

58巻3号 目次

特集 1：臨床医・産業医のための基礎知識

巻頭言	塩田 洋	
	古本 真二郎 ...	83
VDT (visual display terminals) と眼精疲労	矢野 雅彦 ...	84
眼と労働災害	田近 智之他...	88
電子カルテとシステムの確立	森口 博基他...	94
徳島県における医療情報化の現状と今後の課題	一宮 省一 ...	103

特集 2：医学・医療 話題のアラカルト

巻頭言	大西 克成	
	高橋 正倫 ...	106
薬剤耐性克服のための新しい方法：MRSA に対するβラクタム剤感受性誘導薬 (ILSMR) の創製をめざして	樋口 富彦 ...	107
新しいリウマチ治療法	谷 憲治他...	122
QOL 向上のためのモルヒネ使用法.....	寺嶋 吉保 ...	127
糖尿病網膜症の治療	賀島 誠他...	134

総説：

在宅看護の視点からみたがん患者の QOL 研究の課題	多田 敏子 ...	139
こどもの骨折の治療	安井 夏生 ...	147
重粒子線の生物効果と放射線治療への応用	前澤 博 ...	153
生体防御因子群の分泌を促進する塩酸アンブロキシソールの抗インフルエンザ効果	西川 舞他...	162

症例報告：

膵管非癒合に合併した膵管内乳頭腫瘍の一切除例	佐々木 克哉他...	168
高度肥満による皮下埋め込み式 CV ポートの変位が原因となりカテーテル逸脱を きたした 1 例	藤井 正彦他...	174
膵体部非浸潤性膵管内乳頭腺癌に対し脾温存膵体尾部切除術を施行した 1 例	佐々木 克哉他...	178

投稿規定：

Vol 58 , No 3

Contents

Feature articles 1 : Basic knowledge for clinicians and industrial doctors

M.Yano : VDT (visual display terminals) and asthenopia	84
T. Tajika, et al. : Workers' accidents and the eyes	88
H. Moriguchi, et al. : Establishment of electronic medical record and system.....	94

Feature articles 2 : Several topics in the field of medical science and treatment

T. Higuti : The new method for the drug tolerance conquest : with the aim of the invention of inducer medicine of β -lactam drugs-susceptibility in methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (ILSMR)	107
K. Tani, et al. : Clinical efficacy of anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis	122
Y. Terashima : How to use of morphine for improvement of patient's QOL	127
M. Kajima, et al. : Therapy for diabetic retinopathy.....	134

Reviews :

T. Tada : Problems on the QOL study of the cancer patients -from a viewpoint of the home nursing-	139
N. Yasui : Treatment of fractures in children	147
H. Maezawa : Biological effects of heavy-ion beams and it's application for radiotherapy ...	153
M. Nishikawa, et al. : Ambroxol suppresses influenza virus multiplication in the airway by increasing antiviral factor levels	162

Case reports :

K. Sasaki, et al. : A case of partial pancreas divisum with intraductal papillary mucinous tumor.....	168
M. Fujii, et al. : A case of catheter dislocation by displacement of implantable port caused by obesity	174
K. Sasaki, et al. : Spleen-preserving distal pancreatectomy for non invasive intraductal papillary-mucinous carcinoma	178

特集 1 : 臨床医・産業医のための基礎知識

【巻頭言】

塩田 洋 (徳島大学医学部感覚情報医学講座視覚病態学分野)
古本 真二郎 (徳島県医師会)

我々は今革命のまっただ中に生きている。それは情報化革命と呼ばれている。ありとあらゆる分野にコンピューターが導入され、まさに日進月歩で発展している。一昔前までは夢物語であったようなことが現実に行われ、また自分達がそれをせざるをえなくなってきた。例えば遠隔地診療がその例である。コンピューター画面に患者がいて、ボタン一つで臨床検査データが出てき、またボタン一つで動く検査画像が現れる。実際の患者は遠く離れた所にいるのであるが、あたかも目の前にその患者がいるかのごとくに診察ができるようになってきている。新には「手術ロボット」まで現れており、私達が執刀するのではなく、シュミレーションされたロボットが手術をするのである。医師はロボットの執刀を3次元モニターで見ながら、必要に応じて修正することにはなるが、湾岸戦争やアフガニスタンでのハイテクを駆逐した戦いを思い浮かべていただければ、医療でも同じレベルでの革命が進んでいるということである。

少しおおげさになったが、この特集ではコンピューターに関係した病気や動向を取り上げてもらうことにした。また産業医とつながりの深い労働災害と重金属中毒についても勉強することにした。コンピューター作業をしていると、眼が疲れてポツとして見難くなったり、肩こりや頭痛を来すことがある。この詳しいお話を、「VDTと眼精疲労」と題して矢野雅彦先生にお願いしました。次の田近智之先生には「眼と労

働災害」についてお話いただきました。仕事中に眼を負傷し、かつては失明につながっていたような怪我でも、硝子体手術を行って視力1.2まで回復できた話が印象的でした。鈴木泰夫先生には、カドミウムや水銀を初めとする「重金属中毒」について講演していただき、発ガン性のあるものは30年も記録保存することになっていると聞かされ、改めて重金属の恐ろしさを知らされました。森口博基先生には「電子カルテとシステムの確立」と題し、徳島大学医学部附属病院での現状と未来についてご講演していただきました。平成15年1月からはいよいよ電子カルテが導入されます。便利な反面、いったん電気が止まったらどうなるのか？またプライバシー保護のためのセキュリティーは大丈夫なのか？コンピューターに疎い私たちは、取り残されないためにもこの方面の勉強の必要性を痛感させられました。最後に徳島県の医療政策課長の一宮省一氏が「医療情報化の現状と今後の課題」について講演され、国のIT戦略に基づき「徳島県ITプラン」を推進しているということでした。そしてこれからは大学、医師会、行政が連携して問題解決に当たる必要性を強調されました。

これら講演の詳細は、後に続く各演者の論文をご参照下さい。現代に生きている以上、この情報化革命から逃れることは出来ません。あまりストレスを感じないように、遅れないように、皆さんITをマスターしましょう。

総 説

VDT (visual display terminals) と眼精疲労

矢野 雅彦

徳島赤十字病院眼科

(平成14年3月26日受付)

(平成14年4月15日受理)

はじめに

近年の情報化社会においてコンピューターの使用は、職場のみでなく一般家庭においても不可欠のものとなってきている。しかしその普及に伴い、作業による眼の疲れ・視力低下・肩こり・精神的疲労などの不定愁訴を訴える患者が増加している。これらの諸症状は、VDT症候群あるいはテクノストレス症候群とよばれている。

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 terminals (VDT) と呼び、この作業のことを VDT 作業という。この VDT 作業による健康障害の主たるものが眼精疲労である¹⁾。

眼疲労と眼精疲労

ある程度以上の視作業の結果として、その作業の能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ずる自覚的・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) というと定義されている²⁾。このように“精”の一字が有ると無いとで、言葉の定義としては大きな隔たりがでてくるが、どこまでが生理的な疲労でどこからが病的な疲労と明確に規定することは困難で、この2つの用語は現在かなり混乱して使用されている。

眼精疲労の症状

眼精疲労の自覚症状として、遠見および近見時の視力低下、頭痛・眼痛、視野狭窄、充血・熱感・流涙、乾燥

感・異物感、めまい・肩こり・不眠などがある。

他覚所見としては、近視化、調節力の低下、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⁾。これらのうち VDT 作業による眼精疲労の主体になるものは調節力の低下で、長期的には近視化と眼圧上昇 (緑内障) が問題になると考えられている。

眼球の構造・調節の仕組み・眼圧について

まず簡単に、眼球の構造・調節の仕組み・眼圧について述べておく。

図1は、眼球の断面図である⁴⁾。光は角膜、水晶体、硝子体を透って網膜に達し、その光の信号が視神経から脳に伝わって物が見えるようになっている。

図2は、調節の仕組みを現わした図である⁵⁾。調節と

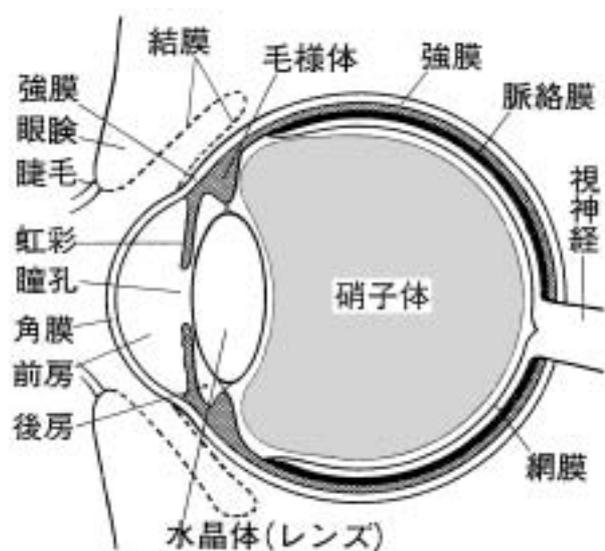


図1 眼球の構造 - 文献⁴⁾より引用 -

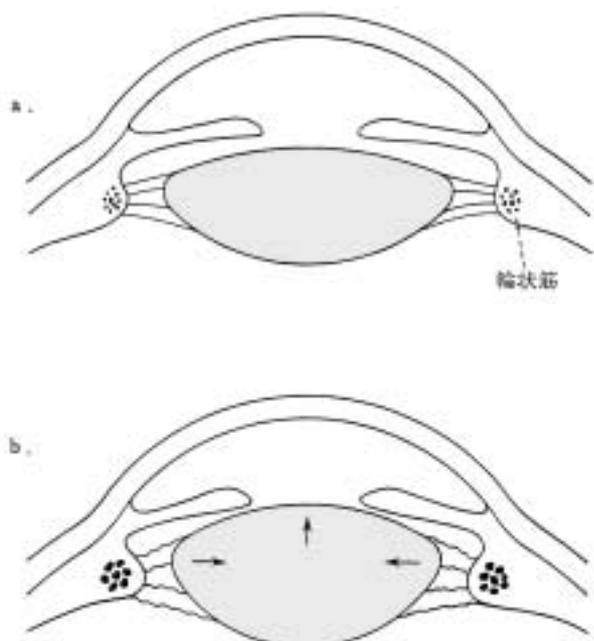


図2 眼球の調節のしくみ - 文献⁵⁾より引用 -

は、近くを見る時に水晶体が厚みを増して眼球全体の屈折力が増すことで、近くに焦点を合わせる機能のことをいう。虫メガネで近くの物を見る時には虫メガネを前後に動かして焦点を合わせるが、水晶体は眼球の中で前後に動くことは出来ないために、厚さを変化させることによって焦点を合わせる様になっている。

水晶体は、毛様体から毛様小帯という蜘蛛の糸のような線維で支持されており、毛様体の中には毛様筋という輪状の筋肉がある。この図は断面図であるが眼を正面から見ると、毛様筋は角膜の縁に沿ってちょうど輪ゴムのような形になっている。

近くを見る時には、毛様体中にある輪状筋が緊張して輪状筋の直径が小さくなる。すると毛様小帯が緩み、水晶体は自らの弾力性で厚みを増して屈折力が増加する。逆に遠くを見る時には、輪状筋が弛緩して輪状筋の直径が大きくなり毛様小帯が張り、水晶体を扁平に伸ばすことにより屈折力が減少する。

VDT 作業では、遠くを見ている状態から近くを見る運動よりも、近くを見ている状態から遠くを見る運動が緩慢になることが明らかになっている。言い換えれば、輪状筋の緊張よりも輪状筋の弛緩に時間がかかるようになる。そして、輪状筋が常に緊張した状態になり弛緩が出来なくなると水晶体の屈折力は増加したままになり、調節痙攣や近視化が起こると考えられている¹³⁾。

図3は、房水の循環と眼圧を現わした図である⁴⁾。眼球の無血管組織である角膜・水晶体・硝子体は、血液の代わりに房水という透明な液体で栄養されている。房水は毛様体で産生され、隅角にある線維柱帯を通して眼外に排出される。

この線維柱帯は、毛様体の輪状筋のすぐ近くにある。このため、輪状筋の緊張が持続すると線維柱帯の房水流出量を低下させ眼圧が上昇すると考えられている³⁾。

眼精疲労の原因

眼精疲労は従来、眼疾患が原因となるものと眼疾患が認められない精神的なものの2つの原因に分類されていた。

眼疾患が原因となるものはさらに4つに分類され、遠視・老視・調節衰弱などによる調節性眼精疲労、斜位や輻輳異常による筋性眼精疲労、結膜炎・角膜炎・緑内障による症候性眼精疲労、不同視による不等像性眼精疲労で、これらには眼科的覚症状が認められる。それ以外の明確な眼疾患の認められないものは除外診断的に神経性眼精疲労とされ、ある意味で屑籠的な診断になっていた。

しかし近年、眼精疲労の原因が眼そのもののみでは無く、内外の環境や心理的問題にもあることが考慮されるようになってきた。人間は情報の8割を視覚から得ているといわれており、眼疾患では失明に対する恐怖感があるために疾患の発生に心理的因子が大きく影響すると考えられている。

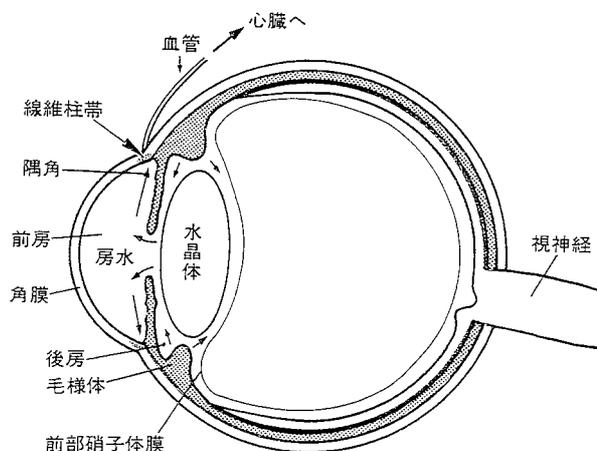


図3 房水の循環と眼圧 - 文献⁴⁾より引用 -

心身症とは、身体疾患のなかでその発症や経過に心理社会的因子が密接に関係し、基質のないし機能的障害が認められる病態をいう。眼科疾患としては、中心性漿液性網脈絡膜症、原発閉塞隅角緑内障、ヒステリー、眼精疲労などがある。

中心性漿液性網脈絡膜症は、中年男性の片眼に好発し過労や精神的ストレスが原因になるといわれている。原発閉塞隅角緑内障の発作は、過労や精神的ショックにより誘発されることが古くから知られている。またヒステリー（近年は心因性視力障害と呼ばれることが多い）では、視力低下や環状視野・らせん状視野などが見られる。眼精疲労もまたこのような心身症の一つと考えられるようになってきている^{1,6,7)}。

また VDT 作業による眼精疲労の原因として VDT 作業特有の外環境要因がある。画面の問題として、第 1 に CRT が透過光であり、われわれが通常見ている反射光と異なること、第 2 に画面の光が単一の波長分布であること、第 3 に光じん現象、これは画面中のドットによるにじみで、ピントをあわせるため調節を強く働かせる必要がある。第 4 に画面上への外光反射（グレア）は、解像度の低下を起こす。ただしこれらの問題は、ディスプレイの進歩により次第に解決されつつある。

さらに、照明条件、温度、湿度、騒音、換気、作業時間・内容など、職場環境も眼精疲労の原因となり、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と考えられている³⁾。

眼精疲労の診断

診断には眼科医としてまず視器に関する要因を念頭におき、視力・屈折、調節機能、眼位、立体視、輻湊、細隙灯、眼底、眼圧、視野検査などを行い、循環器・代謝・消化器などの全身疾患の疑いがあればその検査も行う。

これと平行して心理学的検査も行うよう努力する。この際に十分な問診を行なうことが重要で、年齢、性、服装、話し振り、態度、顔の表情の観察は大切である⁶⁾。場合によっては精神科への紹介も必要になるが、患者の話をよく聞いて充分コミュニケーションがとれた状態で紹介しないと、患者は精神科の受診を拒否することがあるので注意が必要である⁸⁾。

眼精疲労の治療

治療としては、視器に関する原因があるものには眼科的治療を行なう。屈折・調節異常のある症例では視力の矯正を行う。VDT 作業においてはディスプレイとキーボードの関係から作業対象までの距離が、約 50～60cm に限定されるため、眼科で通常測定する 5 m や 30cm での視力に加えてこの距離で、0, 6 以上の矯正視力が必要とされる。

また毛様体筋を賦活するシアノコバラミン、毛様体筋の緊張をとるトロピカミドの点眼や、毛様体筋を弛緩させる塩酸エペリゾンの内服、神経組織の増生や機能維持に有効なメコバラミンの内服なども有効である⁹⁾。

全身疾患や精神科的疾患がある場合は、その治療を行う。

職場作業環境の改善や VDT 検診の実施も重要である。VDT 作業基準として作業時間は 1 日 4 時間以内、連続作業時間 1 時間以内、作業前の検診で斜視や片眼失明者などの両眼視が困難な症例や緑内障や高眼圧の既往がある者を除外、高齢者に対して作業用眼鏡の装用指導などが必要とされている³⁾。

まとめ

眼精疲労は、視器要因、心的要因、環境要因の 3 つが関与しあって発生すると考えられる。VDT 作業の眼精疲労の主体は調節力の低下で、長期的には近視化、緑内障が問題になる。治療には、職場作業環境の改善や VDT 検診の実施が有効である。

文献

- 1) 岩崎常人：VDT と眼精疲労．眼科 38：23-30,1996
- 2) 渥美一成：眼精疲労 診断．眼科 38：17-22,1996
- 3) 渥美一成：VDT 作業と眼精疲労．眼科 33：19-26,1991
- 4) 菅 謙治：眼疾患 説明の仕方と解説,1983
- 5) 田中直彦，所 敬：現代の眼科学 57,1983
- 6) 宮崎栄一：心身医学と眼精疲労．眼科 38：31-38,1996
- 7) 松井瑞夫：心身眼科学とその歴史．眼科 37：843-849,1995
- 8) 渥美一成：眼精疲労とストレス．あたらしい眼

科 ,16 : 633 638 ,1999

9) 岩崎常人 : VDT 作業による眼精疲労の治療 . 眼

科 ,33 : 51 56 ,1991

VDT (visual display terminals) and asthenopia

Masahiko Yano

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

SUMMARY

A phenomenon of reduced efficiency of visual work after performing some extent of that work is referred to as fatigue phenomenon. Eye strain is defined as a physiological condition where fatigue level is proportionate to the work load, while asthenopia is defined as a pathological condition where fatigue level is not proportionate to the work load.

A terminal device of computer that is used for visual confirmation of input and output of data entry is called a visual display terminals (VDT), and such a work is called VDT works. Asthenopia is the main health hazard caused by such VDT works.

Three factors are involved in development of asthenopia : visual organ, psychological and environment factors. Asthenopia due to VDT works is primarily characterized by reduced range of accommodation, and is accompanied with longterm complications of development of myopia and glaucoma. The effective treatment measures include improvement of working environment and VDT health examination.

Key words : VDT (visual display terminals), eye strain, asthenopia

総説

眼と労働災害

田近智之, 坂口恭久

徳島大学医学部感知情報医学講座視覚病態学分野

(平成14年4月15日受付)

(平成14年4月18日受理)

はじめに

眼科分野における労働災害には眼外傷, また有機溶媒, 電離放射線, VDT 作業などによる職業性眼障害がある。なかでも労働による眼外傷は, スポーツ外傷などとともに眼外傷の主要な受傷原因となっている。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。本稿では, 眼外傷を中心とした労働災害について述べる。

職業性眼障害

表1は障害部位, 症状から職業性眼障害を分類したものである¹⁾。電離放射線, 有機溶媒, レーザー機器, VDT, 多くの刺激性ガス等の取り扱い業務で検診時の眼症状のチェックが行われている。临床上遭遇する機会ではこれらの要因も含めた外傷, 事故が多く, 角結膜の瘢痕・混濁をきたす化学外傷, 網膜に対する光障害などがある点

表1 職業性眼障害の分類(1987年和田¹⁾から抜粋)

症状	発生原因	
角膜障害	角膜腐蝕 角結膜炎 石灰化	酸, アルカリ, 有機溶剤, 刺激性ガス 紫外線, 放射線, レーザー光線 ベリリウム, ビタミンD
水晶体障害	水晶体内蓄積 白内障	水銀, 銅, 銀 赤外線, 放射線, マイクロ波
網膜障害	暗反応低下 網膜浮腫・出血	CO, CO ₂ 放射線, レーザー光線, 金属
視神経炎		有機溶剤, 金属
眼内異物		溶接作業, 金属片, 粉塵
眼精疲労		VDT 作業, 不適當な作業環境

が眼外傷に特徴的である。

労働眼外傷

1. 統計

眼外傷に関する統計報告がいろいろな施設から出されている中で労働と関連する外傷の率は9.7~22%^{2,5)}であり, 状況別分類ではいずれも高率である。徳島大学医学部附属病院眼科における眼外傷の統計結果でも1993~1996年で21%⁶⁾, 1998~2000年で31.8%が労働中の事故によるものであり, 状況別の原因ではもっとも多数を占めていた(図1)。過去3年間のデータでみると労働年代である20~60年代に多く, 中でも30~50歳代の働き盛りといえる年代に集中していた。性差では圧倒的に男性が多く, 女性は全体の5.3%であった(図2)。

2. 分類

眼外傷は原因物質・受傷部位・眼症状などから表2⁷⁾のように分類できる。機械的外力が眼に作用する眼打撲・裂傷。物理的外傷である眼熱傷や, 光線・レーザー光線による眼光障害, 化学物質による眼薬症がある。受傷部位は大別して眼瞼, 眼球, 眼窩に分けられる。受傷眼は取り扱いの点から穿孔性, 非穿孔性外傷に分類できる。

3. 診断と治療

1) 眼瞼外傷

眼瞼は皮膚・眼輪筋からなる前葉と, 結膜・瞼板・眼瞼挙筋からなる後葉に分けられる。前葉の働きは閉瞼であり, 後葉の働きは開瞼であるため, 眼瞼の外傷では創の深度に注意し, 両者を別々に縫合する必要がある。特に瞼板の縫合は瞼縁の形態にかかわるので重要である。

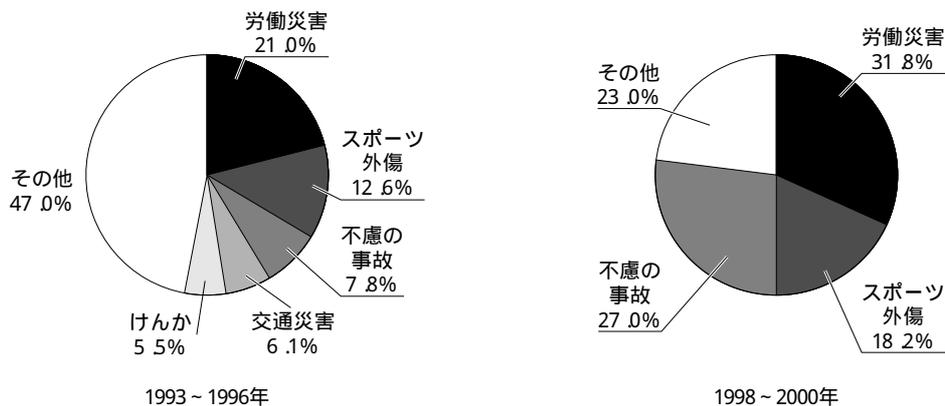


図1 徳島大学医学部附属病院眼科における眼外傷の状況別原因

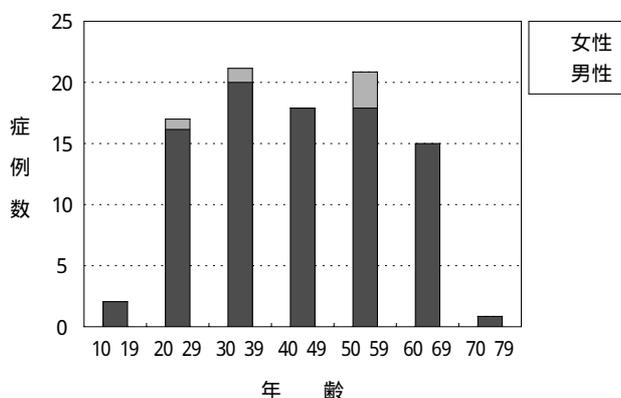


図2 徳島大学医学部附属病院眼科における労働外傷の年齢・性別分布

表3 角結膜外傷の原因分類⁸⁾と治療・予後

受傷原因	原因物質	治療・予後
化学腐食	アルカリ(セメント・石灰) 酸(洗剤・バッテリー液) 有機溶媒(ペンキ)	迅速かつ十分な洗浄 角膜混濁・瘢痕形成 特にアルカリで予後不良
熱傷	熱風・調理油	洗浄冷却
物理的障害	紫外線(溶接・殺菌灯)	角膜上皮障害 おおむね予後良好
異物	鉄粉・植物・ガラス	異物針で除去 感染・角膜混濁
打撲	器具・転倒	デスメ膜破裂 角膜混濁
穿孔性外傷	鉄片など	角膜縫合 治療用コンタクトレンズ 角膜混濁・不正乱視

表2 受傷機転と眼外傷⁷⁾

受傷機転	眼外傷
原因物質	機械的外傷: 打撲・裂傷 物理的外傷: 熱傷・光障害 化学的外傷: 薬症
受傷部位	眼瞼外傷 眼球外傷 眼窩外傷
眼症状	穿孔性眼外傷 非穿孔性眼外傷

深部に達する眼瞼裂傷では眼球の損傷の有無に留意が必要である。内眼角付近の裂傷は涙小管断裂を合併している場合があり、後に流涙症を来すことがあるため、シリコンチューブを挿入し涙小管縫合を行う。

眼瞼の熱傷、薬品による化学的熱傷では後に瘢痕拘縮による兔眼や眼瞼内反を来すことがある。初期治療では熱傷では冷却、化学的熱傷では一刻も早く流水で十分に洗浄することが大切である。

2) 眼球の外傷

角膜・結膜外傷: 眼球の外傷ではもっとも表層に位置する角膜・結膜の受傷頻度が高く、受傷機転と原因物質については表3⁸⁾のような分類がある。化学腐食では初期治療が非常に大切であり、薬物が飛入した場合には直ちに大量の水で洗浄することが必要である。アルカリでは特に予後不良であり、持続的に20分以上の洗浄を要す

る。物理的障害では紫外線による角膜障害が多く、溶接作業の火花、殺菌灯の光などにより発生するが、通常自然経過で改善する場合がほとんどである。異物では結膜異物が多いが、鉄材研磨作業中の飛散鉄粉は角膜異物となり、異物針による除去が必要である。穿孔性外傷は直達性の鋭的外力や、鉄片の飛入によるもので、角膜の縫合を必要とするが、小さい穿孔創では治療用コンタクトレンズによる被覆で治療できる。

鈍的眼外傷：鈍的外力による眼球損傷を損傷部位別に示したものが表4である。鈍的外傷により前房には前房出血、虹彩炎が起こる。隅角の損傷では慢性的な低眼圧、また晩期には眼圧の上昇を来し、外傷性緑内障となることがある。水晶体では外傷性白内障、チン小帯の断裂による水晶体脱臼が起こりうる。硝子体の変形によって網膜には牽引がかかり、網膜血管からの出血、網膜裂孔の形成、網膜剥離を生じる。網膜下では脈絡膜の伸展による断裂、血行障害を来す。眼球外壁である強膜は破裂・

菲薄化を生じることがある。

穿孔性眼外傷：穿孔性眼外傷は鋭的な損傷が及ぶ部位（程度）で表5のように表すことができる。これらは混在して複雑な病態を呈することが多く、それぞれに対する処置を順に行う必要がある。実際の症例を図3, 4に示す。

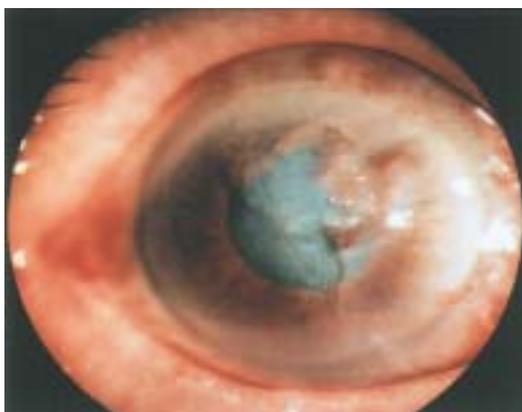
眼球穿孔・破裂の存在の診断は治療・予後について重要な要素であるが、その存在は眼瞼の腫脹、結膜下出血などによって確認しにくいことがある。診断に有用な所見を表6に示す。強膜・角膜の穿孔創、眼球内容の脱出などの明らかな所見があれば診断は容易であるが、多量の前房出血、強い結膜下出血、著しい低眼圧なども有用な所見である。画像診断も眼球の形態の確認、また眼内異物の存在を知るためには有用であるが、鉄片異物を疑う場合、MRIは禁忌である。

表4 鈍的外力による眼球損傷

損傷部位	障 害
前房・隅角	前房出血・虹彩離断 外傷性緑内障・低眼圧症
水晶体	外傷性白内障・水晶体脱臼
網膜・脈絡膜	硝子体出血・網膜剥離 脈絡膜破裂・脈絡膜血行障害
強 膜	眼球破裂・外傷による菲薄化

表5 穿孔性眼外傷

損傷程度	障 害	処 置
角膜・強膜	眼球内容の脱出	縫 合
水晶体	水晶体破囊 混濁	摘 出
脈絡膜・毛様体	出血（脈絡膜・前房・硝子体）	出血の除去
網 膜	網膜裂孔・剥離	網膜剥離手術 硝子体手術



a



b

図3 コンクリートブロックによる角膜裂傷・水晶体穿孔。77歳、男性。角膜に挫滅裂傷、水晶体穿孔による白内障を認め、視力は手動弁であった（写真a）。角膜縫合術、水晶体全摘出術、前部硝子体切除術を行った。治癒後も角膜癒痕、混濁のため視力は0.01（矯正不能）である（写真b）。

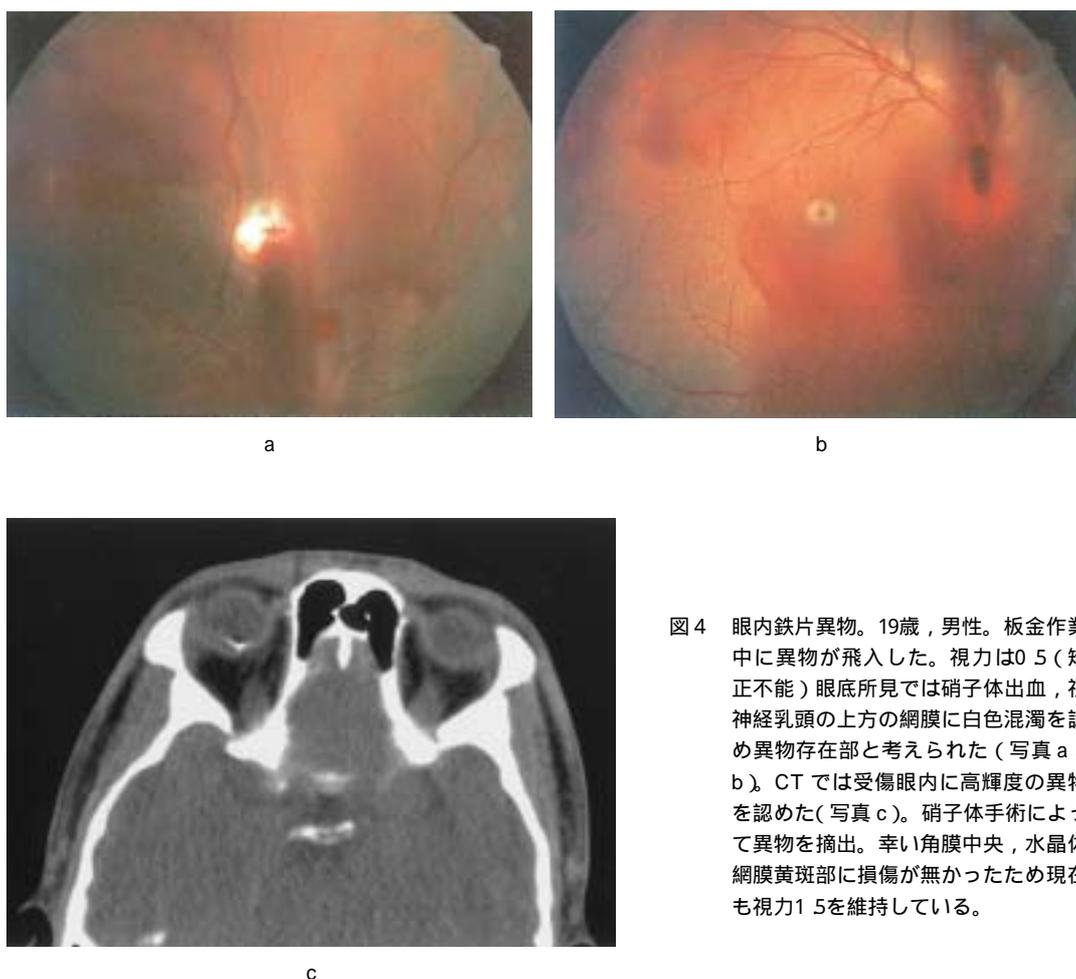


図4 眼内鉄片異物。19歳，男性。板金作業中に異物が飛入した。視力は0.5（矯正不能）眼底所見では硝子体出血，視神経乳頭の上方の網膜に白色混濁を認め異物存在部と考えられた（写真a，b）。CTでは受傷眼内に高輝度の異物を認めた（写真c）。硝子体手術によって異物を摘出。幸い角膜中央，水晶体，網膜黄斑部に損傷が無かったため現在も視力1.5を維持している。

表6 眼球穿孔・破裂の診断

症状・所見	
角膜・強膜穿孔創	
眼球内容の脱出	（瞳孔の変形など）
前房出血	（隠れた穿孔創の存在）
強い結膜下出血	
著しい低眼圧	
視力障害	（白内障・硝子体出血・網膜剥離などの存在）
画像診断	（眼球の形態・異物の存在の診断）
受傷状況	（危険性の高い状況，草刈り機・釘打ちなど）

3) 眼窩外傷

眼窩外傷には眼窩壁骨折，外傷性視神経症，眼窩内異物などがある。眼窩壁骨折では特に眼窩底の吹き抜け骨折が有名であり，このように眼窩内組織の嵌頓による眼球運動障害を生じる例では骨折の整復術が行われる。し

かし眼球運動障害の診断は腫脹がある場合には正確に診断しにくいことも多く，症状が安定した時期に手術を行う。

外傷性視神経症は眉毛部外側の打撲により発症する。典型例では画像診断で視束管骨折を認めるが，証明されない例が多い。受傷直後から視力・視野障害を呈し，瞳孔反応で受傷側の直接反射の減弱を認める（relative afferent pupillary defect: RAPD）。治療には保存的に高浸透圧剤，ステロイド剤投与，手術では経頭蓋的，経鼻腔的視束管開放術を行う。

予 防

眼に作用する危険要素のある職種では特殊検診などで眼症状がチェックされているが，前述したように眼外傷の面では依然として労働災害の頻度は高い。眼は体表に位置する臓器であり，他の部位では問題にならないよう

な外力で大きな障害を生じうる。予防には危険な状況での防護具の着用がもっとも有効であるが、それが適切になされていない場合の事故が多く存在する。労働災害として起こる眼外傷について、また災害の原因となる危険な状況についての正しい認識を持つことが予防への第一歩であり、その啓蒙と危険な状況の改善に努めることも我々の使命であろう。

文 献

- 1) 和田功 編：産業保険マニュアル，南山堂，東京，1987．
- 2) 初田高明，宮谷博史，草田英嗣，高嶋和恵 他：眼外傷の病態と予後．臨床眼科 44：71-74，1990
- 3) 北 喜子，佐野泰史：済生会神奈川病院における最近3年間の眼外傷の統計的観察．眼科臨床医報 87：2364-2367，1993
- 4) 山本修一，武田憲夫，川島重信：眼外傷の原因と病態 - 鹿島労災病院における臨床統計 - ．眼科臨床医報 86：1831-1834，1992
- 5) 小西正浩，尾花 明，三戸秀哲，河野剛也 他：大阪市立大学における過去7年間の眼外傷の統計的検討．臨床眼科 51：373-377，1997
- 6) 谷 英紀，牧野谷卓宏，内藤 毅，塩田 洋：徳島大学眼科における外傷患者の検討．臨床眼科 51：1193-1196，1997
- 7) 河井克仁：眼外傷の診断と治療の進め方．臨床眼科 55：10-15，2001
- 8) 崎元 暢，澤 充：角・結膜外傷の救急治療．臨床眼科 55：26-30，2001

Workers' accidents and the eyes

Tomoyuki Tajika, and Yasuhisa Sakaguchi

Department of Ophthalmology and Visual Science, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Workers' accident is one of the most important and frequent causes of ocular injury. The latest review of ocular injuries in our institute during the foregoing 3 years shows 94 cases (31.4%) of all 296 patients of ocular injuries were caused by accidents during occupational work, which was the most frequent situation. Although ophthalmology has made advances in recent years, the prognosis of severe ocular injuries have not improved yet. And it is also important that these injuries mainly occurs to young and middle aged people. In addition to acute injuries, ophthalmological examinations are given to people handling organic solvents, radioactive rays or others, which are harmful to their eyes.

Ocular injuries are classified into 1) mechanical injuries, 2) physical injuries, 3) chemical injuries by their causes, and into 1) eyelids, 2) globes, 3) orbits by injured parts. In these, ocular perforating injuries and globe rupture caused by blunt injuries are especially severe, and make serious aftereffects on our vision. Chemical injuries or scalds which injure the ocular surface needs to be treated without a moment's delay. Traumatic optic neuropathy is not sometimes easy to diagnose because of its poor objective findings. Traumatic cataract, glaucoma, retinal detachment, and other latent complications can occur in globe injuries.

Injuries, including ocular injuries, need to be diagnosed their severity immediately, and treated properly. While it is important that we obtain correct knowledge about ocular injury to prevent hazards and improve working circumstances.

Key words : workers' accident, ocular injury, correct knowledge about ocular injury

総 説

電子カルテとシステムの確立

森 口 博 基, 片 山 貴 文

徳島大学医学部附属病院医療情報部

(平成14年3月11日受付)

(平成14年3月19日受理)

はじめに

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, 社会の成熟過程において, 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 (EMR: Electronic Medical Record) が普及し始め, 診療所, 病院での導入が加速しつつある。

1. 電子カルテ開発の社会的背景

(1) 電子化の必要性

わが国の医療費は年々増加しており, 高齢化社会への進展とともに医療費の高騰が危惧されている。こうした中で, 医療費の適正使用の評価や病院の経営の改善が行われており, レセプト請求の電算化を核とした病院全体の電子化が進められている。また, EBM (Evidence Based Medicine) の実践, クリティカルパスの導入による医療のアウトカム評価, 正確な情報伝達による医療事故の防止, 読みやすい記録による情報開示, 1患者1カルテ方式による全人的医療, チーム医療の推進, 地域連携など, カルテ情報の二次利用や情報共有を推進することは不可欠であり, 電子化なくして実現困難な状況になっている。さらに, パソコンやインターネットの普及に伴って, ワープロの使用や文献検索, 電子メールの利用など, 日常的にコンピュータに接する機会が増加したため, 通信環境の整備と情報リテラシーの向上が, 医療関係者側にももたらされている。

(2) 国の方針

国は平成13年度の e-Japan 重点計画¹⁾で「全ての国民が情報通信技術 (IT) を積極的に活用し, その恩恵を最大限に享受できる知識創発型社会を実現」することを掲げている。そして, 厚生労働省は平成13年に「医療制度改革試案²⁾」をまとめ, 別添の「21世紀の医療提供の姿」では,

- ・患者の選択の尊重と情報提供
- ・質の高い効率的な医療提供体制
- ・国民の安心のための基盤づくり

を医療の将来的基盤として, 「医療の目指すべき姿の実現」を目指すこととした。また, それを受けて, 保健医療情報システム検討会は平成14年度から約5年間で医療の情報化を推進するために「保健医療分野の情報化にむけてのグランドデザイン³⁾」を取りまとめた。その中で, 電子カルテについては「平成16年までに全国の二次医療圏毎に少なくとも1施設は電子カルテシステムの普及を図り, 平成18年度までに全国の400床以上の病院の6割以上に普及させ, 全診療所の6割以上に普及する」そして, レセプト電算処理システムは「平成16年までに全国の5割以上に普及, 平成18年度までに全国の病院の7割以上に普及」させることとした。特に電子カルテの開発においては4段階のステップを設けた。第1段階では「医療施設の情報化」第2段階では「医療施設のネットワーク化」第3段階では「医療情報の有効活用」最後の第4段階では「根拠に基づく医療の支援, EBM データベースによる情報提供・利用」である。また, レセプトの電算処理による請求や審査支払い事務の効率化の計画的推進を提言している。そして, 健診のデータを異なる制度間でシームレスに活用し, 「個人の生涯に渡る健康づくりを支援」, データの蓄積と分析により「科学的根拠に基づく保健政策の展開」が期待されている。また, 介護・

福祉分野のシステムへの情報技術の応用により、介護認定やケアプラン作成などの効率化が既に行われている現状であり、被保険者カードのIC化も検討する必要があるとされている。そして、医薬品や医療材料の情報を「迅速かつ確実」に提供し、安全性、有効性などについて、患者や医療関係者に対して周知する仕組みが必要であると提言されている。開原は情報技術の保健・医療・福祉への貢献において、二つの側面を指摘した⁴⁾。この分野への技術の直接的応用（直接的貢献）と一般市民が情報化社会を享受することによる自然発生的とも言える貢献であり、後者がより重要であると指摘している。このことは、医療と住民側が情報を出す側と受ける側という立場を超え、住民側の知識の向上により、よりよい選択が可能となり、自然発生的に基準が生じてくる、そのためにはEvidenceが必要となり、電子化された情報が必要となるという。このことは、医療の場が情報化を通じて、Dynamicに変化、発展することを示唆していて興味深い。

2. 電子カルテ導入の意義と問題点

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、厚生労働省の「電子カルテ3原則⁵⁾」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？できるだけ、現実に即して考えると、

- ・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
- ・標準化推進

よく言われることだが、デメリットとして、当然、入力の手間がかかり、維持・開発経費がのしかかる⁶⁾。入力には、キーボード、マウス、タッチパネル、音声認識などが代表的であるが、診療においてもやはり、現在、もっ

とも効率的なの、キーボード入力と思われ、blind touchができることが、今後、医師の基本的に重要なスキルとなるだろう。この点においては、早期の医学教育においてなされる必要がある。導入経費については、

- ・開発経費（カスタマイズ経費も含む）
- ・メンテナンス経費
- ・購入経費

が必要であるが、メーカサイドから見ると予期できないカスタマイズ費用に対するリスクが大きいのが病院情報システム(HIS: Hospital Information System)である。経費と効果については効果を何で見るかによって、一概には言えないが、X-P写真の保存については諸費用などの想定の下に、最大1/800(データ1/10圧縮時)とされ保管容積から考えるとさらに有効であるが、システムの導入費用の軽減が大事であるとの報告がある⁷⁾。また、北本らは、用紙など消耗品関係は年間数百万の節約になり、カルテ保管スペースは約30%の削減効果があったとしている⁸⁾。秋山は電子カルテのコスト削減が期待できるとして、「企業会計の発生主義」を取り入れ、欠損を減らすため、POS*(Point Of Sale)の概念を取り入れた⁹⁾。また、村田らは、旧来の紙による診療録の交換を地域に広げるためデータストレージセンター構想を提唱している¹⁰⁾。診療所とストレージセンターをハブ&スポークのようにつなげて紙ベースのデータを共有しようというものであるが、電子カルテの導入がなくても、情報の共有化ができ、保管コストの面から見れば、有用であるが、接続費用、Securityと本人認証の問題がある。認証については今後、健康保険被保険者証のICカードを使えば可能としている。ちなみに、住民基本台帳4情報*のICカード化が平成15年8月予定されている。また、業界ではHISの年間メンテナンス経費については、一般的に年間売上高の1.5~2.0%程度が適正とも言われている。

*注

POS: 商品が売買された時点で、売上に関するデータをコンピュータに送信し、販売状況をリアルタイムに分析する仕組み

住民基本台帳4情報: 氏名、住所、性別、生年月日

3. 電子カルテと地域連携

(1) 情報化と開かれた医療

現在、特にインターネット上での医療情報の氾濫は、

患者に選択の可能性を与えると同時に混乱を招いている。何が正しくて、何が間違っているのかは基本的な知識がなくては判断できない。情報の多さだけでは判断に迷うことになる。それでも、患者はその情報を携えて、医家の元へ来る。例えば、喘息患者がホームページ（HP）上で、お互いの病状経過を語り合っ、自分の置かれた状況を判断する、そして、それに対して、閲覧した医師が助言する HP やメイリングリストを使って、治療情報を会員に伝えたり、会員制で相談を受けたりする HP もあり¹¹ 医家や患者の立場で情報発信をしていくことが増加してきている。しかも、こういった患者は外来患者の19%にも上る場合もあると報告されている¹²。このHP上では、仮想的な問診状態が存在し、しかも、情報が共有、比較されて、自分の状況が相対的に評価できる環境ができています。しかも、時間にしばられないので、十分に状況を伝えることができる。患者管理という面では、今後、広がり期待される形態であると考えられる。HPは見てもらわなければ意味がないが、訪問者を増加させるためには、

- ・明確なコンセプト
- ・コンセプトを適切に表現するための技術
- ・医療と技術サイドの協力体制

が必要である、とされている¹³が適切な考え方であると思われる。こういった試みにより、セカンドオピニオンを得て、より適切な別の治療方法がわかり、医療レベルを一定の水準に保つことができる。医療レベルの均質化は今後、医療の情報化の中で重要かつ必然のプロセスとなるだろう。さらに、日本医師会から診療情報提供に関する指針が示されている¹⁴が、そのためには、正確な日本語による記載が重要となってくる。そのことにより、患者の積極的な診療参加意識が生まれ、医療機関と患者間の良好な関係が保たれるという¹⁵。

このように、IT（Information Technology）は医療のあり方を変化させるがその本質は、

- ・情報処理コスト削減
- ・情報処理時間の短縮
- ・情報の共有

とされる¹⁶。逆に、これらを満たせないシステムは、IT化の効果を発揮することができないだろう。そのためには、前提として、システムをうまく適合させるための業務プロセスの改善が必要である。

(2) 4 県連合電子カルテ

平成13年6月から四国4県の医師会、県、大学が協力して、経済産業省の「先進的IT活用による医療を中心としたネットワーク化推進事業」により、「四国4県電子カルテネットワーク連携システム」が開発され、平成14年2月に完成した。この電子カルテシステムは、県域を越えて、四国内の病院や診療所の患者データを交換、共有し、「医療資源の偏在による不利益を解消」し、「医療の質の向上や効率化」を目指している。システム構成としては、中核施設に4県共通サーバを設け、各県に県域サーバを設置した。県域サーバは地域の診療所や中核病院、検査会社と接続され、4県共通サーバ（高松市STNet内）と接続される。ネットワークは、データが暗号化された仮想的なインターネット上の論理回線で結ばれている。これはインターネットIP-VPN*といわれている。主なデータ交換は電子メール使った送受信の方式であり暗号化されたXML*(eXtended Markup Language)と呼ばれる形式や検査データについてはHL7*(Health Level7)で行われている。OS*(Operating System)はフリーのLINUX*、開発言語はJavaを用い、Browserと呼ばれるHTML*(Hyper Text Markup language)用の表示ソフトを使用するため、メンテナンスが容易で、コストも低く押さえられている。参加医療機関は全部で80であり、今後の継続的運用が期待される。また、日本医師会総合政策研究所の「日医標準レセプト¹⁷」(ORCAプロジェクトによる)との接続が予定されている。

*注

IP-VPN Internet Protocol Virtual Private Network : 暗号化されたデータを特定のユーザだけが認証できるように送信する通信手段。回線はインターネットを使う場合と専用線を使う場合がある。

XML : データの意味がタグで自由に設定できる形式
HL7 : 臨床検査データの交換などに使われているデータのやり取りの規則

OS : コンピュータを動かすための基本ソフト
Windows など

LINUX : ヘルシンキ大学の Linus. B. Torvalds によって開発された、UNIX 互換のフリー OS

HTML Hyper Text Markup Language : 種々の属性情報を定義された情報として文書に組み込んでおき、閲覧側で解釈し表現する WWW 用の言語

(3) 電子カルテ開発事例

大阪大学医学部附属病院では、平成13年7月から電子カルテの運用が開始されている^{18,19)}。一部のオーダーリングシステムを除き、電子化され、PC-PACS (PC Picture Archiving Communication System) と連携している。特徴として、動的テンプレート、フローシート、コミュニケーションがあげられ、それぞれ、入力の手軽化、データの時系列表示、メーリングリストによる、スタッフとの患者情報共有機能に対応する。地域との電子カルテ連携も計画されているが、さらに、業務系 DB に蓄積された大量のデータを DWH*(Data Warehouse) によって分析し、EBM (Evidence Based Medicine) に役立つ方針である。

現在、徳島大学医学部は歯学部との合併が平成15年度に予定されているが、それを前提として、医学部と歯学部附属病院のデータベースを一体化し、全病院的な実用的運用を目指した電子カルテシステムを開発している。

平成12年から、仕様書策定のための本格的なワーキングが始まり、平成14年1月にはリプレースされたオーダーリングシステムが稼働開始している (H14年2月現在、残りの新規オーダーリングシステムを開発中) が、このデータベースの上で動くことになる。技術的特徴としては、メッセージキューイング (電子カルテ上、一定のデータをクライアント側で持って、非同期的にサーバ側と送受信する仕組み) クラスタシステム (あるサーバがシステムダウンしても共有ディスクで接続された他のサーバが処理を継続する仕組み) (4台×2系統) などがあるだろう。ほか、送受信データは暗号化され、外部回線との接続を前提としたワンタイムパスワードなどがある。また、モバイルPCなどとも接続される仕様であるが、使用される回線は一定の Security を確保するため、専用線による IP-VPN が考えられる。さらに地域連携のために、最近、運用開始された、4県連合電子カルテシステムとの接続も考えられる (図1)。このシステムは Web

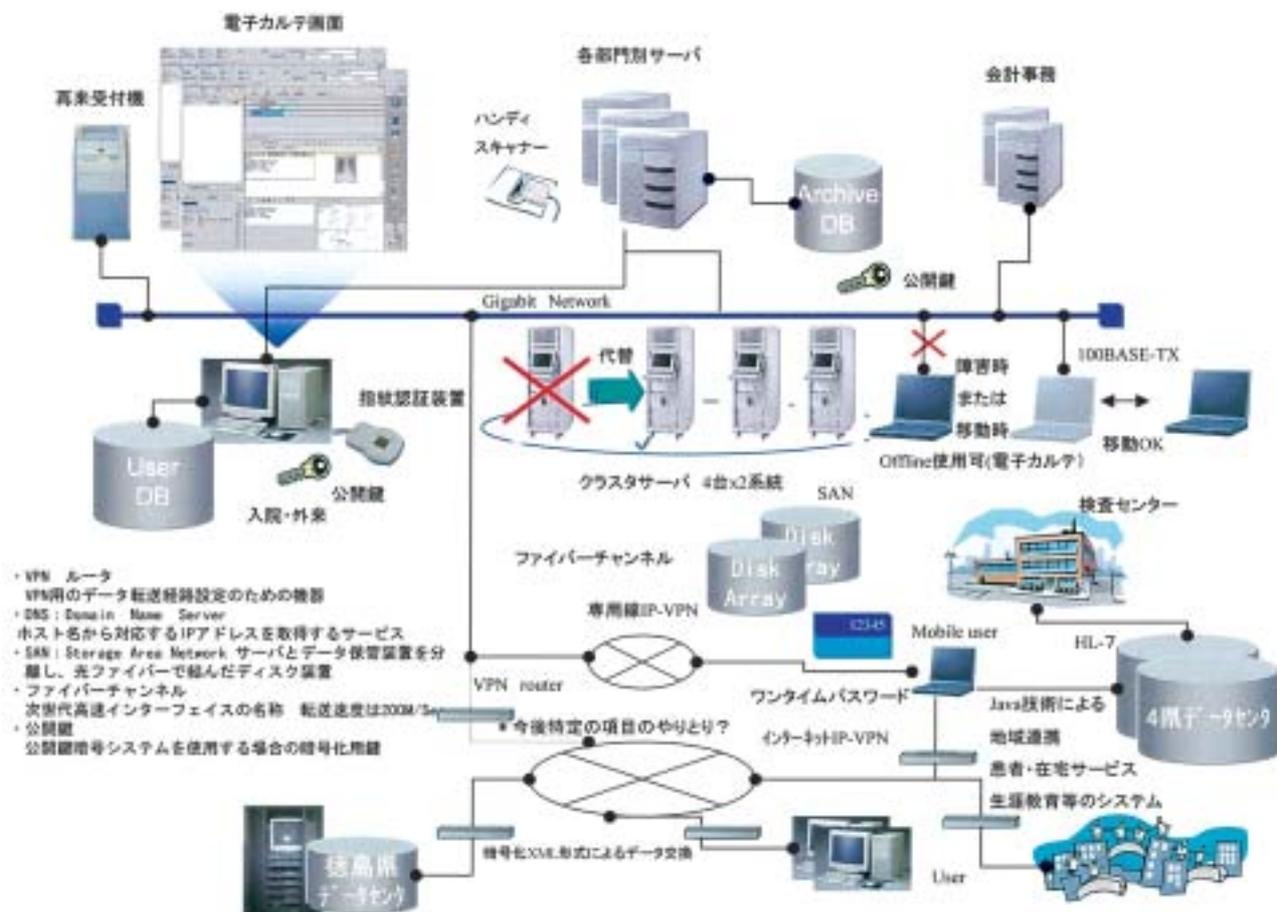


図1 電子カルテと地域連携

を通じて VPN ルータで接続される,いわゆる Internet IP-VPN であり,OS は LINUX,開発言語は Java (Servlet*, JSP*: Java Server Pages) が用いられ,機種,OS 依存性が少ない。Java によるシステム開発は,今後さらに重要性を増すと考えられ,徳島大学医学部の Tutorial Hybrid システム (医学生のための演習システム) も同様の技術で開発されている²⁰⁾。ちなみに,当院のシステムは OS は Windows 2000 Professional と Server,開発言語は Visual Basic である。通信経路をどうするかは,ポリシーの問題であるが,回線上あるレベル以上の Security が保たれているなら,また,DoS (Denial of Service attack) 攻撃*などにも頑健であれば,どちらでも安全は保たれるであろう。しかし,やはり,専用線は物理的に保護されているので,魅力がある。双方をあるレベルの Security で接続するための技術的検討が必要と考えられる。

*注

DWH: 基幹系のシステムから必要なデータを抽出,利用しやすくするためのアプリケーション。

Servlet: サーバ上に置かれた,Java で書かれたアプレットプログラム

JSP: HTML 文中のスク립ト言語で Servlet として動く

DoS 攻撃: 標的サーバのサービスを低下させる攻撃。結果,アクセスが極端に遅くなる。

4. 電子カルテの問題点

(1) 標準化

データを共有化し,評価するためには,同一項目に対して,同一のコードがふられていることが必要である。「医療情報の標準化委員会」²¹⁾において標準化された項目として,a.「標準病名マスター」,b.「標準手術・処置マスター」,c.「標準医薬品マスター」,d.「標準検査マスター」,e.「医療材料データベース」,があり,「いかなる利用形態,目的」に対しても,無償,ないし有償で提供され,(財)MEDIS(医療情報システム開発センター)の HP (<http://www.medis.or.jp/>) からダウンロードでき,d.は <http://www.jsdp.org/jlac/10-1.htm> から可能。また,e.は <http://db2.mddb.cyberlets.ne.jp/> にアクセスし,利用者登録を行い,ダウンロードやコードの登録をする。

今後,平成15年度までに,「症状・診察所見」「生理機能検査名・所見」「画像検査名・所見」「看護・行為」「歯科分野」などを完成される予定。ほか,Security 技術の標準化,医用画像電子保存に関する規格,画像連携システムコマンドプロトコル,カードの規格などがある²²⁾。

これらの標準化が整い,使われることで,データの共有化が図れることになる。

(2) 電子カルテの安全性

安全な電子カルテシステムを実現するためには,多面的に対策をする必要がある。第1に,故障や災害,不慮の事故に対するデータ紛失対策である。例えば,サーバを耐震性の高い部屋に設置したり,定期的にデータの複製を作成したり,暴漢から守るなどの対策が必要である²³⁾。

第2に,内部の関係者からのデータ流出防止対策である。電子カルテが閲覧可能なコンピュータには,IC カードなどの所有物,パスワードなどの知識,指紋などの身体的特徴,筆記などの行動特徴といった,複数の本人認証技術を組み合わせ,他人へのなりすましを防止する必要がある²⁴⁾。また,職種によるアクセス制限を設けたり,だれがどこから何を見たのかアクセス記録を残したりして,不正を防止しなければならない。さらに,印刷したカルテをゴミ箱に捨てたり,患者データをコピーした磁気ディスクを放置したりするなど,不注意からデータが流出する恐れがあるため,意識改革をする必要がある。

第3に,外部からのデータ流出防止対策である。電子カルテシステムをインターネットと接続する場合,ファイアウォールを設置してアクセス制限をしたり,暗号化通信(IP-VPN)を用いて,盗聴を前提とした対策を講ずる必要がある。また,先方の電話にかけなおすコールバック技術を用いて,なりすましを防止する必要がある。コンピュータに侵入された場合,データベースがまるごとコピーされる恐れがあるため,データベース自体を暗号化したり,分散化しておくことも重要である²⁵⁾。なお,インターネットと接続しない場合,職員がモデムを用いて勝手に接続する場合もあるため,データベースの暗号化など,同様の侵入対策をすべきである。

法制面では,

- ・不正アクセス防止法: パスワードなどの制限がかかっているコンピュータに通信回線を使って侵入してはならないとの取り決め²⁵⁾。

- ・電子署名および認証に関わる法律：電磁的に記録された情報について本人による一定の電子署名がなされていれば、真性に成立したものと推定される²⁶⁾。
- ・個人情報保護法：個人情報の処理に伴う人権侵害から個人を保護する目的²⁷⁾。
- ・個人情報の保護に関する法律：高度情報通信社会の進展に伴い個人情報の利用が著しく拡大したため、個人情報の有用性に配慮しながら、個人の権利を保護する目的で作られた。今後、配布予定の住民基本台帳情報のICカード化などやインターネットサービス業者を視野に入れている²⁸⁾。などが整備されてきた。

5．システム開発のプロセスと開発環境

(1) 開発プロセス

ベンダーによるシステム開発の進め方としては、

- (i) 計画フェイズ：構想立案 調査分析 基本計画
- (ii) 設計フェイズ：概要設計 詳細設計
- (iii) 構築フェイズ：プログラミング テスト
- (iv) 運用フェイズ：移行 評価 保守

ということになる²⁹⁾。そのためには、医療業務に携わる者と関係者が、業務のどこに問題があり、どう改善したら効率化、サービスにつながるかどうかを、キーパソンを中心としてベンダーと一緒に、検討することが重要である。さらに、運用、バージョンアップについても、体制を組んでおくことが必要であり、内部的な運用マニュアル作りも必要である。

最近、アプリケーションの開発において、UML (Universal Modeling Language) という手法が用いられるようになってきた。これは、オブジェクト指向技術*を使って、現実を反映したモデルを作るときに使われる表記法である。現実を分析し、オブジェクトの持ついろいろな機能や属性、オブジェクト間の相互作用を一定の方式で記述することで、プログラムの枠(スケルトンと呼ばれる)を作ることもしできる。今後、対技術者に対しても、医療の仕組みをわかりやすくかつ技術的に提示できるため、医療情報システムの開発にも有効な手法と考えられる。

*注

オブジェクト指向技術：すべてのものをデータと手段を持った構造物(オブジェクト)と考えてプログラムする手法

(2) 開発環境

現在、システムの開発に用いられるプラットフォーム(OS)と開発ツールはいろいろあるが、よく用いられているものは、OSはWindows 2000, LINUX, 言語はVB, COBOLなどである。しかし、いろいろなOS上で動いたり、PCに標準で備えられている機能で、データが表示できたり、といった利便性のために、Web技術を使うようになってきた。これを使えば、管理も楽になり、端末の種類によらず、アプリケーションを動作させることができる。さらに、分散されたDBを使うことができるため、データの置き場所を考えなくても良い、といった利点もある。大規模なシステムでは便利な機能だが、われわれは、いろいろなシステムの開発にJava Servletを使っている。これはサーバ側に置かれたJavaプログラムで、クライアント側からの要求に応じて、動作し、動的にHTMLを生成*する、Java Appletである。この仕組みを使うと、プログラムは比較的容易で、移植しやすい、高機能なプログラムを作ることができる。今後作成予定の医学部と附属病院のHPや研究者DBなどの作成にも、利用を予定している(図2)。

*注

動的生成：データベース項目からプログラムで自動的にHTML文書を作成する方法

6．今後の電子カルテ

主に物を対象とした会社法人などの情報化と、人間に関する客観的また主観的データを含んだ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*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。事実を整理・保存することから、知識・判断を与えてくれるシステムへの進化が重要である。

*注

データマイニング Data mining：データから新しい事実関係を見つける手法

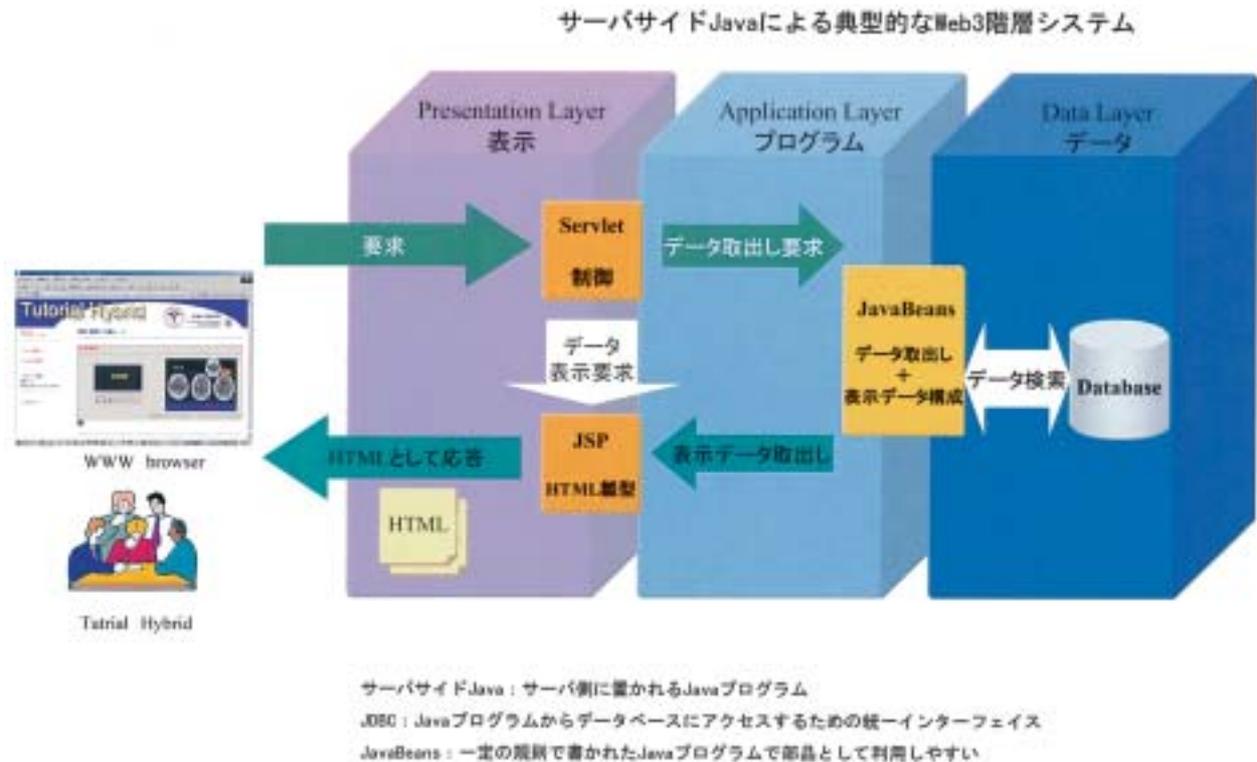


図2 Java Servlet による Web ページの動的作成

おわりに

今後、電子カルテが普及し、医療に有効利用されるようになるためには、経済的インセンティブと情報リテラシーの向上が必要であると思われる。さらに、情報共有のため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重要である。

注

Microsoft, Windows, Visual Basic は, Microsoft Corporation の米国およびその他の国における登録商標または商標

Java およびその他の Java を含む標章は, 米国 Sun Microsystems Inc. の商標

文 献

- 1) <http://www.kantei.go.jp/jp/it/network/dai3/3siryou40.html>
- 2) <http://www.kantei.go.jp/jp/kakugikettei/2001/1129syakai.html>
- 3) http://www.mhlw.go.jp/shingi/0112/s1226_1.html
- 4) 開原成允：情報技術の貢献・医療とコンピュータ 91：25 2001
- 5) <http://www.osaka-med.ac.jp/JAMI/honbun.html>
- 6) 坂部長正, 荒井和夫, 阿部和也, 井上秀朗 他：耳鼻咽喉科領域におけるカルテ電子化の諸問題・医療情報学 21：131-136 2001
- 7) 小笠原克彦, 安藤裕, 斎藤正道, 板垣佑司 他：健診施設における画像情報保管に関する一考察・日本総合健診医学会誌, 27：409-414 2000
- 8) 北本正俊, 組村勝行, 大家英治, 大石勝昭 他：電子カルテ化に伴う診療録等の管理業務の改善・診療録管理, 13, 15-17 2001
- 9) 秋山昌範：保健医療情報ネットワークの貢献・医療とコンピュータ 91：30-34 2001
- 10) 村田晃一郎, 山田好則, 熊谷直樹, 土本寛二 他：病診・病連携データ配信機能を持つデータストレージセンター構想・第21回医療情報学連合大会論文集：546-547 2001
- 11) 特集ネットの医療情報を携え患者がやって来る・Nikkei Medical 402, 日経 BP 社 2001 54-65

- 12) 坪田一男, 宇治幸隆: インターネットが眼科医療を変える. あたらしい眼科 ,19(1): 1 2 2002
- 13) 福井好子: Web サイトの効果的な使い方. あたらしい眼科 ,19(1): 33 37 2002
- 14) <http://www.med.or.jp/nichikara/joho/joho.html>
- 15) 加藤宗彦, 志和利彦: 電子カルテを使用した診療とカルテ開示. 日本眼科紀要 52: 50 54 2001
- 16) 楊浩勇: インターネットはどのように医療を変えるか?. あたらしい眼科 ,19(1): 39 43 2002
- 17) <http://www.orca.me.or.jp/>
- 18) 特集電子カルテ実用化に向けて. 新医療 319: 7 13 2001
- 19) 松村泰志: 電子カルテと病院情報システム. 医療情報学 21: 211 222 2001
- 20) 森口博基: 21世紀の医療とIT (Information Technology) - 大学から地域へ -. 四国医誌 57: 125 136 2001
- 21) (財)医療情報システム開発センター主催 平成13年度第1回 医療情報の標準化委員会資料
- 22) 桐生康生, 谷口隆: 保健医療福祉分野における標準化プロジェクト. INNERVISION ,170: 92 94 2000
- 23) 大櫛陽一: 電子カルテのセキュリティ. 新医療 304: 48 51 2000
- 24) 大原達美, 名和肇, 宮本潤一, 沼部博直 他: 電子カルテとセキュリティ. 新医療 304: 52 56 2000
- 25) <http://www.ipa.go.jp/security/ciadr/law199908.html>
- 26) <http://www.meti.go.jp/kohosys/topics/00000061/>
- 27) <http://www.senshu-u.ac.jp/thj0090/personaldat aact.html>
- 28) <http://www.kantei.go.jp/jp/it>
- 29) (株)東和コンピュータマネジメント: 情報システムの開発と設計, 啓学出版株式会社: pp .14 15 ,1992

Establishment of electronic medical record and system

Hiroki Moriguchi, and Takafumi Katayama

Division of Medical Informatics, University Hospital, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

In the medical treatment with a strong subjective, experienced element, the flow of informationization is rapid in the maturation process of the society.

Accuracy and the efficiency improvement of the medical treatment are strongly requested by the change in a social background, and a more systematic medical treatment system is needed though the medical treatment is complicated more and has upgraded. Environment, which improves the quality of the medical treatment and offers medical treatment efficiently is requested for the achievement. In the environment the technology of the information infrastructure, security, and the information exchange, information literacy, and the legislation etc. are maintained. EMR (Electronic Medical Record) with the function which becomes the center begins to spread, and the introduction in the clinic and the hospital is accelerating. The current state of an electronic medical record, the problem, and the constructive process of the system are outlined.

Key words : EMR, electronic medical record, medical treatment system, medical information system

総 説

徳島県における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

(平成14年3月22日受付)

(平成14年3月25日受理)

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。

表1 1 国のIT戦略(その1)

IT戦略会議・IT戦略本部(2000.7)
IT基本法施行(2001.1)
e-Jpan戦略(2001.1)
e-Jpan重点計画(2001.1)
e-Jpan2002プログラム(2001.3)
eプロジェクト(2001.3)

表1 2 国のIT戦略(その2)

保健医療分野の情報化に向けてのグランドデザイン(2001.8)
電子カルテシステム・レセプト電算処理システム・病院機能評価の普及目標の設定等について(2001.12)
電子カルテシステム
レセプト電算処理システム
などの目標設定

表1 3 国のIT戦略(その3)

電子カルテシステムの普及目標設定
2004年度(平成16年度)まで
・全国の医療圏(360圏域)毎にすくなくとも1施設
2008年度(平成18年度)まで
・全国の400床以上の病院の6割以上
・全国の診療所の6割以上

表1 4 国のIT戦略(その4)

レセプト電算処理システムの普及目標設定
2004年度(平成16年度)まで
・全国の病院の5割以上
2008年度(平成18年度)まで
・全国の病院の7割以上

表2 徳島県の情報化の推進体制

徳島県情報化推進本部(2000.9)
IT戦略にかかる研究会(2001.2)
研究会設置3分野
・1 産業 2 医療・福祉 3 学校教育
徳島県ITプラン(2001.6)
重点4分野
・1 産業 2 生活暮らし 3 教育 4 医療・福祉

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

表3 徳島県の情報化の具体的推進状況

地域医療情報化推進事業（2000，2001年度） 医師会等の情報ネットワークの整備に対する補助
救急医療情報システム（2000 .6） 情報ふれあいネットとくしま創造事業を活用
病院オーダリングシステム補助（2000，2001年度） 県内2病院に補助（2002年度は，1病院の電子カルテ整備に補助）
電子カルテネットワーク連携プロジェクト（2001年度） 経済産業省補助事業（大学，医師会，行政の連携）
ホームページ「医療とくしま」（2001 .6） 医療審議会議事録，看護研修会の案内等を掲載
電子県庁の整備 電子申請等を検討

表4 行政の医療情報化への対応（3分野）

3つの分野に分類して検討
第一分類 医療機関基礎情報 病院の名称，所在，病床数，標榜科目，電話番号など ・現状 県で情報収集し情報提供している ・救急医療情報システム，医療とくしま（ホームページ）
第二分類 医療機関の機能等に関する情報 対応可能専門分野，保有医療機器，患者サービスなど ・行政 今後積極的な関与が求められる
第三分類 個々の患者の診療情報 患者カルテ，診療報酬情報など ・行政 ガイドライン，病名コードなどの枠組みづくりや電子カルテ整備補助などに関与すべき

表5 第二分類への行政関与の背景

医療法の広告規制の緩和（2001 .1） 県民の権利意識の高揚（自己決定権確保の要求） 医療に関する県民意識調査結果（2001 .11）
医療機関の機能分担と連携の必要性の増大 介護保険制度の発足（2000 .4） 第4次改正医療法施行（一般病床と療養病床の分類）（2001 .3） 診療報酬体系の改正 急性期病院加算（2000 .4） 回復期リハビリテーション入院料（2001 .4）

「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。

表6 来年度に向けての県の検討事項（「医療とくしま」情報化推進事業（仮称））

各医療機関の機能，専門性などに関する情報を収集情報のデータベース化を図る 医療機関相互の連携と役割分担を促進 県民に良質かつ効率的な医療を提供する体制を構築 2次利用としての県民への情報提供も検討（インターネットを活用）

表7 第二分類への行政関与の課題

課題検討体制の整備 収集すべき情報項目の整理 情報収集・変更の責任主体 2次利用としての県民への情報提供

表8 県からの提案

評価・管理委員会（仮称）の創設 大学，医師会，行政の連携による課題解決を図る

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。

特集 2 : 医学・医療 話題のアラカルト

【巻頭言】

大西 克成 (徳島大学大学院医学研究科生体制御医学講座分子細菌学分野)

高橋 正倫 (徳島県立中央病院検査部)

昨年度冬期の徳島医学会学術集会は集まりがあまりよくなかったという反省がありましたので、今回の第224回学術集会ではできるだけ多くの方に感心を持っていただくようなテーマにしました。まず、特集1にありましたように産業医の更新時期にあたりますので、その関係の一つのテーマにしましたし、徳島県は結核罹患率が日本で4番目に多い県であり、結核有病率は1 - 2位ですので、橋本忠世名誉教授 (Loyola 大学) に特別講演「結核対策の問題点」をお願いしました。次に、整形外科の方々にも参加していただくために、教授就任記念講演を安井夏生教授にお願いし、徳島医学会賞受賞者記念講演とポスターセッションを加えました。また、この特集にありますように、さらに感心がある方を増やすためにセッション2はアラカルトにして、6点セットを企画いたしました。

さて、この医学・医療 話題のアラカルトでは、まず基礎医学から、院内感染で問題になっている耐性菌の克服のための新しい方法を開発しておられる樋口富彦教授 (薬学部) に薬剤の感受性増強薬について講演していただきました。昆虫や生薬植物から抽出した各種フラボノイドの中に抗菌活性はないが β -lactum 剤による MRSA に対する感受性を32,000倍も高める物質を発見し、Inducer of β -Lactum drugs-Susceptibility of MRSA (ILSMR) と命名して、その画期的な有用性を明らかにされました。

次に、内科から谷憲治助教授 (生体防御腫瘍

医学講座分子制御内科学分野) に日本に70万人の患者がいる慢性関節リウマチの新しい治療法について、特にサイトカインをターゲットにした抗サイトカイン療法について講演していただきました。抗 TNF- α 抗体や抗 IL 6受容体抗体などを使った臨床試験について慢性関節リウマチの治療の進歩を述べていただきました。

外科からは、寺嶋吉保講師 (器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野) に QOL 向上のためのモルヒネ使用法を解説していただきました。WHO によるモルヒネ使用推奨以来日本でも癌性疼痛に対してモルヒネがよく使われるようになったとはいえ、まだ欧米にくらべると少ない現状です。癌性疼痛以外の疼痛に対しても適正に使用することがこれからの課題です。

最後に、生活習慣病であり、徳島に多いといわれる糖尿病が進行して網膜症となり、ついには失明するのをいかに予防するかについて眼科の立場から賀島誠先生 (感覚情報医学講座視覚病態学分野) に述べていただき、その治療法について解説していただきました。

以上のようにいろんな方面のすばらしい講演が続き、最後の橋本先生の特別講演までにこの第224回徳島医学会学術集会に参加された先生方が300名近くになりました。このように盛大な学会を終えることができましたことを、講演された先生方はもちろんのこと徳島県医師会はじめ徳島大学の先生方など関係各位に感謝申し上げます。

総 説

薬剤耐性克服のための新しい方法： MRSA に対する β ラクタム剤感受性誘導薬 (ILSMR) の創製をめざして

樋口 富彦

徳島大学薬学部微生物薬品化学

(平成14年5月15日受付)

(平成14年5月23日受理)

はじめに

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) はメチシリンが開発された翌年の1961年にすでに出現したが、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^{1,5)}。全ての抗菌剤に耐性となったバンコマイシン耐性腸球菌が1986年に、バンコマイシン耐性 MRSA が1996年に出現し⁶⁾、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25~50万種の植物が生息しており、約10万種の第二次代謝産物(植物の生存に必須でない代謝産物)を生産しており、微生物に対する独自の抗菌物質(フィトアレキシン (phytoalexin) と呼ばれている)を生産する防衛システムを獲得しているものと考えられる。それらは、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⁷⁾。

私達は、1992年から、生薬の専門メーカーであるアルプス薬品工業(株)との共同研究を行い、世界各国から採集した約900種の昆虫及び生薬植物から抽出した各種フラボノイド等のなかに、それ自体は、抗菌活性は弱いが無いが、 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)^{8,15)}。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 ラクタム剤感受性誘導薬 (Inducer of β Lactam drugs-Susceptibility in MRSA (ILSMR))” と命名した^{13,15)}。さらに、生薬から抽出したルチン等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。

本稿では、ILSMR 作用の機構を明らかにするため、まず、1. *S. aureus* の細胞壁の形態形成の仕組み、2. ペニシリンによる *S. aureus* の致死効果の仕組み、3. MRSA の β ラクタム剤に対する耐性度を決定する因子、4. β ラクタム剤に対する MRSA 高度耐性化仮説について述べ、ついで、私達の研究室で得られている結果を中心に、5. 生薬から見いだされている抗菌剤、6. MRSA の β ラクタム剤に対する感受性を増強する薬物 (ILSMR) の発見、7. ILSMR の作用機作、8. MRSA 感染マウスに対する ILSMR の治療効果について、概説した。

1. *S. aureus* の細胞壁の形態形成の仕組み

1) *S. aureus* の細胞壁の化学構造^{16,17)}

S. aureus の細胞壁は、約20~40nmの厚さからなる。一層のペプチドグリカンの厚さが約1nmであるので、20~40層のペプチドグリカン層に相当する。大部分の臨床分離株の *S. aureus* の最外層には、現在までに明らかになっている11種之多糖の1つが、カプセル層を形成している¹⁸⁾。この多糖層の下方に細胞壁がある(図1)。細胞壁中のペプチドグリカン層は、これらの多様な多糖とテイコ酸 teichoic acid とよばれるポリオールリン酸よ

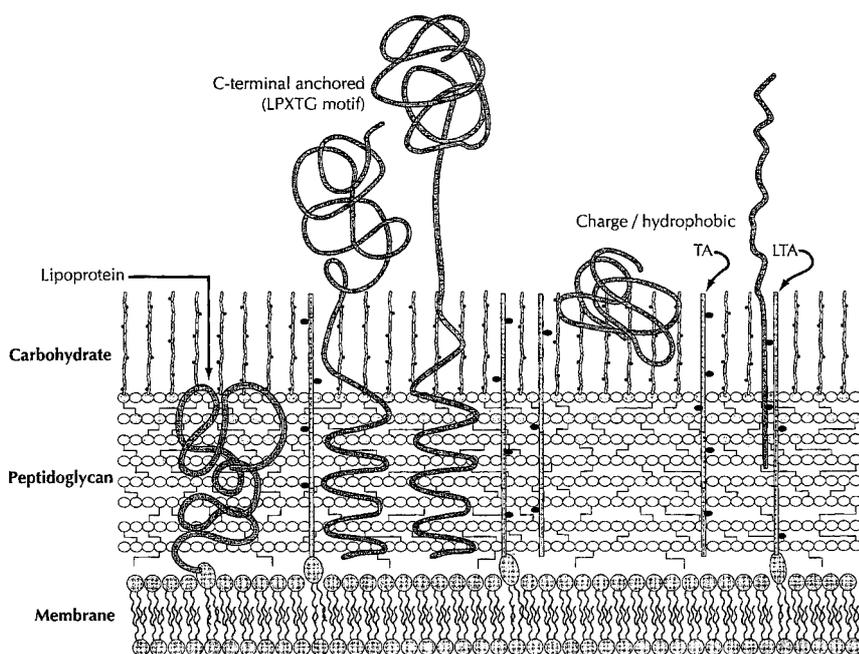


図1 グラム陽性菌の細胞壁の主要な表面構造¹⁷⁾
TA, テイコ酸, LTA, リポテイコ酸

りなる高分子壁物質と共有結合している。テイコ酸は水溶性ポリマーで、ホスホジエステル結合を介してリビトールまたはグリセロールが連結したもので、細胞壁の質量の50%占めている。テイコ酸の大部分は、細胞壁中に存在しているが、一部は細胞膜と会合しており、膜の糖脂質に共有結合している。この物質は、膜テイコ酸 membrane teichoic acid ともりポテイコ酸 lipoteichoic acid と呼ばれる。テイコ酸は、グラム陽性菌の主な表層抗原であり、またその抗体との反応性からこの物質が、ペプチドグリカン層の外表面にもあることがわかる。ペプチドグリカン層にも多量のテイコ酸がある。テイコ酸の機能は解っていない。テイコ酸は細胞表層に高密度の規則的に配向した電荷を与えているので、外表層をイオンが通過するのに影響を与えていることは確かである。細胞表層の蛋白質は、3つの機構で結合している¹⁶⁾：
1) リポ蛋白質は、N端のシステインを介してリピドと結合。
2) 大部分の表層蛋白質は、C端領域の共通配列 LPXTG モチーフのスレオニンとペプチドグリカンと共有結合。
3) いくつかの蛋白質は、表層中の疎水的な相互作用により結合している。

2) *S. aureus* の細胞壁加水分解酵素¹⁹⁾

S. aureus は、3種以上の細胞壁加水分解酵素 (cell wall hydrolases), *N*-acetylglucosaminidase, *N*-acetylmuramidase, と endopeptidase を持っており、細胞分裂の際に高度に

制御された様式で、細胞壁のある特定の部位で細胞壁を開裂させている²⁰⁾。最近、二つの機能を持つ自己溶菌酵素 (autolytic enzyme) をコードしている *atl* 遺伝子が、クローニングされた²¹⁾。この酵素は、*N*-acetylmuramyl-L-alanine-amidase と *N*-acetylglucosaminidase 活性を持っている。これらの酵素複合体は、細胞壁の円周上に2列(おそらく、隔壁の上部円周上)に局在しており、2つの娘細胞の分離を行う重要な酵素であると考えられる²²⁾。

3) ムロソームと隔壁形成における役割¹⁹⁾

直径30~40nmの小胞構造が、細胞分裂の際に完成した隔壁 (septum, cross wall) の上部の周辺の細胞壁中に2個ずつ観察される(図2eおよび図3)。この細胞壁のオルガネラは、細胞壁中で、細胞壁の種々の分解活性を保持しており、隔壁形成と二つの娘細胞が分離するときに主要な役割をするもので、ムロソーム (murosome) と名付けられている。ムロソームは隔壁の両端の細胞壁に各々1列ずつ小さな孔をパンチして行き、丁度紙の切取線のミシン目のように、娘細胞の剥離を助ける。

4) 隔壁形成¹⁹⁾

隔壁形成の開始は、細胞壁のただ一つの開始点から非対称に行われる(図2c)。他の原核細胞と同様に、staphylococcus の隔壁形成は、中心に向かって同心円上

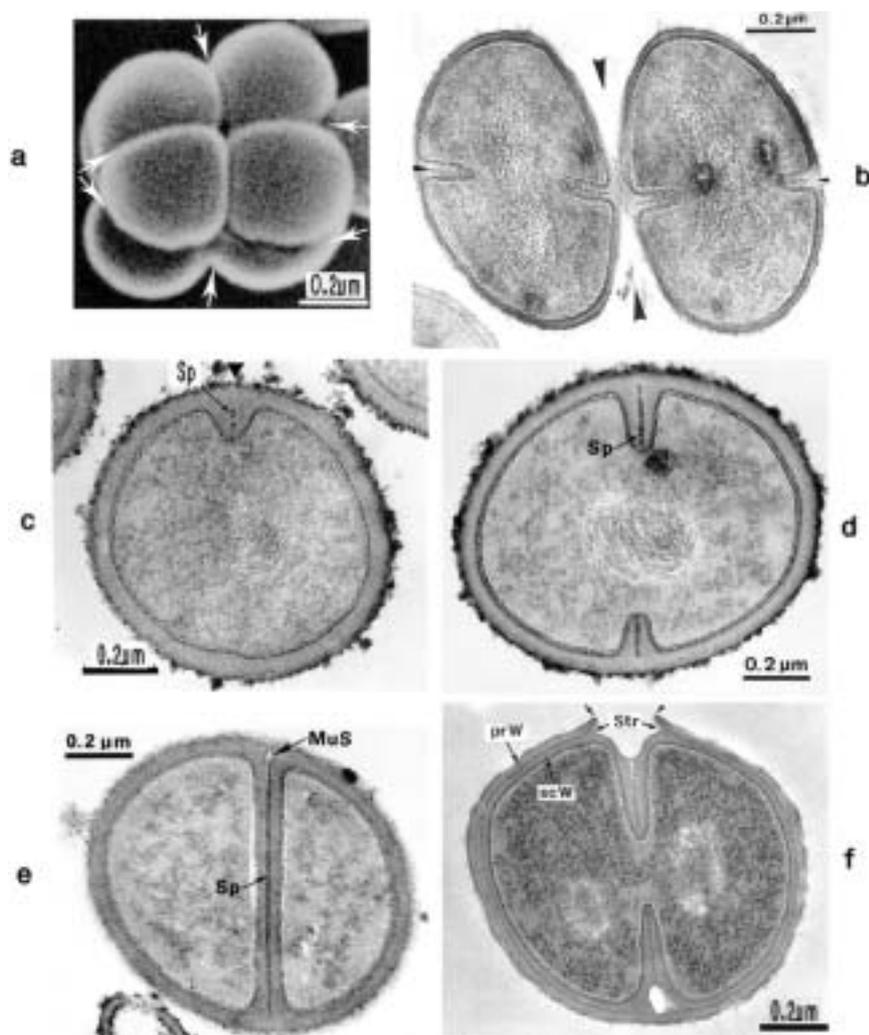


図2 Staphylococcus の走査型電子顕微鏡像 (a) と超薄切片像 (b ~ f)¹⁹⁾ Sp, 剥離装置 (splitting system); MuS, ムロソーム (murosomes) (f) は抗生物質 batumin (1 µg/ml) で2時間作用させた。説明は本文。

に進行し (図 2 d), 最終的に完全に閉じた隔壁となる (図 2 e)。閉じた隔壁は、一見コンパクトで均一に見えるが、抗生物質で作用させると、細胞壁と隔壁は、二層からなっていることが解る (図 2 f): (1) 外層 “一次細胞壁 (prW, primary wall, parent wall)” と (2) 内層 “二次細胞壁 (scW, secondary wall, daughter wall)”。一次と二次の細胞壁に挟まれている部分は、“剥離装置 (Str, stripping system)” と呼ばれるもので、出来たての2つの娘細胞を互いに剥離する役割を持っている。隔壁形成装置を模式的に示したのが、図 3 である。

2. ペニシリンによる *S. aureus* の致死効果の仕組み¹⁹⁾

Alexander Fleming が1929年にペニシリンを発見

し、1941年にはじめて臨床応用されて以来、多くの研究者がこの抗生物質による細菌死の機構を説明することを試みた。しかし、その謎を解くために50年以上もかかるとは誰も予測していなかった。

ペニシリンの最初のターゲット分子は細胞膜の外側表面に露出している蛋白質で、PBPs (penicillin binding proteins) と呼ばれている。β ラクタム剤と PBPs との相互作用は、ペプチドグリカンの架橋 (cross-linking) を通常の85%から60%に低下させることが知られている。ペニシリンはバクテリアのプロトプラストの外側で PBPs と反応する。

4種の PBPs が *S. aureus* で同定され、PBP 1 ~ 4 と名付けられている。

ここで、*S. aureus* の PBP 1 ~ 4 の生理的な役割を簡単にまとめた。

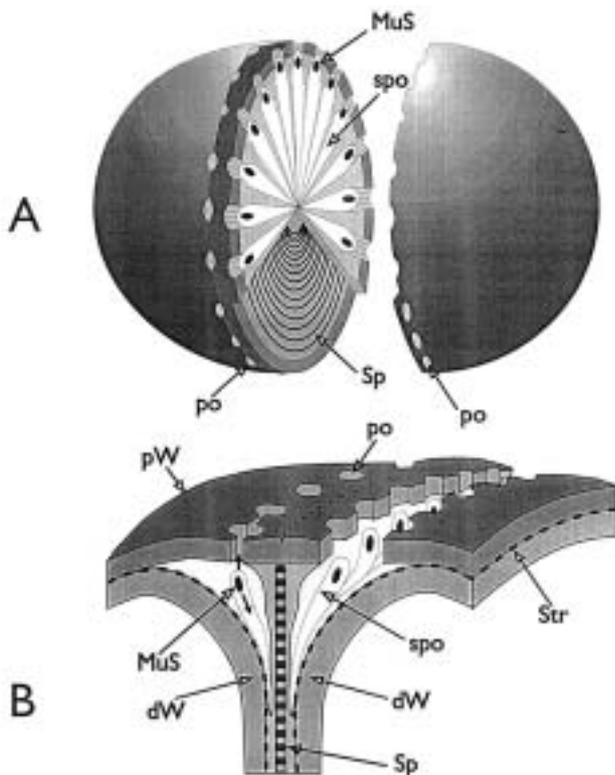


図3 Staphylococcus の隔壁の構成成分の模式図¹⁹⁾

- (A) 細胞分裂の開始状態を示す
2個の娘細胞を分離する前の新しく形成された隔壁を保持している分裂状態の staphylococcus を示している。図では、内部が見えるようにするため、右側の娘細胞は通常的位置から右にずらせて描写されている。細胞分裂は、ムロソーム (MuS) が細胞壁の周辺部に二列の穴 (po) をパンチするとともに、中心に向かって溶解を行い、スポーク状の管 (spo) を形成することによって、開始される。
- (B) 細胞分裂の開始後の状態を示す。
dW, 娘細胞の細胞壁; pW, 親細胞の細胞壁; Str, 剥離装置

PBP 1 (87kDa): ペプチドグリカンの transpeptidase 活性を有する。増殖には必須で、大腸菌の PBP 1 機能の類推から細胞伸長 (elongation) に関わっていると推測される²³⁾。

PBP 2 (80kDa): ペプチドグリカンの transpeptidase 活性を有する。cefotaxime と選択的に結合し²⁴⁾、細胞質の放出と溶菌を起こす²⁴⁾。

PBP 3 (75kDa): ペプチドグリカンの transpeptidase 活性を有する。cephalexin (その同族体, cephadrine, cefaclor) と選択的に結合し²⁴⁾、細胞の巨大化と隔壁形成の停止を起こす²⁴⁾。従って、隔壁形成に関わっていると考えられる。

PBP 4 (41kDa): 欠損変異株では、細胞壁の架橋が低密度であった。逆に、高発現株では、それは高密度

となり、 β ラクタム剤に対する耐性度が増加した²⁵⁾。Transpeptidase 活性と carboxypeptidase 活性を有する。

後述する MRSA では、外来性の遺伝子 *mec* カセットがゲノム遺伝子に組み込まれており²⁶⁾、上記の4種のPBPに加えて、 β ラクタム剤に対する親和性が低下した PBP 2' (欧米では PBP 2A と呼ばれている) が発現している^{27, 28)}。

さて、低濃度のペニシリン (0.01 μ g/ml) で処理すると、staphylococci の細胞壁の架橋の程度が減少し、剥離装置の形成が阻止され、コンパクトな隔壁のかわりに緩くなった繊維質の隔壁が形成される (図4a)¹⁹⁾。そのような緩くなった細胞壁でも内部圧により破裂することはない。この点は、以前から推測されている“ペニシリンは細菌を破裂させる”という考えとは異なるもので、細胞の増殖と分離は、未処理の staphylococci と同様に事実上進行する (図4a~c)。さらに、細胞壁の繊維質は、内部圧に抗することができるタフで相互に連結したネットワークからなっている。

低濃度のペニシリン処理によるもう一つの特徴は、PBP s が局在していると考えられる隔壁中の剥離装置が消失していることである。この消失は、PBP 1 を含む4種のPBPのうち2つにペニシリンが結合している結果である。しかし、staphylococci はこの剥離装置が無い状態でも増殖と細胞分離を行うことができる。

ペニシリンは、成長し細胞分裂を行っている感受性菌のみを死滅させることができ、休止細胞には何ら作用しない。さらに、ペニシリンが作用するポイントは、成長している細菌の細胞壁の全ての部分ではなく成長しつつある細胞壁の一部のみである。したがって、ペニシリンの作用部位は、次の2カ所である:(1) 桿菌の周辺細胞壁が縦方向に成長している局所、と(2) 全ての細菌の細胞壁合成の中心である成長過程にある隔壁上で、他の細胞壁合成の“休止部位”とプロトプラストそれ自体は、ペニシリンによって影響は受けない。

ペニシリンによる細菌の死は、同調培養の実験から、細胞周期のどの時期に薬剤を添加するかに依存していることが明らかになっている。これらの研究から、薬剤の添加後、2回目の細胞周期の開始時に、ペニシリンによる細胞死が起こる。ペニシリンが添加される細胞周期の時期に無関係に、staphylococci は抗生物質を添加後1周期のみは生存できるが、次の細胞周期の最後、すなわち娘細胞の分離を行う際に溶菌が起こり菌は死滅する。

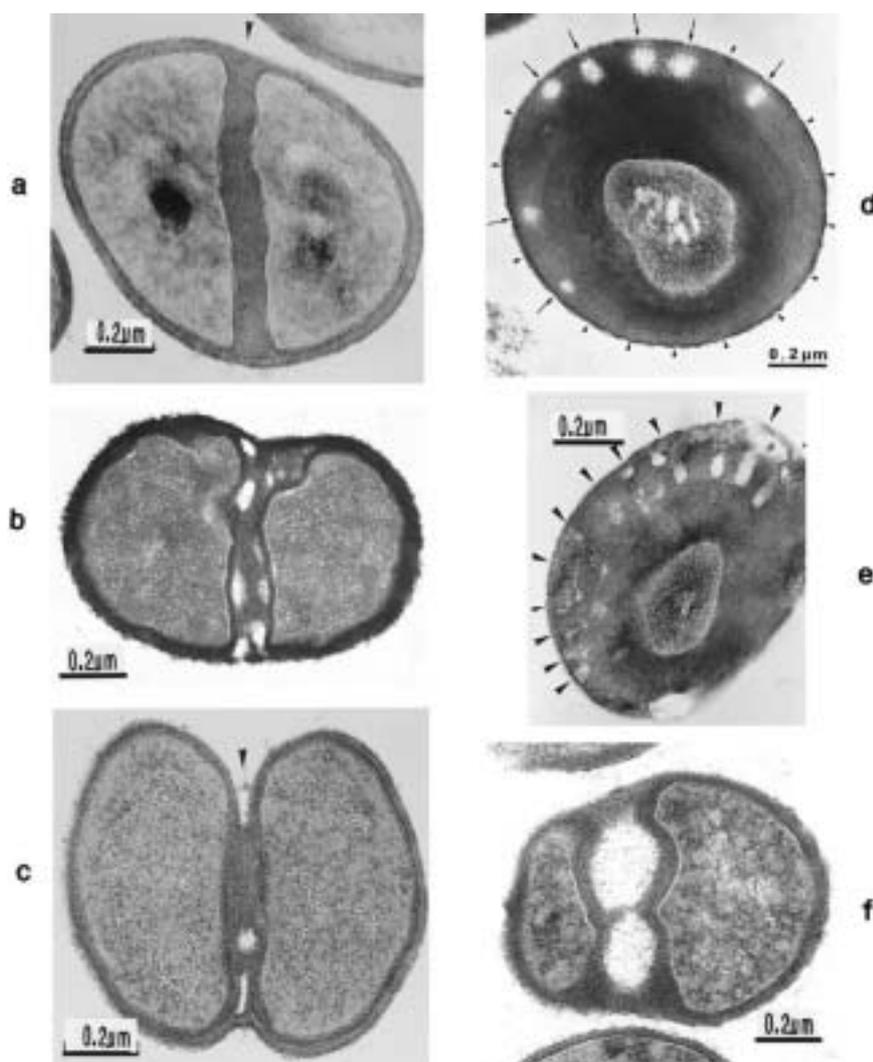


図4 ペニシリン処理した staphylococcus の超薄切片像¹⁹⁾
 (a) 低濃度のペニシリン (0.01μg/ml) 存在下では、剥離装置の形成が、阻害されており、繊維質の細胞壁の素材が、通常のコンパクトな隔壁のかわりに合成されている。
 (b) 1対の溶解部位が、娘細胞の分離の際における隔壁の分解にかかわっている。(c) 0.01μg/ml のペニシリンの存在下で、隔壁の中心部分(矢じり)が剥離装置の関与なしに溶解されている。
 (d)と(e) 0.1μg/ml のペニシリンで処理した隔壁の切片像。菌の周辺に数個のムロソームによる融解部位が観察される(矢印)(d)、溶解部位が、菌の中心に向かって伸長している(矢じり)(e)。(f) 0.1μg/ml のペニシリンと細胞分離の阻害剤 liquoid (2mg/ml) の共存下では、細胞分離を起こすことなく、隔壁が分解しているのが観察される。

そこで、staphylococci に対するペニシリンの致死効果を解析するためには、薬剤の添加後最初の3回の細胞周期、90分(1細胞周期、30分)にフォーカスをあてなければならない。これらを図にまとめたのが、図5である¹⁹⁾。

3. MRSA の β ラクタム剤に対する耐性を決定する因子

先に述べたように、MRSA は、通常の4種のPBPsに加えて新たにPBP2'を発現している。PBP2'は、架橋活性を持っているが、βラクタム剤に低親和性のため、βラクタム剤に対して耐性を獲得しているといわれている。ところが、PBP2'の発現量とは無関係に、βラクタム剤に対する耐性の程度は、MRSA 臨床分離株で、MIC(最少発育阻止濃度)4~1600μg/ml と様々

である²⁹⁾。この耐性の違いは何に起因するのであろうか。単純に考えると、十分量のPBP2'が発現していると、いずれの菌もβラクタム剤に対して高度に耐性になっているはずである。この原因を考えるため、次にトランスポゾンによるMRSA変異実験について調べてみる。

トランスポゾン Tn551 (あるいは Tn918) をゲノム遺伝子に導入することにより個々の遺伝子を破壊させ、MRSA のβラクタム剤に対する耐性を低下させた変異遺伝子が明らかにされた(表1)³⁰⁾。予想に反して、これらの耐性が低下した変異株は、極端に耐性が低下しているにもかかわらず、いずれも無傷の mecA 遺伝子を保持しており、その産物である PBP2' の量にも変化がなかった^{29) 38)}。耐性を低下させたトランスポゾン挿入遺伝子は、いずれもペプチドグリカンの生合成に関

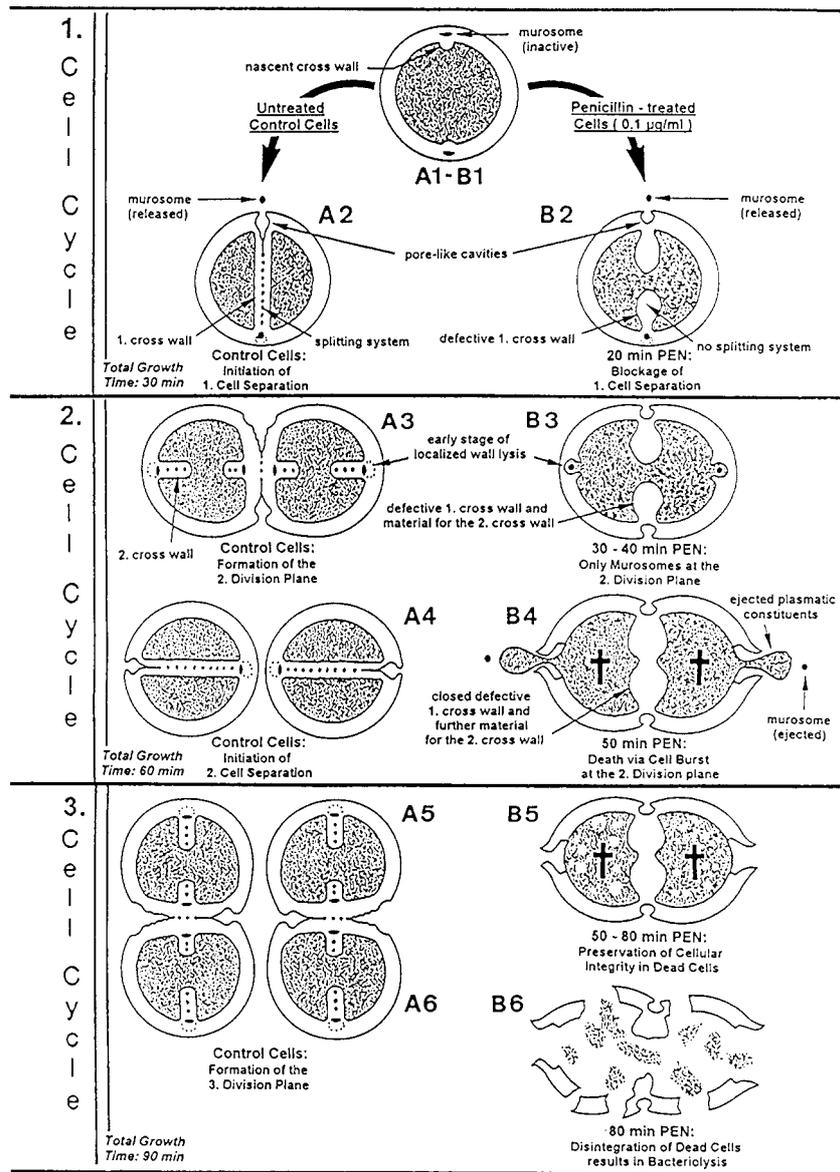


図5 ペニシリンによる staphylococcus の細胞死と溶菌の時間経過の模式図。¹⁹⁾

増殖している対照の菌 (A) と $0.1 \mu\text{g/ml}$ のペニシリン添加後の菌 (B) の3細胞周期 (90分) のイベントが、模式的に示されている。1細胞周期は30分。

第1細胞周期:(A1からA2まで): 未処理の菌では、コンパクトで高度に組織化された完全な隔壁が第1分裂面に形成される。そしてその隔壁中には、剥離装置 (splitting system) が見られる。この隔壁が完成した後、ムロソームが第1分裂面の細胞壁の円周上に無数の連続した小孔を開け、細胞の分離を開始する。つづいて、これらの小孔の部位を破り、2つの娘細胞を剥離させる。(B1からB2まで): staphylococci は、致死濃度のペニシリンの添加後、ほとんど同時に剥離装置を形成する能力を失う。さらに、細胞は、もはや正常なコンパクトな隔壁を作ることができないが、むしろ厚くて変型した不完全な欠陥隔壁中に配置された繊維質のネットワークを合成する。それにもかかわらず、staphylococci はムロソームによる周辺細胞壁に穿孔を開け、あたかも最初の隔壁がインタクトで完全であるかのごとく細胞分離を開始する。しかしながら、細胞分離は起こらなくて、むしろ、大きなムロソームによってできた空洞が、第1回目の分裂面の細胞壁の周辺部に現れる。

第2細胞周期:(A3) 未処理の娘細胞の分離の際に、第2分裂面に新しい隔壁の形成が、前回のものに対して 90° の角度で開始される。(B3) ペニシリンの存在下において、第2分裂面の形成が(A3)と同様に開始されるが、隔壁の構築はここでは起こらない。第2分裂面に結合した隔壁の素材は第1分裂面に沈積するため、変形した不完全な第1隔壁は厚くさえる。

(A4) 隔壁の完成の後のみ、次の細胞分離がムロソームによる第2分裂面の細胞壁の周辺部の穿孔を経て開始される。(B4) 正常な staphylococci の場合と同様に、第2分裂面における細胞分離が、ムロソームによる細胞壁の周辺部における小孔のパンチングによって開始される。しかし、ペニシリン存在下では、隔壁素材がこの部位に無いにもかかわらず細胞分離が起こるため、高い内部圧によって細胞ははじけて、ムロソームや限定量の細胞質の構成成分を放出する (動脈瘤の原理)。このムロソームによる形態的な死は、ペニシリンを添加後約50分で起こる。

第3細胞周期:(A5, A6):(A3)と同様に第3分裂面に隔壁ができる。(B5, B6): 細胞壁の分解と溶菌が、ペニシリンによる死後約30分で開始する。その結果、破裂した細胞壁の大きな断片、細胞質の残骸が散乱する。

表1 トランスポゾン導入により MRSA (COL 株) の methicillin に対する耐性を低下させた遺伝子³⁹⁾。
MRSA (COL 株) の methicillin に対する MIC = 1600 μ g/ml。説明は本文。

Gene	Relevant function	Site of Tn551 (or Tn918) insertion	Reduction in methicillin resistance from MIC = 1600 μ g/ml
<i>glmM</i>	Synthesis of GlucNac-1-PO ₄	In open reading frame	1.5
<i>murE</i>	Addition of lysine to muropeptide	3 nucleotides from end carboxy terminus	25.0
<i>femA</i> and <i>femB</i>	Synthesis of pentaglycine cross-links	At carboxy terminus	1.5
<i>femC</i>	Regulation of glutamine synthetase	In promoter	3.6
Sigma B	Stress response	In open reading frame	25.0
PBP2	Major wall synthetic enzyme	150-nucleotide deletion at carboxy terminus	12.0
<i>fnt</i>	PBP-like protein	At carboxy terminus	64.0
<i>llm</i>	Lipid-linked wall precursor?	33 amino acid residues to C terminus	12.5

わる遺伝子であった(表1)。これらの遺伝子は、*mecA* 以外の MRSA の β ラクタム剤に対する耐性に関わる新たな遺伝子と考えられている。しかし、そのような遺伝子が、どのような機構で β ラクタム剤に対する耐性度に関わっているかに関する明確な説明はなされていない。

これらの実験結果に基づき、次に β ラクタム剤に対する MRSA の高度耐性化の作業仮説を提出した。

4. β ラクタム剤に対する MRSA の高度耐性化仮説

前述したように、 β ラクタム剤に対する耐性を低下させたトランスポゾン挿入遺伝子は、いずれもペプチドグリカンの生合成に関わる遺伝子であった。

さて、PBP2' は、ペプチドグリカン生合成の最終反応である μ レインペンタペプチド (*N*-acetyl-muramyl-pentapeptide) の D-Ala(1)-D-Ala(2) を結合して、隣の μ レイン鎖のリジン残基の ϵ アミノ基に結合しているペンタグリシンの末端と D-Ala(1) とをペプチド結合させ、D-Ala(2) を遊離させる酵素である。PBP1~4 のいずれもこの酵素活性を有するが、 β ラクタム剤があるとその β ラクタム環の構造が D-Ala(1)-D-Ala(2) の構造と類似しているため、PBP1~4 は、間違っ β ラクタム剤を結合してしまい、架橋反応を行うことができない。しかし、PBP2' は β ラクタム剤との親和性が極端に低いため、 β ラクタム剤により阻害されないため耐性になっていると説明されている。もしこの説明が正しいなら、PBP2' を発現している staphylococcus 株は、全て高度耐性となっているはずである。ところが、前述したように、PBP2' の発現量とは無関係に、 β ラクタム剤に対する耐性度の程度は、MRSA 臨床分離株で MIC 4~1600 μ g/ml と様々である。

この矛盾点を説明するため、筆者らは次の作業仮説をたてた。すなわち、PBP2' の β ラクタム剤に対する親和性の低下は、本来の基質である μ レインペンタペプチドの D-Ala(1)-D-Ala(2) に対する親和性も低下しているはずである。なぜならば、酵素は、D-Ala(1)-D-Ala(2) の構造に類似した β ラクタム剤の β ラクタム環の共通構造を認識しているため、 β ラクタム剤に対する親和性が低下している場合、D-Ala(1)-D-Ala(2) に対しても親和性を低下させていると考えられる。そこで MRSA が β ラクタム剤に対して高度に耐性化するためには、成長過程の隔壁中における μ レインペンタペプチドの濃度を高める変異が起こっており PBP2' との反応性を高め、高度耐性になったと仮定した。この仮説は、ペプチドグリカンの成分を解析した実験結果とよく一致している^{61,62)}。

この作業仮説によれば、上述のトランスポゾンの挿入による耐性度の低下は、 μ レインペンタペプチドの生合成に何らかの形で関わる遺伝子の変異で、隔壁中における μ レインペンタペプチドの濃度が低下したためもはや PBP2' が架橋に関わることができないことから、基質に対して親和性の高い本来の PBP が主として架橋に関わることになり、低濃度の β ラクタム剤により菌を死滅させたと説明される。

5. 生薬から見いだされている抗菌剤

生薬由来の抗菌物質として、現在までに、図6に示す化合物が見いだされている。^{39,42)}

私達は、世界各国から採集した約900種の昆虫及び生薬植物から成分を3種の溶媒で抽出した2700画分(エーテル抽出画分, n-ブタノール抽出画分, 水抽出画分)

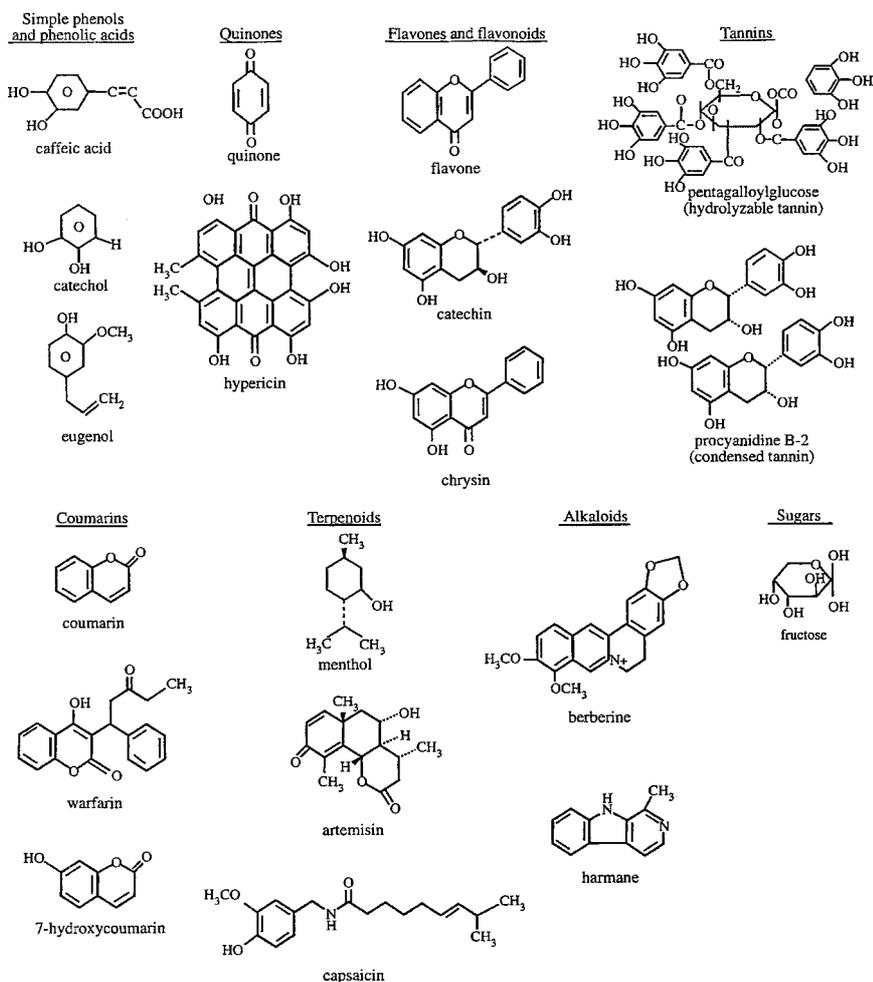


図6 植物から見いだされた抗菌物質の化学構造²⁹⁾

について、ヒト株化細胞に対する細胞毒性と MRSA (MRSA 感染患者から単離した24株) に対する抗菌活性のスクリーニングを行っており、現在までのところ、槐花 (*Sophora japonica*) 等18種の生薬成分中に、ヒト細胞に対しては毒性が無いが、MRSA に対して選択的に強力な抗菌力を発揮する抗菌物質が含有されていることを明らかにしている。これらの生薬抽出画分から有効成分を単離精製し構造決定を行い、訶子から gallic acid と ethyl gallate⁸⁾、蒼耳葉から xanthatin⁹⁾、半枝蓮から apigenin と luteolin¹⁰⁾等を明らかにしている。

6. MRSA の β ラクタム剤に対する感受性を増強する薬物 (ILSMR) の発見

私達は MRSA に対する apigenin の作用機作を明らかにするため、各種抗生物質との併用効果を調べている過程で、次に述べる興味深い現象を見出した。“MIC 未満

の濃度の apigenin を培地に加えたとき、MRSA における methicillin に対する感受性を大幅に増強する。”すなわち、多剤耐性 MRSA (methicillin に対する MIC 値、1.024μg/ml) に単独ではほとんど抗菌活性のない 5 μg/ml apigenin を添加することにより、methicillin に対する MIC 値を 8 μg/ml と大幅に感受性を増強した。そこで、各種フラボノイド化合物について、β ラクタム剤感受性増強効果を指標としてスクリーニングし、apigenin, luteolin, kaempferol, flavone, 6,7 dihydroxy flavone, 7,8 dihydroxyflavone, 3',4' dihydroxyflavone 等を発見し(表2)、これらの薬剤に対し“β ラクタム剤感受性誘導薬 (Inducer of β Lactam drugs-Susceptibility in MRSA (ILSMR))”と名付けた¹³⁻¹⁵⁾。flavone による感受性化は、最高で32,000倍に達した(表3)。

表2に示されるように、flavone は、MRSA No.1 ~ 9株(高度耐性ホモ株)に対する methicillin の感受性を増強しているが、No.12と COL 株に対してはそのよ

表2 ILSMR 効果を有する flavone 誘導体と TA242。説明は本文。

Strain No.	None	Methicillin MIC (µg/ml)							Oxacillin MIC(µg/ml)		
		Apigenin 5 µg/ml	Flavone 50µg/ml	Luteolin 40µg/ml	Kaempferol 50µg/ml	6,7 diOH 12 5µg/ml	7 8 diOH 50µg/ml	3 ' 4 ' diOH 50µg/ml	None	TA242 25µg/ml	
MRSA	1	1,024	256	4	4	32	4	8	<2	>256	64
	2	1,024	64	4	2	32	0.25	<2	<2	256	0.5
	3	1,024	128	2	4	8	0.25	<2	<2	256	0.063
	4	1,024	32	4	4	4	4	<2	<2	256	8
	5	1,024	8	4	2	4	0.25	<2	<2	256	0.063
	6	256	2	0.5	2	4	8	<2	<2	>256	1
	8	512	16	0.5	4	32	4	<2	<2	256	0.063
	9	1,024	256	0.5	4	2	-	<2	<2	>256	4
	12	1,024	>1,024	128	8	512	4	1,024	16	>256	4
	16	>1,024	64	4	4	4	8	1,024	<2	>256	4
	18	1,024	32	4	2	4	8	<2	<2	>256	16
	21	32	128	64	4	128	0.25	16	16	128	0.5
	22	8	128	128	<0.063	128	2	32	<2	64	1
	COL	1,024	1,024	1,024	8	1,024	4	-	<2	>256	2
MSSA	1010	2	2	2	2	2	0.25	<2	<2	4	0.25
	1020	1	2	2	2	2	0.25	<2	<2	4	0.25
	1023	2	2	2	2	2	0.25	<2	<2	8	0.25
	1029	2	1	1	1	1	0.25	<2	<2	8	0.5
	1032	1	1	1	1	1	0.25	<2	<2	<0.5	0.25

diOH : dihydroxyflavone

表3 MRSA (No.5) における flavone による各種 β ラクタム剤に対する感受性化の誘導。

Antibiotics	MIC(µg/ml) of antibiotics		Potentiation of susceptibility (fold)
	- Flavone	+ Flavone*	
methicillin	1,024	4	256
oxacillin	512	1	512
cephapirin	128	<0.016	>8,000
panipenem	64	0.002	32,000

* flavone 50µg/ml

うな効果は弱い或無い。No.21と22株(いずれもヘテロ株)に対しては、逆に耐性度を上昇させていることが解る。luteolin, 3,4'-dihydroxyflavone, そして現在開発中の TA242は、いずれの株に対しても methicillin や oxacillin に対する感受性化を増強していることが解る。現在、これらの菌株の遺伝子発現の違いをマイクロチップにより、解析中である。

本研究室で発見した flavone 等の他に、併用効果のある物質として報告されているものは、epigallocatechin gallate^{43,45)}, epicatechin gallate⁴⁶⁾, Triton X 100^{47,51)},

polidocanol⁵²⁾, baicalin⁵³⁾, polyoxotungstates^{54,55)}, tellimagrandin⁵⁶⁾, diterpenes⁵⁷⁾など様々である。

7. ILSMR の作用機作

1) フラボンの菌体内分布

flavone が実際、菌のどの部位に結合あるいは作用して感受性誘導効果を引き起こしているのか [³H]flavone を用いて調べた。

一晚培養し、集菌・洗浄後蛋白量を測定し、0.1mg of protein/ml となるように調製した菌液を使用した。flavone は250µM (=55.6µg/ml) となるように作用させた。作用後、3回洗浄した菌液に浸透圧を高く保った外液中で lysostaphin を作用させ、細胞壁のみを取り除いた protoplast (グラム陽性菌の細胞壁のみが取り除かれた状態であり、細胞膜と細胞質のみから成る) を作成した。その場合、細胞壁が分解されていくので、一定のレベルまでは濁度が下がっていくが、それ以上には下がらない。低張液中 (Tris-HCl) で lysostaphin を作用させると、30~40分程度で溶菌し、濁度は下がりきってしまう。等張下で lysostaphin 処理した菌液を6,000×g, 15

分遠心を行い, intact cell などを取り除いた上清の総 flavone 濃度は 3.2 nmol/ml であった。これを 48, 200 × g, 15 分間遠心し, protoplast を集めた。この時の上清の flavone 濃度は 3.02 nmol/ml であり, これは全体の 94% 以上をしめた。さらに protoplast を低張液である Tris-HCl 中で lysostaphin 処理し, 遠心して膜画分を沈殿させた。上清側に最初の約 3.3% の flavone が存在しており, 細胞膜には 2.7% であった。細胞膜への flavone の結合量は約 4.3 nmol/mg of protein であった (滝雪歩ら未発表)。

以上の結果より, flavone の多くは細胞壁あるいは細胞壁と細胞膜の間に存在していることが示された。また, 細胞膜への結合や細胞質への分布も認められた。

2) *mecA* の転写および PBP 2' の発現に及ぼすフラボンの影響¹⁵⁾

flavone の併用効果の作用機作として, MSSA が MRSA になるために重要な役割を果たしている *mecA* の発現を抑制していることが考えられた。そこで, *mecA* 発現量および, *mecA* にコードされている PBP 2' の発現量に及ぼす flavone の影響について検討を行った。臨床分離 MRSA 株 (No. 5) より *bla* 遺伝子を含む plasmid を脱落させた菌株 (No. 5 10) を作製し実験に用いた。

まず, *mecA* 発現量に及ぼす影響について, ノーザンハイブリダイゼーション法を用いて解析した。Strain No. 5 10 を対数増殖期初期まで増菌培養後, 終濃度 100 μg of flavone/ml となるように添加し, 0, 30, 60, 90 分後に, total RNA の単離・精製を行った。その後常法に従い, *mecA* mRNA の検出を行った。プローブには *mecA* PCR 産物 (310bp) を用いた。いずれの場合も約 2 kb 付近に 1 本のバンドが検出され, ORF の長さも考慮して *mecA* mRNA であると判断した。発現量はコントロールと比較して各時間後とも有意差は認められなかった。

PBP 2' 断片ペプチド (474-498) に対する抗体⁵⁸⁾ を作成して PBP 2' の検出を行った。Strain No. 5 10 の膜画分, 16, 8, 4, 2 μg protein を 12% アクリルアミドゲルで電気泳動後, ウェスタンブロットティングし, ラジオイムノアッセイ法を用いて検出した。それぞれの蛋白量に対して定量性があることを確認後, flavone の影響について検討を行った。

Strain No. 5 10 を対数増殖期初期まで増菌培養後, 終濃度 100 μg of flavone/ml となるように添加し, 0,

30, 60, 90 分作用させた。その後, 膜画分を調製し, 4 μg protein をスロットブロット法とラジオイムノアッセイ法を用いて検出した。コントロールと比較して, 終濃度 100 μg of flavone/ml 添加後の PBP 2' 発現量はそれぞれの作用時間において有意差は認められなかった。

Strain No. 5 10 は β ラクタム剤非存在下 (コントロール) においても *mecA* および PBP 2' を発現している。PCR 法により No. 5 10 には *mecRI* および *mecI* が確認され, 誘導的に *mecA* を発現していると予測されていたが, 構成型に近い形で発現していることが明らかとなった。

mecA mRNA および PBP 2' の発現量に flavone が影響していないことが, ノーザンハイブリダイゼーション法およびウェスタンブロットティング法により確認された。これらの結果は, 前述したトランスポゾン導入による遺伝子破壊により, β ラクタム剤に対する耐性を低下させた実験結果と一致している。

3) flavone により遺伝子発現が Up, Down 制御された MRSA 遺伝子の同定

MRSA (No. 5 10 株) の染色体 DNA の *EcoRI* 完全消化断片から約 2000 個の genomic library を作製した。flavone (200 μg/ml) 存在下に培養した本菌株から total RNA を抽出し, Differential Hybridization 法により, flavone 投与による遺伝子発現パターンの変化を解析し, 発現差が見られた遺伝子配列の決定とホモロジー検索を行った。その結果, 遺伝子の転写量が flavone によって Up 制御されたゲノム断片を 16 個, 逆に Down 制御されたゲノム断片を 10 個得た。現在, これらの遺伝子断片について詳細に解析中であるが, *S. aureus* の全ゲノム配列のデータベース⁵⁹⁾ を用いた解析により, ペプチドグリカンの生合成に関係した遺伝子が含まれていることが明らかになった (荒井勉ら未発表)。

4) MRSA の高度耐性化仮説による ILSMR 効果の説明
先に提案した MRSA の高度耐性化仮説に基づく, ILSMR による MRSA の β ラクタム剤に対する感受性化は, 次のように説明される。

- (1) ILSMR は, 遺伝子の発現レベルあるいは酵素反応レベルで, ペプチドグリカンの生合成を抑制することにより, ペプチドグリカンの生合成部位である細胞膜の外側と隔壁中の *N*-acetyl-muramyl-pentapeptide の濃度を低下させる。

(2) PBP 2'は、*N*-acetyl-muramyl-pentapeptide に対する親和性を低下させているため、*N*-acetyl-muramyl-pentapeptide の濃度が低下すると、基質を結合できないため、隣のムレイン鎖のペンタグリシンとペプチド結合を行うことができない。

このような状況下では *N*-acetyl-muramyl-pentapeptide に対する親和性が高い生来の4種のPBPが主として、架橋反応を行うため、 β ラクタム剤に感受性となる。

8. MRSA 感染マウスに対する ILSMR の治療効果

in vitro での感受性誘導効果が *in vivo* でも反映されるのか、4週令のマウスを使って、検討を行った。

フラボン又はルチン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を腹腔に注入し感染させたマウス(1群5匹、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ルチンを経口投与しても著効を示した(柴田洋文ら、未発表)。

ルチンは酸化防止作用、血管補強作用、毛細血管拡張作用などがあり、マウスに対する毒性もLD₅₀(ip) = 17,000mg/kgと低く、治療薬としてすでに認可されている化合物であることから、MRSA感染治療薬となることが期待されるが、 β ラクタム剤との併用による毒性試験や投与設計など詳細に検討する必要がある。

展 望

各種生薬から抽出した成分中に、MRSAの β ラクタム剤に対する感受性を増強する成分が多数見いだされてきていることから、選択毒性に優れた β ラクタム剤が再び、効力を発揮する時が訪れるものと期待される。

また、他の作用機作を有する抗菌剤に対しても感受性を増強する薬物が、薬剤排出ポンプ活性を阻害する成分をスクリーニングすること等により見いだされてくるものと思われる⁶⁰⁾。

謝 辞

本総説の機会を与えていただきました本学医学部の大西克成教授に深謝いたします。本総説において紹介した

研究成果は、次の方々との共同研究により遂行されました。諸氏に感謝いたします。柴田洋文博士、新垣尚捷助教授、佐藤陽一氏(元アルプス薬品化学工業^(株))、中田孝之氏(アルプス薬品化学工業^(株))、園山智宏氏、興村祐介氏、山本英氏、滝雪歩氏、荒井勉氏、白方千香子氏、湯浅修子氏、近藤京子氏、勝山亮氏、川崎裕美氏、木原勝教授、高石喜久教授、村上光太郎博士、川添和義講師、太田敏子教授(筑波大学医療短期大学部)。本総説の作成にご協力いただいた敦見智子氏に感謝いたします。本研究の一部は、アルプス薬品工業株式会社、科学技術振興事業団の独創的研究成果育成事業、文部科学省の基盤研究(B)(07558095, 14390038)によりサポートされた。

文 献

- 1) Levy, S. B. : The Challenge of Antibiotic Resistance. *Sci. Am.*, 278 : 46-53, 1998
- 2) 日本臨床社 : 特集 耐性菌感染症, *日本臨床* 59 : 4, 2001
- 3) 平松啓一(編): 耐性菌感染症の理論と実践. 医薬ジャーナル社, 2002
- 4) 橋本一: 薬はなぜ効かなくなるか. 中公新書, 2000
- 5) 穴戸春美: 化学療法の領域, *13(S 1)* : 1-22, 1997
- 6) Hiramatsu, K., Hanaki, H., Ito, T., Yabuta, K., *et al.* : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.*, 40 : 135-136, 1997
- 7) Dixon, R. A. : Natural products and plant disease resistance. *Nature* 411 : 843-847, 2001
- 8) Sato, Y., Oketani, H., Singyouchi, K., Ohtsubo, T., *et al.* : Extraction and purification of effective antimicrobial constituents of *Terminalia chebula* RETS. against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biol. Pharm. Bull.*, 20 : 401-404, 1997
- 9) Sato, Y., Oketani, H., Yamada, T., Singyouchi, K., *et al.* : A xanthanolide with potent antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Pharm. Pharmacol.*, 49 : 1042-1044, 1997
- 10) Sato, Y., Suzaki, S., Nishikawa, T., Kihara, M., *et al.* : Phytochemical flavones isolated from *Scutellaria barbata* and antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Ethnopharmacol.*, 72 : 483-488,

2000

- 11) Kawazoe, K., Yutani, A., Tamemoto, K., Yuasa, S. *et al.* : Phenylanthralene compounds from the subterranean part of *Vitex rotundifolia* and their antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Nat. Prod.*, 64 : 588-591, 2001
- 12) Tada, Y., Shikishima, Y., Takaishi, Y., Shibata, H., *et al.* : Coumarins and γ -pyrone derivatives from *Prangos pabularia* : antibacterial activity and inhibition of cytokine release. *Phytochemistry* 59 : 649-654, 2002
- 13) Higuchi, T., Sato, Y., Murasugi, S. : Use of Flavone Derivatives for Induction of β -Lactam-Sensitivity of MRSA. USA Patent Registered No. 6294526, 2001
- 14) Higuti, T., Shibata, H., Sato, Y., Arai, T., *et al.* : Dramatic induction by flavone and its derivatives of susceptibility to β -lactam antibiotics in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Polyphenols Communications*, 2002 (in press)
- 15) Sato, Y., Shibata, H., Arai, T., Okimura, Y., *et al.* : Dramatic induction by flavone and its derivatives of susceptibility to β -lactam antibiotics in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. (submitted)
- 16) Beveridge, T. J. : Ultrastructure of Gram-positive cell walls. In : *Gram-Positive Pathogens* (Fischetti, A. V., Novick, P. R., Ferretti, J. J., Portnoy, A. D., *et al.* eds), ASM Press, WA., 2000, pp. 3-10
- 17) Fischetti, V. A. : Surface proteins on Gram-positive bacteria. In : *Gram-Positive Pathogens* (Fischetti, V. A., Novick, R. P., Ferretti, J. J., Portnoy, D. A., *et al.* eds), ASM Press, WA., 2000, pp. 11-24
- 18) Moreau, M., Richards, J. C., Fournier, J. M., Byrd, R. A., *et al.* : Structure of the type 5 capsular polysaccharide of *Staphylococcus aureus*. *Carbohydr. Res.*, 201 : 285-297, 1990
- 19) Giesbrecht, P., Kersten, T., Maidhof, H., Wecke, J. : Staphylococcal cell wall : Morphogenesis and fatal variations in the presence of penicillin. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 62 : 1371-1414, 1998
- 20) Brunskill, E. W., Bayles, K. W. : Identification and molecular characterization of a putative regulatory locus that affects autolysis in *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.*, 178 : 611-618, 1996
- 21) Oshida, T., Sugai, M., Komatsuzawa, H., Hong, M. Y., *et al.* : A *Staphylococcus aureus* autolysin that has an *N*-acetylmuramoyl-L-alanine amidase domain and an endo- β -*N*-acetylglucosaminidase domain : cloning, sequence analysis, and characterization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92 : 285-289, 1995
- 22) Yamada, S., Sugai, M., Komatsuzawa, H., Nakashima, S., *et al.* : An autolysin ring associated with cell separation of *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.*, 178 : 1565-1571, 1996
- 23) Wada, A., Watanabe, H. : Penicillin-binding protein 1 of *Staphylococcus aureus* is essential for growth. *J. Bacteriol.*, 180 : 2759-2765, 1998
- 24) Georgopapadakou, N. H., Dix, B. A., Mauriz, Y. R. : Possible Physiological functions of penicillin-binding proteins in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 29 : 333-336, 1986
- 25) Domanski, T. L., de Jonge B. L., Bayles, K. W. : Transcription analysis of the *Staphylococcus aureus* gene encoding penicillin-binding protein 4. *J. Bacteriol.*, 179 : 2651-2657, 1997
- 26) 伊藤輝代, 片山由紀, 平松啓一 : メチシリン耐性の伝播に關与する mobile genetic element (Staphylococcal cassette chromosome *mec*). *日本細菌学雑誌*, 55 : 483-498, 2000
- 27) Song, M. D., Wachi, M., Doi, M., Ishino, F., *et al.* : Evolution of an inducible penicillin-target protein in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by gene fusion. *FEBS Lett.*, 221 : 167-171, 1987
- 28) Utsui, Y., Yokota, T. : Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 28 : 397-403, 1985
- 29) Murakami, K., Tomasz, A. : Involvement of multiple genetic determinants in high-level methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.*, 171 : 874-879, 1989
- 30) Tomasz, A. : The staphylococcal cell wall. In : *Gram-Positive Pathogens* (Fischetti, V. A., Novick, R. P., Ferretti, J. J., Portnoy, D. A., *et al.* eds), ASM Press, WA., 2000, pp. 351-360
- 31) Jolly, L., Wu, S., van Heijenoort, J., de Lencatre, H., *et al.* : The *femR315* gene from *Staphylococcus aureus*, the interruption of which results in reduced methicillin

- resistance, encodes a phosphoglucosamine mutase. J. Bacteriol., 179 : 5321-5325, 1997
- 32) Wu, S., de Lencastre, H., Sali, A., Tomasz, A. : A phosphoglucosaminase-like gene essential for the optimal expression of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* : Molecular cloning and DNA sequencing. Microb. Drug Resist., 2 : 277-286, 1996
- 33) Ludovice, A. M., Wu, S., de Lencastre, H. Molecular cloning and DNA sequencing of the *Staphylococcus aureus* UDP-N-acetylmuramyl tripeptide synthetase (*murE*) gene, essential for the optimal expression of methicillin resistance. Microb. Drug Resist., 4 : 85-90, 1998
- 34) Ling, B., Berger-Bachi, B. : Increased overall antibiotic susceptibility in *Staphylococcus aureus femAB* null mutants. Antimicrob. Agents Chemother., 42 : 936-938, 1998
- 35) Gustafson, J., Strassle, A., Hachler, H., Kayser, F. H. *et al.* : The *femC* locus of *Staphylococcus aureus* required for methicillin resistance includes the glutamine synthetase operon. J. Bacteriol., 176 : 1460-1467, 1994
- 36) Pinho, M., Ludovice, A. M., Wu, S., de Lencastre, H. : Massive reduction in methicillin resistance by transposon inactivation of the normal PBP2 in a methicillin resistant strain of *Staphylococcus aureus*. Microb. Drug Resist., 3 : 409-413, 1997
- 37) Komatsuzawa, H., Sugai, M., Ohta, K., Fujiwara, T. *et al.* : Cloning and characterization of the *fnt* gene which affects the methicillin resistance level and autolysis in the presence of triton X 100 in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother., 41 : 2355-2361, 1997
- 38) Maki, H., Yamaguchi, T., Murakami, K. : Cloning and characterization of a gene affecting the methicillin resistance level and the autolysis rate in *Staphylococcus aureus*. J. Bacteriol., 176 : 4993-5000, 1994
- 39) Cowan, M. M. : Plant products as antimicrobial agents. Clin. Microbiol. Rev., 12 : 564-582, 1999
- 40) Dixon, R. A., Dey, P. M., Lamb, C. J. : Phytoalexins : enzymology and molecular biology. Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol., 55 : 1-136, 1983
- 41) Middleton, E. Jr. : Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. Adv. Exp. Med. Biol., 439 : 175-182, 1998
- 42) Birt, D. F., Hendrich, S., Wang, W. : Dietary agents in cancer prevention : flavonoids and isoflavonoids. Pharmacol. Ther., 90 : 157-177, 2001
- 43) 島村忠勝 : カテキンによる MRSA に対するオキサシリンの抗菌作用出現 . 感染症学雑誌, 69 : 1126-1134, 1995
- 44) Zhao, W. H., Hu, Z. Q., Okubo, S., Hara, Y., *et al.* : Mechanism of synergy between epigallocatechin gallate and β -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother., 45 : 1737-1742, 2001
- 45) Hu, Z. Q., Zhao, W. H., Asano, N., Yoda, Y. *et al.* : Epigallocatechin gallate synergistically enhances the activity of carbapenems against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother., 46 : 558-560, 2002
- 46) Shiota, S., Shimizu, M., Mizushima, T., Ito, H., *et al.* : Marked reduction in the minimum inhibitory concentration (MIC) of beta-lactams in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* produced by epicatechin gallate, an ingredient of green tea (*Camellia sinensis*). Biol. Pharm. Bull. 22 : 1388-1390, 1999
- 47) Komatsuzawa, H., Suzuki, J., Sugai, M., Miyake, Y., *et al.* : The effect of triton X 100 on the *in-vitro* susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to oxacillin. J. Antimicrob. Chemother., 34 : 885-897, 1994
- 48) Komatsuzawa, H., Ohta, K., Sugai, M., Fujiwara, T. *et al.* : Tn551 mediated insertional inactivation of the *fntB* gene encoding a cell wall-associated protein abolishes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. J. Antimicrob. Chemother., 45 : 421-431, 2000
- 49) Komatsuzawa, H., Sugai, M., Ohta, K., Fujiwara, T., *et al.* : Cloning and characterization of the *fnt* gene which affects the methicillin resistance level and autolysis in the presence of triton X 100 in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother., 41 : 2355-2361, 1997
- 50) Suzuki, J., Komatsuzawa, H., Sugai, M., Ohta, K., *et al.* : Effects of various types of triton X on the susceptibilities of methicillin-resistant staphylococci to oxacillin. FEMS Microbiol. Lett., 153 : 327-331, 1997

- 51) Komatsuzawa, H., Sugai, M., Shirai, C., Suzuki, J., *et al* : Triton X 100 alters the resistance level of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to oxacillin. FEMS Microbiol. Lett., 134 : 209 212 ,1995
- 52) Bruns, W., Keppeler, H., Baucks, R. : Suppression of intrinsic resistance to penicillins in *Staphylococcus aureus* by polidocanol, a dodecyl polyethyleneoxid ether. Antimicrob. Agents Chemother., 27 : 632 639 ,1985
- 53) Liu, IX., Durham, D. G., Richards, R. M. : Baicalin synergy with beta-lactam antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other beta-lactam-resistant strains of *S. aureus*. J. Pharm. Pharmacol., 52 : 361 366 ,2000
- 54) Yamase, T., Fukuda, N., Tajima, Y. : Synergistic effect of polyoxotungstates in combination with beta-lactam antibiotics on antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Biol. Pharm. Bull ,19 : 459 65 , 1996
- 55) Fukuda, N., Yamase, T., Tajima, Y. : Inhibitory effect of polyoxotungstates on the production of penicillin-binding proteins and beta-lactamase against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Biol. Pharm. Bull 22 : 463 470 ,1999
- 56) Shiota, S., Shimizu, M., Mizusima, T., Ito, H., *et al*. : Restoration of effectiveness of beta-lactams on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by tellimagrandin I from rose red. FEMS Microbiol. Lett., 185 : 135 138 ,2000
- 57) Nicolson, K., Evans, G., O'Toole, P. W. : Potentiation of methicillin activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by diterpenes. FEMS Microbiology Letters ,179 : 233 239 ,1999
- 58) Sekiguchi, K., Saito, M., Yajima, R. : Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) with antibodies against synthetic peptides derived from penicillin-binding protein 2'. Microbiol. Immunol., 39 : 545 550 ,1995
- 59) Kuroda, M., Takahashi, N. K., Ohta, T., Sawano, T., *et al* : Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The Lancet ,357 : 1225 1240 , 2001
- 60) Guz, N. R., Stermitz, F. R., Johnson, J. B., Beeson, T. D., *et al*. : Flavonolignan and flavone inhibitors of a *Staphylococcus aureus* multidrug resistance pump : structure-activity relationships. J. Med. Chem., 44 : 261 268 ,2001
- 61) de Jonge, B. L., Chang, Y. S., Gage, D., Tomasz, A. : Peptidoglycan composition of a highly methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain. J. Biol. Chem., 267 : 11248 11254 ,1992
- 62) de Jonge, B. L., Chang, Y. S., Gage, D., Tomasz, A. : Peptidoglycan composition in heterogeneous Tn551 mutants of a methicillin-resistant *staphylococcus aureus* strain. J. Biol. Chem., 267 : 11255 11259 ,1992

*The new method for the drug tolerance conquest : with the aim of the invention of inducer medicine of β -lactam drugs-susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ILSMR)*

Tomihiko Higuti

Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Here we demonstrated that flavone and its derivatives had no or weak antibacterial effect on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), but dramatically induced susceptibility to β -lactam antibiotics in most strains of MRSA isolated clinically, even up to a 32,000-fold increase. We named these flavones “inducer of β -lactam drugs-susceptibility in MRSA”, abbreviated as “ILSMR”.

We also proposed the model for the mechanism of high resistance of MRSA to β -lactam drugs in which we assumed as follows: (1) PBP2' (PBP2A) has low affinity not only to the β -lactam ring in β -lactam drugs, but also to D-Ala(D)-Ala in *N*-acetyl-muramyl-pentapeptide and that (2) PBP 2' can cross-link between *N*-acetyl-muramyl-pentapeptide and penta-glycine only when MRSA has been mutated such as the concentrations of these substrates have been greatly increased in the cross wall of staphylococcal cell. Based on the model, we could explain that ILSMRs increased susceptibility to β -lactam drugs in MRSA by decreasing the concentration of *N*-acetyl-muramyl-pentapeptide and/or penta-glycine in the growing cross wall. In such conditions, only normal PBP1 ~ 4 could work for the cross-link. This could be the reason why ILSMRs increased the susceptibility to β -lactam drugs in MRSA.

We also found that flavone and its derivatives were highly active against systemic infections by MRSA in mice.

Key words : β -lactam drugs-susceptibility, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ILSMR, penicillin binding protein, PBP 2'

総説

新しいリウマチ治療法

谷 憲 治, 曾 根 三 郎

徳島大学医学部生体防御腫瘍医学講座分子制御内科学分野

(平成14年3月12日受付)

(平成14年3月15日受理)

はじめに

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。従来のRA治療の考え方は、患者の主症状である関節痛のコントロールを中心にして、抗リウマチ薬(DMARDs)やステロイド剤といった副作用の強い薬剤は発病初期には投与せず関節病変が進行した時点で開始するというものであった。それに対して現在のRA治療戦略は、軟骨・骨の破壊の進行を抑制し機能障害を防止するために発病初期よりDMARDsを中心とした薬剤を積極的に用いた治療を行うことである。しかし、現在のリウマチ治療薬はその臨床効果や副作用の観点からみてまだまだ満足できるものではないのが現状である。そこで、現在、わが国で臨床試験中でRA治療薬として期待できる薬剤の有効性と課題についてまとめてみた。

RAの病態

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(図1)。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, IL6, IL8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、免疫担当細胞の遊走と活性化を促し、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。

RA治療の現状

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発病初期より投与されている(表1)。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、より高い効果を目的にDMARDs併用療法も試みられている。しかし、その効果にはレスポナーとノンレスポナーが存在し、長期の使用による効果減弱、すなわちエスケープ現象がみられる。また、軟骨・骨の破壊の進行を抑制できるかどうかに関して疑問視されている薬剤もある。さらにDMARDsには骨髄抑制、腎障害、間質性肺炎といった重篤な副作用がみられることも大きな問題である(表2)。

抗サイトカイン療法

RA患者の関節液中には変形性関節症(OA)患者に比べて極めて多数の炎症性または免疫担当細胞がみられることから(表3)、これらの細胞がRAの滑膜炎の病態に深く関わっていることは明らかである。DMARDsの作用は滑膜細胞やT細胞の機能を抑制し、その結果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標的を絞った抗サイトカイン療法が注目を集めている(表4)。免疫担当細胞から産生される種々のサイトカインがRAの病態に関わっているが、その中でもTNF α がkey cytokineとして重要であることが明らかになってきた。図2に示すようにTNF α はサイトカイン・カスケードの上流に近い部分に存在し、RAにおける他のサイトカイン産生、プロテアーゼ産生を引き起こし、滑膜炎や軟骨、骨吸収に関わっていると考えられている。TNF α を標的とし

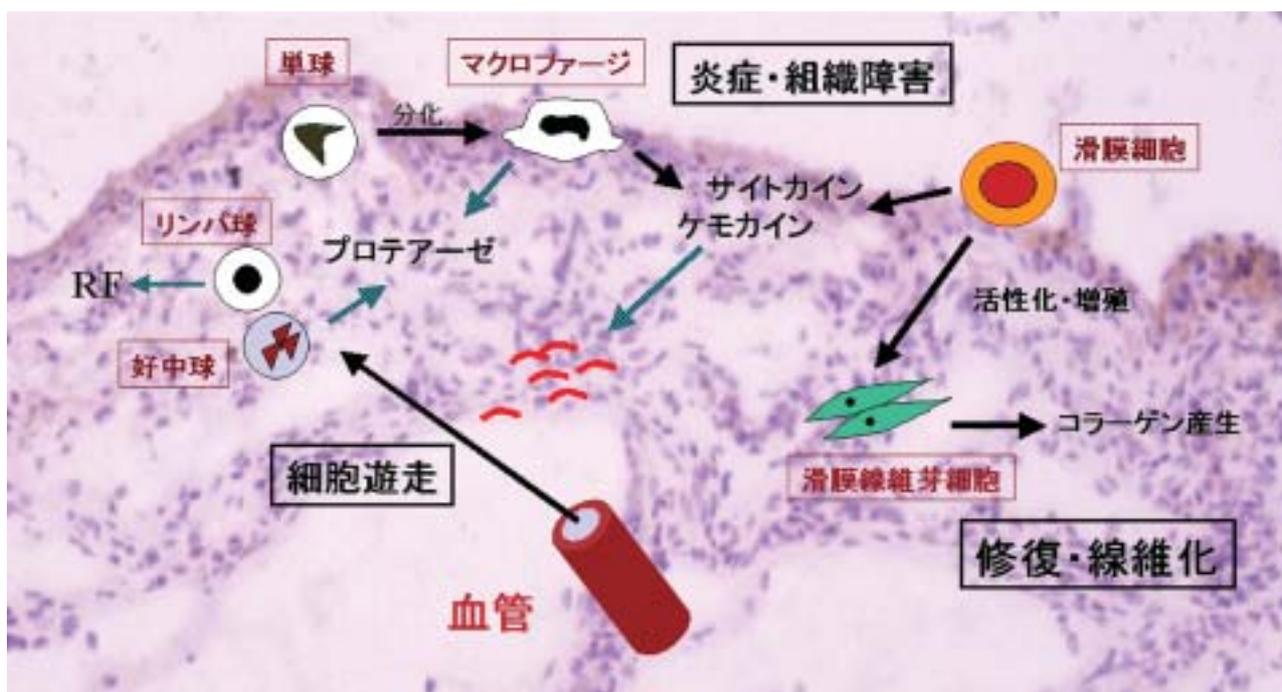


図1 RAの滑膜炎から滑膜肥厚における炎症性サイトカインの役割
マクロファージや滑膜細胞から産生されたサイトカイン、ケモカインによって滑膜に遊走・浸潤した好中球、単球およびリンパ球によって滑膜の炎症と傷害が引き起こされる。その後滑膜線維芽細胞からのコラーゲン産生による修復機転が働き、滑膜の線維化と肥厚がみられる。

表1 抗リウマチ薬 (DMARDs)

一般名	商品名	一日用量・用法
actarit	オークル モーバー	300mg (3錠)・分3
auranofin	リドーラ	6 mg (2錠)・分3
sodium aurothiomalate	シオゾール	10 ~ 25mg 筋注・2週毎
bucillamine	リマチル	200 ~ 300mg・分2または3
D-penicillamine	メタルカプターゼ	200 ~ 300mg・分2または3
Salazosulfapyridine	サラゾピリン	1000mg (2錠)・分2
lobenzarit dosodium	カルフェニール	160 ~ 240mg・分3
Methotrexate	リウマトレックス	2 ~ 8 mg・分3・週一日のみ
mizoribine	ブレディニン	150 ~ 300mg・分3

表2 現在のDMARDs療法の問題点

薬剤による有効例 (レスポナー) と無効例 (ノンレスポナー) がある 重篤な副作用がある 長期投与によって効果が減弱する (エスケープ現象) 軟骨・骨の破壊を抑制できるかどうか
--

た薬剤として TNF α に対するキメラ型抗体と可溶性 TNF 受容体 (図3) はすでに欧米で RA の適応症を得ており DMARDs 抵抗性 RA に対して臨床の場でその有

効性が確認されている^{1,2)}。両薬剤ともにわが国においても臨床試験はほぼ終了しており (表5), 近く RA 治療の場に登場する予定である。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。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 治療の場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受容体抗体 (図3) の臨床試験がわが国と英国で進

表3 関節液データ

	症例数 (男/女)	年齢 (平均)	関節液中細胞数 (× 10 ⁶ /ml)			
			総細胞数	好中球	リンパ球	単球
RA	13/14	64.2	18.5 ± 3.9	14.1 ± 3.0	2.6 ± 0.8	1.8 ± 0.4
OA	4/2	70.4	0.5 ± 0.4	0.1 ± 0.0	0.3 ± 0.3	0.1 ± 0.1

OA : 変形性関節症 RA : 慢性関節リウマチ

表4 慢性関節リウマチに対する抗サイトカイン療法

サイトカインの中和	
抗サイトカイン療法	
抗 TNF α 抗体 (infliximab, Remicade)	
抗 IL 6抗体	
可溶性サイトカイン受容体	
可溶性 TNF α 受容体 (etanercept, Embrel)	
可溶性 IL 1受容体	
サイトカインとその受容体との結合阻害	IL 1受容体拮抗薬 IL 6受容体抗体
サイトカイン産生抑制	T 614

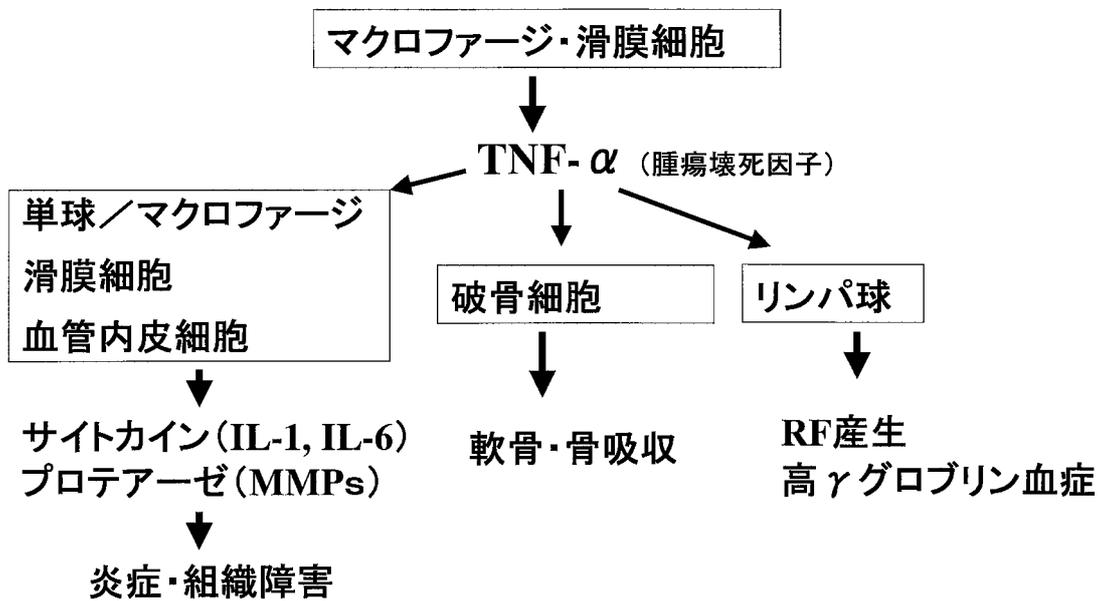


図2 RAの滑膜炎におけるTNF- α の関与

行中である。これらの抗サイトカイン療法はその臨床効果の高さや即効性以外に長期的な関節破壊抑制効果も証明されている³⁾(表6)。しかし、反復投与の必要性、免疫原性、副作用、そしてコストの問題など解決すべき

いくつかの問題点も残されている(表7)。また、キメラ型抗TNF α 抗体は中和抗体の産生による効果減弱がみられることも報告されており、現在ヒト型抗TNF α 抗体の治験が海外で進行している。これらの新薬の導入

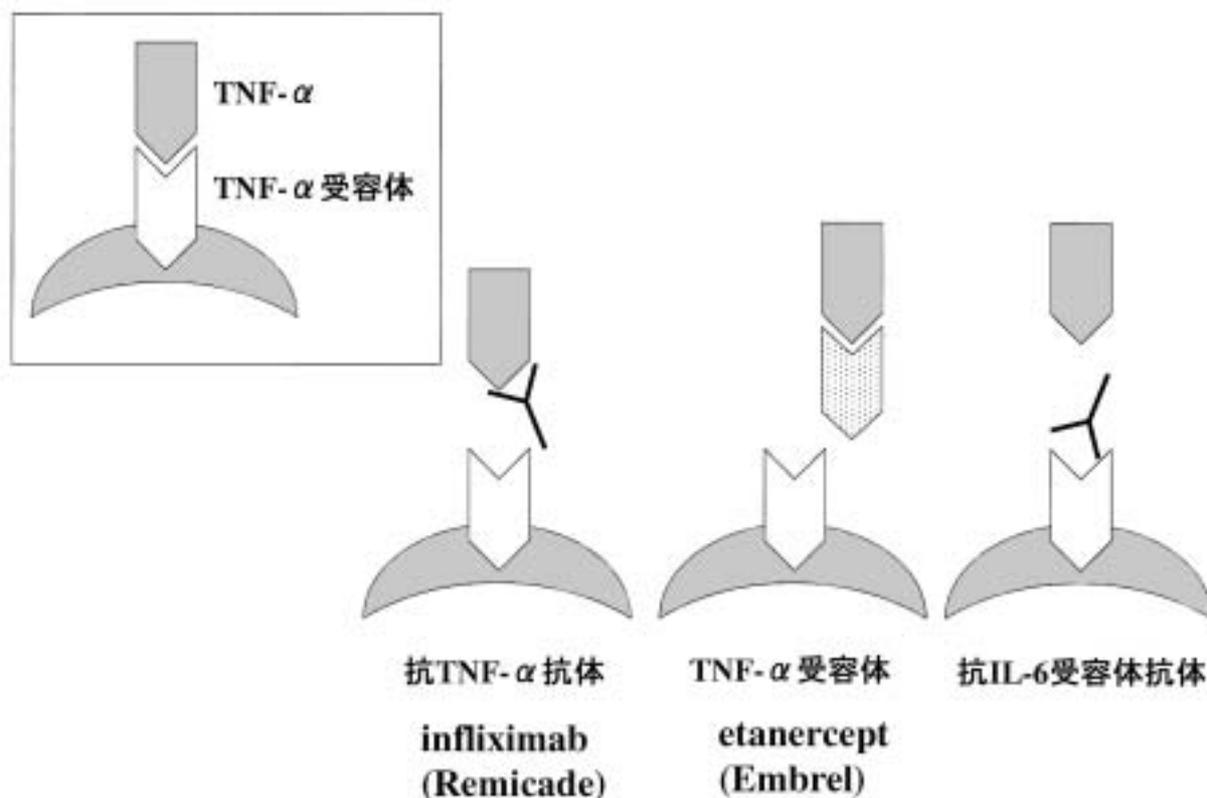


図3 抗サイトカイン療法の戦略

表5 Infiximab 臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MTX 併用)

参加施設	全国64施設 (2000年2月~2002年3月)
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> ・20~74歳 ・アメリカリウマチ学会 (ACR) 診断基準を満たすRA患者 ・疼痛関節数 6/68 腫脹関節数 6/66 ・3ヵ月間 MTX 投与無効 登録前4週間 MTX 6mg/週
試験方法	点滴静注 (250ml, 2時間以上) Infiximab 3mg/kg Infiximab 10mg/kg Placebo 投与日 0, 2, 6週 MTX は継続投与

表7 抗 TNF- α 療法の問題点

中止後の再燃	<ul style="list-style-type: none"> ・反復投与の必要性
免疫原性	<ul style="list-style-type: none"> ・中和抗体の産生による臨床効果の低下
副作用および有害事象	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な感染症 ・悪性腫瘍 ・抗核抗体 / 抗 dsDNA 抗体の陽性化

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期待される。

表6 抗 TNF- α 療法

即効性である 症状および炎症所見の劇的な改善 軟骨・骨破壊の進行抑制効果
--

まとめ

TNF α 標的を中心とした抗サイトカイン療法の登場によって RA の治療は新たな時代に入ったといえる。抗 TNF α 抗体と可溶性 TNF α 受容体は欧米ではすでに

臨床の場で使用され画期的な臨床効果が証明されており、わが国でも臨床試験がほぼ終了している。抗 IL 6 受容体抗体も臨床試験中であり有効な薬剤として期待される。種々の課題は残されているが、21世紀の RA 治療は新たな第一歩を踏み出したと思われる。

文 献

- 1) Maini, R., St Clair, E. W., Breedveld, F., Furst, D., *et al.* : Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomised phase III trial. *Lancet* , 354 : 1932-1939, 1999 .
- 2) Moreland, L.W., Baumgartner, S.W., Schiff, M.H., Tindall, E.A., *et al.* : Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N. Engl. J. Med.*, 337 : 141-147, 1997 .
- 3) Bathon, J.M., Martin, R.W., Fleischmann, R.M., Tesser, J.R., *et al.* : A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 343 : 1586-1593, 2000 .

Clinical efficacy of anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis

Kenji Tani and Saburo Sone

Department of Internal Medicine and Molecular Therapeutics, Course of Medical Oncology, The University of Tokushima School of Medicine Tokushima, Japan

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by the progressive destruction of joints. Cytokines such as tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1, IL-6 and IL-8 have a critical role in the pathogenesis of RA. Recently, etanercept and infliximab, which block the action of TNF- α , can reduce the disease activity of RA. They act more rapidly to decrease symptoms and slow joint damage in patients with early active RA than methotrexate. This article describes recent studies on anti-cytokine therapy in RA.

Key words : rheumatoid arthritis, tumor necrosis factor- α , etanercept, infliximab

総 説

QOL 向上のためのモルヒネ使用法

寺 嶋 吉 保

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
 附属病院「緩和ケア室」担当医師，徳島・緩和ケア研究会

(平成14年4月18日受付)

(平成14年4月26日受理)

1986年に経口モルヒネ中心の癌性疼痛の治療法を推奨したWHO「がん疼痛からの解放」戦略の発表後，日本でも行政や医師会などが普及を進めているが，未だ不十分で徳島県でも一層の普及努力が求められている。本稿では，第一にモルヒネの良性疾患の慢性疼痛への使用の普及の必要性，第二に癌性疼痛の具体的な使用法を，徳島赤十字病院緩和ケアマニュアルのセット処方を紹介して，定時投与の持続性モルヒネ製剤と頓用(レスキュー)の速効性の塩酸モルヒネ製剤，NSAIDs，吐き気止めのノバミン，便秘予防の下剤の5種類のセット処方の重要性を述べた。さらに患者自身が参加した痛みの評価と痛みが取れた後の目標設定が全人的なQOL向上のために重要であると強調した。最後にE-mailによる在宅緩和ケアの支援例を紹介して，広島県の緩和ケア支援センター構想に準じた緩和ケアの地域連携支援システムを提言した。

はじめに

1986年に経口モルヒネ中心の癌性疼痛の治療法を推奨したWHO「がん疼痛からの解放」戦略の発表後，日本でも厚生省や医師会などが普及を進め，麻薬消費量は毎年増加傾向にあり，過去10年間で10倍程度に増加している。しかし，人口100万人当たりの麻薬使用量は，欧米先進諸国に較べて今だに十分の一から数分の一に過ぎない¹⁾。また，本邦内でも西日本より東日本で使用量が多い傾向が指摘されている。山形大学附属病院や埼玉県立がんセンターでは，各々の病院で日本全体のモルヒネ消費量の1%ずつを消費している。徳島県での一層の普及努力が求められている。

本稿では，良性疾患の慢性疼痛と癌性疼痛の具体的な

使用法を紹介して，最後にガンと闘う患者やガンと共存する患者も支える緩和ケアの普及の体制について述べる。

1) 良性疾患の慢性疼痛のモルヒネによる疼痛管理

モルヒネ = ガン末期の疼痛と考える方も多いと思うが，非がん性慢性疼痛に対するモルヒネ使用を適切に普及することも，QOLの向上という視点で，今後の重要課題である事を最初に強調したい。

現在本邦で使用可能なモルヒネ類を表1に示す。アメリカでは，MSコンチンやデュロテップなど多様な麻薬系鎮痛剤がリウマチなど良性疾患にも広く使われているのに対して，本邦では，ほとんど使われていない。

本邦で10年以上前に発売されたMSコンチン(硫酸モルヒネ徐放性錠剤)を始め，以後新規に認可されたアンペック(モルヒネ座剤)，カディアン(硫酸モルヒネ徐放性マイクロカプセル)，デュロテップ(フェンタニール貼付剤)などは，癌性疼痛のみを適応症としている。しかし，従来からの使用されてきた塩酸モルヒネ(原末や錠剤，注射製剤)の適応症は，表2のように癌性疼痛

表1 利用できる主なモルヒネ製剤

即効性内服：塩酸モルヒネ 散剤 錠剤(10mg)PTP包装と瓶入り 水薬， 即効性座薬：アンペック(10mg, 20mg, 30mg)
持続性内服：硫酸モルヒネ徐放剤 MSコンチン錠：10mg, 30mg, 60mg カディアン(カプセル,スティック)：20mg~120mg
塩酸モルヒネ注射薬：3種類(10mg/1cc, 50mg/5cc, 200mg/5cc)
フェンタニール貼付剤：デュロテップ

に限定していないので、現行の保険診療の範囲で良性疾患の慢性疼痛にも使用可能である。

著者の専門である消化器外科領域では、慢性膵炎の一部の患者が通常のスチロイド系鎮痛剤（NSAIDs）やブスコパンでの管理が困難な場合、夜間頻回に受診する「ペンタジン中毒」の問題患者として扱われている。加藤らは、そうした患者に塩酸モルヒネを経口や持続注射で1日数千mgを投与して数年以上にわたり治療した症例を報告している（図1）。また、昨年9月に徳島赤十字病院の緩和ケアチームが招いた講演会で加藤は、ペインクリニック外来で変形性膝関節炎やリュウマチの患者にも塩酸モルヒネ10mg錠を100錠入り瓶単位で処方していることを笑顔の通院患者のスライドを交えて紹介した。

徳島でも、良性疾患の慢性疼痛に対しても NSAIDs の無効例や副作用の強い症例では、塩酸モルヒネの使用を普及する必要がある。

表2 塩酸モルヒネ（原末や錠剤、注射製剤）の適応症

激しい疼痛時における鎮痛・鎮静、
激しい咳、激しい下痢、蠕動抑制

2) がん性疼痛

WHO「3段階方式」の発表以来、淀川キリスト教病院ホスピス編集の「緩和ケアマニュアル」（旧ターミナルケアマニュアル）など、様々なマニュアル類が雑誌で特集されたり³⁾出版発行されている。最後に最近出版された参考図書を列挙したので、詳しくはこれらを参照していただきたいが、具体的なモルヒネの用法例を紹介したい。

表3は、徳島赤十字病院麻酔科の郷先生が中心になり作成した同院の緩和ケアマニュアルの用法例である。第

表3 最初の処方セット例
（徳島赤十字病院緩和ケアマニュアルより）

- 1) NSAIDs: ロキソニン 3錠 3×N (継続)
- 2) MS コンチン (10mg): 3錠 3×(8時, 16時, 24時)
- 3) 頓服: 塩酸モルヒネ散: 1回 5mg, 10回分
1時間後に疼痛あれば1包追加
- 4) 吐き気予防: ノバミン (5mg) 6錠 3×N
- 5) 便秘 予防: プルセニド 3錠など
毎日排便なければ連絡のこと
- 6) その他: 適時対応 (眠気があれば, リタリン 1錠 頓用など)

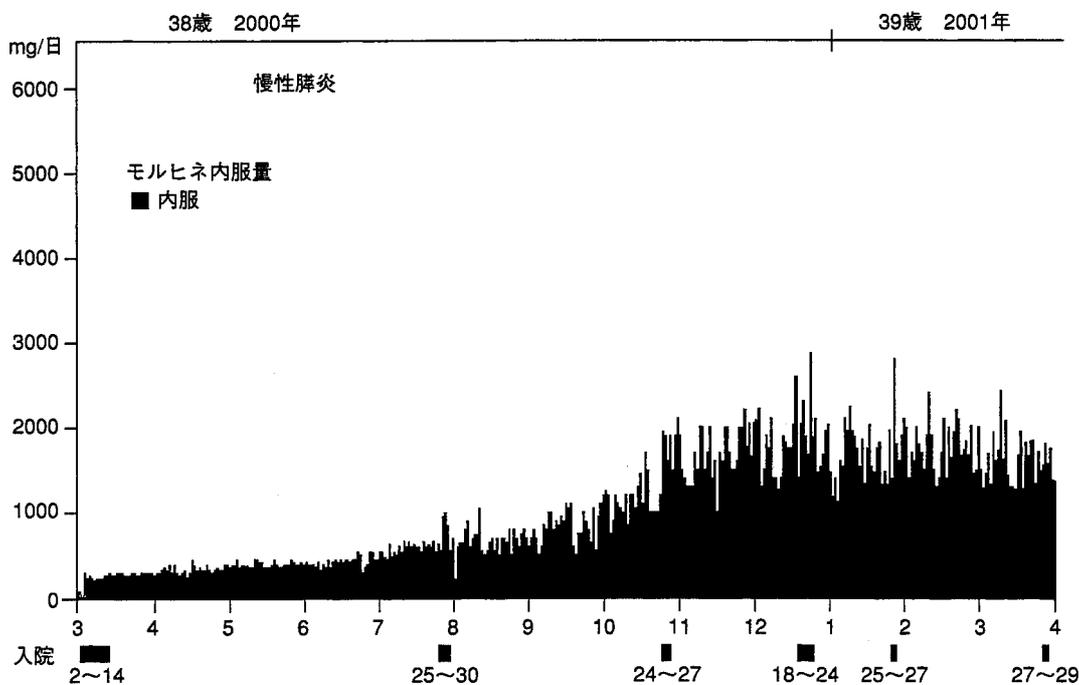


図1 慢性膵炎患者に対するモルヒネ処方例: 男性38歳(山形大学, ペインクリニック加藤ら)¹⁾ アルコール性慢性膵炎の疼痛に対して、膵管ステントや膵臓十二指腸切除まで施行しても強い痛みが取れないために、ペンタジンを求めて夜間数件の病院を回っていた。山形大学のペインクリニックを受診して、経口モルヒネを一日量として1000mgから現在2000mgを処方され、会社経営者として社会復帰している。

表 4 激痛を今すぐに除くモルヒネ急速静注法

急速静注法：持続点滴の側管から数mgずつ10分毎に鎮痛できるまで間歇的静注 鎮痛できた注射量の4～6倍量＝1日量として微量注入ポンプで持続静注を開始 疼痛時は、追加投与（1時間分を早送り）する できればPCA回路（患者が痛いときに自分で追加投与できる装置）を使う 1日の追加投与の総量を翌日の1日量として増量してゆく 可能であれば、経口投与（注射量の3倍量＝経口投与必要量）に変更する

1段階（NSAIDs）、第2段階（コデイン）では不十分と判断したら、この表のように1～5）までの5種類の処方を一括して出す事が重要である。

徳島の各病院でも「末期がん患者でも最後まで麻薬は使わない～最後にのみ使う」主義の医師は消失しつつあり、多くの医師がMSコンチンなどの経口モルヒネの処方経験を有している。しかし、未だに適切に使用されていない例が多く散見される現状がある。多くは、適切な増量ができているため不完全な除痛レベルで患者に我慢を強いているか、副作用対策が不十分で患者に拒否されることが原因と推定される。

この徳島赤十字病院緩和ケアマニュアルは、院内の医師にまず5種類の処方を一括して出すことを求め、そうでない時は看護婦がマニュアルを示して医師に5種類の処方を依頼するそうである。マニュアルに従うことで、モルヒネ導入時点のトラブルを最小限にして、頓用（レスキュー）の回数に応じて次回の定時投与量を増量し、個々の患者に必要な量のモルヒネを投与できるシステムを看護婦と医師が共有できる。また、この約束処方ですぐ除痛できない症例には緩和ケアチームの医師が対応することになっている。

激痛を今すぐに除くモルヒネ急速静注法を表4に紹介した。痛み七転八倒している患者さんの多くは、この方法で1時間以内に除痛可能である。

WHOの3段階方式によるがん疼痛の治療、NSAIDs（非ステロイド系鎮痛剤）弱い麻薬・類似薬品、レスキュー＋副作用対策、モルヒネが効きにくい時の鎮痛補助薬については表5～表9を参照されたい。

3) 痛みの評価：QOL 向上のためのキーワード

QOL 向上のためには、本人の痛みを評価することが重要であるが、この単純な作業がなかなか上手く出来ないのが現状である。表10に評価のポイントを挙げた。疼痛評価表は種々のマニュアルに紹介されているし、徳島

表 5 がん疼痛の治療：WHO 3 段階方式

モルヒネ内服で癌性疼痛の90%が除痛可能 1. NSAIDs, 2. NSAIDs + 弱い麻薬（コデイン）± 鎮痛補助薬 3. NSAIDs + 強い麻薬（モルヒネ）± 鎮痛補助薬
--

表 6 NSAIDs（非ステロイド系鎮痛剤）

経口：ナイキサン、ボルタレンSR、等 新薬：COX-2 選択的阻害剤（ハイベンなど） 座薬：ボルタレン、インダシン等 静脈注射：ロピオン、 口腔用水薬：インダシン水溶液（院内調剤）
--

表 7 弱い麻薬・類似薬品

弱い麻薬：燐酸コデイン 類似薬品 レベタン：座薬、注射剤、（舌下錠） ペンタジン錠（ソセゴン錠） がん疼痛にはペンタジン注射は使わない！
--

表 8 レスキュー＋副作用対策

レスキュー（頓服：ポーナスドーズ） 定時投与では除痛不十分時に投与 速効性：塩酸モルヒネ（散、水溶液、錠剤） 1日量の1/6量を追加投与、 （1時間後に痛みがあれば再投与可能） 副作用対策：下剤＋中枢性の吐き気止め（ノバミン6錠）3×N

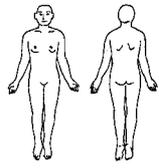
表 9 鎮痛補助薬の併用 モルヒネの効きにくい痛みの対策

抗けいれん剤 抗うつ剤 ケタミン 抗不整脈剤（メキシチール、タンボコール、キシロカイン） ステロイド
--

痛みについての質問票
—初期アセスメント—

病棟 _____ 科 _____ 患者様のお名前 _____

1. どこに痛みがありますか？下の図に書き入れて下さい。また、それぞれにどのような痛みが書き入れて下さい。（例 ずきずき、刺すような、しめつけられるような、など）
注：傷む場所が1ヶ所以上あるときは、すべて書き入れて下さい。最も痛いところに×をつけて下さい。



2. 現在感じている痛みの強さも、図の中に書き入れて下さい。強さについては下記の表を参考に答えて下さい。

5 痛くて耐えられない
4 高いけど耐えられる
3 とときき痛む
2 少し痛むが気にならない
1 痛まない

3. 以下の、どのような場合に痛みがありますか。
①体を動かしたとき痛みを感じる、あるいは強くなる はい・いいえ
はいと答えた方は、どのような動きですか。
②安静にしても痛みを感じる はい・いいえ
③夜間にも痛みがある はい・いいえ
はいと答えた方は、昨夜は痛みのために目が覚めましたか はい・いいえ
昨夜は何時間眠りましたか。 約 時間

4. どのようにすると痛みは楽になりますか。（例 寝る おさえる ）

5. どのようにすると痛みが強くなりますか。（例 咳、食事 ）

6. 日常生活で痛みのためにできないことはありますか。（ ）

7. 痛みがなければ、どのようなことがしたいですか。（ ）

記入月 日 月 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日 日
(ご本人、看護婦)

図2 - 1

—継続アセスメント—

病棟 _____ 科 _____ 患者様のお名前 _____

		年/月/日	
鎮痛薬	定時		
	臨時		
	総量		
鎮痛補助薬			
夜間睡眠	5		
	4		
	3		
	2		
	1		
安静時痛	5		
	4		
	3		
	2		
	1		
体動時痛	5		
	4		
	3		
	2		
	1		
副作用	嘔気・嘔吐		
	便秘		
	浮腫		
	その他		
備考			

図2 - 2

表10 痛みの評価のポイント

疼痛評価表：スタッフ共通のツール（道具）として利用する！！
 初期評価：部位，性状，強さ，発現時刻，持続時間，増強要因など
 継続評価：温度板のように疼痛レベルをグラフで示す
 （状態が変われば「初期評価」やり直す）
 患者さんの言葉を信じる。「痛い」は痛い！ 痛みは主観なもの
 評価表の記載は患者さんと共同作業
 患者さんに合った評価方法を選択して記入してもらう
 医師に適切な助言進言する材料
 除痛困難時は専門家（緩和ケアチーム）に相談する

大学の緩和ケアの委員会も改訂版を検討中であるが、徳島赤十字病院のマニュアルの評価表を紹介する（図2）。

「10点満点の何点ぐらい」などと患者に表現してもらう、できれば自分で記入してもらうことが重要である。徳島緩和ケア研究会の事例検討でも「いけます」と言っていた患者さんが、スタッフが思っている以上の痛みを耐えていることが判明して驚くことが報告されている。

4) 除痛後の人生の目標設定がQOLを向上させる

疼痛は最大のQOL低下因子であり、除痛自体が当面の目標となる。しかし、除痛の究極の目的は全人的なQOL向上であり、初期の評価時点から「痛みが取れたら何をしたいですか？」と次の適切な目標設定が重要である（表11）。

自分でトイレへ立つ、良眠、外出・外泊、遺書を書く、仕事を整理引継する等々の具体的な実現可能な目標を患者さん家族とスタッフで共有して、この目標実現に必要な疼痛レベルを維持してゆく。

目標設定のない除痛では、かなりの除痛が達成されても患者さんは残された貴重な時間を有効に使うことができず、結果的に全人的なQOLを向上できないことがある。

5) 調剤薬局の利用

今後も数種類のモルヒネ製剤が新規に発売されてくる

表11 除痛の目標設定

「痛みが取れたら何をしたいですか？」 除痛は、患者さんの自己実現の手段！ 具体的な実現可能な目標を持つ トイレへ立つ，良眠，外出・外泊， 遺書を書く，仕事を整理引継する等々 目標のない除痛ではQOL 向上しない
--

予定であるが，小規模施設ではすべての製品を揃えることは困難である。この点がモルヒネ投与患者の転院での病院 - 診療所間の連携を困難にする可能性がある。この一つの解決策が調剤薬局の利用である。昨年末で，県下101カ所の調剤薬局が麻薬小売業者の認可を受けており，これらと連携した院外処方では患者さんは必要なモルヒネ製剤を入手可能である。

6) Eメールによる在宅緩和ケア支援の経験

昨年11月から3月の4カ月に渡り，主にEメールの在宅での緩和ケアを支援した症例を経験した(表12)。患者の全人的なニーズに応えて行くには多様な支援策が必要であるが，在宅の担当医をこうした形で支援できれば，相当高度の緩和ケアが在宅で実現可能なことを体験できた。

表12 Eメールでの支援例

症例 40歳台 女性 診断：子宮癌末期 2001年11月24日～：23回のメール 診察：2回，電話： モルヒネ投与量：内服3600mg + 持続皮下注入480mg + α 相談内容 1．電撃痛の対策：キシロカイン併用，神経ブロックの適応 2．下肢の浮腫の対策 3．急性疼痛増強への硬膜外カテーテル挿入の依頼 4．硬膜外へのモルヒネ投与量：600mg/日 5．食欲不振の対策：ヒスロンHの適応 6．身体症状の対策：左下肢のだるさ，息苦しさ，便秘， 尿路感染，不正性器出血 7．血液検査の解釈 8．画像診断の依頼 9．呼吸困難に対する鎮静の適応，方法 10．下腹部の痛みの対策 11．仙骨神経ブロックの適応など
--

7) ガンと闘う患者も支える緩和ケアの普及

緩和ケアは，がんの診断時点から治癒を目指した治療でガンと闘う患者や再発治療でガンと共存する患者も支える概念としてWHO が提唱している(図3)。つまり，死を目前にした末期患者のみを対象としているホスピスケアよりも広い患者さんを対象としている。

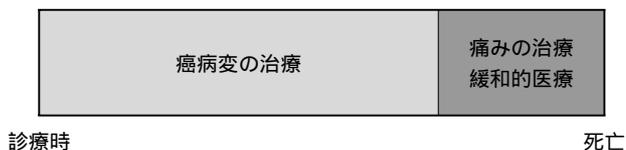
基幹病院では，在院期間短縮が強く求められて，在宅での緩和ケアの推進が求められている。各病院は「地域連携室」などを設置して円滑な転院退院を進めようとしているが，長期入院となりやすい再発ガン患者さんの症状緩和が迅速にできないと転院も不可能である。がん治療を行う基幹病院が，潜在的な需要に見合う緩和ケア専門チームをもつことは，倫理的にも病院運営上も必要である。

本年4月からは，第三者評価を受けた一般病院の緩和ケアも，専従の医師看護婦ら3人以上の緩和ケアチームが関わった場合には，1日250点の保険点数が請求できるようになり，がん治療を行う基幹病院での緩和ケアが充実してくることが期待される。

8) 緩和ケアの支援体制整備「緩和ケア支援センター」

広島県では，昨年秋に全県下を対象にした「緩和ケア支援センター」(表13)を県立広島病院に設置する構想を決定した。県立広島病院の周辺の患者さんを対象に，外来と入院で適切な緩和ケアを実施して地域連携のモデル

① 今までの考えかた



② これからの考えかた

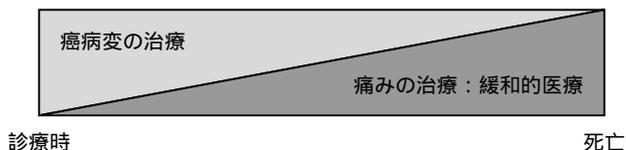


図3 癌治療と痛み治療・緩和的医療のありかた (World Health Organization: Cancer Pain Relief and Palliative Care, World Health Organization, Geneva, p. 23-41, 1990 (世界保健機関編：がんの痛みからの解放とパリアティブ・ケア - がん患者の生命へのよき支援のために - , 金原出版, 東京, 1993) より引用)

表13 広島県 緩和ケア支援センター構想(2001.9月)

- | |
|---------------------------------------|
| 1. 外来治療, 入院治療 |
| 2. 地域連携
モデルの提供
連携システムの構築支援・調整機能 |
| 3. 相談・支援
患者からの相談 |
| 4. 医療者からの相談: 遠隔地の緩和医療支援 |

ルの提供する一方で、県下の他の地域の連携システムの構築支援・調整機能を行い、患者や医療者からの相談に応じて遠隔地の緩和医療支援も行う構想である(表13)。徳島緩和ケア研究会でも同様のセンターを県下に設置することを提唱してきたが、徳島県でも参考にすべき構想と考えられる。

徳島県初の緩和ケア病棟(ホスピス)20床が近藤内科病院に4月15日開設され、県下に大きな拠点を果たした。今後こうした拠点を活かして、基幹病院とホスピスや地域の小規模病院、診療所、調剤薬局、福祉制度、訪問看護ステーションなどが、「緩和ケア支援センター」の下で連携して、入院治療から在宅医療へ円滑な移行や症状緩和が行える緩和ケアの地域連携システムを整備することが求められる。

最後に

モルヒネが適切に使用できることは、全人的なQOL向上のための緩和ケアの第一歩に過ぎないが、除痛できないとQOL向上はあり得ない。この小稿がモルヒネの適正使用と緩和ケアの普及の一助となれば幸いである。

また、徳島大学附属病院の緩和ケア室(Tel & Fax: 088 633 7457, E-mail: kanwa@clim.med.tokushima-u.ac.jp)も、院外に開かれた地域の医療資源として気軽に御利用いただきたい。

謝辞

第224回徳島医学会学術集会にて講演の機会を与您いただいた当番教室の徳島大学大学院医学研究科生体制

御医学講座分子細菌学分野大西克成教授、徳島大学医学部感覚情報医学講座視覚病態学分野塩田洋教授、徳島県医師会生涯教育委員会の諸先生と司会の労を執っていただいた高橋正倫先生に感謝します。

参考文献

- 1) 疼痛管理の現状と今後の展望・モルヒネによるがん疼痛緩和, 改訂版(国立がんセンター中央病院薬剤部 編著), ミクス, 東京, 2002, pp165-170
- 2) 加藤佳子, 小田真也, 那須郁子, 加藤滉 他: 慢性膵炎に対するモルヒネの有用性・オピオイド治療課題と新潮流(鎮痛剤オピオイドペプチド研究会編), ミクス, 東京, 2001, pp69-76
- 3) 寺嶋吉保: 身体的ケア, 消化器症状の対策. 外科治療 85: 506-510, 2001
- 4) 寺嶋吉保: ターミナルケア・緩和医療の方法, 増刊号「新・図解日常診療手技ガイド」ベッドサイドで必要な手技・手法のすべて. Medical Practice, 18: 227-233, 2001

参考資料: 緩和ケア関連マニュアルなど

1. 最新緩和医療学 恒藤暁 著: 最新医学社, 1999
2. 誰でもできる緩和医療 武田文和・石垣靖子監修, 林章敏編集 医学書院, 2000
3. 終末期の諸症状からの解放 世界保健機関編集 武田文和訳 医学書院, 2000
4. 緩和ケアハンドブック 津崎晃一訳 メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1999
5. 緩和ケア実践マニュアル 武田文和・斉藤 武監訳 医学書院, 1996
6. がん疼痛治療ガイドライン 日本緩和医療学会ガイドライン作成委員会/編 真興交易(株)医書出版部, 2000
7. 緩和ケアマニュアル 第4版(旧ターミナルケアマニュアル改題) 淀川キリスト教病院ホスピス編 最新医学社, 2001

How to use of morphine for improvement of patient's QOL

Yoshiyasu Terashima

Department of Digestive and Pediatric Surgery, Member of Palliative Care Team, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Morphine is the best drug not only for cancer patients, but also for benign chronic patients with sever pain, such as chronic pancreatitis or rheumatoid disease etc. . Most important point at start of morphine is one set order including of 5 drugs, continuous type morphine for regular use and rapid type morphine for rescue, NSAIDs, antiemetics, luxatives. The second is initial and every day use of formula for pain assessment with patients' own opinion. The third is goal setting for each patient's life after pain reduction. For palliative care system of Tokushima pref., the support center of palliative medicine must be established in near future.

Key words : morphine, cancer pain, non-cancer pain, QOL, palliative care

総 説

糖尿病網膜症の治療

賀 島 誠, 内 藤 毅, 塩 田 洋

徳島大学医学部感覚情報医学講座視覚病態学分野

(平成14年4月15日受付)

(平成14年4月22日受理)

糖尿病眼合併症の代表的な疾患である糖尿病網膜症は、現在ではレーザー網膜光凝固と硝子体手術という治療手段が行えるようになり、適切な時に適切な治療を行えば失明を防ぐことのみならず良好な視力を保てるようになりつつある。しかしながら、現在日本での中途失明の第一の原因は糖尿病網膜症で、年間約4000人の患者が失明している。このことは、患者が必要なときに必要な治療を受けていないためと考えられる。糖尿病網膜症による失明を防ぎ良好な視力を保つためには網膜症を予防し、発症した場合にはその早期発見と適切な管理が必要である。そのためには、患者教育、内科医と眼科医の密接な連携、早期眼科受診への患者啓蒙が非常に重要であると考えられる。

本邦を含め先進諸国においては糖尿病人口の増加に伴い、糖尿病の合併症を持つ患者数も増加の一途をたどっている。当然のことながら糖尿病による眼疾患も増加しつつあり問題となっている。糖尿病に伴う眼合併症としては、糖尿病網膜症(それに伴う新生血管緑内障)、白内障、ぶどう膜炎(虹彩・毛様体炎)、角膜障害などがあげられる。それら糖尿病眼合併症のうちもっとも重篤な疾患は糖尿病網膜症で、現在日本では中途失明の第一の原因となっている。また進行した糖尿病網膜症は、30年以上前には治療の手段すら存在していない疾患であった。しかし、現在ではレーザー網膜光凝固と硝子体手術という治療手段が行われるようになり適切な時に適切な治療を行えば失明を防ぐことのみならず良好な視力を保てるようになりつつある。しかしながら、それでも年間約4000人が糖尿病網膜症のため失明している。このことは必要なときに必要な治療が適切に行われていないため

でもあると考えられ得る。糖尿病網膜症による失明を防ぎ良好な視力を保つためには、網膜症を予防し、発症した場合にはその早期発見と適切な管理が必要である。

I : 糖尿病網膜症の病期と発症機序

糖尿病網膜症の分類としては、1890年に Hirschberg が初めて分類して以来 Wagener 分類, Scott 分類, 新福田分類¹⁾など様々な分類がある。その中で、今回は臨床診療に用いることを目的とした糖尿病網膜症分類である Davis 分類²⁾を簡略化して、糖尿病網膜症を3段階に分けて説明する。この分類は、まず糖尿病網膜症を増殖性変化(新生血管の有無)で非増殖糖尿病網膜症と増殖糖尿病網膜症に分ける。ついで非増殖網膜症を軽症なものと同重症なものに分け、それぞれ単純糖尿病網膜症と増殖前糖尿病網膜症とする。それぞれの病期における病態を図にまとめて示す(図1)。

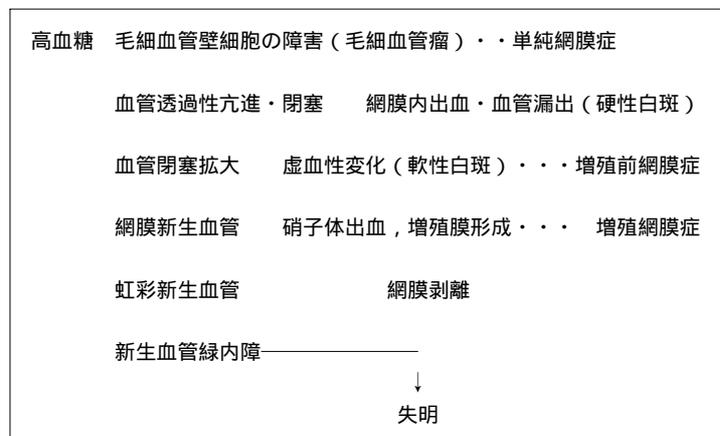


図1 糖尿病各病期における病態

II：各病期における眼底所見

II 1) 単純糖尿病網膜症で認められる所見

毛細血管瘤：網膜症の初期病変で、直像鏡検査では見逃されやすいと言われている。

点状出血：点状出血と毛細血管瘤は眼底所見のみでは厳密に区別することは困難であるが、経過観察の上では同様の所見として扱っても問題がない。

しみ状出血：毛細血管瘤・点状出血より進行した所見であるが、出血が散在性のものでは経過を見る程度でよい。多発性のもでは慢性の虚血が背景に存在する場合があります、蛍光眼底造影撮影などを行い確認する必要があります。

硬性白斑：網膜の浮腫を示す。毛細血管瘤の周囲に存在するものは黄斑部に影響を及ぼすような位置にあるか、拡大傾向がない限り処置の必要がない。血管周囲に認められるものでは広い範囲に網膜の浮腫が存在していることが考えられ、多発する場合には増殖前糖尿病網膜症と同様な扱いにする必要がある。

II 2) 増殖前糖尿病網膜症で認められる所見 網膜血管閉塞に基づく所見

軟性白斑：網膜表面に見られる境界が比較的不明瞭な白色斑状病変である。毛細血管の閉塞による網膜神経線維層の虚血が原因で、虚血により神経線維の軸索流が障害され軸索の腫脹をきたすものである。短期間に血糖を是正したときに生じやすく、また軟性白斑が数多く存在することは急速に網膜症が進行していることを示唆する。

網膜内細小血管異常 (intraretinal microvascular abnormality: IRMA)：糖尿病の血管障害により生じ、網膜の血管床閉塞部の近傍に生じる網膜内の細小血管の不規則な拡張、蛇行を言う。これが在ると血管閉塞領域が存在することが考えられる。

静脈異常：静脈の灌流障害によって不規則な静脈径の変化や形態学的な変化(数珠状、ビーズ状、ループ形成)が起こる。静脈異常を起こしたときには、増殖糖尿病網膜症の状態まで進行している事が多いとも言われている³⁾。

II 3) 増殖糖尿病網膜症の所見

新生血管：広範な無血管領域が網膜に生じていることを示す所見。増殖糖尿病網膜症で見られる変化は網膜血管から派生する新生血管が硝子体内に進入することで始

まる。

硝子体出血：新生血管は正常な網膜血管と比べ血管壁構造が脆弱なため、血圧の上昇や後部硝子体剥離の際、牽引がかかると容易に破裂し出血を起こす。その出血が硝子体腔に広がった所見である。これにより視力低下を自覚し初めて眼科を受診する患者もいる。

増殖膜：これも新生血管によって引き起こされる所見である。正常網膜血管と異なり新生血管には血管内皮細胞が有窓で血漿成分が容易に漏出するため新生血管周囲に増殖膜が形成される。この線維性増殖膜は接線方向に収縮する傾向があり網膜を牽引し網膜剥離を起こす事がある。この段階になって初めて眼科を受診する患者さえいる。

III：糖尿病網膜症の各病期における治療

糖尿病網膜症の眼科的治療としてはレーザー網膜光凝固と硝子体手術の2つがある。これらを適切に行って糖尿病患者の視機能の質を良好に保つように治療を行うことが眼科医には期待されている。詳細な病状に対する各治療の適応に関しては統一した見解は未だ得られていないが、それぞれの適応に関してはある程度のコンセンサスは得られている。今回は各病期における治療の方針を示す。

III 1) 単純糖尿病網膜症

この段階において眼科的な治療は通常なされず、定期的な眼底観察のみで経過観察が行われることが多い。つまりこの段階では血糖のコントロールと内科的な治療が優先して行われるべき時期である。ただし症例の中には通常眼底検査では単純糖尿病網膜症と診断されるような状態であっても、蛍光眼底造影検査にて広範な無血管領域を認め増殖前糖尿病網膜症とかわらない様な症例もあり、注意が必要である。また、単純糖尿病網膜症の状態であっても糖尿病黄斑症をおこしたときには、経過観察のみでは不可逆性の視力低下をおこす可能性があり、場合によっては網膜光凝固を行う。

III 2) 増殖前糖尿病網膜症

一般的にはこの時期に網膜光凝固を施行すると効果が高く、光凝固を行うのにもっとも適した時期とされている。血管閉塞に伴う網膜無灌流領域や、高度の透過性亢進が新生血管発生の背景になり、これらの病態を含む増

殖前糖尿病網膜症の段階は新生血管の抑制を目的とした光凝固のよい適応に当たる。

Ⅲ 3) 増殖糖尿病網膜症

この時期において網膜光凝固は有効な治療である。多くの症例で広範な無血管領域が認められるので、通常は汎網膜光凝固が行われる。硝子体手術は網膜光凝固のみでは対応できないような症例で施行される。具体的な硝子体手術の適応としては、硝子体出血・混濁などにより眼底が透見出来ない症例 黄斑剥離および黄斑部に及びつつある牽引性網膜剥離の症例 増殖膜の牽引による黄斑偏位の症例 光凝固が効かない活動性の高い症例 硝子体牽引による糖尿病黄斑浮腫の症例などがあげられる。

Ⅳ：糖尿病網膜症の各治療

Ⅳ 1) 血糖コントロールの目標

糖尿病網膜症治療において網膜光凝固と硝子体手術により一定の改善を得られるようになってきているが、血糖のコントロールが行われぬ限りいずれの治療法を行っても進行を完全に止めることはできない。つまり眼科に於ける糖尿病網膜症の治療が成功する前提として、血糖コントロールができていなければならない必要がある。

基本的には空腹時血糖値120mg/dl以下、食後2時間値180mg/dl以下、HbA1C値7.0%以下に保つことが望ましい。特に網膜症が発症する前や単純網膜症の段階であれば、長期間血糖のコントロールを良好に保つことにより網膜症の発症および進展を予防できる。ただし、軽症単純網膜症より進行した症例では急激な血糖コントロールは網膜症の悪化を引き起こすことがあり、控える必要がある。急激な血糖コントロールの定義には明確なものはないが、経験上3ヶ月間でHbA1Cを3%以上上げるようなコントロールは急激なコントロールと思われる。網膜症に影響を与えない改善速度は1ヶ月あたり0.5%から2%あたりまでに網膜の耐性の限界があると推測されている。

Ⅳ 2) 網膜光凝固

Ⅳ 2) a: 網膜光凝固の適応

1. 広範な無血管野を有する増殖前糖尿病網膜症 2. 増殖糖尿病網膜症 3. 虹彩・隅角新生血管, 血管新生緑内障 4. 黄斑浮腫 5. 広範な血管拡張と透過性亢

進

光凝固の方法としては、選択的網膜光凝固(網膜無灌流領域のみの凝固)と汎網膜光凝固がある。網膜光凝固の効果は適切な時期(増殖前糖尿病網膜症)に行えば病変の沈静化が約80%に期待できる。症例によっては良好な視力を長期にわたって保つこともできる。しかし症例によっては、網膜症の沈静化が得られず硝子体手術が必要な状態に移行することもある。

Ⅳ 2) b: 網膜光凝固の奏効機序

網膜光凝固の奏効機序としては、血管閉塞によって生じた虚血網膜を光凝固により破壊することによって網膜内の組織酸素分圧が上昇し、組織の低酸素状態を改善するためと言われている。その血管が閉塞している状態がちょうど増殖前糖尿病網膜症の時期に当たるため、この時期に網膜光凝固が効くとされている。

Ⅳ 3) 硝子体手術

硝子体手術は以前は増殖網膜症がかなり進行してから行われ、失明を予防するのがその目的であった。しかし、近年では黄斑機能がよく保たれているような段階で手術を施行しないと視力予後が悪く有効な視力を保つことが出来ないことがわかってきたことや、硝子体手術手技や手術機械の発達に伴い手術の安全性の向上などにより適応を拡大し、失明防止手術からより良い視力を得るためあるいは視力低下の予防を目的とした早期手術へと移行している⁴⁾。

Ⅴ：糖尿病網膜症の発症進展因子

血糖コントロールの状態は累積的に網膜症に長期間にわたって影響を与え、特に進行した例でその影響が強い。つまり増殖糖尿病まで進行した症例では、短期の血糖コントロールでは改善する可能性は低いと考えられる。血糖値が改善しても網膜症に影響を及ぼすまでに3-4年かかる事も示唆されている⁵⁾。つまり、糖尿病網膜症の進展を血糖コントロールで見た場合、糖尿病と診断されてから血糖をコントロールし始めるまでの未受診期間(放置期間)や血糖コントロールをしていない期間(中断期間)が糖尿病の罹病期間の長短に拘らず網膜症の発症進展因子となりうる⁶⁾。

VI : ま と め

糖尿病患者の増加に伴い、多くの臨床医に糖尿病網膜症の治療には早期からの眼科での経過観察が重要であると認識されてきている。しかしながら、いまだに糖尿病と診断されているにも拘らず網膜症が重症化するまで眼科を受診しない患者が見受けられ、また初診患者の30%しか以後の定期的な受診をしていないとも言われている。内科医と眼科医の病診連携が取れていない患者で網膜症の程度が悪いことも指摘されている。

網膜症を管理する上で、患者教育、内科との密接な連携、眼科における診療所と病院との病診連携や内科医の早期眼科受診への患者啓蒙が非常に重要である。これらが行われていないと患者の定期的な眼底管理が行われず、必要な治療の時期を逸することにつながっていくと思われる。患者教育を徹底し、定期的に受診させることが重要である。

文 献

- 1) 福田雅俊：糖尿病網膜症の病期分類．眼科 MOOK , No46 , 糖尿病と眼科治療 ,p117 125 ,金原出版 ,1991
- 2) Davis MD. : Vitreous contraction in proliferative diabetic retinopathy. Arch. Ophthalmol., 74(6): 741 51 ,1965
- 3) 佐藤幸裕 , 鎌田章栄 , 松井瑞夫 : 糖尿病網膜症における静脈異常の臨床的検討 . 日眼会誌 ,96 : 1306 1310 ,1992
- 4) Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial- -Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Ophthalmology ,95(10): 1307 20 ,1988
- 5) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications T rial Research Group. N. Engl. J. Med., 329(14): 977 86 ,1993
- 6) 藤井仁美 , 吉村弘子 , 住友秀孝 , 櫻山麻子 他 : 糖尿病網膜症の発症因子について 眼紀 49 : 834 838 ,1998 .

Therapy for diabetic retinopathy

Makoto Kajima, Takeshi Naito, and Hiroshi Shiota

Department of Ophthalmology and Visual Science, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Diabetic retinopathy is a typical diabetic amalgamation.

Retinal photocoagulation and vitrectomy are spread, and now those treating to the appropriate time can maintain eyesight and prevent the blindness.

The first cause of the midway blind in Japan is diabetic retinopathy.

About 4000 people a year have lost their sight by diabetic retinopathy.

It is thought that the purpose of this is for the patient of diabetic retinopathy not to have received appropriate treatment.

Prevention, an early stage detect, and appropriate management of diabetic retinopathy are necessary for the prevention of blindness and the maintenance of eyesight.

I think that it is important to recommend the patient education, close cooperation of the physician and the ophthalmologist, and the consultations at the early stage to the ophthalmology department.

Key words : diabetic retinopathy, retinal photo coagulation, vitrectomy

総 説

在宅看護の視点からみたがん患者の QOL 研究の課題

多 田 敏 子

徳島大学医学部保健学科看護学専攻地域・精神看護学講座

(平成14年5月9日受付)

(平成14年5月23日受理)

近年、入院期間の短縮に伴い、在宅看護において、多様な疾患を有する患者へのケアが必要になってきた。

「がん」は慢性的に経過するため、「がん」患者の療養生活は長期間にわたり、在宅療養期間も長い。しかし「がん」患者の研究において、緩和ケアやホスピスでのケアに重点を置く傾向がみられる。

在宅看護の視点からは、急性期および終末期のケアだけでなく、長期間の療養生活の包括的な QOL の改善につながるケアが必要と考える。

本稿において、主な文献をもとに、在宅看護の視点から「がん」患者の QOL 研究の課題について述べた。

患者中心の医療が重要になったことより、がん患者の QOL 評価に関する研究は急増している。しかし、QOL の概念は多様であり、がん患者の QOL 評価のために多種類の QOL 尺度が使用されている。

今後の課題として、QOL 評価を医療評価のみでなく、患者自身のセルフケア評価の道具に適用するために、簡便かつ高い信頼性の尺度の開発が必要と思われる。

はじめに

近年、入院期間の短縮により、在宅看護の対象者は寝たきりの高齢者や障害者だけでなく慢性的に長期間の療養を要する患者も含まれるようになってきた。したがって、多様な疾患を有する患者への対応が必要であり、ケアの目標も幅広くなっている。松田¹⁾は、高齢者や慢性疾患を有する人々への対応には、従来の「医療モデル」から QOL (Quality of Life : 生活の質) の向上を目標とする「生活モデル」への転換が必要であることを提唱している。広井²⁾もまた同様に、高齢社会における近年の医療においては、保健・医療・福祉サービスの連携が重要であり、「生活習慣病、QOL、医療における消費者主

権と自己決定、施設から在宅へ、サービスの総合性、地域リハビリテーションの充実」がキーワードであると述べている。また、健康の概念にスピリチュアルな要素も含まれるようになり、スピリチュアルな面で良好な状態を考えると、山崎³⁾が述べているように、QOL に注目することは必然的なものになる。

日本において20年近く死亡原因の第1位となっている「がん」の多くは、慢性的に経過するため、がん患者の療養生活は長期にわたり、在宅療養期間も長い。しかし、がん患者のケアについては、緩和ケアやホスピスでのケアに重点が置かれた傾向であり、がん看護の研究内容は、継続看護や療養環境に関する看護を課題にしたものは全体の2割に満たず、治療を受ける患者の看護や特別な状態の患者への看護を課題にした研究が全体の8割を占めていることが指摘されている⁴⁾。したがって、がん患者およびその家族の QOL に注目したケアの充実は、看護学においても重要な課題である。在宅看護の視点から考えると、がん患者の療養生活を長期間にわたるものと捉え、急性期や終末期のケアのみでなく長期にわたる療養生活も含めた包括的な QOL の改善につながるケアが必要と考える。

本稿では、在宅看護の視点から、主要な文献をもとに、がん患者の QOL 評価を中心に、QOL 研究の課題について述べた。

I 多様な QOL の概念

がん患者のケアについて、日野原⁵⁾は、「人間としての患者のケア」・「全人的なケア」を20年程前から提唱し、「質」を考慮したケアを提供するよう医療者に提言している。この考えは、現在もケアの方向性を示唆するものであり、Watson ら^{6,8)}は、QOL の改善をケアの目標に

おく時に、「全人的アプローチ」が不可欠であることを提唱している。しかし、「全人的」という概念は西洋的な概念であり、ケア提供者や利用者のなかに歴史的に培われた文化に基づく概念を明確に捉えることが重要であることを提言している⁶⁾。

QOL の概念も西洋的な文化の中で生まれたものであり、多様な解釈のもとで研究がすすめられている状況が指摘されている⁹⁻¹⁶⁾。その背景として、近藤ら¹⁶⁾は、臨床腫瘍学における QOL 研究が欧米では20年以上前から科学的にすすめられているのに比べて、わが国では1991年に厚生省(当時)から、抗悪性腫瘍薬の臨床評価項目に QOL が追加されたことをきっかけに急増したものであり、歴史的にも新しいことを指摘している。福原¹⁷⁾らは、QOL 研究が、患者立脚型アウトカム研究として位置づけられており、患者中心を志向する医療評価として重要視されるようになったことを紹介している。

したがって、QOL の概念について論じるより、評価するために QOL 研究がすすめられ、そのために評価尺度となる構成要素を規定した研究が多いことが指摘されている^{14,18)}。QOL の構成要素を見ると、小林ら¹⁹⁾は、身体的健康状態、心理的健康状態、健全な社会的対応および心理・社会的な活動性をあげている。岡本ら²⁰⁾も、心理状態、身体状況、生活状態及び人間関係の4つの要素から QOL を評価しており、同様の傾向にある。福原¹⁷⁾は、QOL を構成する基本的な構成要素は「国際的なコンセンサスができつつある」と述べており、それらの一つは「身体機能」であり、さらに「心の健康・メンタルヘルス」「社会生活機能」および「日常役割機能」を挙げている。さらに、重要な点として、ADL が第三者の観察者を介して測定されるのに対して、QOL は患者の目を通して評価する患者立脚型であることを強調している。いずれにしても、QOL の概念については多様な説明がなされている。在宅看護の視点からは、清水¹¹⁾が示している「QOL は生活者が生きる環境の善し悪しの価値評価である。QOL は人の価値にとって基本的な領域に注目したものであり、医学的には身体環境を QOL 評価の対象としている」という概念を採用したい。なぜなら、在宅看護の実践においては「生活者が生きる環境」に視点を置くものであり、ケアを必要とする人の価値にとって基本的な領域に大きくかわらざるを得ないからである。

II QOL の評価について

どのように QOL が評価されているのかについてみると、方法論の難しさが指摘されている¹⁴⁾。すなわち、妥当性および信頼性のある QOL の評価方法が求められている^{9,22-24)}。例えば、在宅高齢者等を対象に行われた報告^{24,25)}では満足感に注目しており、Lawton ら^{26,27)}の開発した PGC 尺度(The Philadelphia Geriatric Center Morale Scale)や生活機能²⁸⁾から QOL を評価している。がんとの関連からみても、多数の報告^{29,34)}がみられるものの、統一的評価票作成が困難であり、妥当性および信頼性のある QOL の評価方法が求められている。Sitzer²²⁾は、QOL の評価において、健康状態や満足感を測定するものと混同していることを指摘している。小林³⁵⁾は QOL の評価が困難であることを前提に、QOL の改善をはかることを目的に評価を行うのであれば、その評価は信頼性、妥当性のあるものでなければならないことに加えて、文化差を超えた妥当性の重要性も提言している。また、萱場³⁶⁾は、主観的な要素を含むものであっても評価の妥当性の検討は必要であるとし、まず、対象が個人か集団かを明確にし、個人の QOL では個人の言葉で表現してもらおうのが、効率も良く妥当であるとしている。福原¹⁷⁾は、何のためにという「目的」と、何ををはかるかという「中身」が重要であるとし、基本的な考え方に示唆を与えている。

III QOL 評価の実際

先行研究^{30,35,37,39)}をもとに、QOL の評価尺度である EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) の日本語版 (EORTC QLQ-C30J) を用いた調査結果の一部を紹介する。EORTC は Aaronson ら³¹⁾によって作成されたものであり、民族や文化を越えて調査され、評価尺度の妥当性や信頼性が既実証されている。調査時間は10分程度で、対象者への負担も少なく、自記式でも聞き取り調査でも調査方法に影響されない結果が得られるとされている^{16,39)}。

EORTC QLQ-C30は、30問の質問項目からなっている(調査票および尺度は資料1,2参照)。それらは、4つの大きな尺度から構成されており、さらにそれぞれが、いくつかの尺度を含んでいる。尺度の内容は、活動性尺度(functional scales); 身体活動性(physical)、役割活動性(role)、認識する活動性(cognitive)、精神的活

資料 1

以下の項目は、あなたの体調をお聞きするためのものです。最も良くあてはまる数字を で囲んで、全部の質問にお答え下さい。「正しい」答えや「間違っている」といったものではありません。
 継続的な調査ですのでお名前を教えてくださいたいと思います。お答えいただいた内容は、秘密厳守とさせていただきます。
 記入年月日(平成 年 月 日)
 お名前()

	まったく	少し	多い	とても
	ない	ある	_____	多い
	1	2	3	4

(以下同じ)

1. 重い買い物袋やスーツケースを運ぶなどの力仕事に支障がありますか。
2. 長い距離を歩くことに支障がありますか。
3. 屋外の短い距離を歩くことに支障がありますか。
4. 一日中ベッドや椅子で過さなければなりませんか。
5. 食べること、衣類を着ること、顔や体を洗うこと、便所に行くことに人の手を借りる必要がありますか。

ここ 1 週間について

6. 仕事をすることや日常生活活動に支障がありますか。
7. 趣味やレジャーをするのに支障がありましたか。
8. 息切れがありましたか。
9. 痛みがありましたか。
10. 休息をとる必要がありましたか。
11. 睡眠に支障がありましたか。
12. 体力が弱くなったと感じましたか。
13. 食欲がないと感じましたか。
14. 吐き気がありましたか。
15. 吐きましたか。
16. 便秘がありましたか。
17. 下痢がありましたか。
18. 疲れていましたか。
19. 痛みがあなたの日々の活動のさまたげになりましたか。
20. ものごとに集中しにくいことがありましたか。たとえば、新聞を読む時や、テレビを見るようなときなど。
21. 緊張した気分でしたか。
22. 心配がありましたか。
23. 怒りっぽい気分でしたか。
24. 落ち込んだ気分でしたか。
25. もの覚えが悪くなったと思いましたか。
26. 身体の調子や治療の実施が、家族の一員としてのあなたの生活のさまたげになりましたか。
27. 身体の調子や治療の実施が、あなたの社会的な活動のさまたげになりましたか。
28. 身体の調子や治療の実施が、あなたの経済上の問題になりましたか。

次の二つの質問では、1 から 7 の数字のうち、あなたにもっともよくあてはまる数字を で囲んで答えて下さい。

29. この 1 週間のあなたの健康状態は、全体としてどの程度だったでしょうか。

	1	2	3	4	5	6	7
	とても悪い						とてもよい
30. この 1 週間、あなたの全体的な生活内容は質的にどの程度だったでしょうか。

	1	2	3	4	5	6	7
	とても悪い						とてもよい

動性 (emotional), 社会的活動性 (social), 総括的な QOL (global health and QOL scale), 身体症状尺度 (symptoms scales and/or items); 疲れ (fatigue), 悪心・嘔吐 (nausea and vomiting), 痛み (pain), 息切れ (dyspnea), 不眠 (sleep disturbance), 食欲不振 (appetite loss), 便秘 (constipation), 下痢 (diarrhea), 経済状態 (financial impact) である。

調査票の使用にあたっては、Karen West (原版管理者) および下妻 (日本語版作成者) から、International Association Under Belgian Law に基づいた使用許可を得た (平成11年 8 月)。

データ収集方法

患者の手術前および手術より約 1 週間後 (以下術直

後) の調査時には、EORTC QLQ-C30の日本語版を持参し、病室で面接による調査を行なった。手術より約 6 カ月 ~ 1 年後および約 1 年半後と継続的に行っているが、患者が在宅療養中は、郵送により調査した。

対象者

徳島大学医学部附属病院で大腸の手術を受けた者を対象とした。対象者は、全員、正しい病名を説明されている者である。現時点では対象者数は20人である。

対象者への倫理的配慮としては、面接に先立って調査目的や方法 (特に継続的なものであること) を記入した印刷物を患者に提示し、調査の諾否を患者に判断してもらった。調査の辞退はどの時期でも可能であることを説明し、調査に同意の得られた者を対象とした。実際に、

資料2 EORTC QLQ-C30の尺度

尺度名称	項目番号
活動性尺度	
身体的活動性	1~5
役割活動性	6, 7
認識する活動性	20, 25
精神的活動性	21~24
社会的活動性	26, 27
総括的なQOL	
29, 30	
身体症状尺度 / 項目	
疲れ	10, 12, 18
悪心・嘔吐	14, 15
痛み	9, 19
息切れ	8
不眠	11
食欲不振	13
便秘	16
下痢	17
経済状態	28

文献¹⁹⁾より引用して改変

体調不良や手術を控えて気持ちが落ち着かない、あるいは家族から判断力が低下していることを理由に辞退されることもあった。調査で知り得たことは、研究データとして取り扱うこととした。

結果

図1から図5に結果を示した。活動性尺度において、変化が最も大きかったのは身体活動性で、術直後にQOLが最も低い結果を示した。次に変化が大きかったのは、役割活動性および社会的活動性であった。精神的活動性および社会的活動性は時間の経過と共にQOLが改善する傾向にあったが、身体的活動性は、1年半後の方が術後半年よりもQOLの低下を示す傾向にあった。

図2に示した総括的なQOL尺度においては、術後半年以上で術前よりもQOLが高い傾向にあった。

身体症状尺度のうち全身症状の変化を図3に示した。

「疲れ」および「痛み」において、術直後にはQOLが著しく低下していることを示す結果が見られた。図4には、消化器症状に関するものを示した。下痢と悪心は改善の経過を辿っているのに比べて、食欲不振は術後1年未満が最も良く、1年以上では低下の傾向が見られた。

経済状態尺度の変化は僅少であるが、術後の時間の経過と共にQOL改善の傾向を示していた(図5)。

各尺度について、経過を追って変化の差について統計

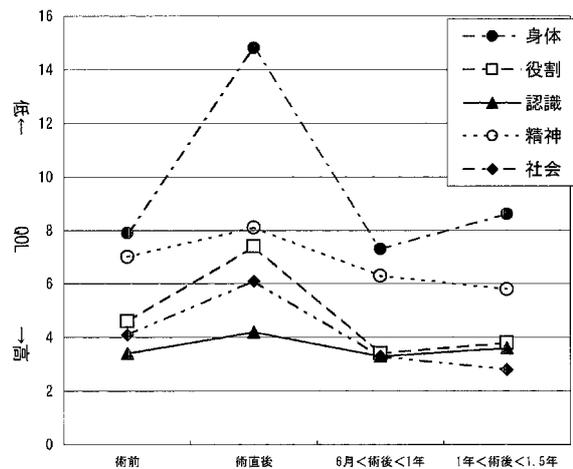


図1 活動性尺度の変化
得点幅：身体的活動性；1 20，役割活動性；1 8，認識する活動性；1 8，精神的活動性；1 16，社会的活動性；1 8

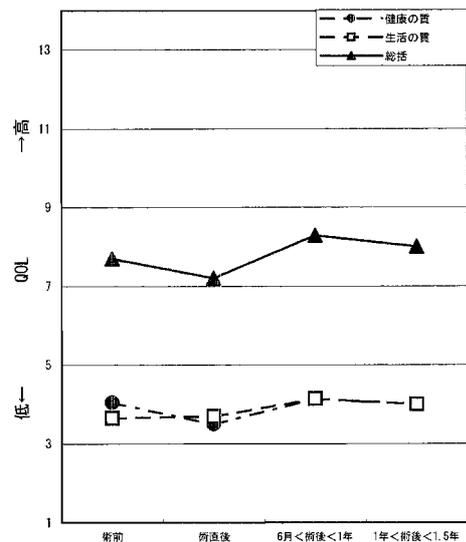


図2 総括的なQOL尺度の変化
得点幅：健康の質・生活の質；1 7，総括；2 14

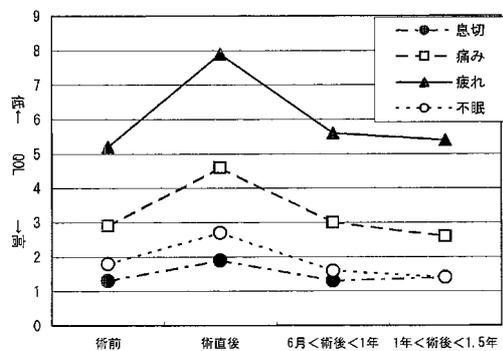


図3 身体症状 (全身症状) 尺度の変化
得点幅：疲れ；3 12，痛み；2 8，息切れ；不眠；1 4

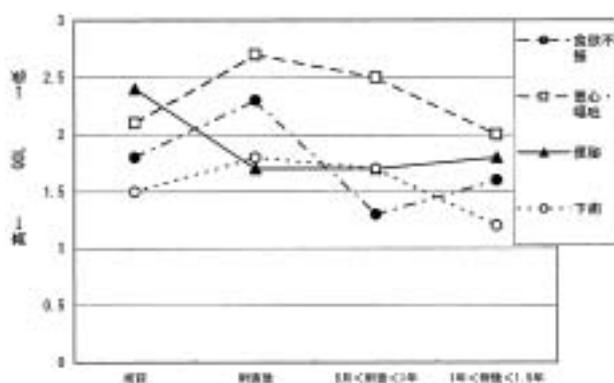


図4 身体症状（消化器症状）尺度の変化
得点幅：食欲不振；便秘；下痢；1.4，悪心；1.8

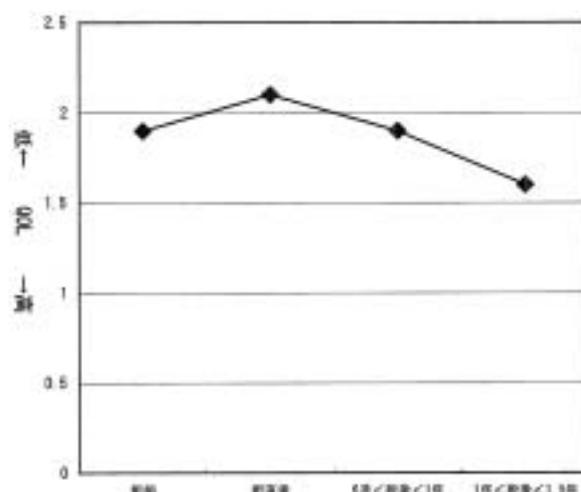


図5 経済状態尺度の変化
得点幅：1.4

表1 QOL 尺度別に見た経過間の平均の差の検定結果

	術前と術直後	術直後と6カ月<術後<1年	術前と6カ月<術後<1年
活動性尺度			
身体的活動性	p < 0.001	p < 0.001	ns
役割活動性	p < 0.001	ns	ns
認識する活動性	ns	ns	ns
精神的活動性	ns	ns	ns
社会的活動性	p < 0.001	ns	ns
総括的な QOL	ns	p < 0.001	ns
身体症状尺度 / 項目			
息切れ	p < 0.05	p < 0.05	ns
痛み	p < 0.001	p < 0.05	ns
疲れ	p < 0.001	p < 0.001	ns
不眠	p < 0.05	p < 0.001	ns
食欲不振	ns	p < 0.001	ns
悪心・嘔吐	p < 0.05	ns	ns
便秘	ns	ns	ns
下痢	ns	ns	ns
経済状態	ns	ns	ns

ns : p > 0.05

学的に検定を行なった（表1）。その結果，手術という侵襲によっても統計学的に有意な変化がみられない尺度があること，また術後半年以上経過すると QOL の尺度から見ると術前程度に回復していることが明らかになった。なお，術後1年以上はまだ例数が少ないため，検定からは除外した。

以上の結果で注目すべきことは，渡辺¹²⁾や小笠原⁴⁰⁾が指摘するように，術後とはいえ，がん患者の「痛みから

の開放が立ち後れている」¹²⁾ことである。これらは2年足らずの経過の結果であるが，すべての QOL 尺度が時間の経過と共に必ずしも改善していなかったことは，治療方法や病状の進展などの関連性も考えられる。同時に，身体的な苦痛がある中でも「認識する活動性」や「精神的活動性」における変化が少ないことから，患者に内在する力の大きさが示唆された。この理由として，患者の医師に対する信頼感の強さが面接から窺えたことが反

映していると推察された。

IV ケアと QOL 研究

患者の QOL の変化を継続的に調査することは、アウトカムとして治療の効果をみるだけでなく、患者や家族にとって長期間にわたる療養生活の自己評価の有用な方法であると考えられる。緩やかな経過で慢性的に機能が低下する場合、患者や家族は問題に気づかず、必要な援助を早期に利用する機会を逃すことが多い。早期に予防的に対応するためには、医療者には把握し難い患者や家族の気づきは何よりも重要である。在宅看護においては、対症療法的なセルフケアだけでなく、予防的なセルフケア能力を高めることが重要な課題でもある。

また、近年、スピリチュアルな面に注目したケアの重要性も提唱され、石川²¹⁾の定義によると、「スピリチュアルケアの概念は、人間の根源にかかわる援助、つまり人間としてなすべきことの気づき、悩みから救い出す援助の意味である」とされている。さらに、平の報告⁴¹⁾にみられる「患者・家族が見出す“意味”の概念」にみられるように、患者のニーズが抽象的な概念で表現されることが多くなっている。このような抽象的な概念を具体的な行動として現実のケアにどのように反映するかが重要である。そのためには QOL の変化とケアの内容の関連性について、詳細なデータを収集することが必要であると考えている。

おわりに

がん患者の QOL 評価を中心に、在宅看護の視点から、主な文献を概観し、QOL 研究の課題について述べてきた。

QOL 評価は、直接の対象となる患者はいうまでもなく、担当医師、病棟及び外来の看護師の協力なくしては実施困難であり、近藤ら¹⁶⁾がチーム医療を主体とすることを提唱していることに強く共感するものである。

今後、事例数を増やすことと、調査継続期間を可能な限り延長し、患者の QOL 改善のために基礎的データを反映させたいと考えている。

謝 辞

本稿で紹介した研究においては、徳島大学医学部臓器

病態外科学分野田代征記教授の御理解を得て、寺嶋吉保先生をはじめとする緒先生の御協力を頂いており、深謝いたします。

なお、本稿は科学研究費（基盤研究（C）（2））、課題番号（13672459）の補助により実施している研究の一部である。

文 献

- 1) 松田晋哉：高齢化社会と医学・看護（広井良典 編：医療学総論 - ケアを科学する - ，第1版，金原出版，東京，2000 pp 84
- 2) 広井良典：ケアの科学とは（広井良典 編：医療学総論 - ケアを科学する - ，第1版，金原出版，東京，2000 pp .6
- 3) 山崎喜比古：健康とはなにか - 健康・病気の新しい見方・生き方としての健康科学（山崎喜比古，朝倉隆司 編），初版，有信堂，東京，1999 pp .1 4
- 4) 佐藤まゆみ，水野照美，小西美ゆき，小澤桂子 他：日本におけるがん看護研究の動向と今後の課題．千葉大学看護学部紀要 22：15 24 2000
- 5) 日野原重明：延命の医学からいのちを与えるケアへ．第1版，医学書院，東京，1983 pp 20 92
- 6) Watson, J.: Holistic Nursing and Caring: A Value-Based Approach. J. Jpn. Acad. Nurs. Sci., 22(1): 69 74, 2002
- 7) Bowews, B.: A Holistic Approach: A Better Quality of Life for All (The Meaning of the Group or Region). J. Jpn. Acad. Nurs. Sci., 22(1): 75 81 2002
- 8) Rujkorakarn, J.: A Holistic Approach: A Better Quality of Life for All on a Global Scale in Search of Core Principles for Nursing in the 21st Century.). J. Jpn. Acad. Nurs. Sci., 22(1): 82 92 2002
- 9) 中根允文，伊藤恵子，田崎美弥子，稼農恵子：QOL の枠組み - 日本における QOL の評価の現状と WHO/QOL - . がん看護 ,(1): 11 15 ,1996
- 10) Hunt, S. M.: Quality of Life and Health, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin・Wien, 1995; 漆崎 一朗，栗原 稔（監訳）：第3章 QOL 測定の文化間比較，QOL - その概念から応用まで，第1版，シュプリンガー・フェアラーク東京，東京，1996，pp 9 33

- 11) 清水哲郎：QOL の基礎理論・再考．緩和医療学 2 (2) : 3 8 ,2000
- 12) 渡辺孝子：QOL 概念導入の成果と展望 .がん看護 ,1 (1) : 6 10 ,1996
- 13) 黒田裕子：欧米における Quality of Life に関する文献の概要と課題．日本保健医療行動科学会年報 5 : 203 220 ,1990
- 14) 黒田裕子：クオリティ・オブ・ライフ (QOL) その概念的側面，看護研究 25(2) : 2 10 ,1992
- 15) 安立久子：慢性疾患患者の Quality of Life (QOL) に関する研究 (1) . 岐阜大学医療技術短期大学紀要 5 : 143 151 ,1999
- 16) 近藤 仁，白尾国昭：臨床腫瘍学における QOL 研究について，緩和医療学 2(2) : 9 14 ,2000
- 17) 福原俊一：いまなぜ QOL か - 患者立脚型アウトカムとしての位置づけ．臨床のための QOL 評価ハンドブック (池上直己，福原俊一，下妻晃二郎，池田俊也編)，第 1 版，医学書院，東京，2001 pp 2 7
- 18) Kuchler, T.: Quality of Life and Health, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin・Wien ,1995 ; 漆崎一朗，栗原 稔 (監訳) : 第 9 章がんにおける QOL 研究，QOL - その概念から応用まで，第 1 版，シュプリンガー・フェアラーク東京，東京，1996 pp .115 127
- 19) 小林国彦，武田文和：EORTC QLQ-C30日本語版．QOL 調査と評価の手引き - 調査と解析の実際とベッドサイドの生かし方 (漆原一朗 監) . 第 1 版，癌と化学療法社，東京，1995 pp .11 15
- 20) 岡本直幸，矢野間俊介，久保田彰，古川まどか 他：がん患者の QOL に影響する要因 - 頭頸部がん患者を例として．がん看護 ,1(1) : 65 69 ,1996
- 21) 石川邦嗣：Spiritual QOL . 緩和医療学 2(2) : 44 52 ,2000
- 22) Spitzer, W. O. : Quality of Life and Health, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin・Wien , 1995 ; 漆崎一朗，栗原 稔 (監訳) : 第 6 章 研究法としての QOL と機能，QOL その概念から応用まで，第 1 版，医学書院，東京，1996 pp .79 90
- 23) 古江 尚：がん治療と QOL . からだの科学 ,188 : 64 69 ,1996
- 24) 流石ゆり子：障害を持つ在宅高齢者の生活の質への影響要因 - ソーシャル・サポート授受の視点より - . 日本在宅ケア学会誌 4(3) : 32 39 ,2001
- 25) Ellingson, T. and Conn, V. : Exercise and Quality of Life in Elderly Individuals. J. Gerontological Nursing , 26(3) : 17 25 ,2000 .
- 26) Lawton, P.M. : The Philadelphia geriatric center morale scale : a revision. Journal of Gerontology 30(1) : 85 89 ,1975
- 27) Lawton, P.M. : The dimensions of morale. In : Planning and action for the elderly (Kent, D., Kastenbaum, R., Sherwood, S., eds.), Behavioral Publications, New York ,1972 pp 44 162
- 28) 高橋龍太郎：精神機能評価法 - 意欲・モラル・QOL の評価法 - . 高齢者の生活機能評価ガイド (小澤利男・江藤文夫・高橋龍太郎編)，1 版，医歯薬出版，東京，1999 pp 51 56
- 29) Ferrans, C.E. and Ferrell, B.R. : Development of a Quality of Life Index for Patients with Cancer and the Study Critique (操 華子・黒田裕子訳) . 看護研究 25(2) : 21 31 ,1992 .
- 30) Eguchi, K., Fukutani, M., Kanazawa, M., Tajima, K., et al : Feasibility study on quality-of-life questionnaires for patients with advanced lung cancer. Jpn. J. Clin. Oncol., 22(3) : 185 193 ,1992
- 31) Fayers, P., Aaronson, N., Bjordal, K., Curran D., et al : EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Second edition, Quality of Life Unit, EORTC Data Center, Brussels , 1999 pp .1 15
- 32) Tanida, N., Yamamoto, N., Sashio, H., Nakamura, Y., et al. : Influence of truth disclosure on quality of life in cancer patients. Int. J. Clin. Oncol., 3 : 386 391 , 1998
- 33) 赤木由人，犬塚清久，緒方 裕，白水和雄 他：進行直腸癌手術患者における一時的膀胱瘻造設の有用性 - 術後早期の QOL の向上をめざして - . 手術 ,50 (2) : 247 251 ,1997
- 34) Wilson, K.A., Dowling, A.J., Abdoell, M. and Tannock, I.F. : Perception of quality of life by patients, partners and treating physicians. Quality of Life Research 9 : 1041 1052 ,2000
- 35) 小林国彦：国内で開発された QOL 調査表．緩和医療学 2(2) : 22 28 ,2000
- 36) 萱場一則：QOL の評価の実際 . からだの科学 ,188 : 20 23 ,1996
- 37) 小林国彦・武田文和：国内で作成されたがん患者用調査書．漆崎市郎 監，QOL 調査と評価の手引き

- 調査と解析の実際とベッドサイドの生かし方 - .: 癌と化学療法社,東京,1995,pp.11-15
- 38) 下妻晃二郎: 疾患特異的尺度 - がん. 臨床のための QOL 評価ハンドブック (池上直己, 福原俊一, 下妻晃二郎, 池田俊也編), 第 1 版, 医学書院, 東京, 2001, pp.52-61
- 39) 下妻晃二郎: 臨床腫瘍学における海外の代表的な QOL 調査表, 緩和医療学 2(2): 29-33, 2000
- 40) 小笠原知枝: がん患者の痛みの管理と緩和ケア - フィールドスタディを通して - . 大阪大学看護学雑誌 3(1): 3-10, 1997
- 41) 平 典子: がん看護における患者・家族が見出す「意味」概念の検討. 北海道医療大学看護福祉学部紀要 4: 67-73, 1997

Problems on the QOL study of the cancer patients - from a viewpoint of the home nursing -

Toshiko Tada

Department of Community and Psychiatric Nursing, Major in Nursing, School of Health Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

In recent years the duration of hospital stays has been shortened, and this has led to an increased need to provide care to patients with various diseases during the course of home nursing.

Cancers are chronic diseases, and this means that home care for cancer patients can be a long-term challenge. Research on cancer patients has revealed a trend for emphasis to be placed on palliative care and hospice care.

From the standpoint of home nursing, it can be surmised that care must not just cover the acute and terminal stages of malignant disease but also provide comprehensive improvement in the QOL of patients undergoing long-term treatment.

This paper cites the principal published literature and discusses the topic of research on the QOL of cancer patients from the viewpoint of home nursing.

Recognition of the importance of patient-centered medical therapy has led to a sharp increase in research on evaluation of the QOL of cancer patients. However, there are diverse concepts regarding the QOL, and various QOL scales are being used to evaluate the QOL of cancer patients.

There is a need to develop a simple yet highly reliable set of criteria for use as a tool in evaluation of the QOL of cancer patients not only from the therapeutic aspect but also the aspect of self-care evaluation by the patient him/herself.

Key words : QOL (quality of life), QOL concept, QOL scales, home nursing, cancer patients

総 説

こどもの骨折の治療

安井 夏生

徳島大学医学部感覚運動系病態医学講座運動機能外科学分野

(平成14年5月10日受付)

(平成14年5月14日受理)

1. はじめに

あまり注目されていないことだが1歳から18歳までの「こどもの死因」の第1位は癌でも白血病でもなく「外傷」である。ずっと以前は感染症がこどもの死因の第1位であった時期もあるが、ここ数十年は外傷がこどもの死因の第1位を占めている。死に至らない疾患の中でも「こどもの疾患」で最も数多いのは外傷である。こどもは怪我をするのが当然であるという社会通念がこどもの外傷に対する対応を鈍らせているのかも知れない。ここでは小児科や整形外科に限らず一般臨床医がしばしば出くわすと思われる「こどもの骨折」の初期治療を中心に、こどもの骨折の特徴につき述べる。

2. こどもの骨

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存在するのがわかる(図1)。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(図2)。骨端線は思春期を過ぎると自然閉鎖し、男子では18歳、女子では16歳前後に骨の長軸方向の成長は終了する。整形外科の立場でいえば骨端線のあるのがこどもの骨、ないのが大人の骨ということになる。

3. こどもの骨折の特徴

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

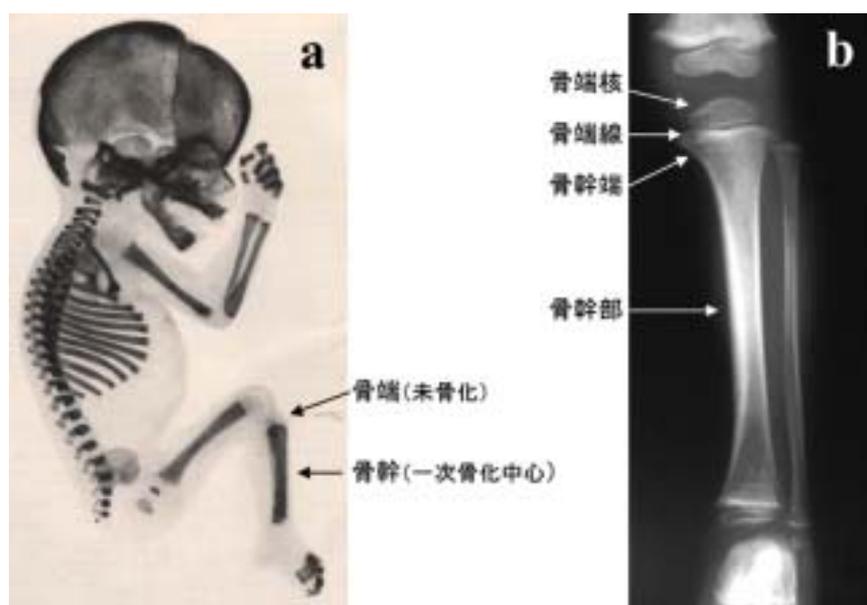


図1 こどもの骨のX線像
(a: 胎児 b: 小児)

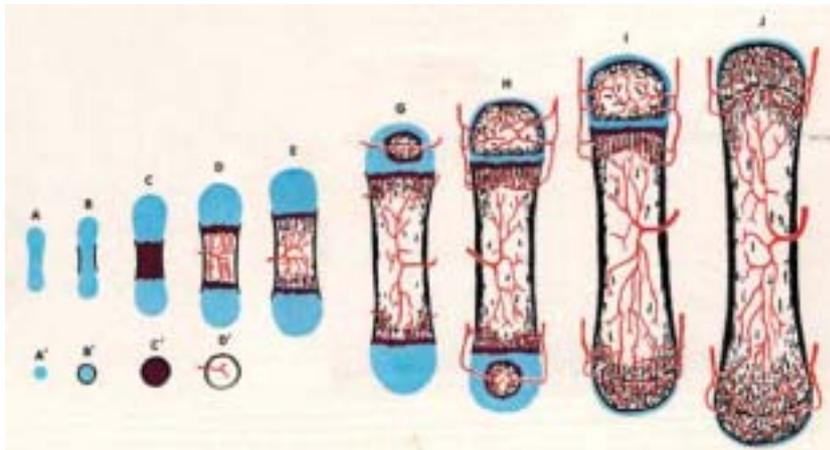


図2 骨の成長
(A-E: 胎生期, G-I: 小児期, J: 成人)



図3 若木骨折 (6歳男子・前腕骨遠位端骨折)



図5 肘周辺の骨端核出現時期



図4 骨端線と骨折線

は転位の少ない若木骨折(図3)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ります。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。

4. 骨端線と骨折線

慣れないうちは骨端線を骨折線と見誤る場合がある(図4a)。逆に骨折線が骨端線に見えてくる場合もある(図4b)。こどもの骨X線像を見る時にはそれぞれの骨の骨端核が何歳ごろ出現するかを知っておく必要がある(図5)。骨折の診断で自信がない場合は健側と比較するとよい。



図6 鎖骨骨折の保存療法（10歳女子）



図7 前腕遠位端骨折（a：受傷直後 b：整復固定後8週間）



図8 大腿骨骨折における自然矯正

5. こどもの骨折の治療

こどもの骨折治療は保存的に行うのが原則である（図6, 7）。多少の転位があっても骨幹部の骨折変形はその後の骨変化により自然矯正されることが多い。たとえば5歳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（図8）。ただし回旋変形はほとんど自然矯正されることはない。

こどもの骨折でも転位が大きく軟部組織が骨片に咬み込んで整復不能な場合は積極的に手術を行う必要がある。

上腕骨顆上骨折では整復が遅れると腫脹のため深部動脈の阻血をきたしフォルクマン拘縮となる場合がある（図9）。また上腕骨外顆骨折ではX線上あまり骨片転位がないように見えても回旋転位をおこしている場合が多く保存的治療では偽関節となることが少なくない。

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（図10）。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。

大腿骨や下腿骨に骨端線損傷がおこると脚長左右差が



図9 上腕骨顆上骨折（血管損傷を伴う大きな転位）



図10 骨端線損傷に伴う成長障害（a：受傷直後 b：3年後）

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（図11）と、短い方（患側）の骨の延長を行う方法（図12）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（図



図11 ステープルによる成長抑制術

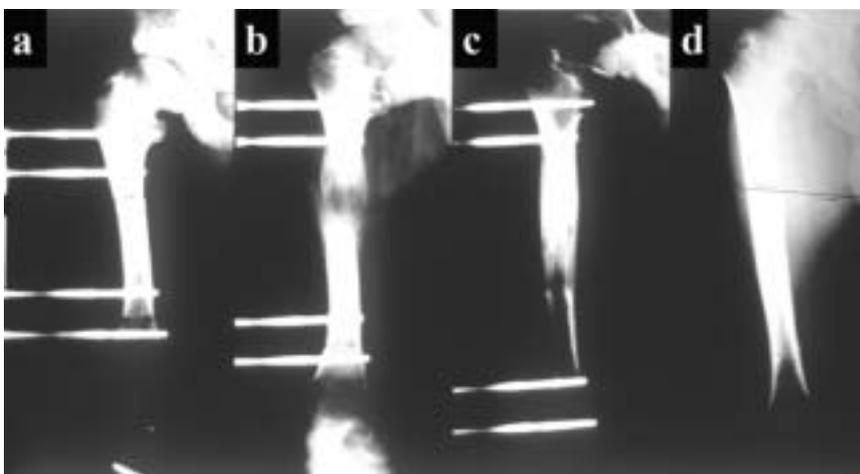


図12 仮骨延長術
（a：術直後 b：延長中 c：延長停止 d：抜釘後）

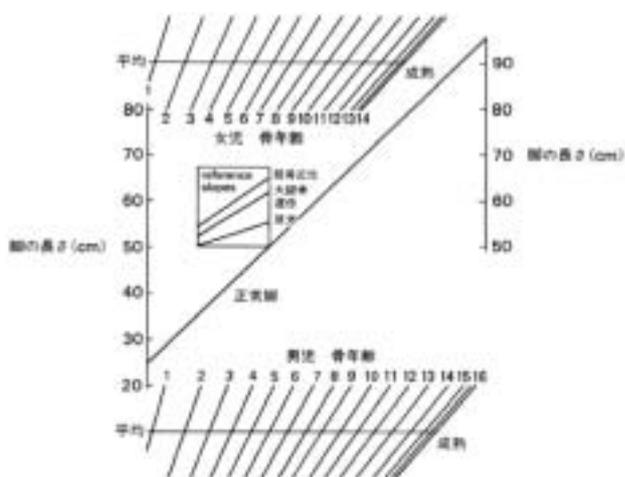


図13 Moseley の straight line graph

13) 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。

6. おわりに

厚生労働省の調べによると成人、こどもを含め病院を

訪れる患者の主訴で全科を通じて上位を占めるのが腰痛、肩こり、膝痛である。社会の高齢化とともに整形外科疾患は増加するばかりであるが、これらの患者の多くはX線写真を撮られ「どうもない」とか「老化現象でどうしようもない」と言われて失意のもとに病院を去る。彼らを暖かく迎えてくれるのは接骨院や鍼灸、カイロということになる。

果たして整形外科医が老化現象として片づけている疾患は本当に単なる老化によるものなのか。小児期の minor trauma の見過ごしや不適切な治療が変形性関節症や変形性脊椎症の原因となっていないか。たとえば両膝痛の患者のほとんどはO脚であるし、単なる腰痛症と言われた患者にしばしば腰椎分離症が見つかる場合がある。こどもの外傷はもう少し見直す必要がありそうだ。

参考文献

- 1) 安井夏生：下肢長不等の程度の予測。骨・関節・靭帯 5：1133-1140,1992.
- 2) 安井夏生：骨延長の基礎と臨床。日本整形外科学会誌 65：1131-1142,1991.

Treatment of fractures in children

Natsuo Yasui

Department of Orthopedics, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Trauma is the major cause of morbidity and mortality among children. Since the mid 1930's, trauma has been the leading cause of death in persons from 1 to 44 years of age, far exceeding death from infections. In those younger than 35 years, morbidity and mortality resulting from injury far exceeds that from cancer and heart disease.

Fractures in children differ from those in adults in several ways: (1) Bone healing is very rapid in childhood because of the thickened periosteum and abundant blood supply. (2) Accurate anatomic reduction is less important than in the adult because malunited fragments are realigned spontaneously by active bone remodeling. (3) Injuries involving the physis may produce growth disturbance with/without angular deformity. (4) Fractures through the diaphysis or metaphysis stimulate longitudinal overgrowth of the bone.

Key words : green-stick fracture, growth disturbance, fractures in children, overgrowth of the bone, growth plate

総 説

重粒子線の生物効果と放射線治療への応用

前 澤 博

徳島大学医学部保健学科放射線技術科学専攻

(平成14年5月10日受付)

(平成14年5月23日受理)

はじめに

X線やγ線は疾病の診断や治療に広く用いられている。最近、X線やγ線と異なる性質をもった重粒子(重イオン)線の医療応用が我が国でも開始され、重粒子線治療の臨床試験が進められている。重粒子線は物理的性質および生物学的作用においてX線、γ線とは大きく異なる特徴、利点をもち、上手く制御された使用方法であればその利点を生かし有効な診断、治療のツールとなりうる。

本稿では、最近明らかにされてきた重粒子線の持つ生物作用の特徴を紹介し、重粒子線治療の臨床試験の現状について触れる。

1. 重粒子線の特徴

1) 物理的性質

本稿では、重粒子線を次のように定義する。重粒子線とはヘリウム(He)(原子番号Z=2)元素以上の原子番号の元素(例えば炭素、ネオンなど)の正(+)イオンをもつ粒子をいう。水素(H)(Z=1)のイオンは陽子線として区別する。

重粒子線はそのエネルギーに応じた体内飛程(皮膚面から体深部への重粒子線の到達深さ)(ブラッグピーク, Bragg peak)をもち、X線、γ線に比べて深部線量分布に優れている(図1実線)。ブラッグピークの線量に比べ、体表面での線量は20%程度である。ブラッグピークを体内の腫瘍の位置に合わせることによって、重粒子線ではX線に比べ、腫瘍に十分な線量を与え、他方、皮膚から腫瘍までの間に存在する正常組織への線量を減少でき、また腫瘍の後方に位置する組織は照射を免れうる。そのため、副鼻腔腫瘍、上咽頭腫瘍の脳、脊髄、眼球近傍への浸潤があるような場合、あるいは眼球メラノーマ

など、手術の難しい、また高度の線量限局性を要求される症例に重粒子線治療の適応が考えられている¹⁾。

重粒子線のもう一つの大切な性質は、ブラッグピークにおける局所的な大きな線量である。放射線が細胞、組織を通過するとき、その進行方向の1μmあたりに与えるエネルギー量(線エネルギー付与, LET (Linear Energy Transfer), 単位はkeV/μm)がX線やγ線では0.2~2keV/μmであるのに対し、重粒子線のブラッグピークでは100倍以上高く、100~300keV/μmになる(このため重粒子線は高LET放射線, X, γ線は低LET放射線とよばれる)。X線、γ線のLETは体内のどこでも一定で、小さい値であるが(図1), 炭素線のLET

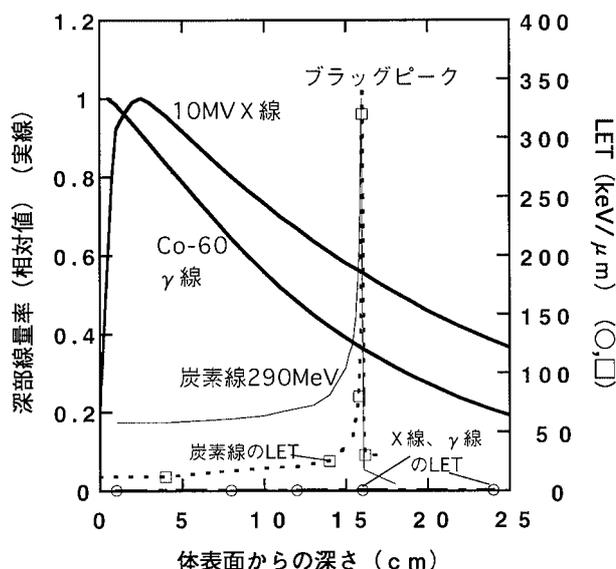


図1 ⁶⁰Coγ線(1.25MeV), 10MVX線および炭素線(290MeV/核子)の相対的体内(水等価)深部線量率曲線(実線)は炭素線の体内深部でのLETを、○はX線およびγ線のLETを示す。炭素線の飛程の直前に高線量, 高LETのブラッグピークがある。

はブラッグピークで急激に増大する(図1)。LETの大きな場所では、細胞核 DNA 鎖や染色体に生成する損傷の数と密度が高くなると考えられる。この高密度の損傷生成が重粒子線特有の生物効果を与える原因になる。

図1のブラッグピーク幅は体深部方向に1cm以内で、限定された領域に高線量を与える。実際の治療対象となる腫瘍の大きさが数cm程度に達すると、このピーク幅では腫瘍をカバーできない。そこで、エネルギーの異なる、すなわち飛程の異なる粒子線を照射し、拡大ブラッグピークとよばれる、幅の広がった高線量域をつくり(図2)、大きな腫瘍を拡大ブラッグピークの中にもめることによって治療する。

2) 腫瘍の生物学的性質

放射線によるがん治療を考えると、腫瘍の生物学的性質は重要な因子である。放射線による細胞死はDNA鎖切断や染色体損傷が主な原因であり、それらの損傷を修復する能力によって決まる細胞自身の内在的放射線感受性の大小が治療効果に影響する。放射線損傷に対する修復能は細胞の遺伝子発現と関連していて、最近では2種類のDNA鎖切断修復経路、相同組換え修復系と非同末端結合修復系が働くことがわかってきている²⁾。また、腫瘍は増殖の盛んな組織で、そのため細胞周期の異なる細胞の集団である。さらに、腫瘍の血管は栄養と酸素を腫瘍細胞に供給するが、血管構築は未熟であり、また血管からの酸素は血管周囲の細胞により消費され、血

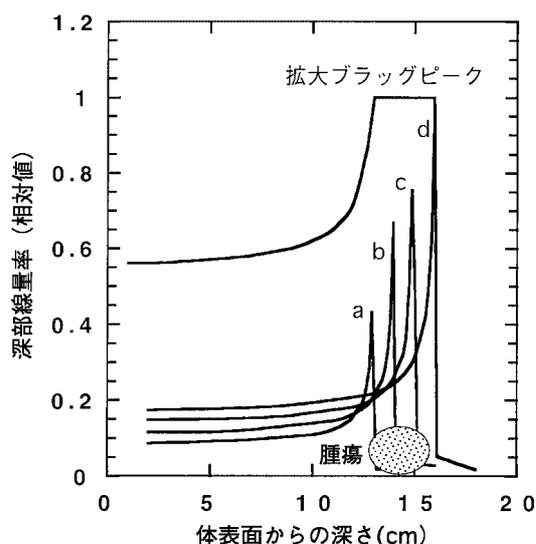


図2 炭素線の拡大ブラッグピーク。腫瘍の深さと大きさに合うように、異なるエネルギーの炭素線によるブラッグピーク(a, b, c, d)を重ね合わせて、拡大ピークを形成する。

管からおよそ70μm以上離れたがん細胞は酸素の供給が不足し、低酸素状態(酸素分圧が3mmHg以下)になる。

細胞の内在的放射線感受性、細胞周期の時期、低酸素状態などは腫瘍の放射線に対する反応性を決める因子であり、X線、γ線に対する細胞の抵抗性の原因となっている。

3) 重粒子線による細胞死増強

種々のLETをもつ炭素線で照射された、ヒト皮膚由来正常線維芽細胞の*in vitro*線量・生存率曲線を図3に示す³⁾。炭素線ではγ線に比べ少ない線量で細胞致死がおこっている。LETが増加すると、細胞の線量当たりの致死率は増加することが分かる。大きなLETでは、密に損傷を作っていることの反映である。細胞生存率を10%に減少させるために必要な線量を比較すると、炭素線(97keV/μm)ではX線の約1/3である。また、生存率曲線の形を比較すると、γ線では上に凸な肩のある曲線であるが、炭素線では肩はなくなる。このことはγ線と炭素線の致死作用機構の相違を反映している。

X線やγ線による放射線治療では、1日2Gy程度の線量を数週間にわたり連日繰り返し照射する、いわゆる分割照射が行われる。図4の破線(四角印)は種々の線量を2回に分けて照射(二分割照射。例えば、横軸の総線量2Gyは、1回目1Gyと2回目1Gyの線量和我

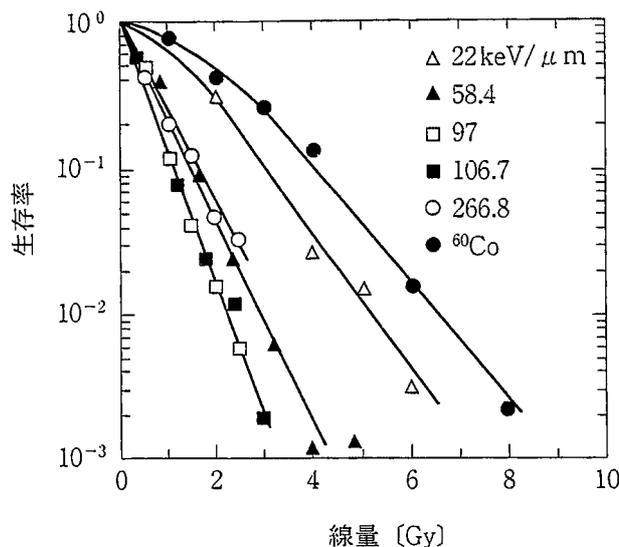


図3 異なる厚みのエネルギー吸収体を用いて得られた5種類のLETの炭素線で照射されたヒト正常線維芽細胞の線量・生存率曲線。LETの増加に従って致死感受性が高くなる。は⁶⁰Coγ線を示す。

る。照射間隔は24時間。)したときの線量・生存率曲線である。 γ 線の二分割照射では、一回照射(図4の実線)に比べて細胞生存率が増加している。これは、二分割照射では、一回照射後のインターバル24時間の間に損傷の一部が修復され、細胞が生き残ったと考えられている。 γ 線では、一回全量照射に比べ、分割照射を行うことで細胞へのダメージは少なくなる。しかし炭素線では二分割による生存率の増加はみられず、炭素線でできた損傷は、細胞のもつ修復能では直すことができなかったと考えられる。炭素線による損傷は非修復性であり、これが、上述した生存率曲線の肩がなくなる原因である。

炭素線以外のネオン線、ヘリウム線や中性子線などの高LET放射線でもこのような低修復性損傷の生成が知られている。

4) 重粒子線と $p53$ 遺伝子

$p53$ 遺伝子はがん抑制遺伝子であるが、ヒトがんの約半数は、正常型 $p53$ 遺伝子ではなく、突然変異型 $p53$ 遺伝子であるといわれる。また、 $p53$ 遺伝子は、活性酸素や放射線などでDNAに損傷ができたとき、細胞周期チェックポイント機構を活性化し、損傷の修復にかかわることが知られている。正常型あるいは変異型の $p53$ 遺伝子発現が細胞のX線感受性にどのような影響を与えるかについては幾つか報告があり、突然変異型 $p53$ の発現が放射線感受性を増加させる(細胞死を起こしやすく

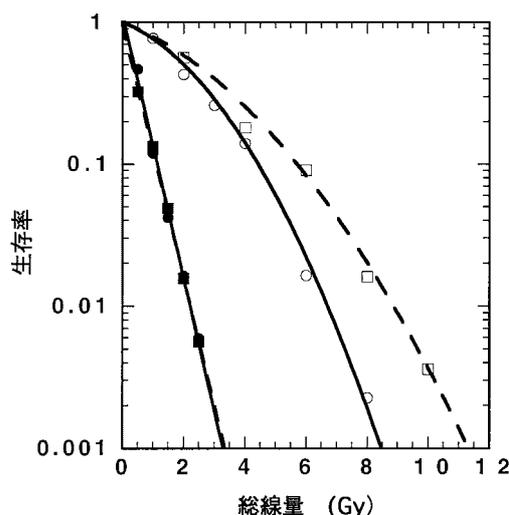


図4 ^{60}Co 線(○, ●)および炭素線(□, ◇)の一回照射(実線)および二分割照射(破線)によるヒト線維芽細胞の生存率曲線。二分割照射の照射間隔は24時間。炭素線では二分割照射による細胞生存率の上昇がみられないので、非修復性損傷が作られていることを示す。

なる)場合⁴⁾と反対に感受性を低下させる場合^{5, 8)}, さらに感受性とは無関係な場合^{9, 10)}がある。

高橋らは $p53$ 遺伝子型のみが異なるヒト舌扁平上皮癌細胞株(SAS)をもちいて、X線と炭素線での細胞死感受性を検討した¹¹⁾。 $p53$ の表現型が正常なSAS細胞に、コントロールベクターのみ(正常型 $p53$ 発現)および変異型 $p53$ 遺伝子(ドミナントネガティブ効果で変異型が表現形となる)を導入した細胞を用いた。この系を用いてX線に対する致死率を測定したところ、変異型 $p53$ 細胞は、正常型に比べて放射線抵抗性を示した。一方、炭素線(100keV/ μm)照射した場合には、X線と比べて正常型 $p53$ 細胞で2.2倍、変異型で2.5倍ほど感受性が増加し、変異型と正常型の細胞間での致死感受性は差がなくなった。このことが他の腫瘍細胞でもおこるのならば、炭素線は $p53$ 依存的な放射線抵抗性を克服できることになる。

5) 重粒子線とアポトーシス

細胞はDNA損傷の量や質が、細胞にとって過重である場合には $p53$ 依存的アポトーシスを誘導し、自発的な細胞死へと導くことが知られている。X線に比べ重粒子線では、リンパ系細胞やがん細胞においてアポトーシス頻度が増加するという報告がある^{12, 13)}が、重粒子線誘発アポトーシスと $p53$ status との関係については、まだ不明な点が多い。高橋らは、前述のSAS細胞を用い、正常型 $p53$ 細胞ではX線1Gy照射後のアポトーシス頻度は、正常型で1.5%、変異型では検出できず、炭素線(100keV/ μm)1Gyではそれぞれおよそ14%、3%となり、重粒子線照射でアポトーシス頻度の上昇を認めている。

SAS細胞の例では、X線に対する細胞死感受性は $p53$ 依存的であるが、炭素線には $p53$ 非依存的であった。X線に対する $p53$ 依存的な感受性の違いの原因は、 $p53$ 依存的なアポトーシスによる細胞死と修復経路の活性化による細胞生存のバランスによると仮定すれば、重粒子線で $p53$ 依存性が消失した原因は、重粒子線では修復されにくい損傷が多い(次節参照)のために、正常型 $p53$ 細胞では $p53$ 依存的な修復の誘導がおこらず、また変異型 $p53$ 細胞では $p53$ 依存的アポトーシスに関わりなく細胞死が誘導されるためと、高橋らは考えている。

6) 重粒子線による非修復性損傷の生成

炭素線の作用が γ 線と異なることは、クロマチン切断やDNA二重鎖切断によっても示されている。ヒト胎児

細胞において、放射線照射直後のクロマチン切断頻度は、 γ 線および炭素線と同じであったが、照射後12時間ほど細胞を培養し細胞の修復能による切断の再結合を行ったところ、再結合されずに残った切断の割合は、 γ 線では7%であったが、炭素線（およそ100keV/ μ m）では約50%であった¹⁴。また、ネオンイオン線で照射されたチャイニーズハムスター CHO 細胞の DNA 二重鎖切断のうち、修復不能なものも割合も50%ほどであった¹⁵。このように重粒子線によって作られた DNA 鎖切断やクロマチン切断は、 γ 線に比べて修復し難く、細胞死を容易に引き起こすと考えられる。

7) 重粒子線による突然変異誘発

放射線により細胞に突然変異や形質転換が誘発されるが、放射線治療ではこのような遺伝的影響を可能な限り少なくする努力がなされている。重粒子線により生じた突然変異の誘発率や、突然変異体の DNA 構造分析などの結果は、重粒子線作用の特徴をよく表している。鈴木ら¹⁶はヒト胎児細胞の hprt（ヒポキサンチン フォスフォリボシル トランスフェラーゼ）遺伝子座の突然変異（6 チオグアニン耐性を獲得する）を指標にして、炭素線およびネオン線の突然変異誘発の線量効果関係を調べた（図5）。低線量では、炭素線およびネオン線の突然変異誘発頻度は、 γ 線によるよりも大きく、また、0.3 Gy 程度以下では、二つの粒子線による突然変異誘発頻度はほぼ等しい。興味深いことは、ネオン線の場合に、炭素線に比べ低い線量で突然変異誘発頻度が飽和し、し

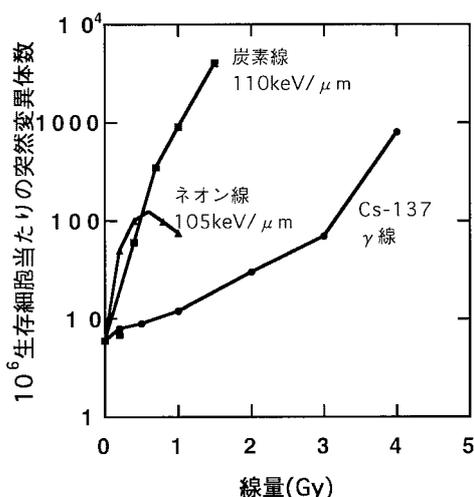


図5 炭素線、ネオン線および¹³⁷Cs γ 線によるヒト胎児細胞の hprt 遺伝子突然変異体（6 チオグアニン耐性細胞）誘発の線量効果関係。（文献16の図を改変。）

かも頻度の最大値は小さいことである。正常組織への遺伝的影響を軽減することを考えると、ネオン線は炭素線あるいは γ 線よりも望ましいように見える。

鈴木らは、突然変異体クローンについて、hprt 遺伝子の9個のエクソン領域のうち8個の領域の欠失を調べた。その結果、 γ 線誘発変異体では全領域の欠失、一部領域の欠失および欠失なしの3種類がほぼ同じ割合であった。しかし、炭素線（100keV/ μ m 付近）誘発変異体では全領域を欠失したクローンが大部分であった。ネオン線では γ 線の場合に近く、3つの欠失パターンが混在した。

イオン種による上述の違いが何に起因するのか、現在のところ不明であるが、放射線副作用の防護からみて、適切なイオン種の選択が可能であることを示唆している。

突然変異については上記以外に、種々の重粒子線を用いた Cox¹⁷や Thacker¹⁸の報告がある。また細胞の悪性形質転換については、Hei¹⁹や Yang²⁰らの報告がある。

8) 重粒子線と細胞周期、低酸素細胞

X線に対して、細胞周期のM期、G1期にある細胞は致死感受性が高いが、S期後半の細胞は低感受性であり、この感受性の差は10倍以上になる。重粒子線のような高LET放射線照射では、致死感受性に対する細胞周期依存性の程度が小さくなる^{21,22}。またX線は腫瘍内の低酸素細胞には効果が低いが、高LET放射線は、低酸素細胞も常圧酸素細胞と同程度に殺すことができる^{23,24}。重粒子線を用いることによって、X線では生き残るかもしれないS期細胞および低酸素細胞を死に導き、腫瘍全体を制御することが可能となると期待される。

9) 重粒子線生物効果のまとめ

炭素線はX線に比べて、線量当たり多くの細胞死を引き起こす。また、炭素線はX線抵抗性の変異型p53細胞の致死に対して効果的にはたらく可能性があり、また、アポトーシスや低修復性損傷を高率に生成するなど、細胞死の機構もX線と異なっている。大西らは、がん細胞のp53遺伝子型をあらかじめ検索することが、放射線治療の方針決定に必要であると提言している。p53遺伝子の表現型が放射線治療の先行指標となりうるかどうか興味深い。また、現在治療に利用されているのは炭素線のみであるが、実験データは重粒子線の種類を適切に選択する必要性を示唆している。

2 重粒子線治療

1) 重粒子線治療の現状

重粒子線治療は1975年にアメリカ，ローレンスバークレー研究所（LBL）で開始され1992年まで2,054名の治療（ヘリウム線とネオン線）が行われたが，物理学研究用加速器を利用していたため，その運転停止とともに治療は終了した。世界初の医用専用加速器（HIMAC）による炭素線を用いた臨床試験が，放射線医学総合研究所（放医研）において1994年から開始されている。現在，重粒子線治療が行われているのは，ドイツのダルムシュタット重イオン研究所（GSI），日本の放医研および兵庫県立粒子線医療センターである。兵庫県立粒子線医療センターでは炭素線と陽子線を用いた臨床試験が2001年から開始された。

LBLのネオン線による治療成績は中性子線治療と同等かそれ以上であり²⁵⁾，期待されたが，腫瘍への投与線量ががん根治線量より低く，また治療ビームが一方向のみであったため，呼吸や体位変換で移動し易い臓器を精度良く照射できなかったことなど問題があった²⁶⁾。これらの経験を踏まえ，放医研では水平・垂直2門照射が可能であり，呼吸同期照射法の開発も行われている。放医研の臨床試験では，炭素線治療の安全性（または副作用）の確認と，種々の腫瘍に対する局所一次効果を知るために，段階的に線量を増加させ反応をみる第Ⅰ相試験が行われている。さらに，至適投与量がほぼ確定した頭頸部腺癌・肉腫系腫瘍，非小細胞肺癌（肺野末梢型早期癌），前立腺癌，骨・軟部腫瘍，肝細胞癌は第Ⅰ相試験に入っている（「重粒子線がん治療臨床試験の実施状況」²⁷⁾）。これらの臨床試験の詳細については「重粒子線がん治療臨床試験報告書」²⁸⁾，「重粒子線臨床試験プロトコル」²⁹⁾，「重粒子線治療ネットワーク会議・評価部会報告」³⁰⁾などを参照されたい。臨床試験の内容について筆者は専門外であり評価する立場にないが，以下に最近の報告の概略をまとめる。

1994年6月から2002年2月までに1,187名が登録され，そのうち治療後半年以上経過した症例（2001年8月までの登録）は1,042名であり，その治療部位別患者数を表1に示した。

副作用については，照射後3か月以内に正常組織に，強度（度（部位によっては外科的処置が必要）以上）の副作用（早期反応）があらわれた患者数は，皮膚では1,046人中37人，口腔粘膜168人中16人，肺252人中3人，

表1 放医研における登録患者数
（治療期間：1994年6月～2001年8月）
（文献27より抜粋）

部 位	患 者 数	%
頭頸部	178	17.1
脳	65	6.2
頭蓋底	16	1.5
肺	187	17.9
肝臓	119	11.4
前立腺	144	13.8
子宮	69	6.6
骨・軟部	91	8.7
食道	23	2.2
膵臓（術前照射）	6	0.6
直腸（骨盤内再発）	2	0.2
脈絡膜悪性黒色腫	4	0.4
総合	138	13.2
合 計	1,042	100.0

食道192人中2人となっている。照射後3か月以降に度以上の副作用（遅発反応）があらわれた症例は皮膚1,018人中10人，S状結腸・直腸315人中13人，膀胱・尿道234人中7人であった。食道，S状結腸・直腸，膀胱・尿道の障害は狭窄・潰瘍あるいは穿孔により手術を要したが，これらの副作用は臨床試験の初期に行われた段階的な線量増加により，高線量を照射されたためと考えられている。消化管については線量の制限，照射方法の改善などにより，現在では同様の副作用は認められなくなったと報告されている。

抗腫瘍効果（局所制御率）が良好なものとして，頭頸部癌のうち鼻・副鼻腔腫瘍進行癌，肝癌，前立腺癌，子宮癌，骨・軟部腫瘍のうち骨肉腫と脊索腫があげられている。切除困難な骨肉腫，脊索腫およびX線治療では難治性と考えられている頭頸部腺癌，メラノーマなどに対する治療効果に期待が高い。膵臓（術前照射）と直腸癌骨盤内再発の治療も開始されている。

1994年6月から2001年8月までに行われた試験プロトコル別の治療結果のまとめ²⁷⁾によると，頭頸部局所進行癌の第Ⅰ相試験（照射方法は18回/6週または16回/4週。38名）および第Ⅱ相試験（16回/4週。134名）で得られた奏功率（腫瘍が50%以上縮小したものの割合）はそれぞれ73.68%，52%，2年局所制御率（照射野内にがんの再発あるいは再燃のみられないものの割合）は80.71%，61%，および3年生存率は44%，42%である。非小細胞肺癌（病期）について，肺野型では第Ⅰ相試験（18回/6週。47名），肺野末梢型では

短期照射法（9回/3週）を導入した第Ⅰ相（34名）および第Ⅱ相（50名）試験が行われ、奏功率はそれぞれ54%、85%および65%、2年局所制御率は62%、86%および100%、3年生存率は88%、65%および73%であった。肝癌（T2～4M0N0）の第Ⅰ相試験（15回/5週または4～12回/1～3週。106名）では奏功率75%、2年局所制御率79.83%および3年生存率は50.45%であった。手術非適応の骨・軟部腫瘍第Ⅰ相試験（16回/4週。57名）の成績は奏功率36%、2年局所制御率77%および3年生存率は50%で、現在第Ⅱ相試験が実施されている。前立腺癌（A2～C）第Ⅰ相試験では炭素線とホルモンの併用療法が行われ、3年生存率は94%を超える成績が得られている。

ドイツGSIでは頭蓋底腫瘍の炭素線治療が行われ（1997年12月から1999年7月）、脊索腫（17名）および軟骨肉腫（10名）には20日間で炭素線60GyE（GyEは炭素線の生物効果を考慮したX線等価の線量を表す）、その他の腫瘍（18名）には平均63GyのX線照射の後、炭素線15.18GyEのブースト照射が行われた³¹。局所一次効果（腫瘍縮小率）でPR（partial tumor remission）が得られた患者の割合は15.5%（7/45）、1年局所制御率は94%と報告されている。

2) 課題と将来展望

重粒子線治療では、線量分布のシャープさと生物効果の大きさから、特に体深部癌に対する治療効果が期待されているため、照射位置・容積や腫瘍の種類に応じた照射の時間的線量配分（分割照射回数、線量）の決定が必要である。CT、PETなどを用いた腫瘍位置、腫瘍体積、病期などの確定および高精度のビーム集中技術などが求められ、開発が行われている。また、実際に照射された位置、容積などの検証も重要であるが、通常のX線では難しい。しかし、炭素線照射を受けた組織ではポジトロン放出核種¹¹Cが生成するため、その核崩壊に伴う消滅 γ 線をPETで検出すると、炭素線の飛程終端を推定でき、従って炭素線の照射野および線量分布を知ることが可能と考えられている。この自己放射化反応を利用した技術開発が進められている。

炭素線の臨床的抗腫瘍効果については、現在進行中の治療試験の結果を待たなければならないが、X線抵抗性癌に対して期待を抱かせる治療結果が得られているようである。しかし、治療に直接関連した重粒子線の生物効果についての知識はまだ充分ではない。腫瘍組織型ある

いは正常組織の種類が異なるときに、重粒子線の線量・効果関係あるいは照射容積・効果関係がどれだけ異なるかは、まだ不明な点が多い。現在進行中の第Ⅰ相および第Ⅱ相試験を通じて、各腫瘍型、照射法ごとに正常組織耐容線量および腫瘍根治線量などが臨床的に決められるであろうが、一方では動物を用いた基礎実験によるデータの収集も必要であろう。また、X線、 γ 線照射によって腫瘍の転移が促進される場合が報告されているが、重粒子線ではどうか。また、細胞レベルの研究では、X線に対する感受性と重粒子線に対する感受性は異なるという報告もある。

放射線治療全体の課題でもあるが、個別の腫瘍の重粒子線感受性を予測する方法の確立も必要である。*p53*statusの違いや細胞増殖因子・受容体の発現量の違いなどが感受性予測に有効かもしれない。種々の予測因子に対する基礎的研究の進展と前臨床的検討が待たれる。

おわりに

重粒子線は、X線、 γ 線あるいは陽子線等の欠点を補う生物学的作用機構を示すため、癌治療に有効なツールとなる可能性がある。X線治療には抵抗性、難治性の腫瘍であっても、重粒子線によって制御できるかもしれないという大きな期待がある。深部癌に対して治療効果比の高い治療を行うためには、高エネルギー粒子線の利用および炭素線以外のネオン、アルゴン、シリコンなど他の粒子が必要かもしれない。粒子の種類が異なると、突然変異誘発効果でみられたように、生物効果が異なることがある。腫瘍の制御に適し、かつ正常組織への副作用の少ない粒子を選ぶことも可能となるかもしれない。放射線治療は、正常組織・臓器の形態と機能の温存に優れた方法で、QOLの改善に適すると考えられているが、重粒子線治療はより高いQOLを与えると期待されている。

分子レベルから動物個体までを対象とする重粒子線の生物影響研究は、癌治療以外にも、宇宙医学の分野でも重要な情報を提供できるであろう。重粒子線の利用には大型加速器の建設・運転に伴う大きな人的、資金的投資が必要であるが、それに見合う成果が得られることを期待している。

文 献

- 1) 海老原敏：頭頸部悪性腫瘍．重粒子線がん治療臨床試行報告書（放射線医学総合研究所重粒子治療センター），改訂1版，千葉，1998，pp 3 17
- 2) 内海 博：古典的放射線生物学を分子レベルで何処まで語れるか？ - 電離放射線の生物影響とDNA 2重鎖切断の修復機構．放射線生物研究，35：268 283，2000
- 3) Maezawa, H. : Sensitivity of normal human skin fibroblasts after carbon ion irradiation. RIKEN Accelerator Prog. Rep., 28 : 116 ,1995
- 4) Biard, D.S.F., Martin, M., Rhun, Y. I., Duthu, A., *et al.* : Concomitant *p53* gene mutation and increased radiosensitivity in rat lung embryo epithelial cells during neoplastic development. Cancer Research ,54 : 3361 3364 ,1994
- 5) Lee, J. and Bernstein, A. : *p53* mutations increase resistance to ionizing radiation. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA ,90 : 5742 5746 , 1993
- 6) Pardo, F. S., Su, M., Borek, C., Preffer, F., *et al.* : Transfection of rat embryo cells with mutant *p53* increases the intrinsic radiation resistance. Radiation Research ,140 : 180 185 ,1994
- 7) Peacock, J. W., Chung, S., Bristow, R.G., Hill, R.P., *et al.* : The *p53*-mediated G1 checkpoint is retained in tumorigenic rat embryo fibroblast clones transformed by the human papillomavirus type 16 E7 gene and EJ-ras. Molecular Cellular Biology ,15 : 1446 1454 ,1995
- 8) Tsuboi, K., Tsuchida, Y., Nose, T. and Ando, K. : Cytotoxic effect of accelerated carbon beams on glioblastoma cell line with *p53* mutation : clonogenic survival and cell-cycle analysis. Int. J. Radiat. Biol., 74 : 71 79 ,1998
- 9) Brachman, D. G., Beckett, M., Graves, D., Haraf, D., *et al.* : *p53* mutation does not correlate with radiosensitivity in 24 head and neck cancer cell lines. Cancer Research , 53 : 3667 3669 ,1993
- 10) Slichenmyer, W. J., Nelson, W. G., Slebos, R. J. and Kastan, M. B. : Loss of a *p53*-associated G1 checkpoint does not decrease cell survival following DNA damage. Cancer Research ,53 : 4164 4168 ,1993
- 11) Takahashi, A., Ohnishi, K., Ota, I., Asakawa, I., *et al.* : *p53*-dependent thermal enhancement of cellular sensitivity in human squamous cell carcinomas in relation to LET. Int. J. Radiat. Biol., 77 : 1043 1051 ,2001
- 12) 王冰， 大山ハルミ， 江口清美， 古澤佳也 他：リンパ腫細胞の重粒子線誘発アポトーシスの機構に関する研究．放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書，118 120，2002
- 13) 長谷川正俊，三橋紀夫，野島久美恵，今井礼子 他：重粒子線とX線によって誘導される*p53*依存性および*p53*非依存性アポトーシスの実験的検討．放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書，143 145，2002
- 14) Suzuki, M., Watanabe, M., Kanai, T., Kase, Y., *et al.* : LET dependence of cell death, mutation induction and chromatin damage in human cells irradiated with accelerated carbon ions. Adv. Space Research ,18 : 127 136 ,1996
- 15) Taucher-Scholz, G., Heilmann, J., Schneider, M. and Kraft, G. : Detection of heavy-ion-induced DNA double-strand breaks using static-field gel electrophoresis. Radiat. Environ. Biophys., 34 : 101 106 ,1995
- 16) 鈴木雅雄：炭素およびネオンイオンビームによって誘発された細胞死と突然変異．RADIOISOTOPES , 44 : 818 828 ,1995
- 17) Cox, R., Thacker, J., Goodhead, D. T. and Munson, R. J. : Mutation and inactivation of mammalian cells by various ionizing radiations. Nature 267 : 425 427 , 1977
- 18) Thacker, J., Stretch, A. and Stephens, M. A. : Mutation and inactivation of cultured mammalian cells exposed to beams of accelerated heavy ions. II. Chinese hamster cells. Int. J. Radiat. Biol., 36 : 137 148 , 1979
- 19) Hei, T. K., Komatsu, K., Hall, E. J. and Zaider, M. : Oncogenic transformation by heavy charged particles of defined LET. Carcinogenesis ,9 : 747 750 ,1988
- 20) Yang, T. C., Craise, L. M., Mei, M. and Tobias, C. A. : Neoplastic cell transformation by heavy charged particles. Radiat. Res., 104 : S177-S187 ,1985
- 21) Gragg, R. L., Humphrey, R. M. and Thomas, H. T. : The response of Chinese hamster ovary cells to fast neutron radiotherapy beams. I. Variations in relative

- biologic effectiveness with position in the cell cycle. Radiation Research ,76 : 283 291 ,1978
- 22) Raju, M. R., Carpenter, S. G., Tokita, N. and Howard, J. : Effect of neon ions on synchronized Chinese hamster cells. Int. J. Radiat. Biol., 48 : 271 276 ,1985
- 23) Barendsen, G. W., Koot, C. J., Van Kersen, G. R., Bewley, D. K., *et al.* : The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by ionizing radiations of different LET. Int. J. Radiat. Biol., 10 : 317 327 ,1966
- 24) Furusawa, Y., Fukutsu, K., Aoki, M., Itsukaichi, H., *et al.* : Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated ^3He -, ^{12}C - and ^{20}Ne -ion beams. Radiation Research ,154 : 485 496 , 2000
- 25) Linstadt, D. E., Castro, J. R. and Phillips, T. L. : Neon ion radiotherapy : results of the phase I/II clinical trial. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 20 : 761 769 ,1991
- 26) 辻井博彦 : 重粒子線治療の現状と展望 .新医療 23 : 73 77 ,1996
- 27) 辻井博彦 : 重粒子線がん治療臨床試験の実施状況 .放射線医学総合研究所ウェブホームページ 2002
- 28) 放射線医学総合研究所重粒子治療センター : 重粒子線がん治療臨床試行報告書 - 1 .改訂1版 ,千葉 ,1998
- 29) 重粒子線治療ネットワーク会議 : 重粒子線臨床試験プロトコール 第5集 .放射線医学総合研究所 ,千葉 2000
- 30) 重粒子線治療ネットワーク会議評価部会 : 第15回ネットワーク会議・評価部会報告 .放射線医学総合研究所ウェブホームページ 2002
- 31) Debus, J., Haberer, T., Schulz-Ertner, D., Jakel, O., *et al.* : Bestrahlung von Schadelbasistumoren mit Kohlenstoffionen bei der GSI : Erste klinische Ergebnisse und zukunfftige Perspektiven. Strahlenther. Onkol., 176 : 211 216 ,2000

Biological effects of heavy-ion beams and it's application for radiotherapy

Hiroshi Maezawa

Major in Radiologic Science, School of Health Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Physical and biological properties of heavy-ion beams are unique as compared with that of x-and gamma-rays. Depth-dose distribution in a patient body exposed to heavy-ion beams shows a Bragg peak which is a region of high LET (linear energy transfer). Preclinical radiobiological studies for heavy-ion radiotherapy have solved some biological questions. Radiosensitivity of cells increased with increasing LET of heavy-ion beams. The maximal efficiency of inactivation and mutation of mammalian cells by ion beams were obtained at LET around 100 keV/micrometer. The radiosensitivity of wild-type cells against X-rays may be higher than that of mutant *p53* cells. However, *p53* independent cell killing observed for carbon-ion beams. There is a possibility that heavy-ion beams are able to overcome the resistivity of cells caused by mutation of *p53* gene, hypoxic conditions, cell cycle conditions and repairability. Mutation frequency of cells depends on the kind of heavy-ion beams. Therefore heavy-ions should be selected to be confirmed the low frequency of radiation injury and the high tumor control rate. Clinical trials were started using carbon-ion beams in June 1994 at the National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan. The patients of 1,042 had been treated by August 2001. Optimum dose was estimated through Phase I/II trials for bone/soft tissue tumors, head and neck tumors, non-small cell lung cancer, liver cancer, etc.

Key words : heavy ion beams, cell inactivation, *p53* gene, apoptosis, radiotherapy,

総 説

生体防御因子群の分泌を促進する塩酸アンブロキシソールの抗インフルエンザ効果

西川 舞, Bing Yang, 井手 美喜子, 奥村 裕司, 木戸 博

徳島大学分子酵素学研究センター-酵素分子化学部門

(平成14年5月13日受付)

(平成14年5月16日受理)

インフルエンザウイルスの感染性は、感染力の発現に必要な生体内プロテアーゼ群（危険因子）と感染防御に関わる物質群（生体防御因子）のバランスによって決定されていることが明らかとなってきた。最近我々は、去痰剤として古くから使用されてきた塩酸アンブロキシソールが、上気道の粘膜プロテアーゼインヒビターや下気道の肺サーファクタント、さらに IgA, IgG などの生体防御因子群の分泌を増加させることによって気道内でのインフルエンザウイルスの増殖を抑制し、抗インフルエンザ効果を発揮することを明らかにした。今後、様々な感染症の治療と予防へ、塩酸アンブロキシソールなどの生体防御因子分泌促進剤の応用が期待される。

1. はじめに

ウイルス遺伝子の変異により、小流行と大流行を繰り返すインフルエンザ感染症は、世界における年間の感染症死亡例約1700万人のトップに位置し、病状が重篤化しやすい幼児や高齢者、慢性疾患の患者といったハイリスク者にとって最も危険な感染症である。またこれらハイリスク者は、現在我が国だけでもおよそ2000万人以上に上り、全人口に占める率も増加の一途を辿っている。そのため、インフルエンザの罹患または罹患による病状の重篤化を防ぐには、あらかじめワクチン接種等により個人の免疫応答を誘導・強化しておく必要がある。

一般に、インフルエンザウイルスに対する感染感受性は個体差が大きく、その違いは、インフルエンザ感染における生体内リスク因子（感染を促進する因子）と生体内防御因子（感染を抑制する因子）のバランスに依存することが我々の研究から明らかになってきた¹⁾。一般にヒトの体内ではリスク因子が優位なために、ウイルスは

気道に感染して増殖する。具体的な生体側の感染リスク因子として3種類のトリプシン型セリンプロテアーゼがこれまでに同定され、感染防御因子として酵素阻害物質や肺サーファクタントが同定されてきた。以上の背景から両因子のバランスを制御する物質に対する関心が高まり薬剤の検索が行われた。最近我々は、従来去痰薬として使用されてきた塩酸アンブロキシソールが生体内防御物質の分泌を促進して、抗インフルエンザ効果を示すことを見出した²⁾。

2. 生体内感染リスク因子

インフルエンザウイルスが感染性を獲得するためには、生体内のトリプシン型プロテアーゼによるウイルス外膜糖タンパク質（ヘマグルチニン：HA）が限定分解され、膜融合活性が発現する必要がある^{1,3,6)}。つまり、この限定分解により、HA分子の切断端に新たに出現した疎水性領域を介してウイルス膜と細胞膜との融合が起こり、感染が成立する。このような限定分解に携わる生体内プロテアーゼとして、これまでに、呼吸気管支および終末気管支に局在するトリプターゼクララ⁷⁾や、細気管支に局在するミニプラスミン⁸⁾が知られていたが、更に最近の研究から、肺胞上皮下層に局在する異所性アニオニックトリプシン⁹⁾もウイルスの肺への感染、肺炎などの感染増悪に関与していることが明らかとなった。これらのウイルス感染活性化プロテアーゼ群は、様々なウイルス株に対してそれぞれ親和性を異にしており、ウイルスが感染する細胞や臓器トロピズムを決定する因子と考えられる。

3. 生体内感染防御因子

先に挙げた生体内プロテアーゼがインフルエンザウイルスの感染リスク因子であるならば、これらプロテアーゼに対するインヒビターや、ウイルス活性を中和する抗体 (IgA, IgG) などは、感染防御因子に位置付けられる。例えば、涙液や唾液中等など主に上気道からの分泌が認められる mucous protease inhibitor (MPI) は、感染リスク因子であるトリプターゼクララの活性を直接阻害するだけでなく、エラスターゼ活性を阻害することによりミニプラスミンの形成を阻害し、インフルエンザウイルスの活性化を抑制していると考えられている¹⁰⁾。また、肺胞や終末細気管支周辺の粘液中に含まれ、レクチン作用を有する蛋白質を含む肺サーファクタントは、トリプターゼクララを吸着して抗ウイルス効果を発揮することが明らかとなっている¹¹⁾。

4. 塩酸アンブロキシソール

インフルエンザ感染の生体防御因子である MPI や肺サーファクタントの分泌量を促進する薬物として、従来去痰薬として使用されている塩酸アンブロキシソール (図1) が効果を示すことを、最近我々は明らかにすることができた²⁾。通常、インフルエンザウイルスを経鼻感染させたマウスでは、ヒトと同様感染 2 ~ 3 日目から肺に炎症巣が現れ、増悪に伴ってその肺は肝臓様に変化し、

肺の呼吸面積がほとんど消失して死亡する。しかし、塩酸アンブロキシソールを 1 日投与量として 10mg/kg を腹腔内に投与したマウスでは、著明な炎症の軽減と、ウイルスの増殖抑制効果が観察された。その結果、図 2 で示すように、塩酸アンブロキシソール未投与のマウスではインフルエンザ感染後 9 日目で全てが死亡したのに対して、塩酸アンブロキシソールを腹腔内に投与したマウスでは、10mg/kg/day をピークに約半数のマウスが生存し、10mg/kg/day 以上の投与では逆にウイルス感染抑制効果は減少し、ベル型の致死率抑制効果を示した。この効果の原因を解明するため、3 週齢の離乳期マウスに 6.6×10^4 plaque forming units (PFU) のインフルエンザウイルスを経鼻感染させた後、塩酸アンブロキシソールを 1 日 2 回腹腔内に投与 (1 日量 10 及び 30mg/kg) して、気管支洗浄液 (3 ml) 中の感染防御因子群の量を測定した。

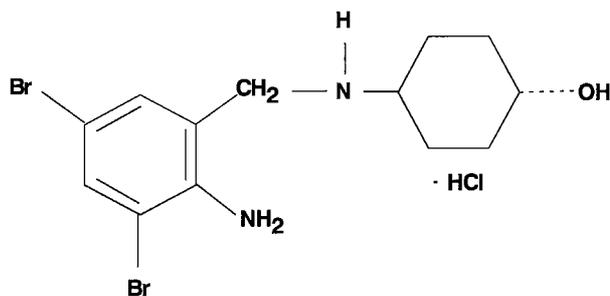


図1 塩酸アンブロキシソール
肺表面活性物質分泌促進作用、気道液分泌促進作用及び繊毛運動亢進作用を有し、喀痰の咯出を促進することが知られている。

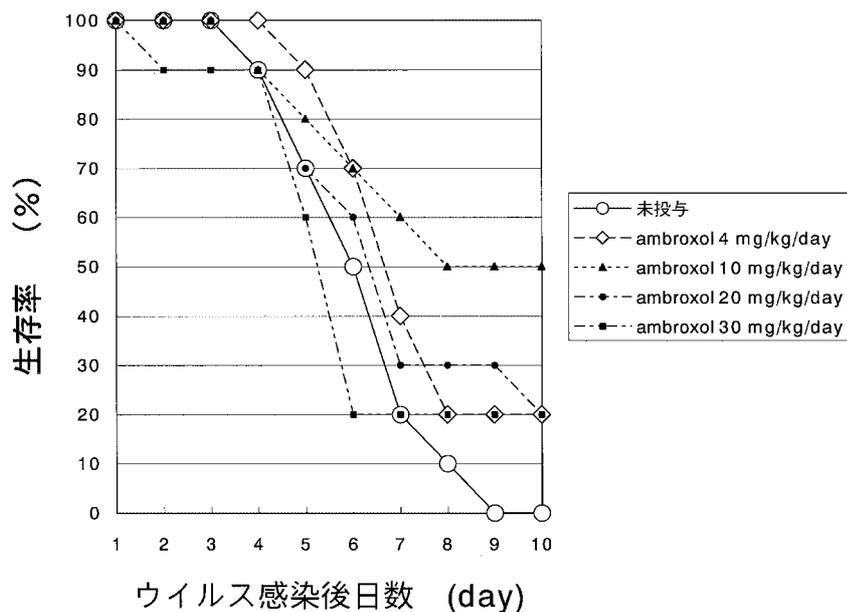


図2 インフルエンザ感染マウスの致死率に対する塩酸アンブロキシソールの抑制効果。
各群 (10匹) に 6.6×10^4 plaque forming units (PFU) のインフルエンザウイルスを経鼻感染させ、塩酸アンブロキシソールを 1 日 2 回腹腔内に投与し、生存率を測定した。なお、塩酸アンブロキシソール量は 1 日の総量を示す。

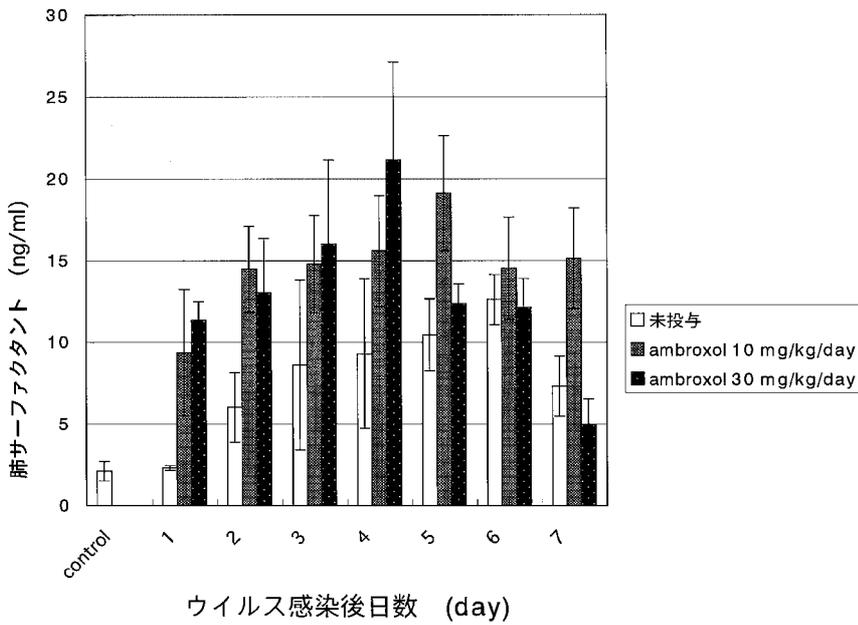


図3 肺サーファクタント分泌に対する塩酸アンブロキシソールの促進作用。3週齢の離乳期マウスに 6.6×10^4 plaque forming units (PFU)のインフルエンザウイルスを経鼻感染させた後、塩酸アンブロキシソールを1日2回腹腔内に投与(1日量10及び30mg/kg)して、気管支洗浄液(3ml)中の肺サーファクタントプロテインA量を測定した。

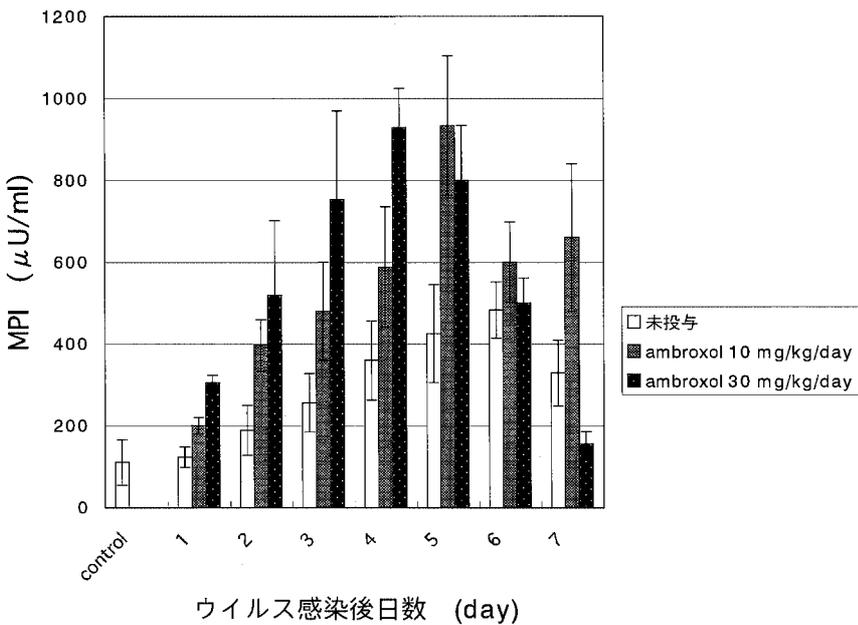


図4 MPI分泌に対する塩酸アンブロキシソールの促進作用。3週齢の離乳期マウスに 6.6×10^4 plaque forming units (PFU)のインフルエンザウイルスを経鼻感染させた後、塩酸アンブロキシソールを1日2回腹腔内に投与(1日量10及び30mg/kg)して、気管支洗浄液(3ml)中のMPI量を測定した。

図3で示すように、塩酸アンブロキシソール投与群では、極めて早期の24時間頃から肺サーファクタントの分泌量に著明な増加が認められ、5日目まで高値を維持した。しかしながら、10mg/kg/day投与群と30mg/kg/day投与群を比較した場合、10mg/kg/day投与群が感染後7日間、肺サーファクタントの分泌量を高値に維持できたのに対し、30mg/kg/day投与群ではその効果は維持できず、むしろ感染5日目以降、分泌量は次第に減少した。また図4で示すように、塩酸アンブロキシソールは、気管支洗浄

液中のMPI量も増加させた。塩酸アンブロキシソールによる肺サーファクタントの分泌増加が投与直後の早期から顕著であったのに対し、MPI量の増加は後半期に著明であった。この場合も肺サーファクタントに対する効果と同様、10mg/kg/day投与群でその効果は高く、30mg/kg/day投与群では気道分泌液中のMPI量を高いレベルで維持することはできなかった。更に興味深いことに、塩酸アンブロキシソールの投与は、粘膜免疫を担うIgA量の増加も促すことが明らかとなった(図5)。この効

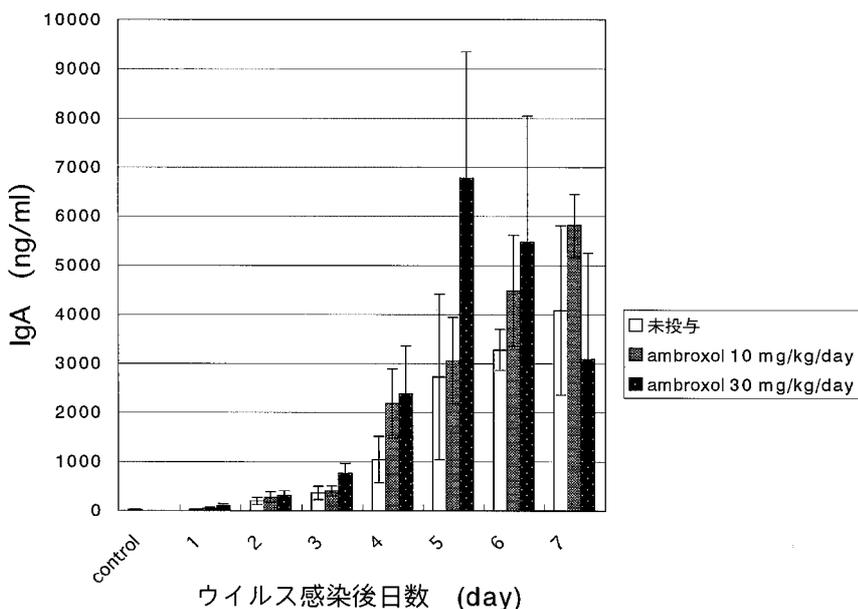


図5 塩酸アンブロキシソールのIgA分泌促進作用。
3週齢のマウスに 6.6×10^6 plaque forming units (PFU)のインフルエンザウイルスを経鼻感染させた後、塩酸アンブロキシソールを1日2回腹腔内に投与(1日量10及び30mg/kg)して、気管支洗浄液(3ml)中の粘膜型IgA量を測定した。

果は特に投与開始5日目以後の後期で顕著であった。以上の結果から、塩酸アンブロキシソールは感染防御因子の合成よりはむしろ、分泌の増加に関与し、過剰の塩酸アンブロキシソールの投与は細胞内の分泌顆粒や感染防御因子の枯渇を引き起こすと推定された。今回の実験で、塩酸アンブロキシソールがウイルス活性化プロテアーゼの活性阻害物質以外に、粘膜型IgAの分泌を促進していることが観察されたが、IgAは比較的抗原認識の特異性が低くどのようなタイプのインフルエンザウイルスに対しても中和活性を示す傾向にあるため、抗原認識特異性の高いIgGよりも、有効なワクチン増強効果が得られるものと考えられる。

5. おわりに

現在も広く去痰薬として使用されている塩酸アンブロキシソールは、それ自身がウイルスの増殖を阻害するわけではないが、肺サーファクタント、MPI、IgAをはじめとする防御因子の気道への分泌を促進し、生体を防御因子優位に傾けることで、抗インフルエンザ作用を示すことが明らかとなった。今後、塩酸アンブロキシソールの分子レベルでの作用機構が解明されることにより、抗インフルエンザ作用増強剤またはワクチン増強剤としての開発・応用が期待される。

文 献

- 1) Kido, H., Murakami, M., Oba, K., Chen, Y., *et al* : Cellular Proteinases Trigger the Infectivity of the Influenza A and Sendai Viruses. *Mol. Cells*, 9(3), 235-244, 1999
- 2) Yang, B., Yao, D.F., Ohuchi, M., Ide, M., *et al* : Ambroxol suppresses Influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur. Respir. J.*, 19 : 1-7, 2002
- 3) Homma, M., Ohuchi, M. : Trypsin action on the growth of Sendai virus in tissue culture cells ; Structural difference of Sendai virus grown in eggs and tissue culture cells. *J. Virol.*, 12 : 1457-1465, 1973
- 4) Nagai, Y., Klenk, H. D., Rott, R. : Proteolytic cleavage of the viral glycoproteins and its significance for the virulence of Newcastle disease virus. *Virology*, 72 : 494-508, 1976
- 5) Klenk, H. D., Rott, R. : The molecular biology of influenza virus pathogenicity. *Adv. Virus Res.*, 34 : 247-281, 1988
- 6) Klenk, H. D., Garten, W. : Host cell proteases controlling virus pathogenicity. *Trends. Microbiol.*, 2 : 39-43, 1994
- 7) Kido, H., Yokogoshi, Y., Sakai, K., Tashiro, M., *et al.* : Isolation and characterization of a novel trypsin-like

- protease found in rat bronchiolar epithelial Clara cells : A possible activator of the viral fusion glycoprotein. J. Biol. Chem., 267 : 13573-13579, 1992
- 8) Murakami, M., Towatari, T., Ohuchi, M., Shiota, M., *et al.* : Mini-plasmin found in the epithelial cells of bronchioles triggers infection by broad-spectrum influenza A viruses and Sendai virus. Eur. J. Biochem., 268 : 2847-2855, 2001
- 9) Towatari, T., Ide, M., Ohoba, K., Yamada, H. *et al.* : Identification of ectopic anionic trypsin I in rat lungs potentiating pneumotropic virus infectivity and increased enzyme level after virus infection. Eur. J. Biochem., 2002 (in press.)
- 10) Beppu, Y., Imamura, Y., Tashiro, M., Towatari, T., *et al.* : Human mucus protease inhibitor in airway fluids is a potential defensive compound against infection with influenza A and Sendai virus. J. Biochem., 121 : 309-316, 1997
- 11) Kido, H., Sakai, K., Kishino, Y., Tashiro, M., *et al.* : Pulmonary surfactant is potential endogenous inhibitor of proteolytic activation of Sendai virus and influenza A virus. FEBS Lett., 322 : 115-119, 1993

Ambroxol suppresses influenza virus multiplication in the airway by increasing antiviral factor levels

Mai Nishikawa, Bing Yang, Mikiko Ide, Yuushi Okumura and Hiroshi Kido

Division of Enzyme Chemistry, Institute for Enzyme Research, The University of Tokushima, Tokushima

SUMMARY

Ambroxol, known as a mucolytic agent, has been used for the treatment of chronic bronchitis and neonatal respiratory distress syndrome. Furthermore, ambroxol exhibits antioxidant and anti-inflammatory properties with reduction of the release of inflammatory cytokines. However, little is known about the pharmacological effect of ambroxol on influenza-virus infection *in vivo*. In this study, the protective effect of ambroxol against influenza-virus multiplication in the airway was investigated in mice. Ambroxol or the vehicle was administered intraperitoneally twice a day for 5-7 days to mice shortly after intranasal infection with a lethal dose of influenza A/Aichi/68 (H3N2) virus, and the survival rate and levels of factors regulating virus multiplication in the airway fluid were analyzed. Ambroxol significantly suppressed virus multiplication and improved the survival rate of mice. Moreover, ambroxol stimulate the suppressors of influenza-virus multiplication, such as pulmonary surfactant, mucus protease inhibitor and IgA. These findings suggest that the effect of ambroxol on influenza-virus infection may result from the up-regulation of the suppressors. In this review, we discussed the effects of ambroxol on prevention and treatment of influenza virus infection.

Key words : influenza virus, ambroxol, pulmonary surfactant, trypsin, mucus protease inhibitor

症例報告

膵管非癒合に合併した膵管内乳頭腫瘍の一切除例

佐々木 克哉, 三宅 秀則, 栗田 信浩, 藤井 正彦, 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5月7日受付)

(平成14年5月20日受理)

症例は68歳, 女性。平成13年4月に検診で腹部超音波検査(AUS)を行い膵体部嚢胞性腫瘍を指摘された。精査加療目的に当科を受診し, 平成14年1月に入院した。腹部超音波検査で膵体部に約2cmの低エコー腫瘍をみとめ, 内部に約0.5cmの隆起性病変をみとめた。内視鏡的逆行性膵管造影で副乳頭は著明に開大し粘液の排出がみられた。主乳頭は萎縮していた。Santorini管から主膵管が連続して描出され, 主膵管内には粘液塊と思われる陰影欠損像を認めた。Wirsung管は途絶していた。以上から, 膵管非癒合に膵体部の分枝膵管から発生した膵管内乳頭腫瘍を合併していると診断した。悪性は否定的であり, 縮小手術にとどめる方針とし, 膵体部分節切除を行った。末梢側遺残膵の再建はRoux-en-Y法で挙上した空腸と膵管粘膜吻合を行った。病理診断はductal papillary hyperplasiaで悪性所見はみられなかった。術後34日目に退院し, 無再発生存中である。膵管非癒合に膵管内乳頭腫瘍を合併した症例は本邦報告例で自験例も含めて3例のみであり, 極めて稀な症例であった。

膵管非癒合は腹側膵と背側膵の膵管系の癒合が全く認められない形成異常で, 本邦においては内視鏡的逆行性胆管膵管造影(以下ERCP)施行症例の0.5~3%と比較的稀である⁴⁾。また, 膵管内乳頭腫瘍(以下IPMT; intraductal papillary mucinous tumor)は“いわゆる”粘液産生膵腫瘍(狭義)といわれ, 広義の粘液産生膵腫瘍にはIPMTとMCT(mucinous cystic tumor)が含まれている。AFIP分類¹⁰⁾からMCTにおけるovarian-type stromaの存在が提唱されて以来, IPMTとMCTを別のカテゴリーとして扱うという考えが主流になりつつある。病理組織学的にはWHO分類¹¹⁾, AFIP分類などが使われており, いずれも本腫瘍を良性, 悪性境界腫瘍, 悪性の三者に分類している。本邦では膵癌取り扱い規約

に基づいて膵管内乳頭腺腫と腺癌の両者に分類している⁵⁾。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。今回我々は, 膵管非癒合に合併した膵管内乳頭腫瘍の一切除例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例; 68歳, 女性。

主訴; 特記すべき症状無し

既往歴, 家族歴; 特記すべきこと無し

現病歴; 平成13年4月に検診で血尿を指摘され近医で精査を行い膵体部の嚢胞性病変を指摘された。平成13年12月, 精査加療目的に当科を受診し, 手術目的で, 平成14年1月10日入院した。

入院時現症; 身長145cm, 体重50kg。

腹部は平坦軟で圧痛はなく腫瘍, 表在リンパ節等は触知しなかった。

入院時血液生化学所見; アミラーゼが軽度上昇しており, PFDテストは軽度低下していた。腫瘍マーカーの上昇はみられなかった。(表1)。

腹部超音波検査(AUS); 膵体部に1.5×0.9cmの低エコー腫瘍をみとめ, 内部に0.5cmの高エコー隆起性病変をみとめた(図1A)。主膵管は0.5cmと瀰漫性拡張をみとめた(図1B)。

腹部造影CT検査; 主膵管は瀰漫性拡張をみとめ(図2A), 主膵管に連続するように2cm大の嚢胞性腫瘍が存在し, 内部に約5mmの淡く造影される隆起性病変をみとめた(図2B)。

腹部MRI, MRCP検査; T2強調画像で膵体部に2cm大のhigh intensity massみとめ(図3A), MRCP

表 1 入院時血液生化学所見

WBC	3700	/ μ l	AMY	141	IU/l
RBC	401×10^4	/ μ l	T-Cho	202	mg/dl
Hb	12.8	g/dl	TG	143	mg/dl
Hct	39.0	%	TP	6.5	g/dl
Plt	24.6×10^4	/ μ l	Alb	4.2	g/dl
GOT	17	IU/l	BUN	15	mg/dl
GPT	8	IU/l	Cre	0.63	mg/dl
LDH	160	IU/l	Na	142	mEq/l
T-bil	0.6	mg/dl	K	4.1	mEq/l
D-bil	0.1	mg/l	Cl	105	mEq/l
ALP	229	IU/l	CA19.9	16	ng/ml
γ -GTP	11	IU/l	DUPANII	50	未満U/ml
Che	282	U/l	CEA	0.8	ng/ml
CPK	72	IU/l	PFD test	63.7	%

では主膵管に連続するようにブドウの房状の嚢胞性病変をみとめた(図3 B)。

内視鏡的逆行性膵管造影(ERP);副乳頭は著明に開大し粘液の排出がみられた(図4 A)。Santorini管は瀰漫性に拡張し、内部に粘液塊と思われる陰影欠損像をみとめ、嚢胞性病変との交通をみとめた(図4 C)。主乳頭は開大をみとめず(図4 B)、Wirsung管は瀰漫性に拡張していたが、副側膵との交通がみられず膵管非癒合と診断された(図4 D)。

また、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かった。

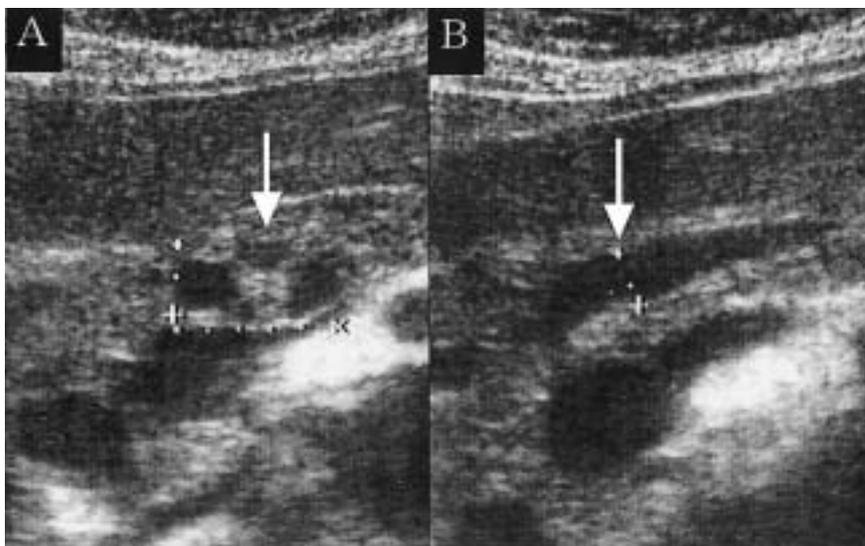


図1 AUS
膵体部に0.5cmの隆起性病変を有する2cm大の嚢胞性病変をみとめた(A \downarrow)。主膵管は瀰漫性に拡張していた(B \downarrow)。

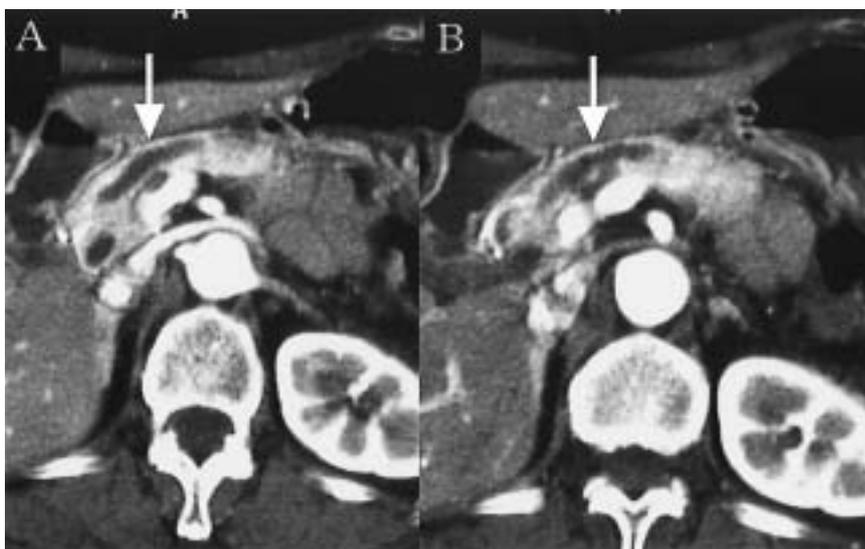


図2 腹部造影CT検査
主膵管は拡張し(A \downarrow)膵体部に淡くenhanceされる隆起性病変を有するlow density massをみとめた(B \downarrow)。

以上の所見から、膵管非癒合に膵体部の分枝膵管から発生した膵管内乳頭腫瘍を合併したものと診断した。隆起性病変が5 mmと小さかったため、腺腫もしくは過形成と診断した。縮小手術にとどめる方針とし、平成14年1月31日に手術を行った。

手術所見；膵体部に弾性軟な2 cm大の嚢胞性病変をみとめた。また、術中エコーでは0.5 cm大の乳頭状隆起をみとめた。隆起は嚢胞内に限局しており、術中迅速病理診断では膵管内乳頭腺腫と診断され、悪性所見はみられず、膵体部分節切除を行った。腫瘍の右側に約1.0 cmのマーヅンをとリ膵を横断切離した。また、末梢側も約1.0

cmのマーヅンをとリ横断切離して膵体部分節切除を行った。膵管の中枢側、末梢側ともに膵管鏡で観察したが skip lesion はみとめなかった。中枢側主膵管断端は4.0 Prolene で連続縫合し閉鎖した(図5 A)。末梢側はRoux-en-Y法で空腸を挙上し、膵管粘膜吻合を行った(図5 B)。摘出標本で腫瘍に接する主膵管に小孔があり腫瘍と交通がみられた。粘液の充満した嚢胞の中に乳頭状の柔らかい隆起性病変をみとめた(図6 A, B)。

病理組織所見；主膵管は拡張し、乳頭状に軽度増殖していた。主膵管に連続する小さな分枝膵管がみられ、乳頭状に内腔に向かって増殖し、細胞は高円柱状で細胞質

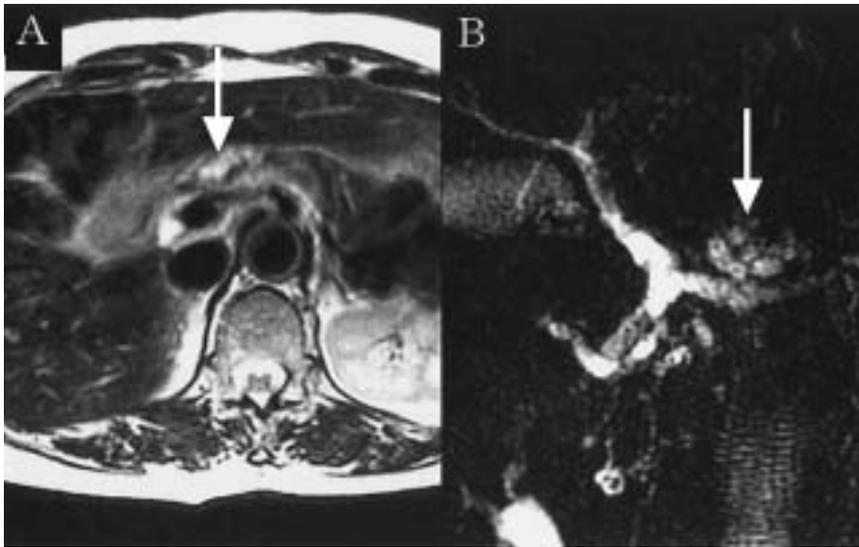


図3 MRI (T2強調画像), MRCP
T2強調画像で high intensity mass をみとめた (A⇩)。MRCP では腫瘍はブドウの房状の嚢胞性病変としてみられた (B⇩)。

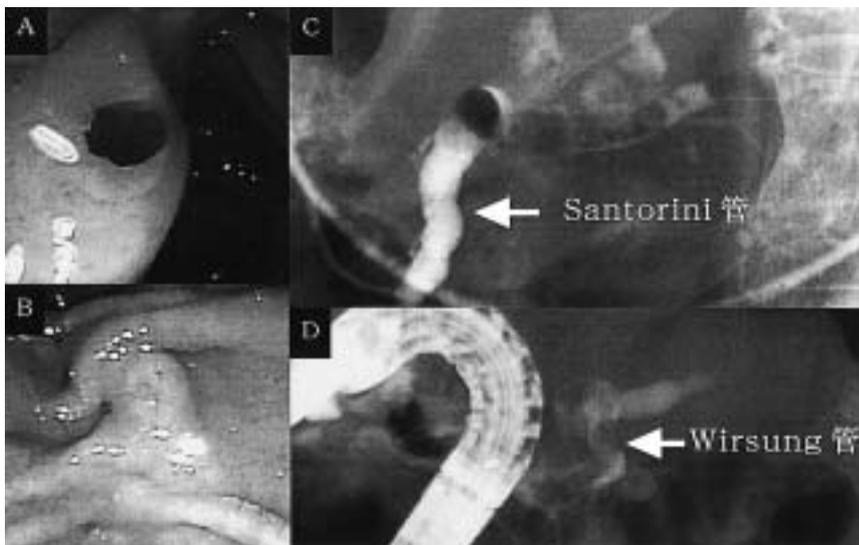


図4 ERP
副乳頭は開大し、粘液の排出がみられた (A)。主乳頭は萎縮気味であった (B)。Santorini 管から主膵管が連続して描出され (C)、Wirsung 管は途絶していた (D)。

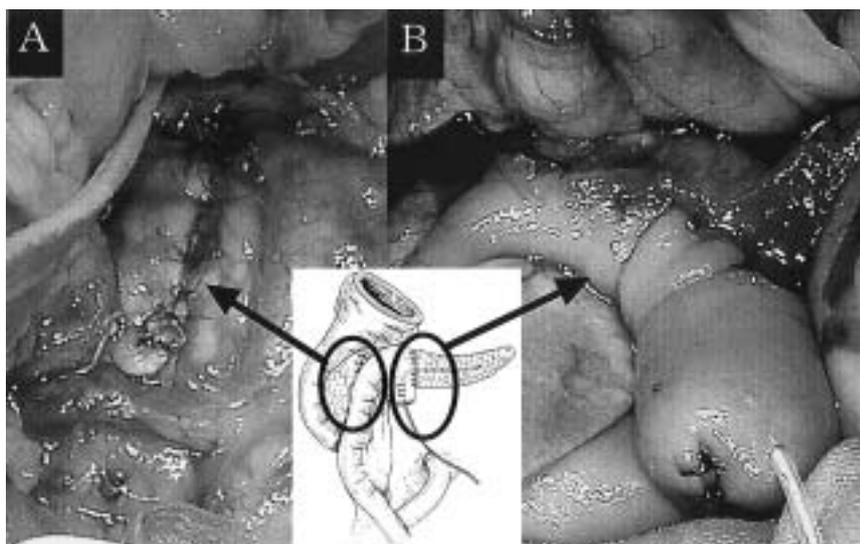


図5 手術所見
膵体部分節切除を行い、中枢側断端は膵管を連続縫合して閉鎖し(A)、末梢側断端はRoux-en-Y法で挙上した空腸と膵管粘膜縫合を行った(B)。

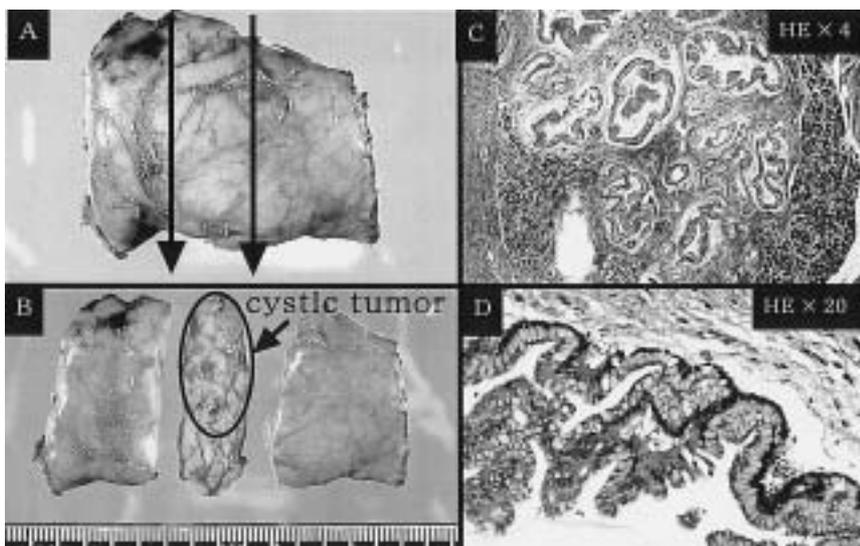


図6 摘出標本，病理組織像
膵体部に弾性軟な嚢胞性腫瘍をみとめた(A 断面，B)。
C; Hematoxylin-eosin 染色 × 4
D; Hematoxylin-eosin 染色 × 20
細胞は高円柱状で細胞質は明るく，核は基底側に並び腫大や大小不同はみられなかった。ductal papillary hyperplasiaと診断された。

は明るく，核は基底側に並び腫大や大小不同はみられなかった。ductal papillary hyperplasiaと診断された(図6 C, D)。

術後経過；術後，合併症はなく順調に経過した。手術後34日目に退院し，術後4ヵ月現在，無再発生存中である。

考 察

膵管癒合不全は，副側膵と背側膵の膵実質の癒合が全くみとめられない分離膵，副側膵と背側膵の膵管系の癒

合が全くみとめられない膵管非癒合，副側膵管と背側膵管が分枝で癒合している膵管分枝癒合の3つのグループに分類される¹⁾。自験例は膵管非癒合であった。本症の発生頻度は欧米の剖検例では約10%，ERCPでは3～5%，わが国でも0.5～3%と報告されている⁴⁾。膵管非癒合では，主乳頭に開口する腹側膵管と副乳頭に開口する背側膵管が各々の独立して膵液排泄機能を果たしている。背側膵管は多くの膵液をドレナージし，主導管となっている。副乳頭は一般に主乳頭より大きさ，開口部とも小さく，膵液排出機能も低下している。膵管非癒合に膵炎の合併が多いのはこのためと考えられている¹⁾。

表2 膵管非癒合に合併した膵管内乳頭腫瘍の本邦報告症例

No.	報告年(年次)	年齢	性別	腫瘍発生部位	術式	病理診断
1	上村ら(2000)	58	女性	膵頭部分枝膵管	十二指腸温存膵頭切除	——
2	大内ら(2001)	69	女性	膵頭部	幽門輪温存膵頭十二指腸切除	腺腫
3	自験例(2002)	68	女性	膵体部分枝膵管	膵体部分節切除	過形成

しかし、自験例では膵管内乳頭腫瘍による粘液の排出により、副乳頭が開大し、Santorini管が拡張していた。逆に主乳頭は萎縮気味であり、Wirsung管は腹側膵管と合流することなく途絶していた。

一方、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、粘液産生膵腫瘍という名称が用いられてきた。粘液産生膵腫瘍は膵管内を発育、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。1993年の膵癌取り扱い規約第4版²⁾で膵管内乳頭腫瘍(IPMT)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。

膵管非癒合にIPMTを合併した報告は、我々の検索し得た範囲では本邦で自験例を含めて3例のみで、極めて稀な症例と考えられる^{6,7)}。表2に自験例を含めた本邦報告例をまとめた。IPMTは高齢男性の膵頭部に好発すると言われているが、膵管非癒合に合併したIPMTは全例高齢女性であった。膵管非癒合自体も男女間の発生頻度差を述べている報告はなく、また、症例数も少ないため女性に好発するとは言いえないが、今後報告が増えるにつれ、何らかの関連が明らかにされるかもしれない。また、3例共に術前に明らかな膵炎症状を呈した症例はなく、検診や他疾患の診断のための検査で偶発的に発見されていた。膵管非癒合に膵炎の合併する頻度は高く、特発性膵炎の25~50%に膵管非癒合が合併しているとの報告もあり、膵管非癒合は膵炎の原因になり得るとする考えが多い⁸⁾。繰り返し起こる軽い膵炎発作がIPMT発生の引き金になったと推察する報告⁷⁾もあるが、両者の因果関係は不明である。術式に関しては、大内ら⁷⁾は悪性を完全には否定し得なかったため幽門輪温存膵頭十二指腸切除を選択していたが、上村ら⁶⁾は、悪性是否定的であったため、縮小手術にとどめ、十二指腸温存膵頭切除を選択していた。自験例も、乳頭状隆起が5mmと比較的小さく、術中迅速病理診断でも悪性所見を認めなかつ

たため、膵体部分節切除を行った。天野ら⁹⁾は腹側膵をposterior segment、背側膵の十二指腸内側辺縁から腹側膵との癒合部までをproximal segment、腹側膵の癒合部から上腸間膜動脈左縁までをmedial segment、上腸間膜動脈左縁から脾側のdistal segmentに区分し、IPMTなどの低悪性度腫瘍がmedial segmentに限局している場合は膵中央区域切除(膵体部分節切除)を適応としている。従来、この領域の良性腫瘍ならびに低悪性度腫瘍も膵頭部切除、膵体尾部切除の切除範囲に含まれることが多く、過大侵襲となっていた。自験例のように、膵medial segment(膵体部)に限局する予後良好な腫瘍に対しては、臓器温存、必要最小限の膵切除を行う必要があり、本術式は最も適切な選択であると考えられた。

結 語

膵管非癒合に合併した膵体部膵管内乳頭腫瘍に対し膵体部分節切除を行った1例を経験したので、本邦報告例を加えて報告した。

文 献

- 1) 神澤輝実, 雨宮こずえ, 屠聿揚, 江川直人 他: 膵管癒合不全の成り立ちと臨床病態, 肝胆膵 33(4): 457-463, 2001
- 2) 日本膵癌学会 編: 膵癌取り扱い規約, 第4版, 金原出版, 1993
- 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) 武 豪: 膵炎と膵(管)分離症(癒合不全症), 医学のあゆみ, 193(13): 991-993, 2000
- 5) 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

- 6) 上村健一郎, 村上義昭, 竹末芳生, 今村祐司 他: 膵管癒合不全を伴う膵管内乳頭腫瘍に対する十二指腸温存膵頭切除術, 広島医誌 53(7): 701 2000
- 7) 大内二郎, 池田泰治, 阿部恵子, 宮城譲 他: 膵管非癒合に合併した膵管内乳頭腺腫の一例, 膵臓, 16(3):315 2001
- 8) 神澤輝実: 膵管癒合不全と膵炎, 内科 86(5): 965 968 2000
- 9) 天野穂高, 高田忠敬: 膵中央区域切除術の適応と術式, 消化器外科 24(1): 59 64 2001
- 10) Solcia, E., Capella, C., Kloppel, G.: Tumors of the pancreas. Atlas of Tumor Pathology. 3rd series, Fascicle 20, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1997
- 11) Kloppel, G., Solcia, E., Longnecker, D. S.: Hystrological Typing of Tumors of the Exocrine Pancreas. International histrological classification of tumors, 2nd ed., World Health Organization, Spinger-Verlag, Tokyo, 1996, pp. 11 21

A case of partial pancreas divisum with intraductal papillary mucinous tumor

Katsuya Sasaki, Hidenori Miyake, Nobuhiro Kurita, Masahiko Fujii, and Seiki Tashiro

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

SUMMARY

We report a case of partial pancreas divisum with Intraductal Papillary Mucinous Tumor (IPMT) that was performed pancreatic segmentectomy. A 68-year-old woman was admitted to our hospital because she was pointed out a cystic tumor of the pancreatic body by near doctor. Abdominal ultrasonography and endoscopic retrograde pancreaticography showed a partial pancreas divisum and cystic tumor with small elevated lesion. Based on these various examinations a diagnosis partial pancreas divisum with IPMT was determined. Then we performed a minimal invasive operation, and underwent pancreatic segmentectomy. After the operation there were no major complications and she discharged on 34th post operative days. In a review of the Japanese literature, only three such cases including our case have been reported so far.

Key words : pancreas divisum, intraductal papillary-mucinous tumor

症例報告

高度肥満による皮下埋め込み式 CV ポートの変位が原因となりカテーテル逸脱をきたした1例

藤井正彦, 三宅秀則, 佐々木克哉, 高木敏秀, 吉川幸造, 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5月9日受付)

(平成14年5月23日受理)

悪性腫瘍患者などで末梢血管確保が困難な場合、皮下埋め込み型 CV ポートが用いられることが多い。われわれは肥満による CV ポートの著明な変位が原因でカテーテルが逸脱した症例を経験した。症例は高度な肥満の女性で、Hodgkin 病に対する化学療法の際、末梢血管確保が困難であり右鎖骨下静脈からカテーテルを挿入し、前胸部皮下に CV ポートを留置した。留置後の透視で体位変化による CV ポートの著明な変位とカテーテルの逸脱を認めた。新たに正中静脈からカテーテルを挿入し CV ポートは前腕の皮下に留置することで良好な結果を得た。末梢からのカテーテル留置は鎖骨下静脈からの留置が困難な症例では有用であると考えられた。

悪性腫瘍患者などにおいて、頻回の血液検査や輸液、さらに抗癌剤注入などの際、末梢血管確保が困難な場合に中心静脈カテーテル留置が選択される。また最近ではルート感染防止や日常生活の制限を改善するために完全皮下埋め込み式薬液投与システム（以下 CV ポート）が用いられることが多い。

今回われわれは、Hodgkin 病に対する化学療法目的に右鎖骨下静脈からカテーテルを上大静脈内に留置し、前胸部皮下に CV ポートを留置した症例において、肥満による CV ポートの著明な変位が原因でカテーテルの逸脱をきたした症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：30歳，女性

既往歴：4歳時に小児喘息，8歳時に伝染性単核球症。

現病歴：Hodgkin 病の診断で当院内科入院中であったが、化学療法の際の末梢血管確保が困難なため、CV ポート留置目的で平成13年7月26日に当科紹介された。

現症：155cm，99kg，BMI (Body Mass Index)：41.2 と高度の肥満を認めた。

血液生化学所見：白血球：3300/mm³と軽度の減少を認めしたが、貧血，黄疸は認めなかった。

入院後経過：平成13年7月27日，透視下に右鎖骨下静脈から上大静脈内にカテーテル先端を留置し，皮下トンネルを作成して右前胸部皮下に CV ポート埋め込みをおこなった。CV ポートは Bard 社製 M.R.I Low Profile Implanted Port を使用した。皮下約0.5cmの深さにポケットを作成し，皮下組織に吸収糸で3箇所固定を行った。カテーテルは皮下トンネル内に適度なたるみを持たせて，ポートに接続した。留置時の胸部臥位 X 線検査では，皮下に軽度のカテーテルのたるみを認めるのみで，カテーテル先端は上大静脈内に留置されていた（図1）。

留置後10日目に確認のため施行した胸部 X 線検査でカテーテルの逸脱が疑われたため，同日，CV ポートからの造影検査を施行した。臥位での造影では，カテーテルは皮下組織内で著明に屈曲しており，先端は右鎖骨下静脈内まで逸脱していた（図2A）。また立位では CV ポートが尾側に約6cm移動し，屈曲は直線化されたがカテーテルの大部分は血管外に存在し，先端はわずかに右鎖骨下静脈内にとどまっているのみであった（図2B）。CV ポートからの造影では右鎖骨下静脈が造影され，皮下への造影剤の流出は認めなかったが，抗癌剤の注入は危険であると判断し抜去する方針とした。

これらの透視の所見から，体位変換による CV ポートの変位が著明であり，皮下組織の豊富な部位への留置は

困難であると考え、8月10日に左正中静脈から上大静脈内にカテーテルを挿入し、左前腕内側の皮下に CV ポートを留置した。留置後の胸部 X 線検査では、臥位（図 3 A）と立位（図 3 B）の体位変化によるカテーテル先端の移動は軽度であった。また同時に右前胸部の CV ポートおよびカテーテルは抜去した。

留置後の経過は良好で 4 日目から CV ポートからの化学療法を開始し、10月9日に退院した。以後外来で化学療法継続中である。

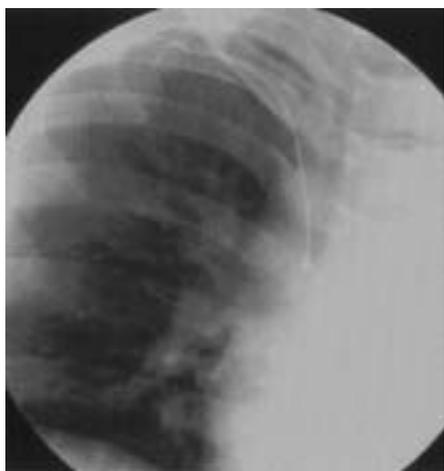


図 1 初回 CV ポート留置時の胸部臥位 X 線検査
カテーテルは右鎖骨下静脈から挿入され、先端は上大静脈内に留置されていた。

考 察

悪性腫瘍患者などで頻回の採血や薬剤注入が必要であるにもかかわらず、末梢血管の確保が困難な場合には、従来中心静脈カテーテル留置によるルート確保がおこなわれてきた。しかしルート感染の危険性や器具の破損、日常生活の制限などの問題点があり、最近では皮下 CV ポート留置が選択される場合が多い。本法ではシステム全体が皮下に埋没されることから、非使用時の安全性の確保や QOL 改善の点で従来の体外導出型カテーテルより優れているとされる^{1,2)}。また自験例のように抗腫瘍剤投与を目的とした場合には、抜去事故を予防し、薬剤の血管外漏出の危険性を軽減する意味でも有用である²⁾。

一方、本法の合併症としては局所感染、全身感染、カテーテル閉塞、皮下出血などが報告されている^{1,3)}。カテーテル閉塞の原因としては皮下トンネル内での屈曲があげられ、皮下トンネル内で適度なたるみをもたせて CV ポートに接続する必要があるとされる⁴⁾。また留置部位としては、一般的に体動による影響を受けにくく、留置後の穿刺が容易で安定性のよい場所として鎖骨下静脈穿刺による前胸部への留置が推奨されている⁴⁾。しかし自験例では高度の肥満のため、立位の際には CV ポートの位置が極端に尾側に変位しカテーテルが伸びきった状態となり、上大静脈内に留置されたカテーテル先端が鎖骨下静脈穿刺部まで逸脱したものと考えられた。過去



A



B

図 2 留置後10日目の CV ポートからの造影検査

A (臥位): カテーテルは著明に屈曲し、先端は右鎖骨下静脈内に逸脱していた。

B (立位): CV ポートは臥位と比較して約 6 cm 尾側に変位し、伸びきったカテーテルはほとんどが血管外に存在していた。造影剤の皮下組織への流出は認めなかった。



図3 左正中静脈からのカテーテル留置時の胸部 X 線検査
 A (臥位): カテーテルの先端は上大静脈内に留置されていた。
 B (立位): 臥位と比較しても上大静脈内のカテーテルに移動は認めなかった。

10年間の医学中央雑誌による検索では、自験例と同様の体型による CV ポートの変位が原因となったカテーテル逸脱症例の報告はなく、稀な合併症と考えられた。

自験例では、体位による変位の少ない正中静脈からのカテーテル留置および前腕内側の皮下への CV ポート埋め込みを施行することで、安定したカテーテル留置が可能であった。末梢からの穿刺は鎖骨下静脈穿刺と比較して、手技的にはやや困難であるが、気胸などの重篤な合併症の頻度が少なく安全な手技とされており、近年増加傾向にある⁵⁾。末梢静脈からのカテーテル留置は、全身状態が不良な症例や胸郭の変形などにより鎖骨下静脈穿刺が困難な症例では有用であると考えられる。

自験例での反省点は、体位による CV ポートの著明な変位の可能性を事前に予測できなかった点である。高度の肥満と前胸部の厚い皮下組織を考慮し、あらかじめ留置予定部にマーキングをおこない立位と臥位の体位による移動を観察する必要があったと考えられた。この場合には穿刺部付近でカテーテルの結紮による固定をおこなうなどの対策が考慮されるが、カテーテルを穿刺部で固定すると立位の際にカテーテルとポートの接続部に強い牽引力がかかると予想され、接続部での破損などの危険性が生じるため、ルートの変更が最良の選択と考えられた。

自験例は正中静脈からのカテーテル留置後は先端の逸脱は認めず、退院後も抗腫瘍剤の投与が可能であった。末梢からの留置は手技的にやや困難であるとともに、静

脈炎の合併頻度が多く⁵⁾、すべての症例において第一選択とはなり得ないが、今後も鎖骨下静脈経路の留置が困難な症例などでは有用な手技であると考えられた。

結 語

高度の肥満による皮下埋め込み CV ポートの変位が原因となり、カテーテル逸脱をきたした症例を経験した。鎖骨下静脈からの留置が困難な症例に対しては、正中静脈など末梢からのカテーテル留置が有用と考えられた。

文 献

- 1) 齊藤博哉, 鎌田 正, 桜井康雄, 花輪 真 他: 悪性腫瘍患者における皮下埋め込み式中心静脈確保システムの臨床的有用性の検討. 癌と化学療法, 19: 519-524, 1992
- 2) 野澤 寛, 牧野哲也, 村田修一, 木元文彦 他: 当院における完全皮下埋め込み式中心静脈確保システムの使用経験. 北陸外科学会誌, 15: 47-50, 1996
- 3) 小沢 善, 元原智文, 森田荘二郎, 堀見忠司: 当院における IVH リザーバーの現状. 高知県立中央病院医誌, 21: 1-5, 1994
- 4) 田中芳明, 田中 保, 鶴 知光, 溝手博義: 皮下埋め込み式中心静脈カテーテルの使用上の注意点. JJPEN, 20: 911-915, 1998

- 5) Koyama, Y., Sato, N., Kayama, S., Hayashi, M., *et al.* :
Comparison of a subclavian vein approach with a
peripheral vein approach in the insertion of a central
venous catheter. *Acta. Med. Biol.*, 48 : 65-68, 2000

A case of catheter dislocation by displacement of implantable port caused by obesity

Masahiko Fujii, Hidenori Miyake, Katsuya Sasaki, Toshihide Takagi, Kouzou Yoshikawa, and Seiki Tashiro
Department of Digestive Pediatric Surgery, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

A totally implantable venous access system is evaluated to be safe and useful. We report a case of dislocation of catheter by displacement of implantable port caused by obesity. A 30-year-old woman was implanted a venous access system by subclavian approach and the port was placed into subcutaneous tissue of chest-wall. At 10 days after operation, chest X-P revealed displacement of the port by change of her posture. At the standing position, the port moved about 6 cm in the direction of caudate side, and the tip of catheter was just likely to be dislocated. Then we inserted a catheter via median vein and implanted a port into subcutaneous tissue of forearm. This catheter was not moved by change of her posture. It was considered that a peripheral vein approach was useful in case a subclavian vein approach was unsuitable.

Key words : implantable port, dislocation, obesity

症例報告

膵体部非浸潤性膵管内乳頭腺癌に対し脾温存膵体尾部切除術を施行した1例

佐々木 克哉, 三宅 秀則, 藤井 正彦, 小笠原 卓, 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5月14日受付)

(平成14年5月20日受理)

症例は74歳, 男性。直腸癌術後, 近医で follow up していた。平成12年7月に腹部超音波検査 (AUS), CT 検査を行い膵体部腫瘍を指摘され, 当科紹介となった。腹部超音波検査で膵体部に約3 cmの低エコー腫瘤をみとめ, 内部に約1.5 cmの高エコー乳頭状隆起性病変をみとめた。腹部造影CT検査では膵体部の嚢胞性腫瘤中の乳頭状隆起性病変は造影後期相で淡く造影された。内視鏡的逆行性膵管造影で主膵管は瀰漫性に拡張し, 膵頭部に粘液塊と思われる陰影欠損を認めた。乳頭の開大, 粘液の排出はなかった。以上から, 膵体部の分枝膵管から発生した膵管内乳頭腫瘍で, 非浸潤性もしくは微小浸潤性であると診断し, 縮小手術にとどめ, 脾温存膵体尾部切除を行った。病理組織所見は主膵管から分枝した膵管が嚢胞状に拡張し, 高円柱状粘液細胞が乳頭状に増殖していた。癌は分枝膵管内にとどまっており膵実質への浸潤はみられず, 非浸潤性膵管内乳頭腺癌と診断された。術後45日目に退院し, 1年7ヵ月現在, 無再発生存中である。高齢者で異時性重複癌であった自験例には, 腫瘍免疫の低下, 脾摘による易感染性などの合併症が起こる危険性があり, 機能温存を重視した本術式は有用と考えられた。

膵管内乳頭腫瘍 IPMT (intraductal papillary mucinous tumor) は病理学的に過形成から高度浸潤性まで多彩でありその悪性度が治療方針を決定する上できわめて重要である。非浸潤性では予後も良好で5年生存率も70%を越えるが, 浸潤性では50%程度と予後は不良となる。このため, その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。今回我々は膵体部に発生した非浸潤性膵管内乳頭腺癌に対し脾温存膵体尾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; 74歳, 男性。

主訴; 特記すべき症状無し

既往歴; 58歳時に直腸癌で直腸切断術, 人工肛門造設術

現病歴; 直腸癌術後, 近医で follow up していた。平成12年7月に腹部超音波検査 (AUS), CT 検査を行い膵体部に約3 cmの腫瘍を指摘された。手術目的で当科紹介となり, 平成12年7月31日に入院した。

入院時現症; 身長158cm, 体重49kg。

腹部は平坦軟で圧痛はなく腫瘍, 表在リンパ節等は触知しなかった。

入院時血液生化学所見; 貧血を認めたが, その他明らかな異常所見はみられなかった。PFDテストも正常範囲内で, 腫瘍マーカーの上昇もみられなかった。(表1)。

腹部超音波検査 (AUS), 超音波内視鏡 (EUS); AUSで膵体部に約3 cmの低エコー腫瘤をみとめ, 内部に約1.5 cmの高エコー乳頭状隆起性病変をみとめた (図1 A)。

表1 入院時血液生化学所見

WBC	4000	/ μ l	AMY	74	IU/l
RBC	260×10^4	/ μ l	T-Cho	130	mg/dl
Hb	7.7	g/dl	TG	72	mg/dl
Hct	22.7	%	TP	6.1	g/dl
Plt	14.2×10^4	/ μ l	Alb	3.8	g/dl
GOT	30	IU/l	BUN	16	mg/dl
GPT	21	IU/l	Cre	0.69	mg/dl
LDH	208	IU/l	Na	140	mEq/l
T-bil	0.3	mg/dl	K	4.2	mEq/l
D-bil	0.0	mg/l	Cl	103	mEq/l
ALP	171	IU/l	CA19-9	26	ng/ml
γ -GTP	13	IU/l	DUPANII	50未満	U/ml
Che	139	U/l	CEA	2.1	ng/ml
CPK	398	IU/l	PFD test	74.4	%

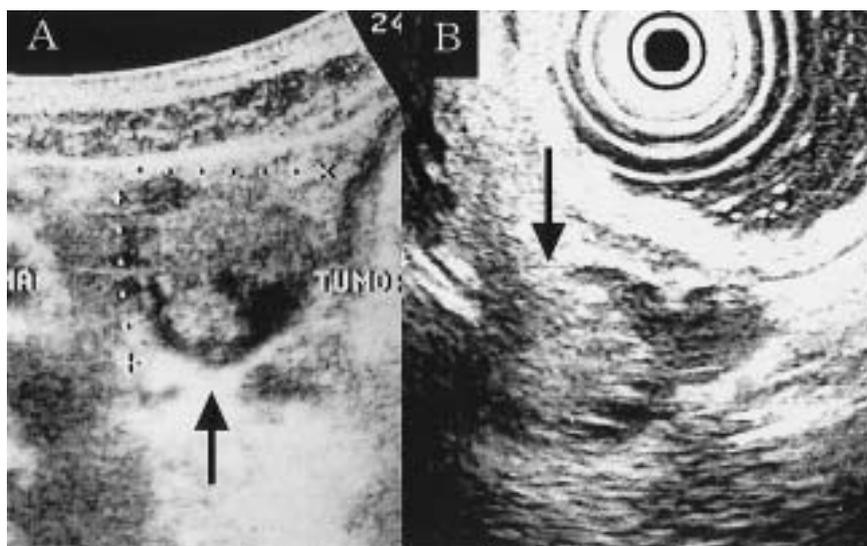


図1 AUS (A), EUS (B)
膵体部に1.5cmの乳頭状隆起を有する3cm大の嚢胞性病変を認めた (A↑_B↓)。

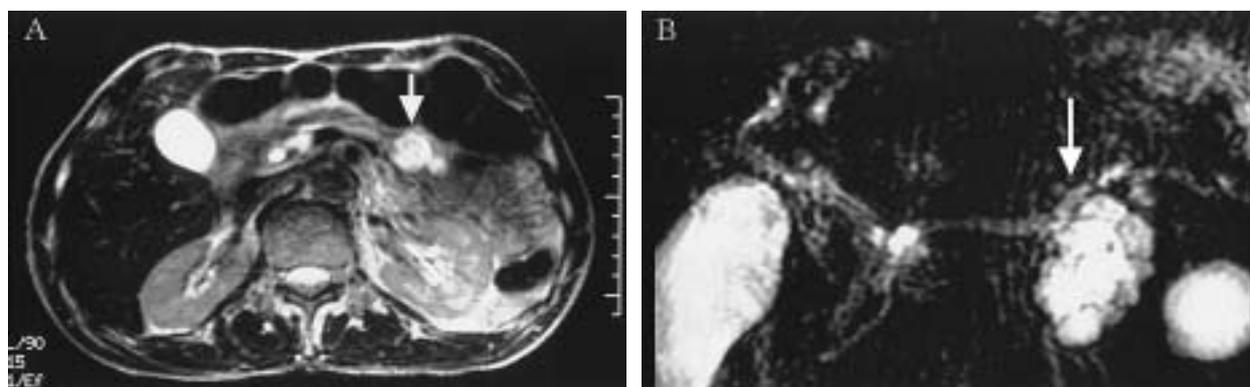


図3 MRI (T2強調画像), MRCP
T2強調画像で内部に一部低信号を伴う高信号腫瘍を認めた (↓)。MRCPでは腫瘍はブドウの房状の嚢胞性病変としてみられた (↓)。

EUSでも同様に嚢胞性腫瘍の中に乳頭状隆起性病変を認めた (図1 B)。

腹部造影CT検査; 膵体部嚢胞性腫瘍の中の乳頭状隆起性病変部は造影後期相で淡く造影された。(図2)

腹部MRI, MRCP検査; T2強調画像で内部に隆起性病変を有するhigh intensity mass認め(図3 A), MRCPでは主膵管に連続するようにブドウの房状の嚢胞性病変を認めた(図3 B)。

内視鏡的逆行性膵管造影(ERP); 主膵管は瀰漫性に拡張し, 膵頭部に粘液塊と思われる陰影欠損を認めたが, 嚢胞性病変は描出されなかった(図4)。乳頭の開大, 粘液の排出は確認されなかった。

また, 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かった。

以上の所見から, 膵体部の分枝膵管から発生した膵管



図2 腹部造影CT検査
膵体部に造影後期相で淡くenhanceされるlow density massをみとめた(↑)。明らかな周囲臓器への浸潤はみられなかった。



図4 ERCP

主膵管は瀰漫性に拡張し膵頭部に粘液塊様の陰影欠損を認めた(←)。嚢胞性病変との交通は確認されなかった。

内乳頭腫瘍で、乳頭状隆起性病変が約1.5cmであり周囲への明らかな浸潤像を認めないことから、非浸潤癌もしくは膵実質に局限した微小浸潤癌であると診断し、平成12年9月7日に手術を行った。

手術所見；膵体部尾側に弾性軟な3cm大の嚢胞性病変を認めた。術中エコーで1.5cm大の乳頭状隆起をみとめた。隆起は嚢胞内に局限しており、腫瘍近傍のリンパ節を術迅速病理診断に提出したが悪性所見はみられなかった。以上の所見から癌であっても非浸潤性膵管内乳頭腺癌と診断し、縮小手術にとどめ、脾温存膵体尾部切除を行う方針とした。腫瘍の右側に約2.5cmのマーゼンをとって膵を横断切離した。膵管の中樞側、末梢側ともに膵管鏡で観察したが skip lesion もみとめなかった。脾動静

脈を温存するように膵への流入動脈，流出静脈を丁寧に結紮切離し，体尾部切除を行った。主膵管断端は5-0 Proleneで連続縫合し閉鎖した。摘出標本で腫瘍に接する主膵管に小孔があり腫瘍と交通がみられた。粘液の充満した嚢胞の中に乳頭状の柔らかい隆起性病変を認めた(図5 A, B)。

病理組織所見；主膵管から分枝した膵管が嚢胞状に拡張し，高円柱状粘液細胞が乳頭状に増殖していた。核の大小不同があり核小体が目立つ膵管内乳頭腺癌で，癌は分枝膵管内にとどまっておらず膵実質への浸潤はみられなかった。(図5 C, D)。膵癌取扱い規約第4版¹⁾による総合的進行度はt1a(s0, rp0, PV0, A0, DU0, CH0), n0, P0, H0, M0でstage Ⅰであった。

術後経過；術後，人工肛門近傍の手術創に創感染が起こったが，創を開放することで速やかに治癒した。他に合併症はなく耐糖能障害もみられなかった。術後45日目に退院し，1年7ヵ月現在，無再発生存中である。

考 察

IPMTは膵管内を發育進展し浸潤傾向が少なく切除率も高く予後の良好な腫瘍として，通常型膵管癌とは異なる性質を持つと言われている²⁾。本腫瘍には膵管内乳頭腺腫と膵管内乳頭腺癌が含まれ，高齢男性の膵頭部に好発する。この腫瘍の特徴は 大膵管上皮を発生母地とし，膵管内を乳頭状，瀰漫性に發育する。緩徐に悪性度を増し，過形成，腺腫，腺癌へと進行する。通常は多量

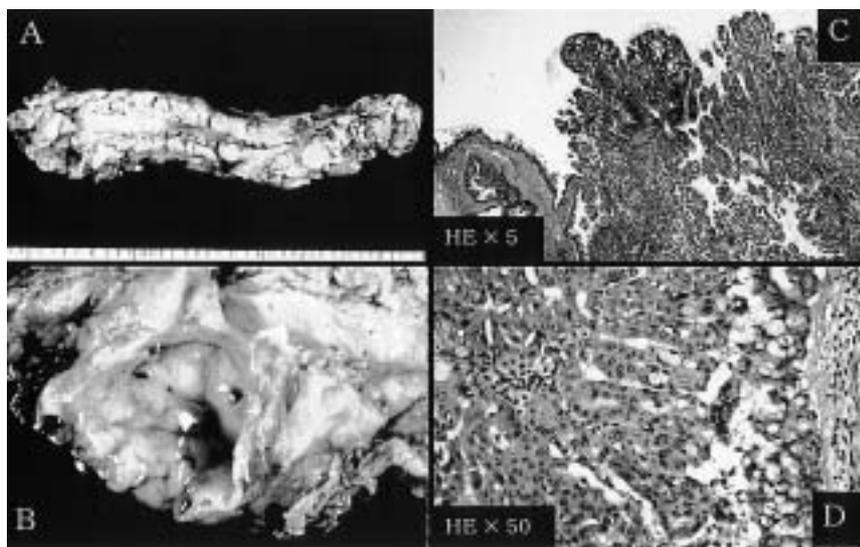


図5 摘出標本(A, B), 病理組織像(C, D)

主膵管と交通する内部に粘液を含んだ乳頭状隆起性病変を認めた(A, B)。主膵管から分枝した膵管が嚢胞状に拡張し，高円柱状粘液細胞が乳頭状に増殖していた。核の大小不同があり核小体が目立つ膵管内乳頭腺癌で，癌は分枝膵管内にとどまり膵実質への浸潤はなかった(C, D)。

の粘液を産性し、その粘液塊や腫瘍塊により膵管系が閉塞しやすい。黄疸や膵炎などの膵管系閉塞症状のため、早期発見が多い。また、腺癌でも膵管外への浸潤傾向が少なく、緩徐に進行するなどである²⁾。自験例は高齢男性であるが、膵体部に存在し、特徴的な十二指腸乳頭の開大もなく典型的ではなかったが、画像診断上 IPMT の診断は容易であった。

IPMT の治療方針は真口ら³⁾によると、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ている。また、主膵管型は手術適応で、分枝膵管型は主膵管径 7 mm 以上 拡張分枝膵管径 25 mm 以上 結節隆起径 6 mm 以上は腺腫もしくは腺癌の可能性が高く手術適応となっている。自験例ではこの AUS, EUS, CT, MRI から主膵管径約 7 mm, 拡張分枝膵管径約 30 mm, 結節隆起径 15 mm とすべての条件を満たしており手術適応を決めるのは容易であった。

IPMT の予後は先にも述べたように良好であり、その進行度に応じて手術術式を縮小手術から拡大手術まで慎重に決定する必要がある。眞栄城ら⁴⁾は各組織別に 5 年生存率を比較してみると過形成例 96%, 腺腫例 89%, 境界病変例 83%, 非浸潤癌例 73%, 浸潤癌例 53% で悪性度に比例して低下することを報告している。この結果から判断すると高齢者に好発する IPMT の手術術式としては非浸潤癌では可能な限り臓器を温存する縮小手術を行うべきで、また、進行癌ではリンパ節郭清を含めた拡大手術で根治術を目指すべきと考えられる。自験例は画像診断上から乳頭状結節隆起は 15 mm と大きかったものの AUS, EUS, CT から周囲への浸潤は認められず、拡張分枝膵管にとどまる非浸潤癌が膵実質へのわずかな微小浸潤癌であると術前診断できたため、縮小手術にとどめる方針とし、術中迅速病理診断で周囲リンパ節への転移があればリンパ節郭清を含めた脾合併膵体尾部切除を、なければ脾温存膵体尾部切除を行うこととした。平野ら⁵⁾によると本術式が適応となる疾患は、体尾部に限局した膵病変で、低悪性度病変のうち、脾動静脈を温存しても根治性が損なわれない例のみとしている。しかし、術後の膵液漏に伴う脾動脈からの出血、膿瘍形成の可能性を危惧し適応は慎重であるべきと報告している。しかし、木村ら⁶⁾は脾摘による腫瘍免疫に対する機能低下を報告し、また、三井ら⁷⁾は脾摘 13 年後に感冒様症状から 3 日間で重傷髄膜炎、敗血症へと急激な臨床経過をとった症例から、脾摘後の感染症の危険性を報告している。自験例は直腸癌との異時性重複癌であることから、脾摘

による腫瘍免疫の低下はさらなる重複癌の発生を促す可能性があり、また、高齢者であり感染の重篤化が致命的となる可能性もあったため本術式の選択は妥当と考えられた。

本術式の最大のポイントは膵の脾動静脈からの剥離操作であり、脾切離を先行して行い牽引糸を用いて角度を微妙に調整しながら安全確実な膵管処理を行うことが重要である⁵⁾。また、脾動静脈を合併切除し短胃動静脈を温存する術式も報告されている^{8,9)}。これは慢性膵炎症例など脾動静脈の処理に困難な場合には有用と思われる、また、術式の簡便さから腹腔鏡下脾動静脈合併脾温存膵体尾部切除術⁹⁾も可能とされており、さらなる縮小手術が期待される。しかし、脾梗塞の発症が危惧されるため、適応するには慎重に行うべきである。いずれにせよ、自験例のような低悪性度の腫瘍に対する縮小手術では機能温存が期待されるが、癌の取り残しが無いように細心の注意を払う必要がある。まず、周囲のリンパ節を術中迅速病理診断に提出し転移の有無を確認すると共に、術中膵管鏡による遺残膵管内の skip lesion の有無を検索することが重要である。真口ら¹⁰⁾は分枝膵管型腺癌の 75% に主膵管内進展が認められたと報告しており、腫瘍から十分な距離を置いて切離線を決定し、さらに遺残膵管断端の術中迅速病理診断を行い癌の遺残が無いことを確認することが重要である。

結 語

膵体部分枝膵管に発生した非浸潤性膵管内乳頭腺癌に対し、脾温存膵体尾部切除を行い、良好な術後経過をとった 1 例を経験したので報告した。脾摘により腫瘍免疫の低下、易感染性となる危険性があり、非浸潤性膵管内乳頭腫瘍などの低悪性度腫瘍では機能温存を重視した本術式は有効であると思われた。

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) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 平野聡, 近藤哲, 安保義恭, 田中栄一 他: 脾温存膵体尾部切除の適応と手技, 消化器外科 24(1): 65 69 ,2001
- 6) 木村理, 井上知巳, 森兼啓太, 二川憲昭 他: 膵体部の良性病変に対する脾温存膵体尾部切除術, 手術 50(7): 1125 1131 ,1996
- 7) 三井浩, 小林良三, 仁科雅良, 青木光広 他: 脾摘13年後に発症した成人の重傷感染症の1例, 集中治療 11(2): 195 199 ,1999
- 8) Warshaw, A. L.: Conservation of the spleen with distal pancreatectomy, Surgery ,123(5): 550 3 ,1988
- 9) 上野富雄, 岡正朗: 脾温存膵体尾部切除術, 手術 53(10): 1377 1382 ,1999
- 10) 真口宏介: 粘液産生膵腫瘍の臨床病理学のおよび診断学的研究, 日消病会誌 91(5): 1003 1015 ,1994

Spleen-preserving distal pancreatectomy for non invasive intraductal papillary-mucinous carcinoma

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

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

SUMMARY

We report a case of non-invasive intraductal papillary-mucinous carcinoma that was performed spleen-preserving distal pancreatectomy. A 74-year-old man was admitted to our hospital because he was pointed out a cystic tumor of the pancreatic body by near doctor. Abdominal ultrasonography and endoscopic ultrasonography showed a cystic tumor with papillary elevated lesion. But there were no evidence of infiltration to another organs. Based on these various examinations a diagnosis non-invasive intraductal papillary-mucinous carcinoma was determined. Then we determined to perform a minimal invasive operation, and underwent spleen-preserving distal pancreatectomy. After the operation there were no major complications and he discharged on 45th post operative days. To determine the surgical procedure of non-invasive intraductal papillary-mucinous carcinoma, because of the high incidence of postoperative infections after splenectomy, we should try to preserve the organ function. It was considered that this procedure was a useful method for non-invasive intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreas body.

Key words : intraductal papillary-mucinous tumor, spleen-preserving distal pancreatectomy

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
	佐 野 壽 昭	武 田 英 二
	田 代 征 記	福 井 義 浩
	松 崎 孝 世	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
	Toshiaki SANO	Eiji TAKEDA
	Seiki TASHIRO	Yoshihiro FUKUI
	Takayo MATSUZAKI	Toshio MATSUMOTO
	Fumihiko MAHARA	

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

四国医学雑誌 第58巻 第3号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成14年6月10日 印刷

平成14年6月15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