘, 若原智之, 椋棒英世 他: S状結腸癌の孤立性小腸転移の1例. 日消外会誌, **40**: 141-145, 2007
- 16) 藤岡重一, 寺田卓郎, 菅原博之, 今井哲也 他: 小腸転移により発見された乳癌の1例. 日臨外会誌, **63**: 2638-2641, 2002
- 17) 宮田雅子, 仲村勝, 伊野塚喜代乃, 菅原かな 他: 小腸への孤立性転移を認めた卵巣癌の1例. 日産婦関東連会誌, **46**: 407-410, 2009
- 18) 松村由紀子, 三浦理絵, 室本仁, 湯澤映 他: 子宮体癌からの孤立性小腸転移の一例. 青森臨産婦誌, **25**: 136-141, 2010

A case of metastatic tumor of small intestine from uterine cervical cancer

Katsuhiro Masamune, Tsuyoshi Toyota, Kazuhito Takamura, Yoshitaka Kita, and Kenji Sannomiya

Department of Surgery, Anan Kyoei Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

We report a patient of a metastatic small intestinal tumor from uterine cervical cancer. A 76 year-old woman admitted to our hospital because of dyspnea. She showed progressive acute renal failure with pulmonary edema. Abdominal CT showed an advanced uterine cervical tumor and bilateral hydronephrosis. She was treated with temporary hemodialysis and tube nephrostomy. 1 week after admission, she presented with severe nausea, vomiting and rapidly progressive abdominal distension. We diagnosed her as strangulated ileus of the small intestine and she underwent an emergency operation. Laparotomy revealed an isolated tumor of the ileum and dilatation of the proximal small intestine without peritoneal dissemination, and a partial resection of the ileum was performed. Histopathological findings showed that the tumor was composed of squamous cell carcinoma cells, indicating that it was metastasis from uterine cervical cancer.

Metastatic small intestinal tumor from primary uterine cervical cancer is very rare. To our knowledge, only 5 cases have been reported in Japan, including the present case.

Key words : metastatic small intestinal tumor, uterine cervical cancer, malignant, ileus

学会記事

第30回徳島医学会賞及び第9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30回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定し、第9回若手奨励賞は次の2名の方々に決定いたしました。受賞者の方々には第247回徳島医学会学術集会（夏期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は次号に掲載予定です。

徳島医学会賞 (大学関係者)



氏名：小松正人
生年月日：昭和56年4月28日
出身大学：徳島大学医学部医学科
所属：徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター・ゲノム制御分野

研究内容：トリプルネガティブ乳癌の増殖メカニズムの解明および新規分子標的治療の開発
受賞にあたり：

この度は第30回徳島医学会賞に選考して頂き大変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には厚く御礼申し上げます。

本邦における乳癌の罹患率は年々増加しており、その中でもエストロゲン・プロゲステロンレセプター・HER2(ErbB2)の発現を欠くトリプルネガティブ乳癌（以下 TNBC）は転移・再発率が高く、また有効な分子標的治療が存在しないといったさまざまな問題点を有し

ています。

現在まで、徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター・ゲノム制御分野にて、TNBCの増殖メカニズムの解明および新規分子標的治療薬の開発を目指して研究に取り組んでおりますが、今回の発表では網羅的遺伝子発現情報解析および in silico pathway 解析を用いることにより、プロテアソーム構成遺伝子による TNBC の増殖制御機構という新たな知見が得られたので報告させて頂きました。今後はその増殖制御機構の詳細なメカニズムについて分子生物学的手法を用いて探索し、新たな治療標的として TNBC の治療に少しでも貢献できればと考えております。

最後になりましたが、日頃より研究の御指導・御鞭撻を頂いております片桐豊雅教授をはじめ、同研究室の先生方に深く御礼申し上げます。また、研究に際し多くの御助言・御協力を賜りました共同研究の先生方にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

(医師会関係者)



氏名：八木恵子
生年月日：昭和37年10月17日
出身大学：徳島大学医学部
所属：医療法人有誠会 手束病院

研究内容：「コロンブスの卵」的発想にもとづいた体位変換用マットの試作

受賞にあたり：

この度は、第30回徳島医学会賞に選出していただき、誠にありがとうございます。選考委員の先生方をはじめ、関係各位の皆様には深く感謝いたします。実は、第7回徳島医学会賞も受賞させていただいており、今回で2度目の受賞となります。前回の研究内容は、「褥瘡に対するラップ療法の試み」でした。以後も、褥瘡治療にずっと関わってきましたが、褥瘡発生を防ぐことができず、悶々とした日々が続いていました。「1000分の1ミリでも身体を浮かせる何か良い方策はないか？」と自問自答するうちに思いついたのが、今回の体位変換用マットです。差し込むのではなく、浮かせるという全く新しい発想にもとづいたものです。雑巾しか縫ったことのない私が、ミシンを使って縫い上げた作品に、徳島医学会賞という名誉ある賞をいただけて、本当に光栄です。まだまだ発展途上にある試作品ですが、商品化され、広く褥瘡

予防に役立てればと、夢は膨らんでいます。どうもありがとうございました。

若手奨励賞



氏名：高木恵理
生年月日：昭和60年3月25日
出身大学：徳島大学病院卒後臨床研修センター

研究内容：妊娠を契機にATⅢ欠損症を発症し、血栓管理後に出産に至った一例

受賞にあたり：

この度は徳島県医学会第9回若手症例賞に選考頂き、誠に有難うございました。選考して下さいました先生方ならびに関係者各位の皆さまに深く感謝申し上げます。

ATⅢ欠損症は先天性の凝固素因疾患であり、本邦ではプロテインC欠損症、プロテインS欠損症に並ぶ三大先天性血栓性素因とされています。この疾患は外傷・小手術・妊娠等を契機に発症し、発症した血栓症は約60%が再発し、約40%に肺塞栓症の合併をみるとの報告があります。

私は2年間の初期研修のうち、計6ヵ月を徳島大学病院循環器内科で研修しました。この間、急性肺血栓塞栓症や低心機能による心室内血栓等、血栓性疾患の症例を何度か経験させて頂きました。今症例はその一例ですが、ATⅢ活性の低下によりヘパリン使用下でもAPTTが思うように延長しない点や、妊娠を契機とした発症であり、妊娠による血行動態・凝固線溶系の変化や、催奇形性や母乳への移行性から使用禁忌な薬剤を考慮する必要がある点で、これまでの経験例と少し異なっていました。循環器内科医師と産婦人科医師が共診で抗凝固療法および妊娠管理を行い、最終的に母子共に合併症のない出産に至りましたが、同年代の女性として感慨深く、同時に他科間での密な連携の重要性を実感した瞬間でありました。

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、ご指導頂きました徳島大学循環器内科ならびに産婦人科の諸先生、スタッフの皆さま方に深く御礼申し上げます。

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、

スタッフの皆さま方にも深く御礼申し上げます。



氏名：小林直登
生年月日：昭和62年10月24日
出身大学：徳島大学医学部医学科
所属：徳島大学卒後臨床研修センター

研究内容：高度進行肝細胞癌に対する放射線併用動注化学療法の有用性

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第9回若手奨励賞に選考頂き誠にありがとうございます。選考して下さいました先生方、並びに関係者各位の皆様に深く感謝申し上げます。

肝細胞癌において門脈浸潤は最も予後を悪化させる因子であるといわれています。そのような患者さんに対して手術を行うことができなければ、たとえ肝予備能が保たれていても、治療法が限定されてしまいます。そういった患者さんに対し放射線治療は有用な治療の一つであり、重要な地位を占めています。また他癌種においては放射線治療と化学療法の併用により治療効果が高まる事が報告されていますが、肝細胞癌における報告はまだほとんどなされていません。そこで今回の研究では、そのような門脈浸潤を伴った肝細胞癌に対する放射線併用動注化学療法の当院での治療成績を検討しました。結果として、肝予備能が保たれていれば高い治療効果が得られ、比較的 safely に治療できることが示唆されました。

今はまだ肝障害などの副作用の観点から肝細胞癌に対する放射線治療はガイドライン上標準治療とはされていません。しかし肝予備能などを考慮し適切な症例を選べば、十分有用な治療であることを認識しました。更に今後研究を進めることにより、より有効な化学療法の組み合わせなどを明らかにすることが必要であると感じました。

最後になりましたが、研修中にこのような貴重な機会を与えて下さり、また非常に多くの御指導頂きました徳島大学消化器内科高山教授、谷口先生、田中先生並びに放射線科の先生方にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。

また日頃より御指導・御支援頂いております卒後臨床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から御礼申し上げます。

学会記事

第246回徳島医学会学術集会（平成24年度冬期）

平成25年2月3日（日）：於 長井記念ホール

教授就任記念講演 1

医学教育 Update

～医学・医療における基礎的・汎用的能力の育成～

赤池 雅史（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療教育学分野）

基礎的・汎用的能力として、中央教育審議会では、コミュニケーションスキル、問題解決力を含めた「汎用的技能」、チームワーク、リーダーシップ、倫理観、市民としての社会的責任、生涯学習力を含めた「態度・志向性・自己管理能力」を挙げている。近年、チーム医療における安全や質の確保に必要なものとして、専門的な知識や技術であるテクニカルスキルとともに、リーダーシップ、チームワーク、コミュニケーション、状況把握、決断、個人的限界（危機的・疲労状況）の管理・対応などのノンテクニカルスキルが重要視されており、これらは医療における基礎的・汎用的能力そのものである。「医学はサイエンスに基づいたアートである」は W. Osler 博士の有名な言葉であるが、基礎的・汎用的能力は、プロフェッショナルリズムとともに、「アート」の根幹をなすものといえよう。

医療における基礎的・汎用的能力の育成については、これまで卒前教育で体系的に実施されてきたとは言い難く、卒前と実務のギャップは診療・研究現場で期間をかけて指導医との師弟関係や患者医師関係を構築する過程で「暗黙知」として習得することで補われてきた。しかし、医学・医療の高度化に伴い、在院日数短縮、臓器別診療への移行、職種間分業の徹底、病診連携の推進、クリティカルパスの普及等をうけ、基礎的・汎用的能力を卒業後に自然に身につけることが困難になりつつある。新しい医師臨床研修制度では、各専門診療科を短期間でスーパーローテーションし、多数の症例や技術を集中的に経験することで基本的診療能力の獲得をはかろうとしている。しかしながら、そのような「量的教育」は専門的知識・技能の習得には効率的である一方で、基礎的・

汎用的能力の獲得に有効であるとは言い難い。

このような状況の中では、卒前医学教育こそが、医学・医療における基礎的・汎用的能力の育成を重視しなければならない。近年、PBL チュートリアル教育、シミュレーション教育、クリニカルクラークシップ、研究室配属などの新しい教育手法が医学教育にも導入されるようになった。これらは、知識・技能の習得における効率性の低さを理由に批判が集中することも多い。しかし、このような「質的教育」のアウトカムを正しく認識し、その手法の開発に取り組むことこそが、真の総合力を有した高度医療人育成への道であろう。

教授就任記念講演 2

心筋血流 SPECT と冠動脈 CT の融合画像

大塚 秀樹（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部画像情報医学分野）

循環器疾患の画像診断は胸部単純 X 線検査、冠動脈造影検査をはじめ、超音波検査、CT、MRI、核医学などさまざまなモダリティーが組み合わせられて行われる。虚血性心疾患においては、虚血の検出と重症度の判定・心筋バイアビリティの画像評価がわれわれ放射線診断医に求められている。冠動脈の形態評価には CT の多列化や撮像および再構成方法の進歩により、造影剤を用いた冠動脈 CT が目覚ましく進歩し、現在も進化し続けている。血流評価には心筋血流シンチの歴史が長く、エビデンスも豊富である。日常診療において心筋シンチで虚血を認めた場合、その責任血管を患者の冠動脈造影検査や正常の冠動脈走行を参考に推測するが、時に責任血管同定が困難なことがある。近年は装置（ハードウェア）だけでなく、解析法も進歩し、形態と機能の融合画像を作成できるソフトウェアが導入された。心筋血流 SPECT と冠動脈 CT 画像を融合することにより、①集積欠損の形状と範囲をより正確に視覚的評価できる、②血流欠損の責任血管同定が容易になる、というメリットがある。特に多枝病変や冠動脈バイパス術後例でその有用性が高いとされている。徳島大学病院では実際の融合画像作成は、核医学検査室で撮像された心筋シンチデータと CT 検査室の 320 列 CT で撮像されたデータを、専用コンソールのソフトウェアを用いて診療放射線技師と放射線診断医（核医学専門医）が作成し、依頼医に報告してい

る。まだ経験は少ないが、循環器診療に寄与できるよう検討を重ねたい。

講演では心筋血流シンチと冠動脈 CT について概説し、現在取り組んでいる心筋血流 SPECT と冠動脈 CT の融合画像の有用性とわれわれの経験について述べる。

教授就任記念講演 3

難治性呼吸器疾患の分子病態解明と新規治療法の開発

西岡 安彦 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野)

呼吸器疾患には、悪性疾患である肺がんに加え、良性肺疾患の中にも予後不良の急性・慢性疾患が数多く存在する。実際に WHO から発表されている2020年の世界の予測10大死因には、4つの呼吸器疾患が位置付けられている。もちろん肺がんは悪性腫瘍による死因の中で最も多く、本邦においても2011年の死亡者数は年間7万人以上で最多である。また、特発性間質性肺炎の一つである特発性肺線維症 (IPF) は良性肺疾患でありながら5年生存率は約30%であり、肺がんにも匹敵する予後不良の疾患である。私たちは、このような予後不良の呼吸器疾患の分子病態解析と新規治療法の開発研究に取り組んできた。特に、肺がんにおいては臨床上大きな問題となる「転移」に焦点をあて、ヒト肺がんの転移モデルを駆使して新たな分子標的治療薬の開発研究を進めている。IPF に対しては世界で初めての治療薬であるピルフェニドンの臨床試験に参加するとともに、新たな分子標的治療薬候補を動物モデルでスクリーニングし、臨床応用可能な新規薬剤の探索研究を進めている。また、肺線維症の病態は肺がんの発生源地としても重要であり、その分子病態を追及するとともに、実臨床で経験する間質性肺炎合併肺がんの治療法の開発のための多施設共同臨床試験も同時に開始した。一方、昨年厚生労働省が進める健康日本21の改正において、対象となる主要疾患に3つの生活習慣病 (がん、循環器疾患、糖尿病) に加えて COPD (慢性閉塞性肺疾患) が新たに追加された。徳島県の保健衛生の動向をみても、常に COPD や喘息死の死亡率が他県に比較し高い状況が続いており、今後呼吸内科医の果たすべき役割は大きい。教室一丸となって、実地臨床を意識した最先端の研究を進めることで、地域の呼吸器疾患診療の充実にも貢献できるよう取り組みたいと考

えている。徳島県および県医師会の先生方には、益々のご支援をよろしくお願い申し上げます。

公開シンポジウム

生活の質 (QOL: Quality of life) を高める医療最前線
— 難治な病気に光明が見えた! —

座長 坂下 直実 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学分野)

久保 宜明 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部皮膚科学分野)

1. 乾癬治療に新しい時代の幕開け ~ 生物学的製剤 ~
石上 剛史, 久保 宜明 (徳島大学病院皮膚科)

乾癬は、日本国内では約13万人の患者さんがいるとされ、雲母 (うんも) のような銀白色調の鱗屑を付着する紅斑が全身のあらゆる部位にみられる慢性の皮膚疾患である。頭皮、膝、肘、爪など目に見える部分にも皮疹を生じるため、「人の多い場所に出かけづらい」「温泉の大浴場に入れない」など、QOL の低下に悩む患者さんも多い。

これまでの乾癬治療は、外用剤、内服薬、紫外線療法などを重症度に応じて選択していた。基本は外用療法で、おもにステロイド外用剤とビタミン D3外用剤を併用する。軽症の場合は外用剤のみで治療が可能なことも多いが、皮疹の面積が広い場合、外用剤を毎日塗り続けることは患者さんにとってかなり負担になる。外用剤で症状が改善しなければ、内服薬や紫外線療法を選択する。これらの治療法はいずれも短期的には高い効果を示すが、内服薬の場合は、胎児への影響、腎機能障害など安全性の問題がある。また、紫外線療法は、十分な効果を得るためには週2回ほどの通院が必要である。したがって、以前から、より効果が高く、QOL の向上が期待できる治療法の開発が期待されていたが、生物学的製剤の登場により新しい時代の幕開けを迎えたと言える。

乾癬の患者さんでは、TNF- α や IL12/23 などのサイトカインが多く存在することが確認され、乾癬の発症に深く関与していると考えられている。生物学的製剤とはこれらの体内に存在する特定の物質を標的とした薬剤である。現在、日本で乾癬に対して使用できる生物学的製剤は3種類ある。2010年1月、TNF- α 阻害薬であるアダ

リムマブおよびインフリキシマブの乾癬に対する適用が追加され、臨床使用が開始された。2011年1月、新たに乾癬の適応を有する3剤目の生物学的製剤として、IL-12/23阻害薬であるウステキヌマブが承認された。製剤によって若干の差はあるものの、どの薬剤も非常に高い効果を上げている。概ね投与後3～4ヵ月くらいで皮疹がなくなり、投与を続けることで皮疹のない状態を2年以上維持できている患者さんもある。比較的副作用も少なく、爪や頭皮といった従来の治療では難治であった部位や、関節痛を伴う関節症性乾癬に対しても高い効果を示している。実際、当院でも多くの患者さんがその効果に満足され、「温泉にいけるようになった」「仕事を見つめることができた」「治療にかかる時間が減った」と非常に喜ばれている。生物学的製剤は皮膚科専門医による管理下で処方されるため、現在使用できる施設は限られているが、なによりその有効性により患者さんのQOL向上に貢献できる画期的な治療法である。

2. リウマチに対する生物学的製剤

岸 潤 (徳島大学病院呼吸器・膠原病内科)

関節リウマチは関節滑膜に炎症をきたし、軟骨、骨の破壊をきたす全身性の炎症性疾患である。関節リウマチの従来の治療は作用の弱い薬剤 (NSAIDs) から開始し、徐々に強い薬に変更、あるいは追加していくステップ・アップ方式が主流であった。しかし、関節リウマチの関節破壊は発症早期に進行するという事実が明らかとなり、より早期から強力な薬剤により炎症を抑えるという考えが主流となっている。かつての関節リウマチの治療目標は関節痛を中心とした症状コントロールが主体であったが、現在では薬剤を使用することにより、寛解、関節破壊の防止、機能障害の阻止が目標となっている。このような治療目標を達成するために不可欠な薬剤は、関節リウマチのアンカードラッグであるメトトレキサート (MTX) と生物学的製剤である。

生物学的製剤は、分子生物学的手法により開発されたモノクローナル抗体、可溶性受容体などの蛋白製剤で、関節リウマチの病態に関わる炎症性サイトカインや免疫担当細胞の細胞表面分子を標的としたものが開発されてきた。生物学的製剤の特徴としては、効果発現の速さと、関節炎の改善度や、骨破壊の進行の抑制率の高さなどが挙げられる。一部の症例ではあるが、関節リウマチの発

症早期から MTX と生物学的製剤を併用することで、寛解に至った後、全ての薬剤を中止しても寛解が維持できるという報告もある。このように従来の薬剤と比較して治療効果は非常に高いが、感染症の発症、悪性腫瘍発症の可能性、投与時のアレルギー反応などさまざまな問題点も多い薬剤である。

現時点で関節リウマチに対して使用可能な生物学的製剤としては、tumor necrosis factor- α (TNF- α) を標的とした infliximab (レミケード[®])、etanercept (エンブレル[®])、adalimumab (ヒュミラ[®])、golimumab (シンポニー[®])、interleukin-6 (IL-6) 受容体に対するモノクローナル抗体 tocilizumab (アクテムラ[®])、CD28と B7 分子の結合を阻害する CTLA4 と IgG の融合蛋白 abatacept (オレンシア[®]) の6種類がある。これらの薬剤は構造上の違いでも分類できる。モノクローナル抗体の中では、マウスの Fab 部分とヒトの Fc 部分の融合により作成され約25%程度マウス蛋白を含むキメラ型抗体が infliximab、Fab 部分のうち相補性決定領域のみマウス蛋白を残し他の部分をヒト蛋白に置換したヒト化抗体が tocilizumab、すべてヒト蛋白からなる完全ヒト抗体が adalimumab、golimumab、複合蛋白製剤の中では可溶性 TNF 受容体と IgG-FC が etanercept、TCLA-4 と IgG-FC が abatacept である。

3. 腰痛治療の最前線

西良 浩一 (帝京大学溝口病院整形外科)

【はじめに】

腰痛は、日本国民の80%が一生に一度は経験すると言われている現代の国民病の一つである。腰痛は、高齢者のみにみられるのではなく、近年、若年者スポーツ愛好家の増加により、腰痛の低年齢化がみられる。今回、子供から青壮年、高齢者に特有な腰痛を挙げ、最新治療の実際を解説する。

【こどもの腰痛】

代表的疾患は腰椎分離症である。脊椎の背側にある関節突起間部に生じる疲労骨折である。したがって、熱心に部活を行っている子供に多発する。これまで高校生以下の腰痛の30%程度と考えられてきたが、MRIによる診断能の向上により早期発見が可能となった。最近では、小学生・中学生では、2週間以上続く腰痛の半数近くが

腰椎分離症であることが報告されており、確実な診断に基づく早期治療が望まれる。早期に発見されれば、体幹装具3ヵ月と安静で骨癒合する。こどもの腰痛予防、分離症再発予防には、柔軟性獲得は不可欠である。腰痛を有する子供たちの身体は硬い。著者は筋生理的反射である reciprocal inhibition を応用したジャックナイフストレッチを提唱し、安全・確実に、子供たちの柔軟性獲得を実現する方策を確立した。現在、国内での啓発活動を行っている。

【青壮年の腰痛】

代表的疾患は腰椎椎間板ヘルニアである。1980年代後半MRIが出現し、椎間板ヘルニアの診断は容易となった。最前線は低侵襲治療である。1996年頃よりヘルニア治療として内視鏡応用が始まった。1998年にMED法が日本上陸し、急速に広まった。徳島県内では著者が2000年に最初の内視鏡手術MED法を行った。全身麻酔で16mm切開を要した。その後内視鏡手術はさらに進化し、2002年米国で経皮的・内視鏡手術が始まった。PED法と呼ばれる。日本上陸は2003年であり、当院帝京大学溝口病院から始まった。局所麻酔で8mmの切開で行える。術後疼痛も少なく一泊二日で行える。著者は2010年1月、当院異動後開始した。現時点では約100例に行っている。多くの症例で、社会復帰は術後一週間以内であり、早期社会復帰が必要な働き盛りに理想的な最少侵襲脊椎手術であると言える。現在、PED法を安全に普及する活動を行っている。

【高齢者の腰痛】

代表的疾患は圧迫骨折である。基盤に骨粗鬆症の併発がある。骨粗鬆症の治療は、以前はカルシウム製剤やビタミンDなどであり、効果は満足いくものではなかった。1990年代後半より、ビスフォスフォネート、SERMなどの出現で薬物治療効果は向上した。最近ではさらにヒトPTH製剤も発売され、骨粗鬆症治療はさらに進化している。一方、新しい手術治療も始まった。骨折でつぶれた椎体をバルーンで整復し、脆弱椎体内部に安全に骨セメントを設置する方法である。バルーン後弯矯正術(BKP)と言われる。圧迫骨折の腰痛改善には、極めて効果的である。

【おわりに】

今回、各年代別腰痛の特徴と最先端治療を紹介した。

4. 不妊治療、生殖補助医療の進歩

桑原 章 (徳島大学病院産科婦人科)

結婚し、子供を授かり、家庭を持つことが当たり前のこととして考えられてきた。しかし近年、生殖医療の現場では30歳代女性の未婚率上昇と極端な晩婚化による対象女性の高齢化に頭を悩ませている。卵子・卵巣の加齢＝「卵巣年齢」という言葉があるが、事実はより深刻である。1) 卵子の老化, 2) 卵子の減少, 3) 妊孕性の低下, そして4) 卵巣予備能の個人差 この4つの衝撃を知らずして晩婚化, 少子高齢化に有効な対策が取られてこなかったわが国の現状を見落としてはならない。体外受精が普及した1990年代には、妊娠率＝成功率の改善のために多数の卵子を取り出し、受精させ、複数の受精卵(胚)を子宮に移植することが多くなり、治療周期数も増加したため、複数の卵が同時に妊娠し発生する多胎妊娠が非常に増加し、個々の患者にとってリスクが高いことと、分娩施設や新生児治療施設の不足がより深刻化し、社会問題化していた。

そこで2008年に全国の体外受精実施施設に対して「移植胚は原則として単一とする」方針を示し、多くの病院で受け入れられている。最も高かった1990年代に30%以上とされた体外受精による多胎妊娠発生率は、2010年現在4%となり、先進諸国の中で最も低い数字である。徳島県内でもここ数年、不妊治療を原因とする多胎妊娠は激減している。その大きな変化の裏には、受精卵が子宮に着床する直前の「胚盤胞」といわれる発育段階まで培養する技術、そして複数の胚盤胞の中からベストを選択することができるようになったことが重要であった。さらに最も劇的に改善したのは、移植しなかった余剰胚を凍結、長期間安定して保存し、確実に融解胚移植できる方法が開発されたことである。現在、当院で行っている急速ガラス化胚盤胞凍結法を用いると余剰胚は凍結・融解後、99.5%以上の確率で回復する。これらの技術の進歩により高齢女性においても安全に確実に妊娠が成立する機会が増加している。

産科婦人科医師のみならず、行政、多くのマスコミが2年ほど前から注目し、社会に訴えているいわゆる「卵子の老化」に立ち向かう生殖補助医療の現状を本シンポジウムではご紹介したい。

5. 異所性脂肪と2型糖尿病

島袋 充生 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部心臓血管病態医学分野)

肥満症では、脂質異常症、耐糖能障害、高血圧症のリスクが重積しやすく、心臓血管病の発症リスクとなる。この連関はメタボリックシンドロームとして捉えることができる。これら内臓脂肪に関連したリスクは、脂肪細胞以外の臓器における脂肪蓄積、すなわち異所性脂肪が中心となっておこることがわかってきた。異所性脂肪が蓄積することで、肝臓、筋肉あるいは血管のインスリン抵抗性が生じること、また、2型糖尿病を発症することが、心臓血管病をきたす素地となる。

肥満症に関連した病態であるインスリン抵抗性、インスリン分泌障害は、臨床的には「耐糖能障害」「2型糖尿病」として捉えられることが多い。したがって、「メタボリックシンドローム」「耐糖能障害」「2型糖尿病」を連続的かつ包括的に捉える視点が個々の病態の理解に不可欠である。従来心臓血管病リスクに代謝リスクを加えた心臓血管代謝リスク (cardio metabolic risk) をターゲットとして、制御することが、これら「メタボリックシンドローム」「耐糖能障害」「2型糖尿病」における心臓血管病の予防と治療に有効と考える。

6. 成人T細胞性白血病の治療について

武本 重毅 (国立病院機構熊本医療センター臨床研究部・特殊疾病研究室長)

(熊本大学大学院医学教育部臨床国際協力学分野・客員准教授)

患者体内で増え続ける物質で、意味なく存在するものなどない。成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATLあるいはATLL) では、患者血清中の可溶性サイトカイン受容体である可溶性CD30 (sCD30) および可溶性インターロイキン受容体 (sIL-2R) のレベルが他の疾患に比べ著しく上昇している。

これまでATL患者細胞および血清を用いた研究に携わり、サイトカイン受容体下流のシグナル伝達に関わるJak/Stat分子の恒常的な活性化 (Takemoto, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1997), そしてsCD30およびsIL-2Rの血清濃度上昇と治療抵抗性との関係 (Nishioka, Takemoto, *et al. Cancer Sci* 2005) を報告してきた。

IL-2はT細胞増殖因子であり、sIL-2Rは受容体を構成する3分子 (α 鎖, β 鎖, γ 鎖)のうち α 鎖 (CD25)が細胞内酵素により切断されたものである。最近sIL-2Rは、制御性T細胞 (Treg cell)のIL-2感受性を高め、その活性化に関わっていると報告された。またsCD30は、腫瘍壊死因子受容体 (TNFR)スーパーファミリーの一つであるCD30が、細胞内の酵素により切断されたものであり、正常では活性化T細胞・B細胞等に発現するが、HTLV, HIV, EBV, 肝炎ウイルス等の感染細胞、そしてATLだけではなく、未分化大細胞癌、ホジキンリンパ腫等の腫瘍細胞から産生される。CD30下流シグナルはT細胞ではアポトーシスを誘導しており、このためATL細胞はCD30を切断してアポトーシスを回避すると考えられる。

ATL治療として、化学療法、そしてそれに続く造血幹細胞移植療法が広く行われている。しかしながら強力なこれらの治療方法をもってしても、早期死亡例あるいは早期再発例が多くみられ、ATLは治癒を達成することが最も難しい血液腫瘍の一つであることに変わりはない。このTreg cellが腫瘍化したと考えられるまれな疾患ATLの発症・進展、そして治療抵抗性を獲得していく過程を明らかにすることにより、ATLの予防や治療に関する新たな対策を立てる必要がある。

7. 脳血管内治療の最前線

佐藤 浩一 (徳島赤十字病院血管内治療科)

脳外科手術は、頭蓋骨を一時的に外して意識の中核である脳にメスを入れる…という特異な侵襲性を伴う治療で、一般人にとっては非常に大がかりな (恐怖を伴う) 領域という印象をぬぐえない。近年の低侵襲医療への要求は、この脳外科領域にも例外なく (逆にその侵襲性のために、特に強い願望となり) 広がり、諸外国では低侵襲医療に取って代わられたものもある。脳神経外科の領域で低侵襲医療の代表としては、血管内治療や内視鏡治療があるが、今回は脳血管内治療の進歩を提示し、その一部を供覧する。

脳血管障害 (脳卒中) は悪性新生物・心疾患と並んで、日本人の3大死因の一つで、脳外科手術 (開頭術) はくも膜下出血や脳出血の治療において一般的に施行されてきた。脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血は、従来開頭ネッククリッピング術で治療されてきた。これは頭蓋骨

を切断して一時的に外し、脳の血管を剥離露出、病変血管である脳動脈瘤と正常血管の移行部に金属製クリップをかけ血流を遮断する治療である。開頭術の進歩も素晴らしいものであるが、近年では同様の病変を、大腿動脈から脳血管に挿入した1 mmほどの太さのマイクロカテーテルから、白金製のコイルを挿入して治療することが可能となった。治療そのものが可能になっただけでなく、開頭術・血管内手術のいずれでも治療できる動脈瘤（クモ膜下出血症例）をランダム化比較試験すると、クモ膜下出血1年後の機能予後（まさに Quality of life）は、このカテーテル治療群が有意差を持って上回っていることが証明されている。まさに、生活の質を高める医療の最前線に存在するといえる。

また、脳梗塞の治療において、特に心房細動や心臓弁膜疾患でよく見られる、心原性脳塞栓の治療は、血栓が大きいと、静脈内投与した血栓溶解剤（rt-PA）の効果には限界があった。最近では内頸動脈塞栓などの大型脳塞栓でも、前述のマイクロカテーテルと血栓摘出器材を用いることにより、効果的に症状を改善させることができる症例も経験されるようになってきている。

これらの、脳血管内治療の現状を供覧したい。

ポスターセッション

1. 開発培養チャンバーを用いた物理的圧迫による

HUVEC 細胞骨格変化の影響

庄野 正行（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部総合研究支援センター先端医療研究部門）

北村 光夫（同 生理機能学分野）

小中 健，川添 和義，水口 和生（同 臨床薬剤学分野）

【目的】

血管内皮細胞の圧迫病変における細胞傷害のメカニズムを解明するために、ヒト臍帯培養細胞を用いて、圧迫時における細胞骨格の変化を観察した。そのために、圧迫培養が可能な培養チャンバーを開発し、機械的な圧迫培養条件下における細胞骨格への影響を検討した。

【方法】

ヒト臍帯培養細胞、HUVEC 細胞を35mm プラスチックシャーレに 1×10^5 /ml の密度になるように培養した。チャンバーは蒸気滅菌が可能で細胞毒性が少ないテフロン、石英、ステンレス、シリコンチューブの材料を選択して開発したものをを用いた。機械的圧迫は、2台のペリシタルポンプを用い、中間に三角フラスコでエアークッションを行い、その出入り口に圧力計を差し込んで圧力値を確認した。

【結果】

培養チャンバーを段々と改良して物理的な圧力を細胞に加え、顕微鏡下で観察することが可能になった。また、温度コントロールが正確にできるように、ヒーター部材にシリコンチューブが入るダブル溝の加工により、最適な培養条件が得られた。さらに、ペリシタルポンプを2台使用して、150mmHg の物理的圧迫下で30分間処理を行いその後、アクチンフィラメントの変化を観察した結果、対照に比べて物理的圧迫を加えた細胞は、繊維の数と太さが増加しているように観察された。

【結果】

培養チャンバーを段々と改良して物理的な圧力を細胞に加え、顕微鏡下で観察することが可能になった。また、温度コントロールが正確にできるように、ヒーター部材にシリコンチューブが入るダブル溝の加工により、最適な培養条件が得られた。さらに、ペリシタルポンプを2台使用して、150mmHg の物理的圧迫下で30分間処理を行いその後、アクチンフィラメントの変化を観察した結果、対照に比べて物理的圧迫を加えた細胞は、繊維の数と太さが増加しているように観察された。

2. トリプルネガティブ乳癌におけるプロテアソーム関連因子 PAG1 による新規増殖機構の解明

小松 正人，吉丸 哲郎，松尾 泰佑，清谷 一馬，柳井亜矢子，片桐 豊雅（徳島大学疾患プロテオゲノム研究センターゲノム制御分野）

斉藤あゆむ，山口 類，宮野 悟（東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター DNA 情報解析分野）

小松 正人，島田 光生（徳島大学病院消化器・移植外科）

中村 祐輔（東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターゲノムシーケンス解析分野）

柳井亜矢子，三好 康雄（兵庫医科大学乳腺・内分泌外科学）

笹 三徳（とくしまプレストケアクリニック）

エストロゲン・プロゲステロン・HER2レセプターの発現を欠くトリプルネガティブ乳癌（TNBC）は生物学的悪性度が高く、予後不良であり、有効な治療標的が存在しないことが深刻な問題となっている。われわれは TNBC の発症機序の解明および新規治療標的薬の開発を目的に、切除標本からマイクロダイセクション法にて選択的に採取した癌組織・正常乳管細胞における網羅的遺伝子発現解析および metaGene プロファイルによる in silico 解析を行い、TNBC 症例において共通して発現上昇を認めるプロテアソーム関連因子 PAGs（proteasome-associated genes）を同定した。TNBC 細胞株における RNA 干渉

法によるPAGsの発現抑制は、プロテアソーム活性の低下を導き、p21、p27蛋白の蓄積に起因する細胞周期の停止・アポトーシスを惹起した。また、切除標本を用いた免疫組織染色にて、PAGsの一つであるPAG1高発現は全生存率の有意な短縮を認め、特にPAG1強核染症例は無再発・全生存率共に有意に短縮していた。これは*in vitro*で、血清飢餓により静止期に移入した細胞ではPAG1は細胞質局在のみであるが、Ki67陽性細胞ではPAG1の核局在を認めた。以上のことは、プロテアソーム構成因子としてのPAG1とは全く異なる新たなPAG1の機能によるTNBC増殖制御の存在を示唆するものである。

3. 徳島県内の医療機関における倫理審査体制に関する状況調査

佐藤 千穂, 片島 るみ, 富岡 麗子, 山上真樹子, 宮本登志子, 松久 宗英, 北畑 洋, 武田 英二, 金山 博臣, 楊河 宏章 (徳島大学病院臨床試験管理センター)

木下 成三, 川島 周 (徳島県医師会)

人間を対象とする医学研究の倫理性の評価については、倫理委員会が果たす役割は大きい。しかし、現実的には倫理委員会の設置自体の負担は少なくない。そこで今回、倫理審査体制における問題点の把握と体制整備の在り方を考えるため、徳島県医師会との共同で、県内医療機関736機関を対象とし臨床研究の実施状況と倫理審査体制を調査したので報告する。

回収率29.9%、有効回答215件のうち治験・臨床研究の実施については、48件(22.3%)が実施あり、167件(76.7%)が実施なしであった。治験・臨床研究の実施ありのうち、29%が倫理審査委員会既設置、64%が未設置であった。未設置の場合、他機関の倫理審査委員会へ審議依頼をしているという回答45.2%、審査の必要がないという回答が54.8%であった。また、倫理審査委員と研究者の研修・教育に関しては、研修・教育の必要性がありとの回答は約60%であったが、実際に研修・教育の機会があるとの回答は約17%であった。

これらの結果は、徳島県内の倫理審査体制整備を考える上での貴重な資料になると考えられ、引き続きその在り方について検討していきたい。

4. 高速道路の地域医療への影響 —「日和佐道路」の場合—

本田 壮一, 小原 聡彦 (美波町国民健康保険由岐病院内科)

橋本 崇代 (同 外科)

影治 照喜 (徳島大学病院地域脳神経外科診療部)

【目的】美波町由岐地区は主要道路からはずれ、国道55号に出るには、峠越えが必要であった。2011年7月に、地域高規格道路(日和佐道路, 9.3km)が全線開通し、当院へは由岐インターチェンジから車で5分の距離となった。1年半が経過し、道路完成の効果を地域医療の面から検証する。【結果】1)阿南市への移動時間が5分ほど短縮され、またカーブも少なく、町外の病院・診療所への受診が便利で快適となった。2)救急患者(心・脳の急病, 外傷など)を阿南市・小松島市の総合病院へ救急車で搬送する際も、時間がより短くなった。3)地区外在住のスタッフや、非常勤や当直勤務の医師の通勤・来院が便利となった。4)2012年7月、由岐トンネル内で正面衝突の交通事故があり、ヘリコプターや救急車で、阿南市・小松島市の病院へ搬送・治療を受けた。【考察】1)1995年、整備区間に指定されてから、完成に約20年を要した。日和佐道路は便利で、さらに福井・桑野道路の延伸が期待されている。2)基幹病院へ時間的に近くなり、有機的な医療連携が期待されている。3)台風・大雨などの悪天候時にも通行でき、安心である。4)当地は超高齢化が進んでおり、高齢者の運転者も多く、交通事故の予防や重大事故に対処できる救急体制が必要とされている。【結論】地域医療で、高速道路は患者さんの移送に有益である。救急・災害医療において道路整備の役割は大きい。

5. 食パターンとメタボリック症候群およびインスリン抵抗性との関連：日本多施設共同コーホート研究徳島地区ベースライン調査から

有澤 孝吉, 上村 浩一, 山口 美輪, 中本真理子, 日吉 峰麗, 高見 栄喜, 澤近 房和, 勝浦 桜子 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部予防医学分野)

中本真理子 (同 実践栄養学分野)

日本多施設共同コーホート研究徳島地区調査の参加者に

において、食パターンとメタボリック症候群 (MetS) およびインスリン抵抗性との関連を検討した。脳卒中、虚血性心疾患の既往がなく、糖尿病治療中でない男性377人、女性136人 (年齢35-70歳) を対象とした。食品46項目の過去1年間の摂取頻度を質問紙によって調査した。MetSの診断は、National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) の基準によった。インスリン抵抗性の指標として、Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) を用いた。MetSの有病割合は、17.7%であった。主成分分析によって4つの食事パターンが抽出された (健康的な食事パターン、高脂肪/欧米パターン、パンおよび乳製品パターン、魚介類パターン)。性、年齢、その他の交絡因子となりうる変数を調整した後、健康的な食事パターンスコアとMetSの有病割合との間 ($P=0.04$)、パンおよび乳製品パターンスコアと高血糖 ($P=0.05$) の有病割合との間に負の関連があった。高脂肪/欧米パターンスコアとHOMA-IRとの間に正の関連が ($P=0.03$)、一方、パンおよび乳製品パターンスコアとHOMA-IRとの間に負の関連 ($P=0.04$) が認められた。

6. 日本人正常妊婦における血中ビタミンDの充足度 (第1報)

中山聡一郎, 加地 剛, 松井寿美佳, 前田 和寿, 苛原 稔 (徳島大学病院産婦人科)
安井 敏之 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生殖補助医療学)

【目的】 近年母体のビタミンD不足により妊娠高血圧症候群の発症、児の骨発育不全が起こることが報告されている。しかし日本人妊婦のビタミンD充足度の報告はほとんどない。そこで日本人正常妊婦において血中25-(OH) vitamin D (以下25(OH)D₃) 濃度の妊娠中の推移を検討した。

【対象と方法】 2012年に管理した正常単胎妊婦を対象に妊娠初期 (8名)、中期 (11名)、後期 (26名) に血中25(OH)D₃を測定した。妊娠後期においては測定季節別 (夏季17名・冬季9名) に検討した。なお3月~8月を夏季、9月~2月を冬季とし、25(OH)D₃が33ng/ml以上を充足、11~32ng/mlを不足、10ng/ml以下を欠乏とした。

【結果】 25(OH)D₃値は初期: 14.1 ± 4.5 ng/ml, 中期:

16.7 ± 6.3 ng/ml, 後期: 18.0 ± 6.6 ng/mlであり、妊娠全期間を通して不足もしくは欠乏であった。また後期において季節による検討では冬季: 13.2 ± 2.5 ng/ml, 夏季: 20.5 ± 6.7 ng/mlで、冬季が夏季に比べ有意に低かった ($P < 0.01$)。

【結論】 日本人妊婦においてはビタミンD不足が顕著であり、冬にはその傾向が強くなることが判明した。しかし周産期予後に影響する25(OH)D₃の値は明らかではなく、今後日本人妊婦における至適25(OH)D₃値の設定が課題である。

7. 川島病院における腎生検についての検討

両坂 誠, 橋本 雪司, 土田 健司, 水口 潤,
川島 周 ((医)川島会 川島病院腎臓科)

【背景】 高齢化が進むわが国において慢性腎不全患者数は徐々に増加し続けている。糖尿病性腎症が透析導入原疾患の第一位であるが、腎炎による導入も依然20%を占めている。

【対象と方法】 2008年から2012年までの当院における腎生検を施行した患者の主訴、組織診断などのデータに関してレトロスペクティブに検討した。

【結果】 腎生検を受けた患者数は164名であり、年齢の中央値は48歳、最も多い主訴は蛋白潜血尿で56名、ついで浮腫37名、蛋白尿単独が37名であった。診断に関してはIgA腎症が最も多く46名、ついで膜性腎症が18名、微小変化群が16名であった。糖尿病性腎症の診断に至った症例はわずか9例であった。蛋白定量の中央値は2876であった。

【結語】 当院における腎生検結果ではIgA腎症の頻度が最も多いとする疫学データに矛盾しないものであった。膜性腎症と微小変化群の割合がほぼ同等である原因は30歳以下の若年層の生検も多く施行していることを反映しているためであると考えられる。主訴やデータと組織型に一貫性がないことから、腎生検組織検査の結果は重要であり、治療方針にも大きく反映されるため、侵襲的な手技であるが、必要な症例においては積極的に施行する必要があると考えられる。

8. 抗コリン薬治療で効果不十分な女性過活動膀胱症例における選択的β₃アドレナリン受容体作動薬への

切替え効果の検討

小倉 邦博 (小倉診療所)

【目的】 日常診療において、抗コリン薬を投与しても効果不十分な過活動膀胱症例が散見される。そのような症例に対し、新たに過活動膀胱治療の一手となった選択的 β_3 アドレナリン受容体作動薬 (一般名:ミラベグロン) への薬剤切替えによる治療効果を検討した。

【方法】 当診療所で抗コリン薬を服用していたが治療効果不十分な女性11名 (平均年齢72.7歳 平均BMI23.7) を対象とし、薬剤切替え時と切替え2週後にアンケート調査 (OABSS, N-QOL 調査) を実施し、比較検討した。

【結果】 OABSS 総スコア:切替時6.9→2週後4.7 ($p < 0.05$), N-QOL スコア:切替時46→2週後67 ($p < 0.05$) と、共に有意な改善が示された。また OABSS 総スコアは、改善6名・変化無し5名・悪化0名であった。

【結論】 各スコアとも改善されたため、抗コリン薬効果不十分例への次の一手として選択的 β_3 アドレナリン受容体作動薬は有効であると考えられる。しかし、OABSS スコアの変化が見られなかった5名については更なる治療の検討が必要である。

9. 難治性緑内障への眼内内視鏡併用毛様体レーザー凝固

山田 光則 (徳島市山田眼科)

板谷 浩志 (大阪厚生年金 HP)

山田 桂子 (京都府医大)

他科分野同様、内視鏡機器は進化の一途をたどり、眼科でも昨年からの使用が保険適応手技となった。今回難治性緑内障への手術治療として、従来からの濾過手術に代表される経強膜法緑内障手術の不確実性を鑑み、眼内から毛様体への直接レーザー凝固を硝子体手術に併用した症例を供覧する。

症例1:75歳女性、'92年7月初診、角膜白斑・緑内障・白内障・近視性黄斑変性 (両)

同年10月緑内障手術併用白内障手術 (両)、視力不良のため'95年右眼角膜移植、しかし'04年6月転倒され、左眼の強膜裂傷から全虹彩及びIOL脱出し整復術、視力50cm 手動弁と水疱性角膜炎、眼圧再上昇30mmHgのため'10年12月強膜圧迫による毛様体レーザーと硝子体手術施行、現在視力右 (0.3) 左0.06、眼圧右13mmHg 左

10mmHg。

症例2:43歳女性'11年9月初診、視力右0.1 (0.6) 左光覚弁。眼圧右18mmHg 左28mmHg 左眼は血管新生緑内障併存角膜混濁のため眼底透見不可。右眼は白内障手術乱視付眼内レンズ (SN6AT7) 挿入、左眼はアバスタチン使用後23G 眼内内視鏡による毛様体レーザーと硝子体手術施行、現在の視力右0.8 (1.0) 左光覚弁、眼圧値右11mmHg 左10mmHg。高度角膜混濁例への内視鏡併用硝子体手術は一時的人工角膜併用角膜移植法に較べ侵襲が少なく有用 (ophthalmic surg 2012; 43:302)。

10. 41歳まで無症状で経過した肺動静脈瘻合併右肺動脈上行大動脈起始症の一例

太田 理絵, 山口 浩司, 門田 宗之, 川端 豊,
原 知也, 高島 啓, 坂東 美佳, 坂東左知子,
松浦 朋美, 伊勢 孝之, 仁木 敏之, 發知 淳子,
上田 由佳, 八木 秀介, 岩瀬 俊, 竹谷 善雄,
富田 紀子, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三,
佐田 政隆 (徳島大学病院循環器内科)

高尾正一郎, 原田 雅史 (徳島大学医学部保健学科診療放射線技術学)

坂東 正章 (坂東ハートクリニック)

症例は41歳女性。3歳時に動脈管開存症に対する閉鎖術を施行され、以後日常生活に問題はなく、出産も2回経験した。20XX年、重労働時の動悸を主訴に近医を受診したところ心雑音を指摘され、また心電図でP波の先鋭化を認めた。心エコーで肺高血圧が疑われたため精査加療目的で当科紹介となった。右心カテーテル検査では肺高血圧の程度は軽度で心拍出量も保たれていたが、同時に行った右室造影にて肺動脈相では右肺動脈の描出を認めず、大動脈と同じ時相で右肺動脈が描出された。造影CT検査にて上行大動脈から起始する右肺動脈及び右側肺野末梢で多数の肺動静脈瘻を認め、肺動静脈瘻合併右肺動脈上行大動脈起始症の診断に至った。

右肺動脈上行大動脈起始症は先天性心疾患の中では非常にまれな疾患であり、多くは進行性の重症心不全、チアノーゼを生じ小児期に発見されるため、成人での報告は特に少ない。本症例が41歳まで無症状で経過した要因として、肺動静脈瘻の存在により肺動脈壁が高圧から保護され高度な肺の器質的閉塞性変化をきたしていない可能性等が推測された。本邦における成人例の右肺動脈上

行大動脈起始症の肺動静脈瘻合併症の報告は大変稀有であり、貴重な一例であると考えられ若干の文献的考察を加えて報告する。

11. 原発性副甲状腺機能亢進症・高血圧・糖尿病・脂質異常症に合併した若年性多発性脳梗塞の一例

發知 淳子, 八木 秀介, 岩瀬 俊, 山田 博胤,
佐田 政隆 (徳島大学病院循環器内科)
近藤 剛史 (同 内分泌代謝内科)
福森 知治 (同 泌尿器科)
藤田 浩司, 寺澤 由佳 (同 神経内科)
井上 昌幸 (同 眼科)
佐藤 浩充 (有誠会 手束病院内科)

症例：40代女性。既往歴：20歳代から腎結石。5日前から持続する右口角・右手・右足のしびれを主訴に近医を受診し、高血圧(204/134mmHg)を認め、精査加療目的で当院に紹介された。頭部MRIではしびれの原因と考えられる左皮質下の亜急性期脳梗塞と両側基底核に散在する陳旧性多発性ラクナ梗塞を認め、抗血小板薬にて保存的に加療した。また高血圧、糖尿病(HbA1c NGSP 8.6%)、脂質異常症(LDL-Chol84mg/dL)と両側腎結石を伴う原発性副甲状腺機能亢進症(pHPT)(Ca10.5 mg/dL, intact PTH63pg/mL)を認めた。軽度のpHPTについては副甲状腺腫大や骨密度低下はなく、経過観察とした。若年性脳梗塞の原因となりうる先天性凝固異常や免疫性疾患などは認めず、他の二次性高血圧を引き起こす疾患も認めなかった。心血管病リスクは集積するが、年齢不相応な心血管障害(著明な高血圧性眼底所見・心臓拡張能低下・脈波伝搬速度亢進・血流依存性血管拡張反応)を認め、pHPTが関与している可能性が考えられた。pHPTは高血圧・心血管疾患発症のリスクと考えられているが、その機序については明らかではないため文献的考察を加えて報告する。

12. 腎動脈直下腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術の工夫

藤本 鋭貴, 中山 泰介, 木下 肇, 菅野 幹雄,
神原 保, 北市 隆, 北川 哲也 (徳島大学病院
心臓血管外科)
藤本 鋭貴, 加納 正志, 筑後 文雄 (徳島県立中央

病院心臓血管外科)

【背景】腹部大動脈瘤に対する低侵襲治療であるステントグラフト内挿術が普及しつつあるが、解剖学的適応として腎動脈と動脈瘤との間に正常な大動脈血管径が少なくとも10mm必要であるとされている。しかし、症例によっては腎動脈直下から動脈瘤を形成しており、その距離がないことが問題となる。そのような症例に対しSnorkel technique とよばれる方法を用いて治療を行い良好な結果を得ることができるようになったので報告する。

【対象と方法】5例の腎動脈直下腹部大動脈瘤症例に対しSnorkel technique と呼ばれる腎動脈ステントを併用したステントグラフト治療を行った。1例は開腹歴のある症例、2例は超高齢者、2例は患者の強い希望で行った。【結果】手術手技は全例で成功し術中は全例に腎動脈の良好な開存を認めた。初期の1例で退院前CTにて動脈瘤の治療としては問題なかったが腎動脈閉塞を認めた。他の症例は全例問題なく軽快退院した。【考察】腎動脈閉塞を1例に認めたが用いたステントグラフトの機種選択が悪かったと考え、以後の症例は他の機種を用いることにより問題なく経過した。【結語】Snorkel technique を用いることによりステントグラフト治療の適応を拡大することが可能と思われた。

13. Thymidine Phosphorylase (TP) の潰瘍性大腸炎における発現とTP特異的阻害剤による抗炎症効果

岡久 稔也, 香川美和子 (徳島大学病院消化器内科)
中川 忠彦, 青柳えり子, 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)

【背景】Thymidine Phosphorylase (TP) は、炎症や癌で過剰発現し、血管新生に関与する。しかし、TPの潰瘍性大腸炎(UC)における発現は十分に検討されておらず、TP阻害剤の抗炎症効果についても報告されていない。【目的】UC症例の炎症組織におけるTP発現と内視鏡的重症度及び組織学的重症度との関連を検討した。さらに、dextran sulfate sodium (DSS) 腸炎マウスモデルのTPの発現を調べ、TP特異的阻害剤6-(2-aminoethyl) amino-5-chlorouracil (AEAC)の経口投与による抗炎症効果について検討した。【方法】UC32症例より採取した184個の生検組織のTP発現の程度と内視鏡的及び組織学的重症度との関連を検討した。C57BL/6Jマウスに2%

DSSを7日間投与して腸炎を作製し、TPの発現を評価した。DSS腸炎マウスにVehicle単独、AEAC1mg/kg、10mg/kg、SASP100mg/kgをDSS投与前から連日8回投与し、体重減少率、DAI Score、Histological Damage Score、大腸組織のサイトカイン濃度を測定した。【結果】UC症例の炎症組織では、マクロファージ、線維芽細胞、リンパ球、血管内皮細胞にTPが発現し、発現程度は、内視鏡的及び組織学的重症度に相関した。DSS腸炎マウスの大腸にもTPの発現を認めた。AEACの経口投与により用量依存的に炎症は軽減し、TNF- α 、IL-1 β 、IL-17、MIP-1、IFN- γ 、IL-10の大腸組織濃度が減少した。AEAC10mg/kgの抗炎症効果はSASP100mg/kgと同等であった。【結語】TPは、UC症例の局所炎症の程度に比例して高発現し、DSS腸炎マウスの大腸炎組織にも発現することが明らかとなった。TP特異的阻害剤AEACはUCに対する抗炎症効果を有し、UCの治療に応用し得ることが示唆された。

14. 好酸球性食道炎の1例

中村 文香, 矢野 充保, 田村 潮, 岸 久美子,
林 真也, 浦田 真里, 北添 健一, 鈴木 康博,
中本 次郎, 青木 秀俊, 柴田 啓志 (徳島県立中央
病院消化器内科)
春藤 譲治 (春藤内科胃腸科)

【患者】60歳代, 男性【主訴】胸のつかえ感【現病歴】20XX年5月頃から食後の胸のつかえ感が出現し, 近医での上部消化管内視鏡検査で胸部食道に縦走溝 (linear fissures), 輪状狭窄 (rings) を認めた。逆流性食道炎はgradeMであった。食道透視で胸部食道の壁不整と拡張不良, 縦走溝, 輪状狭窄を認めた。血液検査では白血球: 5500 (好酸球: 18.8%), IgE: 53IU/ml (基準値内) と好酸球の上昇を認めた。【既往歴】冠動脈バイパス術【アレルギー歴】特記すべきことなし【理学所見】特記すべき異常認めず【経過】抗血小板薬内服のため生検は行えなかったが, 好酸球性食道炎を強く疑った。フルチカゾン吸入, エソメプラゾール内服1週間行ったが症状の改善は得られなかった。プレドニゾロン15mg内服に変更し1週間継続するも改善は得られず中止した。しかし1ヵ月後には症状は軽快傾向であった。7月に当科紹介となり, 抗血小板薬中止し食道生検を行ったところ, 好酸球浸潤を認め好酸球性食道炎の確定診断に至った。プレドニゾロン20mgの内服を再開し症状の消失を

得た。【考察】好酸球性食道炎は1993年に初めて報告された比較的新しい疾患で, 日本では50例以下とまれな疾患である。内視鏡検査では1/4~1/2の症例で異常を指摘されておらず, 積極的に生検を行い, 確定診断をつけることが重要と考えられる。

15. 「コロンブスの卵」的発想にもとづいた体位変換用マットの試作

八木 恵子, 廣瀬久美子 (医療法人 有誠会 手束病院褥瘡対策委員会)
曾我 哲朗, 手束 典子, 手束 昭胤, 湯浅 哲也,
佐藤 浩充 (手束病院)
遠藤 雅充 (同 薬剤部)
トーカイ産業株式会社

褥瘡予防のために, 体位変換は不可欠である。体位変換用器具には種々のタイプがあるが, いずれもベッドと身体の上にクッションを差し込んで除圧を図るものばかりである。今回私共は, 差し込むのではなく, 浮かせるという発想から体位変換用マット (iマットと命名) を試作したので報告する。【方法】まず, ベッド用パッドの左右に約70cm長のベルトを4本ずつ取り付け付けた。右30度の側臥位をとる際, 左側に取り付けたベルトを右側のベッド柵に固定し, 30度の側臥位になるようベルトの長さを調整した。この結果, 左半身は30度浮いた状態で固定できた。左30度側臥位をとる際は, 左右逆の操作を行った。日常生活自立度C2の患者10例にiマットを装備し, 簡易体圧測定器 (プレディア[®]) を用いて, 骨突出部にかかる体圧値 (mmHg) を測定し (i群), ナーセントパット[®]による体位変換時 (N群) と比較した。

【結果】仰臥位時, 仙骨部圧力は 40.5 ± 11.8 で, 側臥位ではi群/N群: $3.2 \pm 3.1 / 15.3 \pm 8.9$ ($p=0.0011$) だった。仰臥位時, 後頭部は 33.5 ± 11.2 で, 側臥位では $2.2 \pm 1.6 / 15.1 \pm 14.2$ ($p=0.0159$) だった。仙骨部, 後頭部ではi群がN群に比べ有意に除圧できていた。一方, 側臥位の際, 向けた側の大転子や肩峰部, 腸骨部に高圧部位が移動するので, これらの部位の圧力も比較検討した。大転子部は $48.3 \pm 29.2 / 41.2 \pm 18.6$ ($p=0.3515$), 肩峰部は $14.3 \pm 7.7 / 15.1 \pm 10.0$ ($p=0.7417$) だった。大転子部, 肩峰部圧力はi群, N群とも有意な差はなかった。腸骨部は $18.7 \pm 10.1 / 12.4 \pm 4.7$ ($p=0.0454$) で, i群がN群に比べ有意に高圧だった。【結語】今回試作

したiマットはナーセントパット®と比較し、30度側臥位において仙骨部、後頭部を有意に除圧できた。ただし、腸骨部の褥瘡発生に注意が必要と思われた。

16. EMT 関連因子は IPMN の悪性度、予後に関与する
石川 大地 (徳島大学病院消化器・移植外科)

【背景】上皮間葉移行 (EMT) 関連因子は種々の悪性腫瘍で浸潤、遊走、転移に密接に関わる予後規定因子であると報告されているが (Nature Cell Biol.2012)、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) においては、これまで EMT との関連についての報告はない。そこで今回、IPMN における EMT 関連因子 (Twist1, Bmi1, Snail, CXCR4) の発現の意義について検討したのでこれを報告する。

【方法】当科で手術施行した IPMN 症例18例を対象に、腫瘍部における EMT 関連因子 (Snail, Twist1, Bmi1, CXCR4) の発現を免疫組織化学染色で評価し、陽性群、陰性群に分類して臨床病理学的因子との関連を比較検討した。

【結果】IPMN 症例の内訳は膵管内乳頭粘液腺腫 (IPMA) 7例、境界病変 (IPMB) 2例、膵管内乳頭粘液腺癌 (IPMC) 9例であった。Twist1陽性例は7例 (38.9%)、Bmi1陽性例は11例 (61.1%)、Snail 陽性例は10例 (55.6%)、CXCR4陽性例は7例 (38.9%) であった。これら EMT 関連因子は IPMN の型 (主膵管型、分枝型) や嚢胞の性状 (多胞性、単胞性)、嚢胞径、壁在結節の有無、腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, Dupan2, Span1) との相関は認めなかった。Twist1発現は病理学的悪性度と有意に相関したが ($p < 0.05$)、Snail, CXCR4では相関を認めなかった。無再発生存率においては単変量解析の結果、性、嚢胞のタイプ、CA-19-9値、Bmi1発現で有意差を認め ($p < 0.05$)、これらをさらに多変量解析で検討した結果、Bmi1高発現のみ予後規定因子として抽出された ($p < 0.05$)。

【結語】IPMN においては EMT 関連因子のうち、Twist1 発現は悪性度に関与する因子であり、Bmi1高発現は新たな予後予測因子となりうると考えられた。

17. 癌幹細胞の治療抵抗性獲得と解除における Epigenetic 修飾の関与

森根 裕二, 島田 光生, 宇都宮 徹, 居村 暁,

池本 哲也, 荒川 悠佑, 金本 真美, 岩橋 衆一, 山田眞一郎, 浅野間理仁 (徳島大学病院消化器・移植外科)

【はじめに】

癌治療抵抗性に癌幹細胞の役割が注目され、われわれも癌幹細胞マーカー CD133・CD44発現の意義 (J Gastroenterol.2010)、Histone acetylation 制御の可能性について報告した (Surgery 2012)。今回、癌幹細胞の methylation status 変化・Histone acetylation による癌幹細胞治療抵抗性解除について報告する。

【対象・方法】

1. 癌幹細胞発現意義) 難治性癌の肝内胆管癌 (35例) のCSCマーカー (CD133, 44) 発現意義 と HIF-1 との関連、Histone acetylation 制御の可能性を検討。
2. Histone acetylation 癌幹細胞制御) HCT-116により sphere を作成。Histone acetylation (valproic acid: VPA) による sphere 形成能、EMT 誘導因子を含む stemness gene (Oct4, Nanog, Bmi-1) 発現変化 (RT-PCR) を検討。
3. 癌幹細胞 methylation status) HepG2により sphere を作成。癌細胞・sphere・VPA による sphere 解除群 (各 $n = 3$) で methylation status (Infinium 450K BeadChip) を検討 (Infinium 450K BeadChip)。

【結果】

- 1) CD133は51%、CD44は63%に陽性で、リンパ節転移とともに独立予後因子。HIF-1発現は CD133 ($p = 0.06$) 発現と相関し、HIF-1/CD133共発現を確認。HDAC1は HIF-1発現と相関し ($p < 0.01$)、共発現。
- 2) VPA により sphere 形成は減弱、CD133/44発現細胞割合は1.7%→0.4%へ低下。stemness gene は VPA 濃度依存性に低下。
- 3) sphere 形成により826probe (beta 値 > 0.1 , $P < 0.05$) が同定され、EMT 誘導因子の Hypo-methylation を認めた。VPA による sphere 解除群では29probe が同定され、癌細胞増殖関連遺伝子の Hyper-methylation を認めた。

【結語】

癌幹細胞の治療抵抗性獲得に Epigenetic 修飾が関連し、Histone acetylation により癌幹細胞特性解除の可能性がある。

18. 永久ペースメーカー植え込み後に偶発的に見つかった内頸静脈血栓の一例

山中 森晶 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
 坂東左知子, 山口 浩司, 太田 理絵, 川端 豊,
 原 知也, 門田 宗之, 坂東 美佳, 高島 啓,
 松浦 朋美, 發知 淳子, 仁木 敏之, 伊勢 孝之,
 上田 由佳, 富田 紀子, 八木 秀介, 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)
 岡本 耕一, 高山 哲治 (同 消化器内科)
 四宮 秀美 (マスカット内科循環器クリニック)

症例は80歳代女性, 心尖部型肥大型心筋症で近医に通院加療を行っていた。2012年8月ごろよりふらつきや易疲労感などの症状あり。心エコーでは左室駆出率:40%程度まで低下していた。2012年9月の上部消化管検査で早期胃癌が指摘され, 術前心機能精査目的に当科に入院した。入院時の安静時心電図では脈拍58bpm, PR時間:316msと1度房室ブロック, 完全右脚ブロックであった。ホルター心電図では2秒以上の洞停止を頻回に認め, 最大4.5秒の洞停止を認めた。カルベジロールを休薬後もモニターで5秒以上の洞停止を認めた。心臓電気生理検査では洞結節回復時間:11.3秒と洞機能低下を認めた。徐脈に伴う臨床症状も認めたため, 心房・心室に左鎖骨下静脈より経静脈的にペースメーカー植え込み術を施行した。手技は特に問題なく終了したが, 術後8日目の頸動脈エコー検査の際に, 左内頸静脈壁に付着した新鮮血栓を認めた。同日よりワーファリンにて抗凝固療法を行っている。当科では2010年2月よりデバイス治療患者75人に対して, 動脈硬化の精査目的に頸動脈エコー検査を行っているが, 今回の様に経静脈に血栓を認めたのは初めてであった。今回永久ペースメーカー植え込み後に偶発的に見つかった内頸静脈血栓の一例を経験したので, 多少の文献的考察を交えて報告する。

19. 難治性の閉塞性肥大型心筋症に対して経皮的中隔心筋焼灼術が著効した1例

幸田 舞子, 佐田 政隆 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
 伊勢 孝之, 川端 豊, 岩瀬 俊, 門田 宗之,
 原 知也, 太田 理絵, 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, 八木 秀介, 竹谷 善雄,
 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三 (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)
 赤池 雅史 (同 医療教育学分野)
 岡崎 誠司 (岡崎循環器内科)
 林 友鴻, 長谷川拓也 (国立循環器病研究センター心臓血管内科)

【背景】左室流出路に圧格差を有する閉塞性肥大型心筋症は, 心不全症状や, 予後悪化をきたすため, 圧格差を軽減することが重要な治療戦略である。しかしながら, 薬物療法では圧格差が軽減せず, 治療に苦慮する場合がある。

【症例】53歳女性。突然死の家族歴なく, 特記すべき既往歴を有しなかった。52歳時に健康診断で左室肥大を指摘され, 同時期より労作時の息切れも出現するようになった。症状は約1年で進行性に増悪し, 息切れ症状のため日常生活も困難となり (NYHA III) 当院当科に紹介受診した。精査の結果, 左室流出路に160mmHgの圧格差を呈する閉塞性肥大型心筋症と診断した。 β ブロッカーや Cibenzoline などの薬物治療を行ったが, 効果は乏しく, 右室ペーシング治療も無効であった。左室流出路の心室中隔肥厚心筋に対し, 冠動脈中隔枝が流入していたため, 経皮的中隔心筋焼灼術を施行した。術後, 左室流出路の心室中隔肥厚が退縮し, 難治性であった左室流出路の圧格差ならびに自覚症状は劇的に改善し, 現在も増悪なく経過している。

【考察】経皮的中隔心筋焼灼術は, 左冠動脈前下行枝の中隔枝にエタノールを注入することにより心室中隔心筋を壊死, 退縮させることで圧格差を軽減させる治療法である。経皮的中隔心筋焼灼術の治療効果には個体差があるが, 本症例のように良好な圧格差軽減が得られた場合は, 症状ならびに, 良好な長期予後改善が期待できる。

20. 偶発的に発見された末梢動脈閉塞の二例

大田 健人 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
 仁木 敏之, 太田 理絵, 川端 豊, 門田 宗之,
 原 知也, 高島 啓, 坂東 美佳, 坂東左知子,
 松浦 朋美, 伊勢 孝之, 發知 淳子, 上田 由佳,
 山口 浩司, 八木 秀介, 岩瀬 俊, 竹谷 善雄,
 富田 紀子, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三,
 佐田 政隆 (同 循環器内科)

春藤 譲治 (春藤内科胃腸科)

症例1：73歳男性。高血圧，糖尿病などで近医へ通院中で，平素より軽度の間欠性跛行を認めていたが放置していた。20XX年，意識消失発作にて同院を受診した際，足関節/上腕血圧比の低下を指摘され，意識消失発作の原因精査も含め精査加療目的にて当科に紹介となった。意識消失発作については，精査の結果てんかんが疑われた。血管造影にて左下肢動脈は浅大腿動脈分岐部より約20cmにわたり慢性閉塞をきたしており，後日同部位に対し経皮的血管形成術を施行した。症例2：73歳女性。リウマチ性多発筋痛症にて近医へ通院中であった。20XX年，貧血の精査目的にて入院中に左上肢動脈の触知不良を指摘され，精査目的にて当科に紹介された。血管造影検査にて左腋窩動脈の慢性閉塞所見を認めた。近日，同部位へ経皮的血管形成術を施行予定である。末梢動脈硬化性疾患は患者の自覚症状に乏しいか，又は無自覚であることもまれではなく，四肢の疼痛や痺れが必ずしも患者の主訴とならない症例を経験する。診療にあたっては常に同疾患を念頭においた，注意深い問診や理学所見の聴取が必要と思われた。今回われわれは，他疾患精査中に偶発的に発見された末梢動脈閉塞の二症例を経験したので報告する。

21. 再燃と寛解を繰り返す特発性心膜炎に対しイブプロフェンが有効であった1例

坂本 晋一 (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，坂東左知子，
 松浦 朋美，仁木 敏之，發知 淳子，冨田 紀子，
 上田 由佳，山口 浩司，八木 秀介，竹谷 善雄，
 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)
 竹内真由子 (医療法人 たかがわ虹の橋クリニック)

症例は30代女性。主訴は発熱と胸痛。31歳時に発熱，胸痛，心嚢液貯留が出現し前医で心膜炎と診断。心嚢穿刺，およびアスピリン，プレドニゾロンの投与により一旦軽快したが，その後プレドニゾロンの減量とともに再燃と寛解とを繰り返す，32歳時に当科を紹介受診した。各種精査を行い，結核・細菌感染および膠原病との関連は否

定的であり特発性心膜炎と診断。ステロイドを中止し，イブプロフェン，コルヒチンを開始することで症状は軽快し，その後寛解を維持していたため投薬を漸減・中止した。薬剤中止1年後(35歳時)に感冒症状を契機に発熱・胸痛が出現し，心膜炎の再発が疑われたため入院となった。心臓超音波検査では心嚢液貯留を認めなかったが，心臓MRIにおいて心外膜にガドリニウム遅延造影での集積がみられ，特発性心膜炎の再燃と診断した。イブプロフェン単剤で治療を再開し，その後速やかに症状は軽快。以後寛解に持ち込むことができ，これを維持することが可能であった。本例においては，ステロイドは一過性の病勢コントロールには有効であったが，長期的コントロールには適していなかった。一方，イブプロフェンは再燃を繰り返す症例に特発性心膜炎に対し，安全かつ有用であった。今回われわれは，再燃と寛解を繰り返す特発性心膜炎に対しイブプロフェンが有効であった症例を経験したので，文献的考察を交えて報告する。

22. プロテインC欠損に心房細動および低左心機能を合併した左室・右房内血栓の一例

羽星 辰哉 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
 門田 宗之，發知 淳子，竹谷 善雄，松浦 朋美，
 伊勢 孝之，仁木 敏之，山口 浩司，八木 秀介，
 岩瀬 俊，山田 博胤，添木 武，若槻 哲三，
 佐田 政隆 (同 循環器内科)
 木下 肇，神原 保，北川 哲也 (同 心臓血管外科)
 古本 博孝 (同 産科婦人科)
 高橋 久弥 (同 泌尿器科)

症例は45歳女性。月経異常・著明な下肢浮腫と体重増加(1ヵ月間で17kg増加)を主訴に近医産婦人科を受診し，腫瘍マーカー上昇のため当院へ紹介された。婦人科で施行した胸腹骨盤部単純CTでは明らかな腫瘍性病変はなく，腎障害と心不全を認めたため，当科へ紹介入院となった。頻脈性心房細動で，心エコー検査では左室のびまん性壁運動異常による収縮能低下(EF30%程度)と左室心尖部に22×21mm大の可動性に富む腫瘍像を認め，血栓を疑った。頭部MRIでは多発脳塞栓を認めた。単純CTで右房内にもlow density areaを認めた。凝固検査ではプロテインC活性の低下を認めた。利尿薬による心不全加療とヘパリンによる抗凝固療法を開始した。

経過中、左室内腫瘤の形態に変化を認め、四肢の皮膚に微小血栓による閉塞性血管炎を発症した。可動性巨大心内腫瘤と全身への塞栓症を認めており、第7病日に緊急腫瘍摘除術を行った。術中所見および病理所見より左室心尖部と右房の腫瘤は血栓であった。術後よりワーファリンの導入を行い、塞栓症の再発はなく経過している。心房細動に合併する心内血栓の多くは左房内に存在するが、本症例では左室心尖部と右房内に血栓形成を認めた。今回われわれは、プロテインC欠損による血栓性素因に加え、心房細動・低左心機能が合併し、血栓形成に至ったと考えられた症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

23. 妊娠を契機に AT Ⅲ欠損症と診断され、血栓管理の後に出産に至った一例

高木 恵理(徳島大学病院卒後臨床研修センター)

太田 理絵, 仁木 敏之, 門田 宗之, 川端 豊,
原 知也, 高島 啓, 坂東 美佳, 坂東左知子,
松浦 朋美, 伊勢 孝之, 發知 淳子, 上田 由佳,
山口 浩司, 八木 秀介, 岩瀬 俊, 竹谷 善雄,
富田 紀子, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三,
佐田 政隆(同 循環器内科)

中山聡一郎, 前田 和寿, 苛原 稔(同 産科婦人科)

症例は20歳代女性、初妊婦。家族歴として姉が頭痛を訴えた後に突然死している。20XX年1月に自然妊娠。4月に失語、失認症状が出現し頭部CT検査にて脳静脈洞血栓症による皮質下出血を認めた。血液検査で Antithrombin Ⅲ (AT Ⅲ) 活性の低下を認め、下肢静脈エコーで右外腸骨静脈内に血栓を認めた。AT Ⅲ欠損症合併妊娠として当院産婦人科入院となり、血栓管理目的で当科紹介となった。入院中はヘパリン持続静注、AT Ⅲ製剤投与にて管理を行い、エコーで血栓の消失を確認後に一旦退院とし、外来にてヘパリン在宅自己注射およびAT Ⅲ製剤投与を継続した。骨盤位のため妊娠38週に帝王切開術を施行し、3070gの男児を出産した。術後は速やかにヘパリンを再開し、適宜AT Ⅲ製剤投与を行った。術後経過良好にて分娩8日後に退院となり、外来でワーファリンへの切り替えを行った。現在まで血栓の再発なく良好な経過をたどっている。

AT Ⅲ欠損症は常染色体優性遺伝疾患であり、妊娠、外

傷、手術、感染症等を契機に血栓症を発症することが多い疾患である。妊婦の場合、妊娠そのものが血栓症のリスクとなるが、特にAT Ⅲ欠損症合併妊娠では妊娠中に約60%、産褥期に約33%が血栓症を発症するとの報告もあり、厳格な抗凝固療法が必要である。今回われわれはヘパリン、AT Ⅲ製剤投与にて周産期の管理を行い、母児共に良好な経過をたどった症例を経験したので報告する。

24. 交通事故後の外傷性大動脈弁閉鎖不全症により心不全を発症した稀な一例

牟田口 淳, 奥村 宇信, 山本 浩史, 田岡真理子,
芳川 敬功, 橋本 真悟, 蔭山 徳人, 藤永 裕之

(徳島県立中央病院循環器内科)

福村 好晃(徳島赤十字病院心臓血管外科)

症例は76歳、男性。主訴は呼吸困難。当院受診2週間前に交通事故で胸部打撲と口唇裂傷を受傷し、近医で処置を受けた。その後より労作時に息切れを自覚し、徐々に悪化を認めたため再度近医を受診した。胸部レントゲンで両側胸水を認め、心エコーで大動脈弁閉鎖不全症を指摘されたため当科へ紹介となった。当院来院時は、心音で収縮期と拡張期雑音を聴取し、SPO2 95% (nasal 4L)であった。心エコーではLVDd/s: 56/32mmと左室の拡大を認め、EF=74%と正常であった。また大動脈弁は右冠尖の接合不全による高度大動脈弁閉鎖不全症を認めた。大動脈弁閉鎖不全症による急性心不全の診断で入院し、加療後に心臓カテーテル検査を行い、Sellers Ⅲ～Ⅳ度の大動脈弁閉鎖不全症を認めた。外科的治療の適応と判断して、Bentallの手術を施行した。術中所見で右冠尖と無冠尖の交連部が裂離しており、その原因として外傷性が考慮された。術後経過は良好にて退院となった。今回われわれは、交通事故後の外傷性大動脈弁閉鎖不全症のため心不全を発症したまれな症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

25. 定型的肺カルチノイドの1例

飯間 努(徳島県立中央病院)

田岡 隆成, 稲山 真美, 米田 和夫, 葉久 貴司
(同 呼吸器内科)

松岡 永, 広瀬 敏幸, 住友 正幸(同 外科)

【はじめに】FDG-PETで集積亢進を認め、外科切除によって診断を得た定型的カルチノイドの1例を経験したので報告する。【症例】53歳男性 2009年5月、人間ドックで胸部異常陰影指摘され、当科紹介。肺良性腫瘍と考えられ経過観察。2012年5月、近医より胸部陰影の増大傾向を指摘され紹介となった。胸部CT上、左S10に31×25mm大円形境界明瞭な腫瘤影であり、FDG-PETでSUVmax3.6の集積を認めた。悪性腫瘍の疑いもあり、胸腔鏡下左S10区域切除施行した。肉眼的所見は気管支腔を占拠する2.5cm径の境界明瞭な結節状腫瘍であった。病理所見では好酸性細胞質を有する腫瘍細胞の索状、リボン状、胞巣状増殖を認めた。異型性は軽度で壊死はみられなかった。免疫染色でchromograninA, synaptophysinがびまん性に陽性で、Ki-67標識率は5%以下であり、定型的カルチノイドと診断された。【考察】カルチノイドにおけるFDG集積はさまざまだが、高集積例の報告も多数ある。本例ではSUVmax3.6の集積を認め悪性腫瘍との鑑別が困難であったため、外科的切除を行った。

26. 高度進行肝細胞癌に対する放射線併用動注化学療法の有用性

小林 直登 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
田中 貴大, 谷口 達哉, 田中 宏典, 宮本 佳彦,
友成 哲, 原田 利枝, 佐藤 桃子, 高山 哲治
(同 消化器内科)
生島 仁史 (同 放射線科)

【緒言】近年放射線治療技術が進歩し、肝細胞癌に対する放射線療法の有効性が高まりつつある。また、他癌種においては、抗癌剤と放射線の併用により高い抗腫瘍効果が得られることが報告されている。そこで本研究では、肝予備能が保たれている肝細胞癌門脈浸潤 (Vp3/Vp4) 症例を対象に行った放射線併用動注化学療法の有効性と安全性について報告する。

【対象と方法】2007年1月から2012年7月まで当科で放射線併用動注化学療法を行った高度門脈浸潤 (Vp3/Vp4) 15例を対象とした。内訳は男性13例、女性2例、平均年齢66歳であった。放射線照射は対向二門により30-50Gy、動注化学療法はIFN- α /5-FU併用動注化学療法 (FAIT) : 8例、CDDPのone shot動注 : 7例であった。

【結果】全体で2-8コース (中央値3コース) 治療を

行った。腫瘍栓に対する奏効率は73%、肝内病変の奏効率は66%であった。平均生存期間は11.8ヵ月であった。Grade3以上の骨髄抑制は2例認めたが、無治療で速やかに軽快した。また、Grade3以上の肝機能障害、腎機能障害は認めなかった。

【結論】高度門脈浸潤症例に対して放射線併用動注化学療法の効果と安全性について検討した。肝予備能が保たれていれば高い治療効果が得られ、比較的 safely に治療できることが示唆された。

27. 自己免疫性溶血性貧血を合併した多発性炎症性偽腫瘍の一例

曾我部 公子 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
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 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学)
三木 浩和 (徳島大学病院輸血部)
矢野 弘美, 高山 哲治 (同 消化器内科)

84歳、男性。腹痛を主訴とし、上部消化管内視鏡検査で胃体上部大弯側から胃角部大弯後壁にかけて襞の肥厚と腫大を伴う潰瘍性病変を認め、当院に紹介となった。心窩部に腫瘤を触知し、Hb7.9g/dl, MCV105fl, 網赤血球6.8万/ μ L, 間接ビリルビン0.9mg/dL, フェリチン541ng/mL, 直接Coombs陽性と貧血所見を呈していた。また、Cr1.32mg/dL, 腓型アミラーゼ143mg/dL, CRP4.96mg/dL, 可溶性IL-2受容体2870U/mLであり、PET/CT検査において、びまん性に肥厚した胃壁や非区域性の肺浸潤影、脾のびまん性腫大、腎実質にFDGの集積を認めた。胃、及び肺病変からの生検では単クローン性の腫瘍細胞の増生は認めず、リンパ球と形質細胞の浸潤を呈するのみであった。以上より自己免疫性溶血性貧血を伴った炎症性偽腫瘍と診断した。PSL30mgを開始し、貧血の改善と共に、腫瘍病変は著明に縮小した。また、CRPや腓型アミラーゼ、Crなどの低下、直接Coombsの陰性化も認めた。PSLは漸減維持を行い、病変の再燃は認めていない。本例は臨床所見から悪性リンパ腫をはじめとした悪性疾患が強く疑われたが、複数回の組織検査と治療経過から炎症性偽腫瘍の診断に合致し、さらに本疾患からの2次性の自己免疫異常の可能性も示唆されたので報告する。

28. 遺残坐骨動脈に伴う下肢虚血によって生じた足背潰瘍の1例

毛山 剛（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
水谷 友哉，石上 剛史，村尾 和俊，久保 宣明
（同 皮膚科）
中山 泰斗，北市 隆，北川 哲也（同 心臓血管外科）

53歳，男性。2012年2月に右足背に潰瘍を生じる。拡大するため抗生剤軟膏などによる治療を受けていたが難治であり，同年5月当科を紹介され受診した。初診時，右足背のほぼ全面に周囲が虫食い状を呈する潰瘍があり，一面に黄色壊死を付着していた。右足関節から足趾にかけて全体的にチアノーゼがみられ，右下肢は左と比べ明らかに萎縮していた。造影CT，血管造影では右遺残坐骨動脈が認められ，右外腸骨動脈は単径靱帯レベルで途絶し，以下は側副血行路により膝窩動脈に流入しており，さらに末梢の膝窩動脈にも高度の狭窄が認められた。以上より，本例を右遺残坐骨動脈に伴う下肢虚血によって生じた難治性皮膚潰瘍と診断した。総腸骨動脈-膝窩動脈バイパス術，膝上膝窩動脈-膝下膝窩動脈バイパス術による血行再建を行ったあと，デブリードマン，密封閉鎖陰圧療法を行い良好な肉芽形成が得られたため，分層植皮術を行い略治した。

29. MPO-ANCA 陽性を呈したりウマチ性多発筋痛症の1例

武原 正典（JA 徳島厚生連 麻植協同病院）
湊 淳，林 秀樹，水田 耕治，橋本 寛文
（同 泌尿器科）

今回われわれはMPO-ANCA陽性を呈したりウマチ性多発筋痛症（以下PMR）の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。症例は62歳の男性。X年から近医で慢性腎不全のため外来加療中であった。X+5年Y月中旬に発熱・食欲不振を主訴に近医を受診し，急性扁桃炎と診断された。血液検査でクレアチニンの上昇が認められたため，慢性腎不全の急性増悪として当院泌尿器科へ紹介された。来院時にSIRSの基準を満たしており，またプロカルシトニン $\geq 10\text{ng/ml}$ であったため，敗血症と判断して入院のうえで抗生剤投与による治療を開始した。治療により症状・検査値ともにいくら

かの改善を認めたものの，その後も毎日37℃台の発熱が続いた。さらに，経過中に夜間から朝にかけて増強する，後頸部・両肩・腰部の強い痛みを訴えるようになった。また，3週間で8kgの体重減少や赤沈の亢進を認めたため，PMRや血管炎，皮膚筋炎といった膠原病の発症が疑われた。筋痛以外には臓器症状に乏しかったためPMRが最も疑わしかったが，膠原病の鑑別のために提出したANAやANCAなどのマーカーのうち，MPO-ANCAが陽性であった。PMRと血管炎との鑑別が問題となったが，筋痛以外の症状が明らかでなかったためPMRとしてプレドニゾンを15mg/日の低用量で投与することとした。その後，症状は速やかに改善したため最終的にPMRと診断した。現在，外来通院でプレドニゾンを漸減しており，症状の再燃なく経過している。

30. 腫瘍マーカーの高値を伴う卵巣腫瘍合併妊娠にて，妊娠継続を期待できた1症例

樫野 千明（徳島赤十字病院）
別宮 史朗，笠井 可菜，米谷 直人，牛越賢治郎，
名護 可容，猪野 博保（同 産婦人科）

卵巣腫瘍合併妊娠の頻度は1～4%であり，そのうち卵巣癌（境界悪性を含む）は0.5～1.5%である。妊娠初期はCTやMRIの撮影は行えず，腫瘍マーカーも変動することがあるため，術前の悪性評価に苦慮することがある。

症例は24歳初妊婦で妊娠7週に近医で10cm程度の充実部を含む多房性卵巣腫瘍を指摘された。CA19-9，CA125，SLXがすべて高値であり，悪性腫瘍を疑われ当院紹介となった。当院での超音波検査でも，皮様囊腫様の多房性で境界不明瞭な右卵巣腫瘍を認め，左卵巣にも皮様囊腫様の超音波像を認めた。腫瘍マーカーのCA19-9は2144U/mlと非常に高値で卵巣癌が疑われた。手術適応であり，組織診断の結果次第では追加治療も必要で，場合によっては人工妊娠中絶も考慮せざるをえないことも説明した。患者および家族は手術時に人工妊娠中絶も同時に行ってほしいとの強い希望があり，妊娠10週時に人工妊娠中絶と右付属器摘出術，左卵巣囊腫摘出術を施行した。術後の診断は成熟嚢胞性奇形腫，良性であった。

妊娠初期に卵巣癌が疑われた場合は，術後治療を考えると妊娠継続の有無を含めた説明が必要になる。また患者および家族は，手術や使用薬剤にも過剰な反応を示す

ことがある。今回の症例から、妊娠初期のインフォームドコンセントがいかに難しいかということを考えさせられた。

31. 新人看護師の就職直後の職業性ストレス要因と3ヵ月後の変化

飯藤 大和（徳島大学大学院保健科学教育部）
宮川 操（徳島文理大学保健福祉学部看護学科）
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）

新人看護師の離職は社会的問題であり、離職につながる要因を明らかにすることが緊要の課題である。本研究では、新人看護師の就職直後の職業性ストレス（以下、ストレス得点）を測定し、関連要因とその3ヵ月後の変化を明らかにすることを目的とした。調査対象者は、2012年4月から中・四国地区の200床以上の総合病院に勤務する新人看護師810名である。調査方法は就職1ヵ月後（4月）に、ストレス得点、性格特性、ストレスコーピング、自尊心、職場環境に関する捉え方（以下、職場環境認識）、また3ヵ月後（7月）にストレス得点、職場環境認識に関する質問紙調査を実施した。

その結果、4月は640名（回収率79%）、7月は467名（回収率57%）より回答を得た。就職直後の4月は、ストレス得点が高い場合、被拒絶感・情緒不安定性で正の相関傾向が確認された。また社会人経験、学校の先輩・同期生の有無、実習病院か否かの属性による分類でストレス得点に有意差が認められた。4月のストレス得点と基本属性・性格特性・ストレスコーピング・自尊心・職場環境認識で重回帰分析を行ったところ、ストレス得点に「情緒不安定性」、「被拒絶感」、「問題回避」の3つの要因が関係していた。

また、3ヵ月間のストレス得点の変化（ $n=195$ 名、paired t-test）では、7月の得点が有意に高く、職場環境満足度は有意に低いことが明らかになった。新人看護師の離職対策を踏まえた現任教育を行っていく上での有用な示唆が得られたため、考察を加えて報告する。

32. 介護老人保健施設に勤務する看護職員のアウトカムと看護の役割に対する志向

富士 翔子（徳島大学大学院保健科学教育部）

藤田 絹代（徳島県立中央病院）
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）
宮川 操（徳島文理大学保健福祉学部看護学科）

質の高いチームケアを実施するには、看護師および准看護師（以下、看護職員）は高いアウトカム志向と役割認識を持つ必要がある。本研究の目的は、介護老人保健施設に勤務する看護職員のアウトカムと看護の役割に対する志向〔考え方〕の内容を具体的に明らかにすることである。2012年4月に、80床以上の中四国の介護老人保健施設の看護職員1064名を対象に、チームケア、アウトカム、看護の役割に対する志向に関する質問調査票を作成し、郵送調査（回収率は75.3%）を行った。因子分析の結果から、【チームケア志向】：3因子、【アウトカム志向】：3因子、【看護の役割に対する志向】：4因子が抽出された。次に、それぞれの因子合計得点間のPearson積率相関係数を算出したところ、特に、【チームケア志向】の全ての因子と【看護の役割に対する志向】の第1因子「より良いチームに向けた身体・心理・社会的アセスメント」との間に高い相関関係が得られた（ $r=7.0$ ）。また、【チームケア志向】の第1因子「チーム内のコミュニケーション」と【アウトカム志向】の第1因子「退所後に向けた目標設定」の間に相関関係が認められた（ $r=4.0$ ）。

介護老人保健施設でチームケアを推進していくためには、チームケア、アウトカム、看護の役割について個々の教育を行うのではなく、それぞれを関連付けた教育を行うなど、今後の教育方法の再考の必要性についての示唆を得たので、考察を加えて報告する。

33. 2型糖尿病患者の活動と睡眠リズムおよび自律神経活動の特徴

佐藤 美樹（四国大学看護学部）
佐藤 美樹（徳島大学大学院保健科学教育部）
岩佐 幸恵，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）
木下 成三，益田 昌俊（医療法人 喜久寿会 木下病院）
清水 寛（医療法人 東洋病院）

睡眠時間と心疾患や糖尿病などの発症・死亡リスクと

の関連性が指摘されている。糖尿病患者では心拍変動の低下が報告されており、その低下は糖尿病性自律神経障害の最も鋭敏な指標と考えられている。臨床的にはニューロパチーが現れる前から、既に心拍変動の低下が観察されている。本研究の目的は、健常被験者と比較した場合、2型糖尿病患者はどのような24時間の生活リズムを示しているのか、また自律神経活動にどのような特徴があるのかを明らかにすることである。測定方法として携帯型加速度センサー（アクチグラフ）とホルダー心電計、ピッツバーグ睡眠質問票と生活日誌を用いた。分析は、1) アクチグラフによる身体活動数（AC）と心拍変動解析結果の相関関係、2) 活動区間と就寝区間の副交感神経活動（HF）・交感神経活動（LF/HF）の平均値の

差の検定主観的睡眠評価結果とアクチグラフおよび心拍変動解析結果の相違をそれぞれ検討した。健常者ではACとHFに負の相関、ACとLF/HFには正の相関が認められた。しかしHbA1c（JDS）5.5%、6.1%の糖尿病患者は、ACとHFには負の相関が認められたが、ACとLF/HFは弱い正の相関しか認めなかった。またHbA1c 10.0%の糖尿病患者ではACとLF/HFには相関は認めなかった。活動区間のHFとLF/HF、就寝区間のHFとLF/HFを比較したところ、健常者では有意差が確認されるがHbA1c 10.0%の糖尿病患者では活動区間のLF/HFに有意差がみられず、自覚的睡眠と客観的睡眠時間の相違が確認された。

四国医学雑誌投稿規定

(2009年3月改訂)

本誌では、医学研究および医療に従事する医師および研究者からの原稿を広く募集いたします。

但し、コメディカルの方は医師、もしくは教官の指導が必要です。

投稿論文は専門家が査読し、その論文の採否は査読者の意見を参考にして編集委員会が決定します。原稿の種類としては以下のものを受け付けています。

1. 原著、症例報告
2. 総説
3. その他

原稿の送付先

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15
徳島大学医学部内
四国医学雑誌編集部
(電話) 088-633-7104 ; (FAX) 088-633-7115
e-mail : jmi@basic.med.tokushima-u.ac.jp

原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
 1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
 2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

原稿作成上の注意

- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってフロッピーディスク、MO、CDもしくはUSBメモリーのいずれか1つも付けてください。
- ・図(写真)作成時は、プライバシー保護のため、図(写真)等に氏名などの漏洩がないようにしてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。またはプリンター印刷でもかまいません。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1-3) …]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。
- ・著者が5名以上のときは、4名を記載し、残りを[他(et al.)]としてください。

《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
 2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al. : Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
- 著者多数

3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨骨折の統計的観察並びに遠隔成績について. 四国医誌, 46: 330-343, 1980
- 単行本 (一部) 4. 佐竹一夫: クロマトグラフィー. 化学実験操作法 (緒方章, 野崎泰彦 編), 続1, 6版, 南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214
- 単行本 (一部) 5. Sadron, C.L.: Deoxyribonucleic acids as macromolecules. *In: The Nucleic Acids* (Chargaff, E. and Davison, J.N., eds.), vol. 3, Academic Press, N.Y., 1990, pp. 1-37
- 訳文引用 6. Drinker, C.K., Yoffey, J.M.: *Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue*, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass, 1971; 西丸和義, 入沢宏 (訳): リンパ・リンパ液・リンパ組織, 医学書院, 東京, 1982, pp. 190-209

掲 載 料

- ・ 1 ページ, 5,000円とします。
- ・ カラー印刷等, 特殊なものは, 実費が必要です。

メディアでの投稿要領

1) 使用ソフトについて

1. Mac, Windows とも基本的には, MS ワードを使用してください。
 - ・ その他のソフトを使用する場合はテキスト形式で保存してください。

2) 保存形式について

1. ファイル名は, 入力する方の名前 (ファイルが幾つかある場合はファイル番号をハイフンの後にいれてください) にして保存してください。

(例) 四国一郎 — 1
 名前 ファイル番号

2. 保存は Mac, Windows とも FD, MO, CD, もしくは USB メモリーにしてください。

3) 入力方法について

1. 文字は, 節や段落などの改行部分のみにリターンを使用し, その他は, 続けて入力するようにしてください。
2. 英語, 数字は半角で入力してください。
3. 日本文に英文が混ざる場合には, 半角分のスペースを開けないでください。
4. 表と図の説明は, ファイルの最後にまとめて入力してください。

4) 入力内容の出力について

1. 必ず, 完全な形の本文を A4 版でプリントアウトして, 添付してください。
2. 図表が入る部分は, どの図表が入るかを, プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

四国医学雑誌

編集委員長： 大 下 修 造

編集委員： 有 澤 孝 吉
久 保 宜 明
高 橋 章
森 俊 明

宇都宮 正 登
勢 井 宏 義
森 健 治

発行元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Shuzo OSHITA

Editors : Kokichi ARISAWA Masato UTSUNOMIYA
Yoshiaki KUBO Hiroyoshi SEI
Akira TAKAHASHI Kenji MORI
Toshiaki MORI

*Published by Tokushima Medical Association
in The University of Tokushima Faculty of Medicine,
3 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan
Tel : 088-633-7104 Fax : 088-633-7115
e-mail : 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 3F

FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

なお、著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、学術著作権協会では扱っていませんので、直接、四国医学雑誌編集部へご連絡下さい。（TEL：088-633-7104）

また、海外において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has assigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction.

Obtaining permission to quote, reproduce ; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local RRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail: info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619

四国医学雑誌 第69巻 第1, 2号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成25年4月20日 印刷

平成25年4月25日 発行

発行者：苛原 稔

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