

59巻1, 2号

目次

特集：トランスレーショナルリサーチ - ここまで近づいた基礎研究と臨床の現場 -		
巻頭言	河野 知弘 佐々木 卓也 ...	1
徳島発の臨床応用を目指した基礎研究		
- トランスレーショナルリサーチを視野にいれた「小胞輸送」研究 -	佐々木 卓也他...	2
多発性骨髄腫に伴う骨病変の発症機序とその治療	安倍 正博 ...	7
腎炎進行における細胞外基質レセプター、インテグリンの役割とその機能制御法	香美 祥二 ...	14
肺癌多臓器転移モデルによる転移の分子機構解明と治療への応用	矢野 聖二 ...	19
教授就任記念講演		
総説：		
全身性エリテマトーデスの原因遺伝子の解明とそれに基づく新規治療法の可能性	安友 康二 ...	25
原著：		
当科における Stage IVb 膵癌の治療成績	宮本 英典他...	30
第10回徳島医学会賞受賞論文		
原著：		
より大きな病変の一括切除をめざした新しいEMR手技：切開・剥離法		
- 早期胃癌のEMR適応拡大に向けて -	青木 秀俊他...	35
第10回徳島医学会賞受賞論文		
プロシーディング：		
大腸上皮細胞に発現するNADPH oxidase1 (Nox1)の分子特性	桑野 由紀他...	45
症例報告：		
十二指腸 gastrointestinal stromal tumor の1例	真鍋 靖他...	47
早期胃癌が原因と考えられた急性胃蜂窩織炎の1例	正宗 克浩他...	52
膵海綿状リンパ管腫 (cavernous lymphangioma of the pancreas) に対して		
腹腔鏡下腫瘍摘出術を行った1例	八木 淑之他...	57
食道癌術後にメチシリン耐性表皮ブドウ球菌による肺炎を合併した1例	正宗 克浩他...	63
上腸間膜動脈性十二指腸閉塞症 (SMA syndrome) に対する腹腔鏡下		
十二指腸空腸吻合術	八木 淑之他...	68
ノート：		
徳島大学医学部における東洋医学教育について	竹川 佳宏他...	74
コメディカルコーナー・総説：		
ロールレタリングの発展過程と医療への応用	關戸 啓子 ...	79
精神保健福祉における学際的多職種連携によるチームケアの効果測定	谷岡 哲也他...	84
母乳育児推進のための看護援助	寺尾 紀子 ...	90
学会記事：		
第10回徳島医学会賞受賞者紹介	桑野 由紀 青木 秀俊 ...	100
第226回徳島医学会学術集会記事 (平成14年度冬期)		101
投稿規定：		

Vol 59 , No .1 2

Contents

Special Issue : Translational research : bridging the gap between basic research and clinical application

T. Kawano, and T. Sasaki : Foward to the Special Issue	1
T. Sasaki, et al. : Patient-oriented basic science in The University of Tokushima -“Vesicle transport” : from basic science to translational research and clinical application-	2
M. Abe : Mechanism of generation of bone disease in multiple myeloma and its treatment	7
S. Kagami : The role of β 1-integrin family in the progression of glomerulonephritis	14
S. Yano : Analysis of molecular pathogenesis of lung cancer metastasis using with multiple-organ metastasis models, and application for novel therapeutic modality	19

Review :

K. Yasutomo : Defective antigen clearance and systemic lupus erythematosus	25
--	----

Originals :

H. Miyamoto, et al. : Evaluation and treatment of Stage IVb pancreatic cancer	30
H. Aoki, et al. : A new endoscopic mucosal resection (EMR) for early gastric cancer : cut and exfoliate method	35

Proceeding :

Y. Kuwano, et al. : Molecular characterization of NADPH oxidase1 expressed on large intestinal epithelial cells	45
--	----

Case Reports :

Y. Manabe, et al. : Gastrointestinal stromal tumor of the duodenum : a case report	47
K. Masamune, et al. : A case of acute phlegmonous gastritis due to early gastric cancer	52
T. Yagi, et al. : A case of laparoscopic excision for cavernous lymphangioma of the pancreas	57
K. Masamune, et al. : A case of pneumonia after esophagectomy due to methicilin-resistant Staphylococcus epidermidis	63
T. Yagi., et al. : Superior mesenteric artery syndrome treated by laparoscopic duodenojejunostomy	68

Note :

Y. Takegawa, et al. : Education of Oriental medicine at The University of Tokushima School of Medicine	74
---	----

Co-medical • Reviews :

K. Sekido : Development process of role letter writing and its medical applications	79
T. Tanioka, et al. : A need for systematic evaluation of interdisciplinary collaborative team care	84
T. Terao : Nursing support for breastfeeding promotion	90

特集：トランスレーショナルリサーチ - ここまで近づいた基礎研究と臨床の現場 -

【巻頭言】

河野 知 弘 (徳島県医師会)

佐々木 卓 也 (徳島大学大学院医学研究科生体制御医学講座分子病態学分野)

かつてのような基礎医学と臨床医学の間のギャップはなくなり、基礎医学の知見に基づいて新しい医療技術の臨床開発がされようとしてきている。これがトランスレーショナルリサーチである。新しい医療技術をヒトに試みるということは実施に至るまでのプロセス、有効性、安全性などをオープンにして客観的な評価を受けなければならない。そこで本シンポジウムを開催し、徳島大学で行なわれているトランスレーショナルリサーチを4分野の先生に発表していただいた。

最初に、分子病態学分野の佐々木先生からはトランスレーショナルリサーチの考えかたと、ホルモンや消化酵素、神経伝達物質などを必要なときに必要な場所へ運ぶ「小胞輸送」について臨床応用を基本的に考えた研究内容を紹介していただいた。

続いて、安倍先生(生体情報内科学分野)からは多発性骨髄腫患者のQOLを悪化させる大きな要因である骨折の機序が、骨髄腫細胞がCCケモカインのMIP 1 α および β を産生して間質細胞からのRANKLの発現を誘導し、破骨細胞による骨吸収を亢進させることによること、さらには、トランスレーショナルリサーチとして骨髄腫患者に骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネート投与の臨床試験、RANKLの阻害因

子であるosteoprotegerinの臨床治験が開始されており、いずれも骨融解の進展防止、患者のQOLの改善に有用であったということが報告された。

香美先生(小児医学分野)からは腎炎の進行にはメサンギウム細胞のインテグリン(コラーゲンレセプター、フィブロネクチンレセプター)が重要であること、その機序はインテグリンが接着し、MAPK/AP 1シグナルを介してコラーゲンのリモデリングを亢進させることによること、さらに、インテグリンに結合するIntegrin-Linked Kinaseが慢性糸球体病変の形成に重要な働きをしていることが示された。

最後に、矢野先生(分子制御内科学分野)からは、IL 2受容体抗体処理でNK細胞を除去したマウスにより肺癌の多臓器転移モデルを確立し、癌細胞の遺伝子発現パターンが転移臓器ごとに異なること、宿主細胞機能を修飾しても臓器により転移形成への抑制効果が異なることから臓器微小環境が重要であることを示し、臓器間較差を考慮した治療法の開発の一端を報告された。

いずれもオリジナリティーのある非常に質の高い研究で、徳島発のグローバルスタンダードとなることを期待している。

総 説

徳島発の臨床応用を目指した基礎研究

- トランスレーショナルリサーチを視野にいれた「小胞輸送」研究 -

佐々木 卓也, 西村 範行, 水野 広一, 真鍋 進治

徳島大学大学院医学研究科生体制御医学講座分子病態学分野

(平成15年3月5日受付)

(平成15年3月10日受理)

はじめに

21世紀に入り、気がつくとも日本の経済は最悪の状況になっており、多くの産業でお隣の韓国や中国にも大きく遅れをとっている。そのような状況で、日本はバイオサイエンス立国としての生き残りを決意し、政府は、特に「ライフサイエンス」の発展に力をいれ、この分野で国際社会における先導的な役割を果たしていくことを目指している。トランスレーショナルリサーチプログラムは、そういった状況で、文部科学省が打ち出した、「21世紀型革新的先端ライフサイエンス技術開発プロジェクト」のひとつにも挙げられており、本学でも、トランスレーショナルリサーチをひとつの看板に掲げていく方針である。トランスレーショナルリサーチとは、「ライフサイエンス分野の基礎的知見のうち、医療を通じて将来的に人への適用が見込まれるものに関し、有効性、安全性に関するデータ等を蓄積し、臨床現場で試験することなどにより臨床応用を推進することを目指す研究」と定義されている。したがって、臨床の教室は、単にこれまでに確立した診断法、治療法を施行するだけでなく、新しい診断法、治療法を自ら開発していくことが求められ、私共基礎の教室は、基礎研究として独創的であるだけでなく、臨床の現場に新たに提供できる、しかも、社会に還元される可能性の高い研究成果を出して行くことが求められている。本稿では、このような時代に、私共がトランスレーショナルリサーチを視野にいれて研究している「小胞輸送」について概説したい。

1. 小胞輸送とは？

細胞が正常に機能するためには、その機能を制御する

分子（機能分子）が正しい時に正しい場所で働く必要がある。そのためには、細胞内で合成された機能分子が本来働く場所に運ばれる必要があるが、その時、機能分子の多くは小胞に積み込まれて運ばれる。これが「小胞輸送」である。例えば、グルタミン酸などの神経伝達物質はシナプス小胞に取り込まれ、神経終末のプレシナプス膜に運ばれてそこでシナプス間隙に放出されて働く。ホルモンや消化酵素は細胞内で合成された後、分泌顆粒に濃縮され、細胞膜に運ばれて細胞外に放出されて作用する。これらの機能分子が小胞輸送により正しく運ばれることは、神経伝達や内分泌・外分泌といった種々の生理機能の発現に必須であり、この輸送における異常は、痴呆症や記憶障害、種々の内分泌・外分泌障害といった疾病の病態生理に直結している。一方、必要となくなった機能分子が処理される際にも小胞輸送が関与している。例えば、細胞増殖因子が細胞膜の受容体に結合すると、増殖のシグナルがONになり、細胞内に伝えられるが、そのシグナルがOFFされるためには、受容体が細胞内に取り込まれ、最終的にはリソソームに運ばれて壊される必要がある。この過程にも小胞輸送が関与しており、その異常は、がん（異常増殖）につながる事が明らかになっている。このように「小胞輸送」は種々の重要な細胞機能の発現につながる細胞の基本となるしくみであることから、米国や欧州においては、古くから現在に至るまで細胞生物学における最も主要な研究テーマとなっているが、最近では、その制御の破綻が多くの疾患に関与している可能性が高いことから、種々の分野の臨床研究において広く注目されつつある^{1,2)}。

この「小胞輸送」とは、基本的には、図1に示したように、細胞内のある1つの膜系（ドナー膜系）から芽が出て小胞が形成され（budding）、この小胞が他の膜系

(アクセプター膜系)に移動 (targeting) して結合し (tethering/docking), 融合 (fusion) する現象のことである。この targeting と tethering/docking および fusion の過程を主に制御する分子のひとつとして, Rab ファミリー低分子量 G 蛋白質 (Rab) が存在する²⁻⁵)。Rab が小胞輸送の制御に関与していることは, 1980年に Schekman らにより単離された酵母の小胞輸送に必須の遺伝子群 (SEC) のひとつである *SEC4* が, 1987年に, Novick らによって, Rab のメンバーであることが発見され, 初めて明らかにされている。同じ頃, Gallwitz らにより発見された Ypt1 も, 小胞体からゴルジ装置への小胞輸送に作用する酵母の Rab のメンバーであることが報告されている。その後, 哺乳動物細胞にも多数の Rab のメンバーが見い出され, ゲノムプロジェクトがほぼ終了した現在, その数は60以上にものぼることが判明しており, 現在, 小胞輸送の分子機構を考える上で, Rab の研究は欠かせないものとなっている。

2. Rab の局在と活性制御機構

多くのメンバーから成る Rab は, それぞれのメンバーが細胞内の特定の膜系に局在し (図 2), その部位での

小胞輸送を制御している²⁻⁵)。例えば, Rab1や Rab2は小胞体~ゴルジ装置に, Rab6はゴルジ装置に局在し, それぞれの部位で合成/分泌経路の小胞輸送に関与している。Rab3A はシナプス小胞を含む分泌小胞に局在し, 神経伝達物質放出などのシグナル依存性のエキソサイトーシスに関与している。Rab4と Rab5は初期エンドゾームに局在し, エンドサイトーシスや受容体のリサイクリングに機能している。また, 多くのメンバーは全ての組織で普遍的に発現しているが, 組織特異的に発現するメンバーも見い出されており, Rab17や Rab25は上皮細胞特異的に発現している。

Rab には, 不活性型の GDP 結合型と, 活性型の GTP 結合型が存在する²⁻⁵)。GDP 結合型から GTP 結合型への変換は GDP/GTP 交換反応を促進する GDP/GTP 交換反応促進蛋白質 (GDP/GTP exchange protein; GEP) と, GDP 結合型に結合して GTP 結合型への変換を抑制する GDP/GTP 交換反応抑制蛋白質 (GDP dissociation inhibitor; GDI) により制御され, GTP 結合型から GDP 結合型への変換は, Rab 自身のもつ GTPase 活性を促進する GTPase 活性促進蛋白質 (GTPase-activating protein; GAP) により制御される。Rab GDI は Rab のメンバーすべてに作用するのに対し, Rab GEP や Rab GAP

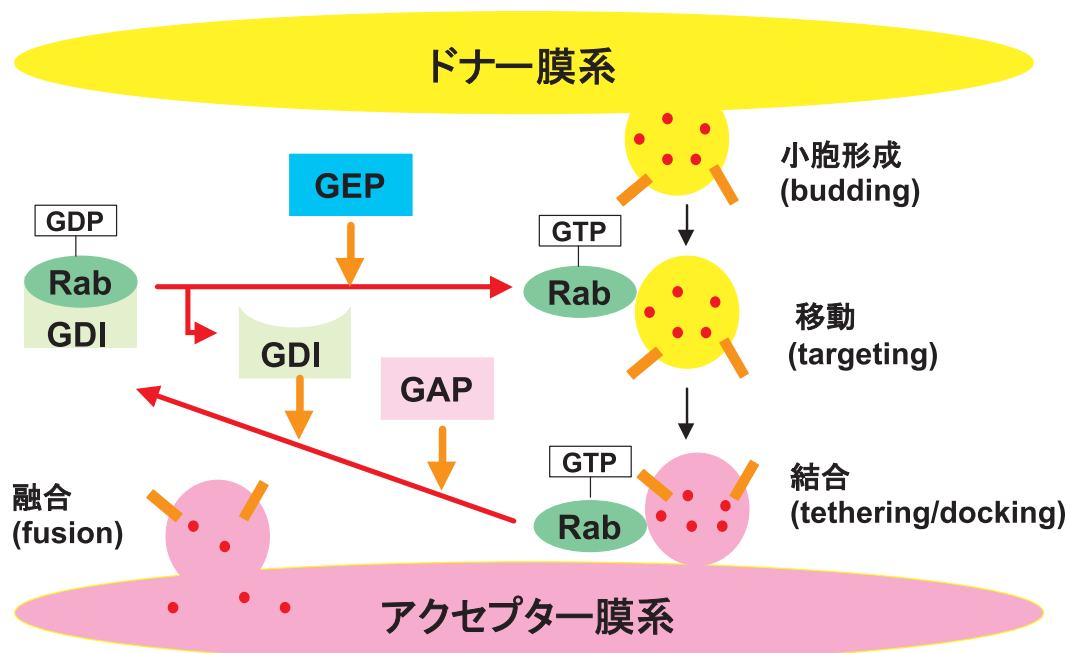


図1 小胞輸送の基本過程と Rab

小胞輸送は小胞形成, 移動, 結合, 融合の4つの基本過程から成り, Rab は移動, 結合, 融合の過程を主に制御している。Rab は, GEP, GDI, GAP の少なくとも3個の活性制御蛋白質により, その活性と局在がサイクリカルに制御されて機能している。

は各メンバーに特異的であることが近年明らかになってきている。

Rab は、これらの活性制御蛋白質により、その活性と局在がサイクリカルに制御されて機能している（図1）。静止状態の細胞では、Rab はGDP 結合型として Rab GDI と複合体を形成して細胞質に存在している。何らかの機序で、Rab GDI が Rab から解離すると、GEP が作用し、Rab はGTP 結合型に転換される。GTP 結合型 Rab は、各々の Rab に特異的な標的蛋白質と、ドナー膜、小胞膜、あるいはアクセプター膜上で結合し、その結果、小胞はアクセプター膜系に運ばれて結合する。こ

れらの作用が終了すると、GAP によって GDP 結合型に転換され、GDP 結合型は再び Rab GDI と複合体を形成して細胞質に戻る。この活性制御蛋白質のうち、佐々木らが1990年に発見した Rab GDI の神経特異的なアイソフォームである Rab GDI α については、最近、イタリアのグループがヒトでその遺伝子変異を見出し、それが X 染色体性非特異的精神遅滞の原因のひとつであることを報告している。このように、活性制御蛋白質の異常が疾患につながることから、小胞輸送の制御における Rab の重要性が十分に予想される。

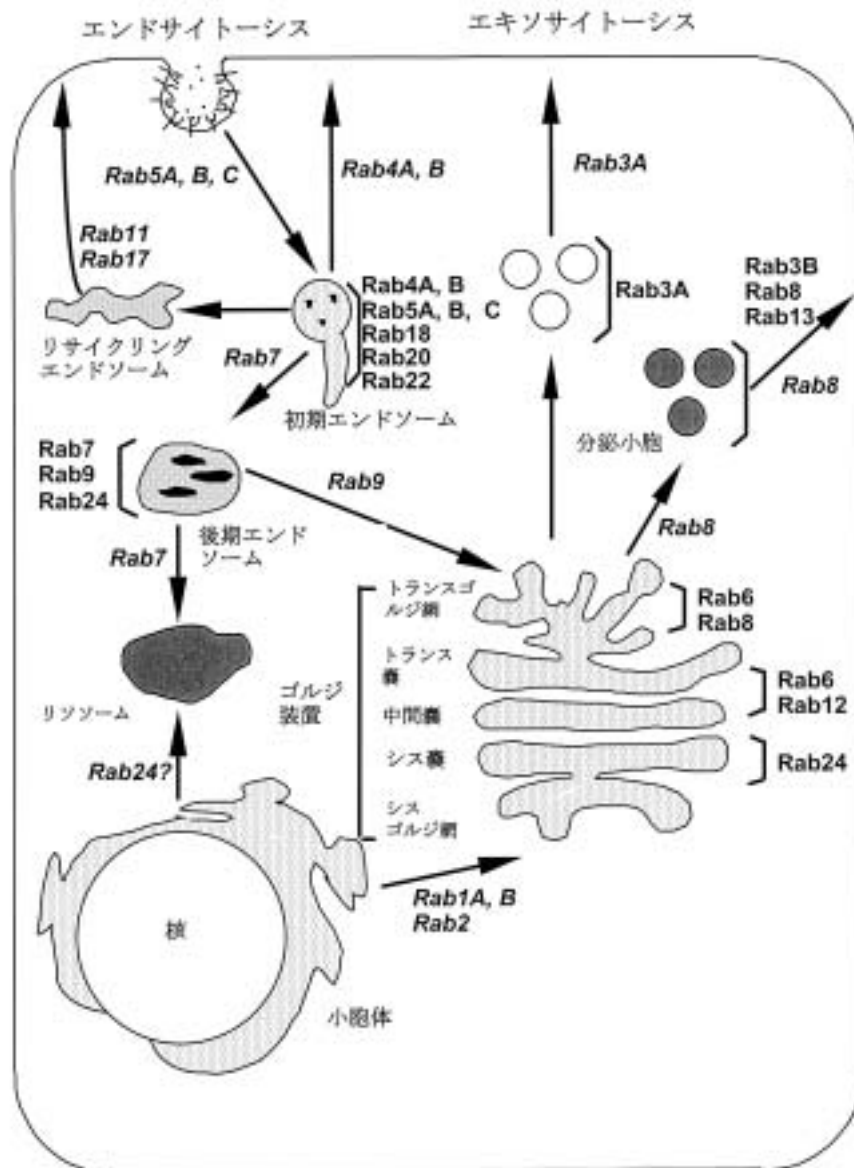


図2 Rab の細胞内局在
Rab の各メンバーの局在は正字で、制御する経路は斜字で示した。

3. Rab の機能と作用機構

Rab は、その GTP 結合型がメンバー特異的な標的蛋白質を細胞質から膜系にリクルートすることによって特定の小胞輸送経路を制御している²⁻⁵。さらに、各メンバーには複数個の標的蛋白質が存在し、それらが協調して小胞輸送の過程を調節していることが明らかになりつつある。例えば、Rab5の標的蛋白質として見い出された hVPS34/p150, EEA1, Rabenosyn 5では、PI3K である hVPS34/p150は Rab5によって初期エンドソームにリクルートされ、そこでホスファチジルイノシトール3リン酸 (PIP3) を産生する。その PIP3が Rab5とともに、EEA1や Rabenosyn 5を初期エンドソームへリクルートし、これらの標的蛋白質が tethering/docking 過程を進行させ、その結果、初期エンドソームの fusion が引き起こされると考えられている。

Rab が制御する fusion 過程の重要な作用部位として、Rothman らにより発見された SNARE 蛋白質が考えられている。SNARE 蛋白質は、小胞とアクセプター膜系の両側に普遍的に存在し、SNARE 蛋白質のトランスな結合が小胞とアクセプター膜との fusion を導く。最近、Rab にリクルートされた標的蛋白質自体あるいは標的蛋白質に結合する蛋白質 (複合体) が SNARE 蛋白質やその制御蛋白質と結合することが明らかになってきており、これが Rab による fusion 過程の制御機構の本体だと考えられている。また、小胞が微小管やアクチン線維に沿って輸送される targeting 過程では、Rab またはその標的蛋白質がキネシンやダイニンあるいはミオシン V などのモーター蛋白質の輸送小胞 (または膜系) へのリクルートに作用することも明らかになってきている。例えば、Rab27とその標的蛋白質 Melanophilin は、ミオシン V と3者複合体を形成することによって、メラノソームのアクチン線維に沿った移動を制御しており、Rab7の標的蛋白質 RILP は、ダイニンをリソソームにリクルートし、リソソームの微小管に沿った移動を制御している。

4. おわりに

本稿では、小胞輸送とその制御に関わる Rab につい

て、現在までにわかっている知見を簡潔に紹介した。Rab が発見されてから未だ十数年しか経ていないが、これまでの研究によって、Rab は小胞輸送制御の鍵を握る蛋白質であることが明らかになってきている。現在、小胞輸送の異常による疾患が多数同定されてきているが、その中には、上述した Rab の活性制御蛋白質の遺伝子変異だけでなく、Rab 自体の遺伝子変異 (例えば、Griscelli 症候群における Rab27A の異常、Charcot-Marie-Tooth 病 type2B における Rab7の異常) も発見されている。したがって、Rab の解析を中心に細胞の基本的なしくみである「小胞輸送」の制御機構を明らかにしようとする研究は、細胞生物学の古くからの命題に取り組んだ基礎研究であるだけでなく、種々の疾患の病態の解明や、新しい診断・治療法の開発につながる研究成果を期待できる。現在、私共の教室では、神経伝達物質の放出や接着分子の輸送、増殖因子受容体の破壊等に関わる種々の小胞輸送について、その小胞輸送経路を制御する Rab のメンバーを各々同定して、その機能を解析するというストラテジーで、関連の臨床講座と共同で研究を進めている。これらの研究成果を近いうちに徳島大学発のオリジナルなトランスレーショナルリサーチの発信につなげることができれば、と考えている。

文 献

本稿により、「小胞輸送」の研究に興味を持たれた方は、以下の最近の総説を参考にして欲しい。

- 1) 「タンパク質の一生 タンパク質の誕生、成熟から死まで」(中野明彦, 遠藤斗志也 / 編) 共立出版 2000
- 2) 「細胞内輸送がわかる」(米田悦啓 / 編) 羊土社 2002
- 3) Takai, Y., Sasaki, T., Matozaki, T.: Small GTP-binding protein. *Physiol.Rev.*, 81 : 153-208 2001
- 4) Zerial, M. & McBride, H.: Rab proteins as membrane organizers. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2 : 107-117 2001
- 5) Pfeffer, S.R.: Rab GTPases: specifying and deciphering organelle identity and function. *Trends Cell Biol.*, 11 : 487-491 2001

Patient-oriented basic science in The University of Tokushima
-“Vesicle transport” : from basic science to translational research and clinical application-

Takuya Sasaki, Noriyuki Nishimura, Kouichi Mizuno, and Shinji Manabe

Department of Biochemistry, The University of Tokushima Graduate School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Transfer of proteins and lipids by means of small, membrane-bound vesicles within the cell is essential for virtually all cell functions. Defects in targeting functional molecules to the appropriate destinations can render cells non-functional, thereby causing diseases. The Rab small G protein family (Rab) consists of over sixty members, and is implicated in intracellular vesicle transport, which includes exocytosis, endocytosis, and transcytosis. Rab cycles between the GDP-bound inactive form and the GTP-bound active form and translocates between the cytosol and the membranes, and these cyclical activation, inactivation, and translocation processes are regulated by at least three types of regulatory proteins (GDI, GEP, GAP). The GTP-bound form then interacts with downstream effectors and functions through them. Evidence is accumulating that Rab is a key molecule to clarify molecular physiology and pathophysiology of vesicle transport.

Key words : vesicle transport, Rab, GDI, GEP, GAP

総 説

多発性骨髄腫に伴う骨病変の発症機序とその治療

安倍 正 博

徳島大学大学院医学研究科生体情報医学講座生体情報内科学分野

(平成15年3月6日受付)

(平成15年3月14日受理)

1. 多発性骨髄腫

多発性骨髄腫は単クローン性形質細胞の骨髄内集積を特徴とする腫瘍性疾患である。大多数の症例は血中および尿中の単クローン性免疫グロブリン (M 蛋白) と広範な骨破壊性病変を伴っている。骨病変は進行性であり、骨痛や骨折のため患者の QOL は大幅に低下する。さらに進行すれば高カルシウム血症や脊髄麻痺などを併発し、生命予後を悪化させる。従って、この骨病変の成立機序を解明し、その予防・治療法を確立することが患者の QOL や予後の改善からも重要な課題である。

1) 骨髄腫骨病変の病態

骨髄腫は主に赤色髄を侵すため、骨病変は頭蓋骨、肋骨や胸・腰椎等の軀幹骨に多く、画像上頭蓋骨の打ち抜き像、骨粗鬆症や脊椎の圧迫骨折などが出現する。ヒト骨髄腫細胞株 ARH77 を SCID マウスに静脈内投与すると ARH77 細胞が骨髄に浸潤・増殖し、骨髄腫患者の骨病変と類似した骨融解性病変を形成するという報告¹⁾や、骨髄腫細胞を家兎骨髄細胞と共培養すると酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRAP) 陽性の多核細胞である破骨細胞の数および骨吸収窩の形成を共に促進することにより、骨髄腫細胞の存在が破骨細胞の形成・活性化を促すことが理解される。骨代謝動態を検討すると、殆どの症例で骨吸収マーカーの尿中デオキシピリジノリン排泄量が高値であり、骨形成マーカーの血清オステオカルシン値が低値であり (図 1)、骨吸収が骨形成に比べ相対的に優位であった。また、画像上骨病変の認められない第 1 臨床病期においても骨吸収が亢進している例がみられ、骨髄腫のきわめて初期から骨吸収の過剰状態がはじまっていると考えられた。一方、骨形成マーカーは多くの例でより初期の分化段階の骨芽細胞で産生が認められる骨

型 ALP は上昇していたが、その終末分化段階のマーカーであるオステオカルシンは減少していた。骨髄腫にみられる骨形成の抑制は骨芽細胞の終末分化が抑制されることにより相対的に骨形成が低下することによりもたらされる可能性が示唆される。

2) 骨髄腫骨病変形成機序

本症における骨破壊は、骨髄腫細胞由来の液性因子および骨髄腫細胞と骨髄微小環境との相互作用による骨吸収の促進に基づくと考えられている。骨髄腫細胞との相互作用により骨髄微小環境に産生されるサイトカインの多くが、破骨細胞活性化因子としての活性を有しており、骨髄腫骨病変の形成は複数の因子が関与していると考え

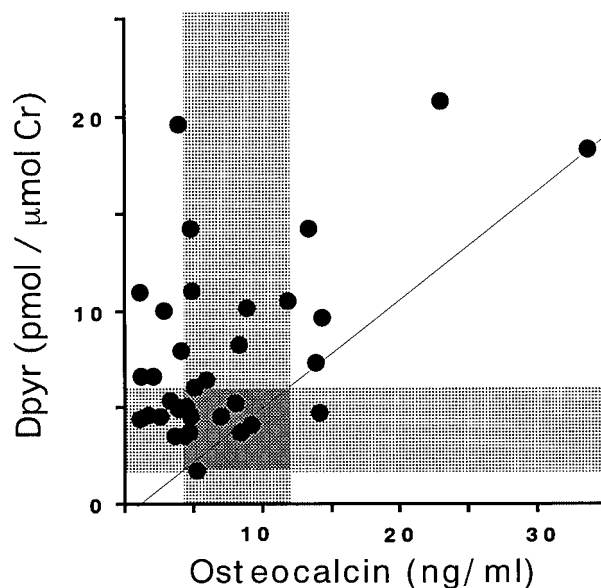


図 1 骨吸収と骨形成の関係
骨髄腫患者の治療前の骨代謝マーカーを測定した。骨形成マーカーとして血中オステオカルシン (OC) 濃度を、また骨吸収マーカーとして尿中デオキシピリジノリン (DPYR) 排泄量を測定した。

られる。一方、破骨細胞の形成と機能は間質細胞や骨芽細胞に誘導される破骨細胞分化因子 (RANKL/ODF) が、破骨細胞前駆細胞上のそのレセプターである RANK に接着を介して作用することにより促進する²⁾。また、多くの細胞から産生される可溶性 decoy receptor である osteoprotegerin (OPG/OCIF) が RANKL の作用を阻害する³⁾。この様に破骨細胞の形成と機能は RANKL と OPG とのバランスで微妙に調節されている。骨髄腫患者の骨髄における RANKL と OPG の発現の検討では、間質細胞の RANKL の免疫活性および mRNA の発現が亢進し、OPG の免疫活性は低下している⁴⁾。また、骨髄腫細胞は培養間質細胞の RANKL mRNA の発現を誘導し、OPG mRNA の発現を抑制した^{4,5)}。従って、骨髄腫骨髄微小環境では骨髄腫細胞により RANKL/OPG 系の調節異常を来していると考えられる。さらに、骨髄腫動物モデルに OPG や RANK Fc を投与すると骨吸収マーカーの上昇と骨破壊病変の形成促進を著明に抑制することより骨破壊病変の形成促進における RANKL 作用の亢進の重要な関与が証明されている^{4,6)}。骨髄腫細胞に由来する RANKL の発現を亢進する因子が、骨病変形成の原因因子と考えられる。この骨病変形成の原因因子の候補として、これまで IL 6, IL 1 β , lymphotoxin, TNF α などの骨吸収性サイトカインや PGE₂, PTH 関連蛋白などの生理活性物質などが提唱された。しかしながら、我々や他のグループの検討でその何れもが僅かな例外を除いて骨髄腫細胞からは産生されていないことが示され、骨病変形成の原因因子は不明のままであった。

我々は、広範な骨破壊性病変を有する患者骨髄血より単離した骨髄腫細胞の大部分より CC ケモカインの Macrophage inflammatory protein (MIP) 1 α および β が構成的により多量に産生されていることを見出した (図 2)。さらにこれらの産生能は、患者骨吸収マーカー値と正の相関を認め、これらの因子が多くの患者の骨病変形成の原因あるいは促進因子であることが示唆された。実際、家兎骨髄細胞を用いた破骨細胞形成系を用いた検討では、骨髄腫細胞による骨細胞の形成・機能の促進は、MIP 1 α , β に対する中和抗体を同時添加により大部分が消失し、MIP 1 α , β は、骨髄腫の主要な骨吸収促進因子であることが明らかになった⁷⁾ (図 3)。MIP 1 α , β はともに間質細胞における RANKL mRNA の発現を誘導し、破骨細胞形成を促進した。また、骨髄腫細胞上には MIP 1 受容体である CCR 1 や CCR 5 が発現しており、骨髄腫細胞から分泌された MIP 1 α , β は、骨

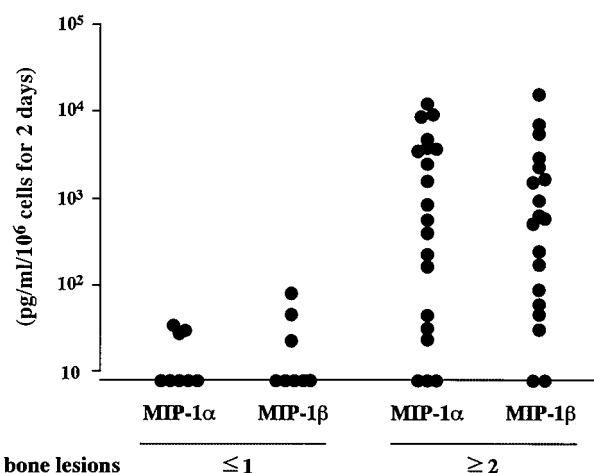


図 2 単離骨髄腫細胞の MIP 1 産生能
骨病変は多系統の骨 X 線写真, 骨 CT, 骨 MRI, 骨シンチグラフィにより, bone scale (日本骨髄腫研究会) に基づき評価した。単離骨髄腫細胞の培養上清中への MIP 1 α , β 産生量を ELISA で測定した。

髄腫細胞に作用し VLA 4 などの接着分子を介する間質細胞との接着を亢進すると同時に VLA 4 を介する VCAM 1 との接着は骨髄腫細胞からの MIP 1 α , β の産生を亢進する。このように MIP 1 α , β は骨髄腫細胞由来の RANKL 発現の重要な促進因子と考えられる⁷⁾ (図 4)。一方、骨髄腫による OPG の産生抑制に関しては我々は骨髄腫細胞上清に強い抑制活性を見出しているが、未だその抑制因子は同定されていない。

3) 破骨細胞による骨髄腫細胞の生存, 増殖の促進

骨髄腫細胞は骨髄内で限局した増殖, 進展を示すことから、骨髄腫細胞と骨髄微小環境内の細胞との接触やそれらの相互作用により産生が亢進するサイトカインにより骨髄腫細胞の生存・増殖が促進されると考えられる。骨髄腫細胞により形成が促進される破骨細胞は、骨髄腫骨髄微小環境の主要な構成要素である。骨髄腫動物モデルで破骨細胞形成に必須の因子である RANKL の抑制薬である RANK-Fc や OPG の投与により破骨細胞による骨吸収の抑制のみならず患者由来の骨髄腫細胞の増殖を抑制することから、骨髄腫細胞がもたらす破骨細胞の形成・機能の亢進は骨髄腫の進展に重要な役割を演じていることが強く示唆されている。実際、骨破壊性病変の近傍では骨髄腫細胞の増殖は活発であることから骨髄腫細胞により誘導された破骨細胞が骨髄腫骨髄微小環境の主要な構成要素として骨髄腫細胞の生存, 増殖に好適な環境を提供していることが考えられる。

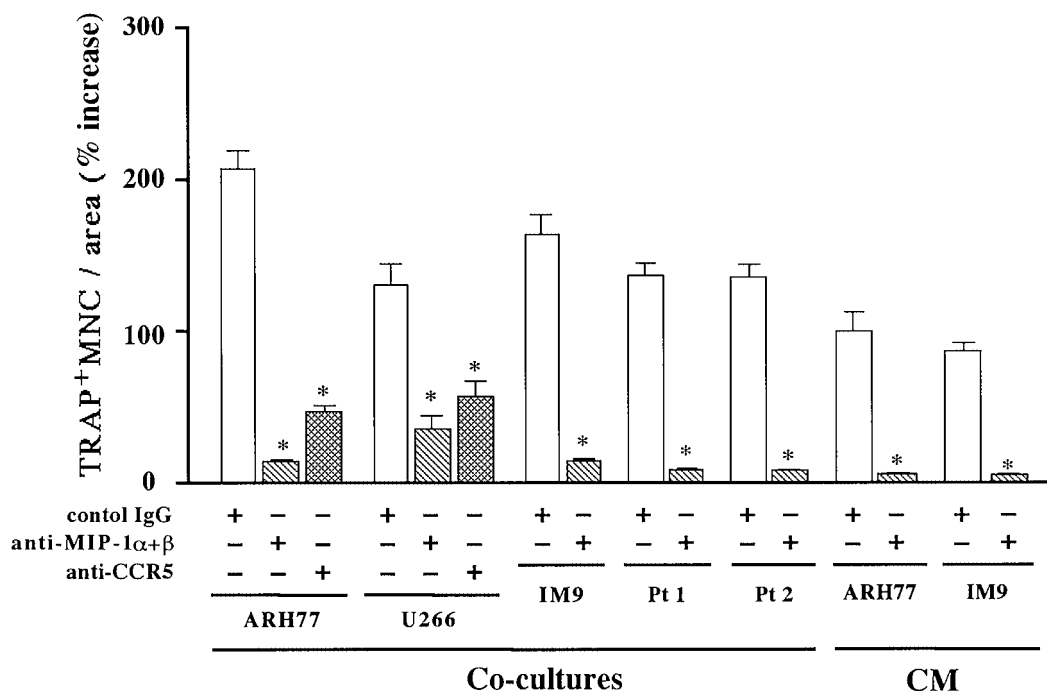


図3 骨髄腫細胞による破骨細胞形成の促進に対する抗 MIP 1α, β 抗体の影響

骨髄腫細胞株 (ARH77, U266, RPM18226) ならびに患者単離骨髄腫細胞を家兔骨髄細胞と共培養した。また、骨髄腫細胞株の培養上清 (20%) を家兔骨髄細胞に添加した。破骨細胞の形成は酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRAP) 陽性多核細胞数で測定した。骨髄腫細胞共存およびその培養上清 (CM) による骨細胞の形成の促進は、MIP 1α, β に対する中和抗体を同時添加およびにより MIP 1α, β の共通の受容体の CCR5 に対する抗体の添加で大部分が消失した。

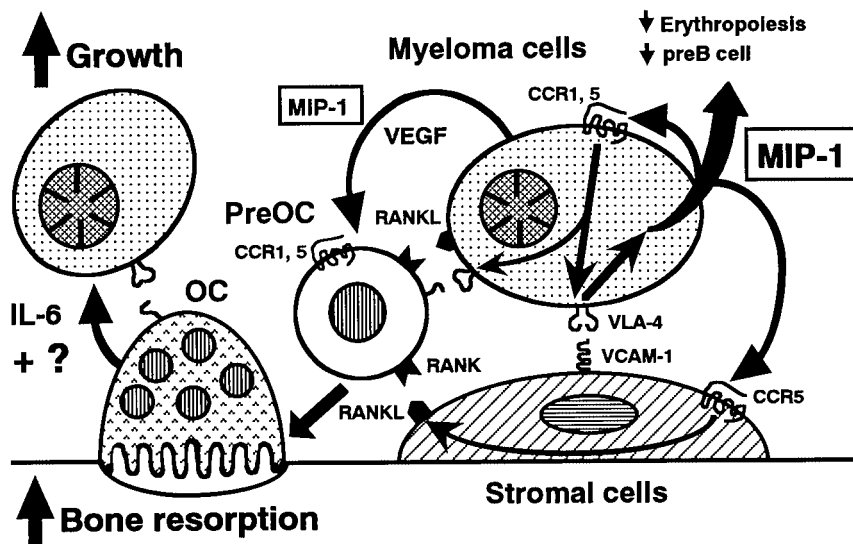


図4 骨破壊機序および細胞間相互作用
骨髄腫細胞由来 MIP 1は骨髄腫細胞にオートクリン的に作用し骨髄腫細胞に強発現している VLA 4 を活性化し間質細胞との接着を促進する。この接着により骨髄腫細胞からの MIP 1の分泌はさらに亢進すると共に、分泌された MIP 1が間質細胞により効率よく作用できるようになる。この MIP 1は間質細胞に RANKL 発現を誘導し、また一部の骨髄腫細胞は破骨細胞の分化に必須である M-CSF 作用を代替する VEGF を分泌すると共に細胞表面上に RANKL を発現している。MIP 1は骨髄腫細胞の破骨細胞との接着も促進する。このようにして骨髄腫細胞由来 MIP 1は骨吸収を著明に亢進すると考えられる。

しかしながら、破骨細胞系の細胞を骨髄腫細胞との細胞間相互作用については、ヒト破骨細胞の単離が非常に困難であったためこれまで詳細な検討が殆どなされていない。最近破骨細胞の分化、活性化のメカニズムが明らかにされ、*in vitro* で破骨細胞が形成されるようになった。

た。即ち、ヒト末梢血単核細胞に可溶性 RANKL と M-CSF を添加することにより機能的に成熟した破骨細胞を形成することができる。そこで、我々はこのようにして形成された破骨細胞を用い、破骨細胞系の細胞の骨髄腫細胞の生存・増殖に対する影響について検討した。そ

の結果、破骨細胞は骨髄腫細胞の共存下では間質細胞に比べ遙かに効率よく骨髄腫細胞の生存、増殖を支持できることが示された(図5)。さらに、この生存、増殖の促進は両者の接触により産生が亢進するIL 6とそれ以外の未知の因子によりもたらされることが示唆された。その因子の候補の一つとして破骨細胞から多量に分泌されるOPNが考えられた。

2. 骨吸収抑制薬の開発

骨髄腫の亢進した骨吸収を抑制するためには、MIP 1作用の抑制あるいはRANKL/RANK系の抑制が理論上有用と考えられ、MIP 1の中和抗体やアンチセンスを用いた基礎的検討やRANKLの阻害因子であるosteoprotegerinによる臨床試験が開始されている。現在、癌の骨転移と同様に破骨細胞を直接抑制するbisphosphonateが骨髄腫においても臨床応用されている。我々は、本法で開発された最も強力な骨吸収抑制活性を持つミノドロネート(YM529)の連日経口投与による臨床試験を行った。以下にbisphosphonateの基礎と骨髄腫骨病変に対する有用性について概説する。

1) bisphosphonateの基礎

bisphosphonate (BP)はPCP結合と二つの側鎖を基本構造とし、骨ミネラルへの高い親和性を保持したまま生体内で酵素による代謝を受けなくしたピロリン酸の化学的誘導体である(図6)。R1側鎖を変えることにより種々の骨吸収抑制活性を示すBPが開発されている。R1側鎖の違いによりBPは窒素を含まない第一世代、窒素を含むが環状構造をとらない第二世代、窒素を含み

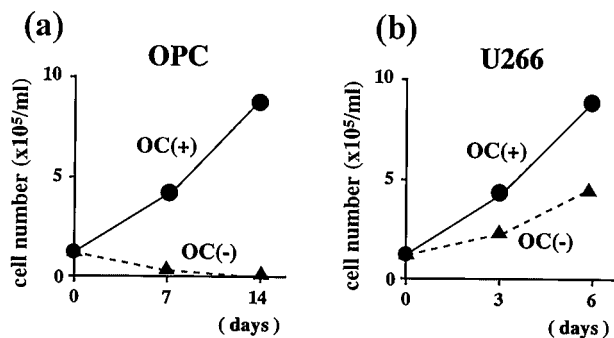


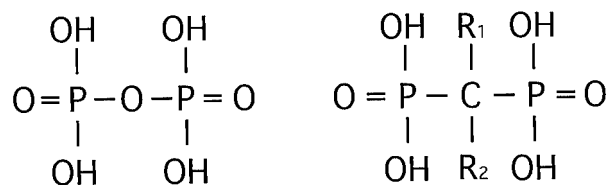
図5 破骨細胞による骨髄腫細胞の増殖促進
末梢血単核細胞より形成した破骨細胞は、IL 6依存性、非IL 6依存性骨髄腫細胞株それぞれOPC (a), U266 (b)の増殖を促進した。

環状構造をとる第三世代に分類できる。骨吸収抑制活性は第三世代が最も強い。BPは投与後数分という極めて短時間の内に骨に沈着する。一方、骨にとりこまなかったBPは尿に速やかに排泄されるためBPは骨に特異的に分布する。骨に沈着したBPは骨吸収過程で破骨細胞の波状縁下の骨吸収窩に溶出され破骨細胞に取り込まれ、破骨細胞の骨吸収機能の抑制や破骨細胞のアポトーシスを誘導する。側鎖にアミノ基を持つBPは、メパロン酸代謝経路のファルネシルピロリン酸やゲラニルゲラニルピロリン酸への変換を阻害する⁸⁾。この結果、Ras, Rho, Racなどの小分子GTP結合蛋白のプレニレーションが阻害され、これらの蛋白の細胞膜へ結合が抑制されこれらの蛋白の本来の機能が発現されなくなりアポトーシスが誘導される⁹⁾。

2) 骨髄腫骨病変に対する bisphosphonate の有用性

化学療法によって腫瘍量が減少したプラトー期においても骨病変は進行性であり、化学療法に加えて骨病変に対する対策が必要である。実際、広汎な骨病変を有する患者に化学療法単独で治療した場合、化学療法によりM蛋白の減少が持続し腫瘍が抑制されていると考えられる時期にも骨吸収マーカーは上昇傾向を示した(図7)。また、繰り返し化学療法を受けている骨髄腫患者の長期観察では骨吸収マーカーの尿中遊離デオキシピリジリン排泄量はM蛋白が25%以上減少した化学療法反応群において減少傾向を示したが、多くの症例で化学療法によるM蛋白の推移とは相関を認めなかったと報告されている¹⁰⁾。骨髄腫は化学療法により骨髄腫細胞の消失が困難であるため、残存する骨髄腫細胞により破骨細胞は活性化され、骨吸収は持続的かつ進行性であると考えられる。

本邦においてパミドロネートの100倍以上の骨吸収抑制活性を持つ強力なBPであるミノドロネート(YM529)



ピロリン酸

ビスフォスフォネート

図6 bisphosphonateの基本構造

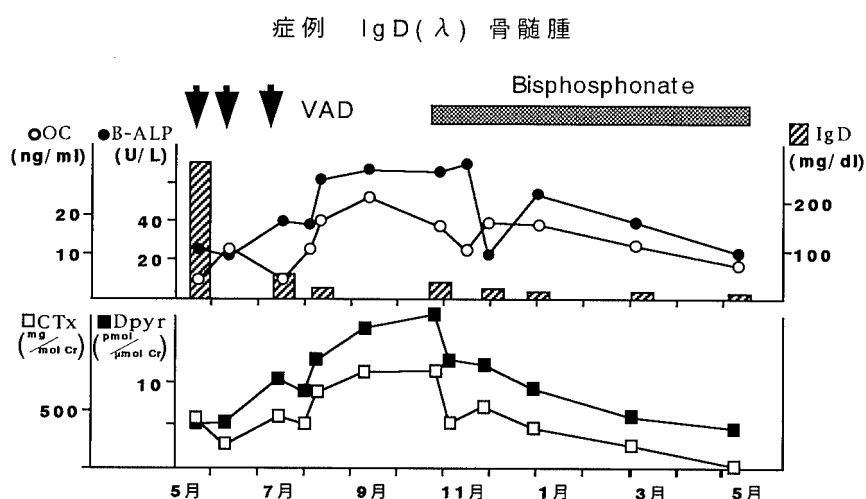


図7 治療経過における骨代謝マーカーの変化

の連日経口投与の骨髄腫骨病変に及ぼす影響を明らかにするための臨床試験が行われた。第 I / II 相試験では忍容性、安全性に問題はなかった。6 mg の投与により一週後すでに骨吸収マーカーは前値に比べ著明に低下した。一方、骨形成マーカーはわずかな低下にとどまっていた。また、6 カ月後の全身骨塩量は上昇しており、特に 9 mg 投与群で 2 % と最も上昇した。さらに、一部の症例では骨病変部の石灰化を認め、また化学療法なく M 蛋白の減少を認めた (図 7)。ミノドロネートの連日経口投与が骨髄腫骨病変の有効な治療になると考えられる。

強力な骨吸収抑制活性を有する BP は、骨破壊の防止だけでなく、それに伴う骨からの IGF 1 などの増殖因子の放出や破骨細胞に依存した骨髄腫細胞の増殖も抑制するなど破骨細胞がもたらす骨髄腫細胞の生育・増殖に好適な骨髄微小環境を変化させ骨髄腫の進展を抑制する可能性がある。また、パミドロネート、インカドロネートやアレンドロネートなどの窒素含有 BP が GTP 結合蛋白のプレニレーションを抑制することにより培養骨髄腫細胞にアポトーシスを誘導する^{11,12)}ことが示され、またパミドロネートが同系マウスに移植した骨髄腫の腫瘍形成を濃度依存的に抑制するという報告¹³⁾や骨髄腫の主たる増殖因子である IL 6 のストローマ細胞からの産生を抑制するという報告もある¹⁴⁾。最近、窒素含有 BP が $\gamma\delta$ T 細胞に抗原として認識されことにより、 $\gamma\delta$ T 細胞が活性化され抗腫瘍効果を発揮することが報告されている^{15,16)}。実際、一部の症例においては BP の単独投与のみで腫瘍量の減少を認めることもある¹⁷⁾。

3. まとめ・考察

多発性骨髄腫では RANKL/OPG 系の調節異常を来とし、骨破壊をもたらす。しかし、骨髄腫における RANKL/OPG 系の調節異常をもたらす機序については不明な部分が多く残されており今後さらなる検討が必要である。さらに、この様にして形成・活性化された破骨細胞がまた骨髄腫細胞との接触を介し骨髄腫細胞の増殖を促進する。即ち、骨髄腫細胞と破骨細胞は相互に増殖、活性化を促進することにより、骨破壊性病変を進行させつつ骨髄内で悪循環を形成していると考えられる。従って、BP や RANKL の抑制薬の投与は骨髄腫骨病変および腫瘍の進展を抑制する有効な治療となる可能性が示唆される。しかしながら、BP は、骨髄腫患者の QOL の改善をもたらすものの骨融解病変の進展防止にはまだまだ不十分である。BP の投与開始時期や至適投与量の設定や骨融解病変形成に対する予防効果の有無、また長期投与の成績、さらには抗腫瘍効果や生命予後への影響など BP 療法に関して解明すべき点が多く残されている。今後よくデザインされた大規模臨床試験が進むことにより、BP の有用性が更に明らかになるものと期待される。骨髄腫骨病変のさらなる改善のためには腫瘍に対する治療成績の向上が必須であるが、今後より強力な BP の開発とともに osteoprotegerin など異なった機序の骨吸収抑制薬の開発ならびにこれらの併用などが必要と思われる。

文 献

- 1) Alsina, M., Boyce, B., Devlin, R.D., Anderson, J.L.,

- et al.* : Development of an *in vivo* model of human multiple myeloma bone disease. *Blood* ,87 : 1495 , 1996
- 2) Khosla, S. : Minireview : the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* ,142 : 5050 2001
 - 3) Kostenuik, P.J., Shalhoub, V. : Osteoprotegerin : a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr. Pharm. Des.*, 7 : 613 2001
 - 4) Pearse, R.N., Sordillo, E.M., Yaccoby, S., Wong, B.R., *et al.* : Multiple myeloma disrupts the TRANCE / osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* ,98 : 11581 2001
 - 5) Giuliani, N., Bataille, R., Mancini, C., Lazzaretti, M., *et al.* : Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood* ,98 : 3527 2001
 - 6) Croucher, P.I., Shipman, C.M., Lippitt, J., Perry, M., *et al.* : Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *Blood* , 98 : 3534 2001
 - 7) Abe, M., Hiura, K., Wilde, J., Moriyama, K., *et al.* : Critical roles of macrophage inflammatory protein (MIP) 1α and β in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood* ,100 : 2195 2002
 - 8) Russell, R.G., Rogers, M.J., Frith, J.C., Luckman, S.P., *et al.* : The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J. Bone Miner. Res.*, 14(Suppl 2) : 53 ,1999
 - 9) Coxon, F.P., Helfrich, M.H., Van't Hof, R., Sebti, S., *et al.* : Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival : inhibition by bisphosphonates and GGTI 298. *J. Bone Miner. Res.*, 15 : 1467 2000
 - 10) Pecherstorfer, M., Seibel, M.J., Woitge, H.W., Horn, E., *et al.* : Bone resorption in multiple myeloma and in monoclonal gammopathy of undetermined significance : quantification by urinary pyridinium cross-links of collagen. *Blood* ,90 : 3743 ,1997
 - 11) Shipman, C.M., Croucher, P.I., Russell, R.G., Helfrich, M.H., *et al.* The bisphosphonate incadronate (YM175) causes apoptosis of human myeloma cells *in vitro* by inhibiting the mevalonate pathway. *Cancer Res.*, 58 : 5294 ,1998
 - 12) Fisher, J.E., Rogers, M.J., Halasy, J.M., Luckman, S.P. *et al.* : Alendronate mechanism of action : geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* ,96 : 133 ,1999
 - 13) Muller, M.. The bisphosphonate pamidronate (Aredia) inhibits the growth of a murine myeloma cell line in syngeneic mice. *Blood* ,88 : 586a ,1996
 - 14) Derenne, S., Amiot, M., Barille, S., Collette, M., *et al.* : Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL 6 and MMP 1 by the tumoral environment. *J. Bone Miner. Res.*, 14 : 2048 , 1999
 - 15) Kunzmann, V., Bauer, E., Feurle, J., Weissinger, F., *et al.* : Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood* ,96 : 384 2000
 - 16) Das, H., Wang, L., Kamath, A., Bukowski, J.F. : Vgamma2Vdelta2 T-cell receptor-mediated recognition of aminobisphosphonates. *Blood* ,98 : 1616 2001
 - 17) Dhodapkar, M.V., Singh, J., Mehta, J., Fassas, A., *et al.* : Anti-myeloma activity of pamidronate *in vivo*. *Br. J. Haematol.*, 103 : 530 ,1998

Mechanism of generation of bone disease in multiple myeloma and its treatment

Masahiro Abe

Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan,

SUMMARY

Multiple myeloma (MM) is characterized by accumulation of monoclonal plasma cells in the bone marrow and formation of devastating lytic bone lesions. In these lesions MM cells reside in the proximity of stromal cells and osteoclasts (OCs). We have found that C-C chemokines, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β , secreted from most of MM cells potently enhance OC formation and activation. These effects are mostly abrogated by neutralizing antibodies against MIP-1 α and MIP-1 β in combination, suggesting critical roles for these chemokines in the development of lytic bone lesions. These chemokines induce expression of RANK ligand, a key molecule of osteoclastogenesis, by marrow stromal cells. Furthermore, OC formation and activation induced by MM cells as well as MIP-1 α and MIP-1 β are almost completely blocked by a surplus of osteoprotegerin, a soluble inhibitor for RANK ligand. These results demonstrate that the osteolytic effects of MM cells are mediated by MIP-1 in a RANK ligand-dependent manner. Interestingly, OCs generated from peripheral blood mononuclear cells enhance survival and growth of MM cells *in vitro*. The OC effects are only partially inhibited by anti-IL-6 but strongly by contact inhibition between MM cells and OCs, suggesting involvement of IL-6-independent contact-mediated mechanism(s). Taken together, a cellular interplay between MM cells and OCs stimulates their growth and activity, thereby forming a vicious cycle that leads to extensive bone destruction and MM expansion. Bisphosphonates are a potent anti-bone resorptive agent and show effective palliation of bone pain and improvement of quality of life in patients with an advanced disease. Clinical trials with newly developed anti-resorptive agents are ongoing. However, their role in prophylaxis, long-term efficacy and optimal therapeutic schedules remain to be established from well-designed clinical trials.

Key words : multiple myeloma, osteoclast, MIP-1 α , MIP-1 β , RANK ligand, bisphosphonate

総 説

腎炎進行における細胞外基質レセプター，インテグリンの役割とその機能制御法

香 美 祥 二

徳島大学医学部発生発達医学講座小児医学分野

(平成15年2月27日受付)

(平成15年3月5日受理)

はじめに

進行する糸球体腎炎(腎炎)に共通する細胞生物学的特徴は、腎炎の発症原因に係わらず、例えば免疫学的機序により発症するIgA腎症、代謝性疾患である糖尿病性腎症、遺伝性疾患であるアルポート症候群などでは、持続的な糸球体メサンギウム細胞(MC)による細胞外基質(ECM)成分の異常ECMリモデリング現象(ECM構築・編成異常)がみられることであり、最終的には糸球体硬化と呼ばれる腎炎終末像に至る(図1)。腎炎進行に関わるこの重要な細胞現象の基本となる細胞ECM接着反応を司る分子群がβ1インテグリンファミリー(IGs)である。最近、β1IGsが制御する多彩な細胞機能(接着、移動、増殖、細胞死、ECM組立て)やIGから発生する細胞内シグナル伝達機構が明らかになるにつれて、β1IGsの組織の損傷治癒や瘢痕化反応における役割に関する報告が蓄積しつつある。本稿では、β1IGsの腎炎進行における重要性和IG機能制御をターゲットとした新しい腎炎の治療戦略について概説したい。

I. 1 IGsの基本構造，機能

β1IGsは、α、β鎖よりなる細胞膜貫通型ヘテロダイマー構造のECMレセプターの総称である(図2)。α、β鎖共に長い細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、短い細胞質ドメインより構成されており、主にα鎖が結合するリガンドECM分子の種類を決定し、β鎖はfocal adhesion kinase(FAK)、integrin-linked kinase(ILK)等の蛋白リン酸化を制御するシグナル分子群や細胞骨格蛋白と連結することにより、ECM-IG結合により生ずる接着シグナルを細胞内に伝達している。ECM構成は組織形成や組織障害後の修復過程で大きく変化するが、この変化はいくつもの種類のIG結合を介する接着シグナルの変化として核に伝達され、細胞増殖、分化、ECM成分のリモデリング作用が生じ組織形成や損傷治癒に中心的役割を果たしていると考えられている。現在までに糸球体メサンギウムに発現していることが報告されているβ1IGsの種類とそのリガンドECM成分を表1に示した²⁾。

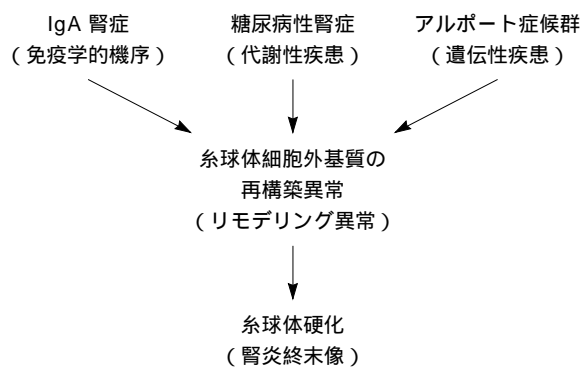


図1

II. 腎炎における 1 IGファミリーの発現変化と役割

ヒトのメサンギウム増殖性腎炎と類似の組織像を呈するラットのThy 1実験腎炎や各種ヒトメサンギウム増殖性腎炎の検討より、活性化MC(α-SM actin陽性)が発現するα1β1IG(コラーゲン(COL)/ラミニンレセプター)、α5β1IG(フィブロネクチンレセプター)がメサンギウムECM成分の異常リモデリングに重要であることが示唆された^{3,4)}。このモデル腎炎でのα-SM actin陽性MCは、増殖能、遊走能、収縮能、異常ECM成分、

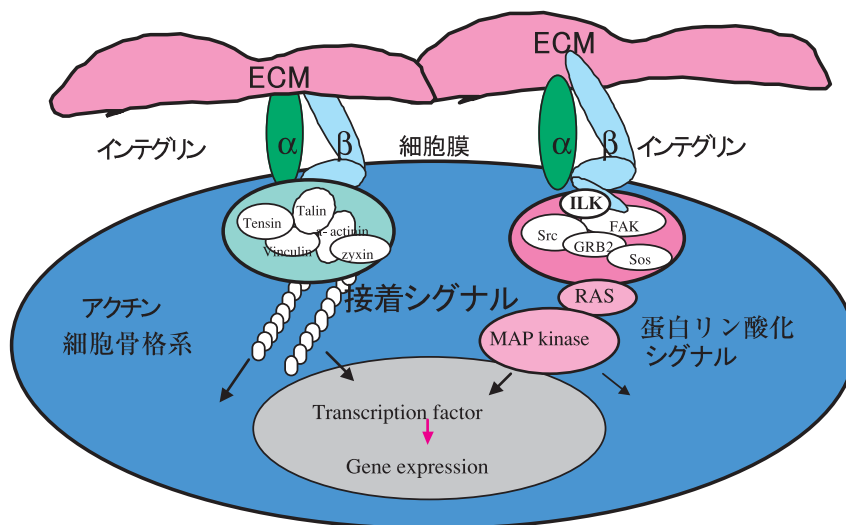


図2 細胞外基質（ECM）組み立て，増殖，遊走，分化

表 1

Receptor	Ligands	Human		Rat		
		<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	
β1	α1	COL, LM	+	++	++	++
	α2	COL, LM	+	(+)	(+)	(+)
	α3	COL, FN, LM, EP, ET	+	+	+	+
	α5	FN	+	++	+	+
	α8	FN, VN, TN-C, OPN	+	+	+	+

COL ; コラーゲン LM ; ラミニン FN ; フィブロネクチン TN ; テネイシン
 EP ; エピリグリン ET ; エンタクチン VN ; ビトロネクチン OPN ; オステオポンチン

I型COLの産生能が亢進した状態（活性化状態）にあり、糸球体メサンギウムでの異常ECMリモデリングにおいて中心的役割を果たしていると考えられている。糸球体MCを培養状態にもちこむと、MCはα-SM actin陽性となり増殖能、遊走能、収縮能、I型COLの産生能が増強され活性化MCと同じ表現型となる。この培養MCをCOL溶液と3次元培養するとMCが発現するIGを介して不溶性のCOL線維網が再形成され、次第にそのゲル状の構造物は収縮し、サイズも減少していく（COL gel contraction assay）。一般に、この培養モデルはCOL基質リモデリング/組織癒着化機序の研究や細胞が発現するIG機能を調べるためによく用いられている。そこで、MCが発現するα1β1 IGにCOL基質リモデリング能力があるのか、IG機能阻害抗体、抗α1、抗β1 IG抗体を用いて検討してみた（図3）。すると、IG

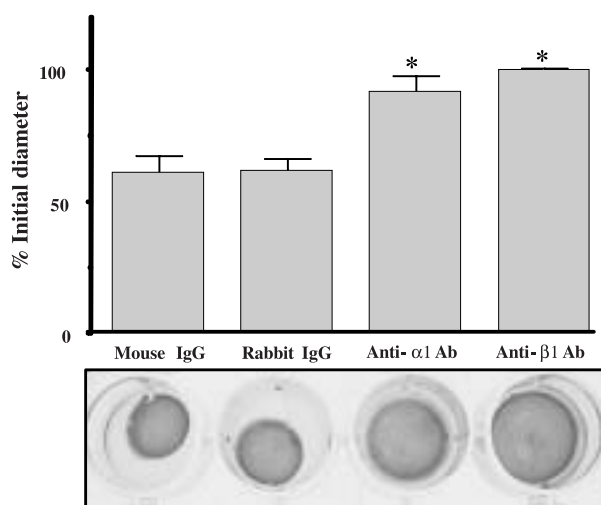


図3

機能障害抗体は明らかにコントロール抗体と比べると gel contraction を阻害し, MC が発現する $\alpha 1\beta 1$ IG に COL 基質をリモデリングする能力があることを示していた⁵⁾。次に, Thy 1 腎炎ラットにこの抗 $\alpha 1\beta 1$ IG 機能障害抗体を投与し腎炎 1 週目でコントロール抗体投与群と比較した結果, 有意に細胞増殖や ECM の蓄積が減少することが判明した(図 4)。従って, $\alpha 1\beta 1$ IG は Thy 1 腎炎における MC 増殖や ECM リモデリングに重要な働きをしているといえる⁶⁾。他に, 進行性のメサンギウム基質の蓄積が見られる遺伝性腎炎, アルポート症候群のモデルマウスに $\alpha 1\beta 1$ IG ノックアウトマウスを交配させて作成したマウスは明らかに腎炎の進行が遅れメサンギウム基質の蓄積が軽減されることや, 進行性の半月体形成性腎炎モデルである WKY マスギ腎炎でも抗 $\alpha 1\beta 1$ IG 障害抗体を投与すると, 糸球体硬化や間質の線維化が抑制されることも報告されている⁷⁾。以上の結果は, 種々の原因で発症する腎炎の病的な細胞外基質のリモデリングに $\alpha 1\beta 1$ IG が関与していることを証明している。

Ⅲ. MC における IG シグナル経路

我々の知見を腎炎の薬物療法への応用を可能とするために, IG 機能を制御しているシグナル経路を明らかにする必要がある。そこで, 最近, 培養細胞で想定されている, $\alpha 1$ IG を介して活性化される ERK/AP 1 経路と, $\beta 1$ IG 経路で活性化される Integrin-linked kinase (ILK)

経路が IG による ECM リモデリングにどのように働いているのか検討した。ECM リモデリングのモデルとして, COL gel contraction assay を応用したが, MC の ERK のリン酸化と AP 1 活性が経時的に平行に上昇することが認められた(図 5)。この ERK/AP 1 経路の活性化は, 抗 $\alpha 1$, 抗 $\beta 1$ IG 抗体を培養系に加えると阻害されることより $\alpha 1\beta 1$ IG 依存性である⁸⁾。また, c-jun dominant negative (DN) vector を用いて作成した核内 AP 1 活性が低下した Jun-DN MC は, コントロール MC, Mock MC に比べて ECM リモデリング作用が低下することも確認した(図 6)。以上の結果は, コラーゲン $\alpha 1\beta 1$ IG 接着により発生する ERK/AP 1 経路は MC の COL 基質の組み立てに重要な働きをしていることを示

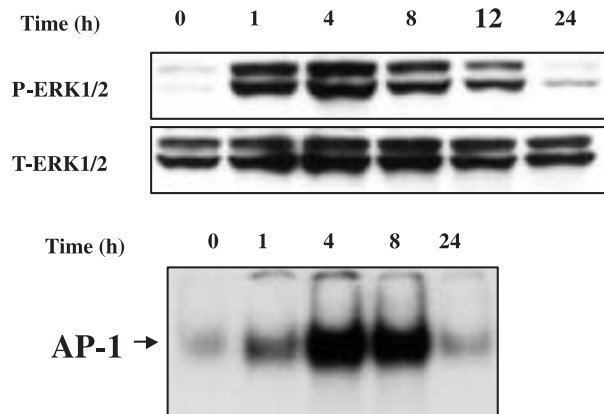


図 5

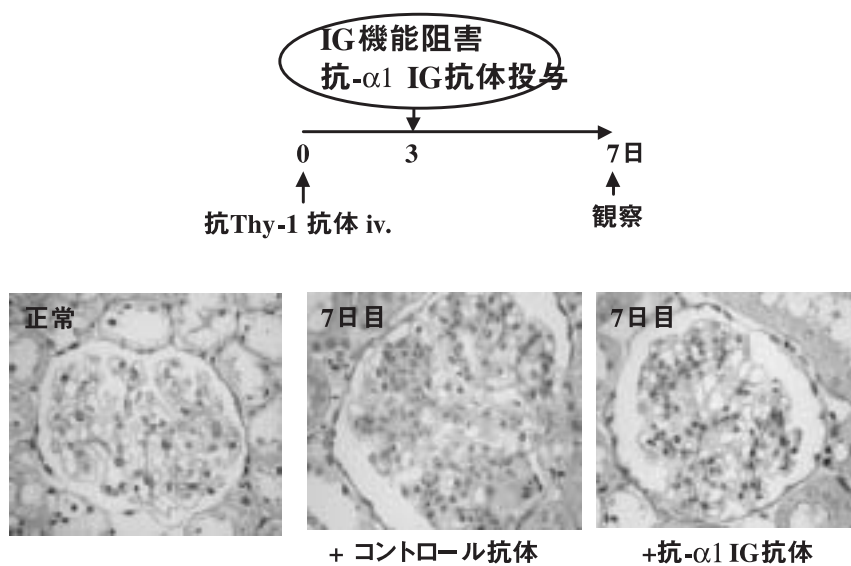


図 4 Thy 1 腎炎モデル

している。一方、 $\beta 1$ IG サブユニット関連シグナル分子、ILK は $\beta 1$ IG 細胞内ドメインに結合するセリン/スレオニンキナーゼであり、IG の機能として重要な ECM の組み立て、細胞骨格編成、GSK 3 の経路を介した細胞増殖、Akt 経路からの細胞の生存などに関与することが示唆されている (図 7)。我々は ILK が進行性腎炎モデルである片腎 Thy 1 腎炎モデルや ECM 蓄積が特徴的に見られる糖尿病腎症で糸球体内 ILK 活性が上昇することを認めている。さらに、ILK の kinase-deficient (KD) mutant vector を用いて作成した ILK-KD-MC は、コントロールである Mock MC に比し FN 線維形成能、COL リモデリング能力が明らかに低下することが判明している⁹⁾。つまり ILK シグナルも、腎炎における ECM リモデリングに関与する MC の IG 機能を制御するための重要な標的分子となりうると考えられた。

おわりに

MC が発現する $\beta 1$ IGs は細胞接着という基本的な細胞動態を制御する ECM レセプターであり、メサンギウムでの ECM 組立てや細胞移動、増殖に働いている。腎炎において IG 機能が正常状態より逸脱 (発現異常/シ

グナル変化) すると、病的な糸球体構築像 (再生像) が生じ糸球体硬化に進行する可能性がある。従来より腎炎進行に関与する因子として、PDGF、TGF- β などの増殖因子やアンジオテンシン II、エンドセリンなどの生理活性物質が示唆されてきたが、それら全て $\alpha 1\beta 1$ IG を介する COL リモデリング促進作用を有している^{5,10)}。一方、腎炎治療薬として現在よく用いられているステロイド薬やヘパリンには IG を介する COL リモデリングを低下させる作用がある。これらの事実も IG が腎炎の進行に重要であることを示唆している。現在、長年に渡って研究が進められてきた抗血小板 IG 療法が冠動脈疾患の治療法として効果が認められ、臨床応用の段階に入りつつある。同様に、MC が発現する IG 機能を特異的に制御しているシグナル経路の全貌が明らかになれば、それらを構成しているシグナル分子を標的とした創薬も可能となるであろう。将来、このような抗 IG 療法が開発され、未だ決め手のない慢性、進行性腎炎の新たな治療法となることを期待したい。

謝 辞

本総説の機会を与えてくださいました徳島大学医学部 佐々木卓也教授に深謝致します。また、この本総説において紹介した研究成果は、徳島大学医学部 黒田康弘教授のご指導のもと小児科腎臓病研究グループの諸先生方のご協力により遂行されました。ここに深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Ruoslahti, E., Noble, N.A., Kagami, S., Border, W.A.: Integrins. *Kidney Int.*, 45: s17 s22, 1994
- 2) 香美祥二, 漆原真樹.: メサンギウム細胞と細胞外マトリックス間結合, 腎と透析 47: 179 185, 1999
- 3) Kagami, S., Border, W.A., Ruoslahti, E., Noble, N.A.: Coordinated expression of $\beta 1$ integrins and transforming growth factor- β -induced matrix proteins in glomerulonephritis. *Lab. Invest.*, 69: 68 76, 1993
- 4) Kuhara, T., Kagami, S., Kuroda, Y.: Expression of $\beta 1$ integrins on activated mesangial cells in human glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 8: 1679 1687, 1997
- 5) Kagami, S., Kondo, S., Loster, K., Reutter, W., et al.:



図 6

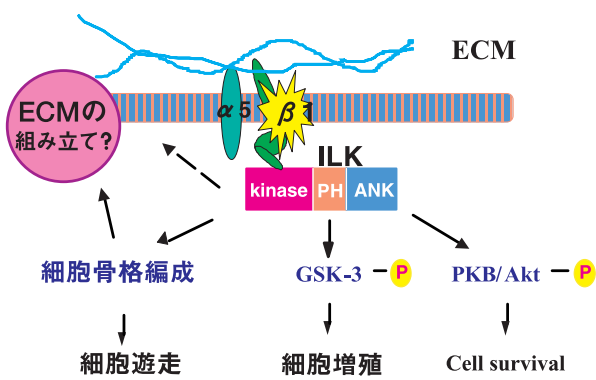


図 7

- $\alpha 1\beta 1$ integrin-mediated collagen matrix remodeling by rat mesangial cells is differentially regulated by transforming growth factor- β and platelet-derived growth factor-BB. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 10 : 779-789, 1999
- 6) Kagami, S., Urushihara, M., Kondo, S., Hayashi, T., *et al.* : Effects of anti- $\alpha 1$ integrin subunit antibody on anti-Thy 1 glomerulonephritis. *Lab. Invest.*, 82 : 1219-1227, 2002
- 7) Cook, H.T., Khan, S.B., Allen, A., Bhangal, G., *et al.* : Treatment with an antibody to VLA 1 integrin reduces glomerular and tubulointerstitial scarring in a rat model of crescentic glomerulonephritis. *Am. J. Pathol.*, 161 : 1265-1272, 2002
- 8) Kagami, S., Urushihara, M., Kondo, S., Loster, K., *et al.* : Requirement for tyrosine kinase-ERK1/2 signaling in $\alpha 1\beta 1$ integrin-mediated collagen matrix remodeling by rat mesangial cells. *Exp. Cell Res.*, 268 : 274-283, 2001
- 9) Kagami, S., Kondo, S., Urushihara, M., Kitamura, A., *et al.* : Up-regulation of integrin-linked kinase (ILK) activity in the rat mesangioproliferative glomerulonephritis (GN). *J. Am. Soc. Nephrol.*, 13 : 500A, 2002
- 10) Kitamura, A., Kagami, S., Urushihara, M., Kondo, S., *et al.* : Endothelin is a potent stimulator of $\alpha 1\beta 1$ integrin-mediated collagen matrix remodeling by rat mesangial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 299 : 555-561, 2002

The role of $\beta 1$ -integrin family in the progression of glomerulonephritis

Shoji Kagami

Department of Pediatrics, Course of Human Development, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Sustained mesangial cell-mediated abnormal mesangial extracellular matrix (ECM) remodeling is the central biologic feature of progressive glomerulonephritis (GN) leading to glomerular sclerosis. Therefore, elucidating the molecular and cellular mechanisms involved in pathological mesangial remodeling is essential to understand the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis. Accumulating evidences indicate that $\beta 1$ integrin family regulate physiological and pathological ECM remodeling (fibrosis) in various organs. This overview will focus on our recent understanding of pathophysiological role of $\beta 1$ integrin family in the progression of GN. Finally, we discuss the strategies targeting the integrin-mediated signaling pathway that permit the development of new therapeutic methods for inhibition of pathological ECM remodeling in GN.

Key words : integrin, extracellular matrix, remodeling, glomerulosclerosis

総 説

肺癌多臓器転移モデルによる転移の分子機構解明と治療への応用

矢野 聖 二

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15年3月17日受付)

(平成15年3月24日受理)

はじめに

肺癌は年々増加しており、現在わが国の悪性新生物による死亡原因の第1位となっている。

肺癌の死亡率が高い最大の要因は、早い段階で形成される転移である。真の早期癌であれば手術で治癒が期待できるが、肺癌の70~80%の方が診断時にすでに進行癌であり、多くの症例が遠隔転移を有している。しかも、その転移は多臓器にわたるため治療をさらに困難にしている。

近年研究の進歩により、転移の分子機構も徐々に解明されてきた。まず、原発巣で遺伝子変化により癌化がおこり、増殖因子や血管新生により増殖する。さらに、周囲に浸潤し脈管系に進入したのち、遠隔臓器に運ばれる。そこで血管内皮に接着し、浸潤、増殖を繰り返し転移巣を形成する。転移はこれらの過程がすべて成し遂げられた場合のみ生じるものであり、*in vivo* 環境でないと再現できない現象である。よって、転移研究には *in vivo* モデルの確立が必要であり、我々も独自の転移モデルを構築し分子機構の解明や新規治療法の開発を目標に解析を進めている。本稿では、我々の転移モデルを用いた解析で得られた成績を紹介し、基礎研究からいかに臨床に情報を発信できるかについて考察したい。

肺癌の多臓器転移モデルの作製

臨床的な治療目標は生存期間の延長であるが、多臓器転移をきたすことが多い肺癌ではすべての病巣のコントロールが必要となる。癌増殖には宿主との相互反応が重要だが、臓器微小環境は臓器ごとに異なるため、多臓器転移の制御には異なる微小環境における癌細胞増殖の分子機構の解明が必要である。多臓器転移モデルを作製す

るために、SCID マウスに静注する系を試みたが、ヒトの肺癌細胞株はマウスでは非常に tumorigenicity が低く腫瘍ができない。そこで、SCIDマウスにマウスIL-2Rβ鎖抗体を腹腔内投与しNK細胞を除去した後、腫瘍細胞を静注することで100%のマウスに多臓器転移が形成されるモデルを作成した¹⁾。

このモデルにおいては、小細胞癌株はおもに肝、腎、リンパ節転移を形成し、SBC-5細胞はさらに肺や骨にも転移を形成する²⁾。腺癌は肺転移や癌性胸水を³⁾、扁平上皮癌は肝や腎転移する(図1)。このパターンは臨床の肺癌の転移パターンと非常によく似通っており、臨床を反映したモデルであると考えられる。これら細胞株の種々のサイトカイン産生や接着分子発現を検討しているが、転移パターンを規定する因子は未だ特定できていない。

このモデルを使って、まず肺癌細胞が転移先で臓器特異的な分子を発現するのかを検討した。SBC-5の肺、肝、腎、骨の転移結節の癌細胞からRNAを回収し、cDNAマイクロアレイで遺伝子発現を検討した。興味深いことに、SBC-5の遺伝子発現パターンは臓器ごとに異なっており、癌細胞の遺伝子発現が臓器微小環境により修飾される可能性が示唆された。

癌細胞に対するサイトカイン遺伝子導入による転移パターンの変化

つぎに、臓器微小環境を修飾するようなサイトカインの遺伝子導入を行った癌細胞の転移形成が臓器により異なるかを検討した。

まず、マクロファージの活性化因子であるM-CSFを肺癌細胞株に遺伝子導入した場合、遺伝子導入株の *in vitro* における増殖能、M-CSF以外のサイトカイン産

組織型	細胞株	転移形成				
		骨	肺	肝	腎	リンパ節
小細胞癌	H69	-	-	++	+	+++
	H69/VP	-	-	++	+	+++
	SBC 3	-	-	++	+	++
	SBC 5	++	+	++	+	+
腺癌	PC 14	-	+++	+	+	-
	A549	-	++	-	-	-
扁平上皮癌	RERF-LC-AI	-	-	++	+	-



図1 NK細胞除去SCIDマウスにおけるヒト肺癌細胞株の転移モデル

生能, CD44など接着分子発現は親株と比較し変化が見られなかったが, 皮下移植モデルにおいては, 遺伝子導入株の M-CSF の発現量に応じて増殖が抑制された。しかし, 多臓器転移モデルでは, 肝転移やリンパ節転移は抑制されたが, 腎転移は抑制されなかった⁴⁾(図2)。

M-CSF 遺伝子導入により癌細胞の転移パターンが変化したメカニズムを解析するために, M-CSF により活性化される標的細胞であるマクロファージが各臓器にどれくらい存在するのかを抗スカベンジャーレセプター受容体抗体を用いた免疫染色で検討した。常在マクロファージとして肺胞マクロファージや肝クッパー細胞が知られているが, 我々の検討でもマクロファージは肺や肝には多数存在するが腎には少なく(図3), M-CSF 遺伝子導入によっても腎臓で転移が抑制されなかったのはマクロファージ数が少ないためであろうと推定された。

また, 抗炎症性サイトカインである IL 10を肺腺癌細胞に導入した場合, *in vitro* における増殖能は変化しなかったが, 皮下移植モデルにおいて, IL 10導入株では

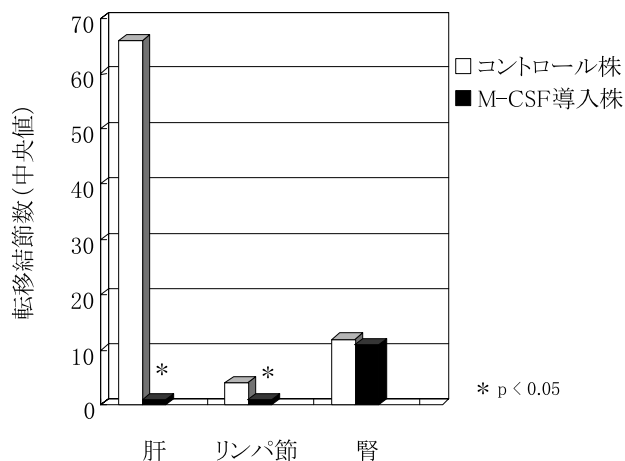


図2 M-CSF 遺伝子導入による転移抑制効果の臓器間格差

増殖が有意に抑制された。しかし, 多臓器転移モデルでは肺転移は有意に抑制されるものの腎転移は抑制されず, 臓器により転移抑制効果に格差がみられた。これについては, IL 10がマクロファージの VEGF 産生を抑制し血

スカベンジャーレセプター陽性
マクロファージ数/HPF

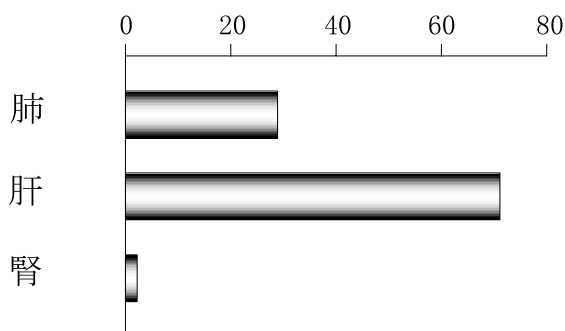


図3 常在マクロファージ数の臓器間格差

管新生を抑制することが報告されており⁵⁾、腎臓ではマクロファージが少ないため転移抑制が起こらなかったのではないかと推測している。以上の結果から、臓器微小環境の違い(マクロファージの数やおそらく質的な違い)によって、サイトカイン遺伝子導入による抗転移作用には臓器間格差が生じうる可能性が示唆された。

分子標的薬による転移抑制の臓器間格差

近年、癌進展に関与する因子に対し選択的に作用するいわゆる分子標的薬が数多く開発されている(表1)。従来の抗癌剤が核酸合成・修復や細胞分裂に関わる分子に作用し、殺細胞的に癌細胞を傷害するのにに対し、分子標的薬はがんの増殖・浸潤・転移にかかわる分子に pin point に作用し癌増殖をコントロールする薬剤であり癌細胞への特異性が高いと考えられている。以前は分子標的薬の効果は cytostatic で副作用がないと思われていたが、EGF 受容体阻害薬のように薬剤によっては腫瘍縮小効果も得られ、重篤な副作用も起こりうる事が明らかとなってきた。

我々は、分子標的薬として最も先行して臨床開発された MMP (マトリックスメタロプロテアーゼ) 阻害薬を用い、その治療効果は臓器微小環境により修飾されるか否かを我々の転移モデルにおいて検討した。

肺転移を形成する PC14PE6, H226は MMP 2または MMP 9を高発現していた。担癌マウスに腫瘍細胞接種当日から連日 MMP 阻害薬 (ONO 4817) を 1%混餌食として投与した。ONO 4817による MMP 阻害により、肺転移モデルにおいて MMP 活性の高い細胞株の肺転移は抑制された。興味深いことに、多臓器転移モデルにお

表1 肺癌に対する分子標的薬

分類	Code		開発段階	併用療法
EGF 受容体阻害薬	ZD1839 (ゲフィチニブ)	NSCLC	承認	
	OSI 774	NSCLC	Phase III	
	IMC C225	NSCLC	Phase II	CDDP
CDK 阻害薬	Fravopiridol	NSCLC	Phase I/II	TXL
抗 HER 2 抗体	Trastuzumab (Herceptin)	NSCLC	Phase II Phase II	CBDCa + TXL
Farnesyl transferase 阻害薬	L 778 ,123	Solid tumor	Phase I/II	TXL
	R115777	Solid tumor	Phase I/II	GEM, CPT 11
血管新生阻害薬	Thalidomide	NSCLC	Phase III	CBDCa + TXL + RT
	Endostatin	Solid tumor	Phase I	
VEGF 受容体阻害薬	SU5416	NSCLC	Phase I/II	GEM + CDDP
	ZD6474	NSCLC	Phase II	CBDCa + TXL
MMP 阻害薬	Marimastat	SCLC	Phase III	
		NSCLC	Phase III	
	Prinomastat	NSCLC	Phase III	GEM + CDDP
	CGS27023	NSCLC	Phase III	

いては MMP を発現していない株の腎転移とリンパ節転移は抑制されなかったが、肝転移は抑制された(表 2)。Film in situ zymography (FIZ) 法を用いて *in vivo* の MMP (gelatinase) 活性を検討した結果を加味すると、1) 肺においては肺実質の MMP 活性はなく、腫瘍自身が発現する MMP が転移形成及び MMP 阻害薬の反応性に重要である、2) 肝においては肝実質が高い MMP 活性を有し MMP 発現の低い腫瘍の転移形成を促進している、3) 腎の MMP 発現は弱く、腫瘍細胞自身の MMP 発現が弱い場合 MMP 阻害薬の転移抑制効果がみられないことが推察された⁶⁾。

転移モデルにおける検討から臨床への提言

我々のモデルにおける検討では、MMP 阻害薬の肝転移抑制効果は 7 日目までに治療を開始した場合にのみ有意であり、MMP 阻害薬は転移形成の早い段階にのみ抑制効果を発揮するものと思われる⁶⁾(表 3)。MMP 阻害薬については米国を中心に既に臨床試験が実施されている。Prinomastat や Marimastat などが進行期症例に対し、化学療法との併用効果が検証されたが有効性は証明

されなかった^{7,8)}。

一方、われわれは MMP を発現している PC14PE6 の肺転移モデルにおいて、MMP 阻害剤は微小転移巣が形成された後から投与を開始しても化学療法と併用することで有意な生存期間延長効果が得られることを報告している⁹⁾(図 4)。

こうした基礎的検討から発信できる臨床へのメッセージとしては、腫瘍の MMP 発現は heterogenous と考えられるため、腫瘍内に MMP 活性がみられる腫瘍のみを対象とし可能な限り腫瘍量の少ない段階で投与を開始(化学療法との併用が望ましい)すれば MMP 阻害薬の治療効果が期待できるということである。具体的には、臨床的には限局性であるが微小転移が既に形成されている可能性の高いⅢ期症例に対し、手術により腫瘍の減量を行うとともに MMP 発現の有無を解析し、MMP 高発現の症例に対する手術後アジュバントとして用いるのが最適と考えられる。しかし、いかに MMP 発現を評価するのか、MMP 阻害薬が *in vivo* において作用しているか否かを判定するサロゲートマーカーの設定、MMP 阻害薬の投与期間の設定など解決されなければならない問題が山積しているのも事実である。

表 2 MMP 阻害薬の転移抑制効果と臓器間格差

細胞株 (MMP 2発現)	治療	転移結節: Median (Range)			
		肺	肝	腎	リンパ節
PC14PE6 (+++)	Control	13 (3-19)			
	MMP 阻害剤	4*(2-17)			
SBC 3/DOX ()	Control		7(10-150)	1(0-4)	4(0-8)
	MMP 阻害剤		4(6-102)	0(0-3)	4(0-7)
RERF-LC-A1 ()	Control		12(73 > 150)	34(18-49)	3(0-12)
	MMP 阻害剤		7(21 > 150)	21(9-44)	3(0-9)

* p < 0.05

表 3 投与開始時期の違いによる MMP 阻害薬の肝転移抑制効果の減弱

治療期間	肝転移数 (中央値)	肝重量 (g) (中央値)
コントロール	99	5.44
Day 1~28	81	2.77
Day 3~28	84	2.63
Day 7~28	89	2.45
Day14~28	100	4.53

NK 細胞除去 SCID マウスに SBC 3/DOX 細胞を静注。
MMP 阻害薬 (ONO 4817) は上記の期間投与。
28日目に肝転移数と肝重量を測定。

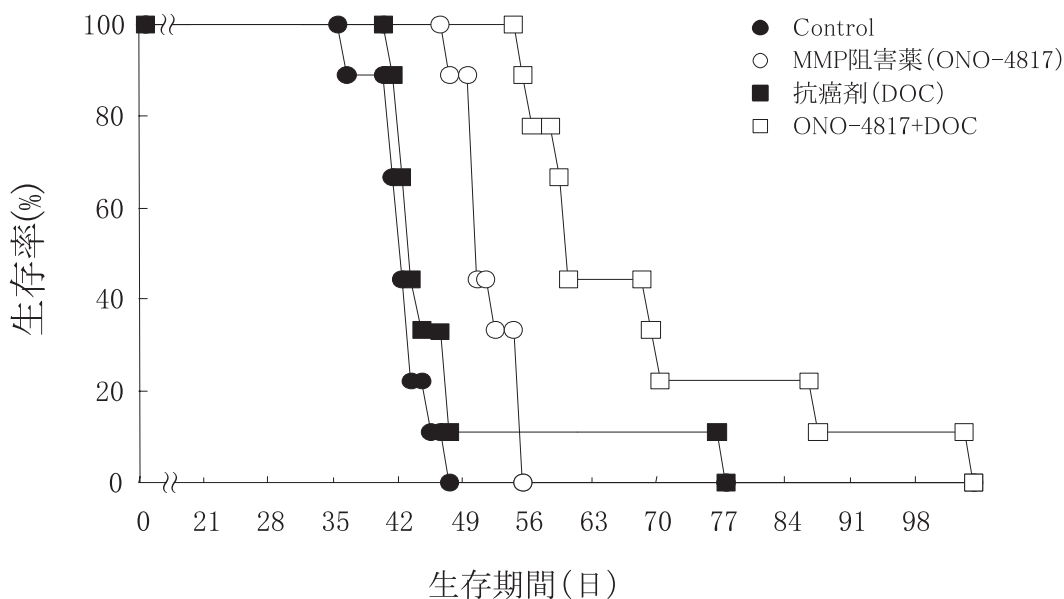


図4 MMP 阻害薬と化学療法併用による肺転移担癌マウスの生存期間延長

おわりに

我々は、転移の分子機構の解明から新規治療法の開発を目標に、臨床を反映した多臓器転移モデルを用いてトランスレーショナルリサーチを行っている。マウスを用いたモデルで得られた情報が必ずしも即臨床にあてはめることができるわけではないが、新たな治療法が臨床に導入されるためにはこうした前臨床試験の成績が必要不可欠であり、今後も常に臨床応用を念頭においた解析を進めていきたい。

文 献

- 1) Yano, S., Nishioka, Y., Izumi, K., Tsuruo, T., *et al.* : Novel metastasis model of human lung cancer in SCID mice depleted of NK cells. *Int. J. Cancer* 67 : 211-217, 1996
- 2) Miki, T., Yano, S., Hanibuchi, M., Sone, S. : Bone metastasis model with multiorgan dissemination of human small-cell lung cancer (SBC 5) cells in natural killer cell-depleted SCID mice. *Oncol. Res.*, 12 : 209-217, 2000
- 3) Yano, S., Nokihara, H., Hanibuchi, M., Parajuli, P., *et al.* : Model of malignant pleural effusion of human lung adenocarcinoma in SCID mice. *Oncol. Res.*, 9 :

573-579, 1997

- 4) Yano, S., Nishioka, Y., Nokihara, N., Sone, S. : Macrophage colony-stimulating factor-gene transduction into human lung cancer cells differentially regulates metastasis formations in various organ microenvironments of NK-cell depleted SCID mice. *Cancer Res.*, 57 : 784-789, 1997
- 5) Huang, S., Xie, K., Bucana, D.C., Ullrich, S.E., *et al.* : Interleukin 10 suppresses tumor growth and metastasis of human melanoma cells : potential inhibition of angiogenesis. *Clin. Cancer Res.*, 12 : 1969-1979, 1996
- 6) Shiraga, M., Yano, S., Yamamoto, A., Ogawa, H., *et al.* : Organ heterogeneity of host-derived matrix metalloproteinase expression and its involvement in multiple-organ metastasis by lung cancer cell lines. *Cancer Res.*, 62 : 5967-5973, 2002
- 7) Shepherd, F.A., Giaccone, G., Debruyne, C., *et al.* : Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Marimastat in Patients with Small Cell Lung Cancer (SCLC) Following Response to First-Line Chemotherapy : an NCIC-CTG and EORTC Study. *Proceeding Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20 : 11a, 2001
- 8) Smylie, M., Mercier, R., Aboulafia, D., *et al.* : Phase III Study of the Matrix Metalloproteinase (MMP) Inhibitor Prinomastat in Patients Having Advanced Non-Small

- Cell Lung Cancer(NSCLC) Proceeding Am. Soc. Clin. Oncol., 20 : 1228a 2001
- 9) Yamamoto, A., Yano, S., Shiraga, M., Ogawa, H., *et al.* : A Third generation matrix metalloproteinase (MMP)Inhibitor(ONO 4817)combined with docetaxel suppresses progression of lung-micrometastasis of MMP expressing tumor cells in nude mice. Int. J. Cancer ,103 : 822 828 2003

Analysis of molecular pathogenesis of lung cancer metastasis using with multiple-organ metastasis models, and application for novel therapeutic modality

Seiji Yano

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

SUMMARY

Lung cancer is a leading cause of malignancy-related death worldwide, and over 90% of deaths from lung cancer can be attributed to metastases. To explore molecular pathogenesis of lung cancer, we recently established multiple-organ metastasis models of human lung cancer cells in SCID mice depleted of NK cells. The pattern of metastasis in our models is similar with that observed in lung cancer patients. Using our models, we have shown that overexpression of cytokines, such as macrophage colony-stimulating factor and interleukin-10, resulted in organ-specific inhibition of metastasis by human lung cancer cell lines, suggesting differential regulation of metastasis by organ microenvironment. We further demonstrated that expression of human cancer cells were heterogenous, and that anti-metastatic effect of MMP inhibitor, a molecular targeted drug, could be organ specific, consistent with the results in recent clinical trials. Further intensive analyses using clinically relevant metastasis models (e.g., multiple-organ metastasis models) are warranted for establishment of novel, effective treatment for lung cancer metastasis.

Key words : lung cancer, metastasis, organ environment, heterogeneity, molecular targeted drug

総 説

全身性エリテマトーデスの原因遺伝子の解明とそれに基づく新規治療法の可能性

安 友 康 二

徳島大学医学部病態予防医学講座生体防御医学分野

(平成15年3月3日受付)

(平成15年3月6日受理)

はじめに

自己免疫疾患は免疫学的寛容の破綻によって惹起される疾病であり、複数の臓器が標的となる場合と、臓器特異的な障害が引き起こされる場合がある。全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus ; SLE) は全身性自己免疫疾患の代表疾患であり¹⁾、血清学的に抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体などの核成分に対する自己抗体をはじめとする自己成分に対する抗体が出現すること、C3などの血清補体価が低下することが特徴である²⁾。その中でも、特に血清中の抗 ds-DNA 抗体の出現は SLE の疾患特異性が高いと考えられている。

最近、我々は DNA を分解する酵素である DNase 1 遺伝子異常によって SLE が引き起こされることを明らかにした^{3,4)}。また、自己抗原あるいは死細胞を効率よく排除できない事により SLE が発症する可能性が他のグループの研究により示唆されている^{5,8)}。つまり、自己抗原の排除機構の破綻が SLE 罹患者においてのリンパ球の異常活性化を引き起こす一因となっている可能性が示唆される。

本稿では我々の研究を含めて、SLE の発症原因としての自己抗原の排除機構の破綻を中心に概説し、それらの知見を基盤とした治療法の確立の可能性について述べたい。

SLE の免疫学的異常

従来の研究により、SLE の病態に自己反応性リンパ球が関与していることが明らかになっている。具体的には、自己反応性 T および B リンパ球の活性化能の亢進、サプレッサー T リンパ球の分化障害等が報告されてい

る¹⁾。マウスモデルにおいては、T および B リンパ球の抗原に対する感受性が亢進すると SLE 様症状が出現する^{9,14)}。また T リンパ球の活性化を抑制する TGF- β 遺伝子が破壊されたマウスでも全身性の自己免疫病が発症する¹⁵⁾。また、異常活性化したリンパ球を activation induced cell death の機構により除去できないことによって全身性自己免疫病が発症する^{16,17)}。それらのマウスから得られた実験結果は、抗原に対する感受性の亢進あるいは TGF- β の機能不全に代表されるリンパ球の活性化の抑制機序の欠如、活性化リンパ球の除去機構に破綻がヒト SLE の根本的な原因となりうることを推測させる。しかし、SLE 罹患者において、リンパ球活性化能の亢進、サプレッサー T 細胞分化障害、リンパ球のアポトーシスの異常が引き起こされる機構については不明であり、観察されている現象がヒト SLE の根本的な原因なのか、それ以外の原因によって SLE が発症した事による結果なのかどうかは明らかになっていないのが現状である。

Datta らは T-cell receptor (TCR) γ の発現の低下が SLE 罹患者の T リンパ球では認められることを報告している¹⁸⁾。TCR γ は TCR が主要組織適合抗原遺伝子複合体に提示された抗原を認識したときに細胞内に的確な情報を伝達するために必須の分子である¹⁹⁾。つまり、TCR γ の発現不全により T リンパ球の異常活性化を引き起こしている可能性が示唆される。発現不全の原因に関して、Tsokos らは TCR γ の 3' 側非翻訳領域における遺伝子多型が SLE 罹患者に高頻度に認められることを報告した²⁰⁾。しかし、その遺伝子がどのように TCR γ の発現不全と関連しているかは不明である。

SLE 原因遺伝子

これまでに、連鎖解析法を用いて SLE の原因遺伝子の特定に関する研究が進められ、1 q41 42 領域を含むいくつかの染色体領域が SLE の発症と相関があることが報告されている²¹⁾。しかし、その染色体上のどの遺伝子の異常とヒト SLE の発症が相関しているかどうかは解明されていない。ヒトゲノム配列解明によりそれらの研究が飛躍的に進むことが期待されている。

さまざまな、疾病に SLE が併発することが知られており、その疾病と SLE の発症の関連性が推測されている。例を挙げると、ヒト C1q 遺伝子欠損患者に高率に SLE が合併することが判明しており²²⁾、またマウス C1q 遺伝子破壊マウスでも SLE 様症状が引き起こされる⁶⁾ことより C1q 遺伝子機能低下が SLE の発症と密接に関連していることが推測されている。

1990年前半から遺伝子破壊マウスの作製が一般的となり、その数ある遺伝子破壊マウスの中で幾種類かのヒト SLE 様症状を呈するミュータントマウスが作成されてきた^{9 15)}。その結果から明らかになったことは、全く異なる細胞に発現しており、それぞれに直接の相関がない分子異常によりヒト SLE 症状が発症するという点である。この知見からヒト SLE も単一遺伝子異常で疾病が引き起こされ得るが、原因は必ずしも一つではない可能性が示唆される。また、複数の遺伝子異常が重なることによってはじめて SLE が発症する可能性ももちろん考えられる。

DNase 1 遺伝子異常によって引き起こされる SLE

DNA を分解する酵素の一つである DNase 1 遺伝子欠損マウスの表現系が2000年に発表され、そのマウスで

SLE 様症状が認められることが報告された²³⁾。われわれはこの結果に基づいて、SLE 罹患者の DNase 1 遺伝子変異を検索した。その結果二例において DNase 1 遺伝子変異を有する SLE 患者を見出した³⁾。遺伝子変異は DNase 1 のエクソン 2 の五番目のアミノ酸部位の塩基の置換により、アミノ酸合成が5番目のアミノ酸以降で止まっているナンセンス変異であった。またその遺伝子変異はヘテロ遺伝子変異であり、他側の DNase 1 遺伝子は正常であった。もう一例の患者も同様の遺伝子変異であった。

DNase 1 遺伝子変異が SLE の発症と関連があるかを知るために、DNase 1 活性の低下によってヌクレオソーム抗原が体内に蓄積し、それに対して反応するリンパ球が増加しているかどうかを検討した(表1)。患者の T および B リンパ球ともにヌクレオソーム抗原に対して反応する実数が DNase 1 遺伝子変異を有さない SLE 患者と比較しても10倍以上増加している。健康人と比較するに約100倍増加していた。つまり、それらの結果は、DNase 1 遺伝子変異を持つ SLE 患者ではヌクレオソーム抗原に対して反応するリンパ球が著増していることを示している。これらの結果より、DNase 1 活性が低下することにより、ヌクレオソーム抗原に対して反応するリンパ球が増殖し、それらが SLE の発症と関連していることが明らかとなった。

では、果たしてすべての抗原の異常蓄積が SLE を引き起こす原因となりうるのであろうか？また、どうして核成分に対する免疫寛容の破綻が SLE を引き起こすのであろうか？ DNase 1 の活性が低下した SLE 患者では、ヌクレオソームに対して反応するリンパ球が著増していた。更に、抗 DNA 抗体を B リンパ球が過剰分泌するトランスジェニックマウスにおいても SLE 様症状が引き起こされることが報告されている²⁴⁾。これらの結果は、

表 1

	ヌクレオソーム抗原に反応する細胞数 (× 10 ⁶)	
	B リンパ球	CD4 ⁺ T リンパ球
患者 1	24.1	14.4
患者 2	32.1	19.5
DNase1遺伝子異常を持たない SLE	2.1 ± 0.2	0.4 ± 0.1
健常女性	0.2 ± 0.02	0.1 ± 0.01

DNase 1 遺伝子異常を持つ SLE 患者、DNase 1 遺伝子異常を持たない SLE 患者 (5 人の平均 ± 1SD)、健常女性 (5 人の平均 ± 1SD) における血清中あるいはトランスフォームされた B 細胞の DNase 1 活性およびヌクレオソーム抗原反応性の CD4⁺ T リンパ球、B リンパ球の実数を示す。結果は代表的な実験の一例を示す。

少なくとも核成分の過剰蓄積が SLE のリンパ球異常活性化を引き起こすトリガーとなっていることが推測される。また DeGiorgio らは SLE 罹患者の抗 ds-DNA 抗体は、NMDA (N-methyl-D-aspartate) と交叉反応する事を示し、そのことにより SLE による脳障害を引き起こされる可能性を示唆した²⁵⁾。今後は、核成分に対する自己抗体が NMDA 以外のどのような自己抗原と交叉反応するのか、あるいは核成分抗原以外の自己抗原蓄積が SLE を含む自己免疫病の発症に関与するか否かについて解析する必要があると思われる。

今後の研究課題

現在の SLE をはじめとする自己免疫疾患の治療法としてはステロイド等の免疫抑制剤が主体である。もちろん、免疫抑制剤の投与はリンパ球の活性化を抑制するという合目的な治療法であり、実際にその治療法により病態が軽快し、寛解状態を持続させることも可能である。しかし、われわれの今回の研究から明らかになったように、SLE の一部の症例は、自己抗原の過剰な蓄積がその病因となっている。このことから、それらの SLE 罹患者に対しては自己抗原の蓄積を解除する治療法が確立されることが望まれる。そのためにも、今後は、DNase 1 以外のどのような遺伝子異常によって SLE が惹起されるかの遺伝子解析が必要である。そして、どのような自己抗原が蓄積することが SLE の病態にとって重要かを明らかにすることが重要である。そこから得られた知見を基盤として、SLE を惹起する自己抗原を効率よく排除するという新規の治療法の確立が望まれる。

文 献

- 1) Davidson, A., Diamond, B. : Autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.*, 345 : 340 ,2001
- 2) Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries, J.F., *et al.* : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 25 : 1271 , 1982
- 3) Yasutomo, K., Horiuchi, T., Kagami, S., *et al.* : Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. *Nat. Genet.*, 28 : 313 ,2001
- 4) Maekawa, Y., Yasutomo, K. : Defective clearance of nucleosomes and systemic lupus erythematosus. *Trends Immunol.*, 22 : 662 ,2001
- 5) Bickerstaff, M.C., Botto, M., Hutchinson, W.L., *et al.* : Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity. *Nat. Med.*, 5 : 694 ,1999
- 6) Botto, M., Dell'Agnola, C., Bygrave, A.E., *et al.* : Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat. Genet.*, 19 : 56 ,1998
- 7) Scott, R.S., McMahon, E.J., Pop, S.M., *et al.* : Phagocytosis and clearance of apoptotic cells is mediated by MER. *Nature* 411 : 207 ,2001
- 8) Boes, M., Schmidt, T., Linkemann, K., *et al.* : Accelerated development of IgG autoantibodies and autoimmune disease in the absence of secreted IgM. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 97 : 1184 ,2000
- 9) Bachmaier, K., Krawczyk, C., Kozieradzki, I., *et al.* : Negative regulation of lymphocyte activation and autoimmunity by the molecular adaptor Cbl-b. *Nature* 403 : 211 ,2000
- 10) Chiang, Y.J., Kole, H.K., Brown, K., *et al.* : Cbl-b regulates the CD28 dependence of T-cell activation. *Nature* 403 : 216 ,2000
- 11) Hibbs, M.L., Tarlinton, D.M., Armes, J., *et al.* : Multiple defects in the immune system of Lyn-deficient mice, culminating in autoimmune disease. *Cell* 83 : 301 ,1995
- 12) Majeti, R., Xu, Z., Parslow, T.G., *et al.* : An inactivating point mutation in the inhibitory wedge of CD45 causes lymphoproliferation and autoimmunity. *Cell* ,103 : 1059 ,2000
- 13) O'Keefe, T.L., Williams, G.T., Davies, S.L., *et al.* : Hyperresponsive B cells in CD22-deficient mice. *Science* 274 : 798 ,1996
- 14) Tivol, E.A., Borriello, F., Schweitzer, A.N., *et al.* : Loss of CTLA 4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA 4. *Immunity* , 3 : 541 ,1995
- 15) Shull, M.M., Ormsby, I., Kier, A.B., *et al.* : Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature* 359 : 693 ,1992

- 16) Watanabe-Fukunaga, R., Brannan, C.I., Copeland, N. G., *et al.* : Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature* ,356 : 314 ,1992
- 17) Takahashi, T., Tanaka, M., Brannan, C.I., *et al.* : Generalized lymphoproliferative disease in mice, caused by a point mutation in the Fas ligand. *Cell* ,76 : 969 , 1994
- 18) Liou, S.N., Ding, X.Z., Dennis, G.J., *et al.* : Altered pattern of TCR/CD3-mediated protein-tyrosyl phosphorylation in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. Deficient expression of the T cell receptor zeta chain. *J. Clin. Invest.*, 101 : 1448 ,1998
- 19) Shores, E.W., Huang, K., Tran, T., *et al.* : Role of TCR zeta chain in T cell development and selection. *Science* ,266 : 1047 ,1994
- 20) Nambiar, M.P., Enyedy, E.J., Warke, V.G., *et al.* : Polymorphisms/mutations of TCR-zeta-chain promoter and 3' untranslated region and selective expression of TCR zeta-chain with an alternatively spliced 3' untranslated region in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun.* ,16 : 133 ,2001
- 21) Wakeland, E.K., Liu, K., Graham, R.R., *et al.* : Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity* ,15 : 397 ,2001
- 22) Kirschfink, M., Petry, F., Khirwadkar, K., *et al.* : Complete functional C1q deficiency associated with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin. Exp. Immunol.*, 94 : 267 ,1993
- 23) Napirei, M., Karsunky, H., Zevnik, B., *et al.* : Features of systemic lupus erythematosus in Dnase1-deficient mice. *Nat. Genet.*, 25 : 177 ,2000
- 24) Tsao, B.P., Ohnishi, K., Cheroutre, H., *et al.* : Failed self-tolerance and autoimmunity in IgG anti-DNA transgenic mice. *J. Immunol.*, 149 : 350 ,1992
- 25) DeGiorgio, L.A., Konstantinov, K.N., Lee, S.C., *et al.* : A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat. Med.*, 7 : 1189 ,2001

Defective antigen clearance and systemic lupus erythematosus

Koji Yasutomo

Department of Immunology and Parasitology, The University of Tokushima, School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Autoimmune diseases are caused by defective genes, aberrant gene expression or regulation, and environmental factors. Autoimmune disease susceptibility is determined by the interplay of these factors, which eventually affect autoreactive lymphocyte activation status or cell death sensitivity. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by a broad variety of clinical symptoms and autoantibody production against nucleic acids, typically double-stranded DNA. Several lines of evidence indicate SLE development has a strong genetic basis. Recent studies have shown that most of the peripheral CD4+ or CD8+ T-cells have a potential to respond to self-antigens and persistence of such self antigens *in vivo* can provoke human or murine SLE. These recent findings in basic and clinical immunology would cause us to reconsider the importance of antigen clearance and persistence as a cause of SLE. Thus, I would like to review the lymphocyte abnormal responses seen in SLE patients from the view point of defective self-antigen clearance.

Key words : systemic lupus erythematosus, T-cells, DNase1, self-antigen,

原 著

当科における Stage IVb 膵癌の治療成績

宮本英典, 栗田信浩, 三宅秀則, 藤井正彦, 佐々木克哉,
高木敏秀, 鷹村和人, 森根裕二, 居村 暁, 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15年1月14日受付)

(平成15年1月29日受理)

膵癌は発見時にはすでに高度進行例が多く予後不良な疾患である。1994年3月から2002年2月までの間に、当科で経験した Stage IVb 膵癌49例を対象とし、これらの症例の生存期間を、患者因子として年齢、性別、腫瘍因子として肝転移、腹膜播種、遠隔転移、治療因子として全身化学療法、術中照射を含む放射線療法、肝転移巣への治療、外科的切除に分けて検討し Stage IVb 膵癌の治療方針について考察した。1年生存率は0%で、50%生存期間は150日だった。予後規定因子は腫瘍因子として肝転移、腹膜播種、治療因子として肝転移巣への治療だった。Somatostatin analog を使った全身化学療法は予後を改善しなかった。肝転移のある症例では、肝転移巣への治療のみが予後規定因子だった。Stage IVb 膵癌の治療方針としては、肝転移のない症例には gemcitabine や 5FU を使った全身化学療法を、肝転移のある症例には肝動注療法など肝転移巣への積極的な加療が予後改善によいと考えられた。

浸潤性膵管癌は極めて予後不良な疾患のひとつとされている。膵癌と診断された段階で切除可能な症例は、全体の10~15%で、切除できた場合の術後平均生存期間は10ヶ月で5年生存率は17~24%である¹⁾。局所進行や遠隔転移のある症例での平均生存期間は175日で、1年生存率は13.5%である²⁾。今回我々は治癒切除が不可能な Stage IVb 膵癌症例の予後規定因子について検討し、その治療法について考察した。

対象と方法

対象は1994年3月から2002年2月までの間に、当科で経験した膵癌65症例のうち、Stage IVb49症例である。これらの症例の生存期間を、患者因子として年齢、性別、

腫瘍因子として肝転移、腹膜播種、遠隔転移、治療因子として全身化学療法、術中照射を含む放射線療法、肝転移巣への治療、外科的切除に分けて検討した。年齢は36歳から81歳(平均62.5歳)、男女比は27:22であった。開腹術症例では肝転移、腹膜播種を術中に確認し、非開腹術症例では画像診断で確認した。遠隔転移も画像診断で確認した。全身化学療法は、5FUを中心としたもの(5FU200~500mg/day p.o,あるいは5FU200~350mg/day p.o + CDDP 5~10mg/week d.i.v.)と、Kikutsujiら³⁾の報告をもとにした somatostatin analog を中心としたもの(sandstatin100μg/day + tamoxifen20mg/day)に分けて行った。放射線療法は、術中照射(24~25Gy)を9例に、術後体外照射(50~50.4Gy)を6例に行った。両者の併用例は1例だった。原発巣を外科的切除した症例は13例だった。術式別では、膵頭十二指腸切除術1例、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術3例、膵全摘術1例、膵体尾部切除術8例だった。統計学的検討は、累積生存率をKaplan-Meier法で算出した。検定は単変量解析にLogrank testを、多変量解析にCox's proportional hazards modelを用いた。いずれも $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

結 果

手術的進行度別では、当科で経験した65症例のうち Stage I 0例(0%)、Stage II 1例(1.5%)、Stage III 3例(4.6%)、Stage IVa 12例(18.5%)、Stage IVb 49例(75.4%)と Stage IVb 症例が全体の4分の3を占めていた(表1)。

(1) 累積生存率

Stage IVb 膵癌49例の1年生存率は0%で、50%生存期間は150日だった。Stage IVa までの膵癌16例の1年生存率38%、50%生存期間は307日と比較すると有意に短かった(図1)。生存率に關与する因子として、患者因子、腫瘍因子、治療因子についておのおの単変量解析を行ったが有意な予後規定因子はなかった(表2)。

(2) 予後規定因子

全49例の累積生存率に關与する全因子をCox's proportional hazards model にあてはめて多変量解析を行った。腫瘍因子の肝転移、腹膜播種は有意な予後不良因子だった。治療因子の肝転移巣への治療が予後改善因子だった。しかし、今回の検討では全身化学療法は予後不良因子となった(表2)。当科では Stage IVb 膵癌に対しても積極的に原発巣の外科的切除を試みてきたところ、50%生存期間は切除群で154日、非切除群で122日

表1 当科に紹介された膵癌患者の Stage 別分類 (1994.3~2002.2)

Stage	No. of patients (%)
I	0 (0.0)
II	1 (1.5)
III	3 (4.6)
IVa	12 (18.5)
IVb	49 (75.4)

(p=0.6 : Logrank test) であり、Stage IVb 症例では原発巣の切除を行っても有意な生存期間の延長は得られなかった(図2)。

(3) 肝転移のある症例の検討

Stage IVb 49例の内、肝転移巣のある症例は31例だった。肝転移巣に対し肝動注、マイクロ波凝固術、ラジオ派焼灼術、肝部分切除等の加療を行った治療群(n=7)と非治療群(n=24)での生存期間について検討した。患者因子(年齢、性別)、全身化学療法は予後規定因子にならなかったが、肝転移巣への治療は単変量・多変量解析ともに予後規定因子となった(表3)。

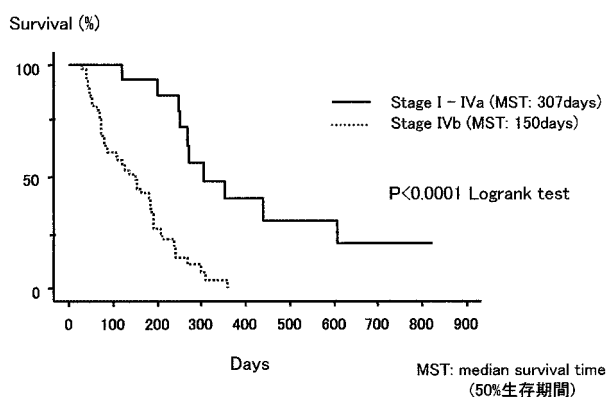


図1 Stage IVb と Stage I - IVa で分けた生存曲線の比較

表2 Stage IVb 膵癌の予後解析

	n	Univariate		Multivariate		
		Logrank	relative risk	95%CI	p	
年齢	< 63	26	0.1732	0.808	0.370 - 1.765	0.593
	> = 63	23				
性別	男	27	0.9308	0.586	0.242 - 1.417	0.2353
	女	22				
肝転移	+	31	0.172	0.397	0.160 - 0.984	0.0461
	-	18				
腹膜播種	+	10	0.4893	0.337	0.121 - 0.939	0.0375
	-	38				
遠隔転移	+	4	0.8258	0.518	0.100 - 2.680	0.4326
	-	45				
放射線療法	+	15	0.2064	1.797	0.716 - 4.507	0.2116
	-	34				
全身化学療法	+	32	0.4547	0.375	0.145 - 0.968	0.0427
	-	17				
外科的切除	+	13	0.4424	1.131	0.475 - 2.693	0.7809
	-	36				
肝転移巣への加療	+	7	0.1847	4.466	1.37 - 14.481	0.0127
	-	42				

(4) Somatostatin analog の効果の検討

Somatostatin analog を投与した症例は、無治療の症例と比較して50%生存期間の延長がなかった。さらに5FUを中心とした化学療法を行った症例と比較すると50%生存期間が有意に短縮していた($p < 0.05$: Logrank test)(図3)

考 察

膵癌の早期診断は難しく、多くの症例は治癒切除不可能である。当科で経験した膵癌65例中、49例はStage IVbだった。膵癌の予後を改善するには、診断技術の向上により早期の膵癌を発見することと、現時点で多数を占めるStage IVb 症例の治療法が重要になってくると思われる。

今回の検討で、当科で経験したStage IVb 症例の1年生存率は0%で、50%生存期間は150日と、生存率が低かった。この原因として2つ考えられた。1つは、当科では1995年4月から1997年11月まで somatostatin analog

を中心とした全身化学療法を行ってきたことであった。Somatostatin analog を投与した症例は、今回の検討で無治療の症例と比較して50%生存期間の延長がなく、さらに5FUを中心とした全身化学療法を行った症例と比較すると50%生存期間が有意に短縮していた。Canobbioら⁴やFriessら⁵やRadererら⁶も somatostatin analog の生存期間への有効性はなかったと報告している。このため、1997年12月以降、somatostatin analog の投与は行わず、5FUを中心とした全身化学療法を行ってきた。最近、Burrissら⁷が進行膵癌に対するgemcitabine 投与が5FUと比較して症状緩和と生存期間延長で有効だと報告した。このことから、現在ではgemcitabine を中心とした全身化学療法も行っている。もう1つの原因として、肝転移に対する動注などの治療が不十分だったことがあげられる。Hommaら⁸は切除不能進行膵癌に対する肝動注療法の有効性を示しており、今回の検討でも肝転移巣への治療は予後の改善に有効であることが判明した。しかし、肝転移を有する症例は31例あったのに対し、加療したのは7例であった。このこ

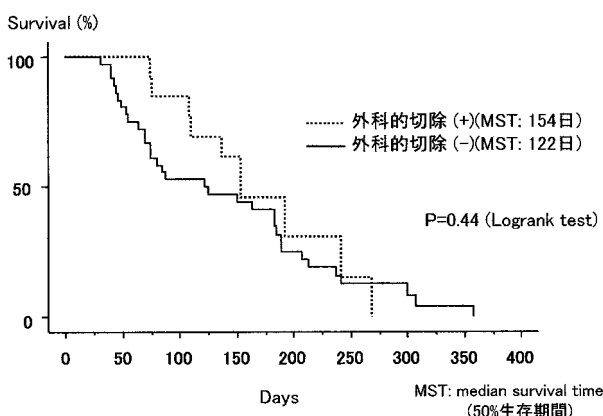


図2 膵切除の有無で分けた Stage IVb 膵癌患者の生存曲線の比較

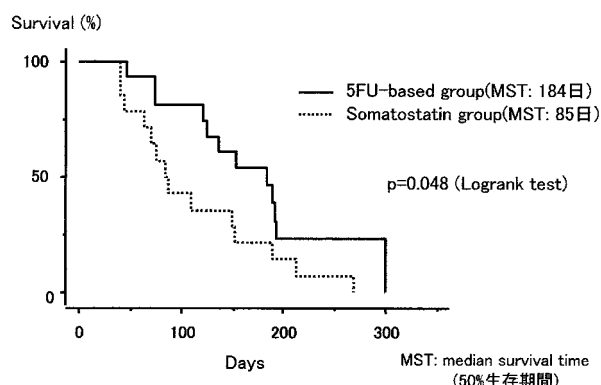


図3 全身化学療法を行った Stage IVb 膵癌患者の投薬別生存曲線の比較

表3 肝転移のある Stage IVb 膵癌の予後解析

		n	Univariate Logrank	relative risk	Multivariate 95%CI	p
年齢	< 63	18	0.0855	0.422	0.159 - 1.123	0.0841
	> = 63	13				
性別	M	17	0.9438	1.088	0.437 - 2.707	0.8567
	F	14				
全身化学療法	+	23	0.8482	0.573	0.212 - 1.547	0.2718
	-	8				
肝転移巣への加療	+	7	0.0253	4.09	1.256 - 13.318	0.0194
	-	24				

とから，肝転移のある症例に対しては，胃十二指腸動脈と右胃動脈を coiling し，総肝動脈内に動注用カテーテル先を留置した肝動注療法を積極的に行っている。

今回 Stage IVb 症例に対し膵切除を13例に，消化管吻合術を18例に行った。その内の7例と2例に術中照射を行ったが，予後改善効果はなかった。根治度 A/B 症例に対しては，放射線補助療法が局所再発の頻度を下げ，また，局所再発するまでの期間を有意に延長している⁹⁾。しかし，根治度 C 症例では照射療法を併用しても有意な治療効果は得られておらず，予後改善を目的とした放射線補助療法を行う場合は，組織学的癌遺残のないことが前提とされている⁹⁾。このことから，Stage IVb 症例に対する放射線補助療法は，根治度を上げ生存期間の延長を目的とするものではなく，疼痛緩和などの QOL 向上を目的に行うものであると考えられた。

進行膵癌に対する化学療法はいまだに確立されていないが，治療成績の向上のために様々な試みがなされている。今後，化学療法の中心となるであろう gemcitabine との biochemical modulation は，epirubicin，5 FU，cisplatin，taxane，interferon- α を用いた trial が報告されている^{10 12)}。また，膵癌を含む epithelial cancer の約 1/3 に発現しているといわれている epidermal growth factor receptor (EGFR) を標的とした monoclonal antibody (C225) と gemcitabine を併用する Phase III trial も現在行われている¹³⁾。

今回得られた結果を元に，現在当科では，Stage IVb 膵癌に対して，肝転移のない症例には gemcitabine や 5 FU を中心とした化学療法を，肝転移のある症例には肝動注療法を積極的に行っており，今後も Stage IVb 膵癌症例の治療成績の向上に努めたいと思っている。

結 語

- 1 . Stage IVb 膵癌の予後規定因子は腫瘍因子として肝転移，腹膜播種，治療因子として肝転移巣への治療であった。
- 2 . 肝転移のある症例では，全身化学療法の予後改善効果はなく，肝転移巣への治療が有効であった。
- 3 . Stage IVb 膵癌の全身化学療法として somatostatin analog を使うことでの予後改善効果はなかった。

文 献

- 1) Neoptolemos, J.P., Dunn, J.A., Stocken, D.D., Almond, J., *et al* : Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer : a randomised controlled trial. *Lancet* ,358 : 1576 1585 2001
- 2) 三浦靖彦，上田倫夫，窪田徹，遠藤格 他：進展様式からみた切除不能進行膵癌の治療成績．日消外会誌 35 : 467 472 2002
- 3) Kikutsuji, T., Harada, M., Tashiro, S., Ii, S., *et al* : Expression of somatostatin receptor subtypes and growth inhibition in human exocrine pancreatic cancers. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 7 : 496 503 2000
- 4) Canobbio, L., Boccardo, F., Cannata, D., Gallotti, P., *et al* : Treatment of advanced pancreatic carcinoma with the somatostatin analogue BIM 23014. *Cancer* 69 : 648 650 ,1992
- 5) Friess, H., Buchler, M., Beglinger, C., Weber, A., *et al* : Low-dose octreotide treatment is not effective in patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 8 : 540 545 ,1993
- 6) Raderer, M., Hamilton, G., Kurtaran, A., Valencak, J., *et al* : Treatment of advanced pancreatic cancer with the long-acting somatostatin analogue lanreotide : *in vitro* and *in vivo* results. *Br. J. Cancer* ,79 : 535 537 ,1999
- 7) Burris, H.A. 3rd, Moore, M.J., Anderson, J., Green, M. R., *et al* : Improvements in survival and clinical benefit with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 15 : 2403 2413 ,1997
- 8) Homma, H., Doi, T., Mezawa, S., Takada, K., *et al* : A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. *Cancer* 89 : 303 313 2000
- 9) 土井隆一郎，藤本康二，和田道彦，今村正之：膵癌術後補助療法．癌と化学療法 29 : 370 375 2002
- 10) 岡田周一：切除不能膵癌に対する放射線・化学療法．癌と化学療法 29 : 376 382 2002
- 11) Nukui, Y., Vincent, J.P., William, T.L. : Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy improves survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic

- adenocarcinoma. *Am. J. Surg.*, 179 : 367-371, 2000
- 12) Wagener, D.J.T., Wilis, J.A., Kok, T.C., Planting, A., *et al* : Results of a randomized phase II study of cisplatin plus 5-fluorouracil versus cisplatin plus 5-fluorouracil with α -interferon in metastatic pancreatic cancer : a TORCH gastrointestinal tract cancer group trial. *Eur. J. Cancer*, 38 : 648-653, 2002
- 13) Mendelsohn, J. : The epidermal growth factor receptor as a target for cancer therapy. *Endocrine-Related Cancer*, 8 : 3-9, 2001

Evaluation and treatment of Stage IVb pancreatic cancer

Hidenori Miyamoto, Nobuhiro Kurita, Hidenori Miyake, Masahiko Fujii, Katsuya Sasaki, Toshihide Takagi, Kazuhito Takamura, Yuuji Morine, Satoru Imura and Seiki Tashiro

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

SUMMARY

Pancreatic cancer is often detected in a far advanced stage and the prognosis is still extremely poor. A clinicopathological study was made on 49 patients with Stage IVb pancreatic cancer treated at our department from March 1994 to February 2002. In this study, patient factors (age and gender), tumor factors (hepatic metastasis, peritoneal dissemination, and distant metastasis), and treatment factors (systemic chemotherapy, intra- and post-operative radiotherapy, some treatments to hepatic metastasis, and surgical resection) were examined, and the survival was evaluated statistically. Overall mean survival was 150 days and the 1-year survival rate was 0%. With multivariate analysis, prognostic factors were hepatic metastasis, peritoneal dissemination and some treatments to hepatic metastasis. In advanced pancreatic cancer with hepatic metastasis, the prognostic factor was just some treatments to hepatic metastasis. Systemic chemotherapy with somatostatin analog was ineffective. At present we use either gemcitabine or 5FU in systemic chemotherapy for Stage IVb pancreatic cancers without hepatic metastasis, and conduct hepatic arterial infusion therapy for those with hepatic metastasis.

Key words : Stage IVb pancreatic cancer, prognostic factor, hepatic metastasis, treatment, somatostatin analog

原 著 (第10回徳島医学会賞受賞論文)

より大きな病変の一括切除をめざした新しいEMR手技：切開・剥離法
- 早期胃癌のEMR適応拡大に向けて -

青木 秀俊¹⁾, 片岡 孝一¹⁾, 矢野 充保¹⁾, 武市 和憲¹⁾,
森野 照代¹⁾, 黒川 千鶴¹⁾, 市川 壮一¹⁾, 藤本 美幸¹⁾,
福田 直子¹⁾, 高橋 正倫²⁾

¹⁾ 徳島県立中央病院消化器科

²⁾ 同 中央検査部

(平成15年3月12日受付)

(平成15年4月1日受理)

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術 (EMR) は術後の患者 QOL の点から外科手術に比べ優れ、広く普及してきた。一般に『潰瘍のない2 cm以下の分化型 m 癌』がEMRの適応病変とされるが、多数の切除例の検討からリンパ節転移を伴わない早期胃癌の条件が分かりつつあり、これを満たす病変には適応拡大の可能性がある。しかし術前の診断精度が100%でない限り、適応条件を満たすかどうかは一括切除された病変の病理診断ではじめて判明する。

われわれは1992年より2002年12月末までに197例の早期胃癌EMRを行ってきたが、2001年よりITナイフやHookingナイフを用いた切開・剥離法を導入した。インフォームドコンセントのうえ60例に本法を施行し可能な限り一括切除をめざし、切除標本の病理検索から経過観察か手術を含めた追加治療を行うかどうかを判断している。切開剥離法の対象は適応病変40例、適応拡大病変20例で完全一括切除率は82.5%と65%で従来の2チャンネル法や吸引法に比べはるかに高い一括切除率が得られた。現在、EMRは従来の2チャンネルや吸引法の時代から切開・剥離法への新たな転換期を迎えつつあると思われ

るが、病変部位を問わず限られた時間内に必要な大きさの病変を一括切除するためさらなる技術の向上や新たな処置具や手技の開発が必要と思われた。

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術 (EMR, endoscopic mucosal resection) は患者の術後 QOL の点から外科手術に比べ優れ、広く普及してきた。日本胃癌学会編2001年胃癌治療ガイドライン¹⁾によれば無理なく切除できる具体的なEMRの適応病変を『2 cm以下の分化型 m 癌で陥凹型では潰瘍のないもの』としており、これを満たす病変に関してはリンパ節転移は極めて少なく遺残再発があっても適切な追加治療を行えば、切除手技または一括や計画的分割切除にかかわらず経過は良好であることが知られている²⁾。近年EMRの適応拡大にむけ、5000例以上の早期胃癌の切除例の検討からリンパ節転移を認めなかった胃癌の条件³⁾が抽出され (表1)、これらの条件を満たす病変には適応拡大が可能と考えられている。しかし術前の診断精度が100%でない限り、ほんとうにこれらの条件を満たすかどうかは一括切除された病変の病理診断ではじめて判明する。胃癌治療ガイ

表1 LN転移を認めなかった早期胃癌の条件 (95%信頼区間)

脈管浸潤のないという条件において	
1) UI (-) の分化型 m 癌 (形, 大きさを問わない)	0 / 929 (0.04%)
2) 3 cm以下の分化型 m 癌 (UIの有無に関係なく)	0 / 1230 (0.03%)
3) UI (-) の2 cm以下の未分化型 m 癌	0 / 141 (0.26%)
4) 3 cm以下の分化型 sm1癌	0 / 145 (0.25%)

文献3)を改変

ラインでも EMR 適応の原則を『リンパ節転移の可能性がほとんどなく、腫瘍が一括切除できる大きさや部位にあること』としており、病変の一括切除は EMR 適応における必要条件に位置づけられている。また近年、EMR に用いる新しい処置具として国立がんセンターで開発された IT (insulation-tipped electrosurgical) ナイフ^{4,5)}をはじめ hooking ナイフ^{6,7)}, flex ナイフ⁸⁾, 先端細径透明フード⁹⁾などが出現した。これらの処置具を用い粘膜の切開と剥離による新しい EMR 手技はより大きな病変の一括切除率が高いため注目され、最近では使用する処置具で区別せず切開・剥離法と総称されるようになってきている。われわれも EMR の適応拡大に視野におき、より大きな病変の一括切除をめざして2001年より IT ナイフや hooking ナイフを用いた切開・剥離法を導入し、従来法に比べはるかに高い一括切除率が得られるようになってきている。当院で行った切開・剥離法の成績について報告する。

対象と方法

対象：2001年1月から2002年12月末までに徳島県立中央病院消化器科において患者にインフォームドコンセントのうえ切開・剥離法にて EMR を行った早期胃癌60病変である。内訳は EMR の絶対的な適応病変である『2 cm 以下の分化型 m 癌で陥凹型では潰瘍のないもの』を満たす40病変、これを満たさないが術前診断で表1の条件を満たしリンパ節転移の可能性が少ないと考えられた適応拡大病変20病変である。

使用機器：内視鏡はオリンパス社製 GIF-Q240に短い透明先端フード(ディスプレイブル先端アタッチメント D 201 11804など)を装着して使用し、必要に応じ2チャンネルスコープ(GIF 2T200)も利用した。IT ナイフはオリンパス社製 KD 610L(図1 A)を、hooking ナイフ(図1 B, オリンパス社より近日発売予定)は佐久総合病院の小山氏より試作品の提供をいただき使用した。また高周波電源装置は ERBE 社製 ICC200を使用した。

手技内容：方法は国立がんセンターで開発された IT ナイフ法^{4,5)}、小山らの開発した hooking EMR method^{6,7)} に準じておこなった。あらかじめ内視鏡、胃透視、超音波内視鏡等の検査に加え、必要に応じ病変およびその周囲の生検を行い病変の広がりや深達度を診断する。特に適応拡大病変の場合には病変が表1の条件を満たすであ

ることを推定したうえで施行する。まず病変の外側約5 mmの部分に高周波スネアの先端でマーキングを行う(図2)。次にマーキングのさらに外側を切開するためにエピネフリン加グリセリンを主体とした局注液を粘膜下に注入し粘膜の膨隆を作成する。針状メスで粘膜に小孔をあけそこを起点に IT ナイフや hooking ナイフを用いてマーキングの外側に全周性の切開を行う。この際、スコープの軸方向への粘膜切開には IT ナイフを用いると早くて便利であるが、横方向の切開時など先端のセラミックボールが先に当たって粘膜が切れない場合には hooking ナイフが有用である。hooking ナイフの屈曲部で粘膜をひっかけナイフを手前に引きながら凝固波で通電切離する。また全周の切開が浅い場合は以降の剥離操作が困難となるため粘膜下層の線維を hooking ナイフ等を用い十分に切離することが特に肝心である。固有筋層近くまでの十分深い全周切開をおくことで粘膜筋板の収縮により病変を含んだ粘膜が縮み切開によって生じた溝が自然に広がってくるため以降の粘膜下層の剥離が容易となる。全周切開の後にはさらに病変直下の粘膜下層に局注を行い粘膜下層の下3分の1の部分を IT ナイフや hooking ナイフを用い剥離する。そして病変が一括切除されるまで剥離を続けても良いが、十分にスネアがかかるまで剥離が進めば時間短縮のためにスネアによる絞扼切除を行っても良い。切開・剥離中に血管が確認された



図1 切開剥離法に用いる処置具

- A : IT (insulation-tipped electrosurgical) ナイフ：針状メスの先端に穿孔防止のため径2.2mmの絶縁用セラミック小球が取り付けられている。刃渡りは4mm。
 B : hooking ナイフ：針状メスの先端を1mm直角に屈曲させており、ハンドルを回転させればフックの先端を任意の方向に回転させ固定することができる。
 C : 針状ナイフ

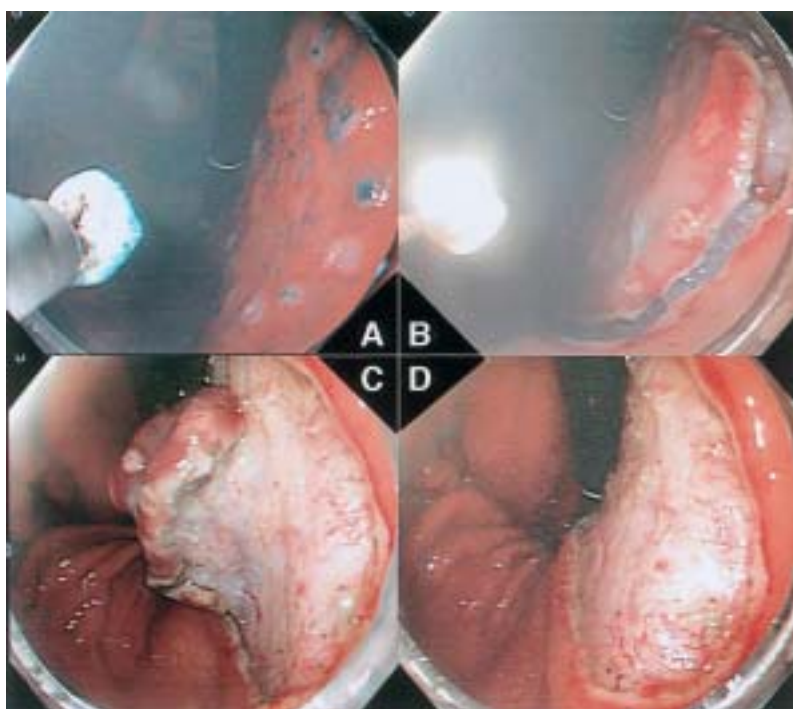


図2 切開・剥離法の手技
 A：病変の全周に高周波スネアによるマーキング
 B：ポスミン加グリセオール液を局注し粘膜を膨隆させた後、針状メス、ITナイフ、hookingナイフを用いてマークの外側を全周切開する。
 C：さらに粘膜下層に局注を加えながらITナイフやhookingナイフを用いて粘膜下層を剥離する。
 D：病変の一括切除後

場合には hot biopsy 用の鉗子により血管をはさみ凝固させてから処置を続行する。出血をきたした場合、少量なら IT ナイフの金属部や hooking ナイフの屈曲部で凝固止血を行うが多量の場合には hot biopsy 鉗子により出血点をはさみ鉗子を少し引きながら凝固止血する。

切開・剥離法にて可能な限り一括切除をめざし、切除標本の病理検索から経過観察か手術を含めた追加治療を行うかどうかを判断する。

結 果

当院において早期胃癌に対して行った手技別 EMR 施行数の年次推移を図 3 に示す。EMR 施行数は年々増加しており、今回の検討対象である切開・剥離法は 2001 年に 17 件、2002 年には適応拡大病変を積極的に治療するようになったため 43 件と倍以上に増加し、年間 EMR 施行数 50 件のうち大部分の 43 件 (86%) を本法にて治療した。

切開・剥離法の切除成績は表 2 のとおりであった。完全一括切除率は適応病変で 82.5% (33/40) 適応拡大病変で 65% (13/20) であり、これらの切除率は従来の 2チャンネル法や吸引法では完全切除は 60% 台、完全一括切除率が 30% 台でしかなかったのと比べて非常に高い切除率であった (表 3 1, 3 2)。適応病変のうち 2 例が不

完全切除となったが、これらは出血のコントロール困難例と粘膜下層の線維化が強く剥離がうまくできず多分割となってしまう例である。適応拡大 20 病変の一覧を表 4 に示し、うち代表症例として症例 1 (未分化型胃癌例)、症例 2 (潰瘍合併例)、症例 5 (粘膜下層微少浸潤例)、症例 11, 13 (大きさ 2 cm 以上の例) を図 4 8 に供覧する。21mm 以上の分化型腺癌は 15 病変 (病変長径 21-40mm, 平均 27.9mm)、潰瘍合併 2 病変 (1 病変は EMR 後の遺残再発例)、未分化型腺癌例 4 例で各々の完全一括切除率は、それぞれ 67, 100, 25% であった。500µm 以下の粘膜下微少浸潤 (SM 1) を認めた 4 病変と 10mm 以上の正常マージンのとれた胃体下部大弯の 7mm 大の低分化型腺癌例を含む完全一括切除の 13 病変はインフォームドコンセントのうえ経過観察とした。一方、不完全切除となった 7 病変のうち 5 病変は技術的に多分割となり、うち SM 3 浸潤の認められた 1 病変に対し追加手術を行い局所遺残を認めた。また不完全切除例のうち 3 病変が低分化型腺癌例で 2 病変に対し追加手術予定、1 例は非代償性肝硬変を合併しており経過観察中である。追加手術予定の 2 病変は共に一括切除できたかと思われたが、1 病変は粘膜中間層伸展を伴った SM 2 癌で、もう 1 病変は術前生検では tub 1 であったが標本の病理検索で 35mm 大の低分化型腺癌であることが判明した例で共に

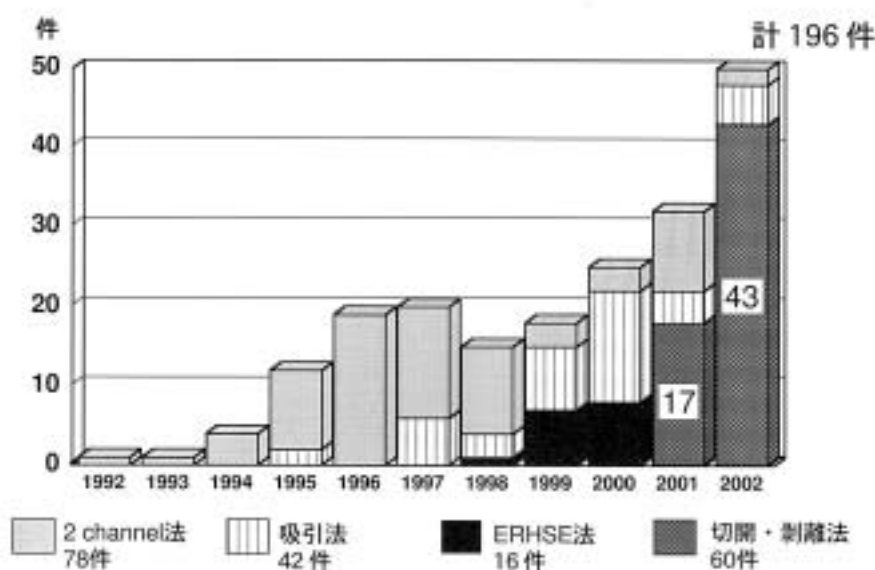


図3 当院での早期胃癌に対する手技別 EMR 症例数の年次推移

表2 切開・剥離法の切除率 (2001 2002年12月)

対象病変	症例数	完全切除率	完全一括切除率
全体	60例	51/60 (85.0%)	46/60 (76.7%)
適応病変	40例	38/40 (95.0%)	33/40 (82.5%)
適応拡大病変	20例	13/20 (65.0%)	13/20 (65.0%)
21mm以上例	15例	10/15 (66.7%)	10/15 (66.7%)
UL (+)例	2例	2/2 (100%)	2/2 (100%)
未分化型腺癌	4例	1/4 (25.0%)	1/4 (25.0%)

完全切除：一括または再構築可能な分割切除において水平および垂直断端に癌を認めない。

表3 1 EMR 手技別の切除率 (1992 2002年12月)

EMR 手技	完全切除率	完全一括切除率
吸引法	25/39 (64.1%)	14/39 (35.9%)
2チャンネル法	42/70 (60.0%)	22/70 (31.4%)
ERHSE法	13/16 (81.3%)	11/16 (68.8%)
切開・剥離法	51/60 (85.0%)	46/60 (76.7%)

完全切除：一括または再構築可能な分割切除において水平および垂直断端に癌を認めない。

表3 2 EMR 手技別, 病巣の大きさ別の完全切除率 (1992 2002年12月)

EMR 手技	大きさ (mm)			計
	~ 10	11~20	21~	
2チャンネル法	33/44 (75%)	8/20 (40%)	1/5 (25%)	42/70 (60.0%)
吸引法	18/24 (75%)	7/15 (52%)	0/1 (0%)	25/39 (64.1%)
ERHSE法	8/8 (100%)	5/7 (71%)	0/1 (0%)	13/16 (81.2%)
切開・剥離法	13/13 (100%)	28/32 (88%)	10/15 (67%)	51/60 (85%)

完全切除：一括または再構築可能な分割切除において水平および垂直断端に癌を認めない。

リンパ節転移の少ない条件を満たさないため手術予定となった。

適応拡大病変20病変のうち一括切除された15病変について切除標本最大径と処置時間の関係を図9に示す。切除径と処置時間には大まかに正の相関があり、最も時間のかかった2症例(平均263分)はいずれも体部大弯の症例でITナイフによる剥離が困難でHookingナイフに

よる切除が有用であった。また体部症例(平均184分)は出血が多く止血に時間を要し処置時間の長い例が多かった。一方、前庭部症例と胃角部症例は平均所要時間77分と80分で胃体部に比べ短時間の切除が可能であった。とくに前庭部例は出血も少ないためITナイフの使用に慣れればスピーディーな処置が可能であり、最近では径4~5cm大の粘膜切除ならスネアを用いず30~60分程度

表4 適応拡大例に対する切開・剥離法（計20例）

患者	部位	診断	組織	深達度	分割数	最大径(mm)		時間	コメント	
						病変	標本 (分)			
完全一括切除13例										
1) H.F.	76F	胃体下部大弯	llc	por (sig)	m	1	7	48	236	INF γ , ly0, v0, UL(-)
2) K.F.	55M	胃角部小弯	llc (遺残)	tub1	m	1	16	30	150	EMR後の遺残再発例
3) Y.H.	55M	胃角部小弯	lla + llb	tub1	m	1	20	31	53	UL(+)
4) K.N.	66M	胃角部小弯	lla + llc	tub1	sm1	1	21	32	58	
5) H.O.	83M	前庭部前壁	lla + llc	tub1 2	sm1	1	22	38	55	ペースメーカー装着例
6) N.T.	60F	胃角小弯	lla	pap	m	1	23	27	60	
7) T.S.	71F	前庭部前壁	llc	tub1	sm1	1	23	42	64	
8) N.M.	52M	前庭部小弯	llb	tub1	m	1	23	44	86	
9) S.A.	70M	前庭部大弯	llc	tub1	m	1	25	30	90	
10) Y.T.	73M	胃体下部後壁	lla	tub1	m	1	25	32	70	
11) H.B.	64F	胃体下部大弯	lla + llc	tub1	m	1	30	65	290	大弯症例で hook ナイフが有用
12) T.N.	76F	胃体中部後壁	lla	tub1	m	1	35	45	150	
13) S.M.	65F	胃体下部小弯	lla	tub1	m	1	36	60	210	
不完全切除7例										
14) S.K.	67M	胃体下部大弯	llc	sig	m	多	15	?	420	非代償性肝硬変あり経過観察
15) K.I.	75F	前庭部後壁	llc	por (sig)	sm1	1	15	42	90	粘膜中間層伸展あり, 手術予定
16) T.S.	66M	前庭小弯	llc	tub2 (por)	m	4	25	22	60	
17) S.S.	70M	前庭部大弯	lla + llc	tub1	sm3	5	25	35	120	手術にて潰瘍底に癌遺残, LN(-)
18) K.I.	81F	胃角前庭小弯	llc	tub2	m	4	30	35	180	穿孔のためクリップ縫縮
19) K.N.	69F	胃体下部後壁	llc	tub1 por	m	1	35	61	150	マーキングの誤り, 手術予定
20) E.I.	66M	前庭部後壁	l + lla	tub1 in ade	m	7	40	45	240	

番号) は症例番号

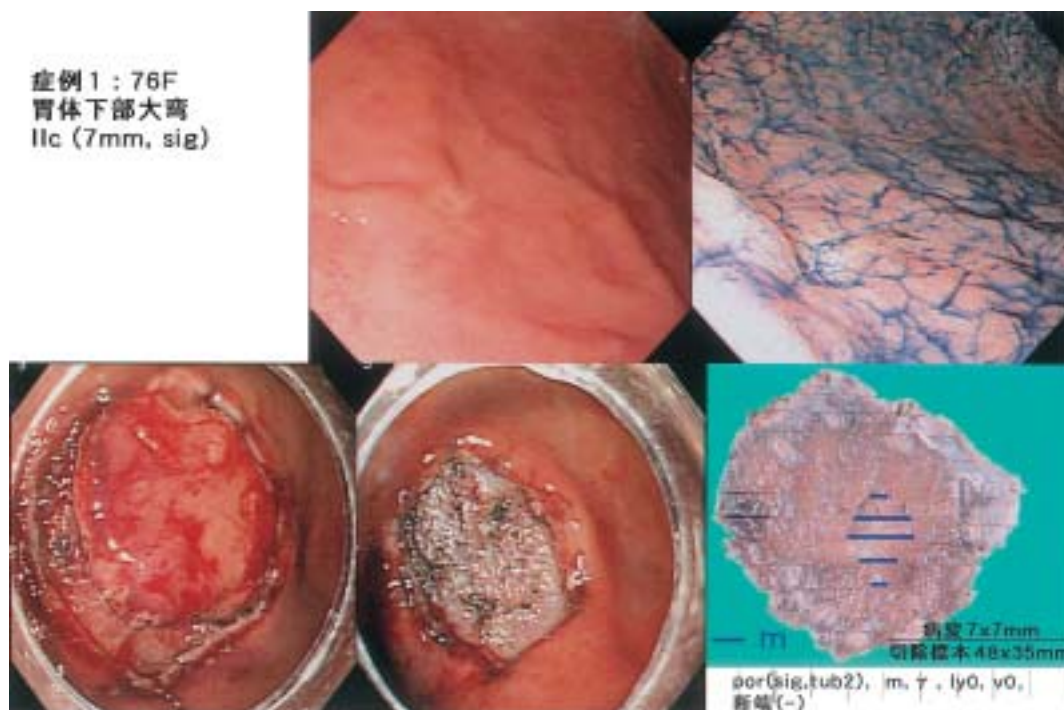


図4 症例1：径7mmの印環細胞癌例で切開・剥離法による一括切除後に詳細な病理学的検索を行った。脈管侵襲を伴わないUL(-)の粘膜内癌で病変全周に1cm近い正常粘膜によるマージンが取れたため治癒切除と判断し、インフォームドコンセントのうえ経過観察とした。

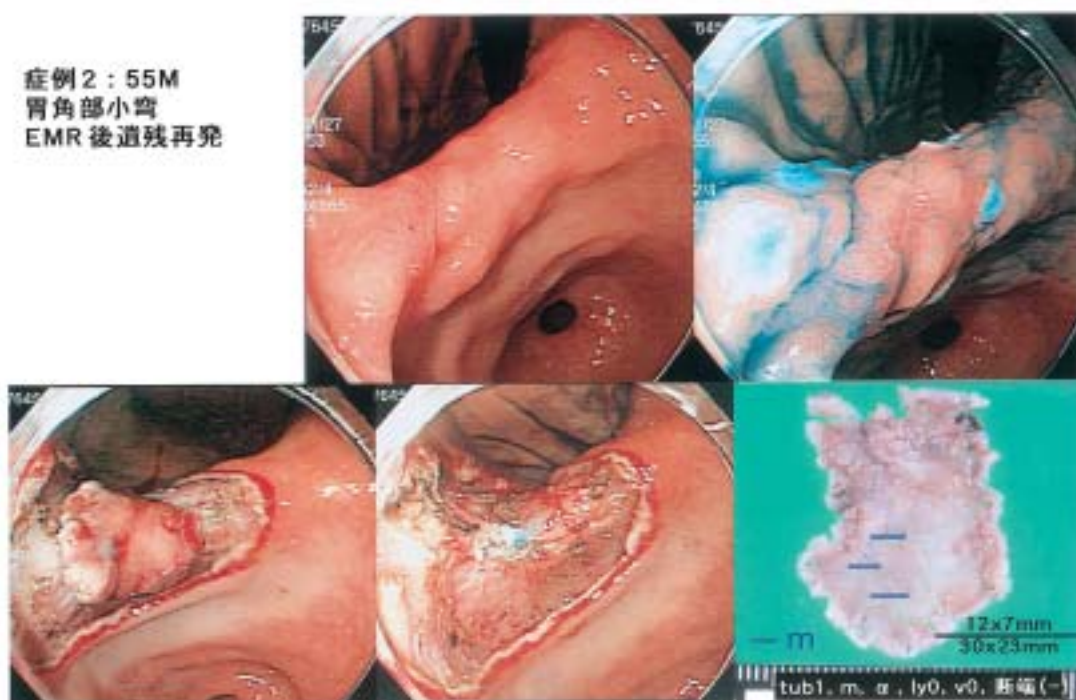


図 5 症例 2 : EMR 後の遺残再発による UL (+) 例, 線維化が強く剥離困難であったが切開・剥離法にて一括完全切除し得た。

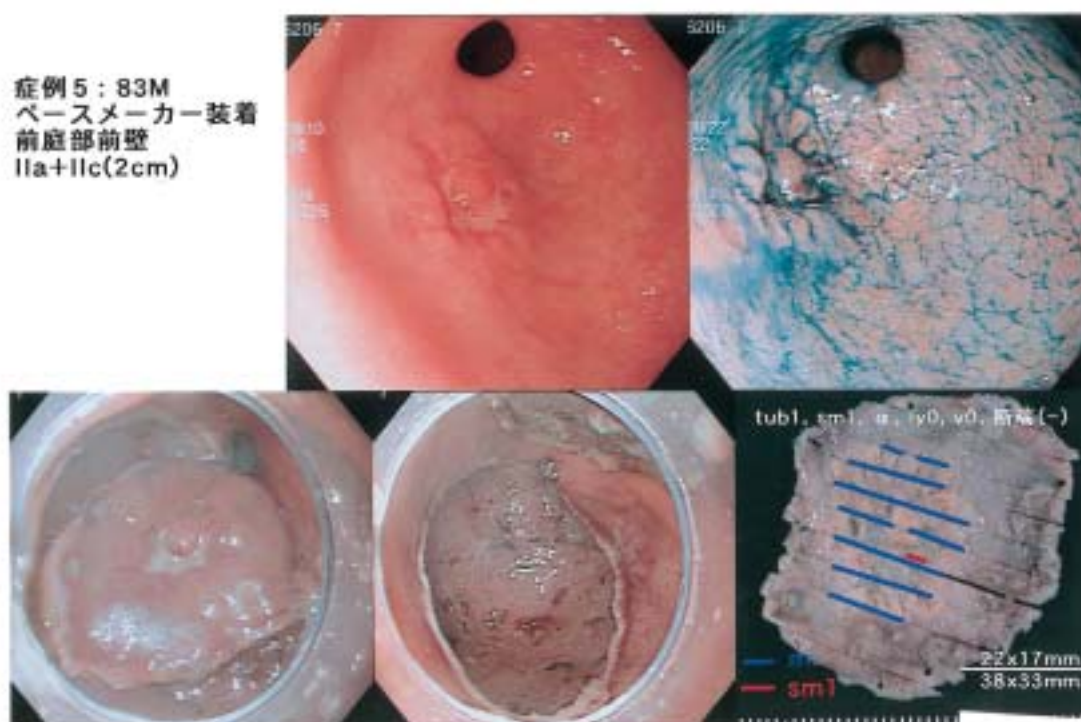


図 6 症例 5 : 粘膜下層微小浸潤例, 洞機能不全症候群にてペースメーカー装着中の患者であったため, ECG モニターを行いながら切開・剥離法を施行したが問題なく終了した。癌の粘膜下浸潤をわずかに (約200 μ m) 認めたが UL や脈管侵襲は認めず, リンパ節転移の可能性は非常に低いと考えられ経過観察とした。

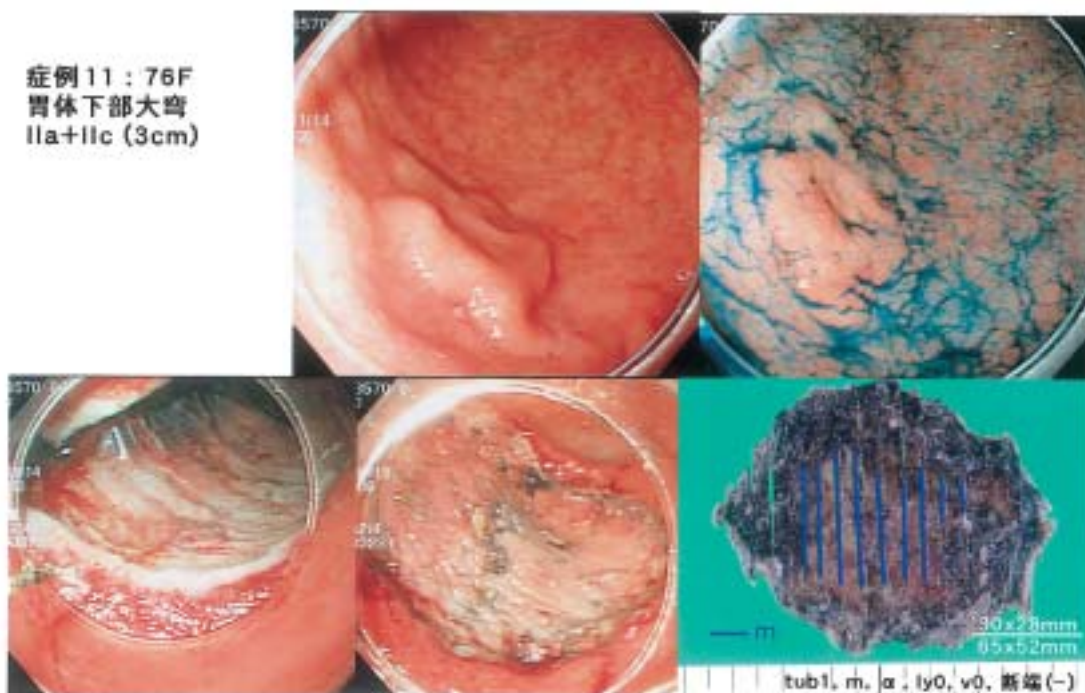


図7 症例11：大きさ2cmをこえる例，体部大弯例でITナイフでの処置が困難であったが，先端透明フード装着のもとhookingナイフによる切開・剥離が有用であった。

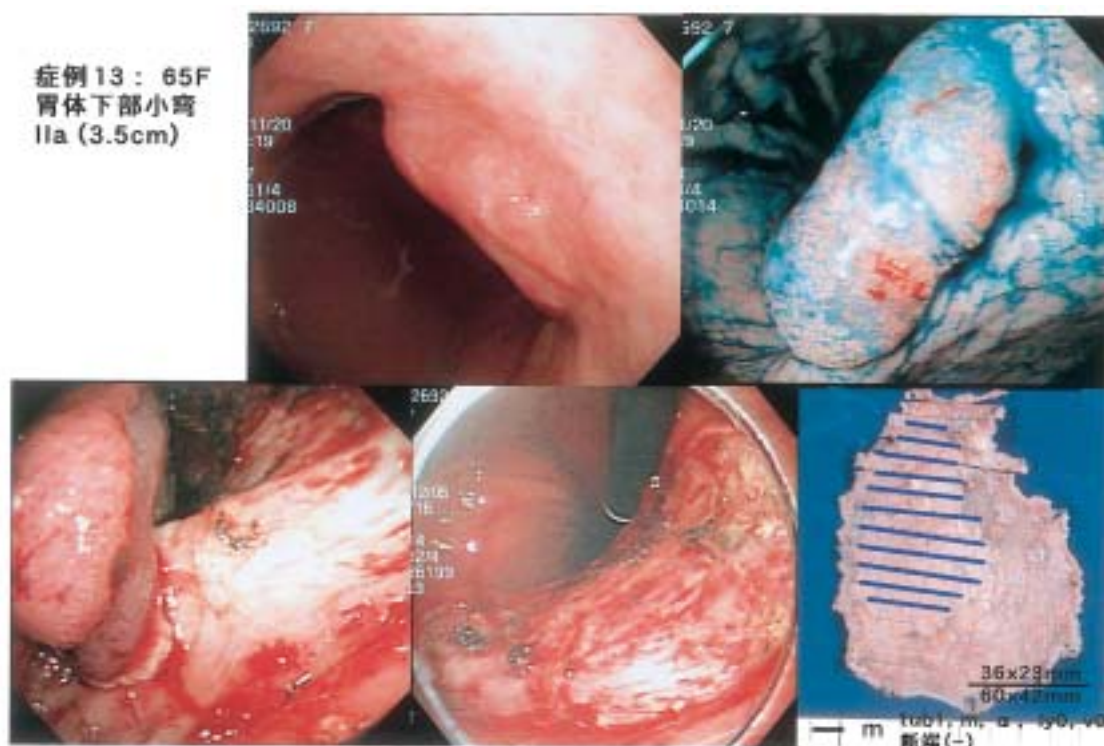


図8 症例13：大きさ2cmをこえる例，健診がきっかけで診断され外科に紹介されたが，粘膜内癌と考えられたため切開・剥離法にて治療した。

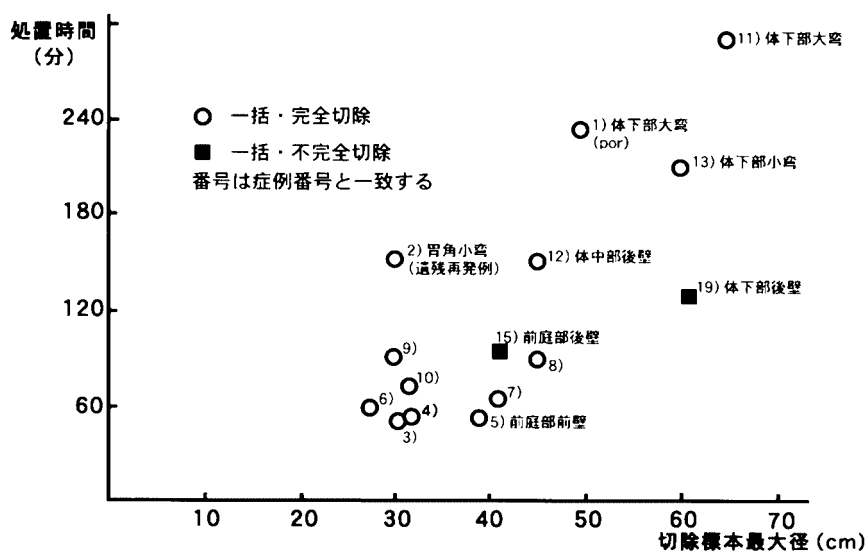


図9 適応拡大病変における切除標本最大径と処置時間の関係
一括切除された15病変について

で一括切除が可能となってきた。

最後にEMR手技別の合併症の発生頻度を表5に示す。現在のところ切開・剥離法における術後の出血は4例(6.7%)、穿孔は2例(3.3%)で少ないとはいえないが経験数の増加と共に減少してきており、すべて内視鏡的止血とクリップによる孔の縫縮にて軽快している。合併症に対応するために止血処置とクリップ操作に十分習熟しておく必要がある。

考 察

近年、良悪性疾患をとわず種々の疾患において術後の患者QOLの観点から縮小手術や内視鏡治療などの縮小治療が広く行われるようになってきている。この中でも早期胃癌はリンパ節転移さえなければEMRによる局所の完全切除で外科切除と同等の根治性がえられるものと考えられる。日本胃癌学会編2001年胃癌治療ガイドライン¹⁾ではEMR適応の原則として『リンパ節転移の可能性がほとんどなく、腫瘍が一括切除できる大きさと部位にあること』をあげており、これはまさにEMRの適応拡大を行ううえでの原点となる。現在リンパ節転移の有無を手術をせずに正確に診断することは不可能であり、多数の外科切除例の検討により裏付けられた統計学的条件として表1のようなリンパ節転移のみられなかった条件³⁾が報告されるようになった。たとえば脈管浸潤や潰瘍のない分化型粘膜内癌なら大きさや形にかかわらず

表5 EMR手技別の合併症

(1992 2002年12月)

	2 ch 法	吸引法	ERHSE 法	切開・剥離法
総件数	78	42	16	60
出血	4(5.1%)	1(2.4%)	2(12.5%)	4(6.7%)
穿孔	0	2(4.8%)*	2(12.5%)	2(3.3%)

すべて内科的保存療法で治療,* 1例はlarge soft cup使用時に穿孔

929例を検討し1例もリンパ節転移がなく、同条件を満たす症例があった場合リンパ節転移のある確率は95%の信頼区間にて0%から最高でも0.4%とのことである。この頻度は胃癌術後の在院死亡率0.6%¹⁰⁾や粘膜内癌の術後5年以内の癌関連死0.7%¹⁰⁾より低くEMR適応拡大が許される理論的な裏付けとなる。一方で現在、内視鏡、胃透視、超音波内視鏡などの画像診断を駆使しても術前診断を100%正確に行うことは不可能であり、リンパ節転移の可能性の低い条件を本当に満たしているかどうかは一括切除された標本の病理学的検索で初めて明らかとなる。ここでガイドラインの『一括切除できること』という条件が重要な意味をもってくる。すなわちリンパ節転移がないという統計的に裏付けられた条件を確立し、一括切除できるという技術的な制約を解決することがEMRの適応拡大には必須となる。切開・剥離法はERHSE(endoscopic resection with local injection of hypertonic saline-epinephrine solution)法¹¹⁾を基として進化した手技と考えられ、従来の針状ナイフに加えITナイフ^{4,5)},

hooking ナイフ^{6,7)}, flex ナイフ⁸⁾, 先端細径透明フード⁹⁾等の新しい処置具を用い病変周囲の粘膜を全周切開し, さらに粘膜下層を剥離し病変を一括切除する方法で学会や研究会でも盛んに議論され徐々に普及しつつある。本法は当初, 従来の2チャンネル法や吸引法と比べ出血や穿孔などの合併症の発生率が高いとされていたが, 年々試行錯誤による手技の改良に加え穿孔時のクリップによる孔の閉鎖や hot biopsy 用の鉗子を術中の止血に用いるなどの工夫がされ安全性が高まってきており手技として確立されつつある。小野らの報告⁵⁾によるとITナイフ法による2cm以上の病変に対する一括・断端陰性切除率は78% (140/179) で, 手技の確立した2000年以降では91% (100/110) とすばらしい成績を報告しており, EMR 適応拡大に向けての技術的な制約を解決した方法といえる。

われわれは早期胃癌に対するEMRを1992年より2002年12月までにのべ197回行ってきた(図3)。手技としては2チャンネル法(strip biopsy法)や吸引法を主体として行ってきたが, これらの方法では完全切除が60%台, 完全一括切除率となると30%台に低下し(表3-1)満足できるものではなかった。国立がんセンターでITナイフが開発され, 1998年より針状メスとITナイフを併用したERHSE法を導入し一括切除率は上がったが, ERHSE法ではスネアの径以上の粘膜の絞扼は困難で絞扼できても結果的に分割切除となることが多く大きな病変での一括切除は困難であった。そこでより高い一括切除率をめざして2001年以降はITナイフ法やhooking EMR methodに準じた切開・剥離法を開始した。2002年末までに計60例の早期胃癌患者に対し切開・剥離法を行い, 全体で76.7%(46/60), 適応病変に対し82.5%(33/40), 適応拡大病変に対して65%(13/20), 大きさ21mm以上の病変に対しては66.7%(10/15)の完全一括切除を行い, 小野らの成績にはおよばないが従来法では達成できなかった高い一括切除率を得ている。

未分化型腺癌に対する適応拡大に関しては, 症例1のような小さな病変で十分なマージンが取れ病理学的に十分な検討ができた症例には可能でないかと思われたが, 症例15のように粘膜中間層を癌が進展している場合など内視鏡的に病変範囲の把握が困難なこともありさらなる症例の蓄積による慎重な検討が必要と思われた。

黎明期の腹腔鏡下胆嚢摘出術がそうであったように, 本法は病変の切除部位や大きさによって処置時間が長くなったり, 合併症の発生が高くなったり, 処置具が保険

で通らないなど未解決の部分も多いのが現状である。しかし処置具や処置方法に関しては年々種々の工夫がなされ進歩し続けており, 数年先には本法がEMR手技の中心となるものと考え, われわれもさらに高い安全性と一括切除率をめざして研鑽を積んでいるところである。

結 語

切開・剥離法はより大きな病変の一括切除と詳細な病理検索を可能とし, EMRの適応拡大に欠かせない手技である。病変の局在部位を問わず必要な大きさの粘膜を一定の時間内にかつ安全に切除するための試行錯誤が現在も続けられており, 近い将来には従来の2チャンネル法や吸引法にとってかわるEMR手技になるものと思われる。

謝 辞

hooking ナイフをご提供いただきました, 佐久総合病院胃腸科の小山恒男先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 日本胃癌学会 編: 胃癌治療ガイドライン. 医師用 2001年3月版. 金原出版株式会社, 東京 2001 pp 8-9
- 2) 多田正弘, 有馬美和子, 山田麻子: 早期胃癌に対するEMRの標準的適応 - 胃癌治療ガイドラインの是非 -. 消化器内視鏡, 14: 1733-1740, 2002
- 3) Gotoda, T., Yanagisawa, A., Sasako, M., Ono, H., et al.: Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer 3: 219-225, 2000
- 4) 小野裕之, 後藤田卓志, 山口肇, 神津隆弘 他: ITナイフを用いたEMR - 適応拡大の工夫. 消化器内視鏡 5: 675-681, 1999
- 5) 小野裕之, 乾哲也, 後藤田卓志, 小野一朗: 早期胃癌に対するITナイフを用いたEMRのコツ. 消化器内視鏡, 11: 1737-1740, 2002
- 6) 小山恒男, 菊池勇一, 友利彰寿, 堀田欽一 他: 食道に対するEMR選択方法; 新しいEMR手技 - Hooking EMR methodの有有用性 -. 臨床消化器

- 内科,16 : 1609 1615 2001
- 7) 小山恒男, 菊池勇一, 島谷勇一, 友利彰寿 他: 早期胃癌に対するフックナイフを用いたEMRのコツ. 消化器内視鏡,14 : 1747 1752 2002
- 8) 矢作直久, 藤城光弘, 門嶋直美, 井口幹嵩 他: 早期胃癌に対する細径スネアを用いたEMRのコツ. 消化器内視鏡,14 : 1741 1746 2002
- 9) 山本博徳: 早期胃癌に対するヒアルロン酸ナトリウムを用いたEMR (EMRSH) のコツ. 消化器内視鏡,14 : 1759 1766 2002
- 10) 笹子三津留, 木下平, 丸山圭一: 早期胃癌の予後. 胃と腸 28 : 139 146 1993
- 11) 平尾雅紀, 山崎裕之, 長谷良志男, 池田由弘 他: 胃の腫瘍性病変に対する内視鏡的切除法. Gastroenterol. Endosc., 25 : 1942 1953 1983

A new endoscopic mucosal resection (EMR) for early gastric cancer : cut and exfoliate method

Hidetoshi Aoki¹⁾, Koichi Kataoka¹⁾, Mitsuyasu Yano¹⁾, Kazunori Takeichi¹⁾, Teruyo Morino¹⁾, Chizuru Kurokawa¹⁾, Soichi Ichikawa¹⁾, Miyuki Fujimoto¹⁾, Naoko Fukuta¹⁾, and Masanori Takahashi²⁾

¹⁾Department of Gastroenterology, and ²⁾Department of Pathology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

The standard indication of EMR for early gastric cancer in Japan is intra-mucosal cancer without ulcerative finding, histologically differentiated type, and less than 20 mm in diameter. Recently, in order to perform en bloc resection of early gastric cancer more than 20 mm in diameter and achieve histological evaluation precisely, several endoscopists have reported new EMR methods (cut and exfoliate method) using not only needle knife but also new devices such as IT knife, hooking knife and/or flex knife to cut around the lesion and exfoliate submucosa.

From January 2001 to December 2002, we attempted to en bloc EMRs using needle knife, IT knife and/or hooking knife for 60 gastric cancers after informed consent, 40 lesions were according to the standard indication (group A) and 20 were not (group B). En bloc resection rates of group A and B were 82.5% (33/40) and 65.0% (13/20), respectively, these rates are higher than that of conventional methods (strip biopsy, aspiration method *et al*). In the near future, these advanced EMR techniques enable us to expand the indication criteria for early gastric cancer widely based on the results of analysis of lymph-node metastasis and prognostic data after EMR.

Key words : endoscopic mucosal resection (EMR), early gastric cancer, IT knife, hooking knife, en bloc resection

プロシーディング (第10回徳島医学会賞受賞論文)

大腸上皮細胞に発現する NADPH oxidase1 (Nox1) の分子特性

桑野由紀, 河原司, 児玉七重, 仲井沙織,
岸恭一, 六反一仁

徳島大学医学部栄養生理

(平成15年3月4日受付)

(平成15年3月5日受理)

NADPH オキシダーゼ1 (Nox1) は貪食細胞の gp91 *phox* の新しいアイソザイムとしてヒト大腸粘膜や大腸がん細胞株 (Caco2細胞) に高発現することが報告されているが, その分子機構や機能については明らかにされていない。本研究では新たに確立したモルモット大腸上皮細胞の初代培養系と, 大腸がん細胞株 (Caco2, T84, 及び HT29細胞) を用いて, Nox1 の活性ならびにその分子機構について検討した。

方 法

モルモット大腸から大腸粘膜を剥離し, コラゲナーゼ処理により分離した大腸粘膜細胞を, Dulbecco modified Eagle's medium (DMEM) と Ham F 12混合培地 (1:1) で1型コラーゲンをコートした培養デッシュで24時間培養した。実験に用いた細胞は, periodic acid-Schiff 染色陽性の表層粘液細胞が90%以上であり, ビメンチンを発現する線維芽細胞は1%以下であった。O₂⁻ 産生細胞は nitroblue tetrazolium (NBT) 染色で確認し, O₂⁻ 産生量はチトクローム c 還元法により測定した。

Nox ファミリー (Nox1, 2, 3, 4, 5), Toll 様受容体 (TLR) ファミリー (TLR1-10), 及び貪食細胞の NADPH oxidase の細胞質成分 (p22 *phox*, p67 *phox*, p47 *phox*, p40 *phox*, 及び rac1/2) の mRNA の発現については, それぞれに特異的なプライマーセットを3種類設計し, RT-PCR 法で確認した。RT-PCR 法で mRNA の発現が確認されたものについては, 特異的な抗体を用いて, ウェスタンブロット法と蛍光免疫組織化学染色法によりタンパク質の発現を確認した。

結 果

モルモット初代培養大腸上皮細胞は, 自発的に約160 nmol/mg protein/h の O₂⁻ を産生しており, フォルボールジエステルや LPS 刺激では活性の上昇は認めなかった。

モルモット大腸上皮細胞とヒト大腸癌由来細胞株 (Caco2, T84, HT29細胞) は, Nox1 を発現していたが, 他の Nox ファミリーの発現は認められなかった。PAS 陽性顆粒をもつモルモット大腸表層粘液細胞は Nox1 を発現しており, NBT と O₂⁻ の反応により生成するブルーホルマザンの沈着を認めた。また, モルモット大腸表層粘液細胞は p22 *phox*, p67 *phox*, および rac1 を発現していたが, p47 *phox*, p40 *phox*, および rac2 の発現は認められなかった。また, ヒト大腸がん細胞株はさらに p67 *phox* を発現せず, O₂⁻ 産生量は 5 nmol/mg protein/h 以下であった。Caco2細胞にアデノウイルスベクターを用い p67 *phox* を過剰発現させたが, O₂⁻ 産生量は増加しなかった。このことから, 大腸における O₂⁻ 産生の活性化には p67 *phox* 以外に他の構成因子が必要である可能性が示唆された。

菌体成分による大腸上皮細胞の Nox1 活性化について Caco2細胞を用いて検討したところ, 大腸菌の LPS, 黄色ブドウ球菌のペプチドグリカン, および CpG DNA による活性化は認められなかった。一方, 同細胞は, TLR5 を発現しており, サルモネラ菌のフラジェリン成分 (FliC) は transforming growth factor- β -activated kinase1 (TAK1) と TAK1 binding protein1 をリン酸化し, Nox1 活性を増加することを見出した。

結 語

モルモット初代培養大腸上皮細胞と大腸上皮細胞株 (Caco2, T84, HT29細胞) は gp91 *phox* のアイソザイムである Nox1 を酵素本体とする O_2^- 産生系を有して

いることを明らかにした。また、モルモットの初代培養系では、胃表層粘液細胞よりもその活性が強いことを明らかにした。大腸表層細胞に発現する Nox1 は、管腔内細菌との相互作用に介在して、消化管粘膜の炎症や免疫応答を制御する可能性が示唆された。

Molecular characterization of NADPH oxidase1 expressed on large intestinal epithelial cells

Yuki Kuwano, Tsukasa Kawahara, Nanae Kodama, Saori Nakai, Kyouich Kishi, and Kazuhito Rokutan
Department of Nutritional Physiology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

NADPH oxidase 1 (Nox1) is an isozyme of gp91-*phox* predominantly expressed in the human colon. In this study, we have established primary cultures of guinea pig large intestinal epithelial cells (LIEC). A great majority of the cultured cells (>90%) was surface mucous cells containing periodic acid-Schiff reaction-positive granules. Vimentin-positive fibroblasts were <1%, and macrophages were not contaminated. LIEC spontaneously produced superoxide anion (O_2^-) at about 160 nmol/mg protein/h. O_2^- -dependent formation of blue formazan particles from nitroblue tetrazolium was observed only on surface of mucous-producing cells, and these cells expressed Nox1 protein at plasma membrane and in the cytoplasm. They expressed p67-*phox*, p22-*phox*, and rac1, but not gp91-*phox*, p47-*phox*, p40-*phox*, and rac 2. Immunohistochemistry showed that Nox1, p 67-*phox*, and p 22-*phox* were predominantly expressed in surface mucous cells of human and guinea pig colonic mucosa. Human colon cancer cell lines (Caco2, T84, and HT29 cells) expressed Nox1, p22-*phox*, and rac1, but not the other NADPH components. These cells secreted O_2^- at <5 nmol/mg protein/h. Caco2 cells possessed Toll-like receptor 5, and flagellin (FliC) from *Salmonella enteritidis* phosphorylated transforming growth factor- β -activated kinase 1 (TAK1) and TAK1-binding protein 1, and significantly up-regulated O_2^- production. These results suggest that Nox1 expressed in colonic epithelial cells may regulate interactions between pathogenic bacteria and epithelial cells for host defense.

Key words : Nox1, large intestinal epithelial cells, Toll-like receptor 5, flagellin

備考：受賞対象となった研究内容は現在、他誌に投稿準備中のため、本誌編集委員会は徳島医学会賞贈与規程第2条「本賞は本会において優れた研究を発表し、かつ受賞後速やかに四国医学雑誌にその研究成果を原著、総説、プロシーディング等論文として発表する本会会員に授与する」にのっとりプロシーディングとして受理しました。

症例報告

十二指腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例

真鍋 靖, 吉岡 一夫, 柳田 淳二

田岡病院外科

(平成15年1月15日受付)

(平成15年2月5日受理)

症例は77歳の男性, 下血の遷延, 貧血を主訴に他院から紹介された。腹部単純CT上, 十二指腸第2部に境界明瞭な直径約6cm大の腫瘤を認め, 造影CTでは概ねよく濃染していた。上部消化管内視鏡で同部に周堤を有する潰瘍性病変を認めた。生検では長紡錘形細胞の増殖した腫瘍であり, 核の濃染, 大小不同, 変性, 壊死を伴い, gastrointestinal stromal tumor (以下GISTと略す)の術前診断で, 十二指腸部分切除を行った。術後病理学的検索でも同様で, mitosisも確認され悪性GISTと診断された。免疫組織学的には, S100蛋白陰性, actin陰性, C-kit陽性, CD34は一部に陽性であった。

近年, 免疫組織学的検索の発達により消化管の非上皮性腫瘍に対して, gastrointestinal stromal tumor (GIST) の概念が提唱され¹⁾, 全消化管の各所から発生した症例が続いているが, そのほとんどは胃, 小腸に発生しており, 十二指腸原発のGISTはまれで, 本邦での報告例は我々が検索しえた範囲で28例であった。今回我々は貧血を主訴に来院し, CTと上部消化管内視鏡で術前診断し得た, 十二指腸原発のGISTを1例経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例: 77歳, 男性

主訴: 全身倦怠, 下血

既往歴: 前立腺肥大

現病歴: 数年前から全身倦怠あり, 平成12年5月から約半年間, 近医および大学病院で精査を受けたが, 貧血を認めるのみで原因が同定できなかった。平成13年はじめから前立腺肥大症で, 近医泌尿器科で通院加療中, 9月はじめから下血が数回あり, Hb7.0と高度の貧血を認め, 精査のため当院紹介され入院となった。

入院時現症: 身長 162cm, 体重 55kg, 血圧 102/60mmHg, 脈拍 72/分, 整。体温 36.2度, 眼瞼結膜に貧血を認めた。胸部に異常所見なく, 腹部は平坦, 軟, 腫瘤は触知しなかった。表在リンパ節も触知しなかった。

検査所見: 血液生化学検査ではRBC $318 \times 10^4 / \text{ul}$, Hb 8.5g/dlと貧血を示した以外, 特に異常を認めなかった。腫瘍マーカーではCEA 1.9, CA19-9 22.8と正常であった。

腹部超音波所見: 胆石症を認めたが, 胆嚢炎の所見はなかった。また, 十二指腸第2部に接して直径約6cm大の球型の腫瘤を認めたが, 内部構造は不明瞭であった。

腹部CT所見(単純, 造影): 十二指腸第2部に, 境界明瞭な直径約6cm大の腫瘤を認めた。造影CTでは中心の一部を除き, 全般によく染まり, 特に辺縁が強く濃染する血管豊富な腫瘍であると考えられた。周辺のリンパ節腫脹は目立たなかった(図1)。

腹部MRI所見: 腫瘤はT1強調像で低信号, T2強調像で高信号であり, 内部構造は概ね均一であった。MRCPでは, 胆管, 膵管の走行に異常を認めなかった(図2)。

低緊張性十二指腸造影所見: 第2部から第3部にかけて, Bormann 2型類似の腫瘤を認めた(図3)。

内視鏡所見: 十二指腸第2部において, 十二指腸乳頭部の対側, やや肛門側で, 周堤を有する大きな潰瘍性病変を認めた。潰瘍底は深く, 出血源と思われる露出血管もみられたが, 活動性の出血は認めなかった(図4)。

生検で長紡錘形細胞が索状に交錯し増殖した像であり, 核の濃染, 大小不同, 変性, 壊死を伴い, 悪性GISTを疑うとの診断であった。

以上から, 十二指腸原発GISTの術前診断で, 手術を施行した。術前に胆石症を認めており, まず胆嚢摘出術を行った。腫瘤は, 十二指腸第2部から右背側に壁外性

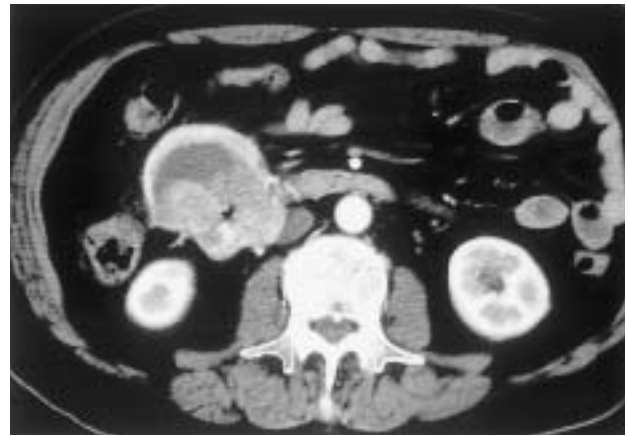
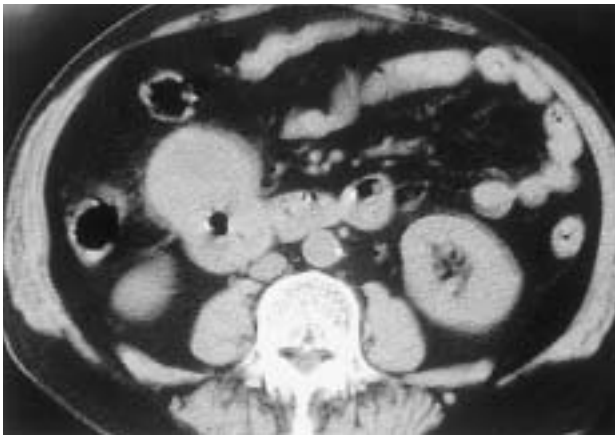


図1 腹部CT(単純,造影)
十二指腸第2部に境界明瞭な直径約6cm大の腫瘤を認めた。
造影CTでは中心の一部を除き、濃染した。

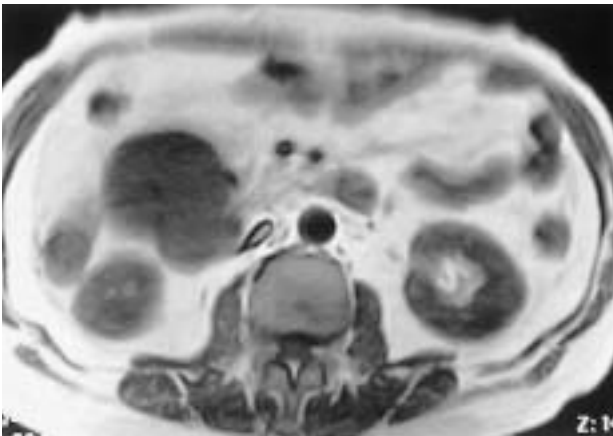


図2 腹部MRI
腫瘍はT1強調像で低信号, T2強調像で高信号, 内部構造は概ね均一であった。



図4 内視鏡
十二指腸第2部において, 周堤を有する大きな潰瘍性病変を認めた。出血源と思われる露出血管がみられたが, 活動性の出血は認めなかった。

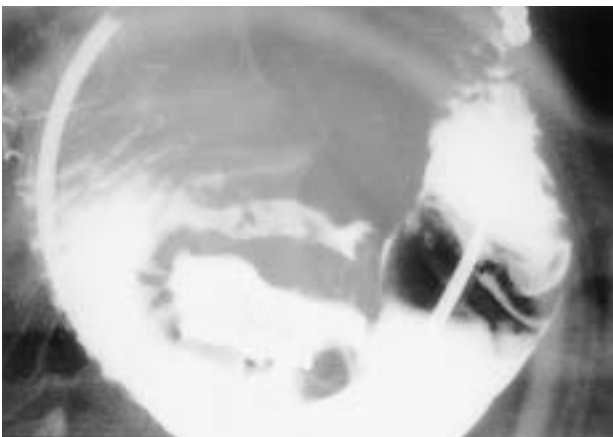


図3 低緊張性十二指腸造影
十二指腸第2部から第3部にかけてBormann 2型類似の腫瘤を認めた。

に発育した直径約7cmの球形で, 辺縁の一部が横行結腸間膜に癒着していたが, 剥離は容易であり, 周囲組織への浸潤は認められなかった。切除範囲が十二指腸乳頭部近傍であったため, 胆嚢管から総胆管にカニューレションし, 十二指腸乳頭部へ誘導した。これを指標に十二指腸乳頭部を温存し, 十二指腸部分切除を行った。腫瘍と断端のマーzinは約1cmであった。十二指腸の断端には口径差があったが, 形成を加え, 層々で端々吻合とした。

切除標本肉眼所見: 皮膜を有する7×6×6cm大の充実性腫瘍で, 粘膜面では直径約3cmの深い潰瘍を形成していた。また, 断面像では灰白色で境界明瞭, 均一な充実性腫瘍であり, 潰瘍底では凝血塊と壊死組織の付着もみられた(図5)。

術後病理所見：免疫組織学的染色では S 100, a-actin は陰性で, CD34 は一部に陽性。C-kit は全体に陽性であった。

術後 7 日目の造影では, 十二指腸吻合部の通過は良好であり, 術後 19 日目に退院した。

考 察

従来消化管原発の間葉系腫瘍で, 平滑筋腫あるいは平滑筋肉腫と考えられてきたものが, 近年の免疫組織学的検索や電子顕微鏡的検索の発達により, 平滑筋への分化を示さないものや, 神経原性のマーカーを発現する腫瘍が存在することが報告され, これらを総称して GIST と呼ぶようになってきている^{1,2)}。2001 年度後期日本消化器外科学会教育集会では今日における GIST の概念のまとめとして, [GIST は消化管の間葉系腫瘍 gastrointestinal mesenchymal tumor : GIMT の一亜型で, Rosai 分類の uncommitted type を言う。組織学的には主として紡錘形細胞, 一部類上皮細胞などからなり, 免疫組織学的・電顕的には平滑筋細胞や Schwann 細胞への分化を示さず, Cajal 介在細胞に酷似した分化を示す腫瘍] と定義された (WHO 分類では c-kit と CD34 陽性のものに限定し, GIST と呼んでいる)。良悪性の鑑別については未だ明確な基準はなく, 細胞異型または多形性, 核分裂数, 細胞密度, 周囲組織への浸潤, C-kit 遺伝子異常, Ki 67 labeling index, telomerase 活性, doublingtime, 腫瘍

径, 壊死・潰瘍形成の有無, 出血・嚢胞形成の有無などを指標として判断されるにとどまるが, すべてに潜在的な悪性度を有しているとされ, 慎重な経過観察を提唱している。

本邦での十二指腸 GIST 症例の報告は, 我々が検索しえた範囲では, 1991 年の八尾の報告をはじめとして, 28 例である。これらは必ずしも最新の WHO 分類で GIST の判別に施行される c-kit や CD34 を行っていないが, 表に掲げたごとく様々な免疫組織学的検索が行われてきていることがわかる。最近ではこれらのうちのいずれかを悪性度の指標として注目する報告もあり^{3,19)}, さらに症例の集積が望まれる。

一般に消化管 GIST の治療では, 肉眼的に正常な部分を含め腫瘍の完全切除が肝要であり, 転移がある症例では腹膜播種や肝転移を伴うことが多く, リンパ節転移はきわめてまれで, リンパ節郭清を薦める意見は少ない。十二指腸 GIST の場合, 腫瘍の局在にもよるが, 部分切除を行った報告が大半である。さらに, 発生部位によっては腹腔鏡下手術や内視鏡下手術が可能であり, 今後は第 1 選択となる可能性がある。

結 語

今回我々は, 貧血を主訴に紹介され, 内視鏡, CT で発見された比較的まれな十二指腸 GIST 症例を 1 例経験したので, 文献的考察を加え, 報告した。

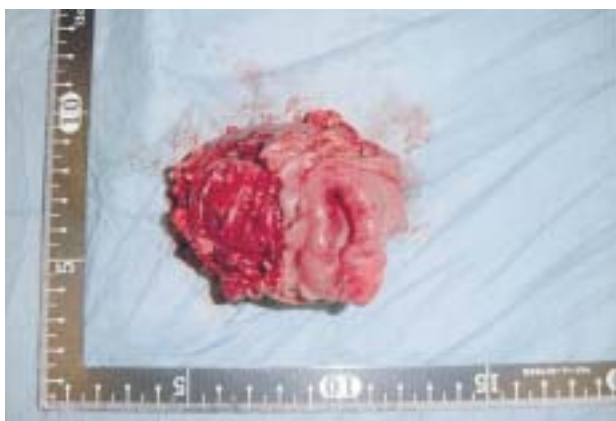


図 5 切除標本
皮膜を有する 7 × 6 × 6 cm 大の充実性腫瘍で, 粘膜面では直径約 3 cm の深い潰瘍を形成していた。

Table 1 Reported cases of gastrointestinal stromal tumor of the duodenum in Japan

No.	Author	year	Age	Sex	Location	Size (cm)	Operation	C-kit	CD34	Vimentin	SMA	desmin	NSE	S 100	HHF 35	caldesmon	calponin	Leu 7	
1	Yao	1991	45	F	3rd	10×7.5	PD												
2	Tanaka	1993	49	F	2nd	10×6.0×5.0	extirpation				N	N	P	N					
3	Fukumoto	1995	47	M	3rd, 4th	3	partial												
4	Sone	1996	51	M	2nd	5×4	partial		P	P	N	N		N					
5	Yamamura	1997	50	F	2nd	5.5×4.5×4.0	PD			P	N	N	N	N					
6	Kawamoto	1997	45	F	1st	unknown	PpPD				P			P					
7	Miki	1997	83	M	2nd	5×3	partial				P	P	N	N					
8	Yanagihara	1997	46	M	1st	9.0×6.0×3.5	PD		P	P	N			N					
9	Higashihira	1997	72	M	2nd	2.8	partial		P	P			P	P					
10	Nishioka	1997	80	M	unkown	12	PpPD			P	N	N	P	P					
11	Hata	1997	71	M	4th	22×15×8	partial												
12	Matsukuma	1997	51	M	3rd	4×1.7×1.6	partial				N	N		P					
13	Morinaga	1998	49	F	3rd	3.2×2.6	partial				N	N	P	P					
14	Hirata	1998	45	F	1st	5.3×3.5×2.5	PpPD			P	P			P					
15	Hayakawa	1998	62	M	2nd, 3rd	5	PD	P	P	P	N	N		N					
16	Hirata	1998	45	F	1st	5.3×3.5×2.5	PpPD			P	P			P					
17	Ichiyasu	1998	66	M	3rd	3.5×3.2	partial		P	P	N	N		N					
18	Maruo	1999	52	F	4th	3.5×2.5	partial		P	P	N	N	P	P					
19	Kitayama	1999	56	F	1st	3×3	B-II			P	N	N	N	N					
20	Uehara	2000	71	M	1st	5×5	partial	P	P		N			N					
21	Maruo	2000	62	F	2nd	4.5×3.5×2.8	PpPD	P	P	P	N	N	N	P					
22	Hisano	2000	77	F	3rd	10.5×6.5×10.2	PD	P	P	P	P	P	N	N					
23	Anbo	2000	59	M	3rd	3.3×2.8×1.8	partial		N	P	P	N		N					
24	Mori	2000	51	M	3rd	3.8×3.7×3.0	partial		P	P	N	N		N	N				
25	Nakagawa	2000	65	M	2nd	5.5×4.0×3.5	PpPD				N	N	N	N					
26	Suzuki	2001	32	M	2nd	10×10×14	PD		P		N	N		N		P	P	N	
27	Ko	2002	74	F	1st	3×2.5×1.5	partial	P	N	P	N		N	N					
28	Wada	2002	57	M	3rd	5×4.5×3.5	partial	P	P		P	N		P					
29	Manabe	2003	77	M	2nd	7×6×6	partial	P	P		N			N					

PD : Pancreaticoduodenectomy PpPD : Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy
 B-II : gastrectomy and Billroth II P : positive N : negative

文 献

- 1) Rosai, J.: Stromal tumors. In: Ackerman's Surgical Pathology (Rosai, R., ed.) 8th ed, Mosby Year Book, Chicago, 1996, p645-647
- 2) Stout, A. P.: Tumors of the stomach. In: Atlas of Tumor Pathology (Armed Forces Institute of Pathology), Washington DC, 1953, p30-49
- 3) 上原圭介, 長谷川洋, 永井英雄, 古木曾清二 他: 十二指腸球部に発生した gastrointestinal stromal tumor の1例. 日消外会誌, 33: 725-729, 2000
- 4) 久野博, 木田晴海, 新海清人, 本庄誠司 他: 十二指腸 stromal tumor の1例. 長崎医学会誌, 75: 47-49, 2000
- 5) 平田静弘, 川本雅彦, 中島洋, 山崎徹 他: リンパ節転移を伴った十二指腸 stromal tumor の1例. 日消外会誌, 31: 2085-2089, 1998
- 6) 北山佳弘, 福田康文, 江尻新太郎, 上野力敏 他: 十二指腸に発生した gastrointestinal stromal tumor の1例. 日消外会誌, 32(4): 1017-1021, 1999
- 7) 和田靖, 土田忍, 山内聡, 熊田哲 他: 十二指腸原発 gastrointestinal stromal tumor の1例. 日消外会誌, 35(5): 497-501, 2002
- 8) 高賢樹, 秋田幸彦, 近松英二, 毛受雅文 他: 乳癌術後, 胃と十二指腸に同時に発症した gastrointestinal stromal tumor の1例. 日消外会誌, 35(8): 1384-1388, 2002
- 9) 鈴木園子, 川添一哉, 北村匡, 大野隆 他: 若年で発症した十二指腸 GIST の1例. 消化器内視鏡の進歩, 5(2): 104-105, 2001
- 10) 丸尾啓敏, 久米進一郎, 貝瀬満: 下血を反復した十二指腸空調曲部 stromal tumor の1例. 消外, 22: 1955-1959, 1999
- 11) 丸尾啓敏, 久米進一郎, 金井弘一, 飯原久仁子: 十

- 十二指腸原発の gastrointestinal stromal tumor の 1 例 . 日臨外会誌 ,61(10): 2661 2665 ,2000
- 12) 満岡裕 , 畠二郎 , 寺面和史 , 濱田敏秀 他 : 十二指腸 GIST(Neurogenic type) の 1 例 . 超音波医学 , 25 (12): 1344 1388 ,1998
- 13) 山村浩然 , 石田文生 , 関健一郎 : 十二指腸 stromal tumor の 1 例 . 日臨外会誌 ,58(10): 2344 2348 ,1997
- 14) 森永秀夫 , 唐木芳昭 , 宗像周二 : 十二指腸水平脚 stromal tumor の 1 例 . 日臨外会誌 ,59(9): 2289 2294 ,1998
- 15) 一安のり子 , 多田修治 , 神尾多喜浩 , 上野直嗣 他 : 早期胃癌術後の経過観察中に発見された十二指腸原発 malignant gastrointestinal stromal tumor の 1 例 . 日本消化器病学会雑誌 ,95(11): 1235 1239 ,1998
- 16) 森毅 , 濱田吉則 , 鎌野尚子 , 坂井田紀子 他 : 術前に診断しえた十二指腸 stromal tumor の 1 例 . 日消外会誌 ,33(3): 333 337 ,2000
- 17) 中川国利 , 鈴木幸正 , 桃野哲 : 十二指腸 stromal tumor の 1 例 . 日臨外会誌 ,61(4): 972 976 ,2000
- 18) 安保智典 , 村島義男 , 今村哲理 , 須賀俊博 他 : 間接 X 線撮影法による胃集団検診で発見された十二指腸腫瘍の 2 例 . 日本消化器集団検診学会雑誌 ,38 (4): 533 537 ,2000
- 19) 早川敏文 , 曾根真由美 , 辻本章治 : 十二指腸に発生した stromal tumor の 1 例 . 道南医会誌 ,33 : 345 347 ,1998

Gastrointestinal stromal tumor of the duodenum : a case report

Yasushi Manabe, Kazuo Yoshioka, and Junji Yanada

Department of Surgery, Taoka Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

77 year-old male presented with prolonged melena and anemia. There was a well-defined enhancing mass in the descending portion of the duodenum that was approximately 6 cm in diameter on contrast-enhanced computed tomography (CT). Large ulcerated mass was seen in the duodenum on endoscopy. Preoperative biopsy was diagnostic for gastrointestinal stromal tumor (GIST) and partial resection of the duodenum was performed. Postoperative diagnosis was malignant GIST. Immunohistochemistry demonstrated negative S-100, negative actin, positive C-kit and partially positive CD34.

Key words : gastrointestinal stromal tumor, GIST, duodenum, immunohistochemistry

症例報告

早期胃癌が原因と考えられた急性胃蜂窩織炎の1例

正宗 克 浩, 古根川 龍 司, 居 村 暁, 花 城 徳 一, 井 内 正 裕

公立学校共済組合四国中央病院外科

(平成15年3月13日受付)

(平成15年3月27日受理)

胃蜂窩織炎は比較的稀な疾患であり, 我が国では2001年までに111例が報告されている。胃粘膜下層に広がる非特異的化膿性炎症性疾患であり予後不良である。治療成績は保存療法に比べて胃切除例の方が良好である。

症例は58歳, 男性。上腹部の筋性防御と腹部全体にBlumberg's sign がみられたため緊急入院となった。胃内視鏡検査で胃前庭部に潰瘍性病変を認め周囲を含め全体が浮腫状であった。緊急手術では, 腹腔内に漿液性黄色の腹水が中等量あり胃は前庭部を中心に胃体部から一部十二指腸にかけて著明な壁肥厚と発赤がみられ, 前庭部の潰瘍性病変部が原因となった急性胃蜂窩織炎と診断した。病理組織学的検索で潰瘍性病変部はsm癌であり, 周囲壁内には著明な好中球浸潤が認められた。腹水の培養で α -streptococcus が検出された。浮腫が比較的軽度な胃体上部で切除しBillroth II法で再建し, 術後経過良好であった。

胃蜂窩織炎は胃の非特異的化膿性炎であり, 稀な疾患とされている^{1,3)}。感染経路は胃粘膜からの細菌の侵入による管内性感染, 血行性感染, 近接臓器からの波及などさまざまな成因がある²⁾。今回我々は, 胃内視鏡所見, 手術所見および病理組織学的にも早期胃癌が原因と考えられた胃蜂窩織炎の1手術例を経験したので報告する。

白血球は $18300/\text{mm}^3$ と増加していた。軽度の発熱があり, AST 131IU/l, ALT 67IU/l, T.Bil 3.1mg/dl と肝機能障害, 黄疸が認められたため緊急入院を勧めたが, 翌日入院予定とし帰宅している。この時点では, 上腹部に圧痛は認められたが, 筋性防御はなかった。腹部超音波検査で軽度の肝腫脹はあるものの, 胆管の拡張や腹水の貯留はなく, 急性肝炎を疑った。胃壁の肥厚は指摘されていなかった。帰宅後も症状は持続し, 5月21日早朝, 腹痛が増強したため再来し緊急入院となった。

入院時現症: 身長168cm, 体重62kg。体温37.9 で血圧68/56mmHg, 脈拍120/分とショック状態であった。貧血はみられなかったが, 眼球結膜に黄疸を認めた。腹部所見で上腹部に高度の圧痛と筋性防御があり腹部全体にBlumberg's sign が認められた。腸音は微弱で汎発性腹膜炎の所見であった。

入院時血液検査所見(表1): 白血球は $9600/\text{mm}^3$ と前日よりやや減少していたが, AST 83IU/l, ALT 75IU/l, T.Bil 7.24mg/dl と黄疸の増悪がみられた。BUN 30.9mg/dl, Cre 2.41mg/dl, CRP 29.9mg/dl と異常を示しており, 臨床所見とあわせ敗血症性ショックと血圧低下による急性腎不全と考えられ, 補液, カテコラミン, 抗生剤(Sulbactam.Ampicillin)の投与を開始した。腹部X

症 例

患者: 58歳, 男性。

主訴: 上腹部痛, 悪心, 嘔吐。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1998年5月19日夕より上腹部痛, 悪心および嘔吐が出現し5月20日当院内科受診。心窩部に圧痛あり,

表1 入院時臨床検査所見

WBC	9 600 / mm^3	T-Bil	7.24 mg/dl
RBC	$454 \times 10^4 /\text{mm}^3$	s-AMY	44 IU/l
Hb	14.0 g/dl	BUN	30.9 mg/dl
Ht	41.0 %	Cre	2.41 mg/dl
Plt	$15.2 \times 10^4 /\text{mm}^3$	Na	139 mEq/l
		K	3.1 mEq/l
AST	83 IU/l	Cl	99 mEq/l
ALT	75 IU/l	CRP	29.9 mg/dl
LDH	418 IU/l		

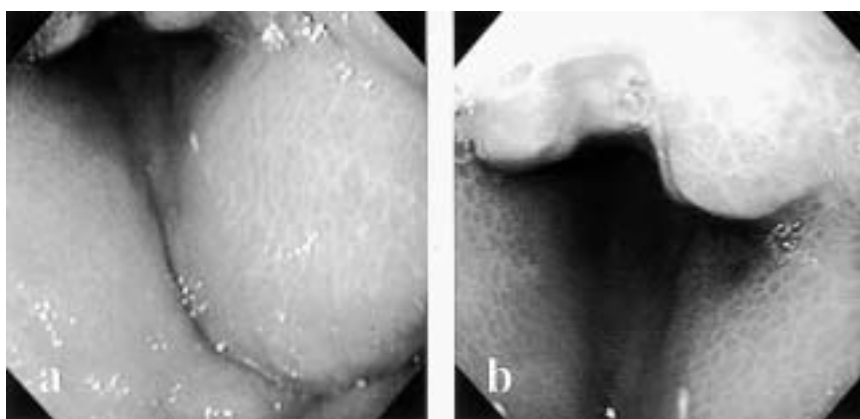


図1 胃内視鏡検査
 a：胃体中部から幽門にかけて粘膜は発赤，浮腫状であった。
 b：胃前庭部小彎に潰瘍性病変がみられ，周囲に強い浮腫が見られた。

線検査で明らかな遊離ガス像はなかったが，穿孔性腹膜炎を疑い緊急胃内視鏡検査を行った。

胃内視鏡検査（図1）：胃は送気にてても拡張不良で，胃体中部から幽門にかけて粘膜は発赤強く浮腫状であった。胃前庭部小彎に潰瘍性病変がみられ，その周囲に浮腫が最も強く認められた。潰瘍性病変の穿孔は明らかではなかったが，急性腹症で緊急手術が必要と判断し生検は行わなかった。

手術所見：上腹部正中切開で開腹したところ，腹腔内には漿液性黄緑色の腹水が中等量貯留していた。悪臭は伴っていなかった。胃は潰瘍性病変のある前庭部小彎を中心に胃体部から一部十二指腸にかけて著明な壁肥厚と発赤がみられたが，明らかな穿孔はなかった。胃壁を一部切開したところ淡黄色の膿汁の流出を認め，潰瘍性病変が原因となった急性胃蜂窩織炎と診断した。噴門部から胃体中部は浮腫が軽度であったため幽門側胃切除術を施行し，Billroth II法で再建を行った。

切除標本（図2）：胃前庭部小彎に2.0×1.5cm大の潰瘍性病変を認め，周囲の胃壁は全層性に1.5cmと肥厚していた。粘膜は全体に発赤しており，口側断端の粘膜には軽度の浮腫がみられた。潰瘍底部に明らかな穿孔部位は認められなかった。

病理組織所見（図3）：潰瘍性病変部には核の大小不同・濃染像を示す高分化型乳頭腺癌がみられ，深達度はsmであった。粘膜下層から全層にわたる著明な好中球浸潤が認められ，一部に膿瘍の形成も見られた。癌組織周囲の壁肥厚が最も強く，好中球浸潤も最も著明なことから，病理組織学的検索でも早期胃癌病変が原因となっ

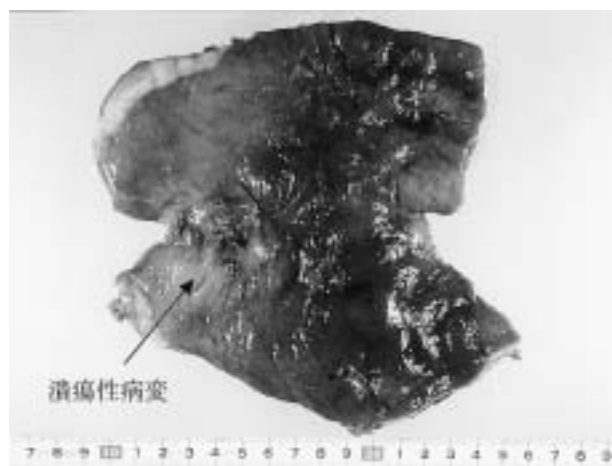


図2 切除標本
 胃前庭部に潰瘍性病変を認め，周囲の胃壁は全層性に肥厚していた。発赤・浮腫が著明であったが穿孔はみられなかった。

た急性胃蜂窩織炎と考えられた。

術後に急性腎不全，肝機能障害と肺炎がみられたが，人工透析，抗生剤（Sulbactam.Ampicillin）投与にて軽快した。また術前敗血症性ショックが疑われたためエンドトキシン吸着療法を2回施行している（施行前の血中エンドトキシン濃度は12.7pg/mlであった）。また，胃壁から流出した膿汁の細菌培養は陰性であったが，腹水からα-streptococcusが検出された。縫合不全はなく術後10日目より経口摂取を開始し，軽快退院した。以後現在まで経過良好である。

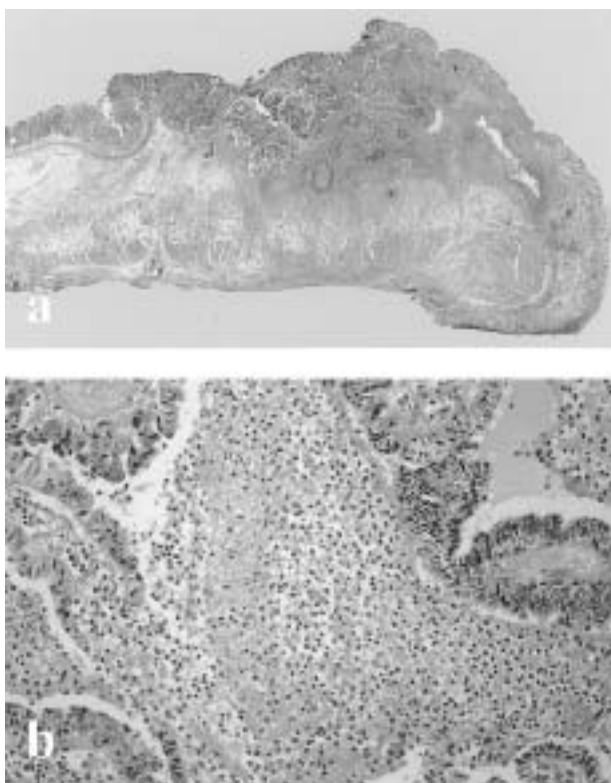


図3 病理組織所見
潰瘍性病変部には高分化型乳頭腺癌がみられ、深達度はsmであった。全層にわたる著明な好中球浸潤と一部膿瘍の形成がみられた。
a: HE ルーベ像, b: HE $\times 40$

考 察

胃蜂窩織炎は比較的稀であり、胃の粘膜下層を中心に全層に広がる非特異的化膿性炎症性疾患である。本邦では1991年の多田³⁾らの報告以来、2001年までに110例の報告が検索できた。自験例を含めた111例では、男性70例、女性34例、不詳7例で2.1:1の比率で男性に多く、年齢は12歳から85歳であった。特に30歳代が22例、60歳代が25例と多く、この2つのピークについて丸野⁴⁾は、アルコール性胃炎、慢性萎縮性胃炎との関係から説明している。

成因について Konjetzny²⁾は、原発性、続発性、特発性の3群に発生因子を分類している。原発性は胃炎・胃潰瘍・胃癌などの胃疾患や、異物・毒物・外傷などの局所的胃粘膜損傷によるもので、最近では内視鏡による点墨やポリペクトミー後に発症したとの報告^{5,6)}もあり、胃壁損傷の程度にはあまり関係がない。続発性には、敗血症、心内膜炎、骨髄炎、中耳炎などの他臓器の感染源からの血行性・リンパ行性波及や、胆嚢炎、膵炎などの

近接臓器の炎症からの直接的な波及によるもの、多量の病原菌の嚥下によるものがある。また胃や他臓器に原病変を認めないものを特発性に分類している。誘因としては、アルコール常用、加齢、暴飲暴食、過労、栄養不良などがあげられ、慢性胃炎による胃酸分泌能の低下による胃内殺菌能の減弱や、胃粘膜再生能の低下による胃粘膜防御機構の破綻が考えられる。また、免疫不全状態にある AIDS 患者に本症が併発したとの報告もある⁷⁾。

臨床症状は、経過により急性、亜急性、慢性に分けられ、急性型66例、亜急性型4例、慢性型39例、不詳2例と半数以上が急性型であった。急性型は悪寒・戦慄・発熱をともなう上腹部痛・嘔気・嘔吐など腹膜刺激症状を伴って発症し急激な経過をとることが多く、伸展仰臥位にて増強し座位にて軽減する上腹部痛 (Deininger's sign) が特徴とされている⁸⁾。慢性型は軽度の発熱、心窩部痛、食欲不振などの症状が持続し、上腹部腫瘤を触知することもある。亜急性型は急性型と慢性型の間中型とされており、慢性型の急性増悪例や中等度の症状の持続例をいう。

術前診断は非常に困難で、丸野⁴⁾によると術前診断率は6.4%と報告されているが、特に急性型は、顕著な臨床症状から穿孔性腹膜炎・急性胆嚢炎・急性膵炎・腸閉塞などの急性腹症と診断されることが多い。腹部超音波検査や腹部 CT 検査で胃壁のびまん性の肥厚所見が認められることもあるが⁹⁾、特に自験例のように汎発性腹膜炎の所見を呈していた場合は十分な検査が行われず手術となっている可能性も考えられる。胃内視鏡所見では、粘膜は発赤浮腫状であり粘膜下層以下の変化が強いため粘膜ひだの肥厚が目立つとされている。また Schultz¹⁰⁾や中澤¹¹⁾は胃の生検部位から胆汁の流出を認めれば胃壁内の膿瘍形成が示唆され診断は確定しえると報告している。慢性型では上部消化管造影で腫瘍性病変として描出され胃癌との鑑別を要することが多く、特にびまん性ものは胃壁の伸展性が失われスキルス胃癌類似的形態をとることがある。

起炎菌は大部分が連鎖球菌¹²⁾でブドウ球菌などが混合感染の形で加わることもであるとされており、自験例でも腹水から α -streptococcus が検出されており起炎菌と考えられた。

治療は胃切除術、切開排膿、ドレナージなどの観血的療法と、抗生剤投与や胃内容吸引、輸液などの保存療法がある。腹膜炎、出血、穿孔などの合併症がない限り保存療法を推奨する意見があり¹³⁾、近年の強力な抗生剤や

抗潰瘍剤の開発により保存療法を第一選択とすべきとの報告もみられる¹¹⁾。しかし、急性型、慢性型とも観血的療法が予後良好との報告が多く^{4,14)}、手術が原則とされてきた。特に急性型での治癒率は内科的加療33.3%、試験開腹27.3%、胃切除術91.4%、切開排膿57.1%で外科的治療の方が成績が良い¹⁴⁾。自験例では汎発性腹膜炎を併発しており敗血症性ショックが疑われたことに加え、胃内に潰瘍性病変を認めたため手術を施行した。沢ら¹⁵⁾は手術に際しては、漿膜面の炎症像よりもしばしば深層に広く炎症波及があるため、胃切除範囲には注意が必要であると述べている。自験例でも急性胃蜂窩織炎の原因が潰瘍性病変と思われたため胃切除術を施行したが、切除断端の壁肥厚が残っていた。全身状態を考えると胃全摘術はためらわれ、切除範囲の決定には苦慮したが、縫合不全はなく、術後経過は良好であった。しかし、術後に潰瘍性病変部が胃癌であることが判明したことを考えると、ドレナージ後に保存療法を施行し再手術を行う選択も考慮された症例であった。

結 語

急性胃蜂窩織炎の1手術症例を経験した。胃切除術を施行したが、胃内視鏡所見、手術所見に加え病理組織学的検索で早期胃癌が原因と判明した。

本論文の要旨は第72回日本消化器病学会四国支部例会にて発表した。

文 献

- 1) Cruveilhier, J.: Traite d'Anatomie Pathologique General. Masson et Cie, Paris 4 : 485, 1862
- 2) Konjetzny, G.E.: Entzündungen des Magens. Henke-Lubarsh's Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. vol. 4, Springer, Berlin, 1928 pp. 768-1116
- 3) 多田寛: 化膿性胃炎の一例. 東京医事新誌, 1741 : 2308-2312, 1911
- 4) 丸野要, 上田和毅, 梅北信孝, 笹子三津留 他: 胃蜂窩織炎. 症例報告と本邦報告例の分析. 臨外, 36 : 253-256, 1981
- 5) Hornig, D., Kuhn, H., Stadelmann, O., Botticher, R.: Phlegmonous gastritis after indian ink marking. Endoscopy, 15 : 266-269, 1983
- 6) Lifton, L.J., Schlossberg, D.: Phlegmonous gastritis after endoscopic polypectomy. Ann. Intern. Med., 97 : 373-375, 1982
- 7) Mittleman, R.E., Snarez, R.V.: Phlegmonous gastritis associated with the acquired immunodeficiency syndrome/pre-acquired immunodeficiency syndrome. Arch. Pathol. Lab. Med., 109 : 765-769, 1985
- 8) Guzzetta, C.P.C. Jr., Lieutenaut, H.W., Southwick, H.W.: Acute phlegmonous gastritis. Surgery, 22 : 453-456, 1947
- 9) 古池幸司, 内藤伸三, 竹長真紀, 森田晋介 他: 心筋梗塞様症状にて発症した急性食道胃蜂窩炎の1例. 日臨外会誌, 59 : 112-115, 1998
- 10) Schultz, M.J., Hulst, R.W.M., Tytgat, G.N.J.: Acute phlegmonous gastritis. Gastrointest. Endosc., 44 : 80-83, 1996
- 11) 中澤俊郎, 鈴木健太, 小林勲, 森田哲郎 他: 急性胃蜂窩織炎の1例. 日消誌, 96 : 1266-1270, 1999
- 12) Watson, W.L.: Phlegmonous gastritis. Am. J. Surg., 18 : 113-122, 1932
- 13) Maisel, B.: Pierol's cyclopedia of medicine. Surgery, Specialities, Davis, Philadelphia, 1952 pp. 177-181
- 14) 碓永章彦, 蜂須賀喜多男, 山口晃弘, 近藤哲 他: 亜急性び慢性胃蜂窩織炎の1例. 臨外, 38 : 541-546, 1983
- 15) 沢徳一, 山本次郎, 丸野貞彦: 急性胃蜂窩織炎の1治験例. 外科診療, 23 : 698-702, 1970

A case of acute phlegmonous gastritis due to early gastric cancer

Katsuhiko Masamune, Ryuuji Konegawa, Touru Imura, Tokuichi Hanaki, and Masahiro Iuchi

Department of Surgery, Shikoku Central Hospital, Ehime, Japan

SUMMARY

This paper describes a case of acute phlegmonous gastritis due to early gastric cancer diagnosed by the gastroendoscopic findings, the intraoperative findings and the histological diagnosis.

A 58-year-old man presented with fever, nausea, vomiting and rapidly progressive upper abdominal pain. Gsatrofiberscopy showed remarkable redness and mucosal edema on the distal half portion of the stomach, and the ulcerated lesion in the antrum. We operated him emergently as suspected perforation of the stomach, and found the stomach swelling on the middle body to the antrum with remarkable wall thickness and redness under the laparotomy. Distal gastrectomy was performed on the diagnosis of acute phlegmonous gastritis. Histopathologic examination disclosed that the ulcerated lesion in the antrum was the early gastric cancer, 2.0 × 1.5cm, well-differentiated adenocarcinoma. The antrum around it had the thickest wall with severe inflammation including neutrophilic infiltration and microabcess, which was also observed to the middle body, although less severe.

Acute phlegmonous gastritis is a nonspecific supprant inflammation that is as uncommon as only 111 cases described in the Japanese literature, including the present case. The pathogenesis is still unclear, although predisposing factors like mucosal injury, achlorhydria and immunocompromised state have been mentioned.

Key words : acute phlegmonous gastritis, early gastric cancer, gastrectomy

症例報告

膵海綿状リンパ管腫 (cavernous lymphangioma of the pancreas) に対して 腹腔鏡下腫瘍摘出術を行った 1 例

八木 淑之, 藤野 良三, 高井 茂治, 三木 仁司, 住友 正幸,
松山 和男, 尾形 頼彦, 中川 靖士, 金村 晋史, 兼田 裕司,
黒部 裕嗣

徳島県立中央病院外科

(平成15年3月14日受付)

(平成15年3月24日受理)

極めて稀な膵非上皮性腫瘍である膵海綿状リンパ管腫 (cavernous lymphangioma of the pancreas) に対して腹腔鏡下腫瘍摘出術を施行し得た症例を経験したので報告する。

症例は49歳男性で, 人間ドックで膵体尾部腫瘍を指摘されるも, 腹痛などの症状はなかった。経過観察中に腫瘍の増大傾向を認めたため, 腹腔鏡下腫瘍摘出術を施行した。摘出された腫瘍は7.0×5.5×3.0cmの, 多房性腫瘍であった。悪性所見は認めず, 膵海綿状リンパ管腫と診断された。術後経過は良好であった。術後4年の現在, 再発なく無症状で経過している。

膵海綿状リンパ管腫 (cavernous lymphangioma of the pancreas) は極めて稀な膵非上皮性腫瘍であり, 我々の検索し得た限り, 本邦報告例, 欧米報告例を含めて, 自験例をあわせて15例¹⁾⁹⁾であった。今回我々は, 術前画像診断で膵あるいは膵周辺に発生した嚢胞状腫瘍と診断した症例に対して, 腹腔鏡下腫瘍摘出術を施行し, 膵海綿状リンパ管腫と診断した1例を経験したので報告する。

症 例

症 例: 49歳男性。

主 訴: 膵体尾部腫瘍

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 1970年虫垂切除術・造影剤アレルギー

現病歴: 1997年9月, 他院の人間ドックで膵体尾部に膵嚢胞を指摘され, 精査するも良悪性の鑑別はつかなかった。1998年10月, さらなる精査を希望され当院を受

診した。膵炎の既往はないものの仮性膵嚢胞の診断で経過観察していたが, 1999年2月, 嚢胞の増大傾向がみられたため当科に紹介された。

入院時現症: 身長165cm, 体重68kg。血圧130/78mmHg, 脈拍72/分, 整。腹部は平坦で軟, 腫瘍は触知せず, 左上腹部に軽度圧痛を認めた。肝・脾は触知しなかった。

入院時検査成績: 尿検査では異常所見なし。末梢血, 血液生化学検査においても異常所見は認められず, 腫瘍マーカーもCEA: 1.9ng/ml, CA19-9: 5 U/ml未満と正常範囲内であった。

腹部CT検査(図1): 膵体尾部背側から頭側に突出して胃の背側にいたる low density mass を認めた。膵との境界は明瞭で石灰化はなく, 菲薄な被膜を有する最大径5.5cmの扁平な膵嚢胞と診断した。周辺リンパ節の腫大は認めなかった。

腹部MRI検査(図2): 膵体尾部背側にT1強調で low intensity, T2強調で very high intensity を呈する境界明瞭な mass を認めた。

逆行性膵管造影(ERP)検査(図3): 主膵管に拡張・不整, 偏位・圧排を認めず, 嚢胞との交通もなかった。なお当検査後, 造影剤によるアレルギー症状を呈したため, 造影CT検査や血管造影は実施しなかった。

MRCP検査(図4): 嚢胞は膵体尾部から頭側に, 最大径7cmの扁平な high intensity mass として描出された。また膵頭部にも径1cmの同様な腫瘍の存在が疑われた。

以上の検査結果から, 膵体尾部の嚢胞腺腫あるいは同部周辺のリンパ管腫を疑い経過観察していたが, 増大傾向があることから, malignant potential を有する膵嚢胞



図1 腹部CT検査

膵体尾部背側から頭側に突出して胃の背側にいたる low density mass を認めた。

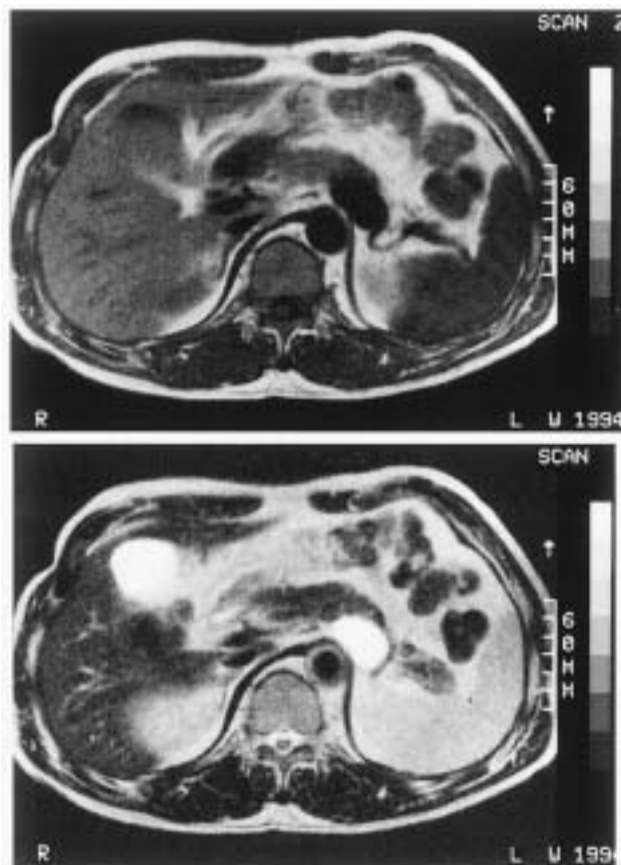


図2 腹部MRI検査

膵体尾部背側に T1 強調(上)で low intensity, T2 強調(下)で very high intensity を呈する mass を認めた。



図3 逆行性膵管造影(ERP)検査

主膵管に拡張・不整や、偏位・圧排を認めず、嚢胞との交通もなかった。

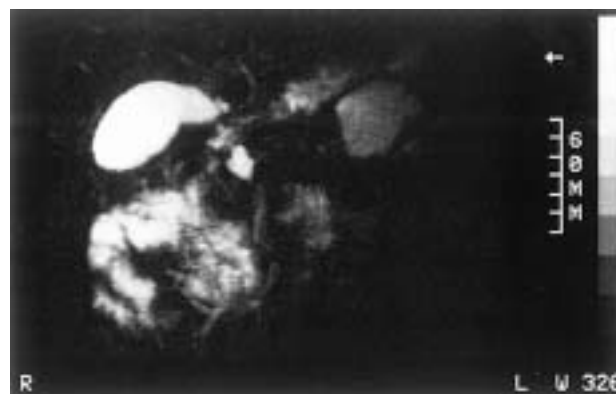


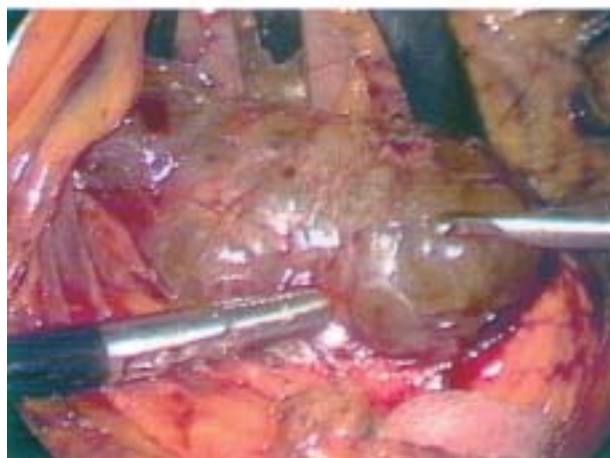
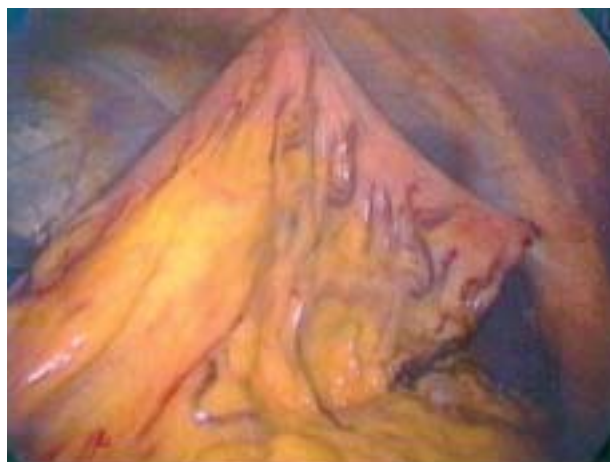
図4 MRCP検査

嚢胞は膵体尾部に、最大径7cmの扁平な high intensity mass として描出された。

性腫瘍も否定し得ず、1999年6月14日、腹腔鏡下に観察し、摘出あるいは内容液および嚢胞壁の一部を迅速病理診断することを目的として、手術を施行した。

手術手技：患者を半砕石位とし、術者は脚間に、助手(鏡者)は患者の右側に位置し、臍下部に10mm、右上腹部に5mm、左側腹部に10mmのポートを作成し、手術を開

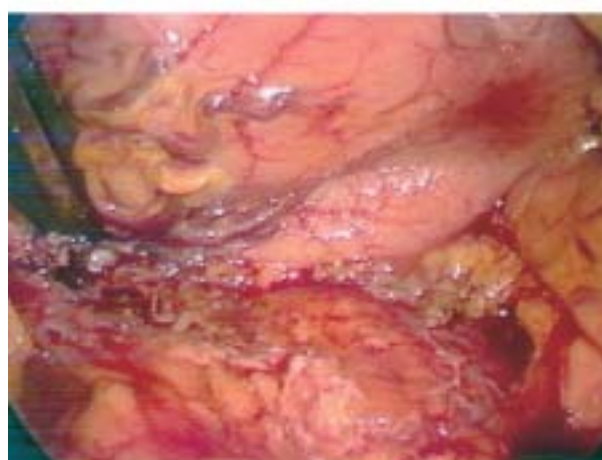
始した。まず胃体部大弯側を前腹壁に2点吊り上げ固定した(図5 a)。胃大網動静脈を温湿しつつ大網を約15cm横切開し、脾前面頭側を観察した(図5 b)。腫瘍は薄い被膜を有する多房性嚢胞であり、貯留性嚢胞が疑われ



(上) 図5 a 胃体部大弯側を前腹壁に2点吊り上げ。
 (中) 図5 b 大網を約15cm横切開。
 (下) 図5 c 多房性嚢胞, 胃後壁を圧排しつつ摘出。

たため、左上腹部にポートを追加して、胃後壁を圧排し摘出することとした(図5 c)。脾との剥離は超音波切開凝固装置のブレードタイプで行った。脾実質より流入する小血管は十分に止血し得た。脾動脈上縁に沿って剥離し(図5 d)、腫瘍を損傷することなく摘出した(図5 e)。術中迅速病理診断にて悪性所見はないことを確認後、脾との剥離面にフィブリン糊を塗布し、同部にドレーンを留置して手術を終えた。術中出血量は少量で、手術時間は125分であった。

病理組織学的所見(図6): 摘出された腫瘍は7.0×5.5×3.0cmの、結合織でかこまれた多房性腫瘍であった。内腔は一層の内皮細胞で被われ、細胞浸潤や悪性所見は認めなかった。嚢胞内容液中のamylase値は654IU/Lと軽度高値, リンパ球が多数含まれ, K-ras12変異はWild(+), 1st-letter(), 2nd-letter(), テロメラゼ活性()で, cavernous lymphangiomaと診断された。



(上) 図5 d 脾動脈(矢印)上縁に沿って剥離。
 (下) 図5 e 脾との剥離面。

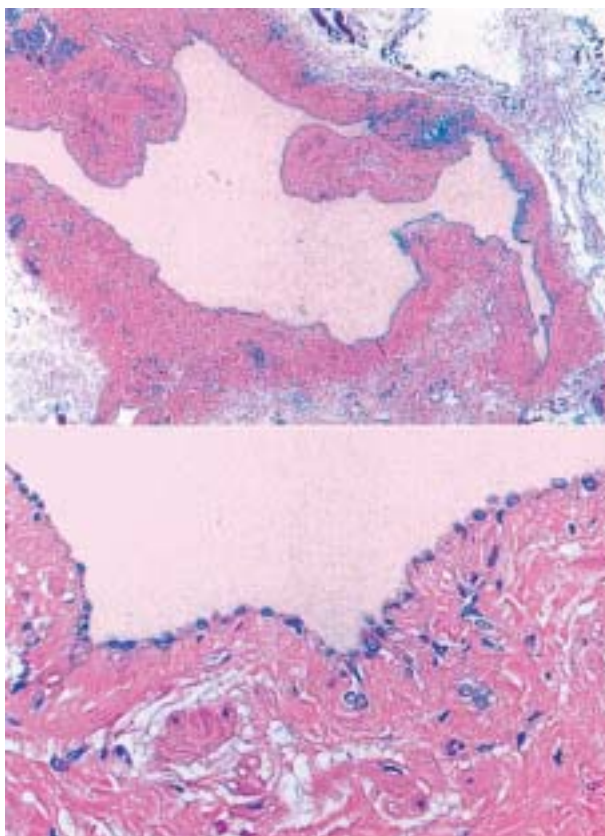


図6 病理組織学的所見

悪性所見は認めず，結合織でかこまれた多房性腫瘍であった。内腔は一層の内皮細胞で被われ，細胞浸潤はみられなかった。

術後経過は良好で，第12病日に退院された。術後4年の現在特別な愁訴はなく，膵頭部嚢胞の増大傾向はない。

考 察

一般にリンパ管腫の成因は胎生期のリンパ管流出路閉塞とされており，体表に発生することが多く，腹腔内での発生は稀である¹⁰⁾。その中でも膵リンパ管腫はさらに稀な疾患であり，検索し得た範囲内では，本邦報告例，欧米報告例を含めて，自験例をあわせて53例の報告があるのみであった^{1, 22)}。なかでも cavernous lymphangioma は自験例を含めて15例^{1, 9)}であった。

報告例での発症年齢は2歳から81歳と広範囲に分布しているが，50歳以上に多い傾向がみられた。性差はほとんどないが，女性にやや多い傾向にあった。主訴は上腹部痛・腫瘤触知が多いが，最近では自験例のように，検診で無症状に発見される例が増えている^{11, 18, 19)}。

膵リンパ管腫は，病理組織学的に cystic type と cav-

ernous type が報告されており¹⁶⁾，cavernous type は自験例を含めて15例と極めて少ない。

cystic type と cavernous type に共通するのは，膵外発育優位型で，周囲臓器の圧排が主な所見であり，膵機能の異常例はほとんどなく，発育は緩徐であるが，後腹膜腔に存在するため，発見時にはかなりの大きさになっていることである⁷⁾。しかし悪性化の報告はみられず，無症状であれば経過観察は可能であると思われる。

cystic type は膨張性に発育し，周囲臓器からの剥離や切除が容易な例が多いが，cavernous type の中には周囲臓器に浸潤性に発育し，剥離・切除が困難なことがある^{3, 5, 7)}。

cystic type と cavernous type の画像診断での鑑別は容易ではない。報告例での両者の画像上の特徴をみると，腹部超音波検査では，cystic type は薄い平滑な壁を持つ嚢胞として描出されることが多いが，cavernous type は内部エコーを有することが多い²²⁾。

腹部CT検査では，cystic type は隔壁濃染像を認めることが少なく，cavernous type は隔壁濃染像を認めることが多く，ときに壁の石灰化を伴うことがある²²⁾。

ERCP検査では圧排所見のみで，膵管と嚢胞の交通も認められず，鑑別手段とはならない。

MRI検査はまだ施行例が少なく，両者の鑑別に寄与するものではない。

これまでの報告例をみても，実際に膵リンパ管腫と術前診断された例はない。ましてや cystic type と cavernous type の鑑別を術前に行うことは，非常に困難である。

自験例も，極めて菲薄な嚢胞壁を有する膵良性嚢胞性腫瘍として，リンパ管腫を念頭に置いていたが，造影剤アレルギーにより造影CTや血管造影検査を断念せざるを得なかったため，経過観察には勇気を要した。なぜ腫瘍が増大傾向を示したのかは不明だが，malignant potential を有する膵嚢胞性腫瘍も否定し得ず，十分なインフォームド・コンセントを行い，嚢胞の直接観察・嚢胞内容液の精査・嚢胞壁の採取・嚢胞の摘出による病理学的診断を目的として，腹腔鏡下手術を施行した。直接観察によって，良性嚢胞性腫瘍が疑われたこと，嚢胞壁は薄いものの弾性に富み，愛護的に剥離することで，嚢胞を損傷することなく摘出が可能と判断して，腹腔鏡下膵嚢胞摘出術を行った。結果として，過大な手術侵襲を加えることなく，極めて良好な結果が得られたと考えている。

今回の経験から，膵外発育優位で，良く皮膜化された，悪性を示唆する所見と臨床症状に乏しい膵腫瘍は，腹腔鏡下摘出術のよい適応に成りうると考えられた。

結 語

腹腔鏡下に膵海綿状リンパ管腫を摘出し得た症例を経験したので，文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は，第13回日本内視鏡外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Provkov, P.M. : Fibrolymphangioma of the pancreas simulating cancer of the stomach(in Russian) *Vestn. Khir.*, 96 : 96 97 ,1966
- 2) Dodds, W.J., Margolin, F.R., Goldberg, H.I. : Cavernous lymphangioma of the pancreas. *Radiol. Clin. Biol.*, 38 : 267 270 ,1969
- 3) 峰田武興，小野寺時夫：膵臓海綿状リンパ管腫と頭蓋内動脈瘤の共存した1例．外科治療 22 : 699 703 , 1970
- 4) Maurer, W., Locher, G.W. : Lymphangiom des Pankreaskopfs. *Helv. Chir. Acta.*, 39 : 801 807 ,1972
- 5) Gonzales, L.E., Zapatero, A.H., Fernandez, E.P. : Lymphangioma of the pancreas. *Chir. Gastroenterol.*, 10 : 225 233 ,1976
- 6) Hanelin, L.G., Schimmel, D.H. : Lymphangioma of the pancreas exhibiting an unusual pattern of calcification. *Radiology* ,122 : 636 ,1977
- 7) 荒木京二郎，田村精平，山崎奨，緒方卓郎 他：膵リンパ管腫の1例．癌の臨床 29 : 1706 1710 ,1983
- 8) 田中淳司，宮城島拓人，黒川美朝 他：膵リンパ管腫の1例．日消誌 83 : 2258 2263 ,1986
- 9) Letoquart, J.P., Marcocelles, P., Lancien, G., Pompilio, M., *et al.* : Un nouveau cas de lymphangiome kystique du pancreas. *J. Chir. (Paris)* ,126 : 650 658 ,1989
- 10) Daltrey, I.R., Johnson, C.D. : Cystic lymphangioma of the pancreas. *Postgrad. Med. J.*, 72 : 564 566 ,1996
- 11) Hayashi, J., Yamashita, Y., Kakegawa, T., Ogata, M., *et al.* : A case of cystic lymphangioma of the pancreas. *J. Gastroenterol.*, 29 : 372 376 ,1994
- 12) Khandelwal, M., Lichtenstein, G.R., Morris, J.B., Furth, E.E., *et al.* : Abdominal lymphangioma masquerading as a pancreatic cystic neoplasm. *J. Clin. Gastroenterol.*, 20 : 142 144 ,1995
- 13) Fan, Y.C., Shih, S.L., Yan, F.S., Pang, K.K., *et al.* : Cavernous lymphangioma of the pancreas : a case report. *Pancreas* ,11 : 104 105 ,1995
- 14) Abe, H., Kubota, K., Noie, T., Bandai, Y., *et al.* : Cystic lymphangioma of the pancreas : a case report with special reference to embryological development. *Am. J. gastroenterol.*, 92 : 1566 1567 ,1997
- 15) Viola, G., Frontera, D., Bellantone, R., Doglietto, G.B., *et al.* : Lymphangioma of the pancreas : a case report. *Pancreas* ,14 : 207 210 ,1997
- 16) Itterbeek, P., Vanclooster, P., de Gheldere, C. : Cystic lymphangioma of the pancreas : an unusual cause of the acute surgical abdomen. *Acta. Chir. Belg.*, 97 : 297 298 ,1997
- 17) Gray, G., Fried, K., Iraci, J. : Cystic lymphangioma of the pancreas ; CT and pathologic findings. *Abdom. Imaging* 23 : 78 80 ,1998
- 18) 羽柴光起，中田美保子，坂崎富夫，長谷川隆 他：膵リンパ管腫の1例．臨放 30 : 833 836 ,1985
- 19) Scotte, M., Majerus, B., Laquerriere, A., LeBlanc, I., *et al.* : Cystic lymphangioma of the pancreas. Three new cases. *Ann. Chir.*, 46 : 359 361 ,1992
- 20) Paal, E., Thompson, L.D., Heffess, C.S. : A clinicopathologic and immunohistochemical study of ten pancreatic lymphangiomas and a review of the literature. *Cancer* 82 : 2150 2158 ,1998
- 21) de Perrot, M., Rostan, O., Morel, P., Le Coultre, C. : Abdominal lymphangioma in adults and children. *Br. J. Surg.*, 85 : 395 397 ,1998
- 22) 國田哲子，岡志郎，伊藤博之，木村誠一郎 他：膵リンパ管腫の1例．日消誌 96 : 1190 1195 ,1999

A case of laparoscopic excision for cavernous lymphangioma of the pancreas

Tosiyuki Yagi, Ryozo Fujino, Shigeharu Takai, Hitoshi Miki, Masayuki Sumitomo, Kazuo Matsuyama, Yorihiro Ogata, Yasusi Nakagawa, Yoshihumi Kanemura, Yuji Kaneda, and Hirotsugu Kurobe

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

SUMMARY

Cavernous lymphangioma of the pancreas is a rare condition, recognized as nonepithelial pancreatic cystic tumors. This is the first case report, to our knowledge, of performance of a laparoscopic excision for lymphangioma of the pancreas.

A 49 year-old male presented with an enlarged cystic tumor involving the pancreas body and tail and without abdominal pain, was prepared for laparoscopic excision.

The surgical specimen showed a multicystic mass measuring 7.0 × 5.5 × 3.0cm, which was diagnosed as a benign lymphangioma with cavernous features.

The patient remains symptom free 4 years after laparoscopic excision

Key words : cavernous lymphangioma, pancreas, laparoscopic surgery, cystic neoplasm, laparoscope

症例報告

食道癌術後にメチシリン耐性表皮ブドウ球菌による肺炎を合併した1例

正宗克浩*, 古根川 龍司*, 居村 暁*, 花城 徳一*,
井内正裕*, 西 正晴**

*公立学校共済組合四国中央病院外科

**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15年3月13日受付)

(平成15年3月27日受理)

我々は、術後にメチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (methicilin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: MRSE) による重症肺炎を合併した食道癌の1症例を経験した。

患者は60歳, 男性。食道亜全摘術後4日目より喀痰が増加し, 喀痰培養でMRSEが単独で検出された。両側の肺炎像が増悪したが, 術後7日目からバンコマイシン(VCM), ミノサイクリン(MINO)の投与を開始し, 以後比較的速やかに軽快した。

MRSEは, *mecA* 遺伝子を有し多剤耐性である。またMRSAより強い上皮への付着性を示すため, 免疫機能の低下している場合や人工物を留置している場合には感染の原因菌となることも多い。院内感染の予防に加え, 外科系の診療科においては術後重症感染症の原因菌としてMRSEを念頭においた管理が必要であると考えられる。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) は, 日和見感染の原因菌として深刻な問題となっている。同じブドウ球菌のうちでもコアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (coagulase-negative *Staphylococci*: CNS) は弱毒菌であり, かつては病原性がないと考えられていた。しかし多剤耐性をもつメチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (methicilin-resistant coagulase-negative *Staphylococci*: MRCNS) が増加し, 易感染性患者に感染症を引き起こす原因菌として大きな問題となってきた^{1,3)}。今回我々は, 術後にMRCNSの代表的菌種³⁾であるMRSEによる肺炎を合併した食道癌の1症例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 60歳, 男性。

主訴: 咽頭不快感, 嚥下困難。

既往歴: 1998年2月からアルコール性肝障害にて加療中。

現病歴: 1998年11月頃から咽頭不快感あり, 1998年12月から嚥下困難が出現し当院内科受診。上部消化管内視鏡検査で切歯列より30cmの食道に全周性の腫瘍を認め入院となる(図1a)。精密検査後手術的で当科紹介となった。腫瘍部の生検結果は, Group V (squamous cell carcinoma) であった。

入院時所見: 身長162cm, 体重50kg。るいそうを認めたが結膜に貧血, 黄疸はなく, 頸部リンパ節は触知しなかった。胸腹部に異常所見は認められなかった。

入院時検査所見: 白血球が $10900/\text{mm}^3$ と増加していたが, 貧血はなく, 肝腎機能も $\gamma\text{-GTP}$ が91IU/lと軽度上昇している以外は正常範囲内であった。腫瘍マーカーではSCCが 1.6ng/ml と軽度上昇していた。術前検査の喀痰培養で $\alpha\text{-streptococcus}$ と*Candida albicans*が検出された。

上部消化管透視(図1b): 胸部中部食道から胸部下部食道にかけて8cmのBorrmann 3型の腫瘍がみられた。胃には明らかな異常所見はなかった。

臨床経過(図2): 栄養状態の改善後, 1999年2月8日右開胸開腹による食道亜全摘術を施行した。術後は気管内挿管のまま人工呼吸器管理とし, 術後感染予防として抗生物質はセフピロム(CPR)を使用した。術後2日目から調節呼吸を補助呼吸に切り替えウィーニングを開始した。術後4日目から喀痰が増加してきたが, 胸部X

線（図3a）では左肺に若干の胸水を認める以外に異常所見はなかった。術後5日目から再度白血球の増加があり術後6日目より発熱を認め、喀痰の増加もみられた。呼吸状態は安定しており自発呼吸となっていたが、術後7日目にも発熱が見られ白血球も $23300/\text{mm}^3$ と増加し、胸部X線（図3b）では右上下肺野の肺炎像と葉間の胸水

貯留が認められた。挿管の長期化と肺炎の増悪が予想されたため気管切開術を施行し、再度補助呼吸を開始した。術後4日目の喀痰培養でMRSEが単独で検出されたため、原因菌と考えバンコマイシン（VCM） $0.5\text{g} \times 2/\text{日}$ 、ミノサイクリン（MINO） $100\text{mg} \times 2/\text{日}$ の投与を開始した。術後7日目の喀痰培養でもMRSEが単独で検出さ

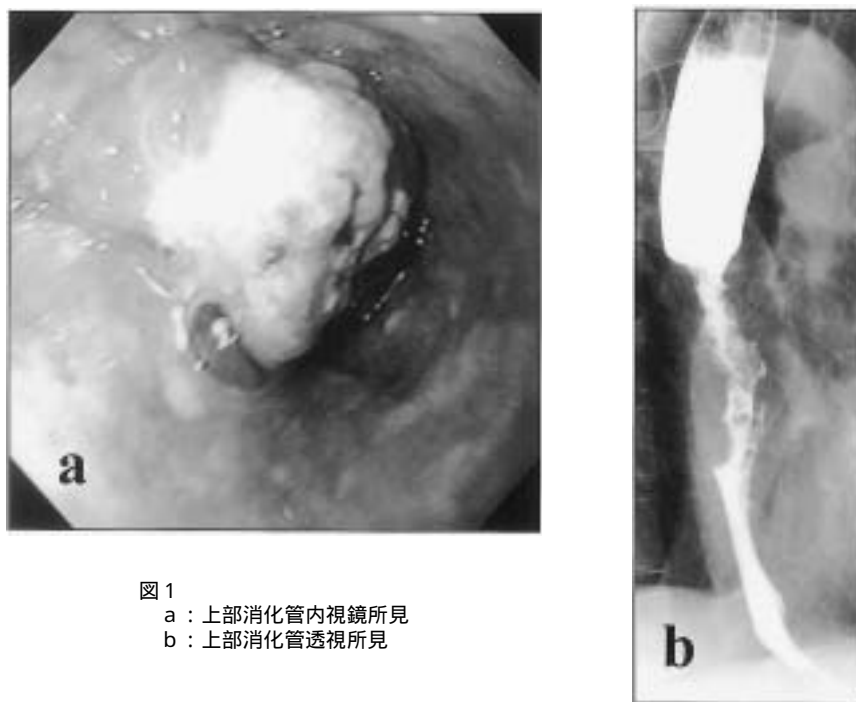


図1
a：上部消化管内視鏡所見
b：上部消化管透視所見

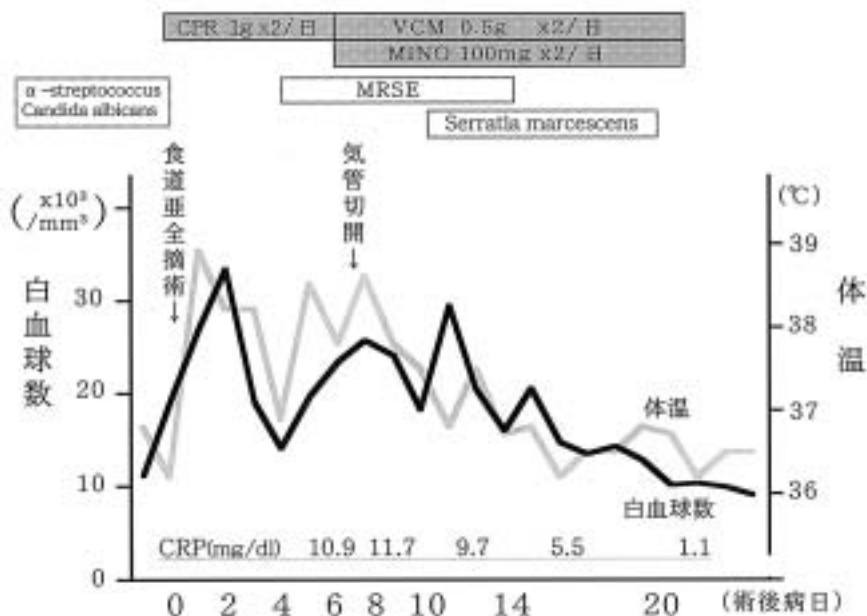


図2 臨床経過

れた。気管切開後も一時呼吸状態が悪化し調節呼吸を必要とした。術後10日目の胸部 X 線 (図 3c) では右上葉の無気肺と中下葉の肺炎像の増悪がみられたが、以後急速に呼吸状態、胸部 X 線像 (図 3d) とともに改善した。喀痰培養では術後10日目に MRSE, *Serratia marcescens* が検出されていたが、術後14日目には *Serratia marcescens* のみで MRSE は消失していた。その後の経過は良好で、術後20日目に人工呼吸器より離脱し、放射線療法・化学療法施行後、1999年4月29日に退院となった。

考 察

1980年代以降、いわゆる第三世代セフェム系薬剤が広く用いられるようになった。この薬剤はグラム陰性桿菌に対しては強い抗菌力を示すが、ブドウ球菌の抗菌力が比較的弱い。このため、ブドウ球菌の菌体内において薬剤の作用点の構造が変化することにより耐性が生じた⁴⁾

のがメチシリン耐性ブドウ球菌 (methicilin-resistant Staphylococci : MRS) であり、染色体上にメチシリン耐性遺伝子である *mecA* 遺伝子を持つ。β ラクタム系抗生物質はブドウ球菌の細胞膜上に存在するペニシリン結合蛋白 (penicillin binding protein : PBP) に結合することにより、PBP の酵素としての働きをおさえ菌を脆弱化させ溶菌させる。しかし、MRS では *mecA* 遺伝子を有するため PBP の代替酵素である PBP 2' を産生し溶菌せずに生き延び増殖を続ける⁵⁾。

MRS はコアグラーゼ産生性で MRSA と MRCNS に分けられるが⁶⁾、竹本ら³⁾は院内で分離した MRCNS の 90%以上が MRSE であったと報告している。MRSA は toxic shock syndrome toxin 1 やエンテロトキシンなどの毒素を産生し、またコアグラーゼを産生することによってフィブリンを菌体周囲に析出し、組織侵襲性が付与される。それゆえ一般的には MRSA のほうが MRCNS よりも病原性が強いと考えられている⁷⁾。しかし、久米⁸⁾

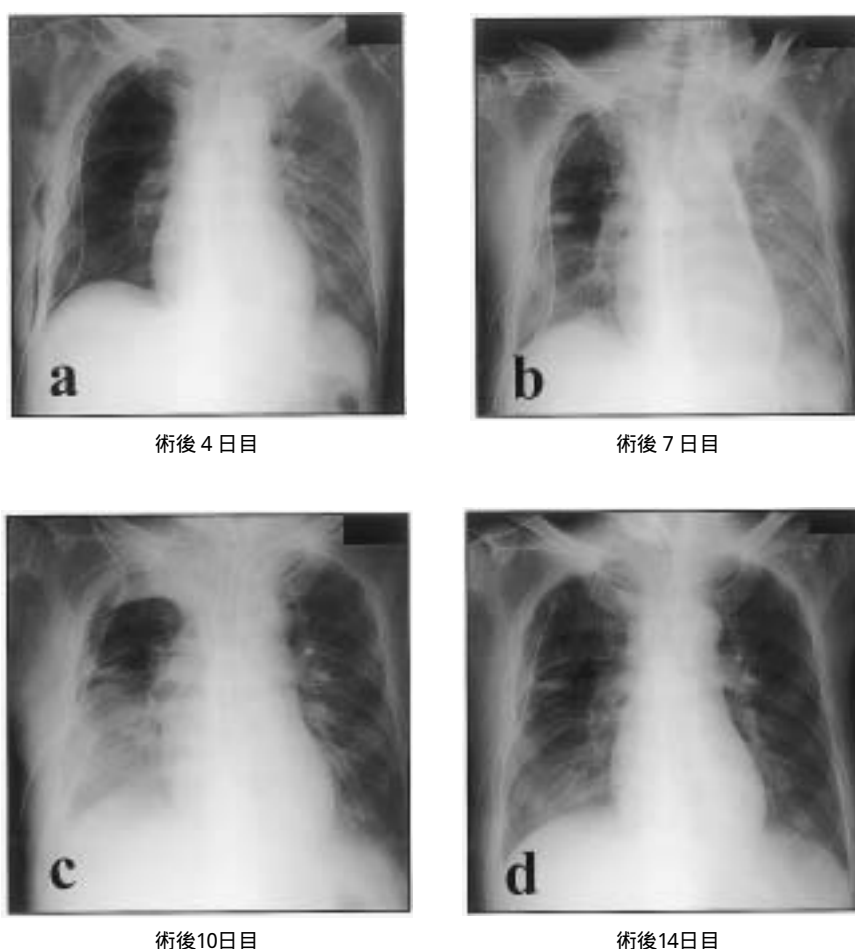


図 3 胸部 X 線所見

らは供試したすべての MRCNS が上皮細胞への付着性を有し、大部分の菌株が MRSA より強い上皮への付着性を示しており、同時に lecithinase や lipase などの加水分解酵素を産生している株が多いことを明らかにしている。また MRCNS も MRSA や *Pseudomonas aeruginosa* と同様に菌体外粘液物質の一種であるスライムを産生することが知られており、これがバイオフィルムを形成し細菌の抗菌剤に対する抵抗性を助長するとともに、体内の異物に付着しやすくなるとされている。特に免疫機能の低下している場合、人工弁や中心静脈カテーテルなどの人工物を留置している場合に感染の原因菌となることが多い^{2,9)}。なかでも *Staphylococcus epidermidis* の産生率が高いとされており^{10,11)}、川口ら¹²⁾は MRSE の 56.4% にスライムの産生をみたと報告している。

臨床的にみると、眼科領域では外因性の眼内炎¹³⁾、涙嚢炎、角膜感染症¹⁴⁾などの眼感染症の原因菌として以前より注目されていたが、病原性が弱いため他の診療科では、compromised host 以外では病原菌として問題となることは少なかった。しかし、近年、心内膜炎²⁾や胸部大動脈瘤人工血管置換後の術後重症感染症の一つである縦隔炎の原因菌が MRCNS¹⁵⁾、MRSE¹⁶⁾であった症例が報告されるようになってきている。消化器外科領域では MRSE による術後重症感染症の報告は認められなかったが、今回我々が経験した症例は、喀痰から MRSE が単独で検出されており術後肺炎の原因菌と考えられた。感染の要因として術後使用した CPR により MRSE が誘導されたことが最も考えられるが、医療従事者の MRSE 保菌率は高く³⁾鼻腔粘膜から 28~33% 検出された¹⁷⁾の報告もあり、医療従事者を介しての院内感染の可能性も示唆された。感染が重症化した原因としては、食道全摘術での大きな手術侵襲による免疫機能の低下に加え、中心静脈カテーテル、胸腔ドレナージの留置と気管挿管の長期化による体内異物の存在が関係しているのではないかと考えられる。治療に関しては MRSA と同様に抗生物質は ABK, VCM, TEIC が有効であり、バイオフィルムの形成を阻害し、破壊する意味で FOM も有効であろうとされている¹⁸⁾。我々の症例でも VCM, MINO が有効であり、投与後の肺炎の改善は比較的速やかであった。今後も MRSE による感染症は増加するものと考えられ、院内感染の予防に加え、外科系の診療科においては、術後の重症感染症の原因菌として MRSE を念頭においた管理が必要があると考えられる。

文 献

- 1) Archer, G.L.: *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci. In: Principles and Practice of Infectious Disease. (Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds.) Churchill Livingstone, N.Y., Edinburgh, London, Melbourne, 1990, pp. 1511-1518
- 2) 小林寛伊: 常在菌の同定とその感染 - *Staphylococcus epidermidis* - . 臨検 38: 539-546, 1994
- 3) 竹本靖子, 福島久典, 辰巳浩隆, 黒田洋生 他: メチシリン耐性コアグラールゼ陰性ブドウ球菌の病原性. 歯科医学 59: 259-264, 1996
- 4) 横田健: MRSA の耐性機構をめぐって. MRSA 感染症 (横田健, 松本慶造編), ライフ・サイエンス, 東京, 1986, pp. 1-11
- 5) 生方公子: PBP 2' を支配する *mecA* 遺伝子. MRSA 感染症のすべて (紺野昌俊編), 医薬ジャーナル社, 大阪, 1993, pp. 112-131
- 6) 大野章, 山口恵三: ブドウ球菌 (コアグラールゼ陰性ブドウ球菌を中心に). *Infection Control*, 1: 85-94, 1992
- 7) 益田昭吾: 黄色ブドウ球菌の病原因子. 医学細菌学 4 巻 (中野昌康, 吉川昌之介, 竹田美文編), 菜根出版, 東京, 1989, pp. 119-138
- 8) 久米満, 福島久典: メチシリン耐性コアグラールゼ陰性ブドウ球菌の上皮細胞への付着性および酵素産生性. 歯科医学 57: 1-16, 1994
- 9) Weinstein, R.A.: Multiply drug-resistant pathogens: Epidemiology and control. (Bennet JV, Brachman PS, eds.) Hospital Infections. 3rd ed. Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992, pp. 265-288
- 10) 池田文昭, 横田好子, 峯靖弘: *Staphylococcus epidermidis* の slime 産生株による biofilm 形成と抗菌剤の作用について. 感染症誌 65: 875-882, 1991
- 11) 上杉文子, 小栗豊子: コアグラールゼ陰性ブドウ球菌のスライム産生株について. 医学検査 40: 780, 1991
- 12) 川口英子, 南出和喜夫, 森博紀, 五十君裕玄: 血液由来メチシリン耐性ブドウ球菌の検出状況, 性状および薬剤感受性. 感染症誌 70: 1147-1153, 1996
- 13) 大石正夫: 抗菌剤の選び方と使い方 A. 感染症の現状と抗菌薬の選び方 眼科領域感染症. *Modern Physician*, 18: 509-514, 1998

- 14) 阿部達也, 大石正夫: MRSA と MRSE - Ocular infections caused by MRSA and MRSE - . 眼科 ,36 : 351 358 ,1994
- 15) Sakurai, H., Tamaki, S., Hara, S., Nishizawa, T. *et al.* : A case successfully treated by conservative management for mediastinitis and infected composite graft due to methicillin-resistant coagulase negative Staphylococcus. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 4 : 226 229 ,1998
- 16) 東茂樹, 宮本隆, 橋詰賢一: 胸部大動脈瘤術後の縦隔炎, 人工血管感染に対する pyoktanin 洗浄の経験. 胸部外科 ,55 : 379 382 ,2002
- 17) Tammel, A., Domicel, P., Hambræus, A., Ståhle, E. : Dispersal of methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis by staff in an operating suite for thoracic and cardiovascular surgery : relation to skin carriage and clothing. *J. Hosp. Infect.*, 44 : 119 126 , 2000
- 18) 林泉: 現在の化学療法の反省その11 . 内科領域 3) MRSE は重症感染症の原因になり得る . 化学療法の領域 ,17 : 1763 1768 ,2001

A case of pneumonia after esophagectomy due to methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis

Katsuhiko Masamune^{}, Ryuuji Konegawa^{*}, Touru Imura^{*}, Tokuichi Hanaki^{*}, Masahiro Iuchi^{*}, and Masaharu Nishi^{**}*

^{} Department of Surgery, Shikoku Central Hospital, Ehime, Japan ; and ^{**} Department of Digestive Pediatric Surgery, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) is well known as the causative agent in severe infections, but we had recognized methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE) was not the pathogen. However, MRSE has become to be caused of serious infectious diseases to compromised hosts. A case of severe pneumonia after esophagectomy due to MRSE is reported.

A 60 year-old man underwent an esophagectomy for esophageal cancer. During artificial ventilation, on the 6th postoperative day, high fever and leucocytosis were observed, and chest X-P showed severe pneumonia. A tracheotomy was performed and only MRSE was isolated from the sputum. Vancomycin and minocycline were used intravenously. The pneumonia improved gradually and the respirator removed on the 20th postoperative day.

MRSE is considered less pathogenic than MRSA, but it is necessary that MRSE is recognized one of the important causes of severe infection after major operations.

Key words : methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE), methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococci (MRCNS), pneumonia, esophageal cancer, esophagectomy

症例報告

上腸間膜動脈性十二指腸閉塞症 (SMA syndrome) に対する腹腔鏡下 十二指腸空腸吻合術

八木 淑之¹⁾, 藤野 良三¹⁾, 高井 茂治¹⁾, 三木 仁司¹⁾,
住友 正幸¹⁾, 松山 和男¹⁾, 尾形 頼彦¹⁾, 中川 靖士¹⁾,
金村 晋史¹⁾, 兼田 裕司¹⁾, 黒部 裕嗣¹⁾, 寺内 明子²⁾

¹⁾ 徳島県立中央病院外科

²⁾ さんかん内科外科

(平成15年3月17日受付)

(平成15年3月28日受理)

上腸間膜動脈性十二指腸閉塞症は稀な疾患であり、悪心・嘔吐・体重減少ならびに食後の腹痛を主症状とする。原因は上腸間膜動脈による十二指腸第3部の閉塞とそれによる十二指腸近位部の内圧上昇である。保存的治療が奏功しない場合は、外科的手術の適応となり、十二指腸空腸吻合術や Treitz 靱帯切離術などが行われている。一方、近年の腹腔鏡下手術の進歩はめざましく、今回我々は本邦で最初となる、上腸間膜動脈性十二指腸閉塞症に対する腹腔鏡下十二指腸空腸吻合術を施行したので報告する。

症例は17歳、女性。乳児期から嘔吐の頻度が多く、上腸間膜動脈性十二指腸閉塞症と診断され、保存的治療で改善せず、腹腔鏡下に十二指腸第3部と空腸を経横行結腸間膜的に側々に吻合した。術後経過は良好であり、術式も簡単なことから、本症には腹腔鏡下十二指腸空腸吻合術がよい適応であると考えられた。

上腸間膜動脈性十二指腸閉塞症 (superior mesenteric artery syndrome: 以下 SMA 症候群と略す) は、1842年 Rokitsky¹⁾によって十二指腸閉塞の原因の一つとして血管による圧排という病態が示唆され、1908年 Stavely²⁾により、初めて十二指腸空腸吻合による治療法が示された。従来比較的稀な疾患とされていたが、本疾患に対する認識が向上するにつれて、診断例は増加している。今回我々は SMA 症候群の症例に対して腹腔鏡下十二指腸空腸吻合を施行し、良好な結果を得た症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例：17歳、女性

主 訴：嘔吐、摂食不良

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：乳児期から嘔吐の頻度が多かったが、体重増加は平均を維持していた。しかし、離乳後も同年の子に比べて食事時間が長かった。

1997年6月、食後に嘔吐が続くため、大学病院に入院精査するも、原因不明のまま自然軽快した。しかし、その後も1回の食事摂取に2時間を要していた。

2000年8月頃から、摂食不良・体重減少を伴い、近医で入院精査をくり返すも、胃内視鏡検査等では異常を認めず原因不明とされた。

2001年2月、症状の改善なく、他院で胃透視を受け、上腸間膜動脈性十二指腸閉塞症と診断され、輸液による栄養管理が行われたのち、手術目的で当院を紹介され入院した。

入院時現症：身長156cm、体重54kg。栄養状態は比較的良好で、絶食のうえ中心静脈栄養がなされていた。生理もほぼ順調に保たれていた。

入院時検査成績：Hb10.7g/dl と軽度の貧血を認めた。また胆道系酵素とCRPの軽度上昇がみられたが、紹介医入院時より改善していた。

上部消化管透視 (図1)：紹介医によるバリウム胃透視で、十二指腸第3部に straight line cut off sign を認め、腹臥位でも造影剤の流出は認められず、蠕動に伴い胃内

へ逆流する, いわゆる to and fro peristalsis がみられた。

造影後腹部 X 線検査 (図 2): 造影剤はすべて骨盤腔内に存在し, 大腸の脾彎曲部・肝彎曲部ともに腸骨上縁付近に位置しており, 著明な内臓下垂を認めた。

腹部造影 CT 検査(図 3): 十二指腸は上腸間膜動脈 - 腹部大動脈間で狭小化しており, 左腎動脈は拡張し, それに伴い半奇静脈が拡張して, 左腎の血液流出路になっているものと考えられた。

腹部 3 D-CT検査(図 4): 3 D-CTによる計測でarterio-mesenteric angle は12°と狭小化し, 十二指腸が圧迫されていた。



図 1 上部消化管透視

十二指腸は拡張し, バリウムは第 3 部で線状に完全途絶していた (straight line cut off sign)。蠕動に伴い胃内へ逆流 (to and fro peristalsis) がみられた。



図 2 造影後腹部 X 線検査

バリウムはすべて大腸内に移行し, 肝・脾彎曲は極端に下垂していた。

以上の経過と検査結果から, 長期にわたる極端な内臓下垂を伴った SMA 症候群と診断し, 手術適応と考えられた。また長期病気休学による進級困難の問題も考慮し, 十分なインフォームド・コンセントを行ったのち, 手術侵襲が少なく美容的にも優れた, 腹腔鏡下十二指腸空腸吻合術を行う方針として 2001年 2月27日手術を施行した。

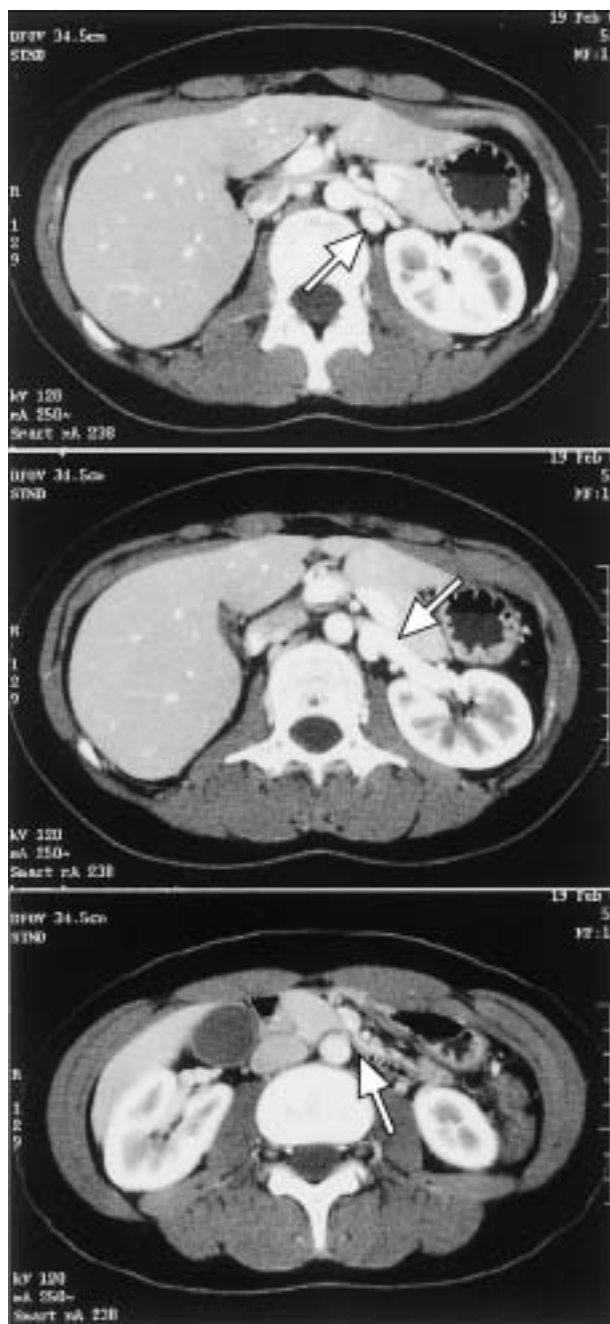


図 3 腹部造影 CT 所見

上: 半奇静脈の拡張 (矢印)。
 中: 左腎静脈の拡張 (矢印)。
 下: 十二指腸の SMA 部での狭小化 (矢印) と胆嚢腫大。

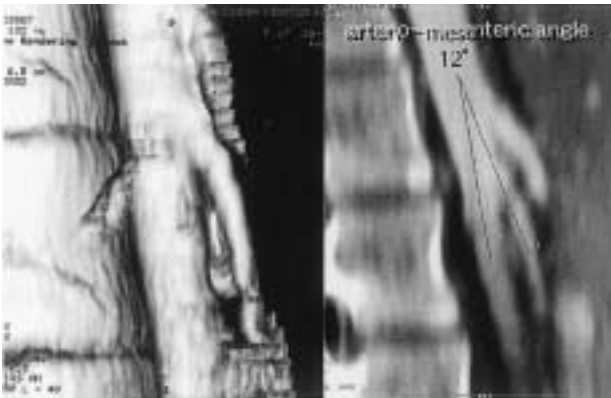


図4 3DCT
arterio-mesenteric angle は12°と狭く，SMA 分岐部と十二指腸の距離は7mmであった。

手術手技

半碎石位とし，脚間に術者，患者右側に助手（鏡者）が位置し，十二指腸下垂を考慮して，鏡用 port は下腹部正中膀胱頭側とし，左側腹部とともに径10mm，右側腹部には径12mmの3 ports を作成した。

軽度頭低位として，横行結腸を頭側に翻転挙上すると，拡張し毛細血管増生を伴った十二指腸第3部が横行結腸間膜を介して透見された（図5 a）。この横行結腸間膜を5cm横切開すると，十二指腸第3部が突出した。

次いで Treitz 靭帯から15cm肛門側の空腸を同部に移動し，側々吻合することとして，ENDO STITCH™ を使用して，左側（十二指腸遠位側）で1点，3cm右側（十二指腸近位側）で背側・腹側に2点縫合固定支持し（図5 b），右側支持系間で十二指腸・空腸にそれぞれ小孔をあけ（図5 c），ENDO GIA™45 3.5 を挿入して長軸平行方向に縫合切離（図5 d）後，挿入口も同様に長軸垂直方向に縫合切離（図5 e）することで閉鎖した（図5 f）。

術後経過は良好であり，術後第6病日の透視（図6）で，縫合不全のないこと，吻合部通過が良好なことを確認して経口摂取を開始し，術後第14病日退院した。術後第5週の透視（図7）においても，通過は良好であった。

考 察

SMA 症候群は，上腸間膜動脈の分岐部付近で十二指腸第3部が腹側から上腸間膜動脈・静脈・神経または中結腸動脈によって，背側からは大動脈や脊椎によって十



図5 a（上）：中結腸動静脈より口側の十二指腸代部が拡張し，横行結腸間膜から透見できた。

図5 b（中）：十二指腸空腸の2点固定。

図5 c（下）：吻合のための GIA 挿入孔を開けた。

十二指腸に閉塞機転が生じ，嘔吐・腹部膨満・摂食不良などの高位イレウス症状を呈する稀な疾患である。Albrecht（1899）³⁾は腸間膜の下方への牽引により同様の症状が生ずることを実験的に証明し，Robinson（1900）⁴⁾も剖検例から，骨盤腔内への小腸の下垂が誘



図5 d (上): GIA で長軸方向平行に縫合切離。
 図5 e (中): GIA 挿入孔を、長軸方向垂直に縫合。
 図5 f (下): 十二指腸空腸側々吻合の完成。

因になり得ることを強調している。その後症例の増加に伴い、さまざまな名称で呼ばれてきたが、我が国ではもっぱら上腸間膜動脈性十二指腸閉塞症として症例報告されている。

SMA 症候群の機序として、

- 1 . arterio-mesenteric angle の鋭角化

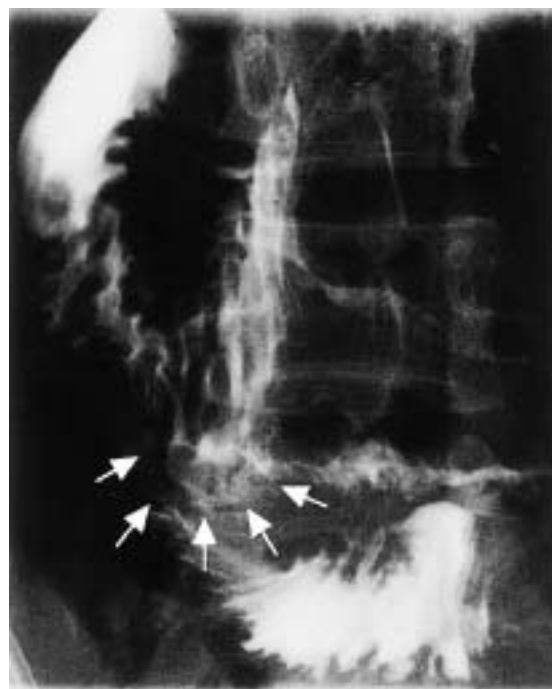


図6 術後造影検査
 術後第6病日のガストグラフィン造影では、吻合部(矢印)の通過は良好で、縫合不全は認めなかった。blind loop への逆流を軽度認めた。



図7 術後透視
 造影剤の通過は良好で、吻合口径は十分に保たれていた。

2. 十二指腸と上腸間膜動脈分岐部の距離の短縮
3. Treitz 靱帯の異常短縮と十二指腸への付着異常
4. 胎生期の腸管の回転異常
5. 内臓下垂

などの解剖学的特徴を前提とする⁵⁾。

本症例は上記のうち1, 2, 5 が認められ, arterio-mesenteric angle は12°と対照群の平均56°(45°~65°) に比して狭く, 距離も7mmと対照群の平均15.8mm(7~20mm) より近接していた⁶⁾。

これら解剖学的特徴を基盤に, 急激な体重減少・急速な身長増加・慢性消耗性疾患の長期臥床・骨盤腔内手術などが発症機転となり得る。また臨床経過により急性型と慢性型に分類され, 急性型は直接の誘因が存在することが多く, 慢性型では誘因ははっきりせず, 間欠的に症状を繰り返すことが多い⁵⁾。

本症例では, 急速な身長増加はみられたものの, 生後から症状を繰り返しており, 慢性型と考えられた。

また画像診断においても, 十二指腸近位部の著明な拡張, to and fro peristalsis, straight line cut off sign, さらに閉塞部と上腸間膜動脈の一致, arterio-mesenteric angle の狭小化と, SMA 症候群にみられるすべての所見が認められた。

SMA 症候群の治療は, 原因疾患があるものはその治療を行うとともに, 胃内減圧や栄養管理を主体とした保存的治療を優先するべきであろう。しかし, 保存的治療に抵抗し再燃を繰り返す慢性型や, 保存的治療が有効でなかった急性型は外科的治療の適応となる。

術式は, 最近では Treitz 靱帯切離, 十二指腸彎曲授動術, 十二指腸空腸吻合術などのバイパス術や十二指腸転位術などが行われ, それぞれ良好な結果が得られている。本症例では blind loop syndrome の可能性が懸念されるものの, 比較的侵襲が少なく有効性の高い術式とされ, 報告例の中でも最も多く施行されている十二指腸空腸吻合術を選択し, 腹腔鏡下手術での腸管側々吻合は手技的に簡単なことから, 本術式を考案した。

術後に, 術式に関する文献検索を行ったところ, 1998年 Gersin⁷⁾らが24歳の女性に同様の手術を報告していたが, port 位置を臍より頭側に置き, Kocher 授動術を行い Treitz 靱帯から30cm肛門側の空腸を横行結腸の腹側に挙上し, 十二指腸第2部と吻合しており, blind loop

が長く, 手技的にも煩雑であると考えられた。腹腔鏡下十二指腸空腸吻合術を術式として選択した場合は, 本術式のように横行結腸間膜後葉側からのアプローチを行い, 無用な侵襲を加えないようにすることが肝要であると考えられた。

結 語

SMA 症候群には術式も簡単な経横行結腸間膜の腹腔鏡下十二指腸空腸吻合術がよい適応であると考えられた。

本論文の要旨は, 第14回日本内視鏡外科学会総会で発表した。

文 献

- 1) Rokitansky, K.F.: *In*: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, vol. 3, Balumuler & Seidel, Vienna, 1842, pp. 187
- 2) Stavely, A.L.: Acute and chronic gastromesenteric ileus with cure in a chronic case by duodenojejunostomy. Bull. John Hopkins Hosp., 19: 252, 1908
- 3) Albrecht, P.A.: Ueber arterio mesenterialen Darmverschluss an der Duodeno-Jejunalgrenze und seine ursachliche Beziehung zur Magenerweiterung. Arch. Pathol. Anat., 156: 285-328, 1899
- 4) Robinson, B.: Dilatation of the stomach from pressure of the superior mesenteric artery, vein and nerve on the transverse segment of the duodenum. Cincinnati Lancet-Clinic, 45: 577, 1900
- 5) 花井洋行, 金子栄蔵: 上腸間膜動脈性十二指腸閉塞症. 消化管症候群(下巻), 領域別症候群 6, 別冊日本臨床, 日本臨床社, 大阪, 1995, pp. 238-241
- 6) Mansberger, A.R. Jr.: Vascular compression of the duodenum. *In*: Textbook of Surgery (Christopher, D., ed.) W.B. Saunders, Philadelphia, 1986, pp. 874-880
- 7) Gersin, K.S., Heniford, B.T.: Laparoscopic duodenojejunostomy for treatment of superior mesenteric artery syndrome. JSLS 2: 281-284, 1998

Superior mesenteric artery syndrome treated by laparoscopic duodenojejunostomy

Tosiyuki Yagi¹⁾, Ryozo Fujino¹⁾, Shigeharu Takai¹⁾, Hitoshi Miki¹⁾, Masayuki Sumitomo¹⁾, Kazuo Matsuyama¹⁾, Yorihiro Ogata¹⁾, Yasusi Nakagawa¹⁾, Yoshihumi Kanemura¹⁾, Yuji Kaneda¹⁾, Hirotosugu Kurobe¹⁾, and Akiko Terauti²⁾

¹⁾Department of Surgery, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan ; and ²⁾Sankan Naika Geka Clinic, Tokushima, Japan

SUMMARY

Superior mesenteric artery (SMA) syndrome is a rare disorder, recognized as nausea, vomiting, weight loss, and postprandial abdominal pain due to compression and obstruction of the third portion of the duodenum by the SMA. If conservative treatment fails, then duodenojejunostomy or lysis of the ligament of Treitz is indicated. Recently, laparoscopic techniques have been described. This is the first case report, to our knowledge, of performance of a laparoscopic duodenojejunostomy for treatment of SMA syndrome in Japan.

A 17-year-old female with a diagnosis of SMA syndrome was prepared for surgery after having failed conservative management. Laparoscopic duodenojejunostomy was performed through the mesenterium of the transverse colon.

Postoperative course was uneventful. A gastroduodenal study obtained on postoperative day 6 demonstrated no leakage of the anastomosis and free flow of contrast medium through the duodenojejunostomy.

Laparoscopic duodenojejunostomy is safe and effective and a viable method for treatment of SMA syndrome.

Key words : SMA syndrome, duodenojejunostomy, laparoscopic surgery, laparoscopy, duodenum.

ノ ー ト

徳島大学医学部における東洋医学教育について

竹川 佳宏^{*}, 森 健一^{**}, 水口 和生^{*}, 清水 寛^{**}^{*}徳島大学医学部保健学科放射線技術科学専攻診療放射線技術学講座, ^{**}国立療養所東徳島病院,⁺徳島大学医学部附属病院, ⁺⁺東洋病院

(平成15年3月7日受付)

(平成15年3月13日受理)

平成13年3月, 医学・歯学教育のあり方に関する調査研究協力者会議が提言した「医学教育モデル・コア・カリキュラム」を受けて, 徳島大学医学部では平成14年度より, 「東洋医学入門」を開講し, 4名(うち非常勤講師2名)のスタッフで, 徳島大学独自のカリキュラムを試行した。その結果, 学生たちには新鮮な感動をもって受け入れられた。今後の課題としては, 理解度の向上をめざす必要性を認めた。次年度以降, カリキュラムの改善に尽力を尽くすと共に, 意欲のある学生には東洋医学を学ぶ機会を提供することによって, 全人的視野を養い, 患者のための最良の医療を選択出来る医師の育成と, 東洋医学の将来を担う人材育成に務めなければならないことを痛感した。

はじめに

徳島大学医学部では, 既に東洋医学の教育は講座のカリキュラムに組み込んだ形で, 平成4年度より放射線医学1コマ, 平成12年度より産婦人科学2コマでスタートしてきた。

平成13年3月, 医学・歯学教育のあり方に関する調査研究協力者会議が「21世紀における医学・歯学教育の改善方策について」を報告として取り纏めた中で, 「医学教育モデル・コア・カリキュラム」では, 学習領域ごとに医師・歯科医師を目指す学生が, 何をどこまで学べばよいかという目標が明示された。この中で, 「基本的診療知識」の「薬物治療の基本原則」の到達目標として, 「和漢薬を概説できる」が掲げられ, 医学部卒前教育における東洋医学のあり方に関して, 全大学において前向きに取り組む気運が急速に高まってきた。徳島大学医学部においても, これをうけて平成14年度より, 「東洋医

学入門」を開講した。

1. 「東洋医学入門」の講義内容

徳島大学医学部医学科では, 平成14年度医学科第1年次より医学入門が開設された。これは, 学生に多様な講義・演習・実習等を用意して新しく始める少人数制の科目であり, そのなかの一つに「東洋医学入門」が組み込まれた。選択科目として, 後期に120分16コマ(実際には「オリエンテーション」及び「看護体験実習・救急体験」で5コマ減)が開設された。講師陣は, 日本東洋医学会副会長清水寛(日本東洋医学会指導医)を中心に, 森健一(日本東洋医学会指導医), 水口和生(徳島大学附属病院薬剤部長)と竹川佳宏(日本東洋医学会指導医)で行われた。当初は20名位の受講生を予定したが, 班別の結果5名と, 少人数でスタートしたために, 結果的には講義及び実習等理想的な環境で行うことができた。

講義の内容は, 対象が1年生でまだ一般教養科目を履修半ばであり, 医学入門の時期でもあるために, 東洋医学とはどのような医学かを分りやすく解説することに重点をおいた。

授業のねらいは, 21世紀の医療として注目されている東洋医学の基礎を理解することで,

- 1) 東洋医学とは
- 2) 東洋医学の診断法
- 3) 薬物学
- 4) 鍼・灸治療

を正しく理解することとした。

授業計画は,

I. 東洋医学総論

1. 現代医療と東洋医学

2. 東洋医学の歴史（中国と日本）

3. 陰陽五行説

II. 人体の生理

1. 五臓六腑の生理と病理

2. 気・血・津液の生理と病理

III. 病因

1. 六淫・七情

2. 水湿・痰飲・お血

IV. 診察方法

1. 四診

2. 舌診, 脈診, 腹診

V. 「証」

1. 「証」について

VI. 薬物学

1. 薬物の効能

2. 薬物の応用

VII. 方剤

1. 方剤の組み合わせ基本原則

2. 代表方剤

VIII. 鍼灸

1. 鍼針の基礎知識

2. 鍼灸の臨床

以上の内容を、竹川が上記 I ~ II, 森が III ~ V, 水口が VI ~ VII, 清水が VIII を担当して、ビデオ, スライド, プリント及び参考書等を用いて、学生に分りやすく教授した。

2. 学生の反応

学生たちには新鮮な感動をもって受け入れられたようである。西洋医学を勉強する前でもあり、その意味では東洋医学を素直にとらえる事ができたようである。

今回、講義前と講義終了時に学生へのアンケートを実施した。その結果は学生の東洋医学への感心の高さをみることができた。

学生たちの代表的な意見を例示する。

講義前

1) 東洋医学（漢方）に興味がありますか。

（答）全員がある。

理由としては、

a) 役立ちそうだから。

b) 未知の部分が多い。

c) 西洋医学以外も知りたい。

d) 西洋医学にも限界があるから。

e) 自分で服用したことがある。

2) 徳島大学医学部において東洋医学に関する講義は必要だと思いますか。

（答）全員がある。

理由としては、

a) 情報として知っておく必要があるから。

b) 将来役立ちそうだから。

c) 面白そうだから。

d) 地域で処方を見たい患者もいるから。

3) 大学において東洋医学の研究は必要でしょうか。

（答）八割が必要。

4) 将来、漢方薬を用いての医療をしたいと思いませんか。

（答）六割が思う。

講義終了後

1) 東洋医学（漢方）に関心がありますか。

（答）全員が非常にある。

2) 東洋医学に関する貴方の理解は次のどれですか。

（答）全員が少し理解できた。

3) 東洋医学の講義をうけて、貴方は満足していますか。

（答）八割が満足している。

4) 教育は有意義でしたか。

（答）六割が大変意義がある。

残りの四割がある程度意義がある。

5) 医学教育に東洋医学は必要と思いませんか。

（答）全員が非常に思う。

医学科第1年次の教育ということで、医学教育をまだ受けていないために、東洋医学への関心度の高いわりに理解度は低いと思われた。再度5~6年次に「選択必修」として、学ぶ意欲のある学生に効率的な教育が必要であることを痛感した。

3. 他大学における東洋医学教育

現在、医学部・医科大学の総数は80大学あり、そこでの東洋医学教育の実施状況は平成10年度に24大学（30%）、11年度は38大学（47.5%）、12年度は52大学（65%）、13年度は57大学（71.3%）、14年度は68大学（85%）と急速な普及に眼を見張るものがある。これは医療現場の原点である医学教育においても、漢方が不可欠であるという認識に達したからにほかならない。平成15年度からは

75大学（93.7%）が予定されている。

他方、これらの大学においては何らかの東洋医学教育が実施されてはいるが、その内容はまちまちであり、気血水等の東洋医学的な病態論まで教えているのは、そのうちの数校にすぎないと思われる。これは各大学での教員の不足と、教育のスタンダードがないためと考えられる。

今後は、高い到達目標をもった独自のカリキュラムを作成して、診療に必要な和漢薬の基本を教授し、全人的視野を養い、患者のための最良の医療を選択出来る医師の育成と、東洋医学の将来を担う人材育成に務めなければ

ならない。

4. 徳島における東洋医学の卒後教育

平成13年～14年に徳島で行われた卒後教育について纏めてみた（表1）。平成13年には16回、平成14年には12回のセミナーや講演会が開催された。いずれも初心者から中級者を対象とした、明日の診療に役立つ内容のもので、参加者に好評であった。これ以外に、日本東洋医学会として、年2回（夏季、冬季）の徳島県部会が徳島大学蔵本キャンパス内で開催され、学会員を問わず聴衆で

表1 徳島県内における講演会（平成13～14年）

年 月	タイトル	講師	所 属	テ ー マ
13 2	日本東洋医学会徳島県部会	森 健一	国立療養所東徳島病院 内科部長	漢方治療雑感
2	日本東洋医学会徳島県部会	山田 喜吉	山田鍼灸院 院長	鍼灸の臨床
2	徳島県医師会健康セミナー	竹川 佳宏	徳島大学医学部 教授	21世紀のガン治療と漢方
3	小さな東洋医学勉強会	高橋 秀夫	小松島病院 内科医長	診断法についての解説
4	徳島漢方集中セミナー	峠 尚志	日本東洋医学会関西支部 事務局長	「診断学入門」「日常診療の実際」「腹診の実習」
5	徳島県医師会講演会	丁 宗鉄	東京大学医学部生体防御機能学講座 助教授	東洋医学の新しい展開
5	徳島県薬草協会定例総会	竹川 佳宏	徳島大学医学部 教授	老人病と漢方
5	徳島漢方セミナー	原 敬二郎	恵光会原病院 院長	高齢者と漢方（呼吸器疾患を中心に）
6	小さな東洋医学勉強会	高橋 秀夫	小松島病院 内科医長	診断法についての解説
7	西徳島漢方研究会	清水 寛	東洋病院 理事長	証の見方と漢方薬の副作用について
7	日本東洋医学会徳島県部会	竹川 佳宏	徳島大学医学部 教授	老人病と補剤（骨粗鬆症）
7	日本東洋医学会徳島県部会	清水 寛	東洋病院 理事長	介護保険と東洋医学
7	阿波漢方講座	広瀬 滋之	広瀬クリニック 院長	漢方治療の進め方 明日からできる頻用処方の使い方
8	阿波漢方講座	久我 正明	久我耳鼻咽喉科 院長	日常診療における漢方治療の応用 - アレルギー疾患を中心に -
9	徳島漢方集中セミナー	渡邊 幸一	渡邊内科クリニック 院長	「診断学入門」「日常診療の実際」「腹診の実習」
10	阿波漢方講座	鍋谷 欣市	昌平クリニック 院長	日常診療における漢方処方の使い方 - 消化器疾患を中心に -
10	徳島漢方セミナー	原 敬二郎	恵光会原病院 院長	風邪と漢方
11	徳島漢方入門セミナー	溝部 宏毅	みぞべ内科循環器科医院 副院長	漢方の基礎および漢方エキス製剤の運用法
11	小さな東洋医学勉強会	松浦 匡	㈱ツムラ 教育推進部	漢方はなぜ効くか - 生薬からの検討 -
12	徳島漢方セミナー	原 敬二郎	恵光会原病院 院長	アレルギーと漢方
14 1	第2回西徳島漢方研究会	竹川 佳宏	徳島大学医学部 教授	老人疾患と漢方
2	日本東洋医学会徳島県部会	森 健一	国立療養所東徳島病院 内科部長	漢方治療雑感
2	日本東洋医学会徳島県部会	山田 喜吉	山田鍼灸院 院長	鍼灸の臨床（疼痛疾患）
2	徳島漢方入門セミナー	亀井 真樹	佐々木公園診療所 所長	「診断学入門」「日常診療の実際」「腹診の実習」
2	徳島漢方セミナー	原 敬二郎	恵光会原病院 院長	痛みと漢方
4	徳島漢方セミナー	原 敬二郎	恵光会原病院 院長	水毒の病態とその治療
5	徳島漢方集中セミナー	大西 健司	大手前クリニック大西 院長	「診断学入門」「日常診療の実際」「腹診の実習」
6	徳島漢方セミナー	原 敬二郎	恵光会原病院 院長	長寿と漢方（気を補い血を補う）
7	日本東洋医学会徳島県部会	森 健一	国立療養所東徳島病院 内科部長	めまいの漢方治療
7	日本東洋医学会徳島県部会	村上光太郎	徳島大学薬学部 助手	ネパールの薬草
7	阿波漢方講座	渡邊 一幹	渡邊医院 院長	消化管疾患・老人生疾患の漢方治療 明日から使える漢方頻用処方の使い方
7	第3回西徳島漢方研究会	竹川 佳宏	徳島大学医学部 教授	老人疾患と漢方 - 腎と膀胱 -
8	小さな東洋医学勉強会	松田 和也	松田内科医院 院長	漢方の診断 - 陰陽虚実について -
9	徳島漢方集中セミナー	渡邊 幸一	渡邊内科クリニック 院長	「簡単処方6処方」「病名投与から一步踏み込んで」ほか
10	小さな東洋医学勉強会	松田 和也	松田内科医院 院長	漢方の診断 - 気血水について -
12	阿波漢方講座	新井 信	東京女子医科大学附属東洋医学研究所 助手	実践の漢方治療 - 気血水からのアプローチ

きるようになっている。また日本東洋医学会の専門医修得のための上級者むけの教育・実習は、医学部に近い東洋病院において2名の指導医のもとに研修できる体制が既に整っている。

おわりに

このたび医学教育改革のコア・カリキュラムの中に漢方（東洋）医学が取り入れられ、西洋医学の考え方と異なった体系から、21世紀の医療を見直すための一つの手

段ととらえられたことは、我々の長年の夢でもあり、実に等を得たこととして全面的に協力を惜しまないものである。

徳島大学医学部における東洋医学開講の試みを紹介した。学生たちには新鮮な感動をもって受け入れられた。今後の課題として理解度の向上をめざす必要性があるということを示す結果がえられた。今後も東洋医学カリキュラムの改善に尽力を尽くし、意欲のある学生に東洋医学を学ぶ機会を提供して行く決意である。



張仲景【ちょう ちゅうけい】 中国後漢時代の名医（推定 150～219年）。著作の『傷寒雜病論』は、後に『傷寒論』と『金匱要略』の2部に分けられた。

Education of Oriental medicine at The University of Tokushima School of Medicine

Yoshihiro Takegawa^{}, Kenichi Mori^{**}, Kazuo Minakuchi⁺ and Hiroshi Shimizu⁺⁺*

^{} Department of Radiologic Technology, School of Health Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan ; ^{**} Department of Internal Medicine, National Higashi Tokushima Hospital, Tokushima, Japan ; ⁺ Division of Pharmacy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan ; and ⁺⁺ Department of Kampo Medicine, Toyo Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

The Oriental medicine is increasingly used in medical treatment in conjunction with the Western medical health care system in our country. As Oriental medicine and Western medicine are based on different scientific systems, there is no educational curriculum of Oriental medicine in Western medical school education.

This is a report on pre- or post-graduation educational programs of traditional Oriental medicine in The University of Tokushima in the past and the present.

In order to examine the attitudes of medical students toward Oriental medicine before and after lecture course, self-administered questionnaires were given the medical students of The University of Tokushima School of Medicine. A hundred percent of the students were interested in Oriental medicine ; 100% thought that Oriental medicine was worth learning ; 60% wanted to introduce Oriental medicine into their clinical practice in the future.

These results suggest that it is necessary to properly learn Oriental medicine from the basics during medical school. More research on Oriental medicine in terms of clinical and basic science is necessary, and the opportunity to exchange information about Oriental medical treatment should be included in post-graduate curriculum.

Key words : lecture of traditional Oriental medicine, medical students, curriculum

コメディカルコーナー・総説

ロールレタリングの発展過程と医療への応用

關 戸 啓 子

徳島大学医学部保健学科看護学専攻基礎看護学講座

(平成15年1月24日受付)

(平成15年2月5日受理)

ロールレタリングとは、クライアント一人が二役を演じて、手紙をやりとりする心理技法である。この心理技法は、手紙を通して双方の立場から気持ちを訴える過程で、自分の持っている問題性に気づくことをねらいとしている。これは、わが国において少年院での矯正教育の実践の中から生み出された技法である。現在では、不登校や校内暴力、家庭内暴力といった心理臨床の場でも広く活用されている。同時に、ロールレタリングの理論構築や効果の検証方法が開発されつつある現状である。さらに、医療への応用も徐々に試みられている。医療従事者自身への精神的援助方法として、また、医療従事者が患者を理解することへの援助方法としての利用などが報告されている。今後は、障害受容や死の受容など直接患者に対する援助方法としての活用が期待される。

はじめに

矯正教育の現場から生み出された心理技法であるロールレタリングは、現在では幅広く心理臨床の現場で実施され、多くの事例でその効果が検証されている。しかし、ロールレタリングは医療現場においては、まだほとんど知られていない。そこで、これまでのロールレタリングが発展してきた過程を紹介するとともに、医療現場にどのように応用できる可能性があるのかについて述べる。

ロールレタリングとは

ロールレタリングという名称は、ロールプレイングから発想された造語であり、「役割交換書簡法」「役割書簡法」「心理書簡法」等とも呼ばれている。

実際の方法は、自分自らが、自己と他者という両者の視点に立ち、役割交換を行いながら、双方から交互に相

手に手紙で訴えるというものである。この往復書簡を重ねることによって、相手の気持ちや立場を思いやるという形で、自らの内心にかかえている矛盾やジレンマに気づかせ、自己の問題解決を促進する¹⁾ことを目的として行われる心理技法である。

春口²⁾は、ロールレタリングの作用について、次のような臨床的仮説を立てている。

1. 文章による感情の明確化
2. 自己カウンセリングの作用
3. カタルシス作用
4. (相手への) 対決と受容
5. 自己と他者、双方からの視点の獲得
6. (自己の) イメージの脱感作
7. 自己の非論理的、自己敗北的、不合理な思考に気づく

そして、ロールレタリングの特徴について、ロールレタリングは、援助者が直接クライアントに働きかける関係ではなく、クライアントの心のなかに存在する他者を媒介とする三者関係である。自己の内界に取り入れた他者との対決であるので、そこには自己受容が働きやすい³⁾と述べている。

ロールレタリングのはじまり

ロールレタリングは、1983年に矯正施設の法務教官である和田英隆が創案し、初めて試行したもので、今でも和田実践といわれている。最初に試行した時のいきさつを和田⁴⁾は、「矯正施設で入院間近な少年に、母親から引き受け拒否の連絡がきた。少年の生活は、その連絡を受けてから乱れてきた。そこで、チェア・テクニク(ゲシュタルト療法の空椅子の技法)にヒントを得て、椅子の代わりに手紙を用い、少年が母と自分の二つの立場に

立ち、往復書簡を繰り返すという指導を実施した。その結果、少年の心情が安定してきた。他にも、内省力の乏しい少年や再入少年に実施したところ、自己洞察や他者理解を深めるために、この技法が思いのほか有効であると思われた。」(1995, p. 34)と述べている。このように、ロールレタリングは矯正教育の現場における実践からはじまった技法なのである。ちょうど、少年院教育が厳しい集団生活における訓練的な処遇から、少年に対する個別の処遇へと変化が求められた時期であった。少年院の現場では法務教官が少年の処遇に対して試行錯誤を繰り返していたという背景もあり、この和田実践は注目をあびた。

日本ロールレタリング学会の設立まで

和田実践に感銘を受けた、当時の上司であった春口徳雄がロールレタリングを学会ではじめて公表した。春口²⁾は、「和田英隆先生が生徒に指示された『母から子どもへ』という少年の手紙を見た瞬間、これまで問いつづけてきた心理技法の課題に強烈な示唆を受けた。その日から、役割書簡法の理論と技法を研究するため自らロールレタリングを体験するとともに、少年院や小・中学校の生徒たちにロールレタリングを試行し続けてきた。」(1995, p. 13)と述べており、その成果を1984年日本交流分析学会で「ロール・レタリング」と名づけて発表した。それ以来、矯正教育を中心として、学校教育やカウンセリングの現場で実践され、1992年にはロールレタリング研究会が発足した。この研究会の実績をふまえ2000年に日本ロールレタリング学会が設立された⁵⁾。

ロールレタリングの研究動向

ロールレタリングは、当初矯正教育の現場を中心に実践されていたが、現在では幅広い領域で用いられている。各領域におけるロールレタリングの最近の研究動向について述べる。

1. 矯正教育の現場から

ロールレタリングの実践から、その有効な方法を検討している研究が主流である。

1) 書簡の相手

母親、兄弟、保護司、被害者など、課題設定(書簡の

相手)を誰にすることが有効なのか。また、その判断は誰が、どのような基準で行うと良いのかという検討^{6,7)}。更には、相手が人ではなく、薬物依存の場合は薬物であるとか、人以外を対象とした場合も報告⁸⁾されている。

2) 指導者の対応

書簡に対する、法務教官の対応に関する検討。より有効な導入方法、書簡へのコメントの仕方などが検討^{6,9,10)}されている。

2. 学校教育の現場から

学校教育の現場からは、実践事例の報告が主流である。どのような時に、ロールレタリングを活用することが可能なのか模索段階であると思われる。

1) 授業での活用方法

死の準備教育や総合学習の時間、国語教育への実践事例等^{11,13)}が報告されている。

2) 学校臨床における活用

不登校、いじめなど、学校教育の現場がかかえる問題についても用いられ、実践事例^{14,15)}が報告されている。

3. カウンセリングの現場から

カウンセリングの現場からも、実践事例の報告が主流である。家庭内暴力や虐待、アルコール依存症の問題等への実践事例^{16,18)}が報告されている。

ロールレタリングの課題

これまで、ロールレタリングは実践主導型で発展してきた。研究も実践研究がほとんどであり学術的研究は緒についたところである。

今後ロールレタリングが心理技法として確立するためには、効果の検証と独自の理論構築が必要である¹⁹⁾。効果の検証については、その必要性が当初から指摘されていたものの、矯正教育から出発したロールレタリングにとって、対象の少年の追跡調査等ができないという事情から、個々の事例における検証にとどまっていた。しかし、ここにきて評価基準や尺度作成、理論構築へ向けての取り組みが開始され、現在研究^{19,22)}が継続されている。

ロールレタリングの医療への応用

このように、ロールレタリングも実践が積み重ねられ、心理技法としての有効性が認められつつある。矯正教育の現場では、うわべだけではなく、少年が本当に自分を見つめ立ち直っていくことを支援する方法として利用されている。学校教育の現場では、死やノーマライゼーション等について児童・生徒が真剣に考えるための手段として取り入れられたり、学校現場がかかえる不登校やいじめ等への解決へ応用されている。カウンセリングの現場でも、ロールレタリングはその効果を発揮している。

これらの状況から、著者はロールレタリングが医療現場においても応用できるのではないかと考えた。そのひとつは、医療従事者への支援方法としてである。

医療従事者は学生も含めて、人の命と向き合う常に緊張を強いられる状況にある。患者や医療従事者間の人間関係などがうまくいかなかったり、心理的支援を必要としている場合が多いと考えられる。たとえば、ある患者と医療従事者の関係がうまくいかないといったような場合も、医療従事者は患者をさけることもできないし、そのことを患者に直接訴えるわけにもいかない。医療従事者が患者を理解するしかないのである。このような時に、ロールレタリングは実際の患者と手紙を交わすわけではないので、患者に迷惑をかけることなく行える。また、医療従事者が思いを吐露しても誰にも知られることなく秘密は守られる。患者を理解する方法のひとつとして、医療現場には向いているのではないかと考えた。まだ、人間関係の取り方が未熟な実習学生においては、特に有効ではないと思われる。これについては、すでに下村^{23, 24)}が看護学生の場合を発表しているが、現在のところ

他にこのような研究はみあたらない。今後、発展していくことが望まれる。

さらに、ストレスの高い医療従事者自身への心のケアにも有効ではないかと考え、著者は臨床経験3年目の病院勤務看護師にロールレタリングを実施²⁵⁾した。試みとして行ったので、37人の看護師に一齐に実施した。「タイムマシン・メッセージ」として、「今の私から未来の私へ」手紙を書き、また「未来の私から今の私へ」返事を書くという方式で行った。その後、感想も書いてもらった。この方法は、現在かかえているストレスに対して、それを克服した未来の私から手紙を書くことによって、現在の私がストレスと感じていることを客観的にとらえる助けとしようとすることを目的としている。今回の研究では、特にストレスを訴えているという対象ではなく、協力が得られた病院の臨床経験3年目の看護師全員に実施したので、「タイムマシン・メッセージ」の内容は表1

表1 「タイムマシン・メッセージ」の内容

1. 「・・・していますか」という未来の私に対して質問を書いている群		
今の私から未来の私へ ⇨	⇩	未来の私から今の私へ
<ul style="list-style-type: none"> ・未来の私は何をしていますか (15) ・幸せですか (5) ・充実していますか (4) ・少しは成長できてますか (2) ・楽しいですか (2) ・やりたいことが明確になったか (1) ・看護師で良かったですか (1) ・どんな看護師になっていますか (1) 		<ul style="list-style-type: none"> ・励まし (6) ・将来の私の状況の報告 幸せです (7) 自信持って働いてます (4) 看護師で良かったよ (2) 家庭に入ってます (1) ・今の私を肯定 (2)
2. 「・・・していることと思います」「・・・して下さいね」という未来の私に対して願いを書いている群		
今の私から未来の私へ ⇨	⇩	未来の私から今の私へ
<ul style="list-style-type: none"> ・将来の自分への夢を書いている 仕事に関して (7) 家庭に関して (7) 趣味・遊びに関して (3) 女性としての生き方に関して (1) 特定なし (1) 		<ul style="list-style-type: none"> ・励まし (3) ・～したら良いというアドバイス 毎日を充実させる (2) 何でも楽しんで (2) 何にでもチャレンジ (2) やりたい事しておく (2) ・今の私を肯定 (1)
3. 未来の私にアドバイスを書いている群		
今の私から未来の私へ ⇨	⇩	未来の私から今の私へ
<ul style="list-style-type: none"> ・仕事に慣れすぎないでね (1) ・他人の意見はきちんと聞いてね (1) ・人に影響を与えられるような看護師でいてね (1) 		<p>これに対する直接のコメントはなし</p>
注：()内は、回答(手紙への記入)した人数を示す。複数回答あり。		

のようであった。将来の自分の理想像に向かって、前進しようとする気持ちが読み取れる。感想をみると、今の自分を冷静に見つめなおすきっかけになったというものが多かった。しかし、中には今の自分のことで精一杯でとても将来のことなど考えられず、将来の自分にメッセージを書くことができなかったという看護師もいた。今後のフォローが必要な状態であると判断された。今後は、このような看護師に対して継続的にロールレタリングを実施することによって、支援方法として有効なのか検証していきたい。

さらに、もうひとつの方法として、患者へのロールレタリングの実施が考えられる。入院患者に対するロールレタリングはこれまでに報告されたものが見当たらない。しかし、患者が死や障害を受容する過程において、応用が可能なのではないかと予測される。

今後、医療現場においてもその活用が期待される。

文 献

- 1) 春口徳雄：役割交換書簡法（杉田峰康監）．創元社，大阪，1987，p.5
- 2) 春口徳雄：ロール・レタリングの理論的基盤．ロール・レタリング(役割交換書簡法)の理論と実際(杉田峰康監，春口徳雄編)，1版，チーム医療，東京，1995，pp.12 18
- 3) 春口徳雄：ロール・レタリングによる受容と対決．ロール・レタリング(役割交換書簡法)の理論と実際(杉田峰康監，春口徳雄編)，1版，チーム医療，東京，1995，pp.19 24
- 4) 和田英隆：ロール・レタリングの導入技法．ロール・レタリング(役割交換書簡法)の理論と実際(杉田峰康監，春口徳雄編)，1版，チーム医療，東京，1995，p.34
- 5) 春口徳雄：日本ロールレタリング学会設立経過報告．日本ロールレタリング学会第1回大会研究発表要旨集録 - 2000年 - 2000，pp.2 5
- 6) 竹下三隆：少年院におけるロールレタリングの実践的技法の考察．ロールレタリング研究，1：39 48 2001
- 7) 高木春仁：しょく罪指導における「ロールレタリング」の活用 - 被害者との対決により被害者感情に気付けさせる - ．日本ロールレタリング学会第1回大会研究発表要旨集録 - 2000年 - 2000，pp.22 31
- 8) 信川久子：課題ロールレタリングを用いた薬物依存少年に対する支援事例．日本ロールレタリング学会第1回大会研究発表要旨集録 - 2000年 - 2000，pp.49 60
- 9) 山口 剛：本音を受け入れることによる少年と職員の変化．日本ロールレタリング学会第1回大会研究発表要旨集録 - 2000年 - 2000，pp.38 41
- 10) 竹下三隆：書くことによる感情表現と自己洞察 - 本音を書くことからの出発 - ．日本ロールレタリング学会第1回大会研究発表要旨集録 - 2000年 - 2000，pp.42 48
- 11) 岡本茂樹：ロールレタリングを導入した学級運営の研究 - 「死への準備教育」の実践に向けて - ．ロールレタリング研究，1：27 38 2001
- 12) 元木幸三：総合的な学習の時間におけるロールレタリングの役割．日本ロールレタリング学会第3回大会研究発表抄録集・プログラム - 2002年 - 2002，pp.66 75
- 13) 梨木昭平：国語科教育とロールレタリング．日本ロールレタリング学会第3回大会研究発表抄録集・プログラム - 2002年 - 2002，pp.76 85
- 14) 塚田厚弥：登校拒否傾向にある児童と自己主張の強い児童との対比的な研究 - ロールレタリングによるアプローチ - ．日本ロールレタリング学会第3回大会研究発表抄録集・プログラム - 2002年 - 2002，pp.87 96
- 15) 塚田厚弥：いじめを受けた児童の事例．日本ロールレタリング学会第1回大会研究発表要旨集録 - 2000年 - 2000，pp.109 118
- 16) 小林 剛：虐待連鎖の不安に怯える母親への心理的支援 - ロールレタリングによる往復書簡を通して - ．日本ロールレタリング学会第1回大会研究発表要旨集録 - 2000年 - 2000，pp.61 75
- 17) 岡本茂樹：ロールレタリングを導入した書簡によるカウンセリングの試み - 虐待を繰り返す母親の心の傷を癒すために - ．ロールレタリング研究，2：47 60 2002
- 18) 春口徳雄：ロール・レタリングによる受容と対決．ロール・レタリング(役割交換書簡法)の理論と実際(杉田峰康監，春口徳雄編)，1版，チーム医療，東京，1995，pp.24 31
- 19) 新田 茂，鯨井由香：心理書簡法の心理作用Ⅱ - 時間的展望の観点から - ．日本応用心理学会第66回大

- 会発表論文集 ,1999 ,pp 87
- 20) 鯨井由香：心理書簡法の評価基準・尺度作成の試み . 日本応用心理学会第66回大会発表論文集 , 1999 , pp 88
- 21) 新田 茂 , 高橋 眞：心理書簡法の心理作用Ⅲ - 時間的展望改善のための補助的な課題設定 - . 日本応用心理学会第69回大会発表論文集 2002 ,pp .134
- 22) 高橋 眞 , 新田 茂：心理書簡法の理論による気づきの図式化 . 日本応用心理学会第69回大会発表論文集 , 2002 ,pp .135
- 23) 下村明子：看護教育におけるロールレタリングを用いた実践 - 自尊感情が低い学生に対する患者理解のアプローチ - . ロールレタリング研究 ,1 : 49 58 2001
- 24) 下村明子：看護に活かすロールレタリング - 患者理解のアプローチ (3) . 日本ロールレタリング学会第3回大会研究発表抄録集・プログラム - 2002年 - 2002 ,pp 44 55
- 25) 關戸啓子：ロールレタリングの効果に関する一考察 - 病院勤務3年目を迎える看護者に実施して - . 日本ロールレタリング学会第3回大会研究発表抄録集・プログラム - 2002年 - 2002 ,pp 37 43

Development process of role letter writing and its medical applications

Keiko Sekido

Department of Nursing, School of Health Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Role letter writing is a form of psychotherapy in which the client plays the roles of two persons, who exchange letters. The purpose of this psychotherapy is to help the client become aware of their problems in the process of reporting their feelings from the positions of the two roles by letters. This technique was created from education practices at reformatories in Japan. At present, role letter writing is also widely used in psychological clinics such as for school refusal, school violence, and domestic violence.

Simultaneously the theory of role letter writing is being established, and methods of evaluating its effects are being developed. The application of role letter writing to medical practice has been also attempted. There have been reports on the use of role letter writing as a method of psychological supporting medical staff members themselves and as a method to help them to understand patients. In the future, it may be used as a method of directly supporting patients for acceptance of disabilities or death.

Key words : role letter writing, psychotherapy

コメディカルコーナー・総説

精神保健福祉における学際的多職種連携によるチームケアの効果測定

谷岡 哲也¹⁾, 青谷 恵利子²⁾, 松下 恭子¹⁾, 橋本文子¹⁾,
永峰 勲¹⁾, 多田 敏子¹⁾, 高坂 要一郎³⁾, 真野 元四郎⁴⁾

¹ 徳島大学医学部保健学科地域・精神看護学講座

² 北里研究所・臨床薬理研究所

³ 医療法人 仁生会 細木ユニティ病院

⁴ 福井県立大学看護福祉学部社会福祉学科

(平成15年3月12日受付)

(平成15年3月17日受理)

日本のメンタルヘルスケアにおいて、学際的多職種連携におけるチームケア (Interdisciplinary Collaborative Team Care: ICTC) の実践とその評価についての研究は、これまでほとんど発表されていない。その理由には、多職種の連携による効果をどのような変数で捉えて、いかに測定するかを明確に示すことが困難であることが挙げられる。

本論文は、新しいマネジメント方法を導入した結果の評価をする際に重要となる点をまとめると同時に、今後のICTCの系統的な評価研究の必要性を強調することを目的とする。ICTCにおける評価研究の方向性としては、「混交変数の統制の下での実験研究」や「患者にもたらされる効果の質的研究」などの研究デザインや、より適切な変数と測定方法を用いることが考えられる。

新しいモデルの効果測定を行うためには、昨今盛んに提唱されている Evidence-Based Medicine (科学的根拠に基づく医療)と同様に、Evidence-Based Management (科学的根拠に基づくマネジメント)の必要性を認識し、ICTC導入によるヘルスケアの向上やコスト削減などのメリットについての科学的根拠を評価研究によって示し、そして各施設が自らのICTCの実践を評価できる指標を示していくことが、今後の日本のICTC普及の鍵を握ると言っても過言ではない。

はじめに

学際的多職種連携によるチームケア (Interdisciplinary Collaborative Team Care: ICTC) は、精神保健福祉サー

ビスの質を向上させ、ノーマライゼーションの具現化のために不可欠である。しかし、従来にみられたような精神科医を頂点としたピラミッド型の医療チームの序列構造では、社会復帰を促進し地域における精神障害者のためのより良いケアを行うことはできない。したがってこのことを解消するためには、医師、看護師、精神保健福祉士、作業療法士、臨床心理士など、精神医療・福祉に関わる全職種のなかで、治療や社会復帰をめざす段階ごとに、患者にとって最も効果的なサービスを提供できる立場にいる専門家がリーダーシップをとり、学際的なチームの共有目標の下に他のメンバーが協働して介入することが重要になる。このように各スタッフが職域を越えたチームとして、同じ治療・ケアの目標に向かい、協力して治療の枠組みを作っていくことが学際的な多職種連携によるチーム医療である。筆者らは、2001年に学際的な多職種連携のための概念モデル¹⁾を発表した。また、2003年にはその概念モデルの評価²⁾を行なった。さらに、前述した概念モデルを臨床評価に基づいて改良したものを発表する予定である³⁾。しかし日本においては、このようなICTCの実践の効果測定を行なった研究はこれまでに発表されていない。

まず海外における研究を概観すると、Youngson-Reillyら⁴⁾が、Kaneの研究結果⁵⁾から、マルチディシプリナリーチームが専門サービスを提供するチームの標準となっていること、また効果的なチームの要件についても検討し報告している。次にHeenanら⁶⁾は、学際的な目標設定のための枠組み (モデル) を提案し、今後はさらに患者ケアについての枠組みを修正し、利用者固有の目標達成

度（アウトカム）をより効果的に測定するための成果指標を開発する必要があると述べている。しかしながら、この研究においてもチームワークに関する量的な評価は行われていなかった。

一方、Callahan ら⁷⁾が学際的連携と患者の健康に関連した生活の質について検討した論文では、患者の目標設定と学際的連携による支援の効果を統制された研究方法で、量的な指標を用いて実証した。また、Grady ら⁸⁾の研究においては、入院にかかる費用と入院期間という量的な指標を用いて、臨床および経営状態におけるアウトカム管理と学際的な協働の努力の効果を実証した。

日本においては、このような学際的なチームケアを実践し、その効果を質的あるいは量的の両側面から検討していくことが、これからのわが国の医療および福祉に課せられた課題である。前述したように、臨床および福祉の現場において重要であるはずのチームケアの効果を評価するための研究が、医療やケアそのものの評価研究ほど脚光を浴びていないのはなぜであろうか。ここでは、評価研究の難しさとその研究についての現状と展望について述べる。

ICTC に関する評価研究の難しさ

学際的な専門職によるチーム医療を効果的に運営するためには、チームをマネジメントする必要がある。具体的には、チームケアによる介入結果のデータを解析し、最善の実践パターンを同定して、同定された問題点に焦点を絞り、チームをリードし、発展させ、実践の変化を示唆する必要がある。しかし、そのマネジメントによる効果を測定することは、容易ではない。これは、あらゆるマネジメントシステムの評価研究に共通する難しさである。その主な理由として、以下の7つの点が指摘されている⁹⁾。

- (1) システムマネジメントに係わる要素が多く、複雑である。ICTC の定義が統一して使用されなければ、その効果を比較評価することができない。
- (2) 評価を組織単位（例えば、部門や施設の単位）で行なう必要があるため、必要なサンプル数の確保が困難である。
- (3) ICTC の導入に限らず、同時に何らかの新しいシステム（例えば、組織改革や実践の変化）を導入してしまうと、ICTC 独自の評価が不可能になる。
- (4) そのマネジメントの現象をどのような変数に

よってとらえるのか、その研究にかかわる研究者間のコンセンサスが得られなければ、単発的な多職種連携に関する各施設における実践報告にとどまってしまう恐れがある。実際に、国内外における学際的な多職種連携によるチーム医療関連の先行文献のほとんどが実践報告である。

- (5) マネージメントの効果を真に測定するためには、統制された実験あるいは調査を行なう必要がある。しかしながら、マネージメント以外の余分な変数（混交変数）の影響を取り除いて真の評価項目である従属変数に影響を及ぼさないように統制することは至難の業である。信頼性の高い実験結果を得るためには、被験者を的確に選択し統制条件を整えなければならない。
- (6) 多施設における経時（縦断）的な効果測定のための研究が望ましい。しかし、すべての研究参加施設においてマネージメントを標準化して長期間継続することは困難であり、且つ、多大な研究費用がかかる。
- (7) 異なった施設における標準化されていないマネージメント介入を比較したところで、多施設間の比較検討はできない。

したがって、ICTC の効果を系統的に評価していくためには、研究すべき範囲を定め、多職種連携による効果をどのようなデザインと“変数”によってとらえるか、そしてその変数をいかに測定するかを明確に示すことが重要である。その研究が、ICTC によって得られた効果を測定していなければ意味をなさないことはいうまでもない。

ICTC の評価研究の現状と展望

1) 評価研究の現状

学際的な多職種によるチームケアの効果を評価する方法として、4つの視点¹⁰⁾が示されている。利用者へのサービス支援計画が有意義であったかどうか、影響の大きい特定の目標を達成することにより、これに関連したニーズの領域で、肯定的（時には否定的）な変化をもたらしたかどうか、利用者へのサービス支援計画の遂行が、総合的に利用者の生活の質を向上させたかどうか、すべてのサービスと支援に対する利用者の満足の度合いを評価することである。これらの全てを検討することで、マネージメントの意義を評価することが可能になる

であろう。

次に、チームケアの効果を評価するうえで利用可能な分析モデルを紹介し検討する。例えば、ビジネスの領域には、マネージメントの結果を評価するために、よく用いられているモデルがある。しかし、評価の対象とする現象の焦点がそれぞれ異なっている。以下、その例をいくつか紹介する。

まず、「TOWSマトリックス¹¹⁾」は、脅威・機会・弱点・強さの4つの側面から組織の変化をみようとするモデルである。また、「製品ライフサイクル分析¹²⁾」は、製品としての新しい経営戦略マネージメントの導入から衰退までの4つの段階における経済的（利益等）な側面を分析する手段である。次に「ポートフォリオ分析¹³⁾」は、市場獲得および市場成長率から製品やサービスを評価する手段であり、医療サービスの経済的評価にも用いられている。このようなビジネスモデルを用いて、医療マネージメントをコストの側面から分析した研究はいくつかみられる¹⁴⁾。しかし、新しいモデルの導入による効果を、様々な角度（患者への効果、医療スタッフへの効果、経営面での効果）まで総合的に評価した研究はみられない。

2) 精神保健福祉の領域における評価研究

国内では精神保健福祉の領域において、ICTCの効果が多面的に評価した研究は報告されていない。一方海外におけるこれまでの研究の焦点は、チームにおけるリーダーシップの重要性^{15,16)}、多職種連携を強化するための対応策^{17,18)}や標準化のためのシステム構築の過程^{19,20)}、治療過程に局限した多職種連携モデルの考察²¹⁾に留まっていた。

精神保健福祉の領域でのチームケアにおける、数少ない評価研究の中のひとつの例として、Fichtnerら²²⁾による研究が挙げられる。この研究は、新しく開発された精神科チームケアのための自己評価プログラムが、チームアプローチの向上に役立ったかどうかを調査したものである。精神科医、看護師、ソーシャルワーカー、作業療法士、臨床心理士、理学療法士の6職種に対して、自己評価プログラムを受講する前後に、リーダーシップとチーム機能の評価スケール(SLATE: Scale for Leadership Assessment and Team Evaluation)を用いて調査を行い、結果を比較したところ、著しい上昇が認められたと報告されている。

この研究では、SLATEを評価用具として用いて、チー

ム全体としての効果、精神科医のリーダーシップ、治療計画への各職種の参加度、治療計画の質に代表されるすべての側面の評価点が上昇したことから、チームの機能が向上したと結論づけている。しかし、SLATEによる評価点（すなわちチームワーク効果の主観的な認識）だけでは、実際の臨床的效果や患者の満足度、経済的評価などは行なうことができないため、包括的なチームケアの評価までには至っていないといえる。

3) 評価研究の課題

ケリー(Kelly, K)らは、いかなる組織の変化を評価する際にも、次の5つの“変数”の測定を網羅して考察することをすすめている⁹⁾。これは、ICTCの評価においても適応可能な変数であると考えられる。ICTCの導入あるいは継続的な実施によって、その結果が以下の変数としてどのように変化するのかを検討する必要がある。

- (1) 属性変数：ICTCに係わるすべての専門職の属性（教育背景、経験年数、年齢）、施設の属性（経営母体、提供するサービスの内容、人員配置）、患者属性（年齢、診断名、治療内容と期間）
- (2) 人に関する変数：関係者の仕事に対する態度に関すること（学際的な多職種の仕事に対する満足度、各専門職の自主性、組織に対する忠誠、組織的な統制、専門職意識、動機や葛藤、各職種における仕事の効率）
- (3) 組織に関する変数：組織の環境（中央集権あるいは権利分散型組織体制の程度、改革および標準化の進行状況、転職率、リーダーシップの方法）
- (4) 患者にもたらされる成果に関する変数：治療やケアの中心となる患者の経験および認識（一般状態、ケアに対する満足度、症状および機能改善度合い）
- (5) コスト：ICTCの実施にあたり生ずる損失（労働時間、設備および備品、教育にかかる経費）

以上の5つの変数を測定・検討することによって、患者やその家族の満足度が向上したかどうか、職員の達成動機が向上したかどうか、病院の経営状態が好転したかどうか、などを包括的に評価する必要がある。

こういった目的を達成するためには、研究者が先行研究に基づいて、適切な測定方法を助案する必要がある。その際に、信頼性、妥当性、感受性、実効性が高く、かつ使用しやすい計測方法を探索するか、あるいは目的に合った測定用具がなければ、自ら開発しなければならな

い。

ここで、病院管理システムやマネジメント評価の計測用具として、その妥当性が検証されているものを、いくつか例としてあげてみる。

まず患者満足度評価表 (Picker-Commonwealth survey)³⁾は、ケアの7つの側面 (患者の尊重、ケアの調整、コミュニケーションと情報提供、身体的安楽の提供、恐怖心の軽減、家族や重要他者のケアへの参加度、ケアの継続性) に焦点を当てて、これらが入院中に提供されたかどうかを患者自身に尋ねることによって、患者満足度を測定している。一方、医療従事者の仕事に対する満足度を評価する方法として広く使用されているのは、職務満足度インデックス (Index of Work Satisfaction)⁴⁾であり、報酬、自主性、職務、組織の規律、他者との交流、専門職としての地位などの側面から、医療従事者が7段階のリッカートスケールによって自己評価するものである。

また、チーム機能質問紙 (The Team Survey)⁵⁾は、チーム医療におけるグループ機能の効果を測定する方法であり、チーム構成員の認識に焦点を当てて、チームとの同一化、チームの有効性の認識、メンバー間の相互作用、他のメンバーに対する認識、チーム目標と現状の認識、コミュニケーション等を測定している。そして、連携実践スケール (Collaborative Practice Scale)⁶⁾は、特にケアを計画・実践する際に関連する「医師の協力体制と看護師の主張力」という2つの側面から、職種間の連携の程度を測定するものである。

ここに挙げた測定用具は、様々な研究者が各々の研究テーマに即して改訂して使用していることから、その妥当性と利便性がうかがえよう。しかし現状では、ほとんどの研究において、その施設の状況に合わせて質問紙等を独自に開発して使用するケースが多く、その信頼性と妥当性を検証するまでには至っていない。したがって、その検証作業が今後の課題である。

4) 評価研究の展望

ICTC を評価するためには、組織全体の評価が必要となる。そのため、組織内のどこかに、何らかの変化が突然おこる可能性があることを予測しておかなければならない。したがって、こういった不測の事態も想定した研究デザインが必要となる。各施設での情報 (組織評価、専門職評価、患者満足度やスタッフの満足度など) が定期的に、標準化された方法で収集される情報管理システ

ムが構築されるならば、ICTC の導入による取り組みの効果を総合的に評価する研究が増えていく大きな原動力となるであろう。

今後の ICTC の評価研究の方向性として期待されるのは、「混交 (剰余) 変数の統制の下での実験研究」または質的研究手法を用いた「患者にもたらされる効果の質的研究」のような確かな研究デザインである。実際には、無作為抽出によって属性の類似した比較対照群を作って割付を行ったデザインで実験研究をすすめることは、困難を極めるであろう。しかし、比較対照群までは作れないにせよ、層化標本法を用いたり、信頼性や妥当性の検証された測定用具を用いることで、ただ標本数を大きくするだけに止まらず、さらに質の高い効果測定を行なえるのではないだろうか。実験研究が不可能な場合には、質的研究によって効果を実証していくことが望まれる。

おわりに

施設の管理者が ICTC の導入を検討する場合に、単独の施設におけるチーム医療の実践報告だけでは、その判断の根拠とするには不十分である。何がうまくいったのか、また何と比較して効果があったのかを系統的に評価しなければ、新しいモデルを導入するための時間と労力、そして経済的なリスクを負うことを躊躇することは自明のことと思われる。

新しいモデルの効果測定を行うためには、昨今盛んに提唱されている Evidence-Based Medicine (科学的根拠に基づく医療) と同様に、Evidence-Based Management (科学的根拠に基づくマネジメント) を実践し、管理者がその必要性を認識することが求められる。実証データに基づく治療法やケアのみが標準化されるように、ICTC 導入によるメリットについての科学的根拠を評価研究によって示していくことこそが、今後の ICTC 普及の鍵を握るものであり、ケアの質を向上させる方策であると考えられる。

文 献

- 1) Betty Furuta, 真野元四郎, 高坂要一郎, 谷岡哲也
編著: 精神障害者のためのヘルスケアシステム, 学際的多職種連携によるチーム医療モデル作成の試み, 西日本法規出版, 岡山 2001
- 2) 谷岡哲也, 高坂要一郎, 真野元四郎 他: 学際的多

- 職種連携概念モデルの分析と評価, 四国学院大学大学院社会学研究科紀要, 第3号: 1-19, 2003
- 3) 谷岡哲也, 真野元四郎, 高坂要一郎, Betty Furuta 編著: 続: 精神障害者のためのヘルスケアシステム: 学際的なチームケアモデルと実践のガイドライン, 西日本法規出版, 岡山, 2003, 印刷中
 - 4) Youngson-Reilly, S., Tobint, M. J., Fielder, A. R. : Multidisciplinary teams and childhood visual impairment, a study of two teams. *Child care, health and development* 21(1): 3-15, 1995
 - 5) Kane, R.A. : *Interprofessional teamwork* Syracuse. Syracuse University, New York, 1975
 - 6) Heenan, C.M., Piotrowski, U. : Creation of a Client Goal-Setting Framework. *SCI Nurs.*, 17(4): 153-161, 2000
 - 7) Callahan, M.B., LeSage, L., Johnstone, S. : A model for patient participation in quality of life measurement to improve rehabilitation outcomes. *Nephrol. News Issues* Jan., 13(1): 33-7, 1999
 - 8) Grady, G. F., Castle, B., Sibley, K. : Outcomes management: An interdisciplinary approach to improving patient outcomes. *Nephrology News Issues*, 10(11): 28-29, 1996
 - 9) Kelly, K., Maas, M. : Nursing management innovations: A need for systematic evaluation. In *Outcomes of Effective Management Practice*. Thousand Oaks, Sage, 1996, pp3-15.
 - 10) デイビッド P. マクスリー : THE PRACTICE OF CASE MANAGEMENT; 野中猛, 加瀬裕子 (監訳): ケースマネジメント入門, 中央法規出版, 東京, 2002, pp148-149
 - 11) Weihrich, H. : The TOWS Matrix, A Tool for Situational Analysis. *Long Range Planning*, 15(2): 54-66, 1982
 - 12) Kotler, P. : *Marketing Management, Analysis, Planning, Implementation, and Control* (7th ed.) Simon Schuster, N.Y., 1991
 - 13) MacStravic, R., Mahn, E., Reedal, D. : Portfolio Analysis for Hospitals. *Health Care Management Review*, 69: 69-75, 1983
 - 14) Ginter, P., Swayne, L., Duncan, W. : *Strategic Management of Health Care Organizations* (3rd ed.) Blackwell, Malden, MA, 1999
 - 15) Yank, GR., Bareber, JW., Hargrove, DS., Whitt, P. D., *et al.* : The mental health treatment team as a work group: team dynamics and the role of the leader. *Psychiatry*, 55: 250-264, 1992
 - 16) Rodenhauer, P. : Psychiatrists as treatment team leader, pitfalls and rewards. *Psychiatric Quarterly*, 67(1): 11-31, 1996
 - 17) Marinaro, C. : The case for interdisciplinary collaboration. *Nursing Outlook*, 37: 287-288, 1989
 - 18) Davis, A., Davis, S., Moss, N., Marks, J., *et al.* : First steps toward an interdisciplinary approach to rehabilitation. *Clinical Rehabilitation*, 6: 237-244, 1992
 - 19) Beverly, L., Dobson, D., Atkinson, M., Cadwell, L. : Development and evaluation of interdisciplinary team standards of patient care. *Healthcare Management Forum*, 10(4): 35-39, 1997
 - 20) Gillig, PM., Barr, A. : A model for multidisciplinary peer review and supervision of behavioral health clinicians. *Community Mental Health Journal*, 35: 361-365, 1999
 - 21) Ammenwerth, E., Ehlers, F., Eichstadter, R., Haux, R., *et al.* : Analysis and modeling of the treatment process characterizing the cooperation within multi-professional treatment teams. *Studies in Health Technology and Informatics*, 77: 57-61, 2000
 - 22) Fichtner, GC., Hardy, D., Patel, M., Stout, C.E., *et al.* : A self-assessment program for multidisciplinary mental health teams. *Psychiatric Services*, 52(10): 1352-1357, 2001
 - 23) Cleary, P. D., Edgman-Levitan, S., Roberts, M., Moloney, T.W., *et al.* : Patients evaluate their hospital care: A national survey. *Health Affairs* (Millwood), Winter 10(4): 254-267, 1991
 - 24) Stamps, P.L., Piedmonte, E.B. : *Nurses and work satisfaction: An Index for Measurement*, 2nd ed., Health Administration Press, Michigan, USA, 1997
 - 25) Millward, J. Jeffries, N. : The team survey: a tool for health care team development. *Journal of Advanced Nursing*, 35(2): 276-287, 2001
 - 26) Weiss, S., Davis, H. : Validity and reliability of the Collaborative Practice Survey. *Nursing Research*, 34: 299-305, 1985

A need for systematic evaluation of interdisciplinary collaborative team care

Tetsuya Tanioka¹⁾, Eriko Aotani²⁾, Yasuko Matsushita¹⁾, Fumiko Hashimoto¹⁾, Isao Nagamine¹⁾, Toshiko Tada¹⁾, Yoichiro Takasaka³⁾ and Motoshiro Mano⁴⁾

¹⁾Major in Nursing, School of Health Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan ; ²⁾Center for Clinical Pharmacology, The Kitasato Institute, Tokyo, Japan ; ³⁾Psychiatry and Neurology Hosogi Unity Hospital, Kochi, Japan ; and ⁴⁾Department of Social Welfare Science Fukui Prefectural University, Fukui, Japan

SUMMARY

Despite great interests on interdisciplinary collaborative team care (ICTC) in psychiatric care, a limited number of studies regarding the practice of ICTC and its evaluation has been reported in Japan. There is little consistency in the selection of the outcome variables and the methods of measurement, so that the effectiveness of ICTC has not been clearly shown.

The purpose of this article is to emphasize the needs for systematic evaluation of ICTC in psychiatric care, as well as to identify some methodological essentials for the evaluation research on the management innovation. Use of more a scientific research design, such as an experimental design with controlling of extraneous variables or an extensive qualitative research, and more adequate outcome variables and the instruments should be considered for the future research.

The future diffusion of ICTC as a new health care model in Japan can depend on the researchers who recognize the importance of the evidence-based management, like as the evidence-based medicine, present scientific evidences on improved health care and reduced costs as the outcome of ICTC, and provide a guideline for the health care organizations to evaluate their practice of ICTC.

Key words : interdisciplinary collaborative team care, evaluation, research

コメディカルコーナー・総説

母乳育児推進のための看護援助

寺尾 紀子

徳島大学医学保健学科母性・小児看護学講座

(平成15年3月17日受付)

(平成15年3月31日受理)

はじめに

母乳は新生児にとって最も自然な食物である。母乳栄養の栄養学的・生理学的利点は母親の血液からつくられたものであり、同種蛋白であるため、各栄養素の消化吸収はよく、乳汁の化学的組成は、児の胃の発達に一致して変化し、初乳は分娩後3~4日で成乳にかわり、しだいにその強さを増していく。免疫学的には母乳中にさまざまな感染防御因子が含まれており、児を感染から守っている。母乳を飲ませることは栄養面だけでなく、母子相互作用という観点から、母と子の最初の接触としての授乳を、母子の情緒的な関係として強調されるようになった。いわゆる、「母乳育児」という視点でとらえるようになった。

母乳育児を推進するにあたって、ユニセフの10か条から母乳育児の重要性を、具体的な授乳指導を、家庭・地域・社会が母乳育児を支援することなどが発表されている。しかし、母乳育児を推進するためには、母親に母乳育児に対する自己効力感が高まるような援助をすすめていくことも重要である。

1. 乳汁栄養法の推移

わが国における乳汁栄養法の状況をみたものである(表1)¹⁾。1カ月時の母乳栄養の割合は、昭和35年70.5%であったのが、10年後(昭和45年)には31.7%と約半分以下に減少した。その後、少しずつ上昇しているが40%台に留まっているのが現状である。混合栄養は増加傾向を示しているが、やはり40%台である。人工栄養の頻度はやや減少傾向を示している。一方、3カ月の栄養方法をみると、1カ月時に維持していた母乳栄養、混合栄養とも減少し、その反対に人工栄養が増加し、平成12年には1カ月時の11.2%の約3倍である。しかし、母乳栄養と混合栄養を加えた場合、母乳栄養の割合はわずかずつではあるが上昇してきている。このことはできるだけ母乳栄養を基本にして、不足を人工栄養で追加しようとする姿勢は何える。

昭和49年WHOの「乳児栄養と母乳哺育」の決議を受けて、わが国においても、昭和50年から3つのスローガン¹⁾、をかかげて母乳運動を推進している。

1) 出生後1.5カ月までは、母乳のみで育てよう、2)

表1 乳汁栄養法の年次推移¹⁾

区分	1 カ月時				3 カ月時			
	総 数	母乳栄養	混合栄養	人工栄養	総 数	母乳栄養	混合栄養	人工栄養
昭和35年	100.0	70.5	9.0	20.5	100.0	56.4	16.5	27.1
45年	100.0	31.7	42.0	26.3	100.0	31.0	28.1	40.9
55年	100.0	45.7	35.0	19.3	100.0	34.6	24.9	40.5
60年	100.0	49.5	41.4	9.1	100.0	39.6	32.0	28.5
平成2年	100.0	44.1	42.8	13.1	100.0	37.5	29.4	33.1
7年	100.0	46.2	45.9	7.9	100.0	38.1	34.8	27.1
12年	100.0	44.8	44.0	11.2	100.0	39.4	30.5	30.2

資料 昭和35, 45, 55, 平成2, 12年は厚生省「乳幼児身体発育調査」
昭和60, 平成7年は厚生省「乳幼児栄養調査」

3カ月までは、できるだけ母乳のみで育てよう、3)4カ月以降でも、安易に人工ミルクに切り替えないで育てようというスローガンである。

母乳栄養率の減少した要因はいくつかあるが、そのひとつに、出産場所の変化がある。自宅分娩から施設分娩に移行し、90%を超えた年度²⁾から母乳栄養は減少し、その後は横ばい状態である(図1)。このことは、出産中

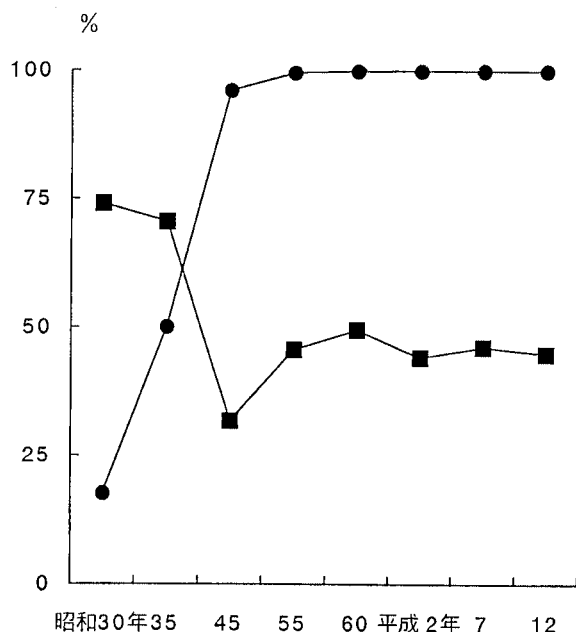


図1 施設内分娩と母乳栄養率の年次推移

施設内分娩 - - - -
母乳栄養率 - - - -

施設内分娩数は全国の出生総数を100とした値である²⁾。
母乳栄養率は児の1カ月時における乳児栄養法を100とした値である¹⁾。
文献1, 2)より

心の看護が主で、出産後の乳房ケアを含む十分な看護が継続的になされなかった結果でないかと考える。

2. 母乳栄養の利点

母乳の利点については栄養・生理学的、免疫学的面などがいわれている。

1) 栄養・生理学的利点^{3,4)}

母乳の組成を調べてみると人に最も適したタンパク質、脂肪、糖質等の組成である。乳汁成分の組成は、初乳は

分泌量が少ないが新生児にとっては胃の発達に一致して組成が変化する。

蛋白質・アミノ酸：牛乳はカゼインが多く、人乳はラクトアルブミン、グロブリンが多く含まれる。新生児にとっては胃内に凝固物を作ることが少ないため消化吸収がよい。また、アミノ酸組成は母乳中に必須アミノ酸が多く含まれている。脳の正常な発育や網膜機能の発達を促すタウリンも豊富である。

脂質：脂質の含有量は初乳より成乳でやや増加し、その内訳はトリグリセリドが97~98%である。母乳脂肪には必須脂肪酸であるオレイン酸、リノール酸の含有量が多い。

糖質：90%以上が乳糖である。これは腸からの吸収が他の糖に比べて遅く、腸蠕動を促進し、カルシウムなど無機質の吸収を高める。整腸作用のあるビフィズス菌を増殖させ、大腸菌の成育を抑制する。

電解質：母乳中の電解質含有量は少なく、児の腎の濃縮力に負担をかけない。

鉄：母乳栄養児では鉄の吸収率が良好で、かつ腸管に微小出血を来すようなアレルギー反応も少ないことから、鉄欠乏性貧血になりにくい。

2) 感染防御因子

母乳には多くの感染防御因子が含まれており、児を感染から守る役割をしている。分泌型IgAは特に初乳中に高濃度に含まれている。表2のように、出生直後の新生児の気道確保のために吸引される吸引羊水(気道吸引液)中の分泌型IgAは低値であり、授乳開始されると初乳中に高濃度の分泌型IgAを吸啜するため、たとえ、初乳一滴でも貴重である。生後早期に授乳させることは感染防御の上で重要である。

ラクトフェリンも初乳中に多く、ブドウ球菌や大腸菌から鉄を奪うことによりその増殖を抑制する。リゾチームは大腸菌の細胞膜を破壊する作用をもっている。また、

表2 新生児の気道吸引液および唾液中 s-IgA 濃度

検 体	採取時期	s-IgA 濃度 (μg/ml) 平均値 ± 標準偏差
新生児気道吸引液	出生直後	3.07 ± 9.20
新生児唾液(前)	母乳開始前	4.24 ± 8.50
唾液(3)	生後3日目	14.74 ± 11.34
唾液(5)	生後5日目	14.70 ± 17.95

N=20 新生児唾液：生後3日目、生後5日目午前中の授乳前に採取、ELISAで測定

リンパ球やマクロファージなどの細胞成分も乳汁中に多く含まれ、感染防御の役割の一端を担っている。

3. 母子相互作用

ク劳斯とケンネルは生後1時間以内の母子接触から母と子のきずなの形成が始まり、生後数日間に同時的におこる母から子へ、子から母へはたらく多くの相互作用が母子間におこなわれているという(図2)。

1) 母親から子どもへの作用

母親は子どもに触れ、目と目を合わせ、高い調子の声で子どもに話しかける。これは、母親は、視覚接触到強い関心をあらわし、子どもが目を開けていることに興味がそそられる。目と目を合わすことは、子どもからのフィードバックによって母親がむくわれ、子どもをひとりの人間としてみようとする意図につながることである。母親が子どもに話し掛ける時、子どもが高い周波数に感受性を示すために、母親がそれに適合しようとして高い調子の声で、短い語句で繰り返し話し掛けることは子どもの注意を引き、それを維持することは、親の顔や声を覚えるのに役立つという。エントレインメントとは、人の対話中、聞き手である子どもにも話の内容に同調した運動がみられることである。この同調作用をエントレインメントという。とくに、直接はなしかけることが、子どもの運動を引き出すのに効果的であるという。

子どもは母乳のにおいで母親を識別でき、母親に抱か

れた子どもの体温低下は少ないといわれている。

2) 子どもから母親への作用

目と目を合わせることはコミュニケーションの手段であり、母親と子どもの目と目の間隔は30cmが最適である。また、空腹時の子どもの啼泣は母親の乳房への血流を増加させ、子どもの吸啜はオキシトシンとプロラクチンの分泌を促す。出産後3~4日になると、多くの母親はわが子のおいを区別できるようになる。母乳育児を通じて子どもの凝視、微笑、身ぶりや表情は母親を児に接近させ、目を見る、声を出す、子どもの体に触る、抱き上げるなどの母親の行動を引き出すことが明らかにされている。そして、子どもは親の語りかけに対して、リズムをもって動くようになる。

このように、出産後の最初の数日間の接触によって、知覚、ホルモン、生理、免疫及び行動の各メカニズムが発現し、強化されることが明らかにされているが、これらの一連作用によって母子の絆が形成されるものと思われる⁶⁾。

4. 母乳育児推進のための看護援助

わが国における母乳育児をすすめる方法として、「山内の3.5カ条」、「母乳育児推進5カ条」で、1)分娩前からの乳管開通操作、2)産後30分以内の初回授乳、3)1日8回の頻回授乳、4)生直後からの母子同室、5)母親へのエモーショナル・サポートなどである。

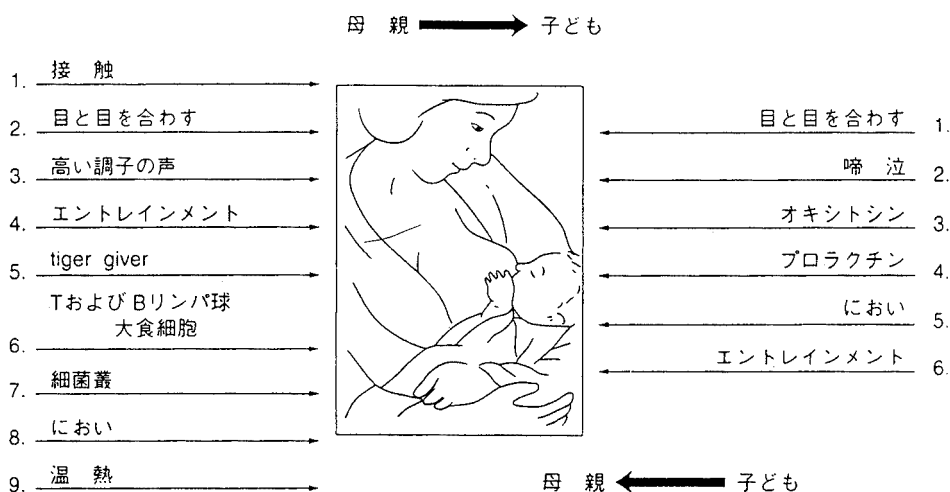


図2 生後数日間に同時的におこる母から子へ、子から母へ働く相互作用(文献5)を引用

これらは、WHO/UNICEFによる共同勧告、母乳育児推進のための10か条⁷⁾をもとにしている(表3)。1～2条には医療従事者に対する母乳育児教育の重要性が、3条には母親に母乳の利点を知らせることの大切さが述べられている。4～9条には実際に母乳育児をどのようにすすめていくべきかが、10条には産科退院後の母乳育児のサポートの重要性が述べられている。

1) 医療従事者に対して母乳育児の重要性を認識させる。

大半の施設は母乳育児を推進しているが、母乳育児は母乳か人工乳かの単なる栄養比較の問題でなく、母乳を飲ませることは同時に母子関係を自然に構築し、母親の育児能力を育てているという重要な役割もあり、母乳育児は多面性をもっている。医療に携わるものは母親の育児能力を引き出すための環境をいかに提供できるか、である。

2) 授乳の技術的なことを具体的に指導する。

母親には母乳分泌のメカニズムを説明し、子どもが吸啜すればする程母乳は分泌されることを理解させる。出産直後、母親の体内ではプロラクチンが生後2時間を

表3 母乳育児成功のための10か条 (WHO/UNICEF 共同声明, 1989)⁷⁾

1. 母乳育児の方針をすべての医療従事者に常に知らしめること。
2. すべての医療従事者に、この方針を履行するための必要な知識と技術を教えること。
3. すべての妊婦に母乳育児の利点と方法をよく知らせること。
4. 母親が分娩後、30分以内に母乳を開始できるよう援助すること。
5. 母親に十分な授乳指導を行い、もし赤ちゃんが離れて収容される場合でも母乳分泌を維持する方法を教えること。
6. 医学的適応がないときは、母乳以外のもの、水分、糖水、人工乳を与えないこと。
7. 母子同室、すなわち母親と赤ちゃんが1日中24時間、一緒にいられるようにすること。
8. 赤ちゃんが欲しがる時に欲しがるままの授乳をすすめること。
9. 母乳育児の赤ちゃんには、ゴム乳首やおしゃぶりを与えないこと。
10. 母乳育児を支援する団体を育成し、退院していく母親にふさわしい団体を紹介すること。

文献7)を引用

A Joint WHO/UNICEF Statement: From: Protecting, Promoting and Supporting Breastfeeding: The Special Role of Maternity Services. Published by the World Health Organization, 1211 Geneva 27, and Switzerland, 1989

ピークに急速に分泌される。一方、児にはカテコールアミンが生後30分をピークに分泌されることから、生後約2時間は覚醒した状態にあるとされる⁸⁾。

そこで、出産直後(30分以内といわれている)の母親の胸に児を抱かせ、母子接触をはかると、児は乳頭を求めて動き、吸啜を開始する。これは母乳分泌を刺激する効果がある。

(1) 新生児の抱き方

新生児の視力は黑白のモザイク程度はわかるといわれている⁹⁾。乳房は妊娠週数が進むにつれて乳頭・乳輪が着色するが、乳頭より乳輪部分の着色が強い^{10),11)}。したがって、見えている可能性が高いと考えられ、児が授乳する際は、児の抱き方も工夫を要する。

代表的なものは、「立て抱き」、「横抱き」、「脇抱き」などである¹²⁾(図3)。

立て抱きとは、片手で新生児の頭部を支えて、児をひざにまたがらせるように座らせて抱く。母と新生児は対面し、胸と胸が密着するので早期新生児期の直接授乳に適する。授乳の際には授乳する側の膝に抱くと安定する。

横抱きとは、新生児の頭部を肘関節部にのせ、手は臀部を支えて、片腕で抱えるように抱く。立ち抱きに比べて抱いている手が疲れないので、長く抱いていられる。授乳に慣れるに従って、横抱きは立ち抱きに比して安定性がよい。

脇抱きとは、フットボールを抱えるように片手で脇に児を抱えて抱く。しかし、母児の胸が密着しないために直接授乳が困難な場合や、児を固定する場合に適する。脇抱きは、一時的に直接授乳を達成するためにはよいが、恒久的な方法として指導すべきでない。母親が児に授乳させる時、前屈姿勢が強いと背中や肩に力が入りうまく飲ませられない。そこで、膝の上に座布団(枕)をおき、その上に児をのせて飲ませる。比較的姿勢が安定する。

新生児を抱くという行為が新生児の意識にどのような影響をおよぼすのか抱き方を「立て抱き」、「横抱き」、「抱かない」という3種類の刺激を与え、敏活性、運動性、児の意識状態、バイタルサインについて観察した結果、「立て抱き」は児を泣きやますのに速効性があり、敏活な状態にする効果が認められる。「横抱き」は、児を泣きやますのに速効性はないが、泣きやんだ後に入眠へと導く効果が認められるという¹³⁾。このように、抱くということは児の啼泣を中止させたり、児の敏活性を高めたりすることは、母親のストレスの軽減や母子相互のきず



図3 新生児の抱き方
図は左から立ち抱き，横抱き，脇抱きである。文献12)により引用

なを深める意味からも抱き方の助言が必要である。初産婦は新生児を抱くことが、とくに不馴れなため、飲ませようとする意欲はあるが、なかなか授乳がうまくいかない。抱き方の指導も育児不安の解消につながるため、母子の身体的・精神的な状況に応じてアドバイスする。

(2) 授乳間隔，授乳回数，授乳時間

授乳間隔，授乳回数，授乳時間は時間授乳ではなく，児が欲しがる時に，欲しがるままに授乳をすすめる自律授乳がよい。大体2～3時間おきで，1日10回をこえることもある。その内に児は自然と授乳リズム，生活リズムが成立してくるとされ，生後2～3カ月で授乳間隔が確立されてくる⁴⁾。

(3) 乳房マッサージの方法

乳房は産褥早期に緊満しやすい。緊満すると，乳房・乳頭は硬く腫脹し，疼痛を感じて，母親は児に乳頭を含ませることが困難となり母乳不足をまねくようになる。このような状態にならないように産褥早期から乳管の開通を行うとともに，児が授乳した後は搾乳を行い，次の授乳時に備えるよう継続的にケアをしていく必要がある。

乳房ケアは母親自身が行うSMC方式など¹⁴⁾，基本的には本人自身が行い，困った時もしくは本人ができない場合は専門家が行う。乳房のトラブルは退院後に起こりやすいので，医療従事者は母親が乳房の自己管理できるように支援する。

3) 母子同室制の普及をはかる

出産後の最初の数日間に相互作用の連動が起こり，それによって母子の結びつきが形成され，さらなる絆の発達が可能になるという仮説が現在たてられている⁶⁾。母

子相互作用の観点からも出産後早く母子同室制にすることは，育児に対する不安を除き，リラックスして児とのスキンシップが行われる。

現在，母子同室を実施している施設は多く，母子に問題がなければ，1日中一緒にいられるような母子同室制にすることが母乳育児を成功させることにつながる。しかし，ただ単に母子同室という環境を与えるのではなく，母子の愛着形成や母親が主体的に育児にかかわっていくことができるような環境を提供することである。

母子同室制にすることは，母親が，自分と子どもとのつながりで何が一番よいかをみつけていくことができるまたとない学習の機会である。そこに，母親の主体性を尊重しながら，授乳技術等を通して，医療従事者がきめ細かく，情緒的な支援を継続的に行っていくことが大切である。母親は子どもの特性（個性）を知り，自分とその子とのかかわっていく方策を短時間，短期間の中で学ぶことができる学習環境として母子同室を活用する。

母親にとって，出生後の実体験をとおして学習し，主体的にかかわっていけるような教育を行うことが，母親にとって次から次へと起こってくる育児不安や問題を解決していくことにつながり，その中から，医療従事者に対する信頼関係も築くことができると思われる。

ユニセフは1991年にこの10か条を実践している施設を「Baby Friendly Hospital - 赤ちゃんにやさしい病院・BFH」として認定を始めた¹⁵⁾。

わが国の第1号は1991年の国立病院岡山医療センター（当時は国立岡山病院）が認定された。2002年8月現在，認定されたBHFは25施設である¹⁶⁾。母子同室・頻回な授乳，母親に対してエモーショナル・サポートが十分に確立されれば，今後さらに母乳育児は増加するだろう。

近年，親子関係の希薄化，乳児虐待などが社会問題と

なっている現代において、母乳育児の重要性を再認識する必要があると考える。

5. 母親の仕事と授乳

仕事と子育ての両立の負担を少なくするため「育児休業、介護休業等育児又は家族介護を行う労働者の福祉に関する法律」(以下、育休と略す)の法律が制定された。育休がとれる対象となるこどもの年齢は3歳未満の子であり、母親および父親も取得できている。

実際の父母の育休取得状況(表4,表5)をみると、母の場合育児休業を取得している割合(予定を含む)は80.2%、「育休制度はあるが取得しない」12.2%、「制度がない」4.5%、「制度があるかどうか分からない」2.6%となっている。これを勤め先の企業規模別でみると、企業規模が大きくなるほど育休を取得している割合が高くなっている¹⁷⁾。一方、父親の育休を取得している割合は0.7%、「制度はあるが、取得しない」31.4%、「制度がない」24.9%「制度があるかどうか分からない」23.8%である¹⁷⁾。

育休取得について、女性労働者の場合はある程度定着してきたと思われるが、男性労働者の場合はほとんど利用されていない状況である。

また、母親の仕事と授乳との関係を、母親の就業別に見た授乳の状況(表6)からみると、「母乳のみ」20.9%、

「人工乳」6.2%、「混合乳」72.1%となっている。母が「常勤」又は「パート・アルバイト」を「無職」と比較すると、「人工乳のみ」の割合がやや高く、さらに「混合乳」の割合も高くなっている。また、「育児休業中」の「母乳のみ」の割合が24.8%と高くなっている¹⁸⁾。また、母親が育休を取得した時のメリットとして、「自身の健康」、「こどもの世話」、「こどもの病気や怪我への対応」などがあげられている¹⁹⁾。このあげられているメリットは、育児を行っている母親全体にいえることである。

このように、働いている母親は育休を取得し、母乳推進を心がけており、また子どもを育てている母親も同様に母乳推進を心がけている。母乳育児を推進させるためには、女性の職業の有無にかかわらず、母親を支える父親の積極的な育児参加が必要である。

昨年に発表された少子化対策プラスワン²⁰⁾(平成14年9月20日、厚生労働省)の主な取り組みの中で、男性を含めた働き方の見直しや多様な働き方の実現あるいは育休取得率(女性80%、男性10%)の数値目標を立てられたところであり、今後、推進されれば、仕事と子育ての両立、父親の多様な働き方が推進されて、さらに母乳育児の推進につながるだろう。

6. 家庭・地域からの支援

核家族化や女性の社会的進出、出産の高齢化などによ

表4 父母の育児休業取得状況 母の場合

(単位: %)

	総数		1~4人	5~9人	100~499人	500人以上	官公庁	不祥
	人数	%						
総数	7251人		184	2,097	1,629	1,768	1,443	130
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
取得済み・取得中・取得予定	5,815	80.2	47.8	66.8	82.3	85.8	94.9	75.4
育児休業中	4,724	65.1	23.9	46.9	63.0	73.5	89.5	60.0
取得していない	1,393	19.2	51.6	32.4	17.2	13.8	5.0	16.9
制度はあるが取得しない	881	12.2	15.2	16.2	14.1	11.9	4.2	9.2
職場の雰囲気や仕事の状況	404	5.6	6.5	8.3	6.0	5.1	1.5	6.2
経済的なこと	263	3.6	3.3	4.5	4.4	4.0	1.3	0.8
仕事に早く復帰したい	100	1.4	4.3	1.5	1.4	1.4	0.8	1.5
夫が育児休業を取得								
その他	108	1.5	1.1	1.8	2.0	1.4	0.6	0.8
不祥	6	0.1		0.0	0.2		0.1	
制度がない	326	4.5	26.1	10.3	1.7	1.1	0.6	4.6
制度があるかどうか分からない	186	2.6	10.3	5.9	1.4	0.7	0.2	3.1
不祥	43	0.6	0.5	0.8	0.5	0.4	0.1	7.7

文献17)を引用

表の出典は <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/syusseiji/01/kekka3.html>

第1回21世紀出生児縦断調査の概況からの表7 現在常勤の父母の勤め先の企業規模別にみた育児休業の取得状況

表5 父母の育児休業取得状況 父の場合

(単位：%)

	総数							
		1～4人	5～99人	100～499人	500人以上	官公庁	不祥	
父	38,190人	1,412	12,925	7,580	11,305	3,791	1,177	
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
取得済み・取得中・取得予定	256	0.7	0.5	0.5	0.7	0.8	1.2	0.4
育児休業中	6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
取得していない	30,592	80.1	79.2	79.2	79.5	82.0	83.5	65.8
制度はあるが取得しない	11,978	31.4	4.7	12.7	27.8	47.0	68.6	21.4
職場の雰囲気や仕事の状況	4,437	11.6	1.0	4.2	10.3	20.0	19.9	7.3
経済的なこと	1,394	3.7	1.3	2.1	4.1	4.9	5.9	2.0
仕事に早く復帰したい	508	1.3	0.6	0.7	1.0	2.0	2.2	1.6
夫が育児休業を取得	2,401	6.3	1.0	2.9	5.2	6.7	21.7	3.8
その他	3,019	7.9	0.8	2.6	6.7	12.7	17.5	5.5
不祥	219	0.6	0.1	0.3	0.5	0.8	1.3	1.2
制度がない	9,525	24.9	58.8	40.1	22.3	12.2	4.4	22.9
制度があるかどうか分からない	9,089	23.8	15.8	26.3	29.5	22.9	10.4	21.4
不祥	7,342	19.2	20.3	20.4	19.8	17.2	15.4	33.8

文献17)を引用

表の出典は <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/syusseiji/01/kekka3.html>

第1回21世紀出生児縦断調査の概況からの表7 現在常勤の父母の勤め先の企業規模別にみた育児休業の取得状況

表6 母親の就業別と授乳状況

(単位：%)

	総数	母乳のみ	人工乳のみ	初乳のみ与えた	混合乳	不祥	
総数	4,007人	9,081	2,932	2,137	33,880	394	
	100.0	20.9	6.2	4.5	72.1	0.8	
無職	34,610	100.0	22.0	6.4	4.7	70.9	0.7
育児休業中	4,725	100.0	24.8	3.3	2.3	71.3	0.6
勤め(常勤)	2,532	100.0	5.4	8.9	7.0	85.2	0.5
勤め(パート・アルバイト)	1,966	100.0	11.9	7.3	5.0	79.9	0.9
自営業・家業	2,020	100.0	21.5	6.2	4.5	71.0	1.2
内職	485	100.0	20.0	6.2	4.5	73.0	0.8

文献18)を引用

表の出典は <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou>

第1回21世紀出生児縦断調査の概況からの表17 母親の就業状況別にみた授乳の状況

る少子化がすすんでおり、自然で温かい育児をすることがむずかしくなっている。

育児を行っている母親にとって父親である夫のサポートほど勇気づけられるものはない。些細なことでも夫婦が連携してともに新しい役割を担っていけるよう専門家の教育的役割が期待されている。施設・地域に母乳育児カウンセラーなど特別な技術をもつケア提供者がいることが望ましい。一方、専門家以外の方の支援も必要である。ドウラー効果といわれるあたたかく、信頼できる母性的な人がそばにいることにより、母親の緊張や育児不安が緩和される。女性同士の自助グループ、情報交換など地域における母乳育児が支援できる価値ある場を提供

するなどの支援が必要である。価値ある場の提供とは、母親が地域に出てきた時、必要な時に母乳が挙げられるような授乳コーナーがあること。授乳コーナー(デパート、保育所、職場)をいろんなところにつくれば、子育てバリアフリーが起こる。たとえば、交通機関には高齢者等に対して席を確保できるような配慮がなされている。このような考え方で、必要な時に、緊張感なく自然に授乳できるようなコーナーなどを工夫する。授乳できるスペースを気軽に利用でき、その母親を地域の人が支え、さらに地域全体が支援する。

日常生活の中で、自然に母乳育児が行えるように進めていくことが必要である。母子相互作用の観点からみる

と、一方の健康を支援することはもう一方の健康をも支援しているという、母と子は不可分であるという視点に立って支援することが重要であると考える。

7. 母親の自己効力感への働きかけ

母乳育児は母と子の自然の生命のシステムの初期のプログラムとして重要であるが、母乳育児を推進する余り、情緒面に片寄って「なんでも母乳」ということで、母親に強制してはならない。なかには、薬を服用している場合や子どもの側の問題等で母乳育児ができない要件もある。このような人に負担がかからないような配慮が必要である。一方、努力しないで母乳を諦める母親には力づけることも大切である。言葉や知識の管理だけでなく、母親の育児能力を引き出すことが重要である。この育児能力を引き出すためには、母親の自己効力感を達成させることであると考える。

自己効力感 (self-efficacy) とは、個人がある状況において必要な行動を効果的に遂行できる可能性の認知である。といわれている²¹⁾。

母乳栄養を成功させるためには、母親自身がいかに妊娠中、分娩、出産後など通して自己効力感を達成させるかということである。現在、多くの施設で妊娠中から健康教育が行われている。妊婦の行動変容につながるためには、妊婦の自己効力感と深く関係しており、自己効力感を向上させていく援助が必要であるとともに、その援助が母親役割の取得過程に深く関係している²²⁾ことが述べられている。

母親自身が妊娠中、分娩、出産後などいくつかの困難やとまどうことを経験するが、自分で主体的に関わりながら、それを一つ一つ乗り越えて実行している段階を医療従事者は継続して見守る必要がある。母親はこの段階を乗り越えて、次のステップにすすむと、その達成した喜びがあり、さらに次のステップへと進んでいくことにより自己効力感を向上させていく。このように、妊娠中から短いサイクルで継続的にサポートを行い、情緒面の喜びを継続的につなげていくような支援が専門家に求められる。適切な母乳育児を推進するために、母親が困った時や不安になった時に、いつでも相談できる窓口などがあれば、自分自身で立ち直りまた継続的に目標達成していくことができる。母親本人 (妊婦) がきり開いていくのを医療従事者は手助けすることである。

母親の自己効力感を高めることによって、その後の育

児におおきな影響を与えると考える。妊娠育児期全般を通じての情緒的支援ネットワークの整備を中心に母親の自己効力感を高める働きかけが、今後必要であろうと考える。

おわりに

母乳は人が人に与えるごく自然の栄養法であり、栄養学的側面だけでなく、精神的、情緒的、発達の母子相互作用の観点からもその重要性が明らかになってきている。

母乳育児によって、親と子の発育・発達・情緒に関わり、母親として親としての成熟にかかわっている。また、子どもの心の発達として、相互作用を通じて情緒面の安定につながり、人間関係の基礎が築かれるということは大きい。

仕事と子育ての両立を推進するために、父母の育児休業取得率のさらなる活用をはかり、父親も含めて多様な働き方ができるように企業等に働きかけていくことも重要である。

地域において子育てしている人を地域社会全体で支えて、母乳を自然に与えながら自然に家庭生活をし、自然に家庭で育てられる労働形態を考慮し、ひとりの人に母、仕事、子育てが充実してできるような支援をしていくことが望まれる。

女性のライフサイクルの中での授乳行為を通じて母子がいつも一緒にいられる期間はほんの短い期間であるといえる。その期間に母子が最も深く、密度の高い関わりをもつことは、21世紀の健康・人間関係を形成する上の基礎になるだろうと考える。

文 献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向，厚生指標（臨時増刊），厚生統計協会，東京，2000 pp.112
- 2) 厚生統計協会：国民衛生の動向，厚生指標（臨時増刊），厚生統計協会，東京，2000 pp.47
- 3) 甲村弘子：乳汁組成とその経日的推移．産科と婦人科 60(増刊号)：124-125,1993
- 4) 山城雄一郎：母乳栄養．周産期医学 32(増刊号)：507-511,2002
- 5) ケンネルとクラウス著，竹内徹ほか訳，親と子のきずな．第1版，医学書院，東京，1985 pp.97

- 6) マースデン・ワグナー,井上裕美,河合蘭(監訳): WHO 勧告にみる望ましい周産期ケアとその根拠. メヂカ出版,東京,2002 pp 256 264
- 7) A Joint WHO/UNICEF Statement: From Protecting, Promoting and Supporting Breastfeeding: The Special Role of Maternity Services. Published by the World Health Organization, 1211 Geneva 27, and Switzerland, 1989
- 8) 中村和恵,山内芳忠: 早期授乳とその意義. Neonatal Care, 13: 1236 1241, 2000
- 9) 唐木剛: 赤ちゃんはいつからどのように物が見える?. 周産期医学, 31: 926 927, 2001
- 10) 寺尾紀子,三好敏恵: 乳房の着色状況に関する調査. 徳大医短紀要, 3: 123 127, 1993
- 11) 寺尾紀子,三好敏恵,多田敏子,多田昭栄 他: 妊娠期における乳房の形態及び色差に関する調査. 徳大医短紀要, 3: 129 133, 1993
- 12) 櫛引美代子: 新生児の抱き方. カラー写真で学ぶ周産期の看護技術, 医歯薬出版,東京,1998 pp 45 46
- 13) 井上雅子,江守陽子: 抱くことが新生児の意識レベルに及ぼす影響 - 母子相互作用の視点から -. 母性衛生, 40: 340 348, 1999
- 14) 松尾寿子,小林益江,田中佳代: 乳房ケア,妊産婦・新生児ケア・マニュアル. 文芸社,東京,2002, pp 46 51
- 15) 永山美千子: 赤ちゃんにやさしい病院「Baby-Friendly Hospital」. 助産婦雑誌, 56: 323 329, 2002
- 16) 永山美千子: 日本における母乳育児運動. 周産期医学, 32(増刊号): 744 750, 2002
- 17) 厚生労働省統計情報部: 現在常勤の父母の勤め先の企業規模別にみた育児休業の取得状況(表7) <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/syusseiji/01/kekka3.html>
第1回21世紀出生児縦断調査の概況
- 18) 厚生労働省統計情報部: 母親の就業状況別にみた授乳の状況(表17) <http://www.mblw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou>
第1回21世紀出生児縦断調査の概況
- 19) 山内葉月,松崎久恵,涌井忠昭,原田規章 他: 働く女性の子育て支援に関する研究. 育児休業取得の実態と問題点. 公衆衛生, 63: 590 593, 1999
- 20) 厚生労働省: 少子化対策プラスワン(要点). <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/09/dl/h0920-1a.pdf>, 平成14年9月20日
- 21) 金岡緑,藤田大輔: 乳幼児をもつ母親のもつ特性的自己効力感及びソーシャルサポートと育児に対する否定的感情の関連性. 厚生 の 指 標, 衛生と福祉と保健の統計, 49: 22 30, 2002
- 22) 石井奈穂子: 妊婦の行動変容に関する研究 - 体重増加妊婦のセルフエフィカシーへの働きかけ -. 神奈川県立看護教育大学校看護教育研究集録, 25: 433 439, 2000

Nursing support for breastfeeding promotion

Toshiko Terao

Department of Maternal and Pediatric Nursing, School of Health Sciences, The University of Tokushima, Japan

SUMMARY

In milk alimentation in Japan, the percentage of mother's milk alimentation until 1 month after birth is 40-49%. The rate of mother's milk alimentation has shown negligible changes since 1980.

Mother's milk alimentation has various advantages. The nutritional and physiological benefits include good digestion/absorption of each nutrient, and changes in milk compositions with the growth of infant's stomach. Immunologically, mother's milk contains various protective factors that prevent infants from infection. In addition, direct contact between the mother and infant is important in the establishment of the mother-child relationship.

In 1989, the WHO/UNICEF issued the joint statement, "10 Steps to Successful Breast Feeding", showing the necessity for the followings : 1) Healthcare staff should understand the importance of breastfeeding, 2) Mothers should be informed of the advantages of mother's milk and should be given concrete guidance in breastfeeding, and 3) The family, community, and society should provide support for breastfeeding after discharge of the mother/child from institutions.

For the success of the 10 steps, healthcare staff should actively be involved in various activities such as the utilization of parents' child care leave and the establishment of support groups in the community. In addition, it is important to promote breastfeeding that healthcare staff provide support that enhances mother's self-efficiency feeling for breastfeeding.

Key words : mother's milk, breastfeeding, parent-infant bonding, self-efficiency,

学会記事

第10回徳島医学会賞受賞者紹介

徳島医学会賞は、医学研究の発展と奨励を目的として、第217回徳島医学会平成10年度夏期学術集会（平成10年8月31日、阿波観光ホテル）から設けられることとなりました。年2回（夏期及び冬期）の学術集会での応募演題の中から最も優れた研究に対して各期ごとに大学関係者から1名、医師会関係者から1名に贈られます。

第10回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定いたしました。両名の方々には第227回徳島医学会学術集会（夏期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金10万円及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は本号35ページ～46ページに掲載しております。

（大学関係者）



受賞者氏名：^{くわの ゆき}桑野由紀
生年月日：昭和53年12月4日
出身大学：徳島大学医学部栄養学科
所属：徳島大学大学院栄養学研究科栄養生理学講座大学院博士前期課程2年

研究内容：大腸上皮細胞に発現するNADPH オキシダーゼ1（Nox1）の分子特性

受賞にあたり：

この度は、栄誉ある第10回徳島医学会賞に選出いただき、関係者の皆様に厚く御礼を申し上げます。私は、現在栄養生理学講座において、六反助教授のもと消化管上皮細胞におけるストレス応答に関する研究に従事しております。活性酸素は細菌に対する感染応答、炎症応答、細胞のガン化など様々な生体反応に関与していると言われています。私達は、消化管上皮細胞における活性酸素産生機構としてNox1に注目し、その機能および生理的役割について分子的に解明することを目標とし、研究を行っております。今回の受賞を励みに、今後もグループ丸となって更なる努力を続けていく所存ですので、ご指導の程よろしくお願いたします。最後になりました

たが、共同研究者の皆様ならびに、終始貴重な御指導、御助言を賜りました、栄養生理学講座の岸教授、六反助教授に心から感謝を申し上げます。

（医師会関係者）



受賞者氏名：^{あおき ひでとし}青木秀俊
生年月日：昭和37年7月8日
出身大学：徳島大学医学部医学科
所属：徳島県立中央病院 消化器科
研究内容：早期胃癌の内視鏡治療

受賞にあたり：

この度は第10回徳島医学会賞に選出していただきありがとうございます。当科では片岡部長を中心に早期胃癌の内視鏡的粘膜切除術（EMR）の適応拡大をめざして2001年より切開・剥離法（IT ナイフ、hook ナイフを使用）を導入し可能な限り病変の一括切除を行ってまいりました。黎明期のラパコレがそうであったように、本法は病変の切除部位や大きさによって処置時間が長くなったり、合併症の発生が高くなったり、処置具が保険で通らないなど未解決の部分も多いのが現状です。しかし処置具や処置方法に関しては種々の工夫がなされ進歩し続けており、数年先には従来の2チャンネル法やキャップ法に変わるEMR手技の中心となるものと確信しております。近年『潰瘍形成のない分化型m癌』なら大きさや形にかかわらずリンパ節転移は非常に少ない（0.04%）ことが分かってきています。今までのEMRの絶対適応である『潰瘍のない2cm以下の分化型m癌』の条件を満たさず手術すべきか迷われている症例がありましたらぜひ一度当科へ御紹介いただければと思います。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

学会記事

第226回徳島医学会学術集会（平成14年度冬期）
平成15年2月2日（日）：於 長井記念ホール

教授就任記念講演

全身性エリテマトーデス原因遺伝子の解明に基づく新規
治療法の可能性

安友 康二（徳島大病態予防医学講座生体防御医学分野）

全身性エリテマトーデス（SLE）は進行性の全身性自己免疫疾患であり、その罹患者数は全国で5万人を超える。現在のSLEの治療は免疫抑制剤の併用療法が主体で、ある程度の効果が認められている。しかし、免疫抑制剤ではSLEを根本的に治療することはできない上に、免疫抑制状態・骨粗鬆症をはじめとする重篤な副作用を引き起こしその治療自体に難渋することも多い。SLEを含む疾病の理想的な治療法は、根本的な原因を見出しそれを排除するという疾患特異的な治療法である。しかし、残念ながらSLEを惹起する原因の全貌は明らかになっていないのが現状である。我々の研究グループは最近、DNase 1 遺伝子異常に起因するSLE患者を見出した。その患者ではDNase 1 活性の低下により、核成分が異常蓄積し、核成分抗原に対する免疫寛容が破綻していた。また、最近のマウスを使った研究から、DNase 1 以外の遺伝子産物の異常でも自己抗原が蓄積しSLEを引き起こすことが報告されている。つまり、自己抗原、特に核成分抗原が体内に異常蓄積することが、あらかじめ存在している核成分抗原反応性のリンパ球を活性化し、SLEを引き起こす一つの要因であると考えられる。そこで、我々の研究グループは、DNase 1 をはじめとする自己抗原の産生・除去・修飾に関わる遺伝子群の機能異常とSLE発症との関連性を明らかにする研究を推進している。従来のSLEの原因遺伝子解析は主にリンパ球の活性化を制御する分子について行われてきており、我々の推進している自己抗原の産生・除去・修飾に関する遺伝子群の検索はSLEの原因遺伝子の解明に新たな知見をもたらす可能性が期待される。本学会では我々のグループの最近の遺伝子変異検索の結果とともに、その結果を基盤とするSLEの新規治療法の可能性につい

て考察する。

セッション1

トランスレーショナルリサーチ

- ここまで近づいた基礎研究と臨床の現場 -

座長 佐々木卓也（徳島大学大学院医学研究科生
体制御医学講座分子病態学分野教授）

河野 知弘（徳島県医師会生涯教育委員）

1. 徳島発の臨床応用を目指した基礎研究

佐々木卓也, 西村 範行, 水野 広一,

真鍋 進治（徳島大学大学院医学研究科生体制御
医学講座分子病態学分野）

21世紀に入り、気がつくとも日本の経済は最悪の状況になっており、多くの産業でお隣の韓国や中国にも大きく遅れをとっている。そのような状況で、日本はバイオサイエンス立国としての生き残りを決意し、政府は、特に「ライフサイエンス」の発展に力をいれ、この分野で国際社会における先導的な役割を果たしていくことを目指している。トランスレーショナルリサーチプログラムは、そういった状況で文部科学省が打ち出した、「21世紀型革新的先端ライフサイエンス技術開発プロジェクト」のひとつにも挙げられており、本学でも、曾根新学部長を中心にトランスレーショナルリサーチをひとつの看板に掲げていく方針である。トランスレーショナルリサーチとは、「ライフサイエンス分野の基礎的知見のうち、医療を通じて将来的に人への適用が見込まれるものに関し、有効性、安全性に関するデータ等を蓄積し、臨床現場で試験することなどにより臨床応用を推進することを目指す研究」と定義されている。したがって、私共基礎の教室は、独創的であるだけでなく、臨床の現場に新たに提供できる、しかも、社会に還元される可能性の高い研究成果を出して行くことが求められ、逆に、臨床の教室は、単に他の施設で開発された診断法、治療法を施行するだけではなく、新しい診断法、治療法を開発していくことが求められている。

私共の教室では、神経伝達物質やホルモン、消化酵素、接着分子といった生理機能分子を、正しい時に正しい場所へダイナミックに運んでいる「小胞輸送」について研究している。生理機能分子が正しく運ばれることは、神

経伝達や内分泌・外分泌といった種々の生理機能の発現に必須であり、この輸送における異常は、痴呆症やがん、骨粗鬆症、腎障害といった現在社会的に問題となっている疾病の病態生理に直結している可能性が高い。本シンポジウムでは、臨床の3教室に最近の研究を紹介していただくとともに、基礎の教室のひとつとして、「小胞輸送」をキーワードとした痴呆症やがん、骨粗鬆症、腎障害といった疾患の病態を意識した私共の研究を紹介し、従来のいわゆる基礎研究と、臨床研究が良い意味で一体となったトランスレショナルリサーチの方向性を提示したい。さらに、人への適用までの道筋が明確であることが医学部における研究に強く求められている今日、本シンポジウムが、徳島大学発のオリジナルなトランスレショナルリサーチを発信していくきっかけとなれば、と考えている。

2. 多発性骨髄腫に伴う骨病変の発症機序とその治療

安倍 正博(徳島大学大学院医学研究科生体制御医学講座生体情報内科学分野)

多発性骨髄腫は単クローン性形質細胞の骨髄内集積を特徴とする造血器悪性腫瘍である。大多数の症例は血中および尿中の単クローン性免疫グロブリン(M蛋白)と広範な骨破壊性病変を伴っている。本症の骨病変は進行性であり、骨痛や骨折のため患者のQOLは大幅に低下する。さらに進行すれば高カルシウム血症や脊椎圧迫骨折のため脊髄麻痺などを併発し、生命予後を悪化させる。従って、この骨病変の成立機序を解明し、その予防・治療法を確立することが患者のQOLや予後の改善から重要な課題である。

これまで大多数の患者骨髄腫骨病変を惹起しうる原因因子は同定されておらず、その発症機序は不明のままであった。我々は、大多数の骨髄腫細胞がCCケモカインのmacrophage inflammatory protein(MIP)1 α および β を構成的に産生し、これらが骨髄腫細胞自身に発現しているMIP1受容体のCCR1やCCR5を介しVLA4などの接着分子を活性化し細胞間接着を促進すると共に間質細胞の破骨細胞分化因子(RANKL)の発現を誘導し、破骨細胞による骨吸収の著明な亢進をもたらすことを見出した。さらに我々は、培養破骨細胞の共存が骨髄腫細胞の生存・増殖を著明に促進することも明らかにした。従って、骨髄腫細胞により形成・活性化された破骨細胞

は、骨吸収を亢進させるのみならず、骨髄腫細胞の生育・増殖に好適な骨髄微小環境を形成する重要な構成要素と考えられる。即ち、骨髄腫細胞と破骨細胞は、骨髄内で相互に増殖、活性化を促進することにより、骨破壊性病変を進行させつつ腫瘍増殖を促進するという悪循環を形成している可能性がある。

ビスフォスフォネート(BP)はPCP結合と二つの側鎖を有するピロリン酸の化学的誘導体であり、側鎖を変えることにより種々の骨吸収抑制活性を示す。現在最も強力な骨吸収抑制活性を有するBPであるミノドネート(YM529)の連日経口投与による臨床試験が行われた。一週後すでに骨吸収マーカーは前値に比べ著明に低下した。一方、骨形成マーカーはわずかな低下にとどまっていた。また、6カ月後の全身骨塩量は上昇しており、特に9mg投与群で2%と最も上昇した。さらに、一部の症例では骨病変部の石灰化を認め、また化学療法に伴って腫瘍量の指標であるM蛋白が減少し抗腫瘍効果を認めた。このようにBPは、骨髄腫骨融解病変の進展防止、患者のQOLの改善に有用である。今後、BPの投与開始時期、至適投与方法、長期投与の効果さらには抗腫瘍効果などを明らかにすることが必要である。また、RANKLの阻害因子であるosteoprotegerinの臨床治験が開始されており、BPと同等の効果が報告されている。今後osteoprotegerinの臨床応用が期待される。

3. 腎炎進行における細胞外基質レセプター、インテグリンの役割とその機能制御法

香美 祥二(徳島大発生発達医学講座小児医学分野)

進行する糸球体腎炎(腎炎)に共通する細胞生物学的特徴は糸球体メサンギウム細胞(MC)による細胞外基質(ECM)成分の異常リモデリング現象(ECM構築・編成異常)であり、最終的には糸球体硬化と呼ばれる腎炎終末像に至る。腎炎進行に関わるこの重要な細胞現象の基本となる細胞-ECM接着を司る分子群が β 1インテグリンファミリー(IGs)である。最近、 β 1IGsが制御する多彩な細胞機能(接着、移動、増殖、細胞死、ECM組立て)やIGから発生する細胞内シグナル伝達機構が明らかになるにつれて、 β 1IGsの組織障害における役割に関する報告が蓄積しつつある。私たちは、腎炎における異常ECMリモデリング現象に注目し糸球体細胞が発現する β 1IGsの役割・機能とその機能制御による腎

炎進行阻止の可能性を検討してきた。本シンポジウムでは $\beta 1$ IGsの腎炎進行における重要性和IG機能を制御している細胞内シグナル経路について私たちの得た知見を報告する。

1. 実験腎炎並びにヒト腎炎の検討より, MCが発現する $\alpha 1\beta 1$ IG(コラーゲン(COL)レセプター), $\alpha 5\beta 1$ IG(フィブロネクチン(FN)レセプター)がメサンギウムの異常ECMリモデリングに重要であることが示唆された。組織硬化の培養モデルであるCOL gel contraction assayを応用して $\alpha 1\beta 1$ IG機能/シグナルを検討した結果, $\alpha 1\beta 1$ IGはMCによるCOLリモデリングに必須であり, その機能はIG接着により発生するMAPK/AP 1シグナル経路に依存していた。腎炎進行に関与する増殖因子シグナルは $\alpha 1\beta 1$ IGシグナルと共同してMAPK/AP 1シグナルを増幅しCOLリモデリングを亢進させることも明らかとなった。さらに実験腎炎ラットにIG機能阻害抗 $\alpha 1$ IG抗体を投与した場合や腎炎マウスに $\alpha 1$ IGノックアウトマウスを交配した場合, ECM異常蓄積がそれぞれコントロールと比較して抑制されることは腎炎進行に $\alpha 1\beta 1$ IGが深く関与していることを示している。

2. $\beta 1$ IG細胞内ドメインに結合するセリン/スレオニンキナーゼ, Integrin-Linked Kinase(ILK)は $\beta 1$ IGsを介した細胞機能を調節している。最近, 私たちは慢性進行型腎炎モデルやヒト糖尿病性腎症でMCのILKが発現上昇することを見出した。さらにMCのILK活性をdominant negative formで減少させると, $\alpha 5\beta 1$ IG依存性のFN編成能や $\alpha 1\beta 1$ IG依存性のCOLリモデリングが低下し, MC増殖能の減少と細胞死の増加が認められた。ILKは慢性糸球体病変の形成に重要なシグナル経路を制御しているものと思われる。

4. 肺癌多臓器転移モデルによる転移の分子機構解明と治療への応用

矢野 聖二(徳島大生体防衛腫瘍医学講座分子制御内科学分野)

肺癌は本邦で死亡率の最も高い難治性の癌であり, その原因として診断時における多臓器転移形成があげられる。よって, 多臓器転移の克服は肺癌治療の最重点課題と考えられる。我々は, 肺癌の遠隔転移に対する有効な治療法の開発を目的に, 肺癌細胞の多臓器転移モデルを

作製し分子機構の解明および分子標的薬の有用性について検討している。多臓器転移モデルとして, 抗マウスIL 2受容体-鎖抗体処理でNK細胞を除去したSCIDマウスにヒト肺癌細胞株を静注することで, 小細胞癌株は肝, 全身リンパ節, または骨転移を, 扁平上皮癌は肝および腎転移を, 腺癌株は肺および肝転移に加え癌性胸膜炎を形成する, 臨床における肺癌の進展・転移様式を反映したモデルを確立した。

生体内では宿主細胞との相互反応により癌細胞の増殖・進展が制御されている。我々は, 1) 癌細胞の遺伝子発現パターンが転移臓器ごとに異なること, 2) 宿主細胞機能を修飾するためにマクロファージ活性化因子M-CSF(Macrophage colony-stimulating factor)や抗炎症性サイトカインIL 10(Interleukin 10)を遺伝子導入した場合, 臓器により転移形成が抑制される臓器と抑制されない臓器があることを確認しており, 転移形成における臓器微小環境の重要性を示している。

転移形成に関与する因子を標的に数多くの分子標的薬が開発されているが, 宿主側因子を標的にした薬剤は臓器微小環境により転移抑制効果が修飾される可能性がある。MMPは宿主細胞からも産生される浸潤・血管新生関連因子であるが, MMP阻害剤は正常組織のMMP活性が低い肺において, MMPを高発現した癌細胞の転移を抑制したがMMP発現の低い癌細胞の転移は抑制しなかった。さらに, 正常組織がMMPを高発現している肝においては, MMPを発現していない癌細胞に対しても転移を抑制したことから, 1) 肝では宿主細胞由来のMMPが転移形成を促進していること, 2) MMP阻害剤の転移抑制効果が臓器微小環境により制御されることが示された。

一方, 骨転移形成の促進因子であるPTHrP(parathyroid hormone-related peptide)に対する中和抗体や破骨細胞機能を抑制するビスフォスフォネートは, 小細胞癌株SBC 5の肺, 肝, 腎, リンパ節転移は全く抑制せず骨転移形成のみを特異的に抑制した。このような治療効果の臓器間較差は抗癌剤を使用した際にもしばしば臨床的に経験するものである。よって, 肺癌の遠隔転移の制御には集学的治療法が必要であるが, 転移形成における臓器微小環境の重要性を認識し治療効果の臓器間較差を考慮した治療法の開発が望まれる。そのためにも, 臨床を反映したモデルを用いたトランスレーショナルリサーチが重要である。

セッションⅡ

産業医と放射線医学

座長 竹川 佳宏（徳島大保健学科放射線技術科学専攻診療放射線技術学教授）

國友 一史（徳島県医師会生涯教育委員）

1. これわかる放射線と法令

西谷 弘（徳島大生体防腫瘍医学講座病態放射線医学分野）

大半の医療機関では、診療用 X 線装置をはじめ多くの診療用放射線装置や放射線同位元素（RI）を利用して放射線診療を行っているが、その技術の発達は目覚しく現在の医療においては益々必要不可欠な存在となっている。この放射線診療を有効かつ安全に利用するために、わが国では厚生労働省の医療法施行規則や薬事法、及び労働安全衛生規則や電離放射線障害防止規則等の法規制上の適用を受ける。また、診療用放射線照射装置や診療用高エネルギー発生装置等を設置している医療機関では、文部科学省の放射線障害防止法等、さらにいくつかの放射線防護関係法令にも適合する必要がある。したがって、これらの放射線防護関係法令を遵守して、放射線診療施設の放射線安全管理を円滑に行い、最終的には放射線診療従事者と患者、公衆等である「人」の安全を担保することが重要である。

ICRP1990年勧告の取入れ等に伴う放射線防護関係法令の改正では、文部科学省の放射線障害防止法が、平成12年10月23日に公布されたほか、医療法施行規則は、ICRP1990の取入れによる改正のほかに、国際電気標準会議（IEC）等の国際基準との整合、および新しい医療技術の進展にあわせた独自の改正を加えて平成12年12月26日に公布された。その他の放射線防護関係法令も平成13年3月までに改正され、平成13年4月1日からはすべての放射線防護関係法令において新しい法令が施行されている。今回の法令改正では、特に実質的な診療放射線従事者の線量限度の引き下げがあるので注意が必要である。また、管理区域境界における線量基準が大幅に引き下げられたため、既存の放射線診療施設では新法令対応への見直しが必要である。そのため一部の法令内容については、2年間の移行期間が設けられているが、平成15年4月からは、全て新しい法令に完全に適合する必要がある。

ある。どのような法令改正においても多少の混乱はつきものであるが、この放射線防護関係法令改正を機に、日常の放射線防護の安全管理を見直し、今後の放射線安全管理のあり方もあわせて検討することが大切である。

本講演では、法令改正の概要を正確ではないとしても、簡単にかつできるだけわかり易く解説する。

2. 診療用放射線のあなたへの影響

吉田 秀策（徳島大生体防腫瘍医学講座病態放射線医学分野）

今日、医療の分野において放射線は X 線単純撮影、消化管透視、血管造影、インターベンショナルラジオロジー（IVR）、X 線 CT、核医学検査、放射線治療などに利用され、疾病の診断や治療に不可欠なものとなっている。こうした放射線診療は患者様に被ばくを与えることになるが、被ばくによる損失よりも利益が上回る場合に実施されることが原則である。

一方、放射線診療を行う医療関係者もその診療の内容に相応した被ばくを受ける可能性があるが、被ばくをできるだけ低いレベルに保つために適正な放射線防護を行う必要がある。

放射線診療に従事する者は法的には放射線診療従事者として規定され、被ばくからの安全性を確保するために被ばく線量の上限が設けられている。被ばく状況の把握は定期的な個人線量計による算定や健康診断によって行われ、放射線診療に従事することが適切であるかどうか判断される。また、放射線診療従事者に対し放射線障害の防止に必要な教育訓練が行われている。

放射線被ばくには体外の放射線源からの外部被ばくと体内に取り込まれた放射性同位元素による内部被ばくがあるが、診療用放射線での被ばくはほとんどが外部被ばくによるものである。外部被ばくに対しては、1) 放射線源からの距離をとる、2) 遮蔽を効果的に行う、3) 時間の短縮を行う、ことが重要で、防護の3原則とされる。

かつては X 線透視検査を行う医師に被ばくによる皮膚障害がみられたことがあるが、放射線障害とその防護対策についての認識の普及とともに放射線障害から免れるようになってきた。

しかし、最近 IVR による患者様や医師の被ばくによる障害がふたたび問題とされている。IVR は低侵襲性を特徴として多くの疾患の治療に用いられているが、新

技術の発展により長時間に及ぶ複雑な手技が施行されるようになった。いくつかのIVR手技で高線量の被ばくによる患者様の皮膚障害が報告されている。当然IVRを施行する医師の被ばくも大きくなり、外国では白内障やX線管球に近い“左”腎癌などの放射線障害が起きている。1995年、日本医学放射線学会放射線防護委員会は「IVRに伴う患者および術者の被ばくに関する警告」を発し、「患者被ばくの低減策に加えて、適切な遮蔽の利用、適切な操作手技等によって術者の被ばくも低減をはかる必要があることを指摘したい」と医療関係者に注意を喚起している。こうした背景もあって、現在、IVR手技の向上は勿論のこと、診療室内の空間線量分布の周知、X線装置の適切な操作法など、より具体的な放射線被ばく低減のための対策がとられている。

3. 診療用放射線の患者様への影響

上野 淳二（徳島大保健学科放射線技術科学専攻
診療放射線技術学）

放射線被曝は、被曝対象により職業被曝、医療被曝、公衆被曝に大別される。患者様が診療のために受ける放射線被曝が医療被曝である。医療被曝のなかには患者の付き添いと看護をする個人が承知のうえで自発的にうける被曝も含まれるがここでは患者様自身の被曝につき論じる。

他の被曝と異なり医療被曝には線量限度が定められていない。それは患者様に直接的な利益があるからであり、科学的な根拠に基づく医療（evidence based medicine：EBM）の実践により、正当化（justification）、最適化（optimization）がなされているという前提があるからである。しかし、一方では多発する医療関係者による医療事故、医療関係者への信頼の著しい低下など必ずしもこの前提が守られているか疑問な場合がある。医療被曝のみが聖域あるいは例外としてありつづけられるかどうか問い直す必要がありそうである。

最近放射線診断技術の診療分野への応用が進み、透視や血管造影の技術を応用した各種 interventional radiology（IVR）が急速に発展し、低侵襲的治療や診療効率の向上などに役立っている。この一方で1990年台前半頃よりIVR手技による放射線皮膚障害の事例が報告されるようになってきた。ここでいう皮膚障害は放射線被曝に起因する障害のうち「確定的影響」にあたるもので「し

きい線量」が存在するとされている。「しきい線量」とは影響が現れる最低の線量である。つまり、しきい線量以下の被曝では影響が現れないということであるから、診療においてこの「確定的影響」にあたる障害が発生することには問題があるといわざるを得ない。

このような事態を避けるためには個々の医療行為による被曝線量が実際どのくらいかをまず知る必要がある。個々の線量、累積線量の測定およびその記録が基礎となるはずであるが、測定法、記載法の標準化がなされておらず確立が望まれるところである。また、線量限度が適応されないで無制限であることにやはり問題があるということで、線量拘束値の考えが導入されてきている。

最近のもう一つの話題にマルチスライスCTの導入があげられる。医療被曝のなかでCTの占める割合が大きいと考えられるが、マルチスライスCTの登場によりCTのルーチン化、検査回数の増加、照射面積、体積の増加など医療被曝の増加の可能性が懸念される。

つねに患者さんの利益と損失を勘案し、正当化と最適化の原則で診療が行われるために、正確な情報を得るための努力と正確な情報を提供する義務がある。

4. 放射線で治る病気

生島 仁史（徳島大附属病院放射線部）

放射線治療で治る癌は手術でも治る癌である。しかし、治癒率が同じであれば治療に伴う機能欠落や副作用が少ない方が良い治療法といえる。形態や機能の温存を目的とし、初期癌（今回の初期癌とは進行していないという意味であり、早期癌という意味ではない）に対して放射線治療が選択されてきた疾患に喉頭癌や口腔癌がある。T1癌で約90%、T2癌で約80%の局所制御率があり、発声や咀嚼機能を温存しながら治癒している。子宮頸癌に対する放射線治療も手術と同等の治療成績が得られ、手術不可能な局所進行癌でも病巣が骨盤内に留まっている場合には根治治療の適応となる。徳島大学を含む国内主要施設の放射線治療成績のまとめでは、骨盤壁に浸潤が及ぶb期子宮頸癌に対して5年生存率47~63%が示されている。1999年に米国NCIより子宮頸癌に対する化学放射線療法の有用性が示され、今後更に治療成績の改善が期待される疾患でもある。上咽頭癌、悪性リンパ腫や孤立性形質細胞腫はその高い放射線感受性から放射線治療が適用される。上咽頭癌の多くは初診時すでに

頸部リンパ節転移を来たした進行癌であるが、遠隔転移を有する症例以外では化学放射線療法が第1選択となり、Ⅰ期5年生存率(1998年放射線腫瘍学会まとめ)は73/74/42%が得られている。化学療法が主体となる悪性リンパ腫の中で、腫瘍径の小さなびまん性大細胞型リンパ腫Ⅰ期、濾胞性リンパ腫Ⅰ期及び予後不良因子のないⅠ期ホジキンリンパ腫や眼窩・中枢神経系などの節外リンパ腫は放射線単独治療の適応となる。高い放射線感受性は、固形癌の場合に必要な線量よりかなり少ない量での局所制御を可能としている(中枢神経系リンパ腫を除く)。Palliative therapyではあるが放射線治療が手術の代替療法となった疾患として単発の転移性脳腫瘍がある。頭蓋内小病変に対し、三次元的に放射線を集光させることでターゲットのみを切り取る様な高線量を照射する定位照射技術は、3cm以下の腫瘍に対して80-90%の腫瘍制御を可能とした。初期肺癌や前立腺癌は、最近の放射線治療装置のハイテク化に伴って根治的放射線治療が適用されはじめた疾患である。三次元照射に動態追尾システムを加えた4次元照射システムにより体幹部へと適応が拡大した定位的放射線照射やビーム中の強度変調を行うことで格段に良好な線量配分が得られるIntensity modulation radiation therapyの導入が、初期肺癌や前立腺癌に対する放射線治療において手術と比較して遜色ない局所制御を実現しつつある。

公平な判断のための情報公開の時代になって、初期の癌は切り取ってしまえば治るのではなく、切り取らなくても治る方法を提示して、治療成績と生じうる副作用に関する十分な理解の上で患者自身に治療法を選択させなければならない。発表では、根治的放射線治療の適応となる代表的疾患の治療成績と副作用を示し、最新の放射線治療技術を紹介する。

5. 画像診断の進歩 - X線から光まで -

原田 雅史(徳島大保健学科放射線技術科学専攻 診療放射線技術学)

レントゲン博士が107年前の1885年11月に真空放電の実験で目にみえない不思議な性質を持った光線のようなものを発見し、これをX線と名付けてから、医用画像は大きな進歩を果たしました。そして現在では経済的にも装置からフィルム及び薬剤にいたる大きな医療産業の一角を占めるようになっていきます。X線のほか超音波、

核磁気共鳴、シンチグラフィを用いた手法が開発され、さらに改良と発展がはかられてきています。ごく最近ではCTのマルチスライス化やMRIの超高速撮影等が華々しく登場し、県内の医療機関にもこれらが可能な最新の装置が導入されてきていますので既に体験された方もおられると思います。

これらの新しい診断技術の開発には二通りの方向性があるように思います。一つは高解像度、高分解能の方向であり、もう一つは形態に加えた機能検査法の開発にあると考えます。高解像度、高分解能の方向は、測定時間の短縮ももたらし、非侵襲的な心臓や血管の評価を可能にしています。将来は診断のみのカテーテル検査はほとんど行われなくなる可能性があるかもしれませんが。機能検査としては血流や代謝の評価がありますが、最近一部の間ドックで癌のスクリーニングとして用いられるようになってきているfluorodeoxyglucose (FDG)を用いたpositron emission tomography (PET)も、腫瘍や正常組織におけるグルコース代謝の亢進や低下を利用したものです。また脳の循環や機能についてもfunctional MRIやPET, SPECT等の画像診断モダリティーで評価することができるようになりました。

さらに新しい画像モダリティーとして光を利用した手法も検討されています。これは近赤外線吸収と散乱を用いた方法で、酸素飽和度や血流量に関する情報が画像として取得できるもので、簡単な装置は既に利用されています。この手法を利用して脳機能の検査や腫瘍の酸素飽和度の測定等に応用が可能であり、第三のCTとなる可能性が期待されています。

本シンポジウムでは特に循環器領域と中枢神経系を中心に、このような最近の画像診断のトピックスと広がってきた可能性を紹介したいと考えます。

ポスターセッション

1. 食品介在性病原細菌に対する薬用植物および香辛料の抗菌活性

韓 香蘭, アハメド・シリム, ミア・サター, 大和 正幸, モハムド ハヤト, 太田 房雄(徳島大栄養衛生学講座)

清水 俊夫, 立石ひとみ(徳島県保環センター・微生物)

【目的】猩紅熱をはじめ重篤な感染症を引き起こす*S. pyogenes*の感染が食品を介する事実が報告されている。本研究では、日常口にする食品のうち、いわゆる薬用植

物や香辛料が本菌をはじめ、他の食品介在性病原細菌に対する抗菌活性を調べた。

【実験材料と方法】*S. pyogenes* 菌株は、県下の病院からの臨床材料を集めて当講座、または徳島県保環センター・微生物科で分離・同定した菌株である。薬用植物として、自家栽培の植物の葉、茎、それに市販の香辛料植物を使用した。植物を小さく破碎した後に蒸留水で抽出したもの、またはそれを凍結乾燥して利用した。抗菌活性はBHI寒天培地に菌液を軟寒天と混和した菌を重層し、その上に試料を含ませた径8mmのディスクを置き培養後にみられる阻止円を調べることによる。抗生物質に対する感受性試験および毒素産生遺伝子型は通常の方法に従った。

【結果と討論】薬用植物のうち、唐辛子とニンニクは用いた全ての *S. pyogenes* に強い抗菌活性を示し、赤紫蘇とドクダミ、緑茶は限られた *S. pyogenes* 菌株にのみ弱・強の抗菌活性を示し、この抗菌活性は収穫季節で異なり、血清型、毒素産生遺伝子型および薬剤体制とは関係がなかった。*S. pyogenes* に対する本抗菌活性の報告はなく、今後季節性その他の菌種について、また抗菌活性成分とその作用機序について調べる必要がある。*V. parahaemolyticus*, *E. coli* 等に対する効果について検討中である。

2. 大腸上皮細胞に発現する NADPH oxidase1(Nox1)の分子特性

桑野 由紀, 河原 司, 仲井 沙織, 児玉 七重, 二川 健, 六反 一仁, 岸 恭一(徳島大栄養生理)

本研究ではモルモット初代培養大腸上皮細胞に発現する Nox1 オキシダーゼの分子特性と生理的役割について検討した。

モルモット大腸粘膜からコラゲナーゼ処理で単離した細胞を DMEM 培地で24時間培養した。95%の培養細胞は粘液産生細胞であり、線維芽細胞が5%含まれていた。初代培養大腸上皮細胞は自発的に約150nmol/mg protein/hのスーパーオキシドを産生した。大腸上皮細胞は Nox1 のみを発現し、他の Nox ファミリー(Nox2-5)を発現していなかった。NBT 染色陽性細胞、Nox1 陽性細胞、及び PAS 染色陽性細胞は同一であり、粘液産生細胞がスーパーオキシドを産生していることを見いだした。NADPH オキシダーゼの構成因子のうち、p67 phox, p22 phox, 及び rac1 を発現していた。大腸粘膜

上皮細胞の Nox1 オキシダーゼの活性化因子を検索した結果、サルモネラ菌の鞭毛成分(FliC)がTLR5を介してNox1オキシダーゼ活性を増加することを見いだした。これらの結果から、大腸粘膜では、表層粘液細胞にNox1を発現しており、大腸粘膜上皮細胞の分化と官腔内病原細菌との相互作用に關与する可能性が示唆された。

3. 十二指腸における胃上皮化生と異所性胃粘膜の免疫組織化学的検討

高井チカ子(徳島大附属病院病理部)

佐野 寿昭(徳島大・医・器官病態修復医学講座人体病理学分野)

野地 澄晴(徳島大工学部生物工学科)

【はじめに】十二指腸球部粘膜には時として胃粘膜組織がみられる。この胃粘膜組織は胃型被覆上皮のみの胃上皮化生(gastric metaplasia; 以下GMと略)と、胃底腺組織を有する狭義の異所性胃粘膜(heterotopic gastric mucosa; 以下HGM)とに分けられる。両者の発生機序は異なるとされ、GMは後天的に生じ、HGMは先天的要素をもつとされる。今回、両者に共通する胃型被覆上皮に着目し、免疫組織化学的な比較検討を行った。

【対象および方法】徳島大学医学部附属病院で行われた十二指腸生検でGM、HGMと診断された症例について免疫染色を行った。マーカーとしてMUC1, MUC2, chromogranin-A, gastrin, somatostatin, サイトケラチン(CK)7, CK20を用いた。

【結果】胃型被覆上皮における粘液の染色態度にはGM, HGMで有意な差は認められなかった。被覆上皮の内分泌細胞はGMでchromogranin-A, gastrin, somatostatin陽性細胞を少数認めしたが、HGMでは陽性細胞はなかった。CKは、GMにおいてCK7が不規則に陽性を示し、CK20はごく少数で核周囲に陽性であった。

【考察】GMにおいて胃型被覆上皮細胞に少数の内分泌細胞が認められた。十二指腸本来の被覆上皮にも少数の内分泌細胞が存在することから、GMの十二指腸からの化生説を支持する所見と推測された。CKの染色結果については今後さらに検討する必要がある。

4. ムチン抗体および p53発現からみた胆嚢癌の予後予測に関する検討

高川真由子, 六車 直樹, 井本 佳孝, 岡本 耕一, 佐藤 康紀, 青木 利佳, 中本 次郎, 居和城 宏, 岡村 誠介, 柴田 啓志, 本田 浩仁, 清水 一郎, 伊井 邦雄, 伊東 進 (徳島大・医・病態予防医学講座臓器病態治療医学分野)

【目的】ムチンコア蛋白は発癌に伴い特異的な発現を示すことが知られている。今回, 胆嚢癌における組織型, 深達度, ly 因子, v 因子および患者予後とムチンおよび p53発現を比較検討した。

【対象と方法】当院で手術を受けた胆嚢癌26症例 (男: 女 = 3 : 5, 平均年齢 = 63.5歳) におけるパラフィン切片に対し, ムチン抗体 (MUC 1, MUC 2) および p53を用いた免疫組織化学的染色を行った。発現程度を発現 (-) ~ (++) の4段階に分け, MUC 1 < MUC 2 を A 群, MUC 1 > MUC 2 を B 群とした。それぞれの病変の組織型, 深達度, 浸潤増殖様式, ly 因子, v 因子および手術後の生存期間と各抗体の発現程度を比較検討した。統計学的評価にはカイ二乗検定および Kaplan-Meier 法を用いた。

【結果】組織型, 深達度, ly 因子, v 因子とムチン発現, p53発現の程度に有意な差は認められなかったが, 生存期間において B 群に比し A 群が有意に生存期間が長かった。p53発現と生存期間に有意差は認められなかった。

【考察】癌化に伴った細胞表面糖鎖の発現の状態が変化することは, 大腸上皮性腫瘍などで明らかにされており, 予後決定の重要なファクターと考えられている。胆嚢癌における糖鎖の発現状態を検討することにより, 胆嚢癌の相対的な悪性度を知ることが可能と考えられ, 手術標本から予後を知る上で重要なマーカーとなりうると考えられた。

5. 経過中に肝のう胞の出現を認めつつが虫病の1症例

細井恵美子, 西田 善彦, 吉田 大介, 北川 学, 山野 利尚, 松崎 孝世, 伊月 豊度 (伊月病院)

症例は66歳女性 (鳴門市在住)。2002年10月全身の痛みで始まり, 38.7 の発熱, 食欲不振を主訴に来院。顔面や体幹部の不定形な紅斑と左腋窩, 下腹部, 陰部に特有の刺し口がみられた。血液検査では WBC4290/μl (好

中球84.8%) 血小板10.2万/μl, CRP16.7mg/dl, AST136U/L, ALT106U/L, LDH1275U/L (3型増), CK278U/L (MM型) と好中球増多, 血小板減少, 肝機能障害, 筋酵素の逸脱などを認め, また胸部 X 線像では間質性肺炎, 腹部超音波検査では胆石がそれぞれ認められた。さらにつつが虫病抗体 (ギリアム) が陽性であったが, 各種レプトスピラ抗体などは陰性であった。馬原氏の日本紅斑熱とはやや異なった病像を示した。入院時, カルバペネム, ベタメサゾン投与するも効果なく, ミノサイクリン投与により数日で解熱傾向に向かい, 血小板減少, 肝機能障害, 間質性肺炎も次第に改善していった。第22病日に施行した腹部超音波検査にて胆のう腹側に入院当初にはみられなかった径3cmの低エコー域が認められた。

本例は発症前には自宅の庭作業をしていたが山歩きなどはしておらず, つつが虫病が身近な生活環境でも起こりうること, 高齢者において肝のう胞はしばしばみられるがこのような感染症が肝のう胞発症あるいは増大誘因の機序の1つとして考えられたことなど興味深いので報告する。

6. Hook ナイフ, IT ナイフを使用し粘膜剥離を中心とした EMR 法

- 早期胃癌の EMR 適応拡大を目指して -

青木 秀俊, 片岡 孝一, 矢野 充保, 武市 和憲, 森野 照代, 黒川 千鶴, 市川 壮一, 藤本 美幸, 福田 直子 (徳島県立中央病院消化器科)

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術 (EMR) は患者の QOL の点から外科手術に比べ優れ, 広く普及してきた。従来 2cm 以下の潰瘍を伴わない分化型粘膜内癌が EMR の適応とされるが, 多数の胃癌切除例の検討からリンパ節転移を伴わない早期胃癌の条件が分かりつつあり, この条件を満たす病変に対しては適応拡大が可能と思われる。しかし術前の診断精度が100%でない限り, 条件を満たすかどうかは一括切除された病変の病理診断ではじめて可能となる。

われわれは1992年より早期胃癌に対して200例以上の EMR を行ってきたが, 近年 informed consent のうえでリンパ節転移がないと思われる 2cm 以上や潰瘍合併病変に対しても EMR を施行している。病変周囲にマーキングのうえ Hook ナイフや IT ナイフを用い病変全周の切開のうえで粘膜下層の剥離を行う, 切開・剥離法にて可

能な限り一括切除をめざしている。そして切除標本の病理検索から経過観察か手術を含めた追加治療を行うかどうかを判断している。現在、EMRは従来の2チャンネルやキャップ法の時代から切開・剥離法への新たな転換期を迎えつつあると思われる。当科におけるEMRの現状について報告する。

7. 小児生活習慣病に対する個別アプローチ

勢井 雅子, 新家 利一, 田中 久子, 棟方 百熊, 中堀 豊 (徳島大大学院医学研究科生体制御医学講座分子予防医学分野)
伊藤 道徳 (香川小児病院)
石本 寛子 (徳島保健所)
津田 芳見 (鴨島保健所)
馬原 文彦, 古川 一郎, 鈴江 襄治 (徳島県医師会)
山川 勉 (徳島県教育委員会体育保健課長)

平成12年に設置された徳島県医師会生活習慣病予防対策委員会は基礎データ収集のため県下の全小中学生の体格調査, 生活習慣病予防に対する学校現場, 市町村の取り組み調査等を行ってきた。徳島県の児童生徒は全国に比べ, 男女とも全学年において体格指数が大きく, 肥満傾向児, 高度肥満児が多いことも明らかになった。今年度, 県下で統一して用いることのできる徳島県版標準体重を新たに作成し, 各小中学校に配布する予定である。

委員会は中長期的には集団アプローチによる小児期からの健康づくりを目指しているが, 今現在, ハイリスクの子ども達への個別アプローチ(医療介入)を平成15年度より全県的に開始したい。まず, 学校検尿で尿糖陽性であったもの, 肥満度50%以上の子ども達(約1200名)を対象とする。学校医, かかりつけ医を受診し, 検査, 診断の後, フォローアップを受けるか, または必要に応じて三次医療機関へ行くシステムについて提示する。疾患として肥満に組み込み, 小児生活習慣病フォローアップシステム推進のため, 研修会を順次行う。子ども達の今と将来のために学校, 地域医療, 地域保健, 行政, 学術が連携し, 実際に対策事業がすすむよう相互理解, 相互支援が重要である。

8. 腹腔内遊離ガスを認めた子宮留膿腫穿孔の一例

長尾 美紀, 安田 理, 上山 裕二, 井内 貴彦, 岸田 義臣, 後東 知宏, 関本 康弘, 武市 和憲, 近清 ひろ, 鳥海 進一, 仁木 亮介, 黒上 和義 (徳島県立中央病院救命救急センター)
筑後 文雄, 加納 正志 (同外科)
宮本誠一郎, 漆川 敬治, 木下 弾, 奈賀 脩 (同産婦人科)

【はじめに】子宮留膿腫は老人性子宮内膜炎の一種であり, 子宮頸管の狭窄・閉鎖によって起こる。今回私たちは, 腹腔内遊離ガスを伴った子宮留膿腫穿孔による汎発性腹膜炎の一例を経験したので報告する。

【症例】83歳女性。下腹部の間欠痛と嘔吐が出現したために, 入所中の施設より, 麻痺性イレウス疑いにて当院紹介となった。来院時体温37.5, 下腹部に筋性防御を認め, 腸雑音は消失していた。血液検査にて白血球2万/ μl , CRP31 mg/dl と著明な上昇を認めた。腹部X線写真にて腹腔内遊離ガスを認め, 腹部CTにて肝周囲に腹腔内遊離ガスを認めた。消化管穿孔の診断にて同日緊急開腹術施行。腹腔内に膿状の分泌物を多量に認めるも, 消化管には穿孔部位を認めず, 子宮前壁の壊死部分より膿状分泌物の流出を認めた。子宮留膿腫穿孔を疑い, 単純子宮全摘術, 両側付属器摘出術を施行。摘出子宮の病理診断は子宮留膿腫で, 悪性所見を認めなかった。

【まとめ】子宮留膿腫が腹腔内に穿孔を起こすことは稀である。しかし, 老人女性の腹腔内遊離ガスを伴う急性腹症の鑑別のひとつとして, 子宮留膿腫の穿孔を記憶しておくべきである。

9. 不妊治療後の妊娠の転帰についての検討

木下 聡子, 森根 幹生, 前田 和寿, 山野 修司, 苛原 稔 (徳島大・医・発生発達医学講座女性医学分野)

【目的】不妊治療の現状を知る一環として不妊治療後の妊娠の転機について検討した。

【対象】1995年1月から2001年8月までに当院にて管理した排卵誘発後妊娠(以下誘発群)202例, 補助生殖医療後妊娠(以下ART群)96例及び対象群として同時期に自然妊娠した1370例について周産期事象を後方視的に検討した。

【成績】平均年齢は誘発群 31.0 ± 4.1 歳, ART群 32.8 ± 3.7 歳であり対照群 29.4 ± 4.9 歳に比較して有意に高齢で

あった ($p < 0.05$)。多胎妊娠発症率も誘発群11.4%・ART群33.3%で対象群22.6%と比較し有意に高率であった ($p < 0.05$)。単胎ではART群の帝王切開率は46.9%、早産率は33.3%と誘発群・対照群と比べ有意に高率であった ($p < 0.05$)。多胎妊娠ではART群の在胎週数は対照群に比べ有意に短かった ($p < 0.05$)。早産率を比較すると対照群に比べて誘発群・ART群では有意に多胎による早産症例が多かった ($p < 0.05$)。

【結論】不妊治療群は自然妊娠群と比較し有意に高齢であり、多胎発生率が高率であった。特にARTによる多胎は早産率が高く、これらの危険因子を念頭においた周産期管理を特に厳重に行わなければならないことが示唆された。

10. PCDH22Y 遺伝子発現制御領域に存在するマイクロサテライト DNA マーカーの遺伝的多様性についての解析

木下 桂午, 新家 利一, 陳 剛, 中堀 豊 (徳島大大学院医学研究科生体制御医学講座分子予防医学分野)

【背景】Y染色体は偽常染色体領域を除く大半の部分が父から息子へ組み替えを起こさずに伝わる。近年、Y染色体のこの性質に着目して現代人の起源に関する研究が行われている。我々は日本人のY染色体を、独自に見出した2つのDNAマーカーを含む4つのbiallelic DNAマーカーによって5つのハプロタイプ(, alpha, beta, ,)に分類し、男性表現型とY染色体の多様性との関連について解析を行ってきた。今回Y染色体の各ハプロタイプの遺伝的多様性をさらに詳細に検討するために、Y染色体上のPCDH22Y遺伝子発現制御領域に存在するマイクロサテライトDNAマーカーに着目し、解析を行った。

【方法】健常男性175人の末梢血リンパ球からDNA抽出後、PCDH22Y遺伝子のプロモーターに存在するマイクロサテライトDNAマーカーを特異的に増幅する蛍光標識プライマーを用いてPCR反応を行い、自動蛍光シーケンサーおよびgene scanプログラムを用いて解析を行った。

【結果および考察】日本人男性集団において6種類のalleleが観察された。以前に我々が見出した5つのハプロタイプと組み合わせると、日本人集団のY染色体を合計20種類のハプロタイプに分類することができた。ハプロタイプ の多様性が最も大きく、ヒトY染色体の先

祖型ハプロタイプと考えられた。

我々の見出したハプロタイプは男性表現型とY染色体ハプロタイプとの関連解析に有用であると考えられる。

11. 早期産、低出生体重児はアレルギーを起こしやすいか？

松岡 優, 吉村 栄子, 伊勢 正夫, 小谷裕美子, 宮本 紀子, 山下 和子 (徳島市民病院小児科)

【目的】妊娠週数および生下時体重がアレルギー発症に関与するかどうかを検討する。

【対象および方法】1996年1月以降に徳島市民病院新生児センターに入院し、3年間以上経過観察できた84名を対象とした。妊娠週数23週から29週未満(10名)、29週~33週未満(23名)、33週~37週未満(25名)の3群に分けて検討した。そして妊娠37週以上41週未満に生まれた正期産児でアレルギー検査を受けた26名を対照(参考)群とした。

【結果】(1)乳児期において、超早期産児はアトピー性皮膚炎および喘息様気管支炎の罹患率が少なかった。この傾向は1歳、2歳時の幼児期にも続き、妊娠33週未満の出生児は33週以降に出生した児よりアレルギー症状の有病率が低かった(1歳時18%:32%および2歳時23%:61%)。(2)血清総IgE値も早期産児ほど低値で、この傾向は2歳時にも認められた(370 ± 574 , 183 ± 241 , 51 ± 66 U/ml)。(3)卵白IgEは早期産児ほど低値であったが、家ゴミIgEは有意な差がなく、犬IgEは逆に早期産児ほど1歳時、2歳時で高値をとる者が多かった。(4)好酸球と妊娠週数は有意差がなかった。

【考案と結語】早期産児なほど免疫の未熟性、免疫寛容を認め、人工乳で育った背景がある。また、家族が感染の機会を少なく努力していることもアレルギー発症に関与しているかもしれない。

12. Rab 3 B と Rab13低分子量 G 蛋白質によるゴルジ体 - 細胞膜間小胞輸送の制御機構

山本 恭代, 西村 範行, 森本 慎也, 北村 弘子, 真鍋 進治, 佐々木卓也 (徳島大大学院医学研究科生体制御医学講座分子病態学分野)

山本 恭代, 金山 博臣, 香川 征 (徳島大・医・器官病態修復医学講座泌尿器科学分野)

Rabファミリー低分子量G蛋白質は、哺乳動物では

60余りのメンバーが同定されており、個々のメンバーは、特定の細胞内膜系に局在し、特定の小胞輸送経路を制御している。Rab 3 B と Rab13は、極性を持った上皮細胞のタイトジャンクション (TJ) 直下に局在することが報告されているが、それらが制御する小胞輸送経路は現在のところ不明である。上皮細胞における頂端側および側基底側膜蛋白質は、極性を持たない非上皮細胞においても、ゴルジ体で選別されてそれぞれ異なった輸送小胞へ積み込まれて細胞膜へ輸送されているが、TJ膜蛋白質のゴルジ体 - 細胞膜間の輸送経路は未だ明らかにされていない。今回、私共は非上皮細胞 (BHK細胞) を用いて、頂端側 (p75NTR)、側基底側 (LDLR) および TJ膜蛋白質 (Claudin 1) のゴルジ体 - 細胞膜間の輸送を定量的に解析するアッセイ系を確立し、このアッセイ系を用いて Rab 3 B と Rab13によるこれら3つの膜蛋白質の輸送経路の制御について検討した。Rab 3 B と Rab13の変異体をこのアッセイ系に導入すると、Rab 3 Bの変異体は LDLR の輸送を特異的に抑制したのに対し、Rab13の変異体は Claudin 1 の輸送を特異的に抑制した。このことから、Rab 3 B と Rab13は、異なったゴルジ体 - 細胞膜間小胞輸送経路を制御しており、Rab13の制御する TJ膜蛋白質の輸送経路は、頂端側や側基底側膜蛋白質の輸送経路とは異なることが明らかになった。

13. 成人の睡眠時無呼吸症候群に対するスクリーニングの試み

栗 治彦 (徳島赤十字病院耳鼻咽喉科)

堀 洋二, 武田 憲昭 (徳島大・医・感覚情報医学講座耳鼻咽喉科学分野)

睡眠呼吸障害を訴える患者は年々増加しており、全例に睡眠ポリグラフ検査を施行するのは現実的でない。外来での患者情報で、睡眠ポリグラフが真に必要な患者を選別することは非常に有意義なことである。そこで、耳鼻咽喉科を受診する患者の大部分が閉塞型の呼吸障害を呈することから、上気道閉塞に関する情報を用いてスクリーニングする方法を試みた。上気道 (特に中咽頭) の狭窄には解剖学的な静的狭窄と軟部組織の可動性による動的狭窄が報告されている。今回静的狭窄の指標としては BMI、動的狭窄の指標としては仰臥位にて経鼻的ファイバースコープで観察した中咽頭の安静呼吸時の最大拡張面積と深吸気時の最大狭窄面積から求められた狭窄率 (中咽頭狭窄率) とした。

対象は睡眠呼吸障害を訴えた20歳以上の57症例 (男43例, 女14例, 平均年齢50.6歳) である。これらの症例に外来受診時に BMI と中咽頭狭窄率を測定し、後日おこなわれた睡眠ポリグラフ検査から定義される閉塞型睡眠時無呼吸症候群の診断に対する感度と特異度を測定した。BMI のカットオフ値を日本肥満学会で肥満と定義される25, 中咽頭狭窄率のカットオフ値を50に設定すると、中咽頭狭窄率が50%以上または BMI が25以上を異常とすると、感度が92.6%, 特異度が66.7%となり、睡眠ポリグラフ前のスクリーニング検査として有用なことが示唆された。

14. 脳血管障害後のうつ状態についてのアンケート調査
石元 康仁, 中土井芳弘, 谷口 京子, 大森 哲郎 (徳島大・医・情報統合医学講座精神医学分野)
里見淳一郎, 宇野 昌明, 永廣 信治 (同脳神経外科学分野)

【はじめに】脳血管障害は、日本人の死因の第3位である。救急医療の整備, 生活習慣病の予防などにより近年死亡数は減少傾向である。一方, 急性期治療の進歩により生存率が上昇したため, その後遺症に苦しめられる患者が増加している。特にうつ状態を伴う患者は, リハビリテーションにも支障をきたし, 脳血管障害罹患後の生活の質 (quality of life) を落としている。今回我々は, 脳血管障害後のうつ状態の実態を調査するためアンケートを行った。

【対象, 方法】徳島大学医学部附属病院のストローク・ケア・ユニットに1999年1月より2002年7月までの間に入院した全患者 (281名) を対象にした。死亡退院したもの, 外来カルテより死亡が確認されたもの, 植物状態および住所不明のものなどアンケート不能であった患者を除いた236名に, Zungs Self-rating Depression Scale (SDS) を郵送し, 記入の上返送してもらった。

【結果】142名より返答があった (回収率60.2%)。その内9名は死亡, 1名は意識障害, 1名は失語のため回答不能との返答であり, 44名は記入漏れと2重記入のため判定不能であり, 有効回答は87であった。87名の内 SDS のカットオフポイントである53点以上は, 19名であり, 有効回答者の21.8%がうつ状態と判定された。当日は, 障害発生部位, 障害部位の左右差, 障害の大きさの影響と心理検査により得られたスコアの重症度などを検討し発表する。

15. アモバルピタールとプロムワレリル尿素依存症の一症例

村上 知央, 伊賀 淳一, 谷口 隆英, 大森 哲郎 (徳島大・医・情報統合医学講座精神医学分野)

アモバルピタール(イソミタール)およびプロムワレリル尿素(プロバリン)は, 20世紀初頭より睡眠導入薬として使用されてきたが, 長期連用により精神依存と身体依存が生じることや, 時に錯乱やけいれんなど重篤な離脱症状を呈するという問題を有する。ベンゾジアゼピンの登場後, 使用頻度は減少したが, 現在でもしばしば臨床の場で使用されている。今回我々は不眠に対し両薬剤を投与され, 重篤な依存症状を呈した症例を経験した。患者は20代より頭痛があり, 市販の鎮痛薬を頻回に服用する傾向にあった。30代に人工妊娠中絶を行ったころより頭痛に加えて抑うつ気分, 食欲低下, 不眠が出現し, 近医にてアモバルピタールとプロムワレリル尿素を処方された。抑うつ気分が軽快した後も不眠は続き, 近医に何度も薬を執拗に要求するなど次第に薬物へ依存するようになった。50歳時には睡眠を得るために大量服薬をするようになり, 昏睡状態となって救急車で病院に運ばれることを繰り返すようになった。そのため当科に入院後は潜在的なうつ病と依存症の治療を目的にSSRIであるパロキセチンを使用したところ, アモバルピタールの離脱期に見られる脳波変化(高振幅のα波と徐波の出現)が正常化したころより, 不眠に対する不安や睡眠薬の要求の減少, 抑うつ気分の改善が見られた。当日はこの症例での経時的な脳波変化, うつ病と薬物依存の関係, 治療法について考察をする予定である。

16. SSRIにより認知機能障害をきたした2症例

中平 仁, 伊賀 淳一, 山内 健, 谷口 隆英, 大森 哲郎 (徳島大・医・情報統合医学講座精神医学分野)

新規抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) は副作用が少ない点からコンプライアンスを得やすく, うつ病に対する第一選択薬となりつつある。しかし, SSRIにも副作用がないわけではなく, 悪心などの消化器症状がしばしばみられ, セロトニン症候群や認知機能障害などの副作用の報告も散見される。

今回, 我々はSSRIの使用により認知機能障害をきたし, 痴呆症状と鑑別が困難であった2症例を経験した。

一症例目は62歳のうつ病の患者で, SSRIであるparoxetine 40mg/dayにて, 抑うつ気分, 不眠, 全身倦怠感等の症状は改善傾向にあったが, 不可解な言動が出現し入院時の長谷川式簡易知能評価スケール改訂版(HDS-R)24点であったものが17点まで悪化し認知機能障害が認められていた。その後paroxetineを20mg/dayまで減量したところ, 抑うつ気分の再燃もなく, HDS-R23点と認知機能に改善がみられた。二症例目は, 65歳の腹部の違和感を中心とする心気神経症の患者でfluvoxamineを150mg/dayまで漸増するも不安, 焦燥感に改善はみられず, 場所や時間の見当識障害, 意識障害が出現した(入院当初のHDS-Rは18点, その後11点まで悪化)。また中等度の上肢の振戦, 微熱, 発汗もみとめ, セロトニン症候群が疑われた。そのためfluvoxamineを漸減中止したところ, HDS-Rは17点まで改善がみられ, セロトニン症候群と思われた症状も消失した。その後セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 serotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI)であるmilnacipranを100mg/dayまで漸増したところ, 心気神経症も寛解が得られた。当日は認知機能障害を中心にSSRIの副作用について, 若干の考察を加えて報告する。

17. 「ホスピス徳島」における終末期医療

荒瀬 友子, 栗飯原賢一, 加藤 修司 (近藤内科病院緩和ケア病棟医師)

山地真理子, 富永恵美子, 松岡 由江, 佐々木清美, 山田 友子, 藤岡 由美, 吉岡奈緒子, 泉 由美子, 五百蔵千佳, 藤田美智子, 西谷 春美, 竹治 佳奈, 谷田 典子 (同看護師)

土井 大介 (同理学療法士)

高島サヨ子 (同医療相談員)

徳島で初めての緩和ケア病棟が平成14年4月に当院に開設され, 約7ヶ月間に40名の末期癌患者を看取ることができた。これらの症例の紹介とペインコントロールを中心にした症状の緩和方法の実際について, また, 身体的のみならず精神的ケアを含めた緩和ケアの様々な取り組みについて述べる。

症例は男性21名, 女性19名(計40名)。滞在日数は4日から198日(平均40.2日), 年令分布は40才代から90才代の各年令層に渡り, 平均年令69.6才。病名は胃・食道癌8名, 肺・気管支癌8名, 大腸・直腸癌6名, 肝・胆管系癌6名, 膵癌6名, 前立腺癌2名, 舌・咽頭癌2名,

乳癌1名，脳悪性リンパ腫1名であった。これらの症例の内，痛みが軽度から中等度の症例が10例（25%）と必ずしも全ての末期癌患者に強い癌性疼痛を伴うわけではないが，麻薬を必要とした症例は40例中30例（75%）あり，そのうち持続皮下注や持続静注を必要としたものは15例（50%）であった。告知についてはQOLを高めるための告知は積極的に進めているが，必ずしも入院の前提条件ではない。

現在，緩和ケア病棟における診療やケアを担当するのは医師，看護師のみならず，多職種のメンバーから構成されるチーム医療が求められているが，当病棟でも理学療法士，管理栄養士，薬剤師，医療相談員，ボランティアによるチーム医療が行われ，入院生活のQOLの向上に努めている。

18. これからの外傷初療教育

- PTCJからPTLSまで -

増原 淳二，近清 ひろ，石川 幸一，平井 勝，
宮田 正則，町田 佳也，篠原 隆史，上山 裕二，
黒田 泰弘（プレホスピタル外傷研究会）
黒上 和義（徳島県立中央病院救命救急センター）
増原 淳二（板野東部消防組合）
近清 ひろ，上山 裕二（徳島県立中央病院救命救急センター）
石川 幸一（海部消防組合）
平井 勝（徳島市消防局）
宮田 正則（美馬西部消防組合）
町田 佳也（阿南消防組合）
篠原 隆史（徳島中央広域連合）
黒田 泰弘（徳島大附属病院救急部）

【はじめに】近年，病院前外傷初療についてアメリカのBTLSを基に日本の救急隊員向けにPTCJという教育プログラムが動きだした。一方，医師を対象にPTLSという外傷教育も進んできている。今回我々はこの外傷教育プログラムセミナーに参加したので，その必要性を報告し，プログラムの活用方法を考察する。

【背景】救急隊の現場活動はメディカルコントロールによって検証され，重症外傷患者に対する検証はPTCJを基本に行われる。医師はそれをひきついでPTLSに沿った治療を行うことが求められている。

【現状】救急隊は救急現場から病院までの観察・処置と搬送を担当するが，重症患者であるほど観察・処置が重

要である。今まではスクープ・アンド・ランという考え方が主流で，直近の医療機関に搬送することを中心に考えられてきた。

また医療機関では各科の医師による治療が開始されるが，全体を診るリーダーの不在，致死的外傷の発見が遅れたりすることがある。

【PTCJとは】救急隊を対象とした外傷教育プログラム。重症外傷患者の観察により，直ちに行くべく処置を見つけ，必要な処置だけを行う。またLoad and Go（5分以内に現場出発）の適応を判断することなど，観察・処置の標準化を基本としている。

【今後の展望】現在展開されているPTCJやPTLSを取り入れた外傷初療教育により，診察や治療が標準化し施設間での差はあるものの，患者への対応がある程度統一できるものと期待できる。

19. 徳島県内50人以上事業所における保健指導に関する実態調査

多田 敏子，中川 利一，七條 茂文，広瀬 暉，
鈴木 泰夫，横田 雅之，大木 裕子（徳島産業保健推進センター）

【目的】健康診断後の事後措置のひとつである保健指導は，就業者の生活習慣病予防対策として事業場における重要な活動である。本研究の目的は，保健指導の実態を明らかにすることである。

【方法】（1）調査対象は徳島県内の従業員50人以上の全事業場586カ所である。（2）調査は，平成13年10月1日から31日に行った。（3）調査内容は，事業場の規模，健康管理担当の有無，健康診断（以下健診）の実施状況および健診の事後措置等である。（4）調査方法は，郵送である。（5）分析方法：事業場の規模別（50～99人，100～299人，300人以上）にクロス集計した。

【結果および考察】回収率は49.3%（289事業場）であった。保健指導は，事業場の規模が大きい程，実施して「いる」頻度が高く，300人以上では75.0%（24カ所）であった。規模別にみると統計学的にも有意な差がみられた（ $p < 0.001$ ）。保健指導担当者の職種で最も多いのは「産業医」で，次に「保健師・看護師」であり，多数の職種が連携している状況が示された。保健指導方法では「個別指導」が「集団指導」よりも多かった。一方，保健指導を「行っていない」理由では，「指導者がいない」を回答したのが最も多く，「人材および予算の不足」等も

あげられていた。保健指導をしていることが事業場全体の健康管理の改善を示していると考えられた。また、保健指導において、個別指導、組織的な規則の整備などを工夫して取り組んでいる様子が見えてきた。

20. 多彩な臨床症状を呈した顕微鏡的多発血管炎の一例
中井登紀子, 宮田 淳也, 山本 昭彦, 曾根 三郎 (徳島大・医・生体防御腫瘍医学講座分子制御内科学分野)
小川麻由子 (高知市民病院呼吸器科)

今回胃十二指腸, 大腸多発潰瘍, 間質性肺炎, 基底核出血, 末梢神経障害など多彩な臨床症状を呈した顕微鏡的多発血管炎の一例を経験したので報告する。

症例は59歳男性。平成14年1月初旬より咳, 痰, 四肢筋肉痛, しびれが出現。胸部 X-P 上間質性肺炎を認め, 近医入院となった。リウマチ反応陽性であり, 関節リウマチとしてプレドニゾロン40mg/日より開始し漸減。一時病勢安定していたが, プレドニゾロン20mg/日まで減量した時点で再増悪を認め, 5/7当科紹介入院となった。入院時, 著明な腹部全体の圧痛と Blumberg 徴候を認め, 腹部 X-P 上麻痺性イレウスを呈していた。上部, 下部消化管の検索では, 胃十二指腸, 大腸に多発性潰瘍を認めた。またスクリーニング目的で施行した脳 MRI で右基底核に脳出血を認めた。MPO-ANCA が134と上昇しており, 明らかな腎病変は認めなかったものの, 顕微鏡的多発血管炎と診断。5/16よりステロイドパルス療法3日間施行し, その後プレドニゾロン60mg/日より漸減した。治療開始後臨床症状は徐々に改善し, 6/24には MPO-ANCA も陰性化した。プレドニゾロン27.5mg/日の時点で MPO-ANCA の再上昇を認めたが, シクロフォスファミド50mg/日の追加により再び低下傾向となり, 11/18当科退院。現在外来加療中である。

21. 当科における造血幹細胞移植の治療成績

田中 洋一, 関本 悦子, 橋本 年弘, 柴田 泰伸, 安倍 正博, 松本 俊夫, (徳島大大学院医学研究科生体制御医学講座生体情報内科学分野)
尾崎 修治 (徳島大附属病院輸血部)
小阪 昌明 (徳島県立海部病院)

【目的】造血幹細胞移植により造血器腫瘍の治療成績は向上してきているが, 移植療法の適応については未だ明確でない。今回当科で施行した造血幹細胞移植の治療成

績を評価し, その適応について考案したので報告する。

【症例】1990年2月から2002年7月までに67症例(のべ75回)の造血幹細胞移植を施行した。患者は男性40例, 女性27例, 17歳から66歳(中央値47歳)で, 診断は急性骨髄性白血病27例, 非ホジキンリンパ腫24例, 多発性骨髄腫8例, その他8例。自己末梢血幹細胞移植が67回(59例)と大部分を占め, 同種末梢血幹細胞移植が5回, 同種骨髄移植が2回, 臍帯血移植が1回であった。

【結果】自己末梢血幹細胞移植について, 各疾患の overall survival (5年) は急性骨髄性白血病が65%, 非ホジキンリンパ腫が46%, 多発性骨髄腫が75%で, 死亡原因は移植関連早期死亡が3回/67回(4%), 再発が17例(28%), 原疾患の増悪が2例(3%), 感染が2例(3%)であった。寛解期症例(39例)の5年生存率は62%で, 非寛解期症例(20例)は35%であった。同種移植8例については寛解期症例(4例)は7ヶ月生存率67%, 非寛解期症例(4例)は全例1ヶ月以内に死亡した。

【考察】自己末梢血幹細胞移植は移植関連早期死亡が少なく安全であり, 寛解期症例では治療成績が良好であるため良い適応と考えられた。移植後の再発予防のための維持療法も生存率のさらなる向上のため必要と思われた。

22. 輸血用血液の安全性について

渡辺 恒明 (徳島県赤十字血液センター)

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律が公布された機会に特定生物由来製品としての輸血用血液の安全性について現状を紹介する。

平成13年度徳島県内の献血受付52,100人中, 2,955(5.7%)人が問診で, 2,971(5.7%)人が比重不足で, 献血できなかった。残りの46,174人の献血者中検査不合格は2,993(6.5%)で, 内訳は, HBs 抗原61, HBc 抗体1,023, HC 抗体98, HTLV 181, 梅毒140, 肝機能1,276, 不規則抗体280, その他34である。

AIDS に関する献血後の自己申告は3件あったが, 検査では陰性であった。献血後情報は4件あった。

免疫反応陰性血液での核酸増幅検査は平成11年10月からの検査総数141,114中4検体がHBV陽性であった。

選及調査のため献血検体は10年間保管され, 原料血漿は世界最長の6カ月間保管されてから出荷されている。なお, 血漿分画製剤には不活化が施されている。

輸血後GVHD対策として15GyのX線照射している。vCJDと米国において流行の蚊を媒介とした西ナイル

ウイルス感染症は輸血による感染は報告されていないが、適当なスクリーニング検査がなく、問診を強化している。

保存前白血球除去は功罪があり、コストの問題もあって検討中である。

輸血療法の歴史は感染症との戦いと言われ、世界一安全な日本赤十字社血液のより一層の安全化に努力したい。

23. 老人保健施設における気管内吸引時の低酸素症予防の検討

*日下 京子, *六田 暉明, **吉永キヨエ(老人保健施設悠心館, *医師**看護師)

高齢者において、呼吸器感染症は重症化しやすく呼吸不全により、死の転帰をとることも少なくない。その要因としては、喀痰排出機能障害、嚥下機能障害、慢性呼吸器疾患合併、免疫力低下、等が挙げられる。このうち喀痰排出障害に対しては、従来より経鼻的気管内吸引が

行われてきた。しかし、気管内吸引は吸引時に低酸素血症を生じるため短時間に限定されており、十分喀痰吸引を行うためには、何回かチューブを気管から出し入れする必要がある。この喀痰吸引時における患者の負担を軽減する目的で、当施設では、特殊な吸引チューブを使用し、従来法と比較検討した。当施設入居者60名のうち、喀痰排出障害のある4例を対象とし、吸引チューブとして、山田らの報告に準じ、2腔のチューブ(1腔から酸素を投与しつつ、他腔から吸引を行う)を使用した(「本法」)場合と、従来の方法を用いた場合の動脈血酸素飽和度(パルスオキシメーター使用)を中心に比較した。結果として、「本法」による吸引は従来法に比べ動脈血酸素飽和度の低下幅が少なく、表情から患者の苦痛も軽減でき、痰吸引も容易などの利点を認めた。「本法」は吸引時のリスクを減らし、十分に吸引出来るなどの利点を認め、臨床的に有効であると思われる。

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

単行本（一部） 5. Sadron, C.L. : Deoxyribonucleic acids as macromolecules. *In*: The Nucleic Acids (Chargaff, E. and Davison, J.N., eds.), vol. 3, Academic Press, N.Y., 1990, pp. 1-37

訳文引用 6. Drinker, C.K. and Yoffey, J.M. : Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass, 1971; 西丸和義, 入沢宏 (訳): リンパ・リンパ液・リンパ組織, 医学書院, 東京, 1982, pp. 190-209

掲載料

- ・1ページ, 5,000円とします。
- ・カラー印刷等, 特殊なものは, 実費が必要です。

フロッピーディスクでの投稿要領

1) 使用ソフトについて

1. Mac を使う方へ

- ・ソフトはマックライト, ナイスライター, MSワード, クラリスワークスを使用してください。
- ・その他のソフトを使用する場合はテキスト形式で保存してください。

2. Windows を使う方へ

- ・ソフトは, MSワード, クラリスワークスを使用してください。
- ・その他のソフトを使用する場合はテキストで保存してください。

2) 保存形式について

- 1. ファイル名は, 入力する方の名前 (ファイルが幾つかある場合はファイル番号をハイフンの後にいれてください) にして保存してください。

(例) 四国一郎 - 1
名前 ファイル番号

- 2. フロッピーの形式は, Mac, Windows とともに 2 HD (3.5 インチ) を使用してください。

3) 入力方法について

- 1. 文字は, 節とか段落などの改行部分のみにリターンを使用し, その他は, 続けて入力するようにしてください。
- 2. 英語, 数字は半角で入力してください。
- 3. 日本語に英文が混ざる場合には, 半角分のスペースを開けないでください。
- 4. 表と図の説明は, ファイルの最後にまとめて入力してください。

4) 入力内容の出力について

- 1. 必ず, 完全な形の本文を A4 版でプリントアウトして, 添付してください。
- 2. プリントアウトした本文中, 標準フォント以外の文字 (α, β , 等), 記号 (\pm, \dots , 等), 数字 (括弧のついた数字 (1), 丸で囲んだ数字, 等), 単位 (ml, mm, 等) は青色で囲んでください。
- 3. 斜体の場合はアンダーラインを, 太字の場合は波線のアンダーラインを青色で引いてください。上付きの文字は上開きのくさび (cm^2), 下付きの文字は下開きのくさび (H_2O) を青色で書いてください。
- 4. 図表が入る部分は, どの図表が入るかを, プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

四国医学雑誌

編集委員長： 松 本 俊 夫

編集委員： 上 野 淳 二
佐々木 卓 也
中 堀 豊
馬 原 文 彦

大 森 哲 郎
寺 尾 純 二
松 崎 孝 世

発 行 元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Toshio MATSUMOTO

Editors : Junji UENO Tetsuro OHOMORI
Takuya SASAKI Junji TERAO
Yutaka NAKAHORI Takayo MATSUZAKI
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59巻 第1, 2号

年間購読料 3,000円 (郵送料共)

平成15年4月15日 印刷

平成15年4月25日 発行

発行者：曾根三郎

編集者：松本俊夫

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