

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

四国医学雑誌

第73巻 第5,6号 (平成29年12月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 73, No. 5,6 (December 25, 2017)

特集：人工臓器の最近の進歩とケアリング



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

73巻5, 6号 目次

特集：人工臓器の最近の進歩とケアリング

巻頭言谷岡哲也
土井俊夫 ... 197

人工腎臓の最近の進歩水口潤 ... 199

体外式膜型人工肺（ECMO）の最近の進歩大藤純 ... 207

人工臓器の最前線とその展望黒田暁生 ... 221

Theory-Based Nursing Practice in the World of Anthropomorphic Intelligent Machines
.....Rozzano C. Locsin ... 227

総説：
神経性やせ症の Quality of Life について加根千賀子，友竹正人 ... 233

総説：教授就任記念講演
細胞生物学からのアプローチ米村重信 ... 241

正常組織の耐容線量を高める放射線防護剤の開発
.....森田明典，氏田将平 ... 249

腹水濾過濃縮再静注法の現状と今後
～医工連携による医療機器開発～岡久稔也他 ... 257

原著：
大腸癌肺転移切除例の予後因子の検討滝沢宏光他 ... 269

徳島県の訪問看護ステーションにおける規模別の看護提供状況
.....松下恭子他 ... 275

Functional Independence Measure を用いて評価した統合失調症入院患者の
基本的な社会生活機能と臨床諸要因との関連千葉進一他 ... 283

症例報告：
遠位弓部大動脈瘤－肺動脈穿破の1手術例吉田誉他 ... 289

肛門管癌に対し腹腔鏡下骨盤内臓器全摘術を施行した1例
.....相原法昌他 ... 293

症例報告：第18回若手奨励賞受賞論文
リウマチ様関節炎に対する免疫抑制療法中に発症した成人T細胞性白血病/
リンパ腫の1例山口純代他 ... 301

気道緊急に対して輪状甲状靱帯切開を行い救命した1例宮本亮太他 ... 309

学会記事：
第39回徳島医学会賞受賞者紹介藤田結衣 ... 313
猪本享司 ... 314

第18回若手奨励賞受賞者紹介山口純代 ... 314
宮本亮太 ... 315

第255回徳島医学会学術集会（平成29年度夏期） 316

総目次（平成29年）

投稿規定

Vol. 73, No. 5, 6

Contents

Special Issue : Progress in Artificial Organ and Caring

T. Tanioka and T. Doi : Preface to the Special Issue	197
J. Minakuchi : Recent progress in artificial kidneys	199
J. Oto : Review of extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill patients	207
A. Kuroda M.D. Ph.D. : The development and the perspective of Artificial Pancreas	221
R. C. Locsin : Theory-Based Nursing Practice in the World of Anthropomorphic Intelligent Machines	227

Reviews :

C. Kane and M. Tomotake : On quality of life of anorexia nervosa	233
S. Yonemura : Cell Biological Approaches	241
A. Morita and S. Ujita : Development of radioprotectors that selectively protect normal tissues in cancer therapy	249
T. Okahisa, et al. : Current and future status of the cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART)	257

Originals :

H. Takizawa, et al. : Prognostic factors after pulmonary resection for metastasis of colorectal cancer	269
Y. Matsushita, et al. : Status of nursing services provision by the size of visiting nursing stations in Tokushima Prefecture	275
S. Chiba, et al. : Relation between basic ability of social function assessed with Functional Independence Measure and clinical factors in inpatients with schizophrenia	283

Case reports :

H. Yoshida, et al. : Successful Surgical treatment of Aortopulmonary Fistula in Aortic Arch Aneurysm	289
N. Aibara, et al. : Laparoscopic total pelvic exenteration for anal canal cancer with distant metastasis : a case report	293
S. Yamaguchi, et al. : Development of adult T-cell leukemia/lymphoma during immunosuppressive therapy for human T-cell leukemia virus type 1 associated arthropathy	301
R. Miyamoto, et al. : Successful cricothyrotomy for emergency airway management : a case report	309

特集 人工臓器の最近の進歩とケアリング

【巻頭言】

谷岡哲也 (徳島大学大学院医歯薬学研究部看護管理学分野)

土井俊夫 (徳島大学大学院医歯薬学研究部腎臓内科学分野)

わが国における人工臓器に関わる研究は、人工腎臓、人工心肺装置、人工弁、人工血管、体外設置型補助人工心臓、植込み型補助人工心臓、アフエレス、人工臍臓、人工関節、ペースメーカーなどが行われており、最近では介護ロボット開発にも注目されています。現在の医療にとって今や人工臓器なしでは考えられないほどの発展を遂げ、理想的な人工臓器を目指した取り組みがなされています。今回の企画はこの人工臓器というものを会員の方々に理解して頂き、さらに最近の進歩を学習して頂く事を目的といたしております。

人工臓器で最も進歩しているのは人工腎臓であり、その歴史と現状および将来の展望について水口先生に解説して頂きます。人工肺は最近最も発達し、成績がよくなっている分野ですので、その解説と将来性について大藤先生に講演頂きます。人工臍臓も最近めざましく発達した分野であり、1型糖尿病の治療そのものに変革をもたらしておりますので、その現状のご講演を黒田先生にして頂きます。最後に介護ロボットの必要性と現状についてDr. Locsinに発表して頂き、皆さんに人工臓器の現状と将来の展望を理解頂ければと考えております。

特集 人工臓器の最近の進歩とケアリング

- ・人工腎臓の最近の進歩

水 口 潤 … 199

- ・体外式膜型人工肺（ECMO）の最近の進歩

大 藤 純 … 207

- ・人工臓器の最前線とその展望

黒 田 暁 生 … 221

- ・ Theory-Based Nursing Practice in the World of Anthropomorphic Intelligent Machines

Rozzano C. Locsin … 227

特集：人工臓器の最近の進歩とケアリング**人工腎臓の最近の進歩**

水 口 潤

社会医療法人川島会川島病院

(平成29年12月1日受付) (平成29年12月4日受理)

1. 人工腎臓の黎明期

人工腎臓の歴史は意外に長く、動物実験モデルとして報告されたのは1912年の Abel の報告に遡る¹⁾。Johns Hopkins 大学の Abel はコロジオンのチューブを透析膜とした人工腎臓を作製し、ウサギを用いて2時間の血液透析を行い実験に成功している。その時に用いられた透析液は0.6%の食塩液、抗凝固剤はヒルジンであった。

その後1930年代に入り、ヘパリンの生成・純化ならびに新しい透析膜としてのセロファン膜の登場により、長時間の体外循環と大面積の透析膜の使用が可能となり、人工腎臓システムは大きな進歩を遂げた。オランダの Kolff は20m のセロファンチューブを円筒に巻きつけた膜面積 2m² のドラム型の透析器を透析液槽内で回転させ、セロファンチューブ内の血液と透析液を接触させる回転ドラム型人工腎を考案した(図1)。Kolff らはこの装置を用いて臨床研究を重ね、1945年9月に胆嚢炎のため急性腎不全となった67歳の女性に、11時間半の血液透析を行い世界で初めて救命に成功している²⁾。その後、人工腎臓が臨床使用可能なものであるとの認識が強まり、

多くの研究成果が発表されるようになった。特に急性腎不全や薬物中毒領域での有効性は広く認められ、1950年に勃発した朝鮮戦争での急性腎不全による死亡率は第一次世界大戦時の92%より50%に低下した。

1960年にはノルウエーの Kiil は3枚のポリプロピレンの板の間にセロファン膜を挟み込む Kiil 型人工腎を考案した³⁾。この装置は血液ポンプが不要であり、ディスプレイとなるセロファン膜が安価であることなどから人工腎臓の普及に貢献した。また時を同じくして Quinton ならびに Scribner らにより留置動静脈短絡カニューレ (indwelling arterio-venous cannula, 外シャント) が発表された⁴⁾。この発明により人工腎臓と人体との脱着が容易となることにより、急性期のみならず慢性腎不全患者に対する維持透析が可能となり、生命維持に止まらず社会復帰にも貢献できるようになった。その後、1966年には Brescia ならびに Cimino により内シャントが考案されるとともに⁵⁾、1960年後期には現在使用されているようなディスプレイなダイアライザが工業生産されるようになり、現在の状況に近い透析療法の体裁となってきた。

日本でも1965年頃より慢性腎不全に対する長期透析が行われるようになり、1967年11月には透析療法は保健医療の適応となった。このことにより慢性腎不全に対する維持透析療法は普及するに至り、1968年5月18日には第1回人工透析研究会が開催された。普及したとはいえ当時の状況は日本の人工腎臓の台数：105台、透析患者数：215名であった。治療費が健康保険で支払われるようになったとはいえ、更生医療の適応ではなく高額な費用を要したこと、人工腎臓の技術は発展途上であったためいつ死亡しても不思議でないとの状況のもと、自殺者も少なくなかった。

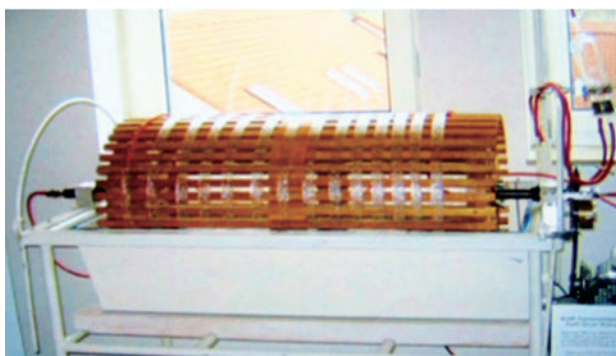


図1. Kolff の回転ドラム型人工腎 (レプリカ)

2. 人工腎臓の普及と発展

透析療法は1972年に更生医療の対象となり、医療費の自己負担が免除されたことから急速に患者数が増加した。これらの医療状況を背景にダイアライザ、供給装置、各種のモニターなど周辺機器の改良が進められるとともに血液濾過、血症交換、血液吸着などの新しい技術も導入された。1970年後半になると、ダイアライザに関しては、セルロース膜の補体活性化に端を発した透析膜の生体適合性が議論されるようになった。これらの問題点を解決し良質な透析医療を提供するために、1980年代に入ると新しく合成高分子膜の開発が開始され、その素材や溶質除去特性の多様化ならびに高性能化が進んだ。それに伴い、モニターなど周辺機器は高性能化したダイアライザを使用する必要性より限外濾過量制御装置を備えたものが開発され普及しはじめた。一方、透析液における新たな問題として、透析膜の高性能化、細孔径の増大に伴い透析液が血液内に逆流する現象（back filtration）が問題となり、透析液のエンドトキシン（ET）を除去する必要性など水質管理が議論されるようになった。本邦においては1995年に日本透析医学会において清浄度基準が提示され⁶⁾、その後のハイパフォーマンス膜透析器とオンライン HDF 療法の普及と相まって清浄度基準の改定が1998年、2005年に行われた。

3. 透析医療の現況

透析療法が保健医療の適応となった1967年以来、日本の透析医学・医療はこの50年間ほどの間に著しい発展を遂げ、世界一の透析人口比率を有しその治療成績は国際的にみても最高のレベルに達しているといえることができる。2016年12月末現在、本邦の透析患者数は329,609人、腹膜透析患者数は9,021人と報告されている⁷⁾。本邦の血液透析患者の年間粗死亡率は世界でもっとも低いことが報告されている⁸⁾、その治療成績は恵まれた医療制度、社会保障制度を基盤とし、透析専門医を中心とした看護師や臨床工学士などによるチーム医療と、高度の透析技術に支えられてきた。血液透析は透析施設へ行けば、安定した透析条件を多く患者に提供可能なセントラル透析液供給システムのもと、看護師や臨床工学士といったトレーニングを受けた医療スタッフによりすべてが行われる。50年以上の実績があり、現在、血液透析に要する医療費は医療保険点数で定められ、この費用は医療保険

や医療費助成制度、あるいは自治体の援助により支払われる。本人の負担額が最小に抑えられ血液透析を受けられる制度であり、この制度は65歳以上の高齢者に対しても適応されている。したがって日本では年齢を問わず、希望すれば誰でも高水準の血液透析を受けられる恵まれた医療環境にある。

現在の大きな問題点は長期透析に伴う合併症、患者の高齢化と糖尿病患者の増加である。このような症例では合併症が多く ADL の低下をきたしていることが多いことから、入院や介護の必要性の高いことも医療上の大きな問題である。しかし入院透析が可能な施設の増設は不可能であり、福祉施設や老人保健施設などでの受け入れと、透析施設と入所施設あるいは自宅との間の送迎などの対策を考えなければならない。この問題解決には社会資源を活用した在宅支援、介護の必要性はもちろんであるが、今後は終末期の問題も避けては通れない状況となっている。

4. 人工腎臓の最近の進歩

近年、血液透析に関しては患者のニーズに対応し、さまざまな治療のバリエーションが存在している。なかでも基本は週3回の4時間透析（血液透析：HD、血液透析濾過：HDF）であり、大部分の患者さんが受けているこの治療法を充実させることが、わが国の治療成績の向上のために重要であると考えられる。透析療法の3本柱はバスキュラーアクセス、ダイアライザ、透析液であり、これらに加え現在の血液浄化療法のみでは効果が不十分である高血圧、貧血、高P血症、副甲状腺機能亢進症などに対する薬物療法が必要となる。治療成績の向上のためには、それぞれのクオリティを向上させることが重要である。平成24年の診療報酬の改定ではオンライン HDF が「慢性維持透析濾過（複雑なもの）」として新設され、その後オンライン HDF 症例数は大きく増加している。長期透析に伴う合併症には大分子量物質が関与していると考えられ、HDF 療法はそれらの除去に対し有用な治療法として期待されている。世界で最も厳しいわが国での水質基準のもと、オンライン HDF 療法は最大限の溶質除去をもたらす可能性のある治療法であり、現存する血液浄化療法のなかでは最大の治療効果を発揮することが期待できる。わが国では前希釈オンライン HDF が主流であるが、この治療法に関するエビデンスは乏しく、今後、症例の集積により日本発のエビデンスが生ま

れることを期待したい。

1) HDF の普及

小分子量物質の除去効率に優れている HD と中分子量物質から大分子量物質の除去効率に優れた血液濾過 (HF) を組み合わせ、小分子量物質から大分子量物質までバランスの良い溶質除去を行えるよう考案されたのが HDF である¹⁾。HDF は日本透析医学会の2016年末統計調査では全国透析患者329,609人のうち72,959人 (24.4%) に施行され⁷⁾、長期透析患者が抱える多くの問題を解決できる可能性を有する有効な手段と考えられている。HDF は HD では除去し難い低分子蛋白領域の物質の除去効率を改善する優れた治療法であり、HD では治療困難な多くの臨床症状を改善し、生命予後ならびに QOL の向上・改善を目的として取り組まれている。HDF にはさまざまな症状の改善が報告され、短期的な効果には、透析アミロイド症による骨・関節痛、皮膚掻痒症、皮膚乾燥症、色素沈着、イライラ感、不眠、食欲不振、レストレスレッグ症候群、末梢神経障害、腎性貧血、尿毒症性心膜炎などの改善がある。一方、長期的な臨床効果の可能性が検討されているものには、透析アミロイドーシス進行の抑制、発症の遅延、栄養指標の改善、免疫能改善に伴う感染症罹患率の低下、動脈硬化進行の抑制、尿毒症性心筋症の抑制など低分子量蛋白領域の尿毒素の蓄積が原因と考えられる病態がある。

保険請求が可能なオンライン HDF を実施するには透析液の清浄化、認可された透析装置の使用などの条件を満たす必要がある。まず必要なのは透析液の清浄化である。従来の HD の水質浄化レベルでは不十分であり、透析液が直接体内に入ることを考えれば、医薬品企業が製造している注射剤と同等の品質が要求される。オンライン HDF 実施に向け、透析液の浄化装置と清浄化された水質を維持管理するシステムを各施設において構築しなければならない。現在、オンライン HDF が可能な透析装置が認可され4社から提供されている。それぞれのメーカーの指示に従って検査、管理を行い、治療システムの安全をはからなければならない。

① 後希釈 HDF

まず HDF フィルターにより過剰水分と補充液分を限外濾過し、濃縮された血液に補充液を注入する方法である。濾過量は血液流量に大きく依存することから血液流量250~300mL/min、4時間の治療時間では20L程度が

上限である。この方法では溶質濃度が高い状態で拡散や濾過が行われるため、溶質除去効率は良好である。しかし限外濾過量が多くなるにしたがい、HDF フィルター表面での蛋白や血液成分の濃縮をきたすため、透水性の良い膜を使用しても血液凝固や目詰まりによる除去性能の低下をきたしやすい。また分子量の大きい物質ほど、また濾過速度の高い物質ほど HDF フィルター表面での濃縮効果は大きく、濾過量を多くしようとすると除去対象である中・大分子量物質とアルブミンとの分離は悪くなる。大分子量物質を積極的に除去するためには、ある程度のアルブミン損失を許容せざるを得ない。しかし後希釈 HDF では血液濃縮により膜表面でのアルブミン濃度の上昇が高度であることから、蛋白透過型 HDF フィルターを使用した場合には、大量のアルブミン損失をきたす可能性があり注意が必要である。

② 前希釈 HDF

血液が HDF フィルターに流入する手前で補充液を注入し、希釈された血液に対し大量の限外濾過をかけ、溶質を過剰水分と補充液分とともに除去する方法である。HDF フィルター内では補充液の注入により見かけの血液流量は増加しているが、血液の希釈により溶質濃度は低下し拡散による物質移動は低下する。さらに血液が希釈されているため濾過による溶質の除去効率も低下し、同量の中・大分子量物質の除去を行うのに必要な補充液量は、治療条件により異なるが後希釈法の数倍量が必要とする。しかし血液希釈により濾過膜表面での蛋白の濃縮は軽度となり、HDF フィルターの性能低下の原因となるタンパク質などによる目詰まりをきたしにくく、中・大分子量物質の除去性能低下を軽減することができる。また大分子量物質を積極的に除去するためにはある程度のアルブミン損失を許容せざるを得ないが、前希釈 HDF では血液希釈により膜表面での濃縮が軽度であることからアルブミン損失を軽減できる。したがって除去対象物質である中・大分子量物質とアルブミンとの分離は後希釈法 HDF に比較し良好であると考えられる。

③ on-line HDF

HDF において輸液製剤として供給される補充液を使用する代わりに、ET 捕捉フィルター (Endotoxin retentive filter: ETRF) を使用し、オンライン調製された透析液を補充液として使用する治療法である (図2)。広義には push/pull HDF やダイアライザ内での内部濾過 (順

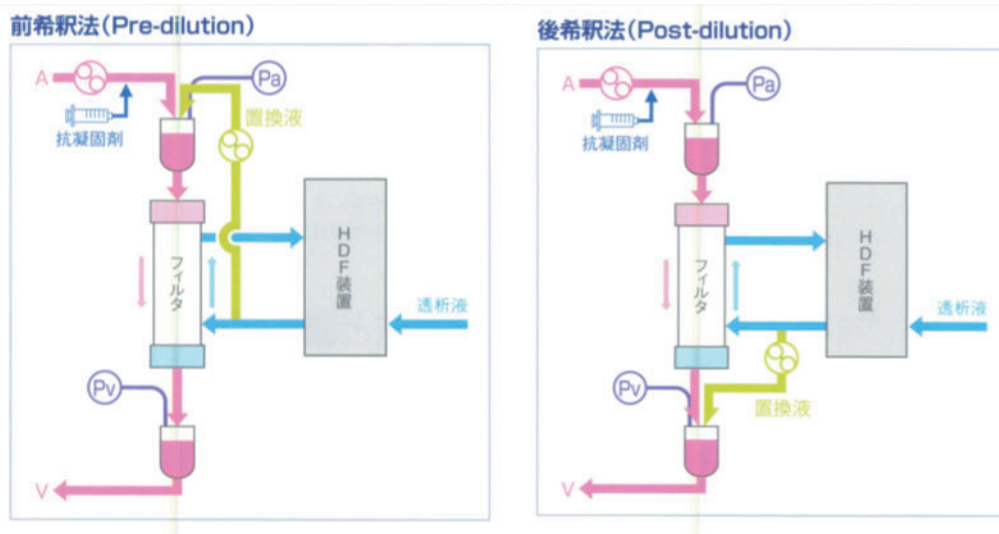


図2. on-line HDF 前希釈法と後希釈法

濾過および逆濾過)を促進する方法など、透析液を補充液として使用する治療法のすべてが含まれる。HFならびにHDFは大量液置換の方向へ進みつつあるが、治療用補充液は高価であり大量使用では手数もかかるため、透析液から補充液をオンライン調製する方法としてオンラインシステムが考案された。透析液の調製方法の違いにより、個人用とセントラルシステムのon-line HDFがあるが、日本では水処理、浄化技術の進歩によりセントラルシステムのon-line HDFが普及している。

④ on-line HDFにおける水質管理

on-line HDFではhigh fluxなHDFフィルターを介して大量の透析液が血液内に入るため、オンライン調製して得られた補充液のET濃度や細菌数などの水質管理が最も重要である。透析液清浄化の必要性については、1980年代よりヨーロッパを中心として論議されてきた。わが国においても1995年に日本透析医学会において清浄度基準が示され⁶⁾、その後の透析膜の高性能化とオンラインHDF療法の普及に伴い清浄度基準の改定が1998年、2005年に行われた。諸外国では細菌検出に重きを置いた水質基準が示されていたのに対し、それまでのわが国における基準はETのみに限られ、細菌数に関しては明確な基準が示されていなかった。しかし国際標準化機構(International Organization for Standardization, ISO)により細菌数を重視した透析液水質基準が示され、わが国においても2008年にはISOに合致した新たな基準が作成

された⁹⁾(表1)。

on-line HDFを行うためには、オンライン補充液の水質を担保するため、オンラインHDF用として認可された透析装置に入る透析液の水質は、日本透析医学会で制定された「オンライン補充液の水質基準に関する要求事項」における「標準透析液」に適合することが必要である。

2) 血液浄化器の進歩

血液浄化器をはじめとする透析関連技術は着実に進歩しており、患者病態におよぼす影響も少しずつ変化している。日本透析医学会では、1996年にはじめて血液浄化器の機能分類を策定し¹⁰⁾、その後、血液浄化器の進歩とともに1999年、2005年と2013年の3回見直しが行われた。

表1. 透析液水質基準2008

1. 透析用水	細菌数100CFU/mL未満, ET 0.050EU/mL未満
2. 標準透析液 (standard dialysis fluid)	細菌数100CFU/mL未満, ET 0.050EU/mL未満
3. 超純粋透析液 (ultra-pure dialysis fluid)	細菌数0.1CFU/mL未満, ET 0.001EU/mL未満(測定感度未満)
4. 透析液由来オンライン調整透析液(オンライン補充液, online prepared subsBtuBon fluid)	無菌かつ無発熱物質(無エンドトキシン) 細菌数 10^{-6} /CFU/mL未満, ET 0.001EU/mL未満(測定感度未満)

機能分類の目的は、①個々の患者に対し適正な治療法が選択され、②個々の治療法に適した血液浄化器が使用されることにある。血液浄化器（中空糸型）の機能分類2013¹¹⁾ではI型、II型血液透析器に関して、機能分類2005においては β_2 -ミクログロブリン (β_2 MG) のクリアランス10mL/minを境界値として分類されていたが、臨床現場ではいわゆるsuper high-flux膜の使用が一般的となった現状より70 mL/minが境界値となった。さらにI型、II型血液透析器に関して、蛋白非透過/低透過型 (a型) と蛋白透過型 (b型) に細分類することとし、アルブミンふるい係数 (SC) 値0.03を境界値とした (表2)。この背景には、従来透析膜はアルブミンの分離を目標としたシャープな分画分離特性が開発目標となっていたが、今日ではアルブミン近傍もしくはアルブミンに吸着した尿毒素を除去することによって病態が改善するとの考え方から、一部の患者にはブロードな分画分離特性をもつ透析膜の有用性が重んじられたことによる。S型血液透

析器は特別な機能をもつものと定義され、具体的には生体適合性に優れる、吸着によって溶質除去できる、抗炎症性、抗酸化性を有するなど、従来の溶質除去能 (尿素、 β_2 MGのクリアランス) と異なる分類として新設された。これらの変更は、実際の臨床における使用状況を考慮したことによる。

3) バイオ人工腎臓

バイオ人工腎臓の研究は、1987年に米国のBrown大学のAebischerらにより中空糸膜と尿管上皮細胞、細胞外マトリックスを用いて開始された^{12,13)}が、1989年に中断している。1995年にHumesらはAebischerらと同様の中空糸膜、近位尿管上皮細胞、細胞外マトリックスを用いてバイオ人工腎臓の研究を行い、1999年には腎不全犬¹⁴⁾、そして2001年には急性腎不全患者に使用している¹⁵⁾。

本邦では1995年頃より斎藤らがバイオ人工尿管デバイス

表2. 血液浄化器（中空糸型）の機能分類2013

治療法		HD				HDF		HF	
血液浄化器		血液透析器 ¹⁾				血液透析濾過器 ²⁾		血液濾過器	
		I型		II型		S型 (特別な機能をもつもの)	(後希釈用)	(前希釈用)	
		I-a型(蛋白非透過/低透過型)	I-b型(蛋白透過型)	II-a型(蛋白非透過/低透過型)	II-b型(蛋白透過型)				
測定条件	膜面積 A (m ²)	1.5				2.0		2.0	
	血流量 Q _B (mL/min)	200 ± 4				250 ± 5	250 ± 5	250 ± 5	
	希釈後 Q _B (mL/min)						490 ± 10		
	透析液流量 Q _D (mL/min)	500 ± 15				500 ± 15	600 ± 18		
	流入 Q _D (mL/min)						360 ± 11		
性能基準*1	濾液流量 Q _F /補充液流量 Q _S (mL/min)	15 ± 1 (10 ± 1 mL/min/m ²)				60 ± 2 (30 ± 1 mL/min/m ²)	240 ± 4 (120 ± 2 mL/min/m ²)	60 ± 2 (30 ± 1 mL/min/m ²)	
	尿素クリアランス (mL/min)	125 ≤		185 ≤		125 ≤	200 ≤	180*2 ≤	55 ≤
	β_2 -MG クリアランス (mL/min)	< 70		70 ≤		0 ≤	70 ≤	70*2 ≤	35 ≤
	アルブミンふるい係数 SC	< 0.03	0.03 ≤	< 0.03	0.03 ≤				
透析液または補充液水質基準		超純粋透析液水質基準				濾過型人工腎臓用補充液またはオンライン透析液水質基準		濾過型人工腎臓用補充液またはオンライン透析液水質基準	
特徴*3		小分子から中分子(含む β_2 -MG)溶質の除去を主目的とする。	小分子から大分子までブロードな溶質の除去を主目的とする。	小分子から中分子(含む β_2 -MG)溶質の積極的除去を主目的とする。	大分子(含む α_1 -MG)溶質の除去を主目的とする。	特別な機能*4: 生体適合性に優れる。吸着によって溶質除去できる。抗炎症性、抗酸化性を有する、など。		拡散と濾過を積極的に利用し、小分子から大分子まで広範囲にわたる溶質の除去を目的とする*5。	
								濾過を積極的に利用し、中・大分子溶質の除去を主目的とする。	

バイス (BTD) の研究を開始し、片腎摘出を余儀なくされた患者の摘出腎の健常皮質部から近位尿細管上皮を単離し膜面積0.8m²の大型中空糸モジュールに播種し、中空糸内面に単層の尿細管上皮層を形成させることに成功した。このモジュールを評価するために両腎摘出48時間後に lipopolysaccharide (LPS) を致死量静注した約40kgの牡ヤギを、①無治療群、②持続血液濾過で得られた濾過液を近位尿細管上皮細胞が生着していない

BTD の中空糸内腔に、ヤギの血液を中空糸外側に灌流した群 (Sham-BTD 群)、③同様の方法で近位尿細管上皮細胞の生着した BTD を使用する群 (BTD 群)、それぞれ8頭の治療を行った (図3)。持続濾過と BTD 治療は各24時間を施行した。その結果、無治療群は LPS 静注開始後約6時間で死亡し、Sham-BTD 群は平均9.4時間、そして BTD 群は平均25.3時間と、他の2群に対し有意に長く生存した¹⁶⁾ (図4)。

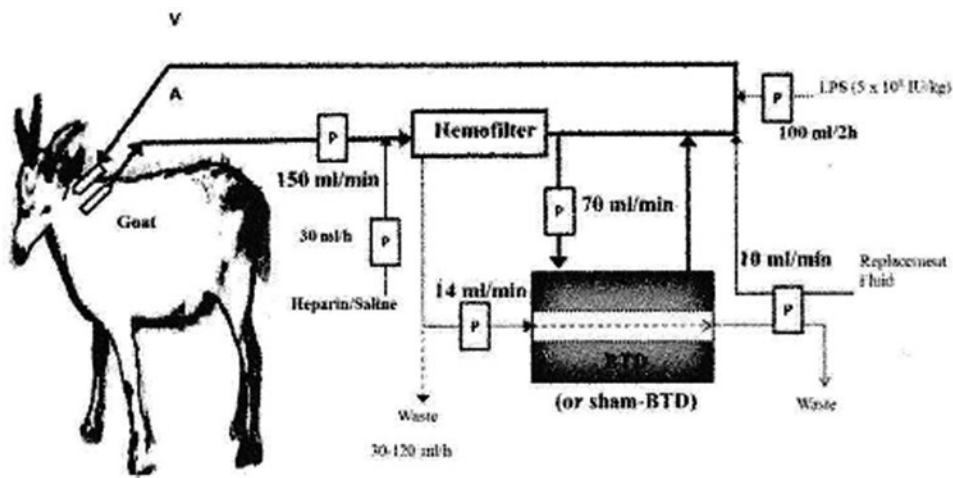


図3. ヤギを用いた持続濾過とバイオ人工尿細管デバイス

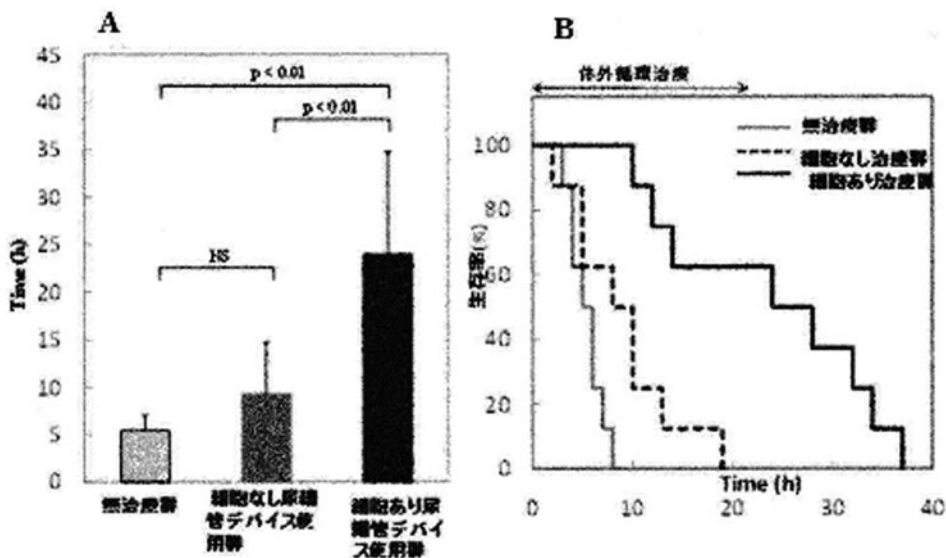


図4. ヤギを用いたバイオ人工尿細管デバイスの評価

5. おわりに

わが国における人工腎臓は、国民皆保険制度による経済的基盤により、希望すればすべての慢性腎不全患者が透析医療を受けられる環境のもと、すぐれた科学技術と生産技術に支えられ発展・進歩した。しかし人工腎臓の性能がいくら向上しても、生体腎が1週間に168時間(24時間×7日)かけて行っている血液浄化を12時間(4時間×3日)で代行することは不可能である。将来、期待されているシステムとしては装着型人工腎や連続透析であるが、技術的な問題や保健医療制度上の問題から、現時点では実現困難な状況にある。臨床使用されている唯一の持続治療として連続携行式腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis; CAPD)があるが低効率であり、腹膜劣化の問題より長期の単独治療は困難である。人工腎臓のさらなる発展のためには、拡散や濾過に依存しない血液浄化システムなど、他分野の技術を取り入れた革新が望まれる。

文 献

- 1) Abel, J.J., Rowntree, L.G., Tuner, B.B.: On the Removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 5 : 257, 1914
- 2) Kolff, W.J.: First clinical experience with artificial kidney. *Ann. Intern. Med.*, 62 : 608, 1965
- 3) Kill, F.: Development of a parallel-flow artificial kidney in plastic. *Acta. Chir. Scand.*, 253(Suppl) : 142, 1960
- 4) Quinton, W., Dillard, D., Scribner, B.H.: Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Inter. Organs.*, 6 : 104, 1960
- 5) Brescia, M.J., Cimino, J.E., Hurwich, B.J.: Chronic hemodialysis using vein puncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N. Engl. J. Med.*, 275 : 1089, 1966
- 6) 山上征二: 透析液安全基準策定報告. *透析会誌*, 28 : 1487, 1995
- 7) 日本透析医学会: わが国の慢性透析療法の現況 (2016年12月31日現在). 2017
- 8) Goodkin, D.A., Bragg-Gresham, J.L., Koenig, K.G., *et al.*: Association of Comorbid Conditions and Mortality in Hemodialysis Patients in Europe, Japan, and the US: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J. Am. Soc. Nephrol.*, 14 : 3270-3277, 2003
- 9) 秋葉隆, 川西秀樹, 峰島三千男, 他: 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準2008. *透析会誌*, 41(3) : 159, 2008
- 10) 佐藤威, 斎藤明, 内藤秀宗, 他: 報告 各種の血液浄化法の機能と適応-血液浄化器の性能評価法と機能分類. *透析会誌*, 29 : 1231, 1996
- 11) 川西秀樹, 峰島三千男, 水口潤, 他: 血液浄化器(中空糸型)の機能分類2013. *透析会誌*, 46(5) : 1501, 2013
- 12) Aebischer, P., Ip, T.K., Miracoli, L., *et al.*: Renal epithelial cells grown on semipermeable processor. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 33 : 96, 1987
- 13) Aebischer, P., Ip, T.K., Galletti, P.M.: The bioartificial kidney; Progress toward an ultrafiltration device with renal epithelial cells processing. *Life Support Sys.*, 5 : 159, 1987
- 14) Humes, H.D., Buffington, D.A., MacKay, S.M., *et al.*: Replacement of renal function in uremic animals with a tissue-engineered kidney. *Nat. Biotechnol.*, 17 : 451, 1999
- 15) Weitzel, W.F., Fissell, W.H., Humes, H.D.: Initial clinical experience with a human proximal tubule cell renal assist device (RAD). *J. Am. Soc. Nephrol.*, 12 (Program and Abstracts issue) : 279A, 2001
- 16) Saito, A., Sawada, K., Fujimura, S., *et al.*: Evaluation of bioartificial renal tubule device prepared with life-span extended human renal proximal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 27 : 3091, 2012

Recent progress in artificial kidneys

Jun Minakuchi

Kawashima Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Since 1967 when dialysis therapy has become indication for healthcare, Japan's dialysis medicine and medical care has made remarkable progress in the last 50 years, and its treatment outcome is internationally the highest level. As of the end of December 2016, the number of dialysis patients in Japan is 329,609 and the number of peritoneal dialysis patients is reported to be 9,021. In recent years, in response to the needs of patients for hemodialysis, various treatment variations exist. Hemodialysis (HD) is excellent in removal efficiency of small molecular weight substances, and hemofiltration (HF) is excellent in removal efficiency of large molecular weight substances. A combination of HD and HF is HDF, which is enable balanced solute removal from small molecular weight substances to large molecular weight substances. HDF was performed in 72,959 (24.4%) of 329,609 nationwide dialysis patients in the statistical survey of the end of 2016 by the Japanese Society of Dialysis Therapy, and is considered to an effective method for many problems of long-term dialysis patients. Dialysis related technologies, including dialyzer and hemodiafilter, are progressing steadily. Today the usefulness of dialysis membranes with broad fractionation characteristics is important for some patients because of the idea that the improvement of disease condition by removing uremic toxins binding to albumin or uremic toxins near albumin. Although an artificial kidney had great clinical results, the artificial kidney has only a filtration function, but has no hormone secretion ability or reabsorption function like a human kidney.

Bioartificial kidneys using renal tubular cells and regenerative medicine have also been attempted, but human kidneys are complex organs, and it is considered that it will take more time to put them into practical use.

Key words : artificial kidney, hemodialysis : HD, hemodiafiltration : HDF, Bioartificial kidney

特集：人工臓器の最近の進歩とケアリング**体外式膜型人工肺（ECMO）の最近の進歩**

大 藤 純

徳島大学病院 ER・災害医療診療部

(平成29年11月29日受付) (平成29年12月7日受理)

体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) は、体外循環を用いて血液の酸素化と二酸化炭素の除去を行い、動脈または静脈に返血する心肺補助装置である。ECMO は、新生児・小児の呼吸不全に対して使用され始め、その後、重症心不全や致死的不整脈など循環不全への使用が増加した。2009年には、H1N1インフルエンザパンデミックによる重症呼吸不全への有用性が報告され、ECMO 施行数は増加傾向にある。ECMO 施行増加の背景には、長期使用に耐えうる血液ポンプや膜型人工肺の改良および ECMO 管理技術の向上がある。ECMO の管理では、緊急性の高さや致死合併症の可能性を考慮すると、専門のトレーニングを受けた医師、看護師、臨床工学士によるチーム医療の実践が重要である。本稿では、ECMO の呼吸循環生理、モニタリングや合併症予防など ECMO 管理の要点について解説する。

はじめに

体外式膜型人工肺 (Extracorporeal Membrane Oxygenation: ECMO) は、体外循環を用いて血液の酸素化と二酸化炭素の除去を行い、動脈または静脈に返血する心肺補助装置である。ECMO は従来の治療に抵抗性の重症呼吸不全または重症心不全患者に使用される。重症呼吸不全を対象とした ECMO は、respiratory ECMO もしくは ECLA: Extracorporeal Lung Assist と呼ばれ、主に静脈脱血・静脈送血 ECMO: Venovenous ECMO (VV ECMO) で行われる。また二酸化炭素 (CO₂) の除去を主に行うものは体外式 CO₂除去 (Extracorporeal CO₂ Removal: ECCO₂R) と呼ばれる。ECCO₂R には、静脈脱

血・静脈送血で行われるもの (VV ECCO₂R) と動脈と静脈の圧格差を利用して行われる Arterio-venous ECCO₂R (AV ECCO₂R)、いわゆる pumpless ECLA (pECLA) がある。一方、重症循環不全患者を対象とするものを cardiac ECMO と呼び、静脈脱血・動脈送血 ECMO: Venarterial ECMO (VA ECMO) で行われる。また、心肺蘇生手段として用いられる場合は Extracorporeal Cardio-Pulmonary Resuscitation: ECPR とも呼ばれている。また、ECMO などの体外循環装置を用いた長期間の生命補助法を ECLS (Extracorporeal Life Support) と総称する (表1)。

ちなみに、本邦では「重症呼吸不全や心不全に対する人工肺とポンプを用いた簡易的心肺補助装置」に対して、最もよく用いられる用語として、PCPS: Percutaneous Cardiopulmonary Support があり、用語の混乱を招いている。PCPS の定義としては、「遠心ポンプと膜型人工肺を用いた閉鎖回路の人工心肺装置により、大腿動静脈経路で心肺補助を行うもの」とされており、AV ECMO に相当する用語である。ただし、PCPS の名称が使用されるのは、日本や韓国など一部のアジア諸国のみであり、少なくとも欧米の学術誌において PCPS という名称は使用されていない。

ECMO は、従来の治療に抵抗性のある重篤な心不全や呼吸不全の管理において、強力な心肺補助効果を発揮することに疑いの余地はないが、臨床使用に関するエビデンスは十分ではない。ECMO の適応疾患、入院期間や死亡率など実質的な患者予後への有効性、多額の医療費や労力に値する効果の有無など、未だ不明瞭な部分も多い。

本稿では、ECMO の基本的なシステムや構造、心肺

補助循環として施行される体外循環法

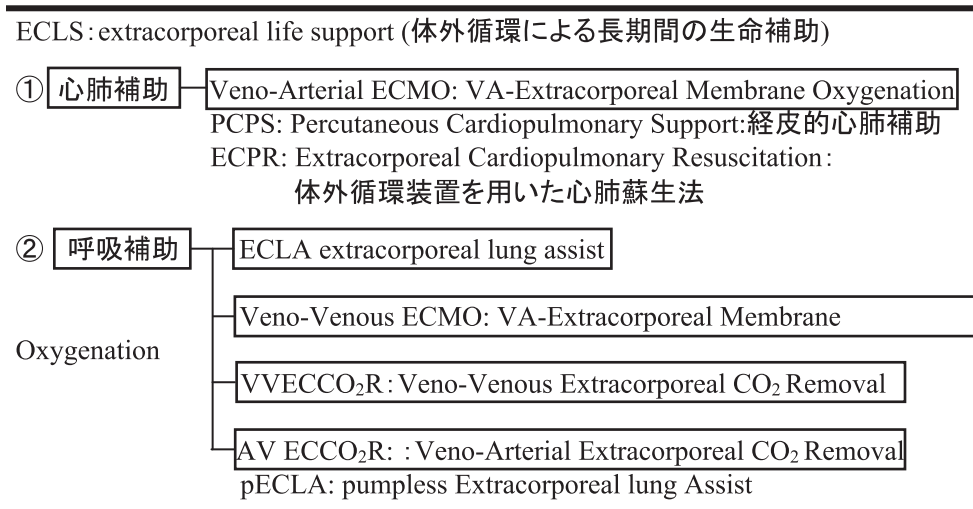


表1 補助循環として使用される体外循環法

補助の呼吸循環生理，モニタリングや合併症予防など ECMO 管理上の注意点に関して解説したい。

ECMO の歴史と臨床使用でのエビデンス

ECMO が重症患者の心肺補助法として使用されるようになったのは1970年代頃からで，主に新生児・小児の呼吸不全に対し使用されてきた。1972年に，成人への ECMO 治療としては最初の成功例が報告された¹⁾。その後，成人呼吸不全症例へも適応は拡大したが，治療成績は芳しくなかった。1979年に，成人 ARDS (acute respiratory distress syndrome) 患者を対象とした多施設ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial: RCT) が行われたが，ECMO による生存率の改善は示されなかった (生存率9.5%，対照群8.3%)²⁾。当時は，現在の respiratory ECMO の主流である VV ECMO ではなく VA ECMO で行われていたこと，ECMO や人工呼吸管理の未熟さ，ECMO 導入前までに10日間近く人工呼吸管理されていたこと，出血や回路内での血球破壊により多くの輸血を必要としたこと，など管理上の問題も多く，生存率は極端に低かった。1980年代では，重症呼吸不全患者において，人工呼吸管理による肺の圧損傷

の概念 (ventilator-induced lung injury: VILI) が提唱された。肺の圧損傷を避けるべく，人工呼吸器の圧設定を下げて管理する，「Lung Rest 設定」が良いと考えられるようになった。1986年に発表された，Lung Rest 設定に ECCO₂R を組み合わせた呼吸管理 (low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal: LFPPV ECCO₂R) の有効性を調査した単施設後ろ向き観察研究³⁾において，重症呼吸不全患者の予後が49%まで改善したことを受けて，1994年には再度，成人 ARDS 患者を対象に，LFPPV ECCO₂R を用いた respiratory ECMO の有用性を評価する単施設 RCT が行われた⁴⁾。ただし，退院時生存率は33%で対照群の42%と有意差はなく，次第に成人呼吸不全症例への respiratory ECMO は使用されなくなった。

一方，cardiac ECMO に関しては，1980年頃から重症心不全や致命的な不整脈などの循環不全に対する心ポンプ機能の補助を目的に使用されるようになり，2000年頃からは心肺停止症例に対する蘇生手段 (ECPR) としての使用も増加した。Cardiac ECMO の適応は，他に代替手段のない重篤な循環不全症例であることから，RCT はほとんど存在せず，単施設での観察研究が主体である。cardiac ECMO 導入症例での生存退院率は，心臓外科術

後症例で24～59%，ショック症例で24～37%，急性心筋梗塞症例で33～76%，心筋炎症例で61～73%），肺塞栓症例で62～83%であり，心肺蘇生に使用される ECPR の生存退院率は，25～33%程度となっている⁵⁾。

一旦は有効性が否定された respiratory ECMO であるが，幾つかの観察研究において生存退院率の改善を認めたこともあり，2000年代に入ると，再度 RCT で評価しようとする機運が高まった。その先駆けとなったのが，2009年に発表された成人 ARDS に対する ECMO の有用性を報告した多施設共同 RCT である CESAR trial である⁶⁾。英国の ECMO センターである Glenfield Hospital を中心に，進歩した ECMO システムを用いて，ECMO スペシャリストによる管理と ARDS 患者に対する肺保護戦略に即した適切な人工呼吸管理を行うことで，6 ヶ月後の重度機能障害のない生存率は，ECMO 群63%，対照群47%と有意に ECMO 群で良好であった(相対リスク 0.69, 95%信頼区間0.05～0.97, p=.03)。同じく2009年の H1N1 インフルエンザパンデミック時の respiratory ECMO の有効性を調査した研究においても，ICU 退室

率71%，死亡率21%と従来の respiratory ECMO と比較して良好な成績を収めている⁷⁾。ELSO: Extracorporeal Life Support Organization の統計によると，2009年の H1N1 インフルエンザパンデミックを契機に，respiratory ECMO の施行件数は飛躍的に増加しており，またその後の成人の重症呼吸不全患者への respiratory ECMO の使用成績を調査したいくつかの研究でも，生存退院率は概ね70%を超えており，respiratory ECMO の有用性を示すものとなっている⁸⁾。

ECMO の技術的な進歩：

ECMO 施行症例の増加や治療成績向上の背景には，長期使用に耐えうる血液ポンプや膜型人工肺の性能の向上およびヘパリンコーティング回路など ECMO 機材の質的向上は欠かせない。ECMO の循環回路は，脱血カニューレ，脱血回路，血液ポンプ，人工肺，送血回路，送血カニューレから構成される（図1）。VA ECMO および VV ECMO における回路図を図2に示す。

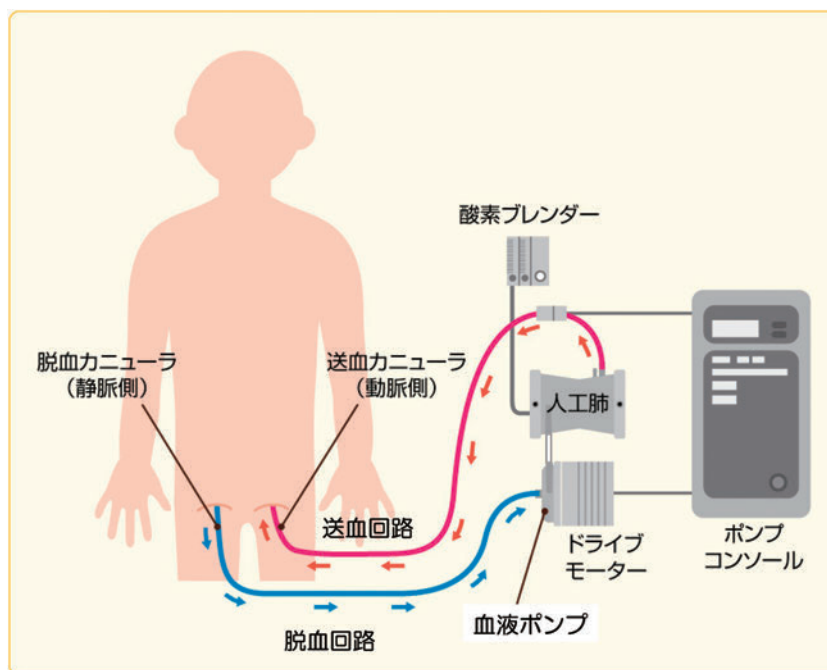


図1 ECMO の回路図

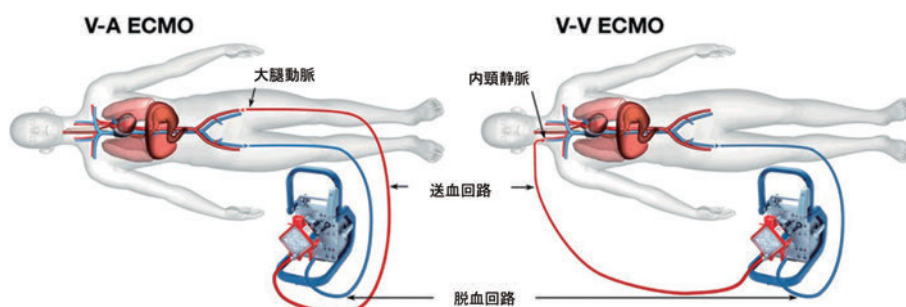


図2 VA ECMO および VV ECMO の回路図

ECMO に使用される血液ポンプは、ポンプヘッド部の軸部を点で支える点支持軸受の遠心ポンプが主流である。従来のボールベアリングを用いた遠心ポンプでは、回転軸部での熱の発生による溶血や回転軸周囲の淀みによる血栓形成、さらにベアリング部に血液が浸潤すると発熱し血液変性の原因となるため、長期使用には向かない。一方、点支持軸受では、軸部の熱を血液が奪う形で過熱を抑制し長期使用を可能としている。

膜型人工肺は、直径0.1 mm 程の中空糸のガス交換膜を数千本束ねた構造になっている。ガス交換膜と血液の接触面積は1～3 m²にも及ぶ。中空糸内部を酸素と空気の混合ガスが流れ、中空糸の外側を血液が環流することで、血液相とガス相のガス分圧較差（圧力勾配）が生じることで、ガス交換が行われる（図3）。膜型肺の素材及び構造は、従来は多孔質ポリプロピレン製の膜型肺で、ポリプロピレンの持つ疎水性と血液の表面張力により、血液の漏出を防ぐというものであった。ただし、長期使用では徐々に膜の疎水性が損なわれ、血漿リークが問題となっていた。近年では、ポリメチルペンテン素材の非対称構造多孔質膜となり、構造の安定化が図られ、長期使用においてもより血漿リークはほとんど起こらなくなっている（図3）。

送血および脱血回路は、ヘパリンコーティング技術の改良により、血栓形成の抑制効果が向上し、ECMO の臨床使用成績の向上に大きく貢献している。ヘパリンコーティング技術には、イオン結合法と共有結合法がある。イオン結合法は、ヘパリンがマイナスに荷電することから、基剤表面を陽イオン化処理することでヘパリンを結合させる。イオン結合はコーティング層が厚く、徐々

にヘパリンが溶け出すことで強い抗血栓作用を発現し、比較的lowコストで処理が可能である。一方で結合力が弱く長期の抗血栓作用は期待できない。一方、共有結合法は、ヘパリン分子のカルボキシル基、水酸基、アミノ基を利用して基材表面に付着させるため、結合力が強く、長期に亘り抗血栓作用が維持される。ただし、製造コストは高い欠点がある。

その他、膜型肺や血液ポンプ、コンソールの小型化により、特に搬送用 ECMO の進歩は顕著である。また、圧モニタリングは、脱血圧、人工肺前後圧を測定することで、回路トラブルを未然に防ぐ工夫がなされている。脱血側酸素飽和度、フローメーター、温度センサーなどの簡素化も進んでいる。

ECMO 管理中の合併症

ECMO 管理中の合併症を未然に防ぐことは、患者の予後にも繋がる非常に重要な要素となる。ECMO 管理中の合併症では、機械関連合併症と患者関連合併症に大別される。頻度の高い合併症では、機械関連合併症では、回路内血栓、カニューレトラブル、人工肺不全である。患者関連合併症では、穿刺部位、手術部位、気管内・肺胞、消化管からの出血や感染症の頻度が高い（表2）。

①機械関連合併症：

人工肺不全：人工肺不全では、ガス交換能の低下や血小板減少を認める。血栓による閉塞は人工肺不全の原因として多く、また長期使用では、血漿リークが問題となる。人工肺不全の診断には、人工肺のガス交換能のモニタリングと共に、人工肺前後の圧格差の開大（概ね100

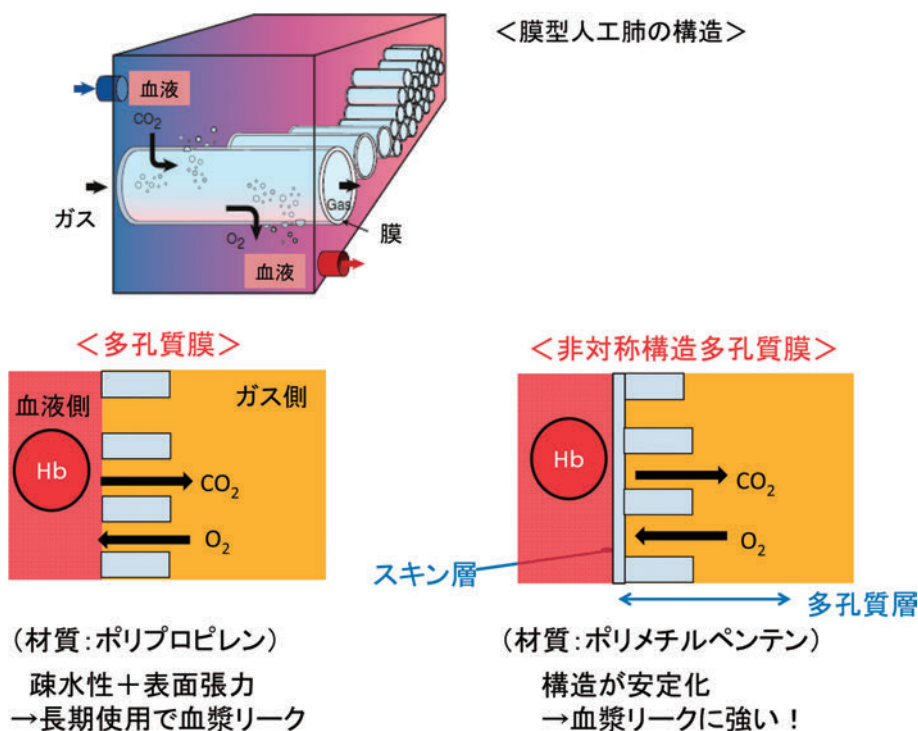


図3 膜型人工肺の構造

表2 ECMO 中の合併症

項目	頻度 (%)
機械的合併症	
人工肺不全	17.5
回路内血栓	
人工肺内	12.2
回路内	17.8
カニューレ関連合併症	8.4
その他	7.9
患者関連合併症	
出血	
外科創部出血	19.0
カニューレ刺入部出血	17.1
気道出血	8.1
消化管出血	5.1
頭蓋内出血	3.8
DIC (Disseminated intravascular coagulation)	3.7
感染症 (培養陽性)	21.3

mmHg 以上) を観察することも有用である。人工肺交換の明確な基準はないが、適切な抗凝固管理の下では、通常 2 週間以上の耐久性がある。

回路内血栓：回路内血栓は、比較的頻度の高い合併症

であり、送・脱血不良や膜型肺のガス交換能の低下、凝固因子の活性化や溶血の原因となる。また、送血カニューレの血栓症では、塞栓症をきたす危険性もある。目視による丁寧な回路内の観察と共に、回路内圧の評価により血栓形成を予測することができる。

カニューレ関連合併症：カニューレ挿入による血管損傷や逆行性動脈解離、カニューレによる動脈閉塞と同側下肢の虚血、カニューレの事故除去はいずれも致命的合併症に繋がり、注意が必要である。

②患者関連合併症：

出血：ECMO 管理中は、全身のヘパリン化のみならず、回路による凝固因子や血小板の減少により、出血傾向となる。ECMO 管理中は出血の予防が必要であり、重要なことは不要な侵襲的処置を行わないことである。例えば、気胸が生じた場合、胸腔ドレナージチューブの挿入は、必ずしも適応とはならない。たとえ小さなチューブの留置でも、開胸を必要とする大量出血を招くことがある。血行動態に影響を及ぼさない小さな気胸(<20%) は、吸収を待つのがもっともよい治療である。拡大する

気胸や血行動態に影響する気胸はドレナージが必要となるが、その適応の判断は慎重に行うべきである。また、鼻咽頭や口腔、気管などの粘膜出血も多く、不用意に吸引操作を加えると出血の制御が困難となり、ガーゼパッキングやバルンカテーテルによる止血が必要となる場合もある。カニューレ刺入部の出血の多くは、刺入部の皮膚や皮下組織からの oozing によるものであるが、刺入部の皮下血腫増大に伴うカニューレの逸脱には注意が必要である。消化管出血では、H₂ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬による予防が重要であるが、出血した際には早急に内視鏡による止血を試みる。

出血時における抗凝固薬の調整では、ACT: Activated Clotting Timeが正常の1.4~1.5倍になるようヘパリンを調整し、血小板数は10万/mm³以上を維持し、凝固因子(フィブリノーゲン: 250-300mg/dL)の不足があれば、新鮮凍結血漿や凝固因子などを補充する。それでも止血が得られない場合は抗凝固薬の中止を考慮するが、血栓による回路閉塞の危険性が高まる為、回路交換を前提とした準備が必要となる。

感染: ECMO 施行中は常に異物が体内に留置されている状態であり、一旦感染症を発症するとカニューレや回路内へ波及し、感染症治療が難渋しやすい。また、回路内は熱交換器により温度調整されており、感染症が顕著化しにくいのも特徴である。ECMO 施行中の敗血症発症リスクは25%にも及ぶとされ、敗血症の発症は入院期間の延長や死亡率の悪化とも関連する⁹⁾。特にカンジダやアスペルギルスなどの真菌による敗血症は致命的となる¹⁰⁾。通常のカニューレ関連血流感染症では、カニューレ交換が基本的治療法となるが、ECMO では、カニューレ交換は非常に困難である。多くの場合は、カニューレ交換は行わず、感染が落ち着くまで抗菌薬を投与し続けることになるため、必然的に抗菌薬の投与期間は延長する。よって、感染兆候が疑われる場合は、一連の培養検査を提出した後に、一刻も早く抗菌薬治療を開始し、感染の重症化を防ぐ必要がある。一方、抗菌薬の予防的使用による有効性は不明であるが、Kao ら¹⁰⁾の調査によると、およそ7割の施設で抗菌薬の予防投与を行い、5割の施設で監視培養を行っている。世界有数の治療成績を誇る ECMO センターを持つスウェーデンの Karolinska

University Hospital における抗菌薬の予防投与のレジメンでは、ECMO 装着患者ではバンコマイシン (VCM)、メロペネム (MEPM)、カスポファンギン (CPFG) による抗菌薬の予防投与をほぼルーチンに行っており、TDM: Therapeutic Drug Monitoring を定期的に行い、VCM: 20~30μg/mL, MEPM: 25~50μg/mL にて調整されている。

Cardiac ECMO (VA ECMO) の管理

ECMO の適応や導入基準に関して、国際的にコンセンサスの得られたものはない。重篤な循環不全や呼吸不全症例での最終手段として用いられることが多いために RCT が難しく、また施行可能な施設も限られることから多くの研究が単施設での観察研究であり、十分なエビデンスが得られないことが原因である。

ELSO による Cardiac ECMO の適応としては、適切な治療にもかかわらず低血圧や低心拍出量として現れる不適切な組織灌流やショックが持続する場合で、従来の治療では80%以上の死亡率が予想される場合 (ECLS 使用時の死亡率は約50%) としている¹¹⁾。病態別の適応では、心筋梗塞や心筋炎、難治性心室性不整脈などの心原性疾患の他、肺塞栓症、偶発性低体温、中毒、敗血症性ショックなどの非心原性疾患、経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) 施行時や開心術後の心肺補助、心移植や VAD: ventricular assist device 導入までの橋渡しの治療などである。

Cardiac ECMO の血流量の目安は、体表面積×2 L/min 程度 (乳児で 100mL/kg/min, 小児で 80mL/kg/min, 成人で 60mL/kg/min) であり、それに見合った回路の選択を行う。特に脱血カニューレサイズはポンプ揚程を増大させる重要な因子であり、22~27Fr の太いサイズを選択する。また、脱血回路は患者右房の高さより80cm以上の落差をつける。

急性冠症候群 (Acute Coronary Syndrome: ACS) 症例では、大動脈内バルーンポンピング (Intra-aortic Balloon Pumping: IABP) を併用し、冠動脈の灌流圧の維持や左室後負荷軽減を図る。ECMO 中の血圧の目標は、

IABP 使用中なら Augmentation 圧 90mmHg 以上、平均血圧 60 mmHg 以上、IABP を使用していない場合は平均血圧 60 mmHg 以上を維持する。また、心室内血栓の形成を防ぐ為、脈圧は 10 mmHg 以上で管理する。十分な体灌流を示す指標として、肺動脈カテーテルによる混合静脈血酸素飽和度 (SvO₂) や中心静脈酸素飽和度 (ScvO₂) があり、目標としては SvO₂>65%, ScvO₂>70% を目安に管理する。SvO₂ や ScvO₂ が維持できている場合は、平均動脈圧が低くても体灌流は維持できている場合が多い。

VA ECMO では、送血した血液は大動脈の血液と混合するが、大腿動脈からの送血であれば、血液は大動脈の中間部分のどこかで混ざる (mixing point)。ECMO 流量が大きいか高度に自己の心拍出量が少なければ混合する位置が心臓に近くなる。逆に高度の呼吸不全で、通常の補助流量 (総心拍出量の 80% 程度) の場合、左室の脱酸素化した血液が大動脈弓部と冠動脈を灌流し、完全に酸素化された送血血液が体の下部 2/3 を灌流する (differential hypoxia) ことを理解しなくてはならない (図 4)。その為、経皮的酸素飽和度の測定 (SpO₂) や動脈ラインによる血液ガス分析は右手で行う。

呼吸二酸化炭素分圧 (end-tidal carbon dioxide pressu-

re:PETCO₂) は、心肺蘇生領域において、心拍出量の指標として注目されている。ECMO 施行中も、自己心拍の回復により、肺循環が再開し、PETCO₂ が上昇することが示されており、予後不良症例では PETCO₂<10 mmHg であるが、生存例では PETCO₂>20 mmHg まで回復する。その他の指標としては、血清乳酸値<4.0 mmol/L、中心静脈圧 12~15 mmHg を目安に管理する。

体液バランス管理は、ECMO 導入初期は、回路の充填容量の負荷や全身性の炎症反応などにより血管内水分がサードスペースへ移行することで、血管内脱水や全身性の浮腫を起しやす。また、心肺蘇生後の ECPR では、低体温による寒冷利尿 (抗利尿ホルモンの分泌抑制、心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌亢進、尿管障害) や尿崩症 (低酸素脳症) による多尿を認める場合も多い。原則的には、多尿による循環血液量の不足には神経保護の観点から輸液で対処することが一般的である。一方、ECMO 管理中に目標とする血流量を得られない場合がある。血管内ボリュームの減少であれば、当然輸液負荷を行うが、多くの場合は脱血カニューレのサイズが小さいことが問題であり、安易に大量の輸液負荷を行うべきではない。輸液管理の目標は、浮腫による肺機能障害や心筋障害を軽減するために細胞外水分量を正常化させることである。患者の血行動態的の安定を待って利尿薬を投与し、ドライウェイトになるまで継続する。利尿薬に対する反応が不十分で水分バランスをマイナスにできない場合や、腎不全を発症している場合は、体外循環回路に持続血液ろ過透析を付加して、水分と電解質のバランスを維持する。

血液・凝固管理では、微少出血や回路表面への付着により、赤血球、血小板、凝固因子は低下傾向となる。ヘモグロビン>12 g/dL、ヘマトクリット>40%、血小板>10×10⁴/mm³、フィブリノーゲン>250mg/dL、アンチトロンビンⅢ>80% を目標に調節する。抗凝固療法では、ACT 180~200秒 (出血時 140~160秒)、APTT は正常値の 1.5~2.5 倍: 50~80秒程度で管理する。その他、栄養管理では、可能な限り経腸栄養を中心に行うべきである。重症の呼吸・循環不全患者では、水分過多、低酸素、腸管循環不全などにより、一般的に腸管蠕動は低下している。ただし、ECMO 管理下では、これらの問題が解

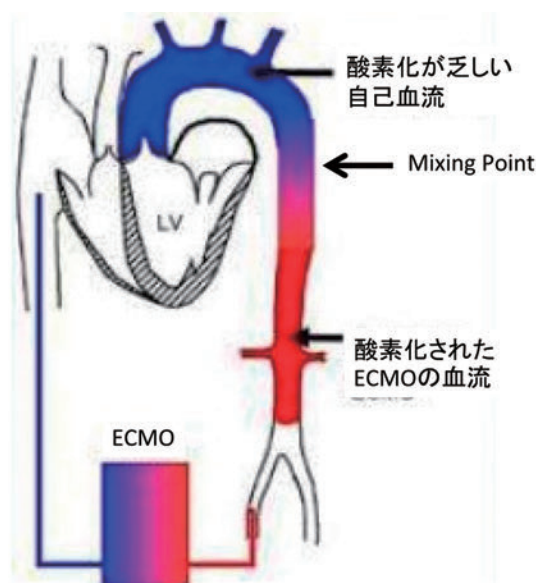


図 4 VA ECMO における differential hypoxia

決できる可能性があり、多くの場合、消化管機能は回復する。消化管出血など消化管を使用できない場合は高カロリー輸液を利用するが、回復し次第、減量、中止とする。

VA ECMO の問題点として、左心室の過伸展 (LV distention) や肺鬱血、左室内血栓、後負荷増大、先述した differential hypoxia (上半身の虚血) がある。対策として、カテコラミン併用や灌流圧を下げる、血管拡張薬の併用などで脈圧 >10 mmHg (大動脈弁の開放) を維持する。効果がない場合は左房脱血も考慮する。また大腿動脈送血では下肢の虚血を生じる場合があり、別の灌流ラインにより下肢への送血を併用する。

ECMO からの離脱の評価や方法に一定の基準は存在せず、施設毎の基準に依存しているのが現状である。一般的には、ECMO 流量 <1 L/min の状態で、収縮期血圧 >80 mmHg かつ肺動脈圧が体血圧の7割以下、 $SvO_2 >60\%$ とするものや、同じく ECMO 流量 <1 L/min において、Cardiac Index >2.0 L/min/m²、収縮期血圧 >90 mmHg、心拍数 <120 /min、肺動脈楔入圧 <22 mmHg、 $SaO_2 >94\%$ かつ $PaCO_2 <45$ mmHg の基準を満たした場合などがある。

Respiratory ECMO (VV ECMO) の管理

呼吸不全に対する ECMO の適応は、可逆性の急性呼

吸不全に対して、従来の人工呼吸管理では生命が維持できない場合、または人工呼吸管理によって肺に不可逆的な傷害を与える可能性がある場合となる。表3に ELSO の導入基準を示す。一方、明らかな除外基準は、重度の頭蓋内出血や不可逆性の肺疾患で肺移植の適応がない場合などで、それ以外では患者の状態や他の合併症などを考慮して決定する。ECMO の相対的除外基準としては、①人工呼吸器設定が高い水準 ($F_iO_2 >0.9$ かつ 吸気圧 >30 cmH₂O) で7日間以上行われている場合、②薬剤による重度の免疫不全 (好中球数 <400 /mm³)、③最近または増悪傾向の中樞神経系の出血、である。Respiratory ECMO の適応疾患としては、ウイルス性肺炎、細菌性肺炎、ニューモシスチス肺炎、誤嚥や急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、敗血症、air leak syndrome などである。

人工呼吸中の高い気道内圧や過剰な努力呼吸により、過剰な肺伸展による傷害 (容量損傷、圧損傷) や肺胞の虚脱と開放の繰り返しにより生じる剪断力による傷害 (無気肺損傷) により、肺傷害が増悪する (人工呼吸器関連肺傷害)。Respiratory ECMO の利点は、生命を維持するための高い人工呼吸器設定 (高い気道内圧や F_iO_2) は不要となり、低い人工呼吸器設定 (lung rest 設定) でも、安定した組織呼吸の維持が可能となり、さらに患者の呼吸苦の軽減により、過剰な呼吸ドライブを抑制し、肺傷害の進行を抑えることである。よって、ECMO 中の人工呼吸器設定は、低いプラトー圧 (<25 cmH₂O)、

表3 VV ECMO の導入基準

導入基準
人工呼吸器による治療に反応しない可逆性の呼吸不全
1. 低酸素性呼吸不全 ECMO を導入しない場合の死亡率が50%以上で導入を考慮。 具体的には、(a) の場合に導入を考慮、(b) の場合にその時点で適応 (a) $F_iO_2 >90\%$ にて $PaO_2/F_iO_2 <150$ または Murray score 2 ~ 3 で、死亡率は50%以上と推定 (b) $F_iO_2 >90\%$ にて $PaO_2/F_iO_2 <80$ かつ Murray score 3 ~ 4 で、死亡率は80%以上と想定
2. 非代償性高二酸化炭素血症：吸気圧を30 cmH ₂ O 以上でも $PaCO_2 >80$ mmHg が持続
3. 重度の air leak syndrome
Murray score の算出方法
X 線上の肺陰影 なし、25%、50%、75%、全肺野：それぞれ0, 1, 2, 3, 4点
$PaO_2/F_iO_2 \geq 300$, 225~299, 175~224, 100~174, <100 mmHg：それぞれ0, 1, 2, 3, 4点
PEEP <5 , 6~8, 9~11, 12~14, ≥ 15 cmH ₂ O：それぞれ0, 1, 2, 3, 4点
compliance ≥ 80 , 60~79, 40~59, 20~39 <19 mL/cmH ₂ O：それぞれ0, 1, 2, 3, 4点
Murray score = 平均点 (2.5 以上は重症肺障害)

低い F_{iO_2} (<0.4), 少ない呼吸数 (<10 回/min), 少ない一回換気量 (<4 mL/kg 予測体重もしくは CPAP) とし, PEEP は $5 \sim 15$ cmH $_2$ O とする。特に VV ECMO 中の人工呼吸器設定と予後との関連を調べた研究では, driving pressure (最高気道内圧—PEEP) が高い症例において予後は悪化しており, 主に無気肺損傷による肺傷害が予後悪化の原因と推測される¹²⁾。

VV ECMO 中の血流量は, $60 \sim 80$ mL/kg/min, また酸素化は SaO_2 $80 \sim 95\%$, PaO_2 : $45 \sim 80$ mmHg 程度と低い酸素飽和度でも良い。酸素飽和度が正常下限とされる 90% 未満であっても, 安易に人工呼吸器設定の圧や F_{iO_2} の設定を高くする必要はない。VV ECMO 中は, 酸素化が乏しい自己の血流も混合するため, 通常 SaO_2 は高くはならず, SpO_2 80% 台であることも多い (例: ECMO 血流 3 L/min で酸素飽和度 100% + 自己血流 1 L/min で酸素飽和度 60% の場合, 合計すると血流量 4 L/min 酸素飽和度 90% となる)。低酸素症による嫌気性代謝を防ぐには, 酸素消費量の 3 倍程度以上の酸素供給を必要とする。酸素消費量 (VO_2) は乳児で 6 mL/kg/min, 小児で $4 \sim 5$ mL/kg/min, 成人で 3 mL/kg/min 程度であり, 平均的な体格であれば, 成人で 200 mL/min 程度である。酸素供給量 (DO_2) は下記の数式で計算できる。

$$DO_2 = \text{心拍出量 (L/min)} \times \text{Hb (g/L)} \times SaO_2 \times 1.36$$

仮に酸素飽和度が 80% , 心拍出量 5 L/min ヘモグロビン 12 g/dL, SaO_2 80% の場合,

$$DO_2 = 5 \times 120 \times 0.8 \times 1.36 \\ = 653 \text{ mL/min}$$

となり, VO_2 の 3 倍以上となり, 正常な代謝を維持することができる。敗血症などで酸素消費量が亢進している病態では, 輸血によりヘモグロビン濃度を上げる, ECMO 流量を上げる, 一時的に筋弛緩薬の併用や深鎮静管理, 低体温管理を考慮する。

VV ECMO 中に考慮すべき問題点は, リサーキュレーションと右心不全である。リサーキュレーションとは, ECMO から静脈へ送血された血流の一部が, 再度脱血カニューレにより ECMO 回路に送られる現象である (図 5)。リサーキュレーションの量が多いと脱血側酸

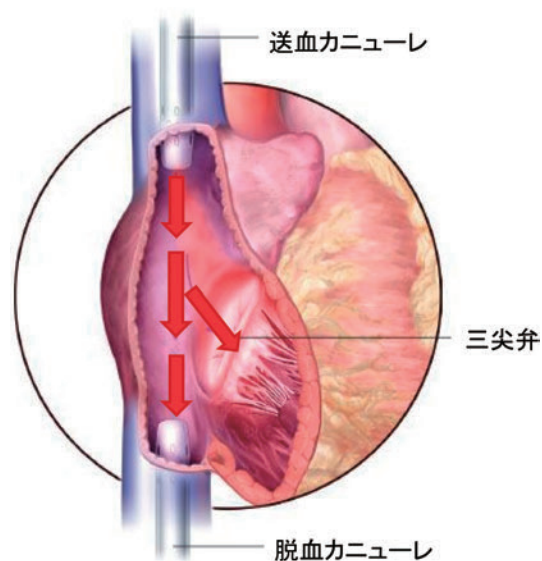


図5 VV ECMO における recirculation

素飽和度 ($cSvO_2$) が上昇し, ECMO 効率が低下する。内頸静脈経由右房脱血—大腿静脈送血の場合, リサーキュレーション率は $30 \sim 50\%$ ともいわれている。 $cSvO_2$ は $65 \sim 70\%$ 程度を目標に管理し, 高い $cSvO_2$ ($> 75 \sim 80\%$) はリサーキュレーション率の増加を考慮し, カニューレの位置異常, 過剰な ECMO 流量, 右心不全などの原因検索を行う。また, VV ECMO では, 循環動態は自己の心機能に依存するため, 機器トラブルがなくても, 心拍出量低下を引き起こす場合がある。VV ECMO 中の二次的な心拍出量低下の主な原因として, 肺高血圧, 心嚢液貯留, 不整脈がある。心エコーおよび心電図でのモニタリングは必須であり, カテコラミンの使用や心嚢ドレナージ, 抗不整脈薬による治療の他に, VA ECMO への変更も考慮する。

抗凝固療法や体液バランス管理, 栄養管理, 輸血の基準は VA ECMO に準じた管理となる。特に体液バランスが過剰な状況では, 重症呼吸不全患者にとって, 呼吸機能の回復が遅れることから, 安易な輸液負荷は避け, ドライウェイトを目指した管理を徹底する。

VV ECMO からの離脱は, まず ECMO の流量を 2 L/min まで徐々に減量させ, その後スイープガスの供給を止める。人工呼吸器を ECMO 停止時に容認できる設定 (呼吸数, プラトー圧, PEEP, F_{iO_2}) とし, そのまま

数時間観察する。その後、動脈・静脈血ガス分析が正常範囲であること、呼吸数などのバイタルサインに変化がないことを確認した後に離脱する。

ECMO 中の鎮痛・鎮静管理：Awake ECMO について

ECMO 中の鎮痛・鎮静管理では、カニューレション時と最初の12-24時間の循環・呼吸状態が安定しない期間は、完全に鎮静した状態で管理する。目的は、カニューレション時に空気塞栓の原因となる自発呼吸を止め、代謝率を下げ、カニューレションを困難にする体動を避け、患者を楽にするためである。ただし、状態が安定した後は、鎮痛・鎮静薬を減量または中止して患者を覚醒させ、患者の認知力の維持や快適性を重視した管理とする。患者を覚醒させることで、換気量、心拍出量、肺のリンパドレナージを増加させ、肺の回復を促すことができる。また、覚醒状態では手足の運動やリハビリも積極的に行える。そして、最大のメリットは、医療者や家族とのコミュニケーションがとれ、患者の精神的安定や尊厳を維持できる点である。覚醒後は、気管チューブ留置の違和感が問題となる為に、早期に気管切開を施行されることが多い。気管切開により、鎮痛・鎮静薬を中止でき、より覚醒し、認知力を維持した状態での管理が可能となる。ECMO 施行中であっても、トランプやパソコン操作を楽しんだり、歯磨きや飲食なども安全に施行可能となる（図6）。

また、ECMO 管理下で状態が安定していれば、抜管も考慮できる。ただし、抜管した場合は、人工呼吸器からの陽圧が無くなることで、肺の虚脱が進行し、ガス交換能が低下すること、呼吸によるエネルギーが増加すること、気道の確保が無くなり、誤嚥や気道クリアランスの低下が懸念されること、などに注意しなければならない。また、循環動態が不安定である、酸素化に余裕がない場合は、覚醒状態での患者の快適性維持は困難となる。これらの要因を考慮すると、早期の気管切開下での管理が望ましい。また、患者が覚醒状態にある場合は、肉体的ストレスや精神的不安の訴えも生じうる。必要な鎮痛・鎮静薬の使用は躊躇する必要はなく、また医療従事者や家族による精神的なサポートも欠かせない。

症例提示①

9歳、男児。132 cm 体重37kg。急性リンパ性白血病、可逆性後頭葉白質脳症にて治療中に、誤嚥性肺炎を発症しARDSへ進展し、ICU入室。人工呼吸管理を開始後も、酸素化増悪し（ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$, $\text{PEEP} 18 \text{ cmH}_2\text{O}$ ）、VV ECMO を開始。4日間のVV ECMO 管理後に呼吸状態安定し、VV ECMO を離脱し、1週間後に抜管した。以後経過良好である。（図7）

症例提示②

2歳、女児。超低出生体重児の既往あり。RSウイルス感染による細気管支炎にて前医入院。努力呼吸、喘鳴、皮下気腫が増悪し、当院ICU入院。酸素マスク12L/min



図6 VV ECMO 装着中に、家族とトランプを楽しむ急性呼吸不全患者。胸部レントゲン写真(右)では、両側肺に高度な浸潤影を呈する。

臨床経過

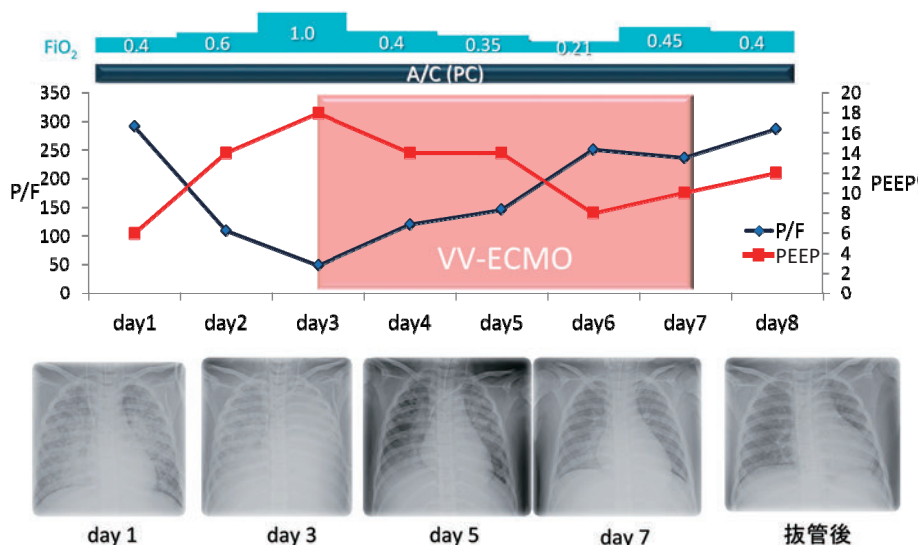


図7 症例①の臨床経過。VV ECMO 装着後、胸部レントゲン写真では、両側肺野の透過性は改善し、PaO₂/F₁O₂は増加し、PEEP 10 cmH₂O 程度で管理できている。

投与下に SpO₂ 88% であり、人工呼吸管理開始。呼吸器設定：調節圧 22 cmH₂O、PEEP 5 cmH₂O、F₁O₂ 1.0、呼吸数 30/min にて動脈血液ガス分析は pH 7.29 PaCO₂ 56 mmHg、PO₂ 59 mmHg と高度の低酸素血症と高炭酸ガス血症を認めた。胸部 CT では、著明な皮下・縦隔気腫、両側性の広範な無気肺を認めた。過剰な努力呼吸、エアートラップによる肺組織の破綻による air leak syndrome と診断し、VV ECMO を開始。1 週間の VV ECMO 管理後に air leak は改善した。その後、VV ECMO を離脱し、翌日抜管した。以後経過良好である。(図 8)

おわりに：

ECMO の基本的なシステムや構造、心肺補助の呼吸循環生理、適応や患者管理、合併症予防などについて解説した。ECMO による補助循環は緊急性が高く、出血や回路トラブルなど致死的な合併症を起こす可能性もあり、ECMO の管理上、急なトラブルにも対処できる医師、看護師や臨床工学士によるチーム医療の実践が必要不可欠である。また、体外循環に特有の循環生理と呼吸

生理を理解していなければ、最適な効果が得られないばかりか、回路内血栓や人工肺不全、全身性の出血、感染症など重篤な合併症を引き起こし、患者予後の悪化に繋がる。H1N1 インフルエンザ肺炎による重症 ARDS 患者の治療でも明らかのように、障害肺の回復に長期間の ECMO 管理が必要となる場合もある。ECMO 管理上で重要なことは、合併症を未然に防ぎ、如何に安定した管理を長期間継続できるかにかかっている。

ECMO のポンプや回路などの機材と ECMO 施行中の管理技術は確実に向上している。ECMO は、有効な活用ができれば単なる延命装置ではなく、患者予後の改善に寄与する強力な循環・呼吸補助装置となりうる。ただし、本邦における ECMO を取り巻く環境は、欧米に比べて劣っているのが現状である。2009 年の H1N1 インフルエンザパンデミックにおける respiratory ECMO の治療成績でも、欧米諸国の 70% を超える救命率と比較して、本邦での救命率は 36% と明らかに低かった。原因として、熟練したスタッフ・施設が皆無であり、管理が未熟であったこと、ECMO に使用された機材が劣っていたこと、選択されたカニューレが細すぎて十分な血流量を得

臨床経過

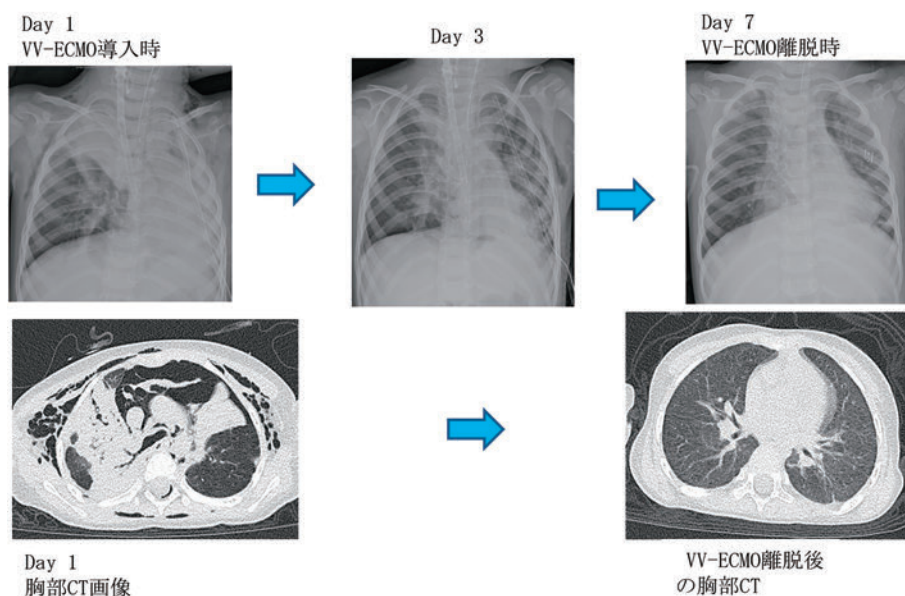


図8 症例②の臨床経過。VV ECMO 導入時 (Day 1) では、胸部レントゲン写真および胸部 CT 画像において、広範な皮下気腫、縦隔気腫を認め、両側肺に高度な無気肺を呈している。VV ECMO 離脱時 (Day 7) では、縦隔気腫や無気肺は改善している。

られなかったことなどが要因と言われている。また、安定した治療成績を収めるには、4～5年間、年間で30～45症例の経験を積む必要があるとも推定されており¹³⁾、ある程度の症例数確保には ECMO のセンター化も必要であろう。今後も、ECMO の技術開発の向上や、ECMO による治療経験の蓄積と医療スタッフの教育、ECMO 施行施設の集約化などにより、重症呼吸循環不全患者に対する ECMO の治療成績が向上することを期待したい。

文 献

- 1) Hill, J.D., O'Brien, T.G., M.D. Murray, J.J., Dontigny, L., *et al.*: Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Post-Traumatic Respiratory Failure (Shock-Lung Syndrome) —Use of the Bramson Membrane Lung. *N. Engl. J. Med.*, 286 : 629-34, 1972
- 2) Zapol, W.M., Snider, M.T., Hill, J.D., Fallat, R.J., *et al.*: Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA.*, 242 : 2193-6, 1979
- 3) Gattinoni, L., Pesenti, A., Mascheroni, D., Marcolin, R., *et al.*: Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA*, 256 : 881-6, 1986
- 4) Morris, A.H., Wallace, C.J., Menlove, R.L., Clemmer, T.P., *et al.*: Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 149 : 295-05, 1994
- 5) 福田龍将：特集ECMO, INTENSIVIST VOL. 5 NO 2, メディカサイエンスインターナショナル2013 : p 367-81
- 6) Peek, G.J., Mugford, M., Tiruvoipati, R., Wilson, A., *et al.*: CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR) : a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet*, 374 :

- 1351-63, 2009
- 7) Davies, A., Jones, D., Bailey, M., Beca, J., *et al.*: Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO). *JAMA*, 302 : 1888-95, 2009
 - 8) Ventetuolo, C.E., Muratore, C.S. : Extracorporeal life support in critically ill adults. *Am. J. Respir Crit. Care Med.*, 190 : 497-508, 2014
 - 9) Brogan, T.V., Thiagarajan, R.R., Rycus, P.T., Rycus, Bartlett, R.H., *et al.* : Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure : a multicenter database. *Intensive Care Med.*, 35 : 2105-14, 2009
 - 10) Kao, L.S., Fleming, G.M., Escamilla, R.J., Lew, D.F., *et al.* : Antimicrobial prophylaxis and infection surveillance in extracorporeal membrane oxygenation patients : a multi-institutional survey of practice patterns. *ASAIO J.*, 57 : 231-8, 2011
 - 11) Extracorporeal Life Support Organization Guidelines. <http://www.else.med.umich.edu/Guidelines>.
 - 12) Serpa Neto, A., Schmidt, M., Azevedo, L.C., Bein, T., *et al.* : Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome : a pooled individual patient data analysis : Mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med.*, 42 : 1672-84 : 2016
 - 13) Hemmila, M.R., Rowe, S.A., Boules, T.N., Miskulin, J., *et al.* : Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann. Surg.*, 240 : 595-607, 2004

Review of extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill patients

Jun Oto

Emergency and Disaster Medicine, Tokushima University Hospital 2-50-1 Kuramoto-cho Tokushima-city, Tokushima, Japan

SUMMARY

Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) indications and usage has strikingly progressed over the last 20 years. It has become essential tool in the care of adults and children with severe cardiac and pulmonary dysfunction refractory to conventional management. Most commonly, it is instituted in an emergency or urgent situation after failure of other treatment modalities. It is used as temporary support, usually awaiting recovery of organs, or a bridging treatment to a ventricular assist device or cardiac transplantation.

ECMO can be deployed in a veno-arterial configuration for the treatment of cardiogenic shock or as a tool for cardiopulmonary resuscitation. This is usually seen post cardiac surgery, septic shock, in severe cardiac failure due to almost any other cause ; cardiomyopathy, myocarditis, acute coronary syndrome with cardiogenic shock and cardiopulmonary arrest. Veno-venous ECMO is used for respiratory failure and usually involves peripheral cannulation using the femoral veins and/ or internal jugular vein. The indications for veno-venous ECMO are respiratory failure, most commonly due to pneumonia, adult respiratory distress syndrome (ARDS), or primary graft failure following lung transplantation.

In this article we will provide a review of ECMO development, clinical indications, complications, and patients' management while on ECMO.

Key words : Veno-arterial ECMO, Veno-venous ECMO, Pulmonary or cardiac failure, extracorporeal life support, cardiopulmonary resuscitation

特集：人工臓器の最近の進歩とケアリング

人工膵臓の最前線とその展望

黒田 暁生

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
(平成29年12月18日受付) (平成29年12月27日受理)

1型糖尿病は膵臓β細胞から分泌されるインスリンの不足により高血糖状態を慢性的にきたす疾患である。人工膵臓のシステム構成は血糖モニタリングとインスリン分泌の調節である。皮下間質液中のブドウ糖値が血糖モニタリング方法として用いられている。リアルタイム Continuous Glucose Monitoring (以下CGMと略す)は「その時の」皮下間質のブドウ糖濃度をモニターする。ブドウ糖は血管内から拡散によって間質に浸潤してゆくため皮下間質のブドウ糖濃度は血管内よりも5-10分遅れる。本邦では2015年2月からインスリンポンプとリアルタイムCGMが一体型になった機器620Gが導入された。これに加えて低血糖が予測される時にポンプを一時停止する機能や高血糖時に自動で基礎インスリンを増量する機能が備わった機器が2017年春から米国では使用開始されている。インスリン注入アルゴリズムは開発途上であり、近年中に食事用の追加インスリンもすべて自動で注入される機種の見込まれている。

1型糖尿病は膵臓β細胞から分泌されるインスリンという血液中のブドウ糖濃度を下げるホルモンが不足することにより高血糖状態を慢性的にきたし、ひいてはさまざまな細小血管障害をきたす疾患である。糖尿病のなかでも数%を占めるといわれている1型糖尿病は自己免疫によって膵β細胞が破壊されてインスリン分泌が枯渇してしまう病気である。健常人では膵臓β細胞は血糖値が81mg/dL未満になると自己インスリン分泌を停止して、70mg/dL未満になるとカテコラミンやグルカゴンを分泌して血糖値を上昇させる。低血糖症状を感じることができなくなっているような無自覚低血糖を伴う1型糖尿病では、低血糖の際に自己インスリン分泌が枯渇しているためにインスリン分泌を減らすことができない、その一方で血糖値が低下した際のカテコラミンやグルカゴン分泌上昇作用も認められない。これらのために

1型糖尿病ではインスリンは完全に過不足なく追加しないと高血糖や低血糖に陥る。したがって、1型糖尿病の治療はインスリン治療に加えて、インスリンポンプ療法、血糖値をモニタリングする方法が近年臨床の場でも取り入れられてきた。しかしながらこれらのデバイスを用いても1型糖尿病の血糖管理が困難な場合を経験する。

1. 人工膵臓の基本構成システム

人工膵臓とは血糖管理のために用いられる機械のことである。人工膵臓は膵臓からのインスリン分泌を模倣して血糖管理する。必要なシステムの最小単位としては血糖値のモニタリングとインスリン分泌の調節機構である。

血糖値のモニタリング方法としては血管内のブドウ糖濃度をモニターする方法が直接的であり、短期間であれば血管内にカテーテルを留置してモニタリングすることは可能である。現実的には慢性的な血糖値のモニタリングのために皮下間質液中のブドウ糖値のモニタリング方法が用いられている。リアルタイム Continuous Glucose Monitoring (以下CGMと略す)は「その時の」皮下間質のブドウ糖濃度をモニターする機器である。ブドウ糖は血管内から拡散によって間質に浸潤してゆく。このため皮下間質のブドウ糖濃度は血管内よりも5-10分遅れが生じる。例えば食後には血糖値(BG)はすでに160mg/dLに上昇しているにもかかわらず、CGMで示される皮下間質グルコース値(SG)は116mg/dLのままであるというような時相の差が生じることに注意を要する(図1)。

2. 本邦での人工膵臓導入への流れ

人工膵臓は血糖値をモニターしてその値、動きに伴ってコントローラーが血糖値を上昇させるあるいは低下させるという管理を行うものである(図2)。



図 1

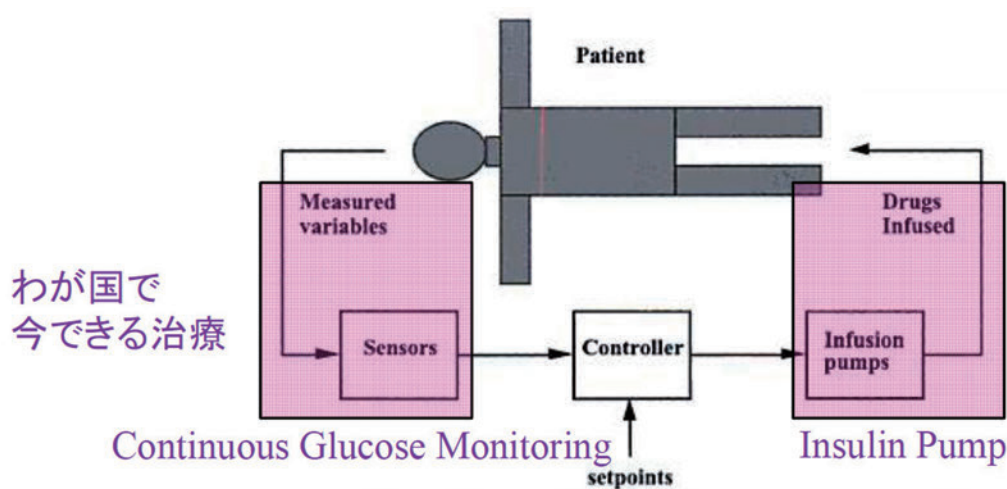


図 2

本邦では2015年2月からインスリンポンプとリアルタイムCGMが一体型になったSensor Augmented Pump (SAP)が導入された(図3)。図左がCGMであり、図右がCGMデータのレシーバーであり、インスリンポンプ本体である。

この治療では自動で血糖値を管理できるわけではなく図2の桃色で示した部分が把握できるがその間のコントローラーの役目は患者自身が行う必要がある。SAPの解析からグルコース値の変動、自動計算された追加インスリン量の遵守度、装置の交換頻度、一時基礎インスリン、摂取糖質量などを把握できる。

3. Predictive Low Glucose Suspend 機能について

リアルタイムCGMでは血糖値が低下あるいは上昇が

予測されるときにアラートを発することができる。リアルタイムCGM使用の有無での血糖管理が比較された6つの研究のメタ解析結果では、その使用により低血糖頻度は有意に減るものの、第3者の介助を要する重症低血糖を有意に減らしたわけではなかった²⁾(図4)。図4はCGM使用と血糖自己測定使用が比較されており、CGM使用で有意に重症低血糖を減らしたわけではないことが示されている。平均値が1よりも下(左側)に向かうほどCGMによって重症低血糖を減らすことになるが、その有用性は認められなかった。

現在のSAPでは低血糖が予測される、あるいは低血糖になるとアラートで通知するが、自動的にインスリン注入を停止する機能はない。低血糖が予測される時にポンプを一定時間停止する機能(Predictive Low Glucose Suspend: PLGS)のついたSAPが欧州やオーストラリ

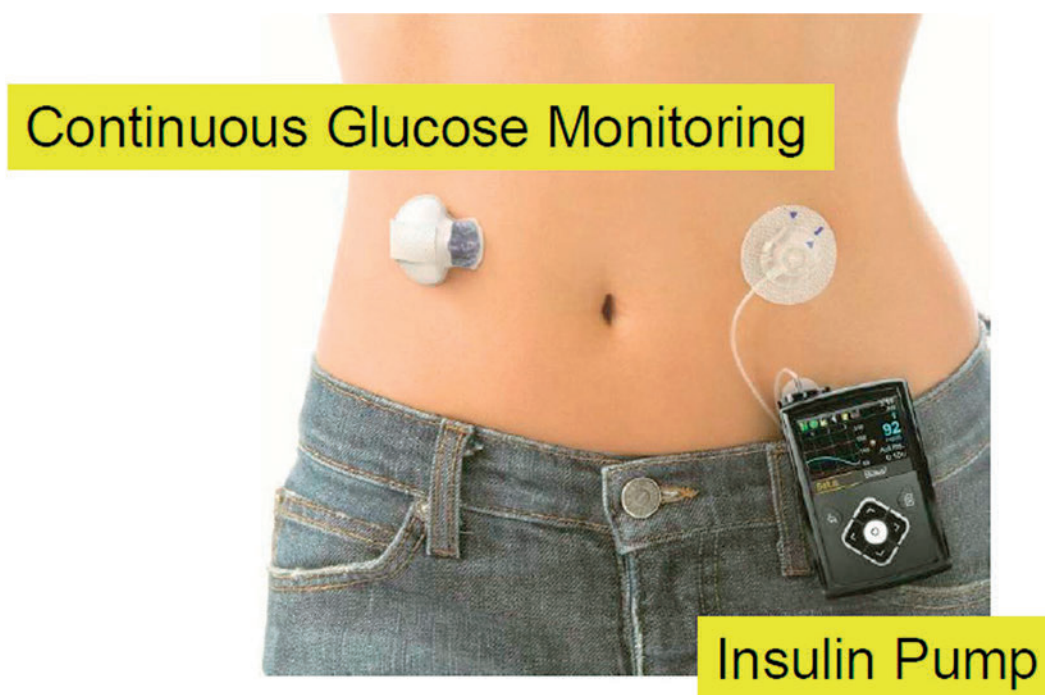


図 3

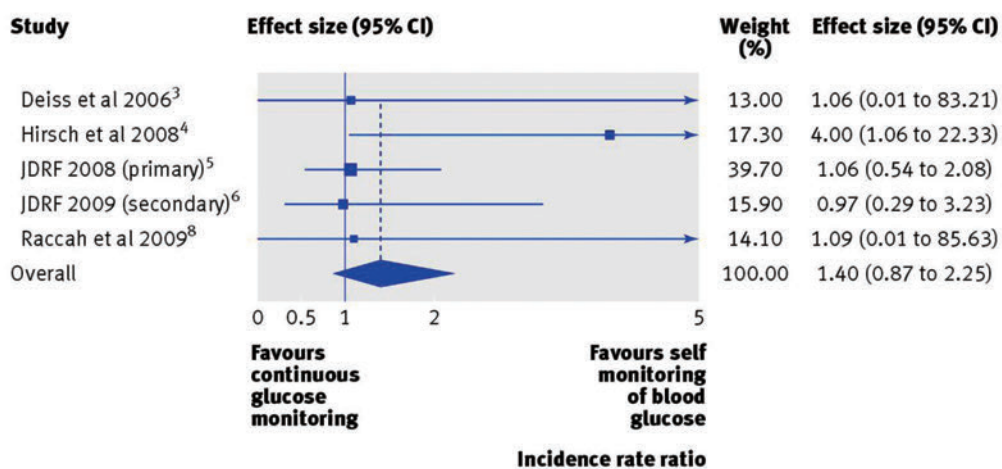


図 4

アで導入されている（図5（文献4より引用））。上段がセンサーグルコース値で Predicted hypoglycemia, つまり低血糖が予測されるとき, 下段のインスリン注入を一定期間停止して低血糖を予防するものである。

この機能の利用により夜間の60mg/dL以下の低血糖が120分以上呈した割合を74%減らすことができたことが報告されている³⁾。

4. 高血糖時の自動インスリン注入設定機能について

さらに次のステップとしてはPLGSに加えて高血糖になると自動で基礎インスリンを増量して血糖値を管理する機能が挙げられる。この基礎インスリン自動調整機能を搭載した機種を使用する場合には基礎インスリン注入を使用者が、あらかじめプログラムする必要がない。

この機能の導入によって全体的なグルコース値が70–180mg/dLの割合が低血糖でインスリンポンプの注入を止める機能のみを有する機種と比較すると血糖値の平均値に変化はなかったが(147±8 vs. 157±6 mg/dL, n.s.), 23:00–07:00グルコース値が70–180mg/dLの時間が

68.2±6.1から79.9±4.0% (p=0.012)へと有意に上昇したと報告された⁴⁾。現在のわが国で使用されている620Gに加え、低血糖が予測される際の注入停止と高血糖時の基礎インスリン注入の増加の両機能が備わった機器が2017年春から米国では使用開始されている(図6(文

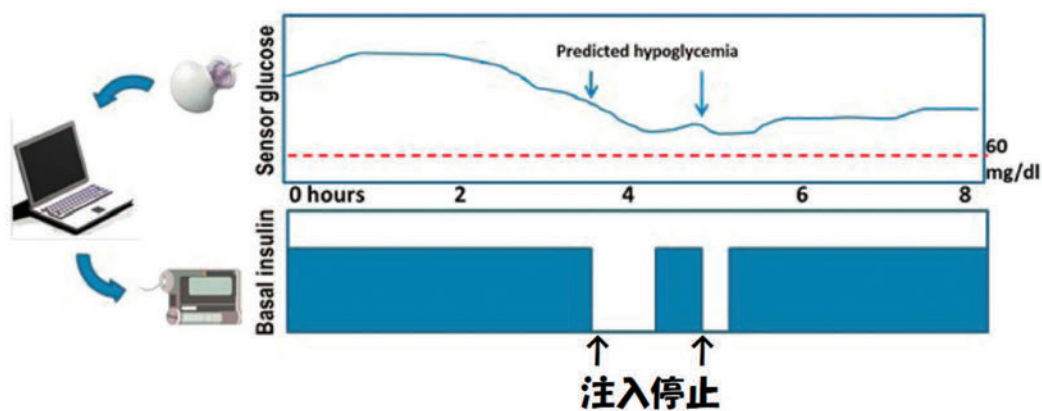


図5



図6

献 4 より引用))。

5. 人工膵臓開発の今後

上述のようにリアルタイムCGMの値は血中ブドウ糖濃度から少し遅れた値をとる。このため現状では追加インスリンは使用者が食事に前もって注入する必要がある。これを改善すべく血糖値の変動から自動的にインスリンが注入されるアルゴリズムが作成途上であり、近年中に食事用の追加インスリンもすべて自動で注入される機種が市場に導入されることを見込まれている。

文 献

- 1) Cryer, P.E., Davis, S.N., Shamoon, H.: Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 26(6) : 1902-12, 2003
- 2) Pickup, J.C., Freeman, S.C., Sutton, A.J.: Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self-monitoring of blood glucose : meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011 ; 343 : d3805. doi : 10.1136/bmj.d3805.
- 3) Maahs, D.M., *et al.*: A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 37 : 1885-91, 2014
- 4) Ly, T.T., *et al.*: Day and Night Closed-Loop Control Using the Integrated Medtronic Hybrid Closed-Loop System in Type 1 Diabetes at Diabetes Camp. *Diabetes Care*, 38 : 1205-11, 2015

1) Cryer, P.E., Davis, S.N., Shamoon, H.: Hypoglycemia

The development and the perspective of Artificial Pancreas

Akio Kuroda M.D. Ph.D.

Diabetes Therapeutics and Research Center Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

Diabetes is characterized as a chronic hyperglycemic status caused by insulin insufficiency from pancreatic beta cells. The artificial pancreas is consisted of Continuous Glucose Monitoring (CGM) and insulin delivery according to the sensor glucose monitoring values. CGM does not monitor blood glucose concentration, but monitors subcutaneous glucose concentration, which is dispersed from blood vessel. The delay of glucose values of CGM is approximately 5 to 10 minutes compared with blood glucose values. Sensor augmented insulin pump 620G, which combines insulin pump and real time CGM is available from February 2015 in Japan. There are two more functions available from spring of 2017 in the United States, in addition to the 620G pump ; i.e. predictive low glucose suspend function, which suspend insulin delivery when hypoglycemia is predicted, and automated basal insulin increase when sensor glucose is high. The development of insulin infusion algorithm is still on the way, however, automated meal time insulin delivery will be introduced near future.

Key words : Continuous Glucose Monitoring (CGM), Artificial pancreas, Insulin pump, Type 1 diabetes

特集：人工臓器の最近の進歩とケアリング

Theory-Based Nursing Practice in the World of Anthropomorphic Intelligent Machines

Rozzano C. Locsin^{1,2)}

¹⁾Professor of Nursing, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan, Email : Locsin@medsci.tokushima-u.ac.jp

²⁾Professor Emeritus, Florida Atlantic University, Boca Raton, FL 33431-0991, Email : Locsin@health.fau.edu

(Received : November 15, 2017)

(Accepted : November 17, 2017)

SUMMARY

How will human nurses practice nursing with advancing technologies particularly involving anthropomorphic intelligent machines? Nursing as an expression of caring in nursing is oftentimes appreciated as acts of endearment or TLC (Tender loving care) by nurses towards persons who are in situations craving for human-to-human contact. Such situations often define nursing as demanding for nurses' emotion. However, if feelings or emotions is the criterion that makes the 'caring' live meaningfully in nursing situations, in the future, how will caring be expressed when nursing engagements in practice will be primarily with anthropomorphic intelligent machines? Contemporary understandings of 'humanness' may be obsolete and human-to-human contact as we know it today may consequently remain imaginary. The realities of nursing care perpetuate increasing dependence on technology, and interactions between persons and intelligent machines will need to be redefined. The theory of Technological Competency as Caring in Nursing provides dynamic nursing process events in which technological knowing, mutual designing and participative engaging encompass theory-based nursing thereby furthering quality nursing care outcomes as the foundational rationale for engagements in theory-based nursing practice with anthropomorphic intelligent machines.

Key words : Theory-based nursing practice, anthropomorphic intelligent machines, Theory of Technological Competency as Caring in Nursing (TCCN), Futurist nursing care, Advancing technologies.

Introduction

Nursing has earned a remarkable place in the delivery of human health care. Through a variety of foundational perspectives supporting this practice, processes of nur-

sing have been advancing nursing as a discipline of knowledge and a profession.

One of the popularized practice views is patient-centered nursing. It is the ideal focus of practice perhaps since the realization of Florence Nightingale's modern

nursing practice. Many versions of this type of nursing have been developed based on various theoretical, philosophical, economic, and political viewpoints which exist to this day. From a theoretical perspective, an example of patient-centered nursing is caring-healing nursing based on Jean Watson's¹⁾ *Transpersonal Caring theory*. This perspective addresses the person from a holistic understanding, so that caring-healing practices which are grounded in the ten *caritas* factors are focused on human care attributions. An example of patient-centered nursing from a philosophical perspective is by Martha Rogers'²⁾ *Science of Unitary Human Beings*. Nursing practice is presented as 'knowing participation in change'³⁾, a view of persons as always whole, unpredictable, irreducible, and therefore do not need to be fixed or to be made wholes again. Nursing practice, therefore, while focused on the patient, is knowing that persons participate in their care and that change is a constant and consistent in their being. As such, predicting or prescribing nursing practice actions does not serve persons well, instead, nursing is celebrating, affirming, and supporting persons in their change.

An example of patient-centered nursing practice derived from an economic perspective is Marilyn Ray's *Bureaucratic Caring in Nursing*⁴⁾; the dynamic rhythmic relating between and among persons as caring transpiring and celebrating in their human relationships, while from a political viewpoint, patient-centered nursing is addressed as 'gendered.' These are differentiated practices by women nurses and men nurses focused on how women nurses and men nurses practice nursing, are often demarcated by their gender-men nurses' presence in Labor and Delivery situations are often not allowed, and their brute expressions are often wanted in Emergency Departments, and Psychiatric and Mental Health Units. Women in their loving kindness are often preferred in settings where children predominate, and mothers' care is required. With these theoretical and philosophical viewpoints, frequently, debates ensue within nursing and in various health care systems because of the attention and expectation that nursing has attained as a valuable and legitimate professional health care practice in many health care situations and settings.

Nevertheless, while these theoretical and philosophical viewpoints ground patient-centered nursing, contemporary health care settings frequently are inundated

with issues and problems concerning technological advances and the influence these have on nursing care practice. How does theory-based nursing practice transpire in the world of technologies, particularly with automations and revolutionary technological gadgets and instruments?

The aim of this article is to describe theory-based nursing practice and its relevance and influence in the world of anthropomorphic machines in health care settings. It addresses and values the theory of Technological Competency as Caring in Nursing (TCCN) as a legitimate theoretical base supporting contemporary and futurist nursing care with advancing technologies as essential accoutrements.

The Popular Nursing Process

The popular way of practicing nursing is simply following a routine process or recipe often called the nursing process. As such, this process is a guide that predicts the effects of nursing actions or interventions often leading towards healing. Understood as an apprenticeship in which decision-making is made by others such as head nurses or team leaders, nursing practice depends on the nursing care planning activities with outcomes often prepared as the evidence of the traditional nursing process. The practice of nursing is dictated simply by the prescribed procedure towards accomplishing a particular task. With these situations, some questions are raised, focused on the nature of professional practice of nursing.

*Does the nursing process allow the nurse to really know the patient?

*Should the nurse know patients as participants in their care rather than the object of his or her care?

Following the nursing process recipe, these questions stimulate discussions about the real nursing practice of professional nursing.

Theory-based Nursing Practice

Theory-based nursing practice provides opportunities for nurses and patients to engage in activities to facilitate health and wellness. These activities enrich the under-

standing of human health with nursing as a critical factor. Within the contemporary practice of nursing, frequently differentiated is its emphasis on independent or autonomous nursing practice processes, or as dependent procedure-based nursing practice with actions dictated as planned and specific interventions. With advances in nursing science, it is critical to health care that the application of knowledgeable practice is focused on meeting requisite technological demands which is commonplace in health care settings.

Future practices of nursing however, involve theoretically-based engagements dictated by intelligent know-how, these without the prescriptive or predictive practice procedures that have identified traditional nursing. Such imagining of futuristic nursing, often deter innovative practices because of the limitations imposed by popular dependent procedure-based, and prescriptive nursing care practice activities.

Benner's⁵⁾ five levels of nursing experience or clinical nursing competence emphasize the demands, capabilities, and knowledge-based practices describing professional nursing practice with competency in nursing actions. The highest form of practice is by expert nurses-those who relinquish their practice decisions to be guided by their knowledge of person, environment, health, and nursing.

Many technologies greatly impact nursing and human caring. The following dimensions⁶⁻⁹⁾ have been identified to categorize technologies which are influential to nursing and human health care :

Technology as completer of Human Beings to re-formulate the ideal human being, such as replacement parts, either mechanical (prostheses) or organic (transplanted organs) ;

Technology as machine technologies, e.g. computers and gadgets, that enhance nursing activities to provide quality patient care, such as da Vinci[®] in the operating theatres¹⁰⁾.

Technologies that mimic human beings and human activities to meet the demands of nursing care practices, e.g. cyborgs (cybernetic organisms) or anthropomorphic machines and robots such as 'nursebots' or the 'robo nurse'¹¹⁾.

Nevertheless, one of the most influential topics on technologies in nursing today, is on technologies that mimic human beings. Biomimicry has become an essential and

critical consideration in contemporary times. Consider Humanoid Nurse Robots (HNRs) that are fitted with Artificial Super Intelligence (ASI) that can compute faster than human beings can do today. Watson^{®12)}, a computer designed by IBM is able to compete in speed-based "Q and A" activities, beating human competitors in Jeopardy-a knowledge-based game show.

While other popular technologies relate to the traditional nursing process-the procedure based nursing practice dictated by planning specific interventions are expected to reap minimum quality outcomes of nursing care. In the future, nursing practices will continue to possess technological competencies in which will be able to participate in higher-level quality nursing practices considering interdisciplinary team approaches as an "other" team member.

How can high-quality nursing care practice be achieved with variations in guides for practice (processes of nursing) and technologies which may facilitate human care? The following formula using concepts thus far described are envisioned to foster nursing outcomes of high-quality nursing care. These engagements are deliberate prescriptions of nursing care planning : Procedure-based nursing practice dictated by the traditional process of assessment, planning, intervention and evaluation (APIE).

In addition, autonomous nursing practice by expert nurses and mutual engagements between HNRs grounded in the Transactive Relationship Theory of Nursing (TRETON)^{13, 14)} and theory-based nursing care practice guided by the theory of TCCN¹⁵⁾, altogether may result in high-quality nursing care with intelligent machines as partners. These descriptions serve a certain purpose and that is to highlight the value of various types of nursing engagements within the purview of recognizing quality outcomes of nursing care through theory-based practice.

The Theory of Technological Competency as Caring in Nursing

In the contemporary world of human caring, the dominance of technology continues to support advancing technological marvels, providing ways in which human caring processes coexist in the high-tech world of artificial super-intelligent machines (anthropomorphic mac-

hines). The theory of *TCCN* offers fundamental ways through which the transformation of human caring exalts the values of persons regardless of differing perceptions of human wholeness. Caring in nursing assumes a critical place in the foundational development of the coexistence between technology and caring in nursing¹⁶). The science of Caring supports and celebrates the understanding of co-created moments^{17,18}) and in doing so celebrates the uniqueness of persons as participants in their care, rather than simply objects of care.

The following five assumptions describe the elements that structure the theory of *TCCN*¹⁹).

*Persons are caring by virtue of their humanness*²⁰).

In nursing, caring is understood as the substantive focus of the discipline. It is not simply the act or emotion one may portray toward another person but also the substance of the domain that directs the integral nature of nursing as a discipline of knowledge. In the assumption, “persons are caring” is studied as fundamental to the practice of nursing.

*The ideal of wholeness is a perspective of unity*²¹).

Persons are known as wholes in ways shaped by philosophical truths and realities. This allows for the recognition of human beings as complete in their being without reference to composition of parts. As such the nurse focuses on nursing as a shared lived experience between the nurse and the person being nursed²⁰) rather than focusing on fixing the person or completing the person’s lack or missing “parts.”

*Knowing persons is a multidimensional process*¹⁹).

The nurse and nursed engage in appreciating, celebrating, supporting, and affirming each other, while allowing for mutual recognition as dynamic participants in human caring.

*Technologies of health and nursing are elements for caring*¹⁹) through which nurses in practice are able to know human beings more fully as persons who are active contributors in their care, rather than simply as objects of care.

*Nursing as a discipline and a professional practice*²⁰) provides the essential opportunity for engagement in the scholarship of practice grounded in caring within the universal technological domain.

These assumptions are the foundations from which the theory is built. The structure of the theory is dependent upon the realizations of the assumptions to illuminate the theoretical dynamic nursing process events of knowing persons as caring.

The Dynamic Nursing Process Events

The Dynamic Nursing Process events occur in nursing encounters interfaced with appreciations for understanding, affirming, celebrating, and supporting persons as caring individuals in an ever-changing world. The three intertwined processes that are expected to occur simultaneously are :

Technological knowing is using technologies to know persons in a shared relationship expressed as appreciating persons’ humanness, participating in dynamic caring nursing relationships, and extending knowing persons as participants in their care, instead of being simply objects of care.

Mutual designing is a process in which both the nurse and the one nursed (patient) together, create a plan of care from which an organized and conjointly rewarding nursing practice fosters, affirms, supports, and celebrates the patient’s desire to live and grow in the meaningfulness of one’s own life²⁰).

Participative engaging is the simultaneous practice of relating with the other. Its critical feature is evident in the continuous and recursive knowing of persons as caring.

Illustrating “Knowing Persons as Caring” Process of Nursing

Theory-based practice engages the nurse and person being nursed in a unity of activities in which nursing practice is focused on relating patient-centered care. The use of technologies in a world of anthropomorphic machines considers the futurist perspective in which technological advances attain a critical position in the delivery of quality human care. These technologies can be low-level technologies, for example medication delivery robots with sensors, or the high-level futurist Humanoid Nurse Robots (HNRs), which are commonly

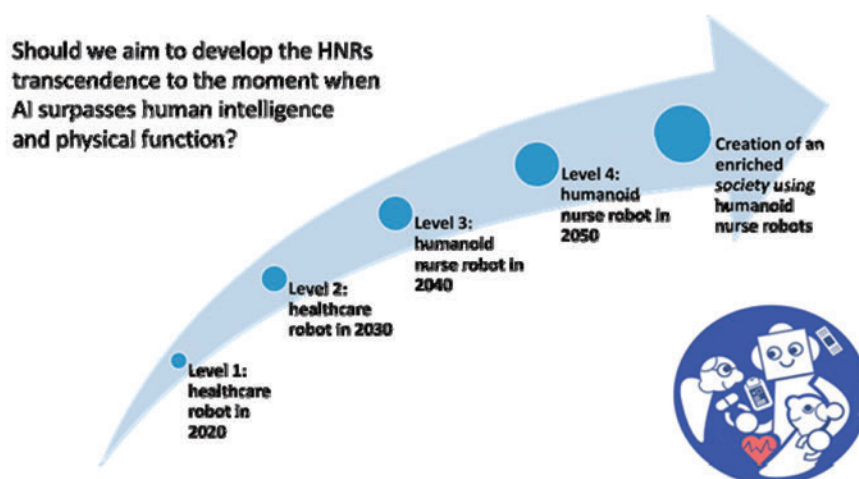


Figure 1. Healthcare robots, Humanoid nursing robots and its Future Development¹³⁾.

perceived as significantly influencing quality health care¹³⁾.

From a low-level technological instrument such as the (vein) view finder the engagement of the nurse and nursed is illuminated in the following story.

One of my patients requested a new IV on her opposite arm, even though the one she had was safely infusing her IV fluids. I was extremely busy but I knew that her IV would not get changed until much later if at all, as shift change was occurring and she did not have veins that were easily accessed.

I requested for the vein finder instrument [guided by infrared light to detect and pinpoint specific veins] and successfully inserted a new IV. My patient was so happy and told me that no one else had been able to “get a vein” on the first try. It seemed like a simple task, but it made such a difference to her. I can appreciate that through competent use of the vein finder instrument, I was able to allow my patient to use her dominant hand instead of limiting her range of motion because of the IV location²¹⁾.

In this situation, the patient was able to express herself more freely through the use of her dominant extremity. Knowing this aspect of the dominant hand made a lot of difference to the patient. It was so simple an act but so

moment-changing for her, and also for the nurse. The technological knowing, (competence in using the vein view finder) the mutual engagement (the shared relationship during the IV insertion), and the participative engagement (expressed as mutual appreciation of a life-changing occasion) are altogether illustrated in this story.

Conclusion

Contemporary understandings of ‘humanness’ may become obsolete in the future and nursing practice will need to adapt it to serve an integral purpose in health care. Human-to-human contact as we express it today may consequently remain an imaginary situation, although in the future, human-to-machine relationships may be the norm. The realities of nursing care today perpetuate increasing dependence on technologies. Interactions between persons and intelligent machines will need to be redefined as nursing encounters. The theory of *TCCN* provides dynamic nursing process events in which technological knowing, mutual designing and participative engaging encompass theory-based nursing that further delineates quality nursing care outcomes as foundational to nursing care encounters and engagements, with partners in health care such as these anthropomorphic intelligent machines.

References

- 1) Clark, C.S.: The transpersonal caring moment: evolution of high ordered beings. *International Journal for Human Caring*, 7(3) : 30-39, 2003
- 2) Rogers, M. : Theoretical Basis of Nursing. FA Davis, Co., New York, N.Y., 1970
- 3) Butcher, H. : Unitary pattern-based praxis: a nexus of Rogerian cosmology, philosophy, and science. *Visions: The Journal of Rogerian Nursing Science (VISIONS)*, 14(2) : 8 -33, 2006
- 4) Turkel, M.C. : Marilyn Ray's Theory of Bureaucratic Caring. *International Journal for Human Caring*, 11(4) : 57-74, 2007
- 5) Benner, P. : From Novice to Expert. Menlo Park, CA, Addison-Wesley, Co. 1984
- 6) Locsin, R., Purnell, M.: Advancing the theory of Technological Competency as Caring in Nursing: The Universal Technological Domain. *International Journal for Human Caring*, 19(2) : 50-54, 2015
- 7) Locsin, R. : Technological Competency as Caring in Nursing. (rev ed). Silliman University Press, Dumaquete City, Philippines, 2016
- 8) Locsin, R.: The theory of Technological Competency as Caring in Nursing: Guiding Nursing and Health Care. *Shikoku Acta Medica*, 72(5,6) : 163-170, 2016
- 9) Locsin, R.: The coexistence of technology and caring in the theory of Technological Competency as Caring in Nursing. *The Journal of Medical Investigation*, 64 : 160-164, 2017
- 10) Intuitive Surgical: The da Vinci surgical system. (2017, Nov. 15 Accessed)
https://www.intuitivesurgical.com/products/davinci_surgical_system/
- 11) Barnard, A., Locsin, R. : Technology and Nursing: Practice, concepts, and Issues. London, UK. Palgrave-MacMillan Co, 2009
- 12) IBM Watson : How it works [Video File]. (2014, Oct. 7 Accessed)
https://www.youtube.com/watch?v=_Xcmh1LQB9I
- 13) Tanioka, T., Osaka, K., Locsin, R., Yasuhara, Y, Ito, H. : Recommended design and direction of development for humanoid nursing robots: Perspective from nursing researchers. *Intelligent Control and Automation*, 8(2) : 96-110, 2017
- 14) Tanioka, T., Locsin, R. : Potential developmental issues in the configuration of "nursing" in humanoid health care robots. In : Nursing Robots: Robotic Technology and Human Caring for the Elderly (Tanioka, T., Yasuhara, Y., Osaka, K., Ito ,H., Locsin, R. eds.), Fukuro Publishing, Okayama, 2017, pp. 222-235
- 15) Locsin, R. : Technological Competency as Caring in Nursing. Sigma Theta Tau International Press, Indianapolis, IN., 2005
- 16) Locsin, R. : Machine technologies and caring in nursing. *Image J. Nurs. Sch.* , 27(3) : 201-3, 1995.
- 17) Locsin, R. : Technological Competency as Caring in Nursing: Co-Creating Moments in Nursing Occurring within the Universal Technological Domain. *Journal of Theory Construction & Testing*, 10(1) : 5-11, 2016
- 18) Locsin, R. : Music as Expression of Nursing Transpiring In Co-Created Moments *Sonus*, 36(2) : 54-59, 2016
- 19) Locsin, R., Purnell, M.: Advancing the theory of Technological Competency as Caring in Nursing: The Universal Technological Domain. *International Journal for Human Caring*, 19(2) : 50-54, 2015
- 20) Boykin, A., Schoenhofer, S.: Nursing as caring: A model for transforming practice. Jones & Bartlett Learning, M.A., 2001
- 21) Smith, M., Parker, M. : Nursing Theories and Nursing Practice. (4th Ed). F.A. Davis, Co., New York, NY, 2015

総 説

神経性やせ症の Quality of Life について

加 根 千賀子¹⁾, 友 竹 正 人²⁾

¹⁾徳島大学大学院保健科学教育部生涯健康支援医療学分野

²⁾同 医歯薬学研究部メンタルヘルス支援学分野

(平成29年9月26日受付) (平成29年11月1日受理)

神経性やせ症 (anorexia nervosa: 以下 AN) 患者の回復の指標として quality of life (QOL) は重要である。近年, AN 患者の QOL は, その影響要因などさまざまな視点から検討されるようになった。本論文は, PubMed を用いて2000年1月1日から2016年12月31日の間に報告された研究論文を検索し, AN 患者の QOL に関する論文を抽出してその内容を検討した。その結果, AN 患者の QOL の特徴として, AN 患者は回復後もなお健常者と比較して QOL が低く, 摂食障害の症状の残存や併存疾患を有する場合には QOL が低下していた。また, QOL の下位尺度の内容から, AN 患者は他の病型の患者と比較して, 家庭環境に対する不満を強く認識していた。さらに, 近年では, 低体重が認知面にネガティブな影響を及ぼすことや AN 患者の病態否認のために, AN 患者は自分自身の QOL を正しく評価できない可能性も指摘されている。そのため, AN 患者の QOL 評価は臨床的に有意義であるが, 結果の解釈にはより慎重な姿勢が望まれることを指摘した。

1. はじめに

精神障害が QOL に与えるネガティブな影響は, 多くの身体疾患による影響よりも大きいことが報告されている¹⁾。摂食障害 (eating disorder: 以下 ED) については, 患者の QOL は健常者よりもかなり低く²⁻⁴⁾, 精神疾患の中では, 気分障害の患者よりも低い⁵⁾ことが明らかになっている。また, 治療により QOL は改善する⁴⁾ものの, 患者が専門的な治療を受けることは少ない⁶⁾ことも指摘されている。

思春期に発症した AN 患者を10年以上の長期にわたり追跡調査した研究によると, AN 患者の半数以上は精神医学的合併症を有し⁷⁾, 重篤な心理社会機能の障害を引き起こすことが報告されている。AN 患者の死亡率や

転帰, 精神医学的合併症に関する119文献のレビュー⁸⁾によると, 対象となった5590人の AN 患者の死亡率は高く, 回復したのは半数以下であり, フォローアップの期間が長く発症年齢が若いほど転帰は良かったことが報告されている。わが国でも1998年の調査において, AN の患者推計数が増加しており⁹⁻¹¹⁾, 精神医学的合併症を有する割合が高いことが報告されている。

AN は長期的な経過をとることが多く, 患者の人生に大きな影響を及ぼし, 患者は低い QOL に苦しんでいるため, 治療においては, 食行動の改善を目指すのはもちろんのことであるが, 長期的な視点に立って AN 患者の QOL にも留意しながら治療を進める必要があるだろう。そこで, 本論では, AN 患者の QOL について研究した文献を検討し, その要点を整理するとともに AN 患者の QOL 研究における問題点と今後の課題についても検討を加えることとした。

II. 神経性やせ症患者の QOL に関する文献検討

文献レビューでは PubMed を用いて検索を実施した。対象期間は2000年1月1日~2016年12月31日までとした。検索条件は, ①「Title」に「quality of life」または「QOL」の用語を含むこと, ②「anorexia nervosa」の用語を論文内容に含むこと, ③研究論文の種類が「Journal Article」であること, ④英語で書かれた論文であること, とし, ①~④の全ての条件を満たした論文を検索した結果, 28件の該当論文が抽出された。その28件の中には, 総説が4件含まれていた。それらを除いた24件の論文の内容を確認し, AN 患者の QOL の特徴や関連要因を中心に検討している論文13件 (表1) を抽出した。

表1 神経性やせ症 (anorexia nervosa: AN) 患者の quality of life (QOL) に関する研究 (2000.1.1~2016.12.31)

分類	論文発行年	著者名	目的	対象と方法	結果
AN患者と健常者との比較	2009	Muñoz et al	健常者とED患者のQOLの比較	健常者305人とED患者358人(AN61人)を対象にHerQOLED, SF-12, EAT-26を使用して, ED群にはベースラインと治療1年後に評価	EDの診断群全てにおいて治療1年が経過したのちも健常者よりQOLが低く, 中でもAN患者は, 他の診断群と比べてQOLの改善が少なかった
	2013	Mitchison et al	最近のQOLとED症状学におけるAN病歴の影響を評価	オーストラリアの家庭のサンプルを無作為に選択した3034人の被験者(AN89人, AN病歴なし2945人)に最近のED症状とSF-36を調査	ANの病歴を報告した人は, SF-36のMCS(精神的健康)が低く, 特にsocial functioning(社会生活機能), role limitations due to emotional(日常役割制限(精神))のスコアが低かった
病型間の比較	2005	Doll et al	EDを持つ被験者のQOLを長年の病気, うつ病, 自傷行為の自己報告よりEDタイプの見地で評価	郵便調査で, 3750人の学生のうち1439人より回答を得た。そのうち83人(AN7人, BN54人, BED22人)のED歴, 長年の病気, うつの頻度, 自傷行為, 自殺願望と行為の報告, SF-36を評価	ANを持つ学生はBNおよびBED群と比べてbodily pain(体の痛み)スコアが低く, うつ状態や自傷行為, 自殺願望を報告する可能性が有意に高かったが, role emotional(日常役割機能(精神))のスコアについては高く報告した
	2015	Pollack et al	ED患者のQOLを定量的・定性的に調査	EDの女性患者48人(AN24人, BN24人, 平均年齢29.8歳)に対してQOLI, EDE-Q, BMI, 治療歴, 併存精神障害および重症度を調査してANとBNを比較し, 帰納的内容分析も実施	AN患者はBN患者と比較して, relatives(親族)のドメインに対して有意に低い満足度を示し, self-esteem(自尊心)が低く家庭環境についても不満を報告した
ANの下位分類間の比較	2005	Mond et al	EDサブグループのQOLを調査	AN-R19人, AN-P15人, BN40人とBED10人, 健常コントロール群:若い成人女性495人に対してSF-12, K-10, EDE-Q, WHOQOL-BREFを実施	AN-R患者は, 他のタイプと比べてMCS(精神的健康)のスコアが有意に高かった
	2013	DeJong et al	ED診断群間のQOLの違いと特定の臨床症状との関連を調査	ED患者199人(AN-R42人, AN-BP42人, BN49人, EDNOS-R28人, EDNOS-BP38人)を対象にCIAとEDEで評価	CIA, EDEスコアは過食排出行動のある群に高く, 正の相関があった
	2014	Ackard et al	EDを持つ女性患者の疾患特有のQOLを調査	女性患者221人(AN-R85人, AN-BP19人, BN27人, EDNOS90人)に対してSF-36とEDQOLで評価	AN-BP患者は, 他の診断群のEDQOLサブスケールにおいてwork/school(仕事/学校)のスコアが不良であり, psychological(心理)のスコアはAN-R, EDNOS群より不良であった
BMIとの関連	2010	Bamford et al	EDで治療中の人のBMI, 罹病期間, 重症度がQOLに与える影響を調査	ED治療を受けている156人の成人を対象に症状学とQOLは自記式質問紙(EDE-Q(精神病理), EDQOL), BMI, 罹病期間とED診断は臨床面接を実施	BMIと重症度は低いQOLの予測因子であった ANはBNとEDNOSよりpsychological(心理)とphysical/cognitive(身体/認知)のスコアが低かった
	2014	Abbate-Daga et al	病識の乏しいAN, 重症AN患者のQOLを評価	緊急入院した成人のAN患者71人を対象にEDI-2, SF-36, 気質・性格(TCI), 入院時と退院時にBMI, EQ-5DVASとCGIを実施	QOLはベースラインは重度の障害があったが退院時には改善した QOLは摂食の精神病理と相関したが, BMIおよびCGIには相関がなかった
	2015	Bamford et al	重症AN(SE-AN)患者の治療においてQOL, 体重, ED症状間の関連を調査	SE-ANの63人成人女性で外来患者(少なくとも7年連続した罹病期間があること)にEDQOL, SF-12, WSAS, EDE(症状), 体重・身長・BMIの測定を実施	BMIとED症状はQOLの重要な予測因子であった
	2016	Weigel et al	AN患者のQOLと障害特有の要因, 併存疾患との関連を調査	AN患者218人(AN-R174人, AN-BP44人, すべて女性で平均年齢23.3歳(11~55歳))を対象にEQ-VAS, PHQを使用して横断的に調査	低いBMIを持つAN患者はEQ-VASのスコアが低かった
罹病期間との関連	2010	Bamford et al	EDで治療中の人のBMI, 罹病期間, 重症度がQOLに与える影響を調査	ED治療を受けている156人の成人を対象に症状学とQOLは自記式質問紙(EDE-Q(精神病理), EDQOL), BMI, 罹病期間とED診断は臨床面接を実施	罹病期間は低いQOLの予測因子ではなかった
	2013	DeJong et al	ED診断群間のQOLの違いと特定の臨床症状との関連を調査	ED患者199人(AN-R42人, AN-BP42人, BN49人, EDNOS-R28人, EDNOS-BP38人)を対象にCIAとEDEで評価	AN-BP患者以外のCIAスコアは罹病期間と相関がなかった
	2014	Abbate-Daga et al	病識の乏しいAN, 重症AN患者のQOLを評価	緊急入院した成人のAN患者71人を対象にEDI-2, SF-36, 気質・性格(TCI), 入院時と退院時にBMIEQ-5DVASとCGIを実施	QOLはベースラインと退院時において罹病期間と相関はなかった
	2014	Ackard et al	EDを持つ女性患者の疾患特有のHRQOLを調査	女性患者221人(AN-R85人, AN-BP19人, BN27人, EDNOS90人)に対してSF-36とEDQOLで評価	EDQOLサブスケールfinancial(金融)のスコアはフォローアップ期間と関連があり, フォローアップ期間が長いほど, financialスコアは不良であった
治療との関連	2016	Pohjolainen et al	ED患者の長期的なQOLの変化を調査	AN47人, BN54人を対象に認知行動療法などの専門的な治療開始時とその8年後に15DHRQOL質問紙とEDIを用いて健常コントロール群と比較	8年間のフォローアップ後, AN, BN患者の両方ともBMIとEDIは改善した AN患者は8年間のフォローアップ後も15DHRQOLのsleeping(睡眠), excretion(排泄), depression(うつ状態), distress(悲嘆), sexual activity(性的活動)のスコアに差があり, 障害が残っていた
併存精神障害および精神症状との関連	2004	Gonzalez-pinto et al	AN患者のQOL(SF-36)のPCSとMCSの予測要因を調査	AN患者47人(AN-R73.9%, 平均年齢20.04歳, 女性82.7%)に対してSCID-I, SCID-II構造化臨床面接, CGI, SF-36を用いて評価	51%の患者はI軸またはII軸障害または両方の併存疾患があった PCS(身体的健康)の予測変数は, 重症化した既往, 女性, I軸とII軸障害の併存疾患を有することであった MCS(精神的健康)の予測変数は, I軸またはII軸障害の併存疾患を有することと排出行動であった
	2016	Weigel et al	AN患者のQOLと障害特有の要因, 併存疾患との関連を調査	AN患者218人(AN-R174人, AN-BP44人, すべて女性で平均年齢23.3歳(11~55歳))を対象にEQ-VAS, PHQを使用して横断的に調査	高いうつ状態と身体的悲訴は低いEQ-VASスコアに相関があった

AN: anorexia nervosa
 AN-R: anorexia nervosa restricting subtype
 AN-P: anorexia nervosa purging subtype
 AN-BP: anorexia nervosa binge-purge subtype
 BN: bulimia nervosa
 BED: binge eating disorder
 BMI: body mass index
 BDI-II: beck depression inventory-II
 CIA: clinical impairment assessment
 CGI: clinical global impression
 EAT-26: eating attitudes test-26
 ED: eating disorder
 EDNOS: eating disorder not otherwise specified
 EDNOS-R: eating disorder not otherwise specified-restricting subtype
 EDNOS-BP: eating disorder not otherwise specified-binge-purge subtype
 EDQOL: eating disorders quality of life
 EDI-2: eating disorder inventory-2
 EQ-5DVAS: EuroQoL-5dimensions visual analogue scale
 EDE: eating disorder examination
 EDE-Q: eating disorder examination-questionnaire

15DHRQOL: 15d-measure of health-related quality of life
 HeRQOLED: health related quality of life for the eating disorders
 K-10: kessler-10
 KWCSST: wisconsin card sorting test keio version
 MCS: mental component summary
 MOCI: maudslay obsessive compulsive inventory
 PCS: physical component summary
 PHQ: patient health questionnaire
 QOLI: quality of life inventory
 RCS: role/social component summary
 RCFT: rey complex figure test
 SF-12: 12-item short-form health survey
 SF-36: 36-item short-form health survey
 STAI-JYZ: state-trait anxiety inventory-form JYZ
 SCSQ: social cognition screening questionnaire
 SCID-I: structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders
 SCID-II: structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders
 TCI: temperament and character inventory
 WHOQOL-BREF: world health organization quality of life-BREF
 WSAS: weissman social adjustment scale

III. 結 果

1. AN 患者の QOL の特徴

1) 健常者の QOL との比較

Muñoz ら¹²⁾は、健常者305人と ED 患者358人（そのうち AN 患者は61人）を対象者に QOL を比較した。主観的 QOL を測定する HeRQOLED (health related quality of life for the eating disorders), SF-12 (12-item short-form health survey: 以下 SF-12) を使用し、ED 群ではベースラインと治療1年後にそれぞれ評価した。その結果、AN 患者だけでなく ED の診断群全てにおいてベースラインにおける QOL は健常者群より低かった。患者の QOL は1年間の治療を受けた時点でもなお健常者より低く、中でも AN 患者では他の ED 群よりも1年後における QOL の改善が乏しかったことが報告された。

Mitchison ら¹³⁾は、AN の病歴の有無による QOL と ED 症状との関連を主観的 QOL 尺度である SF-36 (36-item short-form health survey: 以下 SF-36), eating disorder examination (EDE) を用いて調査した。オーストラリアにおいて無作為に選んだ3034人の対象者が参加した。そのうち、89人 (2.9%) が AN の病歴を報告した。AN の病歴を報告した者は病歴がない者と比べて SF-36 の精神的健康 (mental component summary: 以下 MCS) において全てのサブスケールのスコアが低かった。中でも social functioning (社会生活機能) と role limitations due to emotional (日常役割制限 (精神)) のスコアは有意に低く、objective binge eating (他覚的過食), extreme weight / shape concern (極端な体重と体形へのとらわれ) といった症状を報告する割合が高く、QOL が ED 症状の存在に関連していることを示唆した。

これらの報告より、ED 患者の QOL は健常者より低く、とくに AN の QOL は治療による改善が少ないこと、また、回復したとしても ED 症状が残存している場合は、

QOL を低下させる要因となっていることが示唆される。

2) 病型間の比較

Doll ら¹⁴⁾は、1439人の学生 (平均年齢23.4歳) のうち ED を持つ人を対象に ED 病型およびうつ症状、自傷行為、自殺願望を調査し、QOL については主観的 QOL を測定する SF-36 を用いて調査した。DSM-IV (diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV) の基準で ED を持つと考えられたのは83人 (AN 7人, 神経性過食症 (bulimia nervosa: 以下 BN) 54人, 過食性障害 (binge eating disorder: 以下 BED) 22人) であった。SF-36 のスケールは、ED を持つ人とそれ以外の学生では、SF-36 の PCS と MCS スコアの両方とも差は認められなかった。また、AN, BN, BED の比較において、PCS スコアには差が認められなかったが、AN 群は BN および BED 群と比較すると MCS スコアとサブスケールの中でも特に role emotional (日常役割機能 (精神)) スコアを高く報告した。しかし、bodily pain (体の痛み) スコアについては低く報告し、うつ状態や自傷行為、自殺願望を報告する可能性が有意に高かったことを指摘した。

Pollack ら¹⁵⁾は、ED 患者48人 (AN 24人, BN 24人, 平均年齢29.8歳, すべて女性) の患者に対して、主観的 QOL 尺度である QOLI (quality of life inventory) と EDE-Q (eating disorder examination-questionnaire) の質問紙調査を実施した。定量分析の結果では、QOLI スコアは、全体のドメインの中でも唯一 relatives (親族) において群間に有意差がみられ、AN 患者では満足度が低かった。定性的な分析結果では、AN 患者は BN 患者より low self-esteem (低い自尊心) や家庭環境に対して不満を表す割合が高かった。

この研究結果より、AN 患者は、BN や BED 患者と比べて、うつ状態であったり、自殺願望を有していても精神的 QOL を高く報告する可能性があることを示唆して

いる。また、AN患者はBN患者よりも自尊心が低く家族からのサポートが少ないと感じていることが考えられる。

3) ANの下位分類間の比較

Mondら¹⁶⁾は、AN制限型(anorexia nervosa restricting subtype:以下AN-R)19人(平均年齢19.31歳)、AN排出型(anorexia nervosa purging subtype:以下AN-P)15人(平均年齢25.53歳)、BN40人、BED10人、健常コントロール群495人(33.46歳)に対して、主観的QOLの尺度であるSF-12、WHOQOL-BREF(world health organization quality of life-BREF)を用いてQOL評価を実施した。なかでもAN-Rは、他のタイプと比べてSF-12のMCSスコアが高く、WHOQOL-BREFのsocial relationships scale(社会的関係スケール)およびpsychological health scale(心理的健康スケール)スコアが有意に高かったことを報告した。

また、DeJongら¹⁷⁾は、EDと診断された199人(189人女性)を対象にAN-R42人(平均年齢23.0歳)、AN過食排出型(anorexia nervosa binge-purge subtype:以下AN-BP)42人(平均年齢25.0歳)、BN49人(平均年齢28.0歳)、特定不能の摂食障害(制限型)(eating disorder not otherwise specified-restricting subtype:EDNOS-R)28人(平均年齢26.0歳)、特定不能の摂食障害(過食排出型)(eating disorder not otherwise specified-binge-purge subtype:EDNOS-BP)38人(平均年齢27.0歳)の5群における臨床的特徴とQOLの関連をEDEとEDのQOLの測定のためにデザインされたCIA(clinical impairment assessment)で主観的QOLを評価した。その結果、AN-BP群は、CIAスコアが、AN-R、EDNOS-Rより高く、特に自覚的過食の頻度と相関があったと報告された。

その他、Ackardら¹⁸⁾は、ED患者のQOLを調査した。1995年から2005年にEDと初期評価された12歳以上の女性患者221人(AN-R85人、AN-BP19人、BN27人、特定不能の摂食障害(eating disorder not otherwise specified:以下EDNOS)90人、発症年齢14.7歳、初期評価時20.6歳、BMI17.5)を対象に、2006年から2007年にかけて、体重・身長、主観的QOL尺度であるEDQOL(eating disorders quality of life)、SF-36、EDD(eating disorders diagnostic scale)によって評価した。その結果、4つの群の比較ではSF-36においてMCSと身体的健康(physical component summary:以下PCS)の両方に差が認められなかった。しかし、初期評価でAN-BPと診断された群は、EDQOLサブスケールwork/school(仕事/学校)のスコアが他のED診断群より不良であり、psychological

(心理)のスコアではAN-RやEDNOS群と比べて不良であった。さらに、EDの診断基準に該当しなかった人のQOLはかなり良好であったと報告している。

以上のことから、ANはそのサブタイプによってもQOLに違いがあるようであり、とくにAN-BP患者のQOLの低さが示唆される。

2. QOLの予測因子

1) BMIとQOLの関係

Bamfordら¹⁹⁾は、BMI、重症度がQOLへ与える影響を調査する目的で、EDで治療中の患者156人(女性148人、男性8人、AN-R56人、AN-BP24人、BN40人、EDNOS36人、平均年齢26.7歳)に対して臨床面接およびEDE-QとEDQOLを実施した。その結果、BMIの低いAN-R、AN-BPは、EDQOLのpsychological(心理)とphysical/cognitive(身体/認知)も低く、BMIとEDの重症度は、低いQOLの予測因子であると報告した。

さらに、Bamfordら²⁰⁾は、7年間以上の罹病期間のある重症AN患者の治療とQOLとED症状、体重の関連をEDQOL、SF-12、EDEを用いて調査した。対象者は63人の女性(平均年齢33.4歳、BMI16.2)で、外来治療において無作為に30人を認知行動療法(cognitive behavioral therapy)に、そして33人をSSCM(specialist supportive clinical management)に割り付けた。QOLは治療開始後15週と、6ヵ月、12ヵ月のフォローアップ時に測定された。その結果、BMIとED症状は著しく改善し、ベースラインから12ヵ月後の変化はQOLの変化と有意に相関していた。このことからQOLの改善のためには、体重の増加とED症状の改善の両方が重要であることを指摘した。

また、Weigelら²¹⁾の研究においても、低いBMIを持つ患者はEQ-VAS(Euro QOL-visual analogue scale)のスコアが低く、年齢、病型、罹病期間や症状よりもBMIがQOLの低下に関与している可能性が報告されている。

一方、Abbate-Dagaら²²⁾は、病識の乏しい状態で緊急入院したAN患者71人(平均年齢26.46±8.9歳、発症年齢18.70±6.21歳、罹病期間8.02±7.73年)を対象として入院時にSF-36、EDI-2(eating disorder inventory-2)、TCI(temperament and character inventory)、入院時と退院時にBMI、EQ-5DVAS(Euro QOL-5dimensions visual analogue scale)で主観的QOLを評価した。入院期間中には個別の治療計画に基づいて、動機づけのセッションや心理療法、集団心理教育などが実施された。その結果、入院時のQOLは全体に低かったが、退院時にはEQ-5DVASのmobility(移動の程度)、pain/discom-

fort (痛み/不快感), anxiety/depression (不安/抑うつ) において有意な改善がみられた。しかし、入院時と退院時の EQ-5DVAS と BMI の間には有意な相関は認められなかったことが報告されている。

このように、BMI が AN 患者の QOL の予測因子であるとの報告がある一方で BMI と QOL の間には相関が見られなかったという報告もあることから、BMI と QOL の関連については、まだ十分に明らかになっていないと考えられる。

2) 罹病期間と QOL の関係

前述した4つの研究では、罹病期間についても報告されている。Bamfordら¹⁹⁾は、罹病期間は低いQOLの予測因子ではなかったとし、DeJongら¹⁷⁾は、AN-BP患者以外のCIAスコアは罹病期間と相関がなかったと報告した。また、Abbate-Dagaら²²⁾も、ANで緊急入院した患者の入院時と退院時のそれぞれの時点での調査から罹病期間とEQ-5DVASに相関が見られなかったことを報告した。ただ、Ackardら¹⁸⁾は、フォローアップ期間が長いほどEDQOLのfinancial(金融)が不良であったことを指摘している。

これらの報告より、罹病期間はQOLの予測因子とは言えないが、フォローアップ期間が長期にわたると財政面でのQOLが低下する可能性があると推測される。

3) 治療と QOL の関係

Pohjolainenら²³⁾は、AN患者47人を対象に長期的なQOLの変化を調査した。彼らは、治療開始前および治療開始後約8年の2つの時点で、主観的QOL尺度である15DHRQOL(15d-measure of health-related quality of life)質問紙を用いて評価した。治療開始時には、QOLはかなり低かったが、8年後のフォローアップ時には、ANの症状は改善されBMIが正常範囲にまで達しており、HRQOLは有意に改善した。マッチングされた健常コントロール群とAN患者の各々のベースラインと8年間のフォローアップ後の比較では、AN患者は、健常コントロール群よりも15DHRQOLのsleeping(睡眠), excretion(排泄), depression(うつ状態), distress(悲嘆), sexual activity(性的活動)のスコアにおいて有意に差があり、依然として障害が残っていたと報告した。

この研究は、治療によって臨床症状が改善された後も、AN患者のQOLは依然として低いことを示唆している。

4) 併存精神障害および精神症状と QOL の関係

González-Pintoら²⁴⁾は、AN患者のQOLの予測要因を調査した。AN患者47人(AN-R 73.9%, 51%はDSM-IV

の第I軸とII軸障害を併存、平均年齢20.04歳、女性82.7%)に、SCID-I(structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders)とSCID-II(structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders)の構造化面接を行い、SF-36, CGI(clinical global impression)を用いて評価した。その結果、AN患者のQOLについては、SF-36のmental health(心の健康), vitality(活力), general health(全体的健康観)のスコアが特に低く、第I, 第II軸障害の併存は、低いPCSとMCSに密接に関連していた。AN患者のQOLにおいて、PCSスコアは、重症化した既往や第I軸と第II軸の併存障害を有することで低下しており、性別では女性の方が高かった。また、MCSスコアは、排出行動の存在と第I軸か第II軸のどちらか一方の併存障害を有する場合に低下していた。

その他、Weigelら²¹⁾は、併存疾患とQOLの関連をAN患者218人(AN-R174人, AN-BP44人, すべて女性で平均年齢23.3歳(11~55歳))を対象にEQ-VASを使用して横断的に調査した。うつ状態と身体的愁訴の評価については、PHQ(patient health questionnaire)を使用した。その結果、うつ状態が高く、身体的愁訴が多い者はEQ-VASのスコアが低くQOLの障害と関連性が高いことが報告された。

以上のことから、AN患者のQOLは、うつ状態や不安、併存疾患の存在の影響を受けられると思われるため、とくに経過中の抑うつ・不安症状は注意深く観察しておく必要があると考えられる。

IV. 考 察

1. QOLの研究における問題点と限界

AN患者は、低体重(BMI<18kg/m²)が持続することが多く、QOLの改善も少ないことが報告されている¹³⁾。また、体重が十分に回復しない場合や特有の精神病理が残存しているとQOLにマイナスの影響を与えることを示唆している。友竹²⁵⁾は、体重の減少が続く半飢餓状態期間には、抑うつ、不安、イライラ、無力感が増大し、理解力・集中力の減退や知的作業能力が低下するなど心理的に大きなマイナスの影響が認められ、栄養状態の改善は最重要課題であると指摘している。しかし、摂食障害患者は否認や治療抵抗が強いために、治療の導入や継続が困難であることが多い²⁶⁾。特にAN患者は病識が乏しく、太ることが怖いゆえに、やせ過ぎているという認知をできるだけ抑えようとして「大丈夫」「元気だ」などと主張するとも言われている²⁷⁾。また、これまでの研究においては、うつ状態や自傷行為、自殺願望などを

報告する可能性が有意に高かったにもかかわらず、SF-36のMCSのスコアでは健常者と差がなかったり、他のED診断群より高かった¹⁴⁾ことが報告されており、病態否認の影響が考えられる。また、Abbate-Dagaら²²⁾は、QOLとBMIに関連がなかったことについて、両者の関係が線形でない可能性を指摘し、あるレベルのBMIの患者では、QOLの障害は違った形になる可能性を示唆している。そのため、AN患者のBMIとQOLの関係を検討する際には、よりBMIの低い重症患者群とBMIの比較的高い患者群を分けて検討する必要があるかもしれない。

本研究で抽出した論文では、すべて主観的なQOL評価尺度が使用されており、患者が自分自身のQOLを正確に報告できていない可能性も検討すべき重要な点と思われる。QOL研究の問題点として、Syら²⁸⁾は、AN患者はEDQOLにおいてpsychological/cognitive（心理/認知）が他のED診断群より低いため、調査時に控えめな報告をしたり、自己を正しく認識できていないという限界も考えられ、結果が表す意味を精神病理の障害と同様に注意深く検討すべきであると述べている。特にAN-Rの評価は慎重に行う必要があることも指摘されている¹⁶⁾。同様にわが国においても、小林ら²⁹⁾によりED患者の病識の乏しさは報告されており、主観的なQOLと客観的な身体・心理・社会機能との間に乖離が見られる可能性が高いと指摘している。最近の報告では、社会的認知の側面から、Hamataniら³⁰⁾は、AN患者は健常者よりも他人の意図を推測することだけでなく、自分自身の認知活動を監視し評価することが困難である可能性があることを指摘した。AN患者では、自分自身の身体や精神活動の認識が希薄であり病識が乏しいゆえに正しい病態の把握やQOLの評価が困難となる可能性が考えられる。EDの治療はQOLが回復するまで継続するべきである³¹⁾と言われるが、QOL評価については、患者自身の病識や認知能力を考慮して慎重に議論されなければならないと思われる。

2. 今後の課題

ANは、以前は思春期での発症が多かったが、この20～30年で前思春期の発症や結婚後、妊娠後の発症も認められるようになり、発症年齢の範囲が拡大していることが指摘されている³²⁾。Ackardら³¹⁾は、AN患者のQOLの改善には初発から早期に介入することが良い結果をもたらすと主張している。Keski-Rahkonenら³³⁾の研究では、ANの15歳から19歳の女性において、治療により、ほとんどが5年以内に臨床的に回復すると報告されているが、

ANのQOLは、健常人と比べると回復した後も低いことも指摘されている⁵⁾。また、AN患者は他の慢性疾患や精神疾患を有する者よりもさまざまな生活領域に対して非常に破壊的に病気を知覚している³⁴⁾、自分の存在価値が低い³⁵⁾と捉えていることも明らかとなっている。今回のレビュー結果では、臨床的な症状が改善した後でも、QOLは十分に改善されていないことが示唆されているが、QOLを低下させる要因はまだ十分明らかになっていないように思われる。Pollackら¹⁵⁾は、AN患者は自尊心が低いことや友人や家族との支援関係が少ないことを指摘し、治療やQOLにマイナスの影響が出る可能性があることを示唆している。今後は、AN患者のQOLの予測因子の研究においては自尊心やソーシャルサポートなどにも着目する必要があると考える。

文 献

- 1) Penner-Goeke, K., Henriksen, C.A., Chateau, D., Latimer E., *et al.*: Reductions in Quality of Life Associated With Common Mental Disorders. Results from a Nationally Representative Sample. *J. CLIN. PSYCHIATRY*, 76 : 1506-1512, 2015
- 2) Latner, J.D., Vallance, J.K., Buckett, G.: Health-related quality of life in women with eating disorders: association with subjective and objective binge eating. *J. Clin. Psychol. Med. Settings*, 15 : 148-153, 2008
- 3) Winkler, L.A., Christiansen, E., Lichtenstein, M.B., Hansen, N.B., *et al.*: Quality of life in eating disorders: a meta-analysis. *Psychiatry Res.*, 219 : 1-9, 2014
- 4) Baiano, M., Salvo, P., Righetti, P., Cereser, L., *et al.*: Exploring health-related quality of life in eating disorders by a cross-sectional study and a comprehensive review. *BMC Psychiatry*, 14 : 165, 2014
- 5) De la Rie, S.M., Noordenbos, G., van Furth, E.F.: Quality of life and eating disorders. *Qual. Life Res.*, 14 : 1511-1522, 2005
- 6) Ágh, T., Kovács, G., Supina, D., Pawaskar, M., *et al.*: A systematic review of the health-related quality of life and economic burdens of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder. *Eat Weight Disord.*, 21 : 353-364, 2016
- 7) Herpertz-Dahlmann, B., Müller, B., Herpertz, S., Heussen, N., *et al.*: Prospective 10-year follow-up in adolescent anorexia nervosa—course, outcome, psychiatric comorbidity, and psychosocial adaptation. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 42 : 603-612, 2001

- 8) Steinhausen, H.C.: The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am. J. Psychiatry*, **159** : 1284-1293, 2002
- 9) 大野良之, 玉越暁子: 中枢神経摂食異常症. 厚生省特定疾患対策研究事業・特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班. 平成11年度研究業績集, 226-310, 1999
- 10) 中井義勝: 摂食障害の疫学. *心療内科*, **4** : 1-9, 2000
- 11) 中井義勝, 藤田利治, 久保木富房, 野添新一 他: 摂食障害の臨床像についての全国調査. *精神医学*, **43** : 1371-1378, 2001
- 12) Muñoz, P., Quintana, J.M., Las Hayas, C., Aguirre, U., *et al.*: Assessment of the impact of eating disorders on quality of life using the disease-specific, Health-Related Quality of Life for Eating Disorders (HeR-QoLED) questionnaire. *Qual. Life Res.*, **18** : 1137-1146, 2009
- 13) Mitchison, D., Hay, P., Mond, J., Slewa-Younan, S.: Self-reported history of anorexia nervosa and current quality of life: findings from a community-based study. *Qual. Life Res.*, **22**, 273-281, 2013
- 14) Doll, H.A., Petersen, S.E., Stewart-Brown, S.L.: Eating disorders and emotional and physical well-being: associations between student self-reports of eating disorders and quality of life as measured by the SF-36. *Qual. Life Res.*, **14** : 705-717, 2005
- 15) Pollack, L.O., McCune, A.M., Mandal, K., Lundgren, J.D.: Quantitative and Qualitative Analysis of the Quality of Life of Individuals With Eating Disorders. *Prim. Care Companion CNS Disord.*, **17**, 2015
- 16) Mond, J.M., Hay, P.J., Rodgers, B., Owen, C., *et al.*: Assessing quality of life in eating disorder patients. *Qual. Life Res.*, **14** : 171-178, 2005
- 17) De Jong, H., Oldershaw, A., Sternheim, L., Samarawickrema, N., *et al.*: Quality of life in anorexia nervosa, bulimia nervosa and eating disorder not-otherwise-specified. *J. Eat Disord.*, **1** : 43, 2013
- 18) Ackard, D.M., Richter, S., Egan, A., Engel, S., *et al.*: The meaning of (quality of) life in patients with eating disorders: a comparison of generic and disease-specific measures across diagnosis and outcome. *J. Eat Disord.*, **47**, 259-267, 2014
- 19) Bamford, B., Sly, R.: Exploring quality of life in the eating disorders. *Eur. Eat Disord. Rev.*, **18** : 147-153, 2010
- 20) Bamford, B., Barras, C., Sly, R., Stiles-Shields, C., *et al.*: Eating disorder symptoms and quality of life: where should clinicians place their focus in severe and enduring anorexia nervosa?. *J. Eat Disord.*, **48** : 133-138, 2015
- 21) Weigel, A., König, H.H., Gumz, A., Löwe, B., Brettschneider, C., *et al.*: Correlates of health related quality of life in anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.*, **49** : 630-634, 2016
- 22) Abbate-Daga, G., Facchini, F., Marzola, E., Delsedime, N., *et al.*: Health-related quality of life in adult inpatients affected by anorexia nervosa. *Eur. Eat Disord. Rev.*, **22** : 285-291, 2014
- 23) Pohjolainen, V., Koponen, S., Räsänen, P., Roine, R. P., *et al.*: Long-term health-related quality of life in eating disorders. *Qual. Life Res.*, **25** : 2341-2346, 2016
- 24) González-Pinto, A., Inmaculada, F., Cristina, R., de Corres Blanca, F., *et al.*: Purging behaviors and comorbidity as predictive factors of quality of life in anorexia nervosa. *The international journal of Eating Disorders*, **36** : 445-450, 2004
- 25) 友竹正人: 摂食障害の診断と治療. *四国医誌*, **68** : 19-20, 2012
- 26) 岡本百合, 三宅典恵, 白尾直子, 岡本泰昌 他: 摂食障害における認知面の理解とアプローチ. *精神神経誌*, **112** : 745-746, 2010
- 27) 岡部憲二郎, 井尾健宏: 神経性食欲不振症患者の病識—摂食障害患者全体のボディイメージの検討から—. *心身医*, **46** : 72, 2006
- 28) Sy, R., Ponton, K., De Marco, P., Pi, S., *et al.*: Quality of life in anorexia nervosa: a review of the literature. *Eat Disord.*, **21** : 206-222, 2013
- 29) 小林仁美, 石川俊男, 野村忍: 摂食障害における Quality of Life に関連する要因の包括的検討. *日本女性心身医学学会雑誌*, *JJp Soc. Psychosom Obstet Gynecol.*, **15** : 144-153, 2010
- 30) Hamatani, S., Tomotake, M., Takeda, T., Kameoka, N., *et al.*: Impaired social cognition in anorexia nervosa patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **12** : 2527-2531, 2016
- 31) Ackard, D.M., Richter, S.A., Egan, A.M., Cronemeyer, C.L.: What does remission tell us about women with eating disorders? Investigating applications of various remission definitions and their associations with quality of life. *J. Psychosom. Res.*, **76** : 12-18, 2014
- 32) 切池信夫: 働く女性と摂食障害. *日本女性心身医学学会雑誌*, *JJp Soc. Psychosom Obstet Gynecol.*, **14** :

- 246-250, 2000
- 33) Keski-Rahkonen, A., Hoek, H.W., Susser, E.S., Linna, M. S., *et al.*: Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am.J. Psychiatry*, **164** : 1259-1265, 2007
- 34) Carter, J.C., Bewell, C., Devins, G.M. : Illness intrusiveness in anorexia nervosa. *J. Psychosom. Res.*, **64** : 519-526, 2008
- 35) Fox, A.P., Leung, N. : Existential well-being in younger and older people with anorexia nervosa—a preliminary investigation. *Eur. Eat Disord Rev.*, **17** : 24-30, 2009

On quality of life of anorexia nervosa

Chikako Kane¹⁾ and Masahito Tomotake²⁾

¹⁾*Graduate School of Health Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Mental Health, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate of School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Quality of life (QOL) is important as an indicator of recovery of patients with anorexia nervosa (AN). Recently, AN patients' QOL has been investigated from different perspective such as influencing factors. In the present article, using PubMed, the authors performed a search for the research articles that were published between January 1, 2000 and December 31, 2016 and selected the articles focusing on QOL of patients with AN to review them. As a result of that, it was revealed that AN patients had lower QOL even after recovery than healthy controls and those who still had partial symptoms of eating disorder or had psychiatric comorbidity reported lowered QOL. From the content of QOL subscale, it was revealed that AN patients expressed higher level of dissatisfaction with family environment than patients with other type of eating disorder. Moreover, recently, it has been pointed out that patients with AN might not be able to evaluate their own QOL precisely because of low body weight that could negatively affect their cognitive function and denial of clinical condition. Summing up these findings, the authors suggested that although evaluating QOL is clinically important, we should be careful about the interpretation of the results.

Key words : anorexia nervosa, eating disorder, quality of life

総説（教授就任記念講演）

細胞生物学からのアプローチ

米村重信

徳島大学大学院医歯薬学研究部細胞生物学分野

（平成29年11月8日受付）（平成29年11月24日受理）

はじめに

形態学を基盤とする基礎研究を行っているので、専門分野の研究内容について詳しく述べるよりも、手法的なことを紹介することで多くの人に私の研究分野に関心を持っていただけるかと考えた。この就任講演では特に免疫蛍光染色による新しい固定法の導入、培養上皮細胞の形態形成の顕微鏡下での実験法など、方法の紹介から、研究内容に触れていこうと思う。

タンパクのリン酸化を細胞の中で捉える

例としてあげるタンパクはERMファミリー（ezrin/radixin/moesinファミリー）のタンパクである。このタンパクは細胞骨格の代表でもあるアクチンフィラメントにそのC末で結合しうる。一方、膜タンパクとはN末で結合できる。そのため、アクチンフィラメントと細胞膜とを連結するリンカーであると考えられていた。しかし、単離してきたERMタンパクは、N末とC末との分子内の相互作用により不活性状態になっていると考えられ、膜タンパクともアクチンフィラメントとも結合しない。分子を切断してN末、C末とに分ければ、上記の性質を見ることが出来る。細胞内では微絨毛のようにアクチンフィラメントの束が細胞膜に接している領域に局在することから、何らかの活性化が起こっているはずである。1990年代後半には、ERMタンパクのC末の特定のスレオニンがリン酸化することと活性化が関係するとみなされていた^{1,2)}。私たちはその部位のリン酸化を特異的に認識するモノクロナル抗体を作り出していた。通常の培養細胞では、ウエスタンブロッティングによると十分にリン酸化が認められていた。しかし、リン酸化に関わらずERMタンパクを認識する抗体による細胞染

色では微絨毛などに強い濃縮が見られるものの、リン酸化を特異的に認識する抗体では、細胞内では染色が見られなかった。当時リン酸化することでERMタンパクは活性化し、リンカーとして働くと考えられていた（その後、PIP2によって活性化するとリン酸化されやすくなり、リン酸化されると安定して活性状態を保つことがわかった（図1）³⁾。それを細胞染色により検証することができず、これではせっかく作ったモノクロナル抗体が十分に活かしていない。

細胞染色の際に行う固定によってタンパクが変性し、不溶性となり細胞のその場に止まるわけだが、変性に伴い抗体が認識するエピトープが修飾を受けて構造が変化したり、エピトープが内部に隠れて抗体がアクセスできなくなったり、あるいは目的とするタンパクが十分に固定されずに流出してしまえば、細胞染色はうまくいかないだろう。またウエスタンブロッティングが可能な抗

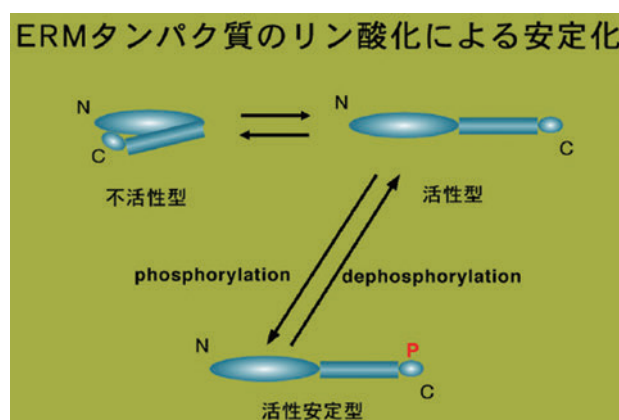


図1：ERMタンパクはN末とC末が結合して不活性状態を取るが、シグナルにより活性化する。活性化したERMタンパクはリン酸化を受けると活性状態が安定化する。

体は SDS 変性したタンパクについて結合できるということを示しているだけで、固定剤による変性をしたタンパクに結合できるかどうかはそもそもわからない。私は当時の大学院生の林研とこの問題に取り組むことにし、いくつかの固定法を試してみた。エタノールやアセトンなどの有機溶媒、ホルムアルデヒド（1–4%）では全く染まらない。しかし、当時固定剤として使い始めたトリクロロ酢酸（TCA）を用いると美しく明るく染まり、微絨毛への局在が明瞭だった（図2）。

TCA は生化学では多くのタンパクを変性、沈殿させるために古くから使われており、組織学では樹脂包埋した試料を切削するときの固さの調節のために使用されることがあったが、免疫染色で意図的に使われることはなかった。ただ都合よく染まるというだけでなく、その機序を知ることができれば使用の正当性、応用範囲、限界もわかるだろう。免疫染色のために固定、その後の処理を行った培養細胞を SDS サンプルバッファーで溶かし、電気泳動、ウエスタンブロッティングを行った。有機溶媒や1–4%ホルムアルデヒドで固定した培養細胞には ERM タンパクは含まれていたが、リン酸化 ERM はそれを認識するモノクロナル抗体では検出できなかった。培養細胞を未固定のまま SDS サンプルバッファーに溶かしてウエスタンブロッティングを行うとリン酸化 ERM は検出される。すなわち、本来リン酸化 ERM が

あるのに固定後、検出できない状態になっていると考えられる。TCA 固定（10%TCA 水溶液）の場合はウエスタンブロッティングでもきちんと検出された。ではなぜ、例えばメタノール固定ではリン酸化 ERM が検出されないのだろうか。免疫染色通りにメタノール固定後、PBS で洗浄してからウエスタンブロッティングを行うとリン酸化 ERM は検出されないが、メタノール固定後風乾し（PBS 洗浄のステップを省略）、ウエスタンブロッティングを行うと検出されたことから、PBS 洗浄の過程でリン酸化 ERM が失われたと考えられる。TCA 固定し脱膜した細胞を、メタノール固定後の細胞を洗浄した PBS に漬けるという処理を行うと ERM タンパク自体の量は変化しなかったが、リン酸化 ERM は細胞染色でもウエスタンブロッティングでも検出されなくなった（図3）。すなわち、メタノール固定の場合、PBS 洗浄時に活性のあるフォスファターゼが溶出し、脱リン酸化を行うことが明白となった。ホルムアルデヒドの場合は実験的な証拠はないが、アルデヒド基がタンパクのアミノ基と結合するため、エピトープ近くの分子構造自体が変化し、抗体との結合能が落ちたことが想像される。

TCA はどんな固定をしているのだろうか。そもそも生化学において強力にタンパクを変性させるが、その仕組みは以下の通りという報告がある。それは塩素が炭素に3原子くっついていて（トリクロロ）かなり大きいに

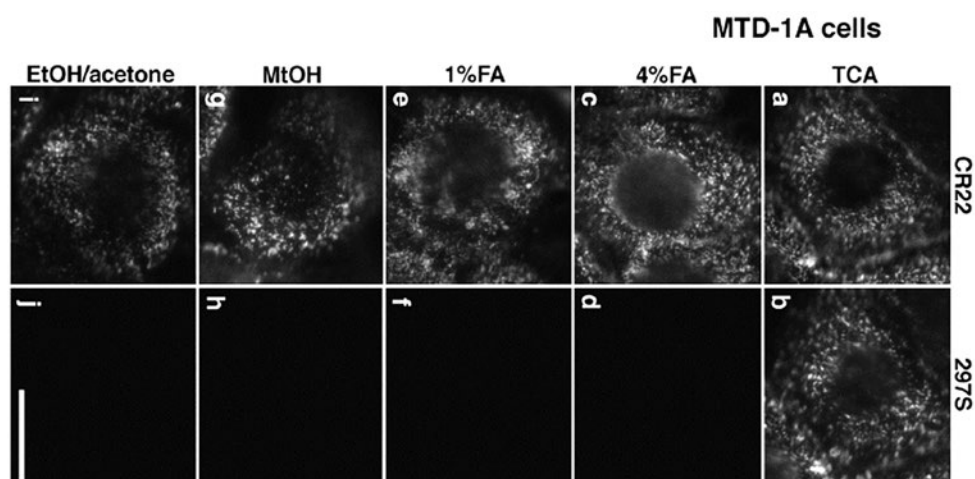


図2：ERM タンパク C 末リン酸化特異的モノクロナル抗体297S は TCA 固定された細胞でのみ染色に使用できた。アクチンフィラメントと細胞膜とが近接している微絨毛への濃縮が見られる。EtOH（エタノール）、MtOH（メタノール）、FA（ホルムアルデヒド）による固定ではほとんど染色されない。上段 CR22 抗体は ERM タンパクのうちモエシンをリン酸化に関わらず認識する⁵⁾。バー、20um

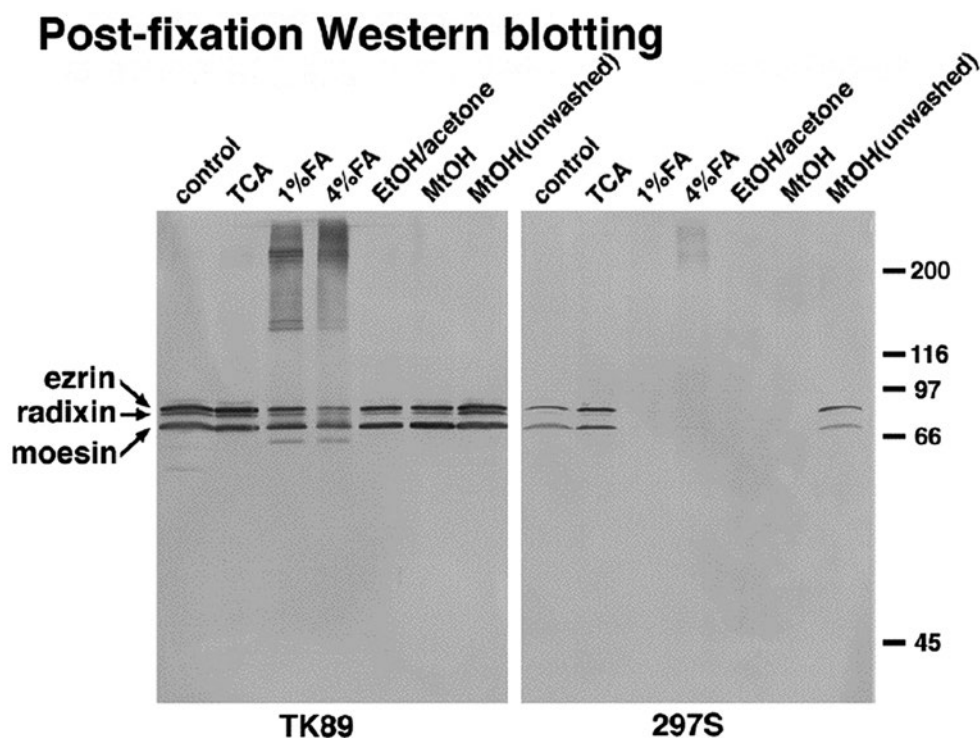


図3：免疫染色用に固定し、脱膜処理した細胞のウエスタンブロッティング。TCA固定ではリン酸化が検出されるが、ホルムアルデヒド、メタノールなどでは検出されない（ERMタンパク全てをリン酸化に関わらず認識するTK89抗体ではERMタンパク自体は検出されている）。メタノール固定後PBSで洗浄していない細胞ではまだリン酸化が見られる（最も右のレーン）⁵⁾。

もかわらず、電離していないということで、タンパク内部のペプチド結合領域に疎水的に結合し、ペプチド結合の結合水を除去してしまい、水を奪われたタンパクが正常な構造を取ることができなくなり、不溶性となるというものである⁴⁾。脱水という意味では有機溶媒と同じようだが、一般に有機溶媒による脱水はタンパクにとってはそれほど強い変性とならず、不溶性となるものの、水を加えれば、再び正常な構造に戻るタンパクも多い。それに比べて、TCAは10%水溶液という水がたっぷりの状態でペプチド結合部分の脱水を起こすということで、かなり特殊な作用を持つと言えるだろう。また、化学結合を作るわけではないので、ホルムアルデヒドなどと異なり、エピトープを破壊することもない。有機溶媒とは異なる脱水の仕方で、さらに強い変性をもたらすということは、有機溶媒やホルムアルデヒドによる変性では露出しないエピトープが露出するということもありうる。今回の場合はエピトープを破壊しないこと、またフォスファターゼを失活させるのでリン酸化が保たれやすかつ

た、という理由で細胞染色が可能だったと考えられる。あるいは、どんなリン酸化認識抗体についても非常に良い固定法なのかと考えて、多数の抗体（チロシンリン酸化を認識するものも含む）を試してみたが、抗体によってはTCA固定と遜色なく他の固定法でも染色されるものもあり、TCA固定が常にアドバンテージを持っているとは思えなかった。リン酸化している場所によりけりということなのだろう。また、おそらくフォスファターゼにもいろいろあるのか、有機溶媒固定後でも必ずしも脱リン酸化が起こらないようなリン酸化部位もあった。

手法だけでなく、科学的にERMタンパクのリン酸化と細胞内局在の関係の解析結果を述べると、予想通り、細胞膜とアクチンフィラメントとのリンカーとなっているものはよくリン酸化されていた。細胞質に見られるERMタンパクは当然そのリンカーの役割は果たしていないと思われるが、リン酸化の程度も低かった。また、組織においてはTCAによってできるだけ早くフォスファターゼを失活させないとリン酸化の検出はできず、

小腸などでは吸収上皮の微絨毛におけるリン酸化を検出するためには小腸内腔を TCA で灌流する必要があった⁵⁾。

新しい固定法から細胞の分裂の仕組みがわかってきた

先に述べた TCA 固定は低分子量タンパク、Rho の細胞内局在を抗体を使って可視化するのにも必須の固定法であった。これを最初に見つけたのは現徳島大学藤井節郎記念医科学センター教授、当時愛知県がんセンター研究員の小迫さんであった。私たちは他の固定法と比較するなどして TCA 固定が最適であることを確認した。また Rho は細胞質分裂における分裂溝に濃縮するが (図 4)、細胞に発現させたタグ付きの Rho では濃縮が見られないなど、タグ付きのタンパクが必ずしも内在性のタンパクと同じ局在を示さないことにも気がついた⁶⁾。例えば、GFP タグ付きの Rho は分裂溝を避け、濃縮しない。このように内在性の Rho が分裂溝に濃縮することが見えたことから、もともと私の主要なテーマの一つであった細胞質分裂の機構を、この Rho の可視化を軸に解き明かそうと考えた。

Rho はその下流でモータータンパクミオシン II を活性化し、分裂溝での収縮運動を引き起こす。Rho の阻害剤による不活化によって分裂は停止する^{7,8)}、ミオシン II の不活化でも分裂は停止する⁸⁾。しかし、Rho が何の

シグナルによって分裂溝で作用するのかはわかっていなかった。そもそも Rho の局在がわかっていなかったのので、細胞全体で Rho の活性が変化するのか、Rho は分裂溝の位置が決定されてから分裂溝に濃縮してそこで活性を發揮するのか、あるいは Rho が濃縮することが分裂溝の位置決定の本質なのかなど分からないことが多かった。古くから分裂溝の位置は分裂装置を構成する微小管が決定することが知られていた。その微小管に関連するタンパク、Rho の活性に関与するタンパクが分裂溝の進行に重要であることの報告がされるようになってきたが、Rho が微小管と関係して、いつ、どこに、何によって集まるのかなどは、Rho の局在が可視化されていなかったためわからなかった。これらの疑問は Rho を可視化することで解決する可能性があり、当時の研究員の西村有香子が研究を行った。その結果、分裂溝の位置を決める微小管の先端には微小管上を動くモータータンパクを含むタンパク複合体がまず濃縮し、それが細胞膜と接した場所に Rho を直接活性化する ECT2 というタンパクを濃縮させ、その結果 Rho が予定分裂溝領域に集積する。集積した Rho がミオシン II を活性化し分裂溝が形成、進行していく、という現在理解されている枠組みが明らかになった (図 5)⁹⁾。

TCA固定をしたHeLa細胞におけるRhoAの局在 予定分裂域に集積

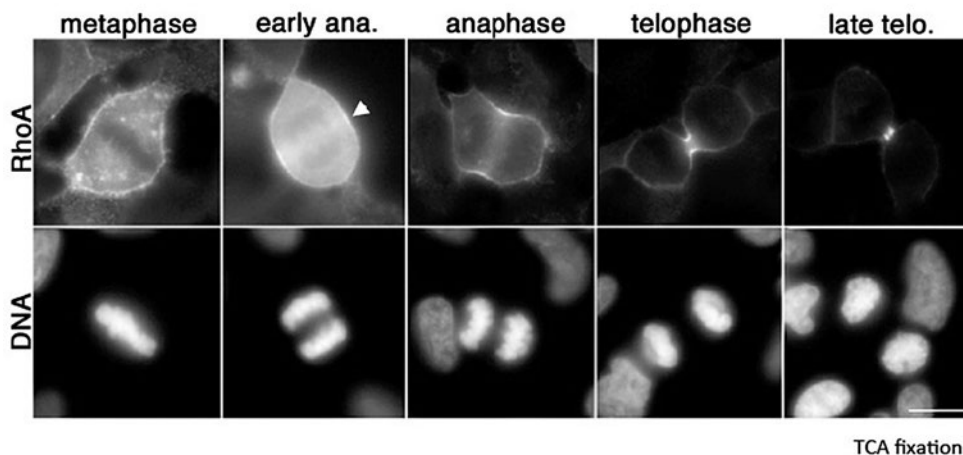


図4：TCA固定をしたHeLa細胞におけるRhoAの局在⁹⁾。予定分裂域に集積する。細胞分裂中期 (metaphase) から終期 (telophase) の終わりまでの変化を示す。バー、10 μm

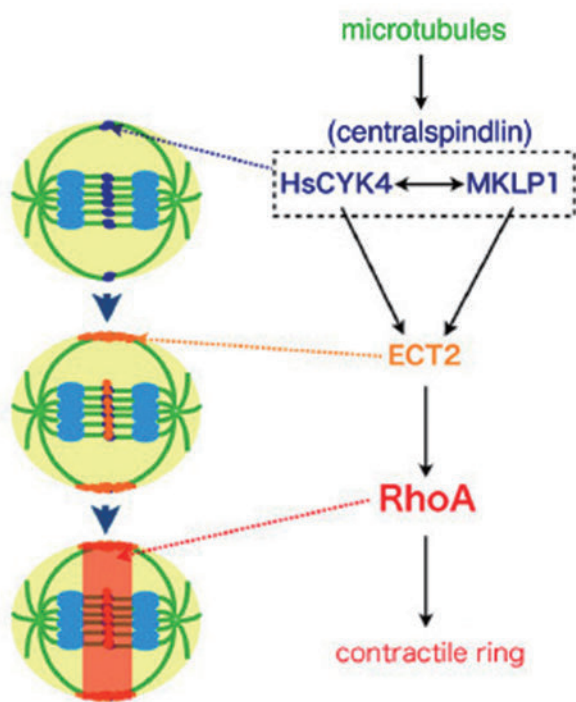


図5：Rhoの局在を指標として明らかになった微小管から分裂溝収縮までの流れ。微小管 (microtubule) が分裂予定域に centralspindlin を介して Rho 活性化因子 (ECT2) を運び、それが Rho の集積、ミオシンの活性化につながる⁹⁾。

上皮細胞の維持，修復，ライブイメージング

その他に顕微鏡下で細胞が示す挙動として上皮細胞によるシートの形成，その一部の欠損の修復運動，上皮細胞の3次元形態形成などをイメージングという手段を使って解析してきている。

上皮シート内の細胞を顕微鏡下で狙って殺傷する目的で市販のレーザーアブレーションシステムを使用した。フォトニックインストゥルメンツ社のマイクロポイントという製品で，色素顆粒などを持つ個体には細胞を殺傷する目的で使用されていたが，透明で光の吸収の悪い培養細胞に使う例はなかった。実際に細胞内にレーザーによる熱で大きな穴を開けるといようなことはできなかった。しかし，細胞を培養しているガラス表面はレーザーを吸収するようで，そこにレーザーを集光させると，ガラスの破壊，ガラス小片が飛び散って細胞を貫き修復不可能な細胞膜の傷を作るとい順序で細胞を速やかに殺傷することができることがわかった。いわゆる損傷修

復の実験はライブイメージングによって経過を追うものであっても，細胞集団に傷をつけ，おそらく数百の細胞を殺傷，除去し，細胞のなくなった領域に生き残っている細胞がどのように押し寄せてくるかを1日以上時間をかけて記録していくものがほとんどだった。そうなる所で見ているものはオープンスペースにいかにか細胞集団が動いていくかということである。隣の細胞が死んだ時，生きている細胞に何が起って修復を開始しようとするのかについては，顕微鏡下で特定の細胞を狙って殺傷し，その直後からイメージングをする必要がある。ここで開発した方法は，その条件を満たす。また，最小一個の細胞を殺傷できるので，殺傷から修復完了まで通常1時間以内であるため，ライブイメージングで完了までの全過程が追えるというメリットもある。

極性を持つ上皮シートは細胞間にタイトジャンクションを形成し，それにより細胞間の自由な物質の移動を制御している。このタイトジャンクションが担っている働きを上皮のバリア機能と呼び，上皮シートは生体外から生体内の環境を守っている。バリア機能を持つ上皮シートはその中の細胞が死ぬとその細胞に隣接する生細胞の死細胞に接する側にモータータンパクミオシンIIを集積させることがわかっていたが，私たちのシステムでは数分以内に集積が始まるが見えている (図6)。また修復の完了とともに速やかにミオシンIIの集積が消失することもわかった。細胞は隣接する細胞の生と死をどのように峻別しているのか，というのも私の主要なテーマの一つであり，このような実験法を利用しながら現在研究を続けている¹⁰⁻¹²⁾。

上記のタイトジャンクション以外の主要な細胞間接着装置としてアドヘレンスジャンクションがある。これは最も中心的な細胞接着タンパクであるカドヘリンを基盤とする，細胞間の認識，結合，力の伝達に関わる細胞間接着装置である。実際にカドヘリンと複合体を作っているα-カテニンはアクチンフィラメント結合能を持ち，ミオシンIIによる張力をカドヘリン結合により，隣接する細胞に伝えることができる。このアドヘレンスジャンクションはそれにかかる張力が大きいほど発達し，小さいと減弱することを私は見つけ，その制御はα-カテニンがそれにかかる張力によって構造変化し，分子の性質 (結合するタンパクとの結合能) が変わるためであることを明らかにした¹²⁾。リガンド，レセプターを介した化学的なシグナルは通常，チャンネルによるイオンの流入，Gタンパクの活性化，キナーゼ活性の上昇などによるシ

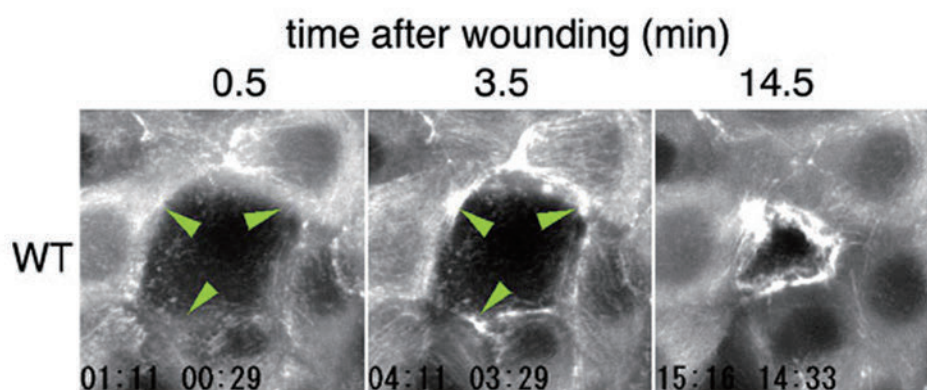


図6：レーザーによる殺傷により隣接する細胞が死んだ直後の生細胞の反応が捉えられる。ミオシンIIをGFPで可視化したMDCKII細胞。殺傷の3.5分後には集積が始まっている。緑色の三角印で示しているのは死細胞（暗い）と生細胞との境界¹¹⁾。

グナル伝達を経て反応を起こすことが多いため、反応にある程度時間がかかり、また反応が起きる場所もシグナルを捉えた場所に限定されずに細胞全体に広がることも多い。その点張力（力学的シグナル）に対しては、分子が直接構造変化をして性質を変える、というようにシグナルの入力と出力の時間、場所のズレが非常に少ないという特徴があるようだ。隣の細胞から引っ張られれば引っ張り返す、すなわち隣細胞と力のバランスを取っていると考えると、力を伝達するアドヘレンスジャンクション上で力を感じて応答するというのは納得できる。

この α -カテニンがどのように力を感じてどのような構造変化が起こるのかについては構造生物学者との共同研究などにより現在解明が進んできている。面白いことに張力応答性が過敏な α -カテニン変異体を発現する細胞は二次元の上皮シートを作らせると、ほぼ野生型のように細胞間接着を担うことができ、上皮シートもさほど異常には見えないが、細胞の高さは乱れる傾向にあり、細胞を殺傷した時の修復完了にも時間がかかる。 α -カテニンの変異がどうしてそのような差を生むのか、また三次元培養では形態形成にどのような違いをもたらすのか、現在解明を進めている。

おわりに

就任記念講演ということで、徳島大学赴任以前の研究内容を紹介することから、細胞生物学分野でどのような研究が今後なされていくのか、イメージを持ってもらえ

ればありがたい。細胞レベルの研究では個体や組織内では行うことのできない条件の操作が可能なが多く、また、高精細なライブイメージングも行いやすいなどの有利な点を生かして取り組んでいく必要がある。細胞の研究から個体全体にも非常に重要な現象、またその仕組みを明らかにしていきたいと考えている。

文 献

- 1) Matsui, T., Maeda, M., Doi, Y., Yonemura, S., *et al.*: Rho-kinase phosphorylates COOH-terminal threonines of ezrin/radixin/moesin (ERM) proteins and regulates their head-to-tail association. *J. Cell Biol.*, 140: 647-657, 1998
- 2) Tsukita, S., Yonemura, S., Tsukita, S.: ERM proteins: head-to-tail regulation of actin-plasma membrane interaction. *Trends Biochem. Sci.*, 22: 53-58, 1997
- 3) Matsui, T., Yonemura, S., Tsukita, S., Tsukita, S.: Activation of ERM proteins in vivo by Rho involves phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase and not ROCK kinases. *Curr. Biol.*, 9: 1259-1262, 1999
- 4) Grimbleby, F.H., Ntalianas, H.A.: Binding of trichloroacetic acid by protein. *Nature*, 189: 835-836, 1961
- 5) Hayashi, K., Yonemura, S., Matsui, T., Tsukita, S.: Immunofluorescence detection of ezrin/radixin/moesin (ERM) proteins with their carboxyl-terminal threonine phosphorylated in cultured cells and

- tissues. *J. Cell Sci.*, 112 (Pt8) : 1149-1158, 1999
- 6) Yonemura, S., Hirao-Minakuchi, K., Nishimura, Y.: Rho localization in cells and tissues. *Exp. Cell Res.*, 295 : 300-314, 2004
- 7) Kishi, K., Sasaki, T., Kuroda, S., Itoh, T., *et al.*: Regulation of cytoplasmic division of *Xenopus* embryo by rho p21 and its inhibitory GDP/GTP exchange protein (rho GDI). *J. Cell Biol.*, 120 : 1187-1195, 1993
- 8) Mabuchi, I., Okuno, M.: The effect of myosin antibody on the division of starfish blastomeres. *J. Cell Biol.*, 74 : 251-263, 1977
- 9) Nishimura, Y., Yonemura, S.: Centralspindlin regulates ECT2 and RhoA accumulation at the equatorial cortex during cytokinesis. *J. Cell Sci.*, 119 : 104-114, 2006
- 10) Miyake, Y., Inoue, N., Nishimura, K., Kinoshita, N., *et al.*: Actomyosin tension is required for correct recruitment of adherens junction components and zonula occludens formation. *Exp. Cell Res.*, 312 : 1637-1650, 2006
- 11) Watanabe, T., Hosoya, H., Yonemura, S.: Regulation of myosin II dynamics by phosphorylation and dephosphorylation of its light chain in epithelial cells. *Mol. Biol. Cell*, 18 : 605-616, 2007
- 12) Yonemura, S., Wada, Y., Watanabe, T., Nagafuchi, A., *et al.*: alpha-Catenin as a tension transducer that induces adherens junction development. *Nat. Cell Biol.*, 12 : 533-542, 2010

Cell Biological Approaches

Shigenobu Yonemura

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

SUMMARY

Our cell biological approaches are introduced in this article. First, we show development of a new fixation protocol using trichloroacetic acid (TCA) that is ideal for immunofluorescence microscopy detecting cellular distribution of phosphorylated ERM (ezrin/radixin/moesin) proteins. TCA denatures proteins differently from organic solvents or aldehydes and can be a good alternative to conventional fixatives when immunostaining is not successful. Second, using this new fixation protocol, the small GTPase, Rho was found to be successfully immunostained and this led to understanding of molecular mechanism for determination of the position of the cleavage furrow at cytokinesis through microtubules of the mitotic apparatus. Rho activator is translocated to the presumptive furrow region through microtubules, then, Rho is accumulated and activated there leading to myosin II contractility for furrowing. Third, we show the cell ablation using laser beam during microscopic observation. This enables us to analyze cell responses to the death of neighboring cells in epithelial sheets at early stages.

Key words : trichloroacetic acid (TCA) fixation, Rho, cytokinesis, epithelial sheets

総説 (教授就任記念講演)

正常組織の耐容線量を高める放射線防護剤の開発

森田 明典, 氏田 将平

徳島大学大学院医歯薬学研究部医用理工学分野

(平成29年11月30日受付) (平成29年12月18日受理)

はじめに

近年の高精度放射線療法の進展は目覚ましく、線量集中性の向上によって高い治療効果が得られるようになった。しかしながら、周辺のリスク臓器に有害事象が生じないようにするため依然として正常組織障害が処方線量の限界、すなわち耐容線量を決めている。放射線応答に関する生命科学的知見が集積しつつある今こそ、分子標的創薬に基づいた放射線感受性修飾による耐容線量向上、あるいは根治線量低減の達成が望まれる。

われわれは、p53分子内の亜鉛結合部位を標的とする8-キノリノール (8-HQ) 誘導体の合成、探索を進め、p53活性を制御するいくつかの放射線防護剤を発見した。現在注目している5-クロロ-8-キノリノール (5CHQ) は、p53標的遺伝子のうち、細胞死に拮抗するp21の発現を亢進させ、細胞死を促進するPUMAの発現を抑制するp53標的遺伝子発現調節作用を示し、p53依存性細胞死を防ぐ特異な活性を有している¹⁾。本化合物の防護活性を示す線量減少率DRF (dose reduction factor) は、骨髄死相当線量のマウス全身照射試験で1.2、腸死相当線量の腹部照射試験で1.3と、医療応用を目指した正常組織防護剤リードとして良好な値を示した。放射線療法への応用が可能な新たな防護剤の創出が期待される。

※ 線量減少率

DRF (dose reduction factor) と略し、放射線防護剤の防護活性の指標として用いる。防護剤を放射線と併用してある生物効果を得るのに必要な線量を、同じ効果を得るのに必要な放射線単独の線量で割ったもので、値が1より大きいときに防護効果があることを意味する。

放射線治療への応用を目指して

粒子線治療を始めとする高精度放射線療法の進展は目覚ましく、線量集中性の向上によって高い治療効果が得られるようになった。従来の前後左右4門照射法 (耐容線量60~66 Gy) に比べ、最新の強度変調放射線治療IMRT (耐容線量~80 Gy) では処方線量が約1.3倍向上した²⁾。しかしながら、局所に高線量が照射されることの弊害として、周辺のリスク臓器に有害事象が生じる場合があり、高精度放射線治療が普及しつつある現在も依然として正常組織障害が処方線量の限界を決めており、物理的な線量集中性の向上は限界に達しつつある。特に、腹部・骨盤領域のがんにおいて、放射線高感受性組織である腸管が照射野に近接してしまう場合、放射線腸炎の早期・晩期障害として、下痢や腸管出血、潰瘍形成、穿孔、腸閉塞、狭窄等の腸管障害が発生することが知られている。また、腸管蠕動、呼吸、嚥下運動等によって腫瘍の位置の変動が伴う場合も正常組織への影響を最小限にする工夫が必要である。このため、正常組織の被ばくを耐容線量未満に抑える物理的な照射技術の改良にとどまらず、生命科学の知見を応用した新たな耐容線量の増大が求められている。具体的には、物理的な技術改良によってようやく達成された1.3倍の耐容線量向上を放射線防護剤として達成するため、DRFとして1.3以上を示す正常組織特異的な放射線防護剤を開発することを目標とした。なお、5CHQが達成したDRF1.3は、これまでに開発された放射線防護剤が達成したDRFと比較しても遜色のない、非常に優れた防護活性であることにも言及しておきたい³⁾。

放射線防護上、特に重篤な急性障害は骨髄と腸上皮の放射線障害である。それぞれの組織障害を死因とする個体死は、骨髄死 (造血死)、腸死 (消化管死) と呼ばれ

ており、およそ10 Gy までの被ばくでは骨髄死、10 Gy 以上から50 Gy 程度までの被ばく線量域では腸死が主となることが知られている。これらの急性障害は、両組織の放射線高感受性の幹細胞死に起因する。p53は、どちらの組織の放射線細胞死の進行にも関わるが、その関わり方は両組織で全く異なっており、骨髄では放射線誘発アポトーシスを引き起こすメディエーターとして機能しているのに対し、腸上皮では非アポトーシス性の分裂死 (mitotic death) に対する抵抗性因子として機能する⁴⁾。このように2つの組織において相反する作用を示す p53 の機能を効果的に制御する必要がある。

放射線防護における p53制御の有用性

現在、米国食品医薬品局 FDA に承認された放射線防護剤は、被ばく前投与が必要な抗酸化剤アミフォスチン (別名 WR-2721, 商品名 Ethyol) のみであり、この防護剤には悪心、嘔吐、低血圧等の副作用があることから投与量も制限されている^{3,5)}。これらの副作用はチオール基含有化合物に共通して認められる有害事象であり、正常組織への選択性も限定的であることから、アミフォスチンの適用は頭頸部がんの放射線治療における唾液腺障害の予防に限られている。

近年、抗酸化作用に依拠せず、細胞死機構を制御することで放射線耐性を高める防護剤開発が進みつつある。p53制御剤は、正常な p53機能を示す正常組織の DNA 損傷細胞死を選択的に防護し、p53機能を喪失しているがん細胞は防護しないため、放射線被ばく事故での救命への応用だけでなく、放射線治療の線量制限や、抗がん剤の処方量制限を克服する副作用軽減剤としての応用が期待されている (図1)。なお、p53制御による放射線防護のデメリットとして、通常の排除機構を抑制することによる発がん促進の可能性が指摘されることが多いが、DNA 傷害性ストレスに起因する発がん過程では、p53 依存性アポトーシスを抑制しても発がんリスクが増加しないことが、種々の遺伝子改変マウスの研究から既に裏付けられており⁶⁻⁸⁾、一過性の薬理的 p53制御の有用性は明白である。

放射線誘発アポトーシスを制御する化合物の探索

細胞死制御による放射線防護剤の開発を目指した取り組みの最初の成果として、p53の転写依存性・非依存性両経路に作用し、骨髄死から腸死への移行線量域である12 Gyの全身被ばくからマウスを防護する新規放射線防護剤としてオルトバナジン酸ナトリウム (バナデート)

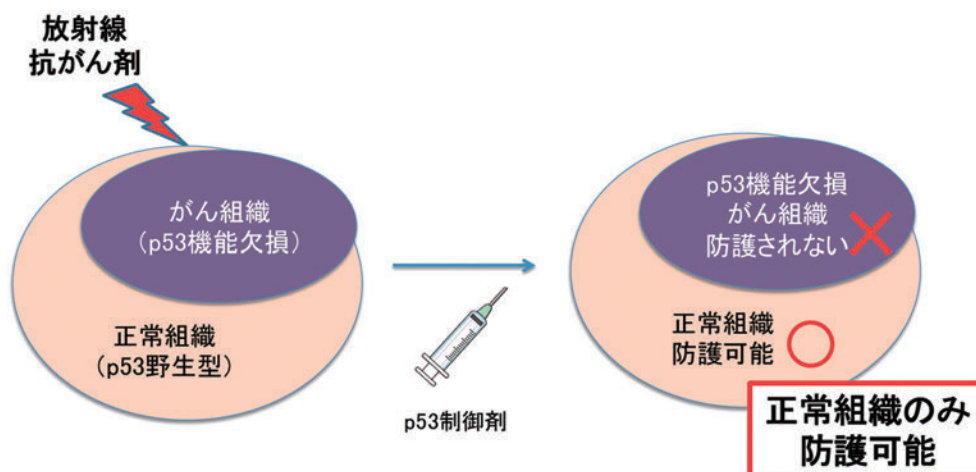


図1：p53制御による正常組織の選択的防護

半数近くのがん細胞では、p53をコードする TP53 遺伝子に変異が認められ、正常組織とがん細胞の生物学的応答が異なる大きな要因となっている。p53制御剤は、正常な p53機能を示す正常組織の DNA 損傷細胞死を選択的に防護し、p53機能を喪失しているがん細胞は防護しないため、正常組織防護剤としての医療応用が期待される。

を見出した⁹⁾。バナデートは、ヒト T 細胞白血病細胞株 MOLT-4 の放射線誘発アポトーシスに伴って出現する 2 次元電気泳動検出タンパク p41 の誘導阻害剤として見出されており、この研究報告¹⁰⁾が本研究の原点である。即ち、p41 を指標として X 線照射直後の MOLT-4 細胞の培養液中に種々の薬剤を加え、p41 誘導阻害効果を検討、チロシンホスファターゼ阻害剤として広く用いられているバナデートを阻害剤として見出していた。

その後、私は、p41 が SET β (p42) とよばれる核内タンパク質のカスパーゼ切断産物であることを見出した¹¹⁾。バナデートには直接のカスパーゼ活性阻害作用はなかったが、その後の詳細なカスパーゼ上流のアポトーシス誘導因子解析から、放射線応答の重要な初期過程に関わる転写因子 p53 を阻害し、DNA 損傷後の p53 のリン酸化や蓄積には影響を及ぼさずにその構造を不活性型構造に変化させること、また、不活性化された p53 には DNA 結合能がなく、照射後の p53 応答遺伝子の転写活性化が行えなくなっていることを見出した。さらに p53 遺伝子型の異なる細胞株、および作製した p53 ノックダウン細胞株の比較から、バナデートの抗アポトーシス作用の p53 特異性が明らかとなり、バナデートの標的分子は p53 であると結論付けた¹²⁾。

研究をさらに進めた結果、先行研究グループによって開発されたピフィスリン α (PFT α)¹³⁾ や PFT μ ¹⁴⁾ 等の他の p53 阻害剤よりも優れたバナデートのアポトーシス抑制効果が、p53 の「転写依存性経路」だけでなく、p53 がミトコンドリアの Bcl-2 ファミリーに直接作用する「転写非依存性経路」にも作用することに起因することを発見した。これを裏付けるように、バナデート投与マウスの放射線急性障害抑制効果についても、代表的な p53 阻害剤である PFT α よりも優れた防護効果が得られた。この防護効果は、12 Gy 照射による腸死にも有効であったことから、バナデートは腸死を克服できる初めての p53 阻害剤であることが明らかとなった⁹⁾。なお、このバナデート投与後の全身照射実験を含め、以降全ての動物実験は実施施設の動物実験に関する指針を遵守して行った。さらに、バナデートは防護剤としてだけでなく、被ばく「後」投与でも有効な放射線障害緩和剤としても機能することが後の研究で明らかとなった¹⁵⁾。

これらの成果は、薬理的な p53 阻害によって放射線防護効果を最大限引き出すためには、p53 両経路の遮断が有効であることを示唆しており、防護剤開発の重要な指針となることが期待されたが、p53 阻害による放射線防

護は、骨髄死の防護には有効であるが、消化管などの上皮系の組織防護には逆効果であり、アポトーシスを起こしにくい非造血系組織の防護には、むしろ p53 機能の強化が有効であることが他の研究グループから報告された⁴⁾。腸死を防ぐバナデート作用と文献⁴⁾の矛盾については、未だ結論を下せる段階にはないが、米国で開発され、2008年に報告された p53 拮抗因子 NF- κ B を活性化する放射線防護剤 CBLB502 も有効性を示したのは 13 Gy 被ばく迄であり¹⁶⁾、バナデートと同レベルの防護効果にとどまる。これらの結果は、p53 活性の抑制によって放射線防護効果が発揮されるのは、骨髄障害に起因する造血器系症候群と、腸上皮の障害に起因する消化管系症候群が複合的に重なり合う 12-13 Gy 被ばくまでが限界であることを示唆しており、それ以上の線量域では p53 が有する抗細胞死活性を高める創薬ストラテジーが妥当と考えられた。実際に p53 を 1 コピー余分に有する super p53 マウスでは、野生型マウスよりも腹部照射による腸死に抵抗性を示す。また、p21KO マウスが腹部照射による腸死に感受性を示すことも明らかにされており、腸上皮の放射線抵抗性にとって p53-p21 経路が非常に重要であることが報告されている^{4,17)}。

臨床的に、局所照射主体の放射線治療において、重度の骨髄抑制は骨髄移植を除いて想定されないため、腹部・骨盤領域のがん治療における直腸等のリスク臓器の防護を目的として、腹部照射において生体中の p53 の潜在力を最大限引き出す、バナデート効果を応用した新しい放射線防護剤の探索に取り組むこととした。

亜鉛キレート化剤による p53 制御

p53 阻害剤の中で最も高い放射線防護効果を示すバナデートの強力な p53 作用について、われわれはバナデートが有する p53 変性作用に注目した。この p53 の変性・失活作用は、p53 分子内の亜鉛イオン結合部位 (図 2) に配位する亜鉛イオンの解離¹⁸⁾ や他の金属イオンとの置換¹⁹⁾ によって生じることが知られていた。

亜鉛キレート化剤が第一の候補として考えられたが、これまでの報告では亜鉛キレート化剤では p53 を失活させることはできても、p53 依存性アポトーシスを抑制できたとの報告はなく、その幅広いキレート毒性の影響が懸念された。そこでまず始めに、p53 依存性アポトーシスを抑制し、細胞毒性が少なく、なおかつ p53 変性作用を有する亜鉛キレート化剤 (3~6 座配位子) の探索に

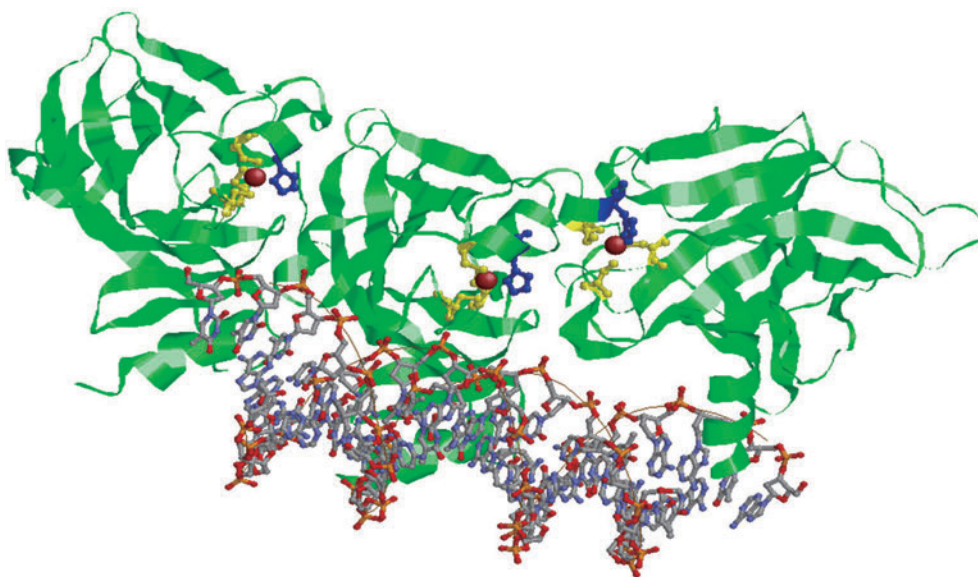


図2：p53の亜鉛結合部位

Protein Data Bank (PDB code: 1TUP; *Science* 265, 346-355, 1994) の構造データを基に作成した。3つのシステイン (黄) と1つのヒスチジン (青) から成る Zinc フィンガー様の亜鉛結合部位のアミノ酸側鎖を球棒モデルで図示した。この図では、標的 DNA (stick bond 表示) に対して p53 の DNA 結合ドメイン (緑のリボンモデル表示) が3分子結合しており、亜鉛イオン (赤い球) は DNA 結合面に位置している。

取り組み, 4座配位子である Bispicen に優れた p53阻害効果, アポトーシス抑制効果を見出した²⁰⁾。

しかしながら, Bispicen は培養細胞の p53依存性アポトーシスを抑制することができたものの, キレート毒性によるものと考えられる用量制限毒性のため, Bispicen は全身照射マウスに対して防護効果を示さなかった。

8-HQ 誘導体による p53制御

そこでわれわれは次に, 1つの亜鉛イオンに対して2つの分子で錯体形成する2座配位性の8-HQ に着目した (図3A)。これら2座配位性キレート化剤は一般にキレート活性が低く, 細胞や生体に対する毒性が低いこと, また, p53分子中の亜鉛イオンを奪うことなく, 配座数4でp53に結合している亜鉛イオンを覆うように2座配位することによって, p53とDNAの相互作用に影響を及ぼすことが期待された。

合成された数十種の8-HQ 誘導体の p53依存性放射線誘発アポトーシス抑制効果を検討したところ, いくつかの高活性化合物を発見した²¹⁾。その内の1つ, AS-2 (5,

7-bis (*N*-methylaminosulfonyl) -8-hydroxyquinaldine) は転写非依存的に p53依存性アポトーシスを阻害してミトコンドリアの機能不全を防ぎ, 骨髄死相当線量である8Gyの放射線被ばくからマウスを防護した (図3B, C)²²⁾。

しかしながら, われわれがこれまでに検討した AS-2 を含む8-HQ 誘導体のほとんどが骨髄死には効力を発揮するが腸死には有効性を示さない化合物であり, 先に述べた文献⁴⁾の主張を裏付ける, p53阻害による放射線防護の限界と考えられた。

そこで着目したのが, 8-HQ 誘導体群の活性評価から見出された5CHQである。5CHQは, p53標的遺伝子のうち, 細胞死に拮抗する p21の発現を亢進させ, 細胞死を促進する PUMA の発現を抑制する p53標的遺伝子発現調節作用を示し, p53依存性細胞死を防ぐ特異な活性を有していた¹⁾。全身照射マウスに対する5CHQの防護効果は, 7.5Gyの骨髄死相当線量で半数のマウスを救命する程度の限られた効果であったが, p21誘導を亢進させるその薬効は, p53の抗細胞死活性を高めるシード化合物として最適と考えられた。そこで, マウス前脚部

の骨髄を鉛で遮蔽防護することによって骨髄死を回避する亜全身照射 (sub-total-body irradiation; SBI) とよばれる腹部照射法によって、腸管障害に対する放射線防護効果を検討した。その結果、SBI マウス腸死に対し5CHQは顕著な防護効果を示し、そのDRFは1.3を示した(図4)¹⁾。

おわりに

放射線防護剤としての5CHQの特徴は、p53を「阻害」

せず、p53の放射線抵抗性機能を引き出すことにある。この活性は、他に類を見ない化合物活性であり、放射線療法や化学療法を支援する新たな防護剤の創出が期待される。また、5CHQのような「p53の一部機能を強化する薬剤」は、発がん促進のリスクから短期の投与が前提となる「p53阻害剤」とは異なり、より長期の服用も可能な放射線防護剤として利用できる可能性もある。今後はその作用機構の全容解明にさらに取り組みと共に、腫瘍モデル実験系で治療効果を向上させる働きがあるかどうか検証を進めて行く予定である。

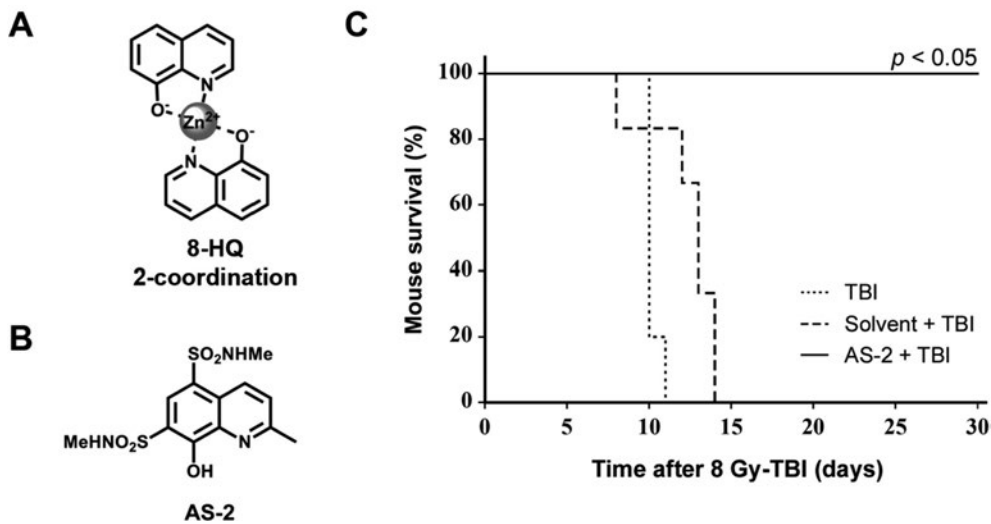


図3：8-HQ 誘導体による p53制御

(A) 8-HQ と亜鉛 (II) イオンの錯体形成様式、(B) AS-2の構造式 (C) 全身照射マウスの30日生存率。8週齢の雌性ICRマウスを使用した。AS-2は、X線全身照射30分前に80 mg/kg 腹腔内投与した。文献²⁾等より改編。

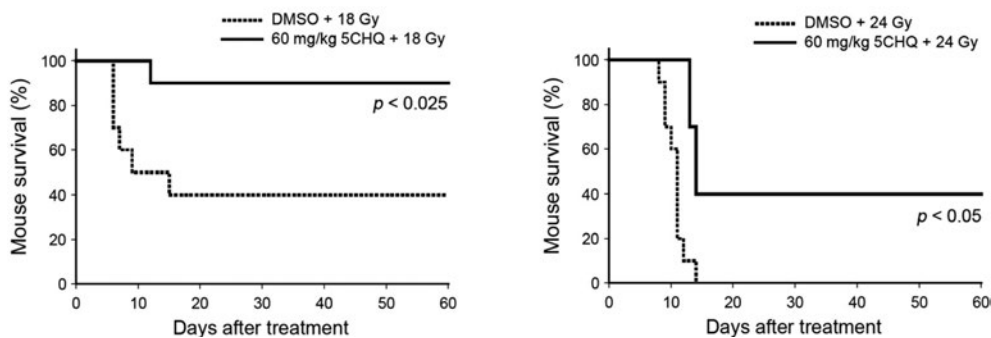


図4：γ線18 Gy および24 Gy 腹部照射マウスに対する5CHQの腸死防護効果

8週齢の雌性ICRマウスを使用した。5CHQは、γ線照射30分前に60 mg/kg 腹腔内投与し、各照射群の30日生存率を検討した。文献¹⁾より改編。

文 献

- 1) Morita, A., Takahashi, I., Sasatani, M., Aoki, S., *et al.*: A chemical modulator of p53 transactivation that acts as a radioprotective agonist. *Mol. Cancer Ther.*, online publication, 2017
- 2) Zelefsky, M. J., Fuks, Z., Hunt, M., Lee, H. J., *et al.*: High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J. Urol.*, 166 : 876-881, 2001
- 3) Weiss, J.F.: Pharmacologic approaches to protection against radiation-induced lethality and other damage. *Environ. Health Perspect.*, 105 (Suppl. 6) : 1473-1478, 1997
- 4) Kirsch, D. G., Santiago, P. M., di Tomaso, E., Sullivan, J. M., *et al.*: p53 controls radiation-induced gastrointestinal syndrome in mice independent of apoptosis. *Science*, 327 : 593-596, 2010
- 5) Capizzi, R. L., Oster, W.: Chemoprotective and radioprotective effects of amifostine : an update of clinical trials. *Int. J. Hematol.*, 72 : 425-435, 2000
- 6) Christophorou, M. A., Ringshausen, I., Finch, A. J., Swigart, L. B., *et al.*: The pathological response to DNA damage does not contribute to p53-mediated tumour suppression. *Nature*, 443 : 214-217, 2006
- 7) Li, T., Kon, N., Jiang, L., Tan, M., *et al.*: Tumor suppression in the absence of p53-mediated cell-cycle arrest, apoptosis, and senescence. *Cell*, 149 : 1269-1283, 2012
- 8) Valente, L. J., Gray, D. H., Michalak, E. M., Pinon-Hofbauer, J., *et al.*: p53 efficiently suppresses tumor development in the complete absence of its cell-cycle inhibitory and proapoptotic effectors p21, Puma, and Noxa. *Cell Rep.*, 3 : 1339-1345, 2013
- 9) Morita, A., Yamamoto, S., Wang, B., Tanaka, K., *et al.*: Sodium orthovanadate inhibits p53-mediated apoptosis. *Cancer Res.*, 70 : 257-265, 2010
- 10) Morimatsu, A., Suzuki, N., Hirano, K., Matsumoto, Y., *et al.*: Identification and characterization of a protein found after X-irradiation in human T cell leukemia. *J. Radiat. Res.*, 37 : 1-11, 1996
- 11) Morita, A., Suzuki, N., Matsumoto, Y., Hirano, K., *et al.*: p41 as a possible marker for cell death is generated by caspase cleavage of p42/SET β in irradiated MOLT-4 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 278 : 627-632, 2000
- 12) Morita, A., Zhu, J., Suzuki, N., Enomoto, A., *et al.*: Sodium orthovanadate suppresses DNA damage-induced caspase activation and apoptosis by inactivating p53. *Cell Death Differ.*, 13 : 499-511, 2006
- 13) Komarov, P. G., Komarova, E. A., Kondratov, R. V., Christov-Tselkov, K., *et al.*: A chemical inhibitor of p53 that protects mice from the side effects of cancer therapy. *Science*, 285 : 1733-1737, 1999
- 14) Strom, E., Sathe, S., Komarov, P. G., Chernova, O. B., *et al.*: Small-molecule inhibitor of p53 binding to mitochondria protects mice from gamma radiation. *Nat. Chem. Biol.*, 2 : 474-479, 2006
- 15) Wang, B., Tanaka, K., Morita, A., Ninomiya, Y., *et al.*: Sodium orthovanadate (vanadate), a potent mitigator of radiation-induced damage to the hematopoietic system in mice. *J. Radiat. Res.*, 54 : 620-9, 2013
- 16) Burdelya, L. G., Krivokrysenko, V. I., Tallant, T. C., Strom, E., *et al.*: An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. *Science*, 320 : 226-230, 2008
- 17) Sullivan, J. M., Jeffords, L. B., Lee, C. L., Rodrigues, R., *et al.*: p21 protects "Super p53" mice from the radiation-induced gastrointestinal syndrome. *Radiat. Res.*, 177 : 307-310, 2012
- 18) Meplan, C., Richard, M. J., Hainaut, P.: Metalloregulation of the tumor suppressor protein p53 : zinc mediates the renaturation of p53 after exposure to metal chelators in vitro and in intact cells. *Oncogene*, 2000 ; 19 : 5227-5236, 2000
- 19) Meplan, C., Mann, K., Hainaut, P.: Cadmium induces conformational modifications of wild-type p53 and suppresses p53 response to DNA damage in cultured cells. *J. Biol. Chem.*, 274 : 31663-31670, 1999
- 20) Morita, A., Ariyasu, S., Ohya, S., Takahashi, I., *et al.*: Evaluation of Zinc (II) chelators for inhibiting p53-mediated apoptosis. *Oncotarget*, 4 : 2439-2450, 2013
- 21) Ariyasu, S., Sawa, A., Morita, A., Hanaya, K., *et al.*: Design and synthesis of 8-hydroxyquinoline-based radioprotective agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 22 : 3891-3905, 2014

- 22) Morita, A., Ariyasu, S., Wang, B., Asanuma, T., *et al.* : AS-2, a novel inhibitor of p53-dependent apoptosis, prevents apoptotic mitochondrial dysfunction in a transcription-independent manner and protects mice from a lethal dose of ionizing radiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **450** : 1498-1504, 2014

Development of radioprotectors that selectively protect normal tissues in cancer therapy

Akinori Morita and Shohei Ujita

Department of Biomedical Science and Technology, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan.

SUMMARY

The progress of high-precision radiation therapy in recent years has been remarkable, and it has become possible to obtain a high therapeutic effect by improving dose concentration. However, in order to prevent adverse events from occurring in organs at risk, the risks of radiation injury in the normal tissues still determine the limits of the tolerable dose. Now, it is hoped that improvement of tolerable dose by a biological modification of radiation sensitivity using some molecular target drugs. Since nearly half of cancer patients have a mutation in the *TP53* gene that encodes p53, p53 regulatory agents are expected to exert a selective protection of normal tissues in p53-deficient cancer therapy. We proceeded with the exploration of 8-quinolinol (8-HQ) derivatives that target a zinc binding site within the p53 molecule, and found several radioprotectors controlling p53 activity. 5-chloro-8-quinolinol (5CHQ), which is currently in focus, has a unique p53-modulating activity that shifts its transactivation from proapoptotic to protective responses including enhancing p21 induction and suppressing PUMA induction. The dose-reduction factors of 5CHQ in total-body and abdominally irradiated mice were about 1.2 and 1.3, respectively. It is expected to create a new radioprotective agent that can be applied to cancer therapy.

Key words : p53, apoptosis, radioprotector

総説 (教授就任記念講演)

腹水濾過濃縮再静注法の現状と今後

～医工連携による医療機器開発～

岡久稔也, 曾我部正弘, 西條敦郎

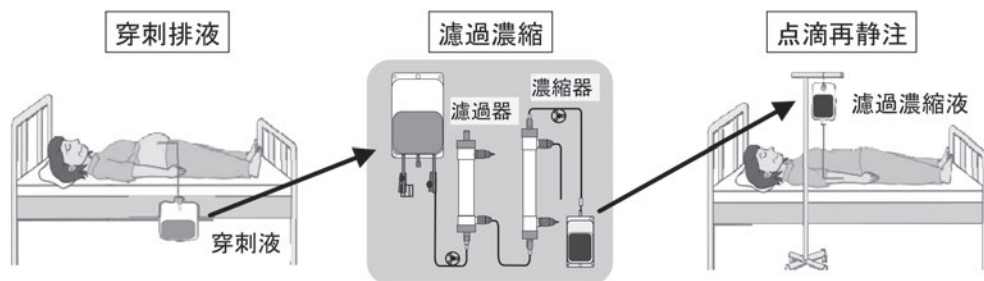
徳島大学大学院医歯薬学研究部連携研究部門寄附講座系地域総合医療学分野

(平成29年12月19日受付) (平成29年12月26日受理)

はじめに

腹水濾過濃縮再静注法 (Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy; CART) は、難治性胸腹水患者に対し、穿刺排液した腹水または胸水を濾過器と濃縮器を用いて濾過濃縮し、点滴再静注する治療法である (図1, 2)。CARTは、従来、主として肝硬変患者に対し施行されてきたが¹⁾、近年、器材や施行法などの改良と腹腔内化学療法²⁻⁴⁾の進歩に伴い、癌性胸膜炎を伴う進行癌患者に対しても積極的に行われるようになってき

た⁵⁻⁸⁾。さらに、CARTによって採取した癌細胞の治療への応用も期待され⁹⁾、今後の癌治療を支える治療法のひとつとして注目されている。しかし、有効性や安全性に関するエビデンスの蓄積が不十分であり、CARTは海外では行われていない。また、国内における施行法もさまざま、濾過器や濃縮器の承認外の使用法で濾過濃縮処理が行われる場合もある。このため、安全で有効なCARTを確実にを行うためのガイドラインの策定を目指し、施行法の標準化、有効性や安全性の再評価、教育体制の確立及び装置開発を含めた環境整備などが必要な状



- 【適応】** ◎難治性の腹水又は胸水を有する患者
- 【禁忌・禁止】** ×腹水又は胸水中に多量の**エンドキシン**が検出された患者
 ×腹水又は胸水中に多量の**エンドキシン**を含む可能性のある患者
 ×骨髄移植後等における**免疫不全**患者
- 【使用注意】** ▲**高度な静脈瘤**: 循環動態の変化に伴い、破裂を来す危険性がある (2例の食道静脈瘤破裂報告)
- 【注意事項】** 以下のような患者には医師が適当と認めた場合にのみ施行する
- | | |
|---|---|
| <p>1) 再静注によって腎障害の可能性のある腹水が貯留した患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 顕性黄疸を伴う重篤な肝障害患者 (総ビリルビン $\geq 5\text{mg/dL}$) ・ 腹水 (胸水) 中に多量の遊離ヘモグロビンを含む患者 ・ 血性腹水の認められる患者 <p>2) 再静注によって出血が伴う可能性のある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血傾向のある患者 <p>3) エンドキシンの問題が考えられる患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 消化管出血が認められる患者 ・ 細菌性腹膜炎 (胸膜炎)を併発している患者 | <p>4) アンモニアやアミノ酸の再静注が悪影響を及ぼす可能性のある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝性脳症を合併している患者 <p>5) 循環動態に影響のある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な心不全や腎不全を合併している患者 ・ 高度な静脈瘤が認められる患者 <p>6) その他</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 卵巣癌患者 (発熱をきたしやすい) ・ アレルギーや過敏症反応の経験のある患者 |
|---|---|

【保険適用】 K635 胸水・腹水濾過濃縮再静注法 (2016年4月)

特定保険医療材料名称	材料価格	手術料
腹水濾過器、濃縮再静注用濃縮器	64,100円 (回路含む)	胸水・腹水濾過濃縮再静注法 4,160点

図1. 腹水濾過濃縮再静注法の治療工程と適応患者

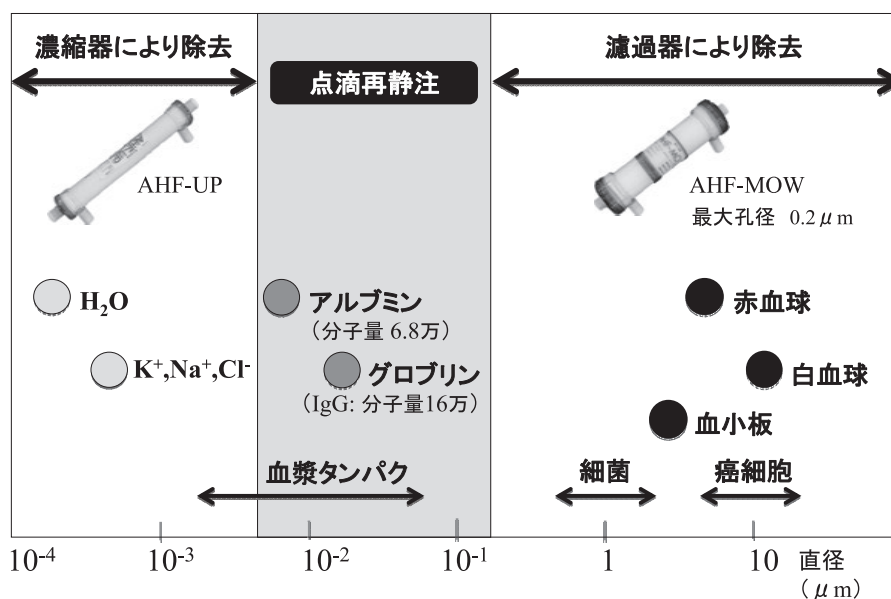


図2. 胸腹水の濾過濃縮による除去物質

況にある。さらに、胸腹水中に含まれる癌幹細胞や間葉系幹細胞を含む細胞成分や細胞増殖に関する液性成分に関する基礎研究を進めていくことも重要である。本稿では、過去の報告をもとにCART診療の現状をまとめ、その課題と今後について述べるとともに、臨床上の課題の一部を解決するために本学が進めている医工連携・産学官連携・地域連携・病学連携による新しいCART用装置の開発について報告する。

1. 歴史

1939年 Davis らによって、ショック患者に対して採取した腹水を点滴静注する治療が報告され¹⁰⁾、その後、1960年頃より透析器を用いて濃縮した腹水が投与されるようになった。しかし、細菌感染や癌細胞の播種が問題となり、海外では腹水の再静注は施行されなくなった。わが国においては、1976年藤森らによって濾過器を用いて腹水中の細菌、癌細胞及び血球成分などを除去した後に濃縮して点滴する方法が報告された¹¹⁾。1981年CARTは難治性胸腹水に対する治療法として保険適用となり、細胞成分の少ない漏出性腹水の貯留する肝硬変患者に対して主として行われてきた。2003年高松らによって、関西CART研究会に所属する8施設で、2001年の4ヵ月間に肝硬変患者24例と蛋白漏出性胃腸症患者1例に対して行われた計65回のCARTの施行状況が報告された(表

1)¹⁾。この報告によって処理速度(3,000 mL/h以下、望ましくは1,000~2,000 mL/h)や濃縮率(10倍)の目安が示され、現在使用している濾過器や濃縮器の添付文書にも重要な基本的注意事項として記載されている。

その後、器材、機器及び施行法の改良によって、細胞成分の豊富な粘度の高い癌性胸腹水に対しても施行されるようになり、2010年以降、国内学会でも活発な報告がみられるようになった(図3)。Matsusakiらは、吸引装置による定圧の陰圧によって濾過器の中空糸の外側から内側へ向けての濾過(外圧濾過法)を行い、濾過器の目詰り時に用手洗浄を行う定圧吸引式の濾過濃縮法(KM-CARTシステム)を考案し、2011年CART研究会によって肝硬変患者44例と癌患者73例に対する治療成績が報告された(表1)⁷⁾。

2015年の肝硬変診療ガイドライン(日本消化器病学会)では、「難治性腹水に対してCARTは腹水穿刺排液アルブミン静注と同程度に有効であり、治療選択肢のひとつとして試みることを提案する」(推奨度2:弱い推奨, エビデンスレベルB:質の低いエビデンス)となっている¹²⁾。また、婦人科領域では、1994年Fukayaらによって排卵誘発時の卵巣刺激によって胸腹水が発生する卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome; OHSS)に対するCARTが報告され¹³⁾、その後OHSSに対しても施行されるようになり¹⁴⁾、2011年の重篤副作用疾患別対応マニュアル(厚生労働省)のOHSS

表1. CARTに関する多施設共同研究

報告者 (年)	高松正剛, 他 (2003年) ¹⁾	Japanese CART study group, et al. (2011年) ⁷⁾	Hanafusa N, et al. (2017年) ⁸⁾
調査期間	2001年4~7月	2008年10月~2010年7月 ^{*1}	2014年1月~2015年1月
参加施設	関西CART研究会 (8施設)	CART研究会	22施設
解析対象 患者数	25人	117人 ^{*1}	142人 ^{*3}
CART 施行回数	65回		350回 ^{*3}
原疾患 癌	0人 (0%)	73人 (62.4%) ^{*2}	128人 (85.9%) ^{*4}
肝硬変	24人 (96.0%)	44人 (37.6%)	17人 (11.4%)
その他	1人 (4.0%)		4人 (2.7%)
CART 施行回数	2.8±2.1回		2.4±2.7回
CART 施行期間	18.7±21.3日 (初回~最終)		16.6±25.4日 (間隔)
濾過器/濃縮器	AHF-MO / AHF-UNH PS filter-AS / PS filter-AS	AHF-MOW / AHF-UNH PS filter-AS / PS filter-AS	AHF-MOW / AHF-UP
濾過方向		外圧濾過100%	内圧濾過89.3%/外圧濾過10.7%
装置		定圧吸引式100%	ポンプ式78.2%/落差式21.8%
ヘパリン投与 (量)			26.6% (797±418 U/kg ascites)
胸腹水量	3,216±851 mL	肝硬変10.5±3.5 L・癌6.4±3.0 L (2.84±0.66 L ^{*1})	3,708±1,718 g
濾過濃縮液量	338±120 mL	肝硬変1.1±0.6 L・癌0.8±0.4 L (0.46±0.14 L ^{*1})	491±320 g
濃縮率	10.2±2.8		9.2±4.9
処理速度	2,703±1,256 mL/h	肝硬変5.9±2.2 min/L・癌9.0±2.6 min/L (12.1±3.9 min/L ^{*1})	
静注速度	157±115 mL/h	100~150 mL/h	
採取終了から再静注まで	206±106 min	肝硬変64±32 min・癌57±28 min (処理時間)	
濾過器の洗浄回数		肝硬変1.8±2.1回・癌3.0±2.5回	
血液濃度 Alb (前/最終後)	2.6±0.5 g/dL/2.7±0.5 g/dL		2.5±0.5 g/dL/2.9±0.9 g/dL
腹水濃度 蛋白質 (処理前/後)			2.7±1.5 g/dL/13.6±6.6 g/dL
Alb (処理前/後)		1.7±0.6 g/dL/8.0±2.0 g/dL ^{*1}	1.4±0.8 g/dL/7.4±3.8 g/dL
Glb (処理前/後)		1.8±0.5 g/dL/7.1±1.4 g/dL ^{*1}	
回収 蛋白質 (率・量)			72.0±18.1%・67.8±41.6 g
Alb (率・量)		71.1±9.6% ^{*1}	73.8±16.9%・37.8±24.7 g
Glb (率・量)		57.6±7.1% ^{*1}	
併用薬 ステロイド	5人 (20.0%)・12回 (18.5%)		115/146人 (78.8%)
NSAIDs	9人 (36.0%)・23回 (35.4%)		15/146人 (10.3%)
体温 施行前/最高体温	36.5±0.5°C/37.3±0.9°C		
体温上昇度	0.8±0.7°C		
≥0.5°C	15/18人 (83%)・28/47回 (60%)		
≥1.0°C	9/18人 (50%)・18/47回 (38%)		24人 (16.8%)・35回 (10.5%)
副作用 ショック	なし	なし	1例 (0.7%)・1回 (0.3%)
肝性脳症	なし	なし	なし
消化管出血	なし	なし	なし

* 1) 2008年4月から9月に行った11例の癌患者に対する、濾過器目詰り時の洗浄を行わない条件で濾過不能となるまでの評価も同時に報告。

* 2) 卵巣癌29人 (39.7%), 胃癌12人 (16.4%), 胆嚢癌11人 (15.1%), 大腸癌7人 (9.6%), 膵臓癌4人 (5.5%), その他10人 (13.7%)。

* 3) 安全性のみ146人, 355回のCARTで評価。

* 4) 卵巣癌38人 (25.5%), 肝胆道癌28人 (18.8%), 膵臓癌22人 (14.8%), 胃癌13人 (8.7%), 大腸癌9人 (6.0%), 子宮癌5人 (3.4%), 食道癌2人 (1.7%), その他11人 (7.4%)。

管理アルゴリズムでは、胸腹水による著明な呼吸障害や保存的治療で軽快しない乏尿・脱水に対してCARTの施行が推奨されている¹⁵⁾。2015年の卵巣癌ガイドライン (日本婦人科腫瘍学会) には、卵巣癌に対して「腹水による苦痛の緩和目的に病態を考慮した上で利尿薬の投与、腹水ドレナージ、腹腔静脈シャント、CARTが考慮される」(グレードC1: 行うことを考慮してもよいが、未だ科学的根拠が十分ではない) と掲載され、婦人科領域

においてもCARTが次第に施行されるようになった¹⁶⁾。2017年 Hanafusa らによってCARTに関する市販後調査の結果が報告され、2014年1月から2015年1月の間に22施設で142例の患者に対して、落差式またはポンプ式の濾過濃縮法によって行われた350回のCARTでは、86%が癌性胸腹水患者、11%が肝硬変患者であり、癌患者で最も多いのは卵巣癌 (25.5%) で、癌患者の約半数が消化器癌であった (表1)⁸⁾。

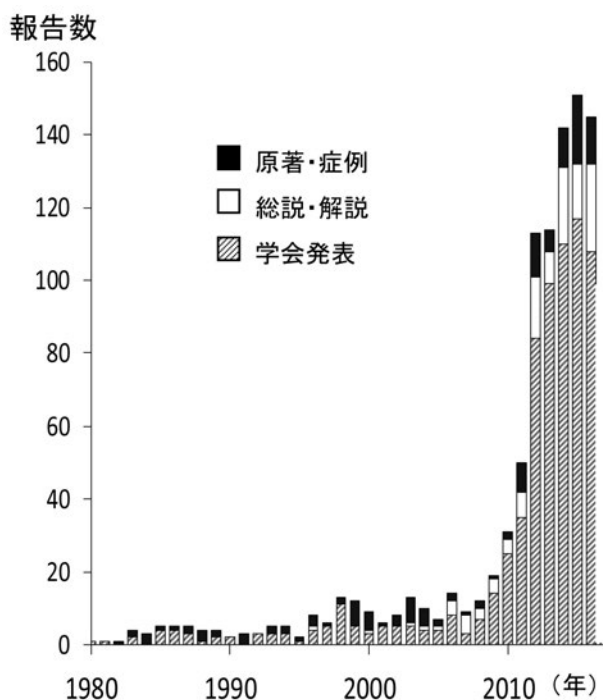


図3. CARTに関する国内外の報告数の推移

2. 適応

CARTの適応は、食事療法や薬物療法などによってコントロール不可能な難治性の腹水または胸水を有する患者である(図1)。禁忌は、腹水または胸水中に多量のエンドトキシンが検出された患者、多量のエンドトキシンを含む可能性のある患者及び骨髄移植後等における免疫不全患者である。慎重にCARTの適用を検討すべき患者としては、食道静脈瘤、黄疸を伴う重篤な肝障害(総ビリルビン値5 mg/dL以上)、溶血胸腹水、血性胸腹水、出血傾向、消化管出血、細菌性腹膜炎(胸膜炎)及び肝性脳症を伴う患者などである(図1)。

血性胸腹水中の赤血球は濾過器によって除去されるが、溶血がみられる場合には遊離ヘモグロビン(分子量6.5万)が濾過濃縮されて再静注されることによって腎障害をきたす危険性があるため、溶血の有無を確認し、血性胸腹水の場合には溶血を防ぐために濾過器の濾過圧を100 mmHg (13 kPa)以下の状態で濾過する必要がある¹⁷⁾。さらに、エンドトキシン、サイトカイン(TNF- α , IL-6, IL-8など)、ビリルビン(直接、間接)及び濾過濃縮時に凝集予防目的に使用した抗凝固剤(ヘパリン, 低分子

ヘパリン)も濾過器の中空糸膜を通過し、直接ビリルビンと低分子ヘパリン以外は濃縮器によって濃縮されるため、注意が必要である。

CARTは1981年以降、難治性の腹水および胸水に対して保険適用されている。診療報酬算定において、2週間に1回、特定保険医療材料価格(腹水濾過器、濃縮再静注用濃縮器(回路を含む)64,100円)と手術料(胸水・腹水濾過濃縮再静注法, 4,160点)が算定できる(平成26年4月)。また、包括評価制度(DPC)における診療報酬算定では、CARTは手術の部で算定され、出来高による算定が可能である。

3. 施行法

(1) 胸腹水の採取: CART施行時の初回の腹水採取量は3,000 mLを目安とし、急激な腹水の採取は血圧低下を起す危険性があるため、1,000~2,000 mL/hの速度で採取を行う。しかし、近年、癌性腹膜炎に対するCART施行時の排液量の増加が報告されている^{7,18,19)}。特に癌性腹膜炎患者に対する抗癌剤の腹腔内投与の際には、腹水中の抗癌剤濃度を上げるために大量の腹水を排液する必要がある、CARTの併用によって、より安全に腹腔内化学療法時の排液を行うことが可能となる⁶⁾。CART施行時の胸腹水の穿刺排液に際しては、目的や患者の状態によって排液量や排液速度を調節するとともに、バイタルサインのモニタリングや輸液を行いながら施行し、循環動態を安定させるために濾過濃縮液の点滴再静注を速やかに開始する必要がある。また、大量の腹水を排液するためには、骨盤内に排液用のカテーテルを挿入することが有効であり、認可を受けた排液用カテーテルの開発が望まれる。

(2) 濾過濃縮: 濾過濃縮は、濾過器と濃縮器をチューブ回路セットに連結し、濾過濃縮用装置に装着して行う。現在、濾過器は2001年発売のAHF-MO(旭化成メディカル株, 東京)、濃縮器は2011年発売のAHF-UP(旭化成メディカル株)のみが使用可能である(表2)。濾過濃縮に際しては、基本的に濾過器の添付文書(2017年9月, 第7版)と濃縮器の添付文書(2017年9月, 第5版)に準拠した方法で行い、その手技に関しては、実践アフレス技術マニュアル2016(日本アフレス学会)に解説されている¹⁷⁾。

現在、胸腹水の濾過濃縮の駆動方式には、落差式、ポンプ式及び定圧吸引式の3種類が用いられている(表3)。

表2. CART で使用される濾過器と濃縮器

		腹水濾過器 AHF-MO	腹水濃縮器 AHF-UP
中空糸	材質	ポリエチレン*	ポリスルホン
	内径・膜厚	280 μm・50 μm	200 μm・45 μm
	最大孔径	0.2 μm	
最高使用 TMP		500 mmHg (66 kPa)	500 mmHg (66 kPa)
有効膜面積		1.5 m ²	1.5 m ²
滅菌法		γ線滅菌	γ線滅菌
充填液		生理食塩水	ピロ亜硫酸ナトリウム及び 炭酸ナトリウム水溶液
プライミングボリューム (内・外)		120 mL・270 mL	90 mL・85 mL
容器寸法 (長さ・直径)		292 mm×55 mm	330 mm×38 mm

*親水化剤としてエチレン・ビニルアルコール共重合体を使用

表3. CART で使用される濾過濃縮用装置 (2017年12月現在)

装置	落差式	ポンプ式			定圧吸引式
	・点滴台1本 ・支持具2個	多用途血液処理用装置 (CART用モードを装備)		CART専用装置	KM-CARTシステム ・吸引器1台 ・輸液ポンプ 2台 (又はロー ラーポンプ)
		ACH-Σ 旭化成メディカル(株)	KM-9000 川澄化学工業(株)	T-CART (株)タカトリ	
濾過方式	全量濾過	全量濾過	循環濾過	全量濾過	全量濾過
濾過方向	内圧・外圧	内圧	内圧・外圧	内圧	外圧
濃縮率設定	不能	可能	可能	可能	不能
圧モニタ	なし	あり	あり	あり	なし
目詰り対応	用手洗浄	自動排液	用手洗浄	自動洗浄	用手洗浄
装置承認		2007年	2008年	2016年	

また、濾過方向として、濾過器の中空糸の内側から外側に向けて濾過する内圧濾過法があり、現在も全てのポンプ式装置で用いられているが、2012年に中空糸の外側から内側に向けて濾過する外圧濾過法が追加承認された。中空糸外面は内面に比べて総面積が広いこと、目詰まりを起こしにくいとされ、さらに、中空糸の外側のプライミングボリュームが270 mLであり、内側の120 mLと比較して大きいことも、目詰まりの生じにくさに影響する可能性が考えられる。しかし、濾過方式の生体に及ぼす影響の違いについては十分に検証されておらず、更なる検討が必要である。また、現在の濾過器 (AHF-MO) の添付文書には、使用方法等として、4種類の方法 (内圧濾過法・ポンプ式、内圧濾過法・落差式、外圧濾過法・ポンプ式、外圧濾過法・落差式) における操作法の一例

が示されている。この濾過器や濃縮器は落差やローラーポンプで胸腹水を送り込む使用方法での承認を得ているため、それ以外の濾過濃縮法は承認外の使用方法となる点で注意が必要である。今後、陰圧を加えて濾過濃縮を行う方法の安全性と有効性に関する詳細な検討を行い、追加承認を含めた対応を議論する必要がある。

ポンプ式装置には多用途血液処理用装置が用いられている。CART用モードのある多用途装置は2機種あり、全ての胸腹水を濾過する全量濾過 (dead end) 方式と、胸腹水バッグと濾過器の間を循環させながら胸腹水の流れる方向と直行方向に濾過を行う循環濾過 (cross flow) 方式が採用されている (図4)。2016年にわれわれの開発した胸腹水濾過濃縮用装置 (T-CART) は、CART専用装置であり、全量濾過方式を採用し、ローラーポンプ

を濾過器と濃縮器の間に配置したことによって、胸腹水中への細胞成分にローラーポンプの物理的刺激が加わらない設計にしている。ポンプ式装置では、中空糸の破損による細菌や癌細胞などの再静注を起ささないために、準備洗浄を始める際に自動的に濾過器のリークチェックを行うが、ポンプ式装置を用いない場合には、添付文書で決められた方法で濾過器のリークチェックを行う必要がある¹⁷⁾。

濃縮率は、10倍（再静注量が採取量の1/10）が目安となっている¹⁾。また、腹水の処理速度（腹水濾過および濃縮の速度）が速すぎると発熱をきたす危険性があるため、腹水処理は3,000 mL/h以下で行うこと（1,000～2,000 mL/hが望ましい）とされている^{1,17)}。これは、濾過時に中空糸膜に付着した細胞成分に過度の剪断応力（shear stress）が加わって発熱原因物質が産生されることを防ぐためとされている²⁰⁾。しかし、2014年の市販後調査では、発熱に対する予防投薬を行っていない肝硬変患者において濾過流量と体温上昇の間に弱い相関を認めただけで、癌性腹水患者では濾過流量と体温上昇の間に相関は認められていない⁸⁾。今後、発熱の原因物質、発熱と処理速度との関係、発熱に対する予防投薬の必要性と有効性及び最適な処理速度に関する更なる検討が必要である。

濾過器や濃縮器の目詰まりは、処理量の低下をきたし、再静注する濾過濃縮液の減少を招く。濾過器と濃縮器の耐圧（最高使用膜間圧力差）は500 mmHg（66 kPa）であるが、濾過圧力が300 mmHg（40 kPa）を超えるような場合には、目詰まり等の異常が考えられ、濾過流速を低下させる等の処置を行うことが必要となる。濾過器の目詰まりに対する多用途血液処理用装置の自動対処法として、胸腹水の流入ポートと反対側のポートよりドレナージしながら、流速を下げた濾過濃縮を続ける方法が行われてきた。しかし、ヘッダー部の凝集物による詰まりや中空糸孔の詰まりには対応できない。目詰まりを起すにくいとされている外圧濾過法や、手動的な洗浄も行われているが、目詰まりに対する有効性と安全性は十分に検討されていない。濾過器と濃縮器の目詰まりを防ぐために、採取バッグにヘパリンを投与する場合もあるが、ヘパリンは濾過濃縮されて再静注されることによって出血をきたす危険性があり、注意が必要である。また、耐圧を超える圧力を加えた洗浄は、中空糸の破損を生じる危険性がある。現在、濾過器や濃縮器の安全で有効な洗浄法は確立されておらず、目詰まりの予防法や対処法についても、今後の検討が必要である。

（3）点滴再静注：濾過濃縮液には高濃度の蛋白質を含むため、再静注の際には輸血セットを使用し、発熱を

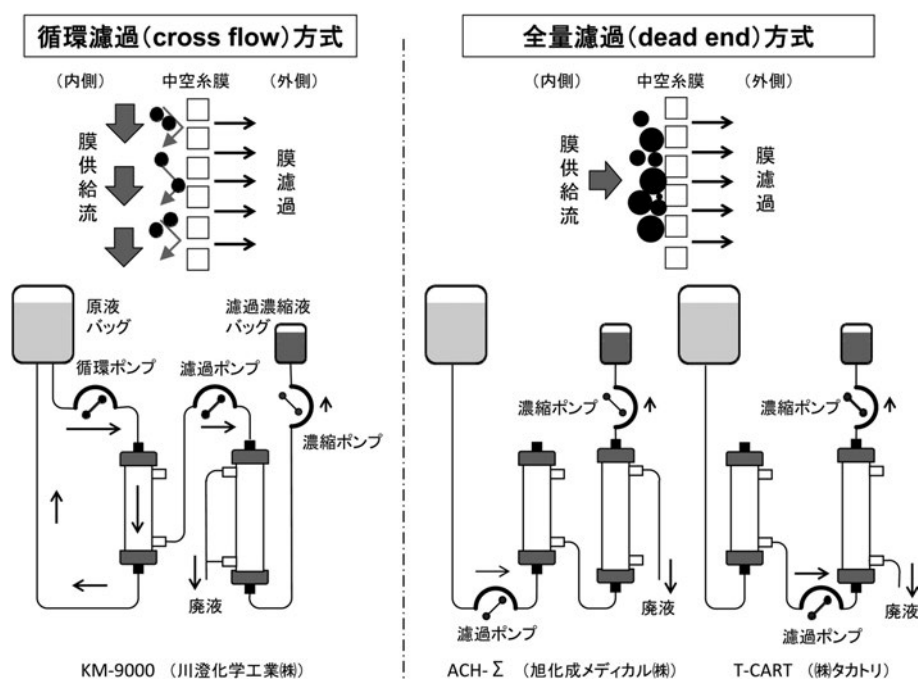


図4. CARTで使用するポンプ式濾過濃縮用装置の濾過方式

避けるために点滴速度は100~150 mL/hとする^{1,21)}。発熱がみられた場合には、ステロイド、非ピリン系解熱鎮痛剤、非ステロイド性抗炎症薬などが投与され、また、施行前に予防投与する場合もある。

4. 有効性

CARTを行う際の胸腹水の穿刺排液は、腹部膨満感、腹痛及び呼吸困難などの症状を緩和し、生活の質を向上させる。CARTによる症状緩和効果として、Japanese version of the M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI-J) や Eastern Cooperative Oncology Group performance status の改善及び食事摂取量の増加などが報告されている^{8,22)}。また、胸腹水中に含まれるアルブミンやグロブリンなどの有効成分のCARTによる自己再利用は、胸腹水の排液による栄養状態の悪化を防ぐとともに、血液の膠質浸透圧上昇に伴う循環血液量の増加などにより尿量を増加させる。さらに、このようなCARTによる症状の緩和や栄養状態の維持は、胸腹水の貯留によって困難となる化学療法などの治療の継続を可能とする。

CARTによって点滴再静注されるアルブミンの量は、採取した胸腹水の状態（処理量、濃度）や処理法（濾過方式、処理速度）などによって影響される。市販後調査では、 $3,708 \pm 1,718$ gの胸腹水から、蛋白質 67.8 ± 41.6 g（回収率 $72.0 \pm 18.1\%$ ）とアルブミン 37.8 ± 24.7 g（回収率 $73.8 \pm 16.9\%$ ）が再静注された⁸⁾。この報告でのアルブミンの平均再静注量は、12.5 gのアルブミン製剤（2016年4月の薬価：5% 5,463円、25% 5,709円）の約3本分に相当する。わが国のアルブミン自給率は2007年の63%をピークに、ここ数年は約60%の状況が続いている。韓国以外のアジア、アセアン各国のアルブミン自給率はさらに低く、今後の医療の進歩と少子高齢化に伴ってアルブミンの不足状況が深刻化すると予測される。CARTによる自己のアルブミンの再利用は、アルブミン製剤の消費量を抑える点からも有用である。

CARTの濾過濃縮液に含まれるグロブリンの再静注により、化学療法などによって免疫力の低下した患者に対する感染予防効果が期待される。 $2,840 \pm 660$ mLの癌性胸腹水から得られた 460 ± 140 mLの濾過濃縮液のグロブリン濃度は 7.1 ± 1.4 g/dL（回収率 $57.6 \pm 7.1\%$ ）であり⁷⁾、グロブリンの平均再静注量は、2.5 g（50 mL）の静注用免疫グロブリン製剤（2016年4月の薬価：

22,295円）の約130本分に相当する。また、CARTによって再静注される胸腹水中には、アルブミンやグロブリン以外にもさまざまな物質が含まれており、今後、胸腹水中に含まれる有用物質および有害物質に関する詳細な検討が必要である。

近年、腹腔内化学療法時にCARTが行われるようになってきた。Taxane系抗癌剤であるpacritaxel (PTX) と docetaxel (DOC) は、細胞内の微小管に作用して細胞増殖を阻害し、腹膜播種をきたしやすい未分化型癌にも高い奏効率を示すため、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌を始めとするさまざまな癌の治療に使用されている。また、PTXやDOCは高分子量の脂溶性物質で腹腔内投与時の吸収が緩徐であるため、高い腹水中濃度が長時間維持され、リンパ系への移行も良好で、癒着を起しにくく頻回の投与が可能であるため、腹腔内投与にも使用される。

抗癌剤の腹腔内投与を行う際には、投与した抗癌剤の腹水中濃度を上げるために、投与前にできるだけ多くの腹水を排液し、100~500 mLの生理食塩水に溶解した抗癌剤を投与する。通常、腹水量が少ない場合は下腹部に腹腔ポートを、多い場合はカテーテルを留置し、CARTと化学療法を数コース行い排液が必要なくなった時点で腹腔ポートに変更する。多量の腹水の排液は血圧低下や栄養状態の悪化を引き起こす危険性があるが、CARTを併用することによって、安全に多量の腹水の排液が可能となる⁶⁾。

Taxane系抗癌剤の腹腔内投与は副作用が軽微である反面、薬剤が表面より1 mm程度しか浸達しないため、腹腔内投与に際しては全身化学療法との併用が行われる。卵巣癌に対するPTX腹腔内投与と全身化学療法との併用は、その有用性と安全性が確認され、推奨治療の一つとなっている^{2,3)}。また、腹膜播種を伴う進行胃癌に対するS1内服とPTXの静脈内および腹腔内併用療法では、治療開始時に多量の腹水貯留を伴わない患者において、経過中に腹水の増強によりCARTを行った患者と、処置が必要なほどの腹水の出現を伴わなかった患者の間の全生存期間に有意な差は認められなかったと報告されている⁵⁾。

化学療法の進歩に伴い、従来のネオアジュバント（術前補助化学療法）手術やサルベージ（救済）手術と違い、手術不可能な進行癌に対して化学療法を中心とする集学的治療を行ってダウンスレージングし、根治手術が可能なる状況にして完全切除（R0手術）するコンバージョン（転換）手術が行われるようになってきた²³⁾。腹膜播種

をきたした64例の進行胃癌患者に対して、S1内服とPTXの静脈内および腹腔内併用療法が施行され、腹水中の癌が消失し画像検査で根治手術可能と判断され手術を行った34例中、22例(65%)で癌が消失し、生存期間中央値が26.4ヵ月であったという成績が報告された⁴⁾。今後、更なる治療法の進歩に伴い、癌性胸膜炎で多量の胸腹水を合併する切除不能な進行癌の予後が、集学的治療後のコンバージョン手術によって向上すると予想され、抗癌剤の腹腔内投与時のCARTの重要性が益々高まると考えられる。

CARTでは、濾過濃縮処理が終了した時点で、濾過器の内部や、濾過器のドレナージや洗浄によって生じる廃液中に、赤血球や白血球などの細胞成分とともに癌細胞を回収することができる。CARTによって採取した細胞成分から癌細胞を抽出して癌ワクチンへ応用する取組なども行われており⁴⁾、今後、CARTの癌細胞採取の有効性についても検証する必要がある。

5. 安全性

CARTによる副作用は、市販後調査では146例の患者に対する355回のCARTにおいて、42例(28.8%)の患者で、56回(15.8%)のCART施行時に出現した⁸⁾。穿刺排液時の副作用の出現頻度は16.1%であり、重篤な有害事象として原発不明癌患者に対する穿刺排液時に出血を合併しショック状態となって輸血などの処置により回復した1回のCART(0.3%)以外は、血圧低下1.1%、胸痛0.3%、腹痛0.3%、呼吸困難0.3%、高アンモニア血症0.3%といずれも軽症の副作用であった。点滴再静注時の副作用は、16.1%の頻度で出現し、発熱12.4%、悪寒2.3%、悪寒を伴う震え0.3%、嘔気0.3%、高血圧0.3%、頭痛0.3%であり、いずれも軽症の副作用であった。

発熱は、最も頻度の高い副作用である。肝硬変患者に対するCARTでは、1℃以上の体温上昇が、50%の患者38%のCART施行時にみられ、その平均体温上昇度は $0.8 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$ であった(表1)¹⁾。市販後調査でも、16.8%の患者で10.5%のCART施行時に1℃以上の体温上昇が認められた⁸⁾。発熱には、エンドトキシン、サイトカイン、フィブリン繊維などさまざまな要因の関与が報告されているが、その機序については十分に解明されていない。発熱に対してはステロイドや消炎剤で対応可能であるが、CARTの対象となる患者は重篤な原疾患を有している場合が多く、発熱は患者に身体的および精神的

に大きな負担を与えかねないため、積極的な予防投与の適用が検討されるべきである。

濾過濃縮液の点滴再静注に伴う循環血液量の増加によって、収縮期血圧に軽度の上昇が報告されている⁸⁾。また、門脈圧の上昇によると考えられる食道静脈瘤の破裂が、点滴再静注によって生じた重篤な合併症として、肝硬変患者2例において報告されている^{24,25)}。肝硬変患者にCARTを行う際には、食道静脈瘤の状態を確認するとともに、患者や家族へ静脈瘤破裂の危険性について事前に説明する必要がある。CARTの対象となる患者は、肝硬変や進行癌などによって全身状態が悪い場合も多く、十分なインフォームドコンセントを行い、患者の状態を正確に把握してCARTの適応を決めるとともに、全身管理を十分に行う必要がある。

なお、肝硬変では、筋肉で代謝されてアンモニアを解毒し肝臓のエネルギー源となる分岐鎖アミノ酸(branched chain amino acids; BCAA)が減少している。CARTによって腹水中のアミノ酸は濃縮されることなく濃縮器の排液中に廃棄されるため、肝硬変患者では、高アンモニア血症を防ぐためにもBCAA輸液製剤の点滴補充が望ましい。

また、CARTでは穿刺排液した胸腹水を別の場所で処理することが多いため、穿刺排液バッグや濾過濃縮液バッグの取り違い事故を起こす危険性がある。事故防止のために輸血部門による一括管理体制を構築している施設もあり、CART施行時には氏名のダブルチェックを徹底するとともに、バーコードシステムの導入など施設の状態に応じた運用、教育及び装置の保守点検に関する院内システムを構築する必要がある。

6. 今後の課題

より安全で有効なCARTを施行するために、臨床および研究の両面からの充実が急務である(図5)。臨床面では、Man(人)、Machine(機器・器材・薬剤)、Media(環境)及びManagement(管理)の4つの要素を充実していく必要がある。今後、学会が中心となって、安全性と有効性の観点からCARTの適応をより明確化し、治療の標準化を目指した取り組みを進めていく必要がある。また、安全で有効なCARTを確実にを行うためのガイドラインの策定を目指し、臨床研究によってCARTの有効性および安全性に関するエビデンスを充実させるとともに、基礎研究を進め、胸腹水中に含まれる癌幹細

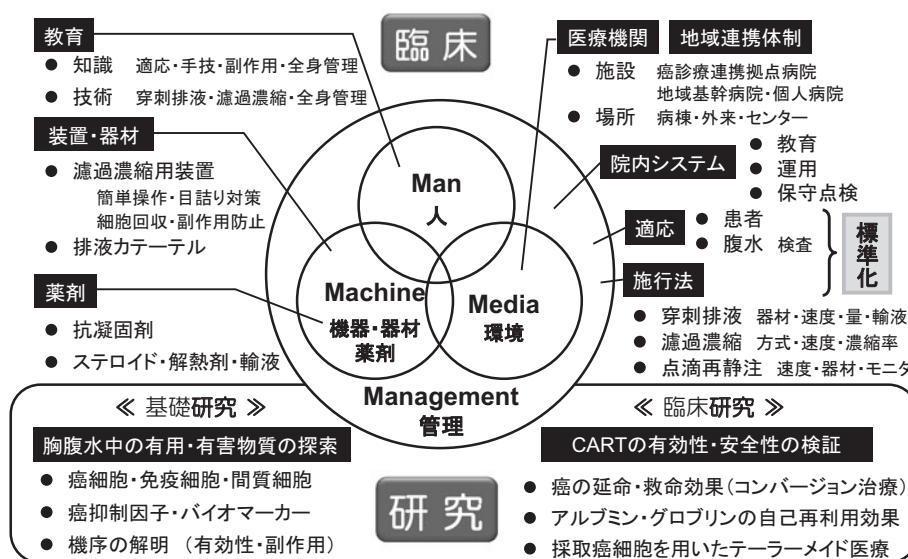


図5. CARTの構成要素と今後の課題

胞や間葉系幹細胞を含む細胞成分や細胞増殖に関与する液性成分などの探索が必要である。さらに、CARTは日本の優れた膜分離技術を用いた治療法であり、海外へのCART普及に向けての取組が必要と考えられる。

7. 医工連携による新しい胸腹水濾過濃縮装置の開発

日本の医療機器産業は、約8,000億円の輸入超過が続く、産学官連携や医工連携による医療機器開発は国の成長戦略の一環とされ、医療現場の将来ニーズに基づく医療機器開発が急務となっている。CARTは日本発のアフレシス療法として今後の海外展開が期待される。しかし、現在のCART用装置は、複数の血液浄化療法に対応した多機能型装置で、高価で操作が煩雑であり、臨床工学技士が濾過濃縮処理を行うことが多いため、中小規模病院ではCARTの施行が困難な状況にある。われわれの行った県内および全国調査でも、装置、経験及びマンパワーの不足などが原因でCARTが施行できていない実態が明らかとなった。

そこで、簡単に使用できる低価格な胸腹水濾過濃縮専用装置(T-CART)を課題解決型医療機器等開発事業(医工連携事業化推進事業,平成25~27年度,経済産業省/AMED)の支援の下、徳島大学とLEDバレイ徳島の関連企業である株式会社タカトリ(奈良県橿原市)との医工連携によって開発した(図6)^{26,27)}。徳島大学病院の

敷地内にあるインキュベーションセンター(藤井節郎記念医科学センター)内に、米国ベイラー医科大学の人工臓器開発センター(能勢之彦研究室)で行っていた集中研方式(大学の研究者と企業の開発者が同じ部屋で研究開発を行う)を導入した研究開発室を設け、伴走コンサル²⁸⁾による知財・薬事・事業化に関する継続した指導を受けながら、イノベーション対話ツール²⁹⁾の活用(大学等シーズ・ニーズ創出強化支援事業,平成26年度,文部科学省)によるデザイン思考を導入した研究開発を進め、平成28年8月に製造販売承認を取得した(図7)。現在、CART専用装置は本製品しかなく、本製品もしくは本製品の更なる改良(中堅・小企業への橋渡し研究開発促進事,平成27~28年度,NEDO)により、安価で簡便なCART専用装置が普及することによって国内外の医療施設でのCARTの施行が容易になれば、難治性胸腹水に苦しむ患者の生活の質の向上ならびに新しい癌治療体系の構築に寄与できると考えられる。

おわりに

化学療法の進歩や免疫チェックポイント阻害剤の出現に伴い、癌の治療は大きく変わろうとしている。また、再生医療の発展により肝硬変の治療も今後の進展が期待される。CARTは、1981年より保険適用となった胸腹水を自己再利用する治療法であるが、対象となる疾患の

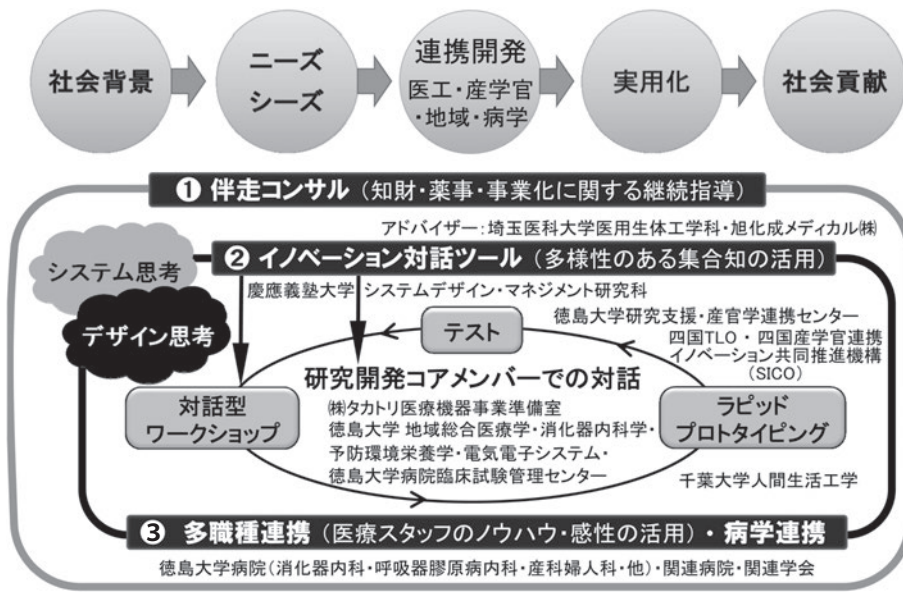


図6. 医工連携・産学官連携・地域連携・病学連携による医療機器開発

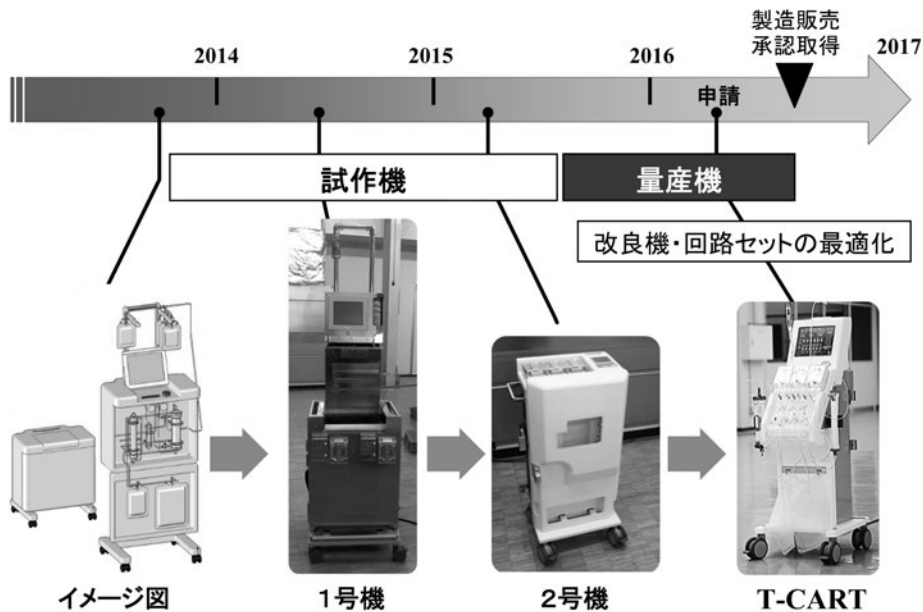


図7. 新しい胸腹水濾過濃縮用装置の開発

治療法の進歩に伴い、CARTの重要性も益々高まると考えられる。今後、胸腹水の成分に関する基礎研究を進めるとともに、安全で有効なCARTを確実にを行うためのガイドラインの策定を目指し、施行法の標準化、化学療法や免疫療法との併用による有効性や安全性の再評価、教育体制の確立及び装置開発を含めた環境整備を進めていく必要がある。

文 献

- 1) 高松正剛, 宮崎浩彰, 片山和宏, 山東剛裕, 他: 難治性腹水症に対する腹水濾過濃縮再静注法 (CART) の現状—特に副作用としての発熱に影響する臨床的因子の解析—. 肝胆臓, 46: 663-669, 2003
- 2) Armstrong, D.K., Bundy, B., Wenzel, L., Huang, H.Q.,

- et al.*: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, **354** : 34-43, 2006
- 3) Provencher, D.M., Gallagher, C.J., Parulekar, W.R., Ledermann, J.A., *et al.*: OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann. Oncol.* doi : 10.1093/annonc/mdx754, 2017
- 4) Kitayama, J., Ishigami, H., Yamaguchi, H., Yamashita, H., *et al.*: Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites. *Ann. Surg. Oncol.*, **21** : 539-546, 2014
- 5) Yamaguchi, H., Kitayama, J., Emoto, S., Ishigami, H., *et al.*: Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) for management of massive malignant ascites in gastric cancer patients with peritoneal metastasis treated with intravenous and intraperitoneal paclitaxel with oral S-1. *Eur. J. Surg. Oncol.*, **41** : 875-80, 2015
- 6) 石神浩徳, 北山丈二, 山口博紀, 渡邊聡明: 癌性腹膜炎を伴う胃癌に対する集学的治療—CARTと腹腔内化学療法を併用した積極的治療戦略—. *日本アフレルシス学会雑誌*, **33** : 162-166, 2014
- 7) Japanese Cart Study Group, Matsusaki, K., Ohta, K., Yoshizawa, A., *et al.*: Novel cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (KM-CART) for refractory ascites associated with cancerous peritonitis; its effect and future perspectives. *Int. J. Clin. Oncol.*, **16** : 395-400, 2011
- 8) Hanafusa, N., Isoai, A., Ishihara, T., Inoue, T., *et al.*: Safety and efficacy of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) in refractory ascites; Post-marketing surveillance results. *PLoS One*, **12**, doi : 10.1371/journal.pone.0177303, 2017
- 9) Ai, Y.Q., Cai, K., Hu, J.H., Jiang, L.W., *et al.*: The clinical effects of dendritic cell vaccines combined with cytokine-induced killer cells intraperitoneal injected on patients with malignant ascites. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, **7** : 4272-4281, 2014
- 10) Davis, H.A., Blalock, J.F.: Autologous and Homologous Transfusion of Human Ascitic Fluid. *J. Clin. Invest.*, **18** : 219-242, 1939
- 11) 藤森義蔵, 山崎善弥, 三条健昌, 小島靖, 他: 濾過除菌除癌細胞, 濃縮腹水静注療法の研究 (第4報). *人工臓器*, **5** : 165-168, 1976
- 12) 肝硬変合併症の診断・治療 (2) 腹水, 肝硬変診療ガイドライン2015 (改訂第2版). (日本消化器病学会編), 南江堂, 東京, 2015, pp. 111-112
- 13) Fukaya, T., Chida, S., Terada, Y., Funayama, Y., *et al.*: Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ultrafiltration and reinfusion of ascitic fluid. *Fertil Steril*, **61** : 561-564, 1994
- 14) 苛原稔, 矢野哲, 深谷孝夫, 峯岸敬, 他: 卵巣過剰刺激症候群の管理方針と防止のための留意事項 (平成20年度生殖・内分泌委員会報告). *日本産科婦人科学会雑誌*, **61** : 1138-1145, 2009
- 15) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS). 厚生労働省, 2011
- 16) 再発卵巣癌, 卵巣がん治療ガイドライン2015版. (日本婦人科腫瘍学会編), 金原出版, 東京, 2015, pp. 144-145
- 17) 山家敏彦: 腹水濾過濃縮再静注法. *日本アフレルシス学会雑誌*, **35** : 303-308, 2016
- 18) Maeda, O., Ando, T., Ishiguro, K., Watanabe, O., *et al.*: Safety of repeated cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for malignant ascites from gastrointestinal cancer. *Mol. Clin. Oncol.*, **2** : 1103-1106, 2014
- 19) Wang, L., Okubo, T., Shinsaka, M., Kobayashi, A., *et al.*: Efficacy and safety of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) in gynecologic cancer patients with a large volume of ascites. *J. Obstet Gynaecol. Res.*, **41** : 1614-1620, 2015
- 20) Kao, W.J.: Evaluation of leukocyte adhesion on polyurethanes: the effects of shear stress and blood proteins. *Biomaterials*, **21** : 2295-2303, 2000
- 21) Katoh, S., Tatsukawa, H., Kondoh, M., Inoue, M., *et al.*: Prevention of the febrile reaction occurring on reinfusion of cell-free and concentrated autogenous ascites. *Jpn. J. Med.*, **30** : 311-317, 1991
- 22) Ito, T., Hanafusa, N., Iwase, S., Noiri, E., *et al.*: Effects of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) on symptom relief of malignancy-

- related ascites. *Int J. Clin. Oncol.*, 20 : 623-627, 2015
- 23) Sato, Y., Ohnuma, H., Nobuoka, T., Hirakawa, M., *et al.*: Conversion therapy for inoperable advanced gastric cancer patients by docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) chemotherapy: a multi-institutional retrospective study. *Gastric Cancer*, 20 : 517-526, 2017
- 24) 柴崎浩一: 難治性腹水に対する腹水濾過濃縮再静注療法. *新潟県医師会報*, 409 : 2 - 8, 1984
- 25) 小島孝雄, 金武康文, 川瀬光八郎, 杉浦淳策, 他: 肝硬変症の難治性腹水に対する自家腹水濾過濃縮再静注療法—とくに有効性に関わる因子について—. *臨牀消化器内科*, 8 : 609-614, 1993
- 26) 『健幸しこく』明日への挑戦～ヘルスケア分野におけるものづくり・サービス創出のための取組事例集, 四国経済産業局, 高松, 2015, pp. 1-2
- 27) Okahisa, T., Sogabe, M., Uyama, M., Nakagawa, T., *et al.*: Development of a novel cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) machine which can be easily used in safety. The 63rd Annual Conference of American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO), Chicago, IL, June 24, 2017
- 28) 医工連携による医療機器事業化ガイドブック (2015年3月改訂版) 経済産業省三菱総合研究所 編, 2015
- 29) イノベーション対話ガイドブック 文部科学省委託事業報告書 慶應義塾大学大学院システムデザイン・マネジメント研究科, 2015

Current and future status of the cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART)

Toshiya Okahisa, Masahiro Sogabe, and Atsuro Saijo

Department of General Medicine and Community Health Science, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) is an effective and safe therapy for patients with refractory ascites or pleural effusion. CART was mainly performed conventionally for patients with liver cirrhosis. In addition to the improvement of the device and procedure, CART has been performed widely for patients with advanced cancer by progress of the intraperitoneal chemotherapy. Furthermore, cancer therapy that applies cancer cells obtained by filtration process is considered, and CART attracts attention as one of the important therapies to support future cancer therapy. However, the therapeutic method of CART has not been standardized yet, and the accumulated evidence about its effectiveness and safety is insufficient. Therefore, aiming at the development of guidelines to perform CART safely and effectively, standardization of the CART procedure and evaluation of its efficacy and safety, establishment of an educational system, and environmental improvement, including the development of equipment, are necessary.

Key words : refractory ascites, pleural effusion, cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy

原 著

大腸癌肺転移切除例の予後因子の検討

滝 沢 宏 光¹⁾, 先 山 正 二¹⁾, 澤 田 徹¹⁾, 河 北 直 也¹⁾, 西 野 豪 志¹⁾,
坪 井 光 弘¹⁾, 梶 浦 耕 一 郎¹⁾, 鳥 羽 博 明¹⁾, 川 上 行 奎¹⁾, 吉 田 光 輝¹⁾,
近 藤 和 也²⁾, 丹 黒 章¹⁾

¹⁾徳島大学大学院胸部・内分泌・腫瘍外科

²⁾同 臨床腫瘍医療学

(平成29年8月21日受付) (平成29年10月8日受理)

大腸癌肺転移症例の肺切除後の予後因子を明らかにすることを目的とした。肺切除を行った大腸癌肺転移症例36例を対象とし、臨床病理学的因子と予後について後ろ向きに検討を行った。肺転移術後の5年生存率は75.4%、3年肺内無再発生存率は53.5%であった。多変量解析で、肺切除後生存に関する有意な因子はなかったが、肺内無再発生存に関しては、原発巣の深達度がT4であることが予後不良因子であった ($p=0.014$)。肺切除後に肺内再発をきたした13例において、再手術を行った症例は行わなかった症例と比較して有意に予後良好であった ($p=0.04$)。大腸癌肺転移に対する肺切除の治療成績は良好であるが、原発巣深達度 T4症例では、肺切除後の無肺内再発生存期間が短いため、手術適応は慎重に判断すべきと考えられる。また、切除可能な病変は複数回であっても手術することにより治療成績を向上できる可能性がある。

近年進行再発大腸癌の治療成績は化学療法の進歩により飛躍的に向上しており、生存期間および無再発生存期間の延長が報告されている¹⁾。大腸癌肺転移の治療には化学療法と肺切除があるが²⁾、薬物療法が進歩し長期生存する大腸癌肺転移症例を経験する一方で、肺切除により根治が得られたと考えられる症例も少なからずあるのも事実である。そこで近年当院で手術を行った大腸癌肺転移症例の臨床病理学的因子と予後を解析することで、どのような症例に対し肺切除が有用であるか明らかにすることを目的に検討を行った。

方 法

2004年1月から2013年12月に当施設で肺切除を行った大腸癌肺転移症例36例を対象とし、臨床病理学的因子と予後について後ろ向きに検討を行った。臨床病理学的因子としては、肺切除時の年齢、性別、原発部位、原発巣の深達度、原発巣のリンパ節転移、肝転移の有無、肺転移手術時のCEA値、肺転移最大腫瘍径、肺転移個数、肺転移までの期間、肺転移に対する術式、肺切除後の化学療法の有無について検討した。肺転移までの期間は、大腸癌手術日から肺転移発見日までと定義した。予後については肺切除後生存と肺切除後に再度肺転移が発見されるまでの無肺内再発生存について検討した。尚、当施設の大腸癌肺転移に対する手術適応は大腸癌治療ガイドラインに沿って決定している。術式は肺部分切除を行うことを基本とし、原則リンパ節郭清は行っていない。生存率についてはKaplan-Meier法を用いて算出し、2群間の比較にはLog-rank検定を用いた。多変量解析にはstepwise法によるCox比例ハザードモデルを使用した。以上の統計処理を行い、危険率5%未満をもって統計学的に有意差ありとした。

結 果

患者背景をTable 1に示す。肺転移発見時平均年齢65歳(45-87歳)、男性が19例、女性が17例であった。原発巣に関しては、結腸が19例、直腸が17例で、深達度はT2/T3/T4/不明が4例/17例/9例/6例、リンパ節転

Table 1. Patient characteristics

Age at PR	65 (45–87)		History of liver metastasis	No	21
				Yes	15
Sex	Male	19	CEA before PR (ng/ml)	3.9(0.6–24.0)	
	Female	17			
Site of CRC	Colon	19	Diameter of PM (mm)	15(5–75)	
	Rectum	17			
T stage of CRC	T2	4	Number of PM	1	26
	T3	17		2	6
	T4	9		3	4
	missing	6	Metastatic DFI (yrs)	19(0–120)	
N stage of CRC	N0	15	Surgical method for PM	Wedge resection	26
	N1	12		Segmentectomy	6
	N2	4		Lobectomy	4
	missing	5			
Pathologic stage of CRC	I	3	Chemotherapy after PR	No	13
	II	9		Yes	23
	III	12			
	IV	12			

PR : pulmonary resection, CRC : colorectal cancer, PM : pulmonary meastasis, DFI : disease-free interval

移は N0/N1/N2/不明が15例/12例/4例/5例, 病期は I 期/II 期/III 期/IV 期が3例/9例/12例/12例であった。肺転移発見時に肝転移を有する症例が15例あった。肺転移に関しては, 最大腫瘍径の平均が15mm (5–75mm) で, 切除転移個数は1個/2個/3個が26例/6例/4例であった。最大切除範囲は部分切除/区域切除/葉切除が26例/6例/4例であり, 肺切除後に化学療法が行われた症例が23例であった。

大腸癌手術から肺転移発見時までの期間の中央値は19ヵ月 (0–120ヵ月) で, 発見から手術までの期間の中央値は4.4ヵ月 (0–31ヵ月) であった。大腸癌手術と肺転移に対する肺切除の同時手術症例が4例あった。観察期間中央値は大腸癌手術から64ヵ月 (9–156ヵ月), 肺転移手術から31ヵ月 (3–115ヵ月) であった。観察期間中に肺内に再発した症例が13例あり, 死亡した症例が5例であった。大腸癌術後の5年生存率は89.3%であった。肺転移術後の5年生存率は75.4%であり, 肺転移術後の3年肺内無再発生存率は53.5%であった。

肺切除後の生存に関して予後不良なのは, 単変量解析

では肺転移手術時に CEA が高値であること ($p=0.003$), 肺転移最大腫瘍径が15mm 以上であること ($p=0.011$), 肺転移に対する術式が区域切除または葉切除であること ($p=0.009$) であったが (Table 2), 多変量解析では有意な因子はなかった (Table 3)。肺切除後の無肺内再発生存に関して予後不良なのは, 単変量解析では原発巣の深達度が T4 であること ($p=0.006$), 肺切除時に CEA が高値であること ($p=0.040$), 肺切除後に化学療法が行われていること ($p=0.020$) であり (Table 2), 多変量解析では原発巣の深達度が T4 であること ($p=0.014$) と, 肺切除後に化学療法が行われていること ($p=0.045$) であった (Table 4)。

肺切除後に肺内再発をきたした13例において, 再手術を行った症例は行わなかった症例と比較して有意に予後良好であった ($p=0.04$, Fig. 1)

考 察

今回の検討では観察期間が短い症例が含まれているも

Table 2. Univariate analysis for overall survival and disease-free survival after pulmonary resection

		No. of cases	5-year OS after PR(%)	p value	3-year DFS after PR(%)	p value
Age at PR	<70 / 70≤	23 / 13	86.5 / 52.5	0.145	66.0 / 25.1	0.067
Sex	Male / Female	19 / 17	80.2 / 71.6	0.679	69.9 / 38.5	0.379
Site of CRC	Colon / Rectum	19 / 17	60.2 / 90.0	0.095	57.6 / 49.4	0.855
T stage of CRC	≤ T3 / T4	24 / 12	81.5 / 65.6	0.256	70.7 / 24.4	0.007
N stage of CRC	N0 / N1≤	18 / 18	80.0 / 72.9	0.819	53.8 / 56.1	0.875
History of liver metastasis	No / Yes	21 / 15	57.6 / 90.0	0.162	61.4 / 44.1	0.323
CEA before PR (ng/ml)	<5 / 5≤	21 / 15	82.0 / 14.6	0.003	68.1 / 15.0	0.040
Diameter of PM (mm)	<15 / 15≤	22 / 14	94.1 / 27.3	0.011	65.5 / 32.8	0.176
Number of PM	1 / 2≤	26 / 10	80.7 / 53.3	0.274	59.9 / 41.7	0.172
Metastatic DFI (yrs)	<2 / 2≤	22 / 14	60.2 / 100.0	0.057	54.0 / 53.2	0.822
Surgical method for PM	Wedge / Seg, Lob	26 / 10	89.4 / 0.0	0.009	61.4 / 32.8	0.140
Chemotherapy after PR	No / Yes	13 / 23	87.5 / 73.1	0.854	87.5 / 37.5	0.020

PR : pulmonary resection, CRC : colorectal cancer, PM : pulmonary metastasis, DFI : disease-free interval, Seg : segmentectomy, Lob : lobectomy, OS : overall survival, DFS : Disease-free survival

Table 3. Multivariate analysis for overall survival after pulmonary resection

Prognostic factor		HR	95%CI	p value
Site of CRC	Colon / Rectum	0.821	0.041 ~ 16.335	0.897
CEA before PR (ng/ml)	<5 / 5≤	3.917	0.274 ~ 55.979	0.314
Diameter of PM	<15 / 15≤	6.728	0.146 ~ 310.317	0.329
Metastatic DFI (yrs)	<2 / 2≤	0.000	0.000 ~ 1.63x10 ²¹⁶	0.962
Surgical method for PM	Wedge / Seg, Lob	0.571	0.022 ~ 15.104	0.727

PR : pulmonary resection, PM : pulmonary metastasis, DFI : Disease-free interval, Seg : segmentectomy, Lob : lobectomy, OS : overall survival

Table 4. Multivariate analysis for disease-free survival after pulmonary resection

Prognostic factor		HR	95%CI	p value
Age at PR	<70 / 70≤	3.110	0.706 ~ 13.698	0.134
T stage of CRC	≤ T3 / T4	5.183	1.388 ~ 19.358	0.014
CEA before PR (ng/ml)	<5 / 5≤	2.182	0.591 ~ 8.049	0.241
Chemotherapy after PR	No / Yes	9.297	1.053 ~ 82.056	0.045

PR : pulmonary resection,

の、肺転移術後の5年生存率は75.4%、肺転移術後の3年肺内無再発生存率は53.5%と治療成績は良好であった。この背景には新規抗癌剤および分子標的治療薬の効果があるものと考えられる¹⁾。大腸癌肺転移に対する肺切除症例の成績に関しても、2001年までの症例を対象とした報告の肺切除後5年生存率が32.4%~41.0%であるのに対し²⁻⁵⁾、2010年前後までの症例を対象とした報告では43.0%~55.6%と治療成績の向上が伺える⁶⁻⁹⁾ (Table 5²⁻⁹⁾)。本検討の症例の中にも、肺切除後に肺内再発をきたしたものの、再発後にFOLFOXやBevacizumabが著効し肺切除後5年以上生存している症例が4例あった。こういった症例は化学療法の進歩の恩恵に預かった症例

であると同時に、手術が生存延長にどれだけ寄与しているか疑問を感じさせる症例でもある。

化学療法が進歩は明らかであるが、現在の大腸癌治療ガイドラインには、切除可能な肺転移巣は切除することが推奨されており、その適応基準として、1) 耐術可能、2) 原発巣が制御されているか、制御可能、3) 肺転移巣を遺残なく切除可能、4) 肺外転移がないか、制御可能、5) 十分な残肺機能、の5点が挙げられている¹⁰⁾。大腸癌においては肺転移と同様に肝転移の頻度が高く、前述の適応基準の4)に関連して問題になることがある。本検討では肝転移既往を有する症例が15例含まれたが、肝転移既往の有無で肺切除後の生存に有意差はなかった。

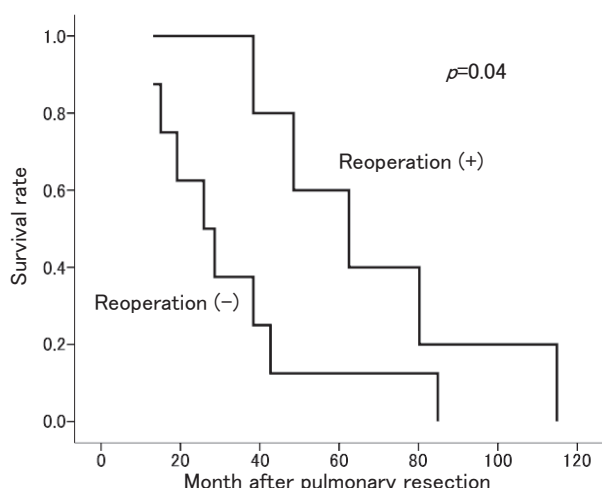


Fig. 1: Overall survival curves after the first pulmonary resection for patients who received reoperation for recurrence of pulmonary metastasis and who did not receive reoperation.

同様の報告は Kamiyoshihara¹¹⁾や鈴木¹²⁾が同様の報告をしている一方で、肝転移既往の有る症例では肺切除後の予後が不良であったとの報告もあり^{4,5)}、一定の見解は得られていない。

本検討において肺切除術後の予後に影響を及ぼす因子としては、単変量解析では CEA 値、肺転移腫瘍径、肺転移に対する術式で有意差を認めたもの、多変量解析では有意な因子は認めなかった。既報告における肺切除後の予後に関して、多変量解析で有意なものとして報告されていた因子を Table 5 にまとめた。CEA 高値を肺切除後の予後不良因子として挙げている報告が最も多く、肺門

縦隔リンパ節転移がそれに次ぐ。また、近年の報告では肺転移個数が多いことが肺切除後の予後不良因子とするものが多いが、これは手術適応の変遷によるものと考えられる。すなわち、かつては Thomford が示した「転移病巣が片肺に限局していること」という基準¹³⁾に沿って手術適応が決定されていたが、近年では胸腔鏡による低侵襲手術が主流になり、転移病巣が両肺に存在していても切除可能であれば手術適応とされる機会が増えたため、切除される転移病巣数が増加し予後因子として加わった可能性が考えられる。

本検討において、肺切除後の無肺内再発生存を検討した理由は、大腸癌肺転移に対して手術療法を行う意義が少ない症例の背景を明らかにするためである。術後無再発の間は化学療法が行われていない症例がほとんどであり、化学療法を必要としない期間ができることは患者にとって大きなメリットとなる。逆に、無肺内再発生存が短い症例は、手術から得られるメリットが少なかった症例と考えられる。本検討では、原発巣の深達度が T4 であることが、多変量解析で無肺内再発生存の予後不良因子であり、このような症例に対する手術適応は慎重であるべきと考えられる。本検討のように無肺内再発生存について検討された報告はないが、本邦における多施設共同研究の結果、原発巣の深達度が T4 であることは生存に関する非常に強い予後不良因子 (p=0.0004) であったと報告されている⁷⁾。多変量解析で肺切除後の化学療法実施も予後不良因子となっているが、これは前述のように、術後無再発の間に化学療法は行われず、再発後に化学療法が行われている症例が多かったことに起因する

Table 5. Prognostic factors for overall survival after pulmonary resection by multivariate analysis

Reference	Published year	No. of patients	Study period				Prognostic factor for overall survival after pulmonary resection by multivariate analysis												
			1980	1990	2000	2010	5-year OS	Site of CRC	Histologic type of CRC	T stage of CRC	N stage of CRC	Number of PM	Diameter of PM	N status of PM	CEA	Metastatic DFI	History of liver metastasis	Complete resection	
Rena ²⁾	2002	80	↔				41.0%								○	○			
Saito ³⁾	2002	165	↔				39.6%								○	○			
Pfannschmidt ⁴⁾	2003	167	↔				32.4%								○	○			
Kanemitsu ⁵⁾	2004	813	↔				38.3%		○						○	○		○	
Zabaleta ⁶⁾	2011	84	↔				54.0%								○	○		○	
Hirosawa ⁷⁾	2013	264	↔				46.7%			○	○	○			○	○		○	
Iida ⁸⁾	2013	1030	↔				53.5%								○	○		○	
Cho ⁹⁾	2014	698	↔				55.6%	○							○				

OS : overall survival, CRC : colorectal cancer, PM : pulmonary metastasis, DFI : disease-free interval

バイアスと考えられた。

さらに、肺切除後肺内再発症例に限って検討したところ、1回以上の再手術を行われた群の方が再手術を行わなかった群に比べ予後良好であった。再手術を行わなかった群が予後不良であった背景には、肺切除後肺内再発時に病変が多発していたことや、再手術に耐えられないPSであったということが考えられるが、切除可能である肺内再発巣は積極的に切除することを支持する結果であった。

本検討のlimitationとしては、単一施設の少数症例に対する後ろ向き研究であることが挙げられる。また、5年生存率および肺転移術後の3年肺内無再発生存率が良好であった一因には、施設の手術適応が比較的厳格で、手術対象がPS良好例や転移個数が少ない症例に限定されていた可能性が考えられる。

結 論

大腸癌肺転移に対する肺切除の治療成績は良好であり、その背景には化学療法の進歩があると考えられる。肺切除のメリットは、根治が目指せることの他に、肺切除後の無再発期間を化学療法不要の期間にできることと考えられる。本検討では、原発巣の深達度がT4であった症例で、肺切除後の無肺内再発生存期間が短かったことから、このような症例に対する手術適応は慎重であるべきと考えられる。また、切除可能な病変は複数回であっても手術することにより治療成績を向上できる可能性がある。

利益相反

本論文について申告する利益相反はない。

文 献

- 1) Golfopoulos, V., Salanti, G., Pavlidis, N., Ioannidis, J. P.: Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.*, **8**: 898-911, 2007
- 2) Rena, O., Casadio, C., Viano, F., Cristofori, R., *et al.*: Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **21**: 906-912, 2002
- 3) Saito, Y., Omiya, H., Kohno, K., Kobayashi, T., *et al.*: Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **124**: 1007-1013, 2002
- 4) Pfannschmidt, J., Muley, T., Hoffmann, H., Dienemann, H.: Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **126**: 732-739, 2003
- 5) Kanemitsu, Y., Kato, T., Hirai, T., Yasui, K.: Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br. J. Surg.*, **91**: 112-120, 2004
- 6) Zabaleta, J., Aguinagalde, B., Fuentes, M. G., Bazterargui, N., *et al.*: Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *Eur. J. Surg. Oncol.*, **37**: 786-790, 2011
- 7) Hirosawa, T., Itabashi, M., Ohnuki, T., Yamaguchi, N., *et al.*: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Study Group for Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer. Prognostic factors in patients undergoing complete resection of pulmonary metastases of colorectal cancer: a multi-institutional cumulative follow-up study. *Surg. Today*, **43**: 494-499, 2013
- 8) Iida, T., Nomori, H., Shiba, M., Nakajima, J., *et al.*: Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann. Surg.*, **257**: 1059-1064, 2013
- 9) Cho, J. H., Hamaji, M., Allen, M. S., Cassivi, S. D., *et al.*: The prognosis of pulmonary metastasectomy depends on the location of the primary colorectal cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, **98**: 1231-1237, 2014
- 10) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン, 医師用 2010年版. 東京: 金原出版; 2010.
- 11) Kamiyoshihara, M., Igai, H., Kawatani, N., Ibe, T., *et al.*: Lung metastasectomy for postoperative colorectal cancer in patients with a history of hepatic metastasis. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **62**: 314-

- 320, 2014
- 12) 鈴木久史, 清嶋護之, 北原美由紀, 中尾啓太 他 :
肝転移切除の既往のある大腸癌肺転移切除症例につ
いての検討. 日呼外会誌, 28 ; 694-700, 2014
- 13) Thomford, N. R., Woolner, L. B., Clagett, O. T. : The
surgical treatment of metastatic tumors in lungs. J.
Thorac. Cardiovasc. Surg., 49 : 357-363, 1965

Prognostic factors after pulmonary resection for metastasis of colorectal cancer

Hiromitsu Takizawa¹⁾, Shoji Sakiyama¹⁾, Toru Sawada¹⁾, Naoya Kawakita¹⁾, Takeshi Nishino¹⁾, Mitsuhiro Tsuboi¹⁾, Koichiro Kajiura¹⁾, Hiroaki Toba¹⁾, Yukikiyo Kawakami¹⁾, Mitsuteru Yoshida¹⁾, Kazuya Kondo²⁾, and Akira Tangoku¹⁾

¹⁾*Department of Thoracic, Endocrine Surgery and Oncology, Institute of Biomedical Science, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Oncological Medical Services, Institute of Biomedical Science, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

The objective of this study was to evaluate prognostic factors after pulmonary resection for metastasis of colorectal cancer. We retrospectively analyzed the clinicopathological factors and the prognosis of 36 patients who received pulmonary resection for metastasis of colorectal cancer. The 5-year overall survival after pulmonary resection was 75.4%, and the 3-year disease free survival after pulmonary resection was 53.5%. There was no significant prognostic factor regarding overall survival after pulmonary resection by multivariate analysis. However, regarding disease-free survival after pulmonary resection, T4 stage colorectal cancer showed significant poorer prognosis by multivariate analysis ($p=0.014$). Patients who received reoperation for pulmonary recurrence showed better prognosis than patients who did not receive reoperation ($p=0.04$). Prognosis after pulmonary resection for metastasis of colorectal cancer is favorable owing to progresses of chemotherapies.

Metastasectomy may not be the primary therapy for patients with pulmonary metastasis from T4 stage colorectal cancer because of their short disease-free survival after metastasectomy. Reoperation for resectable recurrence of pulmonary metastasis may improve overall survival.

Key words : Colorectal cancer, Metastatic lung tumor, Pulmonary resection

原 著

徳島県の訪問看護ステーションにおける規模別の看護提供状況

松下 恭子¹⁾, 岩本 里織¹⁾, 多田 美由貴¹⁾, 岡久 玲子¹⁾, 梅田 弥生²⁾,
三ッ川恵美子³⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部地域看護分野

²⁾徳島県保健福祉部健康増進課

³⁾美馬保健所

(平成29年10月6日受付) (平成29年11月9日受理)

本研究の目的は徳島県の訪問看護ステーションにおける訪問看護提供状況と規模別の特徴を明らかにすることである。県内の全訪問看護ステーション71か所を対象に、2015年1月～3月に質問紙調査を実施した。内容は、訪問看護実施体制、サービス提供の実際、訪問看護利用者の実態、徳島県における在宅看護の課題等であった。34か所(回収率47.9%)から回答を得た。1か所当り常勤換算従事者数は4.96人であり、全国平均をやや上回っていた。在宅自己腹膜灌流(27.6%)、麻薬疼痛管理(48.3%)、在宅中心静脈栄養法(58.6%)のような複雑な医療的処置の受け入れが低かった。精神疾患への訪問は看護職の人員が4人以上のステーションが有意に多く実施していた(73.3%, $P < 0.05$)。遠方への訪問は4人以上のステーションが多く実施しており、訪問看護師の負担や療養者の利用し難さが考えられ、療養者が住み慣れた地域で生活を送るために、訪問看護ステーションの偏在を解消することが課題になると考えられた。

はじめに

地域包括ケアシステムの構築を目指し、自治体では住民が住み慣れた地域で、人生の最期まで自分らしい暮らしを続けることができる仕組みの整備に取り組んでいる¹⁾。地域包括ケアのなかで、看護には医療と共に保健・予防面からの専門的支援を提供するという、幅広い役割が求められている。

一方、一般病院の平均在院日数は28.2日と10年間で7.6日短縮しており²⁾、医療ニーズが高い状態で退院する療養者の増加が予測されることから、在宅で専門的な支

援を提供する訪問看護ステーション(以下ステーションとする)の役割は大きくなると考えられる。

調査対象である徳島県は、高齢化率が30%を超えており人口も減少傾向にある少子高齢の課題先進県である。地域包括ケアシステムで一翼を担うステーションが提供している看護内容を明らかにすることで、今後の在宅医療推進に必要な課題の検討に繋がると考えた。

本研究の目的は、高齢化の進む徳島県の訪問看護提供状況の特徴とステーションの規模別の特徴を明らかにすることである。

方 法

1. 対象

対象は、徳島県で開設している全ステーション71か所であった。

2. 調査方法

平成27年1月～3月に、郵送法による自記式質問紙調査を実施した。調査内容は、訪問看護実施体制(開設主体、開設後年数、看護職員数)、サービス提供の状況(会議への参加、運営状況、医療的処置を必要とする利用者の受け入れ、精神・小児・終末期の受け入れ)、訪問看護利用者の実態(訪問件数、訪問距離、訪問時間)、徳島県における在宅看護の課題であった。調査用紙は管理者宛に送付した。

3. 分析方法

ステーションの常勤換算看護職数を、「2.5人以上4人未満」「4人以上」の2段階で区切り、目的変数とした。訪問件数、訪問距離、訪問時間、医療的処置のある利

用者の受け入れ、精神疾患を持つ療養者への訪問、小児への訪問、看取り数、担当者会議への参加状況、依頼数と訪問数のバランス、収支比率について χ^2 検定（イエーツの補正）を行った。また、有意水準は5%以下とした。

倫理的配慮

徳島大学臨床研究倫理審査委員会の承認（受付番号：2449）を得て実施した。調査用紙とともに調査の目的・方法・結果の用い方を示す依頼・説明文書を同封し、返信をもって同意を得たとみなした。

結 果

71か所のステーションに調査用紙を送付し、34か所から回答を得た（回収率47.9%）。

1. 対象ステーションの概要（表1）

回答を得たステーションの設置主体は医療法人が8か所（23.5%）と最も多く、次いで営利法人7か所（20.6%）であった。社会福祉法人5か所（14.7%）、看護協会と

表1 訪問看護ステーションの概要 N=34

	数(%)
開設主体	
医療法人	8 (23.5)
営利法人	7 (20.6)
社会福祉法人	5 (14.7)
看護協会	4 (11.8)
医師会	4 (11.8)
農業協同組合・生活協同組合及び連合会	3 (8.8)
特定非営利活動法人	1 (2.9)
その他法人	1 (2.9)
無回答	1 (2.9)
開設後年数	
2年未満	3 (8.8)
2年以上5年未満	3 (8.8)
5年以上10年未満	7 (20.6)
10年以上15年未満	1 (2.9)
15年以上20年未満	14 (41.2)
20年以上	5 (14.7)
無回答	1 (2.9)
常勤換算看護職数	
2.5人以上3人未満	8 (23.5)
3人以上4人未満	9 (26.5)
4人以上5人未満	2 (5.9)
5人以上7.5人未満	8 (23.5)
7.5人以上10人未満	4 (11.8)
10人以上	3 (8.8)

医師会が4か所（11.8%）、農業協同組合・生活協同組合が3か所（8.8%）、特定非営利法人とその他法人が1か所（2.9%）であった。

開設後の年数では、15年以上20年未満が14か所（41.2%）と最も多く、次いで5年以上10年未満が7か所（20.6%）、20年以上が5か所（14.7%）、1年以下と2年以上5年未満が3か所（8.8%）ずつ、10年以上15年未満が1か所（2.9%）であった。

常勤換算看護職数は、2.5人以上3人未満が8か所（23.5%）、3人以上4人未満が9か所（26.5%）、4人以上5人未満が2か所（5.9%）、5人以上7.5人未満が8か所（23.5%）、7.5人以上が7か所（20.6%）であった。1か所当りの平均常勤換算看護職は4.96（標準偏差±2.74）人であった。

2. 訪問看護の状況と運営状況（表2）

訪問看護件数（1人1ヵ月あたり）について回答のあった26か所のうち、最も多かったのは60件以上90件未満であり11か所（42.3%）、25件以上60件未満は10か所（38.5%）、90件以上は3か所（11.5%）、25件未満は2か所（7.7%）であった。

訪問距離（片道最大）では、回答のあった30か所のうち、30km以上は8か所（26.7%）、10km未満は3か所（10.0%）であった。移動時間（片道最大）では、回答のあった32か所のうち、30分以上60分未満が14か所（43.8%）、30分未満が13か所（40.6%）、60分以上が5か所（15.8%）であった。

精神疾患への訪問依頼を受けているのは、回答のあった30か所のうち15か所（50.0%）であり、受けていないと同数であった。小児への訪問依頼を受けているのは、回答のあった32か所のうち12か所（37.5%）であった。

在宅における看取りの看護（前年度1年間）についてみると、回答のあった27か所のうち訪問が1件以上3件未満は12か所（44.4%）であり、4件以上9件未満は8か所（29.6%）、10件以上19件未満と0件は3か所（11.1%）、20件以上未満は1か所（3.7%）であった。

サービス担当者会議への参加（調査前1ヵ月間）は、回答のあった32か所のうち28か所（87.5%）が参加していた。退院前カンファレンスへの参加は、回答のあった28か所のうち15か所（53.6%）であった。

訪問依頼と受け入れ状況をみると、依頼が多いが断っていないのは回答のあった33か所のうち7か所（21.2%）であった。依頼と受け入れが丁度良いという回答は17か所（51.5%）であった。依頼が少ないという回答は9か

表2 訪問看護ステーションの訪問状況と運営状況

	数(%)
訪問看護件数(1人1ヵ月あたり)(N=26)	
25件未満	2 (7.7)
25件以上60件未満	10 (38.5)
60件以上90件未満	11 (42.3)
90件以上	3 (11.5)
訪問距離：片道最大(N=30)	
10km 未満	3 (10.0)
10km 以上20km 未満	10 (33.3)
20km 以上30km 未満	9 (30.0)
30km 以上	8 (26.7)
移動時間：片道最大(N=32)	
30分未満	13 (40.6)
30分以上60分未満	14 (43.8)
60分以上	5 (15.6)
精神疾患への訪問依頼(N=30)	
受けている	15 (50.0)
受けていない	15 (50.0)
小児への訪問依頼(N=32)	
受けている	12 (37.5)
受けていない	20 (62.5)
看取り(N=27)	
0件	3 (11.1)
1以上3件	12 (44.4)
4件以上9件	8 (29.6)
10件以上19件	3 (11.1)
20件以上	1 (3.7)
サービス担当者会議参加(1ヵ月間)(N=32)	
参加している	28 (87.5)
参加していない	4 (12.5)
退院前カンファレンスへの参加(1ヵ月間)(N=28)	
参加している	15 (53.6)
参加していない	13 (46.2)
訪問依頼と受け入れ(N=33)	
依頼が多く断っている	0
依頼が多いが断っていない	7 (21.2)
依頼と受け入れが丁度良い	17 (51.5)
依頼が少ない	9 (27.3)
収支比率(平成26年度)(N=34)	
黒字	18 (52.9)
赤字	4 (11.8)
不明	8 (23.5)
その他	4 (11.8)

所(27.3%)であった。

ステーションの収支の比率では、18か所(52.9%)が黒字と回答していた。赤字は4か所(11.8%)で、不明との回答が8か所あった。その他の2か所は開所が最近のためデータがない、という回答であった。

3. ステーションの看護提供状況の特徴

1) 医療的処置のある利用者の受け入れ(表3)

医療的処置のある利用者受け入れの有無について、回答のあった29か所を分析した。受け入れ有りのステーションで、点滴・静脈注射が28か所(96.6%)、在宅酸素療法が27か所(93.1%)、膀胱留置カテーテルが26か所(89.7%)、経管栄養法が25か所(86.2%)、吸引が24か所(82.8%)、人工肛門・人工膀胱が22か所(75.9%)、人工呼吸療法と気管カニューレは20か所(69.0%)、腎ろう・膀胱ろうは18か所(62.1%)、在宅中心静脈栄養法は17か所(58.6%)、麻薬を用いた疼痛管理は14か所(48.3%)、在宅自己腹膜灌流は8か所(27.6%)であった。

2) 看護職常勤換算数からみた医療的処置の特徴(表3)

医療的処置12項目の利用者受け入れについて、看護職常勤換算で「2.5人以上4人未満」「4人以上」で比較した。人工肛門・人工膀胱(60.0% vs 92.9%, $P=0.08$)では4人以上のステーションが4人未満に比べ多く提供している傾向がみられた。

4. ステーションの人員規模からみた訪問と運営状況の特徴(表4)

看護職常勤換算「2.5人以上4人未満」「4人以上」に分類し、訪問看護の内容(訪問看護件数、訪問距離、移動時間、精神疾患への訪問依頼、小児への訪問依頼、看取り)、会議等への参加と運営(サービス担当者会議への参加、退院前カンファレンスへの参加、訪問依頼と受け入れ、収支比率)の10項目を比較した。

その結果、移動時間(片道最大)の「30分未満」と「30分以上」(33.3% vs 82.4%, $P=0.01$)、精神疾患への訪問依頼の「受けている」と「受けていない」(26.7% vs 73.3%, $P=0.027$)において4人以上のステーションが4人未満に比べ有意に多かった。

5. 在宅療養推進に向けて強化が必要と思うこと(表5)

在宅療養を推進するために、徳島県において強化する必要があるものについて、「非常に強化する必要がある」「強化する必要がある」「どちらかといえば強化する必要がある」「どちらともいえない」で回答を求めた。

回答のあった31か所のうち、24時間の訪問看護体制の整備について「非常に強化する必要がある」を選択したのは9か所(29.0%)であり、「強化する必要がある」を14か所(45.2%)が選択していた。訪問看護師の人材育成・強化について「非常に強化する必要がある」を20か所(64.5%)が回答していた。

表3 訪問看護ステーションの人員規模による医療的処置のある利用者の受け入れの比較

N=29

	合計 (%)	看護職常勤換算数		χ^2 値	P 値
		2.5人以上4人未満 数 (%)	4人以上 数 (%)		
点滴・静脈注射					
有り	28 (96.6)	14 (93.3)	14 (100)	0.967	1.000
無し	1 (3.4)	1 (6.7)	0		
在宅酸素療法 (HOT)					
有り	27 (93.1)	13 (86.7)	14 (100)	2.005	0.483
無し	2 (6.9)	2 (13.3)	0		
膀胱留置カテーテル					
有り	26 (89.7)	13 (86.7)	13 (92.9)	0.299	1.000
無し	3 (10.3)	2 (13.3)	1 (7.1)		
経管栄養法 (胃ろうを含む)					
有り	25 (86.2)	12 (80.0)	13 (92.9)	1.007	0.598
無し	4 (13.2)	3 (20.0)	1 (7.1)		
吸引					
有り	24 (82.8)	11 (73.3)	13 (92.9)	1.934	0.33
無し	5 (17.2)	4 (26.7)	1 (7.1)		
人工肛門・人工膀胱					
有り	22 (75.9)	9 (60.0)	13 (92.9)	4.269	0.08
無し	7 (24.1)	6 (40.0)	1 (7.1)		
人工呼吸療法					
有り	20 (69.0)	9 (53.0)	11 (91.7)	3.548	0.109
無し	9 (31.0)	8 (47.0)	1 (8.3)		
気管カニューレ					
有り	20 (69.0)	8 (53.3)	12 (85.7)	3.548	0.109
無し	9 (31.0)	7 (46.7)	2 (14.3)		
腎ろう・膀胱ろう					
有り	18 (62.1)	7 (46.7)	11 (78.6)	3.131	0.128
無し	11 (37.9)	8 (53.3)	3 (21.4)		
在宅中心静脈栄養法 (IVH)					
有り	17 (58.6)	8 (53.3)	9 (64.3)	0.358	0.55
無し	12 (41.4)	7 (46.7)	5 (35.7)		
麻薬を用いた疼痛管理					
有り	14 (48.3)	6 (40.0)	8 (57.1)	0.852	0.356
無し	15 (51.7)	9 (60.0)	6 (42.9)		
在宅自己腹膜灌流 (CAPD)					
有り	8 (27.6)	2 (13.3)	6 (42.9)	3.16	0.109
無し	21 (72.4)	13 (86.7)	8 (57.1)		

 χ^2 検定 (イエーツの補正)

訪問看護ステーションの増設について「非常に強化する必要がある」は3か所 (9.7%)、「強化する必要がある」は9か所 (29.0%)、「どちらかといえば強化する必要がある」は8か所 (25.8%)、「どちらともいえない」は11か所 (35.5%)であった。

考 察

本調査対象ステーションの1か所当り平均常勤換算従事者数 (看護師と准看護師) は4.96人で、全国平均4.8人 (平成27年10月)³⁾とは0.16人の差であり、回答があったステーションの看護職の人数は全国的な平均とほぼ同様であった。

表4 訪問看護ステーションの人員規模による運営状況の比較

	看護職常勤換算数		χ^2 値	P 値
	2.5人以上4人未満 数(%)	4人以上 数(%)		
訪問看護件数（1人1ヵ月あたり）(N=26)				
60件未満	6 (50.0)	6 (42.9)	0.133	0.716
60件以上	6 (50.0)	8 (57.1)		
訪問距離：片道最大（N=30）				
20km 未満	8 (57.1)	5 (31.3)	2.039	0.153
20km 以上	6 (42.9)	11 (68.7)		
移動時間：片道最大（N=32）				
30分未満	10 (66.7)	3 (17.6)	7.938	0.01
30分以上	5 (33.3)	14 (82.4)		
精神疾患への訪問依頼（N=30）				
受けている	4 (26.7)	11 (73.3)	6.533	0.027
受けていない	11 (73.3)	4 (26.7)		
小児への訪問依頼（N=32）				
受けている	5 (31.3)	7 (43.8)	0.533	0.465
受けていない	11 (68.7)	9 (56.3)		
看取り（/年）(N=27)				
4件未満	9 (69.2)	6 (42.9)	1.899	0.252
4件以上	4 (30.8)	8 (57.1)		
サービス担当者会議への参加（1ヵ月間）(N=32)				
参加している	13 (76.5)	15 (100)	4.034	0.104
参加していない	4 (23.5)	0		
退院前カンファレンスへの参加（1ヵ月間）(N=28)				
参加している	7 (53.8)	6 (40.0)	0.537	0.464
参加していない	6 (46.2)	9 (60.0)		
訪問依頼と受け入れ（N=33）				
依頼は多いが断っていない	2 (12.5)	5 (29.4)	1.411	0.398
依頼と受け入れが丁度いい・依頼が少ない	14 (87.5)	12 (70.6)		
収支比率（平成26年度）(N=22)				
黒字	7 (70.0)	11 (91.7)	1.721	0.293
赤字	3 (30.0)	1 (8.3)		

χ^2 検定（イエーツの補正）

訪問距離では、30km以上離れた訪問先へ26%を超えるステーションが訪問している。平成23年度の全国調査では、片道最長30km以上のステーションは8.5%であり⁴⁾、徳島県は遠方への訪問看護を提供しているステーションが多いことが明らかになった。徳島県のステーションの40%以上が人口の多い県庁所在地に存在しており、ステーションが開設されていない地域も8町ある⁵⁾。そのため長距離の訪問となることが考えられる。遠方への訪問看護は移動のための車の運転による時間的効率が悪く、運転する訪問看護師の身体的負担も大きい。療養者にとっても訪問看護を利用しにくい状況となることが

考えられる。また、1日当りの訪問件数が少ないことで経営状態への影響も懸念される。

小児の訪問看護の依頼を受けている事業所は37.5%であった。平成25年度の全国調査結果では小児の依頼を受けているステーションは30.3%⁶⁾であり、全国的にも小児への訪問は少ない。医療の高度化により、重度の医療的ケアを必要とする小児への在宅医療体制整備が求められている現状であるが、小児への対応が可能なステーションは未だ十分とはいえない。2016年度の診療報酬改定では、機能強化型訪問看護ステーションのターミナルケア件数に在宅がん医療総合診療料を算定した利用者数

表5 徳島県の在宅療養推進に向けて強化が必要なこと N=31

	数(%)
24時間の訪問看護体制の整備	
非常に強化する必要がある	9 (29.0)
強化する必要がある	14 (45.2)
どちらかといえば強化する必要がある	4 (12.9)
どちらともいえない	4 (12.9)
訪問看護師の人材育成・確保	
非常に強化する必要がある	20 (64.5)
強化する必要がある	11 (35.5)
どちらかといえば強化する必要がある	0
どちらともいえない	0
訪問看護ステーションの増設	
非常に強化する必要がある	3 (9.7)
強化する必要がある	9 (29.0)
どちらかといえば強化する必要がある	8 (25.8)
どちらともいえない	11 (35.5)

と、超重症児等の小児の利用者数をカウントすることが加わった⁷⁾。これは、高齢者を中心とした在宅看取りの評価のみでなく、重度の小児を含めた多機能としての役割をステーションが担うことを意図しており、徳島県においても小児を含めた多様な療養者へ対応できるステーションの増加が求められる。

精神疾患への訪問依頼の受け入れは、4人以上の規模が有意に多かった。徳島県は平成25年には精神病床の平均在院日数が408.4日⁸⁾と全国で最も長かったが、平成27年のデータでは377.2日⁹⁾で全国では3位と在院日数は短縮されつつある。平成24年の診療報酬改定から、訪問看護療養費の複数名訪問看護加算、長時間精神科訪問看護加算などが算定されているが、いずれも少ない職員数では対応が難しいため、地域で生活する精神疾患患者を支えるためにも雇用する職員の人員増が必要になると思われる。

また、医療的処置のある利用者の受け入れをみると、点滴・静脈注射、在宅酸素療法、膀胱留置カテーテル、経管栄養法、吸引は8割以上のステーションで受け入れていた。しかし、在宅自己腹膜灌流は27.6%、麻薬を用いた疼痛管理は48.3%、在宅中心静脈栄養法は58.6%と複雑な医療的処置の受け入れが低かった。

平成27年度の要介護(要支援)度別利用の1ステーションあたりの述べ人数をみると、要介護5が21%、要介護3以上でみると52.8%を占めており¹⁰⁾介護度が高く医療的ケアが必要な利用者が今後増加することが予測される。医療的ケアに対応できるためには、訪問看護師が研修会

等への参加を可能にするための人員の確保やe-ラーニングなどの研修方法の工夫など質向上に向けた工夫が必要である。

今回の調査でもステーションの増設については、「どちらともいえない」が35%と最も多く、施設の増設はあまり望まれていない。これは、人口10万人当たりのステーション数は徳島県が11.0であり、全国平均の7.0より多く¹¹⁾、ステーション数は比較的充実していると思われる。一方で、訪問看護師の人材育成・確保については、非常に強化が必要であると20か所(64.5%)が回答していることから、人材確保や質の充実が求められていると推察できた。

結 語

徳島県のステーションにおける訪問看護の提供の現状から、遠距離への訪問が多く、看護職の人員規模によって複雑な医療的処置のある利用者の受け入れと精神疾患への訪問受け入れに差があることが分かった。今後は、訪問看護ステーションの偏在を解消し、人員規模の拡大や訪問看護を質的に支援する方策を検討すること等、地域包括ケアシステム構築の実現を目指す取り組みが必要である。

本調査は徳島県「在宅医療・介護連携対策推進事業」の委託により実施した。

謝 辞

調査にご協力いただいた、徳島県訪問看護ステーション連絡協議会と訪問看護ステーション管理者の皆様へ深謝致します。

文 献

- 1) 森川美絵, 玉置洋, 大野賀政昭, 熊川寿郎: 地域包括ケアシステム構築にむけた市町村のデータ活用に関する全国調査から捉えた医療介護連携の課題. 保健医療科学, 65(2): 145-153, 2016
- 2) 厚生労働省: 医療施設(静態・動態)調査・病院報告の概況, 2005
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/05/> (アクセス日平成29年4月1日)
- 3) 厚生労働省: 平成27年介護サービス施設・事業所調

- 査の概況, 17, 2015
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kaigo/service15/> (アクセス日平成29年3月1日)
- 4) 社団法人全国訪問看護事業協会：訪問看護の基礎強化に関する調査研究事業～訪問看護事業所の基盤強化促進に関する実態調査～, 17, 2012
<https://www.zenhokan.or.jp/pdf/surveillance/H23-1-2.pdf> (アクセス日平成29年2月1日)
- 5) 厚生労働省：介護サービス情報公表システム 介護事業所・生活関連情報検索, 徳島県
http://www.kaigokensaku.mhlw.go.jp/36/index.php?action_kouhyou_pref_topjigyosyo_index=true (アクセス日平成29年4月1日)
- 6) 一般社団法人 全国訪問看護事業協会：平成25年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金老人保健健康増進等事業 訪問看護の質の確保と安全なサービス提供に関する調査研究事業～訪問看護ステーションのサービス提供体制に着目して～：122, 2014
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/kaigo_koureisha/topics/dl/130705-2/1-37.pdf (アクセス日平成29年3月1日)
- 7) 福井小紀子：機能強化型訪問看護ステーションが地域をつなぐ「機能強化型訪問看護ステーションの実態と訪問看護の実施状況調査」から見てきた現状と今後の展望, 訪問看護と介護, 21(7)：506-516, 2016
- 8) 厚生労働省：平成25年(2013)医療施設(動態)調査・病院報告の概況：23, 2013
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/13/dl/byoin.pdf> (アクセス日平成29年6月22日)
- 9) 厚生労働省：平成27年(2015)医療施設(動態)調査・病院報告の概況：22, 2015
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/15/dl/02_02.pdf (アクセス日平成29年6月22日)
- 10) 厚生労働省：平成27年介護サービス施設・事業所調査の概況：11, 2015
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kaigo/service15/dl/kekka-gaiyou_02.pdf (アクセス日平成29年6月22日)
- 11) 一般社団法人全国訪問看護事業協会：訪問看護アクションプラン2025～2025年を目指した訪問看護～平成25年：4, 2013

Status of nursing services provision by the size of visiting nursing stations in Tokushima Prefecture

Yasuko Matsushita¹⁾, Saori Iwamoto¹⁾, Miyuki Tada¹⁾, Reiko Okahisa¹⁾, Yayoi Umeda²⁾, and Emiko Mitsukawa³⁾

¹⁾*Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Health and Welfare, Tokushima Prefecture Government, Tokushima, Japan*

³⁾*Mima Public Health Center, Tokushima, Japan*

SUMMARY

This survey aimed to clarify the current status of providing nursing services and the characteristics of visiting nursing stations (VNSs), which were classified by the size of VNS in Tokushima Prefecture. A questionnaire survey was conducted from January to March 2015 among all 71 VNSs in the prefecture. The questionnaire included questions regarding the implementation framework of home nursing, actual situations of service provision, conditions of patients, and issues and challenges of home care in Tokushima Prefecture. Of 71 VNSs, 34 responded to the questionnaire (response rate, 47.9%). The proportion of VNSs that provided complicated medical procedures was low; e.g., 27.6% of VNSs provided self-peritoneal dialysis at home, 48.3% provided services for narcotic pain control, and 58.6% provided total parenteral nutrition. Home visits for patients with mental illnesses were provided significantly more by large size VNSs. Home visits were frequently provided for households located far from VNSs, thus raising concerns regarding the workload of nurses and the convenient use of VNSs by clients. For patients to comfortably live in local areas that are familiar to them, it was considered that correcting the uneven geographical distribution of VNSs might be important.

Key words : Visiting nursing stations, Home nursing, Contents of home visiting services, Home care

原 著

Functional Independence Measure を用いて評価した統合失調症入院患者の基本的な社会生活機能と臨床諸要因との関連千葉進一¹⁾, 友竹正人¹⁾, 青野将知²⁾, 利光秀文³⁾, 大森哲郎⁴⁾¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部メンタルヘルス支援学分野²⁾医療法人青樹会城南病院精神科³⁾医療法人第一病院精神科⁴⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部精神医学分野

(平成29年10月11日受付) (平成29年11月13日受理)

【目的】入院中の統合失調症患者において、基本的な社会生活機能と認知機能、精神症状の関連性を検討する。

【方法】対象は、精神障害の診断・統計マニュアル Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) で統合失調症と診断された50人の入院患者 (53.08±12.08歳)であった。社会生活機能は Functional Independence Measure (FIM)、認知機能は Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)、統合失調症の陽性症状と陰性症状は Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)、統合失調症の抑うつ症状は The Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)、薬原性錐体外路症状は Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS) で評価した。【結果】FIM 運動項目は DIEPSS と有意な負の相関を示した ($r=-0.33$, $p<0.05$)。FIM 認知項目は PANSS 陽性尺度 ($r=-0.30$, $p<0.05$)、PANSS 陰性尺度 ($r=-0.37$, $p<0.01$)、DIEPSS ($r=-0.40$, $p<0.01$) と有意な負の相関を示した。【結論】これらの結果より、統合失調症患者の基本的な社会生活機能に認知機能は関連しておらず、陽性症状や陰性症状、薬原性錐体外路症状が重要な要因であることが明らかになった。

近年、統合失調症患者の医療において、精神科病院からの早期退院と地域社会への復帰がリハビリテーションの視点から重要視されている。ほとんどの統合失調症患者には、自立生活、職業能力、セルフケア能力の障害といった社会生活機能に障害が認められ¹⁾、退院や社会復帰を実現するためには、これら社会生活機能障害の改善

が必要である。これまでの統合失調症患者の社会生活機能障害の研究において、社会生活機能障害は認知機能障害に関連しており、特に認知機能の中でも、注意や記憶、遂行機能が職業能力低下の要因であることが報告されている¹⁾。また、統合失調症患者の社会生活機能に影響を及ぼす要因には、陽性症状や陰性症状、抑うつ症状などの精神症状があるとの報告もある²⁻⁴⁾。このように、結果は必ずしも一定しておらず、研究の対象となる患者層や用いられる認知機能検査の種類によって、異なった結果が得られているようである。

社会生活機能を測定する指標に機能的自立度評価表 (Functional Independence Measure : 以下, FIM)⁵⁾があり、退院可能性の判断指標の一つとして重視されている^{6,7)}。しかし、認知機能障害が FIM で測定される基本的な社会生活機能にどのような影響を持っているかを検討している研究はなかった。そこで、入院中の統合失調症患者の認知機能障害が、社会生活機能を低下させる要因になっていると仮説をたて、その関係を検討することを目的に本研究を実施した。

方 法**1 対象者**

対象者は精神科病院に入院中の統合失調症患者61名であった。調査期間は、2013年4月7日から2015年3月18日であった。対象者は精神障害の診断・統計マニュアル Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)⁸⁾で統合失調症の診断基準を満たし、研究

開始時点で未成年で、脳器質疾患やてんかんを有する者は対象者から除外した。対象者に、本研究の内容について口頭と書面で十分に説明を行い、同意を得た上で調査を行った。調査に同意したが、調査の途中で拒否したり、調査内容が理解できなかった11名は対象から外し、50名のデータを分析対象とした。なお、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。

2 手順

対象者の社会生活機能、認知機能、陽性症状、陰性症状、抑うつ症状、薬原性錐体外路症状について、標準化された尺度を用いて評価を行った。評価は十分な臨床経験を積んだ医療者が行った。

社会生活機能は、Granger CVら⁵⁾が開発したFIMで評価を行った。FIMは、日常生活動作を評価する尺度であり、Activity of Daily Living (ADL) 評価法の中で最も信頼性と妥当性があるとされており⁹⁾、リハビリテーション医学の分野で国際的に使用されている。FIMは運動項目と認知項目の2つの下位尺度で構成されている。運動項目は、セルフケア、排泄、移乗・移動動作の状態について評価している。認知項目は、コミュニケーション(理解と表出)と社会的認知(社会的交流、問題解決能力、記憶)で構成されている。認知とは、知覚、記憶、注意、思考、言語、感情、意志などの知的活動の総称であり¹⁰⁾、社会的認知とは感情や対人関係についての手がかりを適切に知覚、解釈し、反応する認知機能である¹¹⁾。FIMは、得点が高いほど日常生活の自立度が高いことを示す。社会生活機能には、自立生活、職業能力、セルフケア能力などがある。FIMは自立生活やセルフケア能力を評価しているため、本研究において、FIMで評価する社会生活機能のことを、基本的な社会生活機能とみなした。

認知機能は、Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (以下、BACS)¹¹⁾で評価を行った。BACSは、統合失調症患者の、言語記憶、作動記憶、動作速度、言語流暢性、注意及び情報形成速度、実行機能の認知機能要素を評価する尺度である。BACSは、得点が高いほど認知機能に障害があることを示し、日本語版の信頼性と妥当性は確認されている¹²⁾。

陽性症状と陰性症状は、Positive and Negative Syndrome Scale(以下、PANSS)¹³⁾で評価を行った。PANSSは、統合失調症の症状を総合的に評価する尺度であり、陽性症状尺度、陰性症状尺度、総合精神病理評価の下位尺度で構成されている。PANSSは、得点が高いほど重

症度が高いことを示し、日本語版の信頼性と妥当性は確認されている¹⁴⁾。

抑うつ症状は、The Calgary Depression Scale for Schizophrenia (以下、CDSS)¹⁵⁾で評価を行った。CDSSは、統合失調症患者における抑うつ症状を評価する尺度である。CDSSは、得点が高いほど抑うつ症状が高いことを示し、日本語版の信頼性と妥当性が確認されている¹⁶⁾。

薬原性錐体外路症状は、Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (以下、DIEPSS)¹⁷⁾で評価を行った。DIEPSSは、抗精神病薬を服用中の患者にみられる錐体外路症状を評価する尺度である。DIEPSSは、得点が高いほど薬原性錐体外路症状が強いことを示す。本研究では、項目1から8の合計スコアを用いて評価した。

3 分析方法

各尺度で得たデータが非正規分布であったため、Spearman's rank correlation coefficientを用いて相関分析を行った。相関分析は、FIMの運動項目と認知項目、BACSの各認知機能要素、PANSSの陽性症状と陰性症状、CDSS、DIEPSSの関係について分析を行った。統計的有意性はBonferroni correctionによって調整を行った。統計処理には、SPSS Statistics version 24を使用した。

結 果

表1に患者背景と各評価尺度の平均値と標準偏差を示した。全ての対象者は日本人で、男性が30人と女性が20人であった。対象者に投与されている抗精神病薬の投与内容はさまざまであったため、服用量は等価換算表¹⁸⁾に基づきchlorpromazine換算を行った。表2に、FIM、BACS、PANSS、CDSS、DIEPSSの相関分析の結果を示した。

FIM運動項目は、DIEPSS ($r=-0.332$, $p=0.018$)と有意な負の相関を示した。FIM認知項目は、PANSS陽性尺度 ($r=-0.303$, $p=0.033$)と、PANSS陰性尺度 ($r=-0.366$, $p=0.009$)、DIEPSS ($r=-0.402$, $p=0.004$)と有意な負の相関を示した。FIMコミュニケーションは、PANSS陰性尺度 ($r=-0.384$, $p=0.006$)、DIEPSS ($r=-0.326$, $p=0.021$)と有意な負の相関を示した。FIM社会的認知は、PANSS陰性尺度 ($r=-0.334$, $p=0.018$)、DIEPSS ($r=-0.390$, $p=0.005$)と有意な負の相関を示した。

表1 対象者の特徴 (mean ± SD)

対象者数 (男性/女性)		50 (30/20)
平均年齢 (歳)		53.08 ± 12.08
抗精神病薬服用量 (mg/day) *		719.90 ± 603.33
FIM	運動項目	89.40 ± 1.71
	認知項目	26.70 ± 7.27
	コミュニケーション	11.74 ± 2.63
	社会的認知	14.96 ± 4.93
BACS	言語性記憶	25.70 ± 9.95
	数字順列	13.50 ± 4.14
	運動課題	48.12 ± 15.84
	言語流暢性	29.36 ± 9.76
	符号課題	32.28 ± 11.68
	遂行機能	11.24 ± 5.62
PANSS	陽性尺度	21.70 ± 5.52
	陰性尺度	22.32 ± 5.94
	総合精神病理評価尺度	44.72 ± 8.81
CDSS		4.08 ± 3.77
DIEPSS		4.70 ± 4.33

*抗精神病薬の服用量は等価換算表に基づきクロルプロマジン換算を行った。FIM, Functional Independence Measure; BACS, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; CDSS, Calgary Depression Scale for Schizophrenia; DIEPSS, Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale. FIM 認知項目は、コミュニケーションと社会的認知得点の合計得点である。

表2 FIM と BACS, 臨床症状の関連

	BACS				PANSS				CDSS	DIEPSS
	運動項目	数字順列	運動課題	言語流暢性	符号課題	遂行機能	陽性尺度	陰性尺度		
FIM										
運動項目	-0.168	-0.142	0.139	0.012	0.100	-0.034	-0.130	-0.202	-0.039	-0.332*
認知項目	0.156	-0.009	0.254	0.060	0.241	0.018	-0.303*	-0.366**	-0.071	-0.402**
コミュニケーション	0.210	0.062	0.179	0.070	0.323	-0.019	-0.222	-0.384**	0.017	-0.326*
社会的認知	0.089	-0.080	0.261	0.065	0.195	0.036	-0.277	-0.334*	-0.096	-0.390**

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. 相関分析は Spearman's rank correlation を用いた。統計的有意性は Bonferroni correction で調整を行った。FIM, Functional Independence Measure; BACS, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; CDSS, Calgary Depression Scale for Schizophrenia; DIEPSS, Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale. FIM 認知項目は、コミュニケーションと社会的認知得点の合計得点である。

考 察

近年の統合失調症患者の医療において、精神科病院からの早期退院や地域に戻ることは、リハビリテーションの視点から重要である。たとえ患者にまだ若干の精神医学的な症状があるとしても、地域で生活できると判断さ

れたとき、患者のほとんどは病院から地域へ移る。よって、精神医療従事者は、入院中に患者が地域で生活できる状態か否かを判断する必要があり、その判断の重要な指標に社会生活機能があると考えられている。

先行研究では、統合失調症患者の社会生活機能には、陽性症状や陰性症状といった精神症状だけでなく、認知

機能障害も影響していると報告されている^{19,20)}。その中でも、認知機能障害が陽性症状と陰性症状よりも社会生活機能に強い影響を及ぼしているという報告^{21,22)}や、認知機能障害は社会生活機能に影響していないとの報告^{23,24)}がある。これらの結果が一定しない要因の一つに、調査対象者の属性に退院と入院の区別がないことが考えられたため、本研究では、入院中の統合失調症患者を対象に、認知機能障害が社会生活機能を低下させる要因であると仮説を立て、本研究を実施した。

まず、陽性症状や陰性症状と FIM の認知項目に負の相関があった。FIM の認知項目は、コミュニケーションと社会的認知から構成されており、コミュニケーションでは、普段の会話や日常生活上の食事、排泄、清潔などに関する話について理解や表出ができるかを評価している。社会的認知は、社会生活の場において他者との交流や集団に参加できるかといった社会的交流や、日常生活上の金銭管理や薬の管理に関する問題を自分で解決できるかといった問題解決、日常生活で情報を記憶し課題を遂行できるかといった記憶を評価している。社会的認知は他者の意図や性質を理解する能力であり、表情認知、心の理論、社会的行動などがある²⁵⁾。先行研究²⁶⁻²⁸⁾では、陽性症状と陰性症状のどちらも心の理論の障害に影響しているという報告や、陰性症状は表情認知の障害に影響しているという報告^{29,30)}がある。本研究から、精神症状がコミュニケーションや社会的認知の各領域の基本的機能を低下させている可能性が考えられた。

次に、薬原性錐体外路症状は FIM の運動項目、認知項目、コミュニケーション、社会的認知と負の相関があった。薬原性錐体外路症状と FIM の運動項目について、薬原性錐体外路症状の筋強剛や振戦、アカシジアなどが、セルフケア、排泄、移乗・移動動作といった FIM の運動項目に関係があったと考えられた。薬原性錐体外路症状と FIM のコミュニケーションについて、コミュニケーションには、呂律が回らず表現することに時間がかかるかといった項目などがあり、これらが薬原性錐体外路症状に関係していると考えられた。薬原性錐体外路症状と FIM の社会的認知について、薬原性錐体外路症状がある患者は、その治療として抗パーキンソン薬を内服している場合が多い。抗パーキンソン薬の中心は抗コリン薬であるが、抗コリン薬が記憶の障害に関係していたという報告³¹⁾がある。薬原性錐体外路症状を治療するために内服している抗パーキンソン薬が記憶の障害に影響し、それが基本的な社会生活機能を低下させていることが考

えられた。

最後に、認知機能は基本的な社会生活機能に影響を及ぼしていなかった。本研究においては、陽性症状と陰性症状、薬原性錐体外路症状が基本的な社会生活機能に関係があり、認知機能障害は社会生活機能に影響していないとする先行研究の結果^{23,24)}と一致した。認知機能が社会生活機能に影響する重要な要因であるとする先行研究^{19,20)}において、社会生活機能とは職業機能などの高度な社会生活機能であった。

本研究における社会生活機能とは、セルフケア、排泄、移乗・移動動作といった基本的な社会生活機能であり、基本的な社会生活機能には認知機能は影響しないということが考えられた。これらの結果はまた、基本的な生活能力を Rehabilitation Evaluation of Hall and Baker を用いて測定したわれわれの先行研究³²⁾の結果を概ね支持する内容であった。これらのことより、入院中の統合失調症患者の社会生活機能を改善し退院を目指すためには、認知機能障害よりも、精神症状や薬原性錐体外路症状に焦点を当てて治療を行うことが重要であると示唆された。

結 論

本研究において、統合失調症患者の基本的な社会生活機能に認知機能は関連しておらず、陽性症状や陰性症状、薬原性錐体外路症状が重要な要因であることが明らかになった。また、入院中の統合失調症患者の社会生活機能を改善し退院を目指すためには、認知機能よりも、精神症状や薬原性錐体外路症状に焦点を当てて治療を行うことが重要であると示唆された。

文 献

- 1) 丹羽真一, 福田正人: 統合失調症の認知機能ハンドブック, 南江堂, 東京, 2004
- 2) Yamanashi Minoru, Iwanami Akira, Iwasaki Shinya, *et al.*: psychiatric symptoms and life disability of patient who exists in rehabilitation ward: Using PANSS and LASMI, Japanese Bulletin of Social Psychiatry, 5(2): 269-269, 1997
- 3) Katayama Tetsuya, Oda Hiroyuki, Kinoshita Toshihiko: Two cases of schizophrenia in which psychiatric symptoms are improved and the social life ability is improved according to the switch to

- Quetiapine : Using Rehabilitation Evaluation Hall and Baker (REHAB) to evaluate social life ability, Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, 13 (4) : 803-822, 2010
- 4) Morimoto Takahumi, Takeda Rie, Ikeda Nozomi : Relation to depression, cognitive function and social function of patients with schizophrenia, The Hokkaido journal of occupational therapy, 30 : 33, 2013
 - 5) Granger, Carl V, Hamilton, Bvron B, Keith, Robert A, *et al.* : Advances in functional assessment for medical rehabilitation, Top Geriatr Rehabil, 1 : 59-74, 1986
 - 6) 浅川育代, 居村茂幸, 臼田滋, 他 : 回復期リハビリテーション病棟に入院した脳血管障害の転帰に影響を及ぼす因子の検討—FIM 総得点90点以下の症例を対象に—. 理学療法科学, 23 : 545-550, 2008
 - 7) 西尾大祐, 平野恵健, 伊藤志保, 他 : 回復期リハビリテーション病棟における重症脳卒中患者の転帰と臨床的特徴. 脳卒中, 32 : 86-90, 2010
 - 8) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994
 - 9) 千野直一, 里宇明元, 他 : 脳卒中患者の機能評価 SIAS と FIM の実際, シュプリンガー・ジャパン株式会社, 東京, 2007
 - 10) 氏家寛, 亀口憲治, 成田義弘, 他編 : 心理学大辞典改訂版, 培風館, 東京, 2004
 - 11) Keefe, R.S.E., Goldberg, T.E., Harvey, P.D., *et al.* : The brief assessment of cognition in schizophrenia : reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. Schizophr. Res., 68 : 283-297, 2004
 - 12) Kaneda, Y., Sumiyoshi, T., Keefe, R.S., *et al.* : Brief assessment of cognition in schizophrenia : validation of the Japanese version, Psychiatry Clin. Neurosci., 61 : 602-609, 2007
 - 13) Kay, S.R., Opler, L.A., Fiszbein, A., 山田寛, 増井寛治, 菊本弘次訳 : 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル, 星和書店, 東京, 1991, 11-46
 - 14) Stanley R.Kay 著, 山田寛訳 : 陽性陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル, 星和書店, 東京, 1991
 - 15) Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale E. : Assessing depression in schizophrenia: The Calgary Depression Scale, Br. J. Psychiatry, Suppl., 22, 163 : 39-44, 1993
 - 16) 兼田康宏, 大森哲郎, Donald Addington : The Calgary Depression Scale for Schizophrenics 日本語版 (JCDSS), 脳神経, 52(2) : 163-166, 2000
 - 17) 稲田俊也 : 薬原性錐体外路症状の評価と診断, 星和書店, 東京, 1996
 - 18) 稲垣中, 稲田俊也 : 向精神薬の等価換算 2006年版 向精神薬等価換算. 臨床精神薬理, 9(7) : 1443-1447, 2006
 - 19) Eack, S.M., Newhill, C.E. : Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr. Bull., 33 : 1225-1237, 2007
 - 20) Rabinowitz, J., Levine, S.Z., Garibaldi, G., *et al.* : Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia : analysis of CATIE data, Schizophr. Res., 137 : 147-150, 2012
 - 21) Kaneda Yasuhiro, H.Y. Meltzer : Cognitive dysfunction and functional outcome of schizophrenia. Brain science and mental disorders., 20(2) : 83-88, 2009
 - 22) Green, M.F. : What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. AM. J. Psychiatry, 153 : 321-330, 1996
 - 23) Heslegrave, R.J, Awad, A.G., Voruganti, L.N.P. : The influence of neurocognitive deficits and symptoms on quality of life in schizophrenia. J. Psychiatry Neurosci., 22 : 235-243, 1997
 - 24) Ertugrul, A., Ulug, B. : The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia, Acta Psychiatr. Scand., 105 : 196-201, 2002
 - 25) 池淵恵美, 中込和幸, 池澤聡, 他 : 統合失調症の社会的認知 : 脳科学と心理社会的介入の架橋を目指して. 精神神経学雑誌, 114(5) : 489-507, 2012
 - 26) Corcoran, R., Mercer, G., Frith, C.D., *et al.* : Schizophrenia. symptomatology and social inference : investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. SchizoPhx Res., 17 : 5 -13, 1995
 - 27) Frith, C.D., Corcoran, R. : Exploring ‘theory of mind’ in people with schizophrenia. Psychot. Med., 26 : 521-530, 1996
 - 28) Pickup, G.J., Frith, C.D. : Theory of mind impairments in schizophrenia : symptomatology, severity and

- specificity. *Psychol. Med.*, 31 (2) : 207-220, 2001
- 29) Davis, P.J., Gibson, M.G.: Recognition of posed and genuine facial expressions of emotion in paranoid and nonparanoid schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.*, 109 (3) : 445-450, 2000
- 30) Pinkham, A.E., Gur, R.E., Gur, R.C.: Affect recognition deficits in schizophrenia: neural substrates and psychopharmacological implications. *Expert Rev. Neurother.*, 7 (7) : 807-816, 2007
- 31) 水上勝義: 薬剤による認知機能障害. *精神神経学雑誌*, 111 (8) : 947-953, 2009
- 32) Shinichi Chiba, Masahito Tomotake, Masatomo Aono, Hidefumi Toshimitsu, *et al.*: Clinical Correlates Associated with Basic Ability of Social Life in Schizophrenia Inpatients. *Open Journal of Psychiatry*, 6, 71-75, 2016

Relation between basic ability of social function assessed with Functional Independence Measure and clinical factors in inpatients with schizophrenia

Shinichi Chiba¹⁾, Masahito Tomotake¹⁾, Masatomo Aono²⁾, Hidefumi Toshimitsu³⁾, and Tetsuro Ohmori⁴⁾

¹⁾Department of Mental Health, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

²⁾Department of Psychiatry, Jounan Hospital, Tokushima, Japan

³⁾Department of Psychiatry, Daiichi Hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Department of Psychiatry, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Objective: The aim of the present study is to explore clinical factors associated with basic ability of social life in schizophrenia inpatients. **Methods:** The subjects were 50 inpatients with schizophrenia (DSM-IV). Their mean age was 53.08 (SD=12.08) years. Social life functioning was evaluated using the Functional Independence Measure (FIM). Cognitive function was assessed with the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) and clinical symptoms with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) and the Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS). **Results:** FIM motor subscale score showed a significant correlation with the DIEPSS score ($r=0.33$, $p<0.05$). The FIM cognitive subscale score showed significant correlations with the PANSS positive syndrome score ($r=-0.30$, $p<0.05$), the PANSS negative syndrome score ($r=-0.37$, $p<0.01$) and the DIEPSS score ($r=-0.40$, $p<0.01$). **Conclusion:** These results suggest that positive and negative symptoms and drug-induced extrapyramidal symptoms are much more important factors related to lowered basic ability of social life of schizophrenia inpatients than cognitive function.

Key words : schizophrenia, inpatient, social life functioning, cognitive function

症例報告

遠位弓部大動脈瘤—肺動脈穿破の1手術例

吉田 誉, 安田 理, 川人 智久, 江川 善康, 下江 安司

独立行政法人国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センター心臓血管外科

(平成29年8月17日受付) (平成29年9月13日受理)

症例は85歳男性。胸痛に続いて心不全症状を発症。胸部聴診上胸骨左縁に連続性雑音を聴取した。CT上最大径6cmの遠位弓部大動脈瘤を認めさらに上行大動脈に大動脈解離を合併していた。心臓超音波検査で大動脈—肺動脈シャントを認めており心不全をきたしていた。超高齢者であったが、手術希望が強く準緊急に超低体温、循環停止選択的脳灌流併用で上行弓部全置換と肺動脈の瘻孔閉鎖を行った。術後は2日目に抜管し、脳神経学的合併症も認めなかった。術後63日目にリハビリテーション継続のため転院となった。

はじめに

大動脈—肺動脈穿破はまれな病態—これまでの報告は古くには散見されたが現在においてはCT検査が普及し数少ない。今回われわれは、まれな病態を経験したので報告する。

症 例

症例：85歳男性。

既往歴：高血圧症、膀胱全摘術後で下腹部に回腸導管あり。

主訴は呼吸困難。

現病歴：平成24年5月7日午前胸痛を発症したが同日夜には軽快。しかしながら数時間後から呼吸困難を生じ、徐々に増悪した。翌日に胸部大動脈瘤の治療目的で紹介となったが、心不全をきたしており胸骨左縁広範囲に連続性雑音を聴取した。

胸部レントゲン写真：心胸郭比は54%。主として右肺野にうっ血像を認める。また気管が右方に変位していた (Fig. 1)。



Fig. 1 Preoperative chest X-ray

心臓超音波所見：胸部大動脈から主肺動脈に向けてシャント血流を認めた (Fig. 2)。弁膜症は認めず、壁運動異常も認めなかった。

造影CT所見：遠位弓部に最大径61mmの囊状大動脈瘤を認め、肺動脈を圧排していた。また上行大動脈に大動脈解離を思わせる所見を認めた (Fig. 3)。

手術所見：胸骨正中切開にて開胸。上行大動脈には限局性の解離を認めた。右腋窩送血にて冷却し、超低体温循環停止、選択的脳灌流下に上行弓部置換術施行。解離範囲はすべて切除した。また肺動脈を剥離して穿孔部分を直接縫合閉鎖した。大動脈弁は3尖でその他の異常所見は認めなかった。手術時間は7時間5分。体外循環時間207分であった。術後の病理組織診断において、上行大動脈の解離は急性の所見であった (Fig. 4)。

術後経過：術後2日目に抜管。3日目より食事開始して

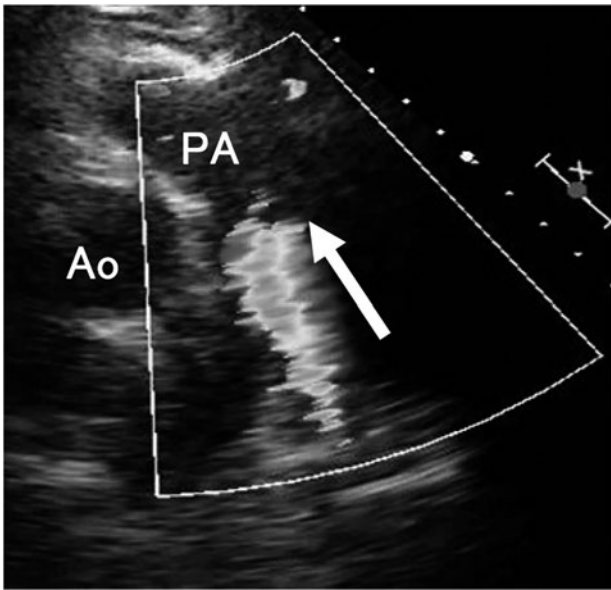


Fig. 2 Preoperative echocardiography shows aortopulmonary shunt. White arrow indicates negative jet of aortopulmonary shunt.

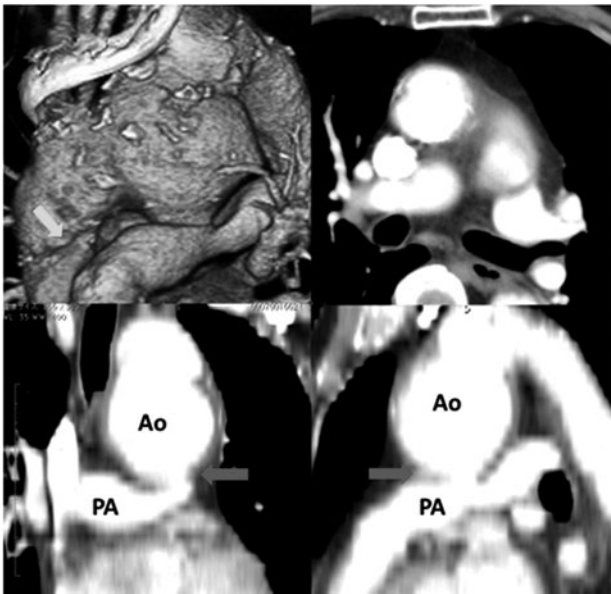


Fig. 3 Preoperative computed tomography revealed pulmonary artery was compressed by huge sacular aneurysm of distal arch (3D image) and indicated the continuity between aorta and pulmonary artery (coronal & sagittal view, allows). There was dissection in ascending aorta (3D image, arrow).

誤嚥もなく経過した。術後3日目からはリハビリテーションを行い術後63日目に転院した。

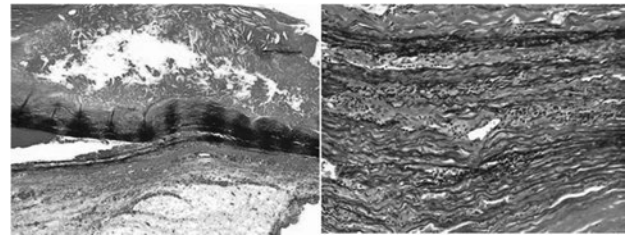


Fig. 4 Histological study indicated that ascending aortic acute phase dissection with broad medial necrosis (Victoria Blue-Hematoxylin Eosin stain).

考 察

大動脈-肺動脈シャントはまれな病態でありその治療成績も悪い。大動脈破裂症例のうち2%程度とその頻度は低く、手術による救命も困難とされる¹⁾。CTの普及と弓部置換術の成績向上により大動脈瘤が発見され手術が積極的に行われるようになって、現在は減少したと考えられる。本症例は高齢かつ癌手術後でもあり、経過観察されていたが積極的に手術は勧められていなかった。発生部位と成因との関係は、上行大動脈では大動脈解離や感染に伴うものが多く、弓部では動脈硬化性の真性瘤や動脈管瘤に発生することが報告されている²⁻⁵⁾。動脈瘤の鑑別に関して本症例においては周囲の大動脈に動脈硬化が強く、術中に動脈管靭帯がはっきりしなかったことから動脈硬化性の真性瘤と判断したが、小弯側、嚢状であることや外傷の既往がないことから動脈管瘤である可能性も十分考えられる⁵⁾。本症例での大動脈解離と真性動脈瘤の破裂の関連性は不明であるが、解離部分周囲に嚢胞状中膜壊死を認めた。診断は連続性心雑音と心エコーによる左右シャントの存在、CTによる大動脈瘤の証明でほぼ確定的である。時間に余裕があれば右心カテーテルによる肺動脈圧の上昇、酸素飽和度の上昇等も指標になりうるが、血行動態不安定な場合は速やかに手術を行うべきであろう。治療方法は、弓部大動脈の全置換と肺動脈の瘻孔閉鎖が標準的であると考えられるが¹⁾、超高齢者にとっては過大侵襲とも考えられる。Antoniouらは、真性弓部大動脈瘤のハイリスク症例におけるdebranched TEVARの良好な成績を報告しており⁶⁾、真性弓部大動脈瘤の肺動脈穿破であればdebranched TEVAR+肺動脈の瘻孔閉鎖は選択されてしかるべき治療手段であったと考えられた。本症例においては上行大動脈に解離がありlandingの距離がとれず不可能であっ

たため、超低体温下の弓部置換術を選択した。

結 語

今回われわれは遠位弓部大動脈瘤の肺動脈穿破の1例を経験した。まれな病態を経験したので報告する。

文 献

- 1) 垣伸明, 入江嘉仁, 秦一剋, 吉田浩紹 他: 胸部大動脈瘤の肺動脈穿通の1治験例. 日血外会誌, **14**: 105-107, 2005
- 2) Massetti, M., Babatasi, G., Rossi, A., Kapadia, N., *et al.*: Aortopulmonary Fistula: An Uncommon Complication in Dystrophic Aortic Aneurysm. *Ann. Thorac. Surg.*, **59**: 1563-1564, 1995
- 3) Piciche', M., De Paulis, R., Chiariello L.: A Review of Aortopulmonary Fistulas in Aortic Dissection. *Ann. Thorac. Surg.*, **68**: 1833-1836, 1999
- 4) Mitchell, R. S., Seifert, F. C., Miller, D. C., Jamieson, S. W., *et al.*: Aneurysm of the diverticulum of the ductus arteriosus in the adult. Successful surgical treatment in five patients and review of the literature. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **86**: 400-408, 1983
- 5) 堤泰史, 大中正光, 大橋博和, 高橋政夫 他: 成人動脈管憩室動脈瘤の1手術治験例. 日心外会誌, **21**: 78-81, 1992
- 6) Antoniou, G. A., ElSakka, K., Hamady, M., Wolfe, J. H. N.: Hybrid Treatment of Complex Aortic Arch Disease with Supra-aortic Debranching and Endovascular Stent Graft Repair. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, **39**: 683-690, 2010

Successful Surgical treatment of Aortopulmonary Fistula in Aortic Arch Aneurysm

Homare Yoshida, Osamu Yasuta, Tomohisa Kawahito, Yoshiyasu Egawa, and Yasushi Shimoe

Department of Cardiovascular surgery, National Hospital Organization Sikoku Medical Center for Children and Adults, Kagawa, Japan

SUMMARY

We report an extremely rare case of rupture of an aortic arch aneurysm into the pulmonary artery. An 85-year-old man was visited to our hospital for surgical repair of aortic arch aneurysm. After arrived at hospital, we noticed he suffer from severe congestive heart failure. Chest auscultation indicated Levine III/IV continuous heart murmur. Computed tomography revealed aortic arch aneurysm and aortic dissection of ascending aorta. Echocardiography demonstrated an abnormal shunt flow from aortic arch aneurysm into the pulmonary artery. At surgery, total arch replacement and pulmonary artery reconstruction were performed.

Key words : Aortic Arch Aneurysm, Aortopulmonary Fistula, Congestive Heart Failur, Surgical treatment

症例報告

肛門管癌に対し腹腔鏡下骨盤内臓器全摘術を施行した1例

相原法昌¹⁾, 發知将規¹⁾, 渡部美弥¹⁾, 沖川昌平¹⁾, 宇都宮大地¹⁾,
新恵幹也¹⁾, 大畠将義¹⁾, 古手川洋志²⁾, 吉山広嗣¹⁾, 河崎秀樹¹⁾

¹⁾愛媛県立中央病院消化器外科

²⁾愛媛県立新居浜病院外科

(平成29年10月5日受付) (平成29年11月25日受理)

患者は83歳, 男性。会陰部痛, 座位困難を訴え, 肛門腫瘍 (tub1) を指摘され紹介となった。CT, MRI で肛門管から下部直腸に腫瘍を認め, 右肛門挙筋から外肛門括約筋, 前立腺, 尿道周囲組織への浸潤を疑った。さらに左肺上下葉に3個の結節を認め多発肺転移が疑われた。転移巣切除可能と判断し, 腹腔鏡下骨盤内臓器全摘術, 回腸導管造設術を施行した。術後腸管麻痺をきたしたが保存的に改善し, その他合併症は認めなかった。遠隔転移を有する大腸癌は原疾患の増加, 化学療法の進歩によって, 治療の機会が増加している。肛門管癌に対する腹腔鏡下骨盤内臓器全摘術を経験したため報告する。

はじめに

骨盤内臓器全摘術 (total pelvic exenteration; 以下TPE) は骨盤内の悪性腫瘍に対して行われる高侵襲な術式であるが, 腹腔鏡下に行うことで低侵襲に施行可能である。今回筆者らは, 遠隔転移を伴う肛門管癌に対して腹腔鏡下TPEを施行した1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 83歳, 男性

主訴: 会陰部痛, 座位困難

既往歴: 胆嚢炎, 高血圧, 痔瘻の既往なし。

内服薬: ウルソデオキシコール酸。

現病歴: 会陰部痛, 座位困難を訴え, 肛門腫瘍を指摘された。生検で tub1 で精査加療目的に当院紹介となった。

入院時現症: 身長170.0cm, 体重56.6kg, 腹部は平坦軟, 鼠径部にリンパ節腫大なし。肛門管外に腫瘍露出あり, 直腸診で肛門から下部直腸に疼痛を伴う全周性腫瘍あり, 疼痛による座位困難を認めた。

入院時検査所見: 血液一般検査・血液生化学検査に特記すべき所見なし。腫瘍マーカーはCEAが6.9ng/mlと軽度上昇あり。

CT: 肛門管から下部直腸にかけて腫瘍あり。右内外肛門括約筋, 肛門周囲皮膚への浸潤, 腹側では前立腺および尿道への浸潤が疑われた。明らかなリンパ節転移はなし。左肺上葉に27mm大の分葉状の腫瘤あり。左下葉に小結節影2個あり, 多発肺転移が疑われた。

MRI: 肛門管から下部直腸に腫瘍あり。右肛門挙筋から外肛門括約筋, 前立腺, 尿道周囲組織への浸潤が疑われた。

遠隔転移を伴う進行直腸癌の診断で, 肺転移巣切除可能と判断した。多発肺転移を認め, 姑息的手術となる可能性, 化学放射線療法 (chemo radiotherapy; 以下CRT), 緩和療法なども含めて, 十分なインフォームド・コンセントを行い, 本人, 家族が手術を希望した。術前診断は肛門管癌, PRb, 2, AI (前立腺), N0, H0, P0, PUL1, M0 Stage IVで腹腔鏡下TPE, D2, 回腸導管造設術を施行した。開腹移行なし, 術中合併症なし。手術時間は424分, 出血量は140mlであった。

手術操作: 全身麻酔・切石位, 臍部, 右下腹部に12mm, 左下腹部に5mm, 左右上腹部5mmのポート計5本挿入し手術開始した。左結腸動脈を温存して下腸間膜動脈を切離後に肛門挙筋レベルまで直腸を剥離した。尿管を両側膀胱移行部まで剥離し, 精管, 臍動脈, 膀胱血管,

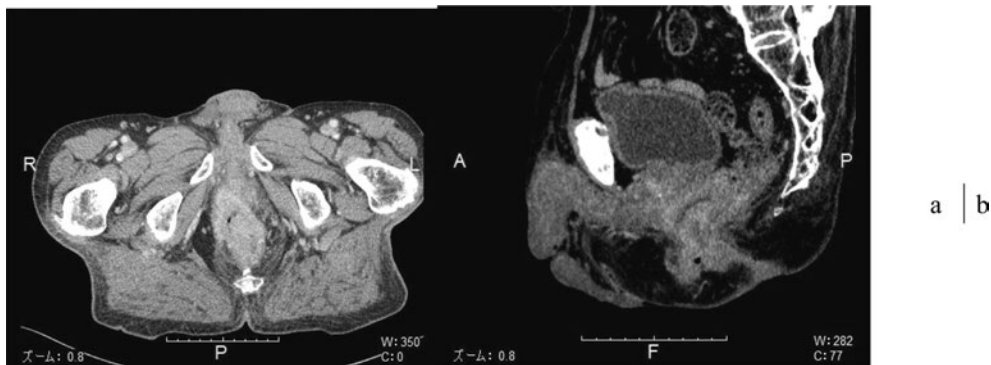


図1 腹部造影CT画像

- a: 右内外肛門括約筋, 肛門周囲皮膚への浸潤, 前立腺および尿道への浸潤が疑われた。
b: 肛門管から下部直腸にかけて腫瘍を認めた。

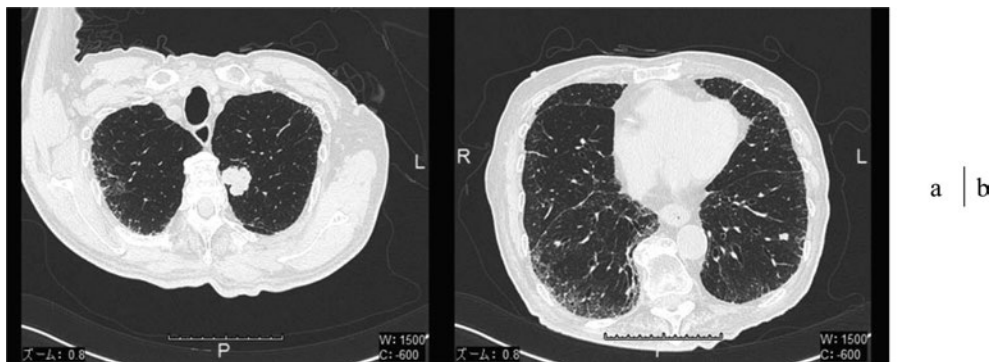


図2 胸部CT画像

- a: 左肺上葉縦隔側に最大27mmの分葉状の腫瘤を認める。
b: 数mmの結節影を2個認める。

Santorini 静脈叢をシーリングシステムで切離した。S状結腸を自動縫合器で切離後に尿管を切離した。泌尿器科と交代し、下腹部正中に5mmポートを挿入し計6ポートとなった。膀胱前腔を剥離し、前立腺を前骨盤筋膜との間で剥離した。骨盤底筋群への浸潤が疑われ、前立腺尖部右側、内骨盤筋膜、恥骨尾骨筋は大きく切離し合併切除した。恥骨前立腺靭帯はシーリングシステムで切離した。外科に交代し、会陰操作に移り尾骨、恥骨結節、坐骨結節をメルクマールに剥離した、尾骨前面で腹腔内の剥離層と交通させた。右内外肛門括約筋への浸潤が疑われたため、肛門挙筋を右側は大きく切離し、肛門挙筋を全周性に切離した。尿道を結紮後切離してTPE

を施行した。臍部の切開を延長して回腸導管作製後にダブルストーマ作成し手術終了とした。

病理所見：PRb, 3, 70×70mm, AI(prostate), tub1, int, INFb, ly0, v0, N0 (0/13), PM0, DM0, RM0 Stage IV
術後経過：術後1日目に排便あり水分摂取開始した。術後腸管麻痺をきたしたが保存的に改善し、術後6日目に食事再開して術後7日目にドレーンを抜去した。以降経過良好であった。術前は会陰部痛で座位不可能であったが、術後は疼痛消失し座位可能となった。リハビリ、ストーマ訓練のため術後37日目に転院し、約31週間で自宅退院した。術後4ヵ月後のCTで明らかな局所再発は認めなかったが、左肺転移巣は増大、新たに右肺転移、肝転

移を認めた。本人，家族が化学療法は希望されず緩和療法の方針となった。

考 察

遠隔転移を有する Stage IV 大腸癌に対する治療には，手術による切除，全身化学療法，放射線療法などがある。遠隔転移巣ならびに原発巣がともに切除可能な場合には，原発巣の根治切除を行うとともに遠隔転移巣の切除を考慮する。転移巣の切除が不可能な場合には，原発巣に対する治療方針は原発巣による症状の有無で分けられる。原発巣による症状，例えば狭窄に伴う腹痛・腸閉塞や出血，穿孔・穿通などがあれば，症状軽減のためや QOL

改善のために原発巣切除が適応となる¹⁾。

近年は術後管理の進歩，手術手技の改善，化学療法や放射線治療，疼痛管理などの他の治療法の発達によって，手術の適応基準は変化している。肺転移に関しては肺切除後の5年生存率は30~68%であり²⁾，大腸癌研究会により行われた多施設集計で非切除例の5年生存率が3.9%であったことから「切除が可能であれば肺切除を考慮する」とされている¹⁾。肺切除の適応に関しては，肺転移個数が2個以下ないしは片肺に限局している症例とされている。また，近年全身化学療法の進歩により，切除不能と判断された症例においても化学療法が奏功し根治切除が可能となる症例が増加している。頻度は約7%と少ないものの³⁾，化学療法が奏功し切除が可能と

表 1

Author	Year	Patient no.	Preoperative treatment	Mean operative time/min	Mean blood loss/ml	Type of UD	Conversion rate/%	Complication	Mean postoperative hospitalization/day
Pomel et al.	2003	1	Chemoradiotherapy	540	250	Bricker	0	0	16
Lin et al.	2004	1	radiotherapy	540	200	US	0	UTI, SSI	19
Uzan et al.	2005	2	Chemoradiotherapy	510 (480-540)	525 (250-800)	Bricker	0	UTI, CRAF	23.5(17-30)
Puntambekar et al.	2006	2	NS	240	200	Wet colostomy	0	NS	3.5
Puntambekar et al.	2009	7	NS	230 (±15)	250 (±50)	2Bricker, 5wet colostomy,	0	NS	8(7-21)
Skrovina M et al.	2006	3	2nCRT, 1 NS	NS	NS	Bricker	NS	One Wound dehiscence and AMI	NS
Patel H et al.	2009	2	Chemoradiotherapy	330	1200	Bricker	0	NS	11
Lim PC	2009	1	Chemoradiotherapy	540	1000	Bricker	0	NS	23
Figueiredo et al.	2010	1	nCRT	450	NS	NS	NS	NS	NS
Vasilescu et al.	2011	1	radiotherapy	250	365	Cutaneous ureterostomy	0	0	11
Mukai et al.	2013	1	nCRT	831	600	Cutaneous ureterostomy	0	ileus	29
Kunlin et al.	2015	11	NS	565 (415-690)	547 (200-850)	eight Bricker, 3Cutaneous ureterostomy,	0	One DVT, One UTI, One ileus	15.3(9-23)
Uehara et al.	2015	9	6Chemotherapy, 3NS	935 (716-1219)	830 (283-5225)	NS	11.1	4Ileus, 4Urinary infection, 1Perineal wound infection	27(23-53)
Ogura et al.	2016	13	3Chemotherapy, 4CRT, 1Chemotherapy + CRT, 5NS	829 (567-1323)	930 (200-2730)	10 Bricker, 3neobladder	0	5Ileus, 3Pelvic abscess, 2Leakage of ureteroneocystostomy	29(21-68)

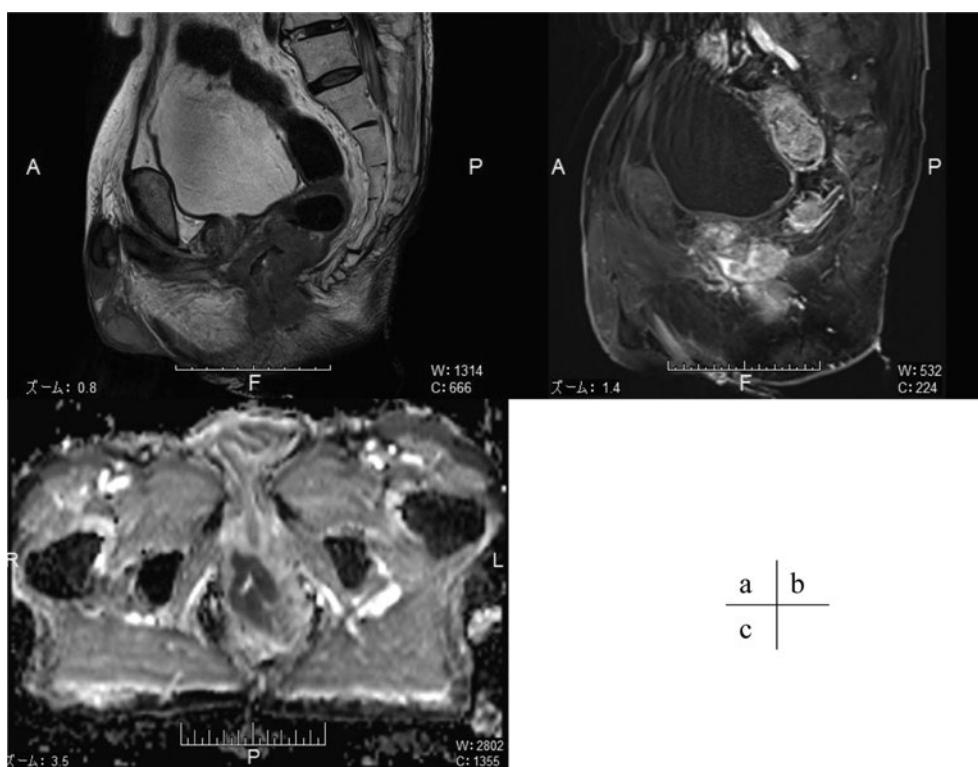


図3 MRI画像

a, b, c: 肛門管から下部直腸に腫瘍を認める。右肛門挙筋から外肛門括約筋, 前立腺, 尿道周囲組織への浸潤が疑われた。

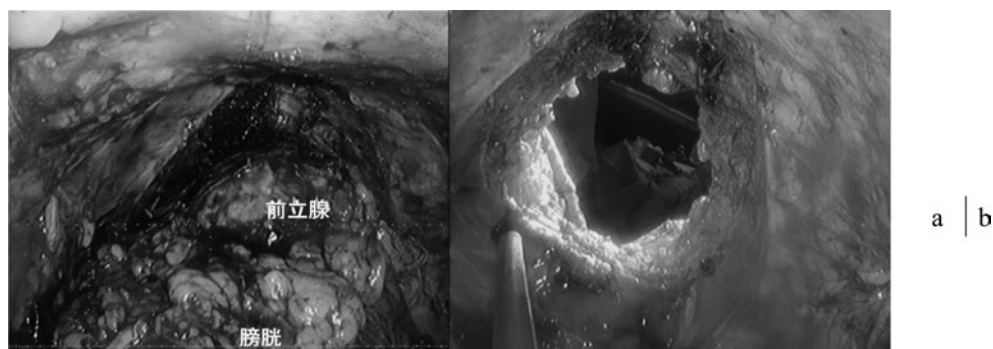


図4 術中画像

a: 前立腺剥離後。
b: 標本摘出後の骨盤内所見。

なった症例においては切除を検討すべきと考えられ, 化学療法と手術療法を組み合わせた集学的治療が重要となってくる⁴⁾。

TPEは1948年にBrunschwig⁵⁾が進行癌に対して行い, pelvic exenteration operationとして報告された。当時

の手術成績⁶⁾は手術関連死亡17%と高率であり, 5年生存率も17%と予後は満足できる数字ではなく, 侵襲も大きいことから, TPEの絶対的禁忌として, ①肺, 骨, 皮膚への血行性転移, 骨盤腔以外の遠隔リンパ節転移, 上部腹腔内播種など非治癒因子があるもの, ②X線で

の骨破壊像，両側尿管閉塞，坐骨神経痛や下肢浮腫などの局所浸潤による所見が明らかなもの，③精神障害や全身合併症などで本術式に耐えられないものと報告されている⁷⁾。本邦でも1970年代から積極的にTPEが適応されてきたが，適応は治癒切除症例を中心に限られると報告されている^{8,9)}。一方，遠隔転移巣切除が困難な症例でも，原発巣による症状があれば，姑息的でもTPEによって症状が改善し，QOL向上が期待できる場合は適応となると報告している¹⁰⁾。

以上のことから，骨盤内臓器浸潤を伴い，遠隔転移を伴うが，遠隔転移巣の切除が可能と考えられる大腸癌症例であればTPE・転移巣切除が治療法の1つと考えられる。

Stage IV大腸癌に対する腹腔鏡下の原発巣切除はこれまででも有用性が報告され^{11,12)}，本邦での検討でも開腹手術に比較して合併症発生率が低いことが示されている¹³⁾。初めての腹腔鏡下TPEは2003年にPomelら¹⁴⁾によって報告された。本邦からは大腸癌に対するen blocな側方郭清を伴う腹腔鏡下TPEが2013年にMukaiら¹⁵⁾によって報告されている。

腹腔鏡下TPE 11例と開腹TPE 37例を比較し，腹腔鏡下TPEの手術時間は565.2 vs. 468.2分と長くなるものの出血量は547.3 vs. 1033.0 mlと少なく，在院日数は15.3 vs. 22.4日と短縮される¹⁶⁾。Oguraら¹⁷⁾は尿路変更を伴う腹腔鏡下TPE 13例と開腹TPE 18例を比較し，手術時間829 vs. 875分，合併症率61.5 vs. 83.3%，在院日数29 vs. 33日，再入院率23.1 vs. 5.6%に差はなく，腹腔鏡下TPEは出血量930 vs. 3003 ml，輸血量が少ない0 vs. 1990 mlと報告している。Ueharaら¹⁸⁾は腹腔鏡下TPE 9例と開腹TPE 58例を比較している。手術時間935 vs. 883分，病理学的R0切除率77.8 vs. 75.9%に差はなく，腹腔鏡下TPEで出血量は減少し830 vs. 2769 ml，在院日数は短かった27 vs. 43日。総合併症率66.7 vs. 89.7%，Clavien-Dindo分類3以上の合併症率0 vs. 32.8%と腹腔鏡下TPEで少ない傾向であった。今回われわれが検索しえた限りでは，(医学中央雑誌：「骨盤内臓器全摘術」，「大腸癌」，PubMed：「total pelvic exenteration」)，腹腔鏡下TPEは計55例の報告があり，データが欠損している報告を除外すると，平均手術時間621.7分，平均出血量658.7ml，平均在院日数20.0日であった(表1)。腹腔鏡下TPEの主な利点は出血量の減少である¹⁸⁾と考えられる。骨盤内の良好な視野確保によって正確な解剖，微細な血管の同定が可能であり，気腹圧によって静脈か

らのoozingが減少し，clearな術野を維持でき，不用意な剥離操作が減少し出血しないという好循環となる。他の利点としては，良好な術野によって腫瘍学的にも正確な剥離操作が可能，腹部手術創の縮小，教育的な面である。

本症例では肺転移を有するものの，片肺に限局しているため，転移巣切除可能と判断した。また，肛門管外に腫瘍露出しており，疼痛による座位困難を認めた。今後，原発巣による他の症状，狭窄に伴う腹痛や腸閉塞，出血，穿通などを認める可能性が考えられ，腹腔鏡下TPEを施行した。本症例の手術成績を表1と比較すると，手術時間424分，出血量140 ml，合併症は腸閉塞，在院日数37日と概ね容認可能と考えられる。手術時間，出血量に関しては，本症例の腫瘍の占居部位がPRbで比較的腫瘍経が小さく腹腔内操作が容易であったこと，CRTなどの術前加療がされていないこと，側方郭清を省略したこと，皮弁などの会陰部再建が不要であったことが影響していると考えられる。術後腸管麻痺は保存的加療で軽快し，在院日数が長くなったのは転院調整が影響した。

術後4ヵ月後のCTで遠隔転移巣の増大を認め，転移巣切除不能となり，結果的に姑息的手術となった。術前，会陰部痛により座位不可能であったが，術後早期に会陰部痛は消失し座位可能となり，QOL向上を認めた。QOLの向上は治療目的の1つである。緩和的放射線療法や，オピオイドを含めた薬剤で症状緩和を行う方法も考えられるが，会陰部に原発腫瘍が存在する限りQOLは制限され続ける可能性を考慮すると，腹腔鏡下TPEは許容されると考えられる。

本症例では症状を認め，原発巣・遠隔転移巣ともに切除可能と判断したこと，原発巣切除が長期予後へ貢献する可能性が報告¹⁹⁾されていること，化学療法中の原発巣関連の合併症がなくなることにより合併症や周術期死亡のリスクの高い緊急手術を回避できることから，手術を先行した。術前化学療法を先行した場合，化学療法をより早く開始することができ，遠隔転移巣および原発巣の腫瘍縮小効果が得られ，その後，原発巣切除，遠隔転移巣切除が可能となる可能性も考えられる。しかし，化学療法が奏功せず，原発巣切除不可能となる可能性も考えられる。ただし，原発巣切除に伴うリスクと原発巣を残して化学療法を行うリスクのどちらを重視するかは，現在無作為化比較試験(Randomized Controlled Trial; RCT)が進行中のため，現時点では術者に依存する。

遠隔転移を有する大腸癌は原疾患の増加，化学療法の

進歩によって、再発症例も含め治療の機会が増加している。腹腔鏡下 TPE の主な利点は出血量の減少であり、合併症率の低下も挙げられる¹⁸⁾。狭い骨盤内において多関節で自由度の高い鉗子を有するロボットの利点を活かしたロボット支援下 TPE も報告されている²⁰⁾。腫瘍学的には、前立腺のみに浸潤する大腸癌が腹腔鏡下 TPE の良い適応と考えられるが¹⁷⁾、今後は巨大腫瘍に対しても術前 CRT や化学療法を行うことで、腹腔鏡下 TPE の適応は拡大し普及していく可能性がある。しかし、腹腔鏡下 TPE の適応は慎重であるべきで、姑息的腹腔鏡下 TPE も含め、症例ごとに適応を十分に検討する必要がある。

おわりに

骨盤内臓器全摘術は高侵襲な術式であるが、腹腔鏡下に行うことで低侵襲に施行可能である。遠隔転移を有していても根治術が望める症例、姑息的でも QOL 向上が期待できる症例に対して、腹腔鏡下骨盤内臓器全摘術は十分な説明、議論をしたのち、理解と同意を得てから施行されるべきと考えられる。

文 献

- 1) 大腸癌治療ガイドライン2016年版医師用, 大腸癌研究会編, 金原出版, 東京, 2016
- 2) Watanabe, K., Nagai, K., Kobayashi, A., *et al.*: Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br. J. Surg.*, **96** : 1058-1065 : 2009
- 3) Nozawa, H., Ishihara, S., Kawai, K., *et al.* : Characterization of Conversion Chemotherapy for Secondary Surgical Resection in Colorectal Cancer Patients with Lung Metastases. *Oncology*, **92** : 135-141 : 2017
- 4) 室野浩司, 石原聡一郎, 渡邊聡明 : Stage IV 大腸癌における転移巣に対する治療. *日消誌*, **114** : 1209-1216, 2017
- 5) Brunschwig, A. : Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma. A one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer*, **1** : 177-83, 1948
- 6) Brunschwig, A., Daniel, W. : Pelvic exenteration operation. : With summery of sixty-six surviving more than five years. *Ann. Surg.*, **151** : 571-6, 1960
- 7) Barber, H.R.K. : Relative prognostic significance of preoperative and operative findings in pelvic exenteration. *Surg. Clin. N. Am.*, **49** : 431-37, 1969
- 8) 小山靖夫, 北条慶一, 小平進, 伊藤一二 : 骨盤内臓器の進行癌に対する pelvic exenteration. *手術*, **28** : 767-74, 1974
- 9) 森武生, 富永健, 伊藤一二 : 骨盤内臓全摘術の成績と経験. *臨外*, **36** : 103-10, 1981
- 10) Deckers, P.J., Olsson, C., Williams, L.A., Mozden, P.J. : Pelvic exenteration as palliation of malignant disease. *Am. J. Surg.*, **131** : 509-15, 1976
- 11) Temple, L.K., Hsieh, L., Wong, W.D., Saltz, L., *et al.* : Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, **22** : 3475-84, 2004
- 12) Ruo, L., Gougoutas, C., Paty, P.B., Guillem, J.G., *et al.* : Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer : prognostic variables for asymptomatic patients. *J. Am. Coll. Surg.*, **196** : 722-8, 2003
- 13) Hida, K., Hasegawa, S., Kinjo, Y., Yoshimura, K., *et al.* : Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery. Open Versus Laparoscopic Resection of Primary Tumor for Incurable Stage IV Colorectal Cancer : A Large Multicenter Consecutive Patients Cohort Study. *Ann. Surg.*, **255** : 929-34, 2012
- 14) Pomel, C., Rouzier, R., Pocard, M., Thoury, A., *et al.* : Laparoscopic total pelvic exenteration for cervical cancer relapse. *Gynecol. Oncol.*, **91** : 616-8, 2003
- 15) Mukai, T., Akiyoshi, T., Ueno, M., Fukunaga, Y., *et al.* : Laparoscopic total pelvic exenteration with en bloc lateral lymph node dissection after neoadjuvant chemoradiotherapy for advanced primary rectal cancer. *Asian J. Endosc. Surg.*, **6** : 314-7, 2013
- 16) Yang, K., Cai, L., Yao, L., Zheng, Z., *et al.* : Laparoscopic total pelvic exenteration for pelvic malignancies : the technique and short-time outcome of 11 cases. *World J. Surg. Oncol.*, **13** : 301 doi : 10.1186/s12957-015-0715-2, 2015
- 17) Ogura, A., Akiyoshi, T., Konishi, T., Fujimoto, Y., *et al.* : Safety of Laparoscopic Pelvic Exenteration with Urinary Diversion for Colorectal Malignancies. *Wor-*

ld J. Surg., 40 : 1236-43, 2016

- 18) Uehara, K., Nakamura, H., Yoshino, Y., Arimoto, A., *et al.* : Initial experience of laparoscopic pelvic exenteration and comparison with conventional open surgery. Surg. Endosc., 30(1) : 132-8, 2016
- 19) 石川敏昭, 安野正道, 植竹宏之 : 切除不能な遠隔転移を有する Stage IV 大腸癌に対する原発巣切除の意義. 日消誌, 114 : 1201-1208, 2017
- 20) Winters, B.R., Mann, G.N., Louie, O., Jonathan, L.W. : Robotic Total Pelvic Exenteration with Laparoscopic Rectus Flap : Initial Experience. Case Rep. Surg. 2015 (2015) doi : 10.1155/2015/835425, 2015

Laparoscopic total pelvic exenteration for anal canal cancer with distant metastasis : a case report

Norimasa Aibara¹⁾, Masanori Hotchi¹⁾, Miya Watanabe¹⁾, Shohei Okikawa¹⁾, Daichi Utsunomiya¹⁾, Mikiya Shinne¹⁾, Masayoshi Obatake¹⁾, Hiroshi Kotegawa²⁾, Hirotsugu Yoshiyama¹⁾, and Hideki Kawasaki¹⁾

¹⁾*Department of Gastroenterological Surgery, Ehime Prefectural Central Hospital, Ehime, Japan*

²⁾*Department of General Surgery, Ehime Prefectural Niihama Hospital, Ehime, Japan*

SUMMARY

A 83-year-old man with chief complaints of anal pain and disability to take a seat was diagnosed as anal cancer (tub1) and visited our hospital. CT and MRI examinations show tumor, from anal canal to lower rectum, with invasion to levator ani muscle, external anal sphincter and prostate. Furthermore three lung metastases in the upper lobes of the lung were suspected. We diagnosed to be resectable lung metastases, and performed laparoscopic total pelvic exenteration with lymph node dissection D2. An ileal conduit was constructed extracorporeally via an umbilical incision. There were no conversion to laparotomy and intraoperative complications. The total operating time was 424 minutes, with an estimated blood loss of 140 ml. Postoperative complication was only ileus treated conservatively. Preoperative chief complaints promptly disappeared after operation. Opportunities to treat pulmonary metastasis of colorectal cancer have been increasing with a rise in primary diseases and advances in chemotherapy. To our knowledge, this is the first report of palliative laparoscopic total pelvic exenteration for advanced anal cancer with distant metastasis.

Key words : total pelvic exenteration, laparoscopic surgery, colorectal cancer

症例報告 (第18回若手奨励賞受賞論文)

リウマチ様関節炎に対する免疫抑制療法中に発症した成人 T 細胞性白血病／リンパ腫の 1 例

山口 純代¹⁾, 中村 信元²⁾, 住田 智志¹⁾, 前田 悠作²⁾, 大浦 雅博²⁾,
高橋 真美子²⁾, 岩佐 昌美²⁾, 原田 武志²⁾, 藤井 志朗²⁾, 三木 浩和³⁾,
賀川 久美子²⁾, 岸 潤⁴⁾, 安倍 正博²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾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

³⁾徳島大学病院輸血・細胞治療部

⁴⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野
(平成29年11月6日受付) (平成29年11月7日受理)

症例は64歳，女性。X年4月，下腿浮腫と発熱，両側手首，手指，膝の関節痛が出現した。RF (－)，抗核抗体 (－)，抗CCP抗体 (－) でRS3PE症候群としてプレドニゾロンで治療されたが難治性であった。X+2年2月に右頸部リンパ節が急速に増大し，4月のPET/CTでは両側頸部，腋窩，鼠径リンパ節に異常集積を認め紹介された。LDH 547U/l, sIL-2R 34200U/l, 抗HTLV-1抗体 (+)，頸部リンパ節生検でCD2, 3, 4, 25陽性，CD7, 20, 30陰性の異型リンパ球の増殖あり，サザンブロットでHTLV-1プロウイルスDNAのモノクローナルな組み込みを認め，成人 T 細胞白血病／リンパ腫 (ATLL)，リンパ腫型と診断した。関節炎の原因としてHTLV-1感染の関与ならびに免疫抑制療法によるHTLV-1キャリアからのATLL発症への関与が考えられた。

成人 T 細胞白血病／リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL) は，Human T-lymphotropic Virus type-I (HTLV-1) によって発症する血液悪性腫瘍で，九州・沖縄地方を主とする西南日本に多発する。HTLV-1感染は，ATLL以外にも脊髄症，ぶどう膜炎，細気管支肺胞症，関節症などをきたすとされている。今回，血清学的陰性関節リウマチ様関節炎で発症し，関節痛に対する免疫抑制療法中にATLLを発症した症例を経験し

たので報告する。

症 例

患者：64歳，女性

主訴：頸部の腫脹，嗄声，呼吸困難

現病歴：X年4月に下腿浮腫と発熱，両側手首，手指，膝の関節痛が出現し前医を受診した。RF (－)，抗核抗体 (－)，抗CCP抗体 (－) でRS3PE症候群と診断された。プレドニゾロン (PSL) 15mg内服で改善したが，関節痛は減量中に両下肢，右手指の痛みの再燃が見られた。その後リウマチ性多発筋痛症と診断されPSLを増量されるも難治性で症状の寛解・増悪を繰り返していた。X+1年5月のCTでは明らかなリンパ節腫脹は見られなかったが，X+2年2月に右頸部リンパ節腫脹を自覚した。CTで両側頸部，腋窩，鼠径リンパ節腫脹が認められ，急激に増大した。同年4月のPET-CTでは腫大したリンパ節に異常集積亢進を認め，嗄声や呼吸困難も出現したため紹介された。

入院時現症：身長 149.0cm，体重 54.85kg (1ヵ月で3kg減少)，血圧 148/82mmHg，脈拍 111/分，体温 36.2℃。顔面 浮腫あり，結膜 貧血・黄疸なし，扁桃

表1. 入院時検査所見

<尿>		<血液化学>		<免疫血清>	
蛋白 (-), 潜血 (-)		T-bil	0.8 mg/dl	CRP	0.38 mg/dl
<末梢血>		AST	45 U/l	β 2MG	1.76 mg/l
Hb	13.2 g/dl	ALT	69 U/l	sIL2R	34200 U/ml
RBC	$403 \times 10^4/\mu\text{l}$	LDH	784 U/l	RF	(-)
Ht	37.1 %	ALP	333 U/l	抗核抗体	(-)
WBC	12900 / μl	γ -GTP	141 U/l	抗 CCP 抗体	(-)
neutro	89.0 %	TP	6.5 g/dl	<ウイルス>	
eosino	0.0 %	Alb	3.3 g/dl	HTLV-1 Ab	(+)
baso	0.0 %	UA	5.2 mg/dl	<骨髓検査>	
mono	8.0 %	BUN	22 mg/dl	明らかな異常細胞なし	
lymph	3.0 %	Cr	0.71 mg/dl		
Plt	$33.6 \times 10^4/\mu\text{l}$	Na	142 mEq/l		
<凝固検査>		K	4.2 mEq/l		
PT	11.4 sec	Cl	104 mEq/l		
APTT	32.9 sec	Ca	9.2 mg/dl		
fib	449 mg/dl	P	3.4 mg/dl		

腫大なし，胸部 呼吸音・心音正常，腹部肝脾触知せず，下腿浮腫なし。表在リンパ節 両側頸部，腋窩，鼠径に母指頭大のリンパ節を複数触知した。皮膚 皮疹や皮下腫瘍なし，四肢関節の腫脹，変形なし。

検査所見（表1）：PSL内服による好中球優位の白血球増多がみられた。また，肝逸脱酵素の上昇がみられ，特にLDHが高値（784U/l）であった。可溶性IL-2Rも著明に高値（34200U/l）で，抗HTLV-1抗体陽性であった。骨髓検査では明らかな腫瘍の浸潤はみられなかった。X線では，手指関節の骨びらんや骨棘はみられなかった。FDG-PET/CTでは両側頸部，鎖骨上窩，腋窩，左背側皮下，腹腔内，傍大動脈領域～腸骨領域，鼠径部に多数の腫大したリンパ節を認め，非常に強いFDGの集積を伴っていた（Fig1.）。

生検組織所見（右頸部リンパ節）：大小さまざまな異型細胞がびまん性に増殖し，免疫染色ではCD4（+），CD8（-），CD3（+），CD25（+），CD20（-），CD30（-），TIA1（-）であった（Fig2.）。サザンブロットではHTLV-1のプロウイルスのモノクローナルな組み込みが検出された。

臨床経過

全身的なリンパ節腫脹を認め，末梢血には異常リンパ

球がみられないこと，抗HTLV-1抗体陽性，およびリンパ節生検検体でHTLV-1のモノクローナルな組み込みを認めたことから，ATLL，リンパ腫型と診断した。初回化学療法としてmLSG15療法（VCAP-AMP-VECP：vincristine, cyclophosphamide, adriamycin, prednisolone-adriamycin, ranimustine, prednisolone-vindesine, etoposide, carboplatin, prednisolone）を行った。治療開始後1ヵ月程でリンパ節腫脹は縮小し，右頸部に数

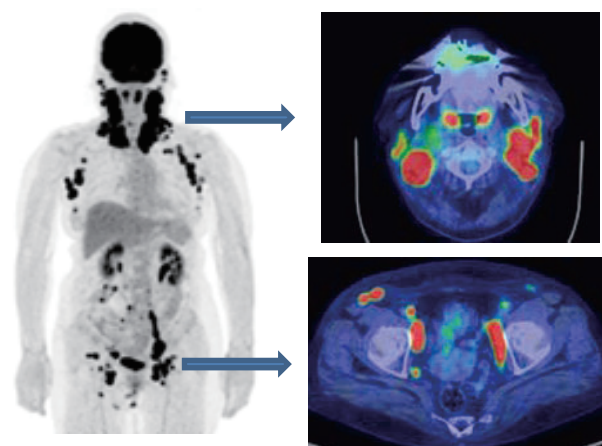


Fig1. FDG-PET/CT

両側頸部，鎖骨上窩，腋窩，腹腔内，傍大動脈領域～腸骨領域，鼠径部に著明な集積を伴うリンパ節腫脹が多数みられた。

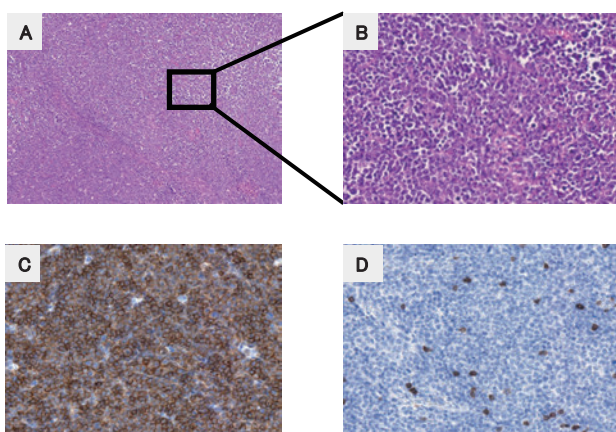


Fig 2. 病理学的検査 (右頸部リンパ節)
 大小さまざまな異型リンパ球がびまん性に増殖しており (A, B), 免疫染色では CD4陽性 (C), CD8陰性 (D)であった。その他, CD3, CD25は陽性を示した。(A×5, B, C, D×20)

mm, 右鼠径に 1 cm 程度となり部分寛解と考えられた。初診時, 高値を示した LDH, sIL-2R はともに低下し, 関節痛も軽快した (Fig 3.)。その後, 臍帯血移植を行

うも再発し, X+2年10月に死亡した。

考 察

ATLL は1977年に初めて報告され¹⁾, 1979年にその原因ウイルスである HTLV-1が同定された²⁾。HTLV-1は CD4陽性 T 細胞に感染する全長約 9 kb の δ-レトロウイルスに分類されるウイルスで, 感染者は全世界に1000-3000万人, そのうち日本では約108万人と推定されている。高浸淫地域としては, 赤道アフリカおよび南部アフリカ, イラン, ニューギニア, カリブ海沿岸, 南米, 日本の九州, 南西諸島, 四国から紀伊半島の太平洋沿岸, 隠岐, 伊豆半島, 東北地方の太平洋沿岸などが知られている³⁾。母乳や性行為, 輸血で感染するため, 現在は母児感染の予防のため授乳制限の指導が行われている。また, HTLV-1は ATLL のみならず, 脊髄症, ぶどう膜炎, 気管支肺胞症, 関節症などをきたすとされ, さまざまな症状で種々の診療科を受診する可能性がある³⁾。

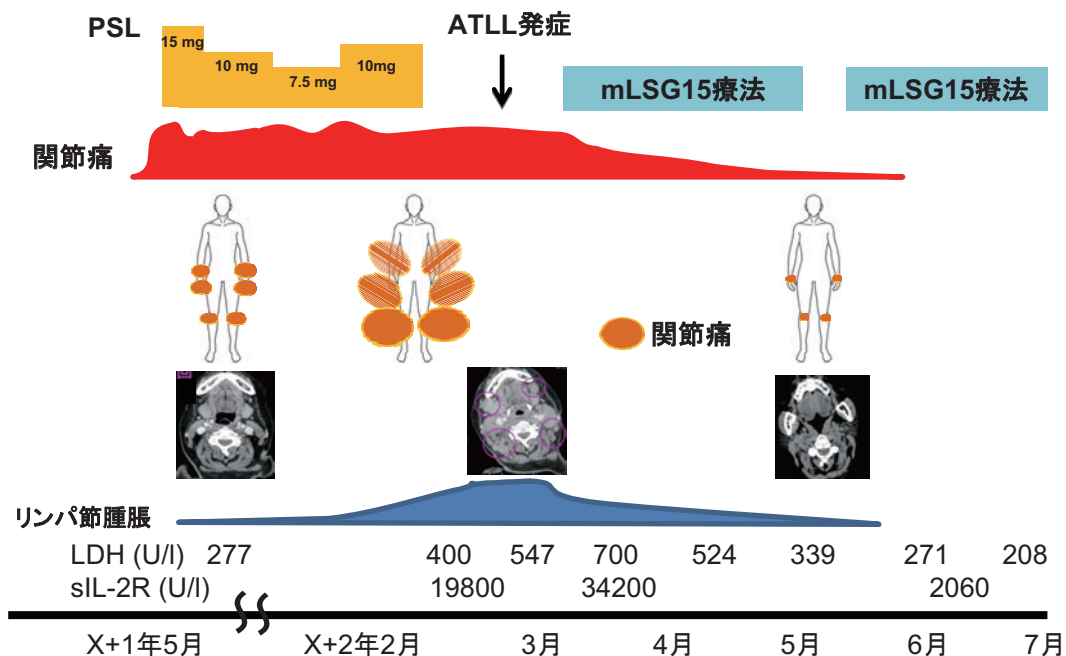


Fig 3. 臨床経過
 ATLL が発症する前から関節の出現あり, PSL は十分な効果が得られていない状態が持続していた。関節痛の初発より25ヵ月後に頸部リンパ節の出現があり, HTLV-1陽性が発覚し, ATLL リンパ腫型と診断した。mLSG15療法を行い, リンパ節腫脹は軽快し, LDH や sIL-2R も低下し, 関節痛も軽快傾向となった。

本例はリウマチ様関節炎に対する免疫抑制療法開始25ヵ月後に ATLL が発症したが HTLV-1 キャリアに対する免疫抑制療法中に ATLL を発症した症例は、検索しうる限り10例存在した⁴⁻¹³⁾ (表2)。年齢は32歳から70歳、男性が4例、女性が6例で、基礎疾患は腎移植後が4例、リウマチを含む膠原病が4例、膿疱性乾癬が1例、脊椎関節炎が1例だった。免疫抑制薬としてシクロスポリンが使用されたのが5例、プレドニゾロンが7例、アザチオプリンやミゾリビンが4例、抗リウマチ薬が2例(重複投与あり)だった。そのうち、腎移植症例はすべ

て男性、それ以外6例すべてが女性であり、そのうち5例が関節痛を呈していた。ATLLの病型は8例が急性型で、免疫抑制開始からATLL発症までは、3週間から10年と幅広く、ATLL発症後は種々の化学療法が行われるも予後不良で5例は1年以内に死亡していた。本症例も関節痛を呈した女性で、免疫抑制療法としてPSLを投与中にATLLの発症をきたしており、予後は6ヵ月と不良で過去の症例と共通点が多かった。

本例ではATLL発症時に初めてHTLV-1感染が発覚したが、臨床経過から考えてATLL発症前にみられた

表2. HTLV-1キャリアに対する免疫抑制療法中にATLLを発症した症例報告

引用文献	年齢・性	基礎疾患	関節痛	免疫抑制	ATLL発症まで	ATLLの病型	治療	転帰
4	43歳, 男性	糖尿病 腎移植後	なし	CyA, PSL	2年6ヵ月	急性型	不明	不明
5	32歳, 男性	糸球体腎炎 腎移植後	なし	CyA, MZR PSL	2ヵ月	急性型	CHOP	1年後も生存
6	61歳, 男性	IgA腎症 腎移植後	なし	CyA, AZA, PSL	9ヵ月	リンパ腫型	CHOP様	5日後死亡
7	43歳, 男性	腎移植後	なし	CyA, AZA, PSL	10年	急性型	CHOP	5ヵ月で死亡
8	67歳, 女性	膿疱性乾癬	なし	CyA	3週間	急性型	不明	1年後も生存
9	68歳, 女性	混合性 結合織病	あり	PSL	1年	急性型	種々の 化学療法	10ヵ月後に死亡
10	57歳, 女性	全身性エリテ マトーデス	あり	AZA, PSL	8年	急性型	CHOP様	3日後死亡
11	63歳, 女性	全身性エリテ マトーデス	あり	PSL	4年7ヵ月	急性型	多剤併用化 学療法	3ヵ月で死亡
12	69歳, 女性	脊椎関節炎	あり	adalimumab	2年3ヵ月	慢性型	INF- α zidovudine	16ヵ月後に寛解
13	70歳, 女性	関節リウマチ	あり	TCZ, MTX	6年	急性型	mLSG15	9ヵ月後に寛解
本症例	64歳, 女性	リウマチ様 関節痛	あり	PSL	2年1ヵ月	リンパ腫型	mLSG15	6ヵ月で死亡

表2 abbreviation

CyA : cyclosporineA

PSL : prednisolone

MZR : mizoribine

AZA : azathiopurine

TCZ : tocilizumab

MTX : methotrexate

INF- α : interferon- α

CHOP : cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisolone

mLSG15 : VCAP+AMP+VECP

(vincristine+cyclophosphamide+adriamycin+prednisolone)

+ (Adriamycin, ranimustine, prednisolone)

+ (vindesine, etoposide, carboplatin, prednisolone)

関節痛は HTLV-1 関連関節症と考えられた。1980年代に ATLL に関節症が合併した例が初めて報告され¹⁴⁻¹⁶⁾、以後 HTLV-1 キャリアにおいても関節症の発症がみられ、患者の滑膜細胞から HTLV-1 が検出され HTLV-1 関連関節症が提唱された^{17,18)}。症状は関節リウマチと類似し、身体所見上は鑑別が困難で組織学的にも滑膜細胞の増生がみられる点で共通しているが、関節リウマチと比べて罹患期間の割に関節破壊が軽微であるとされる¹⁹⁾。HTLV-1 感染自体は関節リウマチとの関連が明らかにならないとする報告もある^{20,21)}一方で、HTLV-1 による関節症発症の詳細な分子機序は明らかではないが、滑膜細胞に感染した HTLV-1 の *tax* 遺伝子が滑膜細胞の増殖を惹起させると報告されている¹⁹⁾。さらに、Kato らは 4 人の HTLV-1 関連関節症患者の滑膜細胞に浸潤した T 細胞を検討したところ、24.9% の T 細胞が HTLV-1 の *env* 蛋白を認識していたことから、*env* 蛋白が重要な役割を果たしていると推察している²³⁾。HTLV-1 関連関節症に対する治療法は確立されておらず、関節リウマチに準じた免疫抑制療法が試されているのが現状である。長崎県で女性のリウマチ患者と健常人で HTLV-1 感染率を調査した症例対照研究では、リウマチ患者では 113 人中 23 名 (20.4%)、健常人では 19796 人中 822 名 (4.2%) が HTLV-1 に感染しており、HTLV-1 感染による慢性炎症と関節リウマチの発症との関係性が疑われている²²⁾。しかし、HTLV-1 キャリアのなかでも関節症を呈する例や関節リウマチを合併する例は、正確な疫学は報告されていないがごく一部と考えられている。

HTLV-1 キャリアに腎移植を行い、移植後に免疫抑制剤を投与した多数例の検討では、免疫抑制療法を行っても ATLL の発症はほとんどみられなかったとする報告が散見される²⁴⁻²⁶⁾。したがって、関節症を呈する HTLV-1 キャリアに免疫抑制療法を行っても全例に ATLL が発症するわけではないと考えられる。しかし、本症例のように免疫抑制療法中に ATLL を発症した症例報告がみられるため、免疫抑制療法を行う際には、HTLV-1 感染の有無、リンパ節腫脹や末梢血中の異常リンパ球の有無、ATLL の病変としての皮疹の出現の有無などに対して注意深い観察が必要である。HTLV-1 キャリアや HTLV-1 関連関節症に対する免疫抑制療法についてはまだまだ不

明な点が多く、今後さらに症例を集積する必要がある。

結 語

HTLV-1 関連関節症に対する免疫抑制療法中に ATLL を発症した症例を経験した。難治性の血清学的陰性の多発関節症の原因として HTLV-1 感染症を念頭におく必要がある。また、HTLV-1 キャリアに対する免疫抑制療法の際は ATLL の発症に注意すべきである。

謝 辞

本症例の病理学的診断を行っていただいた、徳島大学病院 病理部の常松貴明先生、常山幸一先生、上原久典先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Uchiyama, T.Y.J., Sagawa, K., Takatsuki, K., Uchino, H.: Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*, 50(3): 481-492, 1977
- 2) Gallo, R.C.: The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*, 2: 17, 2005
- 3) 内丸薫: HTLV-1 関連疾患の疫学. 日内会誌, 106(7): 1370-1375, 2017
- 4) Zanke, B.W., Rush, D.N., Jeffery, J.R., Israels, L.G.: HTLV-1 T cell lymphoma in a cyclosporine-treated renal transplant patient. *Transplantation*, 48(4): 695-697, 1989
- 5) Tsurumi, H., Tani, K., Tsuruta, T., Shirato, R., *et al.*: Adult T-cell leukemia developing during immunosuppressive treatment in a renal transplant recipient. *Am. J. Hematol.*, 41(4): 292-294, 1992
- 6) Jenks, P.J., Barrett, W.Y., Raftery, M.J., Kelsey, S.M., *et al.*: Development of human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma during immunosuppressive treatment following renal transplantation. *Clin. Infect. Dis.*, 21(4):

- 992-993, 1995
- 7) Ichikawa, Y., Iida, M., Ebisui, C., Fujio, C., *et al.*: A case study of adult T-cell lymphoma in a kidney transplant patient. *Transplant. Proc.*, **32**(7) : 1982-1983, 2000
 - 8) 幸田公, 竹内常, 新村眞: シクロスポリンによる膿疱性乾癬治療中に紅色局面で診断された成人 T 細胞リンパ腫の 1 例. *臨床皮膚科*, **58**(7) : 569-571, 2004
 - 9) Fujiwara, H., Nakamura, D., Kukita, T., Hamada, H., *et al.*: Immunosuppressive treatment for mixed connective tissue disease may facilitate the development of adult T cell leukemia/lymphoma in a HTLV-I carrier. *Intern. Med.*, **45**(5) : 297-301, 2006
 - 10) Fritsch-Stork, R.D., Leguit, R.J., Derksen, R.H.: Rapidly fatal HTLV-1-associated T-cell leukemia/lymphoma in a patient with SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.*, **5**(5) : 283-287, 2009
 - 11) Shimamoto, Y., Nomura, S., Ishii, K., Shimizu, M., *et al.*: Adult T-cell leukemia after immunosuppressive therapy for systemic lupus erythematosus. *Int. J. Hematol.*, **89**(1) : 128-129, 2009
 - 12) Bittencourt, A.L., Oliveira, P.D., Bittencourt, V.G., Carvalho, E.M., *et al.*: Adult T-cell leukemia/lymphoma triggered by adalimumab. *J. Clin. Virol.*, **58**(2) : 494-496, 2013
 - 13) Nakamura, H., Ueki, Y., Saito, S., Horai, Y., *et al.*: Development of adult T-cell leukemia in a patient with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Intern. Med.*, **52**(17) : 1983-1986, 2013
 - 14) Haynes, B.F., Miller, S.E., Palker, T.J., Moore, J.O., *et al.*: Identification of human T cell leukemia virus in a Japanese patient with adult T cell leukemia and cutaneous lymphomatous vasculitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**(7) : 2054-2058, 1983
 - 15) Harden, E.A., Moore, J.O., Haynes, B.F., Leukemia-associated arthritis: identification of leukemic cells in synovial fluid using monoclonal and polyclonal antibodies. *Arthritis Rheum.*, **27**(11) : 1306-1308, 1984
 - 16) Taniguchi, A., Takenaka, Y., Noda, Y., Ueno, Y., *et al.*: Adult T cell leukemia presenting with proliferative synovitis. *Arthritis. Rheum.*, **31**(8) : 1076-1077, 1988
 - 17) Ijichi, S., Matsuda, T., Maruyama, I., Izumihara, T., *et al.*: Arthritis in a human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) carrier. *Ann. Rheum. Dis.*, **49**(9) : 718-721, 1990
 - 18) Kitajima, I., Yamamoto, K., Sato, K., Nakajima, Y., *et al.*: Detection of human T cell lymphotropic virus type I proviral DNA and its gene expression in synovial cells in chronic inflammatory arthropathy. *J. Clin. Invest.*, **88**(4) : 1315-1322, 1991
 - 19) Hasunuma, T., Sumida, T., Nishioka, K.: Human T cell leukemia virus type-I and rheumatoid arthritis. *Int. Rev. Immunol.*, **17**(5-6) : 291-307, 1998
 - 20) Bailer, R. T., Lazo, A., Harisdangkul, V., Ehrlich, G. D., *et al.*: Lack of evidence for human T cell lymphotropic virus type I or II infection in patients with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, **21**(12) : 2217-2224, 1994
 - 21) Sebastian, D., Nayiager, S., York, D.Y., Mody, G.M.: Lack of association of Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection and rheumatoid arthritis in an endemic area. *Clin. Rheumatol.*, **22**(1) : 30-32, 2003
 - 22) Eguchi, K., Origuchi, T., Takashima, H., Iwata, K., *et al.*: High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.*, **39**(3) : 463-466, 1996
 - 23) Kato, T., Asahara, H., Kurokawa, M.S., Fujisawa, K., *et al.*: HTLV-I env protein acts as a major antigen in patients with HTLV-I-associated arthropathy. *Clin. Rheumatol.*, **23**(5) : 400-409, 2004
 - 24) Naghibi, O., Nazemian, F., Naghibi, M., Ali Javidi, D.B.: Prognosis of HTLV-1 positive renal transplant recipients in Iran. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, **22**(4) : 670-674, 2011
 - 25) 山内淳, 八木下尚, 安藤仁, 佐藤知, *et al.*: Human T-lymphotropic virus type I 感染者における腎移植の影響. *日本臨床腎移植学会雑誌*, **1**(1) : 55-60, 2013

26) Nakamura, N., Tamaru, S., Ohshima, K., Tanaka, M.,
et al.: Prognosis of HTLV-I-positive renal trans-

plant recipients. *Transplant. Proc.*, 37(4) : 1779-1782,
2005

Development of adult T-cell leukemia/lymphoma during immunosuppressive therapy for human T-cell leukemia virus type 1 associated arthropathy

Sumiyo Yamaguchi¹⁾, Shingen Nakamura²⁾, Satoshi Sumida¹⁾, Yusaku Maeda²⁾, Masahiro Oura²⁾, Mamiko Takahashi²⁾, Masami Iwasa²⁾, Takeshi Harada²⁾, Shiro Fujii²⁾, Hirokazu Miki³⁾, Kumiko Kagawa²⁾, Jun Kishi⁴⁾, and Masahiro Abe²⁾

¹⁾*The post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

³⁾*Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Institute of Biomedical Sciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A 64-year-old woman presented with lower leg edema, fever, and bilateral joint pain, involving the wrists, fingers, and knees, in April 201X. Serological test results were negative for rheumatoid factor, antinuclear antibody, and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. A diagnosis of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome, a type of seronegative rheumatoid arthritis, was made and prednisolone was administered. The joint pain was refractory to prednisolone therapy. In February, 201X+2, the patient presented with right cervical lymphadenopathy. The CT scan revealed swelling of the cervical, axillary, and inguinal lymph nodes bilaterally and rapidly enlarged. In April, 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT scan showed an abnormal collection in the enlarged lymph nodes. The patient subsequently developed hoarseness with dyspnea and attended our department. Blood test results showed high levels of lactate dehydrogenase (547 U/L) and soluble interleukin-2 receptor (34200 IU/L) and were positive for anti-human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) antibody. Biopsy of the right cervical lymph node showed proliferation of abnormal lymphoid cells positive for CD3, CD4, and CD25 and negative for CD7. Monoclonal integration of HTLV-1 proviral DNA was detected in the lymph node. A diagnosis of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL), lymphoma type was made. The pain involving multiple joints was attributed to HTLV-1 associated arthropathy. Immunosuppressive therapy for HTLV-1 carrier status may have played a role in the development of ATLL.

Key words : Adult T-cell leukemia/lymphoma, HTLV-1, rheumatoid arthritis, immunosuppressive therapy

症例報告 (第18回若手奨励賞受賞論文)

気道緊急に対して輪状甲状靱帯切開を行い救命した1例

宮本亮太¹⁾, 森 勇人²⁾, 藤木和也²⁾, 藤本啓介²⁾, 松下健太²⁾,
松本大資²⁾, 中尾寿宏²⁾, 川下陽一郎²⁾, 近清素也²⁾, 大村健史²⁾,
中川靖士²⁾, 井川浩一²⁾, 広瀬敏幸²⁾, 倉立真志²⁾, 八木淑之²⁾,
三村誠二³⁾, 戸田直紀⁴⁾, 堀 洋二⁴⁾

¹⁾徳島県立中央病院医学教育センター

²⁾同 外科

³⁾同 救急科

⁴⁾同 耳鼻咽喉科

(平成29年11月7日受付) (平成29年12月21日受理)

症例は60歳代の男性。自宅で突然の呼吸困難を自覚し、自力で救急車を要請した。搬送中に意識レベルが低下し、当院到着時、心拍数 100回/分、血圧 199/111mmHg、呼吸数 10回/分、SpO₂ 100% (バッグバルブマスク (BVM) で補助換気)、昏睡状態で stridor を聴取し、BVM で換気抵抗があった。気道緊急と判断し、直視下経口気管挿管を試みたが、顎関節の緊張により開口が困難であった。迅速気管挿管法 (Rapid Sequence Intubation; RSI) に切り替えて筋弛緩薬を投与したところ、大量に嘔吐し、その後すぐに心肺停止に至った。吐物により経口気管挿管が困難であったため、胸骨圧迫を行いながら輪状甲状靱帯切開に切り替えて気道確保し、心肺停止後約10分で自己心拍は再開した。ICU 入室後に脳平温療法などの全身管理を行った。意識は回復し、入院約1ヵ月後に退院した。

はじめに

気道緊急とは無反応、無呼吸、瀕死の呼吸状態など、直ちに何らかの気道確保を必要とする状態を指す。

確実な気道確保には大きく分けて、気管挿管と外科的気道確保がある。2つのうち気管挿管が第一選択となるが、気管挿管が困難でマスクによる強制換気も有効に行えない状況、cannot intubate, cannot ventilate (CICV) の場合、外科的気道確保の適応となる。

今回、われわれは上気道閉塞による気道緊急に対して、

迅速に外科的気道確保を行い救命した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：60歳代の男性。身長 175cm、体重 80kg、BMI 26.1kg/m²

主訴：呼吸困難

既往歴：甲状腺の手術歴あり (搬送時の情報)

2年前に甲状腺癌に対して甲状腺全摘術、気管合併切除術、気管再建術施行 (診療情報提供書より判明)

現病歴：

自宅で突然の呼吸困難を自覚し、自力で救急車を要請した。救急隊接触時 (救急隊要請13分後)、心拍数 112回/分、血圧 248/153mmHg、呼吸数 36回/分、SpO₂ 68% (室内気)、Japan Coma Scale (JCS) 3であった。搬送中に意識レベルは JCS 3 桁まで悪化した。

当院到着後経過：

当院到着時 (救急隊要請32分後)、心拍数 100回/分、血圧 199/111mmHg、呼吸数 10回/分、SpO₂ 100% (BVM で補助換気) であった。死戦期呼吸で stridor を聴取し、BVM で換気抵抗があった。また、冷汗を認め、意識レベルは Glasgow Coma Scale (GCS) E1V1M4であった。動脈血液ガスは pH 6.626、PaCO₂ 201.0mmHg、PaO₂ 147.0mmHg、HCO₃⁻ 19.6mmol/L で著明な呼吸性アシドーシスを呈していた。

上記の状態より気道緊急と判断し、直視下経口気管挿管を試みたが顎関節の緊張により開口が困難であった。そのためRSIに切り替えてロクロニウム 50mgを投与した。投与30秒後には胸壁の動きが低下し、それとともに低酸素血症の急激な進行と大量嘔吐を起し、投与90秒後には心肺停止に至った。速やかに胸骨圧迫を開始し、吐物により経口気管挿管が困難であったため輪状甲状靱帯切開に切り替えた。切開孔に内径6mm気管チューブを挿入し換気を開始したところ換気良好であり、心肺停止後約10分で自己心拍は再開した。呼吸と循環が安定したのを確認した後に、再度直視下経口気管挿管を行った。内径の大きな気管チューブの方が呼吸管理には有利であるため経口気管挿管側より人工呼吸を開始した。甲状腺の手術後で解剖学的な異常があることも想定して、適切な位置で輪状甲状靱帯切開が行えたかを確認するために、6mm気管チューブは留置したままCTを撮影した(図1)。その後、輪状甲状靱帯切開部はドレーンを留置し、一時閉鎖を行った。救急外来での処置を終えた後、ICUへ入室し、脳平温療法などの全身管理を行った。

第2病日に手術を行った病院からの診療情報提供書が届き、2年前に甲状腺癌に対し甲状腺全摘術、気管合併

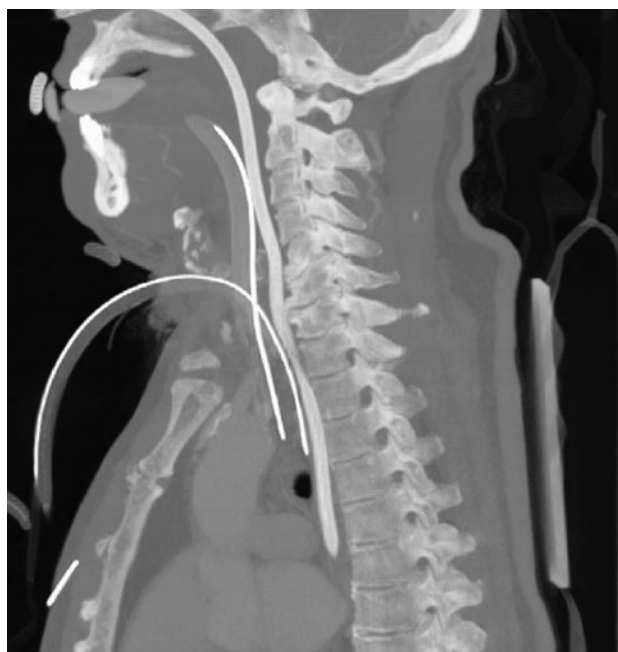


図1：全身造影CT所見
術後の影響で輪状軟骨は認めないが、甲状軟骨の直下より6mmチューブが経口挿管側の気管チューブとともに気管に挿入されている。

切除術、気管再建術を施行していたことが判明した。術後、右声帯萎縮、左披裂軟骨過内転があったため気管切開を勧められていたが、本人が拒否していたとのものであった。救急外来で輪状甲状靱帯切開後に施行した喉頭ファイバーでは声帯の高度狭窄を認め、術後気道狭窄と反回神経麻痺が呼吸困難の原因と考えられたため、第3病日に輪状甲状靱帯切開孔の拡大術を行った。その後の経過中に誤嚥性肺炎を発症したため抗菌薬で治療し、呼吸状態が改善した第8病日に人工呼吸より離脱した。第38病日に脳機能障害なく独歩で退院となった。退院時は輪状甲状靱帯切開孔にスピーチカニューレを挿入した状態であり、そこからの発語が可能であった。

考 察

救急外来における処置の中でも気道管理は最も緊急性の高いものの一つであり、適切かつ有効に行わなければ患者の生命を危険にさらす可能性がある。救急外来において気道確保が必要とされた患者の中で外科的気道確保が施行された頻度は0.13~1.1%と報告されており¹⁻³⁾、頻度は低いものの、臨床医なら十分に遭遇する可能性がある。

わが国の気道緊急のガイドラインとしては外傷初期診療ガイドライン (Japan Advanced Trauma Evaluation and Care: JATEC)⁴⁾ (図2)や日本麻酔科学会 (Japanese Society of Anesthesiologists: JSA) が定めるもの⁵⁾などがある。JATECでは、気道緊急時にまず直視下経口気管挿管を試み、顎が硬い、開口不十分などの場合は筋弛緩薬を用いたRSIを行ってもよいとされている。そして、2回の試行でも挿管が不可能な場合やSpO₂が90%以下に低下したときは直ちに外科的気道確保を行うとされている。

本症例でも上記ガイドラインに従ってまず直視下経口気管挿管を試みたが、顎関節の緊張により開口が困難であったため筋弛緩薬を用いたRSIに切り替えた。しかし、低酸素血症の急激な進行と大量嘔吐を起し、間もなく心肺停止に至った。その後、速やかに輪状甲状靱帯切開に切り替え、最終的には脳機能障害を残すことなく退院できたことは幸いであったが、心肺停止に至らせない方法がなかったか検討する必要がある。

緊急の気道確保を行う際には、事前の評価と準備が非常に重要である。評価する項目としては、挿管困難の予測、換気困難の予測、病態因子の評価、声門上器具使用

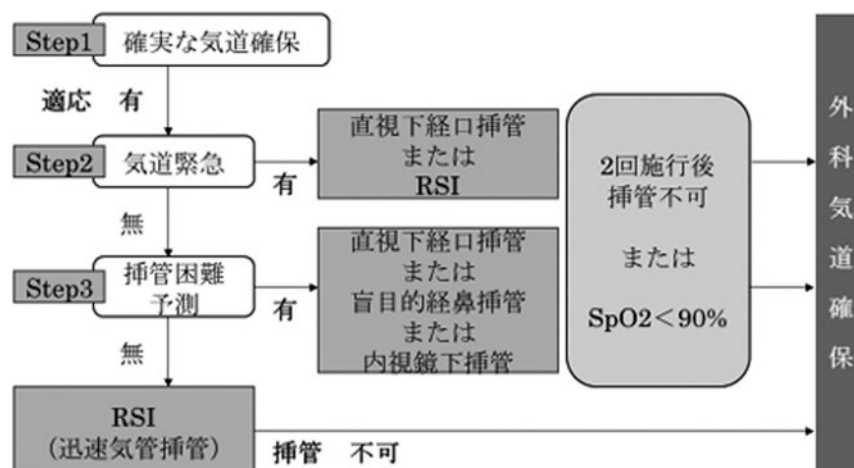


図2：気道緊急のアルゴリズム

困難の予測，輪状甲状靱帯切開困難の予測を行う必要がある^{6,7)}。本症例を振り返ると，stridorを聴取し，BVMで換気抵抗があったことから上気道狭窄の存在が事前に予想され，挿管，換気，声門上器具の使用は困難であったと予測される。また，死戦期呼吸を認め，BVMでの補助換気がなければ酸素化が保てず，著明なアシデミアがあったことから病態因子としても非常に不良であったと考えられる。さらに，頸部術後であったことから輪状甲状靱帯切開は困難であることも予測される。

準備に関しては，挿管技術に優れた医師や外科的気道確保が行える医師の招集を行い，必要物品を速やかに使える状況にしておく必要がある。本症例を振り返ると，輪状甲状靱帯切開を速やかに行える状況を確保することはできていたものの，休日の事例であり，人的資源は不十分であった。実際に直視下経口気管挿管から輪状甲状靱帯切開までを行ったのは同一医師であった。

本症例では，気道確保することにおいて患者に複数の困難因子が存在し，人的資源も不十分な状況であった。そのことを踏まえると，筋弛緩薬を用いたRSIを行うことは換気と挿管が不可能なCICVに陥るリスクが高かったと考える。そのためRSIを行わずに最初から輪状甲状靱帯切開を選択すれば心肺停止に至らなかつた可能性もある。

気道緊急に対して輪状甲状靱帯切開を行う頻度は決して多くないため臨床経験を積むことは難しい。しかし，本症例のように輪状甲状靱帯切開を行わなければ救命できないことはある。その時に適切かつ有効に行うために

も，日頃からあらゆる状況を想定しトレーニングを重ね技能を習得しておく必要があると考えられた。

結 語

今回，気道緊急に対して輪状甲状靱帯切開を行い救命した1例を経験し，日頃から対応のトレーニングを重ねる必要があると感じた。

文 献

- 1) John C Sakles, Erik G Laurin, Aaron A Rantapaa, Edward A Panacek: Airway Management in the Emergency Department: A One-Year Study of 610 Tracheal Intubations. *Annals of Emergency Medicine*, 31: 3 March 1998
- 2) Ron M. Walls, alvin A. Brown, Aaron E. Bair, Daniel J. Pallin: Emergency Airway Management: A Multi-Center Report of 8937 Emergency Department Intubations. *The Journal of Emergency Medicine*, 41 (4): 347-354, 2011
- 3) Dean Kerslake, Angela J. Oglesby, Nicola Di Rollo, Ed James, et al.: Tracheal intubation in an urban emergency department in Scotland: A prospective, observational study of 3738 intubations. *Resuscitation*, 89: 20-24, 2015
- 4) 改訂第4版 外傷初期診療ガイドライン JATEC,

- へるす出版 (2012), p27-43
- 5) 日本麻酔科学会編：気道管理ガイドライン2014
- 6) 志賀隆, 林寛之：必勝！気道管理術 ABC ははずさない, 秀潤社 (2015), p70-79
- 7) Ron Walls, Michael Murphy : Manual of Emergency Airway Management, 4th edition, Lippincott Williams & Wilikins (2012) p8-34

Successful cricothyrotomy for emergency airway management : a case report

Ryota Miyamoto¹⁾, Hayato Mori²⁾, Kazuya Fujiki²⁾, Keisuke Fujimoto²⁾, Kenta Matsushita²⁾, Daishi Matsumoto²⁾, Toshihiro Nakao²⁾, Yoichiro Kawashita²⁾, Motoya Chikakiyo²⁾, Takeshi Omura²⁾, Yasushi Nakagawa²⁾, Koichi Ikawa²⁾, Toshiyuki Hirose²⁾, Shinji Kuratate²⁾, Toshiyuki Yagi²⁾, Seiji Mimura³⁾, Naoki Toda⁴⁾, and Yoji Hori⁴⁾

¹⁾The medical education center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Surgery, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

³⁾Department of Emergency, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Department of otorhinolaryngology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 60 year-old male was brought to our emergency department by ambulance due to sudden onset of dyspnea. On examination, he was in coma since his level of consciousness decreased during transport, blood pressure was 199/111mmHg, heart rate was 100 beats per minute, respirations were 10 per minute, blood oxygen saturation level (SpO₂) was 100% via assisted ventilation with Bag-Valve-Mask, and stridor was heard on auscultation. Those findings indicated airway emergency and endotracheal intubation was required. However, attempts at intubation were unsuccessful due to restriction of mouth opening. Muscle relaxant was then given to perform rapid sequence intubation, which caused vomiting. Failure to ventilation and intubation resulted in cardiopulmonary arrest. Chest compression was started immediately and decision for cricothyrotomy was made. 10 minute after cricothyrotomy, he revived. Subsequently, systemic management including therapeutic normothermia was performed at intensive care unit, then he regained consciousness. He was discharged 1 month after admission.

Key words : airway emergency, cricothyrotomy, rapid sequence intubation, cardiopulmonary arrest

学会記事

第39回徳島医学会賞及び第18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39回徳島医学会賞および第18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256回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

徳島医学会賞

（大学関係者）

氏名：藤田結衣

出身大学：徳島大学

所属：徳島大学大学院 腎臓内科学

研究内容：BMP4シグナルが作用するポドサイト障害発生機序の解析

受賞にあたり：

この度は第39回徳島医学会賞に選考頂き、誠にありがとうございます。選考して頂きました先生方、並びに関係者各位の皆様に深く感謝申し上げます。

末期腎不全による透析患者数は、日本のみならず世界的に増加しています。透析予備軍といわれるCKD（慢性腎臓病）は、心血管疾患（CVD）の強力な発症リスクであり、糖尿病性腎症がその原因疾患の第一位を占めています。しかし、医療技術の進歩が著しい今尚、その根本的治療はなく、診断基準である微量アルブミン尿も腎障害を正確に把握することに限界があるとされています。このような背景から、早期発見やその治療戦略に結びつく腎臓病の進展機序の解明は、医学的、社会的そして医療経済上において大変重要な課題であると感じて

います。

本研究室では、糖尿病性腎症の病理学的所見であるメサンギウム領域拡大の主因IV型コラーゲンの発現増加をSmad1が直接制御し、そのシグナルを上流分子Bone Morphogenetic Protein4（BMP4）が強力に活性化することを証明しています。また近年では、腎糸球体上皮細胞（ポドサイト）が形成する特徴的な構造の破綻が、蛋白尿を漏出させ糸球体硬化症の進展と密接に関連するとの報告が多数あります。糖尿病性腎症を含む様々な腎障害は、終末分化細胞であるポドサイトが傷害因子に反応し、脱分化や肥大、アポトーシスによる喪失から糸球体硬化、腎不全へと進むとされていますが、その詳細な分子機構は明らかになっていません。BMP4は細胞増殖、分化、アポトーシスの制御に関わるTGF- β super familyに属するサイトカインでもあることから、今回は、ポドサイトにおけるアポトーシス経路に着目した解析結果を報告させて頂きました。糖尿病において誘導されるBMP4が、ポドサイトのアポトーシスを惹起し糸球体濾過機構の破綻とともに、メサンギウム基質増生の誘導が起ると考えられました。これらの結果は、多くの問題点を抱えるCKDの効果的な検査・治療法開発の端緒をつかむと信じ、今後も尽力していきたいと考えています。

最後になりましたが、本研究を進めるにあたり、ご指導を賜りました土井俊夫教授をはじめとする徳島大学腎臓内科の先生方、また細部にわたりご教示くださいました徳島大学保健学科の富永辰也准教授に、この場をお借りして深く御礼申し上げます。

(医師会関係者)



氏 名：猪本享司 いのもとたかし
 生年月日：昭和30年3月29日
 出身大学：徳島大学医学部医学
 科
 所 属：医療法人 いのもと
 眼科内科 内科
 (板野郡北島町鯛浜
 字かや122-1)

研究内容：当院における SGLT2阻害薬80症例での
 検討

— SGLT2阻害薬は最強の糖尿病性腎症
 治療薬である—

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第39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。選考していただきました先生方、ならびに関係者各位の皆様深く感謝申し上げます。

糖尿病治療の目標は、健康な人と変わらない日常生活の質 (QOL) の維持や寿命を確保することです。そのためには、糖尿病細小血管障害 (腎症、神経障害、網膜症) および動脈硬化性疾患の発症、進展を阻止することが必要です。糖尿病性腎症の治療は、食事療法に加え、血糖、血圧、脂質の管理、糖尿病性腎症に対する有効性が確立されているレニン・アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬の使用などの多角的な治療戦略が重要で、当院でも上記の治療戦略に基づき治療を行っていますが、それでも長年治療させていただいた糖尿病患者さんが、人工透析導入が必要となることもあり、もっと良い治療ができなかつたかと無力感におそわれることがあります。

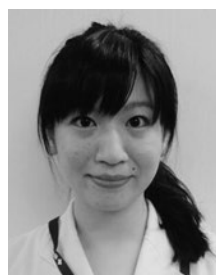
Sodium-glucose cotransporter 2 (以下SGLT2と略す) 阻害薬は腎臓の近位尿細管に発現している SGLT2を選択的に阻害してグルコースの再吸収を抑制し、尿中に余分なグルコースを排泄することで血糖を低下させる新しいタイプの血糖降下薬です。すでに EMPA-REG OUT-COME 試験において心血管イベントの発生抑制、サブ解析で心不全や腎障害の進展防止効果も報告され、糖尿病の合併症進展予防の観点から期待されています。しかし日本人を対象とした腎保護効果に関しての報告はいまだ少なく、RAS 阻害薬とのアルブミン尿減少効果を比較検討した報告はいまだありません。

そこで本研究では、当院で SGLT2阻害薬が投与された2型糖尿病患者80症例を対象とし、投与後の収縮期血

圧、拡張期血圧、体重、HbA1c、尿酸、GPT 値の各変化量の推移、糖尿病性腎症患者29症例については、アルブミン尿の減少効果などを検討しました。薬剤投与後、収縮期血圧、拡張期血圧、体重、HbA1c、尿酸、GPT 値は有意に低下しました。糖尿病性腎症患者さんに薬剤を投与したところ、アルブミン尿は半年後で約50%、1年後で約70%、1年半後で約80%低下しました。これらの低下率は、既に糖尿病性腎症に対する有効性が確立されている RAS 阻害薬に比べ遥かに高く、SGLT2阻害薬は、現時点で最強の糖尿病性腎症治療薬であると考えられました。また、慢性糸球体腎炎によるアルブミン尿に対しても有効でした。今後、SGLT2阻害薬が糖尿病性腎症や慢性腎臓病の新たな治療薬と認識され、透析を必要とする患者数が減少することが期待されます。

最後になりましたが、不精者の私を20年ぶりの学会発表や論文執筆へと駆り立てた原動力は、板野郡医師会会長有住基彦先生 (私を板野郡医師会生涯教育担当理事や板野郡医師会糖尿病対策担当理事に御推挙いただきました) や板野郡医師会報編集委員長の山田大資先生をはじめとする編集委員の諸先生方 (医師会報に糖尿病コーナーを設け、出稿依頼をしていただきました)、当院スタッフの皆様方の御尽力によるところが大きく、この場をお借りして深く御礼申し上げます。

若手奨励賞



氏 名：山口純代
 生年月日：平成4年7月12日
 出身大学：香川大学医学部医学
 科
 所 属：徳島大学病院卒後臨
 床研修センター研修
 医

研究内容：リウマチ様関節炎に対する免疫抑制療法
 中に発症した成人 T 細胞白血病／リン
 パ腫の1例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第18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。選考していただきました先生方、並びに関係者各位の皆様深く感謝申し上げます。

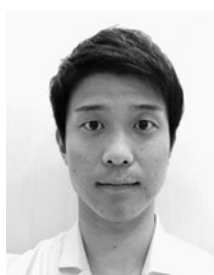
成人 T 細胞白血病／リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL) は、human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-1) によって発症する血液疾患です。HTLV-1は、血液や体液を介して T リンパ球に持続感

染しキャリアとなります。HTLV-1キャリアは、九州・沖縄地方を主とする西南日本沿岸部を中心に110万人程度存在し、徳島県にも多いといわれています。キャリアからのATLL発症率は年間0.6~0.7/1000人程度です。ATLLでは、Flower cellと呼ばれる末梢血中の異常リンパ球の出現、リンパ節腫脹、皮膚病変、高LDH血症、高Ca血症、日和見感染症などを呈します。その他、HTLV-1は、関節炎、脊髄症、ぶどう膜炎などをきたすことも知られています。

今回の症例は、RF陰性、抗核抗体陰性、抗CCP抗体陰性のリウマチ様の関節痛で初発し、約2年間の免疫抑制療法後に急激な頸部、腋窩、鼠径リンパ節腫脹が出現し、ATLLと診断されました。関節痛もHTLV-1によるものと思われました。多剤併用化学療法後にリンパ節腫脹は消退し、関節痛も改善しました。以上のことからRF陰性、抗核抗体陰性、抗CCP抗体陰性にも関わらずリウマチ様関節炎を呈する患者に対しては、HTLV-1感染をスクリーニングすべきと考えます。

ATLLは自ら治療を行う医師は少なく、限られた施設でのみ治療が行われていますが、事前にHTLV-1感染が判明してフォローアップを受けていた例は皆無に近いのが現状です。また近年HTLV-1キャリアとATLL患者の高齢化が進んでおり、HTLV-1感染関連の症状が加齢や他の疾患と誤認される恐れもあります。HTLV-1感染は関節炎や神経症状、ぶどう膜炎などをきたすこともあることから、血液内科領域のみならず、種々の診療科で扱う可能性があることを啓蒙していく必要があります。またHTLV-1の感染経路として母乳がよく知られていることからHTLV-1感染の有無は妊婦健診でも検査されるようになっていきます。感染が判明した場合は、出産後もフォローを継続していく体制を整えていくことも今後検討されるべきではないかと考えます。

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、また非常にお忙しい中ご指導を賜りました徳島大学病院血液・内分泌代謝内科の安倍正博先生、中村信元先生をはじめとする医局員の先生方、西京子先生をはじめとする卒後臨床研修センターの先生方にこの場をお借りして心より深く御礼申し上げます。



氏名：宮本亮太
生年月日：平成4年11月4日
出身大学：徳島大学医学部医学科
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：気道緊急の一例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第18回若手奨励賞に選考いただき、誠にありがとうございます。選考して下さいました先生方、並びに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

救急の処置の中でも、気道管理は最も緊急性の高いものの一つであり、適切かつ有効に行わなければ患者の生命を危険にさらす可能性があります。その中でも、気道緊急の際には直ちに何らかの気道確保が必要とされ、状況によっては外科的気道確保の適応になる場合もあります。実際の現場で気道緊急に遭遇する頻度は高くはありませんが、気道管理は全ての臨床医が習得すべき手技の一つと言っても過言ではありません。実際に、気道管理が適切に行われずに医療訴訟まで発展した事例も存在するため、日頃からアルゴリズムを正しく認識し、正しい技能を習得しておく必要があると言えます。

今回は、甲状腺術後の変形により上気道閉塞を起こした気道緊急に対して外科的気道確保を行った一例を経験しました。当院到着直後に気道緊急と判断し、直視下経口気管挿管を試みましたが、顎関節緊張により開口が困難であったため迅速気管挿管法に移りました。しかし、大量嘔吐から心肺停止に至ったため輪状甲状靭帯切開を行い、人工呼吸を開始し、蘇生にも成功しました。本症例のように気道緊急時には時間的余裕がなく、様々な事態が起こりうると言えます。そのため、当院では定期的に気道管理のシミュレーショントレーニングを行っております。私自身も本症例を経験して、アルゴリズムの認識を深め、技能の向上により励むべきだと感じました。

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下さり、ご指導を賜りました徳島県立中央病院の八木淑之先生、大村健史先生、森勇人先生をはじめとする先生方、スタッフの皆様方にこの場をお借りして深く御礼申し上げます。

学会記事

第255回徳島医学会学術集会（平成29年度夏期）
平成29年8月6日（日）：於 徳島県医師会館

教授就任記念講演 1

腹水濾過濃縮再静注法の現状と今後

～医工連携による医療機器開発～

岡久 稔也（徳島大学大学院医歯薬学研究部連携
研究部門寄附講座系地域総合医療学
分野）

日本の医療機器産業は、約8,000億円の輸入超過が続
き、産学官連携や医工連携による医療機器開発は国の成
長戦略の一環とされ、医療現場の将来ニーズに基づく医
療機器開発が急務となっている。当講座では、公立学校
共済組合四国中央病院（愛媛県四国中央市）への診療支
援を行うとともに、同院における学生や若手医師の教育
および研究活動を行っている。特に、同院と本学との病
学連携事業の一環として、医療現場の課題を抽出して改
善し、職場環境を整備するとともに、これからの医療を
支える医療機器・ヘルスケア製品の開発を目指した、医
師、看護師、臨床工学技士、薬剤師、検査技師、事務職
員などの多職種連携や、大学の研究者と企業の開発担当
者との異業種連携を通じたさまざまな取り組みを行って
いる。

腹水濾過濃縮再静注法（Cell-free and Concentrated
Ascites Reinfusion Therapy, CART）は、癌や肝硬変に
よる難治性胸腹水症例から穿刺排液した胸腹水を、濾過
器と濃縮器を用いて濾過濃縮し、点滴再静注する、1981
年に保険適用となった有効な治療法である。症状の軽減
や胸腹水中の有効成分（アルブミンやグロブリン）の自
己再利用が可能であり、化学療法との併用や採取した癌
細胞の癌ワクチンへの応用なども行われるようになって
きた。しかし、CART用装置は、複数の血液浄化療法に
対応した多機能型装置で、高価で操作が煩雑であり、
臨床工学技士が濾過濃縮処理を行うことが多いため、中
小規模病院ではCARTの施行が困難な状況にある。わ
れわれの行った県内および全国アンケート調査でも、装
置・経験・マンパワーの不足などが原因でCARTが施

行できていない実態が明らかとなった。

そこで、簡単に使用できる低価格な胸腹水濾過濃縮専
用装置（T-CART）を課題解決型医療機器等開発事業
（医工連携事業化推進事業、平成25年～27年度、経済産
業省／AMED）の支援の下、徳島大学と株式会社タカ
トリとの医工連携によって開発した。学内に集中研方式
の研究開発室を設け、伴走コンサルによる知財・薬事・
事業化に関する継続した指導を受けながら、イノベー
ション対話ツールの活用によるデザイン思考を導入した
研究開発を進め、平成28年8月に製造販売承認を取得し
た。現在、CART専用装置は本製品しかなく、本製品
もしくは本製品の更なる改良（平成27～28年度、NEDO）
により、安価で簡便なCART専用装置が普及すること
によって中小規模病院でのCARTの施行が容易になれば、
難治性胸腹水に苦しむ患者のQOLの向上ならびに
新しい癌治療体系の構築に寄与できると考えられる。

本講演では、腹水濾過濃縮再静注法の現状と今後につ
いて述べるとともに、医工連携による医療機器開発を通
じた医療現場や地域の活性化について報告する。

教授就任記念講演 2

正常組織の耐容線量を高める放射線防護剤の開発

森田 明典（徳島大学大学院医歯薬学研究部医用
理工学分野）

近年の高精度放射線療法への進展は目覚ましく、線量集
中性の向上によって高い治療効果が得られるようになった。
しかしながら、周辺のリスク臓器に有害事象が生じるため、
依然として正常組織障害が投与線量の限界、すなわち耐容
線量を決めている。放射線応答に関する生命科学的知見が
集積しつつある今こそ、分子標的創薬に基づいた放射線感
受性修飾による耐容線量向上、あるいは根治線量低減の
達成が望まれる。

p53 制御剤は、正常な p53 機能を示す正常組織の放
射線細胞死を選択的に防護し、p53 機能を喪失している
がん細胞は防護しないため、放射線被ばく事故での救命
への応用だけでなく、放射線治療の耐容線量や、抗がん
剤の投与量制限を克服する副作用軽減剤としての応用が
期待されている。われわれは、p53 分子内の亜鉛結合部
位を標的とする8-キノリノール誘導体の合成、探索を進
め、p53 活性を制御するいくつかの放射線防護剤を発見

した。その内、p53 活性を「阻害」する多くの化合物は、骨髄死には効力を発揮するが腸死には有効性を示さない化合物であった。現在注目している5-クロロ-8-キノリノールは、p53 標的遺伝子のうち、細胞死に拮抗する p21 の発現を亢進させ、細胞死を促進する PUMA の発現を抑制する p53 転写調節作用を示し、p53 依存性細胞死を防ぐ特異な活性を有している。本化合物の防護活性を示す線量減少率 DRF (dose reduction factor) は、骨髄死相当線量のマウス全身照射試験で1.2、腸死相当線量の腹部照射試験で1.3と、医療応用を目指した正常組織防護剤シードとして良好な値を示した。また、小腸陰窩生存率についても有意な放射線防護活性を示した。これらの結果は、放射線防護において p53 機能を高める創薬ストラテジーの有用性を支持する結果と考えられた。

教授就任記念講演 3

細胞生物学からのアプローチ

米村 重信 (徳島大学大学院医歯薬学研究部形成外科学分野)

細胞生物学は細胞を中心に考える研究領域である。個体、集団レベルでもなく、分子のみというわけでもない。細胞の内部、そして細胞と細胞や細胞外の環境との関係を主として細胞培養系を使って研究する。体のことを知るためには器官の機能や個体レベルで考えねばならないが、普遍的なメカニズムを明らかにしようとする、より単純な系を使い、実験によって検証していく必要があり、細胞生物学の出番となるし、また細胞生物学から体にとって重要な現象がわかることもある。例えば、昨年のノーベル賞の対象となったオートファジーは、まさに細胞生物学から出た研究である。栄養飢餓の際に酵母の細胞内に出現する細胞小器官、オートファゴソームの形成の機構を調べるうちに、今では体の恒常性やさまざまな疾患との関係が盛んに研究されるようになった。この細胞生物学におけるアプローチの方法を私のこれまでの研究を通じて紹介しながら、医学における貢献を考えていきたい。

私の興味は細胞ないし細胞集団レベルの運動、形態形成である。それは細胞間接着や上皮極性形成とも関わる。方法は形態学を基盤にしている。すなわち、電子顕微鏡、光学顕微鏡による微細形態から、ライブイメージングによ

る動態までを解析する。機能と形態は密接に結びついているものだが、なぜそのような形態になっているのかは、生命のストラテジーを読み解くために極めて重要な疑問である。また、分子レベルの局在、挙動の解析も形態形成のメカニズムを知るためには欠かせない。当然、注目する遺伝子についてノックダウン、ノックアウト、ノックインを行なっていき、必要であれば共同研究によってタンパク質の結晶構造解析情報を得て、機能改変遺伝子を考案する。徳島大学への赴任を機に器官形成やがんの浸潤転移についても細胞生物学的なアプローチを使って新しい研究を切り開きたい。

合同シンポジウム

人工臓器の最近の進歩とケアリング

座長 谷岡 哲也 (徳島大学大学院医歯薬学研究部看護管理学分野)

土井 俊夫 (徳島大学大学院医歯薬学研究部腎臓内科学分野)

1. 人工腎臓の最近の進歩

水口 潤 (川島病院)

人工腎臓は多くの患者の延命に貢献してきたという点で大成功を収めたと言える。日本透析医学会によれば2015年末現在、わが国で慢性維持透析療法を受けている患者数は32万人を超え、40年以上にわたり治療を継続している患者も600名あまり存在する。

人工腎臓のシステムは分子拡散と限外濾過を応用したデバイスであるダイアライザやヘモダイアフィルターを中心に、透析液、バスキュラーアクセス、患者監視装置からなる。まずシステムの中心となるダイアライザやヘモダイアフィルターに使用される膜性能については、かつてはシャープな分離特性が求められていたが、最近では細孔径のブロードな分布を活かし、分子量の大きな溶質を除去する工夫もされている。さらに、膜の素材が持つ化学的特性を活かし高い吸着能を持つ膜や、膜表面の凹凸を小さくし高い蛋白分画特性と濾過性能の経時劣化を少なくした膜、中空糸膜表面に親水性ポリマーを配置し抗血栓性や膜性能の劣化の少ない膜なども開発されている。急性血液浄化領域で行われる持続的血液浄化治療では、吸着能は大きな利点とされている。これらのディ

バイスを使用した治療モードとしては、従来から主として行われている分子拡散を利用し小分子量の溶質除去を主体とする血液透析 (hemodialysis; HD) に加え、分子量 1 万程度までの溶質を、限外濾過流量に等しい速度で除去することができる血液濾過 (hemofiltration; HF) を併用した血液透析濾過 (hemodiafiltration; HDF) が行われるようになってきている。HDF では透析液のほかに濾過量に見合う専用補充液を補う必要があるが、2010年に透析液を無菌的に調製することを前提とした HDF 専用の患者監視装置が認可され、近年では透析液の一部を補充液として使用する on-line HDF が主流となっている。その患者数は、日本透析医学会によれば2015年末現在、5.5 万人を超えている。一方、透析液に関しては、HDF 専用の患者監視装置の認可に先んじて、2008年には日本透析医学会より透析液水質基準が発表され、標準透析液 (standard dialysis fluid) は細菌数 100 CFU/ml 未満、ET 0.050 EU/ml 未満、また超純粋透析液 (ultra-pure dialysis fluid) は細菌数 0.1 CFU/ml 未満、ET 0.001 EU/ml 未満 (測定感度未満) と規定された。これらの値は標準透析液では局方精製水、超純粋透析液では局方注射用水に相当するものである。

大きな臨床的成果を収めてきた人工腎臓ではあるが、生体腎には濾過だけでなくホルモンの分泌能や再吸収機能も存在する。尿細管細胞を利用したバイオ人工腎臓や、再生医療も試みられているが、生体腎は複雑な臓器であり、実用化にはまだまだ時間を要すると考えられる。

2. 体外式膜型人工肺 (ECMO) の最近の進歩

大藤 純 (徳島大学病院 ER・災害医療診療部)

体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) は、体外循環を用いて血液の酸素化と二酸化炭素除去を行い動脈または静脈に返血する心肺補助装置である。ECMO は従来の治療に抵抗性の重症呼吸不全患者または重症心不全患者に使用される。前者は respiratory ECMO と呼ばれ、主に静脈脱血・静脈送血 ECMO (VV-ECMO) で行われる。後者は cardiac ECMO と呼ばれ、静脈脱血・動脈送血 ECMO (VA-ECMO) で行われる。また心肺蘇生手段として用いられる場合は extracorporeal cardio-pulmonary resuscitation: ECPR とも呼ばれている。

ECMO が重症患者の心肺補助法として使用され始め

たのは1970年代頃からで、主に新生児・小児の呼吸不全症例であった。1980年頃からは、成人の呼吸不全症例への有効性が疑問視された背景もあり、主に重症心不全や致死的不整脈などの循環不全症例に使用された。また2000年頃からは心肺停止症例に対する蘇生手段 (ECPR) としての使用も増加した。その後、2009年に成人の重症呼吸不全に対する ECMO の有用性を報告した CESAR trial や、同時期に H1N1 インフルエンザパンデミック時の ECMO の有効性を示した ANZ ECMO study により成人の重症呼吸不全に対する respiratory ECMO も再度注目された。近年では ECMO 施行症例は増加し、本邦での年間 VA-ECMO 症例数は ECPR を含め4000例以上、VV-ECMO は400例程度と推測されている。

ECMO 施行症例の増加の背景には、ECMO の血液ポンプや膜型人工肺の性能および回路材質の向上、そして ECMO 管理技術の向上がある。当院集中治療室で採用している一点支持軸受型遠心ポンプは、ポンプによる過熱を抑制し安定した血流量の確保に寄与し、膜型人工肺もポリメチルペンテン素材の非対称構造多孔質膜により高いガス交換能と構造上の安定化から血漿リークを起こさず長期使用に耐える。また回路はヘパリンコーティングにより血栓形成を抑制する。

ECMO による心肺補助は緊急性が高く、致死の合併症を起こす可能性もあり、急なトラブルにも対処できる医師、看護師や臨床工学士によるチーム医療の実践が重要である。また体外循環に特有の循環生理と呼吸生理の理解は、適切な管理上必須となる。ECMO 管理で重要なことは、合併症の発生を未然に防ぎ、如何に安定した管理を継続できるかにかかっている。当院集中治療室では、1 ヶ月を超える長期間の ECMO 管理症例や出血性合併症が危惧される術後呼吸不全症例でも大きな合併症なく管理し、救命できた症例を経験している。

本講演では、ECMO の基本的なシステムや構造、心肺補助の呼吸循環生理、モニタリングや合併症予防など ECMO 管理上の注意点に関して、当院集中治療室での症例を提示しつつ解説したい。

3. 人工臓器の最前線とその展望

黒田 暁生 (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)

糖尿病は膵臓 β 細胞から分泌されるインスリンとい

う血液中のブドウ糖濃度を下げるホルモンが不足することにより高血糖状態を慢性的にきたし、ひいてはさまざまな細小血管障害をきたす疾患である。人工膵臓とは血糖管理のために用いられる機械のことである。人工膵臓は膵臓からのインスリン分泌を模倣してインスリンを分泌して血糖管理する。必要なシステムの最小単位としては血糖値のモニタリングとインスリン分泌の調節機構である。

血糖値のモニタリング方法としては血管内のブドウ糖濃度をモニターする方法が直接的であり、短期間であれば血管内にカテーテルを留置してモニタリングすることは可能である。現実的には慢性的な血糖値のモニタリングのために皮下間質液中のブドウ糖値のモニタリング方法が用いられている。リアルタイム Continuous Glucose Monitoring (以下CGMと略す)は「その時の」皮下間質のブドウ糖濃度をモニターする機器である。ブドウ糖は血管内から拡散によって間質に浸潤してゆく。このため皮下間質のブドウ糖濃度は血管内よりも5-10分遅れが生じる。本邦では2015年2月からインスリンポンプとリアルタイムCGMが一体型になったSensor Augmented Pump (SAP) 導入された。SAPの解析からグルコース値の変動、自動計算された追加インスリン量の遵守度、装置の交換頻度、一時基礎インスリン、摂取糖質量などを把握できる。

リアルタイムCGMでは血糖値が低下あるいは上昇が予測されるときにアラートを発することができる。リアルタイムCGM使用の有無での血糖管理が比較された6つの研究のメタ解析結果では、その使用により低血糖頻度は有意に減るものの、第3者の介助を要する重症低血糖を有意に減らしたわけではなかった¹⁾。現在のSAPでは低血糖が予測される、あるいは低血糖になるとアラートで通知するが、自動的にインスリン注入を停止する機能はない。

これに対応すべく低血糖が予測される時にポンプを一定時間停止する機能(Predictive Low Glucose Suspend: PLGS)のついたSAPが欧州他で導入されている。この機能の利用により夜間の60mg/dL以下の低血糖が120分以上呈した割合を74%減らすことができたと報告されている²⁾。さらに次のステップとしてはPLGSに加えて高血糖になると自動でインスリンを注入する機能(Predictive Hypo and Hyper Minimizer: PHHM)が挙げられる。この機械の導入によって夜間の血糖値が70-180mg/dLの割合がPLGSで71%からPHHMで78%と有意に上

昇したと報告された³⁾。現在の620Gに加え、PLGSとPHHMの両機能が備わった機器が2017年春から米国では使用開始されている。

上述のようにリアルタイムCGMの値は血中ブドウ糖濃度から少し遅れた値をとる。このため現状では追加インスリンは使用者が食事に前もって注入する必要がある。これを改善すべく血糖値の変動からインスリン注入アルゴリズムが作成途上であり、近年中に食事用の追加インスリンもすべて自動で注入される機種が市場に導入されることが見込まれている。

参考文献

1. Pickup JC. N Engl J Med 366 : 1616-1624, 2012.
2. Maahs DM, et al. Diabetes Care. 37 : 1885-91, 2014
3. Spaic T, et al. Diabetes Care. 40 : 359-366, 2017.
4. Theory-Based Practice of Nursing in a World of Anthropomorphic Intelligent Machines
Rozzano C. Locsin, RN, PhD, FAAN (Professor of Nursing, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Kuramoto-sho, Tokushima, Japan 770-8509) (Professor Emeritus, Florida Atlantic University Boca Raton Florida)

ABSTRACT

How will human nurses practice nursing in areas where anthropomorphic intelligent machines are available? With the understanding of technological competency as an expression of caring in nursing, descriptions of caring in nursing as an act, a way of being, and as the substantive focus of the discipline and profession emphasize caring in the human health experience. Oftentimes, caring is appreciated as acts of endearment or Tender Loving care offered by nurses to those persons who seem to be in situations craving human-to-human contact. Such situations often define nursing as demanding nurses' emotion. However, if feelings or emotions is the criterion that makes the 'caring' live meaningfully in nursing situations, in the future, *how will caring be conveyed when nursing relationships in practice will be primarily with anthropomorphic intelligent machines?* Contemporary under-

standings of 'humanness' may be obsolete and human-to-human contact as we know it today may consequently remain imaginary. The realities of nursing care for future human beings promote increasing dependence on technology, and interactions between persons and anthropomorphic intelligent machines will need to be redefined. The theory of *Technological Competency as Caring in Nursing* explains and describes dimensions of nursing process events, in which *technological knowing*, *mutual designing*, and *participative engaging* encompass the nursing practice process. How will nursing process events unfold between human persons and anthropomorphic intelligent machines? Theory-based nursing challenges the disciplinary nature of nursing as a practice profession grounded in the science of caring. Through the Transactive Relationship Theory of Nursing (TRETON) theoretical understanding of nursing will be practiced as relationship between the nurse and anthropomorphic intelligent machines.

ポスターセッション

1. 慢性疾患を抱える55歳以上の地域在住成人の口腔衛生状態、口腔関連 QOL、健康関連 QOL、睡眠の質との関係

黒川亜里紗, 杉本 博子 (徳島大学大学院保健科学教育部)

佐藤 美樹 (四国大学看護部看護学科)

安原 由子, 谷岡 哲也 (徳島大学大学院医歯薬学研究部看護学系)

中江 弘美 (徳島文理大学保健福祉学部口腔保健学科)

篠原 紫 (徳島市民病院)

伊賀 弘起, 日野出大輔 (徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔保健学系)

本田 壮一 (美波町国民健康保険美波病院)

口腔状況の悪化は誤嚥性肺炎と関連する。また、質の悪い睡眠は、生活の質 (Quality of Life) を低下させるだけでなく、生活習慣病を発症させる危険性が高いことが示唆されている。

本研究は、慢性疾患を抱える55歳以上の地域在住成人の口腔衛生状態及び口腔関連 QOL と、健康関連 QOL

(SF-8)、睡眠の質との関係を明らかにすることである。

対象者は A 病院に通院する55歳以上の地域在住者51名であった。調査方法は、質問紙調査及び歯科医師、歯科衛生士による口腔診査を行った。

口腔関連 QOL と睡眠の質との間に有意な正の相関関係が認められた ($p < 0.05$)。また、健康関連 QOL の身体的健康関連 QOL と精神的健康関連 QOL の間には有意に負の相関関係が認められた ($p < 0.05$)。

口腔関連 QOL が高い場合、睡眠の質が高く、口腔の状態と主観的な睡眠の質には関連があることが示唆された。また、身体的健康関連 QOL と精神的健康関連 QOL に負の相関が認められた。慢性疾患や加齢による身体負担や活動制限などにより、身体的 QOL が低いと推察された。しかし、仕事や家事、家族や友人との付き合いなどを通して、活力のある生活をしていることが精神的 QOL の高さに関連していると考えられた。

2. 精神科患者データベース・看護計画システム

PsyNACS の臨床評価と今後の展望

飯藤 大和, 安原 由子, 谷岡 哲也 (徳島大学大学院医歯薬学研究部看護学講座)

宮川 操 (徳島文理大学保健福祉学部)

日本の精神科医療では、入院期間の長期化と患者の高齢化、合併症の増加、看護師不足の問題があり、電子化による業務の効率化がこれらの問題解決につながる。総務省と厚生労働省は医療情報の電子化を推進しているが、精神科病院の約90%が私立病院であり高価な電子システムの導入は遅れている。

われわれの研究チームでは精神科看護師のケアの質向上を支援するために「精神科患者データベース・看護計画システム Psychiatric Nursing Assessment classification system and Care planning system (PsyNACS®)」を開発した。PsyNACS®の特徴は看護師が入力した看護計画を疾患別にデータベースに蓄積し、その情報を参照して看護計画が立案できる。推奨表示機能では、看護経験に関わらず患者の疾患特性を考慮した最適な計画が立案できるように使用頻度の高い項目が表示される。ノートパソコン型からクラウド型まで施設の需要に対応した機器を開発した。

本研究では、PsyNACS®の臨床評価と今後の改善について検討することを目的とした。方法として、精神科

看護経験10年以上の看護師10名にPsyNACS[®]へ60名の患者情報と看護計画の入力を依頼した。その後、これらの看護師にアンケート調査にてPsyNACS[®]の性能評価を行ってもらった。結果、入力の手やすさ、情報処理の簡便さについて50%の看護師が良いと評価した。今後はわれわれの研究チームが開発した精神科専用看護管理システムであるPSYCHOMS[®]と連動することで複合型の電子看護管理システムとし、看護管理者から実際にケアを行う看護師まで包括的に支援したい。

3. 徳島県に住む妊産婦および乳幼児をもつ母親における災害の準備状況

福岡 美和, 安井 敏之 (徳島大学大学院医歯薬学研究部生殖・更年期医学分野)

岸田 佐智, 桑村 由美 (同 女性の健康支援看護学分野)

岡久 玲子, 多田美由貴 (同 地域看護学分野)

谷 洋江, 増矢 幸子 (同 地域医療人材育成分野)

飯藤 大和 (同 看護技術学分野)

【目的】徳島県に住む妊産婦や乳幼児をもつ母親について、災害への関心や災害対策・準備への意識と行動に関する実態を調査し、災害対策への教育を行う際の資料とする。

【方法】2016年9月～11月に、徳島県に住む妊産婦および乳幼児をもつ母親、500人を対象にアンケート調査を実施した。データ収集は、徳島県内の産婦人科の病院・医院への受診時または入院中に行った。データ分析は、単純集計を行った。調査に当たり徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会にて承認を得た。

【結果・考察】質問紙の配布数は500例、回収率は94.4%、有効回答率は99.1%であった。熊本地震を機に災害準備を意識するようになった割合は74.2%、徳島県に巨大地震が発生する可能性について関心を持っている割合は71.2%であった。しかし、実際に災害に備えての対策や準備をしている割合(複数回答)は46.2%であった。対策として、防災グッズを詰めたバッグが69.4%、3日間位過ごせる水や食料品の常備が52.3%と上位を占めたが、かかりつけの病院の連絡方法を確認している割合は7.4%であった。具体的な準備品としては、飲料水83.0%、懐中電灯70.2%が上位を占め、母子健康手帳27.6%、病院の連絡先を記入したメモは5.2%と低かった。災害に

対する関心や準備に対する意識は高いが、実際の対策や準備品については医療者が求めるものと異なっていた。かかりつけ医の連絡手段や母子手帳の準備を行うなど母子に特化した準備教育の必要性がある。

4. 周術期がん患者におけるリハビリテーション介入までの日数と術前の栄養指標が退院時のADLに及ぼす影響について

松本 明彦, 江西 哲也, 土田 敬, 中野 真二, 西 仁美, 川端 由衣, 松村 祐介, 山崎 菜月, (徳島市民病院リハビリテーション科)

松本 明彦, 上田 博弓, 西 仁美, 川端 由衣, 久米夕起子, 丸山 静香, 福山 歩実 (同 栄養サポートチーム)

【はじめに】当院のがんセンターではがん診療分野の充実・強化に向けた取り組みを進めている。周術期の多くの患者はActivities of Daily Living (ADL), 栄養面で不安を抱えている。そこで手術からリハビリ介入までの日数(介入までの日数)と術前の栄養指標が退院時のADLに及ぼす影響について検討した。

【方法】当院にてがんと診断され手術後リハビリが介入した106例を対象とし、介入までの日数、栄養指標は血清アルブミン(Alb), ADL指標は退院時のBarthel Index (BI)を測定した。そしてBIと介入までの日数、Albの関係をそれぞれPearsonの相関係数にて検討した($p < 0.05$, $r \geq 0.4$, $r \leq -0.4$)。

【結果】各項目の平均値は介入までの日数では 10.3 ± 15.7 日、Albは 2.9 ± 0.7 g/dl、BIは 60.3 ± 32.9 であった。相関関係は介入までの日数とBIは負の相関を示した($p = 0.01$, $r = -0.62$)。またAlbとBIは正の相関を示した($p = 0.01$, $r = 0.66$)。

【考察】介入までの日数とBIで負の相関を示したのは、術前より低栄養を呈していた患者では、低栄養と手術の侵襲によりリハビリ介入が困難であった可能性が考えられた。またリハビリの早期介入の必要性についての啓発活動が必要と考えた。次にAlbとBIで正の相関を示したのは、がんにより術前から低栄養を呈していた可能性が考えられる。周術期では栄養状態の改善によりリハビ

りとの相乗効果が得られるため、術前からリハビリと栄養管理をおこなう必要があると考えた。

【結語】周術期がん患者では介入までの日数と術前の栄養指標が退院時のADLに影響する可能性が示唆された。

5. 高齢者における HONDA 歩行アシストの効果

安次富満秋（徳島平成病院）

木下 大蔵, 大寺 誠, 池村 健（博愛記念病院）

【はじめに】

脳卒中ガイドライン（2015）において関節角度を用いたバイオフィードバックは歩行の改善のために勧められる（グレードB）とされている。今回、高齢者に対してHONDA 歩行アシスト®（以下、歩行アシスト）を導入し、早期に歩行能力の改善を認めた症例を報告する。

【対象】

90歳代 男性 左椎骨動脈閉塞症で歩行障害を呈し、発症25日目に当院へ転院した。入院時、Brs 上肢・手指・下肢ともにVであり、麻痺側のGMT 上下肢4・体幹3であった。

【方法】

歩行アシストの使用頻度を1回60分、3回/週と設定し、倒立振り子モデルの再構築を目的とした。歩行アシストを装着しない日は通常訓練を実施した。評価項目は10m 快適歩行速度・2分間歩行距離・片脚立位時間・FIM・在院日数とし、退院時に比較検討を行った。

【結果】

非麻痺側の歩幅は平均6cmの増大を認めた。10m 快適歩行速度は13.1秒から9.6秒と改善が得られた。入院時2分間歩行は困難であったが150mと向上を認めた。FIMは85点から105点へ向上し、FIM 効率は0.61であった。

【考察】

歩行アシストを装着し、適切なトルク設定を行うことで目的とする股関節角度が得られ、歩行改善に繋がった。また、正常歩行に近い関節角度での歩行訓練を反復することでCentral Pattern Generatorが賦活し、歩行パターンの改善に寄与したと考える。

6. 脳卒中片麻痺患者に対する歩行アシストの即時効果

—Single Case での検証—

高田 昌寛, 池村 健, 元木 由美（博愛記念病院）

安次富満秋（徳島平成病院）

【はじめに】

本田技術研究所が開発した「HONDA 歩行アシスト®（以下、歩行アシスト）」導入の結果、急性効果が確認された為、以下に報告する。

【症例紹介】

年齢・性別：80歳代男性 診断名：右被殻出血 合併症：左片麻痺

経過：平成28年1月下旬上記診断を受け、2月初旬当院転院、入院時BRS 上下肢V、感覚障害・高次脳機能障害なし、歩行器歩行最小介助、FIM91点であった。42病日目に本検証を実施した。

【方法】

歩行アシスト実施前後における10m 歩行速度及び、重心動揺計評価を指標とした。①30秒開眼立位、②30秒閉眼立位、③前方リーチ、④左側リーチ、⑤右側リーチの全5条件とし、③・④・⑤測定時にFRTを測定、各2回測定平均値を採用した。

【結果】

歩行アシスト実施前/後における10m 歩行速度 (m/sec) は0.62/0.78であった。30秒開眼・閉眼立位時の重心動揺計パラメータに著変はなかった。FRT (cm) は、前方リーチ9.8/19.2、右方リーチ12.7/18.8、左方リーチ9.4/16.4となった。

【考察】

歩行アシスト使用により麻痺側股関節伸筋群が賦活され、歩行対称性改善に起因したことが示唆された。また、歩行アシスト実施後におけるFRTでは3方向共に実施前の値を大幅に超える結果となったことから、姿勢保持筋の賦活化にも作用し、動的バランス向上に繋がることが推察された。

7. 赤色発光ダイオード (LED) は肝細胞保護作用を有する

岩橋 衆一, 島田 光生, 森根 裕二, 居村 暁, 池本 哲也, 齋藤 裕, 寺奥 大貴（徳島大学病院 消化器・移植外科）

【背景】われわれが今回着目した発光ダイオード(LED)は、現代社会に広く普及しており、われわれはこれまでに青色LEDのヒト大腸癌細胞株において細胞数が減少し、apoptosis関連遺伝子が増加していることが報告してきた。さらにLEDの照射は種々の正常細胞に対しても増殖促進に作用することがこれまでに報告されているが、肝細胞に対しての効果は知られていない。

【目的】肝細胞における赤色LED光の細胞増殖促進効果について検討する。

【方法】マウスの初代肝細胞を単離培養し、635nmの赤色LED光を15mW/cm²で6, 24, 48時間後に暗室でそれぞれ5分間照射(照射群)し、Cell viability, Reactive oxygen species (ROS), Extracellular signal-regulated kinase1/2 (ERK1/2)および細胞周期関連サイトカイン(CyclinD1, CDK4, 6)について照射群および非照射群において検討した。

【結果】照射群においては非照射群に比べてCell viability, 細胞内ROSレベル, ERK1/2の活性化が有意に上昇した。照射群の細胞周期に関してはG0/1期の割合が減少しS期およびG2/M期の細胞の割合が増加しており、細胞周期関連遺伝子(CyclinD1, CDK4, 6)の発現が有意に上昇していた。ROS, ERK inhibitorの使用によりLED照射による細胞周期の変化が抑制され、赤色LED光による肝細胞増殖にはROS/ERK pathwayが重要であることが示唆された。

【まとめ】赤色LED光照射はROS/ERK pathwayを介し肝細胞増殖を促進し、肝細胞治療において有用なツールとなると考えられた。

8. 新規心肺蘇生薬の開発を目的としたドラッグリポジショニング研究—大規模医療情報を活用した検討—
 新村 貴博, 座間味義人, 今西 正樹, 石澤 啓介
 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理分野)
 座間味義人, 今西 正樹, 石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)
 武智 研志 (同 臨床試験管理センター)
 堀ノ内裕也, 石澤 有紀, 池田 康将, 玉置 俊晃,
 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野)
 藤野 裕道 (同 分子情報薬理学)
 土屋浩一郎 (同 医薬品機能生化学)

【目的】わが国における心肺停止患者の生存率は10%未

満であり、新規心肺蘇生薬の開発が望まれている。近年、既存薬の新しい薬効を発見し、別の疾患の治療薬として開発するドラッグリポジショニングが提唱されている。ドラッグリポジショニングによる新規心肺蘇生薬の開発を目的として、全国の医療施設から収集された心肺停止症例の情報を用いて、生存退院率を上昇させる薬剤を探索した。

【方法】創薬ツールを用いて心肺停止病態を改善する作用を有する薬剤を網羅的に抽出した。また、2,546人の心肺停止症例を用い、各薬剤の投与が生存退院に与える影響をロジスティック回帰によって検討した。さらに、生存退院と関連性がみられた薬剤に関しては、傾向スコアを用いて患者背景・既往歴・治療因子の影響を考慮して、生存退院に対する調整オッズ比を算出した。

【結果・考察】創薬ツールを用いた検討の結果、約100種類の薬剤が抽出された。さらに、それらの薬剤の中から生存退院と有意な関連性を示すチオペンタールとニトログリセリンが見出された。両薬剤に関して、傾向スコアを用いて詳細に解析したところ、ニトログリセリンおよびチオペンタール投与群の生存退院に対する調整オッズ比が1.66, 4.56となった。ニトログリセリンおよびチオペンタールは心肺停止患者の生存率を改善する新規心肺蘇生薬となりうることを見出した。

9. 徳島県郡部でのCKD医療連携の改善をめざして

本田 壮一, 小原 聡彦, 鈴記 好博, 竹田 勝則,
 北市 雅代 (美波町国民健康保険美波病院内科)
 本田 壮一, 渡邊 美恵, 松田 啓次, 折野 眞哉
 (海部郡医師会)
 水口 潤 (川島病院)
 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)
 渡邊 美恵 (徳島県南部総合県民局保健福祉環境部(美波))
 松田 啓次 (大里医院)
 折野 眞哉 (折野胃腸科内科)

【目的】人口の超高齢化で、クレアチニン値が上昇した患者が増加している。自治体は高額な透析治療導入の患者を少なくするため、CKD(慢性腎臓病)対策を推進している。現在のCKD診療の問題点を考える。【方法】虚血性心疾患の合併した症例を提示し、近年の活動をま

とめた。【結果】<症例1>57歳男性。糖尿病性腎症で血液透析中。x年5月、呼吸困難のため救急車で来院。ショック・徐脈を認め、心筋梗塞の診断でドクヘリにて搬送。重症三枝病変にステント術を行ったが、心室細動を繰り返し死去。<症例2>68歳男性。血液透析を行っていた。y年10月、呼吸困難のため救急車で来院した。心筋梗塞の診断で、ドクヘリにて搬送。左冠動脈主幹部にステント留置術を行ったが、死去。<活動>1)日本透析医学会学術集会(横浜市,2015年6月)に参加し、脳・血管合併症のポスター発表の座長を務めた。2)16年7月、日本臨床内科医会がCKDのweb講演会を開催し、ニュース委員として記事を執筆。3)17年3月、「糖尿病腎症の重症化予防にかかる症例検討会」に出席(美波保健所)。4)郡医師会も、糖尿病性腎症の重症化予防のため、三町と保健・栄養指導の連携を始めた。

【考察】かかりつけ医はCKDの重症度を分類し、専門医に紹介することが勧められている。腎臓専門医は郡部では少なく、その育成が期待されている。管理栄養士などの顔の見える連携が重要である。

10. 脳室-心房シャント感染に続発したPR3-ANCA陽性シャント感染後腎炎の一例

稲垣 太造, 小野 広幸, 岸 誠司, 湊 将典, 田蒔 昌憲, 村上 太一, 上田 紗代, 柴田恵理子, 岸 史, 長井幸二郎, 安部 秀斉, 土井 俊夫, 松浦 元一, 西村 賢二, 吉本 咲耶(徳島大学病院腎臓内科)

【症例】56歳 男性【主訴】発熱, 腰痛【既往歴】アルコール性肝硬変, クリプトコッカス髄膜炎, 髄膜炎後二次性水頭症(脳室-心房(VA)シャント挿入術後)【現病歴】肝硬変と水頭症の為近医にて経過観察されていた。来院4ヵ月前より持続する発熱, 血尿蛋白尿, 腎機能障害の精査加療の為近医より当科紹介となった。PR3-ANCA陽性(67.4U/ml), 補体低下(CH50:28U/ml), 血清Cr上昇(0.86⇒2.35mg/dl), 炎症反応陽性(CRP:4.33mg/dl), 尿蛋白陽性(1.63g/gCr), 高度血尿(>100/HPF)に加え, 髄液及び血液培養でStaphylococcus capitis陽性であった。病歴, 検査所見からVAシャント感染によるシャント腎炎を疑い, 第3病日VAシャントを抜去し, 抗生剤治療を開始した。第21病日腰痛精査目的のMRIで化膿性脊椎炎合併も判明し, VAシャ

ント感染による菌血症に惹起した脊椎炎と推測された。抗生剤治療により発熱, 炎症所見が改善すると伴に, 血尿, 蛋白尿, 腎機能障害も改善を認めた。PR3-ANCA陽性糸球体腎炎にてWegener肉芽腫も疑われたが, 肺や上気道の典型的な病変は認めなかった。感染症, 尿所見正常化した後PR3-ANCAも低下した。【考察】ブドウ球菌によるVAシャント感染から生じた化膿性脊椎炎, それらに続発したシャント腎炎を発症し, 抗生剤治療で寛解したと考えられる貴重な一例を経験した。シャント腎炎の頻度は高くないが, 古くから知られた感染症後糸球体腎炎である。治療の基本は感染症治療であり, 誤った免疫抑制療法は病状を重篤化させるため, 早期の診断と適切な治療が重要と考えられた。

11. 当院での免疫チェックポイント阻害薬による内分泌異常の発生と有害事象対策

山口 佑樹, 吉田守美子, 細井 美希, 山上 紘規, 原 倫世, 榊田 志保, 倉橋 清衛, 黒田 暁生, 明比 祐子, 遠藤 逸朗, 栗飯原賢一, 松久 宗英, 船木 真理, 福本 誠二(徳島大学病院内分泌・代謝内科)
滝沢 宏光(同 がん診療連携センター)

【背景】適応が急速に拡大している免疫チェックポイント阻害薬は, 従来の抗腫瘍薬ではみられなかった免疫関連の有害事象が発生する。内分泌代謝障害では甲状腺機能障害, 下垂体機能低下症, 1型糖尿病などが報告されており, 下垂体機能低下症による副腎不全や1型糖尿病(特に劇症)は診断が遅れると生命にかかわる重大な副作用であり, その対策が急務である。【目的】院内の治療症例を除く免疫チェックポイント阻害薬使用患者を全例調査し, 内分泌障害の発症状況や内分泌検査の実施状況を把握するとともに, 有害事象対策を講じる。【方法と結果】2014年7月から2017年5月までに, 当院でニボルマブ, イピリムマブ, ペムブロリズマブを投与した47例に対して, 内分泌障害の発症の有無と経過, 内分泌検査(甲状腺機能, 副腎皮質機能, 血糖値)の実施状況を, 電子カルテ情報をもとに後方視的に検討した。治療前から甲状腺機能低下症で甲状腺ホルモン補充を行っていた2例を除き, 原発性甲状腺機能異常を11例(24.4%)に認め, 5例が治療を要した。また下垂体機能低下症は, 治療前からの下垂体機能低下症1例を除き, 3例(6.5%)

に認めた。【考察】下垂体機能低下症は、症状が非特異的であることから専門医以外には診断が困難であることが明らかとなった。そこで、免疫チェックポイント阻害薬使用時の内分泌代謝分野の副作用対策マニュアルを作成し、院内のがん診療連携センターと協力し、全ての診療科に周知を行った。

12. 徳島県立中央病院における初期臨床研修の教育的効果

武田 美佐, 藤永 裕之, 市原新一郎, 三村 誠二, 山口 普史, 川下陽一郎, 橋本 直子 (徳島県立中央病院臨床研修管理委員会)

背景：徳島県立中央病院では、新臨床研修制度が開始された平成16年度から単独型初期臨床研修医を受け入れている。平成29年度に単独型で在籍した研修医数が100名を超えた。目的：当院における初期臨床研修の教育的効果を客観的に評価し、研修の質の向上につなげる。対象と方法：2015～16年度に研修をした13名（男性11名、女性2名）に対する指導医およびメディカルスタッフ（看護師、薬剤師、検査技師以下スタッフ）の評価を点数化し、1年次と2年次の評価点を比較検討した。結果：指導医による研修医の評価10項目では9項目で2年次が高い評価点であった。スタッフの評価では13項目のうち、6項目で2年次が高く、4項目で同じ、1項目で1年次が高かった。無回答が2項目あった。考察：15項目で2年次の評価が高かった。患者の情報共有・チーム医療に関する項目が指導医やスタッフの両評価で最も向上していた。患者状態を把握し指示が出せるなどスキルやリーダーシップ能力の向上が見られる反面、患者や家族の不安に耳を傾けることが2年次で低評価であったことは、自分が行える業務が増加し、患者と接する時間が減少した可能性が考えられた。また回答が得られない評価項目があり、スタッフと共に検討した。これらの結果を今後の指導に反映させ、さらに質の高い研修を目指していきたい。

13. 当院におけるSGLT2阻害薬80症例での検討—SGLT2阻害薬は最強の糖尿病腎症治療薬である—

猪本 享司 (医療法人いのもと眼科内科内科)

【はじめに】SGLT2阻害薬 (SGLT2-i) は、腎保護効果が報告されているが、日本人での報告は未だ少ない。当院で昨年9月までに投与開始した80症例を解析した。

【対象】患者背景は、薬剤未使用が8例、追加投与が46例、他剤からの変更が22例、その他4例で、性別は男性51例、年齢 56 ± 12.5 (27～84) 歳、体重 82.8 ± 17.0 kg、HbA1c 7.46 ± 1.06 %であった。SGLT2-iは国内で上市されている全ての薬剤が通常量使用され、投与開始時既に他の血糖降下薬が平均2.4剤使用され、血压降下薬も平均1.2剤使用されていたが、これらの薬剤は、原則1年間は変更せずに投与した。

【結果及び考察】SGLT2-i投与開始後、体重、血压、HbA1c値、ALT値、尿酸値は有意に低下した。eGFR値は投与8週後に $7.6 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 低下し、20～36週後にはほぼ投与前値になり、その後1.5～2.0の低下であった。投与開始時に腎症2期が20例、3期が9例含まれていたが、アルブミン尿は全例で減少し、半年後で50%、1年後で70%、1年半後で80%低下した。この低下率はRAS系阻害薬や他の糖尿病治療薬に比べ遥かに高く、SGLT2-iは最強の糖尿病腎症治療薬であると思われた。その主な機序は、早期には、尿細管糸球体フィードバック機構を介したものと思われたが、半年後以降はeGFRがほとんど低下しておらず、その他の機序も推測された。RAS系阻害薬との併用は、相加的効果はあったが、相乗効果は認められなかった。また、慢性糸球体腎炎によるアルブミン尿を呈する糖尿病患者に対しても減少効果があり、抗CKD薬としても有望と思われた。

14. BMP4シグナルが作用するポドサイト障害発生機序の解析

藤田 結衣, 長井幸二郎, 安部 秀斉, 土井 俊夫 (徳島大学大学院医歯薬学研究部腎臓内科学分野)
富永 辰也, 櫻井 明子 (同 医用検査学系)

【背景】慢性腎臓病 (CKD: Chronic Kidney Disease) の主な原因は糖尿病性腎症である。われわれは、糖尿病性腎症の主たる病変であるメサンギウム基質増生がBMP4 (Bone Morphogenetic Protein4) /Smad1シグナル系によって惹起されることを明らかにしている。また、糖尿病性腎症はポドサイト喪失により起こることが証明されているが、その分子機構の詳細は明らかでない。本研究では、BMP4

と MAPK p38経路に着目し、ポドサイト障害の作用機序について解析した。

【方法】

培養ポドサイト細胞を BMP4刺激し、アポトーシス関連分子(Caspase3, p38), tight junction 制御分子(Nephrin, Connexin43) の発現変化を解析, さらに Smad1抑制分子(Dorsomorphin)と p38抑制分子(SB203580/SB202190/SB242235)の作用について検討した。また, *Bmp 4* knock-in transgenic mouse (*Bmp 4* Tg) と *Podcin Cre* mouse (*PodCre*) を交配させ (*Bmp 4* Tg × *PodCre*), ポドサイト特異的に BMP4を発現するマウスを作製し, 1年間の経過観察を行った。

【結果】

培養ポドサイト細胞への BMP4刺激により, Smad1, p38, Cleaved Caspase3の活性化を認めた。Dorsomorphin の作用により Smad1活性を抑制, SB202190/SB242235の作用により p38活性の抑制を認めた。また, *Bmp 4* Tg × *PodCre* マウスにおいて, *Nephrin*, *Connexin 43* の発現低下を認め, 光学顕微鏡下で著しいメサンギウム基質増生とともに, WT1, *Nephrin* の減少がみられた。さらに電子顕微鏡下では, メサンギウム領域の拡大と糸球体基底膜の肥厚, ポドサイトのフットプロセス崩壊が認められた。

【結論】

糖尿病において誘導される BMP4は MAPK p38経路を活性化させ, ポドサイトのアポトーシスを惹起することで糸球体濾過機構が破綻し, メサンギウム基質増生を誘導すると考えられる。

15. 入院中の統合失調症患者における認知機能と精神症状, 基本的な社会生活機能の関連性の検討
千葉 進一, 友竹 正人 (徳島大学大学院医歯薬学研究部メンタルヘルス支援学分野)
青野 将知 (医療法人青樹会城南病院)
利光 秀文 (医療法人第一病院)
大森 哲郎 (徳島大学大学院医歯薬学研究部精神医学分野)

本研究の目的は, 統合失調症の入院患者において, 退院の指標となる基本的な社会生活機能に関連する臨床要因を明らかにすることであった。対象は, DSM-IV で統合失調症と診断された50人の入院患者 (53.08±12.08

歳)であった。社会生活機能は Functional independence measure (FIM), 認知機能は Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), 統合失調症の陽性症状と陰性症状は Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), 統合失調症の抑うつ症状は Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), 薬原性錐体外路症状は Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS) を用いて評価した。分析には Spearman's rank correlation coefficient を用いた。FIM 運動項目は DIEPSS と有意な正の相関を示した ($r=-0.332$, $p=0.018$)。FIM 認知項目は PANSS 陽性尺度 ($r=-0.303$, $p=0.033$), PANSS 陰性尺度 ($r=-0.366$, $p=0.009$), DIEPSS ($r=-0.402$, $p=0.004$) と有意な負の相関を示した。FIM コミュニケーションは PANSS 陰性尺度 ($r=-0.384$, $p=0.006$), DIEPSS ($r=-0.326$, $p=0.021$) と有意な負の相関を示した。FIM 社会的認知は PANSS 陰性尺度 ($r=-0.334$, $p=0.018$), DIEPSS ($r=-0.390$, $p=0.005$) と有意な負の相関を示した。本研究において, 認知機能障害よりも, 陽性症状や陰性症状, 薬原性錐体外路症状が, 入院中の統合失調症患者の基本的な社会生活機能の障害に関係がある要因であることが明らかになった。よって, 入院中の統合失調症患者の社会生活機能を改善し退院を目指すためには, 認知機能よりも精神症状や薬原性錐体外路症状に焦点を当て, 社会生活機能のコミュニケーションや社会的認知などの認知項目の改善が重要であることが示唆された。

16. 小・中学生の喫煙に対する意識や態度と家庭での会話との関連

奥田紀久子, 坂本 京子, 田中 祐子 (徳島大学大学院医歯薬学研究部学校保健学分野)

中瀬 勝則, 青木 圭子, 中村真由美, 玉木 佳子, 久木絵里奈 (徳島県医師会)

近藤 和也 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床腫瘍医療学分野)

【緒言】わが国の喫煙率は減少傾向にあるが, 男性の喫煙率や受動喫煙等の課題が残存している。喫煙率の低減対策として若年層を対象とした教育介入は不可欠である。

【目的】本研究の目的は, 徳島県内の小・中学生の喫煙に対する意識や態度と家庭でのたばこに関する会話との関連を明らかにすることである。

【方法】平成24, 25年度に, 徳島県医師会が防煙教育を行った小学校31校, 中学校8校の児童生徒2,906人を対象とし, 教育の前後に, 独自に作成した無記名自記式の質問紙調査を行った。質問項目は, 属性, 家族内の喫煙者の有無, 家庭でのたばこに関する会話の有無等の18項目とした。本調査は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施している。結果は数値化し, 統計ソフト JMP9により統計解析を行った。

【結果】回収数は2,717 (回収率93.5%), 有効回答数は2,334 (80.3%)であった。内訳は小学生が1,406人 (60.2%), 中学生928人 (39.8%)で, 家族の中に喫煙者がいると回答した者は1,300人 (55.7%)であった。家族とたばこに関する会話をしたことがあると回答したのは1,291人 (55.4%)で, 男子よりも女子の方が会話をしている割合が有意に高かった。また, 会話をしている者は, 家に帰って防煙教育のことを話そうとする傾向があった。授業のことを家に帰って話すと回答したの方が, 将来喫煙しない意志や, 受動喫煙を回避するための望ましい姿勢を表明していたが, 学年や性別により傾向に差がみられた。

17. 社会復帰過程にある若年乳がん患者が認識する夫の存在～夫婦単位での看護援助の検討～

一宮 由貴 (徳島大学大学院保健科学教育部)
雄西智恵美 (同 医歯薬学研究部)
丹黒 章 (徳島大学病院食道乳腺甲状腺外科)

【目的】

社会復帰過程にある若年乳がん患者が夫の存在をどのように認識しているのかを明らかにし, 夫婦関係が若年乳がん患者の社会復帰過程促進にうまく機能するための看護援助を検討する一助とする。

【方法】

半構成的面接法により45歳以下の若年乳がん患者9名からデータ収集を行い, 質的帰納的に分析した。

【結果】

【乳がん治療により薄れた存在価値を再認識させてくれる】【治療に関する協同の意思決定者】【乳がんを体験した苦悩を癒してくれる】【治療・療養環境の調整者】【病気を忘れられる日常そのもの】【共にがんを乗り越えてきたようにがん協同して立ち向かう】【子供の存在感を共有し将来を委ねられる父親】【乳がんになったのに

関心を向けてくれない】【精神的なストレス源】の9つのカテゴリーが抽出された。

【考察】

社会復帰過程にある若年乳がん患者が認識する夫の存在は『自分らしさを引き出してくれる』『日常そのもの』『協同の意思決定者』『社会復帰のプロセスを共に歩む伴走者』としての意味を持つと考えられた。さらに乳がん罹患の衝撃にうまく対処できなかったことによる夫婦のコミュニケーション不和や夫婦の価値観のずれが露呈したことによるネガティブな意味も明らかになった。夫が本来持つ力を引き出し, 夫だからこそ担える支援役割を果たせるように支える看護, 夫婦の成長を目指した夫婦単位での看護支援の必要性が示唆された。

18. 臨床看護師の経験学習能力と看護実践力との関連

高橋 亜希, 近藤 和也 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床腫瘍医療学分野)

川原みゆき (徳島大学病院看護部)

岩佐 幸恵 (徳島大学大学院医歯薬学研究部看護教育学分野)

雄西智恵美 (同 ストレス緩和ケア看護学分野)

【目的】臨床看護師が看護実践力を高めるには経験学習の積み重ねが必要である。本研究の目的は①臨床看護師の経験学習能力と看護実践力の関係, ②臨床看護師の経験学習能力への影響要因を明らかにすることである。

【方法】無記名の自記式質問紙法による横断型関連検証研究を行った。急性期病院に勤務する看護師706名に研究の協力を依頼し同意の得られた263名に郵送法で実施した。調査期間は2016年7月～10月とし調査は経験学習能力を測る職場における経験学習尺度 (木村, 2011), 看護実践力を測る Six Dimension Scale 日本版 (長友, 2000), 影響要因を年齢, 経験年数, 批判的思考態度尺度 (平山, 2004), General Self- Efficacy Scale (坂野 1986) 等の尺度を用いてみた。経験学習尺度の得点上位25%, 下位25%で2群に分けマンホイットニーのU検定を用いその他の尺度の得点を比較した。本研究は研究者所属施設倫理委員会の承認を得て実施した。

【結果】質問紙の回収数は219部, 回収率31%, 有効回答数211部, 有効回答率30%であった。回答者の年齢は35 (27-41) [21-62] 歳 (中央値 (四分位範囲) [範囲]), 臨床経験年数10 (5-17) [0-40] 年であった。経験学習能

力の上位群と下位群を比較した結果、看護実践力(6DS: 上位群176 (166-196) [93-208], 下位群152 (137-161) [106-197])をはじめ全ての尺度において上位群の得点が下位群より有意に高い結果を示した($p < .05$, $p < .01$)。

【考察】経験学習能力が高い者は看護実践力も高いという関係を認めた。影響要因として経験年数や批判的思考力、自己効力感が考えられる。

19. 南部Ⅱ医療圏における医療資源について

渡邊 美恵, 増田 彩音, 荒野 史也, 工藤貴久子
(徳島県南部総合県民局保健福祉環境部<美波>)
折野 眞哉 (折野胃腸科内科)

高齢化の進行により、医療・介護サービスの需要が増大する中、それぞれの患者の状態にふさわしい良質で適切な医療の効果的・効率的な提供とともに、地域ごとに、その地域で暮らす患者の生活を支える在宅医療・介護サービスの充実が望まれる。

本県においては、第6次保健医療計画(平成25年度～)策定時、医療圏域の見直しを行い、それまでの2次医療圏を1.5次医療圏として残し、2次医療圏は、東部、南部、西部の3圏域に再編した。このように、より地域に密着した1.5次医療圏の概念は残されたものの、従来より、一般的に、医療に関するデータは、都道府県単位あるいは2次医療圏単位でまとめられて公表されており、1.5次医療圏単位でまとめられたデータはほとんど見られない。

今回、県が独自に設置している1.5次医療圏のうち、南部Ⅱ医療圏について、圏域における医療資源の現状を把握するため、国や自治体で公表している医療に関するデータを抽出し、再集計・分析した。

公表されているデータのみでは詳細な現状把握は困難だが、1.5次医療圏単位でデータを集計することは、それぞれの地域に応じた地域包括ケアシステムを構築するためにも有用であると思われた。また、今後、平成30年度の診療報酬・介護報酬同時改定を受け、医療・介護サービス提供体制の再編が起こることも予想されるため、経年的にデータを見ていく必要がある。

20. 糖尿病を有する妊婦への口腔ケアについての研究の動向

桑村 由美, 岸田 佐智, (徳島大学大学院医歯薬学
研究部看護学系女性の健康支援看護学分野)

福岡 美和, 安井 敏之 (同 看護学系生殖・更年期
医療学分野)

【背景】徳島県は糖尿病死亡率が高いため、悪化予防に繋がるような具体的な対策が求められ、特に次世代の命を育む妊婦への糖尿病対策は重要である。近年では糖尿病を有する妊婦の歯周病が問題となっており、糖尿病を有する妊婦への口腔ケアがどこまで明らかになっているか、研究の動向を明らかにする必要があると考えた。

【目的】糖尿病を有する妊婦への口腔ケアについての研究の動向を文献検索により明らかにする。

【方法】医学中央雑誌によりキーワードを妊婦・妊娠、糖尿病、口腔ケア、歯科保健、口腔保健、原著論文で検索期間を設定せず検索した(平成29年5月16日検索)。

【結果】糖尿病を有する妊婦の口腔ケアに関する報告はみられなかった。関連する3件は、妊娠経過中に劇症1型糖尿病を発症した事例、妊娠初期に糖尿病ケトアシドーシスを発症した事例、妊娠中期に閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断された妊娠糖尿病合併高度肥満妊婦の事例の症例報告であった。先の2事例は口腔内や口腔粘膜の乾燥所見が記述され、後の1事例は睡眠時無呼吸症候群への治療法として口腔内装具の使用が試みられていた。

【考察】糖尿病患者は歯周病になりやすいこと、妊婦が歯周病になると低出生体重児の出産の可能性が報告されているが、糖尿病と妊娠に加え、口腔の要素を併せた研究報告はほとんどされていないことが明らかになったため、研究的手法により取り組む必要がある。

21. 日本語翻訳版 TCCNI と WTCCNI-J の項目の比較検討

宮本 美恵 (徳島大学大学院保健科学教育部保健学専攻)

宮本 美恵 (徳島県立中央病院看護局)

宮川 操 (徳島文理大学保健福祉学部)

谷岡 哲也, 安原 由子, 飯藤 大和, 大坂 京子,
Rozzano C. Locsin (徳島大学大学院医歯薬学研究部看護学講座)

看護におけるケアリングとしての技術力とは、相手を思いやるだけでなく、専門職として最先端の経験科学

的知識を使用できる能力と倫理的判断力を持ち、看護の対象者の体験を継続的に理解してケアができる力である。

本研究の目的は、Locsinらが開発した看護におけるケアリングとしての技術力を測定する尺度（Technological Competency of Caring in Nursing Instrument：TCCNI）と、急性期看護に着目し、LocsinのTCCN理論に基づき加藤らが開発した看護におけるケアリングとしての技術力に対する認識尺度：日本語版（Way of thinking on Technological Competency Caring in Nursing Instrument Japanese：WTCCNI-J）を比較し類似点と相違点を明らかにすることである。

まず、TCCNIを日本語に翻訳し、翻訳業者による英語への逆翻訳によって日本語表現と翻訳の精度を確認した。次に、TCCNIとWTCCNI-Jの各項目間の内的整合性を検証し、最後にTCCNIとWTCCNI-Jの内容妥当性を検討した。

TCCNIは、(1) 人間性に基づいてケアを行う、(2) 人は常に全人的である、(3) 看護は常に人を全人的に理解し続ける、(4) テクノロジーは人を全人的に理解するために使用する、(5) 看護は専門職であるという5つの理論的仮説に基づいて構成されている。一方、WTCCNI-Jは、(1) 最善のケアを提供するための看護師の研鑽、(2) 経験科学的な知識と全人的な理解、(3) テクノロジーから得られた情報の活用と絶え間ない理解、(4) かけがえのない人への意図的かつ倫理的な関わりとの4因子により構成されている。TCCNIのWTCCNI-Jの類似点と相違点を明らかにし、考察を加えて報告する。

22. 認知症高齢者とロボット、介在者としての看護師の3者関係の検討

大坂 京子，奥田紀久子（徳島大学大学院医歯薬学研究部学校保健学分野）

谷岡 哲也，安原 由子（同 看護管理学分野）

Rozzano C Locsin（同 看護技術学分野）

日本および他の先進国において認知症の高齢者の医療とケアは重点施策である。高齢化によって医療的ケアが必要な人口が増えるだけでなく、労働者人口の減少も問題である。新たな取組みとして、臨床医療福祉分野でロボットを活用する研究が進んでいる。

本研究の目的は、認知症高齢者とのコミュニケーションに活かせるロボット開発にむけ、認知症高齢者、ロボッ

ト、看護師の3者関係を分析するとともに、介在者としての看護師の役割を明確にすることである。本研究では、日本医療研究開発機構で実証調査候補ロボットリストに選定されている「かぼちゃん」（株ピップ&ウイズ）を使用した。また、双方向性の対話を可能にするため遠隔制御の小型スピーカー「Pechat」（博報堂）をロボットの胸元に装着した。介護施設において、ロボットを通じた会話や行動、看護師の役割について行動観察を行った。

かぼちゃんとPechatを使用した場合、会話性能が低いロボットでも、看護師が対象者に応じた内容を加えることによって、認知症高齢者とロボット間で対話が成立することが明らかになった。一方、Pechatを使用し、認知症高齢者の名前などの個人情報が入っていた場合、認知症高齢者が恐怖や驚きを感じるという課題が明らかになった。高齢者コミュニケーションロボットを開発する際には、効果的な会話のために仲介者の役割が重要であり、課題の明確化と改善によって他の医療提供者にも有用であると考えられた。

23. 副交感神経活動の低下を認めた高機能自閉症スペクトラム障害の2例

岩佐 幸恵（徳島大学大学院医歯薬研究部看護教育学分野）

谷 洋江（同 地域医療人材育成分野）

【事例1】20歳代男性，高機能自閉症スペクトラム障害（high-functioning autism spectrum disorder：HF-ASD），循環器疾患の既往はない。心理検査の結果は，CMI健康調査票では領域Ⅲ（神経症の可能性が強い）に該当し，状態・特性不安検査STAIでは特性不安Ⅳ（高い），状態不安Ⅱ（低い）であり，自己評価式抑うつ性尺度SDSでは正常範囲であった。平均心拍数は睡眠時86.7bpm，覚醒時102.8bpmで，全体では96.8bpmであった。ホルター心電図に基づくHRV解析では副交感神経活動の指標であるHFは睡眠時37.7msec²，覚醒時26.6msec²，全体30.7msec²であり，交感神経活動の指標であるLF/HFは睡眠時9.08，覚醒時14.90であった。睡眠中は覚醒時に比べて，HFは上昇し，LF/HFは低下していたが，その振幅の幅は狭く，サーカディアンリズムは観察されなかった。また，睡眠中でも心拍は速く，HF成分は極端な低値であった。

【事例2】12歳，男児，身長165cm，体重70kg，BMI 25.7，

アスペルガー障害, WISC-III:VIQ97, PIQ120, 心疾患の既往はない。精神負荷試験時には副交感神経活動が低下していた。HRの平均は睡眠時78.2bpm, 覚醒時105.4bpmで, 全体では95.7bpmであった。HFは睡眠時458.9msec², 覚醒時78.8 msec², 全体216.6 msec²であり, LF/HFは睡眠時2.68, 覚醒時5.10であった。夜間副交感神経優位のサーカディアンリズムが観察されが, 睡眠中でも心拍は速く, HF成分は低値であった。

【考察】HF-ASD児・者の中には, 副交感神経活動のベースラインが低下している者が存在し, 睡眠中の心肺系休息機能が十分に発揮されていない可能性が示唆された。

24. 中枢性甲状腺機能低下症を呈した女性アスリートの一例

宮 恵子, 曾根佳世子 (社会医療法人川島会川島病院内科)

水口 潤, 川島 周 (同 腎臓内科)

宮岡 由規 (宮岡皮膚科医院)

宮岡 史代 (宮岡医院)

【症例】40歳代後半の女性。2年前にマラソンを開始し, 毎日3時間超のランニングを継続している。1年前に生理不順, 4ヵ月前に多発性円形脱毛症が出現し, 同時期に無月経となった。皮膚科でステロイド外用治療を受けるも脱毛症は改善せず, 諸検査にてTSH 1.01 μ U/mL, FT₃ 1.9pg/mL, FT₄ 0.79ng/dLが判明したので当院に紹介された。超音波検査で甲状腺に明らかな異常所見はなく, 抗甲状腺抗体は陰性で, 経過より下垂体疾患を疑った。MRI検査では微小なラトケ嚢胞のみで下垂体に異常を認めず。下垂体ホルモン分泌刺激試験 (TRH, LH-RH, CRF)の結果から視床下部性下垂体機能低下症と考えられた (TSHは遅延反応:基礎値1.0, 30分 8.8, 60分 9.4, 90分 8.9 μ U/mL。LH・FSHは基礎値が低く低反応 (2.7→14.1mU/mL, 13.0→22.7mU/mL)。PRLは過大反応 (6.0→60.9ng/mL)。ACTHは正常反応)。LT₄補充により3ヵ月後に脱毛症は軽減し, 2年後に治癒したが, 無月経は改善しなかった。

【まとめ】女性アスリートで視床下部性無月経をきたすことはよく知られている。その中には, 本例のように複合型下垂体前葉ホルモン欠損を呈する可能性もあり, 注意を要する。

25. 糖尿病性腎症の糸球体硬化抑制過程における Smad1 の新規リン酸化部位の同定と解析

小野 広幸, 安部 秀斉, 上田 紗代, 西村 賢二, 田蒔 昌憲, 村上 太一, 岸 誠司, 長井幸二郎, 土井 俊夫 (徳島大学大学院医歯薬学研究部腎臓内科学分野)

糖尿病患者の増加に伴い, その合併症である糖尿病性腎症患者の腎予後不良が問題となっている。われわれの研究グループは, BMP4 conditional transgenic miceなどの解析によって, *in vivo*においてBMP4-Smad1シグナルおよびその関連分子が糖尿病性腎症における糸球体硬化症の発症・進展に中心的な役割を果たしていることを, 糸球体メサンギウム細胞およびポドサイトで明らかにしてきた。Smad1のリン酸化はこれまでC末端のリン酸化が知られており, 核内へ移行し, IV型コラーゲン, I型コラーゲンなどの細胞外基質や形質変換マーカーSMAの発現を制御することで, 糸球体硬化に関与していた。さらに解析を進める中, 糖尿病であっても糸球体硬化が軽微なマウス, ヒトでは, 糸球体内のSmad1のリン酸化部位がC末端以外にも生じていることを発見した。現在, 腎臓に限らず臓器の硬化・線維化の病態においてSmad1のC末端以外ではリン酸化に関する報告は皆無である。本研究では, 既に, 糖尿病性腎症患者における進行抑制効果が知られている脂質異常症治療薬Probucolを糖尿病モデルマウスに投与したところ, Smad1のC末端以外のリン酸化は亢進し, 糖尿病性腎症の進行が組織学的に有意に抑制された。C末端以外におけるSmad1のリン酸化が, 糸球体硬化を抑制し, 新たな治療標的であることが示唆された。

26. 血液透析導入期に発症した左心系感染性心内膜炎の1例

西村 賢二, 岸 誠司, 田蒔 昌憲, 村上 太一, 長井幸二郎, 安部 秀斉, 土井 俊夫 (徳島大学病院腎臓内科)

【症例】66歳男性。末期腎不全 (原疾患不詳) に対し内シャント設置後透析導入を予定していたが, 溢水となり準緊急的に血液透析導入。導入時のスクリーニング検査目的に施行した腹部CTでリンパ節腫大を認めたため, 第20病日EGD施行。検査後に発熱と咳嗽が出現し胸部

CTで右下肺野に浸潤影を認めた。細菌性肺炎に矛盾せずSulbactam/Ampicillin 3g/dayとAzithromycin 2gにて治療開始。血液培養は陰性。第37病日に肺炎の経過観察目的で胸部CT再検査を行った。血管走行に連続した空洞を伴う結節影を左下肺野に認めたため、敗血症性肺塞栓症を疑い、経胸壁・経食道心エコー検査施行した。僧房弁に17mm大の疣贅と一部穿孔を認めたため感染性心内膜炎に対しCeftriaxone 2g/day併用した。抗菌薬による保存的治療で疣贅は縮小し、弁破壊の進行もなかったため、投与を6週間継続し第95病日に退院となった。経過から口腔内に多数の齲歯と残根が菌血症の原因と考えた。【考察】敗血症性肺塞栓は三尖弁や肺動脈弁など右心系の疣腫が塞栓を起こし発症するが、本症例は僧帽弁の疣腫が内シャントを介して右心系に流入し、塞栓症を引き起こしたと考えられた。また口腔内の衛生状態も本症例のような免疫能の低下した病態においては血流感染症のfocusとして注意する必要があると考えられた。

27. ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法およびアジルサルタンで寛解したHCV関連クリオグロブリン腎症の一例

上田 紗代, 村上 太一, 稲垣 太造, 湊 将典,
小野 広幸, 小幡 史明, 西村 賢二, 吉本 咲耶,
柴田恵理子, 田蒔 昌憲, 岸 史, 岸 誠司,
松浦 元一, 長井幸二郎, 安部 秀斉, 土井 俊夫
(徳島大学病院腎臓内科)
宮城 順子 (徳島鳴門病院内科)

【症例】70歳, 男性。

【臨床経過】X-10年頃より慢性C型肝炎(1型高ウイルス量)および糖尿病で加療を受けていた。X-3年Peg-IFNおよびリバビリン治療を受けたが, うつ状態になり中止された。X年4月四肢浮腫, 糸球体血尿および高度蛋白尿(随時尿蛋白9.61g/gCr)を認め, ネフローゼ症候群と診断された。クリオグロブリン陽性, IgM-κ型M蛋白陽性, リウマチ因子陽性, 低補体血症よりC型肝炎ウイルス(HCV)由来クリオグロブリン血管炎が疑われ, ダクラタスビル, アスナプレビルでの抗ウイルス療法が開始された。X年5月腎病変の確定診断のため当院へ紹介受診となった。受診時血液検査でCr 1.47mg/dlと腎機能障害を認めた。腎生検ではメサンギウム細胞増殖や基底膜二重化, mesangial interposition, 管内

増殖など膜性増殖性腎炎像を認め, 蛍光所見ではC3, IgM, κ鎖の係蹄壁への沈着を認め, HCV関連クリオグロブリン腎症と診断した。抗ウイルス薬開始後HCVと血尿は消失し, 蛋白尿も減少した。持続する尿蛋白もアジルサルタン開始後に陰性化した。

【考察】HCV関連クリオグロブリン腎症は難治病態であるが, 免疫抑制療法を行うことなく新規抗ウイルス療法およびアンジオテンシン受容体拮抗薬で寛解した症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

28. 黙読・音読時の前頭葉血流動態-NIRSによる検討

森 健治, 中野 沙織, 高橋 久美, 橋本 浩子
(徳島大学大学院子どもの保健・看護学分野)
郷司 彩, 森 達夫, 伊藤 弘道, 東田 好広,
宮崎 雅仁, 香美 祥二 (同 小児科学分野)

目的: 黙読および音読時の前頭葉血流動態について近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)を用いて解析を行う。対象・方法: 対象は, 中学および高校生の男10名: 平均年齢16.3歳, 女10名: 平均年齢16.5歳である。本研究を行うにあたり, 被験者とその保護者に対して研究目的と方法を説明して, 両者から書面で同意を得た。左右前頭部にそれぞれ17チャンネルのNIRSプローブを装着した。黙読および音読には, 物語の文章を平仮名ばかりで分かち書きしたものを使用した。黙読課題として文字テキストを見せながら黙読してもらい, 課題中の酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)濃度変化量を算出した。同時に黙読課題中に読めた文字数を測定し, 黙読速度(文字数/分)を求めた。続いて同じ文字テキストを使用し, 黙読課題と同様の方法で音読課題を施行した。結果: 黙読時および音読時とも, 左右の前頭前野外側部(Broca野)でoxy-Hb濃度の上昇が認められた。黙読時および音読時における左右前頭前野外側部のoxy-Hb濃度変化量と, 黙読速度(文字数/分)との間には負の相関関係を認めた(黙読時; 右 $r=-0.63$, 左 $r=-0.66$, 音読時; 右 $r=-0.68$, 左 $r=-0.65$)。結論: 前頭前野外側部のoxy-Hb濃度上昇は, 読字が苦手な生徒における努力性の読みを反映していると考えられる。読字障害の評価にNIRSが利用できる可能性が示唆された。

29. 経食道心臓超音波検査の再検により診断し得た感染性心内膜炎の1例

上田 浩之（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
 上田 浩之，楠瀬 賢也，瀬野 弘光，数藤久美子，
 西條 良仁，川端 豊，伊藤 浩敬，轟 貴史，
 松浦 朋美，伊勢 孝之，飛梅 威，山口 浩司，
 八木 秀介，山田 博胤，添木 武，若槻 哲三，
 （同 循環器内科）
 安倍 正博，佐田 政隆（同 血液・内分泌代謝内科）

【症例】40歳代 男性【主訴】発熱，全身倦怠感【現病歴】5年前に大動脈二尖弁に対する大動脈弁形成術および上行大動脈置換術が行われ，前医で経過観察されていた。3ヵ月前より発熱および全身倦怠感が遷延したため前医を受診したところ，貧血，炎症反応の陽性を認めた。感染性心内膜炎の疑いで3週間前に手術施行施設に紹介され，経胸壁心臓超音波検査および経食道心臓超音波検査（TEE）が施行されたが診断に至らなかった。その後，血液疾患の疑いで骨髄穿刺が施行されたが異常なく，特発性血小板減少性紫斑病を伴う自己免疫性溶血性貧血（Evans 症候群）が疑われ，精査加療目的で当院血液内科に紹介された。【臨床経過】血液内科で施行した血液培養において *Staphylococcus hominis* 陽性となり，循環器内科に紹介された。TEE を再度施行したところ，形成後の大動脈弁に付着する疣腫が確認された。上記より感染性心内膜炎と診断され，大動脈弁置換術が施行された。【考察】感染性心内膜炎の診断において，TEE は感度・特異度共に90%を超える有用な検査法である。一度の検査で所見が認められない場合でも，感染性心内膜炎の疑いが残る場合は TEE 再検が推奨されている。【結語】心臓超音波検査で感染性心内膜炎の診断に至らない場合でも，臨床的に疑われる場合には繰り返し TEE を行うことの重要性が再確認された。

30. 心タンポナーデをきたした結核性心膜炎の1例

山下 貴央，西村 春佳，荻野 広和，大塚 憲司，
 飛梅 亮，豊田 優子，後東 久嗣，西岡 安彦（徳島大学病院呼吸器・膠原病内科）
 山下 貴央（同 卒後臨床研修センター）

【症例】71歳，男性

【臨床経過】食欲低下を主訴に近医を受診し，その際撮像された胸部単純 X 線写真で心陰影の拡大を指摘された。紹介された前医で CT を撮像したところ肺野には異常を認めなかったが，左優位の両側胸水と心嚢液の貯留がみられた。精査加療目的に当科紹介，入院の予定となっていたが，発熱，呼吸困難を認めるようになり受診した。身体所見，心エコーなどから心タンポナーデと診断し心嚢液ドレナージを行い，状態は速やかに改善した。血液検査で T-SPOT が陽性であり，心嚢液の検査では，性状は血性滲出性で糖の低下を認め，ADA が119.6U/L と高値で結核菌 PCR が陽性と判明し，結核性心膜炎の診断に至り，INH，RFP，PZA，EB による抗結核治療を開始した。胸水に関しても淡血性滲出性で ADA が55.9 U/L と高く，細菌学的に証明はされていないが結核性胸膜炎の可能性が考えられた。

【考察】結核性心膜炎は結核患者の約1-2%程度にみられるとされており，心外膜炎の原因として頻度は高くない。診断としては，心嚢液が血性滲出性で糖の低下や ADA が40-45U/L 以上であることが重要とされ，結核菌の PCR や培養での陽性が確定診断の根拠となる。心嚢液で診断がつかない場合は心膜の病理組織学的所見により診断に至る場合も報告されている。本症例では心嚢液で結核菌の PCR が陽性となり早期に診断し治療を導入することができた。

31. 術前診断が困難であった胃粘膜下異所性胃腺の1例

岩橋 祥子（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
 岩橋 祥子，島田 光生，吉川 幸造，東島 潤，
 徳永 卓哉，西 正暁，高須 千絵，柏原 秀也，
 石川 大地，高田 厚史，良元 俊昭，太田 省吾
 （徳島大学外科学）

【はじめに】胃粘膜下異所性胃腺は粘膜下腫瘍として治療されることはまれであり，十二指腸内への重積の報告はない。今回，十二指腸に重積した胃粘膜下腫瘍に対して外科的切除を施行し，胃粘膜下異所性胃腺と確定診断した症例を経験したので報告する。

【症例】40歳代男性。コーヒー様残渣嘔吐を認め近医受診。CT にて臍尾部からトライツ靭帯周囲に6 cm 大の嚢胞性病変を認め当科紹介。腫瘍マーカーは陰性で CT では腹部造影 CT で十二指腸水平脚内に多房性嚢胞状腫瘍を認めた。MRI では T1 low，T2 high，DWI low inten-

sity を呈し、腫瘍内部に隔壁構造を認めた。上部消化管内視鏡検査では胃前庭部を基部とし、十二指腸内に引き込まれた有茎性の腫瘍を認めた。術前診断として胃リンパ管腫、胃 GIST, duplication cyst を考慮し開腹手術を施行。術中所見として、十二指腸水平脚内に弾性硬の腫瘍を認め、胃内に腫瘍を反転させ、胃前庭部からの有茎性の粘膜下腫瘍であることを確認し、幽門側胃切除を施行した。病理組織学検査では粘膜下組織に結節性病変を認め、浮腫状の間質に腺組織を疎に認め胃粘膜下異所性胃腺と診断された。

【結語】術前診断が困難であり、十二指腸に重積した胃粘膜下異所性胃腺の一例を経験した。胃粘膜下腫瘍が十二指腸に重積した症例では、鑑別診断として胃粘膜下異所性胃腺を考慮すべきである。

32. 腹腔鏡下手術により修復した Morgagni-Larrey 孔ヘルニアの1例

山本 清成 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
山本 清成, 藤本 啓介, 松本 大資, 藤木 和也,
佐尾山裕生, 幸田 朋也, 森 勇人, 松下 健太,
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 (徳島県立中央病院外科)

【はじめに】Morgagni 孔ヘルニアは横隔膜ヘルニアの1-3%とされる比較的まれな疾患である。左側のものはLarrey 孔ヘルニアと呼ばれることが多く更に頻度は低いとされ、両側に発症したものはMorgagni-Larrey 孔ヘルニアと呼ばれ非常にまれである。今回われわれはMorgagni-Larrey 孔ヘルニアを腹腔鏡下に修復した1例を経験したので報告する。【症例】80歳代女性で心窩部痛を主訴に前医を受診した。胸腹部CTで横行結腸を内容とする横隔膜ヘルニアを認め、加療目的に当院紹介。CTで腸管拡張は軽減し血流も保たれ、症状も改善していたことから待機手術の方針とした。手術は3ポートで腹腔鏡下に施行した。まず脱出した横行結腸を還納し、Larrey 孔は直接縫合し修復した。Morgagni 孔は直接縫合不能であったため、Larrey 孔の閉鎖部を含むようにメッシュで修復した。術後経過は良好であった。【考察】腹腔鏡での観察は診断に有用で、メッシュを用いた修復術は確実性が高いとされる。ヘルニア門を十分に被覆することで確実に修復し、周囲臓器との位置関係に注意し

て固定することで安全に施行できると考えられた。【結語】Morgagni-Larrey 孔ヘルニアに対して腹腔鏡下にメッシュを用いて修復した1例を経験した。腹腔鏡手術は開腹手術と比較して根治性に遜色なく、侵襲も軽度であると思われた。

33. 尿路感染症との鑑別が困難であった化膿性脊椎炎の1例

久保友紀子 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
久保友紀子, 田蒔 昌憲, 湊 将典, 村上 太一,
岸 誠司, 長井幸二郎, 安部 秀斉, 土井 俊夫,
(同 腎臓内科)
手束 文威, 林 二三男 (同 整形外科)

【症例】61歳, 女性 【主訴】腰痛, 発熱, 下腿浮腫
【臨床経過】X-3年から腰椎ヘルニアのため腰痛を認めていたが, X年5月5日頃より腰痛が増強し歩行困難となり, 前医を受診した。腰痛, 膿尿, 炎症反応上昇から尿路感染症としてCTRを開始され, 尿白血球はほぼ消失したが, 高度腰痛と発熱は改善しなかった。また, 入院時よりネフローゼ症候群を認めたため, 精査加療目的に5月18日当院へ転院した。疼痛の強さや部位, 経過が尿路感染症としては非典型的であり, 尿培養と血液培養の検出菌の乖離を認めたため, 化膿性脊椎炎を疑いMRIを施行したところ, L4/5に典型的な脊椎炎の所見があったため, 上記疾患を確定診断とした。またCTで腸腰筋膿瘍の合併を認めた。前医での血液培養で*Streptococcus mitis/oralis* が検出されたため, 今回の起炎菌と判断し, PCGを開始した。ネフローゼ症候群の鑑別のため腎生検を検討したが, 左尿管癌術後(左尿管全摘出術後)で片腎のため, 転院時には施行できなかった。しかし高度尿潜血と進行性低補体血症を伴うため, 感染後糸球体腎炎の可能性が示唆され, 感染症治療での改善を期待して経過観察した。

【考察】尿路感染症と鑑別が困難であった化膿性脊椎炎の一例を経験した。化膿性脊椎炎は, 診断の遅れが感染の重篤化や遷延を招き, 麻痺や敗血症を引き起こしうる疾患である。本例のように高度腰痛, 発熱を認める症例では, 化膿性脊椎炎を鑑別疾患として考慮するべきである。

34. 薬物療法の継続が困難で頻脈誘発性心筋症を生じたが、カテーテルアブレーションにて合併症なく根治に成功した洞房リエントリー性頻拍の1例

荒瀬 美晴, 飛梅 威, (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

飛梅 威, 伊藤 浩敬, 松浦 朋美, 添木 武, 瀬野 弘光, 西條 良仁, 川端 豊, 轟 貴史, 伊勢 孝之, 楠瀬 賢也, 山口 浩司, 八木 秀介, 山田 博胤, 若槻 哲三, 佐田 政隆 (同 循環器内科)

症例は64歳女性。主訴は労作時息切れ。2年前に脈拍数120-130/分の頻脈を指摘。近医受診し心房頻拍(AT)と診断。β遮断薬(Bisoprolol)・IV群(Bepridil)・I群(Flecainide)抗不整脈薬を試されたが、副作用にて継続できず。カテーテルアブレーション(CA)目的にて他院紹介も、CAは勧められず。Ca拮抗薬(Verapamil)内服にて経過観察となったが、ATは抑制できず、労作時息切れが出現したため精査・加療目的にて当院紹介。12誘導心電図では洞調律と類似したP波形を認めた。12誘導ホルター心電図では、夜間を除き1日中ATが持続。P波形は洞調律時とほぼ一致し、洞結節周辺起源のATが疑われた。心エコーにてLVEF 38%と心機能低下を認めたことから、治療適応と判断しCAを施行。ATは心房ペースティングにて誘発・停止が可能であり、リエントリー性と診断。EnSite Arrayを用いて洞房伝導部位をマッピングしたところ、洞調律中は2箇所(①前上方、②後下方)の洞房伝導部位を認め、AT中は②に一致する最早期心房興奮を認めた。以上から洞房リエントリー性頻拍と診断し、最早期心房興奮部位に対し通電を施行。1回の通電にて頻拍は停止。以後、誘発不能となると共に洞房伝導部位②の消失を認めた。その後、頻拍なく経過し、労作時息切れも消失、1ヵ月後にはLVEF 56%と心機能も改善した。

35. クロピドグレル耐性による亜急性ステント血栓症の1例

畠田 昇一 (徳島県立中央病院医学教育センター)
畠田 昇一, 川田 篤志, 藤澤 一俊, 飯間 努, 岡田 歩, 山本 浩史, 藤永 裕之 (同 循環器内科)

【症例】50代男性

【既往歴】陳旧性下壁心筋梗塞(20XX-6年, 他院にて右冠動脈にステント留置), 脂質異常症, 高血圧症

【現病歴】上記既往にて近医に通院していた。フォローアップ目的での心臓CTにて、左前下行枝(LAD)に有意狭窄が疑われ、当院紹介となった。これまでの処方のアスピリンに加え、20XX年1月5日よりクロピドグレル内服を開始し、1月11日に冠動脈造影検査(CAG)を施行した。その結果、LAD中間部に有意狭窄を認め、冠血流予備量比測定でも0.74と低下を認めた。引き続き経皮的冠動脈形成術を行い、エベロリムス溶出性ステントを留置した。術後経過は良好であり、翌日退院となるも、3日後の1月15日に胸痛で当院に救急搬送となり、緊急CAGにてLADステント内での血栓閉塞を認めた。血管内超音波にて明らかなプラーク破綻や解離を認めず、ステントの明らかな拡張不良や圧着不良も認めなかった。ステント内バルーン拡張にて良好な拡張と血流を確認して終了した。なお術中よりプラスグレル内服を開始した。2月10日の確認CAGではステント血栓症を示唆する所見は認めなかった。薬物療法で全身状態の改善を認め、2月24日に退院となった。入院中に測定したCYP2C19の結果はpoor metabolizerであり、クロピドグレル耐性と診断した。クロピドグレル耐性による亜急性ステント血栓症が強く疑われた1例を経験したため、文献的考察を踏まえ、ここに報告する。

36. リウマチ様関節炎に対する免疫抑制療法中に発症した成人T細胞性白血病/リンパ腫の1例

山口 純代, 住田 智志 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

山口 純代, 中村 信元, 住田 智志, 前田 悠作, 大浦 雅博, 高橋真美子, 岩佐 昌美, 原田 武志, 藤井 志朗, 賀川久美子, 安倍 正博 (同 血液内科)

三木 浩和 (同 輸血・細胞治療部)

HTLV-1キャリアの数%がadult T-cell leukemia/lymphoma(ATLL)を発症することはよく知られているが、関節、神経、眼などにおいても症状を呈することがある。

64歳、女性。X年4月、下腿浮腫と発熱、両手首、手指、膝の関節痛が出現し、RF(-)、抗核抗体(-)、抗CCP抗体(-)でRS3PE症候群と診断された。プ

レドニゾロン (PSL) 15mg 内服で改善したが、減量中に両下肢、右手指の痛みの再燃が見られた。その後リウマチ性多発筋痛症と診断され PSL を増量されるも難治性であった。X+2年2月に右頸部リンパ節腫脹を自覚した。CT では頸部、腋窩、鼠経リンパ節腫脹が認められ急速に増大傾向となり、4月の FDG-PET/CT では腫大したリンパ節に異常集積を認め、嗄声や呼吸困難も出現し紹介された。LDH 547U/l, sIL-2R 34200U/l, HTLV-1 Ab (+), 頸部リンパ節生検で CD3, 4, 25陽性, CD7陰性の異型リンパ球の増殖あり, HTLV-1プロウイルス DNA のモノクローナルな組み込みを認め, ATLL リンパ腫型と診断した。mLSG 療法で腫瘍は縮小し関節痛も改善傾向にある。多発する関節炎症状の原因として HTLV-1感染の関与ならびに免疫抑制療法中の HTLV-1キャリアからの ATLL 発症への関与が考えられた。

37. 集学的治療をおこなった転移性尿膜管癌の1例

福田喬太郎 (徳島大学病院卒後臨床研修センター泌尿器科)

福田喬太郎, 市原 興基, 坂本 健, 下地 寛, 大豆本 圭, 尾崎 啓介, 津田 恵, 楠原 義人, 森 英恭, 布川 朋也, 山口 邦久, 山本 恭代, 福森 知治, 高橋 正幸, 金山 博臣(同 泌尿器科)

症例は52歳男性。2015年初めから排尿時痛, 血尿を主訴に近医を受診した。膀胱鏡で後壁に5.5cm 大の広基性乳頭状腫瘍を認め, 当院に紹介となった。術前の CA19-9 は4760U/mL, 尿細胞診は Class Vであった。また, CT では右閉鎖リンパ節腫大を認めた。TURBT を施行し, 病理結果は腺癌であった。病理結果と画像所見から尿膜管癌, 右閉鎖リンパ節転移と診断した。2016年1月から mFOLFOX6療法を開始した。5コース終了時 CA19-9 は正常化した, 画像上は SD であった。同年4月膀胱および尿膜管全摘出術+新膀胱造設術を施行した。病理結果は腺癌, pT3a, ly1, v0, RM0, 右閉鎖リンパ節転移陽性であった。術後化学療法として, mFOLFOX6療法を4コース施行した。術後6ヵ月目の CT で右肺尖部の結節影を認めた。CA19-9の上昇や PET-CT で集積は認めなかったが, 徐々に増大したため VATS を施行した。病理結果は前歴の組織像と類似した腺癌であり, 尿膜管癌の肺転移と診断された。尿膜管癌はまれな悪性疾患で

あり, 標準的な化学療法は確立していない。今回, 外科的切除に加えて術前および術後に mFOLFOX6療法を施行した転移性尿膜管癌を経験したため報告する。

38. 肺癌が疑われた限局性器質性肺炎の1例

村木 翔 (徳島県立中央病院医学教育センター)
阿部あかね, 手塚 敏史, 稲山 真美, 吉田 成二,
葉久 貴司 (同 呼吸器内科)

【症例】60歳代男性, 高血圧症, 高尿酸血症治療中, 20本×50年の喫煙歴あり。【経過】201X-1年11月頃より咳痰あり, 201X年2月, 近医にて胸部異常陰影を指摘され当科紹介。胸部 X 線上, 左中肺野に不整形陰影あり, 胸部 CT では, 左舌区と下葉にまたがって内部に透亮像を伴う長径24mm 大の不整形陰影を認めた。気管支鏡検査を試行し, 左舌区 B4b と下葉 B8a より EBUS-GS 下に生検試行。病理組織では肺胞内に組織球浸潤を伴う Masson 体様所見の他, 肺胞上皮のやや腫大した核を認めクロマチンも濃染された。CEA, SCC, NSE は正常内であったが, PET/CT で SUVmax2.8の FDG 集積を認め, CT 画像と合わせ肺癌が疑われたため手術適応と考えられ外科紹介。本人と相談の上, 無投薬で経過観察したところ3ヵ月後の CT で陰影は縮小傾向がみられ, さらに3ヵ月後の CT では線状~索状影化した。また, PET/CT で S 状結腸に SUVmax11.2の FDG 集積を指摘されており, 後日消化管内視鏡検査を試行し, S 状結腸に3cm 大の隆起病変があり, 内視鏡的切除術が行われ, 病理で一部粘膜内癌を認めた。【考察】器質性肺炎の中にはまれではあるが, 孤発性結節性陰影を呈することがあり限局性器質性肺炎とよばれる。PET/CT では集積がみられ肺癌との鑑別が困難で手術療法となることが多いが, 本例のように自然消退する場合もある。

39. CapeOX+bevacizumab 治療に伴い十二指腸静脈瘤破裂を生じた切除不能進行大腸癌の1例

辻本 賀美 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
辻本 賀美, 檜原 孝典, 高岡 慶史, 松本 友里,
中村 文香, 村山 典聡, 平尾 章博, 友成 哲,
谷口 達也, 北村 晋志, 木村 哲夫, 岡本 耕一,
宮本 弘志, 六車 直樹, 高山 哲治 (徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学分野)

木下 光博, 岩本 誠司, 原田 雅史 (同 放射線医学分野)

常山 幸一 (同 疾患病理学分野)

【症例】62歳, 男性

【主訴】下血

【現病歴】潰瘍性大腸炎の経過中に進行直腸癌 (Stage IV) と診断され, 2014年8月に大腸全摘・回腸人工肛門造設術が施行された。同年9月より CapeOX+bevacizumab 療法を7コース受け, capecitabine+bevacizumab 療法が継続されていたが, 2016年5月に回腸ストーマへ下血を認め当科受診した。上部消化管内視鏡検査では十二指腸角にびらんを伴った20mm大の青色調隆起を認めたが, 活動性出血は認めなかった。超音波内視鏡検査, 造影CTより十二指腸静脈瘤と診断した。

【経過】受診時に止血が得られており, バイタルサインも安定していたため, 緊急内視鏡止血術は施行せず, 翌日バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (B-RTO) を施行した。後日の上部消化管内視鏡検査, 造影CTで静脈瘤の縮小を認めた。後日施行した肝生検では類洞の拡張, 一部で中心静脈の線維化を認めた。

【考察】近年, oxaliplatin の有害事象の一つとして肝類洞障害による門脈圧亢進が報告されている。本症例では化学療法開始後より経時的に血小板減少, 脾腫増大傾向を認めていた。肝生検結果とあわせて同薬剤投与による肝線維化から門脈圧亢進が生じ, 十二指腸静脈瘤が形成されたと考えられた。Oxaliplatin を含む化学療法レジメンでは脾容積増加や静脈瘤形成に注意を要すると考えられた。

40. 気道緊急の一例

宮本 亮太 (徳島県立中央病院医学教育センター)

森 勇人, 藤木 和也, 藤本 啓介, 松下 健太,

松本 大資, 中尾 寿宏, 川下 陽一, 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)

三村 誠二 (同 救急科)

松岡百百世, 戸田 直紀, 堀 洋二 (同 耳鼻咽喉科)

【背景】気道緊急とは, 無反応, 無呼吸, 瀕死の呼吸状態など直ちに気道確保が必要な状態である。緊急の気道

確保は臨床医が習得すべき手技の一つである。今回, 気道緊急の症例を経験したので報告する。

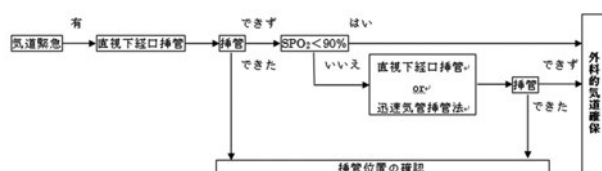
【症例】60歳男性

【主訴】呼吸困難

【既往歴】甲状腺癌 (他院で甲状腺全摘術, 気管合併切除術, 気管再建術施行)

【現病歴】呼吸困難を自覚し, 自力で救急車を要請した。救急隊接触時より著名な気道狭窄音を聴取していた。搬送中に意識レベルが低下し, 当院到着時, 呼吸数10回/分, SpO₂100% (リザーバマスク10L/分), 心拍数100回/分, 血圧199/111mmHg, 昏睡状態で, stridor を聴取していた。気道緊急と判断し, 経口挿管を試みたが, 顎関節節緊のため挿管はできなかった。迅速気管挿管法に切り替えて, 筋弛緩薬を投与したところ, 大量に嘔吐したため挿管, 換気が行えず, その後すぐに心肺停止に至った。胸骨圧迫を行いながら, 輪状甲状靭帯切開に切り替えて, 気道確保したところ, 10分後に自己心拍は再開した。入院後に, 気管再建部の拡大術を行った。脳平温療法などの全身管理を行い, 意識は回復し, 入院約1ヵ月後に退院した。

【考察】気道緊急時には一刻の猶予も許さない状況があり得る。普段より気道緊急のアルゴリズム (下図参照) を認識しておく必要がある。また, 輪状甲状靭帯切開が必要な場面に遭遇する機会は非常に少なく, 日頃からのトレーニングが必要と考えられた。



(図) 気道緊急時アルゴリズム

41. ニボルマブの投与を契機としてIgA腎症を発症した肺扁平上皮癌の1例

岩城 真帆 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

岩城 真帆, 湊 将典, 岸 誠司, 村上 太一,

松浦 元一, 長井幸二郎, 安部 秀斉, 土井 俊夫,

(同 腎臓内科)

西條 敦郎, 西岡 安彦 (同 呼吸器内科)

【症例】72歳, 男性

【臨床経過】 検尿異常および腎不全を指摘されたことはなかった。X-2年4月より右肺扁平上皮癌（cT3N2M0 stage III A）のため術前化学療法（CBDCA+PTX2コース）後に右上葉切除，術後化学療法（CBDCA+VNR2コース）が施行された。X-1年4月より再発のためニボルマブの投与を開始したが同年11月頃から血清Crの上昇傾向を認めた。肺癌術後より内服していたNSAIDsを漸減して経過観察したがその後も血清Crは増加し，尿蛋白や潜血も陽性となった。X年2月頃からNSAIDsおよびARBを中止したが腎機能が改善せず，ニボルマブによる薬剤性間質性腎炎を疑い同年5月腎生検を施行した。顕微鏡では間質性腎炎の所見を認めず，糸球体にメサンギウム基質の増生を認めた。蛍光抗体法ではメサンギウム領域のIgA沈着を認め，IgA腎症と診断した。細胞性半月体や係蹄壊死等の急性期病変は見られなかった。免疫反応の増強によるIgA腎症発症の可能性からニボルマブを中止した。

【考察】 抗PD-1抗体であるニボルマブはその作用機序から自己免疫疾患を惹起する可能性が示唆されている。本症例では電顕において一部微細構造を有する上皮下沈着物を伴っておりニボルマブに関連した糸球体腎炎の可能性が示唆された。ニボルマブ中止は患者の余命を決める可能性があり，積極的に腎生検を行うことは極めて有用であると考えられる。

42. BRAF陽性肺原発悪性黒色腫の1例

大西 一，森住 俊，荻野 広和，大塚 憲司，飛梅 亮，後東 久嗣，西岡 安彦（徳島大学病院呼吸器・膠原病内科）

大西 一（同 卒後臨床研修センター）
 緋田 哲也，松立 吉弘，久保 宜明（同 皮膚科）
 上原 久典（同 病理部）

【症例】 31歳，男性

【臨床経過】 X-1年11月頃より夜間咳嗽・微熱が出現，X年1月に血痰も出現し，胸部異常陰影を指摘された。初診医にて右下葉の腫瘤影に対して気管支鏡検査が行われ，非小細胞肺癌と診断された。多発骨転移，多発脳転移を認めたが，本人の疾患の受容が難しく，旅行に出かけた。旅先で転移性脳腫瘍増大等に伴う全身状態の悪化を認め，前医に入院，今後は出生地である徳島での治療を希望され，X年Y月当院入院となった。多発皮下結節も出現しており，生検を行ったところ細胞質に黒褐色色素を認め，HMB45とS100タンパクが陽性より悪性黒色腫の診断を得た。このため初診医の肺組織を取り寄せて検討したところ，肺腫瘍も同様の所見であった。皮膚病変がないこと，骨，脳と皮下に多発転移を認めるが右下葉腫瘍が最大であることなどより臨床的に肺原発悪性黒色腫と診断した。腫瘍に*BRAF* 遺伝子変異を認め，*BRAF* 阻害薬（ダブラフェニブ）+*MEK* 阻害薬（トラメチニブ）による治療を開始した。

【考察】 肺原発悪性黒色腫は悪性黒色腫の0.4～0.5%，肺腫瘍全体では0.01%と極めてまれな疾患である。悪性黒色腫は転移をきたしたのちに原発巣が自然消退することが知られており，肺原発あるいは転移の鑑別は必ずしも容易ではない。また従来，悪性黒色腫は予後不良の疾患であったが，近年，免疫チェックポイント阻害薬と低分子標的治療薬である*BRAF* 阻害薬と*MEK* 阻害薬が開発され，予後の改善がみられている。

四国医学雑誌総目次

第73巻 1号～6号（平成29年）

SHIKOKU ACTA MEDICA CONTENTS

Vol. 73 No. 1～No. 6 (2017)

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
--	-----

73巻3, 4号

目次

原著:

- 看護におけるケアリングとしての技術力の認識尺度の開発 ……加藤 かおり 他… 151
医療系大学生に対する多職種連携教育の効果
—患者の移動・移乗援助演習前後の学生の意識変化—
……………飯藤 大和, 安原 由子 … 161
多職種連携による緩和治療が有効であった乳腺悪性葉状腫瘍の1例
……………武知 浩和 他… 169

原著: 第38回徳島医学会賞受賞論文

- 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 他… 173

症例報告:

- 後腹膜への特発性内胆汁瘻の一例 ……藤原 聡史 他… 179
義足を使用して社会生活を送っている女性の体験に関する症例報告
……………重松 奈津子 他… 183
肺犬糸状虫症の2例 ……久保 尊子 他… 187

症例報告: 第17回若手奨励賞受賞論文

- 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 他… 193

投稿規定

Vol. 73, No. 3, 4

Contents

Originals :

- K. Kato, et al. : The Development of the Perceived
Inventory of Technological Competency as Caring in Nursing 151
- H. Ito and Y. Yasuhara : The Effect of Inter-professional Education on Health
Science Students 161
- H. Takechi, et al. : A multidisciplinary approach in palliative care for the patient
with advanced phyllodes tumor 169
- H. Ichihara, et al. : Can CT colonography be useful for colon cancer screening? 173

Case reports :

- S. Fujiwara, et al. : A autopsy case of biliary fistula to the retroperitoneal space 179
- N. Shigematsu, et al. : The lived experience of a woman in her 50 s
with a lower limb prosthetic device 183
- T. Kubo, et al. : Two cases of pulmonary dirofilariasis 187
- H. Koyama, et al. : Five case of tardive dystonia treatment
with pallidal deep brain stimulation 193

73巻5, 6号

目次

特集：人工臓器の最近の進歩とケアリング

巻頭言	谷岡哲也	
	土井俊夫	… 197
人工腎臓の最近の進歩	水口潤	… 199
体外式膜型人工肺（ECMO）の最近の進歩	大藤純	… 207
人工臓器の最前線とその展望	黒田暁生	… 221
Theory-Based Nursing Practice in the World of Anthropomorphic Intelligent Machines	Rozzano C. Locsin	… 227

総説：

神経性やせ症の Quality of Life について	加根千賀子, 友竹正人	… 233
------------------------------------	-------------	-------

総説：教授就任記念講演

細胞生物学からのアプローチ	米村重信	… 241
正常組織の耐容線量を高める放射線防護剤の開発	森田明典, 氏田将平	… 249
腹水濾過濃縮再静注法の現状と今後 ～医工連携による医療機器開発～	岡久稔也他	… 257

原著：

大腸癌肺転移切除例の予後因子の検討	滝沢宏光他	… 269
徳島県の訪問看護ステーションにおける規模別の看護提供状況	松下恭子他	… 275
Functional Independence Measure を用いて評価した統合失調症入院患者の 基本的な社会生活機能と臨床諸要因との関連	千葉進一他	… 283

症例報告：

遠位弓部大動脈瘤－肺動脈穿破の1手術例	吉田誉他	… 289
肛門管癌に対し腹腔鏡下骨盤内臓器全摘術を施行した1例	相原法昌他	… 293

症例報告：第18回若手奨励賞受賞論文

リウマチ様関節炎に対する免疫抑制療法中に発症した成人 T 細胞性白血病/ リンパ腫の1例	山口純代他	… 301
気道緊急に対して輪状甲状靭帯切開を行い救命した1例	宮本亮太他	… 309

学会記事：

第39回徳島医学会賞受賞者紹介	藤田結衣	… 313
	猪本享司	… 314
第18回若手奨励賞受賞者紹介	山口純代	… 314
	宮本亮太	… 315
第255回徳島医学会学術集会（平成29年度夏期）		316

総目次（平成29年）

投稿規定

Vol. 73, No. 5, 6

Contents

Special Issue : Progress in Artificial Organ and Caring

T. Tanioka and T. Doi : Preface to the Special Issue	197
J. Minakuchi : Recent progress in artificial kidneys	199
J. Oto : Review of extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill patients	207
A. Kuroda M.D. Ph.D. : The development and the perspective of Artificial Pancreas	221
R. C. Locsin : Theory-Based Nursing Practice in the World of Anthropomorphic Intelligent Machines	227

Reviews :

C. Kane and M. Tomotake : On quality of life of anorexia nervosa	233
S. Yonemura : Cell Biological Approaches	241
A. Morita and S. Ujita : Development of radioprotectors that selectively protect normal tissues in cancer therapy	249
T. Okahisa, et al. : Current and future status of the cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART)	257

Originals :

H. Takizawa, et al. : Prognostic factors after pulmonary resection for metastasis of colorectal cancer	269
Y. Matsushita, et al. : Status of nursing services provision by the size of visiting nursing stations in Tokushima Prefecture	275
S. Chiba, et al. : Relation between basic ability of social function assessed with Functional Independence Measure and clinical factors in inpatients with schizophrenia	283

Case reports :

H. Yoshida, et al. : Successful Surgical treatment of Aortopulmonary Fistula in Aortic Arch Aneurysm	289
N. Aibara, et al. : Laparoscopic total pelvic exenteration for anal canal cancer with distant metastasis : a case report	293
S. Yamaguchi, et al. : Development of adult T-cell leukemia/lymphoma during immunosuppressive therapy for human T-cell leukemia virus type 1 associated arthropathy	301
R. Miyamoto, et al. : Successful cricothyrotomy for emergency airway management : a case report	309

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、資料、その他の別を明記し、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：知命
徳島大学医学部第20期生卒業記念碑

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5, 6号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成29年12月20日 印刷

平成29年12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