

58巻 1 2号

目 次

総 説 :		
マンモグラフィ検診による乳癌死亡率減少効果と本邦の乳癌検診の課題	森 本 忠 興 ...	1
日本における結核対策の問題点	橋 本 忠 世 ...	11
第 8 回徳島医学会賞受賞論文		
総 説 :		
C 型肝炎ウイルス持続感染患者の肝線維化における女性ホルモンの役割	清 水 一 郎 他 ...	22
第 8 回徳島医学会賞受賞論文		
原 著 :		
徳島県における急性心筋梗塞症に対する治療の現状		
- 多施設合同研究結果 -	細 川 忍 他 ...	35
症例報告		
急性胆嚢炎で発症し術前に DIC となった胆嚢腺扁平上皮癌の 1 例	佐々木 克 哉 他 ...	40
著明な肝外発育を示した肝血管腫の 1 例	開 野 友佳理 他 ...	46
左側胆嚢症に対し腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した 3 例の検討	佐々木 克 哉 他 ...	51
脾臓原発 Inflammatory pseudotumor の 1 例	吉 岡 一 夫 他 ...	57
膵頭部膵管内乳頭腫瘍に対し膵頭十二指腸第 II 部切除術を行った 1 例	佐々木 克 哉 他 ...	61
学会記事 :		
第 8 回徳島医学会賞受賞者紹介	清 水 一 郎	
	細 川 忍 ...	66
第224回徳島医学会学術集会記事 (平成13年度冬期)		67
投稿規定 :		

Vol 58 , No .1 2

Contents

<i>Reviews :</i>		
T. Morimoto : Effectiveness of mammographic screening and tasks of screening for breast cancer in Japan		1
T. Hashimoto : Problems associated with tuberculosis control in Japan		11
I. Shimizu, et al. : Estrogen and hepatic fibrosis in chronic HCV infection		22
<i>Original :</i>		
S. Hosokawa, et al. : Short-term prognosis and reperfusion therapy after acute myocardial infarction in Tokushima, 1999-2000		35
<i>Case reports :</i>		
K. Sasaki, et al. : Adenosquamous carcinoma of the gallbladder with acute cholecystitis and pre-operative disseminated intravascular coagulation (DIC) -A case report-		40
Y. Harino, et al. : A case of giant hemangioma of the liver with a pronounced extrahepatic growth		46
K. Sasaki, et al. : Three cases of laparoscopic cholecystectomy to left-sided gallbladder		51
K. Yoshioka, et al. : A case of inflammatory pseudotumor of the spleen		57
K. Sasaki, et al. : Pancreatic head resection with segmental duodenectomy for intraductal papillary-mucinous tumor (adenomatous hyperplasia)		61

総 説

マンモグラフィ検診による乳癌死亡率減少効果と本邦の乳癌検診の課題

森 本 忠 興

徳島大学医学部保健学科

(平成14年2月28日受付)

(平成14年3月5日受理)

はじめに

本邦では、欧米諸国に比べて乳癌の死亡・罹患が低い
が、近年、生活環境、食生活の変化などにより乳癌の増
加が著明にみられている(図1, 2)⁶⁾。すなわち、1999
年の日本の乳癌死亡数は8,882人であり、女性の全癌死
亡数の7.7%を占めている。また厚生省がん研究助成金
大島班のデータ⁷⁾から、2000年の乳癌罹患数(推定)を
みると、30,016人であり、同年の乳癌死亡数の3.8倍に
相当する。北川ら⁸⁾による癌罹患の将来予測による
と、1995~2015年までに乳癌罹患率は1.4倍となり、乳
癌罹患数はこの間1.6倍増加し、いずれかの時期に胃癌
と入れ替わり第1位となり、2015年までに46,200人に達
すると推計されている。

一方、欧米の乳癌死亡・罹患は、本邦に比較してとも

に数倍高い。欧米の年齢調整罹患率は対10万人で60-100
であり、日本の25-30に対して3倍以上である。米国で
は毎年約19.4万人が乳癌に罹患し、毎年45,000人が死亡
している。しかし、欧米の最近の報告をみると、乳癌罹
患数は増加しているが、1990年以降の10年間に20-30%
の乳がん死亡率低下が見られている(図3)^{9,10)}。

本邦では、今後もこの乳癌死亡・罹患の増加は続くも
のと予想されており、癌の一次予防、二次予防による乳
癌対策がより一層に望まれるところである。癌の二次予
防としての乳癌検診の目的は、早期発見することによる
生存成績の改善に基づく対象の乳癌死亡の減少にある。
また、早期乳癌に対しては乳房温存療法が選択されるこ
とが多く、患者の術後QOLの向上がみられ、早期発見
は意義のあることと考える。欧米では、前述のごと
く、1990年以降の10年間に20-30%の乳がん死亡率低下

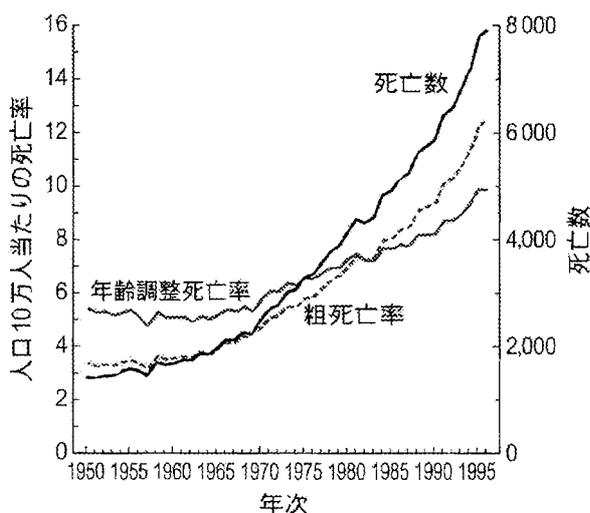


図1 日本人乳癌(女性)の死亡数・率の推移(1950~1996年)
(資料:厚生省統計情報部(編):人口動態統計,1950-1996.厚生統計協会,東京)

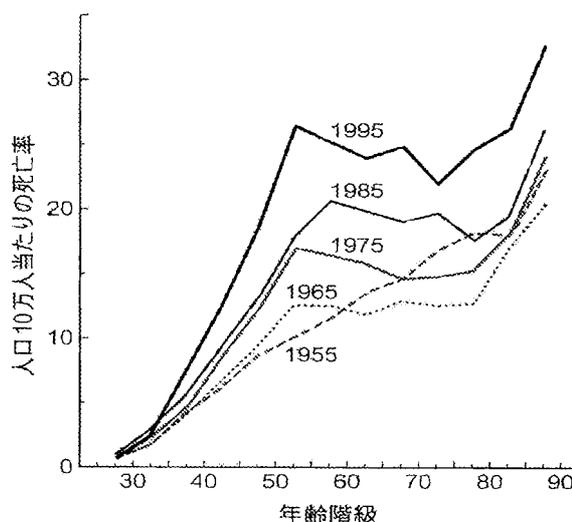


図2 日本人乳癌の年齢階級別死亡率(1955,1965,1975,1985,1995年)
(資料:厚生省統計情報部(編):人口動態統計,1950-1996.厚生統計協会,東京)

が見られている。この乳癌死亡率低下の原因は、マンモグラフィによる乳癌検診の普及により早期乳癌が増加したことや適切な術後治療が行われるようになったこと等があげられている。欧米では、マンモグラフィによる乳癌検診受診率が60-70%に及び、早期乳癌の増加による

乳癌死亡の減少がみられ、乳癌検診の目的がすでに達せられているといえる。本稿では、マンモグラフィ検診による乳癌死亡率減少効果と本邦の乳癌検診の課題について述べる。

1. 欧米のマンモグラフィによる乳癌検診の成績

欧米の乳癌検診トライアルは、その検診方法がマンモグラフィ単独か、視・触診法とマンモグラフィを併用したものであり、欧米の乳癌検診はマンモグラフィ検診といえる¹¹⁾。図4はWald¹²⁾が6の無作為試験のメタアナライシスから相対リスクによるマンモグラフィ検診の効果を評価したものである。50-74歳の女性の検診群と対照群における乳癌死亡の相対リスクは、欧米における各々のトライアルで1以下であり、検診効果が認められ、また、全トライアルでの相対危険は0.76であり、24%の死亡率の減少が有意に得られている。一方、40歳代に対する検診効果については、相対危険は0.85であり、15%の死亡率の低下が見られるが有意差はないとしている。その他多くのメタアナライシスにおいても同様の結果、すなわち、40歳代に対する検診効果については有意差を示さないとしている¹³⁻¹⁵⁾。しかし、1997年1月のNIHの合意形成会議での8の無作為試験のメタアナライシスの結果では、40歳代女性に対するマンモグラフィ・スクリーニングの効果は15年後に相対危険は0.82であ

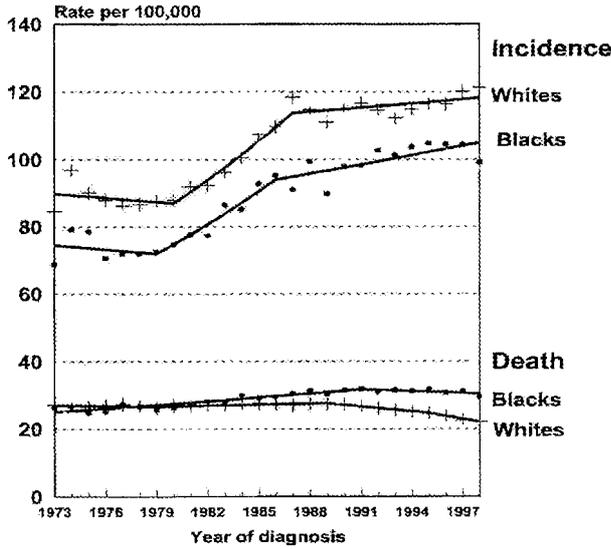


図3 米国女性の乳癌罹患率と死亡率の推移
Female breast cancer incidence and death rates by race, 1973 through 1998. Incidence data are from Surveillance, Epidemiology, and End Results Program areas covering 10% of the U.S. population. Death data are from the National Center for Health Statistics covering the entire U.S. population. Rates are per 100,000 females and are age-adjusted to the 1970 U.S. standard million population. (文献¹⁰⁾より引用)

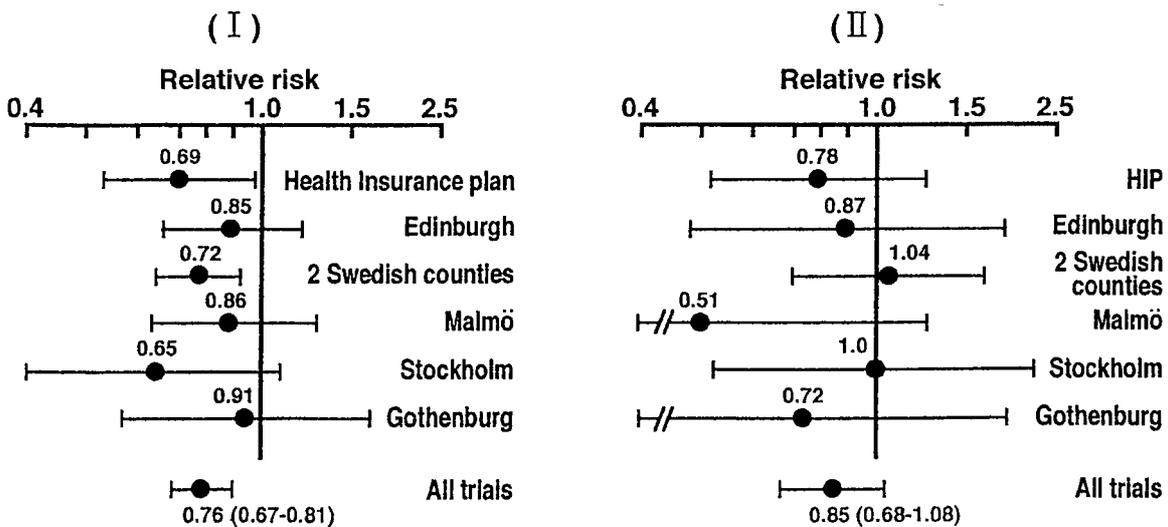


図4 6無作為比較試験のメタアナライシスによる乳癌死亡の相対危険度(95%信頼区間)
The relative risk of breast cancer mortality in women aged 50-74 years (I) and 40-49 years (II) invited for screening compared with those not invited is shown for each randomized controlled trial, together with the 95% confidence interval. The combined estimate is also shown for meta-analysis of the results of all trials (文献¹²⁾より引用)

り、18%の死亡率の低下が見られ、有意差があるとしている(図5)^{6,18)}。1997年、米国において40歳代女性に対するマンモグラフィ・スクリーニングについてNIH, NCI, ACS(米国対がん協会)で同じこのデータをもとに意見の食違いがみられた。

以上のごとく、欧米では、マンモグラフィを用いた乳癌検診は50歳以上に有意な死亡率の減少効果が認められ、その検診の有効性が証明されているが、40-49歳の有効性に関しては、まだ意見の分かれているところといえる。表1は、NCIのCancernetから引用したものであるが、50-69歳および40-49歳に対するマンモグラフィ検診の有用性を証拠の質レベル1で(表2)、その検診の有効性(乳癌死亡率の減少効果)を評価している。

2. わが国の乳癌検診の成績

わが国における乳癌検診は、視・触診のみによる検診が集団検診の形で古くから行われてきた。その結果、乳癌発見率が0.08%前後で、早期癌比率が50%程度であること、検診発見癌に腫瘍自覚者が半数以上含まれていること、視・触診では検診精度とくに感度が低いこと、腫瘍触知不能癌の発見が困難であることなどがあげられ、視・触診法による乳癌検診では乳癌死亡率の減少は期待できないことが報告されている^{19,23)}。

表1 証拠の質からみたマンモグラフィ検診の評価 (CancerNet, NCI's Web site)

40-49歳：登録時40-49歳の婦人では、8つの無作為比較試験のメタアナライズ結果から、17%の乳癌死亡率減少がみられた。この有意な死亡率減少は、スクリーニング開始10年後にはみられず、15年後にみられた(証拠レベル1, 2, 3, 5)
50-69歳：50-69歳の婦人に対するマンモグラフィ・スクリーニングでは、10-12年後には25-30%の乳癌死亡率減少を示す強い証拠がある。乳癌死亡率の利益はスクリーニング開始後約5年でみられる(証拠レベル1, 2, 5)
70歳以上：乳癌のリスクは年齢とともに増えるが、比較試験では70歳以上のマンモグラフィ・スクリーニングの効果を示す十分な情報がない。無作為比較試験は少数例のため統計学的にパワーがない(証拠レベル5)

表2 証拠の質のレベル (CancerNet, NCI's Web site)

1. 少なくとも1つの無作為比較試験による証拠
2. 無作為割り付けがなされていない複数の対照比較試験による証拠
3. 良くデザインされたコホート研究あるいは症例・対照研究による証拠
4. 相関研究
5. 記述研究
6. 権威者等の意見

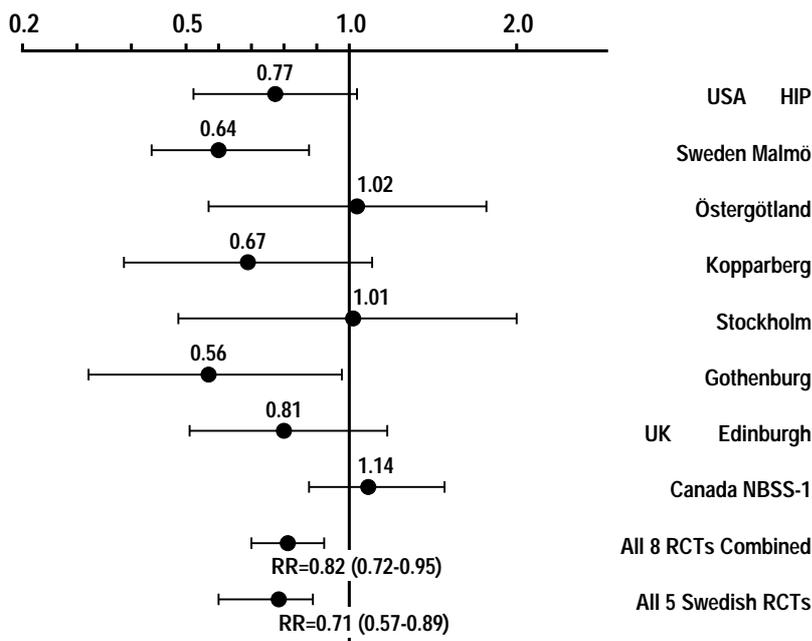


図5 8無作為比較試験のメタアナライズによる乳癌死亡の相対危険度(40-49歳女性)(文献^{16,17)}より引用)

平成10年3月に発表された厚生省のがん検診の有効性評価に関する研究班報告書（班長久道 茂）では、内外の乳がん検診に関する文献レビューの結果、「視・触診による乳がん検診は生存率の比較による研究において無症状の場合は死亡リスク低減効果が認められるが、有効性を示す根拠は必ずしも十分でない。マンモグラフィによる検診には、有効性を示す確かな証拠がかなりあることから、マンモグラフィの導入に関して、早急な対応が求められる」との勧告であった²⁴⁾。

さらに、平成13年3月に発表された新たながん検診手法の有効性の評価報告書（班長久道 茂）では、表3のごとく、50歳以上の視触診とマンモグラフィ併用による乳癌検診は「検診による死亡率減少効果があるとする、十分な根拠がある」、40歳台の視触診とマンモグラフィ併用による乳癌検診は「検診による死亡率減少効果があるとする、相応の根拠がある」、視・触診単独による乳癌検診は「検診による死亡率減少効果がないとする、相

応の根拠がある」との評価判定が示された²⁵⁾。

わが国でも一次検診へのマンモグラフィ導入が検討された(表4)。宮城県では、50歳以上の女性を対象に視・触診とマンモグラフィ併用の乳癌検診が行われ^{26) 27)}、その結果、乳癌発見率は、視・触診単独の0.08%からマンモグラフィ併用で0.28%と向上し、感度97.2%、さらに早期乳癌比率も39%から73%に上昇し、マンモグラフィの有用性が指摘されている。同様の成績は茨城県でも報告されている。著者らも徳島県において、マンモグラフィを導入した乳癌検診を厚生省のモデル事業として行った^{28) 30)}。その結果、乳癌発見率0.29%、感度94.7%、発見癌の早期乳癌比率86.8%であり、視触診検診に比較していずれも高く、その遠隔成績は出ていないが、その有用性を推測することができる。表5は、放医研の飯沼らが著者らのデータを基にマンモグラフィ検診による死亡減少を試算したものである(未発表)。マンモグラフィ検診の100%受診では相対リスク0.45、30%受診で0.83

表3 死亡率減少効果評価判定（新たながん検診手法の有効性の評価報告 / 厚生労働省久道班）

I 群：現時点において実施することで死亡率減少効果をもたらすかどうか適切な根拠がある検診方法
I a：検診による死亡率減少効果があるとする十分な根拠があるもの
細胞診による子宮頸癌検診
視触診とマンモグラフィ併用による乳癌検診（50歳以上）
便潜血検査による大腸癌検診
I b：検診による死亡率減少効果があるとする相応な根拠があるもの
胃 X 線検査による胃癌検診
視触診とマンモグラフィ併用による乳癌検診（40歳台）
胸部 X 線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用による肺癌検診（日本）
肝炎ウイルスキャリア検査による肝癌検診
I c：検診による死亡率減少効果がないとする相応な根拠があるもの
ヘリコバクター・ピロリ抗体測定による胃癌検診
直腸診による前立腺癌検診
視触診単独による乳癌検診
I d：検診による死亡率減少効果がないとする十分な根拠があるもの
該当なし
II 群：死亡率減少効果を判定する適切な根拠となる研究や報告が現時点までにない検診方法
血清ペプシノゲン検査による胃癌検診
ヒトパピローマウイルス感染検査による子宮頸癌検診
細胞診による子宮体癌検診
超音波断層法（経膈法）による子宮体癌検診
超音波断層法単独による卵巣がん検診
超音波断層法と腫瘍マーカーの併用による卵巣癌検診
視触診と超音波検査による乳癌検診
ヘリカル CT と高危険群に対する喀痰細胞診併用による肺癌検診
超音波検査による肺癌検診
前立腺特異抗原（PSA）測定による前立腺癌検診

（文献²⁵⁾より引用）

となり、一方、視・触診検診の100%受診では相対リスク0.84, 30%受診で0.95となる。この結果から、視・触診検診の有効性は小さく、マンモグラフィ検診の有効性は大きいことが分かる。さらに検診受診率が死亡率の相対リスクに大きく影響することも分かる。

以上、本邦のマンモグラフィ併用検診のトライアルにおいても、50歳以上の無症状婦人に対する乳癌検診においてマンモグラフィは乳癌死亡率の減少効果を発揮することが推測される。また、40歳代対象のマンモグラフィ検診結果についても、著者らの成績では50歳以上の婦人と遜色のないデータであった³¹⁾。現在、厚生労働省研究班で検討されており、近々、結論が出されるものと思われる。

表4 本邦のマンモグラフィ検診成績と欧米の比較

	徳島 ¹⁾	宮城 ²⁾	茨城 ³⁾	欧米
検診受診者数	17,956	12,515	17,193	
要精検率	6.9	3.6	3.3	2.9~6.2
発見乳癌数	53	36	41	
乳癌有病率(対千人)	4.4			3.7~7.5
乳癌発見率(%)	0.29	0.28	0.24	
感度(%)	94.7	97.2	95.3	74~88
陽性反応適中度	4.2	8.2	7.3	2~12
% in situ	26.4	16.6		8.4~18.9
% stage 1	60.4	56.6	75.6	32~65
% node-negative	78.4			57~71

1) Morimoto *et al* : Anticancer Res 20, 3689, 20002) Ohuchi *et al* : Jpn J Cancer Res 86, 501, 1995

3) Tsunoda : personal communication

3. 厚生省通達(老健65号)の「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」について

平成9年、厚生省研究班や日本乳癌検診学会ではマンモグラフィを導入した乳癌検診システムのガイドラインを作成した(表6)^{32,33)}。その概要を示すと、検診は原則として無症状婦人に対して行い、対象年齢、検診方法、検診間隔については以下のとおりである。①40~49歳の女性に対しては、年1回の視・触診法のみによる検診を行い、乳癌の家族歴(2親等以内)、または乳癌の既往歴を有する者に対して2年に1回のマンモグラフィによる検診を行う、40~45歳の女性に対してはベースライン・マンモグラフィを撮影することが望ましい。②50歳以上の女性に対しては、2年に1回のマンモグラフィと視・触診による検診を行う。③マンモグラフィ検診での撮影方向は、内外側斜位の1方向のみとし、乳房撮影専用装置を使用し、撮影機器や画質の品質管理を行わなければならない。また、検診方式では、マンモグラフィ搭載車を用いた出張方式、マンモグラフィのある施設を利用する施設方式などがあり、地域事情に従ってその方式

表6 マンモグラフィ検診の対象,方法,間隔
(日本乳癌検診学会・厚生省大内班ガイドライン)

対象年齢	40~49歳 ¹⁾	50歳以上
方法	視触診(+マンモ ²⁾)	マンモ+視触診
間隔	1年	2年

1) 40~50歳の間にベースライン・マンモグラフィ撮影が望ましい

2) 乳癌家族歴(2親等以内)・既往歴を有する者に対しては2年に1回のマンモグラフィ併用(文献^{32,33)}より引用)

表5 日本の乳癌検診による乳癌死亡減少の定量的予測

- マンモグラフィ検診2年間隔の場合 -

(放医研 飯沼 武ら, 厚生労働省遠藤班資料)

方法: 飯沼の癌検診モデル¹⁾を用いて、森本文献²⁾等から試算

結果: 検診非実施時の乳癌死亡数4884人/年 RR = 検診群死亡/外来群死亡

マンモ検診100%受診: 死亡数2187人/年 救命数2697人/年 RR = 0.45

マンモ検診 30%受診: 死亡数4075人/年 救命数 809人/年 RR = 0.83

視触診検診100%受診: 死亡数4104人/年 救命数 780人/年 RR = 0.84

視触診検診 30%受診: 死亡数4650人/年 救命数 234人/年 RR = 0.95

マンモ検診の効果は大きい、受診率の大きさのインパクトが大である。

考察:

1) マンモ検診の有効性は大きい

2) 視触診検診の有効性は小さい

3) 受診率が死亡率の相対リスクに影響

マンモグラフィの精度管理
受診率の向上
(100%受診を目指す)

1) 飯沼武ら: 日乳癌検診学会誌 4: 49, 1995

2) Morimoto *et al* : Anticancer Res 20, 3689, 2000

を選択することを推奨した。

平成12年3月、平成11年度老人保健事業推進費等補助金によるマンモグラフィによる乳がん検診の推進に関する合意形成会議（座長 久道 茂）において、前述の厚生省研究班や日本乳癌検診学会で検討されてきた「マンモグラフィ併用乳がん検診のガイドライン」がほぼ原案どおりに合意形成された。この合意形成を受けて、平成12年3月31日、厚生省老人保健課から「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」（老健65号）が出され、マンモグラフィ導入検診が勧告された³⁴⁾。以下にその骨子を示す。①50歳未満の女性に対しては、年1回の視・触診法による検診を行い、②50歳以上の女性に対しては、2年に1回の視・触診とマンモグラフィによる検診を行うことを原則とする。③マンモグラフィ検診での撮影方向は、内外側斜位方向とし、頭尾方向を追加して補完してもよい。乳房撮影専用装置は日本医学放射線学会の定める仕様基準を満たす装置を使用し、マンモグラフィ検診精度管理中央委員会（以下、精中委）が開催する講習会等を修了した診療放射線技師が乳房撮影を行うことが望ましい。④検診方式では、マンモグラムを読影しながら視触診を行う同時併用が望ましいが、併用分離でも差し支えない。マンモグラムの読影は二重読影で行い、一人は精中委が開催する講習会等を修了した十分な経験を有する医師が望ましい。⑤撮影機器、現像機、シャカステン等の品質管理を日常的、定期的に行わなければならない。⑥さらに、都道府県の成人病検診管理指導協議会乳がん部会による精度管理委員会設置が必要である。以上のごとく、この厚生省の指針の中で注目されることは、乳癌検診の精度管理の重要性が指摘され、精中委の位置付けが示され、精中委が他臓器がん検診には全く見られない検診システムとしてわが国で初めて認知されたことである。

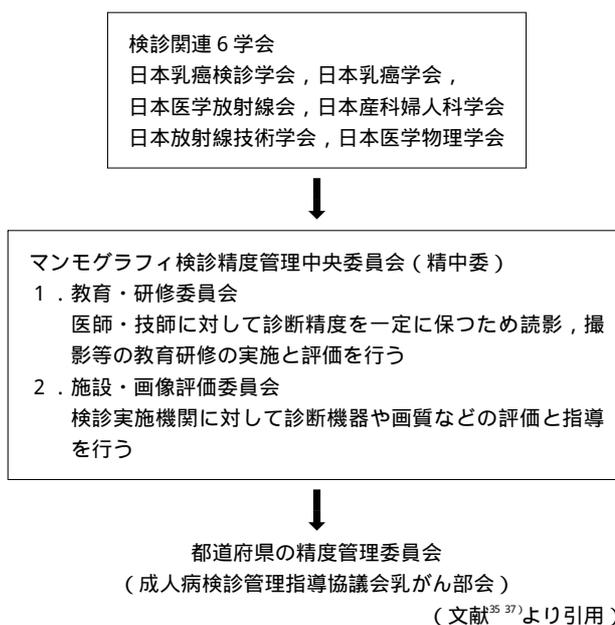
4. 乳癌検診におけるマンモグラフィ検診精度管理中央委員会の役割

厚生省通達により、平成10年4月から老人保健法の検診に対する国庫補助金がなくなり、一般財源化され、癌検診の施行主体が自治体に委ねられた。この状況下では、検診の精度管理がいかに行われるかが重要な課題である。特に乳癌検診へのマンモグラフィ導入にあたっては、受診対象者（住民）への十分なインフォームの実施のほかに、マンモグラフィ撮影・読影などについての精度管理

が必要であり、この精度管理システムの確立なくしてマンモグラフィ検診は成り立たない。平成9年11月、日本乳癌検診学会が中心となり、関連7学会（現在は学会統合により6学会）の協力のもと精中委（委員長 森本忠興）を設置し、その精度管理体制作りを行ってきた。

以下、この精中委の精度管理システム、業務内容、マンモグラフィ検診における精中委の役割等について述べる³⁵⁻³⁷⁾。①この精中委は、マンモグラフィ検診の精度管理について検討し、その管理運営を行なうことを目的として、平成9年11月に設置された。今まで本邦において他臓器がん検診にはみられない、はじめての精度管理システムである。②精中委の構成は、日本乳癌検診学会が中心となり、日本乳癌学会、日本医学放射線学会、日本産科婦人科学会、日本放射線技術学会、日本医学物理学会、日本医学放射線物理学会の検診関連7学会（設立当初は日本医学物理学会、日本医学放射線物理学会が別であったが、平成12年4月より両学会が日本医学物理学会に統合されたので6学会となった）から推薦された委員より成り立っている。本委員会には教育・研修委員会と施設・画像評価委員会の小委員が設置されている（表7）。本委員会、小委員会には各々委員長をおき、委員、顧問からなっている。③精中委の業務はマンモグラフィ検診の精度管理に関する諸問題を検討するものである。教育・研修委員会は、医師・技師に対して診断精度を一定に保つために読影、撮影などの教育研修を実施し、評価

表7 精度管理システム



を行い、施設・画像評価委員会は検診実施機関に対して診断機器や画質などの評価、指導を行うものとしている。また、本委員会は各地域（自治体）の精度管理委員会いわゆる成人病検診管理指導協議会乳がん部会と連携し、マンモグラフィ検診の評価と指導を行うことを目指している。以下、各委員会の活動を示す。

1) 教育・研修委員会の活動

教育・研修委員会は、平成10年より講習会の内容確立のための活動を開始し、平成11年度からは委員会主催ならびに他の団体との共催でマンモグラフィ指導者講習会などの講習会を行っている。講習内容は、医師が読影講習（講義・実習）、診療放射線技師が撮影技術講習（講義・実習）であり、講習受講後に各々に試験が行われてきた。医師は100例のマンモグラム読影試験で、診療放射線技師はマンモグラフィの基礎、撮影技術、品質管理、撮影機器についての筆記試験としている。そのほか、医師・放射線技師評価のレベルアップを目的に講習会受講者を対象にマンモグラフィ読影・筆記試験のみも行っている。この試験結果から、医師、診療放射線技師各々の評価基準に従って評価している。

まず、医師についての評価は以下のとおりである。①評価A：検診マンモグラムの読影をおこなうに十分な実力を持ち、かつ、講習会の講師派遣要請のある場合には、グループ別の講師を依頼する対象として登録する。②評価B：検診マンモグラムの読影を行うのに十分な実力がある。③評価C：読影についてさらなる研鑽が必要である。④評価D：検診マンモグラムの読影に従事する前に更なる読影の研鑽が必要である。すなわち、精中委では、マンモグラム読影のできる医師は評価B以上のものとしている。次に、診療放射線技師についての評価は以下のとおりである。①評価A：撮影技術およびQA/QCの技術と知識は十分であり、撮影技術向上と精度管理の普及にご尽力をお願いすると共に講習会での技術および精度管理指導へのご協力をお願いする。②評価B 1：撮影技術およびQA/QCの技術と知識はあり、今後、撮影技術向上と精度管理の普及にご尽力をお願いすると共に講習会でのグループ別実習の講師へのご協力をお願いする。③評価B 2：撮影技術およびQA/QCの技術と知識はあるが、さらに撮影技術、知識の習得に努められ、技師の技術向上と精度管理の普及にご尽力をお願いする。④評価C：撮影技術およびQA/QCの技術と知識は十分あるとは言えない。撮影技術、知識の習得

に努められ、技師の技術向上と精度管理の普及にご尽力をお願いする。⑤評価D：撮影技術およびQA/QCの技術と知識の基礎を学んでもらい、高品質なマンモグラムになるよう努力していただくことをお願いする。などである。

現在まで、マンモグラフィ講習会受講者に対する受講証の発行と同時に試験結果の評価（ランク付け）を通知してきた。また、開催主体が異なる講習会でも読影・筆記試験は、精中委・教育研修委員会が統一した基準で評価を行ってきている。厚生省指針（老健65号）を契機に、講習会修了証は、精中委教育・研修委員会委員長名と開催母体団体名で発行し、試験結果に対する評価は、マンモグラフィ試験読影試験認定証として精中委委員長名で発行している。平成14年1月現在までの医師のマンモグラフィ講習会受講者で読影試験受験者数は、合計1,672名である。マンモグラム読影を行うのに十分な実力のあるBランク以上の医師は、現在1,149名である。また、診療放射線技師については、合計1,145名の受講者がいる。

2) 施設・画像評価委員会の活動

また、施設・画像評価委員会については、予備的な施設・画像評価を開始し、平成13年4月からは施設・画像評価を開始した。施設・画像評価委員会の具体的な業務内容としては、5万円/施設の有料審査で、書類審査、画像評価、線量評価等を行っている。評価項目は、①書類審査（乳房撮影装置、受光系、自動現像機、品質管理の実施状況）、②画像評価（RMI156ファントム画像および臨床画像）、③ガラス線量計による線量評価、等であるが、その評価結果から、乳癌検診や精密検査を実施するにあたって満足できる水準にあると判断され、評価基準に合格した施設には証明書を発行している。また、種々の問題点があり、評価基準に達していない不合格の施設には改善すべき点を指導している。平成13年12月現在、71施設について画像評価がなされ、A評価25施設、B評価31施設、C評価12施設、D評価3施設である。

精中委・施設画像評価委員会の今後の予定としては、全国展開を考えており、そのためには各自治体の成人病検診管理指導協議会乳がん部会における「精度管理委員会」と連携を密にはかる必要がある。

なお、本邦におけるマンモグラフィ検診を推進するために、マンモグラフィによる乳がん検診の手引き-精度管理マニュアル³⁸⁾として、マンモグラフィ検診の精度管理マニュアルが出版されているので参照されたい。

おわりに

以上のごとく、厚生省の指針のなかに見られる精中委は、乳癌検診学会が中心となり、関連6学会の協力のもとに設置されたマンモグラフィ検診の精度管理システムであり、この指針のなかで精中委の位置付けが示された。すなわち、診療放射線技師と読影医師は精中委主催の講習会受講が必要とされ、とくに読影はダブルチェック体制を取るようになっていた。また、各自治体の成人病検診管理指導協議会乳がん部会は、検診が適切な方法および精度管理のもとで円滑に実施されるよう、関係者と調整を行うことと明記されている。

今後の課題としては、検診体制の整った自治体からマンモグラフィ検診を開始することが望まれるが、検診施行主体が自治体に移った現在、精中委がいかに乳癌検診に係われるかが重要な点である。すなわち、このシステムは、今まで他臓器検診にはみられない、本邦でははじめての検診管理システムであり、この精中委の社会的な認知と各自治体の成人病検診管理指導協議会乳がん部会における「精度管理委員会」との連携が重要となる。今後、本邦における50歳以上のマンモグラフィ検診で死亡率減少効果による検診の有効性の証明を行うことが必要であり、そのためには検診成績の登録システムの構築を行わなければならない。さらに、40-49歳の検診モダリティの検討結果を基に検診システムの見直しを図る必要がある。

文 献

- 1) 黒石哲生, 西川陽子, 富永祐民 他: 世界各国のがん死亡の動向 - 33カ国における部位別がんの年齢調整死亡率 (1953~1992年) - 日本のがん死亡の予測. 富永祐民 他編・がん統計白書 - 罹患/死亡/予後 - 1999, 篠原出版, 東京, p187-264, 1999
- 2) 富永祐民: 乳癌の疫学 - 最近の知見 - . 外科 61 (11): 1199-1203, 1999
- 3) Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J. *et al* (eds): Cancer incidence in five continents, Vol.VII, IARC Scientific Publication No. 143 International Agency for Research on Cancer, Lyon, p858-859, 1997
- 4) 富永祐民, 黒石哲生: 乳癌の疫学的動向. 日本臨床, 58, 増刊号: 5-11, 2000
- 5) 黒石哲生, 広瀬加緒瑠, 田島和雄 他: 日本のがん死亡 (1950-1995). 富永祐民 他編・がん統計白書 - 罹患/死亡/予後 - 1999, 篠原出版, 東京, p184, 1999
- 6) 黒石哲生, 広瀬加緒瑠, 田島和雄 他: 日本のがん死亡の予測. 富永祐民 他編・がん統計白書 - 罹患/死亡/予後 - 1999, 篠原出版, 東京, p171-185, 1999
- 7) Oshima, A., Ajiki, W., Tanaka, H., *et al*: Significance and usefulness of cancer registries. *Int. Clin. Oncol.*, 3: 343-350, 1998
- 8) 北川貴子, 津熊秀明, 味木和喜子 他: 日本のがん罹患の将来予測 - 1975~1993年全国罹患率(推計値)に基づく将来推計 - . 富永祐民 他編・がん統計白書 - 罹患/死亡/予後 - 1999, 篠原出版, 東京, p159-170, 1999
- 9) 福田譲: 早期発見するための自己検診とこれからの乳がん検診, プレスト・ケア, 日本医療企画, 東京, pp42-49, 2001
- 10) Howe, H.L., Wingo, P.A., Thun, M.J., *et al*: Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998) featuring cancers with recent increasing trends, *J. Natl. Cancer Inst.*, 93(11): 824-842, 2001
- 11) NHS Breast Screening Programme: Breast cancer screening 1991, Evidence and experience since the Forrest report. NHS BSP Publications, Sheffield, 1991
- 12) Wald, N.J., Chamberlain, J., Hackshaw, A.: Consensus statement, Report of the European Society for Mastology Breast Cancer Screening Evaluation Committee (1993) *Breast*, 2: 209-216, 1993
- 13) Fletcher, S.W., Black, W., Harris, R., *et al*: Report of the international workshop on screening for breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85: 1644-1656, 1993
- 14) Kerlikowske, K., Grady, D., Rubin, S.H., *et al*: Efficacy of screening mammography - A Meta-analysis - . *JAMA*, 273: 149-154, 1995
- 15) Smart, C.R., Hendrich, E.H., Rutledge, III J.H., *et al*: Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. *Cancer*, 75(7): 1619-1626, 1995
- 16) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Breast Cancer Screening for Women Ages 40-49, January 21-23, 1997. *J. Natl. Cancer Inst.*, 89: 1015-1026, 1997.
- 17) National Institutes of Health Consensus Conference

- on Breast Cancer Screening for Women Ages 40-49. Monographs J. Natl. Cancer Inst., 22, 1997
- 18) Ernster, V.: Mammography screening for women aged 40 through 49 - A guidelines saga and a clarion call for informed decision making. Am. J. Public Health 87 : 1103-1106, 1997 .
- 19) 森本忠興：乳癌検診とともに - 触診からマンモグラフィへ - . 日乳癌検診学会誌 ㄨ(1) : 1-13, 1994
- 20) Ota, T., Horino, T., Taguchi, T., *et al* : Mass screening for breast cancer : Comparison of the clinical stages and prognosis of breast cancer detected by mass screening and in out-patient clinics. Jpn. J. Cancer Res., 80 : 1028-1034, 1989
- 21) 森本忠興, 駒木幹正, 大下和司・他：視触診による乳癌集団検診の効率と効果 . 乳癌の臨床 5 : 394-403, 1990
- 22) Morimoto, T., Komaki, K., Ooshimo, K., *et al* : Breast cancer detected by mass screening using physical examination alone. Jpn. J. Surg., 17 : 377-381, 1987
- 23) Noguchi, M., Earashi, M., Ohta, N., *et al* : A comparison of breast cancer detected by mass screening and those found in out-patient clinics. Surgery Today 23 : 325-330, 1993
- 24) 大内憲明, 森本忠興, 大貫幸二, 他：乳がん検診の有効性評価に関する研究, がん検診の有効性評価に関する研究班報告書, 173-216, 日本公衆衛生協会, 1998 . 3
- 25) 久道 茂, 辻 一郎, 坪野吉孝, 他：がん検診の適正化に関する調査研究事業, 新たながん検診手法の有効性の評価報告書, 1-16, 日本公衆衛生協会, 2001 . 3
- 26) Ohuchi, N., Yoshida, K., Kimura, M., *et al* : Improved detected rate of early breast cancer in mass screening combined with mammography. Jpn. J. Cancer Res., 84 : 807-812, 1993
- 27) Ohuchi, N., Yoshida, K., Kimura, M., *et al* : Comparison of false negative rates among breast cancer screening modalities with or without mammography : Miyagi trial. Jpn. J. Cancer Res., 86 : 501-506, 1995
- 28) Morimoto, T., Sasa, M., Yamaguchi, T., *et al* : High detection rate of breast cancer by mass screening using mammography in Japan. Jpn. J. Cancer Res., 85 : 1193-1195, 1994
- 29) Morimoto, T., Sasa, M., Yamaguchi, T., *et al* : A comparison of mass screening for breast cancer using mammography and physical examination alone in Japan. Breast Cancer ㄨ(1) : 19-25, 1995
- 30) Morimoto, T., Sasa, M., Yamaguchi, T., *et al* : Effectiveness of mammographic screening for breast cancer in women aged over 50 years in Japan, Jpn. J. Cancer Res., 88(8) : 778-784, 1997
- 31) Morimoto, T., Sasa, M., Yamaguchi, T., *et al* : Breast cancer screening with mammography in women aged under 49 years in Japan, Anticancer Research 20 : 3689-3694, 2000
- 32) 日本乳癌検診学会ガイドライン作成委員会 編：マンモグラフィを導入した乳癌検診システムのガイドライン(案). 日乳癌検診学会誌 ㄨ(3) : 299-307, 1996
- 33) 森本忠興, 石田常博, 福田 護, 他：マンモグラフィを導入した乳癌検診システムのガイドライン(日本乳癌検診学会ガイドライン作成委員会 編), 1-38, 篠原出版, 東京, 1997 . 11
- 34) 厚生省老人保健福祉局：がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針とがん検診実施上の留意事項, 2000 .
- 35) 森本忠興, 遠藤登喜子, 小田切邦雄：マンモグラフィ検診における精度管理委員会の役割, 日乳癌検診学会誌 ㄨ(1) : 25-30, 2000
- 36) マンモグラフィ検診精度管理中央委員会(森本忠興, 遠藤登喜子, 岡崎正敏, 福田 護, 大内憲明, 小田切邦雄, 永井 宏, 土橋一慶, 堀田勝平, 石栗一男, 前越 久, 今村恵子, 岩瀬拓士, 横江 隆夫, 富永祐民, 飯沼 武, 坂元吾偉) : マンモグラフィ検診精度管理中央委員会の役割について, 日乳癌検診学会誌, 10(1) : 71-87, 2001
- 37) 森本忠興, 遠藤登喜子, 岡崎正敏：乳癌検診におけるマンモグラフィ検診精度管理中央委員会の役割, 日本医事新報, No4005, 37-42, 2001
- 38) 精度管理マニュアル作成に関する委員会監修(大内憲明 編) : マンモグラフィによる乳がん検診の手引き - 精度管理マニュアル - (改訂2版), 1-178, 日本医事新報社, 東京, 2001 .

Effectiveness of mammographic screening and tasks of screening for breast cancer in Japan

Tadaoki Morimoto

Department of Adult and Gerontological Nursing, School of Health Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

In Japan, breast cancer screening had been done by physical examination alone. Mammographic screening has been effective for women aged over 50 years in Japan. When mammographic screening is introduced to the screening for breast cancer, how to control the quality of screening is an important problem and it seems necessary to control the qualities of imaging and data analysis. In the Japan Association of Breast Cancer Screening, a central committee on quality control for mammographic screening was established with cooperation of related medical societies. This committee including the education/training subcommittee and facility/image assessment subcommittee was the first system for the cancer screening since such system has not been established in the cancer screening of other organs in Japan.

Key words : breast cancer, mammographic screening, effectiveness, mortality reductions, quality control

総 説

日本における結核対策の問題点

橋 本 忠 世

米国ロヨラ大学医学部微生物学免疫学名誉教授

(平成14年3月12日受付)

(平成14年3月19日受理)

はじめに

結核は人類の知る最も古い疾患の一つで、現在においても地球上あらゆる国に見られる感染症である。最近のWHOの統計によれば、約800万人の結核患者と200万人を越す結核による死亡者が世界各地より報告されており¹⁾、その大部分はアフリカ、インド、東南アジアなどを中心とした発展途上国における発生である²⁾。近年、結核は生活水準の高い近代工業国においては著しい減少を示し続けているが、いまだその完全克服には至っていない。それどころか、そのように恵まれた国においても、発展途上にある国や経済的に苦慮を重ねている国などにおける貧困、多剤薬剤耐性菌の台頭、AIDSなどの広がり、更に急速にすすむ人口移動のグローバル化などにより、結核は新世紀においても人類の健康を脅かす疾患として残り続けるであろうと憂慮されている³⁾。

本邦の結核とその動向

本邦において結核は“国民病”といわれるくらい多く、住民の各層にみられた疾患で、長年、死因順序の第一位を占め続けていた。しかし、その結核も1945年をピークに毎年著しいペースで減少を続けはじめ(図1)、それほど遠くない将来には“過去の疾患”になってしまうであろうとの楽観的予想もされるに至った。この驚異的ともいえる本邦における結核の減少は、第二次世界大戦後にもたらされた国民の生活水準の著しい向上、衛生環境の改善などが大きく貢献したこともあるが、当時の環境下で立案され、政府主導で実施された結核予防法の貢献も大きいと云わねばならない。更に、この時期に結核対策の実践に日夜、献身的に尽力された多くの医療関係者がおられたことを忘れてはならないと思う。

しかし現実には、本邦において結核が減少し続け、近い将来には過去の疾患になってしまうであろうという楽観的な予測は見事に外れ、1970年くらいまでほぼ順調に減り続けた結核が1980年の始め頃からその減少率に鈍りが見え始めたのである^{4,5)}。そののみか、その減少鈍化の傾向は変わること無く続き、1997年に至っては、結核新規登録患者数が前年に比し増加を示し始めたのである(図1)。この本邦における結核の新規登録患者数の増加は38年ぶりで、罹患率の増加は43年ぶりのことである。その後、事情は更に悪化し、新患者発生は三年間連続して増加を示すという事態に至ったのである^{6,7)}。当時、この現実に対する政府の反応は甘く、対策はまず皆無といってよい。当時の関係者は“この結核の減少率の鈍りは、日本人の寿命が長くなったため、その昔、結核に感染されていた老人人口が増え、その結果結核がその特定人口層に再発したものであり、時が経ちこの層の方が亡くなられば、結核はまた元どおりに減少するであろう”

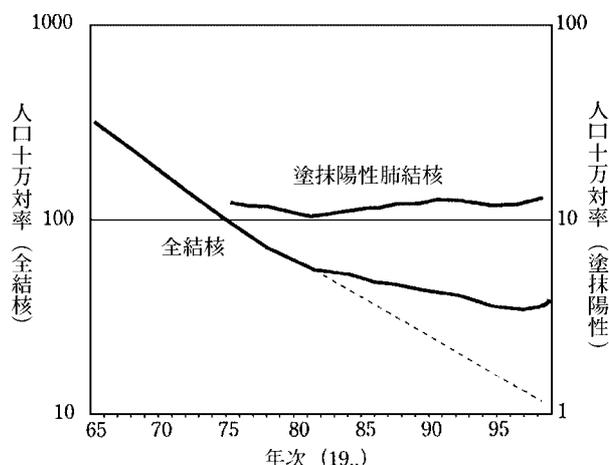


図1 日本における結核罹患率の推移 (1965-1998)
(森亨: わが国における結核の蔓延, 臨床と研究 77, 4 8, 2000)

というような説明をしていた。しかし、そのような説明は、結核が次第に若い年齢層にも増加しはじめ、日本各地で数多くの結核の集団感染事故が発生し、マスメディアを騒がす事態が続くようになって説得力を失う。日増しに強まるマスメディアや国民からの圧力⁸⁾を感じた政府が、結核が一般国民の大きな不安を招く事態に至りつつあるのをやっと感じ取り、結核医療、行政専門家たちの強い要請を受け入れ、1999年に“結核緊急事態”を宣言するに至ったことはわれわれの記憶に新しい。これら一連の出来事は、基本的には“結核の軽視、対策の失敗”の結果に他ならない。この結核緊急事態宣言を契機として、本邦の結核対策は全面的な見直しが始まり⁹⁾、予算的にも更に特別な配慮がなされ、政府、民間による結核撲滅活動も活発化しはじめつつある。最新の統計⁵⁾では、新規患者数の増加は一時止ったものの大きな罹患率改善の達成にはまだまだ道遠しの感である。特に近年、もっとも感染源になりやすい塗沫陽性の患者数に改善が全く

認められていない現実には(図1)重大な警戒が必要である。

ここで注目すべきことは、最近の改善を含めても我が国の結核罹患率、結核による死亡率は近代工業国の中では最悪、むしろマレーシア、韓国、香港、マカオといった国と肩を並べていることである⁵⁾。1996年の結核罹患率(10万人あたりの患者数)では、米国の7.9に対して日本は33.9と数倍の差が認められる。日本国内でも地区により罹患率に大きな開きがある。大阪、兵庫、和歌山、徳島など関西の特定地区では、罹患率が30から60を越す高率で^{5,10)}、まさに発展途上国のそれに近い(図2)。後述するように、1980年から1990年の始めにかけて再興感染症、結核に悩まされた米国では、1992年をピークとして結核は約十年間減少の一途を続けている事実(図2)を考慮すると、日米の結核罹患率の差は更に拡大しつつあると推測される。近代工業国家をうたう日本における結核が、どうしてこのような緊急事態にまで至

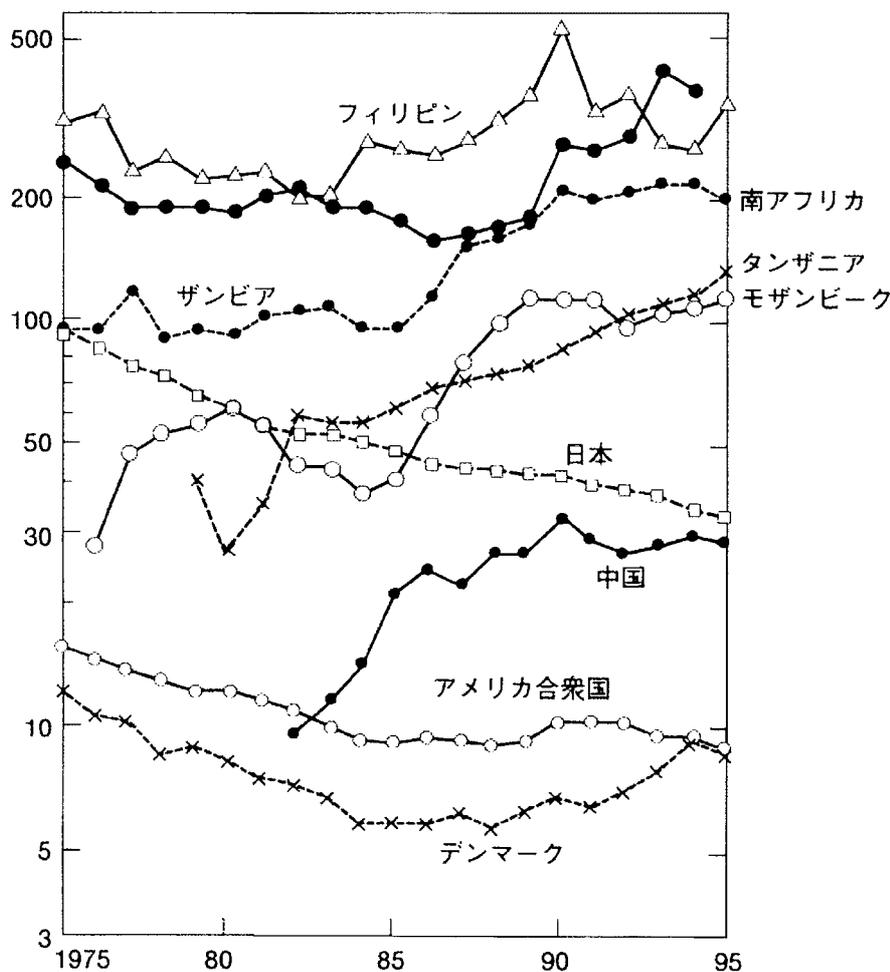


図2 世界各地における結核罹患率の推移
 (石川信克：世界における結核問題とその戦略，モダンフィジシャン 18, 253-256, 1998より)

り、その改善が遅れているのであろうか。関係者をして“これほど努力しているのに”とまで言わずに多くの資金と人的資源を投入して実行されてきた近年の日本の結核対策が、どうして目に見える効果をあげられないのか。

結核医療、結核対策の問題点

本稿の主たる目的は、著者が長年にわたる微生物学、感染症の教育にたずさわって、世界、とくに米国における結核対策の推移と成果をつぶさに観察したり¹¹⁾、ここ数年、日本各地の医療施設を訪れ、多くの結核専門家より日本の結核事情について学んだり、討議を重ねた経験を基に、日本の結核対策の問題点と思われるものを率直に指摘することである。ここで、著者の経験からはっきり言えることは、結核対策の問題点の多くが、結核治療や結核撲滅運動に日夜従事されている現場の結核専門家に、既に実感されているということである。ということは、日本における結核対策問題の最も大きな問題は、この現場で結核問題と取り組む多くの専門家たちの考えや意見が国の結核対策の近代化に反映されておらず、現実が時代遅れの慣習や過去の栄光に生きる官僚組織や旧時代の専門家たちの抵抗で本邦の結核対策の近代化が大きく遅れているということである。

結核対策問題を論議する際、先ず十分に理解しておかねばならない基本的事実がある。それは言うまでもないことかもしれないが、結核という疾患は乾燥に比較的抵抗性をもつ人型結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) によっておこる“感染症”であるということである¹²⁾。結核菌は生きた人を主な宿主とする。結核の主な感染経路は言うまでもなく、呼吸経路を介した飛沫感染である。他の多くの病原菌と比較して、結核菌は“病原性”が強く、少数の菌数を吸入しても感染する。この感染は健康人でもおこるが、体の防御機構が低下しているような人には特に感染しやすい。結核の感染源は“生きた結核菌”を排出している結核患者が主で、そのような患者の存在無くしては、新しい感染は起こり得ないのである。それゆえ結核対策の基本は、生きた結核菌を排出している患者を早期に発見して、早期隔離と完全治療などによって“感染源”を除去することに尽きるといえる。排菌している患者が1日でも野放しにしておかれていると、その間に新しい感染が起こりうるのである。最近、再興の波に乗って米国を襲った結核に対し、すばらしい成果を収めつつある結核対策は、この一見ごく常識的に見える基

本概念に徹底して忠実であったことを忘れてはならない。いかなる結核対策でも、この感染源の除去という最大目標に効果よく役立たないものは、いかなる政治的な圧力や慣習的な愛着があろうとも排除すべきである。

本邦結核対策の大きな問題点の一つは、政府が再興感染症結核を国民への深刻な脅威と判断しながらも、それに対応するのに必要と思われる“具体的”な公式ガイドラインを示していないことと、結核対策の実行に強力なリーダーシップを示していないということである。いろいろな政府審議会、委員会や関係学会から結核対策試案はいくつか出されているものの、日本の結核対策に関しては、これだというビジョン（目標）や一貫した具体的な公式ガイドラインを明示したものが無い。十年前、厚生省が掲げた“2000年までには当時の結核罹患率を半分に減らす（約40から20へ）”といった目標が完全に失敗したため⁸⁾、そのような失敗を再び繰り返すのを恐れたためかもしれないが、この時期に至って公式なガイドラインが欠如しているのは理解に苦しむ。ビジョンやガイドラインの欠如は、実際に結核問題の対処に従事している関係者に不安と決断の躊躇を招いている。この本邦の実態は、1980年の後半、米国で再興感染症として結核が、長年にわたる結核対策の緩みに乗じて蔓延し始めた時、CDC (Center for Disease Control and Prevention) が政府を代表してアメリカの結核関係の頭脳を集め、結核撲滅委員会 (Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis) を作り、具体的且つ弾力的な政府の公式結核対策でビジョンとガイドラインを発表したのと対照的である。このガイドライン¹³⁾では先ず、結核対策で達成すべきビジョン（何時何時までにこれだけの結核患者を減らすという具体的な数字）を明確にし、同時にこのガイドラインがアメリカ各地で一貫して効果的に実施できるように、国の法律の改正、行政組織の再編、予算的な裏づけを施したのである。また、このガイドラインは、医療検査、治療施設で使用するべき結核関係のテクノロジーなども具体的に指示している。特に、結核の早期診断の重要性を強調し、感染源を取り除く必要性を徹底させている。その効果は1992年をピークに結核が減少し続けている事実からも明らかである。このガイドラインは定期的にその効果が評価され^{14,15)}、必要に応じて改正されるようになっている。結核対策の作成、指導は国、政府の責任であり、政府が直接リーダーシップを取って対処すべきものであり、法的執行権のない法人、学会その他の団体にその責任を委ねるべきものではない。何故ならば、

そのような対策の効果的実行には、法律の執行、改正、行政機構の再編、予算の考慮が必ず必要になってくるからである。これらの問題に対処できるのは、いや対処できる可能性のあるのは、政府のみだからである。

本邦結核対策の次の問題点は、結核の検査室における診断技術の遅れである¹⁶⁾。既に述べたように、結核は感染症であり、その感染源の除去が結核の減少ないし撲滅に必須であることは言うをまたない。それには排菌している患者を早く発見することがまず第一である。排菌している結核患者を見逃したり、その発見が遅れたりすることは新しい患者の発生に連なる。日本のような住宅、家庭環境ではとくにこの問題は深刻である。日本の多くの結核検査施設や医療施設を訪れて、もっとも驚かされたことは、結核関係の検体のほとんど(95%以上)がもう何十年も前から日本のみで使用されている小川培地という固形培地でのみで培養されているという事実である(未発表データ)。近年、検体からの結核菌の検索法は著しい進歩をとげ、現在では小川培地(欧米ではそれに類似したL-J培地)よりずっと早く、且つ高頻度で結核菌が培養できる液体培養法が考案され、欧米では広く使用されてきている。液体培地法は世界の結核検査のゴールドスタンダードと見なされている。米国では結核検査には必ず液体培地を含めて使用することが規定されている。それは液体培地法でなければ“結核菌の分離同定は検体受領後10 14日以内”, “感受性試験は15 30日以内に報告されること”というCDCのガイドラインを満たすことが出来ないからであろう。小川法では結核菌の培養分離だけで一月を越すことが少なくない。小川法と液体培地(BD から発売されているMGIT)を比較してみると、検体を接種してから結核菌が検出されるまでの時間でも、また検体から結核菌が検出される頻度でも液体培地が固形培地より、優れていることが明らかであろう(表1, 2)。固形培地と比べ、液体培地が優れている

ことは、既に全世界からの莫大な数の文献^{17 19)}に報告されており、疑問の余地なく証明されているといえる。しかしである。この優秀性が証明され、欧米ではゴールドスタンダードとなっている液体培地が多くの日本の検査室では未だ採択されておらず、例え導入されていても常用されず放置されているのである。検査室における液体培地の使用は、専門知識に富む少数の医師の特別な要請あるときのみに行われているのが現状である。この事実は、本邦ではほとんどの結核検体は、感度が低く、時間のかかる小川法のみで検査され、結果として結核の診断が見逃されたり、遅れたりしているケースがあることを暗示している。また、排菌を続けている患者が小川法では排菌なしと判断され、社会に復帰されていることもありうる。その診断の遅れや、見逃しによって感染したであろう新しい結核患者の正確な数字は推定しがたいが、早期発見を通しての結核撲滅運動の障害になっていることだけは想像に難くない。では、これだけ明確にその優秀性が証明されている検査技術が、大多数の検査室で何故常用されないのだろうか。それは一言で言えば、医療保険点数制度にまつわる“経済問題”である。小川培地は原価が安く、しかもその取り扱いが容易なため、検査施設にとって検査コストの利益マージンが液体法のそれよりも大きいからである。考えてみれば、国がこれほど莫大な結核関係予算を注入し、緊急事態を宣言までして対処しようとしている結核問題の解決を、保険点数制度という同じ国の医療制度の不合理と思える適用で阻害しているのは、一体誰の責任というべきだろうか。昔から一文惜しみの百知らずというがまさにこのことだろう。また、その優秀性を知りながらも、目先だけの経済的な理由のみでその採択や常用を躊躇する日本の結核検査施設に対し、少なくとも結核の初期検査には欧米のように液体培養の使用を義務づけるのは政府の責任ではなからうか。同時に、日本の結核検査のレベルを上げ、一般医

表1 液体培地(MGIT960)システムと小川培地の比較 (日本ベクトン提供のデータによる)

	抗酸菌検出数(検出率%)		
	n	MGIT960	3%小川培地
結核菌(人型)	47	44(93.6)	21(44.7)
結核菌(牛型)	39	36(92.3)	31(79.5)
M.kansasii	7	7(100)	4(57.1)
その他の抗酸菌	13	11(84.6)	3(23.1)
合計	106	98(92.5)	59(55.7)

表2 液体培地(MGIT960)システムと小川培地の比較 (日本ベクトン提供のデータによる)

菌種	抗酸菌検出までに要した期間 (3法すべてにおいて菌陽性の検体のみを対象; 平均に日数±S.D.)		
	MGIT	小川集菌法	小川法
結核菌 (19検体)	13.7±5.3*	22.6±5.7	23.9±7.5
NTM**	8.3±3.9*	28.7±2.7	31.1±15.7

* 他の2法と比較して統計的に有意義(p<0.095)
** 結核菌以外の抗酸菌(Nontuberculous mycobacteria)

師を対象にした結核診断技術の知識の向上を目指す啓蒙活動をもっと活発に行なうのは結核専門家の社会責任でなからうか。

本邦での結核検査技術の遅れは培養技術のみではない。結核を疑われる患者からの喀痰塗抹検査にしても、多くの検査室では感度の低い直接法のみが常用されている。欧米ではすでにゴールドスタンダードになっている集菌法が、その結核菌検出感度において直接法よりはるかに優れていることは、専門分野での常識である。しかるに、その容易さのみから集菌法を採用しない検査室の多いことはまさに驚きである。周知の通り、塗抹検査の結果は結核の早期診断や治療効果の判定、ひいては結核患者の退院などの基準となるもので、感度の低い直接法のみでその判断がなされている本邦では、感染性のある排菌者が社会に放出されている可能性が大きい。このことは感度の高い集菌法で行なった塗抹検査陰性（培養陽性）の結核患者でも結構感染源になりうるという最近の文献²⁰から推測すると、直接法の常用には、医学的にも、公衆衛生学的にも大きな問題を残しているといわねばならない。また、本題から少し離れるが、安全性という観点からみても、日本の多くの臨床微生物検査室は世界レベルから程遠いと云わねばならない。多くの日本の微生物検査室では、構造的に安全性への配慮が十分に払われておらず、また行政的にその安全性を規制し、義務づけるシステムが全く働いていないのである。日本の検査室内で結核感染が多い²¹のは当然であろう。これらも、広い意味で結核対策の問題点といわねばならない。

繰り返すが、あらゆる結核対策は感染源の除去を最終の目的としなければならない。感染源が発見された場合、その早期治療や接触感染防止などの疫学的対処が必要である。それには医療施設のみならず、公衆衛生機関の関与が必要である。それ故、医師は、結核患者であると診断したときには、2日以内に保健所に届けなければならない。病院の管理者は、結核患者が入・退院したときは、7日以内に保健所に届けることになっている（結核予防法22条、23条）。また、この報告義務を規定した結核予防法のこの条項は非常に先見的であり、厳守に値する。しかるに本邦においては、この重要な規約が忠実に守られていないのである。驚くべきことに、1998年度には35%もの結核患者が届け出漏れになっているのである²²。いろいろな事情から推測すると、日本の結核患者の総数は公式な数字よりかなり大きい可能性もある。これに比し、米国においては、結核を診断した医療関係者

に政府（CDC）への報告義務を課しているのみならず、結核菌を検出した臨床検査室にもその報告義務を課している。その上更に結核患者の報告漏れがないように、抗結核剤の処方箋を扱った薬局にもその報告義務を課している。これらの法的義務を怠った医師、医療行政者、薬剤師などには厳しい罰則を適用している。アメリカが再興感染症としての結核対策に躍起になっていた1980年代、医師、病院関係者や検査室から報告された結核患者データと薬局から提出されたデータを突き合わせ、その結果20%にも達する医療従事者からの報告漏れを発見している。それが、後の厳しい規制の設定に連なったことはいうまでもない。アメリカに“歯の無い法律は無きに等しい”という諺があるが、結核報告義務を意図どおり有効な結核対策に役立たせるには、その違反者に厳しい罰則の適用が必要ではなからうか。

結核菌を大量排出している患者は、その診断と治療の開始が1日でも遅れると、何人かの健康人に結核の感染を引き起こしていると考えてよい。そのような結核患者診断の遅れや誤診が（それには患者側の受診の遅れによる場合も多いと思われるが）無視できない頻度で起こっていることが、最近行われた日本での結核緊急実態調査で明らかになっている。それによれば、15%の結核患者で初診から診断までに2～3ヵ月以上を要しているのである^{23,24}。このことは先に述べたように、時代遅れの検査、また検査結果の報告待ちにもよるものと思われるが、不必要な診断の遅れや治療開始の遅れによってもたらされる患者からの健康人への感染の可能性を考えると見逃せない問題である。これは医療関係者の結核に関する知識の向上と疫学的自覚によって解決する問題であろう。また一般市民の結核に関する知識の啓蒙も、診断の遅れを防ぐ重要な因子で、やはりCDCが果たしているような政府の主導が必要である。

排菌している結核患者が発見された際、出きるだけ早く治療を開始し、排菌を止めることは、結核治療の最大目的である。現在では、結核はほとんど全部、治療可能な疾患である。状況に適した規定のレジメンを続ければ、多くの場合、比較的短期内に排菌が止る。勿論、これには規定された薬剤レジメンを忠実に守り、治療を完結することが必要なことはいふまでもない。いろいろな結核のケースに対する抗結核剤のレジメンの詳細については、専門書に譲るが、結核の薬剤治療の基本は、臨床症状、検査結果を評価しながら、必ず多剤を用い、中断なく規定期間の投与を完遂することである。また使用するレジ

メンは、分離された菌の薬剤感受性試験の結果に従って選択することが必要である。これらは、結核菌が単剤による治療では早期に薬剤耐性を獲得しやすい性質があること、あるいは最初から特定の薬剤に耐性になっている菌によって感染がおこっている可能性があるからである。例えば治療中に排菌が止ったり、臨床症状が軽減しても化学療法は、規定レジメンが終わるまで決して中止すべきではない。しかし、本邦で行われている結核治療の現状は、この治療の基本を無視したケースが少なくないのである。その結果、感染源の排除が出来なかったり、薬剤耐性菌の出現を招いたりしている。1999年に全国的に行われた結核緊急実態調査の結果から、ここで論議した問題にまつわるデータを纏めてみた(表3)。これらのデータから判断すると、本邦における結核治療はまだ改善の余地が多いことが明らかである。幸い、本邦においては結核菌の多剤耐性問題は今のところ深刻ではない。しかし標準外の治療や治療中断が多く続けば、多剤耐性問題は必ず出現すると考えるべきである。また、グローバルな人の動きが活発になるにつれ、多剤耐性の結核菌が国外から持ち込まれる可能性も高い。

いろいろな理由で排菌している結核患者が治療を拒否したり、中断して社会に復帰と言うか、紛れ込むケースが目立つ。このような患者が危険な感染源であり、本邦の結核減少運動に大きなブレーキをかけていることはよく知られている。菌を大量排出しているにもかかわらず、治療を拒否して働き続けたり、治療中断により入院、退院(無許可)を繰り返している患者は多くいることも事実である。公衆衛生学的にそのような患者が世間に与える害は大きい。そのような際、社会の安全を守る責任のあるのは誰だろうか。日本で排菌患者、いや結核患者の治療の、感染源の除去などに最終責任をとるのは誰なのであろうか。医者か、患者か、国か、答えは明らかでない。

表3 結核治療の問題点
(平成12年結核緊急実態調査の結果より)

問 題	頻度と患者の種類
治療中断、不規則な服用	塗沫陽性患者で12.1% ホームレス経験者、生保申請中では25%
低い治療確認率	塗沫陽性患者で76.4%
多い標準化学療法での治療	適応患者の54.8%のみがピラジナミド服用 16.25%の患者に2剤投与
多い薬剤感受試験ぬきの化学療法	40.60%の患者で実施されている

い。この点、米国では排菌患者は本人のみならず社会全体を危険に曝すという名目で、治療を拒否する患者の法的拘束、強制入院を含めたあらゆる手段を使用し感染源の除去を行なっている。更に、医療関係者の目の前で薬の摂取を確認し(DOTS, 後述)、経済的に恵まれない患者には、治療(勿論無料)を続ければ金銭的な褒美や生活必需品などを与えたりして感染源除去という大きな目標の達成を計っている。あのAIDSや犯罪者に溢れたニューヨークの結核対策の成功は、どんな手段を用いてもすべての感染源を除去しなければならないという結核対策の基本原則を忠実に守りきった成果といえる。

常識的に薬を摂取するのを確認するのは、入院患者では看護婦の仕事であり、外来患者では患者自身の責任であった。しかし、結核の化学薬剤による治療は、長期にわたり薬量が多いため、薬の摂取の中断がおこりやすい。薬の飲み忘れによったり、咳などの臨床症状軽減によってその必要性を感じなくなることもある。排菌患者では、この治療中断が感染源の存続に連なる。これを防止する方法は、患者の結核に関する知識の啓発と医療関係者による薬摂取の確認しかない。薬の摂取を医療関係者の目の前で行なわせ、確認するという治療法(Directly Observed Therapy Short course)は、いろいろな理由で治療の中断がおこり、意図された感染源除去の不成功という苦い経験に基いた結核に対する最新治療戦略である²⁵⁾。この戦略は英国で考案され、米国で育ったものである。現在、DOTSはWHOが中心となり、広く世界に呼びかけての対結核戦略のゴールドスタンダードになりつつある。DOTSの5大要素は、肺結核においては排菌陽性患者を最重点とし、患者が薬を飲み込むのを確認する。さらに患者の治療成績を確認して報告し、適切な化学療法を必要期間投与する。そして最も注意すべきはその実施には政府が指示し、実施の責任をもつという

ものである。DOTSの本邦への輸入には人権問題などを盾に知識人、メディアなどの抵抗があったり、多くの人手がかかるなどの理由でその早期実施を躊躇するむきもあったが、事態の悪化や国外でのすばらしい効果を眼前に見、やっといくつかの特定の都市などでその実践が試されつつある²⁵⁾。この実践には多くの人手が必要だという声をきくが、米国では大学の学生などの医療専門家でないボランティアを

動員してすばらしい効果をあげている事実は、本邦でもいい参考になると思う。特に、日本では各地の保健婦、結核予防会などの地域メンバーが多くおられるので人手にはこと欠かないのではなからうか。問題はいいことはやるという気概と勇気である。全国的にその早期実践が望まれる。これも結核撲滅の重要手段の一つとして、その実行に国自身が強いリーダーシップを見せて欲しいものである。

排菌を知らず、あるいは知りながら治療を拒み、多くの人と接触する仕事を続けている結核患者がいることは前に触れたが、そのような事情に対処する日本の結核対策はどうであろうか。大量の結核菌を排出しながらも働き続け、多くの二次感染を起こしているのが明らかであるにもかかわらず、法的にどうにも出来ない日本の実状に大きな落胆と不安を感じている何人かの臨床家に会った経験がある。現行の結核予防法では、そのような患者にその地方の知事が入院を命令することができるが、強制はできないそうである。また命令を拒否しても罰則はない。お上の出した命令は必ず従うという日本での長い社会習慣を期待しているのかもしれないが、一人のそのような患者が連日、多数の罪の無い第三者に感染させている可能性を考えると、やはり大きな社会問題といわざるを得ない。米国では、そのような患者は警官によって検束され、強制入院によって治療される。一個人の人権より社会全体の福祉のほうが、はるかに大事だからである。これも感染源を徹底的に除去するという結核対策の基本精神に合致している。

日本の結核対策にはもっと大きな根本的な問題がある。それは特定の技術の遅れとか規則の違反といった種類のものでなく、その結果が統計やデータにすぐ反映される性質のもでもない。それは、もっと大きな次元の問題で、結核の早期減少、撲滅を国の目的と決めた場合、それをいかに実現するかの問題である。それには目的を成し遂げるのに必要な事項きめ、それに priority を決め、実行することが求められる。これを決定する責任者には、専門知識に富み、公正な科学的評価能力があり、且つ日本の結核問題克服への熱意と勇気のそなわった政治的行動力が要求される。専門知識に欠け、失敗を恐れ、慣習に固執し、近代化に抵抗する者では絶対駄目である。莫大な予算や人手も必要であることには疑いないが、いくら莫大な予算や人手があっても、それらが priority の高い事業に使用されなければ効果はまず期待できない。本邦の結核対策問題の根本にこの問題がある。ここ数年、

日本各地の多くの結核関係施設を訪れたり、現場の専門家と話し合って得た印象は、従来の慣習と時代遅れの法規に縛られ、過去の栄光に酔う専門家たちが日本の結核対策の近代化を遅らしているということである。新鮮な、新しい実情に叶った対策が実現出来ないという不平と諦めの空気が満ちている。このように感じるのには、彼等だけでない。ご存知の方もおられると思うが、日本政府は昨年(2001年)本邦の結核対策問題の改善を目指し、世界の結核専門家4人を招聘し、日本の結核の実態を詳細に観察してもらい、結核問題の解決に役立てようと合同レビューを行なった。その結果は翻訳され、纏められて公表されているが²⁶⁾、その内容は日本の結核対策に対し相当辛口な批判で、対策の根本的見直しと改革の必要性を指摘している。著者がこちらの学会で合同レビューのメンバーの一人であるライクマン博士と話し合いをした時、彼は日本での印象を“日本の結核対策は misplaced priority で行われており、時代遅れの法律と慣習に縛られており、あれではいくら予算を使っても効果が期待できない”と言っておられた。このような誰の目にも明らかでない問題が、医療現場のレベルでは広く囁かれているのに、対策を決めたりその実行を指導する政府行政幹部にはどうして感じ取れないのだろうか。石原慎太郎氏ではないが、“肝心”なことの見えない政治家、官僚は有害である²⁷⁾。

政府が結核対策強化のため、予算の増加に努力していることは大いに評価すべきである。しかし、その予算が果たして効果よく結核対策に使用されているかどうかは別の問題である。上記、ライクマン博士がいわれるように、今の結核対策には、過去においては重要であったが現在ではその効果が疑問視されているような分野や、一寸吟味すればその重要性が疑われるような分野に習慣的に莫大な予算が配分され、今すぐ効果をあげようような新しいプロジェクトには十分な予算的支持が配分されていないのではなからうか。過去に組織的に行なってきた学校、事業所などで結核の疑われる患者を見出す集団検診の例で考えてみよう。現在、莫大な予算、時間、人手をかけて行なっている集団検診で発見される結核患者発見率は、診断される全結核患者のわずか0.009%にすぎない²⁸⁾。80%に近い結核患者は医療施設で発見されている。これらのデータを見れば、結核患者の発見、感染源除去という目的のためには、診断施設の技術的近代化に苦しむ医療施設により多くの予算を振り分けるほうがより効果的なことはあきらかである。また、同様な議論は、現

在海外で広くその効果が疑問視されている（幼児，医療関係者は除く）BCG 予防接種問題にもあてはまるといえる。少しずつ事情は改善されてきつつあるが，日本でのBCG 継続への執着は大きい。BCG や集団検診は日本の公衆衛生対策の原点で（結核予防法で規定してあるので）安易な改正は許さないという空気も強い。これらは，科学的な根拠に基づく判断というより，感情的な従来の慣習援護の典型的なものである。

ここで現行の結核対策の近代化にいろいろな点で障害になっている結核予防法の問題点を検討してみよう。結核予防法は戦後設定され，1951年に改正されたもので日本の結核対策活動の基本的ガイドラインとして過去の成果に大きく貢献してきたもので，その功績は大きい。しかし，それが設定された半世紀前と現在とを比べてみると社会事情，医療技術などには大きな差があるのは当然である。それが故，現行の結核予防法の内容は，多くの点において時代遅れで近代社会の結核問題に対処が困難であることは，多くの結核専門家に繰り返し指摘されてきた^{9 26 29}。このことは，上記に国外専門家による合同レビューでもはっきりと指摘されている。それにもかかわらず，日本の結核行政の責任を担う官僚は，結核予防法の改正の必要さには驚くほど不感症的である。下に引用するのは，昨年（2001年）7月に行われた厚生審議会感染症分科結核部会の議事録からである。結核予防法の改正の必要性を指摘しようとの狙いでなされた森部会長の遠慮深い質問に対し，厚生省の責任者は“とてとても法律（結核予防法）を改正しますなどという大それたところまで今の時点（2001年7月）で申し上げるような証拠もなにもございません……大蛇を振るわなければだめよということを言われたら，事務当局としては法律改正というものは正直いうと大変ですからしたくないんですけれど…”と返答している³⁰。これが，厚生大臣をして“緊急事態”に達しているとまで宣言させた重要な結核問題の解決に対処する政府事務当局の本音であるのには驚きのほかはない。結核予防法の改正には，過去の栄光のみに酔い，感情的と思われるほど抵抗を示す医療関係者も少なくない。この際，結核予防法の改正がなぜ困難かという理由の一つに“今まで国民のことを考えて頑張ってきたのに，急に政策を変えられたら困る”といった論議が関係者の間でなされているのには，日本の結核の問題は，単に技術や知識だけの遅れの問題ではないことを痛感させられる。本稿を草するにあたり結核研究所の森所長の発表されている莫大の量の論文や論説に

目を通す機会があり，彼の卓越した結核対策観と献身的な結核克服への熱情に深い感銘をうけた。このような方の知恵と見識を実現に導くのを援助する憂国の政治家，官僚はおらぬものか。

おわりに

以上，迷走する本邦の結核対策の現状と問題点を，海外から見て感じるままにできるだけ公正を期して纏めてみた。これはわが祖国，日本に早く結核問題で近代国家の仲間入りをして欲しい一念によるものであり他意はない。最後に強調したいことは，結核問題の解決は日本の国，国民全体の福祉と近代工業国家の名誉をかけた重要な課題であることである。そして，その結核対策は“結核は生きた結核菌による感染症で，その撲滅には感染源をより早く見つけ，それを徹底して除去するにある”という原則に基づいた対策を育て，実行して欲しい。知識的にも技術的にも結核の克服は可能である。現時点で，その達成に必要なものは，やる気と慣習にこだわらない関係者の勇気と実行力である。米国における結核の克服手段の詳細に関して，Institute of Medicine が出版している単行本がある³¹。この本の最初にゲーテの言葉が引用されている。それは“Knowing is not enough ; we must apply. Willing is not enough ; we must do ”. なんと的を得た言葉だろうか。

文 献

- 1) Reviglione, M.C., Snider, D.E. Jr, Kochi, A.: Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. JAMA 220 226, 1995 .
- 2) Dye, C. Dye, C., Scheele, S., Dolin, P., Pathania, V., *et al.*: Global burden of tuberculosis : estimated incidence, prevalence and mortality by country. JAMA 282 : 677 686, 1999 .
- 3) Snider, D. E. Jr, Reviglione, M., Kochi, A.: Global burden of tuberculosis, In : Bloom, B.R., ed. Tuberculosis, American Soc. Microbiolgy, pp 3 11, 1994 .
- 4) 石川信克：結核の統計2000を読む 複十字 No 277 : 3 8 2001 .
- 5) 結核の統計2001：厚生労働省健康局結核感染課 監修，結核予防会発行 2000
- 6) 青木正和：わが国の結核の現状；結核緊急事態宣言

- の背景, 複十字 特別号 8 10 頁, 1999
- 7) 森亨: 結核流行の変遷と問題点, 日本内科学会雑誌 89: 834-810, 2000
 - 8) 小池雄介: 結核の恐怖: 意外に知らない伝染病 No. 1 の実態, PHP 研究所発行, 1999
 - 9) 森亨: 21世紀に向けての結核対策, 複十字 特別号 8: 4-7, 1999.
 - 10) 徳島県の結核の現状と対策: 徳島県保健福祉部健康増進課提供 2001
 - 11) 橋本忠世: 米国は再興感染症“結核”をどう克服したか. *Asahi Medical* 8 11, March 2000
 - 12) Piessens, W.Y., Nardell, E.A.: Pathogenesis of tuberculosis, Tuberculosis, Rechman, L.B. and Hershfield, E. S., ed: Tuberculosis-A Comprehensive International Approach (2nd edition) Marcel Dekker, Inc. pp241-260, 2000.
 - 13) A strategic plan for elimination of tuberculosis in the United States, Morbidity and Mortality (MMWR) 38: 1-25, 1989.
 - 14) Tuberculosis elimination revisited: Obstacles, opportunities, and a renewed commitment-Advisory council for the elimination of tuberculosis. MMWR 48: 1-13, 1999.
 - 15) Progress toward the elimination of tuberculosis-United States, 1998, MMWR 48: 732-736, 1999.
 - 16) 橋本忠世: 微生物検査面からみた結核対策の問題点 - 液体培養法による感染源の早期発見, 除去が結核の撲滅につながる, *Schneller* 39: 4-7, 2000
 - 17) Hanna, B.A., Ebranhimzaden, A., Elliott, L. B., Morgan, M. A., *et al.*: Multicenter evaluation of the Bactec MGIT 960 system for recovery of mycobacteria. *J. Clin. Microbiology* 37: 748-752, 1999.
 - 18) Pfyffer, G. E., Welscher, H., Kissling, P., Cieslak, C., *et al.*: Comparison of the mycobacteria growth indicator tube (MGIT) with radiometric and solid culture for recovery of acid fast bacilli. *J. Clin. Microbiology* 35: 364-368, 1997.
 - 19) 斎藤肇, 螺良英郎, 山中正彰, 青柳昭雄 他: MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) の評価に関する10施設での共同研究 臨床と微生物 24: 897-903, 1997.
 - 20) Behr, M.A., Warren, S. A., Salmon, H., Hopwell, P. C., *et al.*: Transmission of mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 385: 444-449, 1999.
 - 21) 工藤祐是: Laboratory infection(結核菌検査), *Med. Tech.*, 16: 991-994, 1988.
 - 22) 星野齋之: 結核緊急実態調査結果について, 複十字 No 279: 2-5, 2001.
 - 23) 森亨: 最近の結核の実態, 臨床と検査 43: 491-498, 1999.
 - 24) 石川信克: 結核の統計2000を読む, 複十字, No 277: 3-8, 2001.
 - 25) 平成12年度全国結核対策推進会議録: 結核予防会
 - 26) 須知雅史, 森亨: 日本国家結核対策合同評価, 資料と展望 37: 65-72, 2001.
 - 27) 石原慎太郎: 歴史観なき政治家は去れ, 中央公論 56-61, 三月号, 2002.
 - 28) 増山英則: 検診事業の課題, 複十字 283: 3-6, 2000.
 - 29) 泉孝英, 網谷良一: 我が国における結核の現状と将来 - 今後の結核対策, 結核第三版, 医学書院, pp417-420, 1999.
 - 30) 第一回厚生科学審議会, 感染症分科結核部会 議事録, 2001, 厚生労働省ホームページより.
 - 31) Committe on the elimination of tuberculosis (L. Geiter, ed.): Ending neglect, Institute of Medicine 2000

Problems associated with tuberculosis control in Japan

Tadayo Hashimoto, MD

Department of Microbiology and Immunology, Loyola University School of Medicine Maywood, IL 60153, USA

SUMMARY

Tuberculosis is the most prevalent infectious disease in the world. It occurs globally but predominantly in developing countries where the standard of living is lagging behind the industrialized nations. In Japan, tuberculosis was once the leading cause of death. With the advent of medical sciences and the improved economic condition, the incidence of tuberculosis in Japan started to decline after the World War II continuing until early 1970s. It was estimated that tuberculosis would become a disease of the past not in the far distant future. However, this optimistic prediction was proved to be wrong. The continued decline of tuberculosis cases in Japan was eventually replaced by increase in 1997. The subsequent yearly increase of the disease prompted the government to declare the state of emergency in the epidemic of tuberculosis. Clearly, the past policies and efforts to eliminate tuberculosis have not been successful leaving tuberculosis largely uncontrolled in Japan. It is hard to imagine that, despite a huge budget allocated to the tuberculosis elimination activities, the incidence rate in Japan still remains close to those of developing countries.

The aims of this article are to describe and discuss the technical and administrative elements impeding the progress of the tuberculosis elimination movement in Japan. Many aspects of this article is based on the extensive personal experiences gained during visits to many medical care facilities, clinical laboratories and professional society meetings both in Japan and in the United States. It is also based on the candid discussion with professionals engaging in tuberculosis control activities at grass root levels.

The first and foremost problem blocking the progress of the effective anti-tuberculosis efforts in Japan is the lack of strong leadership by the government. There are no officially published aims or guidelines for tuberculosis elimination programs. The priority of the tuberculosis elimination effort is unclear. Often, the government is not directly involved in the tuberculosis elimination activities assigning its responsibilities to private or semi-government agencies having no authorities to enforce key rules and regulations.

The diagnostic technologies currently employed by many clinical laboratories for the diagnosis of tuberculosis is obsolete and outdated. Liquid culture systems now considered globally as gold standard have not been widely used in Japan. Although it is partly due to the lack of new knowledge on the part of laboratory technicians, the main reason for not exploiting the merit of the globally tested and proved technologies is the unreasonably low reimbursement for the test from Japanese health care insurance system. For detecting tubercle bacilli in test specimens, most laboratories use the direct rather than concentrated method. Because of the low sensitivity of the old tests, some active tuberculosis cases are feared

undetected resulting in exposing the unsuspecting public to the risk of infection. It must be also pointed out that many clinical laboratories sacrifice their safety for reducing operative cost. The tuberculosis infection rate in the clinical laboratories is unacceptably high.

Misdiagnosis and delay in diagnosis by physicians due to negligence, ignorance, and outdated technologies contribute to the continued failure to eliminate infection source from the Japanese society. A considerable numbers of diagnosed tuberculosis cases are not reported to the authority as required by the anti-tuberculosis law, rendering contact tracing activities and data gathering efforts difficult.

It is clear from a recent government survey that considerable numbers of diagnosed tuberculosis cases are not treated by the approved standard regimens. Treatment is often initiated without susceptibility testing. DOTS (directly observed therapy short course) has just began to be practiced in selected areas of Japan.

Last but not least, the effective progress of the tuberculosis elimination programs is severely hindered by the use of funds on the basis of misplaced priority. The allocation of budget does not seem to be made wisely based on the evidence-based data and real needs. Rather, funds are being spent on a variety of programs already outdated or proved ineffective. Such examples include yearly screening and BCG inoculation stipulated by the anti-tuberculosis law set about a half century ago. The need for change of the law is acute and is widely supported by experts in and out of the country. However, such a move to change the anti-tuberculosis law has met fierce resistance by bureaucratic and misguided professional.

It is believed that all factors mentioned above synergistically contribute to the frustratingly slow progress of the tuberculosis elimination movement in Japan. What Japan needs now for the elimination of tuberculosis is not money, human resource, or knowledge. What they need are willingness, determination and courage to do right things rather than sticking to old customs and outdated practice. For this, strong and forceful leadership by the government is absolutely essential. Like defending the country, fighting against tuberculosis is the responsibility of the government.

Key words : tuberculosis, tuberculosis control, tuberculosis in Japan, anti-tuberculosis strategy impeding factors in tuberculosis control

Attention

Author can be contacted at 2330 Worthing Drive, Naperville, IL 60565, USA
e-mail : tadayo@ix.netcom.com

総説 (第8回徳島医学会賞受賞論文)

C型肝炎ウイルス持続感染患者の肝線維化における女性ホルモンの役割

清水一郎, 糸永美奈, Lu Guangming, Cui Xuezhi, 豊田敬生,
久保謙一郎, 四宮寛彦, 筒井朱美, 岡久稔也, 柴田啓志,
本田浩仁, 伊東進

徳島大学医学部病態予防医学講座臓器病態治療医学分野

(平成14年3月12日受付)

(平成14年3月15日受理)

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)感染症は,世界中至る所に存在し,慢性肝炎や肝硬変,肝細胞癌(HCC)の主要な病因であると考えられている^{1,2)}。実際,世界保健機構(WHO)は,全世界の人口の最大3%がHCVに感染していると報告しており,1億7千万人以上の持続感染者が,肝硬変およびHCCを発症するリスクにさらされている³⁾。臨床疫学データや死亡統計を調べてみると,C型慢性肝炎は,女性よりも男性のほうがより増悪進展速度が早いという考え方が支持されており^{4,5)},肝硬変は,古典的な自己免疫疾患,すなわち,原発性胆汁性肝硬変や自己免疫性肝炎などを除いて大部分が男性や閉経後女性が罹患する疾患である⁶⁾。肝硬変やHCC患者の男女比は2.3:1~2.6:1で,男性の患者比率が2倍以上と高い^{6,8)}。感染した年齢や飲酒量とは関係なく,男性のほうがより肝線維化が進行する⁵⁾。C型慢性肝炎の女性患者がHCCに罹患するリスクは,男性のそれと比較して1/3と低い⁹⁾。さらに,単変量解析および多変量解析を用いた検討から,HCCが,HCV持続感染の男性肝硬変患者により高頻度に発症することが明らかになっている¹⁰⁾。

肝線維化とは,細胞外マトリックス(ECM)の肝内沈着であり,炎症反応や細胞死に伴う修復過程の一つの必然的な結果として出現し,HCV持続感染患者を含む慢性肝疾患患者に生じる肝障害にตอบสนองながら肝内のECM沈着が進行していく病態である¹¹⁾。同時に,肝線維化は,軽度のECM沈着から,完全に進行した肝硬変に至るまでの進行性病期を表現する。異常なECM蛋白を産生する細胞が,肝星細胞(HSC)(伊東細胞や

fat-storing cellとも呼ばれている)である。HSCは肝細胞と類洞内皮細胞に接したディッセ腔に局在し,細胞体と何本かの長く分岐した細胞質突起から構成されている(図1)¹²⁾。HSCは,炎症性刺激のもとで細胞増殖し, α 平滑筋アクチン(α -SMA)産生可能な筋線維芽様細胞に形質転換する。このように活性化したHSCが,肝硬変に至る過程で発生するコラーゲンを中心としたECMの過剰分泌や再生結節(偽小葉)形成の起源となる^{11,13)}。

我々は,雄性肝の実験的線維化反応が雌性肝のものより有意に強いこと,ジメチルニトロサミンやブタ血清誘導のラット実験的線維肝モデルにエストラジオール(E2)を投与すると,肝線維化が用量依存性に抑制され,肝コラーゲン含量や肝プロコラーゲンI・III型mRNAの発現レベルが低下することを報告した^{14,15)}。加えて,雄ラットに対するE2の特異的な中和抗体の投

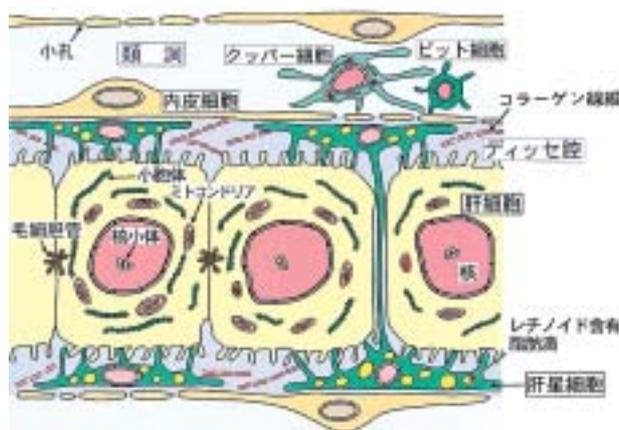


図1 肝細胞と類洞壁細胞(文献¹¹⁾から改変)

与や、雌ラットに対する卵巣除去は、それぞれ、線維肝をより増悪することを示した¹⁴⁾。さらに、ラット培養 HSC において、E2 が I 型コラーゲン産生を抑制し、 α -SMA 発現を低下させ、細胞増殖を減少させることを報告した^{14,15)}。また、小児期の放射線療法由来の精巣機能障害と輸血由来の C 型慢性肝炎に罹患した若い男性患者に、テストステロンに加えて E2 を同時投与すると、線維化マーカーや肝機能検査値の改善が認められることを報告した¹⁶⁾。これらの所見は、肝における E2 の抗線維化作用が、肝線維化の発生と増悪を制御し、慢性肝疾患の進展における性差存在に関連して何らかの影響を及ぼしている可能性を示唆するものである。しかし、肝線維化から細胞を保護する E2 の作用機序に関しては、まだほとんど解明されていない。E2 の作用の多くは、エストロゲン受容体 (ER) サブタイプの ER α と ER β を介して行われる^{17,18)}。本総説は、HCV 持続感染患者における E2 とその受容体である ER の生物学的機能と肝線維化に関連した現在までに明らかにされている知見を概説するものである (表 1)。

表 1 HCV 持続感染の肝障害における性差発症の機序

宿主の性差特性	
肝線維化反応	男 > 女
HCC 危険因子	
慢性肝炎例	男
肝硬変例	男
エストロゲン分泌	性差有り
肝鉄濃度	男 > 女
チトクローム P450 分子種	性差有り
成長ホルモン分泌	性差有り
ウイルスの性差関与	
肝脂肪化	男 > 女
肝鉄沈着	男 > 女
エストロゲンの特性	
抗酸化作用	
活性酸素種消去作用	
抗アポトーシス作用	E2 は Bcl 2 発現を増強
NF- κ B 活性化抑制	
IL 1 \cdot TNF- α 産生抑制	
肝星細胞活性化抑制	
NO 産生	
肝エストロゲン受容体濃度	男 < 女
変異型エストロゲン受容体	男 > 女

HCV 感染により誘発される肝細胞障害

典型的な HCV 持続感染では、全経過を通じて HCV の分裂増殖が維持されている¹⁹⁾。肝細胞が継続的に障害を受け複製されていると、遺伝子変異の頻度も、肝線維化の進展と共に上昇し、高癌化状態を惹起する。やがて、肝線維化の最終像である肝硬変や HCC の発症を招くものと思われる (図 2)¹⁾。突然変異により誘発される複数の遺伝子変化が、発癌に重要であることが一般に認められている。HCV 持続感染の肝硬変患者における HCC の発生率は、近年、着実に増加し、年間 1.4 ~ 7% であることが報告されている²⁰⁻²²⁾。しかし、HCV が肝細胞障害と肝細胞死を誘発する機序については、大部分が解明されていない。

細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) は、ウイルス感染に対する主要な宿主防御機序と考えられているばかりでなく、肝障害の病態にも深く関係している。2つの経路、すなわち、パーフォリンと Fas/Fas リガンド経路が CTL の細胞融解作用に関与している²³⁾。しかし、向炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 α (TNF- α) が、HCV 特異 CTL クローンの全てから放出されており²⁴⁾、TNF- α も CTL の細胞障害作用に関与していると考えられる²⁵⁾。注目すべきことは、HCV のコア蛋白が、CTL の標的エピトープであることである²⁶⁻²⁸⁾。さらに、ウイルス蛋白そのものが、宿主肝の細胞増殖特性を変化させ、多くのシグナル伝達経路に影響を及ぼす。すなわち、核内転写因子の NF- κ B や AP 1 など、いくつかのシグナル伝達因子が HCV 蛋白で活性化されることが報告され

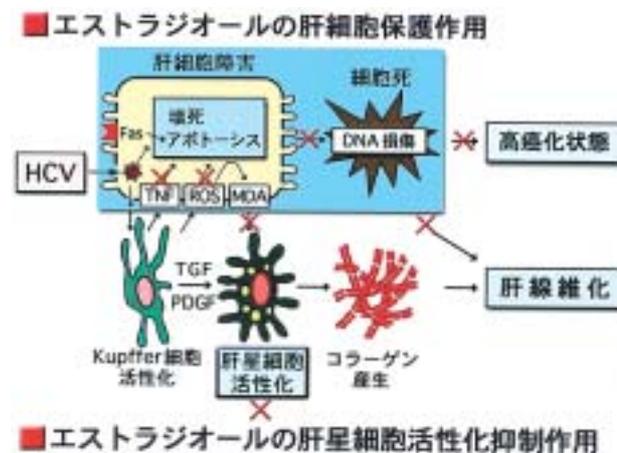


図 2 肝線維化と肝発癌におけるエストロジオールの作用点 ×印はエストロジオールの予想される作用点を示す。(文献¹¹⁾から改変)

ている。TNF- α やインターロイキン 1 (IL 1) を含む様々な細胞外刺激に対する細胞応答に、NF- κ B のシグナル伝達経路が重要な役割を果たしている。HCV コア蛋白は、TNF 受容体と p53 の両方と結合するので^{29, 30)}、HCV 蛋白により NF- κ B が誘発されると、肝細胞を死滅、または細胞死を抑制させる可能性があり、別の場合には、細胞増殖を増強させる。さらに、細胞増殖に関連する多くの遺伝子の制御転写因子である AP 1 がウイルス蛋白で活性化されると、発癌のプロモーター作用を含め、種々の効果が生じるものと考えられる。

閉経で卵巣機能が低下すると、IL 1 や IL 6, TNF- α のような向炎症性サイトカインが自然に増加することを示す多数の報告がある³¹⁾。全血培養実験で生理的濃度の E 2 がこれらの向炎症性サイトカインの自発的分泌を阻害することが示されている³²⁾。末梢単球細胞による IL 1 β や TNF- α の産生が、健常被験者と比較して C 型慢性肝炎の患者で高いことが報告されている³³⁾。E 2 は、ER を発現する HepG 2 細胞の IL 1 β の産生を低下させ³⁴⁾、ラットでの火傷により誘発された血清中 TNF- α レベルの上昇を抑制する³⁵⁾。

HCV 持続感染時の肝実質細胞は、炎症の持続的応答や肝細胞障害の結果の一つとして現れる活性酸素・フリーラジカルやその他の脂質過酸化反応由来の活性酸素種 (ROS) を産生し、放出する。同時に、酸化ストレスに対抗する生体内の抗酸化機構は枯渇することになる³⁶⁾。ほとんどの細胞は、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) やグルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) などの抗酸化酵素を産生し、酸化ストレスに対する独自の生体内防御システムを有している。加えて、C 型慢性肝炎の肝病理組織学的検討から、患者の 31 ~ 72% に肝脂肪化が認められ、肝脂肪化が HCV 持続感染の重要な特徴であることが明らかになっている^{37, 39)}。肝脂肪化 (脂肪肝) は、HCV の直接の細胞障害作用を反映したものであり、肝障害の進行に一定の役割を果たしていることが示唆されている。このことは、HCV コア遺伝子を発現させたトランスジェニックマウスにおいて、進行性の肝脂肪化の出現と HCC の発症が観察されていることから支持されている^{40, 41)}。肝細胞障害時には、肝脂肪化の過程で脂質過酸化反応が亢進し、過酸化脂質産物などの可溶性誘導因子が産生されて、ディッセ腔に放出され、今度は、これが HSC を活性化して肝線維化を誘導する^{42, 43)}。

E 2 およびその誘導体 (2 ヒドロキシエストラジオール) は、強力な内因性の抗酸化剤であり、肝や血清中の

脂質過酸化反応を抑制する^{44, 45)}。これまでの我々の検討で、酸化ストレスを誘導したラット培養肝細胞において、E 2 が、肝細胞の逸脱酵素 lactate dehydrogenase (LDH) や脂質過酸化反応の最終産物であるマロンディアルデヒド (MDA) の産生を抑制し、酸化ストレス反応阻害を介して I κ B (NF- κ B の阻害蛋白) の分解と NF- κ B の活性化を阻害することを示した⁴⁶⁾。加えて、ラット単離肝ミトコンドリアを用いた検討で、E 2 が直接、ミトコンドリアの脂質過酸化反応を阻害することを明らかにした⁴⁶⁾。予備的研究では、*in vivo* ならびに *in vitro* での実験で、E 2 がラジカル消去活性を有すること、肝細胞質に局在する主要な SOD である銅 亜鉛 SOD (CuZn-SOD) や GPx の抗酸化酵素産生を誘導することも示した^{47, 48)}。以上の所見は、E 2 の NF- κ B 活性化抑制作用が、ROS 消去作用や、抗酸化酵素誘導作用を介して ROS の細胞内産生レベルを減少させ、I κ B のレドックス感受性リン酸化およびそれ以降の I κ B 分解を阻害することにより生じることを示唆している^{49, 51)}。

Bcl 2 はアポトーシスを制御する主要な蛋白である。E 2 は、ラット線維肝⁴⁸⁾や酸化ストレス誘導のラット培養肝細胞⁵²⁾を含むいくつかの組織や細胞において、Bcl 2 蛋白発現を増加させる^{53, 55)}。Bcl 2 が過剰発現されると、脂質過酸化反応を抑制し、アポトーシスを阻害して細胞の寿命が延びることが知られている。これまでの所見とも考え合わせ、酸化ストレス障害、炎症性細胞障害ならびに細胞死から、NF- κ B 活性化抑制^{56, 57)}と Bcl 2 発現増強作用⁵²⁾を介して E 2 が肝細胞保護作用を発揮している可能性が示唆される。

古典的なエストロゲン応答エレメントを介した ER の作用に加えて、ER サブタイプである ER α ならびに ER β は、AP 1 エンハンサーエレメントからの遺伝子転写も制御している。この転写を活性化させるには、リガンドと AP 1 転写因子の Fos ならびに Jun の活性化が必要である⁵⁸⁾。Schiff らは、タモキシフェン (主に ER を競合的にブロックすることで抗エストロゲン作用を示すと考えられている) が、細胞の酸化ストレスを誘発し、抗酸化活性を抑制することを示した⁵⁹⁾。同時に、シグナル伝達経路の誘導を介して AP 1 が活性化されることを示した。Paech らは、ER α と ER β は、E 2 と複合体を形成すると全く逆の AP 1 活性を示すシグナル伝達を誘導することを報告した⁶⁰⁾。すなわち、ER α と複合体を形成した場合は、E 2 は転写を活性化させるのに対して、ER β との複合体形成の場合には、E 2 が転写を阻害

した。ウェスタンブロット法と、オートクレーブによる抗原賦活法を用いた免疫組織化学的検討にて、我々は、正常肝と線維肝の両方の肝細胞で ER β の発現レベルが高く、ER α の発現レベルが低いことを見出した⁶¹⁾。さらに、ラット培養肝細胞では、E2 が ER β を介して AP 1 活性を阻害すること、この E2 の AP 1 活性化抑制作用が、ER の特異的アンタゴニストである ICI 182, 780 にて遮断されることを示した⁵²⁾。これらの所見とは対照的に、E2 が上皮増殖因子 (EGF) との相乗作用により ER を介して、ラット培養肝細胞の DNA 合成を賦活化させ、同時に、この時、EGF との相互作用により *c-fos* 発現を増強 (AP 1 活性化) させると報告されている⁶²⁾。ただし、E2 単独では、*c-fos* 発現に影響を及ぼさない。この成績不一致の理由は明らかではないが、特に、我々の実験に比べ、E2 の投与量が多いこと、肝細胞密度が低いことなどの実験方法の相違点が挙げられる。

ER の濃度変化が HCV 持続感染の肝硬変患者において HCC 併発に関与する可能性があることを最近の我々の研究で示した⁶⁾。すなわち、HCV 抗体陽性の HCC を伴う肝硬変患者 1199 例を、49 歳の平均閉経年齢より若いが高齢であるかに基づいて 2 群に分割すると、若年群の女性比率 (15%) が高齢群 (30%) に比べ有意に低かった。閉経前女性から得られた硬変肝の ER 濃度は、男性の硬変肝に比べ有意に高かった。HCC の肝組織中の ER ならびに CuZn-SOD 濃度は HCC を伴わない硬変肝の濃度に比べ有意に低く、肝過酸化脂質産物 (MDA) 濃度は有意に高かった。多変量解析を用いた検討により、49 歳以上の年齢、男性、ER 濃度低下、ならびに MDA 濃度が高いことが、HCV 持続感染の肝硬変における HCC 併発の独立した危険因子であることが明らかになった。これらの所見は、閉経前の女性では、HCV 持続感染の肝硬変に罹患していても、ER と SOD などの抗酸化酵素を介して HCC 発症のリスクから肝が保護されていることを示唆している⁶⁾。Kasahara らも、C 型慢性肝炎患者がインターフェロン (IFN) 療法後に HCC を発症するリスクは、55 歳以上の年齢、もしくは男性の患者の方が、55 歳未満の患者、もしくは女性の患者に比べて高いと結論付けている⁶³⁾。さらに、最近、通常のリガンド結合活性を示さない変異型 ER が、男性の HCC 組織中により多く見出された⁶⁴⁾。加えて、変異型 ER は、肝障害の進展過程の初期段階から女性患者に比べ、男性により強く発現していることが報告されている⁶⁵⁾。変異型 ER

が生じると、エストロゲンに対する応答性が失われる可能性がある。これらの所見は、E2 の産生能や ER の活性変化が、肝細胞保護作用において一定の役割を果たすことを示唆している。

さらに、Nemoto らは、アロマターゼ欠損マウスを用いて E2 が肝脂肪化に關与していることを明らかにした⁶⁶⁾。アロマターゼ欠損マウスは、内因性にエストロゲンの産生能力が欠如し、肝細胞の脂肪酸 β 酸化に障害があつて、生後、脂肪肝を自然発症する。E2 を補充投与すると肝脂肪化が軽減し、脂肪酸 β 酸化障害が正常レベルまで回復することを明らかにした⁶⁶⁾。さらに、Adinolfi らは、C 型慢性肝炎患者のコホート研究から、進行した脂肪肝 (30% を越える肝細胞に脂肪変性を認める) の患者では、肝脂肪化の程度の低い患者 (30% 以下の脂肪化) や脂肪変性のない患者と比較して、肝線維化の程度が強く、肝線維化が 2 倍速く進展することを報告した⁶⁷⁾。加えて、女性に比べ、男性により進行した肝脂肪化を認めることを示した⁶⁷⁾。従つて、男性において肝障害進展がより早い理由として、少なくとも一部には、E2 の産生能と E2 作用に対する応答能の低下が考えられた。

非アルコール性脂肪肝患者では、肝内の鉄貯蔵量が軽度増加している⁶⁸⁾。アルコール依存症でもなく輸血を受けたことのない HCV 持続感染患者でも、肝内の過剰鉄の存在が知られている⁶⁹⁾。C 型慢性肝炎では、鉄が肝線維化を誘発する補助因子である可能性がある^{70, 71)}。鉄は、ヒドロキシ・ラジカル産生における強力な *in vivo* 因子であり、このヒドロキシ・ラジカルにより脂質過酸化反応と DNA 開裂を誘発し⁷²⁾、DNA 突然変異を招く⁷³⁾。C 型慢性肝炎の肝内鉄濃度 (HIC) は、男性患者に比べ女性患者のほうがより低いと報告されており⁷⁴⁾、女性における低い HIC が、肝障害に対する細胞保護作用の高さの一部を説明している可能性がある。

性ホルモン、胆汁酸ならびに前発癌物質などの多くの生理活性物質や異物の生体内代謝に、肝細胞内ミトコンドリアのチトクローム P450 (CYP) 蛋白が重要な役割を果たしている。CYP の性に特異的な発現が、性ステロイド、成長ホルモン (GH) ならびにその他の化学物質で制御されていることは良く知られている^{75, 76)}。GH の分泌パターンは、男女で異なり、男性では、GH が定期的にパルス状に分泌され、その間は、分泌レベルが低く、しばしば検出限界以下である。これに対して女性では、高頻度で不規則なパルス状の分泌を示し、ベースラ

イン濃度が継続的に高い⁷⁷⁾。さらに、CYP3A4活性は、男性よりも女性で高い。実験的胆管結紮 (BDL) 胆汁うっ滞モデルの雄性ラットでは、雄に特異的なCYP2C11とCYP3A2の発現が低下し、同時に血清中のテストステロン濃度の低下と血清E2濃度の増加が出現する⁷⁸⁾。一方、雄には通常存在しない雌に特異的なCYP2C12発現が、BDL処置後の雌性肝では変化を認めなかった⁷⁸⁾。肝障害患者では、肝CYP蛋白発現が変化しているため、性ステロイドや薬剤の酸化反応が障害を受けている可能性があるが、肝障害進展における性差存在の機序に関連して、エストロゲンや種々の化合物の代謝に関する性差の臨床的意義については、今後さらに明らかにする必要がある。

HCV 持続感染における HSC 活性化

正常状態の肝では、HSCはレチノイド(ビタミンA誘導体)の主要な貯蔵細胞として機能する⁷⁹⁾。しかし、HCVに感染した肝では、HSCは炎症性刺激の主な標的細胞であり、ECM蛋白を産生する中心的な細胞となる^{13,80)}。すなわち、活性化したHSCでは、細胞内レチノイドの消失⁸¹⁾、 α -SMA発現、ならびに、I、III、IV型コラーゲンやラミニンなどのECMの合成と分泌が伴って出現する。コラーゲナーゼを含むマトリックスメタロプロテナーゼ(MMP)1⁸²⁾、MMP2⁸³⁾、ならびにコラーゲナーゼ・インヒビターを含むマトロプロテナーゼ組織インヒビター(TIMP)1⁸⁴⁾などの酵素をコードしている遺伝子をHSCが発現することも明らかにされている。III、IV型コラーゲンやラミニンのほとんどはHSCと類洞内皮細胞で合成されるのに対して、肝細胞を含むほとんどの細胞は少量のI型コラーゲンを合成する。しかし、活発に線維増生が行われている肝障害の持続時には、HSCがI型コラーゲンを含む主なECM産生担当細胞となる⁸⁵⁾。線維形成には、マトリックスの合成と分解の動的な相互作用が関与している。HCVの持続感染による細胞障害とその炎症性刺激由来のHSC活性化応答の過程で、このような相互作用が崩壊し、合成が分解を凌駕する。そして、肝内に過剰のECMが沈着し肝線維化が進展する。

我々は、ラットHSCにおいてE2刺激に直接機能するERサブタイプはER α ではなくER β であることを明らかにした⁶¹⁾。さらに、E2がTIMP1の発現を阻害し、HSCの細胞増殖と形質転換を抑制することを示し

た^{14,15)}。ウサギの大動脈やブタの冠動脈由来の血管平滑筋細胞の細胞増殖をE2が抑制することも報告されている^{86,87)}。血管平滑筋細胞は、解剖学的にHSCに類似しており、血管障害を受けた後にER β の発現が増加する一方で、ER α の発現には有意な変化を認めないことが報告されている⁸⁸⁾。実際、障害に対する細動脈平滑筋の応答は、障害刺激に対するHSCの応答と類似している⁸⁹⁾。動脈硬化症は、主に男性と閉経後女性の疾患である。これまでの研究報告から、エストロゲンの血管平滑筋細胞に対する線維化抑制作用が明らかにされている^{90,91)}。さらに、腎線維症は、女性よりも男性に多く発症し、メサンギウム細胞もHSCに類似した細胞で、線維形成に重要な役割を果たすことなど肝疾患におけるHSCの役割と同様の特性を有している^{92,93)}。そして、メサンギウム細胞の増殖とコラーゲン産生が、E2で抑制されることが既に明らかにされている⁹³⁾。これらの所見は、持続的な障害時には、線維産生担当細胞においてE2がER β を介して線維産生抑制作用と細胞増殖抑制作用を発揮している可能性を示唆するものである⁹⁴⁾。

酸化ストレス誘導を受け、障害に陥っている肝細胞から可溶性誘導因子が産生され、パラクリン刺激によってHSCの細胞増殖とコラーゲン合成が誘発されることが報告されている^{95,97)}。HSCの活性化は、Fe²⁺/アスコルビン酸により発生したROS刺激や⁴³⁾、脂質過酸化反応の最終産物であるMDA^{11,98)}や4ヒドロキシノナール⁹⁹⁾の投与によっても惹起されることが示されている。E2に加えて、 α トコフェロール(ビタミンE)¹⁰⁰⁾やレチニルパルミチン酸(ビタミンA誘導体の体内貯蔵型)⁸¹⁾、小柴胡湯(慢性肝障害の漢方治療薬として我国において汎用されている)¹⁰¹⁾、およびシリピニン(肝臓薬として欧州で使われているシリマリンの主要活性成分)¹⁰²⁾のような抗酸化活性を有する化合物がHSCの活性化を阻害することが認められている⁴³⁾。我々が予備的に行った検討で、E2がHSCの酸化ストレスを抑制し、細胞内MDA産生とI型コラーゲン分泌を減少させること⁴⁷⁾、同時に、MDAにより誘発されたHSCの活性化が、ROS産生を抑制することで阻害されることを明らかにした¹⁰³⁾。

サイトカイン類、特に、トランスフォーミング増殖因子 β 1(TGF- β 1)や血小板由来増殖因子(PDGF)を放出するクッパー細胞や浸潤単核細胞のような炎症細胞も、肝障害機序に応答した肝線維化に関与していると考えられている(図2)¹⁾。HSCの活性化を誘発するクッ

パー細胞由来因子の詳細な性質については、現時点ではあまり解明されていないが、例えば、TGF- β 1 と PDGF が HSC を直接活性化することは既に示されている^{104,105}。さらに、これらの増殖因子がパラクラインやオートクライン（活性化した HSC は自ら、TGF- β 1 と PDGF を産生し分泌する）の作用様式で *in vivo* で HSC の形質転換を誘発して活性化を惹起すると考えられている¹⁰⁶。PDGF は重要な細胞増殖因子であり、HSC の細胞増殖を促進する¹⁰⁷。さらに、TGF- β 1 は強力な線維化促進因子であり、MMP 活性を阻害し、EMC の産生と沈着を増加させることができる¹⁰⁸。一方で、TGF- β は肝細胞増殖の阻害因子であり¹⁰⁹、さらに、高濃度の TGF- β は酸化ストレスを誘発し、肝細胞のアポトーシスを招くことは注目すべきことである¹⁰⁹。

E2 に対する TGF- β や PDGF の応答に関しては、Bentzen らは、乳癌患者で、乳房切除後に放射線療法を受けた患者で、タモキシフェン（ER の競合的ブロッカー）が、TGF- β 分泌誘導を介して放射線誘発性肺線維症を増悪させていると結論付けた¹¹⁰。さらに、E2 がヒトの血管平滑筋細胞で PDGF 誘発性の細胞増殖を阻害することが報告されている¹¹¹。一方で、Ashcroft らは、E2 がヒトの皮膚創傷治癒を加速し、これに TGF- β 分泌誘導によるコラーゲン産生が伴っていることを示した¹¹²。いずれにせよ、E2 がこのような増殖因子を含む種々のサイトカイン類の制御を介して間接的に HSC の活性化に関与している可能性は否定できない¹¹³。

HSC の解剖学的位置関係や微細構造、さらに他の臓器における血流を制御する血管周囲細胞（pericyte）との類似性から判断して、HSC が肝に特異的な血管周囲細胞として機能しているという考えが受け入れられている⁸⁹。これまでの研究で HSC の収縮と弛緩が肝類洞内血流を制御していることが示されている^{89,114}。HSC の収縮弛緩運動に明らかに作用する血管制御物質として、エンドセリン（ET）1 と一酸化窒素（NO）がある^{115,117}。ET 1 は肝の *in vivo* での微小循環における強力な血管収縮物質で、肝類洞や類洞以外の部位の両方に作用していること¹¹⁸、外因性 NO が ET 誘発性の収縮を防ぎ、また既に収縮している細胞を弛緩させることが報告されている¹¹⁹。HSC や類洞内皮細胞は、エンドトキシン存在下 / 非存在下の様々な刺激に応答して NO を産生する^{120,121}。クッパー細胞を E2 で刺激すると、エンドトキシンに対する感受性が高まり、IL 1、IL 6 や TNF- α を含む種々の誘導因子の増加を招くことが報告されてい

る¹²²。Sakamoto らは、E2 が類洞内皮細胞の ER を介して NO 合成酵素（NOS）発現を促進し、類洞内皮細胞からの NO 産生を増加させることを示した¹²³。さらに、E2 は、ER を介して血管内皮細胞に影響を及ぼし、NO 産生を増加させることも報告されている¹²⁴。

おわりに

性別に伴う病態の違いは、HCV 持続感染患者だけに限定されるものではなく、他の臓器において線維化に関連した慢性疾患でも大きな関心が持たれている。男性と閉経後女性に動脈硬化症が圧倒的に多く、腎線維症の進行率が高いことは、創傷治癒 / 線維化過程にエストロゲンが一定の役割を果たしている可能性を強く示唆している¹²⁵。今回の総説では、肝線維化だけでなく、HCV 持続感染患者における肝発癌についても E2 が抑制的に関与する可能性を示した。しかし、留意すべきことは、女性に E2 を投与すること自体が、乳癌や子宮内膜異常のような重篤な副作用を惹起することである^{126,128}。加えて、E2 や ER が、胆汁うっ滞性肝障害時の典型的な所見である胆管細胞増殖に関して、促進的に関与していることも報告されている¹²⁹。

肝線維化進展や肝発癌における性差存在の根本的な機序を解明することは、HCV 持続感染に関連する慢性肝疾患の予防と治療に新たな展望を開くものであると確信している。

文 献

- 1) Takano, S., Yokosuka, O., Imazeki, F., Tagawa, M. *et al.*: Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology* 21 : 650-655, 1995
- 2) Shiratori, Y., Shiina, S., Imamura, M., Kato, N. *et al.*: Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B and C-viral infection in Japan. *Hepatology* 22 : 1027-1033, 1995
- 3) WHO: Hepatitis C: global prevalence. *Wkly Epidemiol. Rec.*, 72 : 341-344, 1997
- 4) Poynard, T., Bedossa, P., Opolon, P.: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 349 : 825-832, 1997
- 5) Poynard, T., Ratziu, V., Charlotte, F., Goodman, Z. *et al.*:

- Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J. Hepatol.*, 34 : 730 739 , 2001
- 6) Shimizu, I., Inoue, H., Yano, M., Shinomiya, H. *et al.* : Estrogen receptor levels and lipid peroxidation in hepatocellular carcinoma with hepatitis C virus infection. *Liver* 21 : 342 349 2001
- 7) Zaman, S. N., Melia, W. M., Johnson, R. D., Portmann, B. C. *et al.* : Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : prospective study of 613 patients. *Lancet* ,1 : 1357 1360 ,1985
- 8) Villa, E., Baldini, G. M., Pasquinelli, C., Melegari, M. *et al.* : Risk factors for hepatocellular carcinoma in Italy. Male sex, hepatitis B virus, non-A non-B infection, and alcohol. *Cancer* 62 : 611 615 ,1988
- 9) Khan, M. H., Farrell, G. C., Byth, K., Lin, R. *et al.* : Which patients with hepatitis C develop liver complications? *Hepatology* 31 : 513 520 2000
- 10) Bruno, S., Silini, E., Crosignani, A., Borzio, F. *et al.* : Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a prospective study. *Hepatology* , 25 : 754 758 ,1997
- 11) Shimizu, I. : Antifibrogenic therapies in chronic HCV infection. *Current Drug Targets-Infectious Disorders* , 1 : 227 240 2001
- 12) Wake, K. : Cell-cell organization and functions of 'sinusoids' in liver microcirculation system. *J. Electron Microsc.*, 48 : 89 98 ,1999
- 13) Gressner, A. M., Bachem, M. G. : Cellular sources of noncollagenous matrix proteins : role of fat-storing cells in fibrogenesis. *Semin. Liver Dis.*, 10 : 30 46 ,1990
- 14) Yasuda, M., Shimizu, I., Shiba, M., Ito, S. : Suppressive effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats. *Hepatology* 29 : 719 727 , 1999
- 15) Shimizu, I., Mizobuchi, Y., Shiba, M., Ma, Y. -R. *et al.* : Inhibitory effect of estradiol on activation of rat hepatic stellate cells *in vivo* and *in vitro*. *Gut* 44 : 127 136 ,1999
- 16) Shimizu, I., Omoya, T., Kondo, Y., Kusaka, Y. *et al.* : Estrogen therapy in a male patient with chronic hepatitis C and irradiation-induced testicular dysfunction. *Intern. Med.*, 40 : 100 104 2001
- 17) Carson-Jurica, M. A., Schrader, W. T., O'Malley, B. W. : Steroid receptor family : structure and functions. *Endocr. Rev.*, 11 : 201 220 ,1990
- 18) Kuiper, G. G., Enmark, E., Peltö-Huikko, M., Nilsson, S. *et al.* : Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 93 : 5925 5930 ,1996
- 19) Hagiwara, H., Hayashi, N., Mita, E., Naito, M. *et al.* : Quantitation of hepatitis C virus RNA in serum of asymptomatic blood donors and patients with type C chronic liver disease. *Hepatology* ,17 : 545 550 ,1993
- 20) Oka, H., Kurioka, N., Kim, K., Kanno, T. *et al.* : Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* ,12 : 680 697 ,1990
- 21) Ikeda, K., Saitoh, S., Koida, I., Arase, Y. *et al.* : A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis : a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* , 18 : 47 53 ,1993
- 22) Fattovich, G., Giustina, G., Degos, F., Tremolada, F. *et al.* : Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* ,112 : 463 472 ,1997
- 23) Kagi, D., Vignaux, F., Ledermann, B., Burki, K. *et al.* : Fas and perforin pathways as major mechanisms of T cell-mediated cytotoxicity. *Science* 265 : 528 530 , 1994
- 24) Koziel, M. J., Dudley, D., Afdhal, N., Grakoui, A. *et al.* : HLA class I-restricted cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus. Identification of multiple epitopes and characterization of patterns of cytokine release. *J Clin. Invest* 96 : 2311 2321 ,1995
- 25) Braun, M. Y., Lowin, B., French, L., Acha-Orbea, H. *et al.* : Cytotoxic T cells deficient in both functional fas ligand and perforin show residual cytolytic activity yet lose their capacity to induce lethal acute graft-versus-host disease. *J. Exp. Med.*, 183 : 657 661 ,1996
- 26) Shimizu, I., Yao, D. -F., Horie, C., Yasuda, M. *et al.* : Mutations in a hydrophilic part of the core gene of hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in China. *J Gastroenterol* 32 : 47 55 ,1997
- 27) Horie, T., Shimizu, I., Horie, C., Yogita, S. *et al.* : Muta-

- tions of the core gene sequence of hepatitis C virus isolated from liver tissues with hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Res.*, 13 : 240-251, 1999
- 28) Kato, N., Yoshida, H., Kioko Ono-Nita, S., Kato, J. *et al.* : Activation of intracellular signaling by hepatitis B and C viruses : C-viral core is the most potent signal inducer. *Hepatology* 32 : 405-412, 2000
- 29) Zhu, N., Khoshnan, A., Schneider, R., Matsumoto, M. *et al.* : Hepatitis C virus core protein binds to the cytoplasmic domain of tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 and enhances TNF-induced apoptosis. *J. Virol.*, 72 : 3691-3697, 1998
- 30) Lu, W., Lo, S. Y., Chen, M., Wu, K. *et al.* : Activation of p53 tumor suppressor by hepatitis C virus core protein. *Virology* 264 : 134-141, 1999
- 31) Pfeilschifter, J., Koditz, R., Pfohl, M., Schatz, H. : Changes in Proinflammatory Cytokine Activity after Menopause. *Endocr. Rev.*, 23 : 90-119, 2002
- 32) Rogers, A., Eastell, R. : The effect of 17beta-estradiol on production of cytokines in cultures of peripheral blood. *Bone* 29 : 30-34, 2001
- 33) Kishihara, Y., Hayashi, J., Yoshimura, E., Yamaji, K. *et al.* : IL-1 beta and TNF-alpha produced by peripheral blood mononuclear cells before and during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Dig. Dis. Sci.*, 41 : 315-321, 1996
- 34) Kilbourne, E. J., Scicchitano, M. S. : The activation of plasminogen activator inhibitor-1 expression by IL-1 beta is attenuated by estrogen in hepatoblastoma HepG2 cells expressing estrogen receptor alpha. *Thromb. Haemost.*, 81 : 423-427, 1999
- 35) Ozveri, E. S., Bozkurt, A., Haklar, G., Cetinel, S. *et al.* : Estrogens ameliorate remote organ inflammation induced by burn injury in rats. *Inflamm. Res.* 50 : 585-591, 2001
- 36) Houglum, K., Filip, M., Witztum, J. L., Chojkier, M. : Malondialdehyde and 4-hydroxynonenal protein adducts in plasma and liver of rats with iron overload. *J. Clin. Invest.*, 86 : 1991-1998, 1990
- 37) Scheuer, P. J., Ashrafzadeh, P., Sherlock, S., Brown, D. *et al.* : The pathology of hepatitis C. *Hepatology* 15 : 567-571, 1992
- 38) Bach, N., Thung, S. N., Schaffner, F. : The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis : a comparative analysis. *Hepatology* 15 : 572-577, 1992
- 39) Lefkowitz, J. H., Schiff, E. R., Davis, G. L., Perrillo, R. P. *et al.* : Pathological diagnosis of chronic hepatitis C : a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *Gastroenterology* 104 : 595-603, 1993
- 40) Moriya, K., Yotsuyanagi, H., Shintani, Y., Fujie, H. *et al.* : Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J. Gen. Virol.*, 78 (Pt7) : 1527-1531, 1997
- 41) Moriya, K., Fujie, H., Shintani, Y., Yotsuyanagi, H. *et al.* : The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat. Med.*, 4 : 1065-1067, 1998
- 42) Gressner, A. M., Lotfi, S., Gressner, G., Lahme, B. : Identification and partial characterization of a hepatocyte-derived factor promoting proliferation of cultured fat-storing cells (parasinusoidal lipocytes). *Hepatology* 16 : 1250-1266, 1992
- 43) Lee, K. S., Buck, M., Houglum, K., Chojkier, M. : Activation of hepatic stellate cells by TGFβ and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J. Clin. Invest.*, 96 : 2461-2468, 1995
- 44) Yoshino, K., Komura, S., Watanabe, I., Nakagawa, Y. *et al.* : Effect of estrogens on serum and liver lipid peroxide levels in mice. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 3 : 233-239, 1987
- 45) Lacort, M., Leal, A. M., Liza, M., Martin, C. *et al.* : Protective effect of estrogens and catecholestrogens against peroxidative membrane damage *in vitro*. *Lipids* 30 : 141-146, 1995
- 46) Omoya, T., Shimizu, I., Zhou, Y., Okamura, Y. *et al.* : Effects of idoxifene and estradiol on NF-κB activation in cultured rat hepatocytes undergoing oxidative stress. *Liver* 21 : 183-191, 2001
- 47) Omoya, T., Shimizu, I., Liu, F., Honda, H. *et al.* : Estradiol enhances biological defense activities against oxidative stress and prevents hepatic fibrosis. *Hepatology* 30 : 490A, 1999
- 48) Shimizu I, Omoya T, Zhou Y, Itonaga M, *et al.* : Antioxidant and antiapoptotic activities of a tissue-specific selec-

- tive estrogen receptor modulator, idoxifene, in rat fibrotic liver and in cultured rat hepatocytes. In; Asakura H, Aoyagi Y, Nakazawa S, eds. Trends in Gastroenterology and Hepatology : Millennium 2000 Springer-Verlag Tokyo ,350-355 ,2001
- 49) Schreck, R., Meier, B., Mannel, D. N., Droge, W. *et al.* : Dithiocarbamates as potent inhibitors of nuclear factor κ B activation in intact cells. *J. Exp. Med.*, 175 : 1181-1194 , 1992
- 50) Sen, C. K., Packer, L. : Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J* ,10 : 709-720 ,1996
- 51) Grisham, M. B. : NF- κ B activation in acute pancreatitis : protective, detrimental, or inconsequential? *Gastroenterology* ,116 : 489-492 ,1999
- 52) Lu, G., Shimizu, I., Cui, X., Zhou, Y. *et al.* : Idoxifene and estradiol enhance antiapoptotic activity through the estrogen receptor beta in cultured rat hepatocytes. 2002(submitted)
- 53) Garcia-Segura, L. M., Cardona, G. P., Naftolin, F., Chowen, J. A. : Estradiol upregulates Bcl-2 expression in adult brain neurons. *Neuroreport* ,9 : 593-597 ,1998
- 54) Wang, T. T., Phang, J. M. : Effects of estrogen on apoptotic pathways in human breast cancer cell line MCF-7 . *Cancer Res.*, 55 : 2487-2489 ,1995
- 55) Gohel, A., McCarthy, M. B., Gronowicz, G. : Estrogen prevents glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblasts *in vivo* and *in vitro*. *Endocrinology* ,140 : 5339-5347 ,1999
- 56) Ray, P., Ghosh, S. K., Zhang, D. H., Ray, A. : Repression of interleukin-6 gene expression by 17 β -estradiol : inhibition of the DNA-binding activity of the transcription factors NF-IL6 and NF- κ B by the estrogen receptor. *FEBS Lett.*, 409 : 79-85 ,1997
- 57) Sun, W. H., Keller, E. T., Stebler, B. S., Ershler, W. B. : Estrogen inhibits phorbol ester-induced I κ B α transcription and protein degradation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 244 : 691-695 ,1998
- 58) Umayahara, Y., Kawamori, R., Watada, H., Imano, E. *et al.* : Estrogen regulation of the insulin-like growth factor I gene transcription involves an AP-1 enhancer. *J. Biol. Chem.*, 269 : 16433-16442 ,1994
- 59) Schiff, R., Reddy, P., Ahotupa, M., Coronado-Heinsohn, E. *et al.* : Oxidative stress and AP-1 activity in tamoxifen-resistant breast tumors *in vivo*. *J. Natl. Cancer Inst.*, 92 : 1926-1934 ,2000
- 60) Paech, K., Webb, P., Kuiper, G. G., Nilsson, S. *et al.* : Differential ligand activation of estrogen receptors ER alpha and ER beta at AP1 sites. *Science* ,277 : 1508-1510 ,1997
- 61) Zhou, Y., Shimizu, I., Lu, G., Itonaga, M. *et al.* : Hepatic stellate cells contain the functional estrogen receptor β but not the estrogen receptor α in male and female rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 286 : 1059-1065 ,2001
- 62) Lee, C. H., Edwards, A. M. : Stimulation of DNA synthesis and c-fos mRNA expression in primary rat hepatocytes by estrogens. *Carcinogenesis* ,22 : 1473-1481 ,2001
- 63) Kasahara, A., Hayashi, N., Mochizuki, K., Takayanagi, M. *et al.* : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. *Hepatology* ,27 : 1394-1402 ,1998
- 64) Villa, E., Camellini, L., Dugani, A., Zucchi, F. *et al.* : Variant estrogen receptor messenger RNA species detected in human primary hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.*, 55 : 498-500 ,1995
- 65) Villa, E., Dugani, A., Moles, A., Camellini, L. *et al.* : Variant liver estrogen receptor transcripts already occur at an early stage of chronic liver disease. *Hepatology* ,27 : 983-988 ,1998
- 66) Nemoto, Y., Toda, K., Ono, M., Fujikawa-Adachi, K. *et al.* : Altered expression of fatty acid-metabolizing enzymes in aromatase-deficient mice. *J. Clin. Invest.*, 105 : 1819-1825 ,2000
- 67) Adinolfi, L. E., Gambardella, M., Andreana, A., Tripodi, M. F. *et al.* : Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* ,33 : 1358-1364 ,2001
- 68) George, D. K., Goldwurm, S., MacDonald, G. A., Cowley, L. L. *et al.* : Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* ,114 : 311-318 ,1998
- 69) Hayashi, H., Takikawa, T., Nishimura, N., Yano, M. *et al.* : Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis

- C and excess hepatic iron. *Am. J Gastroenterol.*, 89 : 986 988 ,1994
- 70) Bonkovsky, H. L., Banner, B. F., Rothman, A. L. : Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology* 25 : 759 768 , 1997
- 71) Shimizu, I., Omoya, T., Takaoka, T., Wada, S. *et al.* : Serum amino-terminal propeptide of type III procollagen and 7S domain of type IV collagen correlate with hepatic iron concentration in patients with chronic hepatitis C following alpha-interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol* ,16 : 196 201 2001
- 72) Stohs, S. J., Bagchi, D. : Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic. Biol Med.*, 18 : 321 336 ,1995
- 73) Berger, M., de Hazen, M., Nejjari, A., Fournier, J. *et al.* : Radical oxidation reactions of the purine moiety of 2'-deoxyribonucleosides and DNA by iron-containing minerals. *Carcinogenesis* ,14 : 41 46 ,1993
- 74) Farinati, F., Cardin, R., De Maria, N., Della, L. G. *et al.* : Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol.*, 22 : 449 456 ,1995
- 75) Kato, R., Yamazoe, Y. : Sex-specific cytochrome P450 as a cause of sex-and species-related differences in drug toxicity. *Toxicol. Lett.*, 64 65 Spec No : 661 667 ,1992
- 76) Harris, R. Z., Benet, L. Z., Schwartz, J. B. : Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 50 : 222 239 ,1995
- 77) Clark, R. G., Carlsson, L. M., Robinson, I. C. : Growth hormone secretory profiles in conscious female rats. *J. Endocrinol.*, 114 : 399 407 ,1987
- 78) Chen, J., Robertson, G., Field, J., Liddle, C. *et al.* : Effects of bile duct ligation on hepatic expression of female-specific CYP2C12 in male and female rats. *Hepatology* 28 : 624 630 ,1998
- 79) Hendriks, H. F., Verhoofstad, W. A., Brouwer, A., de Leeuw, A. M. *et al.* : Perisinusoidal fat-storing cells are the main vitamin A storage sites in rat liver. *Exp. Cell Res.*, 160 : 138 149 ,1985
- 80) Pinzani, M. : Novel insights into the biology and physiology of the Ito cell. *Pharmac. Ther.*, 66 : 387 412 ,1995
- 81) Mizobuchi, Y., Shimizu, I., Hori, H., Shono, M. *et al.* : Retinyl palmitate reduces hepatic fibrosis in rats induced by dimethylnitrosamine or pig serum. *J Hepatol* 29 : 933 943 ,1998
- 82) Casini, A., Ceni, E., Salzano, R., Milani, S. *et al.* : Acetaldehyde regulates the gene expression of matrix-metalloproteinase-1 and -2 in human fat-storing cells. *Life Sci.*, 55 : 1311 1316 ,1994
- 83) Milani, S., Herbst, H., Schuppan, D., Grappone, C. *et al.* : Differential expression of matrix-metalloproteinase-1 and -2 genes in normal and fibrotic human liver. *Am. J. Pathol.*, 144 : 528 537 ,1994
- 84) Iredale, J. P., Murphy, G., Hembry, R. M., Friedman, S. L. *et al.* : Human hepatic lipocytes synthesize tissue inhibitor of metalloproteinases-1. Implications for regulation of matrix degradation in liver. *J. Clin. Invest.*, 90 : 282 287 ,1992
- 85) Maher, J. J., McGuire, R. F. : Extracellular matrix gene expression increases preferentially in rat lipocytes and sinusoidal endothelial cells during hepatic fibrosis *in vivo*. *J. Clin. Invest.*, 86 : 1641 1648 ,1990
- 86) Fischer-Dzoga, K., Wissler, R. W., Vesselinovitch, D. : The effect of estradiol on the proliferation of rabbit aortic medial tissue culture cells induced by hyperlipemic serum. *Exp. Mol. Pathol.*, 39 : 355 363 ,1983
- 87) Vargas, R., Wroblewska, B., Rego, A., Hatch, J. *et al.* : Oestradiol inhibits smooth muscle cell proliferation of pig coronary artery. *Br. J. Pharmacol.*, 109 : 612 617 ,1993
- 88) Lindner, V., Kim, S. K., Karas, R. H., Kuiper, G. G. *et al.* : Increased expression of estrogen receptor- β mRNA in male blood vessels after vascular injury. *Circ. Res.*, 83 : 224 229,1998
- 89) Pinzani, M., Failli, P., Ruocco, C., Casini, A. *et al.* : Fat-storing cells as liver-specific pericytes. Spatial dynamics of agonist-stimulated intracellular calcium transients. *J. Clin. Invest.*, 90 : 642 646 ,1992
- 90) Iafrati, M. D., Karas, R. H., Aronovitz, M., Kim, S. *et al.* : Estrogen inhibits the vascular injury response in estrogen receptor alpha-deficient mice. *Nat. Med.*, 3 : 545 548 ,1997
- 91) Bayard, F., Clamens, S., Meggetto, F., Blaes, N. *et al.* : Estrogen synthesis, estrogen metabolism, and functional estrogen receptors in rat arterial smooth muscle cells in culture. *Endocrinology* ,136 : 1523 1529 ,1995

- 92) Johnson, R. J., Iida, H., Alpers, C. E., Majesky, M. W. *et al.* : Expression of smooth muscle cell phenotype by rat mesangial cells in immune complex nephritis. Alpha-smooth muscle actin is a marker of mesangial cell proliferation. *J. Clin. Invest.*, 87 : 847-858, 1991
- 93) Kwan, G., Neugarten, J., Sherman, M., Ding, Q. *et al.* : Effects of sex hormones on mesangial cell proliferation and collagen synthesis. *Kidney Int.*, 50 : 1173-1179, 1996
- 94) Britton, R. S., Bacon, B. R. : Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis. *Hepatogastroenterology*, 41 : 343-348, 1994
- 95) Tsukamoto, H., Rippe, R., Niemela, O., Lin, M. : Roles of oxidative stress in activation of Kupffer and Ito cells in liver fibrogenesis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 10 (Suppl 1) : S50-S53, 1995
- 96) Baroni GS, D'Ambrosio L, Ferretti G, Casini A *et al.* : Fibrogenic effect of oxidative stress on rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 27 : 720-726, 1998
- 97) Shimizu, I. : Sho-saiko-to : Japanese herbal medicine for protection against hepatic fibrosis and carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 15 : D84-D90, 2000
- 98) Baraona, E., Liu, W., Ma, X. L., Svegliati, B. G. *et al.* : Acetaldehyde-collagen adducts in N-nitrosodimethylamine-induced liver cirrhosis in rats. *Life Sci.*, 52 : 1249-1255, 1993
- 99) Parola, M., Pinzani, M., Casini, A., Albano, E. *et al.* : Stimulation of lipid peroxidation or 4-hydroxynonenal treatment increases procollagen (I) gene expression in human liver fat-storing cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 194 : 1044-1050, 1993
- 100) Chojkier, M., Houghlum, K., Lee, K. S., Buck, M. : Long- and short-term D-alpha-tocopherol supplementation inhibits liver collagen alpha 1 (I) gene expression. *Am. J. Physiol.*, 275 : G1480-G1485, 1998
- 101) Shimizu, I., Ma, Y.-R., Mizobuchi, Y., Liu, F. *et al.* : Effects of Sho-saiko-to, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats. *Hepatology* 29 : 149-160, 1999
- 102) Boigk, G., Stroedter, L., Herbst, H., Waldschmidt, J. *et al.* : Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. *Hepatology* 26 : 643-649, 1997
- 103) Lu, G., Shimizu, I., Cui, X., Itonaga, M. *et al.* : Inhibitory effect of estradiol on oxidative stress-induced activation of NF-kappaB and AP-1 in cultured rat hepatic stellate cells. 2002 (submitted)
- 104) Pinzani, M., Gesualdo, L., Sabbah, G. M., Abboud, H. E. : Effects of platelet-derived growth factor and other polypeptide mitogens on DNA synthesis and growth of cultured rat liver fat-storing cells. *J. Clin. Invest.*, 84 : 1786-1793, 1989
- 105) Matsuoka, M., Tsukamoto, H. : Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell-derived transforming growth factor beta : implication for a pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis. *Hepatology*, 11 : 599-605, 1990
- 106) Bachem, M. G., Meyer, D., Melchior, R., Sell, K. M. *et al.* : Activation of rat liver perisinusoidal lipocytes by transforming growth factors derived from myofibroblastlike cells. A potential mechanism of self-perpetuation in liver fibrogenesis. *J. Clin. Invest.*, 89 : 19-27, 1992
- 107) Friedman, S. L., Arthur, M. J. : Activation of cultured rat hepatic lipocytes by Kupffer cell conditioned medium. Direct enhancement of matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors. *J. Clin. Invest.*, 84 : 1780-1785, 1989
- 108) Casini, A., Pinzani, M., Milani, S., Grappone, C. *et al.* : Regulation of extracellular matrix synthesis by transforming growth factor beta 1 in human fat-storing cells. *Gastroenterology*, 105 : 245-253, 1993
- 109) Sanchez, A., Alvarez, A. M., Benito, M., Fabregat, I. : Apoptosis induced by transforming growth factor-beta in fetal hepatocyte primary cultures : involvement of reactive oxygen intermediates. *J. Biol. Chem.*, 271 : 7416-7422, 1996
- 110) Bentzen, S. M., Skoczylas, J. Z., Overgaard, M., Overgaard, J. : Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J. Natl. Cancer Inst.*, 88 : 918-922, 1996
- 111) Williams, M. R., Ling, S., Dawood, T., Hashimura, K. *et al.* : Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of ARs and ERs. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87 : 176-181, 2002
- 112) Ashcroft, G. S., Dodsworth, J., van Bortel, E., Tarnuzzer,

- R. W. *et al.* : Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nat. Med.*, 3 : 1209 1215 ,1997
- 113)Bissell, D. M. : Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology* ,29 : 988 989 ,1999
- 114)Bataller, R., Gines, P., Nicolas, J. M., Gorbis, M. N. *et al.* : Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* ,118 : 1149 1156 ,2000
- 115)Rockey, D. C., Housset, C. N., Friedman, S. L. : Activation-dependent contractility of rat hepatic lipocytes in culture and *in vivo*. *J. Clin. Invest.*, 92 : 1795 1804 ,1993
- 116)Sakamoto, M., Ueno, T., Kin, M., Ohira, H. *et al.* : Ito cell contraction in response to endothelin 1 and substance P. *Hepatology* ,18 : 978 983 ,1993
- 117)Rockey, D. : The cellular pathogenesis of portal hypertension : stellate cell contractility, endothelin, and nitric oxide. *Hepatology* ,25 : 2 5 ,1997
- 118)Bauer, M., Zhang, J. X., Bauer, I., Clemens, M. G. : ET-1 induced alterations of hepatic microcirculation : sinusoidal and extrasinusoidal sites of action. *Am. J. Physiol.*, 267 : G143 G149 ,1994
- 119)Rockey, D. C., Chung, J. J. : Inducible nitric oxide synthase in rat hepatic lipocytes and the effect of nitric oxide on lipocyte contractility. *J. Clin. Invest.*, 95 : 1199 1206 ,1995
- 120)Helyar, L., Bundschuh, D. S., Laskin, J. D., Laskin, D. L. : Induction of hepatic Ito cell nitric oxide production after acute endotoxemia. *Hepatology* ,20 : 1509 1515 ,1994
- 121)Shah, V., Haddad, F. G., Garcia-Cardena, G., Frangos, J. A. *et al.* : Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J. Clin. Invest.*, 100 : 2923 2930 , 1997
- 122)Ikejima, K., Enomoto, N., Iimuro, Y., Ikejima, A. *et al.* : Estrogen increases sensitivity of hepatic Kupffer cells to endotoxin. *Am. J. Physiol.*, 274 : G669 G676 ,1998
- 123)Sakamoto, M., Ueno, T., Nakamura, T., Hashimoto, O. *et al.* : Estrogen upregulates nitric oxide synthase expression in cultured rat hepatic sinusoidal endothelial cells. *J. Hepatol.*, 34 : 858 864 ,2001
- 124)Hayashi, T., Yamada, K., Esaki, T., Kuzuya, M. *et al.* : Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptor-mediated system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 214 : 847 855 ,1995
- 125)Pinzani, M., Romanelli, R. G., Magli, S. : Progression of fibrosis in chronic liver diseases : time to tally the score. *J. Hepatol.*, 34 : 764 767 ,2001
- 126)Grady, D., Rubin, S. M., Petitti, D. B., Fox, C. S. *et al.* : Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.*, 117 : 1016 1037 ,1992
- 127)Colditz, G. A., Hankinson, S. E., Hunter, D. J., Willett, W. C. *et al.* : The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.*, 332 : 1589 1593 ,1995
- 128)Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. : Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* ,350 : 1047 1059 ,1997
- 129)Alvaro, D., Alpini, G., Onori, P., Perego, L. *et al.* : Estrogens stimulate proliferation of intrahepatic biliary epithelium in rats. *Gastroenterology* ,119 : 1681 1691 , 2000

Estrogen and hepatic fibrosis in chronic HCV infection

Ichiro Shimizu, Mina Itonaga, Guangming Lu, Xuezhi Cui, Yoshio Toyota, Kenichiro Kubo, Hirohiko Shinomiya, Akemi Tsutsui, Toshiya Okahisa, Hiroshi Shibata, Hirohito Honda, and Susumu Ito
Department of Digestive and Cardiovascular Medicine, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

The most common cause of hepatic fibrosis is chronic hepatitis C virus infection, the characteristic feature of which is hepatic steatosis. Hepatic steatosis leads to an increase in lipid peroxidation in hepatocytes, which in turn activates hepatic stellate cells (HSCs). HSCs are also thought to be the primary target cells for inflammatory stimuli, and produce extracellular matrix components. Clinical observations and death statistics support the view that chronic hepatitis C appears to progress more rapidly in men than in women, and cirrhosis is predominately a disease of men and postmenopausal women. It should be noted in this respect that estradiol (E2) is a potent endogenous antioxidant. Our studies showed that E2 suppressed hepatic fibrosis in hepatic fibrosis models, and attenuated HSC activation in primary culture. Recently, variant estrogen receptors (ERs) were found to be expressed to a greater extent in male patients with chronic liver disease than in female subjects. We also demonstrated decreased levels of ERs in postmenopausal women and cirrhotic patients of both genders.

The present review summarizes our current knowledge of the biological functions of E2 and ER status as it relates to fibrogenesis in the liver.

Key words : HCV, hepatic fibrosis, hepatic stellate cell, estradiol, estrogen receptor

原 著 (第8回徳島医学会賞受賞論文)

徳島県における急性心筋梗塞症に対する治療の現状
- 多施設合同研究結果 -

細 川 忍, 仁 木 敏 晴, 徳島 AMI 研究会

徳島 AMI 研究会

(平成14年3月13日受付)

(平成14年4月8日受理)

徳島県で発症した急性心筋梗塞 (AMI) に対し, 適切な急性期治療が行われているか, またその予後について検討した。1999年10月1日から約1年間に徳島県でAMIを発症し本研究に登録された256人 (男性192人, 平均年齢66.4歳) を対象とし, AMIの臨床背景, 急性期治療, 短期予後について検討した。

平均年齢は男性65.0歳, 女性71.6歳と高齢の傾向であった。発症から病院到着までの搬送時間では6時間以内に搬送された例は61.6%のみであった。急性期治療では82.8%の症例に再灌流療法が施行された。緊急冠動脈バイパス術は1例 (0.4%) のみであった。院内死亡率は来院時心肺停止の2例を含む24人 (9.0%) で, その他は生存退院した。今回の検討から, 徳島県でのAMIの急性期治療は適切な再灌流療法がなされ, 十分な救命率が得られている。その反面, 山間部など救急搬送に時間を要する地域も多く問題点が明らかになった。今後, 早期搬送, 早期治療に向けての改善が必要と考えられる。

AMIは発症直後の突然死の形を取ることも少なくなく, 都市部での発達したネットワークでは発症実態を把握することはできても地方では大きな困難を伴う。我が国のこれまでの急性心筋梗塞に関わる疫学調査の多くは死亡診断書やアンケートを用いた後ろ向き研究である^{1,3)}。本研究の目的は徳島県におけるAMIの臨床背景, 搬送体制, 急性期治療及びその予後について検討することである。

対象と方法

1999年10月1日から2000年10月5日までに徳島県内でAMIを発症し, 徳島AMI研究会参加施設を受診し, 登

録された256例 (男性192例, 平均年齢66.4歳) を対象とした。参加施設から, 登録用紙と臨床経過報告用紙をそれぞれ入院時, 退院時にファクシミリで送信し, 事務局で一括し登録集計した。受診形態, 臨床背景, 急性期治療及びその結果, 院内死亡率を含めた短期予後を検討した。

結 果

臨床背景

1. 年齢及び性別分布 (図1, 2)

女性の方が男性より高齢であった (71.6歳 vs 65.0歳)。また年齢別発症数では, 50歳代の男性が圧倒的に多かった。

2. 月別発症例数 (図3)

10月から2月にかけての冬期に多い傾向にあった。

3. 発症から来院までの時間 (図4)

再灌流療法の至適時間とされる, 発症6時間以内の入院は61.0%であった。

受付症例数: 255例 (66.4歳)

男性: 192例 (75.3%) (65.0歳)

女性: 60例 (23.5%) (71.6歳)

不明: 3例 (0.7%)

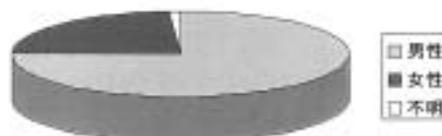


図1 登録患者の性別及び平均年齢

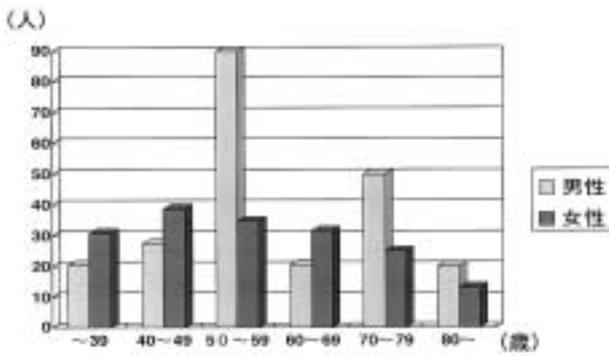


図2 年齢別発症例数

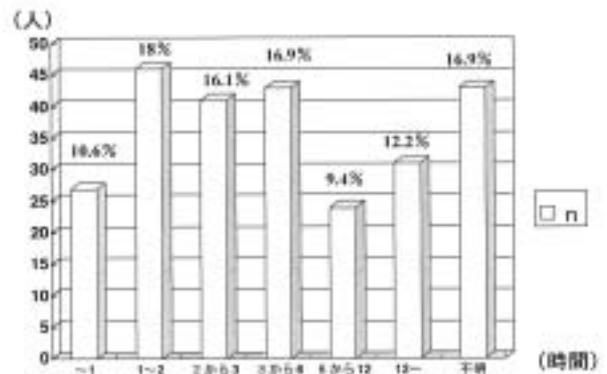


図4 発症から来院までの時間

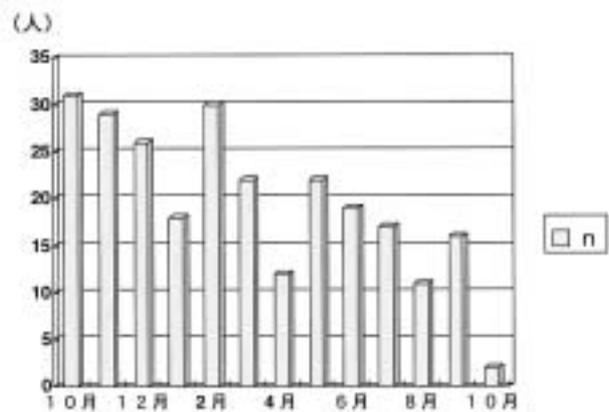


図3 月別発症例数

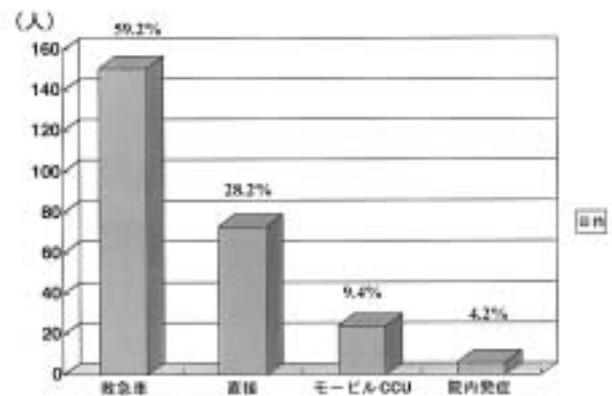


図5 来院別ルート (モービルCCU: ドクターズカー)

4. 来院別ルート (図5)

救急車とドクターズカー (モービルCCU) での受診が68.6%と最も多く、自宅からの直接受診は28.2%であった。

5. 発症部位別例数 (図6)

造影及び心電図からの部位診断では、前壁梗塞が44.0%と最も多く、次いで下壁梗塞 (34.7%)、側壁梗塞 (14.2%)、後壁梗塞 (3.4%)、左主幹部 (1.9%) であった。

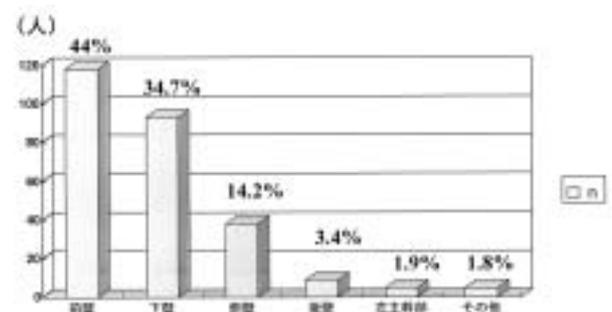


図6 発症部位別例数

6. 冠危険因子 (図7)

喫煙、高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満の5大因子について検討した。なお危険因子の診断基準は高血圧 (収縮期血圧/拡張期血圧: 140/90mmHg以上)、高脂血症 (総コレステロール: 220mg/dl以上)、肥満 (Body Mass Index: 26以上)、糖尿病 (空腹時血糖140mg/dl以上、または任意血糖値2時間値: 200mg/dl以上) とした。

喫煙が最も多く38.4%あり、高血圧36.5%、糖尿病28.2%、高脂血症22.4%、肥満15.3%であった。全症例の中で冠危険因子を有さない症例が11.8%あった。

7. 来院時 Killip 分類

来院時の Killip 分類ではIが75.4%と最も多くIII 3.9%、IVは4.3%であった。来院時心肺停止も2例含まれた。

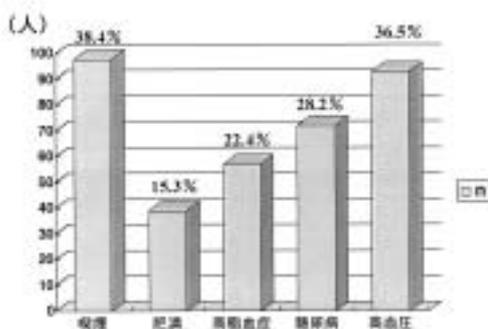


図7 冠危険因子(重複計上)

8. 急性期治療(図8)

緊急冠動脈造影が198例(77.3%)に施行された。再灌流療法として、PTCA(経皮的冠動脈形成術)が58.8%と最も多く、ステント留置術が47.7%と次いで多かった。経静脈性血栓溶解療法は4.7%で緊急冠動脈バイパス術(以下CABG)は1例(0.4%)のみであった。

9. 慢性期治療

慢性期に135例に冠動脈造影が施行された。引き続きPTCAが69例(26.9%)に施行された。148例(57.8%)の症例は薬物療法の方針となり、7例(2.7%)はCABGを施行した。

10. 入院日数(図9)

入院日数を週別に分けて検討すると、3週以内(15日から21日まで)が72人(28.1%)と最も多く、2週以内(8日から14日まで)が48人(18.8%)と次いで多かった。6週(36日以上)を越える症例も12.1%含まれた。

11. 院内予後

生存退院は220人(85.9%)で、院内死亡は23例(9.0%)に認められた。死亡原因は心原性ショックが11人(47.8%)を占め、次いで心破裂5人(21.7%)であった。死亡例のうち1例は腎不全、冠不全、消化管出血による多臓器不全で、その他は心臓死亡であった。

考 察

近年、日本の地方都市でもAMIに関する研究が報告されているが^{4,8)}、徳島県での報告はまだない。

今回の多施設研究の結果、女性の方が男性より高齢であった(71.6歳 vs 65.0歳)。他の報告と比べ、男性、女性ともやや高齢であった。50歳代の男性の発症が最も多く、働き盛りの30歳代、40歳代の症例も少なくなかった。危険因子としての不適切なライフスタイルの是正、早期からの健康教育が必要と思われた。

発症から病院までの時間はAMIの予後を決定する重要な因子である。徳島県の東西南北に広がる地理的要因と山間部など交通手段が発達していない地域もあり、発症6時間以内の病院搬送例は全体の61.6%しかなかった。心原性ショック例などでは時間の経過とともに全身状態が悪化するので再灌流までの時間が生死を分ける。重症例の場合、早期搬送にむけてドクターズカーや航空自衛隊ヘリの使用が望ましい。

緊急冠動脈造影については発症から6時間以上経過した症例でも、施行されている。近年発症6時間以上の症例でも再灌流療法を施行することによって予後改善が得られることが報告されている⁹⁾。本研究でも緊急冠動脈

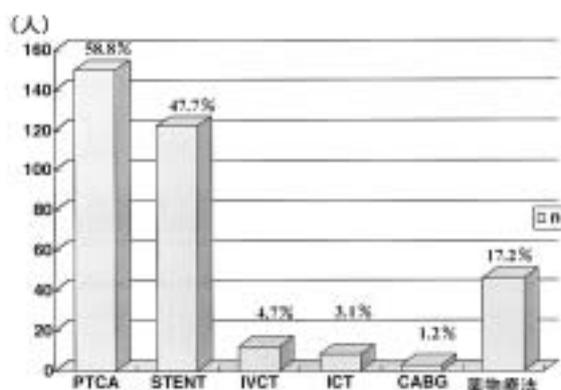


図8 急性期治療(重複計上)

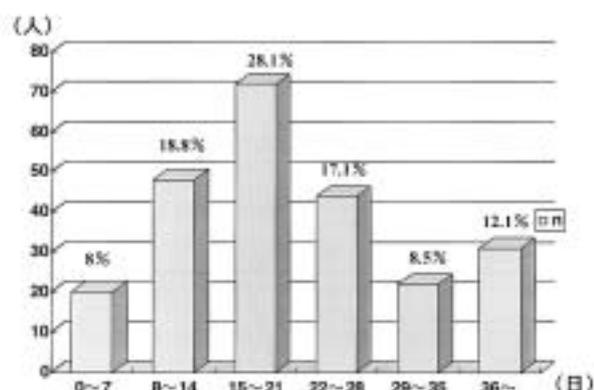


図9 入院日数

造影が198例(77.3%)に施行された。引き続き再灌流療法が212人(82.8%)に施行された。緊急冠動脈バイパス術は1例のみであった。一般に直接PTCAは、血栓溶解療法に比して早期離床が可能であり、特に高齢者や出血性合併症が問題となる症例では有用といった利点がある。Saitoら¹⁰⁾は積極的なステント使用は早期退院につながり短期予後も良好であったと報告している。また Sasaoら¹¹⁾はステント使用によって梗塞領域の縮小と慢性期の心機能が良好であったと報告している。

検討症例のうち院内死亡は23例(9.0%)であったが、他の報告と比較してみると、同等か少し良好であった。平均年齢が高い傾向にあるにもかかわらず、積極的な再灌流療法が予後を改善させたと考えられる。

死亡症例のうち1例の多臓器不全症例を除き、心臓死亡が96%を占めた。死亡症例の特徴として、70歳以上が65%と過半数を占めた。また1週間以内に61%が死亡していた。死亡症例で使用された、補助循環は大動脈内バルーンポンピングが5例、経皮的心肺補助装置が5例であった。死亡原因として心原性ショックが最も多く、これらの救命率を上げるためには補助循環の積極的な使用が望まれる。

結 語

徳島県のAMIの急性期治療は適切な再灌流療法がなされ、十分な救命率が得られている。その反面、病院への搬送に時間を要する地域も多く、早期搬送が今後の問題点として挙げられた。

謝 辞

徳島AMI研究会に参加し、協力していただいた以下の16施設の先生に感謝いたします。
阿南医師会中央病院 内科 澤田誠三, 大石佳文, 小倉理代, 阿南共栄病院 内科 中平晴仁, 栗若里佳, 麻植共同病院 循環器科 角谷昭佳, 河野和弘, 川島循環器クリニック 循環器科 西内健, 木村建彦, 藤村光則, 加藤みどり, 健康保険鳴門病院 循環器科 田村克也, 松本直也, 岡崎誠司, 山口晋史, 国保勝浦病院 内科 平賀隆, 碩心館病院 内科 矢野勇人, 藤本卓, 手束病院 内科 佐藤浩充, 徳島県立中央病院 循環器科 仁木敏晴, 林郁郎, 河原啓治, 村上昌, 河野智仁, 天満仁, 橋詰俊二, 豊島敏弘, 徳島県立三好病院 内科 井内新,

山本浩史, 小崎祐司, 村田昌彦, 徳島赤十字病院 循環器科 日浅芳一, 大谷龍治, 谷本雅人, 岸 宏一, 高橋健文, 鈴木直紀, 宮本弘志, 尾形竜郎, 原田貴史, 山下潤司, 村田昌彦, 尾原義和, 名田晃, 藤原堅輔, 山口浩司, 徳島市民病院 内科 岩城正輝, 折野俊介, 徳島大学 第一内科 赤池雅史, 徳島大学 第二内科 西角彰良, 野村昌弘, 山本隆, 日浦教和, 半田病院 内科 中矢修一郎, ホウエツ病院 内科 林秀樹

文 献

- 1) 豊嶋英明, 林千治, 田辺直人, 佐藤匡 他: 突然死に占める虚血性心疾患の割合 - 新潟県における突然死の死亡小票調査と新規発生調査に基づく推定値 - 日循協誌 31: 93-99, 1996
- 2) 馬場俊六, 小澤秀樹, 坂井芳夫, 寺尾敦史 他: 都市部における心臓病死亡の地域実態調査 - 死亡票に基づく医療記録悉皆調査 - 日循協誌 28: 125-133, 1993
- 3) 斉藤 功, 小澤秀樹, 青野裕士, 池辺淑子 他: 死亡診断書の改正にともなった大分市の心疾患死亡数の変化について - 日本公衆衛生誌 44: 874-879, 1997
- 4) Kubota, I., Matsui, M., Ito, H., Saito, M., et al.: Long-term prognosis after recovery from myocardial infarction: a community-based survey in Yamagata, Jpn. Intern. Med., 40: 589-93, 2001
- 5) Ito, H., Kubota, I., Yokoyama, K., Yasumura, S., et al.: Angioplasty but not thrombolysis improves short-term mortality of acute myocardial infarction. A multicenter survey in Yamagata, Japan. Jpn. Heart J., 40: 383-9, 1999
- 6) Kubota, I., Ito, H., Yokoyama, K., Yasumura, S., Tomoike, H.: Early mortality after acute myocardial infarction: observational study in Yamagata, 1993-1995. Jpn. Circ. J., 62: 414-8, 1998
- 7) Ogawa, H., Yasue, H., Oshima, S., Ogata, Y., et al.: Effect of the initial bolus volume of recombinant tissue-type plasminogen activator on coronary recanalization and infarct size in Japanese acute myocardial infarction patients. Kumamoto University Myocardial Infarction Study (KUMIS) Group. Jpn. Circ. J., 59: 663-72, 1995
- 8) Zhou, L., Honma, T., Kaku, N.: Comparison of incidence,

- mortality and treatment of acute myocardial infarction in hospitals in Japan and China. Kurume Med. J., 39 : 279-84, 1992
- 9) 玉井秀夫著 緊急冠動脈造影はどれだけ有用か . Medicina 32 : 1501-1503, 1995
- 10) Saito, S., Hosokawa, G., Tanaka, S., Nakamura, S.: Primary stent implantation is superior to balloon angioplasty in acute myocardial infarction: final results of the primary angioplasty versus stent implantation in acute myocardial infarction (PASTA) trial. PASTA Trial Investigators. Catheter. Cardiovasc. Interv., 48 : 262-8, 1999
- 11) Sasao, H., Tsuchihashi, K., Hase, M., Nakata, T., Shimamoto, K.: Does primary stenting preserve cardiac function in myocardial infarction? A case-control study. NORTH 981 investigators. Network of revascularisation therapy in Hokkaido. Heart 84 : 515-21, 2000

Short-term prognosis and reperfusion therapy after acute myocardial infarction in Tokushima, 1999-2000

Shinobu Hosokawa, and Toshiharu Niki

Tokushima AMI (Acute Myocardial Infarction) Study Group

SUMMARY

Although considerable information is available regarding the prognosis after acute myocardial infarction (AMI) in urban populations, little is known about the local subjects in Japan. The purpose of this study was to assess short-term mortality and reperfusion therapy after AMI in Japan. From October 1999 to October 2000, 256 patients with AMI from 16 hospitals in Tokushima Prefecture were studied. Mean age of AMI in Tokushima was elder than another country (men : 65.0 yrs, women : 71.6 yrs). Although, patients of in-hospital death were twenty-three (9.0%). Two patients were cardiopulmonary arrest on arrival. Reperfusion therapy performed for 82.8% of all patients. Only one patient treated by CABG (coronary artery bypass grafting). Hospital admission within 6 hours of symptom onset was 61.6% of all patients. These data suggest that short-term mortality was reasonable by adequate reperfusion therapy. Earlier reperfusion therapy will improve clinical outcome in Tokushima.

Key word : acute myocardial infarction, short-term mortality, reperfusion therapy

症例報告

急性胆嚢炎で発症し術前に DIC となった胆嚢腺扁平上皮癌の 1 例

佐々木 克哉, 三宅 秀則, 篠原 永光, 藤井 正彦, 安藤 勤, 田代 征記

徳島大学医学部器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野

(平成14年2月28日受付)

(平成14年3月19日受理)

急性胆嚢炎で発症し術前に DIC に陥った胆嚢腺扁平上皮癌の 1 例を経験したので報告する。症例は79歳, 女性。発熱と右季肋部痛を主訴に当科へ紹介された。入院時右季肋部に圧痛を伴う鶏卵大の腫瘤を触知し, 肝機能障害と軽度の黄疸を認めた。DUPAN 2 が1490mU/l と上昇していた。US, CT, MRI, 腹部血管造影から胆嚢癌による胆嚢管閉塞に起因する急性胆嚢炎と診断した。手術待機中に急性胆嚢炎再燃による DIC となった。手術所見は肝への直接浸潤を伴い肝十二指腸間膜, 傍大動脈領域にリンパ節転移を認めた。肝 S4 aS5 区域切除, 胆嚢摘出術を行った。腫瘍は肝実質へ25mm浸潤し, 病理組織は扁平上皮癌が大部分を占め一部に腺癌を認める腺扁平上皮癌であった。術後遺残リンパ節が急激に増大し, 閉塞性黄疸, 癌性腹膜炎となり術後55病日に死亡した。急性胆嚢炎, DIC, 術後閉塞性黄疸は腺扁平上皮癌の極めて速い増殖に起因していると思われた。

胆嚢腺扁平上皮癌は比較的稀であり, 発生頻度は胆嚢癌中 5 ~ 10% と言われている¹⁾。扁平上皮癌の増殖速度は腺癌の約 2 倍で, とりわけ扁平上皮癌成分を含む胆嚢腺扁平上皮癌は通常胆嚢腺癌と比べ予後不良といわれている¹⁾。今回我々は急性胆嚢炎で発症し播種性血管内凝固症候群 (以下 DIC) に陥った胆嚢腺扁平上皮癌の 1 例を経験し若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 79歳, 女性。

主訴: 発熱, 右季肋部痛

現病歴: 平成12年11月, 39 歳の発熱と右季肋部痛で近医を受診した。腹部超音波, CT で胆嚢癌による急性胆

嚢炎と診断され当科へ紹介された。

入院時現症: 身長142cm, 体重38kg, 眼球結膜に軽度の黄疸を認めた。右季肋部に圧痛を伴った鶏卵大の硬い腫瘤を触知した。

入院時血液生化学所見: 肝機能障害, 胆道系酵素の上昇を認めた。DUPAN 2 が1490mU/l と上昇していた (表 1)。

腹部超音波検査: 胆嚢は緊満し, 胆泥の貯留がみられたが結石はなかった (図 1b)。頸部には 3 × 2 cm の内部不均一な腫瘤を認め, 肝実質への浸潤が疑われた (図 1a)。

腹部造影 CT 検査: 胆嚢は緊満し頸部に不均一に造影される 4 cm の腫瘤を認めた (図 2b)。総肝動脈周囲 (図 2a) と腹大動脈周囲にリンパ節腫大を認めた (図 2c)。

腹部 MRI, MRCP 検査: 胆嚢頸部に T1 強調画像で low, T2 強調画像で high intensity な腫瘤を認めた。(図

表 1 入院時血液生化学所見 (下線; 異常値)

WBC	8300	/μl	TG	121	mg/dl
RBC	344 × 10 ⁴	/μl	TP	6.3	g/dl
Hb	12.5	g/dl	Alb	3.1	g/dl
Ht	36.4	%	BUN	13	mg/dl
MCV	105.8	fl	CRNN	0.63	mg/dl
MCHC	36.6	pg	Na	136	mEq/l
Plt	8.6 × 10 ⁴	/μl	K	3.8	mEq/l
GOT	28	U/l	Cl	102	mEq/l
GPT	70	U/l	DUPAN 2	1490	U/ml
LDH	213	U/l	CEA	2.2	ng/ml
γ-GTP	228	U/l	CA19.9	<5	ng/ml
T-bil	0.8	mg/dl	HBsAg	(+)	
D-bil	0.4	mg/dl	HCVab	(-)	
ALP	895	U/l			
AMY	43	U/l			

3 a, b)。MRCP では胆嚢頸部に陰影欠損を認め総肝管は左側に圧排されていた(図 3 c)。

腹部血管造影：総肝動脈に encasement をみとめた。No. 8 a リンパ節によると考えられた。腫瘍濃染像がみ

られた(図 4 a)。門脈への直接浸潤はみられなかった(図 4 b)。

以上から胆嚢頸部に発生した胆嚢癌に起因する急性胆嚢炎と診断した。入院後、絶食、抗生剤投与で発熱、痛

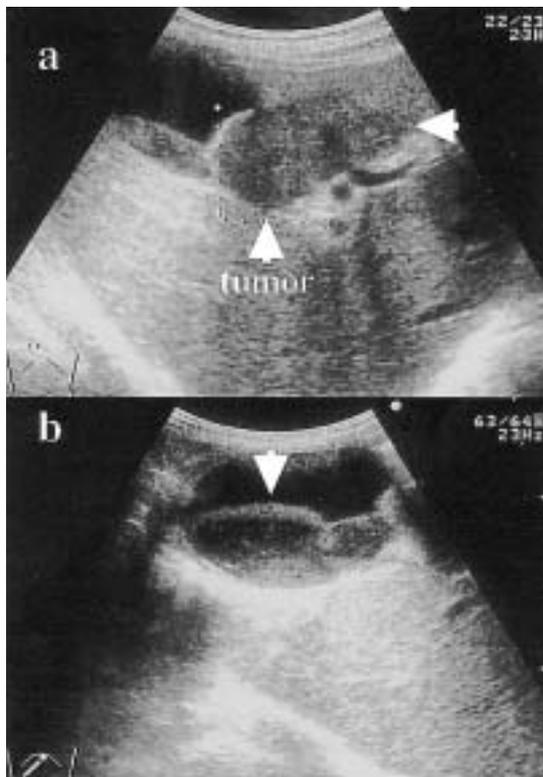


図1 腹部超音波検査

a；頸部に内部不均一な腫瘍を認めた(↑)。肝臓側で肝実質への浸潤が疑われた(⇐)。
b；胆嚢は緊満し、胆泥が貯留していたが(↑)結石を思わせる高エコー像はなかった。

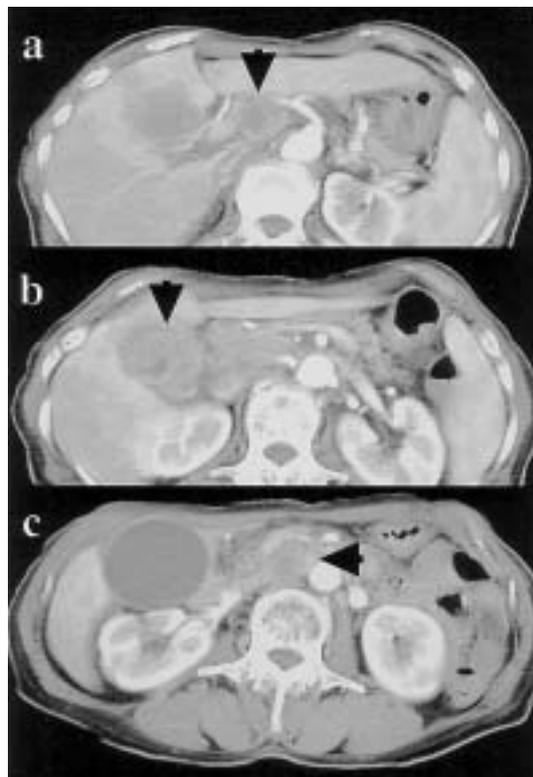


図2 腹部造影CT検査

a, c；胆嚢は緊満し、総肝動脈周囲(↓)と腹部大動脈周囲(⇐)に2 cm大のリンパ節腫脹を多数認めた。肝転移はみられなかった。
b；胆嚢頸部に不均一に造影される4 cm大の腫瘍を認めた(↓)。

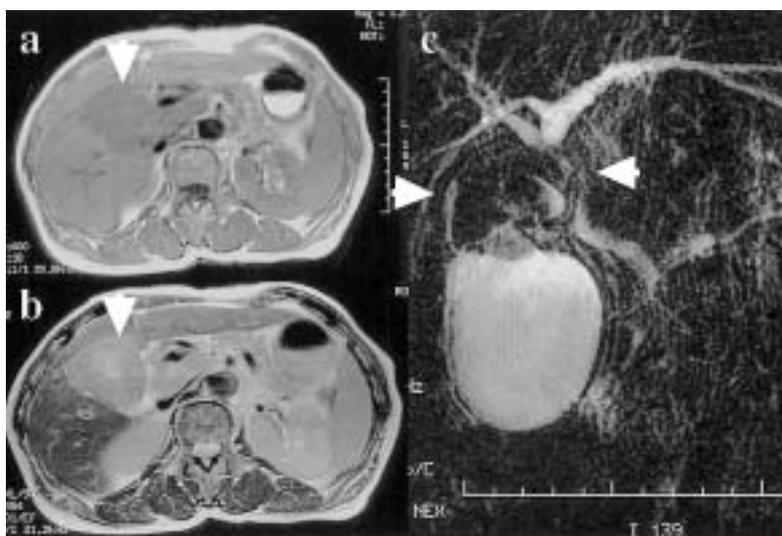


図3 腹部MRI, MRCP検査

a, b；胆嚢頸部にT1強調画像でlow, T2強調画像でhigh intensityなmassを認めた(↓)。内部は一部壊死に陥っていると思われた。
c；MRCPでは胆嚢頸部に陰影欠損を認め(⇓)、総肝管は著名に圧排され狭小化していた(⇐)。



図4 腹腔動脈造影
a ; 総肝動脈に No 8 a リンパ節によると思われる浸潤像を認め(↑), 胆嚢に一致して腫瘍濃染像がみられた(⇨)
b ; 門脈への直接浸潤はみられなかった。

みも軽減した。しかし、手術待機中に急性胆嚢炎が再燃した。血小板は $2.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ と急速に低下しDIC (DIC score 7点)に陥ったため、経皮経肝胆嚢ドレナージ(以下PTGBD)を行い、PTGBD 施行翌日に手術を行った。

手術所見：胆嚢頸部に肝への直接浸潤を伴う鶏卵大の硬い腫瘍を認めた。肝十二指腸間膜，総肝動脈周囲，傍大動脈領域に多数のリンパ節転移を認めた。急性胆嚢炎再燃防止のため姑息的に胆嚢を含む肝 S4 a, S5 区域切除を行った(図5 a)。摘出標本で腫瘍は肝実質へ25mm浸潤していた(図5 b)。

病理組織所見：図6 aに摘出標本のマッピングを示す。胆嚢内腔に近い癌の表層にのみ腺癌が存在し(図6 a b), 移行部を介して(図6 a d)癌の深部は扁平上皮癌であった(図6 a c)。図6 a bのHematoxylin-eosin染色(以下HE)像を図6 bに示す。胆嚢内腔に突出する癌の表層のみが低分化型腺癌であった。図6 a cのHE像を図6 cに示す。深部の肝直接浸潤部は胞巣状増殖パターンを示し、角化，細胞間橋を有する高分化型扁平上皮癌であった。図6 a dのHE染色像を図6 dに示す。矢印に示す部位に腺癌と扁平上皮癌の移行帯がみられた。病理学的診断は腺扁平上皮癌，pat-Gbn，int，INFβ，ly 2，v 2，pn 0，s 0，hinf 3，binf 0，pv 0，a 0，bm 0であった。

術後経過：DICは改善し，経口摂取，歩行可能まで回復した。しかし，遺残転移リンパ節が急速に増大し総胆管の狭窄をきたした(図7 a)。閉塞性黄疸を伴ってきたため胆管ステントで内瘻化を行ったが(図7 b)，癌性腹膜炎となり，術後55日目に死亡した。

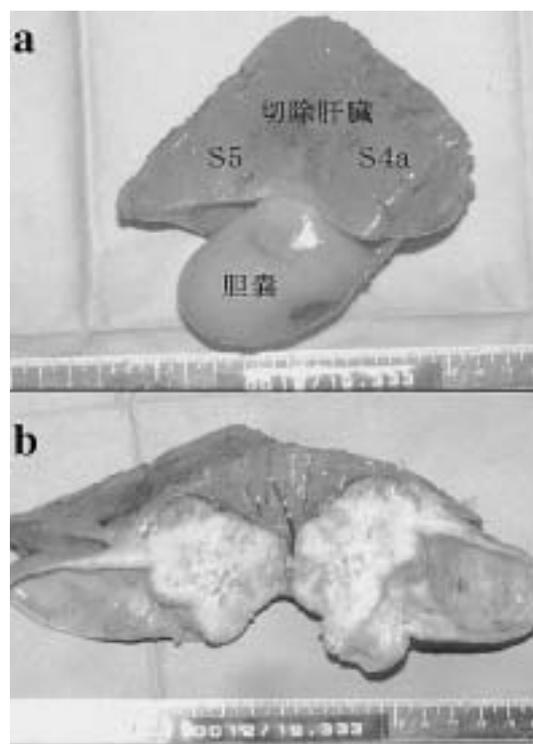


図5 摘出標本
a ; 肝区域切除(S4 a, S5), 胆嚢摘出術を行った。
b ; 肝実質へ25mm浸潤しており Hinf 3であった。術後診断は GbnC, 結節膨張型, 3.5x3.2cm, S2, Hinf 3, H0, Binf 1, PV0, Ach 1, P0, N3, M(-), T3 N3 M(-)で StageI Vaであった。

考察：胆嚢癌はその大部分が腺癌であり，腺扁平上皮癌の発生頻度は本邦で5~18.6% 欧米の報告で1.4~6.7%となっている⁵⁾。男女比は3:5と女性に多く，平均年齢は65.3歳と報告されている⁷⁾。

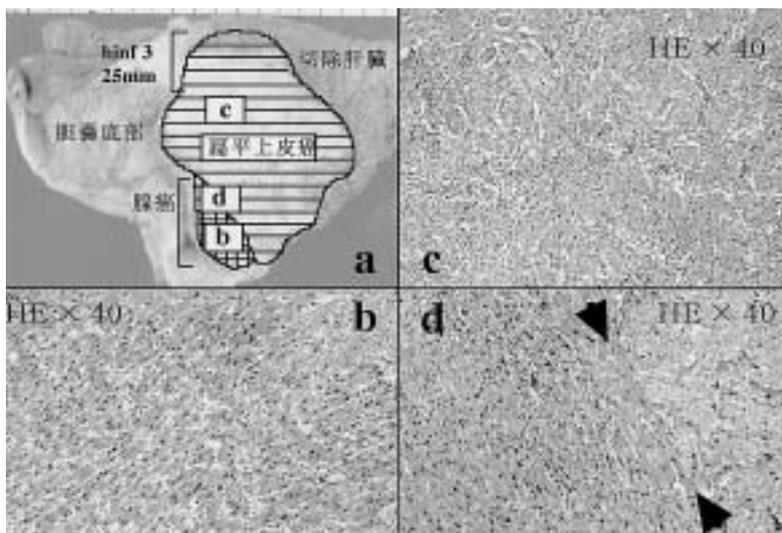


図6 病理組織所見
 a ; 摘出標本病理組織学的マッピング
 b ; 腺癌, c ; 扁平上皮癌, d ; 移行帯
 b ; a-b HE 染色像 : 胆嚢内腔の表層部は低分化型の腺癌がみられた。
 c ; a-c HE 染色像 : 深部の肝直接浸潤部は高分化型扁平上皮癌であった。
 d ; a-d HE 染色像 : 矢印に示す部位に腺癌と扁平上皮癌の移行帯を認めた。



図7 術後ステントによる内癒化
 a ; 術後総胆管周囲のリンパ節が急速に増大し閉塞性黄疸をきたした(◀)。
 b ; メタリックステントによる内癒化を行った。

胆嚢腺扁平上皮癌の形態的特徴は、辺縁明瞭な腫瘤塊を形成する傾向にある^{3,7)}。自験例も結節膨張型でこの特徴を備えていた。

腺扁平上皮癌の発生については、①腺組織の扁平上皮化生由来、②腺癌の扁平上皮化生由来、③未分化な基底細胞の癌化由来、④異所性の扁平上皮由来など諸説がある^{1,5)}。この中で、腺癌と扁平上皮癌の移行像が存在し、腺癌の成分は粘膜近傍の表層にみられ、扁平上皮癌の成分はより深部に広く存在する傾向があることから、②の腺癌の扁平上皮化生に由来する説が有力視されている^{1,5,6)}。自験例もこの説を支持するように腺癌は胆嚢内腔に突出する癌の表層のみに存在し、移行部を認め、深部の肝直接浸潤部は扁平上皮癌であった。しかし、早期

胆嚢扁平上皮癌の報告や³⁾胆管の腺扁平上皮癌で非癌部胆管上皮に扁平上皮化生を認め、連続性に扁平上皮癌に移行する像をみたとする報告もあり⁹⁾、腺癌の扁平上皮化生由来説だけでは説明できないと思われた。

胆嚢腺扁平上皮癌の初発症状は、発熱、右季肋部痛などの胆嚢炎症状が多い。また、腺癌と比較して隣接臓器、特に十二指腸、横行結腸、胃への直接浸潤をきたしやすく、瘻孔や閉塞をきたしやすといわれている⁶⁾。自験例は隣接臓器への直接浸潤はみられなかったが、胆嚢頸部に肝への直接浸潤を伴う腫瘤塊を形成し胆嚢管を閉塞して急性胆嚢炎症状で発症した。入院後すぐにPTGBDも考慮したが、穿刺手技による腹膜播種の可能性があり、絶食および抗生剤投与で経過観察した。しかし、急性胆

嚢炎再燃による DIC に陥ったため手術前日に PTGBD を行った。自験例と同じ胆嚢腺扁平上皮癌に対し診断目的で行った PTGBD で肋骨に播種再発をきたした症例も報告されており³⁾、胆嚢癌に対する術前の穿刺手技は慎重に行うべきと思われた。

胆嚢腺扁平上皮癌は腺癌と比べて発育が早く予後不良といわれている。扁平上皮癌の増殖速度は腺癌の 2 倍といわれ¹⁾、伊藤らは腺扁平上皮癌の倍加時間は 30 日未満で極めて速いとを報告している³⁾。自験例は急性胆嚢炎で発症し DIC に陥った。また、術後一時は経口摂取も可能となり全身状態は改善したが、遺残したリンパ節が急速に増大し閉塞性黄疸をきたした。これらは腺扁平上皮癌の極めて速い発育に起因していると思われた。

胆嚢腺扁平上皮癌の術前診断は、画像診断も特徴的なものはなく難しいと思われる。腫瘍マーカーでは扁平上皮癌関連抗原（以下 SCC）の上昇が報告されているが、今回の症例では術前に測定していなかった。また、AFP 産生胆嚢腺扁平上皮癌の報告もあり⁴⁾、自験例のような急速発育をする胆嚢癌では腺扁平上皮癌も念頭に置き SCC や AFP の測定が診断の一助になると思われた。

胆嚢腺扁平上皮癌は発育が急速であるため根治術を早急にする必要があるが、その予後は極めて不良で、拡大手術をするか、縮小手術にとどめ術後補助療法をするか慎重に選択するべきである。我々の教室では術前に Hinf 3 が疑われる胆嚢癌症例に対しては、S4 上部温存拡大肝右葉切除 + 肝外胆管切除 + リンパ節郭清（D2 + No16a 2 b 1）を標準術式としている¹⁰⁾。自験例では術前の全身状態が極めて不良であったことと、大動脈周囲リンパ節が肉眼的に転移が明らかであったため縮小手術にとどめた。しかし、十二指腸に浸潤した進行胆嚢腺扁平上皮癌に拡大手術を行い 5 年生存を得た報告もあり¹¹⁾、根治性が得られると判断できれば、積極的に拡大手術を施行すべきであると考えられた。

結語：急性胆嚢炎で発症し術前に DIC となった胆嚢腺扁平上皮癌の 1 例を経験したので文献的考察を加えて

報告した。

文 献

- 1) 竹尾浩真, 山下祐一, 白日高歩: 胆嚢腺扁平上皮癌の 1 例, 日臨外会誌 60(6): 1623 1628, 1999
- 2) 伊藤順造, 横田隆, 高橋優, 新井元 他: 特異な発育形式をとった胆嚢腺扁平上皮癌の 1 例, 消化器外科 20: 1811 1816, 1997
- 3) 足立淳, 年光宏明, 佐伯俊宏, 内山哲史 他: 膵胆管合流異常を伴った胆嚢腺扁平上皮癌の 1 例, 日消外会誌 31(8): 1879 1883, 1998
- 4) 小林裕幸, 野崎英樹, 清水稔, 前田佳之 他: α -fetoprotein 高値を示した胆嚢腺扁平上皮癌の 1 例, 日臨外会誌 61(6): 1558 1561, 2000
- 5) 下井謙吾, 大草敏史: 胆嚢腺扁平上皮癌, 肝・胆道症候群 肝外胆道編, 別冊 日本臨床 領域別症候群 9: 314 317, 1996
- 6) 小林裕幸, 野崎英樹, 清水稔, 前田佳之 他: 胆嚢十二指腸瘻を伴った胆嚢腺扁平上皮癌の 1 例, 日臨外会誌 61(10): 2747 2751, 2000
- 7) 武藤良弘, 内村正幸, 森脇慎治: 胆道の腺扁平上皮癌の臨床病理学的検討 癌の臨床 28: 440 444, 1982
- 8) 古川善也, 藤原恵, 佐野敏明, 平田康彦 他: 早期胆嚢扁平上皮癌の 1 例, 胆道 8(4): 369 374, 1994
- 9) 岸本秀雄, 大村豊, 大橋大蔵: 胆管上皮に扁平上皮化生をともなった中部胆管腺扁平上皮癌の 1 例, 日消外会誌 22(7): 1895 1898, 1989
- 10) 田代征記, 三宅秀則, 松村敏信, 原田雅光 他: 進行胆嚢癌の肝進展に対する手術方針と手技, 消化器外科 22: 55 65, 1999
- 11) 大橋泰博, 宮下薫, 山口和也, 浅海信也 他: 拡大手術により 5 年生存し得た胆嚢腺扁平上皮癌の 1 例, 日消外会誌 33(7): 1033 2000

Adenosquamous carcinoma of the gallbladder with acute cholecystitis and pre-operative disseminated intravascular coagulation (DIC) -A case report-

Katsuya Sasaki, Hidenori Miyake, Nagamitsu Shinohara, Masahiko Fujii, Tsutomu Ando, and Seiki Tashiro

Department of Digestive Pediatric Surgery, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

We report a case of resected adenosquamous carcinoma of the gallbladder with acute cholecystitis and preoperative DIC. A 79-year-old woman was admitted to our hospital because of acute cholecystitis due to cystic duct obstruction by carcinoma of the gallbladder. There were high fever and a hen's egg-sized tumor with severe tenderness on the right hypochondrium. Based on various examinations, a diagnosis of advanced carcinoma of the gallbladder (Hinf3) was determined. Until the operation, because of exacerbation of acute cholecystitis, DIC occurred. The day before operation, percutaneous transhepatic gallbladder drainage was done. Then partial liver segmentectomy (S4a and S5) with cholecystectomy was carried out. Direct infiltration to the liver was observed. Histopathologically, the gallbladder tumor was adenosquamous carcinoma. After the operation, she recovered from DIC. But metastatic lymph nodes around the common bile duct were enlarged rapidly, and obstructive jaundice appeared. On 55th day after the operation, she died because of peritonitis carcinomatosa 55 postoperative days. It was considered that preoperative acute cholecystitis, DIC and postoperative obstructive jaundice resulted from rapid growth of adenosquamous carcinoma.

Key words : acute cholecystitis, adenosquamous carcinoma of gallbladder, disseminated intravascular coagulation (DIC)

症例報告

著明な肝外発育を示した肝血管腫の1例

開野 友佳理, 小笠原 邦夫, 福田 洋, 青木 克哲, 近藤 肇彦,
西井 博

高松市民病院外科

(平成14年2月28日受付)

(平成14年3月18日受理)

今回われわれは著明な肝外発育を認めた肝血管腫の1切除例を経験したので報告する。症例は33歳女性。風邪症状があり近医を受診し肝腫大を指摘され当科に紹介された。腹部超音波検査で胆嚢の左側に表面平滑、内部に不均一な高エコーを有する腫瘍があり肝下縁より突出していた。腹部CTでは低吸収域を示しS4, 5, 6から肝外性に発育していた。腹部MRIのT1で低信号T2で著明な高信号を認め、造影剤により辺縁部より強く造影された。また、腹部血管造影で肝右葉から肝外にかけてcotton wool like appearanceを認めた。肝血管腫と診断し、軽度ではあるが臨床症状があり腫瘍自体が大きいため肝部分切除術を施行した。切除標本は赤褐色海綿状で大きさは11×5.5×7.5cm, 重量は660gであった。組織学的には海綿状血管腫であった。本症例は肝外に突出している巨大な肝血管腫で、予防的な切除により良好な結果を得ることができた。

肝血管腫は肝良性腫瘍の中でもっとも頻度の高い疾患である。しかし、腫瘍の大きさが小さいうちは無症状で経過し治療の対象とならないことが多い。10cm以上の血管腫では、腫瘍内出血による急速な腫瘍の増大、腫瘍破裂による大量出血など重篤な合併症を併発することがある。今回我々は発熱などの臨床症状が発見のきっかけとなり診断され、著明な肝外発育を認めた肝血管腫の1例に摘出手術を行った。肝血管腫の外科的治療についても文献的考察を加えたので報告する。

症 例

患者：33歳，女性。

現病歴：2000年5月16日頃より風邪症状のため近医を

受診し肝臓の腫大を指摘された。翌日当院に紹介され、即日入院した。

既往歴：10歳より3年に1回程度てんかん発作があり、フェニトインナトリウム、フェノバルビタール、バルプロ酸ナトリウムを間欠的に内服していた。

入院時現症：身長157cm, 体重44kg, 体温36.7℃, 脈拍80/分・整, 血圧122/72mmHg, 黄疸, 貧血なし。胸部理学所見異常なし。腹部は腹水, 浮腫はなく, 平坦軟であった。右肋骨弓下に肝腫瘍を認め, 4横指大で, 呼吸により移動性があり, 強く圧迫すると圧痛を認めた。

検査成績：入院時検査成績ではγ-GTP, CRPの上昇を認めたが, 血小板数, 血液凝固機能, 腫瘍マーカーに異常値を認めなかった。また, ヘパプラスチンテスト, ICG15分値に異常値を認めず肝予備能は正常であった(表1)。

画像検査では、腹部超音波検査で、胆嚢の腹側に境界明瞭で表面平滑、内部は不均一な高エコーを呈する腫瘍があり肝下縁より突出していた。腫瘍の最大径は約12cmであった(図1)。腹部単純CTでは肝区域のS4, 5, 6から肝外性に発育する表面平滑、境界明瞭で低吸収域を示す腫瘍を認めた。腫瘍の尾側よりでは内部にさらに低吸収域を示した(図2)。腹部MRIでは腫瘍はT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を示した。T1造影では前額断でもこの腫瘍はS4, 5, 6から肝外性に発育しているのが確認された。腫瘍は辺縁より強く造影効果を認めたが、内部ではかなり後期でも造影されない領域がみられた(図3)。腹腔動脈造影では腫瘍の存在する部位に細かく斑状に多数の濃染像がみられいわゆるcotton wool-like appearanceを認めた。栄養血管はA4, 5, 6から分枝されていた(図4)。

これらの画像診断により腫瘍の大部分は肝外に存在す

表1 入院時検査成績

WBC	5800/mm ³	PT	11.6秒
RBC	397 × 10 ⁴ /mm ³	PT%	84%
Hb	11.0g/dl	APTT	30.7秒
Plt	14.5 × 10 ⁴ /mm ³	Fib	164mg/dl
CRP	8.1mg/dl	AFP	0.6ng/ml
GOT	20IU/l	CEA	1.0ng/ml
GPT	16IU/l	CA19-9	5.3U/ml
ALP	191IU/l		
γ-GTP	67IU/l		
T-Bil	0.2mg/dl		
D-Bil	0.0mg/dl		
HPT	138%		
ICG15分値	3.9%		



図1 腹部超音波検査
腹部超音波検査では胆嚢の腹側に境界明瞭で表面平滑、内部は不均一な高エコーを呈する腫瘍を認めた。

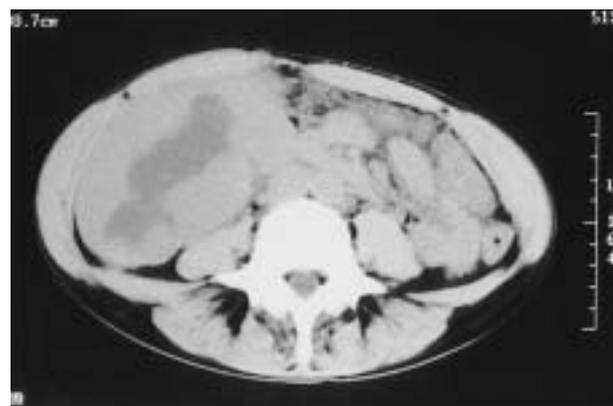
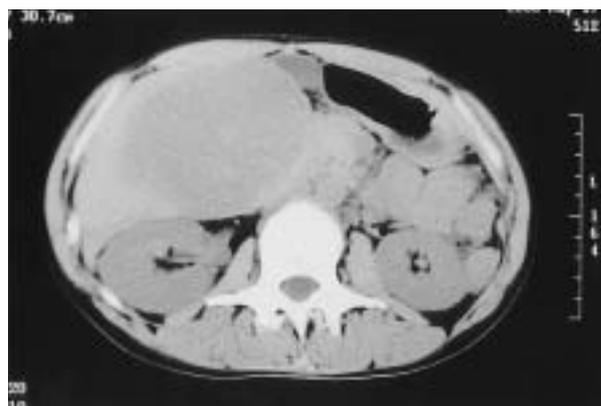


図2 腹部CT
腹部CTではS4, 5, 6から肝外性に発育する腫瘍を認めた。

る肝血管腫と診断した。

手術所見：腫瘍はS4, 5, 6の尾側より肝外に発育しており境界は比較的明瞭であったが表面は粗大に凹凸していた。術中超音波検査で肝臓のS5区域に径約14cm, S4区域に径約5cmの巨大な腫瘍を認めた。また、S3・S7区域にもそれぞれ径約3cmの腫瘍を認めた。胆嚢床を含め腫瘍から約1cm離して肝鎌状間膜右側より右方に向かって肝切離(S4・S5区域およびS6の一部)を行った。術中出血量は800mlであった。

摘出標本肉眼所見：切除重量は660g, 腫瘍径は11 × 5.5 × 7.5cmであった。断面は暗褐色海綿状で、中心部には6 × 2.5cm大の浮腫状の線維化巣がみられ内部には

3.5 × 1.5cm大の嚢胞を伴っていた(図5)。

病理組織所見：結合組織性の壁を有する大小の血管の増殖よりなる海綿状血管腫で、中心部には出血を伴った粗な線維化巣がみられた。悪性所見は認められなかった(図6)。

考 察

肝血管腫は非上皮性良性腫瘍で、発生頻度は、剖検、検診では2～3%と報告されており決して稀な腫瘍ではない。頻度は女性にやや多い^{1,2)}。肝血管腫のほとんどは海綿状血管腫で、遺残した胎生期動脈の増殖による毛



図3 腹部 MRI T1造影
腹部 MRI T1造影では腫瘍は周辺より強く造影効果を認めた。

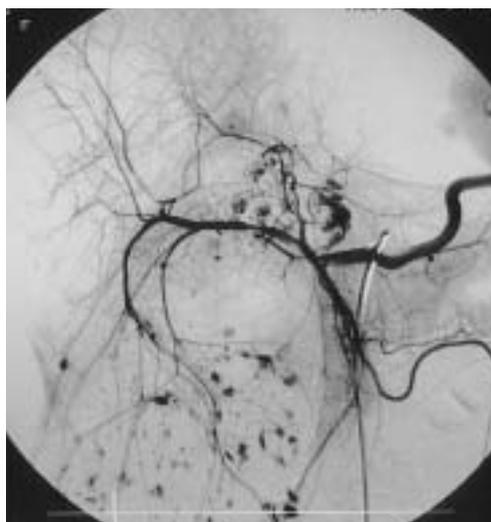


図4 腹腔動脈造影
腹腔動脈造影ではいわゆる cotton wool-like appearance を認めた。

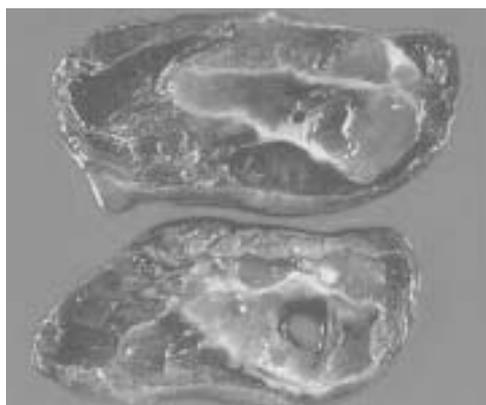
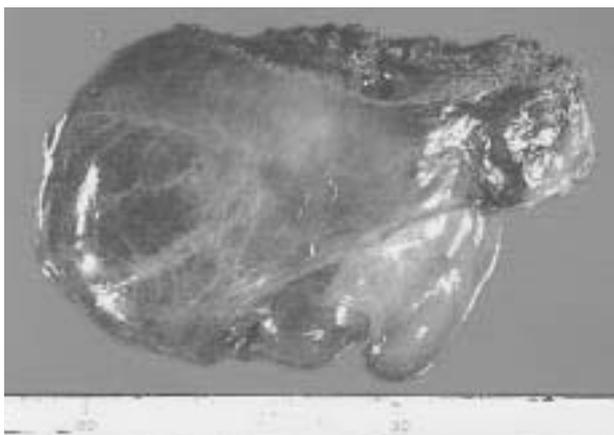


図5 切除標本
切除重量は660 g , 腫瘍径は11×5.5×7.5cmであった。

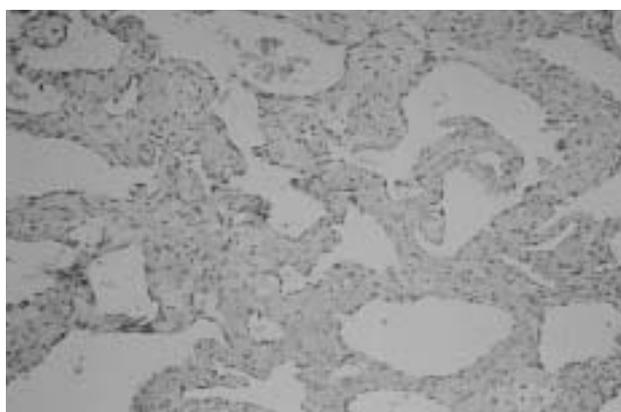


図6 病理組織
病理組織学的には、結合組織性の壁を有する大小の血管よりなる海綿状血管腫と診断された。(HE 染色, ×33)

細管性血管腫は稀である。検診で発見される肝血管腫の多くは小さくほとんど症状を伴っていないため治療の対象とはならず定期的な腹部超音波検査により経過観察することとなる。Adamら⁸⁾は4cm以上になると、腹痛や腹部膨満感などの腹部症状が出現するため、直径4cm以上のものをgiant hemangiomaと定義づけ、治療の適応となるとした。しかし、10cm以上の血管腫ではたとえ無症状であっても、腫瘍内出血による急速な腫瘍の増大、外傷による破裂や自然破裂による大量出血などの重篤な合併症を併発する危険性があり、Kasabach-Merritt症候群を未然に防ぐためにも治療を必要とされている^{3,11)}。

治療法としては肝動脈結紮術、門脈結紮術などが報告されているが、側副血行路の問題があり根治術とはなりにくい。また、保存的療法には肝動脈塞栓療法や放射線照射療法¹⁶⁾がある。肝動脈塞栓療法では塞栓後に再開通したり、側副血行路の塞栓が必要となることがあり頻回の治療を要することとなる¹⁾。放射線照射療法は照射による副作用が生じるため手術ができないような症例に適応がある¹⁶⁾。外科的治療としては肝切除術が行われる。良性腫瘍なので核出術が基本となるが、腫瘍径が大きい場合には肝区域切除、肝葉切除術などの系統的肝切除が必要となることもある²⁾。

肝血管腫の手術適応は、①腫瘍自体に起因する様々な臨床症状（腹痛、腹部膨満感、貧血、発熱など）を有する症例、②血管腫内の血栓形成に伴うKasabach-Merritt症候群を呈する症例、③著しい増大傾向を示す症例、④他の肝腫瘍（とくに肝細胞癌、転移性肝）との鑑別が困難な症例、⑤最大径10cm以上の症例である^{1,10,12)}。

今回の症例でも直径14cmの血管腫であり圧痛と発熱を認めたためgiant hemangiomaの手術の適応と考えた。本症例では肝部分切除術（胆嚢を含めS4, 5区域およびS6の一部）を行って血管腫摘出術を行った。Kasabach-Merritt症候群では凝固因子や血小板の消耗があり、ときにDICとなっていることもあり術中の出血に注意しなければならない^{13,15)}。われわれの症例では炎症所見を認めるgiant hemangiomaであったため肝切除術がもっとも有効で根治が期待できる治療法と判断した。

結 語

33歳女性の急激に増大した肝血管腫を術前診断し摘出手術による治療を行った。最近、手術器具などの発達進

歩により出血も少なく肝切除術も安全に施行することが可能となった。このため、肝血管腫を長期にわたり観察することなく症状があれば合併症を伴わない限り早期に積極的な手術治療も可能であると考えられる。

文 献

- 1) 久保正二, 木下博明, 広橋一裕: 肝血管腫の手術. 外科治療, 76: 769-798, 1997
- 2) 徳原真, 森俊幸, 杉山政則, 跡見裕 他: 肝血管腫. 外科治療, 82: 296-300, 2000
- 3) 高橋毅, 古田一徳, 飯塚美香, 柿田章: 肝海綿状血管腫自然破裂の1例. 肝臓, 41: 407-412, 2000
- 4) 川口義弥, 河本和幸, 岡田憲幸, 武田亮二 他: 巨大な肝海綿状肝血管腫の3切除例. 外科, 53: 333-336, 1991
- 5) 大里浩樹, 左近賢人, 後藤満一, 門田守人: 肝血管腫の診療. 外科治療, 77: 363-364, 1997
- 6) Aiura, K., Ohshima, R., Matsumoto, K., Ishii, S., *et al*: Spontaneous re-rupture of liver hemangioma: Risk factors for rupture. J. Hep. Bil. Pancr. Surg., 3: 308-312, 1996
- 7) Brouwers, M. A. M., Peeters, P. M. J. G., De Jong, K. P., Haagsma, E. B., *et al*: Surgical treatment of giant haemangioma of the liver. British Journal of Surgery, 84: 314-316, 1997
- 8) Adam, Y. G., Huvos, A. G. and Fortner, J. G.: Giant hemangioma of the liver. Ann. Surg., 172: 239-245, 1970
- 9) 喜畑雅文, 森孝郎, 増田亨, 登内仁 他: 巨大肝血管腫の1切除例. 消化器外科, 10: 769-774, 1987
- 10) 伊藤洋二, 草野満夫: 肝海綿状血管腫について. 肝臓, 41: 391-395, 2000
- 11) 高橋広喜, 石山秀一, 佐久間浩, 八巻孝之 他: Kasabach-Merritt症候群を呈した肝巨大血管腫の1切除例. 消化器外科, 23: 1843-1849, 2000
- 12) 森景則保, 守田信義, 江里健輔, 松井則親 他: 尾状葉原発と考えられた肝巨大血管腫の1切除例. 消化器外科, 19: 1499-1504, 1996
- 13) Hanazaki, K., Kajikawa, S., Matsushita, A., Monma, T., *et al*: Giant cavernous hemangioma of the liver: is tumor size a risk factor for hepatectomy? J. Hep. Bil. Pancr. Surg., 6: 410-413, 1999
- 14) Hanazaki, K., Kajikawa, S., Matsushita, A., Monma, T.

- et al* : Hepatic Resection of Giant Cavernous Hemangioma of the Liver. *J. Clin. Gastroenterol.*, 29 : 257-260, 1999
- 15) Vishnevsky, V. A., Mohan, V. S., Pomelov, V. S., Todua, F. I., *et al* : Surgical treatment of giant cavernous hemangioma liver. *HPB Surgery* 4 : 69-79, 1991
- 16) 梶谷元改, 河村正, 片岡正明, 藤井崇 他 : 放射線治療が奏功した巨大肝血管腫の3例. *臨床放射線* 43 : 299-302, 1998

A case of giant hemangioma of the liver with a pronounced extrahepatic growth

Yukari Harino, Kunio Ogasawara, Yo Fukuda, Yoshinori Aoki, Toshihiko Kondo and Hiroshi Nishii
Department of Surgery, Takamatsu Municipal Hospital, Kagawa, Japan

SUMMARY

Giant hemangiomas of the liver with the diameter of more than 10 cm are likely to grow rapidly with bleeding in tumor and incur a terrible complication such as heavy bleeding caused by tumor rupture. We experienced a case of giant hemangioma of the liver with a pronounced extrahepatic growth. A 33-year-old woman consulted a doctor because of common cold and was pointed out having hepatomegaly. She was admitted to the hospital for further examination. Abdominal ultrasonography showed a heterogeneous high echogenic tumor with even surface lying ventral to the gallbladder from the margin inferior hepatis. Abdominal CT scan showed a low density tumor which grew from S4, 5 and 6 of the liver to extrahepatic area. The tumor was confirmed to show low intensity on T1-weighted images and remarkable high intensity on T2-weighted images on a magnetic resonance imaging scan and had strong contrast effect from the edge by a contrast medium. It showed cotton wool like appearance on an angiography. It was diagnosed as hemangioma of the liver and a partial hepatic resection was conducted. The resected tumor was rubiginous, spongy, 11 × 5.5 × 7.5 cm in size and 660g in weight. Histopathologically, it was diagnosed as cavernous hemangioma.

Key words : hemangioma, extrahepatic growth

症例報告

左側胆嚢症に対し腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した3例の検討

佐々木 克 哉, 三 宅 秀 則, 細 川 亜 裕, 藤 井 正 彦, 安 藤 勤,
田 代 征 記

徳島大学医学部器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野

(平成14年3月4日受付)

(平成14年3月19日受理)

左側胆嚢症は、内臓逆位を伴わず胆嚢が肝円索または肝鎌状間膜よりも左側の肝下面に存在するものである。当科では過去10年間に、腹腔鏡下胆嚢摘出術(以下Lap-C)を370例施行し、左側胆嚢症と診断されたのは3例で0.8%であった。左側胆嚢症に対し、Lap-Cを行う際には、その解剖学的特徴を十分に把握し、肝動脈損傷などの合併症を起こさないように注意する必要がある。今回我々は門脈分岐異常を伴わない左側胆嚢症に胆石症を合併した3例に対し、Lap-Cを施行した。胆嚢動脈、胆嚢管の剥離を慎重に行い、肝円索が下垂し視野の妨げとなる症例に対してはTrocarの位置を工夫することにより合併症を伴うことなく手術を施行し得た。左側胆嚢のような胆管奇形を伴う症例に対しても、Lap-Cは標準術式になり得ると考えられた。

左側胆嚢症は内臓逆位を伴わず胆嚢が肝円索または肝鎌状間膜よりも左側の肝下面に存在するものである¹⁾。左側胆嚢症に対し、腹腔鏡下胆嚢摘出術(以下Lap-C)を行う際は、その解剖学的特徴を十分に把握し、肝動脈損傷などの合併症を起こさないように注意する必要がある。左側胆嚢症に対しLap-Cを行った3例につき、若干の文献的考察を加えて検討し報告する。

症 例

症例1: 65歳, 男性。

現病歴: 平成8年3月検診でエコー検査を行い胆石症と診断された。手術目的で当科紹介となり平成8年5月30日に入院した。

症例2: 32歳, 男性。

現病歴: 平成8年12月食後右季肋部痛がみられ、近医

を受診し胆石症と診断された。手術目的で当科紹介となり、平成9年6月2日に入院した。

症例3: 42歳, 女性。

現病歴: 平成10年10月心窩部痛があり、近医で胆石症と診断された。平成11年1月再度食後心窩部痛があり当科を受診し、平成11年1月31日に入院した。

腹部超音波検査

症例1: 門脈臍部は正常位置にあり分岐異常はなかった。胆嚢は肝外側区の下面に位置しており左側胆嚢症が疑われた(図1a)。

症例2, 症例3: 症例1と同様の所見で、門脈分岐異常はなく、肝外側区域下面に胆嚢がみられた(図1b, c)。

腹部CT, MRI 検査

症例1: 肝外側区尾側に内部にhigh density spotを有する胆嚢を認めた(図2a)。

症例2: 肝外側区下面に胆嚢を認めた(図2b)。

症例3: MRIでは胆嚢は内側区域下面やや左寄りにみられた(図2b)。

術前胆道造影検査

症例1: 内視鏡的逆行性胆道造影(ERCP)で胆嚢が総肝管右前方に位置していた(図3a)。

症例2: 点滴静注胆道造影(DIC)で胆嚢は総肝管に重なるように位置していた(図3b)。

症例3: MRCPで胆嚢はほぼ正常位置にみられた(図3c)。

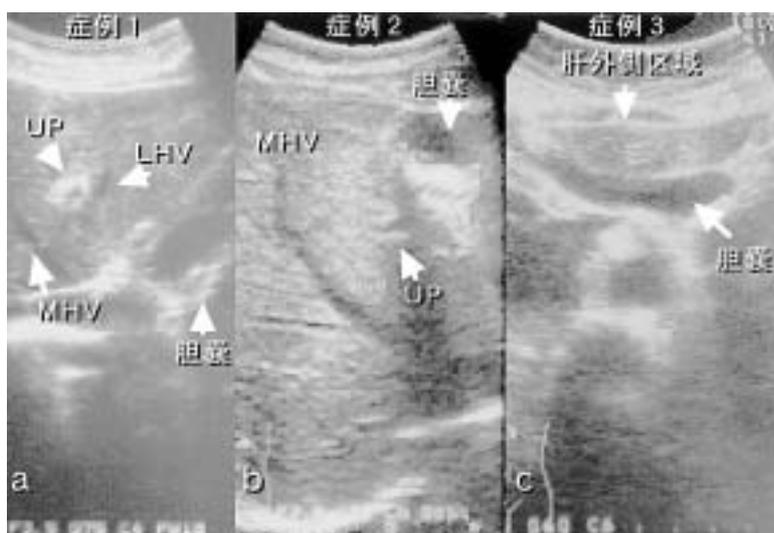


図1 腹部超音波検査

a ; 門脈臍部は正常位置にあり分岐異常はなかった。胆嚢は肝外側区の下面に位置していた。
b, c ; 門脈分岐異常はなく、肝外側区域下面に胆嚢がみられた。(MHV; 中間静脈, LHV; 左肝静脈, UP; 門脈臍部)

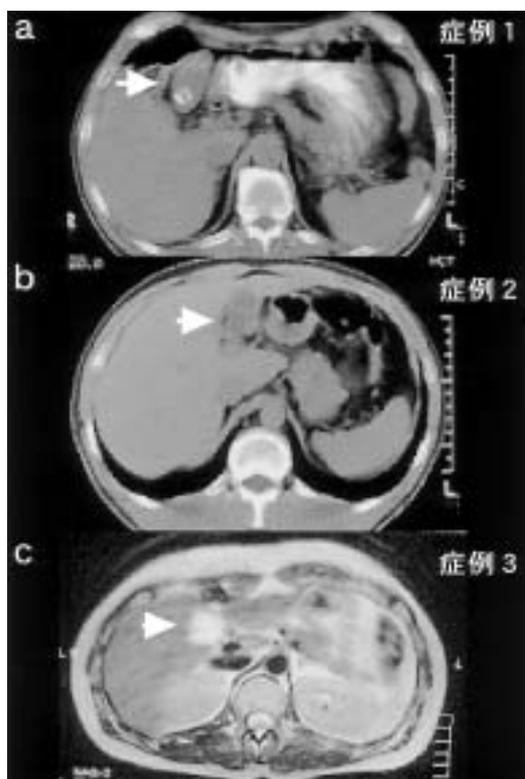


図2 腹部CT, MRI検査

a ; 肝外側区尾側に内部に high density mass 有する胆嚢を認めた(⇒)
b ; 肝外側区下面に胆嚢を認めた(⇒)
c ; MRI で胆嚢は内側区域下面やや左寄りにみられた(⇒)

手術所見

症例1 : 胆嚢結石症の診断でLap-Cを施行した。胆嚢床は肝外側区域に存在していた(図4a 1)。当科ではLap-C施行の際は図6aのような位置にTrocarを挿入している。この症例では通常のTrocar位置で剥離操作に困難はなかった。胆嚢動脈は胆嚢床からでていた(図4a 2)。術中造影では胆嚢管は総胆管から分岐していた(図5a)。

症例2 : 左側胆嚢結石症と診断しLap-Cを行った。胆嚢床は肝円索の左側に位置していた(図4b 1)。左側胆嚢症の診断が確定したため、図6bのごとくTrocarを肝円索より左側の肋骨弓下鎖骨中線上においた。肝円索が大きく下垂しており視野の妨げとなったために腹腔外から絹糸を刺入し腹腔内に通して肝円索を吊り上げるように挙上して視野を確保した。胆嚢動脈は肝十二指腸間膜からでていた(図4b 2)。

症例3 : 胆嚢結石症と診断しLap-Cを行った。胆嚢床は肝外側区域に存在していた(図4c 1)。症例1と同様に図6aのごとく通常の位置にTrocarを挿入し胆嚢を摘出した。剥離操作に問題はなかった。胆嚢動脈は肝十二指腸間膜からでていた(図4c 2)。

術中胆道造影

症例1, 症例2, 症例3 : 3症例すべて胆嚢管は通常の胆道造影と同様に総胆管の三管合流部からでていた(図5a, b, c)。

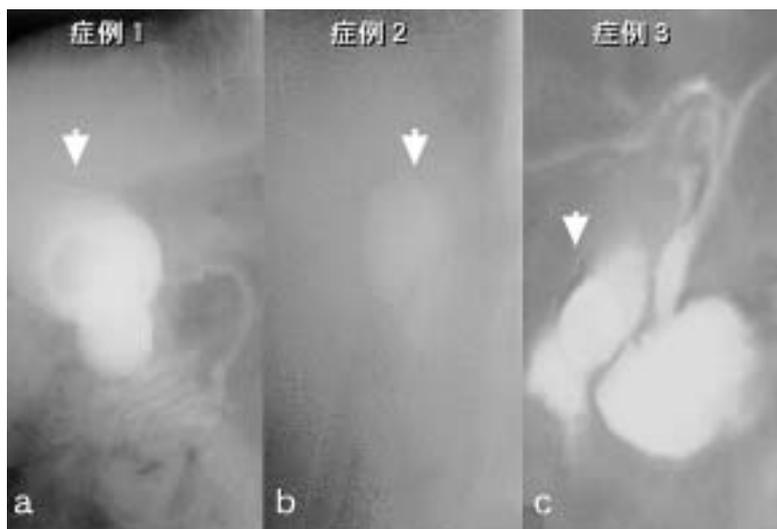


図3 術前胆道造影検査
 a : ERCPで胆嚢が総肝管右前方に位置していた(↓)
 b ; DICで胆嚢は総肝管に重なるように位置していた(↓)
 c : MRCPで胆嚢はほぼ正常位置にみられた(↓)

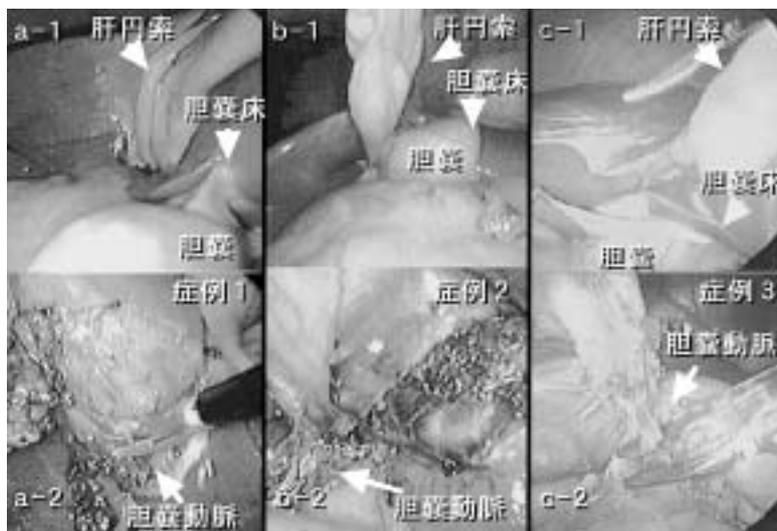


図4 手術所見
 a 1 ; b 1 ; c 1 胆嚢床は肝外側区域下面に存在していた。
 a 2 ; 胆嚢動脈は胆嚢床からでていた。
 b 2 ; c 2 ; 胆嚢動脈は肝十二指腸間膜からでていた。

術後経過

3症例すべて特に合併症無く順調に経過し、術後8～12日で退院した。

考 察

左側胆嚢とは胆嚢が肝門索または肝鎌状間膜の左側で肝下面に存在するもので、内臓逆位を伴わないものを指す¹⁾。左側胆嚢の発生原因はGrossら¹⁰⁾は①発生段階でhepatic diverticulumから分岐した尾側突起が臍静脈の後方を通して肝左葉方向に延びていくタイプと、②左肝管上に新たに発生した胆嚢原基がそのまま発育し、かつ

本来の胆嚢の発育が障害された結果左側胆嚢となったタイプの2つが存在すると述べている。胆嚢管は①では通常の三管合流部に、②では左肝管に合流する。自験例は3例共にタイプ①であった。

当科では平成4年1月から平成13年12月末までの過去10年間に、Lap-Cを370例施行したが、左側胆嚢症と診断されたのは今回検討した3例のみで0.8%であった。黄らの報告によるとLap-C施行患者1831例中6例の左側胆嚢症を認め0.3%であった⁷⁾。近年門脈分岐異常に起因する右肝門索により、結果的に左側胆嚢となっている症例の報告が増加している^{2-5,7,8)}。黄らは左側胆嚢6例中5例に門脈の走行異常があったと報告している⁷⁾。また、桑山らによると健常者の0.7%に門脈の分岐異常

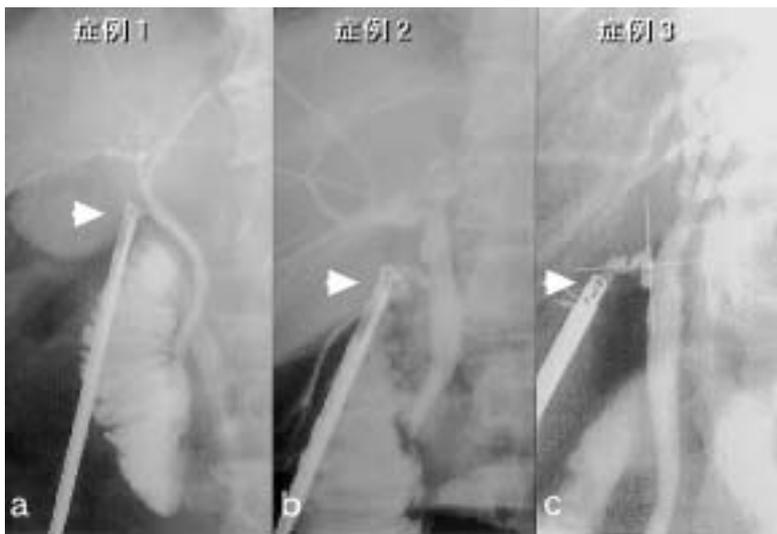


図5 術中胆道造影

a, b, c; 3症例すべて胆嚢管は通常の胆道造影と同様に総胆管の三管合流部からでていた(⇒)

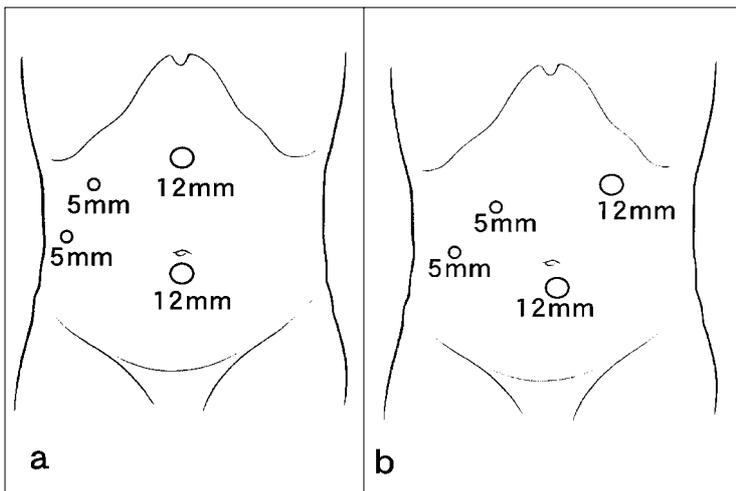


図6 Trocar 挿入位置

a; 通常の Trocar 挿入位置
b; 左側胆嚢で肝円索が下垂し視野の妨げとなるとき
の挿入位置

がみられると報告されている⁹⁾。しかし、今回検討した3例には術前、術後の検索からいずれも門脈の分岐異常はみられず、門脈臍部も通常位置にあり胆嚢床が肝外側区域に存在するものであった。

術前診断に関しては、左側胆嚢は頻度が少ないことから念頭に置かないことが多く、術前診断された報告は少ない。腹部エコー(以下 AUS), CT が胆嚢と肝円索の位置関係を描出でき診断に有用とされ、特に門脈の分岐異常に関しては AUS が有効と思われ、左側胆嚢の存在を常に念頭に置いておくと診断は十分可能であると思われた。自験例の症例3では術前の MRI, MRCP とともにまったく正常の胆嚢と変わらず、AUS のみ左側胆嚢を示唆する所見がみられた(図1 c)。また、Lap-Cを行う際には術前胆道造影が行われるのが一般的である。し

かし、左側胆嚢の診断に関しては肝円索との位置関係がわからず、有用ではないとされている⁷⁾。自験例3例の術前胆道造影を図3に示しているが、これらから左側胆嚢と診断するのは困難であった。しかし、症例2では総肝管が胆嚢で覆い隠されているように描出されており(図3 b), このような造影所見がみられた場合には左側胆嚢症を疑う手助けになるかもしれない。

左側胆嚢症に対する Lap-C の施行された報告は誌上発表されたもので10例の報告がある^{2,4,5,7,8)}。Lap-C は安全性が確立され胆嚢摘出術の標準術式となっている。しかし、左側胆嚢のような奇形を伴う症例に対しては、胆管、血管も通常とは違う走行をしている可能性があり、胆管損傷、血管損傷などに注意して慎重に行われるべきである。まず、Trocar の挿入位置は、我々の教室では

図6aに示すように通常のFrench styleに位置を決めている。症例1, 症例3に対しては通常の位置で剥離操作に問題はなかった。症例2では肝円索が大きく下垂しており視野の妨げとなったため, 図6bのごとくTrocarを肝円索より左側におき, さらに絹糸を腹腔内に通して肝円索を吊り上げ挙上することで視野を確保した。本邦報告例でもTrocarを肝円索の左側におく報告が多い^{2,4,5,7,8)}。我々の経験では通常の位置でも大きな問題はなかったが, 症例2のように肝円索が下垂している場合は, 腹腔鏡を挿入した時点で, 左側胆嚢と診断されると肝円索の左側にTrocarを挿入する方がより視野の確保に有効であると思われた。また, 胆嚢動脈, 胆嚢管の剥離切離はLap-Cにおいて最も重要なポイントであるが, 左側胆嚢のような奇形を伴う場合にはその走行に注意し, 慎重に剥離を行うべきである。自験例では胆嚢動脈は症例1で胆嚢床から, 症例2, 3で肝円索近くの肝十二指腸間膜内からそれぞれ分岐していた。全例Calot三角部から剥離を開始し損傷を起こすことなく胆嚢管を切離できた。左側胆嚢症では左肝動脈から胆嚢動脈が分岐していることが考えられ, Lap-Cでは慣れない剥離操作となる。肝円索付近の胆嚢床から胆嚢への流入血管による出血をきたした報告もあり⁷⁾, 手術操作にあたっては流入血管の剥離に十分注意する必要があると思われた。また, 自験例3例はすべて術中胆道造影で胆嚢管は通常と同じ総胆管の三管合流部から分岐しており, クリッピングに問題なかった。左側胆嚢症では胆嚢管が左肝管から分岐している可能性があり¹⁾, 胆道損傷に十分に注意して剥離を行う必要があると思われた。

結 語

左側胆嚢に対しLap-Cを行った3例を経験した。本症例のような胆道の奇形を伴う際のLap-Cにおいては, その解剖学的特徴に留意し, 慎重な剥離操作が重要であると思われた。また, Trocar挿入部位も症例に応じて決定すれば, 無理な視野で苦勞することなく, 安全に施行できると考えられた。

文 献

- 1) 東秀史: 胆嚢位置異常, 別冊 日本臨床 領域別症候群 9 肝胆道症候群 肝外胆道編 363-374, 1996
- 2) 西尾秀樹, 長谷川洋, 小木曾清二, 石川玲 他: 胆石合併左側胆嚢に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術の経験, 胆と膵, 16(8): 697-701, 1995
- 3) 西尾秀樹, 長谷川洋, 小木曾清二, 太田淳 他: 巨大胆石を伴う肝内門脈分岐異常による左側胆嚢の1例, 胆と膵, 16(5): 451-456, 1995
- 4) 瀧口修司, 関本貢嗣, 松井成生, 矢野浩司 他: 肝内門脈分岐異常を伴った左側胆嚢に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した1例, 日消外会誌 29(12): 2294-2298, 1996
- 5) 萩野隆史, 大和田進, 森島巖, 高橋仁 他: 腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した左側胆嚢結石症の1例, 日臨外会誌 57(5): 1203-1205, 1996
- 6) 指宿一彦, 内村好克, 谷口正次, 関孝 他: 腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した左側胆嚢の1例 - 術中点滴静注胆道造影(DIC)と胆嚢底-胆管剥離の有用性 - : 胆と膵, 19(10): 985-989, 1998
- 7) 黄泰平, 山崎芳郎, 山崎元, 福井雄一 他: 左側胆嚢に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術6例の検討, 日臨学会誌 61(2): 458-461, 2000
- 8) 青木洋, 多賀谷信美, 窪田敬一: 細経器具を用いた腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した左側胆嚢の1例, 日本内視鏡外科学会雑誌 6(3): 261-265, 2001
- 9) 桑山美和子, 竹内和男, 鶴岡尚志: 超音波による肝門部門脈の分岐形態に関する検討 - 主に異常分岐について, Jpn. J. Med. Ultrasonics, 16: 346-353, 1989
- 10) Gross, R.E.: Congenital anomalies of the gallbladder. A review of one hundred and forty-eight cases, with report of a double gallbladder, Arch. Surg., 32: 132-162, 1936

Three cases of laparoscopic cholecystectomy to left-sided gallbladder

Katsuya Sasaki, Hidenori Miyake, Ayu Hosokawa, Masahiko Fujii, Tsutomu Ando, and Seiki Tashiro
Department of Digestive Pediatric Surgery, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

We experienced a series of 370 cases of laparoscopic cholecystectomy (Lap-C) between January 1992 and December 2001, of which three cases (0.8%) were left-sided gallbladder. When we perform Lap-C to left-sided gallbladder, we have to recognize the anatomical specificity of this disease, and to avoid the complication like injury of arteries or bile ducts. In this study we performed Lap-C to three cases of left-sided gallbladder. In all cases, the gallbladder bed were located at the left side of the hepatic round ligament, and the cystic duct were connected to normal position of the common bile duct. And in all cases, there were no anomalies of the intrahepatic portal vein. One of these cases, falling of the hepatic round ligament was seen, then we tried to insert a trocar at the left side of the ligament and to pick up it by silk. Then we could get a good view and easily performed Lap-C. In all cases we could underwent Lap-C without complication. We considered that Lap-C was to be a standard operation method for malformation cases like a left-sided gallbladder.

Key words : left-sided gallbladder, Laparoscopic cholecystectomy

症例報告

脾臓原発 Inflammatory pseudotumor の 1 例

吉岡 一夫, 真鍋 靖, 柳田 淳二

田岡病院外科

(平成14年3月5日受付)

(平成14年3月18日受理)

症例は39歳, 男性。数年前から時々上腹部痛あり, 検診で胆石症を指摘され, 手術を希望し来院した。来院時腹部 CT で胆嚢内に結石と思われる石灰化と, 脾臓に直径約 4 cm の腫瘍を認めた。腹部 CT では, 脾の腹側に, 突出する形態で, 鶏卵大の腫瘍を認め, 内部濃度は, 脾実質よりやや低濃度でおおむね均一であった。MRI では腫瘍の内部は T1, T2 ともにやや低信号で, 不均一であった。以上から脾の良性腫瘍を疑い, 胆嚢摘出術とともに, 突出した腫瘍を脾部分切除と共に摘出術した。術中迅速病理組織診断で, 過誤腫疑いであったため脾臓摘出術は行わなかった。永久標本の病理組織学的所見で脾臓の基本構造を保った部分と血管や結合織, 細胞浸潤などがみられ, 肉芽様組織となった部分とが混在しており, 両者の境界は不明瞭で, 出血, ヘモジデリン吸着を伴い, 異型細胞はなく, 炎症性偽腫瘍と診断された。術後経過は順調で 2 週間で退院した。現在再発の兆候を認めていない。

inflammatory pseudotumor (以下 IPT) は組織学的に非特異的炎症と間葉系組織の修復像を主体とした良性疾患であり¹⁾, 様々な組織, 臓器に発生する²⁾が, 脾臓の IPT は稀な疾患である。脾臓の腫瘍性病変は日常診療の中で遭遇することが比較的少ないが, 今回我々は, 胆嚢結石の術前検査で偶然発見され, 脾臓部分切除で摘出された脾臓原発の IPT の症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例: 39歳, 男性。

主訴: 時に上腹部痛。(数年前に会社の定期検診で胆石症を指摘されている。)

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 数年前から時々上腹部痛あった。検診で胆石症を指摘され, 平成11年8月17日, 手術を希望し来院した。

来院時現症: 結膜に貧血, 黄疸を認めず, 胸部理学所見に異常なかった。腹部所見として特に圧痛を認めず。腫瘍を触知しなかった。

入院時血液検査所見: WBC8200/mm³, RBC534×10⁴/mm³, Hb17.2g/dl, Ht48.5%, 血小板18.9×10⁴/mm³。生化学所見でも特に異常を認めなかった。

腹部 CT 所見(図1): 脾の腹側に, 突出する形態で, 鶏卵大の腫瘍あり, 内部濃度は, 脾実質よりやや低濃度でおおむね均一であった。

MRI 所見(図2): 腫瘍の内部は T1, T2 ともにやや低信号で, 不均一であった。被膜は不明瞭であった。

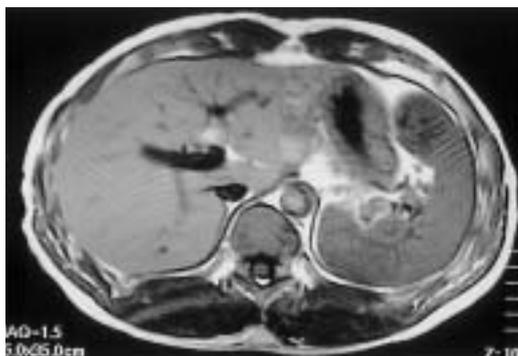
以上から脾の良性腫瘍を疑い, 平成11年9月1日入院し, 9月2日胆嚢摘出術とともに, 腫瘍摘出術を予定した。

手術所見: 脾上極腹側に, 脾から突出する鶏卵大の, 硬い腫瘍を認めた。正常組織を一部含め, 腫瘍を摘出した。術中迅速病理組織診断では, 過誤腫疑いであった。



図1 腹部 CT
脾の腹側に, 突出する形態で, 鶏卵大の腫瘍あり。
内部濃度は, 脾実質よりやや低濃度であった。

T1 強調像



T2 強調像



図2 MRI

腫瘍の内部は T1, T2 ともにやや低信号で, 不均一であった。

め, 脾臓摘出術は行わなかった。

摘出標本肉眼所見 (図3): 表面は平滑で, 脾と同様に赤褐色で, 一部に白色調の部位を認めた。剖面は中心部に線維化と考えられる白色調の索状領域を包み込む形で, 正常脾実質と同様の赤褐色調の組織で占められていた。

病理組織学的所見 (図4): 脾臓の基本構造を保った部分と血管や結合織, 細胞浸潤などがみられ, 肉芽様組織となった部分とが混在している。両者の境界は不明瞭で, 出血, ヘモジデリン吸着を伴っており炎症性偽腫瘍と診断された。

術後経過: 術後経過は順調で 2 週間で退院した。現在再発の兆候を認めていない。

考 察

inflammatory pseudotumor は様々な組織, 臓器にみられる良性病変であり, Someran³⁾は本症の組織像を 1) xanthogranuloma type, 2) plasma cell type, 3) sclerosing pseudotumor の 3 型に分類し, これまでの報告例では plasma cell type が多く, plasma cell granuloma とも呼ばれる。しかし, 脾原発の inflammatory pseudotumor の報告は稀で, Cotelingam⁴⁾らが 1984 年に報告して以来, 我々の検索し得た範囲では国際報告例は自験例を含めて 68 例で, 本邦報告例 26 例^{5) 16)}である。最近では画像診断の発達により報告例の増加傾向にある。本症に特徴的な臨床症状や血液検査所見はないが, 心窩部不快感, 腹痛, 発熱, 貧血, 体重減少腫瘍触知が認められた報告や, 白血球増多, 血沈の亢進, 高 γ -globulin 血症, 血清アミラーゼの上昇, 高 Ca 血症が見られた報告があった¹⁷⁾。自験



図3 摘出標本

剖面は中心部に線維化と考えられる白色調の索状領域を包み込む形で, 正常脾実質と同様の赤褐色調の組織で占められていた。

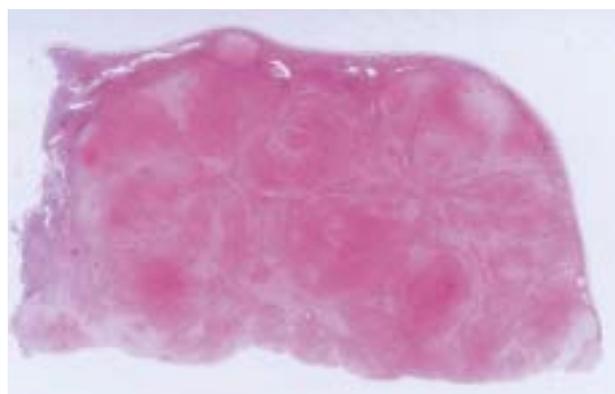


図4 病理組織学的所見

脾臓の基本構造を保った部分と血管や結合織, 細胞浸潤などがみられ, 肉芽様組織となった部分とが混在している。両者の境界は不明瞭で, 出血, ヘモジデリン吸着を伴っている。

例では、胆嚢結石による季肋部痛を時々認められたが、脾腫瘍によると思われる症状はいずれも認めなかった。また血液検査所見においても異常は認めなかった。画像診断では超音波では一般に low echoic mass として観察され、腹部 CT 検査では、単純 CT で不均一な低吸収域、造影 CT では血管増生に富む結合織の部分に造影効果を認め、壊死あるいは硝子化の部分は造影不良になるといわれている¹⁸⁾。自験例の腹部 CT 所見でも、内部濃度は、脾実質よりやや低濃度でおおむね均一であった。また MRI では繊維成分の多い症例では T1, T2 強調像ともに低信号を示し、炎症細胞浸潤がつよいものでは T2 強調像で高信号を呈するといわれる¹⁹⁾。自験例では MRI 所見において、腫瘍の内部は T1, T2 ともにやや低信号で、不均一であった。しかし、前述のように IPT に特異的な血液検査や画像診断が無いために術前に確定診断を得ることが難しく、摘出せずに自然経過をみた報告は認めなかった。病因としては、感染、外傷、等の刺激に対する非特異的な炎症あるいは免疫系の過剰反応の結果引き起こされると推定されている²⁰⁾。病理組織学的には中心部には壊死と線維性硝子化、周辺部にはリンパ球、形質細胞、好中球、組織球といった炎症細胞浸潤を伴い豊富な膠原繊維と血管増生からなる肉芽組織により囲まれるとされている²¹⁾。自験例でも、脾臓の基本構造を保った部分と血管や結合織、細胞浸潤などがみられ、肉芽様組織となった部分とが混在しており、両者の境界は不明瞭で、出血、ヘモジデリン吸着を伴っていて、炎症性偽腫瘍と診断された。手術は全例摘脾術が行われているが、自験例では術中迅速標本で過誤腫と診断されたため、腫瘍摘出術を施行し、脾臓を温存した。IPT が良性腫瘍であり、再発の報告がないこと、血小板増多症や摘脾熱などの摘脾術後合併症を考えると適切な判断であったと考えている。しかし、これまでの報告例はすべて脾臓摘出術が行われており、十分な術後のフォローアップが必要と思われる。

結 語

今回我々は、胆嚢結石の術前検査で偶然発見され、脾臓部分切除で摘出された、稀な脾臓原発の inflammatory pseudotumor の一症例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Umiker, W.O., Iverson, L.: Postinflammatory "Tumors" of the lung: reported of four cases simulating xanthoma, fibroma, or plasma cell tumor. *J. Thorac. Surg.*, 28 : 55 63 ,1954
- 2) 三澤一仁, 上泉 洋, 西部 学, 齋木功 他: 脾の Inflammatory pseudotumor の一例. *日消誌* 82 : 1798 1802 ,1985
- 3) Someran, A.: "Inflammatory pseudotumor" of the liver with occlusive phlebitis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 69 : 176 181 ,1978
- 4) Cotelingam, J. D., Jaffe, E. S.: Inflammatory pseudotumor of the spleen. *Am. J. Surg. Pathol.*, 8 : 375 380 ,1984
- 5) Chen, H. D., Huang, Y.S., Chai, C. Y., Huang, T. J.: Inflammatory pseudotumor of the spleen-a case report. *Gaoxiong Yi Xue Za Zhi* ,17 : 441 443 ,2001
- 6) Fieseler, H.G., Stopinski, J., Mall, G., Petermann, C.: Inflammatory pseudotumor of the spleen as an incidental asymptomatic finding in a 44-year-old patient. *Zentralbl Chir.*, 123 : 196 198 ,1998
- 7) Hayasaka, K., Soeda, S., Hirayama, M., Tanaka, Y.: Inflammatory pseudotumor of the spleen; US and MRI findings. *Radiat. Med.*, 16 : 47 50 ,1998
- 8) Inada, T., Yano, T., Shima, S., Ishikawa, Y., *et al.*: Inflammatory pseudotumor of the spleen. *Intern. Med.*, 31 : 941 945 ,1992
- 9) Tomita, K., Ohta, G., Igarashi, M., Ohori, I., *et al.*: A case of splenic inflammatory pseudotumor. *Gastroenterol. Jpn.*, 26 : 783 787 ,1991
- 10) Nasir, A., Budhrani, S.S., Hafner, G.H., Sidawy, M.K., *et al.*: Inflammatory pseudotumor of the spleen associated with a cavernous hemangioma diagnosed at intra-operative cytology: report of a case and review of literature. *In. Vivo.*, 13 : 87 92 ,1999
- 11) Galindo, G.M., Ortega, S.M.P., Ortega, L.M., Esteban, C.F., *et al.*: Inflammatory pseudotumor of spleen. Report of two cases and literature review. *Minerva. Chir.*, 52 : 1379 1388 ,1997
- 12) Tsugawa, K., Hashizume, M., Migou, S., Kawanaka, H., *et al.*: Laparoscopic splenectomy for an inflammatory pseudotumor of the spleen: operative technique and case report. *Hepatogastroenterology* 45 : 1887 1891 ,

- 1998
- 15) 齊藤功, 渡辺健一, 高橋周作, 米山重人 他: 脾原発 inflammatory pseudotumor の 1 例 日消外会誌, 28 : 2299 2303 ,1995
- 16) 富家文孝, 飯田茂晴, 加藤武晴, 伊藤博敏 他: 脾 inflammatory pseudotumor の 一 例 . 臨 放 線 42 : 1071 1074 ,1997
- 17) 川島邦祐, 小沼英史, 真嶋敏光, 岩本末治 他: 脾原発 inflammatory pseudotumor の 2 例 日消外会誌 33 : 357 361 2000
- 18) Frnquet, T., Montes, M., Aizcorbe, M., Barberena, J., *et al*: Inflammatory pseudotumor of the spleen : urtrasound and computed tomographic findings. *Gastrointest. Radiol.*, 14 : 181 183 ,1989
- 19) Glazer, M., Sagar, V. : SPEC Imaging of the spleen in inflammtory pseudotumor. Correlation with urtrasound, CT, and MRI. *Clin. Nucl. Med.*, 18 : 527 529 ,1993
- 20) 加藤誠也, 野原正敏, 船津仁之, 安川秀雄 他: 脾原発 Inflammatory pseudotumor の一例 . 久留米医学会誌 56 : 1327 1334 ,1993
- 21) Dalal, B.I., Greenberg, H., Guinonez, G.E., Gough, J.C., : Inflammatory pseudotumor of the spleen : Morphological, radiological, immunophenotypic, and urtrastructural features. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 115 : 1062 1064 ,1991

A case of inflammatory pseudotumor of the spleen

Kazuo Yoshioka, Yasushi Manabe, and Junji Yanada

Department of Surgery , Taoka Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

A case of inflammatory pseudotumor of the spleen is reported. This benign tumor in the spleen is rare. To our knowledge, 68 cases had been reported in the literature and 26 cases in the Japanese literature. A splenic mass was incidentally detected by abdominal CT scan during the examination of the preoperative course of cholecystectomy for cholecystolithiasis. An abdominal CT scan revealed a slightly low density mass in the spleen, and MRI showed a low intensity mass. Cholecystectomy and extirpation of splenic tumor was performed and the tumor measured 45 × 35 × 25mm in size. The tumor was diagnosed histologically as an inflammatory pseudotumor of the spleen.

Key words : inflammatory, pseudotumor, spleen, gallstone, histology

症例報告

膵頭部膵管内乳頭腫瘍に対し膵頭十二指腸第Ⅱ部切除術を行った1例

佐々木 克哉, 三宅 秀則, 藤井 正彦, 小笠原 卓, 安藤 勤,
田代 征記

徳島大学医学部器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野

(平成14年3月7日受付)

(平成14年3月19日受理)

症例は42歳, 男性。集団検診で, 膵頭部嚢胞性腫瘍を指摘された。腹部超音波, 膵管内超音波検査で膵頭部に4 cm大の多房性嚢胞性病変を認め, 肥厚した隔壁構造がみられたが, 明らかな隆起性病変はなかった。MRCPでは主膵管に連続するブドウの房状の多房性嚢胞性病変を認めた。内視鏡的逆行性膵胆管造影で乳頭は開大し, 粘液排出がみられた。主膵管は瀰漫性に拡張し, 主膵管と交通する嚢胞性病変を認めた。以上から, 膵頭部分枝膵管から発生した膵管内乳頭腫瘍で, 腺腫もしくは過形成と診断した。悪性は否定的と思われ, 縮小手術にとどめる方針とし, 下部胆管, 膵頭十二指腸第Ⅱ部切除術を行った。病理組織所見は慢性膵炎を伴う腺腫様過形成と診断された。術後早期の胃液停滞, 体重減少はみられなかった。明らかな悪性所見を疑う症例以外は機能温存を目的とした縮小手術を試みるべきで, 腺腫もしくは過形成を疑う症例に対して, 本術式は有用であった。

緒言

IPMT (intraductal papillary mucinous tumor) は粘液を産生する上皮が乳頭状に増殖した膵管内腫瘍であり, 本邦の膵癌取り扱い規約による膵管内乳頭腫瘍¹⁾と同義語として解釈されている。IPMTは病理学的に過形成, 腺腫, 非浸潤癌, 浸潤癌と多彩な組織像を呈し膵管内発育, 膨張性発育という特徴を有している²⁾。今回我々は, 腺腫様過形成の病理像を呈した膵管内乳頭腫瘍の1例に膵頭十二指腸第Ⅱ部切除術を施行したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

症例: 42歳, 男性。

既往歴: 41歳時に甲状腺腫で甲状腺部分切除術を施行された。

現病歴: 平成11年12月に集団検診で腹部超音波検査(以下 AUS)を行い, 膵頭部嚢胞性腫瘍を指摘された。精査目的で当院内科に紹介となり, 内視鏡的逆行性胆管膵管造影(以下 ERCP)を行い, 膵管内乳頭腫瘍を疑われた。手術目的で当科紹介となり, 平成12年4月21日に入院した。

入院時現症: 身長168cm, 体重72kg。下腹部は平坦軟で腫瘤等触知しなかった。

入院時血液生化学所見: PFDテストが63.4%とやや低下していたが, その他異常所見はみられなかった。膵液中 K-ras codon12変異, テロメラーゼ活性も陰性であった(表1)。

AUS, IDUS(膵管内超音波検査): 膵頭部に4 cm大の多房性嚢胞性病変を認めた。肥厚した隔壁構造がみられたが, 嚢胞内に明らかな隆起性病変はみられなかった(図1)。

腹部MRI検査, MRCP: T2強調画像で内部に隔壁を有する high intensity mass 認め, MRCPでは主膵管に連続するようにブドウの房状の多房性嚢胞性病変を認めた(図2)。

ERCP: 乳頭は著明に開大し, 粘液排出がみられた。主膵管は瀰漫性に拡張し, 主膵管と交通する嚢胞性病変を認めた(図3)。

また, 造影ダイナミックCTでは後期相でやや, 嚢胞内の隔壁に造影効果がみられた。腹部血管造影では, 動脈, 門脈への浸潤像はみられず, 腫瘍濃染像もみられな

表1 入院時血液生化学所見

WBC	8400	/ μ l	TP	7.8	g/dl
RBC	518×10^4	/ μ l	Alb	4.6	g/dl
Hb 1	6.4	g/dl	BUN	9	mg/dl
Hct	48.0	%	Cre	0.66	mg/dl
Plt	24.4×10^4	/ μ l	Na	142	mEq/l
GOT	16	IU/l	K	4.1	mEq/l
GPT	16	IU/l	Cl	105	mEq/l
LDH	137	IU/l	トリブシン	245	ng/ml
T-bil	0.4	mg/dl	エラスターゼ I	113	ng/dl
D-bil	0.1	mg/l	ガストリン	43.1	pg/ml
ALP	264	IU/l	CEA	3.3	ng/ml
γ GTP	31	IU/l	AFP	4	ng/ml
Che	299	U/l	CA19-9	<5	ng/ml
CPK	114	IU/l	DUPANII	50未満	
AMY	62	IU/l	膵液 CA19-9	2794	ng/ml
P-AMY	25	IU/l	膵液 K-ras codon12 (-)		
TCho	185	mg/dl	テロメラーゼ活性 (-)		
TG	126	mg/dl	PFD test	63.4%	

かった。

以上の所見から、膵頭部の分枝膵管から発生した膵管内乳頭腫瘍で、嚢胞の大きさが4 cmと大きいこと、明らかな隆起性病変がみられないことから腺腫もしくは過形成と診断した。悪性是否定的と思われ経過観察も考慮したが、患者の強い希望もあり、平成12年5月16日に手術を行った。

手術所見：膵頭部背側に弾性軟な4 cm大の多房性嚢胞性病変を認めた。悪性是否定的であり、縮小手術にとどめる方針とし、胆道、十二指腸温存膵頭部切除術を行った。切除終了時点で総胆管下部、十二指腸乳頭部の血流が悪く、術後狭窄、穿孔をきたす恐れがあったため、下部胆管、十二指腸第Ⅱ部切除術を追加した(図4a)。再建はRoux-en-Y法で空腸を挙上し、膵管空腸粘膜吻合、胆管空腸吻合を行い、十二指腸端々吻合を行った(図4b)。



図1 AUS, IDUS (膵管内超音波検査)
膵頭部に隔壁構造を有する4 cm大の多房性嚢胞性病変を認めた(↓)。



図2 腹部MRI検査, MRCP
T2強調画像で内部に隔壁を有するhigh intensity mass認め、MRCPではブドウの房状の多房性嚢胞性病変を認めた(↓)。

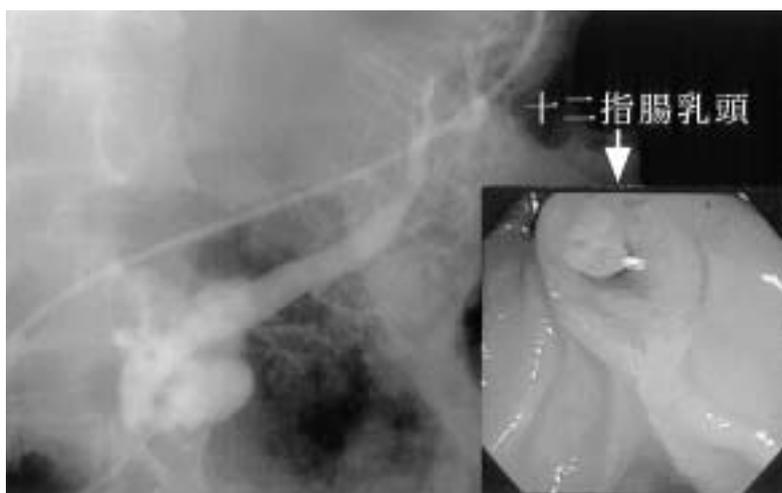


図3 ERCP
乳頭は著明に開大し粘液排出がみられ(↓), 主膵管は瀰漫性に拡張し, 嚢胞性病変を認めた。

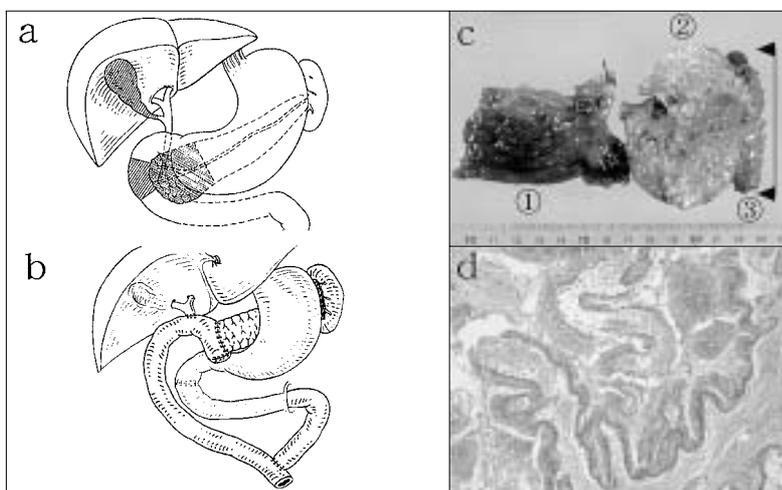


図4
a ; 膵頭十二指腸第Ⅱ部切除範囲
b ; 再建図
c ; 摘出標本
①十二指腸第Ⅱ部, ②膵頭部, ③嚢胞性病変
d ; 病理組織像
乳頭状増殖を示す粘液産生性高円柱上皮細胞からなり, 内腔が粘液産生により拡張していた。

病理組織所見：軽度異型を示す粘液産生性高円柱上皮細胞からなり，乳頭状増殖を示していた。上皮の増殖の著しい部分や内腔が粘液産生により拡張している部位がみられた。悪性所見はみられず，慢性膵炎を伴う腺腫様過形成と診断された（図4d）。

術後経過：合併症もなく順調に経過した。食事の摂取も良好であり，幽門輪温存膵頭十二指腸切除術（以下PpPD）にみられるような，術後早期の胃内の胃液停滞，体重減少はみられなかった。術後46日目に退院し，退院後，即社会復帰できた。術後1年9ヵ月の現在QOLもよく健在である。

考 察

1980年に大橋ら³⁾は多量の粘液を産生し，粘液の貯留

による主膵管の拡張，十二指腸乳頭の腫大，乳頭開口部の開大，乳頭口からの粘液の排泄という特徴を持った膵癌を報告し，その後，粘液産生膵癌という名称が用いられてきた。粘液産生膵癌は膵管内を発育，進展して浸潤傾向が少なく切除率も高く予後の良い腫瘍として数多くの報告がなされてきた⁴⁾。粘液産生膵腫瘍は癌から過形成まで包括した臨床的な概念であり，1993年の膵癌取り扱い規約第4版¹⁾で膵管内乳頭腫瘍という項目がもうけられ，従来の浸潤性膵管癌と区別されることになった。膵管内乳頭腫瘍はさらに膵管内乳頭腺腫，膵管内乳頭腺癌（非浸潤性および微小浸潤性），上皮内癌に細分されている⁵⁾。膵管内乳頭腫瘍の予後は5年生存率が80%を越え予後は良好であるといわれている。眞栄城ら⁶⁾は各組織別にみた5年生存率では過形成例96%，腺腫例89%，境界病変例83%，非浸潤癌例73%，浸潤癌例53%であっ

たと報告している。しかし、膵外他臓器浸潤例では27.8%と通常の管状腺癌と同様に予後不良であり、悪性度、進行度に応じて縮小手術から拡大手術まで術式を慎重に決定する必要があると思われた。

膵管内乳頭腫瘍の治療方針は真口ら⁷⁾は原則として腺癌あるいは腺腫は手術適応、過形成は経過観察とし、主膵管型は手術適応で、分枝膵管型では①主膵管径7mm以上②拡張分枝径25mm以上③結節隆起径6mm以上を手術適応とし、それ以外は経過観察するとしている。自験例は分枝膵管型で主膵管径7mmで拡張分枝径40mmであったが、結節隆起はみられなかった。腺腫と過形成の鑑別は難しかったため患者に十分なインフォームドコンセントを行い、手術治療を希望されたため縮小手術を行う方針とした。膵管内乳頭腫瘍に対する手術として、加藤ら⁸⁾は十二指腸温存膵頭切除術を提唱している。良性疾患が疑われる場合にはできる限り臓器欠損をさけることが望まれ、本術式は再建も遺残膵の吻合のみで術後の縫合不全の危険性も少なく理想的な手術といえる。本術式では総胆管、十二指腸を栄養する血行の保全とドレナージ静脈の確保が最重要である。加藤らは十二指腸への栄養血管として前下膵十二指腸動脈(以下AIPD)、下部胆管の栄養血管として後上膵十二指腸動脈(以下PSPD)の温存が重要と述べている⁸⁾。AIPD、PSPDの膵臓枝を切離しながら十二指腸、胆管への流入血管を温存していくが、この際胆管の背面に入り込まないことが重要で胆管前壁の露出にとどめることが肝要であると述べている。自験例もまずこの術式を選択し、AIPD、PSPDを慎重に温存していき膵頭部を切除し得たが、胆管の背面が剥離され下部胆管周囲の結合組織が無くなったことで虚血性変化がみられた。術後の虚血による胆管、十二指腸の壊死あるいは狭窄が危惧されたため、中尾ら⁹⁾が提唱する膵頭十二指腸第Ⅱ部切除術を行うこととした。本術式は術後、十二指腸や胆管の壊死性穿孔を予防する術式として考案され、膵頭部の粘液産生膵腫瘍で膵実質浸潤を認めないものを中心に適応とされている。再建術式は中尾らは十二指腸端々吻合、胆管十二指腸吻合、膵胃吻合を推奨しているが、自験例では、術後胆管炎等の合併症を避けるため、Roux-en-Yで空腸を挙上し、膵管空腸粘膜吻合、胆管空腸吻合を行い、十二指腸は端々吻合を行った。術後の経過は良好であり、合併症もなく、食事の摂取も良

好であった。明らかな悪性所見を疑う症例以外では可能な限り機能温存を目的とした縮小手術を試みるべきであり、自験例のような術前に腺腫もしくは過形成を疑う症例に対しては、本術式は有用であると考えられた。

結 語

膵頭部分枝膵管に発生した膵管内乳頭腫瘍(腺腫様過形成)に対し、膵頭十二指腸第Ⅱ部切除術を行い、良好な術後経過をとった1例を経験したので報告した。膵管内乳頭腫瘍で良性病変、非浸潤性癌、微小浸潤癌ではできる限り臓器欠損をさけ消化吸収機能を維持する合理的術式を追求するべきであると考えられた。

文 献

- 1) 日本膵癌学会 編：膵癌取り扱い規約，第4版，金原出版，1993
- 2) 原太郎，山口武人，石原武，新島光起 他：IPMTの内科からみた治療方針 - IPMTの良悪性の鑑別診断 - ，胆と膵 21(7)：565-570，2000
- 3) 大橋計彦，田尻久雄，権藤守男：総胆管～膵管瘻を形成した膵嚢胞状腺癌の1切除例，Progress of Digestive Endoscopy，17：261-264，1980
- 4) 泉里友文，杉山政則，跡見裕：IPMT (Intraductal Papillary-Mucinous Tumor) の定義と分類，胆と膵 21(7)：527-532，2000
- 5) 大橋計彦：提唱者からみた“いわゆる粘液産生膵腫瘍”の15年，胆と膵，18(7)：609-613，1997
- 6) 眞栄城兼清，濱田義浩，中山吉福，谷博樹 他：Intraductal Papillary-Mucinous Tumor (IPMT) の予後，胆と膵 21(7)：579-586，2000
- 7) 真口宏介，柳川伸幸，小山内学，高橋邦幸 他：“いわゆる粘液産生膵腫瘍の治療指針”，胆と膵，18(7)：655-663，1997
- 8) 加藤紘之，近藤哲，奥芝俊一，安保義恭 他：十二指腸温存膵頭切除術，消化器外科，22：1503-1509，1999
- 9) 中尾昭公：膵頭十二指腸第Ⅱ部切除術，消化器外科 22：1493-1499，1999

Pancreatic head resection with segmental duodenectomy for intraductal papillary-mucinous tumor (adenomatous hyperplasia)

Katsuya Sasaki, Hidenori Miyake, Masahiko Fujii, Takashi Ogasawara, Tsutomu Andho, and Seiki Tashiro

Department of Digestive Pediatric Surgery, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

We report a case of IPMT (intraductal papillary-mucinous tumor) that was performed pancreatic head resection with segmental duodenectomy. A 42-year-old man was admitted to our hospital because he was pointed out a cystic tumor of the pancreas head by near doctor. Abdominal ultrasonography and intraductal ultrasonography showed a multiple cystic tumor with hypertrophied septum. But there were no elevated tumors in the cystic mass. MRCP showed a racemose multiple cystic tumor. ERCP showed a big orifice of papilla Vater and mucinous discharge. Based on these various examinations a diagnosis IPMT was determined. Because of no elevated tumor in the cystic mass, we suspected it was adenoma or hyperplasia. Then we determined to perform a minimal invasive operation, and underwent pancreatic head resection with segmental duodenectomy. After the operation there were no stasis of stomach and no weight loss. To determine the surgical procedure of benign IPMT, we should try to preserve the organ function. It was considered that this procedure was a useful method for benign IPMT of the pancreas head.

Key words : intraductal papillary-mucinous tumor, pancreatic head resection with segmental duodenectomy

学会記事

第8回徳島医学会賞受賞者紹介

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年度夏期総会（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ました。年2回（夏期及び冬期）の総会での応募演題の中から最も優れた研究に対して各期ごとに大学関係者から1名、医師会関係者から1名に贈られます。

第8回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定いたしました。両名の方々には第225回徳島医学会学術集会（夏期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金10万円及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は本号22ページ～39ページに掲載しております。

（大学関係者）



受賞者氏名：清水一郎
 生年月日：昭和27年5月7日
 出身大学：愛媛大学医学部
 所属：徳島大学医学部病態
 予防医学講座臓器病
 態治療医学分野
 研究内容：C型肝炎ウイルス持
 続感染患者の肝線維
 化における女性ホル
 モンの役割

受賞にあたり：

もっと若い研究者が受賞対象者としてふさわしいのではといささか躊躇する反面、私たちのこれまでの研究に対する高い評価として心から受賞を喜びたい。

C型肝炎ウイルスの遺伝子変異研究が全世界を席捲していた頃、私たちは肝線維化機序の研究を開始した。やがて、ウイルス性慢性肝疾患における明らかな性差の存在から女性ホルモンに大いなる興味を抱くようになる。肝線維化と女性ホルモンに関する最初の研究発表は1995年10月、高松における日本内科学会地方会であった。1996年11月、米国肝臓学会（シカゴ）で発表し、翌1997年4月には日本肝臓学会総会（名古屋）のシンポジウム発表となった。しかし、肝腎の論文がなかなか受理されない。

唯一、日本醫事新報からの依頼原稿で「女性ホルモンの肝線維化抑制作用」（1997年11月）と題する小文が最初の活字となった。ようやく1998年、女性ホルモンの肝化学発癌抑制作用に関する論文がGutに受理され、続いて、肝線維化抑制作用に関する論文もGutとHepatologyに受理されることとなった。

性差存在の疑問に対する解答の糸口の、その一つの端緒を見出したに過ぎない。今後とも無心に突き進みたいと願っている。

（医師会関係者）



受賞者氏名：細川 忍
 生年月日：昭和42年12月12日
 出身大学：徳島大学医学部
 所属：徳島赤十字病院
 循環器科
 研究内容：徳島県における急性
 心筋梗塞症に対する
 治療の現状

受賞にあたり：

この度は第8回徳島医学会賞に選出していただき有り難うございます。私は平成4年から徳島大学医学部第2内科に入局し、平成8年から徳島赤十字病院循環器科に勤務しております。この徳島AMI（Acute Myocardial Infarction：急性心筋梗塞症）研究会は徳島県内16施設の先生に協力して頂き、発表することができました。突然死、院内死亡を少しでも減少できればと思い、今後の研究に役立てたいと考えています。またできるだけ積極的に早期再灌流療法を目指し、地域医療に貢献したいと考えています。

学会記事

第224回徳島医学会学術集会（平成13年度夏期）
平成14年2月3日（日）：於 長井記念ホール

教授就任記念講演

こどもの骨折の治療

安井 夏生（徳島大整形外科学教室）

こどもの骨は大人の骨に比べしなやかで弾力性に富む。骨幹部は厚い骨膜に包まれ青竹のようにしなる。骨端部は厚い関節軟骨に包まれ外力を吸収する。こどもの骨折は転位の少ない若木骨折が多く、通常のX線検査では骨折線が見えずに誤診する場合がある。初診時には見えなかった骨折線が数日後に再検したX線像で初めて明らかとなる場合も少なくない。時には受傷後2 - 3週間たって骨折部周辺に形成された仮骨が見えて初めて骨折があったことに気づく場合もある。

こどもの骨折治療は保存的に行うのが原則である。多少の転位があっても骨幹部の骨折変形はその後の骨改変により自然矯正されることが多い。たとえば5才以下のこどもの大腿骨骨幹部骨折では20度前後の角状変形が自然矯正される。ただし回旋変形はほとんど自然矯正されることはない。

こどもの骨をX線写真で見ると骨幹部と骨端部の境界に骨端線がある。骨端線は成長軟骨の陰影であり骨の長軸方向の成長はこの骨端線でおこる。骨折が骨端線におよぶと骨の成長障害をきたす危険性がある。骨端線の内側だけ、あるいは外側だけ損傷されると部分閉鎖をきたし、その後の成長とともに内反変形や外反変形が生じる。

骨端線は思春期を過ぎると自然閉鎖し、男子では18才、女子では16才前後に骨の長軸方向の成長は終了する。大腿骨や下腿骨に骨端線損傷がおこると脚長左右差が生じる。脚長差を整えるには長い方（健側）の骨の成長抑制を行う方法と、短い方（患側）の骨の延長を行う方法とがある。何歳ごろどのような手術をしたらよいかを決めるには骨年齢から最終脚長差を予測するMosleyのstraight line graphが便利である。最近では健側の成長抑制術よりも仮骨延長術による患肢の延長術が積極的に行

われるようになった。イリザロフ法では延長と同時に変形矯正を行うことができ、より本質的な四肢機能再建が可能となった。

本講演ではこどもの大腿骨、下腿骨、上腕骨、前腕骨の骨折の初期治療につき概説すると同時に、骨折後変形や短縮に対する創外固定器を用いた四肢再建法につき具体的に紹介する予定である。

セッション1

1. VDT と眼精疲労

矢野 雅彦（徳島赤十字病院眼科）

1. 眼精疲労の定義

ある程度以上の視作業の結果として、その作業の効率の低下する現象を疲労現象といい、この場合に眼局所に生じる自覚的・他覚的な種々の症状とともに一定の休養後に軽減または消失するものを疲労症状という。作業量と疲労が釣り合う生理的な状態を眼疲労（eye strain）といい、作業量に比較して疲労状態が強く釣り合いがとれない病的な状態を眼精疲労（asthenopia）という。

コンピューターの端末において、情報の入出力を視認するための機器を Visual display terminal（VDT）と呼び、この作業のことをVDT作業という。VDT作業による健康障害の主たるものが眼精疲労である。

2. 眼精疲労の症状

自覚症状として、視力低下、疼痛（頭痛・眼痛）、視野狭窄、充血、熱感、流涙、乾燥感、めまい、嘔気、肩こり、不眠などがあり、他覚症状としては、近視化、調節力低下、眼圧上昇、角膜表面温度の上昇、涙液分泌低下などが認められる。

3. 眼精疲労の原因

(1) 視器に関する要因

調節性（遠視・老視・調節衰弱など）、筋性（斜位）、症候性（結膜炎・角膜炎・緑内障など）、不等像性（不同視）などの眼疾患が原因となり、眼科的他覚症状が認められる。

(2) 内環境のおよび心的要因

循環器・代謝・消化器疾患・自律神経失調症などの全身疾患も原因となる。また心身症・ストレスなどでは主観的な不定愁訴で特有の他覚所見が認められないことがある。

(3) 外環境的要因

VDT画面の持つ易疲労刺激(CRTが透過光であること、波長分布の特異性、光じん現象、外光反射)と、職場環境(照明条件、温度、湿度、騒音、換気、作業時間・内容)など、VDT作業による眼精疲労の発生には、特異な環境因子との関連が深い。

4. 眼精疲労の診断と治療

(1) 視器に関する要因

眼科一般の検査を行い眼科的治療を行う。

(2) 内環境のおよび心的要因

全身疾患の疑いがあれば内科的な精査・治療、心身症の疑いがあれば精神神経科的な治療を行う。

(3) 外環境的要因

職場作業環境の改善やVDT検診の実施を行う。

2. 眼と労働災害

田近 智之(徳島大眼科学)

坂口 恭久(同)

労働災害は眼外傷の受傷原因として、スポーツ外傷などとともに頻度が高いものである。徳島大学医学部附属病院眼科でも1998年から2000年までの3年間の調査で、労働中の事故によるものが外傷患者296名のうち94名(31.8%)であり、状況別の原因ではもっとも多数を占めていた。眼外傷は軽微なものから重篤なものまで様々であるが、近年の眼科医療の進歩にもかかわらず、重篤な眼外傷の失明率は高く、受傷者が青・壮年層に多いこともあってその重要度は高い。また急性の外傷以外でも、有機溶媒や電離放射線などによる眼障害は眼科特殊検診にみられるように重要なものである。

眼に限らず、外傷については速やかな応急処置と、重症度を判定した上での対処が必要となる。同時に外傷に対する正しい認識を持つことが危険の回避、環境改善、災害の予防へつながるものとして重要である。眼外傷に対しては眼科分野の特殊性もあり、未だその認識の薄い印象がある。

労働災害としてみられる眼外傷は原因によって、1)打撲・裂傷などの機械的外傷、2)熱傷・光障害などの物理的外傷、3)薬物による化学的外傷に分類される。また受傷部位によって1)眼瞼、2)眼球(眼表面、穿孔性損傷、非穿孔性損傷)、3)眼窩(眼窩壁骨折、視神経損傷)に大別できる。これらの中で特に穿孔性眼外

傷、鈍的外傷による眼球破裂は視機能に大きな後遺症を残しやすい重篤なものであり、眼表面を障害する化学外傷や熱傷などは一刻を争う救急処置を要するものである。外傷性視神経症はその重症度と比較して他覚的所見に乏しいことがあり、診断には注意を要する。また、眼球の外傷では一次的な症状とは別に外傷性白内障・緑内障、網膜剥離など、晩期合併症がおりやすいという特徴もある。講演ではこれらの代表的な眼外傷の診断とその対処法について述べる。

3. 重金属中毒

鈴木 泰夫(徳島大衛生学)

産業現場で見られる重金属中毒は多岐にわたるが、亜鉛、銅などの酸化フュームによる金属熱を除けば、基本的には慢性中毒が重要である。今回は、労働法規および許容濃度の勧告にみられる重金属中毒の概略について述べてみたい。

1. 労働法規にみられる重金属

重金属(無機物)を取り扱う労働者に対する安全衛生に関する個別法令には次のものがある。じん肺法、鉛中毒予防規則、四アルキル鉛中毒予防規則である。また、その他の危険有害化学物質に関しては、特定化学物質等障害予防規則で定められており、第1類物質として、ベリリウム、第2類物質として、アルキル水銀化合物、石綿、カドミウム、クロム酸、五酸化バナジウム、三酸化ヒ素、臭化メチル、重クロム酸、水銀、ニッケルカルボニル、フッ化水素、マンガン、沃化メチルがある。何れも法律に基づき、雇い入れ時と定期、配置転換後(一部)の特殊健康診断が義務づけられており、記録の保存も5年又は30年と定められていて、労働者の安全・衛生を確保すべく機能している。

2. 許容濃度の勧告にみられる重金属

1) 許容濃度

日本産業衛生学会が定める許容濃度の勧告(2001)の中で、重金属に関連する項目をみると、許容濃度が示されている重金属(化合物を含む)はAg, As, B, Be, Br, Cd, Co, Cr, F, Fe, Hg, I, Li, Mn, Ni, Pb, Pt, Sb, Se, Si, V, Zn, 鉱物性粉塵であり、非常に多くのものがある。

2) 生物学的許容値

労働の場において、有害因子に曝露している労働

者の尿、血液等の当該有害物質濃度、その有害物の代謝物濃度、または、予防すべき影響の発生を予測・警告できるような影響の大きさを測定することを「生物学的モニタリング」というが、「生物学的許容値」とは、生物学的モニタリング値がその勧告値の範囲内であればほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度である。これには、水銀および水銀化合物（アルキル水銀を除く）では尿中総水銀（35ug/g-Cr）が、鉛では血液中鉛（40ug/100ml）、プロトポルフィリン、尿中デルタアミノレブリン酸が示されている。

3) 発がん物質

「第1群」カドミウム、クロム（6価）、結晶質シリカ、石綿、タルク、ニッケル、ヒ素、「第2群A」臭化ビニル、ベリリウム、「第2群B」コバルト、三酸化アンチモン、鉛、ニッケル（金属）、メチル水銀が示されている。

4) 感作性物質

感作性物質としてコバルト、クロム、ニッケル、白金、ベリリウム、水銀、白金、銅、ヨウ素が示されている。

4. 電子カルテとシステムの確立

森口 博基（徳島大附属病院医療情報部）

より複雑化、高度化していく医療の中で、社会的背景の変化により、医療の正確さ、効率化が、強く求められるようになった。人的要素が強い医療現場で、よりシステムチックな医療体系が必要とされている。主観的、経験的な要素が強い医療においても、社会の成熟課程において、情報化の流れは急速になっている。その中で、いわゆる電子カルテが普及し始め、診療所、病院での導入が加速しつつある。電子カルテには多くのデータが集約されている。文字・画像といったデジタル化されたデータがプログラムにより、データベース(DB)の中に、整理されて保存され、要求に応じて素早く引き出すことが出来る。そして、そのデータは、一定の権限を与えられた人がいつでも閲覧でき、勝手に変更されることはなく、安全に保存されなければならないことが、厚生省の「電子カルテ3原則」に示されている。医療現場での電子カルテ化はどのような利点があるのだろうか？例えば、

- ・閲覧が迅速にできる

- ・データが整理され、証拠能力が強化される
- ・データの加工利用が可能
- ・診断補助による、リスクの減少
- ・レセプトシステムとの連動による利便性向上
- ・物流管理によるコスト削減
- ・地域との情報共有による患者サービスの向上
- ・医療の標準化

しかし、主に物を対象とした会社法人の情報化と、人間相手である医療独特の情報化には質的差異が存在し、一定区別して行われる必要がある。データ自体よりも、そこから類推される状態が重要であり、その情報を素早く、わかりやすくユーザに伝える必要がある。カルテのユーザは、データを常に類推と判断の手段にしており、リアルタイムで推論とデータマイニング（データから新しい事実を見つけること）を行っているからである。その判断をうまく補助する仕組みを作ることが重要であり、それは「インテリジェント化された電子カルテ」と言えるだろう。現在の電子カルテは、事実を整理・保存しているに過ぎない。

徳島大学では、H13年7月より従来のオーダリングシステムの更新を開始し、ハードウェアの全面的置き換え、導入と内LANの高速化（ギガビットネットワーク）を行った。オーダリングシステムは平成14年1月から、電子カルテシステムは平成15年1月から稼動する。端末は約950台におよび、印刷機器類は約650台、主サーバは8台、ほか部門別サーバ、SANと呼ばれる記憶装置が繋がっている。

さらに特徴的なのは、歯学部も同じ電子カルテ上でデータ閲覧が可能であり、全国初の医歯連携のシステムとなっている。また、地域連携、インターネットとの安全な接続も目指したシステムであり、一定のセキュリティとポリシーの下、電子カルテを外部端末から閲覧する仕様にもなっている。今後、医療の情報化に関する運用規定作成、また情報リテラシーの向上が必要である。さらに、ネットワーク社会における、住民サービス向上の必需品である、公的通信インフラ整備が急がれる。

5. 医療情報化の現状と今後の課題

一宮 省一（徳島県保健福祉部医療政策課）

1 医療の情報化の必要性

現在、経済の低迷下での社会構造改革の一環として

効率的な医療提供体制を構築し効率的な医療を提供するため、病院機能の分担と連携が推進されている。

また、国民の権利意識の高揚を背景として、患者本位の医療提供を実現するため、広告規制等の規制緩和やカルテ開示の努力義務規定の創設なども行われている。

このような状況に適切に対応するためには、医療の情報化が不可欠である。

ここでは、本県のこれまでの取組を紹介するとともに、今後、行政が医療の情報化にどのように取り組んでいくべきか考察したい。

2 本県における医療情報化への対応

「徳島県 IT プラン」の重点4分野の一つに位置付け推進している。

具体的には、救急医療情報システムの整備、地域医療情報化推進事業の実施、電子カルテネットワーク連携プロジェクトへの参加(大学、医師会との共同事業)、許認可申請のオンライン化等を図る電子県庁の推進などを実施してきた。

3 行政の医療情報化への対応

医療の情報化を考察するに当たり、その対象は次の3分野に分類したい。

(1) 医療機関の基礎的な情報(病院名称, 所在, 病床数, 電話等)

この分野は、行政が主体となり情報提供を実施している。

「救急医療情報システム」や県の医療政策課ホームページ「医療とくしま」で医療機関基礎情報を提供している。

(2) 個々の患者の診療情報(患者カルテ, 診療報酬情報等)

この分野は、各医療機関で情報化が推進されているが、県内では、病院レベルでは大病院を中心に「オーダリングシステム」が導入されつつあるが病院での「電子カルテシステム」導入例はまだ確認していない。

この分野には、行政は、ガイドラインの作成、病名コードの作成等、枠組みやシステムづくりに関与すべきである。

(3) 医療機関の機能等に関する情報(対応できる専門分野, 保有する医療機器, 患者に提供しているサービス等)

この分野は、これまで、救急情報については収集

し掲載(「救急医療情報システム」)してきたが、その他の医療機能情報は、各医療機関が個々に収集してきた。

今後は、県民に信頼できる医療情報を提供する必要性が増大していること、個々の医療機関による情報収集は非効率的であること、医療に関する県民意識調査でも要望が大きかったことなどから、行政が積極的に関与したい。

4 今後の課題

情報収集, 提供, 評価の体制整備や収集した情報を県民に2次利用として提供できるかなど検討が必要である。

今後、行政、大学、医師会と連携し、これらの点を評価・管理する委員会的なものをつくり、対応することを提案したい。

セッション2

1. 薬剤耐性克服のための新しい方法

抗菌剤 - 感受性増強薬の創製をめざして

樋口 富彦(徳島大・薬学部・微生物薬品化学)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は1961年にはじめて出現したが、1990年代になって多剤耐性のMRSA, 腸球菌, 肺炎球菌, 結核菌などによる感染症が急増し、1997年の報告では、全国の病院でMRSA 平均分離率は65.5%にのぼっている。ついで、1986年にはバンコマイシン耐性腸球菌、1996年には、バンコマイシン耐性MRSA が出現し、医療の現場で深刻な問題となるケースが出てきており、新しい感染症治療薬の開発が急務となっている。

現在用いられている抗菌薬は微生物が産生する抗生物質を基本母核としたもので、数種の共通の作用機作に基づいている。他方、この地球上には数十万種の植物があるといわれており、これらの植物は微生物に対する独自の抗菌物質を産生する防衛システムを獲得しているものと考えられ、微生物が産生する抗生物質とは、全く異なった作用機作を有する抗菌物質を産生していることが期待される。

私達は、生薬の専門メーカーであるアルプス薬品工業株式会社との共同研究を行い、世界各国から採集した100種の昆虫及び生薬植物から抽出した各種フラボノイド(flavone, apigenin など10種)のなかに、それ自体は、

抗菌活性は弱いか無いが、驚くべきことに、β-ラクタム剤による MRSA に対する殺菌作用（感受性）を最高で 32,000 倍にも高めることを発見した（野性株の感受性菌と同様に低濃度のペニシリン等で死滅）。この発見は、β-ラクタム剤に対する高度耐性菌がそれらの薬剤の存在下で β-ラクタム剤に対して感受性に変換されたことを示しており、それらの薬剤に対して、“β-ラクタム剤-感受性増強薬（Inducer of β-Lactam drugs-Susceptibility of MRSA (ILSMR)）”と命名した。ついで、これらの ILSMR 効果を有する化合物は、β-ラクタム剤だけでなく、アミノグリコไซด์剤、ニューキノロン剤等に対する感受性をも増強することが明らかになった。

さらに、生薬から抽出した TA1101 をマウスに経口投与することにより、β-ラクタム剤に高度耐性の MRSA を感染させたマウス（感染後 1 日で 100% 死亡）を β-ラクタム剤との併用により 100% 治癒させることに成功した。この治癒効果は、マウスに MRSA を感染させる前にあらかじめ本剤を経口投与しても著効を示し、TA1101 のマウスに対する毒性が LD₅₀ = 17,000 mg/kg と極めて低いことから、MRSA 感染症に対する画期的な治療薬となるだけでなく予防薬となることが期待される。

2. 新しいリウマチ治療法

谷 憲治（徳島大第三内科）
曾根 三郎（同）

慢性関節リウマチ（RA）は関節を主病変とする慢性炎症性疾患であり、わが国には人口の 0.6% に相当する 70 万人の患者が存在する。関節滑膜の炎症の病態にはリウマチ因子（RF）の産生に代表される免疫学的機序が深く関与している。RA の炎症関節では局所で産生された腫瘍壊死因子（TNF） α 、インターロイキン（IL）1、IL-6、IL-8 およびインターフェロンといったサイトカインが複雑なネットワークを形成して、免疫担当細胞の増殖と分化を促し、炎症を助長する。これらのサイトカインはさらに増殖性滑膜炎を生じ、骨や軟骨破壊へと進行する。現在 RA の治療薬として、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）およびステロイド剤が用いられている。この中で DMARDs は RA の臨床的寛解や CRP、赤沈などの炎症所見の改善が期待できる薬剤であり、RA 治療の中心的薬剤として RA 患者に発症初期より投与されている。現

在 RA に最も有効であると考えられている DMARDs はメトトレキサート（MTX）であり、さらに高い効果を目的に DMARDs 併用療法も試みられているが、その効果は必ずしも満足できるものではない。最近、従来の免疫抑制薬とは異なった化学構造をもつイソキサゾール系薬剤であるレフルノミドが注目されている。米国の臨床試験では MTX より優れた成績が得られており、わが国でも現在臨床試験中である。DMARDs の作用は滑膜細胞や T 細胞の機能を抑制し、滑膜の炎症に關与する種々の炎症性サイトカイン産生を非特異的に抑制することであるが、近年、一つのサイトカインにターゲットを絞った抗サイトカイン療法が注目を集めている。特に TNF- α に対するキメラ型抗体と可溶性 TNF 受容体はすでに欧米で RA の適応症を得て DMARDs 抵抗性 RA に対して臨床の場でその有効性が確認されており、現在わが国でも臨床試験が行われている。抗 TNF- α 抗体は一回の点滴静注で関節腫脹や疼痛が速やかに減少し、その効果は数週間維持する。最近、ヒト型抗 TNF- α 抗体の試験も海外で進行している。可溶性 TNF- α 受容体は週 2 回の皮下注射によって高い臨床効果が得られる。これらの薬剤は RA の関節破壊の進行を抑制することも示されており、これからの RA 治療において中心的薬剤になる可能性が高い。TNF- α 以外のサイトカインに対しても抗 IL-6 受容体の臨床試験がわが国と英国で施行されている。副作用、長期投与による効果減弱、長期的な関節破壊抑制効果、コストの問題などまだいくつかの問題点はあるが、これらの新薬の導入によって RA の治療はこれからの数年で画期的に進歩することが予想される。

3. QOL 向上のためのモルヒネ使用法の常識

寺嶋 吉保

（徳島大第一外科〔附属病院緩和ケア室〕）

モルヒネなど麻薬（オピオイド）は、1986年の WHO 世界戦略「がん疼痛からの解放」で 3 段階法の推奨以来、日本政府も癌性疼痛に対して積極的使用推進を行い、また新剤型が次々発売されて使用量も年々増加している。アスピリンのような NSAIDs（非ステロイド鎮痛解熱剤）を第一段階として、第二段階に弱麻薬類のコデインを追加して、これで無効なら第三段階として強麻薬のモルヒネなどに変更する方法である。この簡便なモルヒネ経口投与で癌性疼痛の 90% を緩和できる画期的なもので

ある。現在この方法の存在を知らない医師はいないと思われるが、適正な使用が行われていないため我が国のモルヒネ使用量は欧米の数分の1にとどまり、除痛率も50前後に推移しているのが現状である。

要点は、吐き気や便秘の予防対策と適正な評価と増量である。NSAIDsのみでは痛みが取れず、ペンタジン筋注などを考慮する時点から、20mg-40mg/dayの投与を始める。①定時投与のモルヒネ、②頓用のモルヒネ（一回分：一日量の1/6）、③ノバミンなど吐き気止め、④下剤の4点セットで処方することが要点の第一である。第二は、痛みが何%軽減したか患者看護婦と医師の共同作業で評価することで、第三は痛みが無くなるまで30%ずつ増量して上限無く完全除痛を目指すことである。私の最大使用量は一日2800mgの持続静脈投与の経験であるが、昨年の癌治療学会の発表で持続静脈投与7450mg/日の報告があった。

モルヒネが効きにくい痛み（骨転移や神経障害性疼痛など）があり、鎮痛補助薬（抗けいれん剤、抗うつ剤、抗不整脈剤、ケタミンなど）や放射線治療の併用などが有効である。またモルヒネ不耐症の人が数%いるが、ブプレノルフィン（商品名レペタン）かフェンタニールに変更する。患者に合った麻薬を選択使用する opioid rotation が重要で、1月に3日間有効なフェンタニール貼付剤が発売になり、新しい麻薬類の臨床試験が進んでいる。現在利用可能なモルヒネは速効性の塩酸モルヒネ末と10mg錠剤があり、持続性製剤のMS コンチン錠、アンベック座薬、カディアンのカプセルと細粒がある。注射製剤も10mg/1cc以外に、50mg/5cc、200mg/5ccがある。多剤型であるが、麻薬の院外調剤もする薬局も県内100カ所に増え、診療所等の管理負担は軽減されている。

上手く疼痛管理ができない場合には、担当医/受け持ち看護婦が何時でも緩和ケアの専門家に相談や紹介できる院内・地域の体制が重要である。広島県が設置を決めた「緩和ケア支援センター」は注目に値する。モルヒネ＝「がん」のイメージがあるが、昨年9月に徳島赤十字病院で講演した山形大学麻酔科の加藤佳子氏からは、慢性膵炎や膠原病の痛みなど非癌性疼痛にも使われるべきことをご経験から教授していただいた。従来ペンタジン中毒やアスピリン潰瘍で苦しんできたこれらの患者のQOL向上にも塩酸モルヒネの積極的な使用が課題と考えている。

4. 糖尿病網膜症の治療

賀島 誠（徳島大眼科学）

糖尿病網膜症は中途失明原因の第一位であり、年間約4000人が失明しているが、その大部分は適切な治療を行っていれば失明を予防できたとと思われる。重要なポイントは早期発見、綿密な経過観察、早期治療である。糖尿病網膜症は単純網膜症、増殖前網膜症、増殖網膜症と徐々に進行していくが、かなり進行するまで無症状のことが多い。したがって、無症状でも定期的に眼底検査しておくことが重要である。進行した症例に対しては、レーザー光凝固や硝子体手術が行われるが、失明した症例の大部分は適切な時期にレーザー光凝固が行われていないことが多い。今回我々の経験した症例を示し、当科で積極的に行っている硝子体手術について解説し、糖尿病網膜症による失明を予防するための重要なポイントについて述べる。

特別講演

結核対策の問題点

橋本 忠世（Loyola 大学医学部名誉教授）

結核は人類の知る最も古い疾患であると同時に世界的に最も多く見られる感染症である。現在、全世界で八百万人の結核患者と、年間二百万人以上の結核による死亡者がWHOによって推算されている。これら統計の大部分が開発途上国からの患者によるものであるが日本、米国を含めた近代工業国家においても結核は決して過去の疾患ではない。毎年連続し減少し続け、もはや過去の疾患であると考えられた結核が急にその減少度の鈍化に続き増加の傾向を示し、再興感染症として猛威を振舞ったことはわれわれの記憶に新しい。国を挙げての結核対策施行の結果、米国においては1992年、日本においては1999年をピークに新登録患者数増加の停止が見られてきたものの、結核問題の抜本的解決の成功には未だ程遠いのが現状である。特に日本の2000年度統計（結核の統計2001年版）では明らかに前年度に比べ多少の減少率を示したものの、患者数、罹患率は1998のそれらとほぼ同水準であり、果たして今後もこの減少が続くかどうかは注意深く見守る必要がある。

今回は1980年頃から米国を襲った再興感染症結核の猛

威，それに対する CDC を中心とした国を挙げての対応の事態とその印象的な成果，さらにその経験を基にして打ち出された2010年までに結核撲滅を目指す結核対策の促進を見てきた経験と，ここ数年，日本各地の病院，検査室で観察したり，多くの結核専門医の話，その他文献などで知り得た本邦での結核対策の実状を基に，本邦の結核対策とその戦略の問題点を論議してみたい。

結核対策を考えるに当たり先ず理解しなければならないことは，結核は結核菌により起因する“感染症”であるという原則である。結核は他の感染症と同じく，感染源がなければ起り得ない疾患である。ということは結核撲滅に繋がるあらゆる結核対策はその感染源の最も効果的な“発見”と“除去”が基本でなければならない。日本の結核対策には巨大な予算と万人の懸命な努力が払われていることは誰もの認めるところである。また結核の医療に関しては，世界をリードする実力があることも事実である。では何故結核が減らないのか。それは未だ多くの感染源が日本の社会に残されているためである。

一見，当然のように見える感染源の早期発見と除去という原則が，効果的且つ徹底的に実行できるように戦略的 priority が十分理解され，実施されているかということ，それは疑問である。日本を訪れた海外の結核専門家が繰り返し指摘している様に，答えは yes とは言えないのが実状であろう。いろいろ日本社会構造の特異性因子や慣習もあろうが結核の感染率が米国の10倍，どちらかといえば発展途上国のそれに近いような実状から早期に抜け出すためには当事者の思い切った決断と対策の見直しが必要ではなからうか。

ここで結核対策の問題点と思われるものをいくつか列挙し，その解決策を考えてみたい。

1. 国として priority のありかを明確にした統一的な結核対策，乃至はガイドラインの不在。現在では厚生省，結核予防会，数多い結核学会を含めた研究会などが相互の緊密な連絡なく，いろいろな戦略，政策案を打ち出し，どこに priority があり，本当のリーダーシップがあるのか明確でない。
2. 検査技術の後れ。MGIT で代表される結核菌を早期培養，同定，薬剤感受性検査のできる液体培養法が欧米では既に常用されているにもかかわらず，多くの検査室では未だ採用されていない。非現実的な

検査保険点数も問題である。

3. 結核菌検査室の安全性不備と高い検査室内感染率（前時代的である）
4. 結核患者発見とその届け出で制度，感染源追跡の不備
5. 高度感染性の結核患者の隔離，強制治療などの法的対応の不備
6. 治療完了を成功させるための医療的，社会的，心理的政策の不徹底
7. DOTS にたいする抵抗と予防的治療の不足
8. 医師，医療関係者専門知識の不足と結核教育
9. 施設結核予防検診制度，装置購入などに代表される misplaced priority
10. その他

ポスターセッション

1. 血栓溶解療法が著効した急性肺血栓塞栓症の2例
島原 佑介，堀 隆樹，北市 隆，藤本 鋭貴，
金村 賦之，黒部 裕嗣，速水 朋彦，北川 哲也（徳島大附属病院心臓血管外科）

急性肺血栓塞栓症は致命率の高い疾患であるが，迅速な診断と治療が著効を示した2例を経験した。

症例1，52歳，女性。慢性動脈閉塞症の血行再建術目的にて入院中に子宮体癌が発見され広汎子宮全摘術を行った。術後12日目より左下肢腫脹があったが，13日目に突然の呼吸困難，ショックとなった。心エコー検査にて右室拡大・圧負荷所見を認め，急性肺血栓塞栓症が疑われた。同日緊急肺動脈造影を行ったところ右肺動脈主幹部の血栓と肺動脈圧上昇を認めた。t-PA（クリアクター）80万単位，ウロキナーゼ6万単位を肺動脈内投与したところ，血栓の溶解が認められた。第2病日には肺動脈圧は著明に改善し，症状も消失した。第3病日には永久下大静脈フィルター留置術を施行した。40日後の肺動脈造影ではきれいな肺血管床を示し，経過良好であった。

症例2，57歳，女性。左下肢深部静脈血栓症，乳癌術後のホルモン療法中であつたが呼吸困難を認め翌日当科受診となった。心エコー検査にて右室拡大・圧負荷所見を認め，急性肺血栓塞栓症が疑われた。同日の緊急肺動脈造影にて肺動脈の小血栓と肺動脈圧上昇を認め，t-PA（クリアクター）80万単位，ウロキナーゼ12万単位肺動脈内投与と永久下大静脈フィルター留置術を行った。翌

日の肺動脈圧は正常値を示し症状も消失した。その後再発なく経過良好である。

以上急性肺血栓症の治療について文献的考察を加えて報告する。

2. 片側深部静脈血栓症発症にて発見された両側巨大膝窩動脈瘤の一例

速水 朋彦, 堀 隆樹, 北市 隆, 藤本 鋭貴, 金村 賦之, 黒部 裕嗣, 島原 佑介, 北川 哲也 (徳島大附属病院心臓血管外科)

症例は50歳男性。平成13年8月中旬頃より左下肢の腫脹および疼痛を自覚し、近医にて深部静脈血栓症と診断され保存的治療を受けた。しかし、症状の改善を認めずMRIを施行し、両側膝上部に最大径、左9.5cm、右4.5cmの多量の壁在血栓を伴う動脈瘤を認めた。下肢動脈造影にて両側性に膝上部浅大腿動脈から膝窩動脈にかけて動脈瘤を認め、辺縁不整な動脈壁は膝下部に到るまで続いていた。さらに、下肢静脈造影にて左側は動脈瘤の圧迫によると思われる深部静脈の閉塞を認めた。手術は仰臥位全身麻酔下にまず両側単径部を切開し、大腿動脈を露出して瘤切除に伴う出血に備えた。グラフトとして右大伏在静脈を採取し、全身ヘパリン下の後、瘤の中核側および末梢側を剥離遮断して瘤を切開した。瘤内には多量の壁在血栓を認め、これを除去した。分枝より多量の出血を認めたため内腔よりfogartyカテーテルにて出血をコントロールし、瘤切除後静脈グラフト置換を施行した。術後、末梢動脈の拍動は良好であり、肺血流シンチグラフィにて血栓閉塞によるdefectは認められず、患肢の自覚症状は消失している。病理診断はArteriosclerotic aneurysmであった。今回、巨大な両側膝窩動脈瘤の一例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

3. 過去6年間の徳島大学における角膜移植術

- ドナー情報も含めた統計学的検討 -

寺田 祐子, 西野 真紀, 宮本 龍郎, 竹林 優, 秦 聡, 江口 洋, 塩田 洋 (徳島大眼科学)

【目的】過去6年間の角膜移植術の成績をドナー情報も考慮し統計学的に観察し、角膜移植術の成績にドナー側の因子が影響を及ぼすかどうか検討する。

【方法】1995年1月から2001年9月に、当院で角膜移植術を施行し術後3カ月以上観察可能であった33例33眼と、

同時期に使用したドナー眼の内13眼を対象とした。原疾患と術式の内訳の後、拒絶反応および移植片混濁について、ドナー情報も含め想定される予後因子との生存分析を行った。ドナーに関しては内皮細胞密度、年齢、及び性別の関係について、ノンパラメトリック検定と回帰分析を行った。

【結果】内訳は、原疾患では水疱性角膜症(42%)、角膜白斑(24%)、円錐角膜(18%)、術式では全層角膜移植術単独(58%)、多重手術(24%)、深層角膜移植術(9%)が主であった。拒絶反応および移植片混濁の生存率は、5年生存率が各々75.5%・64.7%であった。拒絶反応に有意に関連していた因子は、角膜血管侵入であった。拒絶反応および移植片混濁と、ドナー側の因子との有意な関連は無かった。強角膜片の内皮細胞密度とドナーの年齢に相関は無かった。術後内皮細胞密度と術後経過時間には強い負の相関があった。

【結論】角膜移植術においてドナー側の因子は、術後成績に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

4. 徳島県赤十字血液センターの現状と問題点

渡辺 恒明 (徳島県赤十字血液センター)

安全な血液を安定供給するため、日夜努力しているが、センターのみでは解決できない問題もあり、現状を紹介し問題点を考えたい。

献血者は減少の傾向にあり、特に若年者と初回者で著しく、少子高齢化、問診強化、経済不況の影響、献血思想の低下などが主因である。一方、供給は増加傾向が続く、特に血小板と血漿分画製剤の需要が増加している。現在、血液製剤は国内自給ができていないが、血漿分画製剤は多くを輸入に頼っている。徳島県の献血率は悪くはないが、200mL献血が多いために、血小板と新鮮凍結血漿を他県から受け入れている。遺伝子製剤や人工血液は安定供給と安全性に問題もあるが、現状のまま進展がなければ、将来、輸血血液不足に陥る可能性がある。

ウイルス感染は核酸増幅検査で空白期間を短縮し、輸血後GVHD対策として15GyのX線を照射している。vCJDは輸血による感染は報告されていないが、適当なスクリーニング検査がなく、問診を強化している。

保存前白血球除去はコストが医療費抑制政策下において最大のネックになっている。

輸血副作用報告は最近4年間に16例あるが、輸血による死亡はない。稀な副作用として輸血関連性急性肺障害

とIgA欠損症があった。

より安全な血液の供給のための経費が増加し、経営の努力とともに県境を越えた合併も模索している。

5. 下肢機能不全に対する水流不圧負荷リハビリテーション用プールの有用性について

森下 照大, 大石 晃久, 松久保 稔, 森本 尚貴, 河野 正治, 木村 浩二, 齋藤 勝彦, 齋藤 陽子, 齋藤 博彦, 近藤 隆昭, 檜澤 一夫 (TRH (徳島リハビリテーション病院) 総合リハビリテーションセンター理学療法部, アクアセンター)

小原 繁 (徳島大総合科学部)

高齢化と動脈硬化危険因子保有者の増加にあいまって、わが国の脳卒中罹患率は増加の一途を辿っている。片麻痺の場合、麻痺側の訓練は当然であるが健常側の廃用萎縮もなおざりにできない問題である。また近年の高齢化と骨粗鬆症の増加は大腿骨頸部骨折を始めとして重篤な高齢者骨折を多数発生せしめている。人工関節置換術の極めて良好な手術成績は整形外科領域の進歩として驚くべきものであるが、術後の患者の長期間良好な歩行可能こそが、患者のQOL向上を決定する。そのためには人工関節周辺の筋群の良好な筋力維持以外に方法がない。骨粗鬆症と関連の深い変形性脊椎症性脊髄症や後縦靭帯骨化症は脊椎管を拡大術式を主とするだけに治療時期を失すれば四肢運動障害が治療後も残存し、継続的運動負荷がなければ廃用萎縮となる。同様に骨粗鬆症と密に関連する変形性脊椎症や変形性膝関節症による腰痛、膝痛は、薬物療法に対する不信感から患者を往々にしてマッサージ、カイロプラステク、などの代替医療に走らせる傾向が強い。近年増加傾向の著しい関節リウマチにたいする多関節人工関節手術はステロイド使用減少と可動域拡大に大きく寄与したが、それでも術後骨密度や筋力低下が漸次増強し結果として四肢廃用萎縮が強くなる傾向がある。これら疾患に対し、患者自身が運動療法に主体的積極的継続的に取り組む意識を常に鼓舞し、一方症状の軽減のためにリハビリテーション訓練が時間的に短時間でも効果が高く且つ障害を軽減する工夫が必要である。そのためわれわれは30例をこえる種々の患者に、水の粘性抵抗、静水圧以外に水流、渦流、気泡をさまざまな角度で作りだしたプールを考案し、浮力の力を利用して背筋群強化訓練、腹筋群強化訓練体幹筋群強化訓練、下肢筋群強化訓練を行い比較的良好な臨床効果を得てい

るので、その結果を発表する。

6. がん電話相談

2年間の相談から見える患者家族の想い

寺嶋 吉保, 広瀬 京子, 黒葛原健太郎 (徳島緩和ケア研究会)

本会では、1999.11月から月2回(第1・第3土曜日 2時から4時, 090 8692 7485)の「がん電話相談」を行ってきた。無料、時間制限なしで、十分な傾聴を主体として必要に応じて情報提供している。この2年間の相談は69件、相談者は女性が72%、本人が54%を占めた。

1日の相談件数: 平均1.5件, 1件の相談時間: 平均16分, 相談時期: 本人からは「術後の療養時期」や「再発治療中」の相談が多く、家族からは「初期治療」や「手術不能」の説明された時や「末期」への対応の時期が多かった。内容では、病状・薬剤の説明や情報の求め、不安・心配、治療選択、告知、医師に聞けないなどが多かった。助言として、「医師との話し合い」をする方法として質問事項をメモしてゆく、看護婦に面談希望を伝える、などのスキルを伝えた。15件には具体的な相談相手として医師や患者会を紹介した。告知の是非に悩む家族には、告知の必要性を説いた。最近1年間は最後に「多少ともお役に立てたでしょうか?」と質問し評価の参考になっているが、83%が肯定的評価であった。がん患者は、インフォームド・コンセント(以下、I.C.)の普及で治療方針などについて自己決定を迫られることが増加している。また未だ本人に非告知のため孤立し悩む家族も多い。I.C.が形式的に行われ「理解・納得」の過程が不十分である事例の相談が多く寄せられた。医療者の説明能力向上も望まれるが、第三者の声・意見の需要は増大すると思われる。今後も傾聴し情報提供に応じる電話相談を充実してゆきたい。

7. 緩和ケア室のリエゾン・カウンセリング活動

身体疾患に対する心理的支援の意義

黒葛原健太郎, 石田 弓, 上岡 千世, 桑内 敬子, 寺嶋 吉保, 田代 征記 (徳島大附属病院 緩和ケア室)

当院緩和ケア室では、活動の一環として入院生活や治療過程において生じる患者の精神的苦痛や家族が抱く不安等に対応するため、1998年より臨床心理士による相談援助業務を実施している。

当院入院・通院患者と家族を対象として、2000年度からは3名の心理士（2名が毎週水曜日の午前、金曜日の午後にそれぞれ相談業務を担当、精神神経科所属の1名は精神神経科との連携、緊急の相談依頼への対応を担当）がカウンセリングを行い、2000年度の相談依頼件数は81件であった。相談業務は、個別依頼、病棟訪問、症例検討会への参加に分類された。また、緩和ケア領域において臨床心理士が関与する相談内容を大別すると、（1）患者の精神的苦痛に関する相談、（2）家族の不安等に関する相談（3）医師・看護婦に対する助言に分類された。

臨床心理士は、相談者が語る精神的苦痛や不安に対応するだけでなく、相談者の仕事や趣味等の話題にも耳を傾けることを通して一人一人の個性を尊重した対応を重視している。このような関わりは、相談者の精神的安定を図るだけでなく、患者の病状認識や治療に対する考え、将来への希望等の治療・看護上の有用な情報を提供する機会となった。週1回の限られた面接場面ではあるが、治療において第三者的存在である臨床心理士が、患者・医療者の『橋渡的存在』としてその役割と意義を事例を交えて報告する。

8．合築型疾病予防施設における運動療法

元木 厚子，林 秀積，中野 謙次，清水 陽介，
仁木 哲哉，榎原 慎吾，柿久保大典，椎崎 美香，
田中 千歳，齋藤 勝彦，齋藤 陽子，齋藤 博彦，
近藤 隆昭，檜澤 一夫，村田 文子，中村実恵子，
三国 鶴子（TRH（徳島リハビリテーション病院）トータルヘルスプロモーション施設・疾病予防施設 Villa Sola）

板東 浩（徳島大ー内科）

小原 繁（徳島大総合科学部）

当院は平成12年1月より疾病予防運動施設，労働者健康保持サービス機関の認定を受けた。旧労働省はトータルヘルスプロモーション（THP）運動を展開している。これは高脂血症，高中性脂肪血症が全国勤労者の約半数近くに，糖尿病が1割に迫ろうという勢いに対処するためである。これは産業医制度とも連動している。THPに対応する専門職は，旧労働省の労働安全衛生局や中央労働災害防止協会の定める講習会での研修が義務付けられ，通常の医療職免許ではできない。旧厚生省には特別の資格制限はない。しかし施設内にはカウンターショッ

ク，人工呼吸器などの心肺蘇生機器と負荷心電図装置や運動機能計測器など義務づけられている。規模としての超大型の診療所とならざるを得ない。健康測定研修終了医師や健康スポーツ医が施設利用者の利用毎にバイタルをチェックすると保険請求上医療経済上問題が生じる。一方疾病予防運動施設には通常の医療機関外来よりはるかに多い偶発事故が発生する。厚生労働省は平成12年4月より糖尿病，高血圧症，高脂血症にたいし運動処方箋発行を法制化した。しかし運動療法処方箋の定型すら定まってない。疾病予防施設の目的は旧厚生省と旧労働省と同じであるが，前者の指定する常勤職員は健康運動指導士（非国家資格，非医療職）のみである。医師のバイタルチェックを無視した場合，検査中や運動療法中の突発事故に対処しえない。医療法人の運営する疾病予防施設の義務と責任，運動処方箋を発行した医師の義務と責任は，厚生労働省に統合されて以来，現在まで整合的法整備が確定していない。被保険者がコスト意識も持たず，好みのまま運動施設を長期に渡って利用するのは医療経済上疑問があるので，5ヶ月間追跡調査をしたところ運動療法の意義を理解して継続しうるのは利用者のかなり堅固な意志を要し，またその血液検査では動脈硬化危険因子は統計上有意に減少したとは結論し得ない結果であった。今後，疾病予防施設での運動療法は被保険者の漫然とした運動でなく，コスト意識を持たせた真剣な治療法でなければならず，生活習慣病への対策は薬物療法だけでなく適切な食習慣，運動習慣を総合的に考えなければならない。また最大酸素摂取量計測にはトレッドミルやエルゴメーターでは医師の管理下で行わないと危険であるが，医療法上疾病予防施設では医療行為が法的に禁止されるのが難点がある。厚生労働省一体となった合目的な法整備が急がれる。

9．救急現場における現場写真の活用

- プレホスピタルを中心に -

増原 淳二，佐藤 和人，田中 謙一，町田 佳也，
宮田 正則，篠原 隆史（徳島救急救命研究会）
渡部 豪，上山 裕二，黒上 和義（徳島救急救命研究会，県立中央病院 救命救急センター）
橋本 拓也，鎌村 好孝（徳島救急救命研究会，県立中央病院 地域医療支援センター）

【はじめに】今回我々は病院前救護体制の高度化が望まれているなかで，病院前救急現場の現場写真を含む救急

隊の情報が医療機関にとってどのように有用かを検証した。

【対象と方法】対象は徳島県下の二次，三次救急医療施設と12消防本部警防課，現場で活動している救急救命士で，それぞれアンケート調査を実施し回答を得た。

【考察】慌ただしい救急現場で情報収集し，病院内での引継ぎにおいて従来は口頭での申し送りであった。現在ではポラロイドカメラやデジタルカメラの普及により救急現場の写真を引き継ぎ時に活用することがある。そこで救急隊の患者情報の有用性についてアンケート調査や救急関係のメーリングリスト，文献などから考察する。

10. 介護老人保険施設での身体拘束廃止への取り組み

手束 昭胤，日根 其二，市村 哲也，三村 康男
中西 美幸，中内 良子，丸宮 康浩，廣瀬 亘（介護老人保健施設（喜久寿苑））
天野 智子，阿部 啓子，佐藤 浩充（介護老人福祉施設（神山すだち園））

高齢者の自立を，社会の皆で支え合おうと，始まった介護保険制度が，1年半を過ぎた。要介護認定業務・ケアマネージメント・サービス提供・給付請求管理などで，現実には色々の問題が派生して，厚労省も，「制度実施からまだ1年」と改善の姿勢ではある。2年目からは，特に，サービスの質の確保・向上，医療と福祉の連携強化，各スタッフの専門性と質の向上が望まれる。介護保険制度で，特筆されるのは，介護保険施設である，介護老人保健施設・指定介護老人福祉施設・指定介護療養型医療施設・特定施設入所者生活介護の入所者に，緊急やむを得ない場合を除き，身体拘束を行ってはならないと，規定したことである。1980年代後半より，一部病院で取り組みはじめ，1999年3月，厚生省令に，身体拘束禁止を規定，九州・山口・沖縄・北海道等，抑制廃止宣言，2000年6月，介護保険制度後，厚生省，第1回身体拘束ゼロ作戦推進会議開催と，本年3月には，身体拘束ゼロへの手引きを発行した。身体拘束は人間の尊厳にかかわるだけでなく，QOL・身体機能の低下にもつながる。老健（100床），特老（52床）の介護保険施設で，身体拘束ゼロ推進委員会を設置し，身体抑制マニュアルを作成し，身体拘束に関する説明書，経過観察記録も備え，家族，利用者とのコミュニケーションも密にして，対策を講じている。短期間の実施であるが，介護環境の改善とケア全体の質の向上の契機となり得ると考えている。

11. 肝線維化と肝発癌における女性ホルモンの抑制的作用

清水 一郎，糸永 美奈，豊田 敬生，居和城 宏，
四宮 寛彦，筒井 朱美，岡久 稔也，柴田 啓志，
本田 浩仁，伊東 進（徳島大第二内科）

肝硬変や肝癌の女性患者数が男性より少なく，さらに，女性肝硬変の肝発癌率が男性に比べ低いという疫学的事実は，肝障害進展における女性ホルモンの抑制的関与の可能性を示唆している。そこで，肝線維化進展と肝発癌におけるエストロジオール（E2）の抑制的作用を明らかにする目的で ①線維肝モデルを用い雄ラットのE2中和抗体投与後や去勢した雌に対する肝線維化増悪効果，②ラット肝から単離した星細胞（肝線維化の中心細胞）を用い，E2の直接的な活性化抑制効果，さらに，③肝発癌モデルを用い，前癌病変に特異的に出現する小増殖巣（GST-P陽性foci）を指標にE2の肝発癌抑制効果を検討した。その結果，①E2投与により肝コラーゲン量の減少， α 平滑筋アクチン（星細胞活性化マーカー； α SMA）陽性細胞の減少，I型コラーゲンとTIMP-1遺伝子発現の減少を認めた。中和抗体前処置の雄線維肝は増悪し，コラーゲン量ならびに関連遺伝子発現が増加した。去勢後の雌線維肝も増悪したがE2投与により改善した。②培養星細胞の α SMA発現，I型コラーゲン産生，および細胞増殖はE2添加により抑制された。③雌発癌肝に比べ，雄の小増殖巣は有意に増加し，E2投与は小増殖巣を減少させ，去勢雄ではエストロゲン受容体濃度が上昇し小増殖巣が減少した。E2投与はこれをさらに増強した。以上より，E2は星細胞の活性化を直接抑制して肝線維化抑制作用を発揮し，肝障害の進展を防止すること，E2やその受容体は肝発癌の進展に抑制的に関与していることが示唆された。

12. 徳島県における急性心筋梗塞症に対する治療の現状 - 多施設合同研究結果 -

細川 忍，仁木 敏晴（徳島AMI研究会）

【目的】徳島県で発症した急性心筋梗塞患者（AMI）に対し，適切な急性期治療が行われているか，またその予後について検討すること。

【対象】99年10月1日から00年10月5日までの約1年間に徳島県でAMIを発症し本研究に登録された256人（男性193人，平均年齢66.5歳）。

【方法】AMI患者の臨床背景，急性期治療，短期予後

について検討した。

【結果】徳島県でのAMI患者の特徴として平均年齢は男性65.1歳，女性71.6歳と高齢の傾向であった。発症から病院到着までの搬送時間では6時間以内に搬送された例は61.6%しかなかった。急性期治療では82.8%の症例に再灌流療法が施行された。緊急冠動脈バイパス術は1例(0.4%)のみであった。院内死亡率は来院時心肺停止の2例を含む24人(9.4%)で，その他は生存退院した。

【結語】今回の検討から，徳島県でのAMIの急性期治療は適切な再灌流療法がなされ，十分な救命率が得られている。その反面，山間部など救急搬送に時間を要する地域も多く問題点が明らかになった。今後，早期搬送，早期治療に向けて改善が必要と考えられる。

13. 不動性骨粗鬆症の病態とエチドロネートの治療効果
加藤 修司，井上 大輔，新谷 保実，松本 俊夫（徳島大第一内科）

川尻 真和，松下 隆哉，廣野 明，足立 克仁，乾 俊夫（国立療養所徳島病院）

【背景】寝たきり患者や宇宙の微小重力環境下に長期滞在した宇宙飛行士は著明な骨粗鬆症をきたす。この不動性骨粗鬆症は著明な骨形成低下が主原因と考えられているが，その詳細な病態には不明な点が多く，また有効な治療法も確立されていない。

【目的】不動性骨粗鬆症の病態を解明し，ビスフォスフォネートの有効性を明らかにする。

【方法】46例の活動性の低下した神経疾患患者において，骨量および骨代謝マーカーの測定により病態を解析するとともに，ビスフォスフォネート製剤の一つであるエチドロネートの治療効果を活性型ビタミンDと比較検討した。

【結果】

- 1) 不動性骨粗鬆症患者では骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリンおよびクロスラップスの著明な増加が認められた。
- 2) 一方，骨形成マーカーである骨型アルカリホスファターゼやオステオカルシンは低値もしくは正常範囲にとどまっていた。
- 3) エチドロネートを投与して3ヶ月後には，有意な骨吸収マーカーの低下が認められた。この効果は活性型ビタミンDでは明らかでなかった。

- 4) エチドロネートにより1年後の骨量は10%近く増加した。活性型ビタミンDは骨量減少の抑制にとどまった。

【結論】

- 1) 不動性骨粗鬆症は骨吸収の異常亢進と相対的な骨形成の低下による“アンカップリング”の病態を呈することが明らかとなった。
- 2) エチドロネートは，不動性骨粗鬆症に対して骨吸収抑制に基づく骨量増加作用を示したことから，有効な治療法であることが示唆された。

14. 脳卒中後の言語障害に対する言語療法の取組みと評価

土肥 武司，桜川 隆，赤壁 省吾，佐藤 央一，森下 照大，大石 晃久，大栗 陽，齋藤 勝彦，齋藤 陽子，齋藤 博彦，近藤 隆昭，檜澤 一夫（TRH（徳島リハビリテーション病院）総合リハビリテーションセンター言語療法部）

高齢化社会，食習慣，運動習慣に起因する動脈硬化危険因子保有者の増加は本邦の脳卒中罹患率を確実に押し上げており，徳島地区でも決して例外ではない。平成11年の第1回国家試験以降，本邦の言語療法に関する有国家資格者は5600名を超えたが，言語障害を有する脳卒中患者数から鑑みると絶対数として極めて不足している。また国家資格者と言え言語聴覚士が必須職員でない事も納得できない所である。当院は厚生省労働大臣の認可を受けた総合リハビリテーション施設として4名の言語聴覚士（2名は小児言語聴覚士として自閉症，口蓋裂術後などの言語訓練）が勤務している。今回は成人で脳卒中後の言語障害に対する取組みについて概略し症例を提示する。①急性期における意志伝達方法の確保，②亜急性期における系統的言語療法，すなわちa) 認知神経心理学的手法による障害機能の特定，b) 刺激促進法による言語刺激での言語復元，c) 障害機能を残存機能で置き換える機能再編成，を中心に行っている。当院での脳卒中失語症患者の治療評価は失語症評価尺度から，発症より1年から1年半の期間の改善傾向は著明である。しかし急性期，亜急性期で十分な言語障害に対する系統的訓練がなされなかった症例においては，発症後早期言語訓練開始例でなくとも良好な改善傾向を示すものもあり必ずしもあきらめるべきでない。言語療法は上記の如くある程度計量的検査が可能である側面があるが，一方で

は家族指導，環境整備，代替手段の獲得，実用コミュニケーション能力の向上など多岐にわたる学際的治療内容を有する。脳卒中の急性期の治療には脳神経学，循環器学や救急医学の最先端の治療手段が必要であるが，亞急性期以降は再発防止のための治療以外に言語療法を含む学際的チーム医療に取り組むことが必要と考える。

15. ハント症候群におけるめまいと難聴の長期予後
戸田 直紀，中村 克彦，東 貴弘，武田 憲昭（徳島大耳鼻咽喉科学）

平成10年より3年間に徳島大学耳鼻咽喉科顔面神経外来を受診したハント症候群症例30例のうち，ステロイド大量療法とアシクロビルによる治療後，1年以上経過観察できた20例を対象としめまいと難聴の経過を観察した。めまいあるいは難聴を伴う完全型ハント症候群が12例で，耳介または外耳道の疱疹に顔面神経麻痺を伴うだけの不全型ハント症候群が8例であった。完全型ハント症候群12例のうち，めまいのみを伴う症例は5例，難聴のみを伴う症例は2例，めまいと難聴を伴う症例は5例であった。めまいを伴った10例のうち，4例で日常生活に支障をきたす程のめまいが持続し，発症1年後にも頭振後眼振と温度刺激検査で患側の高度半規管麻痺（CP）が残存していた。一方，難聴を伴った7例はすべて高音障害型の軽度から中等度の感音難聴であり，全例回復した。なお，めまい，難聴の有無と顔面神経麻痺の予後との間に関連はみられなかった。CPが残存するハント症候群のめまいは代償されにくく前庭神経炎と類似した予後であることから，ハント症候群のめまいは前庭神経障害が中心であると考察した。一方，ハント症候群の難聴はめまいの有無にかかわらず予後良好であり，内耳障害が中心と考えられる突発性難聴とは予後が異なることから，可逆的な蝸牛神経障害が中心であると考察した。

16. マルチスライスCTなどを主とした腹臓器を中心とする三次元画像診断

宮本 正人，齋藤 勝彦，齋藤 博彦，近藤 隆昭，檜澤 一夫，齋藤 陽子，小坂 浩之，末綱 貴弘，中野 謙次，吉本 浩司，松田 啓，元木 厚子（TRH（徳島リハビリテーション病院）三次元画像センター）

ヘリカルCTの開発から約15年間を経て超高速撮影に

よる時間分解能，広範囲でかつ高度空間分解能を有するマルチスライスCT（MDCT）の開発は，検査時間の極端短縮，使用造影剤の減少，任意スライス厚画像の再構成を可能にし，画像バーチャルリアリティを医療検査部門に導入した。当院は平成12年1月より公開の高度医療機器共同利用施設として運営し，そのコンピュータワークステーションではMDCT（SIEMENS SOMATOM PLUS 4 / VZ），MR（SIEMENS SYMPHONY 1 5Y）のfullsetをもちい画像診断をおこなってきた。今回は胃，肝臓，胆嚢，膵臓などの腹部臓器について画像に得られた若干の所見につき示説する。胃バーチャル内視鏡は80名を超す症例について施行した。胃を発砲錠にて拡張せしめた後，腹臥位と仰臥位でそれぞれ20枚ずつ胃横断像を検索し，内視鏡像作成に必要な胃粘膜情報を集積した。画像は実際の内視鏡より解像力の点で若干劣るものの，従来の胃透視より有用であり胃壁肥厚，胃粘膜隆病変に関しては満足のゆくものであった。癌検診についてはペプシノーゲン値，胃癌マーカーを組み合わせた検索を施行している。肝腫瘍に関しては従来のMRI画像で十分であるがMDCTでは腫瘍と門脈，肝動脈と関連がより明確に理解できる像を形成できた。膵臓では主幹動脈が脾動脈であるため，造影剤によるMDCTによる検索にはなお問題がある。胆嚢は従来のレ線検索では得られない胆道系～乳頭部～十二指腸への一連の画像作成が可能であった。いづれにせよ高速コンピューターと連動する画像診断機器は豊富すぎる医学情報を提供するが，これを適切に取捨選択するのは画像診断専門医の経験であり，臨床ナビゲーターとしての役割が益々大きくなると考えられる。

17. 高脂肪とNO合成酵素阻害剤長期投与ハムスターにおける粥状動脈硬化病変の発症とエンドセリン-1（1-31）発現の上昇

馬渡 一論，角井 佐枝，岡田 和子，高橋 章，中屋 豊（徳島大特殊栄養学）

我々はヒトの肥満細胞が産生するキマーゼがBig ET 1~3を限定分解し，従来のエンドセリン[ETs(1-21)]とは異なる，31個のアミノ酸で構成されるペプチド[31-amino acid-length endothelins, ETs(1-31)]を産生することを報告した。ETは粥状動脈硬化に強く関与しているとの報告があることから，モデル動物を作成し，粥状動脈硬化とET 1(1-21)・ET 1(1-31)の関係につ

いて検討した。【方法】6週齢のシリアンハムスターを普通食群，普通食 + NO 合成酵素阻害剤 (L-NAME) 群，高脂肪食群，高脂肪食 + L-NAME 群の4群に分け，10週または40週間処置した。食餌は自由摂取・摂水とした。処置終了後，胸部大動脈を用いて内皮依存性弛緩機能，形態学的変化，免疫組織化学的に ET 1(1/21)・ET 1(1/31)の発現を検討した。【結果及び考察】(1)高脂肪と NO 合成酵素阻害剤の長期投与により，胸部大動脈における内皮依存性弛緩機能の低下，内皮の肥厚や内膜/中膜比の高度上昇などの形態学的変化を呈する粥状動脈硬化病変発症モデルを作成することができた。(2)対照群や初期病変では ET 1(1/31)は ET 1(1/21)よりも低度の発現を認めたが，粥状動脈硬化の進行に伴い，発現の増加がみられた ET 1(1/21)と同程度まで発現が上昇したことより，ET 1(1/31)は粥状動脈硬化の進行に強く関与していると考えられた。

18. Expression of E-Cadherin and α -, β -, and γ -Catenins in Human Pituitary Prolactinomas

Zhirong Qian, Chiun Chei Li, Hiroyuki Yamasaki, Hidehisa Horiguchi, Shingo Wakatsuki, Mitsuyoshi Hirokawa, Toshiaki Sano (Departments of Pathology)
Hiroyuki Yamasaki (Neurosurgery)
Noriko Mizusawa, Katsuhiko Yoshimoto ((Otsuka) Molecular Nutrition, The University of Tokushima School of Medicine)
Shozo Yamada (Department of Neurosurgery, Toranomon Hospital)

Despite their histologically benign nature, prolactinomas are frequently invasive of the surrounding structures. The biological factors governing their invasive tendencies remain poorly understood. In various kinds of tumors, the association has been noted between the reduction of E-cadherin expression and tumor progression, metastasis, and aggressiveness. In this study, reduced expression of E-cadherin was observed more frequently in invasive (6/8) than in non-invasive (5/16) prolactinomas, and correlated with increased immunoreactivity of Ki-67 antigen ($P=0.02$). On the other hand, no significant correlations were detected between the expression of α -, β -, and γ -catenins and clinicopathological features of

prolactinomas. The results of current study suggest that inactivation of E-cadherin, but not catenins, may play a role in the invasive behavior and growth of prolactinomas.

19. ヒト乳腺発がんにおけるヒトパピローマウイルス感染の意義

坂東 良美, 于 穎彦, 泉 啓介 (徳島大第二病理学)

【目的】ヒトパピローマウイルス(HPV)33型がPCR増幅後 Southern blot 法で乳癌組織に検出されることを報告した。今回は，乳癌と乳腺症他の良性病変組織および手術時のスタンプ，穿刺吸引材料について，DNA in situ hybridization(ISH), fluorescence in situ hybridization (FISH)を用いて，high-risk 群 HPV である type 16/18, 31/33の検出を試みた。【方法】進行癌73例と良性病変43例の乳腺腫瘍摘出標本のパラフィン包埋材料を用いて DNA ISH を行った。また進行癌14例，良性病変6例の穿刺吸引細胞診および手術時の摘出材料の捺印細胞診材料を用いて FISH を行った。【結果】ISH 法では進行癌73例中26例(36%)が HPV31/33陽性，2例(3%)が HPV16/18陽性，4例(5%)が HPV16/18と31/33いずれも陽性であった。良性病変では HPV16/18は陰性，線維腺腫1例(2%)のみ HPV31/33陽性で他は陰性であった。FISH 法では進行癌14例中6例(43%)に HPV31/33が陽性であった。線維腺腫3例，乳腺症3例中いずれも1例ずつに HPV31/33が陽性であった。HPV16/18はいずれも陰性であった。【総括】ISH では38%，FISH では43%と高率に乳腺進行癌組織および細胞に，HPV31/33が検出され，Southern blot 法の結果と同様，発がんとの関連が示唆された。

20. 新機能獲得腸内菌による大腸癌前癌病変形成の抑制 有持 秀喜, Teera Chewonarin, 片岡 佳子, 桑原 知巳, 中山 治之, 大西 克成 (徳島大細菌学)

腸内菌の一部は，大腸発癌部位である大腸粘膜と直接長期間接触し，また，腸管内での発癌物質の生成，吸着，再活性化や発癌プロモーターの生成等に関与しているので，大腸発癌に影響を与える要因の一つであると考えられている。一方，大腸発癌に対して予防効果を持つ物質が多数報告されており，そのうちのいくつかは生合成に関する遺伝子の単離，同定がなされている。我々は腸内

菌に大腸発癌抑制物質を産生させると大腸発癌が予防できるのではないかと考え、抗酸化物質の一つである lycopene を産生する大腸菌、および抗腫瘍効果が知られている lactoferrin を産生する *Bacteroides uniformis* を作製した。そして、これらの新機能獲得腸内菌が大腸発癌物質 azoxymethane (AOM) をラットに投与したときに誘発される大腸前癌病変 (aberrant crypt foci, ACF) の形成に及ぼす影響を調べた。lycopene の生合成に関する遺伝子をコードするプラスミドを大腸菌に再導入し、lycopene 産生プラスミド保有大腸菌を構築した。一晚培養した lycopene 産生大腸菌およびベクタープラスミド保有大腸菌の菌体を生理食塩水に懸濁し、それを5週齢の雄 F344ラットに実験終了まで自由摂取させた。また、ヒトの lactoferrin をコードするプラスミド pVLFK を、腸内フローラの最優勢菌である *B. uniformis* に伝達して *B. uniformis* TCTK101株を作製し、その培養液を実験終了まで F344ラットに自由摂取させた。実験開始1週間後および2週間後に AOM (15mg/kg body weight) を皮下注射し、5週後に屠殺して大腸の ACF を観察した。その結果、ベクタープラスミド保有大腸菌を投与した群では生理食塩水群に比べて ACF の有意な増加が見られたが、lycopene 産生大腸菌を摂取させると、この ACF の増加が抑制された。lycopene 産生大腸菌投与群では、ラット大腸発癌に相関する4つ以上の crypt を含む ACF 数が、生理食塩水群およびベクタープラスミド保有大腸菌投与群よりも有意に減少していた。また、ベクタープラスミド保有 *B. uniformis* 投与群では290個の ACF が見られたのに対してラクトフェリン産生 *B. uniformis* TCTK101株投与群の ACF 数は192個と有意に減少した。これらの結果から癌予防に有効な物質を産生するように作られた新機能獲得腸内菌は発癌予防に利用できる可能性があることが明らかになった。

21. Enterotoxin Production of MRSA Strains from Patients with Chronic Respiratory Diseases in Reference to Food Poisoning

Ahmed S., Patar A., Yamato M., Takeoka A., Mia A.S., Koga T. and Ota F. (Dept. Food Microbiol The Univ. Tokushima Sch. Med.)

Sakai K., (Dept. appl. Nutr., Sch. Nutr. Fac. Med., Univ. Tokushima)

Hashimoto Y., (Hashimoto Hosp)

【Introduction】 A number of papers reported isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), which is now considered as a normal flora in the nares of normal subjects and often isolated from patients with inflammatory diseases. It is not unknown exactly whether all such MRSA produce enterotoxin (ET) and contribute to the occurrence of food poisoning.

【Materials & Methods】 39 strains of *Staphylococcus aureus* were isolated from sputa of patients and were identified as MRSA in Bizan Laboratory Centre. Most of the patients suffered from bronchitis. Only one patient suffered from pneumonia. The strains were cultured and tested for ET production following the manual attached to the commercial detection kit (SET-RPLA, Denka Seiken, Ltd., Tokyo). Strains were also tested for sensitivity to Penicillin G following the conventional method.

【Results & Discussion】 All strains were confirmed as MRSA on the basis of their MIC values against Penicillin G. They all produced one or two serotypes of ET. The serotype of ET was 5% (2 strains), 5% (2 strains), 77% (30 strains), 5% (2 strains), 8% (3 strains) for A, B, C, A+B, B+C, respectively. The results indicate that these MRSA are candidates for an outbreak of food poisoning among the elderly in the public as well as in their family members.

四国医学雑誌投稿規定

(1997年5月12日改訂)

本誌では会員および非会員からの原稿を歓迎いたします。なお、原稿は編集委員によって掲載前にレビューされることをご了承ください。原稿の種類として次のものを受け付けています。

1. 原著, 症例報告
2. 総説
3. その他

原稿の送付先

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15
徳島大学医学部内
四国医学雑誌編集部
(電話) 088-633-7104 (内線2617); (FAX) 088-633-7115 (内線2618)
e-mail: shikoku@basic.med.tokushima-u.ac.jp

原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
 1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
 2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

原稿作成上の注意

- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってフロッピーディスクも付けてください。
- ・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。図の大きさは原則として横幅が10cm(半ページ幅)または21cm(1ページ幅)になるように作成してください。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1, 3) ...]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。
- ・著者が5名以上のときは、4名を記載し、残りを[他(et al.)]としてください。

《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
- 著者多数
2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al.: Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
 3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨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

四国医学雑誌

編集委員長： 久 保 真 一

編集委員：	伊 東 進	小 野 恒 子
	齋 藤 晴比古	佐 野 壽 昭
	武 田 英 二	田 代 征 記
	福 井 義 浩	松 本 俊 夫
	馬 原 文 彦	

発行元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Shin-ichi KUBO

<i>Editors</i> :	Susumu ITO	Tsuneko Ono
	Haruhiko SAITO	Toshiaki SANO
	Eiji TAKEDA	Seiki TASHIRO
	Yoshihiro FUKUI	Toshio MATSUMOTO
	Fumihiko MAHARA	

Published by Tokushima Medical Association
in The University of Tokushima School of Medicine,
Tokushima 770 8503, Japan

表紙写真：図2 肝線維化と肝発癌におけるエストラジオールの作用点
×印はエストラジオールの予想される作用点を示す。(文献¹¹⁾から改変)
(本号23頁に掲載)

四国医学雑誌 第58巻 第1 2号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成14年4月15日 印刷

平成14年4月25日 発行

発行者：黒田 泰弘

編集者：久保 真一

発行所：徳島医学会

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部内

電話：088 633 7104

FAX：088 633 7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部

印刷人：乾 孝康

印刷所：教育出版センター

〒771 0138 徳島市川内町平石徳島流通団地27番地

電話：088 665 6060

FAX：088 665 6080

四 国 医 学 雜 誌

SHIKOKU ACTA MEDICA Vol. 58, No. 1 2 APRIL 2002