

CODEN : SKIZAB

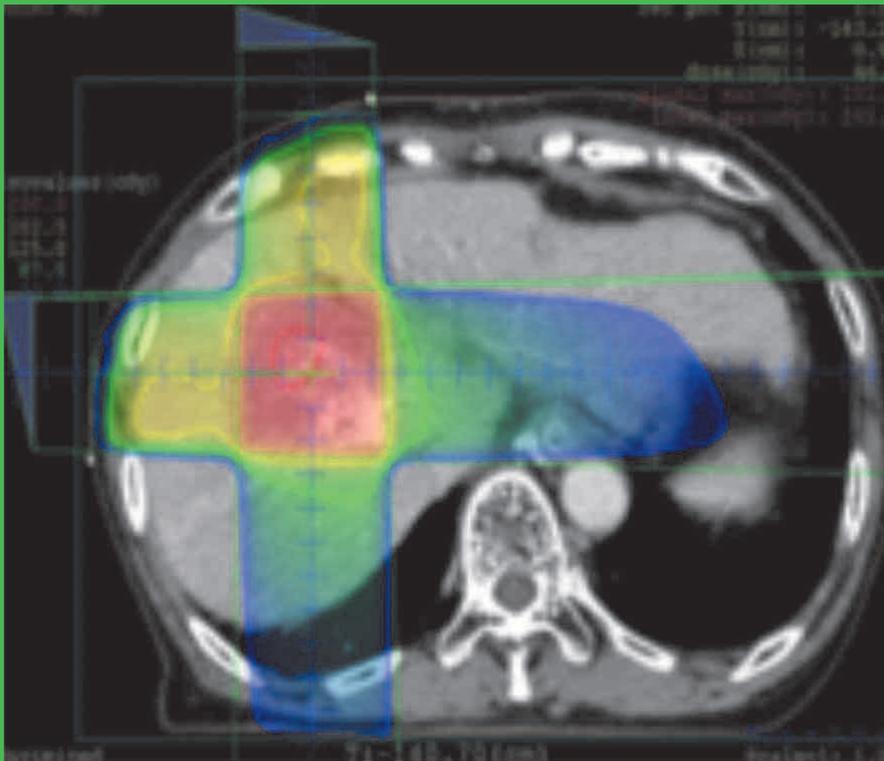
ISSN 0037-3699

# 四国医学雑誌

第69卷 第3,4号 (平成25年8月25日)

*SHIKOKU ACTA MEDICA*

*Vol. 69, No. 3,4 (August 25, 2013)*



徳島医学会

Tokushima Medical Association  
Tokushima, Japan

# 69巻3, 4号 目次

## 総説：

全疾患を対象とするリハビリテーションの概念  
ー疾患に関わらない早期導入の有効性ー ……河野光宏他… 123

## 総説：第30回徳島医学会賞受賞論文

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  
……………小松正人他… 129

## 原著：

当院（阿南市）の2型糖尿病患者の一日食塩摂取量に関する臨床的検討  
……………三谷裕昭… 133

へき地医療拠点病院における専門外来の患者受療動向に及ぼす影響  
……………谷憲治他… 141

## 原著：第30回徳島医学会賞受賞論文

「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  
……………八木恵子他… 145

## 原著：第9回若手奨励賞受賞論文

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 ……小林直登他… 151

## 症例報告：

退院を望まない長期入院統合失調症患者に対する地域生活の自信獲得に向けた  
コンコーダンス・スキルを活用した看護面接の効果 ……片岡三佳他… 157

妊娠中に治療を行った乳癌の1例 ……青山万理子他… 165

食道癌頸部リンパ節再発による症状に対して緩和ケアを実践した2症例  
……………武知浩和他… 171

胃癌術後に直腸転移を来した1例 ……近清素也他… 175

## 症例報告：第9回若手奨励賞受賞論文

妊娠を契機に静脈血栓症を発症し、先天性アンチトロンビンⅢ欠損症と診断された一例  
……………高木恵理他… 179

## その他

若手小児外科医の ECFMG certificate 取得への挑戦  
～米国小児外科臨床留学を目指して～ ……矢田圭吾他… 187

## 投稿規定

# Vol. 69, No. 3, 4

## Contents

### *Reviews :*

- M. Kohno, et al. : The new concept of the rehabilitation concerning all the diseases ..... 123
- M. Komatsu, et al. : Involvement of proteasome-associated gene1 in proliferation of triple negative breast cancer ..... 129

### *Originals :*

- H. Mitani : Clinical study on daily salt intake of patients with type 2 diabetes mellitus ..... 133
- K. Tani, et al. : The effect of special visitors on the trend of patient consultations in the community medicine organization ..... 141
- K. Yagi, et al. : Experimental manufacture of a mat for changing the position based on the idea of a “Columbus’ egg” ..... 145
- N. Kobayashi, et al. : Efficacy and safety of concurrent chemotherapy and radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombus ..... 151

### *Case reports :*

- M. Kataoka, et al. : Effectiveness of nursing interviews using concordance skills aimed at acquisition of self-confidence toward community life for long-stay patients with schizophrenia not wishing to be discharged ..... 157
- M. Aoyama, et al. : A case of breast cancer treated during pregnancy ..... 165
- H. Takechi, et al. : Two patients managed by palliative care for symptoms due to cervical lymph node recurrence of esophageal carcinoma ..... 171
- M. Chikakiyo, et al. : A case of rectal metastasis from gastric cancer ..... 175
- E. Takagi, et al. : A case of venous thrombosis due to congenital antithrombin III deficiency triggered by pregnancy ..... 179

### *Opinion :*

- K. Yada, et al. : A challenge to ECFMG certification : An experience and difficulties of Japanese examinee ..... 187

## 総 説

### 全疾患を対象とするリハビリテーションの概念 —疾患に関わらない早期導入の有効性—

河野光宏<sup>1)</sup>, 中西嘉憲<sup>1)</sup>, 河南真吾<sup>1)</sup>, 田畑良<sup>1)</sup>, 湯浅志乃<sup>1)</sup>,  
清水伸彦<sup>1)</sup>, 山口治隆<sup>1)</sup>, 岡博文<sup>2)</sup>, 影治照喜<sup>2)</sup>, 坂東弘康<sup>3)</sup>,  
谷憲治<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部総合診療医学分野

<sup>2)</sup>徳島大学病院地域脳神経外科診療部

<sup>3)</sup>徳島県立海部病院

(平成25年6月7日受付) (平成25年7月8日受理)

#### はじめに

内科系, 外科系を問わず, ひと度疾病に罹患すると全ての患者がリハビリテーション治療の対象となり得るとするのが最近の考え方である<sup>1)</sup>。骨折による関節可動域障害や神経に起因する運動麻痺はいうまでもなく, 高齢であれば感冒により数日臥床しただけで筋力低下による歩行障害を併発してしまうことも少なくない。リハビリテーションは本来「訓練」という意味はなく「復帰」というのが正しい和訳であり, 疾病に罹患する前の状態に身体・精神・活動が戻ることを真の目的とする治療法であるといえる。

#### 厚労省が求めるリハビリテーション医療

筆者は高知市の近森リハビリテーション病院<sup>2)</sup>で約10年間勤務していたが, この病院は平成元年開院の全病床(当時145床, 現在180床)が急性期・回復期リハビリテーション病床であり, 全国初の全病床急性期リハビリテーション専門の病院であった。急性期病院の近森病院(年間救急車搬入台数約5,000台超)が隣接しているため, 脳卒中, 心筋梗塞, 下肢骨折, 脊髄損傷, 中枢変性疾患などあらゆる急性期治療を経過した患者が転入院し

ていたが, 当時は回復期リハビリテーション病床という規定がなかったために, これらの疾患はすべて一般病床扱いの出来高換算であり, また入院日数もまだ制限されていなかった。

当時は脳卒中や大腿骨骨折は寝たきりになるのは仕方がないと諦めている風潮があったのに対して, この病院ではさまざまな職種があらゆる技術を駆使し, 出来高換算と入院日数の制限のないことを上手くメリットとし, こういった患者のほとんどを自宅に退院させていた。やがて, この病院が厚労省の目に留まりモデル病院となって現在の「回復期リハビリテーション病棟」の診療報酬体系が策定されることとなった(図1)。

#### リハビリテーションの概念

Rehabilitation を和訳すると「復帰」「復職」「再建」であり, 現在よく使われている「訓練」や「寝たきり予防」「散歩」などの意味はない。これを医療現場に当てはめると, ある疾患に罹患して入院した場合, 筋力低下や麻痺などが後遺症として残存せず, 歩いて来た患者は歩いて帰る。箸で食事をしていただ方は同じように自分で箸を使って食べられるようになって帰るということである。元々持っていた機能と能力を維持・獲得し身体だけ



図1 近森リハビリテーション病院（高知市）  
救急車搬入台数5,000台/年の近森病院が隣接している

先を探すのではなく、自宅復帰に際して住宅環境を整えるのが本来の役割である。薬剤師と栄養士は患者に個別に指導を行い医師・看護師・メディカルスタッフに適切な助言を与える。歯科衛生士は近年特に誤嚥性肺炎の予防において重要な役割を果たす<sup>3)</sup>。

リハビリテーションはこのようにさまざまな職種が関わる正に「チーム医療」であり、患者の機能・能力維持と自宅復帰に対してあらゆる手段・技術を用い、恐らくこれらはすべての科に渡ると考えられる。また、リハビリテーションは患者の環境・家族背景・趣味・経済状況なども考慮に入れ、最も奥深いものとしてはその人のQOLや生きがいをも考えて治療を行うのである（図3・4）。

でなく社会的・環境的にも復帰することが本来のリハビリテーションの考え方である（図2）。

リハビリテーション治療の特徴

あらゆる疾病に対し患者を自宅に帰すため、医師・看護師・介護士の連携はもちろん、理学療法士（PT）・作業療法士（ST）、言語聴覚士（ST）、臨床心理士（CP）との連携は特に緊密に行う必要があり、決して欠かすことができない。また、医療相談員（MSW）は単に転院

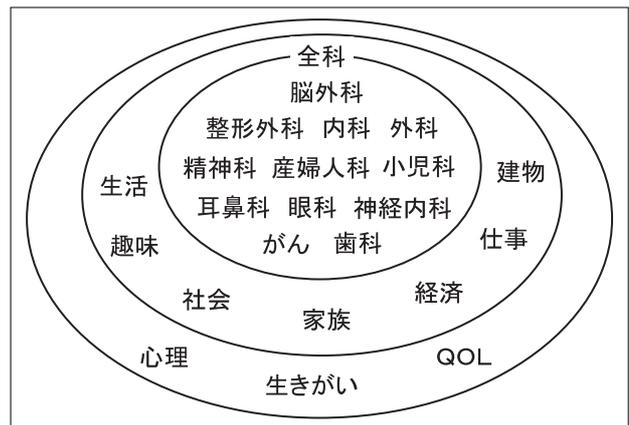


図3 リハビリテーション治療の領域  
全科の患者を対象とし患者の背景も考慮した治療を行う

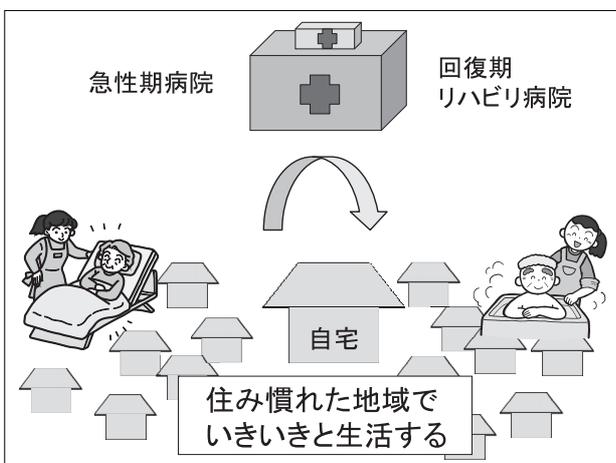


図2 リハビリテーションの本来の目的  
身体・精神・社会環境的に入院前の状態に戻す

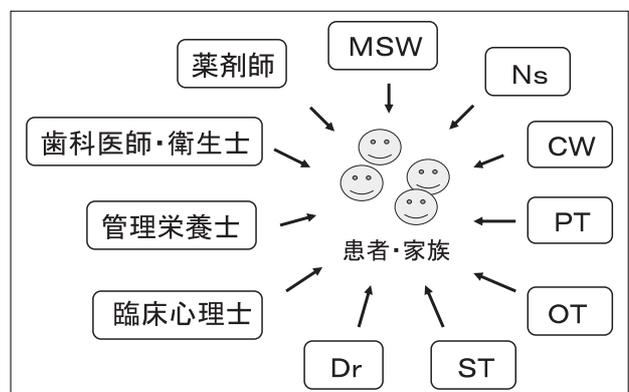


図4 リハビリテーションのチーム構成  
どの職種もリーダーとなり主導する可能性あり

リハビリテーション・セラピスト

理学療法士 (PT) は立位・歩行といったダイナミックな運動動作のほか体幹支持や下肢筋力バランスなど基本的な運動の治療を主に行う<sup>4)</sup>。作業療法士 (OT) は手や道具を使った食事・更衣・入浴・排泄などの日常動作や手指の巧緻運動から買い物など生活全般に渡る治療を行う。言語聴覚士 (ST) は発声・発語・会話などの意思表出や構音・嚥下など主に口や舌の治療のほか、記憶・注意力など高次脳機能の治療を行う。

以上が急性期から回復期リハビリテーション病棟において診療報酬に応じて配置を義務付けられている3職種である。また介護・在宅施設でも配置を定められている場合がある。したがって、患者のさまざまな症状と障壁に対し、どのようなリハビリテーション治療を選択するかをわれわれ医師だけでなく患者に関わる全ての医療従事者は知恵と意見を出し合って考えていく必要がある (図5・6・7)。

急性期病院は寝たきり製造所か

急性期の患者はしばしば点滴・酸素吸入・経管栄養チューブ・膀胱留置バルーンカテーテルがセットで付き、さらに人工呼吸器・心モニター・抑制帯などが装着されることも多い。これらスバゲッティーのように付いた人工の管をどうすれば抜いていけるのだろうか。黙って寝

**PT (Physical Therapist)**  
理学療法士

起居動作  
体幹支持  
立ち上がり  
立位保持  
歩行  
呼吸筋  
排痰  
物療



足・体幹  
基礎運動

図5 PT：理学療法士の役割

**OT (Occupational Therapist)**  
作業療法士

起居動作  
座位保持  
上肢・手指運動  
更衣  
整容  
食事  
排泄

入浴  
家事  
炊事  
買い物

生活全般  
日常動作



図6 OT：作業療法士の役割

**ST (Speech Therapist)**  
(Speech-Language-Hearing Therapist)  
言語聴覚士

発声・発語  
構音  
意思表出  
嚥下  
記憶・注意  
認知  
聴覚

口・舌咽喉頭  
高次脳機能



図7 ST：言語聴覚士の役割

させておけば自然に飲食し立って歩くようになるとは思えない。特に高齢者のADL回復には臥床時間の2~3倍の期間が必要といわれている<sup>5,6)</sup>。寝たきりの原因第1位は脳卒中、第2位は転倒骨折であるが<sup>7)</sup>、統計には現れないもっと身近な疾患の「廃用症候群」が最も多いのではないかと筆者は考える。廃用に至る原因が肺炎であったり外科術後であったりするために分散されているが、実際の臨床現場では脳卒中で寝たきりになるよりも単に臥床による不活動で発症する「廃用」が圧倒的に大多数を占めている<sup>8)</sup>。したがって、急性期病院 (病棟)

ではリハビリテーションが薬剤や点滴と並び大変重要な治療法のひとつであり、リハビリテーションがない施設は即ち「寝たきり製造所」となってしまうだろう (図8)。

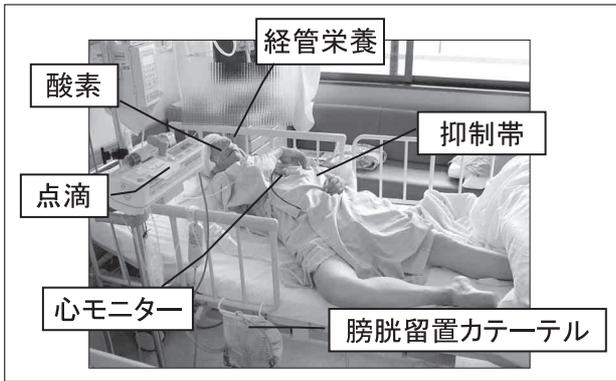


図8 急性期の患者の典型  
これらの管を除去していくのは薬や点滴ではなく、本人の体力とリハビリテーションによってのみである。

リハビリテーションは廃用症候群の特効薬

寝たきりからの脱却はいかに前述の廃用症候群を起こさせないようにするかである。廃用症候群とは筋力低下や筋委縮を原因とするもの(手足の筋群だけではなく顔面・咽喉頭・呼吸筋などの骨格筋のほか内臓などの平滑筋にも起こり得る)のほか、起立性低血圧、深部静脈血栓症、浮腫、褥瘡、便秘・下痢、また精神的にも意欲低下・うつ状態・食欲不振・認知障害など多彩な症状を呈する<sup>9)</sup>。

これら併発する症状を薬剤で治療するとなると膨大な量と時間が必要であり、その時間がさらに廃用を招くといったイタチごっこになってしまう。適切なリハビリテーション治療こそが、これらの合併症を未然に防ぎ、患者にとって何にも代えがたい特効薬となり得るのである (図9)。

寝たきり予防の最低限のボーダーライン

急性期病院の患者に見られるスパゲッティ状態は、急速に廃用性変化をもたらす寝たきりにさせてしまう。

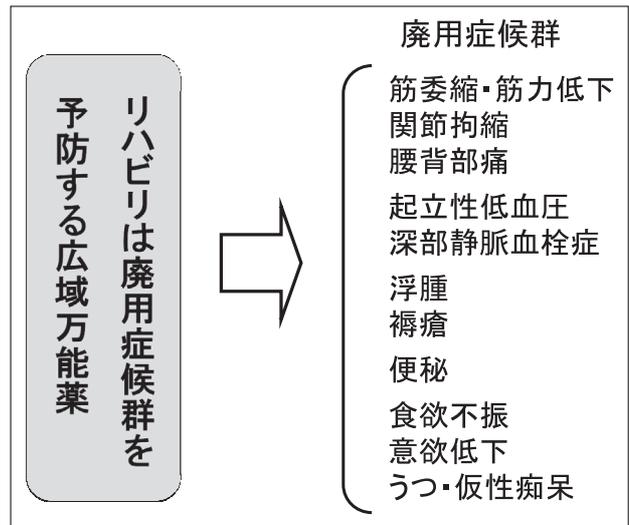


図9 廃用症候群の予防  
リハビリテーションは廃用症候群を予防する万能薬となる。これら合併症をすべて予防・治療するには膨大な薬剤と労力が必要である。

これを予防するリハビリテーションは最低限以下の2つに集約されると考える。即ち「座る」か「食べる」かである (図10)。図8のような状態は「座位」をとり「経口摂取」ができるようになると自ずと必要がなくなるツールばかりである。座位の保持によって体幹および呼

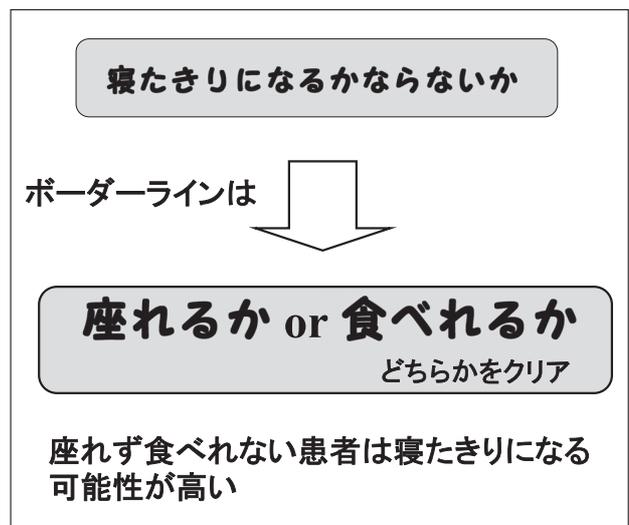


図10 寝たきりのボーダーライン  
入院リハビリテーションは寝たきりにならないように最大限の努力を行い、このどちらかをクリアさせる。

吸筋の筋力が改善し、酸素吸入と気管切開から離脱させることを可能とする。また、経口摂取は点滴と経鼻管(M-tube)から離脱させることができる。さらに、座位保持可能になるとバランスを保つ必要があるため、体勢感覚が活発に働き脳を活性化・覚醒させ、全身状態が改善し抑制帯などの制限も解除されることとなる。

以上のことから、急性期のリハビリテーションスタッフである医師・看護師・介護士・セラピストはまずこの二つのボーダーラインを目標にし、可能な限り寝たきりにさせないことが重要であると考ええる。

## 文 献

- 1) 椿原彰夫, リハビリテーション総論 改訂2版, 診断と治療社, 2011
- 2) 近森リハビリテーション病院 <http://www.chikamori.com/>
- 3) 山本陽子: FEATURE 第2特集 多職種ユニットによる「新しいチーム医療」への挑戦～長崎リハビリテーション病院. ナーシングビジネス, 6(2): 142-151, 2012
- 4) 弘井玲奈, 森本栄, 伊藤隆夫: 病棟での協業における理学療法士の役割, 近森リハビリテーション病院. 理学療法学, 25(suppl-2): 92-92, 1998
- 5) 池田喜久子: The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine, 49(suppl): 5431-5431, 2012
- 6) 土手秀昭, 宮森政志, 松本亜紀, 西崎進: 回復期病棟における廃用症候群の自宅退院に関する因子の検討, 岡山光南病院内科, The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine, 49(suppl): 5431-5431, 2012
- 7) 厚生労働省, 平成10年国民生活基礎調査の概況
- 8) 大川弥生: 廃用症候群(生活不活発病)の予防・改善—生活機能向上の観点から. 臨床スポーツ医学, 25(9): 997-1006, 2008
- 9) 石川誠: 高齢者ケアとリハビリテーション(回復期リハと維持期リハ), 厚生科学研究所, 2000

## *The new concept of the rehabilitation concerning all the diseases*

*Mitsuhiro Kohno<sup>1)</sup>, Yoshinori Nakanishi<sup>1)</sup>, Shingo Kawaminami<sup>1)</sup>, Ryo Tabata<sup>1)</sup>, Shino Yuasa<sup>1)</sup>, Nobuhiko Shimizu<sup>1)</sup>, Harutaka Yamaguchi<sup>1)</sup>, Hirofumi Oka<sup>2)</sup>, Teruyoshi Kageji<sup>2)</sup>, Hiroyasu Bando<sup>3)</sup>, and Kenji Tani<sup>1)</sup>*

*<sup>1)</sup>Department of General Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan <sup>2)</sup>Department of Regional Neurosurgery, Tokushima University Hospital and <sup>3)</sup>Kaifu Prefectural Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The right Japanese translation of rehabilitation is a “return” and is not the meaning “training.” It is a cure aiming at returning to the state before suffering from the illness in the body, soul, and social environment. Therefore, the rehabilitation should be performed to not only bone and joint diseases and apoplexy but also other diseases or states including infectious diseases and the state after surgery. Patients who are compulsorily stayed on the bed for a long time, especially in an acute care ward, easily become bedridden with various complications such as gait or eating disorder. It is important to try for all the staff in connection with medical care to have a rehabilitation concept, and to return a patient to the former condition falling ill.

Key words : rehabilitation, returning, disuse syndrome, bedridden, exercise

## 総説 (第30回徳島医学会賞受賞論文)

### 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<sup>1)</sup>, 吉丸哲郎<sup>1)</sup>, 松尾泰佑<sup>1)</sup>, 清谷一馬<sup>1)</sup>, 柳井亜矢子<sup>1,5)</sup>, 斉藤あゆむ<sup>2)</sup>, 山口類<sup>2)</sup>, 尾野雅哉<sup>3)</sup>, 中村祐輔<sup>4)</sup>, 三好康雄<sup>5)</sup>, 宮野悟<sup>2)</sup>, 笹三徳<sup>6)</sup>, 片桐豊雅<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>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

<sup>2)</sup>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

<sup>3)</sup>国立がん研究センター研究所・創薬臨床研究分野

<sup>4)</sup>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

<sup>5)</sup>兵庫医科大学乳腺内分泌外科学

<sup>6)</sup>とくしまプレストケアクリニック

(平成25年5月30日受付) (平成25年6月10日受理)

#### はじめに

乳癌は本邦の女性において最も罹患率が高い固形悪性腫瘍であるが、その中でも免疫組織学的にエストロゲンレセプター・プロゲステロンレセプターおよび上皮成長因子受容体2(HER2/ErbB2)の発現を欠くトリプルネガティブ乳癌 (Triple Negative Breast Cancer: TNBC) は乳癌全体の約15 - 20%を占め、その特徴として病理組織学的に低分化で悪性度が高い傾向にあり、術後早期に再発しやすく、またその生物学的特性から内分泌療法 (抗エストロゲン剤・アロマトーゼ阻害剤) や、抗HER2抗体療法 (トラストズマブ) が適応とならず既存の抗癌剤しか選択できないといった臨床ささまざまな問題点がある。そこでわれわれは、TNBCに対する新規分子標的治療薬の創出を目標に、TNBCの遺伝子発現情報に基づいた分子生物学的特性を調べ、その中でプロテアソーム構成因子によるTNBCの増殖制御についての研究を行ってきた。

#### TNBCの遺伝子発現情報の構築

乳癌は非常に不均一性 (heterogeneity) が強い集団であるが、近年のDNAマイクロアレイ技術の発展により、その遺伝子発現情報の相違によって大まかにLuminal-type, HER2-type, basal-typeと分類されるようになった<sup>1)</sup>。その中でも乳腺筋上皮細胞 (myoepithelial cell また

は basal cell) に特有の遺伝子を高発現する basal-type 乳癌の多くが TNBC の定義を満たすが、TNBC 自体も不均一性が強い疾患群であるため、治療戦略を構築するうえで、包括的な生物・生命情報処理解析 (OMICS 解析) によりその生物学的特性を正確に捉える必要がある。われわれは、DNA マイクロアレイ解析を通じて正常乳管組織と TNBC のゲノムワイドな遺伝子発現情報を比較することで副作用の少ない分子標的の探索を行った。TNBC と正常乳管組織の遺伝子発現情報を構築する上で、癌組織周囲に混在する組織球や線維芽細胞の遺伝子発現情報の混入が問題となるため、マイクロダイセクション法にて癌組織および正常乳管組織を選択的に採取し遺伝子発現情報を構築した (図1)<sup>2)</sup>。その結果、TNBC では正常乳管と比較して非常に多くの細胞周期を正に制御する遺伝子 (AURKA, TOP2A, CCNE1, CDC6, etc) の発現亢進を認め、一方で細胞外基質や接着に関与する遺伝子 (LAMA3, LTBP2, CHL1, etc) の発現低下を認めた。また、生体の恒常性の維持に重要な4臓器 (心臓・肺・肝臓・腎臓) の遺伝子発現情報とも比較することで、より副作用の少ない新規分子標的候補として ASPM および CENPK を同定し、RNA 干渉法による ASPM および CENPK の発現抑制が、効果的に TNBC の増殖抑制を誘導することも確認した<sup>2)</sup>。さらにわれわれは、構築した遺伝子発現情報を用いて TNBC と正常乳管組織の間でどのような遺伝子セット (パスウェイ) に変動を認めるかということ Meta-Gene 解析を用いて検証した。

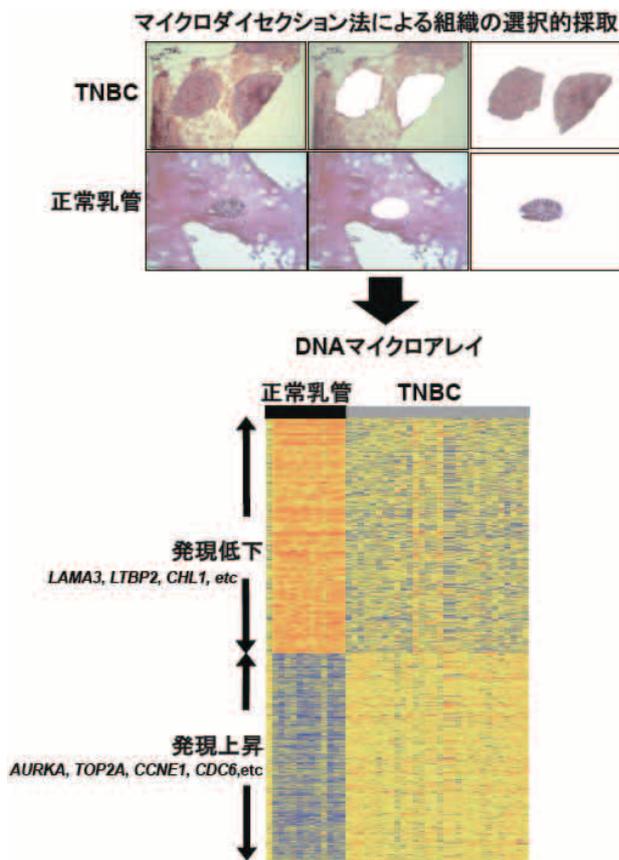


図1 マイクロダイセクション法による組織の選択的採取およびDNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現情報の構築（文献2より）

Meta-Gene 解析

Meta-Gene 解析は、DNA マイクロアレイ解析により TNBC と正常乳管との間で有意に発現変動を認めた遺伝子を既存の遺伝子セットに統合し、得られた統計量（Z-score）によりどのような遺伝子セットが最も2群間で変動しているかを探索する in silico 解析である<sup>3,4)</sup>。その結果、TNBC と正常乳管組織の間では E2F network や cyclosome regulation といった細胞周期に関連する遺伝子セットが大きく変動し、興味深いことにそれら変動している遺伝子セットに共通して、種々のプロテアソーム関連因子(19S/26S プロテアソーム構成因子)が TNBC において高発現していることを見出した（図2）。すなわち、癌細胞において細胞周期の driving force としてプロテアソーム関連因子が深く関わっており、未だはっきりとした増殖機構が解明されていない TNBC において、新規な増殖制御因子の一つとなり得ると考えられた。

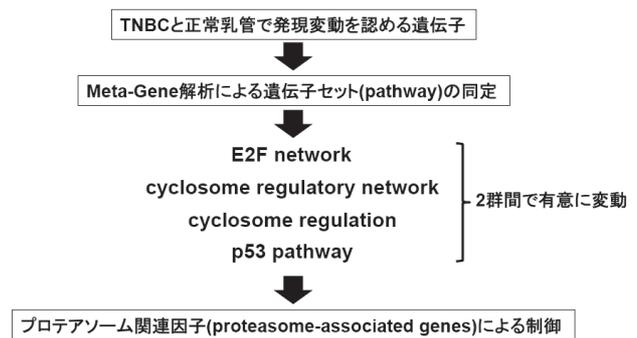


図2 Meta-Gene 解析による変動遺伝子セットの同定とプロテアソームによる遺伝子セットの機能制御

TNBC におけるプロテアソーム構成因子の増殖に与える役割

前述のように、プロテアソーム関連因子と TNBC の増殖が密接な関係にあることが同定できたことにより、われわれは TNBC 細胞株（MDA-MB-231および HCC1937細胞）に対し、RNA 干渉法を用いていくつかのプロテアソーム関連因子の発現抑制を施行した。その結果、細胞増殖の抑制および26S プロテアソームの触媒活性の低下、同時に p21<sup>waf1</sup>や p27<sup>kip1</sup>といった細胞周期を負に制御する因子の蓄積を確認することができた。従って、これら TNBC で発現上昇を認めるプロテアソーム関連因子の発現抑制は、TNBC 細胞株の26S プロテアソームの蛋白触媒活性を低下させることにより、26S プロテアソームの標的である p21<sup>5)</sup>や p27<sup>6)</sup>といった癌抑制因子である cyclin-dependent kinase inhibitors を安定化させ、効果的に癌細胞の増殖抑制を誘導できるものと考えられた。

プロテアソーム関連因子の細胞内局在

前項で述べたように、TNBC に対し種々のプロテアソーム関連因子が有効な分子標的となりうることが示唆されたが、その中の一つである PAG1 (proteasome-associated gene 1) に対する特異抗体を用いて、100例の TNBC の切除標本に対し免疫組織染色を施行したところ、高発現症例は有意に全生存期間の短縮を認めた。興味深いことに、PAG1は癌細胞の核・細胞質の両方に染色されるが、その中でも核染色が高度な症例は無再発生存期間および全生存期間ともに大幅に短縮している結果であった。培養細胞系においては、血清飢餓状態に曝した MDA-MB-231細胞の PAG1は細胞質のみに局在し、一方で血清を添加することにより再び PAG1は核に局在し、これは増殖マーカーである ki67 (MKI67) の発現パターンとも一致していた。すなわち細胞周期に entry した増殖が活発な癌細胞において、核内の PAG1がその

増殖制御に極めて重要な役割を担っているものと考えられ、同時に PAG1 の核濃染が TNBC における新たな予後予測マーカーになりうると考えられた。

**TNBC におけるプロテアソーム関連因子 PAG1 の 26S プロテアソーム非依存的な増殖制御機構**

ヒト ES 細胞を用いた研究により、19S プロテアソームの構成因子の non-ATPase サブユニットである PSMD11 がプロテアソームのキモトリプシン様活性を上昇させることが知られているが<sup>7)</sup>、われわれが同定した PAG1 を HEK293 細胞に過剰発現させても、プロテアソーム活性は全く変化せず、一方で NIH3T3 細胞の増殖を有意に上昇させたことから、PAG1 の過剰発現および核局在による細胞増殖制御機構はプロテアソームの活性とは全く独立していることが示唆された。そこでわれわれは、核内 PAG1 の細胞増殖制御機構を解明するために、核内 PAG1 と相互作用する分子を MDA-MB-231 細胞の核抽出物の抗 PAG1 抗体による免疫沈降産物を用いて、2DICAL (2-Dimensional Image Converted Analysis of LC/MS) という方法で探索した。この方法は、細胞溶解液または免疫沈降産物等に含まれる蛋白をトリプシンで断片化し、すべてのペプチド断片を網羅的にシークエンス解析する手法である<sup>8,9)</sup>。その結果、転写因子 ZNF844 や DNA 修復に関連する INO80 複合体<sup>10)</sup> の構成因子である ARP5 (actin related protein 5) が同定され、興味深いことに、これらの分子はプロテアソームの形成に必要なシャペロン分子の一つであることが報告されている p28 (Gankyrin)<sup>11)</sup> の発現抑制により、成熟プロテアソームの形成を阻害した場合においても、強固に PAG1 と結合していたことにより、プロテアソームとは独立して PAG1 と核内にて転写複合体を形成、あるいは DNA 修復に関与して TNBC の増殖を正に制御している可能性が示唆された (図 3)。

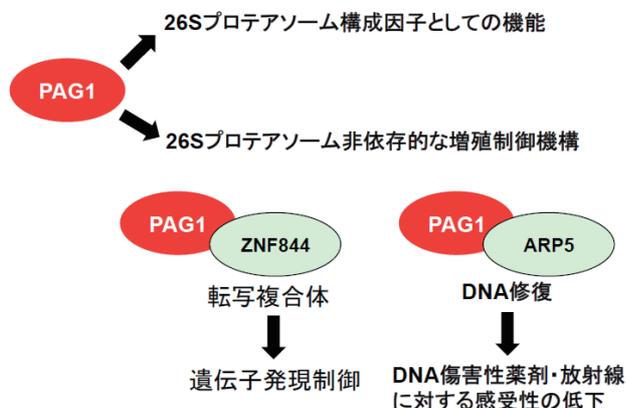


図3 PAG1の二面的な増殖制御機構

**おわりに**

本研究の網羅的遺伝子発現情報解析により、TNBC の新たな増殖制御機構として、プロテアソーム関連因子 PAG1 を含めた 26S プロテアソームの触媒活性を介した細胞周期の駆動制御と、一方で PAG1 の核における 26S プロテアソーム非依存的な増殖制御機構が存在することが明らかとなった。前者に対しては、現在多発性骨髄腫で臨床応用されているプロテアソーム阻害剤 Bortezomib の効果が期待されるが、後者の 26S プロテアソーム非依存的な増殖制御機構に対しては Bortezomib は無効であると推察される。今後 PAG1 とその相互作用因子の核における共局在の生物学的意義と局在制御機構の解明、およびその相互作用を阻害するような小分子化合物などの探索が、未だ治療選択肢の少ない TNBC に対し新たな治療法を提供できるものと考えている。

**謝 意**

本研究において、御指導・御鞭撻を賜りました徳島大学疾患プロテオゲノムセンター・ゲノム制御分野の片桐豊雅教授ならびに教室の諸先生方、また共同研究者の諸先生方に心から感謝申し上げます。

**文 献**

- 1) Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., *et al.*: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406 (6797) : 747-752, 2000
- 2) Komatsu, M., Yoshimaru, T., Matsuo, T., Kiyotani, K., *et al.*: Molecular features of triple negative breast cancer cells by genome-wide gene expression profiling analysis. *Int. J. Oncol.*, 42 (2) : 478-506, 2013
- 3) Yamaguchi, R., Yamamoto, M., Imoto, S., Nagasaki, M., *et al.*: Identification of activated transcription factors from microarray gene expression data of Kampo medicine-treated mice. *Genome Inform.*, 18 : 119-29, 2007
- 4) Yoko, Watanabe-Fukuda, Masahiro, Y., Naoko, M., Masato, F., *et al.*: Orenge dokuto and berberine improve indomethacin-induced small intestinal injury via adenosine. *J. Gastroenterol.*, 44 : 380-389, 2009
- 5) Bloom, J., Amador, V., Bartolini, F., DeMartino, G., *et al.*: Proteasome-mediated degradation of p21 via N-terminal ubiquitinylation. *Cell*, 115 : 71-82, 2003
- 6) DeSalle, L. M., Pagano, M.: Regulation of the G1 to S transition by the ubiquitin pathway. *FEBS Lett.*, 490 (3) : 179-89, 2001

- 7) Vilchez, D., Boyer, L., Morantte, I., Lutz, M., *et al.*: Increased proteasome activity in human embryonic stem cells is regulated by PSMD11. *Nature*, **489** (7415) : 304-308, 2012
- 8) Ono, M., Honda, K., Isobe, T., Kuwabara, H., *et al.*: Label-free quantitative proteomics using large peptide data sets generated by nanoflow liquid chromatography and mass spectrometry. *Mol. Cell. Proteomics*, **5**(7) : 1338-47, 2006
- 9) Ono, M., Matsubara, J., Honda, K., Sakuma, T., *et al.*: Prolyl 4-hydroxylation of alpha-fibrinogen : a novel protein modification revealed by plasma proteomics. *J. Biol. Chem.*, **284**(42) : 29041-9, 2009
- 10) Morrison, A. J., Shen, X.: Chromatin remodelling beyond transcription : the INO80 and SWR1 complexes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **10**(6) : 373-84, 2009
- 11) Kaneko, T., Hamazaki, J., Iemura, S., Sasaki, K., *et al.*: Assembly pathway of the Mammalian proteasome base subcomplex is mediated by multiple specific chaperones. *Cell*, **137**(5) : 914-25, 2009

### *Involvement of proteasome-associated gene1 in proliferation of triple negative breast cancer*

Masato Komatsu<sup>1)</sup>, Tetsuro Yoshimaru<sup>1)</sup>, Taisuke Matsuo<sup>1)</sup>, Kazuma Kiyotani<sup>1)</sup>, Ayako Yanai<sup>1,5)</sup>, Ayumu Saito<sup>2)</sup>, Rui Yamaguchi<sup>2)</sup>, Masaya Ono<sup>3)</sup>, Yusuke Nakamura<sup>4)</sup>, Yasuo Miyoshi<sup>5)</sup>, Satoru Miyano<sup>2)</sup>, Mitsunori Sasa<sup>6)</sup>, and Toyomasa Katagiri<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Genome Medicine, Institute for Genome Research, University of Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Laboratory of DNA information analysis, Human Genome Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Japan

<sup>3)</sup>Chemotherapy Division and Cancer Proteomics Project, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan

<sup>4)</sup>Molecular Medicine, Human Genome Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Japan

<sup>5)</sup>Department of Surgery, Division of Breast and Endocrine Surgery, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan

<sup>6)</sup>Tokushima Breast Care Clinic, Tokushima, Japan

#### SUMMARY

Triple negative breast cancer (TNBC) is considered to be one of the most aggressive subtypes of all breast cancers. To identify novel potential therapeutic targets and clarify pathophysiological features for TNBC, we conducted Meta-gene profiling analysis based on gene-expression profiling of TNBC cases purified by lasermicrobeam microdissection, and found that proteasome-associated genes (PAGs) were commonly upregulated in various pathways including cell cycle regulation in TNBC. Depletion of PAGs with RNAi caused the upregulation of p27 and p21 proteins in MDA-MB-231 and HCC1937 cells, respectively, resulting in growth inhibition. Interestingly, immunocytochemical staining revealed that PAG1 was observed in the nucleoli and/or cytoplasm (n-PAG1 and c-PAG1) in TNBC cell line and clinical specimens. Immunohistochemical staining of 100 TNBCs showed that high level of n-PAG1 was significantly associated with poor disease free and overall survival of TNBC patients. These results indicate that n-PAG1 plays a critical role in nucleus during cell cycle progression and might be a novel prognostic indicator or an attractive molecular target of TNBC.

Key words : Triple Negative Breast Cancer, gene-expression profiling, proteasome-associated-genes

---

## 原 著

---

### 当院（阿南市）の2型糖尿病患者の一日食塩摂取量に関する臨床的検討

三 谷 裕 昭

三谷内科

（平成25年5月21日受付）（平成25年6月13日受理）

本邦での一日食塩摂取量（食塩）は低下しているが、徳島県ではなお12g/日以上であり、それはエネルギーや砂糖充足率と正相関を示しているため、随時尿より一日食塩（g/日）を測定した。2型糖尿病238例および高血圧患者62例で、糖尿病罹病期間 $10.3 \pm 8.8$ 年、血圧 $134 \pm 13/79 \pm 6$  mmHg, BMI  $24.3 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup>, HbA1c  $6.81 \pm 1.21\%$  (NGSP), 尿中アルブミン (Alb)  $101 \pm 23$  mg/g.Cre, 食塩 $9.5 \pm 2.4$  g/日。尿中 Alb と食塩は男性が多く、HbA1c は加齢と共に低下した。尿中 Alb は罹病期間と比例し、HbA1c レベルと BMI, 尿中 Alb および食塩は相関性を示した。高血圧合併有無では糖尿病高血圧群で尿 Alb が高値で、食塩は糖尿病群が非糖尿病高血圧群より多かった。DPP-4I 群では HbA1c が高値で、sitagliptin と vildagliptin の間では後者が高く、尿中 Na/食塩は前者がやや多かった。以上のことより当院糖尿病患者の食塩摂取量は多く、今後とも減塩が必要と思われた。

徳島県では依然として糖尿病関連死が多く、小中学生肥満率は全国2位である。これらは、地方において著明であり、本県での1日野菜摂取量は全国最下位、炭酸飲料消費量は3位、女性（政府管掌保険の2004年度生活習慣病予防健診より）の BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> のメタボリックシンドロームの頻度は1位である。他方、本邦の食塩摂取量は直近で11g以下/日まで低下しているが、徳島県では12.0g/日以上と高値で食塩摂取量とエネルギー摂取量は  $r = +0.683$  ( $p < 0.001$ ), 砂糖充足率とは  $r = +0.592$  ( $p < 0.025$ ) と正相関を示している（徳島県民栄養調

査及び健康白書より）。そこで、本県では食事の「味」が濃いと考えられるため、当科の2型糖尿病患者においての1日食塩摂取量を随時尿より算出し、臨床的比較検討を行った。

#### 対象および方法

対象は当科外来通院中の2型糖尿病患者238例（男性108例、女性130例）で、平均年齢は $67.8 \pm 11.0$ 歳、罹病期間 $10.3 \pm 8.8$ 年、血圧 $134 \pm 13/79 \pm 6$  mmHg, BMI  $24.3 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup>, HbA1c  $6.81 \pm 1.21\%$  (NGSP), 尿中アルブミン (尿 Alb)  $101 \pm 23$  mg/g.Cre, 1日食塩摂量 $9.5 \pm 2.4$  g/日である。随時尿による1日食塩摂取量の算出は表1に示したごとく、日本高血圧学会発行の「高血圧治療ガイドライン2009」の食塩摂取量評価ガイドライン記載の推定計算式を使った摂取食塩量（g/日）の計算モードである。各群とも正規分布とみなし、2群間の有意差検定は Student's t test によった。

#### 結 果

表1に当外来の2型糖尿病の臨床像および検査所見を示す。男女間で差異が認められたのは、年齢と体重で、尿 Alb と食塩摂取量で男性が高値であった。表2に年齢別比較を示す。加齢と共に HbA1c は有意に漸減し、尿 Alb は51~69歳より70歳以上が高値であり、摂取食塩は51~59歳がピークで加齢と共に漸減した（51~59歳 vs 70~79歳； $p < 0.05$ ,  $\geq 80$ 歳； $p < 0.01$ ）。糖尿病罹病期

(表1) 当院(阿南市)の2型糖尿病患者の1日塩分摂取量に関する臨床的検討

	total (n=238)	male (108)	female (130)
年齢 (y.o.)	67.8±11.0	65.3±10.9 *	69.8±10.5
罹病期間 (ys.)	10.3±8.8	11.0±9.4	9.8±8.2
体重 (kg)	56.0±10.8	65.8±8.5 **	55.1±10.1
SP (mmHg)	134±13	135±14	134±11
DP (mmHg)	79±6	80±6	78±6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.3±3.5	24.4±2.8	24.3±4.0
HbA1c* <sup>1</sup> (%)	6.81±1.21	6.87±1.28	6.76±1.15
血糖* <sup>2</sup> (mg/dl)	152±56	158±58	147±54
尿 Alb (mg/g.Cre)	101±231	139±299 *	71±148
尿 log Alb	1.46±0.64	1.53±0.70 *	1.40±0.57
摂取食塩 (g/day)	9.5±2.4	10.0±2.1 *	9.2±2.6

male vs female: \*p<0.05, \*\*p<0.001

SP: systolic blood pressure, DP: diastolic blood pressure, BMI: body mass index

\*<sup>1</sup>: NGSP, \*<sup>2</sup>随時血糖, 尿 Alb: 尿中 albumin

24時間 Na 排泄量 (mEq/日)=21.98×[(Nas/Crs)×Pr.UCr24]<sup>0.392</sup>

Nas: 随時尿 Na 濃度 (mEq/L)

Crs: 随時尿 Cr 濃度 (mEq/L)

Pr.UCr24: 24時間尿 Cr 排泄推定量 (mg/日)=2.04×age+14.89×BW (kg)+16.14×BH (cm)-2244.45

摂取食塩量 (g/日)=尿 Na (mEq/日)×0.0185

摂取 Na (g/日)=尿 Na (mEq/日)×0.023

日本高血圧学会発行の「高血圧治療ガイドライン2009」の食塩摂取量評価ガイドライン

記載の推定計算式を使った摂取食塩量 (g/日) の計算モードです。

(表2) 2型糖尿病患者における年齢と食塩摂取量の比較

	≤50	51~59	60~69	70~79	≥80
No	16	30	77	83	32
年齢 (y.o.)	44.6±4.9	55.3±3.0	64.0±3.0	73.8±2.8	84.4±3.0
罹病期間 (ys)	4.0±3.2	7.2±6.2	10.5±8.8	11.1±8.7	14.1±10.0
SP (mmHg)	132±14	130±14	135±14	135±12	136±10
DP (mmHg)	79±7	80±7	80±7	78±6	79±7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.5±2.22	25.8±3.5	24.1±3.3	24.4±3.8	23.2±2.8
血糖 (mg/dl)	174±67	155±54	141±49	151±56	164±66
HbA1c (%)	7.75±2.22	7.11±1.52	6.85±1.09	6.64±0.94	6.41±0.75
尿 Alb (mg/g.Cre)	140±279	67±217	60±141	135±304	130±167
尿 log Alb	1.40±0.88	1.24±0.56	1.30±0.59	1.58±0.63	1.78±0.55
摂取食塩 (g/day)	9.75±1.80	10.5±2.54	9.94±2.12	9.38±2.62	8.02±2.12

HbA1c: ≤50歳 vs 60~79歳; p<0.05, vs ≥80; p<0.01

尿 Alb: 51~69歳 vs ≥70歳; p<0.05

食塩摂取: 51~59歳 vs 70~79歳; p<0.05, ≥80歳; p<0.01

間との関係においては、その期間と共に有意に尿中 Alb は増加した(表3)。表4にHbA1cレベル別臨床所見を示す。HbA1c 6%以上でその値が上昇するほど年齢は低下傾向であり、さらに、尿 Alb は漸増し、8%以上群では摂取食塩量も有意の高値(≤6.9 vs ≥8; p<0.05)で、それらは、HbA1c 6%以上レベルと相関性を示した。すなわち、糖尿病のコントロール不良群では尿蛋白と食塩摂取量が多かったが、血圧には差異はなく、尿中

Na 排泄量に各群間に変化は認められなかった。次に、1日食塩摂取量別比較を表5に示す。1日食塩摂取量は平均年齢65~66歳以下群が10g/日以上であるが、血圧との間に変化はなかった。BMIは食塩摂取量増加と共に有意の高値を示し、体重増加と摂取食塩に関連性がみられたが、血圧には各食塩摂取群間に差異は認められなかった。さらに、糖尿病に高血圧合併の有無と非糖尿病高血圧群との比較検討を行った。糖尿病+高血圧-

(表3) 2 型糖尿病患者の罹病期間と各臨床検査比較

年	< 5	5 ~ 9	10~14	≥15
No	77	54	39	68
年齢 (y.o.)	64.3±11.8	67.5±11.7	68.5±9.4	71.5±8.9
罹病期間 (ys.)	1.94±1.41	6.30±1.3	11.6±1.5	22.3±5.3
SP (mmHg)	134±15	134±10	136±11	135±13
DP (mmHg)	78±7	80±7	80±5	79±6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.1±3.6	24.8±3.7	25.1±3.1	23.7±3.3
血糖 (mg/dl)	140±39	163±77	148±45	160±57
HbA1c (%)	6.49±1.20	7.12±1.44	7.12±1.21	7.10±0.87
尿 Alb (mg/g.Cre)	69±168	86±180	100±210	152±320
尿 log Alb	1.33±0.57	1.45±0.66	1.55±0.57	1.58±0.70
Na 排泄量 (mEq/day)	121±52	104±52	119±51	105±57
摂取食塩 (g/day)	9.30±2.58	9.88±2.30	10.1±2.29	9.20±2.38

尿 Alb：罹病期間< 5年 vs 10~14年；p<0.05, ≥15；p<0.01

(表4) 2 型糖尿病患者の HbA1c レベル別臨床的比較

HbA1c (%)	<6	6~6.9	7~7.9	≥8
No	63	104	44	27
年齢 (y.o.)	67.5±1.4	70.4±1.2	66.5±11.4	60.5±11.2
罹病期間 (ys.)	6.0±6.7	11.1±8.8	15.3±9.5	9.6±7.1
SP (mmHg)	134±13	135±13	132±8	135±16
DP (mmHg)	79±7	79±6	79±5	82±7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4±3.6	24.4±3.2	24.0±3.2	26.9±3.6
血糖 (mg/dl)	123±30	141±42	176±57	234±72
HbA1c (%)	5.80±0.26	6.63±0.26	7.55±0.25	9.53±1.30
尿 alb (mg/g.Cre)	66±182	99±212	120±300	165±271
尿 log Alb	1.29±0.58	1.54±0.59	1.41±0.71	1.64±0.75
Na 排泄量 (mEq/day)	111±56	114±55	107±51	111±54
摂取食塩 (g/day)	9.48±2.36	9.23±2.39	9.83±2.42	10.4±2.49

年齢：HbA1c；6~6.9 vs ≥7；p<0.05

罹病期間：HbA1c< 6 vs 7~7.9；p<0.01

BMI：< 6 vs ≥8；p<0.01

尿 Alb：HbA1c< 6 vs ≥8；p<0.05

摂取食塩：HbA1c≤6.9 vs ≥8；p<0.05

(表5) 2 型糖尿病患者の食塩摂取量と血圧および蛋白尿

食塩摂取量	<8	8~9.9	10~11.9	≥12
No	55	77	66	35
年齢 (y.o.)	69.6±13.6	70.4±9.2	64.4±10.4	65.8±9.1
罹病期間 (y.)	10.1±9.5	11.2±9.0	10.2±8.9	8.9±6.6
SP (mmHg)	134±15	134±11	135±13	132±11
DP (mmHg)	78±8	79±6	81±6	79±4
血糖 (mg/dl)	144±46	156±62	151±54	158±62
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4±3.3	24.1±3.7	24.6±3.3	25.3±3.4
HbA1c (%)	6.71±1.28	6.76±1.12	6.81±1.20	7.08±1.32
尿 Alb (mg/g.Cre)	120±209	80.4±218	90.2±202	138±333
尿 log Alb	1.51±0.72	1.41±0.59	1.48±0.60	1.50±0.60
摂取食塩 (mg/day)	6.42±1.31	8.85±0.56	10.9±0.61	13.3±1.36

BMI：食塩摂取量< 8 vs 10~11.9；p<0.05, vs ≥12；p<0.01

(DM+HT-) 112例, DM+HT+126例およびDM-HT+62例の臨床像(年齢:69.9±10.7歳, 血圧:142±16/81±7 mmHg, BMI:25.8±4.5kg/m<sup>2</sup>, 尿Alb:58±143g/g.Cre, 摂取食塩:8.91±2.55g/日)を表6に示す。収縮期血圧はDM+HT+およびDM-HT+群がDM+HT-に比べ有意(p<0.01)の高値でコントロール不良である。DM-HT+がBMIが高く, 尿AlbはDM+HT+が有意に増加しており, 血圧の管理の重要性が示され, また, 摂取食塩は糖尿病群が高値(DM+HT-/DM+HT+ vs DM-HT+)であった。次に, 糖尿病合併高血圧群で降圧剤(CCB:calcium channel blockerとARB:angiotensin II blocker)使用有無の検討を行った(表7)。BMIはDM+HT-と比較するとCCB-ARB+が有意(p<0.05)の増加で, 尿Albは高血圧群が有

意の増加を示し, CCB+ARB+治療群が最も高値を示し, 前述のごとく, 糖尿病における高血圧のコントロールがいかに大切か再認識されたが, 食塩摂取量との比較では差異はみられなかった。表8にはDPP4-Iの使用有無とsitagliptin(Sita)とvildagliptin(Vilda)の比較を示す。DPP4-I(+)群のHbA1cが有意(p<0.01)の高値でコントロール不良であった。Sita群とVilda群の比較では後者の罹病期間とHbA1cが有意の変化を示したが, ratで前者のNa排泄作用が報告<sup>1)</sup>されているため, 臨床的に比較検討した。Sita群で尿中Na排泄量増加と尿中Albの減少傾向が認められたが, 罹病期間の因子の関与があるかも知れない。しかし, 表3, 表4からHbA1cレベルと尿中Na排泄量の間にある一定の傾向は認められなかった。次に図表には示さないが, 糖尿病群全症例の各

(表6) 2型糖尿病患者の高血圧有無による比較検討

	DM+HT-	DM+HT+	DM-HT+
No	112	126	62
年齢 (y.o.)	66.1±10.9	69.2±11.0	69.9±10.7
罹病期間 (ys.)	10.0±9.5	10.6±8.1	-
体重 (kg)	59.3±11.1	60.4±10.4	60.5±12.8
SP (mmHg)	130±10	138±13 **	142±16 **
DP (mmHg)	78±5	80±9	81±7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.7±3.5	24.8±3.4	25.8±4.5 **
HbA1c (%)	7.09±1.04	6.75±1.08	-
血糖 (mg/dl)	155±59	149±54	-
尿Alb (mg/g.Cre)	50±135	148±284 **	58±143
尿log Alb	1.27±0.51	1.64±0.69 **	1.34±0.51
摂取食塩 (g/day)	9.68±2.30 *	9.34±2.51 *	8.91±2.55

\*p<0.05, \*\*p<0.001 DM+HT- vs DM+HT+ vs DM-HT+

(表7) 高血圧合併2型糖尿病の治療別臨床象

	DM+HT-	CCB+ARB-	CCB-ARB+	CCB+ARB+
No	112	42	46	35
年齢 (y.o.)	66.1±10.7	70.1±9.81	67.1±11.9	70.8±11.4
罹病期間 (ys.)	10.0±9.5	10.1±7.6	11.9±9.1	9.9±7.7
体重 (kg)	59.3±11.1	58.5±9.5	61.1±11.0	61.4±10.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.7±3.5	24.5±3.4	25.2±3.7 *	24.9±3.0
SP (mmHg)	130±10	136±11 **	136±14 **	142±15 ***
DP (mmHg)	78±5	79±6	79±8	82±6 **
HbA1c (%)	6.79±1.04	6.64±1.11	6.80±1.09	6.53±1.04
血糖 (mg/dl)	155±59	141±44	157±68	147±46
尿Alb (mg/g.Cre)	50±135	110±259 *	109±193 *	242±375 ***
尿log Alb	1.27±0.51	1.52±0.66 *	1.56±0.65 *	1.86±0.71 ***
摂取食塩 (g/day)	9.68±2.3	9.39±2.52	9.37±2.69	9.36±2.29

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 CCB:calcium channel blocker, ARB:angiotensin II blocker DM+HT- vs CCB+ARB-, CCB-ARB+, CCB+ARB+

(表 8) 2 型糖尿病患者における DPP4-I 使用有無の臨床比較 (DPP4-I: dipeptidyl peptidase 4 inhibitor)

	DPP4I(-)	DPP4I(+)	Sita	Vilda
No	117	121	56	59
年齢 (y.o.)	69.7±10.1	65.8±11.4	64.7±11.4	66.7±11.7
罹病期間 (ys.)	10.4±9.0	10.3±8.7	8.5±8.1	11.7±9.0 *
SP (mmHg)	136±12	133±13	132±12	134±14
DP (mmHg)	79±7	80±6	79±5	81±7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.0±3.4	24.5±3.4	24.5±3.8	24.7±3.1
血糖 (mg/dl)	139±48	164±61	159±60	170±63
HbA1c (%)	6.38±0.74	7.23±1.41 **	6.96±1.26	7.48±1.53 **
尿 Alb (mg/g.Cre)	100±257	104±206	75±144	137±254 #
尿 Log Alb	1.42±0.64	1.50±0.64	1.40±0.60	1.61±0.68 #
Na 排泄量 (mEq/day)	113±55	111±53	120±52	103±50 #
Log Na	1.98±0.27	1.99±0.24	2.04±0.21	1.96±0.24 #
尿 Na/食塩	12.2±5.5	11.8±5.2	13.0±5.1	10.9±4.9 *
摂取食塩 (g/day)	9.36±2.36	9.68±2.44	9.51±2.09	9.87±2.67

#p&lt;0.1, \*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01

Sita: sitagliptin, Vilda: vildagliptin

臨床項目各々の相関関係を比較検討した。年齢は HbA1c と 1 日食塩摂取量と負相関, 尿 log Alb と正相関を示し, 罹病期間と HbA1c, 体重と摂取食塩および HbA1c, 血圧と蛋白尿, BMI と HbA1c が各々有意の正相関を認めた。男女別比較では, 女性で摂取食塩と年齢とは負, DP, BMI および HbA1c と正相関を示した。また, 尿 Alb とは年齢, 罹病期間, HbA1c と各々正相関を認めたが, 男性では血圧 (DP) と BMI において正相関を示し, 性差があった。

## 考 察

2012年国民健康栄養調査で食塩摂取量が発表され, 1 日10.5g と過去最低値を示し, 目標値の10g に近づいてきた。しかし, 米国高血圧合同委員会, WHO-国際高血圧学会は高血圧予防と治療のため 1 日食塩摂取量を 6 g/日以下に勧告している<sup>2-4)</sup>。本邦では男性 9 g, 女性 7.0g に設定されたが, 成人男性は11~12g, 高齢者は13g となお高値であり, 今回の 2 型糖尿病患者の随時尿による食塩摂取量は9.5±2.4g/日 (非糖尿病高血圧患者: 8.6±2.6g/日) である。なお, 古代採取民族食塩摂取量は 1 g/日以下とされ<sup>5)</sup>, 現代成人の平均食塩摂取量は 6 g 以上で, 特に, アジア諸国では12g 以上である。欧米人の食塩摂取は大部分が加工食品からの摂取であり, その最大の供給源はシリアルやパンであり, 他方, 日本,

韓国や中国は調理上の塩や醤油である<sup>2)</sup>。血圧と食塩摂取量または食塩排泄量との関係から, 血圧が年齢とともに上昇しない非高血圧社会集団は南太平洋の諸島で約 3.0~5.0g/日である<sup>5)</sup>。Intersalt study では Na 排泄量が 1500mg (食塩相当量約 3g) 以下の集団では血圧が低いことが示された<sup>3,4)</sup>。一般的に, 血圧を上昇させる食塩摂取量は前述のごとく, 平均で 3~5 g/日で, 欧米での目標摂取食塩量はその値とされ<sup>2-13)</sup>, WHO では集団として 1 日 4 g レベルになるように努めるべきとしているが<sup>7)</sup>, 日本では非現実的である。和食では低脂肪食ではあるが, 味噌や醤油, お漬物などが多くなり, QOL や個人文化レベルでは 8 g/日以下ぐらいが減塩指導のとりあえずの目標値かも知れない<sup>6)</sup>。食塩摂取量が血圧に及ぼす影響は個人差が大きく, 高齢者, 高血圧患者, 糖尿病患者には食塩感受性者が多く, 減塩の有用性が示されている<sup>2-13)</sup>。一方, 高度の減塩により, RAS 系の亢進や 2 型糖尿病総死亡率の増加の報告<sup>8,9)</sup>もあるが, 高血圧治療ガイドライン 2009 からは食塩の減量, DASH, 体重減量, 禁酒などにより SP および DP とも降圧効果が認められている<sup>10-12)</sup>。また, Fodor 等の報告<sup>13)</sup>によると, 血圧正常者では 1 日約 5 g の減塩では血圧の下降はなく, 44 歳以上の高血圧患者では収縮血圧 6.3mmHg/拡張血圧 2.2mmHg の低下を示しており, 44 歳以下では収縮期血圧 2.4mmHg の変化である<sup>13)</sup>。直近の本邦の 1 日食塩摂取量は 10.5g であるが, 土橋ら<sup>14)</sup>の高血圧患者の 2004 年のデータからは, 著者

(DM-HT+ :  $8.91 \pm 2.55$ g/日)と同様の $8.9 \pm 3.5$ g/日(男性 $10.9$ g/日, 女性 $8.6$ g/日)と報告している。他方, 中等度の減塩効果についても, 高血圧患者および正常血圧者とも尿中ナトリウム排泄量の減少度が大きいほど降圧作用も大きく, 高血圧患者では平均 $5.0/2.7$ mmHgであった。これらを単純に計算すると, 食塩制限1g当たり約1mmHgの低下が推察され, 1日食塩摂取を6gにすると5mmHgの降圧が期待できることになる<sup>4,5,9,11)</sup>。今回の成績から, 糖尿病合併高血圧群が非糖尿病高血圧群より有意に食塩摂取量が大きく, 県民レベルではエネルギー摂取量と砂糖充足率とも正相関が認められ, 徳島県での糖尿病患者は「味」が濃く, 運動不足も推察された。徳島県民健康白書でも高血圧患者が多く, 中年からはその塩分摂取量は12g以上であり, 今後の栄養指導が必要である。

他方, 動物実験からのOgihara等の報告<sup>15)</sup>によると, 8%食塩投与ratでは血圧 $112 \pm 2$ から $133 \pm 2$ mmHgへ, 血糖は $97.8 \pm 2.5$ から $108.5 \pm 2.8$ mg/dlへ, F-IRIは $0.61 \pm 0.06$ から $0.86 \pm 0.07$ に上昇し, insulin resistanceを示している。今回の成績でも, BMIと食塩摂取量は相関し, 大山<sup>16)</sup>は肥満患者において, その食塩排泄量について言及しており, 肥満者での高IRI血症はNa蓄積を示し, 高血圧の成因にもなる。県民の肥満と糖尿病を1つの病態生理から考えてみると, 日本人健常者の総GIP濃度は欧米人健常者と同程度レベルであり, 2型糖尿病患者においてGIP分泌は低下していないが, その反応性は低下している<sup>17,18)</sup>。2型糖尿病ではGIPによるinsulin分泌は低下しているが, GIPは食物中の糖質や脂質, とくに, 脂肪酸により, 分泌促進効果がみとめられ, 一方, SGLT-1 (sodium dependent glucose transporter)の阻害剤であるフロジリンでブドウ糖のGIP分泌は阻害され, SGLT-2inhibitorは糖尿病の治療薬として有用とされており<sup>19,20)</sup>, インスリン抵抗症候群ではNa, 糖, 尿酸の体内への取り込みは亢進しているが<sup>17,18)</sup>, ratではsitagliptinでNHE3抑制による尿中Na排泄増加が報告されている<sup>1)</sup>。以上のことから, 前述のような徳島県民文化は塩分や炭酸飲料消費量過多と運動不足に加え, 糖質(なお, 果糖はGIPへの作用を示さないとされており, NHE3の活性化は肥満<sup>21)</sup>やfructose induced hyper-

tensionを起こす<sup>22)</sup>)および脂肪過剰摂取により, 肥満や糖尿病, 高血圧になりやすいと推察される。

—本論文要旨は第244回徳島医学会および第26回日本臨床内科医学会において発表した—

## 文 献

- 1) Pacheco, B. P., Crajinas, R. O., Couto, G. K., Davel, A. P., *et al.*: Dipeptidyl peptidase IV inhibition attenuates blood pressure rising in young spontaneously hypertensive rats. *J. hypertens.*, 29 : 520-528, 2011
- 2) Mahan, L. K., *et al.*: Food, Nutrition and Diet Therapy. 日本語版監修: 木村修一, 他. 産調出版, 東京, 2006, pp. 170-171
- 3) Wardener, H. E., MacGregor, G. A.: Harmful effects of dietary salt in addition to hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, 16 : 213-223, 2002
- 4) Stamler, J.: The INTERSALT study: background, methods, finding and implications. *Am. J. Clin. Nutr.*, 65 : 626S-642S, 1997
- 5) MacGregor, G. A.: Sodium is more important than calcium in essential hypertension. *Hypertens.*, 7 : 628-640, 1985
- 6) 橋本壽夫: 減塩に降圧効果はあるか?. *日海水会誌*, 54 : 45-53, 2000
- 7) Eaton, S. B., Eaton III, S. B., Konner, M. J., Shostak, M.: An evolutionary perspective enhances understanding of human nutritional requirements. *Am. Inst. Nutr.*, 126 : 1732-1740, 1996
- 8) He, F. J., MacGregor, G. A.: How far should salt intake be reduced?. *Hypertens.*, 42 : 1093-1099, 2003
- 9) Ekinei, E. I., Clarke, S., Thomas, M. C., Moran, J. L., *et al.*: Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34 : 3703-3709, 2011
- 10) He, F. J., MacGregor, G. A.: Effects of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J. Hum. Hypertens.*, 16 : 761-770, 2002

- 11) Akita, S., Sacks, F. M., Svetkey, L. P., Conlin, P. R., *et al.* : Effects of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) Diet on the pressure-natriuresis relationship. *Hypertens.*, **42** : 8-13, 2003
- 12) Sacks, F. M., Svetkey, V. V. M., Appel, L. J., *et al.* : Effects of blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *DASH-sodium collaborative research. N. Eng. J. Med.*, **344** : 3-10, 2001
- 13) Fodor, J. G., Whitmore, B., Leenen, F., Larochelle, P., *et al.* : Lifestyle modification to prevent and control hypertension. 5. Recommendations on dietary salt. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *C. M. A. J.*, **160** : S29-34, 1999
- 14) 土橋卓也 : 食塩制限, *日本臨床 (増刊)*, **64** : 220-223, 2006
- 15) Ogihara, T., Asano, T., Ando, K., Sakoda, H., *et al.* : High-salt diet enhances insulin signaling and induces insulin resistance in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertens.*, **40** : 83-89, 2002
- 16) 大山恭夫 : 肥満者の尿中食塩排泄量 (USE) と Salt Index に関する検討. *日臨床内誌*, **26** : 627-632, 2012
- 17) 表孝徳, 清野裕 : インクレチンの歴史と概念. *月刊糖尿病 (別冊)*, **2** : 10-18, 2010
- 18) 藤田征弘, 羽田勝計 : インクレチン分泌の機序. *月刊糖尿病 (別冊)*, **2** : 20-28, 2010
- 19) Lopez, G. P., Albarran, O. G., Megias, M. C. : Type 2 sodium-glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors : from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nefrol.*, **30** : 618-625, 2010
- 20) Abdul-Ghani, DeFronzo, R. A. : Inhibition of renal glucose reabsorption : a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr. Pract.*, **14** : 782-790, 2008
- 21) Bray, G. A., Nielsen, S. J., Popkin, M. B. : Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, **79** : 537-543, 2004
- 22) Soleimani, M., Alborzi, P. : The role of salt in the pathogenesis of fructose-induced hypertension. *Int. J. Nephrol.*, **2011** : 392708-397716, 2011

## *Clinical study on daily salt intake of patients with type 2 diabetes mellitus*

*Hiroaki Mitani*

*Mitani Clinic, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Recently daily salt intake of Japanese were declining lower 11g/day but over 12g/day in Tokushima prefecture. Furthermore those were indicated positive relationship salt intake and the contentment of daily sugar intake and then there were investigated daily salt intake by spots urine on patients with type 2 diabetes mellitus and essential hypertension together clinical parameters. Subjects were 238 patients with diabetes mellitus (108 males, 130 females, mean age  $67.8 \pm 11.0$  yo.), 62 with nondiabetic hypertension ( $69.9 \pm 10.7$  yo.). The duration of diabetes mellitus were  $10.3 \pm 8.8$  ys., blood pressure of these were  $134 \pm 13/79 \pm 6$  mmHg, BMI were  $24.3 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup>, HbA1c were  $6.81 \pm 1.21\%$  (NGSP), urinary albumin were  $101 \pm 231$ mg/g.Cre, salt intake were  $9.5 \pm 2.4$ g/day respectively. From results there were indicated that male diabetic patients elevated urinary albumin and daily salt intake to comparison with females. HbA1c levels were decreased together aging but urinary albumin were increased with diabetic durations, in admission that's daily salt intake were tended to be related with HbA1c, BMI and urinary albumin. On comparison with and without hypertension urinary albumin of diabetic hypertension were higher nondiabetic patients. To concern with daily salt intake diabetic patients were increased from nondiabetic hypertension. To related with daily urinary Na excretion to be treated with and without DPP4-I sitagliptin were slightly elevated from vildagliptin, and HbA1c levels of the later were higher.

In conclusions, diabetic patients of Tokushima prefecture (Anan city) were much salt intake with sugar, and then it was thought that there were tended to thick tastes of diets

Key words : diabetes mellitus, daily salt intake, Anan city

---

## 原 著

---

### へき地医療拠点病院における専門外来の患者受療動向に及ぼす影響

谷 憲 治<sup>1)</sup>, 三宅孝典<sup>1)</sup>, 田畑 良<sup>1)</sup>, 湯浅志乃<sup>1)</sup>, 中西嘉憲<sup>1)</sup>,  
河南真吾<sup>1)</sup>, 清水伸彦<sup>1)</sup>, 山口治隆<sup>1)</sup>, 坂東弘康<sup>2)</sup>, 河野光宏<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部総合診療医学分野

<sup>2)</sup>徳島県立海部病院

(平成25年5月24日受付) (平成25年6月13日受理)

医師不足の深刻なへき地医療拠点病院などの地域医療機関における専門医の果たす役割についての検討は少ない。本研究では、膠原病専門医が不在であった徳島県南(海部郡)に位置する県立海部病院においてその専門医が定期的外来診療を開始したことによる患者動向を調査することでその効果を検証した。膠原病専門医が担当する患者数は3年半後には95人となった。62.2%の患者は診療を受けていた海部病院あるいは海部郡内の一般医からの転医であった。海部郡外の医療機関からの転院患者も多くみられ(37.8%), その結果通院距離が短縮された。地域医療機関において専門医が定期的かつ継続的に外来診療を行うことによってその地域で専門診療を受けることができるようになるという意義が明らかとなった。

#### はじめに

へき地医療拠点病院はへき地医療を含む地域医療において中心的役割を担っている。しかし、現在、多くのへき地医療拠点病院が医師不足問題を抱えており、少ない医師数の中に求められるのは複数の診療科の疾患に対応できる総合医であるといえる<sup>1)</sup>。しかし、医師の多くが専門医を目指してきたわが国において、臨床医として十分な総合診療能力を備えた医師の数は少なく、各診療科の専門医がさまざまな形で診療支援を行っているのが現状である。

徳島県の住民人口10万人当たりの従事医師数は2010年12月31日現在283人と全国で3番目に多い(全国平均: 219人)<sup>2)</sup>。しかし、その多くは県庁所在地である徳島市とその周辺の県北東部に集中しており、県西部あるいは県南部の医師不足は深刻な状態が続いている<sup>3)</sup>。徳島県南部の海部郡に位置する徳島県立海部病院(以下、海部病院)は県南の総合病院として、また、へき地医療拠点

病院として県南の医療に重要な役割を担っている。しかし、海部病院においても医師不足は深刻な状況が続いており、2005年には7名(うち内科医師2名)となった。そういった経緯の中、2007年10月、徳島県の委託事業による受託講座として「地域医療学分野」が徳島大学に開講し、海部病院に設置した「地域医療研究センター」を拠点として研究活動及び医学生への地域医療教育に関わるとともに、海部病院の診療支援を行うこととなった。同分野の医師1名が海部病院に内科医師として常駐していたが、2010年4月からは講座名を「総合診療医学分野」に変更し、常駐医師も3名に増員され同病院の診療に大きく貢献している。地域医療学分野から総合診療医学分野にかけての医師スタッフ1名は日本リウマチ学会認定の専門医・指導医資格を備えた膠原病及び膠原病類縁疾患(以下、膠原病)診療の専門医(以下、膠原病専門医)であり、2007年10月より週一日の頻度で海部病院の外来診療支援を行っている。本研究では、膠原病専門医が不在であった地域のへき地医療拠点病院においてその専門医が週一回の外来診療を行うことの効果と課題について検証を行った。

#### 方 法

海部病院に膠原病専門医が不在であった2007年9月時点と膠原病専門医が週一回の外来診療を開始した同年10月から2011年3月までの海部病院外来における膠原病患者の受療医療機関に関する動向を調査した。

#### 結 果

2007年9月までの海部病院では膠原病専門医不在のため膠原病患者の外来診療は主として一般内科及び整形外科

科の医師が担当していた。2007年10月より徳島大学から膠原病専門医が週一回の外来診療を担当することとなり、その専門医に診療を受ける膠原病外来患者数を継時的に算定した。診療開始直後の10 - 11月時点での膠原病患者は19人であり、その後3ヵ月ごとの調査では膠原病専門医が担当する膠原病患者数は調査ごとに増加し、2011年3月には95人となった(図1)。

2011年3月時点における膠原病専門医が担当する膠原病患者95人の疾患別人数では、関節リウマチが最も多く59人(62.1%)を占めた。続いて全身性エリテマトーデス10人(10.5%)、リウマチ性多発筋痛症8人(8.4%)、全身性強皮症4人(4.2%)、皮膚筋炎3人(3.2%)、線維筋痛症2人(2.1%)、その他9人(9.5%)であった。女性が72人(75.8%)と多く、平均年齢は64.5(SD=19.1)歳と高く、70歳以上が27.7%、80歳以上が16.0%を占めていた。

海部病院の膠原病外来に転院あるいは転医することで通院距離がどのように変化したかを調査した。海部郡は徳島県南の太平洋側に位置し、南西から北東に伸びる細長い形をしており、南西から海陽町、牟岐町、美波町によって構成され、その北部は阿南市と那賀町と接している(図2)。南西部は高知県の東洋町と接しており、外来患者の約10%は高知県在住の患者が占める。海部病院の支援病院として連携している周辺の総合病院には、JA徳島厚生連阿南共栄病院(阿南市、海部病院から48km)、徳島赤十字病院(小松島市、同58km)、徳島県立中央病院及び徳島大学病院(徳島市、同73km)などがある。海部郡内の町別人口(2010年10月調査)は、海陽町10450人、牟岐町4850人、美波町7765人である。図3に2011年3月時点の海部病院の膠原病専門外来患者及び外来全体患者の住所地を示す。膠原病外来患者は海部郡内の患者が78人(82.1%)であり、その内訳では海陽町の患者が35人(36.9%)と最も多く、次いで海部病院のある牟岐町28人(29.5%)、美波町15人(15.8%)であった。海

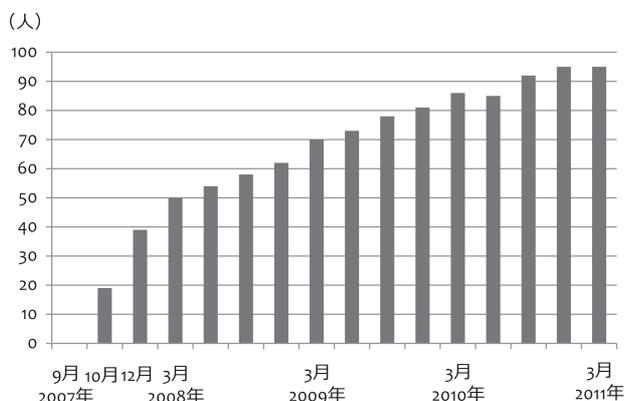


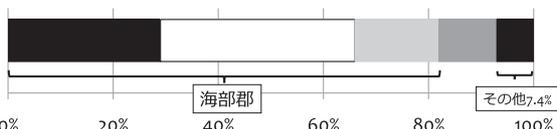
図1 膠原病専門外来の膠原病患者数の推移



図2 海部郡及びその周辺マップ

膠原病専門外来

■牟岐町 □海陽町 ■美波町 ■東洋町 ■その他(那賀町+阿南市)



海部病院外来全体

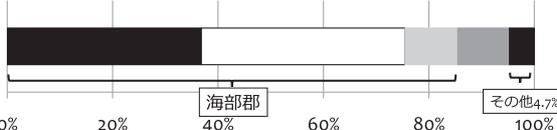


図3 膠原病専門外来における膠原病患者の住所地  
その他：那賀町及び阿南市

部郡外の患者は17人(17.9%)であり、その内訳は高知県東洋町が10人(10.5%)、那賀町と阿南市を合わせたその他が7人(7.4%)であった。海部病院の膠原病患者を含めた全外来患者の住所地をみると海部郡内の患者が85.4%(海陽町38.6%、牟岐町36.8%、美波町10.0%)であり、海部郡外の患者は14.5%(東洋町9.8%、その他4.7%)であった。2007年10月から2011年3月までの3年6ヵ月の間に膠原病専門医による膠原病外来に転院あるいは転科した患者の前医療機関について調査を行った。新規発症として受診した5人を除いた90人の患者を調査対象とした(図4)。海部病院の他の医師からの紹介患者が35人(38.9%)であり、海部病院以外の海部郡内医療機関からの転院が21人(23.3%)、海部郡以外の県内の医療機関からが25人(27.8%)、そして徳島県外の医療機関にかかっていた患者が9人(10.0%)であった。転院の理由としては、主治医からの勧めや患者の希望が多く、特に「専門医の受診を希望」あるいは「自宅からの距離が近い」という患者からの希望が多かった。

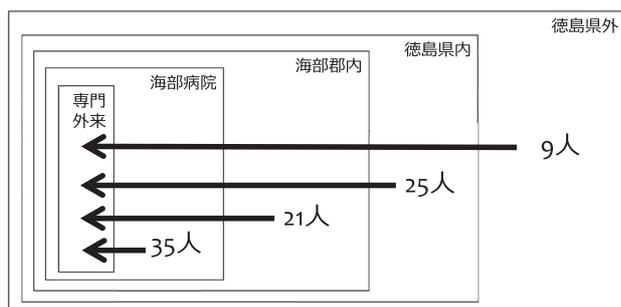


図4 膠原病専門外来における膠原病患者の前医療機関

続いて転院によって自宅から医療機関への通院距離がどのように変化したかを調査した。自宅から前医療機関への通院距離から自宅から海部病院への通院距離を引いた結果を図5に示す。90人中25人(27.8%)の患者が海部病院への転院によって通院距離が短縮されており、そのうち18人(20.0%)は50km以上短縮されており、8人(8.9%)は100km以上短縮していた。通院距離が長くなったのは2人(2.2%)のみであった。63人(70.0%)の患者は転院前後で有意な通院距離の変化はみられなかった。

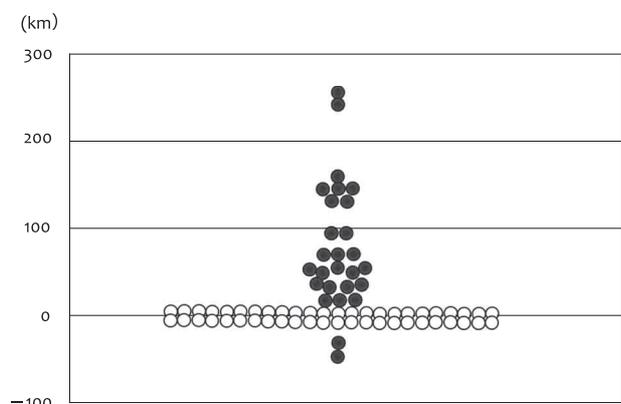


図5 転医に伴う膠原病患者の通院距離の変化

### 考 察

専門診療科の少ないへき地医療拠点病院などの地域の中小規模病院においては多くの疾患に対応できる総合医が求められる<sup>1)</sup>。常勤医として勤務し、さまざまな疾患の外来及び入院診療を担当し、初期救急医療にも携わるためには総合医としての能力を備えていることが望ましい<sup>4)</sup>。しかし、現在のわが国においては総合医よりは専門医の資格を持つ医師数が圧倒的に多いことから、医師不足の深刻な地域医療において専門医が役割を果たすことのできる仕組み作りを考えることは極めて重要であ

る<sup>4,5)</sup>。本研究では大学病院のような大病院の専門医が非常勤医師として、定期的にかつ継続的に地域医療機関の診療支援を行うことの有用性についての検証を行った。

地域の医療機関においても専門診療能力を備えた医師は必要である。地域の患者であっても都市部の患者であっても高度な専門医療を受ける権利を持っていることに変わりはない。今回の膠原病患者の検討でも、専門医療を受けるために遠距離を通院して離れた市街地の総合病院の専門診療科に通院している患者が多いことが分かった。そして、膠原病専門医が週一回の外来診療を開始したことで3年半の期間で95人の膠原病患者がその専門外来に通院することとなった。その患者の住所調査では92.6%が海部病院の担当エリアである海部郡と高知県東洋町に住居を持つ患者であった。紹介元の医療機関の調査では34人(37.8%)の患者が海部郡以外の県内医療機関あるいは徳島県外の医療機関に通院していたことから、多くの患者が膠原病専門医による診療を求めて海部郡から遠距離の医療機関への通院を余儀なくされていたことが分かる。患者の通院距離の調査でも27.8%の患者が海部病院への転院によって通院距離が短縮されており、20%の患者は50km以上短縮されていた。このように専門医が週一日の専門外来を行うことで、遠くの総合病院の専門診療科にかかる必要がなくなったメリットは患者にとって大きいと考えられる。

62.2%の患者が海部病院内の医師あるいは海部病院以外の海部郡内医療機関から紹介されていた。転院後も通院距離が大きく変わらなかった患者が70.0%存在したことから、これらの患者は海部病院などの海部郡内の総合医やかかりつけ医がその診療を担当していたと考えられる。専門医が週一日の外来診療を行うことで、総合医から専門医へ患者のバトンタッチが行われたと考えられ、郡外への通院ができなかった患者においてもその居住地において専門診療を受けることができるようになったというメリットは大きいものがあると思われる。

患者の住所調査では、海部病院の担当エリアである海部郡内と高知県東洋町以外(その他;那賀町+阿南市)の患者の割合が海部病院の外来患者全体では4.7%であったのに対して、膠原病専門外来の患者では7.4%と多かった。また、海部郡内でも海部郡の北に位置する美波町は阿南市や小松島市などの総合病院に通院することが容易なため海部病院に通院する患者に占める割合は10.0%と少ない。それに対して、膠原病専門外来においては美波町在住の患者の占める割合は15.8%と多かった。これらの結果は、通常は海部病院に受診しない地域に住む患者が専門医の存在によって受診するケースがあることを示している。

以上のように、地域医療機関において膠原病専門医が定期的な外来診療を開始したことによってその地域で専

門診療を受けることができるようになったという意義があることがデータとして示された。特に海部郡のような高齢者の多い地域での意義はさらに大きいものがあると思われた。ただ、外来診療は週一日のみであることから診療可能な患者数は制限される。また、医師不足の病院で外来診療を行う場合は自分の専門領域の患者しか診療しないということは難しい。地域の病院の外来には糖尿病、高血圧、高脂血症といった複数の疾患をもつ患者も多く、一日に診療できる専門領域の患者数には限界がある。そこで、疾患活動性の安定している膠原病患者の日常管理はできるだけかかりつけ医で行ってもらい、活動性の増した時や、変わりなくとも年に1、2回は専門外来を受診してもらおうような医療連携のシステムを構築していくことが大切である。また、週一日の勤務のため、勤務以外の日に担当患者が予約外で受診したようなケースに対応できない。そのためには、患者の急変時などに

対応してもらえるように院内の常勤医の医師へのカルテサマリーなどをきちんと記載しておくとともに、電話連絡などが常に取れる連絡体制をとっておく必要がある。

## 文 献

- 1) 伴信太郎：プライマリ・ケア実践のための臨床教育。エルゼビア・ジャパン。2004
- 2) 平成22年（2010年）医師・歯科医師・薬剤師調査。厚生労働省ホームページ。  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/ishi/10/>
- 3) 第5次徳島県保健医療計画。平成20年4月  
<http://anshin.pref.tokushima.jp/>
- 4) 地域医療白書第2号。自治医科大学。2007年3月
- 5) 日野秀逸：医療構造改革と地域医療 - 位置不足から日本の医療を考える -。自治体研究者。2006年12月

## *The effect of special visitors on the trend of patient consultations in the community medicine organization*

Kenji Tani<sup>1)</sup>, Takanori Miyake<sup>1)</sup>, Ryo Tabata<sup>1)</sup>, Shino Yuasa<sup>1)</sup>, Yoshinori Nakanishi<sup>1)</sup>, Shingo Kawaminami<sup>1)</sup>, Nobuhiko Shimizu<sup>1)</sup>, Harutaka Yamaguchi<sup>1)</sup>, Hiroyasu Bando<sup>2)</sup>, and Mitsuhiro Kohno<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of General Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, and <sup>2)</sup>Kaifu Prefectural Hospital, Tokushima, Japan

## SUMMARY

There were few reports about the role of medical specialists in community medicine organizations such as hospitals in rural area where the number of doctors is insufficient. The aim of this study was to investigate the effect of a medical specialist for collagen vascular diseases having started periodically ambulatory care in the medical institution of the area where the specialist was absent. We examined the trend of outpatients with a collagen vascular disease about moving the hospital comparing before and after the specialist started to work in the medical institution. The number of outpatients with a collagen vascular disease in the medical institution became 95 at 3 years and a half after the specialist started to work there. There were many transfer patients from medical institutions other than the area, and the distance from their home to the hospital was shortened by changing the hospital in most of patients. The ambulatory care performed periodically and continuously by the specialist in a community medicine organization showed significances that patients became to receive the special medical care by the specialist.

Key words : specialist, generalist, community medicine, collagen vascular disease

## 原 著 (第30回徳島医学会賞受賞論文)

### 「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<sup>1)</sup>, 廣瀬 久美子<sup>1)</sup>, 曾我 哲朗<sup>2)</sup>, 手束 典子<sup>2)</sup>, 手束 昭胤<sup>2)</sup>,  
湯浅 哲也<sup>2)</sup>, 佐藤 浩充<sup>2)</sup>, 遠藤 雅充<sup>3)</sup>, 株式会社トーカイ

<sup>1)</sup>医療法人有誠会 手束病院褥瘡対策委員会

<sup>2)</sup>手束病院

<sup>3)</sup>同 薬剤部

(平成25年5月27日受付) (平成25年6月20日受理)

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。左30度側臥位をとる際は、左右逆の操作をおこなった。日常生活自立度C2の患者10例にi マットを装備し、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<sup>®</sup>による体位変換時 (N 群) と比較した。【結果】側臥位時、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、向けた側の大転子部、肩峰部圧力はi 群、N 群とも有意な差はなかった。ただし腸骨部は、i 群がN 群に比べ有意に高圧だった。【結論】今回試作したi マットはナーセントパット<sup>®</sup>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。

褥瘡予防のために、体位変換は不可欠である。体位変換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間クッションを差し込んで除圧を図るものばかりである。当院でもこういったクッションを用いて体位変換をおこなってきた。しかし、クッションがずれてしまい、褥瘡予防に必要とされる30度側臥位を保つことができていなかった。平成24年度の院内褥瘡有病率も6%、褥瘡発生率は5%と高値であった。体位変換に何かよい

方法はないかと模索していたところ、ベッドと身体の間クッションを差し込むのではなく、浮かせるという発想 (「コロンブスの卵」的発想) を考えついた。この発想にもとづき体位変換用マット (iPS細胞にあやかりi マットと命名) を試作し、既存の体位変換器具と比較検討したので報告する。

#### 対 象

健常成人5名 (表1) および当院療養病棟に入院中の日常生活自立度C2ランク (自力では寝返りをうたない) の患者10名を無作為に抽出し対象とした。健常成人には標準マットレスを装備した。患者10名の内訳は、男性5名、女性5名で、年齢は65歳から89歳まで、平均78.8歳、BMIは14.2~23.2 (平均18.9) だった。10名中6名が脳疾患患者だった。体圧分散寝具として、10名中3名がウレタンフォームマットレス、残り7名がエアマットレスを装備していた (表2)。

表1 健常成人

健常成人	年齢	性別	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI	寝具
1	25	男	166	88	31.9	標準マットレス
2	20	男	170	58	20.1	標準マットレス
3	27	男	159	52	20.6	標準マットレス
4	31	男	170	71	24.6	標準マットレス
5	28	男	169	88	30.8	標準マットレス

表2 患者背景

症例	年齢	性別	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI	主病名	寝具
1	73	男	162	51.5	19.6	慢性胆嚢炎術後	エアマット
2	85	女	143	40.4	19.7	脳梗塞	エアマット
3	81	男	145	30.0	14.2	不明熱	ウレタンフォーム
4	70	女	160	46.7	18.2	脳膿瘍	ウレタンフォーム
5	89	女	150	47.1	20.9	多発性ラクナ	ウレタンフォーム
6	73	男	156	50.0	20.5	高血圧性脳出血	エアマット
7	86	女	141	35.6	17.9	右大腿骨頸上骨折	エアマット
8	65	男	165	43.8	16.0	ウェルニッケ脳症	エアマット
9	83	女	150	42.7	18.9	多発性脳出血	エアマット
10	83	男	160	59.5	23.2	多発性褥瘡	エアマット

## 方 法

### 1. iマット作成

ベッド用パッドに、30cm 間隔で5カ所に38mm 幅PPバンド® ((有)マグモレー) をループ状に取り付けた。患者の体型に応じて、5カ所のループから4カ所を選んで、ワンタッチバックルを付けた70cm 長の30mm 幅PPバンド®を左右対称に、4本ずつ通した(図1)。

### 2. iマット装着

右30度側臥位をとる際、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、ベルトをかける位置や長さを調節した(図2)。この結果、左半身は30度浮いた状態で固定できた(図3)。左30度側臥位をとる際は左右逆の操作をおこなった。

### 3. 既存のナーセントパット®による体位変換

高密度ポリウレタン製のナーセントパット® (アイソネックス(株)) 小ピース2個を背部に差し込んで30度側臥位をとった(図4)。

### 4. 体圧測定

簡易体圧測定器プレディア® (モルテン社) を使用し、



図2 : iマット装着

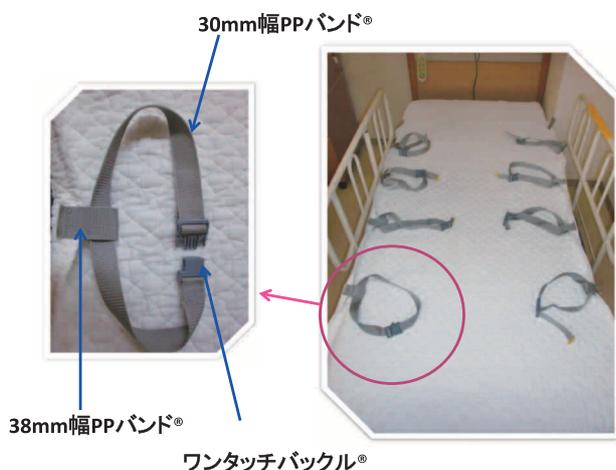


図1 : iマット作成



図3 : iマットによる30度側臥位



図4：既存のナーセントパット®による体位変換

仰臥位時、側臥位時の骨突出部（仙骨部、後頭部、大転子部、肩峰部、腸骨部）にかかる体圧値（mmHg）を測定した（図5）。iマット装着時（i群）およびナーセントパット®使用時（N群）における各部位の体圧値を比較した。1部位につき3回測定し、分析には平均値を用いた。2群間の比較は、StatView-J5.0を用いてPaired t検定をおこない、有意水準を5%とした。

5. 倫理的配慮

褥瘡委員会で承諾を得た。協力者へは、研究の目的・意義・方法、参加・中断の自由、体圧測定、プライバシーの保護およびデータの匿名性と保管について明記した文書を配布し、承諾を得た。疾患上、意思の疎通が難しい患者には、文書により家族（代諾者）から承諾を得た。



図5：プレディア®による体圧測定

結 果

1. 健常成人

仰臥位時、仙骨部圧力は $37.3 \pm 20.6 \text{ mmHg}$ で、側臥位ではi群/N群： $1.0 \pm 1.1 \text{ mmHg} / 11.1 \pm 10.7 \text{ mmHg}$  ( $p=0.0793$ )、後頭部圧力は仰臥位時 $56.3 \pm 17.5 \text{ mmHg}$ で、

側臥位では $13.6 \pm 10.5 \text{ mmHg} / 23.8 \pm 17.5 \text{ mmHg}$  ( $p=0.1688$ )だった。一方、向けた側の大転子部は $29.6 \pm 24.3 / 32.3 \pm 20.1$  ( $p=0.7433$ )、肩峰部は $11.3 \pm 11.0 \text{ mmHg} / 12.5 \pm 10.7 \text{ mmHg}$  ( $p=0.5083$ ) および腸骨部は $14.4 \pm 15.7 \text{ mmHg} / 12.1 \pm 11.4 \text{ mmHg}$  ( $p=0.3148$ ) だった（表3）。iマット装着時、仙骨部、後頭部、大転子部、肩峰部および腸骨部圧力すべてにおいて、i群、N群とも有意な差はなかった。

2. 入院患者

仰臥位時、仙骨部圧力は $40.5 \pm 11.8 \text{ mmHg}$ で、側臥位ではi群/N群： $3.2 \pm 3.1 \text{ mmHg} / 15.3 \pm 8.9 \text{ mmHg}$  ( $p=0.0011$ ) だった（図6）。iマット装着時、仙骨部はナーセントパット®使用時に比べ、有意に除圧できていた。また、仰臥位時、後頭部圧力は $33.5 \pm 11.2 \text{ mmHg}$ で、側臥位では $2.2 \pm 1.6 \text{ mmHg} / 15.1 \pm 14.2 \text{ mmHg}$  ( $p=0.0159$ ) だった（図7）。iマット装着時、後頭部もナーセントパット®使用時に比べ、有意に除圧できていた。一方、向けた側の大転子部は $48.3 \pm 29.2 / 41.2 \pm 18.6$  ( $p=0.3515$ )（図8）、肩峰部は $14.3 \pm 7.7 \text{ mmHg} / 15.1 \pm 10.0 \text{ mmHg}$  ( $p=0.7417$ ) だった（図9）。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 $18.7 \pm$

表3 健常成人圧力

	仙骨部	後頭部	大転子部	肩峰部	腸骨部
仰臥位	$37.3 \pm 20.6$	$56.3 \pm 17.5$	0	0	0
側臥位 N	$11.1 \pm 10.7$	$23.8 \pm 17.5$	$32.3 \pm 20.1$	$12.5 \pm 10.7$	$12.1 \pm 11.4$
側臥位 i	$1.0 \pm 1.1$	$13.6 \pm 10.5$	$29.6 \pm 24.3$	$11.3 \pm 11.0$	$14.4 \pm 15.7$

Mean±SD (mmHg)

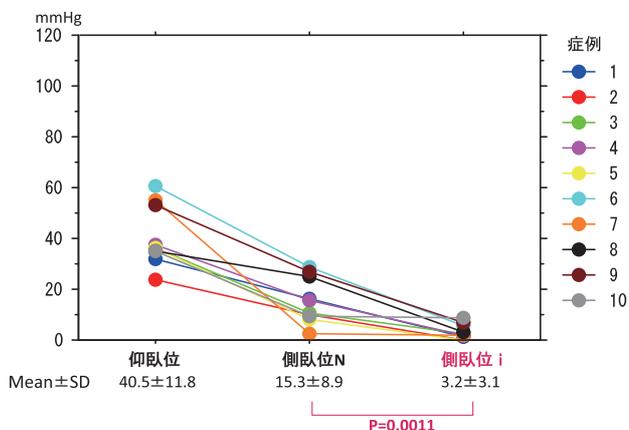


図6：仙骨部圧力

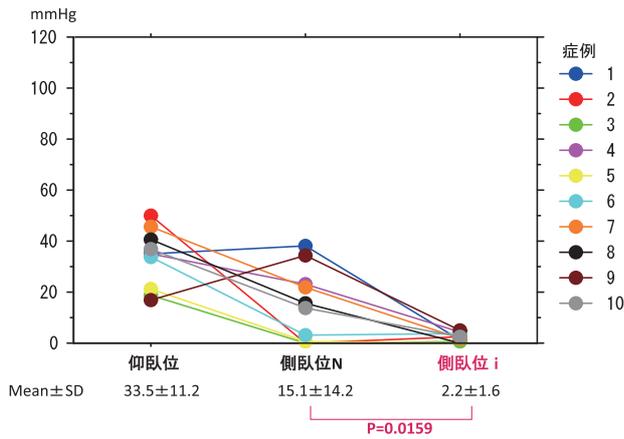


図7：後頭部圧力

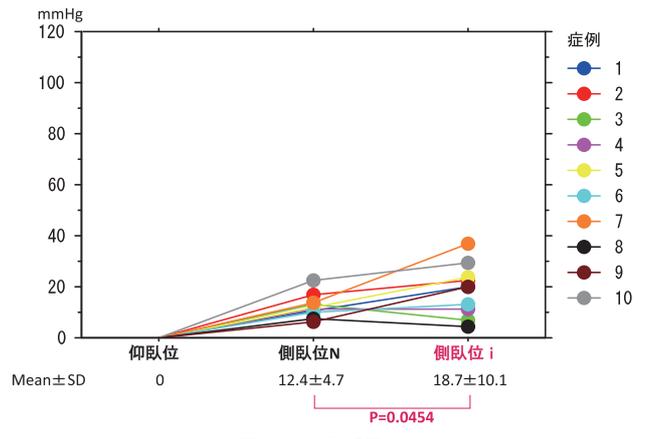


図10：腸骨部圧力

考 察

臨床において広く用いられている褥瘡予防ケアは、仰臥位と30度側臥位の2時間ごとの体位変換である<sup>1,2)</sup>。30度側臥位の利点は、仙骨部、後腸骨稜、大転子部の圧を殿筋で広く支えて分散させることである。30度側臥位を保つための体位変換用器具は多々あるが、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タイプである。ナーセントパット®は高密度ポリウレタン製のクッションであり、30度側臥位をとる際、汎用されている。当院でもナーセントパット®を用いて体位変換をおこなってきた。しかし、患者の体動によりクッションがずれて側臥位が保てなかったり、骨突出部にあたりかえって褥瘡が発生したりすることさえあった。今回、試作したiマットは、ベッドと身体の上にクッションを差し込むのではなく、持ち上げて浮かせるという全く新しい発想にもとづいたものである。入院患者にiマットを使用することにより、褥瘡の最もしやすい仙骨部の圧を30度側臥位において、ナーセントパット®使用時に比べ有意に3.2±3.1mmHgまで下げることが成功した。しかし、健常成人の場合、仙骨部の除圧効果において、両者に有意差はなかった。健常成人は殿筋が発達しているため仰臥位では仙骨部が浮いた状態となる。標準マット装備にも関わらず、仰臥位時仙骨部圧力は37.3±20.6mmHgで、体圧分散寝具を使用していた入院患者(40.5±11.8mmHg)に比べ低かった。30度側臥位においても、被験者自身の殿筋による除圧効果が高いことが推測され、このことが有意差が出なかった原因ではないかと考えられる。一方、側臥位の際、向けた側

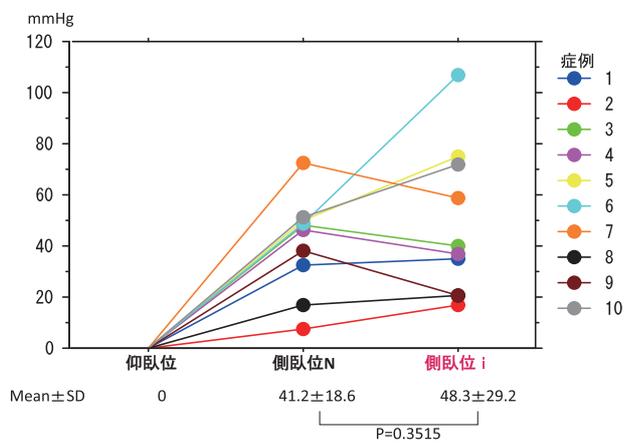


図8：大転子部圧力

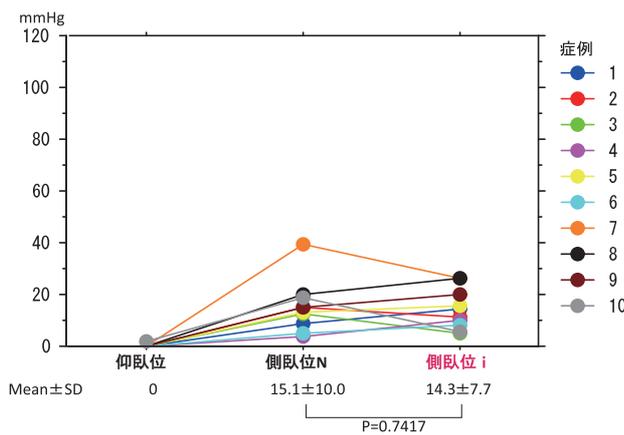


図9：肩峰部圧力

10.1mmHg/12.4±4.7mmHg (p=0.0454) で、i群がN群に比べ有意に高圧だった(図10)。

の大転子や肩峰部，腸骨部に高圧部位が移動するので，これらの部位の褥瘡発生に注意が必要となってくる。iマット使用時の側臥位において，大転子や肩峰部は高圧とはなっていたが，ナーセントパット®と比べ，健康成人および入院患者のいずれにおいても有意差はなかった。ただし，入院患者において側臥位時の腸骨部圧力は $18.7 \pm 10.1 \text{ mmHg}$ と，ナーセントパット®に比べiマット使用時が有意に高い圧を示していた。この圧は除圧の基準とされる $32 \text{ mmHg}$ 以下<sup>1,3)</sup>ではあったが，iマット使用時，腸骨部の褥瘡発生に若干の注意が必要と思われた。

30度側臥位は患者の殿筋で身体を支える体位である。寝たきり高齢者は，栄養状態の低下と廃用性萎縮に伴い殿筋が乏しく骨突出が著明であることが多い。このような病的骨突出を有する高齢者は，30度側臥位では仙骨部の体圧分散が難しいとされている<sup>4)</sup>。そのため，仰臥位もしくは90度側臥位が有効であるとした意見もある<sup>5)</sup>。また，急性期病院における高齢者を対象としたランダム化比較試験<sup>6)</sup>によると30度側臥位，90度側臥位，仰臥位の比較において，褥瘡発生率に有意差はなく，また，30度側臥位について不満を訴えた者が8割以上いたとされている。褥瘡予防管理ガイドライン（第3版）においても，30度ルールにこだわることなく，対象の体型や好みに応じた側臥位を選択すべきであるとしている<sup>7)</sup>。iマットはベルトの長さを調節することにより，側臥位の角度を自由に調整できるため，患者にとって最も安楽で除圧が図れる角度をとれるメリットもあるといえる。

看護師および介護職員からみたiマットの評価であるが，長所としては，1) ナーセントパット®に比べ，体全体を側臥位に保ちやすい，2) 丸ごと洗濯できるので清潔を保つことができる，3) 体を包み込むので暖かい，短所として1) 患者への拘束感が強い，2) ベルトの当たる部分がきつく感じる，3) 体位変換時にベルトの位置や長さの調節が要るので少し手間がかかる，等の意見があった。iマットの使用にあたっては，ベルトの当たる部位や側臥位をとった側の骨突出部，特に腸骨部に褥瘡が発生することがないかどうか注意深い観察が必要である。もちろん従来どおり，身体同士の圧迫を避け，安楽を保つため，膝関節，肘関節等への適宜クッション挿入も要する。また，介護を簡便にするために，ベルトの長さ調節にも改良を要すると考えられた。iマット作成

にかかる費用は，今回自主製作したため材料費のみ計5,416円で，一方ナーセントパット®小ピース2個は12,600円と高価だった（表4）。

表4 費用

iマット		ナーセントパット®	
ベッドパッド	3,000円	2個1組	12,600円
PPバンド®	992円		
ワンタッチバックル	1,424円		
計	5,416円	計	12,600円

## 結 語

今回，簡易体圧測定器による体圧値測定より，日常生活自立度C2ランクの入院患者においてiマットは従来のナーセントパット®を用いた体位変換法に比べ，仙骨，後頭部の除圧に有効であった。今後，iマットを臨床応用するにあたっては，実際に褥瘡発生率が低下するかどうかや仙骨，後頭部の褥瘡の早期治癒に寄与するかどうか等について検討を要すると思われる。また，ベルトの当たる部位や側臥位をとった側の骨突出部，特に腸骨部に褥瘡が発生することがないかどうか注意深い観察が必要である。

## 利益相反 あり

iマット作成に使用したベッド用パッドは株式会社トーカイから提供を受けた。

## 文 献

- 1) Bryant, R. A.: Acute and Chronic Wounds. *In* : Nursing management, Mosby Year Book, St. Louis, 1992, pp. 127-139
- 2) 真田弘美：褥瘡の予防・治療指針査定のための研究報告書（厚生省老人福祉局老人保健課監修），褥瘡の予防・治療ガイドライン，照林社，東京，1998，pp. 12-24
- 3) Reuler, J.B., Cooney, T. G.: The Pressure sore; Pathophysiology and principles of management. *Ann. Intern. Med.*, 94(45) : 661-666, 1981

- 4) 大浦武彦：褥瘡治療 Update—リハビリテーションとの関係—。リハビリテーション医学, 42 : 862-868, 2005
- 5) 田中マキ子：褥瘡予防とポジショニングの実際 ポジショニングの基本 ベッド上。ナーシング, 28 (9) : 17-24, 2008
- 6) Young, T. : The 30 degree tilt position vs the 90 degree lateral and supine position in reducing the incidence of non-blanching erythema in a hospital inpatient population : a randomized controlled trial. J. Tissue Viability, 14 (3) : 88-96, 2004
- 7) 日本褥瘡学会学術教育委員会ガイドライン改訂委員会：褥瘡予防・管理ガイドライン（第3版）。褥瘡会誌, 14 (2) : 165-226, 2012

### *Experimental manufacture of a mat for changing the position based on the idea of a “Columbus’ egg”*

*Keiko Yagi<sup>1)</sup>, Kumiko Hirose<sup>1)</sup>, Tetsuro Soga<sup>2)</sup>, Michiko Tezuka<sup>2)</sup>, Akitsugu Tezuka<sup>2)</sup>, Tetsuya Yuasa<sup>2)</sup>, Hiromitsu Satoh<sup>2)</sup>, Masamitsu Endo<sup>3)</sup>, and Tokai Sangyo Co., Ltd.*

<sup>1)</sup>Medical Corporation Yusei-kai, Tezuka Hospital Study Committee on Bedsore, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Tezuka Hospital, Tokushima, Japan

<sup>3)</sup>Department of Pharmacy, Tezuka Hospital, Tokushima, Japan

#### SUMMARY

We report on a new mat experimentally developed by us for changing the position of the body (named i-mat), based on an idea of a floating body. [Method] At first, 4, approximately 70 cm long, belts were attached to both the right and left side of the pad for tying to the beds. For a lateral position with a 30-degree tilt to the right side, the belt attached on the left side is fixed to the right bed fence and the length of the belt is adjusted so that the patient’s position becomes lateral with a 30-degree tilt. The body pressure levels (mmHg) at sites of bone were measured after position changes by using a simple body pressure-measuring device (PREDIA<sup>®</sup>) in 10 patients with an independence degree of daily living rating of C2 (group i) in whom the i-mat was used, and compared with the levels measured after position changes in patients where a mat made of urethane (Nasentpat<sup>®</sup>) was used (group N). [Results] The pressure levels in the sacral region and occipital region could be significantly lowered in group i as compared with that in group N. We also measured and compared the pressures at the major trochanter, acromion, and iliac regions, because the high-pressure loaded region shifted to these regions on the side facing the bed in the lateral position. No significant differences in the pressure levels at the major trochanter and acromion were found between the i and N groups. The pressure level in the iliac region in the i group was significantly higher than that in the N group. [Conclusion] Use of this experimentally produced i-mat can significantly lower the pressure load at the sacral and occipital regions when the patient is placed in the lateral position of either side with a 30-degree tilt, as compared to that of Nasentpat<sup>®</sup>. But it appears that caution should be exercised to prevent the occurrence of bedsores in the iliac region.

Key words : prevention of pressure ulcer, the 30 degrees laterally inclined position, body pressure distribution

原 著 (第9回若手奨励賞受賞論文)

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<sup>1)</sup>, 谷口達哉<sup>2)</sup>, 宮本佳彦<sup>2)</sup>, 田中宏典<sup>2)</sup>, 田中貴大<sup>2)</sup>,  
高場 梓<sup>2)</sup>, 友成 哲<sup>2)</sup>, 原田利枝<sup>2)</sup>, 佐藤桃子<sup>2)</sup>, 三宮勝隆<sup>2)</sup>,  
生島仁史<sup>3)</sup>, 玉木克佳<sup>4)</sup>, 高山哲治<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup>同 消化器内科

<sup>3)</sup>同 放射線科

<sup>4)</sup>医療法人燈来会大久保病院

(平成25年7月17日受付) (平成25年7月19日受理)

背 景

肝細胞癌における門脈浸潤は最も予後不良な因子である<sup>1)</sup>。門脈浸潤を有する切除不能肝細胞癌に対して、動注化学療法、分子標的薬などの有効性が報告されているが<sup>2)</sup>、その効果は必ずしも十分ではない。近年門脈浸潤を有する切除不能肝細胞癌に対して放射線療法が有効であることが報告されており<sup>3)</sup>、また他癌腫において抗癌剤と放射線療法を併用することにより増感作用を有することが知られている。しかし、肝細胞癌において5-FU/Peg-IFN- $\alpha$ 2a (FAIT) 及び、ミリプラチン (MPT) を用いた肝動注化学療法と放射線治療との併用の有効性に関する報告はない。

そこで本研究では、肝細胞癌門脈浸潤 (Vp3/Vp4) 症例に対する FAIT 及び MPT を用いた放射線併用動注化学療法の有効性と安全性について検討した。

対象と方法

2010年1月から2012年7月までに徳島大学病院消化器内科にて、高度門脈浸潤 (Vp3/Vp4) を伴う切除不能肝細胞癌患者に対し、放射線併用動注化学療法を施行した12例を対象とした。

平均年齢は69 (± 8) 歳、性別は男性10例、女性2例であった。背景肝はB型肝炎3例、C型肝炎6例、アルコール性2例、その他1例であった。肝予備能はChild-Pugh A : 11例、Child-Pugh B : 1例であった。門脈腫瘍栓の進展度はVp3 : 8例、Vp4 : 4例であった。肝外転移は6例に認めた。また過去にHCCの治療歴のある患者は7例、初回治療は5例であった (Table 1)。

治療前にVp因子の診断を正確に行うため、全例に血管造影下CTを行った。併用した動注化学療法はFAIT療法が8例、MPT動注療法が4例であった。FAIT療法群では肝動脈にリザーバーを留置した後、5-FUを5日間かけて2500mg持続投与を行い、day 1から1週間ごとにPeg-IFN- $\alpha$ 2a (90 $\mu$ g) 皮下注を行った。この投与期間中に放射線を30-50Gy照射した。MPT療法群で

Table 1 患者背景

平均年齢	69 ± 8		
性別	男性 : 10	女性 : 2	
背景肝	HBV : 3	HCV : 6	アルコール : 2 その他 : 1
肝予備能	Child-Pugh A : 11		Child-Pugh B : 1
門脈浸潤	Vp3 : 8	Vp4 : 4	
肝外転移	あり : 6	なし : 6	
動注化学療法	5FU/IFN : 8	MPT : 4	
平均治療回数	3クール (2 ~ 8クール)		
放射線量	30Gy : 4	40Gy : 1	50Gy : 7
前治療歴	あり : 7	なし : 5	

はMPTとリピオドールを懸濁した後、肝動注を行い、場合によっては塞栓を行った。肝障害が回復した後、放射線を30-50Gy照射した。平均治療回数は3クール(2-8クール)であった(Fig 1)。

放射線療法は血管造影下CTで得られたデータを元に3次元原体照射で行った。照射方法は肝臓の容積やリスク臓器との位置関係に応じて、直交2門照射や多門照射を行った(Fig 2)。放射線の総線量は30-50Gyであり、FAIT療法群では平均41.3Gy、MPT療法群では平均45.0Gyであった。

治療効果判定はmRECISTに基づいて行い、生存率についてはKaplan-Meier法を用いて評価した。

有害事象はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0に従って評価した。

結 果

門脈腫瘍栓に対する治療効果はCR：2例，PR：6例，SD：2例，PD：2例であった。局所奏効率はFAIT群では62.5%，MPT群では75.0%，全体で66.7%であった。CR2例は共にFAIT療法群であった。

肝内腫瘍全体に対する治療効果はCR：1例，PR：5例，SD：4例，PD：2例であった。奏効率はFAIT療法群では50.0%，MPT療法群では50.0%，全体で50.0%であった(Table 2)。

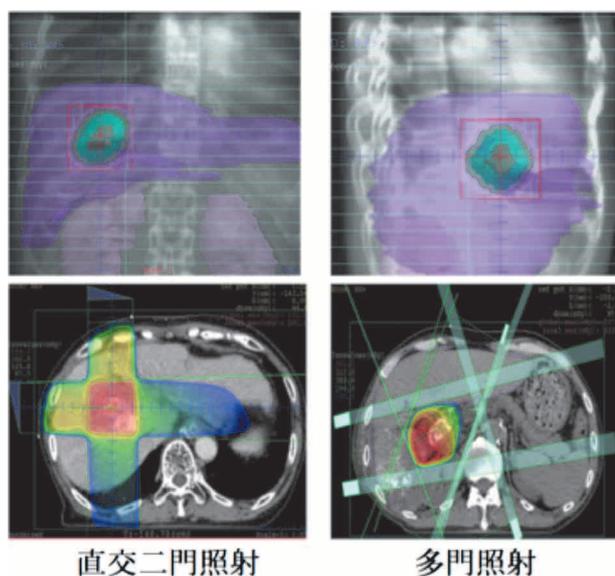


Fig 2 代表的な照射方法

生存期間中央値は273日であり、FAIT療法群では262日、MPT療法群では273日であった。

有害事象としてはGrade 3の骨髄抑制を2例に認めたが、治療を中止した症例はなかった。

考 察

門脈腫瘍塞栓を伴う進行肝細胞癌は極めて予後が悪く、門脈血流遮断による肝不全の進行や門脈圧亢進による消化管出血により、無治療であれば中央生存期間は2.7カ

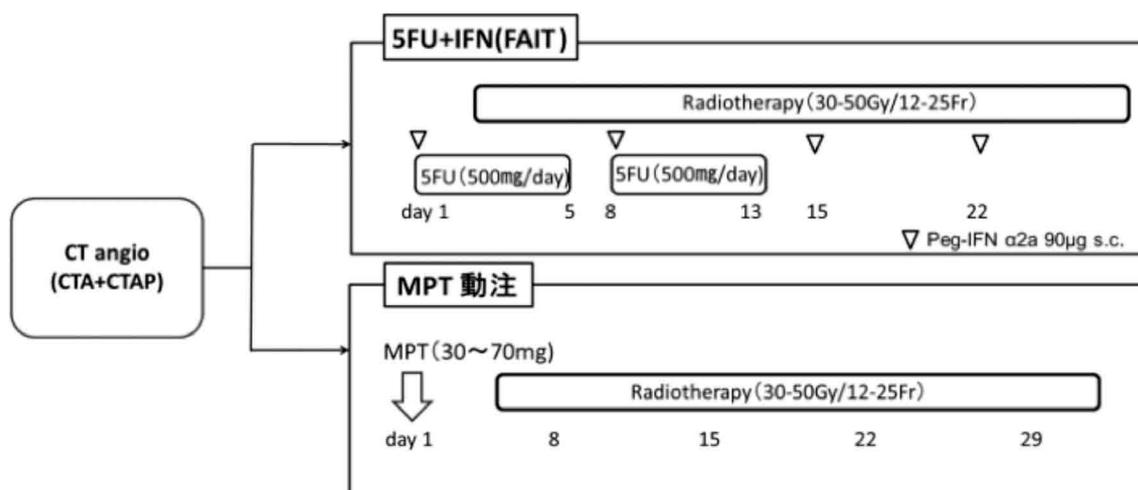


Fig 1 治療プロトコル

Table 2 放射線併用動注化学療法の治療効果, 治療後の全生存期間

case	age	M/F	Vp	metastasis	chemotherapy	radiotherapy	Response	OS (days)
1	71	M	3	+	5FU/IFN	30Gy/10Fr	PR	330
2	71	M	4	+	5FU/IFN	30Gy/10Fr	PD	90
3	79	F	3	-	MPT	50Gy/25Fr	PR	276
4	78	M	3	-	5FU/IFN	50Gy/25Fr	CR	730
5	60	M	4	-	5FU/IFN	30Gy/10Fr	SD	120
6	74	M	4	-	MPT	30Gy/10Fr	SD	378
7	68	M	3	+	5FU/IFN	50Gy/25Fr	SD	246
8	81	M	3	+	5FU/IFN	50Gy/25Fr	PR	278
9	67	M	3	+	5FU/IFN	40Gy/20Fr	PR	500
10	61	M	3	-	MPT	50Gy/25Fr	PR	270
11	51	M	4	+	5FU/IFN	50Gy/25Fr	PD	60
12	71	F	3	-	MPT	50Gy/25Fr	SD	110

月であるといわれている<sup>2)</sup>。そのような肝細胞癌に対して手術療法は有効であるが、肝予備能の問題や肝内転移などの問題から手術不能となるケースも多い。また一般的には肝動注化学療法が行われるが、門脈腫瘍栓に対しては治療効果が不十分になる場合もある。そのような門脈腫瘍塞栓を伴う肝細胞癌に対しソラフェニブや放射線療法の治療効果が期待されている。

肝細胞癌門脈浸潤例に対する放射線療法及び、放射線併用動注化学療法の過去の報告を Table 3 に示す<sup>3-14)</sup>。治療成績は局所奏効率が33-78.5%, 生存期間中央値が

6.7-13.5ヵ月であった。本研究では奏効率66.7%, 生存期間中央値は9ヵ月と他の報告と比較して遜色ないものであった。

MPTは2010年1月からわが国で販売が開始された脂溶性白金錯体である。親油性であるためリピオドールとの親和性が高く、リピオドールに懸濁して肝動脈内投与することで、腫瘍局所に滞留し、白金成分を徐放する特徴を持つ<sup>15)</sup>。シスプラチンなどの白金製剤は放射線増感作用があることが知られており<sup>16)</sup>、ミリプラチンにも同様の効果が期待される。しかし塞栓療法により腫瘍周囲

Table 3 肝細胞癌門脈浸潤例に対する放射線療法, 放射線併用動注化学療法の効果の過去の報告

Author	Treatment	year	n	CR (%)	PR (%)	response rate (%)	MST (months)
Tazawa <i>et al</i>	RT	2001	24	8	25	33	9.7
Ishikawa <i>et al</i>	RT	2002	20	CR+PR=50		50	5.3
Kim <i>et al</i>	RT+5-FU	2002	19	CR+PR=42.1		42.1	11.6
Yamada <i>et al</i>	RT	2003	19	0	57	57	7
Kim <i>et al</i>	RT	2005	59	6.8	39	45.8	10.7
Nakagawa <i>et al</i>	RT	2005	42	4.8	51.7	61.9	-
Zeng <i>et al</i>	RT+TACE	2005	44	34.1	11.4	45.5	8
Lin <i>et al</i>	RT	2006	43	7.1	71.4	78.5	6.7
Toya <i>et al</i>	RT	2007	38	15.8	28.9	44.7	9.6
You <i>et al</i>	RT+TACE	2007	49	CR+PR=48		48	13.5
Zeng <i>et al</i>	RT	2008	94	17.9	31.1	49	9.7
Koyama <i>et al</i>	RT	2012	6	0	16.7	48	12.4

が低酸素状態になることで、放射線の効果を弱めてしまう可能性もあり、放射線との併用が有用であるかどうかは、今後更なる検討が必要である。

5-FUも同様に放射線の増感効果が知られている薬剤である。本研究で生存期間が500日を超える長期生存例は共にFAIT療法を施行していた。2症例は共に腫瘍栓の消失を認めており、それが転移の抑制や肝予備能の改善につながり、結果的に長い生存期間を得られたと考えられる。

肝機能障害が進行した症例は、治療後にHCCが進行した症例であり、肝予備能がChild-Pugh Bの症例であった。肝障害が化学放射線療法による有害事象であったのか、腫瘍の進行によるものであったのかは判別困難であった。しかし肝予備能が保たれていれば、放射線治療は安全に施行できると考えられた。

これまで肝臓への放射線療法は肝臓そのものの対線容量の低さにより標準的治療とはされてはなかった。しかし3次元照射導入により腫瘍選択的に照射が可能になったことで、門脈腫瘍栓や巨大腫瘍の局所治療で選択されるようになってきた。更に近年定位照射の開発によって、より腫瘍選択的な照射が可能になりつつある。本邦でもそれらを併用した動注化学療法の臨床試験が行われており、今後その有効性が期待される。

## 結 語

門脈浸潤を伴う切除不能肝細胞癌に対して放射線併用動注化学療法は肝予備能が保たれていれば有用かつ安全であると考えられた。

## 文 献

- 1) Poon, R. T., Ng, I. O., Fan, S. T., Lai, E. C., *et al.*: Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: a study of a prospective cohort. *J. Clin. Oncol.*, **19**(12): 3037-3044, 2001
- 2) Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., *et al.*: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, **359**(4): 378-390, 2008
- 3) Tazawa, J., Maeda, M., Sakai, Y., Yamane, M., *et al.*: Radiation therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **16**(6): 660-665, 2001
- 4) Ishikura, S., Ogino, T., Furuse, J., Satake, M., *et al.*: Radiotherapy after transcatheter arterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *J. Clin. Oncol.*, **25**(2): 189-193, 2002
- 5) Kim, J. S., Han, K. H., Lee, D. Y., Seong, J. S., *et al.*: Concurrent chemo-radiation therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Taehan Kan Hakhoe Chi.*, **8**(1): 71-79, 2002
- 6) Yamada, K., Izaki, K., Sugimoto, K., Mayahara, H., *et al.*: Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **57**(1): 113-119, 2003
- 7) Kim, D. Y., Park, W., Lim, D. H., Lee, J. H., *et al.*: Three dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, **103**(11): 2419-2426, 2005
- 8) Nakagawa, K., Yamashita, H., Shiraishi, K., Nakamura, N., *et al.*: Radiation therapy for portal venous invasion by hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, **11**(46): 7237-7241, 2005
- 9) Zeng, Z. C., Fan, J., Tang, Z. Y., Zhou, J., *et al.*: A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombus. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **61**(2): 432-443, 2005
- 10) Lin, C. S., Jen, Y. M., Chiu, S. Y., Hwang, J. M., *et al.*:

- Treatment of portal vein tumor thrombosis of hepatoma patients with either stereotactic radiotherapy or three dimensional conformal radiotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 36(4) : 212-217, 2006
- 11) Toya, R., Murakami, R., Baba, Y., Nishimura, R., *et al.* : Conformal radiation therapy for portal vein tumor thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Radiother. Oncology*, 84(3) : 266-271, 2007
- 12) You, C. R., Jang, J. W., Kang, S. H., Bae, S. H., *et al.* : Efficacy of transarterial chemolipiodolization with or without 3-dimensional conformal radiotherapy for huge HCC with portal vein tumor thrombosis. *Korean J. Hepatol.*, 13(3) : 378-386, 2007
- 13) Zeng, Z. C., Fan, J., Tang, Z. Y., Zhou, J., *et al.* : Prognostic factors for patients with hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein or inferior vena cava tumor thrombi receiving external-beam radiation therapy. *Cancer Science*, 99(12) : 2510-2517, 2008
- 14) Koyama, Y., Hatano, E., Taura, K., Nakamura, K., *et al.* : Radiation therapy for tumor thrombus in the portal vein or inferior vena cava in unresectable hepatocellular carcinoma. *Kanzo*, 53 : 486-493, 2012
- 15) Maeda, M., Uchida, N. A., Sasaki, T. : Liposoluble platinum ( II ) complexes with antitumor activity. *J. Cancer Res.*, 77 : 523-525, 1986
- 16) Komaki, R. : Management of limited small-cell lung cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, 5 : 205-216, 2000

## *Efficacy and safety of concurrent chemotherapy and radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombus*

*Naoto Kobayashi<sup>1)</sup>, Tatsuya Taniguchi<sup>2)</sup>, Yoshihiko Miyamoto<sup>2)</sup>, Hiromichi Tanaka<sup>2)</sup>, Takahiro Tanaka<sup>2)</sup>, Azusa Takaba<sup>2)</sup>, Tetsu Tomonari<sup>2)</sup>, Rie Harada<sup>2)</sup>, Momoko Sato<sup>2)</sup>, Katsutaka Sannomiya<sup>2)</sup>, Hitoshi Ikushima<sup>3)</sup>, Katsuyoshi Tamaki<sup>4)</sup>, and Tetsuji Takayama<sup>2)</sup>*

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

<sup>2)</sup>*Department of Gastroenterology and Oncology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Radiology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>4)</sup>*Okubo Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

**OBJECTIVE :** The purpose of this study is to assess the treatment outcomes and adverse effects of concurrent chemotherapy and radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus.

**METHODS :** Twelve unresectable hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis were treated using concurrent chemotherapy and radiation therapy. Four patients received transcatheter arterial chemoembolization using miriplatin-lipiodol suspension. Eight patients received interferon- $\alpha$  (IFN) and 5-fluorouracil (5-FU) combination therapy. The total radiation dose was 30-50 Gy. The response rate and overall survival and the toxicity were analyzed.

**RESULTS :** Concurrent chemotherapy and radiotherapy was associated with a 50.0% objective response rate for primary tumors (miriplatin-lipiodol : 50.0%, IFN-5FU : 50.0%). And a 66.7% objective response rate for portal vein tumor thrombus (miriplatin-lipiodol : 75.0%, IFN-5FU : 62.5%). The median survival was 273days (miriplatin-lipiodol : 273days, IFN-5FU : 262 days). Myelosuppression was observed in two patients, but no treatment-related deaths were observed.

**CONCLUSIONS :** The present results suggest concurrent chemotherapy and radiotherapy is a practical and safe treatment option in hepatocellular carcinoma patients with extensive portal vein tumor thrombus.

**Key words :** hepatocellular carcinoma, portal vein tumor thrombus, MPT, 5-FU, IFN, radiotherapy

## 症例報告

### 退院を望まない長期入院統合失調症患者に対する地域生活の自信獲得に向けたコンコーダンス・スキルを活用した看護面接の効果

片岡三佳<sup>1)</sup>, 谷岡哲也<sup>2)</sup>, 友竹正人<sup>1)</sup>, 三船和史<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部メンタルヘルス支援学分野

<sup>2)</sup>同 看護管理学分野

<sup>3)</sup>医療法人社団三愛会三船病院精神科

(平成25年4月18日受付) (平成25年5月9日受理)

退院を望まない長期入院統合失調症患者2名に対して、地域生活に対する自信の獲得に向けたコンコーダンス・スキルを活用した看護面接（CS面接）を行い、その効果を検討した。症例A氏は70歳代女性、17歳頃発病、9回目の入院から約30年が経過していた。症例B氏は30歳代男性、22歳頃発病、幻聴・妄想により15回入退院を繰り返し、2年6ヵ月が経過していた。結果、地域生活に対する自己効力感尺度得点が、A氏は150点が160点、B氏は66点が82点に改善した。The Global Assessment of Functioning (GAF) 評定が、A氏は35で介入前後の変化は認めなかったが、介入前のB氏は25であり、6ヵ月後には35に改善した。CS面接は長期入院患者の地域生活に対する自信の獲得に向けて効果があり、長期入院患者の退院への意思を育む時期の精神症状の重症度と機能レベルを悪化させることのない支援方法として有用と考えられた。

#### はじめに

日本の精神保健施策は「入院医療中心から地域生活中心」へと移行している<sup>1)</sup>。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」および「普及啓発の重点的実施」などが改革の基本的方向性として示された。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。しかしながら、いまだ精神科入院患者総数は22.4万人で全入院患者の16.7%を占め、平均入院期間も389日と他疾患と比較して圧倒的に長期間に及んでいる<sup>2)</sup>。

そのような中、「このまま同じ病棟で入院生活を続けたい。退院など望んでいない」と入院生活の継続を希望している長期入院患者が存在する。その背景に、長期入院による地域生活に対する自信の欠如<sup>3)</sup>がある。加えて生活の自立度が高く、精神症状が安定した社会的入院患者の場合、現実検討力の高さゆえに入院生活を送っていた自分自身をありのままにみつめることができるため、現実の社会の厳しさを認識し、かえって退院に対して消極的または拒否的なことが多い<sup>4)</sup>。

長期入院患者にとって、「退院」という言葉は、とりあえずの安住の地である病院から「外へと放り出す」という脅威の言葉となることがある<sup>4)</sup>。したがって、退院支援を行う場合、看護師は患者のもつ退院への不安を十分理解した上で、患者の退院への意思を育むことから慎重に始める必要がある。特に統合失調症の場合、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<sup>5)</sup>。ゆえに、長期入院中の統合失調症患者が退院への意思を継続することは容易ではない。

そこで、患者の個性や主体性に配慮し、患者の価値観やライフスタイルに、医療や福祉のあり方が調和するコンコーダンス (Concordance)<sup>6)</sup>に着目した。日本のコン

コーダンスに関する研究は、多くが服薬支援を中心にした精神科領域での事例研究<sup>7-13)</sup>である。そのため、長期入院中の統合失調症患者が退院への意思を育み、安定した退院への意思を継続するための介入方法を明確にする必要がある。今回、年代も性別も異なる退院を望まない長期入院中の統合失調症患者2名に対して、コンコーダンス・スキル (Concordance Skills) を活用した看護面接 (以後、CS 面接とする) を行ったので、考察を加えて報告する。

## 研究方法

1) コンコーダンス/コンコーダンス・スキルについて  
コンコーダンスとは「調和」を意味する言葉であり、1990年代半ばに、イギリスの保健省と英国王立薬剤師会による服薬対策に関する報告書に始まった。またコンコーダンス・スキルは、2004年にイギリスの Gray らが地域精神看護師を対象に薬物療法についての患者との面接をより効果的なものにするために開発した動機付け面接 (Motivational Interviewing), 認知行動療法 (Cognitive-Behavioral Therapy), コンプライアンス・セラピー (Compliance Therapy) を基礎とした共同的・構造的・実践的なアプローチ法であり、コンコーダンス・スキルは、6つの介入と21のスキルで構成されている<sup>6)</sup>。

### 2) 研究期間

201X年Y月～Y+7ヵ月

### 3) データ収集方法

- (1) CS 面接を実施し、その内容を記録した。CS 面接の妥当性および方向性を CS 面接実施者、CS の研修を受けたケアに関わる看護師、研究者間で検討した。
- (2) (1) の結果から、地域生活に対する自信を獲得するための看護計画を立案・実施し、看護記録に記録する。その後、患者の言動の変化に関する内容を抽出した。
- (3) CS 面接の効果を評価するために、統合失調症者の地域生活に対する自己効力感尺度 (Self-Efficacy for Community Life Scale ; 以後、SECL とする)<sup>14,15)</sup> を使用した。SECL は総合得点 (0～180点) とさらに5下位尺度「日常生活」「治療に関する行動」「対人関係」「症状対処行動」「社会生活」か

らなり、得点が高いほど自信があると評価される。また、機能の全体的評定尺度 (The Global Assessment of Functioning Scale ; 以後、GAF とする)<sup>16)</sup> により、重症度および機能レベルを評価した。点数が低いほど重症と評価される。

### 4) データの分析方法

- (1) CS 面接中の患者の発言を逐語録にし、精読する。
- (2) (1) および看護記録から、地域生活に関する発言や自信に関する内容を抽出し、経時的に整理する。
- (3) SECL の総合得点と下位項目の合計得点および GAF を前後比較する。
- (4) 分析の信頼性・妥当性を高めるために、CS 面接実施者、CS 研修を受けたケアに関わる看護師、精神看護学および質的研究者間において、了解可能かどうかの視点で検討した。

### 5) 倫理的配慮

研究参加者に研究目的・方法・プライバシーと守秘の保証、研究参加は自由意思であり拒否する権利や途中でも辞退できること、拒否したことによって不利益は生じないこと、公表方法、得られた情報は、当該研究以外の目的では使用しないことを口頭と文書で説明し、書面にて同意を得た。また、実施時には患者の心身の状態に配慮し、実施日時および場所は希望に応じた。なお、研究にあたっては、徳島大学病院臨床研究倫理審査の承認(第1201号)を得た。

## 結 果

### 1) 症例 1

A 氏, 70歳代, 女性, 統合失調症。17歳頃に発病し, 9回目の入院から約30年が経過している。20歳代での離院行為により右上肢損傷, 右上肢麻痺はあるが, 日常生活動作 (Activities of Daily Living ; 以後, ADL とする) はほぼ自立している。環境の変化に脆弱で心氣的訴えが目立ち, 病棟内で過ごすことが多い。介入開始時の GAF は35であった。

#### (1) CS 面接の実際

A 氏に対しては, CS 面接を9回実施した結果, A 氏が病棟内で過ごす理由, 外出時の不自由な点を確認することができ, 看護師とともに外出することができ不安の

軽減につながった。以下、A氏のCS面接の経過を4段階に分類して提示する。

なお、本文の〔 〕内はCS面接における介入名を、【 】内はCS面接におけるスキル名を示している。

#### ステップ1：アジェンダの設定

初回面接では、【アジェンダの設定】を用いた。薬に対する思い、現在の治療に対して不満がないこと、不安になれば不眠を訴えることなどが明らかになった。面接後は、不安なことがあれば看護師に話すようになり、表情が明るくなった。今後の課題として、①一人で外出ができない。②右手が不自由であっても退院は可能であるが、本人はそれを望んでいないことが明らかとなり、病院外の世界に興味・関心を持ってもらうように面接を進めることとした。

#### ステップ2：生活の振り返り

4回の面接では生活の振り返りを行い、時系列でA氏の生活歴を表した。そのことで、家族との関わり、仕事、入院歴の詳細と社会生活に関心があることが明らかになった。【反映的傾聴 Reflective listening】を用いて、右手の怪我の理由や仕事をしていた頃の楽しい思い出、恋愛、実家の話を尋ねた。面接中、「怖い」という発言が頻回にあり、右手が不自由なために社会生活が怖いという意味であることが明らかになった。また、3回目の面接時に、楽しい思い出を尋ねられた時に、「そんなに楽しい思い出はない」という発言があった。「そんなに」ということは、少しは楽しいことがあった可能性があると考え、【ミラクル・クエスチョン（創造の問いかけ）】を活用し、「心身ともに健康体なら何をしていますか」と尋ねた。その結果、「普通に結婚して家庭もっているやろなあ」と返答があり、社会生活への興味・関心のあることが明らかになった。

#### ステップ3：不安の表出

2回の面接では不安の表出に向けて、単独外出ができ

なくなった理由、単独外出のメリット・デメリットを白紙に書きながらA氏とともに確認した。【支持と承認】を用いたことで、片手では金銭の出し入れがスムーズではないこと、交通機関の利用がよく分からないこと、荷物が多いと持つことができないことなど、単独外出への不安を具体的に把握できた。今まで拒否をしていた看護師同伴の外出に対して、「外出してみたい」と発言内容に変化がみられた。

#### ステップ4：単独外出への自信

2回の面接では、単独外出への自信に向けて、【コーポレーション】を用いて協働して計画を立て、看護師同伴によるショッピングセンターへの外出を実施した。今まで不安に思っていたことに対して自分なりの解決方法を見つけ出し、そのことが喜びや満足につながっていた。外出後の面接では、「安く買えて良かった。お好み焼きを食べ、青のりをかけ忘れたけどおいしかった」と笑いながら話すとともに、「一人で外出するのも良いかなあ」と発言が聞かれた。

#### (2) CSの効果

A氏のCS面接前後のSECLは表1の通りで、概ね介入後に得点が改善していた。また介入開始時のGAFは35であり、6ヵ月後も同得点であり変化は認めなかった(表2)。

#### 2) 症例2

B氏、30歳代、男性、統合失調症。22歳頃に発病、幻聴・妄想、女性を襲うのではないかとこの強迫観念により15回入院を繰り返し、2年6ヵ月が経過している。幻聴は軽減したが、強迫観念、不安や焦燥感、感情鈍麻、動作緩慢が今回の入院から目立ち、自室内で過ごすことが多い。介入開始時のGAFは25であった。

#### (1) CS面接の実際

B氏には長時間のCS面接は負担になると考え、短時

表1. CS面接介入前後のSECL得点の変化

		総合得点	日常生活	治療に関する行動	症状対処行動	社会生活	対人関係
症例1 (A氏)	介入前⇒後	150→160	46→47	35→37	34→38	17→20	18→18
症例2 (B氏)	介入前⇒後	66→82	24→21	14→16	17→23	2→12	9→10

SECL: Self-Efficacy for Community Life Scale

表2. CS面接介入前後のGAF評価得点の変化

		得点	重症度	機能レベル
症例1 (A氏)	介入前	35	現実検討かコミュニケーションに いくらかの欠陥がある状態	仕事や学校、家族関係、判断、思 考または気分など多くの面での重 大な欠陥がある状態
	介入後	35		
変化なし				
症例2 (B氏)	介入前	25	行動は妄想や幻覚に相当影響され ている。または、意思伝達か判断 に粗大な欠陥がある状態	ほとんどすべての面で機能するこ とができない状態
	介入後	35 改善		

GAF: The Global Assessment of Functioning-GAF Scale

間で回数を増やす面接スタイルとした。その結果、1回につき10～15分程度、「服薬について」「趣味について」「自分自身の精神状態について」「将来について」の内容で2回に分けてCS面接を行った。その結果、看護師同伴での外出ができ、B氏の会話に頻回に聞かれていた「無理」という発言が少なくなった。B氏のCS面接の経過、具体例を表3に示す。

#### (2) CS面接を活用した看護ケアの立案・実施

CS面接からカンファレンスを行いB氏にとって必要な看護ケアについて検討した。その結果、地域に関心を持つことを目標に、行動面への拡大に向けて「金銭の自己管理と院外外出が多くなること」が計画された。金銭の自己管理は、病棟管理から3日分の自己管理を経て1週間分の自己管理ができた。行動面は、看護師同伴による院内での買い物から、院外外出を2回行うことができ、本人の希望により電器店、書店、スーパーでの買い物を行うことができた。

#### (3) CSの効果

B氏のCS面接前後のSECLは表1の通りで、概ね介入後に上昇し、特に「社会生活」の上昇が高くみられていた。介入開始時のGAFは25であり、6ヵ月後は35に上昇していた(表2)。

## 考 察

### 症例におけるコンコーダンス・スキルを活用した看護面接の効果

今回、年代も性別も異なるが退院を望まない長期入院

中の統合失調症患者2名に対して、地域生活に対する自信の獲得に向けて、CS面接を行った。

A氏は10歳代の発病から入退院を繰り返し9回目の最終入院より30年以上が経過している。また、B氏は30歳代でありながら20歳代より10数回の入退院を繰り返し最終入院より3年目を迎えた。それぞれ経緯は異なるものの、退院を望まない患者として看護師から認知されている長期入院患者であった。そのような患者に対し、CS面接を行うことにより患者の思いをより深く知ることができ、それによって患者のペースに応じた目標を達成できた。

A氏の場合、ADLはほぼ自立していると判断していた看護師には、患者が抱えている不安の大きさ、具体的に困っていることに気づくことができなかった。CS面接を行い、A氏が表現できる場を提供し、面接内容を紙面上に示し、面接開始時にはテーマを決めて焦点を絞る【アジェンダの設定】を行い、確認しながら面接を進めたことで、A氏の考えや事実の明確化ができた。そのことで、安心感が得られ、不安の表出につながり、不安の軽減につながった結果、GAF評定の変化は認めなかったが、SECL得点は150点が160点に改善し地域生活に対する自信を得たと考えられた。

B氏の場合、会話に時間がかかる傾向があり、本人に負担がかからないことを第一に、「退院」が脅威の言葉にならないように慎重にすすめた。1回の面接時間を10～15分に設定し、B氏の状況に応じて面接方法を変更する【柔軟に対応する】や、会話が少ないB氏にとって状況を数字にして表す【スケール・クエスチョン

表3. B氏とのCS面接のテーマと概要, 具体例, 使用した介入とスキル

面接テーマと概要	面接の具体例	用いた [介入] と [スキル]
<p>テーマ：服薬</p> <p>患者自身が取り組む行動に関する重要性や自信・治療に対して生じる信念や懸念についてアセスメントする。</p> <p>B氏にとって服薬への抵抗は殆どなく、服薬することで精神状態が楽になり、落ち着くと返答が得られた。B氏にとって服薬は精神の安定を得たり、変調に対処する手段となっていた。しかし、薬に対する依存傾向や副作用への知識が不足していることが明らかになった。</p>	<p>看護師 「今飲んでいる薬はBさんにあっていますか？ まったくあっていない場合が0%、とてもあっている場合が100%とした場合、何パーセント (%) だと思いますか？ %でお答え下さい」</p> <p>B氏 「(考え込むように)「昼から長いから、もう1つ欲しいと思う。60%くらい。もう1つ増やしたらいいと思う。15時に飲んだら100%になる」</p> <p>看護師 「薬に対して心配なことはありますか？」</p> <p>B氏 「全くない」</p> <p>看護師 「薬はずっと飲み続けたいと思いますか？」</p> <p>B氏 「楽になるから。今は止めようと思わない」</p> <p>看護師 「薬を飲むとどうですか？」</p> <p>B氏 「落ち着く」</p> <p>看護師 「その割合を%で表すとどのくらいですか？」</p> <p>B氏 「80%落ち着く」</p>	<p>【コンコーダンス・アセスメント】</p> <p>【スケーリング・クエスション】</p>
<p>テーマ：趣味</p> <p>心理的な圧迫感を軽減するために、B氏にとってのメリット・デメリットについて話し合う。</p> <p>B氏の趣味は音楽やゲームで、それらを行うことにより気分転換したり、精神症状への対処方法の1つとなっていた。しかし、その内容や状況においては、逆に症状を助長する面も持ち合わせており、悪い面もB氏自らが列挙することにより、再認識できたのではないかと考えられた。</p>	<p>看護師 「趣味は何ですか」</p> <p>B氏 「音楽とゲーム」</p> <p>看護師 「その趣味の良いところ、悪いところがありますか」</p> <p>B氏 「(考え込む様な表情をして、少し間を開け返答する)「良いところは楽しめる。音楽を聴いたら気分が楽になる。悪いところは、ゲームをしすぎると暴力的になると思う。頭が疲れる。ゲームをしすぎてたまに眠れなくなる」</p> <p>看護師 「楽しみに気分転換ができるんですね」</p> <p>B氏 「うん」</p> <p>看護師 「でも、その内容や長時間することで、気分を害することもあるということですか」</p> <p>B氏 「うん」</p>	<p>【両価性の探求】</p> <p>【矛盾を拡大する】</p> <p>【相手の用いている言葉を使う】</p>
<p>テーマ：精神状態</p> <p>B氏と一緒に否定的な経験をも共有できる関係であることを実感したり経験と感情の関係や時間の経過に伴う因果関係を整理する。</p> <p>入院の経緯に関する質問では、辛い体験から思い出したくないという気持ちが発言や表情からも伺えた。しかし、その気持ちや感情を言葉で表すことはできており、過去を振り返ることで、前向きな返答が得られたのではないかと考えられた。病名については、認識はできているが、詳細については曖昧さが残る。B氏には必要となる情報であると捉え、統合失調症についての学習会の必要性を検討する。精神状態では、スケーリング・クエスションを用い、B氏に状態を数字で表してもらい、B氏の状態を看護スタッフと共有できた。</p>	<p>看護師 「入院して来た時のことを覚えていますか。入院前に女性を襲いそうな感じがすると言ってたそうですが」</p> <p>B氏 「(間をあげ、訝えない表情で)「女性を襲おうとしたことは覚えてない」</p> <p>看護師 「覚えてないですか、思い出したくない？」</p> <p>B氏 「(うつむき表情暗く考え込みながら)「…昔のことは忘れたい。前を向いて進みたい…」</p> <p>看護師 「自分の病名をご存知ですか？」</p> <p>B氏 「統合失調症…。考えがまとまらない病気」</p> <p>看護師 「自分の精神状態はどうですか？」</p> <p>B氏 「落ち着かない、イライラ、強迫観念がある」</p> <p>看護師 「強迫観念ですか。どのような？」</p> <p>B氏 「人を傷つけたいかん」</p> <p>看護師 「精神状態を%で表すとどの位になりますか？」</p> <p>B氏 「今日は50%…、良いときは70%、悪いとき30%かな」</p> <p>看護師 「100%のときはありますか」</p> <p>B氏 「部屋にいるときは100%」</p> <p>看護師 「部屋にいるときは100%なんですね」</p>	<p>【振り返り】</p> <p>【抵抗を最小限にとどめる】</p> <p>【柔軟に対応する】</p> <p>【スケーリング・クエスション】</p> <p>【相手の用いている言葉を使う】</p>
<p>テーマ：将来</p> <p>B氏の希望や夢、ライフスタイルについて話し合う。</p> <p>将来の質問に対するB氏の返答により、退院は考えているが、退院後の社会生活までは考えることができていないと感じた。しかし、運転免許取得の質問では、現実的な考えもできることが伺えた。友人関係では、現在は親しい友人はいないが、B氏の友人像の発言から、不安定ではあるが対人交流や友人は欲しいと思っているようだった。このことから、B氏は社会に対する関心が低く、もっと社会に目を向けることが必要と推察された。</p>	<p>看護師 「退院についてどうですか」</p> <p>B氏 「退院はしたい」</p> <p>看護師 「退院後に何がしたいですか」</p> <p>B氏 「家で音楽が聴きたい…。ステーキも食べたい」</p> <p>看護師 「何か夢はありますか」</p> <p>B氏 「夢はない…」</p> <p>看護師 「以前、車の免許をまた取りたい (失効したため) と言っていましたか？」</p> <p>B氏 「うん、免許は取りたいけど、親がいかに言うやろ」&lt;中略&gt;</p> <p>看護師 「現在、友達はいますか」</p> <p>B氏 「〇〇病棟の時はおった。今は交流ない」</p> <p>看護師 「どんな人が好きですか」</p> <p>B氏 「いろいろ話してくれる人がええ」</p> <p>看護師 「退院後にディケアなどの活動に参加するとみんなと話す機会もできますよ」</p> <p>B氏 「したくない…」</p>	<p>【先を見据える】</p> <p>【柔軟に対応する】</p>

【得点化の問いかけ】は表出しやすく、スタッフにとっても客観的に把握することができ、具体的な支援につなげることができた。将来についてB氏は「退院は無理」と発言していたが、看護師同伴での外出ができた頃から「無理」という発言が少なくなり、B氏の考え方が前向きに変化したと考えられた。その結果、GAFは介入時25が6ヵ月後には35、SECL得点は66点が82点に改善した。つまり、行動は妄想や幻覚に相当影響され、意思伝達に欠陥があり、時々、ひどく不適切にふるまう状況から現実検討やコミュニケーションにいくらかの欠陥がある状態に改善し、機能レベルも一日中自室にいる状態からの行動の拡大がみられるように改善した。

#### 長期入院統合失調症患者の地域生活の自信獲得に向けたCS面接の有用性

長期入院患者の場合、患者の退院の意思を育むこと自体に多くの時間と細やかなケアが必要とされることが多く、患者の退院への意思が十分言語化されていない段階から、看護チームによる意図的な働きかけが必要である<sup>4)</sup>。両氏ともCS面接の介入効果を評価するSECLの得点が概ね増加し、GAFにおいてはB氏が改善したことから、CS面接による介入が長期入院中の統合失調症患者の退院の意思を育むことに有用であったと考えられた。また両氏とも、看護師の同伴による外出さえも6ヵ月余りを要した。これは本症例の場合、本人も家族も退院を望んでおらず、先に述べたように、「退院」が脅威になることを避けるために慎重に実施した結果であり、このような患者のペースを大事にした根気強い関わりが必要と考えられる。

特に退院を望まない長期入院統合失調症患者の退院への意思を育む時期での介入方法として、支援に携わる看護師自身の患者の可能性と主体性を尊重する信念と観察力が重要になる。そのためには、柔軟に対応しつつも、共同的・構造的・実践的なアプローチであるCS面接は有用であると思われる。長期入院患者は、退院への意志や希望を心の中に秘めていても自ら表明することは少なく、まして退院を望まない長期入院統合失調症患者の場合、これまで退院のための諸条件の不備や退院支援の不十分さにより、患者は唯一の現実的な対処として「あきらめ」を選択せざるをえなかったという事実<sup>4)</sup>がある。言語化できない患者の気持ちを、【ミラクル・クエス

ション（創造の問いかけ）】や【スケーリング・クエスション（得点化の問いかけ）】【反映的傾聴 Reflective listening】などのスキルを活用して気持ちを察し、言語化を促すとともに、心理的抵抗感がある可能性も考えられるため【柔軟に対応する】や【支持と承認】などのコンコダンス・スキルを活用して心理的抵抗感を低くするなど、21のスキルを活用した看護面接は有用であると考ええる。

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る<sup>17)</sup>が、認知・思考障害を持ちやすい精神障害者にとって、看護者が「説明」「傾聴」を提供していたとしても伝わっていない可能性がある。そこで、患者が話を聴いてもらっているという実感、じっくりと感情を表出できる場の保証を得るためにも、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看護面接と、言語化を促したり、そのための心理的抵抗を低くするための専門的なスキルとして、コンコダンス・スキルが有用と考えられた。

しかし、B氏の場合はSECLのなかの「日常生活」項目が介入後に低下した。このことは、介入前には退院後の生活についてイメージができていなかったことによる影響があると思われた。今後は介入後のSECL値を参考にして、地域生活に対する自信がない部分はどこなのかを参考にして、患者のペースを考慮しつつ、継続した介入が必要と考えられた。

長期入院患者の地域生活に対する自信のなさにはさまざまな要因が関連している。ゆえに、ステップを踏みながら、患者個々に合った課題やプログラムをたてることが重要である。そのためには、共同的で構造化されたCS面接により振り返り、繰り返し面接を行うことで患者の不安が言語化され、自分なりの解決策を見出し、それが成功体験となり、自信の獲得につながっていると考えられた。

#### 本研究の限界と今後の課題

本研究では、退院を望まない発言をする長期入院統合失調症患者の退院への意思を育む時期での介入方法の確立に向けて、CS面接の効果を検討した。対象は2名と少なく、年代も性別も今までに至った背景も異なっていたため、一般化は困難である。また、病棟内で過ごすことが多かった患者が、「外出ができた」という成功体験

により自己効力感が高まり、退院への意思を育む一歩になったと考えられる。しかしながら、退院への道のりは本人の意欲以外にも退院後の生活環境でのさまざまな調整が必要となり、本人の要望に添えない現状があり、両氏とも退院には至っていない。今後も継続したCS面接による介入と継続的な評価が必要である。

## 結 論

長期入院患者の退院への意思を育む時期における介入方法の確立に向けて、退院を望まないと言言をする長期入院統合失調症患者2名に対して、地域生活に対する自信の獲得に向けたCS面接を行い、その効果を検討した。結果、統合失調症患者の地域生活に対する自己効力感尺度得点が、A氏は150点が160点、B氏は66点が82点に改善した。A氏のGAFは35であり介入前後で変化は認めなかった。B氏の介入前のGAFは25であり、6ヵ月後には35に改善していた。これらのことから、長期入院患者の地域生活に対する自信の獲得に向けてCS面接は効果があり、精神症状の重症度と機能レベルを悪化させることなく、長期入院患者の退院への意思を育む時期の支援方法の一つとして有用と考えられた。

## 謝 辞

本研究を行うにあたりご協力をくださいました患者様、看護師の皆様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) 児島祐美子，中山里都美，福田久美江，村山佐恵子 他：自己効力感に着目したアプローチー精神科長期入院患者への退院支援を試みて。鳥取臨床科学，3(1)：7-12, 2010
- 4) 田中美恵子編：精神障害者の地域支援ネットワークと看護援助ー退院計画から地域支援まで。医歯薬出版，東京，2004，pp. 154-156
- 5) 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ー急性期から地域実戦までー。医歯薬出版，東京，2007，pp. 43
- 6) 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
- 7) 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ー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
- 8) 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
- 9) 小林由紀子，矢内里英，村山直子：服薬自己調整により入退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
- 10) 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
- 11) 榎葉歩，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
- 12) 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ー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
- 13) 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
- 14) 瀬戸屋(大川)希，大島巖，長直子，槇野葉月 他：統合失調症者の自己記入式調査に対する回答信憑性ー統合失調症者の地域生活に対する自己効力感尺度(SECL)に対する回答検討から。精神医学，45(5)：517-524, 2003
- 15) 大川希，大島巖，長直子，福井里江 他：精神分裂者の地域生活に対する自己効力感尺度(SECL)の開発ー信頼性・妥当性の検討。精神医学，43(7)：724-735, 2001
- 16) Robertson, D. A., Hargreaves, A., Kelleher, E. B.,

Morris, D., *et al.*: Social dysfunction in schizophrenia: An investigation of the GAF scale's sensitivity to deficits in social cognition. *Schizophr Res.* 2013 Feb 17. pii: S0920-9964(13)00054-6. doi: 10.1016/j.

schres. 2013. 01. 016.

17) 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

## *Effectiveness of nursing interviews using concordance skills aimed at acquisition of self-confidence toward community life for long-stay patients with schizophrenia not wishing to be discharged*

*Mika Kataoka<sup>1)</sup>, Tetsuya Tanioka<sup>2)</sup>, Masahito Tomotake<sup>1)</sup>, and Kazushi Mifune<sup>3)</sup>*

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

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

<sup>3)</sup>Department of Psychiatry, Mifune Hospital, Kagawa, Japan

### SUMMARY

In the present study, we conducted nursing interviews using concordance skills (CS interviews) aimed at acquisition of self-confidence toward community life for two long-stay patients with schizophrenia who did not wish to be discharged from psychiatric hospital, and evaluated the effectiveness of CS interviews. Case A was a woman in her 70s who was diagnosed with schizophrenia at around age of 17 years and had been institutionalized for approximately 30 years since her ninth admission. Case B was a man in his 30s who was diagnosed with schizophrenia at around age of 22 years and had been admitted 15 times due to auditory hallucination, delusions, suffers a relapse, has been in hospital for two years and six months since his latest admission. As a result of interviews, scores on the Self-Efficacy for Community Life Scale improved from 150 to 160 points for Case A and from 66 to 82 points for Case B. In the Case A, the Global Assessment of Functioning (GAF) score was 35 with no changes before and after intervention. In the case B, GAF score improved from 25 to 35, before and after six months intervention. These findings suggest that CS interviews are effective for promoting self-confidence toward community life among long-stay patients and useful for providing support without exacerbating the severity of psychiatric symptoms or functional level of long-stay patients during the stage in which they nurture the dreams and hopes to be discharged.

Key words : Concordance skills, Nursing interview, long-stay patients with schizophrenia not wishing to be discharged

## 症例報告

### 妊娠中に治療を行った乳癌の1例

青山 万理子, 日野 直樹, 西庄 露 口 勝

徳島市民病院外科

(平成25年4月22日受付) (平成25年5月16日受理)

妊娠中に治療を行い、胎児に合併症なく出産を終えることができた1例を経験したので、報告する。症例は33歳、女性。妊娠10週で左乳癌と診断され、当院へ紹介された。左乳房C領域に直径約2cmの腫瘤を触知し、超音波検査では、同部位に直径2cmの不整形腫瘤を認めた。リンパ節腫脹は認めなかった。針生検で浸潤性乳管癌、HER2(3+)、ER(-)、PgR(-)であった。左乳癌cT1N0M0stage Iであり、妊娠16週で乳房部分切除術、センチネルリンパ節生検を行った。切除断端に異型細胞の乳管内進展を認め、センチネルリンパ節への転移は陰性であった。術後AC療法4クールを施行した。妊娠35週で、帝王切開で分娩し、経過中、母子共に問題は認めなかった。出産後2週目よりTH療法4クール施行し、その後、追加切除を行った。現在、放射線治療を行っているが、再発や転移を認めていない。

索引用語：乳癌，妊娠，化学療法

#### 諸 言

近年、女性の社会進出などにより、現代女性のライフプランは多様化している。未婚化・晩婚化が進み、高齢化出産が増加している。一方、乳癌罹患率は増加しており、若年層の罹患も増加も問題となっている。今後、妊娠可能年齢や妊娠期での乳癌罹患率が上昇することが予想され、個々の症例に応じた治療戦略が必要と思われる。

今回、妊娠初期に乳癌と診断され、手術、化学療法を

文, 坪井 光弘, 三好 孝典,

行い、胎児に合併症なく出産を終えることができた1例を経験したので、報告する。

#### 症 例

患者：33歳，女性。

主訴：左乳房腫瘤。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

出産歴：2年前 正常出産。

現病歴：妊娠10週時に左乳房に腫瘤を自覚し、近医を受診した。穿刺吸引細胞診でclass Vであったため、妊娠12週時に治療目的に当院へ紹介となった。

現症：左乳房C領域に直径2cmの腫瘤を触知した。

乳腺超音波検査：左C領域2時方向に20×16×9mmの周囲と境界不明瞭で内部がhypo echoicな不整形腫瘤を認めた。明らかなリンパ節腫脹は認めなかった (Figure. 1)。

腹部超音波検査：肝内に明らかな腫瘤を認めず、その他の臓器にも転移を疑わせる所見を認めなかった。

胸部レントゲン写真：腹部を遮蔽し、施行した。明らかな腫瘤影を認めなかった。

血液検査：腫瘍マーカーを含め、検査値に異常を認めなかった。

術前針生検：緊満感のある核を有する異型上皮細胞が充実に増殖していた。また、それらの細胞が小胞巣状、索状に浸潤しており、浸潤性乳管癌と診断した。免疫染

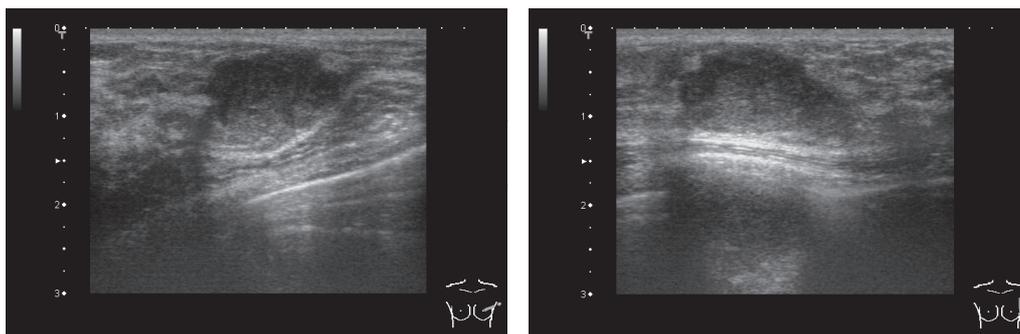


Figure. 1 超音波検査  
左乳房C領域に20×16×9 mmの辺縁不整、内部が hypo echoi な腫瘤を認めた。腋窩リンパ節には明らかなリンパ節腫脹を認めなかった。

色では、HER2(3+)、ER(-)、PgR(-)であった (Figure. 2)。

以上より、左乳房 cT1N0M0stage I と診断した。妊娠を継続しながらの治療を希望されたため、手術を行い、術後、出産時期に合わせ、化学療法、放射線治療を行う方針とした。手術は、妊娠16週に左乳房部分切除、センチネルリンパ節生検を行った。センチネルリンパ節生検は、当院ではRI法が施行できないため、大胸筋外側、第2肋間上腕神経尾側のリンパ節をサンプリングし代用した。

摘出標本：1.7×1.1cmの白色調の不整形腫瘤を認めた (Figure. 3)。

病理組織学的検査：異型細胞が乳頭状増殖を呈しており、

Papillotubular carcinoma という診断であった。免疫染色では、HER2(3+)、ER(-)、PgR(-) であり、核グレードは3であった。切除断端の一部に、異型細胞の乳管内進展巣を認めた。センチネルリンパ節への転移は認めなかった (Figure. 4)。

術後経過：術後、母子共に異常を認めなかった。妊娠22週より31週にかけてAC療法 (doxorubicin80mg/body+cyclophosphamide800mg/body) を4コース施行した。制吐剤は、granisetron, aprepitant を使用した。各コース施行前に胎児の成長をモニタリングし、異常がないことを確認した。途中、軽度の子宮収縮を認めたが、ritodrine の内服で軽快した。妊娠35週で帝王切開で分娩を行い、以後母子ともに経過は良好であった。出産2

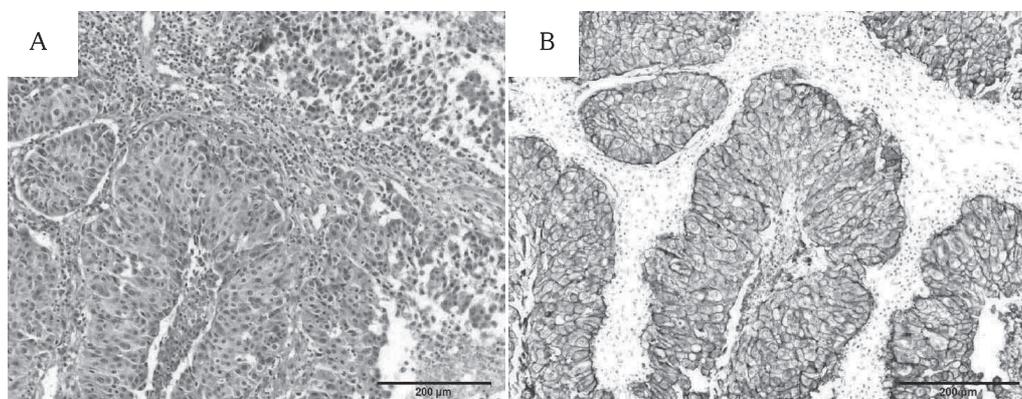


Figure. 2 針生検  
(A) 異型上皮細胞が充実性に増殖していた。(H.E.染色, ×100)  
(B) HER2蛋白の過剰を認めた。(IHC法, ×100)

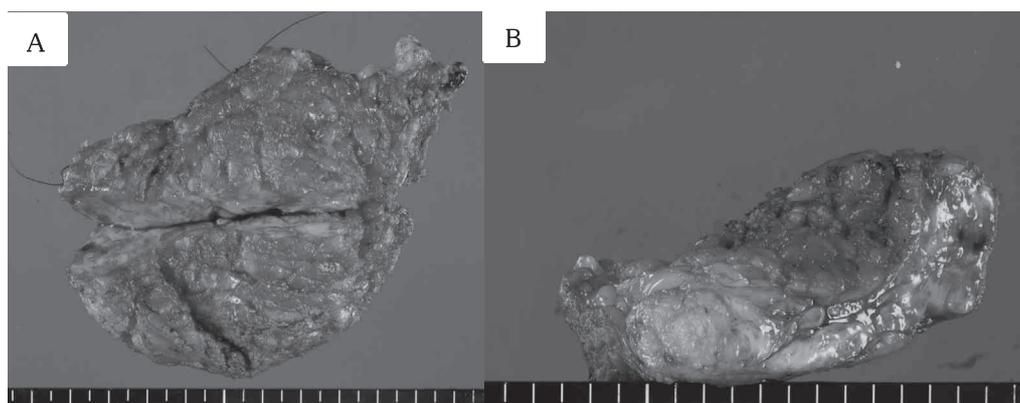


Figure.3 摘出標本  
1.7×1.1cmの白色、弾性硬、不整形の腫瘍を認めた。病理組織学的検査では、一部、異型細胞の乳管内進展を認めた。(矢印部分)

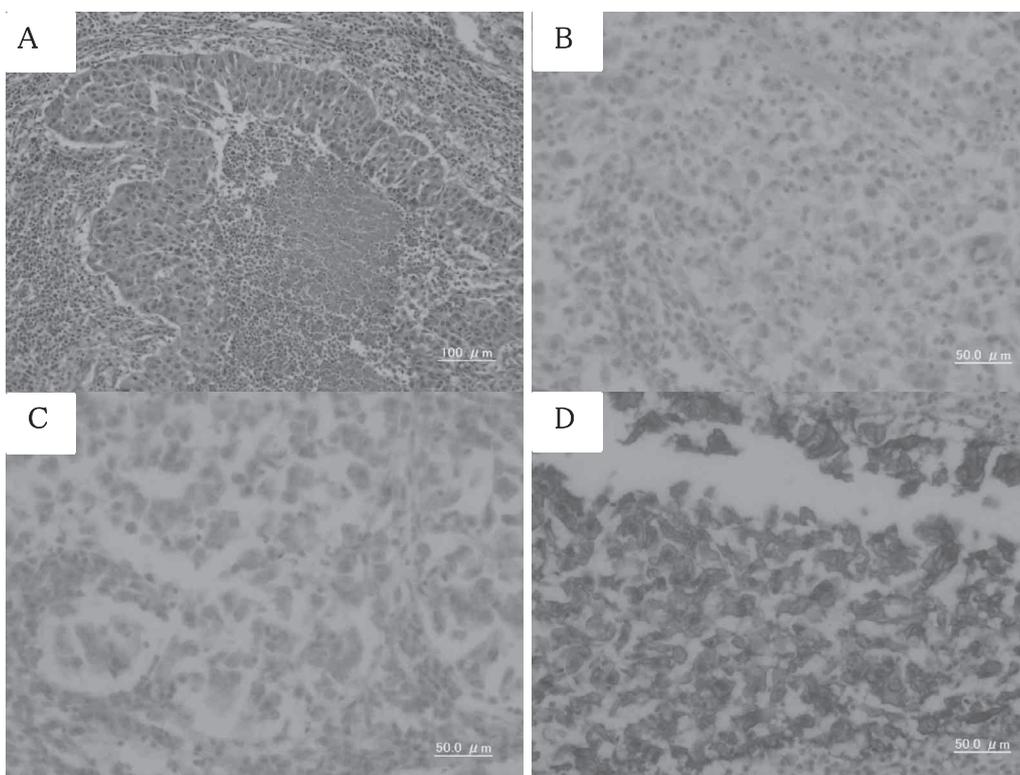


Figure.4 病理組織学的検査  
(A) 異型細胞が乳頭状増殖を呈しており、乳管内成分を優位に認めた。(H.E. 染色, ×100)  
(B, C, D) ホルモンレセプター陰性, HER2(3+) という結果であった。(A:ER, B:PgR, C:HER2, ×200)

週間後より TH 療法 (docetaxel80mg/body+trastumab 190mg/body) を4クール行った。その後、初回手術の際に切除断端陽性であったため、追加切除を施行し、切除標本に悪性所見を認めなかった。現在、初回手術より

6ヵ月経過し、放射線治療を行っているが、再発や転移を認めていない。今後、trastumabの投与を予定している。

## 考 察

妊娠中の癌の発症はまれであり、0.07%~0.1%とされる。乳癌は最も多く、3,000~10,000例に1例と報告されている<sup>1)</sup>。日本人女性の乳癌罹患率が増加していること、更に妊娠・出産の高年齢化が進んでいることより、今後、妊娠期乳癌の頻度が増加することが予想される<sup>2)</sup>。妊娠期乳癌は、一般的に予後不良とされてきた。しかし、進行度や年齢を調整した治療成績では予後は変わらないと報告されており、病期に応じた治療方法を選択すべきである<sup>3-5)</sup>。治療方法の選択基準は通常の乳癌と同様である。しかし、妊娠前期・中期・後期・出産後と時期によって胎児と母体に対する影響を考慮する必要があり、治療選択肢に制限がかかる。

妊娠中の手術・化学療法は、主要器官形成期後の妊娠中期および後期での施行が安全とされている<sup>6-8)</sup>。抗癌剤に関して、anthracycline系薬剤は比較的安全に使用可能とされており、ガイドラインでも妊娠期乳癌のレジメンとしてAC (doxorubicin+cyclophosphamide) またはFAC (fluorouracil+doxorubicin+cyclophosphamide) 療法が推奨されている<sup>9)</sup>。

本症例では、妊娠10週で乳癌と診断され、妊娠を継続しながら治療することを希望された。病理学的診断でHER2陽性乳癌であり、治療方針として、まず乳房温存術を施行した。その後、妊娠中期になるまで待機を行い、AC療法を施行した。出産後にtrastumabを含む化学療法と放射線治療を行った。この経過中に母子共に異常は認めなかった。

また、化学療法時の支持療法について、AC療法は嘔吐リスクが高度に分類されており、一般的には、5HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、dexamethasone, aprepitantの投与が行われる<sup>10)</sup>。本患者の場合、若年者であり、アルコール摂取は機会飲酒程度であった。第1子妊娠時に悪阻もあったことから、嘔吐リスクは高く、制吐薬の投与は不可欠であった。Granisetronはアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) の催奇形性リスクはCであるが、過去の使用経験も多く、使用可能と判断し

た<sup>9,11)</sup>。Dexamethasoneは、長期の使用に関して安全性が確認されておらず、使用を避けることが望ましいとされていたため、使用しなかった<sup>9,11)</sup>。Aprepitantは、胎盤通過性があるが催奇形性は無く、リスク分類ではBとされている。しかし、臨床試験では使用経験がなく、治療の有用性を上回る場合のみ使用することが推奨されている<sup>10-12)</sup>。嘔吐リスクが高いことが強く予想されたため、薬剤師、産婦人科医師とも十分に協議を行い、使用する方針とした。追加投与の制吐薬はmetoclopramide, diphenhydramine, salicylateとした<sup>13-15)</sup>。これらの対策により、化学療法中は軽度の嘔吐が見られたが、重篤な副作用はみられなかった。

現在、母子共に健常であるが、胎児期の子宮内での化学療法薬や支持療法薬の暴露による晩期障害は明らかとはなっておらず、長期的な観察が必要であろう。患者や家族に対しても長期予後に関して十分な説明を行わなければならないと考える。

今後、妊娠期乳癌の発症が増加することが予想され、母体と胎児に対する利益と安全性を考慮した治療方法の確立と長期予後の検討が求められている。また、これらの治療過程で産婦人科医、小児科医、薬剤師などと連携し、症例に応じた治療戦略が必要と思われた。

## 文 献

- 1) 青木陽一：妊婦に対する化学療法。日産婦誌, 63: 1209-1216, 2012
- 2) 松之木愛香, 吉野裕司, 高柳智保：妊娠中の乳癌に対する治療経験, 35: 991-993, 2008
- 3) Ishida, T., Yokoe, T., Kasumi, F.: Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and location. J.p.n. J. Cancer Res., 83: 1143-1149, 1992
- 4) Clark, R. M., Chua, T.: Breast cancer and pregnancy. Clin. Oncol., 1: 11-18, 1989
- 5) 中嶋啓雄, 藤原郁也, 水田成彦：産婦人科治療, 95: 497-502, 2007

- 6) Sutcliffe, S. B. : Treatment of neoplastic disease during pregnancy. *Clin. Invest. Med.*, 8 : 333-338, 1985
- 7) Hahn, K. M., Johanson, P. H., Gordon, N. : Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*, 107 : 1219-1226, 2006
- 8) Ring, A. E., Smith, I. E., Jones, A. : Chemotherapy for breast cancer during pregnancy. *J. Clin. Oncol.*, 23 : 4192-4197, 2005
- 9) 日本乳癌学会編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン治療編，2011年度版，金原出版，東京，2011
- 10) 日本癌治療学会編：制吐薬適性使用ガイドライン，第1版，金原出版，東京，2010
- 11) 縄田修一：妊娠合併乳がん患者の化学療法に対する薬剤師の役割. *薬事*, 54 : 2012
- 12) Morice, P., Uzan, C., Gousy, S. : Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet*, 379 : 558-569, 2012
- 13) Berkovitch, M., Mazzota, P., Greenberg, R. : Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy. *Am. J. Perinatol.*, 19 : 311-316, 2002
- 14) Jick, H., Holmes, L. B., Hunter, J. R. : First-trimester drug use and congenital disorders. *JAMA*, 246 : 343-346, 1981
- 15) Aselton, P., Jick, H., Milunsky, A. : First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet. Gynecol.*, 65 : 451-455, 1985

## *A case of breast cancer treated during pregnancy*

*Mariko Aoyama, Naoki Hino, Aya Nishisyo, Mitsuhiro Tsuboi, Takanori Miyoshi, and Masaru Tsuyuguchi*

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

### SUMMARY

The patient was 33-year-old woman, who was diagnosed as having left breast cancer at the 12th week of pregnancy and referred to our hospital. In palpation and ultrasonography, we found a tumor but no swelling lymph nodes in the C area of the left breast. Core needle biopsy showed invasive ductal carcinoma with ER(-), PgR(-) and HER2+ (3+). At 16th week of pregnancy, partial resection and the sentinel lymph node biopsy of left breast were performed to the patient. After the surgery, she received 4 courses of doxorubicin+cyclophosphamide therapy (AC therapy), and at 35th week of pregnancy, she delivered her baby by cesarean section. During the pregnancy and operation, there had not been any problems with the patient and her baby. After the childbirth, she underwent 4 courses of docetaxel+trastumab therapy (TH therapy) and the remaining tumor was removed. Now, she is undergoing radiotherapy and neither recurrence nor metastasis is observed.

Key words : breast cancer, pregnancy, chemotherapy

## 症例報告

### 食道癌頸部リンパ節再発による症状に対して緩和ケアを実践した2症例

武知 浩和<sup>1)</sup>, 坂本 晋一<sup>2)</sup>, 森下 敦司<sup>1)</sup>, 後藤 正和<sup>3)</sup>, 西野 豪志<sup>1)</sup>,  
古北 由仁<sup>1)</sup>, 山本 洋太<sup>4)</sup>, 吉田 卓弘<sup>1)</sup>, 清家 純一<sup>1)</sup>, 滝沢 宏光<sup>1)</sup>,  
丹黒 章<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院胸部内分泌腫瘍外科

<sup>2)</sup>高知赤十字病院外科

<sup>3)</sup>徳島赤十字病院外科

<sup>4)</sup>つるぎ町立半田病院外科

(平成25年6月14日受付) (平成25年6月21日受理)

当科では集学的アプローチによる食道癌初回治療を積極的におこなうとともに、再発転移症例に対しても積極治療だけでなく、進行時においても可能な限り患者家族の希望に沿った対応を続けることを意識して診療にあたっている。しかし食道癌症例においては、病状進行に伴い消化管や気道トラブルを併発するケースが多く、症状の緩和や在宅療養の継続が困難な場合が少なくない。その中でも経口摂取困難に陥った際の水分・栄養投与経路確保と管理および呼吸器症状のコントロールは在宅医療の推進と終末期の症状緩和においては非常に重要である。

今回われわれは頸部リンパ節再発による食道狭窄に対して胃瘻造設により経腸栄養をおこないながら在宅療養を支援しつつ、頸部リンパ節気管瘻発生時の咳反射、呼吸困難に対しては塩酸モルヒネを投与により症状緩和をはかりつつ、看取りまで含めた緩和ケアを実践した食道癌2例を経験した。

2006年6月に成立した「がん対策推進基本法」はがん患者の視点を理念に据えたことでがん医療に大きな変革をもたらすものと考えられている。この理念を実現化するためには各都道府県によって策定された「がん対策推進計画」を着実に遂行していくことが重要である。徳島県は個別目標として「緩和ケアの推進」「在宅医療の充実」などを掲げている。食道癌症例においては、病状進行に伴い、消化管や気道トラブルを併発するケースが多く、症状の緩和や在宅療養の継続が困難な場合が少なくない。

当科では集学的アプローチによる食道癌初回治療を積極的におこなうとともに、再発転移症例に対しても積極治療だけでなく、可能な限り患者家族の希望に沿った対応を続けることで「がん難民」を作り出さないように意識して診療にあたっている。その中でも経口摂取困難に陥った際の水分・栄養投与経路確保と管理および呼吸器症状のコントロールは在宅医療の推進と終末期の症状緩和においては非常に重要である。

今回、頸部リンパ節再発による食道悪性狭窄をきたし経口摂取量が著明に減少したため胃瘻造設により経腸栄養をおこないながら在宅療養を支援しつつ、気管瘻発生による咳反射、呼吸困難に対して塩酸モルヒネを投与しながら症状コントロールに努め当科で看取りまでおこなった食道癌2例を経験したので報告する。

#### 症例1：60歳代 男性

経過：胸部中部食道癌 cT3N0M0 Stage II の診断のもと術前化学療法として DFP 療法 (Docetaxel 25mg/m<sup>2</sup> div on day1, 5-FU 370mg/m<sup>2</sup> continuous iv on days1-5, Cisplatin 7 mg/m<sup>2</sup> div on days1-5, 左記レジメンを4週で1コース)<sup>1,2)</sup>を2コース実施後、右開胸開腹食道亜全摘・2領域 D2郭清・胸骨後経路胃管再建術を施行した。術後診断は poorly differentiated squamous cell carcinoma pT3N0M0 Stage II であった。術後2年目に頸部リンパ節再発を認め化学放射線療法 (S-1 100mg/body 3週内

服1週休薬/60Gy)を実施し縮小したものの、6ヵ月後にはリンパ節の再増大による壁外性圧迫に起因する頸部食道狭窄症状を自覚するようになった (Fig.1)。バルーン拡張術にて対応したが、経口摂取困難に陥ったため胃管瘻造設により水分栄養補給をおこなう方針とした。処置後から1600kcal/日+水分補給を目標に在宅療養を開始したが、家族の献身的介護もあり問題なく継続できていた。その1ヵ月後に咳、発熱および頸部痛が出現した。CTにて気管瘻形成を認め (Fig.2) 肺炎を発症していることが判明したため入院となった。気管ステント留置も検討したが、全身状態が著明に悪化しておりベストサポータティブケア (以下BSC) の方針とした。気管瘻に起因する強い咳反射については塩酸モルヒネ20mg/日持続静注により症状軽減が得られた。入院2週間後に死亡したが、一定期間患者希望に沿った在宅療養が継続可能となり、家族と共に終末期を過ごすことができた症例であった。

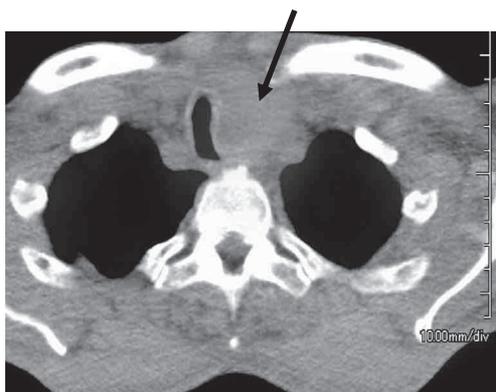


Fig.1: PET/CTでは頸部リンパ節にFDG集積をともなう腫脹を認め、転移と考えた (矢印)。上部消化管内視鏡では頸部食道に圧排性狭窄を認め、ほぼ閉塞している状況であった。



Fig.2: CTでは挙上胃管の背側に存在する転移リンパ節が腫大し、気管と瘻孔を形成、周囲にair densityを認める (矢印)。

## 症例2: 50歳代 男性

経過: 頸部食道癌 cT3N0M0 Stage II の診断のもと化学放射線療法 (DFP療法1コース+40Gy照射) 実施したところ原発巣が消失しcRECIST:CRと判断し経過観察の方針していた。しかし2年3ヵ月後に頸部リンパ節転移が出現したため同部位に対して追加放射線療法 (30Gy) を実施した。Stable Diseaseを維持したまま経過していたが、1年7ヵ月後には肺門リンパ節転移や皮膚転移が出現し、頸部リンパ節の増大に起因する頸部食道狭窄も出現した (Fig.3)。化学放射線療法 (S-1 100mg/body 3週内服1週休薬/20Gy) を実施したものの効果なく、経口摂取量低下から体重減少が目立つようになった。これに対して胃瘻造設術施行し1500kcal/日経腸栄養を実施しつつ、経口摂取を併用することで在宅療養を継続する方針とした。患者の理解や家族の献身的介護もあって本症例は半固形化栄養剤注入を実践する方針とした。具体的にはエンシュアH® (ABBOTT JAPAN) 250ml1缶に増粘剤であるつるりんこ® (クリニコ) 3gを混入後1分間攪拌、5分間静置そして30秒間再度攪拌することによって半固形化してから注入した。これにより短時間注入が可能となったことで日中職場においても自己注入管理が可能となり、通常勤務を継続したいとの患者希望に沿ったケアが可能となった。その後縦隔リンパ節転移、多発肝転移が出現したが在宅療養は継続できた。2ヵ月後、気管瘻が発生し入院となったが (Fig.4)、本症例も塩酸モルヒネ20mg/日持続静注により咳、呼吸困難といった症状は緩和できた。看取りは当院でおこなったが、入院直前まで職場勤務が可能となり患者QOLの高い在宅療養が継続できた。

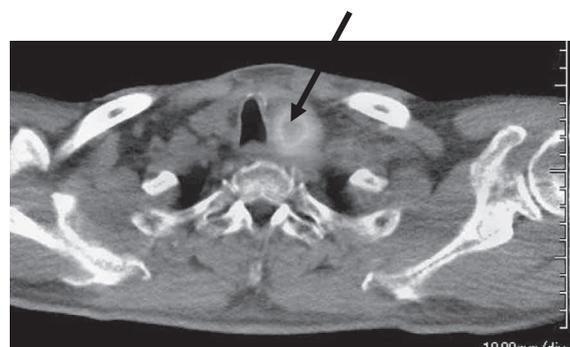


Fig.3: PET/CTでは頸部リンパ節にFDG集積をともなう腫脹を認め、転移と考えた (矢印)。上部消化管内視鏡では頸部食道に高度な圧排性狭窄を認めた。



Fig. 4 : CT では転移リンパ節が腫大し気管と瘻孔を形成している(矢印)。

## 考 察

進行・再発食道癌による食道狭窄は経口摂取能を低下させ、患者 QOL も著明に低下する病態であり、症例に応じて対処法を検討すべきである。具体的には①食道ステント留置、②バイパス手術、③ブジー拡張、④中心静脈ポート留置による高カロリー輸液、⑤胃瘻造設による経腸栄養などが挙げられる<sup>3)</sup>。今回経験した2例では、ともに頸部食道に狭窄があり、ステント留置やバイパス手術が困難であったことから胃瘻造設による経腸栄養を選択し、可能な範囲で経口摂取も併用する方針とした。胃瘻から連日必要カロリーを投与することが可能となり、少量ながら嗜好品を経口摂取することで患者満足度の高い、在宅療養を実践することが可能になった。特に症例2については職場勤務継続を希望されたこともあり勤務休憩時間に自己管理可能な経管栄養を実践する必要があった。そこで経管栄養患者における有効性についての報告が散見される半固形化栄養剤注入法を採用した<sup>4,5)</sup>。そのメリットは①短時間注入が可能となり拘束時間短縮につながる②結果的に患者 QOL 向上および介護者負担軽減ができる③食道胃逆流防止ができる④下痢が予防できる、などが挙げられる。本症例においてはエンシュア H<sup>®</sup> (アボットジャパン) 250ml 1 缶につるりんこ<sup>®</sup> (クリニコ) 3g を混ぜて半固形化させたものを用いた。入院直前まで質の高い在宅療養を継続できた。近年頸部癌化学療法施行症例に対する胃瘻使用による経腸栄養管理の有効性についての認識が高まっている<sup>6,7)</sup>、そのような症例に対しても半固形化栄養剤注入法は非常に有効だと考えられる。

2例ともに病状進行から気管瘻を発症したが、頻回の

咳反射、頸部痛および肺炎発症にともなう発熱、呼吸困難が出現したことで患者 QOL が一気に低下した。呼吸困難などの呼吸器症状に対する薬物療法のひとつとして塩酸モルヒネ投与の有効性は以前から報告されており<sup>8-10)</sup>、今回の2例ともに塩酸モルヒネ持続静注で対応した。ともに10mg/日で開始し、20mg/日で呼吸器症状緩和が得られ、頸部痛も緩和できた。終末期呼吸困難に対する塩酸モルヒネ投与はいまや確立された治療法となっているが、至適投与量についてはエビデンスのある報告は無い。当科では食道癌だけでなく乳癌、肺癌症例でも呼吸困難出現時における投与経験があるが、症例ごとに投与量や有効性には差異がみられた。すなわち個々の症例に対して症状を見極めながら投与量を調整する必要がある。塩酸モルヒネが呼吸困難を緩和する作用機序として、呼吸中枢における感受性低下、呼吸数減少による酸素消費量減少、咳反射抑制などが考えられている<sup>10)</sup>、そのメカニズムは十分に解明されていない。

頸部食道癌だけでなく、頸部リンパ節再発症例においては頸部病変増大に起因する食道狭窄や気管瘻が発生すると治療に難渋するケースが多いが、個々の症例に対して最適な治療法を選択し、患者 QOL をできる限り維持できるような対症療法が求められている。われわれは今後も工夫を重ねながら在宅、入院にこだわらず、柔軟な姿勢で可能な限り手厚い支援を継続していきたいと考えている。

## 文 献

- 1) Yoshida, T., Seike, J., Miyoshi, T., Yamai, H., *et al.* : Preoperative chemotherapy with weekly docetaxel plus low-dose cisplatin and 5-fluorouracil for stage II/III squamous cell carcinoma of the esophagus. *Esophagus*, 7 : 95-100, 2010
- 2) Yamamoto, Y., Yamai, H., Seike, J., Yoshida, T., *et al.* : Prognosis of esophageal squamous cell carcinoma in patients positive for human epidermal growth factor receptor family can be improved by initial chemotherapy with docetaxel, fluorouracil, and cisplatin. *Ann. Surg. Oncol.*, 19(3) : 757-765, 2012
- 3) 中井謙之, 岡本英三 : 食道狭窄—ステント療法. *外科治療*, 82(3) : 294-302, 2000
- 4) 村林由紀, 清水敦哉 : 市販の経腸栄養剤への粘度調整の試み. *静脈経腸栄養*, 21 : 19-31, 2005
- 5) 合田文則 : 半固形化栄養剤 (食品) による胃瘻から

- の短時間注入法. 臨床栄養, 106 : 757-762, 2005
- 6) 高橋美貴, 竹本菜保子, 佐野彩香, 木内亮平 他 : 中咽頭癌に対する同時併用化学放射線療法における経皮内視鏡的胃瘻造設術の有効性についての検討. 頭頸部癌, 38(3) : 336-342, 2012
- 7) 角田梨紗子, 松浦一登, 野口哲也, 加藤健吾 他 : 経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) を行った頭頸部癌患者の検討. 頭頸部癌, 37(3) : 433-438, 2011
- 8) Bruera, E., MacEachern, T., Ripamonti, C., Hanson, J. : Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. Ann. Intern. Med., 119(9) : 906-907, 1993
- 9) Mazzocato, C., Buclin, T., Rapin, C. H. : The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer : A randomized double blind controlled trial. Ann. Oncol., 10(12) : 1511-1514, 1999
- 10) Chau, K. S., Sham, M. M. K., Tse, D. M. W. : Palliative medicine in malignant respiratory disease. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd ed. Oxford University Press, New York : 587-618, 2004

### *Two patients managed by palliative care for symptoms due to cervical lymph node recurrence of esophageal carcinoma*

*Hirokazu Takechi<sup>1)</sup>, Shinichi Sakamoto<sup>2)</sup>, Atsushi Morishita<sup>1)</sup>, Masakazu Goto<sup>3)</sup>, Takeshi Nishino<sup>1)</sup>, Yoshihito Furukita<sup>1)</sup>, Yota Yamamoto<sup>4)</sup>, Takahiro Yoshida<sup>1)</sup>, Junichi Seike<sup>1)</sup>, Hiromitsu Takizawa<sup>1)</sup>, and Akira Tangoku<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>Department of Thoracic, Endocrine Surgery and Oncology, institute of health Biosciences, the University of Tokushima, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Department of Surgery, Kochi Red Cross Hospital, Kochi, Japan

<sup>3)</sup>Department of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

<sup>4)</sup>Department of Surgery, Tsurugi-Handa Hospital, Tokushima, Japan

#### SUMMARY

Our department aggressively performs initial treatment for esophageal carcinoma with multi-disciplinary approaches, and not only positively treats patients with recurrence or metastasis but also manages those in an advanced stage by following the wishes of patients and their families as much as possible. However, many patients with esophageal carcinoma develop digestive tract and tracheal problems with progression of the disease, and the palliation of symptoms and continuation of home care often become difficult. In such patients, it is important to secure and maintain the route of hydration and nutrition when oral fluid and food intake becomes difficult, and to control respiratory symptoms for the promotion of home care and palliation of symptoms in the terminal stage.

In this report, we present 2 patients managed by palliative care until death while supporting home care by maintaining enteral nutrition using gastrostomy for esophageal narrowing due to cervical lymph node recurrence, and controlling the cough reflex and dyspnea associated with the development of a cervical lymph node-tracheal fistula through morphine hydrochloride administration.

Key words : Palliative care, Home care, Esophageal carcinoma, Gastrostomy, Morphine

## 症例報告

### 胃癌術後に直腸転移を来した1例

近 清 素 也, 吉 川 幸 造, 島 田 光 生, 栗 田 信 浩, 岩 田 貴,  
佐 藤 宏 彦, 東 島 潤, 西 正 暁, 柏 原 秀 也, 高 須 千 絵,  
松 本 規 子, 江 藤 祥 平

徳島大学病院消化器・移植外科

(平成25年7月10日受付) (平成25年8月1日受理)

症例は69歳の男性。胃癌に対して幽門側胃切除術, D2郭清を施行, 術後化学療法を行った。約2年後に下痢を主訴に受診し, 注腸造影X検査, 大腸内視鏡検査にて直腸に原発性大腸癌あるいは転移性大腸癌を疑う腫瘍を指摘された。低位前方切除術後, 病理組織学的検査では胃癌と形態学的に一致した印環細胞癌, 低分化腺癌で, PAS染色による粘液形質のパターンが一致したことから胃癌の直腸転移と診断された。

#### はじめに

転移性大腸癌は比較的まれな疾患であり, その頻度は0.1~1%と報告されている<sup>1)</sup>。今回われわれは胃癌の大腸転移の特徴について若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 症 例

患者: 69歳, 男性

主訴: 下痢

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 急性A型肝炎(20年前)

現病歴: 2009年10月, 胃癌の診断にて幽門側胃切除術, D2郭清を施行した(ML, Gre, type3, T3(SE), N1, H0, P0, CY0, M0, Stage III A)(胃癌取扱い規約第13版)。病理組織学的検査所見は, 印環細胞癌+低分化腺癌, int, INF $\gamma$ , ly2, v2であった。PAS染色にて細胞質に粘液を有する細胞が多数認められた。術後, TS-1を内服していた。2011年8月頃から下痢があり近医で大腸内視鏡検査を施行されたところ, 直腸に2型腫瘍を指

摘され当院に紹介された。

入院時現症: 身長161.4cm, 体重57.0kg, 体格中等度であった。体温・血圧・脈拍は正常時範囲内であった。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。腹部は平坦かつ軟で圧痛はなく, 腫瘍や表在リンパ節は触知されなかった。上腹部正中に手術創痕を認めた。

入院時検査所見: 血液一般, 生化学検査ともに異常を認めず, 腫瘍マーカーもCEA3.6ng/ml, CA19-9 13U/mlと正常範囲内であった。

腹部CT所見: 直腸Ra前壁に約半周性の壁肥厚を認めた。リンパ節腫大, 腹水貯留や播種性病変は認めなかった(Figure 1)。

注腸造影X線検査所見: 直腸RaからRbにかけての前壁に3.1cm大の2型腫瘍を認めた。AV距離は5cmであった(Figure 2)。

大腸内視鏡検査所見: AVから5cmの部位の直腸に2型腫瘍を認め(Figure 3), 生検にてGroup 5, 印環細胞癌と診断された。

以上の画像診断と生検の結果より, 生検組織では印環



Figure 1: 直腸Ra前壁に約半周性の壁肥厚を認めた

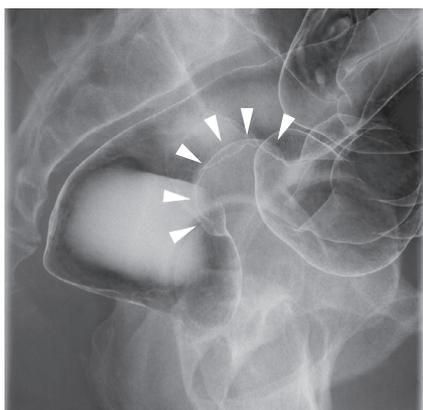


Figure 2：直腸 Ra から Rb にかけて前壁に約3.1cm 大の 2 型腫瘤を認めた

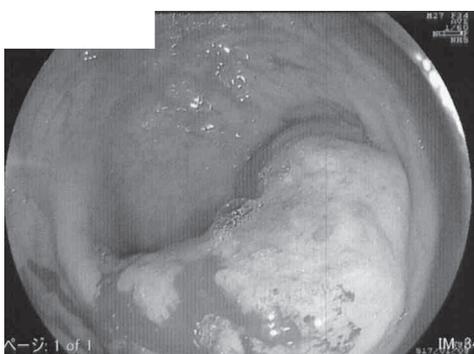


Figure 3：AV から 5 cm の部位の直腸に 2 型腫瘤を認めた

細胞癌であり、胃癌の組織型と一致しており、胃癌直腸転移の可能性が考えられたが、画像所見からは原発性直腸癌との鑑別は困難であった。2011年10月、手術を施行した。

手術所見：腹腔鏡所見では骨盤内に少量の漿液性腹水を認めたが術中腹水細胞診では Class III であった。明らかな腹膜播種を疑わせる所見は認めなかった。腫瘍は、直腸 Ra 中心で一部 Rb にかかり前壁に存在しており、漿膜面への露出を認め術後診断は、RaRb, type3, SE, N2, H0, P0, CY0, M0, Stage III b (大腸癌取扱い規約第 7 版) であった。

切除標本所見：直腸 Rb に 2 型病変を認め漿膜面への露出を認めた (Figure 4)。

病理組織学的検査所見：漿膜表面に露出する印環細胞癌、低分化腺癌を認め (Figure.5a1), int, INFb, ly3, v3 と脈管侵襲を強く認めた。これらは 2 年前に摘出した胃癌組織 (Figure.5b1) と形態学的に一致していた。さらに、PAS 染色で細胞質に粘液を有する細胞を多数認



Figure 4：直腸 Rb に 2 型病変を認め漿膜面への露出を認めた

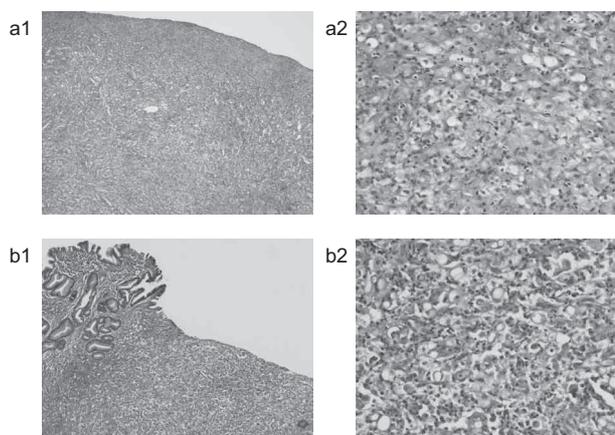


Figure 5：直腸組織 (5a1) は胃癌組織 (5b1) と形態学的に一致していた。さらに、PAS 染色で細胞質に粘液を有する細胞を多数認めた (5a2, 5b2)

めた (Figure 5a2, 5b2)。

以上より、直腸病変は病理組織学的に胃癌の腫瘍組織形態や粘液形質が酷似していることより胃癌からの直腸転移と診断した。

術後経過：術後経過は良好であり術後16日目で退院した。退院後、weekly PTX 療法を施行していたが2013年5月に腹膜播種再発、腹水貯留を認めた。CPT-11+CDDP 療法に変更し、2013年6月現在、担癌生存、化学療法中である。

## 考 察

転移性大腸癌は比較的まれな疾患であり、その発生頻度は0.1～1%とされている<sup>1)</sup>。原発巣としては本症例のごとく胃癌によるものが最も多く、その他に卵巣・子宮・膵臓・乳腺・肺・腎臓・前立腺などがある<sup>2,3)</sup>。転移部位としては横行結腸が最も多く、次にS状結腸、直腸、肝彎曲部、下行結腸、上行結腸、盲腸の順で多い

とされている。胃原発巣の臨床病理学的特徴は、肉眼型はびまん浸潤型が最も多く68%を占め、深達度は主に粘膜下層に浸潤し、印環細胞癌・低分化腺癌が90%を占めている<sup>4,5)</sup>。自験例でも原発巣の特徴は同様に印環細胞癌と低分化腺癌との混在であった。

胃癌からの転移形式に関しては、血行性転移、リンパ行性転移、胃結腸間膜を介しての連続性進展による腸管壁浸潤、腹膜播種などが考えられている<sup>6)</sup>、統一した見解はない。自験例では、胃癌手術時には漿膜面への露出を認めたが、今回の大腸手術時の術中腹水細胞診は陰性で播種結節もないため血行性もしくはリンパ行性転移が疑われた。しかし、直腸切除後に腹膜播種再発、腹水貯留を認めており、転移形式は不明である。

注腸造影 X 線検査の特徴的な所見として、石川らは収束型、圧排型、びまん型に分類し、その頻度は71.4%、26.6%、2.0%であったと報告している<sup>7)</sup>。

大腸内視鏡所見では転移性大腸癌は、腸管内腔の狭小化や進展性の欠如、壁外圧迫像、粘膜下腫瘍像といった特徴があるとされる<sup>8)</sup>、注腸検査と同様に術前診断は困難であり、総合的に判断することが重要であると考えられた。

また、病理組織学的検査所見として大腸壁への転移像の所見は、HE 染色などにより原発巣と同一あるいは類似した組織像を呈するものであることが前提であるが、PAS 染色や、さらには免疫組織学的に染色パターンを比較することにより術前診断が得られるとの報告がある<sup>8)</sup>。自験例では形態学的な一致と PAS 染色の所見により診断に至ったが、粘液細胞の形質発現の分類には、HGM や MUC2, CD10 の抗体が有用であると報告がある<sup>9)</sup>。免疫組織学的検討としては、胃および大腸の印環細胞癌において CK7 と CK20 との染色パターンが原発巣の確定に有用であるとしている<sup>10)</sup>。

胃癌治療切除後の大腸転移の平均転移発見時期は57.6 ヶ月と晩期再発の傾向がつよいとされている<sup>11)</sup>、自験例では24 ヶ月と比較的早期での再発であった。

今回、「胃癌」「直腸転移」「転移性直腸癌」を keyword として2002年から2012年で医学中央雑誌にてわれわれが検索しえた報告例は抄録を含めて40例であった。術後化学療法の内容に関しては記載が少なく検討が不十分だが、TS-1+CDDP 療法さらには Paclitaxel 療法が有効で

あった、との記載がみられた。自験例は再々発をきたし、CPT-11+CDDP 療法を施行中である。

今回、胃癌術後の原発性直腸癌との鑑別を要した転移性直腸癌を経験した。胃癌術後のフォロー中に直腸腫瘍を指摘された場合は、直腸転移を考慮する必要がある。

## 文 献

- 1) Balthazar, E. J., Rosenberg, H. D., Davidian, M. M.: Primary and metastatic scirrhous carcinoma of the rectum. *Am. J. Roentgenol.*, 132: 711-715, 1979
- 2) Meyers, M. A., McSweeney, J.: Secondary neoplasms of the bowel. *Radiology*, 105: 1-11, 1972
- 3) Haubrich, W. S.: Adenocarcinoma of the breast metastatic to the rectum. *Gastrointest. Endosc.*, 31: 403-404, 1985
- 4) 太田博俊, 畦倉薫, 関誠, 高木国夫 他: 転移性大腸癌の臨床病理. *胃と腸*, 23: 633-643, 1988
- 5) 小林広幸, 淵上忠彦, 堺勇二, 小田秀也 他: 転移性大腸癌の形態学的特徴. *胃と腸*, 38: 633-643, 2003
- 6) McQueeney, A. J., Olson, R. W., Medwid, A.: Primary scirrhous carcinoma of colon. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 101: 306-310, 1967
- 7) 石川勉, 縄野繁, 水口安則, 牛尾恭輔 他: 転移性大腸癌の形態診断—X 線像の解析を中心に—. *胃と腸*, 23: 617-630, 1988
- 8) 清水誠治, 川浦由起子, 内藤達志, 南竜城 他: 大腸低分化腺癌と鑑別を要した転移性大腸癌. *胃と腸*, 45: 1816-1822, 2010
- 9) 八尾隆史, 椎島章, 上月俊夫, 大屋正文 他: 胃型分化腺癌—新しい抗体を用いた免疫染色による癌の形質判定. *胃と腸*, 34: 477-485, 1999
- 10) Goldstein, N. S., Long, A., Kuan, S. F., Hart, J.: Colon signetring cell adenocarcinoma; immunohistochemical characterization and comparison with gastric and typical colon adenocarcinomas. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*, 8: 183-188, 2000
- 11) 塩川洋之, 船橋公彦, 小池淳一, 斉藤直康 他: 胃癌術後13年目に転移を来し切除しえた転移性大腸癌の1例. *日消外会誌*, 41: 1927-34, 2008

## *A case of rectal metastasis from gastric cancer*

*Motoya Chikakiyo, Kozo Yoshikawa, Mitsuo Shimada, Nobuhiro Kurita, Takashi Iwata, Hirohiko Sato, Jun Higashijima, Masaaki Nishi, Hideya Kashihara, Chie Takasu, Noriko Matsumoto, and Shohei Eto*

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

### SUMMARY

We report a case of rectal metastasis from gastric cancer. The patient was a 69-year-old man with diarrhea as his major symptoms, who underwent a distal gastrectomy for gastric cancer 2 years previously. We suspected primary or metastatic rectal cancer from colonoscopic examination and barium enema. A lower anterior resection was performed. Postoperative histological examination identified poorly differentiated adenocarcinoma and signet cell carcinoma identical to the gastric cancer. Finally the lesion was diagnosed as metastatic rectal cancer from gastric cancer that showed same pattern in PAS stain. There were only 40 cases in reports in the literature from 2002 to 2012, to our knowledge. We report a rare case.

Key words : rectal metastasis, gastric cancer, signet cell carcinoma, postoperative chemotherapy

## 症例報告 (第9回若手奨励賞受賞論文)

### 妊娠を契機に静脈血栓症を発症し、先天性アンチトロンビンⅢ欠損症と診断された一例

高木 恵理<sup>1)</sup>, 太田 理絵<sup>1)</sup>, 仁木 敏之<sup>1)</sup>, 門田 宗之<sup>1)</sup>, 川端 豊<sup>1)</sup>,  
原 知也<sup>1)</sup>, 高島 啓<sup>1)</sup>, 坂東 美佳<sup>1)</sup>, 坂東 左知子<sup>1)</sup>, 松浦 朋美<sup>1)</sup>,  
伊勢 孝之<sup>1)</sup>, 發知 淳子<sup>1)</sup>, 上田 由佳<sup>1)</sup>, 山口 浩司<sup>1)</sup>, 八木 秀介<sup>1)</sup>,  
岩瀬 俊<sup>1)</sup>, 竹谷 善雄<sup>1)</sup>, 富田 紀子<sup>1)</sup>, 山田 博胤<sup>1)</sup>, 添木 武<sup>1)</sup>,  
若槻 哲三<sup>1)</sup>, 佐田 政隆<sup>1)</sup>, 中山 聡一郎<sup>2)</sup>, 前田 和寿<sup>2)</sup>, 苛原 稔<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院 循環器内科

<sup>2)</sup>同 産科婦人科

(平成25年5月31日受付) (平成25年6月20日受理)

症例は27歳の妊娠女性。後頭部・耳介後部の痛みと失読・失語症状を主訴に他院を受診し、精査の結果ATⅢ欠損症と診断された。ATⅢ欠損症は常染色体優性遺伝の先天性血栓性素因疾患であり、肺塞栓の合併率が高い。妊娠は発症の契機となりうる要因の1つである。本症合併妊娠は、母子だけでなく胎児合併症のリスクも高率だが、厳格な抗凝固療法と頻回のATⅢ製剤補充により、母子共に合併症なく出産を終えることができた。

#### はじめに

アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)は肝臓で合成され、血中で凝固阻害因子として働く生理的セリンプロテアーゼインヒビターである。ATⅢはトロンビン、活性化第Ⅹ,Ⅸ,Ⅺ,Ⅻ因子などの血液凝固セリンプロテアーゼに対して阻害作用を示す。この阻害作用は、ATⅢ分子のN末端に存在するヘパリン反応部位にヘパリンが結合することでより強力になる<sup>1)</sup>。

先天性ATⅢ欠損症は常染色体優性遺伝を呈する疾患であり、ATⅢ分子の絶対的欠乏やATⅢ分子の構造異常により主に静脈系の血栓が多発する疾患である。本邦ではプロテインS欠損症、プロテインC欠損症と並んで多い先天性の易血栓性素因であり、本邦での発症率は約0.18%と報告されている<sup>2)</sup>。大きくはATⅢ分子そのものが不足するType Iと、分子量は正常だが構造異

常により阻害活性が低下するType IIに分類される。Type IIに関してはさらに多くの亜型が存在する<sup>3)</sup>。本症を有する患者は、妊娠、外傷、手術、経口避妊薬の内服などを契機に血栓症を発症する。血栓症の初発は、外傷を受傷する機会が多く、また妊娠出産を経験する時期である10~35歳が多い<sup>4-6)</sup>。

今回われわれは、妊娠を契機に血栓症を発症し本症と診断された一例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 症 例

症例：27歳，女性

主訴：後頭部～耳介後部の痛み，失読，失語

生活歴：喫煙歴…なし，飲酒歴…機会飲酒

妊娠出産歴：経妊0回，経産0回，今回が初めての妊娠であり，当院紹介時妊娠14週2日であった

既往歴：特記事項なし

家族歴：姉が20歳の時に頭痛を訴え突然死している。剖検や画像診断等は行っておらず，死因は不詳である

現病歴：20XX年3月下旬に後頭部の痛みが出現し，耳介後部まで広がった。また同時期より上手く言葉が出て来ず詰まったり，言葉を言い間違えるという失読・失語症状が出現した。A病院を受診し，頭頸部CTを施行したところ，左側頭葉皮質下出血を認めた(図1)ため，



図1：A病院における頭部CT  
左側頭様に high density area を認め、左側頭葉皮質下出血の所見である。

精査加療目的にB病院に紹介となった。B病院にて頭頸部MRIおよび血液検査を施行した。その結果、頭頸部MRVにて左S状～横静脈洞の血流欠損像を認め(図2)、また血液検査にてATⅢ活性が57%と低値であっ

た。FDP Dダイマーは $3.1\mu\text{g/ml}$ と軽度の上昇を認めた。上記より、ATⅢ欠損症により比較的血流速の遅いS状～横静脈洞に血栓が生じ、静脈還流が妨げられることによる逆流と内圧の上昇で左側頭葉の皮質下出血に至ったものと考えられた。よってヘパリンナトリウムによる抗凝固療法およびヒト乾燥濃縮ATⅢ製剤の補充を開始した。約1週間の加療で主訴は消失したが、妊娠中であり、妊娠継続希望があったため、同年4月上旬に妊娠14週2日にて当院へ紹介となった。

入院時現症：体温 $37.1$ 度、血圧 $107/65\text{mmHg}$ 、脈拍 $78/\text{分}$ 、経皮的酸素飽和度 $97\%$ (室内気)、正常肺胞音、心音純、下腿の浮腫や把握痛を認めず、外見上左右差は認めない。神経学的異常所見なし

胸部レントゲン写真(図3)：心胸郭比 $43\%$ 、両側肋骨横隔膜角 鋭、肺うっ血なし

心電図(図4)：心拍数 $67/\text{分}$ 、正常洞調律、正常軸、ST変化なし。血栓の原因となるような不整脈の出現なし  
下肢血管エコー(図5)：右外腸骨静脈に高輝度エコーを呈する器質化血栓を認める。肺塞栓の危険性が高い新

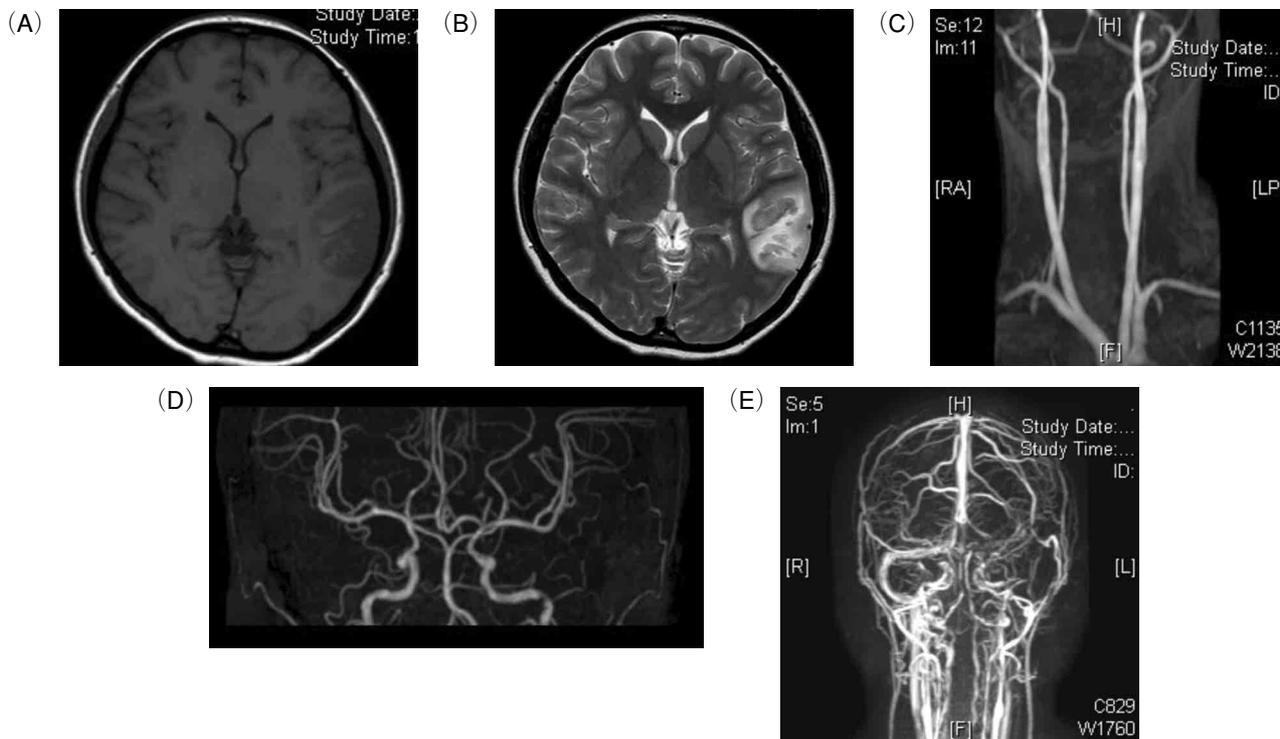


図2：B病院における頭部MRI所見

- (A) T1強調画像において low intensity, (B) T2強調画像において high intensity の左側頭葉皮質下出血を認める。  
(C) 頸部MRAおよび(D) 頭部MRA。動脈の描出は良好。  
(E) 頭頸部MRV所見。左S状～横静脈洞の陰影欠損を認め、血栓性閉塞が示唆される。



図3：胸部レントゲン写真  
心胸郭比43%，両側肋骨横隔膜角は鋭，肺うっ血なし。

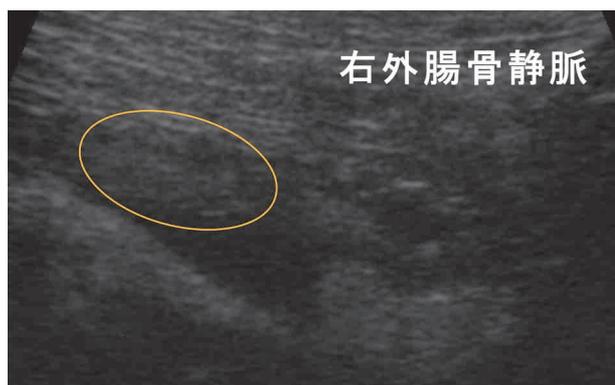


図5：下肢静脈エコー所見  
右外腸骨内に可動性のない高輝度エコーな器質化した血栓を認めた。  
肺塞栓のリスクが高い新鮮な血栓像は認められなかった。妊娠週数が経過するにつれて。超音波による下肢静脈の観察は困難となったが、明らかな血栓形成の所見はなく、Dダイマーの上昇も認めていない。

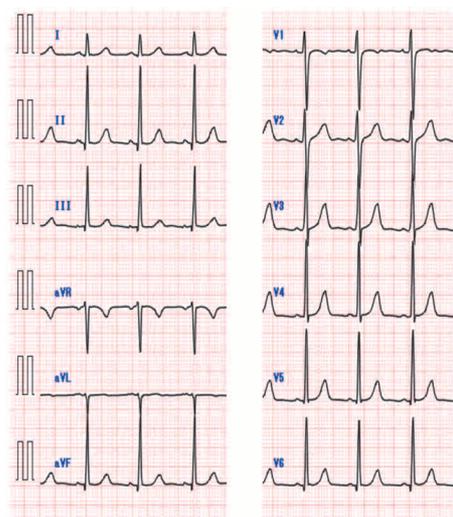


図4：12誘導心電図  
正常洞調律，正常軸，ST変化なし。血栓の原因となりうる不整脈の出現を認めず。

鮮な血栓像は認めない

経食道心エコー（図6）：(A)左心房および左室内に血栓像を認めない。(B)マイクロバブルテスト。卵円孔開存は認めない

頭部MRV（図7）：前医での所見（図2）と比較して，左S状静脈洞の描出を認める。新規の欠損像はない

血液検査所見（表1）：ヘパリンナトリウムによる抗凝固療法およびATⅢ製剤補充中の所見。

APTT63.9秒（前医での値：28.1秒），FDP Dダイマー1.4 $\mu$ g/ml（前医での値：3.1 $\mu$ g/ml），ループスアンチコアグラント1.09（正常値），抗カルジオリピン抗体<8U/ml（正常値），プロテインC活性91%（正常値）。プロテインS活性については58%と低下傾向にあったが，

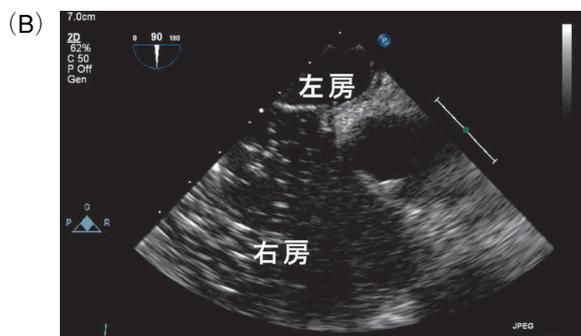


図6：経食道心エコー所見  
(A) 左心房・左室内に明らかな血栓像を認めず。  
(B) マイクロバブルテスト。右房に送られたマイクロバブルの左房への移動はなく，卵円孔開存は存在しない。

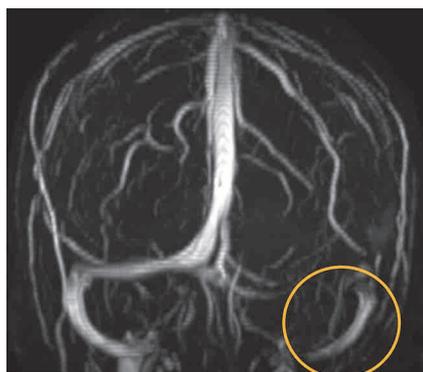


図7：当院における頭部MRV所見  
前医にてヘパリンによる抗凝固療法が開始されており、左S状静脈洞に関しては描出を認めている。

妊娠による変化と考える。ATⅢ87.9%（前医での値：57%）、ATⅢ抗原定量35mg/dl(正常値：17~30mg/dl)

経 過

＜当院入院～ヘパリンカルシウム皮下注射導入までの経過（図8）＞

前医より引き続き、ヘパリンナトリウムによる抗凝固療法およびATⅢ製剤の補充を継続した。ATⅢ活性値が50%を下回るような状態においては、ヘパリンナトリウムの効きが不良であり、APTTを基準値の1.5~2.0倍に保つために2万単位/日以上を要した。ATⅢ活性値が70%前後に安定すると、1万単位台/日へとヘパリンナトリウムの漸減が可能となった。このATⅢ活性値を維持するために、週3回、1回あたり1500単位のATⅢ製剤の投与を要した。この間、下肢静脈エコーを繰り返し施行した。妊娠による体形の変化により詳細な観察は困難であったが新たな血栓形成は認めず、また血液検査上FDP/Dダイマーの上昇は認めなかった。

退院後の抗凝固療法としては、ワルファリンカリウム

表1：当院における血液検査所見

末梢血		生化学		免疫学的検査	
WBC	7300/μl	T-Bil	0.6mg/dl	fT3	3.3pg/ml
RBC	397×10 <sup>4</sup> /μl	AST	38IU/I	fT4	1.08ng/ml
Hb	11.2g/dl	ALT	74IU/I	TSH	0.01μU/ml
Hct	34.6%	LDH	127IU/I	抗TPO抗体	(-)
Plt	26.1×10 <sup>4</sup> /μl	γ-GTP	46IU/I	抗Tg抗体	(-)
		TP	6.5g/dl	TRAb定量	<1.0U/ml
凝固線溶系		Alb	3.3g/dl	LEテスト	(-)
(ヘパリン-ATⅢ製剤使用下)		BUN	7mg/dl	ANA定量	<40倍
PT	10.6sec	CRNN	0.37mg/dl	C3	127mg/dl
PT-INR	0.91	Na	137mEq/l	C4	26mg/dl
APTT	83.9sec	K	3.8mEq/l	CH50	49U/ml
Fib	475mg/dl	Cl	103mEq/l	抗ss-A抗体	(-)
ATⅢ	87.9%	血糖	88mg/dl	抗ss-B抗体	(-)
D-dimer	1.4μg/ml			抗dsDNA抗体	<10U/ml
PLG	103.7%			ループスアンチコアグラント	1.09
TAT	10.3ng/ml			c-ANCA	<10U/ml
PIC	0.4μg/ml			p-ANCA	<10U/ml
				抗カルジオリピン抗体	<8U/ml
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;">                     ※前医のデータ（治療前）                      APTT 28.1sec                      ATⅢ活性 57%                      D-dimer 3.1μg/ml                 </div>					
先天性血栓素に関する検査 プロテインC活性 91% プロテインC抗原定量 (トータル) 94mg/dl プロテインS活性 58% プロテインS抗原定量 (トータル) 86mg/dl					
ATⅢ抗原定量 35mg/dl 可溶性フィブリン (-) モノマー複合体					

当院でのATⅢ活性値は正常化しているが、前医より抗凝固療法を継続中の値である。前医での血液検査では53%と著明に低下していた。

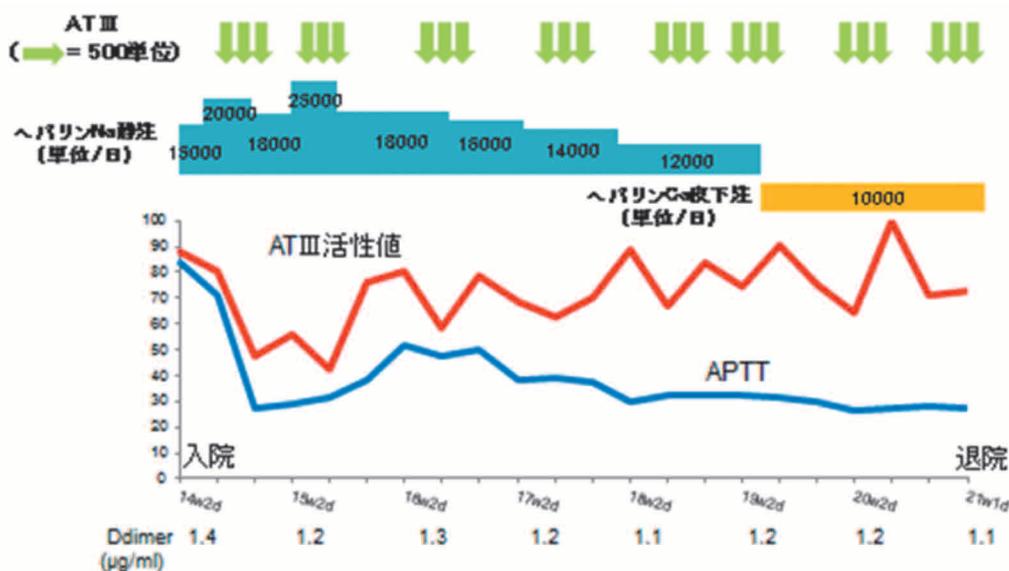


図8：当院紹介からヘパリンカルシウム皮下注射導入までの経過

は催奇形性の問題があるためヘパリンカルシウムの皮下注射を導入した。妊娠21週2日に一度退院となった。

上記治療と並行して、遺伝性を調べるため、両親の血液検査ならびに患者・両親の遺伝子検査を施行した(表2, 表3)。両親にはATⅢ活性値やATⅢ抗原定量値の異常はみられず、遺伝子検査も野生型であった。一方患者に関しては、染色体1q23-25に存在するATⅢ遺伝子において、ヘパリン反応部位をコードしているエクソン6内のコドン382がGCA (Ala)→ACA (Thr) とミスセンス変異をきたしていた。この変異はATⅢ欠損症Type II-RS型を起こしうる変異の一つとして報告され

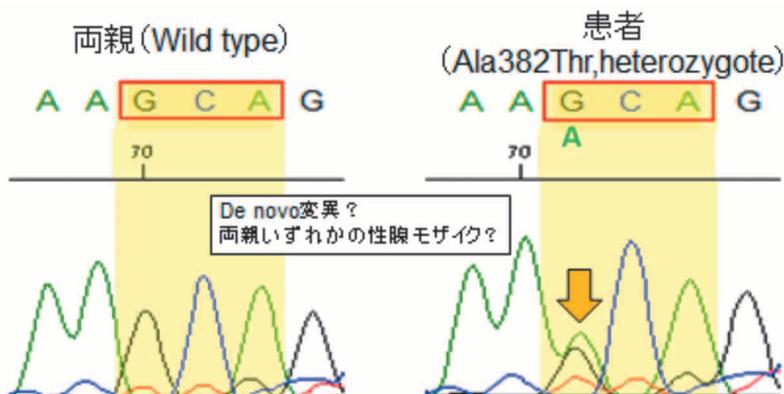
ている。ATⅢはC末端の反応部位がプロテアーゼによって切断され、それとプロテアーゼの活性中心が複合体を形成することでプロテアーゼ阻害活性を発揮するが、

表2：患者女性および両親のATⅢ活性値・ATⅢ抗原量の比較(検体材料は血清)

	ATⅢ活性 (%)	ATⅢ抗原量 (mg/dl)
患者	46	28.9
父親	99	29.7
母親	119	36.8

両親はATⅢ活性値・抗原量ともに正常であった。

表3：患者女性および遺伝子解析



患者に関して、染色体1q23-25に存在するATⅢ遺伝子内の、Exon6内のCodon 382にGCA (Ala)→ACA (Thr) のミスセンス変異を認める。両親はいずれも野生型であった。

この変異が存在すると、プロテアーゼとの安定した複合体が形成されないため阻害活性が低下する<sup>3)</sup>。以上の遺伝子解析より、患者は先天性 AT Ⅲ欠損症 Type II-RS (Reactive site type) と診断された。両親が正常なのにも関わらず、患者が本症を発症した原因としては、de novo 変異や両親いずれかの性線モザイクの可能性が考えられた。

<周産期～出産後における経過 (図9)>

以降、ヘパリンカルシウムの皮下注射を継続しながら産科婦人科の外来にて患者および胎児のフォローアップを行っていたが、妊娠20週での外来受診時、超音波検査にて胎児が正常位から骨盤位となっていることが判明した。よって帝王切開を行う運びとなり、妊娠37週3日で入院となった。AT Ⅲ欠損症において、帝王切開は血栓発症の契機となりうるため、入院後、十分量の AT Ⅲを補充し AT Ⅲ活性を102%とした。またヘパリンカルシウム皮下注射をヘパリンナトリウム持続静注に変更し、より厳密にコントロールできる状態とした。手術前日の夜よりヘパリンナトリウムを中止とし、妊娠38週0日に帝王切開を施行した。術後の大量出血は認めず、翌日よりヘパリンナトリウム持続静注を再開とし、術後7日目よりヘパリンカルシウム皮下注射に戻した。経過中出血傾向や静脈血栓症の発症を認めなかったため、術後8日目に

退院となった。退院後1ヵ月よりヘパリンカルシウム皮下注射からワルファリンカリウム内服への置換を開始した。

出生児に関しては、体重3070g (-0.07SD) と低体重を認めず、Apgar score (1分値) は8/10点と正常であった。また血液検査において、AT Ⅲ活性値は109%と正常であり、この児が先天性 AT Ⅲ欠損症に罹患している可能性は低いと考えられた。

考 察

非妊娠時と比較して、妊娠時には凝固能の亢進や子宮による下大静脈の圧迫により約4～5倍の深部静脈血栓症の発症リスクがある<sup>7)</sup>。また AT Ⅲ欠損症を有する患者は、非罹患者の約4～5倍の血栓症発症リスクを有する。この患者には AT Ⅲ欠損症に罹患しておらず、妊娠もしていない同年代の女性と比較して数十倍の深部静脈血栓症の発症リスクがあったと考えられる。AT Ⅲ欠損症合併妊娠においては、60%の症例が何らかの血栓症を発症し、その大半が妊娠前期での発症である<sup>8)</sup>。AT Ⅲ欠損症では一度血栓症を発症すると、抗凝固療法なしでは約6割の血栓症が再発し、また約4割の血栓症が肺塞栓症を合併するとの報告がある<sup>4-6)</sup>。本症例では妊娠前期に脳静脈洞血栓症を発症したものの、その直後からの

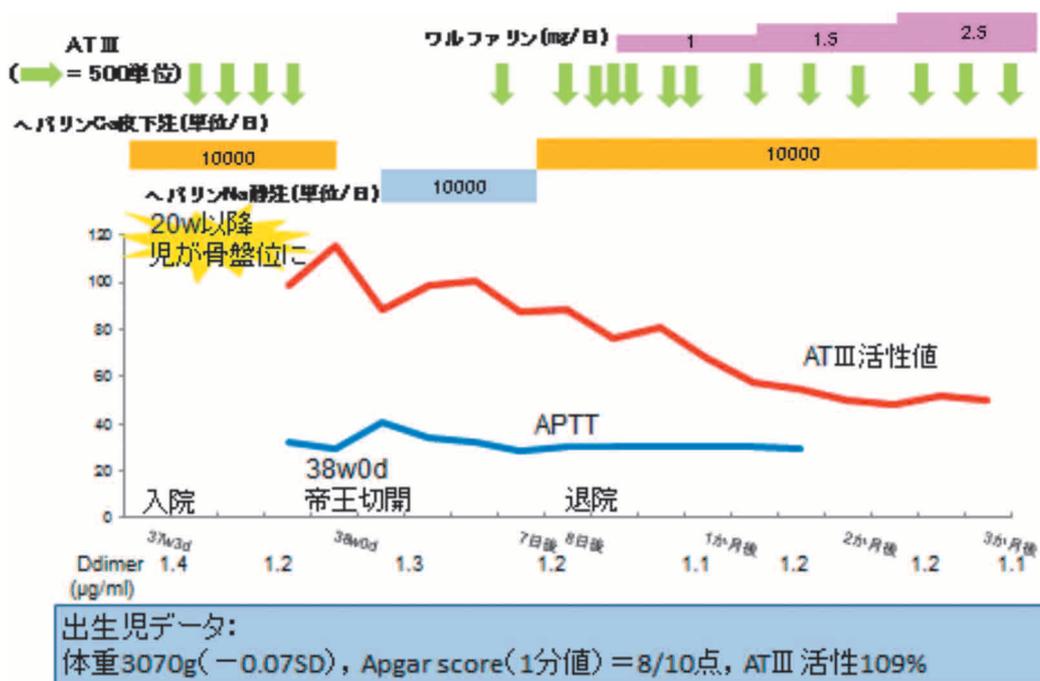


図9：周産期～出産後における経過

抗凝固療法およびATⅢ製剤の十分な補充を行うことにより、肺塞栓症を始めとする致死的な血栓症の再発の防止に貢献することができた。

ATⅢ欠損症を合併した妊娠では、不妊、流産、死産といった胎児合併症を有し、最終的に出産まで至らない例が多い。European prospective cohort on thrombophilia (EPCOT) study groupによる前向きコホート研究では、先天性血栓性素因を有さない妊娠女性を対照群とした時、患者群であるATⅢ欠損症を合併した妊娠女性では、流産は約1.7倍、死産は約5.2倍のリスクがあった。同研究では、出産に至らなかった例のうち terminationにより妊娠を終えた割合についても比較検討している。それによると、対照群が28.6%であったのに対し患者群は49.1%であった。ATⅢ欠損症合併妊娠において母体救命優先のために terminationを行うという選択が多くなされていることが窺えた<sup>9)</sup>。さらに、原因は未だ明らかでないが、幾つかの報告では出産に至った児に関しても子宮内発育遅延や新生児仮死の割合が多いとしている<sup>8)</sup>。今回、出生児に関しては子宮内発育遅延や新生児仮死などの所見を認めなかったが、母体に対する早期治療介入が、結果として胎児合併症の予防にも繋がったと推察された。

本症例に対する抗凝固療法には、ATⅢ製剤の併用が必要不可欠と考える。しかしATⅢ製剤の頻回な補充には費用がとて高額であること、ヒトパルボウイルス感染例が報告されていることなど幾つかの問題点がある。ATⅢ欠損症に対する確立した抗凝固療法やATⅢ製剤の補充の方法はまだ提唱されていないが、血栓症の急性期や、妊娠出産・手術などが予め分かっている例ではATⅢ活性値を70%以上に保った方が良いとされている。今回われわれも、血栓症の発症後や帝王切開前においては頻回のATⅢ製剤補充を行った。しかし出産後からはワルファリンカリウムを用いて抗凝固療法を行っており、ワルファリンカリウムの抗凝固作用にATⅢは関与しないため、定期的に各種画像診断や血液検査を行い、血栓症の再発が一定期間見られない場合にはATⅢ製剤の補充を漸減中止とする予定である。なお、第2子以降については、計画的な出産と抗凝固療法およびATⅢ補充療法が必須と考える。

## 結 語

妊娠を契機に脳静脈洞血栓症を発症し、先天性AT

Ⅲ欠損症との診断に至った一例を経験した。母体に対する早期からの抗凝固療法およびATⅢ製剤補充療法により、母体の致死的血栓症を防止しただけでなく、出生児の合併症も予防し得た。

## 文 献

- 1) Rosenberg, R. D., Damus, P. S.: The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. *J. Biol. Chem.*, 248: 6490-6505, 1973
- 2) 阪田敏幸, 松尾汎, 岡本章, 片山義章 他: プロテインCおよびアンチトロンビン欠乏症の度ならびに静脈血栓への関与. *日本血栓止血学会*, 11(5): 510, 2000
- 3) 辻肇: 先天性アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)欠損症. *日本血栓止血学会*, 12(1): 74-77, 2001
- 4) van Boven, H. H., Lane, D. A.: Antithrombin and its inherited deficiency states. *Semin. Hematol.*, 34(3): 188-204, 1997
- 5) van Boven, H. H., Vandenbroucke, J. P., Westendorp, R. G., Rosendaal, F. R.: Mortality and causes of death in inherited antithrombin deficiency. *Thromb. Haemost.*, 77(3): 452-455, 1997
- 6) Freiderich, P. W., Sanson, B., Simioni, P., Zanardi, S., *et al.*: Frequency of pregnancy related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann. Intern. Med.*, 125(12): 955-960, 1996
- 7) Heit, J. A., Kobbervig, C. E., Andra, J. H., Petterson, T. M., *et al.*: Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann. Intern. Med.*, 143(10): 697-706
- 8) Sabadell, J., Casellas, M., Alijotas-Reig, J., Arellano-Rodrigo, E., *et al.*: Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *Euro. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 149(1): 47-51, 2010
- 9) Preston, F. E., Rosendaal, F. R., Walker, I. D.: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia: European prospective cohort on thrombophilia (EPCOT). *Lancet*, 348: 913-6, 1996

## *A case of venous thrombosis due to congenital antithrombin III deficiency triggered by pregnancy*

*Eri Takagi<sup>1)</sup>, Rie Ota<sup>1)</sup>, Toshiyuki Niki<sup>1)</sup>, Muneyuki Kadota<sup>1)</sup>, Yutaka Kawabata<sup>1)</sup>, Tomoya Hara<sup>1)</sup>, Akira Takashima<sup>1)</sup>, Mika Bando<sup>1)</sup>, Sachiko Bando<sup>1)</sup>, Tomomi Matsuura<sup>1)</sup>, Takayuki Ise<sup>1)</sup>, Jyunko Hocchi<sup>1)</sup>, Yuka Ueda<sup>1)</sup>, Kouji Yamaguchi<sup>1)</sup>, Shuusuke Yagi<sup>1)</sup>, Takashi Iwase<sup>1)</sup>, Yoshio Taketani<sup>1)</sup>, Noriko Tomita<sup>1)</sup>, Hiroyuki Yamada<sup>1)</sup>, Takeshi Soegi<sup>1)</sup>, Tetsuzo Wakatsuki<sup>1)</sup>, Masataka Sata<sup>1)</sup>, Souichiro Nakayama<sup>2)</sup>, Kazutoshi Maeda<sup>2)</sup>, and Minoru Irahara<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduated school, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Congenital antithrombin III (AT III) deficiency is an inherited autosomal dominant disorder. Patients often suffer from recurrent venous thromboses that are triggered by several occasions (operation, gestation, trauma, oral contraceptive drug etc.). Moreover, 60% of them are said to be associated with pulmonary embolism.

The patient of this report is 27-year-old pregnant woman in the first trimester. She felt pain in the back of her head and left auricle and presented with dyslexia and aphasia in late of March, 20XX. Getting CT brain scan, MRI brain scan, and blood sampling at the nearby hospital, she was suspected of having thrombosis of left sigmoid and transverse sinus due to AT III deficiency. Because she wanted to give birth to her first child without termination, she was referred to our hospital. We used heparin as the anticoagulant therapy because warfarin had the risk of teratogenesis. But in condition of low serum level of AT III activity, it didn't work effectively. So we also did frequent complement of AT III. Strict anticoagulant therapy resulted in better outcome for both the patient and her baby without fatal venous thromboses or fetal complications.

Key words : antithrombin III deficiency, thrombophilia, venous thrombosis, pregnancy

## そ の 他

### 若手小児外科医の ECFMG certificate 取得への挑戦 ～米國小児外科臨床留学を目指して～

矢田 圭吾<sup>1)</sup>, 石橋 広樹<sup>1)</sup>, 森 大樹<sup>1)</sup>, 佐藤 宏彦<sup>1)</sup>, 宇都宮 徹<sup>2)</sup>,  
島田 光生<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院小児外科・小児内視鏡外科

<sup>2)</sup>徳島大学消化器・移植外科学

(平成25年7月3日受付) (平成25年7月4日受理)

国際化に伴い、医師が海外で活躍する機会は増えている。特に米国では質の保障された小児外科臨床研修を行うことができるが、そのためには ECFMG certification 取得が必要である。また、2004年度に卒後臨床研修制度が導入され、多様化した卒後教育課程の中で、効率よく留学準備を進めることが重要である。ECFMG certification は、USMLE step1, step2 CK, step2 CS に合格することで得られる資格であり、米国で臨床医として働くための必要最低条件といえる。Step1およびStep2 CKは、それぞれ基礎医学・臨床医学に焦点を当てた選択肢試験であり、Step2 CSは12名の模擬患者を相手にした実技試験である。筆者自身が経験した USMLE 各ステップ試験から ECFMG certification 取得まで、卒後臨床研修に関するキャリアデザインを交えて報告する。

#### はじめに

2004年度に卒後臨床研修制度が導入され、医学部卒業後の進路は多様化している(図1)。すなわち、制度導入前は、医学部卒業後すぐに大学医局に入局し、大学または関連病院での専門医研修や大学院に進学するパターンが多かったが、制度導入後は、2年間の卒後臨床研修の後に大学関連施設に入局する(パターン①)、2年間の卒後臨床研修の後に、後期研修や専門医研修などと称される3-4年の専門科研修を経て大学関連施設に入局

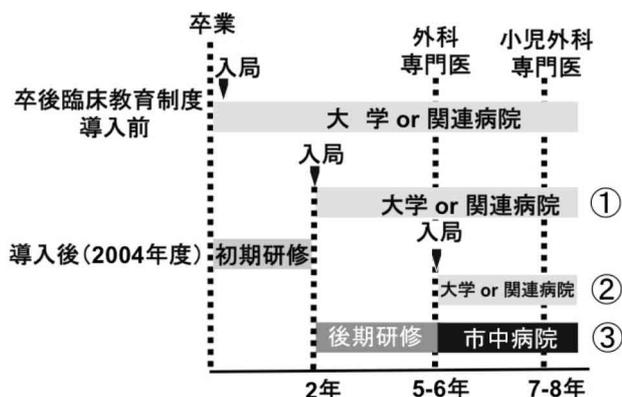


図1：卒後教育課程の昨今。

する(パターン②)、また、大学関連施設に入局すること無く研修施設でスタッフとして働く(パターン③)と多様化している。

また、国際化に伴い、外科医が海外で活躍する機会は増えている<sup>1-3)</sup>。特に、医療先進国の米国は、魅力的な小児外科臨床研修を行うことのできる国の一つであるが、米国で働くためには ECFMG certification が必要であり、さらに全米で数カ所に限られた小児外科分野での international fellowship のポジションを獲得するのは難しい。

ECFMG (Educational Commission for Foreign Medical Graduates) certification は、USMLE (United States Medical Licensing Examination) step1, step2 CK (Clinical Knowledge), step2 CS (Clinical Skill) に合格することで得られる資格であり、アメリカで臨床医として働

くための必要最低条件といえる。Step1は、基礎医学に焦点を当てた322問（60分×7ブロック）からなる選択肢試験である。Step2 CKは、臨床医学に焦点を当てた選択肢試験であり、346問（60分×8ブロック）からなる。一方 step2 CSは12名の模擬患者を相手にして、15分間の問診・診察および10分間のカルテ記載を行う実技試験である。Step1, Step2 CKは日本では東京・大阪で受験可能であるが、step2 CSはアメリカ本土5カ所の専用試験センターで受験する必要がある。合格率はstep1が66%, step2 CKが79%, step2 CSが75%である<sup>4)</sup>。外国人受験者で最終的に ECFMG certification を取得するのは、57.2%である<sup>4)</sup>。米国以外の医学部出身者で2011年に ECFMG certificate を得たのは9791人であり、国別で最も多いのはインドで1590人であった<sup>4)</sup>。日本人は73人（0.7%）で34番目であった<sup>4)</sup>。

### 自身の体験

USMLE との出会いは、大学3年生の時（H16年）まで遡る。チュートリアル神経コースの講義の際に、徳島大学神経内科学の梶龍児教授（図2）がUSMLEおよびアメリカの医学教育について熱く語られたことに感銘をうけたことがそもそもの始まりである。

しかし、当時周囲にUSMLEを受験しようとする同

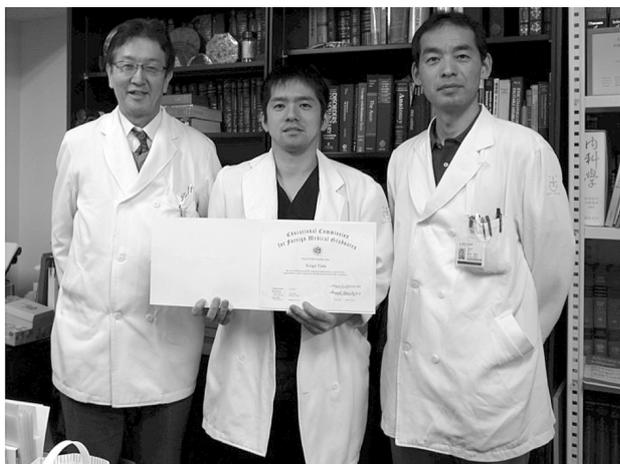


図2：徳島大学神経内科教授室にて。梶龍児先生（写真左）・野寺裕之先生（写真右）とともに。ECFMG certificateを手にした中央が筆者。

級生はおらず、自分なりに情報収集を進めるほかなく、あえなく挫折した。その後、大学6年生の学外実習で、当時臨床教育センター助教授をしておられた寺嶋吉保先生と消化器移植外科 島田光生教授のおかげで、ハワイ大学外科 町淳二先生のもとで6週間の externship を行う機会を得た。この経験を通して、アメリカの一般外科研修がいかに魅力的であるかを思い知らされ、外科分野でのアメリカ臨床留学を志すこととなった。町淳二先生によると、アメリカ一般外科レジデントを行うためには、① USMLE step1で score95以上の高得点をとること ②外国人が5年間の研修を約束された categorical position にマッチすることはほぼ不可能に近く、1-2年の予備研修である preliminary position に入ることになる。そこで生き抜くために、できれば日本で最低3年間は一般外科研修を行ってからのほうがよい。とのコメントを頂いた。大学6年生6月に日本に帰国後、step1での高得点取得を目指して、インターネットでの情報収集や初期研修マッチング目的の病院見学の際にUSMLEに挑戦している先生を捜してはUSMLEの勉強方法を模索した。その結果、① USMLE Forum という Web site があり、勉強法などに関する有用な情報が常に入手できること ② First aid for USMLE step1（最もスタンダードな参考書）をまず通読し、③ Kaplan の q bank というネット上の問題集（約2500問）を解き、その解説を読んで理解したことを First aid の隅に書き込んで行くこと（※H25年現在では kaplan q bank より「USMLE world」の方が断然主流である。）④日本の医師国家試験の知識がとても役に立つので、できれば日本の国試と並行して勉強し、3月を目途にstep1を受験するのがよい。という結論に達した（図3）。しかし、卒試・国試・卒業・結婚式（&新婚旅行）・引っ越し、なども重なり思うように時間がとれず初期研修医1年目4月に受験したstep1のscoreは92/222であり（図4）、目標としていたscore95までは届かなかった。しかし、町淳二先生にメールで相談したところ、score90を超えていれば preliminary での match の可能性はあるとのことであった。

私が初期研修を行った群星沖縄プログラム（中頭病院）<sup>5)</sup>は、まさに屋根瓦方式の研修医教育が根付いてい

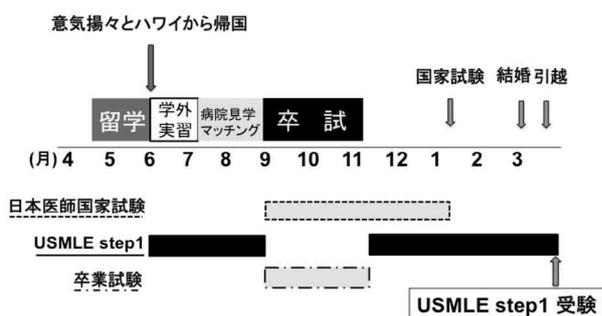


図3：大学6年生時の USMLE step1受験スケジュール。

	score (3-digit / 2-digit)
USMLE step1	222/92
USMLE step2 CK	221/91

図4：USMLE step1/step2 CK の成績

た。研修医1年目は息つく暇も無く過ぎ去り、2年目になり step2 CK の勉強を開始した。救急外来で1年目研修医を指導する傍ら、夜中の研修医室で step2 CK を勉強することもしばしばであった。初期研修医2年目2月に step2 CK を受験した(図5)。結果は91/221であり(図4)、我ながら研修医の間によく score 90がとれたものだと言った。しかし、喜んだのも束の間、次の壁にぶちあたった。step2 CS である。3月に Chicago で Kaplan medical 5 days course を受講後、Atlanta で step2 CS 本試験を受けたが結果はあえなく「Fail」であった。

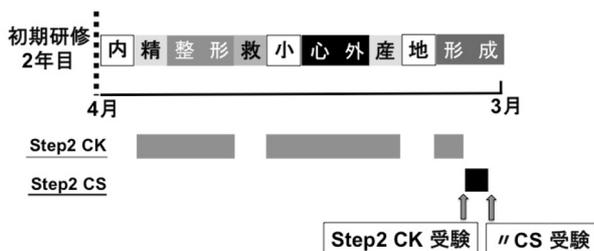


図5：初期研修2年時の USMLE step2 CK/CS 受験スケジュール。

Step2 CS のスコアリングは3つのコンポーネントからなる。すなわち①臨床能力 ICE (Integrated Clinical Encounter：問診・診察・カルテ記載内容からなる) ②英語力 SEP (Spoken English Proficiency) ③コミュニケーション・対人関係能力 CIS (Communication and Interpersonal Skill) である。合格のためにはこの3つのコンポーネント全てで合格点をとらなくてはならない。私のスコアレポートは ICE ; Fail CIS ; Pass SEP ; Pass であった。

初期研修終了後、中頭病院外科で3年間の一般外科研修(後期研修)を行った。中頭病院は年間総手術数が約9000例・一般外科の年間手術症例数2600例と症例が非常に豊富かつ、優秀な10人の外科指導医と3人の先輩外科研修医に恵まれ、3年間で482例の執刀手術症例を経験した。もともとマイペースで「外科系」とはほど遠い自分にとっては、非常にきつく多忙な毎日であったが、非常に充実していた。そんな中、知り合いの native speaker をお願いして週1回の英語のレッスンをしてもらった。ほとんど準備もできないままに、卒業後5年目終わりの3月に Los Angeles で step2 CS に再挑戦したが、結果はあえなく「Fail」。スコアレポートは ICE ; Pass CIS ; Fail SEP ; Pass であった。前回不合格であった ICE (臨床能力) をカバーすべく、多くの情報を得ようと問診・診察を急ぐあまりに、CIS (コミュニケーション・対人関係能力) コンポーネントの患者説明やマナーの部分がおろそかになってしまっていたのだ。

2012年4月にかねてより希望していた小児外科修練を行うべく、徳島大学消化器移植外科・小児外科小児内視鏡外科(旧第一外科)に入局した。休暇を利用して、2012年12月に Los Angeles で3度目の Kaplan medical step2 CS コースおよび Step2 CS 本試験への挑戦を行った。3度目ともなると、試験に対する未知の不安は全くなかった。心境としては、「Step2 CS への挑戦を楽しむ」ことであり、新しいことを知る喜び・挑戦する喜びを感じながら準備を進めることができた。帰国子女でなくても、アメリカ海軍病院に行かなくても、野戦病院の研修医をやりながらも、大学で臨床と実験をやりながらも

ECFMG を取得できるのだということを証明したいという気持ちで一杯だった。2013年2月結果を知らせるメールが届いた。ICE; Pass CIS; Pass SEP; Pass, ついに Step2 CS に合格することができた (図6)。

		ICE (臨床能力)	CIS (マナー)	SEP (英語力)
1回目	2009年3月	Fail	Pass (boarder line)	Pass (boarder line)
2回目	2012年3月	Pass (boarder line)	Fail	Pass (boarder line)
3回目	2012年12月	Pass (high score)	Pass (high score)	Pass (boarder line)

- ①発音に気をつけてゆっくり話す→SEPはコンスタントにクリアできる!
- ②ICE/CISは頑張ればhigh scoreが取れる!

図6：USMLE step2 CS の成績と攻略のためのピットフォール。

もし1回目のstep2 CSで受かっていたら、その後アメリカで外科レジデントをしていたかもしれないため、中頭病院外科での経験をすることはできず、もし2回目のstep2 CSで受かっていたら、今頃アメリカでClinical Fellowshipをしていたかもしれないため、徳島大学小児外科との出会いがなかったのかもしれない。そう考えると、Step2 CSに2度落ちることではしか得られなかった素晴らしい経験や出会いに感謝したい。また、向こう1年以内にUSMLE step3に合格し、4年以内に小児外科専門医・医学博士号を取得した後にアメリカで小児外科分野でのclinical fellowshipを行うことが、現在の自分の目標である。

考 察

私の卒後教育課程を振り返り (図7)、大学時代・初期研修・外科後期研修・徳島大学小児外科入局後、と海外留学へのモチベーションには変化があったが、決して減ることがなかったもの、それは地元徳島を愛する気持ち・地元に貢献したいという熱い気持ちであった。この気持ちがあったからこそ留学へのモチベーションはゼ

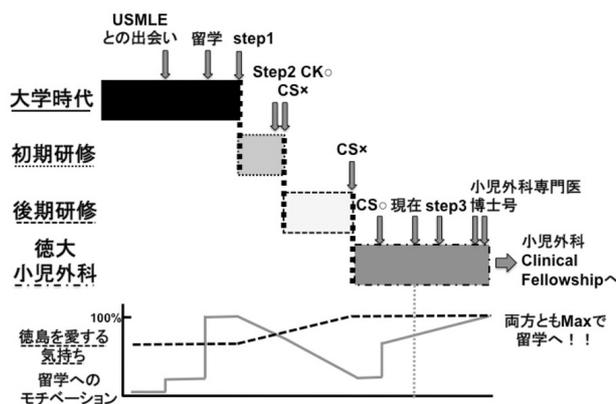


図7：私の卒前・卒後教育課程のまとめ

ロになることはなく、3度にわたる渡米・step2 CS受験をも乗り越えることができたのだと確信している。Step1は基礎医学に焦点を当てたコンピュータ試験でありながらClinical basedでもあり、出題範囲が最も広く試験勉強に最も時間を要する。したがって、筆者の経験からは、ぜひとも学生時代に試験準備を始め、初期研修開始前後には受験しておくことをお勧めする。一方Step2 CKはほとんどが臨床関連問題であり、幅広くプライマリケアを学ぶであろう初期研修中であっても比較的楽しく、興味を持って試験勉強を行えることから、初期研修や後期研修中でも受験可能と考える。最後にstep2 CSに関して、受験者全体の合格率は75%である<sup>4)</sup>が、日本人にとっては難関であり、再受験を余儀なくされるケースも多い<sup>6)</sup>。しかし、筆者の経験から、①発音に気をつけてゆっくり話すことでSEPはboarder line performanceながらもコンスタントにクリアできること、②ICE, CISに関しては、努力することでhigh scoreでのpassが可能であることを銘記したい。医学部卒業後のキャリアデザインは人それぞれではあるが、優秀な後輩のみなさんには、是非とも世界にも目を向け、一度きりの人生を大いに楽しんで欲しいと願っている。

結 語

帰国子女でなくても、アメリカ海軍病院に行かなくても、野戦病院の研修医をやりながらも・大学で臨床と

実験をやりながらも ECFMG を取得できる。医学部卒業後のキャリアデザインはひとそれぞれであるが、何をしたいのか・どうなりたいのかを大切に数年前・数十年先を見据えたライフプランニングが重要であると考えられた。

## 謝 辞

陰日向で私の卒後臨床研修と ECFMG 取得への挑戦を支えてくれた、最愛の妻真弓と二人の愛娘の陽南（はるな）・美南（みなみ）に感謝します。

## 文 献

- 1) 矢永勝彦：帰国した外科医から次世代へのメッセージ：米国における外科レジデントと移植外科の臨床経験. 日本外科学会雑誌, 114 : 98, 2013
  - 2) 橋元宏治：Being Committed to transplant : Try just one more time. 日本外科学会雑誌, 114 : 99, 2013
  - 3) 中好文：志を維持しましょう. 日本外科学会雑誌, 114 : 100, 2013
  - 4) Steven E. Minnick : 2011 ECFMG Annual Report : 8-55, 2011
  - 5) 宮城征四郎：研修教育のあるべき姿. 日本外科学会雑誌, 108 : 170, 2007
  - 6) 別城悠樹：米国での臨床研修を目指して：ECFMG certification 取得経験. 日本外科学会雑誌, 114 : 101, 2013
- 1) 矢永勝彦：帰国した外科医から次世代へのメッセー

## *A challenge to ECFMG certification : An experience and difficulties of Japanese examinee*

*Keigo Yada<sup>1)</sup>, Hiroki Ishibashi<sup>1)</sup>, Hiroki Mori<sup>1)</sup>, Hirohiko Sato<sup>1)</sup>, Tohru Utsunomiya<sup>2)</sup>, and Mitsuo Shimada<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Pediatric Surgery and Pediatric Endoscopic Surgery, the University of Tokushima, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Digestive and Transplant Surgery, the University of Tokushima, Tokushima, Japan*

*Academic supervisor : Hiroki Ishibashi (Department of Pediatric Surgery and Pediatric Endoscopic Surgery, the University of Tokushima)*

### **SUMMARY**

Recently, many Japanese pediatric surgeons undertake clinical training abroad, especially in the United States of America (USA) which is one of the most attractive country for advanced clinical training. Since the Japanese government introduced a 2-year mandatory residency program in 2004, it has become more and more important for busy Japanese residents to spent time efficiently in order to achieve ECFMG (Educational Commission For Foreign Medical Graduates) certification.

ECFMG certification requires residents to pass both Step 1 and 2 of the United States Medical License Examination (USMLE). It is especially difficult to pass step2 CS (Clinical Skills) for many Japanese who are unfamiliar with the English language. For example, one of authors started to study for the USMLE in the 6th grade of the Japanese Medical School (MS4), passed step1 and step2 CK (Clinical Knowledge) during the 2-year mandatory intensive rotating residency program, and passed Step2 CS on the 3rd attempt during the general surgery residency program. This shows that a Japanese examinee can pass the ECFMG certificate even during a busy rotating residency program.

Key words : young pediatric surgeon, USMLE, career design, residency

# 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 森 哲 郎

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* : Tetsuro Ohmori

*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3, 4号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成25年8月20日 印刷

平成25年8月25日 発行

発行者：苛原 稔

編集責任者：大森 哲郎

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 大森哲郎

印刷所：教育出版センター