

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

# 四国医学雑誌

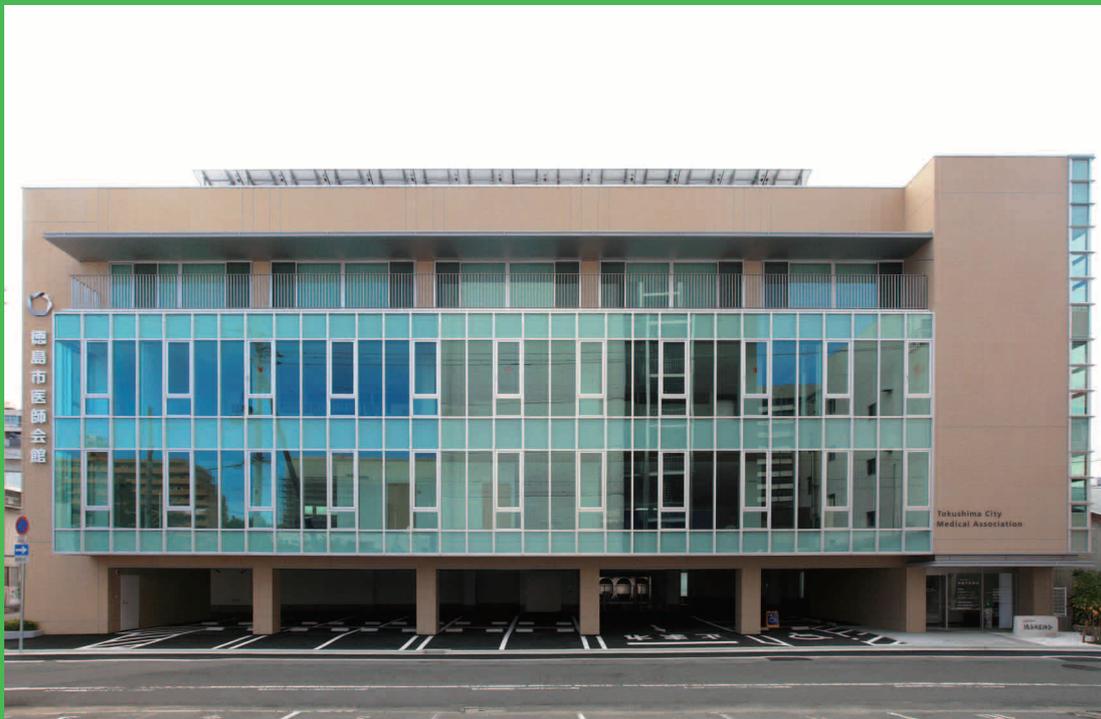
第70巻 第5,6号 (平成26年12月25日)

*SHIKOKU ACTA MEDICA*

*Vol. 70, No. 5,6 (December 25, 2014)*

特集1：子供のきこえと言葉の発達

特集2：RNA医学研究のトピックス



徳島医学会

Tokushima Medical Association  
Tokushima, Japan

# 70巻5, 6号 目次

## 特集1：子供のきこえと言葉の発達

巻頭言 .....	武田 憲 昭	...	101
きこえと言葉の獲得：難聴の早期診断と早期療育の必要性 .....	千田 いづみ	...	103
徳島大学病院小児難聴外来と徳島県の難聴児を支える連携 .....	島田 亜 紀	...	109
徳島聴覚支援学校幼稚部における聴覚学習の取り組み .....	樋口 恵 子	...	113
ことばの発達と遅れ .....	宇高 二 良	...	114
徳島大学病院小児言語外来の取り組み .....	佐藤 公 美	...	118

## 特集2：RNA 医学研究のトピックス

巻頭言 .....	二 川 健	...	119
血管新生阻害治療によって活性化する悪性腫瘍化ノンコーディングRNAの解明 .....	近藤 茂 忠	...	121

## 総説：教授就任記念講演

核・放射化学の紹介			
一重元素科学から環境放射能・無機分析化学，医用機器開発まで .....	阪 間 稔	...	127
ヒトの健康保持における腸内菌の役割 .....	片岡 佳 子	...	139

## 総説：第33回徳島医学会賞受賞論文

UCP3とHax-1の相互作用によるミトコンドリアのカルシウム濃度の調節 .....	春 名 真里江 他	...	149
--	-----------	-----	-----

## 原 著：

新人看護師の職場環境認識に関する尺度の開発 .....	飯 藤 大 和 他	...	155
-----------------------------	-----------	-----	-----

## 原 著：第33回徳島医学会賞受賞論文

徳島市医師会の女性医師支援事業 .....	坂 東 智 子 他	...	161
-----------------------	-----------	-----	-----

## 原 著：第12回若手奨励賞受賞論文

徳島大学病院脳卒中センターでの内頸動脈急性閉塞に対する治療戦略 .....	猪 子 未 希 他	...	167
高校生アスリート腰椎椎間板ヘルニアに対しての			
経皮的内視鏡視下椎間板ヘルニア摘出術（PED）の短期成績 .....	岡 田 祐 輝 他	...	173

## 症例報告：

腸回転異常症を伴った横行結腸癌に対して腹腔鏡補助下結腸切除術を施行した1例 .....	黒 田 武 志 他	...	177
バルプロ酸ナトリウム徐放剤の大量服用による自殺の1剖検例 .....	倉 田 浩 充 他	...	181

## 症例報告：第11回若手奨励賞受賞論文

Trastuzumab単剤療法が著効した切除不能進行胃癌の1例 .....	宮 内 雅 弘 他	...	185
---------------------------------------	-----------	-----	-----

## 学会記事：

第33回徳島医学会賞受賞者紹介 .....	春 名 真里江 坂 東 智 子	...	191
第12回若手奨励賞受賞者紹介 .....	猪 子 未 希 岡 田 祐 輝	...	192
第249回徳島医学会学術集会（平成26年度夏期） .....		...	194

総目次（平成26年）

投稿規定

# Vol. 70, No. 5, 6

## Contents

### *Special Issue 1 : Hearing and language development in children*

N. Takeda : Preface to the Special Issue .....	101
I. Chida : The role of early diagnosis of hearing loss and early speech and language intervention in language acquisition in children .....	103
A. Shimada : Follow-up system of hearing impaired children with medical-educational cooperation in Tokushima Prefecture .....	109
K. Higuchi : Efforts of Tokushima Deaf School for auditory training in children with hearing loss .....	113
J. Udaka : Language development and delay .....	114
K. Sato : Efforts of pediatric language clinic in Tokushima University Hospital .....	118

### *Special Issue 2 : Topics on long non-coding RNAs in medical research*

T. Nikawa : Preface to the Special Issue .....	119
S. Teshima-Kondo : Long non-coding RNAs : new players in cancer biology .....	121

### *Reviews :*

M. Sakama : Introduction of nuclear and radiochemistry -from heavy and superheavy elemental science toward radioactivity in the environment, inorganic analytical chemistry and the application of scientific technology to develop- ment of medical device- .....	127
K. Kataoka : Intestinal microbiota and its role in human health .....	139
M. Haruna, et al. : The interaction between uncoupling protein 3 and Hax-1 is regulated by calcium ion in mitochondria .....	149

### *Originals :*

H. Ito, et al. : Development of Rating Scale for Novice Nurses' Recognition of Working Environment .....	155
T. Bando, et al. : Support System for Women Doctors by Tokushima City Medical Association .....	161
M. Inoko, et al. : Treatment strategy for acute ischemic stroke with internal carotid artery occlusion in the stroke care unit of Tokushima University Hospital .....	167
Y. Okada, et al. : Percutaneous endoscopic lumbar discectomy (PED) for high school athletes .....	173

### *Case reports :*

T. Kuroda, et al. : A case of transverse colon cancer with intestinal malrotation treated by laparoscopic-assisted colectomy .....	177
H. Kurata, et al. : An autopsy case of acute intoxication of sodium valproate sustained released preparation tablets .....	181
M. Miyauchi, et al. : A case of a positive response to trastuzumab in a patient with HER2-overexpressing metastatic gastric cancer .....	185

---

## 特集1 子供のきこえと言葉の発達

---

### 【巻頭言】

武田 憲 昭 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部耳鼻咽喉科学分野)

子供の言葉の獲得には、耳から得る聴覚情報が不可欠です。子供に難聴があると耳からの聴覚情報が不足し、言葉の獲得が遅れます。また、言語の獲得には臨界期があるため、難聴が早期に診断されずに療育が遅れると、言語の発達だけでなく認知や社会性なども発達が遅れます。そのため、難聴の早期の診断と早期の療育が重要です。

本シンポジウムでは、まず徳島大学病院耳鼻咽喉科で小児難聴外来を担当している小児耳鼻咽喉科専門医の千田いづみ先生に、「きこえと言葉の獲得：難聴の早期診断と早期療育の必要性」について講演していただき、小児の難聴の早期診断の重要性と徳島県の新生児聴覚スクリーニングの現状と問題点について解説していただいた。次に、同じく小児難聴外来を担当している小児耳鼻咽喉科専門医の島田亜紀先生に、「徳島大学病院小児難聴外来と徳島県の難聴児を支える連携」について講演していただき、小児難聴外来の取り組みについて、人工内耳と補聴器、その装用児を支える連携について解説していた。

さらに、徳島県立徳島聴覚支援学校の指導教諭で言語聴覚士の樋口恵子先生には、「徳島聴覚支援学校における難聴児に対する聴覚学習の取り組み」について講演していただいた。

一方、徳島県立徳島聴覚支援学校校医の宇高二良先生には、「言葉の発達と遅れ」と題して小児の言語発達と言語発達遅滞について解説していただいた。また、徳島大学病院で小児言語外来を担当している言語聴覚士の佐藤公美先生には、「徳島大学病院小児言語外来の取り組み」と題して、徳島大学小児言語外来の現状について解説していただいた。

もし「聞き返しが多い」「テレビの音が大きい」「言葉が遅い」「発音が不明瞭」などの子供のきこえや言葉の発達について気になることがあれば、決して様子を見ることなく、必ず小児の聴力検査が実施できる総合病院の耳鼻咽喉科を受診していただきたい。本シンポジウムが、難聴児の早期診断と早期療育につながれば幸いです。

## 特集1 子供のきこえと言葉の発達

- ・ きこえと言葉の獲得：難聴の早期診断と早期療育の必要性  
千 田 いづみ … 103
  
- ・ 徳島大学病院小児難聴外来と徳島県の難聴児を支える連携  
島 田 亜 紀 … 109
  
- ・ 徳島聴覚支援学校幼稚部における聴覚学習の取り組み  
樋 口 恵 子 … 113
  
- ・ ことばの発達と遅れ  
宇 高 二 良 … 114
  
- ・ 徳島大学病院小児言語外来の取り組み  
佐 藤 公 美 … 118

特集1：子供のきこえと言葉の発達

きこえと言葉の獲得：難聴の早期診断と早期療育の必要性

千田 いづみ

徳島大学医学部耳鼻咽喉科

(平成26年11月25日受付) (平成26年11月26日受理)

はじめに

言語の獲得には臨界期があり、難聴が早期に診断されずに療育が遅れると、言語の発達をはじめ、認知や社会性など様々な面での発達が遅れると言われている<sup>1,2)</sup>。そのため難聴の早期診断と早期療育が重要である。本稿では難聴の早期診断と早期療育に対する徳島県の取り組みについて概説する。

乳幼児期の言葉の獲得

乳幼児は周囲からの絶え間ない語りかけから、言葉を聞き取り、知識として脳に蓄えていく。つまり、言葉の獲得には耳から得る聴覚情報が不可欠となる。難聴があると耳からの聴覚情報が不足し、言葉の獲得が遅れることから、難聴の早期の診断と早期の療育が重要である。言葉の獲得には臨界期があるため、難聴を早期に診断して早期に補聴器を装着して聴覚補償を行い、聴覚学習を行うことが重要である。

新生児期から思春期頃までの脳の重量と言葉の獲得には関連がある(図1)。出生直後の脳の重量は350gしか

ないが、生後約2年で急激に重量を増し、その後増加は緩やかになり、成熟すると1350gほどに達する。言語獲得には脳の発達の著しい2歳頃までの時期が重要で、この時期を逃さずに難聴児に言葉を獲得するための学習を開始すべきである<sup>2)</sup>。

難聴児の言語獲得

言葉の習得能力を器の容器に例え、周囲からの言語刺激を雨に例えると、聴力が正常である児(以下、聴児)も難聴児も同程度の容積を持つが、難聴児は難聴のため間口が狭いので、聴児に比べて言語刺激が入りにくい。そのため容器がいっぱいになりにくい(図2-1)。間口を広げると雨は入りやすくなるので、難聴児に対して補聴器や人工内耳を装着させて間口を広げると、言葉が聞こえやすくなる(図2-2)。ただし、間口を広げても聴児と同じだけの間口にはならないため(図2-2)、容器を雨で早く満たすためには雨の量を増やす必要がある。すなわち難聴児に言語獲得を促すためには、補聴器や人工内耳を装着して聴覚補償を行い、十分な聴覚学習を継続する必要がある(図2-3)<sup>3)</sup>。

難聴児の早期診断と早期療育

両側の中等度～高度難聴児は出生1,000人に1～2人の割合で生まれる。これは、他の新生児マススクリーニングを施行されている疾患と比べて最も頻度が高い先天性疾患である(図3)。そのため世界的に新生児聴覚スクリーニング(newborn hearing screening: NHS)が行われている。新生児聴覚スクリーニングでは自動聴性脳幹反応検査(automated auditory brainstem response: 自動ABR)と歪成分耳音響放射検査(Distortion Product

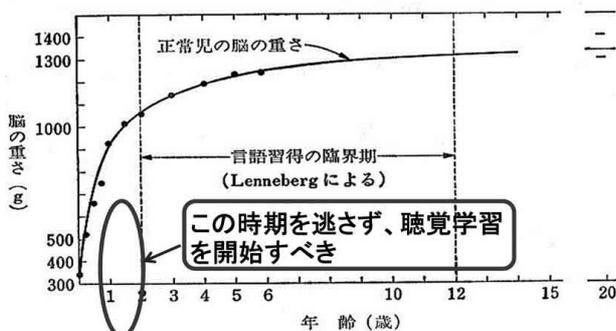


図1 脳の発達と言語習得 (Lennebergらの図より改変)

言語習得能力 (capacity) を器の容積に例えると・・・  
(田中美郷: 聴覚障害児の言語教育, 2007 より改変)

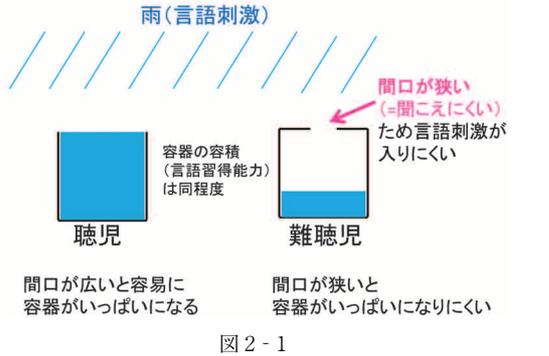
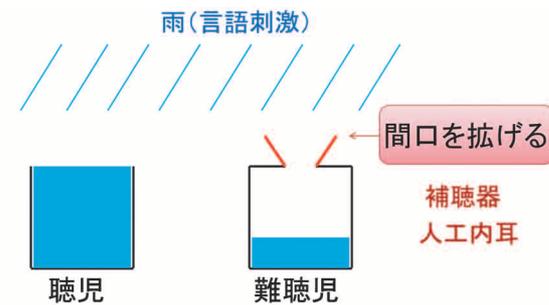


図 2 - 1



間口を広げても、聴児と同じだけの間口にはならない

図 2 - 2

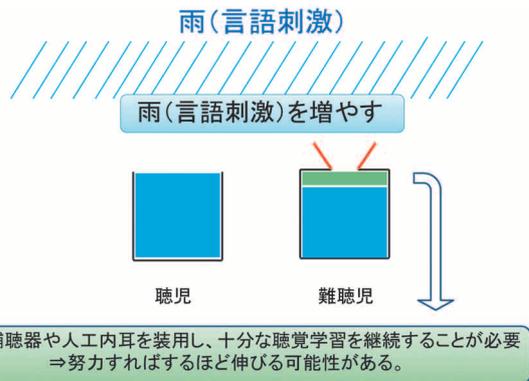


図 2 - 3

図 2 言語習得能力と言語刺激 (田中らの図より改変)

Oto Acoustic Emissions: DPOAE) の 2 種類の機器が使用されている (図 4)。自動 ABR が標準的であり、感度は 100% である。一方、DPOAE は自動 ABR と比べて安価ではあるが偽陽性率は高く、内耳機能検査のため内耳より中枢の障害による難聴が検出できない。そのため新生児聴覚スクリーニングでは自動 ABR を用いるのが望ましい。

米国では 1990 年代前半より全出生児に対する新生児聴

両側中等度以上の難聴児 1/1,000人

他の新生児スクリーニングで見つかる病気と比べ、頻度が高い。

出生時にマス・スクリーニングが施行されている疾患

クレチン症	1/3,600人
先天性副腎過形成症	1/1.6万人
ガラクトース血症	1/ 3.6万人
フェニルケトン尿症	1/ 7.7万人
ホモシチン尿症	1/20万人
メーブルシロップ尿症	1/ 51万人

図 3 両側中等度以上の難聴児の出生頻度と他の新生児マススクリーニングが施行されている疾患との比較

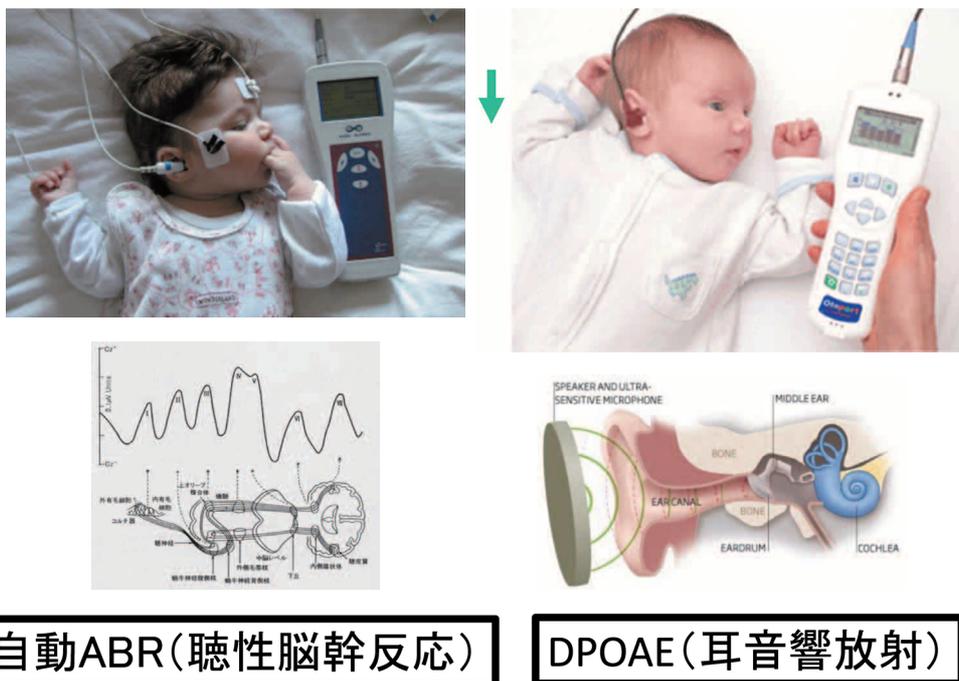
覚スクリーニングが開始され、現在は法制化されており、2009年には全出生時の97%が新生児聴覚スクリーニングを受けている。産科で入院中に新生児聴覚スクリーニングを実施し、要再検査 (refer) となった後の再検査の実施も含め、生後 1 か月までにスクリーニング過程を終了する。Yoshinaga-Itano らは、新生児期に難聴を発見して確定診断を行い、生後 6 か月以内に療育を開始した場合、3 歳における言語能力が聴児と同等であることを示した<sup>4)</sup>。その結果をうけ、米国では「生後 1 か月までに聴覚スクリーニングを受け、生後 3 か月までに精査機関で診断し、生後 6 か月までに聴覚学習を開始する」ことが推奨され、「1 - 3 - 6 ルール」と呼ばれている<sup>5)</sup>。

一方、日本では 2001 年より厚生労働省により新生児聴覚スクリーニングのモデル事業が実施され、2006 年以降は各自治体に任されている<sup>6)</sup>。

徳島県における難聴児の診断と療育の問題点と対策

徳島大学耳鼻咽喉科では小児難聴外来を 2000 年 7 月に開設し、徳島県の難聴児の診断を行うと同時に難聴児の療育に対する問題点を改善してきた。以前の徳島県では小児の難聴の診断は各病院で行われ、別々に療育施設である徳島聴覚支援学校へ紹介されていた。そのため、徳島県の難聴児の把握ができず、十分な支援体制が整っていない問題点があった。

そこで我々は、徳島大学耳鼻咽喉科の小児難聴外来、徳島県で唯一の療育施設である徳島聴覚支援学校とその校医の三者で「徳島県の難聴児を支える連携」を構築した。その結果、徳島県では新生児聴覚スクリーニングで



**自動ABR(聴性脳幹反応)**

音に対する脳波の反応

**DPOAE(耳音響放射)**

音に対する内耳の反応

図4 新生児聴覚スクリーニングに使用されている機器

要再検査 (refer) となった児は、1次精査機関である4病院で難聴の精査を行う。1次精査機関で難聴が疑われた児は2次精査機関である徳島大学病院耳鼻咽喉科の小児難聴外来に紹介され、さらに精査を行う。難聴と診断された児には補聴器を適合し、徳島聴覚支援学校で聴覚学習を行うことにより言語を獲得させている。徳島県の難聴児を支える連携により、徳島県では現在、難聴の診断と療育までがスムーズに行われるようになった(図5)。

徳島県の新生児聴覚スクリーニング実施施設は、2004年では分娩取扱施設35施設中11施設(32%)であり、新生児聴覚スクリーニングの実施率は出生児の半数以下であった。そのため、難聴の診断や補聴器装着が遅れる問題点があった<sup>6)</sup>。しかし、2013年には分娩取扱施設19施設中16施設(84%)で実施されるようになった。そのうち出産数が多く、低出生体重児などの難聴のハイリスク分娩を取り扱うことが多い総合病院8施設全てで新生児聴覚スクリーニングが実施されるようになったため、新生児聴覚スクリーニングの実施率は上昇している。

さらに我々は、2014年に「徳島県の新生児聴覚スクリーニングと聴覚障がい児支援のための手引き」を行政と連携して作成した<sup>7)</sup>。この手引きでは母子手帳交付時に全

ての妊婦に新生児聴覚スクリーニングの受検を勧めるパンフレットを配布すること、要再検査 (refer) となった児を産科から市町村に報告し、確実に1次精査機関へ受診するよう保健師がフォローアップを行うこと、保護者の同意を得て1次精査機関へ精査結果の報告を市町村に行うこと、難聴児の早期診断と早期療育のために、医療機関や療育機関と連携して支援を行うことなどを記載した(図6)。

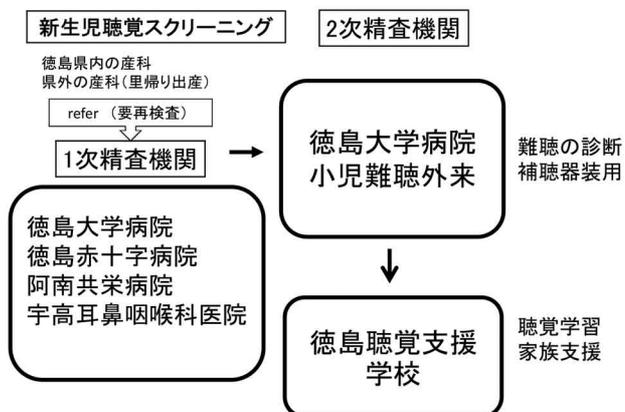


図5 徳島県における新生児聴覚スクリーニング後の精密検査と療育への流れ

一方、新生児聴覚スクリーニングを合格 (pass) した後に、遅発性に難聴が発症する場合がある。遅発性に難聴が発症すると難聴の発見や療育開始が遅れるため注意が必要である<sup>8)</sup>。英国の報告では、両側難聴の頻度は出生直後の出生1,000人に1人から、10歳では出生1,000人に1.5人と増加すると報告されている<sup>9)</sup>。遅発性に難聴が発症する原因として、進行性難聴を示す先天性サイトメガロウイルス感染症や前庭水管拡大症、後発性難聴である髄膜炎後難聴、突発性難聴、薬剤性難聴などがある。進行性難聴への対策として難聴の進行をきたす前庭水管拡大症と関連する遺伝子変異である SLC26A4, KCNQ4, CDH23などの検索や、後天性難聴症例に見られる mitochondrial 1555A→G 変異, 3243A→G 変異などの遺伝子変異の検索を行うことで、聴力悪化の予測ができる可能性がある。

このような進行性や遅発性難聴の児を早期に診断するためには、乳幼児健診での聴覚スクリーニングが重要である。徳島県では日本耳鼻咽喉科学会福祉医療・乳幼児委員会の「難聴を見逃さないために：1歳6か月児健康診査および3歳児健康診査」に基づいて、保護者に聴こえの自己検査の用紙を配布し、ささやき声による聴覚ス

クリーニングを勧めている。すなわち保護者が対象児の後方から無声音で呼びかけ、児が振り返るかを調査する方法である。しかし、1歳6か月児健診の聴覚スクリーニングは保護者が実施するため、正しく実施できている保護者は約2割に過ぎず、偽陰性が多いことが問題である<sup>10)</sup>。徳島県の一部ですでに実施されているように、1歳6か月児健診の聴覚スクリーニングで言語聴覚士による聴力検査の実施が望まれる。

進行性難聴や遅発性難聴の検出には保護者による児の音に対する反応や言語発達の観察が重要であるが、音の反応の悪さや言葉の遅れについて相談したものの、保健師から様子を見るよう言われたため精査する機会を逃した児が認められる<sup>6)</sup>。言葉の遅れがみられる児は、確実に精査機関へ受診させるように乳幼児健診を行う保健師に啓蒙する必要がある。

最後に

家族から、小児科医、耳鼻咽喉科医、保健師、保育士などに「聞き返しが多い」「テレビの音が大きい」「言葉が遅い」「発音が不明瞭」などの子供のきこえや言葉の

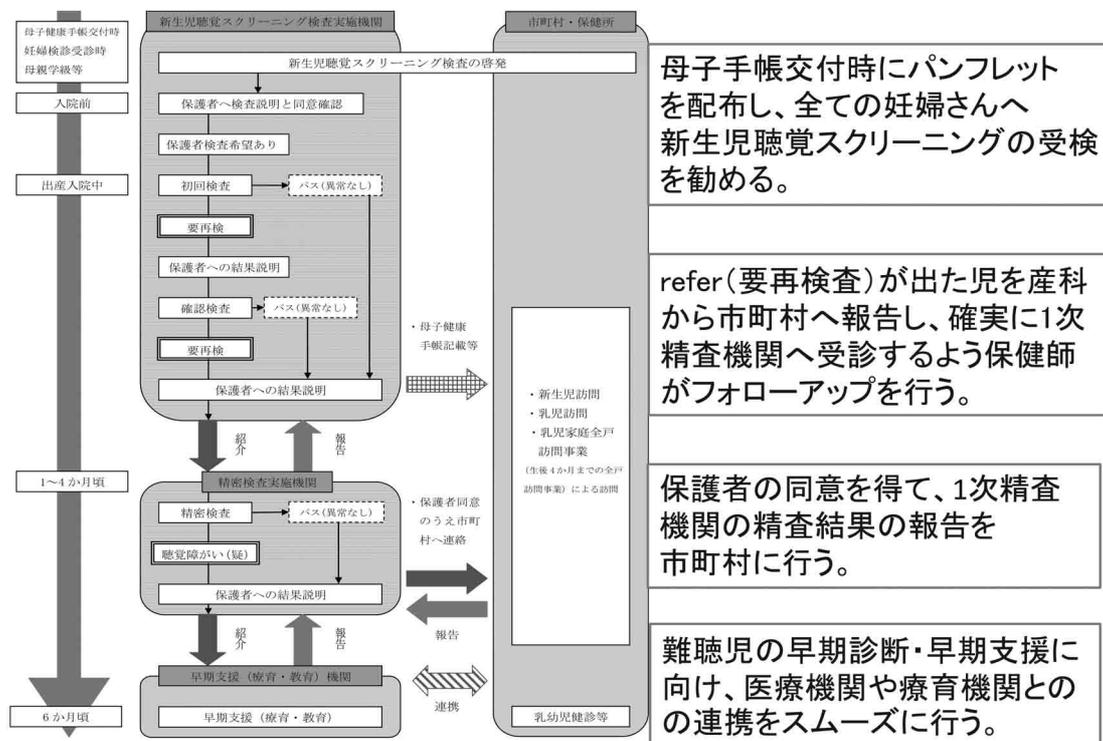


図6 新生児聴覚スクリーニングと聴覚障がい児支援のための手引き

発達について相談があった場合には、必ず小児の聴力検査が可能な耳鼻咽喉科を受診を勧めていただきたい。言葉の獲得には聴覚が不可欠であることから、難聴を早期に診断して早期に療育を行うことが必須であり、難聴が否定されないまま「様子を見る」ことは避けるべきである。

## 文 献

- 1) Lenneberg, E. H., Chomsky, N., Mary, O.: Biological foundations of language. John Wiley & Sons Inc., 1976
- 2) 加我君孝, 新正由紀子, 山唄達也, 伊藤健 他: 乳幼児の難聴に対する人工内耳手術による聴覚と言語の発達. 脳と発達, 39: 335-345, 2007
- 3) 田中美郷: 聴覚障害児の言語教育. 音声言語医学, 48: 187-200, 2007
- 4) Yoshinaga-Itano, C., Sedey, A. L., Coulter, D. K., *et al.*: Language of early-and later-identified children with hearing loss. Pediatrics, 102(5): 1161-1171, 1998
- 5) American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing: Year 2007 position statement: Principles and guideline for early hearing detection and intervention programs. Pediatrics, 120: 898-921, 2007
- 6) 千田いづみ, 島田亜紀, 宇高二良, 佐藤公美 他: 新生児聴覚スクリーニングを受けずに診断された両側難聴児の追跡調査. 小児耳鼻咽喉科, 34(3): 345-351, 2014
- 7) 徳島県保健福祉部健康増進課: 新生児聴覚スクリーニングと聴覚障がい児支援のための手引き. 2014
- 8) 泰地秀信: 乳幼児難聴の聴覚医学的問題「聴覚検査における問題点」. Audiology Japan, 54(3): 185-196, 2011
- 9) Watkin, P. M., Baldwin, M.: Identifying deafness in early childhood: requirements after the newborn hearing screen. Arch. Dis. Child, 96(1): 62-66, 2011
- 10) 坂崎弘幸, 佐藤公美, 三根生茜, 瀧本美和 他: 1歳6カ月児および3歳児健康診査における聴覚スクリーニングの現状と問題点の検討. Audiology Japan, 52(4): 188-194, 2009

## *The role of early diagnosis of hearing loss and early speech and language intervention in language acquisition in children*

*Izumi Chida*

*Department of Otolaryngology, University of Tokushima School of Medicine*

### SUMMARY

Good hearing is essential for speech and language development. Because of critical period of language acquisition after birth, the delayed identification of hearing loss in children leads to their irreversible and permanent impairments in speech, language, and cognitive abilities. Therefore, the early diagnosis of hearing loss and early speech and language interventions are indispensable in children with hearing loss.

All newborn infants receive newborn hearing screening in the United States, but not in Japan. In Tokushima, only a half of newborn infants were screened several years ago. But, nowadays the screening rate is increasing, because about of 80% of hospitals and birthing clinics have implemented the screening protocols.

We created a manual of newborn hearing screening to recommend to mothers that the infants who do not pass the screening should be referred to a pediatric otolaryngologist for further auditory tests and that the infants who are given a diagnosis of hearing loss require immediate speech and language intervention.

Key words : hearing loss, language acquisition, newborn hearing screening, early speech and language intervention

**特集1：子供のきこえと言葉の発達****徳島大学病院小児難聴外来と徳島県の難聴児を支える連携**

島田 亜紀

徳島大学病院耳鼻咽喉科

(平成26年11月26日受付) (平成26年12月12日受理)

徳島県では難聴と診断された小児は、県内で唯一の小児難聴外来を行っている徳島大学病院耳鼻咽喉科に集約して診察を行っている。難聴児が音声言語を獲得する為には難聴の早期診断や補聴器・人工内耳装用などの聴覚補償のみならず、言語発達を促す療育・教育との連携を行い、就労を見据えた長期の支援が必要となる。

中等度以上の難聴児にはまず補聴器装用を行うが、補聴器装用では音声言語獲得が困難な高度難聴児には人工内耳手術を行っている。徳島県では小児の人工内耳手術を行う場合、必ず事前に人工内耳検討会を開催し、手術の適応や術側の決定のみならず、医療・教育・療育分野の担当者が児の情報の共有を行って、十分なサポート体制を作り手術と術後のハビリテーションに臨んでいる。

補聴器装用児や軽度・中等度難聴児に対しても同様に、聴力の定期検査を行い、適切な補聴器装用を促して、教育と連携して学習環境を充実させるような取り組みを行っている。

**はじめに**

言語はコミュニケーションの手段であるだけでなく、思考や概念を形成するために不可欠な手段である。小児の成長過程で、言語は聞こえによって発達する。もし、難聴があるのに適切な対処を怠ると、人と会話をするというコミュニケーションの障がいきたすと共に、言語を用いて頭の中で考えて、概念として想像する力である言語力が、生涯を通して障がいされる場合がある。言語の習得は生後から4歳頃までに急激に発達し、その時期を逃すと言語の習得が困難になるため、難聴の早期発見と補聴を行いながら言葉の発達を促す早期の教育や療育が重要となる。そしてその後も、難聴児の成長の過程に合わせて難聴の進行の有無や言語発達を継続的に診ていく必要があるため、専門的な検査と診察を行い、言語発

達を促す教育機関と連携しながら児の成長に合わせて長期のフォローアップを行うことが重要である。

**小児難聴外来**

徳島県で難聴と診断された小児は、県内で唯一の小児難聴外来を行っている徳島大学病院耳鼻咽喉科に集約して診察を行っている。小児の難聴を診断するためには、成長段階にあった特別な聴力検査を組み合わせる必要があるからである。また同時に、難聴児の成長に合わせた言語発達の評価も行っている。徳島大学病院耳鼻咽喉科の小児難聴外来では、0歳児から高等学校を卒業する18歳までの難聴児に対して難聴の診断を行い、その後定期的な聴力検査による聴覚管理を行って適切な補聴器の装用ができていないかを継続して診察している。さらに療育機関・教育機関と連携して、就労を見据えた長期にわたる支援も行っている。難聴という障がいは、目には見えない障がいであるために、保護者に気付かれにくく、発見が遅れて言葉の遅れが顕著になって初めて診断される児もある。しかし、最近では産科で行われる新生児聴覚スクリーニングによって、生後数ヶ月で難聴を疑われて、耳鼻咽喉科を受診する児が増えており、先天性難聴の早期診断につながっている。徳島県では、新生児聴覚スクリーニング検査にて要再検（リファア）となった児は当院を含む県内4施設の耳鼻咽喉科にてABRなどの精査を行う。さらに難聴が疑われた場合には当院へ紹介となり、成長に合わせた聴力検査を組み合わせ難聴の診断を行っている。

しかし、徳島県における新生児聴覚スクリーニングの実施率は高いとは言えず、1歳6ヶ月児健診や3歳児健診における保護者による聴覚スクリーニングも重要である。両側中等度以上の先天性の難聴児は出生1000人当たり約1人生まれることが知られているが、児の成長と共

に難聴の進行や後天性の難聴児が加わり、就学時には両側中等度以上の難聴児数は1000人当たり約1.5人に増える<sup>1)</sup>。このような進行性や後天性難聴を早期に診断するためにも、1歳6ヵ月児健診や3歳児健診が重要である。1歳6ヵ月児健診や3歳児健診あるいは小児科の診察で難聴が疑われて当科を受診する児には、「音に対する反応がない」「意味のある言葉を読さない」など高度難聴が疑われる児だけでなく、「言葉のふえが悪い」「発音がおかしい」「コミュニケーションが取りにくい」など軽度から中等度難聴あるいは進行性や後天性難聴が疑われる児もいる。さらに、就学児健診や学校健診で難聴が疑われて診断された難聴児や家庭での気づきで学童期に見つかる難聴児には、家庭や学校の学習環境において十分な聴覚学習が行えるように、保護者へ児の難聴の状態や聞き取りについての問題点を説明し、児の担当教諭へも情報提供を行い、必要に応じて補聴器の装用を勧めている。

### 小児の聴力検査

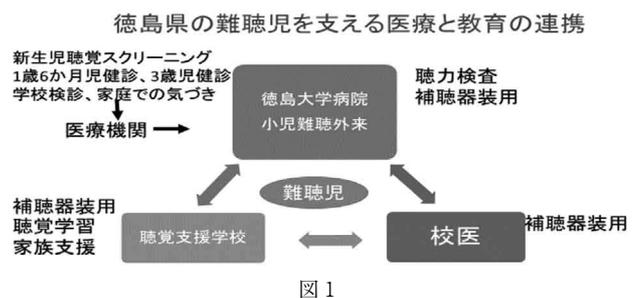
小児の難聴を診断する検査のうち、他覚的検査であるABR（聴性脳幹反応）、ASSR（聴性定常反応）やOAE（耳音響放射検査）により難聴を推測し、児に音を聞かせてその反応を見る聴性行動反応を用いた聴力検査により難聴を診断する。生後6ヵ月～2歳までの児には行動反応聴力検査としてCOR（conditioned orientation response audiometry：条件聴索反応聴力検査）を行う。左右に設置したスピーカーと、それに幼少児が喜びそうな人形などの光源を組み込んだ装置で、1方向のスピーカーから音を出して光らせることで、子供は音が聞こえると点滅する光源を向くように条件付けを行う。音を小さくしていった、どれだけ小さい音まで音がする方を振り向くかという反応を利用して聴力検査を行う。両方の耳で聞いた検査になるので左右の聴力差はわからない欠点がある。生後3歳近くになるとCORではすぐ飽きてしまうようになるので、行動反応聴力検査としてピープショウテスト（peep-show test）が適応になる。音がしている時にボタンを押すと、照明が付きのぞき窓の内部のおもちゃが見える装置で、のぞき窓を何度も見てみたいという子供の興味を利用して検査を行う。3歳頃からはヘッドホンを装着してピープショウテストで左右別々の聴力を測ることができるようになる。また、この頃になると音が聞こえたら積み木を渡すなど子供が遊びのよ

うに楽しみながら行う聴力検査である遊戯聴力検査が行えるようになる。また、音がしたときにボタンを押すと電動玩具が動く遊戯聴力検査の装置もある。これらの遊戯聴力検査により左右別のかかなり正確な聴力が測定できるようになるが、大人と同じように純音聴力検査を行って左右別の気導、骨導聴力を評価できるようになるのは、5歳ごろである。このように子供の聴力の正確な評価には時間がかかるため、年齢に合った聴力検査を繰り返し行い、他覚的検査の結果とも組み合わせながら、難聴児の聴力レベルを推定し、適切な補聴ができるように補聴器を調整する。

### 徳島県の難聴児を支える連携

両側の中等度以上の難聴と診断された児は、徳島県で唯一の難聴児教育施設である徳島聴覚支援学校へ紹介し、早期の補聴器装用を開始して、聴覚による言語獲得を促す聴覚学習を行う。同時に、視覚を用いたコミュニケーションも併用し、保護者への指導を通じて子育ての生活の中で言語発達を促す取り組みを行う。徳島県では、徳島大学病院小児難聴外来、聴覚支援学校、聴覚支援学校校医の3者で医療と教育が連携し、難聴児聴力検査や補聴器装用、聴覚学習並びに家族支援を行っている（図1）。

適切な補聴器装用を行っているにも関わらず、重度の難聴のため聴覚による言語獲得が困難な児には徳島大学病院にて人工内耳手術を行っている。徳島県では小児の人工内耳手術を行う場合には必ず術前に人工内耳検討会を開催し、手術を行う難聴児の関係者が患者情報を共有し手術と術後のハビリテーションに臨んでいる。すなわち、人工内耳検討会には手術を行う執刀医、徳島大学病院小児難聴外来担当医師、人工内耳の音の調整を担当する言語聴覚士、児の言語訓練を行っている言語聴覚士、聴覚支援学校の校医や担当教員が集まり、難聴の診断や検査結果、難聴児のおかれている現状とその問題点など



の情報を共有した上で、手術の時期や手術側の耳を決定し、術後のハビリテーションの計画を立てている。人工内耳検討会を開催して手術を行っていることから、家族や療育機関の準備ができていないまま人工内耳手術を行ってしまい、術後のハビリテーションが困難で人工内耳の活用ができない難聴児は、徳島県では認めていない。そして手術後も徳島大学病院での定期的なフォローアップと聴覚支援学校の長期にわたる支援を継続して行っている。県外で人工内耳手術を行い徳島県へ転入してきた児や、聴覚支援学校から普通学校に進学した人工内耳装用児に対しても同様の支援を行っている。

さらに、補聴器を装用している軽度・中等度難聴児や一側性難聴児に対しても同様の支援を行っている。

すなわち、定期的に小児難聴外来で聴力検査を行うことで、難聴の進行や聴力の変動を調べて、聴力に合わせた補聴器の適合を行うように指導している。身体障がい者手帳交付に該当する両側重度難聴児には補聴器が支給されている。しかし、軽度から中等度難聴児であっても言語発達の為には補聴器装用が有用であるにもかかわらず、補聴器購入は全額自費負担であり、公的な補聴器購入助成制度はなかった。しかし、われわれの働きかけにより2014年度から徳島県では軽度・中等度難聴児の補聴器購入費助成事業が開始された。県は各市町村と協力し、対象児の補聴器購入費用の一部を助成している。

十分に調整した補聴器や人工内耳を装用していても、難聴児は学習環境での聞こえは十分ではない。難聴児は騒音下での聴取能力の低下があるため、学校の教室での授業中に周囲の雑音によって教師の声が十分聞き取れな

いことがある。FM補聴システムは補聴器や人工内耳を装用している児の聴取を補助する機器であり、学校の教室などの集団環境において有利である。すなわち、教師のつけたマイクロフォン付き送信機付マイクから、FM補聴システム電波で先生の声が補聴器や人工内耳に付けた受信機に送り、周囲の騒音より先生の声を増幅して聞き取らせる。徳島県では、就学した難聴児にFM補聴システムを利用するよう推奨しており、難聴児の保護者から教育委員会へFM補聴システムの貸し出しを要望することでFM送信機が教師へ貸し出される。その結果、徳島県では、FM補聴システムの利用を希望する補聴器や人工内耳を装用している児が在籍する学校でのFM補聴器の普及率は全国一位で100%である。

## まとめ

難聴児の健全な音声言語の獲得のためには、難聴の早期発見、早期診断を行い、補聴を行って、言語発達を促す早期の教育が必要である。徳島県では、徳島大学病院小児難聴外来と教育、療育が連携して、新生児期から就学、学校生活を通して、就労を見据えた難聴児の支援を行っている。

## 文献

- 1) Watkin, P. M., Baldwin, M.: Identifying deafness in early childhood: requirements after the newborn hearing screen. Arch. Dis. Child, 96: 62-66, 2010

## *Follow-up system of hearing impaired children with medical-educational cooperation in Tokushima Prefecture*

*Aki Shimada*

*Department of Otolaryngology, University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

For hearing impaired children to speak and achieve language development, not only early detection of hearing loss but also early treatment are medically necessary. Undetected bilateral hearing loss in children delays speech, and language may not fully develop spontaneously. The Tokushima prefecture, division of pediatric otology, department of otolaryngology, Tokushima University Hospital, is the only specialized department for hearing loss children. To make a diagnosis of hearing loss, we conduct a combination of auditory examinations for children focusing on their auditory skill development. Early special educational systems for deaf and hard of hearing children is also needed for language development. On the diagnosis of bilateral moderate to severe hearing loss, we introduce them to Tokushima Prefectural Tokushima School of the Deaf, the only school for deaf and hard of hearing children in Tokushima. Hearing loss raises speech language communication difficulty, and can affect their cognitive capacity. And even if with mild bilateral hearing loss, they have also difficulty with speech language communication such as listening and need hearing aids and educational support. We are in partnership with their teacher to support them to hear clearly in classroom. If they have severe to profound hearing loss and speech does not develop even when wearing power hearing aids, we perform a cochlear implantation in Tokushima University Hospital. In Tokushima, before cochlear implantation operations take place, surgeons, pediatric otology doctors, school doctor, teachers from school of deaf, and speech therapist for habilitation have a multidisciplinary meeting to share the hearing impaired children's information and plan to support them and make a habilitation schedule. In addition, for hearing impaired children wearing hearing aids and a cochlear implant it is still difficult to hear the teacher's words especially in noisy classroom. Wireless Communication systems bring the teacher's words directly into the children's hearing aids and cochlear implant in a noisy classroom so they can learn successfully. In Tokushima prefecture, long-term follow up schedules and support for hearing impaired children work. Medical-educational cooperation makes their language development come true.

Key words : hearing impaired children, language development, support system, medical-educational cooperation

**特集1：子供のきこえと言葉の発達****徳島聴覚支援学校幼稚部における聴覚学習の取り組み**

樋口 恵子

徳島県立徳島聴覚支援学校指導教諭（言語聴覚士）

**1. 本校の教育**

徳島県立徳島聴覚支援学校（旧徳島県立聾学校）は県下唯一の聴覚障害児に対する教育機関であり、幼稚部、小学部、中学部、高等部までの一貫した教育を行っている。最近では新生児聴覚スクリーニング検査などを契機に早期に難聴が発見される児が増えている。生後数カ月の児から乳幼児教育相談という形で難聴児の早期教育を行っている。徳島大学病院耳鼻咽喉科小児難聴外来などの耳鼻咽喉科より難聴児の紹介をうけ、補聴器装用による聴覚学習を目的に保護者とともに難聴児が来校すると、ほぼ全例で一週間以内と早期に補聴器装用を開始している。本県での難聴診断から補聴開始までの迅速さは他県に類を見ず、医療と教育などが「徳島県の難聴児を支える連携」を密接に行っていることにより成り立っている。

**2. 補聴と言語習得**

難聴児の健全な音声言語習得には聴力が不可欠であり、早期の難聴の発見と早期の聴覚補償が重要である。乳児教育相談では言語習得に向けて、補聴器をどのように装用し、音への気づきを増やしていくかという親の教育の場であり、難聴児を育てるという不安を抱えた親の相談の場でもある。早期から適切な補聴を行い、わずかに聞

こえる聴覚情報に意味づけをしていくことで、児は言葉の存在を知り、コミュニケーションができるようになり、親子の愛着が育まれる。良好な親子関係の元で、家庭生活の中で繰り返される日常のできごとについて、家族が丁寧な言葉がけを繰り返し行っていくことが不可欠である。さらに言葉がけの際に、身振りやサイン等の視覚刺激を併用することで、音声の意味づけが強化されていくため、手話や絵カードなども積極的に取り入れて教育を行っている。

**3. 幼稚部教育と聴覚学習**

幼稚部の教育は、幼稚園教育要領（文部科学省）に基づいており、加えて本校のような聴覚支援学校に特有の教育活動として、「毎朝の補聴器や人工内耳での聴取状態の把握」や「下校前に行われるその日の活動の言語化」、専門の教員により個別に行われる「聴覚学習」と「発音指導」などが挙げられる。

「聴覚学習」は、聞き取りを育てる時間であり、日常にある素材を用いて、児が音と向き合って音を聴きとろうとする態度を指導している。訓練的にならないように遊びの要素を取り入れ「耳だけを使わせる」のではなく「うまく耳が使えるようになる方策」を、児一人一人の発達段階や聴覚活用状況に合わせて行っている。

## 特集1：子供のきこえと言葉の発達

### ことばの発達と遅れ

宇 高 二 良

宇高耳鼻咽喉科医院

(平成26年11月17日受付) (平成26年12月8日受理)

#### なぜヒトだけがことばを獲得できたか

ヒトの進歩は二足歩行から始まったといわれている。6000万年前にある種のはげ類が地上の危険を避けて木の上で暮らすようになり、400万年前にはそのうちの一部の猿が再び陸上において二足歩行を始めた。旧人といわれるネアンデルタール人は歩行に使われなくなった上肢すなわち2本の手を使って上手に石器などの道具を作り、火をつかい、洞窟には立派な絵画を残し、現生人類を超える1500gの脳を持っていたといわれている。しかし、声を出すことはできても、ことばをしゃべることはできなかった。われわれの直接の祖先である現生人類ホモサピエンスは約20万年前に東アフリカで生まれ、6万年前にはアフリカを出て全世界に広がり、5万年前には世界の各地でことばをしゃべる機能すなわち音声言語を習得していったといわれている。そして、文字が使われ出したのは紀元前11から20世紀とわずか4000年前に過ぎない。

四つ足歩行動物では、水平に並んだ頸椎の前方に頭があり、この状態では呼吸や咀嚼などに用いられる重い顔面を支えるのが精一杯で、これ以上脳を大きくする余地がなかった。ところが二足歩行をすることによって、頸椎が下方から頭を支える安定した構造となり、脳と顔面が垂直に並ぶようになって、脳自体が重く大きくなる余地ができるとともに、四つ足歩行動物では口腔に引き続

いて直線的につながっていた咽頭が折れ曲がり内腔が広がることとなった。

ことばをしゃべるためには3つの要素が必要である。まず動力源としての肺からの空気の吐出、2番目にはその出てくる空気をつかって喉頭にある声帯を振動させ音を作ることである。しかしここで作られる音は喉頭原音といってブザーの様な単純な音にしか過ぎない。3番目にはこの喉頭原音を咽頭と口腔を通る間に共鳴させることにある。口腔と咽頭は弦楽器でいえば胴の部分に当たる。ヒトではこの口腔と広がった咽頭の部分の形を変えることによって、さまざまな音色すなわちさまざまなことばを作ることができるようになった。一方、四つ足歩行動物もネアンデルタール人もさらには現生人類であっても生まれたばかりの赤ちゃんには自由に形を変えることができる咽頭を持っていないため、単純な音は出すことはできてもことばをしゃべることはできないわけである(図1)。

このようにして二足歩行によって脳の発達が促されたこと、そして広い口腔とのどを得たことで、ことばを獲得することができた。他方、二足歩行が故に腰痛症や難産、睡眠時無呼吸症、誤嚥などヒト固有の疾病に悩まされることにもなった。

拡大した脳によってできるようになったもう一つのことばは象徴機能である。赤ちゃんが「ぶーぶー」と声を出しながら積み木を前後に動かしている状態を想像すると、

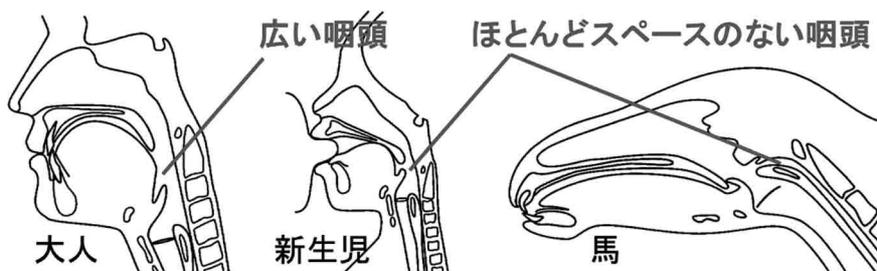


図1 おとなと赤ちゃん、ウマののどの相違<sup>1)</sup>  
(0歳児がことばを獲得するときより引用, 改変)

この際に赤ちゃんは積み木と「ぶーぶー」という音を頭の中にバスのイメージを浮かべながら動かしている。このように実物を頭の中に形成されたイメージを介してある物でシンボル化する働きのことを象徴機能という。これは、ヒトのみに見られる機能であり、言語の獲得の基本となっている（図2）。

### ことばの役割

日本語の「ことば」という単語は、話しことば speechと言語 language の二つの意味で用いられている。後者の言語 language は「意思伝達と思考のための共通の符号体系」と定義されている。すなわち、日本人であれば日本語という共通の符号を使って自分の意思を相手に円滑かつ能率良く伝えるためのコミュニケーションの道具として用いるとともに、日本語という符号を使って複雑かつ抽象的な事象を頭の中で考えている。ヴィゴツキーは前者を外言語、後者を内言語と命名している。そのほかに、小さなこどもの場合には言語に自分の行動をコントロールする行動調節機能があるといわれている。

言語の習得過程を考えてみると、出生直後より赤ちゃんは主として母親の絶え間ないことばがけにより、相手の言っていることを理解するようになり、やがて1歳頃より自分の意思を伝えるための発語が始まる。4、5歳頃には言語の基本を獲得し、日常生活に不自由することはなくなる。日本人が英語を勉強することを想像すればよくわかるが、単語の数でいえば2000から3000語という5歳レベルの獲得単語数で、日常生活で周囲の人と会話を交わすには充分である。この時期に獲得されるのは生活の基本となる言語力で「生活言語」と呼ばれている。英語圏では近年 BICS (basic interpersonal communicative

skills) と呼ばれている。ここまでは、誰かが教えることもなく日常生活の中で自然に獲得してゆく。その後、小学校に上がり集団下での教育を受けることで、より言語力は深まり、小学校3年生から4年生になると、プラスマイナスの話、死後の話、宇宙の話など抽象的な思考ができる言語力を獲得する。われわれ日本人は日本語という符号を活用することで、経験したこともない、実際には存在しないような事象についても頭の中で想像しながら組み立てることができる。これは抽象的な思考のために使う言語であり、「学習言語」といわれる。英語学習でいえば、英字新聞を読みこなし、nativeの人と一緒に高等教育を受けることができる学習言語には単語数が35000語くらいは必要とされている。英語圏で CALP (cognitive/academic language competence) と呼ばれるものである。すなわち、まず日常生活の中で自然に外言語に用いられるような生活言語を獲得し、その後に教育を受けてゆくことでより深い思考に役立つ学習言語を習得してゆくことになる。聴覚障害児教育では、「9歳レベルの壁」というものがよく取り上げられる。これは先天性高度難聴児の場合、小学校3年生の水準までは少し遅れながらも健聴児の学力について行くことはできても、それからはプラトーとなり、なかなか4年生の学力を超えることができないということで、換言すれば生活言語から学習言語習得過程でのつまずきということになる。

### ことばの発達と遅れ

聴覚言語障害者のうち聴覚障害は最も多く、高齢者を含めると人口の約5%の250万人ほど存在し、小児の言語発達遅滞はそれに引き続いて90万人弱存在すると試算されている。小児の言語発達遅滞をきたす要因とそのタイプとしては、聴覚障害、知的発達の遅れによる知的障害、次いで人との関係を維持する能力の障害によるもので自閉症スペクトラム障害、発声発語器官の運動能力の異常で脳性麻痺が挙げられる。また言語に関わる高次機能の障害では、理解は年齢相応であるにもかかわらず発話に遅れのあるいわゆる「おくて」といわれるようなこども達を特異的言語発達遅滞と呼んでいる。これらは全て医学的な器質的問題が背景にあるが、それらと異なるものとして不適切な言語環境による言語発達障害がある（表）。

言語習得能力を容器の大きさ、言語刺激を雨にたとえると、障害のない児の場合は大きな言語習得能力があるところに雨という言語の刺激が加わると容器いっぱいの言語知識を得ることができる。一方、難聴児の場合には、大きな器を持ってはいても間口が狭いために雨を受けても器に言語知識が貯まらない。知的障害や発達障害児は

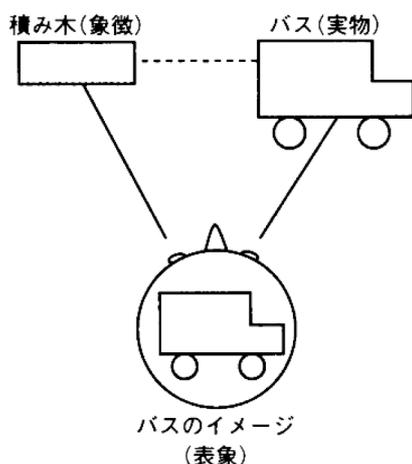


図2 象徴、実物、イメージの関係<sup>2)</sup>  
(言語発達障害Iより引用)

表 言語発達遅滞の要因とタイプ

言語発達遅滞	
要因	タイプ
聴覚	→ 聴覚障害
知的発達	→ 知的障害
コミュニケーション能力	→ 自閉症スペクトラム障害
発声発語器官の運動能力	→ 脳性麻痺
言語に関わる高次機能	→ 特異的言語発達遅滞
言語環境	→ 不適切な言語環境による 言語発達障害

器自体が小さいために、適切に雨を受けても貯まる言語知識が限られている（図3）。

日常のコミュニケーションに用いられる生活言語は保護者が特に教えなくても、社会の中で自然に獲得するものである。しかし、不適切な言語環境が原因となって言語発達遅滞をきたした症例を経験する。たとえば両親の海外勤務によって母語を獲得すべき重要な時期にバイリンガル教育を強いられた児や、保護者による虐待、ネグレクトを受けた児などである。この場合には、言語知識を収容できる大きな器があるにもかかわらず、適切な言語刺激という雨を受けないために言語知識が貯まらない。

言語発達遅滞の原因はさまざまであっても、早期に見出し早期に対応することが大切である。たとえば、難聴児の場合には狭い間口に補聴器や人工内耳を装用して広げるとともに、聴覚学習により雨すなわち言語刺激を増すことで言語知識が増えてゆく。言語獲得には、脳の可塑性から臨界期が存在する。従来はその臨界期は12歳頃と考えられていたが、現在は就学の6歳前後と考えられ

### 言語習得能力を容器にたとえると

#### 雨（言語刺激）

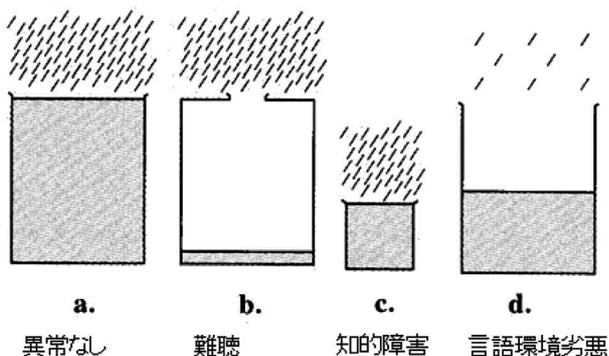


図3 言語習得能力を容器にたとえると<sup>3)</sup>

(学校保健での音声言語障害より引用, 改変)

ているため、早期に補聴を行い聴覚学習を開始する必要がある。

### ことばの発達を促す環境

最近、乳幼児健診や学校健診、また診療の際に、しゃべり方や他者への関わり方など、はっきりと異常ではないものの、「何か変だ、何か気にかかる」こどもが増えてきている。医学的、遺伝的な要因が数年単位で変化するわけではなく、言語環境の変化が大きな要因と考えられる。その中の一つが社会環境の変化である。核家族化や一人っ子、ポケットゲームやケータイ、ネットなど一方向メディアの氾濫は、言語獲得に大切なコミュニケーションの機会を阻害する。また、夜型生活への移行は睡眠覚醒リズムを乱してことばの発達を障害する。また、保護者の変化も大きな要因と考えられている。こどもへの関わり方がわからない、一人っ子や核家族化のため、こどもの比較の対象がなく、自分のこどもの発達が遅れていても気がつかない、そして家庭生活の混乱からこどもと関わる時間が少ない、時間を作らないことも一因となっている。さらに、社会や家庭での教育的関わり減少も問題である。こどもがさまざまな学習をしてゆく方法として「観察学習」と「指導的学習」がある。われわれと同じ霊長類であるチンパンジーはさまざまな道具を用いたり、一定の社会的ルールの中で生活するなど、他のほ乳類には見られないヒトに近い能力を持っている。赤ちゃんチンパンジーが何かの動作を覚える場合、親チンパンジーがしている動作を見よう見まねでまねることから始まる。決して親チンパンジーは赤ちゃんチンパンジーに対してあーしろこーしろと介入するわけではない。これが観察学習で、まさにこどもは親の背中を見て育つわけである。しかし、ヒトの場合にはこれだけが学習の方法ではない。ヒトの場合には観察学習に加えて、大人はこどもに対して積極的に意図的に関わることによって、物事を教え込んでゆく。これが指導的学習方法である。学校での教育や家庭や社会での「しつけ」がこれに当たる。最近ではしっかりとしたしつけのできる家庭が少なくなり、社会においてもさまざまなルールを教えるお節介なおばさんや雷親父が減ってきている。

中川は「言葉のビルディング」を用いてこどものことばの獲得について説明している。ことばを話せるようになるには、土台作りがまず大切で、ことばとは直接関係がないように思われがちな基本的な生活リズムを身につけ、しっかりと身体を動かし、情緒の安定を図った上でさまざまな経験をすること、そして周囲の者が積極的に指導的に関わっていくことで、豊かな言語を獲得することができる訳である（図4）。

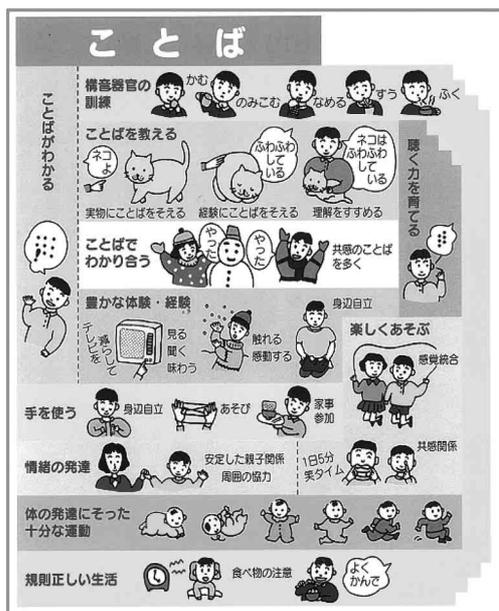


図4 ことばのビルディング<sup>4)</sup>  
(ことばをはぐくむより引用)

今一度社会の在り方，家庭の在り方を考えてゆく必要がある。

文 献

- 1) 井尻正二，小寺春人著：新・人体の矛盾．築地書館，東京，1994
- 2) 大貝茂編著：言語発達障害Ⅰ．言語聴覚療法シリーズ10，建白社，東京，2000
- 3) 日本耳鼻咽喉科学会学校保健委員会編：学校保健での音声言語障害の検診法．日本耳鼻咽喉科学会，東京，1996
- 4) 中川信子：ことばをはぐくむ．ぶどう社，東京，1986

*Language development and delay*

Jiro Udaka

Udaka ENT clinic

SUMMARY

Speech is the ability that is given only to humanity. Biped locomotion had changed the form of mouth and throat, which enlarged cerebrum. Language is the means of thinking as well as communication. We learn language to use it not only in our daily life, but also in studying. There are some causes of delay in speech development: hearing disturbance, intellectual deficiency, autism, cerebral palsy, and so on. As there is the critical period, it is important to find the cause and deal with it soon. To promote speech development, both stable everyday life and positive direction are necessary.

Key words : language, speech, development, delay

**特集1：子供のきこえと言葉の発達****徳島大学病院小児言語外来の取り組み**

佐藤 公 美

徳島大学病院小児言語外来言語聴覚士

徳島大学病院小児言語外来は、耳鼻咽喉科の専門外来の一つとして、平成14年4月に開設した。小児難聴外来と連携し、小児耳鼻咽喉科担当の医師3名と共に、難聴児の聴力検査や言語発達検査を実施し、言語発達やコミュニケーションに関する相談を受けている。開設当初は、言語聴覚士1名でスタートしたが、今年度は言語聴覚士4名の体制となり、木曜の午後、予約制で外来を行っている。

平成25年度の小児言語外来の利用者は155名、延べ457名が受診した。155名のうち、初診は77名(50%)、再診は78名(50%)であった。

初診時の年齢は0歳～6歳までの乳幼児が54名(71%)と7割を占めるが、学童～青年の相談も3割あった。初診時の主訴は、聴力に関する内容が最も多く42名(55%)、次いで構音が22名(28%)、言語が13名(17%)であった。紹介元は、耳鼻咽喉科や小児科、形成外科など医療機関から紹介された児が58名(75%)、次いで乳幼児健康診査後の精査のため受診した児が12名(16%)、小学

校や幼稚園・保育所などの公的機関から受診を勧められた児が6名(8%)であった。

小児言語外来を受診する主訴は難聴、言語発達遅滞、構音障害、吃音など、多岐にわたる。小児難聴外来で医師による聴覚の精査と診察を行った後、小児言語外来で言語発達検査を行い、言語訓練が必要と判断した場合は、当院や近隣の訓練機関で言語訓練を行っている。また、最近では徳島大学病院形成外科と連携し、口唇口蓋裂児の術前・術後の構音・言語評価、言語訓練を行っている。

小児言語外来を受診する児の4割は一側もしくは両側の難聴児であり、難聴の程度に合わせた聴覚補償や聴覚学習を行っている。就学時には地域の学校と連絡をとり、FM補聴システムの導入や、地域の学校の教諭への指導を行うことも重要な言語聴覚士の役割である。小児難聴外来と連携し、定期的な聴覚管理や言語発達のフォロー、家族支援など長期的に難聴児を支援することが重要である。

## 特集2 RNA 医学研究のトピックス

### 【巻頭言】

二 川 健 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体栄養学分野)

ヒトゲノムプロジェクトによって、完全長のヒトゲノムが解読された。その後、日本の理研を中心とした国際的研究組織 FANTOM コンソーシアムと、米国の ENCODE プロジェクトによるポストゲノム解析の進展によって、ヒトのトランスクリプトームが予想以上に膨大で複雑なものであることが解ってきた。当初、ヒト遺伝子の数は70,000~100,000個と推定されていたが、20,687個しかないことが明らかになった。下等生物の線虫でも遺伝子の数は約19,000個もあり、哺乳類と比較しても大差がない。このような僅かな遺伝子数の差が、高次脳機能を含むヒトの複雑な制御を生み出しているとは考え難い。

このように、従来のタンパク質をコードする「遺伝子」の数だけではその生物の「高等さ」の説明がつかないことから、蛋白質をコードしない転写産物（ノンコーディング RNA）が大きく注目されるようになってきた。実際、ヒトゲノムの大規模なトランスクリプトーム解析の結果、いわゆるタンパク質をコードする遺伝子の間にある、かつてはジャンクと考えられていたゲノム領域からも、長短さまざまなノンコーディング RNA が転写されていることが明らかとなってきた。驚くことに、タンパク質コード遺伝子領域においても、アンチセンス鎖からのノンコーディング RNA や、センス鎖からのノンコーディング RNA が発現していることが示された。これらの結果から、ヒトゲノム全体に占める割合は、「タンパ

ク質コード遺伝子がわずか1.5%」と「ノンコーディング RNA 遺伝子は実に80%以上」あることが示された。

ノンコーディング RNA はその鎖長から大きく2つのグループに分類されている。1つは鎖長が200塩基以下の短鎖ノンコーディング RNA と、もう1つは鎖長が200塩基以上の長鎖ノンコーディング RNA である。siRNA や miRNA に代表される短鎖ノンコーディング RNA は1つのファミリーを構成しており、その構造、発現機構や機能メカニズムが同一で解析しやすいことから、多くのことが解明されている。一方、長鎖ノンコーディング RNA は、構造、発現、機能メカニズムが個々で大きく異なるため、機能まで解明されたものはまだ少ない。しかしながら、近年、次世代シーケンサーや RNA 免疫沈降法などの技術革新にともなって、さまざまな疾患、特に癌に関わる長鎖ノンコーディング RNA が徐々に解ってきている。

本特集では、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体栄養学分野の近藤茂忠先生から、ノンコーディング RNA を中心とした「RNA 医学研究のトピックス」の概説と、血管新生阻害治療によって活性化する悪性腫瘍化ノンコーディング RNA についての知見を紹介して頂いた。本特集を通して、病態形成におけるノンコーディング RNA の重要性と新たな疾患治療標的になりうる可能性を考える素材の一つに加えていただければ幸いです。

## 特集2 RNA 医学研究のトピックス

- ・血管新生阻害治療によって活性化する悪性腫瘍化ノンコーディング RNA の解明

近藤 茂 忠 … 121

**特集2：RNA 医学研究のトピックス****血管新生阻害治療によって活性化する悪性腫瘍化ノンコーディング RNA の解明**

近藤 茂 忠

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体栄養学分野

(平成26年11月4日受付) (平成26年11月10日受理)

**1. ヒトゲノムとノンコーディング RNA**

ヒトゲノムプロジェクトによって、完全長のヒトゲノムが解読された。しかしながら、遺伝子がゲノム上のどこから始まって、どこで終わっているのか、また、スプライシングの位置や組み合わせはどうなっているのかなど、ゲノム配列の解読だけでは解らない。そこで、ヒトゲノム解読が終了した2003年以降、日本の理研を中心とした国際的研究組織 FANTOM コンソーシアムと、米国の ENCODE 計画 (The Encyclopedia of DNA Elements) によるポストゲノム解析が行われてきた。その結果、驚くべき事実が解ってきた<sup>1-6)</sup>。当初、ヒト遺伝子の数は約70,000~100,000個と推定されていたが、どの哺乳類でも最大約25,000個しかないことが明らかになった。線虫でも遺伝子の数は約19,000個もあり、哺乳類と比較しても大差がない。このような僅かな遺伝子数の差が、高次脳機能を含むヒトの複雑な制御を生み出しているとは考え難い。

このように、従来の蛋白質をコードする「遺伝子」の数だけでは説明がつかないことから、蛋白質をコードしない転写産物 (ノンコーディング RNA) が大きく注目されるようになってきた。ノンコーディング RNA はその鎖長から大きく2つのグループに分類されている<sup>1,2)</sup>。1つは鎖長が200塩基以下の短鎖ノンコーディング RNA (miRNA, siRNA, piRNA など) と、もう1つは鎖長が200塩基以上の長鎖ノンコーディング RNA である。

当初、ノンコーディング RNA は偶発的な転写から生じるジャンクだと考えられていたが、近年になって長鎖

ノンコーディング RNA の機能が次第に解ってきた。その結果、長鎖ノンコーディング RNA は生命の複雑さや多様性を生み出す重要な要素であると認識されるようになってきた。事実、蛋白質遺伝子をコードする領域は、ヒトゲノムのわずか1.5%であること、ヒトゲノムの実に80%以上の領域が生物学的機能 (RNA に転写されているか、何らかのクロマチンとの相互作用がみられる) を持っていることが明らかにされた<sup>4-6)</sup>。

長鎖ノンコーディング RNA はそれがコードされている領域によって2つのグループに分類される (図1)。1つは遺伝子と遺伝子の間にコードされている「遺伝子間長鎖ノンコーディング RNA (long intergenic non-coding RNA; LincRNA)」。もう1つは、タンパク質をコードする遺伝子内にあるもの (Long non-coding RNA; LncRNA) で、センス鎖から転写されるもの (exonic lncRNA, intronic lncRNA) とアンチセンス鎖から転写されるもの (antisense lncRNA) がある。2014年時点で、ヒトにおけるこれら長鎖ノンコーディング RNA の数は、LincRNA が47,143個、LncRNA が28,076個と報告されており (図1)、今後更に増えると予想されている。本総説では、最近解明が進んできた長鎖ノンコーディング RNA に焦点を絞って解説するとともに、われわれが明らかにした腫瘍悪性化を誘導する新規の長鎖ノンコーディング RNA について紹介する。

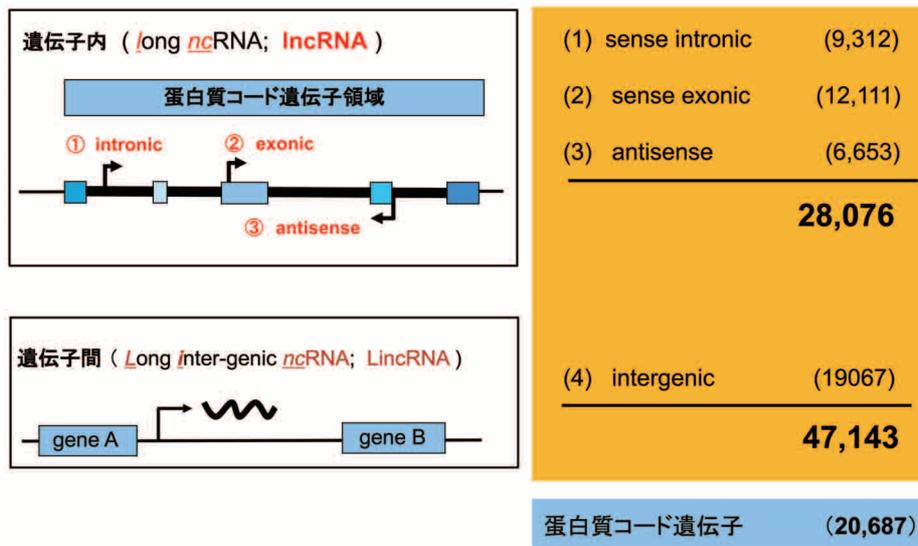


図1 長鎖ノンコーディング RNA の分類

## 2. 長鎖ノンコーディング RNA の機能

### (1) 長鎖ノンコーディング RNA による遺伝子サイレンシング

現在最もよく解明されているのが、長鎖ノンコーディング RNA によるクロマチン修飾を介した遺伝子発現のサイレンシングである。例えば、Xist RNA は転写抑制にはたらく H3K27 のメチル化を誘導することで X 染色体の不活性化に寄与する<sup>7)</sup>。また、ゲノムインプリンティングに関わる長鎖ノンコーディング RNA である Kcnqlot 1<sup>8)</sup> や Air<sup>9)</sup> も、転写抑制にはたらく H3K27 や H3K9 のメチル化に関与する。

### (2) 長鎖ノンコーディング RNA による転写活性化

一方、クロマチン修飾を介して遺伝子発現を活性化する長鎖ノンコーディング RNA もいくつか報告されている。ヒト *HOXA* 遺伝子群の活性化に関わる HOTTIP lncRNA やマウス *HOXA* 遺伝子の活性化に関わる Mistral lncRNA は、転写活性化にかかわる H3K4 メチル化を誘導して遺伝子発現を活性化させる<sup>10)</sup>。

### (3) 長鎖ノンコーディング RNA の転写を介した遺伝子発現の制御

長鎖ノンコーディング RNA が関与する遺伝子発現制

御の中には、長鎖ノンコーディング RNA 自身を必要とせず、長鎖ノンコーディング RNA の転写自体が重要である場合もある。これは、長鎖ノンコーディング RNA の転写反応がある種のクロマチン修飾と共役することで起こる、遺伝子発現の制御である。例えば、酵母の H3K36 メチル化酵素は RNA ポリメラーゼ II と相互作用し、転写と共役して蛋白質コード領域での H3K36 のメチル化を誘導する。その結果、ヒストン脱アセチル化酵素が呼び込まれ、蛋白質コード領域内からの転写が抑制される<sup>11)</sup>。

## 3. 長鎖ノンコーディング RNA と疾患

近年、長鎖ノンコーディング RNA が実際に癌をはじめ種々の疾患に関与していることが解ってきた。特に、さまざまな癌で発現が変動する長鎖ノンコーディング RNA が複数見つかってきている (表 1)。中でも、非小細胞肺癌の予後不良と同調して発現が増加する Malat 1 が注目されている。Malat 1 をノックダウンすると、細胞運動性が抑制されたり、p53 の発現促進を介して細胞増殖が抑えられるといったことが報告されている。また、Malat 1 は選択的スプライシングの制御を介して予後不良と関係していると考えられている<sup>12)</sup>。

次に、高い転移能を持つ悪性化乳癌細胞で Hotair が高発現していることが示された。実際、乳癌細胞に

表1 ヒト各種癌と関連する長鎖ノンコーディングRNA

lncRNA, LincRNA	Size	Cancer types
MALAT1	75kb	breast, lung, pancreas, colon, liver, prostate
HOTAIR	2158nt	breast
HULC	500nt	colon, liver
MEG3	1600nt	brain
GAS5	multiple	breast
ANRIL/p15AS	34.8kb	prostate, leukemia
PTENP1	~3900nt	prostate
SRA	965nt	breast, uterus, ovary,
BC200	200nt	breast, lung, ovary, esophagus
PCGEM1	1643nt	prostate

Hotair を遺伝子導入すると転移能が獲得されることが報告されている。Hotair の高発現によって実に数百種類の遺伝子の異常な発現抑制が起こり、その中に転移能を抑制する遺伝子が含まれていると考えられている<sup>13)</sup>。

UBE3AAS は600キロ塩基以上の長さをもつノンコーディングRNAで、15番染色体に位置し、同じ領域がプラダーウィリ症候群やアンジェルマン症候群などの先天性疾患（この遺伝子領域には、父親由来の遺伝子が不活性化される部位と母親由来が不活性化される部位がある。父母どちら由来の遺伝子が異常になるかによって、プラダーウィリ症候群、あるいはアンジェルマン症候群を発症する。）、自閉症などの発達障害、統合失調症などの精神疾患の発症に関わるとされている。また、KCNQIOT1/LIT1は、Beckwith-Wiedemann 症候群に関連するといわれている。Beckwith-Wiedemann 症候群は11番染色体の特定部位でゲノムインプリンティング機構（両親から譲り受けた2本の遺伝子が異なる発現パターンを示す現象）の異常で引き起こされることが知られており、過度な成長やウィルムス腫瘍などを引き起こす。KCNQIOT1/LIT1は、父親側で発現する刷り込み遺伝子として同定され、KCNQIOT1/LIT1 RNA が局所的なクロマチン上へ集積することで転写を制御していることが解明されている<sup>14)</sup>。

#### 4. 腫瘍の血管新生阻害治療と長鎖ノンコーディングRNA

腫瘍血管新生の中心的役割を果たす血管内皮細胞増殖

因子（VEGF）を分子標的とした血管新生阻害治療は、現行の治療切除不能な固形がんの中心的な化学療法となっている。しかしながら、大半の患者はVEGF阻害薬に対して抵抗性を獲得してしまうことが分かってきており、以下の臨床的課題の解決が急務となっている。1つは、VEGF阻害薬が効かない（抵抗性を有する）患者を鑑別するためのバイオマーカーの同定と抵抗性の分子メカニズムの解明、2つ目は抵抗性を解除できる治療薬の開発である。

われわれは、これら2つの課題を解決できる可能性を秘めた、がん細胞のVEGF標的薬に対する独自の適応機構を突き止めた。そのメカニズムの概要を図2に示した。従来、VEGF標的薬（VEGF中和抗体、VEGF受容体キナーゼ阻害剤）は、血管新生を阻害することによりがん細胞の増殖を抑制すると考えられてきた。ところ

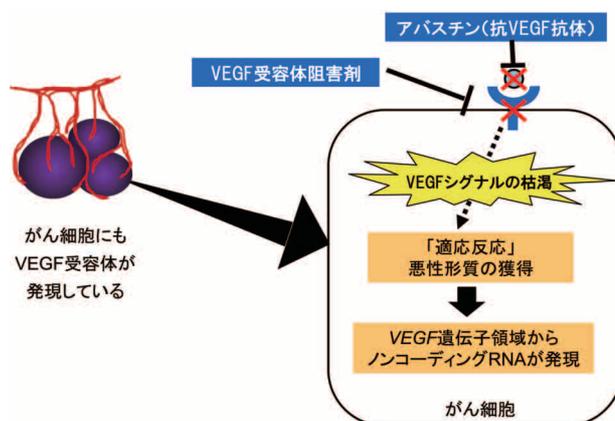


図2 VEGF分子標的薬によって誘導される長鎖ノンコーディングRNA

が、腫瘍細胞内の VEGF 生存シグナルを枯渇させると、がん細胞は VEGF 産生を止めて、代わりに長鎖ノンコーディング RNA (VEGF lncRNA) を発現するようになる。さらに、VEGF 標的薬と併用される細胞傷害性の抗がん剤も VEGF lncRNA を強く誘導することを見出した。これは、抗がん剤も VEGF 標的薬と同様に VEGF 産生を停止させる働きがあるため、結果的に VEGF lncRNA を誘導してしまう。このように、現行の標準的化学療法 (VEGF 標的薬+細胞傷害性抗がん剤) は相乗的に VEGF lncRNA を過剰発現させてしまう。VEGF lncRNA を過剰発現させると、p53とその標的遺伝子の発現が抑制されるため、VEGF 標的薬と抗がん剤両方に対して抵抗性が誘導されてしまうことを明らかにした。

これらの現象は大腸がん細胞株レベルに加え、*in vivo* レベル (ヌードマウスの皮下に腫瘍細胞を移植するモデル) でも認められた。VEGF 標的薬投与によって腫瘍内に VEGF lncRNA が過剰発現した結果、治療抵抗性 (VEGF 阻害剤および抗がん剤抵抗性) を示すことを確認した。

このように、VEGF 分子標的薬に対するがん細胞の生存・適応戦略に長鎖ノンコーディング RNA が関与していることが解った。今後、この長鎖ノンコーディング RNA を分子標的とした薬剤を開発して、現行の VEGF 阻害薬と併用することで治療抵抗性の解除と抗腫瘍効果の増強が期待される。

## 文 献

- 1) Jensen, T. H., Jacquier, A., Libri, D.: Dealing with pervasive transcription. *Mol. Cell.*, 52 : 473-484, 2013
- 2) Morris, K. V., Mattick, J. S.: The rise of regulatory RNA. *Nat. Rev. Genet.*, 6 : 423-437, 2014
- 3) Clark, M. B., Choudhary, A., Smith, M. A., Taft, R. J., Mattick, J. S.: The dark matter rises: the expanding world of regulatory RNAs. *Essays Biochem.*, 54 : 1-16, 2013
- 4) Djebali, S., Davis, C. A., Merkel, A., Dobin, A., Lassmann, T., Mortazavi, A., Tanzer, A., Lagarde, J., Lin, W., Schlesinger, F., *et al.*: Landscape of transcription in human cells. *Nature*, 489 : 101-108, 2012
- 5) Maher, B.: ENCODE: the human encyclopaedia. *Nature*, 489 : 46-48, 2012
- 6) FANTOM Consortium and the RIKEN PMI and CLST (DGT), Forrest, A. R., Kawaji, H., Rehli, M., Baillie, J. K., de Hoon, M. J., Lassmann, T., Itoh, M., Summers, K. M., Suzuki, H., Daub, C. O., *et al.*: A Promoter-level mammalian expression atlas. *Nature*, 27 : 462-470, 2014
- 7) Zhao, J., Sun, B. K., Erwin, J. A., Song, J. J., Lee, J. T.: Polycomb proteins targeted by a short repeat RNA to the mouse X chromosome. *Science*, 322 (5902) : 750-756, 2008
- 8) Pandey, R. R., Mondal, T., Mohammad, F., Enroth, S., Redrup, L., Komorowski, J., Nagano, T., Mancini-Dinardo, D., Kanduri, C.: Kcnqlotl antisense noncoding RNA mediates lineage-specific transcriptional silencing through chromatin-level regulation. *Mol. Cell*, 32(2) : 232-246, 2008
- 9) Nagano, T., Mitchell, J. A., Sanz, L. A., Pauler, F. M., Ferguson-Smith, A. C., Feil, R., Fraser, P.: The Air noncoding RNA epigenetically silences transcription by targeting G9a to chromatin. *Science*, 322(5908) : 1717-1720, 2008
- 10) Wang, K. C., Yang, Y. W., Liu, B., Sanyal, A., Corces-Zimmerman, R., Chen, Y., Lajoie, B. R., Protacio, A., Flynn, R. A., Gupta, R. A., Wysocka, J., Lei, M., Dekker, J., Helms, J. A., Chang, H. Y.: A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression. *Nature*, 472(7341) : 120-124, 2011
- 11) Saunders, A., Core, L. J., Lis, J. T.: Breaking barriers to transcription elongation. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 7(8) : 557-567, 2006
- 12) Ji, P., Diederichs, S., Wang, W., Böing, S., Metzger, R., Schneider, P. M., Tidow, N., Brandt, B., Buerger, H., Bulk, E., Thomas, M., Berdel, W. E., Serve, H., Müller-Tidow, C.: MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene*, 22(39) : 8031-8041, 2003
- 13) Gupta, R. A., Shah, N., Wang, K. C., Kim, J., Horlings,

- H. M., Wong, D. J., Tsai, M. C., Hung, T., Argani, P., Rinn, J. L., Wang, Y., Brzoska, P., Kong, B., Li, R., West, R. B., van de Vijver, M. J., Sukumar, S., Chang, H. Y. : Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*, **464**(7291) : 1071-1076, 2010
- 14) Wilson, M., Peters, G., Bennetts, B., McGillivray, G., Wu, Z. H., Poon, C., Algar, E. : The clinical phenotype of mosaicism for genome-wide paternal uniparental disomy : two new reports. *Am. J. Med. Genet A*. **146A**(2) : 137-148, 2008

## *Long non-coding RNAs : new players in cancer biology*

*Shigetada Teshima-Kondo*

*Department of Nutritional Physiology, Institute of Health Biosciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

### **SUMMARY**

The most well-studied sequences in the human genome are those of protein-coding genes. However, the coding exons of these genes account for only 1.5% of the genome. In recent years, FANTOM and ENCODE projects reveal that more than 80% of the human genome is transcribed into RNAs that do not encode protein. It has become increasingly apparent that the non-protein-coding RNAs (ncRNAs) are of crucial functional importance : for normal development and physiology, and for disease. In particularly cancer, it is increasing evidence that not only miRNAs but also other ncRNAs, such as large intergenic non-coding RNAs (lincRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs), function as oncogenic ncRNAs and tumor-suppressive ncRNAs.

Key words : non-coding RNA, cancer, lncRNA, lincRNA

## 総説（教授就任記念講演）

### 核・放射化学の紹介

#### — 重元素科学から環境放射能・無機分析化学，医用機器開発まで —

阪 間 稔

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部放射線基礎科学分野

（平成26年11月25日受付）（平成26年12月9日受理）

#### はじめに

「核・放射化学」という分野をご承知でしょうか？ほとんどの人は、聞き慣れない分野かと思われるが、マリー・キュリー博士（図1）と言えば、きっと聞き覚えがあるだろう。まさに、マリーがこの核・放射化学，“Nuclear and Radiochemistry”，を約120年前に創設した人物である。この19世紀末は、放射線や放射性物質の存在が人類初めて明らかにされた黎明期であり，多くの研究者がその未知なる研究領域への魅力に引きつけられた<sup>1,2)</sup>。その潮流の中，物理学と双璧を成す形で化学的な側面から放射線や放射性物質の新しい発見や，その化



図1 実験室でのマリー・キュリー博士の様子（前澤博名誉教授から頂きました波蘭国の絵はがきより）

学的特性を解明していく偉大な化学者の一人として，マリーはまさにパイオニアであった。その大きな功績は，かの有名な放射化学的手法を用いた新元素ポロニウムとラジウムの発見である<sup>3,4)</sup>。また，ノーベル物理学賞（1903年）と化学賞（1911年）の受賞は，マリーを世界的にも最も著名な女性研究者である固たる地位を築き上げたことにほかならない。まさに，これは近代史の女流錬金術師といえる。私は，このマリーに憧れを抱く現代の核・放射化学者，もしくは現代錬金術師の精神で，核・放射化学研究に携わっている。現在，核・放射化学が関連する研究分野は，基礎科学的から環境，エネルギー，工業・材料，生命科学，医学，農業，教育などの応用科学分野まで広範な範囲に及んでいる<sup>5)</sup>。その中でも，これまでの研究及び最新の研究成果を，広範かつ柔軟性の高い核・放射化学者としての得意を交えながら，重元素・超重元素の科学，環境放射能・無機分析化学，放射線防護・医用機器開発，放射線挙動シミュレーション解析を中心に概説する。

#### 核・放射化学のフロンティア基礎研究：原子核，超重元素の科学

「核・放射化学」と言う言葉について簡潔に説明すると，そもそもこの名称は，放射化学と核化学の二つの名称を掛け合わせたものであり，特に広範な意味合いを持つ前者の「放射化学」が後者の「核化学」を包括していると，放射化学関連の研究者たちのコミュニティでは，そのように捉えられている。筆者が所属する日本放射化

学会編の放射化学用語辞典<sup>6)</sup>では、放射化学とは放射性元素、放射性核種を対象とする化学、元素や化合物までも含めて研究する物理学と化学の境界に位置する学問分野、と記載されており、さらに核化学とは原子核物理学と一般的によく対比され、物理学的手法だけでなく化学的な手法を用いた研究方向性により、物質の基本構成である原子核の核的特性や、新核種・新元素合成、極限領域下の核構造ならびに核反応構造などを解明する学問分野として記載されている。まず最初に、核・放射化学研究者にとっては、究極かつ永遠のテーマである「新元素の化学」を中心とした原子核、重・超重元素科学の研究について、最新の動向を概説する。

ここで挙げる重元素とは、特に原子番号92番のウラン元素以降を指し、超ウラン元素領域とも呼ばれている(図2)。この領域から、特に中性子が少ない側の原子核の存在範囲を示す陽子ドリップラインと既知核種との限界ラインとの間に、大きな隙間が生じている<sup>7,8)</sup>。この領域は、中性子不足アクチノイド核種領域(図3)と呼ばれており、この核種領域の実験データが不足<sup>9-11)</sup>す

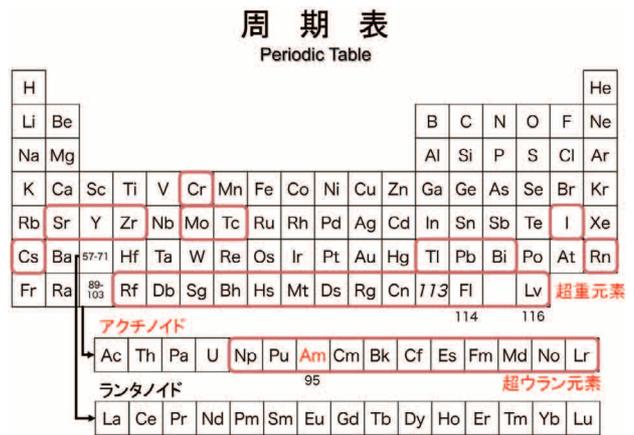


図2 元素の周期表

るために、この領域よりもさらに重い元素・原子核の壊変特性や安定性、その核構造の理解、超重元素の核種生成過程の解明などに対して大きな障壁となっている。そこで、われわれは日本原子力研究開発機構先端基礎研究センター・超アクチノイド元素化学グループとの共同研究により、ガスジェット結合型オンライン同位体分離器

### 新核種探索や $\alpha$ 壊変特性に関する研究が遅れている理由

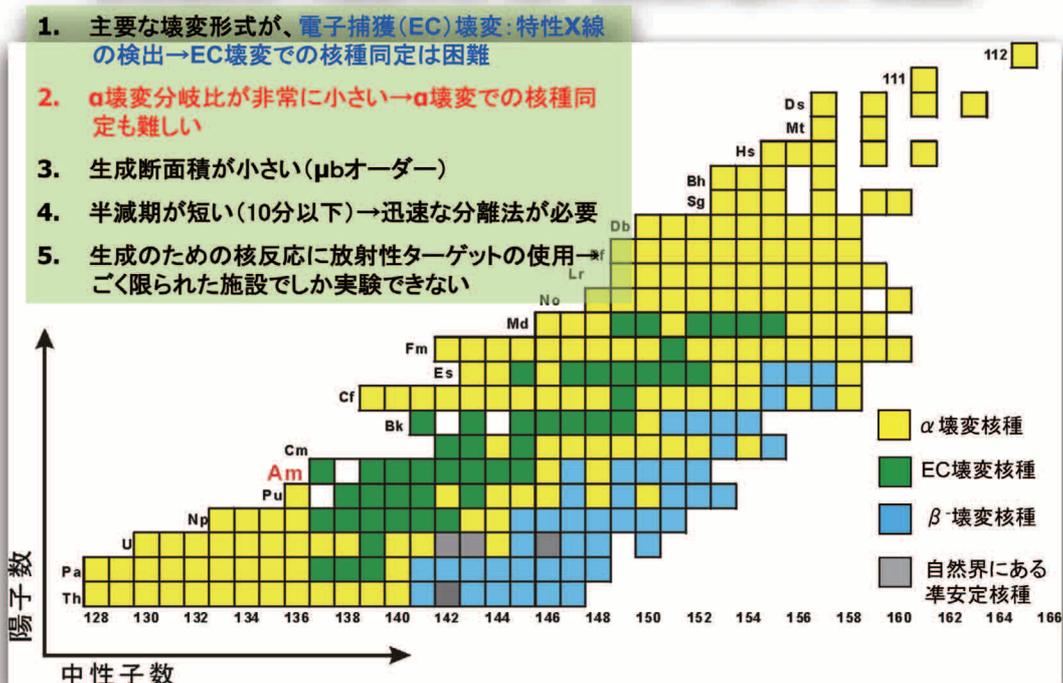


図3 中性子不足アクチノイド核種領域 (アメリシウム元素を中心とした近傍核種領域)

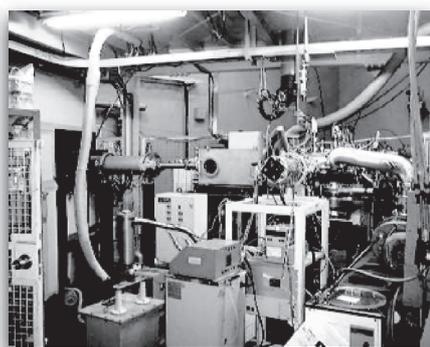
(JAEA-ISOL)<sup>12-16)</sup>と高効率の微弱なアルファガンマ線、ガンマガンマ線を同時放射線計測することができる複合型の分離分析測定システム(図4)を開発して、中性子不足アクチノイド核種領域、特にアメリカシウム、キュリウム、バークリウム元素(<sup>95</sup>Am, <sup>96</sup>Cm, <sup>97</sup>Bk)を研究対象として研究実験を行ってきた。この一連の研究成果として、従来まで人類未発見であった<sup>233</sup>Am<sup>17)</sup>, <sup>237</sup>Cm<sup>18)</sup>, <sup>241</sup>Bk<sup>19)</sup>の三つの新核種探索を成功し、さらに<sup>236g,m</sup>Am, <sup>235</sup>Am, <sup>234</sup>Am, <sup>229</sup>Np, <sup>238</sup>Cmに関する詳細な核データやアルファ壊変特性の系統的な新しい知見を

得ることができた<sup>20-22)</sup>。表1に詳細を示す。この実験手法をさらに重い原子核領域へ適応させるために装置改良を行い、生成量の非常に少ないその領域、特に陽子数101、中性子数153を越える領域でのガンマ線核分光実験に挑んだ。それが102番元素ノーベリウム(<sup>257</sup>No)の核分光実験であり、そのアルファ壊変を詳細に調べ、<sup>257</sup>No及びその娘核種である<sup>253</sup>Fmの基底状態及び励起準位のエネルギー、スピン・パリティ、一粒子軌道配位を初めて実験的に決定することができた<sup>23,24)</sup>。

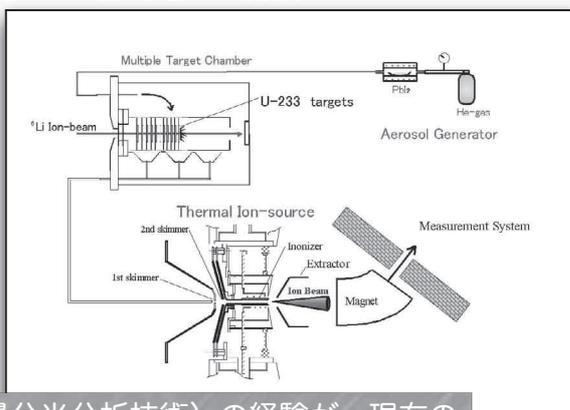
続いて、最新の超重元素に関する化学実験に関して紹

## ガスジェット結合型オンライン同位体分離器 (大型の質量分離分析装置)

日本原子力研究開発機構東海にて、アクチノイド元素の標的物質を照射できることができる国内唯一の施設



オンライン同位体分離器  
(茨城県の原科研東海)



ここでの質量分離分析(質量分光分析技術)の経験が、現在の研究活動(ICPMSによる元素・同位体比分析)に活かされる

図4 日本原子力研究開発機構ガスジェット結合型オンライン同位体分離器(JAEA-ISOL)<sup>12-16)</sup>

表1 中性子不足アクチノイド核種領域のアルファ壊変特性に関する新しい核データ<sup>20-22)</sup>

核種	核反応系	本研究			
		生成断面積 (μb)	半減期 (min)	α壊変エネルギー (keV)	α壊変分岐比
<sup>236</sup> Am <sup>g,m</sup>	<sup>235</sup> U ( <sup>6</sup> Li, 5n)	125±46	3.6±0.1	6150	(4.0±0.1)×10 <sup>-5</sup>
<sup>235</sup> Am	<sup>233</sup> U ( <sup>6</sup> Li, 4n)	31±12	10.3±0.6	6457±14	(4.0±0.5)×10 <sup>-3</sup>
	<sup>235</sup> U ( <sup>6</sup> Li, 6n)	5±2			
<sup>234</sup> Am	<sup>233</sup> U ( <sup>6</sup> Li, 5n)	9±5	3.5±1.3	not observed	< 4×10 <sup>-4</sup>
<sup>233</sup> Am	<sup>233</sup> U ( <sup>6</sup> Li, 6n)	<0.9	3.2±0.8	6780±17	> 3×10 <sup>-2</sup>
<sup>229</sup> Np	<sup>233</sup> Amの娘核種	—	4.0±0.4	6893±23	0.68±0.11
<sup>238</sup> Cm	<sup>237</sup> Np ( <sup>6</sup> Li, 5n)	—	2.2±0.4h	6560±10	—

介すると、超重元素は原子番号103を越える比較的新しい元素領域であり、上述した核種群よりもさらに増してその原子核の核的特性や化学的な性質など、ほとんどわかっていない、まさに前人未踏の研究領域である。超重元素は、大型の重イオン加速器を操り、重イオン核融合反応によって人工的に生成される。この元素領域の放射化学的な興味、もしくは元素周期表を完成させていく開拓心から、原子核が大きくなればなるほど、その核電荷が巨大になり、それにより原子核周囲の電子軌道が大きく変化して、軽い同族元素の系統性（もしくは、元素周期表上の周期性）からは予測もつかないユニークな化学的性質の出現が期待される<sup>25)</sup>。しかし、超重元素の生成率は極めて低く、例えば104番元素ラザホージウム<sup>261</sup>Rfは1分間で3原子ほど、その寿命については1分間にも満たないほど短いため、化学的な実験に供する時には一度に1個の原子しか取り扱うことしかできない。超重元素の化学は、単一原子化学とも呼ばれ、まさに究極の極微量元素分析化学と言える。この化学実験において、最近、世界的な動向の中で革新的な手法を取り組んだ試みがなされている。それは、これまで超重元素の合成や核分光研究などの物理学的な実験手法で利用されてきた反跳核分離装置を化学的な研究実験に活用する方法である。国内では、理化学研究所の羽場らを中心とした理研重イ

オンリニアック施設に設置された気体充填型反跳核分離装置（GAs-filled Recoil Ion Separator: GARIS）<sup>26)</sup>の超重元素化学実験の適用が挙げられる。この反跳核分離装置は、筆者らが上述したガスジェット搬送装置に結合させたオンライン同位体分離器と同種の役割を持つ質量・電荷に関連した分離分析装置である。反跳核分離装置は、大型でかつ多重の弁別機構を有しており、すなわち、重イオン核融合反応で生成した超重核を、磁場や電場の多重機構の組み合わせプライマリビームや副反応生成物から分離し、数マイクロ秒のうちに選択的に（概ね、質量起因で選択的に分離して）焦点面に取り出すことができる。この反跳核分離装置を化学実験の前処理分解装置として利用できれば、目的とする超重元素の微弱な放射能を極低バックグラウンドのもとで化学分析を行うことができる。これにより多様な化学反応系での実験展開が可能となる。羽場らの最新の研究成果<sup>27)</sup>では、この理研GARISによる前処理分解性能評価において比較的生成断面積の大きい<sup>245</sup>Fmをモニター核種として用いて実験を行ったところ、従来法で顕著に見られていた<sup>208</sup>Pbからの核子移行反応によって大量生成された妨害核種の<sup>211</sup>Biや<sup>211m</sup>Po、<sup>212m</sup>Poが、このGARISを用いることで完全に除去することができ、分離係数が10,000以上で、さらにガスジェット搬送効率が高い値を示した（図5）。前

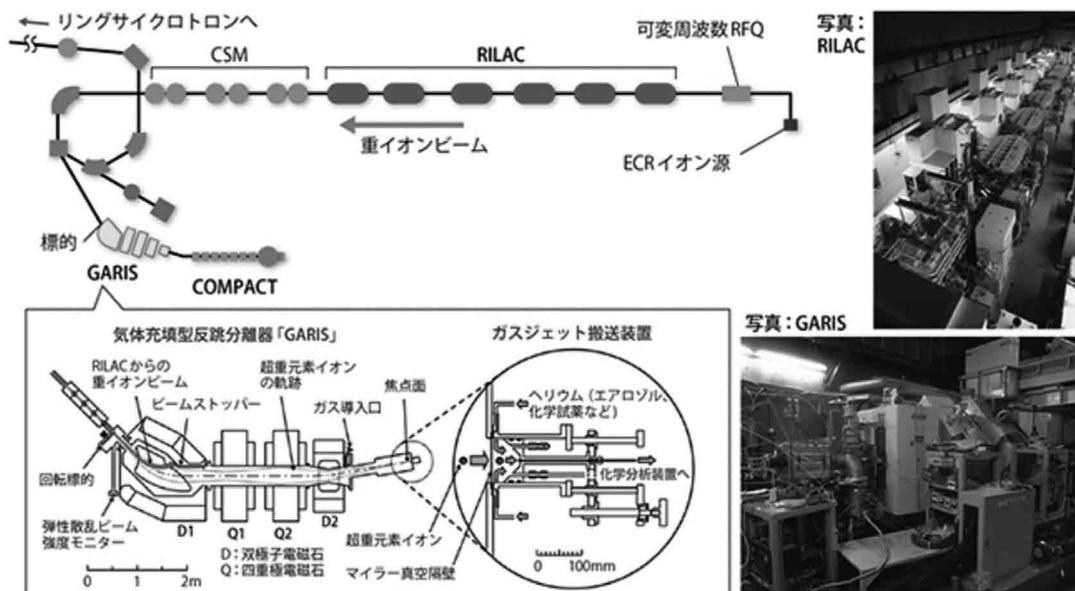


図5 超重元素化学分析システムとGARIS ガスジェット法の概念図<sup>27)</sup>

段分離装置としての反跳核分離装置の有効性が実験的に証明され、超重元素の化学実験への対象となる $^{261}\text{Rf}^{28)}$ や $^{262}\text{Db}^{29)}$ 、 $^{265}\text{Sg}^{30)}$ の合成及び壊変特性に関する詳細なデータをこれまで報告している。今後、これら核種を対象として、例えば、豊嶋らの106番元素のシーボギウムSgのフロー電解カラムによる超重元素領域では初となる酸化還元電位の実験が期待できる。超重元素の化学は、マリー・キュリー博士のPoとRaの発見以来、進化し続ける元素周期表の開拓、元素や原子核の存在領域はどこにあるのか？、次々と発見される新元素の核物理・核化学的性質の解明、前人未踏のg電子軌道の登場観測、まさに核・放射化学研究者としては尽き果てることのない研究テーマが今後も続いていく。

#### 核・放射化学による応用研究の展開：環境放射能・無機分析化学、放射線防護・医用機器開発、放射線挙動シミュレーション

前項までは、核・放射化学分野の壮大なフロンティア研究の要素を持ち合わせ、国内外の共同研究大型施設並びに多くの共同研究者が協同することで遂行していく研究域であるといえる。しかし、核・放射化学者はそれだけではなく、原子核物理学な側面と放射線計測の知識力を持ち合わせ、それらに放射分析化学的なアプローチを組み込むことで、より広範かつ柔軟性の高い研究領域へ適用拡充が図れるところにある。これにより少数精鋭の個の力だけでも、核・放射化学者は多方面への研究で活躍することができる。そのような応用研究に関して、筆者のこれまでの研究成果から現在進行形の研究分野も含めて概説する。

#### 環境放射能・無機分析化学

最初に、環境放射能と無機元素分析に関する研究について紹介する。筆者の研究室では研究室創設以来、「環境・生体試料における放射性核種と主要・微量元素との相互関係解明に係わる研究」を掲げて研究活動を進めてきた(図6)。従来、環境試料中(海水、河川水、土壌、大気浮遊塵、農作物など)に含まれる放射性核種の放射能濃度分析は、一般的な化学定量分析とは大きく異なる。

#### 環境放射能・無機分析化学

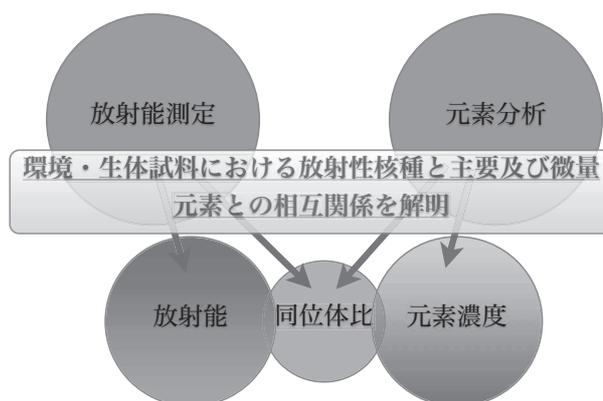


図6 環境・生体試料における放射性核種と主要及び微量元素との相互関係を解明

その特殊性からその放射能濃度分析は、これまで核・放射化学研究者が中心になって行い、化学定量分析を得意とする分析化学者との間に多少なりとも隔たりがあった。そこで、筆者は放射能測定と元素分析、その双方を同時に行うことができる化学実験室を徳島大学保健学棟内に整備し、サンプリングした環境試料を同一の実験室で処理することができ、観測されるデータ、すなわち放射能濃度、元素濃度、そして同位体比を取得し解析できる環境を構築することができた<sup>31)</sup>。図7に、元素濃度と同位体比分析を行う主要なリアクションセル方式誘導結合プラズマ質量分析システム(ICP-DRC-MS: PerkinElmer™ ELAN DRC II)を中心とした装置群の概観を示す。この

#### リアクションセル方式誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-DRC-Mass Spectrometry) システム



図7 本学医学部保健学棟に設置されているリアクションセル方式誘導結合プラズマ質量分析システム<sup>31)</sup>

装置群は、環境試料を閉鎖系で酸処理分解が可能なマイクロウェーブ、多試料数の取扱いやコンタミネーション防止、均一性の取れた化学分離操作の反復性を可能にする自動固相抽出分離装置、マスマスペクトル干渉低減用リアクションガス搭載型四重極マスフィルターのICPMS、で構成されている<sup>32)</sup>。これに放射線測定用の検出器群（ガンマ線測定用のゲルマニウム半導体検出器、アルファ線測定用シリコン半導体検出器搭載の検出器槽）が同一実験室に配備されているのは、国内的に見ても珍しい。（同種類の分析測定システムを構築している研究グループとしては、福島大学の高貝ら<sup>33,34)</sup>があり、後述する環境中に放出された原発由来核種の分離分析を精力的に行っている。）これら装置群を用いた研究成果として、現在も深刻化が進む東日本大震災がもたらした東京電力福島第一原子力発電所の原子力災害に伴う、環境中に拡散された放射線核種、主にCs-134, Cs-137, Sr-90, Pu同位体（Pu-239, 240, 241）の環境分析が挙げられる。上述した装置群を用いて、福島県飯館村近郊でサンプリングを行った土壌試料ないし雪解け水（付着土壌成分あり）について分析を行った。これら放射性核種は、原子数からみると極微量であり、大量のマトリクス成分から目的成分を捕捉・濃縮することは必要である。そこで、本研究では固相抽出法の中でもイオン排除機能を有するキレート（chelate）型固相抽出剤を用いた。固相抽出法とは、固相と液相との間の相互作用による物理化学的な抽出法であり、今回、捕捉機構にポリスチレンゲルの支持体にイミノ二酢酸基のキレート官能基が結合したものをを用いた。使用した固相抽出剤の詳細は、GLサイエンス社製ME-1、日立ハイテクサイエンス社製NOBIAS PA-1の固相抽出剤<sup>35)</sup>である。その結果、上述の統合型放射能・元素分析測定システムを用いて行った土壌試料の測定では、Sr-90については数100Bq/kg程度、Pu同位体について数Bq/kg程度レベルの検出限界であることを評価した<sup>36)</sup>。また、同システムの大気エアロゾル分析の適用では、原子力災害発生直後2011年4月ころにかけて、中国大陸から飛来してきた黄砂現象と福島第一原発起源の放射性ブルーム動態との現象を同時に捉え、大気エアロゾル成分に含まれる放射性セシウムと安定同位体セシウムの定量分析比較、また他の元素成分の濃度相互関係からその経時的な変化を調べ、その系統性から黄

砂による放射性セシウム成分の洗浄効果現象の存在を推定することができた<sup>37)</sup>。

#### 放射線防護・医用機器開発,放射線挙動シミュレーション

次に、放射線防護の考えに基づく医用機器開発の「ヨウ素シード品質管理測定システム」と、このシステム設計（漏洩線量の評価や最適な検出条件の設定など）や、医療用小型加速器施設内で発生する中性子に伴う放射化問題など、それら放射線挙動解析に活用しているモンテカルロ・シミュレーション計算コード利用について概説する。

前立腺がんは近年最も増加率が高く問題視されている。この前立腺がんの有効な治療法として前立腺がん永久密封小線源治療法がある。この治療法は、シードと呼ばれる微小線源形状に梱包されている放射性物質（ヨウ素I-125）を60個～150個程度を前立腺に永久挿入して、がん組織を死滅させる治療法であり、日本では2003年に認可された。本療法は、シード挿入時に関わる治療時間が1～2時間程度と非常に短く、入院期間も短く、他の治療法と比較して治療後の患者に後遺症が出にくいメリット（QOLが高い）があり、欧米では広く定着している。しかしながら、線源自体が非常に小さいので製造・出荷時における品質管理保証や各病院施設での線量保証責任が重要視され、関連協会のガイドライン（米国医学物理学学会AAPM<sup>38)</sup>や日本放射線腫瘍学会QA委員会<sup>39)</sup>など）で線源保証責任の実施が推奨されているにもかかわらず、現場の多忙さゆえに国内外ともに線源強度に関する品質管理業務がほとんど行われていないのが現状である。この問題を解決するために徳島大学と地元企業とが共同し、さらに医工連携が加わって新しいヨウ素シード品質管理測定システム（Brachytherapy Seeds Quality Assurance System: BSQAS）の開発に至った（図8）。その結果、装置筐体及び電気回路の小型化によりポータブル化が加速され、忠実に国際市場（日本・米国）調査のニーズを取り入れ、高精度化・効率化・小型化・汎用化・簡易化・低コスト化等、すべてを達成することができ、国内の大手メーカーとの販売契約を取り交わす段階に来ている。今回の完成装置を徳島大学病院放射線治療科に導入し実績を積み、日本国内はもとより米国・欧州、

## 新BSQASシステムにおける品質管理測定のプロセス

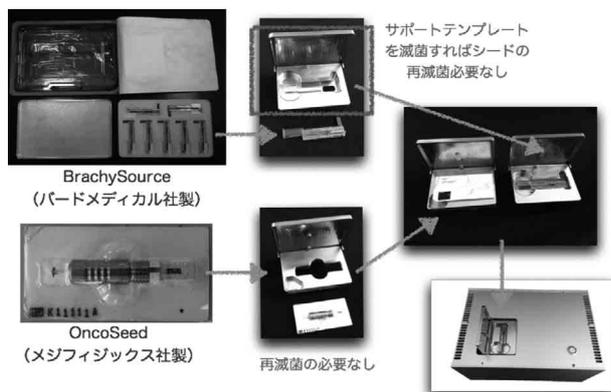


図8 新しいヨウ素シード品質管理測定システム (Brachytherapy Seeds Quality Assurance System: BSQAS) の概観と品質管理測定のプロセス

豪州などを中心に海外市場への展開を視野に入れて、さらなる装置開発を進めている。

最後に、放射線挙動シミュレーション解析について概説する。上述の医用機器開発設計の段階においても、また放射線防護の評価や放射線計測の最適化、粒子線治療の患者への影響、さらに装置や施設の放射化問題に関しても、測定対象とする放射線線源から発生する放射線の挙動を予め模擬することはたいへん有効である。筆者は、最近の研究においてモンテカルロ・シミュレーションを基盤とした放射線挙動解析、粒子・重イオン輸送計算コード PHITS (Particle and Heavy Ion Transport code System)<sup>40)</sup>を対象としており、その手法を用いた評価計算やこのような手法で重要となる体系設定の構築法についても概説する。この計算コードは、中性子、陽子、重イオンを含む原子核、電子、光子などほぼすべての粒子の輸送を記述することができる代表的な計算コードの一つである。特に、医学物理分野では EGS5<sup>41)</sup>が、素粒子・原子核分野では GEANT4<sup>42)</sup>が有名であるが、大型加速器の遮蔽計算において PHITS は以前から使用されており、近年、そのユーザー数は多分野からの利用と相まって急速な増加傾向となっている。2014年9月の PHITS 研究会 (茨城県東海村) では、その数が約1,000名を超えているとの報告があった。PHITS は Fortran90形式で書かれたプログラムであり、Windows, Mac OSX, Linux 上で使用可能である。Windows と Mac については、そ

れそれぞれに対応した実行ファイルが整っており、簡便なインストーラーも整備されて容易にかつ初心者でもすぐに使用できる。模擬する体系の舞台は、任意の3次元空間を想定しており、数 mm から数千 km の広い空間スケールを扱うことができる。設定によっては、 $\mu\text{m}$  オーダーの空間体も取り扱うことができるので、放射線生物学の細胞レベルにおける生物学的効果比 (RBE) に関係した LET や  $y$  分布の評価計算 (マクロ・マイクロドジメトリの融合) も適用できる<sup>41)</sup>。また、人体などを模擬したボクセルファントムを扱うことができ、より精度の高い人体内での吸収線量を調べることができる (図9)。計算できる物理量には、粒子フルエンス (T-track)、発熱量 (T-heat)、吸収線量や LET (T-deposit)、核反応による生成粒子 (T-product) などがある。タリー (Tally) と呼ばれる仮想検出器をその空間内に任意に配置することで、任意の領域におけるさまざまな物理量を自在に導出することができる。初級者にとっても非常に扱いやすい計算コードであるといえる。筆者はこの PHITS を用いて、開発してきたヨウ素シード品質管理測定システムにおける筐体外への漏洩放射線量状況と、この開発装置で採用している可動型シングルスリットコリメータでのヨウ素 I-125シードからの放射線を模擬する評価計算を実行した (図9, 10)。その評価計算から最適な装置設計を、また装置から出力される放射線強度プロファイルを再現する研究を行っている。最近では筆者の研究室学生によって PHITS 計算コードを頻繁に活用してもらい、診療放射線技師として興味を持たれる原発由来放射性核種のパーティクル状物質を呼吸し、肺に沈着した時の線量評価や、一般 X 線撮影時の患者を支持している時に診療放射線技師の手や上腕などで受ける散乱 X 線による被ばく線量を、実測することなく PHITS から導出される換算係数を用いることで推定評価する方法を開発した。このように見えない放射線をシミュレーション計算によって可視化させ、その分布強度を推定できることは、核・放射化学者だけでなく放射線に関連した研究者にとって、非常に興味深く、放射線初学者である放射線技術科学専攻学生 (自ら計算を実行) や、現在、筆者が原子力災害復興支援活動の一環で訪れている主に福島県の小中学生たちへ放射線教育の中で、放射線シミュレーション飛跡図 (図10) を見せると、目を大きく光らせて

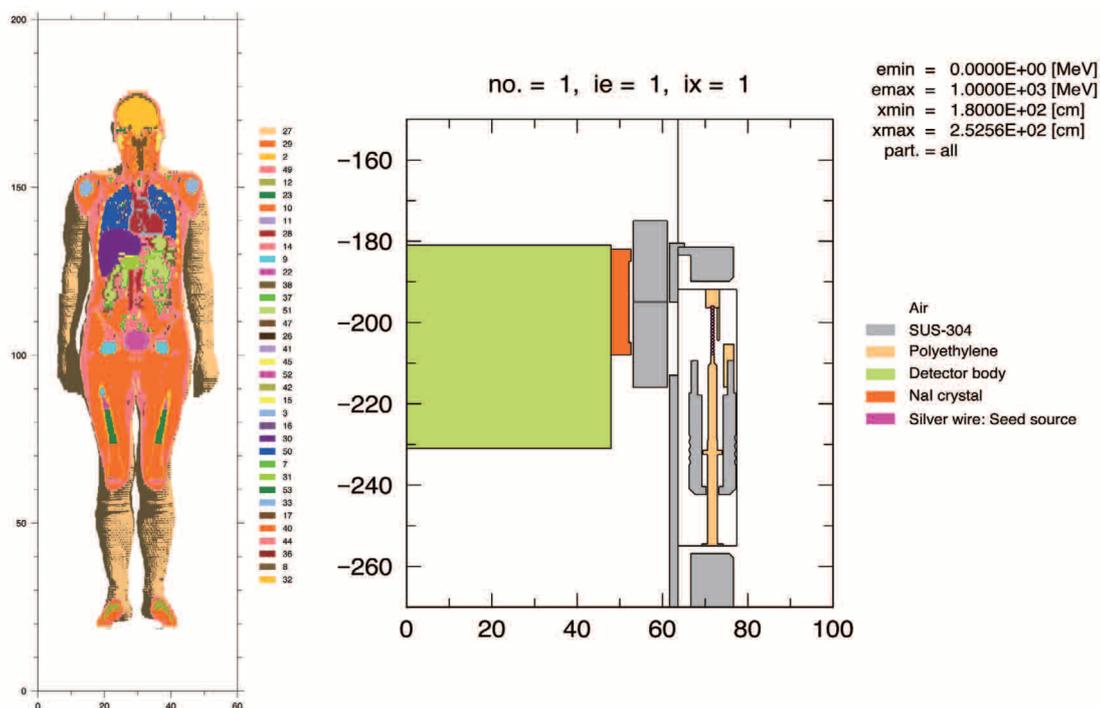


図9 粒子・重イオン輸送計算コードPHITS (Particle and Heavy Ion Transport code System)<sup>40)</sup>による、ボクセルファントム体系設定(左図)とヨウ素シード品質管理測定システムの体系設定の様子(右図)。DICOM2PHITSプログラムによって、DICOMデータからPHITSインプットデータに変換、3D CADデータ(単位はmm)から中国科学院核能安全技术研究所FDS TeamによるSuper MCAMソフトウェア<sup>42)</sup>を使用してPHITSインプットデータに変換している。

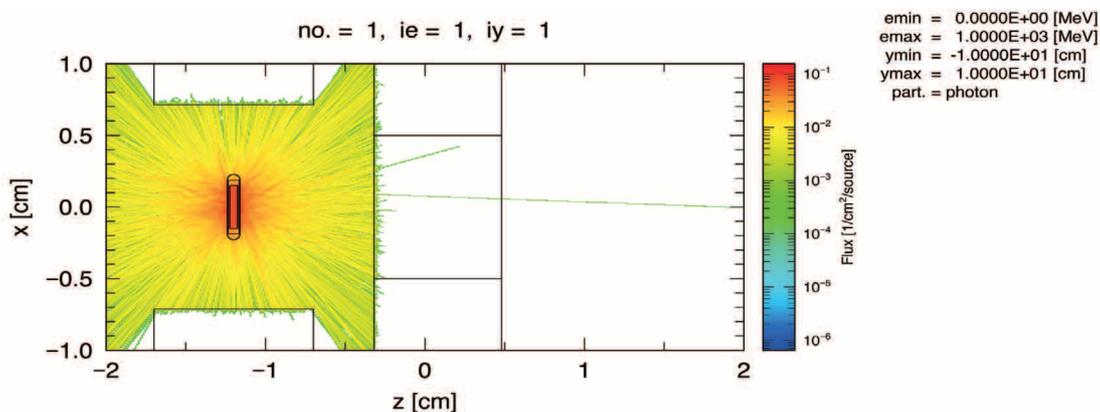


図10 簡易体系のもとPHITS計算コードによるシングルスリットコリメータ(0.1mm×10.0mmスリット)を通過するヨウ素I-125シード線源からの放射線飛跡図(T-track)

驚いている。このことから、今後の放射線教育分野へもこのPHITS計算コードの利用効果が期待できる。

おわりに

核・放射化学者としての活躍する研究領域は、非常に

多岐に渡っており、基礎科学分野から医学を含めた応用科学研究まで幅広く対応できる。昨今、iPS細胞やLED研究などの生命科学や材料科学が流行の研究分野であるかもしれないが、核・放射化学という研究分野をこの機会に知ってもらい、自らこれまでの研究を先進的に推し進め、この分野が永続的に活躍できるよう期待する。

## 謝 辞

核・放射化学の道へ確固たる志を導いて頂きました中原弘道名誉教授（東京都立大学），学位取得の際に指導を賜りました海老原充教授（首都大学東京），永目諭一郎博士（日本原子力研究開発機構先端基礎研究センター副センター長，茨城大学大学院理工学研究科教授），末木啓介教授（筑波大学大学院），研究実験や解析等を支援して頂きました大浦泰嗣准教授（首都大学東京），塚田和明博士（日本原子力研究開発機構先端基礎研究センター），浅井雅人博士（日本原子力研究開発機構先端基礎研究センター），私自身にとって初めての指導大学院生であった長野裕介君（徳島大学大学院保健科学教育部卒），原子力災害復興支援や放射線計測実験で指導を賜っている中山信太郎教授（徳島大学大学院 SAS 研究部），徳島大学医療短期大学部からご支援・ご助言頂きました前澤博名誉教授（徳島大学），このような機会をいただきました徳島医学会関係の皆様へ厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Friedlander, G., Kennedy, J. W., Macias, E. S., Miller, J. M.: Nuclear and Radiochemistry, John Wiley & Sons, Inc., N.Y., 1981, pp. 1-16
- 2) Choppin, G. R., Liljenzin, J. O., Rydberg, J.: Radiochemistry and Nuclear Chemistry, Third edition, Elsevier Inc., 2001; 柴田誠一, 大久保嘉高, 白井理, 高宮幸一, 藤井俊行 (訳): 放射化学, 丸善出版, 東京, 2004, pp. 1-11
- 3) Curie, P., Curie, M.: Sur une Substance Nouvelle Radio-active, Contennee dans la Pechblende. *Compt. Rend.*, 127 : 175, 1898
- 4) Curie, M.: Radioactivit , Paris, 1935
- 5) 海老原充: 現代放射化学. 1 版, 化学同人, 京都, 2005, pp. 165-180
- 6) 日本放射化学会編: 放射化学用語辞典, 2006年版, 2006, p. 22
- 7) Shinohara, N., Novikov, Y. N., Münzenberg, G., Wollnik, H., *et al.*: Search for "missing"  $\alpha$ -emitters for the mass mapping of superheavy elements. *JAERI-Review*, 029 : 45-46, 2002
- 8) Sakama, M.: Ph. D. thesis, Alpha-decay properties of neutron deficient americium isotopes, TMU-1123, Tokyo Metropolitan University, 2004
- 9) Hall, H. L.: Ph. D. thesis, Delayed-fission properties of neutron-deficient americium nuclei, LBL-27878, Lawrence Berkeley Laboratory, 1980
- 10) Higgins, G. H.: Ph. D. thesis, An investigation of the isotopes of americium and curium, UCRL-1796, University of California, Radiation Laboratory, 1952
- 11) Rasumussen, J. O.: Alpha-decay: Alpha-, Beta-, and Gamma-ray Spectrometry, North-Holland, Amsterdam, 1966, p. 701
- 12) Ichikawa, S., Asai, M., Tsukada, K., Osa, A., *et al.*: Mass separation of neutron-rich isotopes using a gas-jet coupled thermal ion source. *Nucl. Instr. and Meth., A* 374 : 330-334, 1966
- 13) Ichikawa, S., Tsukada, K., Asai, M., Osa, A., *et al.*: Search for unknown isotopes using the JAERI-ISOL. *Nucl. Instr. and Meth., B* 126 : 205-208, 1997
- 14) Tsukada, K., Ichikawa, S., Hatsukawa, Y., Nishinaka, I., *et al.*: Half-life of the electron capture decaying isotope  $^{236}\text{Am}$ . *Phys. Rev., C* 57 : 2057, 1998
- 15) Ichikawa, S., Tsukada, K., Asai, M., Haba, H., *et al.*: Performance of the multiple target He/PbI<sub>2</sub> aerosol jet system for mass separation of neutron-deficient actinide isotopes. *Nucl. Instr. and Meth., B* 187 : 548-554, 2002
- 16) Nagame, Y., Asai, M., Haba, H., Tsukada, K., *et al.*: Status and prospects of heavy element nuclear chemistry research at JAERI. *J. Nucl. and Radiochem. Sci.*, 3(1) : 129-132, 2002
- 17) Sakama, M., Tsukada, K., Asai, M., Ichikawa, S., *et al.*: New isotope  $^{233}\text{Am}$ . *Eur. Phys. J., A* 9 : 303-305, 2000
- 18) Asai, M., Tsukada, K., Ichikawa, S., Sakama, M., *et al.*:  $\alpha$  decay of  $^{238}\text{Cm}$  and the new isotope  $^{237}\text{Cm}$ . *Phys. Rev., C* 73 : 067301, 2006
- 19) Asai, M., Tsukada, K., Ichikawa, S., Sakama, M., *et al.*: Identification of the new isotope  $^{241}\text{Bk}$ . *Eur. Phys. J., A* 16 : 17-19, 2003

- 20) Sakama, M., Asai, M., Tsukada, K., Ichikawa, S., *et al.* :  $\alpha$ -decays of neutron-deficient americium isotopes. *Phys. Rev., C* **69** : 041308, 2004
- 21) Asai, M., Sakama, M., Tsukada, K., Ichikawa, S., *et al.* : Proton-neutron configurations in  $^{236g,m}\text{Am}$  and its EC-decay daughter  $^{236}\text{Pu}$ . *Eur. Phys. J., A* **23** : 395-400, 2005
- 22) Sakama, M., Tsukada, K., Asai, M., Ichikawa, S., *et al.* : Nuclear decay properties of the neutrondeficient actinides. *J. Nucl. Sci. Technol., Sup.* **3** : 34-37, 2002
- 23) Asai, M., Tsukada, K., Sakama, M., Ichikawa, S., *et al.* : Experimental identification of spinparities and single-particle configurations in  $^{257}\text{No}$  and its  $\alpha$ -decay daughter  $^{253}\text{Fm}$ . *Phys. Rev. Lett.*, **95** : 102502, 2005
- 24) Asai, M., Tsukada, K., Sakama, M., Haba, H., *et al.* : Ground-state configuration of the  $N=157$  nucleus  $^{259}\text{No}$ . *Phys. Rev., C* **87** : 014332, 2013
- 25) Pershina, V., Fricke, B. : Theoretical study of the physicochemical properties of the light transactinides. *J. Alloys and Com.*, **213/214** : 33-37, 1994
- 26) Morita, K., Yoshida, A., Inamura, T. T., Koizumi, M., *et al.* : RIKEN isotope separator on-line GARIS/IGISOL. *Nucl. Instr. and Meth., B* **70** : 220-225, 1992
- 27) Haba, H., Kaji, D., Kikunaga, H., Akiyama, T., *et al.* : Development of gas-jet transport system coupled to the RIKEN gas-filled recoil ion separator GARIS for superheavy element chemistry. *J. Nucl. and Radiochem., Sci.*, **8**(2) : 55-58, 2007
- 28) Haba, H., Kaji, D., Kikunaga, H., Kudou, K., *et al.* : Production and decay properties of the 1.9-s isometric state in  $^{261}\text{Rf}$ . *Phys. Rev., C* **83** : 034602, 2011
- 29) Haba, H., Huang, M., Kaji, D., Kanaya, J., *et al.* : Production of  $^{262}\text{Db}$  in the  $^{248}\text{Cm} (^{19}\text{F}, 5n) ^{262}\text{Db}$  reaction and decay properties of  $^{262}\text{Db}$  and  $^{258}\text{Lr}$ . : *Phys. Rev., C* **89** : 024618, 2014
- 30) Haba, H., Kaji, D., Kudou, K., Morita, K., *et al.* : Production of  $^{265}\text{Sg}$  in the  $^{248}\text{Cm} (^{22}\text{Ne}, 5n) ^{265}\text{Sg}$  reaction and decay properties of two isometric states in  $^{265}\text{Sg}$ . : *Phys. Rev., C* **85** : 024611, 2012
- 31) Sakama, M., Saze, T., Kitade, T., Shikino, O. : Development of elemental and isotopic analysis of uranium and thorium in material using an automatic SPE injection equipment coupled to ICPDRC-MS. : *International Journal of Modern Physics, B* **25**(31) : 4175-4179, 2011
- 32) Takahashi, J., Yamada, N. : Development of collision/reaction for reduction of spectral interference in ICP mass spectrometry. : *BUNSEKI KAGAKU*, **53**(11) : 1257-1277, 2004
- 33) Takagai, Y., Furukawa, M., Kameo, Y., Suzuki, K. : Sequential inductively coupled plasma quadrupole mass-spectrometric quantification of radioactive strontium-90 incorporating cascade separation steps for radioactive contamination rapid survey. : *Anal. Methods*, **6** : 355-362, 2014
- 34) Takagai, Y., Furukawa, M., Nagahashi, Y., Takase, T., *et al.* : Isotope ratio analysis of  $^{235}\text{U}$  and  $^{238}\text{U}$  nuclide using a microwave digestion associated with ICP-MS and the large areal soil survey related to Fukushima Dai-ichi Nuclear Disaster. : *BUNSEKI KAGAKU*, **60**(12) : 947-957, 2011
- 35) 井上嘉則 : ポリマー系固相抽出剤の開発と応用. *S. I. NEWS*, **49**(1) : 8-12, 2006
- 36) Sakama, M., Nagano, Y., Saze, T., Higaki, S., *et al.* : Application of ICP-DRC-MS to Screening Test of Strontium and Plutonium in Environmental Samples at Fukushima. : *Applied Radiation and Isotopes*, **81** : 201-207, 2013
- 37) Sakama, M., Nagano, Y., Kitade, T., Shikino, O., *et al.* : Correlation between asian dust and specific radioactives of fission products included in airborne samples in Tokushima, Shikoku island, Japan, due to the Fukushima Nuclear Accident. : *Nuclear Data Sheets*, **120** : 250-253, 2014
- 38) Yu, Ya., Anderson, L. L., Mellenberg, D. E., Nath, R., *et al.* : Permanent prostate seed implant brachytherapy : report of the american association of physicists in medicine task group no. 64. : *Med. Phys.*, **26**(10) : 2054-2076, 1999
- 39) 日本放射線腫瘍学会 QA 委員会,  $^{125}\text{I}$  永久挿入治療

- 物理 QA ガイドライン検討専門小委員会：<sup>125</sup>I 永久挿入治療の物理的品質保証に関するガイドライン：13-17, 2010
- 40) Sato, T., Niita, K., Matsuda, N., Hashimoto, S., *et al.* : Particle and heavy ion transport code system, PHITS, version 2.52. : J. Nucl. Sci. Tech., 50(9) : 913-923, 2013
- 41) Sato, T., Watanabe, R., Niita, K. : Development of calculation method for estimating specific energy distribution in complex radiation fields. : Radiat. Prot. Dosim., 122(1-4) : 41-45, 2006
- 42) Wu, Y., FDS Team. : CAD-based interface programs for fusion neutron transport simulation. : Fusion Engineering and Design, 84 : 1987-1992, 2009

## *Introduction of nuclear and radiochemistry*

*-from heavy and superheavy elemental science toward radioactivity in the environment, inorganic analytical chemistry and the application of scientific technology to development of medical device-*

*Minoru Sakama*

*Department of Radiological Science, Institute of Health Biosciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The end of the late 19th century, nuclear and radiochemistry was firstly constructed by one of great chemists, Marie Curie. At that time, she had carried out the first discovery of two new elements, polonium and radium, using chemical decomposition and separation methods of the first exercise in radiochemistry of uranium ores. Currently, nuclear and radiochemistry plays an important role in various fundamental and applied research fields from physics, chemistry, and biology, toward the environment, energy, industrial materials, life science, medicine, agriculture, education, and so on. This review is focused mainly on the introduction of current nuclear and radiochemistry, in particular, from the nuclear sciences of transuranium nuclides including recent experimental works of superheavy element chemistry toward radioactivity in the environment, inorganic analytical chemistry and the application of scientific technology to development of medical device.

Key words : heavy and superheavy elements, radioactivity in the environment, inorganic analytical chemistry, brachytherapy, PHITS

## 総説（教授就任記念講演）

### ヒトの健康保持における腸内菌の役割

片岡佳子

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部微生物・遺伝子解析学分野

（平成26年11月5日受付）（平成26年11月10日受理）

#### 1. はじめに

ヒトは無菌の状態で生まれてくるが、生後すぐに母親や環境に由来するさまざまな微生物が体の各所に住み着き始める。常在微生物の定着が宿主にもたらす影響は、無菌動物に特定の腸内菌のみを定着させた場合に起こる宿主側の変化を調べることによって、腸管の組織の形態形成から、代謝能力の刺激、粘膜面の粘液成分やIgAの産生などの防御機構にまで関わっていることが明らかにされている<sup>1)</sup>。特に常在菌の量が多い腸管では腸内菌の定着の影響は大きく、ヒトの健康に及ぼす影響が注目されている。出生後すぐに定着するのは産道内や周辺環境中の大腸菌や腸球菌などであるが、哺乳期間中は *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* が優勢菌となる。離乳期を経て大人と同じ食生活をするようになると、大人と同様にヒト細胞の総数を超える多種多様な細菌が常在菌叢を形成する。これらの菌叢を構成する菌の多くは培養困難な菌種だが、近年の解析技術の進歩により、腸内菌叢を構成している菌種の解析が容易になり、菌叢の相違や腸内菌の持つ機能の変化がヒトの健康や疾患感受性に深く関わっていることが次第に明らかにされてきている。ここでは、動物モデルおよびヒト臨床研究で、食品成分が腸内菌叢に及ぼす影響を調べてきた研究結果を菌叢解析の手法とあわせて紹介し、ヒトの健康保持における腸内菌の役割について概説し、今後の研究の展望について述べたい。

#### 2. 腸内菌の解析方法

これまでに解析に利用した方法の手順は以下のとおり

である。

##### （1）培養法

光岡の方法<sup>2)</sup>に従って、BL寒天、EG寒天に各種の選択培地（Rogosa SL agar, Bacteroides 培地, DHL寒天, KF streptococcal agar など）を組み合わせる便サンプルの希釈液を塗布、嫌気または好気培養後の集落の形状やグラム染色性、生化学性状などを照合して菌属または菌種を決め、集落数からその腸内菌の生菌数/gサンプルを求めた。サンプル採取後すぐに培養を行う必要があり、集落の形状等の観察には熟練が必要で、使用する培地の組成や培養条件の影響による誤差も入りやすい。しかしながら、選択培地を用いることで腸管内に少数しか存在しない菌の存在量を測定することができる。また、重要な働きをしている可能性のある菌種の機能を明らかにする目的でノトバイオト等を作製したい場合には分離培養する必要がある。分離培養が困難な非常に酸素感受性の *Clostridium* 属菌の選択の場合、クロロホルム処理による他の菌種の除去など<sup>3)</sup>を行う。

##### （2）培養によらない方法

私たちは主に Terminal-restriction fragment length polymorphism (T-RFLP) 法<sup>4)</sup>と菌種特異的リアルタイムPCRによって菌叢の解析を行ってきた。用いたプライマーは表1のとおりである<sup>4-9)</sup>。便からのDNA抽出は森田らの方法<sup>10)</sup>に従った。便（約50mg）を10mM Tris-HCl-50mM EDTA (pH8.0) で洗浄し、PCR反応を阻害する胆汁酸や食物由来成分などを除く。洗浄後の便はペレットの状態でも凍凍保存可能である。便をアクロモペプチダーゼおよびリゾチーム、プロテイナーゼで処理後SDSを加えて完全に溶菌させ、フェノール法によってDNAを抽出する。溶菌処理の前後にグラム染色を行っ

表1 T-RFLP 法およびリアルタイム PCR 法に用いたプライマー

解析方法/対象菌	プライマー名	塩基配列	参考文献
T-RFLP	27F-FAM 1492R	6FAM-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG GGTTACCTTGTTACGACTT	4
Bifidobacteria	Bif164F Bif662R	CATCCGGCATTACCACCC CCACCGTTACACCGGGAA	5
Sulfate reducing bacteria	Des-f Des-r	CCGTAGATATCTGGAGGAACATCAG ACATCTAGCATCCATCGTTTACAGC	6
Enterococci	Enc-F Enc-R	CCCTTATTGTTAGTTGCCATCATT ACTCGTTGTACTIONTCCATTGT	7
<i>Clostridium</i> subcluster I	CI-F1 CI-R2	TACCHRAGGAGGAAGCCAC GTTCTTCTAATCTCTACGCAT	8
<i>Clostridium</i> subcluster XI	CXI-F1 CXI-R2	ACGCTACTTGAGGAGGA GAGCCGTAGCCTTTCCT	
<i>Clostridium</i> subcluster XIVab	CXIV-F1 CXIV-R2	GAWGAAGTATYTCGGTATGT CTACGCWCCCTTTACAC	
<i>Clostridium</i> common probe	Clostridium probe	6FAM-GTGCCAGCAGCCGCGTAATACG-TAMRA	
Bacteroides	AllBac296F AllBac412R AllBac375Probe	GAGAGGAAGGTCCCCAC CGTACTTGGCTGGTTCAG 6FAM-CCATTGACCAATATTCCTCACTGCTGCCT-TAMRA	9

て、サンプル中の腸内菌が完全に溶菌していることを毎回確認している。

T-RFLP 法の手順は図1のとおりである。便から抽出した DNA 中の細菌由来16S rRNA 遺伝子をユニバーサルプライマー (5'-FAM 蛍光標識入り27F プライマーおよび1492R プライマー) を用いて PCR 増幅する。約 1500bp の増幅産物を 1 箇所 で切断する制限酵素 *Hha* I

または *Msp* I で処理する。菌種により 16S rDNA の塩基配列が異なるため、5' FAM 標識された切断 DNA 断片の長さは菌種によってさまざまである。この DNA 断片を Genetic analyzer にかき、DNA 断片の長さ とピーク の大きさの多型を比較することによって、菌叢の経時的な変化や個体間での相違を解析する。サンプルの冷凍保存が可能であるので、多数のサンプルの解析を同時に行

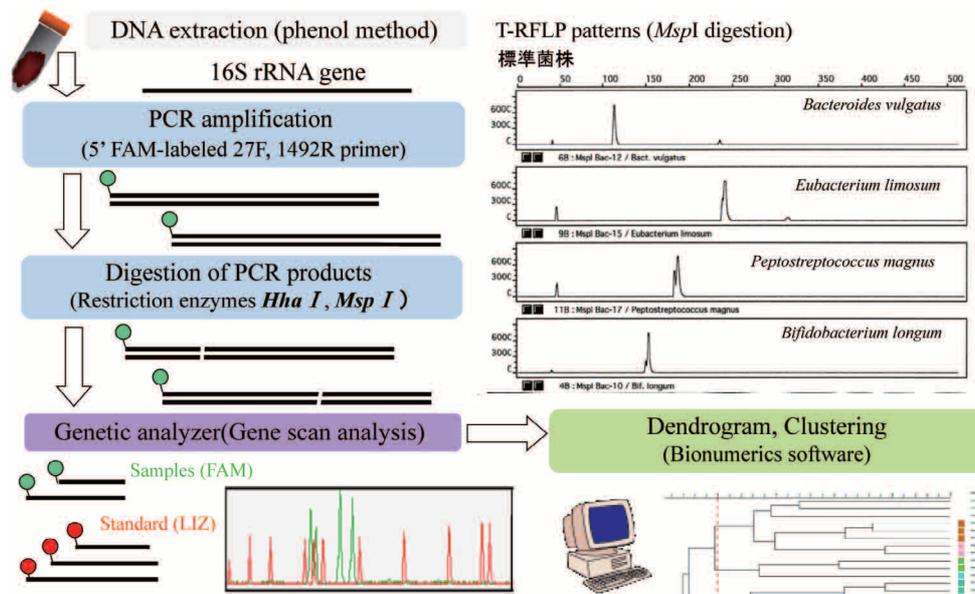


図1 Terminal-RFLP 法による腸内菌叢の解析の概略

うことが可能であり、菌叢のパターンをクラスタリングして個体ごとの食事の内容や疾病の有無その他のさまざまな情報との関連を探索することも可能である。個々の T-RF ピークの由来菌種についてはこの方法では決定できないが、断片サイズから菌種を予測することができ、その菌種に特異的なプライマーを用いたリアルタイム PCR と組み合わせることにより定量できる。菌叢全体の比較およびクラスタリングを行った後に、クラスター間で相違がみられる T-RF のサイズから予測される菌種について、リアルタイム PCR を行う。遺伝子のコピー数まで算出する場合には、各種腸内菌の標準菌株から 16 S rDNA をクローニングしたプラスミドを標準物質として用いた<sup>11,12)</sup>。

(3) 腸内菌による代謝産物の分析

難消化性食物繊維や腸管粘膜由来の粘液成分の代謝は下部腸管の腸内菌の機能として重要である。主に発酵によって代謝され、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸が生成する。これらは、吸収されて大腸粘膜のエネルギーとなり、また粘膜上皮細胞の増殖・分化を刺激し、ムチンの産生を促進して粘膜表面の物理的防御を強化することが知られている。私たちは、サンプル中のこれら短鎖脂肪酸をガスクロマトグラフにより定量した。糞便中から滅菌水で抽出し、酸性条件下でエーテル抽出したもの（揮発性短鎖脂肪酸）をガスクロマトグラフに注入し、濃度既知の標準液を同様に処理したものを用いて、サンプル中の脂肪酸量を算出した。残った水層中の

非揮発性有機酸（乳酸、コハク酸など）はメチルエステル化後にクロロホルムで抽出し、ガスクロマトグラフで分析した。

3. ラットの腸内菌叢に対する食品成分の影響

食物繊維を豊富に含む発酵食品（FBRA）の摂取が腸内菌叢に及ぼす影響を培養法および T-RFLP 法により検討した。培養法では extremely-oxygen sensitive *Clostridium* などは分離できなかったが、培養可能な菌種のうち *Lactobacillus* 属が試験食品 FBRA の10%混餌投与によって有意に増加していた。T-RFLP 法による16S rDNA由来のフラグメントの出現パターンをその類似性によってクラスターに分けてみると、図2に示すように菌叢に大きな影響を与えていることがわかった<sup>13)</sup>。図2(a)中に矢印で示した T-RF ピークはその比率が10%FBRA 投与によって有意に増加していた。このピークはその断片サイズから *Lactobacillus acidophilus*, *L. johnsonii*, *L. intestinalis* と予測された。試験に用いた FBRA にも *Lactobacillus* が含まれていたため、ラットの便から分離した *Lactobacillus* 属と食品から分離した *Lactobacillus* 属を randomly amplified polymorphic DNA (RAPD) 解析により鑑別した。10塩基のランダムプライマーによる PCR 反応を行った後の増幅産物の電気泳動パターンは食品由来菌とラット便由来菌とは異なっていた。したがって、発酵食品 FBRA がもともとラット腸内に常

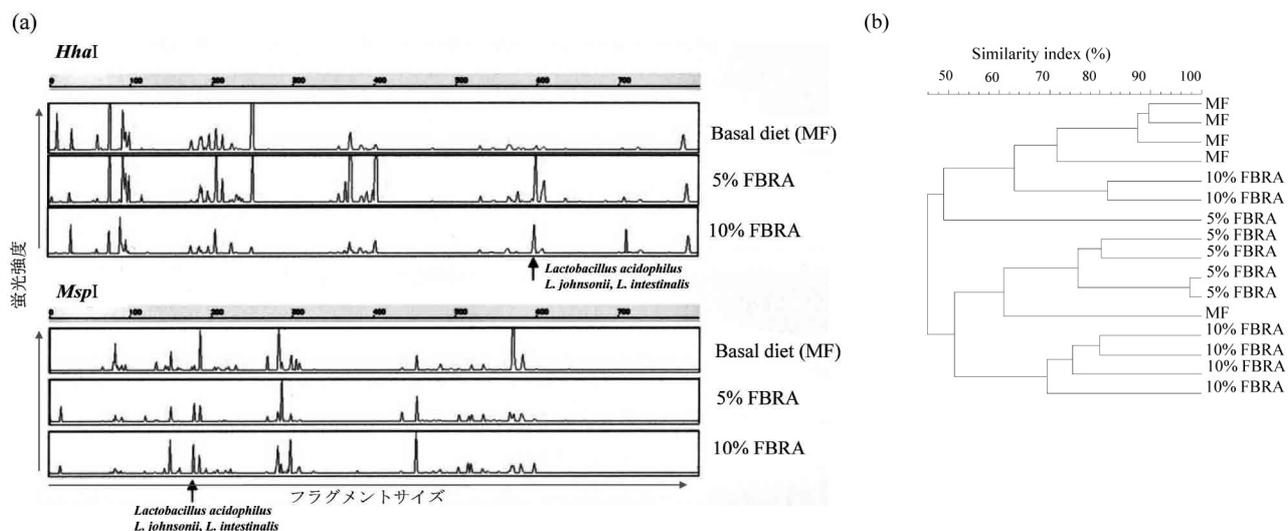


図2 Terminal-RFLP 法によるラット腸内菌叢の解析(a)とクラスタリング (b)

在していた *Lactobacillus* 属菌を増加させたものと考えられる。

ラットにデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) の 5% 水溶液を自由摂取させると組織学的にヒトの潰瘍性大腸炎と類似した大腸炎が起こる。このモデルに上記の発酵食品をあらかじめ 5, 10% 混餌投与しておく、DSS 投与による *Lactobacillus* 数の減少が抑制され、大腸炎による潰瘍部分の面積および好中球の浸潤レベルが有意に減少した<sup>14)</sup>。FBRA は *Lactobacillus* が炭素源として利用可能な  $\beta$ -glucan や arabinoxylan を大量に含んでいるため *Lactobacillus* 菌数の減少を抑制できたものと思われる。そのことがどのように大腸炎の抑制に結びつくのか詳細は明らかにできていないが、*Lactobacillus* 属の菌株の中には過剰な免疫を抑制する作用を持つ制御性 T 細胞を誘導するものや腸管上皮細胞のバリア機能を強固にする作用を持つものがある<sup>15,16)</sup>。また、*Lactobacillus* 属によって産生される乳酸は腸内菌叢構成菌の間で Metabolic cross feeding によって酪酸などの有機酸へ変換される<sup>17)</sup>が、酪酸は抗炎症作用を持つことが知られている<sup>18)</sup>。

#### 4. ヒト腸内菌叢に対する食品成分の影響に関する臨床研究

ラットを用いた研究で、被験食品が腸内菌叢中の乳酸桿菌を増加させること<sup>13)</sup>、またヒトの潰瘍性大腸炎と病理組織像が類似している DSS 誘導性大腸炎に対して抑制効果があった<sup>14)</sup>ことから、ヒトでの有用性の有無を評価するため、上記の発酵食品が健康成人 (便秘のあるヒトを含めて) の腸内環境に及ぼす影響、および潰瘍性大腸炎患者の症状の抑制や寛解の維持などの効果の有無を評価する臨床研究を行った。徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会により承認を受けたのちに被験者を募り、試験の詳細を説明して文書による同意を取得した。

「玄米酵素の摂取がヒト腸内フローラに与える影響」では、被験者は研究計画書のプロトコールに従って無作為に 2 群に割付けられ、試験食品またはコントロール食品を 2 週間摂取し、12 週間の休食期間をおいた後にコントロール食または試験食を 2 週間摂取した。この 2 週間の前後に計 4 回自然排便を被験者自身に採取してもらい、すぐに嫌気状態を保てる専用袋 (酸素を除去するため

の試薬入り) に密封して冷蔵保存状態で提出してもらった。試験期間中の食生活の内容については食物摂取頻度調査票を用いて調査し、試験食摂取前後で大きな変動がないことを確認した。便の性状や便通の頻度についてはアンケート調査を行った。22~67 歳の被験者 36 名について、試験前半のデータをもとに発酵食品の摂取が便通の回数や便性状に及ぼす影響を比較した。試験前の食物繊維の摂取量には差はなかったが、発酵食品の摂取 (食物繊維量にして 5.06g/日、コントロール食では 0.42g/日) による有意な影響は見られなかった。腸内菌叢を T-RFLP 法で調べた結果でも、試験食摂取の前後で菌叢の大きな変化があったのは少数の被験者のみであった。しかしながら、便と上記発酵食品を *in vitro* で混合保温すると有機酸の産生が増加し、T-RFLP 解析では個人差はあるが *Clostridium* subcluster XIVab や *Bifidobacterium* などの菌種の増加がみられた<sup>11)</sup>。健康成人では容易に摂取可能な量の試験食を摂取した場合に菌叢の変動は少なく、個人間の差を超えるような大きな変化が起こったのは一部のヒトだけであり、成人の腸内菌叢は非常に安定であることが示唆された。

「潰瘍性大腸炎患者における FBRA の有効性評価のための臨床研究」では京都府立医科大学の共同研究者が被験患者の募集、同意取得、潰瘍性大腸炎の診察、内視鏡検査等を担当し、他大学所属の統計の専門家がデータ管理および倫理モニタリングを担当、徳島大学では便の解析に同意した被験患者 48 名から送られた便を用いて腸内菌叢の解析と腸内菌由来の代謝産物の分析を行った。今回の摂取量の発酵食品を 3 ヶ月継続したことによる炎症症状の抑制傾向はみられたが、効果には個人差があった。現在服用期間を長期にした試験で引き続き効果の検討が行われている。

#### 5. 健康成人と潰瘍性大腸炎患者の腸内菌叢比較解析

健康成人と潰瘍性大腸炎患者における発酵食品の影響を評価する試験は並行して行ったので、試験開始前の腸内菌叢を健康成人と潰瘍性大腸炎患者 (UC) の間で比較解析した<sup>12)</sup>。UC 患者の便の T-RFLP のパターンでは主要な T-RF ピークの大きさが減少する傾向がみられた (図 3)。寛解期の UC 患者ではピーク数は平均 41.0 (interquartile range (IQR) : 35.5-49.0) であり、健康

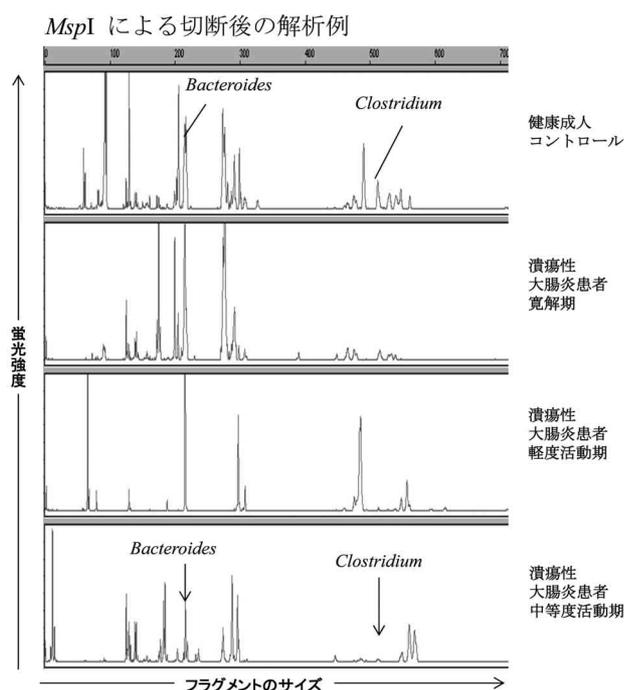


図3 健康成人と潰瘍性大腸炎患者の腸内菌叢の T-RFLP 法による解析

成人の平均50.5 (IQR : 44.3-60.5) に比べて有意に減少していた。ヒトの腸内菌叢における優勢菌は大きく分けると *Bacteroidetes* 門と *Firmicutes* 門であるが、その代表的な菌属である *Bacteroides* および *Clostridium* に相当する T-RF ピークの減少がみられた。クラスタリングすると、UC が主のクラスターと健康成人が主のクラスターに分かれ、健康成人のクラスターに含まれる UC サンプル4つのうち3つは寛解期であった (図4)。培養法およびリアルタイム PCR の結果、UC では通常優勢菌種である *Bacteroides* 属および *Clostridium* subcluster XIVab の減少が確認された (図5)。被験患者の治療薬の用量やプロバイオティクスの利用による影響は観察されなかった。優勢菌種の減少の影響を受けて、通常は少数である腸球菌は増加していた。*Bacteroides* 属や *Clostridium* subcluster XIVab に属する偏性嫌気性菌は腸管内で協働して難消化性の食物成分の分解・発酵に関わっている<sup>19,20</sup>。UC 患者ではこれらの優勢嫌気性菌の減少を反映して、便中の有機酸の量が有意に少なくなっていた (図5)。

以上の結果から、潰瘍性大腸炎患者では腸内菌叢の多様性の減少とそれに伴って腸内菌による代謝産物である

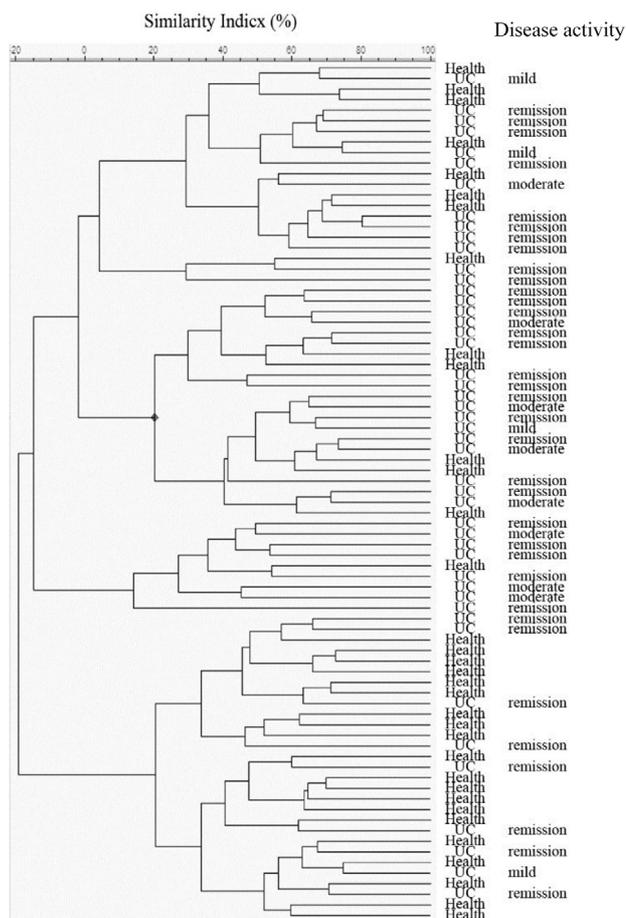


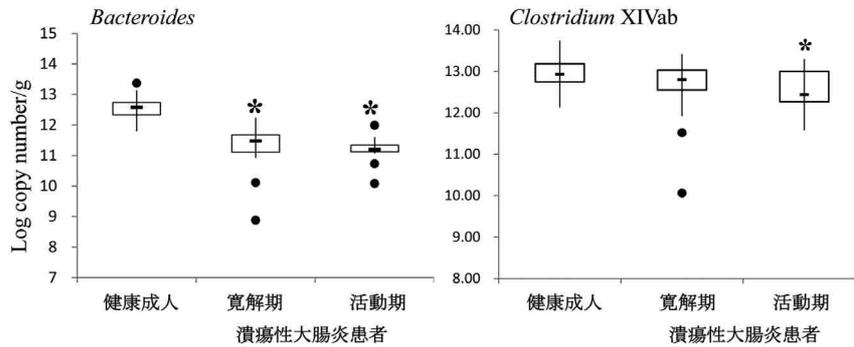
図4 健康成人と潰瘍性大腸炎患者の糞便中の菌叢のクラスタリング

有機酸の減少が起こっていることが明らかになった。UC およびクローン病患者の腸内菌叢について同様の特徴が複数報告されている<sup>21-23</sup>。この研究では試験食品による大腸炎の症状の抑制を主目的にしていたため、1回のみ自然排泄便で比較を行ったが、UC 患者では腸内菌叢が不安定であることが他の研究で指摘されている<sup>24</sup>。今後、同じ被験者から定期的に複数回の便の解析を行って比較解析を行うことにより、より正確に腸内環境の相違を明らかにできると考えられる。

## 6. 腸内菌叢の相違と慢性炎症性腸疾患との関連

腸管は外界から栄養を吸収するための器官であるが、ヒトに必要なビタミンを合成し、一方で外来性の食物由来の異物や病原微生物に対しては物理的・化学的バリアとしても機能している。管腔内の多種多様な腸内常在菌

(a) リアルタイムPCR法による腸内菌の定量



(b) 便中の総有機酸濃度

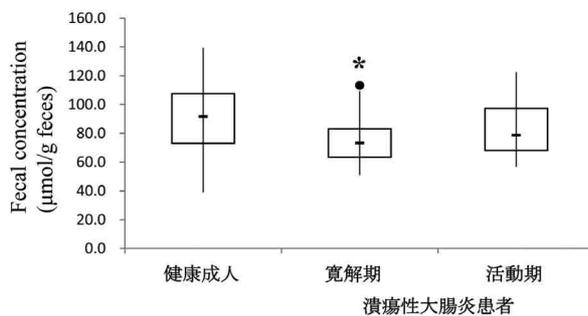


図5 潰瘍性大腸炎患者における優勢菌の減少と有機酸濃度の変化。(a) *Bacteroides* および *Clostridium* subcluster XIVab 特異的リアルタイムPCRによる定量値。(b)便中の総有機酸濃度の比較。箱ひげ図中の\*は Man-whitney U-test による健康成人との比較で  $p < 0.05$ を示す。

は、腸粘膜表面への病原菌の接着を競合的に阻害し、また腸管上皮細胞におけるムチン、抗菌ペプチド、分泌型IgAの産生を促進している<sup>1, 25, 26</sup>。さらに、ヒトが上部消化管で消化できなかった難消化性の食物繊維や腸管粘膜成分を分解し、発酵により代謝して酢酸、プロピオン酸、酪酸、乳酸などの有機酸を合成している<sup>17-20</sup>。これらの有機酸は大腸上皮細胞に吸収されてエネルギー源として利用され、上皮細胞の増殖や分化を促し、ムチンや抗菌物質の産生を促すなどバリア機能を高めている<sup>18</sup>。腸内優勢菌のうち *Bacteroides* やプロバイオティクスとして利用される *Bifidobacterium* など数種類の腸内菌については、定着によって腸管上皮における抗菌物質や細胞間接着分子の産生を促進して腸管バリアを強化する作用と炎症性シグナルの伝達の修飾や制御性Tリンパ球の誘導による炎症抑制作用が報告されている<sup>16</sup>。もうひとつのヒトにおける優勢菌である *Clostridium* についても、過剰な免疫応答を抑制する制御性T細胞の誘導に関係すること、そこには有機酸(酪酸など)が関係して

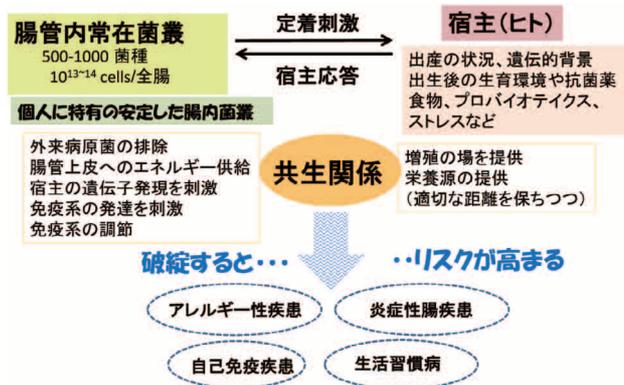


図6 腸内菌とヒトの健康

いることが最近報告された<sup>27, 28</sup>。常在菌とヒトは定着による刺激とそれに対する応答を行いながら絶妙なバランスを保って共生関係を結んでいる(図6)。宿主であるヒトは定着の場と栄養源を提供し、常在菌は外来病原菌の侵入を退けつつ、ヒトの防御機構の発達を刺激し、免疫系の調整にも関わっている。ヒトとの間に絶妙な距離

をとることによって共生関係を結んでいるのである。この絶妙な距離を保てなくなってしまう場合（物理的・化学的バリア機能が破綻した場合）に侵入してきた常在菌に対して免疫細胞が過剰に応答してしまい、慢性的に炎症が継続する。

慢性炎症性疾患の発症要因となる遺伝的要因として、クローン病ではNOD2, ATG16L1, TLR5などがあげられている<sup>29,31)</sup>。NOD2は細胞内において細菌のセンサーとして働く分子、TLR5は細菌の鞭毛タンパクを認識して抗菌物質や自然免疫を誘導する分子である。ATG16L1は細胞内に侵入した細菌の分解や抗菌物質の貯蔵に関わる顆粒形成の遺伝子である。これらの分子の異常または機能不全があると腸管の防御機能が低下して腸内菌とヒト細胞との間に適切な距離を保つことができなくなり、腸内菌に対する免疫応答が起これ腸炎を発症する。潰瘍性大腸炎では粘液を産生する杯細胞の消失が起こっているが、疾患感受性に関わる遺伝子はまだはっきりと特定はされていない。遺伝的要因による防御バリアの脆弱さに加えて、過労、ストレス、感染症などにより防御機構が破たんしてしまった時に腸内菌を標的とした免疫応答が引き起こされ、常在菌の減少によりさらに免疫調整機構や腸管粘膜の修復能が低下し、炎症が持続すると考えられている。そこで腸内菌を移植する治療法が提案され、治療効果が上がったという事例も報告されている<sup>32)</sup>。

## 7. おわりに

この数十年で食事内容を含めて生活スタイルが大きく変化したが、ほぼ平行して炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、アレルギー疾患、糖尿病や動脈硬化などの生活習慣病が増加している。これらの疾患の発症リスクに腸内菌叢の変化が影響していることが明らかになりつつある。腸内菌叢の構成は、母親から受け継ぐ菌種に加えて、出生以降の生育環境、食事、運動、ストレス、抗菌薬の使用、プロバイオティクスの摂取、加齢などさまざまな要因により影響を受ける<sup>33)</sup>。腸内菌叢は、離乳期から大人と同様の食事を取るようになる時期に大きく変化するが、その時期の生活環境や食事、抗菌薬治療などは、その後の腸内環境に大きな影響を与え、腸管免疫系のバランスにも影響し、さまざまな疾患に対する感受性に影響を及ぼすと考えられている<sup>34-36)</sup>。次世代シーケンサーを利用

した解析手法が実用化され、複雑な腸内菌叢をより短い時間で解析することが可能になってきている。16S rRNA遺伝子を対象にして菌種の構成を比較する場合には疾患とは関連のない個人ごとの菌種の多様性が見られるが、メタゲノム解析法により細菌叢の持つ遺伝子をランダムにシーケンスして遺伝子の機能についての情報を比較すると疾患に特異的な遺伝子機能の相違を知ることができる<sup>37)</sup>。生後のどの時期にどのような腸内菌叢を持っていることが重要なのか、それは疾患によって違うのだろうか、遺伝学的な発症素因を持つヒトはプロバイオティクスやプレバイオティクスを利用して腸内環境を良好にすれば発症を抑制できるのだろうか、大規模なメタゲノム解析によってヒトの腸内菌叢と疾患との関係が次第に明らかになってきており、今後急速に研究は進展していくと予想される。

## 文 献

- 1) Smith, K., McCoy, K. D., Macpherson, A. J.: Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin. Immunol.*, **19** : 59-69, 2007
- 2) Mitsuoka, T., Segi, T., Yamamoto, S.: Improved methodology of qualitative and quantitative analysis of the intestinal flora of man and animals. *Zentralbl. Bakteriol. Orig.*, **195** : 455-69, 1965
- 3) Momose, Y., Maruyama, A., Iwasaki, T., Itoh, K.: 16S rRNA gene sequence-based analysis of clostridia related to conversion of germfree mice to the normal state. *J. Appl. Microbiol.*, **107** : 2088-2097, 2009
- 4) Sakamoto, M., Hayashi, H., Benno, Y.: Terminal-restriction fragment length polymorphism analysis for human fecal microbiota and its application for analysis of complex bifidobacterial communities. *Microbiol. Immunol.*, **47** : 133-142, 2003
- 5) Matsuki, T., Watanabe, K., Fujimoto, J., *et al.*: Development of 16S rRNA-gene-targeted group-specific primers for the detection and identification of predominant bacteria in human feces. *Appl. Environ. Microbiol.*, **68** : 5445-5451, 2002
- 6) Fite, A., Macfarlane, G. T., Cummings, J. H., *et al.*:

- Identification and quantification of mucosal and faecal desulfovibrios using real time polymerase chain reaction. *Gut*, **53** : 523-529, 2004
- 7) Rinttila, T., Kassinen, A., Malinen, E., *et al.* : Development of an extensive set of 16S rDNA-targeted primers for quantification of pathogenic and indigenous bacteria in faecal samples by real-time PCR. *J. Appl. Microbiol.*, **97** : 1166-1177, 2004
- 8) Song, Y., Liu, C., Finegold, S. M. : Real-time PCR quantification of clostridia in feces of autistic children. *Appl. Environ. Microbiol.*, **70** : 6459-6465, 2004
- 9) Layton, A., McKay, L., Williams, D., *et al.* : Development of *Bacteroides* 16S rRNA gene TaqMan-based real-time PCR assays for estimation of total, human, and bovine fecal pollution in water. *Appl. Environ. Microbiol.*, **72** : 4214-4224, 2006
- 10) Morita, H., Kuwahara, T., Ohshima, K., *et al.* : An improved DNA isolation method for metagenomic analysis of the microbial flora of the human intestine. *Microb. Environ.*, **22** : 214-222, 2007
- 11) Nemoto, H., Ikata, K., Arimochi, H., Iwasaki, T., *et al.* : Effects of fermented brown rice on the intestinal environments in healthy adult. *J. Med. Invest.*, **58** : 235-245, 2011
- 12) Nemoto, H., Kataoka, K., Ishikawa, H., Ikata, K., *et al.* : Reduced diversity and imbalance of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.*, **57** : 2955-2964, 2012
- 13) Kataoka, K., Kibe, R., Kuwahara, T., *et al.* : Modifying effects of fermented brown rice on fecal microbiota in rats. *Anaerobe*, **13** : 220-227, 2007
- 14) Kataoka, K., Ogasa, S., Kuwahara, T., Hagiwara, M., *et al.* : Inhibitory effects of fermented brown rice on induction of acute colitis by dextran sulfate sodium in rats. *Dig. Dis. Sci.*, **53** : 1601-1608, 2008
- 15) Folineg, B., Zoumpopoulou, G., Dewulf, J., *et al.* : A key role of dendritic cells in probiotic functionality. *PLoS One*, **2** : e313, 2007
- 16) Round, J. L., O'Connell, R. M., Mazmanian, S. K. : Co-ordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. *J. Autoimmun.*, **34** : J220-J225, 2010
- 17) Duncam, S. H., Louis, P., Flint, H. J. : Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. *Appl. Environ. Microbiol.*, **70** : 5810-5817, 2004
- 18) Neish, A. S. : Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterol.*, **136** : 64-80, 2009
- 19) Duncan, S. H., Holtrop, G., Lobley, G. E., Calder, A. G., *et al.* : Contribution of acetate to butyrate formation by human faecal bacteria. *Br. J. Nutr.*, **91** : 915-923, 2004
- 20) Falony, G., Vlachou, A., Verbrugghe, K., Vuyst, L. D. : Cross-feeding between *Bifidobacterium longum* BB 536 and acetate-converting, butyrate-producing colon bacteria during growth on oligofructose. *Appl. Environ. Microbiol.*, **72** : 7835-7841, 2006
- 21) Ando, A., Sakata, S., Koizumi, Y., *et al.* : Terminal restriction fragment length polymorphism analysis of the diversity of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, **13** : 955-962, 2007
- 22) Nishikawa, J., Kudo, T., Sakata, S., *et al.* : Diversity of mucosa-associated microbiota in active and inactive ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, **44** : 180-186, 2009
- 23) Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., *et al.* : Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*, **55** : 205-211, 2006
- 24) Martinez, C., Antolin, M., Santos, J., *et al.* : Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *Am. J. Gastroenterol.*, **103** : 643-648, 2008
- 25) Sartor, R. B. : Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol.*, **134** : 577-594, 2008
- 26) Cerf-Bensussan, N., Gaboriau-Routhiau, V. : The immune system and the gut microbiota : friends or foes? *Nat. Rev. Immunol.*, **10** : 735-744, 2010
- 27) Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., *et al.* : Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*, **331** : 337-341, 2011

- 28) Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T. A., *et al.* : Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, **504** : 446-450, 2013
- 29) Sträber, W., Watanabe, T. : NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. *Mucosal Immunol.*, **4** : 484-495, 2011
- 30) Fritz, T., Niederreiter, L., Adolph, T., *et al.* : Crohn's disease : NOD2, autophagy and ER stress coverage. *Gut*, **60** : 1580-1588, 2011
- 31) Sheridan, J., Mack, D. R., Amre, D. K., Israel, D. M., *et al.* : A non-synonymous coding variant (L616F) in the *TLR5* gene is potentially associated with Crohn's disease and influences responses to bacterial flagellin. *PLoS One*, **8** : e61326, 2013
- 32) Borody, T. J., Waren, E. F., Leis, S., *et al.* : Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J. Clin. Gastroenterol.*, **37** : 42-47, 2003
- 33) Collado, M. C., Cernada, M., Bauerl, C., Vento, M., *et al.* : Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes*, **3** : 352-365, 2012
- 34) Kibe, R., Sakamoto, M., Hayashi, H., Yokota, H., *et al.* : Maturation of the murine cecal microbiota as revealed by terminal restriction fragment length polymorphism and 16SrRNA gene clone libraries. *FEMS Microbiol. Lett.*, **235** : 139-146, 2004
- 35) Kelly, D., King, T., Aminov, R. : Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity. *Mutation Res.*, **622** : 58-69, 2007
- 36) Mulder, I. E., Schmidt, B., Stokes, C. R., Lewis, M., *et al.* : Environmentally-acquired bacteria influence microbial diversity and natural innate immune responses at gut surfaces. *BMC Biology*, **7** : 79, 2009
- 37) 服部正平 : メタゲノムによる腸内フローラ解析. 遺伝, **68** : 322-327, 2014

## *Intestinal microbiota and its role in human health*

*Keiko Kataoka*

*Department of Microbiology and genetic analysis, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The healthy gut environment is complicated and controlled by the balance of intestinal immune system, intestinal microbiota, and microbial metabolites produced by intestinal bacteria. Imbalance of these elements in genetically susceptible persons has been known to promote inflammatory bowel disease and some lifestyle-related illnesses. Manipulation of intestinal microbiota with prebiotics, which can selectively stimulate a growth of beneficial bacteria, might contribute to keep healthy condition and to improve patient's condition. I present some results of prebiotic effects in animal model and placebo-controlled, crossover study in healthy adults and patients with ulcerative colitis (UC). Through the clinical study, we found that UC patients had differences in microbiota composition and microbial metabolites. Decrease of Dominant anaerobic bacteria *Bacteroides* and diversity of microbiota composition was observed in UC. Amount of organic acids produced by bacterial fermentation reflectively decreased. Update on correlation of intestinal bacteria with human health and disease are reviewed.

Key words : intestinal microbiota, ulcerative colitis, prebiotics, *Bacteroides*, organic acid

## 総説 (第33回徳島医学会賞受賞論文)

### UCP3と Hax-1の相互作用によるミトコンドリアのカルシウム濃度の調節

春名 真里江<sup>1)</sup>, 平坂 勝也<sup>2)</sup>, 富田 知里<sup>1)</sup>, 安倍 知紀<sup>1)</sup>, 真板 綾子<sup>1)</sup>,  
近藤 茂忠<sup>1)</sup>, 二川 健<sup>1)</sup>

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

<sup>2)</sup>長崎大学水産学部食品栄養学

(平成26年11月14日受付) (平成26年11月20日受理)

#### はじめに

生体内においてカルシウムシグナル伝達は発達・神経伝達物質の放出・筋収縮・代謝・オートファジーなどを調節しており, 生命を維持するうえで非常に重要である<sup>1)</sup>。特に, ミトコンドリアのカルシウム恒常性は多くの生体反応を調節し, 細胞の生死を決定することが明らかになっている<sup>2)</sup>。ミトコンドリアは, ほとんどの哺乳類の細胞内で, ATP合成や活性酸素種(ROS)産生, アポトーシスと同様にカルシウム循環において重要な役割を果たしている。ミトコンドリアマトリックス内に生理的範囲でカルシウムイオンが増加すると, ATP合成, ROS産生に関わる酵素が活性化され機能するが<sup>3-6)</sup>, 過剰な流入は, これらの酵素の不活化を引き起こし, ミトコンドリアの機能障害を招く<sup>1)</sup>。実際に, 老化や機械的ストレスなどの刺激によってミトコンドリアのカルシウムイオン濃度上昇によって引き起こされたミトコンドリアの機能障害は, 筋萎縮に繋がることが報告されている<sup>6,7)</sup>。

#### ミトコンドリアのカルシウムとUCP3

近年では, 脱共役蛋白質UCP3がミトコンドリアのカルシウム取り込みを助長することが示唆されている<sup>8,9)</sup>。UCPsは, ミトコンドリアのプロトン勾配を消散するミトコンドリア内膜陰イオン輸送蛋白質のサブファミリーを構成している<sup>10)</sup>。マウスにおいては, 熱産生調節に重

要な役割を果たすUCP1がほぼ褐色脂肪組織にのみ発現する。一方, 1997年に初めてUCP1の相同体として同定されたUCP3は骨格筋や心筋に特異的に発現する<sup>11,12)</sup>。UCP3は, プロトンリーク以外にもミトコンドリアにおけるROS産生や脂肪酸の酸化を制御することなどが多くの生理的作用を有することが知られている<sup>13-15)</sup>。本研究では, UCP3がミトコンドリアのカルシウム取り込みを制御するメカニズムについて検討した。

#### UCP3とHax-1のミトコンドリアにおける共局在

われわれは酵母ツーハイブリッドスクリーニングより, UCP3とHS associated protein X-1 (Hax-1)が結合することを見出した。Hax-1は, 細胞質やミトコンドリアに局在する抗アポトーシス蛋白質である。両者の結合は*in vitro*ではヒト由来HEK293細胞, マウス由来C2C12筋細胞において, そして, *in vivo*ではC57BL/6マウス(10週齢)において確認した。また, 免疫染色の結果から, UCP3, Hax-1がそれぞれMitotracker redと共局在すること, つまりUCP3とHax-1がミトコンドリアにおいて共局在を示すことを見出した。このことから, UCP3とHax-1がミトコンドリアにおいて相互作用していると考えた。さらに, ミトコンドリアにおける, より詳細な結合位置を検討するため, ミトコンドリア内局在アッセイを行った結果, UCP3とHax-1は内膜近辺に共局在することが示唆された。

### UCP3 loop2ドメインおよび Hax-1C 末端を介した結合

UCP3と Hax-1の結合について、さらに詳細な検討を行った。まず、結合部位を決定するため、UCP3変異体と Hax-1リコンビナント蛋白質を作製し、結合アッセイを行った。まず、UCP3の部分的欠損変異体を用いた結合アッセイの結果、UCP3 loop2欠損変異体は Hax-1との結合能を持たないことが分かった。このことから、Hax-1との結合には UCP3の loop2ドメインが必要であることが明らかとなった。次に、Hax-1における結合部位を同定するため、N 末側に GST 蛋白質を組み込んだリコンビナント蛋白質を作製した。この実験では、Hax-1を5つの領域に区分し、それぞれの領域を発現する蛋白質を作製することで、どの領域が結合に重要であるかを検討した。結合アッセイの結果から、Hax-1の C 末部分が UCP3と結合する部位であることを見出した。さらに、UCP3 loop2部分のリコンビナント蛋白質も作製し、それが、Hax-1の C 末部分リコンビナント蛋白質と結合をしていることを確認した。これらの結果より、Hax-1の C 末部分は UCP3の親水性ドメインである loop2と結合することが明らかとなった。

これまでの研究報告から、UCP3と Hax-1の結合は、カルシウムイオンによって仲介されていることが考えられる<sup>8,9)</sup>。この仮説を証明するために、UCP3-Hax-1結合におけるカルシウムイオンの必要性を検討した。結合アッセイ反応液にカルシウムを添加あるいは除去するこ

とで、結合がどのように変化するかを検討した。興味深いことに、カルシウムイオン存在下では Hax-1が UCP3と結合することが確認できたが、カルシウムイオン非存在下では結合しなかった。さらに、イオノマイシンを用いて時間依存的に細胞内のカルシウム濃度を上昇させて、結合アッセイを行った。UCP3と Hax-1ともに強発現させた HEK293細胞において、UCP3-Hax-1の相互作用は細胞内のカルシウム濃度増大に伴って強くなった。以上のことから、UCP3と Hax-1の結合はカルシウムイオン依存的であることが明らかとなった。つまり、カルシウムが無い状態では両者は結合しておらず、カルシウムが存在すると結合できることが示唆された。

### UCP3-Hax-1結合のミトコンドリアにおけるカルシウム取り込み制御作用

これまでに、UCP3がミトコンドリアへのカルシウム取り込みを促進するという報告がなされていた<sup>8)</sup>。これと一致して、われわれは内在性 UCP3蛋白質が発現していない C2C12筋芽細胞において UCP3を強発現させると、ミトコンドリアへのカルシウム取り込みが有意に増加することを確認した (図1)。しかしながら、ミトコンドリアのカルシウム取り込みに重要であると考えられる UCP3 loop2部分以外の欠損変異体を強発現させても、ミトコンドリアのカルシウム取り込みはコントロールと比較して変化がなかった。これは UCP3の loop2ドメイ

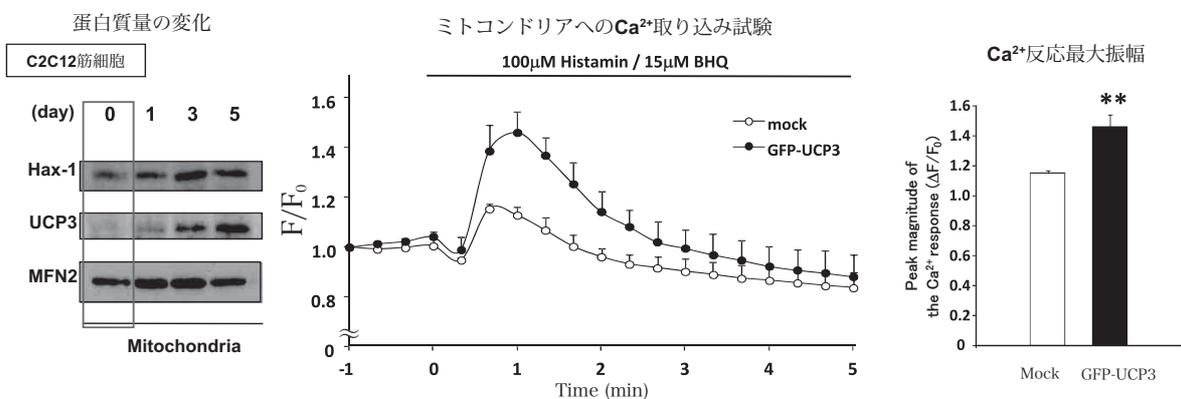


図1 UCP3によってミトコンドリアのカルシウム取り込みが促進される。内在性に Hax-1は発現しているが UCP3が発現していない C2C12筋芽細胞を用いた。GFP タグ付き UCP3を強発現させると、コントロールと比較して、ミトコンドリアへのカルシウム取り込みが有意に増加することを確認した。これによって、UCP3によってミトコンドリアのカルシウム取り込みが促進されることが示唆される。

ンが、ミトコンドリアのカルシウム取り込みを促進するうえで重要な役割を果たしていることを示している。ここで UCP3と Hax-1の相互作用が、ミトコンドリアのカルシウム取り込みに与える影響について検討した。UCP3と Hax-1の両方が内在性に発現している C2C12筋管細胞において Hax-1をノックダウンすると、ミトコンドリアへのカルシウム取り込みの有意な増加がみられた。しかし、UCP3が発現していない C2C12筋芽細胞において Hax-1をノックダウンしても、ミトコンドリアのカルシウム取り込みに影響はなかった (図2)。このことから、UCP3によってミトコンドリアのカルシウム取り込みが促進されるが、Hax-1との相互作用によってその促進作用が抑制されることが示唆された。これまでの実験結果は、UCP3と Hax-1の相互作用がミトコンドリアのカルシウム濃度を感知してカルシウム依存的に起こり、その結果として、ミトコンドリアのカルシウム取り込みを調節していることを強く示唆している (図3)。

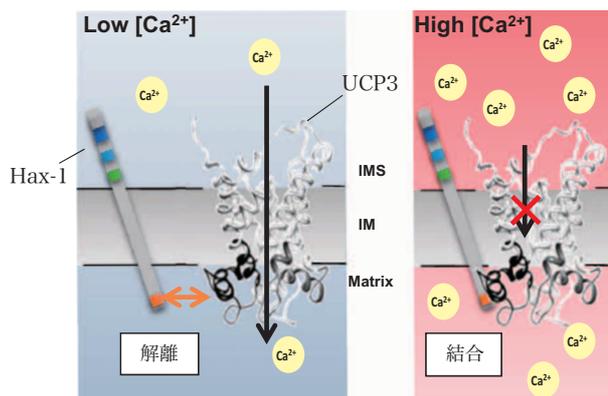


図3 UCP3-Hax-1の結合によってミトコンドリアのカルシウム濃度が調節される。実験結果から、カルシウムが無い状態ではUCP3と Hax-1は結合しておらず、カルシウムが存在すると結合するようになる。また、UCP3はミトコンドリアのカルシウム取り込みを促進する作用があり、Hax-1はその取り込みを制御することが示唆される。つまり、細胞内のカルシウム濃度が上昇すると、両蛋白質は結合し、ミトコンドリアのカルシウム取り込みを制御していると考えられる。

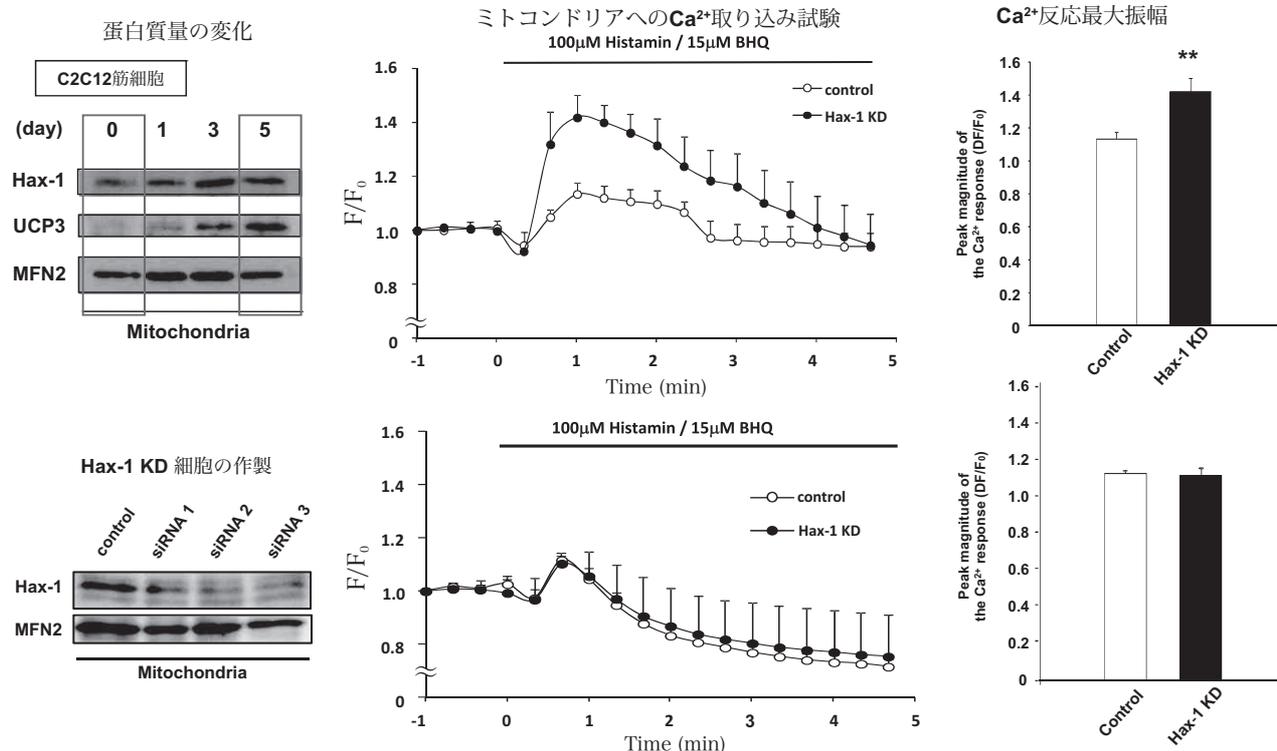


図2 UCP3依存的なミトコンドリアへのカルシウム取り込みを Hax-1が制御する。上：UCP3と Hax-1の両方が内在性に発現している C2C12筋管細胞 (分化5日目) を用いた。Hax-1の siRNA はノックダウン効率の良かった siRNA3を使用した。Hax-1をノックダウンするとミトコンドリアへのカルシウム取り込みの有意な増加がみられた。下：Hax-1は発現しているがUCP3が発現していない C2C12筋芽細胞 (分化0日目) を用いた。Hax-1をノックダウンしても、ミトコンドリアのカルシウム取り込みに影響はなかった。これらのことから、Hax-1はUCP3依存的なミトコンドリアのカルシウム取り込みを制御することが示唆された。

## 加齢による筋萎縮との関連

最後に、加齢における筋萎縮でのUCP3-Hax-1相互作用の役割を検討した。これまでに、老齢マウス筋でのミトコンドリア内カルシウム濃度異常が、ミトコンドリアの機能障害とROS産生増大の原因になることが報告されていた<sup>6)</sup>。老齢筋においては慢性的に筋小胞体からカルシウムが漏れ出し、それをミトコンドリアが取り込むことによりミトコンドリアのカルシウム濃度増大が引き起こされることが示唆されている。そこで、われわれはUCP3とHax-1の相互作用が崩壊することにより、ミトコンドリアの機能障害に起因するサルコペニアが引き起こされると考えた。若齢マウス長趾伸筋線維において、ミトコンドリアのカルシウム取り込みは時間依存的に徐々に上昇した。一方、老齢マウス長趾伸筋線維では、ミトコンドリアへのカルシウム取り込みは急激に上昇した。さらに前脛骨筋の免疫染色により、老齢マウス筋ではHax-1が細胞質部位に多く局在しており、ミトコンドリアから細胞質へ移動していることが示唆された(図4)。このことは、老齢マウス筋ではHax-1の局在異常によりUCP3との相互作用が弱まることで、ミトコンドリアへのカルシウム取り込みが制御できなくなっていることを示唆している。加齢による筋萎縮において、UCP3

とHax-1の相互作用が新規治療法開発の鍵を握っているかもしれない。

## おわりに

これらの研究結果から、哺乳動物の筋肉にあるミトコンドリアにおいて、UCP3-Hax-1複合体がミトコンドリアのカルシウム取り込み制御に影響を及ぼすという新たな知見を得た。さらに、老齢マウスを用いた実験結果から、UCP3-Hax-1相互作用が加齢による筋萎縮の治療標的となり得ることが示された。

## 文 献

- 1) Randal, J., Kaufman, Jyoti, D., Malhotra, *et al.*: Calcium trafficking integrates endoplasmic reticulum function with mitochondrial bioenergetics. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1843(10) : 2233-9, 2014
- 2) Giacomello, M., Drago, I., Pizzo, P., Pozzan, T., *et al.*: Mitochondrial Ca<sup>2+</sup> as a key regulator of cell life and death. *Cell Death Differ.*, 14(7) : 1267-74, 2007
- 3) Graier, W. F., Trenker, M., Malli, R.: Mitochondrial Ca<sup>2+</sup>, the secret behind the function of uncoupling

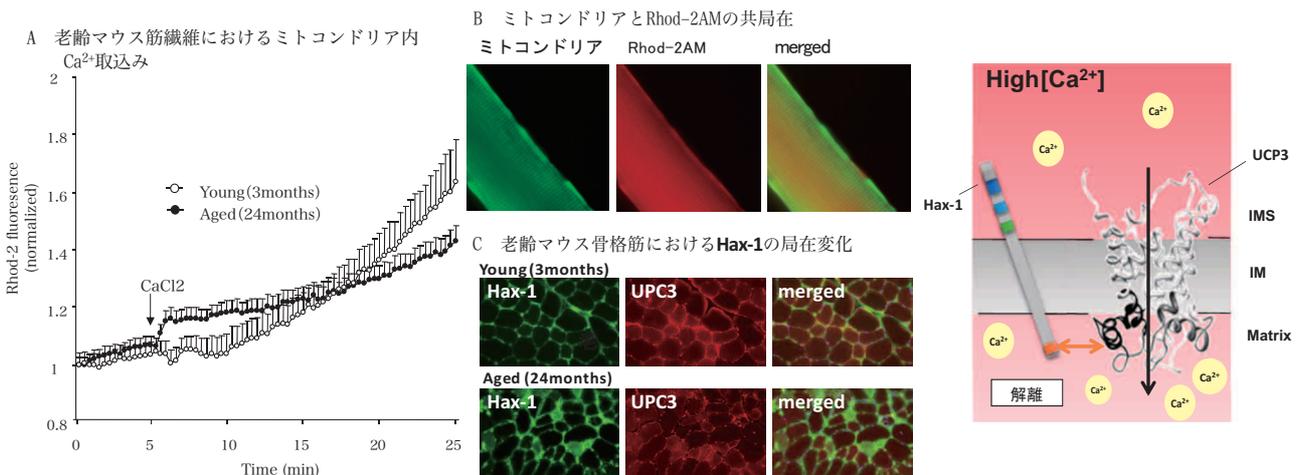


図4 加齢によってUCP3-Hax-1結合が破綻する(仮説)。老齢マウス(24ヵ月齢)および若齢マウス(3ヵ月齢)の長趾伸筋線維を用いて、ミトコンドリアのカルシウム取り込みを測定した。Rhod2-AMはミトコンドリアのカルシウム蛍光プローブであり、これを利用した。比較すると、老齢マウスの方ではミトコンドリアへのカルシウム取り込みは急激に上昇した。さらに前脛骨筋の免疫染色により、老齢マウスではHax-1が細胞質部位に多く局在しており、ミトコンドリアから細胞質へ移動していることが示唆された。これらのことから、老齢マウスでは、Hax-1の局在異常によりUCP3との相互作用が弱まることで、ミトコンドリアへのカルシウム取り込みが制御できなくなっていることを示唆する。

- proteins 2 and 3? *Cell Calcium*, **44** : 36-50, 2008
- 4) Hopper, R. K., Carroll, S., Aponte, A. M., Balaban, R. S., *et al.* : Mitochondrial matrix phosphoproteome : effect of extra mitochondrial calcium. *Biochemistry*, **45**(8) : 2524-36, 2006
  - 5) Rizzuto, R., Duchen, M. R., Pozzan, T. : Flirting in little space : the ER/mitochondria Ca<sup>2+</sup> liaison. *Sci STKE*. 2004(215) : re1. Review, 2004
  - 6) Andersson, D. C., Betzenhauser, M. J., Reiken, S., Marks, A. R., *et al.* : Ryanodine receptor oxidation causes intracellular calcium leak and muscle weakness in aging. *Cell Metab.*, **14**(2) : 196-207, 2004
  - 7) Csukly, K., Ascah, A., Matas, J., Burelle, Y., *et al.* : Muscledenervation promotes opening of the permeability transition pore and increases the expression of cyclophilin D. *J. Physiol.*, **574**(Pt 1) : 319-27, 2006
  - 8) Trenker, M., Malli, R., Fertschai, I., Graier, W. F., *et al.* : Uncoupling proteins 2 and 3 are fundamental for mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uniport. *Nat. Cell Biol.*, (4) : 445-52. Epub(2007)Mar11. Erratum in : *Nat. Cell Biol.*, **10**(11) : 1371, 2008
  - 9) Waldeck-Weiermair, M., Duan, X., Naghdi, S., Graier, W. F., *et al.* : Uncoupling protein 3 adjusts mitochondrial Ca<sup>(2+)</sup> uptake to high and low Ca<sup>(2+)</sup> signals. *Cell Calcium.*, **48**(5) : 288-301, 2010
  - 10) Azzu, V., Brand, M. D. : The on-off switches of the mitochondrial uncoupling proteins. *Trends Biochem. Sci.*, **35** : 298-307, 2010
  - 11) Liu, X., Rossmeisl, M., McClaine, J., Kozak, L. P., *et al.* : Paradoxical resistance to diet-induced obesity in UCP1-deficient mice. *J. Clin. Invest.*, **111**(3) : 399-407, 2003
  - 12) Boss, O., Samec, S., Paoloni-Giacobino, A., Giacobino, J. P., *et al.* : Uncoupling protein-3 : a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett.*, **408**(1) : 39-42, 1997
  - 13) Hirasaka, K., Lago, C. U., Kenaston, M. A., Mills, E. M., *et al.* : Identification of a redox-modulatory interaction between uncoupling protein 3 and thioredoxin 2 in the mitochondrial intermembrane space. *Antioxid. Redox Signal.*, **15**(10) : 2645-61, 2011
  - 14) Schrauwen, P., Saris, W. H., Hesselink, M. K. : An alternative function for human uncoupling protein 3 : protection of mitochondria against accumulation of nonesterified fatty acids inside the mitochondrial matrix. *FASEB J.*, **15**(13) : 2497-502, 2001
  - 15) Krauss, S., Zhang, C. Y., Lowell, B. B. : The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **6**(3) : 248-61. Review, 2005

## *The interaction between uncoupling protein 3 and Hax-1 is regulated by calcium ion in mitochondria*

*Marie Haruna<sup>1)</sup>, Katsuya Hirasaka<sup>2)</sup>, Chisato Tomita<sup>1)</sup>, Tomoki Abe<sup>1)</sup>, Ayako Ohno<sup>1)</sup>, Shigetada Teshima-Kondo<sup>1)</sup>, and Takeshi Nikawa<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Nutritional Physiology, Institute of Health Biosciences, University of Tokushima, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Graduate School of Fisheries Science and Environmental Studies, Nagasaki University, Nagasaki, Japan*

### SUMMARY

Mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  plays an important role in the regulations of various cellular functions. Uncoupling protein 3 (UCP3) is primarily expressed in the inner membrane of skeletal muscle mitochondria. Recently, it has been reported that UCP3 is associated with  $\text{Ca}^{2+}$  uptake into mitochondria. However, the mechanisms by which UCP3 regulates mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  uptake are not well understood. Here we report that UCP3 interacts with HS-1 associated protein X-1 (Hax-1), an anti-apoptotic protein that is localized in mitochondria, which is involved in cellular responses to  $\text{Ca}^{2+}$ . The hydrophilic sequences within the loop2, matrix-localized hydrophilic domain of mouse UCP3 are necessary for binding to Hax-1 of the C-terminal domain in adjacent to mitochondrial innermembrane. Interestingly, interaction of these proteins occurs the calcium-dependent manner. Moreover, NMR spectrum of the C-terminal domain of Hax-1 was dramatically changed by removal of  $\text{Ca}^{2+}$ , suggesting that the C-terminal domain of Hax-1 underwent a  $\text{Ca}^{2+}$ -induced conformation change. In the  $\text{Ca}^{2+}$ -free states, C-terminal Hax-1 didn't change the structure, suggesting that  $\text{Ca}^{2+}$  binding may induce the change of protein structure of Hax-1 C-terminus. These studies identify a novel UCP3-Hax-1 complex regulates the influx of  $\text{Ca}^{2+}$  into mitochondria. Thus, the efficacy of UCP3-Hax-1 in mitochondrial calcium regulation may provide a novel therapeutic approach against mitochondrial dysfunction-related disease.

Key words : mitochondria, calcium ion

---

## 原 著

---

### 新人看護師の職場環境認識に関する尺度の開発

飯 藤 大 和<sup>1)</sup>, 宮 川 操<sup>2)</sup>, 安 原 由 子<sup>1)</sup>, 上 岡 義 典<sup>3)</sup>, 谷 岡 哲 也<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部看護学講座

<sup>2)</sup>徳島文理大学保健福祉学部看護学科

<sup>3)</sup>高知学園短期大学幼児保育学科

(平成26年8月28日受付) (平成26年9月5日受理)

新人看護師の職場環境認識に関する尺度を開発することを目的とし、中国・四国地方の200床以上の総合病院に勤務する新人看護師810名を対象に、独自に作成した職場環境に関する16問の質問項目を用いて質問紙調査を行った。結果、634名から有効回答を得た。因子分析(主因子法, バリマックス回転)を行い、解釈可能な2因子が抽出された。職場内での教育や問題対処, 管理職との関係に関する6項目から構成される第1因子を「教育支援環境」、職場の人間関係, 患者との関係や休暇に関する5項目から構成される第2因子を「職場環境満足度」と命名した。尺度全体の信頼性係数は $\alpha = .882$ であった。この新人看護師職場環境認識尺度は、新人看護師が職場環境をどのように認識しているのかを簡便に捉えることができ、職場環境を検討する際に有用と考えられた。

#### はじめに

医療現場の状況は、在院日数の短縮や入院患者の重症化に伴う看護必要度の増大により複雑化, 高度化しており、患者のニーズも変化を続けている。医療現場で働く看護師の教育においても、それらに応じた体制の変化が求められている。しかし、日本の超高齢化, 7対1看護体制の導入により、看護職不足が顕在化し社会的問題となっている。

それらに対する政策として看護職員需給計画や看護職員確保対策が講じられてきた。平成22年度第七次看護職員需給見通しに関する検討会報告書<sup>1)</sup>では、看護師の需要見通しは平成27年度には約150万1千人となり、約

6.9%増加すると予測されている。それに対し、供給見通しは、平成27年度に約148万6千人となり、約10.2%増員が見込まれている。そのため約1万5千人の看護師が不足すると予測されている。看護師の需要に供給が追いついておらず、看護職の確保は急務である。

看護職不足の要因の1つに離職率の高さがあげられ、平成24年度看護職員離職率<sup>2)</sup>において、新人看護師の離職率は7.5%である。この結果は、前年度と比較すると0.3%の改善がみられているが、依然として約1割は離職している。また、入職した新人看護師の教育には多くの人材と時間が必要であり、多大な教育コストを要する。この観点からも、入職後の卒後教育を行った新人看護師の中途離職は、施設にとって大きな損失である。これらから、看護師としての就職1年目の離職を防止することは重要である。離職の要因となるのは、新人看護師自身のストレスの感じ方やその対処能力、さらに職場環境の捉え方などが影響するという報告が多くみられる。なかでも、離職率低下のために職場環境について職場適応から新人看護師のストレスを検討した研究<sup>3)</sup>や新人看護師の個人要因・環境要因から職場適応を研究<sup>4)</sup>したものがある。しかし、それらは職場環境満足度を中心としており、人的環境や教育的環境など新人看護師を取り巻く環境全体の認識を捉えたものではない。新人看護師の離職防止のためには新人看護師が職場環境をどのように捉えているのかを明らかにし、対応をすることが必要である。本研究の目的は、新人看護師の職場環境認識に関する尺度を開発することである。

## 研究方法

### 1) 調査機関および調査対象者

調査対象機関は中国四国厚生局に登録している病院の中から200床以上の総合病院を有意抽出した。また、調査対象者はこれらの病院に勤務する新人看護師810名であり、自記式質問紙調査を行った。回収方法は、質問紙を密封できるようにした封筒を入れて配布し、就職1ヵ月経過後に各病院看護部を通じて回収した。

### 2) 調査期間

2012年4月中旬から5月中旬である。

### 3) 用語の操作的定義

本研究における新人看護師とは、対象となる200床以上の総合病院に看護師として初めて就職した新人教育を受ける看護師とする。

### 4) 質問紙の作成

新人看護師の離職及び就業の継続要因<sup>5-7)</sup>では、「夜勤回数」、「超過勤務、休暇・休憩」、「配置場所」、「雰囲気」、「仕事量・負担」、「給与」が離職要因となっている。一方、「助け合い」、「良好な建設的人間関係」、「自尊感情」、「悩みを具体的に解決する支援」が就業継続要因となっている。

新人看護師の支援<sup>8-13)</sup>では、新人看護師から見たプリセプターへの希望や教育体制への希望があり、「計画的・個別的指導の実施と評価」、「新人の緊張緩和・質問しやすい雰囲気づくり」、「精神・心理的サポート」、「新人看護師の状況に応じての目標達成と事故防止」があげられる。以上の職場環境認識を測定するための構成概念の検討をもとに、新人看護師が職場の環境をどのように認識しているかについて評価する質問項目を独自に16問作成した(表1)。得点はリッカート5件法を用い、「かなりそう思う」の5点から「全くそう思わない」の1点で測定した。

### 5) 統計処理方法

職場環境認識を測定するための16問の質問項目の調査結果を因子分析(主因子法、バリマックス回転)し、質問紙の因子構造を解析した。また、Cronbach's  $\alpha$ 係数(内的整合性)により尺度の信頼性を検証した。統計処理には、SPSS.Ver 20.0Jを用い、有意確率は5%未満とした。

表1 調査に用いた職場環境に関する質問項目(16問)

1) *配置場所は忙しいと思いますか
2) 職場の雰囲気は良いと思いますか
3) 休暇は満足していますか
4) 他のスタッフとの人間関係は良いですか
5) 患者との関係は良いと思いますか
6) 困った時に助け合える雰囲気ができていますか
7) *仕事への責任感は負担となっていますか
8) *夜勤に対する不安はありますか
9) プリセプターあるいは指導ナースとの関係は良いですか
10) プリセプターあるいは指導ナースに相談できていますか
11) あなたに対する明確な教育計画はありますか
12) あなたの目標は具体的に設定されていますか
13) 問題があった時の解決への支援はありますか
14) 職場内で必要な知識に関する教育はありますか
15) 管理者(師長・副師長)との話し合いの場がありますか
16) 管理者(師長・副師長)へ相談できますか

\*は逆転項目

得点は5.かなりそう思う, 4.そう思う, 3.ややそう思う, 2.あまり思わない, 1.全くそう思わない で算出した。

### 6) 倫理的配慮

徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会で承認を得て調査を行った(承認番号第1356号)。また、質問紙に調査の目的・説明等を記した同意説明文書を同封し、質問紙の記入、返送をもって同意が得られたものとした。同意説明文書には研究の参加が自由参加であること、研究への参加・協力を同意した場合でも、いつでも中断できること、研究への参加・協力を取りやめることによって不利益を受けることがないことを記載した。

## 結 果

### 1) 基本属性

同意が得られた調査対象者は810名であり、そのうち回答に欠損のない有効とした回答は634名(有効回答率78%)であった。対象者の基本属性を以下に示す(表2)。

### 2) 尺度の作成と信頼性の検討

因子分析の結果、11項目で解釈可能な2因子が抽出された。職場内での教育や問題対処、管理職との関係に関する6項目から構成される第1因子を「教育支援環境」( $\alpha=.844$ )、職場の人間関係、患者との関係や休暇に関する5項目から構成される第2因子を「職場環境満足

表2 対象者の基本属性

全体		N=634
年齢		23.55±4.66
性別	女性	571 (90.1%)
	男性	63 (9.9%)
社会人経験の有無 (看護師以外)		
	あり	136 (21.5%)
	なし	498 (78.5%)
教育機関	4年制大学	115 (18.2%)
	3年課程短期大学	18 (2.8%)
	3年課程専門学校	340 (53.6%)
	2年課程短大・専門	90 (14.2%)
	その他 (無回答含む)	71 (11.2%)

度」と命名した ( $\alpha=.824$ )。因子の命名には看護管理経験のある研究者1名, スーパーバイザー2名及び研究者で検討し, 妥当な命名と判断した。尺度全体の信頼性係数は  $\alpha=.882$ であった (表3)。

### 考 察

本研究では, 先行研究をもとに新人看護師の離職に影響すると考えられる職場環境に関する質問を抽出し, 新人看護師自身が職場の環境をどのように認識しているのかを測定する尺度を作成した。下位因子は新人看護師に対する教育や管理者との関わりからなる「教育支援環境」, 職場の雰囲気に対する「職場環境満足度」の2つから構成された。尺度全体の信頼性係数は  $\alpha=.882$ と非常に高い値を示した。したがって, 尺度の信頼性は高いと考えられる。

本尺度の第一因子である「教育支援環境」は, 明確な教育計画や目標管理, 解決支援体制の質問項目から構成されていた。特に因子内に管理者の関わりから2項目の質問が抽出された。中島ら<sup>14)</sup>の看護労働環境の特性に関する調査結果においても, 看護管理者のマネジメント能力が下位因子にあげられており, 新人看護師支援には看護管理者の関わりは重要であることが示唆された。また, 目標管理や教育計画, および解決支援は先行研究においても重要とされてきた。入職後, 新人看護師の考えや気

表3 職場環境認識に関する調査票の因子構造

因子名・質問項目	因子負荷量	
全体 Cronbach's $\alpha$ 係数=.882	教育支援環境	職場環境満足度
第1因子『教育支援環境』 $\alpha=.844$		
あなたに対する明確な教育計画はありますか	.707	.164
問題があった時の解決への支援はありますか	.688	.305
あなたの目標は具体的に設定されていますか	.658	.142
職場内で必要な知識に対する教育はありますか	.625	.330
管理職者との話し合いの場がありますか	.576	.331
管理職者へ相談できますか	.562	.410
第2因子『職場環境満足度』 $\alpha=.824$		
他のスタッフとの人間関係はいいですか	.228	.840
職場の雰囲気は良いと思いますか	.247	.734
困った時に助け合える雰囲気ができていますか	.346	.664
患者との関係は良いと思いますか	.158	.547
休暇は満足していますか	.285	.482
固有値	5.114	1.355
寄与率(%)	46.487	12.316
累積寄与率(%)		58.803

主因子法-バリマックス回転

持ちを周囲が理解せずに解決支援を行わないことや、思い描いていた自分の目標と現実との乖離、すなわちリアリティーショックを経験することで自尊心が低下し、結果として離職へと追い込まれる可能性がある<sup>15)</sup>。さらにはメンタルヘルスの不調にも関与することが考えられるため重要視されなければならない。

第二因子の「職場環境満足度」は、職場の雰囲気や人間関係、助け合いなど新人看護師と他者との関係から構成されていた。職務満足度に関する先行研究は多く、職位や教育背景、経験年数などと満足度との関連を分析したものが<sup>16)</sup>。近年の20代の新人看護師に対しての調査はなく、中堅の看護師の職務満足を対象<sup>17)</sup>としたものが多い。また、職場の心理的な仕事負荷量は、看護師全体の中でも新人看護師は多いとされ、なかでもバーンアウトのリスクがある群では職場環境に関するストレスが高いとされている<sup>18)</sup>。さらに2年日以降で対人関係によるストレスが軽減されることも示唆されている。そのため新人看護師の離職予防には、職場環境満足度を正確に把握することは必要不可欠である。看護師として1年目の離職をいかに防ぐかが、今後の人材確保はもとより看護師のメンタルヘルスの悪化防止の観点からも注力されることが望まれる。

本尺度はこれらの2つを下位因子として、新人看護師のストレスや職場適応に関する質問項目が存在しており、測定したい新人看護師の職場環境に関する認識を表すことが可能であると考えられた。

#### 本研究の限界と今後の課題

新人看護師のストレスや離職を考える際には、職場環境の適正評価による職場環境の改善が必要である。本研究では簡便に11項目の質問を使用して測定する尺度を作成した。しかし、本研究で開発した職場環境認識尺度は、新人看護師の集団を入職後1ヵ月経過した段階で測定したものである。新人看護師の職場環境の捉え方は変化するものであり、入職後数ヵ月経過した頃には現時点とは違った環境の捉え方をすることが考えられるため縦断的に調査する必要がある。また、本研究期間では妥当性の検証が十分できていない。今後の新人看護師の調査に継続して使用することで、妥当性を検証していく必要がある。

#### 結 論

中国・四国地方の200床以上の総合病院に入職し、1ヵ月が経過した新人看護師に対して、11項目で解釈可能な2因子が抽出された。第1因子を「教育支援環境」、第2因子を「職場環境満足度」と命名し、尺度全体の信頼性係数は $\alpha=.882$ であった。この新人看護師職場環境認識尺度は、新人看護師が職場環境をどのように認識しているのかを簡便に捉えることができ、職場環境を検討する際に有用と考えられた。

#### 謝 辞

本研究を行うにあたり、多くの新人看護師様、病院関係者の皆様にご協力いただきましたことを心より感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) 平成22年厚生労働省看護職員需給見通しに関する検討会報告書. 厚生労働省
- 2) 公益社団法人日本看護協会広報部 [http://www.nurse.or.jp/up\\_pdf/20130307163239\\_f.pdf](http://www.nurse.or.jp/up_pdf/20130307163239_f.pdf), 2013年, 7月30日アクセス
- 3) 高橋友子, 米山直樹: 日本における新人看護職職場適応に関する研究の現状と課題. 臨床教育心理学研究, 37: 11-17, 2011
- 4) 三輪聖恵, 志自岐康子, 記田明裕: 新卒看護師の職場適応に関連する要因に関する研究. 日本保健科学学会誌, 12(4): 211-220, 2010
- 5) 芽原路代: 新人看護師の離職願望に影響する要因の検討. 第39回看護管理: 6-8, 2008
- 6) 渡邊里香, 荒木田美香子, 鈴木純恵: 若手看護師の離職意向に関連する個人要因と組織要因の検討. 日本看護科学会誌, 30(1): 52-60, 2010
- 7) 関井愛紀子: 新人看護師の勤務継続意欲に関連する職場環境要因. 新潟医学会雑誌, 124(9): 501-511, 2010
- 8) 別府千恵, 山野辺みち子, 野地金子: 新人看護師の職場適応を促すプリセプターの役割. 第34回看護教

- 育：133-135, 2003
- 9) 新田純子, 村田千代, 柳田美喜子, 松本知子：新卒看護師が望むプリセプターのかかわり－A 病院におけるプリセプター制の運用に関する検討－. 第38回看護教育：284-286, 2007
- 10) 吉富美佐江, 舟島なをみ：新人看護師を指導するプリセプター行動の概念化. 看護教育学研究, 16(1)：1-14, 2007
- 11) 唐澤由美子, 原田慶子, 中村恵, 大脇百合子：プリセプターが職場と教育機関に望む支援. 第39回看護管理：300-302, 2008
- 12) 吉富美佐江, 舟島なをみ：プリセプター役割自己評価尺度の開発. 日本看護学教育学会誌, 18(3)：1-9, 2009
- 13) 本田由美, 松尾和枝：急性期病棟におけるプリセプター看護師が捉えた新人看護師の看護実践上の問題. 日本赤十字九州国際看護大学 IRR, 8：61-69, 2010
- 14) 中島美津子, 森山美知子：Nursing Work Index-R の因子分析からみえる看護師が望む看護労働環境. 日本看護管理学会誌, 12(2)：22-31, 2009
- 15) 塚本友栄, 舟島なをみ：就職後早期に退職した新人看護師の経験に関する研究－就業を継続できた看護師の経験との比較を通して－. 看護教育学研究, 17(1)：22-35, 2008
- 16) 中川典子, 林千冬：日本における看護職者に関する職務満足度研究の成果と課題－過去15年間の Stamps－尾崎翻訳修正版尺度を用いた研究の文献レビュー－. 日本看護管理学会誌, 8(1)：43-57, 2004
- 17) 加藤栄子, 尾崎フサ子：中堅看護職者の職務継続意志と職務満足及び燃え尽きに対する関連要因の検討. 日本看護管理学会誌, 15(1)：47-56, 2011
- 18) 井奈波良一：女性看護師のバーンアウトと職業性ストレスの関係 経験年数1年未満と1年以上の看護師の比較. 日本職業・災害医学会会誌, 59(3)：129-136, 2011

## *Development of Rating Scale for Novice Nurses' Recognition of Working Environment*

*Hirokazu Ito<sup>1)</sup>, Misao Miyagawa<sup>2)</sup>, Yuko Yasuhara<sup>1)</sup>, Yoshinori Ueoka<sup>3)</sup>, and Tetsuya Tanioka<sup>1)</sup>*

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

<sup>2)</sup>*Department of Nursing, Faculty of Health and Welfare, Tokushima Bunri University, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Kochi Gakuen College, Kochi, Japan*

### **SUMMARY**

The purpose of this study was to develop a rating scale for novice nurses' recognition of working environment. The survey questionnaire on working environment was sent to 810 novice nurses in the western region of Japan, of which 634 were returned with a response rate of 78%. A principal factor analysis with a varimax rotation was conducted on the final 16-item scale and two factors (11-items) were extracted. The Cronbach  $\alpha$  coefficient for the total scale was 0.882, indicating high internal consistency. The first factor was named "educational-support environment," and consisted of six items regarding instruction in the workplace, tackling issues, and relationship with managers, and the second factor was "working environment satisfaction," which consisted of five items regarding human relationships in the workplace, relationship with patients, and vacation. The developed "rating scale for novice nurses' recognition of working environment" can easily evaluate the cognitive state of a subject's workplace environment. Therefore, it was considered that this scale was useful when examining working environment.

Key words : novice nurse, working environment, recognition

## 原 著 (第33回徳島医学会賞受賞論文)

### 徳島市医師会の女性医師支援事業

坂 東 智 子<sup>1)</sup>, 赤 池 雅 史<sup>2)</sup>, 鶴 尾 美 穂<sup>1)</sup>, 石 本 寛 子<sup>3)</sup>, 宮 内 和 瑞 子<sup>1)</sup>,  
坂 東 良 美<sup>4)</sup>, 生 島 葉 子<sup>5)</sup>, 宮 恵 子<sup>1)</sup>, 瀧 雅 子<sup>6)</sup>, 原 田 和 代<sup>1)</sup>,  
角 瀬 裕 子<sup>1)</sup>, 豊 崎 纏<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島市医師会

<sup>2)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療教育学分野

<sup>3)</sup>徳島県

<sup>4)</sup>徳島大学病院病理部

<sup>5)</sup>徳島市民病院

<sup>6)</sup>徳島県立中央病院

(平成26年10月3日受付) (平成26年11月4日受理)

近年、徳島県において女性医師の割合は増加してきており、特に若い世代の増加が著しく全国平均を上回っている。しかし、医師の勤務環境は厳しい状況のままであり、出産育児を経験する女性医師には支援が必要である。そのため、徳島市医師会では平成20年度より女性医師支援事業に取り組んできた。まず、勤務継続に必要な情報を提供するためにホームページ「Net Joy」を開設した。その中で、勤務や保育等に関する情報を掲示板方式にて提供した。さらに、研修病院における勤務環境及び支援体制についてアンケートを実施し、冊子「女性医師のSupport Note」を作成、ホームページ「Net Joy」にも掲載している。平成23年度からは、後期研修以降の生涯教育として、実習形式の超音波セミナーを徳島大学病院超音波センター及び徳島市医師会館にて6回開催した。今年度からは、研修内容の充実と継続可能なシステムにするために取り組んでいる。

#### はじめに

平成12年に医師国家試験合格者において女性の割合が30.6%と3割を超え、その後も30%台である。よって、全国的に女性医師数は増加しており、平成14年に41,139人と総医師数の15%を超え、平成24年には59,641人と2割近くになっている<sup>1)</sup>。

徳島県においても平成24年度医療施設従事医師数2,299人中499人が女性医師であり、その割合は全国平均19.6%を上回る21.7%である。特に30歳代以下は約3割が女性医師である(図1)。徳島市医師会会員は徳島大学病院及び臨床研修医が含まれないため20歳代は少ないが、平成26年6月において医師会員635人中147人が女性であり、割合は23.1%となっている。特に30歳代は男女同数である(図2)。

この女性医師の増加に伴い、医療環境の問題を改善するための取り組みが、日本医師会や都道府県医師会にお

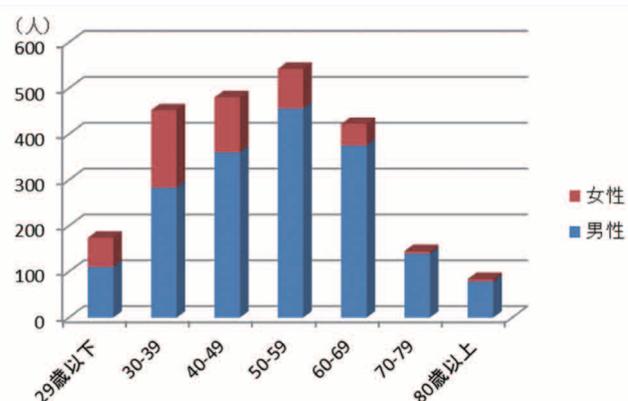


図1 平成24年度 徳島県 年齢別・性別 医師の状況 (厚労省医師・歯科医師・薬剤師調査<sup>1)</sup>より引用)

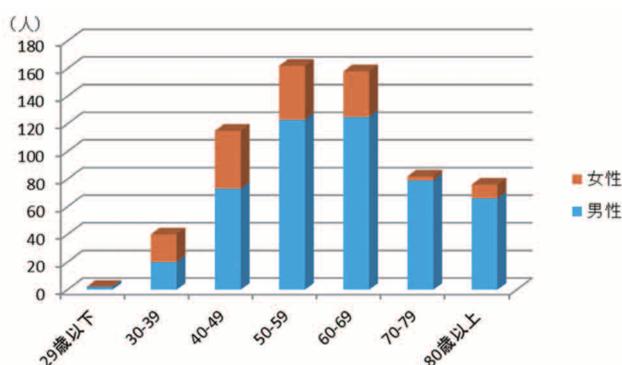


図2 徳島市医師会 年齢別・性別 医師の状況 平成26年6月現在

いてもなされてきた。

日本医師会においては、平成10年8月に「女性会員懇談会」を発足させたのが最初であり、平成13年9月には「女性会員フォーラム」が開催されている。平成17年7月に第1回男女共同参画フォーラムが開催されて以後、毎年1回同フォーラムが開かれ、実効ある就業支援策等について諮問答申を提出している。また、平成18年度からは厚生労働省の委託事業として医師再就業支援事業（女性医師バンク）が開始され、平成21年度からは女性医師支援センター事業として継続されている<sup>2)</sup>。

徳島県においては、平成13年夏の第223回徳島医学会で「医療界における男女同権」についてのシンポジウムが開催され、女性医師の問題が提起された<sup>3)</sup>。平成14年6月には徳島県医師会に女性医師部会が設立され、講演会の開催・徳島大学病院の相談外来への出務・徳島県男女共同参画プラザでの健康相談への出務等の活発な活動が平成19年までなされた<sup>4)</sup>。平成19年2月に開催された第234回徳島医学会のシンポジウム「徳島大学の医学教育を考える」の中で、福島泰江部会理事がシンポジストとして「女性医師と生涯教育」について発言され、徳島大学では平成元年から16年までの卒業生の内女性の約18%が臨床に携わっていない状況であり、女性医師の就労には本人のモチベーションの維持・身近な周囲の理解と協力・社会的基盤の整備と活用が必要であると述べている<sup>5)</sup>。平成20年度からは、徳島県医師会男女共同参画委員会において「医学生・研修医をサポートするための会」及び「勤務環境整備に関する病院長、病院開設者、管理者等への講習会」が開催されている。さらに、徳島県医師会保育支援委員会では保育所利用補助、講演会におけるマミールーム設置等の保育支援事業が行われている。

徳島市医師会においては平成16年3月、増加しつつある女性医師のライフステージの支援を目的として女性医師プロジェクト委員会が新設された。平成20年より勤務継続に必要な情報提供などの取り組みが開始され、平成23年からは徳島大学の協力のもと実習式生涯教育を開催している。本研究では、このような地域医療に従事する女性医師を支援するための取り組みについて、その必要性と発展性について検討した。

## 方 法

徳島市医師会女性医師プロジェクト委員会において、日本医師会員のみならず医師会員以外の女性医師にもキャリア継続のための支援をすることを目的に、以下の事業を実施した。

- 平成20年6月、女性医師の勤務継続に必要な情報を提供するために、ホームページ「Net Joy」を開設した。<http://www.tokushimashi-med.or.jp/netjoy/index.htm>
- 平成22年6月、徳島県内研修病院を対象に勤務体制・休暇制度に関するアンケート及び徳島県内院内保育所を対象に保育情報に関するアンケートを実施し、平成23年2月15日、冊子「女性医師のSupport Note」<sup>6)</sup>を発刊した。ホームページ「Net Joy」に同内容を掲載している。また、徳島県医師会作成女性医師支援BOOK「アンドゥートロワ」(平成24年1月15日発刊)<sup>7)</sup>に協力した。
- 平成23年より実習式生涯教育に取り組むため、平成23年8月超音波セミナーに関するアンケートを徳島市医師会員対象に実施し、平成23年11月より6回超音波セミナーを開催した。そして、平成26年6月キャリアサポートセミナーに関するアンケートを実施し、開催継続について検討した。

## 結 果

- ホームページ「Net Joy」は掲示板方式にて作成し、登録会員は自由に書き込みが可能である。徳島市医師会員に限定していないため医師会員以外の登録及び男性医師の登録もあった。掲示板の内容は『仕事や進路について』、『育児支援情報』、『趣味の部屋』である。『仕事や進路について』では講演会やセミナーの案内や仕事に必要な最新情報を、『育児支援情報』では利

用の多い認可外保育所・民間学童保育に関する情報も記載されている。『趣味の部屋』では、一息つけるような内容として、レストランやスポーツ、季節に関することなどが書き込まれている。

2. 冊子及びホームページ内の「女性医師の Support Note」には、研修病院、専門医研修施設、院内保育所、病児保育、学童保育、介護情報、家政婦、家事代行サービス、ベビーシッター、相談機関の項目がある。研修病院に関しては勤務体制・休暇制度・勤務医支援制度について掲載されている。このことより研修病院の院内保育所(24時間体制を含む)の増加とベビーシッター事業の充実がわかる。
3. キャリア継続のための研修に関して、専門医研修までは徳島大学病院キャリア形成支援センターや徳島県地域医療支援センターの支援においてなされており、シミュレーション教育、チーム医療教育等充実した内容である。しかし、その後の生涯教育は、講演会形式のものが日本医師会、地域医師会においても多く開催されているが、基本的実技的な研修は特に地域では少ない状況である。再研修を希望される女性医師のみならず、初期治療や一次・二次救急などを担う医師にとって実技研修も必要と考え、徳島市医師会では利用頻度の多い超音波セミナーを企画した。

平成23年8月、超音波セミナーに関するアンケートを徳島市医師会会員対象に実施し、47名の参加希望者から回答を得た。年齢は50歳代が一番多かったが、30歳代40歳代の参加希望者も多数いた。部位では腹部・心血管が各々36名と最も多く、次に甲状腺30名、乳腺15名であっ

た(図3)。内容としては基本手技が最も多く次に救急時であった。

この結果に基づき、徳島大学病院超音波センター、医療教育開発センターにご協力いただいて、平成23年11月から平成25年10月まで6回ライブデモ及びハンズオンの超音波セミナーを開催した(表1)。ハンズオンセミナーには、女性医師14名を含む29名が参加した。その中で3名は他科から内科に転科した女性医師であり、基本手技からの研修は超音波研修の機会があまりなかった医師にとっても役立つ内容であった。

今年度はセミナーの検証と今後の継続充実のために、再度徳島市医師会会員対象に「キャリアサポートセミナー」に関するアンケートを実施し、31名から回答を得た。年齢は前回と同様に幅広い年代から回答があるが、40歳代までの割合が増えている。参加された方は、内容はよかったとの回答だった。今後の参加希望者は25名であった。研修内容では超音波セミナーが最も多く27名で、エコーガイド下CV、外傷、内視鏡の希望者も10名近くいた(図4)。

この結果をもとに、今年度キャリアサポートセミナー

年齢	人数	部位	人数
30歳代	5	腹部	36
40歳代	11	心血管	36
50歳代	16	甲状腺	30
60歳代	11	乳腺	15
70歳代以上	4	その他	1

図3 超音波セミナーに関するアンケート結果(平成23年8月 発送数620名 回答数47名)

表1 徳島市医師会超音波セミナー  
生涯教育委員会女性医師プロジェクト委員会共催

	演題	年月日	場所
第1回	腹部エコー、頸動脈エコー&心エコー ライブデモンストレーション	平成23年11月25日	徳島市医師会館
第2回	腹部、心、頸動脈 ハンズオンセミナー	平成24年1月19日	徳島大学病院 超音波センター
第3回	迅速簡易超音波検査法(FAST)・エコーガイド下中心静脈穿刺	平成24年7月18日	徳島大学病院 スキルス・ラボ
第4回	胆道系、膵臓の見方のコツ ライブデモンストレーション～日常臨床でよく見る症例、まれにしか診ないけれども見落とすと怖い症例について～	平成24年11月30日	徳島市医師会館
第5回	エコー検査を用いた深部静脈血栓症と肺塞栓症の診断法 ライブデモンストレーション	平成25年9月26日	徳島市医師会館
第6回	エコー検査を用いた深部静脈血栓症と肺塞栓症の診断法 ハンズオンセミナー	平成25年10月17日	徳島大学病院 超音波センター

年齢	人数
30歳代	4
40歳代	9
50歳代	10
60歳代	5
70歳代以上	3
徳島市医師会が開催しました超音波セミナーに参加したことはありますか？	
( 9人)	ある
( 22人)	ない
あると答えた方、内容はどうでしたか？	
( 9人)	よい
( 0人)	改善してほしい
実習式のセミナーを計画しておりますが、参加を希望されますか？	
( 25人)	希望する
( 6人)	希望しない
セミナーを継続する場合、以下の研修内容で必要と思われるものに○印をご記入ください。(複数回答可)	
( 27人)	超音波セミナー
( 9人)	CV(中心静脈穿刺)エコーガイド下
( 10人)	消化管内視鏡(上部)
( 9人)	気管挿管
( 11人)	外傷セミナー
( 5人)	その他
( 2人)	無回答

図4 キャリアサポートセミナーに関するアンケート結果(平成26年6月 発送数635名 回答数31名)

を計画した。

- ・セミナーの開催を継続する。
- ・回数は年1～2回とし、3年で1コースとする。
- ・内容として超音波セミナーに加えて、内視鏡セミナー及び外傷セミナーを開催する。

### 考 察

医師の勤務環境は、近年改善に向けて提言や取り組みもなされているが、依然長時間労働、時間外勤務が多い状況で、医師の自らの研鑽目的や医師としての使命感に頼って業務をこなしているところがある<sup>8)</sup>。このため、出産・育児・介護を担う女性医師にとっては、夜勤を伴う常勤医としての勤務継続は困難であり、さまざまな支援が必要である。まず勤務環境の改善としては、女性医師のみならずすべての勤務医が対象であるが、当直システムの見直し、時間外勤務の削減、チーム診療体制、短時間正規雇用等の勤務形態の多様化が提唱されてきた。次に育児支援の整備としては、院内保育(24時間体制)、病児保育、学童保育、ベビーシッター制度等が整備されつつある。そして、復職支援、キャリア形成支援としては、大学や研修病院において復職研修支援事業、再教育センター等が設置されている。

このような支援情報を必要とする女性医師に早く伝えるには、ITの活用が望ましいと考え、徳島市医師会ではホームページ「Net Joy」を開設した。「女性医師のSupport Note」の内容も加えており、徳島で仕事をするために必要な情報が多く掲載されている。これらの情

報から最近では、徳島大学病院・徳島県立中央病院・徳島赤十字病院等主要な研修病院において、育児支援に関して積極的な取り組みがなされており、院内保育所の新設や夜間保育可能施設の増加がみられている。市内では病児保育可能なクリニックも増えたこと、さらに徳島県医師会の保育支援事業<sup>7)</sup>・徳島大学AWAサポートセンターのベビーシッター等の子育て支援、研究支援<sup>9)</sup>から育児支援はこの数年間でかなり充実したことがわかる。これらの情報をまとめて得ることは、日々仕事で忙しく欲しい情報を得ることが困難な医師や今後復職を考えている医師、県外から赴任して徳島の情報を必要とする医師達に有用なだけでなく、他の医療人にとっても便利と思われる。今後は介護に関する情報の充実に努めることも求められる。

キャリア継続に関して復職支援事業としては、徳島県では徳島大学と徳島県立中央病院が研修を行っている。学生・研修医(前期・後期研修医)に対するキャリア支援は、徳島大学医学部教育支援センター、卒後臨床研修センター、キャリア形成支援センター、徳島県地域医療支援センターにおいて非常に充実したプログラムがある(図5)。

研修医以降の生涯研修としては、日本医師会の生涯教育制度として日医e-ラーニング、徳島県及び徳島市医師会主催または共催の講演会もあるが、多くは講演会といった座学式のもので、基本的実技形式の研修は少ない。東京女子医科大学の女性医師再教育センターでは、大学を問わず研修希望の女性医師を対象としている。その内容として教育・学習支援プログラムe-ラーニングやハンズオンワークショップがあるが、ハンズオンは東京女子医科大学での開催である<sup>10,11)</sup>。また、岡山大学では医療人キャリアセンターMUSCATを設立し、復職のためのシミュレーショントレーニング・キャリアアップセミナー・外部研修への派遣等積極的な活動をしているが、

### キャリア形成

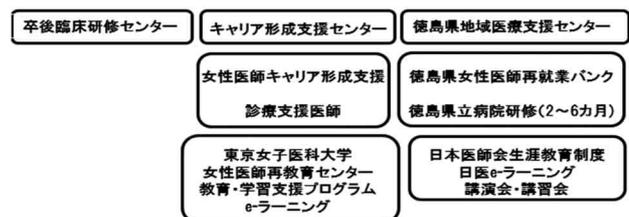


図5 キャリア形成支援組織

対象は岡山県下の医療人である<sup>12)</sup>。そのため、徳島県内の研修病院以外の勤務医は、超音波や内視鏡研修に関しては、県外の講習会に参加したり、個人的に指導医に依頼する状況であった。忙しい開業医や勤務医にとっては時間的制約もあり参加しにくいこともあったと思われる。

よって、徳島市医師会が開催した基本的な内容から取り組む実習式超音波セミナーは、実技研修を受ける機会の少なかった医師や転科後の期間が短い女性医師にとって、臨床で活用できる研修であった。今後、さらに徳島大学の協力のもとキャリアサポートセミナーを開催することは、女性医師のみならず参加された医師全体のキャリアアップになると考えている。また、医師会が教育機関である徳島大学と連携して生涯教育に取り組むことは、地域医療の向上に繋がるものと思われる。今後の課題としてセミナーの内容の充実と周知、徳島市医師会員以外の希望者への対処を検討していく必要がある。

## 結 語

徳島市医師会は、女性医師支援のためにホームページを作成し、キャリア継続に必要な情報提供をしている。平成23年度より超音波セミナーを開催しているが、キャリアサポートセミナーとして継続して開催することとなった。このことは、生涯教育として医師のキャリアアップと医療の向上に役立つと考える。

## 謝 辞

徳島市医師会の女性医師支援事業のためにご協力いただいた多くの先生方に心より御礼申し上げます。また、キャリアサポートセミナーに関してご指導ご支援いただいた徳島大学病院超音波センター及び徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療教育開発センターの諸

先生方に深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 厚生労働省 医師・歯科医師・薬剤師調査 2012年
- 2) 日本医師会男女共同参画委員会. 平成24・25年度男女共同参画委員会答申 男女共同参画のさらなる推進のために 平成26年2月
- 3) 桜井えつ, 石本寛子, 西谷敬子, 森出直子 他: 医療における男女同権ー21世紀, 女性医師の立場からの提言ー. 四国医誌, 57: 181-217, 2001
- 4) 徳島県医師会女性医師部会. 徳島県医師会女性医師部会の活動記録 平成14年6月23日~平成20年3月31日
- 5) 福島泰江: 女性医師と生涯教育. 四国医誌, 63: 23-26, 2007
- 6) 徳島市医師会女性医師プロジェクト委員会. 女性医師の Support Note 平成23年2月15日
- 7) 徳島県医師会. 女性医師支援 BOOK un deux trois ~アン ドゥ トロワ~ 平成24年1月23日
- 8) 岡山県医師会. 特集: 平成25年度 全国医師会勤務医部会連絡協議会 メインテーマ『勤務医の実態とその環境改善ー全医師の協働にむけて』, Good Doctor, 8: 1-4, 2013
- 9) 徳島大学 AWA サポートセンター. あわさぼ NEWS Vol. 1-4, 2011-2013
- 10) 東京女子医科大学男女共同参画推進局女性医師再教育センター. 2011年度活動報告書 2012年3月
- 11) Kawakami Y: Support system for women doctors. JMAJ, 54: 136-138, 2011
- 12) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 医療人キャリアセンター MUSCAT. 平成23年度・24年度活動報告書

## *Support System for Women Doctors by Tokushima City Medical Association*

*Tomoko Bando<sup>1)</sup>, Masashi Akaïke<sup>2)</sup>, Miho Tsuruo<sup>1)</sup>, Hiroko Ishimoto<sup>3)</sup>, Kazuko Miyauchi<sup>1)</sup>, Yoshimi Bando<sup>4)</sup>, Youko Ikushima<sup>5)</sup>, Keiko Miya<sup>1)</sup>, Masako Taki<sup>6)</sup>, Kazuyo Harada<sup>1)</sup>, Yuuko Sumise<sup>1)</sup>, and Matome Toyosaki<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>*Tokushima City Medical Association, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Medical Education, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Tokushima Prefectural Government, Tokushima, Japan*

<sup>4)</sup>*Department of Pathology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>5)</sup>*Tokushima Municipal Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>6)</sup>*Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

In recent years, an increase in the ratio of female physicians in Tokushima Prefecture, with a particularly notable rise among younger generations that has exceeded the national average, has been observed. However, these physicians continue to face severe working environments, and support measures are required for female physicians during childbirth and in the early stages of parenthood. To this end, the Tokushima City Medical Association has been involved in initiatives to support female physicians since 2008. First, we developed “Net Joy,” a website that provides the information necessary for female physicians to continue their clinical work through a bulletin board system that offers information on topics such as employment and childcare. Furthermore, we have administered questionnaire surveys related to working environments and support systems in clinical training hospitals and compiled a booklet entitled *Support Notebook for Female Physicians* that is available on the Net Joy website. Since 2011, as post-residency training in ultrasound techniques, we have held six separate practical training seminars at the Tokushima University Hospital Ultrasound Examination Center and the Tokushima City Medical Association Hall. Since 2014, we have been involved in efforts to enhance its training content and develop it into a long-term program.

Key words : female physicians, website, practical training seminar

## 原 著 (第12回若手奨励賞受賞論文)

### 徳島大学病院脳卒中センターでの内頸動脈急性閉塞に対する治療戦略

猪子 未 希<sup>1,2)</sup>, 桑山 一行<sup>3)</sup>, 西 京子<sup>1,3)</sup>, 山口 真司<sup>3)</sup>, 里見 淳一郎<sup>2,3)</sup>,  
山本 伸昭<sup>4)</sup>, 梶 龍児<sup>4)</sup>, 永 廣 信 治<sup>2,3)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup>同 脳卒中センター

<sup>3)</sup>同 脳神経外科

<sup>4)</sup>同 神経内科

(平成26年9月29日受付) (平成26年10月8日受理)

内頸動脈急性閉塞は保存的治療では予後不良だが、近年血管内治療により予後の改善がみられている。内頸動脈急性閉塞に対する当院の治療成績をまとめ、血管内治療の有用性と安全性を検討した。当院で治療を行った44症例を対象とし、非血管内治療群と血管内治療群に分けて予後を比較した。mRSが0-2の予後良好例は血管内治療群のみに存在した。治療前後でNIHSSが8以上改善した著明改善例は、血管内治療群により高率に認められた。著明改善はt-PAの投与例、左側の閉塞例で有意に多く、血管内治療の有無については有意差を認めなかった。安全性については、血管内治療を行った23症例のうち5症例に出血性梗塞による脳内出血を認めたが、それにより神経症状を悪化させた症例はなかった。また、血管内手技に伴う合併症は認めなかった。血管内治療は比較的安全に行うことができ、適切な症例を選択すれば、劇的に神経症状を改善させる可能性のある有用な治療法となり得る。

#### 背 景

内頸動脈急性閉塞は、保存的治療では非常に予後不良である<sup>1,2)</sup>。超急性期脳梗塞の血栓溶解を目的とした治療法としての遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) の静脈内投与は、中大脳動脈閉塞には有効だが、内頸動脈閉塞には無効であるという報告もある<sup>3)</sup>。

近年、内頸動脈急性閉塞に対して動脈内にカテーテルを導入して機械的血栓回収や血栓溶解、ステント留置な

どの血管内治療が行われ、予後の改善が報告されるようになってきた<sup>4-6)</sup>。しかし、血管内治療の有用性の評価はいまだ一定しておらず、安全性についても確立されていない。今回、内頸動脈急性閉塞に対する当院脳卒中センターでの治療成績をまとめ、血管内治療の有用性を検討した。

#### 方 法

2011年1月から2014年5月までの間に、当院で内頸動脈急性閉塞と診断された44症例を対象とした。当院ではMRIを最初に行い、拡散強調画像 (DWI) と灌流画像 (ASL)、T2\*強調画像、血管画像 (MRA) を撮影している。病歴や血液検査の結果、脳梗塞の範囲を検討し時間内にrt-PA静脈内投与による血行再建の適応となる場合には、rt-PA静注療法を行っている。rt-PA静注療法の非適応例や無効例に対しては、DWIとASLや臨床症状にミスマッチがある場合に、脳血流は低下しているが未だ脳梗塞にはなっていない (ペナンプラ) 領域があると判断し血管内治療による血行再建療法を行っている。今回の研究では、静脈点滴のみまたは静脈点滴に加えてrt-PAを投与したものの血管内治療を行わなかった21症例を非血管内治療群とし、動脈内血栓回収療法、ウロキナーゼ動注、動脈内ステント留置を行った23症例 (血管内治療群) と比較検討した。2群間において、治療前後のmodified Rankin Score (mRS)、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) を比較した。また、NIHSS

が8以上改善した症例を著明改善群とし、著明改善群と非著明改善群の2群間で性別、未発症最終確認時刻から来院までの時間、閉塞機序、閉塞部位、再開通の有無、rt-PA投与の有無、病変側(左/右)、糖尿病の有無、高血圧の有無、血管内治療の有無の10項目について検討した。統計学的解析には、IBM SPSSを用いて $\chi^2$ 二乗検定、Mann-Whitney U testを行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。

## 結 果

患者背景を Table 1 に示す。平均年齢は、非血管内治療群で75.3±8.9 (mean±SD) 歳、血管内治療群で82.6±10.6 (mean±SD) 歳と、血管内治療群で有意に高齢であった ( $p=0.013$ )。高血圧の既往は、非血管内治療群で77.8%、血管内治療群で36.4%と非血管内治療群に多く認められた ( $p=0.005$ )。糖尿病の既往は、非血管内治療群5.6%、血管内治療群13.6%と有意差はなかった。未発症確認最終時刻から来院までの時間は、非血管内治療群で353±408 (mean±SD) 分、血管内治療群で309±312 (mean±SD) 分であった (有意差なし)。入院時 NIHSS は、非血管内治療群で19.6±7.7 (mean±SD) 点、血管内治療群で16.6±6.4 (mean±SD) 点であった (有意差なし)。閉塞部位が頸部のものは、非血管内治療群の75%、血管内治療群の58%に認められた (有意差なし)。閉塞機序が塞栓性であったものは、非血管内治療群で86%、血管内治療群で50%と、非血管内治療群で高率に認め (  $p=0.036$  )、血管内治療群ではアテロー

Table 1. 患者背景

	非血管内治療群 n=21	血管内治療群 n=26	p 値
年齢 (歳)	75.3±8.9	82.6±10.6	0.013
性別 (男性/全体)	38%	61%	0.136
高血圧	77.8%	36.4%	0.005
糖尿病	5.6%	13.6%	0.347
来院までの時間 (分)	353±408	309±312	0.946
入院時 NIHSS (点)	19.6±7.7	16.6±6.4	0.12
病変側 (右/右+左)	47.4%	39.1%	0.383
閉塞部位 (頸部/頸部+頭蓋内)	75%	58%	0.563
閉塞機序 (E/E+A)*	86%	50%	0.036

\*→E: 塞栓性, A: アテローム性

ム血栓性機序も半数に認めた。

非血管内治療群と血管内治療群の2群間で、退院時 mRS および治療前後の NIHSS 変化を比較した。退院時 mRS については、mRS 0-2 を予後良好例とすると、非血管内治療群では予後良好例がみられなかったのに対し、血管内治療群では17.4%に予後良好例を認めた (Figure 1)。治療前後の NIHSS 変化についても、非血管内治療群では増悪傾向を、血管内治療群では逆に改善傾向を認めた (Figure 2)。

NIHSS が8以上改善した症例を著明改善例と定義し、著明改善例における入院時と退院時の NIHSS を比較した。著明改善例は、非血管内治療群と比べて血管内治療群で高率に認められた。血管内治療群における著明改善例には、NIHSS が22点から0点へと劇的に改善した症例も

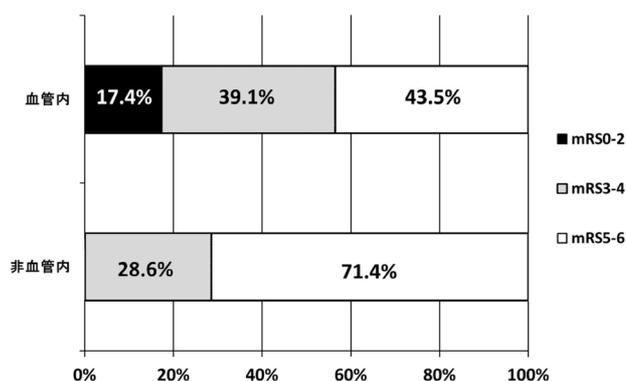


Figure 1. 2群間における退院時 mRS の比較  
mRS 0-2 の予後良好例は血管内治療群のみに認められた ( $p=0.045$ )

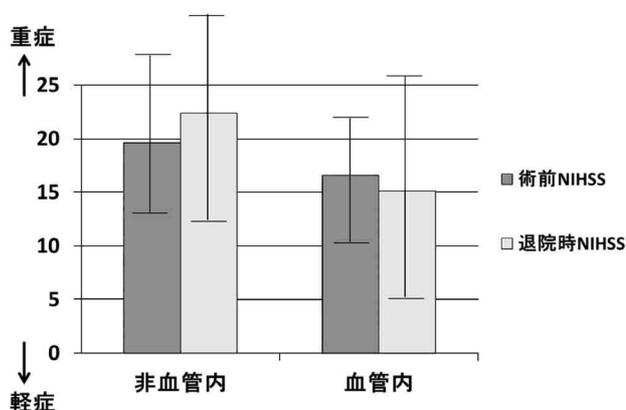


Figure 2. 2群間における治療前後の NIHSS の比較  
非血管内治療群では増悪傾向であったが、血管内治療群では改善傾向を認めた

存在した (Figure 3)。著明改善は、rt-PA の投与例、左側の閉塞例で有意に多かった。血管内治療の有無については有意差を認めなかった (Table 2)。

症例提示

患者：72歳，男性

現病歴：軽度の呂律難で発症後，右片麻痺，失語が出現し近医に搬送された。MRA で左内頸動脈閉塞を認めた。発症3時間後にrt-PA 静注が開始され，投与を続けながら当院へ救急搬送された。

既往歴：糖尿病

現症：意識レベルはGlasgow Coma ScaleでE4V1M5，右顔面神経麻痺・右片麻痺（上肢1/5MMT，下肢2/5MMT）・全失語を認め，NIHSSは22点であった。

検査所見：心電図で心房細動を認めた。

画像所見：MRIでは，拡散強調画像 (DWI) で左側頭葉内側，左前頭葉に散在性の高信号域を認めたが，灌流強調画像 (PWI) では左大脳半球の広範囲の血流低下を認めており，DWI-PWI ミスマッチが存在することが示唆された。また，T2\*で左内頸動脈終末部に血栓像と思われる低信号域を認めた。MRAでは，左内頸動脈は起始部から描出不良であった (Figure 4)。

DWI-PWI ミスマッチが存在することから，早期の血流再開によって細胞死を免れうるペナンプラ領域があると判断し，血栓回収用デバイス PENUMBRA (Figure 5) を用いて血管内治療を行った。治療前，左内頸動脈は頸部で閉塞していたが，血栓回収後は中大脳動脈に再開通を認めた (Figure 6)。

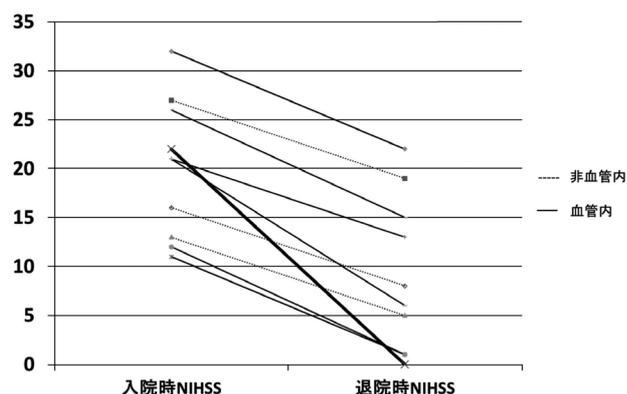


Figure 3. 著明改善例のNIHSS推移  
NIHSS 著明改善例は，血管内治療群に多く存在した  
※非血管内治療群：3/21例 (14.3%)，血管内治療群：7/23例 (30.4%)

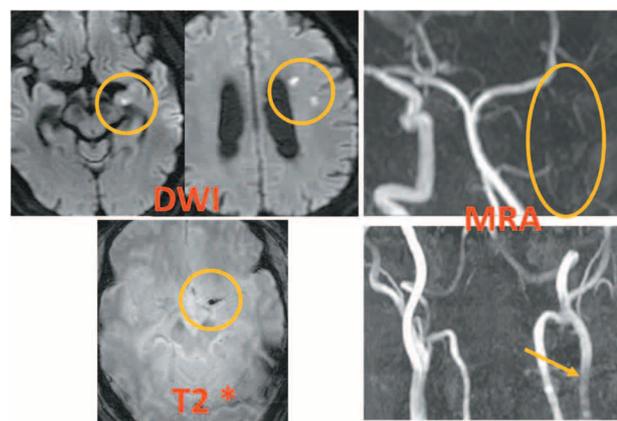


Figure 4. 来院時MRI所見  
DWIで散在性に高信号域があり，T2\*で左内頸動脈終末部に血栓像を認めた  
MRAで左内頸動脈は起始部から描出不良であった

Table 2. NIHSSの著明改善に関連する因子

	著明改善群 n=10	非著明改善群 n=34	p 値
性別	男性 7人 (70%)	男性15人 (44%)	0.15
発症3時間以内	7人 (70%)	16人 (47%)	0.202
閉塞機序	アテローム性 4人 (40%)	アテローム性 9人 (26%)	0.41
閉塞部位	頸部 8人 / 9人 (89%)	頸部21人 / 32人 (66%)	0.175
再開通	6人 (60%)	14人 (41%)	0.293
t-PA	5人 (50%)	5人 (15%)	0.019
病変側	左 4人 (40%)	左 4人 (12%)	0.042
糖尿病	3人 (30%)	1人 (3%)	0.012
高血圧	6人 (60%)	18人 (53%)	0.834
血管内治療	7人 (70%)	16人 (47%)	0.202

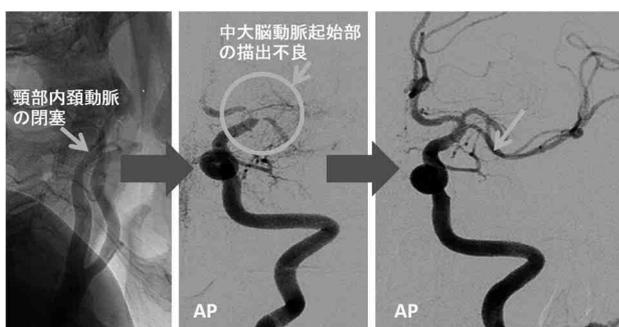


Figure 5. 血栓回収デバイス (PENUMBRA) による治療前後の頸動脈造影所見  
治療前、左内頸動脈は頸部で閉塞していたが、治療後は左中大脳動脈まで再開通が得られた

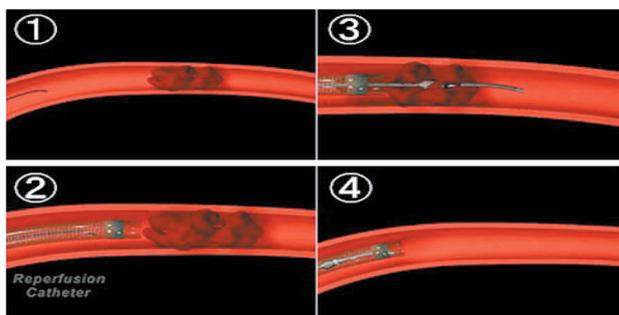


Figure 6. PENUMBRA の模式図 (メディスコヒラタ HP より)  
経動脈的に血栓直近までカテーテルを進め、ポンプを用いて血栓を吸引するデバイスである

経過：血管内治療直後から神経症状の改善がみられた。翌日には症状はすべて消失し、NIHSS 0 点となった。術後10日目に独歩で自宅退院された。

## 考 察

今回の検討では、内頸動脈急性閉塞例のうち、一部は血管内治療により神経症状および予後の改善を認めること、神経症状の改善に寄与する因子は、rt-PA の投与症例、左内頸動脈の閉塞であることの2点が示された。

内頸動脈急性閉塞例の一部で血管内治療により神経症状および予後の改善を認めるという点については、Figure 3. で示したように、非血管内治療群より血管内治療群に著明な改善を示す例が多いためと思われる。また、mRS が0-2である予後良好群は血管内治療群にしか存在しないことから、rt-PA 静注療法の適応がない例やrt-PA 静注療法無効例においても、MRIで血行再建術の適応があると判断された症例には血管内治療が有

効な可能性が示唆された。

神経症状の改善に寄与する因子としては、rt-PA が投与されていること、閉塞部位が左内頸動脈であることであり、血管内治療の有無について有意差は認められなかった。rt-PA の投与が神経症状改善に関係していた理由として、rt-PA 投与の適応となる症例は発症からの時間が短く、脳梗塞の範囲も限られているため、症例選択の時点でバイアスがかかっているものと思われる。また閉塞部位が左内頸動脈であること理由は、治療前の左脳虚血では失語症が起りやすく、治療による症状改善が明瞭に認められやすいためかもしれない。神経症状改善に寄与する因子として、血管内治療の有意差が認められなかった理由としては、両群の症例数が少ないことや非血管内治療群にもrt-PA 静脈内投与による血行再開が含まれていることに加え、血管内治療群では以前から実用化されている血栓回収デバイス (Merci) と新しい血栓回収デバイス (PENUMBRA) の両者を使用しており、血管内治療戦略および成績にばらつきが生じたことも可能性として挙げられた。今後は、デバイスごとの治療成績の比較も望まれる。

経動脈的に行う血管内治療は、経静脈的血栓溶解療法と比べて脳内血腫などの合併症の割合は高いが、死亡率には有意差はないという報告がある<sup>8)</sup>。当院では血管内治療を行った23症例のうち5症例に出血性梗塞による脳内出血を認めたが、脳内出血により神経症状を悪化させた症例はなかった。また、血管内手技に伴う合併症は認めなかった。

この研究の欠点として、非血管内治療群には既に積極的治療の適応がない重症例が含まれており、群分けの時点でバイアスがかかっている点が挙げられる。今後は、治療前のNIHSSが同程度の症例に対し、血管内治療群と非血管内治療群に分けた予後の検討が必要と考えられる。

## 結 語

内頸動脈急性閉塞症例は一般的に予後不良である。血管内治療は比較的安全に行うことができ、適切な症例を選択すれば、劇的に神経症状を改善させる可能性のある有用な治療法となり得る。

## 文 献

- 1) FREDRIC, B., MEYER, M. D., DAVID, G., PIEPGRAS,

- M. D., BURTON, A., SANDOK, M. D., THORALF, M., SUNDT, J. R., M. D., *et al.*: Emergency Carotid Endarterectomy for Patients with Acute Carotid Occlusion and Profound Neurological Deficits. *Ann. Surg.*, **203** : 82-89, 1986
- 2) Wade S. Smith<sup>1</sup>, Michael H. Lev<sup>2</sup>, Joey D. English<sup>1</sup>, Erica C. Camargo<sup>3</sup>, *et al.*: Significance of Large Vessel Intracranial Occlusion Causing Acute Ischemic Stroke and TIA. *Stroke*, **40** : 3834-3840, 2009
- 3) Deidre A. De Silva, Caspar Brekenfeld, Martin Ebinger, Søren Christensen, *et al.*: The Benefits of Intravenous Thrombolysis Relate to the Site of Baseline Arterial Occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke*, **41** : 295-299, 2010
- 4) Costalat, V., Machi, P., Lobotesis, K., Maldonado, I., *et al.*: Rescue, combined, and stand-alone thrombectomy in the management of large vessel occlusion stroke using the solitaire device: a prospective 50-patient single-center study: timing, safety, and efficacy. *Stroke*, **42** : 1929-1935, 2011
- 5) Hauck, E. F., Natarajan, S. K., Ohta, H., Ogilvy, C. S., *et al.*: Emergent endovascular recanalization for cervical internal carotid artery occlusion in patients presenting with acute stroke. *Neurosurgery*, **69** : 899-907, 2011
- 6) Malik, A. M., Vora, N. A., Lin, R., Zaidi, S. F., *et al.*: Endovascular treatment of tandem extracranial/intracranial anterior circulation occlusions: preliminary single-center experience. *Stroke*, **42** : 1653-1657, 2011
- 7) Axim Mokin, Tareq Kass-Hout, Omar Kass-Hout, Travis M. Dumont, *et al.*: Intravenous thrombolysis and endovascular therapy for acute ischemic stroke with internal carotid artery occlusion. *Stroke*, **43** : 2362-2368, 2012

## *Treatment strategy for acute ischemic stroke with internal carotid artery occlusion in the stroke care unit of Tokushima University Hospital*

*Miki Inoko<sup>1,2)</sup>, Kazuyuki Kuwayama<sup>3)</sup>, Kyoko Nishi<sup>1,3)</sup>, Tadashi Yamaguchi<sup>3)</sup>, Jyunichiro Satomi<sup>2,3)</sup>, Nobuaki Yamamoto<sup>4)</sup>, Ryuji Kaji<sup>4)</sup>, and Shinji Nagahiro<sup>2,3)</sup>*

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

<sup>2)</sup>*Department of Stroke Care Unit, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Neurosurgery, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

<sup>4)</sup>*Department of Neurology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

**Objective :** Strokes related to acute internal carotid artery (ICA) occlusion are associated with extremely poor prognosis. Recently, some studies have reported that the prognosis has been getting better by treating with intra-arterial endovascular therapy. We sought to evaluate clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke attributable to ICA occlusion treated with intra-arterial endovascular therapy or otherwise.

**Methods :** We reviewed 44 patients who underwent treatment with intra-arterial endovascular therapy or otherwise in our stroke care unit (SCU) from January, 2011 to May, 2014. We compared the prognosis of patients in the 2 treatment groups (endovascular group, n=23 vs non-endovascular group, n=21).

**Results :** The rate of good prognosis (modified Rankin Score of  $\leq 2$ ) was significantly higher in the endovascular group than non-endovascular group (17.4% vs 0%,  $p=0.045$ ). The rate of patients who had extreme improvements of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)  $\geq 8$  was higher in the endovascular group than non-endovascular group (30.4% vs 14.3%). Concerning the improvement of NIHSS  $\geq 8$ , recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) or the left side ICA occlusion were associated significantly ( $p=0.019$ ,  $p=0.042$ , respectively). Although the hypothesis that endovascular therapy could contribute to extreme improvements of NIHSS wasn't proved ( $p=0.202$ ), there was one case that NIHSS was dramatically improved from 22 to 0 by endovascular therapy.

**Conclusions :** Intra-arterial endovascular therapy of ICA occlusion might result in improved clinical outcomes for indicated cases.

**Key words :** ICA occlusion, intra-arterial endovascular therapy, recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA)

## 原 著 (第12回若手奨励賞受賞論文)

### 高校生アスリート腰椎椎間板ヘルニアに対しての経皮的内視鏡視下椎間板ヘルニア摘出術 (PED) の短期成績

岡田 祐輝<sup>1,2)</sup>, 東野 恒作<sup>2,3)</sup>, 酒井 紀典<sup>2)</sup>, 高田 洋一郎<sup>2)</sup>, 合田 有一郎<sup>2)</sup>, 西良 浩一<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 整形外科

<sup>3)</sup>徳島大学大学院機能解剖学

(平成26年10月27日受付) (平成26年11月16日受理)

腰椎椎間板ヘルニアは青年期から壮年期が好発年齢であるが、高校生であってもスポーツ活動が高い生徒などに発症することがある。若年者であるため手術施行する場合、腰背筋の温存、学業及びスポーツへの復帰が問題となる。経皮的内視鏡視下椎間板ヘルニア摘出術 (percutaneous endoscopic lumbar discectomy, PED) は、局所麻酔下での低侵襲手術であり<sup>1)</sup>、高校生アスリートに対してよい適応と考えられる。この度、当院で PED を施行した高校生アスリート 5 症例に対し短期間であるが良好な成績を得られたので報告する。対象男性 4 人、女性 1 人で全員、腰痛、下肢痛のためスポーツ活動を制限していた。腰椎椎間板のヘルニアのタイプ分類、術前後の椎間板変性を MRI で評価した。手術後経過評価としてスポーツ復帰期間を調査した。結果は 5 症例とも、局所麻酔下での手術が可能であり、手術後 4 ~ 8 週間で全例競技復帰可能であった。保存療法に抵抗性の高校生アスリート腰椎椎間板ヘルニアに対して PED は有効な治療方法の 1 つと考えられた。

#### はじめに

腰椎椎間板ヘルニアとは、脱出した椎間板組織が神経根や硬膜を圧迫して腰・下肢痛を引き起こす病態である。加齢による椎間板の退行変性が要因であるが、重量物拳

上やスポーツなどの腰部、外傷などが発症原因となることが多い。経皮的内視鏡視下椎間板ヘルニア摘出術 (percutaneous endoscopic lumbar discectomy, PED) は、局所麻酔下で、約 8 mm の最小皮膚切開、腰部に対し後側方からの手術施行が可能である。そのため、腰背筋群に対して非常に低侵襲な手法であると考えられる。われわれは、PED がアスリートに対して有用であると報告したが<sup>3)</sup>、高校生年代のアスリートに対しての PED の有用性は不明である。本研究の目的は、当院で PED を施行した高校生アスリート 5 症例の術後成績を評価し、報告することである。

#### 対象と方法

当院で 2014 年 1 月 ~ 2014 年 5 月に腰椎椎間板ヘルニアに対して PED を施行した高校生アスリート 5 症例を対象とした。男性 4 人、女性 1 人、手術時平均年齢は 16.5 歳であった。罹患部位は 4 人が L4/5 の 1 椎間、1 名は L4/5, L5/S の 2 椎間であった。競技種目は、レスリング、ラグビー、卓球、野球、バスケットボールであった (表 1)。術前後の椎間板変性を Pfirrmann 分類、ヘルニアのタイプ分類を MRI で評価した。手術後経過としてスポーツ復帰までの期間を調査した。術後疼痛の有無に付き VAS (visual analog scale) を用いて評価した (表 2)。

表1 各症例の詳細

	年齢/性別	スポーツ	レベル	ヘルニアのタイプ
症例1	16歳/男性	レスリング	L4/5	protrusion
症例2	17歳/男性	ラグビー	L4/5, L5/S1	protrusion, protrusion
症例3	18歳/男性	卓球	L4/5	protrusion
症例4	18歳/男性	野球	L4/5	extrusion
症例5	18歳/女性	バスケットボール	L4/5	protrusion

表2 手術後の評価

	年齢/性別	スポーツ	復帰までの期間	最終時 VAS	Pfirrmann grade	
					術前	術後
症例1	16歳/男性	レスリング	6週	3/10	II	II
症例2	17歳/男性	ラグビー	5週	1/10	III/III	III/III
症例3	18歳/男性	卓球	4週	1/10	II	II
症例4	18歳/男性	野球	8週	0/10	IV	IV
症例5	18歳/女性	バスケットボール	8週	0/10	III	III

経過観察期間は平均13.6週（6週～22週）であった。

## 結 果

全症例で局所麻酔下での手術が可能であった。症例2のL5/S1レベル1椎間板のみ Thermal annuloplasty を施行した。その他の症例では髄核摘出術を施行した。Pfirrmann 分類はIIが2例、IIIが3例、IVが1例であった。術前と術後で変化は認めなかった。ヘルニアのタイプ分類は protrusion type が5例、extrusion type が1例であった。全症例で元の競技への復帰が可能であった。スポーツ復帰時期は平均6.2週間（4～8週間）であった。術後VASは平均1.0点であった。

## 考 察

腰椎椎間板ヘルニアの治療として、保存的治療で改善がみられない場合や、急速な神経症状悪化症例においては手術が適応となる。腰部後方から椎弓切除術を行い、椎間板ヘルニアを摘出する Love 法が gold standard であった<sup>3)</sup>。その後、顕微鏡や内視鏡を用いた低侵襲手術が試みられ、Foley, Smith らによって Micro Endoscopic Discectomy (MED) 法が確立された<sup>4)</sup>。MED では16mm

の皮膚切開で手術を施行することができるが、Love 法と同様に腰背部筋、椎弓への影響は避けられなかった。一方、PED は、8mm の皮膚切開で局所麻酔下に手術を施行でき、Love 法やMED と違い、PED では椎間孔アプローチ・後外側アプローチのため腰背筋群に対し極めて低侵襲である。すなわち、PED は最も侵襲の少ない手技であると考えられる。高校生アスリートにおいて、低侵襲の手術法を選択することは重要であるが、若年者において局所麻酔下手術に耐えることができるかという問題があった。われわれが経験した5症例では安全に PED を施行することが可能であった。

腰椎椎間板手術後の競技復帰時期について時期は明確ではないが、Abla らは、脊椎の手術を施行したゴルファーにおけるスポーツ復帰までの時期について、1000人の脊椎外科にアンケートを行い、4～8週間を経たの復帰が最も一般的に推奨される期間と報告している<sup>5)</sup>。非アスリートでのデータではあるが、Carragee らは、椎間板切除術施行後の再発率に関して、約10%であったと報告している<sup>6)</sup>。一方で Peng らは、PED 施行後の再発率は5%であったと報告している<sup>7)</sup>。PED は低侵襲な手術法ではあるが、スポーツ復帰までの期間に関しては、個々の症例で慎重に対応すべきである。手術に際して、腰背筋群に対する侵襲は少ないが、椎間板の切除それ自

体が与える影響は、PEDにおいても他の手技と類似しているためである。

高校生においては、競技可能な期間が限られているため、早期の復帰を望むことが多いが慎重に経過観察する必要がある。

## 結 語

5症例ではあるが高校生アスリートにおける PED の短期成績は良好であった。術後全例がスポーツ復帰可能で、PEDは高校生アスリートに対して有効な手術法だと考えられる。今後も経過を観察していくとともに、症例数を増やし、有効性の検討をしていく予定である。

## 文 献

- 1) Yeung, A. T.: The evolution of percutaneous spinal endoscopy and discectomy: state of the art. Mt. Sinai J. Med., 67 : 327-332, 2000
- 2) Christian, W. A. Pfirrmann., *et al.*: Magnetic Resonance Classification of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration : SPINE, 26(17) : 1873-1878, 2001
- 3) Sairyo, K., Dezawa, A., *et al.*: Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy for Athletes. J. Spine, S5 : 006, 2013
- 4) Foley, K. T., Smith, M. M. : Microendoscopic discectomy. Tech. Neurosurg., 3 : 301-307, 12, 1997
- 5) Abla, A. A., Maroon, J. C., Lochhead, R., Sonntag, V. K., Maroon, A., *et al.* : Return to golf after spine surgery. J. Neurosurg. Spine, 14 : 23-30, 14, 2011
- 6) Carragee, E. J., Spinnickie, A. O., Alamin, T. F., Paragioudakis, S. : A prospective controlled study of limited versus subtotal posterior discectomy : Short-term outcomes in patients with herniated lumbar intervertebral discs and large posterior annular defect. Spine, (Phila Pa1976) 31 : 653-657, 2006
- 7) Peng, C. W., *et al.* (2009) Percutaneous endoscopic lumbar discectomy : clinical and quality of life outcomes with a minimum 2 year follow-up : J. Orthop. Surg. Res. 2009 Jun 25 ; 4 : 20. doi : 10.1186/1749-799X-4-20.

## *Percutaneous endoscopic lumbar discectomy (PED) for high school athletes*

*Yuki Okada<sup>1,2)</sup>, Kosaku Higashino<sup>2,3)</sup>, Toshinori Sakai<sup>2)</sup>, Yoichiro Takata<sup>2)</sup>, Yuichiro Goda<sup>2)</sup>, and Koichi Sairyō<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*The post graduate education center, Tokushima University hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Orthopedics, University of Tokushima Graduate School, Institute of Health Biosciences, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Anatomy, University of Tokushima Graduate School, Institute of Health Biosciences, Tokushima, Japan*

### **SUMMARY**

Lumbar disc herniation is usually due to age related degeneration of annulus fibrosus, although sometimes lumbar disc herniation is caused by trauma, lifting injuries or sport activities. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy (PED) is performed under local anesthesia and is only required 8-mm skin incision. The surgeon accesses the lateral lumbar disc “so called transforaminal approach” using small camera and instruments that fit through the 7.5 mm diameter cannula. PED is minimally invasive lumbar discectomy, especially for back muscle injury. Although PED is minimally invasive lumbar discectomy for athletes, it is unknown PED available for high school athletes. The purpose of this study is evaluation of the results after PED for high school athletes.

Four male and one female high school athletes with lumbar disc herniation were performed PED surgery under local anesthesia. Mean age is 16.5 years old. Time to return to play own sports and the incidents of recurrence of lumbar disc herniation were investigated. Visual Analog Scale (VAS) for low back pain at the latest examination was measured.

All cases were able to perform the surgery under local anesthesia and return to own sports. Post operative course were successful. Time to return to their sport was from 4 to 8 weeks after surgery. The mean VAS (out of 10) for low back pain at latest examination was 1.0.

PED for high school athletes is the minimal invasiveness and good short-term clinical results.

**Key words :** Percutaneous endoscopic lumbar discectomy (PED), local anesthesia, high school athletes

## 症例報告

### 腸回転異常症を伴った横行結腸癌に対して腹腔鏡補助下結腸切除術を施行した1例

黒田 武志, 山崎 真一, 惣中 康秀, 三宅 秀則, 日野 直樹,  
三好 孝典, 木下 貴史, 金村 普史, 金本 真美, 井上 聖也,  
青山 万里子, 小林 愛貴美

徳島市民病院外科

(平成26年9月22日受付) (平成26年10月6日受理)

症例は64歳, 女性。約1年前から間欠的な腹痛を生じていた。近医を受診し大腸内視鏡と注腸透視で横行結腸癌と診断されて当科紹介となった。腹部造影CTで上腸間膜動静脈の背側に十二指腸水平脚が認められず, 腸回転異常症の併存が疑われた。腹腔鏡下に観察したところ, non-rotation type の腸回転異常症であることが判明し, 腹腔鏡補助下に横行結腸切除術を施行した。腹部造影CTは, 腸回転異常症の併存を診断するだけでなく, 血管の走行異常も術前に把握することができるため, 腹腔鏡下に安全にリンパ節郭清や血管処理を行うことができると思われた。また腸回転異常症では, 右側結腸が後腹膜に固定されていないために小開腹創から広範囲の結腸を引き出すことが可能であり, 腹腔鏡下に癒着剥離を行い小開腹創から血管処理やリンパ節郭清を行うことも安全に手術を施行するうえで考慮すべきであるとも思われた。

腸回転異常症は胎生期における腸回転や固定の異常により生じるまれな先天性疾患である<sup>1)</sup>。今回, 腸回転異常症を伴った横行結腸癌に対して腹腔鏡補助下横行結腸切除術を施行した1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

#### 症 例

患者: 64歳, 女性

主訴: 腹痛

既往歴: 子宮筋腫と急性虫垂炎の手術歴があった。

現病歴: 約1年前から間欠的な腹痛を生じていた。近医を受診し, 大腸内視鏡検査と注腸透視で横行結腸癌と診断されて加療目的で当科紹介となった。

腹部所見: 腹部は軽度膨満を認めたが, 軟らかく腫瘤の蝕知や圧痛を認めなかった。

血液検査: 白血球8200/ $\mu$ l, ヘモグロビン10.7g/dl, 血小板40.3万/ $\mu$ l, CEA3.1ng/ml, CA19-9284.1U/mlであり, 貧血とCA19-9値の上昇を認めた。

注腸透視: 横行結腸のほぼ中央部に全周性狭窄を伴う腫瘤像を認めた。病変部の口側への造影剤の流入は不良であった(図1)。

大腸内視鏡: 横行結腸に全周性狭窄を伴う3型腫瘍を認めた。生検で poorly differentiated adenocarcinoma と診断された。

腹部造影CT: 横行結腸中央部付近に周囲脂肪織濃度

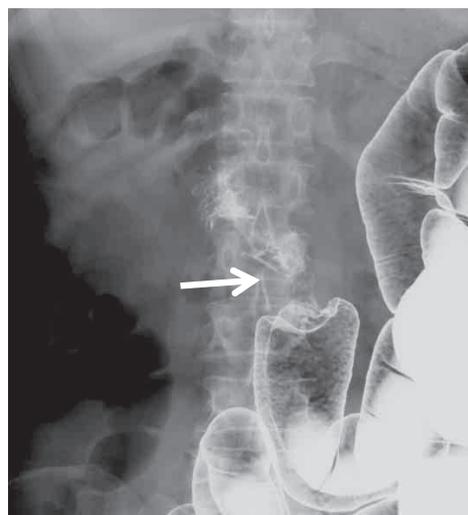


図1 注腸透視: 横行結腸のほぼ中央部に狭窄を伴う腫瘤像を認めた(矢印)。病変部の口側へは造影剤の流入は不良であった。

の上昇を伴う腫瘤像を認めた。また上腸間膜動脈静脈の背側には十二指腸水平脚が認められず、腸回転異常症が疑われる所見であった (図 2 a, b)。

以上より腸回転異常症を伴った横行結腸癌と診断し、腹腔鏡補助下横行結腸切除術を施行した。

手術所見：臍部に12mm カメラ用ポート、左右の上・中腹部にそれぞれ5mm のワーキングポートを挿入して5ポートとした。腹腔内を観察したところ、大網の生理的な癒着以外に高度な癒着は認めなかった。十二指腸は下行脚から肛門側腸管が十二指腸水平脚を形成せず、右頭側の肝下面方向へと走行していた (図 3 a)。右側結腸は後腹膜にほとんど固定されておらず、空腸、回腸はすべて右腹腔内に認められた。大網を切開して網嚢を開放し、臍下縁に沿って横行結腸間膜前葉を剥離した。副右結腸静脈をクリッピング切離した後、横行結腸間膜を頭側に反転させて横行結腸間膜後葉からも剥離して頭側の剥離部とつなげて横行結腸間膜を授動した。横行結腸動脈静脈を根部でクリッピングした後に切離した (図 3 b, c)。切除範囲の横行結腸間膜を切開した後、臍部ポート

創を約4cm 頭側に伸ばして、小開腹下に腸管切除と機能的端々吻合再建を施行した。手術時間は197分、出血量は少量であった。

切除標本：横行結腸に65×55mm の3型腫瘍を認めた (図 4)。病理検査では poorly differentiated adenocarcinoma, Non-solid type, pT4a (SE), int, INFc, ly 1, v 2, pN 1, Stage III a であった

術後経過：経口摂取や排便も特に問題なく、術後9日目に退院した。術後補助化学療法は本人が希望されず経過観察のみの方針となった。現在術後1年6ヵ月であるが特に再発兆候を認めていない。

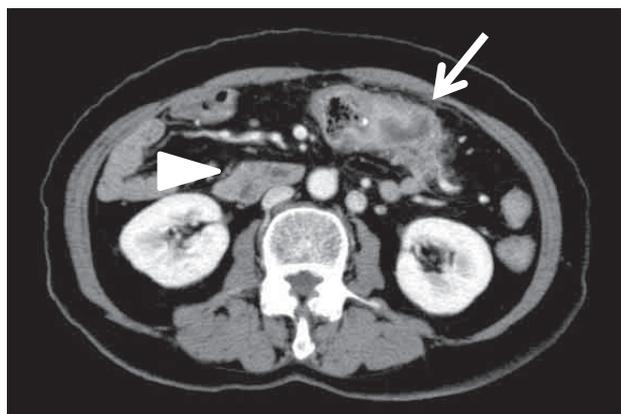


図 2 a, b 腹部造影 CT：横行結腸に周囲の脂肪組織濃度の上昇を伴う腫瘤を認めた (矢印)。上腸間膜血管の背側には十二指腸水平脚が認められなかった (矢頭)。

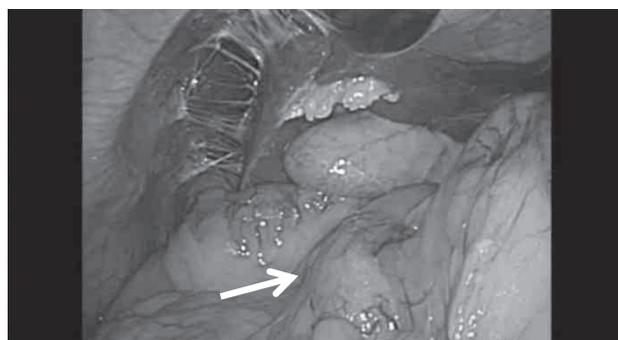


図 3 a 手術所見：十二指腸下行脚から肛門側の腸管は十二指腸水平脚を形成せず、右頭側の肝下面方向へと走行していた (矢印)。

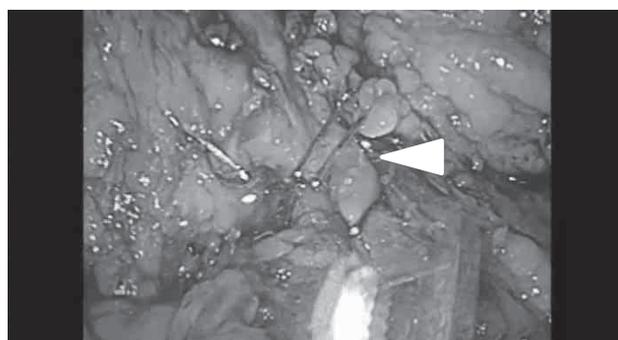


図 3 b, c 手術所見：中結腸動脈 (矢印)・静脈 (矢頭) を根部でクリッピング後に切離した。

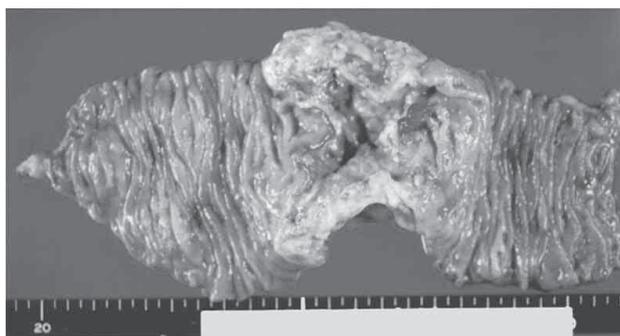


図4 切除標本 横行結腸に65×55mmの3型腫瘍を認めた。

## 考 察

腸回転異常症は、胎生4週から11週頃に上腸間膜動脈を軸として中腸が反時計回りに270度回転し固定される過程で異常が生じて発生する疾患である<sup>1)</sup>。発生頻度については、金森らの報告によると出生1～2万人に対して1人とされており、五嶋らは開腹手術症例1377例中5例(0.36%)と報告していることから比較的まれな疾患と思われる<sup>2,3)</sup>。Wangらは腸回転異常症を、① nonrotation type (90度で回転が停止したもの)、② malrotation type (180度で回転が停止したもの)、③ reversed type (逆回転したもの)、④ paraduodenal hernia の4つに分類している<sup>4)</sup>。この4つの病型の中で発生頻度が多いものは Non-rotation type と malrotation type であり、新生児期に腹部膨満や胆汁性嘔吐、下血などの臨床症状を呈して診断や治療をうけることが多い<sup>5,6)</sup>。一方、成人で発見される腸回転異常症の多くは non-rotation type であり、成人まで無症状で経過して手術時や消化管精査中に偶然発見されることが多い<sup>6-9)</sup>。自験例も結腸癌の術前精査と手術時の所見によって non-rotation type の腸回転異常症を伴っていることが判明した。

「腸回転異常症」「大腸癌」「腹腔鏡下手術」をキーワードとして1983年から2014年までの期間で医学中央雑誌および引用文献を検索したところ、会議録を除くと本邦では自験例も含めて6例の報告を認めた<sup>10-14)</sup> (表1)。癌

病変の占居部位は盲腸1例、上行結腸3例、横行結腸2例であった。併存していた腸回転異常症の病型は5例が nonrotation type で1例が malrotation type であった。6例中5例で腹部造影CTや注腸透視によって術前に腸回転異常症の併存が診断されていた。特に腹部造影CTは術前に腸回転異常症の併存を診断しうるだけでなく、その病型や腫瘍の栄養血管の走行を詳細に把握できるために有用である。自験例のように横行結腸は特に支配血管根部周囲の郭清の難度が高い領域であるが、術前に血管走行を把握しておくことで腹腔鏡下に安全にリンパ節郭清や血管処理を施行することができた。

ただ、腸回転異常症を伴っている場合は大網や腸管同士の癒着は高度な場合もあるが、右側結腸の後腹膜への固定はほとんどないため、癒着剥離を施行し後腹膜からの授動は膵臓や十二指腸付近のみを行うことで、小開腹創から広範囲の結腸を体外に引き出せることも多い<sup>11,12,14)</sup>。本症のように解剖学的異常がある症例では、腫瘍の部位や進行度によっては癒着剥離と可能な範囲の腸間膜切離のみを腹腔鏡下に行い、リンパ節郭清と血管処理は小開腹創から直視下に行うことも可能であり、安全に手術を行う上では考慮すべきとも考えられた。

## 結 語

腸回転異常症を伴った横行結腸癌に対して腹腔鏡補助下横行結腸切除術を施行した1例を経験した。腸管や血管の解剖学的異常や特徴を十分に理解することで安全に手術を行うことができると思われた。

## 文 献

- 1) Synder, W. H., Chaffin, L.: Malrotation of the intestine. *Surg. Clin. North Am.*, 36: 1479-1485, 1956
- 2) 金森豊, 中篠俊夫: 腸管の回転異常と固定異常. *臨消内科*, 5: 624-637, 1990
- 3) 五嶋博道, 東口高志, 佐藤芳邦 他: 興味ある腸回転異常症の5手術症例. *三重医*, 54: 839-855, 1983

表1 腸回転異常症を伴った結腸癌に対して腹腔鏡下手術を施行した本邦報告例 (会議録を除く)

症例	報告年	報告者	年齢	性別	腸回転異常診断法	腸回転異常分類	腫瘍部位
1	2007	山本	63	F	CT	nonrotation	上行結腸
2	2009	高橋	84	M	CT, CF, 注腸	nonrotation	上行結腸
3	2012	渡海	79	M	CT	nonrotation	横行結腸
4	2013	坂口	78	M	手術	nonrotation	盲腸
5	2014	高橋	53	F	CT	malrotation	上行結腸
6	2014	自験例	64	F	CT	nonrotation	横行結腸

- 4) Wang, C. A., Welch, C. E.: Anomalies of intestinal rotation in adolescents and adults. *Surgery*, **54**: 839-855, 1963
- 5) 千葉俊也, 小山捷平, 小林裕子: 小腸軸捻転を伴った成人腸回転異常症の2例. *最新医*, **45**: 2410-2426, 1990
- 6) 松本隆, 小林宇季, 小澤修太郎, 小川展二 他: 成人腸回転異常症7例の検討. *日臨外会誌*, **64**: 2773-2778, 2003
- 7) 加藤憲治, 櫻井洋至, 松田信介: 左下腹部痛で発症した腸回転異常を伴った急性虫垂炎の1例. *日臨外会誌*, **64**: 2773-2778, 2003
- 8) Gamblin, T. C., Stephens, R. E., Johnson, R. K.: Adult malrotation: a case report and review of the literature. *Curr. Surg.*, **60**: 517-520, 2003
- 9) Ren, P. T., Lu, B. C.: Intestinal malrotation associated with colon cancer in an adult: report of a case. *Surg. Today*, **39**: 624-627, 2009
- 10) 山本純也, 瀧野泰秀, 大石純, 張村貴紀 他: 成人腸回転異常症を伴った上行結腸癌に対し腹腔鏡補助下結腸右半結腸切除術を施行した1例. *日消外会誌*, **40**: 1960-1965, 2007
- 11) 高橋秀和, 上島成幸, 赤松大樹, 鳥正幸 他: 腸回転異常を伴った上行結腸癌に対して腹腔鏡補助下結腸切除術を施行した1例. *日内視鏡外会誌*, **14**: 675-679, 2009
- 12) 渡海大隆, 前田茂人, 永田康浩: 腹腔鏡補助下結腸切除術を施行した腸回転異常を伴う横行結腸癌の1例. *日臨外会誌*, **73**: 1497-1501, 2012
- 13) 坂口達馬, 徳原克治, 岩本慈能, 上山庸佑 他: 腸回転異常を伴った大腸癌に対し腹腔鏡下手術を施行した1例. *日本大腸肛門病会誌*, **66**: 105-109, 2013
- 14) 高橋玄, 河合雅也, 杉本起一, 小島豊 他: 腹腔鏡下手術を施行した腸回転異常症を伴った上行結腸癌の1例. *日臨外会誌*, **75**: 1351-1354, 2014

### *A case of transverse colon cancer with intestinal malrotation treated by laparoscopic-assisted colectomy*

*Takeshi Kuroda, Shinichi Yamasaki, Yasuhide Sohnaka, Hidenori Miyake, Naoki Hino, Takanori Miyoshi, Takashi Kinoshita, Hirofumi Kanemura, Mami Kanamoto, Seiya Inoue, Mariko Aoyama, and Akimi Kobayashi*

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

#### SUMMARY

A 64-year-old woman with complaint of intermittent abdominal pain for one year was admitted to our hospital. She had been diagnosed as transverse colon cancer by barium enema and colonoscopy at the former hospital. Abdominal enhanced CT showed that the duodenal third portion was not detected at the back of superior mesenteric vessel. She underwent laparoscopic surgery based on a diagnosis of transverse colon cancer with intestinal malrotation. We could perform laparoscopic-assisted transverse colectomy using abdominal enhanced CT which was effective for not only preoperative diagnosis of accompany of intestinal malrotation but also anatomical anomalies of vessels. The right sided colon which was not fixed to the retroperitoneum in cases with intestinal malrotation could be pulled out easily from the small incision wound. We also considered that colectomy and dissection of its lymph nodes to these cases could be safely performed using by laparoscopy and through small laparotomy.

Key words : intestinal malrotation, transverse colon cancer, abdominal enhanced CT, laparoscopic colectomy

## 症例報告

### バルプロ酸ナトリウム徐放剤の大量服用による自殺の1剖検例

倉田 浩 充<sup>1,2)</sup>, 石上 安希子<sup>1,2)</sup>, 徳永 逸 夫<sup>1)</sup>, 長崎 靖<sup>2)</sup>, 西村 明 儒<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部法医学分野

<sup>2)</sup>兵庫県監察医務室

(平成26年9月29日受付) (平成26年10月6日受理)

てんかんの既往のある20歳代の女性が布団内で死亡しているところが発見された。発見の17時間前には自殺をほのめかすメールが送信されており、寝室にバルプロ酸ナトリウム (以下VPA) 200mg含有の徐放剤202錠分が空になったPTPシートが残されていた。解剖の結果胃および腸管内に多量の錠剤とその被膜が認められ、VPA血中濃度が1263 $\mu$ g/mlであったためVPA中毒死と診断した。本例は本邦ではじめてのVPA中毒による剖検例であり、かつ徐放剤による特徴につき考察したので報告する。

#### はじめに

バルプロ酸ナトリウム (以下VPA) は全般性けいれんの第1選択薬にも使用され、種々のてんかんに対して適応のある一般的な抗けいれん剤である。成人の用量は400~1200mg/日で有効血中濃度は40~100 $\mu$ g/mlであるが、これを過剰に越えると意識障害、呼吸抑制、高アンモニア血症等の中毒症状が現れる<sup>1)</sup>。海外ではVPAの急性中毒による数例の死亡例が報告されている<sup>2-4)</sup>。本邦でも過量投与による自殺を図った例が報告されているが<sup>5-6)</sup>、過去の死亡例は1例のみである<sup>7)</sup>。

今回、自殺目的でVPA徐放剤約40gを一度に服用し、約17時間後に死亡した状態で発見された症例を解剖したので報告する。

#### 症 例

20歳代、女性。8年前よりてんかんの診断でVPA徐放剤 (デパケンR錠) 800mg/朝夕食後分2で服用して

いた。午前4時頃に多量の服薬による自殺をほのめかすメールが死者の交際相手に届いた。午後4時30分と午後6時頃の2回、家族が寝室の様子を見に行ったが、特に変わった様子はなく寝ていると考えた。午後9時20分頃、もう一度様子を見に行った時に左側臥位で死亡しているところを発見した。ベッド横にはVPA徐放剤 (デパケンR) 200mg錠を202個PTP (Press Through Package: 圧出包装) シートからはずした跡があった (図1)。翌日午後1時頃より行政解剖を行った。

#### 主要解剖所見

身長164cm、体重45.3kg。体格は中等で、栄養状態はやや貧。外表は明らかな損傷なく、死斑は体背面に紫赤色に強く発現しており指圧にて容易に褪色した。死体硬直は顎・手指・足趾関節でやや高度に、その他の関節ではやや軽度に出現していた。警察による検視は発見翌日



写真1 残されていた空のPTPシート。

午前0時40分に行われており、その時の直腸温は32.5℃で、室温は12℃であった。

心臓は210g、腔内に豚脂様凝血と暗赤色軟凝血を含む血液を150ml容れていた。心外膜に溢血点をやや少数認めた。気管・気管支内は空、肺臓は左530g右295gで著明な肺水腫を認めた。脳は1282g、皮質のうっ血が著明で出血や梗塞を認めなかった。諸臓器はうっ血状であった。胃内では170mlの緑褐色の混濁液内に食物残渣と多量の白色の錠剤を認めた(図2)。また十二指腸および空腸内にも錠剤と内容が融解した外側被膜を認めた(図3)。

#### 薬毒物検査

膀胱内尿を用いてトライエージ簡易薬毒物スクリーニ



写真2 胃内に残った徐放剤。ほとんどの被膜が残っている。



写真3 腸管内に残った徐放剤の被膜。一部融解されているが、そのまま残っている被膜も認める。

ング検査を行ったが異常反応のため判定できなかった。

心臓血のVPA濃度は1263.0 $\mu$ g/mlであり、VPA中毒死と診断した。死亡時刻は午後8時頃と推定された。

#### 考 察

VPAは1978年アメリカで承認を得て以来、全世界で広く主として全般性けいれんに使用されている抗けいれん剤である。本邦でも1981年以来使用されており、現在では躁病・躁状態治療薬、片頭痛治療薬としての適応もとれている<sup>8)</sup>。有効血中濃度は40~100 $\mu$ g/mlで、1日400~1200mgを2~3回に分けて処方されている。ほとんどが肝臓で代謝され、5日以内に60%が尿中に排泄される。急性中毒症状として意識障害、けいれん、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳浮腫が報告され<sup>9)</sup>、海外では過去に数例の死亡例が報告されている<sup>2-4)</sup>。本邦では過量投与による自殺を図り治療により回復した例が多く報告されているが<sup>5-6)</sup>、死亡例は救急搬送された後3日目に肝障害と急性膵炎を合併し死亡した1例のみで本例が最初の解剖例である<sup>7)</sup>。

通常のVPA錠は1~2時間で最高血中濃度となり消失半減期も短いため、有効血中濃度を維持させるのが難しいという欠点がある。そのためできるだけ1日3回の服用を行う必要があり、服薬コンプライアンスが低下する問題があった。そこで徐放剤が開発され1991年より使用されている。VPAを含む核となる構造をセルロース系の徐放性被膜で被ったもので、急激な血中濃度の上昇はなく約10時間でゆっくりと最高血中濃度に達する<sup>10)</sup>。そのため一般のVPA錠と比べて、急性中毒症状が発現するまでに時間を要する。また過量投与の場合、血中濃度の上昇がさらに遅れ約17時間で最高血中濃度に達するとの報告もある<sup>11)</sup>。本例では死亡時刻は午後8時頃、服用した時刻は死者が送ったメールより午前4~5時頃と推定される。この時刻は死斑、死体硬直の状態と直腸温とも矛盾しなかった。一般に薬物中毒は服用後数時間で最高血中濃度に達するため、急性中毒症状も数時間以内に発現することが多い。しかし本症例のように、徐放製剤の場合は死亡までに10時間以上かかる場合があり、死亡推定時刻から逆算して服薬の時刻を推定する際には注意が必要と考えられる。

VPAはてんかん患者を中心に広く処方されており、かつ本邦では90日処方されている例が多い。通常量である1日800mg服用する例でも、処方日には72gのVPA

を持っていることになる。重度の急性中毒となりうる量のVPAを容易に入手できる危険性を問題視する必要がある。

抗てんかん薬中毒の場合、トライエージやインスタントビュー等の簡易薬毒物スクリーニング検査キットにて検出できない。本症例のように多量の服薬を示唆する状況があれば、剖検や試料の分析などを行って死因を確定することができるが、例えばシートや薬包が処分されていた場合は、検案のみで内因死と判断される可能性がある。徐放剤は消化されにくく、糞便中に被膜が混ざることとも知られている。剖検時に偶然消化管内で発見される可能性もあり、大量にみつければ薬物中毒を疑う根拠になる。

現在日本で臨床に使用されている徐放剤は本例のVPA以外に除痛のためのモルヒネおよびオキシコドンの麻薬製剤、注意欠如多動性障害に対するメチルフェニデート、ぜんそく治療薬のテオフィリン、抗血小板薬のサルチル酸、血管拡張剤や降圧剤のニフェジピン、ジルテアゼムおよびブナゾシン、パーキンソン病治療薬のプラミベキソールおよびロピニロール、去痰剤のアムプロキソール、ホルモン剤のプロセレリン、アンドロゲンおよびノボノルゲストレル、潰瘍性大腸炎治療薬のサルファサラジンおよびメサラジン、抗精神薬のバリペリドン、過活動性膀胱治療薬のトルテロジンなどがある。これらの薬剤の徐放剤で過量投与による中毒症状を示した報告は検索しえた範囲ではモルヒネ<sup>12)</sup>、オキシコドン<sup>12)</sup>、バリペリドン<sup>13)</sup>のみであった。もちろん徐放剤でない通常の剤形であればテオフィリン<sup>14)</sup>、メチルフェニデート<sup>15)</sup>、サルチル酸<sup>16)</sup>、ジルテアゼム<sup>17)</sup>、サルファサラジン<sup>18)</sup>で過量による急性中毒で死亡もしくは集中治療を要した報告がある。徐放剤は副作用や中毒症状の発現を減少させる効果はあるが、本例のように自殺目的で大量服薬した場合は、血中濃度の上昇が通常の剤形より遅く、急性中毒症状の発現が遅れ、症状が過小評価される危険性もある。そのため薬剤の多量服用が疑われる症例では剤形の確認が必要で、いずれかわからない場合は徐放剤の可能性もあり時間経過で血中濃度の上昇がありえることを考慮する必要がある。

## 結 語

VPA徐放剤の大量服薬自殺の解剖例を経験した。薬物中毒の検案や治療において徐放剤では急性中毒症状の

発現が遅延することを留意しなければならない。

## 文 献

- 1) 日本公定書協会編：日本薬局方 医薬品情報，1996年版，薬業時報社，東京，1996，pp. 1080-1084
- 2) Tift, J. P.: Valproic acid. *N. Engl. J. Med.*, 303(7): 394-395, 1980
- 3) Garnier, R., Boudignat, O., Fournier, P. E.: Valproate poisoning. *Lancet*, 10: 97, 1982
- 4) Janssen, F., Rambeck, B., Schnabel, R.: Acute valproate intoxication with fatal outcome in an infant. *Neuropediatrics*, 16: 235-238, 1985
- 5) 伊藤宏保, 須崎紳一郎, 勝見敦, 原田尚重 他: 血液浄化を行ったバルプロ酸中毒の2例. *日本集中治療医学会誌*, 18 Suppl: 331, 2011
- 6) 熊坂忠則, 白濁光男, 西郷佳世, 丹羽真一: バルプロ酸徐放剤の大量服薬による自殺企図例について. *福島医学雑誌*, 49(4): 257-258, 1999
- 7) 黒田浩光, 土屋滋雄, 杉野繁一, 七戸康夫 他: アセチルサルチル酸と大量バルプロ酸ナトリウムの服用後に重症急性膵炎と急性肝不全を生じた1例. *日本救急医学会誌*, 16: 163-168, 2005
- 8) デパケン R 添付文章
- 9) 高山浩史, 関口幸男, 岩下具美, 今村浩 他: 症例・事例から学ぶ中毒診療. *医薬品 救急医学*, 33: 439-442, 2009
- 10) 前田貞正, 松本勇, 久原とみ子, 井上義人 他: 新しい徐放性バルプロ酸ナトリウム製剤 KW-6066N の第1相試験. *診療と新薬*, 25(10): 2003-2012, 1988
- 11) Sztajnkrzyca, M. D.: Valproic acid toxicity: Overview and management. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 40: 789-801, 2002
- 12) Badalamenti, V. C., Buckley, J. W., Smith, E. T.: Safety of EMEEda (morphine sulfate and naltrexone hydrochloride) extended-release capsules: review of post-marketing adverse events during the first year. *J. Opioid. Manag.*, 8(2): 115-125, 2012
- 13) Chang, J. P., Huang, C. C., Su, K. P.: Paliperidone overdose in a patient with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 34(2): 418, 2010
- 14) 黒田浩佐, 藤崎宣友, 佐藤美香子, 上原健司 他:

- 大量服薬によるテオフィリン中毒に対して血液吸着を施行した2症例. ICUとCCU, 31別冊号:S278-280, 2007
- 15) Fettahoglu, E. C., Satilmis, A., Gokcen, C., Ozatalay, E. : Oral megadose methylphenidate ingestion for suicide attempt. *Pediatr. Int.*, 51 : 844-845, 2009
- 16) Kato, H., Yoshimoto, K., Ikegaya, H. : Two cases of oral aspirin overdose. *J. Forensic. Leg. Med.*, 17(5) : 280-282, 2010
- 17) Bologna, C., Lionte, C., Coman, A., Sorodoc, L. : Lipid emulsion therapy in cardiodepressive syndrome after diltiazem overdose. Case report. *Am. J. Emerg. Med.*, 31 : 1154. e3-1154. e4, 2013
- 18) Dunn, R. J. : Massive sulfasalazine and paracetamol ingestion causing acidosis, hyperglycemia, coagulopathy, and methemoglobinemia. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 36(3) : 239-242, 1998

### *An autopsy case of acute intoxication of sodium valproate sustained released preparation tablets*

*Hiromitsu Kurata<sup>1,2)</sup>, Akiko Ishigami<sup>1,2)</sup>, Itsuo Tokunaga<sup>1)</sup>, Yasushi Nagasaki<sup>2)</sup>, and Akiyoshi Nishimura<sup>1,2)</sup>*

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

<sup>2)</sup>*Hyogo Medical Examiner's Office, Hyogo, Japan*

#### SUMMARY

A young woman with epilepsy was found dead on her bed. She sent e-mail to her lover to intent to suicide 17 hours before being found dead. On the bed side, empty PTP sheets of 202 sustained released preparation tablets containing 200 mg sodium valproate were left. Many tablets and its capsules were found in stomach and intestine by autopsy. The blood concentration of sodium valproate was 1263 µg/ml, therefore we diagnosed that she died of sodium valproate intoxication. This case is first autopsy case of sodium valproate intoxication reported in Japan. And we also discuss about sustained released preparation tablets.

Key words : Sodium valproate, Sustained released preparation tablets, Autopsy, Intoxication

## 症例報告 (第11回若手奨励賞受賞論文)

### Trastuzumab 単剤療法が著効した切除不能進行胃癌の1例

宮内雅弘<sup>1)</sup>, 寺前智史<sup>2)</sup>, 宮本弘志<sup>2)</sup>, 大塚加奈子<sup>2)</sup>, 三好人正<sup>2)</sup>, 香川美和子<sup>2)</sup>, 高場 梓<sup>2)</sup>, 谷口達哉<sup>2)</sup>, 郷司敬洋<sup>2)</sup>, 北村晋志<sup>2)</sup>, 高岡 遠<sup>2)</sup>, 仁木美也子<sup>2)</sup>, 佐藤桃子<sup>2)</sup>, 六車直樹<sup>2)</sup>, 岡久稔也<sup>2)</sup>, 井本逸勢<sup>3)</sup>, 澤 靖彦<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>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部消化器内科学

<sup>3)</sup>同 人類遺伝学

<sup>4)</sup>澤内科胃腸科

(平成26年10月29日受付) (平成26年11月25日受理)

症例は70代, 男性。下腿浮腫の原因検索中に胃幽門部腫瘍と多発性肝腫瘍を指摘されたため当科紹介受診となった。検査結果よりHER2陽性切除不能進行胃癌cStage IV (T3N1M1)と診断された。腎機能障害のためDS-T療法(Docetaxel+S-1+Trastuzumab (Tmab))を開始した。初回治療後に顔面に滲出液を伴うびらん, 手掌・手背に暗紅斑が出現したため, DocetaxelかS-1による薬疹を疑い, Trastuzumab単剤による治療を継続したところ, 5コース終了後にはRECIST評価でpartial responseが得られ, 現在も化学療法を継続中である。Trastuzumab単剤投与は標準治療が困難なHER2陽性進行胃癌に対して, 治療の選択肢の一つになりうると考えられた。

#### はじめに

現在わが国における死因の第1位は悪性新生物であり, その中でも胃癌の罹患率は日本人男性では1位, 女性でも乳癌について第2位である。2011年に乳癌で使われている分子標的薬のTrastuzumabが「HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発胃癌」に対して追加承認された。胃癌の領域においてもHER2陽性胃癌という新たなカテゴリーが誕生し, 進行・再発胃癌の治療

はHER2陽性と陰性それぞれの治療戦略を立てることが求められている。HER2陽性進行胃癌に対する標準治療は5-FU/Capecitabine+Cisplatin+Trastuzumab療法であるが, 高齢者や腎機能障害を有する症例では治療困難となる場合がある。今回われわれは, Trastuzumab単剤療法によりpartial response (PR)が得られた症例を経験したため, 若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 症 例

【患者】70代, 男性

【主訴】下腿浮腫

【既往歴】高血圧

【家族歴】特記事項なし

【内服薬】アムロジピンベシル酸塩5mg/日, バルサルタン40mg/日

【現病歴】約3週間前より足のむくみが出現し, 近医を受診した。腹部超音波検査で多発肝腫瘍を, 上部消化管内視鏡検査で幽門部に腫瘍を認め, 進行胃癌の疑いで精査加療目的に当科紹介となった。

【入院時現症】身長:158cm, 体重:54kg, Performance Status 1, 血圧:122/67mmHg, 脈拍:89/分・整, 体温:36.6℃, 眼瞼結膜:貧血なし, 眼球結膜:黄染なし,

表在リンパ節腫脹なし，心音・呼吸音に異常認めず，腹部：平坦・軟・圧痛なし，肝を2横指触知，腸蠕動音良好，両側下腿浮腫あり

【初診時検査所見】

血液検査：軽度の貧血 (Hb11.0g/dl)，低ALB血症 (2.8g/dl)，肝胆道系酵素の上昇 (GOT80U/L, GPT61U/L, ALP1063U/L,  $\gamma$ -GTP555U/L) を認めた。BUN16mg/dl, Cr0.88mg/dl は正常値であったが，Ccr は51.7ml/min と低下を認めた。また，腫瘍マーカーはCEA9850ng/ml CA19-9 5270U/ml と異常高値を示していた。

腹部造影CT検査 (図1)：肝内に多発する low density mass，幽門部下部に約20mm のリンパ節腫大，また幽門部に限局した胃の壁肥厚を認めた。

上部消化管内視鏡検査 (図2)：幽門部に進行胃癌と考えられる3型腫瘍を認め，生検が施行された。

病理組織検査 (図3)：腺管構造を有する腫瘍の増殖を



図3 生検組織標本のHER2免疫組織化学染色

認めた。病理診断は well to moderately differentiated tubular adenocarcinoma であった。また HER2染色では腫瘍細胞の細胞膜が染まっており，HER2 3+であった。

【入院後経過】

以上の結果より，進行胃癌3型 (T3, N1, M1, H1



図1 腹部造影CT検査 (来院時)

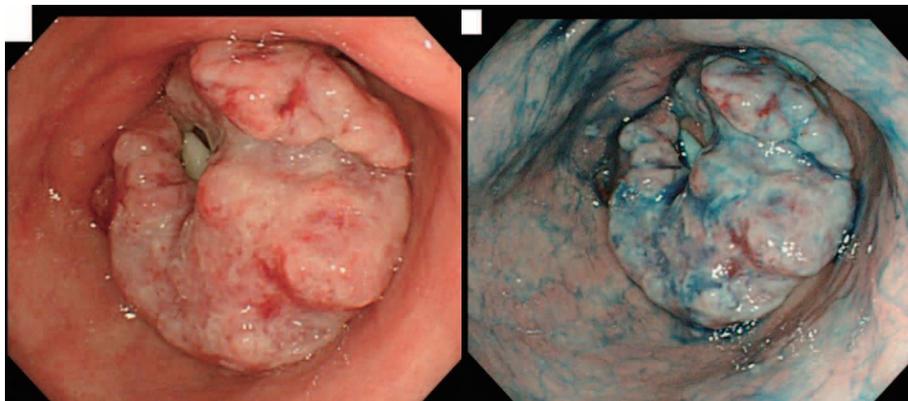


図2 上部消化管内視鏡検査 (来院時)

cStage IV)と診断した。Stage IV 進行胃癌の標準治療は SP 療法や, XP+Tmab 療法であるが<sup>1)</sup>, 本例は, 高齢者であり Ccr が低値 (約50ml/min) であったことから, Cisplatin を含む治療は困難と判断した。そこで, 当科で pilot study として行っている Docetaxel (DTX)+S-1+Trastuzumab (DS-T) 療法 (図4) を選択した。1 コース開始時には HER2染色検査結果が出ていなかったため DTX+S-1 (DS) 療法で開始し, Trastuzumab は16日遅れで投与した。しかし, 1 コース終了時点での効果判定の腹部 CT 検査で肝転移巣の増大を認め, 腫瘍マーカーも増悪傾向を示して DS 療法は効果に乏しいと考えられた。また, DTX や S-1 によると思われる口内炎症状 (grade3) が増悪し, 2 コース目には眼囲・口囲に浸出液を伴うびらん・手掌・手背に浸出液を伴う暗紅斑を呈するようになった (grade3)。手背の病変部の病理組織からは薬疹が強く疑われた。そのほか grade4 の WBC 減少を認めたため, 以後 DTX および S-1 は中止とした。後に施行した薬剤リンパ球刺激試験では S-1 が陽性であり, S-1 による薬疹であったと考えられた。その後は Trastuzumab 単剤による治療を継続したが, 上昇した CEA は著しい改善を認めた (図5)。Trastuzumab 単剤2 コース終了後の治療効果判定目的に行った内視鏡検査 (図6) では潰瘍病変の著明な縮小を認め, 腹部造影 CT 検査 (図7) では, いったん増大した肝転移巣は著明な縮小を認め, RECIST 分類で PR を認めた。治療開始後から11ヵ月後も外来で Trastuzumab 単剤療法を継続し, PR を維持している。

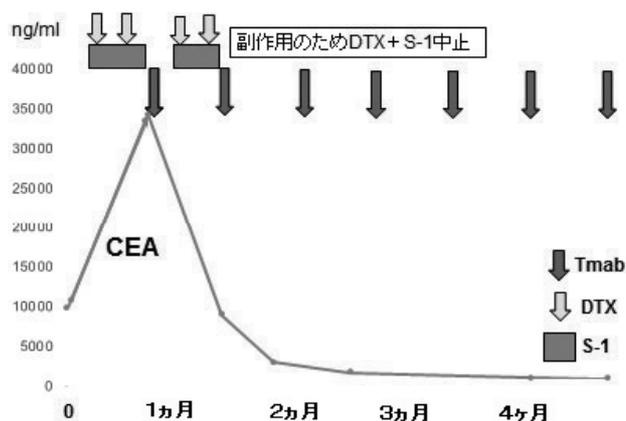


図5 臨床経過

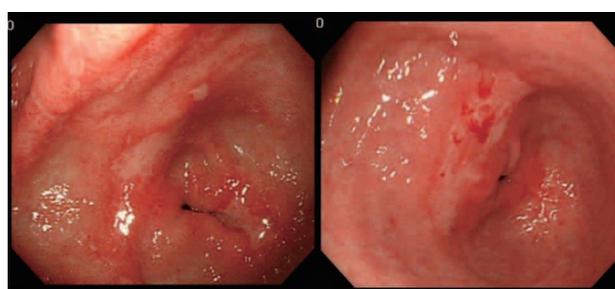


図6 上部消化管内視鏡検査 (左: Tmab2コース終了後 右: Tmab3コース終了後)



図7 腹部造影 CT 検査 (Tmab8コース終了後)

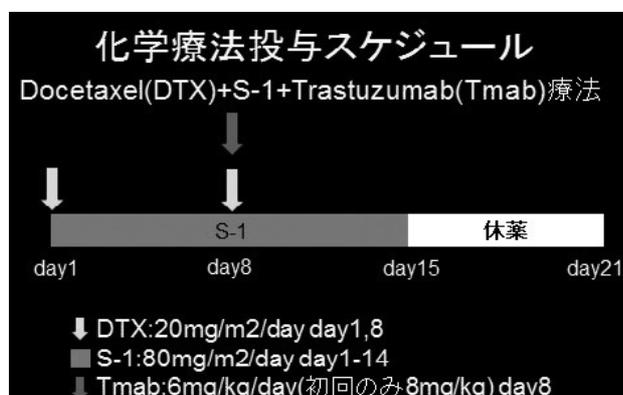


図4 DS-T 療法スケジュール

## 考 察

HER2は HER2/neu または185kDa の膜貫通型チロシンキナーゼ受容体で, 上皮増殖因子受容体 (EGFR) ファミリーに属し細胞の増殖や分化, アポトーシスなどにかかわる<sup>2,3)</sup>。HER2は乳癌をはじめ胃癌, 卵巣癌, 非小細

胞癌などさまざまな癌組織で過剰発現が認められ、分子標的治療のターゲットとして注目されている。胃癌組織は約20%にHER2蛋白過剰発現がみられ<sup>4)</sup>、分子標的薬Trastuzumabの胃癌への効果が期待されている。HER2陽性進行胃癌を対象とした5-FU/Capecitabine+Cisplatinによる対照群とTrastuzumabを併用する併用群を比較するランダム化比較試験(ToGA試験)の結果が報告され、全生存期間(overall survival:OS)における併用群の優越性が証明された。Primary endpointであるOSの比較では平均生存期間が対象群11.1ヵ月、併用群13.8ヵ月、ハザード比0.74(95%CI:0.60~0.91)、 $p=0.0046$ と有意にTrastuzumabによる有意な生存期間の延長が証明された<sup>5)</sup>。HER2陽性の切除不能進行胃癌に対する初回治療としてTrastuzumabを含む化学療法が新たな標準治療として位置づけられている。

本症例では、肝転移による肝障害を認めており早急な化学療法の導入が必要と考えられた。一次治療として標準治療であるSP療法の実施を考慮したが、高齢、腹水貯留、Ccrの低下などから、Cisplatinを含む治療は困難と判断した。そこでガイドラインにおいて推奨度2であるDS療法を一次治療のレジメとして選択した。S-1の使用に当たっては、腎障害に注意する必要があるが、適切な減量をすることで使用には問題がないと判断した。その後、HER2の結果からTrastuzumabを追加して、当科でpilot studyとして行っているDS-T療法によって治療を施行した。しかし、DS療法による薬疹の出現および治療効果が乏しかったことから、Trastuzumab単剤による治療を継続した。この時点で二次治療への移行も考慮したが、抗癌剤の有害事象による全身状態の悪化および新規抗癌剤の使用による新たな副作用の出現を考慮し、少数ではあるが有効例の報告もみられるTrastuzumab単剤による治療を選択した。

進行胃癌に対してTrastuzumab単剤で治療効果を認

めた症例をPubMedで検索したところChoi<sup>6)</sup>らが報告した1例のみであった(表1)。ChoiらはTrastuzumab単剤のみでPRを維持している。類似の報告として、Inui<sup>7)</sup>らはTrastuzumabだけでなく陽子線療法や放射線治療を併用した治療を行いPRが得られたと報告している。

ToGA試験のsubset analysisでは、IHC2+/FISH陽性あるいはIHC3+の症例( $n=446$ )で、平均生存期間が11.8ヵ月対16.0ヵ月、 $HR=0.65$ (95%CI:0.51~0.83)とHER2が強陽性であるほどTrastuzumabの効果はより顕著であった<sup>4)</sup>。自験例を含めた2症例でもHER2が強陽性であったため、より高い効果が得られたものと考えられた。他の要因には男性である点といった共通点が上げられるが、年齢、組織型、転移巣などはさまざまであり、今後症例数を蓄積したうえでの検討が必要と考えられる。Trastuzumabは有害事象として心毒性、infusion reactionが知られているが、有害事象が比較的軽微な分子標的治療薬であり、QOLを維持できる治療薬である。本症例においても長期間にわたるTrastuzumab投与で有害事象は認めていない。Trastuzumab単剤投与は高齢者や基礎疾患を有するHER2陽性進行胃癌に対して侵襲の少ない、かつ有効な治療選択肢の一つになりうると考えられた。

## 文 献

- 1) 日本胃癌学会編:胃癌治療ガイドライン第4版. 金原出版株式会社,東京,2014
- 2) 布施望:胃癌におけるHER2発現と予後とのかかわり. 癌との化学療法,38(7):1073-1078,2011
- 3) 野口英美,小室泰司:HER2陽性胃癌に対するtrastuzumabの有効性. 血液内科,64(3):311-316,2012
- 4) Yano, T., Doi, T., Ohtsu, A., Boku, N., *et al.*: Com-

表1 進行胃癌に対するTrastuzumab単剤での報告例

	報告者	年齢	性別	転移巣	組織	HER2 score	効果	治療期間
1	Choi et al	47	M	骨	sig	3+	PR	5ヵ月
2	自験例	78	M	肝	tub1-2	3+	PR	11ヵ月

- parison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncol. Rep.*, 15 : 65-71, 2006
- 5) Bang, Y. J., Van, Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., *et al.* : Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*, 376 : 687-697, 2010
- 6) Choi, J. H., Han, H. S., Lee, H. C., Kim, J. T., *et al.* : Positive response to Trastuzumab in a case of HER2 overexpressing metastatic gastric cancer that presented as severe thrombocytopenia. *Onkologie*, 34 : 621-4, 2011
- 7) Inui, T., Asakawa, A., Morita, Y., Mizuno, S., *et al.* : HER2 over expression and targeted treatment by trastuzumab in a very old patient with gastric cancer. *J. Intern Med.*, 260 : 484-487, 2006

## *A case of a positive response to trastuzumab in a patient with HER2-overexpressing metastatic gastric cancer*

*Masahiro Miyauchi<sup>1)</sup>, Satoshi Teramae<sup>2)</sup>, Hiroshi Miyamoto<sup>2)</sup>, Kanako Otsuka<sup>2)</sup>, Jinsei Miyoshi<sup>2)</sup>, Miwako Kagawa<sup>2)</sup>, Azusa Takaba<sup>2)</sup>, Tatsuya Taniguchi<sup>2)</sup>, Takahiro Goji<sup>2)</sup>, Shinji Kitamura<sup>2)</sup>, Tohshi Takaoka<sup>2)</sup>, Miyako Niki<sup>2)</sup>, Momoko Sato<sup>2)</sup>, Naoki Muguruma<sup>2)</sup>, Toshiya Okahisa<sup>2)</sup>, Issei Imoto<sup>3)</sup>, Yasuhiko Sawa<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, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Human Genetics and Public Health, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

<sup>4)</sup>*Sawa Clinic, Tokushima, Japan*

### **SUMMARY**

Trastuzumab, a humanized monoclonal antibody directed against human epidermal growth factor receptor2 (HER2), has been shown to be active against metastatic gastric cancer that overexpress HER2. A 78-year-old man presented with an edema in the lower legs. He was diagnosed as having advanced gastric cancers with multiple liver metastases in our hospital. Immunohistochemistry of the tumor cells revealed HER2 overexpression with an intensity of 3+. The patient was treated with DS-T chemotherapy (Docetaxel+S-1+Trastuzumab) because of the presence of renal dysfunction. Due to the adverse effect appeared with his skin, DS-T chemotherapy has been canceled and trastuzumab chemotherapy was continued. After 11 months of trastuzumab monotherapy, metastatic liver tumors were diminished. There is very few report of a positive response to trastuzumab in a patient with HER2-overexpressing metastatic gastric cancer.

Key words : Trastuzumab, HER2, gastric cancer, docetaxel, S-1

## 学会記事

### 第33回徳島医学会賞及び第12回若手奨励賞受賞者紹介

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

第33回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定し、第12回若手奨励賞は次の2名の方々に決定いたしました。受賞者の方々には第250回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は本号に掲載しております。

#### 徳島医学会賞 （大学関係者）



氏名：春名真里江  
生年月日：平成2年11月22日  
出身大学：徳島大学医学部栄養学科  
所属：徳島大学HBS研究部生体栄養学分野

研究内容：UCP3とHax-1の相互作用によるミトコンドリアのカルシウム濃度の調節  
受賞にあたり：

この度は徳島医学会第33回徳島医学会賞に選考頂き、誠にありがとうございます。選考して頂きました先生方、並びに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

ミトコンドリアにおいてカルシウム濃度の調節は非常に重要であり、高濃度のミトコンドリアカルシウム濃度はさまざまな機能障害を引き起こします。特に、筋肉におきましてはミトコンドリアのカルシウムが過剰になる

ことでアポトーシスが引き起こされ、筋萎縮につながると考えられています。

近年、筋特異的に発現するミトコンドリア膜蛋白質Uncoupling protein 3 (UCP3) がミトコンドリアへのカルシウムイオン取込みに関与していることが報告されました。しかし、UCP3によるカルシウムイオン取込みの調節メカニズムは、ほとんど明らかにされていません。本研究では、UCP3と結合する蛋白質を中心に、ミトコンドリア内カルシウム取込み制御機構について検討しました。

まず、UCP3と結合する蛋白質として抗アポトーシス蛋白質HS-1 associated protein X-1 (Hax-1) を同定しました。さらに、この結合はミトコンドリア内膜付近で、カルシウム濃度依存的に起こっていました。実際に培養筋細胞においてミトコンドリアへのカルシウムイオン取込みを検討したところ、UCP3によってミトコンドリアへのカルシウムイオン取込みが増加し、その取込みはHax-1との相互作用により制御されることが示唆されました。

さらに、老齢マウスの骨格筋を用いた実験結果から、UCP3とHax-1の相互作用が障害されることによってカルシウム取込み異常が引き起こされることが示唆されました。

今回明らかとなったUCP3とHax-1の相互作用によるミトコンドリアへのカルシウム取込みの制御機能は、ミトコンドリア機能異常に対する治療法への新規アプローチになり得ると考えています。

最後になりましたが、このような貴重な機会を与えてくださり、御指導を賜りました二川先生をはじめ諸先生方ならびに同講座の皆様へ心より感謝申し上げます。

#### （医師会関係者）



氏名：坂東智子  
生年月日：昭和29年8月17日  
出身大学：徳島大学  
所属：徳島市医師会女性医師プロジェクト委員会

研究内容：徳島市医師会の女性医師支援事業  
受賞にあたり：

この度は第33回徳島医学会賞に選考していただき誠にありがとうございます。選考委員の先生方ならびに関

係各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

平成12年に医師国家試験合格者のうち女性の割合が30%を超えましたが、それ以降も30~34%と続いております。よって30歳代までの女性医師数は増加しており、徳島県においても同様な状況です。しかし、医師の勤務環境は改善にむけてさまざまな取り組みがなされていますが、まだ長時間勤務や過重労働が解決されたとは言えない状況で頑張っている先生方が多くおられます。出産・育児を経験する女性医師は、時間的制約のある中でキャリア形成を目指して仕事を続けるためにさまざまな情報を必要とします。特に育児等は各地域で支援状況が異なるため悩まれた方もいました。このため、徳島市医師会では情報提供のためのホームページ「Net Joy」を開設し、公的機関以外の情報も掲載しております。研修関連病院の勤務環境に関する情報も掲載しておりますので、ぜひ活用していただきたいと思っております。

また、後期研修医以降の生涯教育として講演会等は充実しておりますが、実習式の研修を受ける機会は徳島では少ないため、平成23年より徳島大学病院超音波センター及び医療教育開発センターにご協力いただき超音波セミナーを開催しております。ハンズオンによる基本手技は参加者に好評でした。今後は要望のある内視鏡など他のセミナーも開催していく予定です。このような研修内容の充実が、女性医師だけでなく地域医療を担う医師の生涯教育の一助となり徳島の医療向上に繋がることを心より願っております。

最後になりましたが、セミナー開催にあたり、ご指導いただきました徳島大学病院山田博胤先生、徳島大学赤池雅史先生、岩田貴先生には心より御礼申し上げます。

#### 若手奨励賞



氏名：いのこみき  
生年月日：昭和54年1月20日  
出身大学：徳島大学医学部医学科  
所属：徳島大学病院卒後臨床研修センター初期研修医

研究内容：徳島大学病院脳卒中センターでの内頸動脈急性閉塞に対する治療戦略

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第12回若手奨励賞に選考いただき、誠にありがとうございます。選考して下さいました先生

方、並びに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

皆様もよくご存じのとおり、医療技術の向上や啓蒙活動による早期発見例の増加などに伴い、脳卒中は救命できうる疾患となってきました。しかし、内頸動脈急性閉塞は依然として非常に予後が悪く、救命できたとしても重篤な後遺症が残る場合が大多数を占めます。近年、平均寿命と健康寿命の差を縮小することが重要視されていますが、脳卒中は差が拡大する疾患の代表例だということを、今回の研修で身をもって実感しました。意識が戻らなかったり、片麻痺が残存したりと、命が助かっても発症前とは全く異なる生活を余儀なくされる症例が多くなか、本文中で提示した劇的に神経症状が改善した一例を入院時から退院時まで担当し、血管内治療によって失語や片麻痺などの神経症状がみるみるうちに消失していくのを間近で見られたことは、この上なく嬉しく、貴重な体験として強烈に印象に残りました。

今回の研究では、症例数が少なかったこと、血管内治療のデバイスにばらつきがあったことなどにより、“血管内治療は内頸動脈急性閉塞の予後を改善する”と結論できるまでには至りませんでした。今後さらに症例を積み重ね、群分けの基準や治療成績の評価方法を再構築するなどして検討を続けられれば、どのような結果が得られるのかとても楽しみです。

最後になりましたが、このような貴重な発表の機会を与えて下さり、ご指導を賜りました徳島大学病院脳神経外科の永廣信治先生、桑山一行先生、西京子先生、卒後臨床研修センターの先生方に心より深く御礼申し上げます。



氏名：おくだゆうき  
生年月日：1988年5月2日  
出身大学：徳島大学医学部医学科  
所属：徳島大学病院卒後臨床研修センター

研究内容：高校生アスリート腰椎椎間板ヘルニアに対しての経皮的内視鏡下椎間板ヘルニア摘出術（PED, percutaneous endoscopic lumbar discectomy）の短期成績

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第12回若手奨励賞に選考頂き、誠にありがとうございます。選考して下さいました先生

方，並びに関係者各位には深く感謝申し上げます。

わが国では腰痛の有訴者率は非常に高く，その原因の一つとして腰椎椎間板ヘルニアがあります。腰椎椎間板ヘルニアの有病率は人口の約1%で，好発年齢は20歳から40歳代といわれています。しかしながら高校生などの若年層においても，スポーツなどの活動性が高い場合は腰椎椎間板ヘルニアを生じることがあります。15歳～18歳時は身体的に成熟期であり，手術に際してできるだけ背筋群などに対して低侵襲であることが望まれます。また，学業への影響や心理面からも早期に学校生活に復帰できることが重要です。

経皮的内視鏡下椎間板ヘルニア摘出術（PED, percutaneous endoscopic lumbar discectomy）は，2002年にアメリカで初めて施行されて以降，わが国にも導入された手術方法です。PEDの特徴としてまず，局所麻酔下で施行できるということが挙げられます。また，従来の

内視鏡手術であれば，皮膚切開は約2 cm必要でしたが，PEDでは約8 mmの切開で手術が行えます。小切開に加えて，筋肉・骨の切除をほとんど必要とせず，非常に低侵襲であり，早期の社会復帰が可能となっています。

今回の5症例はいずれも，手術後にそれぞれのスポーツに復帰することができました。PEDはアスリートに限らず早期の社会復帰を望む患者様にはとても有用な手術法と考えられます。高校生アスリートに対するPEDの報告はまだそれ程多くありません。今後は，症例数の増加とともに，再発率やスポーツ復帰までの期間，問題点などを検討していく方針です。

最後になりましたが，このような貴重な機会を与えてくださり，御指導を賜りました西良浩一先生，東野恒作先生，徳島大学整形外科の先生方，卒後臨床研修センターの先生方に心より感謝申し上げます。

## 学会記事

第249回徳島医学会学術集会（平成26年度夏期）

平成26年7月27日（日）：於 大塚講堂

### 教授就任記念講演 1

「核・放射化学」ってなに？

－原子核から分析化学，環境放射能，放射線防護・計測評価，医科学への応用，そして原子力災害復興支援まで－

阪間 稔（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部放射線基礎科学分野）

「核・放射化学」という研究分野をご承知でしょうか？放射線に関連しない分野であれば、おそらく今まで聞いたことのないでしょう。仮に、医学・生理学系に置かれて放射線に関連する分野に所属していたとしても、初学年で修得する専門基礎系科目で聞き覚えがあるか無いかのレベルではないでしょうか？演者である私の研究専門分野は、まさに「核・放射化学」である。本講演の機会はたいへん有意義であり、演者である核・放射化学研究者が行ってきた研究活動を紹介すると同時に、この専門分野に関してより多くの医学・生理学系（基礎系及び臨床系）の諸先生達が身近に捉えてもらうことが重要であると考えます。そして、いつかこの分野の得意とすることが諸先生達の研究活動で必要となった時に、本講演で核・放射化学研究者が本学医学部に在籍していることを覚えていたらまさに本望である。

この要旨では、核・放射化学について簡潔に紹介する。そもそもこの名称は、放射化学と核化学とに二つの呼び名に分類され、広範な意味を持つ前者が後者を包括している。私が所属する日本放射化学会の放射化学用語辞典から「放射化学」の語句を引くと、“放射性核種を対象とする化学。元素や化合物を対象とする化学の枠を核種にまで広げ、核現象や放射線の化学効果までも含めて研究する物理学と化学の境界に位置する学問分野”，と記載されている。また、「核化学」とは、原子核物理学と一般的によく対比され、物理学的手法だけでなく化学的手法を用いた研究アプローチにより、物質の基本構成要素である原子核の核特性や新核種合成、核反

応構造などを解明する学問分野である。最近では、私も現在研究に実際に携わっているが、超重元素の周期性に関する化学的特性を解明する純粋な基礎科学分野まで発展している。例えば、「最も重い元素は周期表上のどの位置に存在しうるのか？」，などが挙げられる。ここで核化学は放射化学の一部であり、「放射化学」の歴史的な先駆者が、まさにノーベル賞を二回も受賞した世界的に最も著名な女性研究者であるマリー・キュリー博士である。彼女の輝かしい偉業は1911年のノーベル化学賞であり、ウラン鉱石（ピッチブレンド）中のラジウム（ ${}_{88}\text{Ra}$ ）とポロニウム（ ${}_{84}\text{Po}$ ）新元素を放射化学的手法によって発見したことである。まさにこの瞬間から放射化学という研究分野が確立され、先の2011年にちょうど100年を迎え、その栄誉を称え、世界化学年が各国で開催された。（奇しくも、わが国では2011年3月、原子力災害に伴う自然環境の大規模な放射能汚染に見舞われ、マリー・キュリー博士による人類未来への警笛を鳴らしているような、なにか因果関係を感じずにはいられない。）



[M. Curie, Ph.D.]

### 周期表 Periodic Table

H																	He								
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne								
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar								
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr								
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe								
Cs	Ba	${}_{57-71}$	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn								
Fr	Ra	${}_{80-103}$	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	${}_{113}$	Fl		Lv	超重元素									
											114							116							
											アクチノイド														
											Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr
											95							超ウラン元素							
											ランタノイド														
											La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu

核・放射化学者が研究対象とする物質（元素）は、周期表上の全ての元素（上図の周期表より115個の元素。太枠内元素ないし核種群が、私の主な研究対象である。）であり、また全ての核種も研究対象としており、その核種は核図表（既知の核種で、約3,000核種数）という、周期表よりもかなり認知度の低い一覧表に配置されている。（核図表について、本講演を機会に知ってもらいたいと考えている。）これまでの研究活動では、この核・

放射化学的な手法を基盤として自らの独自性を駆使し、さまざまな特徴のある実験装置や分析手法（オンライン自動固相抽出分離装置を組み込んだ ICP-DRC-MS による  $^{90}\text{Sr}$  と  $\text{Pu}$  の分析の適用、ほか）の開発し、原子核はもとより分析化学、環境放射能、放射線防護・放射線計測評価（粒子・重イオン輸送計算コード PHITS の医療分野への適用と、その原子力 NEA/JAEA コードセンター利用の本学連絡員など）、医用放射線機器開発（ヨウ素 I-125 シード品質管理システムの開発など）の、医療用 RI 核種の合成など、広範な学際領域まで及んでいる。さらに加えて、最近では地域社会貢献の一環として、原子力災害に伴う復興支援活動（環境中の放射能汚染調査から一般市民や小中学生・幼児保育園児、その教員や先生達を対象とした放射線教育学習会）を行っている。

## 教授就任記念講演 2

### ヒトの健康保持における腸内菌の役割

片岡 佳子（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部微生物・遺伝子解析学分野）

ヒトの腸管内には、生後すぐに母親や環境に由来するさまざまな微生物が住み着き始め、大人と同じ食生活をするようになると、ヒト細胞の総数を超える多種多様な細菌が常在菌叢を形成する。どのような微生物にどの程度暴露されるのか、それに対してヒト側はどのように応答するのか、ここに遺伝的要素や食物を含めた生活環境要素、抗菌薬治療、ストレス等がさらに関与して個人ごとに固有の腸内菌叢が形成される。これらの菌叢を構成する菌の多くは培養困難な菌種だが、近年の解析技術の進歩により、腸内菌叢を構成している菌種の解析が容易になり、菌叢の相違や腸内菌の持つ機能がヒトの健康や疾患感受性に深く関わっていることが次第に明らかになってきている。現在では、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、アレルギー疾患の他にも、肝臓がん、糖尿病、神経関連疾患などで腸内菌の影響が明らかになりつつある。

私はこれまで動物モデルで、食物繊維を豊富に含む発酵食品が腸内に常在している乳酸桿菌を増加させることやデキストラン硫酸ナトリウムにより誘導される大腸炎が抑制されることを明らかにしてきた。動物モデルで有用と考えられた食品成分については、潰瘍性大腸炎患者を対象として、再燃の防止や寛解の維持における有用性

を評価する臨床研究（他施設との共同）を行い、患者の便検体を用いて Terminal-RFLP 法および菌種特異的 real time PCR 法により試験食摂取前後の腸内菌叢を解析した。さらに健康人の腸内菌叢との比較を行い、健康人では優勢な常在菌である偏性嫌気性菌 *Bacteroides* 属や *Clostridium* 属が潰瘍性大腸炎患者では少ないことを明らかにした。これらの菌属は、免疫を制御するサイトカイン Interleukine-10 (IL-10) の産生に関わる T 細胞の出現を誘導することが最近報告されている。食物や腸内常在菌など外来抗原の多い腸管において、過剰な免疫応答を調整する IL-10 のようなサイトカインは腸内環境の恒常性を維持する上で大変重要である。腸管には外来性の異物の侵入を防ぐバリア機能があり、その維持・強化にも腸内菌が関与している。ヒトの健康保持における腸内菌の役割についての最新の知見を紹介し、今後の研究の展望について述べる。

### 公開シンポジウム

#### 子供のきこえと言葉の発達

座長 武田 憲昭（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部耳鼻咽喉科学分野）

#### 1. きこえと言葉の獲得：難聴の早期診断と早期療育の必要性

千田いづみ（徳島大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科医師）

言語の獲得には臨界期があり、難聴が早期に診断されずに療育が遅れると、言語の発達をはじめ、認知や社会性などさまざまな面での発達が遅れる。そのため難聴の早期診断と早期療育が重要である。

両側中等度以上の難聴児は出生1000人に対し、1人の頻度で出生する。早期療育を行うことで言語の発達が得られることから、米国では全出生児に聴覚スクリーニングが行われているが、日本では全出生児を対象とした聴覚スクリーニングは行われておらず、その実施率は自治体により異なる。

徳島県の新生児聴覚スクリーニングは公的補助はなく、各産科医療機関で個別に行われているため、数年前には徳島県の新生児聴覚スクリーニングの実施率は約半数程度であった。しかし現在は、80%以上の産科医療機関で新生児聴覚スクリーニングが行われ、さらに最近では分

娩取り扱い数が多い総合病院の産科8施設全てで施行されるようになったため、徳島県の新生児聴覚スクリーニングの実施率は大幅に向上している。

生後6ヵ月から母語の言語獲得が開始することから、その前に両側難聴を診断するためには新生児聴覚スクリーニングでrefer(要精査)になった児が確実に精査機関に受診する必要がある。徳島県の過去の調査では、新生児聴覚スクリーニングでreferと判定されたにも関わらず、その半数の児しか精査機関に受診していなかった。対策として、徳島県では新生児聴覚検査の手引きを作成し、referと判定された児が精査機関に受診する必要性を産科から保護者へ確実に周知するように勧めている。精査機関に受診していない児は、保健師が訪問して保護者に受診を勧めるシステムを構築した。

一方、新生児聴覚スクリーニングをpassした後に、遅発性に難聴が発症すると、難聴の診断や療育開始が遅れるため注意が必要である。遅発性難聴の原因として、進行性難聴を示す先天性サイトメガロウイルス感染症、前庭水管拡大症、後発性難聴である髄膜炎後難聴、突発性難聴、薬剤性難聴などがある。対策として難聴の進行をきたす遺伝子変異や先天性サイトメガロウイルス感染症の検索により、聴力悪化の予測ができる可能性がある。今後、当院でも遺伝子検査や先天性サイトメガロウイルス感染症検査の導入を予定している。

新生児聴覚スクリーニング未受検の児では、1歳6ヵ月児健診での聴覚スクリーニングが非常に重要である。1歳6ヵ月児健診での聴覚スクリーニングは制度化されていないが、徳島県では保護者に聴こえの自己検査の用紙を配布し、ささやき声による聴覚スクリーニングを勧めている。しかし、1歳6ヵ月児健診の聴覚スクリーニングは保護者が実施するため、正しく実施できている保護者は約2割に過ぎず、偽陰性が多いことが問題である。徳島県の一部ですでに実施しているように、1歳6ヵ月児健診の聴覚スクリーニングで言語聴覚士による聴力検査の実施が望まれる。

## 2. 徳島大学病院小児難聴外来と徳島県の難聴児を支える連携

島田 亜紀(徳島大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科医師)

徳島県では難聴と診断された小児は県内で唯一の小児難聴外来を行っている徳島大学病院耳鼻咽喉科に集約し

て診察を行っている。そして、徳島大学小児難聴外来は県内唯一の難聴児教育施設である徳島県立徳島聴覚支援学校と連携して、難聴児の健やかな成長のために早期診断や早期療育のみならず、その後の就労を見据えた長期の支援を念頭に難聴児の診療を行っている。

適切な補聴器装用にも関わらず、重度の難聴があり聴覚による言語獲得が困難で、人工内耳による聴力の獲得を家族や本人が希望される児には徳島大学病院にて人工内耳手術を行っている。当院では小児の人工内耳手術を行う場合には必ず事前に人工内耳検討会を開催し、手術を行う難聴児の関係者が情報の共有を行って手術と術後のハビリテーションに臨んでいる。検討会には執刀医、徳島大学病院小児難聴外来担当医師、人工内耳の音の調整を担当する言語聴覚士、児の言語訓練を行っている言語聴覚士、聴覚支援学校の校医や担当教員が集まり、難聴児の診断や検査結果、難聴児のおかれている現状とその問題点などの情報を共有した上で、手術の時期や手術側の耳を決定し、術後に人工内耳の調整を行う為の検査の条件付けができるようになってきているかの確認を行い、またその後のハビリテーションが良好に進むよう家族の支援体制の調整ができるように各担当者の役割分担を確認している。このような、人工内耳検討会を開催するようになって約10年が経過したが、人工内耳手術への家族や療育機関の準備態勢ができないまま手術を行い、術後に人工内耳の活用ができていない児は現在のところ見られていない。そして手術後も徳島大学病院での定期的なフォローアップと聴覚支援学校の長期にわたる支援は継続して行う。これらは県外で人工内耳手術を行い転入してきた児や聴覚支援学校から普通学校に進学した人工内耳装用児に関しても同様である。こういった取り組みは人工内耳装用児のみならず補聴器装用児や軽度・中等度難聴児、一側性難聴児に対しても同じで、定期的なフォローアップによる聴覚管理を行い、継続して補聴器を活用するように児に働きかけたり、学校や難聴児の担任教師をはじめ教育委員会などへの働きかけを行って教室でのFM補聴システムの有効活用などの聴覚保障を行って、学習環境を充実させるような取り組みを行っている。

## 3. 徳島聴覚支援学校幼稚部における聴覚学習の取り組み

樋口 恵子(徳島県立徳島聴覚支援学校指導教諭(言語聴覚士))

### 1. 本校の教育

徳島県立徳島聴覚支援学校（旧徳島県立聾学校）は県下唯一の聴覚障害児に対する教育機関であり、幼稚部、小学部、中学部、高等部までの一貫した教育を行っている。最近では新生児聴覚スクリーニング検査などを契機に早期に難聴が発見される児が増えている。生後数カ月の児から乳幼児教育相談という形で難聴児の早期教育を行っている。徳島大学病院耳鼻咽喉科小児難聴外来などの耳鼻咽喉科より難聴児の紹介をうけ、補聴器装用による聴覚学習を目的に保護者ととも難聴児が来校すると、ほぼ全例で一週間以内と早期に補聴器装用を開始している。本県での難聴診断から補聴開始までの迅速さは他県に類を見ず、医療と教育などが「徳島県の難聴児を支える連携」を密接に行っていることにより成り立っている。

### 2. 補聴と言語習得

難聴児の健全な音声言語習得には聴力が不可欠であり、早期の難聴の発見と早期の聴覚補償が重要である。乳児教育相談では言語習得に向けて、補聴器をどのように装用し、音への気づきを増やしていくかという親の教育の場であり、難聴児を育てるという不安を抱えた親の相談の場でもある。早期から適切な補聴を行い、わずかに聞こえる聴覚情報に意味づけをしていくことで、児は言葉の存在を知り、コミュニケーションができるようになり、親子の愛着が育まれる。良好な親子関係の元で、家庭生活の中で繰り返される日常のできごとについて、家族が丁寧な言葉がけを繰り返し行っていくことが不可欠である。さらに言葉がけの際に、身振りやサイン等の視覚刺激を併用することで、音声の意味づけが強化されていくため、手話や絵カードなども積極的に取り入れて教育を行っている。

### 3. 幼稚部教育と聴覚学習

幼稚部の教育は、幼稚園教育要領（文部科学省）に基づいており、加えて本校のような聴覚支援学校に特有の教育活動として、「毎朝の補聴器や人工内耳での聴取状態の把握」や「下校前に行われるその日の活動の言語化」、専門の教員により個別に行われる「聴覚学習」と「発音指導」などが挙げられる。

「聴覚学習」は、聞き取りを育てる時間であり、日常にある素材を用いて、児が音と向き合って音を聴きとろうとする態度を指導している。訓練的にならないように遊びの要素を取り入れ「耳だけを使わせる」のではなく「うまく耳が使えるようになる方策」を、児一人一人の発達段階や聴覚活用状況に合わせて行っている。

### 4. 言葉の発達と遅れ

宇高 二良（宇高耳鼻咽喉科医院、徳島県立徳島聴覚支援学校校医）

「言葉」という単語は「話し言葉 speech」と「言語 language」の2つの意味合いで用いられている。この言語 language とは意思伝達と思考のための共通の符号体系と定義されるものでヒトのみに与えられた能力である。日本人であれば日本語という符号を用いて、同じ符号を解釈する能力を備えた他人に能率良く情報を伝達することができる。また、意識された事象が消滅した後も、それに関する情報を保存して、必要に応じて再現することができる。このように意思伝達に用いられることを外言語という。一方では、意思伝達の背景として、さまざまな事象を言語という符号で記号化することで、高度な抽象的思考が可能となっている。この思考のための言語を内言語という。言語の遅れとは、外言語が育たず十分のコミュニケーションがとれないとともに、内言語が活用できないために十分な抽象的思考ができないことを意味している。

言語の遅れをきたす疾患には、聴覚障害の他に精神発達遅滞などの知的機能の障害、自閉症スペクトラムなどの対人関係の障害によるもの、そして学習障害や特異的言語発達遅滞などと呼ばれる脳機能の特定の障害によって起こるものなどがある。このように言語の遅れの大半は医学的器質の問題が原因として起こってくるものであるが、最近では言語環境の劣悪さが誘因と思われる遅れも見られるようになってきている。

人間の脳機能は生涯を通じて発達するといわれているが、言語の習得には臨界期があり、それを過ぎると言語学習はきわめて困難になる。従来より言語習得の臨界期は12歳頃と考えられてきたが、実際には脳の発達が活発な5歳頃までに言語の基本を習得する必要がある。聴覚障害や知的障害、自閉症スペクトラムなど言語の遅れをきたすほとんどの疾患は少しでも早期に発見し早期に対応することが言語の発達にとって重要である。医学的に対応できるものはまず対応し、その後個々の子供に見合った療育や教育を地道に続けてゆくことで、コミュニケーション手段としての外言語ばかりでなく、思考過程としての内言語を育ててゆかなければならない。

近年問題となっている虐待やネグレクトなどは言語の遅れをきたす大きな環境要因であるが、そのほかにもビデオ・テレビゲームなどの一方向メディアの氾濫、夜型

生活など昨今の子供を取り巻く環境は言語の発達に好ましくない影響を及ぼしている。さらには、少子化や核家族化によって、子供の育て方がわからない、子供の成長や言葉が遅れていても気づかない、たとえ気づいたとしても相談する相手がなくどう対処して良いかわからないという保護者が増えてきている。われわれは乳幼児健診などあらゆる機会を捉えて、このような親子に手をさしのべてゆく責務がある。

## 5. 徳島大学病院小児言語外来の取り組み

佐藤 公美（徳島大学病院小児言語外来言語聴覚士）

徳島大学病院小児言語外来は、耳鼻咽喉科の専門外来の一つとして、平成14年4月に開設した。小児難聴外来と連携し、小児耳鼻咽喉科担当の医師3名と共に、難聴児の聴力検査や言語発達検査を実施し、言語発達やコミュニケーションに関する相談を受けている。開設当初は、言語聴覚士1名でスタートしたが、今年度は言語聴覚士4名の体制となり、木曜の午後、予約制で外来を行っている。

平成25年度の小児言語外来の利用者は155名、延べ457名が受診した。155名のうち、初診は77名（50%）、再診は78名（50%）であった。

初診時の年齢は0歳～6歳までの乳幼児が54名（71%）と7割を占めるが、学童～青年の相談も3割あった。初診時の主訴は、聴力に関する内容が最も多く42名（55%）、次いで構音が22名（28%）、言語が13名（17%）であった。紹介元は、耳鼻咽喉科や小児科、形成外科など医療機関から紹介された児が58名（75%）、次いで乳幼児健康診査後の精査のため受診した児が12名（16%）、小学校や幼稚園・保育所などの公的機関から受診を勧められた児が6名（8%）であった。

小児言語外来を受診する主訴は難聴、言語発達遅滞、構音障害、吃音など、多岐にわたる。小児難聴外来で医師による聴覚の精査と診察を行った後、小児言語外来で言語発達検査を行い、言語訓練が必要と判断した場合は、当院や近隣の訓練機関で言語訓練を行っている。また、最近では徳島大学病院形成外科と連携し、口唇口蓋裂児の術前・術後の構音・言語評価、言語訓練を行っている。

小児言語外来を受診する児の4割は一側もしくは両側の難聴児であり、難聴の程度に合わせた聴覚補償や聴覚学習を行っている。就学時には地域の学校と連絡をとり、

FM補聴システムの導入や、地域の学校の教諭への指導を行うことも重要な言語聴覚士の役割である。小児難聴外来と連携し、定期的な聴覚管理や言語発達のフォロー、家族支援など長期的に難聴児を支援することが重要である。

## ポスターセッション

### 1. 症状別アセスメントシートを活用した、緊急度・重症度評価について

坂田 陽介, 町田 佳也, 小杉 孝志（阿南市消防本部）

福田 靖（徳島赤十字病院高度救命救急センター）

救急隊が緊急度・重症度を判断し適切な医療機関へ搬送することは重要である。しかし内因性疾患では明確な観察基準がなくその活動は各救急隊に委ねられている。今回われわれは一定基準の観察項目を設けた症状別アセスメントシート（以下シート）を作成し有効性を検証した。

【対象】A救急隊12隊【調査期間】平成26年2月から平成26年3月【データ収集、分析】シートにより緊急度・重症度判断を行い、適切な医療機関選定が可能であったか医療機関記載の検証票と照らし合わせ検証した。実施対象者にアンケートを行った。【結果】期間中シート使用回数は299件。観察結果より各項目いずれかに該当し重症であると判断した症例は128件（42.8%）、検証結果が中等症以上89件（69.5%）、その内救急隊判断により3次又は2次医療機関への搬送は57件（64%）であった。アンケートでは「観察の見落としが少なくなり隊員間で共通認識を持ち円滑な活動ができた。」等の回答があった。【考察】観察項目いずれかに該当した症例で中等症以上が多い傾向を認めた。判断項目に主観の入るものがあり、隊員の観察力・判断力の向上が必要不可欠である。一方、限られた時間内に重症度を判断するうえで参考になるなどの意見があり一定の効果があった。重症例では観察項目を確認する必要もなく、判断に迷う事案に活用することにより病態が把握でき、適切な医療機関の選定に繋がると考えられた。

### 2. 県南部と県西部の小病院・診療所間の連携

本田 壮一, 小原 聡彦, 橋本 崇代（美波町国民健

康保険由岐病院)  
 白川 光雄 (海陽町宍喰診療所)  
 林 秀樹 (医療法人芳越会ホウエツ病院)

【目的】われわれは、第241回本集会(2010年度夏期)にて、「脳卒中の医療連携—県南部医療の改善をめざして—」を発表した(第25回徳島医学会賞)。徳島県南部や西部の地域医療では、住民の高齢化、人口減少、医師のマンパワー不足など、共通する課題が多い。2次医療圏を超えての連携活動の可能性を考える。【結果】1)2010年1月、徳島県立中央病院の連携の講演会で、一緒に発表。2)県医師会の救急災害、男女共同参画、介護保険、地域医療支援の委員会で活動。3)海陽町(2回)・美馬市の災害訓練に、一緒に参加。4)徳島連携医療うずの会に参加。5)徳島臨床内科医会の会員で、全国大会(徳島、神戸)に参加。6)徳島大学医学部の医学生実習の受け入れ(選択制の実習。海部郡では、クリニカルクラークシップとしても)。【考察】患者さんの行き来は少ないが、来る南海トラフの地震・津波の際、沿岸部と山間部との連携の構築は有意義と考えられる。【結語】交通網が整備され、人口減の社会では、災害対策を考え、2次医療圏外との連携も重要である。【展望】林先生は、鎌村好孝先生(徳島県庁)とともに、第18回へき地・離島救急医療学会(2014年10月25日、徳島県立中央病院)を、白川先生は、第14回日本プライマリ・ケア連合学会四国ブロック支部/四国地域医療医学研究会/学術集会・合同集会(同11月15・16日、徳島市)を、開催される予定である。

### 3. 在宅医療におけるスマートデバイスを用いた地域医療連携の取り組み

小幡 史明 (那賀町国民健康保険木頭診療所)  
 幸田 朋也 (同 日野谷診療所)  
 濱田 邦美 (相生包括ケアセンター長)  
 鬼頭 秀樹 (那賀町立上那賀病院)  
 坂東 弘康 (徳島県立海部病院総合診療科)  
 田畑 良, 谷 憲治 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部総合診療医学分野)  
 影治 照喜 (徳島大学病院地域脳神経外科診療部)

#### 【背景】

社会の高齢化と終末期医療に対する関心に伴い、在宅医

療の必要性は高まっている。病院内では電子カルテ化など Information Technology (IT) 化は整備されつつあるが、在宅医療においてはほとんど皆無であり、患者情報へのアクセスは限定的で正確な情報を共有することすら困難な状況にある。

#### 【目的】

那賀町は徳島県の総面積の約17%を占めるが、医師数はわずか10名で在宅医療に取り組んでいる。このような状態を改善するために、那賀町内の医療機関、介護施設、包括ケアセンターが密に連携して可及的24時間対応可能な在宅医療システムを構築することを目的とした。

#### 【方法】

このシステムは徳島県が行っている平成26年度在宅医療ネットワーク構築支援事業の補助金による支援事業で、スマートデバイスとインターネットを用いて情報連携基盤を構築し、多施設・多職種間での情報共有を行うことができる。

#### 【考察】

多職種間での情報共有が可能になることで、在宅医療・在宅ケアにかかわる多職種チーム形成が容易になる。また、地域を大きな病院に見たてて患者に対応することで、高齢者が住み慣れた場所で療養でき、安心して自分らしく生活できる社会の実現が期待される。

### 4. 徳島大学病院における臨床研究推進のための体制整備の取り組み

片島 るみ, 佐藤 千穂, 富岡 麗子, 吉丸 倫子,  
 浦川 典子, 山上真樹子, 楊河 宏章 (徳島大学病院  
 臨床試験管理センター)  
 武田 憲昭 (同 臨床研究倫理審査委員会)  
 河野 文昭 (同 病院情報センター)

徳島大学病院臨床試験管理センターは、治験等事務局部門、CRC (clinical research coordinator) 部門、臨床研究推進部門の3部門で構成される。

3部門の中で、臨床研究推進部門は、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会(EC)申請に関する相談への対応、申請書のレビュー、臨床研究支援等を担当している。今回、平成25年6月に導入した倫理審査委員会電子申請・管理システム Tokushima Clinical Research Management System (ToCMS) と、平成24年4月から開始した研究倫理コンサルテーションを中心に、取り組みの現状に関

して報告する。

ToCMSは、IDとパスワード管理で、インターネット環境下であれば研究者が申請手続きと申請内容の閲覧が可能となる電子システムで、EC、当院病院情報センターとの連携で構築した。導入後平成26年3月の倫理審査委員会までに171件の新規申請を受け付けたが、特に大きな問題はなく稼働中である。さらに、変更申請、終了報告、年1回の継続状況調査についても、ToCMSを用いて行うことができるよう、現在改良中である。

研究倫理コンサルテーションは、従来からのEC申請についての問合せ対応に加えて、申請に関する事前相談、承認後の研究に関する相談等を、主に研究倫理の面から行っている。平成25年度には36件の相談があった。

今後、これらの業務に関する利用者へのフィードバック調査も検討しながら、臨床研究推進のための体制整備に引き続き取り組んでいきたい。

#### 5. 徳島県における地域がん登録について

美馬 佳久, 大和 好枝, 福井小百合, 遠藤 千晴, 勢井 雅子, 本田 浩仁 ((公財)とくしま未来健康づくり機構徳島県総合健診センター)

有澤 孝吉 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部予防医学分野)

徳島県総合健診センターは1993年より徳島県からの委託を受け徳島県地域がん登録を実施している。2007年からは国立がん研究センターの標準システムを採用するとともに、登録項目も見直されている。今回は2013年12月6日にがん登録の推進に関する法律が成立したことを受け、地域がん登録のシステムと徳島県のがん罹患の動向を紹介する。

徳島県におけるがん死亡者数は年間約2,500人であり、全国と同様、最も多い死亡原因である。がん登録による罹患数は1993年の2,823人から2010年は5,477人(上皮内がん含む)に増加している。登録項目には進行度、来院動機、診断、治療内容が含まれ、登録の精度はDCO率(罹患数における死亡小票のみが占める割合)などで判断される。

2010年のがん登録事業によって把握された罹患者5,477人のうち、男性は肺がん、女性は乳がんが最も多かった。年齢階級別罹患率、部位別罹患率、年齢調整した場合の地域別罹患率等を示す。また、DCO率は一時

期80%と非常に悪かったが、近年は改善傾向にあり、2010年のDCO率は24.8%であった。

来院動機別のがんの進行度は、「自覚症状・その他から」に比べ「健診・検診から」は限局性である割合が高かった。

がんの罹患および受療状況の把握はがん対策のために必須である。今後もがん登録の精度向上のため、多くの医療関係者の理解と協力をお願いする。

#### 6. 医療教育開発センターにおける中心静脈カテーテル(CV)留置術個別講習会の取組みについて

岩田 貴, 赤池 雅史, 長宗 雅美 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療教育開発センター)

【はじめに】CV留置術はさまざまな用途で使用される重要手技の一つであるが、合併症は軽微なものから死亡に至るものまでさまざまである。医療教育開発センターは研修医を対象に超音波ガイド下頸静脈挿入法の個別講習会を開催しており、今回2013年からのアンケートを検討し若干の知見を得たので報告する。

【対象・方法】2013年1月から2014年5月までにCV個別講習会はスキルス・ラボで、シミュレータに対して臨床で使用する超音波装置、器材を用いて原則月2回、32回開催した。講習会は最初に解剖、手技を理論を交えた講義とシミュレータ練習を行っている。のべ53名が受講し講習会終了後にアンケートを実施した。

【結果】アンケートを行った53名のうち、研修医1年目:37名, 2年目:6名, 3年目以上:10名で、受講回数1回:40名, 2回:13名であった。

卒後臨床研修センター:19名, 県立中央病院:14名, 市民病院:7名であった。

講習会に対する評価は100%が大変良かったと回答し、「今後の診療に役立つか?」は94%が全くそう思う, 6%がそう思う, 「インストラクターはどうか?」, 「この講習会を後輩に勧めるか?」には100%が大変良かった, まったくそう思うと回答した。改善点としては、鎖骨下静脈挿入法の講習の希望が見られた。

【結語】本学研修医はもちろんのこと、地域連携も含めて徳島県下の研修医、医療人に講習会を開催する予定である。

## 7. 運動指導における活動量計の有用性の検討

藤田 都慕, 祖地 香織, 三好 友美, 仲尾 和恵,  
河野 英里, 藤井 眞理 (社会医療法人川島会川島病  
院)

### 【背景】

心疾患患者では、適切な運動療法の継続により、心疾患の再発予防やQOLが改善されることが知られているが、自宅での運動療法や生活活動における活動量が適正か評価することは困難である。

### 【目的】

自宅での運動療法、生活活動の運動強度をオムロン社製3軸活動量計（以下活動量計）を用い評価し、活動量計が運動指導に有用か検討する。

### 【対象・方法】

外来患者11名（男女比6：5 虚血性心疾患9名、非虚血性心不全2名 平均年齢69歳）に活動量計を用い、以下を測定、評価する。

- ①院内で活動量計を装着し、運動処方に基づいた運動時の強度を測定する。運動処方、CPXの結果をもとに作成した。
- ②自宅で活動量計を装着し、運動療法および生活活動時の運動強度を測定する。
- ③運動療法・生活活動それぞれの運動強度が適正となるよう指導を行う。

### 【結果】

全例、自宅での運動療法の継続が可能であった。自宅で運動中の運動強度は、院内での運動強度に比較し19±18%強い傾向であり、指導後は2±13%の差に是正された。運動以外の生活活動の運動強度においては、3Mets以下（安静から低強度の運動）で占める割合が、生活活動時間（就寝時除く）の49±11%と生活活動では活動低値を示したが、指導後は16±23%に改善した。

### 【まとめ】

活動量計による運動強度の測定は、運動療法・生活活動の指導に有用で、指導後は運動強度が指導内容に近づくことが示された。

## 8. 徳島市医師会の女性医師支援事業

坂東 智子, 鶴尾 美穂, 宮内和瑞子, 宮 恵子,  
原田 和代, 角瀬 裕子, 豊崎 纏(徳島市医師会)  
赤池 雅史 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス

研究部医療教育学分野)

石本 寛子 (徳島県)  
坂東 良美 (徳島大学病院病理部)  
生島 葉子 (徳島市民病院)  
瀧 雅子 (徳島県立中央病院)

近年、全国的に女性医師の割合は増加してきており、徳島県においても平成24年の医療施設従事医師数2,299人中499人と約22%が女性医師である。特に若い世代の増加が著しく、29歳以下では約42%が女性医師であり、全国平均を上回っている。しかし、医師の勤務環境は厳しい状況のままであり、出産育児を経験する女性医師には支援が必要である。

徳島市医師会では平成20年より女性医師支援事業に取り組んでいる。まず、勤務継続に必要な情報を提供するためにホームページ「NetJoy」を開設した。勤務や保育等に関する情報を掲示板方式にて提供した。さらに、研修病院における勤務環境及び支援体制についてアンケートを実施し、冊子「女性医師のSupport Note」を作成、ホームページ「NetJoy」にも掲載している。

平成23年度からは、後期研修以降の生涯教育として、実習形式の超音波セミナーを徳島大学病院超音波センター及び徳島市医師会館にて6回開催した。今年度からは、研修内容の充実と継続可能なシステムにするために取り組んでいる。

これらのキャリア支援事業に関する徳島市医師会の取り組みを報告する。

## 9. 平成25年の尿路性器性感染症統計

小倉 邦博 (小倉診療所)

### <目的>

平成22年度より当診療所にて経験した性感染症の集計を行っているが、今回は4年目である平成25年度の結果を報告する。

### <結果>

症例数：74名（男性67，女性7）

年齢：35.1歳（18～64）

配偶者：有22名，無52名

職業：会社員57名，自営業6名，学生6名，主婦1名，無職3名，不明1名

受診者の季節変動：春23名，夏18名，秋15名，冬18名

疾患別症例数（平成24, 23, 22年度）：クラミジア58（52, 82, 86）、淋菌12（14, 6, 13）、尖圭コンジローマ9（3, 26, 3）、初発性ヘルペス3（9, 5, 2）、再発性ヘルペス2（2, 5, 10）、トリコモナス1（0, 2, 0）、梅毒0（1, 0, 0）、その他4（8, 3, 3）  
発症後1ヵ月以内の受診率：クラミジア69%（40/58）、淋菌92%（11/12）、尖圭コンジローマ44%（4/9）、初発性ヘルペス100%（3/3）、再発性ヘルペス100%（2/2）  
<考察>

- ・受診者の平均年齢が35.1歳と集計を始めて以来最も低かった。
- ・特に30歳未満の受診者の割合が、前年度29%→今年度39%へと急増した。
- ・女性の受診者も前年度1名→今年度7名と急増した。
- ・季節における受診者数の変動は見うけられなかった。
- ・4年連続でクラミジアの割合が最も多かった。
- ・尖圭コンジローマは増加傾向にあったが、4年間では平成23年度が突出して多かった。
- ・淋菌は平年並みであり、こちらは平成23年度だけが非常に少なかった。
- ・再発性ヘルペスはこの4年間一貫して減少傾向にある。

#### 10. 移植手技を用いた難治性黄斑円孔の手術症例

山田 光則（山田眼科、県視覚支援学校医）  
板東 肇（大阪労災 HP 眼科）  
山田 桂子（英国カーディフ大眼科）

緒言：網膜剥離の原因となる網膜裂孔の中でも黄斑円孔だけは直接レーザーあるいは冷凍凝固して閉鎖すると視機能を損なう。また再生医療技術によって新生の網膜組織片で欠損部に宛がうこともまだ非現実的である。今回難治性の黄斑円孔に対して、既に実施可能な移植手技を用いた手術症例を報告する。

症例：68歳の理髪師に有茎の自家網膜組織片を回転移植した症例（Inverted ILM Flap 法）<sup>1)</sup>、自家網膜組織の遊離片を円孔内へ移植した74歳の元看護師症例（Autologous Free ILM Flap Transplantation 法）<sup>2)</sup>、及び黄斑円孔の裏側の眼外強膜にバックルを縫着移植した71歳強度近視の症例（Macular Plomb 法）<sup>3)</sup>、いずれも円孔は閉鎖し視力改善が得られている。

考察：適用があればたとえ視力1.0でも確実な黄斑手術ができる技量を有する術者は多くない。術後視機能の向

上を目的とする黄斑円孔の手術においても従来からの裂孔牽引組織の除去だけでは閉鎖しない難治性の場合、有茎あるいは無茎の自家網膜組織片を円孔内へ移植する方法や眼内の黄斑部にはまったく触れずにけん引を解除するバックル法も考慮する必要がある。

- 1) Michalewska Z, et al. Ophthalmology 2010 ; 117(10) : 2018-2025.
- 2) Yuki Morizane Y, Shiraga F, et al. Am J Ophthalmol 2014 ; 157 : 861-869.
- 3) Ando F, et al. Retina 2007 ; 27(1) : 37-44.

#### 11. 看護師が積極的に関与する摂食機能療法とチームアプローチで3食経口摂取になった1例

松家 陽子（医療法人芳越会ホウエツ病院回復期リハビリテーション病棟看護師）  
樫原 道治（同 リハビリテーションセンターセンター長医師）  
徳丸 千里（同 回復期リハビリテーション病棟師長）

【はじめに】当院では、平成24年度より看護師が積極的に関わる摂食機能療法を開始した。気管カニューレの挿入と重度の高次脳機能障害により、摂食・嚥下障害をみとめ経管栄養であった患者が3食経口摂取になった1例を報告する。

【症例紹介】70代女性 右内頸動脈瘤 重度クモ膜下出血発症し T 病院で急性期治療、救命・意識回復後当院入院。当院入院時 HDS-R : 5点 気管カニューレと ED チューブ自己抜去予防管理のため両上肢抑制あり。明らかな運動麻痺はみとめないが、喀痰が多く頻回の気道吸引が必要

【方法】入院当初より、夫は経口摂取への希望が強く、NST を介して看護師による摂食機能療法を昼食時に開始。周囲環境の調整や声掛け促し方法を多職種にて検討・アプローチを繰り返し継続した。

【結果】カフ付気管カニューレを挿入した状態での、嚥下体操と摂食を継続することで耐久性の向上もみられ、開始から3週間でムース食が摂取可能となった。その後、30分～50分程度の摂食時の見守りと適切な介助が必要であることで朝・夕の介入が困難な状況を担当者にて検討。朝食はドリンクの栄養補助食品の提供と夕食は遅出し職員による食事リハにて3食経口摂取可能となった。

【考察】看護師による摂食機能療法は、患者のペースに合わせて実施することが可能であり有効であった。現在喀痰量も減少し、気管カニューレ抜去の方向で訓練を進めている。

## 12. bortezomib+dexamethasone (BD) 療法が有効であった心不全、繰り返す失神発作を呈した AL アミロイドーシスの1例

八木ひかる, 曾我部公子, 高橋真美子, 丸橋 朋子, 宇高 憲吾, 藤井 志朗, 中村 信元, 賀川久美子, 安倍 正博 (徳島大学病院血液内科)  
三木 浩和 (同 輸血・細胞治療部)  
西條 良仁, 伊勢 孝之 (同 循環器内科)  
坂東 良美 (同 病理部)

48歳男性。X年9月頃(46歳)から食思不振, 倦怠感を自覚し, その後起立時失神発作, 下腿浮腫が出現し, 心不全の診断にて翌年7月近医に入院。十二指腸生検でアミロイドーシスが疑われ, 当院に紹介された。血圧90/50mmHg, NYHA II, UCGで心室壁の全周性肥厚を認め, EF62%, IVS14mm, TMF E>Aで拘束型パターンであった。心筋生検でAmyloid A陰性のアミロイド沈着を認め, 尿BJPκ陽性などからALアミロイドーシスと診断した。心不全の加療とともにBD療法を開始し, FLC (free light chain) κは減少傾向であったが, 失神発作は増悪した。X+2年2月に自家移植併用メルファラン大量(140mg/m<sup>2</sup>)療法を施行したが, FLCの更なる減少はなく, 心機能の改善がないためBD療法を再開, 継続した。X+2年5月には, FLCκ162.0→27.6mg/l, FLCλ11.8→4.3mg/l, dFLC22.3mg/lと血液学的効果(VGPR)を, またNT-pro BNP12994→7527pg/mlと心臓器効果を認め, 失神発作の頻度も減少した。心不全症状を呈するALアミロイドーシスは抗腫瘍療法が困難で極めて予後不良であり, またbortezomibはプロテアソーム阻害作用のため心不全の増悪, 自律神経障害の悪化の危惧があるため慎重に適応を考えるべきだが, BD療法は試みるべき治療と考えられた。

## 13. InBody®を用いた体組成分析の肝胆膵外科手術における周術期栄養評価の有用性に関する検討

齋藤 裕, 吉川 雅登, 寺奥 大貴, 山田眞一郎,

岩橋 衆一, 金本 真美, 荒川 悠佑, 池本 哲也, 森根 裕二, 居村 暁, 島田 光生 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部消化器・移植外科学分野)

齋藤 裕, 安井 苑子, 濱田 康弘 (同 疾患治療栄養学分野)

### 【背景】

肝胆膵疾患では術前に代謝障害や肝機能障害を有する症例が多く, 周術期栄養管理が重要であり, 肝切除症例に対して, Whey protein isolate 含む高機能流動食の周術期投与の有用性を報告してきた。またInBody®はインピーダンスを用いた体成分分析装置であり, 今回InBody®による膵頭十二指腸切除 (PD) 及び肝切除術周術期における栄養評価法としての有効性を検討した。

### 【対象・方法】

PDを施行した13例, および亜区域切除術以上 (Hx) を施行した21例を対象とした。術後在院日数がPDで22日以上, Hxで15日以上 of 症例を長期群, それ未満の症例を短期群とし, 術前のInBody®を用いた体成分組成測定が術前栄養評価として有用であるか検討した。

### 【結果】

PDにおいて短期群ではBMI, 除脂肪量, 骨格筋量が高値であった。それぞれカットオフ値を設定すると, これらは術後在院日数の予測因子となる可能性が示された。術後合併症は, いずれの因子とも有意な相関はみられなかった。Hxにおいて短期群では除脂肪量, 骨格筋量, BCMが高値であり, ECW/TBWが低値であった。これらの因子は術後在院日数の予測因子となることが示され, 術後合併症では胆汁漏, 創感染を認め, すべての合併症症例は除脂肪量・骨格筋量・BCMが高値, ECW/TBWが低値であり, 特にECW/TBWが合併症の有意な予測因子となることが示された。

### 【結語】

高度侵襲を伴う肝胆膵手術において, 術前栄養評価, とくに除脂肪量・骨格筋量・BCM, ECW/TBWは術後在院日数の合併症予測に有用であり, 周術期の栄養状態に応じた対策により改善することによってそのリスクを回避できる可能性がある。

## 14. 肥満患者に対するスリーブ状胃切除術の成績

西 正暁, 島田 光生, 吉川 幸造, 東島 潤,

中尾 寿宏, 徳永 卓哉, 高須 千絵, 江藤 祥平  
(徳島大学病院消化器・移植外科)

【背景】昨年2月中四国で初めて肥満に対するスリーブ状胃切除術を導入したので成績を報告する。また基礎的な肥満手術の効果も検討した。

【検討1 臨床的検討】スリーブ状胃切除術を4例施行。術前・術後1週・1月と体重測定・採血, OGTT・胃排泄試験を施行。【検討2 基礎的検討】OLETF ratをDJB群(D群 n=4), Sham群(S群 n=4), GLP-1アナログ製剤Liraglutide投与群(L群 n=4)に分け, 術後8週でOGTTを施行, 小腸・大腸におけるGLP-1分泌細胞(L cell)を免疫染色にてcount。3群間で肝NASH grading/stagingを比較。

【結果1 臨床的検討】年齢は42歳(35-56)。男性2例, 女性2例。全例, 糖尿病, 高血圧, 高脂血症を合併。初診時の体重は138kg(111-160), 食事療法, 運動療法を経て115kg(86-132)に減量し手術施行。鏡視下3例, 開腹下1例。手術時間は233分, 出血量は12ml, 切除胃容量は517ml。術後合併症なし。%EWLは38.2%。OGTTでは術前よりGLP1が有意に上昇し, 胃排出時間は短縮。

【結果2 基礎的検討】体重増加抑制効果はD>L>Sであった。D・L群のOGTT30, 60, 120分の血糖はS群と比較し低値で, insulin抵抗性改善を認めた。D群の胆汁酸は他2群に比し高値で, GLP-1(15, 30分)も高値。D群の回腸L cell数は他2群と比較し有意に増加。D群のAST, FFA, ヒアルロン酸は他2群と比較し低値を示し, NASH grading/stagingも軽度であった。

【結語】肥満患者に対するスリーブ状胃切除は新たな治療optionとなりうる。

#### 15. Ezetimibe と Statin 製剤との併用療法に関する有効性と安全性の検討

日浅 芳一(徳島赤十字病院循環器内科)  
徳島脂質研究会(ACT)

##### 【目的】

冠動脈疾患既往歴のある患者および糖尿病患者に対するEzetimibe と Statin との併用療法の有効性と安全性を検討すること。

##### 【方法】

Statin を3ヵ月以上投与しかつ, LDL-C100mg/dL以上

の冠動脈疾患既往歴のある患者, 120mg/dL以上の糖尿病患者の59名(68.1±9.5歳, 男性29名)に対して6ヵ月間Ezetimibe10mgを併用した。主要評価項目は併用開始6ヵ月後のLDL-C変化量, 副次評価項目JAS-GL 2012の管理目標達成率, HDL-C, TG, LDL-C/HDL-C比, non HDL-Cの変化量および心電図によるST-Tの改善度, 心拍数の改善度, 左室肥大(SV1+RV5)の改善度とした。

##### 【結果】

併用開始6ヵ月後のLDL-C, L/H比, non-HDL-Cの変化量は134.1±25.8→97.1±21.7(p<0.0001), 165.5±32.4→121.6±27.4(p<0.0001), 2.8±0.9→2.0±0.7(p<0.0001)と有意な改善がえられたがその他の脂質関連パラメーターおよび心電図所見については有意な改善は見られなかった。LDL-C管理目標達成率は糖尿病(非冠動脈疾患で, 120mg/dL)では93.3%で冠動脈疾患既往の患者(<100mg/dL)では60.5%であった。また肝機能, 腎機能には影響はなく耐糖能についても有意な変化は見られなかった。

##### 【結論】

冠動脈疾患既往歴のある患者および糖尿病患者に対するEzetimibeの併用は安全かつ有用である。

#### 16. DNA-binding protein HU coordinates pathogenicity in *Vibrio parahaemolyticus*.

Ngoc Quang Phan, Takashi Uebanso, Kazuaki Mawatari, Takaaki Shimohata, Mutsumi Aihara and Akira Takahashi  
(Department of Preventive Environment and Nutrition, Institute of Health Biosciens, University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan.)

##### Abstract

The bacterial nucleoid-associated protein HU was shown to play significant role in many pathogenic bacteria. However, its role in virulence gene regulation has not yet been determined in the *Vibrio parahaemolyticus*. In the present study, we investigated that distinct function of HU in the pathogenesis related type 3 secretion system (T3SS1) of *Vibrio parahaemolyticus*. In wild-type *Vibrio parahaemolyticus*, HU is composed of two subunits HU-2 (VP2911) and HUβ (VP0920), and exists in homodimer or heterodimer forms. Different from the wild-type and double mu-

tant was found to be defective in cell growth and decreased cytotoxicity to 30% when infected with HeLa cells. The qRT-PCR result showed that deletion of HUs significantly down-regulated the transcription levels of T3SS1 related genes, such as *VP 1680* (effector protein), *exsD* (negatively regulated T3SS1) and *exsA* (positively regulated T3SS1). Moreover, we found that promoter activity of *exsA* did not increase in double mutants, indicating that mutants HUs inhibited activation of promoter *exsA*. These findings indicate that the function of HUs play a role in the regulation of pathogenic in *Vibrio parahaemolyticus*.

#### 17. 頭頸部癌患者に対する化学放射線療法が舌の味覚受容体遺伝子発現に与える影響

堤 理恵, 延美 紗貴, 首藤 恵泉, 酒井 徹  
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部実践栄養学分野)  
合田 正和, 藤本 知佐, 神農 京子, 武田 憲昭  
(同 耳鼻咽喉科学分野)

【背景】味覚異常は化学放射線療法中の頭頸部癌患者にとって深刻な副作用であり, 治療の継続を困難にし予後悪化させる。しかしその原因については不明な点が多く, これまで味覚受容体に焦点を当てて研究された報告はない。本研究では頭頸部癌患者に対する化学放射線療法が味覚異常と味覚受容体の発現に与える影響を検討した。

【方法】2011年から2013年の間に, 徳島大学病院に入院し, 化学放射線療法を受けた頭頸部癌患者21名を対象とした。舌の葉状乳頭から mRNA を採取し, T1R1 (うま味受容体), T1R2 (甘味受容体), T1R3 (うま味・甘味受容体), 及び T2R5 (苦味受容体) の発現を定量 PCR で解析した。味覚障害は全口腔法を用いて評価し, 口腔粘膜障害, 生化学検査, 自覚症状等をモニタリングした。

【結果】軽度あるいは中等度口腔粘膜障害の患者において, 化学療法後, T1R3の発現は有意に減少し, T2R5は有意に増加したが, T1R1と T1R2の発現に変化はなかった。重度口腔粘膜障害の患者ではこれらすべての遺伝子発現が治療前と比較して低下した。T1R3遺伝子の減少は, 味覚閾値の上昇と一致し, 血清アルブミン値及び体重の変化と相関関係を示した。一方, T2R5の発現は自覚症状として悪味を訴える患者で有意に増加していた。

【考察】化学放射線療法による味覚異常, 特にうま味お

よび甘味閾値の上昇は, 味覚受容体 T1R3の発現が低下するためであると考えられた。さらに T2R5の発現増加は悪味症と関係があることが示唆された。

#### 18. *Campylobacter jejuni* 感染による腸管上皮細胞のイオン輸送に関する検討

畑山 翔, 下畑 隆明, 根来 幸恵, 佐藤 優里,  
木戸 純子, 中橋 睦美, 上番増 喬, 馬渡 一論,  
高橋 章 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部予防環境栄養分野)  
根来 幸恵 (東京医療保健大学医療保健学部医療栄養学科)

##### 【目的】

*Campylobacter jejuni* は細菌性食中毒の原因の約半数を占め, 感染により下痢を主徴とする腸炎症状を呈するが, その下痢の機構はいまだ明確にされていない。コレラ菌や毒素原性大腸菌の毒素は腸管上皮細胞に作用し過剰な Cl<sup>-</sup>分泌を引き起こすことで, 腸管病原性大腸菌では腸管上皮細胞の Na<sup>+</sup>や Cl<sup>-</sup>吸収が感染により抑制されることで下痢を誘発することが報告されており, 下痢発症とイオン輸送の関連が明らかになりつつある。本研究では *C. jejuni* 感染によるイオン輸送の変動を明らかにし, *C. jejuni* の下痢発症機構について解析することを目的とした。

##### 【方法】

ヒト腸管上皮細胞 Caco-2, C2BBel1における *C. jejuni* 感染時の Na<sup>+</sup>と Cl<sup>-</sup>の分泌, 吸収について<sup>22</sup>Na<sup>+</sup>及び<sup>125</sup>I<sup>-</sup>を用いて検討した。また, イオン輸送のセカンドメッセンジャー (cAMP, cGMP) の濃度測定を行った。

##### 【結果・考察】

腸管上皮細胞による感染実験では Cl<sup>-</sup>分泌が低下し, 細胞内 cAMP, cGMP の濃度に変動は認められなかった。また, Na<sup>+</sup>及び Cl<sup>-</sup>吸収にも変動は認められなかった。今回の検討は *in vitro* で行われたことから *C. jejuni* 感染による下痢の発症には腸管上皮細胞だけでなく宿主側の上皮細胞以外の因子が関連していることが示唆された。

#### 19. 食餌性リンによる腎 α-klotho 発現制御と異所性石灰化の発症

福田 詩織, 山本 浩範, 中橋 乙起, 池田 翔子,

横山 望, 吉川 亮平, 大西 里奈, 竹谷 豊,  
武田 英二 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部臨床食管理学分野)

山本 浩範 (仁愛大学人間生活学部健康栄養学科)

$\alpha$ -klotho は、線維芽細胞増殖因子 (FGF) 23とともにリン・ビタミン D 代謝を制御する重要な因子であり、その発現は食餌性リンにより調節されるという報告がある。本研究では、野生型マウスを用いて食餌性リン負荷による腎  $\alpha$ -klotho 発現、リン・ビタミン D 代謝そして異所性石灰化発症に対する影響を解析した。離乳直後の3週齢 C57BL/6J マウスにコントロールリン食または高リン食を21日間与えた結果、高リン食群において、重篤な成長遅延とともに血中リン及び FGF23濃度の持続的な上昇が観察された。腎  $\alpha$ -klotho mRNA 及びタンパク発現は、高リン食投与7日目より顕著に抑制された。そこで、FGF23抵抗性を評価するため、FGF23標的遺伝子である *Egr1* 遺伝子の mRNA 発現量を解析した結果、高リン食投与7日目でピークとなり対照群と比して約8倍まで上昇したが、投与14日目以降には減少し、尿中リン排泄量の減少や血中活性型ビタミン D 濃度の高値が観察された。さらに、高リン食群における腎臓および心臓において石灰化病変が観察された。本研究により、離乳直後からの野生型マウスへの高リン負荷は、成長障害やリン・ビタミン D 代謝異常そして腎臓や心臓に異所性石灰化を発症することが明らかになった。また、その機序には腎  $\alpha$ -klotho 発現低下による FGF23抵抗性の亢進が関与する可能性が示唆された。

## 20. 血管新生阻害薬による大腸がん細胞の悪性化とその分子機構の解明

富田 知里, 山岸 直子, 安倍 知紀, 真板 綾子  
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体  
栄養学分野)

相原 可奈, 矢野 千晶, 近藤 茂忠, 二川 健  
(徳島大学医学部栄養学科生体栄養学分野)

平坂 勝也 (長崎大学水産学部)

多くの固形がんで、がん細胞は機能的 VEGF 受容体を発現しているが、VEGF 標的治療薬が直接がん細胞自身に与える影響はよく解っていない。また現在、VEGF/VEGF 受容体を分子標的とした数多くの血管新生阻害薬

が開発されている一方で、がん細胞はこれら VEGF 阻害薬に対して抵抗性を獲得し、その結果さらに悪性化してしまうことが大きな問題となっている。この VEGF 阻害薬抵抗性と悪性化を司る、がん細胞内の分子機構は未解明の重要問題である。

われわれは、VEGF 受容体阻害剤が直接がん細胞に及ぼす影響を検討するために、大腸がん細胞株 HCT116 に VEGF 受容体阻害剤を慢性的に繰り返し3ヵ月間処理して、VEGF 受容体阻害剤に適応した細胞モデルを樹立した。その結果、がん細胞の遊走・浸潤能が著明に亢進し、低酸素誘導性のアポトーシスに対する抵抗性を獲得していることが解った。これらのメカニズムを解明するためにまず、遊走・浸潤能および低酸素応答のマスターレギュレーターである HIF-1に着目した。VEGF 受容体阻害剤と HIF-1阻害剤を併用したところ、遊走・浸潤能および、低酸素誘導性のアポトーシスは部分的にしかキャンセルされなかった。現在、HIF-1以外の悪性化メカニズムを検討中であるので、本学会でそれについても議論したい。

## 21. Anti-sigma factor VP2357の遺伝子変異は *Vibrio parahaemolyticus* の近紫外線(UVA)耐性獲得に関与する

本庄 アイリ, 馬渡 一論, 前谷 実希, 岩本 夏実,  
山下 智子, 中橋 睦美, 下畑 隆明, 上番増 喬,  
高橋 章 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部予防環境栄養学分野)

当研究グループは波長365nmの近紫外線(UVA)を照射可能な発光ダイオード(LED)照射装置を開発し、病原細菌への殺菌効果とその分子機構の解明を行ってきた。UVA照射による殺菌はDNAやタンパク質の酸化損傷によることを明らかにしてきたが、詳細は未だ不明な点が多い。そこで本研究では Transposon を挿入した腸炎ビブリオ (*Vibrio parahaemolyticus*) の遺伝子変異株 Library (約4000株) を作成し、UVA耐性株を選択することにより UVA照射殺菌に関連する遺伝子の探索を行った。

変異株 Library に2段階の UVA照射による選択により12株(11株が ORF に変異挿入)の UVA耐性株を獲得した。しかし、これらの遺伝子をクローニングし、発現プラスミドベクターを用いて補完しても、UVA感受性は回復しなかった。よって、これら12株の UVA耐性

には Transposon が挿入された遺伝子変異は関与せず、他の異なる箇所遺伝子の変異が要因であると考えた。そこで、次世代シーケンサー (Illumina HiSeq2000) を用いて染色体 DNA の全塩基配列を確認すると、anti-sigma factor ChrR (VP2357) 遺伝子への変異が10株で確認された。この10株に正常な VP2357遺伝子を補完すると、UVA 感受性が有意に回復した。しかし、VP2357の役割は不明なため、*Rhodobacter sphaeroides* の ChrR による転写調節領域を参考にしたところ、VP2357は腸炎ビブリオの活性酸素種の還元に必要な酵素の1つ、カタラーゼ遺伝子 VPA0768の転写を調節している可能性が考えられた。そこで、カタラーゼ活性と VPA0768mRNA 発現を解析すると、10株の全てで野生株に比べて高値を示した。

以上の結果より、Anti-sigma factor VP2357への遺伝子変異はカタラーゼ遺伝子 VPA0768発現を上昇させることで UVA 耐性に働く可能性が示唆された。

## 22. UCP3と Hax-1の相互作用によるミトコンドリアのカルシウム濃度の調節

春名真里江, 山岸 直子, 安倍 知紀, 真板 綾子, 近藤 茂忠, 二川 健 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体栄養学分野)  
平坂 勝也 (長崎大学水産学部)

老齢筋におけるミトコンドリア内の過剰なカルシウムイオン濃度は、ミトコンドリア自身の機能障害や機能不全の原因となる。近年、筋特異的に発現するミトコンドリア膜タンパク質 Uncoupling protein3 (UCP3) がミトコンドリアへのカルシウムイオン取込みに関与していることが報告された。しかし、UCP3によるカルシウムイオン取込みの調節メカニズムは、ほとんど明らかにされていない。本研究では、UCP3と結合する蛋白質を中心に、ミトコンドリア内カルシウム取込み制御機構について検討した。酵母ツーハイブリッドにおいて、UCP3はカルシウム輸送調節蛋白質である Hax-1と結合することを見出した。結合ドメイン解析により、UCP3のマトリックス側の親水性ドメインと Hax-1の C 末端側がそれぞれ相互作用に重要であり、これらの結合はミトコンドリア内膜付近で起こることを見出した。興味深いことに、この結合は、カルシウム依存的に引き起こされた。したがって、UCP3と Hax-1の相互作用はカルシウム流入の制御に関与することが示唆された。今回明らかと

なった UCP3と Hax-1の相互作用によるミトコンドリアへのカルシウム取込みの制御機能は、さまざまな病態で見られるミトコンドリア機能障害に対する治療法への全く新しいアプローチになり得るかもしれない。本学会では得られた結果より、両者の相互作用および制御メカニズムについて議論を行う予定である。

## 23. 慢性腎不全における亜鉛代謝異常の分子機構の解明

阿部航太郎, 山本 浩範, 中尾 真理, 中橋 乙起, 竹谷 豊, 武田 英二 (徳島大学大学院栄養生命科学教育部臨床食管理学分野)

山本 浩範 (仁愛大学人間生活学部健康栄養学科)

山本 浩範 (福井大学医学部腎臓病体内科学)

神戸 大朋 (京都大学大学院生命科学研究所統合生命科学専攻生体情報応答学分野)

【目的】慢性腎不全 (CKD:Chronic Kidney Disease) 患者及び透析患者では血中亜鉛濃度が低下するが、この機序は明らかではない。高リン血症を示す CKD 患者では、唾液など消化管へのリン分泌が上昇している。リンは無機リン酸として2価の陽イオンと結合し、微量元素の吸収に影響すると考えられる。われわれは、食事や消化管から分泌されるリンが亜鉛の吸収代謝に関係しており、リン制限食によって消化管中のリンを減少させることで CKD における亜鉛代謝異常を改善することが期待できると考えた。本研究では CKD における亜鉛代謝異常におけるリンの役割の解明と、リン制限食が亜鉛代謝異常に及ぼす影響を検討した。【方法】アデニン誘発性 CKD ラット及び5/6腎臓摘出 CKD ラットを用い、Control 群及び CKD 群にはリン含量1.03%の Control 食を、リン制限食投与群 (CKD-LP 群) にはリン含量0.6%の低リン食を14日間与えて解剖した。【結果】CKD 群では Control 群と比して血漿中亜鉛濃度が有意に低下していた。また、尿中亜鉛排泄の亢進、腸管亜鉛輸送担体 (ZIP4) のタンパク質発現上昇及び肝臓への亜鉛蓄積がみられた。CKD-LP 群では CKD 群に比して血漿中亜鉛濃度が上昇しており、尿中亜鉛排泄の減少と ZIP4タンパク質発現の低下がみられたが、肝臓の亜鉛蓄積量は変わらなかった。【結論】本研究により、リンは亜鉛代謝に関与しており、CKD の亜鉛代謝異常は尿中亜鉛排泄亢進と肝臓の亜鉛蓄積が一因であること、リン制限食は CKD における亜鉛代謝異常の改善に効果があることが示唆された。

## 24. 食事による血中 NO レベル変動の検討

矢野 友章, 宮本 理人, 竹之熊和也, 福田 恵介,  
津田 勝範, 石澤 啓介 (徳島大学医学部医学科3年)  
矢野 友章, 土屋浩一郎 (徳島大学大学院ヘルスパイ  
オサイエンス研究部医療創生科学部門臨床薬学講座医  
薬品機能生化学分野)  
木平 孝高, 池田 康将, 玉置 俊晃 (同 神経情報  
医学部門病態情報医学講座薬理学分野)

【背景・目的】生体内の NO は L-arginine を基質として主に NO 合成酵素 (NOS) によって酸化的に産生される。しかし, この NOS による NO 産生以外による NO 生成が報告されている。これまで NO の代謝排泄物と考えられていた硝酸イオン ( $\text{NO}_3^-$ ), 亜硝酸イオン ( $\text{NO}_2^-$ ) が生体内で還元を受け NO になる可能性が *in vitro* で示され, 生体内の硝酸イオン, 亜硝酸イオンの NO 供給源としての意義が再検討されている。近年, われわれを含むいくつかのグループにより, *in vivo* においてもこの硝酸イオン, 亜硝酸イオン由来の NO 産生に関する報告がなされている。そこで, マウスにおける食事由来の血中 NO レベル変動を電子スピン共鳴 (Electron Paramagnetic Resonance: EPR) 装置を用いて検討した。

【方法】ddy 雄性マウスにおいて23時間絶食し, 1時間餌を与えるサイクルを7回繰り返して慣れさせ, 測定時にそれまでどおり餌を与える群 (摂餌群) と絶食させ続ける群 (絶食群) に分け, 食後すぐに心採血を行った。採血した血液は液体窒素で速やかに凍結してヘモグロビンの状態変化を抑え, 血中 NO レベルをニトロソヘモグロビン (HbNO) 生成量として EPR 装置で測定した。

【結果】絶食群と比較して, 摂餌群において大きな ESR signal の変化が確認され, これは HbNO による ESR signal に由来するものと考えられた。このことから食事によって血中 NO レベル変動が起きていると考えられる。今後, この NO レベル変動が硝酸イオン, 亜硝酸イオンが還元されて起こったものか, それ以外によって起こったものかどうか検討していきたい。

## 25. 高校生アスリート腰椎椎間板ヘルニアに対しての経皮的内視鏡視下椎間板ヘルニア摘出術 (PED) の短期成績

岡田 祐輝 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
岡田 祐輝, 東野 恒作, 酒井 紀典, 高田洋一郎,

合田有一郎, 西良 浩一 (同 整形外科)

【目的】腰椎椎間板ヘルニアは青年期から壮年期が好発年齢であるが, 高校生であってもスポーツ活動が高い場合発症することがある。若年者であるため腰背筋の温存, 学業及びスポーツへの復帰が問題となる。経皮的内視鏡視下椎間板ヘルニア摘出術 (PED, percutaneous endoscopic lumbar discectomy) は, 局所麻酔下での低侵襲手術であり, 高校生アスリートに対してよい適応と考えられる。本研究の目的は, 高校生アスリートにおける腰椎椎間板ヘルニアに対しての PED の短期成績を報告することである。

【方法】当院で PED を施行した高校生 5 人, 男性 4 人, 女性 1 人, 6 椎間板, 平均年齢 17.4 歳を調査した。スポーツ種目は, ラグビー, レスリング, バスケットボール, 野球, 卓球の各 1 人ずつであった。椎間板変性を Pfirrmann 分類, ヘルニアのタイプ分類を MRI で評価した。腰痛の有無に付き, スポーツ時のみか日常生活にも及ぶかを調査した。手術後経過としてのスポーツ復帰期間を調査した。

【結果】Pfirrmann 分類は II が 2 例, III が 3 例, IV が 1 例であった。タイプは 1 例が extrusion であったが, 他は protrusion type であった。スポーツ時のみ腰痛が出現する者が 1 人, 他は日常生活にも腰痛を生じていた。1 椎間板のみ annuloplasty を行い, 他は髄核摘出を行った。高校生であるが, 局所麻酔手術可能であった。MRI での術後評価では, 突出した椎間板ヘルニアが凝縮しており, 椎間板の変性も軽度であった。

【結論】高校生アスリートにおける PED の短期成績は良好であった。

## 26. 粘液性嚢胞性腫瘍 (MCN) より膵管出血を来した 1 例

野田 和克 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
野田 和克, 岡崎 潤, 福家 慧, 影本 開三,  
高岡 慶史, 岡田 泰行, 宮本 佳彦, 末内 辰尚,  
三井 康裕, 松本 早代, 藤本 大策, 田中久美子,  
藤野 泰輝, 木村 哲夫, 北村 晋志, 宮本 弘志,  
六車 直樹, 高山 哲治 (同 消化器内科)  
岩橋 衆一, 島田 光生 (同 消化器外科)  
坂東 良美 (同 病理診断科)

【症例】60歳代女性【現病歴】2009年に健診で膵嚢胞を指摘され精査目的で当科に紹介された。膵尾部に約4 cm 大の楕円形嚢胞を認め、IPMN 分枝型として以後フォローされていた。2012年4月より時々腹痛を自覚し、血液検査で貧血を認めた。8月に強い腹痛と下血があり緊急入院した。【現症】血圧82/41mmHg、脈拍88/min、SpO<sub>2</sub>:100%、結膜に貧血。腹部は平坦軟、腫瘤を触知せず、圧痛なし。【入院後経過】血液検査では貧血以外は特記すべき異常なし。単純CTで嚢胞は3 cm 弱、嚢胞内に高吸収域が認められた。MRIでも内部にT1 highの領域を認め嚢胞内出血が疑われた。造影CTでは隔壁はやや厚く、造影効果を認めた。超音波内視鏡で嚢胞内隔壁は肥厚し、壁内結節を認めた。上部消化管内視鏡では主乳頭は開大し、淡血性の膵液の排出を認めた。以上より、出血をきたしたIPMN 分枝型またはMCNと診断し、膵体尾部切除を施行した。摘出標本では嚢胞内に凝血塊を認めた。病理診断はMCN with intermediate grade dysplasiaであった。

【考察】本症例では経過中にMCNが膵管と交通をきたし、血管の破綻および嚢胞内膵管内の圧上昇により、強い腹痛と膵管出血が生じたと考えられた。病理学的に検討すると、裏打ちする異型上皮が脱落することでMCNの血管豊富な卵巣様間質が露出し、出血をきたしたと考えられた。

## 27. 食道 pyogenic granuloma の1例

上村 宗範（徳島県立中央病院医学教育センター）  
矢野 充保，武原 正典，面家 敏宏，大塚加奈子，  
中本 次郎，北添 健一，鈴木 康博，青木 秀俊，  
柴田 啓志（同 消化器内科）  
片岡 孝一（片岡内科消化器クリニック）

食道 pyogenic granuloma（以下PG）は比較的希な血管腫を主体とする病変である。

症例は70代・女性。近医にて胃ESD後のフォローアップのEGDで、食道内にポリープ病変を認め上記などを疑われ、精査加療目的で当院紹介受診となった。

当院でのEGDでも前医同様、中部食道に大きさ8 mm 大の光沢のある発赤した山田Ⅲ型のポリープ病変の頂部表面に白色の浸出物が附着した形態を呈していた。超音波内視鏡検査では内部は均一のやや高エコーであり、充実性腫瘍が疑われた。また3層への広がりも認めず、粘

膜内病変と思われた。さらに造影CT所見上、早期相での造影効果に加え、後期相まで造影効果が持続したことから血管腫などの充実性腫瘍に合致する所見と考えられ、内視鏡形態と合わせてPGと診断した。

治療として内視鏡的に基部に局注の上、スネアにて基部より一括切除を行った。術中、術後の出血や穿孔はなかった。病理結果は毛細血管性血管腫を呈し、PGに合致するものであった。

PGは比較的希な腫瘍で頂部に白色の浸出物を被った特異な形態を呈し、出血などもきたしやすく不用意な生検は注意が必要とされている。若干の文献的考察を加えて報告する。

## 28. 胃全摘術後、内ヘルニアによる絞扼性イレウス、十二指腸断端穿孔を合併し、腹壁創感染、創離開に陰圧閉鎖療法を行った1例

麻植れいか（徳島県立中央病院医学教育センター）  
麻植れいか，川下陽一郎，倉立 真志，森下 敦司，  
松下 健太，森 勇人，河北 直也，宮谷 知彦，  
井川 浩一，広瀬 敏幸，八木 淑之（同 外科）

胃切除術のRoux-en-Y再建後やBillroth II法再建後の十二指腸断端の縫合不全は難治性で死亡に至ることもある合併症である。今回われわれは、胃全摘術後、Y脚吻合部の腸間膜欠損部への内ヘルニアにより絞扼性イレウスを生じ、輸入脚内の圧上昇により十二指腸断端穿孔をきたした症例を経験した。術後、腹壁創感染、離開を呈したが、陰圧閉鎖療法による良好な経過が得られたため若干の文献的考察を含め報告する。

症例は76歳男性。早期胃癌に対し腹腔鏡補助下胃全摘術を施行後20日目に内ヘルニアによる小腸絞扼性イレウスが生じ十二指腸断端に穿孔をきたした。急性汎発性腹膜炎を呈し緊急開腹術を施行。十二指腸断端を縫合閉鎖、小腸部分切除、十二指腸内に減圧チューブ、腸瘻チューブを留置し腹腔内洗浄ドレナージを行った。術後3日目、腹壁創感染をきたし皮膚縫合部を開放ドレナージを施行するも、その後十二指腸断端閉鎖部の縫合不全により腹腔内ドレーンや創部からの腸液排出が続いた。術後10日目、腹壁創の筋膜離開あり。術後11日目より創部の陰圧閉鎖療法および経腸栄養を開始。術後12日目、抜管。術後14日目、ICU退室。術後38日目、創部の感染鎮静化、肉芽増進、瘻孔の縮小が得られ陰圧閉鎖療法を終了。そ

の後、徐々に経口摂取良好で離床が進み、術後62日目、独歩自宅退院となった。

#### 29. 脳卒中様発作で発症し短期記憶障害が遷延したミトコンドリア脳筋症の1例

里見 志帆 (徳島赤十字病院)

里見 志帆, 佐藤 浩一, 仁木 均, 木内 智也,  
花岡 真実, 田村 哲也, 新野 清人, 三宅 一  
(同 脳神経外科・神経内科)

ミトコンドリア脳筋症 (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: MELAS) は、脳卒中様発作を伴うミトコンドリア病のひとつである。今回われわれは、脳卒中様発作で発症した成人 MELAS の1例を経験したので報告する。症例は、生来健康で、生育歴や学業に特記すべき異常のない30歳代女性である。左視野異常光覚の数日後、視野欠損を指摘され、近医より紹介された。来院時、左同名半盲を認め、検査中に痙攣発作をきたし、入院加療とした。頭部 MRI (DWI) では右後頭葉を中心に高信号域を認め、MRA での後大脳動脈描出は右側優位であった。血液検査では、乳酸・ピルビン酸の上昇を認めた。MELAS・心原性脳塞栓などを疑い、抗てんかん薬と脳梗塞治療を併用し加療したところ、症状は徐々に改善し視野障害も正常化していったが、短期記憶障害は遷延する傾向を示した。経過観察 MR でも右後頭葉の血流増加傾向が継続し、MR Spectroscopy では右後頭葉病変に乳酸ピーク上昇を認めた。遺伝子検査と追加治療のため、第15病日に転院となった。成人発症 MELAS は若年発症例に比べ生命予後は良好であるが、脳卒中様発作を繰り返すうちに明らかな後遺症を残し、最終的には脳血管性認知症類似の慢性進行性変性疾患の経過をとる。若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 30. 徳島大学病院脳卒中センターでの内頸動脈急性閉塞に対する治療戦略

猪子 未希, 西 京子 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

猪子 未希, 里見淳一郎, 永廣 信治 (同 脳卒中センター)

山口 真司, 桑山 一行, 里見淳一郎, 西 京子,

永廣 信治 (同 脳神経外科)

山本 伸昭, 梶 龍兒 (同 神経内科)

#### 【背景】

内頸動脈急性閉塞は、保存的加療を行った場合非常に予後不良である。

近年、血管内手術による血行再建術が行われており、予後の改善が認められるようになってきている。内頸動脈急性閉塞に対する当院脳卒中センターでの治療戦略と治療成績を報告する。

#### 【対象と方法】

2011年以降、内頸動脈急性閉塞と診断された症例は48例で、平均年齢77歳、男性52%、発症から来院までの平均時間は8.9時間、入院時の平均 NIHSS16.6点であった。保存的治療が22例(45.8%)、血管内治療が26例(54.2%)に行われていた。

#### 【結果】

rt-PA 静注療法を行ったのは12例で、このうち10例で引き続き血管内治療が行われた。血管内治療を施行した26症例のうち、頸動脈ステント留置術 (CAS) が11例に施行され、Tandem lesion の合併症例は30.8%であった。血管内治療による再開通 (TICI2b 以上) は26.9%で、手技に伴う合併症を1例 (3.8%) に認めた。治療後、NIHSS が4以上改善した症例は14例 (29.2%)、退院時 mRS が4以上の症例は37例 (77.1%) であり、3ヵ月後の mRS が2以下の症例は6例 (12.5%) と少なかった。

#### 【考察】

神経症状の改善は、発症から早期に再開通を認めた症例に多く認められた。内頸動脈急性閉塞症例では、rt-PA 静注療法の効果は低く、超急性期症例では血管内手術による予後の改善が期待できることが示唆された。

#### 【結語】

内頸動脈急性閉塞例は重症例が多いが、血管内手術は安全に施行可能であった。一部の症例では神経症状の劇的な改善を認めており、有用な治療と考えられる。

#### 31. 妊娠初期に発生した閉塞性脳血管障害の2例

戸村 美紀 (徳島赤十字病院)

戸村 美紀, 佐藤 浩一, 仁木 均, 木内 智也,  
花岡 真実, 田村 哲也, 新野 清人, 三宅 一  
(同 脳神経外科・神経内科)

症例1は、35歳女性、不妊症の治療経過中に意識障害で発症した。脳底動脈閉塞で、発症2時間後にt-PA静脈内投与を行った。症状はほぼ消失し、脳底動脈の再開通を認めた。経食道エコーでは卵円孔開存を認め、奇異性脳塞栓と診断した。入院中に妊娠が確認され、ヘパリンの皮下注射により妊娠を継続し、37週3日に帝王切開にて分娩した。

症例2は、26歳女性、初妊婦で妊娠11週に左側頭葉出血を発症した。MRでは静脈洞血栓症と診断、ヘパリンの投与を開始したが、血液検査ではATⅢ欠損症typeⅡと診断された。症状の改善後はヘパリンの持続点滴をヘパリンカルシウムの皮下注射に変更し、ATⅢの補充を外来で行った。妊娠37週3日に入院し、連日ATⅢ製剤を投与した。妊娠38週0日、帝王切開にて分娩した。

妊娠中は、凝固系の変動などで、脳卒中の発症リスクが上昇する。母体が脳卒中を発症した場合、集学的治療が不可欠である。集学的治療により合併症なく分娩することができた2症例を、若干の文献滴考察を加え報告する。

### 32. 原発性アルドステロン症患者に高度冠攣縮を合併し心筋梗塞を発症した1症例

亀田香奈子（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

亀田香奈子、伊勢 孝之、西條 良仁、今田久美子、松本 和久、高川由利子、高木 恵理、原 知也、斎藤 友子、高島 啓、山崎 宙、坂東 美佳、坂東左知子、松浦 朋美、發知 淳子、飛梅 威、山口 浩司、八木 秀介、岩瀬 俊、山田 博胤、添木 武、若槻 哲三、佐田 政隆（同 循環器内科）

近藤 剛（同 内分泌・代謝内科）

原発性アルドステロン症は、過剰に産生されたアルドステロンがミネラルコルチコイドレセプターの活性化を介して血管内皮障害を惹起する。今回われわれは、原発性アルドステロン症患者が顕著な冠攣縮をきたし、心筋梗塞に至った症例を経験した。症例は65歳男性。高血圧で精査を行い、原発性アルドステロン症を診断されたが、手術加療を希望されず投薬加療で経過観察され血圧は安定していた。2014年1月より労作時に息切れと胸痛を自覚するようになり、当科紹介受診した。心電図及び心臓超音波検査所見、心臓MRI検査所見などより陳旧性前

壁心筋梗塞が疑われた。また、血管内皮機能を反映するFlow Mediated Dilationは3.7%と低下を認めた。冠動脈造影所見では左前下行枝#7に90%の狭窄を認めた。しかし、ニトログリセリン投与後に再度造影すると狭窄は解除され、またアセチルコリン負荷試験で、左前下行枝が完全閉塞する強い冠攣縮を認めた。以上より、左前下行枝の慢性的な高度の冠攣縮により前壁心筋梗塞は発症したと判断した。Ca拮抗薬、冠拡張薬の投薬加療を行い、胸部症状の再発は認めなくなった。アルドステロン症に伴う冠動脈内皮障害により、高度の持続的な冠攣縮が引き起こされた可能性が考えられた。アルドステロン症患者は冠血管を含む全身の血管内皮障害を惹起することを念頭に置き経過観察すべきである。

### 33. 超選択的コントラストエコーを併用し経皮的中隔心筋焼灼術を有効に施行し得た閉塞性肥大型心筋症の一例

富永 真由（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

富永 真由、伊勢 孝之、坂東 美佳、今田久美子、松本 和久、高川由利子、高木 恵理、西條 良仁、原 知也、斎藤 友子、高島 啓、山崎 宙、坂東左知子、松浦 朋美、發知 淳子、飛梅 威、山口 浩司、八木 秀介、岩瀬 俊、山田 博胤、添木 武、若槻 哲三、佐田 政隆（同 循環器内科）

坂東 正章（坂東ハートクリニック）

重症の閉塞性肥大型心筋症は圧格差の軽減が重要な治療戦略だが、投薬治療では圧格差が軽減せず治療に苦慮する場合がある。経皮的な中隔心筋焼灼術（PTMSA）は近年、薬物治療抵抗性の閉塞性肥大型心筋症に対して施行されるようになってきたが、標的血管の選択が重要である。症例は58歳女性。2008年に労作時の息切れを認めるようになり、前医で心室中隔厚14mm、左室流出路血流速度2.5m/secを認め閉塞性肥大型心筋症と診断された。2013年には心室中隔厚16mm、左室流出路血流速度5.1m/secと流出路狭窄の進行を認め、投薬加療を開始されたが、労作時息切れは徐々に増悪し、2014年には労作時の血圧低下および前失神症状があり、当科に紹介受診した。心エコー検査で心室中隔厚20mm、左室流出路血流速度5.6m/secとさらに流出路狭窄の進行がみられ、内科治療の強化を行ったが、圧格差ならびに症状の改善は得ら

れなかった。PTSMA の適応と判断したが、本症例では中隔枝は左冠動脈から多数分岐していたため、標的血管の同定を行う必要があると判断した。心臓カテーテル検査中に、超選択的コントラストエコーを用いてそれぞれの中隔枝の環流域を同定することで流出路狭窄に寄与している中隔枝を同定し、PTSMA を施行した。閉塞型肥大型心筋症に対し効果的かつ安全に PTSMA を施行するには超選択的コントラストエコーが有用であると考えられた。

#### 34. 鳥特異的抗体が高値を呈した鳥関連過敏性肺炎の一例

山下 雄也, 阿河 弘和 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

山下 雄也, 荻野 広和, 阿河 弘和, 岸 昌美, 坂口 暁, 吉嶋 輝実, 佐藤 正大, 柿内 聡司, 後東 久嗣, 岸 潤, 埴淵 昌毅, 西岡 安彦 (同 呼吸器・膠原病内科)

症例は61歳男性。半年前から徐々に増悪する乾性咳嗽を主訴に近医を受診した。胸部 CT にて粒状影, スリガラス陰影, 網状影, 軽度の蜂巣肺などを認め, 精査目的で当院紹介となった。呼吸機能検査で%DL<sub>CO</sub>67.6%と低下しており, 血液検査では KL-64737U/ml, SP-A72.5ng/ml, SP-D650ng/ml と間質性肺炎マーカーが著明高値であった。気管支肺胞洗浄にて総細胞数増加 (10.4×10<sup>5</sup>/ml), リンパ球分画の増加 (90.5%) を認め, 経気管支肺生検で非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を認めた。患者は45歳まで100羽ほどのレース鳩を飼育しており, 3年前まで鳩の飼育を継続していた。また, 羽毛布団も使用していた。以上の検査所見や生活歴より鳥関連過敏性肺炎を疑い, 鳥特異的抗体が陽性であったことから鳥関連過敏性肺炎と診断した。入院による抗原回避にて症状の増悪は抑制されたものの, 画像所見や KL-6などのマーカーの改善は認めず, 抗原回避を継続するため親戚宅にて療養する方針となった。鳥関連過敏性肺炎は慢性の経過をたどり, 特発性肺線維症との鑑別診断や治療に苦慮する場合が多い。今回われわれは鳥特異的抗体が高値を呈した鳥関連過敏性肺炎の一例を経験し, 貴重な症例と考えられるため報告する。

#### 35. マクロファージ活性化症候群を来した成人発症 Still 病の1例

小林 杏奈, 大櫛裕一郎, 石谷 圭佑 (徳島県立中央病院医学教育センター)

市原新一郎, 田岡真理子, 森 敬子, 片岡 秀之 (同 総合診療科)

野田 利紀 (同 皮膚科)

柴田 泰伸 (同 血液内科)

田村 潮, 米田 和夫 (同 呼吸器内科)

佐竹 宣法, 工藤 英治 (同 病理科)

【症例】20歳代, 男性【主訴】発熱【既往歴】てんかん

【現病歴】患者は10日間の38℃以上の発熱と咽頭痛を訴え, 近医より抗菌薬や NSAIDs を処方されるも改善なく, 当科に紹介となった。発熱, 咽頭痛, 皮疹, 関節痛に加え, 成人発症 Still 病の基準である好中球優位の白血球上昇, RF・ANA 陰性を満たし, かつ各種ウイルス抗原抗体陰性, 各種培養検査陰性と感染症は否定的であったため, 成人発症 Still 病と診断した。入院6日目にプレドニゾン60mg/day 内服を開始したところ, 速やかに解熱し, CRP は陰性化した。経過良好のため, 入院25日目に試験的に外泊させたが, 39.3℃の熱発と定型的皮疹が再出現した。血液検査では Ferritin の著明な増加 (76500ng/dl) と CRP 上昇を認め, 成人発症 Still 病の再燃と診断した。血小板減少, D-dimer 高値など凝固異常があり, DIC の合併を認めた。ステロイドハーフパルス (mPSL 500ml/day), トロンボモジュリン α 投与, FFP 輸血を開始したが, 発熱が遷延し, mPSL1000mg/day に増量した。胸部単純 CT では両側下葉にスリガラス陰影を認め, ウイルス感染に伴う非定型肺炎を疑い, ヴェノグロブリン点滴と AZM 内服を行った。再燃後10日目に症状は改善, ferritin はピークアウトし, CRP は陰性化した。DIC も改善し, 血小板数は上昇した。以後の経過は良好で, 現在, 慎重にステロイドを漸減している。

【考察】成人発症 Still 病は比較的予後良好な疾患であるが, まれにマクロファージ活性化症候群を呈し, 重篤化する可能性がある。

#### 36. 母体血液型検査でキメラ様と判定された胎児母体間輸血症候群の2症例

林 亜紀 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

林 亜紀, 中山聡一朗, 七條あつ子, 高橋 洋平,

加地 剛, 苛原 稔 (同 産婦人科)  
 庄野 実希, 中川 竜二, 西條 隆彦 (同 小児科)  
 庄野 実希, 須賀 健一 (徳島県立中央病院小児科)  
 高川由利子, 山田 博胤 (徳島大学病院循環器内科)  
 李 悦子 (同 輸血部)

【諸言】胎児母体間輸血症候群 (FMT) は胎児死亡に至ることもある重篤な疾患である。

今回, 母体血液型検査がキメラ様を示した FMT の 2 症例を経験したので報告する。

【症例 1】32歳 1 経妊 0 経産, 妊娠初期の血液型は O 型 Rh+, 不規則抗体 (-)。初期より当院で妊娠管理。妊娠 37 週 6 日帝王切開目的での入院時に子宮内胎児死亡と診断した。

血液検査では血液型 (カラム凝集法) がキメラ様 (O 型血球と B 型血球の混在) を呈し, 不規則抗体 (-) であった。また HbF: 1.6%, AFP; 8, 152ng/ml と上昇し FMT と診断した。

【症例 2】33歳 2 経妊 2 経産, 妊娠初期の前医での血液型は O 型 Rh+, 不規則抗体 (-)。

妊娠 30 週 6 日に妊娠高血圧症候群で当院に母体搬送となった。超音波ドップラー法で胎児中大脳動脈最高血流速度が 100cm/s (2.4MoM) と上昇していた。血液検査では血液型 (カラム凝集法) がキメラ疑い (O 型血球と A 型血球の混在), 不規則抗体 (-) で, HbF: 3.7%, AFP; 13, 200ng/ml と上昇していた。妊娠 31 週 1 日母体心不全と胸腹水貯留のため母体適応で緊急帝王切開を施行した。児は臍帯血検査で血液型: A 型, Hb: 3.5g/dl と高度貧血を認め FMT と診断した。児は輸血等を施行し, 貧血は改善した。なおフローサイトメトリー法でも母体血中への A 型血液混入を認めた。

【結語】母体血液型がキメラ様を示した FMT の 2 症例を経験した。母体血液型検査でキメラ様と判定され, かつ胎児貧血を認める場合, FMT を念頭において精査を進める必要がある。

### 37. 抗 Jo-1 抗体陽性間質性肺炎発症から 9 年 5 ヶ月後に皮膚筋炎の診断に至った 1 例

林 宏樹 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
 米田 和夫, 稲山 真美, 福家 麻美, 田村 潮,  
 阿部あかね, 葉久 貴司 (同 呼吸器内科)  
 佐藤 健太 (同 神経内科)

敷地 孝典 (同 皮膚科)

【症例】61歳女性。20XX-10年12月に労作時呼吸困難のため当科を初診した。初診時, 胸部 CT で NSIP パターンの間質性肺炎を認めた。抗核抗体陰性, P-ANCA 陰性, C-ANCA 陰性, 抗 Jo-1 抗体陽性 (2 倍) であった。CK は 86U/L, 筋力低下など筋炎症状や皮疹は認めなかった。PaO<sub>2</sub> は 57.3mmHg (室内気) と呼吸不全を呈していた。入院の上, ステロイドハーフパルス療法より治療開始し, 1 ヶ月の入院の後にステロイドは漸減され, 20XX-7 年 9 月にはプレドニゾロン (PSL) 15mg まで減量された。20XX-7 年 12 月, 間質性肺炎の悪化を認めシクロホスファミド (CPA) 50mg/日 が追加され, 20XX-4 年 3 月に 100mg/日 と増量された。間質性肺炎の病勢は落ち着いていたため 20XX-3 年 4 月 CPA は中止され, 20XX-1 年 8 月には PSL 5 mg/day まで漸減された。20XX-1 年 10 月, 両上腕の筋力低下と CK の上昇を認め, 20XX 年 1 月, 両手指の皮疹が出現した。20XX 年 4 月には CK は 2435U/L まで上昇, 抗 Jo-1 抗体陽性 (16 倍) を認め, 精査のため 20XX 年 5 月に当科入院した。皮疹は Gottron 徴候, 機械工の手と考えられ, 筋電図では筋原性変化を, 筋生検では筋内膜へのリンパ球浸潤, 筋線維の壊死・再生所見を認めた。皮膚筋炎と診断しステロイドの増量を行った。【考察】本症例は初診時, 皮膚筋炎の診断を満たさず, 抗 ARS 抗体症候群と考えられた。皮膚筋炎が顕在化するまでの間質性肺炎の先行期間は約 9 年間と長期間であった。

### 38. 破傷風の 1 例

大櫛祐一郎, 小林 杏奈 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
 市原新一郎, 片岡 秀之, 森 敬子, 田岡真理子  
 (同 総合診療科)  
 三村 誠二, 田根なつ紀 (同 救急科)  
 網野祐美子 (同 集中治療部)  
 戸田 直紀 (同 耳鼻咽喉科)  
 今中 秀光 (徳島大学病院 ER・災害医療診療部)  
 小野寺陸雄 (同 集中治療部)

症例:

70歳代男性。受診 2 日前に開口障害・発語障害, 前日に嚥下障害, 当日朝に生汗, 頸部から肩部の痛み・筋緊

張・動作困難が出現したため、精査加療目的で当院紹介入院となった。臨床経過から破傷風を疑い、破傷風トキソイド、抗破傷風人免疫グロブリン、ペニシリンGを開始し、牙関緊張や刺激時の全身硬直が認められたため、ミダゾラムとブプレノルフィンで鎮静後、気管挿管を施行した。第2病日に発熱、CRPとWBCの上昇がみられ、また胸部Xpにて両肺透過性の低下がみられたため、抗生剤をTAZ/PIPCに変更、第8病日に気管切開を施行した。第16病日から鎮静を中止したところ、後頸部に筋緊張は認められるが、開眼し四肢に筋緊張なく離握手指示にも従った。リハビリを開始し、第19病日には人工呼吸器を離脱、気管切開チューブからスピーチカニューレに変更できた。その後、発語訓練、嚥下訓練、歩行訓練を行い、経過は順調で、気管切開孔閉鎖術を施行した後、第47病日に転院となった。なお、破傷風トキソイドIgG抗体陽性の結果が得られたため、破傷風と確定診断できた。

#### 39. CA19-9値上昇の原因検索に苦慮したステージⅣ期 卵巣癌術後の2型糖尿病の1例

猪本 尚毅 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
山口 普史, 白神 敦久 (同 糖尿病・代謝内科)  
宮谷 友香 (同 産婦人科)  
鈴木 康博 (同 消化器内科)

【症例】65歳、女性【主訴】血糖コントロール【経過】53歳時にステージⅣ期の卵巣癌(粘液性嚢胞腺癌)に対して根治術を施行した。同時期に血糖上昇を指摘されたことがある。術前はCA19-9:1400U/lと著高していたが、術後1.5ヵ月後には29U/lに正常化し、その後10ヵ月間は正常範囲内を維持できたが、徐々に上昇し40-120U/lを推移したため、卵巣癌の転移、再発を疑い、定期的なCA19-9の測定と腹部CTの観察、ときに上部・下部内視鏡を行ったが著変を認めなかった。63歳時に倦怠感、体重減少のため近医を受診し、血糖値453mg/dl, HbA1c 14.2%, 尿中ケトン体陽性で2型糖尿病ケトーシスと診断され、当院でインスリン導入し退院となったが、3ヵ月後にはインスリン治療を中断し放置していた。65歳時、再び糖尿病ケトーシスで再入院となり、インスリンアスパルト毎食前6-6-6単位、眠前インスリングルゲン6単位で退院となった。入院時CA19-9:141U/lと上昇していたが、血糖値の改善と並行して低下し、退院5ヵ

月後にHbA1c5.7%, CA19-9:37U/lと約11年ぶりに正常化した。【考察】血清CA19-9値高値を示す疾患は、悪性腫瘍だけでなく糖尿病、肺炎、膵炎など多岐にわたるが、糖尿病患者において必ずCA19-9が高値を示すわけではない。本例は、進行卵巣癌術後の経過観察のためCA19-9を定期的に測定し、血糖コントロール改善後に、CA19-9値が正常化した。術後のCA19-9高値は糖尿病の影響が最も強いことが後ろ向きに検証でき、教訓に富む症例と考えられるため、文献的考察も含めて報告する。

#### 40. 当院における悪性胚細胞性腫瘍の治療方針

榎本 紀哉 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
榎本 紀哉, 平井 聡, 中島 公平, 溝渕 佳史,  
影治 照喜, 永廣 信治 (同 脳神経外科)  
岡村 和美, 渡辺 浩良 (同 小児科)

【はじめに】胚細胞性腫瘍は原発性脳腫瘍の2.8%を占めるまれな腫瘍である。最近経験した症例について報告し、当院における悪性胚細胞性腫瘍の治療方針について過去の自験例の成績も含め文献的考察を加え報告する。

【症例】33歳、男性。頭痛と複視を主訴に当院を受診。MRIで松果体部に境界明瞭な充実性腫瘍を認め水頭症を伴っていた。AFPは5120ng/mlと高値、βHCGは0.5mIU/ml未満で卵黄嚢腫瘍が強く疑われた。水頭症に対し脳室ドレナージ術を施行した後、多剤併用化学療法: Cisplatin (CDDP)+Etoposide (VP-16)+Cyclophosphamide (CPA)+Bleomycin (BLM)を計2コース、Carboplatin (CBDCA)+VP-16+BLMを計2コース施行した。引き続き放射線治療: 全脳室照射(31.25Gy)+局所照射(50Gy)を行い、腫瘍の縮小とAFP低下を得た。その後、残存腫瘍に対し開頭腫瘍摘出術を行い腫瘍は全摘出され、AFPも正常値まで低下した。最終病理診断は卵黄嚢腫であり化学療法と放射線治療を先行したneo-adjuvant therapyにより完全寛解が得られた。

【考察】胚細胞性腫瘍のなかでも卵黄嚢腫や絨毛癌などは悪性度が高く予後不良群に分類される。手術に先行し化学療法と放射線療法を行うneo-adjuvant therapyが有効とされているが、化学療法のregimenや放射線治療、外科的治療のタイミングについては一定の見解はない。自験例や過去の報告から血中AFPあるいはβHCGが高値で卵黄嚢腫や絨毛癌などが強く疑われる症例では、neo-adjuvant therapyが有効である可能性が示唆された。

#### 41. 縦隔リンパ節転移を来した精巣原発粘液性腺癌の1例

山本 聖子 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
 山本 聖子, 滝沢 宏光, 坪井 光弘, 先山 正二,  
 丹黒 章 (同 呼吸器外科)  
 大豆本 圭, 香川純一郎, 金山 博臣 (同 泌尿器科)  
 米田亜樹子, 坂東 良美 (同 病理部)

【緒言】精巣腫瘍のほとんどは胚細胞由来である。われわれは非常にまれな組織型である精巣原発粘液性腺癌の縦隔リンパ節転移症例を経験したので報告する。

【症例】40歳代の男性。左陰嚢腫脹を主訴に前医を受診した。精巣腫瘍に対して高位精巣摘除術を施行され、以後の治療のため当院へ紹介された。病理組織所見は多量の粘液を含む印環細胞癌の像であった。CEAが17.3ng/mlと高値で、AFP, HCG-β, LDHは正常範囲であった。上部消化管内視鏡検査を含む精査で原発巣と考えられる病変はなかったため、精巣原発粘液性腺癌と診断された。

造影CTとPET/CTで左傍大動脈リンパ節腫大と同部位のFDG集積 (SUV max=3.7) を指摘された。S-1+CDDP療法3コース後にCEAは正常化し、リンパ節も縮小したため初回手術から6ヵ月後に後腹膜リンパ節郭清を施行された。術後にS-1+CDDP療法を2コース追加され、以後経過観察されていた。初回手術から22ヵ月後にCEAが43.0ng/mlと上昇し、CTで気管周囲リンパ節の腫大を指摘された。S-1+CDDP療法を3コース施行され、一時CEAは低下したもののその後再上昇した。気管周囲リンパ節も増大したが他の病変は認められなかったため初回手術から28ヵ月後に胸骨縦切開による縦隔郭清術を行った。病理組織像は原発巣と同様で、縦隔リンパ節転移として矛盾しない所見であった。

【結語】精巣原発粘液性腺癌症例に対して胃癌に準じた化学療法と複数回の手術による集学治療を行った。精巣原発粘液性腺癌と本症例の今後の治療について考察し報告する。

# 四国医学雑誌総目次

第70巻 1号～6号（平成26年）

## SHIKOKU ACTA MEDICA CONTENTS

Vol. 70 No. 1～No. 6 (2014)

# 70巻1, 2号

## 目次

### 特集：再生医療とコンピュータサイエンス

巻頭言 .....	三田村 佳典	
	佐々木 卓也	… 1
加齢黄斑変性に対する再生医療 .....	香 留 崇	… 3
視神経再生療法の未来 .....	原 田 高 幸	… 7
オーダーメイド再生医療の実現に向けた コンピュータサイエンス .....	横 田 秀 夫	… 13

### 総説：教授就任記念講演

皮膚発癌機構と分子標的治療薬 .....	久 保 宜 明	… 19
自閉症の脳画像研究 .....	森 健 治	… 25

### 学会記事：

第32回徳島医学会賞受賞者紹介 .....	石 川 大 地	
	豊 田 健 二	… 31
第11回若手奨励賞受賞者紹介 .....	今 田 久美子	
	松 本 和 久	
	宮 内 雅 弘	… 32
第248回徳島医学会学術集会（平成25年度冬期） .....		34

### 投稿規定

# Vol. 70, No. 1, 2

## Contents

### *Special Issue : Regenerative medicine and computer science*

Y. Mitamura and T. Sasaki : Preface to the Special Issue.....	1
T. Katome : Regeneration therapy for age-related macular degeneration .....	3
T. Harada : The future of optic nerve regeneration therapy .....	7
H. Yokota : Computer science for the realization of custom made regenerative medicine .....	13

### *Reviews :*

Y. Kubo : Molecular carcinogenesis of the skin for development of novel therapy .....	19
K. Mori : Neuroimaging study of autism .....	25

# 70巻3, 4号

## 目次

### 原著:

- 肺癌ロボット手術の私費料金設定 .....滝 沢 宏 光他... 51  
肺葉切除における電動式自動縫合器の使用経験 .....坪 井 光 弘他... 57

### 原著:第32回徳島医学会賞受賞論文

- 徳島市医師会における在宅医療への取り組み .....豊 田 健 二他... 61

### 症例報告:

- 侵入経路の同定が困難であった腹腔内異物に対して腹腔鏡下手術が有用であった1例  
.....宇都宮 俊 介, 澤 田 成 彦 ... 73  
同系骨髄移植が著効した最重症再生不良性貧血の1例 .....賀 川 久美子他... 77  
壊死像が目立った乳腺非浸潤性アポクリン癌の1例 .....奥 村 和 正他... 81

### 症例報告:第11回若手奨励賞受賞論文

- 心不全を合併した腎血管性高血圧に対する経皮的腎動脈形成術の有効性  
.....今 田 久美子他... 87  
シロリムス溶出ステント留置7年後に初めて造影剤ステント周囲滲み出し像を認めた一例  
.....松 本 和 久他... 93

### その他:第32回徳島医学会賞受賞論文

- 肝細胞癌における STAT4 発現は細胞性免疫の制御に関与し予後因子となり得る  
.....石 川 大 地他... 99

### 投稿規定

# Vol. 70, No. 3, 4

## Contents

### *Originals :*

- H. Takizawa, et al. : Setting of fees for robotic surgery for lung cancer not covered by insurance ..... 51
- M. Tsuboi, et al. : Evaluation of Powered ECHELON FLEX for pulmonary lobectomy ..... 57
- K. Toyota, et al. : Efforts of The Tokushima City Medical Association to Support Home Medical Care ..... 61

### *Case reports :*

- S. Utsunomiya and N. Sawada : A case of intraabdominal metallic foreign body, with unknown invasion course, removed with useful laparoscopic procedure ..... 73
- K. Kagawa, et al. : Successful treatment of refractory severe aplastic anemia with bone marrow transplantation from a genetically identical twin ..... 77
- K. Okumura, et al. : A case of intraductal apocrine carcinoma of the breast with necrosis ..... 81
- K. Imada, et al. : Efficacy of percutaneous transluminal renal angioplasty for renovascular hypertension complicated with heart failure ..... 87
- K. Matsumoto, et al. : A case report of late acquired peri-stent contrast staining seven years after sirolimus-eluting stent implantation ..... 93

### *Opinion :*

- D. Ishikawa, et al. : Impact of STAT4 expression on cellular immunity and prognosis in hepatocellular carcinoma ..... 99

# 70巻5, 6号

## 目次

### 特集1：子供のきこえと言葉の発達

巻頭言	武田 憲 昭	101
きこえと言葉の獲得：難聴の早期診断と早期療育の必要性	千田 いづみ	103
徳島大学病院小児難聴外来と徳島県の難聴児を支える連携	島田 亜 紀	109
徳島聴覚支援学校幼稚部における聴覚学習の取り組み	樋口 恵 子	113
ことばの発達と遅れ	宇高 二 良	114
徳島大学病院小児言語外来の取り組み	佐藤 公 美	118

### 特集2：RNA 医学研究のトピックス

巻頭言	二 川 健	119
血管新生阻害治療によって活性化する悪性腫瘍化ノンコーディングRNAの解明	近 藤 茂 忠	121

### 総説：教授就任記念講演

核・放射化学の紹介		
一重元素科学から環境放射能・無機分析化学，医用機器開発まで	阪 間 稔	127
ヒトの健康保持における腸内菌の役割	片 岡 佳 子	139

### 総説：第33回徳島医学会賞受賞論文

UCP3とHax-1の相互作用によるミトコンドリアのカルシウム濃度の調節	春 名 真里江 他	149
--------------------------------------	-----------	-----

### 原 著：

新人看護師の職場環境認識に関する尺度の開発	飯 藤 大 和 他	155
-----------------------	-----------	-----

### 原 著：第33回徳島医学会賞受賞論文

徳島市医師会の女性医師支援事業	坂 東 智 子 他	161
-----------------	-----------	-----

### 原 著：第12回若手奨励賞受賞論文

徳島大学病院脳卒中センターでの内頸動脈急性閉塞に対する治療戦略	猪 子 未 希 他	167
高校生アスリート腰椎椎間板ヘルニアに対しての		
経皮的内視鏡視下椎間板ヘルニア摘出術（PED）の短期成績	岡 田 祐 輝 他	173

### 症例報告：

腸回転異常症を伴った横行結腸癌に対して腹腔鏡補助下結腸切除術を施行した1例	黒 田 武 志 他	177
バルプロ酸ナトリウム徐放剤の大量服用による自殺の1剖検例	倉 田 浩 充 他	181

### 症例報告：第11回若手奨励賞受賞論文

Trastuzumab単剤療法が著効した切除不能進行胃癌の1例	宮 内 雅 弘 他	185
---------------------------------	-----------	-----

### 学会記事：

第33回徳島医学会賞受賞者紹介	春 名 真里江 坂 東 智 子	191
第12回若手奨励賞受賞者紹介	猪 子 未 希 岡 田 祐 輝	192
第249回徳島医学会学術集会（平成26年度夏期）		194

### 総目次（平成26年）

### 投稿規定

# Vol. 70, No. 5, 6

## Contents

### *Special Issue 1 : Hearing and language development in children*

N. Takeda : Preface to the Special Issue .....	101
I. Chida : The role of early diagnosis of hearing loss and early speech and language intervention in language acquisition in children .....	103
A. Shimada : Follow-up system of hearing impaired children with medical-educational cooperation in Tokushima Prefecture .....	109
K. Higuchi : Efforts of Tokushima Deaf School for auditory training in children with hearing loss .....	113
J. Udaka : Language development and delay .....	114
K. Sato : Efforts of pediatric language clinic in Tokushima University Hospital .....	118

### *Special Issue 2 : Topics on long non-coding RNAs in medical research*

T. Nikawa : Preface to the Special Issue .....	119
S. Teshima-Kondo : Long non-coding RNAs : new players in cancer biology .....	121

### *Reviews :*

M. Sakama : Introduction of nuclear and radiochemistry -from heavy and superheavy elemental science toward radioactivity in the environment, inorganic analytical chemistry and the application of scientific technology to develop- ment of medical device- .....	127
K. Kataoka : Intestinal microbiota and its role in human health .....	139
M. Haruna, et al. : The interaction between uncoupling protein 3 and Hax-1 is regulated by calcium ion in mitochondria .....	149

### *Originals :*

H. Ito, et al. : Development of Rating Scale for Novice Nurses' Recognition of Working Environment .....	155
T. Bando, et al. : Support System for Women Doctors by Tokushima City Medical Association .....	161
M. Inoko, et al. : Treatment strategy for acute ischemic stroke with internal carotid artery occlusion in the stroke care unit of Tokushima University Hospital .....	167
Y. Okada, et al. : Percutaneous endoscopic lumbar discectomy (PED) for high school athletes .....	173

### *Case reports :*

T. Kuroda, et al. : A case of transverse colon cancer with intestinal malrotation treated by laparoscopic-assisted colectomy .....	177
H. Kurata, et al. : An autopsy case of acute intoxication of sodium valproate sustained released preparation tablets .....	181
M. Miyauchi, et al. : A case of a positive response to trastuzumab in a patient with HER2-overexpressing metastatic gastric cancer .....	185

# 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 : medical.journal.office@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 (税別) 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 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  
勢 井 宏 義  
三田村 佳 典  
森 俊 明

宇都宮 正 登  
高 橋 章  
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  
Hiroyoshi SEI Akira TAKAHASHI  
Yoshinori MITAMURA 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 : medical.journal.office@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70巻 第5, 6号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成26年12月20日 印刷

平成26年12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