

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

# 四国医学雑誌

第73巻 第1,2号 (平成29年4月25日)

*SHIKOKU ACTA MEDICA*

*Vol. 73, No. 1,2 (April 25, 2017)*

特集：がんに対するチーム医療最前線



徳島医学会

Tokushima Medical Association  
Tokushima, Japan

# 73巻1, 2号

## 目次

特集：がんに対するチーム医療最前線

巻頭言 ……………田中克哉 濱田康弘 …… 1

痛みに負けない，がんを負けないために知っておくべきこと  
～痛みの訴え方から最新の薬物療法について～ ……………山口重樹 …… 3

ケアをとおして癒し癒されるホスピス緩和ケア  
～緩和ケア病棟開設15年の経験から～ ……住友美智子，谷田典子 …… 11

食道癌に対する手術治療について ……………吉田卓弘 …… 17

がん患者さんの栄養管理を支える栄養サポートチーム ……鈴木(谷)佳子他… 23

総説：教授就任記念講演

骨髓微小環境と骨髓腫の進展 ……………安倍正博 …… 29

形態学的観点から見た生体調節物質の働き ……………鶴尾吉宏 …… 37

周術期の血管機能保護戦略 ……………川人伸次他… 47

原著：

原発性甲状腺癌の年齢による臨床病理学的特徴および予後の比較検討  
……………紺谷桂一他… 59

小児穿孔性虫垂炎に対する開腹手術と比した腹腔鏡手術の有用性の検討  
……………新居章他… 65

新卒看護師が入職する精神科病院の特徴 ……………宮川操他… 71

症例報告：

丘疹紅皮症を契機に診断され，腹腔鏡下に切除された早期直腸癌の1例  
……………湊拓也他… 79

胸腔鏡下に切除した縦隔内異所性副甲状腺腺腫 ……………法村尚子他… 85

放射線単独療法が奏功した Merkel 細胞癌の1例 ……………安藤勤他… 91

IPNB の1切除例 ……………上田泰弘他… 99

胃癌再発後の低アルブミン血症と難治性嘔吐にハロペリドールが有効であった一症例  
……………安藤勤他… 105

原発性アルドステロン症の診断に有用な臨床所見の検討 ……………村上貴寛他… 113

資料：

徳島大学白菊会の活動と今後の方向性 ……梅本ひとみ，福井義浩 …… 117

武田克之先生を偲んで ……………荒瀬誠治 …… 123

学会記事：

第38回徳島医学会賞受賞者紹介 ……………松島里那 一原秀光 …… 125

第17回若手奨励賞受賞者紹介 ……………小山広士 加納将嗣 …… 126

第254回徳島医学会学術集会（平成28年度冬期） …………… 128

投稿規定

# Vol. 73, No. 1, 2

## Contents

### *Special Issue : Front line of the team approach in medical care against cancer*

K. Tanaka and Y. Hamada : Preface to the Special Issue .....	1
S. Yamaguchi : WHO cancer pain relief with the pharmacotherapy for cancer related pain ...	3
M. Sumitomo and N. Tanida : Hospice Palliative Care Unit "Hospice Tokushima" .....	11
T. Yoshida : Interdisciplinary approach for surgical treatments in esophageal cancer patients .....	17
Y. Tani-Suzuki, et al. : Role of nutrition support team (NST) for nutritional management in patients with cancer .....	23

### *Reviews :*

M. Abe : Myeloma progression and bone marrow microenvironment .....	29
Y. Tsuruo : Functional analysis of biological regulators from a morphological viewpoint .....	37
S. Kawahito, et al. : Protective effects of anesthetics and perioperative managements on vascular function .....	47

### *Originals :*

K. Kontani, et al. : The impact of age on clinicopathologic features and prognosis of primary thyroid cancer .....	59
A. Nii, et al. : A comparison of outcomes between open and laparoscopic surgery for perforated appendicitis in children .....	65
M. Miyagawa, et al. : The Characteristics of Psychiatric Hospitals that (attracted) Newly-Graduated Nurses .....	71

### *Case reports :*

T. Minato, et al. : A case of laparoscopically resected early rectal cancer that was diagnosed with papuloerythroderma .....	79
S. Norimura, et al. : A case of ectopic mediastinal parathyroid adenoma using video-assisted thoracoscope .....	85
T. Andou, et al. : A case of Merkel cell carcinoma in which radiation monotherapy was successful .....	91
Y. Ueda, et al. : A resected case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct .....	99
T. Andou, et al. : A case in which haloperidol was effective for hypoalbuminemia and intractable vomiting after gastric cancer recurrence .....	105
T. Murakami, et al. : Clinical parameters for diagnosis of primary aldosteronism .....	113

### *Material :*

H. Umemoto and Y. Fukui : Tokushima University Shiragiku-kai, a nonprofit organization operating a willed body donation program : Current activities and future direction .....	117
--	-----

## 特集 がんに対するチーム医療最前線

### 【巻頭言】

田中 克哉 (徳島大学大学院医歯薬学研究部麻酔・疼痛治療医学分野)

濱田 康弘 (徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患治療栄養学分野)

第254回徳島医学会学術集会が、平成29年2月19日(日)に、徳島大学大塚講堂にて開催されました。今回の担当教室は疾患治療栄養学分野と麻酔・疼痛治療医学分野でした。恒例の公開シンポジウムは「がんに対するチーム医療最前線」というテーマで行われました。このテーマは、事前に2つの担当教室で接点があるものを最優先に考えて選んだものです。

公開シンポジウムでは、4人の演者の方々にご登壇いただき講演をしていただきました。まず、がん疼痛管理の立場から、獨協医科大学医学部麻酔学講座主任教授の山口重樹先生による「痛みに負けない、がんを負けないために知っておくべきこと～痛みの訴え方から最新の痛み治療について～」のご講演をしていただきました。山口先生は全国の麻酔科医の中でも、緩和医療の分野で大変精力的にご活躍されている先生で、がんの疼痛について一般市民の皆様にもわかりやすく教えていただきました。次に、ホスピス緩和ケアの立場から、近藤内科医院看護師の住友美智子先生、看護師長の谷田典子先生から「ケアをとおして癒し癒されるホスピス緩和ケア」という演題でご講演いただきました。一般の市民の方々は、徳島で最先端のホスピスを展開している近藤内科病院の現場で一番患者さんに接している看護師さんから、現状についてお話していただくと、いろいろイメージしやすいだろうな、ということで、無理にお願いして来ていただきました。近藤内科病院での現状とスタッフの方々も癒すことで癒されて、それが次へのモチベーションになっていることを知ることができ、勉強になりました。3番目に外科医の立場から、徳島大学病院食道・乳腺甲状腺外科講師の吉田卓弘先生による「食道癌に対する手術治療について」ご講演がありました。最新の食道癌の

治療方法などわかりやすく解説してくれました。一般市民の方々にも理解していただけたと感じています。最後に徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患治療栄養学分野助教の鈴木桂子先生による「がん患者さんの栄養管理を支える栄養サポートチーム (NST)」のご講演がありました。NSTの役割や徳島大学病院でのNSTの活動の様子をわかりやすく解説していただきました。

今回のシンポジウムは一般市民向けのいい企画であったとわれわれ自画自賛しています。会場には、ご高齢の一般市民の方や徳島医学会に出席されたスーツ姿の先生方がいらっしゃいました。私たち医療者ががん患者さんたちにチームになって提供している治療やサポートについて、少しでも一般市民の方々に理解していただければ幸いと考えています。

今回から徳島大学での徳島医学会は会場を長井記念ホールから大塚講堂へ変更して行われることになりました。大塚講堂の収容人数は650人です。今回、いい企画と思っていましたが、残念ながら会場は空席が目立ち若干寂しいものとなりました。今後、歴史ある徳島医学会を盛り上げていくうえで、公開シンポジウムの運営の仕方、事前の広報、宣伝の仕方など多くの一般市民、医療関係者に来場してもらえる工夫が必要であろうと考えさせられました。

最後になりましたが、徳島医学会および公開シンポジウム開催にあたり、いろいろとご尽力いただきました2つの教室の先生方、ご講演していただいた先生方、徳島大学および徳島県医師会の関係の先生方、事務局の方々、演題応募して発表していただいた先生方に厚く御礼申し上げます。

## 特集 がんに対するチーム医療最前線

- ・ 痛みに負けない, がんを負けないために知っておくべきこと  
～痛みの訴え方から最新の薬物療法について～  
山口重樹 … 3
  
- ・ ケアをとおして癒し癒されるホスピス緩和ケア  
～緩和ケア病棟開設15年の経験から～  
住友美智子, 谷田典子 … 11
  
- ・ 食道癌に対する手術治療について  
吉田卓弘 … 17
  
- ・ がん患者さんの栄養管理を支える栄養サポートチーム  
鈴木(谷)佳子他… 23

特集：がんに対するチーム医療最前線

痛みに負けない，がんを負けないために知っておくべきこと  
～痛みの訴え方から最新の薬物療法について～

山口 重 樹

獨協医科大学医学部麻酔科学講座

(平成29年4月24日受付) (平成29年4月27日受理)

本邦では、高齢化社会と共に国民の二人に一人ががんを患い、三人に一人ががん疾患で亡くなるという時代を迎え、がん対策基本法が制定されるなど、国全体での「がん共存社会」への対応が始まっている。がん医療においては、診断と治療が重要であるが、同時にさまざまな苦痛を緩和することも軽視してはならない。がん対策基本法においても制定時から「がん患者の療養生活の質の維持向上」を目指して、「がん患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行われるようにすること」という方針が打ち出されている。がんを患った患者は、さまざまな痛みで悩まされる。最近のがん治療の進歩に伴い、がん療養期間の長期化を考慮して、がんの患者さんの痛みは慢性疼痛と捉える傾向にある。本稿では、痛みが心身に及ぼす影響、痛みの正しい訴え方、WHO方式がん疼痛治療法を中心とした痛みの薬物療法の基本について解説した。

がん共存社会<sup>1)</sup>

本邦では、高齢化社会と共に国民の二人に一人ががんを患い、三人に一人ががん疾患で亡くなるという「がん共存社会」を迎えている。

がん情報サービスの報告では、74歳までに死亡しないとした場合に74歳までにがん罹患する割合である「累積がん罹患確率」は、男性で50%、女性で40%を超えている。また、図1に主な死因別にみた死亡率の年次推移を示すが、がんによる死亡者数は第二位の心疾患の2倍にまで達している。

しかしながら、最近のがん治療の進歩、がん検診の普及、診断能力の向上などによって、がん罹患するが、必ずしもがんで死ぬということでもなくなっている(図2)。まさしく、本邦は「がん共存社会」を迎えていると言えよう。

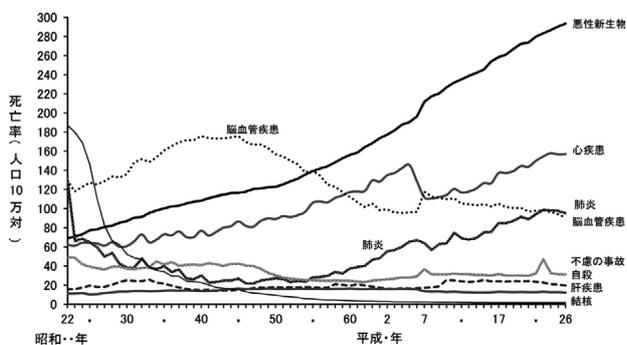


図1 本邦における死因別にみた死亡率の年次推移 (文献1)より引用

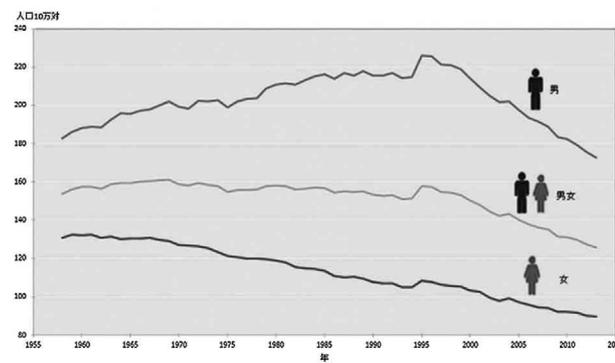


図2 本邦におけるがん死亡者数の年次推移 (文献1)より引用

## がん対策基本法と緩和ケア

国全体で「がん共存社会」に対応すべく、平成19年にがん対策基本法が制定されている。このがん対策基本法では、さまざまな政策が示されているが、「がん医療の均てん化の促進等」の項目に「緩和ケア（がんその他の特定の疾病に罹患した者に係る身体的若しくは精神的な苦痛又は社会生活上の不安を緩和することによりその療養生活の質の維持向上を図ることを主たる目的とする治療、看護その他の行為をいう。）」についても明確な方向性が示されている。

## 緩和ケア

世界保健機構（WHO）は2002年に緩和ケアについて、「生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、痛みやその他の身体的問題、心理社会的問題、スピリチュアルな問題を早期に発見し、的確なアセスメントと対処（治療・処置）を行うことによって、苦しみを予防し、和らげることで、生活の質を改善するアプローチである」と定義している。

この緩和ケアの定義が発表される以前は、「終末期（ターミナル）ケア」あるいは「終末期医療」といったイメージが強く、図3に示すような治療とケアが縦割りされた考え方が定着していた。しかし、WHOの緩和ケアの定義、本邦でのがん対策基本法における緩和ケアの記載などを踏まえて、治療とケアが並立する考え方が定着しつつある。

### 以前のがん治療の考え方



### 最近のがん治療の考え方

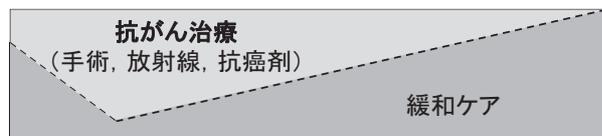


図3 がん治療の考え方の昔と今

## がん疾患の illness trajectory（病気の進行）<sup>2)</sup>

「生命を脅かす疾患」にはがん疾患のみならず心血管疾患、各種臓器の慢性疾患、神経変性性疾患、後天性免疫不全症候群などさまざまな疾患が含まれたため、がん患者の緩和ケアを論じる際には、他の疾患との病気の進行の違いについて知る必要がある。がん疾患の病気の進行の特徴は、比較的body機能が保たれている抗がん治療期とがんの進行が加速して死を見据えた終末期とがあることである（図4）。抗がん治療期は、がん種にもよるが、最近の抗がん治療の進歩に伴い、病態の進行が緩徐で、長期化（数年に及ぶことも少なくない）してきている。一方、終末期は、制がんが困難となり、急激に病態が進行するため、期間としては短い（数ヵ月から数週間）。

がん患者の緩和ケアについて考える際には、このがん疾患の illness trajectory を十分に理解する必要がある。

## がん患者が自覚する苦痛

がん患者は症状発現（診断以前）から診断、治療、療養を通してさまざまな苦痛を自覚する。図5に示したように、がん診療に携わる医療者は、さまざまな苦痛を全人的苦痛と捉えて対応する必要がある。

- 1) 身体的苦痛：痛み。他の身体症状（息苦しさ、だる

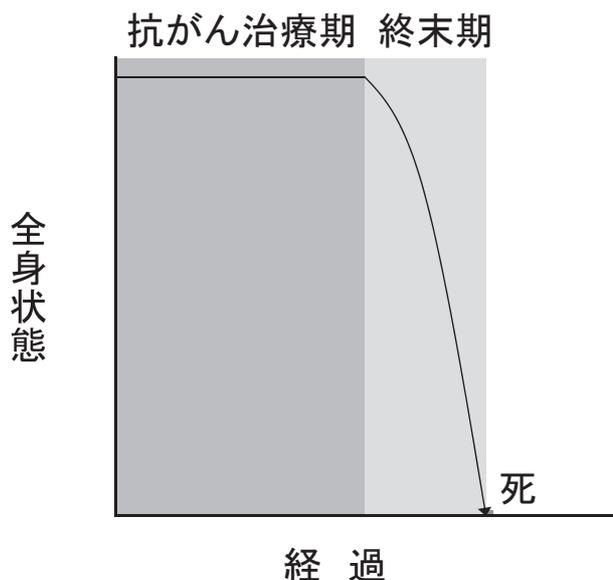


図4 がん疾患の illness trajectory（病気の進行）  
文献2）より引用

さ等)。日常生活動作の支障など

2) 精神的苦痛：不安，いらだち，孤独感，恐れ，うつ状態，怒りなど

3) 社会的苦痛：仕事上の問題，経済上の問題，家庭内の問題，人間関係，遺産相続など

4) スピリチュアルな苦痛：自尊心，自己肯定感，人生の意味への問い，価値体系の変化，苦しみの意味，罪の意識，死への恐怖，神の存在への追求，死生観に対する悩みなど

がん患者が自覚する痛み(以降, 身体的な痛みを意味する)

「組織の実質性のあるいは潜在性の障害と関連するか、またはそのような障害を表す言葉で表現される不快な感覚・情動体験」と定義される痛みは、心に与える影響は大きく、生活が一転してしまう可能性が高い。がん患者においては、表1に示すようにさまざまな痛みを訴える。WHOの緩和ケアの定義にもあるように、適切なアセスメントを行い、適切に痛みを緩和する必要がある。さもないければ、患者は痛みの悪循環(図6)に陥り<sup>3)</sup>、がん疾患の予後にも大きく影響してくる(図7)。言い換え

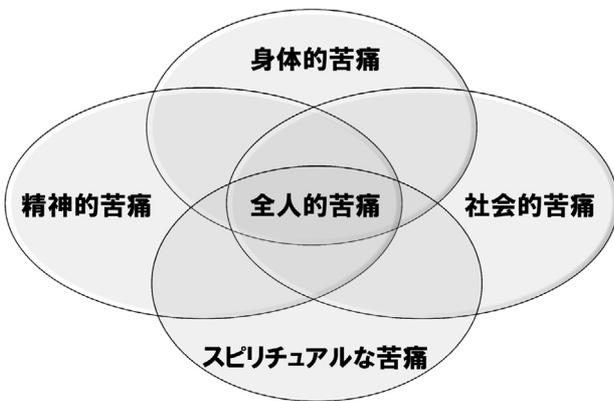


図5 がん患者が自覚する苦痛

表1 がん患者が自覚する痛み

がん性疼痛	1. がん自体が直接の原因となる痛み
非がん性慢性疼痛	2. がん治療に伴って生じる痛み
	3. がんに関連した痛み
	4. がん患者に併発したがんに関連しない疾患による痛み

れば、適切な痛みの治療はがんの生命予後を改善するということである(図8)。

がん性疼痛

進行がん患者の60~70%、終末期がん患者の75%が痛みを自覚している<sup>4)</sup>。がん性疼痛は表2に示すように、侵害受容性疼痛である内臓痛と体性痛、神経障害性疼痛に病態別に分類することができるが、多くのがん患者が複数の病態からなる混合性疼痛を訴える。

1) 体性痛

【概念】皮膚や骨，関節，筋肉，結合組織といった体性組織への、切る，刺すなどの機械的刺激が原因で発生する痛み。

【特徴】骨転移の痛み，筋骨格系の炎症や攣縮に伴う痛みなどで，病変部位に痛みが局限しており，圧痛を伴う。

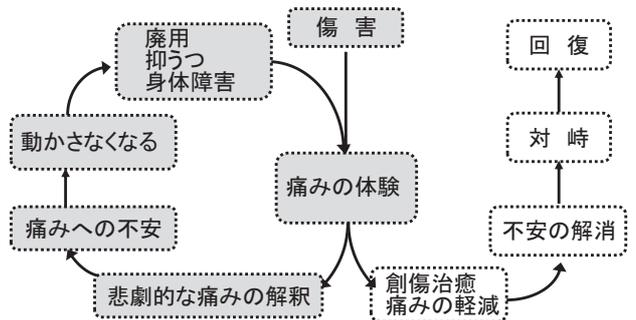


図6 痛みの悪循環  
文献3)より引用

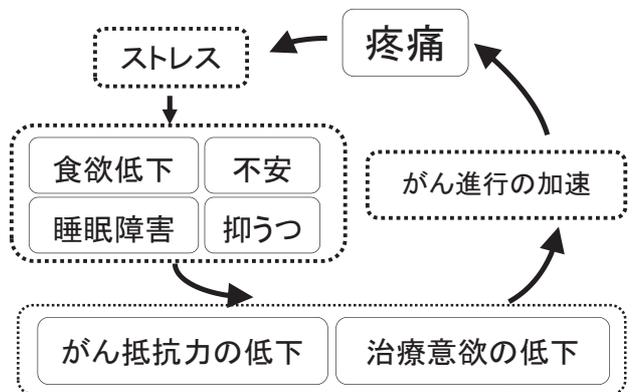


図7 がん性疼痛の悪循環

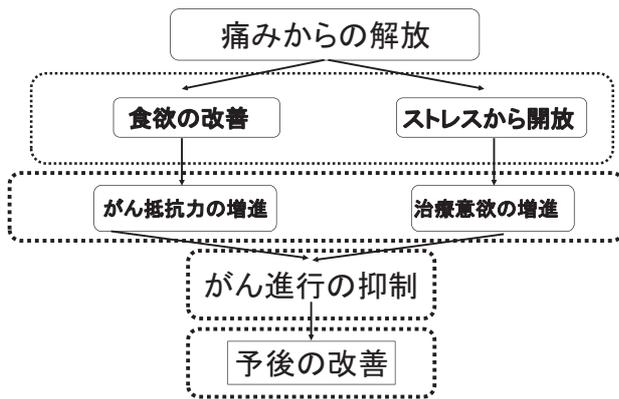


図8 痛みからの解放による生命予後の改善

一定の強さに加えて、時に拍動性の痛み、うずくような痛み、体動に随伴して増強する痛みなどを伴うことが多い。

【機序】鋭い針で刺すような局在の明瞭な痛み（一次痛）は伝導速度の速いA $\delta$ 線維を介し、局在の不明瞭な鈍い痛み（二次痛）は伝導速度が遅いC線維を介して脊髄に伝えられる。

【治療】非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬の何れも有効である。しかし、突出痛の一つである体動時の痛みの増強に対してはレスキュー薬（短時間作用性あるいは即効性オピオイド鎮痛薬）が必要となる。他に骨転移

に対してはステロイド、ビスフォスフォネート、筋の攣縮に対してはベンゾジアゼピンなどの筋弛緩作用のある薬剤が使用されることがある。

## 2) 内臓痛

【概念】食道、胃、小腸、大腸などの管腔臓器の炎症や閉塞、肝臓や腎臓、膵臓などの炎症や腫瘍による圧迫、臓器被膜の急激な伸展が原因で発生する痛み。

【特徴】胸部・腹部内臓へのがんの浸潤や圧迫が原因で発生し、重く、鈍い、局在が不明瞭な痛みを訴える。

【機序】A $\delta$ 線維、C線維によって脊髄に伝えられるが、主にC線維を介して伝えられる。

【治療】軽度の痛みには非オピオイド鎮痛薬、中等度から高度の痛みにはオピオイド鎮痛薬を使用する。

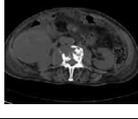
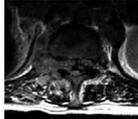
## 3) 神経障害性痛

【概念】国際疼痛学会は「体性感覚神経系の損傷や疾患によって引き起こされる痛み」と定義しているが、簡単に述べると末梢、中枢神経の直接的損傷に伴って発生する痛み。

【特徴】傷害された神経の支配領域にさまざまな痛み（痛覚過敏、アロディニアなど）や感覚異常（感覚過敏、異常感覚、感覚低下など）が発生する。通常、痛みの領域の感覚が低下し、時に運動障害や自律神経系の異常（発汗異常、皮膚色調の変化）を伴う。

【機序】内臓の痛みはA $\delta$ 線維、C線維といった末梢神

表2 各種がん性疼痛の病態と特徴

	種類	痛みの特徴	病態	例	オピオイド鎮痛薬の効果
侵害受容性疼痛	内臓痛	腹部腫瘍の痛みなど局在があいまいで鈍い痛み。ズーンと重く、持続した痛み	臓器に発生、増大した腫瘍	骨盤内腫瘍 	オピオイド鎮痛薬が効きやすい
	体性痛	骨転移など局在がはっきりした明確な痛み。ズキッと	脊椎を含めた全身の骨への転移	椎体転移 	突出痛に対するレスキュー（オピオイド鎮痛薬）の使用が重要になる
	神経障害性疼痛	神経叢浸潤、脊髄浸潤など、びりびり電気が走るような・しびれる・じんじんとする痛み	神経、神経叢、脊髄への腫瘍の浸潤、圧迫	腫瘍の神経圧迫 	高用量のオピオイド鎮痛薬投与が必要となることが多く、鎮痛補助薬を必要とすることも多い

経を介して脊髄に伝えられるが、C線維を介した痛みの訴えが大半である。

【治療】非オピオイド鎮痛薬は無効なことが多く、オピオイド鎮痛薬では高用量が必要なが多く、鎮痛補助薬（抗てんかん薬や抗うつ薬など）の併用が有効な場合もある。

### がん性疼痛に対する治療

がん性疼痛の治療は薬物療法と非薬物療法の組み合わせが必要となる。非薬物療法としては神経ブロックなどの侵襲的治療、化学療法や放射線治療などの抗がん治療などが和えられる。これらの治療法を、患者個々の状態に合わせた包括的な治療が行われるべきである。そして、その中心は薬物療法である。

16世紀のフランス人外科医であるAmbroise Paréが記載した言葉に「to cure sometimes, to relieve often, to comfort always」という一節があるが、痛みの治療にあてはめると、「時々（必要な際に）侵襲的な治療（神経ブロック）を行う、薬物療法を基本とする、患者の痛みの訴えに常に耳を傾ける」と言えよう。要するに、がん性疼痛の管理において薬物療法は基本的治療であり、優先されるべきものであること言えよう。

### WHO 方式がん疼痛治療法<sup>4)</sup>

近年、さまざまなオピオイド鎮痛薬（医療用麻薬鎮痛薬を含む）を中心に多くの痛みの緩和のための薬が臨床使用できるようになり、個々の患者の状態に合わせた薬物療法が可能となっている。

薬物療法の基本はWHO方式がん疼痛治療法である。この治療法は、治療にあたって守るべき「鎮痛薬使用の5原則」（表3）と、痛みの強さによる鎮痛薬の選択ならびに鎮痛薬の段階的な使用法を示した「三段階除痛ラダー」（図9）から成り立っている。

なお、WHO方式がん疼痛治療法では、非オピオイド鎮痛薬・オピオイド鎮痛薬の使用に加え、鎮痛補助薬、副作用対策、心理社会的支援などを包括的に用いた鎮痛法であり、薬物に抵抗性の痛みには、神経ブロックなどの薬物以外の鎮痛法を三段階除痛ラダーの適用と並行して検討すべきであるとしている。

表3 WHO方式がん疼痛治療法

- ・経口的に（by mouth）
- ・時刻を決めて規則正しく（by the clock）
- ・除痛ラダーに沿って効力の順に（by the ladder）
- ・患者ごとの個別的な量で（for the individual）
- ・その上で細かい配慮を（attention to detail）

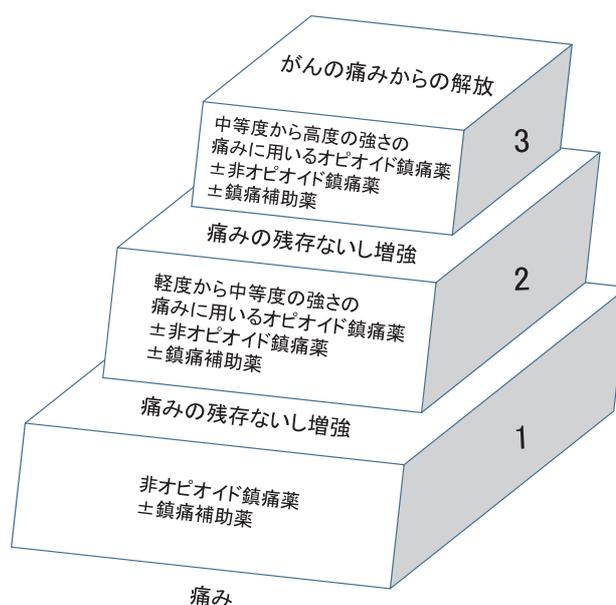


図9 WHO方式がん疼痛ラダー

### がん性疼痛に対する薬物療法の実際<sup>4)</sup>

がん性疼痛に対する薬物療法で使用される薬の詳細を下記に示す。

#### 1) 非オピオイド鎮痛薬

軽度の痛みに対して使用される第一段階目の鎮痛薬で、非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: NSAIDs）とアセトアミノフェンが含まれる。両者の違いは、NSAIDsが抗炎症作用を有するのに対して、アセトアミノフェンにはその作用はない。

① NSAIDs: シクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase: COX）の阻害作用により末梢性にプロスタグランジン（PG）やトロンボキサン（TX）の産生を抑制して鎮痛効果発揮する。COXの選択性によって非選択的NSAIDs（ジクロフェナク、ロキソプロフェン、イブプロフェン

等)とCOX-II選択的阻害薬(セレコキシブ, メロキシカム等)とに分類される。

②アセトアミノフェン: NSAIDsのような末梢性のPG, TXの産生抑制作用がないため, がん患者において安全に使用できる。世界標準用量(1,000mg/回, 4,000mg/日)を使用すればNSAIDsより若干鎮痛効果が劣るものの, 十分な鎮痛効果が期待できる。

使い分けを図10に示すが, COX-II選択的阻害薬を含む全てのNSAIDsには胃粘膜障害, 腎機能障害, 血小板凝集抑制等の副作用ががん患者ではしばしば問題となるため, それらの副作用のリスクの高い患者ではその使用を避ける必要がある。アセトアミノフェンはNSAIDsのような副作用の発現がまれなため, 長期化するがん患者の痛みの管理に使用し易い薬と言えよう。

2) 弱オピオイド鎮痛薬

軽度から中等度の痛みに対して使用される第二段階目の鎮痛薬で, 一部のコデイン(10%散, 錠)を除くがん疼痛に使用される弱オピオイド鎮痛薬は一般医薬品に属する。がん疼痛に使用が推奨されている弱オピオイド鎮痛薬はコデインとトラマドールである。共に肝臓のチトクローム系酵素であるCYP2D6によって代謝された代謝産物がオピオイド受容体へ作用する。

①コデイン: 鎮咳作用を目的に使用されることが多いが, 医療用麻薬に抵抗のある患者などに鎮痛薬として使用されることがある。

②トラマドール: トラマドール自体の薬理作用はノルアドレナリンおよびセロトニンの再取り込み阻害作用で, 代謝産物であるM1がオピオイド受容体に作用する。そのため, オピオイド受容体を介した副作用は軽く, オピ

オイド鎮痛薬の導入薬として有用である。

3) 強オピオイド鎮痛薬

中等度から高度の痛みに対して使用される第三段階目の鎮痛薬で, 本邦では強オピオイド鎮痛薬の全てが医療用麻薬に属する。

①モルヒネ: 最も使用経験が豊富なオピオイドである。幅広い剤形があるため, 経口や静脈内, 直腸内, 皮下, 硬膜外, くも膜下腔内へ投与可能である。そのため, オピオイド鎮痛薬の基本薬として位置付けられている。しかし, 代謝物の一つであるM6Gは強力な薬理作用を有しているため, 高齢者や腎機能障害患者では中枢神経系の副作用が問題となることがある。

②オキシコドン: 経口剤における生物学的利用能が高いため, 摂取後の効果発現が早い。主たる代謝産物であるノルオキシコドンはほとんど薬理作用を持たない。そのため, オピオイド鎮痛薬の導入として広く使用されている。

③フェンタニル: フェニルピペリジン関連の合成オピオイド鎮痛薬である。注射剤, 貼付剤, 口腔内吸収製剤のみで経口剤はない。オピオイド受容体の選択制が高く, 副作用が少ないため, 他のオピオイド鎮痛薬の副作用に忍容できない患者に選択されることが多い。また, 経口摂取困難な患者の選択肢として広く使用されるようになっている。

④メサドン: WHOでは第三段階のオピオイド鎮痛薬として位置付けているが, 独特の薬理学的あるいは薬物動態的特徴から扱いが難しく, 本邦では第三段階の上位のオピオイド鎮痛薬として位置付けられている。N-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体の拮抗作用を有するとされ, 他のオピオイド鎮痛薬が無効な場合に選択される。薬効, 薬物代謝などの個人差が大きい。

⑤タベンタドール: 最も新しいオピオイド鎮痛薬である。オピオイド受容体への直接作用とノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する。モルヒネやオキシコドンと比べ, 消化器系の副作用が少ないとされている。主にグルクロン酸抱合で代謝を受けるため, 他剤による代謝への影響が少ない。

4) オピオイド鎮痛薬の副作用とその対策

中枢神経系として眠気, せん妄, 搔痒感, ミオクローヌス, 呼吸抑制など, 消化器系として嘔気・嘔吐, 便秘, 口腔内乾燥など, その他として排尿困難などの副作用がある。頻度の多い副作用は眠気, 悪心, 嘔吐, 便秘で, 投与に際しては予防策を講じる必要がある(図11)。

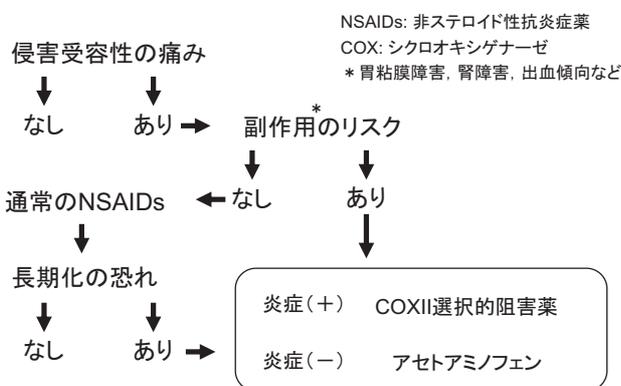


図10 非オピオイド鎮痛薬の使い分け

## 5) 突出痛とレスキュー・ドーズ

多くのがん疼痛では、1日の大半を占める持続痛と一過性に増悪する痛みである突出痛が混在していることが多い。持続痛は24時間のうち12時間以上経験される平均的な痛みとして患者によって表現される痛みと定義される。一方、突出痛は持続痛の有無や程度、鎮痛薬治療の有無にかかわらず発生する一過性の痛みの増強と定義される(図12)。

レスキュー・ドーズとは突出痛に対応する鎮痛薬のことで、薬物動態の特徴により短時間作用型(モルヒネやオキシコドン)と即効型(フェンタニル)に分類される。

## 6) 鎮痛補助薬

主たる薬理学的作用が鎮痛作用ではないが、特定の状況下(神経障害性痛など)で鎮痛効果が出現する鎮痛薬と併用することで鎮痛効果を高めるなどの作用を有する薬は鎮痛補助薬と呼ばれ、抗うつ薬、抗癌薬、抗不整脈薬(局所麻酔薬)、NMDA受容体拮抗薬、ステロイ

ド等がある。

①抗うつ薬：中枢神経系においてノルアドレナリンやセロトニンの再取り込みを阻害し、下行性抑制系を賦活することによって鎮痛効果を発揮する。三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンやノルトリプチリン、ノルアドレナリン選択的再取り込み阻害薬であるデュロキセチンなどが鎮痛補助薬として使用されることが多い。

②抗癌薬：興奮性神経の前シナプスに存在する電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットに結合、Ca<sup>2+</sup>流入を抑制、神経興奮を抑える作用を有するプレガバリンやガバペンチンなどが鎮痛補助薬として使用されることが多い。

尚、上記に述べた薬の使用方法については本項では割愛するため、各々の薬の添付文書の用量用法を遵守し、日本緩和医療学会や日本緩和医療薬学会等の発表しているガイドラインを参考に適正使用してほしい。

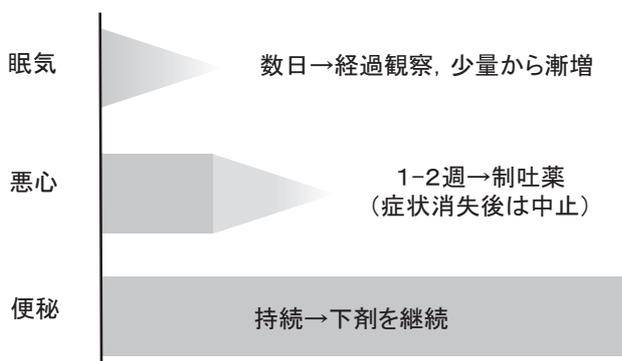


図11 オピオイド鎮痛薬(医療用麻薬)の副作用とその対策

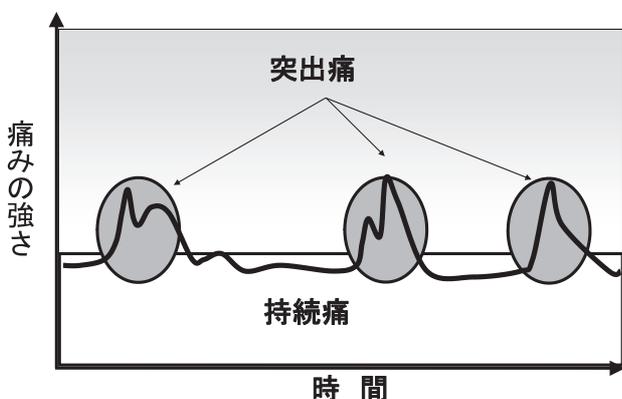


図12 がん性疼痛の一般的なイメージ

## まとめ

がん疾患は国民病と言っても過言ではないがん共存社会を迎えている本邦においては、患者が自覚するさまざまな苦痛に対応する緩和ケアの更なる普及が重要である。そして、がん患者の生活の質を向上させるために最も重要なことが身体的な痛みへの対応であるが、適切な薬物療法によって多くの患者の痛みは緩和可能な時代になっている。最後に、そのことを社会全体に伝えるために、是非伝えたい患者へのメッセージを下記に示す。

- 1) 多くのがん患者さんが強く、持続する痛みを自覚します。
- 2) 痛みは体も心も障害します。
- 3) 痛みは訴えなければ理解してもらえません。
- 4) 我慢できない痛みはたくさんあります。
- 5) 痛み自体が病気です、治療する必要があります。
- 6) 痛みの治療は薬(薬物療法)が大切です。
- 7) 個々の患者に応じた薬を使用することが可能となっています。
- 8) 痛みを治療することでがんの生命予後も改善できます。

## 文献

- 1) がん情報サービス：[http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/annual.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html)

- 2) Booth, A., Moosavi, S. H., Higginson, I. J.: The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. *Nat. Clin. Prac. Oncol.*, 5 : 90-100, 2008
- 3) Leeuw, M., Goossens, M. E., Linton, S. J., *et al.*: The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J. Behav. Med.*, 30 : 77-94, 2007
- 4) がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2014年版) : <https://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2014/pdf/pain2014.pdf>

## *WHO cancer pain relief with the pharmacotherapy for cancer related pain*

*Shigeki Yamaguchi*

*Department of Anesthesiology, Dokkyo Medical University, School of Medicine, Tochigi, Japan*

### SUMMARY

In Japan, one of two people is diagnosed as cancer in a lifetime and cancer has been the leading cause of death for a long period. Then, Japanese government established the Cancer Control Act to improve cancer cure and care in 2007. Its law does not describe about only diagnosis and treatment, but also improving quality of life in cancer patients. And also, it describes that it must be duty to treat all symptoms including physical pain if necessary. The recuperation period has been prolonged due to improvement of diagnosis and treatment of cancer, so that many patients suffer from cancer related pain for a long period. Cancer related pain should seems to be chronic pain. It must be managed to improve prognosis and quality of life in cancer patients. In this article, WHO cancer pain relief with the pharmacotherapy for cancer related pain is described.

Key words : Cancer, Pain, WHO, pharmacotherapy, quality of life

**特集：がんに対するチーム医療最前線**

## ケアをとおして癒し癒されるホスピス緩和ケア ～緩和ケア病棟開設15年の経験から～

住友 美智子, 谷田 典子

医療法人若葉会近藤内科病院看護部

(平成29年4月18日受付) (平成29年5月8日受理)

当院は2002年4月に徳島県で初めてのホスピス緩和ケア病棟「ホスピス徳島」を開設した。「ホスピス徳島」の理念にある、患者の思いを最大限に尊重して命の質を高める医療を目指し、家族が愛する人と少しでも充実して過ごせるように、[1] 症状コントロール [2] 日常性の維持 [3] 人として尊重されること [4] 家族ケアの4つの命題を大切に、患者・家族のケアを行っている。この取り組みは、2013年に実施された第3回遺族によるホスピス・緩和ケアの質の評価に関する研究 (J-HOPE) の調査で全国の緩和ケア病棟、緩和ケアチーム・在宅緩和ケアなどに比べ高い評価を得た。そして、当院の看護師に対するアンケート調査で、この取り組みはスタッフのモチベーションの維持とメンタルケアにつながっていること、患者と医療者が互いに癒し癒されていることが分かった。今後はがんのみならず、全ての疾患に対してホスピス・緩和ケアを提供する必要があると考える。

### はじめに

当院は、2002年4月に徳島県で初めてのホスピス緩和ケア病棟「ホスピス徳島」を開設した。ホスピス徳島の理念は、「生命予後の限られた患者の皆様への心と身体の苦痛を緩和するために、できる治療を精一杯行い、患者の皆様への思いを最大限に尊重し、命の質を高める医療を目指します。また、家族の皆様が愛する人との貴重なひとときを、少しでも充実して過ごせるようお手伝いします」である。この理念に基づき [1] 症状コントロール [2] 日常性の維持 [3] 人として尊重されること [4] 家族ケアの4つの命題を大切に、患者・家族の皆様へのケアを行っているこの取り組みは、2013年に行われた第3回遺族によるホスピス・緩和ケアの質の評価に関する

研究 (J-HOPE) の調査で高い評価を得た。そして私たちが提供しているケアは患者・家族の皆様だけでなく私たちスタッフも癒され、互いに癒し癒される関係性を持っていることが当院のアンケート調査で分かった。本稿は、私たちが提供しているケアについてと、それがスタッフのメンタルケアとなっていること、今後の課題について報告する。

### 病院紹介

当院は徳島市にあり、三階建ての一階は外来や検査室などがあり、二階は一般内科、地域包括ケア病床、三階が緩和ケア病棟となっている。当院の院是(理念)は「私たちは医療技術と心を磨き、患者の皆様が常に最良の医療が受けられるように全力を尽くします、(1) 命の質 (QOL) を高める医療 (2) 患者・家族の皆様が安心してできる医療 (3) 職員が楽しく働ける医療 (4) 社会の進歩に貢献できる医療」である。看護部の理念は「専門的な知識・技術と豊かな人間性をもって、安全で安心感・思いやりのある看護を提供します」である。中央に位置するスタッフステーションは周囲に病室があり、ステーションと廊下を仕切る壁はなく、独りで不安な患者や認知障害の患者などがベッドのまま詰所で過ごすことができるような広い空間になっている。病室は番号ではなくアネモネ、アマリリスなど花の名前で呼ばれ、廊下は幅が広く、車椅子やベッドで散歩をしても圧迫感がなく開放的な造りである。20床の病室は全室個室であり、医療法で定められた8平方メートルの倍近い15平方メートルと広く作られている。病室の床は一部をフローリングとして、酸素などの医療器具を取り付ける配管は扉をつけ

で見えないようにし、少しでも家庭で過ごしていると感じられるように配慮している。

### 「ホスピス徳島」が大切にしている4つの命題

ホスピス徳島の理念に基づき、私たちが大切にしていることは [1] 症状コントロール [2] 日常性の維持 [3] 人として尊重されること [4] 家族ケアの4つである。

#### [1] 症状コントロール

痛みや倦怠感、呼吸困難などのさまざまな苦痛になる症状は、QOLの維持に支障をきたす。そのためこれらの症状を軽減し、緩和することはQOLの維持には不可欠であると考えている。本稿では、特に多くみられる症状である、痛みと倦怠感に対するケアについて述べる。痛みの緩和の目標は、夜間の睡眠が確保できる、日中の安静時に痛みがなく、体動時の痛みが消失することである<sup>1)</sup>。この目標を達成するために、痛みの種類や程度を評価し、薬物療法および非薬物療法を行っている。薬物療法では、消炎鎮痛剤、医療用麻薬、鎮痛補助薬、神経ブロックを行っている。非薬物療法は、理学療法、作業療法、鍼灸、マッサージ、アロママッサージ、温罨法、タッチングや傾聴などを行っている。次に倦怠感に対しては、薬剤の使用の他に、休息を優先して、清潔ケアや処置などは患者が安楽な状態になるまで待つて行うようにしている。私たちが心がけていることは、患者が症状について、どのように感じているのか、苦痛に思っているのかをしっかりと聴くことである。その情報を他職種と共有して個々の患者に合わせた日常生活の援助やセルフケアの支援を患者と家族と共に考えている。

#### [2] 日常性の維持

日常性を維持することとは、基本的な欲求が満たされ社会とのつながりを持てるようにすることである。

##### ① 基本的な欲求が満たされる

基本的な欲求とは、食事が摂取でき、睡眠が確保され、清潔が保持され、さらに排泄がトイレでできることである。これらのことが自立して行えるように援助している。食事については少しでも食べられるように、おいしく楽しい食事を提供している。緩和ケア病棟での食事は「彩り食」と名付け、色々な料理を一品一品、少量ずつ盛り付けることで、食事に彩を与えている。また、症状や食欲、嗜好に合わせて食事を調節して提供している。当院の栄養科は日本医療機能評価機構

でトリプルAの評価を受けている。次に睡眠を確保するためには薬剤の調整だけでなく、環境整備に心がけ、体位を整えたり、眠る前の足湯、温罨法、芳香浴などを行っている。清潔の保持には、臥床したまま入浴ができる介護浴槽を設置して看護師とケアスタッフの2人で入浴介助を行っている。重篤な患者でも入浴ができ、患者・家族の希望があれば亡くなる前日まで入浴されることもある。排泄については自分でトイレで排泄できるように、ベッドサイドにウォシュレットトイレを設置している。独りでトイレに行くことが困難な場合でも、患者の希望があれば、看護師が複数で介助してトイレで排泄できるように援助している。

##### ② 社会とのつながりを持てるようにする

季節の行事やミニコンサート(図1)、週2回のボランティアによるティーサービス、趣味の維持や外出外泊の援助などで、なるべく他者と関わられるような機会を提供している。

#### [3] 人として尊重される

患者の価値観、今までの生き方、希望、他者との関係性を尊重することが大切である。このような医療者の態度により患者は末期においても自分らしく生きていこうと思うことができ、それを支え、援助していきたいと考えている。

#### [4] 家族ケア

患者と同じく家族にも援助することにより、家族が充実した日々を過ごすことができるのではないかと考えている。

### ホスピス徳島における季節の行事

1月:お正月, 餅つき	7月:七夕祭りお茶会
2月:節分お茶会	8月:阿波踊り「ほんま連」
3月:ひな祭りお茶会	9月:お月見お茶会
4月:お花見, お茶会	10月:ホスピス・緩和ケア週間
5月:端午の節句 鯉のぼり	11月:ミニコンサート
6月:ミニコンサート	12月:クリスマス会 キャンドルサービス



図1 近藤内科病院ホスピス徳島で行われている季節の行事

### 第三者の評価

私たちが取り組んできたケアが果たして十分であったのかどうかを検証するために、2013年に行われた第3回遺族によるホスピス・緩和ケアの質の評価に関する研究（J-HOPE）の調査を受けた。J-HOPE研究は、日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団の事業として行われており、その目的は、わが国におけるがん患者へのホスピス緩和ケアの質を遺族による評価を用いて経時的に調査し、ケアの質の保証及び向上に貢献することである。

#### 1. 調査の対象と方法

2013年10月31日以前に死亡した患者を、当院、全国の緩和ケア病棟（以下 PCU: palliative care unit）、緩和ケアチーム・在宅緩和ケア他（以下全体）で、後ろ向きに無作為で100名抽出。

#### 2. 結果

- ① 患者背景や遺族背景は年齢、性別ともにホスピス徳島は全国調査と比較して差はなかった。
- ② 調査の評価項目を先に述べたホスピス徳島の4つの命題で分類し、全国と比較した。

結果、症状コントロール、日常性の維持、人として尊重されるの3つの命題は、全国より高い評価であった。しかし家族ケアの遺族の悲嘆に関する評価では全国より低い評価であり、今後の課題である（表1）。

### スタッフのメンタルケア

ホスピス徳島開設から1800名を超える看取りの中で直接患者・家族と関わっている看護師の心のケアはどうなっているのか、他の施設の責任者から質問されることによくある。患者・家族のケアを行っている看護師がそのケアを行うことにより、自分自身が癒されているのではないかという観点から、どのようなケアが看護師の癒しになっているかを調査した。

#### 1. 調査報告

##### ① 方法

当院、緩和ケア病棟で勤務経験のある看護師22名にアンケート調査を行った。

表1 J-HOPEの調査項目をホスピス徳島が大切にしている4つの命題で分類した結果

ホスピス徳島4つの命題	J-HOPE 調査項目	近藤内科病院	PCU	全体
症状コントロール	痛みが少なく過ごせた	85%	79%	77%
	からだの苦痛がなく過ごせた	80%	75%	73%
日常性の維持	自然に近いかたちで過ごせた	72%	66%	66%
	人に迷惑をかけてつらいと感じていた	52%	53%	54%
	家族や友人と十分に時間を過ごせた	70%	66%	67%
	望んだ場所で過ごせた	67%	57%	60%
	病室は使い勝手がよく、快適であった	100%	94%	93%
人として尊重されること	人生をまっとうしたと感じていた	59%	54%	54%
	大切な人に伝えたいことを伝えられた	61%	52%	52%
	生きていることに価値を感じられた	70%	52%	53%
	ひととして大切にされていた	89%	93%	92%
家族ケア（遺族の悲嘆に関する評価）	患者の死の受け入れ	96%	89%	90%
	悲嘆による生活の支障	94%	78%	79%

PCU (palliative care unit)：全国緩和ケア病棟 全体：全国緩和チーム・在宅緩和他  
 症状コントロール、日常性の維持、人として尊重されることの数字 (%) は「非常にそう思う」「そう思う」「ややそう思う」の合計  
 家族ケア（遺族の悲嘆に関する評価）の数字 (%) は「多少大変である」「かなり大変である」「多少ある」「かなりある」の合計

## ② アンケート内容

提供しているケアと催し10項目がどの程度スタッフのメンタルケアにつながっていると思うかを大変そう思う4点, そう思う3点, あまり思わない2点, まったく思わない1点とした。また各ケアのどのような場面がメンタルケアにつながっているかを自由記載とした。以下に提供しているケアや催しについて紹介する。

## 1) 季節の行事

行事担当看護師が企画・運営(ランチョンマットの作成, 出し物など)

## 2) 3ヵ月の手紙

患者が死亡退院されてから3ヵ月が経過した頃にプライマリーナースが手紙を書いて送っている。家族などから入院中のできごとや患者が亡くなられてからの思い, スタッフへの感謝の言葉などが書かれたお手紙をいただくこともある。

## 3) エンゼルケア

亡くなられた後, 患者に対して清拭・洗髪・化粧・更衣を行うことである。家族に声をかけ, できるだけ一緒に参加してもらっている。患者の顔は穏やかな表情でピースフルフェイスである。家族と共にエンゼルケアを行いながら, 入院前や入院中の思い出, ここに来てよかった, 苦しまずに逝けたなどの話を聞くことができる。

## 4) 誕生会

誕生会担当の看護師がバースデーカードを作成。スタッフがメッセージを書き, プライマリーナースが家族と相談し日時を決め, お花の準備を行う。オルゴールに合わせてハッピーバースデーの歌とお花をプレゼントしてお祝いしている。患者と家族, スタッフで記念撮影をし, プライマリーナースが作成した写真フレームに写真を入れて渡している。

## 5) 家族会

毎年2年前の11月から1年前の10月の間に亡くなられた患者の家族に家族会の招待状を郵送している。当日は自己紹介, 入院中の思い出, 家族を亡くされてからの様子などを語っていただき, スタッフと談話し, 記念写真を撮っている。

## 6) ホスピス・緩和ケア週間

緩和ケアの普及と啓発のために世界ホスピス緩和週間に合わせて前夜祭と緩和ケアに関するパネル展を行っている。病院のホスピスガーデンでの前夜祭ではコーラス, 浄瑠璃, アンサンブル若葉の合唱, 模擬店などを行っている。

## 7) デスカンファレンス

週1回, 看護師だけでなく, 医師や他職種が参加。亡くなられた患者やその家族に対するケアや関りについて意見を交換しあい, 問題点や改善点を明らかにしている。

## 8) 散歩

車いすやベッドで病棟内やホスピスガーデンに散歩に行っている。

## 9) 特浴介助

先に述べたように, 看護師とケアスタッフで行い, 患者・家族の希望があればできるだけ入浴できるように支援している。

## 10) ケア時の会話

清潔・排泄・食事介助だけでなく, 散歩やマッサージ, バイタル測定, 処置などをさまざまな場面での患者・家族との会話。

## ③ 結果

個人差はあったがほとんどのケアにおいてメンタルケアにつながっているという結果になった。特にスタッフのメンタルケアになっているのは, 3ヵ月の手紙・誕生会・家族会・散歩・特浴・ケア時の会話であった。患者・家族の笑顔, 病室では見られない表情や会話, 感謝の言葉, 実施したケアにより患者が安楽になったのを見たときなどにスタッフが癒されることが分かった(図2)。

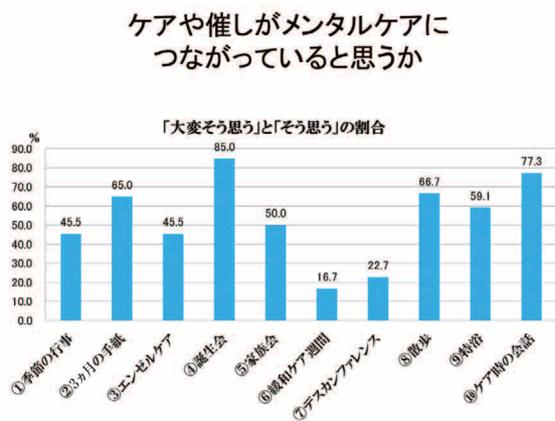


図2 当院の緩和ケア病棟に勤務経験のある看護師に対してのアンケート調査の結果

④ 考察

特にスタッフのメンタルケアになっていた上記の5項目は、患者・家族の反応がすぐに表れるのでスタッフのメンタルに影響を与えやすいと考えられる。また日々のケアや催しなどとおして、患者・家族と関わりながら良好な関係を築き、実施したケアに対して患者・家族のよい反応が見られることが、スタッフの癒しだけでなくやりがいやモチベーションの維持につながっているのではないか。また、患者の人生観や生き方を知ること

ができ、スタッフ自身の人生観や死生観などを考えるきっかけになっているのではないかと考える。私たち看護師が行っているケアは患者・家族のメンタルケアになっているだけでなく、看護師のメンタルケアにもなっており、さまざまなケアの場面で患者や家族とはお互いに人として癒し癒される関係にあるという興味深い結果となった。

ホスピス徳島からのメッセージ

15年間経験したホスピス緩和ケアから、人間が互いに癒し癒される関係性を持ったすばらしい生物であるということを知ることができた。超高齢化社会を迎える医療・介護の現場では、この癒し癒される関係性が持てる環境整備が必要であると考えます。今後は、がんのみならず生命を脅かす全ての疾患に対してホスピス・緩和ケアを提供する必要がある。このホスピス・緩和ケアが浸透すれば徳島の地域社会は豊かなものとなると思います。

文 献

- 1) 厚生労働省委託，がん医療に携わる看護研修事業，公益社団法人日本看護協会，がん医療に携わる看護研修事業特別委員会：看護師に対する緩和ケア教育テキスト [改訂版]，56～65

## *Hospice Palliative Care Unit “Hospice Tokushima”*

*Michiko Sumitomo and Noriko Tanida*

*Kondo hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

We established the hospice palliative care unit “Hospice Tokushima” in April, 2002. It was the first ward in Tokushima prefecture.

In order to ease the mental and physical pain of each patient who has a limited life, we have three philosophies.

First, we try to provide every possible treatment.

Next, we try to improve the quality of life of the patient by respecting the wish of each one as much as possible.

Last, we try to help each patient and his or her family to have precious time together.

Under these philosophies, we have been alleviating the symptoms of the disease, letting the patient maintain the usual life, respecting individuality of each patient, and taking care of the patient’s family too.

As a result, we received a high evaluation in the third J-HOPE study (the Japan Hospice and Palliative care Evaluation study) in 2013.

We investigated mental health of nurses. This investigation revealed that not only each patient but also nurses who took care were healed by palliative care.

We suggest that it is important to provide palliative care to all of the patients suffered from various disease as well as cancer.

Key words : palliative care, J-HOPE, mental healing

特集：がんに対するチーム医療最前線

## 食道癌に対する手術治療について

吉田 卓弘

徳島大学病院食道・乳腺甲状腺外科講師

(平成29年3月13日受付) (平成29年3月21日受理)

### はじめに

食道癌に対する外科治療は、侵襲が高度であり、がんの中でも合併症を起こしやすい手術治療の1つである。食道を切除すること自体が大きな侵襲であり、手術における工夫のみならず、きめの細かい周術期管理が必要不可欠となっている。このような特徴から、全ての医療現場でチーム医療が行われている中、食道癌の手術治療は、チーム医療の現状を報告する上で最適な医療の1つと考えられる。当院において実践されている「チーム医療」について、急性期、回復期、維持期、在宅期の4つのステージ<sup>1)</sup>に分けて報告する。

### 食道癌の罹患率

食道癌の全国的な罹患率は、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌に比べると食道癌は少なく、徳島県の2016年12月の人口(徳島県人口 749,440人, 男性:357,077人。女性:392,363人)から算出すると、徳島県で1年間に発症する食道癌の患者さんは、男性107人、女性20人である。国立がん研究センターがん対策情報センター2015年の集計結果では、罹患率は比較的低率なものの、罹患率の年次推移は男性増加傾向、25年間で3倍、女性では漸増となっている(図1)。

### 食道癌について考える

まず、第1に予防することが最優先と考えられ、禁煙、アルコール摂取を控えることが勧められる。しかしながらそれだけでは食道癌を予防することはできない。検診や食道にしみるような違和感やつかえ感があれば内視鏡検査を受けることが早期発見に繋がる。治療は大きく、

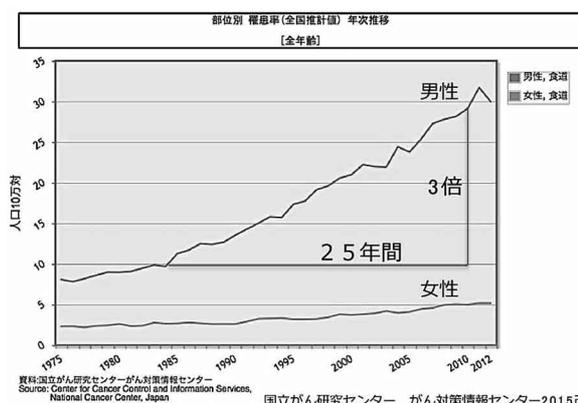


図1 食道癌罹患率年次推移 (全国推計値)

手術、薬物治療、放射線治療、内視鏡的治療に分けられる。食道癌を内視鏡的に治療切除することができれば、食道温存することができるためその意義は大きい。

### 外科的治療の歴史

1877年に最初の食道癌手術が報告されており、1913年には Torek により胸部食道癌の切除並びに食道と胃をチューブで繋ぐ治療が報告され、術後長期生存が得られたと報告されている。しかしながら、1942年における世界における食道癌の外科治療の死亡率は極めて高いものであった。その後、手術術式の工夫、栄養管理、全身麻酔の進歩などが加わり、1950年には食道癌の手術関連死亡率は7.7%にまで低下(中山恒明, 千葉大学), 2011年には、全国登録のデータとして National Clinical Database が構築された。これによると、現在の日本国内における全国集計では、食道癌術後30日以内の死亡率は1.2%、在院死亡率は3.4%にまで低下してきている<sup>2)</sup>(図2)。

現在当院では、内視鏡による鮮明な手術映像と拡大視

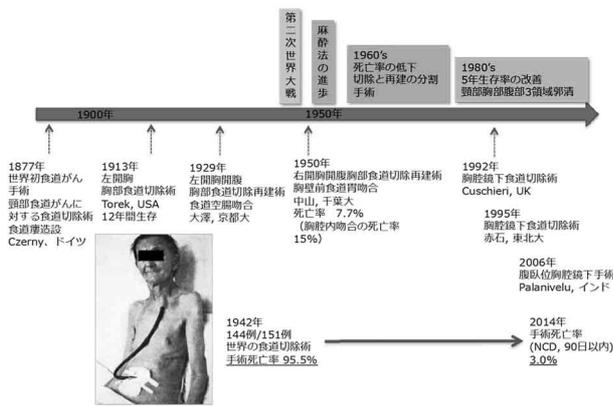


図2 食道癌に対する外科治療の歴史

効果を活用し、広背筋、胃、反回神経などの重要な組織を愛護的に操作できるように工夫している (図3)。

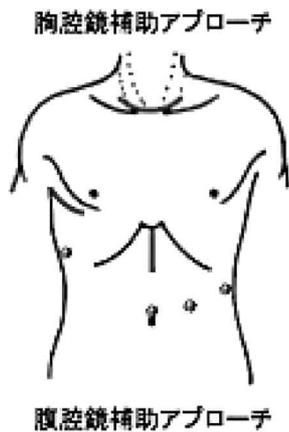


図3 当院における胸腔鏡補助下・用手補助腹腔鏡下食道切除再建術 (標準的な皮膚切開, ポート位置)

食道癌の全生存率とチーム医療の介入

食道癌術後全生存期間に関する2009年の全国統計によると、リンパ節転移のない表在癌でも5年生存率は76.8%と決して良好とは言えない。Ⅱ期、Ⅲ期食道癌では62.7%と41.2%という結果であり、これを改善させる重要な手段の1つが、肺炎などの術後合併症を予防し、術後早期の全身状態の回復を図ることである。現在、Enhanced recovery after surgery : ERAS(イーラス, “術

後回復力の強化”) という用語はすでに外来語としてそのまま定着した感がある。ERASプロトコルの基本コンセプトとは、手術後の回復促進に役立つ各種のケアをエビデンスに基づき統合的に導入することによって、安全性と回復促進効果を強化した“集学的リハビリテーションプログラム (multimodal rehabilitation program)”を確立し、食道癌に対する外科治療のような侵襲の大きい手術 (major surgery) 後においても迅速な回復を達成することである。その目的は、個々の患者さんにおいては、①手術侵襲 (反応) の軽減, ②手術合併症の予防 (= 安全性の向上), ③術後の回復促進, の三要素を達成し、その結果として在院日数の最小化と早期の社会復帰を実現することである。一方、社会レベルでは、患者さんの安全を損なうことなく医療費の削減を達成することにある。これらは、急性期から回復期におけるチーム医療の目的でもある。

切除可能食道癌に対する最適の治療は何か

切除可能食道癌 (臨床病期Ⅱ期, Ⅲ期) の場合

手術治療が、根治的放射線療法 (JCOG9906) よりも生存率が良好であったが、患者側の手術希望の有無なども考慮される必要がある。また、がん化学療法のタイミングについては、術前が術後よりも予後が良好であった (JCOG9907)。その際に用いる薬剤の組み合わせ (レジメ) については、これまでの標準治療である5-フルオロウラシル+シスプラチン併用療法かそれともドセタキセル+5-フルオロウラシル+シスプラチン併用療法が予後を改善することができるのか前向きな無作為比較試験により明らかにされる予定である (JCOG1109)。一方、41.4Gyを併用した術前化学放射線治療の効果 (JCOG1109) や、50.4Gy (JCOG0909) を用いた化学放射線療法の有用性が検証されている。

食道癌治療の課題

手術関連死亡率の低下した現在、生存期間の延長が課題となり、さらに術後の生活の質の維持も視野に入れた治療が今後の課題である (図4)。

チーム医療とは、共通の目的と情報を共有し、多種多様なスタッフにより、各々の高い専門性を前提とし、業務を分担するとともに互いに連携・補完しあい、患者さ



図4 食道癌治療の課題

んの状況に的確に対応した医療を提供することである。

食道癌に対する外科治療において、チームで共有するべき目的は、1) 安心して手術が受けられる、2) 周術期合併症の減少と発症時のすばやい対処、3) 長期的な誤嚥性肺炎の予防の3つにまとめられる。

チーム医療の構成員は全国ほぼ同様と思われるが、当院における食道癌に対する手術治療の多職種連携を示す(図5)。チーム医療を行うことにより、個々の患者さんにおいて、問題点があれば、その時点で関係部署と話し合い、情報共有、改善策を挙げることがスムーズに行えるようになっている。

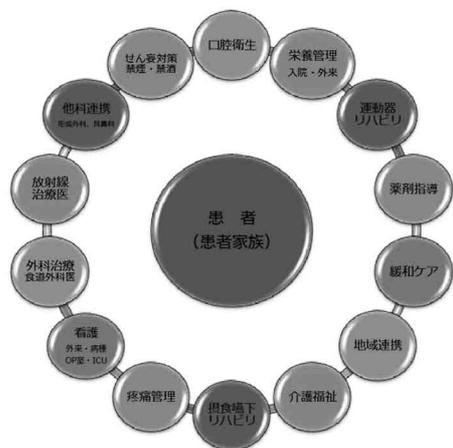


図5 食道癌に対する手術治療を支えるチーム連携

急性期

入院前

食道切除術のクリニカルパス(標準診療計画)を用いた1) 禁煙, 禁酒, 2) 口腔機能管理開始(歯科医師, 歯科衛生士による専門的な口腔ケア), 3) 嚥下機能評価(術前)

手術治療

「治療の記録ノート」による病状の説明と、かかりつけ医の決定など治療に必要な事項を共有する(図6)。

- 1) 栄養サポートチームの介入,
- 2) 運動器・嚥下リハビリテーション,
- 3) 術前化学療法→食道切除術,
- 4) 周術期疼痛コントロール,
- 5) 術後合併症の有無を観察,
- 6) 嚥下機能評価(術後)

<p><b>治療の記録ノート</b></p>	<b>連携医療機関</b>
	がん診療連携拠点病院
	病院名 徳島大学病院
	食道・乳腺甲状腺外科 担当医 吉田 卓弘
	電話番号 088-631-3111 (代表・直通)
	かかりつけ医
	病院名 ○○クリニック
	担当医 徳島 太郎 先生
	電話番号 - - (代表・直通)
	かかりつけ薬局
△△薬局	
電話番号 - -	

図6 連携手帳「治療の記録ノート」

手術前ががん化学療法<sup>3)</sup>を優先的に行う場合もあるが、その場合には、病棟薬剤師による服薬指導ならびに副作用対策の説明がパンフレットを用いて行われる。同時に、この手術前の化学療法入院期間は、手術までの準備期間としても重要と捉えている。口腔粘膜炎は高頻度に認められ、化学療法開始時にも、口腔内清潔保持、口腔内保持、疼痛コントロールを目的に口腔機能管理が行われているが、術前化学療法における口腔ケアは、周術期の肺炎を予防する効果もあることを経験している。

回復期

- 1) 摂食・嚥下機能評価・訓練(時には1日1回の食事

から開始), 2) 逆流・誤嚥性肺炎の予防, 3) ダンピング症状の予防, 4) 運動器リハビリテーション, 5) 日常生活自立度の回復, 6) かかりつけ医との連携, 7) かかりつけ医のない患者さんには, かかりつけ医との連携体制づくり, 8) 介護・福祉サービスの提案や相談

術後透視により食道・胃管の通過の状態を評価, 嚥下機能を評価するが, 嚥下機能が保たれていても手術により容易に胃内の食物残渣や消化液が食道まで逆流することからペットボトルなどを用いて, 食後すぐに横にならないなど逆流・誤嚥性肺炎の予防に必要な説明を行っている(図7)。

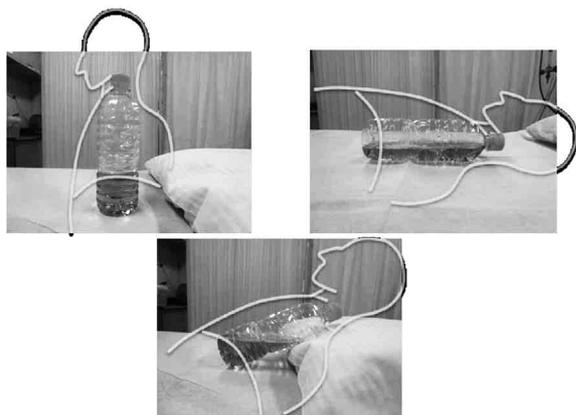


図7 逆流・誤嚥性肺炎の予防

#### 維持期

1) 日常生活自立度の回復, 2) 摂食・嚥下訓練継続, 3) 連携手帳「治療の記録ノート」によるかかりつけ医との連携(食道癌術後連携パス), 4) 必要があれば, 入院療養可能な施設と連携, 5) 介護・福祉サービスの利用, 6) 癌診療拠点病院への定期受診, 7) 気になる症状を「治療の記録ノート」にメモしておく

#### 在宅期

1) 一病息災: 気になる症状を「治療の記録ノート」にメモする, 2) 誤嚥性肺炎の予防: 栄養管理, 逆流の防止, 口腔機能管理, 3) 食道癌に合併することの多い癌があるため定期受診継続(異時性重複癌12.2%, 同時性重複癌8%) 頻度別順位: 胃癌, 頭頸部癌(咽頭癌),

大腸癌, 肺癌の順に多い<sup>4)</sup>。

#### 誤嚥性肺炎を起こさせない

##### 術前からの対策

1) 口腔機能管理, 2) 栄養サポートチームによる栄養評価・管理, 3) 運動器リハ(術前から介入), 4) 嚥下リハ(75歳以上の方は術前から介入)

##### 術後からの対策

1) 摂取・嚥下訓練, 2) 食事や消化液の逆流防止, 3) 栄養状態の維持・改善

食道切除再建術を受けた患者さんの術後早期の体重減少は15%程度と高度であり, 日常生活自立度の低下をきたす恐れがある。1年以降は横ばいとなることから周術期の栄養管理の重要性が伺える。当院における術後長期の体重変化を抜粋して示す(図8)。

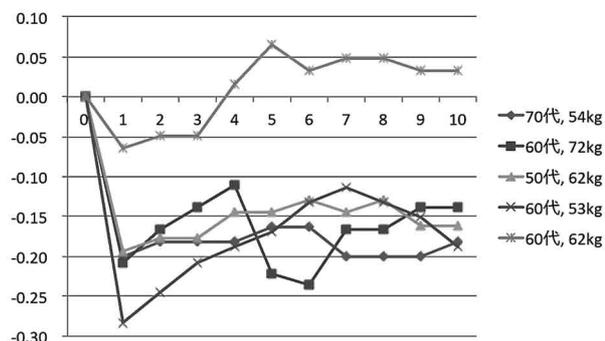


図8 食道切除再建術後の長期的な体重変化の推移 (n=5)  
縦軸: 手術時の体重(kg)からの増減(%)  
横軸: 術後経過(年)

#### 将来展望

当院で取り組んでいる低侵襲手術について2つ紹介する。1) 食道癌のセンチネル・リンパ節の同定。CT検査を用いて腫瘍近傍に注入した水溶性造影剤からリンパ路を描出し, 腫瘍から最初にリンパ節転移をきたすリンパ節として, 2mm未満の微小転移の有無についても精査を行っている<sup>5-7)</sup>。2) 縦隔鏡下経裂孔的食道切除術<sup>8)</sup>。今後, 縦隔内を明瞭な視野下に手術するためのクリアダイセクター等の手術器具の使用や縦隔内に8-10

mmHgの気縦隔圧をかけることにより非胸腔アプローチによる食道切除術が患者さんにとって低侵襲手術として普及することが予想される。

また、現在進行中の食道癌の外科治療に関連した臨床試験（多施設共同研究：31外科系施設，12内科系施設，43施設が参加）の結果も考慮される必要がある（図9）。

JCOG0502	手術治療 vs 化学放射線療法 内視鏡的根治切除困難な臨床病期期の食道癌に対して化学放射線療法（CDDP/5-FU+60Gy）が新しい標準治療となりうるか？
JCOG0909	切除可能進行食道癌に対する化学放射線療法（CDDP+5-FU+50.4Gy）±手術切除の安全性の検証
JCOG1109	有効な術前治療は？ 従来のCDDP/5-FU療法 vs CDDP/5-FU+ドセタキセル3剤併用療法 vs 化学放射線療法CDDP/5-FU療法+41.4Gy
JCOG1409	従来の開胸手術 vs 胸腔鏡下食道切除術 従来の開胸手術に対して胸腔鏡下食道切除術が劣っていないか？

図9 食道癌外科治療に関連した現在進行中の臨床試験一覧

さらには、これまで食道癌の術後補助療法としては確率した治療法がないという現状から、術前化学療法施行後にリンパ節転移陽性の食道扁平上皮癌に対しては、ペプチドワクチンによる治験「食道癌患者を対象とした術後補助療法としてのS-588410第3相多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験」が行われており、当院もその実施医療機関として参加している。

おわりに

当院における食道癌治療におけるチーム医療の現状を概説した。チーム医療の介入前後による有効性は重篤な術後合併症を予防し、結果として在院日数の短縮に繋がってきている。今後は、チーム医療による個別化治療を進展させ、術後の生活の質の維持を目指していくという目標を共有していく必要があると考えている。

文 献

- 1) チーム医療推進のための基本的な考え方と実践的事例集厚生労働省チーム医療推進方策検討ワーキング・グループ（チーム医療推進会議）平成23年6月  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001ehf7-att/2r9852000001ehgo.pdf>
- 2) Takeuchi, H., Miyata, H., Gotoh, M., Kitagawa, Y., *et al.*: A risk model for esophagectomy using data of 5354 patients included in a Japanese nationwide web-based database. *Ann. Surg.*, 260(2) : 259-66, 2014
- 3) Preoperative chemotherapy with weekly docetaxel plus low-dose cisplatin and 5-fluorouracil for stage II/III squamous cell carcinoma of the esophagus. Yoshida, T., Seike, J., Miyoshi, T., Yamai, H., *et al.*: *Esophagus*, 7(2) : 95-100, 2010
- 4) 日本食道学会全国登録調査結果2007年
- 5) Suga, K., Shimizu, K., Kawakami, Y., Tangoku, A., *et al.*: Lymphatic drainage from esophagogastric tract: feasibility of endoscopic CT lymphography for direct visualization of pathways. *Radiology.*, 237(3) : 952-60, 2005
- 6) Hayashi, H., Tangoku, A., Suga, K., Shimizu, K., *et al.*: CT lymphography-navigated sentinel lymph node biopsy in patients with superficial esophageal cancer. *Surgery*, 139(2) : 224-35, 2006
- 7) Yuasa, Y., Seike, J., Yoshida, T., Takeuchi, H., *et al.*: Sentinel lymph node biopsy using intraoperative indocyanine green fluorescence imaging navigated with preoperative CT lymphography for superficial esophageal cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 19(2) : 486-93, 2012
- 8) Tangoku, A., Yoshino, S., Abe, T., Hayashi, H., *et al.*: Mediastinoscope-assisted transhiatal esophagectomy for esophageal cancer. *Surg. Endosc.*, 18(3) : 383-9, 2004

## *Interdisciplinary approach for surgical treatments in esophageal cancer patients*

*Takahiro Yoshida*

*Department of Thoracic, Endocrine Surgery and Oncology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

### **SUMMARY**

Esophagectomy is one of the most invasive surgical approaches for malignancies. Therefore, it is essential to support patients after esophagectomy by means of not only minimized invasive surgery but also interdisciplinary approach for medicine, such as nursing care, nutrition support teams, oral management, multimodal rehabilitations, and collaboration with primary doctors. Hereby, interdisciplinary approach for medicine in our institute is presented in order to share the importance of maintenance of quality of life and long-term prevention of aspiration pneumonia in the patients underwent esophagectomy within medical support teams.

Key words : esophageal cancer, surgery, interdisciplinary approach for medicine

**特集：がんに対するチーム医療最前線****がん患者さんの栄養管理を支える栄養サポートチーム**

鈴木(谷)佳子<sup>1,2)</sup>, 安井苑子<sup>1,2)</sup>, 西麻希<sup>2)</sup>, 山田静恵<sup>2)</sup>, 松村晃子<sup>2)</sup>,  
齋藤裕<sup>1,3)</sup>, 濱田康弘<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患治療栄養学分野

<sup>2)</sup>同 栄養部

<sup>3)</sup>同 消化器・移植外科

(平成29年3月14日受付) (平成29年4月5日受理)

**はじめに**

栄養管理はすべての治療の基盤である。栄養サポートチーム (NST: Nutrition Support Team) は、低栄養や食欲不振の患者に栄養管理を実施することで、全身状態の改善、合併症の予防、患者 Quality of Life (QOL) の向上を目指している。徳島大学病院では、2002年より NST 活動を開始している。NST 対象患者の約70%はがん患者である。がんの栄養管理は、治療の安全な遂行のため、栄養状態の改善や、治療中の食欲不振や副作用への対応、周術期の栄養管理、緩和医療における QOL 向上など、支持療法としての役割が非常に大きい。患者個々により、治療の効果や薬剤の影響、味覚や食欲の変化、Activities of Daily Living (ADL) は異なるため、NST には多面的な対応が求められている。今回、当院の NST 活動内容とともに、がん患者における栄養管理について報告する。

**徳島大学病院における NST 活動**

徳島大学病院では、「栄養管理はすべての治療の基盤」の考えのもと、2002年より NST 活動を開始し、診療報酬で NST 加算が創設された翌年の2011年より NST 加算算定を行っている。現在の NST メンバーは、医師、歯科医師、看護師、管理栄養士、薬剤師、歯科衛生士、理学療法士からなる。NST 依頼者は、主治医や病棟看護師が主であるが、管理栄養士が入院時の栄養状態から、主治医に栄養管理を提案するケースも少なくない。活動内容は、月曜日、火曜日に NST メンバーによる患者カンファレンス、及び回診を行う。また西8病棟において

は、水曜日に病棟にて主治医、病棟看護師、病棟薬剤師も含めたカンファレンス、回診を行っている。チームのなかで、医師は栄養管理の方針の決定、歯科医師・歯科衛生士は口腔ケアに関する提案、薬剤師は内服についての助言や疼痛管理、管理栄養士は適切な食事内容と栄養補給方法の提案、看護師は患者情報の収集などを行っている。

2015年度の NST 対象件数は、延べ約3100件、うち加算件数は約2400件であった (図1)。現在、NST で関わる入院患者数は、平均50~60名/月 (延べ250~260名/月) である。このように、NST 対象者は年々増加しており、医療従事者の栄養管理への関心の高さが窺える。

**がん患者に対する NST 活動**

徳島大学病院は、県の中心的ながん診療機能を担うがん診療連携拠点病院である。そのため NST 対象者にはがん患者が多い。2016年4月1日~9月30日の期間に紹介された対象患者のうち、がん患者は約70%を占めている (図2)。依頼内容を表1に示す。がん患者の栄養管理依頼目的の多くは、がん3大療法である「手術療法」「化学(薬物)療法」「放射線療法」における栄養管理が多く、NST では「食欲がわからない」、「食べられない」、「体重がどんどん減っていく」といった食事や栄養に関する問題に対応している。

以下、2016年4月1日~9月30日の期間に NST 介入を行ったがん患者183名について調査した結果を示す(表2)。

がん患者では、紹介時よりすでに栄養障害をもつ患者が多い。また、介入時は栄養状態が良好であっても、が

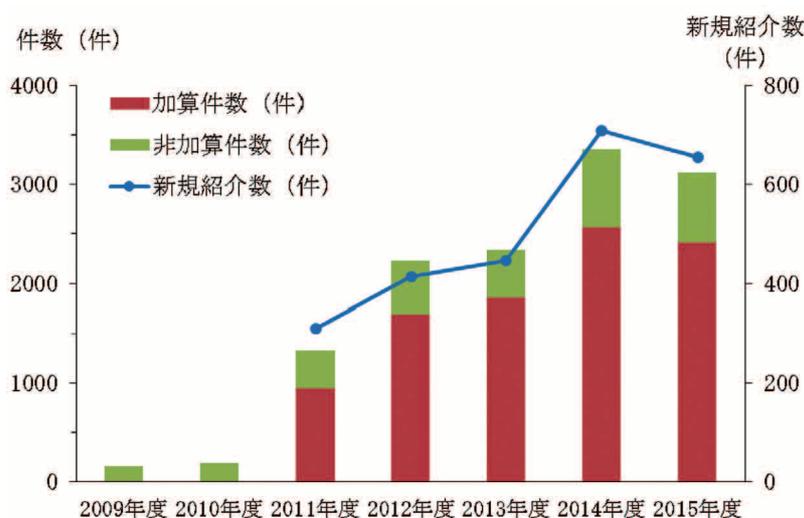


図1 年度別 NST 件数

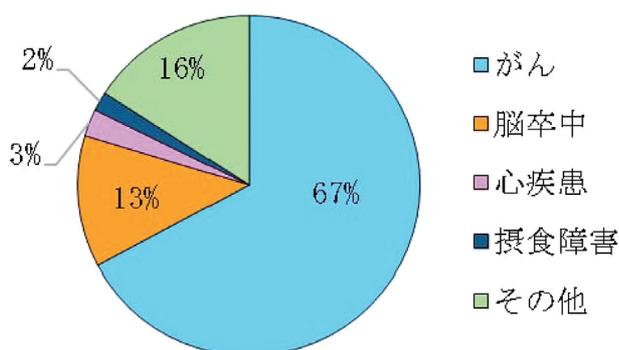


図2 NST 対象患者の疾患名

ん治療が始まると手術の影響や薬の副作用により、栄養状態が低下するリスクが高く、早期からの栄養管理が推奨されている。当院でも NST 紹介までの日数は7(5-13)日 [中央値 (四分位範囲)] と入院早期からの介入を行っている。

介入時の栄養評価方法は、SGA (Subjective Global Assessment: 主観的包括的栄養評価) を採用している。SGA は体重変化や食事摂取状況、消化器症状、身体機能、疾患における代謝の所見などから構成されており、多様な患者集団においての評価が確立している栄養評価方法である<sup>1,2)</sup>。介入時のSGAの結果は、Aの栄養状態良好が39.3%、Bの軽度～中等度の栄養障害が47.5%、

Cの高度栄養障害が13.1%であった。

介入期間は、がん患者が低栄養に陥るリスクが高いことを考慮し、退院までの継続した栄養管理を目標としている。今回調査を行った期間中に入院かつ退院した患者のNST介入期間は21(10-38)日 [中央値 (四分位範囲)] で、ほぼ全患者で退院時までの介入が行われていた。

対象期間中のがん患者の転帰は、退院69.3%、転院27.9%、主治医の意向などによる入院中の終了が2.7%であった。また退院時に必要量の80%以上が摂取できていた患者は53.7%で、60%以上80%未満は17.7%、必要量の60%に満たない患者は28.6%であった。60%に満たない患者の治療内容は、手術療法42.9%、化学療法・放射線療法44.3%、緩和ケアなど12%で、転帰としては退院74.4%、転院23.3%、その他2.3%であった。

入院期間中、経口摂取が不十分な場合は、経腸栄養や静脈栄養を併用して必要量を確保するが、全身状態が安定すると、退院後の生活を考慮し、経腸栄養や静脈栄養を終了することが多い。食事対応や濃厚流動食、高エネルギー食品の摂取などで経口摂取の増量を図るが、経口摂取が進まないことも多く、これが退院時に必要量を満たせない原因のひとつであると考えられる。当院は急性期病院であるため、入院期間が短く、経口から必要量が確保できないまま退院することも多い。そのため、経口摂取が不十分な原因の探索とともに、退院後の外来における継続的な栄養管理システムや方法、多施設との地域連携が今後の課題と考えられる。

表1 NST 依頼内容 (複数選択可)

NST 依頼内容	件数 (件) (複数選択可)
栄養評価	125
栄養補給法	50
経腸栄養管理	7
化学療法・放射線療法時の栄養管理	76
手術期の栄養管理	66
食事摂取量の改善	43
その他	44

### がん患者の栄養管理

がん患者の代謝異常はよく知られている。がん患者の安静時エネルギー消費量については、健常者に比べ10%以上上昇するという報告がある一方、一部の患者では10%の減少を示す<sup>3)</sup>という報告もある。さらに、エネルギー消費量はがんの種類に関連していること<sup>4,5)</sup>、予測される消費量は60~150%までの個人差があること<sup>6)</sup>などが報告されている。このように、がん患者の代謝状態は患者個々によりばらつきが大きい。

徳島大学病院 NST では、がん患者の栄養必要量の設定は表3を基準とし、病態およびストレスの程度に応じて増減している<sup>7,8)</sup>。またこの設定量は、介入期間のモニタリングを行うなかで、治療内容の変更や血液検査データ、患者の状態などにより必要に応じて再設定を行っている。設定した目標栄養量の確保は、がん患者に対する栄養管理の第一目標である。栄養補給方法には、食事や濃厚流動食の経口摂取、経鼻チューブや胃瘻などを使用する経腸栄養、中心静脈栄養や末梢輸液といった

静脈栄養がある。なかでも、経口摂取はもっとも生理的で、且つ「食事ができる」ことは、必要量を満たすだけでなく、精神面でも患者 QOL に大きく関係する。そのため、NST では可能な限り経口摂取を推奨している。しかし、がん患者では、治療経過や副作用に伴う食欲不振や食欲低下が多くみられ、食事で必要量を満たすことが困難な場合が多い。そこで、徳島大学病院では、さまざまな食事の工夫を行っている。食種としては、『選択メニュー』や『術後分割食』、嚥下障害に考慮した『嚥下食』のほか、味覚異常や食欲不振を起こしやすい化学・放射線療法を受ける患者向けの『眉山食』、治療の副作用により少量しか欲しくない、食べられないといった訴えをもつ患者向けの『すだち食』がある (図3)。これらの食事と濃厚流動食の提供や、場合によっては経腸栄養、静脈栄養などを組み合わせて必要量が確保できるよう栄養管理を行っている。このような患者への食事介入や栄養相談は、栄養状態の悪化を抑制し、QOL を改善させることが報告されている<sup>9-11)</sup>。

### がん悪液質と栄養

がん患者ではがんによる食欲不振が多くみられる<sup>12)</sup>。また、骨格筋の異化亢進による筋肉減少や、脂質の異化亢進による体脂肪喪失も起っている。これらは、食欲不振や低栄養だけでなく、炎症性サイトカインや、がん細胞が産生する液性因子の作用などによる代謝異常が原因である<sup>13,14)</sup>。この代謝異常は患者の栄養状態を悪化させ、悪液質の原因となる。悪液質は、体重減少や筋肉の消耗、食欲不振、うつなどを特徴とする症候群で、がん悪液質の存在は、患者 QOL を著しく低下させる。がん患者が低栄養や悪液質に陥ると、十分な栄養素を摂取しても栄養状態の維持が困難となり、その予後は不良である<sup>15)</sup>。

表2 2016年4月1日~9月30日の期間に NST 介入したがん患者の調査結果

入院から NST 介入までの期間 [中央値 (四分位範囲)]	7(5-13)日
NST 介入時 SGA (A/B/C)	39.3%/47.5%/13.1%
NST 介入期間 [中央値 (四分位範囲)]	21(10-38)日
転帰 (退院/転院/その他)	69.3%/27.9%/2.7%
退院時摂取量 (80% $\geq$ /80% $>$ ~60% $\geq$ /60% $>$ ~40% $\geq$ /40% $<$ )	53.7%/17.7%/21.8%/6.8%

表3 必要栄養量設定の目安  
(参考：日本人の食事摂取基準2015年度版<sup>7)</sup>，  
静脈経腸栄養ガイドライン第3版<sup>8)</sup>より一部抜粋)

エネルギー量	標準体重（または現体重）あたり25～30kcal
たんぱく質量	標準体重（または現体重）あたり1.0～1.2g
脂質量	総エネルギーの20～30%
炭水化物量	総エネルギーの50～65%
ビタミン・ミネラル	食事摂取基準に準じる

がん悪液質に対応する栄養管理として、エイコサペンタエン酸（EPA：Eicosapentaenoic Acid）をはじめ、さまざまな研究が報告されている。 $\omega$ -3系脂肪酸のEPAは、がん悪液質の一因であるサイトカインを抑制することが知られており<sup>16)</sup>、 $\omega$ -3系脂肪酸を含むサプリメントで、がん患者の体重減少や筋肉減少の抑制効果が報告されている<sup>17)</sup>。しかし、これらの栄養素は「がんに効く」ものではなく、栄養状態を整え、治療を支える支持療法のひとつである。現時点では、がん治療として明らかな有効性を示す栄養素は認められていない。単一の栄養素

を意識するよりも、バランス良い食事摂取を心がけることが大切である。

#### おわりに

がんの早期発見や治療の進歩により、がん患者の生存率は上昇しているが、がんは日本人の死因第1位を占めており、二人に一人はがんを発症すると推計されている。がん患者は、個々に治療の方法や効果、期間、薬剤の影響が異なり、食欲不振や味覚異常など食欲に関わる症状、ADL、精神的な苦痛など、患者背景は多種多様である。その上、がん悪液質の存在など、栄養管理だけでは患者QOLの改善が困難な場合も多い。現在、NST活動は全国的に広まり、関わるがん患者数の増加とともに、がんの栄養療法に注目が集まっている。今後、NSTには、さまざまな症例におけるがんの栄養管理方法の確立とともに、治療中だけでなく、治療後も含めた生活や栄養、QOLに関する多面的な対応が期待されている。

#### 文 献

1) Detsky, A. S., McLaughlin, J. R., Baker, J. P., Johnston,



選択メニュー食



嚥下ゼリー食



眉山食



すだち食

図3 徳島大学病院の病院食（一部抜粋）

- N., *et al.* : What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN J. Parenter Enteral. Nutr., 11 : 8-13, 1987
- 2) Ottery, F. D. : Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. Nutrition, 12 : S15-9, 1996
- 3) Bozzetti, F., Arends, J., Lundholm, K., Micklewright, A., *et al.* : ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. Clin. Nutr., 28 : 445-54, 2009
- 4) Tisdale, M. J. : Cachexia in cancer patients. Nat. Rev. Cancer, 2 : 862-71, 2002
- 5) Guirao, X. : Impact of the inflammatory reaction on intermediary metabolism and nutrition status. Nutrition, 18 : 949-52, 2002
- 6) Barber, M. D., Ross, J. A., Fearon, K. C. : Cancer cachexia. Surg. Oncol., 8 : 133-41, 1999
- 7) 厚生労働省 : 日本人の食事摂取基準 (2015年版)
- 8) 日本静脈経腸栄養学会 : 静脈経腸栄養ガイドライン 第3版
- 9) Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., Vidal, P. M., Camilo, M. E. : Cancer : disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. Support Care Cancer, 12 : 246-252, 2004
- 10) Heys, S. D., Gough, D. B., Khan, L., Eremin, O., *et al.* : Nutritional pharmacology and malignant disease : a therapeutic modality in patients with cancer. Br. J. Surg., 83 : 608-19, 1996
- 11) Rothkopf, M. : Fuel utilization in neoplastic disease : implications for the use of nutritional support in cancer patients. Nutrition, 6 : 14S-16S, 1990
- 12) Andrassy, R. J., Chwals, W. J. : Nutritional support of the pediatric oncology patient. Nutrition, 14 : 124-9, 1998
- 13) Tisdale, M. J. : Mechanisms of cancer cachexia. Physiol. Rev., 9 : 381-410, 2009
- 14) Bruera, E., Sweeney, C. : Cachexia and asthenia in cancer patients. Lancet Oncol., 1 : 138-47, 2000
- 15) Tisdale, M. J. : Cachexia in cancer patients. Nat. Rev. Cancer, 2 : 862-71, 2002
- 16) Cabal-Manzano, R., Bhargava, P., Torres-Duarte, A., Marshall, J., *et al.* : Proteolysis-inducing factor is expressed in tumours of patients with gastrointestinal cancers and correlates with weight loss. Br. J. Cancer, 84 : 1599-601, 2001
- 17) Read, J. A., Beale, P. J., Volker, D. H., Smith, N., *et al.* : Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status : a phase II trial. Support Care Cancer, 15 : 301-7, 2007

## *Role of nutrition support team (NST) for nutritional management in patients with cancer*

*Yoshiko Tani-Suzuki<sup>1,2)</sup>, Sonoko Yasui<sup>1,2)</sup>, Maki Nishi<sup>2)</sup>, Shizue Yamada<sup>2)</sup>, Akiko Matsumura<sup>2)</sup>, Yu Saito<sup>1,3)</sup>, and Yasuhiro Hamada<sup>1,2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Therapeutic Nutrition, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

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

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

### **SUMMARY**

Several hospitals have recently established a nutrition support team (NST) for the nutritional management of inpatients. The NST includes medical doctors, nurses, dietitians, and pharmacists. The aims of the NST are to improve the nutritional condition and the quality of life (QOL) of patients. In Tokushima University Hospital, a NST was established in 2002. Our team comprises physicians, surgeons, dentists, nurses, dietitians, pharmacists, dental hygienists, and physical therapists.

Overall, 70% of patients undergoing a NST intervention have cancer. Nutritional management in patients with cancer plays an important role in the supportive care during cancer treatment (surgery, chemotherapy, and radiotherapy). It is focused on the improvement of undernutrition, return to oral feeding, and an improvement in QOL in palliative care. Recently, cancer cachexia has received a lot of attention, with various studies reporting on the nutritional care in patients with cancer.

Malnutrition negatively impacts a patient's response to therapy, leading to an increase in the incidence of treatment-related side effects, and impairment in muscle function, performance status, immune function, and QOL. Recently, it has been reported that NST improves the treatment outcome in patients with cancer because nutritional status is an important part of cancer treatment. Therefore, nutritional management by a NST in patients with cancer has played a crucial role in cancer therapy.

Key words : NST, cancer, malnutrition, nutritional management

## 総説（教授就任記念講演）

### 骨髄微小環境と骨髄腫の進展

安倍 正 博

徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学

（平成29年3月14日受付）（平成29年3月30日受理）

#### はじめに

多発性骨髄腫は、単クローン性形質細胞の骨髄内集積と広範な骨破壊性病変の形成を特徴とする。骨破壊性病変は、骨痛や骨折をきたし、患者 QOL を低下させる。さらに進行すれば高カルシウム血症や脊椎圧迫骨折による脊髄麻痺などを併発し生命予後を悪化させる。従って、骨髄腫骨病変の病態の解明とその対策は、骨髄腫の治療において重要な臨床課題である。近年、骨病変の病態形成に関する新しい分子機序が次々と見出され、それらを基盤として新規治療法の開発がすすんでいる。

#### 骨髄腫骨病変形成の分子機序

骨髄腫細胞は骨髄内で限局した増殖、進展を示し、広範な骨破壊性病変を呈することから、骨髄腫細胞と骨髄微小環境との相互作用が、骨髄腫骨病変の形成に重要な役割を演じていると考えられる。

#### 1. 骨吸収促進機序

破骨細胞は造血幹細胞に由来するが、単球系前駆細胞は、macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) により前破骨細胞へ分化が誘導されると、その細胞表面に receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK) を発現するようになる (図1)。また、骨吸収促進活性をも

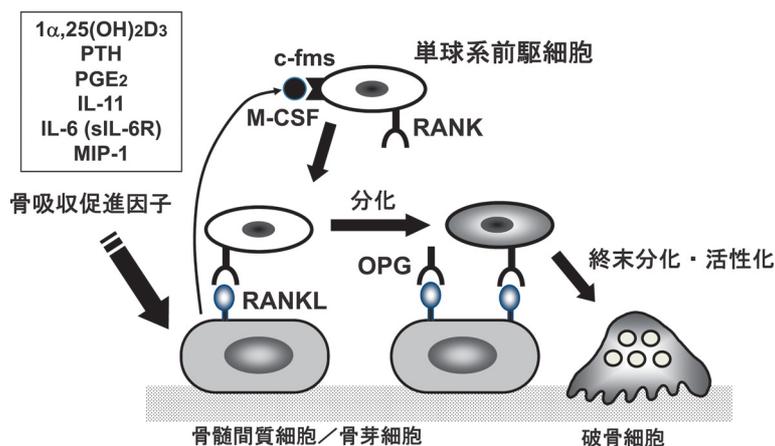


図1. 破骨細胞の分化・活性化

単球系前駆細胞は、骨髄間質細胞などから産生される M-CSF などにより前破骨細胞へ分化誘導され、その細胞表面に RANK を発現する。また、骨吸収性サイトカインや生理活性物質は、骨髄間質細胞/骨芽細胞に作用し、RANKL の発現を誘導する。前破骨細胞は RANKL-RANK を介するシグナルの作用により成熟破骨細胞へと分化し、活性化される。この RANKL の作用は RANKL の可溶性おとり受容体である OPG により阻害される。

つサイトカインや生理活性物質は、骨髄間質細胞に作用し、破骨細胞の分化・活性化に必須である破骨細胞分化因子 (RANKL) の発現を誘導する。前破骨細胞は、RANKL を発現した骨髄間質細胞との相互作用により成熟破骨細胞へと分化し、活性化される。RANKL の作用は、その可溶性おとり受容体であるオステオプロテジェリン (osteoprotegerin: OPG) により阻害される。骨髄腫細胞は骨髄間質細胞に RANKL の発現を誘導し OPG の発現を抑制する<sup>1,2)</sup>。骨髄腫細胞から破骨細胞活性化因子が産生されていることは示唆されていたが、30年以上の間その原因因子は同定されていなかった。われわれは、広範な骨破壊性病変を有する患者より単離した骨髄腫細胞が高率に多量の macrophage inflammatory protein (MIP) - 1 $\alpha$  および MIP-1 $\beta$  を産生しており<sup>3)</sup>、骨髄腫細胞のこれらの因子の産生能は患者骨吸収マーカー値と正の相関を認めることを見出した<sup>4)</sup>。骨髄腫細胞由来 MIP-1 $\alpha$  および MIP-1 $\beta$  はともに RANKL 依存性に破骨細胞形成を促進し、MIP-1作用を阻害すると骨髄腫細胞による破骨細胞の形成・機能の促進活性の大部分が消失することより、これらの因子は骨髄腫における主要な骨吸収促進因子であることが示された<sup>3)</sup>。Roodman らのグループは cDNA ライブラリーを用いた網羅的な解析により骨髄腫細胞由来の破骨細胞活性化因子として、われわれが見出した MIP-1 $\alpha$  を同定している<sup>5,6)</sup>。MIP-1 $\alpha$  および MIP-1 $\beta$  はともに間質細胞における RANKL mRNA の発現を誘導し、破骨細胞形成を促進する<sup>1)</sup>。また、MIP-1 $\alpha$  は破骨細胞前駆細胞に直接作用し、RANKL や IL-6 と協調的に破骨細胞形成を促進する機序も報告されている<sup>5,6)</sup>。骨髄腫細胞が染色体転座 t (4 ; 14) を有する場合は予後が不良であるが、このタイプの骨髄腫細胞は FGFR3 を高発現するとともに MIP-1 $\alpha$  を多量に産生することが報告されている<sup>7)</sup>。

骨髄間質細胞は vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) を恒常的に発現しており、一方骨髄腫細胞はその受容体である very late antigen-4 (VLA-4) を高発現している。骨髄腫細胞と骨髄間質細胞の VLA-4-VCAM-1 を介する接着は、骨髄腫細胞の骨髄内集積やその生存・増殖を促進させる。Michigami らは骨髄腫細胞と骨髄間質細胞の VLA-4-VCAM-1 を介する接着により骨髄腫細胞より骨吸収促進活性の産生が誘導されることを示した<sup>8)</sup>。また、VLA-4-VCAM-1 を介する骨髄腫細胞の接着は骨髄間質細胞に RANKL の発現を誘導することが報告された<sup>2)</sup>。さらに、Mori らは骨髄腫動物

モデルを用い、抗 VLA-4 抗体による骨髄腫細胞と骨髄間質細胞の VLA-4-VCAM-1 を介する接着の阻害が、骨吸収病変の形成と腫瘍進展を抑制することを示し<sup>9)</sup>、骨髄腫細胞と骨髄間質細胞の VLA-4-VCAM-1 を介する接着が骨髄腫骨病変の形成に重要な役割を演じていることを明らかにした。興味深いことに骨髄腫細胞上には MIP-1 受容体である CCR1 や CCR5 が発現しており、骨髄腫細胞から分泌された MIP-1 は、骨髄腫細胞自身に作用し VLA-4 を活性化し、VCAM-1 との接着を促進していることが判明した<sup>10)</sup>。この VLA-4-VCAM-1 を介する接着は、骨髄腫細胞からの MIP-1 の産生をさらに増加させ、産生された MIP-1 は骨髄間質細胞に作用しその RANKL の発現を亢進させる<sup>9)</sup>。このような多様な機序により、骨髄腫細胞由来 MIP-1 は、骨髄腫細胞を骨髄微小環境内に集積させるとともに RANKL 依存性に骨吸収を促進し広範な骨破壊をもたらすと考えられる (図 2)。

また、骨髄腫では破骨細胞形成が亢進する一方で破骨細胞と同じ前駆細胞である単球に由来する樹状細胞の数、機能が抑制されている。骨髄間質細胞は骨髄腫細胞との相互作用により破骨細胞形成を促進するが、同時に単球からの樹状細胞分化を強力に抑制する (図 3)。GM-CSF と IL-4 などの樹状細胞分化誘導シグナルが入ると単球の TNF $\alpha$  converting enzyme (TACE) 活性が亢進し、単球上の M-CSF 受容体 (M-CSFR) および RANK を切断 (shedding) し破骨細胞分化誘導に必須の M-CSF, RANKL シグナルが遮断されることがわかった<sup>11)</sup>。この結果、単球からの破骨細胞分化が抑制され樹状細胞分化が誘導される。しかしながら、単球と骨髄間質細胞を共培養すると樹状細胞分化誘導シグナルの存在下であっても単球表面の M-CSFR と RANK の発現量が増加し、骨髄間質細胞から産生される M-CSF および RANKL に反応し破骨細胞分化が促進され樹状細胞分化が抑制される。骨髄間質細胞は、TACE 阻害因子である tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (TIMP3) を多量に産生しており、この TIMP3 が単球上の M-CSFR や RANK の shedding を抑制することが示唆された。

Th17 細胞は関節リウマチなどでの関節の骨破壊に重要な関与が示されており、IL-17 の産生を介し破骨細胞の形成を促進し活性化する。正常者や骨病変のない骨髄腫患者の骨髄に比べ、骨病変を有する骨髄腫患者の骨髄では IL-17 の産生が亢進しており、Th17 細胞が多く浸潤し制御性 T 細胞が減少している<sup>12)</sup>。このように骨髄

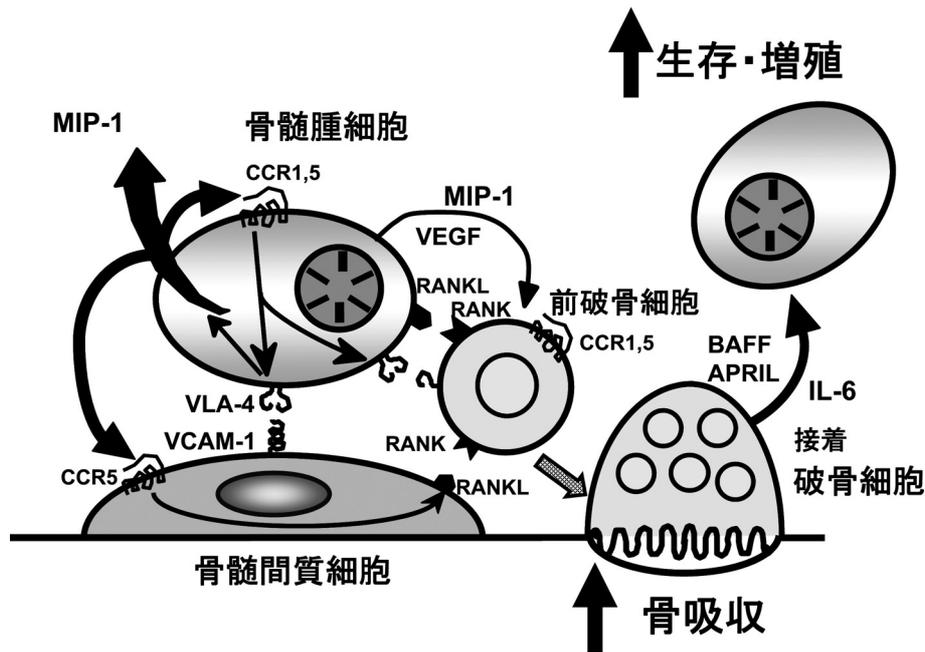


図2. 骨髓腫骨吸収促進機序と細胞間相互作用

大部分の骨髓腫細胞より産生される MIP-1 $\alpha$  および MIP-1 $\beta$  は、骨髓腫細胞に作用し骨髓腫細胞に発現している VLA-4 を活性化し骨髓間質細胞との接着を促進する。この接着により骨髓腫細胞からの MIP-1 の分泌はさらに亢進するとともに、分泌された MIP-1 が近傍の骨髓間質細胞に効率よく作用し、骨髓間質細胞に RANKL 発現を誘導する。また、骨髓腫細胞は破骨細胞の分化に必須である M-CSF 作用を代替する VEGF を分泌するとともに、一部の骨髓腫細胞は細胞表面に RANKL を発現している。このような MIP-1、RANKL を介した機序により骨髓腫細胞は破骨細胞の形成・機能を促進する。さらに、破骨細胞は接着および IL-6、BAFF や APRIL などの産生を介し骨髓腫細胞の生存・増殖を促進する。このように骨髓腫骨病変部微小環境内では破骨細胞と骨髓腫細胞は、密接な細胞間相互作用を営み相互を活性化する悪循環を形成している。

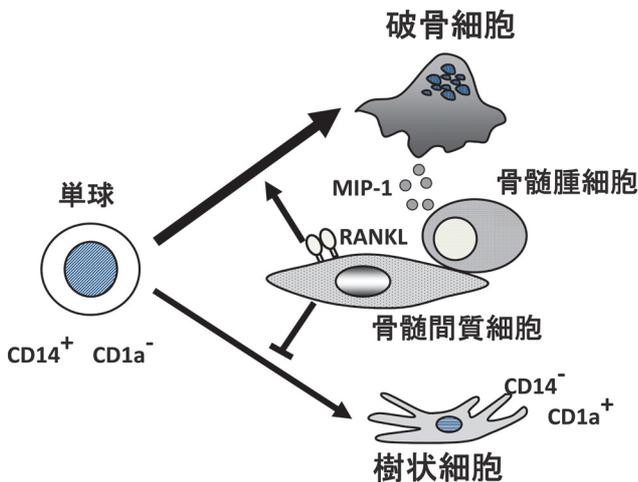


図3. 骨髓間質細胞による単球からの破骨細胞形成の亢進と樹状細胞分化の抑制

骨髓腫では破骨細胞形成が亢進する一方で破骨細胞と同じ前駆細胞である単球に由来する樹状細胞の数、機能が抑制されている。骨髓間質細胞は骨髓腫細胞との相互作用により単球からの破骨細胞形成を促進させるが、樹状細胞分化を強力に抑制する。

腫骨病変の形成に骨髓腫が惹起する免疫系の異常も関与する可能性が示唆される。

破骨細胞は、骨吸収を営む一方で IL-6 やオステオポンチン、さらに骨髓腫細胞に対する新規抗アポトーシス因子として同定された TNF ファミリーの B-cell-activating factor (BAFF), a proliferation-inducing ligand (APRIL) の産生や接着を介し骨髓腫細胞の生存、増殖を促進させる<sup>13,14)</sup>。従って、破骨細胞と骨髓腫細胞は密接な細胞間相互作用を営んでおり、相互の増殖、活性化を促進することにより、骨髓内で骨吸収と腫瘍増殖の悪循環を形成していると考えられる (図2)。

## 2. 骨形成抑制機序

Canonical Wnt 経路 (Wnt/ $\beta$  カテニン経路) は成体において骨量を制御する必須のシグナル経路である (図4)。骨髓腫骨病変部では、骨芽細胞の数は減少しており、そ

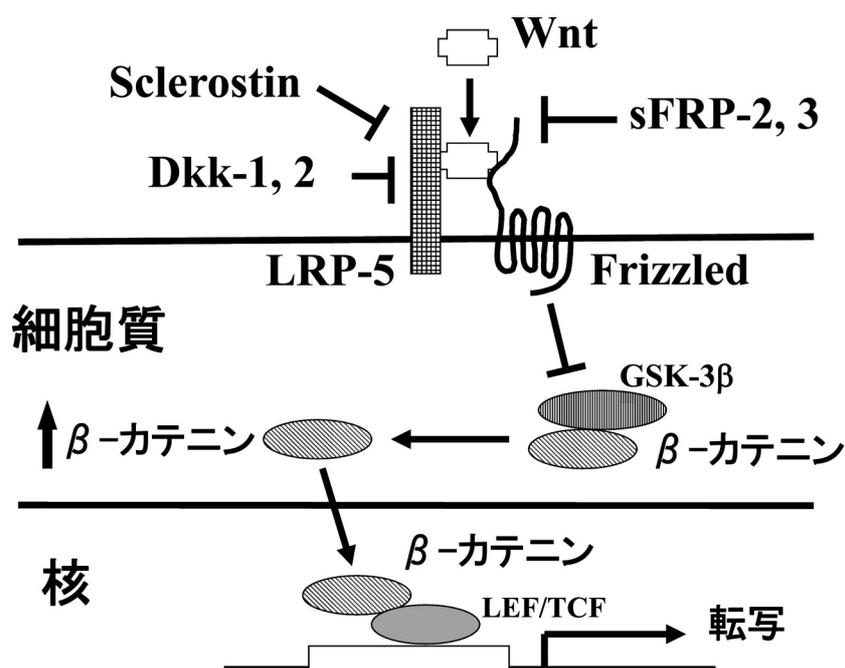


図4. Canonical Wnt 経路

Wntはその受容体であるFrizzledとco-receptorであるlow density lipoprotein receptor-related protein (LRP) 5/6への結合を介してglycogen synthase kinase (GSK)-3βを抑制する。その結果、β-カテニンが安定化し細胞質内に蓄積した後に核内へ移行し、標的遺伝子の転写活性を調節し、骨芽細胞分化を誘導する。この経路の可溶性阻害因子としてsFRPとDKKファミリーの蛋白がある。また、骨細胞から産生されるsclerostinもLRP5への結合を介し、Canonical Wnt経路を抑制する。

の前駆細胞である骨髄間質細胞が、骨髄腫細胞と破骨細胞との間や骨髄腫細胞間に多く介在している。患者骨髄腫細胞を用いたcDNA microarrayの結果から、骨病変を呈する患者の骨髄腫細胞がcanonical Wnt経路の可溶性阻害因子であるdickopf (DKK)-1を高発現しており、DKK-1が骨芽細胞分化の抑制因子として作用することを報告されている<sup>15)</sup> (図5)。骨髄腫ではまた間質細胞からDKK-1の産生が亢進している。DKK-1の産生亢進は、Wnt経路の阻害を介し骨髄間質細胞にRANKLの発現を誘導しOPGの発現を抑制するため破骨細胞形成も促進すると考えられている。しかし、骨髄腫細胞株や進行期の患者骨髄腫細胞には、DKK-1に加えsecreted Frizzled related protein (sFRP)-2の発現が高頻度に見られることをわれわれは見出した<sup>16)</sup>。そして、sFRP-2を骨髄腫細胞培養上清から除去すると、骨髄腫細胞培養上清の骨形成抑制活性が減弱することより、本因子も骨髄腫における骨形成の抑制に重要な役割を果たしていると考えられた<sup>16)</sup>。このほかにも骨髄腫細胞に由来する骨芽細胞分化の抑制因子としてIL-7<sup>17)</sup>やIL-3<sup>18)</sup>も報告

されている。また、骨芽細胞の終末分化(石灰化)を特異的に抑制するTGF-β<sup>19,20)</sup>は、骨基質に多量に蓄えられているが、骨吸収に伴い骨から骨髄内へ放出され、破骨細胞が産生する酸や酵素により活性型となる。従って、骨吸収が著明に亢進している骨髄腫骨髄微小環境内では、骨組織より放出され活性化したTGF-βが多量に存在し、石灰化を抑制している可能性がある。最近、同じTGF-βファミリーのActivinAが骨髄腫骨髄微小環境で産生が亢進し、骨形成抑制への関与が示された<sup>21)</sup>。また、血清activinA高値と骨病変の進行度、予後の関連が示唆されている<sup>22)</sup>。

骨硬化症の原因遺伝子としてSOSTが2001年に発見された<sup>23)</sup>。SclerostinはSOST遺伝子がコードする蛋白で、骨細胞より特異的に分泌され、canonical Wntシグナルを阻害することにより、骨形成を抑制する<sup>24)</sup>。最近、骨形成阻害因子であるsclerostinが骨髄腫で過剰に産生されていることが示唆され<sup>25)</sup>、抗sclerostin抗体を用いた検討が始まっている。しかしながら、骨髄腫ではsclerostinを産生する骨細胞の形成が抑制されているた

め、本症での sclerostin の過剰産生の機序はほとんど不明である。

このように骨髄腫では骨病変部で産生が亢進している複数の因子により骨芽細胞分化が抑制され急速な骨喪失がもたらされる (図5)。また、骨芽細胞分化が抑制された骨髄間質細胞は、RANKL を発現し破骨細胞分化を促進するだけでなく、接着や IL-6, IGF-1, SDF-1, VEGF など種々の骨髄腫細胞に対する増殖・抗アポトーシス因子の産生を介し腫瘍進展を促進させ、骨髄腫の病態形成に重要な役割を演じている (図5)。

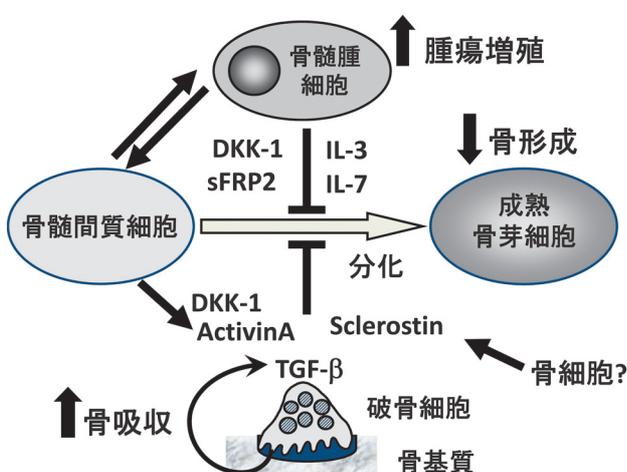


図5. 骨芽細胞分化の抑制と腫瘍進展の悪循環  
骨髄腫骨病変では骨髄腫細胞が骨髄間質細胞の骨芽細胞分化を抑制し骨髄間質細胞を未熟な分化段階に留め骨髄内に蓄積させる。骨芽細胞分化が抑制された未熟な骨髄間質細胞は骨髄腫細胞の生存・増殖に重要な役割を演じている。このように骨芽細胞分化の抑制と腫瘍進展の間に悪循環が形成されている。

### 3. Pim-2キナーゼ

われわれは広範な骨破壊をきたし依然として難治である多発性骨髄腫に対する新規治療標的を探索する過程で、骨病変内の骨髄腫細胞<sup>25)</sup>とともに骨髄間質細胞<sup>26)</sup>および破骨細胞<sup>27)</sup>において発現が大きく亢進する因子として Pim-2キナーゼを見出した。骨髄腫で骨形成抑制因子として過剰産生されている TNF- $\alpha$ , IL-3, IL-7, TGF- $\beta$ , activinA などのいずれを添加しても培養骨髄間質細胞に Pim-2が発現誘導され、Pim-2の発現や活性を阻害すると骨芽細胞分化を抑制が解除されることより、Pim-2

はこれらの因子の下流で共通の媒介因子として骨芽細胞分化を抑制していることが明らかとなった<sup>26)</sup>。

また、骨髄腫骨病変部では破骨細胞分化誘導因子 RANKL が過剰産生されているが、われわれは最近、RANKL 刺激により破骨細胞前駆細胞において Pim-2が発現誘導され、Pim-2が破骨細胞分化に必須の転写因子 c-fos, NFATc1の発現を惹起し破骨細胞の分化と活性化を促進させていることも見出した<sup>27)</sup>。さらに、Pim 阻害薬 SMI-16a は、骨髄腫培養上清により誘導される破骨細胞形成を抑制した。また、汎 Pim 阻害薬である PIM 447を用いた検討でも、PIM447が骨髄腫細胞に対する抗腫瘍作用を発揮するだけでなく、破骨細胞機能を抑制し、骨破壊を防ぐことが報告されている<sup>28)</sup>。

さらに骨髄腫動物モデルにおいて、Pim 阻害薬 SMI-16a や PIM447の投与は骨髄腫の腫瘍と骨破壊病変の進展を抑制し骨量を維持・回復させることが示されている<sup>26-28)</sup>。従って、Pim-2キナーゼの抑制は、骨髄微小環境がもたらす腫瘍進展を抑制するとともに、これまでの治療では回復が困難であった骨喪失病変部に骨形成をもたらす可能性があり、Pim-2キナーゼは重要な新規治療標的分子と考えられる (図6)。

代わりに

新規抗骨髄腫薬の登場により、骨髄腫の治療成績が向上し、生存期間が延長している。従って、患者 QoL を維持するための骨病変の対策は今後益々重要になるが、骨病変部に骨を回復させる有用な治療法はまだ開発されていない。また、骨内に大量に存在する骨細胞の実態に関しては不明な部分が多く、骨髄腫患者での骨細胞の詳細な病理学的解析とともに、骨髄腫骨病変部の骨細胞からの RANKL や sclerostin の産生動態など骨髄腫骨病変形成に及ぼす骨細胞の役割の解明が待たれる。腫瘍を抑制しつつ骨病変部に効率よく骨形成の回復をもたらす新規治療法の開発が今後の重要な臨床課題である。

### 文 献

1) Pearse, R. N., Sordillo, E. M., Yaccoby, S., *et al.*: Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, **98**: 11581-11586, 2001

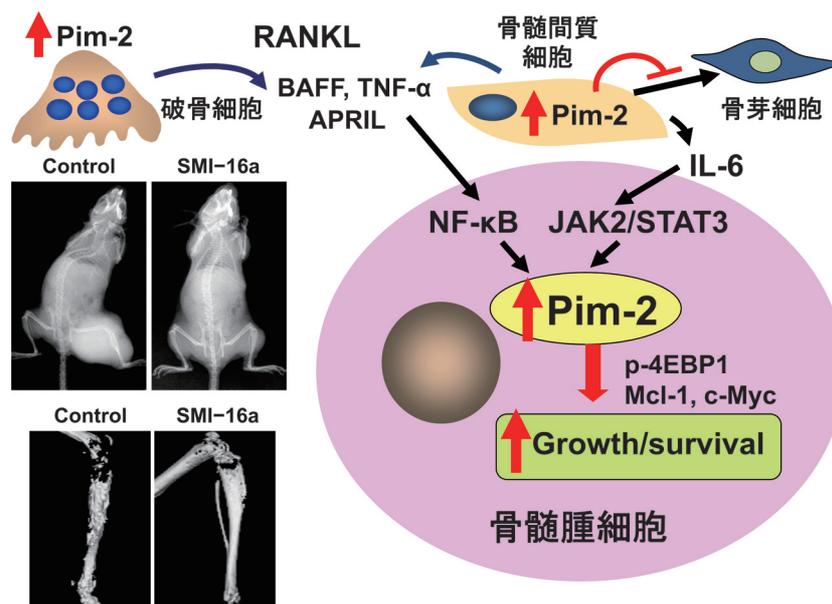


図6. 骨髄腫骨病変部での Pim-2キナーゼの発現誘導と Pim 阻害薬の治療効果  
 骨髄腫細胞とともに骨髄間質細胞および破骨細胞において発現が大きく亢進する因子として Pim-2キナーゼを見出した。脛骨骨髄内に5TGM1骨髄腫細胞を移植した骨破壊病変を形成する骨髄腫動物モデルにおいて、Pim 阻害薬 SMI-16aの投与は骨髄腫の腫瘍進展と骨髄腫細胞により促進された破骨細胞形成を抑制し、骨形成を惹起する。Pim 阻害薬は腫瘍細胞と同時に骨髄微小環境を標的とし骨病変改善作用を有する新規抗骨髄腫薬となりうることを期待される。

- 2) Giuliani, N., Bataille, R., Mancini, C., *et al.*: Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood*, 98 : 3527-3533, 2001
- 3) Abe, M., Hiura, K., Wilde, J., *et al.*: Critical roles of macrophage inflammatory protein (MIP)-1 $\alpha$  and MIP-1 $\beta$  in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood*, 100 : 2195-2202, 2002
- 4) Hashimoto, T., Abe, M., Oshima, T., *et al.*: Ability of myeloma cells to secrete macrophage inflammatory protein (MIP)-1 $\alpha$  and MIP-1 $\beta$  correlates with lytic bone lesions in patients with multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 125 : 38-41, 2004
- 5) Choi, S. J., Cruz, J. C., Craig, F., *et al.*: Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma. *Blood*, 96 : 671-675, 2000
- 6) Han, J. H., Choi, S. J., Kurihara, N., *et al.*: Macrophage inflammatory protein-1alpha is an osteoclastogenic factor in myeloma that is independent of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand. *Blood*, 97 : 3349-3353, 2001
- 7) Masih-Khan, E., Trudel, S., Heise, C., *et al.*: MIP-1 alpha (CCL3) is a downstream target of FGFR3 and RAS-MAPK signaling in multiple myeloma. *Blood*, 108(10) : 3465-3471, 2006
- 8) Michigami, T., Shimizu, N., Williams, P. J., *et al.*: Cell-cell contact between marrow stromal cells and myeloma cells via VCAM-1 and alpha(4)beta(1)-integrin enhances production of osteoclast-stimulating activity. *Blood*, 96 : 1953-1960, 2000
- 9) Mori, Y., Shimizu, N., Dallas, M., *et al.*: Anti-alpha4 integrin antibody suppresses the development of multiple myeloma and associated osteoclastic osteolysis. *Blood*, 104 : 2149-2154, 2004
- 10) Abe, M., Hiura, K., Ozaki, S., *et al.*: Vicious cycle between myeloma cell binding to bone marrow stromal cells via VLA-4-VCAM-1 adhesion and macrophage inflammatory protein (MIP)-1 $\alpha$  and MIP-1 $\beta$  production. *J Bone Miner Metab.*, 27 : 16-23, 2009

- 11) Hiasa, M., Abe, M., Nakano, A., *et al.*: Induction of dendritic cell differentiation and disruption of osteoclastogenesis by M-CSF receptor shedding via up-regulation of TNF $\alpha$  converting enzyme (TACE). *Blood*, **114** : 4517-4526, 2009
- 12) Noonan, K., Marchionni, L., Anderson, J., *et al.*: A novel role of IL-17-producing lymphocytes in mediating lytic bone disease in multiple myeloma. *Blood*, **116**(18) : 3554-63, 2010
- 13) Abe, M., Hiura, K., Wilde, J., *et al.*: Osteoclasts enhance myeloma cell growth and survival via cell-cell contact: a vicious cycle between bone destruction and myeloma expansion. *Blood*, **104** : 2484-2491, 2004
- 14) Moreaux, J., Cremer, F. W., Reme, T., *et al.*: The level of TACI gene expression in myeloma cells is associated with a signature of microenvironment dependence versus a plasmablastic signature. *Blood*, **106** : 1021-1030, 2005
- 15) Tian, E., Zhan, F., Walker, R., *et al.*: The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, **349** : 2483-2494, 2003
- 16) Oshima, T., Abe, M., Asano, J., *et al.*: Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2. *Blood*, **106** : 3160-3165, 2005
- 17) Giuliani, N., Colla, S., Morandi, F., *et al.*: Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation. *Blood*, **106** : 2472-2483, 2005
- 18) Ehrlich, L. A., Chung, H. Y., Ghobrial, I., *et al.*: IL-3 is a potential inhibitor of osteoblast differentiation in multiple myeloma. *Blood*, **106** : 1407-1414, 2005
- 19) Maeda, S., Hayashi, M., Komiya, S., *et al.*: Endogenous TGF-beta signaling suppresses maturation of osteoblastic mesenchymal cells. *EMBO J.*, **23** : 552-563, 2004
- 20) Takeuchi, K., Abe, M., Hiasa, M., *et al.*: TGF- $\beta$  Inhibition Restores Terminal Osteoblast Differentiation to Suppress Myeloma Growth. *PLoS One*, **5** : e9870, 2010
- 21) Vallet, S., Mukherjee, S., Vaghela, N., *et al.*: Activin A promotes multiple myeloma-induced osteolysis and is a promising target for myeloma bone disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **107** : 5124-5129, 2010
- 22) Terpos, E.: Elevated Levels of Circulating Activin-A Correlate with Features of Advanced Disease, Extensive Bone Involvement and Inferior Survival In Patients with Multiple Myeloma ASH abstr # 2967. 2010
- 23) Brunkow, M. E., Gardner, J. C., Van Ness J., *et al.*: Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am. J. Hum. Genet.*, **68** : 577-589, 2001
- 24) Moester, M. J., Papapoulos, S. E., Lowik, C. W., van Bezooijen, R. L.: Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calcif Tissue Int.*, **87** : 99-107, 2010
- 25) Asano, J., Nakano, A., Oda, A., *et al.*: The serine/threonine kinase Pim-2 is a novel anti-apoptotic mediator in myeloma cells. *Leukemia*, **25** : 1182-1188, 2011
- 26) Hiasa, M., Jumpei, T., Oda, A., *et al.*: Pim-2 kinase is an important target of treatment for tumor progression and bone loss in myeloma. *Leukemia*, **29** : 207-217, 2015
- 27) Teramachi, J., Hiasa, M., Oda, A., *et al.*: Pim-2 is a critical target for treatment of osteoclastogenesis enhanced in myeloma. *Br. J. Haematol.*, in press
- 28) Paño, T., Garcia-Gomez, A., González-Méndez, L., *et al.*: The Novel Pan-PIM Kinase Inhibitor, PIM447, Displays Dual Antimyeloma and Bone-Protective Effects, and Potently Synergizes with Current Standards of Care. *Clin. Cancer Res.*, **23** : 225-238, 2017

## *Myeloma progression and bone marrow microenvironment*

*Masahiro Abe*

*Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School 3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima, 770-8503, Japan*

### **SUMMARY**

Multiple myeloma (MM) develops and expands almost exclusively in the bone marrow, and generates devastating bone destruction. MM cells produce a variety of cytokines, including MIP-1, to stimulate RANK ligand-mediated osteoclastogenesis and extensively resorb bone. Besides enhancing bone resorption, MM cells suppress osteoblastic differentiation from bone marrow stromal cells, leading to extensive bone destruction with rapid loss of bone. The overproduction of inhibitors for the canonical Wnt signaling pathway, including DKK-1, sFRP-2 and sclerostin, significantly contributes to the suppression of osteoblastogenesis and bone formation in MM. MM cells alter through bone destruction the microenvironment in bone where they colonize, which in turn favors MM tumor growth and survival, thereby forming a progressive vicious cycle between tumor expansion and bone destruction in MM. MM is still difficult to be cured despite the recent implementation of new agents, and its bone disease also remains a significant clinical problem. Further elucidation of the molecular mechanisms of the tumor-bone interactions and tumor growth in the bone microenvironment will provide us with new approaches that have a real impact on both bone disease and tumor progression in MM.

Key words : multiple myeloma, MIP-1, RANK ligand, Wnt, sclerostin

## 総説 (教授就任記念講演)

### 形態学的観点から見た生体調節物質の働き

鶴尾吉宏

徳島大学大学院医歯薬学研究部顕微解剖学分野

(平成29年3月27日受付) (平成29年3月30日受理)

#### はじめに

私は、齧歯類などの実験動物を用いて神経系、内分泌腺などを含む器官における情報伝達による神経内分泌学的な生体調節の仕組みについて、形態学的手法を主として用いた組織化学的解析による研究を中心に行ってきた。

分野が解剖学ということもあり、常に、どのような形をしているのかという、形態学的側面から発想しているが、既成概念に固執せずに、自由な発想で結果を捉えることが大切と考えている。私の研究のいくつかは、このような考え方から得られた。

まず始めに、視床下部を含む中枢神経系ならびに内分泌腺などの組織における各種のペプチド性神経伝達物質について、脳内での局在、発生、神経性制御機構、ならびに下垂体に対する液性調節機構に関して免疫組織化学的手法を用いて光学ならびに電子顕微鏡的な解析から研究を進め、視床下部における複数の神経伝達物質含有ニューロンの性機能との関連性や正中隆起における下垂体の神経内分泌学的調節機構、電顕的二重免疫染色法を用いたペプチド性の情報伝達物質を含有するニューロン間でのシナプス性情報伝達機構、同一細胞内および同一分泌顆粒内での複数の情報伝達物質の共存などを明らかにした。

次に、ステロイドホルモンによる液性の生体調節機構について形態学的解析を進め、ステロイド代謝酵素のうちで脳の性分化に必須の酵素であるアロマトラーゼについて、この酵素を含有するニューロンの脳内での分布と発生、エストロゲン受容体との関係などを明らかにした。アロマトラーゼについては、胃酸を分泌する胃の壁細胞にアロマトラーゼが発現し、胃で産生されるエストロゲンが門脈に内分泌されて肝細胞のエストロゲン受容体に作用することを初めて報告し、gastro-hepatic axis という新

概念を提唱した。また、テストステロンをより強力なアンドロゲンに変換する5 $\alpha$ -リダクターゼについて、この酵素の脳ならびに内分泌腺での局在、機能との関連性なども明らかにした。

さらに、ストレスによる心臓や神経系等への影響を解析し、動物モデルを用いて、たこつぼ心筋症におけるエストロゲンの関与、ならびにヘムオキシゲナーゼ-1の誘導や、このストレス反応に中枢神経系内で関与する部位などを明らかにした。また、胃および肝臓において、酸化ストレスに反応する転写因子 Nrf2 の細胞内での調節経路も明らかにした。

また、中枢神経系で髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトの細胞系譜を認識するモノクローナル抗体 (4F2) を作製し、オリゴデンドロサイトの分化に Ddx54 がミエリン塩基性タンパク質 (MBP) と関連して働くことを明らかにし、ラットの胃切除モデルを用いて、胃切除後の骨障害が従来考えられていたような骨軟化症ではないことも初めて明らかにした。

そして、人体系統解剖実習において見出された人体解剖の破格例については、所見を詳細に記録して欧文ならびに邦文の報告を行った。

以上のように、これまでに行った研究は6つの内容に分類される。

#### 1. ペプチド性の情報伝達物質に関する研究

ペプチド性神経伝達物質を含有するニューロンの分布、性差、神経投射、シナプスによる神経性制御について光顕ならびに電顕的に免疫組織化学的に解析した<sup>1-44)</sup>。

ラット視床下部弓状核のサブスタンス P (P物質) ニューロンの発現に性差があり、メスで生殖機能の変化に伴い形態と超微細構造が変動し<sup>21,31,32,36)</sup>、視索前野の

性腺刺激ホルモン放出ホルモン（LHRH）細胞に線維投射してシナプスし、P物質が中枢で性機能制御に関与すること<sup>1)</sup>を初めて明らかにした。弓状核に存在するP物質含有ニューロンは、正中隆起に神経線維を投射し、下垂体門脈系にP物質をホルモンとして分泌する。また、P物質含有ニューロンによるシナプス制御なども電顕的に解析した。つぎに、ラット視床下部弓状核のP物質含有ニューロンの発現には性差があり、メスでは性周期に伴って細胞の形態、数、微細構造が変化することを見出した。メスでは、発情前期から発情期にP物質含有ニューロンの染色性と数が増加する。特に弓状核の後部において、その変化は顕著である。ラット視床下部弓状核のP物質含有ニューロンの細胞内微細構造も、性周期に伴って変化する。発情間期では、細胞内小器官は発達していないが、発情前期になると、発達したゴルジ装置や層状配列した粗面小胞体が見られ細胞内小器官が発達する。

甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）含有ニューロンが視床下部から正中隆起への投射を含む中枢神経系に広く分布し<sup>14, 15, 29)</sup>、消化管の筋間神経叢にもTRH線維が終末することを示した<sup>13)</sup>。

さらに、複数の伝達物質が同一の神経細胞内ならびに顆粒内に共存すること<sup>4, 15, 26, 40)</sup>を光顕および電顕的に明

らかにした。

同一細胞内に、複数の神経伝達物質やホルモンが共存することについては、視床下部視索上核のオキシトシン含有大型神経細胞に、TRHやコレシストキニンが共存すること<sup>15)</sup>、ならびに膵臓のランゲルハンス島のβ細胞にTRHがインスリンと共存することなどを明らかにした<sup>13)</sup>。

細胞内の同一分泌顆粒内においても、複数の神経伝達物質が共存することを、大きさの異なる金粒子で標識した抗体を用いて電顕的に明らかにした。例えば、視床下部正中隆起外層の神経終末において、エンケファリンと副腎皮質刺激ホルモン放出因子とバソプレッシンが、同一の分泌顆粒内に含有される<sup>26)</sup>。

銀増強法を用いた電顕的二重免疫染色法も開発し<sup>22)</sup>、銀粒子で標識されたLHRH含有ニューロンにP物質含有神経終末がシナプスすることなどを明らかにした<sup>1)</sup>。

## 2. ステロイド代謝酵素の発現に関する研究

ステロイド代謝の形態学的な解析には、ステロイドホルモンそのものを形態学的に調べることは難しいことから、ステロイド代謝酵素の発現を中心として解析した。

ステロイドホルモンの合成代謝経路において（図1）、

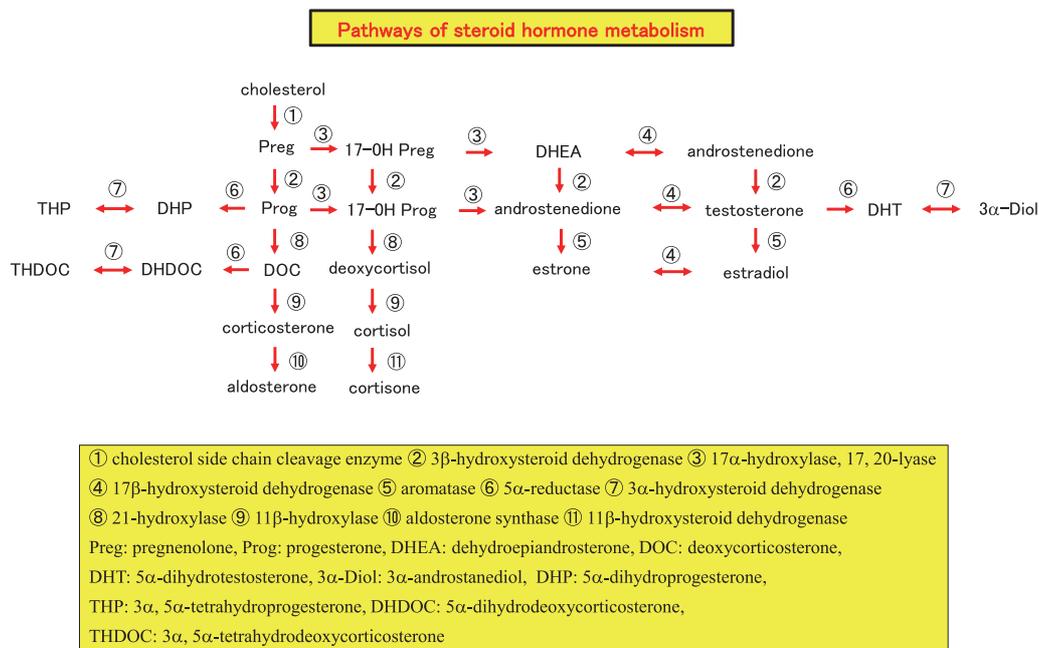


図1 ステロイドホルモンの代謝経路  
ステロイド代謝酵素の作用部位を矢印で示す。ステロイド代謝酵素は各々の番号の部位で作用する。一方向の矢印は一方方向性のみ代謝し、両方向の矢印は両方向性に代謝できることを示す。

男性ホルモンを女性ホルモンであるエストロゲンに変換する酵素であるアロマターゼ (図1, 2), および男性ホルモンの活性化と不活化に関与し GABA<sub>A</sub> 受容体に結合する GABA 作動性ステロイドの産生に協調して作用する酵素である5 $\alpha$ -リダクターゼと3 $\alpha$ -ヒドロキシステロイド・デハイドロゲナーゼについて (図1, 3) 研究を進めた。

脳の性分化に必須の酵素であるアロマターゼを含有するニューロンのラットおよびマウス脳内の発達過程における局在, エストロゲン受容体との共存を初めて明らかにした<sup>45-47)</sup>。

アロマターゼは脳の性分化に必須な酵素であり, 血行性に脳に運ばれたテストステロンを, 臨界期に脳内のニューロンに存在するアロマターゼがエストラジオールに変換することによって, 変換されたエストロゲンが, 元来メス型である脳をオス型に分化させる (図2)。脳の性分化に必須であるアロマターゼ含有ニューロンのラット脳内における発生については, 胎生13日から17日にかけて, アロマターゼ含有ニューロンが視索前野に多数出現する。胎生19日から生後7日になると, 視索前野から分界条床核にかけて多数のニューロンが認められ, また, 扁桃体内側核にも多数のアロマターゼ含有ニューロンが認められる。生後14日から成熟期に至る時期では, 扁桃体中心核や外側中隔核のようにアロマターゼ含有ニューロンが出現してくる部位もある。このように, 発現パターンによってアロマターゼ含有ニューロンの発現

部位は, 3つのグループ, つまり, 1. 脳の性分化に関係する時期に発現するグループ, 2. 成熟期まで発現するグループ, 3. 生後の時期にのみ認められるグループの3つに分類できる。

アロマターゼ含有細胞におけるエストロゲン受容体の共存を調べると, マウスおよびラットにおいて, 分界条床核, 扁桃体内側核, 視床下部腹内側核では共存率が高く, 一方, 内側視索前野では共存率が低い。共存率は, 高い部位では60%から80%あったが, 内側視索前野のように低い部位では, 約20%しかエストロゲン受容体を共存していなかった。このように, アロマターゼによって産生されるエストロゲンが作用する細胞は脳部位によって異なる。

男性ホルモンの活性化と不活化や, GABA 作動性ステロイドの産生に協調して作用する2つの酵素のうちの5 $\alpha$ -リダクターゼについて (図3), 副腎における発現を調べた。ラット副腎における5 $\alpha$ -リダクターゼの発現は, 皮質の束状帯と網状帯の腺細胞と髄質の支持細胞に認められた。ラット副腎における5 $\alpha$ -リダクターゼ免疫反応は, ステロイド環境によって変化し, 去勢で増強しテストステロン補充で減弱する。メスでのエストロゲン環境でも, 同様な結果が認められた<sup>48)</sup>。

教科書の記載では, ステロイド合成細胞の特徴として, 精巢の Leydig 細胞で見られるように, 細胞内に小管状のクリステをもつミトコンドリアと充満する管状の滑面小胞体の存在がある。胃の壁細胞でも, 多数のミトコンド

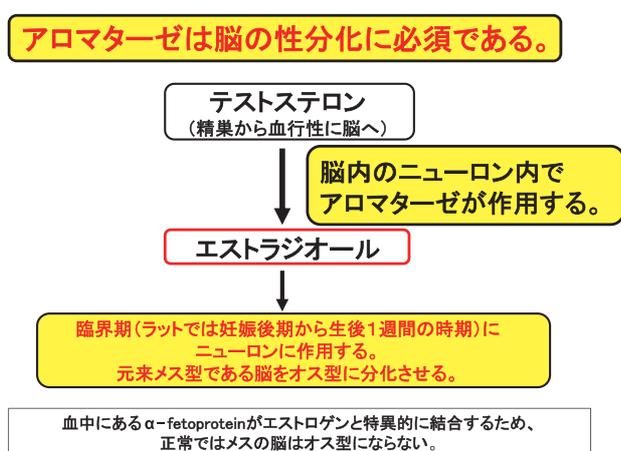


図2 アロマターゼが脳の性分化に関与する仕組み  
アロマターゼによって脳内でテストステロンから変換されるエストロゲンが臨界期に作用して元来メス型である脳をオス型に分化させる。

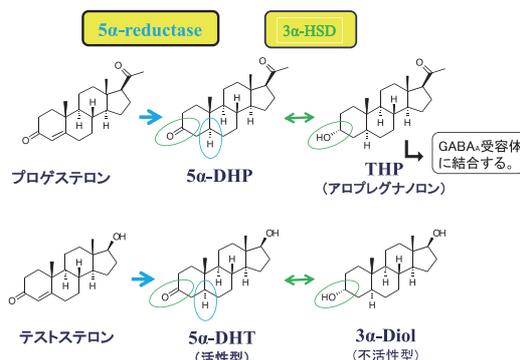


図3 5 $\alpha$ -リダクターゼと3 $\alpha$ -ヒドロキシステロイド・デハイドロゲナーゼが関与するステロイド代謝経路  
3 $\alpha$ -HSD: 3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase; 5 $\alpha$ -DHP: 5 $\alpha$ -dihydroprogesterone; THP: 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -trahydroprogesterone; 5 $\alpha$ -DHT: 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone; 3 $\alpha$ -Diol: 3 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ -diol

リアがみられ滑面小胞体様の小管小胞系が非常に発達しているが、胃の壁細胞でのステロイド合成は確認されていなかった。しかし、胃の壁細胞でエストロゲンが合成されていることを、ラットを用いて見出した<sup>49)</sup>。胃の壁細胞に、アロマターゼの mRNA およびタンパクの発現が認められ、胃粘膜でエストロゲンが合成され、消化管から肝臓に向かう門脈血中でエストロゲン濃度が増加する。胃を切除すると、門脈血中のエストロゲン濃度は減少し、また、肝臓のエストロゲン受容体量も減少する。逆に、門脈-循環血シャントを行うと、循環血中のエストロゲン濃度は増加することから、胃から分泌されたエストロゲンは、門脈を経由し肝臓に運ばれ、肝臓のエストロゲン受容体に結合してトラップされて、循環血中には出ていかないことが分かった。模式図で示すと、胃の壁細胞で合成されたエストロゲンは、正常では、門脈を経由し肝臓のエストロゲン受容体に結合してトラップされる。胃を切除しても、動脈血中の濃度は変化しないが、門脈-循環血シャントを行うと、胃から分泌されるエストロゲンによって、循環血中のエストロゲン濃度は増加する。このことから、形態と機能の類似性に基づいて、神経内分泌系でみられる Hypothalamo-Pituitary-X axis と同じように、消化器系においても同様な Gastro-Hepatic-X axis の存在(図4)を提唱した<sup>49,50)</sup>。胃の壁細胞からエストロゲンが合成・分泌されることから新たに解明された機能として、肝硬変の症状としての高エストロゲン血症の症状は、門脈-下大静脈のシャントによるものと考えることができ、肝細胞に対する調節因子として胃から分泌されたエストロゲンが機能することも考えられる。

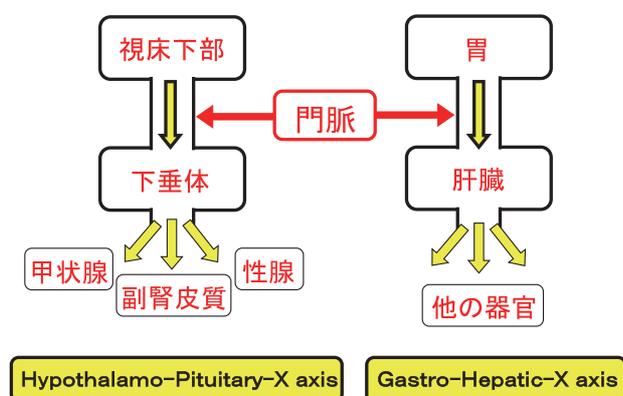


図4 Hypothalamo-Pituitary-X axis と Gastro-Hepatic-X axis との類似性  
視床下部-下垂体-内分泌腺の関係と胃-肝臓-他の器官との関係を対比して示す。

### 3. ストレスに関連する研究

不動化ストレスを加えることによって、左心室の心尖部に一過性の収縮低下を起し、たこつぼ型の収縮像を示すことから、この動物モデルがたこつぼ型心筋症のモデルになることを見出した<sup>51)</sup>。この動物モデルに交感神経遮断薬を投与すると正常化することにより、この特殊なたこつぼ型の心筋収縮には交感神経の活性化が関与していることが分かった<sup>52,53)</sup>。このたこつぼ型心筋症動物モデルにエストロゲンを投与すると、左心室の収縮低下が減弱して心拍数の増加も減弱することから、エストロゲンが情動ストレスによる心臓の反応を減弱させることが分かった。このモデル動物を使い、酸化ストレスから細胞を保護する働きをしているヘムオキシゲナーゼ-1が、心臓・大血管に存在するマクロファージにおいて増加することも見出した。不動化によって、心臓で増加するヘムオキシゲナーゼ-1の発現が交感神経の  $\alpha$ ,  $\beta$  遮断薬で抑制されることや、この酵素がマクロファージに発現すること、また、転写因子の Nrf2 によって発現が誘導されることから、不動化ストレスによるカテコラミンの増加によって、心血管系で発現誘導されるヘムオキシゲナーゼ-1は、酸化ストレスに対抗するように働いていることが分かった<sup>54)</sup>。

### 4. オリゴデンドロサイトの分化に関する研究

髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトの細胞系譜を特異的に認識するモノクローナル抗体を作製し、陽性細胞の発達初期からのラット中枢神経系での分布を免疫組織化学的に示した<sup>55)</sup>。オリゴデンドロサイトを認識する新規のモノクローナル抗体4F2を作製し、この抗体が、オリゴデンドロサイトの未熟および成熟の両細胞を認識することを確認した。4F2は、オリゴデンドロサイトの前駆細胞のマーカーと局在が一致するが、アストロサイトやニューロンのマーカーとは局在が異なることから、新規モノクローナル抗体4F2が、オリゴデンドロサイトの細胞系譜に特異的に反応することが分かった。免疫組織化学的に検討すると、胎生期の早期 E9 から神経管の神経上皮細胞に発現しており、発達過程の胎仔期において、中枢神経系の広範囲で脳室帯の脳室周囲にある神経上皮細胞に発現することが分かった。胎生期から生後発達に伴って、脳内に分布した4F2陽性細胞は、繊細な突起を多数分枝する。また、4F2は神経幹細胞マーカーとは一

致するが、分裂後の神経前駆細胞マーカーとは一致しないことから、4F2抗体は神経幹細胞を標識する。そこで、この抗体が認識するのは何であるのかを調べたところ、DEADbox型のヘリカーゼに属するDdx54であった。このDdx54の働きについては、共免疫沈降法による解析によって、Ddx54が分化して成熟過程にあるオリゴデンドロサイトにおいてMBPの4つのisoformと結合し、また、細胞質画分と核画分にある両方のMBPと結合することが分かった。さらに、Ddx54との共発現実験によって、MBPの21.5 kDaのisoformだけが核画分で発現強度が増加することから、21.5 kDaのMBP isoformがDdx54と結合して核内に移行し、オリゴデンドロサイトの発達過程と再髄鞘化に関与することが分かった。次に、Ddx54に対するショートヘアピンRNAを発現するアデノウイルスを用いて、Ddx54をノックダウンさせる実験を行った。生後2日のマウス側脳室の片方に投与して生後9日に解析すると、ノックダウンした側では、成熟オリゴデンドロサイトのマーカーであるミエリン関連糖タンパク質陽性細胞の突起が少なく粗になった。また、成熟オリゴデンドロサイトの別のマーカーであるMBP陽性細胞は、ノックダウンした側ではsubplate layerに集積し脳梁でのMBP免疫反応が著減した。このように、Ddx54の発現をノックダウンすると髄鞘形成が低下する。このとき、Ddx54の発現をノックダウンすることによって、MBPの21.5 kDaのisoformの発現は低下する。これらのことから、Ddx54はMBPの21.5 kDaのisoformと結合することによって、オリゴデンドロサイトの分化に関与していることが分かった<sup>56)</sup>。

## 5. 骨代謝に関する研究

骨代謝に関する研究について、胃切除を行うと骨が脆くなるのはなぜかについて研究を行った。胃切除後の骨障害について教科書での記載では、カルシウムの負のバランスやビタミンDの吸収障害によって骨軟化症が起こるということが記載されているが、最新版ではその記載さえもみられない。つまり、30年前から骨軟化症への考え方は変わっておらず、そもそもこの問題に取り組んでいないので、この説明は本当に正しいのかということから研究を始めた<sup>57)</sup>。

大腿骨のCT像から、胃切除後では骨幹の骨皮質の厚さは薄くなり、骨端の海綿骨も粗になった。骨の組織像でも、胃切除後に骨髓腔は広くなり、皮質骨の厚さも薄

くなることから、確かに骨量は胃切除後に減少する。大腿骨遠位骨端の組織像と標識物質による骨形成速度の測定を行った結果、胃切除後、骨芽細胞は肥大、増数し、破骨細胞も増数した。また、骨石灰化の速度も増加した。骨形態測定のパラメーターを見ると、骨形成における、類骨量、骨芽細胞面、骨芽細胞数、一方、骨吸収における、吸収面、破骨細胞面、破骨細胞数、骨吸収速度、いずれのパラメーターも、胃切除後に増加していた。このことから、胃切除後では、骨形成と骨吸収はともに亢進することが分かった。また、骨石灰化のパラメーターである、骨石灰化速度、骨形成速度、骨石灰化遅延時間は、胃切除後にいずれも増加し、骨の石灰化速度は亢進した。一方、骨量のパラメーターの変化から、骨ボリュームと骨梁は胃切除後に減少していた。血液の生化学的検査では、胃切除後、血中のカルシウムと25水酸化ビタミンD3の濃度は減少し、一方、無機リンの濃度は増加して、活性型ビタミンD3の濃度は著増していた。遺伝子発現を見ると、胃切除後には、骨の破骨細胞と骨芽細胞の活動マーカーはともに増加し、腎臓での活性型ビタミンD3合成酵素が著増していた。しかし、肝臓のエストロゲン受容体 $\alpha$ 、成長ホルモンレセプター、甲状腺の副甲状腺ホルモンは低下していた。よって、胃切除後の骨変化は、類骨の過剰形成と骨石灰化の亢進を伴った、高代謝回転型の石灰化骨量の減少を示す。血中のカルシウム濃度は減少し、リン濃度は増加し、活性型ビタミンD3は著増し、腎臓の $1\alpha$ -水酸化酵素は亢進していた。

このことから、胃切除後の骨変化は、骨軟化症の骨変化とは、類骨の過剰形成と石灰化骨量の減少という点では同じであるが、骨軟化症では、骨石灰化の障害があり、低代謝回転型の骨量減少であることや、血中リン濃度は減少し、活性型ビタミンD3は低下するという点で異なる。また、骨粗鬆症の骨変化とは、高代謝回転型の石灰化骨量の減少という点では同じであるが、骨粗鬆症では、類骨の割合が正常であり、血中のカルシウム、リン濃度、活性型ビタミンD3は変化しないという点で異なる。つまり、胃切除後の骨変化は、骨軟化症とも、骨粗鬆症とも異なるものであることが分かった(図5)。

## 6. 人体肉眼解剖の破格例に関する研究

人体系統解剖実習において見出される人体解剖の破格例について、所見を詳細に記録して、欧文あるいは邦文にまとめて報告をしている。人体の系統解剖実習では、

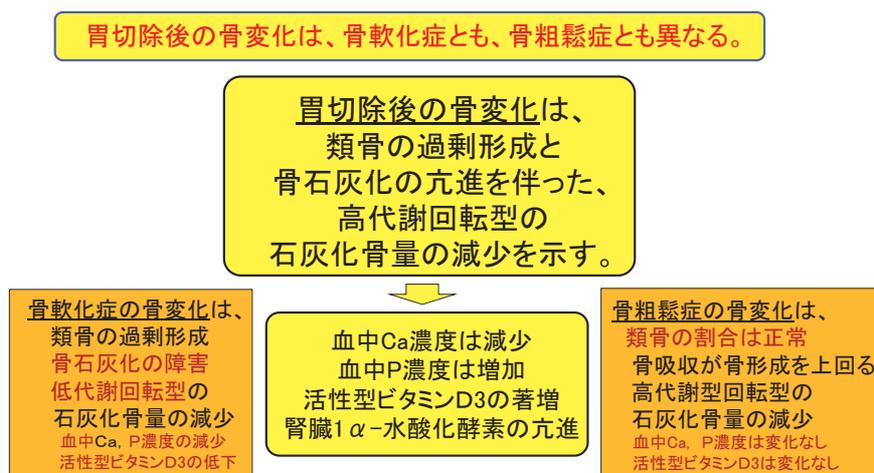


図5

胃切除後の骨変化は、骨軟化症とも、骨粗鬆症とも異なる。  
中央に胃切除後の骨変化、左下に骨軟化症の骨変化、右下に骨粗鬆症の骨変化を示す。同  
じ変化を黒字で、異なる変化を赤字で示す。

毎年度、数例の破格例が見られる。左前腕に見られた遺残正中動脈の破格例についても報告を行った<sup>58)</sup>。遺残正中動脈と連絡する浅掌動脈弓の動脈分枝について、8つのパターンに分類した。破格例はこのうちのf型に分類された。

#### おわりに

私の研究は神経系や内分泌腺などを対象とし、神経伝達物質、ステロイド代謝酵素の局在やその働きについて主に形態学的手法を用いて解析し、神経内分泌学的な生体調節機構を形態学的に明らかにしてきた。研究領域は、神経発生、ストレスに対する生体反応、骨代謝や、人体肉眼解剖の破格例にも及ぶ。形態学的な観点から、生体調節機構に果たす情報伝達物質やステロイド代謝酵素などの働きに関する研究を進め、いくつかの研究は従来の定説に修正を加えるような結果を生み出した。これからも形態学の考え方を基盤として、新規の発見や概念につながるよう研究を進めていきたい。

#### 文 献

- 1) Tsuruo, Y., Kawano, H., Hisano, S., Kagotani, Y., *et al.*: Substance P-containing neurons innervating LHRH-
- 2) Kawano, H., Tsuruo, Y., Bando, H., Daikoku, S.: Hypophysiotrophic TRH-producing neurons identified by combining immunohistochemistry for pro-TRH and retrograde tracing. *J.Com. Neurol.*, 307: 531-538, 1991
- 3) Tsuruo, Y., Kawano, H., Kagotani, Y., Hisano, S., *et al.*: Morphological evidence for neuronal regulation of luteinizing hormone-releasing hormone-containing neurons by neuropeptide Y in the rat septo-preoptic area. *Neurosci. Lett.*, 110: 261-266, 1990
- 4) Kagotani, Y., Hisano, S., Tsuruo, Y., Daikoku, S., *et al.*: Intracellular co-storage of neuropeptide Y and arginine vasopressin in the paraventricular magnocellular neurons of the rat hypothalamus. *Cell Tiss. Res.*, 262: 47-52, 1990
- 5) Kagotani, Y., Hisano, S., Tsuruo, Y., Daikoku, S., *et al.*: Vasopressin-deficient paraventricular magnocellular neurons of homozygous Brattleboro rats synthesize neuropeptide Y. *Neurosci. Lett.*, 112: 37-42, 1990
- 6) Hisano, S., Tsuruo, Y., Kagotani, Y., Daikoku, S., *et al.*: Immunohistochemical evidence for synaptic con-

containing neurons in the septo-preoptic area of rats. *Neuroendocrinology*, 53: 236-245, 1991

- nections between neuropeptide Y-containing axons and periventricular somatostatin neurons in the anterior hypothalamus in rats. *Brain Res.*, **520** : 170-177, 1990
- 7) Kagotani, Y., Tsuruo, Y., Hisano, S., Daikoku, S., *et al.* : Axons containing neuropeptide Y innervate arginine vasopressin-containing neurons in the rat paraventricular nucleus. Dual electron microscopic immunolabeling. *Histochem. Cell Biol.*, **91** : 273-281, 1989
- 8) Kagotani, Y., Tsuruo, Y., Hisano, S., Daikoku, S., *et al.* : Synaptic regulation of paraventricular arginine vasopressin-containing neurons by neuropeptide Y-containing monoaminergic neurons in rats. Electron-microscopic triple labeling. *Cell Tissue Res.*, **257** : 269-278, 1989
- 9) Kagotani, Y., Hashimoto, T., Tsuruo, Y., Kawano, H., *et al.* : Development of the neuronal system containing neuropeptide Y in the rat hypothalamus. *Int. J. Dev. Neurosci.*, **7** : 359-374, 1989
- 10) Hökfelt, T., Tsuruo, Y., Ulfhake, B., Cullheim, S., *et al.* : Distribution of TRH-like immunoreactivity with special reference to coexistence with other neuroactive compounds. *Ann. N Y Acad. Sci.*, **553** : 76-105, 1989
- 11) Daikoku, S., Tsuruo, Y., Hashimoto, T., Okamura, Y., *et al.* : Hypothalamic neurons from a developmental aspect. *Arch. Histol. Cytol.*, **52 Suppl** : 217-223, 1989
- 12) Daikoku, S., Hisano, S., Kawano, H., Tsuruo, Y., *et al.* : Immunohistochemical approach to the functional morphology of the hypothalamic-hypophysial system. *Brain Dev.*, **11** : 73-79, 1989
- 13) Tsuruo, Y., Hökfelt, T., Visser, T.J., Kimmel, *et al.* : TRH-like immunoreactivity in endocrine cells and neurons in the gastro-intestinal tract of the rat and guinea pig. *Cell Tissue Res.*, **253** : 347-356, 1988
- 14) Tsuruo, Y., Hökfelt, T., Visser, T.J. : Thyrotropin-releasing hormone (TRH) -immunoreactive neuron populations in the rat olfactory bulb. *Brain Res.*, **447** : 183-187, 1988
- 15) Tsuruo, Y., Ceccatelli, S., Villar, M.J., Hökfelt, T., *et al.* : Coexistence of TRH with other neuroactive substances in the rat central nervous system. *J. Chem. Neuroanat.*, **1** : 235-253, 1988
- 16) Seroogy, K., Tsuruo, Y., Hökfelt, T., Walsh, J., *et al.* : Further analysis of presence of peptides in dopamine neurons. Cholecystokinin, peptide histidine-isoleucine/vasoactive intestinal polypeptide and substance P in rat supramammillary region and mesencephalon. *Exp. Brain Res.*, **72** : 523-534, 1988
- 17) Meister, B., Hökfelt, T., Tsuruo, Y., Hemmings, H., *et al.* : DARPP-32, a dopamine-and cyclic AMP-regulated phosphoprotein in tanycytes of the medio-basal hypothalamus : distribution and relation to dopamine and luteinizing hormone-releasing hormone neurons and other glial elements. *Neuroscience.*, **27** : 607-622, 1988
- 18) Hisano, S., Kagotani, Y., Tsuruo, Y., Daikoku, S., *et al.* : Localization of glucocorticoid receptor in neuropeptide Y-containing neurons in the arcuate nucleus of the rat hypothalamus. *Neurosci. Lett.*, **95** : 13-18, 1988
- 19) Ceccatelli, S., Tsuruo, Y., Hökfelt, T., Fahrenkrug, J., *et al.* : Some blood vessels in the rat median eminence are surrounded by a dense plexus of vasoactive intestinal polypeptide/peptide histidine isoleucine (VIP/PHI) immunoreactive nerves. *Neurosci. Lett.*, **84** : 29-34, 1988
- 20) Tsuruo, Y., Hökfelt, T., Visser, T. : Thyrotropin releasing hormone (TRH) -immunoreactive cell groups in the rat central nervous system. *Exp. Brain Res.*, **68** : 213-217, 1987
- 21) Tsuruo, Y., Hisano, S., Nakanishi, J., Katoh, S., *et al.* : Immunohistochemical studies on the roles of substance P in the rat hypothalamus : possible implication in the hypothalamic-hypophysial-gonadal axis. *Neuroendocrinology*, **45** : 389-401, 1987
- 22) Maegawa, M., Hisano, S., Tsuruo, Y., Katoh, S., *et al.* : Differential immunolabeling for electron microscopy of diverse peptidergic neurons. *J. Histochem. Cytochem.*, **35** : 251-255, 1987
- 23) Hökfelt, T., Tsuruo, Y., Meister, B., Melander, T., *et al.* : Localization of neuroactive substances in the hypothalamus with special reference to coexistence of messenger molecules. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **219** : 21-45, 1987
- 24) Hökfelt, T., Millhorn, D., Seroogy, K., Tsuruo, Y., *et al.* : Coexistence of peptides with classical neuro-

- transmitters. *Experientia*, **43** : 768-780, 1987
- 25) Hökfelt, T., Fahrenkrug, J., Ju, G., Ceccatelli, S., *et al.* : Analysis of peptide histidine-isoleucine/vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive neurons in the central nervous system with special reference to their relation to corticotropin releasing factor-and enkephalin-like immunoreactivities in the paraventricular hypothalamic nucleus. *Neuroscience*, **23** : 827-857, 1987
- 26) Hisano, S., Tsuruo, Y., Katoh, S., Daikoku, S., *et al.* : Intragranular colocalization of arginine vasopressin and methionine-enkephalin-octapeptide in CRF-axons in the rat median eminence. *Cell Tissue Res.*, **249** : 497-507, 1987
- 27) Hisano, S., Ishizuka, H., Nishiyama, T., Tsuruo, Y., *et al.* : Immunoelectron microscopic observations of hypothalamic TRH-containing neurons in rats. *Exp. Brain Res.*, **63** : 495-504, 1986
- 28) Heike, Y., Hisano, S., Tsuruo, Y., Katoh, S., *et al.* : Immunocytochemical evidence for synaptic regulation of paraventricular vasopressin-containing neurons by substance P. *Brain Res.*, **369** : 341-346, 1986
- 29) Nishiyama, T., Kawano, H., Tsuruo, Y., Maegawa, M., *et al.* : Hypothalamic thyrotropin-releasing hormone (TRH)-containing neurons involved in the hypothalamic-hypophysial-thyroid axis. Light microscopic immunohistochemistry. *Brain Res.*, **345** : 205-218, 1985
- 30) Daikoku, S., Okamura, Y., Kawano, H., Tsuruo, Y., *et al.* : CRF-containing neurons of the rat hypothalamus. *Cell Tissue Res.*, **240** : 575-584, 1985
- 31) Tsuruo, Y., Hisano, S., Okamura, Y., Tsukamoto, N., *et al.* : Hypothalamic substance P-containing neurons. Sex-dependent topographical differences and ultrastructural transformations associated with stages of the estrous cycle. *Brain Res.*, **305** : 331-341, 1984
- 32) Tsuruo, Y., Hisano, S., Daikoku, S. : Morphological evidence for synaptic junctions between substance P-containing neurons in the arcuate nucleus of the rat. *Neurosci. Lett.*, **46** : 65-69, 1984
- 33) Daikoku, S., Okamura, Y., Kawano, H., Tsuruo, Y., *et al.* : Immunohistochemical study on the development of CRF-containing neurons in the hypothalamus of the rat. *Cell Tissue Res.*, **238** : 539-544, 1984
- 34) Daikoku, S., Maki, Y., Okamura, Y., Tsuruo, Y., *et al.* : Development of immunoreactive LHRH neurons in the fetal rat hypothalamus. *Int. J. Dev. Neurosci.*, **2** : 113-120, 1984
- 35) Adachi, T., Ohtsuka, M., Hisano, S., Tsuruo, Y., *et al.* : Ontogenetic appearance of somatostatin-containing nerve terminals in the median eminence of rats. *Cell Tissue Res.*, **236** : 47-51, 1984
- 36) Tsuruo, Y., Kawano, H., Nishiyama, T., Hisano, S., *et al.* : Substance P-like immunoreactive neurons in the tuberoinfundibular area of rat hypothalamus. Light and electron microscopy. *Brain Res.*, **289** : 1-9, 1983
- 37) Daikoku, S., Hisano, S., Kawano, H., Okamura, Y., *et al.* : Ontogenetic studies on the topographical heterogeneity of somatostatin-containing neurons in rat hypothalamus. *Cell Tissue Res.*, **233** : 347-354, 1983
- 38) Daikoku, S., Chikamori, M., Adachi, T., Okamura, Y., *et al.* : Ontogenesis of hypothalamic immunoreactive ACTH cells in vivo and in vitro : role of Rathke's pouch. *Dev. Biol.*, **97** : 81-88, 1983
- 39) Tamura, M., Kagawa, S., Tsuruo, Y., Ishimura, K., *et al.* : Effects of flavonoid compounds on the activity of NADPH diaphorase prepared from the mouse brain. *Jpn. J. Pharmacol.*, **65** : 371-373, 1994
- 40) Tamura, M., Kagawa, S., Kimura, K., Kawanishi, Y., *et al.* : Coexistence of nitric oxide synthase, tyrosine hydroxylase and vasoactive intestinal polypeptide in human penile tissue - a triple histochemical and immunohistochemical study. *J. Urol.*, **153** : 530-534, 1995
- 41) Tsuruo, Y., Ishimura, K., Tamura, M., Kagawa, S., *et al.* : Biochemical and histochemical studies of the effects of cerebral metabolism-improving drugs on NADPH diaphorase activity in mouse brain. *Jpn. J. Pharmacol.*, **65** : 285-288, 1994
- 42) Tsuruo, Y., Sato, I., Iida, M., Murakami, T., *et al.* : Immunohistochemical detection of the ob gene product (leptin) in rat white and brown adipocytes. *Horm. Metab. Res.*, **28** : 753-755, 1996
- 43) Tamura, M., Kagawa, S., Tsuruo, Y., Ishimura, K., *et al.* : Localization of NADPH diaphorase and vasoactive intestinal polypeptide-containing neurons in the efferent pathway to the rat corpus cavernosum.

- Eur. Urol., 32 : 100-104, 1997
- 44) Matsuda, J., Yokota, I., Tsuruo, Y., Murakami, T., *et al.*: Developmental changes in long-form leptin receptor expression and localization in rat brain. *Endocrinology*, 140 : 5233-5238, 1999
- 45) Tsuruo, Y., Ishimura, K., Fujita, H., Osawa, Y.: Immunocytochemical localization of aromatase-containing neurons in the rat brain during pre- and postnatal development. *Cell Tissue Res.*, 278 : 29-39, 1994
- 46) Tsuruo, Y., Ishimura, K., Osawa, Y.: Presence of estrogen receptors in aromatase-immunoreactive neurons in the mouse brain. *Neurosci. Lett.*, 195 : 49-52, 1995
- 47) Tsuruo, Y., Ishimura, K., Hayashi, S., Osawa, Y.: Immunohistochemical localization of estrogen receptors within aromatase-immunoreactive neurons in the fetal and neonatal rat brain. *Anat. Embryol.*, 193 : 115-121, 1996
- 48) Yokoi, H., Tsuruo, Y., Miyamoto, T., Ishimura, K.: Steroid 5  $\alpha$ -reductase type 1 immunolocalized in the adrenal gland of normal, gonadectomized, and sex hormone-supplemented rats. *Histochem. Cell Biol.*, 109 : 127-134, 1998
- 49) Ueyama, T., Shirasawa, N., Numazawa, M., Yamada, K., *et al.*: Gastric parietal cells: potent endocrine role in secreting estrogen as a possible regulator of gastro-hepatic axis. *Endocrinology*, 143 : 3162-3170, 2002
- 50) Ueyama, T., Shirasawa, N., Ito, T., Tsuruo, Y.: Estrogen-producing steroidogenic pathways in parietal cells of the rat gastric mucosa. *Life Sci.*, 74 : 2327-2337, 2004
- 51) Ueyama, T., Kasamatsu, K., Hano, T., Yamamoto, K., *et al.*: Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of 'tako-tsubo' cardiomyopathy. *Circulation J.*, 66 : 712-713, 2002
- 52) Ueyama, T., Hano, T., Kasamatsu, K., Yamamoto, K., *et al.*: Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of tako-tsubo (ampulla) cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 42 Suppl 1 : S117-S119, 2003
- 53) Ueyama, T., Ishikura, F., Matsuda, A., Asanuma, T., *et al.*: Chronic estrogen supplementation following ovariectomy improves the emotional stress-induced cardiovascular responses by indirect action on the nervous system and by direct action on the heart. *Circulation J.*, 71 : 565-573, 2007
- 54) Ueyama, T., Kawabe, T., Hano, T., Tsuruo, Y., *et al.*: Upregulation of heme oxygenase-1 in an animal model of takotsubo cardiomyopathy. *Circulation J.*, 73 : 1141-1146, 2009
- 55) Ueki, T., Tsuruo, Y., Yamamoto, Y., Yoshimura, K., *et al.*: A new monoclonal antibody, 4F2, specific for the oligodendroglial cell lineage, recognizes ATP-dependent RNA helicase Ddx54: possible association with myelin basic protein. *J. Neurosci. Res.*, 90 : 48-59, 2012
- 56) Zhan, R., Yamamoto, M., Ueki, T., Yoshioka, N., *et al.*: A DEAD-box RNA helicase Ddx54 protein in oligodendrocytes is indispensable for myelination in the central nervous system. *J. Neurosci. Res.*, 91 : 335-348, 2013
- 57) Ueyama, T., Yamamoto, Y., Ueda, K., Yajima, A., *et al.*: Is gastrectomy-induced high turnover of bone with hyperostoidosis and increase of mineralization a typical osteomalacia? *PloS one*, 3 : e65685, 2013
- 58) Tsuruo, Y., Ueyama, T., Ito, T., Nanjo, S., *et al.*: Persistent median artery in the hand: a report with a brief review of the literature. *Anat. Sci. Int.*, 81 : 242-252, 2006

## *Functional analysis of biological regulators from a morphological viewpoint*

*Yoshihiro Tsuruo*

*Department of Anatomy and Cell Biology, Tokushima University Graduate School of Medical Science, Tokushima Japan*

### SUMMARY

My initial research was focused on the nervous system and endocrine organs, and analyzed the neuroendocrinological mechanism of regulating biological systems by investigating the locations and functions of neurotransmitters and steroid-metabolizing enzymes using mainly morphological techniques. Research areas spread over several related fields including neural development, stress reaction, bone metabolism and anomalies of human anatomy. Based on a morphological viewpoint, my future research should be advanced to revise conventional ideas or to make novel discoveries.

Key words : morphological viewpoint, neuroendocrinological mechanism, nervous system, endocrine organ, steroid-metabolizing enzyme

## 総説 (教授就任記念講演)

### 周術期の血管機能保護戦略

川人伸次, 曾我朋宏, 八木秀介, 松下新悟, 谷洋江,  
増矢幸子

徳島大学大学院医歯薬学研究部地域医療人材育成分野  
(平成29年3月21日受付) (平成29年3月21日受理)

カリウムチャネルの重要性が再認識され, 詳細な研究が始まったのは比較的最近である。特に, カリウムチャネルの一つであるアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) 感受性カリウム (KATP) チャネルは心筋のみならず血管平滑筋細胞や膵臓β細胞にも存在し, 血管の緊張やインスリン分泌に関与する。血管平滑筋細胞のKATPチャネルは, 細胞膜電位に影響を与えるため血管の緊張制御因子の一つと考えられており, 冠動脈攣縮予防作用や麻酔薬の影響という観点から麻酔管理における重要性が注目されてきた。静脈麻酔薬や吸入麻酔薬が血管平滑筋細胞のKATPチャネルに及ぼす影響とその意義が解明されつつある。また, 麻酔薬のKATPチャネル活性に及ぼす影響は糖尿病や高血糖, 加齢により変化することもわかってきた。効果的な吸入麻酔薬の使用と厳格な血糖管理は周術期の血管機能保護に貢献する可能性がある。

#### はじめに

カリウムチャネルは, 血管平滑筋の膜電位と収縮性の制御に必要不可欠な役割を演じている。血管平滑筋には以下の4種類のカリウムチャネルが存在することが知られている: Kv 遺伝子ファミリーによってコード化される voltage-activated カリウムチャネル (Kv), slo 遺伝子による  $Ca^{2+}$ -activated カリウムチャネル (KCa), Kir2.0 による内向き整流カリウムチャネル (inwardly rectifying  $K^+$  channel: Kir), Kir6.0 とスルフォニル尿素 (sulfonylurea: SUR) 受容体遺伝子によるアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) 感受性カリウム (KATP) チャネルである。血管平滑筋においては, カリウムチャネル活性は血管トーン変化に関与し, カリウムチャネ

ル活性を制御する因子は血管トーンと血管径, すなわち血管抵抗, 血流量, 血圧に大きな影響を及ぼす<sup>1)</sup>。

KATPチャネルは最初心臓で発見されたが, その後, 膵臓β細胞, 脳, 骨格筋, 平滑筋, 腎を含む多くの組織と細胞に広く分布することがわかった<sup>2)</sup>。KATPチャネルは細胞内ATPにより阻害され, MgADPにより活性化される。KATPチャネルは, 細胞内アデニンヌクレオチド濃度の変化により膜電位を変化させることにより, 細胞の代謝状態に関連する。KATPチャネルは, 高血糖, 低血糖, 虚血, 低酸素などの特殊な代謝状態下でさまざまな組織の細胞反応性において重要な役割を演じると考えられている<sup>3)</sup>。

われわれは, 静脈麻酔薬や吸入麻酔薬が血管平滑筋細胞のKATPチャネルに及ぼす影響とその意義について研究してきた<sup>4)</sup>。また, 糖尿病や高血糖は周術期の心血管系合併症の重要な予測因子であり, 麻酔薬のKATPチャネル活性に及ぼす影響は糖尿病や高血糖, 加齢により変化することもわかってきた。本稿では, 血管平滑筋細胞のKATPチャネルを中心にKATPチャネルの生理学的特性・役割, 麻酔薬の影響を踏まえ, 強化インスリン療法を含む周術期の血管機能保護戦略を概説する。

#### KATPチャネルの特性と役割

〈血管機能におけるKATPチャネルの生理学的特性〉

・KATPチャネルの分子構造と生物学的特性

KATPチャネルは, SUR受容体とKirサブユニットから構成される。各サブユニットが四量体ずつ結合し, ヘテロ八量体を形成する。SURは膜17回, Kirは膜2回の貫通ドメインを持つ(図1)<sup>5)</sup>。KirはKir6.1およびKir6.2が, SURはSUR1, SUR2AおよびSUR2Bが存在し

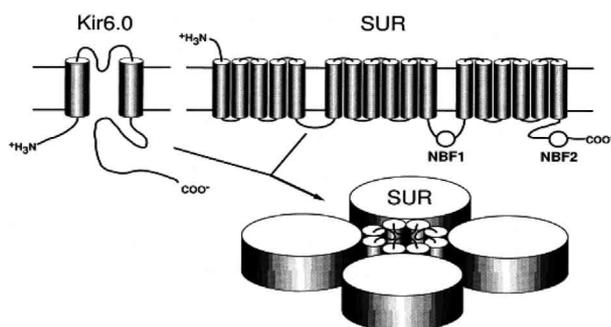


図1：KATPチャネルの分子構造（文献5より一部改変・引用）

て、細胞の種類によってそのサブユニットの組み合わせが異なる。この異なるサブユニットの組み合わせにより、同じ薬物でも KATP チャネルに及ぼす影響が組織によって異なってくる。再構成系の実験により、KATP チャネルのサブユニット構造は膵臓β細胞型と神経細胞型 (SUR1/Kir6.2)、心筋型 (SUR2A/Kir6.2)、平滑筋型 (SUR2B/Kir6.2) と血管平滑筋型 (SUR2B/Kir6.1) に分類されることがわかった。

野生型 KATP チャネルは、KATP チャネル開口薬とスルフォニル尿素に組織特異的の反応を示す<sup>6)</sup>。同様に、異なるタイプの KATP チャネルは、異なる ATP 感度と薬理学特性を示す。そのような KATP チャネルの組織特異的・生物学的特性の違いは、Kir と SUR サブユニットの異なる分子構造上の違いに起因している<sup>5,6)</sup>。

#### ・血管平滑筋 KATP チャネル

血管平滑筋において、KATP チャネル開口は細胞膜の過分極をもたらす、筋弛緩と血管拡張が起こる<sup>7)</sup>。この活性化はまた、虚血、低酸素、血管拡張性ショックといった病態生理学的変化が生じた組織においても重要な役割を演じている<sup>7,8)</sup>。KATP チャネル・サブユニット欠損マウスを用いた生理学的研究により、血管 KATP チャネルの役割の更なる解明がなされた<sup>6)</sup>。特に、Kir6.1 と SUR2欠損マウスは、冠動脈攣縮とそれによる突然死の高い発生率が明らかとなり、血管平滑筋機能障害の事実が示された。このことより、血管 KATP チャネルは血管トーン調節、特に低酸素と虚血に反応する冠動脈において重要であることがわかった。

#### ・内皮依存性血管拡張

血管内皮由来の一酸化窒素はいくつかの機序により血管平滑筋を弛緩させるが、その一つはカリウムチャネルの活性化である。KCa チャネルが主に関与するチャネ

ルであるという多くの報告があるが、一酸化窒素による KATP チャネルの活性化も重要な役割を演じる<sup>9)</sup>。KATP チャネル活性化の可能性のある細胞シグナリング経路として protein kinase A (PKA) 活性化の可能性はある。KATP チャネル活性化の可能性のあるもう一つの内皮因子は、いわゆる内皮依存性過分極因子 (EDHF) である。プロスタサイクリンは、主に KATP チャネル活性化を介し血管平滑筋を過分極して弛緩させる三つめの内皮因子である。

#### <血管機能におけるKATPチャネルの病態生理学的特性>

##### ・虚血

短時間の虚血後に起こる冠循環<sup>10)</sup>と脳循環<sup>11)</sup>の反応性血流増加は、KATP チャネルの活性化が原因である可能性がある。これは、再灌流期間のアデノシンの放出に、または、動脈の KATP チャネルが活性化する他の機序と関連がある可能性がある。In vivo 実験による軽度または重症冠動脈狭窄や冠動脈閉塞時に起こる小さい (<100 μm) 心外膜動脈の自己調節による血管拡張反応は、KATP チャネルの活性化が原因である可能性があることがわかった<sup>12)</sup>。

##### ・低酸素血症

冠動脈、脳動脈および骨格筋動脈は、低酸素に反応して拡張する。低酸素誘発性血管拡張の機序は、KATP チャネルが関与している。Dautら<sup>7)</sup>は、摘出モルモット心臓において低酸素は著明な血管拡張を引き起こしたとし、その反応はグリベンクラミドで棄却されることを報告した。ジニトロフェノール、シアン化物または 2-デオキシグルコースのような代謝阻害剤は、この研究においてグリベンクラミドで抑制される血管拡張を誘発した。アデノシン自体は低酸素性血管拡張のメディエーターとは考えにくい。なぜなら、アデノシン受容体拮抗剤である 8-フェニルテオフィリンは外因性アデノシンに対する反応を阻害したが、低酸素反応性の拡張反応にほとんど影響を及ぼさなかったからである<sup>7)</sup>。したがって、ATP 産生は冠動脈平滑筋細胞で KATP チャネルを活性化させて血管拡張を引き起こすのに十分である可能性がある。

##### ・高二酸化炭酸血症

炭素ガスは、脳血管に作用する血管拡張性物質の一つである<sup>13)</sup>。ウサギでは、グリベンクラミドが高炭酸ガス誘導性の脳動脈拡張反応を部分的に抑制することが明らかとなり、このことは、KATP チャネルが高炭酸ガス状態で部分的に脳血管拡張の一因となる可能性があるこ

とを示唆する<sup>14)</sup>。ラット大脳皮質微小動脈で、生理的レベルの穏やかな炭素ガス増加が著しい血管拡張をもたらすことが明らかにされ、それはグリベンクラミドによって完全に阻害されたが、イベリオトキシシン (KCaチャネル阻害薬) では変化しなかった<sup>15)</sup>。これらの研究結果により、炭素ガス誘発性血管拡張反応はKATPチャネルを介することが示唆された。

・アシドーシス

冠循環<sup>16)</sup>と脳循環<sup>17)</sup>で、アシドーシスはグリベンクラミドにより拮抗されるpH依存性、しかし内皮細胞非依存性の血管拡張を誘発する。イヌ脳底動脈における研究により、高炭酸ガス血症に伴う細胞外アシドーシスはKATPチャネルを部分的に介する血管拡張を引き起こすことがわかった<sup>17)</sup>。冠動脈と脳動脈におけるこれらの報告により、病態生理学的刺激によって誘発される冠動脈および脳血管拡張にはKATPチャネルが関与していることが示された。

・酸化ストレス

活性酸素と酸化ストレスの役割は、血管生物学と病理学において興味ある領域である<sup>18)</sup>。酸化ストレスは、活性酸素と抗酸化物質の間のアンバランスと定義される。スーパーオキシドとヒドロキシラジカルを含む酸素由来のフリーラジカルは、一つ以上の不対電子を含んでいる活性酸素のサブグループである<sup>19)</sup>。血管内皮および平滑筋細胞における主なスーパーオキシド産生機序としては、ミトコンドリア、シクロオキシゲナーゼおよびリポキシ

ゲナーゼ、NADPH (nicotinamide dinucleotide phosphate) オキシダーゼ、キサンチンオキシダーゼ、機能不全状態の一酸化窒素合成酵素がある<sup>19,20)</sup>。これらの中で、NADPH オキシダーゼは、血管病理学的にスーパーオキシド産生に重要な役割を果たしていることを知られている<sup>20,21)</sup>。血管で発現しているNADPH オキシダーゼには、NOX1, NOX2, NOX4とNOX5と4つのサブタイプがあり、酸素に電子を与えるスーパーオキシドを産生する(図2)<sup>22)</sup>。

In vitro および in vivo 研究により、スーパーオキシドはモルモット心筋細胞でKATPチャネル開口を増加させるが<sup>23,24)</sup>、脳血管ではこの活性を減少させること、そして過酸化水素とペルオキシナイトライトは、心筋と血管の両方においてKATPチャネル活性を増大させることがわかった。臨床濃度の静脈麻酔薬プロポフォールは、NOX2サブユニットp47phoxの細胞膜への移動を抑制してNADPH オキシダーゼ活性を減弱させ、動脈でスーパーオキシドを減少させることが示された<sup>25-27)</sup>。加えて、吸入麻酔薬イソフルランによる前処置は、高血糖に起因する酸化ストレス状態におかれたヒト大網動脈でKATPチャネル機能が維持されることも明らかになった<sup>28)</sup>。

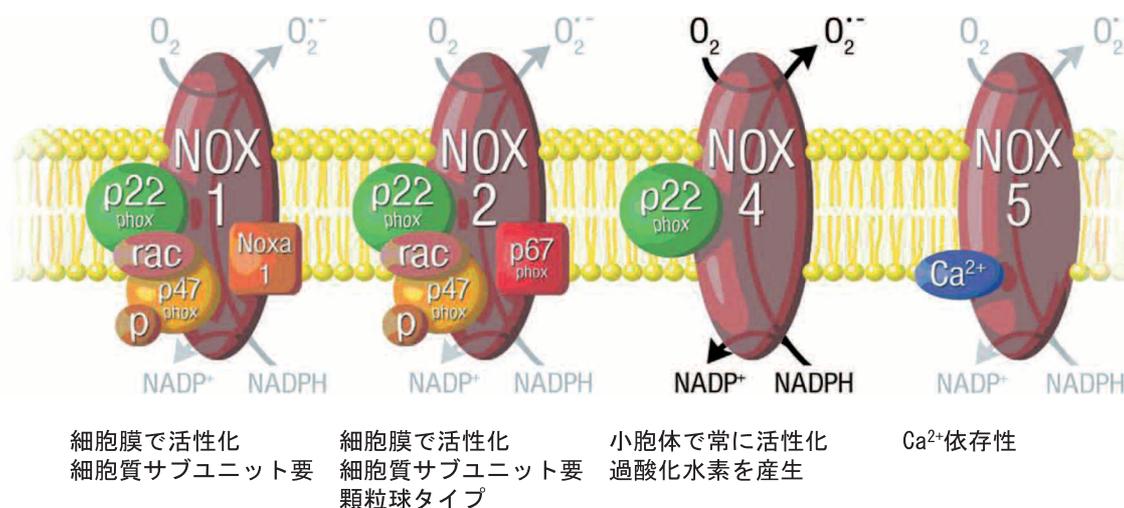


図2：血管に存在する各種NMDPH オキシダーゼ  
(文献22より一部改変・引用)

## 血管平滑筋 KATP チャンネルに及ぼす麻酔薬の影響

### < 静脈麻酔薬の影響 >

Kawano らは再構成 KATP チャンネルを用いた機能実験から、プロポフォールとチアミラールがともに再構成 KATP チャンネルの Kir6.2 サブユニットに作用してチャンネルを細胞膜の内側から直接的に抑制することを報告した<sup>29)</sup>。しかしながら、ピナシジル (KATP チャンネル開口薬) によって活性化した再構成 SUR2B/Kir6.1 チャンネル電流に対しては、チアミラールは臨床使用濃度での抑制が認められたが、プロポフォールは有意な抑制効果を示さないという、静脈麻酔薬間で異なる反応が明らかとなった。各組織型の再構成 KATP チャンネル活性と単独で発現した Kir6.2 チャンネル活性に対する効果を比較検討することにより、この違いはそれぞれの麻酔薬の Kir サブファミリーに対する選択性の差によることが示唆された<sup>29)</sup>。つまり、チアミラールは Kir6.1 および Kir6.2 チャンネル活性を同程度に抑制するのに対して、プロポフォールは Kir6.2 チャンネルのみ抑制し、Kir6.1 には影響を与えなかった。このことは、Kir6.1 と Kir6.2 の遺伝子の相同性は約 70% と非常に高いが、部位特異的変異導入 (site-directed mutagenesis study) によって特定したプロポフォールの Kir6.2 結合部位 (R31, K185) はいずれも Kir6.1 には存在しない部位であったことから確認された。

摘出ラット大動脈では、臨床使用濃度の静脈麻酔薬エトミデートは KATP チャンネル開口薬で誘導される血管

弛緩反応を抑制したが、ミダゾラムは抑制しなかった (図 3)<sup>30)</sup>。パッチクランプ法により、これらの二つの麻酔薬の異なる作用は血管平滑筋 KATP チャンネル活性に及ぼす直接的な作用に基づくことがわかった。エトミデートは Kir6.0 サブユニットで KATP チャンネル活性を直接阻害したが、臨床的に関連した濃度のミダゾラムは KATP チャンネル活性に影響を及ぼさなかった<sup>30)</sup>。また、われわれは鎮静、健忘、鎮痛、麻酔作用を期待して麻酔・集中治療領域で使用されている  $\alpha^2$  アドレナリン受容体アゴニスト：クロニジンがパッチクランプ実験で血管 KATP チャンネル活動を抑制することを報告した (図 4)<sup>31)</sup>。クロニジンは cell-attached 法と inside-out 法の両方で濃度依存性に野生型血管平滑筋 KATP チャンネル活性を抑制した。また、クロニジンはさまざまな再構成 KATP チャンネルも同程度に抑制した。同様の結果はデクスメデトミジンでも得られた<sup>32)</sup>。

血管平滑筋細胞における KATP チャンネルに及ぼす静脈麻酔薬の抑制作用は臓器レベルでも検討されている。KATP チャンネル開口薬は摘出ラット大動脈で弛緩作用を示したが、チアミラール、プロポフォール、およびラセミ体ケタミンはその弛緩作用を抑制した<sup>33,34)</sup>。さらに、ラセミ体ケタミンの抑制効果は、S (+) ケタミンでは認められなかったことにより、ケタミンの血管平滑筋 KATP チャンネル抑制効果には光学選択性が存在することも明らかとなった<sup>34)</sup>。また、摘出イヌ肺動脈では、エトミデートおよびラセミ体ケタミンが抑制的に働くことが報告されている<sup>35)</sup>。

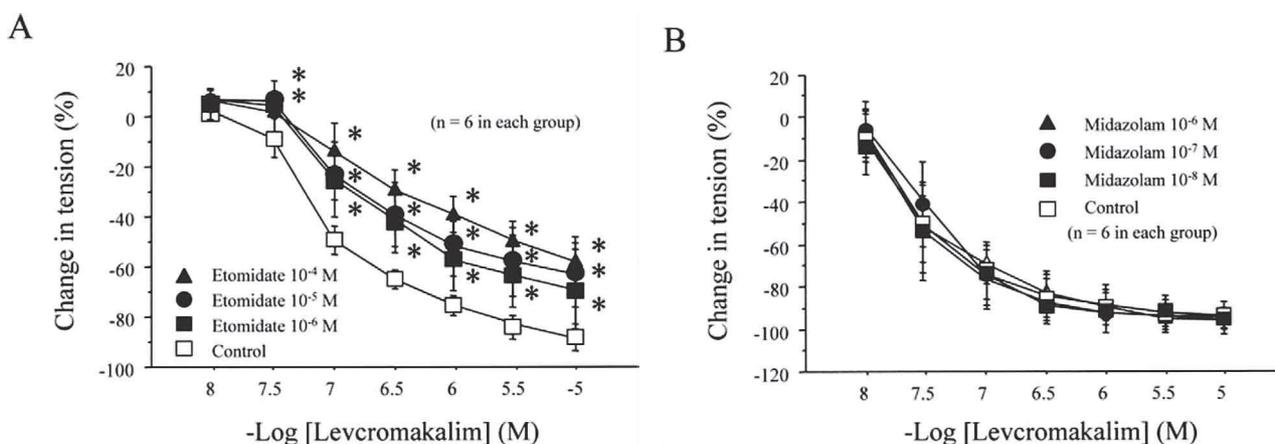


図 3：血管平滑筋細胞 KATP チャンネル活性に及ぼす静脈麻酔薬の影響  
張力測定法によるエトミデート (A) とミダゾラム (B) の濃度反応曲線 (文献30より引用)

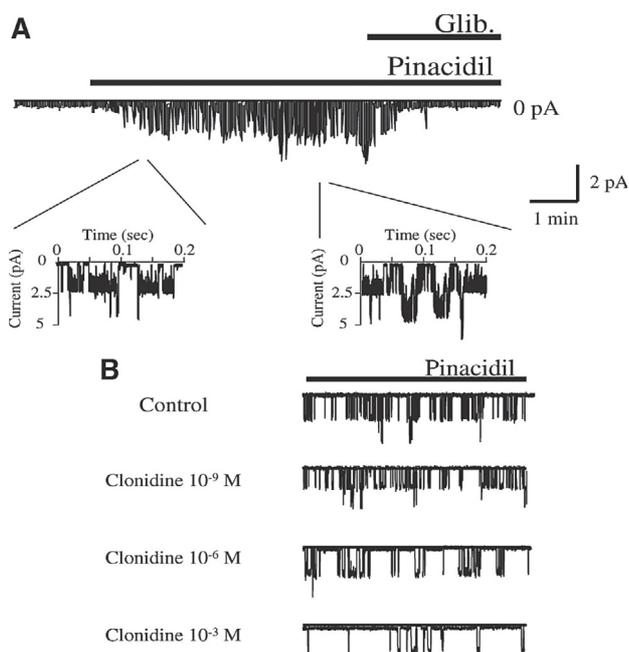


図4：血管平滑筋細胞 KATP チャンネル活性に及ぼすクロニジンの影響  
cell-attached 法による単一 KATP チャンネル電流特性 (A) とクロニジンの影響 (B) (文献31より引用)

<局所麻酔薬・抗不整脈薬の影響>

ラットの内皮除去胸部大動脈リング標本での実験によると、リドカインはジルチアゼムによって弛緩した血管には影響を与えなかったが、KATP チャンネル開口薬(クロマカリウムとピナシジル)により弛緩した血管を収縮させた<sup>36)</sup>。シベンゾリンもラット頸動脈において KATP チャンネルによる血管拡張を抑制した<sup>37)</sup>。Kawano らは、局所麻酔薬のラセミ体プピバカイン、S (-) プピバカインおよびロピバカインの心血管系 KATP チャンネル (SUR2A/Kir6.2 チャンネルおよび SUR2B/Kir6.1 チャンネル) の活性化に対する影響を再構成系の機能実験で検討した<sup>38)</sup>。すべての局所麻酔薬は、Kir サブユニットの細胞内開孔部領域に結合することにより、直接的に心血管系 KATP チャンネルを抑制することが明らかとなったが、ラセミ体プピバカインは、S (-) プピバカインおよびロピバカインと比較して約3倍の強さで抑制した。さらに、すべての局所麻酔薬において、SUR2A/Kir6.2 チャンネルの抑制作用は、SUR2B/Kir6.1 チャンネルの抑制に比較して約8倍強かった。これらの結果は、プピバカインおよびロピバカインの心血管系 KATP チャンネル抑制作用には、①光学選択性および、② KATP チャンネルに対

する組織選択性という二つの特徴が存在する可能性を示唆している。プピバカインの KATP チャンネルに対する光学選択的な作用は、KATP チャンネル開口薬による摘出ラット大動脈弛緩作用の抑制でも認められている<sup>39)</sup>。以上の結果は、局所麻酔薬・抗不整脈は血管機能保護作用を有さない可能性を示唆している。

<オピオイドの影響>

オピオイドは、オピオイド受容体を介して心筋細胞の KATP チャンネル (細胞膜あるいはミトコンドリア内膜) を活性化することにより、薬理的プレコンディショニング作用を誘導する<sup>40)</sup>。Cho らは、血管平滑筋細胞においてトラマドールはラット大動脈の KATP チャンネルを介する血管拡張反応を減弱させると報告している<sup>41)</sup>。しかしながら、オピオイドの血管平滑筋 KATP チャンネルに対する影響の詳細は、現時点ではまだ不明な点が多い。

<吸入麻酔薬の影響>

吸入麻酔薬の血管平滑筋 KATP チャンネルに及ぼす影響についての報告は少ないが、吸入麻酔薬は KATP チャンネルを活性化して冠動脈を弛緩させると考えられている<sup>42)</sup>。さらに、吸入麻酔薬は PKA を介して血管平滑筋の KATP チャンネルを活性化し、そのことが吸入麻酔薬による過分極の作用機序の一部となっているとされる<sup>43)</sup>。血管平滑筋 KATP チャンネルは血管の緊張、特に冠動脈の制御に重要な役割を演じている。また、KATP チャンネルの欠如は、冠動脈攣縮に関与することが報告<sup>44)</sup>されており、これによる突然死に関与している可能性がある。Kokita らは、ラット平滑筋細胞で、イソフルランにより引き起こされる細胞膜の過分極がグリベンクラミド処置により抑制されると報告した<sup>45)</sup>。このことは、イソフルランによる末梢血管拡張作用や冠動脈拡張作用に KCa チャンネルだけでなく、血管平滑筋 KATP チャンネルの活性化も関与している可能性を示唆している。その他、セボフルラン、デスフルランの直接的な冠動脈拡張作用も冠動脈 KATP チャンネルの活性化を介することが報告されている<sup>46)</sup>。

吸入麻酔薬が血管平滑筋細胞の KATP チャンネルに及ぼす影響を詳細に検討した<sup>47)</sup>。cell-attached 法によるパッチクランプでイソフルランを血管平滑筋細胞に暴露すると、約6分後から KATP チャンネルが開口したが、inside-out 法ではチャンネル開口は見られなかった。これ

は、イソフルランはKATPチャネルを直接開口するのではなく、細胞内シグナル伝達を介して開口することを示唆する。次に cell-attached 法によるパッチクランプで、protein kinase C (PKC) 拮抗薬カルホスチンCおよびPKA拮抗薬Rp-cAMPSを前投与してイソフルランに暴露すると、カルホスチンCを前投与した時はイソフルランによるチャネル開口が見られたが、Rp-cAMPSを前投与した時はチャネル開口が消失した。これは、イソフルランによるKATPチャネル開口はPKAが関与することを示している。

ラット大動脈リング標本を用いた張力測定の実験でも、イソフルランは濃度依存性に血管を弛緩し、その弛緩はPKA拮抗薬やKATPチャネル拮抗薬の前処置でその効果は部分的に抑制されることがわかった<sup>47)</sup>。これらの結果は、吸入麻酔薬による血管弛緩の作用機序はPKAおよびKATPチャネルを介していることを示している。

### 周術期の厳格血糖管理の意義

#### <急性高血糖の弊害>

吸入麻酔薬による心筋保護効果は、糖尿病や高血糖<sup>48)</sup>、加齢<sup>49)</sup>で抑制されることが知られている。高血糖や加齢が吸入麻酔薬で誘発される血管平滑筋KATPチャネル開口に及ぼす影響を検討したところ、イソフルラン暴露後、正常血糖値群ではKATPチャネルは開口したが、高血糖群ではチャネル開口が抑制された<sup>50)</sup>。これらの結果は、血管平滑筋細胞のKATPチャネルは高血糖でチャネル開口が抑制されることを示唆している。高血糖でイソフルランによるKATPチャネル開口が抑制される機序として、高血糖状態では細胞内でPKCの活性が起こっている可能性がある。また、吸入麻酔薬による血管平滑筋細胞のKATPチャネル開口は、加齢によっても抑制される<sup>51)</sup>。加齢は吸入麻酔薬によるKATPチャネル開口を抑制するが、その作用機序はKATPチャネル自体によるものではなく、細胞伝達経路のPKAの活性の減弱によるものであることが考えられた。吸入麻酔薬によるKATPチャネルを介した血管機能保護作用を最大限発揮させるには、周術期の厳格な血糖管理が不可欠であることが示唆された。

#### <周術期強化インスリン療法>

手術・外傷などの生体侵襲は全身性炎症反応を惹起し、急性反応として高血糖をもたらす。高血糖は急性・慢性

ともに周術期各種合併症の大きなリスク因子となる<sup>52)</sup>。2001年に van den Berghe らが New English Journal of Medicine に発表した集中治療室での厳格な血糖コントロールが長期予後を大きく左右するという報告<sup>53)</sup>は、周術期の血糖管理方針に関して大きな転換をもたらした。1,548例の術後集中治療患者を、血糖値を80-100mg/dlに管理する強化インスリン療法群と血糖値を180-200mg/dlと通常レベルに管理する従来療法群に分け、生存率を比較したところ、強化インスリン療法群では、集中治療室および入院中の生存率が有意に改善したと報告した。周術期も含めた緊急時の適正血糖値は100mg/dl前後ではないかという指摘は大きな驚きを持って迎えられ、その後の論争のきっかけともなった。

しかしながら、周術期の血糖管理方針はこの数年間で考え方が大きく変わった。2009年のNICE-SUGAR study<sup>54)</sup>をもって初期に推奨されていた強化インスリン療法の有効性が覆され、従来療法がスタンダードとなった。NICE-SUGAR studyは、6,022人の集中治療患者を対象に強化インスリン療法群(目標血糖値 81-108mg/dl)の90日死亡に対する効果を従来療法群(目標血糖値 144-180mg/dl)と比較した研究である。本研究では、強化インスリン療法群は28日死亡を有意でないが1.5%上昇させ(P=0.17)、90日死亡を2.6%有意に上昇させた(P=0.003)。更に、NICE-SUGAR studyの外科系の患者だけを抽出したサブグループ解析をしても、強化療法と従来治療で有意差はなかった。そして、この報告を基にガイドラインが書き換えられた経緯もある。

重症患者を対象とした血糖降下療法の有用性を検討する無作為化比較試験(Randomized Controlled Trial:RCT)が数多く施行され、それらの結果を統合するメタ解析が報告された。Friedrichらは、混合集中治療室で行われたRCTのサブグループ解析の結果を考慮してメタ解析を施行し、外科系集中治療患者でも(リスク比=0.85, P=0.11)、内科系集中治療患者でも(リスク比=1.02, P=0.61)、強化インスリン療法に死亡率低下作用がないことを示した<sup>55)</sup>。その後もRCTは施行され、新しいところでは、冠動脈バイパス術(Coronary Artery Bypass Graft:CABG)を行った患者のトライアル(GLUCO-CABG trial)が20015年にDiabetes Careに発表されたが、やはりこの報告でも従来治療と強化療法の血糖管理には有意差は見いだせなかった<sup>56)</sup>。

周術期血糖管理の目標血糖値に関しては、確定したものはないが、NICE-SUGAR trialで目標としたのが144-

180mg/dlであったので、各国のガイドラインでも目標血糖値はこの程度に設定されている。英国・アイルランド麻酔科医協会による手術予定の糖尿病患者に対する周術期血糖管理を定めた麻酔科医向けの新しいガイドライン<sup>57)</sup>が2015年 Anaesthesia に掲載された。周術期強化インスリン療法に関して、今後は個々の症例での最適な目標血糖域の設定と施行期間などが議論の焦点となるであろう。また、平均血糖値より標準偏差や変動係数がより重要な予後因子となっているという報告もあり<sup>58)</sup>、低い平均血糖値ではなく、変動の少ない血糖値コントロールが理想的である。高血糖、低血糖、血糖値変動の増加は、独立して成人重症患者における死亡リスクの増加と関連している<sup>59)</sup>。目標血糖値論争は続いているものの、強化インスリン療法は救急・集中治療領域では定着したといえる。一方、手術中の血糖管理はその変動の大きさゆえに厳密な管理はしばしば困難であり、術中強化インスリン療法はまだ十分普及していない。われわれは手術患者において術後の血糖管理を容易にし、長期予後改善を図るには、まだエビデンスは少ないが最も大きな侵襲を受ける術中からの一貫した血糖管理が重要であると考えている。

<連続血糖管理システムを用いた周術期血糖管理>

周術期血糖管理を厳密に行うためには、頻回の血糖測定ときめ細かなインスリン投与量の微調整が必要となり、

労働負担が増加する。また、目標血糖値を低く設定すれば低血糖のリスクが増加する。周術期に厳密な血糖管理を行うためには、まず血糖値を確実にモニターする必要がある。そのためには、変動の激しい血糖値を間歇的測定で確実に捉えることは困難であり、連続血糖測定（皮下間質液または血液<sup>60)</sup>で行う必要が生じる。次には、その血糖値に応じて適切なインスリンまたはグルコースが投与されねばならない。これらの要求に応えられる連続血糖管理システム<sup>61)</sup>が必要不可欠である。

われわれは2007年12月に手術室に closed-loop 型人工膵臓システム (STG-22<sup>TM</sup>, 日機装社) を導入し、侵襲の大きい手術を対象に術中強化インスリン療法を開始した<sup>62-65)</sup>。さらに2012年1月からは次世代型人工膵臓システム (STG-55<sup>TM</sup>, 日機装社) を導入した (図5)<sup>66,67)</sup>。術中使用における人工膵臓の利点としては (1) 術中の連続モニタリングにより各種術式における典型的血糖変動パターンを把握できること, (2) 変動が大きい術中にもきめ細かな血糖管理が行えること, (3) 麻酔科医は血糖管理から開放され、他の術中管理に専念できること, などが挙げられる。われわれは、心臓血管外科手術<sup>62,63)</sup>、肝移植術<sup>64)</sup>、インスリン産生膵島細胞種切除術<sup>65)</sup>、肝切除術<sup>67)</sup>、等で、人工膵臓を使用した術中強化インスリン療法を施行し、変動の少ない厳格な術中血糖管理を行ってきた。

周術期の血管機能保護目的に、肝切除術を予定された患

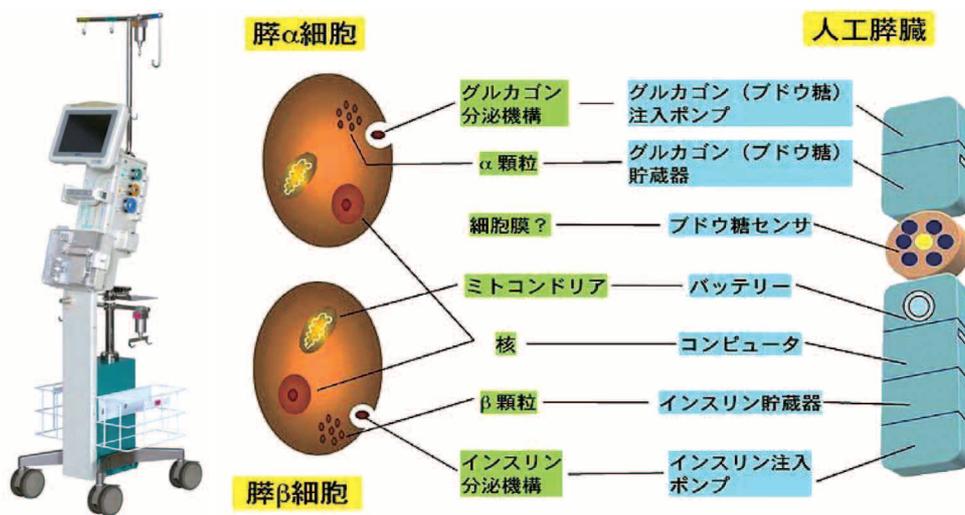


図5：人工膵臓のコンセプト  
(文献62より一部改変・引用)

者38例を対象に人工臓器を使用して術中の血糖値を100-150mg/dLで管理した群 (Programmed insulin group: n=19) と従来のスライディングスケール法で血糖管理した群 (Manual insulin group: n=19) に分けて血清クレアチニン濃度を比較した。Programmed insulin group は Manual insulin group と比較して術後48時間後の血清クレアチニン濃度の上昇が有意に抑制され、術後急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) の予防につながる可能性が示唆された (図6)<sup>67)</sup>。

### まとめ

血管平滑筋 KATP チャンネルの生理学的・病態生理学的役割, KATP チャンネルを介する血管保護作用, またそれに及ぼす麻酔薬と周術期管理法 (特に血糖管理) の影響を述べた。血管平滑筋 KATP チャンネルの機能欠損や過剰活性は, それぞれに冠動脈攣縮や治療抵抗性低血圧を引き起こす危険性がある。したがって, チャンネル活性に影響を与える薬剤や麻酔薬を臨床で使用する際は, 病態生理学的特性を十分理解する必要がある。特に効果的な吸入麻酔薬の使用と厳格な血糖管理は周術期の血管機能保護に貢献する可能性を示唆している。しかし, その具体的な方法や臨床的意義については不明な点が多く, 今後の研究が待たれる。

### 文 献

- 1) Standen, N.B., Quayle, J.M.: K<sup>+</sup> channel modulation in arterial smooth muscle. *Acta. Physiol. Scand.*, 164 : 549-557, 1998
- 2) Noma, A.: ATP-regulated K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle. *Nature*, 305 : 147-148, 1983
- 3) Seino, S., Miki, T.: Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. *Prog. Biophys. Mol Biol.*, 81 : 133-176, 2003
- 4) Kawahito, S., Nakahata, K., Azma, T., Kuroda, Y., *et al.*: Protective effects of anesthetics on vascular function related to K<sup>+</sup> channels. *Curr. Pharm. Des.*, 20 : 5727-5737, 2014
- 5) Fujita, A., Kurachi, Y.: Molecular aspects of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in the cardiovascular system and K<sup>+</sup> channel openers. *Pharmacol. Ther.*, 85 : 39-53, 2000
- 6) Yokoshiki, H., Sunagawa, M., Seki, T., Sperelakis, N.: ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in pancreatic, cardiac, and vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.*, 274 : C25-C37, 1998
- 7) Daut, J., Maier-Rudolph, W., von Beckerath, N., Mehrke, G., *et al.*: Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels.

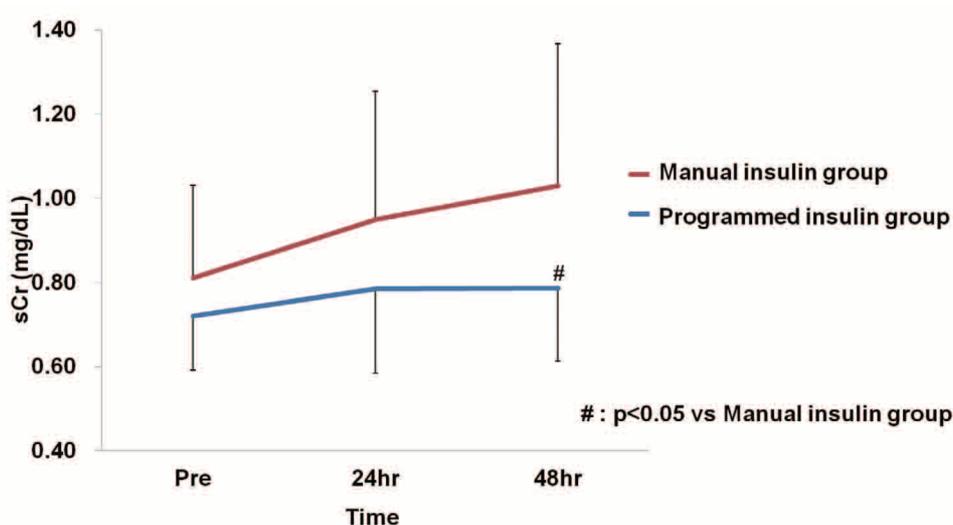


図6 : 周術期血清クレアチニン濃度の推移 (肝切除術)  
(文献67より引用)

- Science, 247 : 1341-1344, 1990
- 8) Brayden, J.E. : Functional roles of  $K_{ATP}$  channels in vascular smooth muscle. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 29 : 312-316, 2002
  - 9) Murphy, M.E., Brayden, J. E. : Nitric oxide hyperpolarizes rabbit mesenteric arteries via ATP-sensitive potassium channels. J. Physiol., 486 : 47-58, 1995
  - 10) Kanatsuka, H., Sekiguchi, N., Sato, K., Akai, K., *et al.* : Microvascular sites and mechanisms responsible for reactive hyperemia in the coronary circulation of the beating canine heart. Circ. Res., 71 : 912-922, 1992
  - 11) Bari, F., Louis, T.M., Busija, D.W. : Effects of ischemia on cerebral arteriolar dilation to arterial hypoxia in piglets. Stroke, 29 : 222-227, 1998
  - 12) Komaru, T., Lamping, K.G., Eastham, C.L., Dellsperger, K.C. : Role of ATP-sensitive potassium channels in coronary microvascular autoregulatory response. Circ. Res., 69 : 1146-1151, 1991
  - 13) Kontos, H.A., Wei, E.P., Raper, A.J., Patterson, J.L., Jr. : Local mechanism of CO<sub>2</sub> action on cat pial arterioles. Stroke, 8 : 226-229, 1977
  - 14) Faraci, F.M., Breese, K.R., Heistad, D. D. : Cerebral vasodilation during hypercapnia : Role of glibenclamide-sensitive potassium channels and nitric oxide. Stroke, 25 : 1679-1683, 1994
  - 15) Nakahata, K., Kinoshita, H., Hirano, Y., Kimoto, Y., *et al.* : Mild hypercapnia induces vasodilation via adenosine triphosphate-sensitive  $K^+$  channels in parenchymal microvessels of the rat cerebral cortex. Anesthesiology, 99 : 1333-1339, 2003
  - 16) Ishizaka, H., Kuo, L. : Acidosis-induced coronary arteriolar dilation is mediated by ATP-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle. Circ. Res., 78 : 50-57, 1996
  - 17) Kinoshita, H., Katusic, Z.S. : Role of potassium channels in relaxations of isolated canine basilar arteries to acidosis. Stroke, 28 : 433-438, 1997
  - 18) Chrissobolis, S., Faraci, F. M. : The role of oxidative stress and NADPH oxidase in cerebrovascular disease. Trends Mol. Med., 14 : 495-502, 2008
  - 19) Faraci, F.M. : Reactive oxygen species : influence on cerebral vascular tone. J. Appl. Physiol., 100 : 739-743, 2006
  - 20) Clempus, R.E., Griendling, K.K. : Reactive oxygen species signaling in vascular smooth muscle cells. Cardiovasc. Res., 71 : 216-225, 2006
  - 21) Bedard, K., Krause, K.H. : The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases : physiology and pathophysiology. Physiol. Rev., 87 : 245-313, 2007
  - 22) Schulz, E., Münzel, T. : NOX5, a new "radical" player in human atherosclerosis? J. Am. Coll. Cardiol., 52 : 1810-1812, 2008
  - 23) Goldhaber, J.I., Ji, S., Lamp, S.T., weiss, J.N. : Effects of exogenous free radicals on electromechanical function and metabolism in isolated rabbit and guinea pig ventricle. Implications for ischemia and reperfusion injury. J. Clin. Invest., 83 : 1800-1809, 1989
  - 24) Armstead, W.M. : Brain injury impairs ATP-sensitive  $K^+$  channel function in piglet cerebral arteries. Stroke, 28 : 2273-2280, 1997
  - 25) Haba, M., Kinoshita, H., Matsuda, N., Azma, T., *et al.* : Beneficial effect of propofol on arterial adenosine triphosphate-sensitive  $K^+$  channel function impaired by thromboxane. Anesthesiology, 111 : 279-286, 2009
  - 26) Nakahata, K., Kinoshita, H., Azma, T., Matsuda, N., *et al.* : Propofol restores brain microvascular function impaired by high glucose via the decrease in oxidative stress. Anesthesiology, 108 : 269-275, 2008
  - 27) Hama-Tomioka, K., Kinoshita, H., Azma, T., Nakahata, K., *et al.* : The role of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in cerebral arteriolar constriction and the inhibitory effect of propofol. Anesth. Analg., 109 : 1935-1942, 2009
  - 28) Kinoshita, H., Matsuda, N., Iranami, H., Ogawa, K., *et al.* : Isoflurane pretreatment preserves adenosine triphosphate-sensitive  $K^+$  channel function in the human artery exposed to oxidative stress caused by high glucose levels. Anesth. Analg., 115 : 54-61, 2012
  - 29) Kawano, T., Oshita, S., Takahashi, A., Tsutsumi, Y., *et al.* : Molecular mechanisms of the inhibitory effects of propofol and thiamylal on sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. Anesthesiology, 100 : 338-346, 2004
  - 30) Nakamura, A., Kawahito, S., Kawano, T., Nazari, H.,

- et al.*: Differential effects of etomidate and midazolam on vascular adenosine triphosphate-sensitive potassium channels: isometric tension and patch clamp studies. *Anesthesiology*, **106** : 515-522, 2007
- 31) Kawahito, S., Kawano, T., Kitahata, H., Oto, J., *et al.*: Molecular mechanisms of the inhibitory effects of clonidine on vascular adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesth. Analg.*, **113** : 1374-1380, 2011
- 32) Kawano, T., Yamazaki, F., Chi, H., Kawahito, S., *et al.*: Dexmedetomidine directly inhibits vascular ATP-sensitive potassium channels. *Life Sci.*, **90** : 272-277, 2012
- 33) Kinoshita, H., Ishida, K., Ishikawa, T.: Thiopental and propofol impair relaxation produced by ATP-sensitive potassium channel openers in the rat aorta. *Br. J. Anaesth.*, **81** : 766-770, 1998
- 34) Dojo, M., Kinoshita, H., Iranami, H., Nakahata, K., *et al.*: Ketamine stereoselectively affects vasorelaxation mediated by ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in the rat aorta. *Anesthesiology*, **97** : 882-886, 2002
- 35) Sohn, J.T., Murray, P.A.: Inhibitory effects of etomidate and ketamine on adenosine triphosphate-sensitive potassium channel relaxation in canine pulmonary artery. *Anesthesiology*, **98** : 104-113, 2003
- 36) Kinoshita, H., Ishikawa, T., Hatano, Y.: Differential effects of lidocaine and mexiletine on relaxations to ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel openers in rat aortas. *Anesthesiology*, **90** : 1165-1170, 1999
- 37) Kinoshita, H., Iranami, H., Kimoto, Y., Dojo, M., *et al.*: Cibenzoline has an inhibitory effect on vasorelaxation mediated by adenosine triphosphate-sensitive K<sup>+</sup> channels in the rat carotid artery. *Anesth. analg.*, **93** : 282-286, 2001
- 38) Kawano, T., Oshita, S., Takahashi, A., Tsutsumi, Y., *et al.*: Molecular mechanisms of the inhibitory effects of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system. *Anesthesiology*, **101** : 390-398, 2004
- 39) Dojo, M., Kinoshita, H., Nakahata, K., Kimoto, Y., *et al.*: Effects of bupivacaine enantiomers and ropivacaine on vasorelaxation mediated by adenosine triphosphate-sensitive K<sup>+</sup> channels in the rat aorta. *Anesthesiology*, **101** : 251-254, 2004
- 40) Schultz, J.E., Gross, G.J.: Opioids and cardioprotection. *Pharmacol. Ther.*, **89** : 123-137, 2001
- 41) Cho, H.C., Sohn, J.T., Park, K.E., Shin, I.W., *et al.*: Inhibitory effect of tramadol on vasorelaxation mediated by ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in rat aorta. *Can. J. Anaesth.*, **54** : 453-460, 2007
- 42) Crystal, G.J., Gurevicius, J., Salem, M.R., Zhou, X.: Role of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in coronary vasodilation by halothane, isoflurane and enflurane. *Anesthesiology*, **86** : 448-458, 1997
- 43) Stekiel, T.A., Contney, S.J., Kokita, N., Bosnjak, Z.J., *et al.*: Mechanisms of isoflurane-mediated hyperpolarization of vascular smooth muscle in chronically hypertensive and normotensive conditions. *Anesthesiology*, **94** : 496-506, 2001
- 44) Chutkow, W.A., Pu, J., Wheeler, M.T., Wada, T., *et al.*: Episodic coronary artery vasospasm and hypertension develop in the absence of Sur2 K<sub>ATP</sub> channels. *J. Clin. Invest.*, **110** : 203-208, 2002
- 45) Kokita, N., Stekiel, T.A., Yamazaki, M., Bosnjak, Z.J., *et al.*: Potassium channel-mediated hyperpolarization of mesenteric vascular smooth muscle by isoflurane. *Anesthesiology*, **90** : 779-788, 1999
- 46) Crystal, G. J., Zhou, X., Gurevicius, J., Czinn, E. A., *et al.*: Direct coronary vasomotor effects of sevoflurane and desflurane in in situ canine hearts. *Anesthesiology*, **92** : 1103-1113, 2000
- 47) Tanaka, K., Kawano, T., Nakamura, A., Nazari, H., *et al.*: Isoflurane activates sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle cells: a role for protein kinase A. *Anesthesiology*, **106** : 984-991, 2007
- 48) Tanaka, K., Kehl, F., Gu, W., Krolikowski, J.G., *et al.*: Isoflurane-induced preconditioning is attenuated by diabetes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **282** : H2018-H2023, 2002
- 49) Mio, Y., Bienengraeber, M.W., Marinovic, J., Guttermann, D. D., *et al.*: Age-related attenuation of isoflurane preconditioning in human atrial cardiomyocytes: roles for mitochondrial respiration and sarcolemmal ade-

- nosine triphosphate-sensitive potassium channel activity. *Anesthesiology*, **108** : 612-620, 2008
- 50) Kawano, T., Tanaka, K., Mawatari, K., Oshita, S., *et al.* : Hyperglycemia impairs isoflurane-induced adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activation in vascular smooth muscle cells. *Anesth. Analg.*, **106** : 858-864, 2008
- 51) Kawano, T., Tanaka, K., Chi, H., Kimura, M., *et al.* : Effects of aging on isoflurane-induced and protein kinase A-mediated activation of ATP-sensitive potassium channels in cultured rat aortic vascular smooth muscle cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **56** : 676-685, 2010
- 52) Kawahito, S., Kitahata, H., Oshita, S. : Problems associated with glucose toxicity : role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J. Gastroenterol.*, **15** : 4137-4142, 2009
- 53) van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., *et al.* : Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N. Eng. J. Med.*, **345** : 1359-1367, 2001
- 54) Finfer, S., Chittock, D.R., Su, S.Y., Blair, D., *et al.* : Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Eng. J. Med.*, **360** : 1283-1297, 2009
- 55) Friedrich, J.O., Chant, C., Adhikari, N.K. : Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? a reanalysis of meta-analytic data. *Crit. Care*, **14** : 324, 2010
- 56) Umpierrez, G., Cardona, S., Pasquel, F., Jacobs, S., *et al.* : Randomized-controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery : GLUCO-CABG trial. *Diabetes Care*, **38** : 1665-1672, 2015
- 57) Barker, P., Creasey, P.E., Dhatariya, K., Levy, N., *et al.* : Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015 : association of anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*, **70** : 1427-1440, 2015
- 58) Egi, M., Bellomo, R., Stachowski, E., French, C.J., *et al.* : Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*, **105** : 244-252, 2006
- 59) Krinsley, J.S., Preiser, J.C. : Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit. Care*, **19** : 179, 2015
- 60) Munekage, M., Yatabe, T., Sakaguchi, M., Kitagawa, H., *et al.* : Comparison of subcutaneous and intravenous continuous glucose monitoring accuracy in an operating room and an intensive care unit. *J. Artif. Organs*, **19** : 159-166, 2016
- 61) Hanazaki, K., Kitagawa, H., Yatabe, T., Munekage, M., *et al.* : Perioperative intensive insulin therapy using an artificial endocrine pancreas with closed-loop glycemic control system : the effects of no hypoglycemia. *Am. J. Surg.*, **207** : 935-941, 2014
- 62) Kawahito, S., Kitahata, H., Kitagawa, T., Oshita, S. : Intensive insulin therapy during cardiovascular surgery. *J. Med. Invest.*, **57** : 191-204, 2010
- 63) Kawahito, S., Higuchi, S., Mita, N., Kitagawa, T., *et al.* : Novel blood sampling methods of an artificial endocrine pancreas via the cardiopulmonary bypass circuit. *J. Artif. Organs*, **16** : 508-509, 2013
- 64) Okada, T., Kawahito, S., Mita, N., Matsuhisa, M., *et al.* : Usefulness of continuous blood glucose monitoring and control for patients undergoing liver transplantation. *J. Med. Invest.*, **60** : 205-212, 2013
- 65) Hirose, K., Kawahito, S., Mita, N., Takaishi, K., *et al.* : Usefulness of artificial endocrine pancreas during resection of insulinoma. *J. Med. Invest.*, **61** : 421-425, 2014
- 66) Kambe, N., Kawahito, S., Mita, N., Takaishi, K., *et al.* : Impact of newly developed, next-generation artificial endocrine pancreas. *J. Med. Invest.*, **62** : 41-44, 2015
- 67) Mita, N., Kawahito, S., Soga, T., Takaishi, K., *et al.* : Strict blood glucose control by an artificial endocrine pancreas during hepatectomy may prevent postoperative acute kidney injury. *J. Artif. Organs*, **20** : 76-83, 2017

## *Protective effects of anesthetics and perioperative managements on vascular function*

*Shinji Kawahito, Tomohiro Soga, Shusuke Yagi, Shingo Matsushita, Hiroe Tani, and Sachiko Masuya*

*Department of Community Medicine and Human Resource Development, Tokushima University Graduate School, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Potassium channels play an essential role in the membrane potential of arterial smooth muscle, and also in regulating contractile tone. Especially, in vascular smooth muscle, the opening of adenosine triphosphate (ATP)-sensitive potassium ( $K_{ATP}$ ) channels leads to membrane hyperpolarization, resulting in muscle relaxation and vasodilation. This activation also plays a role in tissues during pathophysiologic events such as ischemia, hypoxia, and vasodilatory shock. In this review, we will describe the physiological and pathophysiological roles of vascular smooth muscle  $K_{ATP}$  channels in relation to the effects of anesthetics and perioperative managements. Although accumulated evidence suggests that many anesthetics and perioperative managements (especially, diabetes and hyperglycemia) modify the above function of  $K^+$  channels as a metabolic sensor. Use of effective volatile anesthetics and the strict glycemic control may contribute to protect perioperative vascular function.

Key words : Vascular function, Anesthetics,  $K_{ATP}$  channel, Oxidative stress, Intensive insulin therapy

---

## 原 著

---

### 原発性甲状腺癌の年齢による臨床病理学的特徴および予後の比較検討

紺谷 桂一<sup>1)</sup>, 森下 敦司<sup>2)</sup>, 久保 尊子<sup>2)</sup>, 橋本 新一郎<sup>1)</sup>, 村澤 千沙<sup>1)</sup>,  
法村 尚子<sup>2)</sup>, 橋本 希<sup>1)</sup>, 監崎 孝一郎<sup>2)</sup>, 環 正文<sup>2)</sup>, 三浦 一真<sup>2)</sup>,  
横見瀬 裕保<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>香川大学医学部呼吸器・乳腺内分泌外科

<sup>2)</sup>高松赤十字病院胸部乳腺外科

(平成29年2月2日受付) (平成29年2月15日受理)

原発性甲状腺癌症例の年齢による臨床病理学的特徴、予後について比較検討を行った。原発性甲状腺癌手術症例236例のうち、若年症例(45歳未満, early adulthood: EA) 59例, 45歳以上の症例(advanced age: AA) 177例について、臨床病理学的特徴とDisease-free survival (DFS)の比較検討を行った。組織型では低分化腺癌症例がAA群に有意に多かった( $p=0.041$ )。EA群とAA群の10年無病生存率はそれぞれ72.5%と94.8%と後者が有意に高かった( $p=0.0031$ )。さらにEA群を30歳未満と30歳以上の2群に分類すると10年無病生存率はそれぞれ92.6%と70.0%であり後者がDFS短縮に寄与していた( $p=0.0021$ )。甲状腺癌の術後再発は30歳以上45歳未満の症例が多いため、同集団には術後の注意深い経過観察が必要である。

甲状腺癌では、臨床病期と同様に年齢が予後に関与する重要因子の1つである<sup>1-5)</sup>。特に45歳未満の分化癌症例では癌の増殖能や進行度は高い傾向にあるが、45歳以上の症例と比較して明らかに生命予後が良好である<sup>6)</sup>。すなわち病勢の進行や再発病変の出現が生存率の低下に密接に関連していないという現象は、癌の中でもまれであり甲状腺癌に特有の傾向である。このことは癌細胞の生物学的特性と治療に対する感受性が重要であることはわかっているが<sup>7-9)</sup>、すべてが明らかになっているわけではない。

臨床の現場では患者年齢や環境などの背景と癌の臨床病理学的特徴を考慮した上で、個々の治療・術後観察が必要であるため、患者集団のさらなる予後別の分類が必要である。本稿では甲状腺癌手術症例の臨床病理学的特

徴と予後を年齢別に比較することによって、clinical outcomeに関与する年齢層を同定するとともに予後予測因子の有無を検討する。

#### 方 法

2004年1月から2016年5月までに当科で手術を行った原発性甲状腺癌症例236例のうち、若年症例(45歳未満, early adulthood: EA) 59例, 45歳以上の症例(advanced age: AA) 177例について、臨床病理学的特徴(片側性, 組織型, 分化度, 臨床病期など)とOutcome(術後のDisease-free survival: DFS)についてそれぞれ比較検討を行った。さらにEA症例を思春期・若年成人症例(15歳以上30歳未満, juvenile and young adult: JYA) 17例と30歳以上の症例42例に分類し検討を追加した(図1)。これらの解析に加え、男女別に同様の比較検討を行った。平均観察期間は6年6ヵ月であった。

#### 結 果

検討症例の片側性, 組織型, TNM各因子について、年齢別に比較した(表1)。45歳前後でEA群とAA群で比較すると、乳頭癌の比率は有意にEA群が、低分化癌の比率は有意にAA群で高かった(乳頭癌: 98% vs. 89%,  $p=0.031$ , 低分化癌: 0% vs. 6.8%,  $p=0.039$ , 表1)。各項目において男女別に比較を行ったが、T因子がAA群男で高く( $p=0.019$ )、乳頭癌比率がAA群女で有意に低い以外は明らかな差異は認められなかった。

EA群とAA群でDFSを比較すると、いずれもDFS

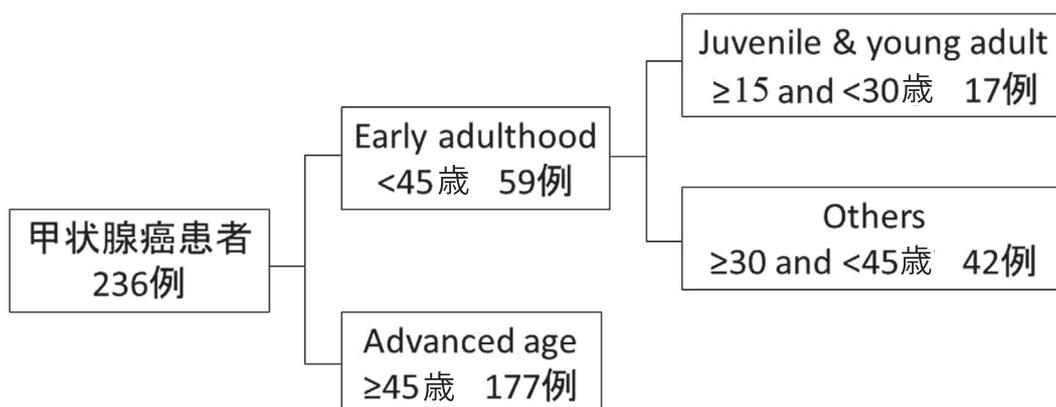


図1. 解析症例の年齢別分類

原発性甲状腺手術症例を若年症例(45歳未満, early adulthood: EA) 59例, 45歳以上の症例(advanced age: AA) 177例に分類し, 両群間で臨床病理学的特徴と予後を比較した。さらに EA 症例を思春期・若年成人症例(15歳以上30歳未満, juvenile and young adult: JYA) 17例と30歳以上の症例42例(Others)に分類し検討を追加した。

表1. 甲状腺癌症例の年齢別臨床病理学的特徴の比較

	<45	≥45	<i>p</i> -value
n	59	177	
Female	46	132	
Male	13	45	
Bilateral (%)	5(8.5)	15(8.5)	0.786
Female	3(6.5)	10(7.6)	0.814
Male	2(15.4)	5(11.1)	0.680
Lymphoma (%)	0(0)	3(1.7)	0.314
Female	0(0)	2(1.5)	N.T. <sup>§</sup>
Male	0(0)	1(2.2)	N.T.
Papillary (%)	58(98.3)	158(89.3)	0.031*
Female	45(97.8)	121(87.9)	0.049*
Male	13(100)	41(91.1)	0.269
Follicular (%)	1(1.7)	2(1.1)	0.741
Female	1(2.2)	0(0)	N.T.
Male	0(0)	1(2.2)	N.T.
Anaplastic (%)	0(0)	2(1.1)	0.412
Female	0(0)	1(0.8)	N.T.
Male	0(0)	0(0)	N.T.
poorly diff. (%)	0(0)	12(6.8)	0.039*
Female	0(0)	10(7.6)	0.055
Male	0(0)	2(4.4)	0.146
median T	1(1-3)	1(1-4)	0.133
Female	1(1-3)	1(1-4)	0.624
Male	1(1-2)	1(1-4)	0.019*
N+ (%)	39(66.1)	81(45.8)	0.109
Female	28(60.9)	55(41.7)	0.091
Male	11(84.6)	26(57.8)	0.191
M1 (%)	0(0)	6(3.4)	0.152
Female	0(0)	3(2.3)	0.283
Male	0(0)	3(6.7)	0.343

§, not tested

中央値は not reached であった。10年無病生存率を比較すると, それぞれ72.5%, 94.8%と有意に AA 群と高

値であった ( $p=0.0031$ , 図2, 表2)。しかし, EA 症例をさらに30歳以上と30歳未満に分類して JYA 群と

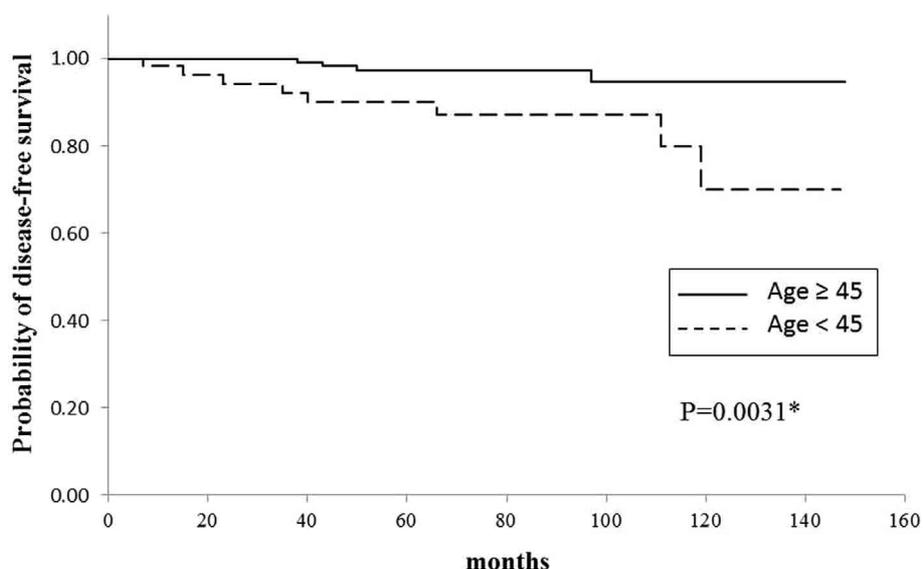


図2. 45歳未満と45歳以上の患者群間での無病生存率の比較  
EA群とAA群患者について両群間でdisease-free survivalをKaplan-Meier法にて生存分析を行い、有意差検定はLog-Rank法を用いた。

AA群間でDFSを比較すると、両群間で有意差は認められなかった(10年無病生存率92.6% vs. 94.8%,  $p=0.125$ , 図3, 表2)。すなわち30歳未満の症例のDFSはAA群と同様に良好であると考えられた。これらの結果から、45歳未満EA群のDFS低下が30歳以上症例に帰するものと想像された。実際に30歳以上のEA群と

AA群で10年無病生存率を比較すると、70.0%と94.8%となり、有意にEA群のDFSが短縮していた( $p=0.0021$ , 図4, 表2)。また男女別にEA群とAA群の10年無病生存率を比較すると、いずれもAA群において再発率が低下していたが、男性では統計学的有意差が得られなかった(表2)。

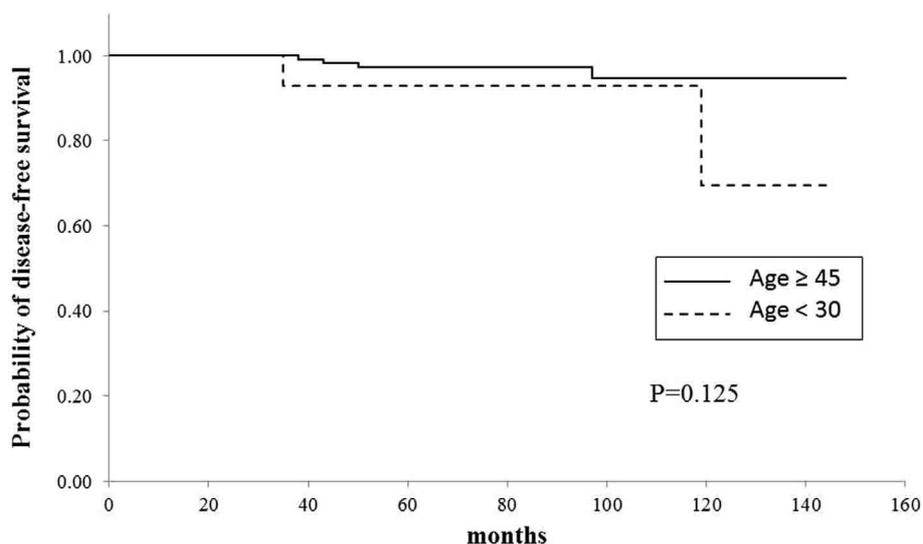


図3. 30歳未満と45歳以上の患者群間での無病生存率の比較  
EA群のうちJYA群とAA群患者について両群間でdisease-free survivalをKaplan-Meier法にて生存分析を行い、有意差検定はLog-Rank法を用いた。

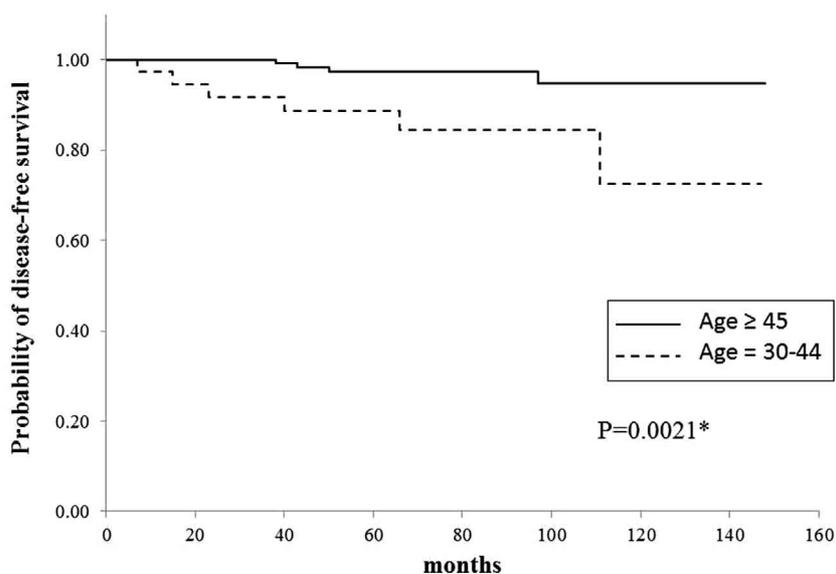


図4. 30-44歳と45歳以上の患者群間での無病生存率の比較  
30-44歳患者とAA群患者について両群間でdisease-free survivalをKaplan-Meier法にて生存分析を行い、有意差検定はLog-Rank法を用いた。

表2. 10年無病生存率の年齢別比較

%Disease-free at 10y	age <45	age ≥45	p-value
all patients	72.5	94.8	0.0031*
male	41.2	84.3	0.135
female	78.7	97.5	0.0112*
	age <30		
	92.6	94.8	0.125
	30 ≤ age <45		
	70.0	94.8	0.0021*

## 考 察

甲状腺癌は一般的に他臓器癌と比較して予後はきわめて良好である。その中でも乳頭癌は甲状腺癌全体の9割を占めており、10年生存率は90%以上と報告されている。乳頭癌における予後因子は、年齢、遠隔転移、周囲臓器への浸潤、腫瘍の大きさ、性別などが挙げられる<sup>1-5,10-11)</sup>。特に年齢による予後の差異は顕著である。若年性乳頭癌症例は病勢進行が早く、転移しやすいため診断時にはリンパ節をはじめ他臓器に転移が見つかることが少なくないが、放射性ヨウ素内用療法など治療に対する感受性が高いこと、年月を経ると病勢進行が止まったり、あるいは病巣縮小が見られたりすることから死に至ることは少ない<sup>11,12)</sup>。一方45歳以上の症例では診断時は若年者ほど進行していないにもかかわらず、予後と比較すると不良である。このことは甲状腺癌の生物学的特徴によるもの

であろうことは推測されるが、詳細ははまだ不明である。ただし生存率が高いとはいえ、再発転移巢の出現は患者QOLをしばしば低下させる要因になり、またそれに対する治療が必要となる。進行例の場合は術後観察を厳重に行い、転移再発巢の早期発見、早期治療が必要であることは言うまでもない。

本稿では甲状腺癌手術症例236例の臨床病理学的特徴およびDFSを年齢別に比較した。45歳を境に、その前後で予後が異なることが一般に知られているため、まず45歳未満EA群と45歳以上AA群で比較検討を行ったところ、片側性、TNM因子に両群間で差異は認められなかった(表1)。しかし乳頭癌の比率はEA群が、低分化癌の比率はAA群が有意に高かった。両群間でDFSを比較した結果AA群が有意に良好であった(図2, 表2)。すなわちTNM因子に差異がなく、低分化癌がAA群に多いにもかかわらず、EA群に再発が多いとい

う結果であった。このことは若年性甲状腺癌では病勢の進行がより早いと解釈できる。この早期再発に関与しているのはEA群のどの年齢層であるかを同定するために、EA群を30歳未満と30歳以上の2群に分類し、それぞれの集団のDFSを検討した。30歳未満のJYA群は45歳以上のAA群と同等のDFSを示した(図3)。一方30歳以上のEA群はAA群と比較して優位にDFSが短縮していた(図4)。このことは同集団が最も再発転移が多かったことを意味している。男女別に年齢によるDFS比較検討を行うと、EA群の無病生存率はAA群と比して女性で有意に低かったが、男性では年齢による差異は認められなかった(表2)。これらの結果は、男性の解析症例数が少なくデータのばらつきも大きいために、傾向は認められるものの有意差までには至らなかったものと考えられた。またOverall survivalに関しては、236例のうち1例しか死亡例がなかったこともあって、詳細な解析は行っていない。今後はさらに症例数を積み重ねること、観察期間を延長することが必要である。

甲状腺癌は特に45歳未満の若年症例の予後が極めて良好であることが知られているが、術後転移再発の多い30歳以上の集団に対しては厳重な経過観察により早期発見と早期治療が必要である。

## 文 献

- 1) Haymart, M.R.: Understanding the relationship between age and thyroid cancer. *The Oncologist*, **14**: 216-222, 2009
- 2) Hundahl, S.A., Fleming, I.D., Fremgen, A.M., Menck, H.R.: A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*, **83**: 2638-2648, 1998
- 3) Gilliland, F.D., Hunt, W.C., Morris, D.M., Key, C.R.: Prognostic factors for thyroid carcinoma: A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*, **79**: 564-573, 1997
- 4) Greene, F.L., Page, D.L., Fleming, I.D.: eds. *Thyroid*. In: American Joint Committee on Cancer: *Cancer Staging Manual, Sixth Edition*. New York: Springer-Verlag, 77-87, 2002
- 5) Dean, D.S., Hay, I.D.: Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control*, **7**: 229-239, 2000
- 6) Davies, L., Welch, H.G.: Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*, **295**: 2164-2167, 2006
- 7) Saad, A.G., Kumar, S., Ron, E., Lubin, J.H., *et al.*: Proliferative activity of human thyroid cells in various age groups and its correlation with risk of thyroid cancer after radiation exposure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **91**: 2672-2677, 2006
- 8) Jarzab, B., Handkiewicz-Junak, D., Wloch, J.: Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: A qualitative review. *Endocr. Relat. Cancer*, **12**: 773-803, 2005
- 9) Miccoli, P., Minuto, M.N., Ugolini, C., Paniciucci, E., *et al.*: Papillary thyroid cancer: Pathological parameters as prognostic factors in different classes of age. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **138**: 200-203, 2008
- 10) Jung, T.S., Kim, T.Y., Kim, K.W., Oh, Y.L., *et al.*: Clinical features and prognostic factors for survival in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma and comparison to the patients with the aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Endocrine J.*, **54**: 265-274, 2007
- 11) Lin, J.D., Liou, M.J., Chao, T.C., Weng, H.F., *et al.*: Prognostic variables of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastases and without distant metastases. *Endocr. Relat. Cancer*, **6**: 109-115, 1999
- 12) Cooper, D.S., Doherty, G.M., Haugen, B.R., Klooth, R. T., *et al.*: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, **16**: 109-142, 2006

## *The impact of age on clinicopathologic features and prognosis of primary thyroid cancer*

*Keiichi Kontani<sup>1)</sup>, Atsushi Morishita<sup>2)</sup>, Takako Kubo<sup>2)</sup>, Shin-ichiro Hashimoto<sup>1)</sup>, Chisa Murazawa<sup>1)</sup>, Shoko Norimura<sup>2)</sup>, Nozomi Hashimoto<sup>1)</sup>, Koichiro Kenzaki<sup>2)</sup>, Masafumi Tamaki<sup>2)</sup>, Kazumasa Miura<sup>2)</sup>, and Hiroyasu Yokomise<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Thoracic, Breast and Endocrine Surgery, Kagawa University Faculty of Medicine, Kagawa, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Surgery, Takamatsu Red Cross Hospital, Kagawa, Japan*

### **SUMMARY**

Two-hundred thirty-six patients with primary thyroid cancer who received operation were divided into two groups by age, i.e., 59 patients of age <45 years (Early adulthood, EA) and 177 patients of age ≥45 years (advanced age, AA). Clinicopathologic factors and disease-free survival (DFS) were compared between the two groups. There was no difference in clinicopathologic factors except for higher proportion of patients with poorly differentiated adenocarcinoma in the AA patients than in the EA patients (6.7% vs. 0%,  $p=0.041$ ). DFS was significantly longer in the AA patients than in the EA patients (disease-free rates at 10 years after operation, 94.8% vs. 72.5%,  $p=0.0031$ ). Overall survival was not different between the two groups. The EA patients who showed shorten DFS were divided into two groups, 17 patients of age <30 years (juvenile and young adult, JYA) and 42 patients of age ≥30 years, and DFS of each group was compared with that of the AA patients. Although disease-free survival rates at 10 years of the JYA patients were not different (92.6% vs. 94.8%,  $p=0.125$ ), those of patients of age ≥30 years were significantly lower than those of the AA patients (70.0% vs. 94.8%,  $p=0.0021$ ). These findings suggest that patients with primary thyroid cancer who are ≥30 years old in the young adulthood should be observed carefully after operation for early detection of relapse.

Key words : primary thyroid cancer, age, prognosis

---

## 原 著

---

### 小児穿孔性虫垂炎に対する開腹手術と比した腹腔鏡手術の有用性の検討

新 居 章, 岩 村 喜 信, 浅 井 武, 浅 井 芳 江

国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター小児外科

(平成29年2月24日受付) (平成29年3月17日受理)

背景：小児穿孔性虫垂炎に対する腹腔鏡手術の有用性は、依然明確ではない。今回われわれは、小児穿孔性虫垂炎における腹腔鏡手術 (LA) の有用性を開腹手術 (OA) と比較し検討した。

対象：2003年4月から2016年3月に穿孔性虫垂炎で手術を施行した15歳以下の OA と LA 症例を比較検討した。

結果：症例78例。OA 群25例, LA 群53例。手術時間は OA 群が短かった (OA 群: LA 群;  $80.4 \pm 40.2$ :  $109.0 \pm 29.7$ 分,  $p < 0.01$ )。経口再開時期 (OA 群: LA 群;  $3.6 \pm 1.7$ :  $2.3 \pm 1.1$ 日,  $p < 0.01$ ) および術後入院期間 (OA 群: LA 群;  $12.7 \pm 6.3$ :  $8.5 \pm 4.9$ 日,  $p < 0.01$ ) は LA 群が短く, 術後合併症も LA 群で少なかった (OA 群: LA 群 8 : 6 例,  $p < 0.05$ )。

結語：小児穿孔性虫垂炎に対する腹腔鏡手術は術後経口摂取再開時期および入院期間を短縮し, 術後合併症を減少させる。

急性虫垂炎に対する腹腔鏡手術は従来の開腹下での虫垂切除術に比して整容性に優れており, 疼痛が少なく入院期間が短縮できる, また, その診断が困難な症例に対しては鑑別診断と治療が同時に行えるとといった利点が挙げられ<sup>1)</sup>, 広く施行されるようになってきた。一方で穿孔性虫垂炎に対する腹腔鏡手術は手術時間の延長や腹腔内膿瘍形成の発生頻度が高くなるとの問題点も指摘されている<sup>2)</sup>。さらに小児では成人に比して循環動態を保つため気腹圧を低くし, いわゆる working space の限られ

た中での手術のため, 小児穿孔性虫垂炎に対する腹腔鏡下虫垂切除術の適応は依然議論の分かれるところである。そこで今回われわれは, 当院で経験した小児穿孔性虫垂炎に対し腹腔鏡手術の有用性を開腹手術と比較し検討したので報告する。

#### 対象・方法

対象は2003年4月から2015年3月の12年間に当院で穿孔性虫垂炎の診断で手術を施行した15歳以下の症例78例。開腹手術の既往がある症例および以前に急性虫垂炎の診断で保存的治療が行われた既往のある症例, 他院および他科による抗生剤投与での保存的治療にてすでに軽快傾向を認めるものは今回の検討から除外した。開腹手術群 (Open appendectomy 群, 以下 OA 群) と腹腔鏡手術群 (Laparoscopic appendectomy 群, 以下 LA 群) に分け, 患者背景, 発症から手術までの期間, 手術時間, 腹腔内の洗浄または吸引の有無, ドレーン留置の有無, 術後経口摂取再開までの期間, 術後入院期間, 合併症の有無を比較検討した。穿孔性虫垂炎の定義は, 術中の所見および病理検査所見で穿孔が証明されたものとした。

術式として開腹手術は右下腹部の縦または横切開後傍腹直筋切開法にて開腹を行った。腹腔鏡下手術は臍部に 5 mm port を使用し, 下腹部に 5 mm port を 2 本または 5 mm port と 3 mm port の計 3 port で行い, 切離後の虫垂根部は開腹手術ではタバコ縫合にて埋没し, 腹腔

鏡手術は0 PDS endoloop で2重または1重に結紮した。切除した虫垂はslim bagに収納し臍創部から回収した。術式の選択は術者および指導的助手の判断とし、腹腔鏡手術の開腹移行例はなかった。

抗生剤投与は主として2011年までは手術開始前および術後に CAZ を100mg/kg/日（最大3 g/日）を分3で投与、症例によっては AMK を16mg/kg/日（最大400mg/日）を分2で追加投与した。2012年以降は FMOX を100 mg/kg/日（最大3 g/日）を分3で投与した。ともに術後2日目に38度以上の発熱が持続するもの、血液白血球数（WBC）10000/mm<sup>3</sup>以上、または血清 CRP 値の軽快しないものは MEPM を100mg/kg/日（最大3 g/日）に変更とした。

術後の経口摂取再開時期は固形物の摂取が可能となった時点とした。術後合併症は腹腔内膿瘍およびイレウス、創感染の有無を検討した。腹腔内膿瘍は CT やエコー等で画像的に証明されたもので再手術および追加ドレナージが必要であった症例とし、イレウスは術後3日目以降に経口摂取ができず、かつ腹部 X 線画像で二ボー像または腸管の拡張像を呈した症例とした。ただし腹腔内膿瘍によりイレウス症状を呈したと考えられる症例は腹腔内膿瘍とし集計した。創部感染は創の離開を伴う症例とした。

統計は student t 検定（両側検定）およびカイ 2 乗検定を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

## 結 果

OA 群が25例、男女比14 : 11、LA 群が53例、男女比31 : 22であった。患者背景として、平均年齢はともに9.0歳で、手術時の体重、発症から手術までの期間、術前の WBC 値、および血清 CRP 値に差はなかった（表1）。

手術時間は、OA 群（80.4±40.2分）が、LA 群（109.0±19.7分）より有意に短かった（ $p < 0.01$ ）。ドレナージは OA 群が20例（80%）に留置されていたのに対し、LA

表1 OA 群と LA 群の患者背景の比較

	OA 群 (n=25)	LA 群 (n=53)	p 値
年齢(歳)	9.0±3.2	9.0±3.0	0.95
性別(男:女)	14 : 11	31 : 22	0.83
体重(kg)	32.8±18.5	32.2±17.4	0.87
手術までの期間(日)	2.2±2.1	1.9±2.5	0.54
WBC (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	15.8±5.6	16.4±4.8	0.63
CRP (mg/dl)	9.4±6.0	9.7±7.2	0.81

OA 群；開腹手術群、LA 群；腹腔鏡手術群

群は10例（23%）で少なかった（ $p < 0.01$ ）。全例腹腔内洗浄または吸引が施行されており、OA 群が洗浄23例、吸引のみ2例で LA 群が洗浄43例、吸引のみ10例で両群に差は認められなかった（ $p = 0.21$ ）（表2）。

表2 OA 群と LA 群の手術内容の比較

	OA 群 (n=25)	LA 群 (n=53)	p 値
手術時間(分)	80.4±40.2	109.0±29.7	<0.01
汎発性；限局性	16 : 9	23 : 30	0.09
洗浄；吸引のみ	23 : 2	43 : 10	0.21
ドレナージ留置(%)	20(80%)	10(19%)	<0.01

汎発性；汎発性腹膜炎、限局性；限局性腹膜炎

術後経口再開時期は LA 群（2.3±1.1日）が OA 群（3.6±1.7日）に比して有意に早く（ $p < 0.01$ ）、術後入院も LA 群（8.5±4.9日）が OA 群（12.7±6.3日）と比して有意に短かった（ $p < 0.01$ ）。術後合併症は LA 群が全6例（腹腔内膿瘍2例、イレウス3例、創部感染1例）に対し、OA 群は9例（腹腔内膿瘍2例、イレウス3例、創部感染3例）と LA 群が少なかった（ $p < 0.05$ ）。腹腔内膿瘍は各群2例ずつ（ $p = 0.43$ ）で、OA 群は開腹ドレナージ術が1例、穿刺吸引ドレナージ留置術が1例に施行され、LA 群でも開腹ドレナージ術が1例、穿刺吸引ドレナージ留置術が1例に施行された。また腹腔内膿瘍4

例はすべて初回手術時にドレーンが留置されていた。術後イレウスの6例はいずれも保存的に軽快した。創部感染の発症は有意ではなかったがLA群に少ない傾向を認めた ( $p=0.05$ ) (表3)。

表3 OA群とLA群の術後経過の比較

	OA群(n=25)	LA群(n=53)	p値
経口再開時期(日)	3.6±1.7	2.3±1.1	<0.01
術後入院期間(日)	12.7±6.3	8.5±4.9	<0.01
合併症	8	6	<0.05
腹腔内膿瘍	2	2	0.43
イレウス	3	3	0.33
創部感染	3	1	0.05

合併症があった14例となかった64例の比較では、年齢、男女比、発症から手術までの期間、および限局性腹膜炎と汎発性腹膜炎の比率には差がなかった。また合併症を有する群は、術前WBC数が高値 ( $p=0.09$ ) である傾向を認めた有意ではなく、術前血清CRP値は有意に高値であった ( $p<0.01$ ) (表4)。

表4 合併症の有無による患者背景の比較

	合併症有(n=14)	合併症無(n=64)	p値
年齢(歳)	9.8±3.2	8.8±3.0	0.26
性別(男:女)	9:5	36:28	0.58
体重(kg)	38.6±18.1	31.0±16.3	0.12
手術までの期間(日)	2.1±2.1	1.9±2.5	0.79
WBC( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	18.3±7.6	15.7±4.5	0.09
CRP(mg/dl)	14.4±6.3	8.5±5.8	<0.01
汎発性:限局性	6:8	32:32	0.62

汎発性; 汎発性腹膜炎, 限局性; 限局性腹膜炎

## 考 察

急性虫垂炎に対する腹腔鏡下手術は1983年に Semm により報告され<sup>1)</sup>, 本邦では1996年に保険適応になって以降, 年々施行件数は増加してきている。小児虫垂炎に対する2006年の meta-analysis で, 腹腔鏡下手術は従来の開腹手術に比して, 創感染やイレウスの発生率を減少させ, 入院期間を短縮させることが報告され, その有用性が評価されてきている。しかし同時に, 手術時間の延長や, 腹腔内膿瘍の発生増加の可能性といったデメリットも指摘された<sup>2)</sup>。穿孔性虫垂炎に対しては, 内視鏡外科診療ガイドラインにて, 穿孔あるいは膿瘍形成が疑われる場合には腹腔鏡下手術は積極的に推奨されないとされており<sup>3)</sup>, 特に小児穿孔性虫垂炎に対する腹腔鏡下手術の有用性は依然議論されているところである<sup>4)</sup>。

手術時間は今回の検討ではLA群がOA群に比して29分長い結果となった。これらは他の報告でも同様に認められ, Liらの報告では12分<sup>4)</sup>, Wangらの報告では17分<sup>5)</sup> 有意に長く手術時間を要している。Vahdadらの報告ではLA群とOA群間に手術時間の差を認めなかったが, LA群の24%で開腹移行を認め, これらを腹腔鏡下手術から除外して検討した検討であり, 開腹移行症例は有意に手術時間を長く要していた<sup>6)</sup>。急性虫垂炎に対する腹腔鏡下手術での開腹移行率は0-47%とされる<sup>7)</sup>。本検討では開腹移行症例はなかった(0%)ことがLA群で手術時間を長く要した理由の1つとして挙げられるが, 全例腹腔鏡下手術で完遂できたことは整容性の観点からの意義は高いと考える。ドレーン留置率はOA群で有意に高かった。Sleemらは開腹手術, 腹腔鏡下手術ともにドレーン留置が腹腔内膿瘍の発生を減少させないとしており<sup>8)</sup>, Allemannらはドレーン留置により術後合併症が増加し, 入院期間が延長すると報告しており<sup>9)</sup>, 不用意なドレーン留置は控えるべきであるとしている。LA群では腹腔内を広く観察することにより, 腹腔内洗浄および吸引が十分であることを術中評価できた症例にはド

レーン留置は行っておらず、不必要なドレーン留置を回避できたと考えられた。

術後合併症は全体として LA 群で有意に少なかった。合併症の発生は入院期間を延長させる要因であるが、LA 群は術後経口摂取開始時期で1.3日、術後入院期間で4.2日短縮していた。合併症の個別要因を詳細にみても、創部感染で LA 群に少ない傾向を認めるも、術後イレウス、腹腔内膿瘍の発生率では差がなかった。Guanàらは術後合併症が LA 群で少ないと報告しており<sup>10)</sup>、創部感染、術後イレウスに関しても LA 群が少ないとする報告を散見する<sup>2,5,6)</sup>。一方、腹腔内膿瘍は LA 群で増加するとの報告がある一方で<sup>2)</sup>、減少するとの報告も認めており<sup>5)</sup>、今後のさらなる検討が必要と思われる。

術後合併症の有無での検討では合併症を有する群では有意に術前血清 CRP 値が高かった。術前の血清 CRP 値高値と急性虫垂炎の重症度との相関や<sup>11)</sup>、術後合併症との相関を示した<sup>12)</sup>報告と合致した結果であり、術前血清 CRP が高値の症例には術後合併症に十分な注意が必要と考えられた。

本検討では、腹腔鏡下手術の開腹移行症例を認めなかったため、開腹手術と腹腔鏡下手術の2群のみで検討することが可能であった。小児穿孔性虫垂炎に対する腹腔鏡下手術は、開腹手術に比して手術時間の延長を認めなかった。しかしながら開腹移行をせずに完遂が可能であったことは整容性に優れており、術後経口再開時期および入院期間の短縮ができ、術後合併症の減少を認め、懸念された腹腔内膿瘍の発生率も両群間で差はなく、良好な術後成績が得られた。小児穿孔性虫垂炎に対する腹腔鏡手術は有用な術式であると考えられた。

## 文 献

- 1) Semm, K.: Endoscopic appendectomy. *Endoscopy*, 15 : 59-64, 1983
- 2) Aziz, O., Athanasiou, T., Tekkis, P.P., Purkayastha, S., *et al.*: Laparoscopic versus open appendectomy in children: a meta-analysis. *Ann. Surg.*, 243 : 17-27, 2006
- 3) 日本内視鏡外科学会編：内視鏡外科診療ガイドライン2008年版. 金原出版, 43-48, 2008
- 4) Li, X., Zhang, J., Sang, L., Zhang, W., *et al.*: Laparoscopic versus conventional appendectomy - a meta-analysis of randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol.*, 10 : 129, 2010
- 5) Wang, X., Zhang, W., Yang, X., Shao, J., *et al.*, Complicated appendicitis in children: is laparoscopic appendectomy appropriate? A comparative study with the open appendectomy--our experience. *J. Pediatr. Surg.*, 44 : 1924-1927, 2009
- 6) Vahdadi, M. R., Troebels, R. B., Nissen, M., Burkhardt, L. B., *et al.*: Laparoscopic appendectomy for perforated appendicitis in children has complication rates comparable with those of open appendectomy. *J. Pediatr. Surg.*, 48 : 555-561, 2013
- 7) Lin, H. F., Lai, H. S., Lai, I. R.: Laparoscopic treatment of perforated appendicitis. *World J. Gastroenterol.*, 20 : 14338-14347, 2014
- 8) Sleem, R., Fisher, S., Gestring, M., Cheng, J., *et al.*: Perforated appendicitis: is early laparoscopic appendectomy appropriate? *Surgery*, 146 : 731-737, 2009
- 9) Allemann, P., Probst, H., Demartines, N., Schäfer, M.: Prevention of infectious complications after laparoscopic appendectomy for complicated acute appendicitis--the role of routine abdominal drainage. *Langenbecks Arch. Surg.*, 396 : 63-68, 2011
- 10) Guanà, R., Lonati, L., Garofalo, S., Tommasoni, N., *et al.*: Laparoscopic versus Open Surgery in Complicated Appendicitis in Children Less Than 5 Years Old: A Six-Year Single-Centre Experience. *Surg. Res. Pract.*, 2016 : 1 - 5, 2016

- 11) 今岡祐輝, 大原正裕, 漆原貴, 板本敏行 他: 速やかな緊急手術を要する虫垂炎の術前予測因子の検討. 日臨外, 76: 1 - 5, 2015
- 12) Shelton, J.A., Brown, J.J., Young, J.A.: Preoperative

C-reactive protein predicts the severity and likelihood of complications following appendicectomy. Ann. R. Coll. Surg. Engl., 96: 369-372, 2014

## *A comparison of outcomes between open and laparoscopic surgery for perforated appendicitis in children*

*Akira Nii, Yoshinobu Iwamura, Takeshi Asai, and Yoshie Asai*

*Department of Pediatric Surgery, Shikoku medical center for Children and Adults, Kagawa, Japan*

### **SUMMARY**

#### **【Background】**

The role of laparoscopy in the management of perforated appendicitis in children is still somewhat controversial. We evaluated outcomes between open and laparoscopic surgery for perforated appendicitis in children.

#### **【Patients and methods】**

The medical records which underwent appendectomy for perforated appendicitis in children less than 15 years old from April 2003 to March 2015 were retrospectively reviewed.

#### **【Results】**

A total of 78 patients were enrolled. Twenty-five children underwent open appendectomy (OA) and 53 had laparoscopic appendectomy (LA) for perforated appendicitis. The mean operative time for LA ( $80.4 \pm 40.2$  minutes for OA vs  $109.0 \pm 29.7$  minutes for LA,  $p < 0.01$ ) was significantly longer. Patients in the LA group returned to oral intake earlier ( $2.3 \pm 1.1$  days for LA vs  $3.6 \pm 1.7$  days for OA,  $p < 0.01$ ) and had a shorter length of hospital stay ( $8.5 \pm 4.9$  days for LA vs  $12.7 \pm 6.3$  days for OA,  $p < 0.01$ ). The incidence of postoperative complication in LA group was lower (6 cases for LA vs 8 cases for OA,  $p < 0.05$ ).

#### **【Conclusions】**

Laparoscopic appendectomy for perforated appendicitis in children was a feasible procedure which effects early postoperative oral intake, shortened length of hospital stay, and reduce postoperative complications.

Key words : child, perforated appendicitis, open surgery, laparoscopic surgery

---

## 原 著

---

### 新卒看護師が入職する精神科病院の特徴

宮川 操<sup>1)</sup>, 片岡 睦子<sup>2)</sup>, 飯藤 大和<sup>3)</sup>, 安原 由子<sup>3)</sup>, 谷岡 哲也<sup>3)</sup>,  
Rozzano C. Locsin<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>徳島文理大学保健福祉学部看護学科

<sup>2)</sup>医療法人社団三愛会三船病院

<sup>3)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部看護学講座

(平成29年4月7日受付) (平成29年4月7日受理)

精神科病院の看護職員雇用の現状は、職員数の不足と高齢化であり、若年層の職員を拡充することが課題である。本研究は新卒看護師が入職する精神科病院の特徴を明らかにすることを目的に、精神科病院の看護管理者277名を対象にアンケート調査を行った。有効回答の234施設のうち、新卒看護師の採用があった病院は約40%であった。稼働病床数200床未満より200床以上の病院が有意に新卒看護師の採用が多く、新卒看護師が入職する精神科病院の特徴は、①看護職員が看護学校/看護系大学の講義の担当、②看護学生の実習受け入れ、③精神看護専門看護師/認定看護師の存在の3点であった ( $\chi^2=35.37\sim 13.75$ ,  $\phi=0.40\sim 0.25$ ,  $p<0.001$ )。精神科病院における新卒看護師確保の取り組みとして、ロールモデルとなる看護師を育成し、臨地実習や看護教育機関での講義を通して精神科看護の本質と魅力を伝える工夫をしてアピールすることが有用であることが示唆された。

近年、うつ病等の気分障害や認知症患者の増加、また、薬物依存や摂食障害、発達障害への対応等、精神科疾患の特性は多様化し、精神科医療に対する社会からの要請が高まっている<sup>1)</sup>。平成16年に厚生労働省が提示した「精神保健医療福祉の改革ビジョン」<sup>2)</sup>では、入院医療中心から地域生活中心へと療養場所の地域移行が推進され、新規入院患者が1年以内に退院できるような取り組みが求められている。加えて、入院患者の高齢化に伴い、身体的疾患を合併した患者が増加し<sup>3)</sup>、旧態依然とした看護サービスの提供では対応しきれない状況になっている。

これらの現状への対策として、専門看護師や認定看護

師の育成など精神科看護の専門性の向上に加え、内科や整形外科等の領域を含めた複合的な問題を抱える対象患者に対する統合的な看護サービスの質向上が求められている<sup>4)</sup>。また、このような状況に対応するためにはマンパワーの量的強化も必須である。

しかし、精神科病院の看護職員充足率<sup>5)</sup>の全国平均は82%、都道府県別では60%程度のところもあり地域格差がある。加えて、新卒看護師がはじめて就職する病院が精神科である全国平均の割合は10%程度、都道府県別では5%に満たない県もあり、一般病院と比べると格段に少ない。また、片岡ら<sup>6)</sup>の調査では、精神科単科病院の40%は新卒看護師の採用がなく、90%は看護師の平均年齢が40歳以上であり、また就業している看護師の最高年齢は86歳であった。このように精神科病院では看護職員の充足率が低く、従事する看護職員の高齢化の問題がある。前述したニーズに対応していくためには若い年齢層の雇用の拡充が喫緊の課題である。

精神科病院の魅力的な職場環境の特徴に関する調査<sup>7)</sup>では、稼働病床数が200床以上の病院は教育体制が整い、病院の評判も良いことが明らかにされている。看護学生が就職先を決定する要因として病院の規模<sup>8-10)</sup>があげられ、新卒看護師の入職の有無には稼働病床数が鍵になると考えた。

そこで、本研究では新卒看護師の採用の有無と稼働病床数に焦点をあてて、新卒看護師が入職する精神科病院の特徴を明らかにすることを目的とした。

## 研究方法

### 1. 調査対象と調査期間

日本精神科病院協会に入会している1208病院から精神科単科病院を有意抽出し、電話で看護管理者に調査依頼を行った。研究協力への承諾が得られた病院の看護管理者は277名であった。データ収集期間は2016年4月から5月であった。

### 2. 調査内容

アンケート項目は、病院の稼働病床数、正職員の平均年齢、2015年度の新卒看護師の新規採用数などの施設の基本情報と病院の特徴として看護宿舎や臨地実習の受け入れなど18項目とした。アンケートは先行研究<sup>11,12)</sup>を基に作成し、精神科病院の看護管理者と研究室の教員・大学院生の8名を対象にプレテストを行い、アンケート内容の精度を高めた。

### 3. 分析方法

基本統計量を求め、新卒看護師の採用の有無と稼働病床数、また、病院の特徴と新卒看護師の採用の有無ならびに病院の稼働病床数との関連を明らかにするために、 $\chi^2$ 検定、もしくはFisherの正確確率検定と関連係数を算出し、有意水準は0.1%とした。

新卒看護師の採用の有無は、新卒看護師の採用が1人以上あった病院を「採用あり」、採用が0人であった病院を「採用なし」として2群化した。稼働病床数は200床以上の病院は魅力的な職場環境である<sup>13)</sup>ため、200床未満と200床以上の2群に分けた。統計処理には統計解析ソフトSPSS version 21 for Windowsを使用した。

なお、新卒看護師とは看護師免許を取得した年に入職した看護師である（免許取得後、看護業務の経験がなく

入職した看護師もそれに含めた）。

### 倫理的配慮

質問紙に調査の目的・説明等を記した同意説明文書を同封し、質問紙の記入・返信をもって同意が得られたものとした。同意説明文には研究には自由参加であること、公表時に病院や個人が特定されないことを記した。本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を受けて実施した（承認番号2430号）。

## 結 果

看護管理者277名に送付し、234名から有効回答を得た（有効回答率84.5%）。

### 1. 基本統計量

稼働病床数は99床以下が15施設（6.4%）、100～199床が89施設（38.0%）、200～299床が66施設（28.2%）、300床以上が64施設（27.4%）であった。看護師の平均年齢は30歳代が23施設（10.2%）、40歳代が164施設（72.9%）、50歳代が35施設（15.6%）、60歳以上が3施設（1.3%）であった。

2015年度に新卒看護師の採用があった病院は94施設（40.2%）で、その内訳は1～5人が84施設（35.9%）、6～10人が7施設（3.0%）、11人以上が3施設（1.3%）、採用なしが133施設（56.8%）、回答なしが7施設（3.0%）であった。

### 2. 新卒看護師の採用の有無と稼働病床数との関連

新卒看護師の採用と稼働病床数には有意に関連があり、新卒看護師の採用があったのは、稼働病床数が200床未満より200床以上の病院が有意に新卒看護師の採用があった（ $\chi^2=35.02$ ,  $\phi=0.39$ ,  $p<0.001$ ）（表1）。

表1 新卒看護師の採用の有無と稼働病床数との関連

病床数	新卒看護師の採用		$\chi^2$ 値	$\phi$ 係数	p値	
	あり	なし				
<200床	度数	20	81	35.02	0.39	***
	調整済み残差	-5.9	5.9			
200床≤	度数	74	52			
	調整済み残差	5.9	-5.9			

\*\*\* :  $p<0.001$

### 3. 新卒看護師の採用の有無と病院の特徴との関連

病院の特徴18項目のうち4項目において新卒看護師の採用の有無と有意に関連( $\chi^2=35.37\sim 13.75$ ,  $\phi=0.40\sim 0.25$ ,  $p<0.001$ )があり, ①看護職員は看護学校/看護系大学の講義を引き受けている, ②看護学校/看護系大学の実習を受け入れている, ③精神科認定看護師がいる, ④精神看護専門看護師がいる, と回答した病院が有意に新卒看護師の採用があった(表2)。

### 4. 病院の特徴と稼働病床数との関連

病院の特徴18項目のうち4項目において稼働病床数と有意に関連( $\chi^2=43.91\sim 12.12$ ,  $\phi=0.43\sim 0.23$ ,  $p<0.001$ )があった。稼働病床数が200床以上の病院の看護管理者は①看護学校/看護系大学の実習を受け入れている, ②看護職員は看護学校/看護系大学の講義を引き受けている, ③宿所を保有している, ④精神科認定看護師がいる, と回答した(表3)。

## 考 察

### 1. 新卒看護師の採用の現状

精神科病院の多くは看護師が不足し, とりわけ新卒看護師の採用が困難な実態が報告されている<sup>14,15</sup>)。本研究においても新卒看護師の採用があった病院は調査対象の約40%であり, 半数以上の病院に新卒看護師の採用がない状況であった。また, 看護師の平均年齢は40歳代以上が約90%であり, 精神科病院における看護職員の高齢化は先行研究と同様の結果であった。

稼働病床数との関連をみると, 200床未満より200床以上の病院が有意に新卒看護師の採用があった。看護学生が就職先を決定する要因として, 学生は実践力を高めることができる病院を選択しており<sup>16</sup>), 診療科数が多い大きな病院ほど幅広い経験ができると考え, 稼働病床数が多い病院に新卒看護師が採用されていると考えられた。看護学生が就職先を決定する要因に稼働病床数の関連<sup>7-10</sup>)が指摘されているが, 本研究でも稼働病床数に関連があることが明らかになった。

### 2. 新卒看護師が入職する精神科病院の特徴

新卒看護師の採用があった病院で有意に関連があった特徴は, 看護職員は看護学校/看護系大学の講義を引き受けている, 看護学校/看護系大学の実習を受け入れて

いる, 精神科認定看護師がいる, 精神看護専門看護師がいることである。200床以上の病院の特徴では, 前述に加えて, 宿所を保有していることであった。このことは, 看護職員が精神科看護に関する講義を行い, 看護に関する重要性や魅力を伝えること, また臨床実習の学生を受け入れることで, 精神科看護の魅力を伝えることが, 新卒看護師の獲得につながっていると推察された。

看護学生が就職先を決定する最大の要因に教育体制の充実が挙げられる<sup>17,18</sup>)。学生は就職してからも成長したいという思いがあり, 認定看護師や専門看護師を志望しているという報告もあり<sup>19-22</sup>), キャリアアップのための支援体制があるかどうかを選択肢のひとつとなっている<sup>23</sup>)。加えて, 認定・専門看護師の存在は, 新卒看護師に対して, 将来の努力目標を示すことにつながっていると考えられる。学生は実習中に, 認定・専門看護師から講義を受け, 活動を間近に見ることで, スペシャリストの存在を知り, 一緒に働きたいと感じ, 彼等をモデルとして自己の成長をイメージしていると推察する。

ロールモデルの存在の有無は病院選択の基準となっており<sup>24</sup>), 専門的能力や臨床実践能力の高い看護師の存在は就職先決定の大きな要因と考える。更に, 認定・専門看護師がいる病院は看護師が学ぶ環境が整っており, 自分の夢を実現できる病院と認識し, 入職につなげているのではないかと考える。

また, 職員間や職場の雰囲気も就職先選択の大きな要因となっている<sup>25-27</sup>)。学生は新たな環境や人への適応に不安を感じており<sup>28</sup>), 就職後の仕事のしやすさや職場へのなじみややすさを求めている。このような学生にとって職場の雰囲気は非常に大きな関心事であり, 臨床実習の体験から職場の雰囲気や看護職員の構成, 新人看護師の指導がどのように行われているかを敏感に感じ取り, 就職後の自分が仕事をしているイメージをしている。

先行研究では, 実習を通して精神科のイメージが良くなったと7割の学生が回答したという報告があり<sup>29</sup>), 病院実習での体験を良い印象として捉えた学生は精神科看護に興味を持ち, 実習での良いイメージや興味を持つことが就職先決定の理由となっている<sup>30,31</sup>)。しかし, 人間関係や雰囲気が悪い, 評判が悪い病院は勧められても就職したくないとも考えており<sup>32</sup>), 実習での印象が就職を左右していると考えられる。

学生の実習を受け入れている病院は約60%あったにもかかわらず, 新卒看護師の採用があった病院は40%であったという先行研究<sup>33</sup>)もあり, 実習を受け入れている

表2 新卒看護師の採用の有無と病院の特徴との関連

病院の特徴		新卒看護師採用		$\chi^2$ 値	$\phi$ 係数	p値	
		ある	なし				
看護職員は看護学校/看護系大学の講義を引き受けている	はい	度数	62	35	35.37	0.40	***
		調整済み残差	5.9	-5.9			
	いいえ	度数	32	98			
看護学校/看護系大学の実習を受け入れている	はい	度数	78	60	33.13	0.38	***
		調整済み残差	5.8	-5.8			
	いいえ	度数	16	73			
精神科認定看護師がいる	はい	度数	41	20	22.89	0.32	***
		調整済み残差	4.8	-4.8			
	いいえ	度数	53	113			
精神看護専門看護師がいる	はい	度数	13	2	13.75	0.25	***
		調整済み残差	3.7	-3.7			
	いいえ	度数	80	131			
看護学校を保有している	はい	度数	11	2	10.61	0.22	**
		調整済み残差	3.3	-3.3			
	いいえ	度数	83	131			
准看護学校の実習を受け入れている	はい	度数	32	21	10.25	0.21	**
		調整済み残差	3.2	-3.2			
	いいえ	度数	62	112			
保育施設を保有している	はい	度数	32	24	7.58	0.18	**
		調整済み残差	2.8	-2.8			
	いいえ	度数	62	109			
看護職員は准看護学校の講義を引き受けている	はい	度数	26	20	5.43	0.16	*
		調整済み残差	2.3	-2.3			
	いいえ	度数	68	113			
宿舎を保有している	はい	度数	36	32	5.32	0.15	*
		調整済み残差	2.3	-2.3			
	いいえ	度数	58	101			
認定看護師がいる	はい	度数	17	11	4.91	0.15	*
		調整済み残差	2.2	-2.2			
	いいえ	度数	77	122			
同系列グループに一般病院と看護職員の人事交流がある	はい	度数	16	10	4.90	0.15	*
		調整済み残差	2.2	-2.2			
	いいえ	度数	78	123			
同系列グループに一般病院がある	はい	度数	24	19	4.54	0.14	*
		調整済み残差	2.1	-2.1			
	いいえ	度数	70	114			
所在する市・郡内に公的病院がある	はい	度数	74	114	2.74	0.11	n.s.
		調整済み残差	-1.7	1.7			
	いいえ	度数	20	17			
准看護学校を保有している	はい	度数	3	1	1.89	0.09	n.s.
		調整済み残差	1.4	-1.4			
	いいえ	度数	91	132			
所在する市・郡内に看護学校/看護系大学がある	はい	度数	76	99	1.28	0.08	n.s.
		調整済み残差	1.1	-1.1			
	いいえ	度数	18	34			
所在する市・郡内に准看護学校がある	はい	度数	51	61	1.55	0.08	n.s.
		調整済み残差	1.2	-1.2			
	いいえ	度数	43	72			
所在する市・郡内に病床300以上の大規模の総合病院がある	はい	度数	77	104	0.47	0.05	n.s.
		調整済み残差	0.7	-0.7			
	いいえ	度数	17	29			
所在する市・郡内に精神科病院がある	はい	度数	72	104	0.08	0.02	n.s.
		調整済み残差	-0.3	0.3			
	いいえ	度数	22	29			
		調整済み残差	0.3	-0.3			

\* : p&lt;0.05 \*\* : p&lt;0.01 \*\*\* : p&lt;0.001 n.s. : not significant.

表3 病院の特徴と稼働病床数との関連

病院の特徴		稼働病床数		$\chi^2$ 値	$\phi$ 係数	p値	
		<200床	200床≤				
看護学校/看護系大学の実習を受け入れている	はい	度数	39	104	43.91	0.43	***
		調整済み残差	-6.6	6.6			
	いいえ	度数	65	26			
		調整済み残差	6.6	-6.6			
看護職員は看護学校/看護系大学の講義を引き受けている	はい	度数	20	80	42.26	0.43	***
		調整済み残差	-6.5	6.5			
	いいえ	度数	84	50			
		調整済み残差	6.5	-6.5			
宿舎を保有している	はい	度数	19	52	12.91	0.24	***
		調整済み残差	-3.6	3.6			
	いいえ	度数	85	78			
		調整済み残差	3.6	-3.6			
精神科認定看護師がいる	はい	度数	16	46	12.12	0.23	***
		調整済み残差	-3.5	3.5			
	いいえ	度数	88	83			
		調整済み残差	3.5	-3.5			
保育施設を保有している	はい	度数	15	43	10.78	0.22	**
		調整済み残差	-3.3	3.3			
	いいえ	度数	89	87			
		調整済み残差	3.3	-3.3			
准看護学校の実習を受け入れている	はい	度数	15	39	7.90	0.18	**
		調整済み残差	-2.8	2.8			
	いいえ	度数	89	91			
		調整済み残差	2.8	-2.8			
看護職員は准看護学校の講義を引き受けている	はい	度数	12	34	7.81	0.18	**
		調整済み残差	-2.8	2.8			
	いいえ	度数	92	96			
		調整済み残差	2.8	-2.8			
認定看護師がいる	はい	度数	7	21	4.97	0.15	*
		調整済み残差	-2.2	2.2			
	いいえ	度数	97	108			
		調整済み残差	2.2	-2.2			
同系列グループに一般病院がある	はい	度数	13	31	4.87	0.14	*
		調整済み残差	-2.2	2.2			
	いいえ	度数	91	99			
		調整済み残差	2.2	-2.2			
所在する市・郡内に看護学校/看護系大学がある	はい	度数	73	107	4.78	0.14	*
		調整済み残差	-2.2	2.2			
	いいえ	度数	31	23			
		調整済み残差	2.2	-2.2			
看護学校を保有している	はい	度数	2	11	0.04†	0.14	*
		調整済み残差	-2.2	2.2			
	いいえ	度数	102	119			
		調整済み残差	2.2	-2.2			
所在する市・郡内に病床300以上の大規模の総合病院がある	はい	度数	77	110	4.03	0.13	n.s.
		調整済み残差	-2	2			
	いいえ	度数	27	20			
		調整済み残差	2	-2			
精神看護専門看護師がいる	はい	度数	4	12	0.12†	0.11	n.s.
		調整済み残差	-1.7	1.7			
	いいえ	度数	100	116			
		調整済み残差	1.7	-1.7			
所在する市・郡内に准看護学校がある	はい	度数	48	67	0.67	0.05	n.s.
		調整済み残差	-0.8	0.8			
	いいえ	度数	56	63			
		調整済み残差	0.8	-0.8			
准看護学校を保有している	はい	度数	1	3	0.63†	0.05	n.s.
		調整済み残差	-0.8	0.8			
	いいえ	度数	103	127			
		調整済み残差	0.8	-0.8			
所在する市・郡内に公的病院がある	はい	度数	85	108	0.29	0.04	n.s.
		調整済み残差	-0.5	0.5			
	いいえ	度数	19	20			
		調整済み残差	0.5	-0.5			
所在する市・郡内に精神科病院がある	はい	度数	83	100	0.28	0.04	n.s.
		調整済み残差	0.5	-0.5			
	いいえ	度数	21	30			
		調整済み残差	-0.5	0.5			
同系列グループに一般病院と看護職員の人事交流がある	はい	度数	10	17	0.68	0.54	n.s.
		調整済み残差	-0.8	0.8			
	いいえ	度数	94	113			
		調整済み残差	0.8	-0.8			

Pearson のカイ2乗 †: Fisher の直接法 \* : p<0.05 \*\* : p<0.01 \*\*\* : p<0.001 n.s.: not significant.

病院が必ずしも新卒看護師を獲得できるとはいえない。実習の受け入れをリクルートのひとつと考えると、良い実習環境を整備し、学生の受け入れ体制を工夫している病院に新卒看護師が集まっていると考えられる。

学生の精神科病院のイメージは、医療的な処置がなく就職後に看護技術の習得ができない、あるいは看護技術が偏ってしまう、暴力を振るわれたくないなど、マイナスイメージが強い傾向にある<sup>34)</sup>。しかし、講義内容が就労先決定に影響した<sup>35,36)</sup>という報告があり、看護学生の就職先決定に基礎看護教育が重要なポイントとなっている。病院で働く看護師が看護学校や大学での講義を行うことは、精神科看護の本質と魅力を伝える格好の機会となり、精神科に対するマイナスイメージを払拭し、精神科で働きたいと思う動機付けになりうると考えられる。

今回の調査で明らかになった新卒看護師が入職する精神科病院の特徴は、小規模の精神科単科病院が条件を整備するには難しいこともある。しかし、実習の代わりに病院見学や病院行事への学生の受け入れを行うことで職場の雰囲気を感じ、仕事のイメージを持ってもらうことができると考える。加えて、院内研修会を学生に公開することで卒業後の取り組みをアピールすることができ、リクルート活動につなげることもできると考える。

## 研究の限界

本研究では、2015年度のみの新規採用状況から病院の特徴を抽出した。新卒看護師が入職する病院の特徴を特定するためには長期の採用状況を把握することが必要であり、今後の課題である。

## 結 語

本研究において、新卒看護師の新規採用のあった病院は約40%であった。新卒看護師の採用と稼働病床数には有意な関連があり、200床未満より200床以上の病院が有意に新卒看護師の採用があった。また、新卒看護師が入職する病院の特徴は、「看護職員が看護学校/看護系大学の講義を引き受けている」「看護学生の実習受け入れ」「精神看護専門看護師/認定看護師の存在」であった。

精神科病院における新卒看護師確保のための取り組みとして、臨地実習で学生を積極的に受け入れることや講義を通して精神科看護の本質と魅力を伝える工夫をすること、ロールモデルとなる看護師を育成し、その病院の

取り組みをアピールしていくことが有用であることが示唆された。

## 謝 辞

本研究を行うにあたりご協力くださいました看護管理者の皆様に深く感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 厚生労働省：わが国における精神保健医療福祉施策の動向. <http://www.mhlw.go.jp/file/06Seisakujouhou-12200000>, 2017年2月1日アクセス
- 2) 厚生労働省：精神保健医療福祉の改革ビジョン(概要). <http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/09/dl/tp0902-1a.pdf>, 2017年2月1日アクセス
- 3) 大竹真裕美, 井上有美子, 大西ひとみ, 小野田一枝 他：身体合併症をもつ精神科入院患者の看護必要度とケア内容の実態調査. 福島県立医科大学看護学部紀要, 15: 9-21, 2013
- 4) 特例社団法人日本精神化看護技術協会政策・業務委員会：精神科看護ガイドライン2011: 17-19, <http://www.jpna.jp/sponsors/pdf/guideline-2011.pdf>, 2018年2月9日アクセス
- 5) 社団法人日本精神科病院協会看護・コメディカル委員会：平成20年度日本精神科病院協会施設看護職員退職・採用調査結果. 日精協誌, 28(9): 66-72, 2014
- 6) 片岡睦子, 宮川操, 桑村由美, 安原由子 他：四国地方における精神科病院の新卒看護師採用に関する実態. 四国医学雑誌, 71(1,2): 23-28, 2015
- 7) Kataoka, M., Miyagawa, M., Fuji, S., Ito, H., *et al.*: Characteristics of Psychiatric Hospital Work Environment Found Attractive by Professional Nurse Administrators in Japan. *International Journal of Nursing & Clinical Practices*, 3: 207, 2016
- 8) 井上誠, 友安英喜, 井上雄二, 辻紋子 他：看護大学の学生から見た精神科に対する印象について. 第20回日本精神科看護学術集会専門I: 132-136, 2013
- 9) 大井千鶴, 舟島なをみ, 亀岡知美：看護基礎教育課程に在籍する学生の就職先選択に関する研究－病院に1年以上就業を継続できた看護師を対象として－. *看護教育学研究*, 18(1): 7-20, 2009

- 10) 増田信代, 田原裕子, 島田真由美, 高橋隆子 他: 3年課程の看護学生が就職先を決める決定因子 A 県における看護専門学校3年次生に対する意識調査. 日本看護学会論文集看護管理, 41: 75-78, 2011
- 11) 荷合嶋静香, 川上純子, 佐竹みゆき, 新妻昌代: 「急性期一般病院に就職した看護師の就職活動」に関する実態調査. 共済医報, 63(1): 60-65, 2014
- 12) 宮崎悟: 女性看護師の就業意識に関する実証分析. 日本医療・病院管理学会誌, 49(3): 19-29, 2012
- 13) 前掲7)
- 14) 前掲5)
- 15) 前掲6)
- 16) 原玲子: 看護師として病院に就職することを選択した看護系大学4年生の職場選択要因. 日本看護学会論文集看護管理, 39: 391-393, 2008
- 17) 村松十和, 五十嵐慎治, 鈴木ひろ子, 中島怜子 他: 看護学生の就職先選択要因および就職前に直面する不安. 豊橋創造大学紀要, 20: 25-33, 2016
- 18) 大塚眞代, 古米照恵, 藤野文代: 看護大学生の心理選択に影響する上方と支援ニーズ-卒業を間近にした看護学部4年次生への調査-. ヒューマンケア研究学会誌, 5(1): 73-77, 2013
- 19) 原田広枝, 山本千恵子, 北原悦子, 篠原純子 他: 看護学生のキャリア志向とキャリア開発支援に関する研究. 九州大学医学部保険学科紀要, 7: 13-22, 2006
- 20) 前掲18)
- 21) 江澤綾: 卒業を間近にした学生の将来設計と就職への不安. 聖路加看護学会誌, (1): 82-83, 2006
- 22) 前掲8)
- 23) 福岡美紀, 廣野祥子, 長田京子, 森山美香 他: 看護大学生の進路選択と進路支援のニーズに関する実態. 島根大学医学部紀要, 34: 17-24, 2011
- 24) 前掲9)
- 25) 前掲10)
- 26) 黒田麻美, 佐藤恵, 衣鳩亜記, 西原左希子 他: 看護学生が望む実習環境-卒業1年目~3年目看護師の振り返りを調査して-. 第46回日本看護学会論文集 看護教育, 155-158, 2016
- 27) 宇城令, 塚本友栄, 井上映子, 春山早苗 他: 本学部卒業生の進路決定と就業継続に関する調査. 自治医科大学看護学ジャーナル, 7: 89-96, 2009
- 28) 前掲23)
- 29) 前掲8)
- 30) 山田美由紀, 北川純子, 水川奈美, 奥山真由美: 臨地実習体験が看護学生の就職決定に及ぼす影響. 第45回日本看護学会論文集看護管理, 414-417, 2015
- 31) 植田由美子, 西井純: 看護学生が精神科実習病院へ就職したいと考える要因. 第41回日本精神科看護学術集会, 250-251, 2016
- 32) 前掲17)
- 33) 前掲7)
- 34) 友安英喜, 井上雄二, 井上誠, 近藤美也子 他: 精神科における看護師の人材確保を困難にしている要因と課題 看護大学4年生への就職に関するアンケート調査から見えたこと. 第20回日本精神科看護学術集会専門I: 187-191, 2013
- 35) 前掲8)
- 36) 畑瀬智恵美, 坂田三充, 紺谷英司: 看護学生の看護職を目指すという職業意識に関する研究 新設看護学科に入学した学生の看護職への意識の実態. 日本看護学会論文集: 看護総合, 40: 357-358, 2010

## *The Characteristics of Psychiatric Hospitals that (attracted) Newly-Graduated Nurses*

*Misao Miyagawa<sup>1)</sup>, Mutsuko Kataoka<sup>2)</sup>, Hirokazu Ito<sup>3)</sup>, Yuko Yasuhara<sup>3)</sup>, Tetsuya Tanioka<sup>3)</sup>, and Rozzano C. Locsin<sup>3)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Nursing, Faculty of Health and Welfare, Tokushima Bunri University, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Mifune Hospital, Kagawa, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Nursing, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The current state of employment of nursing staff at psychiatric hospitals is beset with patient care problems such as of shortage of nurses and the increasing number of older nurses. Considering these situations, Nurse administrators in psychiatric hospitals are challenged to increase the number of younger nurses as a solution towards improving the staffing shortage thereby enhancing quality of nursing services. The purpose of this study was to clarify the characteristics of psychiatric hospitals that newly graduated nurses found to be a good place to practice their profession. A survey was conducted using a questionnaire which was provided to 277 psychiatric hospital nurse administrators. About 40% of the 234 hospitals administrators who responded employed newly graduated nurses. Employment of newly graduated nurses was significantly related to hospitals with 200 beds or more than 200 beds or less ( $\chi^2 = 35.37 \sim 13.75$ ,  $\phi = 0.40 \sim 0.25$ ,  $p < 0.001$ ). The characteristics of a psychiatric hospital where newly graduated nurse found to be a good place to practice their profession enters are as follow: (1) Hospital Nursing staff taught courses in psychiatric nursing at the newly-graduated nurses nursing school/ nursing college; (2) The students had their clinical experience at the particular psychiatric hospital; and (3) The hospital has employed a Certified Nurse Specialist or Certified Nurse in Psychiatric Mental Health Nursing. A useful approach to the employment of newly graduated nurses in psychiatric hospitals were suggested as follow: (1) To establish a procedure in which the essence and appeal of psychiatric nursing are recognized, such as promoting psychiatric clinical practice settings and providing staff to conduct lectures at particular nursing education institutions; and (2) To nurture and recognize nurses who have become excellent role models.

Key words : Newly graduated nurses, Employment, Psychiatric hospital, Nurse administrator

## 症例報告

### 丘疹紅皮症を契機に診断され、腹腔鏡下に切除された早期直腸癌の1例

湊 拓也<sup>1)</sup>, 兼松 美幸<sup>1)</sup>, 田 渕 寛<sup>1)</sup>, 梶 川 愛一郎<sup>1)</sup>, 水 谷 友 哉<sup>2)</sup>,  
中 村 宗 夫<sup>3)</sup>, 吉 田 卓 弘<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>四国こどもとおとなの医療センター外科

<sup>2)</sup>同 皮膚科

<sup>3)</sup>同 病理

<sup>4)</sup>徳島大学病院胸部内分泌腫瘍外科

(平成28年12月21日受付) (平成29年1月16日受理)

症例は82歳男性。全身の皮疹と掻痒感を主訴に近医を受診し、ステロイドの内服などを受けたが軽快せず、当院皮膚科紹介となった。当院でも治療を継続していたが、症状は一進一退であった。経過途中に体幹の大きな皺に沿った皮疹の欠如がみられる deckchair sign を示し、丘疹紅皮症と診断された。デルマドロームの可能性を考え、精査を進めた結果、直腸癌と診断し外科紹介となった。CT検査などからcT1b (SM) NOM0stageI と診断し、ご本人、ご家族の同意のもと、腹腔鏡下低位前方切除術、リンパ節郭清を施行した。術後経過観察中に難治性であった全身の皮疹は軽快し、術後23日目には皮疹が消失した。退院後、外来にて経過観察しているが、再発認めず4年を経過している。

悪性腫瘍と関連性を指摘されている皮膚病変としては、皮膚筋炎、環状紅斑などがよく知られている。それに加えて太藤ら<sup>1)</sup>によって提唱された丘疹紅皮症も腫瘍を合併するデルマドロームとして知られる様になってきた。今回われわれは、丘疹紅皮症から悪性腫瘍を疑い、全身精査にて早期直腸癌を診断し、腹腔鏡下に切除し丘疹紅皮症が軽快した症例を経験したので報告する。

#### 症 例

症 例：82歳，男性

主 訴：頭部顔面を除く、ほぼ全身の紅斑および掻痒感

既往歴：慢性関節リウマチ，高血圧

現病歴：頭部顔面を除くほぼ全身の紅斑および掻痒感を

訴え、近医皮膚科を受診した。一部環状、一部膜様りんせつを伴う紅斑を認めた。血液生化学検査では、CRP陰性、ASO正常、CH50正常、抗核抗体陰性であった。中毒疹が疑われ、抗ヒスタミン薬や、副腎皮質ステロイド外用剤（最強）が処方された。一時軽快傾向であったが、再燃したため当院皮膚科に紹介となった。体幹と四肢に掻痒感とりんせつを伴う環状紅斑や不整形紅斑を認めた（図1）。血液生化学検査にて好酸球の増多を認めるのみであり、皮膚生検では不全角化、海綿状態、びまん性のリンパ球および好酸球浸潤など、非特異的な所見であった（図2）。薬疹を疑いプシラミンやメトトレキサートを順次中止したが、皮疹は一進一退であった。そのためプレドニゾロンを3mg/dayから5mg/dayに増量した。また、抗ヒスタミン薬や、副腎皮質ステロイド外用剤（最強）に加え、Th2サイトカイン阻害剤を追加した。しかし、皮疹および掻痒感は改善しなかった。当



図1. 初診時体幹，四肢の皮疹所見：鱗屑を伴う環状紅斑および不整形紅斑。

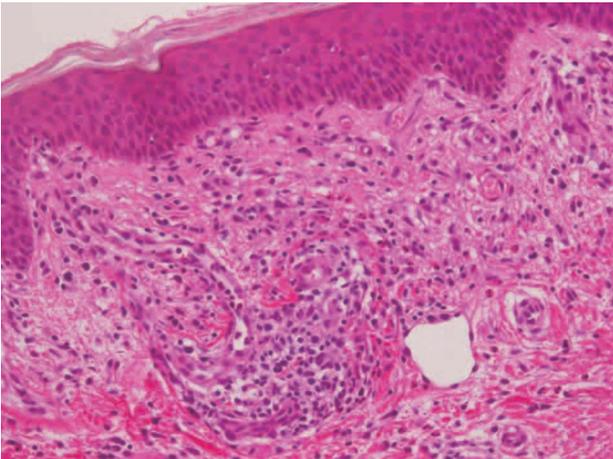


図2. 初診時皮膚生検所見：不全角化や，海面状態を呈し，リンパ球浸潤や好酸球浸潤があった。



図3. 治療中にみられた体幹の皮疹所見：皮膚のしわに一致した皮疹の欠如（deck-chair sign）がみられた。

院皮膚科にて加療開始し2ヵ月目に，体幹部の大きな皺に明らかな境界をもって皮疹が欠如する所見がみられ，deckchair sign と判断された（図3）。血液生化学検査にて腫瘍マーカーを測定し，CEA：6.1ng/mlと軽度上昇を認め，全身造影CT検査にて直腸の腫瘍が疑われ当科紹介となった。

初診時現症：身長：175cm，体重：67.7，BMI：22.1  
血液生化学検査：WBC：7530/ $\mu$ l（Eosino.：11.7%），  
Hb.：16.8g/dl，Plt.：11.9 $\times 10^4$ / $\mu$ l，CEA：6.1ng/ml，  
AFP：7 ng/ml，CA19-9：2.00U/ml，SCC：7.2ng/ml，  
PSA：1.187ng/ml，sIL-2 receptor：783U/ml，  
CRP：0.58mg/dl，その他肝・腎機能などには異常を認

めなかった。

皮膚生検所見：不全角化や，海綿状を呈し，リンパ球浸潤や好酸球浸潤がみられた。

注腸検査：上部直腸に45mm大の表面不整な隆起性病変を認めた（図4）。

下部消化管内視鏡検査：肛門縁より15cmの部分に，直径30mmの1型腫瘍があり，生検にて adenocarcinoma と診断された（図5）。

胸腹部造影CT検査：直腸後壁に隆起性軟部陰影を認めたが（図6），背側への浸潤傾向はなかった。所属リンパ節および傍大動脈リンパ節腫大はなく，他臓器への明らかな遠隔転移もみられなかった。

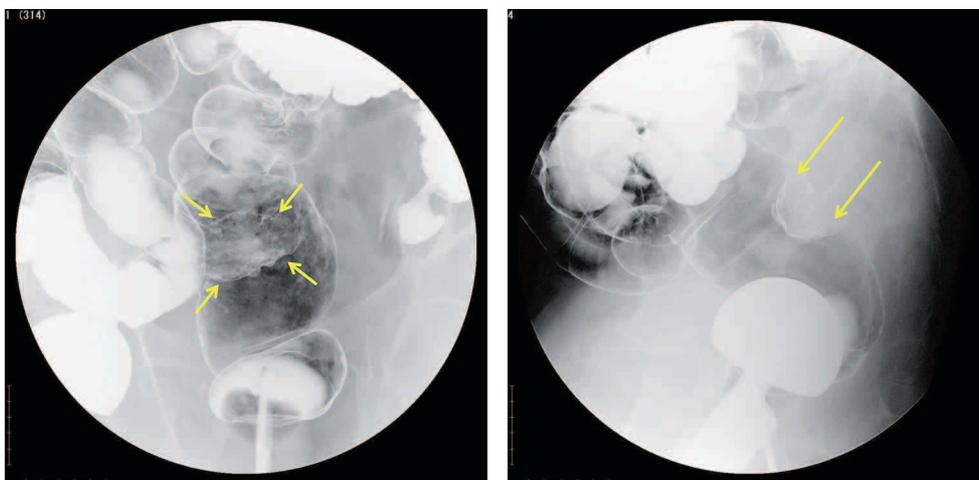


図4. 注腸検査所見：直腸（Ra）後壁に45mm大の表面不整な隆起性病変を認めた。



図5. 大腸ファイバー検査所見：肛門縁より15cmの部分に、直径30mm大の1型腫瘍がみられた。

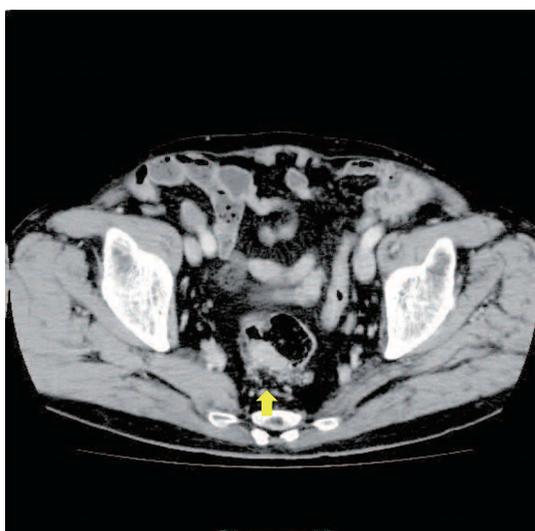


図6. 造影CT検査所見：直腸後壁に隆起性の軟部陰影があり、明らかな腸管外の浸潤や、他臓器転移はみられなかった。

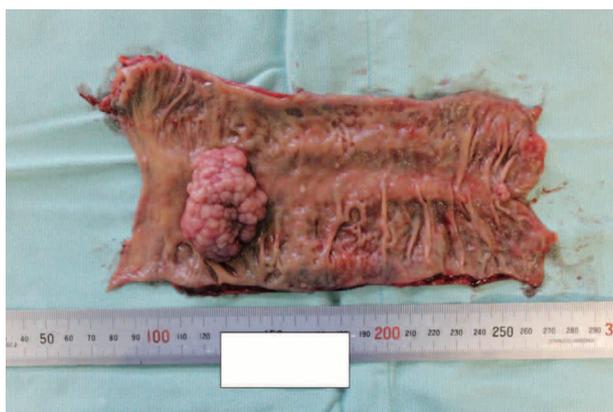


図7. 切除標本所見：直腸に45×35mm大の1型腫瘍を認めた。

Th2サイトカイン阻害剤を再開した。術後14日目の皮膚科診察にて、紅斑の軽快したため、Th2サイトカイン阻害剤を中止した。術後23日目には紅斑はほぼ消失した(図8)。



図8. 術後皮膚所見：術後14日目の皮膚所見。紅斑は改善傾向を示した。

以上の所見より cT1b (SM) N0M0, cStageI と判断し、手術予定とした。

手術所見：腹腔内所見では、腹水や明らかな播種および肝転移はみられなかった。腹腔鏡下低位前方切除術、リンパ節郭清 (D3) を施行した。

切除標本：肉眼型1型、腫瘍径：45mm×35mm、近位断端120mm、遠位断端25mmであった(図7)。

病理検査結果：Adenocarcinoma(tub1>pap), m, INFa, N0, ly0v0であったため、pTisN0M0, pStage0, PM0, DM0, RM0, R0, CurA と判断した。

術後経過：術後4日目より抗ヒスタミン薬、プレドニン、

術後外来にてプレドニンを5 mg/day から3 mg/day に減量したが、紅斑の再燃なく経過した。経過途中転倒による腰椎圧迫骨折をきたしリハビリを行ったため入院が延長されたが、術後34日目に軽快退院となった。皮疹については、当院皮膚科外来にてフォローされており、ステロイドなどの治療も終了している。現在、外科外来にて術後4年経過したが、紅斑の再燃および腫瘍の再発なく経過観察中である。

## 考 察

丘疹紅皮症は太藤らによって「苔癬状丘疹にはじまり、びまん性紅皮症様病変を生じた2例」として初めて記載された紅皮症の1群である。1981年に papuloerythroderma (丘疹紅皮症) と名称を提唱された。特徴としては、腹部や腋窩などの皺の部分には皮疹が形成されず、deck-chair sign と呼ばれる皮疹<sup>2)</sup>を呈することである。好発年齢は60~70歳代と高齢者が多く、日本においては男性が圧倒的に多い(男女比約20:1)<sup>3)</sup>。また、症例の蓄積に伴い、悪性腫瘍を合併するデルマドロールであると考えられているものの、発生機序などは不明のままである。

医学中央雑誌などで「丘疹紅皮症」「悪性腫瘍」もしくは「癌」をキーワードに検索したところ、1988年以降で本症例併せて21例のみであった。また、内臓悪性腫瘍に限ると18例のみであった。胃癌の報告が最も多く10例<sup>4-13)</sup>、大腸癌3例(1例は本症例)<sup>14,15)</sup>、肺癌<sup>16)</sup>、尿管癌<sup>14)</sup>、膀胱癌<sup>17)</sup>、前立腺癌<sup>18)</sup>、肝癌<sup>19)</sup>がそれぞれ1例であった。多くは会議録であり、原著論文に限ると7例のみであった。この7例と自験例を加えた8例に絞ると、平均年齢は77.4歳と高齢であり、全例男性であった。原発巣の切除にて紅斑の改善が6例(75.0%)であり、1例が紅斑の改善がみられず、1例が未治療であった。進行度の記載がないものが多く、記載があるものではpStageIからⅢまでさまざまであった。本症例もpStage0の早期直腸癌であったが、他の報告でも早期癌による出現も報告されていた(表1)。

多くの症例が抗ヒスタミン薬やステロイドなどにて丘疹紅皮症の治療をされていたが軽快せず、全身検索の末に悪性疾患が指摘されていた。腫瘍切除により軽快した症例が多くみられたことから、腫瘍と皮疹の関連が示唆される。一方、改善しない症例もみられており、現在までのところその因果関係は明らかにされていない。

自験例では再発を認めず4年以上を経過しているが、過去の症例においては皮疹の再燃をきっかけに精査をし、再発病変が見つかった症例も報告されている<sup>14)</sup>。このことから日常の外来診療においてリンパ節などの検索触診による検索に加え、皮疹の再燃などがどうかの聞き取りや、視診も再発を疑うきっかけとして重要と考える。また、皮疹など通常悪性疾患と関連の乏しい症状でも、特徴的な分布などから悪性腫瘍の可能性を考え、精密検査を検討する注意深さも必要である。

## 結 語

難治性の丘疹紅皮症を契機に直腸癌が発見され、腹腔鏡にて治療切除後に速やかに皮疹の消失が認められた1例を経験した。

また、2013年の臨床外科学会総会で報告した。

## 利益相反

本論文について申告する利益相反はない。

表1

併存癌病名	著者	発表年	患者年齢	性別	病 悩 期 間 (初診までの期間)	初診から治療までの期間	進行病期	組織型	手術による皮疹の改善有無
直腸癌	湊拓也ら	2013	82	M	2ヵ月	2ヵ月	I	腺癌	有
胃癌	喜多川千恵ら	2012	74	M	7年	3ヵ月	II	腺癌	有
尿管癌	谷口千尋ら	2012	84	M	2ヵ月	—	不明	不明	未治療
直腸癌	谷口千尋ら	2012	75	M	2ヵ月	4ヵ月	不明	不明	有
胃癌	新石健二ら	2007	72	M	不明	1ヵ月	不明	腺癌	有
膀胱癌	新石健二ら	2007	79	M	9ヵ月	3ヵ月	0is	移行上皮癌	有
胃癌	角南和治ら	1995	79	M	5ヵ月	2ヵ月	III B	腺癌	有
胃癌	秋岡潤子ら	1988	74	M	3年	2年2ヵ月	IA	腺癌	無

## 文 献

- 1) 太藤重夫, 古川福実, 尾口基: 苔癬上丘疹に始まり, びまん性紅皮症様病変を生じた2症例. 皮膚科紀要, 74: 169-173, 1979
- 2) Farthing, C.F., Staughton, R.C.D., Harper, J.I.: Papuloerythroderma. A further case with the deck chair sign. *Dermatologica*, 172: 65-66, 1986
- 3) 最新皮膚科学体系, 3: 178-183, 2002
- 4) 坂田祐一, 岩永とも子, 牛上敢, 藤井俊樹 他: 胃癌治療後に改善を認めた丘疹紅皮症の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 125(5): 1044, 2015
- 5) 喜多川千恵, 志賀建夫, 中島英貴, 中島喜美子 他: 胃癌治療後に改善を認めた Bazex 症候群様皮疹を伴った丘疹紅皮症の1例. 西日本皮膚科, 74(5): 484-487, 2012
- 6) 新石健二, 細川治, 大野徳之, 奥田俊之 他: 胃癌を合併した丘疹紅皮症の1例. 臨床皮膚科, 61(12): 960-963, 2007
- 7) 乃村俊史, 小玉和郎, 守内玲寧, 八百坂遵 他: 早期胃癌を合併した丘疹紅皮症の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 116(5): 852, 2006
- 8) 乃村俊史, 小玉和郎, 守内玲寧, 八百坂遵 他: 早期胃癌と副腎腫瘍を合併した丘疹紅皮症(太藤)の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 116(4): 480, 2006
- 9) 和田圭, 及川東士, 瀬川郁雄, 佐藤雅子 他: 胃癌を合併した丘疹紅皮症(太藤)の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 111(9): 1393, 2001
- 10) 西田徹, 杉木浩, 三橋善比古, 近藤慈夫 他: 胃癌を合併した丘疹紅皮症の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 109(8): 1227, 1999
- 11) 角南和治, 谷口秀人, 森山友章, 三上肇 他: 丘疹紅皮症を併発した胃癌の1例. 日本消火器病学会雑誌, 92(9): 1285-1288, 1995
- 12) 中村裕之 他: 胃癌を併発した丘疹紅皮症の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 105(3): 468, 1995
- 13) 秋岡潤子, 森脇真一, 八木晴夫, 荻野篤彦: 丘疹紅皮症の1例 早期胃癌の合併例. 皮膚科紀要, 83(2): 181-184, 1988
- 14) 谷口千尋, 町田未央, 松立吉弘, 浦野芳夫 他: 内臓悪性腫瘍を合併した丘疹紅皮症(太藤)の2例. 徳島赤十字病院医学雑誌, 17(1): 90-93, 2012
- 15) 眞部俊, 伴野麻悠子, 大島康子, 角田幸雄 他: 大腸癌による傍腫瘍症候群として glomerular microangiopathy, 丘疹紅皮症, 皮膚性リンパ節炎を来した1例. 日本腎臓学会誌, 54(6): 724, 2012
- 16) 永井寛, 原田伸: 肺癌を合併した丘疹紅皮症の1例. 西日本皮膚科, 76(2): 165, 2014
- 17) 新石健二, 光戸勇: 膀胱上皮内癌を合併した丘疹紅皮症の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 117(7): 1183, 2007
- 18) 萩野倫子, 菅原祐樹, 高橋和宏: 前立腺癌を合併した丘疹紅皮症症候群の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 117(5): 826, 2007
- 19) 後藤美奈, 高柳たかね, 原弘之, 照井正: 肝癌治療で軽快した丘疹紅皮症(太藤)と BAZEX 症候群の合併例. 日本皮膚科学会雑誌, 121(14): 3408, 2011

*A case of laparoscopically resected early rectal cancer that was diagnosed with papuloerythroderma*

*Takuya Minato<sup>1)</sup>, Miyuki Kanematu<sup>1)</sup>, Hiroshi Tabuchi<sup>1)</sup>, Aiichirou Kajikawa<sup>1)</sup>, Yuuya Mizutani<sup>2)</sup>  
Muneo Nakamura<sup>3)</sup>, and Takahiro Yoshida<sup>4)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Surgery, Shikoku medical center for children and adults, Kagawa, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Dermatology, Shikoku medical center for children and adults, Kagawa, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Pathology, Shikoku medical center for children and adults, Kagawa, Japan*

<sup>4)</sup>*Department of Thoracic Endocrine Surgery and Oncology, Tokushima, Japan*

## **SUMMARY**

An 82-year-old man had systemic rash and itching. He was treated with antihistamines and steroids, but did not improve. We continued treatment at our hospital, but there was no improvement. The deck-chair sign was observed during treatment, and we diagnosed papuloerythroderma. We considered the possibility of merged malignant tumors and carried out a detailed examination. The final diagnosis was clinical stage I rectal cancer. The patient underwent laparoscopic low anterior resection. The refractory systemic rash completely improved by the 23th postoperative day. At present, the rectal cancer has not relapsed for 4 years after the operation.

Key words : papuloerythroderma, malignant tumor, cancer

## 症例報告

### 胸腔鏡下に切除した縦隔内異所性副甲状腺腺腫

法村尚子<sup>1)</sup>, 監崎孝一郎<sup>1)</sup>, 久保尊子<sup>1)</sup>, 森下敦司<sup>1)</sup>, 村澤千沙<sup>2)</sup>,  
橋本新一郎<sup>2)</sup>, 環正文<sup>1)</sup>, 紺谷桂一<sup>2)</sup>, 三浦一真<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>高松赤十字病院胸部・乳腺外科

<sup>2)</sup>香川大学医学部呼吸器・乳腺内分泌外科

(平成29年2月28日受付) (平成29年3月22日受理)

症例 60歳代, 女性。他院での高カルシウム血症の精査により, 副甲状腺機能亢進症と診断され当院紹介となった。血中Ca値11.4mg/dL, iPTH値107pg/mLであった。CT検査で前縦隔に約1.5cmの造影された腫瘍を認め, その腫瘍部に<sup>99m</sup>Tc-MIBI副甲状腺シンチグラム検査(MIBI)で集積を認めた。異所性副甲状腺腺腫が疑われた。患者は当院に入院し, 胸腔鏡下で縦隔内副甲状腺腫切除を行った。手術時間は1時間54分であった。術翌日の血液検査で, Ca値は8.3mg/dLと速やかに低下し, 術後5日で軽快退院し, 術後1年後も再燃はない。本術式は胸骨縦切開と比較し, 低侵襲であり, 傷も小さく整容性にも優れている。胸腔鏡下で縦隔内副甲状腺腫切除は標準術式になると思われる。

今回, 比較的可成りな縦隔内副甲状腺腫の胸腔鏡下切除術を経験したので報告する。

#### はじめに

副甲状腺機能亢進症は過剰に産生された副甲状腺ホルモンにより, 高カルシウム血症, 尿路結石, 骨粗鬆症などをきたす。副甲状腺機能亢進症のうち最も頻度の高い副甲状腺腺腫は, 頸部甲状腺近傍に発生するがほとんどであるが, まれに異所性発生することがあり特に縦隔内に発生するものは全体の約2~5%とされている<sup>1-3)</sup>。頸部操作によって切除が可能なのもあるが, 多くはやむを得ず胸骨縦切開を加えたアプローチが必要である。今回, 胸腔鏡下手術により縦隔内副甲状腺腫切除を行っ

たので報告する。

#### 症 例

60歳代, 女性。

主訴: なし

現病歴: 近医にて高カルシウム血症を指摘された。精査により縦隔内異所性副甲状腺腫瘍が疑われたため当院紹介となった。

既往歴: 尿管結石, 高血圧。

家族歴: 特記すべきことなし。

初診時検査所見: 血中Ca値: 11.4mg/dL (正常値8.5~10.2mg/dL), iPTH値: 107pg/mL (正常値10~65pg/mL), その他特記すべき異常値なし。

造影CT所見(図1): 前縦隔に造影される約1.5cmの軟部腫瘤影を認めた。

MIBI(図2): Early, delayed phase いずれでも前縦隔に集積を認めた。頸部には異常集積を認めなかった。

以上検査より, 縦隔内副甲状腺腫と診断し, 胸腔鏡下縦隔内副甲状腺腺腫切除術を行った。

手術所見(図3): 手術は右側臥位, 分離肺換気下に開始, 第8肋間中腋窩線やや背側に2.5cm, 第4肋間前腋窩線2cm, 第6肋間中腋窩線やや背側に3cmの3か所より, 胸腔鏡にて左側アプローチした。術前の3DCTを参考に横隔神経と無名静脈から腫瘍の位置を同定

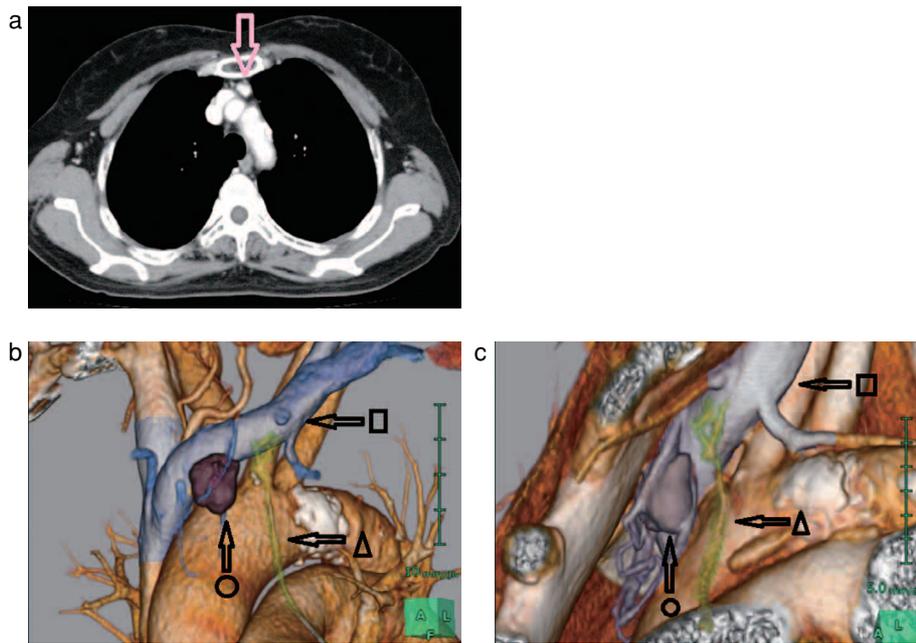


図1

a 造影CT所見

b, c ○：腫瘍 △：横隔神経と伴走血管 □：無名静脈

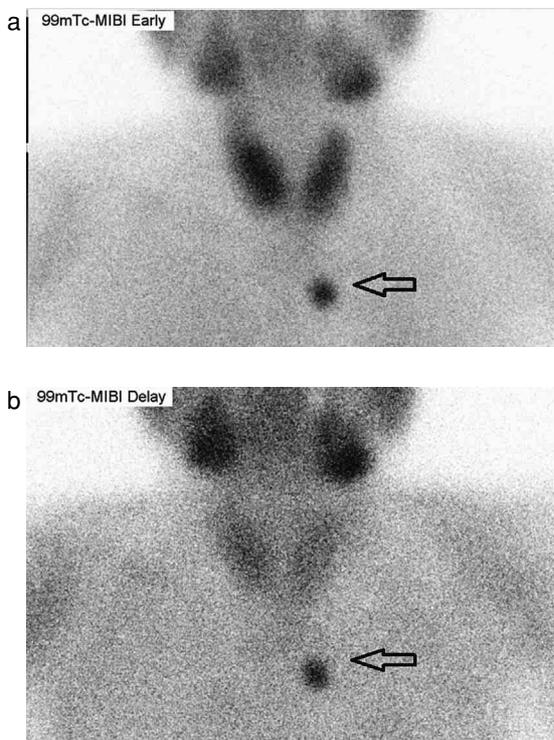


図2

a MIBI (Early)

b MIBI (Delay)

した。1.5cm大の褐色円形腫瘍が胸骨背側，無名静脈の下方に接する形で位置していた。横隔神経の背側より胸膜を切開し周囲脂肪組織と一塊にして摘出した。迅速病理検査で副甲状腺組織を確認できた。15Fr.ドレーンを胸腔内に留置した。手術時間は1時間54分，出血は少量であった。

病理所見（図4）：腫瘍は最大径1.3cm，副甲状腺腺腫と診断された。完全切除されており，悪性所見は認められなかった。

術後経過（図5）：術翌日の血液検査で，Ca値は8.3mg/dLと速やかに低下した。患者は術後5日で軽快退院した。一時的に左横隔神経麻痺を認めたが，約1ヵ月で改善した。術後2週間目のiPTH値は34pg/mL，Ca値は9.2mg/dLであった。傷も小さく，患者の満足度も高かった。また，術後疼痛も軽度であった。術後1年経過したが，再燃なく経過良好である。

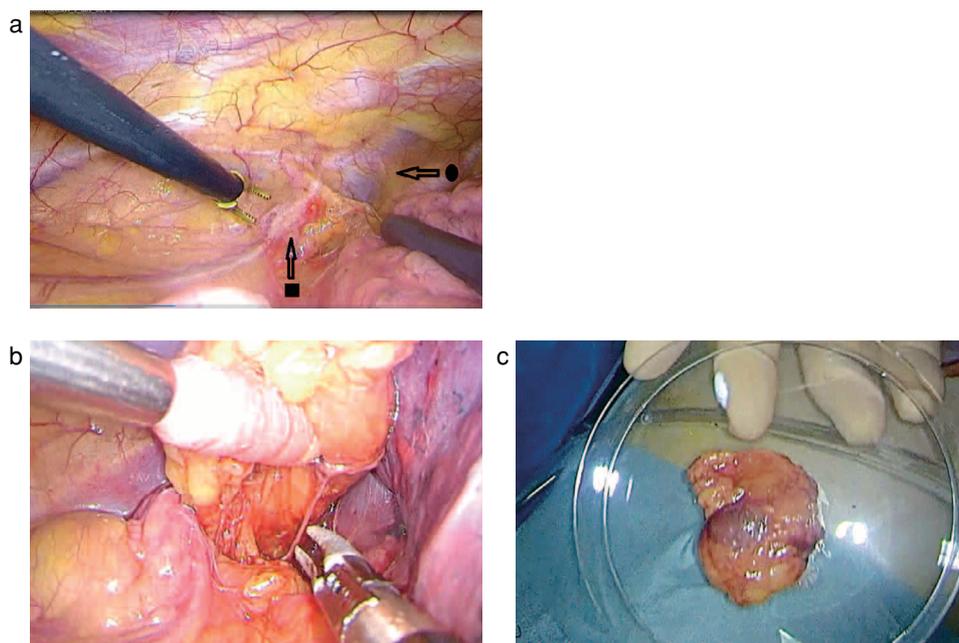


図3 手術所見  
a (●：無名静脈, ■：横隔神経)  
b, c

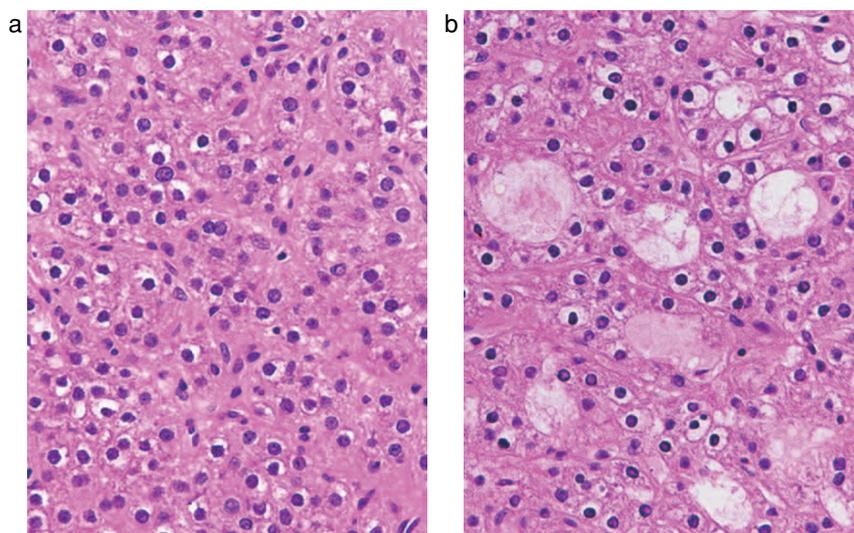


図4 病理所見  
a (HE ×400)  
b

## 考 察

発生学的には、上副甲状腺は第4咽頭嚢より発生し、下降して甲状腺頭側後面に位置する。下副甲状腺は第3咽頭嚢より、胸腺とともに発生して甲状腺側方を通り下

降し甲状腺下極に位置する。下副甲状腺は胸腺と共に下降するため、食道裏、甲状腺内、前縦隔内、大動脈弓周囲等様々な位置異常を呈すると報告されている。原発性副甲状腺機能亢進症による副甲状腺腺腫の多くは頸部に発生する。異所性に発生するものは全体の6.8%で、そ



図5 手術から半年後の創

の中でも縦隔内に存在するものは2～5%と比較的まれである<sup>1-3)</sup>。

縦隔内に副甲状腺腺腫が存在する場合でも頸部アプローチでの摘出が可能で多くあるが、通常の頸部アプローチによる摘出術が困難な場合もある。

縦隔内異所性副甲状腺腺腫に対する手術において最も重要なのは正確な局在診断である。術前に縦隔内副甲状腺腺腫の局在診断が可能であれば予定術式に対する周到な準備が可能である。縦隔内副甲状腺腺腫の局在診断は、超音波検査では検出が困難なことが多く MIBI によりおよそその位置を把握し、CT 画像と比較することによって正確な局在を確認することができる。副甲状腺腺腫瘍が疑われるにもかかわらず、頸部にそれらしき病変が見つからない場合は、MIBI が有用であることが多い。MIBI の検出率は85%であり、検査が可能な例では first choice とすべき検査である<sup>4,5)</sup>。縦隔内副甲状腺腺腫は周囲組織に腫瘍が埋まっている場合も多く、CT、MRI

なども合わせて腫瘍の局在部位を同定するとともに、周囲臓器・血管との解剖学的位置関係を理解することが重要である。また、本症例で行ったように、術中迅速病理検査で摘出腫瘍が副甲状腺と確認することも重要である。

治療としては、手術が第一選択であり、縦隔内異所性副甲状腺腺腫に対する術式としては、頸部か、胸骨縦切開、開胸、胸腔鏡によるアプローチなどがある。安全性や侵襲を考慮すると、胸腔鏡アプローチが他の術式よりはるかに低侵襲であり、妥当と考えられる。また傷も目立たないなど整容性に優れていることも大きなメリットである。さらには早期の術後回復が可能であり、患者への身体的、経済的、社会的負担が少ない<sup>6-9)</sup>。実際に本症例は術後5日で軽快退院した。術後疼痛も軽度であり術後の回復は早かった。また、傷も目立たず整容性も優れており、患者の満足度も高かった。一時的に認めた横隔神経麻痺は経過観察のみで約1ヵ月で改善しており、患者の自覚症状も特になかったため大きくは問題とらなかった。

副甲状腺は生着しやすい臓器であり、手術での操作により播種し、局所再発をきたす可能性も危惧される。しかし、直接腫瘍被膜に触れずに周囲の結合織を把持しながら、周囲脂肪織とともに摘出を行うことにより播種は避けられると考えられる<sup>10)</sup>。一般に一次性副甲状腺機能亢進症の病理組織型の頻度は、腺腫77.9%、過形成は14.6%、癌は4.6%であり、悪性の可能性は低い<sup>11)</sup>。また、胸腔鏡下でも周囲脂肪織とともに一塊に摘出することは比較的容易である。このことより、腫瘍が悪性であった場合でも胸腔鏡下手術は問題ないと考える。

## 結 語

異所性副甲状腺腫瘍摘出は術前の正確な局在診断が重要であり、本疾患が疑われた場合には低侵襲で整容性に優れている胸腔鏡下手術を積極的に試みるべきであると考えられた。

## 文 献

- 1) 政次俊宏, 山下弘幸, 村上司, 渡辺紳 他: 異所性

- 副甲状腺腫による原発性副甲状腺機能亢進症19例の検討. 日臨外会誌, 63(10) : 2353-2357, 2002
- 2) 宮章博: 異所性副甲状腺由来のHPTの部位診断と外科的アプローチ. 内分泌甲状腺外会誌, 29(3) : 193-197, 2012
  - 3) Akerström, G., Malmaeus, J., Bergström, R.: Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*, 95(1) : 14-21, 1984
  - 4) 奥田逸子, 斎藤京子, 丸野広大, 波多野治 他: <sup>99m</sup>Tc-MIBI シンチグラフィによる副甲状腺病変の局在診断. 核医学, 32(6) : 557-562, 1995-06-20
  - 5) Moriyama, T., Kageyama, K., Nigawara, T., Koyanagi, M., *et al* : Diagnosis of a Case of Ectopic Parathyroid Adenoma on the Early Image of <sup>99m</sup>Tc-MIBI Scintigram. *Endocrine Journal*, 54(3) : 437-440, 2007
  - 6) Alesina, P. F., Moka, D., Mahlstedt, J., Walz, M.K.: Thoracoscopic Removal of Mediastinal Hyperfunctioning Parathyroid Glands: Personal Experience and Review of the Literature. *World Journal of Surgery*, 32(Issue 2) : 224-231, 2008
  - 7) 三島修, 深井原, 横田良一: 胸腔鏡下に摘出した上縦隔機能性副甲状腺嚢腫の1例. 日本呼吸器外科学会雑誌, 17(4) : 505-510, 2003
  - 8) 西村秀紀, 濱中一敏, 砥石政幸, 保坂典子 他: 胸腔鏡下に摘出した高齢者縦隔内機能性副甲状腺腺腫の1例. 日臨外会誌, 66(10) : 2377-2380, 2005
  - 9) 道上慎也, 石川哲郎, 西村重彦, 曾和融生 他: 縦隔内の機能性上皮小体腺腫を胸腔鏡下に摘出した2例. 日臨外会誌, 59(4) : 939-944, 1998
  - 10) 高見博, 飯野佑一, 今村正之, 伊藤悠基夫: 内分泌外科. 標準手術アトラス 第1版, インターメルク, 2003, pp. 153-180
  - 11) 石田常博, 横江隆夫, 泉雄勝: 上皮小体腫瘍の全国集計 (1980年~1989年度症例). 内分泌外科, 8 : 37-45, 1991

## *A case of ectopic mediastinal parathyroid adenoma using video-assisted thoracoscope*

*Shoko Norimura<sup>1)</sup>, Koichiro Kenzaki<sup>1)</sup>, Takako Kubo<sup>1)</sup>, Atushi Morishita<sup>1)</sup>, Chisa Murazawa<sup>2)</sup>, Shinichiro Hashimoto<sup>2)</sup>, Masafumi Tamaki<sup>1)</sup>, Keiichii Kontani<sup>2)</sup>, and Kazumasa Miura<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>*Thoracic and Breast Surgery, Takamatsu Red Cross Hospital, Kagawa, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Thoracic, Breast and Endocrine Surgery, Kagawa University Faculty of Medicine, Kagawa, Japan*

### **SUMMARY**

A woman in her 60s who was diagnosed as having hypercalcemia and hyperparathyroidism was referred to our hospital. Serum calcium and intact parathyroid hormone levels were 11.4 mg/ml and 107 pg/ml, respectively. Chest computed tomography revealed an enhanced mass measuring approximately 1.5 cm located in the anterior mediastinum. <sup>99m</sup>Tc-Methoxy-isobutyl-isonitrile scintigraphy demonstrated an anterior mediastinal mass. These findings suggested an ectopic parathyroid tumor located in the mediastinum. The patient underwent resection of the parathyroid tumor with video-assisted thoracic surgery (VATS). The operation time was 114 min. The postoperative day 1 (POD1) calcium level rapidly decreased to 8.3 mg/ml. The patient was discharged on POD5, and there have been no signs of recurrence 1 year after the surgery. Parathyroidectomy by VATS for ectopic mediastinal parathyroid tumors is advantageous because it is less invasive and more cosmetic. VATS may be used as a standard approach for ectopic mediastinal parathyroid tumors.

We report the surgical treatment of a case of ectopic mediastinal parathyroid adenoma using video-assisted thoracoscope.

**Key words :** mediastinal parathyroid adenoma, video-assisted thoracic surgery, hyperparathyroidism, hypercalcemia

## 症例報告

### 放射線単独療法が奏功した Merkel 細胞癌の 1 例

安藤 勤<sup>1)</sup>, 山下 恭<sup>2)</sup>, 川上行 奎<sup>3)</sup>, 徳永 卓哉<sup>3)</sup>, 広瀬 憲志<sup>4)</sup>,  
松本 陽子<sup>5)</sup>, 浅野 博美<sup>6)</sup>, 川原 葉子<sup>6)</sup>, 岡崎 和世<sup>6)</sup>, 寺嶋 吉保<sup>1)</sup>,  
坂下 直実<sup>7)</sup>, 住友 正幸<sup>8)</sup>

<sup>1)</sup>徳島県立三好病院緩和ケア内科

<sup>2)</sup>徳島県立中央病院放射線科

<sup>3)</sup>徳島大学病院地域外科診療部

<sup>4)</sup>同 皮膚科

<sup>5)</sup>徳島県立三好病院薬剤科

<sup>6)</sup>同 看護局

<sup>7)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部再生修復医学領域病態病理学分野

<sup>8)</sup>徳島県立三好病院外科

(平成29年3月13日受付) (平成29年3月28日受理)

症例は91歳男性, 201X年8月5日, 右上眼瞼部の約1 cmの腫瘍を摘出しMerkel細胞癌と診断された。根治手術を勧めたが同意が得られなかった。右外眼角と右耳前部のリンパ節転移と断端再発部の癌性疼痛が生じたので10月3日から右上眼瞼部に2.5Gy/frでリニアック照射を開始し10月11日からは右外眼角リンパ節も含めて照射を行い35Gy/14frで終了した。11月22日から右耳前部リンパ節転移に照射を開始し32.5Gy/13frで終了した。照射中の癌性疼痛はオピオイドで緩和した。断端再発, リンパ節転移は平坦化しCTでcomplete responseであった。Merkel細胞癌の放射線単独療法は根治的手術が困難な症例や手術を希望しない症例では積極的に試みる治療と考えられた。放射線治療中のオピオイドの使用はquality of lifeを改善し治療効果を高める可能性があると考えられた。

はじめに

Merkel細胞癌は高齢者の頭頸部に好発する比較的ま

れな皮膚悪性腫瘍である。臨床的には局所再発やリンパ節転移を高率に生じ悪性度が高い。本症の治療は外科的切除が第一選択で術後に放射線療法を追加することが一般的である。しかし根治的手術が困難な症例や手術を希望されない症例では放射線療法が考慮される。右上眼瞼部の腫瘍を摘出しMerkel細胞癌と診断された症例を経験した。断端再発とリンパ節転移に放射線単独療法を行い, 放射線治療中は断端再発部の癌性疼痛緩和のためにオピオイドを使用して奏功した。Merkel細胞癌の放射線単独療法と照射中の疼痛緩和の有用性について文献的考察を加えて報告する。

#### 症 例

患者: 91歳男性

主訴: 右眼瞼部腫瘍

既往歴: 72歳じん肺で現在内服治療中, 77歳前立腺癌で現在ホルモン治療中, 82歳食道癌で内視鏡的粘膜切除を行い現在再発を認めていない。

家族歴：特記事項はない。

現病歴：201X年7月28日に他院で右上眼瞼部の腫瘍を指摘され精査目的で当院へ紹介された。約1cmの硬い腫瘍で皮膚の色調は正常であった。粉瘤を疑い8月5日に局所麻酔で腫瘍摘出術を行った。腫瘍の断面は白色、充実性で粉瘤は否定的であった。

来院時現症：身長151cm 体重52kg 右上眼瞼部の腫瘍以外に顔面の腫瘍やリンパ節腫脹は認めなかった。

血液検査：血液・生化学検査で異常所見は認めなかった

病理組織学検査：真皮中層から皮下脂肪組織，眼輪筋に浸潤する多数の腫瘍細胞が認められた。腫瘍細胞の核クロマチンは精細で小型の核小体を有し，多数の分裂像，壊死，アポトーシスも目立っていた。非常に増殖能

の強い神経内分泌腫瘍と診断した。腫瘍細胞は切除断端に露出しており，腫瘍が残存していると考えられた（図1）。

免疫染色検査：腫瘍細胞はCK20が核周囲にドット状に陽性所見を示した。NSE，ニューロフィラメント，シナプトフィジン，CD56が陽性でKi-67の陽性率は70%であった。免疫染色所見から Merkel 細胞癌と診断した（図2）。

治療および経過：9月5日に右上眼瞼部のメルケル細胞癌に対して根治的切除の説明をしたが，高齢で合併疾患があるため侵襲度の高い手術は希望されず経過観察となった。

9月28日右上眼瞼の腫瘍摘出部は暗紅色皮下結節に変化

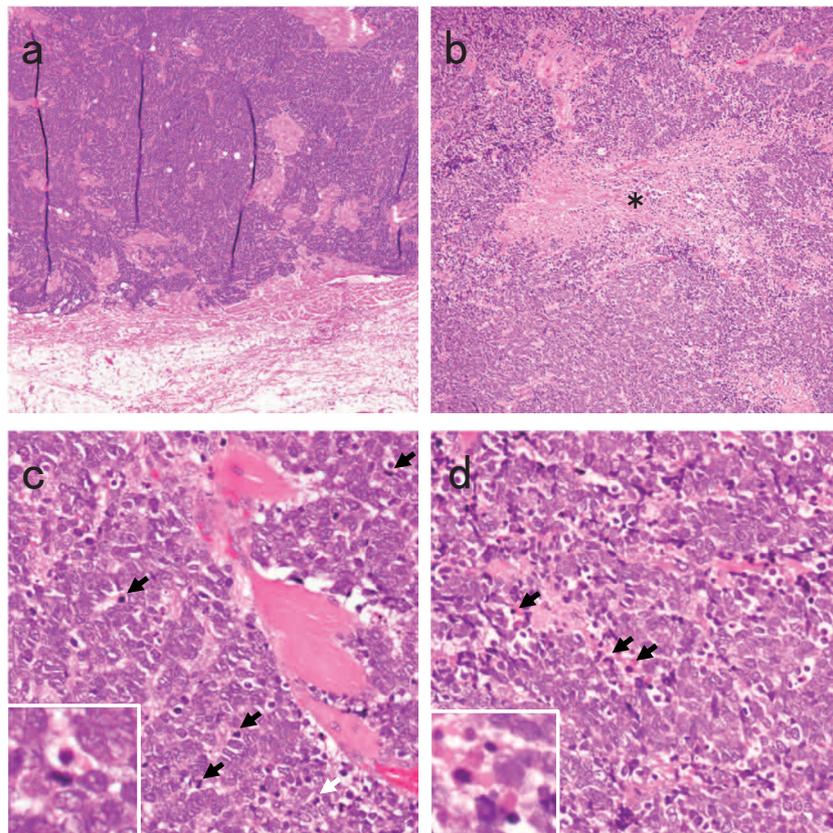


図1. 病理組織学検査

- a. H.E.×4 腫瘍細胞の核クロマチンは繊細で，小型の核小体を認めた
- b. H.E.×10 壊死像（\*）
- c. H.E.×40 核分裂像（矢印，インセット内は拡大像）
- d. H.E.×40 アポトーシス像（矢印，インセット内は拡大像）

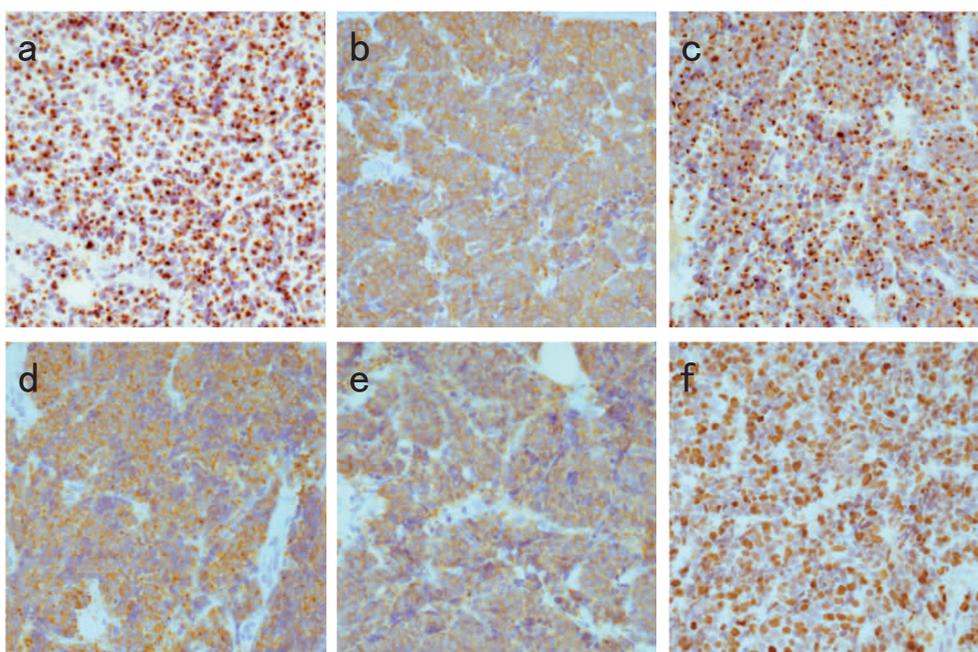


図2. 免疫染色検査

a. ×40 CK20    b. ×40 NSE    c. ×40 ニューロフィラメント  
d. ×40 シナプトフィジン    e. ×40 CD56    f. ×40 Ki-67

した。右外眼角のリンパ節転移と右耳前部のリンパ節転移を認めた。Numerical Rating Scale (以下 NRS と略す) 2 の腫瘍摘出部の癌性疼痛がありアセトアミノフェン 400mg/day の内服を開始した。

急速な腫瘍の増大により視野が狭くなり、Merkel 細胞癌の断端再発による癌性疼痛が生じたため、緩和的放射線治療と疼痛緩和を行う方針で入院加療となった。

9月30日に入院した。入院時の CT 検査で断端再発は 30×12mm の結節となっていた。右外眼角に 48×12mm のリンパ節転移と右外眼角内側に 2×3mm の小リンパ節転移を認めた。右耳前部にも 25×22mm のリンパ節転移を認めた。腫瘍摘出部の癌性疼痛はアセトアミノフェンで緩和されており NRS 1 であった。CT 検査で頸部、胸腹部に遠隔転移がないことを確認し治療計画を立てた。

10月3日から右上眼瞼の腫瘍摘出部に 2.5Gy/fr でリニアック照射を開始した。10月7日に 10Gy/4fr で右上眼瞼の腫瘍摘出部はほぼ平坦化した。10月11日以降は右眼窩外側縁も含めて照射した。10月27日に右上眼瞼部と

右外眼角リンパ節転移は平坦化したので 35Gy/14fr で照射を終了した (図3)。9月30日の照射前の CT 検査と 12月25日の経過観察 CT 検査から断端再発腫瘍と右外眼角リンパ節転移は CR (complete response) となることが確認された (図4)。

疼痛緩和は緩和ケアチームが介入し 10月5日からオキシコドン速放錠 2.5mg 頓用を開始し照射中を通じて NRS 0 で経過し疼痛緩和は良好であった。10月27日からオキシコドン徐放錠 10mg/日に変更し疼痛緩和を継続した。

11月22日から右耳前部リンパ節転移に 2.5Gy/fr でリニアック照射を開始した。12月9日にリンパ節転移が平坦化したので 32.5Gy/13fr で照射を終了した (図5)。9月30日の CT 検査と 11月11日の CT 検査の間に右耳前リンパ節転移は 25×22mm から 27×25mm へ増大していた。照射終了後に行った 12月25日の経過観察 CT 検査では右耳前リンパ節転移は CR (complete response) となることが確認された (図6)。



図3. 右眼瞼部局所再発・右外眼角部リンパ節転移  
 a. b. 201X年9月30日 放射線治療前：右上眼瞼の腫瘍摘出部は暗紅色皮下結節に変化した。右外眼角にリンパ節転移を認めた  
 c. d. 同10月7日 10Gy/4fr 照射後：右上眼瞼の腫瘍摘出部はほぼ平坦化した  
 e. f. 同10月27日 35Gy/14fr 照射終了時：右上眼瞼部と右外眼角リンパ節転移は平坦化した

照射中グレード2の口内炎を生じたので12月1日からオキシコドン注射液7.2mg/日の持続皮下注に変更し疼痛緩和を継続し照射中を通じてNRS 0で経過した。オキシコドン注射液を12月19日で終了したが右上眼瞼の腫瘍摘出部の癌性疼痛部はNRS 0で疼痛緩和良好であった。12月25日のCT検査で頸部、胸腹部に遠隔転移を認めなかった。

## 考 察

Merkel細胞癌は、皮膚の神経内分泌系細胞であるMerkel細胞から由来する皮膚悪性腫瘍である。高齢者の顔面に好発する比較的まれな腫瘍で。約9割の患者が2年以内に再発し3人に1人が死亡するきわめて予後不

良な腫瘍である<sup>1)</sup>。Merkel細胞癌は放射線感受性が高いことが知られており、本症の1200例以上の集計から、手術・術後放射線療法併用群は手術単独群と比較して生存率が有意に高く、局所再発率が有意に低かったと報告されている<sup>2,3)</sup>。これらの報告から現在では手術（2 cm以上のマージンでの拡大切除<sup>4)</sup>と術後の放射線治療<sup>5,6)</sup>がほぼ標準治療となっている。

しかしながら、高齢者の顔面が好発部位であることから、十分な切除が困難な症例や、合併疾患で麻酔・手術に耐えられない症例など根治手術の適応とならない症例も少なくない。自験例でもじん肺、前立腺癌などの合併症から侵襲度の高い手術は希望されず経過観察となっていた。

近年、Merkel細胞癌の治療として放射線単独療法の

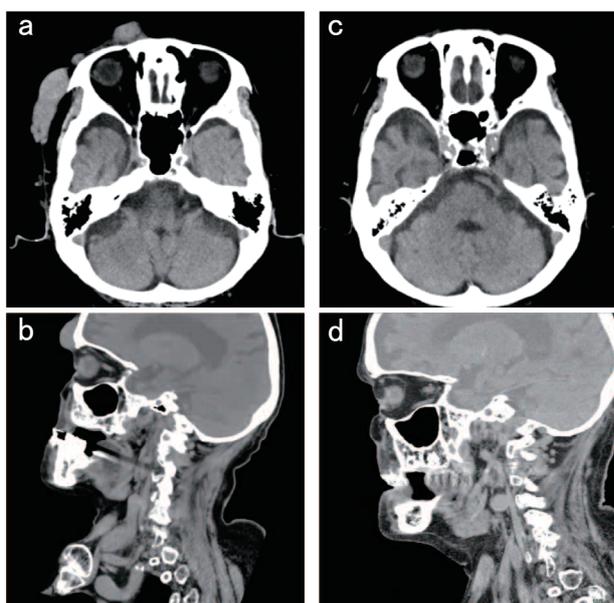


図4. 右眼瞼部局所再発・右外眼角部リンパ節転移のCT検査  
 a. b. 201X年9月30日 照射前CT：断端再発は30×12mmの皮下結節となっていた。右外眼角に48×12mmのリンパ節転移と右外眼角内側に2×3mmの小リンパ節転移を認めた  
 c. d. 同12月25日 照射終了後CT：断端再発の皮下結節。右外眼角のリンパ節転移と右外眼角内側の小リンパ節転移はCR (complete response) となった

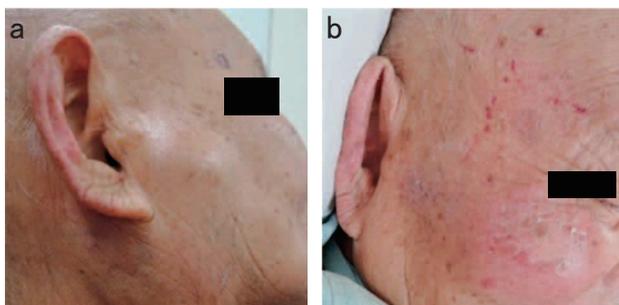


図5. a. 201X年11月18日放射線照射前 b. 同12月9日放射線照射後：右耳前部リンパ節転移は平坦化した

有効性を述べた報告が散見される。PapeらはStage IB- II BのMerkel細胞癌に対し放射線単独療法を行った25例と手術・術後放射線療法を行った25例を比較し無病生存率と全生存率には有意差が無かったと報告している<sup>7)</sup>。齊藤らは本邦の放射線単独療法の21例を集計し21

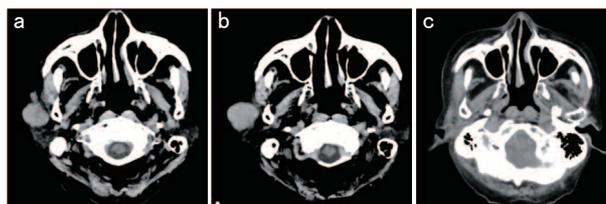


図6. 右耳前部リンパ節転移のCT検査  
 a. 201X年9月3日CT；25×22mm  
 b. 同11月17日照射前CT：リンパ節転移は27×25mmへ増大していた  
 c. 同12月25日CT：リンパ節転移はCR (complete response) となった

例中20例が完全緩解し局所再発は20例中1例であったと報告している<sup>8)</sup>。これらの報告から放射線単独療法は手術・術後放射線療法と比較しても遜色ない生存率、局所制御率が得られ、Merkel細胞癌は放射線単独療法で緩解治療できる可能性があると考えられた。

Harringtonらはメルケル細胞癌の根治的放射線治療を行った57例について検討し、50Gy以上照射した群は無再発生存率、疾患特異生存率が有意に良好であったと報告している<sup>9)</sup>。2013年のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelinesによると、Merkel細胞癌の原発巣への放射線療法は切除断陰性例に対し50～56Gy、組織学的切除断陽性例に対し56～60Gy、肉眼的断端陽性もしくは切除不能例に対し60～66Gyの照射が推奨されている<sup>10)</sup>。所属リンパ節への照射に関して放射線療法はリンパ節転移に対しても有効であったという報告が多い<sup>11,12)</sup>。Merkel細胞癌は所属リンパ節に転移しやすく、リンパ節転移は予後不良因子であり<sup>13)</sup>、予防照射を推奨する意見もある<sup>12)</sup>。森らは多発リンパ節転移にシクロホスファミド、硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキソルビシンによるネオアジュバント療法を行い、リンパ節を縮小させて郭清を行った症例を報告している<sup>14)</sup>。集学的治療としての化学療法も考慮する必要があると考えられた。自験例は右上眼瞼の腫瘍摘出部は15Gyのリニアック照射でほぼ平坦化した。右上眼瞼の腫瘍摘出部と右外眼角リンパ節転移は総線量35Gyで右耳前部リンパ節転移

は総線量32.5GyでCR (complete response)となっていた。病理組織学検査から腫瘍細胞は多数の分裂像が見られ、免疫染色でKi-67陽性率が70%と高値を示していた。これらの結果から非常に増殖能の強い腫瘍であり、増殖能が強かったため放射線単独療養が奏効したと考えられた。過去の報告<sup>8)</sup>でも40~60Gyで奏効した症例が多く、ガイドラインで推奨している線量より少ない線量で奏効する可能性があると考えられた。

放射線療法中は、原発巣やリンパ節転移の癌性疼痛や、照射による皮膚炎、粘膜炎の疼痛が照射期間の延長をもたらし治療効果を低下させることがある。末田らは早期喉頭癌の放射線治療の症例を検討し、照射中止例はオピオイド導入前では20例中14例(要休止率70%)であったが、オピオイド導入後は20例中2例(要休止率10%)で、要中止率が有意に低下したと報告している<sup>15)</sup>。オピオイド投与による疼痛緩和は患者の quality of life (QOL)を改善し、治療効果を高める可能性があると考えられた。自験例でも緩和ケアチームの介入で、アセトアミノフェンから、オキシコドン速放散、オキシコドン徐放錠、オキシコドン注射液に変更し照射中止を行うことなく放射線療法を継続ですることができた。

## 結 語

Merkel細胞癌の放射線単独療法は手術・術後放射線療法と比較しても遜色ない局所制御率が得られ、根治的手術が困難な症例や手術を希望されない症例では積極的に試みる治療と考えられた。放射線治療中の疼痛緩和のためのオピオイド使用は、患者の quality of life (QOL)を改善し治療効果を高める可能性があると考えられた。

## 文 献

- 1) 成澤寛：Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancers メラノーマ・皮膚癌 ベールを脱いだメルケル細胞癌。癌と化学療法, 37 : 634-637, 2010
- 2) Lewis,K.G., Weinstock,M.A., Weaver,A.L., Otley,C. : Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. Arch. Dermatol., 142 : 693-700, 2006
- 3) Mojica,P., Smith,D., Ellenhorn,J.D. : Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. J. Clin. Oncol., 25 : 1043-7, 2007
- 4) Yiengpruksawan, A., Coit, D. G., Thaler, H. T., Urmacher, C., *et al.* : Merkel cell carcinoma. Prognosis and management, Arch. Surg., 126 : 1514-9, 1991
- 5) Marks, M. E., Kim, R. Y., Salter, M. M. : Radioterapy as an adjunct in the management of Merkel cell carcinoma. Cancer, 65 : 60-4, 1990
- 6) Wilder,R.B., Harari,P.M., Graham,A.R., Shimm,D.S., *et al.* : Merkel cell carcinoma. Improved locoregional control with postoperative radiation therapy. Cancer, 68 : 1004-8, 1991
- 7) Pape,E., Rezvoy,N., Penel,N., Salleron,J., *et al.* : Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma : a comparative and retrospective study of 25 patients. J. Am. Acad. Dermatol., 65 : 983-90, 2011
- 8) 齊藤明允, 中村泰大, 小原佐恵子, 中村貴之 他 : 放射線療法が奏功した Merkel 細胞癌の 3 例. Skin Cancer, 27 : 373-378, 2013
- 9) Harrington,C., Kwan,W. : Outcomes of Merkel cell carcinoma treated with radiotherapy without radical surgical excision. Ann. Surg. Oncol., 21 : 3401-5
- 10) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline for merkel cell carcinoma : [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
- 11) 井上多恵, 谷田宗男, 石崎康子, 岡田理 他 : 放射線治療が著効を示した Merkel 細胞癌. 臨床皮膚科, 53 : 857-859, 1999
- 12) 大塚篤司, 奥中麻起子, 神戸直智, 是枝哲 他 : メルケル細胞癌の 1 例. Skin Cancer, 20 : 84-88, 2005

- 13) 栢島利江子, 尾藤利憲, 春山護人, 棕本祥子 他 : 上腕に生じ, 懸垂状外観を呈した巨大メルケル細胞癌. *Skin Cancer*, 25 : 38-41, 2010
- 14) 森志朋, 櫻井英一, 前田文彦, 高橋和宏 他 : ネオアジュバント療法が奏効した多発リンパ節転移を伴った臀部 Merkel 細胞癌の 1 例. *臨床皮膚科*, 66 : 711-716, 2012
- 15) 末田尚之, 福崎勉, 大西克樹, 菅村真由美 他 : 早期喉頭癌放射線治療症例に対するオピオイド使用の検討. *耳鼻と臨床*, 58 : 72-76, 2012

## *A case of Merkel cell carcinoma in which radiation monotherapy was successful*

*Tsutomu Andou<sup>1)</sup>, Kyo Yamashita<sup>2)</sup>, Yukikio Kawakami<sup>3)</sup>, Takuya Tokunaga<sup>3)</sup>, Kenji Hirose<sup>4)</sup>, Youko Matsumoto<sup>5)</sup>, Hiromi Asano<sup>6)</sup>, Youko Kawahara<sup>6)</sup>, Kazuyo Okazaki<sup>6)</sup>, Yoshiyasu Terashima<sup>1)</sup>, Naomi Sakashita<sup>7)</sup>, and Masayuki Sumitomo<sup>8)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Palliative care medicine, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Radiology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Minimum invasive and Telesurgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

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

<sup>5)</sup>*Division of Pharmacy, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>6)</sup>*Division of Nursing, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>7)</sup>*Department of Molecular Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

<sup>8)</sup>*Department of Surgery, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan*

### **SUMMARY**

A 91-year-old man was diagnosed with Merkel cell carcinoma after removal of a mass about 1 cm in diameter from the right upper eyelid on August 5, 201X. Curative surgery was recommended, but the patient declined. Lymph node metastases to the right lateral angle of the eye and in front of the right ear, and cancer pain in the stump recurrence manifested. Accordingly, irradiation of the right upper eyelid was started from October 3 at 2.5 Gy/fraction, and the right lateral corneal lymph nodes were included from October 11, ending at 35 Gy in 14 fractions. From November 22, irradiation of the lymph node metastasis in front of the right ear was started, ending at 32.5 Gy in 13 fractions. During irradiation, cancer pain was alleviated with opioids. Stump recurrence and lymph node metastases were decreased in size, and Computed Tomography indicated complete response. Radiation monotherapy of Merkel cell carcinoma appears to offer a treatment that should be proactively applied when curative surgery proves difficult or not desired by the patient. Use of opioids during radiotherapy may improve quality of life and enhance the therapeutic effect.

Key words : Merkel cell carcinoma, radiation therapy, local control, cancer pain, opioid

## 症例報告

### IPNB の 1 切除例

上田 泰弘<sup>1)</sup>, 宮本 勝文<sup>2)</sup>, 江里口 光太郎<sup>2)</sup>, 荒瀬 裕己<sup>2)</sup>, 川嶋 太郎<sup>2)</sup>,  
坂平 英樹<sup>2)</sup>, 高橋 応典<sup>2)</sup>, 大石 達郎<sup>2)</sup>, 小山 隆司<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>兵庫県立がんセンター消化器外科

<sup>2)</sup>兵庫県立淡路医療センター外科

(平成27年1月28日受付) (平成29年4月5日受理)

症例は62歳男性, 胆管炎を繰り返すため精査され, 肝左葉の粘液産生胆管腫瘍の診断で, 手術を施行された。術前に悪性の確定診断はなされていなかったが, 粘液産生悪性腫瘍には悪性例が多いことから, 胆管癌に準じてリンパ節郭清を伴う肝左葉切除術+肝外胆管切除術を施行し, 術後の組織診で胆管内乳頭状腫瘍 (Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: 以下 IPNB, borderline malignancy) と診断された。IPNB とは膵 IPMN の counterpart と考えられ, 比較的新しい疾患概念で近年報告数が増加しているが, 粘液産生胆管腫瘍等, 従来の疾患概念や IPMN との関連性や違いは未だ明確ではない。また, 良性でも胆管炎等の重篤な合併症を起こすため, 基本的に全て治療の対象になる点で IPMN と異なり, 重要である。胆管炎を繰り返す症例では本疾患も念頭に置く必要がある。

#### はじめに

近年, 胆管内腔に乳頭状増殖を示す胆管上皮性腫瘍をまとめた胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of the bile duct, 以下 IPNB) と呼ばれる新たな疾患概念が提唱されている。形態学的・組織学的に膵管内乳頭状粘液腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm, 以下 IPMN) と共通点がみられるが, 胆管では悪性例が多く粘液の過剰産生を伴わないことが多いなど相違点もみられ, IPNB を IPMN の類縁疾患と捉えてよいか議論の余地もある。またこれまでの粘液産生胆管腫瘍と呼ばれる疾患単位があり, IPNB との間の関連性や違いの検討は十分ではない。今回, 繰り返す胆管炎を契機に粘液産生胆管腫瘍の診断で切除された IPNB の 1 例を

経験したので報告する。

#### 症 例

患者: 60代, 男性

主訴: 心窩部痛

既往歴: 高血圧症, 糖尿病, 心房細動でワーファリン内服, 左下肢急性動脈閉塞にて手術

現病歴: 症例は60代, 男性。これまでも2回同様の症状で胆管炎と診断され, 入院治療歴があった。今回, 上記主訴で初診から1年5ヵ月後に胆管炎の診断で入院となった。精査の後に粘液産生胆管腫瘍と診断され, 翌月に手術となった。

術前現症: 発熱を認めず, 腹部には腫瘤を触知せず, 圧痛もみられなかった。

術前血液生化学検査所見: ワーファリン内服中のため PT INR 1.80 と PT 延長を認め, 血清総ビリルビン 1.37 mg/dl, 直接ビリルビン 0.50 mg/dl と軽度の高ビリルビン血症を認めたが, その他肝胆道系酵素値の異常を認めず, ICG 15分値も 8.5% と良好であった。白血球および CRP 値も基準範囲内であり, 術前に活動性の炎症を示唆する所見を認めなかった。腫瘍マーカーについても, CEA 0.9 ng/ml, CA19-9 16.2 U/ml と基準範囲内であった。

腹部造影 CT 検査所見: B2 に拡張がみられ, 左肝管でわずかに造影効果を受けるも肝実質よりも低吸収の構造がみられ, 内部に粘液を豊富に含んだ病変が疑われた (図 1)。

MRI 検査所見: S2 の肝内胆管内に T1 で均一な低信号, T2 でやや不均一な高信号を呈する乳頭状の腫瘍性病変

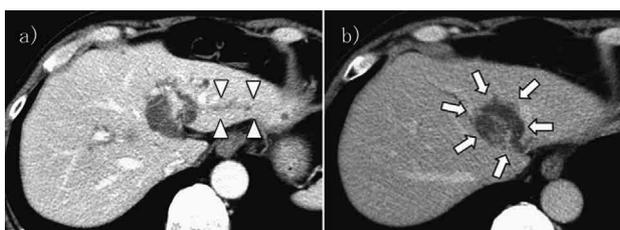


図1

- a) B2の拡張を認める (矢頭)。  
b) 拡張した肝内胆管内に粘液を豊富に含む病変内を認め、内部にわずかに造影される構造を認めた (矢印)。

を認めた。右肝管内への明らかな進展は認めなかったが右葉でも胆管拡張がみられたことより、粘液産生胆管腫瘍が疑われた (図2)。

ERC 検査所見：胆道造影検査では粘液によると思われる可動性のある透亮像を認めた (図3)。IDUSでは、左肝管から B4分岐にかけて腫瘤を認めた (図4)。擦過細胞診および胆汁細胞診はいずれも陰性であった。経口胆道鏡検査は入らず不可であった。

以上より粘液産生胆管腫瘍の診断で、初診から1年半後肝左葉切除術+左尾状葉切除術+肝外胆管切除術+リンパ節郭清+右肝管空腸吻合術を施行した。

手術所見：メルセデスベンツ切開で開腹したところ、肝外側区域に術前 CT 等で指摘された腫瘍を触知した。肝表面へは露頭しておらず、明らかなリンパ節転移や腹膜播種の所見を認めなかった。胆管癌に準じ、肝十二指腸間膜の郭清および胆嚢摘出術を行い、術中迅速診で下部総胆管および右肝管の断端が腫瘍陰性であることを確認し、肝管空腸吻合を行った。

手術時間は8時間13分、出血量は1,211mlで照射赤血球濃厚液4単位を輸血した。

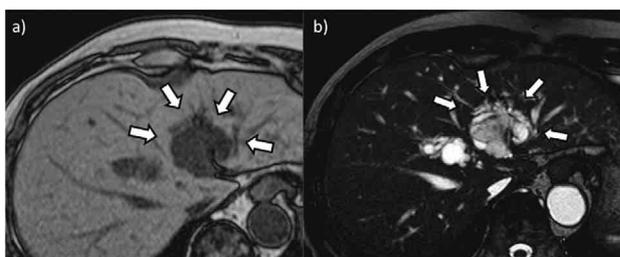


図2 CTの病変と同部位にa) T1で低信号, b) T2強調画像で高信号の腫瘍影を認めた (矢印)。

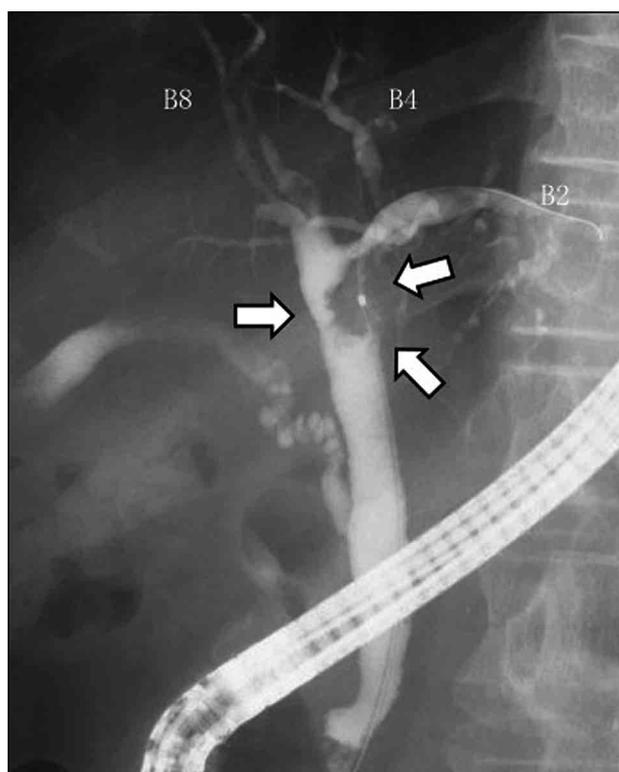


図3 粘液による透亮像を認めた (矢印)。

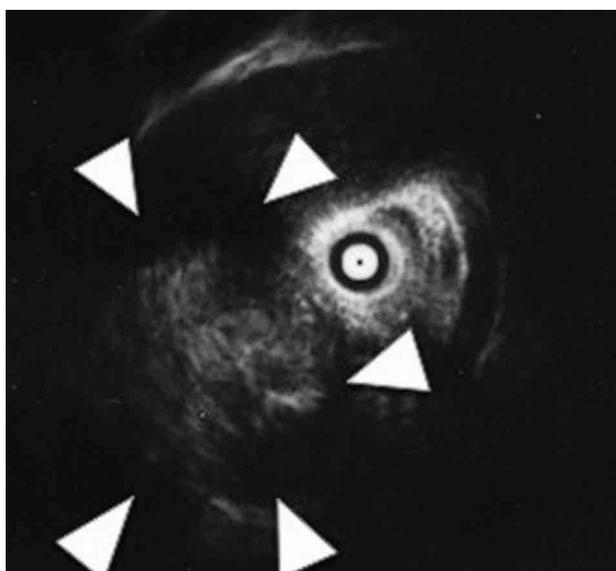


図4 左肝管内に内腔に突出する腫瘍影を認める (矢頭)。

摘出標本所見：S2に2 cm程度に拡張し、粘液を豊富に含んだ胆管を認め、内腔に突出する乳頭状の構造を認め

た (図 5)。標本上は、嚢胞性腫瘍と左肝管および B2 との連続性を指摘し得なかった。

病理組織所見：異型の目立たない円柱上皮細胞による、やや複雑な乳頭状構造を認めた。腺管の一部には癒合が認められ、境界悪性の IPNB の所見であった。腫瘍細胞の phenotype は臍胆管型であった。郭清したリンパ節には転移は認められなかった (図 6)。

術後経過：術後 24 日目に腹腔内膿瘍による発熱を認めるも、経皮的ドレナージで改善し、術後 55 日目に自宅退院となった。術後 1 年の CT にて肝門部にリンパ節腫大を指摘され (図 7)、その後 EUS-FNA による生検で carcinoma であったことより、IPNB のリンパ節再発と診断された。精査の MRI で腹膜播種を疑われたため、胆道癌に準じて GEM+CDDP 療法を開始し、術後 2 年



図 7 門脈前区域枝に接する嚢胞のすぐ左側、かつ十二指腸球部右側に 13mm 大の腫瘤を認めた。

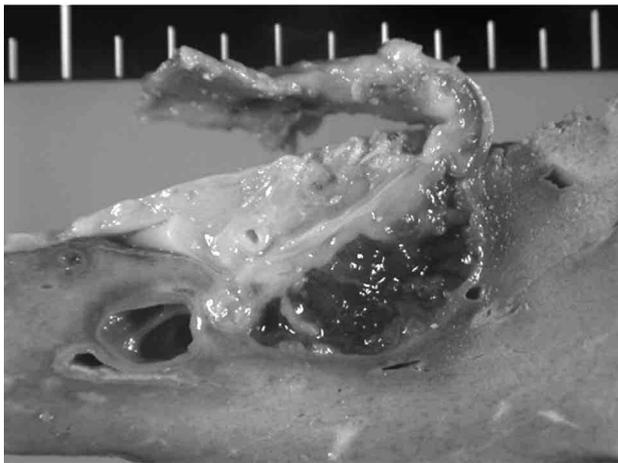


図 5 S2 の粘液を豊富に含んだ拡張胆管に、内腔に突出する病変を認めた。

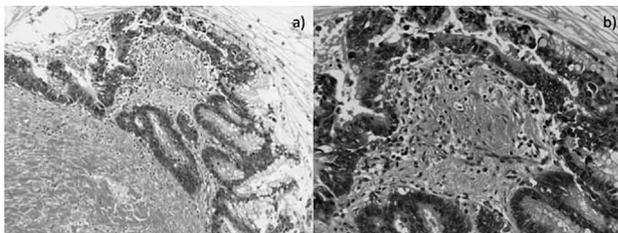


図 6

- a) 弱拡大で嚢胞状に拡張する胆管内腔に乳頭状の異型細胞増殖を認める。  
b) 強拡大で異型の目立たない円柱上皮による乳頭状隆起があり、一部に癒合のみられる腺管構造を認めた。

5 ヶ月現在、担癌状態で生存中である。

## 考 察

胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of the bile duct, 以下 IPNB) とは胆管内腔に乳頭状増殖を示す胆管上皮性腫瘍をまとめた新たな疾患概念として、2010年の WHO 分類に肝内外の前癌病変あるいは癌病変として記載されたものである<sup>1)</sup>。管腔内の乳頭状増殖という形態学的特徴に加え、腫瘍細胞の形態も臍胆管型、腸型、胃型、好酸性細胞型の細胞形態を示し、臍の管腔内乳頭状粘液性腫瘍 (IPMN) との類似点がみられる<sup>2)</sup>。更にさまざまな異型度が同一腫瘍内に混在している症例もみられることから、IPNB を IPMN の類縁疾患と捉え、IPMN 同様の adenoma-borderline-carcinoma sequence モデルに基づいた前癌病変と位置づけされている。しかし、IPNB では悪性腫瘍の頻度が高く、IPMN で通常みられる粘液の過剰産生は 1/3 の症例でみられる程度で必発ではない点など IPMN との相違点もみられ、今後の更なる研究が待たれる。

また従来、肝内胆管癌や肝外胆管癌の亜型の一つとしての胆管内発育型や乳頭型が、粘液産生亢進を特徴としていたことから粘液産生胆管腫瘍と呼ばれていた。これらの一部は IPNB に相当すると考えられるが、現在のところ、それらとの関連性や違いが十分に議論され、解明されているとは言い難い。

疫学的には日本、韓国、台湾からの報告が多く、60歳の男性に多くみられる。腹痛、黄疸、胆管炎、脾炎などをきたすが、無症状で発見される症例も少なくないとされる。

特徴的な画像所見としては胆管拡張と管腔内の腫瘍像をCT、MRI、USで認めるが、胆管拡張のみで腫瘍像が捉えられないこともある。腫瘍はCTでは肝実質と比較して後期動脈相で等～高濃度に造影され、門脈相以後は高濃度には造影されない<sup>3)</sup>。MRIではT1強調画像で等～低信号の、T2強調画像では高信号の腫瘍として描出される<sup>4)</sup>。Endoscopic retrograde cholangiography (ERC)で乳頭開口部の開大と粘液排出を認めればIPNBの存在を間接的に診断し得る。管腔内超音波検査(IDUS)は粘膜の存在下でも腫瘍描出が可能で、広い範囲を観察可能なことから、局在診断や進達度診断に用いられる。

胆管に沿った表層進展については胆道鏡が有用で、イクラ状・顆粒状変化といった特徴的な粘膜変化を肉眼的に捉え得るのみならず、生検も可能である。IPNBでは同一腫瘍内にさまざまな異型度が混在し得るため、術前の悪性度の診断には限界があるが、切除範囲を決める目的では有用である<sup>5)</sup>。

三城らの報告では、IPNBの確定診断や治療に至るまでに平均20.1ヵ月を要し、症状が保存的に改善したり画像上明らかな悪性を疑う所見がない場合、1年以上かかっている<sup>6)</sup>。

本症例においても、胆管炎はみられるも保存的に改善し、画像上閉塞機転を認めなかったために、診断に1年半近くを要した。術前、胆道鏡による観察では腫瘍そのものは観察できず生検でも腫瘍の存在を証明できていなかったが、MRIで肝内胆管内に乳頭状の隆起性病変を認めたこと、および過剰に産生された粘液の乳頭からの排泄と、胆道造影検査で移動性の透亮像を認めたことより、粘液産生胆管腫瘍の診断に至った。

腫瘍本体と産生する粘液による胆管炎や閉塞性黄疸を繰り返すため、たとえ良性であっても切除の対象となる。また、術前に必ずしも悪性度が正しく診断されないため、肝内胆管癌もしくは肝外胆管癌に準じた術式を選択すべきである。本症例では胆管炎を繰り返す粘液産生胆管腫瘍の診断で手術を施行したが、宇田らの報告によると、粘液産生胆管腫瘍の9割以上が悪性であったため<sup>7)</sup>、本症例においても胆管癌に準じた術式を選択した。切除標本においても悪性の診断はなされなかったものの、術後

の経過において腹膜播種をきたしており、臨床的に悪性といえる。また、手術に際しては、たとえ悪性細胞が証明されていない場合でも術中の胆汁散布に十分注意する必要があるものと考えられた。

Kondoらの報告によると、切除後1年、5年、10年の生存率はそれぞれ96、84、81%と通常の胆管癌に比べて良好である<sup>8)</sup>。Nakashimaらの報告によるとIPNB切除例6例のうち、5例では無再発生存が得られ、1例に再発がみられ、術後31ヵ月後に原病死している<sup>9)</sup>。近年提唱された疾患概念であるため、厳密な長期予後の検討は未だ困難ではあるが、類縁の粘液産生胆管癌で再発を繰り返すも治療に反応し11年間の長期生存が得られている症例<sup>10)</sup>も報告されており、通常の胆管癌と比べslow growingであると考えられる。核異型度ごとの予後としては、Kubotaらの報告では術後1、3、5、10年後の全生存率は低～中等度異型で97.7%、92.7%、84.6%、84.6%であった。また高度異型においては100%、100%、90.9%、79.5%で浸潤癌においては92.0%、82.8%、79.2%、79.2%で、各群間において有意差は認めなかったとしている<sup>11)</sup>。また、Jungらの報告においても、低～中等度異型と高度異型で術後全生存率、無再発生存率に有意差がなかった<sup>12)</sup>とされており、完全切除された場合には良好な予後が期待できる。

また、IPNBに対する化学・放射線療法は確立されていないが、遠隔転移を伴うIPNB症例に可及的切除を行い、術後に化学療法を追加することで2年半以上生存している例<sup>13)</sup>も報告されている。本症例においても、術後1年で再発を認めるもその後の化学療法で1年半生存しており、胆管癌よりもslow growingな疾患であることを支持するものといえる。また、粘液産生肝内胆管癌では術後24年経って再発した例<sup>14)</sup>も報告されており、slow growingな疾患であることと併せて考えると根治切除術後も長期間の経過観察が必要と考えられる。再発形式としては、腹膜播種、PTCD瘻孔再発、遺残胆管再発が報告されている<sup>14)</sup>。

繰り返す胆管炎で、閉塞機転として結石や腫瘍を認めない症例において、粘液が閉塞機転であるが精査時に排出されている場合もあり、本症例の様に当初は画像検索で閉塞機転が不明であったことから通過結石による胆管炎と診断されるも胆管炎を繰り返す症例においては本疾患を念頭に置く必要がある。

また術前に悪性所見を認めない場合もあり、本症例のように摘出組織の病理所見においても悪性度が高くなく

とも術後悪性の経過を辿る症例もあることから、悪性に準じた治療を行う必要があると考えられた。

## 結 語

閉塞機転が不明でかつ繰り返す胆管炎症例では、本疾患を念頭に置く必要がある。本疾患は完全切除で良好な予後が期待できるが、術前に悪性所見を認めなくても再発する症例もあること、術後長期間経って再発した症例もあることから、悪性に準じた治療を行い、通常の胆管癌よりも長期間の経過観察が必要と考えられる。

## 謝 辞

本症例の病理組織学的所見につき、ご指導賜りました兵庫県立淡路医療センター病理診断科の加島志郎先生に深謝致します。

## 文 献

- 1) 大塚将之, 清水宏明, 加藤厚, 吉富秀幸 他: IPNB の概念・診断 up date. 肝胆膵, 69: 1086-1090, 2014
- 2) Ohtsuka, M., Shimizu, H., Kato, A., Yoshitomi, H., *et al.*: Intraductal papillary neoplasms of the bile duct. Int. J. Hepatol., 2014; doi: 10.1155/2014/459091. Epub 2014 May 18. Review.
- 3) Ogawa, H., Itoh, S., Nagasaka, T., Suzuki, K., *et al.*: "CT findings of intraductal papillary neoplasm of the bile duct: assessment with multiphase contrast-enhanced examination using multi-detector CT." Clin. Radiol., 67: 224-231, 2012
- 4) Yoon, H.J., Kim, Y.K., Jang, K.T., Lee, K.T., *et al.*: "Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: description of MRI and added value of diffusion-weighted MRI." Abdom. Imaging, 38: 1082-1090, 2013
- 5) Lee, S.S., Kim, M.H., Lee, S.K., Jang, S.J., *et al.*: Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. Cancer, 100: 783-793, 2004
- 6) 三城弥範, 常見幸三, 豊田昌夫, 仙崎英人 他: 肝嚢胞として 8 年間経過観察されていた胆管内乳頭状腫瘍の 1 例. 日臨外医学会誌, 72: 456-460, 2011
- 7) 宇田憲司, 成末允勇, 金仁洙, 室雅彦 他: 急性膵炎を繰り返した粘液産生胆管腺腫の 1 例. 日臨外医学会誌, 59: 1098-1103, 1998
- 8) Kondo, F., Nakanuma, Y., Kubota, K., Hachiya, H., *et al.*: Hepatobiliary/Pancreas Pathology: SY11-2 CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES AND PROGNOSIS OF MUCIN-PRODUCING BILE DUCT TUMOR AND MUCINOUS CYSTIC TUMOR OF THE LIVER: A MULTI-INSTITUTIONAL STUDY BY JAPAN BILIARY ASSOCIATION. Pathology, 2014 Oct; 46 Suppl 2: S24. doi: 10.1097/01.PAT.0000454131.66588.38.
- 9) Nanashima, A., Kinoshita, N., Nakanuma, Y., Zen, Y., *et al.*: Clinicopathological features of "intraductal papillary neoplasm of the bile duct" and patient outcome after surgical resection. Hepatogastroenterology, 55: 1167-73, 2008
- 10) 蔵原弘, 新地洋之, 又木雄弘, 前田真一 他: 外科的治療を繰り返し長期生存している粘液産生胆管癌の 1 例. 日消外会誌, 42: 510-515, 2009
- 11) Kubota, K., Nakanuma, Y., Kondo, F., Hachiya, H., *et al.*: Clinicopathological features and prognosis of mucin-producing bile duct tumor and mucinous cystic tumor of the liver: a multi-institutional study by the Japan Biliary Association. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci., 21: 176-185, 2014
- 12) Jung, G., Park, K., Lee, S.S., Yu, E., *et al.*: Long-term clinical outcome of the surgically resected intraductal papillary neoplasm of the bile duct. J. Hepatol., 57: 787-793, 2012
- 13) 吉田優子, 味木徹夫, 上野公彦, 大坪出 他: リンパ節・卵巣転移を伴った若年女性の Intraductal Papillary Neoplasm of Bile Duct (IPNB) の 1 例. 胆道, 26: 231-236, 2012
- 14) 藤田恒憲, 味木徹夫, 沢秀博, 美田良保 他: 24 年を経過して再発した粘液産生肝内胆管癌の 1 例. 胆道, 19: 500-504, 2005

## *A resected case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct*

*Yasuhiro Ueda<sup>1)</sup>, Katsufumi Miyamoto<sup>2)</sup>, Kohtarou Eriguchi<sup>2)</sup>, Hiroki Arase<sup>2)</sup>, Taro Kawashima<sup>2)</sup>, Hideki Sakahira<sup>2)</sup>, Masanori Takahashi<sup>2)</sup>, Tatsuro Ohishi<sup>2)</sup>, and Takashi Koyama<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Gastroenterological Surgery, Hyogo Cancer Center, Hyogo, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Surgery, Hyogo Prefectural Awaji Medical Center, Hyogo, Japan*

### **SUMMARY**

A 62-year-old man was seen for repeated cholangitis. After further examination, he was performed an operation under the diagnosis of mucin producing bile duct tumor in left hepatic lobe. There was no evidence of malignancy, but we performed a left hepatic lobectomy with lymph node dissection, because mucin producing bile duct tumors reported tend to be malignant. On pathology, a diagnosis of intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) was made. IPNB is equivalent to IPMN in the biliary tract, and more and more IPNB cases have been reported. We are not certain of all of the differences between IPNBs and known diseases (e.g., mucin producing bile duct tumors). Although not all cases of IPMN are indicated for operation, we should consider resection in every case of IPNB regardless of its malignant potential, because it can cause severe complications (e.g., cholangitis and jaundice). Our case underscores the need for suspicion of IPNB in cases of repeated cholangitis.

Key words : intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB), mucin producing bile duct tumor, cholangitis

## 症例報告

### 胃癌再発後の低アルブミン血症と難治性嘔吐にハロペリドールが有効であった一症例

安藤 勤<sup>1)</sup>, 徳永 卓哉<sup>2)</sup>, 川上行 奎<sup>2)</sup>, 居村 暁<sup>2)</sup>, 松本 陽子<sup>3)</sup>,  
浅野 博美<sup>4)</sup>, 川原 葉子<sup>4)</sup>, 岡崎 和世<sup>4)</sup>, 寺嶋 吉保<sup>1)</sup>, 住友 正幸<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>徳島県立三好病院緩和ケア内科

<sup>2)</sup>徳島大学病院地域外科診療部

<sup>3)</sup>徳島県立三好病院薬剤科

<sup>4)</sup>同 看護局

<sup>5)</sup>同 外科

(平成29年4月4日受付) (平成29年5月9日受理)

症例は83歳女性。X年2月25日に胃癌で腹腔鏡補助下幽門側胃切除を行った。S-1とUFTを行ったが9月2日のCT検査で転移性肝癌を認めた。10月26日からS-1を再開したがX+1年1月18日で中止しBest Supported Careとなった。4月15日に食欲不振と全身浮腫で入院した。難治性の嘔吐がありメトクロプラミドとドンペリドンに治療抵抗性であった。4月22日にALB:1.3g/dlまで低下した。4月25日のCT検査で腹水貯留による消化管運動の低下を認めた。4月25日からハロペリドールの持続皮下注射を開始した。直後から嘔吐回数は有意に減少し、1日摂取カロリー量は有意に増加した。5月11日のCT検査で腹水と全身浮腫は著明に改善した。6月14日にALB:2.7g/dlに上昇した。胃癌再発後の低アルブミン血症と難治性嘔吐にハロペリドールの持続皮下注射の有効性が示された。

#### はじめに

進行、再発胃癌の化学療法は栄養障害を引き起こすリスクが高い。いったん低栄養に陥ると、化学療法の効果は低下し有害事象が発生し化学療法の継続が困難となる症例も少なくない。低アルブミン血症は異化亢進による低栄養状態であり、膠質浸透圧が低下して間質に過剰の水分が貯留する。間質への水分の貯留は浮腫や胸水や腹水の原因となる。腹水貯留は消化管運動を低下させ嘔

気・嘔吐を発症し食欲低下や摂取カロリーの低下をきたす。胃癌の化学療法後の低アルブミン血症による難治性嘔吐に、ハロペリドールの持続皮下注射を行い嘔吐の消失と栄養状態の改善をきたした症例を経験したので報告する。

#### 症 例

症例：83歳女性

主訴：食欲不振，全身浮腫

既往歴：2型糖尿病，高血圧

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：X年1月7日に食欲不振と嘔気があり近医で胃内視鏡検査を行った。胃角部小弯に白苔に覆われた潰瘍性病変を指摘され生検でGroup 4と診断された。1月14日精査加療目的で当院へ紹介され1月26日に胃内視鏡検査を行った。生検組織からGroup 5: gastric cancer, moderately differentiated tubular adenocarcinoma (tub2>por2)と診断された。1月28日に胸腹部骨盤部の造影CTを行い遠隔転移がないことを確認した。2月23日に入院し2月25日に腹腔鏡補助下幽門側胃切除(B-I, デルタ吻合), D1+郭清を行った。術後経過は良好で3月12日に退院した。切除標本の病理学的検査はM, Less, type 3, 48×40mm, tub2>por1>muc, pT3 (SS), int, INFc, ly3, v1, pN2 (total: 5/41), pPM0, pDM0, Stage IIIAであった。

3月23日からS-1を80mg/dayの隔日投与で開始した。3日間服用した後に大量の嘔吐がありS-1の内服を中止した。4月13日に胃透視検査を行い通過障害は認めなかった。その後も週1～2回の嘔吐があったのでメトクロプラミド15mg/日を内服し嘔吐回数は減少していた。5月18日からUFTを300mg/dayで開始した。4週間内服1週間休薬を1クールで行ったが2クール目の途中で食欲不振が出現し7月17日に45日間投与した時点でUFTを中止した。9月2日に胸腹部骨盤部の造影CT検査で肝内側区域に径10mmの転移性肝癌を認めた(図1)。同日行った上部内視鏡検査で通過障害を認めなかった。食欲不振と嘔吐があり10月8日から栄養管理と症状緩和の目的で入院した。管理栄養士の介入で食事摂取量が増加し、ドンペリドン坐剤30mgの屯用で嘔吐が減少したため10月22日に退院した。10月26日からS-1を80mg/dayの隔日投与で再開した。X+1年1月18日に手足の浮腫が出現し血清アルブミン値(以下ALBと略す)が低下しALB:2.3g/dlとなった。同日でS-1を中止し以降はBest Supported Careとなった。再開後のS-1投与期間は42日間であった。フロセミド錠20mg/日とスピノラクトン25mg/日の内服で手足の浮腫は改善した。3月28日に再度手足の浮腫が増強し体幹の浮腫も出現したの

で来院した。4月15日に食欲不振と全身浮腫の治療のために入院した。

臨床経過図(図2):X年10月26日のS-1再開時はALB:3.0mg/dlであったがS-1投与中から血清アルブミン値は徐々に低下した。X+1年1月18日にALB:2.3g/dlとなりS-1を中止したが中止後も血清アルブミン値は低下した。X+1年3月28日にALB:2.0g/dl,4月11日

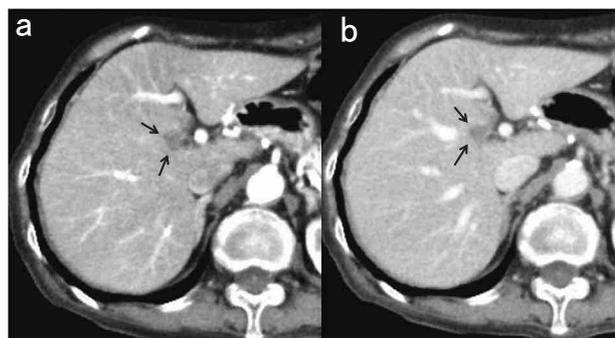


図1. X年9月2日腹部造影CT検査  
a. b. 肝内側区域に径約10mmの低吸収域を認めた, 周辺は淡く造影されていた(矢印部:→)

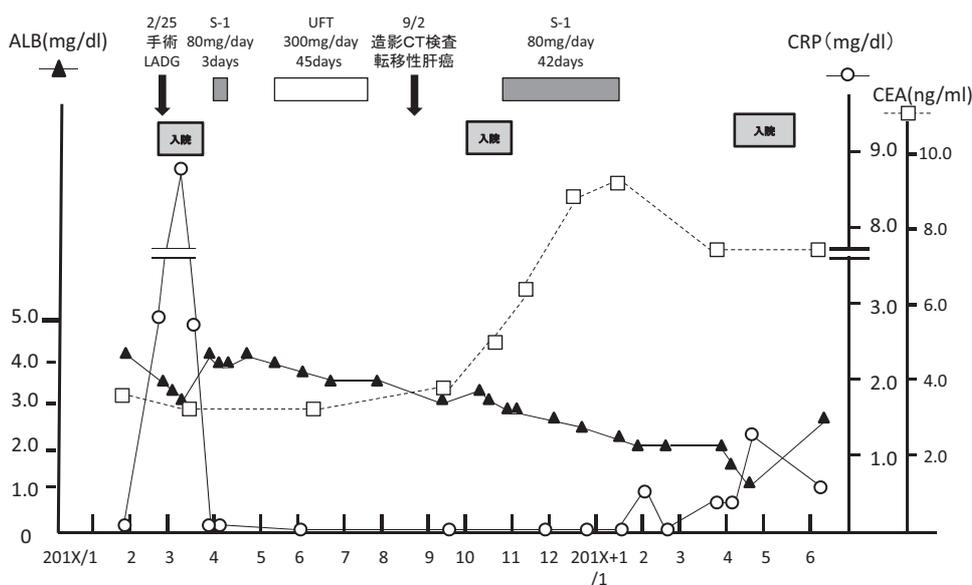


図2. 経過表  
ALB (g/dl) : 血清アルブミン値 (▲)  
CRP (mg/dl) : C反応性タンパク質 (-○-)  
CEA (ng/ml) : がん胎児抗原 (-□-)

に ALB: 1.6g/dl, 4月22日には ALB: 1.3g/dl まで血清アルブミン値は低下した。4月25日からハロペリドールの持続皮下注射を開始し6月14日には ALB: 2.7g/dl まで上昇していた。C 反応性タンパク質 (以下 CRP と略す) は術後一過性に上昇したがその後正常化していた。X+1年2月1日に CRP: 0.41mg/dl と上昇しその後は一旦低下した。3月28日に CRP: 0.43mg/dl, 4月11日に CRP: 0.41mg/dl と軽度上昇を認めた。4月22日には CRP: 1.22mg/dl まで上昇したが6月14日には CRP: 0.54mg/dl に低下していた。がん胎児抗原 (以下 CEA と略す) は X 年9月2日の転移性肝癌確認時以降から徐々に上昇し X+1年1月18日には CEA: 9.0ng/ml まで上昇した。3月28日には CEA: 7.5ng/ml に低下し6月14日は CEA: 7.4ng/ml であった。抗癌剤中止理由は消化管閉塞のない嘔吐, 食欲不振, 低アルブミン血症で血液毒性による減量, 中止は認めなかった。

入院時現症: 身長137cm, 体重34.0kg, バイタルサインに異常はなかった。四肢体幹に浮腫を認め, 両側腹部に著明な沈下性浮腫を認めた。呼吸音, 心音に異常は認めなかった。腸音は微弱であった。Body Mass Index: 18.0 kg/m<sup>2</sup>, X 年10月8日から X+1年4月15日までの6ヵ月間の体重減少は2.0kg (5.8%) であった。

血液・生化学検査 (入院前, X+1年4月11日)

赤血球数:  $346 \times 10^4/\mu\text{l}$ , 血色素量: 10.6g/dl と軽度の貧血を認めた。AST: 54 IU/L, ALT: 60 IU/L, G-GTP: 52 IU/L, ALP: 461 IU/L, LDH: 309 IU/L と肝機能が軽度高値を示していた。以前から指摘されていた慢性肝疾患のためと考えられた。総蛋白: 4.8g/dl, ALB: 1.6g/dl, CRP: 0.41mg/dl であり低タンパク血症と低アルブミン血症を認めた,

入院後経過: X+1年4月15日の入院後から2日に1回の嘔吐があった。メトクロプラミド15mg/日の内服とドンペリドン坐剤30mg の屯用を行ったが改善せず食事摂取量も減少していた。4月22日の血液・生化学検査で ALB: 1.3g/dl まで低下した。4月23日には3回の嘔吐がありデキサメタゾン錠4mg/日の内服を開始した。メトクロプラミドの持続静脈注射を試みたが全身浮腫のため静脈確保ができなかった。4月24日から再度メトクロプラミド15mg/日の内服を行ったが4月25日朝に2回の嘔吐があり服薬のコンプライアンスが不良と判断しメトクロプラミドの内服を中止した。メトクロプラミドとドンペリドンに治療抵抗性の嘔吐と判断し4月25日午後からハロペリドールの持続皮下注射を開始した。(ハロペ

リドール (5mg) 2A+5%ブドウ糖8ml) 計10ml に調整し PCA ポンプ (テルフェュージョン小型シリンジポンプ TE-361) を用いて0.2mg/時間で持続皮下注射を開始した。ハロペリドール開始直後から嘔吐は消失し5月18日退院までの間の嘔吐回数は2回であった。5月1日からはハロペリドールの持続皮下注射を推奨される使用量を考慮し0.3mg/時間に増量した。5月9日からハロペリドール0.75mg 錠/日の内服に変更した。同日から錐体外路症状予防のためピペリデン塩酸塩錠1mg/日を追加処方した。ハロペリドールの持続皮下注射の開始後から嘔吐回数は有意に減少した (図3, 4)。持続皮下注射を開始した翌日の4月26日朝からはデキサメタゾン錠4mg/日, フロセミド錠20mg/日, ランソプラゾール錠30mg 錠/日の内服も可能になった。1日摂取カロリー量はハロペリドールの持続皮下注射開始後から有意に増加した (図5, 6)。5月18日に施設へ退院した。6月14日外来受診時は ALB: 2.7g/dl に上昇しており低アルブミン血症の改善を認めた。

腹部 CT 検査: X+1年4月25日の胸部腹部骨盤部 CT 検査で消化管閉塞は認めず腹水と側腹部の沈下性浮腫を認めた。肝臓以外の遠隔転移は認めなかった (図7a)。

5月11日の胸部腹部骨盤部 CT 検査では側腹部の沈下性浮腫は著明に改善し腹水は減少していた (図7b)。

統計解析: ハロペリドール投与前とハロペリドール投与後の嘔吐回数, 1日摂取カロリー量の統計解析を行った。t 検定を用い平均±標準偏差 (mean±SD) で記載した。統計解析には Microsoft Office Excel 2010 を用いた。嘔吐回数はハロペリドール使用前:  $0.73 \pm 0.96$  回/日, ハロペリドール使用后:  $0.09 \pm 0.41$  回/日,  $p=0.012$ ,  $p < 0.05$  で有意に減少していた (図4)。1日摂取カロリー量はハロペリドール使用前:  $198.0 \pm 79.4$  Kcal/日, ハロペリドール使用后:  $308.8 \pm 98.8$  Kcal/日,  $p=0.003$ ,  $p < 0.01$  で有意に増加していた (図6)。

## 考 察

本症例では以下の2点が示された。S-1化学療法終了後に低栄養状態が持続し低アルブミン血症による浮腫や腹水貯留を生じたこと。腹水貯留による消化管運動の低下が原因の難治性嘔吐にはハロペリドールの持続皮下注が有用であったことである。

進行癌患者のエネルギー代謝の特徴は, 骨格筋におけるタンパク分解の亢進とタンパク合成の低下による筋萎

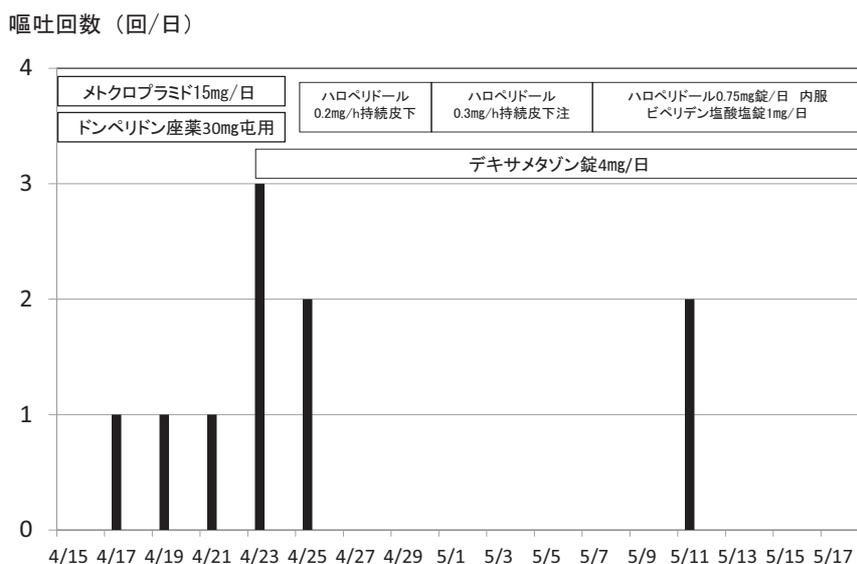
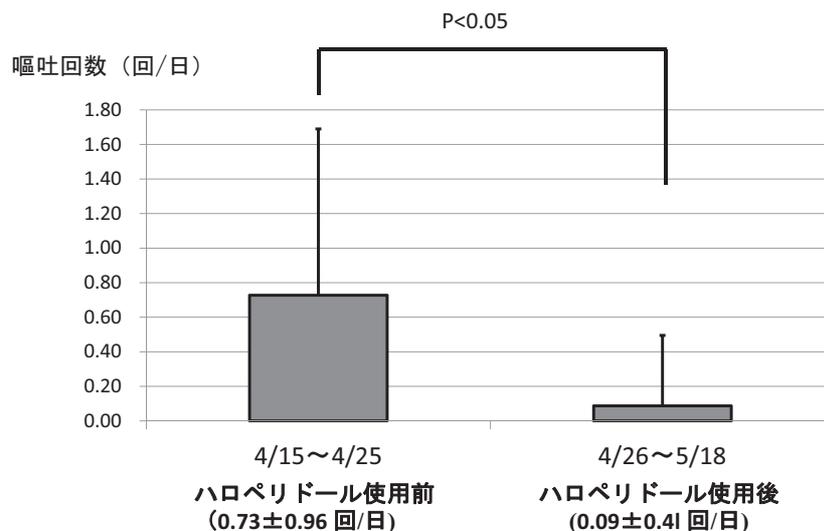


図3. 入院中の制吐剤と1日の嘔吐回数

図4. ハロペリドール使用前と使用後の1日の平均嘔吐回数  
t検定 (平均±標準偏差)  $p=0.012$ 

縮と低アルブミン血症である。血清アルブミン値の低下ががん化学療法の有害事象である発熱性好中球減少症の危険因子であるという報告があり、低栄養状態による有害事象のため化学療法の継続が困難となる可能性がある<sup>1,2)</sup>。胃癌の化学療法においては、栄養状態の低下を認める症例ではグレード3以上の非血液毒性の副作用が出やすいと言われている<sup>3)</sup>。切除不能及び再発胃癌では化学療法中に発現した副作用は食欲不振、嘔気、便秘な

どの消化器症状による有害事象の頻度が高いと言われている<sup>4)</sup>。板垣らはがん化学療法のため外来通院中の患者の血清アルブミン値を測定し、過半数が基準値より低値であり、胃癌、膵癌、食道癌で化学療法を受けている患者は低アルブミン血症の頻度が高いと報告している<sup>5)</sup>。胃癌に対する化学療法では化学療法前には比較的栄養状態が良好であっても、施行後に栄養不良となる患者が増加する報告や<sup>6)</sup>、S-1の中止に影響を与える因子として

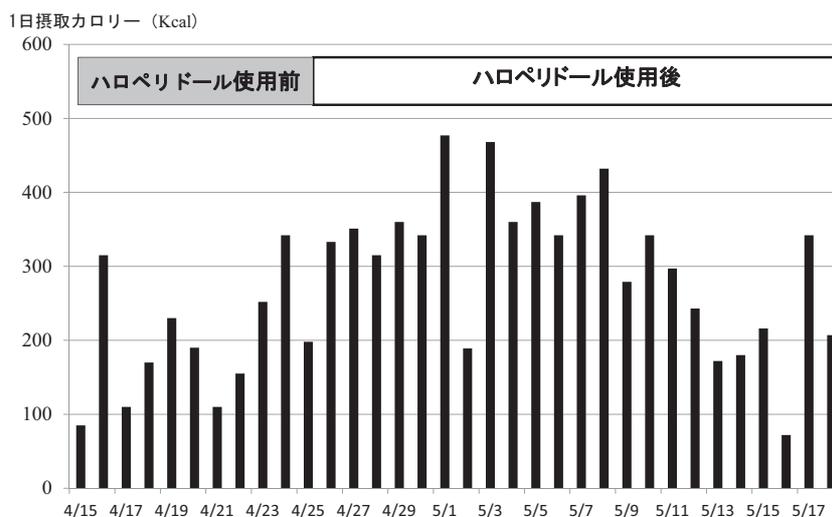


図5. ハロペリドール使用前と使用後の1日の摂取カロリー量

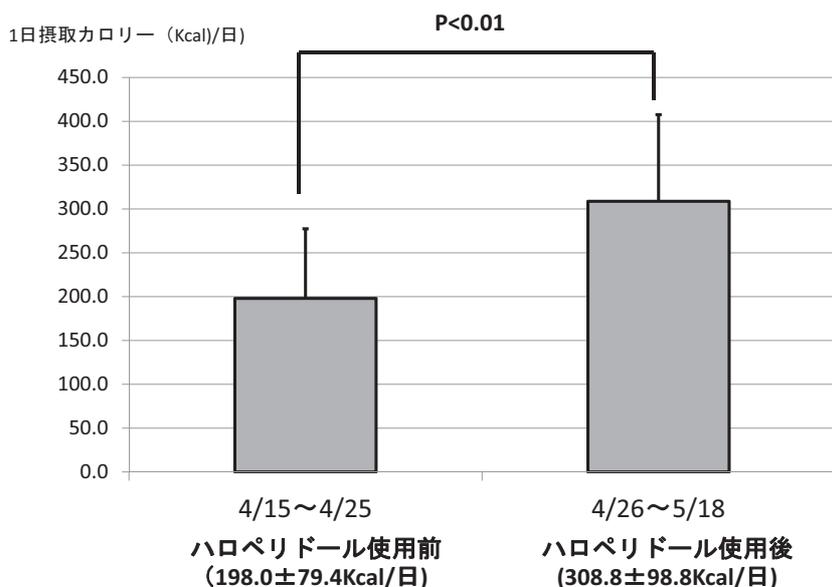


図6. ハロペリドール使用前と使用後の1日の平均摂取カロリー量  
t検定 (平均±標準偏差)  $p=0.003$

ALB : 3.5g/dl 未満であるという報告がある<sup>3)</sup>。これらの報告から栄養状態が低下した胃癌の患者に対するがん化学療法では、消化器症状による有害事象の頻度が高く、がん化学療法中のみならず、終了後、中止後まで栄養不良や低アルブミン血症が継続すると考えられた。

近年、がんの特性を考慮した悪液質の定義が求められるようになってきている。2011年に European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) から悪液質の定

義とステージ分類が紹介された<sup>7)</sup>。EPCRCは悪液質のステージを前悪液質 (pre cachexia), 悪液質 (cachexia), 不応性悪液質 (refractory cachexia) に分類している。McMillanは血清アルブミンとCRP値による栄養状態の指標“Glasgow Prognostic Score (GPS)”を提唱している。GPSは、がんの病期とは独立した予後因子であることが明らかになっている<sup>8)</sup>。胃癌、食道癌の217例の解析で、低アルブミン血症 (血清アルブミン値<3.5g/

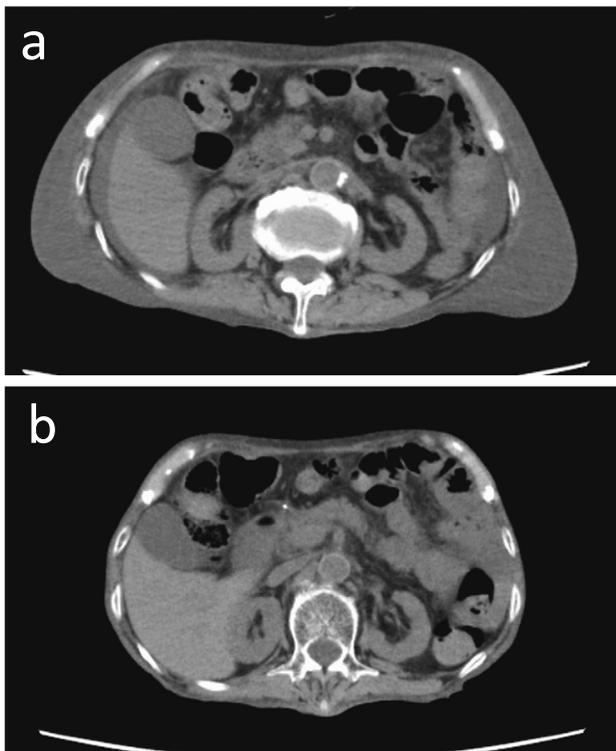


図7. 胸腹部骨盤部単純CT検査  
 a. X+1年4月25日CT検査  
 : 消化管閉塞は認めず腹水と側腹部の沈下性浮腫を認めた  
 b. 同5月11日CT検査  
 : 側腹部の沈下性浮腫は著明に改善し腹水は減少していた

dl), 高CRP血症 (CRP>1.0mg/dl) 群はGPSではがん悪液質と分類され他の群より全生存率が低いと報告されている<sup>9)</sup>。自験例ではS-1再開時はALB:3.0g/dlの低アルブミン血症で、S-1中止時にはALB:2.3g/dlまで低下していた。X+1年4月15日の入院時のBody Mass Index:18.0kg/m<sup>2</sup>, X年10月8日からX+1年4月15日までの6ヵ月間の体重減少は2.0kg (5.8%)でEPCRCの悪液質のステージから悪液質 (cachexia) と診断された。X+1年4月22日の血液・生化学検査ではALB:1.3mg/dl, CRP:1.22mg/dlでGPSからがん悪液質と診断された。S-1再開前から積極的な栄養サポートの必要性があったと考えられた。自験例の浮腫の原因は低栄養と肝機能悪化による低アルブミン血症で膠質浸透圧が低下していたためと考えられる<sup>10)</sup>。膠質浸透圧の低下は間質に過剰の水分を貯留させ、間質への水分の貯留は浮腫や胸水や腹水の原因になる。腹水貯留は消化管運動を低下させ嘔気・嘔吐を発症し食欲低下や摂取カロ

リーの低下の原因となる。X+1年4月25日の胸腹部骨盤部CT検査で腹水貯留を認め、自験例でも腹水貯留による消化管運動の低下が難治性嘔吐の原因と考えられた。CEAはS-1終了後も上昇を認めず、ある程度がんの病勢をコントロールできていたと考えられた。

「がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン2011年版」(日本緩和医療学会)では消化管運動の低下による嘔吐の第一選択薬はメトクロプラミドとドンペリドンが推奨されている。第一選択薬でも嘔吐の緩和が得られない場合は投与していない別の作用機序を持つ制吐剤を追加併用するかフェノチアジン系精神薬、非定型抗精神薬に変更することが推奨されている<sup>11)</sup>。Glareらは、がん患者における嘔気の治療における制吐剤の効果の系統的レビューを行い、メトクロプラミドはプラセボより有効なことを明らかにした。病態にかかわらず嘔吐に対してメトクロプラミドを投与したときの有効率は30%であったが、想定される病態が消化管運動の低下である場合にメトクロプラミドを投与したときの有効率は75%であったことも明らかにした。この結果から、想定される病態に応じた制吐剤を使用することが有用であると報告している<sup>12)</sup>。Davisはがんに関連した嘔気・嘔吐の治療を評価した系統的レビューを行い、想定される病態に応じた制吐剤を使用する試験では50%を超える患者で嘔気・嘔吐が改善されたと報告している。しかし、制吐剤を補足的に追加することが有効であるという根拠はなく、臨床的によく行われる制吐剤の変更にしても有効である根拠はほとんどないと報告している<sup>13)</sup>。がん患者の病態に応じた制吐剤を投与した研究では、嘔気・嘔吐は改善されたという報告があるが薬剤単独の治療効果については述べられていない<sup>14-16)</sup>。以上の結果からガイドラインでは嘔気・嘔吐のあるがん患者には原因、病因の治療が可能であればその治療を行い、困難であれば病態に応じた制吐剤を投与することが有効であると結論づけている。自験例では腹水貯留による消化管運動の低下が難治性嘔吐の原因と考えられた。第一選択薬はメトクロプラミドとドンペリドンであるがメトクロプラミドとドンペリドンに治療抵抗性の嘔吐が継続したため投与していない別の作用機序を持つ制吐剤としてハロペリドールを選択した。

延髄の最後野(area postrema)は第4脳室底にあり、血管が豊富で血液脳関門がなく血液や脳脊髄液中のさまざまな催吐性刺激を受けるため化学受容器引金帯 (chemoreceptor trigger zone: CTZ) と呼ばれている。ハロペリ

ドールの制吐作用の機序は、ハロペリドールがドパミン D<sub>2</sub>受容体拮抗作用を持っており、CTZ 内のドパミンと拮抗することにより制吐作用を示すと考えられている。

しかしながら、ハロペリドール単剤による嘔気、嘔吐の治療の系統的な研究はほとんどない<sup>17,18)</sup>。ガイドラインではハロペリドールは化学的な原因の嘔吐に投与することで有効な可能性があるとされている。ハロペリドールについては、今後も症例を蓄積し、対照群が設定された臨床研究や、質の高い臨床研究を行うことが必要と考えられた。

持続皮下注射による薬剤投与は緩和ケア病棟を中心によく行われる方法である<sup>19)</sup>。自験例では全身浮腫のため静脈ルートの確保が困難であった。メトクロプラミド抵抗性の嘔吐であったため制吐剤としてハロペリドールを選択し投与ルートを持続皮下注射にして安定して投与が可能であった。ハロペリドールの持続皮下注射と内服を開始したデキサメサゾンが相乗的に効果を発揮し嘔吐が消失したと考えられた。

嘔吐が消失し、経口摂取カロリー量が増加し、血清アルブミン値が上昇し、腹水が減少し、全身浮腫が改善された。自験例ではハロペリドールの持続皮下注射が患者の quality of life を改善したと考えられた。

## 文 献

- Joel, S. P., Shah, R., Clark, P. L., Slevin, M. L.: Predicting etoposide toxicity: relationship to organ function and protein binding. *J. Clin. Oncol.*, **14**: 257-67, 1996
- Alexandre, J., Gross-Goupil, M., Falissard, B., Nguyen, M. L., *et al.*: Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy. *Ann. Oncol.*, **14**: 36-41, 2003
- 鈴木賢一, 長山晃, 加藤有希, 鈴木光明 他: 抗がん剤投与に伴う栄養指標への影響. *医療薬学*, **33**: 229-234, 2007
- 中田泰彦, 海賀照夫, 窪田信行, 間宮孝夫 他: 切除不能胃癌 7 例に対する化学療法中の有害事象と血清アルブミン濃度の関連性. *日大医学雑誌*, **72**: 220-224, 2013
- 板垣文雄, 加藤裕芳, 元永伸也, 市田泰彦 他: がん化学療法を施行した外来患者における血清アルブミン濃度. *医療薬学*, **33**: 1032-1036, 2007
- 木村美智男, 森畑和代, 伊藤大輔, 岩井美奈 他: 胃がん術後補助化学療法における S-1 の投与継続性と安全性に関する検討. *癌と化学療法*, **37**: 829-834, 2010
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., *et al.*: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.*, **12**: 489-95, 2011
- McMillan, D. C.: An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc. Nutr. Soc.*, **67**: 257-62, 2008
- Crumley, A. B., Stuart, R. C., McKernan, M., Going, J. J., *et al.*: Comparison of pre-treatment clinical prognostic factors in patients with gastro-oesophageal cancer and proposal of a new staging system. *J. Gastrointest. Surg.*, **14**: 781-7, 2010
- Cho, S., Atwood, J. E.: Peripheral edema. *Am. J. Med.*, **113**: 580-6, 2002
- 日本緩和医療学会 編: がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン. 2011年版, 金原出版, 東京, 2011, pp34-51
- Glare, P., Pereira, G., Kristjanson, L. J., Stockler, M., *et al.*: Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer*, **12**: 432-40, 2004
- Davis, M. P., Hallerberg, G.: Palliative Medicine Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer: A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. *J. Pain Symptom Manage*, **39**: 756-67, 2010
- Bentley, A., Boyd, K.: Use of clinical pictures in the management of nausea and vomiting: a prospective audit. *Palliat Med.*, **15**: 247-53, 2001
- Lichter, I.: Results of antiemetic management in terminal illness. *J. Palliat Care*, **9**: 19-21, 1993
- Stephenson, J., Davies, A.: An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*, **14**: 348-53, 2006
- Critchley, P., Plach, N., Grantham, M., Marshall, D., *et*

- al.*: Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systematic review. *J. Pain Symptom Manage*, 22 : 631-4, 2001
- 18) Perkins, P., Dorman, S.: Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, CD006271
- 19) Herndon, C. M., Fike, D. S.: Continuous subcutaneous infusion practices of United States hospices. *J. Pain Symptom Manage*, 22 : 1027-34, 2001

### *A case in which haloperidol was effective for hypoalbuminemia and intractable vomiting after gastric cancer recurrence*

Tsutomu Andou<sup>1)</sup>, Takuya Tokunaga<sup>2)</sup>, Yukikio Kawakami<sup>2)</sup>, Satoru Imura<sup>2)</sup>, Youko Matsumoto<sup>3)</sup>, Hiromi Asano<sup>4)</sup>, Youko Kawahara<sup>4)</sup>, Kazuyo Okazaki<sup>4)</sup>, Yoshiyasu Terashima<sup>1)</sup>, and Masayuki Sumitomo<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Palliative care medicine, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Department of Minimum invasive and Telesurgery, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>3)</sup>Division of Pharmacy, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan

<sup>4)</sup>Division of Nursing, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan

<sup>5)</sup>Department of Surgery, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan

#### SUMMARY

The patient was an 83-year-old woman who underwent laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer on February 25, 201X. S-1 and UFT were performed, but metastatic liver cancer was seen on a CT scan on September 2. S-1 was restarted on October 26 but discontinued on January 18, 201X+1 and best supportive care was adopted. She was hospitalized on April 15 for loss of appetite and anasarca. The patient had intractable vomiting and treatment resistance to metoclopramide and domperidone. ALB had decreased to 1.3 g/dl on April 22. A decrease in gastrointestinal motility from ascites retention was seen on a CT scan on April 25. Continuous subcutaneous infusion with haloperidol was started on April 25. The frequency of vomiting significantly decreased immediately afterward, and daily caloric intake significantly increased. Her ascites and anasarca were markedly improved on a CT scan on May 11. ALB had risen to 2.7g/dl on June 14. Continuous subcutaneous infusion of haloperidol was effective for hypoalbuminemia and intractable vomiting after gastric cancer recurrence.

Key words : Advanced recurrent gastric cancer, Hypoalbuminemia, Intractable vomiting, Haloperidol, Continuous subcutaneous infusion

## 症例報告 (第16回若手奨励賞受賞論文)

### 原発性アルドステロン症の診断に有用な臨床所見の検討

村上 貴寛<sup>1)</sup>, 八木 秀介<sup>2)</sup>, 原 知也<sup>2)</sup>, 伊勢 孝之<sup>2)</sup>, 楠瀬 賢也<sup>2)</sup>,  
松浦 朋美<sup>2)</sup>, 飛梅 威<sup>2)</sup>, 山口 浩司<sup>2)</sup>, 山田 博胤<sup>2)</sup>, 添木 武<sup>2)</sup>,  
若槻 哲三<sup>2)</sup>, 島袋 充生<sup>2)</sup>, 赤池 雅史<sup>2)</sup>, 佐田 政隆<sup>2)</sup>, 春藤 讓治<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup>同 循環器内科

<sup>3)</sup>春藤内科胃腸科春藤讓治

(平成28年12月9日受付) (平成29年4月26日受理)

#### はじめに

原発性アルドステロン症 (Primary Aldosteronism: PA) は高血圧の約3-10%, 各種合併症のある例では約20%の割合を占めることが報告されており<sup>1)</sup>, PAの臨床的特徴として, 高血圧や低カリウム血症などがあるが, これらを呈しないPAも存在する。PAの患者は同様の本態性高血圧患者と比べて, 心疾患や脳血管障害発症のリスクが高いが<sup>2)</sup>, 適切な診断と治療を行うことにより治療可能な疾患であることが知られている。2009年に日本内分泌学会よりPAのガイドラインが発表され<sup>3)</sup>, スクリーニングとして血漿アルドステロン濃度: plasma aldosterone concentration (PAC) /血漿レニン活性: plasma renin activity (PRA) 比が200以上ということが推奨されているが, その有用性ならびに手術適応例をスクリーニングするための臨床的特徴は明らかでない。

今回当院で手術療法を行ったPAの1例を提示し, 当院でPAのスクリーニングを行った症例について検討する。

#### 【症 例】

患者: 50代 女性

主訴: 特になし

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 50代 逆流性食道炎

内服薬: ピタバスタチン 1mg, スピロノラクトン

50mg, ニフェジピン 40mg, L-アスパラギン酸カリウム 1200mg

生活歴: 喫煙・飲酒なし

現病歴: 胸焼け症状を契機に近医で内視鏡を施行した際に, 血圧高値 (180/120mmHg) を認めたため, 精査加療目的に紹介となった。

入院時現症: 身長156cm, 体重51kg, 体温36.5℃, 血圧150/72mmHg (左右差なし), 脈拍84/分・整, 心肺異常所見なし, 血管雑音聴取せず, Cushing徴候なし。

生化学検査所見では, カリウムが3.6mEq/Lと低値であり, PRAは0.4pg/mLと低値, PACは252pg/mLと高値であり, PAC/PRA比は630とPAのスクリーニングの指標となる200を大幅に超えており, PAが疑われた。カプトプリル負荷試験とフロセミド負荷試験は, いずれも陽性であったためPAと診断した。腹部CT (図1) では, 右副腎に約1cm大の腫瘍を認めた。

副腎静脈サンプリングでは右副腎より有意なアルドステロン分泌を認めたため, 右副腎腫瘍によるPAと診断した。片側性であり, 右副腎腹腔鏡下摘出術を施行した。術前はニフェジピンとスピロノラクトンを内服していたが, 手術後は内服なしで血圧は140/80mmHg以下となり, 以後もコントロール良好となった。

#### 【当科でのPA症例検討結果】

2008年1月から2016年4月までの期間でPAC/PRA

200以上PAによりPAが疑われる症例は43例であった(表1)。

負荷試験によりPAと診断されたのは43例中33例(77%)であった。また副腎静脈サンプリングにより片側性腺腫と診断した症例は18例中10例(55%)で、両側性は8例(45%)であった。

次に、PA群と非PA群とを比較すると、PA群は非PA群と比較し、PRAの低値を認めたが、PAC、PAC/

PRA、血清カリウム、収縮期・拡張期血圧は有意差がなかった(図2)。手術を施行した片側性腺腫のPA群と手術を行わなかったPA群を比較すると、手術施行例は、PAC、PAC/PRA比が高値で、血清K濃度も有意に低値であった。血圧に関しては両群で有意差を認めなかった(図3)。

ROC曲線解析では、PAC200pg/mL以上、血清カリウム<3.5mEq/Lで手術適応となりうるPAを特異度・感度よく、予測できることが示唆された(図4)。

以上のことから、スクリーニング陽性(PAC/PRA比200以上)患者において、PAの手術適応となる片側性



図1 腹部CT 矢印:右副腎腫瘍

表1. 患者背景

患者数	43	人
年齢	54±13	歳
男性	18 (43%)	人 (%)
脂質異常症	9 (21%)	人 (%)
糖尿病	3 (7%)	人 (%)
心房細動	4 (9%)	人 (%)
冠動脈疾患	1 (2%)	人 (%)
脳血管疾患	2 (5%)	人 (%)
収縮期血圧	146±19	mmHg
拡張期血圧	87±13	mmHg
脈拍	72±10	/分
PRA	0.9±1.8	ng/mL/h
PAC	253±227	pg/mL
血清K	3.8±0.6	mEq/L

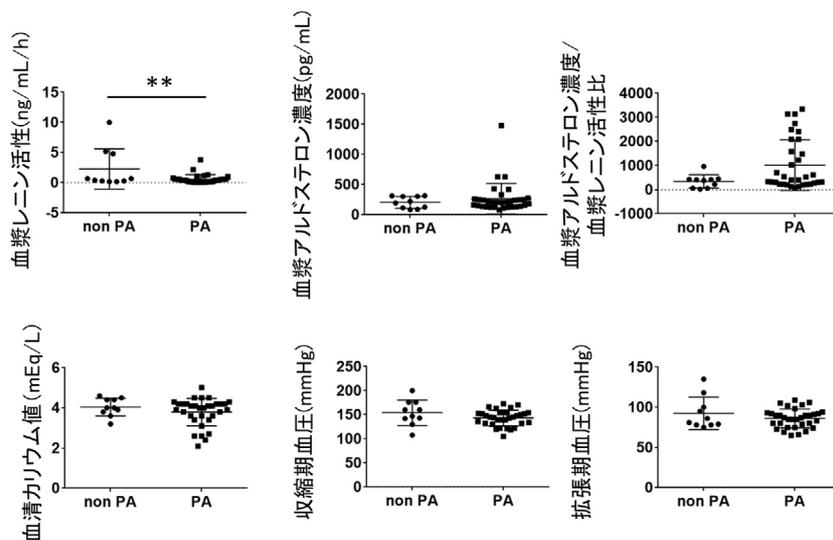


図2 PA群と非PA(non PA)群の比較

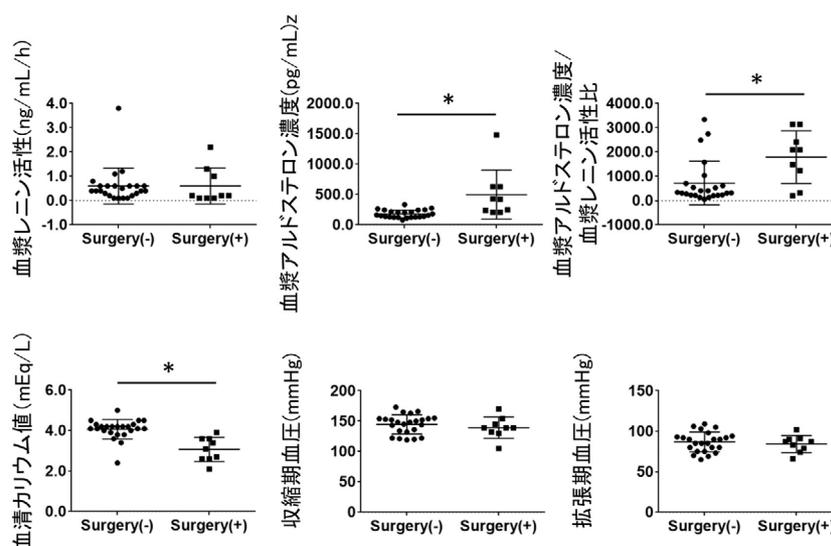


図3 手術不施行PA: Surgery (-) 群と手術施行PA: Surgery (+) 群の比較

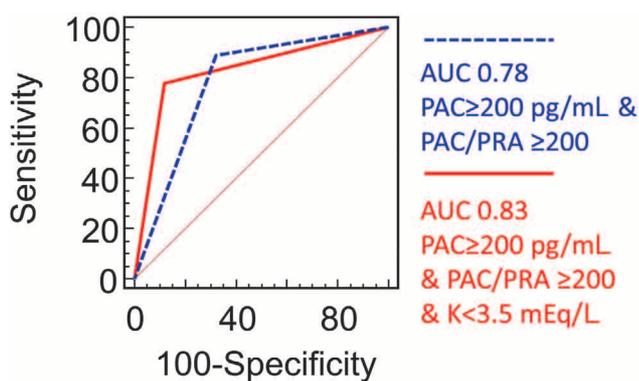


図4 手術施行PA に対する ROC 曲線

腺腫であるPAの予測因子は、PACが200pg/mL以上かつ血清K濃度3.5mEq/L未満であることが明らかとなった。

【考 察】

PAは副腎によるアルドステロンの過剰分泌により、高血圧をきたす。ミネラルコルチコイドであるアルドステロンは、腎臓遠位尿細管のミネラルコルチコイド受容体に作用して、ナトリウム貯留とカリウム排泄作用を有する。本邦のガイドラインでは、PAC/PRA比が200以上かつPAC>120pg/mLによるスクリーニングが推奨されているが、PAC<120でもPAは否定できないとされており、本邦においてはその基準は施設ごとに違うの

が実情である<sup>3)</sup>。また低カリウム血症をきたす症例が典型的であるが、必ずしも血清カリウム低値をきたさない症例も近年散見され、ガイドラインには血清カリウムのカットオフ値については記載されていない<sup>3)</sup>。われわれの検討でもスクリーニングにおいて非PA群とPA群では血清カリウムについては有意な差は認めなかった。PAは将来の心血管イベント発症に深く関与していることから<sup>3)</sup>、手術適応となるPAの診断を見逃さないようにするのが肝要である。われわれの検討では、スクリーニング陽性患者において、PAC200pg/mL以上と血清カリウム<3.5mEq/Lの二つのパラメータを組み合わせることにより特異度・感度よく手術症例を予測できた。PAの診断には、単一のパラメータでなく、アルドステロン値高値とレニン活性抑制に加えて、血清カリウム値も重要であることが明らかとなった。本研究は少数例の検討であるため、今後本邦における大規模な症例登録により、これらを検証する必要があると考えられた。

【結 論】

PAのスクリーニング陽性(PAC/PRA比200以上)患者において、PAの手術適応となる片側性腺腫であるPAの予測因子は、PACが200pg/mL以上かつ血清カリウム3.5mEq/L未満であった。このような症例には手術を念頭において診療にあたる必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) Rossi, G. P., Bernini, G., Caliumi, C., *et al.*: A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **48**: 2293-2300, 2006
- 2) Milliez, P., *et al.*: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **45**: 1243-1248, 2005
- 3) 日本内分泌学会－原発性アルドステロン症の診療に関するコンセンサスステートメント－2016－.

*Clinical parameters for diagnosis of primary aldosteronism*

Takahiro Murakami<sup>1)</sup>, Shusuke Yagi<sup>2)</sup>, Tomoya hara<sup>2)</sup>, Takayuki Ise<sup>2)</sup>, Kenya Kusunose<sup>2)</sup>, Tomomi Matsuura<sup>2)</sup>, Takashi Tobiume<sup>2)</sup>, Koji Yamaguchi<sup>2)</sup>, Hirotsugu Yamada<sup>2)</sup>, Takeshi Soegi<sup>2)</sup>, Tetsuzo Wakatsuki<sup>2)</sup>, Mitsuo Shimabukuro<sup>2)</sup>, Masashi Akaike<sup>2)</sup>, Masataka Sata<sup>2)</sup>, and Joji Shunto<sup>3)</sup>

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

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

<sup>3)</sup>Shunto Gastrointestinal Clinic, Tokushima, Japan

## SUMMARY

Primary aldosteronism (PA) is known as a secondary hypertension. Hypertensive patients are screened by the plasma aldosterone concentration (PAC) /plasma renin activity (PRA) ratio as a case-detection test for PA. However, clinical parameters for screening patients with primary aldosteronism who need adrenalectomy have not been fully elucidated.

We report a case of PA who received endoscopic adrenalectomy and evaluated the clinical parameters for screening patients with primary aldosteronism who need adrenalectomy, retrospectively.

We evaluated 43 patients with PAC/PRA >200 as a screening test for PA. Thirty-three (77%) patients were diagnosed as PA after confirmation test. In 18 patients who received adrenal vein sampling, 10 patients were diagnosed as unilateral adrenal adenoma. We compared clinical parameters between PA and non-PA. The level of PAC was lower in patients with PA compared to that in patients with non-PA. There were no significant change in the level of PAC, PAC/PRA, serum potassium, and blood pressure. PAC and PAC/PRA were higher and serum potassium was lower in patients who received adrenalectomy compared to those in patients without adrenalectomy. ROC curve showed that PAC >200 pg/mL and serum potassium <3.5mEq/L were useful parameters to predict diagnosis of PA who need adrenalectomy.

In conclusion, PA patients with PAC >200 pg/mL and serum potassium <3.5mEq/L should be considered as candidates for adrenalectomy.

Key words : Primary aldosteronism, PAC/PRA, low serum potassium

## 資 料

### 徳島大学白菊会の活動と今後の方向性

梅本ひとみ<sup>1)</sup>, 福井義浩<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部解剖教育支援室

<sup>2)</sup>同 機能解剖学分野

(平成29年1月24日受付) (平成29年2月6日受理)

#### 徳島大学白菊会の沿革

徳島大学白菊会は昭和42年8月31日(1967年)に発足して、今年で50年を迎える。延べ約2800名が会員登録していただいております。生存会員は約1100名です。現在、年齢・性別に関係なく、親族等の同意を条件に入会を受け付けています。親族のいない方は、老健施設やグループホームなどの施設長、医師等の同意を条件に入会を認めています。白菊会発足当初は解剖実習に必要なご遺体が集まらず、本人希望で入会した方ばかりでなく、遺族や入所施設長、福祉事務所からの申し出によっても引き取りを行っていた。平成10年頃からは、会員以外の遺体の引

き取りは年1体程度となり、平成19年度以降はすべて会員からの献体となった。

さだまさし著「眉山」が映画化され、徳島大学内でも撮影が行われ、平成19年に映画が公開された。映画公開とともに「献体」という言葉と意義が世間に知られるようになり、入会希望が増えた。しかしながら、映画公開の数年前から、入会者数が増大しており、平成18年度から入会申込書の配布を年40人と制限を行った。

その後、医師・歯科医師を対象とした臨床医学の教育・研究のための施設としてクリニカルアナトミー教育・研究センター設置を機会に、平成27年度からは入会制限を廃止した(図1)。

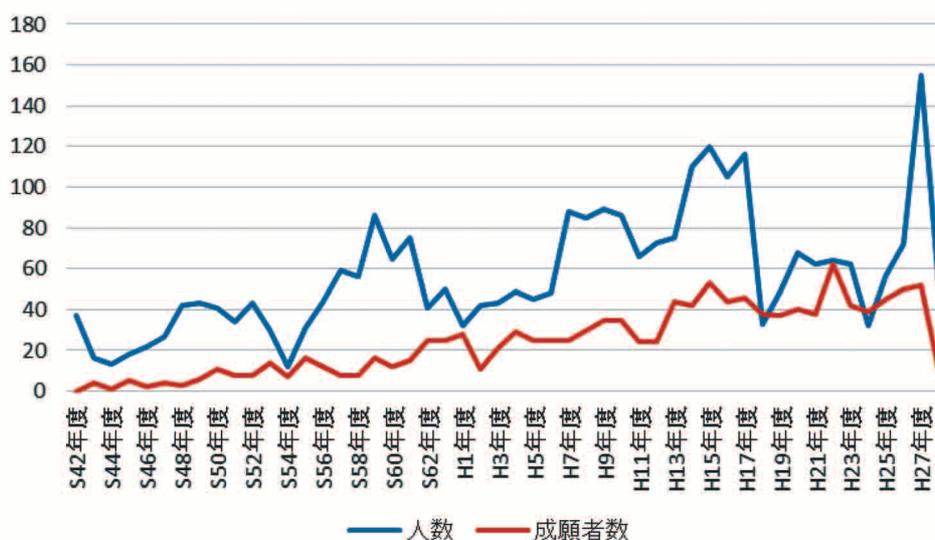


図1 会員数と成願者数  
昭和42年度から平成28年12月までの推移

## 白菊会の活動

毎年6月の白菊会総会では、前年度の新入会会員の紹介、議事、講演会等を行っている。また、県内4地区に分けた地区集会を4年に1度、それぞれの地区ごとに行っており、会員の方々の交流を図っている。

毎年10月に行われる解剖体慰霊祭に際しては、白菊会会員と医・歯学部学生との懇談会を行っている。懇談会の終了時に参加学生は実習の感想を発表し、会員の方々には学生の真摯な思いを知っていただける貴重な時間となっている。

総会や地区集会、学生との懇談会等を通じて、多くの方に参加をしていただいております。献体の意義を広めることに努めている。

## ご遺骨の返還・納骨について

平成10年度から遺骨返還・感謝状贈呈式ならびに、解剖体納骨式・追悼式を行ってきた。平成19年度は、解剖実習のカリキュラムの変更が行われ、遺骨返還式等を行っておらず、平成28年度で18回目にあたる。遺骨返還式・解剖体納骨式を大学の行事として行う以前は、解剖学教授が個別にご遺族宅を訪問して遺骨返還と感謝状の贈呈をしていた。しかし公用車運転手の退職に伴い、個

別訪問は廃止し、遺族に徳島大学に来ていただき徳島大学の行事として遺骨返還を行うようになった。個別にご遺族宅を訪問して遺骨返還を行っていた時は、日程調整等事務方の負担も大きかった。年度末の遺骨返還に関する日程調整は入試の多様化もあり、止めざるを得なくなった。しかし会員・ご遺族からの遺骨返還式典に対して評判は良い。

現在、直径7.5cm×高さ8.3cmの小さな陶器製の骨壺を使用して納骨堂に802体の遺骨が納められている。遺骨の返還はご遺族に任せているが、近年は遺骨の引き取りをしていただけるご遺族の方が減少しており、約半数の方が徳島大学の納骨堂に納骨している。

遺骨の返還まで1年から3年ほどかかっているが、その間にご遺族の転居による連絡先不明や死亡などの理由によって、返還ができなくなるケースも一部ある(図2)。

徳島大学白菊会では、平成7年に入会申込用紙の様式を変更し、入会申し込み時に本人の希望として、遺骨の「遺族へ返還」もしくは「納骨堂へ納骨」の項目を増やした。それ以前は入会時の要望として記入していただいていた。移籍転出、不成願、退会者を除く会員の希望を確認することができた1589人のうち、1035人が納骨室を希望しており、65%である(図3)。さらに、成願者に限ると、64%が納骨堂を希望していた(図4)。

近年の入会数増加や納骨希望者の比率増加により、今

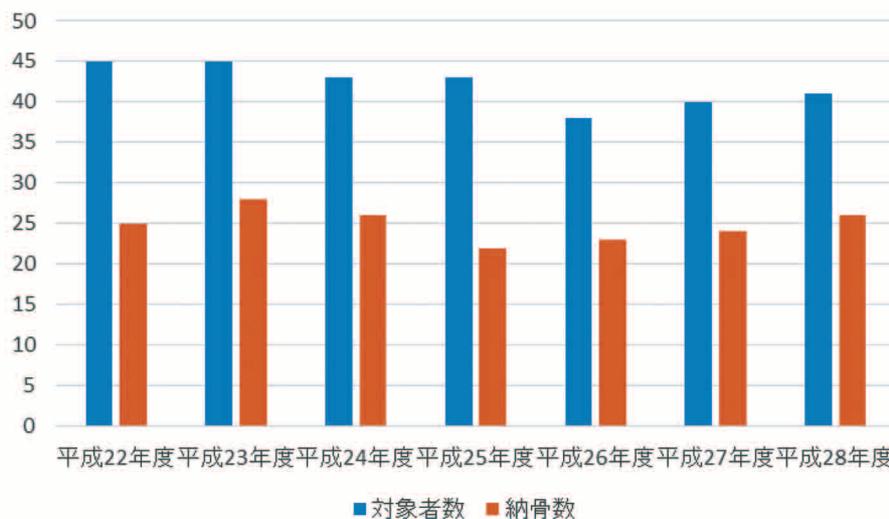


図2 遺骨返還対象者と大学への納骨数  
過去7年間の遺骨返還対象者と大学への納骨数の推移であり、納骨数が半数を超えている。

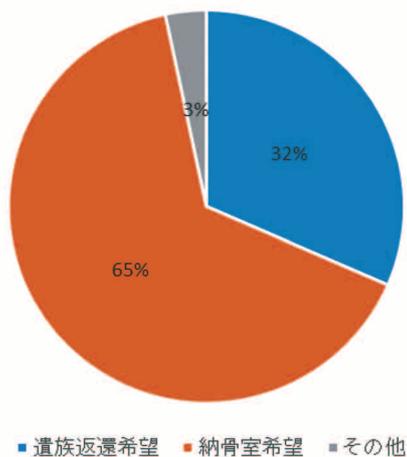


図3 遺骨取り扱い希望  
入会時における会員本人の遺骨の行方の希望を確認できた1589人のうち、65%の1035人が納骨堂を希望していた。

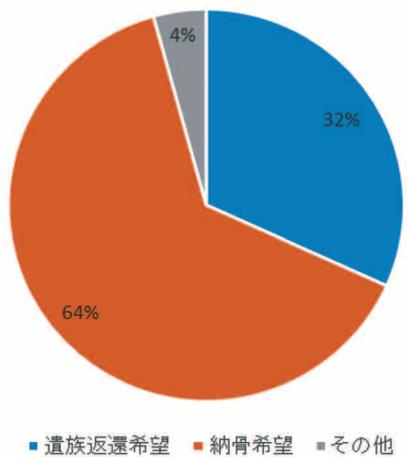


図4 成願者の遺骨の取り扱い希望  
成願者1204人のうちで入会時に希望を確認できた627人のうち、64%の401人が納骨堂を希望していた。

後は大学納骨堂への納骨が増加することが予想される。遺骨の取り扱いについては、遺骨返還あるいは納骨の二者択一ではなく遺骨の保管方法に関して今後検討する必要がある。今後も献体をしていただいた白菊会会員やご遺族の希望に添う形で遺骨を取り扱うのが望ましいが、時代の変遷とともに合葬なども将来検討することも必要になるであろう。

#### クリニカルアナトミー教育・研究センターの活動について

腹腔鏡手術や内視鏡手術など高度で先進的なさまざまな手術手技が開発されているが、安全で確実な医療技術を習得するためにはトレーニングが必須である。平成24年に日本外科学会・日本解剖学会から「臨床医学の教育及び研究における死体解剖のガイドライン」が公表され、手術手技研修や先進的な医療技術の開発などの目的でご遺体を使用できるようになった。徳島大学では、平成25

年にクリニカルアナトミー教育・研究センターが開設され、医学部・歯学部学生の解剖実習のみならず、医師・歯科医師のための手術手技の研鑽、新しい先端医療技術の開発にもご遺体を使わせていただくことが可能になった。平成26年8月1日に総合研究棟の1階に解剖室（クリニカルアナトミーラボ：CAL）が完成した。このセンターは西日本では唯一の施設であり最新の医療機器を備えている。X線透視装置、CT、四肢用MRI、腹腔鏡手術機器等を用意し、さまざまなサージカルトレーニングや医学研究に対応できるようになっている（図5）。

CALの運営は解剖学教室の管理下で行われている。さらに、ご遺体を用いたサージカルトレーニングや医学研究を実施するにあたっては、関連する法律や倫理についての知識・理解が必須である。CALを利用するためにはセンターが開催するCAL講習会を受講するとともに、徳島大学病院の臨床試験研修セミナーを受講する必要がある。最も重要なのは、ご遺体に礼を失することなく、サージカルトレーニングや臨床研究を実施することである。

現在、実施中のサージカルトレーニングや臨床研究の課題は31例ある。「未固定遺体を用いた経皮的内視鏡視下腰椎椎間板ヘルニア摘出術の研究」、「未固定遺体を用いた神経筋超音波検査法の教育と研究」「未固定遺体を

用いた献腎摘出術の教育プログラム」「未固定遺体を用いた腹腔鏡下消化管・肝胆膵手術の教育と研究」「未固定遺体を用いた頭頸部内視鏡手術の教育と研究」「未固定遺体を用いた脳神経外科手術の教育と研究」「未固定遺体を用いた顎顔面領域の血管走行の教育と研究」「未固定遺体を用いた乳癌術後リンパ浮腫の原理及びセンチネルリンパ節の機能を解明する研究」「未固定遺体を用いた冠動脈血管内イメージングと病理組織および心臓周囲脂肪の関連に関する研究」「未固定遺体を用いた超音波ガイドの神経ブロック手技の習得及びブロック効果範囲の研究」「未固定遺体を用いた顔面血管（特に皮膚穿通枝）の解剖と侵襲の少ない新しい皮弁の先進的技術開発及び研究」「未固定遺体を用いた腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術の先進的技術開発及び教育と研究」等が実施されている。各臨床科の実施件数は整形外科（10件）、臨床神経科（1件）、泌尿器科（5件）、消化器・移植外科（1件）、耳鼻咽喉科（1件）、脳神経外科（1件）、口腔外科（2件）、内分泌・腫瘍外科（6件）、循環器内科（1件）、麻酔科（1件）、形成外科（1件）、産科婦人科（1件）である。平成26年度は7件、平成27年度は16件と年々実施数が増えており、今後も多くのサージカルトレーニングや臨床研究が予定されている。

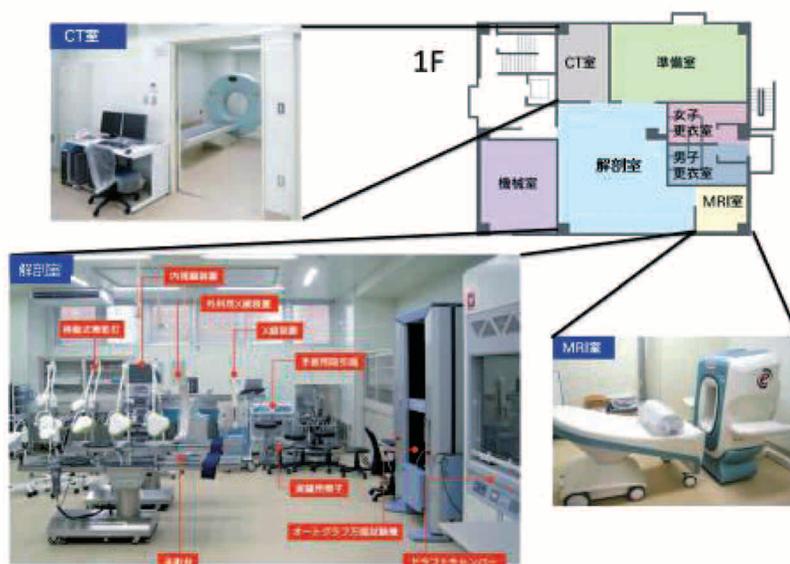


図5 総合研究棟1階のクリニカルアナトミーラボ平面図（306m<sup>2</sup>）

## 今後の展望

医学部・歯学部のカリキュラムで解剖実習は一回のみで3ヵ月程度の期間しかなく、短期間で人体構造の全てを理解することは困難である。医学生からは「もう一度、ご遺体を使って解剖の勉強をしたい」という声を聞く。もう一度、解剖学を学び直したいと思う学生、医師・歯科医師には、クリニカルアナトミー教育・研究センターの門戸を広く開き再度学習・修練する機会を設ける必要がある。しかし、このクリニカルアナトミー教育・研究センターを運営するためには、十分な「ご遺体」がなくては成り立たない。そのためには、一般社会にサージカルトレーニングの必要性を積極的に啓蒙し白菊会の活動をよく理解していただいて入会数を増やすことが重要である。

## 参考資料

- ・福井義浩：「解剖学教育と設備諸語」．徳大白菊,29：3-5,1996
- ・福井義浩：「臓器移植法と献体」．徳大白菊,31：2-5,1998
- ・福井義浩，住友哲二：「徳島大学納骨堂の増築計画」．徳大白菊,43：13-14,2010
- ・福井義浩：献体登録業務の現況と問題点－徳島大学白菊会の現況－．篤志献体,55：101-103,2013
- ・徳島大学白菊略年表．徳大白菊,41：74-80,2013
- ・坂井建雄：「ご遺体とご遺骨に関わる実務の地域性，今後の課題」．篤志献体,58：96-102,2016
- ・福井義浩：「クリニカルアナトミー教育・研究センター」の設置とその利用状況．徳大白菊,49：13-14,2016
- ・会員数の推移．徳大白菊,49：72,2016

*Tokushima University Shiragiku-kai, a nonprofit organization operating a willed body donation program : Current activities and future direction*

*Hitomi Umemoto<sup>1)</sup> and Yoshihiro Fukui<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Education Support Room for Anatomy, Tokushima University, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Anatomy and Developmental Neurobiology, Tokushima University, Tokushima, Japan*

## SUMMARY

Shiragiku-kai, established in 1967, is a nonprofit organization whose members are individually registered for the willed body donation program at Tokushima University. Main activities of Shiragiku-kai include returning the remains after studies are complete, holding annual memorial services of donors, and organizing general and district assembly meetings. Currently, twelve clinical departments are conducting surgical training and clinical research in the Clinical Anatomy Laboratory utilizing donations. To meet the ongoing need for donations, it is essential to promote greater understanding among the general public and increase the number of registered members for this valuable program.

Key words : Shiragiku-kai, willed body donation, medical education, medical research, surgical training, recruiting activities

## 武田克之先生を偲んで

武田先生逝去の報が私に届いたのは10月15日の朝でした。早朝の某国際学会会場で携帯が震え、発信者が皮膚科専門会とわかった時、ただことではないとは感じましたが、あまりにも突如な報でボーゼンとするだけでした。享年89歳、10月に入ってからの突然の変調、入院、悪化、逝去ということで、弟子達は見舞いに何うこともできませんでした。先生の旅立ちには、私の中で未だに決着がついておらず、折にふれ心がざわつきます。

とにかく、医学と言う学問と格闘しながら、徳島大学を強靱にするという偉大な成果を残してこられたのが武田先生でした。巨大な削岩機のような精神と肉体を持った武田先生は、掘るべき土地を自分でさがしてこられた人でした。43歳で医学部教授、56歳で病院長、59歳で医学部長、64歳で大学学長とされましたが、いずれの時代においても、武田先生は力を向ける方向と標的を自ら作り出し、新しいことと格闘し続けた、実は非常に刺激的な人でした。徳島大学卒業生で『徳島大学始まって以来の、医学部ができて以来初めての云々』と言う言葉が、最も頻繁に使われた人物が武田先生でした。圧倒的な努力の結果が成功につながり、その成功体験から導きだされた前向きの自己確信力の塊で、その立ち姿は生涯変わることはありませんでした。

医学指導者としての武田先生は、多くの弟子と一緒に皮膚科と言う土地を耕し続け、教室は四国の皮膚科医師揺籃の場所となっていました。先生からの弟子への期待が凄まじく、弟子のそれぞれが「期待に応える仕事をしたい」との思いを持ち続けており、研究も臨床も面白かったとの思いがあります。肥沃な土地を受け継いだ私達は、いかに良い収穫を得るかを考えればよいことでした。そのような中で、弟子のわれわれは先生の期待に添えたのか、先生の思いを次代に伝えることができたでしょうか、と内心忸怩たる思いでいます。なお先生はオーソドックスな医学ドイツ語を駆使しておられましたが、あまりの早口、流麗すぎる筆跡のため、聞き書きや読解にいささかのこつが必要でした。私が英語圏ではなく、ドイツ語圏への留学を希望した時はわがことのように喜んでくれました。そして留学先の病棟や外来で私の臨床ドイツ語がほぼ通用することに気付いた時、武田先生らから受け取った物の大きさと確かさを実感しました。

とにかく、武田先生は精神的にも肉体的にも大きな人（エリート）で、戦いに絶対負けない人でした。先生は戦い持ち込むまでの準備がものすごく、特に良好な人的関係の構築と修復には、全てをかけておられました。先生と密な関係を持った人々は多岐に及び、一度で出会った人々は名前呼びかけられ、力強い話に知らず知らずの内に武田シンパになって行きました。厳しいと言われていた学長選も、開けてみれば四面楚歌とは全く逆の全面武田節？が聞こえる中での戦いで、何事もなかったように終息し、平穩に徳島大学学長とされました。学長時代も先生の片方の目は常に蔵本方面に向けられており、私達後輩は花咲か爺さんがまく灰を受け続けました。

私は先生に守られていることにすら気付かず野方図に暮らしてきたため、先生の偉業の数々を、具体的な業績を含めて簡潔に記すことは至難で、皆様方には先生の御略歴から想像していただくほかにありません。身近な者としては、それぞれの事例の背景には、その時代に最高の努力をされ乗り切って行かれた武田先生の剛さがあったと今更ながら実感しています。

武田克之先生のおかげで今の私があると思っている者達を代表し、今まで本当に有難うございましたとの感謝を添えて、謹んで先生のご冥福をお祈り申し上げます。

平成29年3月23日

徳島大学名誉教授  
荒瀬誠治

## 略 歴



武 田 克 之 (たけだ かつゆき)

昭和2年5月13日－平成28年10月14日 (満89歳没)

元徳島大学長(第9代)

【出 身】 愛媛県

【学 歴】 徳島大学徳島医科大学卒業 (昭和28年3月)  
徳島大学徳島医科大学研究科修了 (昭和31年3月)

【職 歴】 徳島大学医学部附属病院助手 (昭和31年4月)  
徳島大学医学部附属病院講師 (昭和36年7月)  
徳島大学医学部助教授 (昭和38年12月)  
徳島大学医学部教授 (昭和45年5月)  
徳島大学医学部附属病院長 併任 (昭和58年11月～昭和60年11月)  
徳島大学医学部長 併任 (昭和61年4月～昭和63年4月)  
徳島大学長就任 (平成3年1月)  
徳島大学長退官 (平成9年1月)  
徳島大学名誉教授 (平成9年1月)

【専門分野】 皮膚科学

【研究内容】 皮膚生理機能の研究, 皮膚発癌機構と抗癌剤の臨床評価, ステロイド剤の作用・副作用の機序解明, 新ステロイド外用剤の開発, 外用療法の臨床的評価, 発毛・脱毛機序の解明と発毛剤の開発等

【学会活動】 日本皮膚科学会, 日本化学療法学会, 日本乾癬学会, 日本化粧品科学会等の理事長, 理事, 評議員等

【社会活動】 徳島県公安委員会委員長, 徳島家庭裁判所委員会委員, 徳島県国際交流協会理事, 徳島県文化振興基金理事, 徳島県献血推進協議会委員等

【叙 勲】 勲二等旭日重光章 (平成15年春)

【著 書】 『発毛・育毛に何が効くか』 (昭和61年10月, 青春出版社)  
『皮膚疾患カラーアトラス』 (平成4年, ライフ・サイエンス出版)  
『毛髪医療からの最新報告 発毛・育毛に本当に効く新常識』 (平成14年3月, 青春出版社)  
『発毛・育毛に本当に効く新常識』 (平成15年1月, 青春出版社・改訂版)

等多数

## 学会記事

### 第38回徳島医学会賞及び第17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38回徳島医学会賞および第17回若手奨励賞は次に記す方々に決定いたしました。受賞者の方々には第255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。

#### 徳島医学会賞 （大学関係者）



氏 名：松島里那  
生 年 月 日：平成4年12月7日  
出 身 大 学：徳島大学  
所 属：徳島大学医歯薬学研  
究部代謝栄養学分野

研 究 内 容：頭頸部癌化学療法中の味覚異常には味覚受容体遺伝子発現が影響する  
受賞にあたり：

この度は第38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す。選考委員の先生方ならびに関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

頭頸部癌患者は、腫瘍発生部位が上部消化管であることから腫瘍による疼痛や嚥下障害で摂食障害を起こしやすく、食事摂取量が不十分となりやすいために診断の時点ですでに栄養障害をきたしている場合がほとんどです。頭頸部癌患者に対する主な治療方法は臓器温存を目的とした化学放射線療法ですが、その副作用として味覚異常

が頻発することが知られており、食欲不振を助長するため、患者の更なるQOL低下を招き、治療継続が困難となることがしばしばあります。

がん患者における味覚異常の原因は明らかとなっていないのが現状であり、これまで私たちは舌の葉状乳頭に多く存在する味覚受容体に焦点を当てて研究を行ってきました。味覚受容体は大きく分けて2種類あり、基本5味のうち、うま味、甘味、苦味はGタンパク質共役型受容体、塩味、酸味はイオンチャンネル型受容体に属します。このうち甘味受容体はT1R2とT1R3サブユニット、うま味受容体はT1R1とT1R3サブユニットの組み合わせで構成され、苦味は25種類以上が同定されているT2Rファミリー受容体により感受されています。今回は化学放射線療法施行患者におけるこれらGタンパク質共役型受容体の変動および味覚受容体と味覚閾値との関係性に関する検討を報告させていただきました。化学放射線療法により、甘味とうま味受容体を構成するT1R3発現が特異的に減少し、苦味受容体T2R5発現は増加すること、また、このT1R3遺伝子発現量が甘味とうま味の味覚閾値の上昇と相関関係を示すことを明らかにしました。さらに、T1R3のリガンドであるグルタミン酸ナトリウム（MSG）を経口投与することにより、T1R3遺伝子発現の減少と味覚障害による喫食量減少を抑制することを見出しました。MSGは化学療法による味覚受容体減少を抑制することで、食事摂取量の維持を補助する可能性があり、臨床現場において味覚異常による喫食量減少に対する有効な対策となると期待しております。今後はメカニズム解明のための基礎研究も併せて、研究を継続していきたいと考えています。

最後にこのような貴重な発表の機会を与えてくださり、研究のご指導を賜りました代謝栄養学分野の阪上浩教授、堤理恵助教に深く感謝いたします。また、非常にご多忙中、共同研究の機会を与えてくださり、温かいご指導と多大なるご協力をくださいました徳島大学病院耳鼻咽喉科の武田憲昭教授をはじめ耳鼻咽喉科の先生、スタッフの方々に感謝の意を込めて心より御礼申し上げます。

## (医師会関係者)



氏 名：一原秀光  
 生年月日：昭和43年6月8日  
 出身校：城西医療技術専門学校  
 校（現：日本医療科学大学）  
 所属：医療法人若葉会 近藤内科病院  
 職種：診療放射線技師

研究内容：大腸CTは大腸癌のスクリーニング検査に有用か。

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第38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。

全国と同様徳島県でも大腸がんの死亡者数は多く、その早期発見は重要な課題です。しかし癌検診で便潜血反応検査が陽性でも精密検査の受診率が低いのが現状です。その原因として大腸内視鏡検査（以下CF）の苦痛があること、すぐに内視鏡検査が受けられないことが考えられ、受診率を上げるために苦痛が少ない検査、簡易に検査できる環境の構築が必要と思われまます。そこで当院では大腸CT検査（以下CTC）を導入し、その症例を検証したので有用性について報告いたしました。

読影は徳島赤十字病院の医師のご協力を得ました。CTC自体（技師レベルを）を内視鏡検査に遜色ない精度に向上させるなどの問題がありましたが、諸先輩方のご協力・ご指導のおかげで300例余りの検査件数をこなし、当院でも精度を担保した検査が可能となりました。

当院ではCTC検査の選択は次のようにしております。便潜血検査陽性で自覚症状のない方、便秘症など軽度の症状の方を対象としました。一方下血など明らかな大腸病変があると考えられる症例はCFとなります。このことにより振分けができ、CFも短期の待ち時間で行えるようになりました。また被験者より「CTCはCFと比べて楽だった。」と意見をいただき、精密検査受診率向上の為に有用な選択肢になると思われました。各診療所からの紹介も増えております。今後もCTCの周知に力を入れ大腸がん死亡者数減少の一端を担えれば幸いです。早期発見の1つのツールとしてCTCが位置づけられると考えます。

最後になりましたが、このような重要な機会を与えて

くださいました当院関係者の皆様、ご指導を賜りました徳島健生病院の岩野晃明技師長をはじめとする中四国スクリーニングCTC研究会の関係者の皆様。まつおかクリニック松岡正樹院長・清水徳人技師長をはじめとする大腸CT勉強会の関係者の皆様、読影に御協力いただいている徳島赤十字病院の先生方に対しまして心より深く御礼申し上げます。

## 若手奨励賞



氏 名：小山広士  
 生年月日：平成元年8月14日  
 出身大学：島根大学医学部医学科  
 所属：徳島大学医病院卒後臨床研修センター初期研修医

研究内容：遅発性ジストニア（tardive dystonia）に対して脳深部刺激術を施行した5例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第17回若手奨励賞に選考いただき、誠にありがとうございました。選考して下さいました先生方、並びに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

遅発性ジストニアとは一般に、原因薬物の長期服用によって生じるジストニアをいいますが、実際には投与4日で発症した例もあり、安全な投与期間は存在しません。抗精神病薬使用者の2%前後で発症すると考えられています。重症のジストニアでは不随意運動により日常生活に支障をきたす例もあります。遅発性ジストニアに対して淡蒼球内節（internal segment of globus pallidus: GPi）を標的にしたGPi-DBSの有効性はclass IIIのevidenceが確立していますが、実際に当院での症例を後方視的に検討しGPi-DBSの治療効果を考察した結果、有効性を確認できました。遅発性ジストニアは抗精神病薬の服用者に散見され、重症例は薬物療法のみでは対応困難な場合があります。遅発性ジストニアに対しGPi-DBSは有効性の確立された副作用も少ない治療法であると啓蒙してゆく必要があると考えます。

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くださり、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、牟礼英生先生、森垣龍馬先生、大北真哉先生を始めとする医局員の先生方、西京子先生始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お礼申し上げます。



氏 名：加納将嗣<sup>かのうまさし</sup>  
 生 年 月 日：昭和63年2月18日  
 出 身 大 学：自治医科大学医学部  
 医学科  
 所 属：徳島県立中央病院  
 医学教育センター初  
 期研修医

研 究 内 容：当院でESDを行ったBarrett腺癌の検討  
 受賞にあたり：

この度は徳島医学会第17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。選考してくださいました諸先生方並びに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

食道腺癌は、欧米諸国では全食道癌の過半数を占めているのに比べ、本邦ではわずか数%とまれな疾患とされてきました。しかし、本邦における食道腺癌はほとんどがBarrett腺癌とされ、近年、本邦でのBarrett腺癌の報告率は5.4~6.4%まで増加してきています。その背景には、食生活の欧米化、肥満、逆流性食道炎の増加、H. pylori 保菌率の低下や除菌率の上昇、高齢化社会、喫煙などが挙げられています。また、他の要因として、Barrett腺癌に対する意識・関心が高まり、同部の詳細な観察の重要性が内視鏡医に広く認識されるようになったことも一因と考えられます。さらに内視鏡の高画質化やIEE (image enhanced endoscopy)、拡大観察の普及によって早期発見が増加しているのではないかと考えております。

この度、2005年1月から2016年6月末までに当院で食道ESD (endoscopic submucosal dissection) を行った82例98病変のうちBarrett腺癌について検討しました。組織学Barrett上皮の病理学的診断は、円柱上皮内に扁平上皮島、円柱上皮下に固有食道腺・導管、粘膜筋板の二重化、組織学的柵状静脈のいずれかを認めた場合としました。結果は、食道ESDを行った98病変中13病変がBarrett腺癌であり、約13%と予想以上に高い割合を占めておりました。過去にBarrett腺癌に対するEMR (endoscopic mucosal resection) 症例がほとんどなかったことから、当院においてもBarrett腺癌の頻度の増加が示唆されました。これらのESD症例は全例合併症なく一括切除ができ、さらに1例を除き一括断端陰性切除がなされており、詳細な病理学的診断が可能でありました。

Barrett腺癌は、食道前壁から右側壁に病変が多いことが既に報告されています。上部消化管内視鏡検査の観察においては、深吸気にて十分にSCJ (squamo-columnar junction) を伸展させて特に右側壁を中心に観察を行うこ

とが重要であります。同部に発赤を認めた場合は、IEEや拡大による詳細な観察、または積極的に生検を行うことでBarrett腺癌の早期発見につながると考えられました。

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くださり、またご多忙の中、ご指導を賜りました徳島県立中央病院 消化器内科の林真也先生、青木秀俊先生、矢野充保先生をはじめとする医局員の先生方、スタッフの皆様方にこの場をお借りして心より深く御礼申し上げます。

## 学会記事

第254回徳島医学会学術集会（平成28年度冬期）

平成29年2月19日（日）：於 大塚講堂

### 教授就任記念講演 1

#### 骨髄微小環境と骨髄腫の進展

安倍 正博（徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学分野）

骨は正常造血幹細胞や白血病幹細胞のニッチを形成し、腫瘍細胞の維持生育にも骨微小環境が深く関与する。多発性骨髄腫は、骨に親和性を持ち進行性の骨破壊病変を形成し、骨病変部微小環境に依存性した腫瘍進展を示す。骨髄腫細胞が産生する MIP-1 $\alpha/\beta$  などが RANKL 依存性に破骨細胞形成を促進し、骨破壊と腫瘍増殖をもたらす。同時に骨髄腫細胞が産生する Wnt 阻害因子や骨微小環境に由来する TGF- $\beta$  や activin A などが骨芽細胞分化を強力に抑制する。このように骨髄腫では破骨細胞形成の促進と骨芽細胞分化の抑制が相まって広範な骨破壊と急速な骨喪失が惹起される。骨病変部に誘導される破骨細胞や骨芽細胞分化の抑制された骨髄間質細胞は、骨破壊病変を進展させるだけでなく“骨髄腫ニッチ”と言うべき骨髄腫細胞の生存・増殖に好適な細胞環境を構築する。われわれは、骨髄腫ニッチ内での細胞間相互作用により骨髄腫細胞とともに骨髄間質細胞、破骨細胞で大きく発現が亢進する因子としてセリンスレオニンキナーゼ Pim-2 を同定した。Pim-2 は骨髄腫骨病変部の骨髄腫細胞では生存促進因子として、また骨髄間質細胞では骨形成抑制因子として発現誘導され、骨髄腫の腫瘍進展と骨病変形成に Pim-2 が枢軸的な役割をしていることを見出した。現在、骨形成誘導作用を併せ持つ画期的な抗腫瘍薬として Pim 阻害薬の検討をすすめている。また、骨髄腫細胞は、解糖系の亢進により自らが乳酸を産生するとともに強力な酸産生細胞である破骨細胞を誘導・活性化し、骨病変部に酸性微小環境を形成する。骨髄腫細胞はこのような酸環境に順応する過程で生存シグナルやエネルギー代謝経路を活性化し薬剤耐性を獲得している。従って、骨病変部で酸はニッチ因子として骨髄腫細胞に作用していると考えられる。このような骨髄腫

骨病変部の特異な細胞環境や酸性環境がもたらす薬剤耐性の克服法の開発が今後の重要な臨床課題である。

### 教授就任記念講演 2

#### 形態学的観点から見た生体調節物質の働き

鶴尾 吉宏（徳島大学大学院医歯薬学研究部医科学部門生理系顕微解剖学分野）

これまで神経系、内分泌腺などを含む器官における情報伝達による神経内分泌学的な生体調節の仕組みについて、形態学的手法を主として用いた組織化学的解析による研究を中心に、齧歯類などの実験動物を用いて行ってきました。今回の講演では、これらの研究内容についてお話しします。

まず始めに、視床下部を含む中枢神経系ならびに内分泌腺などの組織における各種のペプチド性神経伝達物質について、脳内での局在、発生、神経性制御機構、ならびに下垂体に対する液性調節機構に関して免疫組織化学的手法を用いて光学ならびに電子顕微鏡的な解析から研究を進め、視床下部における複数の神経伝達物質含有ニューロンの性機能との関連性や正中隆起における下垂体の神経内分泌学的調節機構、電顕的二重免疫染色法を用いたペプチド性の情報伝達物質を含有するニューロン間でのシナプス性情報伝達機構、同一細胞内および同一分泌顆粒内での複数の情報伝達物質の共存などを明らかにしました。

次に、ステロイドホルモンによる液性の生体調節機構について形態学的解析を進め、ステロイド代謝酵素のうちで脳の性分化に必須の酵素であるアロマトラーゼについて、この酵素を含有するニューロンの脳内での分布と発生、エストロゲン受容体との関係などを明らかにしました。アロマトラーゼについては、胃酸を分泌する胃の壁細胞にアロマトラーゼが発現し、胃で産生されるエストロゲンが門脈に内分泌されて肝細胞のエストロゲン受容体に作用することを初めて報告し、gastro-hepatic axis という新概念を提唱しました。また、テストステロンをより強力なアンドロゲンに変換する5 $\alpha$ -リダクターゼについて、この酵素の脳ならびに内分泌腺での局在、機能との関連性なども明らかにしています。さらに、神経作動性のステロイドを合成する複数の代謝酵素についても解析しており、精神機能調節等へのステロイド代謝酵素の関

与についても研究を進めています。

さらに、ストレスによる心臓や神経系等への影響を解析し、動物モデルを用いて、たこつぼ心筋症におけるエストロゲンの関与、ならびにヘムオキシゲナーゼ1の誘導や、このストレス反応に中枢神経系内で関与する部位などを明らかにしました。また、胃および肝臓において、酸化ストレスに反応する転写因子Nrf2の細胞内での調節経路も明らかにしました。

また、中枢神経系で髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトの細胞系譜を認識するモノクローナル抗体(4F2)を作製し、オリゴデンドロサイトの分化にDdx54がMBPと関連して働くことを明らかにし、ラットの胃切除モデルを用いて、胃切除後の骨障害が従来考えられていたような骨軟化症ではないことを明らかにしました。

以上のように、形態学的な観点から、生体調節機構に果たす情報伝達物質やステロイド代謝酵素などの働きに関する研究を進め、いくつかの研究は従来の定説に修正を加えるような結果を生み出しています。

### 教授就任記念講演 3

#### 周術期の血管機能保護戦略

川人 伸次 (徳島大学大学院医歯薬学研究部地域医療人材育成分野)

カリウムチャネルの重要性が再認識され、詳細な研究が始まったのは比較的最近である。特に、カリウムチャネルの一つであるATP感受性カリウム(KATP)チャネルは心筋のみならず血管平滑筋細胞や膵臓β細胞にも存在し、血管の緊張やインスリン分泌に関与する。血管平滑筋細胞のKATPチャネルは、細胞膜電位に影響を与えるため血管の緊張制御因子の一つと考えられており、冠動脈攣縮予防作用や麻酔薬の影響という観点から麻酔管理における重要性が注目されてきた(1)。われわれは、静脈麻酔薬(2-4)や吸入麻酔薬(5)が血管平滑筋細胞のKATPチャネルに及ぼす影響とその意義について研究してきた。また、糖尿病や高血糖は周術期の心血管系合併症の重要な予測因子であり(6)、麻酔薬のKATPチャネル活性に及ぼす影響は糖尿病や高血糖(7)、加齢により変化することもわかってきた。

本講演では、血管平滑筋細胞のKATPチャネルを中心にKATPチャネルの生理学的特性・役割、麻酔薬の

影響を踏まえ、強化インスリン療法(8)を含む周術期の血管機能保護戦略を概説する。

- (1) Kawahito S, Nakahata K, et al. *Curr Pharm Des.* 2014; 20: 5727-37.
- (2) Nakamura A, Kawahito S, et al. *Anesthesiology.* 2007; 106: 515-22.
- (3) Kawahito S, Kitahata H, et al. *Anesth Analg.* 2011; 113: 1374-80.
- (4) Kawano T, Kawahito S, et al. *Life Sci.* 2012; 90: 272-7.
- (5) Tanaka K, Kawahito S, et al. *Anesthesiology.* 2007; 106: 984-91.
- (6) Kawahito S, Kitahata H, et al. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 4137-42.
- (7) Kinoshita H, Kawahito S, et al. *Anesth Analg.* 2012; 115: 54-61.
- (8) Mita N, Kawahito S, et al. *J Artif Organs.* 2017; in press.

### 公開シンポジウム

#### がんに対するチーム医療最前線

座長 濱田 康弘 (徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患治療栄養学分野)

田中 克哉 (徳島大学大学院医歯薬学研麻酔・疼痛治療医学分野)

1. 痛みに負けない、がんを負けないために知っておくべきこと  
～痛みの訴え方から最新の痛みの治療について～  
山口 重樹 (獨協医科大学医学部麻酔科学講座)

#### 「がん共存社会」について考えたことがありますか？

本邦では、高齢化社会と共に国民の二人に一人ががんを患い、三人に一人ががん疾患で亡くなるという「がん共存社会」を迎えています。そのため、がん対策基本法が制定され、国全体での「がん共存社会」への対応が始まっています。

#### 「がん治療」について考えたことがありますか？

がんの診断と治療が最も重要ですが、同時にさまざまな苦痛を解放することも重要です。がん対策基本法では「がん患者の療養生活の質の維持向上」を目指して、「がん

患者の状況に応じて疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に行われるようにすること」という方針が打ち出されています。

「がん患者さんが自覚する痛み」について考えたことがありますか？

がんを患った患者は、さまざまな痛み悩まされます。がん直接による痛み（膵臓癌による心窩部痛等）、がん治療に副作用による痛み（抗がん剤による手足のしびれ等）、療養に伴う痛み（寝疲れ等）、療養中の合併症（帯状疱疹等）など、最近のがん治療の進歩に伴い、がんの患者さんの痛みは慢性疼痛と捉える傾向にあります。

「痛みの悪循環」について考えたことがありますか？

痛みが持続、慢性化すると、多くの患者さんが不眠、不安、抑うつ、食欲低下などを訴えます。その結果、患者さんの生活の質が低下するばかりでなく、がんに対する抵抗力の低下、がん治療への意欲の低下をきたし、「痛みの悪循環」に陥ってしまいます。

「痛みの治療」で重要なことを考えたことがありますか？

「痛みの悪循環」に陥らないようにするには、どのようにしたらよいのでしょうか？まずは、患者さん自身が痛みを我慢せずに、はっきり訴えることが重要です。しかし、多くの患者さんが、「痛みは我慢するもの」、「痛みを治療してしまったら病状が判らなくなってしまう」、「痛み止めを使ったら体には悪い」、「痛み止めは依存になる」等と誤った考えを持っていることが多いと思われる。しかし、それらの考え方は大きな間違いです。痛みを緩和することで、「痛みの悪循環」に陥ることを予防し、がんに対する抵抗力やがん治療への意欲が向上し、生命予後までもが改善されることが証明されています。

「痛みの薬物療法」について考えたことがありますか？

痛みを緩和する手段、特に薬物療法（薬による治療）も劇的に進歩し、多くの患者さんがその恩恵を受けられるようになってきました。痛みの薬物療法では、効果的で、副作用の軽減された薬が開発され、容易に使用できるようになっています。患者さんがきちんと痛みを訴えてくれさえすれば、個々の患者さんに合わせた、あるいは、体調に合わせた薬を選び、量を調節することができます。そして、必要がなくなれば、適切に薬の減量、中止も行われます。

本講演では、痛みが心身に及ぼす影響、痛みの正しい訴え方、痛みの薬物療法の最前線について解説したいと考えています。

## 2. ケアをとおして癒し癒されるホスピス緩和ケア 住友美智子、谷田 典子（近藤内科病院看護部）

2002年4月に徳島県で初めてのホスピス緩和ケア病棟「ホスピス徳島」が開設され、14年が過ぎました。当院のホスピス緩和ケアの理念は、「生命予後の限られた患者の皆様的心と身体の苦痛を緩和するために、できる治療を精一杯行い、患者の皆様のおいを最大限に尊重し、命の質を高める医療を目指します。また、家族の皆様が愛する人との貴重なひとときを、少しでも充実して過ごせるようにお手伝いします」です。このホスピス緩和ケアを実現するために大切にしている4つの命題は、①症状コントロール②日常性の維持③人として尊敬されること④家族ケアです。①症状コントロールについては、痛みや倦怠感、呼吸困難などのさまざまな症状があると日常生活やQOLの向上に支障をきたすために不可欠です。②日常性を維持するのは、食事、睡眠の確保、清潔保持、排泄の自立などの基本的な欲求を満たし、社会とのつながりを持てるようにすることです。③人として尊重されることは、患者の価値観や今までの生き方などを尊重し自分らしく生きることを援助することです。④ご家族も患者と同じくケアが必要になります。

「ホスピス徳島」は開設以来上記の4つの命題に取り組んでその結果は、2013年第3回遺族によるホスピス・緩和ケアの質の評価に関する研究（J-HOPE3）において高い評価を得ました。「非常にそう思う」「そう思う」「ややそう思う」と答えた方の割合が、痛みが少なく過ごせたでは、全国の緩和ケア病棟（以下PCU）は79%、当院では85%でした。日常性の維持の評価として、自然に近いかたちで過ごせたがPUC66%、当院72%、人として尊重されることに対して、生きていることに価値を感じられたがPCU52%、当院70%でした。

緩和ケア病棟で患者様・ご家族を対象に行なっているケアには①季節の行事②亡くなった後の3ヵ月のお手紙③エンゼルケア④お誕生会⑤家族会⑥緩和ケア週間⑦デスカンファレンス⑧散歩⑨特浴介助⑩その他ケア時の会話などがあります。これらのケアは患者・家族の皆様へのメンタルケアになっているだけでなく、スタッフのメンタルケアになっていることが病棟看護師へのアンケート調査で明らかになりました。このアンケートは患者様・ご家族と私たちスタッフがお互いに人として癒し癒されるという関係にあるという興味深い結果でした。

今後はがんのみならず生命を脅かす全ての疾患に対し

てホスピス緩和ケアが提供する必要があります。私たちはこの14年間経験したホスピス緩和ケアはヒトが互いに癒し癒される関係性を持ったすばらしい生物であると分かりました。超高齢化社会を迎える医療の現場ではこの癒し癒される関係性が持てるような環境整備が必要と思っています。

### 3. 食道癌に対する手術治療について

吉田 卓弘（徳島大学病院食道・乳腺甲状腺外科）

医療の進歩により食道癌の術後合併症は減少し生存率は上昇してきたが、その手術侵襲は高度であり、術後の回復促進と長期予後の向上と生活の質の低下の予防が現在の課題となっている。口腔衛生、がん栄養、がんリハビリテーション、薬剤指導、緩和ケア、地域連携など医療政策の後押しもあり、これまで行われてきた医療が、共通の明確な目的を持ったチーム医療として実践しやすくなってきた。

現在、食道癌に対する治療は、手術治療、がん化学療法、放射線治療の3本柱であり、治療法は、病巣の占拠部位、進行度、患者の全身状態によって個々に決定される。手術治療については、根治性とのバランスを考慮しながら低侵襲な手術治療を行い、予想される合併症に対する予防措置、合併症の早期発見、迅速な対応が安全・安心な医療につながる。

食道癌に対する手術治療について、①急性期、②回復期、③維持期、④在宅期の4段階に分けて、徳島大学病院で実践されているチーム医療の取り組みを概説する。

① 急性期には、患者や患者家族と共に入院治療計画（クリニカルパス）を用いて治療の流れを確認する。術前の口腔ケア、呼吸訓練・運動器リハビリテーション、高齢者では嚥下リハビリテーションも考慮し、これらを行うことにより、術後の肺炎を予防している。禁煙指導が必要な場合もある。術前にがん化学療法が行われる場合には、看護師や病棟薬剤師と共同で治療が行われ、この時期が重要な手術の準備期間と捉えている。手術治療では、胸腔鏡・腹腔鏡を用いた低侵襲手術を行っている。また、腫瘍からのリンパ流を考慮した手術や、開胸せずに頸部と腹部から食道切除術を行う非胸腔アプローチにも取り組んでいる。さらに、麻酔管理により術中・術後疼痛をコントロールし、早期離床を促すことが術後合併

症の予防につながる。

- ② 回復期には、食道切除・再建により、食物を上流から下流に運ぶ食道の機能が損なわれるため、逆流や通過障害に注意を払った食事摂取や生活習慣が行えるようにサポートが必要である。また、患者の術後の体重減少に対する不安は大きく、筋肉量の低下を抑えることが重要であり、栄養サポートチームと回診しながら栄養評価・栄養療法を行い、在宅に向けたリハビリテーションが行われている。
- ③ 維持期には、地域連携バスを活用しており、かかりつけ医との連携により術後フォローアップ体制を整備している。
- ④ 在宅期には、一病息災。生活の質の維持ができているか、異時性重複がん出現がないか、術後5年以降もフォローアップが必要である。

### 4. がん患者さんの栄養管理を支える栄養サポートチーム（NST）

鈴木 佳子（徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患治療栄養学分野）

#### 1 徳島大学病院における栄養サポートチーム

栄養サポートチーム（NST：Nutrition Support Team）は、多職種で患者さんの栄養管理をサポートするチーム医療です。栄養サポートは、医療の基本である栄養管理を、患者さん個々や病気の治療に応じて適切に実施することにあります。NSTは1970年代、欧米を中心に世界各地に広がりました。日本では1998年より全国の医療施設に広がり、徳島大学病院でも2002年より『患者さんの栄養管理は、すべての治療の基盤』をもとに、NST活動がスタートしました。

現在、徳島大学病院NSTでかかわる入院患者さんは平均50人/月で、がん患者さんが大多数を占めています。がん患者さんに対するNSTでは、多くの患者さんに当てはまる『食欲がわかない』、『食事が食べられない』、『体重がどんどん減っていく』というような、食事や栄養に関するさまざまな悩みに対応しています。

#### 2 栄養管理をすれば、がんを小さくすることができるの？

栄養管理をすれば、がんを小さくすることができるのか？と言えば決してそのようなことはなく、栄養は補助的な治療のひとつです。しかし、適切な栄養管理を行う

と治療効果をあげることができます。栄養状態をよくすることで、身体の機能を保つ、治療中の生活の質をあげる、治療の副作用を軽減するなど、病気と向き合う体力や環境を整えることができます。

### 3 栄養管理をした場合の治療効果は？

抗がん剤を使う薬物治療では、栄養状態が良いと薬の副作用が出にくく、かつ治療効果も上がり、患者さんへの負担が少なくなることがわかっています。また放射線治療も患者さんの栄養状態がよいほうが副作用も出にくく、放射線を十分に当てることができ、高い治療効果を得られます。手術治療では、術前から栄養状態が良いと、手術後の合併症リスクを下げることができ、術後の傷の治りが早いことなどが確認されています。

### 4 栄養サポートチームの仕事

NSTの中で、医師は栄養管理の方針の決定、薬剤師は吐き気や痛みなどを和らげるための対策、管理栄養士は適切な食事内容と栄養補給方法の提案、看護師は患者さんの日常情報の収集や患者指導などを行っています。また、NSTでは必要とされる栄養管理を実施するために、病院やチーム内のスタッフとの情報共有をはかるだけでなく、担当の患者さんやその家族ともコミュニケーションをとりながら関わっています。

今後、患者さんの治療状況や症状の変化などを細やかに観察し、適切な栄養管理を行うことで、治療効果の向上や合併症の減少、生活の質の向上を図ることが、NSTに期待されています。

## ポスターセッション

### 1. 海部地域における急性期脳卒中診療支援の検証－寄付講座は地域医療に貢献したか－

影治 照喜（徳島県立海部病院脳神経外科）

坂東 弘康，林 宏樹（同 内科・総合診療科）

岡 博文，兼松 康久（徳島大学病院地域脳神経外科診療部）

永廣 信治，里見淳一郎，溝渕 佳史（徳島大学医学部大学院医歯薬学研究部脳神経外科学分野）

谷 憲治，田畑 良，小幡 史明（同 総合診療医学分野）

【目的】徳島県海部地域の医療格差是正する目的で県立海部病院に地域脳神経外科診療部が2011年11月に開設さ

れ、さらにはスマートデバイスとICTを用いた海部病院遠隔診療支援システム（k-support）が2011年2月に導入された。その制度導入の効果について検証する。【方法】診療部開設後の2011年11月から2014年7月までに海部病院での急性期脳卒中患者253例（A群）と、開設前の2009年10月から1年間の海部地域で発症した患者103名（B群）とにおいて、患者宅から脳卒中治療が開始されるまでの時間、海部病院から高度医療施設への搬送率、患者予後を検討した。【成績】患者宅から脳卒中治療が開始されるまでの平均時間は、B群では100分であったがA群は30分と有意に短縮していた。海部病院からの高度医療施設への搬送率はB群では51%、A群では19%と有意に減少していた。退院時mRSでの0－2点の占める割合が、B群では34%であったのがA群では55%に改善していた。K-support導入後ではrt-PA静注療法を脳梗塞患者93例中8例（8.6%）で実施した。またこの遠隔診療支援システムは全症例中50%で使用しており、その87%が休日・夜間の時間外使用であった。【結論】海部地域において、少人数の脳卒中診察医による直接的な診療支援と、ICTを用いた遠隔診療支援システムによる間接的な診療支援を行うことで、適切な脳卒中治療開始までの時間を短縮させ、過疎地域での急性期脳卒中患者の予後の改善に寄与していた。

### 2. 膵腫瘍性病変におけるType1 regulatory T細胞の臨床的有用性の検討－Type1 regulatory T細胞は診断・再発予測バイオマーカーとして有用である－

岩橋 衆一，島田 光生，森根 裕二，居村 暁，池本 哲也，齋藤 裕，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）

【はじめに】免疫のブレーキ作用を有する調節性T細胞（Treg：Foxp3+CD4+CD25+T-cell）は担癌状態におけるバイオマーカーとして注目されているが、より強力な免疫調整能を持つType1 regulatory T（Tr1）細胞に着目し、膵腫瘍性病変におけるTreg/Tr1細胞の臨床的有用性につき検討した。

【対象・方法】検討1. 膵癌患者および健康成人の末梢血中リンパ球をFACSにより解析しTreg比率を測定。腫瘍マーカー・手術因子の比較検討を行った。検討2. 当科でのIPMNの患者の末梢血および切除標本にて腫瘍マーカー・予後因子と末梢血中Treg比率との検討を

行った。検討3. 当科にて切除した膵癌患者を対象とし、術前での Tr1細胞比率を測定。健康成人との比較にてその診断的意義を検討した。さらに術後2週間に末梢血中 Treg/Tr1細胞比率を測定。その再発予測因子としての有用性を検討した。

【結果】検討1. 膵癌患者末梢血中の Treg 比率は健康成人に比して有意な上昇を認め、さらに TMN 分類との相関が認められた。検討2. IPMA および IPMB の症例は全例 Treg 比率が2.5%以下であり、病理学的悪性度と Treg 比率は有意な相関を認めた。検討3. 膵癌患者において有意に Tr1比率の上昇を認め、stageII 以上ではより顕著な上昇を認めた。さらに術後において3ヵ月以内に再発を認めた患者では、全症例で Tr1比率と Foxp3比率との和が3を超えていた。

【まとめ】Treg/Tr1細胞は膵腫瘍性病変における診断・再発予測バイオマーカーとして有用である。

### 3. 当院血液透析2型糖尿病患者に対する糖尿病治療の現況

小松まち子, 野間 喜彦, 島 健二 (社会医療法人  
川島会川島病院糖尿病内科)  
宮 恵子 (同 川島病院内科)  
長瀬 教夫 (同 川島透析クリニック)

【背景】1) 透析患者は投与可能な糖尿病薬に限られ、低血糖を来しやすい。2) 透析患者に投与可能な新規糖尿病薬の上市: グリニド薬 (G) 2004年, DPP-4阻害薬 (D)・GLP-1受容体作動薬 (GL) 2010年, 週1回投与 GL2015年。

【目的】新規糖尿病薬上市後の血液透析患者に対する糖尿病治療の変遷と現況を調査する

【対象】2008年から2016年の間に当院で血液透析を受けた2型糖尿病患者

【方法】D上市前の2008年(191名), D・GL上市後の2013年(221名)と週1回投与 GL上市後の2016年(254名)で糖尿病薬投与状況とグリコアルブミン (GA) 値を比較

【結果】1) 薬物治療ありは2008年65.5%, 2013年72.8%, 2016年75.2%と増加。2) 薬物治療の内訳: インスリンは2008年29.3%, 2013年30.3%, 2016年25.6%と減少傾向,  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は2008年9.4%, 2013年9.1%, 2016年6.7%と2016年は減少傾向, Gは2008年33.0%, 2013

年31.2%, 2016年29.2%と減少傾向, Dは2013年45.7%, 2016年51.6%とやや増加, GLは2013年2.3%, 2016年14.6%と2016年に著明に増加。2016年の平均薬剤数1.7剤(1剤42.9%, 2剤45.5%)。3) GA: 2008年21.5 $\pm$ 4.5, 2013年20.1 $\pm$ 4.8, 2016年20.4 $\pm$ 5.3%と2013年以降改善 (p=0.0014)。

【結論】服薬アドヒアランスがよく低血糖をきたしにくい糖尿病治療薬選択が血糖コントロール改善に寄与したと考える。

### 4. 動脈閉塞性病変に対する当科での治療経験

荒瀬 裕己, 藤本 鋭貴, 亀田香奈子, 川谷 洋平,  
菅野 幹雄, 黒部 裕嗣, 北市 隆, 北川 哲也  
(徳島大学病院心臓血管外科)

近年高齢人口の増加, また糖尿病, 透析患者の増加に伴い動脈閉塞性病変は増加傾向にあります。その中で特に下肢動脈閉塞性病変においては血管内治療が盛んに行われるようになってきておりますが, 大腿動脈以下の閉塞性病変は病変長, 閉塞部位によっては外科的バイパス手術の方が望ましい場合があります。現在下肢動脈閉塞性病変に対して血管内治療は循環器内科が, 外科的手術は血管外科が行うという施設が増えてきておりますが, 当科では大動脈, 下肢動脈閉塞性病変に対して, できるだけ低侵襲で最適な治療を目的として血管内治療, 外科的手術, またそれらを組み合わせたハイブリッド手術を一元的に2015年12月に完成した血管撮影装置と手術台を組み合わせたハイブリッド手術室を利用して積極的に行っております。最近当科で経験しております大動脈-腸骨動脈領域の閉塞性病変に対する血管内治療およびハイブリッド治療, 腸骨動脈-浅大腿動脈領域の閉塞性病変に対するハイブリッド治療, また下腿動脈の閉塞性病変に対するバイパス手術等を症例報告させていただきます。

### 5. 2型糖尿病患者におけるサルコペニアのリスク因子解析

森 博康, 黒田 暁生, 鈴木 麗子, 谷口 諭田  
蒔 基行, 明比 祐子, 松久 宗英 (徳島大学先端酵  
素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター)  
荒木 迪子, 大石 真実 (徳島大学大学院医歯薬学研

究部代謝栄養学分野)

倉橋 清衛, 近藤 剛史, 吉田守美子, 遠藤 逸朗

(同 血液・内分泌代謝内科学)

栗飯原賢一 (同 糖尿病・代謝疾患治療医学)

船木 真理 (徳島大学病院糖尿病対策センター)

【背景】加齢に伴い骨格筋量や筋力は低下する。これまでに2型糖尿病患者において、サルコペニアを高率に合併することが報告されている。【目的】本研究では、2型糖尿病患者のサルコペニアを合併するリスク因子について横断的に検証する。【方法】当院に通院する30歳以上の2型糖尿病患者167名(男性97名/女性70名, BMI26.4±5.3, 年齢62.9±12.5歳, HbA1c7.2±1.1%)を対象とした。測定項目は四肢骨格筋量指数(SMI), 握力, 歩行速度, 寄与するリスク因子としてHbA1c, 罹病期間, IL-6, 終末糖化産物: AGE (ペントシジン, 皮膚の自家蛍光物質: AF)とした。【結果】サルコペニアは14.1%に合併していた。SMIは年齢, AFとの間に有意な負の単相関を認めた(年齢:  $p < 0.01$ , AF:  $p < 0.01$ )。また, 握力は年齢, 罹病期間, AFとの間に有意な負の単相関を認めた(年齢:  $p < 0.01$ , 罹病期間:  $p < 0.01$ , AF:  $p < 0.01$ )。年齢で調整した多変量解析の結果, サルコペニア合併に寄与する因子として罹病期間とAFが有意に選択された(罹病期間: OR=1.1,  $p < 0.05$ , AF: OR=10.6,  $p < 0.01$ )。【結論】2型糖尿病患者において, サルコペニア合併のリスク因子に長期の罹患とAGE蓄積が関与することが示唆された。

#### 6. 術前補水液負荷による手術室搬入時の飢餓抑制効果 大山 拓朗, 堤 保夫, 田中 克哉 (徳島大学大学院麻酔・疼痛治療医学分野)

【目的】術後回復力強化プログラムの概念によりさまざまな観点から患者の早期回復を目的とした周術期管理が取り組まれている。栄養面においては, 術前の絶飲食時間の短縮により, 術後のインスリン感受性の低下が改善されることが掲げられ, 当院ではこれまでに手術室搬入時の飢餓状態を抑制していることを報告してきた。本研究では, 術前補水が手術室搬入時の飢餓状態の改善に有効であるかを検討した。

【方法】徳島大学病院手術室にて全身麻酔管理にて待機手術を受け, 研究に同意が得られた患者28名とした。手

術前に18%炭水化物補水液; アルジネードウォーター(ネスレ日本)4本(500mL, 400kcal)AGW群または2.5%炭水化物補水液; OS-1(大塚製薬)2本(1,000mL, 100kcal)OS1群, および摂取しなかった群を非摂取群として搬入時の血液検査値を比較検討した。

【結果】各群の患者の病態, 性別, 年齢に有意な差は認められなかった。手術室搬入時の血液検査において, 飢餓状態の指標である血中遊離脂肪酸は, AGW摂取群は, OS-1群, 非摂取群と比べ有意に低値を示した(509 vs 724, 860 $\mu$ Eq/L)。総ケトン体は, AGW摂取群, OS-1摂取群ともに非摂取群と比較して有意に低値であった(75, 107 vs 242 $\mu$ mol/L)。一方でインスリン値, 血糖値, プレアルブミン値, タンパク異化指標である尿中3-メチルヒスチジン/クレアチニン比はどの群間にも有意な差は認められなかった。

【結語】術前補水は, 術直前の飢餓の改善に有効であることが明らかとなった。

#### 7. 救急救命士の喉頭鏡による気管挿管の成功率

角田 奈美, 堤 保夫, 田中 克哉 (徳島大学大学院麻酔・疼痛治療医学分野)

川西 良典 (徳島大学病院手術部)

【背景】現在, 救急救命士が臨床現場において気管挿管を行うためには, 基礎講習を受講し試験に合格した後, 病院での気管挿管実習(30症例の成功)が必要となっている。当院においても定期的に救急救命士を受け入れ訓練実習を行っており, 今回, 救急救命士による気管挿管の成功率を後ろ向きに評価・検討した。

【方法】救急救命士による喉頭鏡を用いた気管挿管に同意をした患者を対象とし, 麻酔科専門医の指導のもとで, 2回以内の試みにて気管挿管が完了したものを成功症例とした。30症例の気管挿管を行うまでの成功率を5症例ごとに区切り, 成功率の推移比較を行った。

【結果】救急救命士20名が気管挿管を30症例行った結果, 気管挿管の成功率は, 1-5症例目で80.0%, 6-10症例目で89.0%, 11-15症例目で92.5%, 16-20症例目で98.0%, 21-25症例目で98.0%, 26-30症例目で96.0%であった。1-5症例目と比較し16-20症例目以降の群で有意に成功率の上昇を認めた。

【考察】救急救命士による気管挿管の成功率は、最初の5症例で80%であったが、20症例施行後は安定した成功率となる。実習前の十分な講習と、人形を用いたシミュレーションにより手技的には上達しているものの、安定した成功率を得るにはある程度の臨床実習が必要であることが分かった。

【結語】救急救命士による気管挿管は、気管挿管を繰り返すことで成功率が有意に上昇し、20症例の気管挿管を行えば100%近い成功率となることがわかった。

## 8. 大伏在静脈-大腿静脈接合部の破格に対し、MRI

検査による形態把握が有用であった一例

亀田香奈子, 川谷 洋平, 荒瀬 裕己, 菅野 幹雄,  
黒部 裕嗣, 藤本 鋭貴, 北市 隆, 北川 哲也  
(徳島大学大学院医歯薬学研究部心臓血管外科学分野)

### 【背景】

大伏在静脈-大腿静脈接合部(SFJ)の破格は、頻度は少ない。手術において、破格の有無およびその形態の把握は非常に重要である。下肢静脈の検査として、超音波検査が一般的であるが、MRIの有用性も報告されている。

### 【症例】

63歳の女性。右下肢の静脈怒張とこむら返りを主訴に来院。静脈エコーで、右大伏在静脈(GSV)の逆流を認め、下肢静脈瘤と診断した。SFJが大腿静脈の外側に位置し(通常は内側)、GSVが大腿動脈(FA)を巻き付くようにして走行していた。詳細な形態評価のためにMRI検査を追加した。

当初、患者本人は血管内レーザー焼灼術(ELVS)の希望であった。しかし、レーザーによるFAの熱損傷の危険性があったため、ストリッピング術を選択した。重症キシロカインアレルギーの既往があったため、全身麻酔とした。術後は合併症無く退院し、術後超音波検査にて、SFJ根部からGSVを抜去切除できていることおよびFAの損傷がないことを確認した。

### 【考察】

MRI検査を用いることで、血管の走行の立体画像を得ることができる。これにより、通常通りの小切開からの安全な手術を行うことができた。

TLA麻酔(低濃度キシロカインによる浸潤麻酔)に

よるELVSが一般的な治療となり、当院でも第一選択としている。しかし、本症例では、手術リスク・有効性、患者本人の満足度も含めて検討した上で、麻酔方法、手術術式を決定したことがより安全かつ有効な治療へとつながった。

## 9. 地域におけるがん診療の実践

本田 壮一, 小原 聡彦, 梅本 良雄, 鈴記 好博,  
竹田 勝則(美波町国民健康保険美波病院内科)  
梅本 良雄(美波町国民健康保険阿部診療所)  
鈴記 好博(徳島大学大学院医歯薬学研究部総合診療医学分野)  
橋本 崇代(美波町国民健康保険美波病院外科)  
岡 博文, 影治 照喜(同 脳神経外科)  
岡 博文(徳島大学病院地域脳神経外科診療部)  
影治 照喜(県立海部病院脳神経外科)  
吉本 勝彦(徳島大学大学院医歯薬学研究部分子薬理学分野)

【目的】がんは、日本人の死因の第一位で、さらに増加している。地域でのがん診療は、早期発見および末期の緩和ケアが中心である。自験例を示し、その問題点を明らかにする。【対象・方法】過去11年の診療から、印象に残る症例を提示する。【症例1】88歳男性、74歳時に小脳梗塞。認知症、前立腺肥大症、中耳炎で通院。x年4月頃よりめまいが出現。Hb7.5g/dlの貧血を認めた。上部内視鏡検査で胃がんを認め、徳島大学病院に紹介し、6月に腹腔鏡下胃全摘術(Stage II B)を行った。リハビリの後、10月より当院外来に通院。【症例2】89歳男性。喉頭癌の放射線治療後。高血圧、糖尿病、逆流性食道炎、前立腺肥大症などで通院。y年6月の胸部X線・CT検査で、右S8に2cmの結節を認めた。呼吸器外科に紹介し、肺腺癌の疑いで緩和ケアの方針となった。腫瘍は徐々に増大し、(y+1)年10月に入院、逝去した。

【考察】がん診療の均点化により、治療(手術・放射線・化学療法)は、がん拠点病院などで行うことがほとんどとなり、それらの病院との密な医療連携が重要である。地域病院の役割として、がん検診推進が重要であり、その啓発活動(H.pylori除菌など)を行っている。早期緩和ケア導入は、余命を延長することが知られており、講習会などで研鑽する必要がある。【結論】地域でのがん診療は、がんの早期発見、患者への啓蒙、緩和ケアが

中心となる。

10. 大腸 CT は大腸がんのスクリーニング検査に有用か  
 一原 秀光, 横山 博幸 (近藤内科病院放射線科)  
 齋藤 圭治 (同 消化器科)  
 田村 克也, 近藤 彰 (同 総合内科)

はじめに) 2014年わが国の死亡原因 1 位は悪性腫瘍であり, その中でも大腸癌による死亡者数は女性 1 位, 男性 3 位である。大腸癌の早期発見治療は重要であり, 大腸がん検診の受診率を上げることは急務である。当院では2015年 9 月より, 被験者にとって検査の苦痛のより少ない大腸 CT (以下 CTC) を導入。これまでの検査結果を検討したので報告する。

- 方法) ・徳島市大腸がん検診の実態と結果: 徳島市医師会での集計  
 ・使用機器 CT: Brightspeed 16列  
 ワークステーション: Advantage WorkStation VolumeShare5 GE横河 (CADによる検出感度 4 mmに設定)  
 炭酸ガス送気装置: KCS-130 根本杏林堂  
 ・前処置 検査前日 3 食を専用検査食に。低用量腸管洗浄剤分割投与方法にて緩下剤, 造影剤, 腸管洗浄剤の準等張液 800 ml を検査前夜と検査当日朝 2 回に分けて飲む  
 ・期間 2015年 9 月から14ヵ月を調査

結果) 昨年の徳島市大腸がん検診受診者数は11,754名でこの 5 年間の受診率は12.7~14.8%であった。当院での14ヵ月間の CTC 総検査件数294件。その中で隆起病変があり, 大腸内視鏡検査(以下 CF) を実施したのは27例, 未実施 5 例であった。ポリープ切除術 (以下 EMR) は12例でポリープ10例, 癌 2 例で 1 つは進行癌であった。内視鏡通過困難時の CTC 追加検査は 2 件, 大腸以外の病変は 6 例で, 膵腫瘍, 卵巣嚢腫, 巨大肝嚢胞の 3 症例が外科手術となった。紹介患者数は12件で増加している。

考察) 全例に CF が施行できないので, 感度・精度を統計することは困難であるが CTC の10%が CF の再検査の適応となり, その内44%が EMR になった。CF のうち12件は所見を認めなかった。CTC は被験者の負担も少なく大腸スクリーニング検査として有用である。

11. 生活支援ロボットにより ADL・QOL が向上した生活期リハビリテーションの一症例  
 本岡 秀人, 村口 良介, 大寺 誠, 元木 由美, 武久 洋三 (博愛記念病院)

【背景】生活期リハビリテーション (以下, リハビリ) では活動と参加が重要視され, 生活支援ロボットを使用したりリハビリによる自立した生活が期待される。今回, 生活支援ロボットの一つであるロボットアシストウオーカー (以下 RT.1) を使用し, 移動形態が改善し移動能力の自立を図れた症例を経験したので報告する。

【症例】80歳代 女性 右脳幹梗塞。Brunnstrom stage: 右上下肢 V, 左上下肢 IV, 粗大筋力: 左右共に上肢 3, 下肢 4。歩行器は, 左手指の把持力低下により操作が困難。T 字杖歩行は, 体幹の動揺を認め転倒の危険性が高く, 移動は車椅子自操レベルであった。

【方法】RT.1はロボット制御歩行器であり, 転倒時にはアラームが作動する。通所リハビリでは, RT.1の操作方法の指導や狭い通路での歩行訓練を行い, 訪問リハビリでは, RT.1を使用した歩行訓練の延長として, ドアの開閉, 排泄動作も取り入れた。

【結果】アシスト機能により左手をそえるだけで歩行時の方向転換が可能になり, 動揺性も改善した。移動能力は車椅子から歩行器歩行自立へと向上し, 自立した在宅療養が可能になった。

【考察】身体機能の回復だけでは ADL の改善に繋がらない症例が多いが, 今回の症例では, スピード制御付歩行器により自立移動が可能となり, ADL や QOL の向上が認められた。今後ロボット機器が生活期リハビリの一翼を担っていくことが期待される。

12. 「特定行為研修を修了した看護師」の慢性期病院での役割  
 神野早紀子, 藤原 美恵, 藤川 和也, 元木 由美,

武久 洋三（博愛記念病院）

### 【はじめに】

高齢者人口の増加により、効率的・効果的な医療提供体制が求められている。急性期病院の在院日数短縮に伴い、慢性期病院では重症度の高い患者を受け入れ、医師の業務負担が増している。そこで、医師または歯科医師の判断を待たず、予め作成された手順書により患者の状態に応じた一定の診療補助を行うことが可能な「特定行為研修を修了した看護師」が、今後ますます慢性期病院でのチーム医療に大きく貢献できると考える。

### 【方法】

2015年10月より日本慢性期医療協会で14項目の特定行為研修が開始されたことに伴い、当院では資格を持った看護師を計画的に養成して医療の効率化を図ることとした。半年毎に受講生を選出し、第1期生は2016年10月に1年間の研修を修了して臨床現場で活躍しており、その活動内容を報告する。

### 【結果】

日中は病状の安定した患者に対する手順書に基づいて気管カニューレの交換、褥瘡の壊死組織の除去、創傷に対する陰圧閉鎖療法などの特定行為を実践し、夜間は人工呼吸管理中の患者への鎮静薬投与、不穏・興奮状態に対する抗精神病薬の臨時投与などの特定行為を実践し、的確なタイミングでの効率的な医療行為を行うことができた。

### 【考察】

専門的知識と技能を持った看護師が特定行為による診療補助を行うことにより、チーム医療の効率性が増し慢性期病院での患者の病状安定に繋がると考えられる。

#### 13. 食中毒起因菌 *Campylobacter jejuni* の宿主腸管上皮細胞への侵入における Tight Junctions 形成の影響について

畑山 翔, 下畑 隆明, 天野 幸恵, 木戸 純子, 神田 結奈, 天宅 あや, 福島 志帆, 中橋 睦美, 上番増 喬, 馬渡 一論, 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

【目的】極性化上皮細胞で構成されている宿主の腸管上皮は病原性細菌に対する防御機構として機能しており、特に細胞側面に局在するタンパク質複合体 Tight Junctions (TJs) がその機能に重要である。食中毒の起因菌 *Campylobacter jejuni* は腸管上皮細胞への侵入により腸炎症状を示すとされ、これまでの研究から菌の細胞内への取り込み機構についても明らかとなりつつある。一方でその多くは非極性化上皮細胞による検討であり、極性化上皮細胞における *C. jejuni* の侵入機構は未だ明らかとなっていない。本研究では TJs 形成に注目して極性化上皮細胞における *C. jejuni* の侵入機構について検討を行った。

【方法】極性化腸管上皮細胞 Caco-2 を用いて *C. jejuni* の細胞内侵入について gentamycin protection assay により検討した。*C. jejuni* の侵入機構について TJs の破綻を誘導する EGTA と菌の取り込みに重要な脂質ラフトの除去剤 M $\beta$ CD を用いて検討した。

【結果・考察】これまでの報告と対照的に極性化上皮細胞では M $\beta$ CD 処理による *C. jejuni* の侵入の低下は認められなかった。しかし、培養期間の短い TJs 未形成の細胞や、EGTA 処理による TJs 破綻細胞、さらにトランズウェルを用いた基底側からの感染細胞では M $\beta$ CD 処理による菌の侵入の低下は認められた。また TJs の再形成に従って M $\beta$ CD 処理による菌の侵入抑制の程度の低下が確認された。本研究から極性化上皮細胞では TJs 形成が *C. jejuni* の侵入過程に大きく影響することが明らかとなり、宿主腸管上皮における菌の取り込み機構には TJs の突破が重要と考えられる。

#### 14. 抗 EGFR 抗体薬による低 Mg 血症発現率の比較検討 井上 貴久, 櫻田 巧, 柴田 高洋, 岡田 直人, 今西 正樹, 座間味義人, 中村 敏己, 寺岡 和彦, 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臨床薬学 実務教育学) 座間味義人, 石澤 啓介 (同 臨床薬剤学)

【目的】抗 EGFR 抗体薬には KRAS 野生型の切除不能進行再発大腸がんや頭頸部癌に対して優れた効果を示し、セツキシマブ (C-mab) とパニツムマブ (P-mab) がある。抗 EGFR 抗体薬の投与により低 Mg 血症が高頻度に発現し治療の妨げとなる場合があるが、2 剤間の低 Mg 血症の発現率の違いについて比較検討した報告はほ

とんどない。そこで本研究では、当院における C-mab と P-mab の低 Mg 血症の発現率を比較検討した。

【方法】当院において2009年4月から2016年7月までに抗 EGFR 拮抗薬を投与された65名の患者を対象として、患者背景、既往歴、低 Mg 血症の発現率などをレトロスペクティブに調査した。副作用の判定には CTCAE Version 4.0を用いた。

【結果】患者65名のうち、大腸がん患者は53名、頭頸部がん患者が12名であった。年齢の中央値は66 (37-89) 歳で、男性/女性=44名/21名であった。低 Mg 血症の発現率は P-mab 群で37.5%、C-mab 群で14.6%となり、P-mab 群で有意に高かった (P=0.035)。低 Mg 血症の発現時期の中央値は P-mab で130 (12-308) 日、C-mab 群で237 (63-341) 日であった。

【考察】低 Mg 血症は C-mab と比較して P-mab で発現しやすいことが示唆される。この結果から、P-mab においてより低 Mg 血症発現に注意する必要がある。

#### 15. 頭頸部癌化学療法中の味覚異常には味覚受容体遺伝子発現が影響する

松島 里那, 堤 理恵, 梶川美百合, 阪上 浩  
(徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)  
合田 正和 (屋島総合病院耳鼻咽喉科)  
佐藤 豪, 庄野 仁志, 北村 嘉章, 阿部 晃治,  
武田 憲昭 (徳島大学大学院医歯薬学研究部耳鼻咽喉科学)

頭頸部癌に対して一般に化学放射線療法が行われるが、有害作用として高頻度で味覚異常が発症する。本研究では、化学放射線療法中の頭頸部癌患者における味覚障害と味覚受容体発現及び新たな介入法を検討した。

2011年9月から2016年1月に徳島大学病院耳鼻咽喉科にて入院加療を受けた頭頸部癌患者39名を対象とした。舌の葉状乳頭に存在する味覚受容体 (T1R1: うま味, T1R2: 甘味, T1R3: うま味/甘味, T2R5: 苦味) の遺伝子発現を検討したところ、治療前と比較して化学療法開始2週間後に T1R3 発現は減少し、T2R5 発現は増加したが、T1R1 と T1R2 発現に変化は見られなかった。また T1R3 発現減少はうま味と甘味の全口腔法による味覚閾値の上昇と相関関係を示した。さらに T1R3 を活性化するグルタミン酸ナトリウム (MSG) の投与が、化学療法による T1R3 発現減少と喫食量減少を防止するこ

とを見出し、有効な投与量を決定した (特許出願済)。

以上より、化学療法による味覚障害に T1R3 発現減少と T2R5 発現増加が関与すること、また MSG の添加が T1R3 発現と喫食量の減少を抑制することが示唆されたが、MSG は苦味を有するため、この苦味をマスクする食材を検討し、鰹節、刻み海苔、白ごまなどが有効であることを見出した (特許出願済)。現在、「ふりかけ」によって頭頸部癌化学療法中の患者に提供することを検討している。

#### 16. 化学療法時の味覚異常を改善する食品の開発～新たな高大・高院連携の展開～

渋谷 暢大, 村瀬 誠司, 小原 史明, 安永 潔  
(徳島県立城西高等学校)  
堤 理恵, 松島 里那, 阪上 浩 (徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)  
武田 憲昭 (同 耳鼻咽喉科学)

化学療法の有害作用の一つである味覚異常は、食事への満足度を低下させるだけでなく、患者の食事摂取量の減少や体重減少の原因にもなり、深刻な場合には治療の中止の一因にもなり得る。しかしながら、化学療法による味覚障害に有効な治療法はなく、食事量減少に対しては栄養補助食品の提供などが主であった。今回われわれは、徳島大学の研究成果 (「化学療法時に減少する舌の味覚受容体 T1R3 遺伝子発現を増加させるグルタミン酸ナトリウム (MSG)」) の食品への応用を試みたので報告する。尚、今回の高大連携は、徳島県健康医療イノベーション推進モデル事業の支援を受け実施した。

まず、味覚異常患者にもおいしいと感じるふりかけの開発を試みた。ふりかけの組成には、徳島大学が有する研究成果に基づき MSG を 1 食あたり 0.9g 含有し、MSG の苦味がマスクされる食材を検討した。マスクするための食材として、鰹節、刻み海苔、白ごまなどを使用したものが、これをオリジナルとし徳島県産食材を活用したものも作成した。県産食材として、スジ青のり、スダチ果皮成分、鶏節、和三盆などの使用し、官能試験では、青のりを使用したものではオリジナルに作成したものと同程度の MSG のマスク効果が期待できた。また、既成のふりかけの概念にこだわらず、マヨネーズへの混ぜ込み、ふりかけ味のパンの製造、炒飯や酢飯への混ぜ込みなど、ふりかけの使用例をさらに展開したので併せて報告する。

### 17. 徳島大学病院外来化学療法室における栄養サポートシステムの立ち上げと今後の課題

堤 理恵, 瀬部 真由, 松島 里那, 齋藤沙緒理, 竹谷 豊, 高橋 章, 濱田 康弘, 二川 健, 阪上 浩 (徳島大学大学医学部医科栄養学科)  
三木 幸代, 丹黒 章 (徳島大学病院外来化学療法室)  
松村 晃子, 濱田 康弘 (同 栄養部)

現在徳島大学病院外来化学療法室には1ヵ月延べ600名近い患者が通院し、化学療法を行っている。こうした外来患者の多くが、食欲不振や味覚異常など化学療法の副作用に悩み、またそれが原因となって体重減少や倦怠感の増悪が生じている。

こうした実情を受けて本年7月より、医科栄養学科教員を医療資源として活用した外来栄養サポートシステムを外来化学療法室の協力を得て発足した。栄養相談を必要とする患者については治療開始前の問診時にスクリーニングを行い、治療中にベッドサイドで栄養相談を行っている。これまでの相談件数は延べ30件、患者の平均年齢は68.4歳であった。平均BMIは20.3kg/m<sup>2</sup>と標準内であったが1ヵ月の体重減少は平均2.4kgと顕著であった。主な相談内容は、食欲不振、味覚異常、下痢・便秘、摂食・嚥下障害などであり、栄養補助食品のサンプルの提供や、それぞれの問題と解決策を示した媒体の作成・提供などをおこなってきた。

現在の課題は、栄養指導加算が得られていないこと、患者の体調により継続した指導が困難であること、相談件数の増加が必要であること、などが挙げられる。これらをふまえ、これまでの成果と今後の課題およびその対策について報告する。

### 18. アミカシン硫酸塩 (AMK) の投与設計導入における有効性、安全性の検討

藤本 陸史, 前 京子, 阿部日登美, 元木 由美, 武久 洋三 (博愛記念病院)

#### 【目的】

アミノグリコシド系のアミカシン硫酸塩 (以下 AMK) は、添付文書との投与方法の相違、聴力障害や腎機能障害のため使用しづらい薬剤とされていた。慢性期病院である当院では、緑膿菌検出率や ESBL 産生菌分離率が

高く、カルバペネム系薬剤の使用による多剤耐性菌発症リスクが懸念されており、それらに抗菌活性を示す AMK の投与設計を導入し有効に使用できるか検討した。

#### 【方法】

平成28年5月～9月における緑膿菌、ESBL 産生菌を起炎菌とした感染症に AMK を投与した延べ64症例 (平均年齢80歳) を対象とした。抗菌薬 TDM ガイドライン2016 を参考に血中濃度はピーク値41～60μg/ml, トラフ値<4 μg/ml を治療域の目安とした。

#### 【結果】

TDM の結果は、ピーク値44.1±14.4μg/ml, トラフ値2.8±2.8μg/ml であった。尿路感染においては、トラフ値1.4±0.9μg/ml であった。投与前後で、WBC12.9±4.2→8.9±3.1x10<sup>2</sup>/μl, CRP8.9±6.1→3.5±2.3mg/dl と有意な治療効果が得られた (p<0.01)。また、eGFR に差はなく腎機能障害は見られなかった。AMK の感受性率に低下はなく、MEPM の感受性率は改善傾向である。

#### 【考察】

投与設計導入による AMK の有効性、安全性が確認され、カルバペネム系薬剤の使用抑制から耐性菌発症率軽減に繋がると考えられた。

### 19. 食事性リンは腸内細菌叢の多様性を変化させる

織田奈央子, 杉原 康平, 増田 真志, 奥村 仙示, 竹谷 豊 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野)  
吉本亜由美, 上番増 喬 (同 予防環境栄養学分野)

【目的】 食事は腸内細菌叢に大きく影響を及ぼし、炎症性腸疾患をはじめさまざまな疾患と関連することが明らかにされている。また近年、食品添加物としてリン酸化合物を多量に含む加工食品や、動物性食品の摂取量増加に伴うリンの過剰摂取が問題視されている。リンの過剰摂取は腎障害の悪化や骨代謝異常等に関与するが、腸内細菌叢に及ぼす影響は未だ明らかではない。そこで本研究では、食事性リンが腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。

【方法】 5週齢雄性C57BL/6Jマウスにリン濃度を0.4%に調整したコントロール食 (CP群) と、1.2%に調整した高リン食 (HP群) を8週間ペアフィーディングにて投与した。腸内細菌叢は、糞便からDNA抽出後、変性剤濃度勾配ゲル電気泳動 (DGGE) 法と Real-time PCR

法で解析した。

【結果】試験食投与8週後、CP群に比しHP群で体重および体脂肪量の有意な低下がみられた。DGGE法により腸内細菌の多様性を解析し、主成分分析およびクラスター解析で分析した結果、CP群とHP群で腸内細菌の多様性が大きく異なることが示された。また、Real-time PCR法により、HP群でFirmicutes門の増加、Bacteroidetes門の減少がみられた。さらに、HP群でLactobacillus属の顕著な増加が示された。

【結論】本研究により、食事性リンは腸内細菌叢の多様性を変化させることが示唆された。

## 20. 高齢脳卒中患者における短期不活動下での筋肉量変化と栄養投与量の関連

名山千咲子, 鈴木 佳子, 安井 苑子, 沖津 真美, 濱田 康弘(徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患治療栄養学分野)

名山千咲子, 鈴木 佳子, 栗田 由佳, 安井 苑子, 沖津 真美, 山田 静恵, 西 麻希, 菊井 聡子, 橋本 脩平, 足立 知咲, 松村 晃子, 濱田 康弘(徳島大学病院栄養部)

永廣 信治(同 脳神経外科)

【目的】不活動下では、著しい筋肉の萎縮及び筋力の低下が起こることが知られているが、短期間の不活動の影響に関する報告は少ない。今回、高齢脳卒中患者において、短期間の不活動が及ぼす筋肉量の変化と栄養投与量の関連について検討した。【方法】2011年7月～2015年3月に徳島大学病院脳卒中センターに入院し、入院3、7日目に24時間蓄尿検査を実施した65歳以上の患者39名(男18名, 女21名)を対象とした。患者を入院3～7日目の平均エネルギー摂取量20kcal/現体重以上を充足群(18名:男6人, 女12名), 20kcal/現体重以下を不足群(21名:男12人, 女9人)とし、24時間蓄尿検査から、筋肉量の指標である尿中クレアチニン排泄量(Ucr)と、蛋白質代謝の指標である窒素出納の算出及び比較を行った。【結果】Ucrは充足群と不足群ともに、3日目と比較して7日目に有意に低下した。Ucr変化率は、充足群と不足群で有意差は見られなかった。一方、7日目の窒素出納は充足群と不足群ともに、負ではあるものの充足群(-2.5±2.3)は不足群(-6.0±4.3)に比べ有意に高かった。【結論】脳卒中急性期には、リハビリテー

ションが困難で活動量が低下する症例が多い。今回の検討より、高齢脳卒中患者の短期不活動下では、20kcal/現体重以上の投与では、窒素出納の改善傾向は得られるが、筋肉量の喪失には影響しない可能性が示唆された。

## 21. ビタミンB群の栄養状態を評価する試み

吉本亜由美, 上番増 喬, 下畑 隆明, 馬渡 一論, 高橋 章(徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

### 背景・目的

ビタミン・ミネラルなどの微量栄養素の不足は、代謝障害を介して細胞機能異常を引き起こす。平成27年度の国民健康栄養調査によると、およそ半数の女性は1日に必要なビタミンB群を摂取できていない。ビタミンB群は、食事から摂取するだけでなく腸管内で腸内細菌により合成・供給される。そのため、個々のビタミンB群の栄養状態は、摂取量と腸管からの供給量とを合わせて評価する必要がある。そこで本研究では、ビタミンB群摂取量と腸内環境の相互作用により産生される代謝産物を網羅的に解析することにより、ビタミンB群の栄養状態を評価する新しい手法を確立することを目的とした。

### 方法

雌性のC57BL6JマウスにビタミンB群(B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, 葉酸)欠乏食を2週間または4週間摂取させ、腸内細菌叢の変化を変性剤濃度勾配ゲル電気泳動法により解析した。また、盲腸内容物、盲腸、血漿中の代謝産物をキャピラリー電気泳動・質量分析装置により網羅的に解析した。

### 結果

4週間のビタミンB群欠乏食摂取により、腸内細菌叢の構成が変化した。代謝産物量の変化を網羅的に解析した結果、ビタミンB<sub>6</sub>の欠乏と関連がある代謝産物Aが投与後2週間から増加した。その増加は盲腸内容物中であっても、血漿中であっても同様に認められた。

### 結語

ビタミンB群の栄養状態の評価に用いることが可能な代謝産物候補を同定した。この変化は腸管内でのビタミンB群代謝を反映する可能性が高いと考えられる。

## 22. *Campylobacter jejuni* 感染による細胞内アミノ酸輸送変動と細胞内生存の関連

木戸 純子, 下畑 隆明, 佐藤 優里, 畑山 翔, 神田 結奈, 天宅 あや, 福島 志帆, 上番増 喬, 馬渡 一論, 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

【目的】食中毒起因菌 *Campylobacter jejuni* は, 潜伏期間が長い特徴があり, 組織・細胞内での長期的な生存戦略が推測される。*C. jejuni*は他の病原性細菌と異なり解糖系の変異により糖質の代わりにアミノ酸をエネルギー源としていることが知られる。*C. jejuni*の細胞内での生存にはアミノ酸が利用されていることが考えられるが, アミノ酸の獲得機構は解明されていない点が多い。本研究では, 宿主細胞内のアミノ酸の細胞内輸送動態に着目し, *C. jejuni*感染との関連を検討することを目的とした。

【方法】HeLa細胞に *C. jejuni*を感染させ, 細胞内代謝動態およびアミノ酸含有量をCE/MSにより解析した。また, アミノ酸添加による細胞内の生存菌数を比較した。

【結果】*C. jejuni*感染により細胞内のアミノ酸の含有量が上昇し, アミノ酸を含まない培養液を用いた検討では, 細胞内のアミノ酸含有量は低値を示した。さらに, アミノ酸添加時に添加量依存的に細胞内の生存菌数は増加したため, 菌の宿主細胞内での生存にアミノ酸供給が重要であることが考えられる。

【考察】本研究から, *C. jejuni*感染により細胞内のアミノ酸輸送が亢進していることが明らかとなった。また, 細胞内のアミノ酸の供給により菌の生存が亢進することから, 感染時のアミノ酸輸送の亢進が *C. jejuni*の生存戦略につながることを示唆された。

## 23. ホウレンソウ由来グリセロ糖脂質は, 抗がん剤誘発性の悪心・嘔吐を抑制する

竹内 綾乃, 石田 陽子, 増田 真志, 奥村 仙示, 竹谷 豊 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野)  
羽田 尚彦, 小河原明恵 (株式会社あじかん研究開発センター)

### 【目的】

抗がん剤による副作用には, 腸粘膜障害及びそれに伴う下痢, 悪心・嘔吐がある。中でも悪心・嘔吐は, 患者

が化学療法において最もストレスを感じる副作用であるとされている。われわれは, ホウレンソウ由来グリセロ糖脂質 (SPN) に, 抗がん剤誘発性の腸粘膜障害や下痢を抑制する作用があると報告してきた。今回, 抗がん剤シクロフォスファミド (CPA) 誘発性の悪心・嘔吐に対する SPN の抑制効果について検討した。

### 【方法】

8週齢雄性SDラットをcontrol群, CPA群, CPA+SPN群に分け, 標準飼料 (MF) を試験期間中摂取させた。また, 加えてCPA+SPN群にはSPN20mg/kgを経口投与した。試験開始5日目にCPA120mg/kgを経口投与もしくは腹腔内投与し, CPA投与から72時間後に解剖を行った。悪心・嘔吐の評価にはパイカ (異食) 行動を用い, カオリンペレット (KP) の摂食量を測定することで, 悪心・嘔吐の強度を評価した。

### 【結果・考察】

経口投与と腹腔内投与のいずれの群でも, CPA群ではcontrol群に比べて著明なKP摂食量の増加が認められたが, CPA群と比べてCPA+SPN群では有意なKP摂食量の低下を認めた。経口投与と腹腔内投与のいずれもSPNの経口投与でKP摂食量が低下したことから, SPNによる悪心・嘔吐抑制作用は腸管におけるCPAの吸収阻害によるものではないと考えられた。以上より, ホウレンソウ由来グリセロ糖脂質には, 抗がん剤誘発性の悪心・嘔吐作用を抑制する効果があると考えられた。

## 24. High flow bypass を併用し, コイルによる内頸動脈閉塞術を施行した内頸動脈前壁動脈瘤の1例

横田 典子 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
大北 真哉, 高麗 雅章, 木内 智也, 兼松 康久,  
里見淳一郎, 永廣 信治 (同 脳神経外科)  
山本 雄貴, 山本 伸昭 (同 神経内科)

【要旨】内頸動脈前壁動脈瘤は, 通常の嚢状動脈瘤と異なり, 動脈解離が発生の原因と考えられている。通常の開頭ネッククリッピング術やコイル塞栓術では治療困難な場合が多く, 開頭ラッピング術, high flow bypass 術 (外頸動脈-橈骨動脈-中大脳動脈吻合術) + 開頭トラッピング術などが推奨されている。われわれはこれまで治療困難な内頸動脈巨大動脈瘤に対し, high flow bypass 術+コイルによる動脈瘤開口部を含めた内頸動脈閉塞術の有効性を報告してきた。今回この方法を用い

治療しえた内頸動脈前壁動脈瘤の1例を経験したので報告する。

【症例】59歳，女性。意識障害で発症し近医救急搬送となった。頭部CTでくも膜下出血を認め，脳血管撮影で右内頸動脈前壁動脈瘤を認めた。加療目的に当院へ転医。来院時，意識昏迷（GCS：E1M5V1），左不全片麻痺を認めた。鎮静下に血圧コントロールを行い，脳血管攣縮期を避け，発症25日目に待機的手術を行った。初回手術はhigh flow bypass術＋開頭トラッピング術を予定した。術中，動脈瘤は厚い血腫に覆われ同定がやや困難であったが，ネッククリッピング可能と判断し施行した。術1週間後，脳血管撮影を施行。high flow bypassの開存は良好であったが，クリップと異なる部位に動脈瘤の存在を認めた。同日コイルによる内頸動脈閉塞術を施行した。内頸動脈を動脈瘤直下より頭蓋外内頸動脈に至るまで閉塞した。術後経過良好で意識障害は改善しリハビリテーション目的で転院となる。

#### 25. 低ナトリウム血症によってブルガダ型心電図が顕性化した下垂体前葉機能低下症の1例

東 航平，河野 直樹（徳島県立中央病院医学教育センター）

東 航平，山口 普史，白神 敦久（同 糖尿病・代謝内科）

田村 哲也（同 脳神経外科）

【症例】45歳，男性【主訴】頭痛，倦怠感【家族歴】家系内に突然死なし【既往歴】健診で心電図異常の指摘なし【現病歴】当院入院40日前から話す速度が遅いことに気づかれ，頭痛，倦怠感も出現したため，13日前に近医を受診し低Na血症で輸液を施行された。8日前に別の病院での検査で低Na血症（Na 120mEq/L），二次性副腎不全，中枢性甲状腺機能低下症，頭部MRIで下垂体に腫瘤を認めた。入院前日に嘔吐が出現し前医に入院し翌日当科に紹介された。心電図ではタイプI（Coved型）のブルガダ型心電図変化を認めた。血液検査でACTH，TSH，GHの低下，下垂体造影MRIで鞍上部くも膜下嚢胞と思われる腫瘤により下垂体の圧排が認められた。ヒドロコルチゾン，レボチロキシンの補充療法により血清Na値は正常化し，それにともない通常助間での心電図ではST-T変化は正常化したが，1，2肋間上方の誘導ではJ波の増高は持続していた。【考察】

低Na血症単独により誘発されたと考えられる症例はこれまでに少数例しか報告されていない。本症例は低Na血症によりブルガダ型波形が顕性化した，低Na血症の改善後も1，2肋間上方でJ波の増高が認められており元々誘発される素因を持っていたと考えられた。日本人のタイプIのブルガダ型心電図の保有率は0.12-0.16%と低い本症例のような素因を持っている健康人はもう少し多いと考えられた。

#### 26. 頸部痛を主訴にERを受診したLemierre症候群の1例

行重佐和香，小山 啓介，山上 圭，畠田 昇一  
（徳島県立中央病院医学教育センター）

行重佐和香，三村 誠二，大村 健史，佐尾山裕生，  
田根なつ紀（同 救急科）

中川 靖士（同 外科）

割石精一郎（同 心臓血管外科）

症例は40歳代，男性。1週間程前に咽頭痛があった。1日前から左頸部の疼痛を自覚したため近医を受診し，エコーにて左内頸静脈の拡張と血管内腔の高エコーを指摘された。内頸静脈血栓が疑われ，当院ERを紹介受診した。既往歴，常用薬に特記すべきものはなかった。来院時は約38℃の発熱があり，左側頸部に圧痛を認めた。血液検査ではCRP，白血球数の上昇あり。造影CTにて左内頸静脈から左腕頭静脈にかけて造影効果がなく血栓で閉塞している所見と，前縦隔に軟部影を認めた。MRIで縦隔腫瘍は否定的であり，縦隔に炎症の波及する血栓性静脈炎と考え，入院の上で抗生剤治療と抗凝固療法を開始した。来院時に採取した血液培養からはBacillusが検出された。次第に症状，炎症反応ともに改善し，入院12日目に退院となった。Lemierre症候群は，扁桃・咽頭炎を先行感染として起こる頸静脈の化膿性血栓性静脈炎である。健康若年成人に発症することが多いが，肺塞栓等の合併症により死亡することもある。そのため，頸部痛・咽頭痛を診た際の鑑別疾患の1つとして考える必要がある。今回比較的新しいLemierre症候群の1例を経験したため，若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 27. 髄膜播種を認め，治療に難渋した乳癌の1例

川人 圭祐（徳島県立中央病院医学教育センター）

中川 靖士, 藤木 和也, 幸田 朋也, 森 勇人,  
松下 健太, 松本 大資, 中尾 寿宏, 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)

【症例】61歳, 女性 【主訴】不随意運動 【既往歴】  
53歳 急性膵炎

【現病歴】20XX-2年夏頃より右乳房のしこりを自覚したため近医受診し, 右乳癌 (cT3N1M0 Stage IIIA) の診断で当科紹介となった。術前化学療法の後, 20XX-1年6月, 右乳房切除術+腋窩リンパ節郭清 (level II) を施行した。病理結果は硬癌, pT3N0M0, ER(-), PgR(-), HER2 (3+), Ki-67 (40%) であった。経過中, 多発骨転移, 脳転移, 皮膚転移を認めた。術後化学療法, 放射線療法を継続していたが, 20XX年9月, 発熱性好中球減少症 (FN) のため入院。入院後3日目に倦怠感, 四肢不随意運動を認めた。【臨床経過】両上肢に動作時/姿勢時に増強する不随意運動を認め, 下肢にも軽微な振戦を認めた。髄液検査施行し, 細胞診にてClass V, 癌性髄膜炎と診断した。頭部造影MRIでは脳溝や硬膜に造影効果を認めた。20XX年9月より全脳照射を施行(30 Gy)し, 外来にて化学療法 (Weekly PTX+Bev), 緩和ケアを継続している。【考察】乳癌髄膜癌腫症は髄液内に癌細胞が浮遊し脳軟膜やくも膜下腔にびまん性に増殖する病態であり, 無治療の生存期間は4-6週と極めて予後不良とされる。今回, 乳癌の術後経過中に不随意運動を契機に癌性髄膜炎を発症した1例を経験したため, 文献学的考察も加え報告する。

28. ドクターヘリによるシームレスな外傷診療によって救命に至った一例

大西 崇平 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
大西 崇平, 森 勇人, 藤木 和也, 幸田 朋也,  
松下 健太, 松本 大資, 中尾 寿宏, 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)  
岡部 寛, 瀬渡 洋道 (同 形成外科)  
三村 誠二 (同 救急科)  
江川 洋史 (同 整形外科)  
奥村 澄枝 (徳島県立三好病院救急科)  
住友 正幸 (同 外科)

【症例】67歳男性

【外傷機転】墜落外傷

【現病歴】20XX年6月に, 高さ50mの橋から川に墜落し, 救急搬送された。ドクターヘリが要請されたが, 傷病者の全身状態が悪く, 三好病院に一旦搬入された。呼吸不全, ショック, 意識障害を認め, 外傷初療に準じて挿管, 胸腔ドレナージ, 大量輸液が施され, 呼吸/意識状態は改善を認めた。ショックは遷延しており, 大量輸液を継続しながらドクターヘリで当院に搬入された。当院到着時まで外傷チームの招集, 大量輸血, 大量加温輸液システムの準備を行った。到着後速やかに輸血を開始し, 全身の画像検索を行った。両側血気胸, 造影剤の血管外漏出像を伴う骨盤骨折, 胸腰椎破裂骨折, 下腿開放骨折と診断し, 骨盤骨折に対してTAEを行い, 開放骨折に対して洗浄創外固定術を行い循環動態は安定した。合併症として, 臀部に感染を認めたが, 改善した後に, A病院に転院となった。

【考察】生理学的徴候の異常を伴う重症外傷に対して,

- ①前医で速やかな蘇生処置 (気管挿管, 胸腔ドレナージ, 大量輸液など)
- ②ドクターヘリでの速やかな病院間移動, バイタルサインの安定化
- ③事前準備を行い, 速やかな診断/確実な止血処置を行え, シームレスな外傷診療の連鎖 (トラウマバイパス) が本症例を救命に至らせた大きな要因と考えられた。

29. 遅発性ジストニア (tardive dystonia) に対して脳深部刺激術を施行した5例

小山 広士 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
大北 真哉, 牟礼 英生, 森垣 龍馬, 永廣 信治 (徳島大学大学院医歯薬研究部脳神経外科学)  
宮本 亮介, 佐光 亘, 梶 龍兒, (同 臨床神経科学)  
大北 真哉, 牟礼 英生, 森垣 龍馬, 宮本 亮介,  
佐光 亘, 梶 龍兒, 後藤 恵, 永廣 信治  
(同 難治性神経疾患病態研究分野)  
後藤 恵 (徳島大学病院パーキンソン病・ジストニア治療研究センター)

【緒言】遅発性ジストニアとは, 一般にドーパミン拮抗薬の長期服用により生じるジストニアを言い, 使用者の約2%で発症すると報告されている。精神科領域で患者

が散見されるが看過されていることもある。ジストニア治療の一つとして脳深部刺激術(deep brain stimulation: DBS)が知られている。DBSとは不随意運動性疾患に対し脳深部に電極を留置し電気刺激することで不随意運動を制御する治療法である。遅発性ジストニアに対して淡蒼球内節(GPi)を標的にしたDBS(GPi-DBS)は有効と言われているが、臨床研究や症例報告は少ない。当院での症例を後方視的に検討し、GPi-DBSの治療効果を考察した。【方法】2004~2016年に当院でGPi-DBSを施行した遅発性ジストニア5例の治療効果を検討した。治療前後の状態をBurke-Fahn-Marsden dystonia movement scale (BFMDRS)を用いて評価した。【結果】全例でDBS後の症状は改善し、平均BFMDRSスコアは術前34.6から術後8.1となり77%の運動症状改善率であった。有害事象は構音障害、創部感染を1例ずつ認めた。【考察】遅発性ジストニアに対するGPi-DBSは有効で副作用の少ない治療法であると考えられた。有効性の確立のため、今後更なる症例の蓄積と長期的な追跡が必要である。

### 30. 胸腺腫術後に両側横隔神経麻痺による呼吸不全をきたした1例

新垣 亮輔(徳島大学卒後臨床研究センター)  
澤田 徹, 西野 豪志, 吉田 光輝, 藤本 啓介,  
西岡 康平, 宮本 直輝, 青山万理子, 森本 雅美,  
井上 聖也, 河北 直也, 坪井 光弘, 梶浦耕一郎,  
武知 浩和, 鳥羽 博明, 吉田 卓弘, 川上 行奎,  
滝沢 宏光, 丹黒 章(徳島大学病院胸部・内分泌・腫瘍外科)

【はじめに】胸腺腫に対する拡大胸腺摘出術の際、神経温存を行ったにもかかわらず、横隔神経麻痺をきたす症例をまれに経験する。胸腺腫術後に両側横隔神経麻痺による呼吸不全をきたした1例の経験を報告する。【症例と経過】63歳、男性。胸腺腫に対し、胸骨正中切開下に拡大胸腺摘出術を施行した。術中、両側横隔神経が温存できていることを確認した。手術を終了し抜管した後、著名な奇異呼吸が出現。第1病日に高CO<sub>2</sub>血症に陥った。NIPPV施行するも、呼吸状態は改善せず、第2病日に再挿管となり人工呼吸管理とした。精査にて両側横隔膜の運動障害を認め、経皮的頸部横隔神経刺激試験(PNST: percutaneous phrenic nerve stimulation test)

で両側の横隔膜活動電位を認めず、両側横隔神経麻痺と診断した。人工呼吸管理下にリハビリテーションを開始したが、横隔膜の運動障害が遷延したため、第14病日に気管切開を行った。経時的にX線透視検査やPNSTで横隔膜の運動を観察したところ徐々に横隔膜機能の改善を認めたため、人工呼吸器の離脱、気切カニューレの抜去を順次行った。その後は、第60病日に軽快退院し、現在術後4年経過するも無症状で外来通院中である。【結語】本症例の両側横隔神経麻痺の原因として、術中の熱損傷などが考えられるため、手術手技にも留意しなければならない。また横隔神経麻痺の評価にはX線透視検査やPNSTが有用であった。横隔神経麻痺の治療過程を経時的に観察した報告は少なく、貴重な1例であると考えた。

### 31. 集学的治療により下肢大切断を免れた重症下肢虚血症の一例

中川 舞, (徳島大学病院卒後臨床研究センター)  
中川 舞, 毛山 剛, 峯田 一秀, 柏木 圭介,  
石田 創士, 安倍 吉郎, 橋本 一郎, (同 形成外科)  
川端 豊, 佐田 政隆(同 循環器内科)  
荒瀬 裕己, 藤本 鋭貴, 北川 哲也(同 心臓血管外科)

【背景】近年では糖尿病患者の増加に伴い、動脈硬化を原因とした末梢動脈疾患(PAD)も増加している。PADの下肢病変が重症化すると重症下肢虚血(CLI)となり、下肢の大切断を余儀なくされることがある。その結果、患者のADLやQOLを低下させるだけでなく患者の生命予後にも重大な悪影響を及ぼすため、下肢救済の意義は極めて大きい。今回集学的治療を行い、下肢大切断を免れたCLI症例を報告する。

【症例】65歳、男性。当院受診5ヵ月前より右第一趾が潰瘍化し、近医にて第一趾切断術が行われたが、創部が離開して難治化したため当科を紹介された。当科初診時には右第一趾の中足骨が露出し、感染を伴っていた。CLIによる下腿潰瘍と診断し、循環器内科で血管内治療を試みた後に心臓血管外科で血管バイパス術が行われた。バイパス後、SPP値の改善を認めた。形成外科で局所の複数回のデブリードマンと陰圧閉鎖療法を行い、さらに植皮術を行った結果、下肢大切断を免れることができた。

現在、患者は靴装具で歩行している。

【考察】CLIは血管内治療やバイパス術などを行って虚血肢の血行を再建する必要があるが、血行再建前後に創の状態を適切に評価することが大切である。本症例は循環器内科と心臓血管外科、形成外科がそれぞれの分野で専門的な治療を行った結果、下肢救済に繋がった。このような症例に対しては、複数科による集学的治療が有効と思われた。

### 32. 同側の腎無形成を伴う精嚢腺嚢胞に対して精嚢腺摘除術を施行した一例：Zinner 症候群

廣田 圭祐（徳島大学卒後臨床研修センター）

廣田 圭祐, 安宅祐一朗, 森 英恭, 宇都宮聖也, 大豆本 圭, 津田 恵, 楠原 義人, 新谷 晃理, 布川 朋也, 山本 恭代, 山口 邦久, 福森 知治, 高橋 正幸, 金山 博臣（徳島大学病院泌尿器科）

#### 【背景】

精嚢腺嚢胞の多くは泌尿生殖器奇形が原因と言われている。その中でも同側の腎無形成を伴う精嚢腺嚢胞を形成する疾患は Zinner 症候群といわれ非常にまれな疾患である。今回、排尿障害を主訴に Zinner 症候群と診断され、腹腔鏡下に精嚢腺嚢胞を摘除した症例を経験したので報告する。

#### 【症例】

38歳男性。2014年10月より排尿時痛を自覚し近医受診。膀胱近傍（左側）に嚢胞性病変を認めた。CTでは左腎無形成および精嚢腺嚢胞と交通のある同側残存尿管を認めた。画像所見から Zinner 症候群と診断、以降定期的に前医で経直腸的に嚢胞を穿刺・排液が行なわれた。2016年4月より頻尿の出現、排尿時痛の増悪を認め、根治療法目的に同年5月に当科紹介となった。

#### 【経過】

2016年7月に腹腔鏡下精嚢腺嚢腫摘除術を施行。術中所見では嚢胞壁の一部が筋層を欠く膀胱壁と癒合していたため、膀胱粘膜と接する嚢胞壁は温存して縫合した。術後経過は良好であり、術後3日目にバルーン・ドレイン抜去し、術後8日目に退院した。術後は膀胱刺激症状や排尿障害の再燃なく経過中である。

#### 【考察】

Zinner 症候群は、ミューラー管形成異常による片側腎無形成、同側の精嚢腺腫および射精管閉塞を3徴としてい

る。症状としては排尿障害、会陰部痛、射精障害などがあり、有症状例が治療適応となる。治療方法として、エコー下嚢胞穿刺や経尿道的射精管および嚢胞開窓術があるが再発のリスクから、根治的な精嚢腺全摘術が望まれている。近年では腹腔鏡下で全摘術を行う症例が増えてきており、本症例においても排尿障害により診断され腹腔鏡下精嚢腺腫摘除術を施行し症状の再燃なく経過している。

本症例を通じて Zinner 症候群の病態・治療法について若干の文献的考察を加えて報告する。

### 33. EGFR 遺伝子変異を伴った肺原発 neuroendocrine carcinoma の1例

宮武亜希子（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

宮武亜希子, 手塚 敏史, 小山 壱也, 近藤 真代, 大塚 憲司, 後東 久嗣, 岸 潤, 吾妻 雅彦, 埴淵 昌毅, 西岡 安彦（同 呼吸器・膠原病内科）

【症例】72歳、女性。X年4月より咳嗽を認め、近医を受診した。胸部X線において左肺野に異常陰影を指摘され、当院へ紹介となった。大量の左胸水貯留を認め、入院後に胸腔ドレイン留置、タルクによる胸膜癒着術を行った。左肺下葉枝よりTBBを行い、Synaptophysin 強陽性であったことなどから neuroendocrine carcinoma と診断した。腫瘍マーカーはCEAとNSEが上昇していた。全身検索を行い脳転移や肝転移などを認め、cT3 N2M1b stage IVと判断した。6月よりCBDCA, VP-16による化学療法および脳転移に対する定位放射線照射を行った。化学療法2コース後RECIST SDであったが、PSの悪化とCEAの上昇を認めた。以前の組織検体を用いてEGFR検索を行いExon 21 L858R陽性を確認した。X年8月よりErlotinibへ変更した。PSは改善するも肝転移の増悪などを認め、X年10月よりCPT-11へ変更し加療を行っている。【考察】EGFR遺伝子変異を有する neuroendocrine carcinomaの多くは、EGFR遺伝子変異を有する肺腺癌のEGFR-TKI治療抵抗例であり、治療歴のない neuroendocrine carcinoma のEGFR遺伝子変異陽性例に関する報告はまれである。EGFR-TKIの治療効果に関する文献的考察を加え報告する。

### 34. 著明な刺激伝導系異常を呈した Becker 型筋ジスト

## ロフィーの1例

笠井 昭成 (徳島大学病院卒後臨床研究センター)  
原 知也, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三,  
佐田 政隆 (同 循環器内科)  
足立 克仁 (国立病院機構徳島病院)

【症例】55歳男性【主訴】失神【既往歴】3兄弟の長男で、いずれも幼少期に Becker 型筋ジストロフィーと遺伝子診断された。【家族歴】母親が Becker 型筋ジストロフィーの保因者である。【現病歴】幼少期より Becker 型筋ジストロフィーを指摘されていた。40歳頃より歩行困難、下腿浮腫を認め、心エコー図検査で拡張型心筋症様となり、利尿剤等の薬物加療を開始された。55歳時に誘因・前駆症状のない1-2分の失神が複数回あり、精査加療目的に当院紹介となった。来院時は NYHA Ⅲ度、Killip I 度の心不全状態であり、従来の診断通り Becker 型筋ジストロフィーに伴う拡張型心筋症様の二次性心筋症を呈していた。入院後の精査で失神を伴う完全房室ブロック、心室頻拍が同定されたため、植込み型除細動器付き心臓再同期療法を施行し、軽快退院となった。【考察】 Duchenne 型および Becker 型として知られる進行性筋ジストロフィーはジストロフィン遺伝子異常に基づく X 染色体連鎖遺伝疾患である。文献レベルでは高率に心不全を合併するとされているが、本例が呈したような著明な刺激伝導系異常 (完全房室ブロックや心室頻拍) は頻度が低く、広く認知されているとは言い難い。本症例では原因遺伝子の変異部位まで同定できており、臨床病型との関連性も含めて文献的考察を交えて提示する。

## 35. PET/CTにて診断できた心サルコイドーシスの1例

山本 清成 (徳島大学病院卒後臨床研究センター)  
轟 貴史, 大櫛祐一郎, 上野 理絵, 伊勢 孝之,  
瀬野 弘光, 西條 良仁, 高木 恵理, 原 知也,  
川端 豊, 斎藤 友子, 伊藤 浩敬, 松浦 朋美,  
飛梅 威, 楠瀬 賢也, 山口 浩司, 八木 秀介,  
山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三, 赤池 雅史,  
佐田 政隆 (同 循環器内科)  
門田 友里, 西村 正人, 苛原 稔 (同 産婦人科)

症例は62歳女性。既往歴に39歳時に好酸球性肺炎で治

療, 55歳時に持続性心室頻拍あり。2015年2月に動悸を自覚するようになった。近医受診し心室頻拍を認め緊急入院となった。電氣的除細動にて洞調律に復帰しアミオダロンの静注とβ遮断薬による治療が開始された。病態が安定したため退院しアミオダロン内服とβ遮断薬内服で経過みられていた。その後アミオダロン中止となり心室頻拍の再発もなく経過していた。また心臓超音波検査にて左室前側壁に局所の壁運動低下認めため前医にて冠動脈造影検査施行。左回旋枝#15の閉塞所見のみであり保存的加療となっていた。2016年不正性器出血出現し近医での精査の結果子宮頸癌が疑われ2016年3月7日当院婦人科紹介となった。術前心機能精査目的で循環器内科紹介。子宮頸癌病期評価のためのPTE/CTにて左室の中隔, 側壁, 心尖部などの心筋に集積亢進認めた。また両側肺上葉に気管支血管束に沿うような粒状影が見られ同部位に淡い集積を認めサルコイドーシスの肺病変でも矛盾しない所見であった。また縦隔や肺門部に多数のFDG陽性リンパ節がみられた。PET/CTにて診断に至った心臓サルコイドーシスの症例を経験しましたので若干の考察を加え報告する。

## 36. 左鎖骨下への植込み型除細動器植え替え後に生じた Twiddler 症候群の1例

西山 美月 (徳島大学病院卒後臨床研究センター)  
西山 美月, 飛梅 威, 松浦 朋美, 添木 武,  
佐田 政隆 (同 循環器内科)

症例 72歳 女性。60歳時, 心サルコイドーシスに伴う房室ブロックにて右鎖骨下よりペースメーカー植込み術施行。65歳時, NSVT を認め, 右鎖骨下より除細動リードを追加し, ICD に upgrade 術施行。71歳時, VT storm に対しカテーテルアブレーション施行後, 電池消耗に対しICD電池交換術施行 (右鎖骨下)。3ヵ月後, 右乳癌が発覚し, 放射線療法の治療上の必要性から左鎖骨下より新規にICD植込み術を施行。72歳時, 買い物中に失禁を伴う意識消失発作が出現。脈拍30/分程度の徐脈を認めため, 当院救急搬送。来院時の心電図にて心室ペーシング不全を, 胸部レントゲンにて心室リードの脱落を認めた。過去の胸部レントゲンを確認したところ, 乳腺外科で撮影された1回のみペースメーカーの向きが変わっており, 以前のものと比較し, ポケット内のリードのたわみの減少と心房リードと心室リードが捻れ合いを



【目的】食生活の欧米化，高齢化社会，H. pylori の保菌率の低下・除菌等に伴い，従来日本ではまれとされてきた Barrett 腺癌の報告例が増加してきている。当院で ESD を行った Barrett 腺癌について検討したので報告する。【方法】対象は，2005年1月から2016年6月末までに当院で食道 ESD を行った82例98病変のうち術後の病理にて Barrett 腺癌と診断された13例13病変。Barrett 上皮の病理学的診断は，円柱状上皮内に扁平上皮島，円柱上皮下に固有食道腺・導管，粘膜筋板の二重化，組織学的柵状静脈のいずれかを認めた場合とした。男性9例，女性4例，平均年齢76歳（60～88）。12例が SSBE，1例が LSBE を背景としており，11例に食道裂孔ヘルニアを伴い，逆流性食道炎は，LSBE の1症例のみ gradeD で他は gradeM であった。病変は，0-II c が3例，0-II b が1例，0-I ないし0-II a の隆起を呈した病変が9例で，11例中9例は右壁側に存在し，SSBE 症例では全例 SCJ 直下に病変を認めた。また，抗ピロリ菌抗体は検査を行っていた7/10例で陰性であった。【成績】平均病変長は18mm（7～43mm），全例一括切除できたが，1例のみ側方断端が陽性であった。組織型は高分化腺癌10例，中分化腺癌2例，乳頭腺癌1例。扁平上皮下進展を5例で認め，平均1.3mm（1～3mm）であった。深達度は T1a-SMM 8例，T1a-DMM 2例，T1b 3例であり，T1b と脈管侵襲を認めた3症例は非治療切除として手術を行ったが遺残を認めなかった。食道 ESD を行った98病変中13病変が Barrett 腺癌であり，約13%と高い割合を占めていた。【結論】ESD による病変の一括切除は詳細な病理学的検討を可能とした。近年，当院においても Barrett 腺癌が増加してきていることが示唆された。

#### 40. 早期診断・治療により歩行障害が改善した血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の1例

花田 健太（徳島県立中央病院医学教育センター）  
花田 健太，宇高 憲吾，柴田 泰伸，関本 悦子，  
尾崎 修治（同 血液内科）

【緒言】血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫は全身のさまざまな臓器に浸潤をきたす節外性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の亜型で，腫瘍細胞が血管内で増殖する病態である。神経障害をきたすことが知られているが，われわれは脊椎腫瘍性病変により対麻痺をきたした1例を経験した。

【症例】生来健康な60代女性。20XX年5月登山中に右足の下肢の脱力が進行したため近医を受診した。画像検査で脊椎腫瘍が疑われ，当院に紹介された。来院時是对麻痺により歩行困難であった。CT や MRI 検査で脾腫，Th5・S1レベルの腫瘍による脊髄圧迫所見を認めた。血液検査では，貧血，血小板減少，LDH1900U/ml，sIL-2 R6920U/ml を認め悪性リンパ腫が疑われた。骨髓生検では類洞内に限局した大型リンパ球の増殖を認め，これらの細胞は CD5，19，20，SmIgM-κ 陽性で血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫と診断した。Rituximab 併用 CHOP 療法を開始したところ，LDH の速やかな低下と共に下肢筋力も回復し歩行可能となった。5クール後の PET-CT では，明らかな FDG の集積は認めず CR と判定し，治療継続中である。

【考察】一般的に脊髄圧迫症候群による対麻痺の機能的予後は不良であるが，悪性リンパ腫が原疾患である場合は歩行障害が改善することがあり，早期診断・治療が重要と考えられた。

#### 41. 全トランス型レチノイン酸による寛解導入療法中に発熱，咽頭・陰部潰瘍，全身性紅斑を来した急性前骨髄球性白血病の1例

上田 浩之（徳島大学病院卒後臨床研究センター）  
上田 浩之，上村 宗範，住谷 龍平，高橋真美子，  
岩佐 昌美，藤井 志朗，中村 信元，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）  
松立 吉弘（同 皮膚科）  
坂東 良美，上原 久典（同 病理部）  
常山 幸一（同 環境病理学分野）  
篠原 正幸（JA 徳島厚生連阿南共栄病院内科）

【症例】70歳代，男性。X年3月頃より全身倦怠感を自覚。同年6月白血球減少を認め当科に紹介された。白血球数1,000/μl（blast 2%，promyelo 0%，seg 61%），血漿 FDP 60μg/ml，LDH 162 U/l。骨髓検査では前骨髄球 85%，t（15；17）（q22：q12）陽性で急性前骨髄球性白血病と診断した。全トランス型レチノイン酸（ATRA）内服にて寛解導入療法を開始した。呼吸困難，低酸素血症，体重増加などはなかったが，day10より発熱，咽頭潰瘍，day22より有痛性陰部潰瘍が出現した。Day15の白血球数4,800/μl（promyelo 0%，seg 69%，eos 0%），

CRP 11 mg/dl であった。画像所見、各種培養検査にて感染巣は明らかでなく、抗菌剤に不応であった。陰部潰瘍の生検では表皮は脱落し、真皮全層に好中球を主体とする多彩な細胞浸潤を認め、血管炎の所見は明らかでなかった。39度台の高熱が続き、全身性に紅斑を認めたため、day29より ATRA を休薬したところ、発熱、皮疹、潰瘍性病変は速やかに改善した。day30の骨髓検査では血液学的完全寛解であり、day66の骨髓検査では *PML-RAR $\alpha$*  融合遺伝子は検出されなかった。【考察】本例では呼吸障害などの典型的な APL 分化症候群を呈しなかったが、ATRA による免疫学的な反応の惹起とともに分化誘導された好中球の粘膜炎、皮膚への浸潤に基づく病態形成が考えられた。

#### 42. ベバシズマブ併用化学療法中に深部静脈血栓症および肺塞栓症を来した大腸癌の1例－血栓素因となる背景因子の検討も含めて－

上田 浩之 (徳島大学病院卒後臨床研究センター)  
上田 浩之, 瀬野 弘光, 伊勢 孝之, 楠瀬 賢也,  
山口 浩司, 山田 博胤, 若槻 哲三, 添木 武,  
佐田 政隆 (同 循環器内科)  
東島 潤 (同 消化器外科)

【症例】80歳代、男性【主訴】特記事項なし【既往歴】S 状結腸癌、上行結腸癌、肝転移

【現病歴】20XX 年 2 月当院消化器外科で上記既往歴に対して肝部分切除術+S 状結腸切除術+回盲部切除術を施行した。同年10月転移性肝癌に対して開腹肝 S3 亜区域切除・S5 部分切除施行。その後両側肺転移、肝転移、右傍結腸溝の播種が疑われ、翌年 2 月より SOX/Bev 療法 (S-1+オキサリプラチン+ベバシズマブ) を開始した。3 ヶ月後の効果判定 CT 所見で肺塞栓症が疑われ、当科に入院となった。【入院後経過】下肢静脈エコー検査を施行したところ、右ヒラメ静脈に血栓を認め、D-dimer は高値 (10.5 $\mu$ g/dl) を示したため、造影 CT の所見も併せて深部静脈血栓症および肺塞栓症と診断した。心エコーでは肺高血圧を示す所見は指摘されなかった。深部静脈血栓症および肺塞栓症に対しリバーロキサバンを開始したところ、肺および深部静脈の血栓はほぼ消失した。D-dimer は検出感度以下となった。【考察】ベバシズマブの重篤な副作用に血栓塞栓症があり、その発現

率は約0.8%と報告されている。肺塞栓は未だ致命的疾患であり、早期発見・加療が患者の生命予後を大きく改善することが期待される。今回われわれはベバシズマブ投与により深部静脈血栓症が発症し、肺塞栓症が惹起された症例に対し、リバーロキサバンが著効した例を経験したので、ベバシズマブの血栓素因となる背景因子も含め、文献的考察を交えて報告する。

#### 43. 好酸球性肺炎に心筋炎を合併した一例

原田 紗希 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
坂口 暁, 吉田 成二, 稲山 真美, 葉久 貴司 (同呼吸器科)  
原田 貴文 (同 循環器内科)  
美馬 正人 (那賀町立上那賀病院内科)

【症例】26歳男性。【主訴】呼吸困難、発熱。【現病歴】気管支喘息の診断で近医へ通院していた。201X-3 年から倉庫に出入りする部署に配属となり、その頃から喘息発作が頻回となっていた。201X 年 6 月上旬から発熱が出現するようになり、6 月下旬に近医を受診したところ、肺炎の診断で加療を開始された。治療抵抗性であり、同年 8 月に前医へ入院。CK 104IU/L と上昇を認め、心電図では胸部誘導で ST の上昇を認めたため、急性心筋炎の疑いで当院へドクターヘリにて緊急搬送となった。WBC 24200/ $\mu$ l, 好酸球 18.8%, LDH702U/L, AST84U/L, ALT39U/L, CRP6.7mg/dl。CT では、両側肺に多発する浸潤影とすりガラス影を認め、気管支肺泡洗浄液で好酸分画 56% と上昇を認めた。心エコー検査では左室駆出率 (EF) が 45% と低下しており、左室壁はび漫性に軽度肥大していた。好酸球増多症による肺炎、心筋炎と診断し、mPSL500mg を 3 日間投与した後に PSL40mg 内服で治療を継続したところ、肺野の陰影の速やかな改善を認めた。治療開始 12 日目の心エコー検査では、EF61% と心機能の改善を認めた。RAST 検査では、ハウスダスト、コナヒョウダニ、スギなどに陽性で、IgE3650 と上昇していた。

【考察】好酸球増多症は多臓器障害をきたす原因不明の疾患である。好酸球性肺炎の予後は比較的良好である。一方で好酸球性心筋炎の存在は予後不良因子として知られている。今回われわれは好酸球増多症の診断で肺炎、心筋炎の合併例を経験したため報告する。

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

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

## 掲 載 料

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

### 2) 保存形式について

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

(例) 四国一郎            —            1  
          名前                            ファイル番号

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

### 3) 入力方法について

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

### 4) 入力内容の出力について

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

# 四国医学雑誌

編集委員長： 大 森 哲 郎

編集委員： 有 澤 孝 吉  
勢 井 宏 義  
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

*Editors* : 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*

表紙写真：青藍の碑 平成22年3月卒後50周年を記念して  
徳島大学医学部医学科同窓会青藍会医学部第6期卒業生一同 寄贈  
撮影者 板東 浩 先生

複写される方へ

本会は本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先：一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル 3F

FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

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

また、海外において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

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

Obtaining permission to quote, reproduce ; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

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

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

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

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

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

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

四国医学雑誌 第73巻 第1, 2号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成29年4月20日 印刷

平成29年4月25日 発行

発行者：丹 黒 章

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 F A X：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