

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

四国医学雑誌

第74卷 第3,4号 (平成30年8月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 74, No. 3,4 (August 25, 2018)



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

74巻3, 4号 目次

総説：教授就任記念講演 Post-Intensive Care Syndrome (PICS) の概念と対策： 睡眠障害と譫妄を中心に ……………大藤 純 …… 89
原著：第38回徳島医学会賞受賞論文 がん治療中の味覚変化と食事介入の取り組み ……………松島 里那他… 101
原著：第40回徳島医学会賞受賞論文 ロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームを構成する 内科疾患との関連性の検討 ……………遠藤 健次他… 107
症例報告： 回腸子宮内膜症に対して腹腔鏡下回盲部切除術を 施行した1例 ……………枝川 広志他… 113 乳癌頸椎転移による脊髄麻痺に対して迅速な集学的治療により QOLの改善が得られた1例 ……………森本 雅美他… 119
投稿規定

Vol. 74, No. 3, 4

Contents

Review :

- J. Oto : Post-Intensive Care Syndrome : its concept and prevention strategies. Focusing
on sleep disturbance and delirium in the ICU 89

Originals :

- R. Matsushima, et al. : Dysgeusia during cancer treatment and dietary intervention 101
K. Endo, et al. : Physical performance disorder (Locomotive syndrome) closely relates to
both hypertension and diabetes mellitus which are components of metabolic syndrome 107

Case reports :

- H. Edagawa, et al. : Endometriosis of the ileum treated by laparoscopic ileocecal resection 113
M. Morimoto, et al. : A case of advanced breast cancer with spinal palsy due to cervical bone
metastasis who was improved a quality of life by emergent multidisciplinary oncological
salvage 119

総説（教授就任記念講演）

Post-Intensive Care Syndrome (PICS) の概念と対策：睡眠障害と譫妄を中心に

大藤 純

徳島大学病院 ER・災害医療診療部特任教授

（平成30年7月5日受付）（平成30年7月6日受理）

はじめに

近年、重症疾患に対する病態生理の解明や集中治療の進歩により、集中治療室（ICU）での重症患者の救命率は飛躍的に向上した。ICUにおける呼吸補助装置や補助循環の技術的な向上、病態別のガイドラインの普及による治療法の標準化、教育プログラムの充実などが、人工呼吸器装着期間やICU在室日数の短縮、ICU死亡率の低下といった、いわばICU患者の短期的な予後の改善と関連することは想像に難くない。一方、ICUを生存退室したにも拘らず、ICU退室後も長期にわたり認知機能障害や運動機能障害、呼吸機能障害などの後遺症から生活の質（quality of life: QOL）が大きく損なわれ、その後遺症が発端となって状態が悪化し、再入院や死亡に至るケースも多く存在する。これまでは、患者が重症化した段階で後遺症はある程度残存するもの、日常生活動作（activity of daily living: ADL）が低下するのは仕方がない、と考えられてきた。しかし、近年では、集中治療患者の環境因子や治療等への介入により、これらの後遺症を減らし、真の長期予後の改善に繋がる可能性が示唆されている。この様な背景から、2012年の米国集中治療学会（The Society of Critical Care Medicine: SCCM）において、Post Intensive Care Syndrome: PICS という概念が提唱された¹⁾。PICSとは、ICU在室中あるいは退室後に生じる運動機能障害、認知機能障害、精神機能障害であり、長期予後に影響を与える因子と定義される。また、PICSは、患者家族の精神的影響も含むものとして認識されている（PICS-family: PICS-F）¹⁾。PICSは基礎疾患に加えて、医療行為やICUの環境因子、心的ストレスなどが作用して発症すると考えられている。中でもICUでの治療中に発症する睡眠障害や譫妄は、PICSの関連因子として重要である。本稿では、PICSの概念

と特徴について整理し、PICSを予防するための介入として、主に睡眠障害と譫妄への対策を中心に述べる。

PICSの概念

これまでICUでは、救命を最優先する医療介入が行われてきた。そして、近年の医療技術の進歩からICU死亡率や院内死亡率は大幅に低下している。1988年から2012年までに米国のICU患者482,600人を対象とした予後調査では、同期間における院内死亡率は約35%低下し、中でも敗血症、心不全、急性心筋梗塞、腹部動脈瘤術後、クモ膜下出血術後患者の院内死亡率は50~59%も低下している²⁾。同様に、豪州・ニュージーランドの171施設のICUにおける敗血症患者の予後調査においても、2000年ではICU死亡率は35%程度であったが、2011年では20%程度と、年間約1%の割合で減少している³⁾。

一方、重症病態から生還したICU患者において、退院6ヵ月後あるいは1年後以降の長期死亡率やICU退室後のQOLについてはどうであろうか？Yendeらは、約2000例の敗血症患者を対象とした2つのRCTの後方視的解析を行ったところ、ICUを退室した患者のうち、6ヵ月後には1/3の患者が死亡し、1/3は何らかの機能障害によりADLが損なわれていることを報告している⁴⁾。同様に、Wunschらは、ICUを生存退室した65歳以上の高齢患者35,000例の長期予後調査を行ったところ、ICUで人工呼吸管理を受けた患者では、退院6ヵ月後に約30%が死亡し、かつ3年後の死亡率は60%近くにも及んでいた。これは同年代の一般人と比較しても、6ヵ月死亡率で8.5倍、3年後の死亡率で3.5倍も高い⁵⁾。また、急性呼吸促拍症候群（acute respiratory distress syndrome: ARDS）の生存患者における退院後5年間の追跡調査では、5年後の死亡率は21%であったが、51%の

患者で何らかの精神障害（不安，抑うつ症状など）と診断され，5年後の36項目の短縮版健康調査票（SF-36）における身体的健康度スコアの中央値は41（年齢と性別をマッチさせた平均標準スコア50）と低いものであった。また職場復帰率は1年後で49%，5年後でも77%に留まっていた⁶⁾。このように，集中治療の発展により，ICU患者の救命率は向上したが，同時に長期的な死亡率は依然として高く，長期にわたる機能予後やQOLが悪化している患者が多く存在することも事実である。

ICU退室後の長期予後や亜急性期，慢性期の身体的，精神的な問題が注目される中で，SCCMにより2010年および2012年にステークホルダーカンファレンスが開催され，PICSの概念が提唱された¹⁾。PICSとは，集中治療後症候群とも訳されるが，ICU在室中あるいはICU退室後に生じる身体機能・認知機能・精神機能の障害であり，患者の長期予後のみならず，患者家族の精神機能にも影響を及ぼすものである（図1）。米国では，ICU患者のうち50～70%がPICSを発症すると報告されている¹⁾。これまで，ICUで治療を受けた患者は，救命か，治療限界（急性期のEnd-of-Life）かの2択と考えられてきた。ただし，急性期の患者救命率が向上してきた現在においては，ICUで生存した患者が一般病棟に移っても，そのまま軽快して退院するとは限らず，PICSを発症することも多い。PICSを発症した患者は，著しく身体的・精神的機能が障害され，合併症により生命を脅かされることで，慢性期のEnd-of-Lifeケアの対象となる場合もある。一方，慢性期のリハビリテーションなど

によってPICSから回復し，社会復帰を果たす場合もある¹⁾（図2）。PICSは今やEnd-of-Lifeと双璧をなす集中治療領域の新たな課題であり，集中治療を受ける患者が救命の先にある社会復帰を果たすためには，ICU在室中から退室後まで幅広い視点での重症患者管理が必要な時代ともいえる。

PICSの特徴

PICSは先に述べた通り，ICU在室中あるいは在室後に生じる身体機能・認知機能・精神機能の障害である。

PICSにおける身体機能障害には，肺機能障害，神経筋障害，全般的身体機能障害が包含される。肺機能障害は，主に閉塞性障害，拘束性障害，肺容積の低下，拡散能低下などがある。ARDSなど重症肺炎患に罹患後の肺機能障害の多くは，最初の1年間で呼吸機能の回復を認めるが⁵⁾，5年以上にわたり障害が継続する症例もある⁶⁾。神経筋障害は，敗血症をはじめとした重症疾患によりICU入室後の急性の左右対称性の四肢筋力低下を特徴とするICU-acquired weakness（ICU-AW）として認識される。ICU-AWは，4日間以上の人工呼吸患者の25～80%，また敗血症患者の50～75%に発生する。人工呼吸患者の筋萎縮は，人工呼吸開始後数日から1週間以内といった比較的早期から認められる。徳島大学病院ICU入室患者を対象とした研究でも，1週間の人工呼吸中に上肢，下肢共に筋横断面積は約20%程度減少し，横隔膜の筋厚は30%程度低下していた⁷⁾。また，ICU-AW

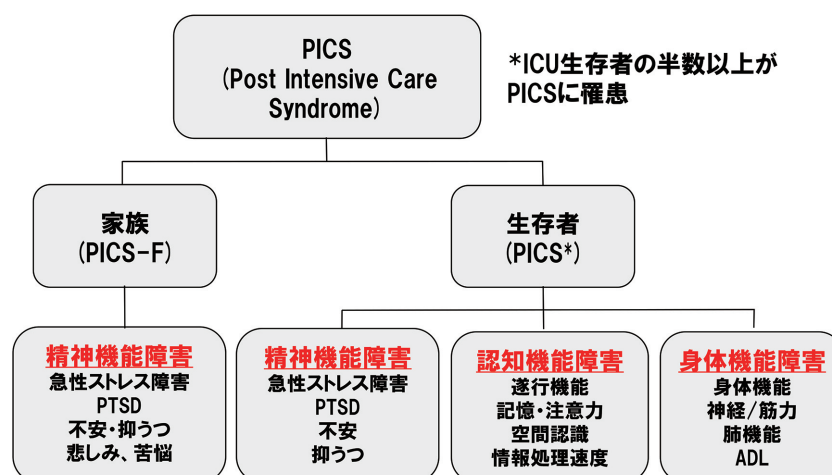


図1. PICSの概念
文献(1)改変

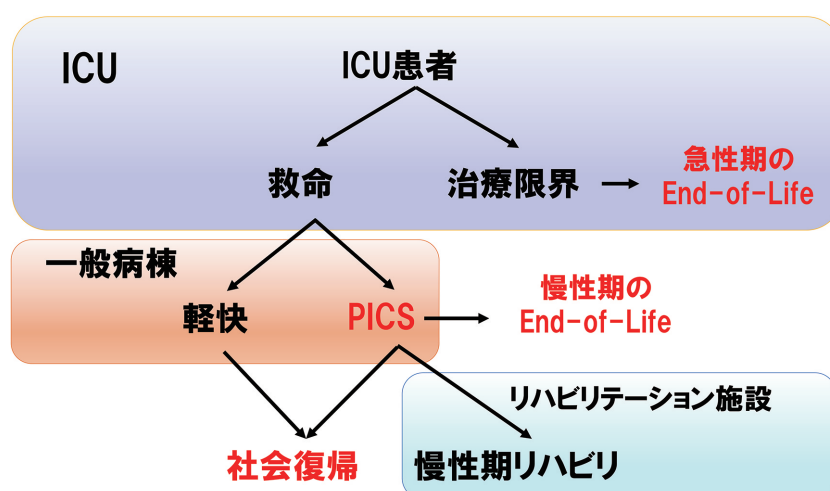


図2. ICU 患者の転帰
文献(1) 改変

は患者の長期死亡率とも関連する。Wieske らの観察研究では、ICU-AW の発症は、院内死亡率の上昇 (OR 2.02, 95%CI : 1.03~8.03) および ICU 退室後 6 ヶ月の死亡率の上昇 (HR3.6, 95%CI : 1.3~9.8) と関連することが報告されている⁸⁾。全般的身体機能障害は、食事、移動、更衣、入浴などの基本動作を含む狭義の ADL の障害や、買い物、電話、外出などより複雑で高度な自立した生活を送る能力を含む IADL (instrumental ADL) の障害が含まれる。ICU 生存患者を対象とした研究では、退院後の ADL は緩やかに回復するものの、1 年後であっても入院前のレベルには回復しないことを示している⁹⁾。

ICU 退室後の認知機能障害は、ICU で発症した譫妄 (ICU-acquired delirium : ICU-AD) と強く関連し、記憶、処理、計画、問題解決、視覚空間認識の障害が含まれる。Pandharipande らは、ICU を生存退室した 821 例を対象に、ICU-AD の持続期間と退院 1 年後の全般認知機能および実行機能を評価している。その結果、ICU 退室 1 年後の認知機能は、34% の患者で中等度外傷性脳損傷程度、24% は軽度アルツハイマー病と同等であった。また、ICU-AD の期間が 5 日間以上認めた場合、全般認知機能や実行機能の障害が強かった¹⁰⁾。

ICU 退室後の精神機能障害に関しては、ICU 退室患者の 30% が抑うつ状態に苛まれ、40~70% は不安に悩まされ、また 10~50% が心的外傷ストレス障害を有すると報告されている。Huang らは、ARDS 生存患者 698 例を対象とした ICU 退室後の精神機能 (抑うつ症状、不安、

PTSD) に関する予後調査を行っている。それによると、ARDS 生存患者の 6 ヶ月後では、抑うつ症状が 36%、不安が 42%、PTSD が 24% の患者で認められ、1 年後の調査でも、抑うつ状態 36%、不安 42%、PTSD 23% であり、ほとんど改善は見られない¹¹⁾。

患者家族の精神機能障害に関する障害 (PICS-F) に関しては、重症患者の家族のおよそ 10~75% で何らかの不安症状を有し、また 8~42% が PTSD の症状を有する。米国のデータでは、重症患者の家族のおよそ 1/3 は、退院時の不安に対する抗不安薬やうつ病の治療薬を内服している¹²⁾。家族には、患者の重症病態に対する不安や悲しみ、治療方針決定や治療中止の意思決定の代理、介護中の休職や高額な医療費による経済的な負担など大きなストレスがかかる。一方、7 日間以上人工呼吸管理を要した患者介護スタッフの大半に、約 1 年間継続する抑うつ症状や精神障害を認めたとする報告もあり¹³⁾、PICS による精神機能障害は、患者家族や医療従事者を含め、患者を取り巻くすべての人にも起こりうる。

PICS の要因と対策

PICS に特徴的な 3 つの兆候である身体・精神・認知機能障害は、ICU 管理中に発症する ICU-AW、ICU-AD、睡眠障害や PTSD と強く関連する (図 3)。ICU 管理中に介入できる PICS 対策としては、これらの ICU 管理中に生じる有害事象を如何に防ぐかにかかっている。

PICS 発症に影響する要因には、患者背景 (高齢、基

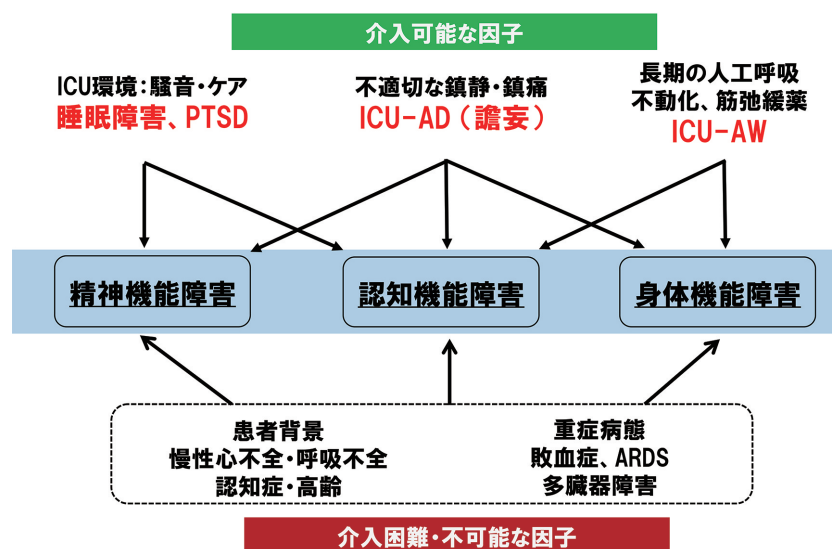


図3. PICSの要因

礎疾患、認知症など)や重症病態(敗血症、多臓器不全、ARDSなど)など、予防的な介入が困難なものがあり、これらに対しては、ICUに入室する原因となった疾患に対する早期診断・治療が求められる。

ICUでの医療介入に関連するものでは、長期の人工呼吸管理、鎮静薬の不適切な使用、ICU関連感染症などがある。特に人工呼吸管理の長期化は、人工呼吸器関連肺炎などのICU関連感染症や長期臥床によるICU-AWを誘発する¹⁴⁾。また、不適切な鎮痛・鎮静薬の使用は、ICU-ADや睡眠障害を誘発する他、鎮静による不動化および咳嗽反射の減弱は、ICU-AWや人工呼吸器関連肺炎のリスクを高める。Vasilevskiらは、PICSの予防と対策に関するレビューにおいて、重症患者(例:敗血症患者)がICUでの治療中に、不適切な人工呼吸管理や鎮静薬使用がICU-ADやICU-AWを悪化させ、そのICU-ADやICU-AWが更なる人工呼吸管理の長期化と鎮静薬使用のエスカレーションを生み出してしまう、いわばICU患者が陥りやすい“負のサイクル”について言及している¹⁴⁾(図4)。

ICU環境によるストレスでは、騒音、照明、閉鎖的空間などがある。また、患者の精神的ストレスでは、不眠などの種々の精神的なストレス、自分の疾患、予後、経済面での不安、家族の不安などがある¹⁾。

PICSへの対策では、ICUでの医療介入に関しては、根拠の乏しい侵襲的医療の回避、人工呼吸器からの早期

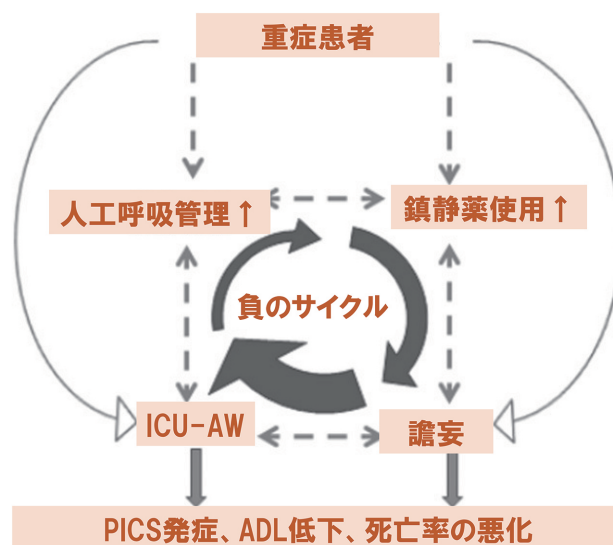


図4. 重症患者のPICSを誘引する“負のサイクル”

離脱、適切な鎮痛・鎮静管理、早期離床・リハビリテーション、などがある¹⁴⁾。ICU環境では、睡眠を促進するためのICU環境の整備、すなわち、騒音の軽減、夜間照明の配慮、看護ケアの日中への集約化、などが必要である。また、精神的ストレスの軽減対策として、患者や家族のメンタルケア、ICU日記、面会時間の見直し、などがある^{15,16)}。

PICS に影響する要因は多岐にわたる。原疾患に対する適切な早期治療と侵襲的治療からの早期離脱の他に、患者の精神的・身体的ストレスを軽減する看護ケアや臨床心理士の介入、ICU-AW を予防する早期離床・リハビリや栄養管理を促進するケアチームの活動など、多職種の協力のもと、多角的なアプローチが必要となる。

次章以降では、PICS の中でも認知機能障害や精神機能障害の原因となる ICU 患者の睡眠障害および ICU-AD に関する現状と対策について述べる。

睡眠の基礎知識

ICU 患者の睡眠障害を述べる前に、正常睡眠について説明する。正常睡眠は大きく分けて、non-REM 睡眠と REM 睡眠に分けられ、non-REM 睡眠は睡眠の深さによって Stage 1～3 に分けられる。Stage 1 は非常に浅い睡眠で θ 波を中心とした低振幅の脳波を認める。Stage 2 では、sleep spindle や K-complex など特徴的な脳波が出現し、Stage 3 では、高振幅徐波が出現する。Stage 3 は徐波睡眠とも呼ばれ、脳が休息をとっている状態と考えられ、成長ホルモンの分泌が促進し、コルチゾールやカテコラミン分泌は減少し、循環・呼吸状態も安定する。REM 睡眠では、覚醒に近い脳波となり、急速眼球運動や骨格筋の活動低下が起こる。REM 睡眠中は夢を見るといわれるが、おそらくは記憶の整理に関連すると推測されている。一晩の睡眠の経過では、non-REM 睡眠と REM 睡眠で構成される周期的な変化を繰り返しながら、人間の生理的機能維持に必須とされる内分泌系、免疫系、精神神経系機能などの調節を行っていると言われている¹⁶⁾。

次に、睡眠の調節機構であるが、上行網様体賦活系 (ascending reticular activating system; ARAS) を中心とした覚醒機構と腹外側視索前野 (ventrolateral preoptic area: VLPO) を中心とした睡眠機構が互いに影響しあい、交互に出現することで、覚醒と睡眠の周期が出現する。睡眠の発現には、主に睡眠物質の蓄積によって睡眠欲求 (睡眠圧) を高める液性機構 (process S) とメラトニン分泌により調整される体内時計により睡眠を誘発する神経機構 (process C) がある。Process S では、睡眠前の覚醒期間により、睡眠物質の蓄積が影響を受けるため、日中に多く覚醒することで夜間の睡眠欲求が高まることになる。また、Process C では、メラトニン分泌が外部環境により影響を受けるため、日中は自然光など

明るい環境とし、夜間に暗い環境を作ることでメラトニン分泌が正常に調節され、夜間の睡眠を誘発することができる¹⁶⁾。

ICU 患者の睡眠障害と ICU-AD

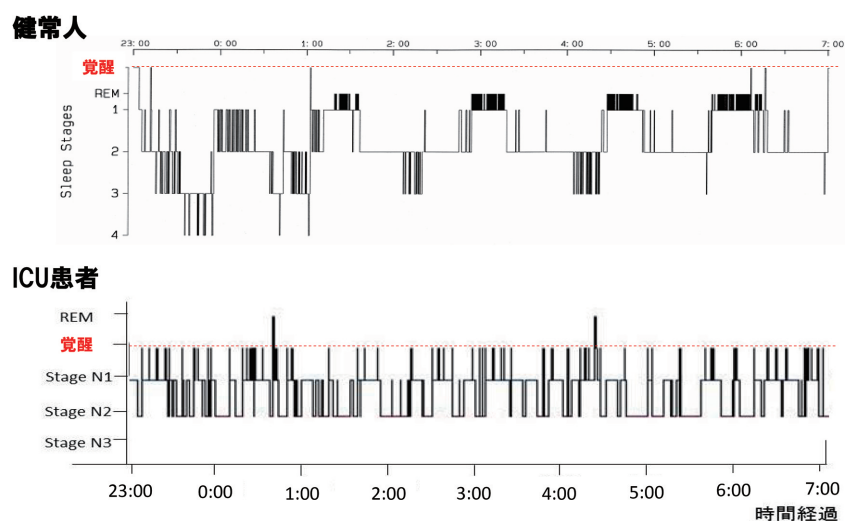
ICU 患者では、睡眠障害や ICU-AD の発症が非常に多く、PICS の構成要素である長期的な認知機能障害や精神機能障害と関連する。ICU での不快な記憶のワースト 3 は、不動化 (60% の患者が経験、以下同様)、不眠 (45%)、疼痛 (40%) とも言われている。また、ICU 患者の約半数が ICU 在室中に精神錯乱状態を経験し、幻覚 (51% の患者が経験、以下同様)、妄想 (49%)、恐怖感 (38%) に苛まれる患者も多い¹⁷⁾。

ICU の睡眠障害に関しては、ICU 患者の 50% 以上、また睡眠ポリグラフ検査による評価では、人工呼吸患者のほぼ 100% で認められる。ICU 患者の睡眠障害の特徴として、概日リズム障害 (睡眠の約 50% が日中に起こる)、高度な睡眠の分断 (覚醒反応の回数は最大 39 回/時間)、徐波睡眠および rapid-eye movement (REM) 睡眠が欠如する浅い睡眠パターン、などがある¹⁶⁾ (図 5)。また、通常の睡眠のカテゴリーでは分類できない病的な睡眠脳波 (Atypical sleep, pathological wakefulness) が出現する症例も多い。睡眠障害は、ICU 譫妄、心的外傷後ストレス障害 (PTSD: post-traumatic stress disorder) の発症、免疫機能低下などに関連すると考えられている。また病的睡眠脳波を呈する症例では、非侵襲的陽圧換気の失敗率の上昇や院内死亡率の増加、6 ヶ月死亡率の増加とも関連する¹⁸⁾。

一方、ICU-AD は、ICU 患者の 30～80% で発症する。ICU 譫妄は、抑うつ状態に類似した低活動型譫妄が全体の 40～50% を占める。興奮や幻覚などを特徴とする活動型譫妄は全体の数% と少なく、低活動型との混合型が 40～50% 存在する。ICU-AD の発症は、長期の認知機能障害、精神障害と関連し、死亡率は 2～3 倍にまで増加するとの報告もある¹⁹⁾。

睡眠障害と ICU-AD との関係

睡眠障害と ICU-AD には多くの共通点がある。臨床症状としては、注意力低下、精神不安定、認知力障害、幻想・幻覚、妄想などがあり、また病態生理的には、コリン作動性経路の障害とドパミン経路の亢進、メラトニ



頻回の覚醒、徐波睡眠とREM睡眠の抑制

図5. 重症患者の睡眠障害

ン分泌異常，炎症性メディエーターやコルチゾールの分泌異常などである。また両者に共通する原因として，薬剤性や認知症，敗血症による脳障害，重症病態やICU環境によるストレス反応などが挙げられている。いずれも重症病態の急性期に発症する急性脳機能障害であり，また多臓器障害の一分症として発症する場合も多い^{20,21)}。よって，その予防や対策も共通する部分が多く，例えば睡眠障害への対策は同時にICU-ADへの対策にもなる。2013年に米国集中治療学会より提唱されたICU患者における適切な鎮痛・鎮静・譫妄管理のためのガイドライン（2013 Pain, Agitation and Delirium guidelines：2013 PAD guideline）でも，ICU-ADへの対策として，ICUでの睡眠促進の重要性が示されている²²⁾。今後は，ICU患者における睡眠障害の知識と予防策が非常に重要になってくると思われる。

ICU環境と睡眠障害

ICU環境において，睡眠障害と関連するものに，騒音，照明，患者ケアがある。ICUの騒音に関しては，世界保健機構（World Health Organization：WHO）の推奨では35dB以下，アメリカ合衆国環境保護庁（United States Environmental Protection Agency：EPA）の推

奨では40dB以下となっている。ただし，実際のICUの騒音は常時50dBを超え，時には85dB以上の騒音が夜間に16回／時間の割合で起こるとされる。騒音の原因としては，モニターや人工呼吸器のアラーム音の他に医療従事者の会話も影響している。照明に関しては，現在多くの施設では夜間に照明を暗くすることはほぼ実施されており，むしろ窓がないICUでは日中の照度不足が問題である。体内時計を司るメラトニン分泌の抑制には，およそ100 Lux以上の照度が必要とされるが，ICUの日中の照度は50～70 Lux程度とされている²³⁾。ICUにおける夜間の患者ケアに関する報告では，1時間当たり平均して1～3回のケアが行われ，夜間に1時間ケアを受けなかった患者の割合は11%，2～3時間ケアを受けなかった患者の割合は6%に過ぎなかったとされる。ケアのたびに睡眠が分断される可能性があり，今後改善の余地があると思われる。

鎮静薬と睡眠障害

睡眠は，サーカディアンリズム（概日リズム）に従い，周期的な睡眠段階の繰り返しの繰返しによって構成され，外部の刺激により容易に覚醒する特徴を持つ。ただし，鎮静薬を投与された患者では，患者の脳波は容量依存性に影響

を受け変化し、周期性を失い、覚醒反応も減弱する。ベンゾジアゼピン系鎮静薬は腹外側視索前野 (ventrolateral preoptic area: VLPO) の γ -アミノ酪酸 (Gamma Amino Butyric Acid: GABA) 受容体に作用して鎮静効果を発現する。睡眠動態に関しては、入眠までの時間の短縮、睡眠時間の延長、睡眠分断の減少、などの効果があるが、脳波上では、紡錘波は増加し、低用量では周波数が増加し、高用量では周波数、振幅共に減弱し、結果的に non-REM stage 1, 2 が増加し、non-REM stage 3 (徐波睡眠) や REM 睡眠を減少させる。また、投薬中止後の退薬症状や REM 睡眠のリバウンドによる譫妄、覚醒遅延などが問題となる。特に高用量のベンゾジアゼピン使用は、ICU 患者で多く見られる病的睡眠脳波 (Atypical sleep, pathological wakefulness) との関連も示唆されている^{16,20)}。プロポフォールも同様に GABA 受容体に作用し、non-REM stage 1, 2 が増加し、non-REM stage 3 や REM 睡眠を減少させる。人工呼吸患者の鎮静に使用しても、睡眠構造を悪化させ、睡眠の質的改善は得られない²³⁾。

GABA 受容体作動薬以外の鎮静薬としては、 $\alpha 2$ 受容体作動薬であるデクスメトミジンがある。デクスメトミジンは、延髄の青斑核に作用し、神経伝達物質であるノルエピネフリン分泌を抑制し、VLPO を活性化す

ることで上位中枢の興奮・覚醒を抑制することで、正常睡眠に近い鎮静作用を発現するとされる²⁴⁾。また、覚醒機構を調整するオレキシンの活動性が維持されることで、鎮静中でも軽い刺激で容易に覚醒する薬理作用との関連も示唆されている²⁴⁾。

ICU 患者の睡眠障害への対策

薬物の脳波に与える影響や譫妄の誘発、薬物依存などの副作用を考慮すると、鎮静薬の使用によって、必ずしも睡眠の質の改善には繋がらない。睡眠は周期性を持って自発的に発生する生理的現象であり、そのサイクルは睡眠物質などの液性機構やメラトニン分泌が影響する体内時計の支配を受ける。よって、自然睡眠を促すには、①日中は覚醒状態を維持し、夜間の自発的な睡眠を促すこと、②夜間の睡眠を妨げる有害な刺激を減少させること、③睡眠に影響する薬物の使用を制限すること、が重要である^{23,25)}。睡眠障害への対策については図6にまとめた。

1. 非薬物的介入

まずは、手順1として、ICU 環境の整備を行うことである。具体的には、夜間の照明や騒音、処置を避ける、日中はできるだけ覚醒状態を維持して余分な日中の睡眠

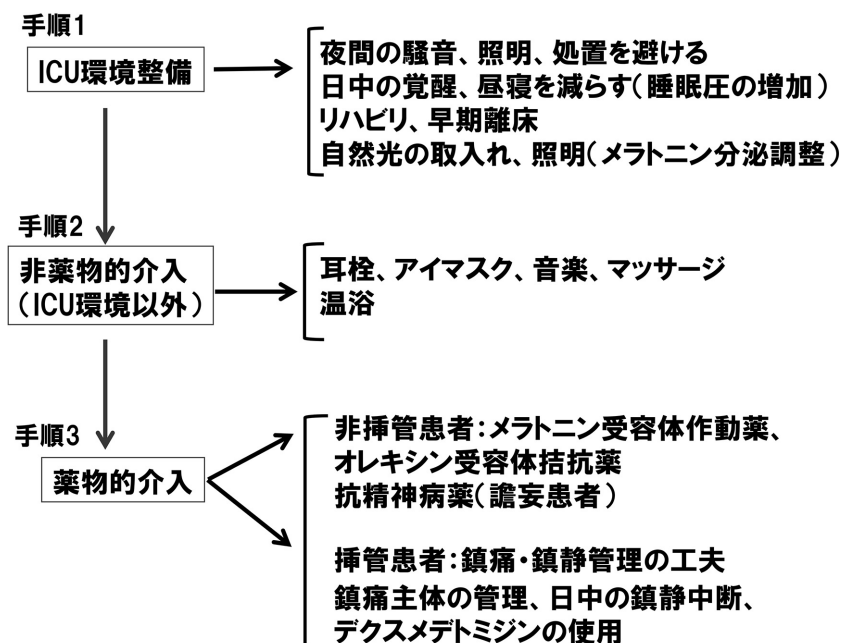


図6. ICU 患者の睡眠障害への対策

を減らし、夜間の睡眠欲求を増加させることが重要である。処置やケアを日中に集中させること、早期離床やリハビリを行うことは日中の睡眠を減らす上でも有用である。また、自然光を取り入れることや日中の照明を維持する（100 Lux 以上）ことは、メラトニンの分泌調整を図る上で必要である。ICU 環境整備のみで睡眠が改善しない場合は、手順2として、耳栓やアイマスクの使用、リラックスできる音楽の導入、マッサージ、温浴などを行ってみる。特に耳栓の使用による譫妄抑制効果に関する最近のメタ解析では、譫妄低減率は41%（95%信頼区間22~59%）と報告されている²⁶⁾。

2. 薬物的介入（非挿管患者）

非薬物的介入においても睡眠障害が改善しない場合には、手順3として薬物的介入を考慮する。非挿管患者では、非ベンゾジアゼピン系鎮静薬、メラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬（スボレキサント）の内服を考慮する。メラトニン受容体作動薬およびオレキシン受容体拮抗薬は、高齢の非挿管患者において、睡眠を促進し譫妄を抑制する効果が報告されている^{27,28)}。また、譫妄患者では、非定型抗精神病薬の使用は、譫妄期間を短縮させる可能性が示唆されており、その軽い鎮静効果から夜間譫妄に使用される場合も多い²²⁾。

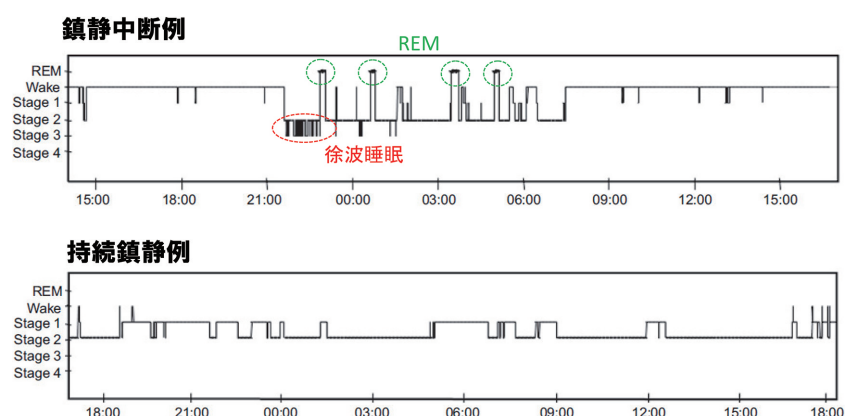
3. 薬物的介入（挿管患者）

一方、挿管患者では、気管チューブの刺激や重症度の高さから、鎮静薬の内服のみでの管理は困難であり、鎮痛・鎮静薬の静脈内投与が必要となる。そのため、挿管患者の睡眠障害を軽減するには、鎮痛・鎮静薬の使用方に

何らかの工夫が必要となる。考えられる薬物的介入としては、①鎮痛薬により、疼痛やストレスを軽減する：鎮痛主体の鎮静管理、②過剰な鎮静を避けて、睡眠段階の変調を最小限にする：日中の鎮静薬の中断、③睡眠動態に影響の少ない鎮静薬を選択する：デクスメデトミジンの使用、が考えられる。

①鎮痛主体の鎮静管理：外科系ICU（術後患者および外傷患者）に対し、ミダゾラムおよびモルヒネを投与した時の譫妄の発症率に関する報告がある。ミダゾラムを使用した患者では、譫妄発症率が有意に増加したが、逆にモルヒネを投与した患者では、譫妄発症が少なかった²⁹⁾。モルヒネも睡眠動態に影響を与える薬物ではあるが、強い疼痛刺激は睡眠を阻害する因子でもある。よって、疼痛管理と睡眠動態の管理は、その重要度を十分に検討した上で、必要な疼痛管理は十分に行うことが推奨される。

②過剰な鎮静を避ける：過剰な鎮静を避ける上で有効な手段として、日中の鎮静中断がある。日中の鎮静薬中断により、譫妄の発症を軽減し、人工呼吸期間が短縮することが示されている²²⁾。徳島大学病院救急集中治療部では、日中の鎮静薬中断が睡眠動態に与える影響に関して調査している。Otoらは、日中に鎮静薬を中断した場合と24時間持続鎮静を行った場合の夜間（消灯時間21:00~翌朝6:00まで）の睡眠動態を比較した結果、日中の鎮静薬中断により、日中の覚醒時間は増加し、夜間のREM睡眠や徐波睡眠も増加することを報告している³⁰⁾（図7）。日中の鎮静薬中断により、鎮静薬使用が減量され、



鎮静中断では、昼夜のリズム、徐波睡眠、REM睡眠を認める

図7. 日中の鎮静中断の効果

睡眠動態への影響を軽減したこと、また日中の覚醒により、夜間の自然睡眠の誘発に有利に働いた可能性がある。

③睡眠動態に影響の少ない鎮静薬の使用：GABA 受容体作動薬では、睡眠動態の改善は得られないことから、 $\alpha 2$ 受容体作動であるデクスメデトミジンの使用が考慮される。前述したように、デクスメデトミジンは延髄の青斑核に作用し、自然睡眠に近い鎮静効果を発現するとされる。Otoらは、ICUで人工呼吸管理された患者を対象に、デクスメデトミジンで鎮静中の睡眠動態に関して睡眠ポリグラフ検査を用いて評価した。デクスメデトミジンにより、non-REM stage 1は減少しstage 2が増加すること、REM睡眠や徐波睡眠は増加しないこと、昼夜のリズム維持に有効であったことが報告している³¹⁾。同様に、Alexopoulouらも夜間の鎮静にデクスメデトミジンを使用することで、睡眠効率の改善と睡眠分断の減少、non-REM stage 2の増加およびREM睡眠や徐波睡眠は増加しないこと、を報告している³²⁾。また、Suらは、高齢者の非心臓外科術後患者に低用量のデクスメデトミジン (0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$) を使用したところ、ICU-AD発症率が65%減少したと報告している³³⁾。

2016年には、睡眠動態を考慮した人工呼吸管理や鎮静管理に関するレビューが *Intensive Care Medicine* 誌に掲載されている³⁴⁾。鎮静法に関しては、①鎮静薬使用は最小限にする、②ベンゾジアゼピン系鎮静薬は避ける、デクスメデトミジンが有効かもしれない、③昼夜のリズムを維持すること、④外部刺激(夜間の照明、アラーム、会話)を最小限にする、などが記載されている。

おわりに

PICS の概念とその予防策として、ICU患者の睡眠障害とICU-ADについて解説した。ICU患者の長期予後やQOLの向上に関心が高まる中、PICSへの対策は、急性期あるいは慢性期におけるend-of-lifeと双壁をなす、これからの集中治療分野での重要な課題となるものである。PICSの構成要素の一つである精神機能。認知機能との関連において、ICUでの睡眠障害や譫妄対策は重要である。ICU患者の重症病態への適切なアプローチが必要なのは言うまでもないが、ICU環境からのストレス、あるいはICUでの侵襲的治療や薬物療法などの医療介入そのものが、ICU患者の不眠やICU-ADの原因となる。鎮静は睡眠とは同義ではなく、むしろ睡眠を障害するものであるという認識のもと、薬物的介入を導

入する際にも、過剰な鎮静は避け、日中は鎮静を中止するなど鎮静薬使用を減らし、日中の覚醒を維持して夜間の自然な睡眠を促す管理が必要である。

文 献

- 1) Needham, D.M., Davidson, J., Cohen, H., *et al.*: Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit. Care Med.*, 40 : 502-509, 2012
- 2) Zimmerman, J.E., Kramer, A.A., Knaus, W.A.: Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit. Care*, 17 : R81, 2013
- 3) Kaukonen, K.-M., Bailey, M., Suzuki, S., *et al.*: Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*, 311 : 1308-16, 2014
- 4) Yende, S., Austin, S., Rhodes, A., *et al.*: Long-term quality of life among survivors of severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 44 : 1461-7, 2016
- 5) Wunsch, H., Guerra, C., Barnato, A.E., *et al.*: Three-year outcomes for Medicare beneficiaries who survive intensive care. *JAMA*, 303 : 849-56, 2010
- 6) Herridge, M.S., Tansey, C.M., Matté, A., *et al.*: Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 364(14) : 1293-304, 2011
- 7) Nakanishi, N., Oto, J., Tsutsumi, R., *et al.*: Upper and lower limb muscle atrophy in critically ill patients: an observational ultrasonography study. *Intensive Care Med.*, 44 : 263-264, 2018
- 8) Wieske, L., Dettling-Ihnenfeldt, D.S., Verhamme, C., *et al.*: Impact of ICU-acquired weakness on post-ICU physical functioning: a follow up study. *Crit. Care*, 19 : 196, 2015
- 9) Sacanella, E., Perez-Castejon, J.M., Nicolas, J.M., *et al.*: Functional status and quality of life 12 months after discharge from a medical ICU in healthy elderly patients: a prospective observational study. *Crit. Care*, 15 : R105, 2011
- 10) Pandharipande, P.P., Girard, T.D., Jackson J.C., *et al.*: Long-term cognitive impairment after critical illness.

- N. Engl. J. Med., 369 : 1306-16, 2013
- 11) Huang, M., Parker, A.M., Bienvenu, O.J., *et al.* : National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Psychiatric symptoms in acute respiratory distress syndrome survivors : a 1-year national multicenter study. *Crit. Care Med.*, 44 : 954-965, 2016
 - 12) Davidson, J.E., Jones, C., Bienvenu, O.J. : Family response to critical illness : postintensive care syndrome-family. *Crit. Care Med.*, 40 : 618-624, 2012
 - 13) Cameron, J.I., Chu, L.M., Matte, A., *et al.* : One-year outcomes in caregivers of critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 374 : 1831-41, 2016
 - 14) Vasilevski, E.E., *et al.* : Ely, E.W., Speroff, T., *et al.* : Reducing iatrogenic risks. ICU-Acquired Delirium and Weakness—Crossing the Quality Chasm. *Chest*, 138 : 1224-33, 2010
 - 15) Harvey, M.A., Davidson, J.E. : Postintensive care syndrome : Right care, right now...and later. *Crit. Care Med.*, 44 (2) : 381-5, 2016
 - 16) Figueroa-Ramos, M.L., Arroyo-Novoa, C.M., Lee, K. A., *et al.* : Sleep and delirium in ICU patients : a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med.*, 35 : 781-795, 2009
 - 17) Weinert, C.R., Sprenkle, M. : Post-ICU consequences of patient wakefulness and sedative exposure during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.*, 34 : 82-90, 2008
 - 18) Roche Campo, F., Drouot, X., Thille, A.W., *et al.* : Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Crit. Care Med.*, 38 : 477-485, 2010
 - 19) Salluh, J.I., Wang, H., Schneider, E.B., *et al.* : Outcome of delirium in critically ill patients : systematic review and metaanalysis. *BMJ*, 350 : h2538, 2015
 - 20) Weinhouse, G.L., Schwab, R.J., Watson, P.L., *et al.* : Bench-to-bedside review : delirium in ICU patients —importance of sleep deprivation. *Crit. Care*, 13 : 234, 2009
 - 21) Kamdar, B.B., Needham, D.M., Collop, N.A., *et al.* : Sleep deprivation in critical illness : Its role in physical and psychological recovery. *J. Intensive Care Med.*, 27 : 97-111, 2012
 - 22) Barr, J., Fraser, G.L., Puntillo, K., *et al.* : American College of Critical Care Medicine : Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.*, 41 : 263-306, 2013
 - 23) 大藤純 : Post ICU Syndrome (PICS)に対するABCDEバンドルと実際 : Sleep-ICUにおける睡眠とその重要性. *ICUとCCU*, 39 : 117-126, 2015
 - 24) Sanders, R.D., Maze, M. : Contribution of sedative-hypnotic agents to delirium via modulation of the sleep pathway. *Can. J. Anaesth.*, 58 : 149-56, 2011
 - 25) Kamdar, B.B., King, L.M., Collop, N.A., *et al.* : The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit. Care Med.*, 41 : 800-9, 2013
 - 26) Litton, E., Carnegie, V., Elliott, R., *et al.* : The Efficacy of Earplugs as a Sleep Hygiene Strategy for Reducing Delirium in the ICU : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit. Care Med.*, 44 : 992-9, 2016
 - 27) Hatta, K., Kishi, Y., Wada, K., *et al.* : Preventive Effects of Ramelteon on Delirium. A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JAMA Psychiatry*, 71 (4) : 397-403, 2014
 - 28) Hatta, K., Kishi, Y., Wada, K., *et al.* : Preventive Effects of Suvorexant on Delirium : A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J. Clin. Psychiatry*, 78 : e 970-979, 2017
 - 29) Pandharipande, P., Cotton, B.A., Shintani, A., *et al.* : Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J. Trauma*, 65 : 34-41, 2008
 - 30) Oto, J., Yamamoto, K., Koike, S., *et al.* : Effect of daily sedative interruption on sleep stages of mechanically ventilated patients receiving midazolam by infusion. *Anaesth Intensive Care*, 39 : 392-400, 2011
 - 31) Oto, J., Yamamoto, K., Koike, S., *et al.* : Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Med.*, 38 : 1982-9, 2012
 - 32) Alexopoulou, C., Kondili, E., Diamantaki, E., *et al.* :

- Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study. *Anesthesiology*, 121 : 801-7, 2014
- 33) Su, X., Meng, Z.T., Wu, X.H., *et al.*: Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 388 : 1893-902, 2016
- 34) Rittayamai, N., Wilcox, E., Drouot, X., *et al.*: Positive and negative effects of mechanical ventilation on sleep in the ICU: a review with clinical recommendations. *Intensive Care Med.*, 42 : 531-541, 2016

Post-Intensive Care Syndrome : its concept and prevention strategies. Focusing on sleep disturbance and delirium in the ICU

Jun Oto

Emergency and Disaster Medicine, The Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Over the past few decades, advances of intensive care have resulted in improved short-term mortality of critically ill patients. However, many survivors experience impairment in cognition, mental health, and physical function, known as post-intensive care syndrome (PICS). The mental health of family members may also be adversely affected, which is termed PICS-Family (PICS-F). More than half of all ICU survivors suffer from at least one PICS-related impairment, and these effects can persist as long as five or more years. PICS may develop by severe underlying disease, invasive treatments, medication and environmental factors in the ICU. Especially, sleep disturbance and delirium in the ICU are major exacerbation factors of PICS. Prevention and early intervention for patients with PICS are critical due to a typically poor natural course of this syndrome after clinically significant PICS.

In this topic, we review the definition, clinical manifestations and treatment of PICS. We focus on the treatment of sleep disturbance and ICU-acquired delirium in critically ill patients as preventive strategies of PICS.

Key words : Post-Intensive Care Syndrome (PICS), Sleep disturbance, delirium

原 著 (第38回徳島医学会賞受賞論文)

がん治療中の味覚変化と食事介入の取り組み

松 島 里 那¹⁾, 堤 理 恵¹⁾, 庄 野 仁 志²⁾, 別 府 香 名¹⁾, 渡 辺 涼 乃¹⁾,
尾 平 優¹⁾, 黒 田 雅 士¹⁾, 武 田 憲 昭²⁾, 阪 上 浩¹⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野

²⁾徳島大学病院頭頸部外科・耳鼻咽喉科

(平成30年5月14日受付) (平成30年7月2日受理)

がん患者にとって低栄養は最も深刻な問題のひとつである。化学療法や放射線治療をはじめとするがんの治療は、延命や根治に加え、周術期の補助療法として転移・腫瘍縮小にも有効な手段であるが、一方で治療中に遷延する食欲不振が患者の栄養状態を悪化させ、在院日数の長期化、追加の化学療法や救済手術を受ける時期の遅延につながることもある。食欲不振以外にも、化学放射線治療中には脱毛や悪心、嘔吐、下痢などの副作用を伴い、栄養状態の悪化を招く。こうした副作用の中でも、味覚障害は食事摂取量を減少させる大きな要因であり、治療中に高頻度で発生する深刻な問題であるが、その根本的な理由及び改善策や治療法はいまだに確立されていない。本稿では、こうしたがん治療中に生じる味覚障害についてこれまでの基礎的検討の報告と臨床的課題を述べ、それに対する栄養面からのアプローチを紹介したい。

がん化学療法はがん患者に対して、延命やがんの根治に加え、術前後の補助療法として転移・腫瘍縮小を目的に使用される。一方で化学療法中に遷延する食欲不振が患者の栄養状態を悪化させ、在院日数の長期化、追加の化学療法や救済手術を受ける時期の遅延につながることもある¹⁾。食欲不振以外にも化学療法中には脱毛や悪心、嘔吐、下痢などの副作用を伴い、栄養状態の悪化を招く。特に患者の経口摂取に直接的な影響を与える味覚障害は

抗がん治療中に高頻度で発生するが、その根本的な原因については不明な点が多く、実態が明らかにされていないのが現状である²⁾。

味覚は、人が生まれてからそれまでの人生において長年の食習慣の中で培われてきたものであり、食習慣を決める重要な因子でもある。食べ物の味は、個人が食事を摂るか否かを瞬時に決めるものとなる。味覚は基本5味として、甘味・酸味・苦味・塩味・うま味が知られ³⁾、加えて近年は第6の味とされる脂質に対する味覚も注目されている⁴⁾。さらに味覚は、食事摂取をするかどうかの決定因子であるだけでなく、食べることの楽しみにも直接つながる重要な存在である。ゆえに味覚障害は、食欲や体重、心理的な面に大きく影響し、QOLの低下をもたらす。味覚障害はがん治療中以外にも、喫煙や粘膜障害、腎疾患や肝疾患、加齢や薬物治療の影響を受けやすいことが知られている。

中でもがん患者の味覚障害が深刻であるのは、非常に重度であることが多く、食事摂取量が著しく低下し、これにより引き起こされる低栄養が患者の生存に大きく影響するためである。患者は治療中の薬物の影響のみならず、がんの発生に伴って味覚障害を訴えることもあり、非常に早期のがん診断のサインともされている。特に進行がん患者において、消化器症状や味覚変化はもっとも一般的な初期症状とされている²⁾。これまでの報告によ

ると、がん患者の少なくとも15%、多い場合では全症例で味覚障害を認識しており、これは特に頭頸部がん患者や小児がん患者に顕著である⁵⁻⁷⁾。こうした副作用は栄養状態低下の主要な因子となる。

味覚生理学と味覚受容体

味覚は感覚系の中でも複雑であり、嗅覚、視覚、触覚、聴覚などとの相互作用により認識され、これらの情報が中枢神経系にて最終的に認知される。口腔内で食物は咀嚼され、唾液と混合されることで舌の味覚受容体に結合できる適切な形にまで分解され、受容体に結合することで味覚のシグナル伝達を開始される。味を感受するのは舌の味蕾に存在する味細胞であり、その表面には味物質と結合する味覚受容体が存在している⁸⁾。甘味、苦味、うま味の3つの味物質は主にG蛋白共役型味覚受容体、塩味と酸味の2つの味物質はイオンチャネル型味覚受容体に結合する。このうち甘味受容体はT1R2とT1R3サブユニット、うま味受容体はT1R1とT1R3サブユニットの組み合わせで構成されている。また、苦味受容体はT2Rファミリー受容体であり、25種類以上が同定されている⁸⁾。

味覚受容体のシグナル伝達機構はGたんぱく質共役型受容体とイオンチャネル型受容体で異なる。Gたんぱく質共役型受容体である甘味・うま味・苦味の受容体はそれぞれリガンドが結合すると、味細胞内のGたんぱく質が下流分子であるホスホリパーゼC β 2 (PLC β 2)を活性化し、2次メッセンジャーであるイノシトール3リン酸(IP $_3$)、DAGを生成する。IP $_3$ は小胞体にあるIP $_3$ レセプター(IP $_3$ R3)に作用し、小胞体からCa $^{2+}$ を放出させる。そのCa $^{2+}$ は、TRPM5(カルシウムチャネル)を活性化し、Na $^{+}$ が細胞内に入る。この時に膜電位の変化が生じ、それによって味覚シグナル伝達の二次メッセンジャーであるATPが電位依存性イオンチャネルCALHM1を介して放出され、味神経を刺激する。一方

でイオンチャネル型受容体である酸味、塩味に関しては受容体の候補分子は同定されつつあるも、シグナル伝達機構はいまだ明らかとなっていない⁹⁾。

がん患者における味覚受容体の変化

これまでわれわれの研究グループは、がん化学療法により頭頸部がん患者の舌のうま味受容体と甘味受容体に共通するサブユニットであるT1R3の遺伝子発現が減少し、苦味受容体であるT2R5の遺伝子発現が増加することを報告してきた¹⁰⁾。T1R3遺伝子発現は放射線治療ではなく化学療法に対応して減少し、治療が終了すると回復した(図1A)また、T1R3遺伝子発現の減少は患者の味覚閾値の上昇と一致した(図1B)。さらに血清アルブミン値や体重減少とも有意な相関関係を示した。このことから、舌のT1R3遺伝子発現は味覚感知と直接的な関係を示し、その減少は食事摂取量を低下させ低栄養をもたらすと考えられる。一方でT2R5遺伝子発現の増加は味覚閾値の変化とは一致しなかった。このことから、舌のT2R5遺伝子発現の増加は苦味閾値の変化よりも、化学療法中に患者が自覚する舌の自発性異常味覚と関係があると考えられた。

このように化学療法が舌のT1R3とT2R5遺伝子発現を増減させ、味覚障害に影響している可能性が示唆された。化学療法による味覚受容体に影響を与える根本的なメカニズムを明らかにすることで化学療法による味覚障害の原因がより明確になると考えられる。上記の研究ではGたんぱく質共役型受容体である甘味受容体、うま味受容体、苦味受容体のみを探索したが、化学療法施行がん患者においては、塩味を強く感じる、もしくは感じにくいなどの主訴も多く、塩味受容体に関して現在検討中である。また、本研究の限界として、頭頸部がんの一般的なレジメンであるフルオロウラシル(5-FU)とシスプラチン(CDDP)を併用するFP療法施行患者のみを対象としているため、他の抗がん剤による味覚受容体

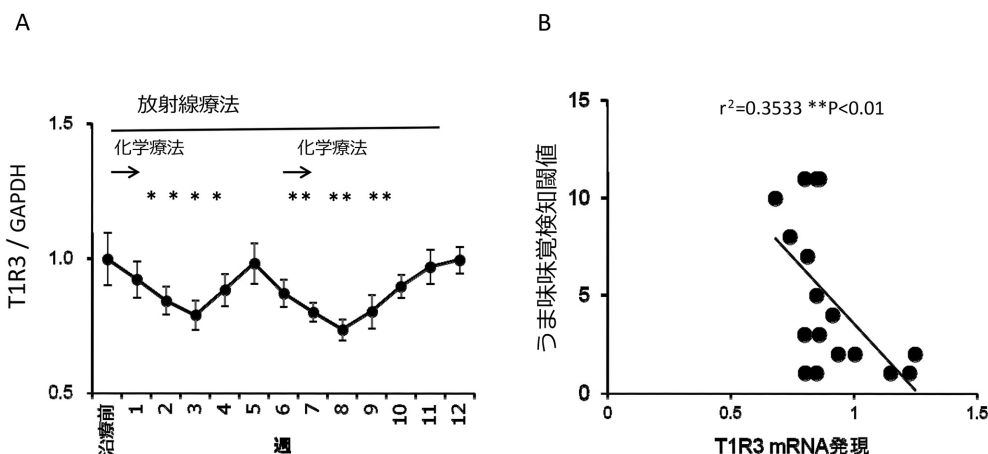


図1 化学療法に伴う T1R3味覚受容体遺伝子の発現
 A：化学療法治療中の味覚受容体 T1R3遺伝子の発現変動
 *p<0.05, **p<0.01vs 治療前の T1R3/GAPDH
 B：全口腔法による味覚閾値と T1R3遺伝子発現の相関
 文献10より改変

発現への影響も今後の検討課題となる。

がん患者における味覚障害の臨床的課題

がん患者では低栄養や体重減少が高頻度に認められ、特に消化器がんや頭頸部がんではそれが顕著である。われわれはこれまで、頭頸部がん患者を対象として研究を行ってきた。その患者を口腔粘膜障害の指標である NCI-CTC Version 2.0 (表1) により、Grade1と Grade2を口腔粘膜障害軽度/中等度群、Grade3を重度群に分け、化学放射線療法 (CRT) 施行前後の栄養状態を比較したところ、治療前よりも CRT 施行後の方が経口摂取量、血清アルブミン値、体重が減少する傾向にあり、栄養状態の悪化がみられた。特に口腔粘膜障害が重度の患者ではその傾向が顕著にみられた (図2 A-B)。この栄養不良はがんの進行や集学的治療によるエネルギー摂取量の低下に起因するが、具体的には、嚥下障害や下痢、がん性疼痛などのがんそのものによる症状と、放射線療法や化学療法による悪心、嘔吐、食欲不振、味覚障害などの副作用によるものが挙げられ、このような病態はがん関連性低栄養として認識されている。

がん関連性低栄養の要因の中でも高頻度で発症する味覚障害は、食事摂取量の減少や栄養不良を引き起こすだけにとどまらず、治療継続が困難となる症例も多い。味覚障害の種類として、味がわからなくなる味覚減退・消失のほか、特定の味だけわからなくなる乖離性味覚障害、何も食べない状態でも苦味や渋味を感じる自発性異常味覚、甘いものでも苦く感じる悪味症などが挙げられる。抗がん剤によって誘導される味覚障害の種類は個々の患者によって異なり、レジメンや腫瘍の種類などとの関係は示されていない。一般に味蕾細胞のターンオーバーは10日程度と短く、味覚異常は化学療法開始後数日で発症し、その後5日間の治療が終了すると改善することが多い。しかし、2~3週間の休薬期間中に回復しないまま次のクールの治療が再開すると、味覚障害が遷延しがちである。

これを回避するために食事介入としては柑橘類や酢の物の禁止など痛みの軽減、食べやすいものを自由に摂取してもらうなどの対症療法が主流であるが、その他に以下の手段が用いられている。

1. 経管栄養…従来より経鼻経管栄養や胃瘻からの経腸栄養剤投与によりエネルギー必要量を確保するため一般

表1 口腔粘膜障害の評価

患者の口腔粘膜障害は下記に示す NCI-CTC Version2.0を基に医師により診断された。

Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
疼痛がない潰瘍，紅斑 又は病変を特定できない 軽度の疼痛	疼痛がある紅斑， 浮腫，潰瘍 摂食・嚥下可能	疼痛がある紅斑， 浮腫，潰瘍 静脈内輸液を要する	重症の潰瘍 経管栄養，経静脈栄養 又は予防的挿管を要す

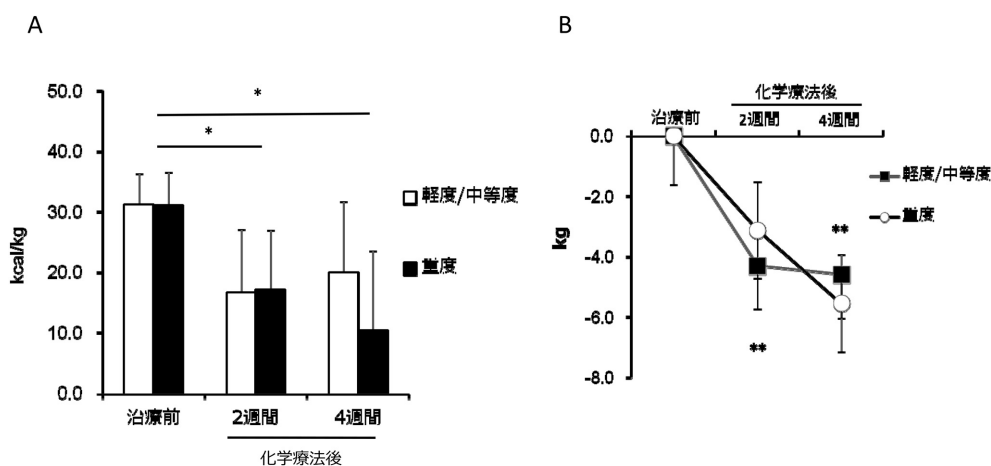


図2 化学療法中の食事摂取量と体重変動
A：化学療法前後の体重当たりの食事摂取量
Open bar：粘膜障害軽度・中等度
Closed bar：粘膜障害重度
* $p < 0.05$ vs 治療前
B：化学療法中の体重変動
Open circle：粘膜障害軽度・中等度
Closed square：粘膜障害重度
** $p < 0.01$ vs 治療前

的に用いられる⁵⁾。

2. 口腔乾燥症の予防…進行がん患者のうち，味覚障害が重度の患者では軽中等度の患者に比べてエネルギー摂取量および QOL スコアが低く，体重減少率が高いことや，放射線療法施行中の頭頸部がん患者における味覚障害は被照射部位への平均線量および口腔乾燥症と相関することなどが明らかとなっている^{6,7)}。そのため，患者にはその時の嗜好にあったものや，食形態の工夫がなされるほかにも，水分摂取や含嗽などによる口腔乾燥の予防などが推奨される。

3. 亜鉛の摂取…味覚障害では一般に味細胞の再生を促す亜鉛に注目されている。特に化学療法による味覚障害

の原因として薬剤の亜鉛キレート作用による亜鉛欠乏状態の誘発が考えられているが，詳細は解明されておらず，血清亜鉛の低値が認められていないことも課題である^{11,12)}。低栄養状態は QOL の低下や患者の予後悪化にもつながるため，食欲不振を助長する味覚障害の改善は治療を完遂するためにも重要なこととなる。

おわりに

がん化学療法の副作用に対処するために，これまでは制吐剤や鎮痛剤などが使用されてきたが，味覚障害に対しては対処されてこなかった。また，その機序について

も、薬剤性とされるのみで、根本的な解明がなされていない。今後、化学療法による薬剤性味覚障害の詳細な機序を解明し、ターゲット分子を明確にするとともに、これを改善する有効な食品や食事療法を確立していくことが求められる。

文 献

- 1) Langius, J.A., van Dijk, A.M., Doornaert, P., Kruizenga, H.M., Langendijk, J.A., Leemans, C.R., *et al.*: More than 10% weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. *Nutr. Cancer*, **65**(1) : 76-83, 2013
- 2) Mossman, K., Shatzman, A., Chencharick, J.: Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **8**(6) : 991-7, 1982
- 3) Kinnamon, S.C., Cummings, T.A.: Chemosensory transduction mechanisms in taste. *Annu. Rev. Physiol.*, **54** : 715-31, 1992
- 4) Besnard, P., Passilly-Degrace, P., Khan, N.A.: Taste of Fat: A Sixth Taste Modality? *Physiol. Rev.*, **96**(1) : 151-76, 2016
- 5) Shinozaki, T., Hayashi, R., Miyazaki, M., Tomioka, T., Zenda, S., Tahara, M., *et al.*: Gastrostomy dependence in head and neck carcinoma patient receiving post-operative therapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **44**(11) : 1058-62, 2014
- 6) Sapir, E., Tao, Y., Feng, F., Samuels, S., El Naqa, I., Murdoch-Kinch, C.A., *et al.*: Predictors of Dysgeusia in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated With Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **96**(2) : 354-61, 2016
- 7) Hutton, J.L., Baracos, V.E., Wismer, W.V.: Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. *J. Pain. Symptom Manage.*, **33**(2) : 156-65, 2007
- 8) Kapsimali, M., Barlow, L.A.: Developing a sense of taste. *Semin. Cell Dev. Biol.*, **24**(3) : 200-9, 2013
- 9) Liman, E.R., Zhang, Y.V., Montell, C.: Peripheral coding of taste. *Neuron*, **81**(5) : 984-1000, 2014
- 10) Tsutsumi, R., Goda, M., Fujimoto, C., Kanno, K., Nobe, M., Kitamura, Y., *et al.*: Effects of chemotherapy on gene expression of lingual taste receptors in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*, **126**(3) : E103-9, 2016
- 11) Henkin, R.I., Bradley, D.F.: Hypogeusia corrected by Ni⁺⁺ and Zn⁺⁺. *Life Sci. II*, **9**(12) : 701-9, 1970
- 12) Mukherjee, N., Delay E.R.: Cyclophosphamide-induced disruption of umami taste functions and taste epithelium. *Neuroscience*, **192** : 732-45, 2011

Dysgeusia during cancer treatment and dietary intervention

Rina Matsushima¹⁾, Rie Tsutsumi¹⁾, Hitoshi Syono²⁾, Kana Beppu¹⁾, Suzuno Watanabe¹⁾, Yu Ohira¹⁾, Masashi Kuroda¹⁾, Noriaki Takeda²⁾, and Hiroshi Sakaue¹⁾

¹⁾*Department of Metabolism and Nutrition, Medicine and Dentistry Laboratory, University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

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

SUMMARY

For patients with cancer, malnutrition is one of the most serious problems. Cancer treatments, such as chemotherapy and radiotherapy, are effective for metastasis and tumor reduction as adjuvant therapy at the perioperative stage, in addition to prolonging the life of a patient and providing a radical cure. On the other hand, loss of appetite that is induced by the above treatment sometimes worsens the nutritional health of a patient. Therefore, it confers prolonged hospitalization and a delay in additional chemotherapy or surgery. Moreover, other side effects besides the loss of appetite due to chemoradiotherapy (hair loss, nausea, vomiting, and diarrhea, among others) can lead to worse nutritional health. Among these side effects, taste disorder is a major factor of decreasing meal intake and is a severe problem occurring frequently during treatment. However, its fundamental reasons, remedial measures, and treatments have not been established yet. In this article, we will report the previous basic research and clinical problems of dysgeusia that occurs during cancer treatment, and introduce a nutritional approach to preventing or improving dysgeusia.

Key words : cancer, chemotherapy, dysgeusia

原 著 (第40回徳島医学会賞受賞論文)

ロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームを構成する内科疾患との関連性の検討

遠藤 健次, 齋藤 義郎, 田村 阿津王, 三上 浩, 西良 浩一,
岡田 祐司, 吉田 成仁, 梅原 隆司, 橘 敬三, 岩瀬 六郎,
谷 義彦, 杉 峯雅彦, 中谷 哲也, 小松原 慎司, 酒卷 忠範,
新野 浩史, 加藤 憲治, 齋藤 慎一郎, 梶川 智正, 美馬 紀章,
小坂 浩史

徳島県整形外科医会

(平成30年6月28日受付) (平成30年7月24日受理)

<目的>アンケート方式を用い、ロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームを構成する内科疾患の関連性を横断的に研究することを目的とした。<対象と方法>徳島県臨床整形外科医会が中心となり、平成28年10月2日に「運動器の10年・骨と関節の日」行事として、運動器に関する健康相談が一般市民に実施され、アンケート調査が得られた146名、女性125名、男性21名、46歳~96歳(平均年齢72.5歳)を対象とした。ロコモティブシンドロームの指標には、ロコチェック7項目の該当数を点数化したロコチェックスコアおよびロコモ5を用いた。メタボリックシンドロームを構成する疾患として高血圧症・糖尿病・高脂血症について、内服薬の有無を聴取した。age matchした内服薬が無い群をコントロールとして、メタボリック症候群を構成するこれらの3疾患についてロコチェックスコアとロコモ5のそれぞれについて比較検討をMann-Whitney's U testで行った。ロコチェックスコアとロコモ5およびBMIについて相関関係の有無をスピアマン順位相関係数で解析した。<結果>ロコチェックスコアおよびロコモ5ともに高血圧・糖尿病のそれぞれで有意にコントロール群より高値を示した。ロコチェックスコアおよびロコモ5には強い相関関係が見られた。ロコチェックスコアとBMIに相関関係は認められず、ロコモ5とBMIにも相関関係は認められなかった。

ロコモティブシンドロームは2007年に日本整形外科学

会が提唱した概念であり、運動器の障害によって移動機能が低下した状態を指すもので、介護リスクの上昇につながる事が知られている¹⁻³⁾。ロコモティブシンドロームは従来の変形性関節症や骨粗鬆症といった単独疾患では無く、主に高齢者の身体パフォーマンス障害と言い換えられる。一方、メタボリックシンドロームは内臓肥満を原因の一つと考える血圧上昇・高血糖・脂質代謝異常の集積をいう⁴⁾。ロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームを構成する疾患の関連性は高いことが容易に想像できるものの、ロコモティブシンドロームの程度とメタボリックシンドロームを構成する各疾患との関係性を統計的に解析した研究は少ない。本研究ではアンケート方式を用い、ロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームを構成する内科疾患の関連性を横断的に研究することにした。

方 法

徳島県整形外科医会は“骨と関節の日”に一般市民を対象にした健康相談を行っており、その際のアンケートを利用した。ロコモティブシンドロームを評価する方法には通常ロコモ25といった自記式質問票・2ステップテスト・立ち上がりテストが用いられる^{5,6)}が、アンケートで評価可能なロコモ25を行う際25問の質問に対して5つの選択肢から1つを選ぶことになり、質問数が多いため記入時間が長くなるとともに記入漏れのリスクを伴う

ため高齢者に依頼するには欠点がある。一方、ロコチェックという7つの項目についての有無を確認し1つ該当すればロコモティブシンドロームを疑うとする簡便なスクリーニングが有る^{2,7)}。本研究ではこのロコチェックを0-7点のスコア化する方法を新たに考案し、ロコモティブシンドロームを評価することにした(ロコチェックスコア, 以下LCS)(Fig. 1)。メタボリックシンドロームについては高血圧症・糖尿病・高脂血症の内服薬の有無の聴取を行い, age matchした内服薬の無いものをコントロール群にし, 比較検討をMann-Whitney's U test (Excel2010, アドインソフト Statcel4)で行った。さらに, ロコモ5というロコモ25の簡易版質問票が有りこれは5問の質問に対して5つの選択肢から1つを選ぶ方法⁸⁾であり, 同様の統計評価を実施した(最も運動機能の良いもの0点~最も悪いもの20点としロコモ5とした)(Fig. 2)。また, LCSとロコモ5の相関関係を調べるためスピアマンの順位相関係数で解析した。さらに肥満度

7項目のロコチェック

- 1. 片脚立ちで靴下がはけない
- 2. 家の中でつまずいたり滑ったりする
- 3. 階段を上るのに手すりが必要である
- 4. 横断歩道を青信号で渡りきれない
- 5. 15分くらい続けて歩けない
- 6. 2kg程度の買い物(1リットルの牛乳パック2個程度)をして持ち帰るのが困難
- 7. 家の中のやや重い仕事(掃除機の使用、布団の上げ下ろしなど)が困難

Fig. 1 1項目1点としてロコチェックスコアとした(0-7点)

ロコモ5

「お体の状態」と「ふだんの生活」について、手足や背骨のことで困難なことがあるかどうかをおたずねします。この1か月の状態を思い出して以下の質問にお答え下さい。それぞれの質問に、もっとも近い回答を1つ選んで、□に✓をつけて下さい。

1. 階段の昇り降りはどの程度困難ですか。
□ 困難でない □ 少し困難 □ 中程度困難 □ かなり困難 □ ひどく困難
2. 急ぎ足で歩くのはどの程度困難ですか。
□ 困難でない □ 少し困難 □ 中程度困難 □ かなり困難 □ ひどく困難
3. 休まずにどれくらい歩き続けることができますか(もっとも近いものを選んで下さい)。
□ 2~3km以上 □ 1km程度 □ 300m程度 □ 100m程度 □ 10m程度
4. 2kg程度の買い物(1リットルの牛乳パック2個程度)をして持ち帰ることはどの程度困難ですか。
□ 困難でない □ 少し困難 □ 中程度困難 □ かなり困難 □ ひどく困難
5. 家のやや重い仕事(掃除機の使用、ふとんの上げ下ろしなど)は、どの程度困難ですか。
□ 困難でない □ 少し困難 □ 中程度困難 □ かなり困難 □ ひどく困難

□ 困難でない: 0点 □ 少し困難: 1点 □ 中程度困難: 2点 □ かなり困難: 3点 □ ひどく困難: 4点

Fig. 2 総点数0-20点: ロコモティブシンドロームのカットオフ値は3点, 6点以上がロコモ相当

とロコモティブシンドロームの関係を調べるために, Body mass index (BMI)とLCSの相関関係, およびBMIとロコモ5の相関関係について, それぞれスピアマンの順位相関係数の評価を実施した。

平成28年10月2日に“骨と関節の日”の健康相談が実施され, アンケート調査が得られた146名, 女性125名, 男性21名, 46歳~96歳(平均年齢72.5歳)を対象とした。同アンケートでは個人を特定する項目は無く, 結果の統計的解析利用についての同意取得は行っていない。

結 果

高血圧症治療群(n=54)平均年齢74.4歳の平均LCSは2.2, 中央値2(第1四分位数1-第3四分位数4), コントロール群(n=38)平均年齢74.3歳の平均LCSは1.1, 中央値1(第1四分位数0-第3四分位数2)で有意差を認めた(p=0.0032)(Fig. 3)。糖尿病治療群(n=10)平均年齢72.8歳の平均LCSは2.4, 中央値2(第1四分位数0.75-第3四分位数4), コントロール群(n=45)平均年齢72.8歳の平均LCSは1.0, 中央値1(第1四分位数0-第3四分位数2)で有意差を認めた(p=0.028)(Fig. 4)。高脂血症治療群(n=28)平均年齢73.6歳の平均LCS1.6, 中央値1(第1四分位数0-第3四分位数3), コントロール群(n=41)平均年齢73.7歳の平均LCSは1.1で, 中央値1(第1四分位数0-第3四分位数2)であった(p=0.090)(Fig. 5)。

高血圧症治療群(n=55)平均年齢74.6歳の平均ロコモ5は5.1, 中央値4(第1四分位数1-第3四分位数7), コントロール群(n=38)平均年齢74.5歳の平均ロコモ5は2.7で, 中央値1(第1四分位数0-第3四分位数5)

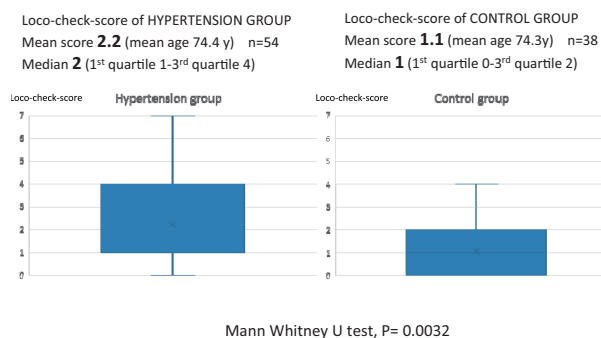


Fig. 3 Hypertension group showed significantly higher loco-check-score than the control group.

で有意差を認めた ($p=0.017$) (Fig. 6)。糖尿病治療群 ($n=10$) 平均年齢72.8歳の平均ロコ5は6.7, 中央値5.5 (第1四分位数1-第3四分位数11.25), コントロール群 ($n=46$) 平均年齢72.8歳の平均ロコ5は2.5で, 中央値1 (第1四分位数0-第3四分位数5) で有意差を認めた ($p=0.014$) (Fig. 7)。高脂血症治療群 ($n=30$) 平均年齢73.6歳の平均ロコ5は4.2, 中央値3.5 (第1四

分位数1-第3四分位数7) で, コントロール群 ($n=42$) 平均年齢73.6歳の平均ロコ5は2.6で, 中央値1 (第1四分位数0-第3四分位数5) であった ($p=0.048$) (Fig. 8)。スピアマン順位相関係数によるLCSとロコ5の相関係数は0.737 ($p<0.001$) と強い相関関係が認められた (Fig. 9)。一方, 同検定による肥満度とロコモティブシンドロームの相関については, LCSとBMI

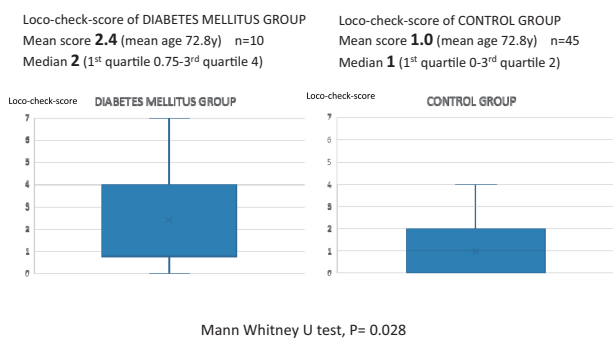


Fig. 4 Diabetes mellitus group showed significantly higher loco-check-score than the control group.

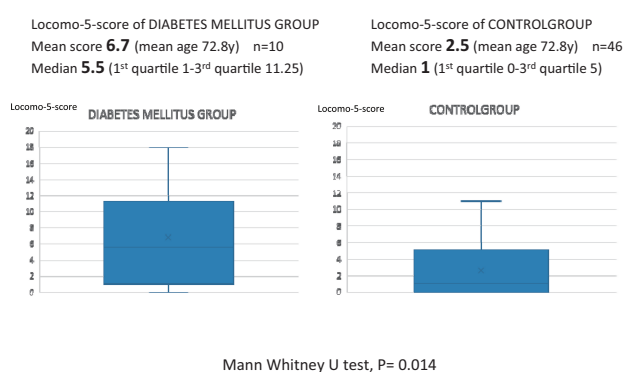


Fig. 7 Diabetes mellitus group showed significantly higher loco-5-score than the control group.

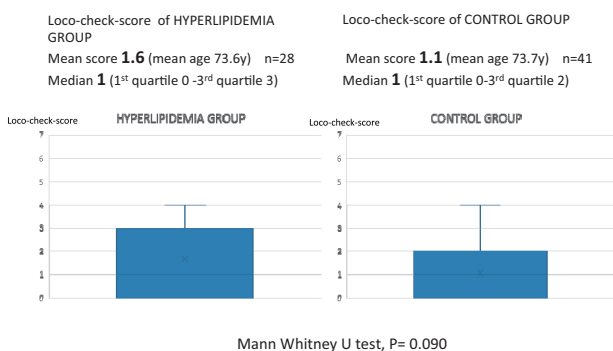


Fig. 5 Comparison between the hyperlipidemia group and the control group for the loco-check-score showed no difference.

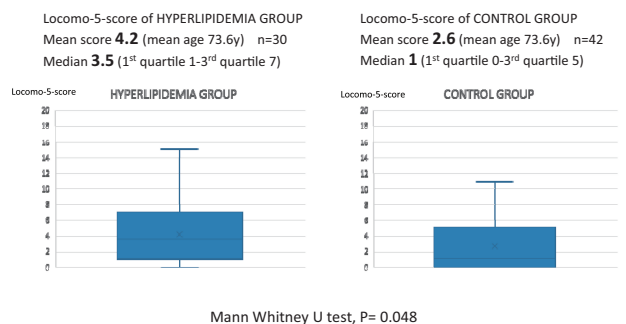


Fig. 8 Hyperlipidemia group showed significantly higher loco-5-score than the control group.

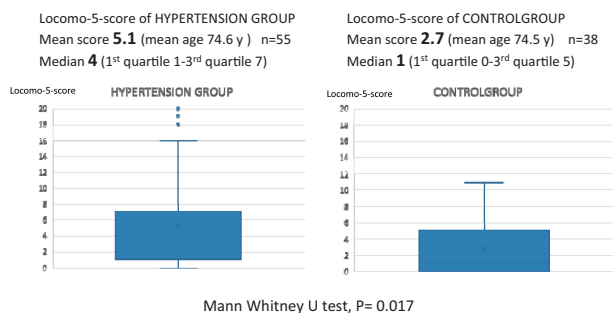


Fig. 6 Hypertension group showed significantly higher loco-5-score than the control group.

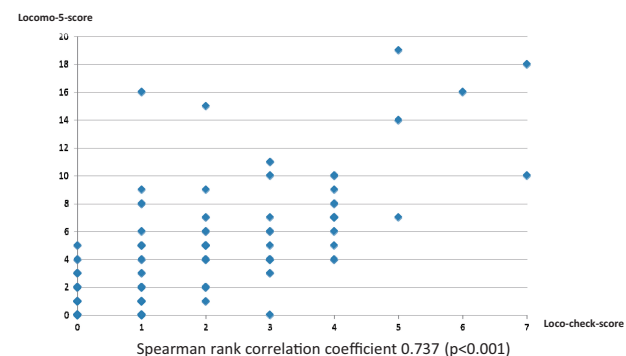


Fig. 9 Loco-check-score correlated to the loco-5-score.

(相関係数0.187, $p=0.983$) (Fig. 10), ロコモ5とBMI (相関係数0.191, $p=0.987$) (Fig. 11) と共に相関を認めなかった。

考 察

ロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームの関連性の統計学的研究は少ないが、その1つとして地域住民の特定健康診査受診者を対象とした松儀らの報告がある⁹⁾。この中では2ステップテストと立ち上がりテストが行われメタボリックシンドロームの危険因子数が多いほどそれぞれのテストの陽性率が高いことが示された。しかしながらこの研究では高血圧症や糖尿病といった各々のメタボリックシンドローム構成疾患とロコモティブシンドロームの関係性は論じられていない。一方、ロコモティブシンドロームを構成する運動器疾患とメタボリックシンドロームとの関係を調査したYoshimuraらの研究¹⁰⁾では、特に変形性膝関節症が高

血圧・耐糖能障害との関連性が高いことが示された。この研究では運動機能障害を包括的にとらえたロコモティブシンドロームを対象にしていない点がわれわれの研究と異なっている。

われわれの研究で明らかになった点は、高血圧症薬治療群・糖尿病薬治療群・高脂血症薬治療群の内、高血圧症と糖尿病において特にロコモティブシンドロームとの関連性が高かったことである。この結果はロコモチェックスコアおよびロコモ5を用いた解析の両者で同様であった。これは先に述べたYoshimuraらの報告¹⁰⁾と類似していた。ロコモティブシンドロームに関する星地らの報告⁸⁾によると、ロコモ予備軍のカットオフ値がロコモ5の点数で3点とされ、6点以上がロコモ相当とされている。われわれのデータでは、高血圧症群のロコモ5の平均は5.1で、糖尿病群のそれは6.7、高脂血症群のそれは4.2であった。総数が少なかったものの、われわれの結果も高血圧症と糖尿病は特にロコモティブシンドロームとの関係が強いことを示した。メタボリックシンドロームの予防と治療には運動療法が一般的に重要であることは周知の事実であり、これを反映した今回の結果と思われる。一方で高血圧症や糖尿病の予防あるいは重症化防止を考えた場合、運動機能がどの程度に保たれているかの評価は重要であり、ロコモティブシンドロームの程度を評価することが必要であることを本研究結果は示した。問診によるロコモティブシンドロームの評価方法としてはロコモ25が一般的であるが、ロコモチェックスコアは、これに較べ単純かつ迅速に得られ、かつロコモ5との高い相関性が示されたことにより、ロコモチェックスコアとロコモ5は共に良い指標であることが示された。今回研究対象のコントロール群の平均ロコモチェックスコアは、1.0-1.1であり、ロコモ5では平均2.5-2.7であった。ロコモチェックスコアは高血圧・糖尿病では平均が2を超えていたことより同スコアが“1で注意”・“2以上で危険”，あるいはロコモ5のスコアが“4で注意”・“5以上で危険”とすると運動機能だけでなく高血圧・糖尿病にも関係した健康状態の指標として簡便で有用であることが示唆された（ロコモチェックスコアのカットオフ値を2にした場合、高血圧症の感度51.9%／特異度71.1%，糖尿病の感度60%／特異度73.3%であった。ロコモ5のカットオフ値を5にした場合、高血圧症の感度43.6%／特異度71.1%，糖尿病の感度60%／特異度73.9%であった。）。ロコモティブシンドロームとBMIとの間に相関性が見られなかったことより、身体運動機能の低下には肥満だ

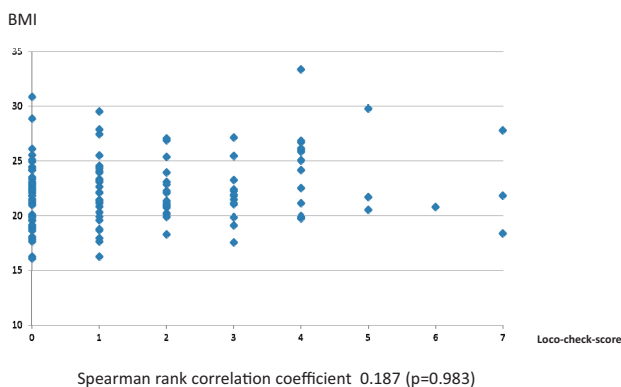


Fig. 10 BMI showed no correlation to the loco-check-score.

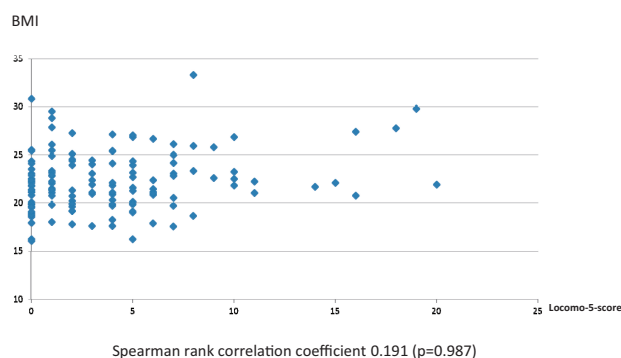


Fig. 11 BMI showed no correlation to the locomo-5 score.

けでなく、体重減少や筋肉量減少が影響している可能性が考えられた。

本研究の限界はアンケート結果に基づく横断的研究であったため、“ロコモティブシンドロームが血圧上昇あるいは高血糖を引き起こすのかどうか？”あるいは“血圧上昇や高血糖がロコモティブシンドロームを引き起こすのか？”という命題、あるいは“どちらかが原因では無く他に原因が有って、ロコモティブシンドロームと血圧上昇や高血糖が同時に起こる可能性はないのか？”といった命題には明確には答えられない点である。これらの命題の解決には前向き研究が重要と考えられる。また健康講座に参加した市民を対象としたアンケート調査だったため、総数が少なく女性が多かったことにより男女差について考察できなかった点にも限界が有ったと思われる。いずれにせよ身体パフォーマンスの低下であるロコモティブシンドロームを簡単に数値化し評価することで高血圧症や糖尿病の管理・重症化防止に役立つことが示された。今後は、認知症や他の内科疾患と身体機能との関係の評価にもロコチェックスコアやロコモ5のスコアが役立つことが期待される。

文 献

- 1) Nakamura, K.: A “super-aged” society and the “locomotive syndrome”. *J. Orthop. Sci.*, **13**: 1-2, 2008
- 2) Nakamura, K.: The concept and treatment of locomotive syndrome: its acceptance and spread in Japan. *J. Orthop. Sci.*, **16**: 489-491, 2011
- 3) 中村耕三: ロコモティブシンドロームの概念と疫学概要. *日本医師会雑誌*, **144**: S30-33, 2015
- 4) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌*, **94**: 794-809, 2005
- 5) 中村耕三: ロコモティブシンドロームの評価 概説. *日本医師会雑誌*, **144**: S70-73, 2015
- 6) 赤居正美, 岩谷力: ロコモティブシンドロームの評価 ロコモ25. *日本医師会雑誌*, **144**: S77-80, 2015
- 7) 大江隆史: ロコモティブシンドロームの評価 ロコチェック. *日本医師会雑誌*, **144**: S74-76, 2015
- 8) 星地亜都司, 岩谷力: ロコモティブシンドローム判定ツール簡易版ロコモ5 –カットオフ値の検討–. *日本運動器科学会誌*, **26**: 409-413, 2015
- 9) 松儀怜, 辻本典央, 中井詔子, 葛巻美紀 他: 地域住民におけるロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームとの関連性. *運動器リハビリテーション*, **27**: 298-305, 2016
- 10) Yoshimura, N., Muraki, S., Oka, H., Tanaka, S., et al.: Mutual associations among musculoskeletal diseases and metabolic syndrome components: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Modern Rheumatology.*, **25**: 438-448, 2015

Physical performance disorder (Locomotive syndrome) closely relates to both hypertension and diabetes mellitus which are components of metabolic syndrome

Kenji Endo, Yoshiro Saito, Atsuo Tamura, Hiroshi Mikami, Koichi Sairyō, Yuuji Okada, Shigehito Yoshida, Takashi Umehara, Keizo Tachibana, Rokuro Iwase, Yoshihiko Tani, Masahiko Sugimine, Tetsuya Nakatani, Shinji Komatsubara, Tadanori Sakamaki, Hiroshi Shinno, Kenji Kato, Shinichiro Saito, Tomomasa Kajikawa, Noriaki Mima, and Hirofumi Kosaka

Tokushima Orthopedic Association, Tokushima, Japan

SUMMARY

Locomotive syndrome is physical performance disorder in the elderly person. The physical performance disorder can become cause of metabolic syndrome. This study focused on the locomotive syndrome's relationship to the hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia which are components of the metabolic syndrome.

To evaluate the locomotive syndrome, questionnaire score system: brand-new loco-check-score and established loco-5-score were adopted. In the questionnaire, current medications were also listed especially about hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia. A correlation between loco-check-score and loco-5-score was statistically evaluated by Spearman rank correlation coefficient. Moreover correlations between body mass index (BMI) and loco-check-score, BMI and loco-5-score were statistically evaluated by Spearman rank correlation coefficient. In a health consultation event, 146 persons checked the questionnaire (mean age 72.5yo). Differences of the loco-check-score and the loco-5-score in the hypertension-group, diabetes mellitus group, and the hyperlipidemia group were statistically evaluated by the Mann-Whitney U test respectively. Age matched persons with no medications comprised control groups.

Significant differences were observed in the hypertension group and diabetes mellitus group both in the loco-check-score and loco-5-score systems. These two groups showed significantly high loco-check-score and loco-5-score than the control groups. The loco-check-score closely related to the loco-5-score. On the other hand, no relations were observed between BMI and the loco-check-score, and between BMI and the loco-5-score.

Key words : physical performance disorder, elderly person, locomotive syndrome, metabolic syndrome, Hypertension, Diabetes mellitus, Hyperlipidemia

症例報告

回腸子宮内膜症に対して腹腔鏡下回盲部切除術を施行した1例

枝川 広志, 沖津 宏, 牧 秀則, 常城 宇生, 竹内 大平,
松尾 祐太, 森 理, 宮本 直輝, 江藤 祥平, 藤原 聡史,
富林 敦司, 湯浅 康弘

徳島赤十字病院外科

(平成30年4月27日受付) (平成30年5月9日受理)

症例は29歳の女性。急性胃腸炎で前医加療中、イレウスを認め精査加療目的に紹介となった。CTでは回腸末端に腫瘍性病変と口側小腸の拡張を認め、下部消化管内視鏡検査では同部位にリンパ濾胞の集簇を認めた。生検結果はリンパ組織過形成で悪性所見は認めなかった。以上より診断と治療目的に腹腔鏡下回盲部切除を施行した。病理結果は筋層に子宮内膜組織を認め、回腸子宮内膜症と診断した。本症例では盲腸癌や虫垂癌の可能性も考え、リンパ節郭清を伴う手術を施行し術後イレウス症状は改善した。今回われわれは腸閉塞を発症した回腸子宮内膜症に対して、腹腔鏡下回盲部切除術を施行した1例を経験したため文献的考察を加えて報告する。

はじめに

腸管子宮内膜症は異所性の子宮内膜組織が腸管で増殖する疾患で、腹痛・出血・腸閉塞などの症状を呈する。病変が粘膜下層に存在することが多いため、確定診断や悪性腫瘍との鑑別が困難なことがある。今回われわれは腸閉塞を発症した回腸子宮内膜症の1例を経験したので、文献的考察を踏まえて報告する。

症 例

患者：29歳，女性

主訴：腹痛，嘔吐

既往歴：なし

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：上記主訴で前医を受診し急性胃腸炎の診断で

保存的加療中であった。症状の改善乏しくCTにて小腸イレウスを認め、精査加療目的に当院紹介となった。

入院時現症：身長156cm，体重47kg，腹部平坦・軟・圧痛なし。

血液生化学検査所見：特記すべき異常なし

胸腹部造影CT検査所見：回腸末端に造影効果を伴う腫瘍性病変を認め、虫垂は同定できず口側小腸の拡張を認めた(図1)。

下部消化管内視鏡検査所見：パウヒン弁から5cm口側にリンパ濾胞の集簇を認め、内腔は狭窄し口側小腸へのカメラの通過は困難であった(図2)。生検結果は上皮に異型はなく、反応性のリンパ組織過形成であった。

以上より確定診断には至らず、診断と治療目的に腹腔鏡下回盲部切除術を施行した。

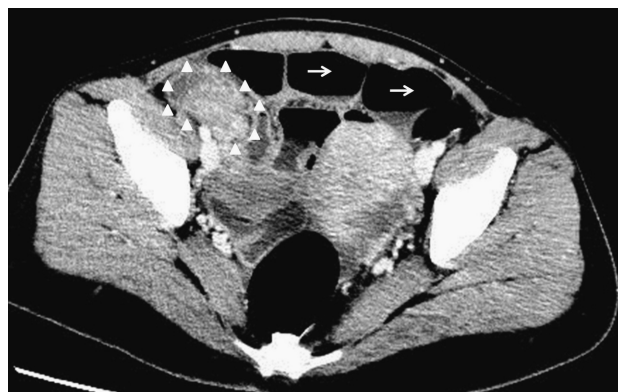


図1. 胸腹部造影CT検査所見：回腸末端に造影効果を伴う腫瘍性病変を認め、口側小腸の拡張を認めた。(矢頭：回腸末端の腫瘍性病変，矢印：拡張した口側小腸)

手術所見：全身麻酔下，体位は碎石位とした。臍部に12mm カメラポート，12mm ポート2本(左右下腹部)，5mm ポート2本(左右側腹部)の計5ポートにて手術操作を開始した。回腸末端から5cm 口側小腸に漿膜の引き連れを伴った狭窄部位を認め，狭窄部から口側小腸は軽度の拡張を認めた(図3 a)。また回腸狭窄部や回盲部の漿膜・腹壁に blue berry spot を認め，領域リンパ節は著明に腫大していた(図3 b)。悪性疾患を完全に否定

できなかったため，D3郭清を伴う腹腔鏡下回盲部切除術を施行した。回盲部を十分に授動した後に臍部の皮膚切開を延長し，体外にて自動縫合器(iDrive™ ウルトラパワードステープリングシステム purple 60mm)(Covidien社)で回盲部切除を行い，再建は同 cartridge を用いて機能的端々吻合で行った。手術時間は105分，出血量は少量であった。

病理組織学的所見：バウヒン弁から5cm 口側の回腸に高度の狭窄を認め，同部位の漿膜から筋層に異所性の子宮内膜組織を認めた(図4)。その他リンパ節も含め悪性所見は認めなかった。

術後経過：術後第3病日より食事再開し，イレウス症状再燃なく第8病日に軽快退院した。今後は婦人科外来にてホルモン療法の予定である。



図2. 下部消化管内視鏡検査所見：バウヒン弁から5cm 口側にリンパ濾胞の集簇を認め，内腔は狭窄し口側小腸へのカメラの通過は困難であった。(矢頭：リンパ濾胞の集簇，矢印：肛門側小腸。*：口側小腸)

考 察

子宮内膜症は子宮内膜組織が子宮外に認められる病態の総称であり，好発部位は卵巣，Douglas 窩腹膜，仙骨子宮靭帯や子宮漿膜でありこの内，卵巣や子宮以外に出現した場合は異所性子宮内膜症と呼ばれる¹⁻³⁾。異所性子宮内膜症の内，腸管子宮内膜症が最も頻度が高く，好発部位は直腸・S 状結腸が72.4%，直腸腔中隔が13.5%，小腸(大部分が回腸)が7.0%，虫垂が3.0%と内性器に近い腸管に発生することが多く，小腸発生は比較的まれとされている⁴⁾。好発年齢は31~45歳で性成熟期後半にみられ，その発生機序として子宮内膜組織移植説，体腔上皮化生説，脈管性説などが代表的であるが未だ一定の

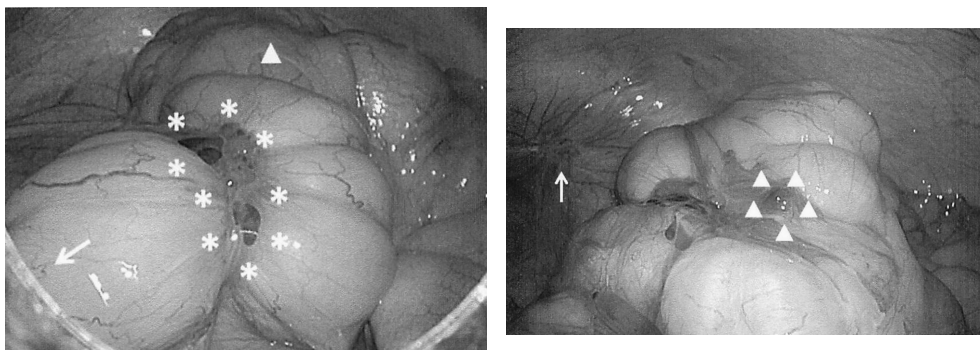


図3. 手術所見

a：回腸末端から5cm 口側小腸に漿膜の引き連れを伴った狭窄部位を認め，狭窄部から口側小腸は軽度の拡張を認めた。(矢頭：回盲部，*：狭窄部，矢印：拡張した口側小腸)

b：回盲部の漿膜・腹壁に blue berry spot を認めた。(矢頭：回盲部の blue berry spot，矢印：腹壁の blue berry spot)

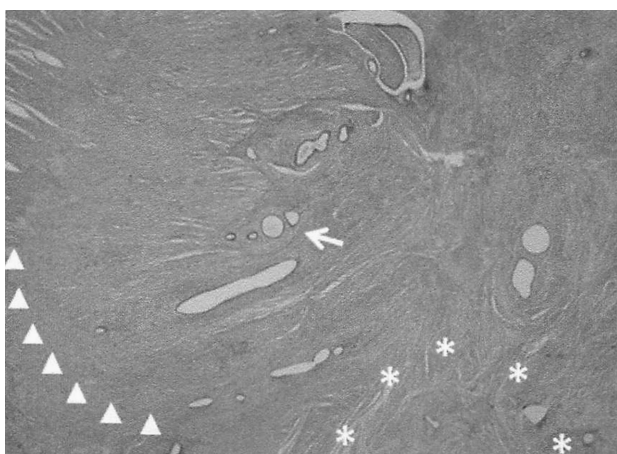


図4. 病理組織学的所見：漿膜から筋層に異所性の子宮内膜組織を認め、漿膜は線維化で引き連れを伴っていた (H-E X20)。(矢頭：筋層，矢印：子宮内膜組織，*：引き連れた漿膜)

見解は得られていない^{5,6)}。臨床症状としては、月経周期に一致して周期的に出現する腹痛や下血、排便困難が特徴とされるが、腸管狭窄が高度になると腸閉塞を発症する。約20%の症例に腸閉塞を起こし、特に小腸子宮内膜症は約70%が腸閉塞を呈すると言われている⁷⁾。また腸管子宮内膜症の診断で内分泌治療中に小腸穿孔に至った報告もある⁸⁾。自験例も小腸壁に生着した子宮内膜が炎症と癒着を繰り返し、小腸の屈曲と狭窄をきたし腸閉塞に至ったと考える。

本疾患の病巣の主座は粘膜下層に深に存在することが多いため、内視鏡下生検による診断率は9%と低いが、超音波ガイド下穿刺吸引法 (EUS-FNA) を用いた生検では組織診断率が40%との報告もみられる^{9,10)}。また最

表1. 本邦での回腸子宮内膜症に対する手術報告例

報告者	報告年	年齢	術前診断	術中迅速	術式	郭清	病理
自験例	2017	29	腸閉塞	なし	腹腔鏡下回盲部切除	D3郭清	回腸子宮内膜症
平山 ¹⁷⁾	2016	36	腸閉塞	なし	腹腔鏡下回盲部切除	記載なし	回腸子宮内膜症
佐藤 ¹⁸⁾	2016	44	回腸子宮内膜症	なし	腹腔鏡下回盲部切除	記載なし	回腸子宮内膜症
高橋 ¹⁹⁾	2016	44	腸閉塞	なし	開腹回盲部切除術	記載なし	回腸子宮内膜症
松下 ¹⁴⁾	2015	50	腸閉塞	なし	開腹回盲部切除術	記載なし	回腸子宮内膜症
石塚 ²⁰⁾	2014	35	腸閉塞	なし	腹腔鏡下回盲部切除	D3郭清	回腸子宮内膜症
澤崎 ²¹⁾	2014	43	腸閉塞	なし	開腹回盲部切除術	D3郭清	回腸子宮内膜症
佐藤 ²²⁾	2014	30	腸閉塞	なし	開腹回盲部切除術	記載なし	回腸子宮内膜症
小林 ²³⁾	2013	28	腸閉塞	なし	腹腔鏡下回盲部切除	D2郭清	回腸子宮内膜症
神 ²⁴⁾	2012	48	腸閉塞	なし	開腹回盲部切除術	記載なし	回腸子宮内膜症
木村 ²⁵⁾	2012	36	Crohn 病	なし	開腹回盲部切除術	記載なし	回腸子宮内膜症
朝重 ²⁶⁾	2009	37	腸閉塞	なし	開腹回盲部切除術	記載なし	回腸子宮内膜症
西野 ²⁷⁾	2009	43	回腸子宮内膜症	なし	開腹回盲部切除術	記載なし	回腸子宮内膜症
愛新 ²⁸⁾	2009	40	絞扼性イレウス	なし	開腹回盲部切除術	D2郭清	回腸子宮内膜症
村田 ²⁹⁾	2008	49	回腸子宮内膜症	あり	開腹回盲部切除術	D3郭清	回腸子宮内膜症
原田 ³⁰⁾	2007	42	虫垂炎・腸閉塞	なし	開腹回盲部切除術	記載なし	回腸子宮内膜症
遠藤 ³¹⁾	2007	38	腸閉塞	なし	開腹回盲部切除術	記載なし	回腸子宮内膜症
石引 ³²⁾	2007	35	回腸子宮内膜症	なし	開腹回盲部切除術	記載なし	回腸子宮内膜症
青柳 ³³⁾	2004	38	腸閉塞	なし	開腹回盲部切除術	記載なし	回腸子宮内膜症
三松 ⁴⁾	2002	47	穿孔性腹膜炎	なし	開腹縫合閉鎖+回腸部分切除	記載なし	回腸子宮内膜症
		43	腸閉塞	なし	開腹回盲部切除術	D2郭清	回腸子宮内膜症
亀井 ³⁴⁾	2001	42	回腸子宮内膜症	なし	腹腔鏡下回盲部切除	記載なし	回腸子宮内膜症
佐藤 ³⁵⁾	2000	25	虫垂炎・腸閉塞	なし	開腹回盲部切除術	記載なし	回腸子宮内膜症
楠 ³⁶⁾	1996	46	腸閉塞	なし	開腹回盲部切除術	記載なし	回腸子宮内膜症
		44	卵巣囊腫茎捻転	なし	虫垂切除・腹腔ドレナージ術	記載なし	虫垂子宮内膜症
石井 ³⁷⁾	1992	35	回腸子宮内膜症	なし	開腹回盲部切除術	記載なし	回腸子宮内膜症

近ではMRIや超音波検査が子宮内膜症の補助診断に有用であったとの報告もあるが、一般的には術前に確定診断に至らず手術を行う症例も少なくない^{11,12)}。自験例も術前検査では確定診断に至らず、診断と治療目的に手術を行った。

回腸末端に狭窄をきたす鑑別疾患としては、消化管悪性腫瘍、悪性リンパ腫、GIST、クローン病などの炎症性腸疾患が挙げられ、治療法が大きく異なるため慎重な鑑別を要する。腸管子宮内膜症の癌化例や所属リンパ節に子宮内膜組織の進展を認めた報告もあるが、内膜症病変のリンパ節転移と腸管子宮内膜症の悪性化との関連は明らかにされておらず、一般的に術前診断が可能であった場合のリンパ節郭清の意義は乏しいとされている¹³⁻¹⁵⁾。術中迅速病理診断が大腸癌との鑑別に有用であった報告もあり、悪性腫瘍が疑われる場合は術中迅速を積極的に行い、リンパ節郭清を含めた根治性のある術式選択が必要である¹⁶⁾。「回腸子宮内膜症」「腸閉塞」「回盲部切除」をキーワードに医学中央雑誌にて1992年から2016年まで検索(会議録を除く)した結果、自験例を含め本邦では26例の報告があり、うち6例が腹腔鏡下手術、20例が開腹手術、術前診断が得られた症例は6例、D2以上のリンパ節郭清を行った症例は7例、術中迅速が行われた症例は1例のみであった(表1)^{4,14,17-37)}。自験例も術前CTで回腸末端に腫瘍性病変を認め盲腸癌や虫垂癌も否定はできず、また術中領域リンパ節は著明に腫大しており、根治切除を優先しD3郭清を伴う腹腔鏡下回盲部切除術を施行した。腸管子宮内膜症の好発年齢は若く、消化管悪性腫瘍を完全に否定できない場合は、根治性を考慮した郭清を伴う手術が望ましいと考える。

腸管子宮内膜症の手術において、腹腔鏡下手術が開腹手術と比較して妊孕性の温存率が高いと報告されている³⁸⁾。また腹腔鏡下手術は腹腔内全体の観察が可能であり、多発病変を有する可能性が高い腸管子宮内膜症において拡大視効果により、詳細な観察が行える利点がある。本例も妊娠歴はなく挙児希望があったため、より腹壁破壊が少なく低侵襲で妊孕性の高い術式選択ができたと考える。

今回の症例を通し閉経前女性の腸閉塞をきたす鑑別疾患に腸管子宮内膜症をあげることが重要と考えた。

おわりに

回腸子宮内膜症に対して腹腔鏡下回盲部切除術を施行

し良好な経過が得られた1例を報告した。本疾患に対する腹腔鏡下手術は診断と治療に有用であると考ええる。

利益相反

なし。

文 献

- 1) 中尾純子, 本田律生, 高石清美 他: 3ヵ所の特異部位, 臍・鼠径部・膀胱に同時発生した子宮内膜症の1例. 日エンドメトリオーシス会誌, 32: 176-179, 2011
- 2) 橋本知実, 中川国利, 高館達之 他: 臍部子宮内膜症の1例. 日臨外会誌, 73: 2969-2972, 2012
- 3) 清水智治, 龍田健, 村田聡 他: 外鼠径ヘルニア嚢内に発生した外性子宮内膜症の1例. 日消外会誌, 43: 466-471, 2010
- 4) 三松謙司, 宇賀神若人, 小出浩史 他: 腸閉塞にて発症した回腸子宮内膜症の2例. 日臨外会誌, 63: 1541-1545, 2002
- 5) 吉積司, 長谷和生: 子宮内膜症 腸管子宮内膜症. 産婦の実際, 58: 1513-1517, 2009
- 6) 北川浩樹, 大毛宏喜, 清水巨 他: 盲腸粘膜下腫瘍と鑑別が困難であった盲腸子宮内膜症の1例. 日本大腸肛門病会誌, 68: 40-45, 2015
- 7) 柚山治嗣, 門馬正志, 花崎和弘 他: 腸閉塞をきたした回腸子宮内膜症の1例. 日臨外会誌, 51: 241-244, 1996
- 8) 館花明彦, 岡輝明, 伊藤浩 他: 穿孔をきたした小腸子宮内膜症の1例. 日臨外会誌, 70: 1726-1730, 2009
- 9) 山本誠士, 奥田準二, 田中慶太郎 他: 腸閉塞で発見されたリンパ節病変を伴う回盲部子宮内膜症の1例. 日臨外会誌, 73: 2973-2977, 2012
- 10) Pishvaian, A.C., Ahlawat, S.K., Garvin, D., *et al.*: Role of EUS and EUS-guided FNA in the diagnosis of symptomatic rectosigmoid endometriosis. *Gastrointest. Endosc.*, 63: 331-335, 2006
- 11) 藪野太一, 渡辺透, 加藤秀明 他: 術前診断にMRIが有用であった腸閉塞をきたした回腸子宮内膜症の1例. 日臨外会誌, 65: 2930-2933, 2004
- 12) 岩下和広, 御子柴恵, 宮下昌徳 他: 超音波検査で

- 描出し得た小腸子宮内膜症の1例. 超音波検査技術, 40: 670-676, 2015
- 13) 渡邊佑介, 國府島健, 松本祐介 他: 直腸子宮内膜症癌化の1例. 日臨外会誌, 75: 1085-1088, 2014
 - 14) 松下典正, 芹澤朗子, 須藤泰裕 他: 所属リンパ節内に卵管内膜組織を認めた回腸子宮内膜症の1例. 日臨外会誌, 76: 2220-2224, 2015
 - 15) 永吉絹子, 植木隆, 真鍋達也 他: 腸管子宮内膜症に対する腹腔鏡手術の経験. 日消外会誌, 49: 762-771, 2016
 - 16) 小林隆, 小田幸夫, 高桑一喜: 術中迅速病理診断が大腸癌との鑑別に有用であった腸管子宮内膜症の1例. 日臨外会誌, 65: 1090-1094, 2004
 - 17) 平山佳愛, 古賀聡, 吉屋匠平 他: 腸閉塞を発症した腸管子宮内膜症の1例. 臨牀と研究, 93: 877-880, 2016
 - 18) 佐藤馨, 岩根尊, 阿部立 他: 虫垂重積・腸閉塞を発症した虫垂・回腸子宮内膜症の1例. 外科, 78: 678-682, 2016
 - 19) 高橋啓, 林昌俊, 桝井航 他: 腸閉塞をきたした回腸子宮内膜症の1例. 日腹部救急医学会誌, 36: 103-106, 2016
 - 20) 石塚満, 永田仁, 高木和俊 他: 腸閉塞をきたした多発病変を伴う回腸子宮内膜症の1例. 日外科系連会誌, 39: 1138-1145, 2014
 - 21) 澤崎兵庫, 高梨節二, 浅沼和樹 他: 腸閉塞で発症したリンパ節病変を伴う回腸子宮内膜症の1例. 日臨外会誌, 75: 3358-3363, 2014
 - 22) 佐藤好宏, 渡辺和宏, 高橋良延 他: 腸閉塞で発症した回腸子宮内膜症の1例. 外科, 76: 555-558, 2014
 - 23) 小林建太, 大槻将, 細矢徳子 他: 腹腔鏡補助下回盲部切除術を施行した回腸子宮内膜症による腸閉塞の1例. 日腹部救急医学会誌, 33: 151-154, 2013
 - 24) 神康之, 山田貴允, 韓仁燮 他: 腸閉塞をきたした回腸子宮内膜症の1切除例. 日外科系連会誌, 37: 280-283, 2012
 - 25) 木村裕司, 大塚眞哉, 濱野亮輔 他: 小腸イレウスにて発症した回腸子宮内膜症の1例. 日臨外会誌, 73: 916-920, 2012
 - 26) 朝重耕一, 吉田一也, 竹重元寛 他: 腸閉塞で発症した回腸子宮内膜症の1切除例. 日臨外会誌, 70: 3347-3350, 2009
 - 27) 西野豪志, 谷田信行, 大西一久 他: 腸閉塞にて発症し, 術前診断が可能であった回腸子宮内膜症の1例. 臨外, 64: 1165-1168, 2009
 - 28) 愛新啓志, 坂下吉弘, 小倉良夫 他: 回盲部腸重積を形成した回腸子宮内膜症の1例. 日消外会誌, 42: 78-83, 2009
 - 29) 村田祐二郎, 佐藤裕二, 坂東道哉 他: 腸管壁にチョコレート嚢胞を形成しリンパ節病変を伴った回腸子宮内膜症の1例. 臨外, 63: 545-549, 2008
 - 30) 原田幹彦, 大原正己: 腸閉塞, 虫垂炎で発症した虫垂・回腸子宮内膜症の1例. 日消外会誌, 40: 1630-1635, 2007
 - 31) 遠藤光史, 勝又健次, 森康治 他: 腸閉塞を発症した回腸子宮内膜症の1例. 日本大腸肛門病会誌, 60: 186-190, 2007
 - 32) 石引佳郎, 根上直樹, 北島俊顕 他: 腸閉塞をきたした回腸子宮内膜症の1例. 日臨外会誌, 68: 99-102, 2007
 - 33) 青柳信嘉, 飯塚一郎: 腸閉塞をきたした回腸子宮内膜症の1例. 日臨外会誌, 65: 1855-1859, 2004
 - 34) 亀井秀策, 渡邊昌彦, 長谷川博俊 他: 腹腔鏡下手術を施行した回腸子宮内膜症の1例. 日本大腸肛門病会誌, 54: 478-482, 2001
 - 35) 佐藤哲也, 遠山啓亮, 野川辰彦 他: 腸閉塞にて発症した回腸子宮内膜症の1例. 日臨外会誌, 61: 1877-1881, 2000
 - 36) 楠信也, 石田武, 西村良彦 他: 腸閉塞及び虫垂炎で発症した腸管子宮内膜症の2例. 日臨外医学会誌, 57: 1459-1462, 1996
 - 37) 石井敏勤, 岡本安弘: 腸閉塞症状を呈した回腸子宮内膜症の1例. 日消外会誌, 25: 2219-2222, 1992
 - 38) Darai, E., Dubernard, G., Coutant, C., *et al.*: Randomized trial of laparoscopically assisted versus open colorectal resection for endometriosis: morbidity, symptoms, quality of life, and fertility. *Ann. Surg.*, 251: 1018-1023, 2010

Endometriosis of the ileum treated by laparoscopic ileocecal resection

Hiroshi Edagawa, Hiroshi Okitsu, Hidenori Maki, Takao Tsuneki, Taihei Takeuchi, Yuta Matsuo, Osamu Mori, Naoki Miyamoto, Syouhei Eto, Satoshi Fujiwara, Atsushi Tomibayashi, and Yasuhiro Yuasa

Department of Digestive Surgery, Tokushima Red Cross Hospital

SUMMARY

A 29-year-old female was admitted due to abdominal pain. Abdominal computed tomography showed a tumor in terminal ileum and expanded jejunum, and colonoscopy showed a collection of lymph follicles. Biopsy finding showed a lymphoid tissue hyperplasia and no malignant finding. Therefore, we performed a laparoscopic ileocecal resection for diagnosis and treatment. Histopathological findings showed endometrial tissue in the muscular layer, and we diagnosed endometriosis of ileum. We performed a laparoscopic ileocecal resection with lymph node dissection, because the possibility of malignant tumor could not be ruled out. Laparoscopic operation is useful for the diagnosis and treatment of intestinal endometriosis, because it prevents the adhesion and abdominal wall destruction possibly.

Key words : endometriosis of the ileum, ileus, laparoscopic ileocecal resection

症例報告

乳癌頸椎転移による脊髄麻痺に対して迅速な集学的治療により QOL の改善が得られた1例

森本雅美, 行重佐和香, 池内真由美, 中川美砂子, 武知浩和,
鳥羽博明, 丹黒章

徳島大学大学院胸部・内分泌・腫瘍外科

(平成30年4月4日受付) (平成30年5月23日受理)

左乳癌右大腿骨転移に対する放射線治療目的に入院した女性が、入院2日目に右上肢痛さらに右上肢運動障害を訴えた。脊髄麻痺を疑い脊椎MRIを施行したところ、第3頸椎椎体転移による頸髄の圧迫を指摘された。オンコロジック・エマージェンシー (Oncologic Emergency) と判断し整形外科医および放射線科医と協議した結果、頸椎に対して後方除圧術の方針となった。右大腿骨骨折に対しても大腿骨接合術が施行された。術直後からリハビリテーションを開始したところ、患者はスプーンでの食事が可能な状態まで日常生活動作 (ADL: activities of daily living) が回復した。術後に頸椎および右大腿骨骨幹部転移巣へ放射線治療を行った。脊髄麻痺を伴う脊椎骨転移に対しては、迅速に外科治療を施行することで QOL (quality of life) の劇的な改善が得られる可能性がある。

進行乳癌における遠隔転移先として骨は65-75%という最も頻度の高い臓器である¹⁾。脊椎椎体や脊髄周囲に浸潤した腫瘍により脊髄が圧迫されて発症する神経麻痺は、放置すれば不可逆的な運動麻痺に至るオンコロジック・エマージェンシーの病態であり、QOLの低下を回避するために迅速な対応が必要とされる。今回、われわれは乳癌頸椎転移により脊髄麻痺を発症した症例に対し、手術治療と放射線治療を施行することで劇的にQOLを改善せしめたのでこれを報告する。

症 例

患 者：60歳代，女性

主 訴：自壊した左乳房腫瘍，右大腿部痛

家族歴：子宮体癌（母）

既往歴：特記事項なし

現病歴：数年前から左乳房に腫瘍を自覚していたが放置していた。右大腿部痛のため紹介医を受診し貧血を指摘された。貧血の精査が必要である旨説明された際に、左乳房腫瘍を申し出た。貧血および右大腿部痛の原因として左乳癌が強く疑われたため精査加療目的に当科に紹介された。紹介医により濃厚赤血球を輸血され、貧血が改善した後の受診となった。

初診時所見：左乳房に出血と滲出液を伴う自壊した腫瘍を認め、悪臭を発していた。右大腿部全体にかけて強い疼痛を訴え歩行困難であった。

乳房腫瘍の針生検病理所見：Invasive ductal carcinoma, papillotubular carcinoma. Nuclear grade 3, comedo (-), EIC (-).

ER (Score 3b), PgR (Score 0), HER2 (0), Ki-67 (70%). 造影CT所見：左乳房に露出する不整形腫瘍を認め、大胸筋への浸潤を伴っていた。両側腋窩および右鎖骨上に累々と腫大し、一部は一塊となった転移リンパ節を認めた。両側肺には多数の小結節影を認めた。肝両葉には淡い低吸収域が少なくとも4つ見られた。右大腿骨骨幹部、右寛骨臼、右腸骨、左大腿骨転子に溶骨性変化と軟部影を認めた (図1)。

血液検査所見：

WBC 3300/μl, Hb 9.8 g/dl, PLT 227000/μl, ALP 281 U/l, 補正Ca値 9.6 mg/dl, BUN 15 mg/dl, Cre 0.60 mg/dl, CEA 3.5 ng/ml (< 5.0), CA15-3 250 U/ml (23以下)

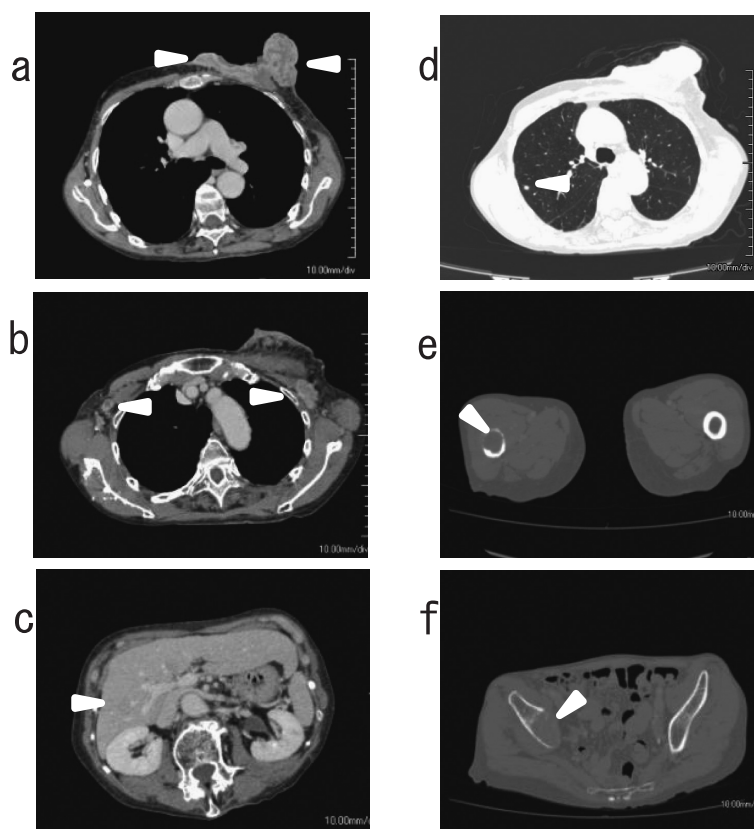


図1 造影CT
 a. 胸壁浸潤を伴う不整形腫瘍 (▲)
 b. 両腋窩の多発リンパ節腫大 (▲)
 c. 肝臓に淡い低吸収域 (▲)
 d. 両側肺に末梢側優位の小结節 (▲)
 e. 右大腿骨骨幹部の溶骨性変化 (▲)
 f. 右腸骨の溶骨性変化 (▲)

以上から、リンパ節、肺、肝、骨多発転移を伴う左進行乳癌と診断し、入院して、右大腿骨骨幹部への放射線治療および多発骨転移に対してゾレドロン酸を投与する方針とした。全身治療としては放射線治療による骨髄抑制のリスクを考慮して化学療法は控え、内分泌療法を選択した。

治療経過：

入院2日目に右上肢の疼痛が出現、翌日には右上肢の運動障害(右手指巧緻運動障害)が出現した(MMT: Trap 5 5, Delt 1 5, Bic 2⁺ 5, ECR 4 5, Tric 4 5)。椎体転移による頸髄圧迫を疑い脊椎MRIを施行したところ、第3頸椎転移による脊柱管狭窄を認めた(図2a, 2b)。頭部MRIでは脳転移は見られなかった。オンコロジッ

ク・エマージェンシーと判断し整形外科および放射線科医と協議した結果、頸椎に対して後方除圧術を緊急で施行する方針とした。さらに術前夜、自分で体位を変換した際に右大腿骨骨幹部骨折を発症し(図3)、頸椎椎弓切除術に加えて右大腿骨接合術を施行した。椎弓はほぼ腫瘍に置換されており柔らかく脆い組織であった。術直後に右上肢の疼痛は消失し、筋力の改善が得られた。創部経過良好で頸椎(37Gy)、右大腿骨骨幹部(45Gy)への放射線治療を開始した。また骨折リスクを回避する目的で、右骨盤骨および左大腿骨にもそれぞれ45Gy、30Gyの放射線療法を行った。入院中は潰瘍を伴う乳房腫瘍に対して、Mohs軟膏およびメトロニダゾールゲルを塗布した。術直後からリハビリテーションを開始し、患者は

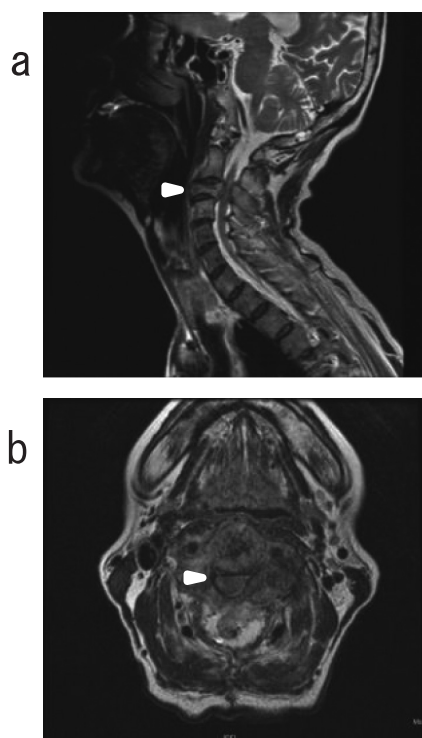


図2 頸椎単純MRI
a. T2強調画像 (矢状断)
b. T2強調画像 (水平断)

第3頸椎転移により脊髄は前方から圧迫され脊柱管の狭窄を認めた (▲)。



図3 右大腿骨レントゲン
右大腿骨骨幹部に病的骨折を認めた (▲)。

自らスプーンを用いて食事摂取を行い、杖歩行が可能な状態まで回復し、治療前と比べて劇的なQOLの改善が得られた。術後49日目に退院し、高齢者向け住宅に入居した。現在は集学的治療の奏効により外来化学療法導入が可能な状態となり、パクリタキセル+ベバシズマブ療法 (Day1, 15, 隔週投与) による加療を継続している。

考 察

乳癌の遠隔転移臓器では骨、肺、肝臓、脳の順に頻度が高く、骨転移の部位としては脊椎、骨盤骨、肋骨、頭蓋骨、上腕骨、大腿骨の順に高い頻度で認める¹⁾。骨転移患者は比較的前後が良好であるため、骨痛、病的骨折、神経麻痺、高カルシウム血症など骨病変に起因する症状のマネジメントによりQOLを維持することが重要である。脊椎転移による脊髄圧迫や癌浸潤により発症した神経麻痺が解除されないまま完全麻痺に至ると、著しくQOLが低下し、生命予後にも影響する。このようなオンコロジック・エマージェンシーに対しては迅速な判断と緊急対応が必要とされる²⁾。

骨転移に伴う脊髄麻痺は、乳癌初発骨転移症例の3%、乳癌再発症例の4%と報告されておりその発生頻度は高くない³⁾。転移性脊椎硬膜外腫瘍の発生部位は胸椎 (60%)、腰仙椎 (30%)、頸椎 (10%) の順に多く⁴⁾、脊髄麻痺の発生頻度は胸椎、腰椎、頸椎の順であり7:3:1の割合である^{3,5)}。脊髄圧迫の初発症状は疼痛、知覚鈍麻、軽度筋力低下であるが⁴⁾、次第に四肢の運動障害へと進行して不全麻痺をきたし、ついに完全麻痺に至る³⁾。頸椎は可動性が大きく不安定性で激しい疼痛を伴い、上位頸椎 (C3, 4) では横隔神経麻痺による呼吸不全も引き起こす⁶⁾。脊髄圧迫所見の診断には全脊椎MRIが必須であり、T1強調画像で低信号、T2強調画像で中～高信号を示す転移巣による脊髄腔および脊髄圧迫が明瞭にみられる^{6,7)}。BilskyらはMRIの体軸断面のT2強調画像所見を用いて脊髄圧迫の重症度をGrade0から3まで6段階に分類を行っている⁸⁾。自験例でも脊髄の圧迫を認め、くも膜下腔は確認できないため最重症のGrade3に分類された (図2b)。上位頸椎 (C3) 椎体への転移による脊髄圧迫症候群であり呼吸不全に至るリスクも懸念され緊急な対応を要した。

脊髄圧迫症候群は病状が進行した状況で合併してくることが多いため、治療方針決定には予後の推定が重要である。脊髄圧迫症候群の予後不良因子として、[1] 原発

腫瘍が肺癌, [2] 多発脊椎転移, [3] 骨以外の臓器転移を有する, [4] 歩行不能, [5] 重症の筋力低下 (Frankel A/B), [6] 放射線照射後の再発, が挙げられている。徳橋らは全身状態, 脊椎以外の骨転移数, 脊椎転移数, 原発巣の種類, 主要臓器転移の有無, 麻痺の状態 (Frankel 分類) の6項目を点数化した Tokuhashi Score を考案し, 合計スコア8点以下, 9-11点, 12点以上の予後をそれぞれ6ヵ月未満, 6ヵ月-1年未満, 1年以上と推定している⁹⁾。

脊髄圧迫症候群と診断されると圧迫部位の浮腫の軽減と鎮痛を目的とした対症療法が即刻開始される^{10,11)}。そして運動麻痺に至る前に脊髄圧迫を解除する治療を急ぐ必要がある。しかし, 脊髄麻痺を呈している場合, 放射線治療と手術治療のどちらを優先するかについては, 未だ十分なエビデンスが蓄積されておらず議論の余地が残されている。神経症状を呈した脊椎転移に対するランダム化比較試験¹²⁾やシステマティック・レビュー¹³⁾で, 放射線治療単独よりも外科的切除に術後照射を併用した方が有意に良好な成績を得たと報告があり, 手術併用の適応条件として, [1] (対) 麻痺発症から48時間以内であること, [2] 責任病変が1か所のみである (脊髄圧迫をきたしていない脊椎転移有無は問わない) こと, [3] 手術可能な全身状態であること, [4] 3ヵ月以上の生命予後が期待できることとされている¹²⁾。一方, Readら¹⁴⁾のメタ解析では手術併用と放射線治療単独例の成績は同等であり, ランダム化比較試験の必要性を述べている。

本症例は, 脊髄圧迫症候群の予後不良因子6項目のうち, 骨以外の臓器転移を有する, 重症の筋力低下 (Frankel A/B), の2項目を満たしていた。手術適格条件については, [1] 麻痺発症から48時間以内, [2] 脊髄圧迫症状の責任病変は1か所のみ, [3] 心肺機能について耐術能に問題はなかったが, [4] Tokuhashi Score 8点であり, 予後は6ヵ月未満と予測された⁹⁾。

報告によると脊髄麻痺に対する手術による麻痺の改善率は46.7-59%^{15,16)}であるが, 麻痺が改善して通院可能となれば, 患者のQOL上, 大きな意義がある⁶⁾。本患者は無治療のホルモン感受性進行乳癌患者であり, 奏効が期待できる多数の治療選択肢があることから外科的治療によりADLの改善が得られれば, 生命予後の延長が期待できると考えられた。骨転移巣への外科治療と放射線治療を併用した結果, ADLが回復し術前と比べ明らかなQOLの改善が得られた。

脊髄圧迫による脊髄麻痺症状では, 整形外科医, 放射

線治療医と迅速かつ密な連携をとり, 適切な集学的治療を施すことが重要である¹⁷⁾。

文 献

- 1) Coleman, R.E.: Skeletal complications of malignancy. *Cancer*, **80**: 1588-1594, 1997
- 2) 城戸顕, 岩田栄一郎, 重松英樹, 森本安彦 他: 転移性脊椎腫瘍の治療開始の適切なタイミング. *関節外科*, **35**: 65-73, 2016
- 3) Hill, M.E., Richards, M.A., Gregory, W.M., Smith, P., *et al.*: Spinal cord compression in breast cancer: a review of 70 cases. *Br. J. Cancer*, **68**(5): 969-973, 1993
- 4) Sciff, D.: Spinal cord compression. *Neur. Clin.*, **21**(1): 67-86, 2008
- 5) Oka, H., Kondoh, T., Seichi, A., Hozumi, T., *et al.*: Incidence and prognostic factors of Japanese breast cancer patients with bone metastasis. *J. Orthop. Sci.*, **11**: 13-19, 2006
- 6) 園尾博司, 吉川啓一: 乳癌骨転移例における高カルシウム血症・脊髄麻痺の対策. *乳癌の臨床*, **12**: 429-439, 1997
- 7) 成田善孝, 渋井壮一郎: オンコロジーエマージェンシーへの対応 脳神経脊髄症状に対する緊急処置. *癌と化学療法*, **35**: 2301-2305, 2008
- 8) Bilsky, M.H., Laufer, I., Fournier, D.R., Groff, M., *et al.*: Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J. Neurosurg. Spine*, **13**(3): 324-328, 2010
- 9) 徳橋泰明, 松崎浩巳, 根本泰寛, 深野一郎 他: 脊椎転移癌に対する治療法の選択 脊椎転移癌に対する術式選択とその治療成績—術前予後判定点数による治療戦略—. *臨整外*, **38**: 739-745, 2003
- 10) Loblaw, D.A., Perry, J., Chambers, A., Laperriere, N. J.: Systematic Review of the Diagnosis and Management of Malignant Extradural Spinal Cord Compression: The Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site group. *J. Clin. Oncol.*, **23**: 12028-2037, 2005
- 11) Sorensen, P.S., Helweg-Larsen, S., Mouridsen, H., Hansen, H.H.: Effect of High-dose Dexamethasone in Carcinomatous Metastatic Spinal Cord Compression Treated with Radiotherapy: Randomised Trial.

- Eur. J. Cancer, 30A : 22-27, 1994
- 12) Patchell, R.A., Tibbs, P.A., Regin, W.F., Payne, R., *et al.* : Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet*, 366 : 643-648, 2005
 - 13) Kim, J.M., Losina, E., Bono, C.M., Schoenfeld, A.J., *et al.* : Clinical Outcome of Metastatic Spinal Cord Compression Treated with Surgical Exision ± Radiation Versus Radiation Therapy Alone: A Systematic Review of Literature. *Spine (Phila Pa 1976)*, 37 : 78-84, 2012
 - 14) Redes, D., Huttenlocher, S., Dunst, J., Bajrovic, A., *et al.* : Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J. Clin. Oncol.*, 28 : 3597-3604, 2010
 - 15) 大川淳, 山浦伊姿吉: 転移性脊椎腫瘍に対する手術的治療. *脊椎脊髄*, 3 : 3017-313, 1990
 - 16) 川井章, 杉原進介, 浜田全紀: 脊椎転移癌の手術的治療. *骨転移*, 10 : 41-47, 1994
 - 17) 山崎希恵子, 深田一平, 荒木和浩, 佐々木享 他: 症例から学ぶ乳癌胸椎転移による脊髄圧迫の包括的治療戦略. *乳癌の臨床*, 29 : 413-419, 2014

A case of advanced breast cancer with spinal palsy due to cervical bone metastasis who was improved a quality of life by emergent multidisciplinary oncological salvage

Masami Morimoto, Sawaka Yukishige, Mayumi Ikeuchi, Misako Nakagawa, Hirokazu Takechi, Hiroaki Toba, and Akira Tangoku

Department of Thoracic, Endocrine surgery and Oncology, Institute of Health Bioscience, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 60s female complained of right thigh pain caused by bone metastasis from advanced breast cancer. She was introduced to our ward for systemic therapy with palliative radiation to painful osteolytic lesion in the right femur. She suddenly complained of serious pain and motility disturbance in the right upper-extremity two days after her admission. Magnetic resonance imaging (MRI) suggested bone metastasis in the 3rd cervical vertebra which compressed spinal cord. We discussed about an optimal treatment with the orthopedic surgeon and the radiation therapeutic physician, and laminectomy was scheduled promptly. She also had a right femur fracture a day before her planed laminectomy, so she underwent osteosynthesis of the femur together with laminectomy of the cervical vertebra. She also received the irradiation to the 3rd cervical vertebra and the shaft of right femur. She became able to eat with a spoon by herself and her activity of daily living (ADL) have fully recovered by daily rehabilitation. She is receiving chemotherapy in our out-patient clinic now. We recognized that an emergent oncological treatment for the spinal decompression by the bone metastasis could improve the patients' quality of life (QOL) to avoid the permanent paralysis and also their prognoses.

Key words : spinal decompression, breast cancer, bone metastasis

四国医学雑誌投稿規定

(2018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

- ・調査・研究上の倫理的原則に則った発表でなければなりません。症例を提示する場合は個人が特定されないよう配慮してください。
- ・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)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。

《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。

著 作 権

- ・ 本誌掲載のすべての記事の著作権は「四国医学雑誌」に属します。

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
友 竹 正 人
森 俊 明

宇都宮 正 登
阪 上 浩
橋 本 一 郎

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
Masahito TOMOTAKE Ichiro HASHIMOTO
Toshiaki MORI

*Published by Tokushima Medical Association
in Faculty of Medicine Tokushima University,
3 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan
Tel : 088-633-7104 Fax : 088-633-7115
e-mail : medical.journal.office@tokushima-u.ac.jp*

複写される方へ

本会は本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先：一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル 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74巻 第3, 4号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成30年8月20日 印刷

平成30年8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