

# 60巻3, 4号

## 目次

### 特集：生活習慣病 - 危険因子 -

巻頭言 .....	土井俊夫	
	矢田健太郎 ...	61
循環器疾患と高血圧 .....	仁木敏晴 ...	62
動脈硬化と高脂血症 .....	東博之 ...	69
糖尿病 .....	野間喜彦 ...	75

### 原著：第12回徳島医学会賞受賞論文

バイアグラ®(一般名：クエン酸シルデナフィル)の使用経験と前後研究 による効果評価 第1編：来院者の特徴 .....	小倉邦博 ...	80
バイアグラ®(一般名：クエン酸シルデナフィル)の使用経験と前後研究 による効果評価 第2編：バイアグラ®の臨床効果と性交の満足 の構造について .....	小倉邦博他...	87
「ホスピス徳島」における末期癌患者の傍腫瘍性神経症候群の発症頻度と その臨床的意義 .....	荒瀬友子他...	94

### プロシーディング：第12回徳島医学会賞受賞論文

下部直腸癌の術前放射線化学療法による新しい治療戦略 .....	池本哲也他...	99
---------------------------------	----------	----

### 症例報告：

大腸癌に対する5-FU・アイソボリン療法で効果が認められた2例 .....	三宅講太郎他...	101
上腸間膜静脈血栓症の1例 .....	三宅講太郎他...	106

### 投稿規定：

# Vol .60 , No 3 4

## Contents

### *Special Issue : Life style Related Disease -Risk Factors-*

T. Doi, and K. Yata : Preface to the Special Issue .....	61
T. Niki : Relationship between cardiovascular diseases and hypertension.....	62
H. Azuma : Atherosclerosis and hyperlipidemia .....	69
Y. Noma : Diabetes mellitus .....	75

### *Originals :*

K. Ogura : An estimate of the effectiveness of Sildenafil Citrate (Viagra®) Clinical features of outpatients with erectile dysfunction .....	80
K. Ogura, et al : An estimate of the effectiveness of Sildenafil Citrate (Viagra®) The effectiveness of Sildenafil and the structural components that contribute to intercourse satisfaction .....	87
T. Arase, et al : Neurological syndrome of advanced cancer patients in Hospice Tokushima .....	94

### *Proceeding :*

T. Ikemoto, et al : Preoperative chemoradiotherapy as a new strategy for lower advanced rectal cancer .....	99
--	----

### *Case Reports :*

K. Miyake, et al. : Two cases of colon cancer treated with 5-FU and isovorin .....	101
K. Miyake, et al. : A case of superior mesenteric vein thrombosis.....	106

---

## 特集：生活習慣病 - 危険因子 -

---

### 【巻頭言】

土井俊夫（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座病態情報診断学分野）  
矢田健太郎（徳島県医師会生涯教育委員）

現在の医療で最も重要な生活習慣病に対してどのような対策が徳島県において行われているか、徳島大学および徳島県医師会会員の日頃の活動状況を報告していただくための特集を組んだ。特に徳島県は糖尿病による死亡率が全国1位と言われており、その対策は急務である。糖尿病はそれ自体ばかりでなく、生活習慣病の原疾患として重要であり、糖尿病合併症の予防・治療・啓蒙などの対策が徳島県全体で必要である。本特集では生活習慣病の危険因子について各専門家より報告して頂く。

心疾患は生活習慣病における死亡原因として最も重要である。その循環器疾患・高血圧に関する危険因子に関する総論および徳島県立中央病院における取り組みを仁木敏晴氏に報告して頂き、氏が考えておられる今後の展望もまとめて頂く。

循環器疾患および脳血管障害の危険因子として動脈硬化症および高脂血症の重要性は議論の余地はない。その動脈硬化と高脂血症に対する対策は世界中で行われており、その Heart Protection Study に関する報告を徳島大学医学部の東博之氏にして頂き、その現状と問題点に関して詳細に報告していただく。

さらに氏が立案された四国地域で行われている四国高脂血症スタディーについて報告して頂き、日本人および四国地域における問題点を浮き彫りにして頂く。

徳島県における糖尿病における問題を徳島大学病院の野間喜彦氏にして頂く。特に、徳島県における問題点とその現状に照らし合わせ現在の取り組みとその問題点について述べて頂き、さらに今後の対策に関する意見を報告して頂く。

徳島県における生活習慣病の対策を考えると、実地医家への再教育、医療従事者への教育訓練、患者のみならず県民への啓蒙、行政への働きかけなどが必要である。これらのことを有効に効率よく進めていく事が必須であり、それを成功させるには徳島大学および徳島県医師会が共同で活動することは必須である。今後、種々の合併症に苦しむ寝たきり老人の増加が想定されるがその対策は現状では全く不十分であると考えられる。医療従事者および行政との共同歩調は地域医療の今後の対策として最優先課題である。

## 総 説

### 生活習慣病 - 循環器疾患と高血圧 -

仁 木 敏 晴

徳島県立中央病院循環器科

(平成16年6月15日受付)

(平成16年6月24日受理)

虚血性心疾患や脳卒中などの動脈硬化由来の循環器疾患の発症には、高血圧、高脂血症、喫煙、糖尿病など、生活習慣と関連が深い危険因子の存在がよく知られている。この中で高血圧は頻度的にも、また障害を起こす強さの面でも最も強力な危険因子である。本稿では、動脈硬化の発生・進展における高血圧の役割、本態性高血圧の成因と環境因子、高血圧の発症と生活習慣について述べた。

本態性高血圧は多因子遺伝性疾患であるが、その発症には環境因子の働きが重要であるとされる。環境因子としては、食塩の過剰摂取、カリウム摂取不足、肥満、運動不足、多量飲酒、ストレスなど生活習慣と関連が深いものが知られている。これらの生活習慣を是正することは高血圧の発症の抑制に有用であり、ひいては心血管疾患の発症および進展の予防にとって非常に重要である。

#### はじめに

生活習慣病とは、食生活、運動、休養、飲酒、喫煙などの生活習慣がその疾病の発症・進行に強く関与する疾患の総称であり、代表的疾患として、がん、脳卒中、虚血性心疾患、糖尿病、肺気腫などが挙げられる。これら生活習慣病による死亡が国民総死亡の3分の2を占めることから、その発症予防、進行防止は国民の健康の保持にとって大変重要な問題である。

近年の日本人の死因は、悪性新生物が30%余りを占めているが、次いで心疾患と脳血管疾患がそれぞれ15%前後で死因の2位、3位を競っている。心疾患の大部分を占める虚血性心疾患や、脳血管疾患のほとんどを占める脳出血、脳梗塞の発症には、年齢、性別、家族歴のほかに、高血圧、高脂血症、喫煙、糖尿病、肥満、運動不足、ストレスなど、生活習慣と関連の深い危険因子が知られ

ている。

この中で高血圧は最も強力な危険因子である。本態性高血圧は多因子遺伝性疾患であることが知られているが、その発症には食塩の過剰摂取、肥満、運動不足、多量飲酒、ストレスなど生活習慣と関連の深い環境因子が重要な役割を果たすとされている。

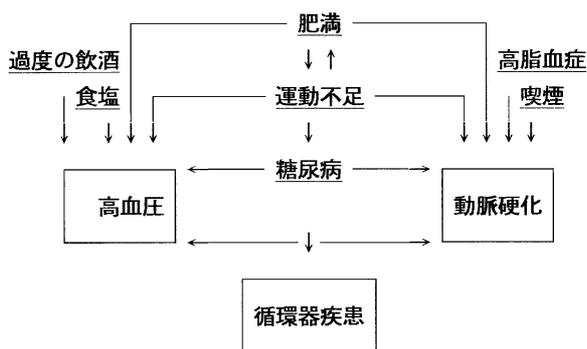
#### 1. 生活習慣と循環器疾患

疾病の発症には、遺伝子、性別、加齢などの遺伝的要因、病原体、有害物質、ストレス、事故などの外部要因、ならびに食習慣、運動、喫煙、飲酒などの生活習慣要因の3要因が関与する。発症の原因に生活習慣が大きく関与していると考えられる疾病群が生活習慣病である。循環器疾患としては脳卒中、虚血性心疾患、腎硬化症、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症などがこの範疇にはいる。

生活習慣の関連の仕方は、虚血性心疾患や脳梗塞、閉塞性動脈硬化症、真性大動脈瘤などの動脈硬化病変を主とする疾患と、脳出血や高血圧性心疾患、解離性大動脈瘤、腎硬化症などの高血圧性病変を主とする疾患とでは多少の差異がみられる(図1)。肥満、運動不足、糖尿病などの生活習慣関連因子は高血圧性病変と動脈硬化の両者に関与するが、食塩の過剰摂取や過度の飲酒は主として高血圧病変に作用し、一方、高脂血症や喫煙は動脈硬化病変に作用する。また、高血圧と動脈硬化は互いにそれぞれの病変の進展に関連し合う。

#### 2. 高血圧と動脈硬化

高血圧は循環器疾患の強力な危険因子である。虚血性心疾患や脳卒中の発症率と血圧値との間には明らかな相



- |   |  |
|---|--|
| <p><b>高血圧優位</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>脳出血</li> <li>高血圧性心臓病</li> <li>解離性大動脈瘤</li> <li>腎硬化症</li> </ul> | <p><b>動脈硬化優位</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>虚血性心疾患</li> <li>脳梗塞</li> <li>閉塞性動脈硬化症</li> <li>真性大動脈瘤</li> </ul> |
|---|--|

図1. 生活習慣関連危険因子の循環器疾患への関わり

関がみられ、血圧が高くなるにつれて発症率が急増する（図2）。高血圧と両疾患の発症頻度との関係を日米で比較すると、米国（フラミンガム研究）では虚血性心疾患が脳卒中より明らかに多いのに対し、我が国（久山町研究）では脳卒中の発症頻度が虚血性心疾患よりはるかに多いという特徴的差異がみられる。

高血圧が持続すると、血管壁に対する過度な圧負荷により血管内皮細胞が傷害を受ける。内皮細胞が傷害され機能障害を起こすと、内皮の透過性が高まり、血中のLDL コレステロールが血管壁内膜に移行しやすくなる。また、傷害された内皮から単球が内膜に侵入してマクロ

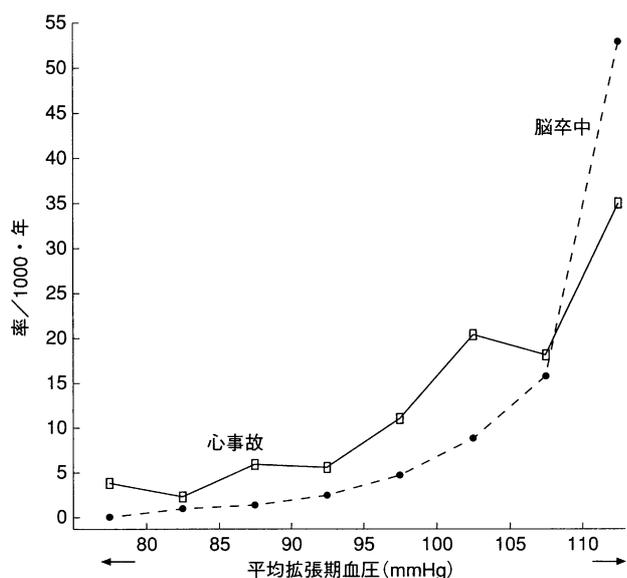


図2. 拡張期血圧と心事故，脳卒中の発症率の関係<sup>15)</sup>

ファージとなり、酸化されたLDL コレステロールやその代謝産物を貪食して泡沫細胞となる。これらの病変が次第に進行してアテローム性硬化（粥状硬化）が形成される。また傷害された内皮に血小板が粘着・凝集し、増殖因子や遊走因子を放出することにより平滑筋細胞の遊走や増殖が活性化され、これらの平滑筋細胞もLDL コレステロールなどを細胞内に取り込んで泡沫細胞となりアテローム硬化の形成に加わる（図3）。

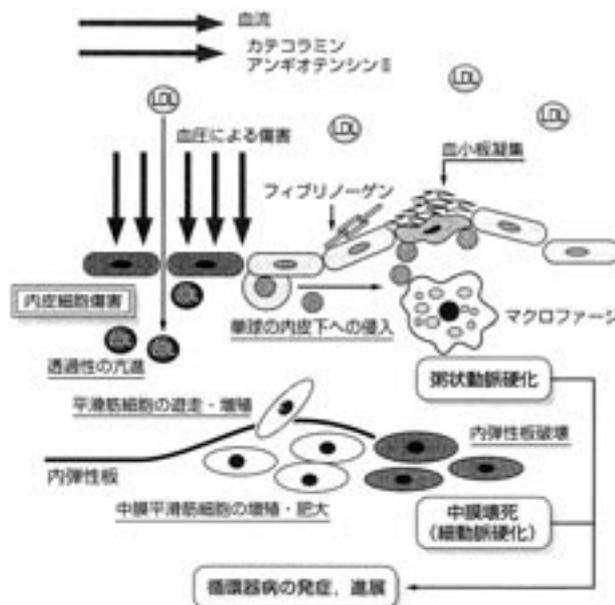


図3. 高血圧とアテローム硬化<sup>16)</sup>

アテローム血栓性脳梗塞や、急性心筋梗塞・狭心症の大部分、閉塞性動脈硬化症などは、血管内にできた粥腫（アテローム）が基となり閉塞機転が生じることにより発症する。虚血性心疾患においては、近年、冠動脈造影所見や血管内視鏡所見、病理学的所見などから、不安定狭心症や急性心筋梗塞の発症機序が明らかになってきた。血管内にできた粥腫には安定なものと不安定なものが存在するが、そのうち不安定な粥腫はその内容物（atheromatous core）の主成分であるコレステロール・エステルが粥状で軟らかく、それを覆っている被膜（fibrous cap）が薄く、炎症細胞によって壊れやすい状態になっている。このような不安定なアテロームが自然に、あるいは何らかの外的要因によって崩壊すると、atheromatous core が血流中に飛び出し、その強い血液凝固作用によりその部位に血栓が生じ、冠動脈に閉塞機転が起こることが明らかになってきた<sup>1,2)</sup>。血栓形成により冠動脈に高度な狭窄が生じたり、いったんは閉塞を起こすが

血栓の自然溶解により再開通したものが不安定狭心症であり、一方、血栓による閉塞機転が持続すると急性心筋梗塞に進展すると考えられる。このように両疾患は同じ機序から発症する一連の病的状態であると考えられることから、臨床的にはこれらはひっくるめて急性冠症候群 acute coronary syndrome と呼ばれるようになった。

一方、高血圧によって脳や腎臓にある細動脈に持続的な圧負荷がかかると、内皮細胞の傷害とともに、内弾性板や平滑筋細胞が破壊されて中膜壊死が生じる。これが細動脈硬化である。脳では穿通枝と呼ばれる細動脈に細動脈硬化が生じやすく、中膜壊死によりこれが閉塞するとラクナ梗塞が発症し、破れて出血すると高血圧性脳出血が発症する。腎臓の細動脈に動脈硬化が生じると、腎硬化症を発症し、徐々に腎機能が低下して慢性腎不全を起こす原因となる。

急性冠症候群や脳卒中、大動脈瘤破裂などの心脳血管疾患の発症は、1日のうちで早朝から午前中に起こりやすいことが知られている。この時間帯には、夜間に低下していた血圧が急激に上昇する現象（morning surge）がみられることがあり、心脳血管疾患の発症との関連が推測されている。morning surge の発現には、レニン・アンジオテンシン系の亢進や交感神経系の活性化が関与していると考えられている。血圧の急上昇によって shear stress や wall stress が増大することにより、アテロームの崩壊や細動脈硬化の破裂が引き起こされやすくなると考えられる。またアテロームの崩壊、血栓形成にはアンジオテンシン やカテコラミンによる内皮傷害や血小板凝集能の亢進、線溶系活性の低下なども関与していると考えられる。

### 3. 高血圧の成因

高血圧は本態性高血圧と2次性（続発性）高血圧に分類される。我が国には3000万人以上の高血圧患者がいるといわれるが、その90%以上は原因不明の本態性高血圧である。2次性高血圧は原因が明らかで、根治可能であり、臨床的には、いかに早期にかつ正確に診断するかが重要である。

本態性高血圧については、近年の分子生物学的研究によって高血圧に関係する多くの遺伝子の存在（レニン・アンジオテンシン系、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  転送系、インスリン作用系、NO 合成系、アドレナリン受容体、キニン・カリクレイン系、エンドセリン系、プロスタグランジン系な

どにおける遺伝子異常）が明らかにされつつある。本態性高血圧はこれら多くの遺伝子が関係する多因子遺伝性疾患と考えられるが、高血圧の発症には種々な環境因子（高食塩摂取、カリウム摂取不足、過食、運動不足、肥満、多量飲酒、ストレスなど）の存在が重要であるとされる。本態性高血圧患者は遺伝子異常を有するが、ある年齢までは体内における拮抗作用や代償作用によってバランスが保たれ血圧が調節されている。その上に環境因子（生活習慣）による作用が徐々に加わることによってバランスが崩れ、ついに高血圧が発症すると考えられる。

したがって、本態性高血圧は遺伝性疾患であるとともに、典型的な生活習慣病であるといえる。疫学的調査結果によると、本態性高血圧の成因には30~40%は遺伝的因子が関与し、残りの60~70%は環境因子が関与していると推定されている<sup>4)</sup>。

### 4. 高血圧の発症と環境因子

高血圧の発症に関連する環境因子としては、食塩の摂り過ぎ、カリウムの摂取不足、肥満、運動不足、アルコールの飲み過ぎ、ストレスなどが知られている。これらはいずれも生活習慣と密接に関係しているものばかりであり、生活習慣の是正は高血圧の発症の予防ならびに進行の抑制に有用であり、ひいては心脳血管病の発症予防にも重要である。

#### 1) 食塩摂取

食塩摂取量と血圧値の間に相関関係があることは国際的な疫学調査で認められている<sup>3)</sup>が、すべての人にこの関係が当てはまるわけではない。すなわち食塩に対する感受性には個人差が存在する。また1個人においても、加齢や罹病などによって食塩感受性には変動がみられる。

食塩感受性は、腎における糸球体の数、濾過能力、尿細管のNa再吸収力などにより規定される。糸球体数が少ないほど、濾過能力が低いほど、尿細管Na再吸収力が強いほど食塩感受性が高くなる。一般に食塩感受性が高くなる因子としては、高齢者、女性、黒人、高血圧の既往歴、肥満、腎疾患の既往、糖尿病の合併、腎機能の低下、低血漿レニン活性などが知られている。これらの因子を有する人は食塩の過量摂取によって高血圧を起こしやすく、一方、食塩の制限によって降圧しやすい。また薬物治療に際しては一般的に利尿薬によく反応する。

日本人は古来から食塩の摂取が多い民族であり、大き

な高血圧促進因子となっている。国民1人当たりの平均食塩摂取量は、昭和50年には13.7g/日であったものが、食生活や生活環境の改善、国民の意識変化などにより、昭和62年には11.7g/日まで減少していたが、最近では再び12~13g/日と増加傾向にある（厚生統計協会編：国民衛生の動向、2001年）。ファーストフードや加工食品など国民の食生活の変化が影響していると考えられ、改めての対応が望まれる。

高血圧の発見、診断、治療に関する米国合同委員会の第7次報告(JNC-)によると、食塩摂取量を1日6g以下に制限することで、2~8mmHgの降圧が期待できるといわれる<sup>5)</sup>。

### 2) カリウム摂取

疫学的調査から、K摂取量や尿中K排泄量と血圧値が逆相関することが示されており、Kの経口的補給によりわずかながら血圧の低下がみられたという報告がみられる<sup>6)</sup>。また、同じような地理的気候的条件にありながら、りんごの生産が多い青森県では隣の秋田県に比べて脳卒中の発症が少ない。その理由として、青森県ではKを多く含むりんごを多く食することによる違いではないかといわれている。

JNC-では、DASH研究(Dietary approaches to Stop Hypertension Study)<sup>7)</sup>に用いたDASH食品の摂取を薦めている。炭水化物を中心に、新鮮な野菜や果物に加え、種子、豆類を組み合わせたもので、K、Ca、Mg、食物繊維が豊富に含まれている食品である。DASH食によって8~14mmHgの降圧がみられると報告している<sup>5)</sup>。

### 3) 肥満

肥満者は高血圧を合併することが多く、一方、肥満を合併する高血圧においては、体重の減量により降圧がみられることは日常の臨床でしばしば経験する。

肥満、とくに内臓脂肪型肥満は高血圧のみならず、耐糖能異常や高脂血症を伴いやすい。これらの危険因子を併せ持っている人は動脈硬化性心血管病変の発症頻度が著しく高いことが知られるようになり、multiple risk factor syndrome または metabolic syndrome と呼ばれるようになった。内臓脂肪症候群(松沢, 1987), metabolic syndrome X(Reaven, 1988), deadly quartet(Kaplan, 1989), インスリン抵抗性症候群(de Fronzo, 1991)などは名称は異なるがいずれも同じ概念である。成因にはインスリン抵抗性に由来する代謝異常が基本的な病因と

して関与すると考えられている。

遺伝的素因、運動不足、過食に加えて、内臓肥満が生じると、肥大した脂肪組織から分泌されるレプチン、TNF- $\alpha$ などのアディポサイトカインや遊離脂肪酸(FFA)等によりインスリン抵抗性が惹起される<sup>8)</sup>。それに伴い発生する高インスリン血症によって、腎Naの再吸収の亢進によるNaの貯留や、交感神経機能の亢進、IGF-1の増加やNa<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>交換の亢進による血管平滑筋細胞の肥大が起こり、これらはいずれも高血圧の原因となる。また高インスリン血症は耐糖能異常、糖尿病の原因となるとともに、リポプロテインリパーゼ(LPL)を減少させることにより高トリグリライド血症や低HDLコレステロール血症などの脂質代謝異常を引き起こすと考えられる(図4)。

JNC-では正常体重の維持(BMI 18.5~24.9)を薦めており、肥満者では体重10Kgの減量により5~20mmHgの降圧がみられるとしている<sup>5)</sup>。

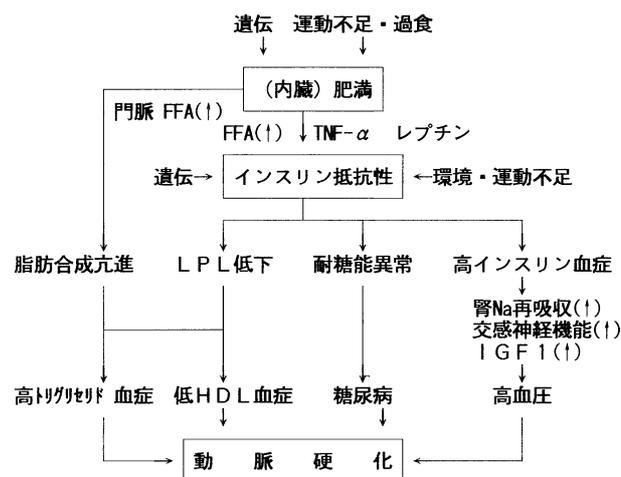


図4 . Multiple risk factor syndrome と動脈硬化

### 4) 運動不足

運動不足は高血圧、虚血性心疾患の独立した危険因子であり、適切な運動の継続により降圧とともに心血管疾患の発症が減少することが知られている。また運動の継続は他の危険因子(肥満、高脂血症、糖尿病など)の是正にも有用である。

運動による降圧機序としては、尿中へのNaの排泄増加に伴う循環血液量の減少、血中カテコラミンの減少およびプロスタグランジンの増加などによる末梢血管抵抗の低下が考えられる。ただし運動強度が過度となると、カテコラミンやレニン・アンジオテンシン系の亢進など

により運動中の血圧が著しく上昇する。すでに心血管系に臓器障害を合併している人には過度の運動は禁物であり、運動療法を開始する前にメディカルチェックを受けることが重要である。

降圧のための運動療法は、運動の種類としては歩行、自転車、水泳などの等張性運動が適切であり、運動の強度は最大酸素摂取量の約50%程度が適当であるとされる。最大酸素摂取量の50%程度の運動強度を知る簡便法として、運動中の心拍数を推定最大心拍数(220 - 年齢)の60~65%に設定する方法が用いられる。一般的には、心拍数が110~120/分となる程度の運動強度と考えてよい。

JNC では、上記のような有酸素運動を30分以上、週のうちほとんど毎日することで、4~9 mmHgの降圧が期待できるとしている<sup>5)</sup>。日本人における検討では、同程度の運動を1回30分以上、週3回以上行った結果、10週後に13/7 mmHgの降圧が得られたとの報告がある<sup>9)</sup>。

#### 5) 飲酒

習慣飲酒者は非飲酒者に比して高血圧の頻度が高く、飲酒量と血圧値は相関する<sup>10)</sup>。

飲酒と心脳血管疾患との関係については、飲酒は脳出血、くも膜下出血の危険因子であり、飲酒量とこれら両疾患の発症頻度の間には相関関係がみられる。一方、脳梗塞においては、少量の飲酒はむしろ予防的にはたらくが、大量の飲酒では発症頻度が増加する。虚血性心疾患については、アルコールは予防的にはたらく、飲酒者は非飲酒者に比べて心筋梗塞の発症は30~40%少ないといわれる。これにはアルコール摂取により総コレステロールの増加を伴うことなくHDLコレステロールが増加することが関与していると推測されている<sup>11)</sup>。

飲酒量は、男性でエタノールに換算して1日30ml以下、女性で15ml以下が適量とされている。これは日本酒で約1合、ビールで約大瓶1本に相当する。この程度の節酒により2~4 mmHgの降圧が期待できる<sup>5)</sup>。

#### 6) 喫煙

喫煙により急性的には血圧が上昇するが、持続は短く高血圧との関連は弱い。しかしながら喫煙は虚血性心疾患の重大な危険因子であり、他の危険因子との相乗作用が認められていることから、循環器疾患の予防のためには禁煙は非常に重要な生活習慣は正項目である。

#### 7) ストレス

精神的であれ身体的であれ、ストレスが加わると血圧は上昇する。またストレスの程度が強いほど、またストレスの数が多いほど心血管疾患の発症や心血管死が多い<sup>12,13)</sup>。ストレスは交感神経系を活性化させ、心拍数の増加や血圧上昇をきたし、心筋酸素需要量を増加させる。また血中カテコラミンの増加は血管内皮の障害や血小板凝集能の亢進をおこし、虚血性心疾患の発症に関与すると考えられる。

同じストレスでも感受性には個人差があり、性別、年齢、性格などによって異なる。例えばFriedmanら<sup>14)</sup>による攻撃的な性格(A型)と非攻撃的な性格(B型)では、ストレスに対する反応が異なる。A型性格では自分の行動に抑制がかかったり仕事の方針に決定権がないなどが大きなストレスになるのに対し、B型性格では注意されたり責任を負わされたりすることが大きなストレスになる。

対処法としては、ストレスを認識しそれを解消することが第一であるが、精神的緊張を緩和する方法としてバイオフィードバック、リラクゼーション、ヨガなどがある。薬物としては抗不安薬や抗うつ薬が使用される。β遮断薬が有効な事例もある。

#### おわりに

生活習慣病としての循環器疾患とその最大の危険因子である高血圧との関連、および高血圧とその成因に重要な役割を果たす環境因子(生活習慣)との関連について述べた。生活習慣病が日本人の死因の3分の2を占める現況において、健康な生活の保持には、国民一人一人が生活習慣の重要性を認識し、1次予防に努めるとともに、年に1、2回は健康チェックを受け、2次予防にも心掛けることが非常に大切である。医療従事者の正確で適切なアドバイスが重要であることは勿論のことである。

#### 文 献

- 1) Fuster, V.: Mechanism leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology. *Circulation* 90: 2126-2146, 1994
- 2) Falk, E., Shah, P.K., Fuster, V.: Coronary plaque disruption. *Circulation* 92: 657-671, 1995
- 3) Stamler, R.: Implications of the INTERSALT study.

- Hypertension ,17( suppl 1 ): 16 20 ,1991
- 4 ) 梅村敏 , 石上友章 : 高血圧原因遺伝子研究の進歩 . 日本内科学会雑誌 88 : 198 206 ,1999
  - 5 ) Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., *et al* : The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC-report. JAMA , 289 : 2560 2572 ,2003
  - 6 ) Cappuccio, F.P., MacGregor, G.A. : Does potassium supplementation lower blood pressure?. A meta-analysis of published trials. J. Hypertension 9 : 465 473 ,1991
  - 7 ) Appel, L.J., Moore, T.J., Obarzanek, E., Vollmer, W. M., *et al* : A clinical trial of effects of dietary patterns on blood pressure. N. Engl. J. Med., 336 : 1117 1124 ,1997
  - 8 ) Matuzawa, Y., Funahashi, T., Nakamura, T. : Molecular mechanism of metabolic syndrome X : contribution of adipocytokines adipocyto-derived bioactive substances. Ann. NY Acad. Sci., 892 : 146 154 ,1999
  - 9 ) Arakawa, K. : Antihypertensive mechanism of exercise. J. Hypertens., 11 : 223 229 ,1993
  - 10 ) 鈴木ちぐれ , 滝内伸 , 河野雄平 : 生活修正 - その効果と限界 , アルコール制限 . 血圧 , 11 : 151 155 ,2004
  - 11 ) 石光俊彦 , 南順一 : 高血圧環境因子の新しい側面 . 日本内科学雑誌 88 : 207 216 ,1999
  - 12 ) Rorengren, A., Tibblin G, Wilhelmsen, L. : Self-perceived psychological stress and induce of coronary artery disease in middle-aged men. Am. J. Cardiol., 68 : 1171 1175 ,1991
  - 13 ) Everson, S.A., Goldberg, D.E., Kaplan, G.A. Julkunen, J., *et al* : Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer. Psychosom. Med., 58 : 113 121 ,1996
  - 14 ) Friedman, M., Rosenman, R. : Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings : blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis and clinical coronary artery disease. JAMA, 169 : 1286 1296 ,1956
  - 15 ) IPPPSH Collaborative Group : Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxiprenolol-The International Prospective Primary prevention Study in Hypertension( IPPPSH ) J. Hypertens., 3 : 379 ,1985
  - 16 ) 佐久間長彦 , 木村玄次郎 監修 : 生活習慣病講座 , 南江堂 , 東京 , 2000 , p.21

## *Life-style related disease -Relationship between cardiovascular diseases and hypertension-*

*Toshiharu Niki*

*Department of Cardiovascular Medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

It is well known that hypertension, hyperlipemia, smoking and diabetes are risk factors of the ischemic heart disease and stroke. In these risk factors, hypertension influences most strongly to the development of arteriosclerosis. In this paper, affection of hypertension to the occurrence and development of arteriosclerosis, relation between the origin of essential hypertension and environmental factors, and relation between the occurrence of hypertension and life style was described.

Essential hypertension is polygenic disorder, however environmental factors are necessary to cause hypertension. Excess intake of the salt, obesity, lack of exercise, overdrinking and psychosocial or physical stress are well known as environmental factors of essential hypertension. It is very important to improve these life style in order to manage hypertension and to prevent arteriosclerotic cardiovascular diseases.

Key words : life-style related disease, cardiovascular disease, risk factor, hypertension, environmental factor

## 総 説

### 動脈硬化と高脂血症

東 博 之

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部生体制御医学講座生体情報内科学分野

(平成16年6月1日受付)

(平成16年6月8日受理)

#### 1. はじめに

動脈硬化症の4大危険因子には、糖尿病、高血圧、高脂血症、および喫煙があげられるが、このうち高脂血症の治療管理に関しては各種のスタチン薬の登場により以前よりも厳格なコントロールが可能になった。これまでに多くのスタチン薬を用いた大規模臨床試験が実施され、スタチン薬の心血管イベント抑制効果は確立されている<sup>1-6)</sup>。このような状況で、現在我々が行っている高脂血症治療はどのような内容で、どの程度の確に治療されているか、等について明らかにすることは今後患者を治療していく上で極めて重要と考え四国高脂血症スタディーを行った。また最近、スタチン薬はコレステロール低下作用以外の機序で心血管保護作用を發揮していることも報告されていることから、この作用についても述べたい。

#### 2. 四国高脂血症スタディー<sup>7)</sup>

本研究の目的は、冠動脈疾患の予防および治療の観点からみた高コレステロール血症治療の現状と問題点を明らかにすることである。徳島県および香川県内の施設で2000年3月末に643症例を登録し、その2年後の2002年3月末に第1回目の追跡調査を行った。追跡率は495症例で77.0%であった。日本動脈硬化学会の高脂血症ガイドライン(1997年)に基づき各症例を分類した。症例の臨床像および脂質検査成績を表1に示すが、特筆すべきことはカテゴリーB, Cといった脂質管理を厳格にしなければならない群で、

登録時と比較して2年後の追跡時でもLDLコレステロールの値に全く変化が認められないという点である。このことは、本研究に参加した医師の脂質管理に対する意識の欠如が大きいことを示していると考えられる。また、登録時点および追跡時点からそれぞれ過去6か月の間に血中コレステロール値を測定していない未測定率(図1)、薬物療法適応症例での高脂血症治療薬の投与率(図2)、薬物療法適応症例でのスタチン薬投与率(図3)、カテゴリーB(一次予防群)でのLDLコレステロール管理達成率(図4)、およびカテゴリーC(二次予防群)でのLDLコレステロール管理達成率(図5)調査から明らかになったことは、カテゴリーBおよびCの冠動脈疾患に対する一次予防、二次予防が必要な患者でのコレステロール未測定率が15~30%と極めて高い、薬物療法が必要なカテゴリーBおよびCの患者において、高脂血症治療薬投与が成されている割合も30~40%と極めて低い、投与されている高脂血症治療薬はほとんどがスタチン薬であり、しかも単独投与が大多数である、

表1. 対象症例の臨床像および脂質検査成績

カテゴリー(1997年ガイドライン)	A	B	C
冠動脈疾患	(-)	(-)	(+)
他の危険因子	(-)	(+)	(+)
症例数	18	367	110
男女比	1:3.5	1:1.32	1:0.59
年齢	39.9±11.0	66.9±11.9	71.8±9.6
総コレステロール	2000年 167±36 2002年 198±26	203±36 204±36	201±33 195±34
中性脂肪	2000年 92±28 2002年 101±35	136±77 129±72	143±83 127±60
HDLコレステロール	2000年 58±11 2002年 62±16	58±15 58±15	56±18 53±15
LDLコレステロール	2000年 104±26 2002年 114±24	124±32 123±32	118±30 116±31

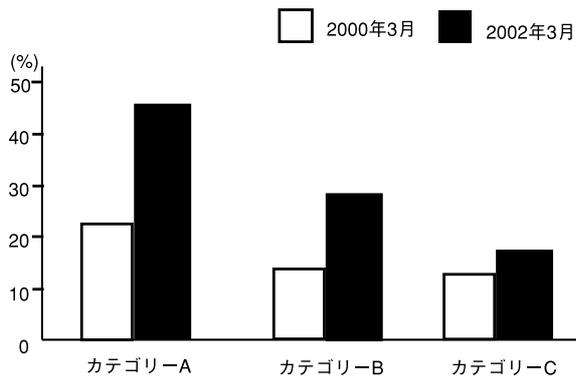


図1. 追跡症例の血中コレステロール値未測定率

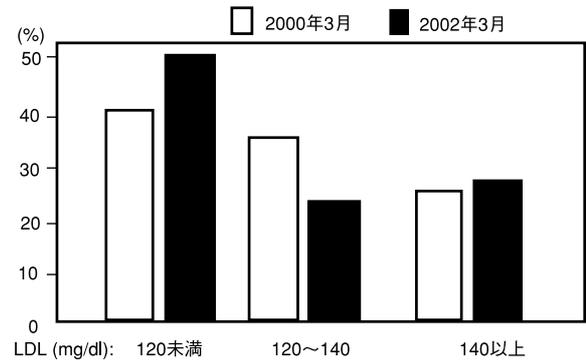


図4. カテゴリーBでのLDLコレステロール管理達成率

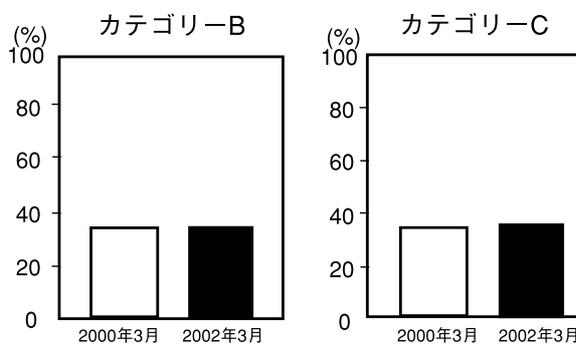


図2. 薬物療法適応症例での高脂血症治療薬の投与率

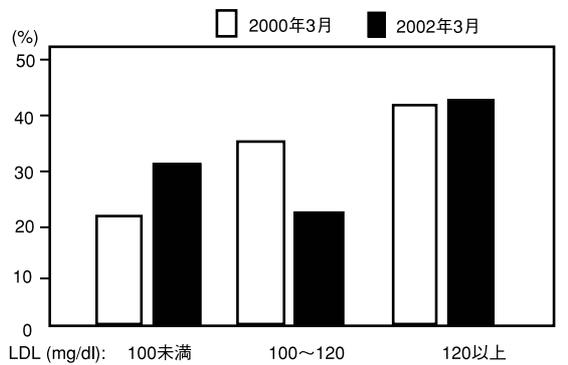


図5. カテゴリーCでのLDLコレステロール管理達成率

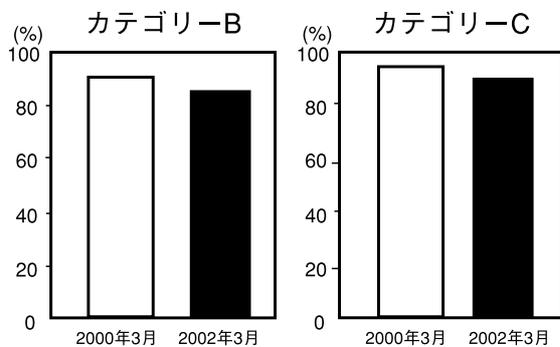


図3. 薬物療法適応症例でのスタチン薬の投与率

カテゴリーBの一次予防が必要な患者でLDLコレステロール値の管理ができていない割合は40~50%である、カテゴリーCの二次予防が必要な患者でLDLコレステロール値の管理ができていない割合は20~30%と極めて低い、という事実である。さらに、症例登録時と追跡時でのLDLコレステロール管理良好者の割合は、カテゴリーBおよびCの患者でそれぞれ10%ずつ増加した成績も得られた。このことは、この2年の間により強力にLDLコレステロールを低下させる特徴を有するアトルバスタチンが上市されたことによるものと考えられる。

事実、アトルバスタチンにスタチン薬を変更した割合もカテゴリーBでは18%、カテゴリーCでは25%の患者に認められている。

2002年に日本動脈硬化学会から新しいガイドラインが発表された(図6)<sup>8)</sup>。この改訂版の特徴は、個々の患者背景すなわち動脈硬化の危険因子の重なり具合を評価してそれを基にLDLコレステロールの管理目標値を決定しようというものである。この新ガイドラインに則り追跡患者についてLDLコレステロール管理目標達成率を調査したところ、カテゴリーA 91.7%、B1 66.1%、B2 77.6%と危険因子の少ない群では比較的良好な達成率を示していたが、危険因子の多い群であるカテゴリーB3では42.9%、B4 60.7%、C 32.6%と達成率は悪い状況であった。このように、旧ガイドラインでの患者登録から2002年新ガイドラインによる追跡調査を行った2年の間、特にLDLコレステロール値の厳格な管理が要求されるカテゴリーB3、B4、Cの患者群でLDLコレステロール値は高値のまま、治療が不十分であることが明らかになった。すなわち、高脂血症治療ガイドラインの臨床的重要性が認識されていないということがいえる。

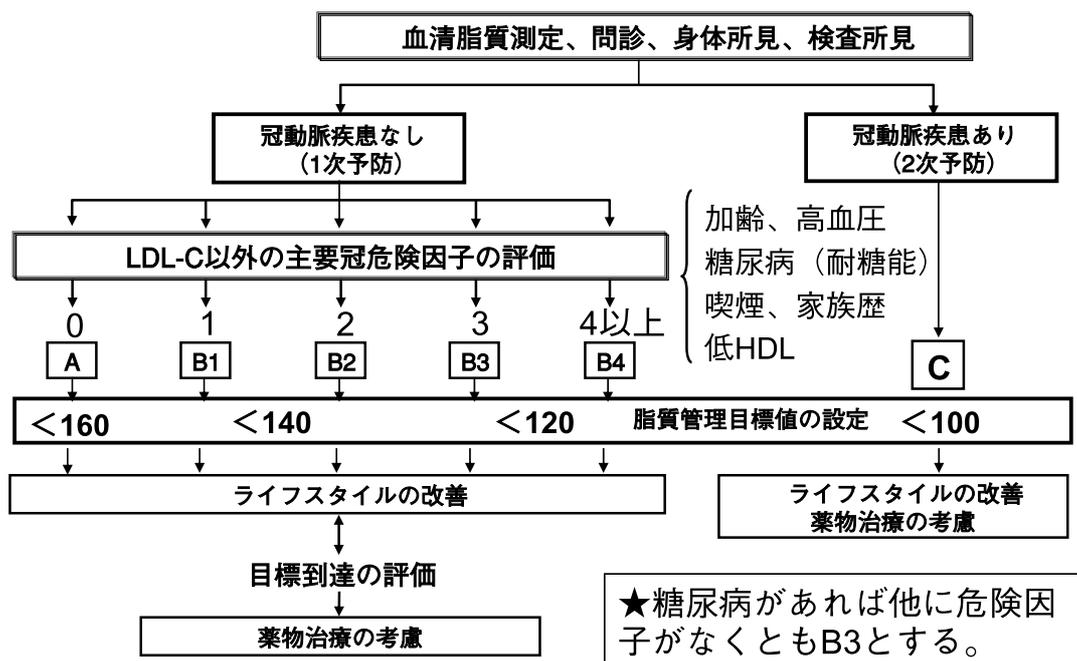


図6 . 2002年ガイドラインによる患者カテゴリーと治療指針

昨年(2001年)の第25回欧州心臓学会議において、スタチン治療を受ける患者は一貫して増加しているが管理目標値まで治療できている割合は半数にも満たないことが報告された。このことから、冠動脈疾患の少なくとも二次予防のための高LDLコレステロール血症治療は極めて不十分であることが世界的にも当てはまることが示された。

### 3 . スタチン薬の多面的心血管保護作用

スタチン薬の多面的心血管保護作用に関する問題点として、ヒトにおいて実際臨床の場でスタチン薬がLDLコレステロール低下作用以外の機序で動脈硬化の進展を抑制しているか？、二次予防あるいは一次予防の目的で心血管疾患を有する患者にLDLコレステロールレベルに関係なく多面的保護作用を期待してスタチン薬を投与すべきか？が挙げられる。

#### ヒトにおけるスタチン薬の多面的心血管保護作用

スタチン薬が多面的心血管保護作用を発揮する機序として、アセチルCoAからコレステロールに至る経路の中間合成産物が重要な役割を発揮すると考えられている<sup>9)</sup>。すなわち、図7に示したようにPI3-kinase, Aktの活性化によるeNOSのリン酸化を介したNO産生の増加はメバロン酸により抑制を受けているが、スタチン薬によるメバロン酸の濃度低下によりNO産生増加が起こる

経路、ファルネシルピロリン酸産生低下を介したRasの活性化抑制による細胞増殖・分化抑制の経路、およびゲラニルゲラニルピロリン酸産生低下を介したRhoファミリーの活性化抑制による組織因子(TF)やプラスミノゲンアクチベーターインヒビター(PAI)1産生抑制の経路、である。しかし、スタチン薬の血中LDLコレステロール低下作用と多面的心血管保護作用を明確に区別し得る臨床研究の実施は極めて困難である。なぜなら、血中LDLコレステロールレベルと血管内皮機能および動脈硬化は密接に関連しており、またスタチン薬は投与されたすべての患者の血中LDLコレステロールレベルを強力に低下させるためである。この難問を少しでも解決するため、いくつかの手法が用いられてきた。まず、スタチン薬を患者に投与し血中LDLコレステロールレベルがまだ変動しない投与超早期に血管内皮機能を調べるといふものである。その結果、セリバスタチンは2週間以内に血管内皮からのNO産生を増加させ、さらに3日以内に血管内皮機能を改善させた。シンバスタチン、アトルバスタチンにおいても4日以内、および24時間以内にそれぞれ血管内皮機能を改善させた。次に、サルにスタチン薬を投与した群の血中LDLコレステロールレベルと同程度に食事内容で血中LDLコレステロールレベルを設定した群を用いて血管内皮機能を両群で比較した。その結果、プラバスタチン、あるいはシンバス

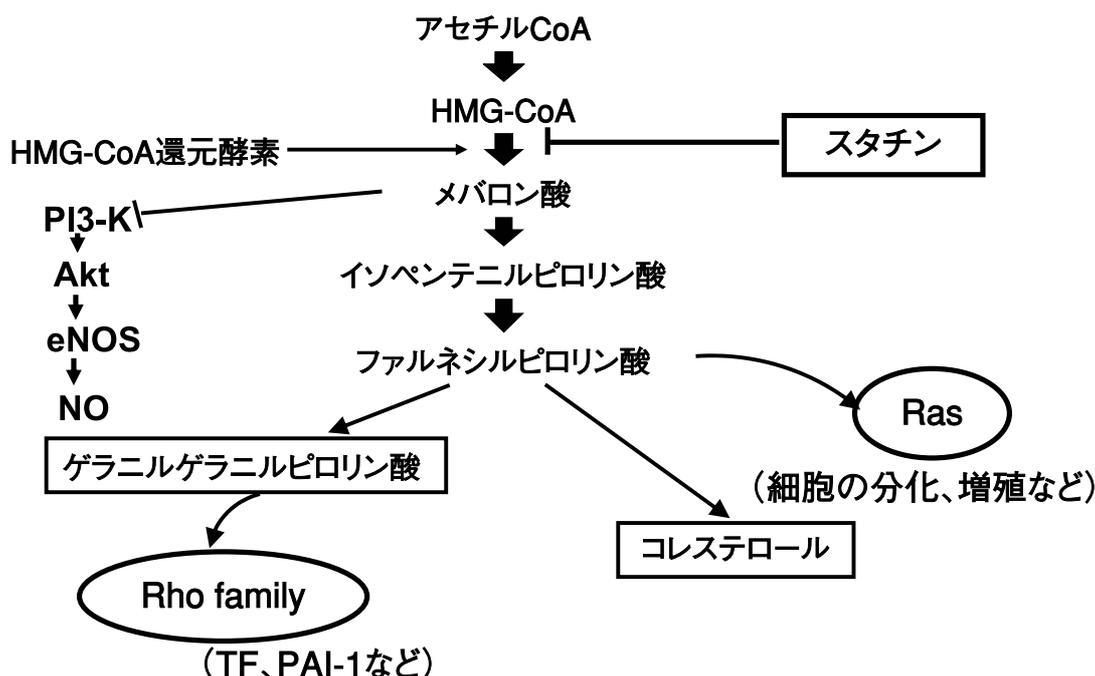


図7. コレステロール合成経路と中間生成物

タチンを投与した群では食事調節群に比較して有意に血管内皮機能を改善させた。以上のことから、スタチン薬には LDL コレステロールの低下とは独立した血管内皮細胞の機能改善作用を有することが強く示唆された。

スタチン薬の二次予防、一次予防における多面的心血管保護作用

まずスタチン薬が主に二次予防において多面的心血管保護作用を有していることを示す成績として、Heart Protection Study (HPS) のサブ解析が挙げられる<sup>10)</sup>。血中 LDL コレステロールレベルが治療前に135mg/dl 以上の患者群と116mg/dl 以下の患者群、総計10,269名にシンバスタチン40mg/日を5年間投与し、心血管イベント抑制効果を比較した。その結果、5年後に血中 LDL コレステロールレベルはそれぞれ104mg/dl、および70mg/dl に低下し、両群での心血管イベント抑制率は同一レベルの平均24%であった。この成績から、冠動脈疾患を発症した高リスク患者ではスタチン治療前および後の LDL コレステロールレベルに関係なく同一な心血管イベント抑制率を示したことからスタチン薬は多面的心血管保護作用を発揮することが明らかになった。次に、スタチン薬が一次予防において多面的心血管保護作用を有していることを示す成績として、ASCOT-LLA 研究がある<sup>11)</sup>。この研究では、少なくとも3つ以上の危険因子を有する高血圧患者で、LDL コレステロールレベル

が平均133mg/dl と明らかな高 LDL コレステロール血症ではない患者19,342名をアトルバスタチン (10mg/日) とプラセーボに割付した。3年半後の LDL コレステロールレベルは、プラセーボ群では変化はなかったが、アトルバスタチン群では平均90mg/dl まで低下した。その結果、アトルバスタチン群ではプラセーボ群に比較して心筋梗塞、致死的冠動脈疾患の発症を36%も低下させた。すなわち、高リスク患者では LDL コレステロールレベルが高くなくてもスタチン薬の多面的心血管保護作用が顕著に認められることが示された。

以上より、スタチン薬の多面的心血管保護作用を期待し、二次予防および一次予防でのスタチン薬治療を考えた場合、以下のような治療基準が想定される。まず二次予防として、LDL コレステロールレベルが、100mg/dl 以下になるように強力にスタチン薬 (ピタバスタチン、アトルバスタチン) を投与する、治療前に LDL コレステロールレベルがコントロール域近くにある場合、比較的マイルドなスタチン薬 (プラバスタチン、シンバスタチン等) を投与する、LDL コレステロールレベルが70~80mg/dl と治療前に既に低値の場合、これ以上低下させる必要があるという大規模試験成績はない。次に一次予防を考えた時は、糖尿病を含めて複数の危険因子を有する患者では、LDL コレステロールレベルが120mg/dl 以下になるよう強力に治療する、糖尿病を

含めて複数の危険因子を有する患者で、治療前に LDL コレステロールレベルがコントロール域近くにある場合には比較的マイルドなスタチン薬を投与する、糖尿病を含めて複数の危険因子を有する患者で、治療前に LDL コレステロールレベルが70~80mg/dl と低値の場合はスタチン薬を進める成績はない、糖尿病がなく危険因子も0~1個の場合は、ガイドラインに従い食事、生活指導を主とする。

#### 4. おわりに

約25年前に報告されたフラミンガム研究でも、高脂血症、耐糖能異常、収縮期血圧、喫煙、左室肥大といった危険因子が重なり合うことにより、心血管疾患の発症頻度が約60倍にも増加することが既に報告されている。この事実からも理解できるように、高脂血症治療、とりわけスタチン薬を用いた高 LDL コレステロール血症に対する治療にはただ単に血中レベルをマーカーに治療を行うのではなく、動脈硬化の危険因子の数と質を常に考えながら実行することが必要である。これにより、医療費対治療効果の比も向上していくものと考えられる。

#### 文 献

- 1) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study(4S) Lancet, 344 : 1383-1389, 1994
- 2) Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I., Isles, C. G., *et al.*: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med., 333 : 1301-1308, 1995
- 3) Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A., Rouleau, J. L., *et al.*: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N. Engl. J. Med., 335 : 1001-1009, 1996
- 4) The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators.: The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. N. Engl. J. Med., 336 : 153-162, 1997
- 5) The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease( LIPID )Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N. Engl. J. Med., 339 : 1349-1357, 1998
- 6) Downs, J. R., Clearfield, M., Weis, S., Whitney, E., *et al.*, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group: Primary prevention of acute coronary events with Lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. J A M A, 279 : 1615-1622, 1998
- 7) 赤池雅史, 東 博之, 石川雅康, 井上利彦 他: 日本動脈硬化学会による診療ガイドラインからみた高コレステロール血症治療の動向とその問題点 - 四国高脂血症スタディー続報. Progress in Medicine, 24 : 113-118, 2004
- 8) 日本動脈硬化学会(編): 動脈硬化性疾患ガイドライン2002年版. 日本動脈硬化学会, 東京, 2002
- 9) Wolfrum, S., Jensen, K. S., Liao, J. K.: Endothelium-dependent effects of statins. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 23 : 729-736, 2003
- 10) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet, 360 : 7-22, 2002
- 11) Sever P. S., Dahlof, B., Poulter, N. R., Wedel, H., *et al.*, for the ASCOT investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Lipid Lowering Arm( ASCOT-LLA ): a multicentre randomized controlled trial. Lancet, 361 : 1149-1158, 2003

## *Atherosclerosis and hyperlipidemia*

*Hiroyuki Azuma*

*Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

It is well known that four major risk factors for atherosclerosis include diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia and smoking. Among these risk factors, management of hyperlipidemia, especially hyper-LDL cholesterolemia, has become to be strictly achieved by the appearance of statins. Many randomized control trials using statins have been performed, and the effectiveness in reduction of cardiovascular events is clearly established. Under these circumstances, we planned and performed the Shikoku Hyperlipidemia Study ( SHS ) to reveal how do we treat and what degree do we strictly manage patients with hyperlipidemia.

Evidence obtained by The SHS study were 1 ) unmeasurement rates of serum cholesterol levels in categories B and C were 28.1% and 18.2%, respectively, 2 ) among patients in categories B and C who need to be treated by drugs, only 35.5% and 35.9% of patients in categories B and C were treated, respectively, 3 ) drugs medicated in such patients were mostly statins and a single kind of statin was administered, and 4 ) rate of successfully treated patients in category B was 40 ~ 50% and that in category C was 20 ~ 30%. When this analysis, which was performed based upon guideline published in 1997, was re-analyzed by new guideline published in 2002, rates of successfully treated patients in categories A, B1, B2, B3, B4, and C were 91.7%, 66.1%, 77.6%, 42.9%, 60.7%, and 32.6%, respectively.

Pleiotropic effects of statins have been postulated, however, a couple of issues are still elusive ; that is, 1 ) can statins suppress the progression of atherosclerosis by the mechanism other than cholesterol lowering in humans? and 2 ) should statins be administered to patients for secondary and primary preventions against cardiovascular events to anticipate pleiotropic effects of statins?. Evidence obtained so far suggest that statins exert its pleiotropic effects via 1 ) enhancement of NO production by phosphorylation of eNOS, Akt and PI 3 kinase, 2 ) inhibition of Ras activation by reduction of farnesyl-pyrophosphate, and 3 ) inhibition of Rho family activation by reduction of geranylgeranyl-pyrophosphate, and that Heart Protection Study and ASCOT-LLA study revealed that additive benefits can be elicited when hyperlipidemic patients bearing many risk factors including diabetes mellitus were treated with statins.

In conclusion, we need to treat patients with hyperlipidemia in consideration of the quality and quantity of risk factors for cardiovascular diseases.

Key words : atherosclerosis, hyperlipidemia, statin, risk factors, pleiotropic effect

## 総 説

### 糖尿病

野 間 喜 彦

徳島大学病院検査部

(平成16年6月4日受付)

(平成16年6月11日受理)

#### はじめに

平成14年度の厚生省糖尿病実態調査(速報)によると、糖尿病が強く疑われる人は約740万人、糖尿病の可能性を否定できない人は約880万人で、平成9年の実態調査に比べても増加が著しく、糖尿病を治療し、増加を抑制するために、全医療従事者が対峙せざるを得ない状況になっている<sup>1)</sup>。

マスコミでも大きく取り上げられたが、徳島県における糖尿病による死亡率(人口10万人対)は9年連続日本一となっている。徳島県での糖尿病の実情はどうなっているか。また、この不名誉な記録を打破するために、糖尿病に対して今後どう対応していくべきかについて述べたい。

#### 1. 徳島県における糖尿病の実情

厚生省による国民衛生動態調査によると、平成14年、糖尿病による都道府県別死亡率(10万対)は、徳島県で17.5と全国平均の9.6に対し倍近くとなっており、2位をかなり引き離しての1位となっている。年齢調整を行った死亡率(平成12年)でも、男女とも他県を引き離して、断然1位の死亡率を保っている<sup>2)</sup>。

どう理由で徳島県における糖尿病死亡率が高いのだろうか(図1)。他県に比べて、死亡診断書への糖尿病という病名記載率が高いという説がある。確かに、徳島県のような人口が少ない県では、記載人数が少し増えるだけで死亡率が上昇することは事実である。しかし、特定の地域や医療機関だけの記載率が高いとの傾向はみられず、全県的に記載率が高いという傾向の説明を徳島県の医師の意識が高いためとするのは少し無理があるように思う。9年連続という事実を鑑みると、やはり徳島

徳島県での糖尿病死亡率が高い理由として考えられていること

死亡診断書への糖尿病記載率が高い。

糖尿病患者数が多い。

糖尿病患者の治療に関して

- ・糖尿病であることを知らないものが多い。

- ・糖尿病であっても定期的に治療を受けずに放置する率が高い。

- ・他県よりも、合併症を生じるものが多い。

遺伝的, 体質的 医療レベル

図1

県の糖尿病死亡率が本当に高いと考えて、原因を究明すべきであると思う。

徳島県は、糖尿病患者が多いともいわれている。糖尿病患者が多ければ、糖尿病で死亡する人も多くなるので、糖尿病患者数が多いことにより、死亡率も高くなると考えられる。平成9年度に徳島県が行った徳島県県民健康・栄養調査の結果報告<sup>3)</sup>では、徳島県民は男女とも全国に比べて肥満および過体重者の割合が高く、肥満傾向であり、また、一日歩数の状況は、男性で全国よりも一日1,250歩少なく、高齢者を除けば、運動習慣のあるものの割合も低く、中年者の7割がほとんど運動していないことが判明した。このことから、徳島県での糖尿病患者数が多くても宜なるかなと考えられる。しかし、同調査では、徳島県内の40歳以上の人のうち、糖尿病を強く疑われる人が4万1000人、糖尿病の可能性を否定できない人が4万5000人と推計しており、これを、平成9年の厚生省糖尿病実態調査の全国結果<sup>4)</sup>から推計した徳島県内の糖尿病を強く疑われる人の数4万5000人、可能性を否定できない人の数4万4000人と比較すると、徳島県内の糖尿病患者数は、全国平均に比べて決して多いといえないことがわかる。

では、徳島県では、糖尿病患者の死因の原因となる合併症を起こすものが多いのであろうか。平成9年度徳島県県民健康・栄養調査で、医師から糖尿病を指摘された人について調査をした結果（50人だけの調査だが）では、神経障害、腎症、足壊疽などの合併症を持つ割合が全国よりも高値となっていた。また、日本透析医学会の報告では、徳島県における透析新規導入率が国内トップクラスになっており、透析導入の多くが糖尿病によるものであることを考えると、徳島県では、糖尿病患者が合併症を生じる率が全国と比較して高いと推察される。

この理由として、糖尿病であることをしらずに放置するものの割合が高い。糖尿病であっても定期的に治療を受けずに放置するものが多い。治療を受けても十分なコントロールレベルに達しないものが多い。徳島県人は、遺伝的、体質的に合併症をおこしやすい。などといったことが考えられる。

先ほどから紹介している平成9年度徳島県県民健康・栄養調査でのアンケートによる実態調査では、20歳以上で、糖尿病の検査を受けたことのない人が半数近くあることがわかった。また、調査の際に、HbA1cを測定した結果、糖尿病の可能性があった人のうち、31.8%は糖尿病の検査を受けたことがなく、糖尿病が強く疑われる人の半数はこれまでに医師から糖尿病といわれたことがなかった。この結果は、糖尿病であることを知らぬまま放置している人が多いということを示している。また、糖尿病検査で、糖尿病の疑いを指摘された人のうち、3割は医療機関を受診していないし、医師から糖尿病を指摘されても治療を継続しないものの割合が高く、糖尿病が強く疑われる人のうち治療を受けているのは37.8%（全国45%）にすぎないことが判明した。さらに、糖尿病を指摘されても飲酒、運動不足などの生活習慣を改めない人が男性に多く見られた。すなわち、糖尿病が疑われたり、わかったりしても検査を受けずに放置したり、治療を受けずに放置するものが多いといううえに、糖尿病治療上基本である生活習慣改善を行わない、すなわち治療をいい加減なままで放置している人が多いということである（図2）。

平成9年度の徳島県県民調査は、調査母数が小さく、対象に偏りがある可能性が残るにしても、糖尿病放置による合併症の高出現に矛盾する調査結果は一つもなく、徳島県の糖尿病死亡率が高い原因を説明する上で論理的に合致する調査結果であると考えられる。この結果をふまえて、対策を立てていく必要がある。

#### 徳島県の糖尿病実態調査結果

- ・他県に比べ、肥満傾向、運動不足
- ・糖尿病の検査を受けたことのない人が多い。
- ・糖尿病検査で糖尿病の疑いを指摘されても医療機関を受診していないものが多い。
- ・糖尿病が強く疑われる人の半数は、医師から糖尿病といわれたことがない、また治療している割合も低い。
- ・糖尿病を指摘されても生活習慣を改めない人が男性に多くみられた。
- ・糖尿病を指摘された人の合併症を持つ割合は、神経障害、腎症、足壊疽で全国より高値となっている。

平成9年度徳島県県民健康・栄養調査結果報告

図2

## 2. 糖尿病患者の死因

糖尿病患者を追跡調査して、その死因について解析した報告では、一般日本人と同様、悪性新生物による死亡が3割近くあり、感染症による死亡も1.5倍程度増加しているが、糖尿病患者では、心疾患による死亡が一般日本人の2倍程度の3割程度あり、1位の死因となっている（図3）。日本糖尿病合併症研究（Japan Diabetes Complication Study）の中間報告でも5年間の大血管合併症イベント（虚血性心疾患、脳血管障害）発症が非糖尿病患者の3～4倍高いと報告されており、血糖値が高いほど、その危険率は高くなることが明らかにされている<sup>5)</sup>。

網膜症、神経症、腎症および糖尿病性壊疽のような、QOLに影響する糖尿病性合併症に加えて、虚血性心疾患や脳血管障害のような大血管合併症を予防する観点から、糖尿病による死亡を減少するために重要であるといえる。

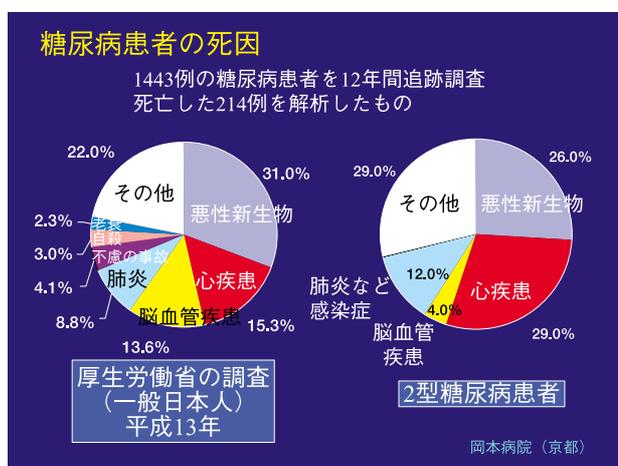


図3

### 3. 境界型を放置しない。見逃さない。

糖尿病による大血管障害，特に虚血性心疾患をはじめとする心血管イベントの発生率が，高血糖になるほど高くなることがわかってきたが，心血管イベントのリスクは，糖負荷試験で境界型(IGT)の段階ですでに高くなっていることが報告されている。すなわち，空腹時血糖が基準範囲内でも糖負荷後の血糖値が高いと心血管死のリスクが高いということである<sup>6)</sup>。ヨーロッパ人でも日本人でもこの事実は共通していることが証明されている。境界型を示すものは，将来，糖尿病型になるリスクが高いことは以前から明らかにされていたが，境界型の段階で，生活習慣に介入することによって，糖尿病型への移行を抑制するだけでなく，心血管イベントのリスクを低下させることが必要と考えられるようになってきた(図4)。

**境界型 IGT を放置しない**

空腹時血糖が基準範囲内でも糖負荷後の血糖値が高いと心血管死のリスクが高い。

境界型(IGT)の段階で心血管イベントのリスクが高くなっている。

境界型を示すものは，将来，糖尿病型になるリスクが高い。

境界型の段階では，生活習慣に介入することによって，糖尿病型への移行を抑制できる可能性がある。

図4

空腹時血糖が上昇していない糖尿病，境界型を見逃さないことが重要である。HbA1cの測定値の基準値は4.3~5.8%で，糖尿病の診断基準ではHbA1cが6.5%以上で糖尿病と診断するが，6.5%という値は，非糖尿病患者では，まず，出現しえない値ということで，6.5%以下なら糖尿病でないということではない。老人保健法に基づく指導区分ではHbA1cが6.1%以上が要医療となっている。実際には6.1%以上では糖尿病が極めて強く疑われる領域である。また，同法では，HbA1c 5.5%以上を要指導としているが，この基準範囲内の値でも糖尿病患者が多数存在するために，この値を要指導としているわけである<sup>7)</sup>。境界型の人HbA1cは，正常型と比べてほとんど差がなく，5.5%以下の境界型が多数存在する。さらに，境界型では空腹時血糖も基準範囲内なので，通常の健診で境界型を見いだすのは困難である。

境界型を見つけるには，糖負荷試験を行うしか方法がないというのが実情である。しかし，全例に糖負荷試験を行うのは不合理なので，空腹時血糖値で95mg/dl以上の者，少し基準をゆるめるとしても空腹時血糖値100mg/dl以上の者には，糖負荷試験を行って頂きたい。食後血糖に関しては，正常者で160mg/dlを超えることはありえないので，食後血糖160mg/dlを超える者に関しても糖負荷試験を積極的に行い，境界型を見つけて頂きたい<sup>8)</sup>。

また，境界型を見いだしたら，「糖尿病の気がありますね」というだけで放置せず，積極的に生活習慣改善に介入して頂きたい。

### 4. 糖尿病による死亡を減らすために

徳島県における糖尿病による死亡を減らすために，全県民の運動習慣の確立，肥満解消という生活習慣介入による1次予防の努力が必要である。また，2次予防として，糖尿病のみならず境界型を早期に発見し，介入することが必要である。さらに，3次予防として，受診率を向上させ，治療脱落例を減らすことも必要である。また，血糖コントロール目標が，医療者によってまちまちであったりするので，正しい血糖コントロール目標を再確認し，患者を指導していく必要がある(図5)。

**糖尿病による死亡をへらすために**

1次予防 運動習慣，肥満予防

2次予防

糖尿病，境界型の発見につとめる

40歳以上は，年1回は検査

血糖値 早朝空腹時血糖 100mg/dl以上で糖負荷試験を

随時血糖 160mg/dl以上で糖負荷試験を

HbA1c 6.1%では強く疑う。

5%代後半で安心しない。

疑い例では糖負荷試験を積極的に行う

3次予防

境界型から介入を行う

受診率の向上，治療の継続

血糖コントロール目標のコンセサスを

高脂血症，高血圧，喫煙などの管理

合併症の定期検査を忘れない

図5

## おわりに

徳島県における糖尿病の実情については、平成9年度の県の調査ぐらしかデータがない。しかし、調査数が少なく、本当に実態を反映しているかに疑問が残る。また、今後の変化を検討するための基礎データとしても不十分なものである。滋賀県医師会が平成12年度に通院糖尿病患者についての大規模な断面調査を行っている<sup>9)</sup>。徳島県は9年も糖尿病死亡率日本一が続いているのであるから、滋賀県の調査法なども参考にしつつ、さらに広範囲のきちんとした実態調査を行う必要があると思う。徳島県における病巣を明らかにせぬままどころか、病巣があるかどうか曖昧なままにして、増えつつある糖尿病に対する対策が語られているという現状である。

もちろん、糖尿病、境界型についての一般への啓蒙や、医療レベルの向上についての努力は必要である。われわれは、徳島県糖尿病医会、徳島県糖尿病療養指導士会、日本糖尿病協会徳島県支部などの活動を通じて努力しているつもりであるが、何とか現状を分析し、対策を考え、効果を評価しつつ次の手を考えるという状態に持って行きたいという希望を持っている。しかしながら、微力のため、何から手をつけてよいやらという状態であり、ご助言をいただければ幸いと思っている。

## 文 献

- 1) 厚生労働省「平成14年糖尿病実態調査」(速報)
- 2) 国民衛生の動向, 2003年 1998年
- 3) 平成9年度 徳島県県民健康・栄養調査
- 4) 平成9年度糖尿病実態調査, 厚生省
- 5) 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博, JDCSグループ: 日本人糖尿病患者における動脈硬化性疾患の現状 JDCSより, 糖尿病, 46: 903 906 2003
- 6) DECODA Study Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2 hour diagnostic criteria. Arch. Intern. Med., 161: 397 405 2001
- 7) 老人保健法による糖尿病検診マニュアル, 厚生省老人保健福祉局保健課 日本医事新報社
- 8) 富永真琴, 日本動脈硬化学会・日本糖尿病学会合同委員会 提言: 舟形町糖尿病研究からの提言 糖尿病合併症, 14: 92 93 2000
- 9) 滋賀県医師会: 平成12年度 滋賀県医師会糖尿病実態調査結果の概要 糖尿病診療マニュアル 日本医師会

## *Diabetes mellitus*

*Yosihiko Noma*

*Division of Laboratory Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Diabetic mortality rate in Tokushima Prefecture have been at the top on all prefectures of Japan for these 9 years. The surveillance of health and nutrition in Tokushima showed that the number of fatty or over-weighted people is higher, and that Tokushima people do not exercise enough. Even though, the estimated numbers of diabetic patients or candidate patients are almost the average of Japanese.

The characteristics of people in Tokushima are reported that A. the number of people who are examined for diabetes is smaller, B. the number of people who are suspected to be diabetes and take further examination in clinic is smaller, C. the number of patients who continue to visit clinic and to take care is smaller, D, the number of patients who do not change the bad life style is larger, and that E, the number of patients who have diabetic complications is larger compared to the Japanese average. A to E could explain the high mortality rate.

Cardiac stroke is most important cause of diabetic patient's death. To prevent from cardiac stroke, not only the glucose control in diabetic patients but also the interference to life style of impaired glucose tolerance is important. To find IGT, glucose tolerance test should be tried to those whose fasting glucose levels and HbA1c are in reference range.

I propose to organize a new surveillance of health, nutrition and diabetic treatment which is reliable statically and scientifically. It is essential to decrease diabetic mortality rate in Tokushima and promote people's good quality of life. I anticipate the collaboration of Tokushima prefecture, medical doctors, co-medical workers and patients.

Key words : diabetes mellitus, IGT, cardiac stroke, diabetic mortality

---

## 原 著 (第12回徳島医学会賞受賞論文)

---

### バイアグラ® (一般名: クエン酸シルデナフィル) の使用経験と前後研究による効果評価 第1編: 来院者の特徴

小 倉 邦 博

小倉診療所

(平成16年6月1日受付)

(平成16年6月16日受理)

勃起不全治療経口剤バイアグラ®の発売を契機に, 旧来からの侮蔑的で社会的弱者を意味する「不能」に代わり, 病態を表す「ED」(Erectile Dysfunction)と改められた。また, 社会的認識も変化し始め, EDを主訴とする患者の受診機会が増えた。一般開業医でも要指示医薬品ではあるが, EDの診断に関する検査が必要でなく, 一般身体診察にて処方が可能になった。

EDは全国で1,130万人<sup>1)</sup>と推定されており, 成人男性の20%にも及んでいる。労働損失に直接結びつく状態とは異なるが, 性生活に対する影響や精神的な負担などQOLの低下は少なくなく, パートナーとの関係にも悪影響を及ぼし, 離婚にまで発展する場合もある。最高裁判所事務総局「司法統計年報」によれば, 離婚の原因として性的不満が毎年増加しており, EDとの関連が推定される。また, 結婚年齢, 平均余命の上昇とともに少子化の原因の一つと考えられる。

WHOによれば「健康とは, 身体的にも精神的にも社会的にも完全に良好な状態をいい, 単に疾病が無いとか虚弱で無いということではない」とされていることからEDは健康な状態であるとはいいい難く, 医療的な対策が求められている。EDの原因も心因性のものから器質的なものまで広範囲にわたっている。それに対する治療法はこれまで, 心因性EDには心理療法, 薬物療法が行われており, 器質性EDには陰圧式勃起補助具の使用, 血行再建術, 陰茎プロステーシス移植手術などの観血的治療が行われているが, 侵襲的である。

しかしながら現在, 厚労省はEDに関する診療は, 理由は明確にされていないが政策的に健康保険の適応を認めていない<sup>2)</sup>。その為, 患者の経済的負担は大きく, 実際に推計ED有病者数のうち医療機関を実際に訪れる患

者は, 推定患者数の4.8%と少ない<sup>3)</sup>。一般開業医にとっては, 死に至った有害事象の報告があった薬剤<sup>4)</sup>の処方にあたっては慎重に行うことになる。初診時に十分な診療を行い, 患者の性交に対応する身体的, 精神的健康状態を把握した上で処方の決定を行い, 薬剤の特性, 副作用, 用法, 用量などの説明を行い, 使用同意を得る必要がある。医療提供者側の経済的側面からは, バイアグラ®処方を含むED診療はすべて自費診療であるため, 処方医師には所得税のみではなく, 保険診療では免除されている事業税, 消費税の負担も増える。万一死亡例が出たならばバイアグラ®の処方だけでなく一般保険診療にとっても大きなマイナスとなるなど, 積極的診療の妨げとなっている。

著者の診療所でもこれまで20年間にわたり, EDにかかわってきたが, これまでEDに対する治療はきわめて限定的であった。バイアグラ®は, 勃起が発現持続せず, 満足な性交のできない症状に適応し, 高い効果が期待できる。社会的な反響も大きく一般的な認知度も極めて大きい。EDをもつ男性自身のQOLだけでなく, パートナーとの性生活にとっても有益と考えられる<sup>5)</sup>。

プライマリケアの現場としての一般開業医には専門的な検査の実施は不可能である。唯一可能な器質的EDの除外検査法としては, NPTテスト<sup>6)</sup>がある(図1)。NPTテストは, 夜間REM睡眠に一致してみられる夜間陰茎勃起現象をバンド式簡易 Erectometer™ (ムトウ株式会社製)で3晩連続記録し, 陰茎周径が2cm以上の増大が認められたら, 器質的EDは無いと判断するものである。これも時間と費用がかかり実際的ではなく, むしろ今日ではEDの原因如何にかかわらずバイアグラ®を投与し, 再診の際に効果を聴取するという治療的診断法が

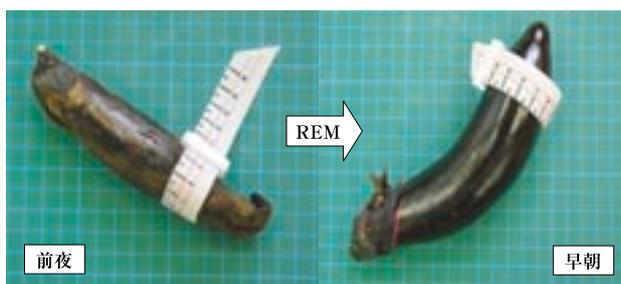


図1 NPT（夜間勃起現象）

陰莖周径増大の最大値20mm以上を示せば正常  
（3晩連続測定）

多く採用されている<sup>7)</sup>。バイアグラ®無効例，あるいは禁忌症例は，より上級の専門医に治療を託すこととなる。この治療的診断法が使えるようになったことは，これまで視聴覚的性刺激試験，血管作動性薬剤陰莖海綿体注入試験などの一部検査が省略可能となり，患者自身の利便性，及び医療経済面での軽減につながると考えられる。

第1編では当診療所にバイアグラ®を求めに来た来院者の特徴について報告する。さらに初診時に注意すべき，無症候性の網膜色素変性症やアッシャー症候群など，バイアグラ®処方禁忌とそれに関連する疾患について考察し報告する。

### 対象と方法

平成11年3月23日から平成16年3月22日の5年間に，当診療所にEDを訴えて来院した男性208名を対象とした。本人確認は，死亡例の有害事象が報告されていることから，処方を受けた本人のみに服薬してもらう為，写真付の身分証明書で厳密に行った。平均年齢は57.2歳（29～84）であった。また，住所についても集計を行った。来院時期は，月単位で集計した。また1年を1月からの3ヵ月毎の4半期に区切り，季節的分類を試みた。

EDの診断は，IIEF 5（International Index of Erectile Function 5）<sup>8)</sup>を用いて行った。

バイアグラ®処方にあたっては，公式添付文書に7つの禁忌が記載されている。そのうち4つの禁忌は，心血管系障害に関連した疾患を有する患者に対してであり，行為は心臓への負担を伴うため，バイアグラ®治療開始前に心血管系の状態の的確な把握と患者本人への適切な指導が求められている。著者は，初診時に，既往歴・家族歴の問診，身体計測，尿検査，特に心血管系の異常を検出するために負荷心電図検査を全例に行った。来院

者208名のうち，IIEF 5による診断結果と負荷心電図検査の結果を考慮しバイアグラ®を処方したものは198名であった。

また，循環器疾患に関する既往歴あるいは合併症の割合を平成12年度循環器疾患基礎調査<sup>9)</sup>と比較するために，既往歴あるいは合併症を有する症例の割合を，平成12年度循環器疾患基礎調査の年齢別対象者数を基準人口として標準化を行った。

### 結果

EDの診断は，IIEF 5の総得点が21点以下を基準としている<sup>10)</sup>。IIEF 5の初診時の総得点の分布を図2に示した。初診時のIIEF 5総得点は，平均値9.49±標準偏差4.14と低く，最小値は0で最大値が20であり，全例EDと診断した。IIEF 5の各ドメイン別で2点以下つまり重度の問題をもつものの割合を表1に示した。その割合は，ドメイン（勃起の自信）が85.6%と最も高く，次いでドメイン（性交頻度）77.9%，ドメイン（勃起硬度）73.6%，ドメイン（性交の満足度）の72.1%と70%を超えており，最も低いドメイン（勃起維持）でも63.9%と60%を越えていた。

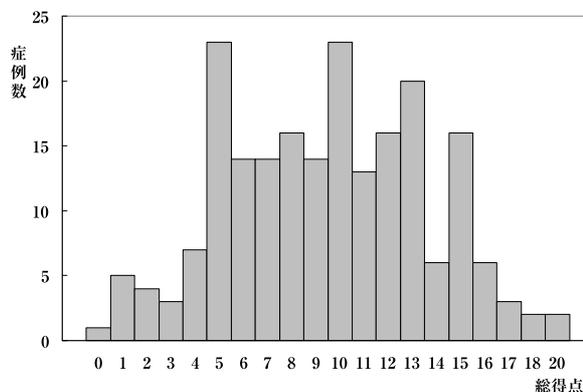


図2 初診時 IIEF 5 総得点分布

表1 各ドメイン別の問題をもつもの（2点以下）の割合

ドメイン	合計割合 (%)
勃起の自信	85.6
勃起硬度	73.6
性交頻度	77.9
勃起維持	63.9
性交の満足度	72.1

罹患期間を図3に示した。平均2年11ヵ月であった。分布は、対数正規に近似しており、半数は2年以下と短く、6年以上の長期EDは22例(10.6%)と比較的少なかった。

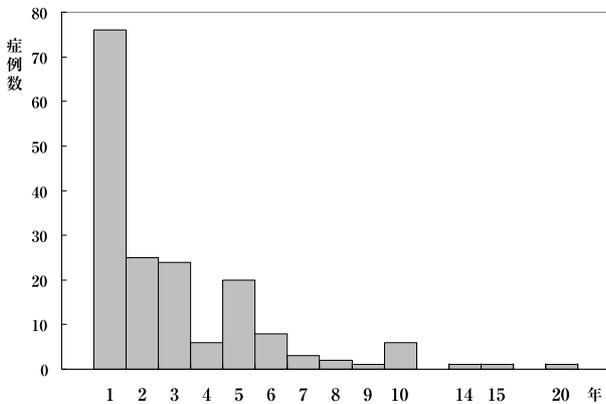


図3 罹患期間

月別来院者数を図4に示す。平成11年3月23日バイアグラ®発売日から次第に来院数は増加し、月平均11名となった。この間、平成11年5月16日の徳島新聞健康相談コーナーに、著者の“バイアグラ®に関する記事”が掲載された。ところが、平成11年8月31日付徳島新聞朝刊第一面に“バイアグラ®による死の副作用”が大きく取り上げられた。それ以降来院者は月平均2名と以前に比べ80%以下にまで減った。この水準はこれ以降も続いた。季節変動を検討するために1年を4半期に分けて来院者数を比較した(図5)結果、7~9月の真夏期に少ない傾向が認められた。

徳島県下郡市別来院数は図6に示した。来院数は徳島市が最も多く122名、次いで板野郡30名、名西郡18名、と10名を超えていた。続いて麻植郡8名、鳴門市7名、小松島市6名、美馬郡4名、阿南市4名、那賀郡3名、阿波郡2名、三好郡1名、勝浦郡1名、計206名と県下8割以上の郡市から来院していた。他に大阪在住で徳島に出張中の2名も来院した。著者の診療所は、徳島市の西部にあり、名西郡と隣接しており、国道で5kmの距離にある。各郡市20才以上の男性10万人当りに換算すると名西郡140.9人、徳島市122.1人、板野郡73.0人となり、近隣の交通アクセスの良い所からの来院者が多いことが認められた。

既往歴あるいは合併症を有する症例の割合を平成12年度循環器疾患基礎調査の対象集団を基準人口として標準化し表2に示した。高血圧症が最も多く19.9%、次いで糖尿病(18.3%)、心臓病(14.5%)は、10%を越え、高脂

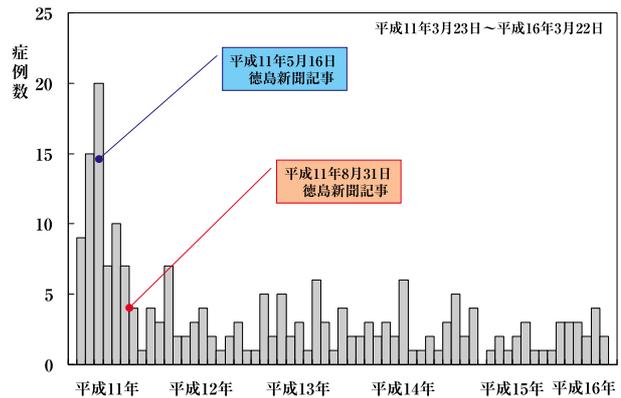


図4 月別初診症例数

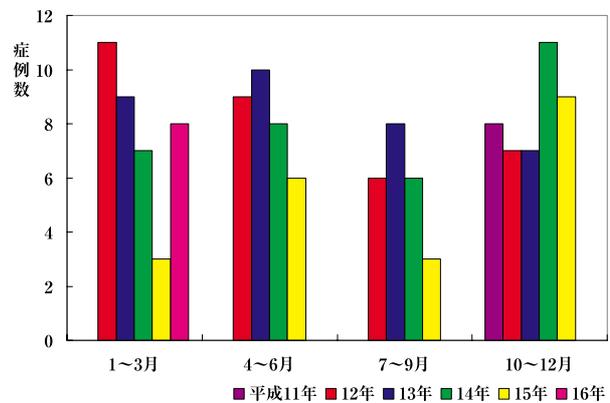


図5 四季別初診症例数

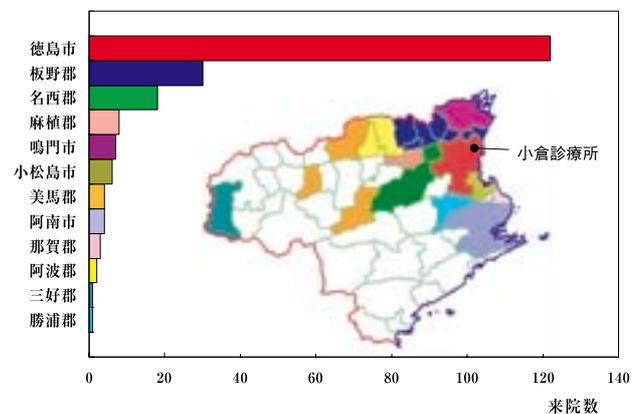


図6 徳島県郡市別来院者数

表2 既往歴 / 合併症の割合 (%)

既往歴 / 合併症	当診療所	平成12年度循環器疾患基礎調査
高血圧症	19.9	24.5
糖尿病	18.3	13.7
心臓病	14.5	6.0
高脂血症	6.7	16.7
脳卒中	4.9	4.0

血症 (6.7%), 脳卒中 (4.9%) も認められた。また, 前立腺肥大症に代表される LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms: 下部尿路症状) を呈する疾患の既往歴あるいは合併症も 12.4% に認められた。網膜色素変性症の家族歴, 視力障害, 聴力障害をもったものはいなかった。

勃起は正常であるが陰茎自体の構造上の欠陥により膣内挿入が困難で性行為が行えない, ペロニー病の患者が 3 例認められた。ペロニー病の確定診断は, CT 検査で陰茎白膜にペロニー斑の存在を確認することにより行った。また, 両側巨大精巣水腫の 1 例を経験した。

## 考 察

一般開業医は, ED を訴えバイアグラ® を求める来院者に対し, 副作用のリスクをできるだけ回避するために適切な診断と診療を行わねばならない。バイアグラ® 処方には 7 項目の禁忌があるが, そのうち 4 項目は心血管系異常に関連している。最近の報告<sup>11)</sup>によれば, バイアグラ® 単独の服用では, 心血管動態への影響はほとんど無く安全性が強調されている。しかし, バイアグラ® と硝酸剤の併用ではショック, あるいは心筋梗塞が起こる可能性が残るといわれているため, 問診と運動負荷試験等により無症候性心筋虚血の有無を確かめるべきであることは論をまたない。この検査による除外診断により患者の不安も軽減され, より良い効果を期待できることになる。

さらに処方禁忌の網膜色素変性症に関しては, 本人の視力障害とその家族歴の問診が重要となる。網膜色素変性症は, 両眼性遺伝性の網膜疾患である。学童期に夜盲で始まり, 視野狭窄や視力低下が次第に進行し, 失明に至る。全国患者数約 5 万人, 発生頻度は 1/4000 ~ 1/8000 人, 男女比 1 対 1.1, 平均発症年齢: 26 歳, 患者平均年齢: 48 歳, アッシャー症候群にも合併することが知られている。また, 徳島県内認定および申請者数は 225 人 (平成 16 年 2 月 22 日現在) で, 平成 16 年 2 月現在の徳島県認定男性患者の年齢は 60 歳前後にピークを認める (日本網膜色素変性症協会徳島支部, 徳島盲ろう者友の会, 徳島県保健福祉部健康増進課の資料による)。本疾患と ED の年齢分布が類似していることから無症状の網膜色素変性症の素因をもつ者が ED を訴えて来院する可能性が考えられ, 全来院者に視力障害の家族歴について厳重な問診が肝要である。

アッシャー症候群は, 聴覚障害者の 3 ~ 6 % 程にみい

だされ, 盲ろう者の約半数を占める疾患であると海外では報告されている<sup>12)</sup>。典型的には, 先天的ろうあるいは乳幼児期の感音性難聴, 平衡機能障害, 網膜色素変性症が併発する疾患である。病型により 3 タイプに分類されている。特にタイプ 1 は難聴, 網膜変性とも思春期以降に生じてくる。また症状の程度や時期には個人差がみられるといわれている。アッシャー症候群は処方禁忌ではないがタイプ 2 は, 網膜色素変性症との関連が認められるため, 十分な注意が必要であると考えられる。

勃起はするが膣内挿入ができないことを ED と考えて来院した 4 例を経験した。3 例はペロニー病であり, 1 例は両側性精巣水腫であった。ペロニー病<sup>13)</sup>は陰茎の結合組織に起こる限局性疾患で, 陰茎海綿体白膜に緻密な繊維組織の硬結 (ペロニー斑) が形成され, 陰茎の変形や勃起痛を起こす。今回経験した 3 例中 2 例は保存的治療で軽快しているが, 59 歳の 1 症例は手術療法を考慮中である。

大きな陰囊のため, 勃起はするが膣内挿入困難な症例を 1 例経験した。突発性精巣水腫<sup>14)</sup>は徐々に無痛性に陰囊内容の腫脹をきたす疾患である。両側性に発症した場合は, 膣内挿入の妨げになる。また, 精巣自体に外圧がかかり精巣の萎縮, 造精機能の低下が報告されている。ペロニー病と精巣水腫の経験から陰部の視診と触診が重要であると考えられた。

循環器疾患基礎調査の結果と比較して高血圧症の既往割合は低く, 心臓病, 糖尿病の割合は大きかった (表 2)。生活習慣病は, 喫煙, 飲酒, 食生活の乱れ, 運動不足, 休養不足, ストレス等の生活の悪習慣に伴って起きるといわれている。ED のリスクファクターの多くが生活習慣病の生活習慣と似ており, ED も生活習慣病に関連が深いと考えられるようになってきている<sup>15), 16)</sup>。徳島県は人口 10 万人対の糖尿病による死亡率が全国一高い。野間<sup>17)</sup>によれば, いろいろな研究が行われているが, いまだにその原因は解明されていない。しかしながら糖尿病による死亡率が高いことは, 合併症が高率に存在することを示唆し, ED を引き起す要因に関連していると考えられる。また LUTS を有する代表的疾患は, 前立腺肥大症である。男性ホルモン依存性であり, 加齢とともに増加する。性欲と夜間陰茎勃起現象はアンドロゲン依存性であり, 加齢と共に減少してくる。QOL の改善の為にバイアグラ® の処方は有効であろうと考えられる。

来院者数の変動を検討した。バイアグラ® 発売後 6 ヶ月経過した平成 11 年 10 月以降の来院者数減少は, 新聞報

道のメディアによるスタンピード現象によるものか、あるいはバイアグラ®の需要がほぼ満たされた為などが関連していると考えられる。次に季節変動を検討するために1年を4半期に分けて、EDをもつ男性の来院数を分析した。EDをもつ男性の来院は、7～9月の真夏期に少ない傾向があった。このことは、若年者の性行為感染症の医療機関受診が9月に多いこととは対照的である<sup>18,19)</sup>。これにより、性行動は年齢により異なる可能性が示唆された。

またEDをもつ男性の受療行動は、近隣の市町村からが多かったことからアクセスのしやすさが要件の1つと考えられた。

ED患者数は、全国成人男性の約20%であると推定されており、徳島県全体の推定患者数は、6万人である。当診療所の5年間の累積患者数が208人であり、年平均42人となる。徳島県下のバイアグラ®処方可能医療施設は121機関あることから単純に計算すると、バイアグラ®を処方されている患者数は5,080人となる。これは、推定患者数の8.5%になる。またファイザー製薬の発表によれば、全国でこれまで90万人に処方されている。徳島県の全国人口に占める割合は0.63%であるから、バイアグラ®の処方を受けているものの推定人数は、5,670人(9.5%)となり、先の推定患者数の8.5%とほぼ一致する。わが国では、白井<sup>3)</sup>の報告によると全国ED患者数の4.8%が医療機関を受診しているにすぎないと推計している。今回の推計では白井の報告の約2倍となったが、これは推計方法の違いはあるが、白井の報告より3年以上経過しており患者本人の意識も変化し、バイアグラ®処方が増加していることも一因であると考えられる。欧米の報告<sup>20)</sup>では受診率は10%であり、著者の推定受診率と近似していた。

推定受診率は8.5%～9.5%と必ずしも高くはないことから、今後EDをもつすべての男性が、何のためらいもなく、気軽に医療機関を訪れ、勃起不全改善薬を処方されることが必要であろうと考えられる。そのためには、EDが病態を現すだけでなく、誰でも罹患する可能性のある疾患であると認識され、EDの診断と治療が保険診療に適用されることが必要である。これにより医師も患者自身も不安感が軽減され、また社会全体のEDに対する認識が変化する契機となることが期待される。また、バイアグラ®には副作用による死亡例の報告があり患者は多少なりとも不安を持っていることは否定できない。今後さらに副作用の少ない、効果のより強い内服薬の開

発が望まれる。

## 結 論

- 1) 平成11年3月23日から5年間に当診療所にEDを訴えて来院したものの208例の特徴について検討した。平均年齢は、57.2歳であり、罹患期間は平均2年11ヵ月であった。IIEF-5総得点の平均は、9.49、最大値は20であり全例EDと診断した。来院者数は、新聞報道により影響をうけ、また季節変動が認められた。
- 2) 初診時診察にあたって必要なことは、身体診察と共に陰部の診察を必ず行うことが必要であると考えられた。
- 3) 処方にあたっては、禁忌の心血管系障害と共に網膜色素変性症を考慮し、視力障害の問診も重要であり、またアッシャー症候群にも十分な注意が必要であると考えられた。

本論文の要旨は、第228回徳島医学会学術集会(平成16年2月)において発表し、第12回徳島医学会賞を受賞した。

## 謝 辞

稿を終わるにあたり、私の患者、家族、医療スタッフ、その他論文作成に協力して頂いた方々に深謝致します。

## 文 献

- 1) 白井将文：男性性機能不全 勃起障害に関する疫学的事項 概論：臨牀統計(我が国および諸外国)．日本臨牀，60(Suppl. 6)：200-202, 2002
- 2) 櫻井秀也，河村信夫，三木 誠，金澤康徳 他：【座談会】クエン酸シルデナフィル(バイアグラ®)の適正使用をめぐって．日本医師会雑誌，122(4)：627-643, 1999
- 3) 白井将文：男性性機能不全 男性性機能不全 概論．日本臨牀，60(Suppl. 6)：91-96, 2002
- 4) 厚生省医薬安全局長：厚生省医薬安全局 企画課審査管理課 医薬発第87号 医薬発第90号：1999, 1-25
- 5) 堀田浩貴，福多史昌，門野雅夫，佐藤嘉一 他：男性性機能不全 勃起障害 その他の重要事項 クエ

- ン酸シルデナフィルに対する女性の意識調査 . 日本臨牀 , 60( Suppl. 6 ) : 508 511 2002
- 6) 沼田篤, 徳光正行, 金子茂男: 男性性機能不全 勃起障害の診断 夜間勃起テスト . 日本臨牀 , 60( Suppl. 6 ) : 148 152 2002
- 7) 白井將文: 男性性機能不全 勃起障害の診断 概論: 勃起障害の診断手順 . 日本臨牀 , 60( Suppl. 6 ) : 107 111 2002
- 8) 日本性機能学会用語委員会: 国際勃起機能スコア ( IIEF ) と国際勃起機能スコア5( IIEF 5 ). Impotence , 13 : 35 38 , 1998
- 9) 平成12年度第5次循環器疾患基礎調査: 厚生労働省統計表データベースシステム ( 統計調査別公表データ )
- 10) 木元康介: 男性性機能不全 勃起障害の診断 勃起機能問診表 国際勃起機能スコア( IIEF ) と IIEF の簡略版( IIEF 5 ). 日本臨牀 , 60( Suppl. 6 ) : 112 116 , 2002
- 11) 石蔵文信: ED と心血管系障害 . 治療 , 84( 11 ) : 104 109 2002
- 12) 奥野秀次: Usher 症候群 . CLIENT21 - 21世紀耳鼻咽喉科領域の臨床 - , 21巻 耳鼻咽喉科と全身疾患 , 第1刷 , 中山書店 , 東京 , 2001 , pp 23 24
- 13) 永尾光一: 男性性機能不全 一般身体疾患にみられる勃起障害 泌尿器系疾患 Peyronie( ペロニー ) 病 . 日本臨牀 , 60( Suppl. 6 ) : 360 363 2002
- 14) 川田望, 滝本至得: 男性性機能不全 一般身体疾患にみられる勃起障害 泌尿器系疾患 精巣水腫 . 日本臨牀 , 60( Suppl. 6 ) : 348 351 2002
- 15) 丸茂健, 村井勝: 男性性機能不全 勃起障害に関する疫学的事項 勃起障害のリスクファクターの解析 . 日本臨牀 , 60( Suppl. 6 ) : 203 206 2002
- 16) 丸井英二: わが国における ED の疫学とリスクファクター . 医学のあゆみ , 201( 6 ) : 397 400 , 2002
- 17) 野間喜彦: 生活習慣病 - 危険因子 - 4 . 糖尿病 . 第228回徳島医学会学術集会プログラム , 2004 , pp 23
- 18) 前田真一, 小島圭太郎, 玉木正義, 高橋義人 他: トヨタ記念病院における12年間の男子尿道炎の臨床的検討 . 岐阜県医師会医学雑誌 , 15 : 167 172 2002 ( 6 )
- 19) 熊本悦明, 塚本泰司, 利部輝雄, 赤座英之 他: 本邦における性感染症流行の実態調査 ( 性及び年齢別による各種性感染症の10万人・年対罹患率 ). 日本性感染症学会誌 , 12( 1 ) : 32 67 2001
- 20) Nehra, A., and Kulaksizoglu, H : Global perspectives and controversies in the epidemiology of male erectile dysfunction. Current Opinion in Urology , 12 : 493 496 2002

*An estimate of the effectiveness of Sildenafil Citrate (Viagra®)  
- Clinical features of outpatients with erectile dysfunction -*

*Kunihiro Ogura*

*Ogura Shinryosho Clinic, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Since Sildenafil became available in Japan five years ago, 208 outpatients with Erectile Dysfunction( ED )have consulted the Ogura Shinryosho Clinic in Tokushima City, Japan. On August 31<sup>st</sup> 1999, an article in the Tokushima Newspaper warned readers of the possible side effects of Sildenafil including heart attacks. After the publication of this article, the number of patients in this clinic dropped by 80%. The mean age of the patients in this study was 57.2 with a distribution between 29 and 84. The morbidity period of ED is 35 months, and it is described as decreasing logarithmically ; only 22 outpatients in this study experienced symptoms occurring over six years. Several patients in this study experienced past medical problems including Diabetes Mellitus( 18.3% ) heart disease( 14.5% ) and benign prostatic hyperplasia( 12.4% ) Pigmentary retinal degeneration( PRD ) is classified as one of Sildenafil's contraindications. Although no patients experienced PRD in this study, over 50 male patients in the prefecture of Tokushima have been diagnosed with PRD. It should be noted that there are possible complications associated with taking Sildenafil before the onset of PRD and Usher Syndrome.

Key words : erectile dysfunction( ED ) sildenafil citrate( Viagra® ) pigmentary retinal degeneration( PRD ) usher syndrome

## 原 著 (第12回徳島医学会賞受賞論文)

### バイアグラ® (一般名: クエン酸シルデナフィル) の使用経験と前後研究による効果評価 第2編: バイアグラ®の臨床効果と性交の満足の構造について

小倉 邦博<sup>1)</sup>, 三笠 洋明<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>小倉診療所

<sup>2)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部社会環境医学講座予防医学分野

(平成16年6月1日受付)

(平成16年6月18日受理)

1993年 NIH<sup>1)</sup>から ED (Erectile Dysfunction: 勃起不全) の定義が提唱された。それ以降, ED 治療の評価は, 満足のいく性交を得るための十分な勃起とその維持ができない状態からの脱却を有効とすることになった<sup>2)</sup>。さらに, 厳密な評価として近藤ら<sup>3)</sup>は, 膣内射精が可能になったことが有効であると評価している。

性行為自体は極めて個人的な営みであり, 性交時の陰茎の勃起状態の評価には, さまざまな問題を含み, 勃起の評価に関しては, 本人自身(あるいはパートナーと同居の上で)による自記式問診表が, 適用可能性が高いと考えられる。ただ, 診断検査に用いられるためには, 再現性があり, 治療効果を反映するだけの感度の高さと高い特異性が必要条件である。また, 国際比較のためには, 風習や文化の違いに左右されないことも満たさなければならない。IIEF(International Index of Erectile Function: 国際勃起機能スコア)<sup>4)</sup>はこれらの条件を満たしていると考えられ, 有効性評価が次第に増加してきている。1998年にファイザー社がバイアグラ®の効果評価に使用した IIEF 自記式問診表<sup>5)</sup>が日本語に翻訳されわが国でも使用されるようになった。IIEF は15項目からなっており, 臨床現場では煩雑であるため5項目に要約した簡略版 IIEF 5 が使用されるようになった。その内容は, 勃起の自信(ドメイン ), 勃起硬度(ドメイン ), 性交頻度(ドメイン ), 勃起維持(ドメイン ), 性交の満足度(ドメイン )である。IIEF5は, NIH による ED の定義にも適合しており, 現在広く ED の診断にも使用されている。

筆者は, IIEF 5 を用いて ED の診断を行っており, 第1編では, バイアグラ®発売日から5年間に来院した

患者の特徴と処方禁忌に対する診療時留意事項, さらに徳島県下における ED 患者の推定受診率について報告した。

今回, バイアグラ®の臨床的有効性の評価をバイアグラ®の投与前後の勃起状態を IIEF 5 で測定することにより検討した。さらに性交の満足の構造, バイアグラ®服用による有害事象についても報告する。

#### 対象と方法

平成11年3月23日から平成16年3月22日までの5年間に ED を訴えて来院した患者は208例であった。初診時に, IIEF 5 問診表を用いて ED の診断を行った。このうち明らかな心血管系異常, 外生殖器異常を認めない198例に対してバイアグラ®の処方を行なった。バイアグラ®の処方を受けたものの内, 再度来院しバイアグラ®服用後の IIEF 5 による回答が得られた145例を解析の対象とした。

再診までの期間の最頻値は, 24週(1~122)であった。

バイアグラ®の効果評価のツールは, IIEF 5 を用いるが, 基準の設定にあたっては, 医学中央雑誌より検索した文献<sup>2, 3, 6, 16)</sup>を検討した。評価法としては, IIEF 5 の総得点<sup>9, 12)</sup>および各ドメイン別得点のバイアグラ®投与前後比較<sup>13, 14)</sup>によるものと, IIEF 5 総得点が22点以上あるいは各ドメイン毎に3点以上を正常<sup>15)</sup>としてバイアグラ®の投与により異常例の割合の減少により評価する方法を用いた。

IIEF 5 は, 各ドメイン毎に質問点数0から5点で総計25点満点となる。総計が, 22点以上は正常で, 21点以

下が ED とされている。

また満足なる性交（ドメイン I）とドメイン II ~ V の関連を重回帰分析にて検討した。

バイアグラ®服用による有害事象の検討も問診により行った。

バイアグラ®錠処方用法の用法，用量は添付文書に準拠し，1日1回の内服を原則として追加服用を禁じた。初診時25mg 錠処方例は198例中43例（22%），50mg 錠処方例は198例中155例（78%）であった。シルデナフィル含有量別による初回処方，患者年齢により決められている。25mg 錠の処方65歳以上のものと65歳未満にあっても本人の希望によった。

### 結 果

対象のバイアグラ®服用前初診時の IIEF 5 の総得点は，第 1 編で示したように最大で20点であり，全例が ED の基準とされる21点以下であり全員 ED と診断した。

バイアグラ®服用前後の IIEF 5 総得点差を25mg 群と50mg 群と比較したところ，有意差は認められなかった。よってすべての効果評価は両群を区別せず併合して行った。

バイアグラ®服用前後の IIEF 5 総得点を表 1 に示した。平均値は，服用前の9.84から服用後20.63と著明に上昇し，統計学的に有意（ $P=0.000$ ）であった。またバイアグラ®服用の前後における IIEF 5 得点差を図 1 に示し

表 1 バイアグラ®投与前後の IIEF 5 総得点

IIEF 5 総得点	平均値	標準偏差
服用前値	9.84	4.18
服用後値	20.63	5.18

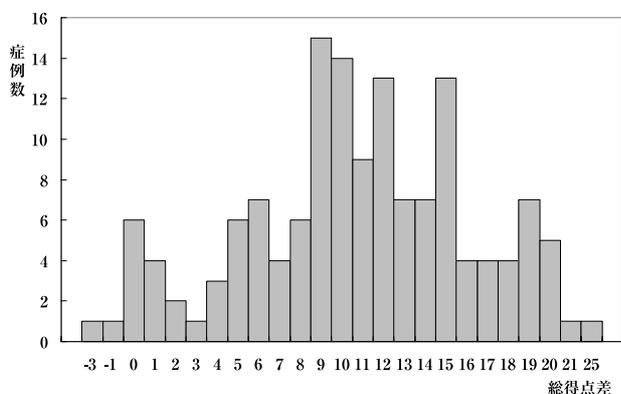


図 1 バイアグラ®服用前後における IIEF 5 の総得点差

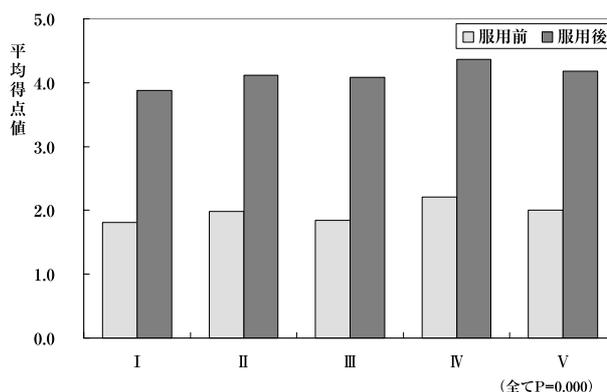


図 2 バイアグラ®服用前後におけるドメイン別平均得点

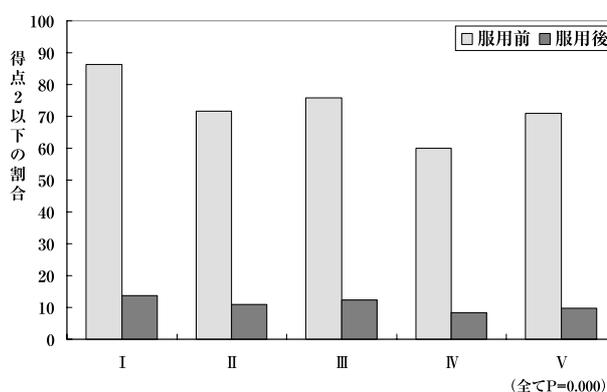


図 3 バイアグラ®服用前後におけるドメイン別 ED を有するもの（2点以下）の割合

た。平均値  $10.79 \pm$  標準偏差  $5.475$  であった。なおバイアグラ®の服用により IIEF 5 得点の低下した 2 例，不変であった 6 例も含まれていた。

バイアグラ®服用前後におけるドメイン別平均得点値を図 2 に示した。ドメイン I は 1.81 から 3.88，ドメイン II は 1.98 から 4.12，ドメイン III は 1.84 から 4.08，ドメイン IV は 2.21 から 4.36，ドメイン V は 2.00 から 4.18 と，すべてのドメインで有意（ $P=0.000$ ）に上昇していた。

次にバイアグラ®の投与前後での IIEF 5 の各ドメインで問題をもつもの（得点が 2 点以下）の割合の変化を図 3 に示した。ドメイン I（勃起の自信）では問題をもつものの割合は，86.2% から 13.8% に減少した。ドメイン II（勃起硬度）に問題のあるものの割合は 71.7% から 11.0% に減少した。ドメイン III（性交頻度）に問題のあるものの割合は，75.9% から 12.4% に減少した。ドメイン IV（勃起の維持）に問題のあるものの割合は 60.0% から 8.3% に減少した。ドメイン V（性交の満足）に問題のあるものの割合は，71.0% から 9.7% に減少した。全ドメインでの変化は，統計学的に有意（ $P=0.000$ ）で

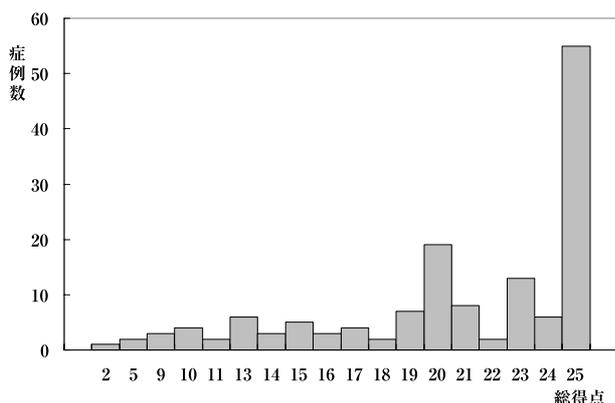


図4 服用後のIIEF 5 総得点

あった。

バイアグラ®服用後における IIEF 5 総得点を図4に示した。バイアグラ®服用前は全症例20点以下であったがバイアグラ®服用後に総得点が22点以上の正常域に回復したものは52.4%であった。今回のバイアグラ®の治療効果は,ARRは52.4%,RRRも52.4%,NNTは2であった。

ARR (Absolute Risk Reduction: 絶対危険減少)は治療前の健康障害(ED)の割合(100%)から治療後の健康障害(ED)の割合(47.6%)を引いた値である。RRR (Relative Risk Reduction: 相対危険減少)は,ARRを治療前の健康障害(100%)の割合で割った値である。RRRは,投与前の健康障害(ED)の発生割合に対する治療による障害発生の割合の低下を意味している。ARRでは患者の基礎となる易罹患性が保持されるため,RRRよりも完全な情報が得られる。さらに,ARRで1を割るとNNT (Numbers Needed to Treat: 治療必要数)となる。NNTは健康障害(ED)を改善するためには何例治療すれば良いかを示す指標である。この指標は医師と患者(ED)にとって行うべき臨床努力について最も有用である<sup>17)</sup>。

性交の満足の構造を明らかにするために,性交の満足度(ドメイン)の前後得点差を目的変数とし,ドメイン

表2 ドメインの得点に対するドメイン ~ 得点の重回帰分析の結果

ドメイン	標準化係数	有意確率
差(勃起の自信)	0.053	0.406
差(勃起硬度)	0.190	0.025
差(性交頻度)	0.440	0.000
差(勃起維持)	0.237	0.001
$\gamma^2$	0.671	

表3 再来院しなかった理由

理由	症例数
有効性が無かった	4
薬剤の安全性	2
パートナーの喪失(離婚)	2
お守りの役目	2

から の前後得点差を説明変数とする重回帰分析をおこなった(表2)。その結果,相関係数は0.825で,寄与率は67.1%であった。標準化係数は,ドメイン(性交頻度)が0.440と最も大きく,次いでドメイン(勃起維持)0.237,ドメイン(勃起硬度)0.190がそれに続き標準化係数は,統計学的に有意であった。なお,ドメイン(勃起の自信)の標準化係数は0.053と小さく,統計学的にも有意でなく性交の満足への寄与は認められなかった。

バイアグラ®を処方した症例の26.8%に当たる初診のみで再来院されなかった53例全例に直接インタビューあるいは電話にて理由をたずね,10例から回答を得た。19%の回収率であった。その内訳は表3に示した。有効性が無かった4例,薬剤の安全性が心配であった2例,離婚によるパートナーの喪失2例,EDになったときのためのお守りの役目で使用しなかった2例であった。薬剤の有効性および有害事象への不安が60%に認められた。

初診時著者の診察の結果,処方除外規定にあてはまる10例については,表4に示した。糖尿病に不整脈(71歳,80歳)が合併した症例が2例,糖尿病と心筋梗塞発作との合併例(38歳),高血圧症と脳卒中との合併例(62歳),高血圧症と心バイパス手術との合併例(65歳),高血圧症と不整脈とアルコール性肝障害との合併例(63歳),高血圧症と不整脈との合併例(68歳),不整脈(61歳),高プロラクチン血症・低テストステロン血症,高齢老人

表4 初診時処方を行わなかった症例

理由	年齢	症例数
糖尿病 + 不整脈	71・80	2
糖尿病 + 心筋梗塞発作(2回)	38	1
高血圧症 + 脳卒中	62	1
高血圧症 + 心バイパス手術	65	1
高血圧症 + 不整脈 + アルコール性肝障害	63	1
高血圧症 + 不整脈	68	1
不整脈	61	1
高プロラクチン血症・低テストステロン血症	54	1
高齢老人	83	1

表5 副作用

症 状	症例数	発現率 (%)
顔面紅潮	6	4.14
頭 重 感	3	2.07
動 悸	1	0.69
胸 焼 け	1	0.69

高プロラクチン血症と低テストステロン血症との合併例(54歳), 高齢老人(83歳)の各1症例であった。心血管系異常によるものが80%を占めていた。

バイアグラ®服用後の副作用を表5に示した。発生数(率)は, 11例(7.6%)であった。個別の症状としては, 顔面紅潮が6例(4.14%), 頭重感が3例(2.07%), 動悸が1例(0.69%), 胸焼けが1例(0.69%)であった。

## 考 察

今回, 著者らは, IIEF 5問診表を用いてEDをもつ男性に対するバイアグラ®の効果評価を試みた。バイアグラ®のED改善効果は, 発売前臨床試験の成績<sup>14)</sup>では25mgで58.3%, 50mgで72.4%と報告されている。また発売後の有効率も白井ら<sup>7)</sup>によれば, 発売後3~10ヵ月に, 60.8%~83.3%と高い。しかしながら, 有効率算出方法は勃起の発現や維持が十分に満足なる性交が可能となる症例を著効とし, 有効, やや有効, 無効としているが, 有効から無効までの明確な評価基準の定義が記述されていない。この定性的評価法には, 評価者の主観が入り込む余地がある。そこでバイアグラ®発売の為に開発された自己記入式問診表IIEF 5を用いた服薬前後における得点差による効果判定が妥当であり, 一般開業医にとっては, 利用可能な簡便法であると考えられた。そこで今回, 対象と方法に記述した4つの評価法により検討し, それぞれの特徴及び著者の推奨できる評価法について考察した。

バイアグラ®25mg錠と50mg錠との効果の差はなかった。25mg錠は主に65歳以上の高齢者22.8%に投与した。佐藤ら<sup>18)</sup>によるとバイアグラ®の勃起能の改善率は74%, プラセボ群で16%であり, 固定用量試験では, 25mgで63%, 50mgで74%, 100mgで82%の勃起改善率の用量依存性が認められた。著者らの症例では効果の差は認められなかった。その理由としては, 今回の研究では, 臨床の現場であるためにプラセボ群の設定は行えないために全例にプラセボ効果があること, また, 25mgと50mg

投与対象者の年齢が異なること, 対象者のEDの程度が異なることなどが影響していると考えられた。

バイアグラ®服用後のIIEF 5総得点でもドメイン別得点でも大幅に上昇し改善した。これはこれまでの報告と共通している。

IIEF 5総得点がバイアグラ®服用後に12点以上になったものを有効とする清野ら<sup>16)</sup>の基準によれば今回の症例では, 145例中133例(91.7%)に認められた。しかしながら, この基準は, IIEF 5服用前得点が12点以上~21点未満のものには適用することができない。清野らの対象症例は, 全例糖尿病であり, IIEF 5の投与前得点も32例中1例のみが19点で31例は12点以下のEDの障害が重篤な症例であるために特に適用されたと考えられる。今回の症例では, IIEF 5前得点が12点以上のものは52症例(35.9%)含まれている。著者の対象例は清野らの症例と異なり身体的健康状態が高度に低下していない為, 同じ基準を用いることは適当でなく, 今回の症例への臨床適応の可能性は少なく, 別の効果評価が適切であると考えられた。

22点以上を正常勃起とする評価基準を用いるとNNTは2であった。すなわちバイアグラ®は, EDの2人に投与すればそのうち1人は正常勃起を回復させることを意味しており, 臨床的に有用である。投与前後でのIIEF 5総得点や各ドメイン別の得点の比較は, 集団として観察した際に効果があることを示すことはできるが, 明確な正常域を定義している訳ではない。各ドメインの得点が3点以上, あるいはIIEF 5総得点が22点以上を正常と定義すれば臨床的に有用なRRR, ARR, NNTの指標が計算できる。ドメイン別に評価をすればEDに関する部分的な問題に関するバイアグラ®の効果을個別に評価できる。バイアグラ®の全般的な効果を評価するためには, 投与後のIIEF 5の総得点22点以上を正常勃起として評価するのが実際的であると考えられた。

性交全体の満足度が, 勃起の自信, 勃起硬度, 性交頻度, 勃起維持とどのように関連しているかは不明である。そこで, 性交の総合的満足度であるドメイン を目的変数とし, ドメイン ~ を説明変数として重回帰分析を行った。その結果, ドメイン (性交頻度), ドメイン (勃起維持), ドメイン (勃起硬度)の関連が強く, ドメイン (勃起の自信)には有意な関連はみられなかった。すなわち, 性交の満足度にはペニスが硬く, 勃起維持時間が長く, 何回も性交できることが関連していることが明らかになった。

再診までの期間は24週であり, 初診時投与錠剤数は4錠であるので, 平均的にバイアグラ®の使用は6週間に1回となる。荒木<sup>19)</sup>によると, 性交頻度が年数回以下の割合は, 50歳~54歳が39.5%, 55歳~59歳が48.2%, 60歳~64歳が58%, 65歳~69歳が65%, 70歳~79歳が75.7%と報告されている。今回の145例の平均年齢は57.2歳で性交を試みた頻度は年間9回程度と推定され一般集団より多い傾向が認められた。この要因としては, バイアグラ®自体の勃起効果によるもの, バイアグラ®を求めて来院した患者が性交に関し積極的な集団であったこと, パートナーの強い要望によるもの, 性交の成功が自信に繋がったこと, 筆者と患者ならびに妻との信頼関係の構築が考えられた。

今回の症例では, 再来院しない症例が53例 (26.8%) に認められた。他施設の報告<sup>2, 9, 20)</sup>でも8%~28%とほぼ同様の結果であった。再来院しない理由を明らかにすることにより, ED患者の診療に対する不満の解明の糸口になると考えられた。今回の研究では薬剤の有効性に疑問をもつものと副作用に対する不安を理由とするものが60%であった。小谷<sup>2)</sup>の報告でも51.6%, 永尾<sup>20)</sup>の報告では70.6%が薬剤自体の効果と安全性の原因で再来院しておらず, ほぼ同様な結果であると考えられた。患者及びそのパートナーはより効果のある, 副作用の心配のない薬剤の開発を期していると考えられた。

高下らの報告<sup>8)</sup>によれば, 有害事象のうちバイアグラ®との因果関係を否定できないものを副作用として報告している。3,152例中166例191件に副作用の発現を認め, その頻度は5.27%であった。ほてり(3.17%), 頭痛(1.08%), 動悸(0.41%), 彩視症(0.13%)などであるが, 重篤な症例は報告されていない。今回, 著者らが初診時にバイアグラ®の処方しなかった症例は10例であった。この症例のうち, 83歳の高齢者(パートナーは80歳)とホルモン異常が疑われた症例を除けば, 80%に心血管系障害を有している症例であった。今回の症例はすべて性交に要する運動量に充分耐えられるものであると判断し処方したものであったが, 短時間の顔面紅潮(4.14%), 頭重感(2.07%), 動悸(0.69%), 胸焼け(0.69%)など副作用の発生率は少なく, 症状も軽微であった。また, 視覚障害, 鼻閉などは認められなかった。

バイアグラ®は, IIEF 5の各ドメイン別の得点ならびに総得点を有意に上昇させ, また, 各ドメイン毎の問題をもつものの割合を大きく減少させ, 総得点が22点以上を正常と定義した場合のARRとRRRは52.4%, NNT

は2と臨床的に有効であることが示された。

ただ, 本研究は対照群を設定していない前後研究であり, 対象の選択における偏りの影響は否定できない。また, 目隠しを行っていないために, プラセボ効果の影響も考えられる。ただ, 結果がきわめて明確であり, 他の報告と一貫していることから, バイアグラ®の効果は大きいと考えられる。

性交の満足と勃起状態(硬度, 頻度, 維持)の関連を分析しその構造が明らかとなった。性交の満足はQOLの維持, 増進に重要な要因と考えられ, その構造が明らかになったことは性生活に関係する問題に対応する際の一助となると考えられた。

## 結 論

- 1) IIEF 5の総得点およびドメイン別得点をバイアグラ®投与前後の比較, バイアグラ®投与後のIIEF 5ドメイン毎の得点が3点以上, 総得点が22点以上を正常とするという4つの評価基準でバイアグラ®の効果の評価した結果, いずれの方法でも強い効果が認められた。
- 2) 薬効評価にあたっては, バイアグラ®服用後のIIEF 5総得点が22点以上を正常とする基準を用いることが推奨される。
- 3) 満足な性交に関連する要因としては, 性交頻度, 維持及び勃起硬度が認められた。
- 4) 副作用は軽微なものが数例に認められた。

本論文の要旨は, 第228回徳島医学会学術集会(平成16年2月)において発表し, 第12回徳島医学会賞を受賞した。

## 謝 辞

稿を終わるにあたり, 私の患者, 家族, 医療スタッフ, その他論文作成に協力して頂いた方々に深謝致します。

## 文 献

- 1) NIH Consensus Development Panel on Impotence: Impotence. JAMA, 270: 83-90, 1993
- 2) 小谷俊一: 男性性機能不全 勃起障害 その他の重要事項 クエン酸シルденаフィルの使用経験. 日本

- 臨牀, 60( Suppl.6 ): 495 498 2002
- 3) 近藤宣幸, 善本哲郎, 野島道生, 滝内秀和 他: 兵庫医科大学男性機能外来開設後 1 年間の状況 - クエン酸シルデナフィル(パイアグラ®)療法を中心に - . 兵医大医学会誌 ( Acta Med. Hyogo. ), 26( 3 ): 179 186 2001
- 4) 木元康介: 男性性機能不全 勃起障害の診断 勃起機能問診表 国際勃起機能スコア ( IIEF ) と IIEF の簡略版 ( IIEF 5 ). 日本臨牀, 60( Suppl. 6 ): 112 116 2002
- 5) 木元康介: ED の診断: 何が必要か? . 臨牀と研究, 76( 5 ): 844 847 ,1999
- 6) Carson, C.C.: Sildenafil: a 4-year update in the treatment of 20 million erectile dysfunction patients. Curr. Urol. Rep., 4( 6 ): 488 96 2003
- 7) 白井將文, 岩沢俊久, 永尾光一, 上田建: パイアグラ®発売以降の性機能外来 . 日本性機能学会雑誌, 15 ( 3 ): 387 396 2000
- 8) 嵩下英寿, 山下夏野, 丸岡幸子, 今村雅憲 他: 日本におけるパイアグラ®錠の安全性および有効性の調査 . 臨牀と研究, 79( 9 ): 175 181 2002
- 9) 武井実根雄: 男性性機能不全 勃起障害 その他の重要事項 クエン酸シルデナフィルの使用経験 . 日本臨牀, 60( Suppl. 6 ): 491 494 2002
- 10) 丸茂健, 長妻克己, 村井勝: 加齢と疾病が男性性機能に及ぼす影響: 国際勃起機能スコア ( IIEF ) を用いた検討 . 日泌尿会誌, 90( 12 ): 911 919 ,1999
- 11) 向山秀樹, 小山雄三, 小川由英: Sildenafil citrate を用いた勃起不全の治療経験 . 沖縄医学会雑誌, 39 ( 2 ): 8 9 2001
- 12) 野口満, 森健一, 松尾学, 平島定 他: 前立腺肥大症患者における性機能障害に対する Sildenafil の有効性と安全性 . 泌尿器外科, 16( 10 ): 1095 1099 2003
- 13) 永尾光一, 三浦一陽, 石井延久, 白井將文: 概説, 病歴のとり方, IIEF の解説及び効果判定法, パイアグラ®処方方の検査 . 泌尿器外科, 12( 9 ): 1083 1092 ,1999
- 14) 白井將文, 塚本泰司, 佐藤嘉一, 堀田浩貴 他: 勃起不全に対する経口治療薬シルデナフィルの無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験成績 . 西日本泌尿器科, 62( 6 ): 373 382 2000
- 15) 真下正道, 森田崇弘, 大竹伸明, 猿木和久: 勃起不全 ( ED ) 患者に対するパイアグラ®使用経験 . 群馬医学, 71 : 89 96 2000
- 16) 清野弘明, 山崎俊朗, 熱海真希子, 山口日吉 他: 糖尿病患者の Erectile Dysfunction の頻度とクエン酸シルデナフィルの効果 . 内分泌・糖尿病科, 15 ( 5 ): 520 524 2002
- 17) David, L., Sackett, W., Richardson, S. Rosenberg, W., et al. : Evidence-based MEDICINE How to Practice & Teach EBM. Churchill Livingstone, N.Y., 1997 pp .133 151
- 18) 佐藤嘉一, 塚本泰司: 男性性機能不全 勃起障害の治療法 薬物療法 クエン酸シルデナフィル 適応症例の選択と禁忌症例 . 日本臨牀, 60( Suppl. 6 ): 262 265 2002
- 19) 荒木乳根子: 中高年のセックスにもの申す . 性と健康, 1 : 50 52 2001
- 20) 永尾光一: 男性性機能不全 勃起障害 その他の重要事項 クエン酸シルデナフィルの使用経験 . 日本臨牀, 60( Suppl. 6 ): 487 490 2002

## *An estimate of the effectiveness of Sildenafil Citrate (Viagra®)*

### *- The effectiveness of Sildenafil and the structural components that contribute to intercourse satisfaction -*

*Kunihiro Ogura<sup>1)</sup>, and Hiroaki Mikasa<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Ogura Shinryosho Clinic, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Preventive Medicine, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

#### SUMMARY

A total of 145 cases with Erectile Dysfunction (ED) have been evaluated by the Ogura Shinryosho Clinic in Tokushima City, Japan. The effectiveness of Sildenafil, defined here as intercourse satisfaction (V) was quantified through a pre-treatment and a post-treatment self-report measurement called the IIEF 5 Questionnaire. The structural components that contribute to intercourse satisfaction (V) were also evaluated. Confidence (I), ability to penetrate ( ), frequency of intercourse ( ), and maintenance of an erection ( ) were predicted to contribute to intercourse satisfaction. Results of this study show that 52.4% of the patients (n=145) achieved a normal level of intercourse satisfaction (indicated by a score of 22-25 on the IIEF 5). The patients' collective score improved from 9.84 to 20.63 on the IIEF 5 and was statistically significant ( $p < 0.000$ ). Numbers needed to treat (NNT) was found to be 2 patients. The structural components found to contribute to intercourse satisfaction (V) through multiple linear regressions were frequency of intercourse ( ), maintenance of an erection ( ), and ability to penetrate ( ). Confidence (I) did not contribute to intercourse satisfaction (V). No severe adverse events to Sildenafil were observed, but some minor side effects included flushing (4.14%), headaches (2.07%), heart palpitation (0.69%), and dyspepsia (0.69%).

Key Words : erectile dysfunction (ED), effectiveness of sildenafil, IIEF5 questionnaire, numbers needed to treat (NNT), adverse events of sildenafil

## 原 著 (第12回徳島医学会賞受賞論文)

### 「ホスピス徳島」における末期癌患者の傍腫瘍性神経症候群の発症頻度とその臨床的意義

荒瀬友子<sup>1)</sup>, 近藤 彰<sup>1)</sup>, 谷田典子<sup>1)</sup>, 富永恵美子<sup>1)</sup>,  
土井大介<sup>1)</sup>, 加藤修司<sup>1)</sup>, 川井尚臣<sup>1)</sup>, 粟飯原賢一<sup>2)</sup>,  
大蔵雅夫<sup>3)</sup>, 桜井えつ<sup>4)</sup>, 田中恵子<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 医療法人若葉会 近藤内科病院・ホスピス徳島

<sup>2)</sup> 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座生体情報内科学分野

<sup>3)</sup> 徳島文理大学人間生活部人間福祉学科

<sup>4)</sup> 住友医院

<sup>5)</sup> 新潟大学医学部脳研究センター神経内科学分野

(平成16年6月18日受付)

(平成16年6月28日受理)

ホスピス病棟での癌末期患者においてはさまざまな精神・神経症状がみられ、その頻度はずいぶん高い。これらの精神・神経症状の原因を明らかにして治療・ケアを行うことがホスピス病棟における重要な課題である。原因の一つとして傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome) がある。この症候群は悪性腫瘍患者において神経系への腫瘍の直接浸潤がなく、抗神経抗体の出現に伴って種々の神経症状を呈するものである。この症候群の発症頻度は欧米の報告では癌全体の約1%といわれているが<sup>1,6)</sup>、本邦ではまだ十分検討されていない。我々はホスピス徳島での傍腫瘍性神経症候群について検討した。

#### 対象および方法

対象は2002.1~2003.7までの1年7ヵ月間に当院に入院した癌末期患者127名である。(ただし、2002.4に開設したホスピス以前の入院患者9名を含む)

#### 抗神経抗体の測定方法

1. 免疫組織化学: 4%パラフォルムアルデヒド/PBSで還流固定したラットの大脳・小脳・肝・腎のクリオスタット切片を乾燥後、冷アセトンで固定しPBSで洗浄しFc blockとして10%BSA/0.02%tritonX-100/PBSで1時間室温で反応させた後、患者血清

(1:400~1:1600)をビオチン化抗ヒトIgG/IgM抗体を二次抗体として反応させアピシンビオチン・ペルオキシダーゼ complex を添加、チアミンノベンチジン-過酸化水素水で発色させた。

2. ウエスタンブロット: 剖検で得られたヒト大脳を灰白質と白質に分けたもの、ヒト坐骨神経、ヒト肝、マウス小脳、培養神経芽細胞腫、それぞれをホモジェネートしてSDS-PAGEで電気泳動後、ニトロセルロース膜に伝的に転写して上記免疫組織化学と同様の手順で血清を反応させた。発色はクロロナフトを用いた。この段階で陽性所見のあるものはさらにYo抗体・Hu抗体・Ri抗体・CRMP-5蛋白・Ma-蛋白との特異的反応を確認した。

#### 結 果

末期癌患者127名の内訳は男性64名、女性63名であり、平均年齢は68.8歳であった。このうち薬剤の関与がない精神神経症状を呈した症例は52例であった。精神症状を伴う主な薬剤の使用頻度はステロイドホルモンが117名に、制吐剤として使われたハロペリドールを含むメジャートランクライザーが105名そして麻薬が117名に使用された。

127症例の癌の種類は、大腸癌24、胃癌21、肺癌20、

膵臓癌13, 肝癌10, 胆管・胆嚢癌7, 子宮癌6, 前立腺癌5, 乳癌3, 卵巣癌3, 腎癌3, 悪性リンパ腫3, その他9であった。一方, 精神神経症状を呈した52症例の癌の内訳は肺癌9, 大腸癌7, 肝癌6, 膵臓癌6, 胃癌5, 前立腺癌4, 子宮癌3, 悪性リンパ腫3, 乳癌2, 皮膚癌2, その他5であった。精神神経症状を呈した52例の主要な精神症状は, 譫妄15, 傾眠10, うつ5, 昏迷3, 痴呆3, 異常な躁状態2, 健忘・失見当識1であった。主な神経症状は対麻痺6, 片麻痺2, 顔面神経麻痺1, 反回神経麻痺1, 痙攣1であった。この52例の精神神経症状の原因は次のようなものであった。

肝性脳症12, 脳転移9, 脊椎転移による脊髄障害8, うつ病4, 傍腫瘍性神経症候群4, 高カルシウム血症3, 老人性痴呆2, 脳梗塞2, 末梢神経炎2, 原因不明6であった。

傍腫瘍性神経症候群と考えられた4症例の臨床症状は次のとおりである。(表1)

表1 傍腫瘍性神経症候群の4症例

	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢、性別	58歳男	82歳女	65歳女	67歳男
診断	肺小細胞癌 傍腫瘍性辺縁脳炎 Lambert-Eaton 症候群 麻痺性イレウス	肺癌 脳炎	子宮癌 多発性骨 転移	膵癌 肝・肺転移
神経主症状	意識障害 末梢神経障害 筋無力症 腸通過障害	意識障害 健忘症	躁状態	意識障害
治療	化学療法 ステロイドホルモン	なし	対症療法	対症療法
結果	軽快、死亡	軽快	不変、死亡	不変、死亡

症例1, 58歳 男性, 診断: 肺小細胞癌, 辺縁系脳炎, Lambert-Eaton 筋無力症。平成12年6月頃からうつ状態があり, 8月18日発熱と咳をともなう右肺門部肺癌疑いで当院入院。入院直後より辺縁脳炎による意識障害, 失見当識, 記憶障害, 不穏・人格変化などの意識障害および高熱を呈した。徳島大学第一内科転院後, 抗Hu抗体と抗VGCC抗体の複数の抗神経抗体の存在が明らかになり肺小細胞癌に伴う傍腫瘍性神経症候群と診断された。本例は辺縁系脳炎のほかに知覚神経障害, Lambert-Eaton 症候群が明らかにされた<sup>3)</sup>。これら神経症状は肺癌の化学療法により肺癌腫瘍の縮小とともに改善している。平成13年12月1日肺癌の増悪, 麻痺性イレウスを呈

して当院入院。平成14年1月4日死亡。末期にみられた麻痺性イレウスも傍腫瘍性神経症候群の一症状であった。

症例2, 82歳 女性 診断: 肺癌, 脳炎。平成14年7月肺癌の診断。精密検査および治療は拒否され自宅療養していた。平成15年5月20日血痰, 高熱と頭痛のため近医より紹介され入院。肺CTでは右肺門腫瘍と右縦隔リンパ節の腫大を認めた。頭部CT異常なし。意識は清明であったが高熱が続き入院第3病日から失見当識・健忘・半昏睡などの意識障害を呈した。家族の強い希望で検査・治療は行わず, 500mlの輸液のみを行った。さいわい手厚いケアで症状は改善し, 1ヵ月後は会話が可能になり6ヵ月後は右顔面麻痺と軽い昏迷状態を残しているが元気になっている。

症例3, 65歳 女性。診断: 子宮癌, 多発性骨転移, 躁状態。平成13年3月子宮癌と診断され手術。平成15年4月多発性骨転移を認め, 化学療法・放射線療法を受けている。5月10日疼痛緩和の目的でホスピス病棟に入院。頸部転移の癌性疼痛に対してモルヒネ錠, ランドセン®, ナイキサン®。骨転移による痛みに対してビスフォスフォネートを点滴投与した。痛みが充分コントロールできずメキシチール®, プレドニン®を内服し5月30日よりモルヒネ・セレネース®による持続皮下注射を開始した。6月10日より躁状態が出現。躁状態は悪化し病室でじっとしておれず終日病棟を徘徊するようになった。コントミン®, テグレート®, ドルミカム®を投与しても眠れず, 右片麻痺のため歩くことができなくなった後も車椅子で1晩中病棟内を徘徊する異常な状態であった。死んでも良いから眠らせて欲しいという訴えが続いた。対症的治療に抵抗性であり10月5日死亡。

症例4, 67歳 男性。診断: 膵臓癌, 肝・肺転移, 意識障害。平成15年5月膵臓癌の診断。化学療法, MSコンチン®の投与と糖尿病に対しインシュリン療法も開始した。7月5日甲子園球場にナイター観戦に出かけ低血糖性昏睡で県立中央病院搬送入院。意識回復の後7月10日ホスピス病棟に転院。ホスピス入院後は低血糖もみられず意識障害もなく体調も回復していたが, 17日より譫妄状態・昏迷状態での興奮, 体動が激しく25日よりモルヒネ・セレネース®・ドルミカム®による持続静脈注射を開始した。その後意識障害は回復したり譫妄になったり変動し8月25日死亡。

表2 傍腫瘍性神経症候群4症例の抗神経自己抗体のまとめ

	症例1	症例2	症例3	症例4
既報の抗体	抗Hu抗体 (+) 抗VGCC抗体 (+)	1. 抗Yo抗体 (-)	1. (-)	1. (-)
		2. 抗Hu抗体 (-)	2. (-)	2. (-)
		3. 抗Ri抗体 (-)	3. (-)	3. (-)
		4. 抗CV2抗体 (-)	4. (-)	4. (-)
		5. 抗Tr抗体 (-)	5. (-)	5. (-)
		6. 抗Ma2抗体 (-)	6. (-)	6. (-)
		7. 抗amphiphysin抗体 (-)	7. (-)	7. (-)
その他の抗体		1. 神経及び全身臓器の細胞核に反応する抗核抗体 (-)	1. (+)	1. (-)
		2. 抗原未同定の抗神経抗体 (+)	2. (+)	2. (-)
		3. その他の非特異抗体 (-)	3. ?	3. (+)

傍腫瘍性神経症候群4症例の抗神経抗体の成績を表2に示す。抗神経抗体の検索はこれら4例の他に老人性痴呆症を伴った肺癌患者83歳男性例、計5症例で検索している。

症例1は多彩な神経症状を呈した肺小細胞癌症例では既知の抗体である抗Hu抗体と抗VGCC抗体の2つの抗神経抗体を認めている。症例2の肺癌に伴った脳炎症例では抗Hu抗体・抗Yo抗体・抗Ri抗体・抗CV2抗体・抗Ma2抗体・抗amphiphysin抗体などの既知の抗神経抗体は陰性。抗原未同定の抗神経組織抗体陽性であった。症例3の子宮癌で異常に強い躁状態を呈した症例は症例2と同じく既知の抗神経抗体陰性、抗原未同定の抗神経組織抗体陽性であった。症例4膵臓癌で意識障害の症例は既知の抗体と抗神経組織抗体も陰性、非特異的抗体陽性であった。他に老人性痴呆症の肺癌症例は既知の抗体、抗神経組織抗体および非特異的抗体もすべて陰性であった。

症例1, 2, 3は傍腫瘍性神経症候群確信例、症例4は疑い例であった。そのほかに抗神経抗体の検索のできなかった2例、乳癌患者で幻覚、譫妄・昏迷などの意識障害をきたし症候性精神病と診断された症例、肺癌患者で同じく症候性精神病と診断された症例を臨床症状から本症候群ではないかと疑っている。

## 考 察

ホスピス病棟において、精神症状および神経症状は多くの患者にみられ、その頻度はずいぶん高くまた多種多様な症状を認める<sup>1)</sup>。しばしばこれら精神神経症状が患

者のQOLを低下させる。このためホスピス病棟ではこれらの症状の適確な診断に基づくケアの確立が重要な課題になる。

末期癌患者での精神神経症状の原因は、癌による神経系への直接浸潤、代謝内分泌の異常、感染症、麻薬などの薬剤および癌にともなう種々の痛みによるストレスなど多彩である<sup>1)</sup>。そのほかに癌にともなう精神神経症状の原因の1つとして傍腫瘍性神経症候群がある。この症候群の発症機序については癌によって抗神経抗体が産生され、これが神経細胞を障害する免疫学的機序で種々の神経症状を惹き起こすと考えられている<sup>2)</sup>。本症候群は古くからLambert-Eaton症候群が知られている。この数年、免疫学的機序の解明が進み多くの抗神経抗体の存在が明らかにされている<sup>2, 4)</sup>。これらの抗体と精神神経症状の関連も明らかになっている<sup>5)</sup>。担癌患者での本症候群の発症頻度は欧米では約1%といわれている<sup>1, 6)</sup>。一方、本邦では発症頻度は検討されていない。またホスピスにおける傍腫瘍性精神神経症候群の報告はみあたらず、末期癌患者での発症頻度、臨牀的検討はなされていない。

われわれは2年間のホスピスケアの実践をとおして実に多くの精神神経症状を持った患者を診てきた。精神神経障害の患者は、あきらかな薬剤の影響による精神神経障害を除いて、末期癌患者127人中52人であった。その精神症状は意識障害が多く、神経障害は対麻痺が多かった。原因は代謝内分泌の異常によるもの、癌の神経系への浸潤が多かった。この臨牀検討で原因が明らかでなく症状の特異な4例を見出した。

症例1は肺小細胞癌患者で傍腫瘍性神経症候群の典型例である。既知の抗神経抗体であるHu抗体および抗VGCC抗体を有し多彩な神経症状を呈した<sup>3)</sup>。症例2は肺癌(組織診断は明らかでない)に辺縁系脳炎を発症し既知の抗神経抗体は陰性。抗原未同定の抗神経組織抗体陽性であった。

症例3は子宮癌患者で異常な躁状態を認め、ケアに難渋したケースである。既知の抗神経抗体は陰性。抗原未同定の抗神経組織抗体陽性であった。

症例4は膵臓癌末期に変動する意識障害があり既知の抗神経抗体は陰性。抗原未同定の抗神経組織抗体陰性。非特異的抗体陽性であった。

症例1, 2, 3は傍腫瘍性神経症候群確信例で症例4は疑い例である。その他、肺癌患者で症候性精神病と診断された1例、乳癌患者で幻覚・幻聴・人格変化などの

精神症状を呈した1例は抗神経抗体の検査ができなかったが、いずれも傍腫瘍性神経症候群と考えられた。

本研究での成績では確信例約3%、疑い例を入れると5%の高頻度になる。ホスピスでの末期癌患者における本症候群の発症頻度は欧米での1%より多いと思われる。欧米の成績は既知の抗神経抗体を有するものであり、われわれも既知の抗神経抗体陽性の典型例は1%であった。本研究での本症候群の発症頻度が高いのは抗神経抗体の検索方法によるものである。既知の抗体検査の他に、神経系および全身臓器の細胞核に反応する抗核抗体・抗原未同定の抗神経組織抗体・その他の非特異的抗体を検索している。症例2, 3で検出された抗原未同定の抗神経組織抗体のような抗体検査の進歩と詳細な臨床検討により本症候群の頻度が高いことが明らかになるであろう。

既知の抗神経抗体と精神神経症状の関連はかなり明らかになっている。症例1で認められた抗Hu抗体は傍腫瘍性辺縁系脳炎との関連が深く、小細胞癌に伴う脳炎の50%以上に抗Hu抗体が陽性といわれている<sup>5)</sup>。一方、症例2, 3で検出された抗原未同定の抗神経組織抗体の精神神経症状との関係はまだ不明である。

ホスピス病棟でみられる精神神経症状は患者のみならず家族のGOLを著しく低下させまたケアが難しい。現にホスピス徳島では厚生省のホスピスの設置基準の看護師配置1.5対1ではとてもケアが困難であり1対1の看護師配置にしている。本症候群の治療については、ステロイドホルモン・免疫抑制剤・癌に対する化学療法が有効といわれている<sup>1)</sup>。われわれの4症例のうち、症例1では癌に対する化学療法が有効であった。症例2では手厚いケアのみで改善している。症例3, 4は対症療法に終始し亡くなっている。

## 結 語

ホスピス病棟においては末期癌患者における傍腫瘍神

経症候群の頻度が従来の欧米の報告より高いことを明らかにした。今後、傍腫瘍性神経症候群の適確な診断と治療の確立は末期癌患者において臨床的意義は大きいと思われる。

## 文 献

- 1) Caraceni, A., Martini, C.: Neurological problems; Neurological complications of cancer. In: Palliative Medicine (Doyle, D., Geoffrey W. C. Hanks, and Neil MacDonald, eds.) 2<sup>nd</sup>, Oxford University Press, N.Y., 1999. pp.727, 727-749
- 2) 田中恵子, 田中正美: Paraneoplastic limbic encephalitis. 神経内科, 59: 14-19, 2003
- 3) Hiasa Y., Kunishige, M., Mitsui T., *et al.*: Complicated paraneoplastic neurological syndromes: a report of two patients with small cell or non-small cell lung cancer. Clin. Neurol. and Neurosurgery, 30: 14, 2003
- 4) Alamowitch, S., Graus, F., Uchuya, M., *et al.*: Limbic encephalitis and small cell lung cancer clinical and immunological features. Brain, 120: 923-928, 1997
- 5) Gultekin, S.H., Rosenfeld, M.R., Volts, R. *et al.*: Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain, 123: 1481-1494, 2000
- 6) Dropcho, E.J.: Neurologic paraneoplastic syndromes. J. Neurological Sciences, 153: 264-278, 1998

## *Neurological syndrome of advanced cancer patients in Hospice Tokushima*

*Tomoko Arase<sup>1)</sup>, Akira Kondo<sup>1)</sup>, Noriko Tanida<sup>1)</sup>, Emiko Tominaga<sup>1)</sup>, Shuji Kato<sup>1)</sup>, Daisuke Doi<sup>1)</sup>, Naomi Kawai<sup>1)</sup>, Kenichi Aihara<sup>1,2)</sup>, Masao Ookura<sup>1,3)</sup>, Etsu Sakurai<sup>4)</sup>, and Keiko Tanaka<sup>5)</sup>*

<sup>1)</sup>*Kondo Hospital, Tokushima, Japan ;* <sup>2)</sup>*Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan ;* <sup>3)</sup>*Tokushima Bunri University, Tokushima, Japan ;* <sup>4)</sup>*Sumitomo Clinic, Tokushima, Japan ;* and <sup>5)</sup>*Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan*

### SUMMARY

Neurological complications in advanced cancer occur frequently and therefore an adequate neurological assessment must always be part of patient evaluation in hospice palliative care. Paraneoplastic neurological syndromes are rare, probably affecting less than 1 per cent of patients with cancer, even if the most commonly associated neoplasms, such as small-cell lung cancer and ovarian cancer are considered.

Neurological complications were studied in 127 inpatients with advanced cancers. Neurological complications were seen in up to 40 per cent of the patients. The most frequent symptom was delirium, followed in order to lethargy, paraplegia, depression, dementia, hemiplegia, restlessness, aphasia, stupor, facial palsy, recurrent laryngeal nerve palsy, convulsion, and myasthenia. Those symptoms were seen in patients in hepatic encephalitis( 12 ) metastatic brain tumor( 9 ) metastatic spinal cord injury( 8 ) depression ( 4 ) paraneoplastic syndrome( 4 ) hypercalcemia( 2 ) senile dementia( 2 ) peripheral neuritis( 2 ) and cerebral infarction( 2 ) Of the four patients with paraneoplastic syndrome, one patient had both anti-Hu antibody and anti-VGCC antibody and two patients had anti-neuronal nuclear antibodies.

These results indicate that paraneoplastic neurological syndromes are associated more than 1 per cent of patients with advanced cancer.

Key words : paraneoplastic neurological syndrome, advanced cancer patients, hospice palliative care

## プロシーディング (第12回徳島医学会賞受賞論文)

### 下部直腸癌の術前放射線化学療法による新しい治療戦略

池本 哲也<sup>1)</sup>, 安藤 勤<sup>1)</sup>, 西岡 将規<sup>1)</sup>, 矢和田 裕子<sup>3)</sup>,  
寺嶋 吉保<sup>1)</sup>, 生島 仁史<sup>2)</sup>, 田代 征記<sup>4)</sup>, 島田 光生<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官修復講座臓器病態外科学分野

<sup>2)</sup> 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体防御腫瘍医学講座病態放射線医学分野

<sup>3)</sup> 田岡病院外科

<sup>4)</sup> 公立学校共済組合四国中央病院

(平成16年6月1日受付)

(平成16年6月3日受理)

下部直腸進行癌に対しては、肛門縁からの距離および局所リンパ節転移によって根治的切除を目指す目的にししばしば腹会陰陰式直腸切断術が選択され、恒久的人工肛門の造設を余儀なくされる。今回我々は、下部直腸進行癌に対し、術前放射線化学療法を施行し、臨床的かつ病理学的ステージを後退させ、根治的に低位前方切除術を行い得た数例を経験したので、当科における現在までの成績と比較しつつ、文献学的考察を加えて報告する。

#### 目 的

下部進行直腸癌に対して術前放射線化学療法を行うことで down staging および局所の再発制御を行う。

#### 対象および方法

進行直腸癌で腫瘍の下縁が Rb より肛門側にあり、深達度 MP 以上、もしくはリンパ節転移 N1(+ )以上の症例で6例で、十分にインフォームトコンセントの得られた患者(表1)。術前放射線化学療法として、2 Gy の体外放射線照射と5-Fluorouracil ( 5 FU ) 300mg/m<sup>2</sup> の5投2休施行を4週間施行(総線量40Gy, 総5 FU 量6000 mg/m<sup>2</sup>) した後、全例手術を施行した。

#### 結 果

放射線化学療法を施行したすべての症例で大腸内視鏡上腫瘍の肉眼的形態は縮小し、2例において放射線化学療法前にCT, MRI で指摘されていたリンパ節腫大は上

描出不能であった。他臓器浸潤が疑われた1例において浸潤臓器との境界は明瞭となった。病理学的検索では遠隔転移のある1例を除く例においてD>dであり、治癒切除が得られた。病理学的病期を含め、down staging が全例に対して得られた。1例においては病理学的に癌を認めず、CRであった。

#### 考 察

直腸癌に対する術前放射線化学療法は生存率の向上に関しては十分な有用性は示されていない。しかしながら、局所コントロールは有意差があるとされており、局所再発制御による根治性の向上、腫瘍の縮小による手術適応の拡大等の効果が期待されている。特に、当科における術前放射線化学療法導入後の下部直腸癌症例の恒久的人工肛門造設率は36.3%であり、導入前の66.0%に比し明らかに減少している。すなわち術前放射線化学療法を導入することによって局所がコントロールされれば、超低位前方切除が可能である症例が増加すると考えられる。一方、当科においては局所以外の病巣についても積極的肝切除や肺切除、もしくは動注、全身化学療法で集学的に治療を行っており、さらに生存率向上が期待される。腹腔鏡補助下直腸切除とあわせ、今後、術前放射線化学療法を行い、低位前方切除を行なう当科の方法は根治性と患者のQOLを考慮した下部直腸癌のテーラーメイド治療を可能にするものとして期待される。

## *Preoperative chemoradiotherapy as a new strategy for lower advanced rectal cancer*

*Tetsuya Ikemoto<sup>1)</sup>, Tsutomu Ando<sup>1)</sup>, Masaki Nishioka<sup>1)</sup>, Yuko Yawata<sup>3)</sup>, Yoshiyasu Terashima<sup>1)</sup>, Hitoshi Ikushima<sup>2)</sup>, Seiki Tashiro<sup>4)</sup>, and Mitsuo Shimada<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>Department of Digestive and Pediatric Surgery, and <sup>2)</sup>Department of Radiology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan ; <sup>3)</sup>Department of Surgery, Taoka Hospital, Tokushima, Japan ; and

<sup>4)</sup>Department of Surgery, Shikoku-Chuo Central Hospital, Ehime, Japan

### SUMMARY

**Purpose :** To report cases of advanced rectal cancer that showed significant responses after administration of preoperative chemoradiation therapy.

**Methods :** 5-Fluorouracil ( 5-FU, 300mg/m<sup>2</sup>/day ) was administered by 24-hour continuous intravenous infusion after cancers had been decreased in size by radiation( 2Gy ) administered for 20 days preoperatively. All patients then underwent low anterior resection with lymph node dissection( two cases had super-low anterior resection )

**Results :** Clinical stages of all patients were down-staged preoperatively. All of operations resulted in a curative resection of the cancer cells macroscopically. In one, histological examination revealed no residual cancer cells in the resected specimen( CR )

**Conclusion :** Preoperative chemoradiation therapy was demonstrated as a promising regimen for patients with advanced lower rectal cancer, and should be considered to extend indications for even laparoscopic operations for advanced rectal cancer; a therapy tailor made for advanced rectal cancer.

Key words : preoperative chemoradiation, rectal cancer, 5-Fluorouracil

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

### 大腸癌に対する5-FU・アイソボリン療法で効果が認められた2例

三宅 講太郎<sup>1)</sup>, 安藤 道夫<sup>2)</sup>, 喜多 良孝<sup>2)</sup>, 橋本 崇代<sup>2)</sup>  
 三宮 建治<sup>2)</sup>, 櫛田 俊明<sup>2)</sup>, 佐木川 光<sup>2)</sup>, 島田 光生<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野

<sup>2)</sup> 徳島県厚生農業協同組合連合会阿南共栄病院外科

(平成16年6月28日受付)

(平成16年7月13日受理)

直腸癌の2例に対し、アイソボリンを用いた5-FU・アイソボリン療法を術後に行い、良好な結果を得たので報告する。症例1は60歳の女性。平成6年、直腸癌に対し、低位前方切除術を施行した。平成9年、肺転移を認め、右肺部分切除術を施行した。平成12年、縦隔リンパ節転移、CEA値の上昇を認め、5-FU・アイソボリン療法を施行し、縦隔リンパ節の縮小とCEA値の正常化を認めた。症例2は75歳の女性。平成12年、多発肺転移を伴う直腸癌に対し、低位前方切除術、子宮摘出術を施行した。術後、肺転移に対して5-FU・アイソボリン療法を施行し、術前に認められた肺腫瘍の縮小とCEA値の低下を認めた。

5-FU・アイソボリン療法は進行大腸癌に有用な化学療法と思われ、今後、進行大腸癌に対する有効性の再確認や奏功期間を延長させるための工夫などを一層進めていく必要がある。

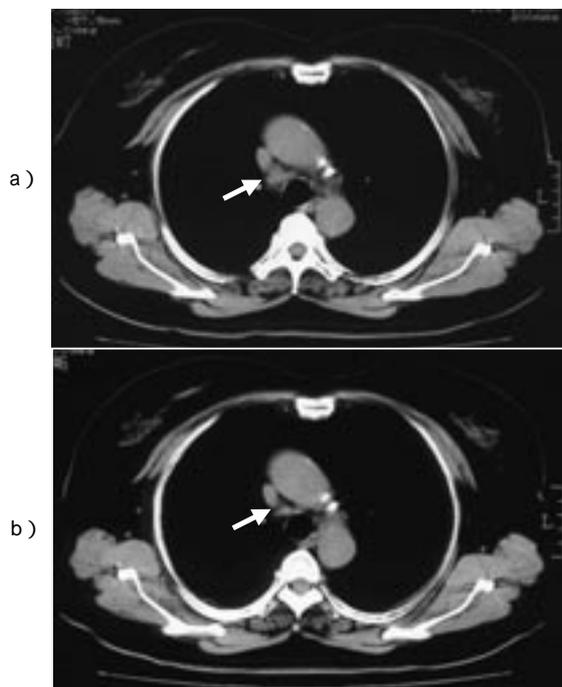
近年、5-fluorouracil(以下5-FU)のbiochemical modulationについてさまざまな薬剤が研究されてきている。特にleucovorin(5-CHO-THF, 以下LV)との併用では欧米においては結腸、直腸癌に対して毎週投与方法<sup>1)</sup>、5日間連投法<sup>2)</sup>で40%前後の高い奏功率が報告されている。今回、われわれは直腸癌の2例に対し、LVの活性型である $\ell$ -LV(以下アイソボリン)を用いた5-FU・アイソボリン療法を術後に行い、良好な結果を得たので、若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 症例

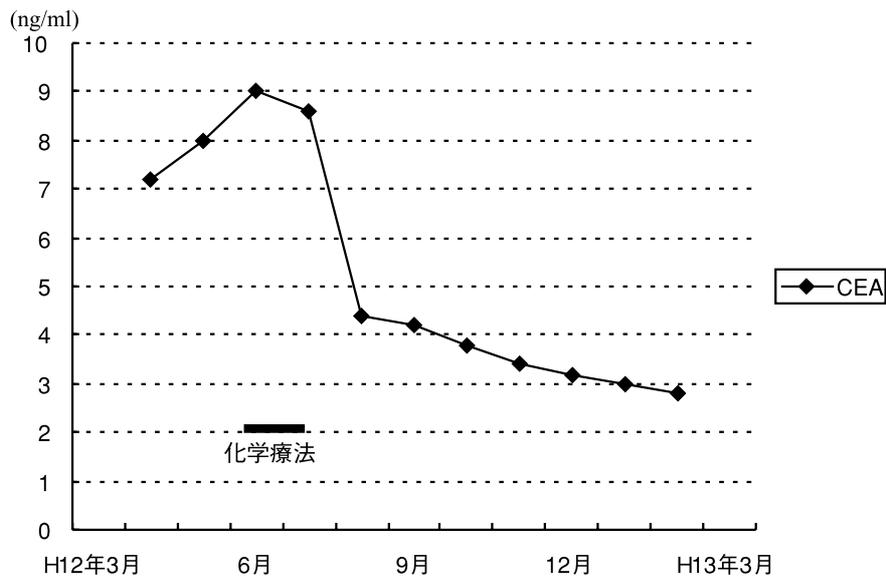
症例1：60歳，女性

現病歴：平成6年6月1日に直腸癌の診断にて低位前

方切除術を施行した(RaRs, 2型, 4.5×4.0cm, H<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, mod. diff. adenocarcinoma, ss, ly<sub>2</sub>, v<sub>0</sub>, r( ))。術後、5-FU 200mg/日を経口投与し、経過観察中であった。平成9年12月8日、転移性肺腫瘍に対し、右肺部分切除術を施行した。術後、5-FU 400mg/日を投与し経過観察中であった。平成12年3月、縦隔リンパ節転移を認め(図1a)、CEAも上昇したため、同年6月より、5-FU・アイソボリン療法を開始した(5-FU 870mg, アイソボリン350mg)。1クール目の5回終了時にGrade3の下痢と食欲低下を認めたため中止した。同年8月の胸部CTで



(図1a,b) 胸部CT 症例1  
 (a)気管前面に約2cm大のややlow densityなmassを認める。  
 (b)気管前面のmassは著明に縮小している。



(図2) 臨床経過 症例1  
化学療法により CEA 値の正常化を認めた。

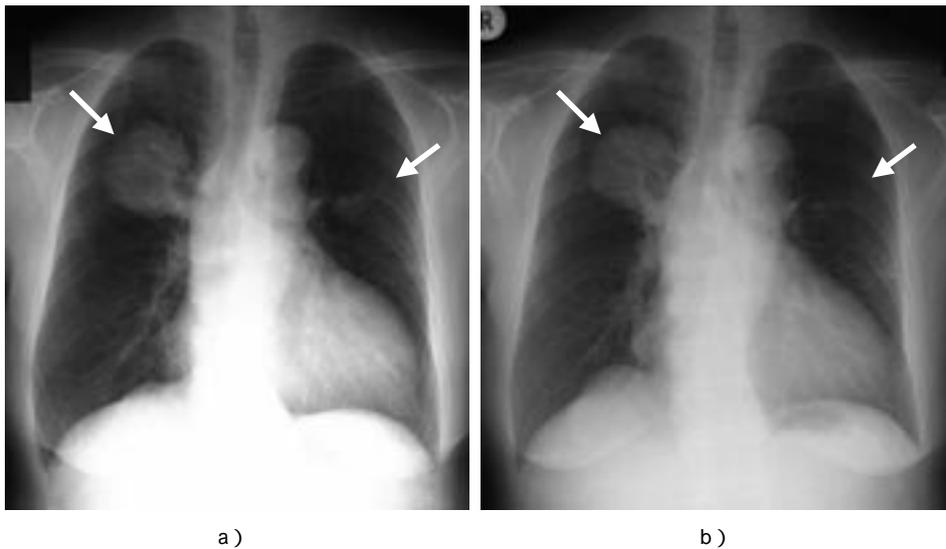
縦隔リンパ節の縮小 (図 1 b) と CEA 値の正常化 (図 2) を認めた。

症例 2 : 75歳, 女性。

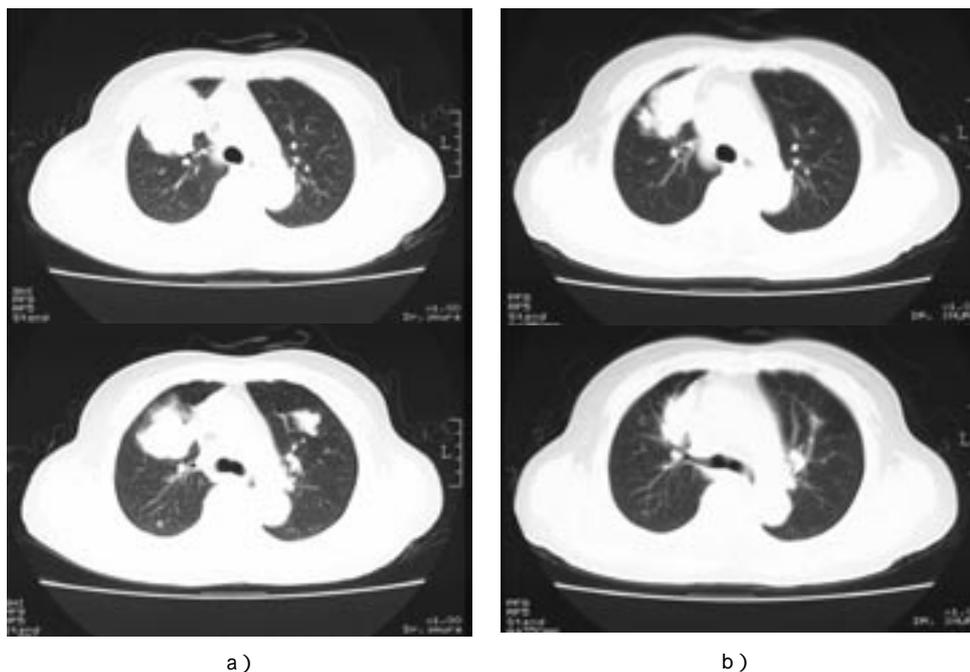
現病歴: 平成12年6月29日に多発肺転移を伴う直腸癌の診断にて低位前方切除術, 子宮摘出術を施行した (Ra, 3型 6.0×5.0cm, H<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, M(+)) mod. diff. adenocarcinoma, a<sub>1</sub>, ly<sub>2</sub>, v<sub>1</sub>, n<sub>1</sub>(+))。同年7月25日, 肺転移に対して5-FU・アイソボリン療法開始を開始した(5

FU500mg, アイソボリン250mg)。1クール施行後, 外来で化学療法を継続した。

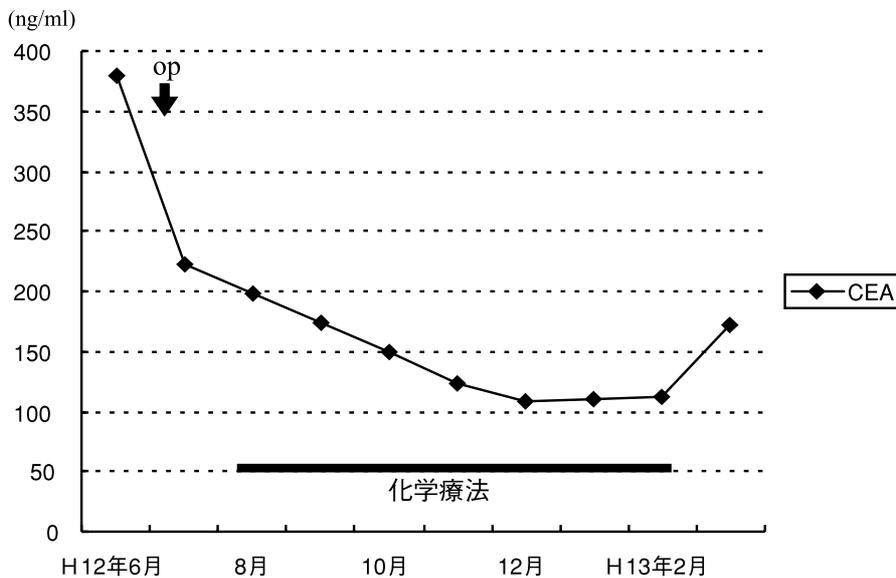
外来で2クール終了後, 胸部CTで術前に認められた右肺腫瘍は2/3に縮小し, 左肺腫瘍はほぼ消失した (図3, 4)。CEA値は379.4から109.0に低下した (図5)。



(図3 a, b) 胸部単純 X 線写真 症例 2  
(a) 右肺 S3 に 6 cm 大, 左肺 S3 に 2.5 cm 大の腫瘍陰影を認める。  
(b) 右上葉の腫瘍は軽度縮小しており, 左上葉の腫瘍にも著明な縮小が認められる。



(図4 a, b) 胸部CT 症例2  
 (a)右肺S3に6 cm 大の腫瘍を認め、腫瘍は胸壁に接している。左肺S3に2.5 cm 大の腫瘍陰影を認める。  
 (b)右肺S3の腫瘍は5 cm 大に縮小しており、その他の腫瘍も縮小している。



(図5) 臨床経過 症例2  
 術後の化学療法により CEA 値は379.4から109.0に低下した。

考 察

5-FUの主たる抗腫瘍効果は5-FUの代謝産物である5-fluorodeoxyuridine monophosphate(以下FdUMP)がthymidylate synthase(以下TS)の活性を抑制することにより、DNA合成を阻害することによって発揮される。

一方、細胞内の還元型葉酸の濃度増加は5-FUによるTSの抑制を促進することが知られている。この5-FUの効果増強作用はFdUMPと葉酸の誘導体である5,10-methylene tetrahydrofolate(5,10-CH<sub>2</sub>FH<sub>4</sub>)とTSの三者が安定な複合体を形成するためである<sup>3,5)</sup>。またLVにはd体とl体の光学異性体があるが、生物活性はl

体のみであり, 5-FU の効果増強となる  $\text{CH}_2\text{THF}$  は  $\ell$ -LV により作られることから,  $\ell$ -LV が開発された。これらのことより, 5-FU・アイソボリン併用療法は, 5-FU の本来有する RNA 障害による殺細胞効果に加え, さらにアイソボリンを投与することにより TS 阻害をも強く引き起こし, DNA 合成阻害による殺細胞効果を上乘せした治療方法といえる。

今回, われわれの症例においては, 術前, 術後にみられた多臓器での転移巣は著明に縮小しており, 腫瘍マーカーの低下も認められた。また, 5-FU・アイソボリン療法の主たる副作用は下痢, 白血球減少, 血小板減少であり, われわれの症例においても, 1例に Grade 3 の下痢と食欲低下を認めたため, 化学療法を中止したが, 投薬中止後, 症状の改善が認められた。

以上, 5-FU・アイソボリン療法は下痢, 白血球減少, 血小板減少に注意して投与を行えば, 比較的安全で, 進行大腸癌に有用な化学療法と思われる。今後, 進行大腸癌に対する有効性の再確認や奏功期間を延長させるための工夫などを一層進めていく必要がある。

#### 結 語

直腸癌術後の 2 例に対し, 5-FU・アイソボリン療法を行い, 良好な結果を得たので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 文 献

- 1) Petrelli, N.P., Herrera, L., Rustum, Y., Burke P., *et al.*: A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 5 : 1559-1565, 1987
- 2) Machover, D., Goldschmidt, E., Chollet, P., Metzger G., *et al.*: Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinoma with 5-fluorouracil and high-dose folinic acid. *J. Clin. Oncol.*, 4 : 685-696, 1986
- 3) Ullman, B., Lee, M., Martin, D.W.Jr., Santi, D.V.: Cytotoxicity of 5-fluoro-2'-deoxyuridine: requirement for reduced folate cofactors and antagonism by methotrexate. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 75 : 980-983, 1978
- 4) Evans, R. M., Laskin, J. D., Hakala, M. T.: Effect of excess folate and deoxyinosine on the activity and site of action of 5-fluorouracil. *Cancer Res.*, 41 : 3288-3295, 1981
- 5) Rustum, Y.M., Trave, F., Zakrzewski, S.F., Petrelli, N., *et al.*: Biochemical and Pharmacologic basis for potentiation of 5-fluorouracil action by leucovorin. *NCI Monographs*, 5 : 165-170, 1987

## *Two cases of colon cancer treated with 5-FU and isovorin*

*Kotaro Miyake<sup>1)</sup>, Michio Ando<sup>2)</sup>, Yoshitaka Kita<sup>2)</sup>, Takayo Hashimoto<sup>2)</sup>, Kenji Sannomiya<sup>2)</sup>, Toshiaki Kushida<sup>2)</sup>, Hikari Sakikawa<sup>2)</sup>, and Mitsuo Shimada<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Digestive and Pediatric Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan ; and* <sup>2)</sup>*Department of Surgery, Anan Kyoei Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

We report 2 cases of rectal cancer responding to postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and isovorin. Case 1: A 60 years-old woman underwent low-anterior resection for rectal cancer in 1994 and partial right lung resection for metastatic lung cancer in 1998. She underwent chemotherapy with 5-fluorouracil and isovorin for mediastinal lymph node metastasis and high score of serum CEA in 2000. After the chemotherapy, the lymph node shrank and serum CEA normalized. Case 2: A 75 years-old woman underwent low-anterior resection and hysterectomy for rectal cancer with multiple lung metastasis in 2000. She underwent postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and isovorin for metastatic lung cancer. The lung tumor shrank and serum CEA decreased.

Chemotherapy with 5-fluorouracil and isovorin seemed to be effective for advanced colon cancer. We should reconfirm the effectiveness and improve the directions for use.

Key words : colon cancer, 5-FU, isovorin

## 症例報告

### 上腸間膜静脈血栓症の1例

三宅 講太郎<sup>1)</sup>, 安藤 道夫<sup>2)</sup>, 喜多 良孝<sup>2)</sup>, 橋本 崇代<sup>2)</sup>  
三宮 建治<sup>2)</sup>, 櫛田 俊明<sup>2)</sup>, 佐木川 光<sup>2)</sup>, 島田 光生<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野

<sup>2)</sup> 徳島県厚生農業協同組合連合会阿南共栄病院外科

(平成16年7月1日受付)

(平成16年7月20日受理)

上腸間膜静脈血栓症の1例に対し、壊死腸管切除を行い救命しえた症例を経験したので報告する。症例は67歳の男性。腹痛で発症後、急性腸炎の診断で治療を受けていたが、2日後、腹痛が増強し、腹部CTにて上腸間膜静脈血栓症と診断され、当科紹介された。緊急手術を施行したところ、血性腹水と壊死回腸を認め、50cmの壊死腸管を切除し、端々吻合した。術後、血栓溶解療法、抗凝固療法を施行し、その後、ワーファリンの内服に変更し、第32病日には退院した。原因不明の腹痛に遭遇し、とくに比較的緩徐な経過をとる場合には、本疾患の存在も念頭に入れ、腹部CTによる診断が必要であると考えられた。

上腸間膜静脈血栓症(superior mesenteric vein thrombosis, 以下SMVT)は急性腹症の中でも比較的稀な疾患であり、特異的な症状に乏しく早期診断が困難な疾患である。そのため腸管切除を余儀なくされる場合が多く、重篤な経過をたどることも少なくない。

今回われわれは、発症後4日目にSMVTと診断し、空腸部分切除術を行い救命しえ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：67歳，男性。

主訴：腹痛，発熱，下痢。

既往歴：66歳，右下肢深部静脈血栓症。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成13年9月7日頃から腹痛が出現した。9月8日になり腹痛が増強し、下痢も出現したため、急性腸炎の疑いで当院内科に入院した。

入院時現症：身長165cm，体重56kg，血圧150/80 mmHg，脈拍60/分，整，結膜に貧血，黄疸は認めなかった。胸部所見は異常なし。腹部は平坦，軟であり筋性防御，Blumberg徴候は認めなかった。

入院時検査成績：軽度の白血球数の増加とCRPの上昇を認めた(表1)。

表1 入院時検査成績

WBC	9600 / $\mu$ l	TP	7.2 g/dl
RBC	$480 \times 10^4$ / $\mu$ l	T-Bil	1.4 mg/dl
Hb	16.7 g/dl	GOT	25 IU/l
Plt	$15.3 \times 10^4$ / $\mu$ l	GPT	29 IU/l
BS	142 mg/dl	ALP	236 IU/l
		LDH	160 IU/l
		ChE	462 IU/l
		s-AMY	54 IU/l
		CPK	70 IU/l
		BUN	19 mg/dl
		CRNN	1.05 mg/dl
		Na	139 mEq/l
		K	4.1 mEq/l
		CRP	5.0 mg/dl

腹部単純X線：腹部全体に小腸ガス像を認めたが，free air niveauは認めなかった。

入院後経過：9月9日に腹部緊満，血性下痢が出現し，腹部CTを施行した。動脈相で上腸間膜動脈の濃染がみられ，その開存が確認できるが，門脈相にて上腸間膜静脈から門脈にかけて血管内腔中心部に透亮像を認め周囲に造影効果を伴っていた(図1)。腹部CTによりSMVTと診断し，9月10日，外科紹介され，同日緊急手術を施行した。

手術所見：正中切開にて開腹。血性の腹水が多量にみ

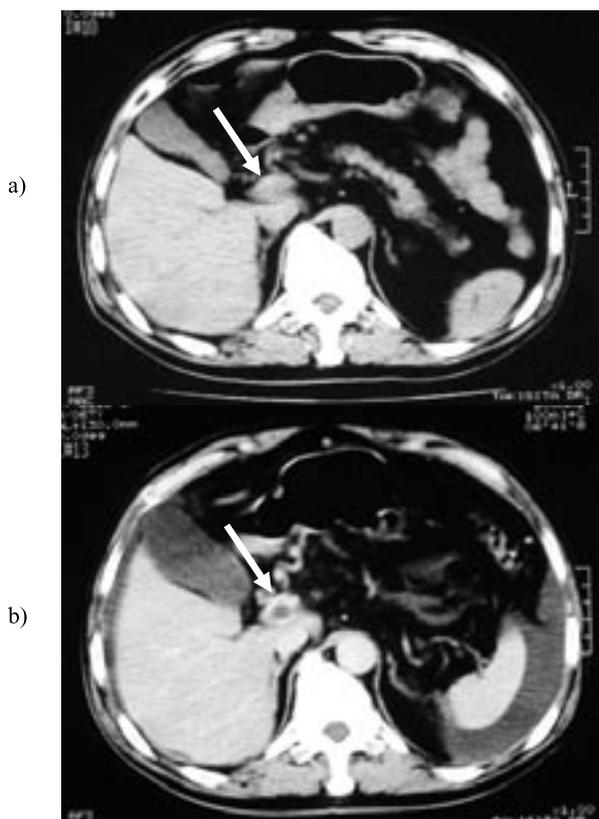


図1 腹部CT

- (a) 単純CT：上腸間膜静脈から門脈にかけてやや high density な area を認める。  
 (b) 造影CT：上腸間膜静脈から門脈にかけて、血管内腔中心部に透亮像を認め、周囲に造影効果を伴う。

られ、回腸末端部より120cm口側から約50cmにわたる回腸の鬱血、壊死を認めた。腸間膜は浮腫状に肥厚し、動脈の拍動は触知できたが、壊死部を含め約90cmの範囲で、視触診により、静脈内に血栓による閉塞を認めた。SMVTによる腸管壊死と診断し、約50cmの腸管を切除し、端々に吻合した。上腸間膜静脈の到達は困難であったため、血栓除去術を施行せず、小腸間膜内の静脈よりウロキナーゼ12万単位を注入し、手術を終了した。

術後経過：手術当日より血栓溶解療法としてウロキナーゼ24万単位/日の持続静脈内投与を開始した。ウロキナーゼを漸減し、中止したのち、術後第12病日よりヘパリン5000単位/日による抗凝固療法を開始した。術後第21病日よりワーファリン内服を開始し、トロンボテスト20%前後に維持した。術後第10病日には経口摂取を開始し、術後第32病日に退院した。

## 考 察

SMVTは腸間膜静脈の血行障害により腸管の鬱血性梗塞をきたす比較的稀な疾患であり、Warren<sup>1)</sup>らにより1935年にはじめて報告された。本症の頻度としてKazmars<sup>2)</sup>は急性腹症として開腹術を施行した症例の0.1%と推定している。発症年齢は6~80歳代で、平均年齢は40~50歳代であり、男女比は4:1~2:1で男性に多い傾向にある。動脈を含めた腸管膜血管閉塞性疾患のなかでSMVTの占める頻度は20%以下と報告されている<sup>3,4)</sup>。

病因については門脈亢進症・腹腔内感染・悪性腫瘍・脾摘出術・凝固線溶系異常などが挙げられるが<sup>5)</sup>、本症以外に他部位の血栓症の既往を有する患者が多いことより、近年、血液凝固線溶系の先天性異常が重要視され、プロテインC、プロテインS、AT<sub>III</sub>、プラスミノーゲンの先天性欠損や低下、または抗リン脂質抗体症候群による症例が報告されている<sup>6)</sup>。本症例においては、平成13年2月に右下肢深部静脈血栓症を発症し、治療を受けており、抗凝固療法の薬剤服用を中止したばかりであった。本症例は術後のワーファリン服用後にプロテインC、プロテインSを測定しているため、今回の原因と断定はできないが、プロテインC抗原量56%、活性26%、プロテインS抗原量40%、活性55%と低下していた。

診断が遅れることが多い原因としては、頻度が極めて稀ということのほか、特異的な症状に欠ける点が挙げられる。本症例においては、当院内科に入院した翌日になり腹痛、下血などの症状が増強し、腹部CTにてSMVTと診断されている。本症にたいしては、腹部CTは最も有用な検査であり、上腸間膜静脈内の血栓は単純CTにおいて早期にhigh density areaとして認められ、時間経過とともにlow density areaとなっていく。造影CTでは小腸壁と腸管膜の肥厚、上腸間膜静脈の拡張と内部の透亮像などがみられる。原因不明の腹痛に遭遇しCT検査を行った場合、腸管壁の肥厚像や上腸間膜動静脈内の血栓による陰影欠損像も注意してみる習慣が、より正診率の向上につながると考えられる<sup>7)</sup>。

治療においては、白血球の増多やCRPの上昇に加えて腹膜刺激症状がみられる場合は躊躇せず外科的治療を施行する事が重要であり、壊死腸管に対しては腸管切除術が施行される。本症例においては、当科紹介され、同日緊急手術を施行し、壊死腸管を50cmにわたり切除したが、発症より3日間経過しており、その間、血栓溶解療

法，抗凝固療法とも施行されておらず，保存的治療の時期を逸したと考えられる。腹部 CT にて本症が疑われる症例においては，早期に血栓溶解療法，抗凝固療法を施行する必要がある，本症例においても SMVT 診断の時点で治療を開始すべきであったと思われる。

急性腹症の症例に遭遇した場合，腹部 CT では腹水の貯留や腹腔内遊離ガスの存在を念頭に検索し，また上腸間膜動脈の閉塞の有無を常に念頭におくが，比較的頻度の少ない上腸間膜静脈の閉塞は見落とされる場合があると思われる。原因不明の腹痛に遭遇し，とくに比較的緩徐な経過をとる場合には，本疾患の存在も念頭に入れ，腸管壁の肥厚像や上腸間膜静脈内の血栓による high density や造影 CT における陰影欠損を見逃さないことが必要である。

#### 結 語

上腸間膜静脈血栓症に対し，壊死腸管の切除と抗凝固療法によって救命する事ができた 1 例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 文 献

- 1 ) Warren, S., Eberhard, T.P. : Mesenteric venous thrombosis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 61 : 102 121 ,1935
- 2 ) Kazmars, A. : Intestinal ischemia caused by venous thrombosis. *In : Vascular Surgery (Ruthurford, R.B., ed )* vol 2 ,Fourth edition, Saunders, Philadelphia ,1995 , pp .1288 1300
- 3 ) 井上芳徳，岩井武尚，三浦則正：上腸間膜静脈血栓症の 1 例 - 本邦報告例の集計 - . *静脈学* ,3 : 213 220 ,1992
- 4 ) Mishima, Y. :Acute mesenteric ischemia. *Surg. Today* , 18 : 615 619 ,1988
- 5 ) 重松宏，武藤徹一郎：腸間膜静脈血栓症 . *臨外* ,49 : 709 716 ,1988
- 6 ) Abdu, R.A., Zakhour, B.J., Dallis, D.J. : Mesenteric venous thrombosis 1911 to 1984 . *Surgery* ,101 : 383 388 ,1989
- 7 ) 和田信昭，永嶋嘉嗣，小沢邦寿：急性腸間膜動脈血栓症，塞栓症，急性腸間膜静脈血栓症 . *臨床内科* ,10 : 489 499 ,1995

## *A case of superior mesenteric vein thrombosis*

*Kotaro Miyake<sup>1)</sup>, Michio Ando<sup>2)</sup>, Yoshitaka Kita<sup>2)</sup>, Takayo Hashimoto<sup>2)</sup>, Kenji Sannomiya<sup>2)</sup>, Toshiaki Kushida<sup>2)</sup>, Hikari Sakikawa<sup>2)</sup>, and Mitsuo Shimada<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Digestive and Pediatric Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan ; and* <sup>2)</sup>*Department of Surgery, Anan Kyoei Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

We report a case of superior mesenteric vein thrombosis successfully saved by resection of enteral necrosis. A 67 years-old man who admitted for abdominal pain was diagnosed with acute enterocolitis and treated. After two days, abdominal pain increased and abdominal CT revealed superior mesenteric vein thrombosis. He was referred to the department of surgery. We conducted emergency operation. During surgery, bloody ascites and the enteral necrosis about 50 cm in length was confirmed. The necrotic ileum was resected and an end-to-end anastomosis was performed. Immediately after surgery, we started anti-coagulation therapy. The patient recovered well and was discharged on POD32.

In a slow pattern like this case, we should suspect superior mesenteric vein thrombosis and diagnose by abdominal CT.

Key words : SMV thrombosis, necrosis of small intestine, abdominal CT

# 四国医学雑誌投稿規定

(2004年6月改訂)

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、MOもしくはCDのいずれか1つも付けてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。またはプリンター印刷でもかまいません。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1,2), 1,3)...]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。
- ・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, Windowsとも基本的には，MSワードを使用してください。
  - ・その他のソフトを使用する場合はテキスト形式で保存してください。

### 2) 保存形式について

1. ファイル名は，入力する方の名前（ファイルが幾つかある場合はファイル番号をハイフンの後にいれてください）にして保存してください。  
(例) 四国一郎 - 1  
名前                      ファイル番号
2. 保存は Mac, Windowsとも FD, MO, もしくは CD にして下さい。

### 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. 日本文に英文が混ざる場合には，半角分のスペースを開けないでください。
4. 表と図の説明は，ファイルの最後にまとめて入力してください。

### 4) 入力内容の出力について

1. 必ず，完全な形の本文を A4 版でプリントアウトして，添付してください。
2. 図表が入る部分は，どの図表が入るかを，プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

# 四国医学雑誌

編集委員長： 松 本 俊 夫

編集委員： 上 野 淳 二                      太 田 房 雄  
                 梶 龍 兎                      佐々木 卓 也  
                 馬 原 文 彦                      松 崎 孝 世  
                 安 友 康 二

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                      Fusao OTA  
                 Ryuji KAJI                      Takuya SASAKI  
                 Fumihiko MAHARA              Takayo MATSUZAKI  
                 Koji YASUTOMO

*Published by Tokushima Medical Association*  
*in* The University of Tokushima School of Medicine,  
3 Kuramoto-cho, Tokushima 770 8503, Japan  
Tel : 088 633 7104    Fax : 088 633 7115  
e-mail : shikoku@basic.med.tokushima-u.ac.jp

表紙写真：図7．コレステロール合成経路と中間生成物（日本動脈硬化学会編「動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版」より引用）  
（本号72頁に掲載）

四国医学雑誌 第60巻 第3, 4号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

平成16年8月15日 印刷

平成16年8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