

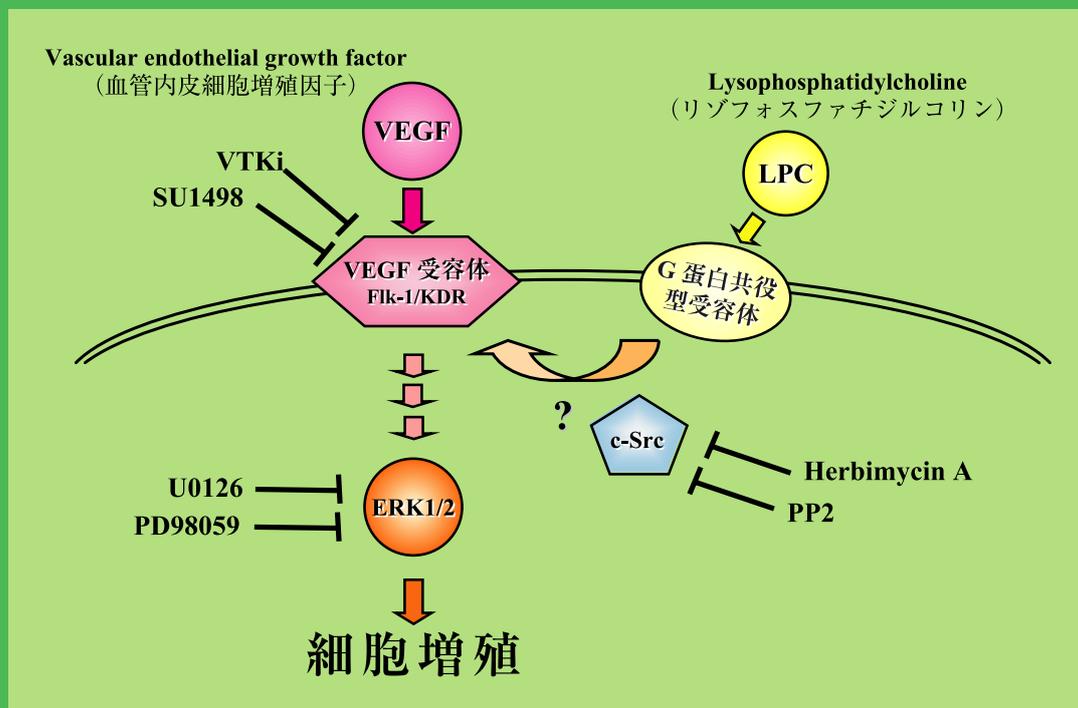
# 四国医学雑誌

第 61 卷 第 3,4 号 (平成17年8月25日)

*SHIKOKU ACTA MEDICA*

*Vol. 61, No. 3,4 (August 25, 2005)*

## 特集:徳島の緩和ケア



徳島医学会

Tokushima Medical Association  
Tokushima, Japan

# 61巻3, 4号

## 目次

### 特集：徳島の緩和ケア

巻頭言 .....	大 下 修 造	
	近 藤 彰 ...	61
徳島県における終末期医療施策 .....	坂 東 淳 ...	62
徳島大学病院における緩和ケア .....	黒葛原 健太郎他...	64
緩和ケアにおける放射線治療の役割 .....	生 島 仁 史他...	71
徳島県唯一の緩和ケア病棟「ホスピス徳島」を開設して		
- 2年半の運営の実際と今後の問題点について - .....	荒 瀬 友 子 ...	80
徳島の緩和ケア - 在宅医療の立場から - .....	河 野 知 弘 ...	85
若すぎる死, それを支えた家族と医療スタッフ .....	上 平 ゆかり ...	88
原 著：第14回徳島医学会受賞論文		
ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)における Lysophosphatidylcholine(LPC)		
刺激による VEGF レセプターのトランスアクチベーション ...	藤 田 佳 子他...	91
原 著：第14回徳島医学会受賞論文		
<i>H.pylori</i> 除菌による胃 MALT リンパ腫の内視鏡像, 組織像および		
IgH 再構成の変化 .....	浦 上 慶 仁他...	95
原 著：第14回徳島医学会受賞論文		
徳島市前立腺癌検診の現況と課題		
- 第2報 過去3年間の比較検討 - .....	宇都宮 正 登他...	102
原 著：		
2型糖尿病患者のスポット尿中 C ペプチドに関する臨床的検討 ...	三 谷 裕 昭 ...	109
投稿規定		

## Vol .61 , No 3 4

### Contents

<i>Special Issue : Palliative Care in Tokushima</i>		
S. Oshita, and A. Kondo : Preface to the Special Issue .....		61
M. Bando : A policy for terminal care in Tokushima Prefecture .....		62
K. Tsuzurahara, et al. : Palliative care in Tokushima University Hospital .....		64
H. Ikushima, et al : Radiation therapy in palliative care.....		71
T. Arase : The two and half year experience of Hospice Tokushima .....		80
T. Kawano : Terminal care -views of a home doctor- .....		85
<i>Originals :</i>		
Y. Fujita, et al. : Lysophosphatidylcholine (LPC) transactivates vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor via c-Src in HUVEC.....		91
Y. Urakami, et al. : Endoscopic characteristics of gastric MALT lymphoma after eradication of <i>Helicobacter pylori</i> .....		95
M. Utsunomiya, et al. : Mass screening for prostate cancer in Tokushima City.....		102
H. Mitani : Clinical Study on spot urine C-peptide in the patients with type 2 diabetes mellitus		109

## 特集 徳島の緩和ケア

### 【巻頭言】

大 下 修 造 (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侵襲病態制御医学分野)

近 藤 彰 (徳島県医師会生涯教育委員)

「緩和ケア」とは必ずしも担癌患者のみを対象としたケアではなく、筋萎縮性側索硬化症など、いわゆる不治の病におかされた患者も対象となるが、わが国の緩和ケア病棟の場合、その対象は末期癌患者に限られている。

比較的最近のテレビ番組で、担癌患者の5年生存率が病院によって大きく異なる点が問題として提起され、その理由として、腫瘍内科医、腫瘍放射線科医の不足が挙げられていた。副作用を極力抑えて、抗癌剤による治療、放射線治療を十分に行えるかどうかを鍵となっているようである。そして、これらの治療(キュア)の甲斐もなく癌が進行し、残された手段が疼痛の緩和のみ(ケア)となった場合を終末期医療と言う。「緩和ケア=終末期医療」ではなく、患者が癌あるいは不治の病と診断された時点から「緩和ケア」が始まるということ、を、われわれ医療従事者は肝に銘じておく必要がある。

今回の特集では、徳島県における緩和ケア、とくに終末期医療に関して、徳島県、徳島県医師会、徳島大学病院の立場から現状と将来的展望を報告していただいた後、若くして近親者を癌で失い、その終末期に緩和ケア病棟で受けられた疼痛治療、その他のケアに対してどのような印象をもたれたか、看護師である上平ゆかりさんにも報告していただいた。

徳島県では、平成11年に「徳島県の終末期医療の在り方に関する報告書」を取りまとめ、その中で「本県のがん末期患者に対する終末期医療は、在宅、施設とも量的にも質的にも取り組みが不十分である」と指摘している。その後、近藤内科病院に20床の緩和

ケア病棟が開設されたが、緩和ケア病棟で十分な緩和的治療・ケアを受けられるのは、徳島県内の末期癌患者のわずか3%にすぎない(全国の平均も3%)。しかもそのほとんどが徳島県東部・南部の患者であり、徳島県西部の患者が緩和ケア病棟に入院することは比較的少ない。緩和的放射線治療に関しても同様であり、徳島県西部には治療のための放射線照射機器を備えた病院がないということである。

一方、徳島県東部では、約1年前、徳島大学病院に高精度放射線装置および画像診断装置が設置され、最新の緩和的放射線治療が始まっている。さらに、徳島県立中央病院、徳島大学病院では緩和ケアチームの開設に向けて努力している。上平ゆかりさんの報告では、短期間であっても緩和ケア病棟に入院することによりQOLの向上が得られ、患者と家族が納得のいく最期を迎えることができた。今後、徳島県全域で緩和ケアの更なる充実をはかるべきであろう。

しかし、緩和ケア病棟だけが理想的な終末期医療の場というわけではなく、河野知弘先生が報告された在宅における患者の療養は、終末期癌患者にとってQOLの高い療養の場として、今後の在宅医療の在り方を示唆したものであった。

急性期病棟、在宅、介護病床、緩和ケア病棟が連携することによって、徳島県の終末期医療は、量的にも質的にも充実していくものと期待される。

徳島県に残された最大の課題は、大学病院における癌の先端的治療の確立と緩和ケア教育の充実、地域における在宅療養を支えるシステムの構築である。

## 特集：徳島の緩和ケア

### 徳島県における終末期医療施策

坂 東 淳

徳島県保健福祉部医療政策課医事企画担当

(平成17年5月9日受付)

(平成17年5月12日受理)

#### はじめに

終末期医療が、行政の取り組むべき具体的な政策課題として位置付けられたのは比較的最近であるが、平成16年度に徳島県が実施した「医療に関する県民意識アンケート」では、今後充実を望む医療の中でも上位を占める、県民の関心の高い領域となっている。

一方で、個人の死生観等を反映した取組が求められており、その在り方については、医療を取り巻く環境や県民の意識の変化等と相俟って、現在も変化し続けているといえる。

今回、徳島県における終末期医療施策の現状について、厚生労働省や県の立場からの取組を紹介するとともに、今後の課題への展望を述べたい。

#### 厚生労働省の動向

終末期医療の在り方については、昭和62年以来、これまで4回にわたって検討会が開催されてきた。第2回(平成5年)、第3回(平成10年)、第4回(平成16年)の検討会においては、意識調査を実施し、その時々調査結果や日本人の死生観、倫理観等を踏まえた検討がなされ、その都度報告書が取りまとめられている。

最新の報告書は、平成14年10月から平成16年6月まで計7回開催された終末期医療に関する検討会により、平成16年7月に「終末期医療に関する調査等検討会報告書 - 今後の終末期医療の在り方について - 」として、取りまとめられた<sup>1)</sup>。

同報告書は、平成15年に一般国民5,000名、医療従事者9,000名近くを対象として実施された意識調査の結果をふまえてまとめられている。

報告書では、(1)患者に対する終末期医療の在り方、(2)末期状態における療養場所、(3)癌疼痛療法とその説明 等について意識調査の結果分析を加えながら、

今後の施策の方向性を(1)在宅終末期医療が行える体制づくり、(2)緩和ケア病棟の設置と拡充、(3)患者、家族への相談体制の充実について、(4)医師・看護師等医療従事者や、介護施設職員に対する、卒前・卒後教育や生涯研究の充実、の4項目として提言している。

#### 徳島県の取組み

徳島県では、平成9年9月に改定された徳島県保健医療計画において、終末期医療体制の整備について触れており、この中で施策の方向性として緩和ケア専用病床の整備検討についても言及している。

その後、本県の緩和ケアの現状を把握し、今後の緩和ケア体制の在り方を検討するため、平成10年8月に大学や関係団体の代表9名からなる「徳島県終末期医療検討委員会」を設置した。同委員会における検討結果を平成11年3月に取りまとめたものが、「徳島県の終末期医療の在り方に関する報告書」である<sup>2)</sup>。

同報告書では、総論として「本県のがん末期患者に対する終末期医療は、在宅、施設とも量的にも質的にも取組みが不十分である」と指摘しており、県をはじめとする関係者に対し、具体的な取組みを促すとともに、提言として、(1)がん患者への正確な情報提供の推進、(2)在宅の充実、(3)施設の充実、(4)人材の育成、(5)県民の理解といった項目を挙げている。

当時、本県には緩和ケア病棟がなかったため、提言に基づき、終末期医療に対し先駆的な取組を行い、モデル的な役割を担う施設を整備することにより、施設の充実を図ることとした。このため緩和ケア病棟の整備に必要な環境整備を行った結果、平成14年4月には、県内初の緩和ケア病棟が民間病院に誕生するに至った。

また、県立中央病院の地域がん診療拠点病院の指定(平成14年3月)、認定看護師の養成(平成14年7月)に加え、終末期医療に対する県民の幅広い普及及び理解を目指し、

県民公開講座を関係団体と共催する等の取り組みを行ってきた。

平成15年4月には、インターネットを通じて医療機関の機能情報を提供する「医療とくしま情報箱」の運用を開始し、この中で緩和ケアや在宅末期医療に取り組む医療機関の情報提供も行っている。

#### 今後の課題

報告書が出された平成11年3月以降、本県の終末期医療は、一定の前進をみているものの、医療を取り巻く環境や、県民の終末期医療に対する意識も大きく変わってきている。

このため、先に述べた提言に対し、県が取り組んできた施策の検証が急がれると共に、医療を取り巻く環境や県民の意識の変化等に対応した施策の再構築が、県に課せられた急務と考えている。

#### 文 献

- 1) 厚生労働省終末期医療に関する調査等検討会：終末期医療に関する調査等検討会報告書 - 今後の終末期医療の在り方について - , 2004
- 2) 徳島県終末期医療検討委員会：徳島県の終末期医療のあり方に関する報告書 - あなたの命を輝かせるための提言 - , 1999

## *A policy for terminal care in Tokushima Prefecture*

*Makoto Bando*

*Health and Welfare Department, Medical System Policy Division, Tokushima Prefectural Government, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Terminal care has been relatively recently recognized as a concrete political theme the administration should grapple with. The results of "the medical opinion poll among inhabitants of Tokushima Prefecture" held in fiscal 2004 by the prefecture has already shown that terminal care was ranked high in medical care they expect future enrichment. Thus, terminal care has been one of the most interesting regions for them.

On the other hand, measures reflected a personal view of life and death is requested and the ideal method of terminal care is still changing according to their medical environment and medical opinions.

In this review, I'd like to refer to the prospects for the future problems as well as to introduce our present policy for terminal care in Tokushima Prefecture from a standpoint of the Ministry of Health, Labor and Welfare or the Prefecture.

Key words : terminal care, hospice units, palliative care, home care, QOL

## 特集：徳島の緩和ケア

### 徳島大学病院における緩和ケア

黒葛原 健太郎<sup>1)</sup>, 寺 嶋 吉 保<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 徳島大学病院地域医療連携センター, <sup>2)</sup> 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス部統合医療教育開発センター

(平成17年5月30日受付)

(平成17年6月6日受理)

#### はじめに

世界保健機関(WHO)は緩和ケアを、「治癒を目的とした治療に反応しなくなった患者に対する積極的で全人的なケアであり、痛み、その他の症状のコントロール、心理面、社会面、精神面のケアを最優先課題とする」と定義している。また、「緩和ケアは、疾患の早い病期においても、治療の過程においても適用されるべきものである」としており、近年は、がんと診断された当初から治療と並行して緩和ケアを提供し、終末期になるに従い治療よりも緩和ケアの比重を高くするという考えが浸透してきた。

当院では、緩和ケアセンター(平成17年3月に緩和ケア室より名称変更)が設置されており、悪性腫瘍等の患者を対象に疼痛に対する身体的ケア、患者と家族の心理・社会的問題に対するケアを提供してきた。

本稿では、当院緩和ケアセンターの概要及び緩和ケアチームの活動を紹介すると共に、緩和ケアチームの在り方について検討したので報告する。

#### 1. 緩和ケアセンターの概要

当院緩和ケアセンターは、平成9年に院内措置で設置された。

現在は、センター長(麻酔科教授)のもと、副センター長(統合医療教育開発センター助教授)を中心に活動を展開している。センターの室員は、医師、看護相談員(看護部より派遣された看護師)、薬剤師、医療ソーシャルワーカー(MSW)、臨床心理士である(表1)。また、学生や社会人が病院ボランティアとして書籍の貸し出しや小児の学習指導等の活動をしている。

緩和ケアセンターの業務は、医師・看護相談員による、がん性疼痛など身体的症状に関する紹介・相談への対応(チーム回診を含む)、医療ソーシャルワーカー・臨床心理士による患者や家族の心理・社会的問題に関す

表1 緩和ケアセンターの室員と役割

室 員	役 割
医 師	症状コントロールのためのコンサルテーション (消化器外科・麻酔科・口腔外科・放射線科・精神科)
看護相談員	症状アセスメント、基本情報の収集
薬 剤 師	オピオイド製剤に関する状況提供
M S W	患者・家族の社会的問題の解決、福祉制度に関する情報提供
臨床心理士	患者・家族の心理的問題に対するカウンセリング

る紹介・相談への対応、当院における緩和ケアの充実に向けた講習会の開催である。

#### 2. 緩和ケアチームの活動

緩和ケアセンターでは、平成17年4月より毎週水曜日午後2時~4時に「緩和ケアチーム回診」を実施している。昨年度までは、看護相談員が毎週水曜日に病棟を訪問し、患者の疼痛アセスメントや主治医・担当看護師の相談に対応してきたが、今年度からは、緩和ケア診療加算の算定を視野に置き、医師、看護師、MSWによるコンサルテーション型の緩和ケアチーム(palliative care team:PCT)として活動を展開している。

緩和ケアチーム回診では、内科・外科系の病棟を中心に、疼痛緩和などの症状コントロールを目的として緩和ケアセンターに紹介された症例、神経因性疼痛など疼痛緩和が困難で対応に苦慮していると病棟スタッフから報告された症例、を対象に主治医・担当看護師と連携して症状緩和に向けた援助を提供している。

具体的には、主治医・担当看護師から患者に関する情報の提供を受け、現在の問題点を明確化した上で症状アセスメントを実施している。症状アセスメントは、可能であれば直接緩和ケアチームが病室へ出向き、患者から現在の状態を聞き取りながら、患者と共に症状緩和に向

けた治療方法を検討し、緩和ケア実施計画書（資料1-1, 1-2）を作成している。緩和ケアチームによる症状アセスメントの結果や症状緩和に向けた治療方針は、主治医・担当看護師に伝えられ、実際の処方や看護は病棟スタッフが実施している。そのほか、疼痛緩和治療のため神経ブロックや照射が必要な症例は麻酔科や放射線科に紹介を斡旋している。回診終了後は毎回、緩和ケアチームのカンファレンスを通して今後の援助方針を確認すると共に、以後の経過については、痛みの経過アセスメントシート（資料2）等を用いて看護相談員や医療ソーシャルワーカーによる情報収集、翌週のチーム回診での症状評価を通して、症状コントロールが実現するまで継続的な支援を行っている。

緩和ケアチームによるコンサルテーションの中心は、疼痛などの症状コントロールである。近年、緩和ケア領域の薬剤の進歩は著しく、疼痛緩和に使用できる薬剤は拡大すると共に使用方法は複雑化しており、オピオイドに対する副作用対策、突発痛に対するレスキュードーズの処方、オピオイドが効きにくい神経因性疼痛への鎮痛補助薬の処方など、緩和ケアに関する専門性の高い知識と経験に裏打ちされた情報の提供が、緩和ケアチームの重要な仕事でもある<sup>1)</sup>。

緩和ケアにおいては、身体症状の緩和以外にも、心理・社会的問題の解決に向けた支援を欠かすことができない。当院では、これらの問題の解決に向けた支援を緩和ケアチームの医療ソーシャルワーカーや臨床心理士が対応している。

医療ソーシャルワーカーは、患者の経済的問題（医療費の負担等）や社会的問題（入院中の教育・仕事に関する問題等）の解決、福祉制度の活用（身体障害者福祉制度、在宅療養に向けた介護保険の活用等）のために、患者や家族のニーズに沿った支援を提供している。退院調整については、当院地域医療連携センターの看護相談員と連携しながら地域の医療機関への転院や在宅療養のための支援を行っている。

臨床心理士は、患者の治療や病状の進行に対する不安、患者に付き添う家族の心理的負担に対して、カウンセリングを通して心理的ケアを提供している。

従来の主治医・担当看護師だけでなく、このような緩和ケアチームと連携した集学的な症状緩和治療の提供は、患者のQOLを向上させるだけでなく、化学療法・放射線治療等の治療や地域の医療機関への転院や在宅療養に向けた退院調整を円滑に進める上で有用である。

### 3. 緩和ケア診療加算の算定

平成14年4月より、緩和ケア診療加算が導入され、緩和ケアチームの活動に対して保険点数の算定ができるようになった。この診療加算では、一般病床に入院する悪性腫瘍または後天性免疫不全症候群の患者のうち、疼痛、倦怠感、呼吸困難等の身体的症状または不安、抑うつなどの精神症状を持つ者に対し、専従の緩和ケアチームが当該患者の同意と緩和ケア診療実施計画書に基づいて身体と精神の症状緩和を提供した場合に入院基本料に加算（1日につき250点）が認められている。診療加算導入により、ボランティア的に活動を展開してきた緩和ケアチームの位置付けも明確となった<sup>2)</sup>。

しかし、緩和ケア診療加算を算定するためには、施設及びチームに要件（表2, 表3）が設定されており、すべての医療機関が容易に算定できるものではない。特に、医療機能評価の受審や認定看護師の確保に関しては、加算導入を困難にする大きな課題となっている。

当院においても、この2点が加算導入を検討する上で問題となったが、幸いなことに、平成16年3月に当院がISOを取得し、平成16年度には緩和ケアセンターの看護相談員ががん性疼痛看護認定看護師研修に派遣されたことにより、この2条件をクリアーすることが可能となった。

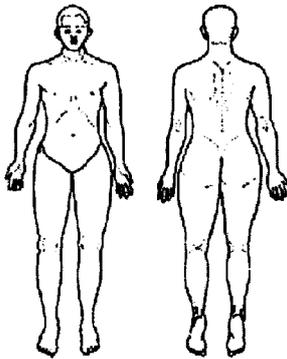
今後は、緩和ケアの診療のみに従事する専従医師の確保に向けて、緩和ケアセンターへの人員配置を検討する必要がある。しかし、「入院患者の緩和ケアの診療のみに従事する専従医師」の確保も現実問題として大きな課題である。緩和ケア診療加算の医師要件については、各都道府県において対応に若干の差があるが、原則として入院患者の緩和ケア診療業務に専従することを求めている。

そのため、例えば、国立がんセンターにおいては、緩和ケア外来を開設し入院患者以外にも外来患者の診察を行っているため、緩和ケア診療加算が算定されていない。このように加算の算定要件が現状にそぐわない面があるため、積極的に緩和ケアチームが活動を展開していても加算が算定できない医療機関は多い<sup>3)</sup>。

緩和ケア診療加算の要件が改定されない限り、急性期病院における緩和ケアへの取り組みが発展することは難しい。緩和ケアの質を確保しつつも、医師や看護師に関する要件が改訂されることが望まれる。

ID

## 緩和ケア実施計画書

氏名		診療科	病棟
診断			
〈身体症状〉 <input type="checkbox"/> 痛み <input type="checkbox"/> 呼吸困難 <input type="checkbox"/> 倦怠感 <input type="checkbox"/> 発熱 <input type="checkbox"/> 口渇 <input type="checkbox"/> 咳・痰 <input type="checkbox"/> 食欲不振 <input type="checkbox"/> 嘔気・嘔吐 <input type="checkbox"/> 腹部膨満感 <input type="checkbox"/> 便秘 <input type="checkbox"/> 尿閉、失禁 <input type="checkbox"/> 浮腫 <input type="checkbox"/> 不眠 <input type="checkbox"/> 眠気 <input type="checkbox"/> その他	<b>痛みの部位</b> 		
	〈精神状態〉 <input type="checkbox"/> 不安 <input type="checkbox"/> 抑うつ <input type="checkbox"/> せん妄 <input type="checkbox"/> その他  〈その他の問題〉 <input type="checkbox"/> 家族  <input type="checkbox"/> 経済  <input type="checkbox"/> 仕事・趣味・交際などの活動や生きがい  <input type="checkbox"/> その他		
本人の希望	〈身体活動状況〉 全般 <input type="checkbox"/> 軽度の症状があるも、軽い労働は可能 <input type="checkbox"/> 時に介助が必要、1日の半分以上起床 <input type="checkbox"/> しばしば介助が必要、1日の半分以上臥床 <input type="checkbox"/> 常に介助が必要、終日臥床 歩行 <input type="checkbox"/> 要介助 <input type="checkbox"/> 不可 食事 <input type="checkbox"/> 要介助 <input type="checkbox"/> 不可 排泄 <input type="checkbox"/> ポータブル <input type="checkbox"/> 要介助 入浴 <input type="checkbox"/> 要介助 <input type="checkbox"/> 不可		
家族の希望			
治療目標 ① ② ③			
緩和治療計画			
説明日 年 月 日 本人の署名 _____ 家族の署名 _____ (続柄 ) 主治医の署名 _____ 緩和ケア医の署名 _____ 精神科医の署名 _____ 緩和担当看護師の署名 _____ 緩和担当薬剤師の署名 _____			

徳島大学病院緩和ケアセンター H17.5

担当医①	②	③	
PHS①	②	③	
・受持看護師：	内線：	・看護師長：	PHS：
病歴			
現在の治療内容			
〈内服薬〉			
〈注射〉			
主科の治療方針			
患者背景			
キーパーソン			
備考			

## 痛みの経過アセスメントシート

NO.

評価日	月 日	月 日	月 日	
部位	① ②	① ②	① ②	
痛みの程度：スケール (使用者のみ)	① ②	① ②	① ②	
持続性	①持続性・間欠性・発作性 ②持続性・間欠性・発作性	①持続性・間欠性・発作性 ②持続性・間欠性・発作性	①持続性・間欠性・発作性 ②持続性・間欠性・発作性	
性質 痛みの状況				
日常生活への影響	食事 排泄 睡眠 移動 清潔 その他 ( )	食事 排泄 睡眠 移動 清潔 その他 ( )	食事 排泄 睡眠 移動 清潔 その他 ( )	
増強因子	移動 食事 排泄 その他 ( )	移動 食事 排泄 その他 ( )	移動 食事 排泄 その他 ( )	
軽減因子	安静 マッサージ 温罨法 家族 音楽 その他 ( )	安静 マッサージ 温罨法 家族 音楽 その他 ( )	安静 マッサージ 温罨法 家族 音楽 その他 ( )	
使用製剤	鎮痛剤 (1日量)	オキシコンチン mg MS コンチン mg カディアン mg デュロテップパッチ mg アンペック座薬 mg NSAIDs ( ) 注射薬・補助薬 ( )	オキシコンチン mg MS コンチン mg カディアン mg デュロテップパッチ mg アンペック座薬 mg NSAIDs ( ) 注射薬・補助薬 ( )	オキシコンチン mg MS コンチン mg カディアン mg デュロテップパッチ mg アンペック座薬 mg NSAIDs ( ) 注射薬・補助薬 ( )
	レスキュー	オプソ mg× 回/日 アンペック座薬 mg× 回/日 その他 ( )	オプソ mg× 回/日 アンペック座薬 mg× 回/日 その他 ( )	オプソ mg× 回/日 アンペック座薬 mg× 回/日 その他 ( )
	副作用	便秘 嘔気 嘔吐 眠気 その他 ( )	便秘 嘔気 嘔吐 眠気 その他 ( )	便秘 嘔気 嘔吐 眠気 その他 ( )
特記事項				
サイン				

表2 緩和ケアチームの要件

	担当領域	要件
医師 A	身体症状の緩和	悪性腫瘍患者または後天性免疫不全症候群患者を対象とした症状緩和治療を主たる業務とした3年以上の経験を有する者
医師 B	精神症状の緩和	3年以上がん専門病院または一般病院での精神医療に従事した経験を有する者
看護師		5年以上悪性腫瘍患者の看護に従事した経験を有し、緩和ケア病棟などにおける研修を終了している者

- ・医師 A または医師 B のいずれかは専従であること（一方は専任でよい）
- ・看護師は専従であること（がん看護専門看護師またはホスピスケア認定看護師、がん性疼痛認定看護師の認定を受けていることとされる）

専従：緩和ケアの診療のみに従事している

専任：緩和ケアと緩和ケア以外の診療にも従事している

表3 施設の要件

1. 緩和ケアチームの存在 2. 医療機能評価 3. カンファレンスの開催（週1回程度） 4. 緩和ケアチームの組織上の明確な位置づけ 5. 緩和ケアチームによる診療が受けられる旨の掲示など 財団法人日本医療機能評価機構の病院機能評価または ISO の受審
---

おわりに

当院緩和ケアセンターでは、今後、緩和ケア診療加算の算定だけでなく、緩和ケアを必要とする患者のニーズに応えたサービスを提供できる体制を構築することが必要である。

患者や家族の置かれた状況はさまざまであり、身体的疼痛は緩和されても、心理的・社会的問題の解決が困難なケースは今後増加することが予測される。緩和ケア診

療加算では、チームの人員として医師・看護師の配置を求めているが、今後は患者や家族の心理的・社会的問題に対応する MSW や臨床心理技術者などのコ・メディカル配置についても検討すべきである。

また、在院日数短縮化の流れの中で、緩和ケアチームが提供するサービスは、集学的に患者の身体的・精神的苦痛を緩和すること、患者や家族の心理・社会的問題に対応しながら患者の希望に応じた治療方法や療養の場の選択について話し合うことを通して、円滑な転院や在宅療養への移行を実現することを可能とする。そのためには、カンファレンス等の場を通して緩和ケアチームと主治医・担当看護師が治療方針や看護方針について情報交換しながら、「患者が自分らしく生きること」を支援する医療を提供するための役割分担を検討することが必要である。

徳島県内では、当院以外にも、徳島県立中央病院、徳島市民病院、徳島赤十字病院、阿南共栄病院において緩和ケアチームや緩和ケア委員会の活動が始まっている。今後、徳島県内における緩和ケアが充実し、患者の「自分らしく最後まで生きたい」という希望を実現できるケアが提供できる体制の確立に取り組まなければならない。

文 献

- 1) 高宮有介：一般病床における緩和ケアチームの活動と意義．現代医療，36(6)：55-60 2004
- 2) 井上貴美：Y 大学医学部附属病院における緩和ケアチームの発足までの経緯と活動内容の紹介．山梨大学看護学会誌，3(1)：55-62 2004
- 3) 西田茂史：わが国の緩和ケアチームの実態調査について．ホスピス緩和ケア白書，2005，pp43-50

## *Palliative care in Tokushima University Hospital*

*Kentaro Tsuzurahara<sup>1)</sup>, and Yoshiyasu Terashima<sup>2)</sup>*

*<sup>1)</sup>Regional Medical Liaison Center, Tokushima University Hospital, and <sup>2)</sup>Research Center for Integrated Education of Health Bioscience, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Palliative care center in Tokushima University Hospital was established in 1997. Center has provided the service for the control of cancer total pain.

Palliative care team started operations in April, 2005. The member of team is a doctor, and a nurse, a medical social worker, a clinical psychologist. The team is going rounds ward on the afternoon of Wednesday every week. The team is advising to the doctor for the control of cancer pain. After rounds, the conference has been held in the team.

The palliative care diagnosis and treatment addition was admitted in Japan in April, 2002. It seems that palliative care is enhanced more by introducing addition. However the requirement for addition is severe. Especially, there is a problem such as securing of the doctor and the nurse of the work.

The introduction of the palliative care diagnosis and treatment addition is examined in Tokushima University Hospital. The condition for the addition acquisition is satisfactory. Palliative care in Tokushima University Hospital will be expected to be enhanced in the future.

Key words : palliative care team, consultation liaison

**特集：徳島の緩和ケア****緩和ケアにおける放射線治療の役割**

生島 仁史, 西谷 弘

徳島大学医学部・歯学部附属病院放射線部

(平成17年4月28日受付)

(平成17年5月18日受理)

## はじめに

癌治療に対する低侵襲性の希求と、高精度放射線照射装置及び画像診断装置の普及により本邦における放射線治療患者数は急速な増加傾向を見せており、緩和医療においてもその果たす役割は大きい。以下に緩和的放射線治療が適応となる疾患に関し概説する。

## 転移性骨腫瘍

転移性骨腫瘍は緩和的放射線治療が最も多く適用される疾患である。疼痛緩和効果は70~80%の症例に認められ、約40%で完全緩解が得られる。通常の治療は2週間を要するが、全身状態を考慮してさらに短期で照射する方法もある。疼痛軽減は照射開始後2週間以内に出現し数ヵ月以上維持できることが多い。疼痛を伴う病巣である限り、原発臓器や組織型に関係なく治療適応があり、放射線抵抗性腫瘍とされる悪性黒色腫や腎細胞癌であっても同程度の治療効果を期待できる。放射線による除痛効果のメカニズムは解明されていないが、腫瘍縮小のみによるものではなく疼痛伝達経路にも関与していると考えられている。放射線治療は30Gy/10分割/2週が標準的処方線量であるが、全身状態が不良な症例には6~8Gyの大線量一回照射法もあり、短期間であれば標準治療に相当する効果が得られる。有痛性病変でなくとも、脊椎や長管骨転移の場合は脊髄圧迫症候群や病的骨折を予防する目的で治療適応となる。一般に緩和的放射線治療の有害事象は軽度であり患者の身体的負担は小さいため、治療室までの搬送が可能で10分程度仰臥位を保つことができれば全身状態の不良な患者に対しても施行可能である。

## 上大静脈症候群

上大静脈症候群は胸部疾患により上大静脈が閉塞ある

いは高度に狭窄される結果、上大静脈を経由する心への血液還流が障害され頸部から顔面・上肢に鬱血を来すことを特徴とする病態である。上大静脈は壁が薄く血管内圧が低いため容易に物理的圧迫を受ける。周囲に近接してリンパ組織や肺・大血管が存在しており、さまざまな胸部疾患がその原因となるが、85~97%は悪性腫瘍であり肺癌が約80%で最も多く、肺癌の3~5%で上大静脈症候群が生じる<sup>1,3)</sup>。次いで悪性リンパ腫が約3~15%<sup>4,5)</sup>となっている。上大静脈症候群の閉塞機序は腫瘍による血管外からの物理的圧迫、腫瘍の血管壁への直接浸潤である。狭窄が進行しても胸郭静脈系、奇静脈・半奇静脈系などを介する側副血行路形成がなされるため症状出現は潜延するが、血栓形成により血管内の閉塞機序が加わると症状は急速に進行する。初期には臥位で顔面のむくみが現れ、頸部の圧迫感や息切れを自覚する。側副血行路で代償されない静脈圧の上昇が生じると、顔面~体幹上部及び上肢の腫脹、顔面の紅潮を来すようになり、表在静脈怒張が認められる。急激な鬱血増強による症状として、咳嗽、呼吸困難、嘔声、嚥下困難、頭痛、視力低下があり、患者の多くは起座呼吸を呈する。喘鳴は喉頭浮腫を、錯乱や痙攣は脳浮腫を示唆する重篤な徴候である。CT・MRI、上大静脈造影、RI venographyにより閉塞部位とその程度、原因疾患、血栓の有無、側副血行路形成などを評価する。上大静脈の3D再構成を併用したCTやMRIでは腫瘍性病変の診断と同時に血管閉塞部位や血管内血栓の描出も可能である。原因疾患として、化学療法を第1選択とする小細胞肺癌や悪性リンパ腫が多いため、緊急を要する状態を除き治療開始前に病理組織診断がなされていなければならない。検査は喀痰細胞診や表在リンパ節生検など低侵襲の方法から行い、気管支内視鏡、経皮的針生検へと進めていく。以上の方法で確定診断が得られない場合は縦隔鏡による生検か開胸生検になる。縦隔鏡下生検は重篤な出血に対し注意を要するが

その診断率は高く、他の方法で診断が得られない場合は検討すべきである<sup>6)</sup>(図1)。放射線治療は、主に非小細胞肺癌において第1選択の治療方法となる。CT・MRI上で腫瘍輪郭及び閉塞レベルを正確に把握し、肺門部や鎖骨上窩のリンパ節腫大を含めた照射野を設定する。線量、分割方法は原因疾患の進行度、組織型、患者の全身状態により決定する。早期の症状改善を期待して3~4Gyの1回大線量で開始し、反応をみて1.8~2Gyに変更後総線量として40~60Gyを照射する施設が多いが<sup>7,8)</sup>、最終的な症状改善率は通常分割法と比較して差はみられない<sup>8)</sup>。実際には進行した非小細胞肺癌が多く全身状態の悪い患者において、対症的治療として20~30Gy/1~2週の短期照射が行われていることも多い。主に肺癌による上大静脈症候群を対象とした放射線治療の有効性は、

症状改善率が70~94%であり(表1)、自覚症状の改善は治療開始後3~4日、他覚的な臨床所見の改善は1~3週で認められる。血管造影上はわずかな血流の改善が認められるだけでも、自覚症状は著名に改善していることが多いが、非小細胞肺癌における上大静脈症候群の再発率は50%におよぶ<sup>3)</sup>。小細胞肺癌は上大静脈症候群の原因として最も多い組織型であり、6.6~12%で上大静脈症候群が生じる<sup>10)</sup>。化学療法が奏功し、その症状改善率は90~100%である<sup>10,11)</sup>。放射線治療を化学療法に併用することにより局所制御率は向上する、また化学療法後の再発例に対して治療した場合でも77~94%の症状改善率が得られる<sup>3,10)</sup>。放射線治療は通常分割で40~50Gyを照射する。全身状態が良好であれば、大線量照射法のメリットはない。上大静脈症候群を来した小細胞肺癌の

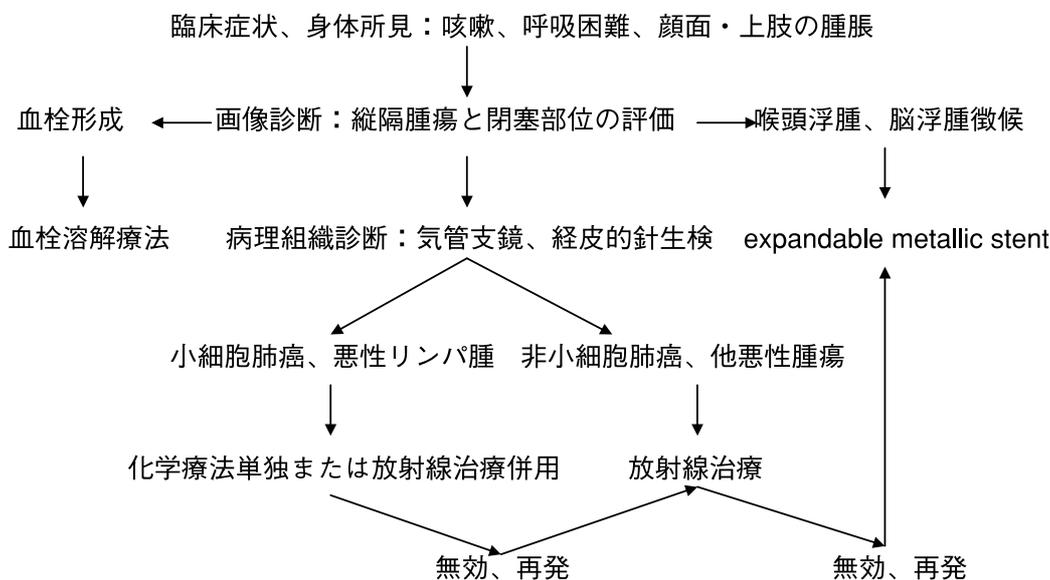


図1 SVC症候群における Decision tree

表1 SVC症候群に対する放射線治療の有効率

報告者	症例数	原因疾患	放射線治療		症状改善率 (%)
			開始時1回線量	総線量	
Davenport (1978) <sup>9)</sup>	35	NSCLC/SCLC : 74% ML : 5%	3 4Gy x 3f	30 50Gy	94
Armstrong(1987) <sup>9)</sup>	37	NSCLC : 53% SCLC : 24% ML : 15%	3 4Gy x 3f/2Gy	20 <40Gy	86
	41	NSCLC : 56% SCLC : 33% ML : 9%	3 4Gy x 3f/2Gy	40 60Gy	93
Rodrigues (1993) <sup>9)</sup>	25	NSCLC : 68% SCLC : 20%	8Gy/1f/1w	24Gy	96
	7	NSCLC : 43% SCLC : 14%	8Gy/1f/1w	16Gy	70
Egelmeers (1996) <sup>9)</sup>	17	NSCLC	4Gy x 2 5f	30 54Gy	76
	17	SCLC*	4Gy x 2 5f	30 54Gy	94
Char(1997) <sup>9)</sup>	17	SCLC	3 4Gy x 3f/2Gy	30Gy(中央値)	94

NSCLC : non-small cell lung carcinoma, SCLC : small cell lung carcinoma, ML : malignant lymphoma

\*化学療法無効例

生存期間中央値は9～16月である<sup>10,12,13</sup>。小細胞肺癌は早期より縦隔リンパ節転移を来すため、上大静脈症候群の存在は必ずしも疾患の高度な進行を意味せず予後不良因子とはなっていない<sup>12,13</sup>が、上大静脈症候群を来した症例は脳転移の頻度が高いことが示されている<sup>12</sup>。悪性リンパ腫による上大静脈症候群でも、化学療法を主体とした治療により約80～100%に早急な症状改善が得られ<sup>5,14</sup>、放射線治療の併用は縦隔再発を有意に減少させる<sup>5</sup>。Expandable metallic stent を用いた拡張術は、放射線治療に比較して早く治療効果が得られることが特徴である。患者の83～92%はステント留置後48時間以内に症状が緩和される<sup>15,16</sup>。喉頭浮腫、脳浮腫などの緊急病態においては第一選択であり、放射線治療や化学療法に反応せず症状の進行が認められる場合や再発例に対しても適応となる。閉塞部における高度な血栓形成や肺動脈血栓症、深部静脈血栓症の合併に対しては血栓溶解療法あるいは抗凝固療法を行う。血栓溶解療法の有効性は血栓形成からの経過時間に依存し、症状発現から2日以内であれば約75%の症例で血栓溶解は成功するが、10日以上経過すれば困難となる<sup>17</sup>。悪性腫瘍により上大静脈症候群を来した患者の予後は原因疾患により決まり、上大静脈症候群が直接的な死因となることは稀である。最も頻度の高い原因疾患である小細胞肺癌においても上大静脈症候群は予後不良因子ではなく、根治的治療の適応となることが多い。上大静脈症候群を全て盲目的な緊急治療の対象とせず、可能な限り病理組織診断に基づいた治療方針をたてる必要がある。

#### 脊髄圧迫症候群

脊髄圧迫症候群は脊髄神経障害、疼痛、脊椎支持性破綻を来す病態で、原疾患の殆どが進行期である。予後が限られた状況で患者のQOLを著しく低下させる本病態に対する治療においては、迅速な診断と適確な治療方法の選択がなされなければならない。脊髄圧迫症候群は悪性腫瘍患者の約5%に生じる<sup>18</sup>。原発性脊椎腫瘍、脊髄転移によるものは少なく、大部分は転移性脊椎腫瘍である。その約10～15%が頸椎、60～70%が胸椎、20～25%が腰仙椎に出現する。脊髄圧迫が胸椎に起こりやすい理由は、転移頻度が高いことに加え胸椎は脊椎管が狭く後弯により脊髄が脊椎管前方に位置しているという解剖学的要因が考えられる。脊椎転移の原発巣は肺癌が15%、乳癌、前立腺癌、原発不明癌、リンパ腫、骨髄腫がそれぞれ約10%を占める。脊髄障害の機序は、まず硬膜外静

脈への腫瘍浸潤に伴う鬱血・浮腫から始まり、腫瘍による機械的圧迫へと進んでいく。椎体の圧潰に伴う骨性圧迫が約25%に認められる<sup>18</sup>。初発症状の90%以上は限局した背部痛、圧痛で、神経根性疼痛も比較的初期の段階で認められる。多くは持続する激痛であり体動により増強する。病態が進行すると脊髄症状として下肢筋力低下、知覚障害、膀胱直腸障害を来す。麻痺の進行形式は、運動障害 知覚障害 膀胱直腸障害の順であることが多い。脊髄や馬尾の圧迫症状がいったん出現するとその進行は極めて速く、時に数時間以内に麻痺の完成をみることがある。画像診断は単純X線写真、骨シンチグラフィ、MRI、CTを施行する。脊椎転移は椎体の後側方に好発することより単純X線写真では椎弓根像の消失、椎体の偏側性の圧潰が多く認められる。MRIは病変の存在診断のみならず、脊髄圧迫や浮腫の程度、腫瘍進展範囲の正確な評価が可能であり、脊髄圧迫症候群において最も有用な検査法といえる。神経症状が発現する以前の早期診断が重要であるため、疼痛の訴えに早く対応した、あるいは定期的な画像検査を行うことが必要である。診断確定後は神経症状、原疾患の状態、全身状態の評価に基づき迅速に適確な治療方針の決定を行い、神経症状出現後は24時間以内に治療を開始しなければならない。脊髄機能予後を予測する場合最も重要な因子は治療開始時の神経症状であり、完全対麻痺は脊髄梗塞を意味し不可逆であることが多い。生命予後は一般に不良であるが、リンパ腫や骨髄腫、ホルモン感受性悪性腫瘍などは化学療法、ホルモン療法が奏効すれば長期生存が期待できる。生命予後に関しても治療前及び治療終了時の神経症状が予測因子となる。乳癌患者を対象とした報告では治療後歩行可能であった患者の1年生存率が66%であったのに対し、歩行不可能であった患者の1年生存率は10%であったとしている<sup>19</sup>。放射線治療は神経症状発現前の症例や放射線高感受性腫瘍に対して第1選択の治療法である。他に、一つ以上のレベルにおいて責任病巣が存在する症例や、全身状態不良のため手術不可能な場合、あるいは原因疾患から予測される生命予後から、手術によるメリットがないと判断される場合に適応となる。照射野は病巣部椎体から上下2椎体レベルまでとし、左右は横突起を含める。Paravertebral massの形成がある場合は、腎などの周囲臓器に注意しながら腫瘍進展範囲を充分含めた照射野を設定する。頸椎照射は左右対向2門、胸椎は後方1門、腰椎は前後対向2門照射を行う。線量、分割方法は施設によりさまざまであり標準化されたものは

表 2 脊髄圧迫症候群に対する放射線治療、手術療法の有効率

報告者	治療方法		ステロイド療法				有効率			
	RT:線量(Gy)/分割回数/治療期間	Dexamethasone	歩行可能例	不全対麻痺例	完全対麻痺例	膀胱機能障害例				
			歩行機能維持率 症例数 (%)	歩行機能回復率 症例数 (%)	歩行機能回復率 症例数 (%)	歩行機能回復率 症例数 (%)				
Greenberg (1980) <sup>3)</sup>	RT: 15/3/3d, 4日休止後15/5/5d	大量	34/38 89	13/37 35	19/37 51	0/8 0				
Young (1980) <sup>3)</sup>	RT: 12/3/3d 後18/7/2w	中等量	3/5 60	2/6 33	0/2 0	5/10 50				
	LAM+RT: 30/10/2w	中等量	3/6 50	3/9 33	0/1 0	5/8 63				
Findlay* (1984) <sup>2)</sup>	RT		100/126 79	60/144 42	1/45 2					
	LAM±RT		161/240 67	147/419 35	11/163 7					
	LAM		39/81 48	42/134 31	1/40 3					
Landmann (1992) <sup>3)</sup>	RT: 30 40/15 20/3 4w	中等量	14/15 97	6/9 67	2/9 22	0/2 0				
	LAM+RT: 30 40/15 20/3 4w	併用なし	67/68 99	41/50 82	8/50 16	5/9 56				
Leviou** (1993) <sup>3)</sup>	RT: 30/10/2w 又は 30 45/2 4 5w( 12 15/3/3d で開始)	大量	16/24 67	8/27 30	3/19 16					
Sorensen*** (1994) <sup>3)</sup>	RT: 28/7/7d	大量	17/17 100	4/7 70	1/3 33					
	RT: 28/7/7d	併用なし	17/19 89	1/8 21	1/3 33					
Maranzano (1995) <sup>3)</sup>	RT: 15/3/3d, 4日休止後15/5/5d	対麻痺例に大量, 他に中等量	107/109 98	49/82 60	31/82 38	2/18 11				
Sundaresan (1995) <sup>3)</sup>	椎体切除術	併用あり	59/69 86	40/64 63	16/40 40	3/12 25				
Helweg-Larsens (1996) <sup>3)</sup>	RT: 28/7/7d		58/60 97	12/31 39	13/31 42	9/43 21				
Maranzano (1997) <sup>3)</sup>	RT: 16/2/2w	中等量	21/23 91	10/20 50	0/6 0	4/9 44				

RT: 放射線治療, LAM: 椎弓切除術, \* 定量的総説, \*\* 術後照射例を7%含む, \*\*\* ランダム化比較試験, エビデンスレベル: I (カナダ特別研究班)<sup>3)</sup>

ない。8～12Gyの1回大量照射を有効とする報告もあるが、一般的な方法は30～40Gy/10～20分割/2～4週間である。他に28Gy/7分割/7日や15Gy/3分割/3日施行後4日休止し効果のみられた症例に対して15Gy/5分割/5日間の照射を追加する方法などが行われている。悪性リンパ腫や形質細胞腫など、治癒の期待できる限局した放射線高感受性腫瘍に対しては、40～50Gy/4～5週の照射を行う。治療開始時に歩行可能な症例であれば約80～95%で歩行機能が維持され、不全対麻痺例でも約35～65%に歩行機能回復が得られるが、完全対麻痺に至ると僅かに0～30%に歩行機能回復が認められるのみである(表2)。放射線治療効果を予測する因子として、治療開始時の神経症状以外に原発腫瘍の組織型がある。悪性リンパ腫や骨髄腫、乳癌などの放射線高感受性腫瘍は良好な反応を期待できる。しかし、椎体圧潰による骨性圧迫が存在する場合は放射線治療が奏効しないことが多い<sup>18)</sup>。完全対麻痺に至ると放射線治療効果を期待することは難しく、ある程度の生命予後が期待できる症例では手術を第1選択とすべきであり、症状出現より24時間以内できれば12時間以内の治療が望ましい。手術は前方からのアプローチによる椎体切除、後側方からのアプローチによる後方要素・椎弓根・椎体の部分切除、後方からのアプローチによる椎弓切除の三つの方法に分けられる。転移性脊椎腫瘍の場合、その殆どは前方または前側方から脊髄を圧迫しており、椎弓切除では圧迫を解除することはできず逆に脊椎の不安定性を増すだけの結果となる。

神経機能回復のために有効な除圧を行うには、前方あるいは前後からのアプローチによる椎体切除あるいは全脊椎切除が必要である。他の手術適応として、脊椎の支持性・可動性の傷害、高位頸髄レベルの圧迫、放射線低感受性腫瘍や骨性圧迫・放射線治療部再発など放射線治療非適応例、組織診断のための検体採取がある(表3)。しかし、手術には約5～30%の合併症が認められる<sup>26)</sup>ため、適応の判断は慎重に行わなければならない。脊髄圧迫症候群において認められる浮腫は、脊髄実質の物理的圧迫や硬膜外静脈の血栓形成に伴う虚血に起因するものであり、脳脊髄転移とは病態生理が異なる。しかし、ステロイド剤は疼痛緩和、浮腫軽減、放射線治療後の神経症状改善に関して脳転移と同様に非常に有効であり、禁忌となる合併症を有する場合を除き全例において併用すべきである。至適投与量は確立されていないが、初回にdexamethasone 10～20mgを静注、その後4～6mgを6時間ごとに静注あるいは経口にて投与し、反応をみて漸減する中等量の投与方法が一般的である。しかし、初回にdexamethasone 96mgを静注後3日間は6時間ごとに24mgを経口投与し2週間で漸減するステロイド大量療法の有効性が示されており<sup>25)</sup>、神経症状の進行が急速な場合やMRI上の脊髄圧迫・浮腫が高度な症例に対して適用すべきである。脊髄圧迫症候群のステロイド大量療法における重篤な副作用発生は1～14%と報告されている<sup>20, 25, 30)</sup>。脊髄圧迫症候群の治療に関しカナダから文献的考察に基づくガイドラインが示されたが<sup>31)</sup>、放射

表3 脊髄圧迫症候群の治療方針

治療の要点
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 早急に治療を開始する。神経症状出現から24時間以内が望ましい。</li> <li>・ 放射線腫瘍医、整形外科医、腫瘍内科医、看護師、理学療法士によるチーム医療を行う。</li> <li>・ 神経症状が生じている場合は、禁忌例を除きステロイド療法を併用する。</li> </ul>
治療法選択指針
放射線治療を第1選択とすべき患者及び腫瘍背景
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 歩行可能例。</li> <li>・ 放射線高感受性腫瘍：悪性リンパ腫、骨髄腫、小細胞肺癌など。</li> <li>・ 一つ以上のレベルにおける責任病巣の存在。</li> <li>・ 全身状態不良のため手術不可能、あるいは予測される生命予後から手術のメリットがないと判断される場合。</li> </ul>
手術を第1選択とすべき患者及び腫瘍背景
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 完全対麻痺が生じて24時間以内の症例。</li> <li>・ 椎体圧潰による骨性圧迫がある、あるいは脊椎の支持性・可動性の傷害を伴う症例。</li> <li>・ 高位頸髄レベルの傷害。</li> <li>・ 放射線治療中に神経症状の進行が認められる症例、あるいは既往の放射線治療部における再発。</li> <li>・ 悪性腫瘍の既往がない症例で、生検による病理組織診断が得られない場合。</li> </ul>

線治療へのステロイド大量療法併用の有効性、神経症状発現前の症例に対する放射線治療の有効性が明らかでない以外は、放射線治療の至適線量・分割方法や手術適応、中等量のステロイド併用などについて明確な指針を与えるものはなく、今後さらに研究を重ねる必要がある。

#### 脳神経圧迫症状

癌による脳神経圧迫症状は脳幹部、髄膜や頭蓋底への転移、浸潤により生じる。頭蓋底病巣は乳癌、肺癌の血行性転移や頭頸部癌の直接浸潤が多く、脳神経症状より病巣の存在部位を推定することが可能である。最も頻度の高い第Ⅰ脳神経傷害は中頭蓋窩や後頭蓋窩の病巣で生じ、限局した持続性の鈍痛に加えて発作性電撃痛、拍動痛を生じる。眼球運動麻痺、複視として現れる第Ⅱ、第Ⅲ、第Ⅳ脳神経傷害では海綿静脈洞の病巣を疑う。軟口蓋、咽喉頭、食道上部の筋を支配する第Ⅴ、第Ⅵ、第Ⅶ脳神経は頸静脈孔への腫瘍浸潤により傷害され嚥下傷害や構音障害、嘔声を来す。頭蓋底転移への放射線治療は、30～36Gy/10～12分割の対症的治療線量により約50%～80%の症状改善率が得られる<sup>32,33)</sup>が、脳神経症状の回復のためには、発症後早期の治療開始が重要である。頭蓋底に限局した転移で他臓器に病巣がない場合は長期予後が期待されるため、根治的な照射野と線量の設定を行う。

#### 末梢神経圧迫症状

癌による末梢神経傷害の原因は、大部分が近傍の腫瘍による直接浸潤や圧迫であり、支配領域の疼痛と運動傷害が生じる。腕神経叢(C5からT1)傷害は、Pancoast症候群、乳癌の転移によるものが多く、肺癌の約9%、乳癌の約3%に腕神経叢傷害が認められる<sup>33)</sup>。症状は上肢への放散痛、知覚異常や筋力低下である。放射線治療は40～50Gy/4週～5週以上の線量で良好な症状改善が得られる(表4)。腰仙骨神経叢(L5～S3)傷害は主に

表4 腕神経叢圧迫症状に対する放射線治療の有効率

報告者	患者数	照射線量/分割回数	自覚症状改善率
Morris(1979) <sup>35)</sup>	11	60Gy/20	100%
	8	<60Gy/20	50%
Van Houtte(1984) <sup>36)</sup>	16	>50Gy/25	75%
	7	<50Gy/25	28.5%
Ampic(1985) <sup>37)</sup>	13	>40Gy/20	92%
	9	<40Gy/20	55.5%

骨盤部腫瘍の直接浸潤により生じる。症状は腰部～骨盤部痛、下肢への放散痛、下肢知覚異常であるが、対症的放射線治療により約80～100%の疼痛寛解が得られる<sup>38)</sup>。これらの神経叢傷害は、放射線線維症でも生じることがあり、放射線治療の既往を有する場合は鑑別を要する。

#### 転移性脳腫瘍

転移性脳腫瘍は血行性に全身転移を来たした進行癌の一病態であり原発巣未制御例が約半数、他臓器転移を伴う例が約半数認められ予後不良例が多い。病巣の大きさに比して広範囲な浮腫を伴うことが特徴であり、不全麻痺などの神経症状が約20～30%に認められる。手術適応となることが少ないこの疾患に対して放射線治療の役割は大きく、一般的な治療で約60～80%の患者に症状の改善が得られる。Radiation Therapy Oncology Groupによる約2000例のrandomized trialでは20Gy/1W, 30Gy/2W, 30Gy/3W, 40Gy/3W, 40Gy/4W, 50Gy/4Wのさまざまな分割回数と総線量による全脳照射で、照射法による症状改善率に差を認めず約60～90%に症状の改善が認められた<sup>39,40)</sup>。放射線照射技術の進歩により手術の代替療法として急速に普及した治療法に定位放射線照射がある。誤差1mm以内の高い精度で細いX線ビームを三次元的に集光させ、手術的放射線治療とも呼ばれるこの照射法により小さな転移性脳腫瘍に関して手術と同等の局所制御率が得られる。転移性脳腫瘍に対しては腫瘍サイズ3cm以下、病巣数4箇所以下が一般的な適応条件である。定位放射線治療は頭蓋内から体幹部の腫瘍へと適応を拡大させつつある。

#### 結 語

癌の緩和ケアにおける放射線治療の役割は癌の転移や直接浸潤による疼痛、浮腫、神経症状などの改善と予防である。有害事象は根治的放射線治療に比較して軽度であるため患者の身体的負担は小さく、全身状態が不良であっても適応を検討することができる。緩和ケアを必要とする多くの病態において、症状の原因病巣が比較的限局してその局在を画像診断で正確に把握することが可能であれば、放射線治療は有効な治療方法となりえる。

#### 文 献

- 1) Ostler, P.J., Clarke, D.P., Watkinson, A.F., Gaze, M.N. : Superior vena cava obstruction : A modern management strategy. *Clinical Oncology*, 9 : 83-89, 1997

- 2 ) Robert, G.P. : Palliative use of ionizing radiations. *Acta. Oncologica*, 35 : 981 987 ,1996
- 3 ) Egelmeers, A., Goor, C., Meerbeeck, J., Weyngaert, D. : Palliative effectiveness of radiation therapy in the treatment of superior vena cava syndrome., *Bull. Cancer Radiother.*, 83 : 153 157 ,1996
- 4 ) Hogan, D.K., Rosenthal, L.D. : Oncologic emergencies in the patient with lymphoma. *Seminars in Oncology Nursing*, 14 : 312 320 ,1998
- 5 ) Perez-Soler, R., McLaughlin, P., Velasquez, W.S., Hagemester, F.B., *et al.* : Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J.Clin.Oncol.*, 2 : 260 266 , 1984
- 6 ) Mineo, T.C., Ambrogi, V., Nofroni, I., Pistolesse, C. : Mediastinoscopy in superior vena cava obstruction : Analysis of 80 consecutive patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 68 : 223 226 ,1999
- 7 ) Davenport, D., Ferree, C., Blake, D., Raben, M. : Radiation therapy in the treatment of superior vena caval obstruction. *Cancer*, 42 : 2600 2603 ,1978
- 8 ) Armstrong, B.A., Perez, C.A., Simpson, J.R., Hederman, M.A. : Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 13 : 531 539 ,1987
- 9 ) Rodrigues, C.I., Njo, K.H., Karim, A.B. : Hypofractionated radiation therapy in the treatment of superior vena cava syndrome. *Lung Cancer*, 10 : 221 228 ,1993
- 10 ) Chan, R.H., Dar, A.R., Yu, E., Stitt, L.W., *et al.* : Superior vena cava obstruction in small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 38 : 513 520 ,1997
- 11 ) Dombrowsky, D., Hansen, H.H. : Combination chemotherapy in the management of superior vena caval obstruction in small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Acta. Med. Scand.*, 204 : 513 516 ,1978
- 12 ) Urban, T., Lebeau, B., Chastang, C., Leclerc, P., *et al.* : Superior vena cava syndrome in small cell lung cancer. *Arch. Intern. Med.*, 153 : 384 387 ,1993
- 13 ) Wurschmidt, F., Bunemann, H., Heilmann, H.P. : Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome : A multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 33 : 77 82 ,1995
- 14 ) Escalante, C.P. : Causes and management of superior vena cava syndrome. *Oncology*, 7 : 61 68 ,1993
- 15 ) Shah, R., Sabanthan, S., Lowe, R.A., Mearns, A.J. : Stenting in malignant obstruction of superior vena cava. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 112 : 335 340 , 1996
- 16 ) Nicholson, A.A., Ettles, D.F., Arnold, A., Greenstone, M., *et al.* : Treatment of malignant superior vena cava obstruction : Metal stents or radiation therapy *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 8 : 781 788 ,1997
- 17 ) Marder, V.J., Bele, W.R. : *Fibrinolytic Therapy 1987*, J.B. Lippincott, Philadelphia, P.A. : 1987 pp.1393 1437
- 18 ) Pigott, K.H., Baddeley, H., Maher, E.J. : Pattern of disease in spinal cord compression on MRI scan and implications for treatment. *Clinical Oncology*, 6 : 7 10 ,1994
- 19 ) Maranzano, E., Latini, P., Checcaglini, F., Perrucci, E., *et al.* : Radiation therapy of spinal cord compression caused by breast cancer : report of a prospective trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 24 : 301 306 ,1992
- 20 ) Greenberg, H.S., Kim, J.H., Posner, J.B. : Epidural spinal cord compression from metastatic tumor : Results with a new treatment protocol. *Ann. Neurol.*, 8 : 361 366 ,1980
- 21 ) Young, R., Post, E., King, G. : Treatment of spinal epidural metastases. *J. Neurosurg.*, 53 : 741 748 , 1980
- 22 ) Findlay, G.F. : Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 47 : 761 768 ,1984
- 23 ) Landmann, C., Hunig, R., Gratzl, O. : The role of laminectomy in the combined treatment of metastatic spinal cord compression. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 24 : 627 631 ,1992
- 24 ) Levi, M., Dale, J., Stein, M., Ben-Shahar M., *et al.* : The management of metastatic spinal cord compression : A radiotherapeutic success ceiling. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 27 : 231 234 ,1993
- 25 ) Sorensen, S., Helweg-Larsen, S., Mouridsen, H., Hansen, H.H. : Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy : A randomised Trial. *Eur. J. Cancer.*, 1 : 22 27 ,1994

- 26) Maranzano, E., Latini, P.: Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 32 : 959 967 ,1995
- 27) Sundaresan, N., Sachdev, V.P., Holland, J.F., *et al.*: Surgical treatment of spinal cord compression from epidural metastasis. *J. Clin. Oncol.*, 13 : 2330 2335 ,1995
- 28) Helweg-Larsen, S.: Clinical outcome in metastatic spinal cord compression. A prospective study of 153 patients. *Acta. Neurol. Scand.*, 94 : 264 275 ,1996
- 29) Maranzano, E., Latini, P., Perrucci, E., Beneventi, S., *et al.*: Short-course radiotherapy ( 8 Gy  $\times$  2 ) in metastatic spinal cord compression: An effective and feasible treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 38 : 1037 1044 ,1997
- 30) Heimdal, K., Hirschberg, H., Slettebo, H., Watne, K., *et al.*: High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression. *J. Neurooncol.*, 12 : 141 144 ,1992
- 31) Loblaw, D.A., Laperriere, N.J.: Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: An evidence-based guideline. *J. Clin. Oncol.*, 16 : 1613 1624 ,1998
- 32) Greenberg, H., Deck, M., Vikram, B.: Metastasis to the base of the skull: Clinical findings in 43 patients. *Neurology*, 31 : 530 537 ,1981
- 33) Vikram, B., Chu, F.: Radiation therapy to metastases to the base of the skull. *Radiology*, 130 : 465 468 ,1979
- 34) Son, Y.: Effectiveness of irradiation therapy in peripheral neuropathy caused by malignant disease. *Cancer*, 20 : 1447 1451 ,1967
- 35) Morris, R.W., Abadir, R.: Pancoast tumor: The value of high dose radiation therapy. *Radiology*, 132 : 714 719 ,1979
- 36) Van Houtte, P., MacLennan I, Poulter, C., Rubin, P.: External radiation in the management of superior sulcus tumor. *Cancer*, 54 : 223 227 ,1984
- 37) Ampil, F.L.: Radiotherapy for carcinomatous brachial plexopathy. A clinical study of 23 cases. *Cancer*, 56 : 2185 2188 ,1985
- 38) Russi, E.G., Pergolizzi, S., Gaeta, M., Mesiti, M., *et al.*: Palliative radiotherapy in lumbosacral carcinomatous neuropathy. *Radiotherapy and Oncology*, 26 : 172 173 ,1993
- 39) Borgelt, B., Gelber, R., Kramer, S., Brady, L.W., *et al.*: The palliation of brain metastases: final results of the two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 6 : 1 9 ,1980
- 40) Kurz, J.M., Gelber, R., Brady, L.W.: The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 7 : 891 895 ,1981

## *Radiation therapy in palliative care*

*Hitoshi Ikushima, and Hiromu Nishitani*

*Division of Radiology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Radiation therapy is a valuable treatment for palliation of local symptoms with consistently high response rates in the relief and control of bone pain, neurological symptom, obstructive symptoms, and tumor hemorrhage. Over than 80% of patients who developed bone metastasis and superior vena cava syndrome obtained symptom relief by radiation therapy. Radiation therapy is also well established as an effective treatment for brain metastasis, improving symptoms and preventing progressive neurological deficits, and recently stereotactic irradiation had become a alternative treatment of surgery for small metastatic brain tumors. Both radiation therapy and surgery are effective in the initial treatment of malignant spinal cord compression syndrome, and no advantages of surgery over radiation therapy has been demonstrated in published series when patients have a previously conformed diagnosis of malignant disease and no evidence of vertebral collapse. The outcome of treatment depends primarily upon the speed of diagnosis and neurological status at initiation of treatment. It is very important to start radiation therapy before patient become non-ambulant. Low irradiation dose and short treatment period of palliative radiation therapy can minimize disruption and acute morbidity for the patients with advanced cancer with enabling control of symptoms and palliative radiation therapy is applicable to the patient even in poor general condition.

Key words : radiation therapy, palliative care, cancer

## 特集：徳島の緩和ケア

# 徳島県唯一の緩和ケア病棟「ホスピス徳島」を開設して - 2年半の運営の実際と今後の問題点について -

荒瀬 友子

医療法人若葉会 近藤内科病院緩和ケア病棟長

(平成17年5月17日受付)

(平成17年5月20日受理)

### はじめに

ホスピス・緩和ケア病棟では治癒が望めないと判断された予後6ヵ月以内の悪性腫瘍患者を対象として、緩和的治療、看護を行っている。全国の承認された緩和ケア病棟は139施設(平成17年1月現在)であり、「ホスピス徳島」は平成14年4月に開設された現在のところ徳島県で唯一の緩和ケア病棟である。開設後2年6ヵ月間に222名の入院患者を受け入れ、192名をお見送りさせていただいた。

ホスピス徳島は1983年11月12日に徳島市の南に開院した近藤内科病院(ベッド数35床)の中に、平成14年の病院改築にあたり新たに併設された緩和ケア病棟で、ベッド数は20床あり、全室が個室となっている。そして、われわれの目指す緩和ケアの理念とは「生命予後の限られた患者の心と身体の苦痛を緩和するために、できる治療を精一杯行い、患者の思いを最大限に尊重し、命の質を高める医療を目指す、また家族が愛するひととの貴重なひとときを、少しでも充実して過ごせるようお手伝いする」ことである(写真1)。



写真1

### ホスピス徳島2年半の統計

ホスピス徳島の病床稼働率は平成14年度54.4%であったものが平成15年度は73.3%、平成16年度は半年間であるが85.6%と開設以来、年々上昇し、それにつれて平均在院日数も増加している(図1)。緩和ケア病棟では入院患者の殆どが死亡退院という特殊な状況にあり、死亡退院数は平成14年度:70名、平成15年度:79名、平成16年度半年:43名、と2年半の間に合計192名となっている。

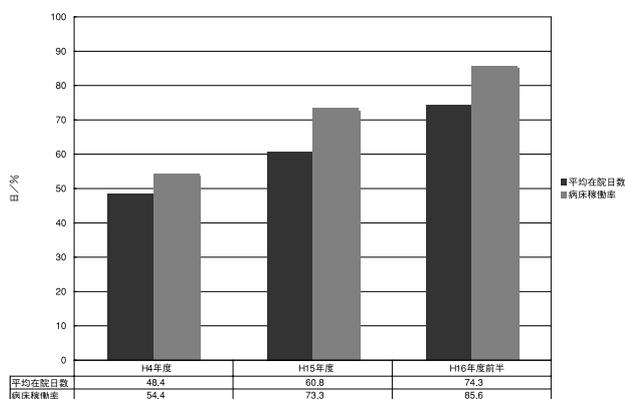


図1 平均在院日数と病床稼働率

192名の癌の部位別に占める割合をみると胃癌、肺癌、大腸癌、膵癌、肝癌の順に多くを占めている(図2)。

192名の男女比はほぼ同数、年齢分布は40代から90代の各年代にわたり70代が最も多く、平均年齢は70.5歳であった(図3)。

緩和ケア病棟在院日数は最短2日から最長574日まであり、平均は52.9日であった。このうち1ヵ月未満が56.8%と半数以上を占め、一方6ヵ月以上になった場合も5%あった(図4)。

入院に際してホスピス徳島についての情報源は、医師

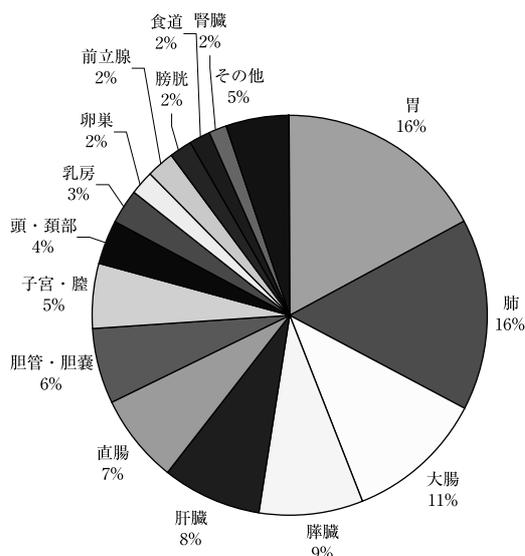


図2 悪性腫瘍の部位別に占める割合 (2002.4.1~2004.9.30)

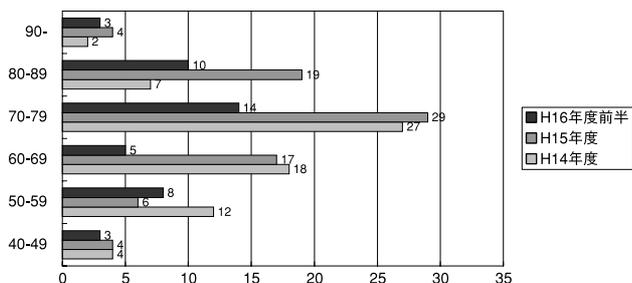


図3 年齢分布 (2002.4.1~2004.9.30)  
症例：192名 (男94：女98)  
平均：70.5歳 (40.95)

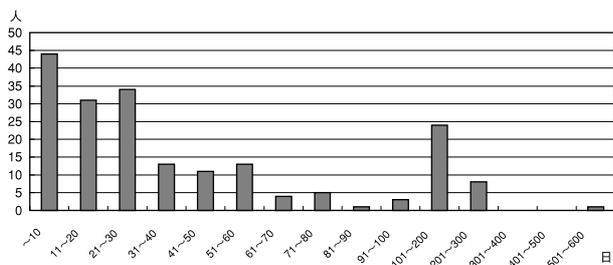


図4 緩和ケア病棟滞在日数 (2002.4.1~2004.9.30)  
平均52.9日 (2~574日)/192名

からの説明が最も多く、新聞などのメディアからや友人・知人、医療相談員、インターネットからも情報を得ていることがわかった (表1)。

192名のうち174名 (90.6%) は紹介患者であり、徳島県内の総合病院からの紹介が119名 (68%)、医院などからの紹介が43名 (25%)、県外からも12名 (7%) あった (表2)。

表1 「ホスピス徳島」への情報源

	H14	H15	H16
医師からの説明	21	46	24
知人・友人の薦め	0	6	2
医療相談員からの説明	1	6	3
新聞から	0	13	6
インターネットから	0	6	0
市民講座で話を聴いて	0	1	0
テレビなどメディアから	1	0	4
身内・知り合いに医療関係者がいて	0	2	2
身内・知り合いを緩和ケアで看取り	0	1	2

表2 「ホスピス徳島」入院患者の紹介元 (2002.4.1~2004.9.30)

1) 徳島県内の医療施設からの紹介：162	
総合病院からの紹介	119
徳島大学附属病院	30
徳島県立中央病院	23
徳島赤十字病院	43
徳島市民病院	15
その他	8
医院などからの紹介	43
2) 徳島県外の医療施設からの紹介：12	
計	174 (90.6%)

192名の住所をみると徳島市を含む東部地区が最も多く約81.1%を占め、ついで南部地区が多く18.2%、西部地区は0.7%と少数であった。これは当院が徳島市の南、西新浜に位置しているための立地条件によると考えられる。実際、入院中の面会は頻回になることが多く、地理的条件も入院を考える際には重要である。

入院時の意識調査をみると、192名のうち緩和ケア病棟とわかって入院した患者は140名 (73%)であったが、52名 (27%) は未告知であった。告知済みの平均年齢66.4歳に比べ、未告知81.5歳と未告知の年齢層は告知に比べて明らかに高くなっている。緩和ケア病棟入院に際しては告知されていることが望ましいのであるが、病名告知は絶対条件ではなく、特に高齢者の場合は癌の告知の必要性がない場合もあると考えられる。

運営の実際

次に「ホスピス徳島」入院までの流れを説明すると、まず、医療相談員による緩和ケア相談の受付をして、予約制の緩和ケア外来での診察、相談を受けていただく。その後、緩和ケア病棟入退院判定会議において入院して

いただくのが適当と判定され、ベッドが確保されれば緩和ケア病棟入院となる（図5）。

緩和ケア病棟「ホスピス徳島」の入棟基準は、医師により治癒が望めないと判断された予後6ヵ月以内の悪性腫瘍の患者を対象とし、本人と家族、またはそのいずれかが入院を希望していることが原則であり、入院時に病名・病状について理解していることが望ましいが、理解していないときには本人の求めに応じて、適切な病名・病状の説明がなされることを家族が了承していることを必要条件としている（表3）。

医療相談員による緩和ケア相談の受付

緩和ケア外来での診察、相談（週1回）

（主治医の紹介状、血液検査結果、画像など必要）

緩和ケア病棟入退院判定会議にて判定

緩和ケア病棟入院

（または外来通院、往診・訪問看護による在宅ケア）

図5 「ホスピス徳島」入院までの流れ

表3 緩和ケア病棟入棟基準  
（近藤内科病院「ホスピス徳島」）

- 1) 医師により治癒が望めないと判断された予後6ヵ月以内の悪性腫瘍の患者を対象とする。
- 2) 患者と家族またはそのいずれかが入院を希望していることが原則であり、診療情報提供書があることが望ましい。
- 3) 入院時に病名・病状について理解していることが望ましい。理解していないときには患者の求めに応じて、適切な病名・病状の説明がなされることを家族が了承していること。
- 4) 社会的、経済的、宗教的な理由で差別しない。
- 5) 介護者休暇

緩和ケア病棟設置基準によれば、看護師の配置は入院患者数15人に対し看護師1名となっているが、末期癌患者が集まる緩和ケア病棟では多くの人手が必要で、とてもそれでは十分なケアができず、ホスピス徳島では20名（平成17年1月1日現在）の看護師が配置されている。それに対し緩和ケア専従医は1名で、その他、精神科医を含め多くの医師の協力を得て診療を行っている。また、緩和ケアは特にチーム医療が必要で医師、看護師のみならず多くのコ・メディカルチームケア、さらにボランティアの働きも重要となってくる。現在登録されているボランティアは10名で週2回のティーサービス、季節の

行事、カフェコーナーの営業などの活動を通して、日常の風を持ち込みくつろぎの時を作りだしている（表4）。

緩和ケア病棟入院費用について説明すると、健康保険が適用され、1日当たり37,800円の定額医療となっている（表5）。

表4 「ホスピス徳島」スタッフ

看護師：兼任師長1、主任1、専任19、助手2
医師：緩和ケア専任1、兼任4（内科医）
パート3（精神科医、内科医、麻酔科医）
協力医（外科、整形外科、皮膚科、耳鼻科、眼科、歯科）
緩和ケア相談員：専任1
理学療法士：兼任1
作業療法士：兼任1
薬剤師：兼任1
管理栄養士：兼任2
音楽療法士：1
ボランティア：10

表5 緩和ケア病棟入院費用

1) 医療費 定額医療 1日につき 37,800円(自己負担1~3割)	
（ただし、自己負担額が月額72,300円を超えるものについては、高額療養費支給制度の対象となります。）	
2) 食費 一般	1日780円
市町村税非課税世帯（入院90日以内）	1日650円
市町村税非課税世帯（入院90日以降）	1日500円
3) 室料	
無料個室 10室	
有料個室 5,000円 7室、6,000円 2室、10,000円 1室	
4) 雑費	
オムツ代、洗濯機・乾燥機使用料、貸し出し料、電気代など	

まだ僅か2年半の経験ではあるが、ホスピス徳島での活動を通じてわれわれは、緩和ケアにおいてはペインコントロールを中心とした身体的症状の緩和だけでなく、患者本人のみならず家族を含めた精神的ケアの重要性を痛感している。現在、精神的ケアの実践についてわれわれは、医師、看護師、理学療法士などのスタッフによる日々のケアが最も重要であると考えて、常に患者の話を聴き、誠実に対応し、信頼関係を築くように努めている。看護師長をはじめ看護師スタッフ全員と理学療法士によるマッサージを通してのリラゼーションと対話も非常に有効であるように思われる。その他、ボランティアによるティーサービス、音楽療法、季節の行事、ミニコンサートなども精神的ケアに寄与しているように思われる。また、ホスピス緩和ケアに特徴的な家族に対するケアについては、亡くなられて3ヵ月後に受け持ち看護師から

お見舞いの手紙を出し、さらに亡くなられて1年以上経過後の家族を対象に年1回家族会を開催している。

ここで少し病棟内の説明をしたいと思う。ホスピス徳島は廊下が広く作られていて(写真2)、病状に応じて歩行器、車椅子を使って、またベッドのまま病棟内の廊下を移動する散歩も行われている。病室はベッドの傍に清潔なトイレがあるのが特徴である(写真3)。ナースステーションが広く時には患者も滞在している(写真4)。寝たままに入れる介護浴室は最後まで入浴が可能で非常に喜ばれている(写真5)。ボランティアのティーサービスも好評である(写真6)。デイルームでは季節の行事、ミニコンサートも行われる(写真7)。ミニコンサートはピアノのある1階緩和ケアラウンジでも行われている。

表6は平成15年度1年間に行われた「ホスピス徳島」行事一覧である。

表6 平成15年度「ホスピス徳島」行事一覧

4月	お花見お茶会、ミニコンサート(落語会)
5月	端午の節句お茶会、緩和ケアガーデン鯉のぼり
6月	ミニコンサート(フルーツとピアノ)
7月	七夕祭りお茶会
8月	阿波踊り(ぼんま連)、勝浦川健康花火大会
9月	お月見お茶会
10月	ミニコンサート(フルーツとピアノ)
11月	秋味わいお茶会、オカリナ演奏会、家族会
12月	クリスマス会
1月	餅つき大会
2月	節分豆まきとお茶会
3月	ひな祭りお茶会



広い廊下はベッドでも散歩ができる

Corridor of Palliative care ward

写真2



介護浴室：体力のない患者さんでも入浴可能、痛みを緩和する効果もあり

写真5



病室

室内のトイレは最後まで自力での希望を叶えるため

フローリングの床

写真3



ボランティアさんによるティーサービス

写真6



ナースステーションでは時には患者さんも滞在

写真4



デイルームでのコンサート&お茶会

写真7

#### 4. 今後の課題

さて、徳島県における平成14年の癌による死亡者は2,260人であり、その内「ホスピス徳島」における死亡者数は70人でわずか3.1%にしか過ぎない。全国的にみてもホスピスで亡くなる患者の割合は約3%と同様の状況である。

今後の課題として、ホスピス徳島のさらなる充実のためにホスピス専門看護師の養成、緩和医療専門医の増加をはかり、精神的ケアの専門家、ボランティアの募集を行うこと、さらに在宅ホスピス・緩和ケアの推進を目指すことなどがある。在宅療養を可能にするためには地域の診療所などとの病診連携、訪問看護ステーションとの連携も必要である。ホスピス徳島でお受けできるのはわずか3%にしかすぎないので、その他の多くの末期癌の方は一般病院で最期の時を迎えているわけである。ホスピス・緩和ケアの一般医療への普及も重要な課題であり、今後は一般病棟での緩和ケアの推進が是非とも必要である。この春から徳島大学病院、市民病院の医師の卒後研

修が開始される予定となっているが、診療と教育を両立させるためには緩和ケア専門医の増員が是非とも必要である。ホスピス徳島では緩和ケア専門医を募集している。是非応募して下さい。

「ホスピス徳島」 緩和ケア相談

TEL : 088 663 0070

医療相談員

(メディカルソーシャルワーカー)へ

インターネット

<http://www.kondo-hp.com/>

近藤内科病院ホームページへ

#### 参考資料

- 1) 志真泰夫：わが国におけるホスピス・緩和ケアの歩み - 現状と展望 - . ホスピス・緩和ケア白書2004 : 19, 2004
- 2) 恒藤 暁：わが国のホスピス・緩和ケア病棟の実態 . ホスピス・緩和ケア白書2004 : 10, 15, 2004

## *The two and half year experience of Hospice Tokushima*

*Tomoko Arase*

*The Medical Director of Hospice Tokushima, Kondo Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Hospice Tokushima, the first hospice in Tokushima, was opened in April 2002. Since then, 192 patients included 70 in 2002, 79 in 2003, and 43 in the front half of last year have past away for two and a half years. Of those patients, the average of age was 70.5 years old. They stayed for average of 53 days at the hospice. The number of patients has increased gradually. Ninety one % of patients were recommended from other hospitals. Twenty seven % of patients did not know their diagnosis of diseases. Hospice Tokushima has 20 private rooms, and the occupation rate of bed increased year by year, 54.4% in 2002, and 73.3% in 2003. It is important that the team of doctors, nurses, co-medicals and volunteers cares patients together.

We have learned that the role of palliative care is not only symptom control but also mental care of the patients and their families.

Key words : hospice palliative care, Hospice Tokushima, analysis of hospice patients

**特集：徳島の緩和ケア****在宅医療の立場から**

河野 知 弘

河野内科

(平成17年4月26日受付)

(平成17年5月18日受理)

## はじめに

人生最期のとき、誰もが自宅で愛する家族に見守られて静かに自分の一生を閉じたい、回復が期待できないのに延命のためだけに体に何本もの点滴チューブがつくのは誰もがごめんだと思っているものと思っていた。ところが最近では違ってきているようである。訪問看護師とかヘルパーが少しでも悪くなると入院をすすめているためであろうか、介護保険が導入された頃から在宅医療を希望する患者が減少してきている。

来院した一般患者、50歳～70歳までの男女50人に自分または家族ががん末期になったとき在宅での治療を希望するかを対談しながらアンケート用紙に記載してもらった。

## アンケート

あなたが万一がん末期になったときどこで最期を迎えたいと思いますかの質問にはホスピスを希望するひとが19人ともっとも多く、一般病院は10人、癌専門病院は7人で、自宅と答えた人は13人にすぎなかった。その理由として、介護・看護をしてくれる家族がいないと答えたのは一人だけで、みんな最後まで適切な治療を受けたいからとの答であった。

がん末期には痛み、苦しみ、孤独、死への恐怖など特別なイメージがあるので、がん末期とそれ以外の病気とで入院・在宅医療への要望に違いがあるかの質問には14人は違いがあると答えたが、回答の3分の2の23人はがん末期も同じであるとの答であった。

がん末期の延命治療を望むかの質問には大多数が望まないと答えている。その理由として、ほとんどが家族に負担をかけたくないからとの答で、経済的理由をあげたのは一人だけであった。一方、家族ががん末期になったとき、延命治療を望むかの質問には、望むが8人、望ま

ないが22人、そのときになってみなければわからないが16人であった。すなわち自分の場合は家族に迷惑をかけたくないで延命治療を望まないが、家族の場合はずっと生きてほしいというのが本音のようである。したがって家族ががん末期になったとき、入院治療を希望するのが4分の3を占めている。その理由として病院で最後まで専門的な治療・看護を受けさせたいとの答が半数以上であった。在宅でもモルヒネをつかった疼痛管理、酸素吸入、中心静脈栄養とか胃瘻などの栄養管理、胸水・腹水の除去など入院のベッドサイドで行う医療とほぼ同じ医療が可能であるが、そのことを半数以上が知っているが、知っていてもやはり入院を希望していた。

在宅医療のよさを知っていただくために、患者の了解を得て私が行っている2例について紹介する。

## 症 例 1

63歳男性。平成14年1月に大学病院で原因不明の間質性肺炎の診断。平成14年5月より在宅酸素療法を受けていたが、呼吸困難が強くなり通院できなくなったため、平成16年11月在宅医療を目的に当院を紹介される。酸素を9L吸入しても経皮酸素飽和度は82%しかなく、ベッド上で座っていても呼吸困難がある。トイレに行ったあとなどは健康なひとが1000mを全力疾走したような息苦しさ、動悸を感じるとのことである。また食事をする間呼吸ができないからほとんど食べられないため、20kg以上の体重減がある。

在宅医療を開始するとき、この疾患は原因不明であり治療法がないこと、末期の状態で明日死亡する可能性もあること、当院は24時間365日の対応ができないこと、その他在宅でできることできないこと、などを患者・家族と十分な話し合いを行った。患者は入院ではプライバシーがないこと、感染の危険性があること、在宅ならずっと家族と一緒に過ごせ、気兼ねのない自由な時間がある

こと、急変時やもっと悪くなったときの治療に不安が残るが、人工呼吸器装着などの延命治療は希望しないので在宅医療を希望するとのことである。胸部レントゲン(写真1)は両側下肺野にスリガラス状陰影があり、横隔膜の上昇、すなわち肺の縮小がみられる。その1年前の胸部CT(写真2)では肺泡領域がつぶれ、細気管支の拡張と蜂巣状を認める。1年以上前のレントゲンであるが、これ以降は呼吸困難が強く受診できなくなったからである。

真綿で首を絞められるような苦しみというが、大変な呼吸困難にもかかわらず、落ち込んだ雰囲気はみられず、奥様や愛犬と明るく残された命を生きている。



写真1 症例1 . 胸部レントゲン

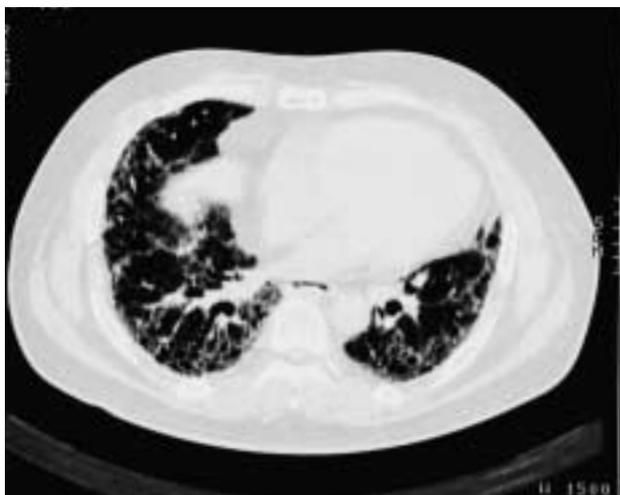


写真2 症例1 胸部CT像

## 症 例 2

多くのひとは癌と診断されるとすぐに死を宣告されたのも同然、人生おしまいと思っているようである。症例2はそのような例である。76歳男性。平成5年よりC型慢性肝炎、慢性閉塞性肺疾患で治療中、13年に肝癌発症しエタノール注入療法などを受け、症状が安定したため14年12月介護型病院に入院。その入院生活は、個室で話し相手がいないので、気分が落ち込む。食欲がないので経鼻栄養をされる。することがないのでベッドからでることがほとんどなく、自然と寝たきりの生活であったという(病院は管理の面からこのことをよろこぶ?)。ずっと安静臥床で過ごしていたため、廃用症候群となり要介護度5の状態となっていた。そこで家で寝ていても同じということで16年9月家族が無理に退院させ、当院



写真3 症例2 . 腹部造影CT像

表1 . 症例2 . 血液検査

白血球数	54( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )
赤血球数	380( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )
ヘモグロビン量	12.0( g/dl )
ヘマトクリット値	37.9( % )
血小板数	23.0( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )
総蛋白	6.0( g/dl )
アルブミン	3.0( g/dl )
AST(GOT)	45( IU/L )
ALT(GPT)	23( IU/L )
ALP	810( IU/L )
$\gamma$ -GT( $\gamma$ GTP)	272( IU/L )
コリンエステラーゼ	4907( IU/L )
血中アンモニア	59( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )
総コレステロール	170( mg/dl )
総ビリルビン	0.3( mg/dl )
$\alpha$ -フェトプロテイン	8.1( ng/ml )
PIVKA	226( MAU/ml )

に在宅医療を依頼。少量であるが自分で食事はとれ、関節の拘縮などで立つのがやっとの状態であった。在宅医療開始時の検査結果を(表1)に示したが、肝機能の余力は十分にあり、安静にしている必要はない。そこで「寝たきりの長生きよりは自分らしさのある生活」の方針で、時間がかかってもトイレには歩いていくこと、食欲がなくても経管栄養はしない、患者にかわってしてあげるのではなく、自分の力をひきだすお手伝いをして下さい、と連絡し訪問看護師、ヘルパーなどの協力を得てリハを開始した。現在ではトイレ・入浴は一人で可能、近所に歩いて散髪に行く、友人とステーキハウスでヘネシーを飲みながら食事をするとところまで改善してきている。

#### まとめ

アンケートの結果をまとめると、がん末期になれば、ホスピスなどへの入院を希望(その理由は最期まで治療を受けたいから)、そのことの裏返しではあるが、在宅

では十分な治療ができないとの認識があるようである。自分自身の延命治療を望まないのは家族へ負担をかけたくないから、家族ががん末期になったときはずっと生きてほしいと願っているようである。在宅で終末期医療を受けるためには、当然ながら介護してくれる家族が必要である。高齢化・核家族化の進行と家族それぞれが外での仕事を持っていることから、家族が看護・介護に手間・時間をかけることが困難となってきている。訪問看護、ヘルパーを最大限利用してもマンパワー不足が一番のネックとなる。

また、往診医、訪問看護師、ヘルパーなどが共通の認識をもてるようにカンファランスが気楽に行えるように、またかかりつけ医が不在のときに往診する医師など、在宅医療をバックアップする組織作りが望まれる。

終末期に入院か在宅医療か、そのときになってみなければわからないが、どちらを選ぶにしてもプロの目からその相談に乗ってくれるのはかかりつけ医である。普段からかかりつけ医をもつことをおすすめする。

## *Terminal care -views of a home doctor-*

*Tomohiro Kawano*

*Kawano-Naika, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

I made inquiries about terminal care from my patients. Most of them hope to admit to hospice or general hospital for the reason of reducing family's burden. Recently it became difficult that families take care the patient until their end at home. Because there is the defect of manpower however visiting nurses and helpers aid them. On this paper I show the possibility of wellness of terminal care at home through two cases with either idiopathic pneumonia or hepatoma with their consent.

Key words : terminal care at home, home doctor

**特集：徳島の緩和ケア****若すぎる死, それを支えた家族と医療スタッフ**

上 平 ゆかり

マスカット内科看護師

(平成17年4月28日受付)

(平成17年5月11日受理)

私は、何歳まで生きられるのか？あの日から幾度となく思うようになりました。

日本人の死亡原因のトップを占めるのが、悪性新生物（癌）と解っていても、他人事のように思い、身内から癌の人がいないことを願うのは誰しも同じと思います。

Tさんは、これまであまり病院へかかる事もなく、仕事に地域活動にと積極的に参加し、元気な日々を過ごしていました。1ヵ月位前より、体調の不良を訴え近院で内服治療を受けていましたが、症状が変わらず総合病院を受診し、検査の結果、膵臓癌で手術もできず余命3ヵ月と診断されました。セカンドオピニオンとして他医院の医師にも相談にのって頂きましたが、病状があまりにも悪化しており手術ができないとの事でした。39歳の若さで余命宣告される病気とは、本人・家族にとってやりきれない気持ちだったと思います。と同時に、脳裏に浮かんだのは痛み苦しみながら最期の時を迎える姿とそれを見守る家族の姿でした。

末期癌の殆どが痛みに悩まされ、痛みに耐える為、壁に爪跡を残した人もいと聞いたこともありました。私は、叔父、叔母に対して何も言葉はなくただ話を聞くだけでした。人に話すことで少しでも気が安らぐなると思い頻りに顔を見に行こうと思いましたが、かけてあげられる言葉が見つからず、自分の無力さ・知識の無さに情けなくなりました。

そう、あの時期は猛暑で、健康な者でも食欲が無くなったり、体調を崩しやすい夏でした。Tさんの病状を耳にしてからは、気分的にも落ち込む日々になりました。離れている私でさえこのような状態になるのに、家族は悲しみをこらえてのTさんの看病に対する苦労は計り知れないものがあったと思います。

家族は涙を流し、いとおしさと、言い知れぬ悔しさ・無念さが込み上げ、両親にしてみれば代わられるものなら

代わってあげたいと思っていたに違いありません。近院にかかっていたにもかかわらず、早期発見が無理であったにせよ、末期癌になるまで詳しい検査がされなかった事、させてやれなかった事が無念であり、言い尽くせぬ怒り・悲しみがあつたと思います。

この頃からTさんも自分の病名について気づき始めていたと思います。

両親は、「気の弱い子だから最後まで病名を伏せておきたい。」と言いましたが、いろんな情報が簡単に得られる時代……！気づいた時に「どうしてもっと早く知らせてくれなかったのか」と本人が悔しむと思うので、私は、告知した方がいいとアドバイスしました。Tさんが信頼している主治医に告知してもらうことにし、話してもらいました。Tさんも主治医を信頼し身を預け積極的に治療を受け続けました。

そんな中、家族は神・仏、あらゆる病気の心身の助けになる事には時間を惜しまず、病気回復を祈り駆けつづり回っていました。

病室に足を運んだ時、ベッドサイドにはたくさんのお守りがあり、神も奉ってありました。般若心経を書きながら、「僕はここで、こうして神様を信じるしかないんだよ……。」と言い常に拝んでいました。

入院生活も1ヵ月が過ぎ、胆のうにチューブを入れ黄疸も軽減し一時的に退院の運びとなりました。久しぶりに自宅に帰り、家族とともに食事ができる喜び、何でもない普通のことなのに……。幸せがあふれていました。

しかし、一家団欒の日々がそう長くは続きませんでした。

体力が無く、自分の好きな仕事に打ち込むことはできなかったけれど、訪問してくれる人と楽しそうに話す姿を幾度となく目にしました。Tさんは、仕事の場に立ち好きな仕事ができないということは、とても悔しい思いだったでしょう。この思いは、人生の幕を下ろすまで変

わることはなかったと思います。

両親には、手術治療もできず退院したわが子が病院に見捨てられてしまったような感じに思え、何とも言い表せない悲しみがあがり、病名発覚から余命を一日でも延ばしてやろうと、心身とも休まることができなかつたと思います。

叔父は、こう言ったそうです。「わしはな、息子の病気を知った時一晩泣いた。しかしな、最期まで見送り、旅立たせるまでは涙は見せえへんと心に決めた。」と言い、気丈に戦っていました。そう、今思えば叔父や叔母の涙は一度も見なかつたように思います。

医学的なことは、主治医に任せ、家族は治療を諦めず、知人から勧められた健康食品を調べTさんに服用させていました。最初は消極的でしたが、両親の勧めでアガリクスや、鮫の軟骨の粉末、タヒボチャ等を服用していました。又、通信販売で癌に効くと言う高価な水も取り寄せ服用したり、丸山ワクチンについても情報を集めていました。

Tさんの生きる一番の支えは家族の愛でした。妻の笑顔、子どもの笑い声、両親からの暖かい眼差しがあったからこそ最後まで戦い抜けたと思います。それから、観音様にお仕えしておられる住職様の生きるんだ！治るんだ！の言葉にも随分助けられたと聞きました。

告知から3ヶ月が過ぎた頃、弱々しい体を奮い起こし家族で息子の運動会を見に来ている姿を見かけ私「調子どう？」と声をかけると「僕は、本当はもう死んでなかつたらあかんのになぁ……。」と言い、一日一日を大切に何かを確かめるかのように、生きている姿が愛おしく今にも溢れ出しそうなあつい気持ちを抑えるのがやっとでした。

発病から8ヶ月が過ぎた頃、食事ができなくなり吐血と痛みが現れるようになり、再入院したと耳にしました。

ある日、病室を訪れ車イスで放射線治療を終え帰ったところと言う姿を見て、顔色は悪く、手足はやせ衰え、お腹がポッコリと膨らみベッドに移るのにも支えが必要で、常に点滴と共に行動しているTさんを見ると言葉を失い、うつむいていると、そんな私は「頑張るけん。一日でも長く生きられるよう頑張るわな。」と逆に励まされた気持ちになりました。

発病の頃より新聞にK病院の緩和ケア病棟のことが連載されているのを見つけ、末期の人への取り組みについて、知るようになりました。新聞の切り抜きを両親に

渡し、K病院にホスピスがあることを伝え、お世話になったらどうかと話をしていましたが、両親は「まだ早すぎる。今、入院させるのは可哀想だ」と言っていました。

しかし、日々冷たい床に布団を敷き、狭いスペースで寝泊まりするTさんの奥さんも大変だし、個室にいてもドアの開閉の音や廊下の足音が気になり、痛みに対する肉体的苦痛、精神的いらだち、死を意識しての恐怖・不安など、強いストレスも発生しました。Tさんもホスピスに転院して頑張りたいとの思いで、K病院への転院希望しました。

そこで新たな現実が飛び込んできました。そうです、ベッドの空きが無く、順番待ちとの事です。一方、総合病院では「いつ頃、転院できますか？」と急がされ、「一時退院して順番がくるまで、個人病院へ移ってはどうぞですか？」と言われ苦しい思いをしていたようです。

私も気になり、いてもたってもいられず直接、K病院緩和ケア病棟へ電話をしたところ、「いつ空くかということ、はっきりお答えできないんです。」と言う返事で、それもよく解ります。本人が希望する以上、一日でも早く転院させてあげたいという気持ちで一杯でしたが、そのすぐ後の言葉で救われました。「順番で行くと次です。」と言う返事が返ってきたのです。

K病院へ転院し、私は数日後に足を運びました。3階のホスピス病棟は静かで、病室には患者の名前でなく花の名前が書かれていました。

「あ・や・め」ここがTさんの部屋でした。

とても病院とは思えない、さながらワンルームマンションの雰囲気でした。病室も明るく、家族だけの時間が過ごせる配慮がなされ付き添われていた奥さんもゆったりしたソファでくつろぎ、ミシンで何か縫い物をしていました。

私が、「えっミシン？」って聞くと、「ここでは、何をしてもいいんよ。家にいる時と同じように過ごせるんよ」と笑顔で話してくれました。さすがにミシンは……、「ミシンは自前よっ」と冗談もでていました。

冷たい床に布団を敷き寝泊まりしていたのとは違い、部屋に定期的に看護師が入ってくるのでなく、カーテンが開いていると顔を見に来て頂いたり、持続点滴もロックをしてはずして頂き、短時間ではあるけれど、つながれた感じから開放させて頂けるようです。

点滴にもキルティングで縫われた袋がかぶせられ、気配りが見受けられました。ベッドサイドに手すりの付い

たトイレ，洗面台があり介助するほうも楽だと思います。廊下には，ファミリーキッチンがあり，食事の温め直しや簡単な調理ができるようでした。

痛みが増せば薬の量を増やし，よく眠るようであれば量を減らしてもらい，私が想像していた癌末期の苦痛な表情は見られませんでした。

10日間の入院生活の中で，総合病院では経験できなかった入浴が3回もできたこと。車イスで散歩に行けたこと。その他……。K病院ホスピスにとっても感謝していました。

ベッドに横になると，すぐうとうとし夢を見ているようで徐々に眠る時間が長くなり，呼吸も弱々しく，危篤状態になってからは，病院に用意された広々した親族用の控え室で，家族や親戚が寝泊まりでき，安らかな最期を見取り，迎えられることができました。ある歌のフレーズに「あなたに会えてほんとによかった」というのがあります。Tさんと家族もそんな気持ちで，K病院での入院生活を送れたのではないのでしょうか。

短い期間でしたが，TさんはK病院でお世話になり，家族，大勢の親族に見守られ，人生40年，平均寿命の半

分に幕を引きました。

癌末期の患者さんは，医師から見離されたように思い，身体症状に加え，不安や孤独，絶望，いらだちなどの心理的・精神的症状など多種多様な苦痛・苦悩を伴うことが多いと思いますが残された時間が限られ，この貴重な時間の過ごし方は本人にしか決められません。

今回の経験を通して，一人でも多くの方が心安らかに最期の時を迎えられるように民間病院での緩和ケア病棟の充実の必要性を痛感しています。

みんな，みんな頑張りました。Tさんも命ぎりぎりまで精一杯生き抜けたのは緩和ケアの活動があり，K病院にホスピスがあったからだと思います。

最後に，執筆の機会を与えて下さいました関係各位の方々に心から感謝申し上げます。

一看護師，一病院のスタッフとして，またひとりの人として生きる，生き抜くという気持ちを再認識させて頂き……。

本当にありがとうございました。

Tさん，私は，何歳まで生き抜けるのでしょうか……。

---

**原 著 (第14回徳島医学会賞受賞論文)**

---

**ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)における Lysophosphatidylcholine(LPC) 刺激による VEGF レセプターのトランスアクチベーション**藤田佳子<sup>1)</sup>, 吉栖正典<sup>2)</sup>, 井澤有紀<sup>1)</sup>, 兼松康久<sup>1)</sup>, 玉置俊晃<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病態情報医学講座情報伝達薬理学分野<sup>2</sup> 奈良県立医科大学医学部薬理学講座

(平成17年5月2日受付)

(平成17年5月13日受理)

Lysophosphatidylcholine(LPC)は、動脈硬化発症に関わる酸化LDLの主要構成成分であり、接着分子、ケモカインや活性酸素種産生などさまざまな血管内皮の反応を引き起こすことが知られており<sup>1,2)</sup>、血管の炎症部位や動脈硬化病巣部位に集まっていることが報告されている<sup>3)</sup>。近年、LPCの受容体として、細胞増殖や免疫反応に応答するG2A、GPR4などのGタンパク共役型受容体(GPCR)が報告されている<sup>4,5)</sup>。また、LPCによってmitogen-activated protein(MAP)kinaseが活性化されることも報告されている<sup>6)</sup>。しかしながら、内皮細胞におけるLPCによる細胞内情報伝達機構の詳細は未だ明らかにはなっていない。今回われわれは、LPCによる血管内皮細胞の増殖について、vascular endothelial growth factor(VEGF)受容体の一つfetal liver kinase-1/kinase-insert domain-containing receptor(Fik-1/KDR)の関与(transactivation)とその細胞内分子機構について検討を行った。

**実験方法**

培養ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用い、LPCによって刺激した。Fik-1/KDR活性の測定はFik-1/KDRの抗体を用いて免疫沈降し、リン酸化したチロシン残基特異的抗体4G10を用いたImmune blotにて行った。ERK1/2、Aktの活性化、活性化Srcの測定はphospho-specific抗体を用いたWestern blot法にて行った。細胞の増殖性は、LPC刺激後24時間培養しMTT assayにて評価した。HUVECへの不活性SrcプラスミドのtransfectionはCytoPure-huv Transfection Reagentを用い、transfection 24時間後にアッセイを行った。実験に用いた阻害剤は、

Fik-1/KDR活性化阻害剤としてSU1498、VTKi、ERK1/2の上流にあるMEK1/2の阻害剤としてPD98059、U0126、Srcの活性化阻害剤としてHerbimycin A(HA)、PP2を使用した。

**結 果**

HUVECにおいて、LPCの刺激に応答してFik-1/KDRが活性化された。LPCはFik-1/KDRを10分をピークとして活性化し、それはLPC1μMから20μMまで濃度依存적であった。LPCによるFik-1/KDRの活性化は、Fik-1/KDR活性化阻害剤SU1498、VTKiの前処置によって抑制された。また、不活性SrcをtransfectしたHUVECにおいて、LPCによるFik-1/KDRの活性化が抑制され、Src阻害剤でも同様の結果が得られた。さらに、Fik-1/KDRの下流に存在する、ERK1/2、AktもLPCによって活性化された。LPCによって活性化されたERK1/2、Aktは、Fik-1/KDR活性化阻害剤SU1498、VTKi、不活性SrcのtransfectまたSrc阻害剤HA、PP2によって抑制された。これらのことより、HUVECでのLPC刺激によるFik-1/KDRのtransactivationへのc-Src、ERK1/2、Aktの関与が示唆された。

最後に、LPCによるFik-1/KDRのtransactivationを介したHUVECの増殖を確認した。LPCによるHUVECの増殖は、Fik-1/KDR活性化阻害剤SU1498、VTKi、MEK1/2阻害剤PD98059とU0126、Src阻害剤HA、PP2の前処置、不活性Srcのtransfectによって抑制された。以上のことより、c-Srcを介したLPCによるHUVECの増殖にはFik-1/KDRの活性化(transactivation)が関与している可能性が示唆された。

## 考 察

アンジオテンシン II, エンドセリンなどによる GPCR 刺激から, epidermal growth factor 受容体, VEGF 受容体等のチロシンリン酸化型受容体が活性化される transactivation はいくつか報告されている<sup>7,8)</sup>。Transactivation が心肥大やがん, また血管病変に影響を与えていることも報告されている<sup>9,10)</sup>。しかし, 酸化 LDL の主要構成成分である LPC についての transactivation は未だ報告されていない。われわれの今回の検討で, 血管内皮細胞において, LPC 刺激によって VEGF 受容体の一つである Flk-1/KDR が c-Src を介して transactivation を起こすことが明らかとなった。Flk-1/KDR の活性化は下流に存在する Akt, ERK1/2 の活性化を引き起こし, 細胞の遊走, 増殖, 内皮細胞の活性化を引き起こすことが知られている。われわれの結果でも, Flk-1/KDR の活性化に引き続き, ERK1/2, Akt の活性化, HUVEC の増殖が確認された。Flk-1/KDR のリガンドである VEGF による反応とすべて同じ反応を確認することはできなかったが, Flk-1/KDR の活性化, 内皮細胞の活性化が LPC によって引き起こされた (図)。

LPC は酸化 LDL の主要構成成分として, 動脈硬化の

原因の一つとして考えられている。LPC による Src を介した Flk-1/KDR 活性化( transactivation )は, HUVEC の増殖に関与している可能性があり, 内皮細胞活性化に基づく動脈硬化形成初期相に関わっていることが示唆された。

## 文 献

- 1) Kume, N., Cybulsky, M.I., and Gimbrone, M.A., Jr : Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J. Clin. Invest.*, 90 : 1138-1144, 1992
- 2) Kugiyama, K., Sugiyama, S., Ogata, N., Oka, H., *et al.* : Burst production of superoxide anion in human endothelial cells by lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis*, 143 : 201-204, 1999
- 3) Ross, R. : Atherosclerosis an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 340 : 115-126, 1999
- 4) Zhu, K., Baudhuin, L.M., Hong, G., Williams, F.S., *et al.* : Sphingosylphosphorylcholine and lysophosphatidylcholine are ligands for the G protein-coupled receptor GPR 4.

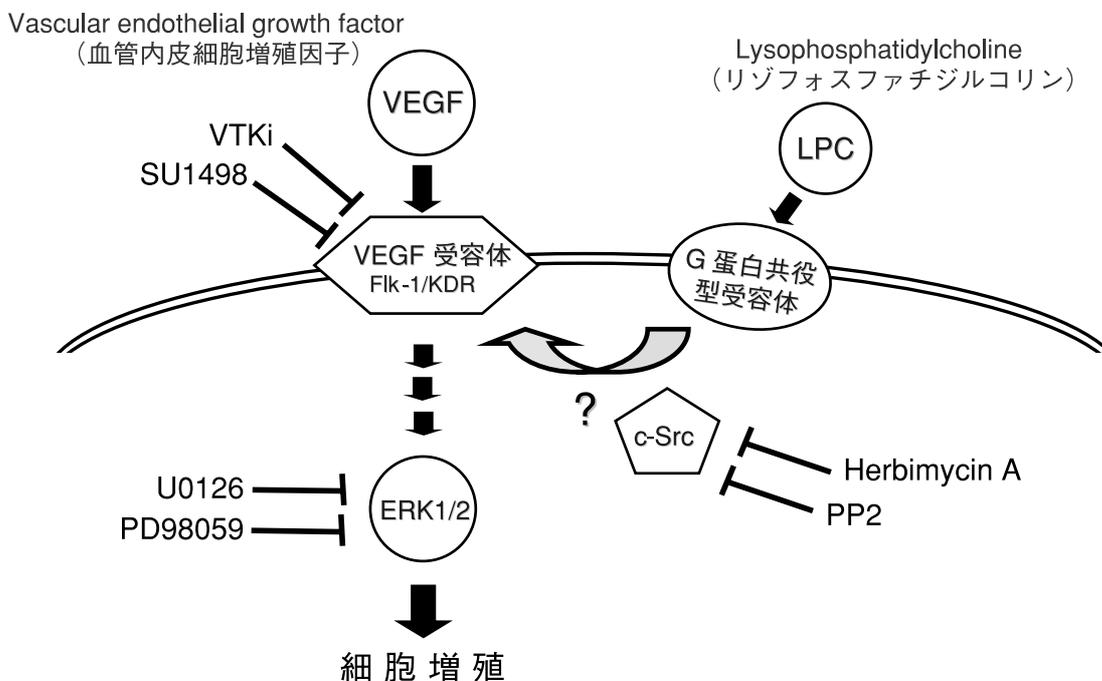


図 HUVEC の増殖を引き起こす c-Src を介した LPC による VEGF レセプターのトランスアクチベーションのシグナル伝達経路

- J. Biol. Chem., 276 : 41325-41335, 2001
- 5 ) Kabarowski, J.H., Xu, Y., and Witte, O.N. : Lysophosphatidylcholine as a ligand for immunoregulation. *Biochem. Pharmacol.*, 64 : 161-167, 2002
- 6 ) Wu, L.W., Mayo, L.D., Dunbar, J.D., Kessler, K.M., *et al.* : Utilization of distinct signaling pathways by receptors for vascular endothelial cell growth factor and other mitogens in the induction of endothelial cell proliferation. *J. Biol. Chem.*, 275 : 5096-5103, 2000
- 7 ) Prenzel, N., Zwick, E., Daub, H., Leserer, M., *et al.* : EGF receptor transactivation by G-protein-coupled receptors requires metalloproteinase cleavage of proHB-EGF. *Nature*, 402 : 884-888, 1999
- 8 ) Linseman, D.A., Benjamin, C.W., and Jones, D.A. : Convergence of angiotensin II and platelet-derived growth factor receptor signaling cascades in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.*, 270 : 12563-12568, 1995
- 9 ) Asakura, M., Kitakaze, M., Takashima, S., Liao, Y., *et al.* : Cardiac hypertrophy is inhibited by antagonism of ADAM12 processing of HB-EGF : metalloproteinase inhibitors as a new therapy. *Nat. Med.*, 8 : 35-40, 2002
- 10 ) Gschwind, A., Prenzel, N., and Ullrich, A. : Lysophosphatidic acid-induced squamous cell carcinoma cell proliferation and motility involves epidermal growth factor receptor signal transactivation. *Cancer Res.*, 62 : 6329-6336, 2002

## *Lysophosphatidylcholine (LPC) transactivates vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor via c-Src in HUVEC*

*Yoshiko Fujita<sup>1)</sup>, Masanori Yoshizumi<sup>2)</sup>, Yuki Izawa<sup>1)</sup>, Yasuhisa Kanematsu<sup>1)</sup>, and Toshiaki Tamaki<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup> *Department of Pharmacology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan ;*  
*and* <sup>2)</sup> *Department of Pharmacology, Nara Medical University School of Medicine, Nara, Japan*

### SUMMARY

One of the major lipid components of oxidized low density lipoprotein, lysophosphatidylcholine (LPC) is involved in numerous biological processes as a bioactive lipid molecule and has been shown to be involved in the progression of atherosclerosis. As counter-ligands, G2A and GPR4 were identified with high binding affinity for LPC that are belonging to orphan G-protein-coupled receptors (GPCRs) at plasma membranes. Although several GPCR ligands transactivate receptor tyrosine kinases (RTKs) such as epidermal growth factor receptor, transactivation of RTK by LPC has not yet been reported. Here we observed for the first time that LPC treatment induces tyrosyl phosphorylation of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 2 (fetal liver kinase-1/kinase-insert domain-containing receptor, Flk-1/KDR) in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors, SU1498 and VTKi inhibited Flk-1/KDR transactivation by LPC. Furthermore, we examined the effect of the Src family kinases inhibitors, Herbimycin A and PP2 on LPC-induced Flk-1/KDR transactivation. Herbimycin A and PP2 inhibited Flk-1/KDR transactivation in HUVEC, suggesting that c-Src is involved in LPC-induced Flk-1/KDR transactivation. Kinase-inactive (KI) Src transfection also inhibited LPC-induced Flk-1/KDR transactivation. In addition, LPC activated extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt, which are downstream effectors of Flk-1/KDR, and these were inhibited by SU1498, VTKi, Herbimycin A, PP2 and KI Src transfection in HUVEC. LPC-mediated HUVEC proliferation was shown to be secondary to transactivation because it was suppressed by SU1498, VTKi, Herbimycin A, PP2 and KI Src transfection. It is concluded that c-Src-mediated Flk-1/KDR transactivation by LPC may have important implications for the progression of atherosclerosis.

Key words : LPC, endothelial cells, Flk-1/KDR, c-Src, atherosclerosis

---

## 原 著 (第14回徳島医学会賞受賞論文)

---

### *H.pylori* 除菌による胃 MALT リンパ腫の内視鏡像, 組織像および IgH 再構成の変化

浦上 慶仁<sup>1)</sup>, 佐野 壽昭<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 浦上内科・胃腸クリニック, <sup>2)</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人体病理学分野

(平成17年4月28日受付)

(平成17年5月9日受理)

MALT リンパ腫(以下 MALToma)は1983年, Isaacson により粘膜関連リンパ組織 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)由来の低悪性度リンパ腫としてその疾患概念が提唱され, その後 extranodal marginal zone B-cell lymphoma として独立した疾患項目として取り上げられた<sup>1-3)</sup>。

ヘリコバクター・ピロリ(以下 *Hp*)が発見されて以降, この細菌が慢性胃炎や消化性潰瘍, 胃癌などの発症原因であることが明らかとなり<sup>4-7)</sup> また胃粘膜に対する免疫応答によりMALTが形成され<sup>8-9)</sup> これを基盤にMALTomaに進展すると考えられた<sup>10-12)</sup>。さらに Wotherspoon ら<sup>13)</sup>により *Hp* の除菌後に MALToma が消褪することが示され, 以後, 同様の追試が報告され<sup>14-17)</sup> その有用性が証明された。

筆者らも MALToma の除菌療法の成績を検討し, 本症の内視鏡像や白色粘膜の出現意義, IgH 再構成の経過等について若干の知見を得たので報告する。

#### 対象と方法

##### 対象:

胃内視鏡検査で内視鏡像から MALToma が疑われ, 病変部の生検組織学的検討により MALToma と診断され, かつ同時に採取した生検材料の凍結標本を用いた RT-PCR 法で IgH のモノクロナリティーが認められた症例を MALToma として検討した。これらの症例のうち鏡検法, ラピッドウレアーゼテストで *Hp* を認めた51例を対象とした。

##### 内視鏡的検討:

初回内視鏡検査時および *Hp* 除菌 2 ヶ月後に病変部より 6 ~ 10個の生検材料を採取し, MALToma の病理組織学的検討を行った。さらに追加採取した 2 個の生検材料を遺伝子学的検討に用いた。同時に胃前庭部および体

部大弯より 3 個の生検材料を採取し, ラピッドウレアーゼテストおよび Giemsa 染色で *Hp* の有無を検索した。

*Hp* 除菌が確認された症例ではその後, 原則として 6 ~ 12カ月毎に上記の方法を用いて内視鏡的, 生検組織学的に経過観察を行った。除菌後の内視鏡観察では病巣部の白色粘膜の出現の有無に留意した。

##### 組織学的検討:

MALToma の診断は Isaacson<sup>18)</sup>の提唱した病理組織学的基準に従い, Wotherspoon ら<sup>13)</sup>の診断基準の score 4 および 5 に相当するものを MALToma として取り扱った。この診断基準は score 0 : 正常, score 1 : 慢性活動性胃炎, score 2 : 著明なリンパ濾胞を伴う慢性活動性胃炎, score 3 : 反応性の可能性が高い粘膜固有層へのリンパ球浸潤, score 4 : リンパ腫の可能性が高い粘膜固有層へのリンパ球浸潤, score 5 : リンパ腫である。

IgH 再構成の検討は既報<sup>19)</sup>のごとく行ない score 4 および 5 を示した症例でかつ IgH 再構成で B 細胞のモノクロナリティーを示した51例を検討症例とした。

##### 白色粘膜 (whitish mucosa) の検討:

*Hp* 除菌後に腫瘍が消褪した部位に出現する光沢を帯びた白色の粘膜像に注目し, 内視鏡下に観察されるこの粘膜を白色粘膜 (whitish mucosa) と名づけ, *Hp* 除菌に成功した46例についてその出現の有無を検討した。図 1, 2 に除菌後に出現した白色粘膜像を示す。

##### 除菌後の固有胃腺の消失 (loss of gastric glands):

除菌後の病変部の生検組織像における固有胃腺の消失を検討した。これは腫瘍の浸潤により破壊された腺管が除菌に伴いリンパ球が急速に消褪し空虚となった粘膜固有層に残存している状態である<sup>20)</sup>(図 3)。腫瘍消褪後の固有胃腺の消失の程度を以下のように分類した。

none : 固有胃腺の消失を認めないもの。

mild : 粘膜固有層に25%以下の固有胃腺の消失を認め

るもの。

moderate : 25 ~ 50%の消失を認めるもの。

marked : 50%以上の固有胃腺の消失を認めるもの。

複数個の生検標本の検討に際して、最も高度の消失を示す標本をその症例の程度とした。除菌成功2ヵ月後に

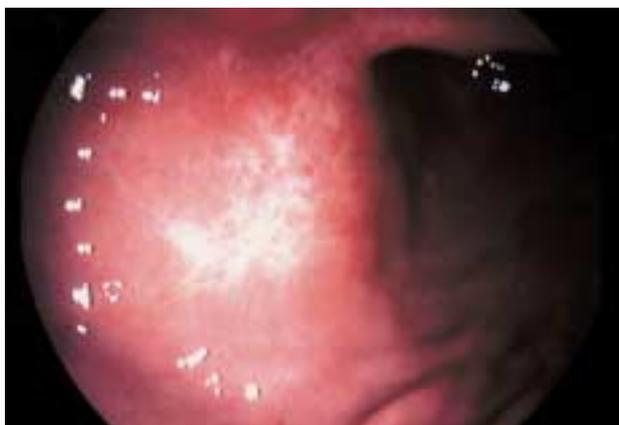


図1 . びらん型 MALToma の除菌後の白色粘膜像



図2 . 早期胃癌 c 様 MALToma の除菌後の白色粘膜像

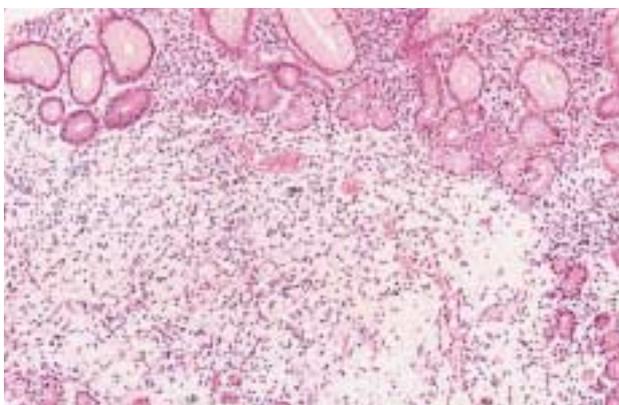


図3 . 固有胃腺の消失 (marked)。Hp 除菌後、リンパ球浸潤が消褪し、空虚な間質が出現している (H.E x 25)。

腫瘍の消褪した46例で白色粘膜の出現と固有胃腺の消失の関連について検討した。

統計学的処理は Wilcoxon's rank sam test を用いた。

成績

胃 MALToma の内視鏡像 :

胃 MALToma の内視鏡像と症例数は 胃潰瘍像を示したものの18例 (うち多発14例, 単発4例), 潰瘍癒痕像7例 (多発6例, 単発1例), 多発びらん9例, 早期胃癌 c 様の陥凹性病変5例, 胃炎像を呈したものの7例, 褪色像を示したものの2例, 微小隆起2例, 腫瘤1例であった。図4に早期胃癌 c 様陥凹を示す胃 MALToma を, 図5に本例の除菌後の白色粘膜像を示す。

除菌前後の胃 MALToma の組織像と IgH 再構成の変化 :

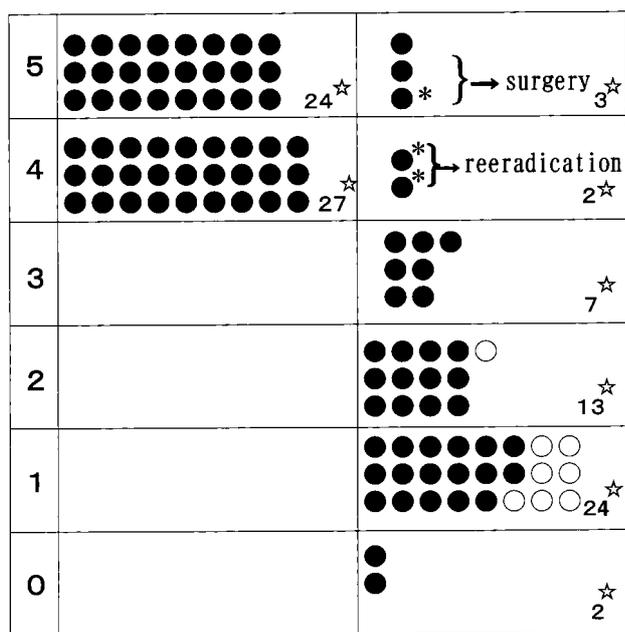
除菌前後の組織スコアと IgH 再構成の変化を図6に示す。胃 MALToma 51例の除菌前の組織像は score 5 が24例 score 4 が27例であり全例 IgH 再構成は monoclonality を認めた。除菌は48例に成功し3例が不成功であった。



図4 . 早期胃癌 c 様陥凹を示す除菌前の MALToma。



図5 . 図4の除菌後の内視鏡像。病変部に白色粘膜の出現をみる。(矢印)。



Histological score Before eradication 2 months after eradication  
 ● : monoclonal ●\* : unsuccessful eradication  
 ○ : polyclonal ☆ : Number of cases

図6 . 胃 MALToma の除菌前後の組織スコアと IgH 再構成の変化

除菌 2 ヶ月後の組織像では score 5 は 3 例（うち除菌不成功 1 例）であり，このうち 2 例は胃切除術を施行され 1 例は 24 ヶ月後に score 1 に変化した。score 4 を示したのは 2 例であり，いずれも除菌不成功例であった。

score 3 以下に改善した症例は 46 例（90%）であり内訳は score 3 ; 7 例，score 2 ; 13 例，score 1 ; 24 例および score 0 ; 2 例であった。このうち IgH 再構成が polyclonal に変化したのは 8 例であり，32 例は monoclonal を示した。score 5 および 4 にとどまった 5 例は monoclonal であった。

除菌後の IgH 再構成の経過 :

51 例の除菌後の IgH 再構成の経過を図 7 に示す。経過観察期間は最短 2 ヶ月から最長 5 年 9 ヶ月であった。組織像の改善に遅れて polyclonal に変化する症例が多く，また組織像の改善後も長期にわたり monoclonality の存続する例もみられた。

白色粘膜の出現と固有胃腺の消失の関連 :

除菌により score 3 以下に改善した 46 例中 32 例（70%）に白色粘膜の出現を認め，14 例（30%）には認めなかった（表）。なお score 5 および 4 にとどまった 5 例では白色粘膜は出現しなかった。

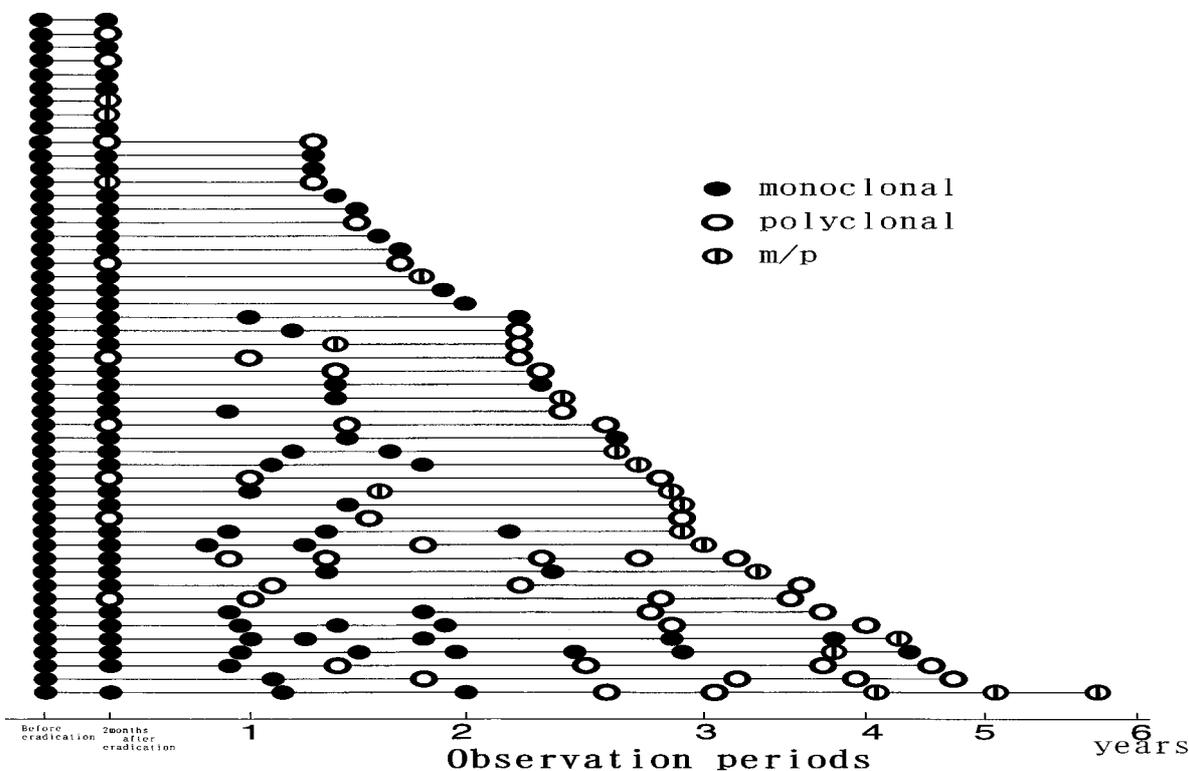


図7 . 除菌後の IgH 再構成の経過

表・白色粘膜の出現と固有胃腺の消失程度

Whitish mucosa	No. of patients	Loss of gastric glands*			
		None	Mild	Moderate	Marked
Positive	32	0	5	21	6
Negative	14	0	12	2	0
Total	46	0	17	23	6

(\* : p < 0.001 Wilcoxon)

白色粘膜の出現した32例では固有胃腺の消失の程度はnone 0例, mild 5例, moderate 21例, marked 6例であった。白色粘膜を認めなかった14例ではnone 0例, mild 12例, moderate 2例, marked 0例であった。白色粘膜を認めた症例では固有胃腺の消失の程度が高く, 出現を認めなかった症例ではその程度が低く, 白色粘膜の出現と固有胃腺の消失との関連に有意差を認めた(p < 0.001)。

白色粘膜は出現した全例において, その後の経過観察中その存続を認めた。

固有胃腺の消失の経過 :

除菌後の固有胃腺の消失の経過を図8に示す。除菌後18ヵ月まではmarkedの固有胃腺の消失を認めたが, その後はmarkedを認めず mildの出現程度が増加した。固有胃腺の消失の程度は経過とともに回復する傾向に

あった。

考 察

Hp 除菌後の胃 MALToma の消褪率は59 ~ 100%と<sup>13,17)</sup>報告者により異なる。これは対象症例における深達度の違いや high grade 要素の合併の有無などによるものと思われる。腫瘍が深部に浸潤した症例では除菌に成功してもその消失は極めて稀と考えられる。

今回の検討で腫瘍の消褪が認められず手術を施行した2例は, 内視鏡像は巨大潰瘍および腫瘍を示し, 切除胃の検索ではいずれも粘膜下層まで腫瘍が浸潤し, さらに1例は high grade 成分を合併していた。その他の症例では除菌2ヵ月後に多くが score 3以下に改善した。これは内視鏡像からもある程度推測できるように, 筆者らの症例では早期の表層性の病変が大部分を占めたため, 腫瘍の消褪率が高かったと考えている。

なお, 筆者らは超音波内視鏡は一部の症例にしか施行していないが, 本法を用いた除菌前の深達度診断は腫瘍の消褪の有無を予測する有効な補助診断法である<sup>21,23)</sup>。

除菌後, 組織像が改善したにもかかわらず IgH 再構成では monoclonality の存続が報告されている<sup>15,16,20)</sup>。筆者らの成績でも同様の傾向を認めた。これは組織像では腫

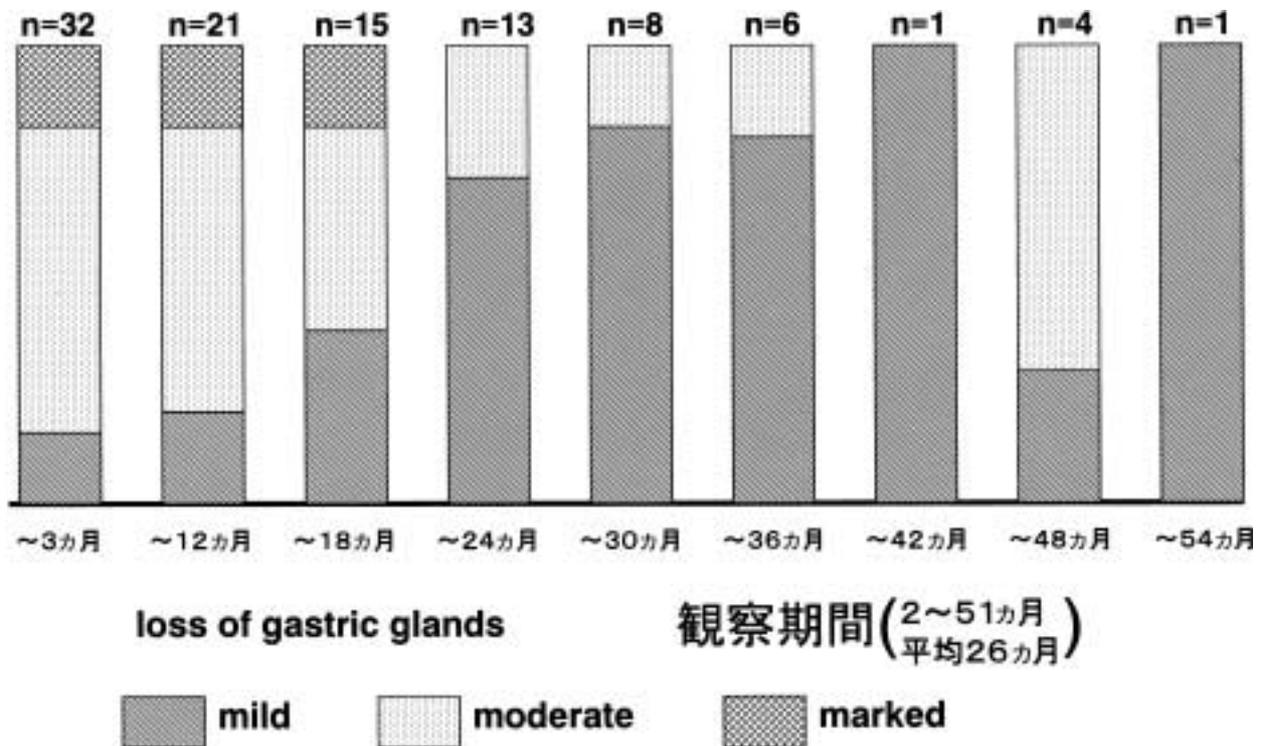


図8・固有胃腺の消失の経過

瘍細胞が消失しても遺伝子レベルでのみ検出可能な微小病変の残存も考えられる<sup>20)</sup>。RT-PCR 法による clonality の意義に関しては今後のさらなる検討を要するが、現時点では除菌により組織像が改善しても monoclonality の持続する症例では慎重な経過観察が必要と思われる。

MALToma の内視鏡像は非特異性胃炎やびらん、潰瘍像などを示し深部浸潤した巨大な病変は稀であり<sup>24)</sup>、多くは良性病変に類似している<sup>25)</sup>。今回の筆者らの検討でも胃 MALToma の大多数では、内視鏡像はびらん、潰瘍などの表在性病変であり多発例が単発例より多かった。胃炎性変化や潰瘍像を示す胃 MALToma を内視鏡像のみから良性疾患と鑑別することは困難なため、胃 MALToma が疑われた場合は多数個の生検材料の採取による病理組織学的検討と遺伝子学的検索による補助診断の組み合わせが重要と考えられる。

Wotherspoon ら<sup>13)</sup>による最初の胃 MALToma に対する Hp 除菌療法以後、追試的に行われた代表的な論文では除菌後の胃 MALToma の内視鏡像については記載されていない<sup>16,17,20)</sup>。一部の報告に除菌後の内視鏡所見は胃炎像<sup>13,15)</sup>や潰瘍癒痕像<sup>13,17,26)</sup>あるいは正常粘膜<sup>13,15,27)</sup>だったと述べられているが腫瘍が消褪したあとに出現する特徴的な粘膜所見については報告されていなかった。

今回の検討では多くの症例で除菌 2 カ月後に腫瘍の消褪した部位にすでに特徴的な白色粘膜の出現を認めた。この現象は除菌後の MALToma の特徴的な内視鏡像であり、さらに MALToma の消褪を示唆する指標になると考えられた。

白色粘膜の出現機序は、腫瘍により腺管をはじめとする粘膜の構成成分が破壊・浸潤されていた部位において、除菌に伴い急速にリンパ球浸潤が消褪し、そのため、間質は細胞成分が乏しく空虚となり、この変化が白色粘膜像として観察されたものと考えている。

## 文 献

- 1) Isaacson, P.G., Wright, D.H.: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*, 52 : 1410-1416, 1983
- 2) Cogliatti, S., Schmid, U., Schumacher, U., Eckert, F., *et al.*: Primary gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology*, 101 : 1159-1170, 1991
- 3) Harris, N.L., Jaffe, E.S., Stein, H., Banks, P.M., *et al.*: A revised European-American Classification of Lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 84 : 1361-1392, 1994
- 4) Warren, J.R., Marshall, B.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1 : 1273-1275, 1983
- 5) Marshall, B.J., Warren, J.R.: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1 : 1311-1315, 1984
- 6) NIH consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA*, 272 : 65-69, 1994
- 7) Parsonnet, J., Friedman, G.D., Vandersteen, D.P., Chang, Y., *et al.*: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 325 : 1127-1131, 1991
- 8) Wyatt, J.I., Rathbone, B.J.: Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand. J. Gastroenterol.*, 23 (Suppl. 142) : 44-49, 1988
- 9) Stolte, M., Eidt, S.: Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*. *J. Clin. Pathol.*, 42 : 1269-1271, 1989
- 10) Wotherspoon, A.C., Ortiz-Hidalgo, C., Falzon, M.R., Isaacson, P.G.: *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*, 338 : 1175-1176, 1991
- 11) Eidt, S., Stolte, M., Fischer, R.: *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Pathol.*, 47 : 436-439, 1994
- 12) Parsonnet, J., Hansen, S., Rodriguez, L., Gelb, A.B., *et al.*: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 330 : 1267-1271, 1994
- 13) Wotherspoon, A.C., Dogliani, C., Diss, T.C., Pan, L., *et al.*: Regression of primary low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*, 342 : 575-577, 1993
- 14) Stolte, M., Eidt, S.: Healing gastric MALT lymphomas by eradicating *H.pylori*? *Lancet*, 342 : 568, 1993
- 15) Montalban, C., Manzanal, A., Boixeda, D., Redondo, C., *et al.*: Treatment of low grade gastric MALT lymphoma with *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet*,

- 345 : 798 799 ,1995
- 16 ) Bayerdorffer, E., Neubauer, A., Rudolph, B., Thiede, C., *et al.* : Regression of primary gastric lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* , 345 : 1591 1594 ,1995
- 17 ) Roggero, E., Zucca, E., Pinotti, G., Pascarella, A., *et al.* : Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann. Intern. Med.*, 122 : 767 769 ,1995
- 18 ) Isaacson, P.G. : Gastrointestinal lymphoma. *Hum. Pathol.*, 25 : 1020 1029 . 1994
- 19 ) Urakami, Y., Sano, T., Begum, S., Endo, H., *et al.* : Endoscopic characteristics of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *J. Gastroen. Hepatol.*, 15 : 1113 1119 ,2000
- 20 ) Savio, A., Franzin, G., Wotherspoon, A.C., Zamboni, G., *et al.* : Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue : histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood* , 87 : 1255 1260 ,1996
- 21 ) Sackmann, M., Morgner, A., Rudolph, B., Neubauer, A., *et al.* : Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by echosonographic staging. *Gastroenterology* ,113 : 1087 1090 ,1997
- 22 ) Lévy, M., Hammel, P., Lamarque, D., Marty, O., *et al.* : Endoscopic ultrasonography for the initial staging and follow-up in patients with low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue treated medically. *Gastrointest. Endosc.*, 46 : 328 333 ,1997
- 23 ) Leitão, C.N., Lage, P., Cravo, M., Cabecadas, J., *et al.* : Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication : A study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am. J. Gastroenterol.*, 93 : 732 736 ,1998
- 24 ) Isaacson, P.G. : Recent developments in our understanding of gastric lymphomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 20 ( Suppl.1 ) : 1 7 ,1996
- 25 ) Blazquez, M., Haioun, C., Chaumette, M.T., Gaulard, P., *et al.* : Low-grade B cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach : clinical and endoscopic features, treatment, and outcome. *Gut* ,33 : 1621 1625 ,1992
- 26 . Cammarota, G., Montalto, M., Tursi, A., Vecchio, F.M., *et al.* : *Helicobacter pylori* reinfection and rapid relapse of low-grade B-cell gastric lymphoma. *Lancet* ,345 : 192 193 ,1995
- 27 . Weber, D.M., Dimopoulos, M.A., Anandu, D.P., Pugh, W.C., *et al.* : Regression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* ,107 : 1835 1838 ,1994

## *Endoscopic characteristics of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori*

Yoshihito Urakami<sup>1)</sup>, and Toshiaki Sano<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Gastroenterology, Urakami Gastroenterology Clinic; and <sup>2)</sup>Department of Human Pathology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

### SUMMARY

It was recently reported that gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) was regressed by the eradication of *Helicobacter pylori*. The aim of this study was to confirm the effect of *H.pylori* eradication on gastric MALT lymphoma and to investigate the whitish mucosa that appeared with regression of the lesions.

Fifty-one *H.pylori*-positive patients with gastric MALT lymphoma were treated by using triple therapy. Biopsy specimens were histologically graded and B cell clonality was examined by using reverse transcription-polymerase chain reaction before and after eradication treatment. The relationship between the appearance of whitish mucosa and the degree of gastric gland loss was evaluated.

Histologic regression was observed 2 months after eradication therapy in 46 of 51 patients. However, B cell monoclonality persisted for prolonged period in many cases after histological regression of gastric MALT lymphoma. The appearance of whitish mucosa in patients who showed histologic regression became more frequent as the degree of gastric gland loss increased ( $p < 0.001$ ).

Most gastric MALT lymphoma histologically regressed after *H.pylori* eradication. The appearance of whitish mucosa after histologic regression reflected the degree of gastric gland loss. Whitish mucosa is an endoscopic characteristic and may be an endoscopic marker for regression of gastric MALT lymphoma.

Key words : B cell clonality, empty lamina propria, eradication, gastric MALT lymphoma, *Helicobacter pylori*, mucosa-associated lymphoid tissue, whitish mucosa.

## 原 著 (第14回徳島医学会賞受賞論文)

### 徳島市前立腺癌検診の現況と課題 - 第2報 過去3年間の比較検討 -

宇都宮 正 登<sup>1)</sup>, 川 島 周<sup>1)</sup>, 金 山 博 臣<sup>2)</sup>, 香 川 征<sup>2)</sup>,  
炭 谷 晴 雄<sup>3)</sup>, 横 関 秀 明<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> 徳島市医師会, <sup>2)</sup> 徳島大学病院泌尿器科, <sup>3)</sup> 徳島県立中央病院泌尿器科, <sup>4)</sup> 徳島市民病院泌尿器科

(平成17年4月28日受付)

(平成17年5月17日受理)

平成13年度より徳島市前立腺癌検診が開始され, 3年を経過したのでその結果につき検討し報告する。55歳以上の男性に対し, 徳島市住民基本健康検査時, 希望者に血中 PSA を測定し前立腺癌検診を行い, PSA 高値を示した場合, 泌尿器科専門医による精密検診を行った。平成13年度は, PSA 測定を希望した市民9,019人中801人(8.9%)において PSA の上昇を認め, 二次検診施設での精密検診に453人が受診し, 121人(26.7%)の市民が前立腺癌の診断に至った。癌発見率は, 121人/9,019人(1.34%)となった。平成14年度は, 9,345人が PSA を測定し606人に上昇が認められ, 前立腺癌は60人に発見され, 癌発見率は60/9,345(0.64%)であり, 平成15年度は, 10,680人が PSA を測定し, 727人に PSA 上昇, 前立腺癌59人, 癌発見率59/10,680(0.55%)であった。発見された癌患者のうち, 平成13年度は, 121人中80人(66.1%), 平成14年度は, 60人中42人(70%), 平成15年度は, 59人中50人(84.7%)が早期癌(Stage B 以下)であった。PSA 検診により, 1.34%~0.55%の高率な確率で前立腺癌が発見され, その多くが早期癌であったことより, PSA 検診が早期前立腺癌発見に有効であることが示された。地域医療における癌検診は, その地方の癌死を減らすことになり, 開業医と専門医の診診あるいは病診連携による前立腺癌検診は地域医療に大きく貢献するものと考えられる。

前立腺特異抗原(Prostate Specific Antigen: 以下 PSA と略す)は, 前立腺上皮細胞から精漿中に高濃度で分泌される分子量約34,000の糖蛋白で, 精液の液状化に関与しているとされる<sup>1,2)</sup>。通常では, 血中に現れる PSA は低濃度であるが, 前立腺癌等になると血中に漏れ出し, 急激な PSA の上昇をきたす。この現象を捉えることにより, 前立腺癌の早期診断が可能になる<sup>3,4)</sup>。教科書的には, 前立腺癌の診断として, 直腸診による石様硬(Stony

Hard)と呼ばれる病態が知られているが, えてしてこの状態で発見される前立腺癌は進行性の癌が多いことが臨床的に経験される。わが国においても, 生活スタイルの欧米化, および急激な高齢化社会の到来により, 前立腺癌は急激な増加傾向を示しており早期発見, 早期治療が望まれる。血中 PSA 測定を用いた前立腺癌検診は, 早期前立腺癌の発見に有用であり, 近年その有用性についての報告がされるようになってきた<sup>5-8)</sup>。徳島市医師会では, 徳島市の協力をえて, 平成13年度より55歳以上の男性徳島市民を対象として前立腺癌検診を開始し<sup>9)</sup>, 平成15年に3年を経過したので, その結果について比較検討する。

#### 対象と方法

かねてより徳島市においては, 毎年7月から10月に, 40歳以上徳島市民を対象に徳島市基本健康検査を無料にて実施しているが, この基本検査と同時に, オプションにて血液中の PSA を測定することにより, 前立腺癌検診を行った。対象は, 55歳以上の徳島市在住男性で, 69歳までは1000円, 70歳以上は500円の自己負担にて, 希望者に対し血中 PSA を測定した。PSA 測定は, 基本健康検査に参加している徳島市内医療機関にて行い, 診療料は問わず, また PSA 測定に関するキットなどにも特に制限を設けなかった(徳島市からの血中 PSA 測定の委託料は2000円)。

一次検診医療機関にて PSA が異常値を示した場合, 二次医療機関に紹介し前立腺精密検査をすることとした。

二次医療機関としては, “日本泌尿器科学会認定専門医”による診察が可能であり, 安全かつ正確な前立腺生検ができる施設とした(表1)。徳島市医師会内に設置した前立腺癌検診委員会にて作成した“前立腺精密検診依頼書”(図1)に従い, 精密検査を行った。精密検診施設

①前立腺精密検査実施機関保存用紙

## 前立腺がん精密検査依頼書

前立腺がん精密検査実施機関 殿

下記の方の精密検査をよろしくお願い致します。なお、御高診の上、該当項目を記入し、結果通知書3部(②③④)を徳島市保健センターへ送って下さい。

ふりがな 氏名		生年月日	<input type="checkbox"/> 明治 年	<input type="checkbox"/> 大正 月	<input type="checkbox"/> 昭和 日生( ) 歳)
住所	(〒 - ) 電話 ( ) -				
一次検査結果	検査日 年 月 日 PSA値 ( ) ng/ml 検査方法 ( ) (検査会社名) キット名 ( )	実施機関名 担当医師			

精密検査結果

この前立腺がん精密検査結果を、徳島市保健センター及び徳島市医師会前立腺がん部会に提出し、厳重な管理の上、集計調査することについて、同意します。

同意年月日 平成 年 月 日 氏名 \_\_\_\_\_

※ なお、検査結果を統計的にまとめて発表することはありますが、個人が特定される情報は一切公表いたしません。

自覚症状	I-PSS ( ) 点	QOLスコア ( ) 点
家族歴	3親等以内に前立腺がんの家族歴が、 <input type="checkbox"/> 有り(続柄 ) <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明	
PSA値(キット名)	( ) ng/ml (キット名 )	γ-SM値 ( ) ng/ml
直腸指診(DRE)	<input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 前立腺肥大症 <input type="checkbox"/> 前立腺がん疑い <input type="checkbox"/> その他	
超音波検査	検査方法: <input type="checkbox"/> 経腹 <input type="checkbox"/> 経直腸 前立腺容積 ( ) cc 所見: <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 前立腺肥大症 <input type="checkbox"/> 前立腺がん疑い <input type="checkbox"/> その他	
前立腺生検	<input type="checkbox"/> 施行 ( <input type="checkbox"/> 6分割生検 <input type="checkbox"/> その他 ( ) か所生検 ) <input type="checkbox"/> 施行せず (理由 )	
6分割生検結果	部位(組織診断) ① ( ) ② ( ) ③ ( ) ④ ( ) ⑤ ( ) ⑥ ( )	
組織型	<input type="checkbox"/> 高分化腺がん <input type="checkbox"/> 中分化腺がん <input type="checkbox"/> 低分化腺がん <input type="checkbox"/> その他	
Gleason score	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10	
TNM分類	T: <input type="checkbox"/> T1c <input type="checkbox"/> T2a <input type="checkbox"/> T2b <input type="checkbox"/> T3a <input type="checkbox"/> T3b <input type="checkbox"/> T4 <input type="checkbox"/> TX N: <input type="checkbox"/> N0 <input type="checkbox"/> N1 <input type="checkbox"/> NX M: <input type="checkbox"/> M0 <input type="checkbox"/> M1 ( <input type="checkbox"/> M1a <input type="checkbox"/> M1b <input type="checkbox"/> M1c ) <input type="checkbox"/> MX	
診断結果	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 前立腺肥大症 <input type="checkbox"/> 前立腺がん疑い <input type="checkbox"/> 前立腺がん <input type="checkbox"/> その他 ( )	指導区分 1 正常 2 経過観察 3 要治療 4 他院へ紹介 医療機関名
精密検査実施機関名	精密検査実施日 年 月 日 診断医師名	

図1 前立腺がん精密検査依頼書

表1. 平成16年度 前立腺がん精密検診協力医療機関名簿

医療機関名	住 所	電 話
徳島大学病院 泌尿器科	徳島市蔵本町2丁目50-1	泌尿器科外来 088-633-7157
徳島県立中央病院	" 蔵本町1丁目10-3	088-631-7151
徳島市民病院	" 北常三島町2丁目34	088-622-5121
清和会 協立病院	" 八万町橋本92-1	088-668-1070
宇都宮皮膚泌尿器科	" 吉野本町1丁目11	088-653-8558
小倉診療所	" 蔵本町2丁目27	088-632-1151
亀井病院	" 八万町中津浦24-89	088-626-1777
川島病院	" 北佐古一番町1-39	088-631-0110
健康保険 鳴門病院	鳴門市撫養町黒崎字小谷32-1	088-683-0011
徳島赤十字病院	小松島市中田町字新開28-1	08853-2-2555
阿南医師会中央病院	阿南市宝田町川原2	0884-22-1313
阿南共栄病院	那賀郡羽ノ浦町大字中庄蔵ノホケ36	0884-44-3131
徳島県立三好病院	三好郡池田町字シマ815-2	0883-72-1131
麻植協同病院	麻植郡鴨島町鴨島252	0883-24-2101
タナカ病院	" 鴨島町鴨島585	0883-22-1800

設では、検診依頼書に従い、国際前立腺症状スコア（International Prostate Symptom Score=IPSS）を含めた問診、直腸診（Digital Rectal Examination=DRE）、PSA再測定、超音波検査（Transrectal Ultrasonography=TRUS）などが行われ、必要に応じ前立腺生検が行われた。生検は超音波ガイド下に経直腸、あるいは経会陰的に行うこととしたが、生検の適否の判断は精密検診施設に委ねた。前立腺生検は前立腺癌取り扱い規約<sup>10</sup>に従い、最低6カ所（左右3カ所）の系統的生検を基本とし、TRUSおよびDREで異常所見がある場合、狙撃（Site Directed）生検を追加することとした。生検結果をふまえ、最終診断が出た時点で、二次検診施設は精密検診報告書を作成する。検診依頼書（報告書）は、患者同意書も含め5枚綴りで、検診結果は、患者同意書および二次医療機関用を除いた3枚が徳島市保健センターに送付集計されたのち、一次医療機関への精密検診結果報告として送られ、残る2枚は徳島市保健センター、および徳島大学医学部泌尿器科学教室内に設置された“前立腺癌検診部会”にて保管され、さらに詳しい経過観察と検討を行うこととした。

なお前立腺癌検診委員会は、検診開始時より徳島市医師会内に設置され、徳島市医師会から2名、徳島大学、徳島県立中央病院、徳島市民病院より、各々1名ずつ参加し計5名で構成され、適宜徳島市からの参加を得て検診方法、検診結果などについて協議検討することとした。

## 結 果

## 【年度別受診者数について】（表2）

過去3年間における、対象者（平成13年25,416人、平成14年26,499人、平成15年27,277人）において、PSA測定者は、9,019人、9,345人、10,680人であった。PSA測定率は35.5%、35.3%、39.2%と有料にもかかわらず、高い受診率であった。そのうち高値を示したのは、801人、606人、727人であり、PSA受診者の8.9%、6.5%、6.8%と高率な陽性率であった。PSA高値を示した方は、すべて精密検診対象者となり2次検診施設での精密検診にて確定診断をつける必要があるわけであるが、2次検診受診者の割合は、455人（56.8%）、257人（42.4%）、358人（49.2%）と必ずしも高い受診率とはなっていない。

表2. 徳島市前立腺癌検診結果 平成13-15年度

年度	対象者数	PSA測定		判定		精検受診者	
		測定者数	測定率	要精検者数	陽性率	受診数	受診率
H13	25,416	9,019	35.5	801	8.9	455	56.8
H14	26,499	9,345	35.3	606	6.5	257	42.4
H15	27,277	10,680	39.2	727	6.8	358	49.2
合計	79,192	29,044	36.7	2,134	7.3	1,070	50.1

## 【年度別前立腺癌発見率について】（表3）

二次検診施設では、前立腺生検が233人、121人、141人に施行されており、51.2%、47.1%、39.4%と年毎に生検率の低下が見られた。生検をせずに、明らかに前立腺癌と診断された症例も含め、前立腺癌は121人、60人、59人に発見された。PSA受診者数における発見率は、1.34%、0.64%、0.55%であった。

表3. 徳島市前立腺癌検診結果 平成13-15年度

年度	精検受診者 受診数	前立腺生検		前立腺癌		
		施行数	実施率	発見数	陽性率	発見率
H13	455	233	51.2	121	52.0	1.34
H14	257	121	47.1	60	49.6	0.64
H15	358	141	39.4	59(3)	39.7	0.55
合計	1,070	495	46.3	240	48.5	0.83

3名は生検未施行であるが、臨床的に前立腺癌と診断されたもの

## 【年度別年齢別前立腺癌発見率について】（表4）

年度別年齢別に前立腺癌発見率を見てみると、55-59歳においては、0.24%、0.21%、0.00%、60-69歳では0.88%、0.51%、0.44%、70-79歳では2.26%、0.92%、

0.74%、80歳以上では2.29%、1.01%、1.24%となる。50歳代での前立腺癌は少なく、また70歳以上に多く発見されている。注目すべきは、初年度の70歳以上の男性に2.26%(70~79歳)、2.29%(80歳以上)と飛びぬけて高率に前立腺癌が発見されており、これが初年度の癌発見率を押し上げたものと考えられる。

表4. 徳島市前立腺癌検診結果(年度年齢別)

検診年度	年齢	対象人数	PSA測定者数	PSA高値数	二次検診受診者数	癌(確定)	発見率
H13	55-59	2,929	1,229	32	16	3	0.24
	60-69	9,957	3,913	242	147	32	0.88
	70-79	8,089	3,091	386	229	70	2.26
	80	3,441	786	141	63	18	2.29
H14	55-59	3,086	1,399	35	14	3	0.21
	60-69	10,140	3,945	162	69	20	0.51
	70-79	9,661	3,142	299	138	29	0.92
	80	3,612	794	110	36	8	1.01
H15	55-59	3,509	1,571	39	21	0	0.00
	60-69	10,123	4,361	209	100	19	0.44
	70-79	9,826	3,780	349	174	28	0.74
	80	3,819	968	130	63	12	1.24
計			29,044	2,134	1,070	240	0.83

【年度別前立腺癌病期分類について】(表5)

前立腺癌の病期診断はCTスキャン、全身骨シンチ、MRI等にて行われ、臨床病期Bまで(Organ Confined Cancer)が根治可能な早期前立腺癌と考えられる。病期Bまでの早期癌症例は、平成13年度は、121人中80人(66.1%)、平成14年度は、60人中42人(70%)、平成15年度は、59人中50人(84.7%)であった。DRE、TRUSにて異常なく、PSA高値のみにて検査され前立腺癌と診断された症例、いわゆる“検診癌”(病期B0)の割合は39.7%、38.3%、45.8%であった。

表5. 年度別病期別前立腺癌発見数(率)

	平成13年度		平成14年度		平成15年度		合計	
	発見数	率	発見数	率	発見数	率	発見数	率
B0	48	39.7	23	38.3	27	45.8	98	40.8
B1	16	13.2	12	20.0	13	22.0	41	17.1
B2	16	13.2	7	11.7	10	16.9	33	13.8
C	29	24.0	8	13.3	6	10.2	43	17.9
D	12	9.9	5	8.3	0	0.0	17	7.1
不明	0	0.0	5	8.3	3	5.1	8	3.3
合計	121	100	60	100	59	100	240	100

【年度別年齢別最終診断結果について】(表6)

精密検診受診者の最終診断結果は、“正常”が27人、21人、20人、“前立腺肥大症”が202人、108人、161人、“前立腺癌疑い”が94人、65人、94人、“その他”となった。“前立腺肥大症”が、459人と全体の44.8%を占めているが、“前立腺肥大症”と“前立腺癌疑い”両方にチェックが入っている場合、“前立腺癌疑い”に分類されているため、“前立腺肥大症”が半数以上を占めるものと考えられる。さらに“前立腺癌疑い”に分類された症例は、“前立腺癌が疑われたが生検を拒否されたもの”、“諸般の事情により生検ができなかったもの”、“生検が行われたが癌確定に至らなかったもの”などが含まれるため、かなりの“前立腺癌”症例が含まれているものと考えられる。

表6. 徳島市前立腺癌検診最終診断結果(年度年齢別)

検診年度	年齢	正常	前立腺肥大症	前立腺癌	癌(疑い)	その他
H13	55-59	2	6	3	4	1
	60-69	8	72	32	31	4
	70-79	14	99	70	44	2
	80	3	25	18	15	2
H14	55-59	4	6	3	1	0
	60-69	6	25	20	16	2
	70-79	9	64	29	35	1
	80	2	13	8	13	0
H15	55-59	1	13	0	6	0
	60-69	9	42	19	22	2
	70-79	9	81	28	46	3
	80	1	25	12	20	0
計		68	471	240	253	17

考 察

欧米諸国における前立腺癌の位置付けは、死亡率、罹患率ともに成人男子の上位を占めており深刻な社会問題として取り組まれている。一方、アジア地域においては、前立腺癌は少なく、人種による前立腺癌の発生率に差があることが指摘されてきた<sup>11)</sup>。しかしながら、近年の欧米化スタイルの浸透、急速な高齢化社会の到来により、前立腺癌は増加傾向にあり、わが国でも深刻な問題となってきた。1950年、全国でわずか83人であった前立腺癌による死亡者は、2000年には7,514人と、なんと90倍以上に増加しており<sup>12)</sup>、さらに増加しているものと考え

られる。

前立腺癌の診断として有用な PSA の臨床応用がされてから、PSA を利用した前立腺癌早期発見、早期治療の取り組みがなされてきた。欧米においては、Labrie<sup>13)</sup>は、カナダ、ケベック州において45~80歳の男性1,002人にPSAを測定し、57人、5.7%の前立腺癌を発見し、Catalona<sup>14)</sup>はPSAとDREを併用することにより、6,630人中264人、3.9%に前立腺癌を発見したと報告している。さらにLabrie<sup>15)</sup>は1988年から1996年に計画されたRCT(Randomized Control Trial)の報告で、PSAによるスクリーニング群と非スクリーニング群との間で、年間死亡率に差を認め(10万人あたりの死亡率で、スクリーニング群15.0人、非スクリーニング群48.7人)、PSAによるスクリーニングによる前立腺癌死亡減少効果を証明した。またBartsh<sup>16)</sup>は、オーストリア、チロル地方において、PSAスクリーニングを45~75歳、65,723人に施行し、スクリーニングをすることにより前立腺癌による死亡率が予測前立腺癌死亡率の32~42%減少し、チロル地方における前立腺癌死亡率が他のオーストリア国内の死亡率に比べ優位に低下したと報告している。欧米においては、前立腺癌の罹患率が本邦に比べて極めて高く、本邦にあてはめることはできないが、PSAスクリーニングが有効であることに間違いはない。

本邦における前立腺癌検診は、当初DREおよびPAP(Prostatic Acid Phosphatase)を用いた集団検診として始められ、TRUSを含めた3者併用検診を経て、PSAの臨床応用に伴いPSAスクリーニング検診へと変化してきた。1981年より検診に取り組んできた群馬県においては、1995年よりPSAスクリーニング検診を取り入れており、2000年から2002年の3年間で、延べ29,278人の検診をおこない、1.33%の癌発見率を報告している<sup>7)</sup>。

また、香川県高松市では、1999年より大規模な都市型前立腺癌検診を開始しており、4年間に述べ4万人を超えるPSA検診を実施しており、1999年0.74%、2000年0.39%、2001年0.39%、2002年0.32%の癌発見率を報告している<sup>8)</sup>。徳島市においては、高松市とほぼ同様の方法にて2001年より前立腺癌検診を開始し<sup>9)</sup>、初年度1.34%、2002年0.64%、2003年0.55%の癌発見率であった。この結果は高松市に比べると、若干高いようであるが、高松市では対象年齢が40歳以上と徳島市より低く設定されているためと考えられる。現在、多くの自治体でPSAスクリーニング検診が実施されており、今後これらのデータが報告されることにより、本邦における検診によ

る前立腺癌発見率が明らかになると考えられる。またPSAスクリーニング検診は、前立腺癌発見に有効であることは間違いないが、わが国において前立腺癌による死亡率を低下させるかどうかについては、いましばらく待つ必要がある。

また群馬県の報告<sup>7)</sup>では、20年以上前立腺癌検診をおこなっているにもかかわらず、最近3年間の発見率は1.33%とわれわれの結果および高松市の結果に比べて極めて高い。これは、群馬県の二次検診率の高さによるものと考えられる。群馬県では二次検診率が80.3%であるのに対し、徳島市では、42.4%~56.8%、高松市<sup>8)</sup>でも39.3%~43.2%であった。すなわち徳島市において、PSA高値を示した方全員が精密検診を受診していれば、約2倍の前立腺癌患者が発見されたことが予想される。群馬県では、受診者に接する保健師および検診担当者に対する活発な啓発活動がなされており、検診結果報告会、前立腺癌検診研修会等を年に一回ずつおこなっており、このことが一次検診受診率の向上、さらには二次検診受診率の上昇に繋がっているものと思われる。徳島市医師会では、毎年、徳島市民を対象に市民公開講座を秋に開催しており、市民の前立腺癌に関する理解を深める努力を続けているが、さらに積極的にこのような努力を続けていきたい。また行政からも、精密検診未受診者に対しては、平成15年度より受診を促すはきを出しており、若干受診率の上昇をみている。

またPSA検査は癌発見には確かに高い感受性を有する検査であるが、PSA値が正常値内にあるいわゆる“検診陰性癌”の存在も見逃せない問題である。PSAの感度は80.4~89.1%とされるが、これに年齢による補正を加えることにより、92.4%に上昇すると伊藤らは報告している<sup>17)</sup>。伊藤らによると、PSAのカットオフ値を50.64歳で3.09ng/ml、65.69歳で3.59ng/ml、70.79歳で4.09ng/mlに設定すると診断効率があがるとした。徳島市においては、多くは泌尿器科医ではない一般診療医が、基本健康検査時に同時にPSAを測定するため、このようなカットオフ値を適応するには難しいものとする。簡便に70歳までのカットオフ値を下げる等の方法が、現場に混乱等をもたらさず現実的かもしれない。

さらに検診対象年齢における問題であるが、高松市では4年間の統計<sup>8)</sup>で、40歳台での前立腺癌発見はなく、検診4年目に50歳台に2名、癌が発見されているが、徳島市では2001年、2002年に50歳台で3名ずつ発見されている。群馬県では、3年間の統計<sup>7)</sup>で、49歳以下で0.11%、

50～54歳で0.17%，55～59歳で0.36%の前立腺癌発見率であった。よって40～50歳台においても、数は少ないものの前立腺癌の患者はいることを十分認識しておく必要があり、徳島市においては55歳からの検診になっているが、将来的には50歳からの検診にしたいと考えている。

今後、より良い検診として続行していくには、QOLによる評価や経済効率の問題も避けてはとれない。現在55歳以上70歳未満は、1000円、70歳以上は、1500円の行政からの補助にて検診を施行しているが、1万人を超える単位で受診となると、1200万円を超える税金からの支出となる。伊藤ら<sup>18)</sup>は、PSA基礎値1.0ng/ml以下の症例は3年後までに4.1ng/ml以上に上昇し癌が発見される確率は極めて低く、このような症例に毎年検診は必要ないとしている。逆にPSA2.0～4.0ng/mlの症例は1年後PSAの上昇に伴い、癌が発見される可能性が高いとしている。この点から、PSA低値の方においては、適正な受診間隔の設定等が必要かもしれない。

最後に、過去3年間に発見された前立腺癌の病期分類を見ると、初年度こそ遠隔転位を有する進行癌(StageD)が12例、9.9%認められたが、検診3年目にはStageD症例は認められず、年々早期癌の割合が増えている。すなわち今後、徳島市において前立腺癌検診が続行される限り、年々早期癌の割合が増え、将来徳島市での前立腺癌死亡率低下が達成されるものと期待する。

## 謝 辞

この検診業績は、前立腺癌検診に御理解をいただき、御協力いただいた徳島市医師会員、ならびに精密検診施設として、御協力をいただいた泌尿器科専門医の先生方によるものであり、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Lilja, H.: A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J. Clin. Invest.*, 76 : 1899-1903, 1985
- 2) McGee, R.S., Herr, J.C.: Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P 30). *Biol. Reprod.*, 39 : 499-510, 1988
- 3) Oesterling, J.E.: Prostate Specific Antigen; A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 145 : 907-923, 1991
- 4) Partin, A.W., Oesterling, J.E.: The clinical usefulness of prostate specific antigen; Update, 1994. *J. Urol.*, 152 : 1358-1368, 1994
- 5) 加藤司顕, 多武保光宏, 吉松 正, 大田雅也 他: 前立腺癌の早期診断における検診の意義. *日泌尿会誌*, 92 : 23-29, 2001
- 6) 石塚 修, 佐藤智哉, 小林晋也, 西沢 理: 長野県における前立腺検診の検討. *泌尿紀要*, 47 : 769-772, 2001
- 7) 武智浩之, 伊藤一人, 山本 巧, 鈴木和浩 他: 群馬県に置ける前立腺がん検診の変遷・現況・将来展望. *泌尿器外科*, 16 : 1005-1010, 2003
- 8) 真弓研介, 多田昌弘: 高松市における大規模な前立腺がん検診について - 延べ4万5千人のPSA検査の結果と考察 -. *泌尿器外科*, 16 : 1011-1014, 2003
- 9) 金山博臣, 香川 征, 宇都宮正登, 川島 周 他: 徳島市前立腺がん検診について 第一報: 平成13年度初年度の結果に対する解析. *日泌尿会誌*, 95 : 596-603, 2004
- 10) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会(編): 日本泌尿器科・病理前立腺がん取り扱い規約 第3版, 金原出版, 東京, 2001
- 11) Yatani, R., Chigusa, I., Akazaki, K., Stemmermann, G.N., *et al.*: Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int. J. Cancer*, 29 : 611-616, 1982
- 12) 若井建志: 我が国における前立腺癌の疫学動向と欧米の比較. *日本臨床*, 63 : 207-212, 2005
- 13) Labrie, F., Dupont, A., Suburu, R., Cusan, L., *et al.*: Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J. Urol.*, 147 : 846-852, 1992
- 14) Catalona, W.J., Richie, J.P., Ahmann, F.R., Hudson, M.A., *et al.*: Comparison of digital rectal examination of prostate cancer: results of multicenter clinical trial of 6,630 men. *J. Urol.*, 151 : 1283-1290, 1994
- 15) Labrie, F., Candas, B., Dupont, A., Cusan, L., *et al.*: Screening decreases prostate cancer death: First analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *The Prostate*, 38 : 83-91, 1999
- 16) Bartsch, G., Horninger, W., Klocker, H., Reissigl, A., *et al.* Tyrol Prostate Cancer Screening Group.: Decrease in prostate cancer mortality following introduction of prostate specific antigen (PSA) mass screening federal state of Tyrol, Austria. *Urology*, 58 : 417

- 424 2001  
17) Ito, K., Yamamoto, T., Kubota, Y., Suzuki, K., *et al.*:  
Usefulness of age-specific reference range of prostate-  
specific antigen for Japanese men older than 60 years  
in mass screening for prostate cancer. *Urology*, 56 :
- 278 282 2000  
18) Ito K., Yamamoto, T., Ohi M., Takechi, H., *et al.*: Pos-  
sibility of re-screening intervals of more than one  
year in men with PSA levels of 4.0ng/ml or less.  
*The Prostate*, 57 : 6 13 2003

## *Mass screening for prostate cancer in Tokushima City 3 years' experience and analysis*

*Masato Utsunomiya<sup>1)</sup>, Shyu Kawashima<sup>1)</sup>, Hiro-omi Kanayama<sup>2)</sup>, Susumu Kagawa<sup>2)</sup>, Haruo Sumitani<sup>3)</sup>,  
and Hideaki Yokozeki<sup>4)</sup>*

<sup>1)</sup> Tokushima City Medical Association ; <sup>2)</sup> Department of Urology, Tokushima University Hospital ; <sup>3)</sup> Department of Urology,  
Tokushima Prefectural Central Hospital ; and <sup>4)</sup> Department of Urology, Tokushima Municipal Hospital, Tokushima, Japan

### SUMMARY

The aim of this study is to clarify the usefulness of PSA screening to detect prostate cancer subclinically in Tokushima City. Mass screening of serum PSA measurement only was started from 2002 in Tokushima City. Three years' results are reported and analyzed in this paper.

In 2002 to 2004 ( 9099 , 9345 , 10680 ) men over 55 years old were measured serum PSA level with annual check of health condition at various outpatient clinics in Tokushima City. The men with high PSA levels were recommended to visit the urologist for further examinations. By the urologists the men with high PSA levels were diagnosed by careful urologic procedures including DRE, TRUS, accurate prostatic biopsy and more.

In ( 801 , 606 , 727 ) men, PSA levels were over normal range, and ( 455 , 257 , 358 ) men visited urologic clinics for further examinations. Careful examinations were performed and prostatic biopsies were done in ( 233 , 121 , 141 ) men. Finally, the prostate cancers were found out in ( 121 , 60 , 59 ) men and these men were entered suitable medical treatments immediately. Accordingly, ( 13.4% , 0.64% , 0.55% ) of ( 9099 , 9345 , 10680 ) men with PSA measurements were diagnosed as prostate cancers. In the group of prostate cancer, patient number of early cancer group ( Stage B ) were ( 80 : 66.1% , 42 : 70.0% , 50 : 84.7% ) , which means that prostate cancers found out by PSA screening might be early curable cancers in many cases.

These 3 years' results indicate that PSA screening is a very useful modality to find out early prostate cancers and contribute the decrease of prostate cancer death in Tokushima City in the future.

Key words : mass screening, prostate cancer, PSA , 3 years' experience, Tokushima City

---

## 原 著

---

### 2型糖尿病患者のスポット尿中Cペプチドに関する臨床的検討

三谷 裕 昭

三谷内科

(平成17年6月23日受付)

(平成17年7月25日受理)

近年、メタボリックシンドロームが注目をあびているが、今回、スポット尿中CPR (U-CPR) を、健診群および2型糖尿病群において、前者をBMI、高血圧、高脂血症、HbA1c、後者は罹病期間と共に検討した。健診群の肥満、高血圧、高TG低HDL-C血症例でU-CPRの上昇が著明で、肥満2型糖尿病においても高U-CPR症が認められ、罹病期間と共にその値は低下を示した。さらに、インスリン治療群の食後U-CPR値は著減を示し、20 $\mu$ g/gCr以下であればインスリン投与適応と考えられる。また、glibenclamideのインスリン抵抗性改善作用が報告されているため、glibenclamideとの比較検討も行ったが、前者は罹病期間が短く、肥満傾向のためか、高U-CPR症を示し、これらSu剤群において罹病期間と食後U-CPRは負相関を認めた。以上のことより、U-CPR測定は簡易的で臨床での糖尿病の病態把握に有用と考えられた。

2型糖尿病において、スポット(随時)尿中Cペプチド(以下、U-CPR)がインスリン治療開始時期の指標<sup>1,2)</sup>になるとされているが、その詳細な検討は少なく<sup>3,4)</sup>、健診における報告<sup>5)</sup>は認められていないようである。しかしながら、24時間尿中CPRに関する検討はされており<sup>6,7)</sup>、今回、2型糖尿病および健診者を対象としてU-CPRが他のパラメーターとの併用により糖尿病の病態の指標になるかを検索し、2~3の知見を得たので報告する。

#### 対象および方法

対象は健診にて当科外来を受診した非糖尿病202例(以下、健診者:年齢64.4 $\pm$ 11.1歳,男性49例,女性153例)と2型糖尿病255例(年齢66.8 $\pm$ 11.1歳,男性115例,女性140例)である。なお、主たる治療群別は食事療法群(以下、Diet群)101例、血糖降下剤群(Su群)133例、

インスリン治療群(インスリン群)32例およびその他9例である。U-CPRはRIA固相法で測定し、クレアチニン補正比( $\mu$ g/gCr)で示した。臨床的パラメーターは年齢、罹病期間、高血圧の有無、肥満度(BMI)、HbA1c、空腹時U-CPR(以下、F-UCPR)、食後U-CPR(P-UCPR)である。なお、糖尿病性腎症4期以降の症例は除外した。また、今回、高脂血症の比較検討は糖尿病群では検索できなかった。

有意差検討はstudent's t testおよび $\chi^2$ 検定によった。

#### 結 果

2型糖尿病および健診者両群の臨床像をTab.1に示す。両群ともやや女性の多い集団であり、年齢は糖尿病群で男女差を認めたが、全体としては均一な集団である。糖尿病罹病期間は11年である。BMIは糖尿病群が健診群より高く、高血圧合併も33.9% vs 18.3%と前者が高頻度を示したが、共に、女性の方が多いようである。

次に、高血圧有無による比較検討を行った(Tab.2)。2型糖尿病および健診群とも高血圧群が高齢で、BMIは両群とも高血圧群が高値を示した。HbA1cについてみると、高血圧の有無により糖尿病群には差異はなかったが、健診群において高血圧群が軽度の高値を認めた。F-UCPRは糖尿病群が高値傾向、P-UCPRは健診高血圧群に有意の増加を認めた。

肥満症合併の有無による検討をTab.3に示す。2型糖尿病の罹病期間は肥満群より非肥満群が有意に長く(8.5年 vs 13.3年)、高血圧は肥満群で有意の頻度を認めた。F-UCPRおよびP-UCPRにおいては糖尿病群、健診群とも肥満群が高値を示した。すなわち、HbA1cに差異はないが、糖尿病群、健診群とも肥満症において高U-CPR症すなわち、高インスリン血症が考えられた。そこで、高血圧と肥満症との関連を検討した(Tab.4)。糖尿病において、高血圧非肥満群と肥満非高血圧群間に有

意差が認められた。すなわち，年齢は前者が高齢で，罹病期間も長かった。HbA1cは各群とも変化なく，F-UCPRは非高血圧群において肥満症の有無で有意差を認め，高血圧非肥満群が非高血圧非肥満群より高値傾向を示した。P-UCPRは高血圧の有無にかかわらず肥満群で有意の増加が認められた。すなわち，高血圧肥満群が最も高U-CPR症を示した。

次に，治療別臨床像を Tab. 5に示す。各群の年齢に差

異はなく，当然のことであるが，糖尿病のその罹病期間は Diet 群 < Su 群 < インスリン群の順であった。また，BMIは逆である。高血圧の合併頻度は糖尿病群が健常群の約2倍であった。HbA1cは健診群5.1%，Diet 群6.0%，Su 群7.6%，インスリン群8.3%と糖尿病群の后者でコントロールが不良であった。F-UCPRレベルは前述の結果とは反対にインスリン群 < 健診群 < Diet 群 < Su 群であるが P-UCPRは健常群，Diet 群および Su 群

Tab. 1 . Clinical characteristics of type 2 diabetes mellitus and control subjects.

	No	Age	Duration	BMI	HT	Hba1c
DM	(255)	66.8±11.1	11.0±9.8	24.7±3.6	33.9	7.0±1.5
	M(115)	64.1±11.0	10.9±9.4	24.6±3.1	22.6	7.1±1.4
	F(140)	69.1±11.0	11.0±10.2	24.7±4.0	45.0	7.0±1.5
Control	(202)	64.4±9.7	-	23.2±3.2	18.3	5.1±0.4
	M(49)	64.4±9.8	-	23.2±2.9	8.2	5.2±0.3
	F(153)	64.4±9.4	-	23.2±3.3	19.6	5.1±0.4

Age : DM ; M vs F,  $p < 0.005$ , BMI : DM vs Cont,  $p < 0.001$ , HT(%) : DM vs Cont,  $p < 0.001$ , Cont ; M vs F,  $p < 0.05$

Tab. 2 U-CPR levels of type 2 diabetes mellitus with and without hypertension .

	No	Age	Duration	BMI	Hba1c	F-UCPR	P-UCPR
DM	HT+(87)	69.4±11.9	10.8±9.7	25.5±3.8	6.8±1.4	41.6±27.6	108.4±78.5
	HT-(168)	65.6±11.1	11.1±10.0	24.3±3.4	7.1±1.6	33.4±26.1	106.0±80.5
Control	HT+(37)	68.7±8.3	-	24.2±3.3	5.3±0.4	28.3±16.9	140.9±83.9
	HT-(165)	63.6±9.8	-	23.0±3.1	5.1±0.4	28.8±17.6	106.5±68.5

Age : HT+ vs HT-,  $p < 0.005$ , BMI : HT+ vs HT-,  $p < 0.05$ , Hba1c : Cont HT+ vs HT-,  $p < 0.005$ , F-UCPR : DM HT+ vs Cont  $p < 0.005$ , P-UCPR : DM HT+ vs Cont HT+, Cont : HT+ vs HT-,  $p < 0.005$

Tab. 3 U-CPR levels of type 2 diabetes mellitus with and without obesity .

	No	Age	Duration	BMI	HT	Hba1c	F-UCPR	P-UCPR
DM	25 (115)	64.6±11.7	8.5±7.4	27.8±2.0	43.5	7.0±1.5	42.0±32.0	124.2±93.6
	25> (140)	68.1±11.5	13.3±11.1	22.1±2.1	26.4	7.0±1.6	34.5±24.0	90.1±61.0
Control	25 (53)	64.0±7.7	-	27.1±1.9	28.3	5.2±0.3	37.1±18.8	137.9±77.5
	25> (149)	64.5±10.3	-	21.8±2.9	14.8	5.1±0.4	26.9±17.2	100.3±61.9

Duration : 25 vs 25>, HT : 25 vs 25>, DM vs Cont, F-UCPR : Cont 25 vs 25>, 25> : DM vs Cont, P-UCPR : 25 vs 25>,  $p < 0.005$

Tab. 4 U-CPR levels of type 2 diabetes mellitus to complicate hypertension and obesity .

	No	Age	Duration	BMI	Hba1c	HT	F-UCPR	P-UCPR
HT(+)BMI25 (49)		67.9±12.3	9.3±8.1	28.0±2.4	6.9±1.4	100	41.4±29.3	133.8±89.6
HT(+)BMI25>(37)		71.9±10.3	12.9±11.5	22.1±2.5	6.8±1.5	100	37.9±26.7	81.0±47.1
HT(-)BMI25 (68)		62.7±10.7	7.7±6.8	27.8±2.2	7.2±1.6	-	39.3±31.6	127.6±95.8
HT(-)BMI25>(103)		67.4±11.0	13.4±11.0	22.1±1.8	7.0±1.4	-	29.8±22.0	94.3±65.8

Age, Duration : HT+BMI25> vs HT-BMI25,  $p < 0.01$  HT : BMI25 vs 25>,  $p < 0.05$ . P-UCPR : BMI25 vs 25>,  $p < 0.01$

ともほぼ同じ値を示した。すなわち、2型糖尿病初期(5年以内: HbA1c; DM 6.0 vs Control 5.1, F-UCPR; DM 36.5 vs Control 28.9)は肥満, 高血圧, 高U-CPR症が示され, これらの結果は, 健診群においても, 肥満症, 高血圧, 高脂血症, とくに, 高TG血症低HDL-C血症で, さらに, 耐糖能異常群においても特徴的であった(HbA1c 5.4, F-UCPR 22.5, P-UCPR 171.0<sup>5)</sup>)。また, 2型糖尿病のインスリン分泌予備能を検討するため, 各群のU-CPRの時間別比較をTab. 6に示す。U-CPRよりみたインスリン分泌能は健常群で2.5~3時間, Diet群およびSu群では3時間以上でピークを示し, インスリン群ではその値は著明に低下していた。空腹時基礎値「1」に対して, そのピーク値は健常群3.99, Diet群3.75, SU群3.24, インスリン群2.55と明らかに漸減を認めた。なお, 健常群の血糖とCPRとの相関は $r = +0.327$  ( $p < 0.001$ ), 2型糖尿病食事療法群のそれは $r = +0.357$  ( $p < 0.001$ )であった。

近年, glimepiride (GP)がインスリン抵抗性を改善するとの報告<sup>8,9)</sup>がなされているため, Glibenclamide (GC)との用量比較を検討した(Tab. 7)。前者1mgと後者1.25

mgと同等の血糖降下作用を示すと考えられおり<sup>8,9)</sup>, 両群間のHbA1cは同レベルであるが, 年齢, 罹病期間, およびBMIに差異を認めた。さらに, F-UCPRには著変はなかったが, P-UCPRはGP群が有意の高値を示した。これらのSu群において, P-UCPRと罹病期間およびBMIとの相関関係を検討してみると前者において,  $r = -0.314$  ( $p < 0.01$ )の負相関を認め, 罹病期間が長くなるとインスリン分泌能は低下を認めた。

## 考 察

今年, メタボリックシンドロームの診断ガイドライン<sup>10)</sup>が示されているが, 本邦においてはいくらか問題があると思われる。これらを始めとするインスリン抵抗性疾患病態<sup>11-16)</sup>が注目をあびており, 臨床的にそれを測定するにはグルコースクランプ法<sup>17)</sup>, SSPG法<sup>18)</sup>, HOMA指数<sup>19)</sup>などがあるが, やや繁雑で外来での簡易的な検査としては困難なことが多い。他方, インスリン分泌能検査としてのスポット尿中C-ペプチドは単回採尿で測定可能で, 比較的安定<sup>20)</sup>しているが, その「ばらつき」の多さから臨床の詳細な検討がなされていないのが現状で

Tab. 5 U-CPR levels of the discrimination among the treatments of type 2 diabetes mellitus.

	No	Age	Duration	BMI	HT	Hba1c	F-UCPR	P-UCPR
Diet	(101)	67.0 ± 11.1	5.0 ± 6.0	25.1 ± 3.3	37.6	6.0 ± 1.3	36.5 ± 25.8	118.8 ± 80.9
Su	(113)	67.0 ± 10.1	14.0 ± 9.3	24.7 ± 3.7	33.6	7.7 ± 1.2	38.7 ± 23.8	111.8 ± 67.6
Insulin	(33)	67.4 ± 13.0	20.0 ± 10.5	23.4 ± 3.0	15.6	8.3 ± 1.3	19.9 ± 14.1	40.9 ± 47.3
Control	(202)	64.4 ± 9.7	-	23.2 ± 3.2	18.3	5.1 ± 0.4	28.9 ± 18.0	112.9 ± 69.4

BMI: Diet vs Cont,  $p < 0.05$ , HT: Diet, Su vs In,  $p < 0.05$ , F-UCPR: Diet, Su vs In, Cont,  $p < 0.01$

P-UCPR: Diet, SU, Cont vs In,  $p < 0.001$

Tab. 6 U-CPR levels to compared with the time by the treatments.

	Control	Diet	Su	Insulin
Before	28.9 ± 18.0	36.5 ± 25.8	38.7 ± 23.8	19.9 ± 14.2
1~2.5	110.9 ± 57.1	106.8 ± 74.7	106.9 ± 55.8	30.5 ± 27.1
3<	115.2 ± 77.2	136.9 ± 99.3	125.4 ± 92.5	50.7 ± 60.8

Tab. 7 U-CPR levels of type 2 diabetes mellitus to be treated with SU.

	No	Age	Duration	PU	HT	BMI	Hba1c	F-UCPR	P-UCPR
GP (1)	15	61.9 ± 9.7	9.7 ± 9.5	53.3	46.7	26.9 ± 3.4	7.3 ± 1.0	37.8 ± 34.3	140.4 ± 46.9
GC (1.25)	21	69.9 ± 10.5	14.6 ± 8.0	38.1	57.1	24.5 ± 3.5	7.2 ± 1.3	32.9 ± 18.2	92.7 ± 51.0
GC (2.5)	20	67.8 ± 12.3	10.0 ± 8.8	35.0	30.0	24.5 ± 3.9	7.3 ± 0.9	(49.6 ± 49.9)	133.1 ± 101.3
GC (5.0)	31	68.7 ± 8.8	15.9 ± 7.4	35.5	38.7	24.6 ± 3.4	8.2 ± 0.9	40.1 ± 19.5	100.9 ± 40.9
GC (7.5)	17	66.7 ± 8.0	18.3 ± 11.1	52.3	23.5	24.1 ± 4.3	8.2 ± 1.3	38.2 ± 24.5	107.3 ± 80.3

GP: glimepiride 1 mg, GC: glibenclamide 1.25~7.5mg, PU: proteinuria(%)

ある。しかしながら、U-CPR と24時間尿中 CPR は有意の正相関が示されており<sup>1)</sup>、また、2型糖尿病のインスリン治療開始時の判断指標として有用であるとの報告<sup>1,2)</sup>がある。そこで、今回、U-CPR がインスリン分泌能のパラメーターの1つになるかどうかを健診者および2型糖尿病患者において検討した。その比較項目は年齢、罹病期間、BMI、HTの有無、HbA1c、F-UCPR および P-UCPR である。なお、健診者のこれらの詳細な報告は少なく<sup>5)</sup>、糖尿病群の高脂血症合併の有無はサンプリング数の不均一さから検索は行なえなかった。

2型糖尿病患者は健診者より肥満傾向を示し、高血圧の合併頻度はすでに報告<sup>21,22)</sup>されているのと同様に約2倍である。また、健診高血圧群は BMI、HbA1c、P-UCPR の有意の増加が認められており、高血圧患者ではグルコースクランプ法や HOMA 指数などからインスリン抵抗性がすでに報告<sup>11,22)</sup>されている。また、2型糖尿病群において、BMI と F-UCPR の間に  $r = +0.246$  ( $p < 0.05$ )、P-UCPR とは  $r = +0.296$  ( $p < 0.01$ ) と各々有意の正相関を認めたが、健診群においても F-UCPR との間に、 $r = +0.242$  ( $p < 0.001$ ) を示した。一般的に欧米人に比べて日本人はインスリン分泌能が低いとされているが、健常群と2型糖尿病群をメタボリックシンドロームの側面より、1つの連続した集団と考えると、その特徴はまず肥満傾向があり、高血圧群は高齢で、BMI は有意に増加し、さらに、健診高血圧群では HbA1c が上昇、F-UCPR は糖尿病高血圧群で、P-UCPR は健常者高血圧群で各々対象群に比し有意の増加を示した。すなわち、健診群でも認められている如く肥満症、食後高血糖、食後高脂血症、高血圧が subclinical な状態で重要である<sup>5,23)</sup>。さらに、健診者から2型 SU 群糖尿病の罹病期間(平均14年、Tab.5)が長くなるに従って、F-UCPR と HbA1c の上昇がみられ、これらは空腹時インスリン値と血糖をパラメーターとする HOMA 指数の増加と同様の結果であり、U-CPR の測定も「ばらつき」は多いもののインスリン分泌能の判断に有用であると推察される。なお、P-UCPR の最も高値を示したのは健診肥満高血圧高脂血症群でその値は  $147.5 \pm 95.5$  (HbA1c 5.4) で、肥満高血圧2糖尿病群のそれは  $133.8 \pm 89.6$  (HbA1c 6.9) であった。すなわち、前者において、非糖尿病にもかかわらず、高 U-CPR 症が認められた<sup>5)</sup>。

健診群は年齢および HbA1c に関係なく肥満群が F-UCPR および P-UCPR の有意の上昇を認め、糖尿病群は罹病期間と共に BMI は低下、高血圧の合併頻度も漸

減傾向を示した。意外と2型糖尿病 Su 群ではメタボリックシンドロームが少ないかもしれない。そこで、2型糖尿病群において高血圧と肥満症合併の有無による比較検討を行った。非肥満群は罹病期間が長く、肥満群は F-UCPR および P-UCPR とともに上昇していたが、罹病期間と P-UCPR との間に  $r = -0.278$  ( $p < 0.005$ ) の負相関関係を認めた。これらのことは、2型糖尿病においては罹病期間と共にインスリン分泌予備能が徐々に低下していることが示され、糖尿病をインスリン抵抗性という観点より考えると、生活習慣病である肥満、高血圧、高脂血症、運動不足などの管理がいかに重要であるかを再認識させられた。

次に、U-CPR からみた経時的そのレベルの変化は健診群で空腹時平均値  $28.9 \mu\text{g/gCr}$  から食後2~3時間で  $115.2 \mu\text{g/gCr}$  のピークを示したが、Diet 群と Su 群では空腹より U-CPR は上昇し、食後のピーク値は3時間以上と遅延過分泌を示し、インスリン群は基礎および追加分泌とも著明な低下を認めた。鎌田ら<sup>1)</sup>は NIDDM で P-UCPR は  $64.7 \pm 37.6 \mu\text{g/gCr}$  ( $n = 28$ ) と報告しているが、著者の成績は健診群、2型糖尿病とも Tab.6 に示した。これらのことより、単回 U-CPR の測定は単位時間のインスリン分泌の平均値を間接的に観察していると思われた。なお、インスリン群32例中インスリン投与不要な3例の肥満症例 (BMI  $28 <$ 、P-UCPR  $100 <$ ) が含まれており、これらを考慮すると U-CPR はさらに低下するものと考えられ、すでに報告<sup>1,2)</sup>されている如く、食後3時間 U-CPR  $20 \mu\text{g/gCr}$  以下であればインスリン投与の適応になると思われ、血糖のコントロールの1つの指標となるかも知れない。これらの数値は24時間尿中 CPR レベル ( $\mu\text{g/day}$ ) のそれと同じ値である。

近年、glimepiride (GP) が SU 剤のなかでもインスリン抵抗性改善作用が報告<sup>8,9,24)</sup>されているため、GP 1mg と同等の血糖降下作用を示すとされている glibenclamide (GC) 1.25mg との用量比較検討を行った。GP と GC の間で HbA1c に差異はなかったが年齢、罹病期間、BMI、P-UCPR に変化が見られた。すなわち、すでに報告<sup>25,26)</sup>されているように GC 群は高齢で、罹病期間が長く、非肥満で、P-UCPR は低値であった。GC 群は 2.5mg から 7.5mg まで罹病期間および HbA1c の漸増が認められた。これらからは GP の瞬外作用の考察は以下のことが考えられる。GP 群が P-UCPR の有意の上昇は肥満で、その SU 剤としての GP 1mg と GC 1.25mg のインスリン分泌作用が同等でないか、前述のように罹病期間の長

いGC群がすでに2型糖尿病のためインスリン分泌能が低下していた可能性があり<sup>25,26)</sup>、インスリン抵抗改善作用とは別に、すでにそのような対象に医学的にGP剤が処方されていたと推察される。以上のことより、メタボリックシンドロームおよびインスリン抵抗性を有する肥満2型糖尿病では食事ならびに運動療法などによりインスリン感受性を高めることが重要で、インスリン分泌能のパラメーターの1つとして、特に、食後U-CPRの測定は簡易的で糖尿病の病態把握に有用と考えられた。

## 文 献

- 1) 鎌田郁子, 岩本安彦, 坂本美一, 松田文子 他: インスリン依存性の判定の指標としての1回尿ペプチド測定の有用性. 糖尿病, 28: 1241-1246, 1985
- 2) 福田正博, 外山 学, 中尾正俊, 山家健一: 糖尿病における1回尿中ペプチド値の有用性. 日臨内医学会誌, 18: 532-538, 2004
- 3) Bantle, JP., Laine, DC., Hoogwerf, BJ., Goetz, FC.: The potential usefulness of post-prandial urine C-peptide measurement in classifying diabetes patients. Diabetes Care, 7: 202-203, 1984
- 4) 加藤博樹: ナテグリニド有効症例の判定における食後随時尿中CPR測定の有用性. Pharma Media, 19: 137-141, 2001
- 5) 三谷裕昭: 健診集団におけるスポット尿中CPRレベルの臨床的意義. 徳島県医師会報, 407: 17-19, 2005
- 6) Kuzuya, T., Mtsuda, A., Sakamoto, Y., Tanabashi, S., *et al.*: C-peptide immunoreactivity (CPR) in urine. Diabetes, 27 (Suppl 1): 210-215, 1978
- 7) Kato, H., Takashima, T., Ohmori, K., Sunaga, T.: Urine C-peptide and atherogenic risk factors in diabetes mellitus. Relevance to "syndrome X". Angiology, 46: 915-921, 1995
- 8) Muller, G., Satoh, Y., Giesen, K.: Exrapancreatic effects of sulfonylureas - a comparison between glymepiride and conventional sulfonylureas. Diabetes Res. Clin. Prac. 28 (Suppl 1): S115-S137, 1995
- 9) Langtry, HD., Balfour, VA.: Glymepiride. A review of its use in management of type 2 diabetes mellitus. Drugs, 55: 563-583, 1998
- 10) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌, 94: 794-809, 2005
- 11) DeFronzo, RA., Ferrannini, E.: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care, 14: 173-194, 1991
- 12) Donovan, DS., Solomon, CG., Seely, EW., Williams, GH., *et al.*: Effects of sodium intake on insulin sensitivity. Am. J. Physiol., 264: E730-E734, 1993
- 13) Boden, G.: Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes, 46: 3-10, 1997
- 14) NCEP (ATP): Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel). JAMA, 285: 2486-2496, 2001
- 15) Reaven, GM.: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37: 1595-1607, 1988
- 16) Fujioka S., Matsuzawa, Y., Tokunaga, K., Tarui, S.: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. Metabolism, 36: 54-59, 1987
- 17) DeFronzo, RA., Tobin, JD., Andres, R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am. J. Physiol., 237: E214-E223, 1979
- 18) Harano, T., Ohgaku, S., Kosugi, K., Yasuda, H., *et al.*: Clinical significance of altered insulin sensitivity in diabetes mellitus assessed by glucose, insulin and somatostatin infusion. J. Clin. Endocrinol. Metab., 52: 982-987, 1981
- 19) Matthews, DP., Hosker, JP., Rudenski, AS., Naylor, BA., *et al.*: Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia, 28: 412-419, 1985
- 20) 関根武司: 保存における尿中C-ペプチドの安定性について. 医学と薬学, 36: 797-802, 1998
- 21) UKPDS-HDS: Hypertension in diabetes study (HDS) - Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetes patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complica-

- tions. *J. Hypertens.* ,111 : 309-317 ,1993
- 22) Salomaa, VV., Strandberg, TE., Vanhaman, H., Naukkariena, V., *et al.*: Glucose tolerance and blood pressure : long term follow up in middle-aged men. *Brit. Med. J.*, 302 : 493-496 ,1991
- 23) 大須賀淳一：メタボリックシンドロームにおける糖代謝異常とその管理．*最新医学* 60 : 36-42 ,2005
- 24) 相磯嘉考，長坂昌一郎：HOMA インスリン抵抗指数および分泌指数による glimepiride の治療効果予測．*Practice* ,18 : 559-563 ,2001
- 25) 多田久也，百瀬 篤，薄井尚介：2型糖尿病における HOMA モデルインスリン抵抗性指数と尿 C-ペプチドに及ぼすグリメピリドの効果．*診療と新薬* ,38 : 419-423 ,2001
- 26) 傍島裕司，森 雅也，柴田大河，鈴木康史 他：glimepiride の治療効果予測因子の検討．*Practice* 20 : 221-224 ,2003

## *Clinical study on spot urine C-peptide in the patients with type 2 diabetes mellitus*

*Hiroaki Mitani*

*Mitani Clinic, Anan, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Recently, to be interesting metabolic syndrome with insulin resistance, spot urine C-peptide ( U-CPR ) were examined to be compared with age, BMI, incidence of hypertension and hyperlipidemia, HbA1c, and the duration of diabetes mellitus in medical check group and type 2 diabetes mellitus respectively. U-CPR levels of the former with obesity, hypertension and hyperTG-hypoHDL-Cnemia elevated markedly. In addition U-CPR levels was gradually decreased in type 2 diabetes mellitus, moreover insulin therapy group is clearly declined and then it was thought that lowered U-CPR group were needed insulin treatments to have admitted under 20~30 $\mu$ g/gCr. Since glimepiride were reported extrapancreatic effects, glibenclamide was compared with dose/day. The former indicated high U-CPR levels with obesity and short durations of diabetes mellitus, and what's more it was recognized negative correlation between that of diabetes mellitus and postprandial U-CPR levels.

From these results, it was thought that the evaluation of spot urine CPR levels was easily useful for researching pathogenesis to be concerned with insulin resistance.

Key words : spot urine CPR, insulin resistance

## 四国医学雑誌投稿規定

(2004年10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 ; (FAX) 088-633-7115  
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： 安 友 康 二

編集委員： 上 野 淳 二  
梶 龍 兎  
馬 原 文 彦  
松 本 俊 夫

太 田 房 雄  
佐々木 卓 也  
松 崎 孝 世

発 行 元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

## SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

*Editor-in-Chief* : Koji YASUTOMO

*Editors* : Junji UENO Fusao OTA  
Ryuji KAJI Takuya SASAKI  
Fumihiko MAHARA Takayo MATSUZAKI  
Toshio MATSUMOTO

*Published by Tokushima Medical Association*  
*in* The University of Tokushima Faculty 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 HUVEC の増殖を引き起こす c-Src を介した LPC による VEGF レセプターのトランスアクチベーションのシグナル伝達経路（本号92頁に掲載）

四国医学雑誌 第61巻 第3, 4号

年間購読料 3,000円 (郵送料共)

平成17年8月15日 印刷

平成17年8月25日 発行

発行者：曾根三郎

編集者：安友康二

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