

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

四国医学雑誌

第72巻 第1,2号 (平成28年4月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 72, No. 1,2 (April 25, 2016)

特集：おなかの病気 ―最新の診断と治療―



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

72巻1, 2号 目次

特集：おなかの病気 —最新の診断と治療—

巻頭言	高山哲治 赤池雅史 ...	1
食道・胃内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の現状と展望	小野裕之 ...	3
大腸がんの最新の診断・治療	宮本弘志 ...	5
直接作用型抗ウイルス薬（DAAs）によるC型慢性肝疾患診療	田守昭博 ...	9
膵がんについて —診断と治療のトピックス—	木村哲夫, 高山哲治 ...	13

総説：教授就任記念講演

肥満・糖尿病克服を目的とした脂肪細胞研究の実践と栄養学研究への展開	阪上浩他 ...	19
サイエンスを基盤とする臨床薬剤業務の実践	石澤啓介 ...	25

原著：第35回徳島医学会賞受賞論文

2型糖尿病患者における血糖指標と減塩がもたらす血圧低下との連関	森本佳奈他 ...	31
--	-----------	----

症例報告：

胸腺非定型的カルチノイドの1切除例	松本大資他 ...	37
小学校高学年児童の睡眠・覚醒リズムと自律神経活動の関係 —6事例の報告—	杉本博子他 ...	43

齋藤史郎先生を偲んで	松本俊夫 ...	53
------------------	----------	----

学会記事：

第36回徳島医学会賞受賞者紹介	岸誠司 蟻井岐美 ...	55
第15回若手奨励賞受賞者紹介	布村俊幸 中島大生 ...	56
第252回徳島医学会学術集会（平成27年度冬期）		59

投稿規定

Vol. 72, No. 1, 2

Contents

Special Issue : Advancement of Diagnosis and Therapeutics in Gastroenterology

T. Takayama and M. Akaike : Preface to the Special Issue	1
H. Ono : Current status and future perspectives of endoscopic submucosal dissection for esophageal and gastric early cancer	3
H. Miyamoto : Progress of diagnosis and treatment for colorectal cancer	5
A. Tamori : Antiviral therapy for chronic hepatitis C by means of direct acting anti-viral drugs	9
T. Kimura and T. Takayama : Diagnostic and therapeutic approach to pancreatic cancer	13

Reviews :

H. Sakaue, et al. : The research of adipocyte biology for the survive from obesity and diabetes and its development into nutritional intervention	19
K. Ishizawa : Science-based practice of clinical pharmacy services	25

Original :

K. Morimoto, et al. : Correlation between glycemic index and sodium restriction-induced blood pressure reduction in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus	31
--	----

Case reports :

D. Matsumoto, et al. : A resected case of atypical thymic carcinoid	37
H. Sugimoto, et al. : Relationship between sleep-wake rhythms and autonomic nerve activities of elementary school children through Actigraphy	43

特集 おなかの病気 ー最新の診断と治療ー

【巻頭言】

高山 哲 治 (徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学分野)

赤池 雅 史 (徳島大学大学院医歯薬学研究部医療教育学分野)

消化器病学において最近の診断・治療の進歩を表す代表的なものとして、C型肝炎治療が挙げられる。私が働き始めた1986年には、「輸血により感染する原因不明の肝炎」であり、非A非B肝炎と呼ばれていた。1989年にカイロン社がC型肝炎ウイルスを同定し、C型肝炎と診断することが可能となった。しかし、C型肝炎の診断は可能になったが、C型肝炎ウイルスにひとたび感染すると慢性化し、肝硬変を経て、やがて肝癌に至る不治の病であった。1990年代からC型肝炎に対するインターフェロン療法が始められたが、非常に副作用の強い治療であり、かつ治療効果（ウイルスの排除率）はわずか5～15%であった。その後、抗ウイルス剤であるリバビリンが開発され、50%を超えるようになったが、インターフェロンとの併用による副作用に悩まされた。しかし、2014年に承認されたダクラタスビル+アスナプレビルは、いわゆる Direct Acting Antivirals (DAA) 製剤であり、副作用がほとんどない画期的な経口薬による治療である。これらの薬剤のウイルス除去率 (SVR 率)

は90%以上となり、ほとんどのC型肝炎は治る時代になった。その後も、続々と同様のDAAが承認され、今では経口薬を3ヵ月間内服するだけでほぼ100%ウイルスを排除できるようになった。C型肝炎は、ウイルスの発見からわずか25年ではほぼ完治できる疾患になったことになる。今回の特集では、2016年2月14日に開催された市民公開講座（徳島医学会）で発表されたC型肝炎の最新の治療について紹介する。

そのほかにも、今回の市民公開講座では、消化器内視鏡を用いた最新の癌治療、とくに食道癌と胃癌の内視鏡治療の進歩についての講演が行われた。また、大腸癌や膵癌の新しい診断と治療に関する講演も行われた。今回の特集では、これらの講演内容についても紹介する。これらの新しい診断及び治療は、徳島大学病院を始め県内の病院において施行可能なものが多く、不明な点がありましたらいつでもご相談していただければと思っております。

特集 おなかの病気 ―最新の診断と治療―

- ・食道・胃内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の現状と展望

小 野 裕 之 … 3

- ・大腸がんの最新の診断・治療

宮 本 弘 志 … 5

- ・直接作用型抗ウイルス薬（DAAs）による C 型慢性肝疾患診療

田 守 昭 博 … 9

- ・膵がんについて ―診断と治療のトピックス―

木 村 哲 夫, 高 山 哲 治 … 13

特集：おなかの病気 ー最新の診断と治療ー

食道・胃内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の現状と展望

小 野 裕 之

静岡がんセンター内視鏡科

(平成28年4月4日受付) (平成28年4月9日受理)

はじめに

消化器癌、特に消化管の癌に対する内視鏡治療は、わが国で発展し、現在世界をリードしている。その理由の一つに、検診をはじめとする癌の診断のシステム、さらに胃カメラの時代から現在の電子スコープに至る機器の進歩により、早期癌の頻度が著増し、内視鏡治療で根治可能な癌が増加していることがある。患者のQOL (quality of life) に関しては、外科的な開腹手術に比べて、明らかに内視鏡治療は優れており、その適応も拡大される傾向にある。

かつて消化管の早期癌の治療は、開胸・開腹外科手術の独壇場であった。やがて1980年代にEMR (Endoscopic mucosal resection), ERHSE (Endoscopic resection with local injection of HSE) といった内視鏡粘膜切除術が開発され、早期癌のごく一部ではあったが、われわれ消化器内科医、内視鏡医は治療にも関わることができる喜びを知り始めた。

早期胃癌に対するESD (Endoscopic submucosal dissection) の原点となったのは、平尾らが1983年に発表した、針状ナイフを用いて粘膜を切開し、スネアで切除するERHSE法である。その後、しばらくはEMRが内視鏡治療の主流であった。しかし、一括切除の重要性が主張されるようになり、国立がんセンター中央病院 (当時) 内視鏡グループはITナイフを開発し、粘膜下層を剥離して切除する、現在ESDと名付けられた切除法を報告した。その後、Hookナイフ、フレックスナイフなどが次々と発表され、急速に広まった。さらに、ESDは食道や大腸に適応を拡げた。外科手術に比べ、後遺症がほとんどなく、患者にとって明らかにQOLを高く保てる治療であるESDはすでに早期胃癌治療の半数以上を占めるようになった。

ESDのスキルを上げるための、トレーニングシステムや難易度の高い病変を切除するための工夫、偶発症への適切な対処法が内視鏡医のあいだで共有され、普遍的

な手技として確立されたと言ってよいと思う。図1に示した高周波デバイス以外にも、多くのデバイス、前方送水機能付きやマルチベンディングスコープなどの新しいスコープ、より切開能と止血能の高いジェネレーター、糸付きクリップなどの補助器具が開発されてきた。

食道ESDは、2008年4月に保険収載されて以降急速に普及し、現在では従来のEMRに代わり、食道表在癌に対する第一選択の治療となりつつある。

食道癌に対する内視鏡的切除の適応は、他の消化管癌と同様、手術症例におけるリンパ節転移頻度を考慮し、病変の深達度により規定されている。他の消化管癌と異なるのは、治療後の食道狭窄リスクを考慮して、病変の周在性が適応基準として記載されていた点である。ESDの開発により理論上は腫瘍径にかかわらず一括切除が可能となったが、内視鏡切除後の食道狭窄に対する有効な治療がなく、周在性の広い病変への適応拡大は慎重とならざるを得なかった。近年食道狭窄に対する新しい治療法が開発・報告され始め、2012年に改訂されたガイドラインでは周在性に関する規定がなくなった。これにより以前はEMRの適応外と判断され、手術や化学放射線療法 (chemoradiotherapy: CRT) を選択していた対象にも、より低侵襲な治療選択肢であるESDを提示できるようになった。

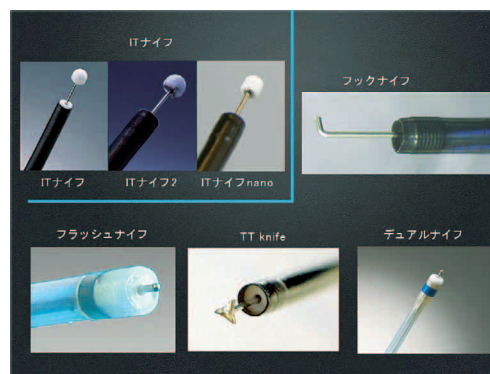


図1 切開デバイスのいろいろ

内視鏡的切除の対象となる病変が増える一方で、穿孔や食道狭窄などの偶発症対策、追加治療の適応基準や治療内容の妥当性、適切な経過観察期間の設定など解決すべき課題も多く残されている。

ESD のこれから

現在では、ESD の手技を応用・派生した治療が数多く開発されている。腹腔鏡手術とコラボレーションして GIST を切除する LECS や、LECS から派生した、腹腔内に腫瘍を露出させずに腫瘍を切除する NEWS (図2)、ESD+外科的センチネルリンパ節切除など、新しい治療の開発が進んでいる。粘膜下層のみならず全層切除を行うための縫合器なども開発されつつある (図2)。

外科と同じように両手を使いたいという願いは、triangulation platform と呼ばれる治療内視鏡の開発に結びついた。スコープ先端に2本以上のアームを持ち、片方が外科医の左手、もう片方が外科医の右手と同じように使うことができる。またダ・ヴィンチのようにロボット操作型の機器もすでに開発されている。これらの機器はまだ遠い夢と思っていたが、一部はすでに臨床に用いられている。

癌治療は、根治のための外科的な拡大切除中心の時代

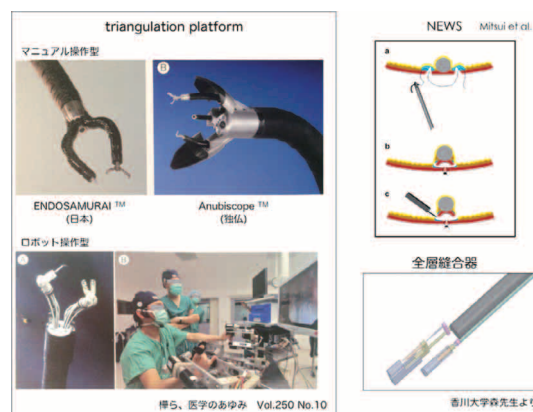


図2

から、次第に可能な限り患者の QOL を考慮した機能温存の考え方に变化しつつある。外科と内科の垣根が低くなり、根治性を担保しつつ、より低侵襲な治療を目指して、消化器診療に携わる外科医・内科医が一体となって日常診療および研究開発を行い、日々進歩を続ける大きな潮流の中にいる。

これからどのように展開していくかはわからないが、新しい分野は日本よりもむしろ海外での展開が著しい。日本発信の新しい技術が生まれる時期と期待している。

Current status and future perspectives of endoscopic submucosal dissection for esophageal and gastric early cancer

Hiroyuki Ono

Shizuoka Cancer Center, Endoscopy division, Shizuoka, Japan

SUMMARY

Endoscopic treatment for cancer of the digestive tract, the development in our country, has been leading the world in particular. EMR started in 1980's and is good procedure to remove small cancers. However, it is difficult to remove large or ulcerative lesions in single fragment. To solve these problems, ESD was developed. The author mentioned the history of endoscopic treatment and future perspectives.

Key words : ESD, gastric cancer, esophageal cancer

特集：おなかの病気 ー最新の診断と治療ー

大腸がんの最新の診断・治療

宮 本 弘 志

徳島大学病院消化器内科

(平成28年3月14日受付) (平成28年3月21日受理)

はじめに

大腸がんは日本における主要五大がんの一つであり、国をあげてがん対策に取り組んでいるところである。一方、大腸がんの診断や治療に関しても多くの進展がみられている。そこで、大腸がんの診断や治療に関する最新の知見について紹介する。

大腸がんの疫学

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」によると、大腸がんは、わが国におけるがんの死亡数で、男性で第3位、女性では第1位を占め、男女の合計では第3位のがんである(2013年)。また罹患数では男性で第4位、女性第2位、合計では第2位を占めるがんである(2011年)¹⁾。つまり、かかりやすく、死亡原因にもなることが多いがんであるといえる。

日本および徳島県の大腸がん検診とその現状

一般的に、大腸がんの症状としては下血が多くみられる。しかし、進行がんでも無症状のことがあり、大腸がんを早期に見つけるためには検診が重要である。わが国における検診では、便潜血検査が広く行われているが、陽性を示した際には、大腸内視鏡検査などの精密検査の実施が勧められる。精密検査で異常が発見された場合には、適切な治療に移行することになる。

一方、大腸がん検診の受診率(期間:2013年1年間、対象:40～69歳の男女)は全国平均で、男性では41.4%、女性では34.5%、合計で37.9%であった。徳島県においては、男性では35.6%(全国で44番目)、女性では31.4%(全国で39番目)、合計で33.5%(全国で41番目)であり、男女共に全国平均を大きく下回る検診受診率であった¹⁾。

大腸がんの診断における進歩

大腸内視鏡検査の実施には、腸管洗浄液を飲んで腸内の洗浄を行う必要がある。新しい腸管洗浄液として、2013年にナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤(モビプレップ[®]配合内用剤)が登場した。これまで一般的に用いられていた腸管洗浄液と比べ、腸管洗浄効果は同等で、洗浄時間は短く、水分として水、お茶や紅茶を飲むことも可能となっている²⁾。もちろん、使用にあたっては、脱水など注意すべき点もあるが、異なる特徴を持つ腸管洗浄液の登場で、前処置における選択肢が増えたことは喜ばしい。

また、内視鏡機器の進歩として、内視鏡に拡大観察機能が装備され、さらにはNarrow Band Imaging (NBI) 観察やBlue LASER Imaging (BLI) 観察などの画像強調観察が可能な内視鏡が普及してきている。これらの進歩により、大腸観察時に認めたポリープなどの表面を、その場で拡大観察や画像強調観察することで、良性か悪性か、悪性の場合ならその深達度などの情報をただちに

得ることができるようになってきた。もちろん、従来から行われている組織検査も併用するが、診断にとって不必要な組織検査は省略することも可能となってきた。

次に、大腸内視鏡検査に代わる検査方法もいくつか登場してきている。まず、CT コロノグラフィと呼ばれる検査法が2012年に保険適応となった。これは、マルチスライス CT によって得られた画像を処理し、大腸の三次元画像を構築し、大腸ポリープやがんの検出を目指すものである。次に、大腸カプセル内視鏡が2014年に保険適応となった。これは、経口的に服用したカプセル内視鏡が、大腸を通過する際に撮影した画像を体外に装着した記録装置に記録保存する。そして、得られた画像を解析することで、大腸の検査を行うものである。このように内視鏡検査以外にも、大腸を観察する手段が増えており、従来の内視鏡検査が困難であった症例や希望されない方にも、これら新しい検査法を用いた大腸検査を積極的に受けていただきたいと考えている。

大腸がんの治療における進歩

治療における進歩としては、内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）が、大腸がんに対して2012年に保険適応となり普及してきている。適応としては、2014年の大腸がん治療ガイドラインにて粘膜または粘膜下層軽度浸潤がん、内視鏡的に一括切除が可能な病変となった³⁾。

大腸がんの多くは、外科切除が適応となるが、転移や再発をきたしたものでは、化学療法（抗がん剤治療）が適応となる。2014年の大腸がん治療ガイドラインでも、一次治療から始まり、三次から五次治療までの治療選択肢について詳細に記載されている³⁾。

化学療法における最近の進歩としては、最初に分子標的薬剤の登場があげられる。分子標的薬剤とは、特定の分子構造のみを標的にして、その機能を制御するように作られた新種の抗がん剤である。大腸がんにおいては2種類の分子標的薬剤が臨床で使用されている。一つは、腫瘍増殖にともなう血管新生を抑えることで腫瘍の増殖

を抑制する血管新生阻害剤である。これは血管新生因子である VEGF に対する抗 VEGF 抗体薬（ベバシズマブ）である。

もう一つは、大腸がん細胞の表面に存在し、がん細胞の増殖に関わる信号を出す EGF レセプター（EGFR）をブロックする抗 EGFR 抗体薬（セツキシマブ、パニツムマブ）がある。大腸がん細胞では、通常 EGFR にリガンドが結合し、細胞内で MAPK などのリン酸化が起こることによってがん細胞が増殖する。しかし、抗 EGFR 抗体薬の存在下では、リガンドが EGFR に結合できなくなり、リン酸化シグナルが伝達されずがん細胞の増殖が抑制される。これら分子標的薬剤は従来の抗がん剤と併用や単独で使うことで腫瘍抑制効果があることが多数の臨床試験から示された。

また、抗 EGFR 抗体薬の検討から、がん遺伝子である RAS 遺伝子に変異がある場合には、遺伝子変異がない場合に比べ、抗 EGFR 抗体薬の効果が乏しいことがわかった。このことから、RAS 遺伝子変異の有無が、抗 EGFR 抗体薬の効果予測因子（バイオマーカー）になることが証明され、2015年4月からは、すべての RAS 遺伝子変異を調べるのが保険適応となった。そのため、抗 EGFR 抗体薬の使用にあたっては RAS 遺伝子変異を前もって調べるのが推奨されている⁴⁾。

最後に、最近登場した新規薬剤について紹介する。まず、2013年に保険収載となったマルチキナーゼ阻害剤のレゴラフェニブがある。レゴラフェニブは、血管新生など多くのリン酸化酵素であるキナーゼを阻害し、腫瘍増殖を抑制する。標準治療を施行した症例に使用し生存期間の延長を初めて示した薬剤である⁵⁾。次に、2014年に保険収載されたヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤である TAS-102 がある。TAS-102 は体内でトリフルリジン（FTD）となり、チミンの代わりに DNA に取り込まれ機能障害を起こす薬剤である。レゴラフェニブと同じく、生存期間の延長を示した⁶⁾。これらの抗がん剤を使い切ることで、切除不能進行再発大腸がんの予後は最近では、約30ヵ月に伸ばすことが可能となってきた。

ま と め

大腸がんに対する診断において、内視鏡装置の開発、CTを用いた大腸検査やカプセル内視鏡などが実用化され、技術的な進歩が著しい。治療においては、ESD療法により侵襲の少ない内視鏡治療が広く普及してきている。また、分子標的薬をはじめとする新規薬剤の登場により、薬物治療も年々進歩がみられており、今後さらなる生存期間の延長が見込まれている。しかし、徳島県における検診受診率が低いことを自覚し、早期発見のためにも検診を積極的に受けることが重要である。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」 http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/index.html
- 2) 味の素製薬株式会社：社内資料（大腸内視鏡検査前処置薬としての有効性，安全性の検討第Ⅲ相臨床試験）
- 3) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用2014年版．金原出版株式会社, 東京, 2014
- 4) 大腸がん患者におけるRAS遺伝子（KRAS/NRAS遺伝子）変異の測定に関するガイダンス第2版 v1.0. 日本臨床腫瘍学会, 2014
- 5) Grothey, A., Van Cutsem, E., Sobrero, A., Siena, S., *et al.*: Lancet, 381 : 303-312, 2013
- 6) Mayer, R. J., Van Cutsem, E., Falcone, A., Yoshino, T., *et al.*: N. Engl. J. Med., 372 : 1909-1919, 2015

Progress of diagnosis and treatment for colorectal cancer

Hiroshi Miyamoto

Department of Gastroenterology and Oncology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Colorectal cancer has the third mortality in 2013 and the second morbidity in 2011 of all cancers in Japan. Therefore, it is very important to know the newest information about colorectal cancer. The latest endoscopy has been equipped with not also magnifying function but image enhancing function, such as narrow band imaging and blue laser imaging. These functions enable us to know distinguish benign from malignancy of colorectal polyps without a biopsy. As a therapeutic progress, endoscopic submucosal dissection for the early colorectal cancer has been spread due to approval by the Japanese health insurance system in 2012. Drug therapy for the colorectal cancer has progressed due to the new drug and regimen. Above all, the molecular target drug has improved the prognosis of stage IV colorectal cancer with or without other chemotherapy. The molecular target drugs for colorectal cancer are currently anti VEGF antibody (bevacizumab) and anti EGFR antibody (cetuximab, panitumumab) in clinical use. Moreover, regorafenib and TAS-102 showed efficacy for the colorectal cancer and have been in clinical use. As a result, overall survival rate of stage IV colorectal cancer has reached more than 30 months in case of use up all these drugs.

Key words : colorectal cancer, diagnosis, treatment, endoscopic submucosal dissection, molecular target drug

特集：おなかの病気 ー最新の診断と治療ー

直接作用型抗ウイルス薬（DAAs）による C 型慢性肝疾患診療

田 守 昭 博

大阪市立大学大学院医学研究科肝胆臓病態内科学

（平成28年2月17日受付）（平成28年2月18日受理）

はじめに

C型肝炎ウイルス（HCV）は1989年に遺伝子断片として発見された比較的新しい病原ウイルスである。遺伝子断片を基にして HCV 検査方法が開発された結果、わが国では肝硬変、肝臓患者の約70%が HCV 感染していることが明らかとなった。そこでインターフェロン（IFN）による C 型肝炎治療が開始され一定の効果を示したが、IFN は種々の副作用のため患者へ大きな負担を強いるとともに全ての患者への使用はできなかった。1999 年 HCV の試験管内培養技術が確立され、その増殖過程に不可欠な3つの領域が同定され、このいずれかを阻害すると効率的にウイルスの増殖を阻止できることが示された。この薬剤が IFN に代わる HCV 特異的薬剤：Direct acting anti-viral drugs（DAA）である。本稿では、臨床現場に登場した直接作用型抗ウイルス薬の特徴と使い分けについて概説したい。

DAA の分類と特徴

HCV レプリコンの作成により試験管内にてウイルスの life cycle モデルを再現することが可能となった。その結果、HCV にはウイルスの核となる Core 蛋白・表面を覆う Envelop 蛋白の他、非構造蛋白としてウイルス増殖に不可欠な3つの領域：NS3/4A、NS5A、NS5B が存在していることが明らかになった。この3領域がコードする蛋白はプロテアーゼ機能、ウイルス粒子形成機能、RNA ポリメラーゼ機能に参与しており治療標的分子に成り得ることが推測された（図）¹⁾。そこでこの蛋白に結合し機能阻害を起こす化合物をデザインする創薬研究が活発に行われた。多くの化合物の中から非構造蛋白のいずれかと結合し効率的にウイルスの増殖を阻止できるものが同定され臨床試験に供された。これまでに

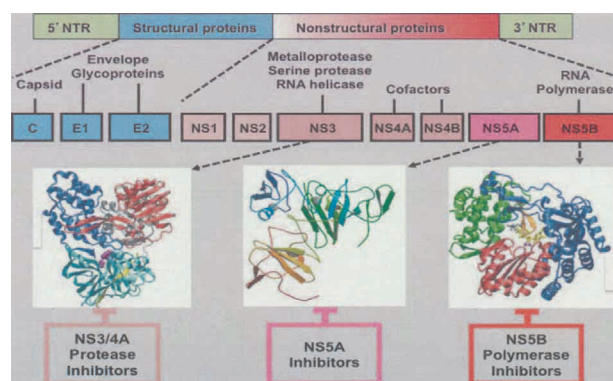


図. HCV の構造と治療標的的部位
文献 1 から引用。

開発された NS3/4A、NS5A 領域に作用する DAA の一覧を表 1 と 2 に示す²⁾。同じ部位に作用する化合物に関してもヒトへの副作用が軽減され、さらに治療効果が増強された薬剤へと開発は進んでいる。

一方、DAA を単剤で投与するとその抗ウイルス効果は持続せず HCV 量が下がり止まったり、さらに再増殖することが示されている。すなわち DAA は、試験管内において治療初期には極めて高い抗ウイルス効果を発揮する一方、HCV 遺伝子に変化するとその効果が急速に減弱することが明らかになった。この点は IFN が治療中には安定した抗ウイルス効果を持続できるのとは異なり、DAA 治療中にその薬剤が結合する部位に遺伝子変異が起きると抗ウイルス効果が低下し、薬剤耐性ウイルスが出現するという DAA の弱点である。また自然経過の中でも薬剤耐性変異を持った HCV が存在していることも分かっており DAA 治療前には薬剤耐性検査を実施し、感染しているウイルスに感受性のある薬剤を選択する必要がある。

表 1. NS3/4A プロテアーゼ阻害薬

Generation	開発コード	一般名	Active against HCV Genotype	Genetic barriers
1st, 1st-wave	VX-950	Telaprevir	1a/1b, 2	low
1st, 1st-wave		Boceprevir	1a/1b, 2	low
1st, 2nd-wave	BI 201335	Faldaprevir	1a/1b, 2	moderate
1st, 2nd-wave	TMC-435	Simeprevir	1, 2, 4-6	moderate
1st, 2nd-wave	MK-7009	Vaniprevir	1a/1b	moderate
1st, 2nd-wave	BMS-650032	Asunaprevir	1, 4	moderate
1st, 2nd-wave	ABT-450	Paritaprevir	1	moderate
2nd	GS-9857		1-4	
2nd	ACH-1625	Sovaprevir		
2nd	MK-5172	Grazoprevir	1a/1b, 2, 4-6	high

表 2. NS5A 阻害薬

Generation	開発コード	一般名	Active against HCV Genotype	Genetic barriers
1st	BMS-790052	Daclatasvir	1b>2a>1a	moderate
1st	GS-5885	Ledipasvir	1a, 1b	moderate
1st	ABT-267	Ombitasvir	1>2-6	moderate
Broad activity	MK-8742	Elbasvir	1-4	unavailable
2nd	GS-5816	Velpatasvir	1-6	unavailable
2nd	ACH-3102		1-5	high

DAA を用いた抗 HCV 治療

DAA の単剤投与における問題を克服するため臨床的な使用において二つの工夫がなされた。ひとつは DAA と従来の Peg-IFN/リバビリンを併用し、その治療期間を短縮させかつ SVR 率を向上させる方法である。現在、テラプレビル、シメプレビル、パニプレビルの NS3/4A 阻害剤のひとつと Peg-IFN/リバビリンとの併用治療に保険承認されている。副作用の点から、Serotype 1 型 HCV にはシメプレビルかパニプレビルの併用を選択することが推奨されている。投与スケジュールは、DAA 併用期間は12週間であり、その後12週間の Peg-IFN/リバビリンを継続し計24週間である。パニプレビルについては以前の IFN 治療にて一度も HCV が陰性化しなかった難治例に限って24週間併用することが認められている。

もう一つの工夫は、HCV 標的分子が異なる DAA を 2 種類あるいは 3 種類組み合わせる治療する方法である。これがいわゆる IFN フリーと呼ばれている。現在、日本で承認されている IFN フリー治療（表 3）は Serotype 1 型患者に対して①ダクラタスビル・アズナプレビル、②ソフォスブビル・レデイパスビル、③オムビタスビ

表 3. わが国で承認されているインターフェロン・フリー治療（DAA の組み合わせ）

	NS3/4A プロテアーゼ阻害薬	NS5A 阻害薬	NS5B 阻害薬
2014年 9 月～	アズナプレビル (スンベプラ) ASV	ダクラタスビル (ダクルインザ) DCV	
2015年 5 月～			ソフォスブビル SOF (ソバルディ) +リバビリン
2015年 9 月～		レデイパスビル LDV 合剤：ハーボニー	ソフォスブビル SOF
2015年11月～	パリタプレビル PTV +リトナビル	オムビタスビル OMV 合剤：ヴィキラックス	

ル・パリタプレビルの 3 治療が承認されている。①と③の併用療法は NS5A 領域の薬剤耐性 HCV が治療効果に影響しており、NS5A・Y93に耐性変異がない患者では 90%以上の患者でウイルスが排除（SVR）される。一方、NS3/4A 領域に薬剤耐性を有する HCV は 1 %未満とされ、治療前にこの領域の耐性検査は不要である。しかし

NS3/4A 阻害剤治療歴のある症例ではNS3/4A 薬剤耐性 HCV が出現しており、この阻害剤を使わない②の治療を選択すべきである。この様に DAA 治療にて完治しなかった場合には、使用した領域の薬剤耐性 HCV が出現し、同系統の薬剤がすべて効かなくなるリスクがある。

IFN フリー治療のもう一つの優れた点は副作用が少ない点であり、高齢者や血小板数の低下した肝硬変例にも治療導入が可能である。しかし非代償期まで進行した肝硬変例への本治療の安全性は確認されておらず（欧米での死亡例の報告あり）使用承認されていない。特に①ではトランスアミナーゼが上昇する症例があり、肝硬変例では特に注意を要する。また核酸アナログであるソフォスブビルは腎排泄であることから腎機能低下例（eGFR 30mL/分/1.73m²未満）では使用禁忌となっている。

HCV serotype 2 に対してはソフォスブビル（NS5B 阻害剤）とリバビリン併用治療が行われている。この治療により serotype 2 の患者では95%の SVR が期待される。以上、わが国のほぼすべて（serotype 3 は除く）の C 型慢性肝疾患例に IFN フリー治療導入が可能となった。

保険診療に沿った C 型肝炎患者診療ガイドラインについては、日本肝臓学会のホームページに掲載されているので参照していただきたい³⁾。

肝炎医療費助成制度

わが国で保険診療の適応となった DAAs 組み合わせ治療は3～6ヵ月間で完結する抗 HCV 治療である。しかし薬剤費は極めて高額であり1日の薬剤費が約2万円～8万円であり、30%負担の健康保険では治療完結のため約80万円～200万円の負担が必要となる。そこで国民病とも言われる C 型慢性肝疾患を克服するため対象

となる全ての患者に DAA 治療を施行できる様に国は、肝炎医療費助成制度を整えている。具体的には、肝臓専門医による診療を経て選択された適確な DAA 治療について薬剤費用を含む医療費を都道府県と国が補助する制度である。この制度を利用すれば C 型慢性疾患患者は、高額な DAA 治療を月1万円か2万円の自己負担にて受けることが可能である。

おわりに

ひとつの病原ウイルスが発見されてから30年以内に薬剤によって完全に排除可能となりつつある。今まさに大きな変革時期が到来している。しかし、この治療効果は HCV 感染症に対するもので肝疾患そのものが治癒するわけではないことを肝に銘じておく必要がある。すなわち SVR 症例における肝癌発症である。HCV が消失しても進行した肝疾患は直ぐに元通りに回復する訳ではなく、SVR 症例の観察方法と SVR 後の肝疾患改善遅延例への対策が今後の課題となっている。

文 献

- 1) Asselah, T., Marcellin, P.: Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver Int.*, 32 suppl : 88-102, 2012
- 2) Tamori, A., Enomoto, M., Kawada, N.: Recent advances in antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Mediat. Inflamm.*, 2016 in print
- 3) C型肝炎治療ガイドライン（第4.1版）2015年12月
http://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver4%201_Dec01.pdf

Antiviral therapy for chronic hepatitis C by means of direct acting anti-viral drugs

Akihiro Tamori

Department of Hepatology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major worldwide health problem. Chronic infection induces continuous inflammation in the liver, progression of hepatic fibrosis, eventual cirrhosis, and possible hepatocellular carcinoma. Eradication of the virus is one of the most important treatment aims. A number of promising new direct-acting antivirals (DAAs) have been developed over the past 10 years. Due to their increased efficacy, safety, and tolerability, interferon-free oral therapies with DAAs have been approved for patients with HCV, including those with cirrhosis. This review introduces the characteristics and results of recent clinical trials of several DAAs: NS3/4A protease inhibitors, NS5A inhibitors, and NS5B inhibitors. DAA treatment failure and prognosis after DAA therapy are also discussed.

Key words : Chronic liver diseases, DAAs, HCV, interferon free therapy

特集：おなかの病気 —最新の診断と治療—

膵がんについて —診断と治療のトピックス—

木村 哲夫, 高山 哲治

徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学

(平成28年3月11日受付) (平成28年3月29日受理)

はじめに

膵臓は膵管、腺房、ランゲルハンス氏島および間葉系細胞から構成され、そのすべての成分から腫瘍が発生する可能性があるが、なかでも膵管上皮由来の腫瘍が膵腫瘍の大多数を占める。その悪性腫瘍が膵管がんと呼ばれ、一般に「膵がん」と呼ばれているものは、この膵管がんを指すことが多い。膵管がんの特徴として、(1)乏血性の硬化性腫瘍を形成する、(2)高頻度に *KRAS* 遺伝子変異を有する (約90%)、(3)高い局所浸潤能と遠隔転移能を有することが挙げられる。こういった分子病理学的背景に加え、膵の解剖学的位置の問題から膵がんの早期発見が困難であることなどもあり、今日においても膵がんは最も予後不良な悪性腫瘍の一つである。また、膵がんはわが国において増加しており、年別罹患患者数は2010年に3万人を超え、30年前の10倍以上となった。さらに、2013年度のがん統計では、本邦のがん死因の4位 (男性5位、女性4位) を占めるに至っている¹⁾。以上より、膵がんの予後改善に向けた取り組みが急務であり、本稿では膵がんに対する診断および治療の現状と今後に向けた展望を概説する。

膵がんの診断

腹痛や黄疸などの臨床症状、血中膵酵素や腫瘍マーカーの上昇、膵がんの家族歴、糖尿病あるいは膵嚢胞といった危険因子を有する例では、膵がんの早期診断のために積極的に体外式腹部超音波検査 (US)、コンピューター断層検査 (CT)、核磁気共鳴検査 (MRI)/核磁気共鳴胆道膵管検査 (MRCP) を施行することが推奨されて

いる²⁾。その上で必要に応じて超音波内視鏡検査 (EUS) や内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (ERCP) を行い、精密検査を進めていく。これらの膵臓の精密検査では、病理サンプルの採取による組織学的診断も可能となっており、近年の膵疾患における診断能向上に寄与している。超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (EUS-FNA) は、膵臓全体を高い空間分解能で観察することができる EUS を用いて膵組織穿刺を行う検査で、US や CT ガイド下の穿刺法に比し診断能が高く有用である^{3,4)}。膵腫瘍性病変に対する EUS-FNA の診断率は80-95%であり^{5,6)}、偶発症も少ないことから、現在では充実性膵腫瘍に対する確定診断の第一選択と考えられる。一方 ERCP は、膵管を分枝膵管まで直接造影することで、特に腫瘤を形成しない浸潤がんや上皮内がんなどの発見や診断に有用である。さらに、ERCP 関連手技として行われる経口膵管鏡 (POPS) を用いて、膵管内を直接観察しながら膵管上皮の生検を行うことも可能となり、より精緻な診断が行われるようになってきている。しかし、ERCP には術後膵炎という偶発症の問題があるためスクリーニング検査としての位置づけは難しく、現在では主膵管の異常を有するが腫瘤を形成しない症例に限定して行われることが多い。

膵がんに対する外科治療

1) 膵がん外科治療の現状

膵がんの外科的切除では、リンパ節郭清を伴った膵頭十二指腸切除、あるいは膵体尾部切除を行う必要がある。両術式とも膵液瘻などの特有の合併症があり、周術期死亡率も低くないことから、その適応を明確にする必要が

ある。また、以前より主腫瘍を切除するのみでなく、より広範囲にリンパ節を郭清し主幹動脈周囲の神経叢を合併切除する拡大手術が予後改善目的に行われてきたが、欧州および米国で行われた拡大郭清と標準郭清を比較したランダム化比較試験においては、いずれも拡大郭清が勝るという結果は得られなかった⁷⁻⁹⁾。わが国においては欧米とリンパ節郭清の概念が異なるとの観点から、この結果をそのまま外挿することはできないと考えられ、これまで拡大郭清を伴う手術も行われてきた。しかし、2012年に日本における拡大郭清と標準郭清を比較する多施設共同ランダム化比較試験が行われ、欧米の結果と同じく生存率における有意差が示されなかったばかりか、拡大郭清は術後合併症を増やしQOLの観点からむしろ劣っているという結果であった¹⁰⁾。これらのことから、膵がんに関してはリンパ節郭清の範囲は予後に寄与しないとの結論に至り、標準的手術を正確な適応基準のもとに行っていくことが重要であると考えられる。

2) 切除可能性に基づく病期分類

膵がんは、主幹血管やそれを取り巻く神経叢に沿って進展するため、腫瘍径が小さくとも非治癒切除となったり、予後不良な転帰をたどることが多い。このため、いわゆる腫瘍学的な病期分類のみで切除可能性を決定することが困難な場合があり、全米総合がん情報ネットワーク (NCCN) ガイドラインでは、切除可能性を加味した Rsectability-Based Status を提唱しており、わが国においてもこれが広く受け入れられている。すなわち、上腸間膜動脈 (SMA)、腹腔動脈 (CA) への接触がないもの、門脈 (PV)/上腸間膜静脈 (SMV) への浸潤がないあるいは軽度なものを切除可能 (Resectable) とし、SMA、CA へ180度以上の接触があるものや、CA に接触し大動脈に浸潤するもの (膵体尾部がんの場合のみ)、門脈再建が不可能と判断されたものは切除不能 (Unresectable) に分類され、そのどちらにも当てはまらないものを Borderline Resectable と定義している。切除可能群では、外科切除を第一に考え、切除不能群に対しては、原則的に化学 (放射線) 療法が企図される。Borderline Resectable 群では、標準的な治療戦略は定まっていないが術前補助化学療法を積極的に行う施設もあり、その有効性を検証する前向き試験も進行中である。

3) 術後補助化学療法について

拡大手術が予後改善に寄与しないと結論づけられた一方で、膵がんの治癒切除後に術後補助化学療法を行うことで予後改善が見込めるとの結果が報告されている。2007年に治癒切除後のゲムシタビン (GEM) による6ヵ月間の術後補助化学療法が、無治療による経過観察群と比較し良好な無再発生存期間を示すことが報告され、これにより膵がん術後補助化学療法の有効性が明らかとなった¹¹⁾。さらに、2013年にはS-1による6ヵ月間の術後補助化学療法が、GEMによる化学療法と比較して有意に良好な2年生存率 (S-1群 70% vs. GEM 群 53%) を示すという結果が報告されており¹²⁾、現在わが国の診療ガイドラインにおいても、切除可能膵がんに対する標準治療は、外科切除+S-1による術後補助化学療法と記されている²⁾。

局所進行膵がんに対する放射線化学療法

1) 化学療法単独と化学放射線療法の比較

切除不能局所進行膵がんに対する標準療法は5FU 併用化学放射線療法 (CRT) とされてきた。2000年代に入ると GEM の登場により、局所進行膵がんに対して GEM 単独療法と CRT を比較したランダム化試験が2件行われている。米国より GEM 単独群と GEM 併用 CRT を比較した試験が行われ、全生存期間において CRT が有意に良好であったと報告された (GEM 単独群 9.2ヵ月 vs. CRT 群 11.1ヵ月)¹³⁾。これに対して、フランスから GEM 単独群と5FU/シスプラチン併用 CRT を比較したランダム化試験の結果が報告され、GEM 単独群が有意に良好な生存期間を示した (GEM 単独群 13.0ヵ月 vs. CRT 群 8.6ヵ月)¹⁴⁾。このように二つの相反する結果から、現時点で局所進行膵がんに対する化学療法単独あるいは化学放射線療法の優位性を結論づけることはできない。わが国の診療ガイドラインにおいても、どちらも一次治療として推奨されうるとされている²⁾。

2) 化学放射線療法における照射範囲

膵がんはリンパ管浸潤や神経周囲浸潤の頻度が高く、以前より予防的リンパ節領域を含んだ広い照射野での放射線治療が行われてきた。しかし、切除不能局所進行膵

がんにおいては、原発巣自体の制御が困難なことが多く、予防的リンパ節領域まで照射野に含める意義が乏しいとの意見もある。また、照射野に含まれる腸管の範囲が増え、消化管毒性などの有害事象が増えるデメリットがある。広範な予防的リンパ節領域への照射設定は、勧められるだけの根拠に乏しく、診療ガイドラインにおいても、原発巣および転移頻度の高いリンパ節群のみを含んだ限局照射の設定が推奨されている。

切除不能膵がんに対する化学療法

1) ゲムシタピンの時代

1997年の Burris らによる報告で、GEM 単独療法は、それ以前の標準治療であった5-FU 単独療法よりも良好な治療効果を示すことが証明され、これにより GEM 単独療法が切除不能膵がんに対する標準的化学療法となった¹⁵⁾。しかし、これ以降 GEM に殺細胞性抗がん剤（シスプラチン、オキサリプラチン、S-1 など）や分子標的治療薬（セツキシマブ、ペバシズマブ、アキシチニブなど）を追加した併用療法が数多く試みられたが、その多くが不成功に終わった。その中で、EGFR 阻害剤の一つであるエルロチニブと GEM の併用療法は、GEM 単独療法と比較し全生存期間（OS）において統計学的に有意差を持って優れていると判断された（6.4ヵ月 vs. 5.9ヵ月）¹⁶⁾。しかし、エルロチニブの有害事象である皮膚障害や薬剤性肺障害のリスクに対し、OS の上乘せが0.5ヵ月（約2週間）と比較的小さいことから、わが国の実臨床における同併用療法の使用機会は限定的となっている。

2) S-1 単独療法と GEST 試験

経口フッ化ピリミジン系抗がん剤である S-1 は、わが国を中心に開発が進められた薬剤であり、国内第Ⅱ相試験を経て2006年に膵がん治療に対し保険収載された。この S-1 と当時グローバルな膵がん標準化学療法であった GEM 単独療法、さらには S-1/GEM 併用療法（GS 療法）の三者を比較した第Ⅲ相試験（GEST 試験）が、日本と台湾の共同で行われた¹⁷⁾。その結果、主要評価項目であった OS において、S-1 は GEM に対する非劣性を証明できたものの、GS 療法は GEM 単独に対する優越性を証明できず、非常に期待された治療選択肢であった GS 療

法は否定されることとなった。

3) 新しい二つの治療法の登場

GEM+ α による治療成績改善に対する試みの不成功が続くなかで、2011年にフランスの研究グループから GEM を含まない多剤併用療法である FOLFIRINOX 療法（5-FU/ロイコボリン、オキサリプラチン、イリノテカン）が GEM 単独に比較して、OS において有意に優れていることが報告された（FOLFIRINOX 群 11.1ヵ月 vs. GEM 群 6.8ヵ月）¹⁸⁾。本邦においても同併用療法は国内の安全性試験を経て2013年に保険収載されている。また、GEM+ α のコンセプトにも遂にブレイクスルーといえる成功例が登場した。GEM にナブパクリタキセル（nab-PTX）を加えた併用療法と GEM 単独療法を比較した試験では、併用療法が OS において単独療法より優れていることが証明され（GEM/nab-PTX 群 8.5ヵ月 vs. GEM 群 6.7ヵ月）¹⁹⁾、GEM/nab-PTX 併用療法も2014年に切除不能膵がんに対し保険承認となった。これら二つの新しい治療法は、それまでの GEM 単独療法をはっきりと上回る治療成績を残したという点で画期的であると受け止められたが、同時に有害事象も明らかに増える結果となっており、抗がん剤支持療法を適切に行いながら、個々の患者に合った治療を選択する必要があると考えられる。

おわりに

膵がんは治療困難ながんであるというイメージが広く浸透しているが、臨床の最前線では着実に治療成績の向上が認められている。膵がんの予後改善には、診断技術の進歩や膵がんに対するスクリーニング体制を構築していくことによって早期発見例を増やし、確実に外科手術を行うことが不可欠である。さらに、正確なエビデンスをもとに適切な治療が受けられる体制作りも非常に重要であろう。

文 献

- 1) がんの統計編集委員会：がんの統計'14. 公益財団法人がん研究振興財団, 2015

- 2) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2013年版。第3版，金原出版，2013
- 3) Horwhat, J. D., Paulson, E. K., McGrath, K., Branch, M. S., *et al.* : A randomized comparison of EUS-guided FNA versus CT or US-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions. *Gastrointest. Endosc.*, **63** : 966-975, 2006
- 4) Agarwal, B., Abu-Hamda, E., Molke, K. L., Correa, A. M., *et al.* : Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am. J. Gastroenterol.*, **99** : 844-850, 2004
- 5) Gress, F. G., Hawes, R. H., Savides, T. J., Ikenberry, S. O., *et al.* : Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest. Endosc.*, **45** : 243-250, 1997
- 6) Williams, D. B., Sahai, A. V., Aabakken, L., Penman, I. D., *et al.* : Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy : a large single centre experience. *Gut*, **44** : 720-726, 1999
- 7) Pedrazzoli, S., DiCarlo, V., Dionigi, R., Mosca, F. : Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas : a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann. Surg.*, **228** : 508-17, 1998
- 8) Riall, T. S., Cameron, J. L., Lillemoe, K. D., Campbell, K. A., *et al.* : Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma--part 3 : update on 5-year survival. *J. Gastrointest. Surg.*, **9** : 1191-204, 2005
- 9) Farnell, M. B., Pearson, R. K., Sarr, M. G., DiMagno, E. P., *et al.* : A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery*, **138** : 618-28, 2005
- 10) Nimura, Y., Nagino, M., Takao, S., Takada, T., *et al.* : Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas : long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, **19** : 230-41, 2012
- 11) Oettle, H., Post, S., Neuhaus, P., Gellert, K., *et al.* : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA*, **297** : 267-77, 2007
- 12) Maeda, A., Boku, N., Fukutomi, A., Kondo, S., *et al.* : Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 in patients with resected pancreatic cancer : Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC-01). *Jpn J. Clin. Oncol.*, **38** : 227-9, 2008
- 13) Loehrer, P. J. Sr, Feng, Y., Cardenes, H., Wagner, L., *et al.* : Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer : an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.*, **29** : 4105-12, 2011
- 14) Chauffert, B., Mornex, F., Bonnetain, F., Rougier, P., *et al.* : Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann. Oncol.*, **19** : 1592-9, 2008
- 15) Burris, H. A. 3rd., Moore, M. J., Andersen, J., Green, M. R., *et al.* : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, **15** : 2403-13, 1997
- 16) Moore, M. J., Goldstein, D., Hamm, J., Figer, A., *et*

- al.* : Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, **25** : 1960-6, 2007
- 17) Ueno, H., Ioka, T., Ikeda, M., Ohkawa, S., *et al.* : Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan : GEST study. *J. Clin. Oncol.*, **31** : 1640-8, 2013
- 18) Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., Bouché, O., *et al.* : FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.*, **364** : 1817-25, 2011
- 19) Von Hoff, D. D., Ervin, T., Arena, F. P., Chiorean, E. G., *et al.* : Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl. J. Med.*, **369** : 1691-703, 2013

Diagnostic and therapeutic approach to pancreatic cancer

Tetsuo Kimura and Tetsuji Takayama

Department of Gastroenterology and Oncology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Pancreatic cancer is the fourth leading cause of cancer death in Japan and the incidence and mortality rates have been increasing year by year. Despite the significant progress has been made in management of pancreatic cancer, further preclinical and clinical research studies are needed to advance our clinical approach to this aggressive cancer. Recent advance in diagnostic modalities including MDCT, MRCP and EUS-FNA allow early detection and accurate preoperative staging of the disease. Although surgery remains the only curative treatment for pancreatic cancer, increasing evidence now suggest that further significant improvements to overall survival can be achieved via new chemotherapeutic options such as FOLFIRINOX and gemcitabine/nab-paclitaxel regimen. This review will provide an overview of clinical practice for pancreatic cancer.

Key words : pancreatic cancer, clinical management, EUS-FNA, surgical treatment, chemotherapy

総 説 (教授就任記念講演)

肥満・糖尿病克服を目的とした脂肪細胞研究の実践と栄養学研究への展開

阪 上 浩, 黒 田 雅 士, 瀬 部 真 由, 堤 理 恵

徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野

(平成28年3月25日受付) (平成28年4月13日受理)

白色脂肪細胞は脂肪組織の主要な構成細胞であり、余剰エネルギーを細胞内に中性脂肪として蓄積する。その脂肪組織が過剰に蓄積された状態が肥満であるが、脂肪細胞自身のサイズの増大(肥大化)に加え、細胞数の増加(過形成)が関与している。生体内の脂肪細胞数決定に関与すると考えられる脂肪前駆細胞の動員、脂肪細胞への増殖分化、脂肪細胞の死と生体からの排除という段階があるが、個々のライフステージを制御する分子機構を解明し、さらには生活習慣による変化を明らかにすることは、肥満症のみならず生活習慣病の病態や臨床応用を考える上でも重要である。脂肪細胞の挙動は肥満症病態のみでなく、さまざまな急性・慢性炎症性疾患の病態形成にも関係する。われわれは、関節リウマチ、がん、重症患者といった各種病態における栄養状態や体組成に関して臨床研究を行っているが、並行して栄養素の機能性に着目し、脂肪酸やアミノ酸の新規作用を明らかにした。

1. はじめに

肥満は糖尿病や脂質異常症などの代謝性疾患の原因となる。この脂肪組織の主要な構成細胞が白色脂肪細胞であり、余剰エネルギーを細胞内に中性脂肪として蓄積する性質を有する。肥満はその脂肪組織が過剰に蓄積された状態であるが、脂肪細胞自身のサイズの増大(肥大化)に加え、細胞数の増加(過形成)が関与していることが知られている。一方、褐色脂肪細胞は熱産生臓器としてヒトにも存在するが、白色脂肪細胞が褐色脂肪細胞様に変化するベージュ細胞も最近同定され、脂肪細胞そのものを標的とした新たな抗糖尿病治療の可能性が注目されている。本稿では、白色脂肪細胞の個体における役割に関して、これまでの知見をまとめるとともに白色脂

肪細胞の発生・分化制御機構について概説し、今後の栄養学研究への展開を考察する。以下、脂肪細胞と記した場合には白色脂肪細胞を意味する。また褐色脂肪細胞や第3の脂肪細胞であるベージュ細胞に関しては、他誌に掲載された総説¹⁾を参照してほしい。

2. 脂肪細胞の機能と肥満症病態における役割

脂肪組織は長年の間、余剰のエネルギーを蓄える単なる貯蔵器官程度の理解であったが、摂食調整ホルモンであるレプチンの主要な分泌臓器が脂肪細胞であると報告¹⁾されて以来、脂肪組織・細胞について次々と新たな機能が明らかになり、肥満病態における中心的役割が明らかとされてきた。

1) エネルギー貯蔵臓器としての脂肪細胞

ヒトなど哺乳動物の脂肪組織は白色脂肪組織と褐色脂肪組織の二種類に大別することができる。身体の脂肪組織の大部分を占める白色脂肪組織は主に白色脂肪細胞により構成され、白色脂肪組織としての機能の中心をなすと考えられる。脂肪組織は余剰のエネルギーを中性脂肪の形で脂肪細胞内部に蓄積させる。必要に応じて貯蔵中性脂肪を分解、遊離脂肪酸として細胞外へ放出することで他臓器へのエネルギーの供給を行う。この貯蔵と放出のバランスは主に神経系と液性因子によって調節されている。例えば、交感神経系の興奮により神経線維末端よりノルアドレナリンが放出されると脂肪細胞内のホルモン感受性リパーゼの活性化が生じ、中性脂肪の分解・遊離脂肪酸の放出が促される。一方、食後などでは膵β細胞より分泌されるインスリンにより脂肪細胞における糖取り込みの増加、アセチル CoA カルボキシラーゼの活性化、カテコラミンによる脂肪分解作用の抑制によって、中性脂肪合成・蓄積へと進む。

2) 内分泌器官としての脂肪細胞

エネルギー貯蔵臓器としての機能に加え、脂肪組織は全身的な免疫系、エネルギー代謝をも制御する内分泌器官としての役割をもつ。これら機能を担う因子としてレプチン、アディポネクチン、 $\text{TNF}\alpha$ (tumor necrosis factor- α)、MCP1(monocyte chemoattractant protein-1)、レジスチン、PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)、アンジオテンシノーゲンなどがあり、総称してアディポカイン(アディポサイトカイン)と呼ばれる。

1994年 Friedman らにより発見されたレプチン²⁾はその標的器官を視床下部として、主に摂食調節、交感神経を介したエネルギー代謝亢進作用を有する。また、骨格筋などの代謝器官にもレプチン受容体は存在し、末梢組織に対して直接的にも作用することが明らかになっている³⁾。血清中のレプチン濃度は体格指数(BMI)や体脂肪量などの数値と相関することが明らかとなっていることから、レプチンは末梢におけるエネルギー状態を中枢・他組織へ伝達する因子であると考えられる。

レプチンと同様、脂肪燃焼効果をもつと考えられるアディポカインとしてアディポネクチンが報告されている。アディポネクチンは肝臓や骨格筋に働き、AMPK(AMP-activated protein kinase)やPPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α)の活性化を介して脂肪酸燃焼を誘導する⁴⁾。レプチンやその他のアディポカインとは異なり、脂肪細胞の肥大に伴いアディポネクチンの血中濃度は低下することが知られる。

過剰のエネルギーが蓄積された状態ともいえる肥満はインスリン抵抗性、2型糖尿病、脂質異常症、心血管疾患など生活習慣病の発症・進展との関連が次々に明らかになってきている。脂肪細胞より放出されるアディポカインの分泌プロファイルの異常が病態形成に深く関与していることから、「脂肪細胞中心仮説 Adipocentric hypothesis」として知られている(図1)。すなわち、過剰の中性脂肪が脂肪細胞に蓄積されるとレプチンやアディポネクチンなど抗糖尿病的に作用するアディポカインの作用不全状態が生じる。さらに脂肪細胞からはMCP-1や $\text{TNF}\alpha$ などの炎症性アディポカインの分泌が増加する。肥満誘導直後に増加するMCP-1は主にマクロファージなどの免疫担当細胞の脂肪組織への浸潤を促す。浸潤マクロファージは脂肪組織で活性化を受けると大量の炎症性サイトカインを放出して脂肪組織局所における慢性炎症が惹起される。さらにマクロファージは脂肪組織中の脂肪細胞と相互作用することにより、より炎症を高度な

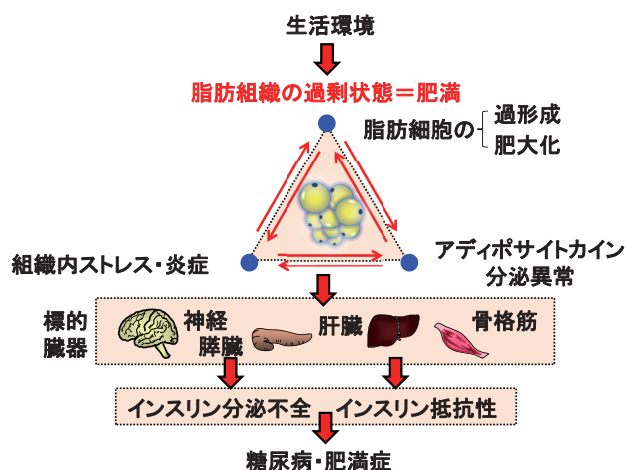


図1

ものに進展させることが明らかになっている。こうした分泌タンパク質の異常は他臓器へ影響し、全身的な代謝異常を形成すると考えられている。このような病態は健康障害を伴わない肥満と区別して、減量によって合併する健康障害の改善が期待できることから、肥満症(Obesity Disease)として取り扱われ、治療医学の対象とされる⁵⁾。

3. 脂肪細胞のライフサイクル

脂肪細胞のライフサイクル(生活史)には、生体内の脂肪細胞数決定に関与すると考えられる脂肪前駆細胞の動員、脂肪細胞への増殖分化、脂肪細胞の死と生体からの排除という段階がある。このライフサイクルと個々のライフステージを制御する分子機構を解明し、さらには生活習慣による変化を明らかにすることは、肥満症のみならず生活習慣病の病態や臨床応用を考える上でも重要と考えられている。このような脂肪細胞の成長と更新に加え、特異的な領域に脂肪細胞が現れ、さらにはいかにして3次元的な器官・臓器を形成するかも明らかにされなければならない(表1)。

1) 脂肪細胞の起源

脂肪細胞は筋細胞や軟骨芽細胞などと同じ系譜をたどり、中胚葉に由来する間葉系幹細胞(MSC: Mesenchymal Stem Cell)より分化・成熟するが、ほとんどの脂肪細胞は側板中胚葉に由来する⁶⁾。この時の脂肪組織形成は血管形成と同調して生じることなどから、側板中胚葉を起源とするMSCは血管内皮細胞と共通の起源を有

表1. 脂肪細胞の発生・分化をめぐる未解決問題

・細胞分化 cell differentiation: どのようにして脂肪を蓄積・燃焼する特殊な細胞種（脂肪細胞）が生ずるのか
・領域の特異化 regional specification: どのようにして脂肪細胞という均一な細胞集団が現れるのか
・形態形成 morphogenesis: 脂肪組織がいかにして3次元的な器官・臓器を構築するのか
・成長 growth: 脂肪細胞はいかに成長するのか
・更新 renewal: 脂肪細胞はどのように入れ替わるのか

すると考えられている。Tang らの報告した脂肪幹細胞は血管周囲に位置し、 α -SMA (α -smooth muscle actin) など壁細胞マーカーを発現している⁷⁾がヒトにおいて血管内皮細胞と脂肪細胞へ分化・成熟する前駆体の存在が確認されている⁸⁾。

2) 脂肪細胞の発生

脂肪細胞形成過程は間葉系幹細胞が脂肪前駆細胞へコミットされる過程、前駆脂肪細胞から成熟した脂肪細胞へと分化する過程の二段階により構成される。

間葉系幹細胞から脂肪前駆細胞へ運命づけられる過程についてはいまだ不明な点が多い。現在までのところ脂肪細胞分化へのコミットメントのトリガーになる因子はBMPs (bone morphogenic protein) などが同定されている⁹⁾。マウス間葉系細胞株 C3H10T1/2細胞に対し BMP 2/7低濃度処理することにより、脂肪細胞へと分化するとの報告がある^{10,11)}。一方、Wnt シグナルも同様に胚発育に重要な因子として知られるが、MSC の脂肪分化に関しては抑制的に働き、骨・筋細胞分化への系列に導く¹²⁾。

前駆脂肪細胞以降の成熟した脂肪細胞へ分化する過程については3T3-L1細胞や3T3-F442A 細胞などの細胞株を用いた検討より、詳細に検討が行われ、時間的、空間的に厳密に制御された転写因子による調節を受けると考えられる。

PPAR γ は脂肪細胞分化においてマスターレギュレーターの一つであり、PPAR γ 単一の過剰発現で筋芽細胞に脂肪蓄積を誘導、少なくとも脂肪細胞特性の一部を誘導することができるなどの報告から PPAR γ は脂肪細胞分化における必要かつ十分な唯一の転写因子であると考えられる¹³⁾。さらに、PPAR γ は脂肪細胞の機能・形態維持においても重要な転写因子であり、一時的に PPAR γ を欠損したマウスでは著明な脂肪細胞死が誘導される。

脂肪分化に重要なもう一つの転写因子として C/EBP (CCAAT enhancer-binding protein) ファミリーが報

告されている。C/EBP ファミリーは C/EBP α , β , δ , γ , CHOP (C/EBP homologous protein) が知られる。このうち、C/EBP β/δ は脂肪細胞分化誘導直後の一過性細胞増殖時期に発現が上昇し、終末分化に重要な転写因子の発現誘導に関与すると思われる。一方、C/EBP α は PPAR γ と並んで脂肪細胞分化のマスターレギュレーターであり、C/EBP α を欠損したマウスでは脂肪組織が正常に発達することができない。C/EBP α と PPAR γ 以外にも数多くの転写因子の脂肪細胞分化への関与が報告されているが、いずれも両者を誘導または維持することでその機能を発揮するために、C/EBP α と PPAR γ がマスターレギュレーターであると考えられている。

4. 成体における脂肪細胞数の増加

生体の脂肪組織の中にも脂肪細胞へ分化する前駆脂肪細胞の存在が想定されている。残留放射性同位体を利用した検討によって、ヒト脂肪組織中の脂肪細胞は年間10%程が入れ替わっているという¹⁴⁾。成熟脂肪細胞分化までのプロセスの少なくとも一部は生後認められる脂肪形成と共通すると考えられている。

1) 脂肪前駆細胞の探索

最近脂肪細胞へ分化する前駆細胞の表面抗原として Lin⁻/Sca1⁺/CD29⁺/CD34⁺が同定された¹⁵⁾。単離した Lin⁻/Sca1⁺/CD29⁺/CD34⁺細胞は培養環境下において脂肪細胞分化し、脂肪萎縮症モデルマウスに注入することで脂肪組織を形成した。同様にトレーシングにより脂肪組織中の血管周囲 PDGFR α (platelet-derived growth factor α) 陽性の壁細胞に脂肪前駆細胞が含まれるとの報告がなされている¹⁶⁾。しかしながら、脂肪組織の間質に存在すると思われる脂肪幹細胞の同定についていまだ一致した見解は得られていない。

2) 肥満などの過栄養状態における新規脂肪細胞形成

脂肪細胞の肥大化には限界 (150ミクロン程度) が存在することが以前から知られており、BMI が30を超える高度なヒト肥満状態でも、ある一定以上のサイズの脂肪細胞は出現しないことが明らかになっている。すなわち、高度肥満状態では脂肪細胞の肥大化のみでは説明できず、脂肪細胞数の増加が必要となる¹⁷⁾。マウスに高脂肪食を負荷した際には脂肪組織間質中の脂肪前駆細胞の増殖活性化が生じるが、肥満による脂肪細胞数の増加には脂肪組織中の間葉系幹細胞が主要なソースとなっていることが示されている¹⁸⁾。脂肪前駆細胞の過栄養のセン

シングについてはインスリンが重要な役割を担っている可能性が示されている¹⁹⁾。高脂肪食に伴う高インスリン血症は前駆脂肪細胞へ働きかけてPI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)-Akt2シグナルを活性化により過栄養状態における脂肪細胞数増加の重要な因子になっていることを報告されている。一方で成体における脂肪細胞発生過程は個体発達段階におけるそれと完全に一致するプロセスではないと考えられる²⁰⁾。実際前述のJefferyらの検討で用いられたAkt2^{-/-}マウスは高脂肪食負荷時における脂肪細胞増殖の障害が認められるものの、出生から成獣までの脂肪組織形成は正常に進展する¹⁹⁾。発達・発育段階における前駆脂肪細胞とは別に成体における前駆脂肪細胞存在の可能性を報告した研究もあり²⁰⁾、また肥満などの過栄養状態により生じる新たな脂肪細胞はすでに存在する成熟脂肪細胞に由来するとの説も存在し、一致した見解は今のところ得られていない²¹⁾。

さらにわれわれは、脂肪細胞の増殖機構や生体からの排除機構に着目し、アポトーシス制御分子の欠損マウスの解析によって、脂肪組織炎症に死細胞が関与することを見出した（未発表データ）。すなわち肥満状態における脂肪細胞死の亢進が脂肪細胞炎症の引き金となり、アディポカインのプロファイル変化がインスリン抵抗性の励起させることを確認した（未発表データ）。このように肥満病態の中心的な病態、脂肪組織の慢性炎症とアディポカイン分泌異常の原因となる病態の一つが脂肪細胞死である可能性が高く、新たな代謝病態の治療の可能性を見出したことになる。一方で脂肪細胞の機能異常が肥満病態の本質であるという知見（「脂肪細胞機能異常仮説」）も集積してきており、これら病態との詳細な検討も今後必要となると考えられている。

5. おわりにかえて：糖尿病・肥満研究から栄養学研究への展開

脂肪細胞の挙動は肥満症の病態のみでなく、さまざまな急性・慢性炎症性疾患の病態形成にも関係する。われわれは、関節リウマチ、がん、重症患者といった各種病態における栄養状態や体組成に関して臨床研究を行っているが、例えば、徳島大学呼吸器・膠原病内科との共同研究において、骨格筋量の減少を認める関節リウマチ患者の半数以上で体脂肪量の増加が認められ、体重減少では筋肉量の減少をスクリーニングできないことを見出している（未発表データ）。さらに骨格筋量の減少を認め

る患者では過剰なエネルギー摂取の可能性が推定され、この過剰エネルギーが栄養ストレスや慢性炎症を助長し、さらには骨格筋タンパクの分解を誘導している可能性が見出されている。このような過剰エネルギー投与は慢性消耗性疾患のみでなく、がんの進行、集中治療室患者での予後などに悪影響を及ぼす可能性も推定されており、肥満症とともに今後の重要な研究課題として栄養学の取り組むべき課題の一つでもある。

さらに、当研究室で栄養素の機能性に着目し、脂肪酸やアミノ酸の新規作用を明らかにしてきた。単なる食品の健康維持機能を超えて、病者用食品（特別用途食品）や新規治療薬までを見据えた研究への展開が必要とされており、医学・栄養学・農学などが垣根を超えて、予防から治療まで連続する包括ケアシステムを作り上げることができかが今後の課題であり展望でもある。

われわれの教室は糖尿病・肥満研究から栄養学研究へと展開できるベストなポジションにあり、今まで栄養学科が担ってきた栄養学における研究者や教育者の育成とともに、今後は臨床栄養でも世界をリードする指導者の育成に尽力することで徳島大学や医科栄養学科の発展の推進力となるべく産業界とも共同研究を推進し、教育・研究・臨床の体制を構築することを標榜するものである。

文 献

- 1) 黒田雅士, 阪上浩: 新時代の臨床糖尿病学 (上), 白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の分化機構と機能. 日本臨牀, 74: 156-160, 2016
- 2) Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., *et al.*: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 372: 425-432, 1994
- 3) Minokoshi, Y., Kim, Y. B., Peroni, O. D., Fryer, L. G., *et al.*: Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nature, 415: 339-343, 2002
- 4) Yoon, M. J., Lee, G. Y., Chung, J. J., Ahn, Y. H., *et al.*: Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. Diabetes, 55: 2562-2570, 2006
- 5) Nagoya Declaration 2015, The 8th Asian-Oceania Conference on Obesity.

- 6) Vodyanik, M. A., Yu, J., Zhang, X., Tian, S., *et al.* : A mesoderm-derived precursor for mesenchymal stem and endothelial cells. *Cell Stem Cell*, **7** : 718-729, 2008
- 7) Tang, W., Zeve, D., Suh, J. M., Bosnakovski, D., *et al.* : White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science*, **322** : 583-586, 2008
- 8) Miranville, A., Heeschen, C., Sengenès, C., Curat, C. A., *et al.* : Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation*, **110** : 349-355, 2004
- 9) Planat-Benard, V., Silvestre, J. S., Cousin, B., André, M. N., *et al.* : Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells : physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*, **109** : 656-663, 2004
- 10) Asahina, I., Sampath, T. K., Hauschka, P. V. : Human osteogenic protein-1 induces chondroblastic, osteoblastic, and/or adipocytic differentiation of clonal murine target cells. *Exp. Cell Res.*, **222** : 38-47, 1996
- 11) Wang, E. A., Israel, D. I., Kelly, S., Luxenberg, D. P. : Bone morphogenetic protein-2 causes commitment and differentiation in C3H10T1/2 and 3T3 cells. *Growth Factors*, **9** : 57-71, 1993
- 12) Kennell, J. A., MacDougald, O. A. : Wnt signaling inhibits adipogenesis through beta-catenin-dependent and -independent mechanisms. *J. Biol. Chem.*, **280** : 24004-24010, 2005
- 13) Rosen, E. D., MacDougald, O. A. : Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **7** : 885-896, 2006
- 14) Spalding, K. L., Arner, E., Westermark, P. O., Bernard, S., *et al.* : Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, **453** : 783-787, 2008
- 15) Rodeheffer, M. S., Birsoy, K., Friedman, J. M. : Identification of white adipocyte progenitor cells *in vivo*. *Cell*, **135** : 240-249, 2008
- 16) Jiang, Y., Jo, A. Y., Graff, J. M. : SnapShot : adipocyte life cycle. *Cell*, **150** : 234-234. e2, 2012
- 17) Sakai, T., Sakaue, H., Nakamura, T., Okada, M., *et al.* : Skp2 controls adipocyte proliferation during the development of obesity. *J. Biol. Chem.*, **282** : 2038-2046, 2006
- 18) Hollenberg, C. H., Vost, A. : Regulation of DNA synthesis in fat cells and stromal elements from rat adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, **47** : 2485-2498, 1969
- 19) Jeffery, E., Church, C. D., Holtrup, B., Colman, L., *et al.* : Rapid depot-specific activation of adipocyte precursor cells at the onset of obesity. *Nat. Cell Biol.*, **17** : 376-385, 2015
- 20) Jiang, Y., Berry, D. C., Tang, W., Graff, J. M. : Independent stem cell lineages regulate adipose organogenesis and adipose homeostasis. *Cell Rep.*, **9** : 1007-1022, 2014
- 21) 杉原甫, 戸田修二, 青木茂久, 船津丸貞幸 : 脂肪細胞の肥大と増殖. *アディポサイエンス*, **1** : 21-27, 2007

The research of adipocyte biology for the survive from obesity and diabetes and its development into nutritional intervention

Hiroshi Sakaue, Masashi Kuroda, Mayu Sebe, and Rie Tsutsumi

Department of Nutrition and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

White adipose tissue (WAT) is the main storage site for excess energy as triacylglycerides within specialized lipid-laden mature adipocytes. The expansion of WAT during the development of obesity can occur through increases in cell number (adipocyte hyperplasia) and in cell size (adipocyte hypertrophy). Adipocytes are derived from preadipocytes which can proliferate throughout life to increase WAT mass. In addition, adipocyte cell death observed within pathologically expanding adipose tissue is also one of the important factors that contribute to the pathophysiological consequences of obesity. The objective of this review is to discuss the precise contribution of adipocyte life cycle to the pathogenesis of obesity and obesity-related disease and to indicate substantial progress in our lab concerning our knowledge of bioactive components in functional foods and their links to obesity.

Key words : obesity, Diabetes, Adipocyte, Hyperplasia and hypertrophy

総 説（教授就任記念講演）

サイエンスを基盤とする臨床薬剤業務の実践

石 澤 啓 介^{1,2)}

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬剤学分野

²⁾徳島大学病院薬剤部

（平成28年3月10日受付）（平成28年3月22日受理）

はじめに

近年の医療制度を取り巻く急速な環境変化に対して、医療従事者は適切かつ柔軟に対応することが求められている。徳島大学病院では早期から全病棟に病棟専任薬剤師を配置しており、薬剤師が服薬指導、服薬支援、薬に関する相談応需を行っている。また調剤、医薬品情報管理、薬物血中濃度測定・解析に加えて、栄養サポートチーム、感染制御チーム等にも徳島大学病院薬剤師は積極的に参画している。

また、当分野は薬学的見地からウェットとドライの両側面で研究に取り組んでいる。ウェットの研究は、心腎血管疾患をターゲットとしたドラッグ・リポジショニングに着目し、細胞・動物レベルで安全性や有効性の評価を行っている。ドライの研究は、臨床で問題となる副作用発現のリスク因子を解析することで、エビデンスに基づく最適かつ安全な薬物療法の提案に役立てている。

本稿ではサイエンスを基盤とする臨床薬剤業務の実践に向けた当分野の取り組みについて紹介する。

薬剤業務の変遷

薬剤師を取り巻く環境は、急速に変化を遂げてきた。昭和63年に入院調剤技術基本料が新設されたことをきっかけに、病院薬剤師の業務は外来調剤から入院患者を対象としたクリニカル・ファーマシー業務へと大きく変化

した。平成4年には医療法第1条の2の中で、「薬剤師は医療の担い手」と明記された。その後、入院調剤技術基本料は薬剤管理指導料と名前を変え、薬剤師の病棟での活動は患者のみならず他の医療スタッフからもその重要性が再認識された。この変革期の中で、薬剤師に最も大きなインパクトを与えた出来事として、平成22年の厚生労働省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」があげられる（表1）。本通知により、チーム医療において薬剤の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参加することは、医療の質向上および医療安全確保の観点から非常に有益であることが示された。さらに平成24年には特掲診療料ではなく基本診療料として病棟薬剤業務実施加算が新設されたこ

表1 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について

- 近年、医療技術の進展とともに薬物療法が高度化しているため、医療の質の向上及び医療安全の確保の観点から、チーム医療において薬剤の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参加することが非常に有益である。
- 薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコルに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること。
- 薬剤選択、投与量、投与方法、投与期間等について、医師に対し、積極的に処方提案すること。
- 薬物の血中濃度や副作用のモニタリング等に基づき、副作用の発現状況や有効性の確認を行うとともに、医師に対し、必要に応じて薬剤の変更等を提案すること。
- 入院患者の持参薬の内容を確認した上で、医師に対し、服薬計画を提案するなど、当該患者に対する薬学的管理を行うこと。

平成22年4月30日 厚生労働省医政局長通知より抜粋

とにより、病棟における薬剤師の役割と責任がより明確になった。

エビデンスを創出する薬剤業務の実践

薬剤業務の目標は「安全かつ有効な薬物療法を提供する」ことであり、われわれは薬剤業務の効率化や副作用の軽減を目的とした臨床研究を実施し報告している¹⁻⁵⁾。その中から以下の2つの臨床研究について紹介したい。

1) 抗 MRSA 薬を用いた薬物療法における薬剤師介入の有用性

抗 MRSA 薬を適正に使用するためには、治療薬物モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring: TDM) の施行が必要である⁶⁾。徳島大学病院細胞治療センターでは、抗 MRSA 薬の血中濃度測定のための検査オーダーを薬剤師が代行入力することを規定したプロトコルを作成し、本プロトコルに基づいた薬物治療管理 (Protocol-Based Pharmacotherapy Management: PBPM) を行っている。また薬剤師や感染症専門医等から構成された antimicrobial stewardship team (AST) を結成し、細胞治療センターにおいて抗 MRSA 薬を使用した症例に対して AST による介入を行っている。これらの介入により、抗 MRSA 薬の血中濃度が有効域に達した症例の割合は55%から74%に有意に上昇した⁴⁾。疾患別における入院日数は、白血病患者では介入による効果は認められなかったが、悪性リンパ腫患者の入院日数は22.6日短縮した (図1)⁴⁾。さらに、PBPM および AST による医療経済効果を解析した結果、入院日数短縮により約2,880万円の医療費削減が推算される (図1) とともに、抗菌薬 (注射製剤) に係る費用は約450万円削減された (表2)。本研究結果から、PBPM と AST の介入は抗 MRSA 薬を用いた治療において良好な臨床的アウトカムを示すのみならず、経済的アウトカムにも貢献することが明らかになった。

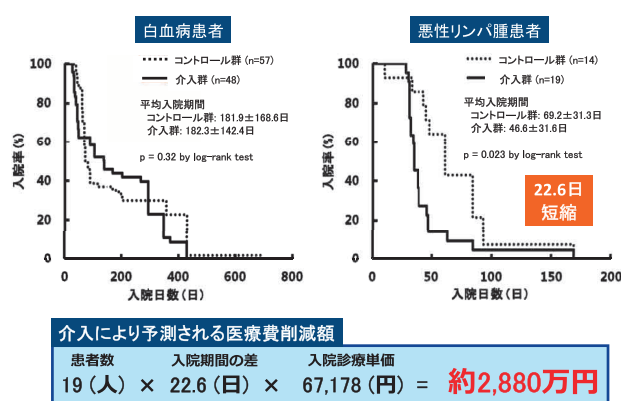


図1 疾患別における入院日数の比較 (文献4より改変)

表2 薬剤師の介入による各種抗菌薬の薬剤費削減効果額

	非介入群 (円)	介入群 (円)	介入による削減額 (円)
Cephalosporin			
Cefepime	1,789,920	3,186,810	-1,396,890
Cefozopran	443,400	520,256	-76,856
Penicillin			
Piperacillin/Tazobactam	4,144,793	2,342,507	1,802,286
Carbapenem			
Meropenem	4,123,548	4,718,142	-594,594
Doripenem	2,113,638	2,165,184	-51,546
Biapenem	1,044,300	313,290	731,010
Quinolone			
Levofloxacin	223,692	314,234	-90,542
小計	13,883,291	13,560,423	322,868
Anti-MRSA drugs			
Vancomycin	3,417,921	4,803,643	-1,385,722
Teicoplanin	2,956,781	3,810,704	-853,923
Arbekacin	1,563,428	1,086,844	476,584
Linezolid	7,147,158	1,226,751	5,920,407
小計	15,085,288	10,927,942	4,157,346
合計	28,968,579	24,488,365	4,480,214

2) ペメトレキセドによる発疹に対するステロイドの有効性と至適投与量の解析

薬酸代謝拮抗薬であるペメトレキセド (PEM) は、悪性胸膜中皮腫および非小細胞肺癌に対して使用される^{7,8)}。PEM の投与により高頻度に発疹が発現するため、外国臨床試験の用法・用量を参考としてデキサメタゾン (DEX) を 8 mg/日、3 日間投与することが推奨されて

いる⁹⁻¹¹⁾が、ステロイドの至適投与量は明らかでない。そこでわれわれは、徳島大学病院呼吸器膠原病内科で初回 PEM 治療を受けた患者78人を対象としてレトロスペクティブスタディを行った。PEM 投与後、2 および 3 日目にステロイド1.5mg/日以上 (DEX 換算量) を投与された患者では発疹の発現頻度が有意に低下していることが確認された³⁾。さらに発疹の発現頻度に対するステロイド投与量について検討した結果、ステロイド1.5mg 未満群, 1.5mg 以上かつ 6 mg 未満群, 6 mg 以上群において、それぞれ39.4%, 17.1%, 16.7%を示し、ステロイド増量による発疹予防効果の増強は認められなかった³⁾。本研究結果より、PEM 治療時は発疹予防目的として、全患者に対して2 および 3 日目に DEX 投与を検討すべきであり、その投与量は1.5mg/日以上が必要であるが、高用量のステロイドは必要ないことが示唆された。

心腎血管疾患を標的とする薬理学的研究

近年、ドラッグリポジショニング (DR) という概念がクローズアップされている¹²⁾。DR とは、臨床で 사용되는既存薬剤の新しい薬理作用を探索し、その薬を他疾患の治療薬として開発する創薬戦略のことを示す。DR の研究では既存の医薬品を用いるため、治験において重大な有害事象の発現リスクが軽減できる、既存薬剤の安全性等に関する基礎データが利用できる等のメリットがある。

われわれも新たな心腎血管病治療薬の開発を目的として、ユニークな酸化ストレス制御機構を持つ薬物に焦点を当てた探索研究を行っている。既に臨床で使用されているニフェジピンの光分解物であるニトロソニフェジピン (NO-NIF) は、その化学的性質がこれまでの抗酸化薬とは全く異なり、細胞膜の不飽和脂肪酸と反応して NO-NIF ラジカルを生成してラジカル消去活性を呈することを明らかにした¹³⁾。さらに NO-NIF は、酸化ストレスによる血管内皮細胞障害を抑制すること¹⁴⁾、L-NAME

慢性投与ラットの血管内皮機能を改善すること¹⁵⁾を報告した。また NO-NIF は Ang II 誘発血管リモデリングを抑制すること¹⁶⁾、糖尿病モデルマウスの腎症進展を抑制すること¹⁷⁾を明らかにし、オリジナリティの高い医薬品素材として特許2件を取得している (図2)。

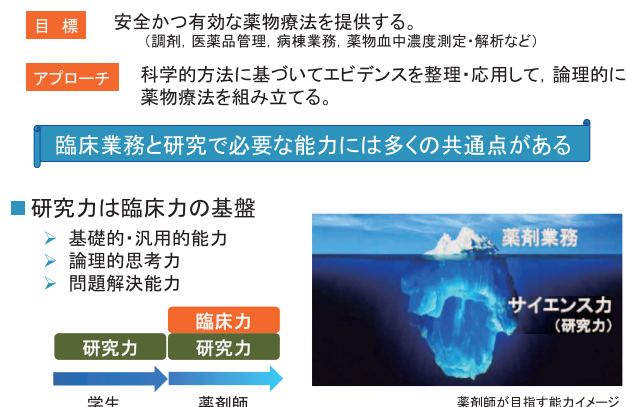


図2 薬剤業務の基盤となる研究力

おわりに

合理的な薬剤業務を実践するには、科学的方法に基づいてエビデンスを整理・応用して、論理的に薬物療法を組み立てる能力が必要である。薬剤業務と研究に必要な能力には多くの共通点があり、研究力は臨床力の基盤になると考える。学生は研究を行う過程で、「基礎的・汎用的能力」、「論理的思考力」、「問題解決能力」を養うことができる。その後、研究キャリアを存分に発揮することで、臨床においてサイエンスに基づいた臨床薬剤業務を実践できると考えられる (図3)。

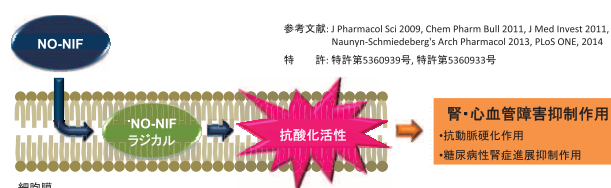


図3 NO-NIF の薬理作用

参考文献: J Pharmacol Sci 2009, Chem Pharm Bull 2011, J Med Invest 2011, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2013, PLoS ONE, 2014
特 許: 特許第5360939号, 特許第5360933号

今後も日々変化し続ける薬剤業務の変化と拡大に柔軟に対応し、薬剤師が薬のプロフェッショナルリズムを持ってチーム医療に貢献することが期待される。

文 献

- 1) Sakurada, T., Kakiuchi, S., Tajima, S., Horinouchi, Y., *et al.*: Characteristics and risk factors of interstitial lung disease induced by chemotherapy for lung cancer. *Ann. Pharmacother.*, **49**: 398-404, 2015
- 2) Maeda, K., Katashima, R., Ishizawa, K., Yanagawa, H.: Japanese physicians' views on drug post-marketing surveillance. *J. Clin. Med. Res.*, **7**: 956-960, 2015
- 3) Sakurada, T., Kakiuchi, S., Tajima, S., Horinouchi, Y., *et al.*: Pemetrexed-induced rash may be prevented by supplementary corticosteroids. *Biol. Pharm. Bull.*, **38**: 1752-1756, 2015
- 4) Okada, N., Fushitani, S., Azuma, M., Nakamura, S., *et al.*: Clinical evaluation of pharmacist interventions in patients treated with anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* agents in a hematological ward. *Biol. Pharm. Bull.*, **39**: 295-300, 2016
- 5) Okada, N., Watanabe, H., Kagami, S., Ishizawa, K.: Ifosfamide and etoposide chemotherapy may interact with warfarin, enhancing the warfarin-induced anticoagulant response. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **54**: 58-61, 2016
- 6) Begg, E. J., Atkinson, H. C., Jeffery, G. M., Taylor, N. W.: Individualised aminoglycoside dosage based on pharmacokinetic analysis is superior to dosage based on physician intuition at achieving target plasma drug concentrations. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **28**: 137-141, 1989
- 7) Shih, C., Habeck, L. L., Mendelsohn, L. G., Chen, V. J., *et al.*: Multiple folate enzyme inhibition: mechanism of a novel pyrrolopyrimidine-based antifolate LY231514 (MTA). *Adv. Enzyme Regul.*, **38**: 135-152, 1998
- 8) Taylor, E. C., Patel, H. H.: Synthesis of pyrazolo [3, 4-*d*] pyrimidine analogues of the potent antitumor agent *N*-[4-[2-(2-amino-4(3*H*)-oxo-7*H*-pyrrolo [2, 3-*d*] pyrimidin-5-yl) ethyl] benzoyl]-L-glutamic acid (LY231514). *Tetrahedron*, **48**: 8089-8100, 1992
- 9) Rusthoven, J. J., Eisenhauer, E., Butts, C., Gregg, R., *et al.*: Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, **17**: 1194, 1999
- 10) Cripps, C., Burnell, M., Jolivet, J., Batist, G., *et al.*: Eisenhauer EA. Phase II study of first-line LY231514 (multi-targeted antifolate) in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer: an NCIC Clinical Trials Group study. *Ann. Oncol.*, **10**: 1175-1179, 1999
- 11) Rinaldi, D. A., Kuhn, J. G., Burris, H. A., Dorr, F. A., *et al.*: A phase I evaluation of multitargeted antifolate (MTA, LY231514), administered every 21 days, utilizing the modified continual reassessment method for dose escalation. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **44**: 372-380, 1999
- 12) Schubert, C.: Matchmaking service links up researchers to wallflower drugs. *Nat. Med.*, **16**: 7, 2010
- 13) Horinouchi, Y., Tsuchiya, K., Taoka, C., Tajima, S., *et al.*: Antioxidant effects of photodegradation product of nifedipine. *Chem. Pharm. Bull.*, **59**: 208-214, 2011
- 14) Fukuhara, Y., Tsuchiya, K., Horinouchi, Y., Tajima, S., *et al.*: Protective effect of photodegradation product of nifedipine against tumor necrosis factor

- alpha-induced oxidative stress in human glomerular endothelial cells. J. Med. Invest., **58** : 118-126, 2011
- 15) Ishizawa, K., Yamaguchi, K., Horinouchi, Y., Fukuhara, Y., *et al.*: Drug discovery for overcoming chronic kidney disease (CKD) : Development of drugs on endothelial cell protection for overcoming CKD. J. Pharmacol. Sci., **109** : 14-19, 2009
- 16) Sakurada, T., Ishizawa, K., Imanishi, M., Izawa-Ishizawa, Y., *et al.*: Nitrosonifedipine ameliorates angiotensin II-induced vascular remodeling via anti-oxidative effects. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., **386** : 29-39, 2013
- 17) Ishizawa, K., Izawa-Ishizawa, Y., Yamano, N., Urushihara, M., *et al.*: Nitrosonifedipine ameliorates the progression of type 2 diabetic nephropathy by exerting antioxidative effects. PLoS One, **9** : e86335, 2014

Science-based practice of clinical pharmacy services

Keisuke Ishizawa^{1,2)}

¹⁾*Department of Clinical Pharmacy, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Pharmacy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

In the rapidly changing healthcare environment in recent years, appropriate and flexible response is required for health professionals including physicians, nurse and pharmacists. At Tokushima University Hospital, dedicated ward pharmacists have been allocated to every ward, providing instruction on the use of drugs, medication support, and counseling on medication, which has contributed to improved outcome of patients. In addition to their tasks such as drug dispensing, drug information management, and measurement and analyses of blood drug concentration, the pharmacists also positively collaborate as part of a nutrition support team, an infection control team, and other activities in the hospital. Rational pharmacy practice requires the ability to organize and apply evidence on a scientific basis to logically design drug therapy. In our department, we promote both clinical and basic research focused on the management of adverse effects and drug repositioning to achieve science-based pharmacy practice. Both pharmacy service and research require similar abilities; research ability, such as capacity to think logically and problem resolution skill, is considered to be a basis for clinical competence. Pharmacists are expected to continuously deal flexibly with ever changing and expanding pharmacy services, and to contribute to team-based health care, by putting science-based clinical pharmacy services into practice.

Key words : pharmacy, clinical study, basic study, management of adverse effects, drug repositioning

原 著（第35回徳島医学会賞受賞論文）

2 型糖尿病患者における血糖指標と減塩がもたらす血圧低下との連関

森 本 佳 奈¹⁾, 栗飯原 賢 一²⁾, 吉 田 守美子¹⁾, 倉 橋 清 衛¹⁾, 田 蒔 基 行³⁾,
近 藤 剛 史¹⁾, 黒 田 暁 生³⁾, 遠 藤 逸 朗¹⁾, 松 久 宗 英³⁾, 安 倍 正 博¹⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学

²⁾同 糖尿病・代謝疾患治療医学分野

³⁾徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター

（平成28年3月14日受付）（平成28年3月29日受理）

はじめに

本邦の高血圧者数は約4300万人と推定され、60歳代以上の高齢者ではその有病率は60%を超えている^{1,2)}。今後、高齢化に伴い高血圧有病者数はさらに増加することが予想される。高血圧は脳卒中や心筋梗塞など心血管病の最大の危険因子とされ、血圧指標の中では、収縮期血圧が心血管病リスクをより強く予測し、糖尿病をはじめとした他の危険因子の合併によりそのリスクはさらに高くなる。

国内コホート研究のメタアナリシスを行った EPOCH-JAPAN 研究では、血圧水準と心血管病死亡リスクとの間には正の相関が見られ、血圧が高値となるほど心血管病死亡が増加することが示されたが、その傾向は高齢者より中壮年者においてより顕著に表れていた³⁾。さらに血圧レベル上昇に伴い総死亡リスクも上昇することが分かっており、本邦において高血圧は死亡に寄与する重要な因子である⁴⁾。

かつて日本において、高血圧症患者が多く、脳卒中が多発した原因の一つとして、食塩の過剰摂取が挙げられる。2011年の国民健康・栄養調査結果では、国民1人1日あたりの食塩摂取量は平均10.4g（男性11.4g、女性9.4g）と、以前と比較すると低下傾向にあるが、2012年に発表された世界保健機関（WHO）の食塩摂取量に関するガイドライン⁵⁾では、一般成人の食塩摂取量を5g/日未満にすべきであると示されており、日本人の塩分摂取量はそれを大きく上回っている。減塩食事療法は高血圧患者の血圧低下をもたらすことが知られており、米国で

行われた減塩介入研究である TOHP I および TOHP II 研究の両者において、減塩によって血圧低下効果が得られ、長期にわたって心血管イベントおよび総死亡の抑制に寄与することが明らかになった⁶⁾。

このように、食事の減塩は血圧降下作用が期待できるが、2型糖尿病患者において減塩による血圧低下効果と、いかなる生体指標が関連しているかは明らかではない。そこでわれわれは、2型糖尿病患者における血糖指標と減塩による血圧低下効果との連関について解析することとした。

方 法

期間は2013年4月から2015年9月まで、2型糖尿病の血糖管理目的で徳島大学病院内分泌・代謝内科に入院した127名の成人男女を対象とし、後方視的に解析を行った。全例、塩分制限食（NaCl 5-8g/日）とし、ベッド上安静臥位で午前中に看護師が毎日血圧測定を行った。また、入院中は簡易血糖測定器を用いて毎食前後および就寝前の1日7回、血糖値を測定し、終日平均血糖および血糖変動を示す指数である M 値を算出した。M 値は1日7回測定した血糖値より算出され、その値が大きいほど血糖変動が大きいことを表す。M 値の計算式を以下に示す。

$$M_{BS}^{BS} = \left| 10 \times \log \frac{BS}{120} \right|^3$$

入院初日から第3日までの平均収縮期血圧および退院直前3日間の平均収縮期血圧、入院時の各種血糖管理指標、

生理学的・生化学的指標，入院時薬物などの情報を収集し，入院期間中に变化した収縮期血圧の差異にいかなる指標が連関しているのかについて，Wilcoxon Signed-rank Test，単回帰解析および多変量解析を行い， $p<0.05$ を有意とした。

患者背景を表1に示す。内訳は男性66名，女性61名で，平均年齢は 58.1 ± 14.2 歳であった。平均BMIは $27.3\pm6.2\text{kg/m}^2$ と肥満患者が多く，平均在院日数は 21.6 ± 8.3 日と3週間余りで，平均糖尿病罹病歴は 11.8 ± 9.8 年と比較的長期の罹病歴を有していた。入院当初3日間の平均収縮期血圧は $130.2\pm16.1\text{mmHg}$ ，平均拡張期血圧は $70.4\pm9.4\text{mmHg}$ と，概ね高血圧ガイドラインにおける糖尿病患者の血圧管理目標値近くまで管理されていた。入院時平均HbA1cは $9.5\pm2.0\%$ ，入院時平均空腹時血糖は $166\pm63.9\text{mg/dl}$ ，入院時終日平均血糖は $207\pm178\text{mg/dl}$ ，入院時平均M値は 180 ± 172 と血糖管理指標はいずれも高値で，血糖管理は不良であった。喫煙率は23.6%，79.5%の患者が入院時点で高血圧症の診断を受けており，84.3%の患者が脂質異常症を有していた。

結 果

平均3週間の入院期間における減塩療法の結果，入院日から3日間と退院前3日間の各平均収縮期血圧を比較

表1. 患者背景

性別	男/女	66/61
年齢	(歳)	58.1 ± 14.2
BMI	(kg/m^2)	27.3 ± 6.2
在院日数	(日)	21.6 ± 8.3
糖尿病歴	(年)	11.8 ± 9.8
心拍数	(拍/min)	76.4 ± 13.9
収縮期血圧	(mmHg)	130 ± 16.1
拡張期血圧	(mmHg)	70.4 ± 9.4
LDL-C	(mg/dl)	118 ± 42.3
HDL-C	(mg/dl)	53.3 ± 18.0
TG	(mg/dl)	222 ± 443
Cre	(mg/dl)	0.92 ± 0.46
eGFR	(ml/min)	69.5 ± 26.8
アルブミン尿	(mg/g・Cre)	546 ± 1388
HbA1c	(%)	9.5 ± 2.0
空腹時血糖	(mg/dl)	166 ± 63.9
平均血糖	(mg/dl)	207 ± 178
M値		180 ± 172
平均baPWV	cm/sec	1590 ± 337
喫煙	n (%)	30 (23.6)
高血圧	n (%)	101 (79.5)
脂質異常症	n (%)	107 (84.3)

すると，有意な低下が見られた($130.2\pm16.1\rightarrow122.7\pm13.9\text{mmHg}$, $p<0.01$)。また，食事，運動，薬物療法による血糖管理強化を行い，空腹時血糖，終日平均血糖，血糖変動指数であるM値のいずれの血糖管理指標も有意に改善した(図1)。そこで，入院中の血糖管理改善が降圧に影響を与えていたか検討したが，両者の間に有意な相関は見られなかった。同様に，収縮期血圧の変化量と糖尿病罹病年数および在院日数，腎機能指標である血清クレアチニンおよびeGFRとの間にも有意な相関は見られなかった(図2)(図3)。

脈波伝播速度であるbaPWVは主として動脈中膜弾性の指標であり，収縮期血圧の影響を大きく受ける因子である。しかしながら減塩による収縮期血圧の変化量との入院時baPWVとの間に有意な相関は見られなかった。その一方で，減塩による収縮期血圧の変化量と入院時の平均収縮期血圧との間には有意な負の相関が見られ，入院時の血圧高値例ほど減塩による降圧効果が得られやすいという結果であった(図3)。

収縮期血圧の変化量は，入院時空腹時血糖とは明らかな相関はなかったが，入院時HbA1cとは単回帰解析で，弱い正の相関が見られ，重症糖尿病は減塩による血圧低下に不利な結果であった(図4)。

次に，減塩後の収縮期血圧低下に対してこれらの各生体指標が独立した影響を有するか否かを検証するため，年齢・性別・各種臨床的パラメーターなどを独立変数とした多変量解析を行った。その結果，入院時平均収縮期血圧($p=0.0001$)，血清クレアチニン($p=0.0005$)，高血圧症($p=0.0228$)が有意な相関因子であり，入院中の減塩療法による降圧効果を予測する有用な指標となることが示された。一方で，興味深いことに，減塩降圧効果と，糖代謝指標，糖尿病罹病年数や在院日数など糖尿病病態を反映する指標のいずれも有意な相関が認められなかった(表2)。

考察と展望

糖尿病と高血圧の間には密接な関連があり，糖尿病患者における高血圧症の頻度は，非糖尿病患者に比べ約2倍高い。加えて，高血圧患者における糖尿病の頻度は非高血圧患者に比べて2-3倍高い⁷⁾。その背景には，高血圧症患者は，インスリン抵抗性を有していることが多いなどの関連が指摘されている。高血圧症と糖尿病が合併すると脳血管障害や冠動脈疾患の発症頻度が大きく増

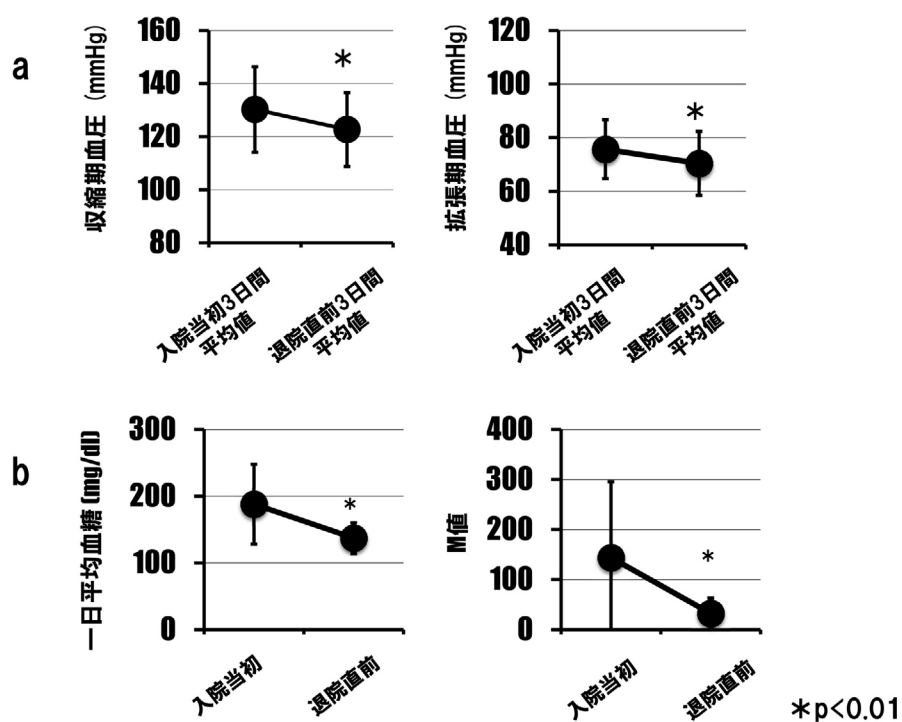


図1. a. 入院後の血圧管理指標変化
b. 入院後の血糖管理指標変化

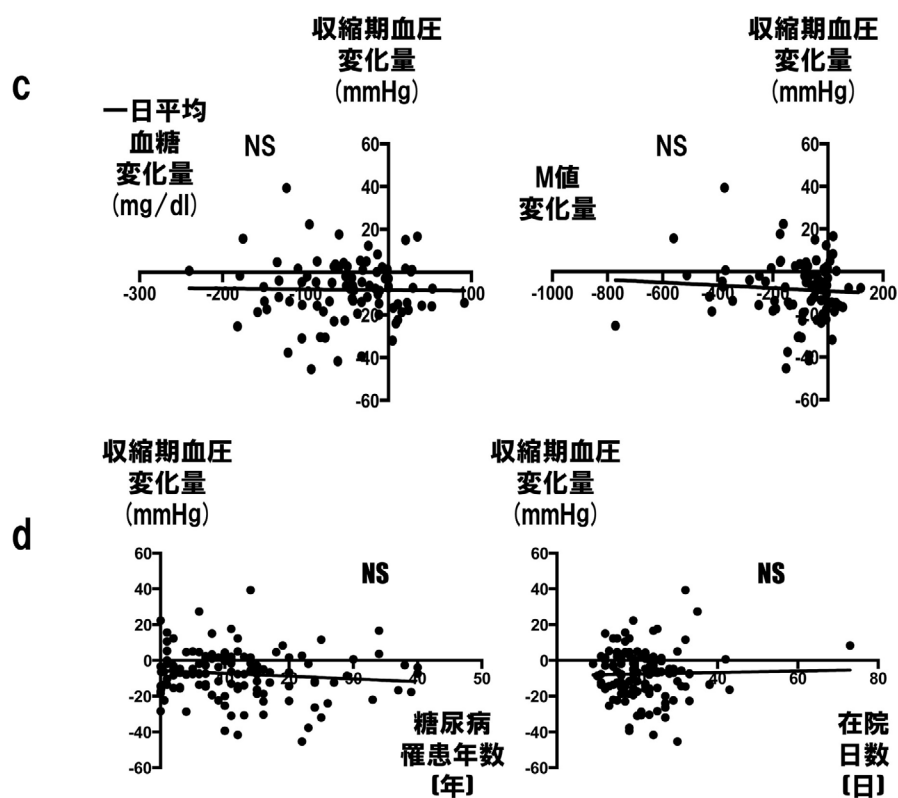


図2. c. 収縮期血圧変化量と一日平均血糖およびM値との関連
d. 収縮期血圧変化量と糖尿病罹患年数・在院日数との関連

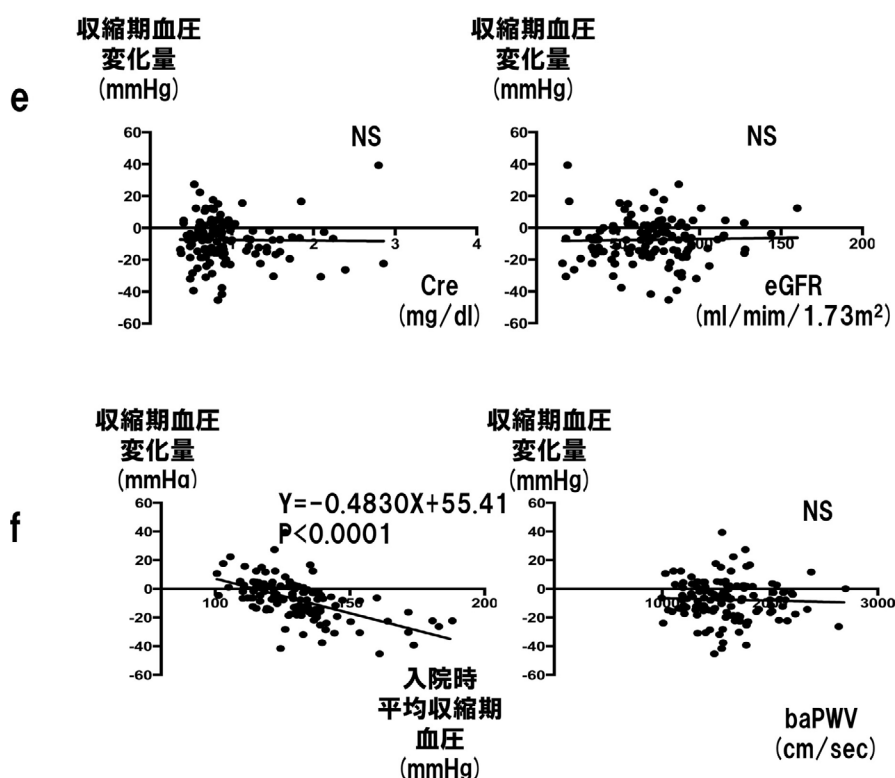


図3. e. 収縮期血圧変化量と腎機能指標との関連

f. 収縮期血圧変化量と入院時収縮期血圧および baPWV との関連

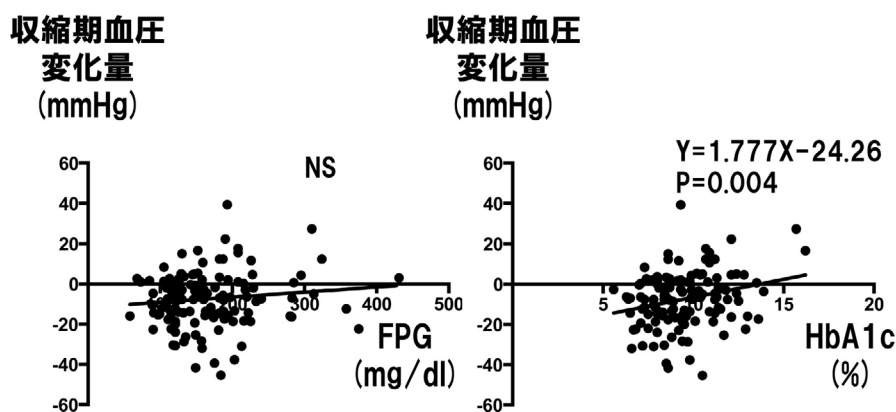


図4. 収縮期血圧変化量と入院時血糖指標との関連

加することが知られており、糖尿病合併高血圧患者においては血圧の厳格な管理が重要である。また、日本人を対象とした高血圧症研究において、非糖尿病患者では収縮期血圧が140mmHg未満に到達すれば、ほぼ心血管イベントリスクの減少効果が一定になるのに対して、糖尿病患者では、収縮期血圧をより低く管理する必要があることが明らかとなっている⁸⁾。

これらのことから、本邦の高血圧治療ガイドラインでは年齢や合併症の有無で高血圧患者をカテゴリー分類し、それぞれに血圧管理目標を設定しており、糖尿病患者では130/80mmHg未満が管理目標値とされている。しかしながら、多くの糖尿病患者がこの管理目標値を達成できておらず、本研究で示された減塩による降圧効果は血圧管理の改善に大きく寄与する可能性がある。

表2. 収縮期血圧変化量と各種指標の多変量解析

項	標準β	下側95%	上側95%	p 値
性別	-0.08658	-6.8302	2.0252	0.2885
年齢	-0.15561	-0.3488	0.0408	0.12
BMI	0.02527	-0.3413	0.0408	0.7826
入院時平均収縮期血圧	-0.80846	-0.8613	-0.5256	0.0001
糖尿病罹病期間	-0.08785	-0.3534	0.0968	0.2609
在院日数	0.02796	-0.2125	0.3042	0.7257
入院時 FPG	0.07073	-0.0213	0.0516	0.4128
HbA1c	0.13991	-0.2338	2.2249	0.1113
入院時 M 値	0.00005	-0.0135	0.0135	0.9995
LDL-C	0.02524	-0.0455	0.062	0.7619
TG	-0.08148	-0.0158	0.0051	0.3112
HDL-C	0.01068	-0.1213	0.1376	0.9009
Cre	0.31929	4.3178	14.7632	0.0005
baPWV	0.15892	-0.0021	0.0159	0.1358
喫煙	-0.05611	-6.9834	3.3373	0.485
高血圧症	0.18359	0.8717	11.3775	0.0228
脂質異常症	-0.07072	-9.6456	4.3227	0.4514

減塩によって血圧低下が得られる機序として体液量の減少が挙げられ、減塩降圧効果を正確に予測し、その治療効果を高めるためには、体液量変化を反映する体重変化量や、食塩摂取量を反映する尿中 Na 排泄量、入院時の降圧剤や利尿剤などの薬物なども含め、さらに検討を深める必要がある。

おわりに

2 型糖尿病患者において、いかなる血糖管理状態でも減塩による一定の降圧効果が期待できるが、腎機能低下例や高血圧症例は、減塩に加えて降圧薬の調整や包括的な生活習慣の改善が必要と考えられた。

文 献

- 1) 厚生労働省：平成22年国民健康・栄養調査報告
- 2) Miura, K., Nagai, M., Ohkubo, T.: Epidemiology of hypertension in Japan. *Circ. J.*, 77 : 2226-31, 2013
- 3) Murakami, Y., Hozawa, A., Okamura, T., Ueshima, H., *et al.*: Evidence for cardiovascular prevention from observational cohorts in Japan research group (EPOCH-JAPAN) : Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants : pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension*, 51 : 1483-91, 2008
- 4) Ikeda, N., Saito, E., Kondo, N., Inoue, M., *et al.*: What has made the population of Japan healthy?. *Lancet*, 378 : 1094-105, 2011
- 5) Ogihira, T., Saruta, T., Rakugi, H., Fujimoto, A., *et al.*: Relationship between the achieved blood pressure and the incidence of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with complications : a sub-analysis of the CASE-J trial. *Hypertens. Res.*, 32 : 248-254, 2009
- 6) Cook, N. R., Cutler, J. A., Oberzanek, E., Buring, J. E., *et al.*: Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes : observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*, 334 : 885-888, 2007
- 7) Iimura, O.: Insulin resistance and hypertension in Japanese. *Hypertension. Res.*, 19 Suppl 1 : S1-S8, 1996
- 8) Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases : report of joint WHO/FAO expert consultation. World Health Organization technical report series ; 916. Geneva : World Health Organization, 2003

Correlation between glycemic index and sodium restriction-induced blood pressure reduction in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus

Kana Morimoto¹⁾, Ken-ichi Aihara²⁾, Sumiko Yoshida¹⁾, Kiyoe Kurahashi¹⁾, Motoyuki Tamaki³⁾, Takeshi Kondo¹⁾, Akio Kuroda³⁾, Itsuro Endo¹⁾, Munehide Matsuhisa³⁾, and Masahiro Abe¹⁾

¹⁾Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

²⁾Department of Community Medicine for Diabetes and Metabolic Disorders, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

³⁾Diabetes Therapeutics and Research Center, Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

Background : The majority of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have hypertension, leading to serious cardiovascular events, including acute myocardial infarction, heart failure and stroke. Therefore, blood pressure (BP) control is a critical issue in patients with T2DM. Although sodium restriction is known to reduce BP, it is unclear what factors are associated with sodium restriction-induced BP reduction in T2DM patients.

Subjects and Methods : A retrospective analysis was performed in hospitalized patients with T2DM (66 males and 61 females, mean age : 58.1 ± 14.2 years, mean HbA1c : $9.5 \pm 2.0\%$). They received diet therapy including sodium restriction as NaCl of 5 to 8 g/day during admission. The relationship between changes in systolic BP (SBP) during admission and clinical parameters at the time of admission was statistically analyzed.

Results : Mean SBP in the sodium-restricted patients was significantly reduced during admission (from 130.2 ± 16.1 to 122.7 ± 13.9 mmHg, $p < 0.01$). Multiple regression analysis showed that serum creatinine levels and presence of hypertension were inversely associated with and that initial SBP value was positively associated with the change in SBP. On the other hand, no glycemic parameters, including fasting plasma glucose levels, HbA1c, M values calculated from daily blood glucose profile, duration of T2DM and duration of hospitalization, were associated with the change in SBP.

Conclusion : Sodium restriction-induced BP reduction in T2DM patients was associated with presence of hypertension, serum creatinine levels and initial SBP values. Sodium restriction is a useful treatment for T2DM patients regardless of their glycemic condition.

Key words : type 2 diabetes mellitus (T2DM), sodium restriction-induced blood pressure reduction

症 例 報 告

胸腺非定型的カルチノイドの1切除例

松 本 大 資, 石 倉 久 嗣, 木 村 秀, 松 尾 祐 太, 枝 川 広 志,
谷 亮 太 朗, 森 理, 増 田 有 理, 藏 本 俊 輔, 高 嶋 美 佳

徳島赤十字病院外科

(平成28年1月29日受付) (平成28年3月23日受理)

背景. 胸腺カルチノイドは前縦隔腫瘍の2-4%を占める比較的まれな疾患であり, その臨床病理学的特徴は十分に解明されておらず, 治療についても定まった見解はない。症例. 67歳, 男性。陳旧性心筋梗塞の経過観察中に胸部CTで前縦隔腫瘍を指摘された。針生検で胸腺腫の疑いと診断されたため, CAMP療法で術前化学療法を行ったが, 縮小効果は認めなかった。胸腔鏡下胸腺腫摘出術を施行し, 病理検査で胸腺非定型的カルチノイドと診断された。術後1年6ヵ月が経過したが無再発生存中である。結論. 前縦隔の腫瘍で胸腺腫を疑った場合でも, 画像所見・治療経過が通常の胸腺腫のそれとは異なる場合, 胸腺カルチノイドを鑑別に挙げて治療に当たる必要があると考える。

胸腺カルチノイドは前縦隔腫瘍の2-4%を占める比較的まれな疾患であり¹⁻⁸⁾, その臨床病理学的特徴は十分に解明されておらず, 治療についても定まった見解はない。今回, 胸腺腫の術前診断で化学療法を行い切除した, 胸腺非定型的カルチノイドの1例を経験したため報告する。

症 例

症例: 60歳代, 男性。

主訴: 画像検査異常 (自覚症状なし)。

既往歴: 陳旧性心筋梗塞, 高血圧症。

生活歴: 喫煙歴あり, 56歳から禁煙継続。習慣的飲酒なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 陳旧性心筋梗塞のために循環器内科外来を定期通院中であった。冠動脈造影CTを撮影された際に前縦隔腫瘍を指摘され, 精査加療目的に当科に紹介された。

現症: 身長162.1cm, 体重65.0kg。理学所見に特記すべきことなし。

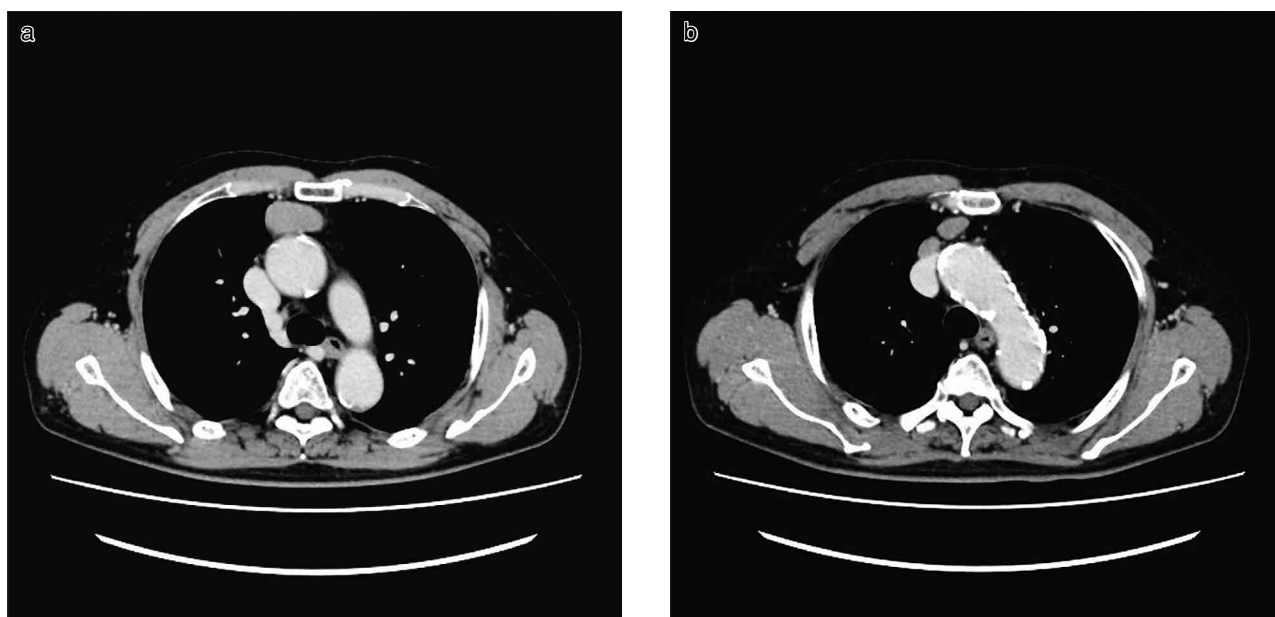
血液検査所見: 腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, SCC, AFP, HCG) は上昇なし その他特記すべきことなし。

胸部X線写真: 特記すべき所見なし。

胸部CT: 前縦隔 (奇静脈弓レベル) に40×25mmの扁平で辺縁整, 境界明瞭, 内部構造は均一で造影効果の比較的良好な腫瘤影を認める (Fig 1 a)。また, その頭側の前縦隔 (大動脈弓下縁レベル) に22×16mm, 18×16mm大で上記腫瘤影と同様の性状を示す結節影を2個認める (Fig 1 b)。

術前生検: 胸腺腫疑い。リンパ球様細胞と上皮様細胞を認め, 明らかな癌細胞は認めない。微小な検体のためタイプの分類は不可能 (Fig 2 a)。

治療経過: 腫瘍はMulticentric lesionと判断し, 胸腺腫 (cT2N0M0 Stage II, 正岡分類II期) と診断した。当科の経験では, 正岡分類II期以上の胸腺腫については術前術後にCAMP療法 (cisplatin, doxorubicin, Methylprednisolone 併用療法) を行うことにより, 完全切除率が向上し再発率が低下する傾向にあるため, 術前生検を



【Fig 1】 Chest CT revealed three anterior mediastinum tumors.
a : Axial section of primary tumor.
b : Axial section of metastatic lymph node.

行い診断を付けて化学療法を行っている。本症例でもその方針に則り、生検で胸腺腫と診断し、術前治療としてCAMP療法 (cisplatin : 20mg/m², day 1, 2, 3, 4 (24時間で投与), doxorubicin : 40mg/m², day 1 (30分で投与), Methylprednisolone : 1000mg/body, day 1, 2, 3, 4, 500mg/body, day 5, 6 (28日毎に投与)) を2コース施行した。化学療法では縮小効果を認めず、根治切除目的に手術を行う方針となった。2014年2月に胸腔鏡下胸腺右葉摘出術 (右葉を中心として、左葉も可及的に切除) を行った。

手術所見：全身麻酔下に分離肺換気とし、左半側臥位にて4 portで施術した。腫瘍は前縦隔に3個存在し周囲への浸潤は認めず、胸水貯留や播種病変も認めなかった。右側胸腺と胸腺腫瘍を摘出し、胸腺左葉も牽引して可能な範囲を切除し、大きな問題なく終了した。

病理検査所見：Thymic neuroendocrine tumor, Atypical carcinoid.

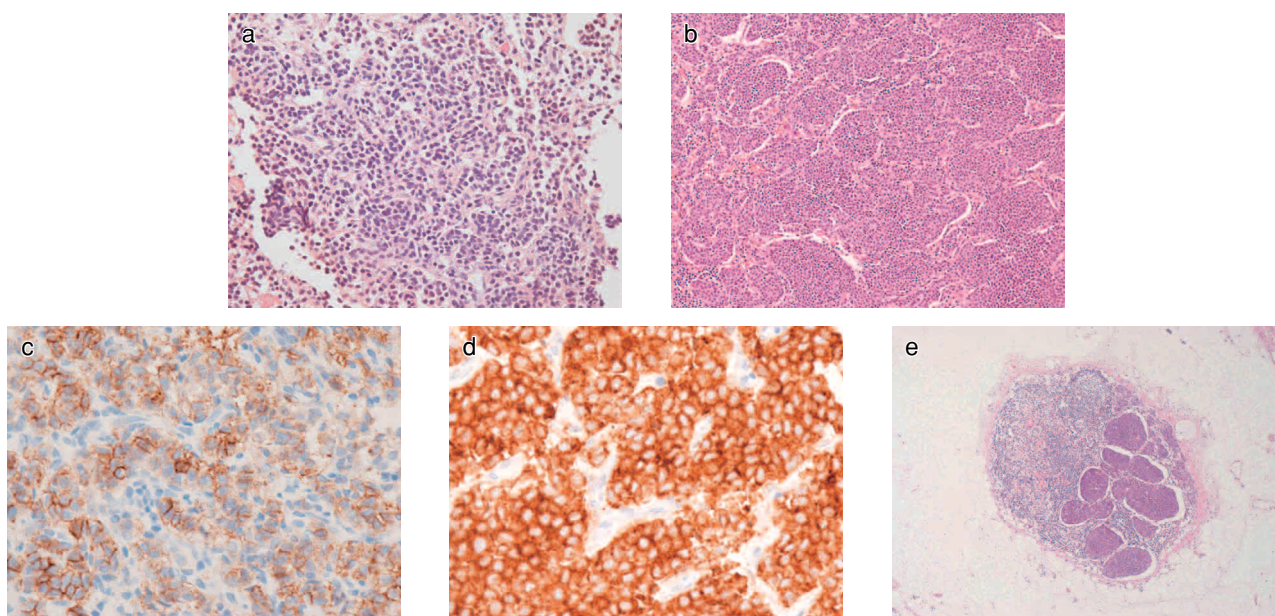
主な腫瘍は3ヶ所 (65×53×20mm, 25×23×15mm, 24×18×10mm) で、最大のものが原発である可能性が高い (小さな2ヶ所には濾胞構造残り、リンパ節転移の

疑い)。最大の腫瘍は被膜外浸潤あり、周囲に2 mm程度のリンパ節転移巣あり (Fig 2 e)。細胞の配列は領域性にリボン状、胞巣状など多様 (Fig 2 b)。核分裂像8/10HPF、壊死なし。CD56 (NCAM) (+) (Fig 2 c), Synaptophysin (++) (Fig 2 d), hCG (+), TTF-1 (-), ChromograninA (-), Ki-67陽性率 (17.9%)。pT2N1M0 Stage III, 正岡分類IVB期。

術後経過：病理組織検査により非定型カルチノイドと診断したことから、残存胸腺の追加切除とリンパ節郭清を提案したが、本人の希望により経過観察し、再発時に手術を検討する方針となった。手術より2年が経過した現在、無再発生存中である。

考 察

胸腺カルチノイドは前縦隔腫瘍の2 - 4 %を占めるまれな疾患であり¹⁻⁸⁾、その臨床病理学的特徴は十分に解明されていない。組織分類はWHO分類が用いられることが多く、縦隔腫瘍取扱い規約もこれに準じている^{1,9)}。同分類では胸腺神経内分泌腫瘍は胸腺癌に包括され、肺



【 Fig 2 】 pathological findings

- a : The biopsy specimen seemed like a thymoma. (×200)
- b : Primary tumor forms alveolar structure. (×100)
- c : Primary tumor (CD56 (NCAM) (+)). (×400)
- d : Primary tumor (Synaptophysin (++)). (×400)
- e : Lymph node metastasis. (×40)

の神経内分泌腫瘍と同様に高分化型神経内分泌癌と低分化型神経内分泌癌に分類される。さらに高分化型神経内分泌癌が定型的カルチノイドと非定型的カルチノイドに分類され、低分化型神経内分泌癌が大細胞内分泌癌と小細胞癌に分類される。胸腺に発生したカルチノイドは多臓器発生例に比べ予後が悪く、5年生存率は28～39%程度とする報告が多い²⁻⁵⁾。これは胸腺発生例では非定型的カルチノイドの頻度が高いことにより、発見時の隣接臓器浸潤やリンパ節転移が多く、また、術後の局所再発が高率であることによると考えられている²⁻⁵⁾。しかしながら完全切除率の高い報告では5年生存率が68%や85%とされ^{6,7)}、局所制御が予後に非常に強い影響を与えられられる。

胸腺カルチノイドの25%程度にリンパ節転移を認めるとされるが^{31,6)}、15症例の検討では60%に認めたとの報告もあり³⁾、その頻度は高率である。本症例でも前縦隔内に4ヶ所のリンパ節転移を認めた。遠隔転移の頻度については一定した見解はない。本症例は術前診断が胸腺

腫であったため施行しなかったが、リンパ節転移や遠隔転移の検索にPET-CTの有用性が報告されており^{10,11)}、術前病期の評価や再発の評価に有用である可能性がある。術前診断を行うにはCTガイド下、エコーガイド下針生検などの組織採取が必須であるが、小さな生検材料の場合にはA型胸腺腫や小細胞癌、大細胞神経内分泌癌などの鑑別が困難である^{8,12)}。本症例でも生検材料が少量であったことから胸腺腫との鑑別が困難であったが、生検検体で神経内分泌マーカーの発現が確認できれば術前診断が可能であったかもしれない。

前述の如く、胸腺カルチノイドの治療は手術による切除が唯一の根治手段であり、手術での完全切除率が予後に関連するとされる⁷⁾。手術方法は胸骨縦切開によるアプローチにより拡大胸腺摘出術を行うことが一般的であると考えられるが、胸腔鏡下手術も増加傾向にあり、胸腺カルチノイドの切除報告でも胸腔鏡下手術症例が散見される^{13,14)}。「NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン 胸腺腫および胸腺癌 2014年第1版」¹⁵⁾では「長期データが得

られていないことから、低侵襲手術のルーチンな施行は推奨されない。しかしながら、標準的な術式と同様にがん治療として果たすべき目標をすべて達成でき、なおかつ用いる術式の経験を豊富に積んだ外科医が専門の施設で執刀するのであれば、症例を選択した上で低侵襲手術を考慮してもよい。’とされており、当科では術前診断が正岡分類Ⅰ～Ⅱ期の胸腺腫に対しては胸腔鏡下手術を行い、浸潤傾向があれば胸骨縦切開による拡大胸腺摘出術に変更する方針としている。本症例でもⅡ期胸腺腫の術前診断であったため胸腔鏡下手術を選択し、術中所見で浸潤傾向を認めなかったことから胸腔鏡下に手術を完遂した。胸腺非定型的カルチノイドはリンパ節転移の頻度が高く確実な胸腺組織の切除が重要であるため、そのアプローチ方法には十分な検討が必要である。また、術後診断がカルチノイドであった場合の治療方針については一定の見解はないが、胸骨縦切開による残存胸腺摘出術や放射線治療の追加を行っている報告が多い^{3,6,7,14)}。本症例でも追加切除を提案したが、患者の強い希望により再発時に切除を行う方針となった。現在のところ無再発で経過しているが、注意深い経過観察が必要である。

また、本症例では術前生検で胸腺腫と診断されたためCAMP療法を行ったが、腫瘍に対する縮小効果は認めなかった。胸腺非定型的カルチノイドに対する化学療法については一定した見解はなく、予後延長効果はないとする報告もある⁷⁾。しかしながら良好な効果を得た症例報告も散見され、そのレジメンはCisplatin+Etoposide, Octreotide (±Sunitinib), Imatinib などである。他臓器発生のカルチノイドではOctreotideや分子標的治療薬が使用されるようになっておりその有効性が確認され、胸腺カルチノイドへの応用が期待されるところである。

手術を中心として化学療法や放射線療法を補助的に用い、集学的に治療することが予後の改善に寄与するのではないかと考える。

文 献

- 1) Marx, A., Shimosato, Y., Kuo, T. T., Chan, J. K. C., *et al.*: Thymic neuroendocrine tumours. *In*: Travis, W. D., Brambilla, E., Muller-Hermelink, H. K., Harris, C. C. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and heart. Lyon:IRAC Press: 188-95, 2004
- 2) Soga, J., Yakuwa, Y., Osaka, M.: Evaluation of 342 cases of mediastinal/thymic carcinoids collected from literature: a comparative study between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 5: 285-92, 1999
- 3) Fukai, I., Masaoka, A., Fujii, Y., Yamakawa, Y., *et al.*: Thymic Neuroendocrine Tumor (Thymic Carcinoid): A Clinicopathologic Study in 15 Patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 67: 208-11, 1999
- 4) Moran, C. A., Suster, S.: Neuroendocrine Carcinomas (Carcinoid Tumor) of the Thymus. A Clinicopathological Analysis of 80 Cases. *Am. J. Clin. Pathol.*, 114: 100-10, 2000
- 5) 呉書林, 佐藤雅美, 遠藤千顯, 桜田晃 他: 肺及び胸腺原発カルチノイド腫瘍の検討. *日呼外会誌*, 16: 542-547, 2002
- 6) 近藤和也, 門田康正: 胸腺上皮性腫瘍の全国アンケート報告. *日呼外会誌*, 5: 633-42, 2001
- 7) Filosso, P. L., Yao, X., Ahmad, U., Zhan, Y., *et al.*: Outcome of primary neuroendocrine tumors of the thymus: A joint analysis of the International Thymic Malignancy Interest Group and the European Society of Thoracic Surgeons database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 149: 103-9, 2015
- 8) 比島恒和: 胸腺神経内分泌腫瘍. *In*: 深山正久, 野口雅之, 松野吉宏. 腫瘍病理鑑別診断アトラス, 縦隔腫瘍・胸膜腫瘍, 文光堂, 東京, 2014, pp. 65-71
- 9) 日本胸腺研究会/編: 臨床・病理 縦隔腫瘍取扱い規約. 第1版, 金原出版, 東京, 2009
- 10) Whitaker, D., Dussek, J.: PET scanning in thymic neuroendocrine tumors. *Chest*, 125: 2368-9, 2004
- 11) 中村好宏, 佐藤伸之, 貝森光大, 今井督: リンパ節転移を伴う胸腺カルチノイドの1例. 胸部外科,

60：1204-7, 2007

- 12) 深津俊明, 中島伸夫, 白井孝夫, 吉田賢一 他：針生検細胞診にて診断し得た胸腺カルチノイドの1例. 日本臨床細胞学会雑誌, 26：1076-82, 1987
- 13) 塩野裕之, 奥村明之進, 安元公正：内視鏡下胸腺摘出術に関する全国調査－日本胸腺研究会アンケート調査報告－. 日呼外会誌, 21：17-22, 2007
- 14) 上野克仁, 室田欣宏, 漆山博和, 山田嘉仁 他：胸

腺非定型カルチノイドの切除を契機に合併が確認された多発性内分泌腺腫症（MEN）1型の1症例. 日呼外会誌, 24：181-6, 2010

- 15) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Thymomas and Thymic Carcinomas Version1. 2014 [cited 2016 Jan 28]. Available from : <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/thymic.pdf>

A resected case of atypical thymic carcinoid

Daisuke Matsumoto, Hisashi Ishikura, Suguru Kimura, Yuta Matsuo, Hiroshi Edagawa, Ryotaro Tani, Osamu Mori, Yuri Masuda, Shunsuke Kuramoto, and Mika Takashima

Department of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Background. Thymic carcinoids are rare disease to account for 2 - 4 % of anterior mediastinal tumors. So, the clinicopathologic characters are not known enough. Case. A 67 years old man was followed up old myocardial infarction, and he was taken chest CT scan for evaluate coronary artery. It revealed three anterior mediastinal tumors and we diagnosed thymoma by needle biopsy. We treated by neoadjuvant chemotherapy (CAMP therapy), but it was ineffective. We performed thoracoscopic thymothymectomy, and the pathological diagnosis was thymic atypical carcinoid. He is free of clinically event recurrence one year and a half after treatment. Conclusions. When we found an anterior mediastinal tumor, and if the clinical course is usually different, we should consider the possibility of a thymic carcinoid.

Key words : thymic neuroendocrine tumor, carcinoid

症 例 報 告

小学校高学年児童の睡眠・覚醒リズムと自律神経活動の関係 — 6 事例の報告 —

杉 本 博 子¹⁾, 安 原 由 子²⁾, 谷 岡 哲 也²⁾, 郷 木 義 子³⁾, 森 健 治²⁾,
富 士 翔 子⁴⁾, 斎 藤 憲²⁾

¹⁾佐那河内小・中学校

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部

³⁾就実大学教育学部

⁴⁾徳島大学大学院保健科学教育部

(平成28年2月17日受付) (平成28年3月3日受理)

研究目的は、小学校高学年児童の睡眠・覚醒リズムと自律神経活動との関連について考察することである。事例は小学校高学年の6名であり、調査期間は2015年1月から12月であった。アクチグラフを用いた睡眠・覚醒リズムおよび心拍変動解析を用いた自律神経活動評価を行った。交感神経活動 (LF/HF) は、全ての児童で睡眠区間よりも覚醒区間で有意に高い値を示した。副交感神経活動 (HF) については、6名中5名の児童で覚醒区間よりも睡眠区間で有意に高い値を示した。事例6は、アクチグラフの睡眠効率が約76%と低かったが、主観的睡眠満足度は問題がなかった。事例3は「眠くてなかなか起きられなかった」、「なかなか眠れなかった」と回答していたが、アクチグラフと心拍変動解析では、良質な睡眠パターンを呈していた。小学校高学年児童の睡眠・覚醒リズムと自律神経活動の評価には主観的・生理的評価の総合評価が重要と考えられた。

はじめに

睡眠は、子どもの成長発達にとって重要であり、不足すると肥満のリスクを高めること¹⁾や、就寝時刻が一定でない子どもは学力が低い傾向にあること²⁾、22時までに就寝する子どもや睡眠時間が8時間以上の子どもは登校意欲が高く³⁾、不登校の原因に睡眠障害が深く関与し

ている⁴⁾ことが指摘されている。

日本人の睡眠時間は、海外と比較して少ない。OECD (経済協力開発機構) の国際比較調査から、世界28か国の15歳から64歳までの睡眠時間を比較すると、日本人の睡眠時間は7時間43分で、世界トップレベルの短さである⁵⁾。また、3歳以下の乳幼児の1日の睡眠時間の国際比較調査によると、日本の乳幼児の睡眠時間は調査対象の17か国・地域で最も短い⁶⁾。

しかし、子どもの睡眠・覚醒リズムや自律神経活動について、アクチグラフや心拍変動解析を用いて調査した研究は少なく、アクチグラフが小児の睡眠の指標として有用であるかを検討したもの⁷⁻¹⁰⁾や身体活動と自律神経活動との関係¹¹⁾についての文献が散見されるが、小学校高学年児童のそれらの特徴が十分明らかになっていない。

子どもの睡眠・覚醒リズムと自律神経活動の観点から実態を明らかにすることは子どもの睡眠を改善するための示唆が得られると考えられる。本研究の目的は、子どもの睡眠・覚醒リズムと自律神経活動との関連について考察することである。

方 法

1) 事例

事例の属性を表1に示す。

表1 事例の属性

事例	性別	目覚め	入眠	体力	ストレス	PSQIG	その他
1	女	少し眠かった	すぐ眠れた	平均>	△	2	心身症の為、タンンドスビロンク エン酸塩10mg 内服 (21:00)
2	女	眠くてなかなか 起きられなかった	よく覚えていない	平均>	△	3	心拍変動解析の電極装着部に 強い痒みあり
3	男	眠くてなかなか 起きられなかった	なかなか眠れなかった	平均<		5	
4	男	すっきり目が覚めた	すぐ眠れた	平均<		2	股関節のけがのため、 リハビリ中
5	男	すっきり目が覚めた	すぐ眠れた	平均<	△	5	夜、寝ばけてトイレに 行くことがある
6	男	すっきり目が覚めた	すぐ眠れた	平均<		0	心拍変動解析の電極装着部に 強い痒みあり

体力については、平成25年度全国平均値と比較し平均より高いものを「平均<」、平均より低いものを「平均>」と示す。

ストレスについては、PSIでストレス「要注意」状態のものに△で示す。

PSQIGは、ピッツバーグ睡眠質問票の総合得点を示す。

事例は、研究協力に同意が得られた小学校4年生から6年生の6名（男子4名、女子2名）とした。調査期間は、2015年1月から12月であった。「目覚め」、「入眠」の主観的な満足度は、アンケートで回答を得た。体力については、平成26年度体力テスト結果¹²⁾を、ストレスの主観的評価については、PSI (Public Health Research Foundation Type Stress Inventory)¹³⁾を用い、児童から回答を得た。PSIの解釈基準から、下位尺度のうち、「ストレス反応」・「ストレスラー」得点がともに高い者、あるいは「ストレス反応」が高く、「ソーシャルサポート」得点が低い者、またこれらの条件の全てを満たす者を「ストレス要注意」と判定した。睡眠の主観的評価としては、ピッツバーグ睡眠質問票日本語版 (The Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI-J)¹⁴⁾を用い、児童の睡眠習慣について、児童の代わりに保護者に回答してもらった。なお、PSQIは、睡眠の質、入眠時間、睡眠時間、睡眠効率、睡眠困難、眠剤の使用、日中覚醒困難の7つの下位尺度から構成され、1ヵ月間の睡眠障害の頻度を、それぞれ(0~3)点で評価し、総合得点(0~21)点となる。高得点ほど睡眠が障害されているとされ、6点以上を睡眠障害と判定した^{15, 16)}。なお、これらの質問紙調査は、2015年1月に行い、その後、生理的な特徴を明らかにするために心拍変動解析・アクチグラフによる調査を実施した。

2) アクチグラフ

アクチグラフは、客観的に睡眠を評価することができる加速度計¹⁷⁾である。本研究では、マイクロミニ型アクチグラフ (Ambulatory Monitoring, Inc. Ardsley, NY, USA) を24時間、調査事例の非利き腕に腕時計のように手首に装着した。アクチグラフは、電子的に0.01G (gravitational force per minute of recording) を超える身体活動の量を測定する。専用ソフトである AW2 (Ambulatory Monitoring, Inc.) によって判定された覚醒時間を「Up」、睡眠時間を「Down」と判定した。なお、アクチグラフは微動を検出するゼロクロッシングモード¹⁸⁾を用いた。

3) 心拍変動解析

心拍変動解析は、覚醒時および睡眠時の自律神経活動を評価でき、効率的で非侵襲的な手法である。本調査では、心電図モニターに長時間心電図データレコーダホルトレック (日本光電) を使用し、心拍変動解析は MemCalc 解析により行った。MemCalc 解析は、(1)周波数軸上における時系列データ解析処理 (MEM 解析処理)、(2)時間軸上における時系列データの周期構造解析処理 (LSF 解析処理)、(3)さまざまな周期成分と雑音をもつ人工データの発生処理が行われる¹⁹⁾。2チャンネルの胸部双極誘導を用いて24時間、心電図をモニターし、得られた正常の RR 間隔より心拍変動のスペクトル値を計算した。

得られた周波数成分のうち低周波成分 (0.04~0.15Hz) を LF, 高周波成分 (0.15~0.4Hz) を HF とし, HF を副交感神経活動指標, LF/HF を交感神経活動指標とした。

4) 生活記録の方法

アクチグラフおよび心電図モニターを装着している間, 調査期間中の生活の様子を児童もしくは保護者が生活記録表に記載をした。生活記録は, アクチグラフおよび心拍変動解析の分析結果の信頼性を向上させるために使用した。

5) 測定方法

研究者が調査協力校の保健室 (平均室温: 17度, 平均湿度: 61%) で, 放課後の16時頃にアクチグラフを初期化したものを装着した。同時に, スクリーンやカーテン等のあるプライバシーに配慮した保健室で, 看護師免許の資格を持つ研究者が心電図 R-R 解析装置 (アクティブトレーサー) の電極を取り付け, 24時間測定した。児童は自宅で過ごし, 翌日アクチグラフおよび心電図 R-R 解析装置を回収した。測定終了後, 装着前後で体調の変化がないかどうかについて, 小児科医による診察およびその保護者から聞き取りを行った。なお, 調査期間中, 児童には, 家庭で普段通りの生活をしてもらい, 正確なデータを得るために, 過度の運動や入浴は控えてもらった。

6) 分析方法

解析手順として, 心電図モニターから得られた正常 RR データを MemCalc chiram3 (GMS Co, Tokyo, Japan) を用いて 5 分間隔で心拍変動解析を行った。アクチグラフから得られたデータは, AW2 を用いて解析を行った。AW2 によって判定された睡眠時間「Down」の睡眠に関する項目を評価した。各事例の覚醒区間と睡眠区間の心拍数 (Heart Rate: HR), LF/HF および HF の平均値を算出し, Student t-test もしくは Welch's t-test を行った。統計解析には, IBM SPSS Statistics 20ver を用い, 有意水準は 5 % 以下とした。

7) 倫理的配慮

調査依頼の際には紙面にて児童や保護者に調査の主旨説明を明記した依頼書を添付し, 同意を得て実施した。また, 得られた情報は保管場所を決め, 厳重に管理し,

個人情報の保護に努めるとともに, 調査で得られたデータは研究目的でのみ使用することを説明した。電極の装着部位に強い痒みが生じた場合には, すぐに調査を中止し, 必要に応じて, 共同研究者の医師が診察を行い, 適切に処置をすることを説明した。なお, 本研究は徳島大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た (承認番号2321)。

結 果

各事例の AW2 による睡眠区間の睡眠に関する項目の評価結果を表 2 に, 覚醒時と睡眠時の LF/HF と HF の平均値の比較を表 3 に, アクチグラフと心拍変動解析の対比結果を図 1 ~ 6 に示した。以下のように事例毎の結果を説明する。

1) 事例 1

事例 1 は, 入眠は「すぐに眠れた」と回答している一方で, 目覚めは「少し眠かった」と回答している。体力は平均より低く, PSI はストレス要注意状態であった。PSQI の総合得点は 2 点であった。心身症のため, タンドスピロンクエン酸塩を 21 時に 10mg 内服している。睡眠効率は 97.3% と最も高かった。入眠潜時は 5 分と最も短く, 覚醒エピソードは 7 回と最も少なかった。AW2 で入眠と判定された時間と生活記録で入眠と回答した時間の差は 4 分であり, 入眠後は副交感神経活動を表す HF が増加した。AW2 で起床と判定された時間と生活記録で起床と回答した時間には, 33 分の差があった。交感神経活動を表す LF/HF は AW2 で起床と判定された時間から増加し, HF は減少した。HF, LF/HF, HR それぞれの平均値の差の検定結果は, HF は睡眠区間の方が覚醒区間よりも有意に高い値であった ($t=9.44$, $p<0.001$)。LF/HF は睡眠区間の方が覚醒区間よりも有意に低く ($t=-6.88$, $p<0.001$), HR は睡眠区間の方が覚醒区間よりも有意に低い値であった ($t=-17.28$, $p<0.001$)。

2) 事例 2

事例 2 は, 朝「眠くてなかなか起きられなかった」と回答しており, 体力は平均より低く, PSI はストレス要注意状態であった。PSQI の総合得点は 3 点であった。PSQI の下位尺度についてみると, 睡眠の質, 入眠時間,

表2 AW2による睡眠区間の睡眠に関する項目の評価

事例	amean 平均身体 活動数	asd 身体活動数の 標準偏差	smin 全睡眠時間 (睡眠+浅睡眠)	seff 睡眠 効率	slat 入眠 潜時	waso 0-0時間帯の 覚醒時間	actx 体動活動 指数	wep 覚醒 エピソード	lgwep 最長の覚醒 エピソードの長さ	sep 睡眠 エピソード
1	7.93	22.09	505	97.3	5	14	27.1	7	6	7
2	12.59	30.21	515	95.9	6	22	47.15	13	7	13
3	12.77	30.61	439	94	9	28	44.75	12	9	12
4	14.55	33.79	496	94.12	12	31	34.51	16	12	16
5	15.48	41.17	514	90.97	7	51	31.76	17	14	16
6	33.7	60.84	403	76.47	8	124	66.6	29	52	28

平均身体活動数 (amean)：一分当たりの平均身体活動数

全睡眠時間 (smin)：睡眠と判断された時間の総和 (分)

睡眠効率 (seff)：入眠から起床までの時間帯に占める全睡眠時間の割合 (%)

入眠潜時 (slat)：静止期時間帯の始まりから入眠 (19分より長い最初の20分以上の睡眠エピソードが始まった時刻) までの時間
0-0時間帯の覚醒時間 (waso)：入眠から起床までの時間帯における全覚醒時間

体動活動指数 (actx)：身体活動数が0より大きいエピソード数の百分率指数

覚醒エピソード (wep)：各測定時間帯の中の覚醒ブロックの合計数

睡眠エピソード (sep)：各測定時間帯の中の睡眠ブロックの合計数 (分)

表3 覚醒時と睡眠時の LF/HF と HF の平均値の比較

事例	睡眠区間			覚醒区間			t value	p value
		N	mean±SD	N	mean±SD			
1	HF	105	915.96±815.66	121	203.84±144.46	9.44	***	
	LF/HF	105	1.88±2.07	121	3.77±2.05	-6.88	***	‡
	HR	105	78.81±7.31	121	96.90±8.43	-17.28	***	‡
2	HF	108	1107.69±910.07	121	450.77±473.68	6.96	***	
	LF/HF	108	1.10±0.97	121	3.48±2.01	-11.20	***	
	HR	108	75.86±4.70	121	87.66±9.99	-11.21	***	
3	HF	58	1591.62±630.82	119	1159.05±601.32	4.35	***	‡
	LF/HF	58	0.70±0.52	119	1.88±1.04	-8.19	***	
	HR	58	60.92±6.13	119	75.59±6.62	-15.29	***	‡
4	HF	108	335.70±133.92	118	202.57±143.84	7.21	***	‡
	LF/HF	108	2.12±1.74	118	5.45±3.23	-9.51	***	
	HR	108	69.35±3.82	118	92.33±18.50	-12.65	***	
5	HF	114	742.70±433.44	117	672.01±445.25	1.22	n.s.	‡
	LF/HF	114	1.69±1.61	117	2.11±1.30	-2.13	*	‡
	HR	114	77.13±6.74	117	85.02±9.50	-7.26	***	
6	HF	107	2323.62±1071.20	134	1354.19±828.08	7.92	***	
	LF/HF	107	0.87±1.11	134	1.92±1.60	-5.78	***	
	HR	107	70.06±5.43	134	83.83±10.09	-12.71	***	

Student t-test * : $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$ n.s. : not significant ‡ : Welch's t-test

日中覚醒困難の得点が高い傾向にあった。心拍変動解析の電極装着部に強い痒みがあった。AW2で入眠と判定された時間と生活記録で入眠と回答した時間の差は13分であり、起床については、2分であった。入眠後はHFがゆるやかに増加し、LF/HFが減少していた。HF、LF/HF、HRそれぞれの平均値の差の検定結果は、HFは睡眠区間の方が覚醒区間よりも有意に高い値であった ($t =$

6.96, $p < 0.001$)。LF/HFは睡眠区間の方が覚醒区間より有意に低く ($t = -11.20$, $p < 0.001$)、HRは睡眠区間の方が覚醒区間より有意に低い値であった ($t = -11.21$, $p < 0.001$)。

3) 事例3

事例3は、朝「眠くてなかなか起きられなかった」と回答し、夜は、「なかなか眠れなかった」と回答した。

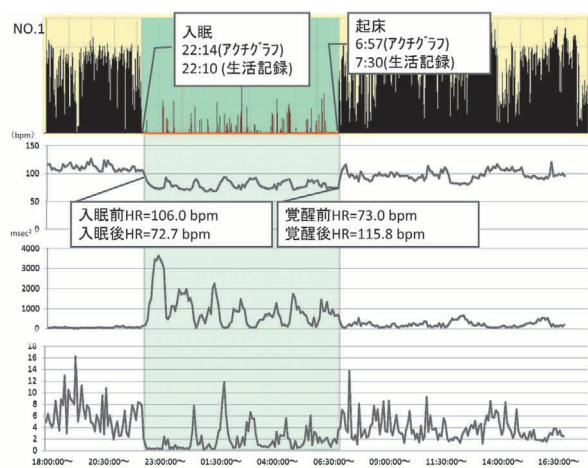


図1 (事例1)

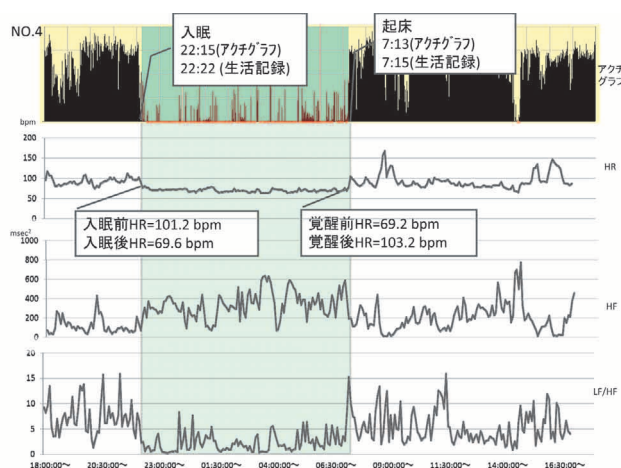


図4 (事例4)

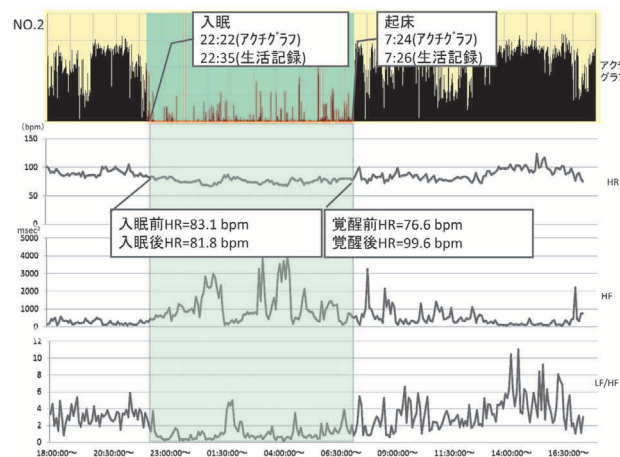


図2 (事例2)

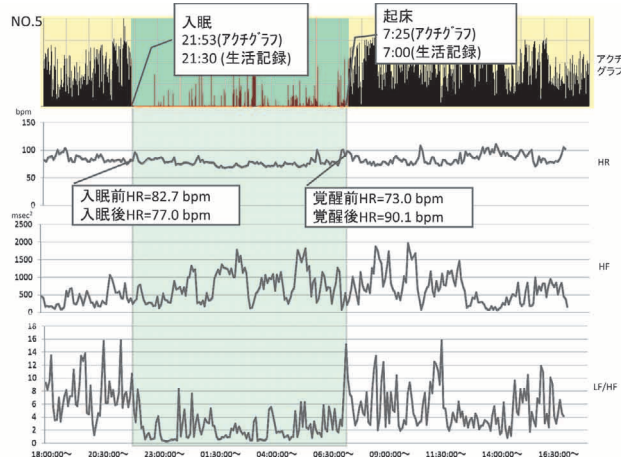


図5 (事例5)

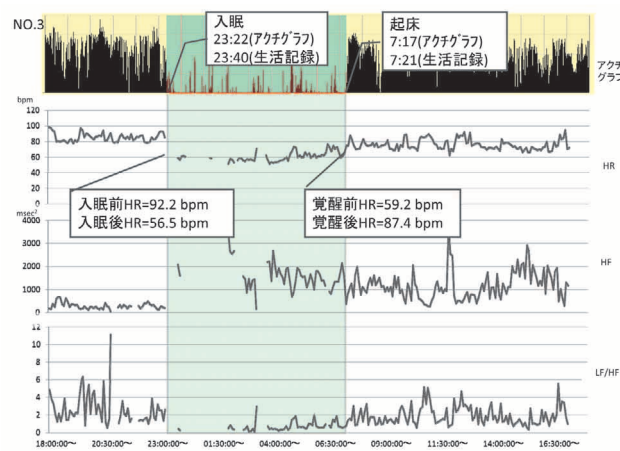


図3 (事例3)

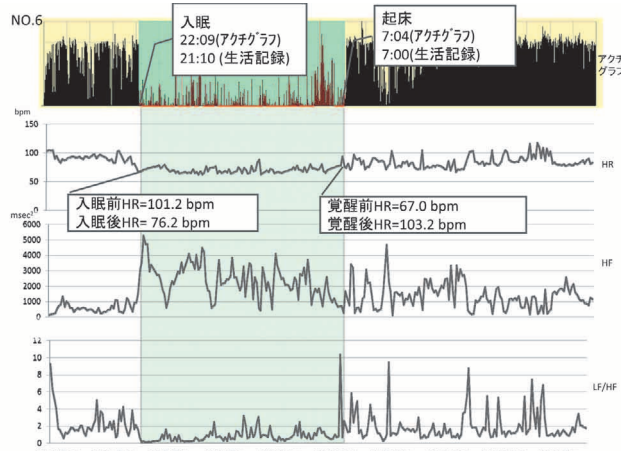


図6 (事例6)

体力は平均より高く、PSI では心の健康に関する問題はないと評価され、PSQI の総合得点は5点であった。PSQI の下位尺度では、睡眠の質、入眠時間、日中覚醒困難の得点が高い傾向にあった。AW2で入眠と判定された時間と生活記録で入眠と回答した時間は18分の差があり、起床に関しての差は4分であった。心拍変動解析データが記録されていない区間があったが、入眠後からHFはゆるやかに増加し、LF/HFは減少する傾向があった。起床後にHFはゆるやかに減少し、LF/HFは増加している傾向があった。HF、LF/HF、HRそれぞれの平均値の差の検定結果は、HFは睡眠区間の方が覚醒区間よりも有意に高い値であった($t=4.35$, $p<0.001$)。LF/HFは睡眠区間の方が覚醒区間より有意に低く($t=-8.19$, $p<0.001$)、HRは睡眠区間の方が覚醒区間より有意に低い値であった($t=-15.29$, $p<0.001$)。

4) 事例 4

事例4は、朝「すっきり目が覚めた」と回答し、夜は、「すぐに眠れた」と回答した。体力は平均より高く、PSI では心の健康に関する問題はないと評価され、PSQI の総合得点は2点であった。スポーツによる股関節のけがのために、リハビリテーションを受けていた。AW2で入眠と判定された時間と生活記録で入眠と回答した時間の差は7分であり、起床については、2分であった。入眠後はHFが増加し、LF/HFが減少していた。また、起床後はHFが減少し、LF/HFが増加していた。HF、LF/HF、HRそれぞれの平均値の差の検定結果は、HFは睡眠区間の方が覚醒区間よりも有意に高い値であった($t=7.21$, $p<0.001$)。LF/HFは睡眠区間の方が覚醒区間より有意に低く($t=-9.51$, $p<0.001$)、HRは睡眠区間の方が覚醒区間より有意に低い値であった($t=-12.65$, $p<0.001$)。

5) 事例 5

事例5は、朝「すっきり目が覚めた」、夜は、「すぐに眠れた」と回答した。体力は平均より高く、PSI はストレス要注意状態であり、PSQI の総合得点は5点であった。日ごろから時折、夜間に寝ぼけてトイレに行くことがある。AW2で入眠と判定された時間と生活記録で入眠と回答した時間の差は23分であり、起床については、25分の差があった。入眠後はHFが増加し、LF/HFが

減少していた。起床後はHFがゆるやかに減少し、LF/HFは増加している傾向があった。HF、LF/HF、HRそれぞれの平均値の差の検定結果は、HFは覚醒区間と睡眠区間で有意な差はみられなかった($t=1.22$, n.s.)。LF/HFは睡眠区間の方が覚醒区間より有意に低く($t=-2.13$, $p<0.05$)、HRは睡眠区間の方が覚醒区間より有意に低い値であった($t=-7.26$, $p<0.001$)。

6) 事例 6

事例6は、心拍変動解析の電極装着部に強い痒みがあった。体力は平均より高く、PSI では心の健康に関する問題はないと評価され、PSQI の総合得点は0点であった。睡眠中の覚醒エピソード(覚醒ブロック数)は29で最長覚醒時間は52分であった。また、睡眠区間中の平均身体活動数が33.7(SD60.84) count、活動指数は66.6であった。HF、LF/HF、HRそれぞれの平均値の差の検定結果は、HFは睡眠区間の方が覚醒区間よりも有意に高い値であった($t=7.92$, $p<0.001$)。LF/HFは睡眠区間の方が覚醒区間より有意に低く($t=-5.78$, $p<0.001$)、HRは睡眠区間の方が覚醒区間より有意に低い値であった($t=-12.71$, $p<0.001$)。この事例は、「すっきり目が覚めた」、「すぐ眠れた」と回答したが、全ての事例の中で、睡眠効率が76.47%と最も低かった。しかし、AW2で入眠と判定された時間と生活記録で入眠と回答した時間の差は1分であり、また起床に関しても差は4分であった。また、入眠後からHFは増加し、LF/HFは減少した。

考 察

子どもを対象にPSQIを調査した数少ない研究の中で、上海の小・中・高校生では、 4.50 ± 2.31 点²⁰⁾、日本の中高生では 5.60 ± 2.93 点であったという報告がされている²¹⁾。次に睡眠効率に関して、子どもを対象とした研究は少ないが、生活習慣記録機(ライフレコーダ®GS)を用いたアクチグラフによる調査では、健常な6歳から12歳の子どもので $72.81\pm6.10\%$ 、夜尿症の子どもので $66.98\pm9.20\%$ と報告されている²²⁾。子どもを対象とした先行研究と比較すると睡眠効率は低くないが、健常な成人では、86~98%程度の報告がされて^{23,24)}おり、成人と比較する

と低い傾向にあった。特に、事例6では、主観的な睡眠満足度が高いにもかかわらず、睡眠効率が他の事例に比較して低かった。また、心拍変動解析の結果では、事例5を除いて自律神経活動がバランスよく機能しており、良好な睡眠が得られていると考えられた。以下、事例ごとに考察する。

事例1について、入眠と同時に有意にHR、LF/HFが減少し、HFが増加していた。また、起床と同時にHR、LF/HFが増加し、HFが減少しており、睡眠中に自律神経がバランスよく機能していた。また、22時から23時にかけてHFが増加していた。この事例は、心身症のため、21時にタンドスピロンクエン酸塩を内服している。精神科領域の疾患で自律神経活動に関する研究²⁵⁾は、主に成人を対象に行われており、小学生を対象としたものはないが、タンドスピロンクエン酸塩は服用後約1時間で血中濃度が最大になる²⁶⁾ことが自律神経活動の変動に影響していると推察される。事例1では、朝「少し眠かった」と回答しているが、睡眠効率が最も高く、心拍変動解析の結果では、睡眠中に周期的な心拍数と自律神経活動の変動²⁷⁾がみられることから、アクチグラフでは明らかにできないものの、レム・ノンレム睡眠がバランスよくとれていることが推測された。また、就床から入眠までに要した時間を示す入眠潜時²⁸⁾が最も早く、睡眠中の覚醒エピソードは最も短かったことから、就寝後の寝つきが良く、良好な睡眠が得られていることが推察された。

事例2の場合、主観的には、朝、「眠くてなかなか起きられなかった」と回答しており、PSIによるストレスの判定では、ストレス要注意状態と判定されている。PSQIの下位尺度についてみると、睡眠の質、入眠時間、日中覚醒困難の得点が高く、睡眠障害とは判定されなかったが、入眠や目覚めに関しての満足度と一致する結果であった。しかし、入眠と同時に有意にHR、LF/HFが減少し、HFが増加しており、起床と同時にHR、LF/HFが増加し、HFが減少していたことから、睡眠中の自律神経のリズムは良好であった。

事例3について、入眠と同時に有意にHR、LF/HFが減少し、HFが増加しており、起床と同時にHR、LF/HFが増加し、HFが減少しており、自律神経がバランスよ

く働いていた。この事例は、「眠くてなかなか起きられなかった」、「なかなか眠れなかった」と回答し、PSQIの下位尺度の睡眠の質、入眠時間、日中覚醒困難の得点が高かった。以上のように、事例2・3においては、睡眠の主観的な評価と生理的評価の間に乖離が認められた。

事例4は、股関節のけがのために、就寝前にリハビリテーションを行っているが、入眠と同時に有意にHR、LF/HFが減少し、HFが増加しており、起床と同時にHR、LF/HFが増加し、HFが減少しており、入眠や目覚めの満足度と自律神経活動のバランスが一致しており、良好な睡眠が得られていると考えられた。

事例5について、入眠と同時に有意にHR、LF/HFが減少し、起床と同時にHR、LF/HFが増加していた。しかし、睡眠区間と覚醒区間でHFの有意な変化がみられなかった。主観的には満足度が高いが、保護者によるPSQI評価では、睡眠の質が悪い傾向があり、PSIによるストレスも要注意状態であった。診断基準に睡眠に関する問題が含まれる²⁹⁾慢性疲労症候群の病態機能は未だ不明であるが、精神的ストレスも原因の一つに挙げられている。成人患者では、健常者に比べて睡眠中のHFの増加がみられにくい傾向があり、日内リズム障害があるといわれている^{23,30)}。また、夜間の身体活動が就寝中の副交感神経活動を減少させることが示唆されている¹¹⁾。アクチグラフの平均身体活動数に高い傾向がみられないことから、身体活動の影響で自律神経活動に影響があるとは考えにくい。PSQIに着目すると、睡眠障害とは判定されなかったが、事例3と同様に得点が高めであり、睡眠の質が悪い傾向にあった。

事例6について、入眠と同時に有意にHR、LF/HFが減少し、HFが増加しており、起床と同時にHR、LF/HFが増加し、HFが減少していたことから、自律神経がバランスよく機能しており、良好な睡眠が得られていると言える。この事例は、睡眠中の覚醒エピソードや平均身体活動数、体動活動指数が多く、睡眠効率は最も低値であった。心拍変動解析の電極の貼り付け箇所の強い痒みにより手を動かしたことで、身体活動が多くなり、睡眠中に覚醒していると評価されたことが原因であると考えられた。

以上のことから、小学校高学年児童の睡眠・覚醒リズム

ムと自律神経活動の評価には主観的・生理的評価の総合的評価が重要である。睡眠・活動リズムの評価に関して、PSQIは過去1ヵ月の睡眠状態を判定するのに対して、アクチグラフは1日間に限った調査であり、調査時期も一致していない。加えて、心拍変動解析の電極やアクチグラフといった機器の装着によって不快感を及ぼす可能性があり、通常の睡眠とは異なることが、今回の研究の限界である。

児童生徒のサーベイランス調査によると、夜間になかなか眠れない児童や、朝に眠くてなかなか起きられない児童は、女子のほうが多いと報告されている²⁴⁾が、自律神経活動の性差は確認できなかった。今後、サンプル数を増やし、継続的に調査を行っていく必要がある。

ま と め

交感神経活動は、全ての児童で睡眠区間よりも覚醒区間で有意に高い値を示した。副交感神経活動は、6名中5名の児童で覚醒区間よりも睡眠区間で有意に高い値を示した。事例2は、主観的に「眠くてなかなか起きられなかった」と回答しており、PSIによるストレスの判定では、ストレス要注意状態と判定された。事例3は「眠くてなかなか起きられなかった」、「なかなか眠れなかった」とも回答している。しかしアクチグラフと心拍変動解析では、良質な睡眠パターンを呈していた。事例5は、主観的には睡眠満足度は高かったが、PSIではストレス要注意状態であり、睡眠・覚醒に伴うHFの有意な変化がみられなかった。事例6は、アクチグラフの分析結果では、睡眠効率が低い傾向であったが、主観的には睡眠満足度は問題なかった。小学校高学年児童の睡眠・覚醒リズムと自律神経活動の評価には主観的・生理的評価の総合的評価が重要と考えられた。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、調査にご協力いただいた児童・保護者のみなさまをはじめ、本研究にご協力いただきましたみなさまに心より御礼申し上げます。

本研究はJSPS科研費(15H00686)の助成を受けたも

のである。

文 献

- 1) 関根道和, 鏡森定信: 子どもの睡眠と生活習慣—寝ぬ子は太る—。医学のあゆみ, 223(10): 833-836, 2007
- 2) 文部科学省: 平成26年度全国学力学習状況調査 <https://www.nier.go.jp/14chousakekkahoukoku/index.html>
- 3) 門田美恵子, 吉田浩子, 大東俊一, 青木清: 小学校第6学年児童の登校意欲に影響を与える生活実態。心身健康科学, 8(2): 150-159, 2012
- 4) 増田彰則: 不登校と睡眠障害について。心身医学, 50(6): 815-820, 2010
- 5) OECDの国際比較調査(2011) <http://www.oecd.org/gender/data/balancingpaidworkunpaidworkandleisure.htm>
- 6) Mindell, J. A., Sadeh, A., Wiegand, B., How, T. H., *et al.*: Cross-cultural differences in infant and toddler sleep. Sleep Medicine, 11(3): 274-280, 2010
- 7) El-Sheikh, M., Erath, S. A., Bagley, E. J.: Parasympathetic nervous system activity and children's sleep. J. Sleep Res., 22(3): 282-288, 2013
- 8) Hyde, M., O'Driscoll, D. M., Binette, S., Galang, C., *et al.*: Validation of actigraphy for determining sleep and wake in children with sleep disordered breathing. Journal of Sleep Research, 16(2): 213-216, 2007
- 9) So, K., Buckley, P., Adamson, T. M., Horne, R. S.: Actigraphy Correctly Predicts Sleep Behavior in Infants Who Are Younger than Six Months, When Compared with Polysomnography. Pediatric Research, 58: 761-765, 2005
- 10) Galland, B., Meredith-Jones, K., Terrill, P., Taylor, R.: Challenges and emerging technologies within the field of pediatric actigraphy. Front Psychiatry, 21(5): 99, 2014
- 11) Iwasa, Y., Nakayasu, K., Nomura, M., Nakaya, Y., *et al.*: The relationship between autonomic nervous

- activity and physical activity in children. *Pediatrics International*, 47 : 361-371, 2005
- 12) 文部科学省：平成25年度全国体力・運動能力，運動習慣等調査結果 http://www.mext.go.jp/a_menu/sports/kodomo/zencyo/1342657.htm
- 13) 坂野雄二，岡安孝弘，嶋田洋徳：PSI 小学生用・中学生用・高校生用マニュアル．実務教育出版，2007
- 14) 土井由利子，簗輪真澄，内山真，大川匡子：ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成．精神科治療学，13(6) : 755-763, 1998
- 15) Doi, Y., Minowa, M., Uchiyama, M., Okawa, M., *et al.*: Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Research*, 97 : 165-172, 2000
- 16) Buysse, D. J., Reynolds, C. F. 3rd., Monk, T. H., Berman, S. R.: The Pittsburgh Sleep Quality Index : a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2) : 193-213, 1989
- 17) Chung, G. S., Choi, B. H., Jeong, D. U., Park, K. S.: Noninvasive Heart Rate Variability Analysis Using Loadcell-Installed Bed During Sleep. *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS : Lyon*, 22-26, 2357-2360, 2007
- 18) Blackwell, T., Redline, S., Ancoli-Israel, S., Schneider, J. L.: Comparison of Sleep Parameters from Actigraphy and Polysomnography in Older Women: The SOF Study. *Sleep*, 31(2) : 283-291, 2008
- 19) 田中幸雄，大友詔雄調，寺地三朗：非線形時系列データ解析 2．汎用時系列データ解析システム“MemCalc”の構成．北海道大学工学部研究報告第160号，11-23, 1992
- 20) Zhou, H. Q., Yao, M., Chen, W. B., Sun, M. F., *et al.*: High prevalence of irritable bowel syndrome with poor sleep quality in children and adolescents in Shanghai. *Sleep and Biological Rhythms*, 10 : 179-186, 2012
- 21) 劉景緯，中島由雅，津村有希，森田健：中国と日本における中・高校生の生活スタイル実態とその睡眠と行動に与える影響．福岡女子大学人間環境学部紀要，42 : 45-48, 2011
- 22) 松本成史，柿崎秀宏，阿部泰之，高橋啓規 他：夜尿症と睡眠覚醒障害の関連－アクティグラフィによる客観的睡眠評価を用いて－．夜尿症研究，19 : 43-47, 2014
- 23) 田島世貴，倉恒弘彦，山口浩二，高橋あゆみ：アクティブラフ，アクティブトレーサーを用いた方法．日本臨床，65(6) : 1057-1064, 2007
- 24) 公益財団法人 日本学校保健会：平成24年度児童生徒の健康状態サーベイランス事業報告書．31-32
- 25) Kamath, M. V., Watanabe, M., Upton, A. R.: Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis. CRC Press, 2012
- 26) 医薬品インタビューフォーム https://ds-pharma.jp/product/sediel/pdf/sediel_tab_interv.pdf
- 27) 塩田耕平，後藤一成，内田直：一過性の高強度無酸素運動が夜間睡眠に及ぼす影響．日本臨床スポーツ医学会誌，20(2) : 306-315, 2012
- 28) 堀忠雄：睡眠心理学．北大路書房，2008
- 29) 三池輝久：小児型慢性疲労症候群と不登校．医学のあゆみ，228(6) : 710-716, 2009
- 30) 田島世貴，山口浩二，倉恒弘彦，渡辺恭良 他：生理学的バイオマーカーによる疲労の計測．アンチ・エイジング医学，6(3) : 329-334, 2010

Relationship between sleep-wake rhythms and autonomic nerve activities of elementary school children through Actigraphy

Hiroko Sugimoto¹⁾, Yuko Yasuhara²⁾, Tetsuya Tanioka²⁾, Yoshiko Gogi³⁾, Kenji Mori²⁾, Shoko Fuji⁴⁾, and Ken Saito²⁾

¹⁾Sanagochi Elementary School and Junior High School, Tokushima, Japan

²⁾Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

³⁾Department of Educational Psychology, Shujitsu University, Okayama, Japan

⁴⁾Graduate School of Health Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

The purpose of this study was to clarify the relationship between sleep-wake rhythms and autonomic nerve activities using actigraphy and heart rate variability (HRV) analysis. Subjects were comprised of six children who were in the fourth to sixth grade levels of elementary school (four boys and two girls). The study was conducted between January and December 2015. The data collection procedure was performed following the Private Information Protection Law, with approval from Tokushima University Hospital Ethics Board (approval number 2021). These subjects were evaluated in an Attentive-Care-Needed stress state based on the PSI (Public Health Research Foundation Type Stress Inventory) and PSQI-J (Pittsburgh Sleep Quality Index, Japanese Version). In analyzing their sleep-wake rhythms, autonomic nervous activities were determined using an actigraph and HRV through RR interval sequence electrocardiography. The results of actigraph data of sleep efficiency in Subject Number 6 was low (76.47%). Regardless, the subject experienced subjective sleep satisfaction. However, Subject Number 2, insisted that she could not easily wake up in the morning because of being sleepy. Low Frequency (LF)/High Frequency (HF) data indicated sympathetic nervous activity showing that all subjects had significantly higher LF/HF value during wakefulness than when asleep. HF data indicated parasympathetic activity of five out of the six children showing significantly higher value during sleep than when awake. Subject number 3 expressed that he was sleepy and could not get up in the morning, and also had trouble going to and maintaining sleep. However, this subject's results of the PSQI-J indicated that he had no problem expressing subjective sleep satisfaction. Furthermore, in the actigraph and HRV analysis, findings showed that subjects had good sleeping patterns. These findings strongly signify the importance of determining the sleep-wake rhythms of school children based on data from subjective and physiological evaluation methods.

Key words : Primary school children, Sleep-wake rhythm, Autonomic nervous activity, Sleep Quality, Stress

齋藤史郎先生を偲んで

齋藤史郎先生のご逝去に当たり、心よりお悔やみを申し上げますと共に、永年賜りました温かいご指導に厚く御礼申し上げます。

齋藤先生は、昭和29年東京大学医学部を卒業され、昭和35年から12年間東京大学医学部第1内科助手として勤務された後、昭和47年に徳島大学中央臨床検査部教授に就任されました。そして昭和57年より平成8年に定年退職されるまで、14年間に亘り医学部内科学第一講座教授として教室の発展にご尽力されました。この間、それまで血液内科学、神経内科学を二つの大きな柱として来た内科学第一講座に、自らが専門とされてきた内分泌代謝学の研究室を新たに設立されました。そして中央臨床検査部教授時代から進めてこられた数多くのホルモン測定法の開発を推進され、これらを駆使して多様な病態における各種ホルモンの動態を詳細に解明され、多くの成果を上げられました。これらの実績を背景に、日本内科学会評議員、日本内分泌学会理事などを歴任されました。

齋藤先生は管理運営面でも類いまれな力を発揮され、徳島大学医学部附属病院長、医学部長を歴任し、医学部および附属病院の発展に多大な貢献をされました。また退任後には平成9年より15年まで徳島大学長として徳島大学の発展にご尽力されました。徳島大学長に就任されてからは、教育研究環境の整備に尽力され、大学院独立専攻としてプロテオミクス医科学専攻を立ち上げられ、これがその後の大学院部局化の達成にとって重要な先鞭となりました。また、疾患プロテオゲノム研究センターの前身であるゲノム機能研究センターの設立に当たり強力なリーダーシップを発揮され、徳島大学を代表する研究成果を上げるセンターにまで育て上げられました。平成28年度からは、疾患プロテオゲノム研究センターは疾患酵素学研究センターおよび私共の在籍する藤井節郎記念医科学センター、糖尿病臨床・研究開発センターと統合し、先端酵素学研究所として新たな一步を踏み出すこととなりました。徳島大学の研究を牽引する一大統合研究施設の設立を齋藤先生にお見せできなかったことは大変心残りの限りですが、齋藤先生も必ずやお喜び頂けるものと確信しております。

齋藤先生は、留学生センターの新設や世界の16大学との学術交流協定の締結など、徳島大学の国際化にも尽力されました。また産官学連携の推進にも熱心に取り組まれ、リエゾンオフィスの設置や四国を結集したテクノネットワーク四国の設置など、数々の新機軸を打ち立てられました。これらは、産官学連携事業の発展や知的財産の確保に関わる徳島大学のその後の取組の基盤となりました。これらの齋藤史郎先生の多大な功績に対し、平成19年には瑞宝重光章が授与されました。

この様に齋藤史郎先生は、極めて明晰かつ鋭利な頭脳の持ち主として、瞬時に的確かつ合理的な決断をされ、徳島大学をはじめ多くの組織において欠かせない指導者として組織を発展に導いてされました。一方で、その真摯なお人柄をもって誰に対しても公平無私で、周囲の皆から心より信頼されると共に、慕われ親しまれて来られました。齋藤先生の内科学第一講座教授ご退任後に教室を引き継がせて頂き、齋藤先生のご指導を受け温かく育てて頂きました者の一人として、先生の偉業に心より敬意を払わせて頂きますと共に、残された者の一人として更に一層の発展に向けて努力しなければならないと心に誓うものであります。

齋藤史郎先生のご逝去に当たり心より哀悼の意を表させていただきますと共に、齋藤先生の偉業に深い敬意と感謝を捧げつつ、謹んで先生のご冥福をお祈り申し上げます。

平成28年3月28日

徳島大学 藤井節郎記念医科学センター
松 本 俊 夫

略 歴



齋 藤 史 郎（さいとう しろう）

昭和5年9月16日－平成28年2月19日（満85歳没）

元徳島大学長

【出身】新潟県三条市

【学歴】東京大学医学部卒業（昭和29年）

東京大学大学院生物系研究科第一臨床医学専門課程博士課程修了（昭和34年）

【職歴】東京大学医学部附属病院助手（昭和35年8月～昭和40年1月）

東京大学医学部附属病院助手（昭和46年12月～昭和47年11月）

徳島大学医学部附属病院中央臨床検査部教授 昇任（昭和47年11月）

徳島大学医学部附属臨床検査技師学校長（昭和49年4月～昭和59年3月）

徳島大学医学部臨床検査学教授 就任（昭和56年7月）

徳島大学医学部内科学第一講座教授 就任（昭和57年10月）

徳島大学医学部附属病院長（平成元年11月～平成3年11月）

徳島大学医学部長（平成5年10月～平成7年10月）

徳島大学名誉教授（平成8年4月）

徳島大学長，徳島大学医療技術短期大学部学長（平成9年1月～平成15年1月）

徳島健祥会福祉専門学校長（平成15年4月～平成26年3月）

むくの木クリニック理事長（平成24年6月～平成28年2月）

【専門分野】内科学，内分泌代謝学

【学会活動】日本内科学会，日本内分泌学会，日本糖尿病学会などの理事，評議員

【社会活動】鳴門教育大学参与，徳島大学経営評議会委員，国立大学協会理事，大学入試センター評議員，徳島家庭裁判所委員会委員，徳島県文化振興財団理事など多数

【叙 勲】瑞宝重光章（平成19年春）

【著 書】『陽はのぼり人はゆく』（平成19年5月，徳島出版），『多発性内分泌腫瘍症とその遺伝子異常』（横越浩，吉本勝彦，齋藤晴比古との共著，平成元年1月，トプコ出版部），『多発性内分泌腫瘍症』（吉本勝彦との共著，平成11年1月，文光堂）

学会記事

第36回徳島医学会賞及び第15回若手奨励賞受賞者紹介

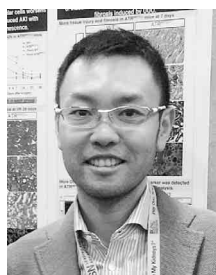
徳島医学会賞は、医学研究の発展と奨励を目的として、第217回徳島医学会平成10年度夏期学術集会（平成10年8月31日、阿波観光ホテル）から設けられることとなり、初期臨床研修医を対象とした若手奨励賞は第238回徳島医学会平成20年度冬期学術集会（平成20年2月15日、長井記念ホール）から設けられることとなりました。徳島医学会賞は原則として年2回（夏期及び冬期）の学術集会での応募演題の中から最も優れた研究に対して各回ごとに大学関係者から1名、医師会関係者から1名に贈られ、若手奨励賞は原則として応募演題の中から最も優れた研究に対して2名に贈られます。

第36回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定し、第15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253回徳島医学会学術集会（夏期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は次号に掲載予定です。

徳島医学会賞

（大学関係者）



氏 名：岸 誠司
生 年 月 日：昭和50年11月21日
出 身 大 学：徳島大学
所 属：徳島大学病院腎臓内科（検査部）

研 究 内 容：新規細胞エネルギー代謝スクリーニングに基づいた急性腎障害予防薬／治療薬の探索と開発

受賞にあたり：

この度は第36回徳島医学会賞に選考いただき、誠にありがとうございました。選考委員の先生方ならびに関係各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

皆様もご存じのとおり、急性腎障害は人口の高齢化ならびに医療の高度化にともないその頻度が増加しております。さらには、これまでの理解と異なり、生命ならび

に腎機能の予後が不良であることだけでなく、慢性腎臓病と同等の末期腎不全のリスクであることが臨床的に明らかとなりました。急性心筋梗塞がその診断ならびに治療において劇的な進歩を遂げているのとは対照的に、急性腎障害は診断、治療法開発において大きく進歩が遅れております。集中治療医、外科医、内科医等複数の診療科が対応にあたる必要があるため、明確な診断法ならびに治療法の確立が求められます。これらの課題を克服するべく基礎研究も進展しておりますが、「製薬会社にとっての墓場」とも言われるようにマウス→ヒトへの応用がうまくいっていません。

今回の研究では、新たに開発した化合物スクリーニングから、実際に臨床の現場で使用され、安全性も証明されている meclizine という抗ヒスタミン薬が虚血による AKI に対して腎保護作用を示すことを明らかにしました。さらにはメタボローム解析の結果をもとに、この腎保護作用はケネディ経路の中間代謝物であるフォスフォエタノールアミンが細胞質で増加する結果、酸化リン酸化を抑制することでもたらされることを明らかにしました。この知見は、meclizine およびその誘導体が世界初の AKI 治療薬となりうることを、ケネディ経路が AKI 治療の新たな標的となる可能性を示しております。

最後になりましたが、最近多忙を極める臨床業務の中、基礎研究を継続させていただく環境を与えてくださっている土井俊夫教授をはじめとする腎臓内科ならびに検査部の皆様に深謝いたします。

（医師会関係者）



氏 名：阿部 岐美
生 年 月 日：昭和36年5月23日
出 身 校：国立善通寺病院附属看護学校
所 属：徳島市民病院患者支援センター

研 究 内 容：「あんしんカード」を用いたがん患者の救急医療体制の構築と病病・病診連携の試み

受賞にあたり：

この度は、第36回徳島医学会賞に選考していただき、誠にありがとうございました。驚きと同時に、「患者・家族支援のために精一杯頑張ってください。」と激励していただいたと思っております。選考していただきました先生

方、ならびに関係各位の皆様にご心より感謝申し上げます。

徳島市民病院では平成27年4月から、がんセンターが開設しました。同時に腫瘍外来の開設、がんセンターの定期開催（毎週木曜日）、あんしんカードの運用も開始されました。「あんしんカード」は、当院でがんの治療を行い、救急医療が必要となる可能性がある進行再発がん患者に発行しています。かかりつけ医や地域連携医療機関で治療中の患者でも、救急時において、一定の制約はありますが、いつでも当院で対応ができる体制になっています。このカードを運用するにあたり担当医は、患者の病名・これまでの経過・救急医への連絡事項などを専用のテンプレートに記載するようになっており、発行されれば救急外来など関連部署に事務が通知し、院内での情報共有が行われます。

私は、普段は患者支援センターで、がん相談や退院調整の仕事に従事しています。「あんしんカード」の発行が担当科の判断に任されているため、対象患者の訪問診療依頼時や、かかりつけ医に診療や入院をお願いする場合には、発行の有無を必ず担当医に確認するようにしています。

今回、「あんしんカード」を実際に運用してみた結果をカルテから後視的に検討し、報告させていただきました。がん治療の経過の中では、緊急の対応が必要な状況が多々あります。例えば、腫瘍の増大による、脳・脊髄・気道・上大静脈などの圧迫・浸潤・閉塞や、高カルシウム血症などの腫瘍随伴症候群、化学療法などの治療による有害事象などが救急受診の要因として多く見られます。

連携医師と情報を共有し、起こりうる事態を予測し、初期症状を見逃さず、「あんしんカード」を活用して受診し、早急に的確な措置を講じることができれば、患者の生命や予後、QOLが大きく変わる可能性もあります。その際には、身体の変化を見逃さないようにするための患者教育も重要になってきます。今回の調査でも、救急受診後の転帰はさまざまでしたが、早急な処置が功を奏し、住み慣れた自宅に帰ることができた患者もいらっしゃいました。

今回の取り組みについて、すべての患者・家族の意見を聞いた訳ではありませんが、「がん患者や家族にとって、いつでも連絡していいよと言ってくれることが、どれほどの安心を与えてくれるか…」と、ある家族が言われていた言葉が印象に残っています。院内では、多職種が協力しあう風土も徐々に定着してきました。当院の

がんセンターは走り出したばかりで、しかも小規模ではありますが、患者・家族を力の限り支える覚悟はあります。これからはがんセンターの一員として、患者・家族のために自分は何ができるかを追求していきたいと思っています。

最後になりましたが、病病連携や病診連携でお世話になりましたすべての先生方や、ご尽力いただいた皆様にご心から御礼申し上げます。今後とも、ご指導のほどよろしくお願い致します。

若手奨励賞



氏 名：^{ぬのむらとしゆき}布村俊幸
生 年 月 日：平成2年5月7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に搬送された rt-PA 静注療法の“Drip and Ship”症例における検討

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第15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にご深く感謝申し上げます。

私は徳島県徳島市出身です。学生時代は海部病院で長く実習をしたこともあり、地域医療に携わりたいと考えています。現在、徳島大学病院で研修1年目を過ごしており、2年目からは徳島市民病院と高知赤十字病院で研修を行う予定です。

近年、医療技術の向上や脳卒中啓蒙活動によって、脳卒中死亡率は減少しています。一方で脳卒中は、その後遺症により寝たきり状態となったり、認知症を併発することも多く、介護支援が必要となる疾患の第1位となっています。脳卒中は平均寿命と健康寿命の差を拡大させる疾患の代表例であると、脳卒中センターでの研修中実感しました。

遠隔地で発症した急性期脳梗塞患者に対する rt-PA 静注療法は、病院間搬送に時間を要するため治療が遅れ、転帰不良となることがあります。rt-PA 静注療法は確立された治療法ではありますが、閉塞血管の再開通を認めない、rt-PA 無効症例もあり、それらの症例には血管内治療の追加が有効とされます。2012年8月にわが国でも

rt-PA 静注療法の治療開始時間の延長（4.5時間以内）が保険適応となり、近年遠隔地病院と脳卒中専門施設間で行われる“Drip and Ship”法の有効性が報告されています。“Drip and Ship”とは、まず、遠隔地病院でrt-PAの点滴を開始“Drip”し、投与開始後に集中治療が可能な脳卒中専門施設へ搬送“Ship”する病院間搬送法であります。研修中、“Drip and Ship”で、劇的に神経症状が改善した症例を担当しました。そこで、“Drip and Ship”により、これまで諦められていた、遠隔地での急性期脳梗塞の最先端の治療（rt-PA 静注療法や血管内治療など）が可能になることに感動し、とても印象に残りました。“Drip and Ship”法はrt-PA 静注療法の地域格差をなくす安全かつ有効手段であり、今後さらなる地域連携で徳島県の脳卒中医療に貢献できると考えています。

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、里見淳一郎先生、兼松康久先生をはじめとする医局員の先生方、西京子先生をはじめとする卒後臨床研修センターの先生方にこの場をお借りして心より深く御礼申し上げます。



氏 名：中島大生 なかじま だい き
 生 年 月 日：平成2年11月12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：化膿性脊椎炎に対する鏡視下椎間板ヘルニア摘出術（PED）の術後成績
 受賞にあたり：

この度は徳島医学会第15回若手奨励賞に御選考頂き誠に有難うございます。選考してくださいました諸先生方、並びに関係者各位に深く感謝申し上げます。

化膿性脊椎炎は、ここ数十年間罹患患者数が増加している疾患です。主な理由としては高齢化に加え糖尿病、悪性腫瘍、膠原病や慢性腎不全など免疫不全状態の患者の増加にあり、場合によっては敗血症を引き起こし予後不良となることもあります。整形外科だけでなく内科やその他の診療科でも遭遇することの多い疾患です。化膿性脊椎炎の標準治療は抗生剤治療ですが、こういった免疫不全状態にある患者の場合、炎症が高度となり抗生剤治療に抵抗性であったり、全身状態が不良であるために

全身麻酔下の外科的手術による感染巣のドレナージ等が行えない場合が少なくありません。

CTガイド下穿刺やサクシジョンチューブを用いた局所麻酔下のドレナージも長年行われてきていましたが、これらでは感染巣の観察は不可能で、また、洗浄も十分に行うことができず、効果が不十分となることも少なくありませんでした。

経皮的内視鏡下椎間板ヘルニア摘出術（PED; Percutaneous Endoscopic lumbar Discectomy）は一般的に腰椎椎間板ヘルニアに用いられます。PEDは8mmの皮切のみの局所麻酔下の低侵襲手術で、手術野もカメラで直接観察可能です。局所麻酔下で低侵襲に施行可能である点、また、感染巣をカメラで直接観察可能な点から、PEDは全身状態不良の化膿性脊椎炎患者には最適な手術方法であると考えられましたが、日本国内ではPEDを化膿性脊椎炎に使用した報告はほとんどありませんでした。われわれはPEDを免疫低下状態にあった化膿性脊椎炎患者5例に応用し、術後の臨床成績を検討し、今回発表させていただきました。

今回経験させて頂きました5症例では、悪性腫瘍、糖尿病、肝硬変、慢性腎不全などの基礎疾患が認められ、全例に腸腰筋膿瘍の合併が認められましたPED法を用いて手術、術後も適切な抗生剤治療による加療継続を行いました。術後経過は全例良好で、合併症や追加手術の必要性はありませんでした。

今回経験させていただきましたように、PEDは直接感染椎間板をデブリードメント可能な点、直接感染巣を洗浄可能な点、特にカメラで感染巣を直接観察可能な点で、他の低侵襲手術よりも優れていると考えられました。更に、低侵襲であることから、全身状態の悪い患者に対して有用であると考えられました。PEDが施行可能な施設・医師は限られますが、今後PEDが化膿性脊椎炎の標準治療の一部として日本内で一般的になれば、化膿性脊椎炎の治療は飛躍的に進歩する可能性があると考えられました。

今回の症例を経験し、整形外科だけでなく、他科でも遭遇するような疾患において、治療の新たな一手としての可能性を探り、良好な結果が得られました。より良い治療のために他疾患の技術を応用するなど、既成概念だけにとらわれない精神、姿勢を養うことができました。この経験を糧に、今後の診療に活かして、患者様と向き合い、真摯な態度で精進を重ねていきます。

また、今回は英語でポスター作成、発表させて頂き、

貴重な経験を積ませて頂きました。普段から術前カンファレンスを英語で行っています当院の運動機能外科学教室だからこそ可能なことであり、今後の国際学会等の参加・発表に向けて非常に有益な経験となりました。

最後になりましたが、初期研修中にこのような貴重な機会を戴き、また、御忙しい中非常に綿密な御指導賜り

ました、徳島大学運動機能外科学の西良浩一教授、東野恒作先生、酒井紀典先生、高田洋一郎先生、山下一太先生、阿部光伸先生ならびに林二三男先生、森本雅俊先生をはじめとする医局員の先生方、スタッフの皆様方、関連病院である鳴門病院の邊見達彦先生、寺井智也先生にこの場をお借りして深く御礼申し上げます。

学会記事

第252回徳島医学会学術集会（平成27年度冬期）

平成28年2月14日（日）：於 長井記念ホール

教授就任記念講演 1

保健師の実践能力と能力獲得の方策

岩本 里織（徳島大学大学院医歯薬学研究部保健
科学部門看護系地域看護学分野）

保健師は、主に保健所や市町村の行政機関に所属し、地域保健法に基づき住民の健康の保持増進に寄与する看護専門職である。現代の住民を取り巻く環境は、医療技術の進歩、生活習慣の変化、衛生状態の改善になど、著しく変化している。またそれに伴い住民の健康課題も、生活習慣病や災害や新興感染症の発生、乳幼児・高齢者の虐待の多発など複雑化・多様化している。保健師にはそれらの健康課題を持つ人々を支援する力量が問われている。

講演者は、これまで行政で働く保健師の実践能力（コンピテンシー）を明確にし、測定尺度の開発および実践能力の変化について、継続的に検討をしてきた。そこで、本講演においては、①行政で働く保健師に求められる実践能力とは何か、②行政で働く保健師の実践能力に影響を与える要因とは何か ③実践能力を高める方策、について述べたい。

行政で働く保健師に求められる能力については、これまで5つの能力の強化の必要性を明らかにし、特に住民の健康を護る能力を測定する指標である「公衆衛生基本活動尺度の開発」し経年的な変化を評価してきた。全国から無作為抽出した保健師ら2005年1112人、2010年1035人の能力を測定したところ、当尺度得点は2005年26.0点、2010年31.5点と有意な上昇がみられた。しかし所属別や年代別にみると能力の伸びにばらつきがみられ、能力獲得に向けて強化すべきポイントが明らかになった。次に、行政で働く保健師の実践能力に影響を与える要因については、ジョブローテーション、リフレクション、自己研鑽、などが明らかになった。

今後の保健師の実践能力を高める方策として、基礎教育における実践力の強化と保健師アイデンティティ育成、

教授就任記念講演 2

新人期における特に保健所における教育、市町村保健師の中堅期・熟練期における教育体制の強化、が必要であることが示唆された。

脂肪細胞は悪玉か善玉か？－肥満・糖尿病克服を目的とした脂肪細胞研究の実践と栄養学研究への展開－

阪上 浩（徳島大学大学院医歯薬学研究部栄養
科学部門医科栄養学系代謝栄養学分
野）

1. はじめに

白色脂肪細胞は脂肪組織の主要な構成細胞であり、余剰エネルギーを細胞内に中性脂肪として蓄積する性質があります。肥満はその脂肪組織が過剰に蓄積された状態ですが、脂肪細胞自身のサイズの増大（肥大化）に加え、細胞数の増加（過形成）が関与しているといわれています。一方、褐色脂肪細胞は熱産生臓器としてヒトにも存在しますが、白色脂肪細胞が褐色脂肪細胞様に変化するベージュ細胞も最近同定され、脂肪細胞そのものを標的とした新たな抗糖尿病治療の可能性が注目されています。

2. 脂肪細胞のライフサイクルに着目するのはなぜ？

脂肪細胞のライフサイクル（生活史）には、生体内の脂肪細胞数決定に関与すると考えられる脂肪前駆細胞の動員、脂肪細胞への増殖分化、脂肪細胞の死と生体からの排除という段階があります。このライフサイクルと個々のライフステージを制御する分子機構を解明し、さらには生活習慣による変化を明らかにすることは、肥満症のみならず生活習慣病の病態や臨床応用を考える上でも重要です。われわれは、脂肪細胞の増殖機構や生体からの排除機構に着目し、細胞周期制御分子やアポトーシス制御分子の欠損マウスの解析から、新たな抗糖尿病治療の可能性を見出しました。

3. 栄養学研究への展開

さらに脂肪細胞の挙動はメタボリックシンドロームのみでなく、さまざまな急性・慢性炎症性疾患の病態形成にも関係します。当教室では、関節リウマチ、がん、重症患者といった各種病態における栄養状態や体組成に関して臨床研究を行っていますが、並行して栄養素の機能性に着目し、脂肪酸やアミノ酸の新規作用を明らかにしました。

4. おわりに

肥満・メタボリックシンドロームの制圧は、健康長寿社会を目指すための2型糖尿病の克服を目的として、基礎研究・実用化研究領域のみならず実診療でも強い関心度とその戦略課題として広く認識されています。本講演では脂肪細胞の挙動と各種病態との関係を教室のデータを中心に考察し、脂肪細胞の本来の姿に焦点を当ててみます。

教授就任記念講演 3

サイエンスを基盤とする臨床薬剤業務の実践

石澤 啓介（徳島大学大学院医歯薬学研究部医科学部門内科系臨床薬学分野（徳島大学病院薬剤部長併任））

近年の医療制度を取り巻く急速な環境変化に対して、医療従事者は適切かつ柔軟に対応することが求められている。この変革期の中で、薬剤師に最も大きなインパクトを与えた出来事として、平成22年の厚生労働省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」があげられる。本通知により、チーム医療において薬剤の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参加することは、医療の質向上および医療安全確保の観点から非常に有益であることが示された。さらに平成24年には特掲診療料ではなく基本診療料として病棟薬剤業務実施加算が新設されたことにより、病棟における薬剤師の役割と責任がより明確になった。徳島大学病院では早期から全病棟に病棟専任薬剤師を配置しており、薬剤師が服薬指導、服薬支援、薬に関する相談応需を行うことで患者さんのアウトカム向上に寄与している。また調剤、医薬品情報管理、薬物血中濃度測定・解析に加えて、栄養サポートチーム、感染制御チーム等にも積極的に参画している。

徳島大学は四国で唯一薬学部を有する国立大学であるため、当分野は薬学部と連携して次世代を担う専門性の高い薬剤師養成にも力を注いでいる。エビデンスに基づく医療の実践において、臨床で求められる能力には基礎研究で必要とされる能力との共通点が多数存在する。当院薬剤師の多くは学生時代に基礎研究を経験しており、そのキャリアを存分に発揮してサイエンスに基づいた臨床薬剤業務を実践することを目標としている。

また当分野は、薬学的見地からウェットとドライの両側面から研究に取り組んでいる。ウェットの研究は、心腎血管疾患をターゲットとしたドラッグ・リポジショニングに着目し、細胞・動物レベルで安全性や有効性の評価を行っている。またドライの研究は、臨床で問題となる副作用発現のリスク因子を解析することで、エビデンスに基づく最適かつ安全な薬物療法の提案に役立っている。

本講演では臨床薬剤業務の現状と今後の展望について、臨床・教育・研究の視点から紹介したい。

公開シンポジウム

おなかの病気ー最新の診断と治療ー

座長 高山 哲治（徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学分野）

赤池 雅史（徳島大学大学院医歯薬学研究部医療教育学分野）

1. 食道・胃がんの内視鏡診断と治療

小野 裕之（静岡県立静岡がんセンター内視鏡科）

1. 診断

上部消化管がんの内視鏡的な診断には、1) 拾い上げ診断、すなわち見つけること、2) 鑑別診断、すなわちがんなのか否か、3) 深達度診断、が挙げられる。拾い上げ診断のためには、どのようなスクリーニング内視鏡検査が必要か、が重要となります。近年は、NBI、FICE、AFIなどの画像強調技術が進歩し、スクリーニングに用いられる場合も多くなりました。また、これらの画像強調技術は、がんの鑑別診断により有用と考えられています。

深達度診断は、これまで多くの検討が行われ、体系化されてきました。数多くの知見の集積と、器具の進歩によって診断精度は著しく向上しましたが、未だ十分とは言えません。胃がんを例にとると、われわれの成績をみても早期胃がんと進行胃がんの鑑別で約90%、粘膜内がんと粘膜下層がんの鑑別では60%程度に過ぎません。

なぜ深達度診断の精度を上げることが重要なのでしょうか。それはがんの深達度によって治療法の選択が異なるからです。最近の内視鏡治療の進歩は目覚ましく、その適応も拡大されつつありますが、この内視鏡治療の対象となるがんを正しく拾いあげる診断学が求められてい

ます。やはり胃がんを例にとりますと、幽門側温存胃切除の際にはSMがんとMPがんの鑑別が必要であり、さらには術前診断で漿膜浸潤とした場合にはneoadjuvant therapyを施行する可能性もあります。

2. 治療

がんの内視鏡治療は胃がんを中心に発展してきました。背景に、わが国の胃がん罹患率が世界でも有数であり、今日までその診断と治療に多くの努力が払われてきたことがあります。かつては根治を目的とした胃がん治療の標準は開腹外科手術でした。しかし、近年は早期診断が進歩し、リンパ節転移のない早期の胃がん、すなわち、開腹してリンパ節郭清をする必要のない、胃の原発巣のみを切除することで治る胃がんが診断されるようになってきました。このような胃がんに対して内視鏡治療の開発が進められてきました。

1980年代に入り、内視鏡的粘膜切除術、EMRと呼ばれる、牽引・吸引法が開発されました。この牽引・吸引法は、病変の粘膜下層に生理食塩水を局注し、把持鉗子で牽引、または透明キャップで吸引してスネアで切除する方法であり、食道や胃など臓器を温存し、病変を切除可能な優れた方法で、現在に至るまで広く行われるようになりました。

ただこの方法は大きな病変や潰瘍のある病変ではきちんと取り切ることが難しく、病変を残してしまつて再発をきたす危険が残っていました。

1990年代後半より、国立がんセンター中央病院(当時)の細川・小野らによりITナイフを用いた内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection, ESD)が提唱されました。現在ではITナイフ以外にも多くのデバイスが開発され、一括切除が可能であること、また保険適応になったこともあって、劇的に広まり普及してきました。

本シンポジウムでは上部消化管がんの診断・治療について概説いたします。

2. 大腸がんの最新の診断・治療

宮本 弘志(徳島大学病院消化器内科)

大腸がんは、わが国におけるがんの死亡数で男性3位、女性1位(2013年)、また罹患数では男性4位、女性2位(2011年)を占めるがんである。つまり、かかりやすく、命に関わることも多いがんということになる。そこ

で、大腸がんの診断や治療に関する最新の知識を、ぜひ正しく知っておいていただきたい。

一般的に、大腸がんの症状としては下血が多くみられる。しかし、進行がんでも無症状のことがあり、大腸がんを早期に見つけるためには検診が重要である。検診では、便潜血検査が広く行われているが、陽性を示した際には、大腸内視鏡検査が勧められる。

大腸内視鏡検査の実施には、腸管洗浄液を飲んで腸内の洗浄を行う必要があるが、これまで一般的に用いられていたものと比べ、最近では飲む量がやや少なく、追加で水、お茶や紅茶を飲んでも大丈夫な製剤が登場している。そのため、以前と比べると前処置が行いやすくなっている。

また、内視鏡機器の進化として、内視鏡に拡大機能が装備され、さらには狭帯域光観察(NBI)やFlexible spectral Imaging Color Enhancement(FICE)などの画像強調観察(IEE)が可能な内視鏡が普及してきている。これらの進歩により、大腸観察時に認めたポリープなどの表面を、その場で拡大観察やIEEをすることで、良性か悪性か、悪性の場合ならその深達度などの情報をただちに得ることができるようになってきた。もちろん、従来から行われている組織検査も併用するが、診断にとって不必要な組織検査は省略することも可能となってきた。

治療においては、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)が、大腸がんに対して2012年に保険適応となり普及してきている。適応としては、2014年の大腸がん治療ガイドラインにて粘膜または粘膜下層軽度浸潤癌で、内視鏡的に一括切除が可能な病変となった。

大腸がんのうち多くは、外科切除が適応となるが、転移や再発をきたしたものでは、化学療法(抗がん剤治療)が適応となる。化学療法においても、新しい薬剤やレジメが登場してきており、治療成績も向上してきている。最近の進歩としては、分子標的薬剤の登場があげられる。腫瘍増殖にともなう血管新生を抑えることで腫瘍抑制をする血管新生阻害剤(アバスタチン®)、大腸がん細胞の表面に存在し、増殖に関わる信号を出すEGFレセプター(EGFR)をブロックする抗EGFR抗体薬(パニツムマブ®, セツキシマブ®)がある。これら分子標的薬剤は従来の抗癌剤と併用や単独で使うことで腫瘍抑制効果がある。また、比較的重篤な副作用は少なく使いやすい薬剤である。そのほかに、ヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤(ロンサーフ®)、マルチキナーゼ阻害剤のレゴラフェ

ニブ（スチバーガ®）などが新規薬剤として、登場してきた。これらの抗癌剤を使い切ることで、転移や切除不能再発大腸がんの予後を30ヵ月以上に伸ばすことが可能となってきた。

3. 直接作用型抗ウイルス薬（DAAs）によるC型慢性肝疾患診療

田守 昭博（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆脾病態内科学）

C型肝炎ウイルス（HCV）は1989年に遺伝子断片として発見された。その後HCV検査方法が開発されわが国では肝硬変、肝癌患者の約70%がHCV感染していることが明らかとなった。そこでインターフェロン（IFN）によるC型肝炎疾患治療が開始され一定の効果を示したが、IFNは種々の副作用のため患者へ大きな負担を強いるとともに全ての患者への使用はできなかった。

1999年HCVの試験管内培養技術が確立され、その増殖過程に不可欠な3つの領域（図）が同定され、このいずれかを阻害すると効率的にウイルスの増殖を阻止できることが示された。この薬剤がIFNに代わるHCV特異的薬剤：Direct acting anti-viral drugs（DAA）である。一方、DAAは単剤投与ではHCV遺伝子の相違（変異）によってその効果が急速に減弱した。

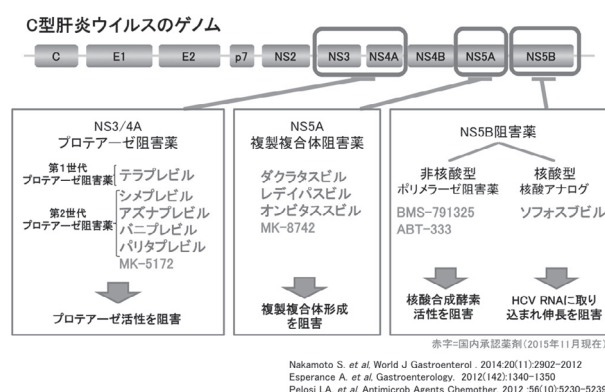
そこでHCV標的領域が異なるDAAを2種類あるいは3種類組み合わせることで治療が開発され、現在、日本ではIFNフリー治療としてSerotype 1型患者に対して①ダクラタスビル・アズナプレビル、②ソフォスブビル・レディパスビル、③オンビタスビル・パリタプレビルの3治療が承認されている。①と③の併用療法はNS5A領域の薬剤耐性HCVが治療効果に影響しており、NS5A・Y93に耐性変異がない患者では90%以上の患者でウイルスが排除（SVR）される。一方、NS3/4A領域に薬剤耐性を有するHCVは1%未満とされ、治療前にこの領域の耐性検査は不要である。しかしNS3/4A阻害剤治療歴のある症例ではNS3/4A薬剤耐性HCVが出現しており、この阻害剤を使わない②の治療を選択すべきである。この様にDAA治療にて完治しなかった場合には、使用した領域の薬剤耐性HCVが出現し、同系統の薬剤がすべて効かなくなるリスクがある。

IFNフリー治療のもう一つの優れた点は副作用が少ない点であり、高齢者や血小板数の低下した肝硬変例に

も治療導入が可能である。しかし非代償期まで進行した肝硬変例への本治療の安全性は確認されておらず（欧米での死亡例の報告あり）使用承認されていない。特に①ではトランスアミナーゼが上昇する症例があり、肝硬変例では特に注意を要する。

Serotype 2に対してはソフォスブビルとリバビリン併用治療が承認され95%のSVRが期待される。強力な抗ウイルス効果を有するDAA治療により感染症としてのHCVは、ほぼ克服した観がある。しかし肝疾患そのものが治癒したわけではなくウイルス消失後の肝発癌などSVR症例の観察方法とSVR後の肝疾患改善遅延例への対策が今後の課題である。

図. DAA の分類と作用機序



4. 脾がんについて—診断と治療のトピック—

木村 哲夫（徳島大学病院消化器内科）

わが国における脾がんの罹患者数・死亡者数は増加の一途をたどっており、臓器別がん死亡者数において2013年以降、肝がんを抜いて第4位となった。予後不良ながん種の代表格として挙げられる本疾患であるが、それだけに早期診断が極めて重要であると言える。近年、わが国では多検出器列CT（MDCT）、PET-CTの普及や超音波検査画像の高精細化が進み、2cm以下の小さな脾がんの発見も増えてきている。さらに以前では困難であった脾の組織学的検査も、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診（EUS-FNA）によって可能となり脾がんの診断は新たな時代に突入した。脾がんの予後改善には、こうした診断技術の革新や脾がんに対するスクリーニング体制を構築していくことによって早期発見例を増やし、確実に外科手術を行うことが不可欠であろう。さらに近年脾

がんに対する抗がん剤治療において生命予後を改善する新たなデータが複数報告され注目を集めている。こうしたエビデンスをもとに適切な治療が受けられる体制作りも非常に重要であると考え。

膵がんは困難ながんであるというイメージが広く浸透しているが、治療の最前線では着実に成績の向上が認められている。本セッションでは、膵がんの早期発見への取り組みや診断・治療における最近の話題を紹介し、広く皆さんに膵がんのことを知って頂くきっかけとしたい。

ポスターセッション

1. 形成外科手術手技ワークショップの実施報告

長坂 信司, 松村 辰彦, 福永 豊, 戸田 皓大,
山下雄太郎, 峯田 一秀, 柏木 圭介, 安倍 吉郎,
橋本 一郎(徳島大学病院形成外科)
毛山 剛(高知医療センター形成外科)

医学部学生の教育として客観的臨床能力試験(OSCE)、臨床実習等が取り入れられているが、縫合実習の機会は少ない。また初期臨床研修医においては臨床で指導医より学ぶほかにその機会は限られている。そこでわれわれは初期臨床研修医を対象に形成外科手術手技ワークショップを開催し、皮膚縫合と真皮縫合および顕微鏡下血管吻合の手技を指導した。県内外の初期臨床研修医9名を対象に実施した。実習は、まず皮膚・真皮縫合および血管吻合の要所に関して20分程度講義し、その後研修医を2つのグループに分け、皮膚・真皮縫合と血管吻合を交互に約1時間ずつ実習した。皮膚・真皮縫合は豚皮を使用し、血管吻合には実体顕微鏡と疑似血管を使用した。皮膚・真皮縫合、血管吻合ともに指導医を4名ずつ配置し指導した。実習終了後、参加した初期臨床研修医にアンケートを実施した。アンケート結果の検討及び形成外科手術手技ワークショップへの当科の取り組みについて報告する。

2. 徳島大学在学的女子医学生・卒後の女性医師のワークライフバランスについて

湯浅 志乃, 岩佐みゆき, 山口 治隆, 中西 嘉憲,
申 輝樹, 田畑 良, 清水 伸彦, 谷 憲治
(徳島大学大学院医歯薬学研究部総合診療医学分野)

岩佐みゆき(徳島大学医学部医学科3年)

現在、医学部入学者に占める女性の割合は増加しており、3分の1を占めている。それに伴い、全医師数に占める女性医師の割合も年々増加傾向にあり、平成24年時点で19.7%を占める(厚生労働省調査)。病院側の女性医師に対する支援の動きは広まってきているものの、出産や育児により離職する女性医師は多く、職場復帰の割合は診療科に偏在が多いのが現状である。

一方徳島県では人口10万人当たりの医師数(296.3人)が全国2位、医師に占める女性医師の割合(21.7%)が全国3位である。したがって、女性医師の多い徳島県の女性医師のワークライフバランスに関する研究は、全国の女性医師の勤務環境の改善に貢献すると考え、アンケート調査を行った。

また、徳島大学的女子医学生に理想とするワークライフバランスを調査・考察することは、現在の学生たちが将来働く際に求めているものを明らかにすることができ、女性の労働環境向上に繋がると考え、学生にも実施した。

対象者は、平成13年～平成27年に徳島大学を卒業し、徳島県で勤務している女性医師143名および徳島大学的女子学生1～6年生237名である。

今回の調査では、結婚・出産・育児など人生の転機となるイベントに際して医師という職業や診療科が及ぼす影響、学生の望む将来像と働いている医師の現状とのギャップ、女性医師が病院や国に求めている支援、などを明らかにすることで女性医師の勤務環境の改善に必要な対策を考察した。

3. 徳島市医師会が運営する徳島市地域包括支援センターの取り組み

岡部 達彦, 清水 寛, 中瀬 勝則, 豊田 健二,
鶴尾 美穂, 宇都宮正登, 豊崎 纏(徳島市医師会)
加藤 直樹, 西浦久美子, 白木 貴子, 野口 詠司,
仲口 幸子, 管惣美津子(徳島市地域包括支援センター)

滝上 誠(同 事務部)

植田 祐之(徳島市医師会在宅医療支援センター)

徳島市地域包括支援センターは、徳島市の介護・福祉行政の一翼を担う公的な機関として、公正で中立性の高い事業運営を行っており地域の医療・保健・福祉・介護

を支える関係機関との連携を図り、高齢者が住み慣れた地域で尊厳ある生活を継続できるよう、地域包括ケアシステム構築の実現を目指している。平成18年4月に設立され、徳島市内に1ヶ所のみの地域包括支援センターで徳島市医師会が受託した全国的にも珍しい大規模センターである。市内を4生活圏域に分けて各々の担当者を配置しており、現在のスタッフ数は保健師、社会福祉士、主任ケアマネ等総勢54名である。相談件数は月2千6百件を超えて年間3万2千件を数える。多い日には1日あたり160件を超える相談を受理することもある。相談内容は、認知症・介護サービス・高齢者虐待・消費者被害など多種多様である。医師会運営のメリットは医療と介護の連携が図りやすいこと（とくしま在宅医療と介護の総合支援センターの設置）や市内全域に標準的なサービス提供が可能で、地域格差がないこと。公正で中立性の高い事業運営が可能で、利用者の囲い込みがない。市内14ヶ所にランチを設置しているため、市民の利便性が高いことなどである。今後市民のための地域包括支援センターとして①センターの機能・人員体制強化②在宅医療・介護の連携③地域ケア会議の開催促進④認知症対策等の取組みを重点的に進める必要があると思われる。

4. 徳島脳卒中地域連携パス使用例における入院期間とリハ指標の推移

郡 尋香, 野口 環（徳島県東部保健福祉局徳島保健所）

阿川 昌仁（徳島県鳴門病院脳神経外科）

【目的】

徳島県における脳卒中地域連携パス（パス）の評価を目的として、今回入院期間とリハビリテーション指標（リハ指標）の検討を行ったので報告する。

【方法】

H22年からH26年に急性期・回復期病院におけるパス使用例のうち、回復期病院から徳島脳卒中シームレスケア研究会事務局（徳島大学脳神経外科学教室内）へパスのデータが送付されたものについて、年齢、入院期間、リハ指標（FIMはH24年以降）を集計した。患者は急性期病院において地域連携パスに関する説明を受け、文書で同意を得た。

【結果】

パス使用例における平均入院期間は、急性期病院42.1日

（H22年）から23.7日（H26年）、回復期病院112.1日（H22年）から80.3日（H26年）と短縮した。回復期病院退院時におけるリハ指標の平均値は、Barthel Index57.6（H22年）から62.0（H26年）、FIM73.1（H24年）から83.0（H26年）と改善がみられた。

【結論】

H22年からH26年における徳島脳卒中地域連携パス使用例で、急性期・回復期入院期間の短縮およびリハ指標の改善が認められた。脳卒中パスが、地域における脳卒中診療の効率化および効果的なリハビリテーションに寄与したものと考えられる。

5. 乳がん術後患者に対する作業療法士の関わり

伊藤 知子（徳島市民病院がんセンターリハビリテーション科）

日野 直樹, 生島 葉子, 西庄 文（同 外科）

【はじめに】当院では乳がん術後患者に対し作業療法（OT）を行っている。介入開始からの症例を振り返り介入内容について検討したのでこれを紹介する。【対象】2009年4月～2014年4月までに当院で乳がん腋郭清術を受けた患者43名（39～85歳）【内容】術後1病日からOT初期評価（周径・Barthel Index評価・可動域測定）を実施しリンパ浮腫冊子を配布。主訴の聞き取り・可動域訓練・離床訓練（起居動作・トイレ動作訓練）・ADL訓練・職業的訓練等の5項目について実施し退院時評価を実施。【結果】周径測定での増加は2例、平均1.8cm+であった。また周径測定と冊子配布によりリンパ浮腫について意識付けをした。OTの流れとして家事動作や職業上で困難となる動作を聞き取りしその動作が可能となるような訓練を提案していった。一例では美容師のドライヤー動作が問題となった症例で、関節可動域訓練・重錘を用いた挙上訓練を進め、継続した動作が10分以上可能となることを目標とした。結果、介入一週間で実際の業務用ドライヤーを20分操作可能となり退院、翌日から職場復帰することができた。【まとめ】OTは上肢機能・ADLを専門とするため生活上の問題解決を目的とした介入が可能である。当院では外来OTの非実施・在院期間の短縮等、患者に対する長期的な関わりが難しい。そこで入院期間中に社会復帰上の問題を具体的に想定した訓練を行うようになった。今後も継続してOTが乳がん術後患者に関わることで個々の生活の再構

築に貢献していきたい。

6. 管理栄養士が行う朝食食事介助の取り組み

藤岡 瑠美, 塩田由香利, 篠原さゆり, 吉野真理子,
林 秀樹 (医療法人芳越会ホウエツ病院)

【目的】

当院は一般病床27床, 地域包括ケア病床10床, 回復期リハビリテーション病棟28床の民間二次救急病院である。脳血管疾患のリハビリ目的で当院へ転院される患者や, 高齢で嚥下機能の低下した患者等, 入院時より嚥下機能障害があり食事状況の観察が必要な患者が多い。そこで, 看護師や介護職員, リハビリスタッフだけでなく, 管理栄養士が食事介助に介入し, 得られた結果について報告する。

【方法】

朝食提供時間帯に合わせて管理栄養士1名が出勤し, 配膳, 食事介助, 口腔ケアを一連の流れとして入院患者の食事介助を行う。対象は, 病棟より食事介助や食事の見守りが必要と依頼を受けた患者, 栄養管理を行う上で食事状況の把握が必要な患者等である。

【結果】

朝食食事介助に携わることで一人の患者の食事状況をじっくりと観察でき, 特徴を把握し易くなった。その結果, 患者の摂食嚥下状態に適し, 安全面を考慮した形態や, 摂取量に応じた内容へ迅速に対応可能となった。また, 食事介助に管理栄養士が介入することで, 看護師や介護士, リハビリスタッフの負担軽減に繋がった。

【考察及び結論】

管理栄養士が食事介助を行うことで食事環境, 形態, 食事での喜び, 摂食行為に伴う危険等を経験した。それによる気づきが家族や患者に寄り添った栄養指導, 退院に向けた取り組みに繋がっている。また, 病棟スタッフとの情報共有ができ, 問題点の早期発見, 改善に役立っている。今後も継続したい。

7. 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対するトルバプタンの治療経験

宮 恵子 (社会医療法人川島会川島病院内科)
山田 諭, 水口 潤 (同 腎臓内科)
土田 健司 (川島透析クリニック腎臓内科)

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) の本邦における頻度は1/4000人と少なくはなく, 両腎容積 (TKV) >750mL かつ>5%/年の増大速度でCKDstage 3未満の例はTolvaptan治療の好適応とされる。2015年1月に指定難病として医療費助成が開始されており, 当院でも2例を経験したので報告する。

【症例1】54歳男性。父と弟がPKD。46歳時にBP 140/90mmHg, eGFR 55.6mL/分/1.73m², TKV 1563mLで来院。BP<130/<85mmHgに管理。54歳時のTKV 2107mL(増大率 18.8%/年), eGFR 34.0mL/分/1.73m²よりTolvaptanを開始。側腹部違和感は消失, 3ヵ月後のeGFR 34.0mL/分/1.73m², TKV増大なく, 治療継続中である。【症例2】56歳女性。母がPKD。50歳前に高血圧を指摘されたが放置。53歳時にBP 176/114mmHg, eGFR 34.0mL/分/1.73m², TKV 2018mLで来院し, 血圧管理を開始。56歳時TKV増大率 9.6%/年, eGFR 16.7mL/分/1.73m², 側腹部痛頻発。Tolvaptanにて痛みは軽減したが, 6週後のeGFR 12.7mL/分/1.73m²となり中止した。

PKDは透析導入原疾患の約2.5%を占め, 導入平均年齢は62.5歳と糖尿病性腎症(66.7歳)よりも若い。ADPKD患者の社会活動性維持のために, 早期からの厳格な血圧管理と適時のTolvaptan治療が望まれる。

8. 「あんしんカード」を用いたがん患者の救急医療体制の構築と病病・病診連携の試み

蟻井 岐美, 柿内 聡司, 岩井 久代, 三好 孝典,
田村 公一, 日野 直樹, 三宅 秀則 (徳島市民病院がんセンター)

【背景】がん診療が外来治療中心に移行し, 原疾患の進行や治療の有害事象のため救急外来を受診する頻度が増している。当院では救急医療が必要となる可能性のあるがん患者に「あんしんカード」を発行, カードをもつ患者は当院通院中, 他の連携医療機関で治療に関わらず, 当院救急外来を受診できる体制を構築した。【目的・方法】あんしんカードががん救急医療や, 病病・病診連携に及ぼす影響を後視的に検討した。【結果】2015年4月から10月までに肺癌, 乳癌, 膵臓癌, 尿管癌など12疾患24例にカードが発行された。うち緩和医療中が20例, 薬物療法中が4例であった。発行後の医療の提供は連携医療機関の外来, 往診, 入院がそれぞれ7, 4, 3/24例,

当院外来通院が18/24例であった（一部重複）。あんしんカードを用いた当院救急外来受診は18件で、うち4件は入院後死亡、平均在院日数12.2日（4-21日）だった。自宅での看取りを希望し往診をうけた3/4例が永眠され、うち2例は自宅で、1例はカード用いて当院救急外来を受診し入院後永眠された。転院した1/4例はカードを用いて当院に再転院した。【考察】あんしんカードによる救急受診、病診連携に支障はなかった。緊急時の対応を保証することによって死亡直前まで自宅療養が可能となった例がみられた他、往診医にとって当院がバックベッドとして機能し、在宅での看取りを促進できる可能性が示唆された。

9. 入院中の統合失調症患者の基本的な社会生活能力に関連した臨床症状

千葉 進一、友竹 正人（徳島大学大学院医歯薬学研究部メンタルヘルス支援学分野）

青野 将知（医療法人青樹会城南病院）

利光 秀文（医療法人第一病院）

大森 哲郎（徳島大学大学院医歯薬学研究部精神医学分野）

本研究の目的は、統合失調症の入院患者において、退院の指標となる社会生活機能の基本的な能力に関連する臨床要因を明らかにすることであった。対象は、DSM-IVで統合失調症と診断された50人の入院患者（53.08±12.08歳）であった。社会生活機能はRehabilitation Evaluation of Hall and Baker (REHAB)、認知機能はBrief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)、臨床症状はPositive and Negative Syndrome Scale (PANSS)とCalgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)、薬原性錐体外路症状はDrug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scaleを用いて評価した。REHABのdeviant behavior scoreは、PANSSのpositive syndrome score ($r=0.55$, $p<0.01$)と有意な相関を示し、REHABのgeneral behavior scoreは、PANSS positive syndrome score ($r=0.28$, $p<0.05$)、PANSS negative syndrome score ($r=0.53$, $p<0.01$)およびDIEPSS score ($r=0.43$, $p<0.01$)と有意な相関を示した。しかし、REHABとBACSのスコアには有意な相関は認められなかった。これらの結果は、統合失調症の入院患者において、基本的な社会生活機能の低下は、認知機能よりも陰性症状と薬

原性錐体外路症状がより重要な要因であることを示唆している。

10. 神経原性疾患と筋原性疾患は超音波画像によって鑑別できるか？テクスチャ特徴量を用いたアプローチ 十川 和樹（徳島大学医学部医学科・student lab） 野寺 裕之、高松 直子、森 敦子、和泉 唯信、 梶 龍児（徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野）

【目的】

超音波検査を用いた筋原性と神経原性疾患の鑑別は容易でない。Texture解析は隣接ピクセル間の相関から情報を得る手法であり、正常人（C群）、神経原性疾患（N群）、筋原性疾患（M群）の判別が可能か検討した。

【方法】

C群11例、N群25例、M群21例にて腓腹筋超音波画像をMaZdaソフトでTexture解析し、パラメータ抽出した。283パラメータから統計学的に判別に有用な30パラメータを抽出し、線形および非線形判別分析（LDA、NDA）、人工ニューラルネットワーク（ANN）によって3群を分類した。

【結果】

判別に有用なパラメータは45dgr-RLNonUni（RL:Run Length, NonUni:Nonuniformity）、Ventl-RLNonUni、135dr-RLNonUni、S（1, -1）COR（Correlation）、S（2, -2）COR、S（0, 1）CORであった。濃度の偏りやパターンの規則性を示す指標である。LDAでは3群が明瞭に分離できた（正判別率98.3%）。特にN群とM群の正判別率は100%であった。同様にNDAとANNを実施すると正判別率は100%であった。これは神経原性疾患の群性萎縮、筋原性疾患の均一な障害萎縮といった病理像を反映していると考えられる。

【結論】

Texture解析は神経筋超音波検査において神経原性と筋原性変化の判別に有用である。

11. アルカリ化剤はイリノテカンによる好中球減少症を予防する

濱野 裕章、中本 亜樹、村上 明希、田中 里奈、
岡田 直人、寺岡 和彦、中村 敏己、石澤 啓介

(徳島大学病院薬剤部)

岡田 直人 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬科学部門臨床薬学実務教育学分野)

石澤 啓介 (同 医科学部門臨床薬学分野)

【背景】イリノテカン は 活性代謝物 SN-38 へと変換されて抗悪性腫瘍効果を示し、SN-38G へと抱合され、腸管に排泄される。排泄された SN-38G の一部は腸内細菌によって SN-38 へと脱抱合され、酸性条件化で分子型となることで体内に再移行するため、腸内環境をアルカリ性に傾けるアルカリ化剤の内服は SN-38 の再吸収を抑えることが知られている。また、SN-38 の血中濃度と好中球減少症の関連が以前より報告されており、SN-38 の速やかな排泄は好中球減少症の予防に繋がると考えられる。しかし、アルカリ化剤の好中球減少症に対する効果はあまり検討されていない。本研究では、イリノテカン投与患者にアルカリ化剤を投与することによって好中球減少症が予防されるか否かについて調査を行った。

【方法】イリノテカン単独投与患者29名をアルカリ化剤(ウルソデオキシコール酸、炭酸水素 Na、酸化 Mg)を支持療法として用いた14名と支持療法無し15名に振り分け、血液毒性、特に好中球に与える影響についてCTCAE v4.0を用いて調査を行った。

【結果】Grade 2 以上の好中球減少症は支持療法を用いていない場合14症例中9症例(64.2%)であったが、支持療法を用いた場合15症例中5症例(33.3%)であった。Dose intensity は支持療法を用いていない場合64.1mg/m²/week であったのに対し、支持療法を用いた場合83.4 mg/m²/week であった。

【考察】イリノテカン投与患者に対するアルカリ化剤の予防投与は好中球減少症の発症を予防し、好中球減少症による治療中断のリスクを抑える可能性が示唆された。

12. ニフェジピン光分解産物による血管リモデリング抑制効果

今西 正樹、石澤 啓介、櫻田 巧 (徳島大学病院薬剤部)

石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬学分野)

小原 佑介、戸谷 紘基、長尾 朋子、細岡真由子、土屋浩一郎 (同 医薬品機能生化学分野)

壺岐 豊、石澤 有紀、木平 孝高、池田 康将、

玉置 俊晃 (同 薬理学分野)

ニフェジピンは光分解によりカルシウムチャネル遮断作用の減弱したニトロソニフェジピン (NO-NIF) に変換され、強力なラジカル消去活性を獲得する。われわれはこれまでに NO-NIF は、L-NAME 誘発性高血圧モデルラットにおける大動脈 ICAM-1 発現を抑制すること、大動脈における活性酸素種の産生を抑制し angiotensin II (Ang II) 誘発性血管リモデリングを抑制することなどを報告した。酸化ストレスは大動脈瘤の形成にも重要な役割を担っているため、本研究では薬剤誘導性大動脈瘤モデルを作製し、NO-NIF の大動脈瘤形成に対する効果を検討した。大動脈瘤形成率は NO-NIF 投与により低下した。大動脈瘤の病理学的所見である弾性板の変性および崩壊や細胞のアポトーシスが NO-NIF によって抑制されることを EVG 染色、TUNEL 染色にて観察した。大動脈における酸化ストレス産生を DHE 染色およびニトロチロシン染色により確認したところ、NO-NIF は Ang II+BAPN 投与による酸化ストレスの上昇を抑制した。動脈瘤の形成に関与することが報告されている VCAM-1 の蛋白発現増加および MMP-2 活性の上昇が NO-NIF 投与により抑制されることを、免疫染色法およびザイモグラフィーにて明らかにした。NO-NIF は炎症マーカーである F4/80, CD68, MCP-1, IL-1 β の遺伝子発現上昇を抑制した。以上の結果から、NO-NIF は、大動脈における酸化ストレス抑制作用、抗炎症作用、血管内皮保護作用を介して大動脈瘤形成を抑制する可能性が示唆された。

13. 消化器担瘤状態のバイオマーカーとしての末梢血 Tr1細胞と Foxp3調節性 T細胞の有用性に関する検討

寺奥 大貴、島田 光生、石川 大地、森根 裕二、居村 暁、池本 哲也、齋藤 裕、高須 千絵、山田眞一郎、吉川 雅登、高田 厚史、良元 俊昭 (徳島大学病院消化器・移植外科)

居村 暁 (同 地域外科診療部)

齋藤 裕 (徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患治療栄養学分野)

高須 千絵 (徳島大学病院周産母子センター)

【目的】われわれは今までに Foxp3 調節性 T 細胞 (Treg)

が膵腫瘍全般の病理学的進行度と相関し、膵癌の新規バイオマーカーになり得ることを報告している (Pancreas 2006, JGH 2014) が、末血中 Treg は免疫学的影響を受けやすい。そこで今回、より確実な免疫学的マーカーとして少ない数で強力な免疫調整能を持つとされる Tr1 細胞に着目し、担癌状態の指標になり得るか検討した。

【方法】対象は2013年6月から2015年2月に肝胆膵手術を施行した78名、健康人23名。術前と術後2週間で採血を行い、末梢血から PBMC を分離し FACS で解析を施行し臨床病理学的因子との検討を行った。

【結果】担癌患者では末血中 Tr1 (CD4+CD49b+LAG3+Tcell) 比率は上昇していたが Foxp3Treg 比率に有意差は認めず、Tr1 と Foxp3 の間にも相関を認めなかった。治癒切除症例のみでは、術後2週間で Tr1 は有意に低下し術前/術後 Tr1 比率が1.5以上では83.3%に3ヵ月以内の再発を認めた。Foxp3 比率を加味し術前/術後 Tr1+術前/術後 Foxp3Treg が3.0以上では100%の再発を認め、ROC 曲線でも有意差を認めた。

【結論】末梢血 Tr1 比率は肝胆膵疾患において簡便に担癌状態を評価することができ、その術前/術後比率は Foxp3Treg 値と組み合わせ正確に短期再発を予見できる可能性がある。

14. 切除不能進行胃癌における治療効果予測因子としてのヒストン脱メチル化酵素 JMJD2A の意義

中川 忠彦, 北村 普志, 岡田 泰行, 谷口 達哉, 田中 貴大, 木村 哲夫, 岡本 耕一, 宮本 弘志, 六車 直樹, 高山 哲治 (徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学分野)
岡久 稔也 (同 地域総合医療学分野)

切除不能進行胃癌 (HER2陰性) に対し S-1+cisplatin (CS) が標準治療として行われているが、十分な治療成績は得られていない。われわれは CS+docetaxel (DCS) 3剤併用療法の高い有効性を報告するとともに、治療前の生検標本を用いて著効群と非奏効群における全ゲノム発現プロファイリングを解析し、治療効果を予測しうる15個の遺伝子を抽出した。次いで、胃癌細胞株 (MKN45) における各15遺伝子の発現を siRNA によりノックダウンし、各薬剤の感受性 (または耐性) の変化を検討したところ、ヒストン脱メチル化酵素 JMJD2A が最も大きな変化を示した。即ち、MKN45親株細胞と JMJD2A ノッ

クダウン細胞を用いて、5-FU, cisplatin, docetaxel の IC50 を WST アッセイにより評価したところ、JMJD2A ノックダウン細胞の IC50 は各々20倍, 2.4倍, 1.2倍に高まり、3つの薬剤に対する感受性がいずれも低下した。また、DCS 療法を施行した29症例を対象に、2コース終了後の腫瘍縮小率と治療前の JMJD2A の染色スコアを比較したところ強い相関を示した。以上の結果より、JMJD2A はこれらの薬剤の強い感受性因子であることが示唆されるとともに、治療前の胃癌生検組織を用いて JMJD2A 発現を調べることにより、DCS 療法の感受性を予測しうることが示唆された。

15. 新規細胞エネルギー代謝スクリーニングに基づいた急性腎障害予防薬/治療薬の探索と開発

岸 誠司 (徳島大学病院検査部)
岸 誠司, 土井 俊夫 (同 腎臓内科)

急性腎障害 (AKI) は現在の高齢化社会および高度化する医療現場の中ますます増加している。その生命予後は極めて不良であり、さらに回復した場合にも慢性腎臓病の危険因子となることが臨床及び基礎研究から明らかとなった (Kidney Int2011; 79:1361-9. J Am Soc Nephrol. 2013; 24:37-42.)。また、この半世紀近く治療法にも進歩がなく、補液や血液浄化療法といった対症療法しか存在しない。したがって、AKI 予防薬ならびに治療薬の開発は急務である。われわれは細胞のエネルギー代謝を酸化的リン酸化から解糖系優位にシフトさせる化合物を探る新規スクリーニングにて3500種類以上の候補の中から Meclizine という抗ヒスタミン剤を同定した。Meclizine は低酸素下での近位尿管細管細胞の細胞死を抑制し、マウス AKI モデルに対しても腎保護作用を示した。この腎保護作用は、リン脂質合成経路であるケネディ経路を Meclizine が抑制する結果、細胞質内で増加するフォスフォエタノールアミンが酸化的リン酸化を抑制することでもたらされる。われわれが得た結果は、すでにヨーロッパ、アメリカおよびアジア等で幅広く安全に使用されている Meclizine の AKI 治療薬としての新たな可能性を示すだけでなく、ケネディ経路が AKI 治療薬の新たな治療標的となりうることを示している。

16. 胃癌における PD-1/PD-L1発現の意義

西 正暁, 島田 光生, 吉川 幸造, 東島 潤,
中尾 寿宏, 徳永 卓哉, 柏原 秀也, 高須 千絵
(徳島大学病院消化器・移植外科)

【背景】近年, T cell の inhibitory receptor である Programmed Death 1 (PD-1) や, TIM3, CTLA などの免疫チェックポイントをターゲットとした immunotherapy に注目が集まっている。胃癌における PD-1/PD-L1 発現の意義を検討した。

【対象と方法】2004-2011年までに根治手術を施行した Stage II/III 胃癌症例105例を対象とし, PD-1, PD-L1, Fop3, TGFβ の免疫染色を行った。PD-1, PD-L1 発現と臨床病理学的因子, 予後および, FoxP3, TGFβ 発現との相関を検討した。

【結果】PD-1 発現は陽性28例, 陰性77例であった。臨床病理学的因子では両群間に有意差は認めず。OS は PD-1 陽性で不良な傾向を認め, DFS は PD-1 陽性で有意に不良であった ($p < 0.05$)。PD-L1 発現は陽性26例, 陰性79例であった。OS, DFS とともに PD-L1 陽性で不良の傾向を認めた。PD-1, PD-L1 double positive 群では double negative 群と比較し OS, DFS とともに不良であった。PD-1 は PD-L1, Fop3 発現と有意に相関した。PD-L1 発現は FoxP3, TGF 発現と有意に相関した。

【結語】胃癌における PD-1 発現は PD-L1, Foxp3 発現と相関し, 免疫寛容から術後再発を引き起こし, 予後不良因子なる。

17. 膀胱癌における Toll like receptor 4 発現低下の意義

平山 暁土, 大豆本 圭, 新谷 晃理,
Dondoo Tsogt-Ochir, 赤澤 早紀, 津田 恵,
楠原 義人, 森 英恭, 香川純一郎, 布川 朋也,
山本 恭代, 山口 邦久, 福森 知治, 高橋 正幸,
金山 博臣 (徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科学分野)

背景と目的:

Toll like receptor は免疫応答に関連する分子で正常膀胱尿路上皮に発現しており癌では発現減少していることが報告されているがその発現意義や機序については未だ明らかになっていない。公開データベースによる膀胱癌・遺伝子発現解析において TLR4 発現低下が予後不良であることが示唆され今回われわれは手術標本を用いて膀胱

癌進行と TLR4 の発現について後ろ向きに検討を行った。方法: 徳島大学泌尿器科にて経尿道的膀胱切除100症例を用い TLR4 抗体を用いて免疫組織化学的検討を行った。年齢, 性別, pT stage, 核異軽度など臨床パラメータと TLR4 発現との関連性をカイ二乗検定で評価した。癌特異的生存率を Kaplan-Meier 法で求め Log-rank test で有意差検定をした。Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を施行した。

結果: TLR4 発現は尿路上皮や表在性膀胱癌では細胞膜・細胞質に局在しており浸潤性膀胱癌では発現低下を認めた。pT stage が進むほどより TLR4 発現が有意に低下していた。($p < 0.004$) また核異軽度 Grade3 では TLR4 発現が有意に低下していた。($p < 0.01$) 単変量解析では TLR4 発現 ($p = 0.01$), pT2 ($p < 0.001$), Grade ($p = 0.057$) が癌特異的生存率に関連した。多変量解析の結果 pT ($p < 0.001$ HR4.463 (1.46-13.64)) のみが独立した予後予測因子であった。

結論: TLR4 は癌の進展・悪性化に関連して低発現となることが示唆された。

18. 前立腺癌における Galectin-3 の役割

上月 美穂, 大豆本 圭, 福森 知治,
Dondoo Tsogt-Ochir, 新谷 晃理, 赤澤 早紀,
津田 恵, 楠原 義人, 森 英恭, 香川純一郎,
布川 朋也, 山本 恭代, 山口 邦久, 高橋 正幸,
金山 博臣 (徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科学分野)

背景と目的: ガレクチン-3 は β -ガラクトシドに親和性を持つ糖認識ドメインを1つ以上有するガレクチンファミリーの1つであり, 癌細胞に血管新生を誘導し, 腫瘍細胞のアポトーシスを制御することが報告されている。今回, われわれは前立腺癌における Galectin-3 の役割を解析したので報告する。

方法: 内在性 Galectin-3 発現の無い LNCaP と Galectin-3 強発現 LNCaP を用いて DHT (10nM) 刺激, 抗アンドロゲン剤 (MDV3100 $\cdot$ 10 μ M またはピカルタミド $\cdot$ 10 μ M) 投与した場合の遺伝子発現変化をマイクロアレイ法で比較検討した。AR 下流遺伝子・VEGF ファミリーに着目しクラスタリング解析を行った。また LNCaP と Galectin-3 強発現 LNCaP を用いてマウス皮下移植モデルを作成し腫瘍体積が200-300mm³となった時点で去勢し,

去勢後の腫瘍体積を測定・Microvessel Density (MVD) を測定した。

結果：Galectin-3発現群において DHT (10nM) 付加により著明に PSA, TMPRSS2 の発現が増強し、ルシフェラーゼアッセイで PSA 転写活性能が亢進を確認した。Galectin-3発現群ではピカルタミド, MDV3100 の効果が有意に減弱され、DHT の有無に関係なく *VEGFB* の発現が亢進した。去勢後のヌードマウス皮下移植腫瘍の体積は、コントロール群で腫瘍抑制効果を示したのに対し Galectin-3発現群では腫瘍抑制効果を認めず、MVD が有意に高かった。結論：前立腺癌における Galectin-3 は AR 下流遺伝子と *VEGFB* の発現増強に関与していることが示唆された。

19. 胸膜炎や心外膜炎を契機に診断された成人 Still 病の 2 例

小山 広士 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
小山 広士, 佐藤 正大, 近藤 真代, 手塚 敏史,
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 1】59 歳女性。X 年 4 月に咽頭痛、発熱、呼吸困難感が出現した。胸部 X 線写真上、両側下肺野に浸潤影を認めたため、前医にて抗菌薬による加療が行われたが改善が得られなかった。その後、両側胸水と心嚢液が出現したため、5 月に当院へ転院となった。胸水は好中球優位であり、体幹部の皮疹の生検では血管内とその周囲に炎症細胞の浸潤を認めた。臨床経過と検査所見より成人 Still 病 (AOSD) と診断し、プレドニゾロン (PSL) 1 mg/kg/日を開始したところ、胸水と心嚢液は速やかに消退した。

【症例 2】72 歳男性。Y 年 7 月に転倒した後より乾性咳嗽と胸痛が出現し、前医を受診した。受診時、炎症反応の上昇を認め、更に経過中に両側胸水と心嚢液が出現するようになったため、8 月に精査目的に当院へ転院となった。胸水は好中球優位であった。内服中のアセトアミノフェンを中止したところ、発熱、咽頭痛、関節痛を認めたため、検査所見と併せて AOSD と診断した。PSL 1 mg/kg/日を開始したところ、胸水と心嚢液の消退を認めた。

【考察】AOSD は発熱、皮疹、関節症状を主徴とするが、胸膜炎や心外膜炎をそれぞれ約 20% に合併すること

が報告されている。好中球優位の胸水を伴う不明熱症例の鑑別診断の一つとして AOSD が挙げられる。

20. 胸腺腫瘍に合併した赤芽球癆の二例—病態解明へのアプローチ—

梶田 敬介 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
中村 信元, 曾我部公子, 藤野ひかる, 丸橋 朋子,
藤井 志朗, 賀川久美子, 安倍 正博 (同 血液内科)
三木 浩和 (同 輸血・細胞治療部)
鳥羽 博明 (同 呼吸器外科)

胸腺腫瘍は種々の胸腺外症状を合併するが、その実態・病態は十分には知られていない。[症例 1] 53 歳、女性。X-7 年に胸部 X 線で異常を指摘され、手術で浸潤性胸腺腫 typeB2/B3 (WHO)、正岡分類 IV A と診断された。術後化学療法、放射線療法を行うも治療抵抗性で徐々に胸腺腫瘍の増大あり、X 年に貧血で紹介された。WBC 3500/ μ l, Hb 6.7g/dl, MCV 93.8fl, Plt 20.1万/ μ l, Ret 5900/ μ l, 骨髄検査で赤芽球が著減しており、赤芽球癆と診断した。骨髄では B リンパ球が著減し、CD 4+8+リンパ球が 4.3% みられた。IgG 494mg/dl と低値で Good's 症候群も疑われた。シクロスポリン (CsA) の投与で速やかに改善した。[症例 2] 64 歳、女性。症候性てんかんの既往あり。Y-8 年に眼瞼下垂と首のだるさを自覚し、精査で重症筋無力症 (MGFA II b) と診断され、胸腺摘出術で胸腺腫 typeAB (WHO)、正岡分類 II A と診断された。術後、重症筋無力症に対して CsA 療法を行っていた。Y 年にふらつきと貧血の進行で紹介された。WBC 4000/ μ l, Hb 4.6g/dl, MCV 112fl, Plt 41万/ μ l, Ret 1000/ μ l, 骨髄検査で赤芽球が著減しており、赤芽球癆と診断した。CsA の増量で速やかに軽快した。骨髄では B リンパ球の著減と CD4+8+リンパ球が 3.3% みられた。現在、液性因子の関与の検討のため、血清を用いてコロニーアッセイを施行中である。[考察・結論] 赤芽球癆は胸腺腫瘍の術後、長期間を経ても発症しうるため、常に念頭におく必要がある。また、B 細胞の著減と T 細胞の増加がみられ、なんらかの免疫異常が病態形成に関与していることが示唆された。

21. 激しい頭痛と発熱で発症した播種性真菌症の一剖検例

原 倫世（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
 中村 信元，曾我部公子，藤野ひかる，丸橋 朋子，
 藤井 志朗，賀川久美子，安倍 正博（同 血液内科）
 三木 浩和（同 輸血・細胞治療部）
 板東 良美（同 病理部）

ムーコルは主に土壌に生息する真菌の一種で，副鼻腔や脳，肺，皮膚などに病変を形成する。血液腫瘍の加療中に激しい頭痛と発熱を伴う中枢神経病変を形成し，剖検まで診断困難だった播種性真菌症の一例を報告する。症例は51歳男性。X-9年に肺嚢胞の既往あり，嗜好歴は喫煙30本/日，22年間，機会飲酒。X年5月に発熱あり，WBC 28600/ μ l，（芽球18.5%），Hb 9.2g/dl，Plt 5.6万/ μ l，CTで右中葉無気肺および縦隔，気管分岐部，右肺門部のリンパ節腫脹，左副鼻腔炎を指摘され，近医に入院した。分類不能の骨髄異形成/骨髄増殖性疾患と診断され，IDA+Ara-Cによる化学療法を開始された。血球減少期に頭痛を伴う発熱があり，各種抗菌剤，G-CSFで一時的に改善したが，7月の血球回復期に再燃した。髄液検査で細胞数844（単核球52%）/3，蛋白 73mg/dl，糖 52mg/dl，脳MRIでは左中脳，側頭葉，小脳の一部にT1でlow，T2でhighの結節が散発しており，腫瘍の中枢浸潤が否定できなかった。当院に転院して抗癌剤の髄腔内投与と全身化学療法を行うも左片麻痺と意識障害をきたしてX年7月に死亡した。剖検では脳，両側腎臓，両側肺，右室の血管内に多数の真菌がみられ，肺門部リンパ節に抗酸菌が少数みられた。臨床・病理学的所見からは播種性ムーコル症が考えられたが，帝京大学に菌種の同定を依頼中である。ムーコル症は，非特異的な症状で発症し，既存の血清真菌マーカーが上昇しないため診断が困難である。早期診断のためにはPCRなどの遺伝子検査の臨床応用が望まれる。

22. 食道切除後の再建結腸に発生した進行結腸癌の1切除例

山田 亮（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
 山田 亮，高杉 遥，吉田 卓弘，乾 友浩，
 松本 大資，井上 聖也，西野 豪志，森本 雅美，
 中川美砂子，武知 浩和，丹黒 章（同 食道・乳腺甲状腺外科）

症例は70代，男性。20年前に食道炎による食道気管支瘻

に対して胸部食道切除，胸骨後経路左側結腸再建術が施行されていた。今回，嚥下障害増悪を主訴に前医を受診，内視鏡にて頸部食道癌と診断され当院紹介となった。歯列より18～24cmに全周性の隆起性病変を認め，生検組織ではCDX2陽性の高～中分化型管状腺癌と診断され，再建結腸に発生した結腸癌 cT3N1aM0，cStage III B（UICC ver. 7）と確定診断した。ダウンスレージングを目指して術前化学療法（mFOLFOX 6×6コース）を行ったところ，原発巣の著明な縮小が認められたが狭窄は残存した。手術は，胸骨縦切開頸部食道及び拳上結腸切除術を施行した。結腸の縦隔胸膜への強固な癒着が認められたが，術前化学療法により腫瘍が縮小し，左反回神経温存は容易であった。再建は，胸骨後経路で大彎側細径胃管を拳上した。前回手術による拳上結腸-胃吻合部は，再建胃管の大彎側動静脈血流を温存するように考慮して自動縫合器で切離した。また，食道胃管吻合は超高位となったが，術中にインドシアニンググリーン蛍光法により，血管吻合なしでも胃管先端部の左胃大網動脈から静脈への還流が良好であることを確認できた。術後，後出血，胸部創感染を認めたが，縫合不全，誤嚥性肺炎なく軽快退院した。食道切除後の再建結腸に発生した進行結腸癌の1切除例を経験したので報告する。

23. His 束近傍に起源を認める ATP 感受性心房頻拍 7 例に関する検討

加藤 悠人（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
 飛梅 威，坂東左知子，松浦 朋美，添木 武，
 佐田 政隆（同 循環器内科）
 小島 義裕，川端 豊，仁木 敏之，岡村 暢大，
 竹谷 義雄（四国こどもとおとなの医療センター循環器内科）

His 束近傍に起源を認める ATP 感受性心房頻拍に関しては，近年バルサルバ洞無冠尖での治療の有効性が数多く報告されている。当院でも2013年6月から2015年5月までの間，ATP 2-3 mg 静注にて停止する心房頻拍の連続7例に対しカテーテルアブレーションを施行した。いずれも His 束電位記録カテーテルにて心房早期興奮を認めたが，成功通電部位は右心耳1例，解剖学的速伝導路領域1例，バルサルバ洞無冠尖3例，His 束上方三尖弁輪上前中隔2例であった。この内，解剖学的速伝導路領域1例，His 束上方三尖弁輪上前中隔1例の計2例で

は、バルサルバ洞無冠尖での通電は無効であった。His 束近傍に起源を認める ATP 感受性心房頻拍はバルサルバ洞無冠尖での治療が必ずしも有効ではなく注意が必要である。

24. 当院で経験した重症熱性血小板減少症候群の生存例と死亡例の検討

廣島 裕也，山口 佑樹，小山 啓介（徳島県立中央病院 医学教育センター）

山口 普史，小山 啓介（同 糖尿病・代謝内科）

廣島 裕也，宇高 憲吾，柴田 泰伸，尾崎 修治（同 血液内科）

山口 佑樹，田岡真理子，市原新一郎（同 総合診療科）

郡 尋香（徳島県徳島保健所）

藤田 博己，馬原 文彦（馬原アカリ医学研究所）

【背景】重症熱性血小板減少症候群（SFTS）は本邦においては2013年に初めて報告されたウイルス感染症であり，現在までに163例登録されている。当院で生存例と死亡例の2例を経験したので報告する。【症例1】78歳，男性【主訴】発熱，傾眠【現病歴】入院2日前に倒れているところを発見され近医に救急搬送された。血球減少，肝機能障害が認められ当院に転院となった。症状からSFTSを疑い，明らかな咬創はなかったが保健所にPCR依頼しSFTSと診断した。入院5日目に人工呼吸器管理となり，DIC，多臓器不全をきたし，入院7日目（症状出現後9日目）に永眠された。【症例2】87歳，男性【主訴】頭痛，歩行困難【現病歴】入院6日前に発熱が出現し，徐々に歩行困難となり前医に搬送された。肝機能障害と汎血球減少が認められたため当院に転院となった。マダニ咬傷の痕跡はなかったが，保健所にPCR依頼しSFTSと診断した。DIC，多臓器不全をきたし，入院21日目に右放線冠に脳梗塞の合併を認めたが39日目にリハビリ目的で転院した。【考察】徳島県ではこれまでに12症例が報告されており，保健所の記録では南部以外の領域で広範囲に発生している。本邦の致死率は26.4%で，死亡する症例は発症から7～14日以内に集中している。本症例も症状出現後9日目に死亡している。治療法は確立されていないのでマダニにさされないための予防が重要である。

25. 胸腔鏡下肺葉切除術を施行した肺 MALT リンパ腫の2例

山口 佑樹（徳島県立中央病院医学教育センター）

中川 靖士，森下 敦司，松下 健太，森 勇人，

岩橋 衆一，川下陽一郎，近清 素也，大村 健史，

井川 浩一，広瀬 敏幸，倉立 真志，八木 淑之

（同 外科）

【背景】肺 MALT リンパ腫は，まれな疾患で手術・化学療法・放射線療法が報告されているが，標準的な治療方針は確立されていない。今回，われわれは肺原発 MALT リンパ腫の2切除例を経験したので報告する。

【症例】

症例1 66歳女性 7年前に検診の胸部X線で右下肺野に不整影が認められ当院に紹介された。胸部CTで右下葉に30mm大の腫瘤影が認められ，気管支鏡検査で細胞診classⅡであったため経過観察されていた。1年前に胸部CTで54mm大と増大が認められ，胸部CTガイド下針生検で MALT リンパ腫と診断された。R-CVP療法6コースを行ったところ腫瘍の縮小は認められたが残存していたため，胸腔鏡下右下葉切除術を行った。

症例2 50歳女性 7-8年前から検診の胸部X線で右肺野の異常影が指摘されていた。自覚症状がないため，検診で経過観察され胸部X線では大きさに著変は認められなかった。今年本人の希望により当院での精査が施行され，胸部CTで右中葉に50mm大の腫瘤影が認められ，気管支鏡下生検で MALT リンパ腫と診断された。PETにて他に病変を認めないことから，胸腔鏡下右中葉切除術を行った。

【考察】肺 MALT リンパ腫は限局性病変に関しては，外科的切除の対象と考えられている。しかし完全切除と予後改善の関係は一致した見解が得られていない。また術前・術後化学療法，放射線療法が試みられているが，現在一致した見解は得られていない。

今回上記の2症例を経験したので，文献的考察を加えて報告する。

26. 高齢者の橋本脳症と考えられた1例

中 優子，廣島 裕也（徳島県立中央病院医学教育センター）

白神 敦久，山口 普史（同 糖尿病・代謝内科）

島谷 佳光（同 神経内科）

尾崎 敏夫（尾崎医院）

吉田 健三（天満病院）

【はじめに】橋本脳症は甲状腺機能異常によらず、自己免疫機序で発症する脳症と考えられている。多彩な臨床症状を呈し、ステロイドなどの免疫療法が奏効するが、未だに十分に認識された疾患とは言いがたい。当院でステロイドパルス療法が有効であった高齢発症の橋本脳症と考えられる1例を経験したため報告する。【症例】84歳，男性。甲状腺機能低下症や Alzheimer 型認知症があり，治療を受けていた。201X 年 7 月初旬に意識レベルの低下と貧血・下腿浮腫の増強を認め，当院に紹介された。甲状腺ホルモンは同年 3 月と比較すると改善があり，副腎皮質ホルモンも正常範囲内で，電解質やビタミン B1 の異常も認めなかった。頭部 CT と頭部 MRI は明らかな異常所見はなく，脳波は全体的に徐波で低振幅だった。髄液検査で髄液タンパクの軽度上昇を認めた。抗 TPO 抗体，抗 Tg 抗体は共に著明に上昇していた。橋本脳症が鑑別に上がった。診断的治療もかねて mPSL 500mg パルスを 3 日間施行した。意識レベルは E3V2M6 から E4V4M6 まで改善があり，効果ありと判断した。後療法で PSL 50mg から経口療法を開始して漸減した後も，E4V4M6 で維持できている。【考察】本患者は橋本脳症に疾患特異的な血清マーカー（抗 N 末端 α -enolase：NAE）の検査を施行していないが，診断基準を満たしており，治療に速やかに反応している。橋本脳症は見逃されやすく診断に難渋することが多いため，原因不明の脳症を認めれば本疾患を鑑別に入れる必要がある。

27. 心肺停止に至った低リスクの肥大型心筋症の一例

三宅 孝典（徳島県立中央病院医学教育センター）

奥村 宇信，原田 貴文，藤澤 一俊，飯間 努，岡田 歩，川田 篤志，寺田 菜穂，廣野 明，原田 顕治，山本 浩史，藤永 裕之（同 循環器内科）

症例は51歳男性。近医へ肥大型心筋症（HCM）の診断で通院していたが，途中自己判断で通院しなくなった。20XX 年10月 XX 日，21時過ぎに妻と一緒にマラソンから帰宅後，妻の目の前で意識を失い転倒した。Bystander CPR が施行され，救急救命士接触時は心肺停止状態であった。心室細動に対して AED で電氣的除細動を 2 回

実施されるも自己心拍の再開を得られず，前医へ搬送となりアドレナリン投与で自己心拍の再開を得た。精査および加療目的で当院へ緊急搬送され，当院で低体温療法を施行し脳神経学的後遺症を残さず回復した。経胸壁心エコー検査や心臓 MRI では，左室前壁中隔および前壁の基部から中部で肥厚（前壁中隔：約24mm）を認め，HCM として矛盾しなかった。また心臓カテーテル検査での左室流出路の圧較差は16mmHg と軽度であった。家族歴には HCM を有するも突然死はなく，本人にも失神歴は認めなかった。不整脈予防としてアミオダロン内服治療を開始し，以後は心室頻拍や心室細動は認めなかったが，二次予防として ICD 移植術を施行し退院となった。HCM における疾患関連死の原因としては突然死，心不全死や心房細動による塞栓症が主なものであり，特に突然死は若年者を中心に見られることが多いと報告されている。本例は中年男性であり，また一般的な突然死の危険因子も少なかったが心肺停止に至った HCM の 1 例であったので報告する。

28. 徳島大学病院脳卒中センターに搬送された rt-PA 静注療法の“Drip and Ship”症例における検討

布村 俊幸，山上 圭，西 京子（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

布村 俊幸（同 脳卒中センター）

西 京子，安積 麻衣，西山 徹，鹿草 宏，山口 泉，吉岡正太郎，兼松 康久，里見淳一郎，永廣 信治（徳島大学脳神経外科）

山上 圭，山本 雄貴，山本 伸昭（同 神経内科）

【背景】遠隔地で発症した急性期脳梗塞患者に対する rt-PA 静注療法は，専門医不足や病院間搬送に伴う治療開始の遅延などで転帰不良となることがある。2012 年 8 月にわが国でも rt-PA 静注療法の治療開始時間の延長（4.5 時間以内）が保険適応となり，近年地方病院と脳卒中緊急治療が可能な施設間で脳卒中専門医指示下に行われる“Drip and Ship”法の有効性が報告されている。

【目的・方法】徳島大学病院脳卒中センター（SCU）に“Drip and Ship”法により搬送された16症例（2013 年 6 月～2015 年 11 月）を対象とし，症例分析と治療法や予後などにつき検討した。【結果】16 例の男女比は 9：7，平均年齢 76.4 歳（61-97）であり，発症から SCU 来院までの時間は平均 4 時間 6 分（3 h- 5 h10m），搬送方法は

救急車：11・ドクターヘリ：3・ストレッチャー：2であった。アテローム性と心原性塞栓の比率はほぼ同等（46.7%，53.3%）であり，責任血管部位としてICA（50%）やMCA（37.5%）などの主幹動脈閉塞例が多く，血管内手術などの追加治療を7例（43.8%）に施行した。NIHSSはSCU来院時：10.7（3-22）から退院時：5.8（0-25）となり，経過良好（退院時mRS≤2）は26.7%に認めた。劇的改善（入退院時NIHSS差≥10）も4例（25%）あり，代表例（69歳女性，脳底動脈閉塞）を提示する。【結語】“Drip and Ship”法はrt-PA静注療法の地域格差をなくす安全かつ有効手段であり，今後さらなる地域連携で徳島県の脳卒中医療に貢献できる。

29. インターフェロンβ治療中に糖尿病ケトアシドーシスを契機とし急性発症1A型糖尿病と診断された1例

山上 紘規，倉橋 清衛，森本 佳奈，近藤 剛史，吉田守美子，遠藤 逸朗，栗飯原賢一，黒田 暁生，明比 祐子，船木 真理，松久 宗英，福本 誠二（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

山上 紘規（同 内分泌代謝内科）

安倍 正博（徳島大学大学院医歯薬研究部血液・内分泌代謝内科学分野）

【症例】62歳女性【既往歴】多発性硬化症に対し8年間インターフェロン（IFN）β治療中【現病歴】X年2月の検査で随時血糖93mg/dlと正常であった。初診1ヵ月前から誘引なく4kgの体重減少があり，1週間前から口渴・多飲・多尿と全身倦怠感が生じた。さらに悪心で食事・水分の摂取が困難となり，徳島大学病院救急外来を受診した。【現症】意識清明，血圧130/80mmHg，脈拍80/分・整，身長148cm，体重40.5kg，BMI18.5，胸腹部異常なし，皮膚ツルゴール低下【検査所見】尿ケトン体4+，血中総ケトン体8020μmol/L（正常26.0-122），アセト酢酸1430μmol/L（正常13.0-69.0），3-ヒドロキシ酪酸6580μmol/L（正常≤76.0），随時血糖720mg/dl，HbA1c10.2%，血清浸透圧333mOsm/kgH₂O，動脈血液ガス分析：pH7.294，pCO₂34.7mmHg，HCO₃⁻18.6mEq/L，Anion gap25.4，血中IRI1.2μU/ml，血中CPR0.5ng/ml，尿中CPR22.8μg/日，インスリン抗体291.3nU/L（正常<125），GAD抗体2290U/ml（正常<1.5），IA-2抗体2.4U/ml（正常<0.4）【経過】糖

尿病ケトアシドーシスと診断し緊急入院の上で輸液とインスリン持続静脈内投与を開始した。入院後に内因性インスリン分泌の高度の低下と膵島関連自己抗体陽性が判明し，急性発症1A型糖尿病と診断した。血糖改善後に基礎・追加インスリン補充療法に切り替え，基礎カーボカウントの指導を行ったうえで退院した。IFNβが1A型糖尿病発症の誘因となった可能性が考えられ，多発性硬化症の再発もないことからIFNβ投与量を漸減する方針とした。【結語】IFNβ治療中は1型糖尿病を含む内分泌代謝疾患の発症に留意が必要と考えられる。

30. 腹腔内巨大多発デスマイド腫瘍の1切除例

小山 啓介（徳島県立中央病院医学教育センター）

岩橋 衆一，森下 敦司，森 勇人，松下 健太，川下陽一郎，近清 素也，大村 健史，中川 靖士，井川 浩一，倉立 真志，八木 淑之（同 外科）
川原 和彦（社会医療法人川島会川島病院腎臓科）

【はじめに】デスマイド腫瘍は100万人に対し2.4～4.3人に発生する線維性腫瘍であり（Am J Clin Pathol 1982），腹腔内に発生することはまれである（Am J Surg 1986）。今回，空腸間膜および膵尾部に連続して発生したデスマイド腫瘍に対し，腫瘍摘出術＋小腸部分切除術＋脾温存膵尾部切除術により摘出し得た症例を経験したので報告する。

【症例】24歳，男性。半年前から徐々に腹囲の増大を自覚し，健診にて蛋白尿を指摘され前医を受診。US・CTにて腹腔内に腫瘍性病変を認めたため当科紹介となった。当院でのDynamic CTにて空腸間膜から連続する部位に径27×14×30cm大，また膵尾部から連続する部位に径6×4×5cm大の多発する腫瘍性病変を認めた。術前診断についてはデスマイド腫瘍を第一に考え，鑑別診断に肉腫・リンパ管腫などを考慮し腫瘍摘出術の方針とした。手術所見においては，Treitz靱帯から10cmの空腸間膜に由来する腫瘍を認め腫瘍摘出術＋小腸部分切除術を施行し，さらに膵尾部から連続する腫瘍においては胃・横行結腸にも浸潤を示唆する癒着を認め，脾温存膵尾部切除術＋胃・横行結腸合併切除術を施行した。術中迅速診断はデスマイド腫瘍であり，摘出腫瘍は重量5,500gであった。術後経過においては膵液瘻を認めたが保存的加療にて軽快した。

【結語】腹腔内巨大多発デスマイド腫瘍の1切除例を経

験したので若干の文献的考察を加えて報告する。徐々に増大する腹腔内腫瘍においてはデスマイド腫瘍を念頭に置くべきと考える。

31. 当院における子宮内膜異型増殖症・初期子宮体癌に体する妊孕性温存治療の成績

林 亜紀（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
林 亜紀，岩佐 武，河北 貴子，西村 正人，
松崎 利也，苛原 稔（同 産科婦人科）

【目的】若年者で妊孕性温存を希望する子宮内膜異型増殖症・初期子宮体癌患者に対して，黄体ホルモンによる温存治療が施行されている。当院における黄体ホルモン療法の治療効果と妊娠成績について検討した。

【方法】当院で子宮内膜異型増殖症または初期子宮体癌と診断され，黄体ホルモン療法を施行した26～40歳の11症例について後方視的に検討した。

【成績】8症例は不正性器出血，3症例は内膜肥厚・病変を契機として発見された。黄体ホルモン療法により11症例中9例でCRが得られたが，その後3例に再発を認めた。全症例とも診断の時点で出産歴はなかった。11例中9例には挙児希望があり，治療中の症例と転院症例を除いた7例全例に対して妊娠を目的とした検査・治療が施行された。黄体ホルモン療法後直ちに生殖補助医療（体外受精・顕微採精）を施行した症例は3例で，他の4例では排卵誘発法が施行されていた。これらの治療の結果，4症例で合計8例の妊娠が成立し，3症例において4名の生児が獲得された。3例は流産となり1例は現在妊娠継続中である。

【結論】黄体ホルモン療法により高い寛解率が得られ，挙児希望患者の約半数に妊娠が成立した。妊孕性温存を希望する症例にとって黄体ホルモン療法は有効な治療法であると考えられた。一方，再発率も高いため，また，挙児希望のある症例に対しては積極的な介入により早期の妊娠をはかる必要があると考えられた。

32. 化膿性脊椎炎に対する鏡視下椎間板ヘルニア摘出術（PED）の術後成績

中島 大生（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
中島 大生，東野 恒作，酒井 紀典，高田洋一郎，
山下 一太，阿部 光伸，林 二三男，森本 雅俊，

西良 浩一（同 整形外科）

【目的】化膿性脊椎炎は人口の高齢化を向え，発症頻度が増加している疾患である。糖尿病など免疫力の低下に加え悪性腫瘍などの合併例では難治性となり，場合によっては敗血症を引き起こし予後不良となる。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，感染した椎間板に直接アプローチが可能で最善の手技と考えられる。本研究の目的は，化膿性腰椎炎に対してPED施行した症例について術後成績を報告することである。

【方法】PEDを施行した5人，男性4人，女性1人，平均年齢67歳，47～77歳。局所麻酔下PEDを施行し，debridementを感染椎間板，腰椎終板の一部に施行，生理食塩水で3000ml～5000mlの洗浄を行った。感染巣から直接組織培養を採取した。術後の調査項目として起炎菌，合併症の有無，手術施行までの期間，CRPの推移，追加手術の有無を調査した。

【結果】起炎菌は大腸菌，口腔内連鎖球菌，真菌が各1名，2名が起炎菌不明であった。悪性腫瘍の合併が2名，高血圧が3名，糖尿病が1名，肝硬変，パーキンソン病が1名であった。手術までの期間は平成12.6日，11日～15日であった。術前の平均CRPは10.6で陰性化するまでは平均60日を要していた。現在のところ追加手術を必要とした症例はない。

【結論】PEDは病巣部に対し直視下でdebridement可能であり，同時に十分な洗浄が可能な手技である。高齢者や合併症のため全身麻酔が困難な症例においても有効な手技と考えられた。

33. 横隔膜交通症の診断および交通部位同定に腹腔シンチグラフィが有用であった1例

湊 将典（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
湊 将典，上田 紗代，村上 太一，小野 広幸，
吉本 咲耶，柴田恵理子，田蒔 昌憲，岸 史，
岸 誠司，松浦 元一，長井幸二郎，安部 秀斉，
土井 俊夫（同 腎臓内科）
近藤 真代，坂口 暁，西岡 安彦（同 呼吸器内科）
新井 悠太，新家 崇義，音見 暢一（同 放射線科）
河北 直也，滝沢 宏光，梶浦耕一郎，先山 正二

(同 呼吸器外科)

症例は82歳男性。2012年よりネフローゼ症候群維持療法、肝硬変のため当院腎臓内科通院中で、慢性の肝性腹水に対し利尿剤を投与されていた。2015年6月急性発症の呼吸困難にて当科を緊急受診した。受診時身体所見で右肺野の呼吸音減弱、著大な腹部膨満を認めた。血液ガス分析ではPO₂ 45.2mmHgと高度低酸素血症を呈し、単純CTで大量右胸水、縦隔の左方偏移、腹水を認め、大量胸水による低酸素血症および縦隔偏移と診断した。そのため緊急で胸水ドレナージを施行したところ胸水と同時に腹水の減少も認めた。さらに、胸水性状が漏出性であったことから、胸水の原因は横隔膜交通症による腹水の胸腔移行を疑った。利尿剤投与により内科的に胸水管理を試みたが、腹水の胸腔移行が持続し頻回の胸水ドレナージが必要であった。確定診断目的の腹腔シンチグラフィで腹腔から胸腔への核種移行が確認できた。またSPECT/CTでのトレーサー集積部位より横隔膜の交通部位も推定された。最終的に胸腹腔鏡下横隔膜縫合閉鎖術を行い、胸水貯留の改善を認めた。

本症例では、腹水を認める症例で急速な胸水貯留をきたした際には横隔膜交通症を鑑別に挙げる重要性が示唆された。また内科的管理が困難であったが、腹腔シンチグラフィが診断および交通部位推定に有用であり、外科的整復術により治療することができた。非常にまれな症例であり、若干の文献的考察を加えて報告する。

34. 猫咬傷による重症 *Pasteurella multocida* 感染症の1例 加納 将嗣, 近藤 健介 (徳島県立中央病院医学教育センター)

加納 将嗣, 田岡真理子, 近藤 健介, 片岡 秀之, 市原新一郎 (同 総合診療科)

【症例】73歳, 男性【主訴】発熱, 歩行困難, 左上肢の発赤・腫脹【既往歴】アルコール性肝障害【現病歴】201X年10月Y日に野良猫に左上肢を噛まれた。咬傷部分の疼痛以外に症状がなかったため、様子を見ていた。翌朝より疼痛症状の増悪と全身倦怠感, 発熱, 歩行困難を認めたため、近医に救急搬送された。ショック状態であったため、当院に紹介搬送された。【臨床経過】来院時, 体温 37.2度, 脈拍 115回/分, 血圧 58/42mmHg, 呼吸数 26回/分, SpO₂ 100% (リザーバーマスク10L) と

ショックを呈していた。左手背部の咬傷部から排膿がみられた。輸液と昇圧剤, ピペラシリン/タゾバクタムを開始し, 播種性血管内凝固も併発していたため, トロンボモジュリン アルファを開始した。また, 免疫グロブリン大量療法, エンドトキシン吸着療法を行い, 急性腎不全, 急性呼吸窮迫症候群を認めたため血液透析, 気管挿管・人工呼吸器管理を行った。左上肢腫脹部の切開排膿を行い創部の培養検査を提出したところ, *Pasteurella multocida* を検出し, 重症 *Pasteurella multocida* 感染症と診断した。その後, 全身状態の改善傾向を認め, 人工呼吸器管理, 血液透析を離脱, 入院36日後にリハビリテーション目的に転院となった。

猫咬傷による重症 *Pasteurella multocida* 感染症をきたした1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

35. 膀胱腺癌との鑑別に難渋した腺性膀胱炎の1例

安宅祐一朗 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

安宅祐一朗, 森 英恭, 赤澤 早紀, 大豆本 圭, 津田 恵, 楠原 義人, 新谷 晃理, 香川純一郎, 山本 恭代, 山口 邦久, 福森 知治, 高橋 正幸, 金山 博臣 (同 泌尿器科)

【目的】

腺性膀胱炎は比較的まれな疾患であり, 尿管閉塞を合併する場合などは治療方針に苦慮することが多い。今回われわれは, 良性悪性の判定が困難であり, 尿管閉塞を伴う腺性膀胱炎1例を経験したので報告する。

【症例】

48歳男性。2012年から排尿障害が出現。2014年3月に検診のエコーで膀胱腫瘍を指摘され近医を受診, 膀胱鏡所見で膀胱癌と診断されTUR-BT施行。病理検査では良性悪性の判定が困難であった。セカンドオピニオンも含め当院紹介となり, 精査・加療目的のため同年6月に当科入院となった。

【経過】

入院時に左水腎症を認めていた, 2014年6月にTUR-BT施行。膀胱頸部から後三角部の広範囲に隆起性病変あり。両側尿管は腫瘍性病変で視認不能であった。病理検査の結果は膀胱腺癌の可能性は否定できず筋層浸潤の有無の確認が再度必要とのことだった。7月に再度入院しTUR-BTを施行。病理結果は, 筋層を含む切除片でも筋層浸

潤の所見はなく腺性膀胱炎の診断となった。現在は増悪する尿管閉塞の所見はなく当科外来で経過観察中である。

[考察]

腺性膀胱炎は膀胱粘膜に対する慢性の刺激や炎症で移行上皮が腺上皮化生を起こしたものであると考えられており、増殖性膀胱炎の一つとして捉えられている。治療は刺激の原因を取り除くことにあり、経尿道切除や症状があるならば炎症の領域の高周波療法を行う。本症例のように尿管閉塞を伴い再発を繰り返す場合は尿管新吻合や膀胱全摘＋尿路変更が必要となる場合もある。本症例を通じて腺性膀胱炎における病理学的所見や治療法について若干の文献的考察を加えて報告する。

36. 腫瘍随伴症候群として著明な低カルシウム血症を認めた進行胃癌の一例

谷 彰浩(徳島大学病院卒後臨床研修センター)

谷 彰浩, 岡崎 潤, 山本加奈子, 武原 正典, 影本 開三, 岡田 泰行, 高岡 慶史, 宮本 佳彦, 村山 典聡, 田中久美子, 藤野 泰輝, 香川美和子, 北村 晋志, 木村 哲夫, 岡本 耕一, 木村 雅子, 宮本 弘志, 六車 直樹, 高山 哲治(徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学分野)

近藤 剛史, 安倍 正博(同 血液・内分泌代謝内科学分野)

岸 和弘(国立病院機構東徳島医療センター)

【症例】60歳代, 女性。【現病歴】平成〇〇年12月より腹痛を主訴に近医受診。上下部消化管内視鏡検査, 腹部CTを受けたが異常は認めなかった。翌年4月より腹水が出現し, 腹水穿刺およびPET-CTを施行されるも悪性所見は認めなかった。そこで, 診断目的の腹腔鏡検査を受けたところ, 腹腔内に多数の播種結節を認め, 生検にて低分化型腺癌と診断された。同年9月, 原発不明癌として加療目的に当科に紹介された。当科初診時の主訴は, 腹部膨満感及び口唇のしびれであった。血液検査では, Ca値6.0mg/dlと著明に低下しており, ALP値の急速な上昇(9500 IU/l)を認めたため, 全身骨シンチグラフィを受けたところ, 躯幹骨全体に強い集積を認めた。以上より, 腹膜播種, 多発骨転移を認めた原発不明癌, 腫瘍随伴症候群として著明な低Ca血症の合併と診断した。【治療経過】Ca製剤の点滴及び内服下に, TC療法(paclitaxel+carboplatin)を2コース施行した。開

始後より口唇のしびれは改善傾向にあったが腹部膨満感は消失せず, TC療法1コース終了後に上部消化管内視鏡検査が施行された。この際, 褪色調の陥凹病変が認められ, 生検にて低分化型腺癌の所見を認めたため, 胃原発の低分化型腺癌と診断した。現在外来にて胃癌レジメンの化学療法に変更し加療継続中であるが, 症状再燃なく, Vit.D製剤のみでCa値もコントロールできている。

【考察】本例は著明な低Ca血症を認めた極めてまれな進行胃癌症例であり, 貴重な症例と考えられ報告する。

37. 当院で経験した後天性血友病Aの8例の検討

森田 優(徳島県立中央病院医学教育センター)

宇高 憲吾, 関本 悦子, 柴田 泰伸, 重清 俊雄, 尾崎 修治(同 血液内科)

【緒言】血液凝固第Ⅷ因子は内因性経路における必須の因子であり, 遺伝的な第Ⅷ因子の欠損症または活性低下は血友病Aとして知られている。一方, 第Ⅷ因子に対する自己抗体の出現により活性が低下し, 出血症状を呈する疾患が後天性血友病Aである。当院において平成18年から平成27年の間に8例の後天性血友病Aを経験したので, その臨床像について報告する。【症例】年齢の中央値は76.5(54~85)歳, 性別は男性2例, 女性6例であった。出血症状は皮下出血7例, 血尿2例, 筋肉内出血2例, 眼球結膜下出血, 創部出血, 中枢神経系出血がそれぞれ1例であった。診断時の第Ⅷ因子活性は中央値3.7(1.5未満~16)%と低下しており, 第Ⅷ因子インヒビターは中央値26.6(0.6~262)BU/mlであった。止血治療としては, 遺伝子組み換え活性型凝固第Ⅷ因子製剤が1例, 第Ⅷ因子製剤が1例で使用され, 有効であった。第Ⅷ因子インヒビターに対する免疫抑制療法は全例に対して第1選択がprednisolone(PSL)単独療法で, 5例が有効であった。PSL無効の2例にはcyclophosphamideを併用したが, ともに無効であった。無効例のうち1例はrituximabが有効であった。6例は寛解を維持, 1例は再発, 1例はPSLによる治療中に臓器出血により死亡した。【考察】後天性血友病Aは重篤な出血や重症感染症を合併し, 生命予後は決して良好とは言えず, 当院での死亡率は12.5%であった。Rituximabは免疫抑制療法の第2選択薬として有効性が報告されており, 自験例でも有効性を認めた。今後はより有効な治療法の確立が望まれる。

38. 小児外傷性脾損傷に対して Letton&Willson 法を施行した 1 例

吉本 貴則, 尾松 卓 (徳島県立中央病院医学教育センター)

森下 敦司, 松下 健太, 森 勇人, 岩橋 衆一, 川下陽一郎, 近清 素也, 大村 健史, 中川 靖士, 井川 浩一, 広瀬 敏幸, 倉立 真志, 八木 淑之 (同 外科)

【はじめに】脾損傷は鈍的外傷全体のうち0.004~0.6%と発生頻度が低い。なかでも主脾管損傷を伴う複雑深在性損傷はⅢb型損傷と呼ばれ、手術適応となる。脾体尾部Ⅲb型損傷に対する手術方式として一般的なものに脾体尾部切除や Letton&Willson 法を含む脾体尾部消化管吻合などがある。今回、小児脾損傷に対し Letton&Willson 法を施行した 1 例を経験したので報告する。

【症例】9歳女児。自宅の階段から転落し腹部を打撲した。受傷後近医を受診し、自宅にて経過観察とされていたが翌日に発熱、腹痛が出現したため前医受診。血液検査にて著明な炎症反応の上昇があり、単純 CT にて脾損傷疑われ当院紹介となった。当院での造影 CT で脾頭部Ⅲb型損傷が疑われ、ERCP にて主脾管の断裂を認めたため、同日 Letton&Willson 法を施行した。術後経過として大きな合併症の出現なく、術後40日目に退院となった。

【考察】Letton&Willson 法は一般的に縫合不全などの術後合併症の頻度が高いと言われているが、小児においては脾体尾部切除と比較しても術後合併症に差はなく、残脾組織が多く残るというメリットがあるといわれている。残存脾頭部が小さい場合は患者の長期的な QOL 向上のためにも全身状態が安定していれば Letton&Willson 法は考慮されるべきであると考えられる。

39. 下血および眼症状を契機に診断された完全型ベーチェット病の一例

田山 貴広 (徳島県立中央病院医学教育センター)
林 真也, 森 敬子, 松本 早代, 芳川 敬功, 大塚加奈子, 面屋 敏宏, 高橋 幸志, 北添 健一, 鈴木 康宏, 中本 次郎, 青木 秀俊, 矢野 充保 (同 消化器内科)

武田 美佐, 木下 導代 (同 眼科)

工藤 英治, 佐竹 宜法 (同 病理診断科)

【患者】57歳 男性【主訴】下血【既往歴】27歳 胆嚢結石摘出術 27歳 気胸 45歳 原田氏病 50歳 下血 52歳 回盲部潰瘍 (NSAIDs 潰瘍)【嗜好歴】喫煙:20本/日 (2年前禁煙) 飲酒:水割り 1杯/ビール350ml×1本/日【現病歴】近医にて高血圧, 高尿酸血症, 高脂血症で加療中。201X年10月暗赤色の下血あり ER に紹介された。【現症】血圧84/60mmHg 脈拍90回/分 整結膜 貧血軽度 黄疸なし 腹部:平坦, 軟, 腸雑音正常, 下腹部に軽度圧痛あり, 反跳痛なし 下腿浮腫なし【経過】入院後上部消化管内視鏡検査上は明らかな出血源みられず。下部消化管内視鏡検査にて終末回腸に潰瘍がみられ出血源と考えた。絶食, 点滴加療にて下血消失。2013年に (抜歯後ロキソニン, ボルタレン10日間使用) にも同様の下血の既往があり, NSAIDs 潰瘍と診断されていた。さらに20年位前に難治性口内炎のため精査されたが診断はつかなかった。現在も口内炎がしやすい。今回, 眼科的には両眼にごく軽度の虹彩炎を認めるも活動性炎症所見はなかった。しかし, その4日後から突然羞明, 充血, 眼痛, 霧視が出現し再度精査したところ, 左虹彩炎を起こしていた。右眼は前回と著変なし。今回ベーチェット病を強く疑い HLA 検査施行し A26検出した。さらに点滴の針挿入部の異常発赤などもあり皮膚所見ありと診断。今回の回盲部潰瘍, 聴取により陰部潰瘍, 関節痛なども判明し, 完全型ベーチェット病に合致すると思われた。

40. C型肝炎に対するダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の治療成績と不成功例の検討

曾我部洋平 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

田中 貴大, 谷口 達哉, 山本 聖子, 寺前 智史, 田中 宏典, 友成 哲, 宮本 弘志, 六車 直樹, 高山 哲治 (同 消化器内科)

【目的】C型肝炎に対するダクラタスビル (DCV)/アスナプレビル (ASV) 併用療法は忍容性が高いが, HCV の薬剤耐性により次治療に対する抵抗性が懸念されている。そこで今回当科における DCV/ASV 併用療法の治療成績について検討した。【方法】2014年9月から2015年10月までに当科で DCV/ASV 併用療法を導入した C型肝炎/肝硬変77例を検討した。平均年齢は69.9歳 (41~83), 男性34例, 女性43例, 前治療歴は初回40例, 再燃18例, 無効19例。背景肝は慢性肝炎44例, 肝硬変33例,

肝癌治療歴ありは19例，HCV-RNA は平均6.0 (± 0.8) logIU/ml，血小板は13.7万 (± 6.7)/ μ l，AST は49.2 (± 34.5) U/l，ALT は56.1 (± 36.0) U/lであった。【結果】治療1週間後のHCV-RNA の平均低下量は-4.2 logIU/mlであり，4週後は全例，検出感度以下まで低下した。治療中止は4例認め，その内1例はブレイクスルーであった。AST 及び ALT の治療前と投与4週後の差を比較するとAST は有意に低下した ($P=0.03$) がALT では差は認めなかった。なお治療終了後SVR24 は81.0% (17/21) であった。【考察】治療前に薬剤耐性

変異のない症例では治療効果が期待できることが示唆された。SVR を達成しなかった症例はそれぞれ薬剤耐性変異を20%有する症例と不明である症例であり，ブレイクスルーをきたした症例は前治療にシメプレビルを用いた3剤併用療法を行っており，D168V 変異をきたしていた。【結語】C型肝炎に対してDCV/ASV 併用療法は忍容性が高く有効な治療として期待できるが，薬剤耐性変異を認める症例では治療待機も考慮すべきと考えられた。

四国医学雑誌投稿規定

(2016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. 資料、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 |
| 著者多数 | 2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al. : Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984 |

3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿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

揭 載 料

- ・ 1 ページ，1,000円+税とします。
- ・ 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 とともに基本的には、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 とともに 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

- 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。
- 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
橋 本 一 郎
森 俊 明

宇都宮 正 登
阪 上 浩
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

<i>Editors</i> :	Kokichi ARISAWA	Masato UTSUNOMIYA
	Hiroyoshi SEI	Hiroshi SAKAUE
	Ichiro HASHIMOTO	Kenji MORI
	Toshiaki MORI	

Published by Tokushima Medical Association
in Faculty of Medicine Tokushima University,
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 3 F

FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

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

また、海外において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

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

Obtaining permission to quote, reproduce ; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

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

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

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

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

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

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

四国医学雑誌 第72巻 第1, 2号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成28年4月20日 印刷

平成28年4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