

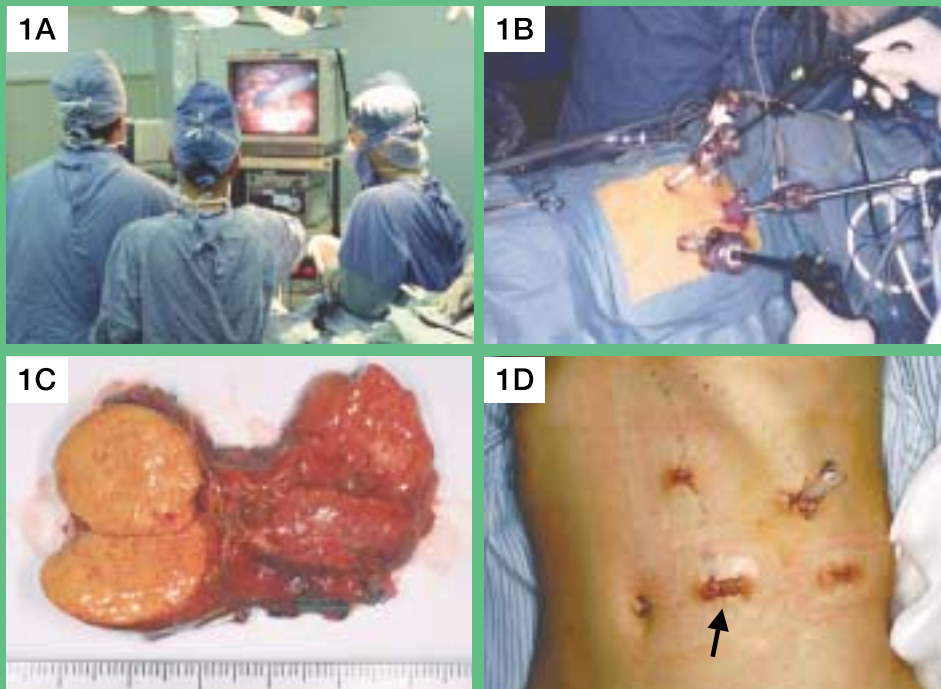
四国医学雑誌

第 61 卷 第 5,6 号 (平成17年12月20日)

SHIKOKU ACTA MEDICA
Vol. 61, No. 5,6 (December 20, 2005)

特集 1 : 心臓突然死を考える

特集 2 : 健康であるために何をすべきか



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

61巻5, 6号

目次

特集1：心臓突然死を考える

巻頭言	齋藤 憲	藤永 俊彦	...	115
徳島県における児童・生徒の突然死の現状と問題点	松岡 優		...	116
心筋症の病理				
- Duchenne 型筋ジストロフィー剖検例における心臓病変の検討 - ...	香川 典子		...	121
Brugada 症候群の取り扱い				
- Brugada 型心電図をどう管理するか -	野村 昌弘	他	...	126
後天性 QT 延長症候群の病態	山本 浩史		...	135
致死性不整脈の非薬物療法	大谷 龍治	他	...	140

特集2：健康であるために何をすべきか

巻頭言	伊東 進	馬原 文彦	...	146
肝炎・肝癌	清水 一郎	他	...	147
食道・胃・大腸癌の早期診断と治療	春藤 讓治		...	155
肺がんと悪性胸膜中皮腫	矢野 聖二		...	162
子宮がん・乳がん	古本 博孝		...	165
生活習慣病とその対策	島 健二		...	169
健診から始める健康づくり	露原 理恵		...	174

総説：

泌尿器科腫瘍に対する腹腔鏡下手術	金山 博臣		...	176
------------------------	-------	--	-----	-----

総説：第15回徳島医学会賞受賞論文 高運動性モデルラット SPORTS の海馬における ノルエピネフリン動態と自発運動量

森島 真幸	他	...	185
-------	---	-----	-----

原著：第15回徳島医学会賞受賞論文 ヒトパルボウイルス B19による急性心不全が疑われた5症例の臨床的検討

三谷 裕昭	...	189
-------	-----	-----

学会記事：

第15回徳島医学会賞受賞者紹介	森島 真幸		
	三谷 裕昭	...	195
第231回徳島医学会学術集会（平成17年度夏期）			197

雑報：

第17回徳大脊椎外科カンファレンス			214
第4回徳島 NST (Nutrition Support Team) 研究会			218

四国医学雑誌総目次（平成17年）

投稿規定

Vol .61 , No 5 6

Contents

Special Issue 1 : Sudden cardiac death symposium in Tokushima

K. Saito, and T. Tominaga : Preface to the Special Issue	115
S. Matsuoka : Epidemiologic problems of sudden death of school children in Tokushima Prefecture	116
N. Kagawa : Pathology of the dilated cardiomyopathy -autopsy study of the cardiac involvement in Duchenne muscular dystrophy-	121
M. Nomura, et al. : Handling of Brugada syndrome - how is Brugada type electrocardiography managed? -	126
H. Yamamoto : The clinical state of acquired long QT syndrome	135
R. Ohtani, et al. : Non-pharmacological therapy to fatal arrhythmias	140

Special Issue 2 : How to do for your health?

S. Ito, and F. Mahara : Preface to the Special Issue	146
I. Shimizu, et al. : Hepatitis and hepatocellular carcinoma.....	147
J. Syunto : Early diagnosis and treatment for cancer of the esophagus, stomach, and large intestine	155
S. Yano : Lung cancer and malignant pleural mesothelioma	162
H. Furumoto : Cervical cancer, endometrial cancer, and breast cancer : prevention, screening, causes	165
K. Shima : The lifestyle-related diseases and lifestyle intervention for their prevention	169

Reviews :

H. Kanayama : Laparoscopic surgery for urological tumors	176
M. Morishima, et al. : Hippocampal norepinephrine level and exercise behavior in SPORTS rats ...	185

Original :

H. Mitani : Clinical studies on 5 adult patients of suspected acute heart failure due to human parvovirus B19 infection.....	189
--	-----

特集 1 心臓突然死を考える

【巻頭言】

齋藤 憲 (徳島大学医学部保健学科検査技術科学専攻機能系検査学講座)

富永 俊彦 (徳島県医師会生涯教育委員)

突然死は発症から24時間以内の内因性死亡と定義され(WHO 1978), 心臓に原因がある心臓突然死が全体の70%余りを占める。わが国では, 心臓突然死は年間約5万件発生しているとされており, 県内でも学童のスポーツ中の突然死が新聞等で報道され, 徳島県民の心臓突然死に対する関心も高まっている。さらにわが国では, 昨年7月に一般市民による自動体外式除細動器(AED: Automated External Defibrillator)の使用が厚生労働省により許可されたのを契機として, 徳島県内でも学校や公共施設へのAED普及が進むと共に, 突然死防止の取り組みとして, 種々の講習会や啓蒙活動が行われるようになった。

今回の特集では, 徳島県下で活躍されている徳島大学および徳島県医師会の先生方に心臓突然死防止への取り組みを種々の観点から報告して頂き, 心臓突然死の現状と問題点を明らかにしたい。

まず徳島県医師会心臓健診委員会の松岡 優先生には, 徳島県における児童・生徒の突然死の現状と問題点を報告して頂いた。松岡先生は, 子供の心臓病の早期発見を目的として, 徳島県で平成7年度に発足した医師会心臓健診委員会で中心的な役割を果たしてきた。心臓健診委員会では, 小, 中学校における心電図健診の活動を約10年間行っているが, 心電図検査のみによる突然死防止の実効を上げるのは難しく, 児童の突然死防止には, 突然死の客観的な検証による新たな見直しが必要で, 行政も含めた包括的な取り組みが不可欠と述べている。

次に徳島大学医学部保健学科の香川典子先生には, 長年取り組んでこられたDuchenne型筋ジストロフィー剖検例における心臓病変の検討から, 突然死を高率に起こす心筋症の病態を病理学的観点から報告して頂いた。

次に徳島大学総合科学部人間社会学科人間科学の野村昌弘先生には「ぼっくり病」の原因となるBrugada症候群の取り扱いについて報告して頂いた。Brugada症候群は, 1992年にPedro Brugadaらにより報告された特異性心室細動の原因疾患の1つであるが, Brugada症候群の特徴的な右脚ブロック様の「Brugada型心電図」は, わが国では何ら自覚症状のない中年男性にもよく見られ, 成人心電図検診における新たな問題点となっている。

次に徳島県立三好病院循環器科の山本浩史先生には, 高齢の女性に起こりやすい後天性QT延長症候群の病態について報告して頂いた。QT延長の原因は多岐にわたるが, 発生頻度の高い薬物誘発例は医療事故にもつながる可能性があり, QT延長時にみられる多形性心室頻拍(torsade de pointes: TdP)への対応も併せて報告して頂いた。

最後に徳島赤十字病院循環器科の大谷龍治先生には, 県内でも少しずつ普及してきている植込み型除細動器(Implantable Cardioverter Defibrillator: ICD)の現状と問題点を, 致死性不整脈の非薬物療法というテーマで報告して頂いた。突然死予防の目的でICDを植込む人は今後増加してくる推測され, 不整脈診療に携わる循環器専門医以外の医療職者や一般市民への啓蒙活動も大切である。

このように, 今回の特集は心臓突然死防止への取り組みを, 各領域の先生方に検討して頂いた。徳島県では平成17年9月から各県立高校にAEDが設置され, 今後, さらに公共施設等へAEDが普及していくことが予想される。一方, 突然死を予測することは現実的には難しい課題であるが, 今回の特集が心臓突然死防止の一助になれば幸いである。

特集：心臓突然死を考える

徳島県における児童・生徒の突然死の現状と問題点

松岡 優

徳島県医師会心臓健診委員会

(平成17年11月11日受付)

(平成17年11月22日受理)

新聞紙上で学校における突然死が発表されない年はありません。平成11, 12年度日本体育・学校健康センターによると、学校管理下において、表1のように10万人あたり、高校生において0.71.0人ぐらいの率で突然死が起こっています。そして、学校において心電図検診が義務づけられ、児童生徒数が減っているにもかかわらず、突然死の率は減少していません。

表1. 本邦における学校管理下における突然死
(平成11, 12年度日本体育・学校健康センター報告)

	突然死数 (10万人当たり)	男:女	心臓性
小学生	(0.204)×2	1.5X	60-70%
中学生	(0.609)×2	2.0X	70-80%
高校生	(0.710)×2	5.0X	70-80%

一方、突然死は学校管理下だけで起こるのではなく、また24時間以内に死亡する者ばかりではないので、約2倍ぐらいの発生があると推測されます。

徳島県の小, 中, 高数が約10万人いますので、本県においては年2人ぐらい起こると推測されます。

1. 事例と考察1, 平成16年, 17年の徳島県における児童・生徒の突然死の集計について

新聞情報では平成16年に2名, 17年に2名の学校管理下での突然死がありました。

事例1, 10歳男子。野球部, 平成16年2月, 午後4時頃, 所属のスポーツ少年団野球部の練習試合に参加, 第3試合まで異常なく参加していた。第3試合で長打を打ち, ベースを一周してホームベース直前で倒れた。一旦, 立ち上がる気配を示したが不可能であり, 呼吸停止状態

であった。当日会場にはたまたま看護師がいて, 直ぐに人工呼吸と心臓マッサージを行い, 近医に来てもらい心肺蘇生術施行, 救急車に同乗し, 病院ICUに搬送。午後6時40分死亡。基礎疾患は不明。学校心電図は提出されず。

事例2, 17歳男子, 野球部。平成16年8月, 野球のシートバッティング練習中, ピッチャーのボールが胸部に当たり, 意識不明。病院に搬送されるも死亡。学校心電図は養護教諭および学校長の理解があり, 保護者の許可の下, 開示された(図1)。とくに有意な異常所見はなし。

事例3, 16歳, 男子。平成17年4月, 午前11時頃, 運動場にて, ソフトボール部の紅白試合に参加, ホームランを打ち, ベースを一周してベンチ裏まで帰ってきたところで, うつぶせに倒れた。顧問の教師が気道を確保し, 心肺蘇生術を施行し, 近医に搬送するも, 午後0時18分死亡。高校1年時の心臓検診および試合前の健康状態は異常なしとの事。基礎疾患は不明。学校心電図は提出されず。

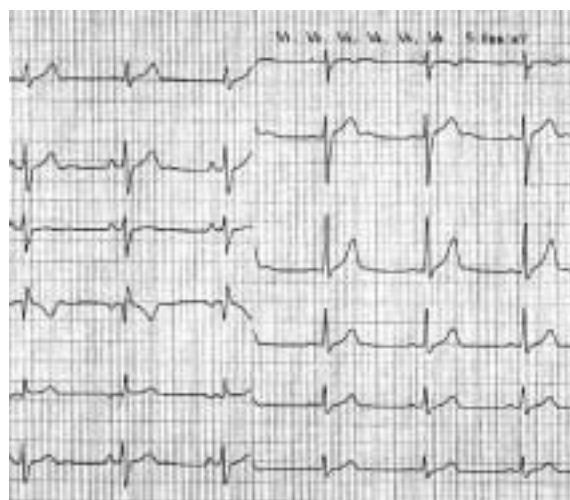


図1. 事例1の学校における安静時心電図

事例4：15歳，男子。平成17年5月，午前10時頃，高校の体育館で，体育授業として反復横跳びをしているときに突然，倒れた。顧問の教師が心臓マッサージをし，近医に搬送するも，まもなく死亡。高校1年時の心臓検診および試合前の健康状態は異常なし。基礎疾患は不明。学校心電図は提出されず。

このように不幸な事例が毎年約2例あり，その都度10年来，医師会から県および都市教育委員会に心電図開示を要望しているにもかかわらず，プライバシーを理由に知らされない。公益性と個人情報保護を考慮して，保護者の許可の下に開示してもらいたいものである。現在，知りえるルートが新聞紙上だけなので，全体像が把握できていない可能性がある。さらにニアミス例は医師会，県教育委員会が連携しなければ，つかめない。

2．事例と考察2，突然死の定義上の問題

突然死を24時間以内の死亡と区切ると，医療行為で24時間以上に延命した例が除かれる問題がある。

事例5：12歳男子，卓球部。平成16年11月，10時頃，体育で10分間走を始めて1～2分後に転倒し，体育教師により心臓マッサージが開始された。10時23分，救急隊到着。救急車内で心室頻拍となり150Jで徐細動施行。病院到着時心肺停止状態であり心臓マッサージしたが心室細動となりDC200J施行，一旦洞調律になる。心エコーにて肥大型心筋症と診断される。心室性期外収縮が頻発しキシロカインの持続点滴開始。その後，1ヵ月以上経って，永眠された。この例は突然死の定義からはずれることが問題である。

3．考察3，突然死例の医学的検証の必要性

報告がない現在，突然死例の医学的検証ができない。医学的に何が問題で，どう改善すべきかが検討できない。心臓健診の精度管理もできない。保護者の許可の下，学校内の教育的検証と保証だけでなく，第三者機関による医学的な原因究明が望まれる。現状は心電図でさえ提出されない。

4．事例と考察4，ニアミス例の把握の重要性

現在，突然死例はどこで，だれが，いつ，どの様な状況で発生したのか，身体的背景はなかったのか，事前に

発見は不可能なのか，学校における心臓健診のありようはこれでよいのかを検証すべきところ，教育委員会が事例を開示しないから進展していない。

一方，医療機関で追求できる事例にニアミス例がある。ニアミス例は新聞に掲載されないのが現状です。理想的には保護者の許可の下，群市医師会・県医師会が校医に連絡し，事例の検証と今後の対策を検討すべきです。ニアミス例も下記の例のように示唆に富み，今後の医療的対策と生活指導に非常に役立つ。

事例6：13歳男子，主訴：意識消失

現病歴：9歳より少年サッカーをしている。過去に意識消失発作なし。13歳時の心電図検診にて左室肥大，心室性期外収縮を指摘されるが，近医にてスポーツ心臓と言われる（図2）。平成16年3月28日サッカーの試合中にボールを追い掛けている時に意識消失し（約1分），救急車にて搬送された。来院時，意識清明，全身状態良好，心電図，頭部CTも異常を指摘されず，外来にて経過観察となる。4月2日，再び体育のサッカー中に意識消失し（約1分），救急車にて来院し，精査加療のため同日当科入院となった。図3に救急車内で記録された心室頻拍を示す。この例は小学1年時の心電図（図4）に異常がなく，中学1年時には心筋症を疑わせる心電図になっている。13歳時の心エコー図では明らかな拡張型心筋症を示している（図5）。

5．事例と考察5，体外式除細動器の重要性

現場での対応は心肺蘇生術の施行と体外式除細動器の使用が大切です。以下に現場での対応が奏功した例を示す。

事例7，17歳男子，主訴：意識消失

現病歴：平成17年4月，18時34分，バスケットボール試合中，ジャンプをして相手とぶつかり転倒。胸を打ち，意識消失。運動教師2名による心肺蘇生術が施行されるも意識不明。18時50分（16分後）に救急隊が到着し，心室細動を確認（図6）。直ちに体外式除細動（AED）が施行され，自己心拍，自発呼吸が再開。19時3分（29分後），病院救急外来に搬送される。病院受診時；意識はJCSIII 300，心拍数103/分，血圧118/74。基礎疾患：なしでした。

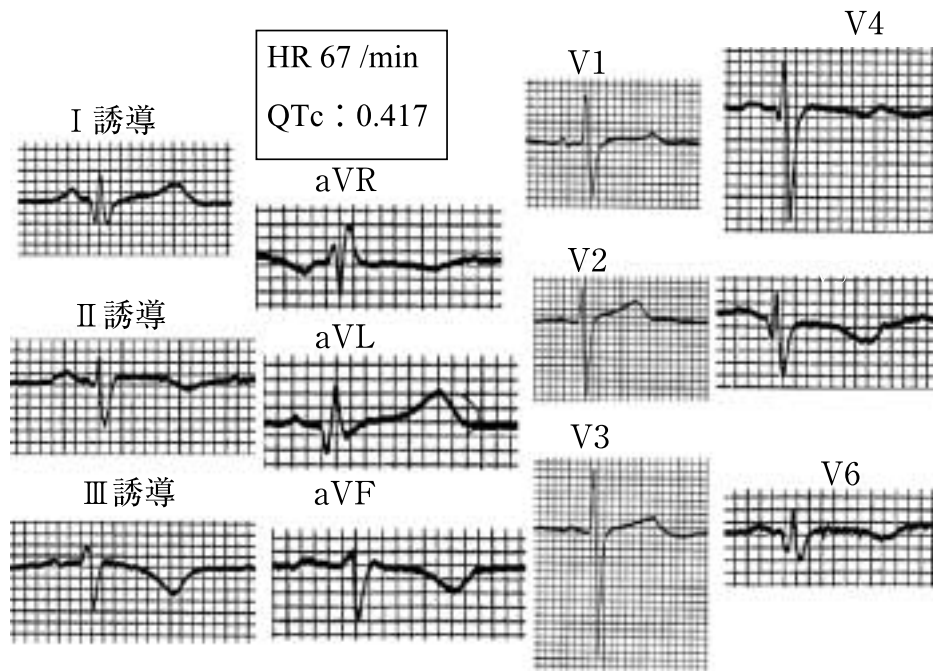


図2．事例6の中学1年生時の12誘導心電図
 中学一年生（13歳）学校心電図検診（平成15年6月9日）
 QRS幅の拡大，I，aVL，V5，V6 誘導におけるR波の低電位，II，III，aVF，V5，V6 誘導におけるT波の陰性は心筋症を疑わせる。

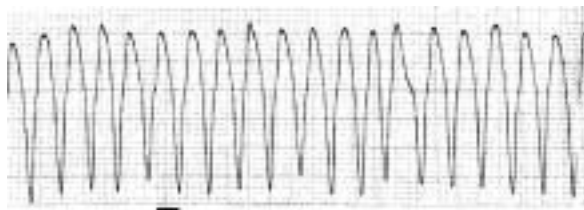


図3．事例6，心室拍数が200/分の心室頻拍

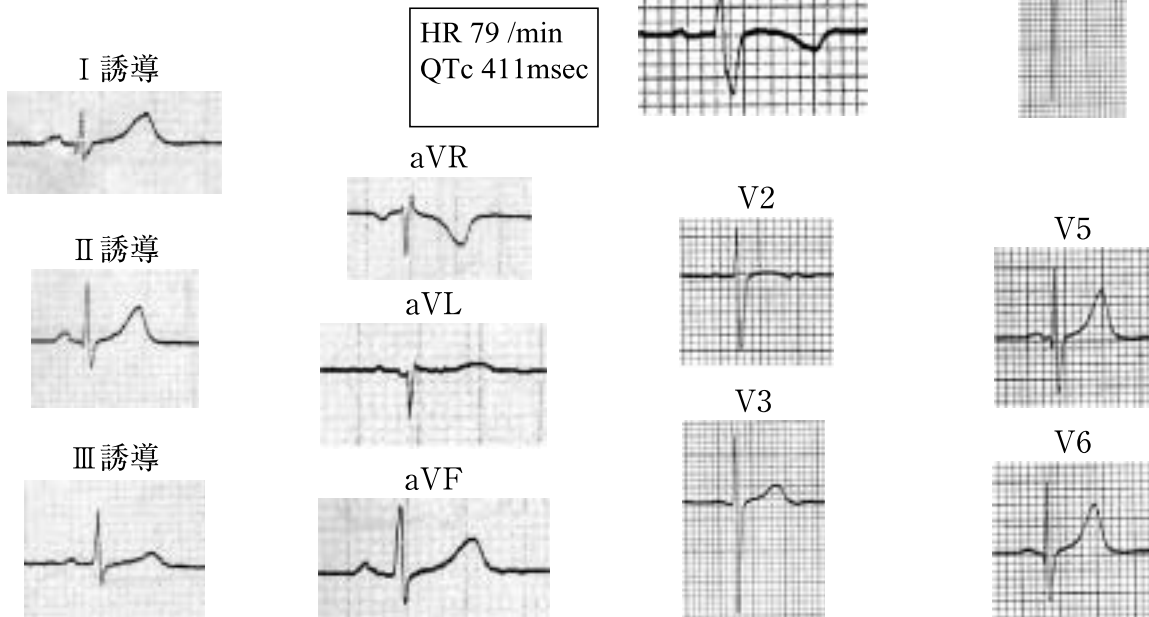
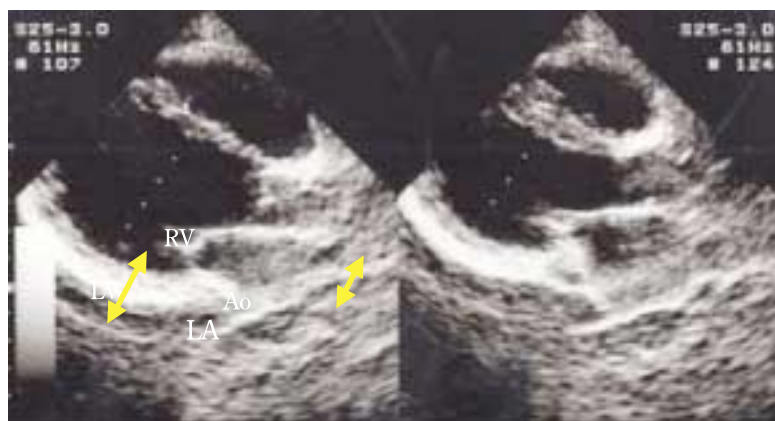


図4．小学一年生（6歳）学校心電図検診（平成9年5月22日）



拡張型心筋症

左室長軸(4/9)

M-mode

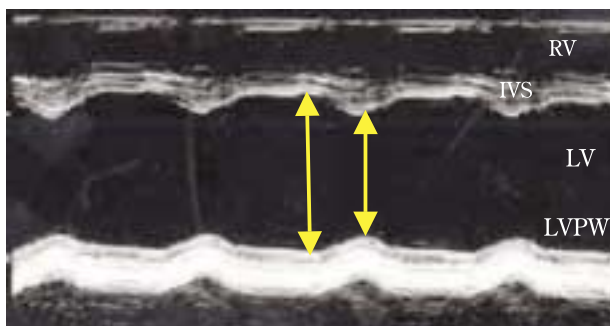


図5．事例6の心エコー検査

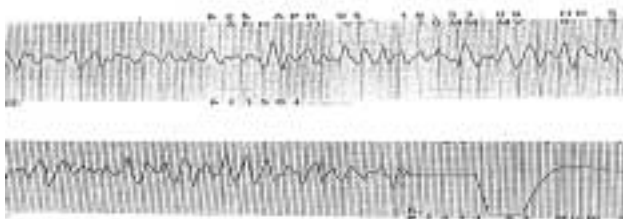


図6．事例7の意識消失時の心電図，AED 作動前後

6．今後の対策：

保護者の了解の下，最低限，医師会への報告と学校における心電図の開示が必要。そこから，心臓健診の精度管理や運動を含めた生活管理が議論できる。現状では心臓健診が形の上で出来上がっているが，文部科学省が心臓健診を始めた目的，すなわち，学校における保健管理および安全管理を達成したことになる。

7．突然死の6，7割が心臓死であり，ほとんどが運動中，運動後が多い。本県の突然死例およびニアミス例の7例全例，運動中であった。心臓死の背景としては心筋症，心筋炎，冠動脈奇形，不整脈などが多い。

8．体外式自動除細動器は心臓が原因の場合，現場にお

ける蘇生に非常に有効である。そこで，まず，中学・高校での設置そしてスポーツ大会での準備品としての設置が望まれる。

9．心臓について多い突然死の原因は気管支喘息や頭蓋内出血である。

10．平成16年度は小・中・高校生22,245名が一次心電図検診を受け，そのうち577人(2.6%)が要精密検査，要経過観察でした。二次心臓検診は対象者577名に対して394名，68%が心臓健診医療機関を受診している。二次健診率を上げることも保健管理・指導には重要である。

11．学校管理下における児童・生徒の死亡事故には原因が不明の突然死よりも，数的には先天性心疾患の手術に至らなかった例や心臓手術後も後遺症や残遺症を持った児そして後遺症を持った川崎病児など，背景に心疾患があり，何時，死亡するかわからなかった死亡例の方が多い。これらの例は各学校現場では把握できていると思う。しかし県教育委員会には報告義務がなく，県としての全体像は把握されていない。今後，これらの例も把握し，指導する必要があると思われる。

参考資料

- 1) 学校の管理下の死亡・障害事例集，平成12年度版，
日本体育・学校センター学校案全部 東京 平成12年
- 2) 学校の管理下の死亡・障害事例集，平成11年度版，
日本体育・学校センター学校案全部 東京 平成13年

Epidemiologic problems of sudden death of school children in Tokushima Prefecture

Suguru Matsuoka

Heart Care Committee, Tokushima Medical Association, Tokushima, Japan

SUMMARY

Four sudden death boys aged 10, 15, 16 and 17-years old were reported by a domestic newspaper in 2004 and 2005. They died at school while doing exercise. School doctor could not re-evaluate the medical records including ECG performed in school, because the principal reject their request. As the result, the cause of sudden death was not known. There were another two boys aged 13 and 17-years old, who was reported as near-miss case from hospital in 2004 and 2005. They were rescued by AED (automated external defibrillator) in a school or an ambulance car. ECG (electrical cardiogram) and echocardiogram showed congestive cardio-myopathy in a 13-years old boy, and normal in a 17 years old boy.

Cardiac health in school was checked at 6, 12 and 15 years old by medical questionnaire, physical check and ECG. However, any abnormalities in these 6 cases could not detected before events happened. In order to prevent these sudden death and near-miss, medical record and ECG should be reevaluated. And AED is useful to survive sudden death cases and near-miss cases in school.

Key words : sudden death, near-miss, school children, cardiomyopathy, AED

特集：心臓突然死を考える

心筋症の病理

- Duchenne 型筋ジストロフィー 剖検例における心臓病変の検討 -

香川典子

徳島大学医学部保健学科検査技術科学専攻 形態系検査学講座

(平成17年11月7日受付)

(平成17年11月18日受理)

はじめに

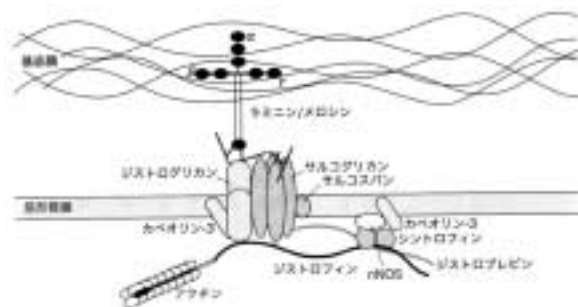
家族性肥大型心筋症の一家系において心筋βミオシン重鎖遺伝子の点変異が報告されて以来¹⁾, 心筋症では多様な遺伝子異常が同定され, 拡張型心筋症でも原因遺伝子としてジストロフィン²⁾, デスミン³⁾ 遺伝子などが発見されている。

進行性筋ジストロフィーは遺伝様式, 臨床病態の違う多くの病型があるが, 骨格筋の病理組織像は萎縮と変性を示すジストロフィック変化とよばれる共通の所見を呈する。このうち, Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) は X 連鎖性劣性遺伝形式を呈する, 最も頻度が高く, かつ重篤な筋ジストロフィーである。1987年, 原因遺伝子が解明され, 遺伝子産物がジストロフィンと命名された⁴⁾⁵⁾。ジストロフィン は筋細胞膜の内側にあって, 収縮蛋白を細胞膜に固定し, 細胞膜を補強している (図1)。ジストロフィンの欠損する DMD では筋収縮による機械的損傷に対する抵抗性の低下が筋崩壊を招くと考えられている。

DMD と同じ遺伝形式をとり, より軽症型のもは, 臨床的に病像, 経過, 予後が DMD と非常に異なっており, Becker 型筋ジストロフィー (BMD) と区別されてきた。ジストロフィン遺伝子異常の結果, ジストロフィンタンパクが欠損した場合 DMD となり, 遺伝子変異がインフレームであった場合などで不完全ながらもある程度機能を有するジストロフィンが作られた場合, 軽症型の BMD となる。以前から DMD/ BMD には骨格筋のみならず心筋にも変化があることが知られており, 心不全の原因と推測されている。

また, 骨格筋病変が乏しく心筋障害, 心不全の顕著な例があり, 心臓型ジストロフィーと報告されていたが,

ジストロフィンおよびジストロフィン結合糖タンパク質群の模式図



林 由起子、内科87:709, 2001

図1 ジストロフィンおよびジストロフィン結合糖タンパク質群の模式図

ジストロフィン は筋細胞膜直下に存在し, その N 末端において, 細胞骨格蛋白質であるアクチンと結合しており, C 末端でジストロフィン結合タンパクと結合して複合体を形成して, 細胞膜と結合している。さらにジストロフィン結合蛋白質はラミニンを介して, 細胞外マトリックスと結合している。ジストロフィン は細胞骨格と細胞マトリックスを結合することにより, 筋細胞膜の安定化に寄与している。ジストロフィンの欠損により筋細胞膜が不安定となり, 筋崩壊がおこると考えられている。

前述のごとく家族性拡張型心筋症を呈する家系で, ジストロフィン遺伝子異常が報告され, X 連鎖性拡張型心筋症 (XLDCM) と呼ばれる。XLDCM では筋萎縮や筋力低下などの骨格筋症状は目立たないが, 10-20歳代で拡張型心筋症によって急速に進行するうっ血性心不全症状を主徴とする。

臨床像は異なるため区別されてきた DMD, BMD, XLDCM は, いずれもジストロフィンの異常によって引き起こされるので, ジストロフィノパチーと総称される (表1)。

ジストロフィノパチーのうち, 症例数が多く, 比較的

よく解析されている DMD 剖検心の病理学的特徴について述べる。

表 1 . ジストロフィン欠損によるジストロフィノパチー

疾患名	遺伝子座	遺伝形式	原因遺伝物質
XLDCM DMD BMD	Xp21 .1	X-linked Recessive	Dystrophin

XLDCM, x-linked dilated cardiomyopathy
DMD, Duchenne muscular dystrophy
BMD, Becker muscular dystrophy

DMD 心の肉眼所見

自験 DMD41例の心重量は120g から590g と正常重量の約1/2から 2 倍近くまであり、症例によって著しい差が見られた(図 2)。心重量について、DMD285例を対象としたわれわれの検討では、減少109例、正常107例、増大69例で、ほぼ1/3ずつであった(表 2)。ただし死亡年齢層を区分してみると、14歳以下では増加例が多く、15歳から24歳の年齢層では減少例が多い。25歳以上

DMD自験41例の心重量

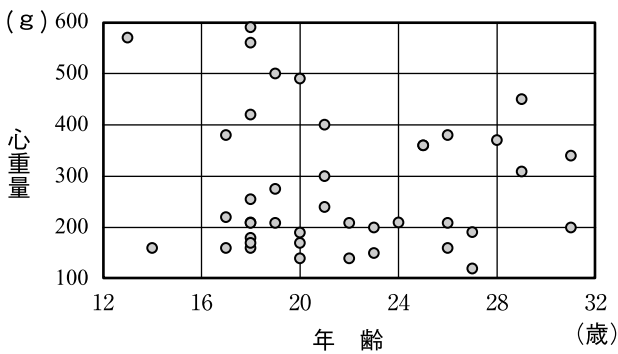


図 2 DMD 自験41例の心重量
120g から590g とかなりの開きがある。

表 2 . DMD 剖検285例の年齢別心重量

剖検年齢(歳)	重量減少(%)	正常重量(%)	重量増加(%)	計(%)
10~14	7(24.2)	11(37.9)	11(37.9)	29(100)
15~19	5(39.0)	4(33.1)	3(27.9)	13(100)
20~24	4(54.1)	2(29.7)	1(16.2)	7(100)
25~40	9(19.6)	2(63.0)	8(17.4)	4(100)
計	10(38.2)	10(37.6)	6(24.2)	28(100)

(筋ジストロフィー剖検登録票による)

の生存例では重量が正常な症例が最も多かった。

重量増加例では66%に心室壁の肥厚、80%以上に心腔の拡張など拡張型心筋症の肉眼像を呈し、心不全の頻度が高かった(表 3)。肉眼的に捉えることのできる線維化巣(瘢痕)は心重量にかかわらず、半数の症例に見られた(図 3)。線維化の強い部位は左室後壁と側壁で、壁の外側を主座としている点が心筋梗塞の線維化とは異なり、特徴的であった(図 4)。

表 3 . DMD 剖検例の心重量と肉眼所見

	重量減少	正常重量	重量増加
壁肥厚	14.9%*	25.5%	66.2%
心腔拡張	21.8	38.7	80.9
肉眼的線維化	46.5	50.0	58.5

* 「心室壁肥厚は重量減少例の14.9%に認められた」
(筋ジストロフィー剖検登録票による)

DMD 心の組織学的所見

心の病理学的所見の中で最も顕著に認められる変化は線維化であった。脱落心筋線維を置き換える置換性の線維化が目立った(図 5)。線維化巣内に島状に残存した心筋には、肥大筋、細径化した筋が混在していた。繊維化巣から離れた部位の心筋は肥大心筋と細径化心筋とが集団を形成する傾向があった(図 6)。

DMD の骨格筋は脂肪組織の浸潤や間質の線維化が進行する以前に、筋線維の萎縮・変性・壊死・再生など多様な変化が認められる(図 7)。心筋でも線維化の前に骨格筋における同様の変性が観察される。すなわち、空胞変性、横紋配列の乱れ・消失、筋線維の膨化、硝子様変性など、詳細に観察すればほとんどの症例で認められたが、線維化ほど顕著ではなかった(図 5)。骨格筋の硝子様変性は筋細胞質が好酸性・無構造に染まり、筋細胞直径が正常か正常よりもやや大きくなっているのに

対して、心筋では筋細胞直径が正常と同じか減少していることが多く、核が濃縮または消失していた。心筋変性は線維化周辺の心筋に多く見られた。また、これらの心筋変性は心筋梗塞や心筋炎などにもみられ、DMD 特異的变化とは考えられなかった。

なお、再生と考えられる変化は認められなかった。

DMD の骨格筋は末期には脂肪織化し、ほとんど消失するが、同じ横紋筋である心筋は線維化をきたし、症例により拡張型心筋症や萎縮心など多様な心臓病理所見を呈している。DMD では脊柱変形による種々の程度の胸郭変形があることが心臓偏位や呼吸障害をきたし、心臓病変を複雑にしている一因と思われる。



図3 DMDにおける心臓の肉眼変化
560gと重量増加のある下の心臓は、心腔拡張を示している。上の心臓は200gと重量が減少しており、心腔拡張はない。しかし、どちらも白色の線維化（瘢痕）が認められる。



図4 DMDにおける心筋線維化の分布
左の心臓は150gと軽くなっており、右は420gと重量増加しているが、心筋の線維化巣（白色）の分布は左心室の側壁から後壁にかけて線維化がみられる（写真下側が後ろ）。また、心筋梗塞にみられる線維化とは異なり、心室壁の外側により強い傾向が特徴的である。

DMD 心における細胞接着因子の発現

心筋梗塞や心筋症における心筋細胞の細胞接着分子の発現が収縮力低下や不整脈発生に關与していることが報告されている⁷⁾。

われわれは細胞接着分子NCAM、N-cadherin、 β -catenin、および gap junction を構成する connexin43 について免疫組織化学的に検討したところ、いずれも心筋細胞の介在板に発現し、DMD 例では対照に比べ発現が減弱していた（図 8 a、b、9）。しかし、細胞接着分子の発現低下の程度と心重量や臨床的心所見との関連性は明らかにでき

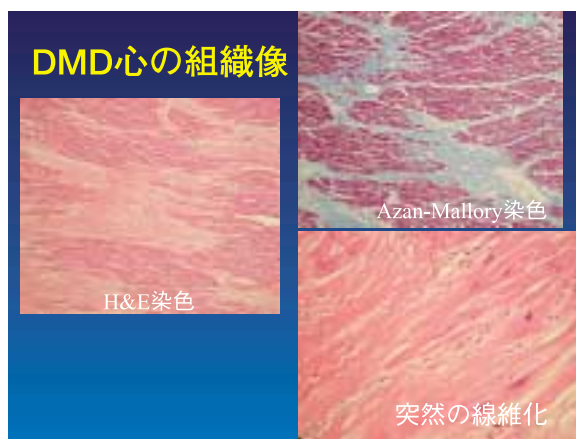


図5 DMD 心の組織像
組織学的所見でもっとも目立つものは線維化である。線維化の部分は HE 染色で淡紅色に染まる。膠原線維を青、筋染色を赤く染める Azan-Mallory 染色では、線維化巣が青く染まっている。個々の心筋細胞を取り囲むように線維が増える間質性線維化ではなく、置換型の線維化である。心筋細胞と線維化巣の接点を見ると、横紋の見える心筋細胞から横紋が不明瞭となって膠原線維に変化している（突然の線維化）。骨格筋が変性、壊死、壊死筋の処理、など段階的な所見を呈するのと対照的である。また、線維化巣の近くの心筋は代償作用のせい、核が大きく濃縮する肥大筋を認める。

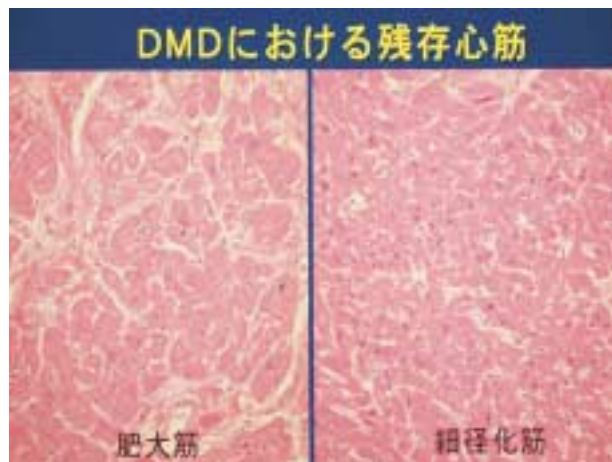


図6 DMDにおける残存心筋
線維化から離れた部分の残存心筋は肥大した心筋と直径が細くなった心筋とがそれぞれ集団を形成する傾向がある。



図7 DMD 骨格筋の組織像

筋線維の細胞質がエオジンに均一に染まり、やや張ったように見える筋線維は硝子様変性あるいはオベークファイバーと呼ばれ、かなり強い変性あるいは壊死を来した筋である。強い変化を受けた筋は異物としての処理をうけるため、筋細胞内にマクロファージが集合して壊死筋の貪食が行われる（右写真）。壊死筋の処理が終わったところは再生がおこる。細胞質がヘマトキシリンにやや紫色に染まり、筋の直径の細い、核が淡明で大きく明るく核小体の見られる筋が再生筋。再生筋は数本集合して存在することが多い。（5歳男児、外側広筋）

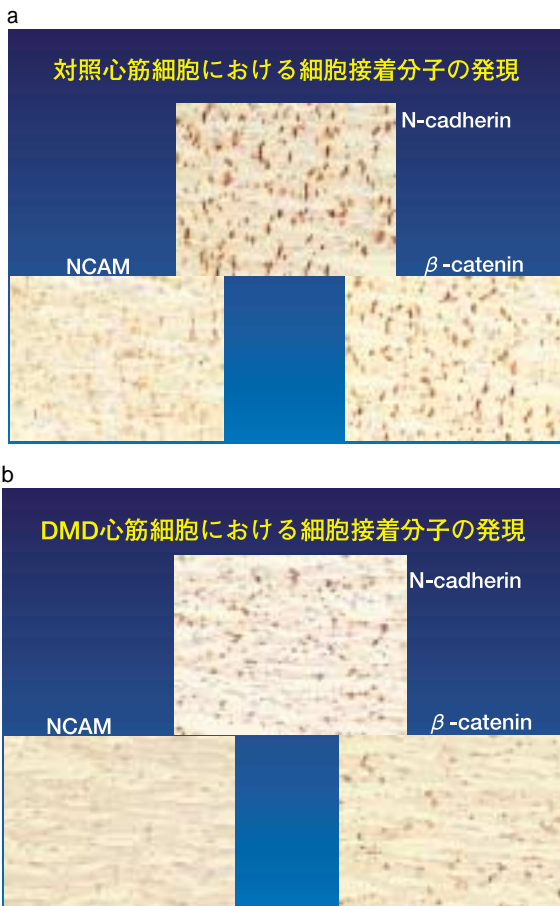


図8 細胞接着分子の発現（a. 対照心, b. DMD心）

細胞接着因子の NCAM, N-cadherin, β -catenin 免疫染色をおこない、その発現を調べた。a の対照心筋細胞では介在版にその発現が見られる。3つの細胞接着分子うち N-cadherin が最もよく染まっているが、他の2つもおおむねよくそまっていると判断した。b は DMD での細胞接着因子の発現をみているが、a に比べるといずれの発現も減弱している。

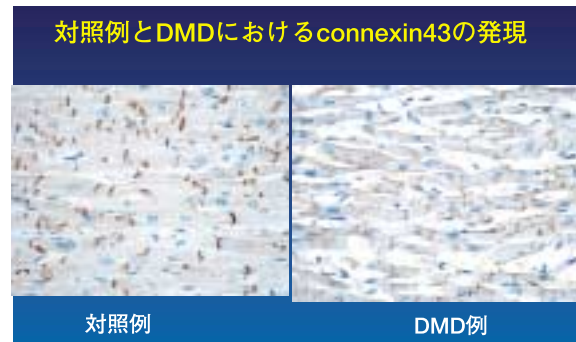


図9 Connexin43の発現

Connexin43の発現も対照心筋細胞に比してDMD心筋細胞では減弱している。

なかった。またDMD特異的な変化は見いだせなかった⁸⁾。心筋細胞間の興奮伝播は gap junction を介して行われており、DMD例における心筋細胞の細胞接着分子の発現低下は心の興奮伝播の遅延や異常を引き起こし、収縮力低下や不整脈発生の一因になる可能性が示唆された⁸⁾。

おわりに

DMD 剖検心は重量減少、正常重量、重量増加の3群がほぼ1/3ずつあり、萎縮心から拡張型心筋症など多様な心臓病理所見を呈した。DMD心組織像では置換性の線維化が特徴的であった。心筋変性は骨格筋ほど顕著ではなく、DMDに特異的な変化はなかった。DMD心の心筋細胞介在版における細胞接着因子の発現が低下しており、収縮力低下や不整脈発生の一因になる可能性がある。

参考文献

- 1) Geisterfer-Lowrance, A. A. T., Kass, S., Tanigawa, G., Vosberg, H., *et al.*: A molecular basis for familiar hypertrophic cardiomyopathy: A beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*, 62(5):999-1006, 1990
- 2) Towbin, J. A., Hejtmanick, J. F., Brink, P., Gelb, B., *et al.*: X-linked dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 87(6):1854-65, 1993
- 3) Li, D., Tapscoft, T., Gonzalez, O., Burch, P. E., *et al.*: Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 100(5):461-4, 1999
- 4) Kunkel, L. M., Monaco, A. P., Middlesworth, W., Ochs, H. D., *et al.*: Specific cloning of DNA fragments absent from

- the DNA of a male patient with an X chromosome deletion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82 : 4778-4782, 1985
- 5) Hoffman, E. P., Brown, R. H., Kunkel, L. M.: Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell, 51 : 919-928, 1987
- 6) 和田美智子, 香川典子, 佐野壽昭: Duchenne 型筋ジストロフィー剖検登録例の統計学的解析. 神経内科, 54(5):453-458, 2001
- 7) Kostin, S., Rieger, M., Dammer, S., Hein, S., Richter, M., et al.: Gap junction remodeling and altered connexin 43 expression in the failing human heart. Mol. Cell. Biochem, 62(5):999-1006, 1990
- 8) 佐野壽昭, 和田美智子, 香川典子: 筋ジストロフィーの心臓病理: 神経内科 62(6):547-552, 2005

Pathology of the dilated cardiomyopathy -autopsy study of the cardiac involvement in Duchenne muscular dystrophy-

Noriko Kagawa

Department of Morphological Laboratory Science, Major in Laboratory Science, School of Health Science, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Dystrophinopathies are due to mutations in the dystrophin gene on chromosome Xp21.1 and comprise the allelic entities Duchenne muscular dystrophy (DMD), Becker muscular dystrophy and X-linked dilated cardiomyopathy. In all three entities, the heart is affected to various degrees. The cardiac involvement in autopsy cases with DMD is described.

The cardiac weight of DMD varied widely. Of 285 hearts, 109 were atrophic, 107 were within normal range, and 69 were hypertrophic. The incidence of dilated cardiomyopathy, was highest in hypertrophic group. The posterior and lateral left ventricular wall were most extensively replaced by scar tissue, especially, the outer wall was more affected.

The microscopic characteristics of cardiac involvement in DMD was the replacement of myocardium by connective tissue. The degenerative changes of myocardial fiber and fatty infiltration were also noticed, but no regenerative myocardial fiber was observed.

Expression of NCAM, N-cadherin, β -catenin and connexin 43 were investigated immunohistochemically. The immunoreactivity of these cell adhesion molecules was recognized at the intercalated disc of myocardial cell, although, in DMD the reactivity was weaker than in control cases. In DMD, reduced expression of these cell adhesion molecules can result in slowed ventricular conduction, which may contribute to the development of arrhythmia and heart failure.

Key words : DMD, cardiac involvement, pathology, cell adhesion molecules

特集：心臓突然死を考える

Brugada 症候群の取り扱い - Brugada 型心電図をどう管理するか -

野村 昌弘¹⁾, 森 博愛²⁾

¹⁾徳島大学総合科学部人間科学, ²⁾徳島大学医学部

(平成17年11月14日受付)

(平成17年11月21日受理)

1 はじめに

近年, 心臓突然死が社会的問題として広く注目を集めている。心臓突然死の原因の70~80%は心室細動であるが, その中には明らかな器質的基礎疾患がない例があり, 特発性心室細動 (idiopathic ventricular fibrillation) と呼ばれている。特発性心室細動は病院外における心室細動蘇生例の14%を占めている。1992年, Brugada らが右側胸部誘導における特異な形態をした ST 上昇と右脚ブロック所見が, 夜間睡眠中に好発する心臓突然死と密接に関連し, 特発性心室細動の重要な基質であることを明らかにして, Brugada 症候群と呼ばれるようになった¹⁾。

Brugada 型心電図は, わが国ではそれほど稀な心電図異常ではなく, ことに saddle-back 型 ST 上昇 (図1a) は集団検診や日常臨床でしばしば遭遇するが, 一部に coved 型 ST 上昇 (図1b) に移行して, 致死的不整脈を起こす例があり, 無症候性 Brugada 症候群でも数%の死亡例が報告されている。それゆえに, Brugada 症候群の診断および予後評価は, 日常臨床に携わる医師にとって心得ておくべき大切な問題となってきた。

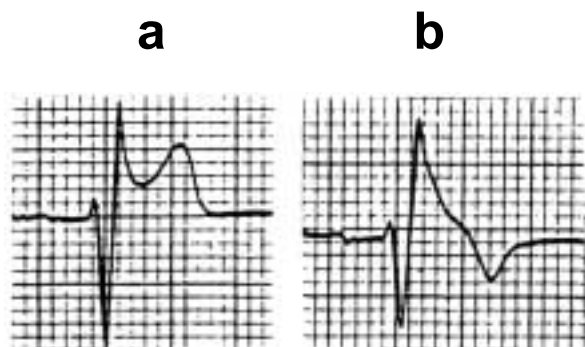


図1 saddle-back 型 ST 上昇 (a) と coved 型 ST 上昇 (b)

2 Brugada 症候群についての診断基準の提唱

表1は, 徳島県のある検診部10591例における Brugada 型心電図の出現頻度を示した。右脚ブロックおよび右側胸部誘導 (V₁₋₃) における ST 上昇は0.25%に認められた。このように, 一般健康検診にて, コンセンサス・レポート²⁾において Brugada 型心電図の診断基準を経験することが少なからずあり, その取り扱いには注意を要する。

心電図所見が Brugada 症候群に特有の所見を示すにもかかわらず, 臨床的には何ら心臓発作がない例が多くあり, これらを症候性の Brugada 症候群とは区別しなければならない。2002年, 欧州心臓病学会不整脈分子機序研究グループが欧州心臓病学会の意向を受けて, Brugada 型心電図の診断基準 (表2) を, コンセンサス・レポート²⁾として提唱した。この報告書は Brugada 型心電図を図2に示すとおり, 3つの型 (Type 1, Type 2, Type 3) に分類している。コンセンサスレポートによる Brugada 症候群の診断基準は下記のとおりで, 次の2項目の内, 何れか1つに該当する場合に Brugada 症候群と診断する。

1. Type 1 心電図 + 下記6項目の内, 何れか1つを満たす。

- 1) 記録された心室細動
- 2) 自己終息的な多形性心室頻拍 (自然停止する多

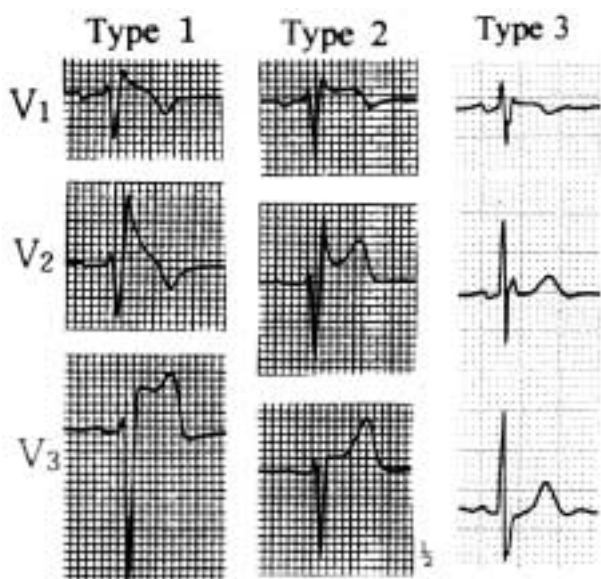
表1 Brugada 型心電図の出現頻度

検診総数	10591例
不完全右脚ブロック	130例 (1.2%)
完全右脚ブロック	140例 (1.3%)
両足ブロック	18例 (0.2%)
右脚ブロック + ST 上昇 (V ₁₋₃) 型	27例 (0.25%)

(徳島県検診部: 1995.6.22 ~ 1996.3.12.)

表2 Brugada 型心電図の診断基準
コンセンサス・レポート(2002)

分類	心電図波形の特徴
Type 1	1) coved type の ST 上昇 2) J wave 2 mm 3) ST 上昇 2 mm
Type 2	1) saddle-back type の ST 上昇 2) J wave 2 mm 3) ST 上昇 1 mm
Type 3	1) saddle-back type の ST 上昇 2) J wave 2 mm 3) ST 上昇 < 1 mm

図2 Brugada 型心電図における3つの型 (Type 1, Type 2, Type 3)
(文献2より引用)

形性心室頻拍)

- 3) 45歳以下の年齢層での心臓突然死の家族歴
- 4) 家族に Type 1 心電図を示す例がある場合
- 5) 心臓電気生理学的に心室細動, 多形性心室頻拍が誘発可能な場合

2. 基礎状態で Type 2 ないし Type 3 心電図を示し, 薬剤負荷で Type 1 に変化した場合, 上記1に準じる。

- [註] 1) 薬剤負荷で ST 上昇が < 2 mm の場合は診断できない。
- 2) Type 3 心電図が Type 2 に変化した場合も診断できない。
 - 3) 臨床所見を伴わず, 心電図所見のみを示す場合は「Brugada 症候群といわず, 「特発性 Brugada ECG pattern」という。
 - 4) 基礎心電図が正常で, 薬剤負荷によってのみ

Brugada 型心電図を示す例の予後は良好である。

薬理的負荷試験

Brugada 症候群における薬理的誘発試験の適応について, コンセンサスレポート²⁾は, 1) 心停止からの回復例, 2) 原因不明の失神例, 3) Brugada 症候群の家族例, および 4) saddle-back 型心電図を示す無症状例の 4 項目の場合に薬物負荷試験を行うことを勧告している。薬理的負荷試験の際の使用薬剤と使用量としては a) ajmaline: 1mg/kg を 5 分以上かけて静注 (半減期: 数分), b) flecainide: 2mg/kg を 10 分以上かけて静注 (半減期: 9.3 ± 1.3 時間), c) procainamide: 10mg/kg を 10 分以上かけて静注 (半減期: 3.4 時間), あるいは, d) pilsicainide: 0.5mg/kg を 10 分以上かけて静注 (半減期: 4.5 時間) が行われる。

薬理的負荷試験は coved 型心電図への変換を目的としており, 多形性心室頻拍や心室細動が誘発される例が報告されている。したがって, その実施の際には, 12 誘導心電図および血圧モニターにて管理し, 直流除細動器や二次救命装置等の救急時対応機器の準備の上で実施する必要がある。

薬理的負荷試験の実施中に 1) 陽性所見の出現, 2) 心室性期外収縮を含む, 心室性不整脈の出現, 3) QRS 間隔が注射前に比べて 30% 以上延長した場合, 速やかに薬剤の静注を中止し, 心電図をモニターする必要がある。重篤な心室性不整脈 (心室細動など) が出現した場合には, イソプロテレノール点滴静注 (1~3 μ g/分) を行う。

薬理的負荷試験の判定基準としては, 1) V₁ (and/or V_{2,3}) で J 波の振幅の絶対値が 2 mm 以上の増加を示す場合, 2) Type 2, 3 から Type 1 に変化した場合を陽性と判定する。しかし, Type 3 から Type 2 に変化しても, 陽性とは判定せず, 判定を保留する。図 3 は, pilsicainide 静脈内投与前後の心電図を示した。本症例では, pilsicainide 投与前には, saddle back 型 ST 上昇を示しているが, 投与後には saddle back 型 ST 低下を示して陽性と判定した。

Brugada 型心電図記録における高位右側胸部誘導の意義

Brugada 症候群と診断するためには, coved 型の心電図を示すことが必須要件として必要である。そのために

薬剤負荷試験



図3 pilosicainide 静脈内投与前後の心電図

薬理的負荷試験の実施が勧められているが、この方法には重篤な不整脈誘発の危険があり、一般診療機関で実施することには問題がある。薬理的負荷試験よりも簡便な方法として、「高位右側胸部誘導心電図の記録」を行うことが多い。これは、通常の V_{13} （第4肋間）に加えて、第3、第2肋間において V_{13} に対応した部位での胸部誘導を記録して診断する。

Hisamatsuら³⁾は、Brugada型心電図を示す17例（Type 1：4例、Type 2：5例、Type 3：8例）において、第3肋間での V_{13} 誘導心電図を記録し、Type 1が11例に増加し、Type 2は5例で、Type 3は1例に減少したことを報告しており、通常の胸部誘導記録ではcoved型が4例（23.5%）のみであったが、第3肋間で

の V_{13} を記録すると、coved型が11例（64.7%）に増加し、臨床的有用性を報告している。

Brugada 症候群および Brugada 型心電図症例における心室プログラム刺激

Brugada 症候群で、心臓電気生理学的検査 (Electrophysiological Study, EPS) を行い、心室のプログラム刺激を行うと、多形性心室頻拍ないし心室細動が高率に誘発される。このような右室刺激により心室頻拍ないし心室細動が誘発される例は、その後の経過観察により心臓事故（心室細動、突然死など）が多発することが知られている。このような例には植え込み型除細動器 (ICD) による治療が、現在の所は唯一の治療法であると考えられており、Brugada 症候群のハイリスク群においては、積極的に心臓電気生理学的検査を行い、心室のプログラム刺激を行い、多形性心室頻拍ないし心室細動が誘発されるかどうかを検査する方法が行われている。

コンセンサスレポートの提案による EPS の適応は下記の3項目があげられている。1) 有症状例における危険度評価（症状とは失神、多形性心室頻拍、心停止からの蘇生例をさす。危険度とは、これらの症状が出現する危険性をさす）、2) Brugada 型心電図を示すが、症状が非典型的で、Brugada 症候群であるかどうか不明な場合、3) 突然死の家族歴がある無症状 Brugada 型心電図例、である。なお、心室細動からの回復例では EPS は不必要で、直ちに ICD 植え込みが必要である。他方、家族歴がない無症状な Brugada 心電図例では EPS は実施する必要はない。

EPS は、右室内に挿入したペースングカテーテルで 600 500 450msec の pacing cycle length で心臓を刺激しておき、最低200msec 間隔で1、2、3個の心室早期刺激を加え、1) 心室細動の出現、2) 多形性心室頻拍の出現、3) 30秒以上持続する単源性心室頻拍の出現、の3項目の内、いずれか1項目が認められ他場合に陽性と判定する。EPSのpositive predictive valueは37~50%、negative predictive valueは46~97%と報告されている²⁾。

Brugada 症候群の予後評価における EPS の意義については、Brugada らのようにきわめて有用とする意見⁴⁾と、Priori らのようにあまり有用でないとする意見⁵⁾との全く相反する2つの意見がある。しかし、Brugada らは、今まで全く症状がない無症状群でも、EPS により心室頻拍、心室細動が誘発可能な例では17.1%が、そ

の後の経過観察期間中に心事故（多形性心室頻拍，失神，心室細動，急死）を起こしたのに対し，誘発不能例では2.2%のみが心事故を起こしたにすぎないことを報告している。これに対し，Prioriらは200例の検討で，誘発可能例と不能例との間に，その後の経過観察期間中における心事故の出現率には差を認めなかった事を報告している。わが国では，EPSの予後的意義についてのEBM（evidence based medicine）に基づく大規模研究はないが，新ら⁶が行った全国的な共同研究の結果からは，無症状例の予後は良好で，特に無症状例を対象にEPSを実施することの意義は有意義であるとは認められていない。図4は，Brugada例におけるEPSでの心室細動誘発の実際の記録を示した。本症例は，ICDを植え込み経過は順調である。

自律神経活動との関連性

Brugada症候群に特有の心電図所見であるV₁のST上昇が諸種の方法による副交感神経刺激により著明となり，交感神経刺激によって正常化方向に近づくことは本症候群が提唱されたかなり早期から知られていた。これらの例で，心拍変動スペクトル解析から，発作直前の自

律神経活動において，迷走神経緊張を示すHF値が，非発作時に比べて発作直前には有意に増大していたが，交感神経緊張状態の指標であるLF/HF比は，非発作時と発作直前との間に統計的有意差を認めなかったと報告されている。われわれも，図5に示すように，Brugada症候群において，ホルター心電図の検討で，副交感神経活動が亢進した際に，STレベルが上昇することを報告した⁷。

また，coved型とsaddle back型を示す例における¹²³I-MIBG交感神経心筋シンチの洗い出し率の検討で，coved型に心臓交感神経異常を認めた。

Brugada症候群における遺伝子異常（SCN5A）

1998年にChen⁸は，Brugada症候群症例の中に心筋細胞膜のNaチャンネルをcodeする遺伝子SCN5Aに変異がある例があることを発表した。この遺伝子は，心筋細胞のNa電流を減少させることにより特有の心電図所見を惹起し，右室外膜面における心筋細胞活動電流持続時間のばらつきを生じ，これがいわゆるphase2リエントリーを起こすことにより心室頻拍，心室細動などの致死的不整脈を誘発すると考えられている。

Brugada症候群（無症候性例）のEPSとICD植込

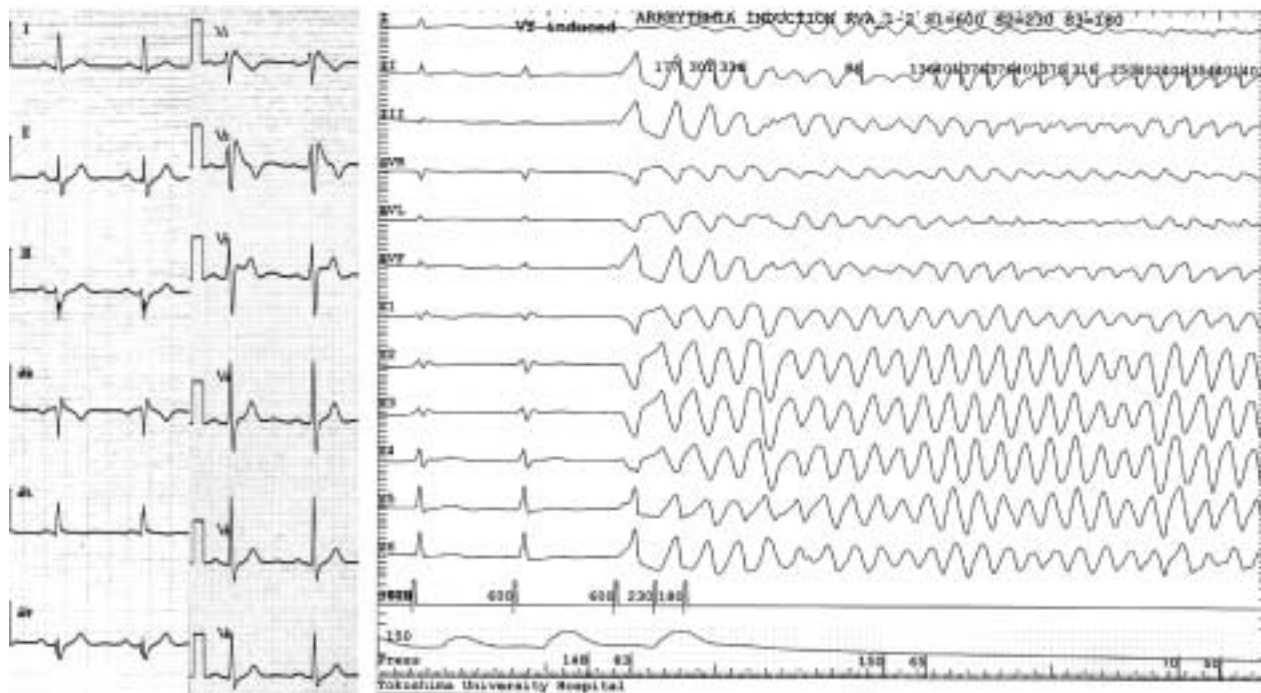


図4 Brugada例におけるEPSでの心室細動誘発の実際の記録

しかし、Brugada 症候群のすべてでこの遺伝子異常は認められない。Pirori ら⁵⁾は150例の Brugada 症候群およびこれらの例の家族について SCN 5 A 遺伝子の α サブユニットを調査し、Brugada 症候群の一般例（家族例を含まない）で21.5%にこの遺伝子の異常があることを明らかにした。他方、これらの一般例の家族例の場合は80.1%に SCN 5 A 異常を発見している。しかし、400例の対照群中にはこの遺伝子の異常を示す例は認められてない。

また、SCN 5 A 遺伝子異常を認めた28例中、13例（46%）に突然死の家族歴を認める。一般例および家族例を含めて、遺伝子異常を認めた84例中、失神を11例、心停止の病歴を7例に認めており、合計18例（21%）に何らかの心事故を認める。これらの SCN 5 A 異常を認めた86例中46例に薬物負荷試験を行い、33例（71%）が負荷試験陽性で、Brugada 型心電図が発現しているが、13例（29%）では薬物負荷試験陰性で、これらの陰性例では心停止の病歴や失神の病歴を持つ例はいない。

Brugada 症候群の予後

Brugada らは、1998年、本症候群の予後に関して、63例の Brugada 症候群の予後を平均観察期間 34 ± 32 カ月間調査した。Brugada 症候群を有症候群（41例）と無

症候群（22例）に分け、上記の観察期間中における心事故の出現率と臨床心臓電気生理学的検査法により心室のプログラム刺激を行った際における多形性心室頻拍ないし心室細動の誘発可能性について検討した。この研究において、ICD 植え込み例では不整脈事故は起こっているが、死亡例は全く認められてないのに対して、薬剤療法群および無治療群では、それぞれ26.7%および30.8%と高い死亡率を示しており、薬剤療法群の予後は、無治療群と同様であったと報告している。

さらに、2002年、Brugada ら⁹⁾は、心停止群、失神群および無症候群における急死、心室細動などの心事故の出現率を報告した。心事故（急死、心室細動）は、心停止群においては、平均54カ月の観察期間中に62%、失神群では平均26カ月の観察期間中に19.2%、無症候群においては平均27カ月の観察期間中に8.4%にみられている。臨牀的に何ら症状を示していない Brugada 型心電図例（coved 型）においても、その8.4%が重大な心事故を起こすことを報告した。以上の研究結果から、Brugada ら¹⁰⁾は、Brugada 症候群における植え込み型除細動器（ICD）の適応を、Coved 型心電図を示し失神発作症例、Coved 型心電図を示し心停止からの回復症例、無症状であるが coved 型心電図を示し突然死家系を有するか心室プログラム刺激陽性症例としている。

以上をふまえて、2003年、Brugada ら¹¹⁾は予後評価に

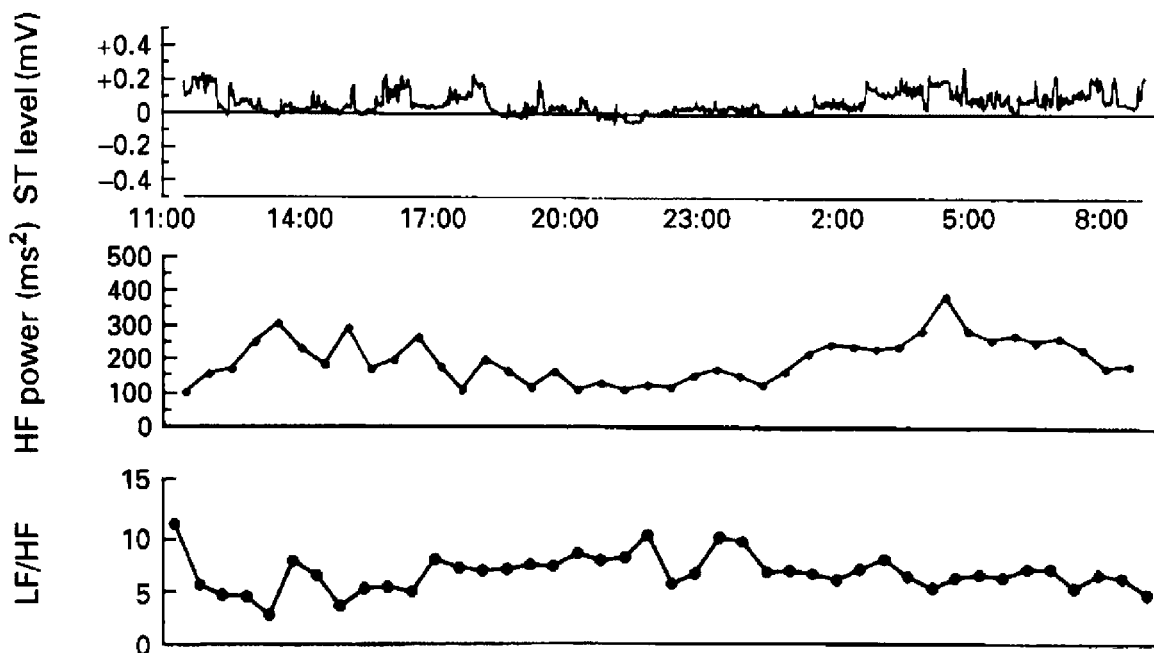


図5 Brugada 症候群におけるホルター心電図の ST レベルと副交感神経活動（HF power）と交感神経活動（LF/HF 比）との関係

関して新たに以下の総括を行なった。この総括では 547 例中16例が突然死，29例が心室細動の心事故が発生し，Brugada 症候群で予後評価に最も大切な指標は，EPS での悪性不整脈の誘発性と失神病歴の存在であると報告している。失神病歴がない Brugada 型心電図（コンセンサス分類 Type 1）例でも 2 年間に 8 % の心事故のおそれがあり，心臓電気刺激陽性例では ICD 植え込みを行うことを述べている。誘発不能例では，注意深い経過観察と共に発熱，抗不整脈薬（1 群薬）使用時，その他の trigger 因子に注意する必要がある。

一方，Pryori ら⁵が行った心室電気刺激による心室細動などの悪性不整脈誘発可能群と不能群における予後調査の結果，Brugada らの研究成績に反して，両群間に心事故（急死，心室細動）の発生率に差がないと報告した。Pryori らは，プログラム心室刺激により心室細動ないし多形性心室頻拍誘発が可能な群と不能群の間には生命予後には統計的な差を認めなかった。すなわち，基礎心電図が coved 型を示し，失神発作の病歴がある例が最も予後が悪く，失神病歴があっても基礎心電図が coved 型でなければ，予後は悪くないと報告した。

わが国における本症候群の予後に関して，Atarashi ら¹²は Brugada 型心電図を示す105例を，有症候群（38 例）と無症候群（67例）の 2 群に分け，3 年間にわたる心事故の無発症率の前向き調査を実施し，前者では 67.6%，後者では93.4%との成績を示した。無症候群での 3 年間にわたる心事故出現率6.6%という頻度は，Pryori ら⁵，Brugada ら¹¹の成績とほぼ一致している。

Brugada 症候群の予後評価に用いる諸指標

Brugada 症候群における予後予測因子として用い得る臨床指標には以下がある。1) 男性であること，2) 急死，突然死の家族歴があること，3) 失神（前兆を含む），多形性心室頻拍，心室細動などの病歴があること，4) 基礎心電図が coved 型を示すこと，5) 薬剤負荷（1 群抗不整脈薬）で coved 型の心電図を示すこと，6) SCN5A 遺伝子の変異があること，7) 心室遅延電位を認めること，8) QT 間隔の分散が広いこと（QT-dispersion），9) T 波交互脈を示すこと（T wave alternans），10) 右室流出路起源の心室性期外収縮の多発，11) V1 誘導の S 波の幅が広いこと，などである。

特に，新は，図 6 に示すような時間間隔を測定し（V1 の S 波の幅），この指標が心事故予測に極めて有用で

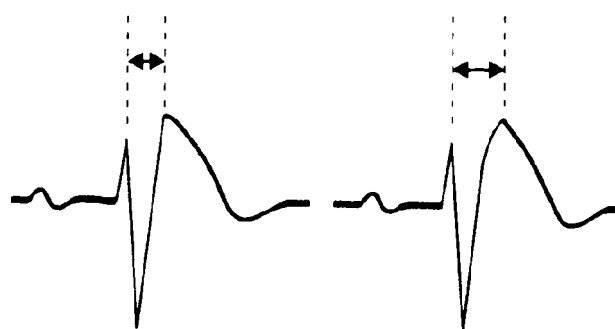


図 6 Brugada 型心電図予後評価指標としての S 波の幅（S terminal delay）文献 6 より引用

図に示す時間間隔を測定し，この値が0.08秒以上の場合は失神，心室細動の出現率が高い。

あることを指摘した。図は，V₁誘導の S 波の幅の予後評価における有用性を示した。V₁の S 波の幅が 0.07 秒の群では失神，心室細動などの心事故を起こした者は著しく少ないが，0.08秒の群では心室細動や失神発作などの心事故が極めて高率に認められている⁶。

Brugada 症候群の治療

Brugada 症候群の際には，心室細動，多形性心室頻拍が起り，症例によってはこのような発作が反復出現すること（electrical storm）がある。Electrical storm とは，1) 心室頻拍あるいは心室細動が頻発し，24時間以内に植えこみ型除細動器が3回以上作動する状況，2) 心筋梗塞症の場合には，5分以上持続する心室頻拍あるいは心室細動が24時間内に3回以上出現する状況をいう。このような electrical storm の際の治療法としては，Brugada 症候群では，イソプロテレノール点滴静注，デノパミン内服，キニジン内服などを総合した治療法が報告されている。

展型的な coved 型の Brugada 心電図を示すが，現在は失神などの心臓症状を全く持っていない例が多くある。Brugada 症候群の不整脈発作（心室細動，多形性心室頻拍）は self-terminating（自然停止傾向）な性格を持っているため，最初の発作が出現した時点で，直ちに植え込み型除細動器を植え込むという治療方針でよいと思われる。しかし，最初の発作で致死的结果を招くこともあり，このような心事故の出現予測率は 5 % 前後と考えられている。

そのため，coved 型心電図を示す例の心電図所見を saddle-back 型ないし正常心電図に変換し，安全な状態

にしておくような治療法が必要であると考えられる。しかし、残念なことにこのような治療法に関し、evidenceに基づいて立証された治療法は未だ確立されていない。しかしながら、保険適応がないが、Brugada 型心電図 (coved 型) の上昇した ST 部を低下させる薬剤を使用する手法もある¹³⁾。

おわりに

Brugada 症候群および無症候性 Brugada 症候群の経過観察ないし日常生活の指導指針などについていろいろな提案が提唱されており、前者に対しては植込み型除細動器が唯一の治療法であることについては意見が一致しているが、後者の対策については未だ一致した見解がない¹⁴⁾。

われわれは、無症候性の saddle-back 型 Brugada 型心電図例 (0.5~1.0mm 程度の軽度の ST 上昇例) において、ピルジカニド薬物負荷で典型的な coved 型 ST 上昇を呈し、電気生理学的検査で心室細動が誘発された症例を数例経験している。無症候性であっても、Brugada 型心電図を認めれば心室細動を起こす症例もあり、突然死への予防手段を講じる必要性を痛感している。私は、外来診療において、Brugada 型心電図例の突然死を含む本病態の説明を十分して、同意が得られれば心室遅延電位の有無チェック、¹²³I-MIBG 交感神経心筋シンチおよびピルジカニド薬物負荷をスクリーニング検査として施行して、突然死の予見を行っている。今後の研究により、無症候性 Brugada 型心電図例の取り扱い方は変わり、統一したスクリーニング検査が確立される日が近く訪れると思われる。

文 献

- 1) Brugada, P., Brugada, J.: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 20 : 1391-6, 1992
- 2) Wilde, A. A., Antzelevitch, C., Borggrefe, M., Brugada, J., *et al.*: Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*, 106 : 2514-9, 2002
- 3) Hisamatsu, K., Morita, H., Fukushima, Kusano, K., *et al.*: Evaluation of the usefulness of recording the ECG in the 3rd intercostal space and prevalence of Brugada-type ECG in accordance with recently established electrocardiographic criteria. *Circ. J.*, 68: 1358-2004
- 4) Brugada, J., Brugada, R., Brugada, P.: Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*, 108: 3092-6, 2003
- 5) Priori, S.G., Napolitano, C., Gasparini, M., Pappone, C., *et al.*: Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*, 105: 1342-7, 2002
- 6) 新 博次: Brugada 症候群の予後: 日本と欧米で差はあるのか? *Heart View*, 7 : 931-935, 2003
- 7) Nomura, M., Nada, T., Endo, J., Kondo, Y., *et al.*: Brugada syndrome associated with an autonomic disorder. *Heart*, 80 : 194-6, 1998
- 8) Chen, Q., Kirsch, G. E., Zhang, D., Brugada, R., *et al.*: Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 392(6673) : 293-6, 1998
- 9) Brugada, J., Brugada, R., Brugada, P.: Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*, 97 : 457-60, 1998
- 10) Brugada, J., Brugada, R., Antzelevitch, C., Towbin, J., *et al.*: Long term follow up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle branch block and ST segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*, 105 : 738-2002
- 11) Brugada, J., Brugada, R., Brugada, P.: Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*, 108(25) : 3092-6, 2003
- 12) Atarashi, H., Ogawa, S., Harumi, K., Sugimoto, T., *et al.*: Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. Three year follow up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads: Japanese Registry of Brugada Syndrome. *Idiopathic*

- Ventricular Fibrillation Investigators. J. Am. Coll. Cardiol., 37 : 1916-20, 2001
- 13) Belhassen, B., Viskin, S., Fish, R., Glick, A., *et al.* : Effects of electrophysiologic guided therapy with Class IA antiarrhythmic drugs on the long term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 10 : 1301-12, 1999
- 14) 森 博愛, 野村昌弘 : Brugada 症候群の臨床 医学出版社, 東京, 2005

Handling of Brugada syndrome - how is Brugada type electrocardiography managed? -

Masahiro Nomura¹⁾, and Hiroyoshi Mori²⁾

¹⁾Department of Human and Social Sciences, Faculty of Integrated Arts and Sciences, and ²⁾Emeritus Professor, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Brugada *et al.* reported that electrocardiographic finding of ST elevation and right bundle branch block in the right precordial lead are closely associated with cardiac sudden death during sleep in 1992, and these finding is an important substrate of idiopathic ventricular fibrillation, since then we became call this clinical condition Brugada syndrome. Brugada type ECG is not so rare abnormality in Japan, especially saddle-back type ST elevation is often encountered in mass examination or daily clinic, and lethal arrhythmias are occurred in these some cases. Several percentage of asymptomatic Brugada syndrome complicate sudden cardiac death. Therefore, diagnosis and evaluation of prognosis of Brugada type ECG become important issue for daily clinic. Various suggestions for Brugada syndrome and asymptomatic Brugada type ECG are proposed, and implantable cardioverter defibrillator (ICD) is only therapy for Brugada syndrome, but there is not yet an agreed opinion about management of Brugada type ECG. Appropriate prevention for sudden death is necessary since some asymptomatic cases with Brugada type ECG complicate ventricular fibrillation. In our daily clinic, we examine signal averaged ECG, ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy and administration test of pilsicanide for the case with Brugada type ECG as a screening test, and perform foreknowledge of sudden death. In near future, the standardized screening test for asymptomatic Brugada type ECG will be established by further study.

Key words : Brugada syndrome, saddle back, coved type, cardioverter defibrillator, sudden death

特集：心臓突然死を考える**後天性 QT 延長症候群の病態**

山本浩史

徳島県立三好病院循環器科

(平成17年9月13日受付)

(平成17年9月22日受理)

後天性 QT 延長症候群 (LQTS) とは、薬剤、電解質、心疾患などの二次的原因により心電図上、QT 時間の延長を呈し、torsade de pointes や心室細動を生じ、失神発作や突然死をきたしうる疾患である。近年、先天性 LQTS の病因が心筋のイオンチャンネルをコードする遺伝子の異常であることが判明し、また、一部の後天性 LQTS 例でもチャンネル遺伝子の塩基配列異常が発見され、後天性例もまた先天性のチャンネル異常症である可能性が指摘されている。QT 延長の原因としてキニジン、アミオダロンなどの抗不整脈薬のみならず、抗菌薬、向精神薬、抗ヒスタミン薬、H₂遮断薬などの非循環器薬でも起こりえる。治療はまず原因薬剤の中止や電解質の補正などを行う。徐脈を伴う場合イソプロテレノールやペーシングを行う。最近では、硫酸マグネシウムの静注 (1~2g) が第一選択になっている。

はじめに

QT 延長症候群 (LQTS) とは、種々の原因により心電図上、QT 時間の延長を呈し、torsade de pointes (TdP) と呼ばれる特有の多形性心室頻拍や心室細動を生じ、失神発作や突然死をきたしうる疾患である。今回、後天性 LQTS の病態および治療について解説する。後天性 LQTS、特に薬剤誘発例の場合、循環器用薬のみならず、非循環器用薬にも認められ、また、薬物相互作用でも生じることがあり、実地医家にとって注意が必要である。また、最近の研究から一部の後天性 LQTS 例でもチャンネル遺伝子の塩基配列異常が発見され、後天性例もまた先天性のチャンネル異常症である可能性が指摘されている。

心電図の特徴と臨床症状

QT 間隔は、QRS 波の開始点から T 波終点までの間隔を示し、心室筋の再分極過程を反映している。QT 間隔は心拍数、年齢、性などにより影響を受けるため、Bazett の補正式 ($QTc=QT/\sqrt{RR}$) を用いて比較することが一般的である。QT 間隔は心拍数 (特に先行 RR 間隔) に依存時間の延長は十二誘導心電図の各誘導の中で最長の QT 時間をもって評価する。QTc 値が 0.44 秒以上である場合 QT 延長症候群が疑われる。

著明な QT 間隔の延長や T 波、U 波の異常を認める場合、心室性期外収縮が発生しやすくなる。R on T 型で出現することも多く、心室頻拍や心室細動などを生じる危険性が高くなる。

LQTS の場合、TdP と呼ばれる特有の多形性心室頻拍を生じることが多い。TdP の心電図上の特徴は文字通り“軸のねじれ”のごとく QRS 波の波形や振幅が心拍毎に変化する多形性心室頻拍で、自然停止することも多い。TdP にはその開始様式に特徴があり、期外収縮の代償性休止期後の心拍の U 波が増高し、それに引き続き短い連結期で頻拍が開始することが多い (Long-short ventricular cycle length (図 1))。

T 波の形態異常や T 波と U 波の融合波形を呈することも多いため、実際、T 波の終末点を決定することが困難な例や QT 延長が著明でない例もあり、失神発作の既往や多形性心室頻拍を認める患者では、本疾患を念頭において家族歴、症状出現時の状況、QT 延長をきたす薬剤の服用歴や電解質異常の有無などについて聴取、検査することが重要である。また、抗不整脈薬誘発例では QRS 幅の延長などにも注意が必要である。

LQTS の歴史的背景

心電図が発明・普及される以前から、若年者の突然死

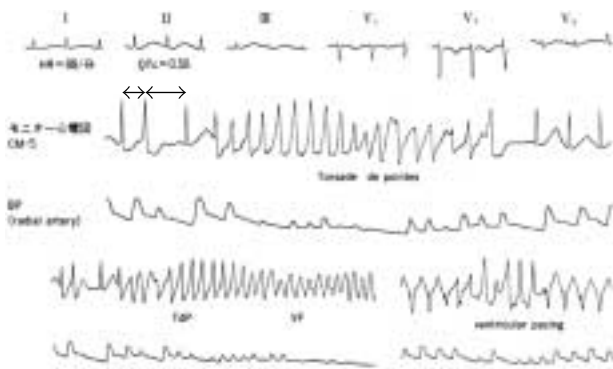


図1 . Long-short ventricular cycle length 現象
Torsade de pointes の開始様式には特徴があり，期外収縮の代償性休止期後に引き続いて短い連結期で頻拍が開始することが多い（矢印）。

の家系があることは知られていた。日常診療に心電計が導入されるようになり，このような症例の中で著明なQT 延長と特徴的な多形性心室頻拍を来たす例が報告されるようになった^{1,3)}。

1966年になって Dessertenne⁴⁾はこのように標準肢誘導のQRS 軸を5～20心拍にわたり，基線のまわりをtwist する特徴的心電図所見を示す心室頻拍を torsade de pointes (TdP) と名づけた。TdP は自然停止するものから心室細動に移行するものまであり，無症状から失神，突然死までさまざまな病態を呈する。以後，この一連の症候群は先天性LQTSとして知られるようになった。

先天性LQTSには常染色体優性遺伝で感音性難聴を伴わないRomano-Ward 症候群と劣性遺伝で難聴を伴う

Jervell and Lange Nielsen 症候群および周期性四肢麻痺と小顎症や低身長などの骨格異常を伴う Andersen 症候群がある^{1,3,5)}。

1990年代になって，分子遺伝学あるいは電気生理学的アプローチが積極的に試みられ，先天性LQTSの原因が心筋のイオンチャネル遺伝子の変異に基づく‘遺伝病’であることが判明し，現在までにそれに関連する遺伝子が少なくとも7種類同定されている（表1）。

一方，日常診療では抗不整脈薬などの薬剤，低K血症などの電解質異常，あるいは徐脈など二次性の要因による後天性LQTSによく遭遇する。

最近，一部の後天性LQTS例でもチャネル遺伝子の塩基配列異常が発見され，後天性例もまた先天性のチャネル異常症である可能性が指摘され，注目されている^{5,6)}。

QTS と TdP

動物実験でセシウムや抗不整脈薬を投与して外向きのK電流を減少させたり，内向きのNaまたはCa電流を増加させると，QT時間が延長して早期脱分極（early afterdepolarization; EAD）による振動性膜電位変化が出現するため，QTSにおけるTdP開始の機序としてEADによるtriggered activityが推測されている⁷⁾。

先天性QTS例において，カテーテル押し付け法を用いて単相性活動電位（monophasic action potential; MAP）を記録すると，QT延長に一致してMAP持続時間の延長とEAD様波形が記録される（図2⁸⁾）。TdP

表1 . 先天性QT 延長症候群の遺伝型による分類

遺伝型	染色体座位	変異遺伝子	障害部位と電流	臨床所見の特徴
LQT 1	11 p 15.5	KCNQ 1(KVLOT 1)	遅延整流性外向き K チャンネル(遅い成分) α サブユニット, I _{Kr} の減少	運動中の失神
LQT 2	7 p 35-36	KCNH 2(HERC)	遅延整流性外向き K チャンネル(遅い成分) α サブユニット, I _{Kr} の減少	突然の聴覚刺激による失神
LQT 3	3 p 21-24	SCN 5 A	電位依存性 Na チャンネル, I _{Na} の 不活性化障害	安静時, 睡眠時の失神
LQT 4	4 p 25-27	Ankyrin-Bgene	Ankyrin-B, I _{Na} の増強の可能性	心房細動, 洞性徐脈
LQT 5	21 q 22 ,1-22 2	KCNE 1(minK)	遅延整流性外向き K チャンネル(遅い成分) β サブユニット	
LQT 6	21 q 22 ,1-22 2	KCNE 2(MiRP 1)	遅延整流性外向き K チャンネル(遅い成分) β サブユニット	
LQT 7	17 q 23	KCNJ 2	内向き整流性 K チャンネル, I _{K1} の減少	周期性四肢麻痺, 骨格異常, 不整脈

現在まで表の7つの遺伝型が報告されている。

I_{Kr} は遅延整流性外向きカリウム電流（速い成分），I_{K1} は遅延整流性外向きカリウム電流（遅い成分），I_{Na} はナトリウム電流を示す。

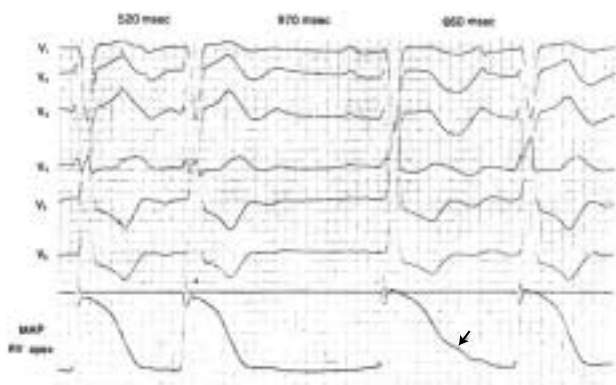


図2 . Ia 群抗不整脈薬が原因で起こった torsade de pointes の発作直後の心電図と右室心尖部での MAP (monophasic action potential) 記録
長い RR 間隔の心電図の U 波は特に異常であり、その時の MAP で early afterdepolarization を疑わせる hump (矢印) が認められる (文献 8 より引用)。

の第 1 拍目の期外収縮は少なくとも EAD が関与し、その機序として Ca 電流が関与する EAD からの撃発活動が示唆される⁹⁾。

Sicouri らはイヌ心筋中層に心外膜、心内膜細胞や Purkinje 細胞とは異なる電気生理学特性を有する細胞群があることを報告し、これを M 細胞と命名した¹⁰⁾。M 細胞はイヌ、ヒト、モルモット、家兎などの哺乳動物の心室筋に認められる。この細胞は徐脈や薬剤により、著明に活動電位持続時間が延長し、他の細胞との間で再分極時間のばらつき (dispersion) が生じやすくなる。このばらつきにより reentry 性不整脈が発生している可能性が指摘されている¹¹⁾。

また、左室心内膜マッピングや三次元マッピングの検討からも、TdP の維持の機序については reentry が考えられている。Yamamoto ら¹²⁾はその左室心内膜マッピングの検討から心電図心室群の QRS 波の極性が変化する際、心室最早期興奮部位は反対方向に徐々に移動し、興奮伝播も逆向きになり、また、著しい伝導遅延などの

機能的ブロックを認めた。キニジンなどの薬剤により、QT 延長を来たした場合、心室各部において有効不応期 (effective refractory period; ERP) が延長し、心室各部における不均一性が増大し、局所的な伝導遅延が生じ、機能的心室内ブロックが形成されたものと考えられた。

以上のことから TdP の維持の機序は異所性自動能よりも心拍毎に reentry 回路が変化する random reentry が考えられる。

後天性 QTS の原因

後天性 QTS では、二次的な原因により QT 延長と TdP が生じ、失神や突然死が起こる。

QT 延長の原因として低 K 血症、低 Mg 血症低 Ca 血症などの電解質異常、洞房ブロック、洞不全症候群などの徐脈、急性心筋炎、虚血性心疾患などの各種心疾患、くも膜下出血などの中枢神経疾患、甲状腺機能低下症などの内分泌疾患時にもみられる。

1) 抗不整脈薬による TdP (表 2, 3)

抗不整脈薬による TdP は、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノールなど

表 2 . QT 延長を示す薬剤

抗不整脈薬	Ia 群の大部分、III 群、アブリンジン、フレカイニド
抗アレルギー薬	テルフェナジン、アスチミゾール
向精神薬	フェノチアジン系、三環系、四環系抗うつ薬の一部
	ハロペリドール、リスベリドン
抗潰瘍薬、消化管運動改善薬	H2 受容体拮抗薬、シサプリド
高脂血症治療薬	プロブコール
抗菌薬	マクロライド系や抗真菌剤の多く、アマンタジン

QT 延長を示す薬剤の多くは I_{Kr} (遅延整流性外向キリウム電流、速い成分) を抑制して Torsade de pointes を生じる。

表 3 . 薬剤相互作用により QT 延長を示す例

代謝酵素阻害作用を有する薬剤	左記の薬剤と相互作用のあった QT 延長誘因薬剤
エリスロマイシン、クラリスロマイシン	Ia 群、シサプリド、テオフィリン、テルフェナジン
	カルバマゼピン、シクロスポリン
シメチジン、抗真菌薬の多く	シサプリド、テオフィリン、テルフェナジン、シクロスポリン
	マクロライド系抗菌薬
抗ウイルス薬 (インジナビル、リトナビル)	ペブリジル、シサプリド、マクロライド系抗菌薬

薬物代謝酵素チトクローム P450 を阻害する薬剤投与下では QT 延長させる薬剤の濃度を上昇させることがある。

の Ia 群やアミオダロン, ソタロールなどの群薬などで報告されている。これらの薬剤の多くは I_{kr} (遅延整流性外向きカリウム電流, 速い成分) を抑制して TdP が生じる。

2) 非循環器用薬による TdP

抗ヒスタミン薬であるテルフェジン, 消化管運動賦活薬であるシサプリド, また, エリスロマイシン, スパルフロキサシンなどの抗菌薬や向精神薬 (イミプラミン, ハロペリドールなど) による TdP が注目されている。

また, 肝臓のミクロゾームに局在する薬物代謝酵素チトクローム P450 を阻害する薬剤 (ケトコナゾール, イトラコナゾールなど) 投与下や肝障害など肝予備能の低下状態, グレープフルーツなどの食物で QT を延長させる薬剤の濃度が上昇し, 結果的に QT 延長をきたすこともある。

以上のように原因は多岐にわたっており, 特に薬剤誘発例についてはその服用歴, 併用薬に注意が必要である。

後天性 LQTS の治療

後天性 LQTS の治療については TdP の出現時には, まず原因薬剤の中止や電解質の補正など QT 延長の原因を早急に取り除く必要がある。

また, 徐脈または期外収縮後の代償性休止期が TdP 出現の引き金になっている場合には, 一時的ペースメーカーや硫酸アトロピン (0.01mg/kg), またはイソプロテレノール点滴静注 (0.01~0.05 μ g/kg/min) を行う。これらの薬剤は心拍数を上昇させることで心筋受攻期を短縮させ, TdP などの致死的心室性不整脈の発症を抑制する。

最近では, 硫酸マグネシウムの静注 (1~2g i.v., 5~20 mg/min d.i.v.) が第一選択になっている。マグネシウムは early afterdepolarization による triggered activity を抑制するとの報告がある¹³⁾。

また雑種成犬によるキニジン誘発 TdP に対する検討¹⁴⁾では, マグネシウムは有効不応期 (ERP) を延長させるが, 心筋内での有効不応期の不均一性である Δ ERP はむしろ改善させ, QT には影響を与えなかった。このことは心周期における受攻期の短縮を意味し, 再分極過程の安定化をもたらすことで, 抗不整脈作用を発現するものと考えられる。

おわりに

今回, 後天性 LQTS の病態および治療について解説した。後天性 LQTS, 特に薬剤誘発例の場合, 循環器用薬のみならず, 非循環器用薬にも認められ, また, 薬物相互作用でも生じることがあり, 臨床的に注意が必要である。最近, 薬剤誘発性 LQTS の一部において, 先天性 LQTS で認められるような遺伝子変異が報告されている。今後, 遺伝解析が進めば, 将来, 薬剤による TdP が生じやすい silent carrier の発見や遺伝子特異的な治療法の解明が期待できると思われる。

文 献

- 1) Ward, O.C.: A new familial cardiac syndrome in children. *J. Irish Med. Assoc.*, 54: 103-106, 1964
- 2) Romano, C., Gemme, G.: Pongiglione R: Aritmie cardiache rare in 'eta pediatrica. *Clin. Pediatr.*, 45: 658-662, 1963
- 3) Jervell, A., Lange-Nielsen, F.: Congenital deaf-mutism functional heart disease with Prolongation of Q-T interval and sudden death. *Am. Heart J.*, 4: 9-14, 1957
- 4) Dessertenne, F.: Un chapitre nouveau de l'electrocardiographie; Les variations progressive de l'amplitude de l'electrocardiogramme. *Actual. Cardiol. Angiol. Int.*, 15: 241-249, 1966
- 5) Yang, P., Kanki, H., Drolet, B., Yang, T., *et al.*: Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation*, 105: 1943-1948, 2002
- 6) Makita, N., Horie, M., Nakamura, T., Ai, T., *et al.*: Drug-induced long QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation*, 106: 1269-1274, 2002
- 7) Shimizu, W., Ohe, T., Kurita, T., Kawade, M., *et al.*: Effects of verapamil and propranolol on early afterdepolarizations and ventricular arrhythmias induced by epinephrine in congenital long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 26: 1299-1309, 1995
- 8) 大江 透, 下村克朗: 電極カテーテル押し付け法で得られる monophasic action potential の検討 記録方法, 電気生理的特徴およびその有用性について. *心臓*, 19: 900-905, 1987
- 9) Shimizu, W., Antzelevitch, C.: Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion

- of repolarization and preventing torsades de pointes in LQT 2 and LQT 3 models of the long QT syndrome. *Circulation*, 96 : 2038-2046, 1997
- 10) Sicouri, S., Antzelevitch, C. : A subpopulation of Cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. *The M. Cell. Circ. Res.*, 68 : 1729-1741, 1991
- 11) Yan, G. X., Shimizu, W., Antzelevitch, C. : Characteristics and distribution of M cells in arterially perfused canine left ventricular wedge preparations. *Circulation*, 98 : 1921-1927, 1998
- 12) Yamamoto, H., Bando, S. : Studies on the mechanism of transition from torsade de pointes to ventricular fibrillation. *SHIKOKU ACTA MEDICA*, 45 (in Japanese) : 403-416, 1989
- 13) Schechter, E., Freedman, C. C., Lazzara, R. : Afterdepolarizations as a mechanism for long QT syndrome; electrophysiologic studies of a case. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 3 : 1556-1561, 1984
- 14) 山本浩史, 坂東重信, 西角彰良, 浜井一人 他 : Torsade de pointes に対するイソプロテレノール, 硫酸マグネシウムおよびベラパミルの効果. *呼と循*, 39 : 261-265, 1991

The clinical state of acquired long QT syndrome

Hirofumi Yamamoto

Department of Cardiology, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

The definition of long QT syndrome depends on demonstration of QT prolongation and recurrent syncope due to life-threatening ventricular arrhythmia. Acquired long QT syndromes are those due to drugs (antiarrhythmic agents, antibiotics and phenothazines), electrolyte abnormalities, acute ischemia and heart block. The ventricular arrhythmia is of a unique type known as torsade de pointes (TdP), which is characterized by rapid rates and gradually changing QRS morphology. Recently, it is reported that the cause of congenital long QT syndrome was abnormalities of gene coded myocardial ion channel, and some of acquired long QT syndrome was associated with congenital abnormalities of ion channel gene. In treatment of acquired long QT syndrome, the first step is to stop administration of the causative drug if can be identified. The aim of the therapy of TdP is to shorten and unify the uneven ventricular repolarization; that is to correct the underlying electrophysiological disorder. Ventricular pacing and isoproterenol frequently prevent recurrent episodes of TdP by shortening action potential duration. Magnesium is useful in treating TdP. The antiarrhythmic effect of magnesium is due to shortening of the duration of ventricular vulnerable period during the cardiac cycle and prevention of ventricular arrhythmias related to reentry mechanism.

Key words : acquired long QT syndrome, torsade de pointes, magnesium, isoproterenol, reentry mechanism.

特集1: 心臓突然死を考える

致死性不整脈の非薬物療法

大谷 龍治, 日浅 芳一

徳島赤十字病院循環器科

(平成17年10月25日受付)

(平成17年11月7日受理)

心臓突然死の多くは致死性不整脈によって生じる。致死性不整脈には徐脈と頻脈が存在し、致死性頻脈の大半が心室頻拍・心室細動である。これらの治療としては、植え込み型除細動器 (ICD) の有効性が臨床試験で確認されている。

現在の ICD システムは経静脈リードの使用により、内科医による植え込みが1~2時間で可能となった。われわれはこれまで42例の症例に治療を行ってきたが、低心機能症例も含めて全例が退院可能であった。ただ現行デバイスの限界として、不整脈死は予防できても心不全死の予後改善は得られないし、誤作動による無用のショック通電が生じるなどの問題点が存在する。

今後は心不全改善効果を付加した心臓再同期療法 (CRT) 機能付き ICD の導入によって心不全死の予後改善が期待される。

はじめに

わが国において「発症後24時間以内の病死」に対して原因を調査したところ、心臓性疾患が最も多く、約7割を占めると報告されている¹⁾。これがいわゆる「心臓突然死」であるが、なかでも致死性不整脈が最も重大な直接原因であると考えられている。これらの致死性不整脈に対してわれわれはどのような治療が可能なのか、特に非薬物治療について当施設における治療の取り組みを紹介する。

致死性不整脈の種類

Holter 心電図検査中に生じた突然死157例を解析したところ、徐脈性不整脈が17%、頻脈性不整脈が83%を占めていたとされており²⁾、不整脈死の多くは頻脈性不整

脈によって引き起こされる。

徐脈性不整脈には洞機能不全症候群と房室ブロックがあるが、一般的に前者は予後良好で、後者を発作性に生じて補充調律が出現しなかった場合、突然死を招くと考えられる。

頻脈性不整脈については torsades de pointes のような特殊な多型性心室頻拍を除けば、その多くが最終的に心室細動を生じて死に至る。心室細動の発生様式は、突然心室細動が始まる原発性心室細動と、まず心室頻拍が発生してそれに引き続いて心室細動が誘発される続発性心室細動の場合がある。頻度としては続発性心室細動が原発性の7.5倍多く²⁾、心筋梗塞や心筋症などの基礎心疾患に伴う心室頻拍から引き続き起こることが多い。

致死性不整脈の診断と治療

徐脈性不整脈については、診断さえつけば恒久的ペースメーカーの植え込みにより心臓死を予防できる。致命的な房室ブロックに陥る前の状態でも、ある程度の心電図異常が確認される場合が多い。患者に意識消失のような脳虚血症状があれば、早急な Holter 心電図精査ないしは入院管理下でのモニター監視を行う意識が必要である。

実例を示す。最近になって眼前暗黒感を感じるとして受診した47歳の女性である。初診時の12誘導心電図 (図1a)では一度房室ブロックと完全左脚ブロックを認めるが、心エコー検査で器質性心疾患は存在せず、運動負荷検査でも異常を認めなかった。即日 Holter 心電図検査を行ったところ、種々の程度の房室ブロックと補充収縮の出現を認め (図1b)、高度房室ブロック出現時には補充収縮が出現せず、眼前暗黒感を感じている。翌日再診時には完全房室ブロックが顕性化しており (図1c)、

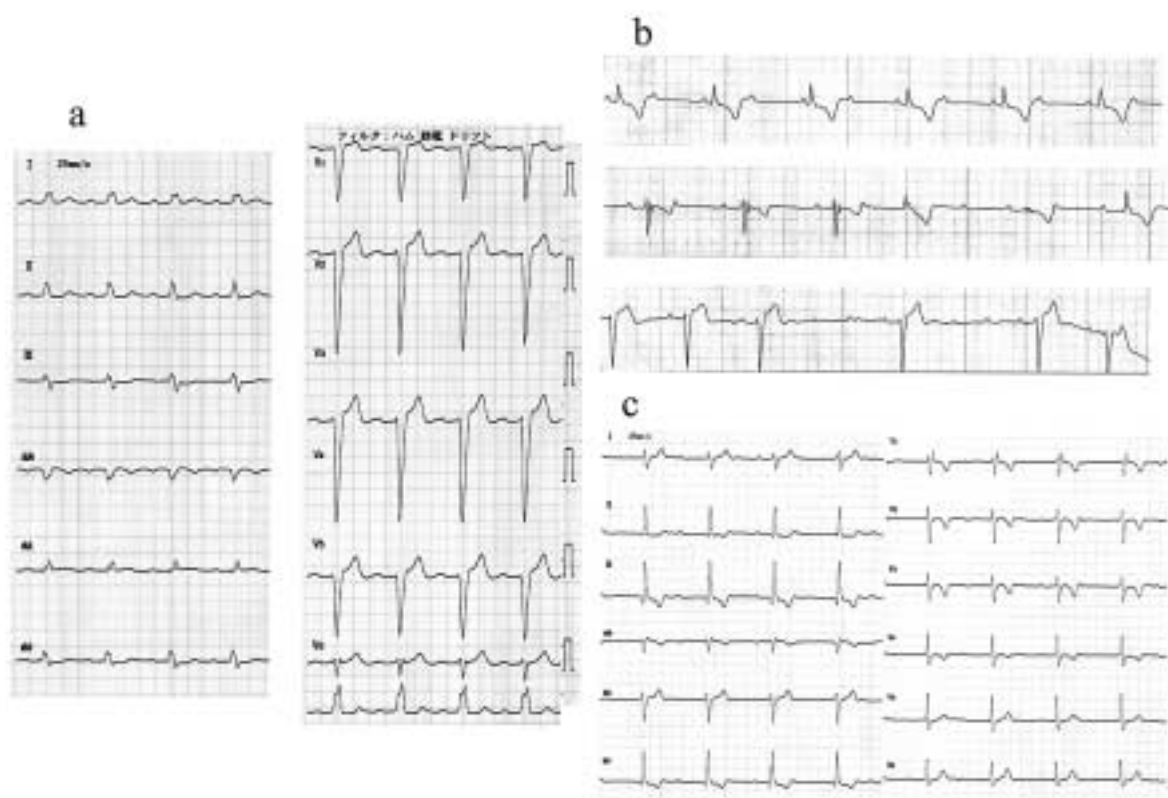


図1 眼前暗黒感を主訴とした47歳女性の心電図経過
a 外来初診時心電図 b ホルター心電図に記録された種々の房室ブロック c 入院時心電図

徐脈による臓器不全の反映と思われる中等度の肝逸脱酵素上昇が出現していた。即日入院の上、恒久的ペースメーカー植え込みを行い、数日後には血液検査値も正常化した。このように徐脈性不整脈においては、下位中枢から出現する補充収縮によって突然死に至ることは稀である。しかし本例でも補充収縮が出現しないまま高度房室ブロックから完全房室ブロックに陥っていれば、死に至ったケースといえよう。

頻脈性不整脈については心室細動と心室頻拍が問題となるが、心室細動は特発性の場合を除いて直流除細動を使用しないと自然停止することはない。また、特発性心室細動でもしばしば自然停止せずに心臓突然死を引き起こし、Brugada 症候群はその典型である。基礎心疾患を伴わない特発性心室頻拍は突然死の危険性が低いと考えられており、カテーテルアブレーションによる根治率が高いため、積極的にアブレーション治療が行われている。基礎心疾患（心筋梗塞や心筋症）に伴う心室頻拍も、その発症機序は障害心筋の周囲を巡回するリエントリーであり、アブレーション治療の対象となる。しかし、しばしば心室細動に移行して血行動態が不安定となり、治

療困難になりやすい。さらに障害心筋の範囲が広いため多種多様な波形が出現し（図2）、たとえひとつの巡回路を遮断してもモグラたたき的に新たな回路が成立するリスクを含んでいる。このためにアブレーション治療が根治をもたらす可能性は未だ低いと言わざるをえない。これらの致死性頻拍に対して、全くの初発例には現在急速に普及が進んでいる自動対外式除細動器（automated external defibrillator: AED）が適切に使用されることを期待するしかない。一方、既に心室細動が確認されている心肺蘇生からの生存例には二次予防が必要である。植え込み型除細動器（implantable cardioverter defibrillator: ICD）は1980年に Mirowski によって初めて臨床使用された。わが国でも1990年に臨床試験が開始され、1996年には保険償還が認められている。当院でも1999年に第1例の植え込みを行い、その後も適応症例には積極的な使用を行ってきた（図3）。本治療に関しては施設認定が必要であり、徳島県下では現時点で当院と徳島大学医学部附属病院のみが施設基準を満たしている。未だ一般的には認知の低い治療であるため、以下にその概要を解説し、当院での ICD 治療の成績を示す。

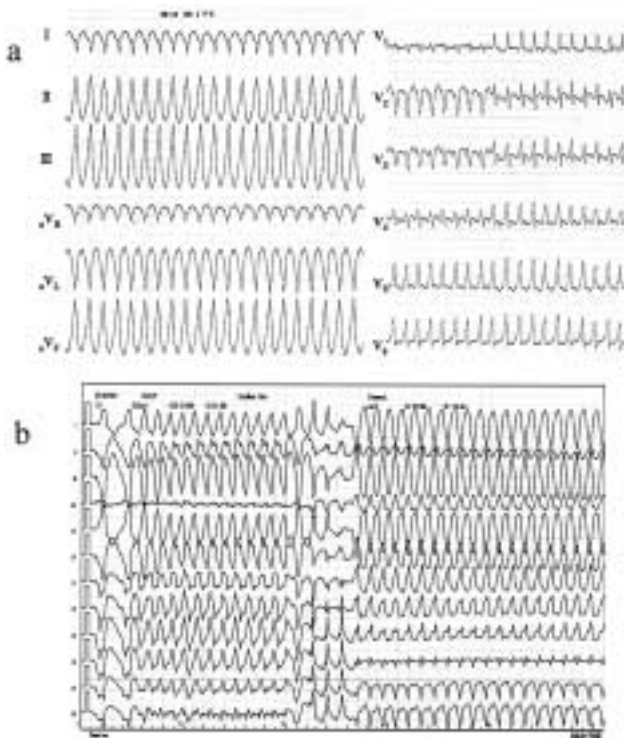


図2 前壁梗塞例に出現した心室頻拍
 a 胸部誘導で心室頻拍波形が変化している
 b 電気生理学検査時に誘発された自然発作と異なる心室頻拍

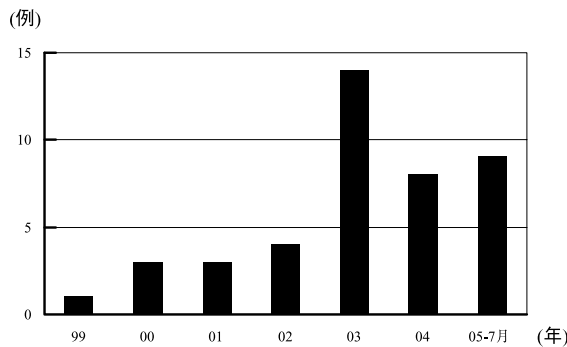


図3 徳島赤十字病院における ICD 植え込みの年次推移

ICD の機能と植え込み

ICD の持つ機能は以下の4つに集約される。

徐脈に対するペースング (Brady Pacing) : ペースメーカーと同じ働き

頻拍に対するペースング (Anti-tachy Pacing) : 図4-a ペースメーカーと同程度の電気パルスを、心室頻拍よりも早いレートで入れて頻拍を停止させる。

カルディオバージョン (Cardioversion)

心電図の R 波に同期して直流通電を行い、心室頻拍

を停止させる。

除細動 (Defibrillation) 図4-b

心臓全体に大エネルギーの直流通電を行い、心室細動を停止させる。

現在の ICD システムは single chamber (VVI 型) と dual chamber (DDD 型) が選択可能である。開発当初はバッテリーが大きく、心膜パッチを使用したため開胸・腹部植え込みを要し、心臓外科医が行う必要があった。現在では小型化と経静脈リードの使用によって、一人の内科医によって植え込みが可能となった (図4c)。手技的にはペースメーカー植え込みの延長で対応でき、心室細動誘発 - ICD による停止効果確認までの全行程を2時間以内で終了できる。

ICD の適応

歴史的には ICD 治療の有効性を検討するために海外において MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)³⁾, MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial)⁴⁾, MADIT-II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial- Ⅱ)⁵⁾ の3つの臨床試験が行われた。結果、それぞれにおいて虚血性心疾患の不整脈死に対する ICD 治療の有効性が報告された。現在米国で ICD 適応判定の基準とされている ACC/AHA のガイドラインは、これらの成績をもとに作成され、MADIT-Ⅱの結果に基づき、虚血性心疾患で左室駆出率が30%以下の症例に対しては、一次予防としての適応まで認めている⁶⁾。

一方、わが国では2001年に「不整脈の非薬物治療ガイドライン」が発表された。この中で心肺蘇生からの生還例と、自然発作ないしは電気生理学的に誘発された持続性心室頻拍 (特発性心室頻拍は除く) ないし心室細動が確認されている症例に対して、二次予防としての適応を認めている⁷⁾。当院でもこのガイドラインに従って適応を判断し、器質性心疾患に対しては、一次予防的植え込みは行っていない。今後わが国でも米国の基準に追従して一次予防としての適応を拡大するべきかが議論されている。しかし費用対効果を考えた場合、虚血性心疾患の予後が良好なわが国では有用性が低いと思われる。日本独自のデータ蓄積が必要で、米国の適応を流用すべきではないとの見解が強いようである。

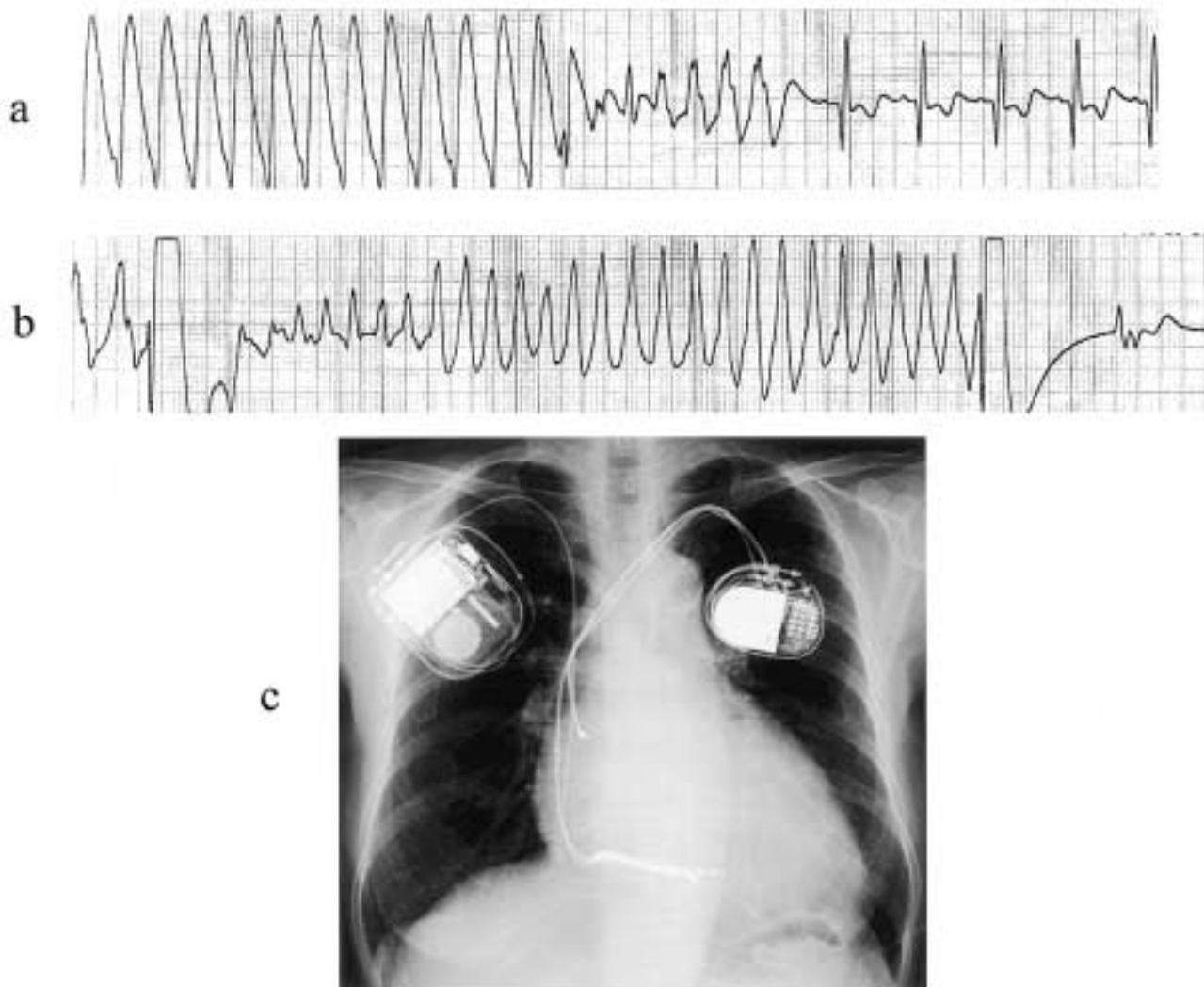


図4 a: 心室頻拍に速いペースリングを行って停止させる抗頻拍ペースリング b: 心室細動誘発 ICD 作動(20Jの除細動)による心室細動停止
c: ペースメーカーとICDを植え込まれた症例の胸部X線像

自験例における成績(図5)

【対象と方法】

1999年～2005年7月までに、徳島赤十字病院循環器科においてICDの植え込みを行った42症例に対する治療成績を検討した。

【結果】

適応疾患は約半数(52%)が虚血性心疾患であった。全例、術中死なく独歩退院可能であったが、予後を追跡した結果7例(17%)の死亡が確認された。死亡例のうち6例(86%)の基礎疾患は虚血性心疾患で、死亡原因の多くは心不全死(43%)であった。1例に不整脈関連死が存在した。

【考察】

ICD治療は、基本的には局所麻酔のため患者への侵襲が低く、左室駆出率が30%未満の低心機能症例にも安

全に施行可能である。このためわれわれは、特に虚血性心疾患の適応症例に対して積極的に治療を行ってきた。ただし、実際の治療に際してはいくつかの問題点が存在する。道路交通法の改定に伴ってICD植え込み症例への運転免許交付・更新の制限が、植え込みを勧める際の障害となる。また、発作を最小限に予防するため抗不整脈薬の併用は必須で、副作用のある薬剤を中止できることはない。

さらに、ICDはあくまで致死性不整脈の治療に限定したデバイスであり、不整脈死は高率に予防できても心機能を改善させる効果がない。このため心不全死を減少させることはなく、自験例においても死亡症例の大半は低心機能の虚血性心疾患例で、心不全死が多くを占めた。また、ICDの作動にもかかわらず心室細動を繰り返し、蘇生後脳症に至った症例が存在する。これはたとえICDを植え込んで不整脈死を100%予防できるもので

1999/09～2005/07までの植え込み症例	42例	
適応疾患	虚血性心疾患	22
	心筋症 (DCM/HCM)	7 (5/2)
	Brugada 症候群	5
	心サルコイドーシス	2
	その他の心室頻拍・細動	6
	(意識消失発作を有してEPSでVT/Vfが誘発されたもの)	
死亡例	7症例	
	虚血性心疾患6例, 慢性呼吸不全1例	
死 因	心不全	3例
	蘇生後脳症	1例 (不整脈)
	呼吸不全	2例 (1例は肺炎)
	原因不明	1例

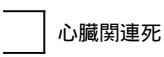


図5 ICD 植え込み自験例の予後と死亡原因

はない現行デバイスの限界を示している。そのほか、誤作動による無用のショック通電が存在すること(3症例:7%に出現した),いつ作動するか知れないことに対する精神的な負担の問題がある。この精神的な点については,術前の十分なインフォームド・コンセントによって当院において大きな問題になったことはないが,患者の立場に立った精神的ケアが必要である。

今後の展望

現在本治療に心不全の改善効果を付加した心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy: CRT) 機能付き ICD が海外では使用され,効果を上げている⁸⁾。今後本邦でも使用可能になれば,不整脈死を免れた症例における心不全死の減少効果に期待が持たれる。

おわりに

以上,心臓突然死を生じる致死性不整脈について概説し,特にICD治療に関する当院での取り組みを紹介した。

文 献

- 1) 河合忠一:突然死の調査研究(昭和62年度厚生省循環器研究委託費による研究報告集),国立循環器病センター,1988 pp.654-656
- 2) Bayes, de L.A., Coumel, P., Leclercq, J.F.: Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am. Heart J.*, 117: 151-159, 1989
- 3) Moss, A.J., Hall, W. J., Cannom, D.S., Daubert, J.P., et al: The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators.: Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N. Engl. J. Med.*, 335: 1933-1940, 1996
- 4) Buxton, A.E., Lee, K. L., Fisher, J. D., Josephson, M. E., et al: The Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators: A Randomized Study of the Prevention of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.*, 341: 1882-1890, 1999
- 5) Moss, A. J., Zareba, W., Hall, W. J., Klein, H., et al: the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators: Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.*, 346: 877-883, 2002
- 6) Gregoratos, G., Abrams, J., Epstein, A. E., Freedman, R. A. et al.: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. *Circulation*, 106: 2145-2161, 2002
- 7) 不整脈の非薬物治療ガイドライン *Jpn Circ J*, 65 (Suppl): 1127-1160, 2001
- 8) Bristow, M. R., Saxon, L. A., Boehmer, J., Krueger, S., et al: the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators: Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.*, 350: 2140-2150, 2004

Non-pharmacological therapy to fatal arrhythmias

Ryuji Ohtani, and Yoshikazu Hiasa

Division of Cardiology, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

The majority of sudden cardiac death (SCD) is caused by fatal arrhythmias (brady- and tachy-arrhythmia). Most of those leading to SCD are tachy-arrhythmias like ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF).

Implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy to VT and VF is dramatically demonstrating improved survival from SCD by randomized clinical trials. Today's ICD devices are implanted pectorally with transvenous lead in most patients, so procedures can be done by physician (duration of procedure 1 - 2 hrs).

We had performed ICD therapy to forty-two patients including with low left ventricular function. Although all patients could leave hospital, several patients died of heart failure and suffered from inappropriate therapy. In patients with advanced heart failure, cardiac-resynchronization therapy may decrease the risk of death from heart failure, when combined with ICD.

Resynchronization therapy may have clinical benefit, especially when combined with an implantable defibrillator.

Key words : sudden cardiac death, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, implantable cardioverter defibrillator

特集 2 健康であるために何をすべきか

【巻頭言】

伊 東 進 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態予防医学講座臓器病態治療医学分野)

馬 原 文 彦 (徳島県医師会生涯教育委員)

医学・医療の進歩により、新しい診断や治療が可能になってきた。この世から病気で苦しむ人がいなくなるのではないかと思うほどの進歩である。しかし、現実にはがんや生活習慣病に苦しむ患者数は増加している。特に徳島県では、肝がんや糖尿病の死亡率が全国でも上位にある。この事実は、進歩した医療が必ずしも県民の健康維持に役立っていないことを物語っている。

医療が進歩したとはいえ、病状が進んでから治療したのでは遅過ぎる。病状が進む前に診断・治療を受けることが、健康維持には不可欠である。いわゆる早期発見・早期治療を実践しなければならない。徳島県では、その早期発見・早期治療の実践が不十分であり、その対策が望まれるところである。

とは言っても、症状のない時期に全ての疾患に対する検査を毎年受けるのは不可能であり、現実的ではない。自ずから、効果的な検診の受け方、検査の進め方がある。

最近の医学・医療の進歩に伴ってがんや生活習慣病の高危険度群が明らかになりつつある。これらの高危険度群の人たちに対して適切な検査をすれば、早期発見・早期治療が可能になり、ひいては健康維持も可能となる。

血小板10万以下のC型肝炎では発癌率が年率7%であり、10年では70%と驚異的な数字を示している。したがって、肝臓に対してはまずC型肝炎検査(HCV抗体)を行い、陽性であれば定期的に専門施設で検査を受けていただきたい。慢性肝炎であればインターフェロン治療でウイルス駆除に成功する

場合があり、ウイルス駆除ができなくても発癌抑制に効果があると言われている。不幸にして発癌しても最近の画像診断(ダイナミックCT)では1cm程度の腫瘍であれば十分診断可能であり、積極的治療により完治可能である。そのためにも、1回は専門施設を受診していただきたい。

たばこやアスベストが肺癌の危険因子であることはご承知の通りである。高脂血症、肥満、糖尿病、高血圧が重なると心筋梗塞や脳血管障害の危険度が高くなり「死の四重奏」と呼ばれ恐れられている。症状が四つ重なるので「死の四重症」ともじる意見もある。いずれにしても、これら高危険度群に対して適切な対応ができれば県民の皆様の健康維持に役立つものと思われる。

そこで、本特集では、肝がん、消化管がん、肺がん、乳がん・子宮がん、糖尿病および検診の専門家に「健康であるために何をすべきか」について各分野の診断・治療の最新情報をご説明いただくとともに、県民の皆様がご自身の健康維持のために具体的に何をすべきかご理解いただけるように執筆していただいた。

本稿では各演者の発表内容を分かりやすく解説していただいたのでご一読いただければ、読者ご自身が「健康維持に何をすべきか」ご理解いただけるものと確信している。さらに、ご理解いただけたのみならず、読者ご自身の明日からの健康維持のために、具体的に行動を起こされ、ご自身の健康維持に役立つものと期待している。

特集2：健康であるために何をすべきか？

肝炎・肝癌

清水 一郎, 伊東 進

徳島大学病院消化器内科

(平成17年10月25日受付)

(平成17年11月2日受理)

はじめに

肝炎を起こす原因の中で、わが国で遭遇する機会の多いのは、A型肝炎ウイルス(HAV)、B型肝炎ウイルス(HBV)、およびC型肝炎ウイルス(HCV)に由来するウイルス性肝炎である。これ以外にも多量飲酒によるアルコール性肝炎や肥満(特に内臓肥満)に伴う脂肪肝の状態から肝炎(脂肪性肝炎)に至る場合が増加傾向にある。

ウイルス性肝炎の中でもHAVによるものは一過性の急性肝炎で終わり慢性化しないが、HBVやHCVの場合は慢性化することがある。急性肝炎とは、肝炎ウイルス感染によって肝障害が起こり、肝機能検査項目のAST(GOTとも呼ぶ)やALT(GPT)がたとえ異常値を示したとしても、一過性で、肝炎ウイルスもやがて肝臓から取り除かれて、数ヵ月以内には正常な肝臓に戻る。これに対して慢性化とは、急性肝炎から6ヵ月以上経っても肝臓の中に肝炎ウイルスが生き残り、このため、肝障害が消長しながらもいつまでも持続する状態を意味する。

わが国のHBV感染の大半は、HBV既感染の母親から出生時に感染することにより発生する。これを母子感染と呼ぶ。1986年、母子感染によるHBV慢性化の阻止を目指して、HBV母子感染防止事業がスタートした。以後こうした防止対策の普及により次第にHBV感染患者が減少しており、今日、ウイルス性肝炎の大半がHCVの持続感染に由来する状況となった。われわれの徳島大学病院と関連医療施設における肝癌患者785症例の調査(1995~2000年)でも、HCV持続感染者が79%、HBV持続感染者が13%、両者の混合感染者が1%、多量飲酒者が5%の割合で存在することがわかっている(図1)。このため私たちの健康を維持するための目標は、何よりもHCV持続感染とその後に続く肝発癌の危険から肝臓を守ることである。

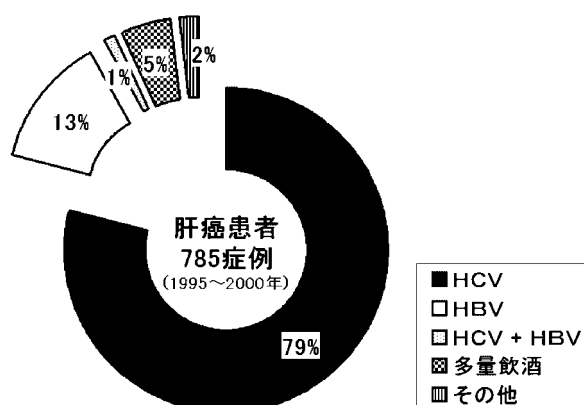


図1 徳島大学病院と関連医療施設における成因別肝癌患者比率
徳島大学病院と徳島市周辺の関連医療施設(3病院)における肝癌患者785症例の調査(1995~2000年)から、HCV持続感染が79%、HBV持続感染13%、HCVとHBVの混合型持続感染1%、そして、アルコール多量飲酒5%等の成因別頻度が明らかになった。

C型肝炎ウイルス性肝炎と肝癌

残念ながらHCVは1989年に発見されるまで、その存在を知る方法がなかった。このため1989年以前(当初の検出感度をさらに向上させた検査法が1992年より実施されて輸血後肝炎がほとんど発生しなくなったので、実質的には1992年以前)の輸血用血液を含めた血液製剤を介して知らぬ間にHCVに感染した可能性がある。輸血以外でも、手術、注射、鍼、刺青、薬物乱用などの際に、鋭利な針先などに付着した感染血液に暴露することにより感染する。ことわっておくが、感染血液に暴露すれば必ず感染するわけではない。たとえば、HCV感染者に使った注射針を誤って刺入(針刺し)した場合は、約2%の発症率である¹⁾。また、家族内にHCV持続感染者がいたとしても、新たな感染者を出す可能性は、通常、限りなくゼロに近いことを認識して欲しい。ただし、

歯ブラシやカミソリなどを共有することは避ける必要がある。

HCV による急性肝炎は、他の肝炎ウイルスの急性肝炎に比べ自覚症状に乏しく、本人ですらいつ感染したか気付かずに過ごすことが多い。その後の慢性肝炎の時期でもほとんど自覚症状がない。しかもゆっくりと進行し、20～30年かけて肝硬変に到達する。厄介なのは放置すると極めて高率に肝癌を合併することで、一般に30～40年で肝癌が出現する²⁾(図2)。肝硬変が肝発癌の最大の危険因子なのである。

慢性肝炎の進展の程度は、障害を受けて細胞死に陥ってきた肝臓内の隙間に沈着したコラーゲンの量の程度でもある。このコラーゲン沈着を肝線維化という。現実の肝臓内のコラーゲン沈着の程度、すなわち肝線維化の程度は、肝生検でしか評価する方法がない。この肝生検で得られた病理組織標本のコラーゲン沈着状況により肝線維化を段階的に分類し、F0：線維化なし、F1：門脈域の線維性拡大、F2：線維性架橋形成、F3：小葉の歪みを伴う、F4：肝硬変、という5段階の病期(ステージ)を決定する(図3)。慢性肝炎の状態で肝障害の進行が停止すれば、障害された肝細胞は消滅し、いずれ正常な肝細胞に置き換わる。沈着したコラーゲンは吸収され、肝臓は正常化に向かう。逆に肝線維化の進展は一步一步肝硬変に近づくことになり、それは、肝発癌の危険性に接近することでもある³⁾。肝線維化のステージ別にみた年間の発癌率(%/人/年)は、F0～F1で0～0.5%、F2で1～2%、F3で4～5%、F4で6～7%と考えられている。

ここで、肝障害と肝線維化の主要な発生機序である酸化ストレスについて私たちのデータも踏まえて説明したい⁴⁾。

肝臓における酸化ストレスとは、肝臓内で発生された

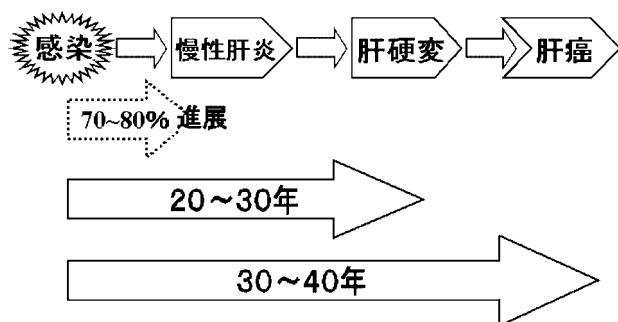


図2．C型肝炎ウイルス感染後の自然経過

成人で感染すると高率に慢性化し、多くの場合、慢性肝炎、肝硬変、肝癌へと経時的に進展していく。

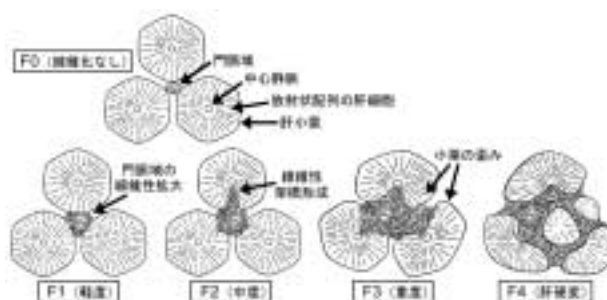


図3．慢性肝炎の肝線維化分類

F1では門脈域にコラーゲンが沈着して拡大している。F2ではさらに門脈域から中心静脈へ向かってコラーゲンが沈着(線維性架橋)している。F3ではさらに門脈域と門脈域を連結する線維性架橋を認め、小葉がひずんでいる。F4は肝硬変で小葉が沈着したコラーゲンで隔壁されている。

活性酸素種(ROS)が生体内の抗酸化酵素や抗酸化物質で除去できずに肝細胞を攻撃する状態のことである。肝細胞内におけるROSの主要な産生源はミトコンドリアで、正常な肝細胞の生理的呼吸活動としてミトコンドリアの電子伝達系において酸素を消費し、NADHオキシダーゼと呼ばれる酵素によりROSの一つであるスーパーオキシドを常に産生している。生理的産生範囲のスーパーオキシドであれば、肝細胞内に存在する抗酸化酵素のスーパーオキシドジスムターゼにより過酸化水素となり、さらに抗酸化酵素のカタラーゼやグルタチオンペルオキシダーゼにより水となって消去される。しかし、HCVやHBV、アルコールなどの肝障害因子により肝細胞環境が持続的に変化するとミトコンドリアの呼吸活動が亢進して抗酸化酵素で消去しきれない多量のスーパーオキシドや過酸化水素が発生する。過酸化水素もROSの一つで、鉄などの金属の存在下でスーパーオキシドよりさらに反応性の高いROSであるヒドロキシラジカルに変換される。このヒドロキシラジカルが、ミトコンドリア、核などの細胞内小器官の膜や肝細胞膜(これらを生体膜という)の構成成分である脂質の過酸化反応を誘導して生体膜機能を破壊する。そして、細胞核のDNAを酸化修飾して機能障害を引き起こして細胞死に導く。これが酸化ストレスによる肝細胞障害である。障害された肝細胞からは生体膜の脂質過酸化反応産物が、いわば産業廃棄物としてディッセ腔に放出される(図4)。

一方、ディッセ腔に局在する肝星細胞(肝線維化の中心細胞で活性化してコラーゲンなどを産生する)も、持続的に発生するROSの攻撃に対して細胞内の抗酸化的防御機構で防ぎきれず、自らもROSを産生して酸化ストレスが発生する⁵⁾。酸化ストレスは肝星細胞を活性化

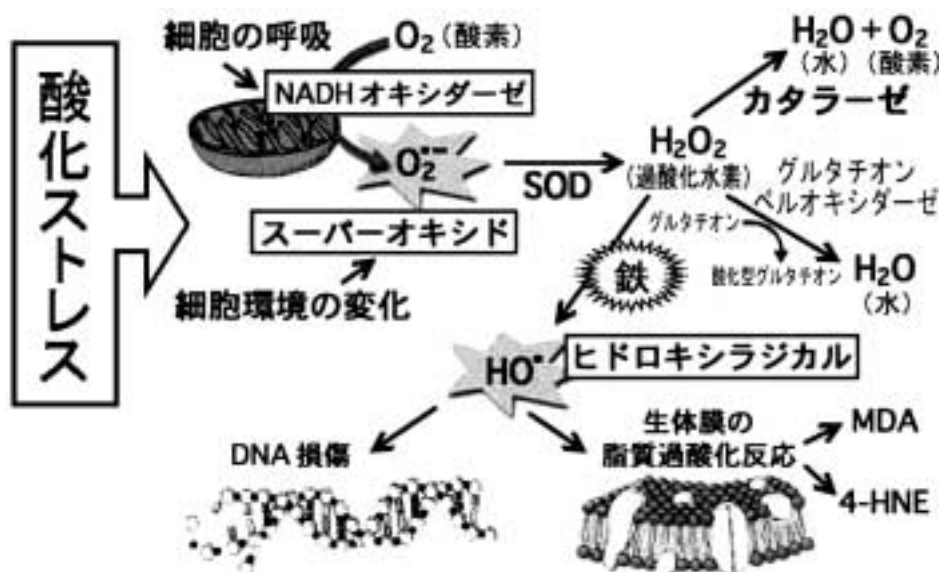


図4 酸化ストレスと肝細胞障害

肝炎ウイルス感染などにより細胞環境が変化するとミトコンドリアの呼吸活動のため酸素消費が亢進し、主にNADH オキシダーゼを介して酸素からスーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシラジカルなどの活性酸素種が過剰産生され、酸化ストレスによる肝細胞障害が引き起こされる。抗酸化酵素として、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)、カタラーゼやグルタチオンペルオキシダーゼがあり、グルタチオンも抗酸化物質として機能する。酸化ストレス障害細胞からはマロン酸ジアルデヒド(MDA)や4-ヒドロキシ-2-ノネナール(4-HNE)の脂質酸化反応産物が放出される。

する。障害肝細胞の産業廃棄物である脂質過酸化反応産物もROS同様に肝星細胞を活性化し、コラーゲンの産生を引き起こす。これが酸化ストレスを介した肝細胞と肝星細胞の効率の良い肝線維化のスタート機構である。どちらの細胞の状態が欠けても肝線維化は進展しない(図5)。

活動性の肝障害が持続する限り再生を上回る細胞死が繰り返され、コラーゲンの沈着が増え続け、最終的に肝硬変に至る。肝細胞ではDNA複製と細胞分裂の細胞回転が亢進する。この過程で、酸化ストレスによるDNA酸化的機能異常が蓄積され、秩序立った細胞分裂をコントロールする遺伝子などに変異が生じる。突然変異により誘発される複数の遺伝子変化が発癌に重要である。肝硬変に至った細胞集団は、まさにこうした高癌化状態の遺伝子変異の集合体であり、肝障害が持続して肝硬変に近づくにつれて肝癌の出現頻度が増加する理由である。すなわち、肝線維化の進展と肝発癌の危険性は表裏一体の関係にある。

さらに、別の肝機能評価からも肝発癌率が提唱されている。すなわち、肝障害の程度が高度(同時に肝線維化も高度)になるにつれ、門脈圧亢進状態から脾機能が亢進し、血小板などが壊され減少する。このため、血小板数がある程度の肝障害程度に相関することが予想され、

実際、臨床疫学的検討から、表1に示すような肝発癌率が示されている⁷⁾。肝生検でしか得ることのできない肝

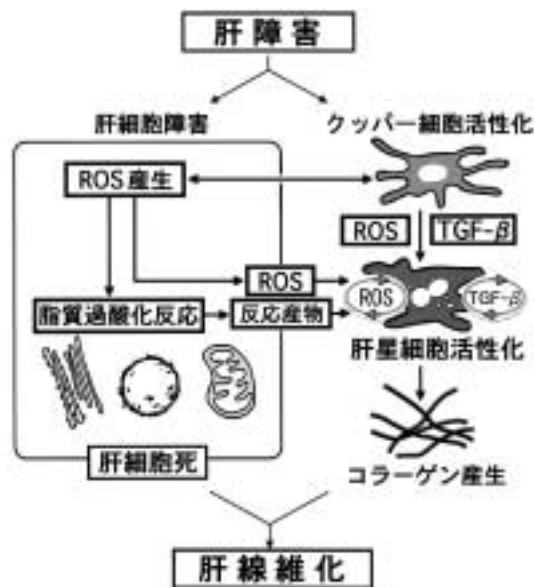


図5 酸化ストレスを介した肝細胞と肝星細胞の線維化スタート機構
酸化ストレスにより障害された肝細胞から活性酸素種(ROS)や脂質過酸化反応産物が放出され、肝星細胞を活性化する。活性化された肝星細胞はコラーゲンを産生して脱落した細胞の空隙に沈着させる。肝星細胞は脂質過酸化反応産物やROSにより自らもROSを産生する。同時にROSは形質転換増殖因子- α (TGF- β)の発現を誘導して活性化を増幅させる。

表1 . C型慢性肝炎患者の血小板数による肝発癌率

	血小板数	肝発癌率(年率)
軽度肝障害	17万	0.5%
中等度肝障害	15万	1.5%
高度肝障害	13万	3.0%
肝硬変	10万以下	7.0%

線維化のステージ別評価と違い、一般的な臨床検査項目の血小板数から肝発癌率を推定することができるのである。

C型慢性肝炎の治療

肝発癌の危険から肝臓を守るためには、まず、HCV持続感染の有無を確認することである。次にHCV持続感染の存在が明らかになれば定期的な検査を受けること、そして、可能な限りインターフェロン治療を受けることである。さらに、肝障害の進行を早める飲酒を控え、脂肪肝を引き起こす内臓肥満の予防が必要である。

1. HCV抗体検査を受けよう

次の項目に該当する者がHCV感染の可能性が一般に高いと考えられ、HCV持続感染の有無を確認する目的でHCV抗体検査を受ける必要がある。

1992年以前に輸血を受けた者、長期に血液透析を受けている者、輸入非加熱血液凝固因子製剤を投与された者、と同等のリスクを有する非加熱血液凝固因子製剤を投与された者、フィブリノゲン製剤(フィブリン糊としての使用を含む)を投与された者、大きな手術を受けた者、臓器移植を受けた者、薬物濫用者、入れ墨をしている者、ボディピアスを施している者、その他：過去の健康診断等で肝機能検査の異常を指摘されているにも関わらず、その後肝炎の検査を実施していない者、感染率の高い地域に住んでいる者など。

フィブリノゲン製剤は、大きな手術時だけでなく、妊娠・分娩時やその他で出血が多かった場合に使用された可能性がある。非加熱血液凝固因子製剤も含めたこうした血液製剤の投与を本人が認識していないことも予想される。さらに、HCV持続感染者が40歳以上に多いことや、肝機能検査(AST, ALT)が正常なHCV持続感染例(これを無症候性HCVキャリアと呼ぶ)も存在することから、2002年より、老人保健法による基本健康検診(住民検診)の中に「肝炎ウイルス検診」が取り入れら

れた。これは、40歳以上を対象に節目検診(40歳, 45歳, 50歳, 55歳, 60歳, 65歳, 70歳の節目の検診)および節目外検診としてHCV抗体検査を実施するものである。

2. 定期的な検査を受けよう

HCV抗体が陽性であることが分かった場合、確認目的でC型肝炎ウイルスその物(HCV-RNA)の存在を検査する。一過性の感染で既に体内からHCVが駆除されていることもあるからである。この場合、HCV-RNAは陰性である。

HCVキャリアであることが確認されれば、定期的(少なくとも初めの1年間は2~3カ月に1回程度)に肝臓の状態を観察する。

この際、肝機能検査(AST, ALTなど)に加え、血小板数や特異な腫瘍マーカー(α フェトプロテイン, PIVKA-II, α フェトプロテインL3分画など)などを含む血液検査、腹部超音波検査、CT, MRIなどの画像検査を定期的にチェックして自分の肝臓の状態を把握する必要がある。

HCV持続感染の肝癌の約8割の患者において血小板数が13万以下である⁸⁾。このため、血小板数が13万以下の患者について、特に慎重で重点的な観察が必要である。

3. インターフェロン治療を受けよう

感染したHCVを体内から排除できるのはインターフェロンのみである。さらに、2001年、単独では効果を認めないがインターフェロンとの併用治療でHCVの駆除率を押し上げることでできるリバビリンがわが国で認可された。続いて2004年、週1回の投与で従来のインターフェロン以上の効果が期待されるペグインターフェロンが認可された。C型慢性肝炎に対する世界の標準治療法であるインターフェロンとリバビリンの併用治療は、わが国の保険診療上、HCVの遺伝子型とそのウイルス量により投与対象が規制されている。遺伝子の構造の違いから1型と2型に分けられ、一般に1型のHCVがインターフェロン治療に抵抗を示し、容易にはウイルスを体内から排除できない。ウイルス量が多い場合(プローブ法で1 Meq/mL以上、アンプリコア法で100Kコピー/mL以上)はなおさら駆除できない。このようなウイルス量の多いC型慢性肝炎患者に対して、インターフェロン・リバビリン併用治療を実施し、低ウイルス量の場合にはリバビリン抜きのインターフェロン単独治療を行うのである(図6)。特に、ペグインターフェロンとリ

パビリンの併用治療は、1型の高ウイルス量の場合に限られている。何故、このような規制が存在するかというと、インターフェロン・リバビリン併用治療では、投与したほぼ全ての患者に貧血、発熱、倦怠感、食欲不振などの強い副作用が出現するからで、特に重度の貧血が出現する頻度が高い。

強調したいことは、たとえインターフェロン治療でHCVを駆除できなくとも、肝線維化の終着駅である肝硬変に至るまでのスピードにブレーキを掛け、その到着時間を遅らせることができれば良いのである。インターフェロンは、HCVの増殖抑制を介して炎症そのものを沈静化して肝線維化の進展にブレーキを掛けることができる。インターフェロン治療の抵抗例でも肝発癌率が有意に抑制されると報告されている⁹⁾。

今日問題となっているのは、高齢者の発癌率の上昇である。このため、「QOLを考慮して何歳までの高齢者に対して積極的にインターフェロン治療を行うべきか」が問われている。2004年、日本肝臓学会のコンセンサスでは、低ウイルス量症例に対するインターフェロン単独治療を75歳位までは認め、一方、高ウイルス量症例では、インターフェロン・リバビリン併用治療の対象を65~70歳までとしている。勿論、65歳以上に対しては慎重投与を厳守する¹⁰⁾。

なお、インターフェロン治療の無効患者や副作用などのためにインターフェロンが使用困難な患者に対して、表2に示すような薬物療法がある。薬物療法は、従来、肝庇護療法とも呼ばれ、極めて多くの薬物が使用されてきた。細胞死や炎症反応の抑制などが期待されていたが、

有用性を示す科学的根拠が存在するものは少ない。今日、ウルソデオキシコール酸、静脈注射用グリチルリチン製剤、小柴胡湯と呼ばれる漢方薬、および瀉血などが肝庇護療法として高い評価を得ている。

これらの肝庇護療法にて、HCVの増殖を抑制する効果はないが、肝機能検査改善効果が認められる。肝機能検査の改善は、壊死・炎症の改善を反映し、当然、肝線維化の進展を押し留める効果を持っている。また、鉄は強力な酸化ストレス活性を有するヒドロキシラジカルの産生促進因子で、肝細胞障害を引き起こす。瀉血はこうした過剰鉄を取り除くもので、血液中のフェリチン値(貯蔵鉄濃度を反映する)やヘモグロビン値を目標に1~2週間毎に200~400mlの血液を抜き取る瀉血を繰り返す。その効果を維持するために鉄含有量の少ない食事の併用が推奨される。なお、小柴胡湯は、インターフェロン治療中に併用投与すると間質性肺炎が出現することがあり、併用投与は禁忌である¹¹⁾。

4. 節酒と適正体重の維持

複合した生活習慣のひずみが、内臓脂肪蓄積(内臓肥満)やインスリン抵抗性を生み、脂肪肝を引き起こす。不適切な栄養バランス(ビタミンEやビタミンCなどの抗酸化物質の欠乏)、飲酒、鉄分高含有食(レバーやひじきなど)はROSの産生を介して酸化ストレスを誘導し、体内の抗酸化機構を損なう。脂肪肝の存在は肝線維化を悪化させる¹²⁾。酸化ストレスは細胞死と肝線維化を推し進め、脂肪肝を脂肪性肝炎に変貌させる。脂肪肝のままなら肝線維化は起こらないが、脂肪性肝炎では細

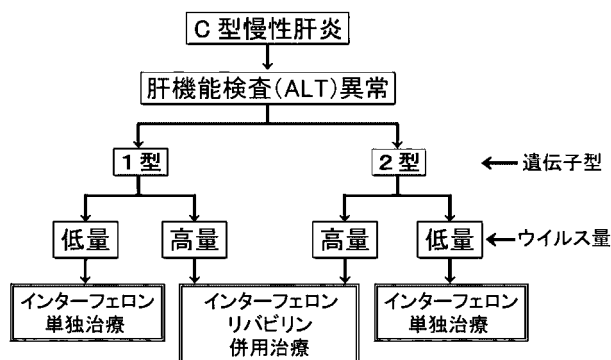


図6. C型慢性肝炎のインターフェロンによる原因治療
C型肝炎ウイルス量の多い場合は、インターフェロンとリバビリンの併用治療を行い、ウイルス量が少ない場合にインターフェロン単独治療を行ってウイルス駆除を目指す。特に、ペグインターフェロンとリバビリンの併用治療は、1型の高ウイルス量の場合に限られている。

表2. C型慢性肝炎に対する主な肝庇護療法

薬物など	適応や副作用など
ウルソデオキシコール酸	胆石溶解薬でもある。原発性胆汁性肝硬変の第一選択薬である。悪心などの消化器症状の副作用がある。
静脈注射用グリチルリチン製剤	アルドステロン様作用があり、高血圧、低カリウム血症などの副作用がある。インターフェロン治療中に併用投与するとまれに間質性肺炎が出現することがあり、注意が必要である。
小柴胡湯	インターフェロン治療中に併用投与すると間質性肺炎が出現することがあり、併用投与は禁忌。さらに、小柴胡湯を過去に服用した患者にインターフェロン治療を行った場合でもまれに間質性肺炎が出現することがあり、注意が必要である。
瀉血(除鉄療法)	貧血を伴う場合は禁忌。

胞死や炎症反応により肝線維化が誘導される。

特に HCV 持続感染者では、多量飲酒や肥満が肝障害の増悪速度を速めることから、飲酒を控え、適正体重の維持に努める必要がある^{12,13)}。

肝癌の治療

肝癌の出現に遭遇したとしても、いくつかの有用な治療法が確立されている。重要なことは、可能な限り在宅での質の高い生活が送れるよう考慮することである。

肝癌の治療法の一つに、選択的血管造影法を応用した肝動脈塞栓療法 (TAE) がある。これは腫瘍の栄養血管である肝動脈に抗癌剤 (アドリアマイシン、マイトマイシン C、シスプラチン、スマンクスなど) を染み込ませた塞栓物質 (ゼラチンスポンジ細片) を注入するもので、抗癌剤と共にリビオドールがキャリアとして使われ、治療効果と診断能を同時に期待できる。ゼラチンスポンジは 2 ~ 4 週間後に再吸収されて肝動脈の再開通が起るため、非腫部への障害は少ない。門脈本幹が腫瘍により閉塞している場合や動脈血流に乏しい腫瘍の場合は、TAE の適応はない。さらに、小腫瘍 (腫瘍径 2 ~ 3 cm 以下) の場合は局所治療法や肝切除に比べ局所再発率が高く、第一選択とはならない。

局所治療法として、現在、経皮的エタノール注入療法 (PEIT)、経皮的マイクロ波凝固療法 (PMCT)、そして経皮的ラジオ波熱凝固療法 (RFA) の 3 法が選択されている。これらはいずれも超音波誘導下に針を挿入し腫瘍組織を凝固に誘導する局所治療法で、繰り返し施行可能である。PEIT は純エタノールの脱水固定作用により、PMCT はマイクロ波の誘導加熱により、RFA は針電極周囲のラジオ波の誘導加熱により、それぞれ肝腫瘍を凝固壊死させる。現在、腫瘍径 3 cm 以下の肝細胞癌に対して、これら 3 法の局所治療法の中では RFA が最も優れ推奨されている^{14,15)}。さらに、腫瘍径 2 cm 以下の肝細胞癌に対しては、RFA を含めた局所治療法は肝切除とほぼ同等の治療成績である¹⁶⁾。

一方、腫瘍径 2 cm 以上の単発肝細胞癌に対する肝切除の治療成績は良好で、Child-Pugh A または B で肝切除が可能と判断された場合には外科的治療の選択が望ましい。そして、Child-Pugh B または C で肝外病変がなく、明らかな脈管侵襲を認めない腫瘍径 5 cm 以下 1 個、または腫瘍径 3 cm 以下 3 個以内の場合のみ肝移植の適応がある。

進行した肝細胞癌に対する集学的治療法として、抗癌剤 (シスプラチンや 5-FU など) の肝動注化学療法や全身化学療法、およびこれらの併用療法やインターフェロン併用治療などがあるが、いずれも確立された標準的なものはない。

おわりに

HCV は 1989 年に発見されるまで、その存在を知る方法がなかった。このため 1989 年以前の輸血などにより知らぬ間に HCV 感染した可能性がある。HCV による急性肝炎は自覚症状に乏しく、本人ですらいつ感染したか気付かない。その後の慢性肝炎でもほとんど自覚症状がなく、しかもゆっくりと進行し、20 ~ 30 年かけて肝硬変に到達する。厄介なのは放置すると極めて高率に肝癌を合併することで、30 ~ 40 年で肝癌が出現する。

こうした HCV 持続感染とその後の肝発癌の危険から肝臓を守るためには、まず、HCV 感染の有無を確認することである。そして、AST や ALT に加え、血小板や特異な腫瘍マーカーなどを含む血液検査、腹部超音波検査、CT や MRI など定期的にチェックして自分の肝臓の状態を把握する必要がある。多量飲酒や肥満は肝障害の増悪速度を速めることから、飲酒を控え、適正体重の維持に努める。そして可能な限り、HCV を肝臓から取り除くことのできる唯一の薬、インターフェロンの治療を受けることである。たとえ HCV が除去できなくとも増悪速度にブレーキを掛けて肝癌の出現を抑制することができる。

文 献

- 1) Alter, M.J.: The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin. Liver Dis.*, 1 : 559-569, 1997
- 2) Shiratori, Y., Imazeki, F., Moriyama, M., Yano, M., et al.: Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann. Intern. Med.*, 132 : 517-524, 2000
- 3) Shimizu, I.: Antifibrogenic therapies in chronic HCV infection. *Curr. Drug Targets Infect. Disord.*, 1 : 227-240, 2001
- 4) Shimizu, I.: Recent therapeutic developments in hepatic fibrosis. In: *Cellular and Molecular Basis of*

- Fibrinogenesis. Ed. Razzaque M, Landes Bioscience, Georgetown, 2004, pp. 124-144
- 5) Itagaki, T., Shimizu, I., Lu, G., Cui, X., *et al.*: Opposing effects of estradiol and progesterone on intracellular pathways and activation processes in the oxidative stress-induced activation of cultured rat hepatic stellate cells. *Gut*, 54: 1782-1789, 2005
- 6) 清水一郎: 女性肝臓学入門 肝臓を守る女性のパワーを探る (仮題). 西村書店 2006(3月刊行予定)
- 7) 小俣政男: 肝癌を視野に入れた肝炎の日常診療. 日本メディカルセンター, 東京, 1995
- 8) Ono, E., Shiratori, Y., Okudaira, T., Imamura, M., *et al.*: Platelet count reflects stage of chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.*, 15: 192-200, 1999
- 9) Okanoue, T., Itoh, Y., Kirishima, T., Daimon, Y., *et al.*: Transient biochemical response in interferon therapy decrease the development of hepatocellular carcinoma for five years and improves the long-term survival of chronic hepatitis C patients. *Hepatol. Res.*, 23: 62-77, 2002
- 10) 林 紀夫, 熊田博光: C型肝炎治療のアルゴリズム. コンセンサス肝疾患治療 2004 (各務伸一監修), アークメディア, 東京, 2004, pp. 17-32
- 11) Shimizu, I.: Sho-Saiko-To. In: Herbal Medicines: Ed. Packer L, Molecular Basis in Health and Disease. Marcel Dekker, Inc, New York, 2004, pp. 573-594
- 12) Powell, E.E., Jonsson, J.R., Clouston, A.D.: Steatosis: co-factor in other liver diseases. *Hepatology*, 42: 5-13, 2005
- 13) Schiff, ER., Ozden, N.: Hepatitis C and alcohol. *Alcohol Res. Health*, 27: 232-239, 2003
- 14) Gaiani, S., Celli, N., Cecilioni, L., Piscaglia, F., *et al.*: Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 17: 103-110, 2003
- 15) Lau, W.Y., Leung, T.W.T., Yu, S.C.H., Ho, S.K.: Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma. A review and look into the future. *Ann. Surg.*, 237: 171-179, 2003
- 16) Daniele, B., Sio, I.D., Izzo, F., Capuano, G., *et al.*: Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatments of small hepatocellular carcinoma. A Cancer of the Liver Italian Program (CLIP 08) Retrospective case-control study. *J. Clin. Gastroenterol.*, 36: 63-67, 2003

Hepatitis and hepatocellular carcinoma

Ichiro Shimizu, and Susumu Ito

Department of Digestive Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) was initially detected in 1989. Therefore, blood transfusion before 1989 may have resulted in infection with HCV. Acute hepatitis related to HCV does not cause any symptom, and is not recognized for a long period. Subsequent chronic hepatitis also causes no symptom. The condition slowly deteriorates, leading to liver cirrhosis after 20 to 30 years. Then, it causes an extremely high incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) after 30 to 40 years. To prevent the progression of liver disease with HCV infection, hematology involving the AST/ALT levels, platelet count and specific tumor markers, and abdominal echography, CT and MRI should be periodically performed. Obesity and alcoholism accelerate the progression of liver disease. Treatment with interferon, the only agent that is able to remove HCV from the liver, must be administered. Even when HCV is not removed, the progression at a limited rate may prevent HCC.

Key words : hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma, interferon, hepatic fibrosis, oxidative stress

特集2：健康であるために何をすべきか？

食道・胃・大腸癌の早期診断と治療

春藤 譲治

徳島県胃腸胆道疾患研究会

(平成17年10月31日受付)

(平成17年11月15日受理)

はじめに

最近のわが国における消化管癌の死亡率では、食道癌はわずかながら増加傾向、胃癌は減少傾向、大腸癌は増加傾向にある¹⁾。消化管の癌の中には、腹部不快感、出血等の症状出現時には手がつけられない進行癌になっていることがある。しかし『症状が出る前に検診を受け、早期癌の状態で見えれば、癌で命を落とすことは少なくなる。今回は、わが国における食道、胃、大腸癌の現況と癌の早期診断および最近の治療法について報告するとともに、皆様方がどのような点に注意すればよいのかについて報告する。

1. 本邦における部位別にみた癌の死亡率

部位別にみた癌の死亡率では、男性では肺癌、胃癌、肝臓癌、大腸癌の順であり、女性では、胃癌、大腸癌、肺癌、肝臓癌の順である。男女ともに胃癌は減少傾向、大腸癌、肺癌、肝臓癌は増加傾向にある(図1)。



図1 部位別にみた癌の死亡率 (日本2001)

2. 食道癌

食道癌では、胃癌や大腸癌より転移し易いため、より早期の状態で見えなければならぬ。小さな食道癌でも内視鏡検査時にヨード染色をすると早期診断が可能となる。したがって、食道癌を効率良く発見するためには、食道癌を高頻度に発症する症例を中心にヨード染色を行う必要がある。

A. 食道癌の成因

食道癌の80~90%は男性である。また生活歴でアルコール多飲者、喫煙者、辛い食物、熱い食物の嗜好者に多発することが疫学上の大きな特徴である。食道癌の高危険群としては、55歳以上の男性、飲酒歴、喫煙歴のある人、頭頸部癌患者などが明らかとなっている³⁾。

B. 早期食道癌の治療

予後の良い早期食道癌とは、粘膜内癌でリンパ節転移の無いものである⁴⁾。すなわち癌の深達度がm1(上皮内)、m2(粘膜固有層)までにとどまるものである。m3(粘膜筋板)に浸潤した癌、sm1(粘膜下層表層)に浸

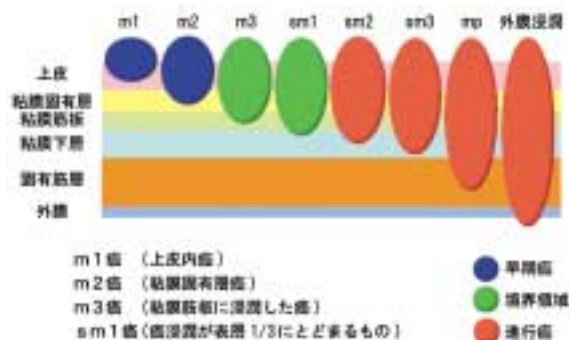


図2 食道癌の早期癌・進行癌

深達度		リンパ節転移率		治療
m1	早期	0%	0/17	内視鏡的 治療
m2	癌	0%	0/15	
m3	境界	9%	1/11	
sm1	領域	15%	2/13	
sm2		40%	8/20	外科的 治療
sm3		44%	15/34	

図3 食道早期癌の深達度とリンパ節転移の率
国立がんセンター 齊藤大三²⁾

潤した癌は境界領域である(図2)。図3は国立がんセンターの成績である。食道癌の深達度がm1, m2ではリンパ節転移を認めず, m3で9%, sm1で15%のリンパ節転移を認めている。内視鏡的治療を確実に施行するためにはm1, m2の癌を発見しなければならない。最近早期食道癌の治療は著しい進歩が認められている。深達度がm1, m2であれば内視鏡的治療の適応となる。内視鏡的治療には内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection; EMR)があり, 幕内らはEEMR-tube法⁵⁾を開発し報告している。また深達度がm3, sm1ではリンパ節転移がなければEMRの適応であり, リンパ節転移があれば外科的な胸腔鏡下食道抜去術およびその他の縮小手術の適応となる。

C. 症例

患者: 62歳, 男性。主訴: 胃集検後の精査。既往歴, 家族歴: 特記すべき事無し。生活歴: アルコール2合/日, タバコ30本/日。現病歴: 平成13年6月22日胃集検を受け, 胃角変形を指摘され精査の目的で7月10日当科を受診し, 上部消化管内視鏡検査を施行した。上部消化管内視鏡検査通常観察(図4A)では, 中部食道に約8mm大の浅い陥凹性病変を認めた。ルゴール染色(図4B)を施行すると陥凹部はルゴール不染帯となった。食道癌が疑われ生検を施行した。生検結果は扁平上皮癌であった。病変の形態より早期癌が疑われた。この様に早期食道癌では通常内視鏡検査は発見が困難であり, 高危険群には積極的にルゴール染色を施行する必要がある。内視鏡的治療の目的で徳島大学消化器内科に紹介した。術前の超音波内視鏡検査では深達度はm2でありEMRの適応と診断された。幕内らの方法を用いEEMR-tube法⁵⁾が施行された(図5)。術後の病理診断でも深達度はm2であった。



図4A 通常内視鏡像

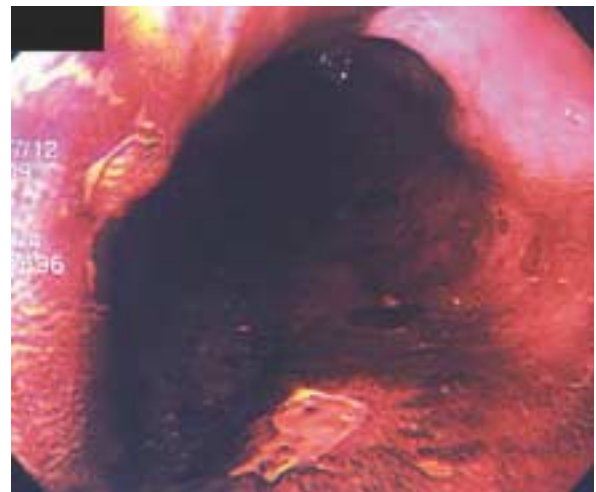


図4B ルゴール染色像
(春藤内科胃腸科提供)

3. 胃癌

A. 胃癌の成因

胃癌の成因としては, 多くのものが考えられている。慢性胃炎を引き起こすすべての要因は胃癌の成因と言える。胃発癌の要因として, 細菌, ウイルスおよび食品等が考えられている。1983年にオーストラリアのWarrenとMarshallにより分離・培養されたHelicobacter pylori(H.pylori)菌⁶⁾は胃のすべての病気の成因と考えられている。鞭毛を持ちらせん形をした細菌であり, 慢性胃炎を引き起こし胃癌と関係すると言われている⁷⁾。胃癌患者はすべてH.pyloriに感染している事が明らかになっている。また全胃癌の7~10%にEBウイルスの感染を認め⁸⁾発癌と関係していると考えられている(図6)。食品では, 食塩の過剰摂取が考えられている。冷蔵庫の普

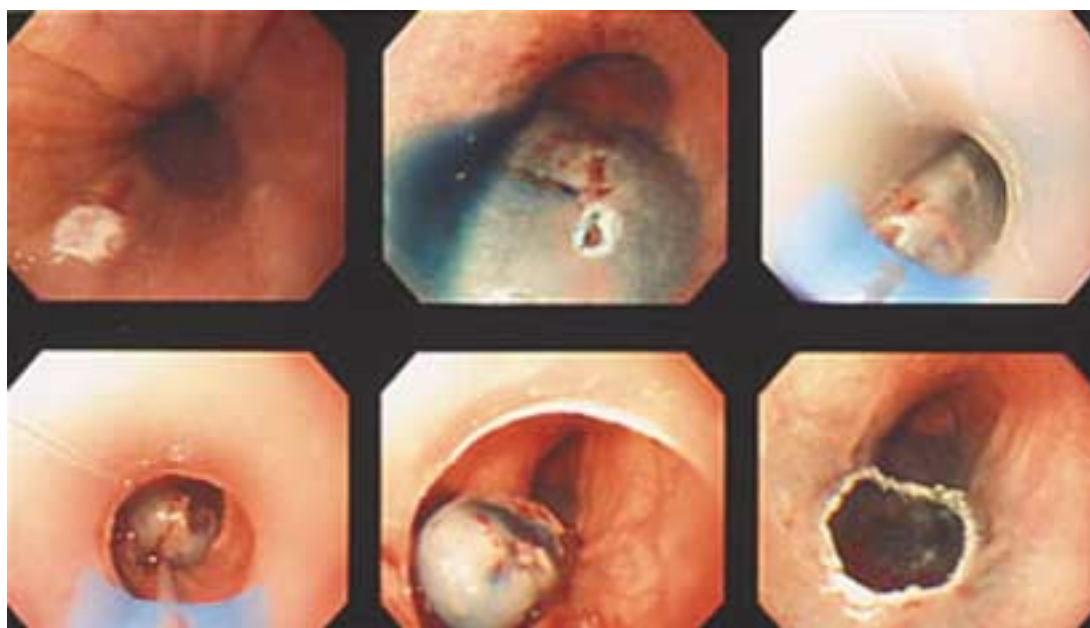


図5 内視鏡的食道粘膜切除術 (EMR) (徳島大学病院消化器内科提供)

細菌	ウイルス
Helicobacter pylori (ヘリコバクターピロリ菌)	EBウイルス
慢性胃炎をおこし胃癌と関係する。	全胃癌の7~10%にウイルスを認める。

図6 胃発癌の要因：細菌・ウイルス

及により食べ物の塩漬けが少なくなり塩分摂取量が減少した事が、胃癌の減少と関係していると言われている⁹⁾。食塩の胃癌における相対危険度 (odds 比) は2.0~2.6と報告されている¹⁰⁾。胃癌の抑制因子としては野菜、果物類およびビタミンCの摂取等が考えられている(図7)。

B. 早期胃癌の治療

早期胃癌の治療は、内視鏡的治療および腹腔鏡下の手術の普及もあり著しい進歩が認められている。早期胃癌とは癌の浸潤が粘膜下層までにとどまるものであり、このうち内視鏡的治療が可能であるのはリンパ節転移の無い粘膜下層表層までの癌である(図8)。最近、内視鏡的治療法として切開・剥離法(endoscopic submucosal dissection; ESD)が開発され¹¹⁾従来のEMRでは適応外とされた病変への適応拡大がなされている。この方法によりリンパ節転移がなければ3cm以上の比較的大きな病変まで一括切除が可能となっている。

証拠の程度	高危険因子	抑制因子	製関係
確実		野菜類・果実類 冷凍・冷蔵保存	
恐らく	食塩	ビタミンC	アルコール コーヒー 紅茶
可能性がある	デンプン類 焼肉・魚	カロテン類 緑茶	砂糖 ビタミンE
不十分	燻製・保存肉 ニトロソアミン類	繊維 セレン ニンニク	

図7 胃発癌の要因：環境要因(食品)
World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research,1997

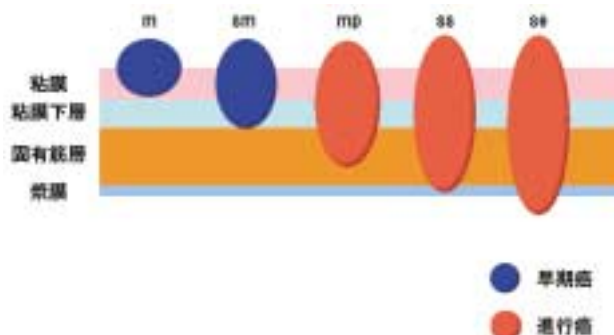


図8 胃・大腸癌の早期癌、進行癌

C. 症例

患者：69歳男性。主訴：上部消化管の定期検査。既往歴，家族歴：特記すべき事無し。現病歴：高血圧症にて外来通院治療中で無症状であったが，定期検査のため上部消化管検査を施行した。上部消化管内視鏡検査では，胃幽門前庭部後壁に低い隆起に囲まれた浅い陥凹を認め，退色調の色調であった（図9A）。インジゴカルミン色素撒布で病変の範囲がより鮮明となった（図9B）。*H.*

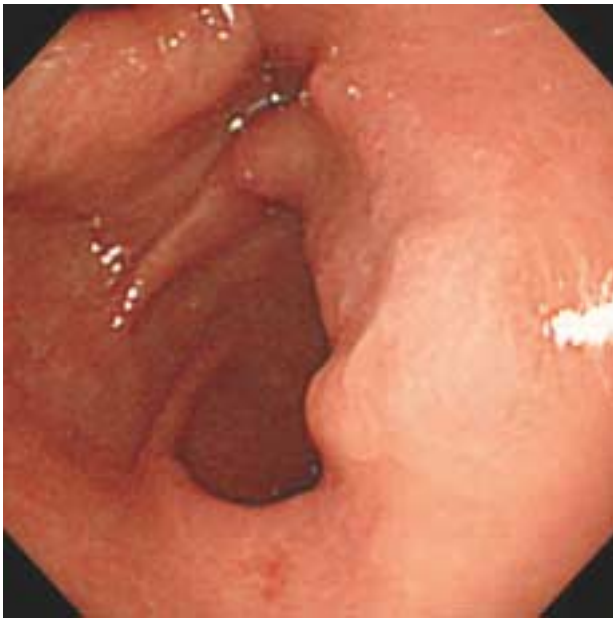


図9A 通常内視鏡像

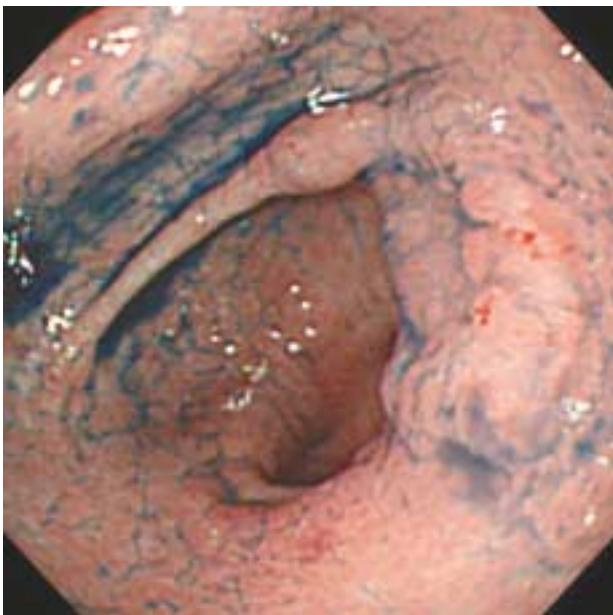


図9B インジゴカルミン色素撒布像
(春藤内科胃腸科提供)

pylori は陽性であり，生検を施行し結果は高分化型腺癌であった。内視鏡的治療の目的で徳島県立中央病院消化器内科に紹介した。内視鏡的治療法としてはESDが選択され施行された。深達度はsm1であった（図10）。

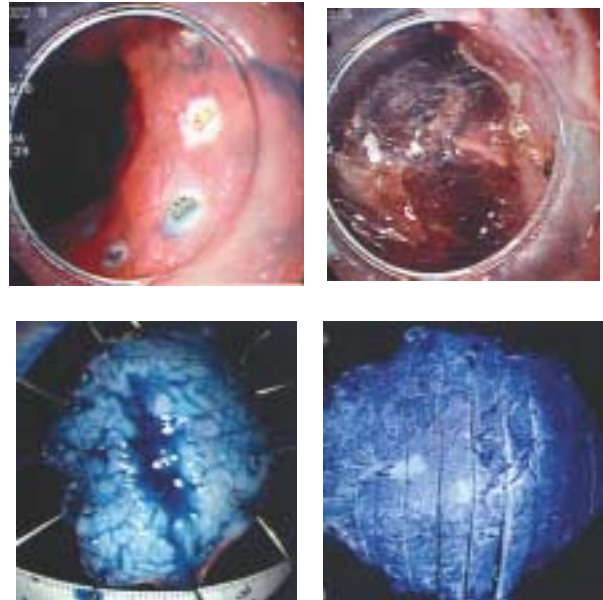


図10 ESD（切開剥離法）
(徳島県立中央病院消化器内科提供)

4. 大腸癌

A. 大腸癌の成因

食生活の欧米化により最近大腸癌は増加傾向にある。肉類，卵および乳製品等の動物性脂肪，蛋白質および総カロリー摂取の増加は大腸癌と強い相関がある。一方，高繊維食品，穀類および豆類の摂取は負の相関があるとされている¹²⁾。したがって以上の事柄を踏まえ食生活の改善を図る事が大腸癌の一次予防として大切である。

B. 早期大腸癌の治療

最近早期大腸癌の治療も著しい進歩が認められている。早期大腸癌とは早期胃癌と同様で，癌の浸潤が粘膜下層までにとどまるものでありこのうち内視鏡的治療が可能であるのはリンパ節転移の無い粘膜下層表層までの癌である（図8）。最近では内視鏡的治療が不可能な症例には腹腔鏡下大腸切除術が選択され，この術式のおかげで術後の疼痛の軽減，入院期間の短縮等が可能となっている。

C. 症例

患者：69歳，男性。主訴：大腸ポリープの精査。現病歴：平成17年2月近医にて大腸内視鏡検査を施行され大

腸ポリープを指摘された。4月2日大腸ポリープの精査と内視鏡的切除術を希望され当科を受診した。便潜血反応は陰性であった。大腸内視鏡検査通常観察では発赤を伴う小さな隆起性病変を認めた。インジゴカルミン色素撒布像では病変は二段状隆起になっていた(図11)。拡大内視鏡検査では隆起部は、癌性の不整ピットパターンを認めた。超音波内視鏡検査では、病変の深達度は粘膜下層までと診断された(図12)。内視鏡的治療は不可能と診断し、徳島赤十字病院外科に紹介し腹腔鏡下大腸切除術が施行された。

5. まとめ

1 消化管の癌では、症状の出る前に検診を受け早期

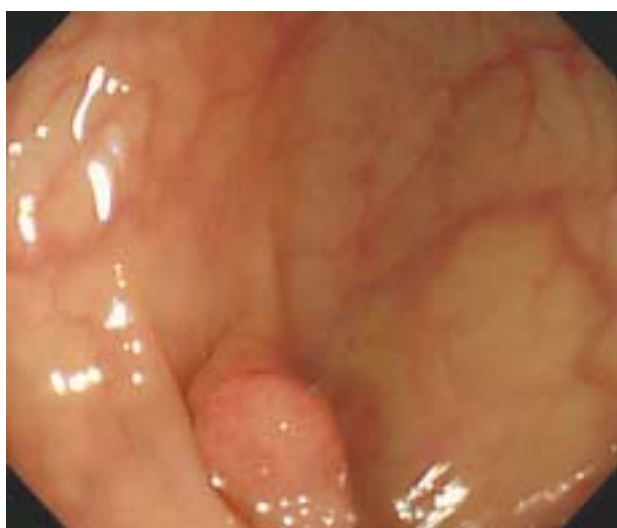


図11A 通常大腸内視鏡像



図11B インジゴカルミン色素散布像
(春藤内科胃腸科提供)

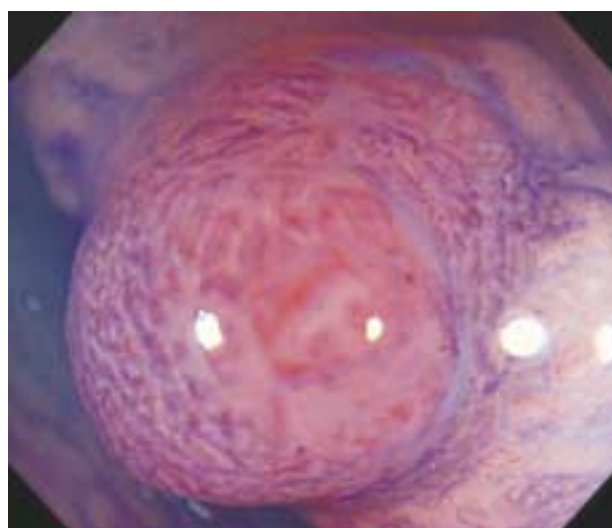


図12A 拡大内視鏡像
(春藤内科胃腸科提供)

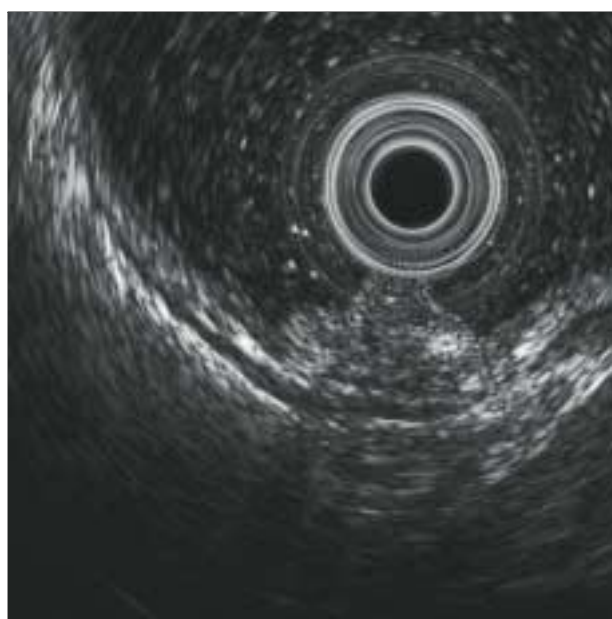


図12B 超音波内視鏡像
(徳島大学病院消化器内科提供)

癌の状態で癌を発見することが大切である。2 早期食道癌は内視鏡検査時にルゴール染色を施行しなければ発見が困難である。55歳以上男性、飲酒および喫煙歴のある人は検診時に内視鏡検査を受けることが大切である。3 胃癌の家族歴のある人は、20歳以上になれば *H.pylori* 菌の有無を調べておく必要がある。4 大腸癌は増加傾向にあり便の潜血反応を用いた集団検査を受けること、便潜血反応陰性でも便通異常の症状がある場合および家族歴がある場合は内視鏡検査を受ける事が大切である。

文 献

- 1) 稲葉裕, 松葉剛, 邱冬梅: 増えてきた癌と減ってきた癌. 臨床と研究, 78: 609-613, 2001
- 2) 斉藤大三: 消化管がん(食道がん・胃がん・大腸がん)の内視鏡的治療. 新薬と臨床, 41: 407-428, 2004
- 3) 河村奨, 稲本義人: High risk group(アルコール依存症)における食道癌検診. 消化器診断検診, 35: 606-608, 1997
- 4) 幕内博康, 島田英雄, 田中曜: 食道癌. 外科, 62: 1364-1368, 2000
- 5) 幕内博康: 食道粘膜癌の内視鏡的治療. 新外科学大系追補1, 消化器外科, 43: 55, 1996
- 6) Marshall, B.J., Warren, J.R.: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulcerations. Lancet 1: 1311-1314, 1984
- 7) Fukuda, H., Saito, D., Hayashi, S., *et al*: Helicobacter pylori infection, serum pepsinogen level and gastric cancer; A case control study in Japan. J. Cancer Res., 86: 64-71, 1995
- 8) 柳井秀夫, 平野厚宜, 沖田極: EBウイルス関連早期胃癌の内視鏡診断. 消化器内視鏡, 15: 585-592, 2003
- 9) 斉藤大三: Helicobacter pylori 除菌による胃癌予防の可能性. 日本臨床, 59: 501-505, 2001
- 10) Ramon, JM: Dietary factors and gastric cancer risk-a case-control study in Spain. Cancer, 71: 1731-1735, 1993
- 11) 小野裕之, 後藤田卓志, 近藤仁: IT Knifeを用いたEMR 適応拡大の工夫. 消化器内視鏡, 11: 675-681, 1999
- 12) 藤井隆広, 下田忠和: 国立がんセンター大腸内視鏡診断アトラス. 医学書院, 東京, 2004

Early diagnosis and treatment for cancer of the esophagus, stomach, and large intestine

Jouji Syunto

Tokushima Gastrointestinal/Biliary Disease Study Group, Tokushima, Japan

SUMMARY

The recent trends for gastrointestinal tract cancer mortality in Japan have shown a slight increase in death from cancer of the esophagus, a decrease in death from cancer of the stomach, and an increase in death from large bowel cancer. In some cases, gastrointestinal tract cancer progresses to an advanced stage before symptoms occur, such as abdominal discomfort and bleeding. However, if “examination is conducted before the onset of such symptoms and cancer is detected at an early stage,” the risk of death is diminished. This communication reports on the present status of cancer of the esophagus, stomach, and large intestine in Japan, as well as methods for earlier diagnosis and recent approaches to cancer therapy. Matters that require attention are also reported.

The most important thing about gastrointestinal tract cancer is to detect it at an early stage by examination before the onset of symptoms. Esophageal cancer is difficult to detect at an early stage unless Lugol staining is done at the time of endoscopic examination. Performance endoscopy at the time of a checkup is important for men aged 55 years and over as well as individuals with a history of drinking or smoking. Individuals with a family history of gastric cancer must be checked for *Helicobacter pylori* when the age of 20 is attained. Since colorectal cancer is on the increase, mass screening should be done using the fecal occult blood reaction. Even when the stool is negative for occult blood, it is important to perform endoscopic examination if a person has abnormal bowel movements or a family history of colorectal cancer.

Key words : esophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, early diagnosis, and early treatment

特集2：健康であるために何をすべきか？

肺がんと悪性胸膜中皮腫

矢野 聖二

徳島大学病院呼吸器・膠原病内科

(平成17年11月14日受付)

(平成17年11月16日受理)

1. 肺がんとその治療法

肺がんによる死亡者数は毎年5万5千人にものぼり、がんで亡くなる方の6人に1人は、肺がんであるという状況である。

肺がんの治療は、その病期によって決定される。肺がんの80%を占める非小細胞肺がんの場合全身状態が良好であれば、肺に限局している1期およびリンパ節転移が肺門部に限局しているII期では手術が選択される。また、リンパ節転移が縦隔におよぶIIIA期やリンパ節転移が鎖骨上対側肺門部・縦隔におよぶIIIB期では放射線化学療法が、遠隔転移を有するIV期では化学療法が選択される¹⁾。

また、近年では上皮成長因子受容体阻害薬(ゲフィチニブ)による分子標的治療も行われている。手術不能進行非小細胞肺がんが適応症であり、奏効率は約20%である。日本人、女性、腺癌、非喫煙者に奏効性が高いことが知られている²⁾。

2. 肺がんにかからないためには禁煙が必要

肺がんの原因としては、喫煙が最も重要である。タバコの煙の中には、ニコチン、タール、ベンツピレンなど200種類以上の有害物質が含まれており、肺がんと関係があると考えられている。現在、肺がん症例において喫煙者の割合は、男性で70%、女性で26%と高く、喫煙者は肺がん罹患者とやすいといえる(図1)。

喫煙は、吸っている本人だけではなく周りのヒトにも害を及ぼす、いわゆる間接喫煙も問題となる。夫が1日20本以上タバコを吸っている場合、妻が肺がん死亡する確率は1.9倍高くなるといわれている。

また、喫煙は喉頭がん、咽頭がん、食道がん、肝臓が



図1. 肺がんタバコ

んなどの罹患危険性を増強するだけでなく、くも膜下出血や虚血性心疾患、肺気腫などに罹患する危険性も増強する。さらに、1日40本喫煙を続ける場合、1ヵ月で1万5千円、1年で18万円、30年で540万円もの費用がかかる。

しかし、多くの喫煙者が喫煙は費用がかさみ「百害あって一利なし」であることを理解しているにもかかわらず禁煙できない理由は、喫煙に依存が生じるためである。喫煙における依存は、ニコチン依存と習慣依存があり、前者はいわゆる「ニコチン中毒」、後者は喫煙という行動が習慣になっているものである。無理なく禁煙するためには、まずニコチン依存と習慣依存のどちらが主体であるかを把握する必要がある。そのためには、表1に示したニコチン依存度のチェックが有用である。ニコチン依存度が高い場合にはニコチン補助薬(ニコチン塗布薬またはニコチンガム)の使用が有効で、習慣依存の場合タバコを吸いたくなった時深呼吸をしたり、体を動かしたり、冷水を飲んで紛らわすことが有用である(表2)。禁煙に関するホームページも参照されたい³⁾。

表1 ニコチン依存度のチェック

質 問	0 点	1 点	2 点	3 点
朝目覚めてから何分位で最初のタバコを吸いますか？	61分後	31 60分	6 30分	5分以内
喫煙が禁じられている場所，例えば図書館，映画館などで，タバコを吸うのをがまんすることが難しいと感じますか？	いいえ	はい		
1日の中でどの時間帯のタバコをやめるのに最も未練が残りますか？	右記以外	朝起きた時の目覚めの1本		
1日何本吸いますか？	10本以下	11 20本	21 30本	31本以上
目覚めてから2 3時間以内の方がその後の時間帯よりも頻繁にタバコを吸いますか？	いいえ	はい		
病気でほとんど1日中寝ている時でもタバコを吸いますか？	いいえ	はい		

表2 ニコチン依存度別禁煙方法

- 7 10点：強度の依存
ニコチン置き換え療法が絶対にお勧め。強度のニコチン依存状態。
- 3 6点：中等度の依存
ニコチン置き換え療法を使うと楽だが，行動置き換え療法も実行。
- 0 2点：依存なし
行動置き換え療法をしっかりと実行。ニコチン依存度は軽度。

3，肺がん検診

早期発見，早期治療のためには肺がん検診も重要である。通常の肺がん検診では，40歳以上の男女に胸部レントゲン写真を，50歳以上の男女で重喫煙者や40歳以上で6ヵ月以内に血痰のあった男女に喀痰細胞診を実施している（表3）。徳島県では3.4万人が肺がん検診を受診しており0.06%（全国平均と同等）に肺がんが発見されている。

さらに，自治体によっては早期発見率を向上させるためにCTによる肺がん検診も実施されている。また，糖代謝が活発ながんに集積しやすい18 FDGを注射し，病巣への集積を検討するPET（Positron Emission Tomography）が導入され，早期発見がさらに促進される可能性が高い。

4，アスベストと肺疾患

アスベストとは，石綿（せきめん，いしわた）と呼ばれる6種類の天然の鉱物繊維の総称で，発がん性のある

ものとしてクリソタイル（白石綿），クロシドライト（青石綿），アモサイト（茶石綿）などが知られている。断熱性，耐火性，防音性，耐腐食性に優れており，建築用製材として多く用いられてきたが，現在は使用が禁止されている。

アスベストにより，アスベスト（石綿）肺や胸膜炎などの良性疾患の他に，肺がん，悪性胸膜中皮腫などの悪性疾患が発症することが知られている。⁴⁾このようなアスベストによる健康被害は，アスベストの暴露後を数十年の長い年月を経て発症することから，アスベストは「静かな時限爆弾」と呼ばれている。特に悪性胸膜中皮腫はアスベストとの因果関係が強く，予後不良の疾患であることから社会問題化している。アスベストは1970年代から1980年代後半にかけて大量に輸入されたことから，今後2040年までに約10万人が悪性胸膜中皮腫を発症すると予想されている。

徳島県では，徳島大学病院（呼吸器・膠原病内科）および呼吸器内科医のいる県内8病院，徳島県医師会，徳

表3 肺がん検診

実施する検査	対象
胸部レントゲン写真	40歳以上の男女
喀痰細胞診	50歳以上の男女で重喫煙者 40歳以上の男女で6ヵ月以内に血痰のあった人
平成15年の実績 徳島県では年間約3.4万人が受診 肺がん発見率は0.06%（全国平均0.06%）	

島県健康増進課，徳島県内の保健所が協力し，アスベスト暴露の可能性のある方の診療を行うネットワークを立ち上げ，悪性胸膜中皮腫をはじめとするアスベスト関連疾患の早期診断および治療を行う体制をとっている(図2)。

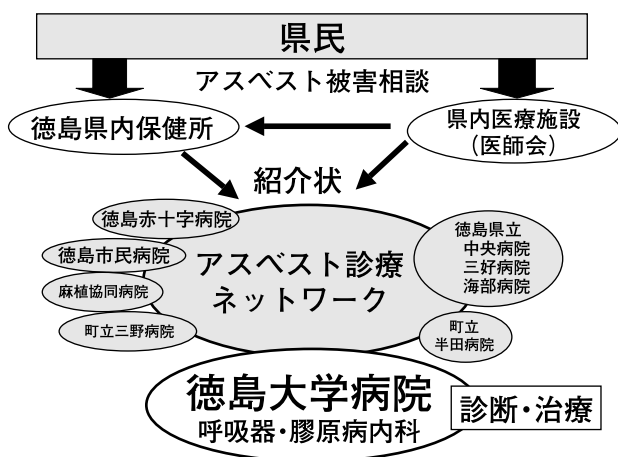


図2 . アスベスト相談窓口と診療ネットワーク

おわりに

肺がんにかからないためには予防が基本であり，禁煙が最も重要である。また，早期発見には検診が重要で，年1度の受診が推奨される。アスベスト関連疾患（特に悪性胸膜中皮腫）の早期発見には，保健所やかかり付けの病院への相談，および呼吸器内科医のいる基幹病院への受診を推奨したい。

文 献

1. 矢野聖二：病期に基づく治療方針の選択 .内科 ,95 : 50 54 , 2005
2. 矢野聖二：がん分子標的薬による個別化医療 .医学のあゆみ , 215 : 638 642 , 2005
3. <http://www.nosmoking.jp/>
4. <http://www.mhlw.go.jp/newinfo/kobetu/roudou/sekimen/>

Lung cancer and malignant pleural mesothelioma

Seiji Yano

Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Lung cancer is the leading cause of malignancy related death in Japan. Cigarette smoking is the most important preventable risk factor for lung cancer. For smokers who want to quit, nicotine replacement therapy is frequently recommended. The most effective interventions for quitting continue to be a combination of behavioral and pharmacologic approaches. Malignant pleural mesothelioma is closely related to exposure to asbestos, and a rapid increase of the number of MPM patients is estimated to occur from 2010 to 2040. The early detection by the medical check-up is also important for improve the prognosis of patients with lung cancer and malignant pleural mesothelioma.

Key words : smoking cessation, nicotin replacement therapy, medical check-up, asbestos, malignant pleural mesothelioma

特集2：健康であるために何をすべきか？**子宮がん・乳がん**

古本博孝

徳島大学病院産婦人科

(平成17年11月18日受付)

(平成17年11月28日受理)

がんに関して健康であるためにはがんにかからなければいいわけであるが、これは不可能であるので、まずがんにかかる確率を減らすことが重要である。これをがんの1次予防という。もしがんにかかっても早期に発見すれば、侵襲の少ない方法で100%治すことができる。これをがんの2次予防という。ここでは子宮がんである頸がんと体がん、また乳がんについて述べてみたい。

子宮頸がんについて

子宮頸がんは子宮の入り口のところにできるがんで、以前は子宮がんの90%は頸がんであった。浸潤がんについてみるとこの何十年かは減少傾向にあるが、これは頸がんの発生が減少しているのではなく、検診で早期に発見される例が増加しているために、浸潤がんが見かけ上減っているように見えているだけである^{1,2)}。また最近では検診率の低下によって浸潤がんが再び増加傾向に転じていることが危惧される。

子宮頸がんの原因はHPV(ヒトパピローマウイルス)というウイルスである。これはセックスで感染するので、処女と童貞のカップルには頸がんは発生しない。しかし近年このようなカップルはまれであろう。実際はHPVは風邪やはしかのようにごくありふれたウイルスで人口の9割は一生のどこかでHPVに感染していると推定されている。またHPVに感染してもそのほとんどは本人が気づかないうちに自然に治っている。しかし一部の人ではHPVが排除されずに持続的に感染し、そういった人たちの一部に10年以上の期間をかけて頸がんが発生すると考えられている。どういった人たちがHPVが排除されないかということは興味深い問題であるがまだ明らかになっていない。頸がんの1次予防はHPVに感染しないことであるが、これは実際は困難であろう。強いて

あげれば安全なセックスを心がけることである。相手には、まじめな人を選び、風俗などは避けてもらう。またコンドームを使用する等である。このことはこれから人生を歩みだす10~20代の人にはよく啓蒙する必要があると思われる^{4,7)}。

HPVはごく普通の人でも感染するので、感染しないようにするのは実際はなかなか難しい。そこで検診で早く見つけることが重要である。頸がんは検診方法が確立しており、検査も容易で、また前がん状態で発見されると治療も非常に簡単であるので、検診が最も有効な腫瘍の1つである^{8,10)}。

頸がんは異形成という前がん状態を経て上皮内がん(0期)へと4~5年かかって進展する。上皮内がんは非常におとなしいがんで転移や浸潤することはないが、これも4~5年放置しておくで浸潤・転移する能力を獲得して生命を脅かすようになる。つまり頸がんは命を脅かすようになるまでに10年以上を必要とする訳で¹¹⁾、この間に検診で発見することが出来れば100%治癒する。

また前がん状態である異形成の段階で発見できればレーザー蒸散などで入院することなく外来で治療可能である¹²⁾。子宮頸がんから自分の健康を守るためには、まず安全なセックスを心がけてHPVに感染する確率を減らすことと、次に検診を受けて前がん状態で発見することが肝要である。現在HPVに対するワクチンが臨床実験されており、有望な結果が報告されつつある¹³⁾。もしHPVに対するワクチンが実用化されれば、将来は天然痘のように頸がんがこの世界から無くなる日がくるかもしれない。しかしその日がくるまでは検診を受けて早期にみつけることで自分の健康を守ることが大切である。

徳島県は子宮がんの死亡率が高く、常に全国のワースト10に入っており、平成10年と14年は全国で最も子宮がんの死亡率が高い県であった。この理由としてまず検診

率が低いことがあげられる。検診率が30%を超えると子宮がん死亡率が下がることが知られているが、本県では14%程度の受診率である。次の大きな問題は検診を受けている人のほとんどは毎年検診を受けている人で、受けてない人は全く受けていないということである。このために検診で異常が発見される率が低く、検診が有効に機能していない。もう一つの問題点は毎年検診を受けていても約30%の人たちは進行がんで発見されることである。つまりこの人たちは異常があるにもかかわらず検診で見落とされている訳であるが、この内80%が腺がんである。腺がんは扁平上皮がんに対して見落とされ易いので、これをどうやって発見するかが問題である。HPV ウイルスの有無を調べる検査を検診時に行えば見落としはなくなるとされているが¹⁴⁾、予算をどうするかなど問題が多い。最後の問題は症状があっても絶対に病院に行かないと決心している人たちが相当おられることである。この人たちは、最後にどうしようもなくなって病院に来られる訳であるがその時には治療に難渋することが多い。もう少し早く来てくれたらと思うことが頻繁にある。この人たちが最初に症状が出た時点で病院を受診するだけでも徳島県の子宮がん死亡率は全国平均並になるのではないかと思われる。

子宮体がんについて

子宮体がんは子宮の奥の内膜に発生するがんで、以前は欧米に多く本邦には少ないがんであった。本邦では子宮がん全体の10%を占めるにすぎなかったが、生活スタイルの欧米化によって近年増加の一途をたどっており、最近では子宮がん全体の40%を占めるようになっている¹⁵⁾。

体がんの危険因子は1) 肥満、2) 出産経験のない事、3) 月経不順、4) 動物性脂肪の摂取などである。逆に体がんにかかる危険を減らす因子は1) ピル(黄体ホルモン)の服用、2) 3回以上の分娩、などである¹⁶⁾。女性ホルモンには女性を女性らしくするエストロゲンと妊娠を維持する働きのある黄体ホルモンの2種類があるが、エストロゲンは子宮内膜をがん化の方向に誘導し、黄体ホルモンは逆に内膜を正常に引き戻すように働いている。正常ではこの両者のバランスがとれているが、このバランスがエストロゲン優位に傾くと体がんの発生率が高まる。体に脂肪組織が多いと、脂肪組織でアンドロゲンがエストロゲンに代謝されるためにエストロゲン優

位になるので動物性脂肪の摂取を控え、肥満にならないようにする必要がある。またエストロゲンを単独で服用すると体がんのリスクが高まるが、黄体ホルモンを同時に服用(ピル)すると何も服用しないより体がんの危険は減少する¹⁷⁾。日本人はピルに対する偏見が強く、ピルを服用するとがんになるように感じている人が多いが、ピルは体がんだけでなく卵巣がんの発生も抑える働きがあるので、ピルを服用するののも一つの選択肢である。妊娠中は多量の黄体ホルモンが分泌されるので、妊娠出産をすることは体がんの発生を減少させる。

体がんはそのほとんどにおいて不整出血が認められる。従って不整出血があってから病院を受診しても充分間に合うことが多い。また体がんの発生は50~60歳がピークなので、閉経前後に不整出血がある場合にはまず体がんを疑う事が必要である。逆に不整出血のない人は体がん検診はしなくてよいことになっている。いわゆる子宮がん検診は頸がん検診のことで体がん検診は行っていないことが多い。つまり不整出血があり子宮がん検診を受けてもそれが頸がん検診しかしていないのであれば全く意味がないどころか、本人は子宮がん検診で異常がなかったことで安心して病院を受診しないのでかえって有害である。この点を誤解しないことが重要で、自分の受けた検診が、頸がん検診なのか体がん検診なのか確認しておく必要がある。

体がんの検診も頸がんと同じように細胞を採取して行う訳であるが、子宮の奥から採取するために多少の痛みを伴うことが多い。また体がんの細胞検査は頸がんに比して判定が難しいので1) 見落としがかなりある(10~30%)、2) 偽陽性が多いという問題がある。つまり見落とすことを恐れてつい疑陽性にしてしまうわけである。当科の疑陽性例を調べてみると、その75%が最終的には異常を認めなかった。この75%の人はがんでないかと心配しながら長期間にわたって検査を反復されたあげく異常がなかったわけで非常に申し訳ないと思っている。しかし逆に数年間検査を繰り返しても異常を認めなかった人で、偶然子宮を摘出したところ体がんを認めた症例も経験している。このように体がんの診断は難しいので検査で異常を認めなくても経過をみることが重要である。

乳がん

乳がんも子宮体がんと同じように欧米に多く、本邦には少ないがんであった。欧米では一生の間に8人に1人

が乳がんになるのに対し、本邦では25～30人に1人である。また欧米では40代を超えても乳がんにかかる率が増加し続けるのに対し、本邦では40代を超えると罹患率が横ばいであるのが特徴である。つまり欧米では70～80歳代の乳がんがとて多いのに対し本邦では40～80歳代まで均等に発生しているのが特徴である。しかし生活の欧米化によって乳がんも増加の一途をたどっており、2015年には年間48163人の患者が発生し11558人が乳がんて死亡すると推定されている。つまり30～64歳の日本女性でがんて亡くなる人の中では乳がんて亡くなる人が最も多いということである。

乳がんの危険因子は未婚、高年初産、閉経年齢が遅いなどである¹⁸⁾。したがって乳がんにならないためには子供をたくさん産んで早く閉経すればいいわけであるが実際は難しいし、早く閉経すると骨粗鬆症や動脈硬化が進むという問題がある。このように乳がんの1次予防は難しいので検診で早期に見つける2次予防が重要である。

乳がんの検診は自分で行う自己検診と集団検診などの医師が行う検診の2つからなっている。

従来乳がんの検診は触診で行われていたが、触診だけでは5人に3人は見落とされることが明らかになった。そこで現在ではマンモグラフィというレントゲン写真を併用することになっている。これを併用すると触診ではわからないような小さい病変を見つけることができる。

徳島県の検討では触診だけの検診に比べてマンモグラフィを併用すると異常の発見率は3倍になり、早期がんの占める割合は32%から95%に上昇する。触診だけの検診で発見された乳がんて乳房を温存することができたものはなかったのに対しマンモグラフィを併用した検診で発見されたものでは68%で乳房の温存が可能であった¹⁹⁾。このように現在では乳がん検診は必ずマンモグラフィを撮影することになっているので面倒と思わないでやって頂きたい。撮影する頻度は2年に1回とされている。

乳がんの症状は80～90%がしこりで、5%が乳頭からの分泌である。特に血液の混じった分泌物が乳頭から出る場合には注意が必要である。これらの症状は乳房を触ったり見たりしないとなかなか分からない。2 cmより小さい段階で発見すれば90%以上治るので、2 cmより大きくなる前に発見する必要があるが、この2 cmという大きさは、いつも乳房を触っていると気がつくが、いつも触っていないとわからない微妙な大きさである。またい

つも触っていないとそれが昔からあったのか、新しく出現したのかわからない。そこで自己検診として自分の乳房をいつも触っていることが重要である。目安としては月に1回程度月経終了後1週間以内に、肌がすべりやすい入浴時などに触ってみることをお勧めする。閉経後の人は毎月1日のように覚えやすい日を決めて実施すると忘れにくい。方法は鏡の前で腕を上げ下げしながら乳房にくぼみやひきつれ、左右の非対称、乳頭に変形やただれがないか確認する。次に3～4本の指をそろえて指の腹で乳房をなでてしこりがないか、また乳頭をつまんで分泌物がないか調べる。乳房の大きい方はあおむけに寝て行う方がわかり易い。

乳がんの治療は手術が第1選択である。以前は胸の筋肉も同時に切除する大きな手術が行われていたが、最近では小さく切除して乳房の温存をはかることがなされている。これだと小さな傷ができるだけで乳房が温存されるために美容上問題が少ない。しかし温存するためには早期に発見することが必要である。

欧米ではマンモグラフィ検診の受診率が60～80%と高く乳がんの死亡率は1985年ころから減少している。しかし本邦においてはマンモグラフィ検診率は3%程度で乳がんの死亡率は上昇を続けている。これは欧米に比して20年以上遅れていると言わざるをえない。早急にマンモグラフィ検診の受診率を上昇させて乳がんの死亡率を減少させることが急務である。

最後に乳がんから自分の健康を守るためには1)若い時に産する。2)動物性脂肪の摂取を控えて肥満にならないようにする。3)母乳で育てる。そして自己検診、乳がん検診を受けることが肝要である。

文 献

- 1) 関谷宗英：婦人科腫瘍委員会報告，患者年報．日産婦誌 54(4):697-703, 2002
- 2) 植木 實：婦人科がん最近の動向．臨床婦人科産科 57(1):10-15, 2003
- 3) Howley, P. M.: Role of the Human Papilloma Virus in human cancer. *Can. Res.*, 51: 5019S-5022S, 1991
- 4) Kaufman RH., Adam E., Vonka V.: Human papillomavirus infection and cervical carcinoma. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 43(2): 363-380, 2000
- 5) Koutsky, L. A., Holmes, K. K., Critchlow, C.W., Stevens, C. E., *et al.* : A cohort study of the risk of cervical intraepi-

- thelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papilloma-virus infection. *New Eng. J. Med.*, 327(18): 1272-1278, 1992
- 6) Ho, G. Y. F., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C.J., *et al.*: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New Eng. J. Med.*, 338(7) 423-428, 1998
- 7) Watanabe, S., Kanda, T., Yoshiike, K.: Human papillomavirus type 16 transformation of primary human embryonic fibroblasts requires expression of open reading frames E 6 and E 7. *J. Virol.*, 63(2): 965-969, 1989
- 8) (財)日本公衆衛生協会 : がん検診の有効性評価に関する研究報告書 ,1988
- 9) Clarke, E. A., Anderson, T.W.: Does screening by " Pap " smears help prevent cervical cancer? A case-control study. *Lancet*, 2 : 1-4, 1979
- 10) Sobue, T., Suzuki, T., Fujimoto, I., Matsuda, M., *et al.*: A case-control study of the effectiveness of cervical cancer screening in Osaka Japan. *Jpn. J. Cancer Res.*, 79(in japanese) 1269-1275, 1988
- 11) Pinto, A. P., Crum, C. P.: Natural history of cervical neoplasia: Defining progression and its consequence. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 43(2): 352-362, 2000
- 12) Fallani, MG., Penna C., Fambrini M., Marchionni M. : Laser CO 2 vaporization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia : a long-term-follow up series. *Gyn. Oncol.*, 91(1): 130-133, 2003
- 13) Koutsky, L. A., Ault, K. A., Wheeler, C. M., Brown, D. R., *et al.*: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N. Eng. J. Med.*, 347(21): 1645-1651, 2002
- 14) Monsonego, J.: HPV infections and cervical cancer prevention. Priorities and new directions. *Gynecol. Oncol.*, 96 (3): 830-839, 2005
- 15) 松永 弦 他 : 子宮体がんの疫学 近年の疫学的動向 . 産婦の実際 ,46 : 289 294 ,1997
- 16) 中山裕樹 他 : 子宮体がんのリスクファクター , 産と婦 ,71(5): 617 622 2004
- 17) Grady, D., Gebretsadik, T., Kerlikowske, K., Ernster, V., *et al.*: Hormonereplacement therapy and endometrial cancer risk : Meta-analysis. *Obstet. Gynecol.*, 85 : 304-313, 1995
- 18) 富永祐民 : 乳がんの疫学 , 産婦人科治療 ,87(6): 613 618 2003
- 19) 森本忠興 他 : 49歳以下女性に対するマンモグラフィ併用乳がん検診の成績 . 乳がんの臨床 ,14(4): 556 557 ,1999

Cervical cancer, endometrial cancer, and breast cancer : prevention, screening, causes

Hiroyuki Furumoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Although it is difficult to avoid getting cancer, it is possible to reduce the risk of developing cancer. Even if a person gets cancer, a early cancer could be cured with less aggressive modalities. Causes, prevention and screening program about cervical cancer, endometrial cancer, and breast cancer were discussed in this article.

Key words : cervical cancer, endometrial cancer, breast cancer, prevention, screening program

特集2：健康であるために何をすべきか？**生活習慣病とその対策**

島 健 二

徳島県医師会糖尿病対策班

(平成17年10月3日受付)

(平成17年10月5日受理)

はじめに

生活習慣病は生活習慣の僅かな歪によって、生じる疾患の総称で、主なものに肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症などがある。この僅かの生活習慣の歪を改善することにより、これら疾病の予防、進展防止が可能であるという特徴を有する。厚生省が平成8年成人病を生活習慣病と改名した狙いもそこにあった。これら疾病の発症、進行に關与する生活習慣として、食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒等がある。

ここでは、生活習慣病の基本的病態としての肥満、また、それによって惹起されるメタボリックシンドロームに焦点を当て、その臨床的特質及び対策について記述する。

1. 生活習慣の僅かな歪の本体

生活習慣の欧米化が生活習慣病を惹起する要因と考えられている。それでは、何故、われわれ日本人が欧米化した生活をする、生活習慣病を引き起こすようになるのであろうか。勿論、欧米人も彼らの今の生活習慣によって所謂生活習慣病的疾病に罹患し、生活習慣の改善が叫ばれているが、それは、かつての欧米的生活習慣が質、量共に変化した結果に他ならない。

われわれの現在の生活習慣がわれわれの身体に合っていないとすると、われわれの身体の何に合っていないのがポイントになる。それこそが生活習慣の欧米化によって惹起される病態の真の原因ということになるからである。われわれの身体の作り合っていない生活習慣、それこそが問題で、それが欧米風的生活様式ということになる。

われわれの身体の作りは身体設計図(DNA)にのって構築されているが、その設計図の多くは先祖から受け継いだもので、生活が欧米化したからと言って簡単

に変更できるものではない。長い進化の過程で設計図は変更され、生活環境に適した設計図を有する個体が適者として選択されていくであろうが、それには極めて永い年月を必要とする。一説によると、設計図の変更(遺伝子の変化)には30世代、約1000年が必要ともいわれている。

そのように考えると、われわれの身体の作りは平安末期のもので、その当時の生活に適していたものということになる。一部貴族を除き、大多数の現代人の先祖は飢餓にあえぎ、過酷な労働に耐え凌ぐという生活環境に適した身体の作りを持った者で、それらの個体のみが生き残り、われわれ子孫を残したことになる。われわれが持っている飢餓遺伝子は、まさにそのような設計図の一つの遺物で、当時の生活環境には適したであろうが、飽食、身体活動の減少という現在の生活環境には不利に働いていることは明らかである。

いずれにしても、生活習慣病の根源的原因はそのようなところにあり、ある意味、根は深いということになる。生活習慣の僅かな歪、それは先祖から受け継いだ設計図に基づいて作られているわれわれの身体の作り、若干適さない生活習慣ということになる。欧米化した生活習慣はまさにそのような生活習慣で、それを欲するがままに享受していると生活習慣病に悩まされるという結果になる。

2. 生活習慣の欧米化と肥満

飽食、ファーストフードに代表される動物性食品の過剰摂取、モータリゼーションの普及による身体活動の減少、これらは総て肥満(内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性)を助長する。

飢餓遺伝子のひとつである β adrenergic receptorの遺伝子変異、その結果、 β adrenergic receptor 64番トリプトファンのアルギニンへの変異はエネルギーの熱放出

を低下させ、エネルギー節約に働き、体内にエネルギーを貯蔵しやすくする。この変異はわれわれ日本人の1/3にあり、ホモの個体は1日200kcalのエネルギーを節約するという¹⁾。“水を飲んでも肥える”，と嘆く肥満者の一部にこの変異型を有する個体がふくまれるであろう。また、このような変異を有する肥満者をエネルギー制限で痩せさせるためには、変異をもたない個体より200kcal少なめの摂取エネルギー量を処方する必要がある。

マクドナルド、ビッグバーガーなどのファーストフードは欧米化食生活の象徴的存在である。このようなファーストフードの利用が長期的に身体にどのような影響を及ぼすか。それについての疫学的成績²⁾によると、米国人が対象ではあるが、ファーストフード利用頻度の多寡は肥満、それによって引き起こされるインスリン抵抗性に影響していることは明らかである。飢餓遺伝子を高頻度に有するわれわれ日本人にとって、これは等閑視できない問題である。

過剰エネルギーは肥満を招来するが、その際、脂肪はまず腹腔内に蓄積し、次いで皮下に皮下脂肪として沈着すると言われている。また、逆に、エネルギー消費で体内脂肪が減少する場合、まず、腹腔内脂肪が減少し、次いで皮下脂肪の順になる。このように、内臓脂肪は代謝的に皮下脂肪より活発であるが、そのみでなく、後述するように生理活性物質分泌臓器としても活発に作動している。

肥満しやすい個体、そうでない個体があるとは言え、いずれの個体においても肥満はエネルギー出納がプラスになった場合にのみ生じる。徳島県民は平成15年度県民栄養調査の成績³⁾からすると、全国に比し男女とも肥満者の頻度が高い(図1)。飢餓遺伝子保有個体の頻度に関する成績がないため、徳島県民に見られる肥満傾向が遺伝的素因によるものか否かが不明である。しかし、エネ

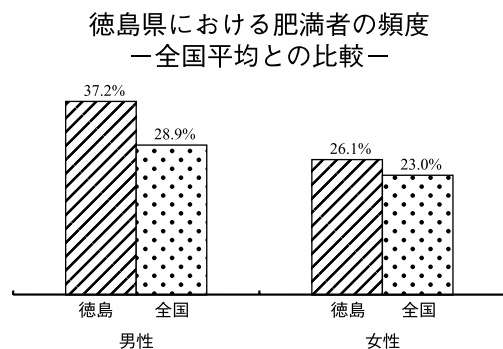


図1. 徳島県における肥満者の頻度
- 全国平均との比較 -

ギー出納に関する成績によると、表1に示すように平均摂取総エネルギー量は徳島県民が全国に比し、特に多いわけではないが、散歩の平均歩数は男女とも全国に比し、約1200歩/日少ない。大人の歩幅を60cmとすると約700m少ないことになる。極めて大雑把に計算すると、それに必要な消費エネルギーは25~30kcalで、これは脂肪約3gのエネルギー量である。逆の見方で、700m散歩が少なければ、1日3gの脂肪が余分になる。計算上では1kg/年、10kg/10年ということで、摂取エネルギー量が同一であっても、日々消費エネルギー量が少なければ、それ程脂肪が蓄積することになる。このような身体活動量の少なさが徳島県民の肥満傾向の一因と考えることができる。

表1 徳島県民の栄養素等摂取量と運動

	徳島(H.15)	全国(H.14)
エネルギー (kcal)	1,911	1,930
蛋白質 (g)	70.8	72.2
脂質 (g)	51.3	54.4
炭水化物 (g)	276	271
食塩 (g)	10.5	11.4
食物繊維 (g)	14.3	14.2
1日の歩行数 (歩)		
男	6,507	7,753
女	5,931	7,140

平成15年度 県民健康栄養調査より

3. 肥満の病態的意義

肥満の内でも、特に、腹腔内に脂肪が蓄積する内臓脂肪症候群は肥大した脂肪細胞から、生理活性ペプチドであるアディポサイトカインが不適切に分泌され、特有の病態を形成する。

1) アディポネクチン

アディポネクチンはインスリン抵抗性や、高血圧・血管内皮障害による血管に過剰なりモデリングを抑制する性質を有する。内臓脂肪の過剰蓄積でアディポネクチン分泌が低下するが、このような場合、インスリン抵抗性、血管の過剰なりモデリングが生じることになり、糖尿病、高血圧、冠動脈疾患を惹起する要因となる⁴⁾。

2) PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)

従来、PAI-1の主な産生臓器は肝と考えられてきたが、脂肪細胞もPAI-1を産生していることが明らかとなった。

ヒトにおいて血中 PAI-1濃度は内臓脂肪量と有意な正相関を示したこと、また、肥満モデルラットにおける脂肪組織PAI-1 mRNA量は皮下脂肪に比し内臓脂肪で著明に増加し、肝における発現レベルと同等である⁵⁾、ことなどから、内臓脂肪由来の PAI-1はアディポサイトカインとして血栓性血管合併症に関与していると考えられている。

3) TNF- α

TNF- α は単球マクロファージより分泌されるサイトカインで、細胞致死物質として病原体や腫瘍に対する生体防御因子として作用する。しかし、ヒト脂肪組織にも TNF- α mRNA が発現している。TNF- α mRNA は体脂肪量、空腹時血中インスリン値と正相関し、減量によりその発現量が減少することより⁶⁾、TNF- α もアディポサイトカインとして、インスリン抵抗性発生に関与すると考えられている。

4) その他

それ以外にレプチン、CRP、ビスファチンなどが脂肪細胞から分泌され、アディポサイトカインとして、肥満症に見られる種々の病態に関与しているであろうが、その詳細については今後の研究成果に待つところが大きい。

4. 生活習慣病とメタボリックシンドローム

生活習慣の僅かの歪が集積して、肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病が生じるとされてきた。しかし、最近ではこれら生活習慣病の上流に、共通の要因があり、それらから高血圧、糖尿病、高脂血症という個々の病気が表現型として発症すると考えられるようになった。従って、表現型としての個々の病気は同一個体に重複して現れることが多く、さらに、これらが互いに影響し合い動脈硬化を進展させ、究極的に心血管イベントを惹起することになる。

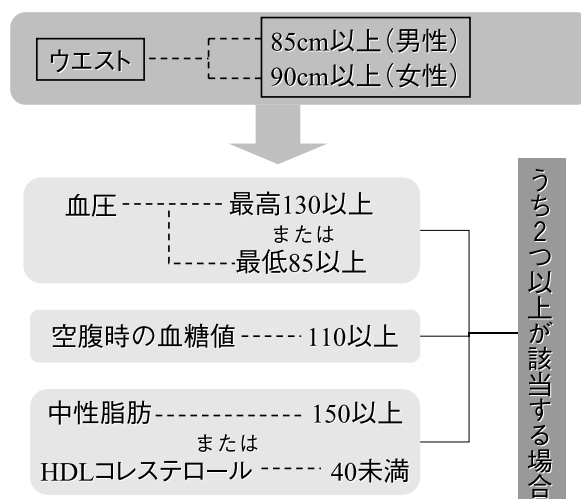
これら疾患の共通の要因として肥満、特に内臓肥満が考えられている。すなわち、生活習慣の欧米化、エネルギー過剰による内臓脂肪蓄積が上流に位置し、それより分泌される先述のアディポサイトカインの異常により高血圧、糖尿病を発症させ、さらに蓄積された内臓脂肪から過剰に産生される VLDL、その結果としての低 HDL 血症などが原因となって、動脈硬化を促進するというものである。これらの病態をメタボリックシンドロームという。

そのような疾患概念に立脚して、メタボリックシンドロームの診断基準として図2に示すものが提案された⁷⁾。

必須条件として腹腔内脂肪の過剰沈着があり、それを表す臨床的所見として腹囲の拡大（男性85cm、女性90cm以上）がある。それ以外に高血圧、耐糖能障害、高脂血症などが加わる。これらの基準はいずれも重症という程、その異常は顕著なものでなく、僅かに正常を逸脱するという程度のものである。これもメタボリックシンドロームの特徴のひとつである。

これらをまとめると、メタボリックシンドロームとはエネルギー摂取過剰により生じ、それが原因となって軽度の高血圧、耐糖能障害、高脂血症などが一個人に重複して発症、それらが影響し合って動脈硬化を、さらに心血管イベントを発症させるというものである。個々の危険因子の重複の度合いに応じ、心血管イベントの発症頻度は異なり、3～4個が重複すると、心血管イベントの発症頻度は危険因子0の者に比し、35倍にも及ぶ⁸⁾。

メタボリックシンドロームの診断基準



として重要で、その意味から毎日継続することが望ましい。そのような身体活動ということになると“いつでも、どこでも、一人でも”できる運動ということになり、散歩がその中心になる。1日30分間、あるいは1週間150分間の速歩が糖尿病一次予防のための生活習慣改善法として用いられ、良い成績を残している⁹⁾。この程度の運動が望まれる。

食事療法としては表2に示されるような食事が推奨される。平均値でみる限り、徳島県民の摂取エネルギー量が増加しているわけではないが、一般的には腹八分目(時に七分目)が望ましい。ファストフードに象徴される動物性食品の過剰摂取は、それだけでもインスリン抵抗性を惹起し、それを介して生活習慣病発症を容易にする。われわれの身体の作りに合った日本食に回帰する必要がある。

食事・運動療法を十分実施しても、なおかつ個々の生活習慣病がコントロールしきれない場合、薬物療法が必要になる。その際、トータルケアが心血管イベントの発症を半減しえたとするSteno-2 study¹⁰⁾の成績は貴重である。即ち、2型糖尿病患者を対象に、食事・運動療法を実施するとともに、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、微量アルブミン尿、それぞれに十分な薬物療法を施し、平均7.8年間の追跡期間中に心血管イベントが半減したとするもので、集学的治療の必要性を示唆している。

表2 初診時の食事指導のポイント

これまでの食習慣を聞きだし明らかな問題点がある場合はまずその是正から進める。

1. 腹七分目とする
2. 食品の種類はできるだけ多くする
3. 脂肪は控えめに
4. 食物繊維を多く含む食品(野菜、海藻、きのこ等)をとる
5. 朝食、昼食、夕食を規則正しく
6. ゆっくりよくかんで食べる

おわりに

先祖から受け継いだ遺伝情報に基づいて構築されているわれわれの身体の作りに、現在の生活習慣は必ずしも100%適合していない。この不適合性が生活習慣病の真の原因である。その不適合性は肥満を惹起し、高血糖、高血圧、高脂血症という表現型で姿を現す。これら生活習慣病は初期においては、いずれも軽症で、ほとんど自

覚症状がない。しかし、これら生活習慣病は silent killer として長年月かけて身体を蝕み、最後に心血管イベントという致命的な結果をもたらす。所謂欧米化した生活習慣を無批判に享受し続けると、例外なく、上記のごとき結果になる。現在でも、地球上には飢餓によって死亡する人々が後を絶たない状況がある一方で、飽食によって死滅していく人種が増え続けるであろうという皮肉な状態にある。

多くの現代人は自分の身体の作りに思いをはせ、それに合うように生活習慣を若干修正する、そのような時期に至っているように思える。

文 献

- 1) 吉田俊秀, 坂根直樹: 糖尿病の適切なコントロールを目指して, 肥満者に対する指導. 糖尿病の療養指導 99(日本糖尿病学会編) 診断と治療社, 東京, 1999 pp.150-154
- 2) Pereira, M., Kartashov, A., Ebbeling, CB., VanHom, L., *et al.*: Fast-food habits, weightgain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet* 365: 36-42, 2005
- 3) 徳島県: 県民健康・栄養の現状(平成15年県民健康栄養調査結果), 2005
- 4) Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., *et al.*: Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 14: 561-566, 2003
- 5) Shimomura, I., Funahashi, T., Takahashi, M., Maeda, K., *et al.*: Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nature Med.* 2: 800-802, 1996
- 6) Hotamisligil, GS., Arner, P., Caro, JF., Atkinson, RL., *et al.*: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 95: 2409-2415, 1995
- 7) 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. 日本内科学会雑誌, 94: 794-809, 2005
- 8) 中村正: 高脂血症と動脈硬化. *Diabetes Frontier*, 15: 491-495, 2004
- 9) Fowler, SE., Hamman, RF., Knowler, WC., Barrett-Connor, E., *et al.*: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metoformin. *N.*

- Eng. J. Med. 346 : 393-403, 2002
- 10) Gade, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G.V.H., *et al.* :
Multifactorial intervention and cardiovascular
disease in patients with type 2 diabetes. N. Eng. J.
Med. 348 : 383-393, 2003

The lifestyle-related diseases and lifestyle intervention for their prevention

Kenji Shima

Task Force for Diabetes Prevention, Tokushima Medical Association, Tokushima Japan

SUMMARY

Recently, the lifestyle-related diseases (diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia) have been paid much attention in Japan because of their increasing frequency and devastating effect on health of persons of middle or advanced age. The diseases are caused by the westernized living environment: an excessive energy intake with meals containing abundant animal stuff and physical inactivity, thereby increase risk for obesity, in particular visceral obesity. The visceral obesity is thought to be a crucial cause situated at the most upper stream for the lifestyle-related diseases, which make progress in arteriosclerotic process, resulting in cardiovascular diseases. The visceral obesity accompanied with at least two of the lifestyle-diseases described above is now called the metabolic syndrome. The lifestyle intervention such as reduction in energy intake with a Japanese style cuisine containing less fat comparing to a westernized cuisine, is the most basic way to treat the metabolic syndrome.

Key words : visceral obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia

特集2：健康であるために何をすべきか？

健診から始める健康づくり

露 原 理 恵

藍住町保健センター

はじめに

健診という、「また受けるの?」「面倒だなあ」と思われる方がいるかもしれません。

また、「自分は健康だから必要ない」と拒まれる方もいるでしょう。しかし、健診を受けることは、これからの自分の人生、そして自分を取り巻くすべての人の人生をも左右する重要なものなのです。

徳島県の健診受診率の現状

徳島県と全国の受診率を比較すると、基本健康診査・婦人がん検診については全国とほぼ同程度がそれ以上の受診率がありますが、それ以外の健診では受診率は大きく下回っています。健康意識の高い方が増えているように感じますが、実際に自分の健康状態を把握している方は限られているのかもしれません。

健診の重要性

病気で亡くなる方の中には、健診を受けたことがない人、受けたことはあっても何年も前になる人などが多いようです。「健診を毎年受けてさえいれば、発症する前に生活習慣を見直せたかもしれない」「早期に発見し、進行を防げたかもしれない」と、本人はもちろん、家族や周囲の人はさまざまな思いを抱くでしょう。また、精神的なつらさや悲しみだけではなく、家族にとっては経済的な負担が大きくなることもあります。誰も、大事な

人を悲しませたり苦しませたりはしたくないものです。そして、何よりも自分自身が楽しく健康に毎日を過ごしたいものです。

そのためには健康管理が大切です。自分のために、家族のために、スタートラインとして健診を受けましょう。

生活改善に活かして

「A判定は安心」「B判定ならまだ大丈夫」という思いをもちやすいものですが、A判定には「今は病的な状態ではないけれど、今後の予測はできないので生活に注意をしましょう」という意味が、B判定には「治療の必要はないけれど、日常生活に注意し定期的な検査で経過をみましょう」という意味がこめられています。健診を受けたことに安心せず、結果を生活改善に活かしてください。

また、この2~3年の経過を見ると、正常範囲内であっても年々値が高くなっている項目があるかもしれません。今年は「A判定」でも、来年どうなるかわかりません。健診を1回だけの「点」として捉えるのではなく、毎年の健康状態を結びつける「線」として捉え、自分の体がどういう状態に向かっているのかの確認に役立ててください。

生活改善の方法を一人で考えていくことは、難しいこともあるでしょう。市町村によって違いはありますが、健診後の説明会や教室を開いている場合があります。気軽にご参加ください。

健康診査受診率

	基本健康診査 (%)	胃がん診査 (%)	肺がん診査 (%)	子宮がん診査 (%)	乳がん診査 (%)	大腸がん診査 (%)
全 国	42.6	13.0	22.8	14.6	12.4	17.1
徳 島	42.4	8.6	11.5	13.2	13.9	9.1

おわりに

生活習慣の改善というと、「しなくてはいけない」と制約された生活をイメージされる方がいるかもしれません。しかし、そのような生活を続けることは大変つらく、難しいものです。

私たち保健師は、住民の皆様が自分自身の健康状態・生活習慣を知り、「改善したい」という思いを持ってい

ただくとともに、実際に自分に合った改善方法を見つけ、病気を予防・コントロールするお手伝いをさせていただいています。

人は、楽しいと感じるものでなければ続けることができません。より健康的で楽しく続けられる生活改善の方法があるはずです。一人で悩まず、一緒にそのような方法を考えていくことができれば、とてもうれしく思います。気軽に地元の市町村保健師にご相談ください。

総 説

泌尿器科腫瘍に対する腹腔鏡下手術

金山博臣

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部先端医療創生科学講座泌尿器科学分野

(平成17年11月14日受付)

(平成17年11月18日受理)

はじめに

腹腔鏡下手術は低侵襲な手術療法としてさまざまな領域において普及してきたが、泌尿器科領域においても多くの疾患に対して導入が進められてきた。副腎腫瘍に対しては腹腔鏡下手術が標準術式として認識されるようになってきた。腎細胞癌に対しても腎に限局する場合は腹腔鏡下手術が低侵襲な手術として定着してきた。腎盂尿管癌に対しても多くの症例において腹腔鏡下手術が行われている。さらに、小さな腎細胞癌に対して腹腔鏡下腎部分切除術が試みられるようになってきた。一方、非腫瘍性疾患に対しても、腎盂尿管移行部狭窄による水腎症に対する腹腔鏡下腎盂形成術や、症状を有する腎下垂に対する腎固定術も、有用性が報告されている。

徳島大学泌尿器科においても1992年より腹腔鏡下手術を導入し、副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘除術、腎細胞癌に対する腹腔鏡下根治的腎摘除術、腎盂尿管癌に対する腹腔鏡下腎尿管摘除術、前立腺癌に対する腹腔鏡下根治的前立腺摘除術などを導入してきた。

今回、徳島大学泌尿器科における泌尿器科腫瘍に対する腹腔鏡下手術の現状について紹介するとともに、泌尿器科腫瘍に対する腹腔鏡下手術の位置付け、およびその他の泌尿器科疾患における腹腔鏡下手術について検討した。

徳島大学泌尿器科における腹腔鏡下手術

(1) 徳島大学泌尿器科における腹腔鏡下手術の歴史(表1)

当科では1992年に腹腔鏡下手術を導入し、精索静脈瘤に対する内精静脈結紮術からはじめ腹腔鏡下手術に慣れ、1993年には小児の形成不全腎に対する腎摘除術^{1,2)}、1994年には副腎腫瘍に対する副腎摘除術を開始した³⁾。著者は初期より腹腔鏡下手術に中心的に関わ

り、1996年には副腎摘除術を習得し、1998年には良性疾患に対する腎摘除術を習得するとともに関連病院での副腎摘除術・腎摘除術を開始した。2000年には腎細胞癌に対する腎摘除術を開始し習得するとともに、2001年には高度先進医療として申請し承認された。さらに、2001年には早期前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術を開始し、2003年には高度先進医療として承認された。また、腎下垂に対する腹腔鏡下腎固定術、腎盂尿管移行部狭窄による水腎症に対する腎盂形成術等にも取り組み、習得することができた。この期間の変遷を表1に示した。

この間、京都大学の松田公志先生(現関西医科大学教授)、寺地敏郎先生(現東海大学教授)、名古屋大学の小野佳成先生にご指導を受けた。

表1 徳島大学泌尿器科における腹腔鏡下手術の歴史

1992年	腹腔鏡下精索静脈瘤手術開始・習得
1993年	腎摘除術開始(小児尿管異所開口+低形成腎)
1994年	副腎摘除術開始(副腎腫瘍:プレクッシング症候群)
1996年	副腎摘除術(副腎腫瘍)手術手技習得
1998年	腎摘除術(良性疾患)手術手技習得 関連病院で副腎摘除術(副腎腫瘍)開始・腎摘除術開始
2000年	腎盂形成術開始(異常血管の切断・尿管剥離) 腎固定術開始・習得 腎癌・腎盂尿管癌に対する腎摘除術開始・習得
2001年	高度先進医療承認(腎癌・腎盂尿管癌等:尿管手術) 関連病院で悪性腫瘍に対する腎摘除術開始 根治的前立腺摘除術(前立腺癌)開始
2002年	腎盂形成術習得(dismembered pyeloplasty) 後腹膜リンパ節郭清術開始・習得(精巣腫瘍等)
2003年	高度先進医療承認(前立腺癌:根治的前立腺摘除術) 腎部分切除術開始・習得(腎細胞癌)

(2) 副腎腫瘍に対する腹腔鏡下手術の現状(表2・表3・図1)

副腎腫瘍に対する腹腔鏡下手術は1994年に開始し、1996年には手術手技を習得し、1998年からは関連病院における手術・指導も開始した。症例数は増加し1999

年よりは年間10例前後で推移している。現在までに、当科では約70例の腹腔鏡下手術を施行した(表2)。大きな合併症は無く、初期の褐色細胞腫の1例でオリエンテーション不良にて開腹手術に移行、最近の大きなパラ

表2 泌尿器科腫瘍に対する腹腔鏡下手術件数
(徳島大学病院：2005年8月現在)

	H11 1999	H12 2000	H13 2001	H14 2002	H15 2003	H16 2004	H17 2005	計
副腎摘除術	8	12	6	14	9	6	4	70
根治的腎摘除術	0	3	5	6	10	19	14	57
腎尿管摘除術	0	0	2	2	3	9	6	22
前立腺摘除術	0	0	3	2	1	0	2	8

腎細胞癌に対する腎部分切除術、精巣腫瘍に対する後腹膜リンパ節郭清術、後腹膜腫瘍に対する組織採取、非腫瘍性疾患の手術等は含まない

副腎摘除術の計は1994年からの合計

ガングリオーマの1例で癒着のために開腹手術に移行した。安全で低侵襲な手術が確実に実施されている。なお、最近は様々な副腎腫瘍が紹介されるようになり、可能な限り腹腔鏡下手術を行っているが、腹腔鏡下手術が困難と予想される巨大な右褐色細胞腫や明らかに悪性と判断できるリンパ節転移を伴う症例に対しては開腹手術を選択した。現在の一般的な副腎腫瘍の手術適応を表3に示す。当科においても、これに準じて手術適応を決めている。

手術方法は通常経腹膜到達法を選択し、右側の場合は経腹膜前方到達法で下大静脈右側の腹膜を切開し右腎との間、下大静脈との間、副腎静脈の切断、肝下面との間を剥離し摘除する。左の場合は経腹膜側方到達法で脾・下降結腸外側の腹膜を切開し腎および副腎の前面を剥離し、副腎静脈を切断したのち、後面、大動脈との間、腎との間を剥離し摘除する(図1)。上腹部の手術既往により腹膜の癒着が強い場合は後腹膜到達法を選択した。

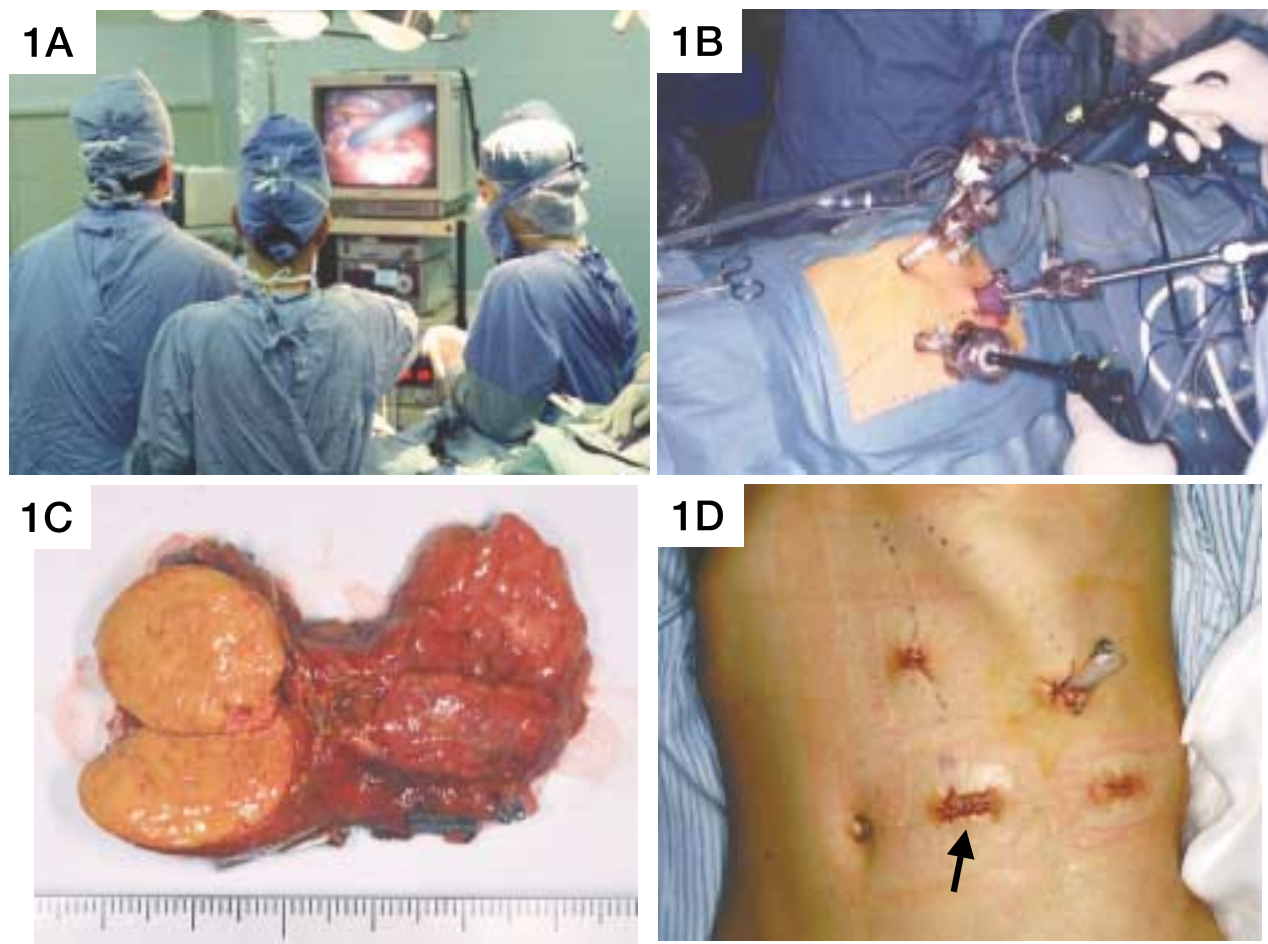


図1 腹腔鏡下左副腎摘除術(経腹膜到達法、原発性アルドステロン症)

1A：手術時に後方より見る。術者および内視鏡を持つ第一助手は患者の腹側に立つ。1B：トロカール挿入位置および鉗子類の操作。1C：摘出臓器。正状部も含めて左副腎をすべて摘除する。1D：術後1日目の創。摘出臓器は収納袋に入れ臍左方の内視鏡の創(矢印)から体外に摘出する。

表3 副腎腫瘍の手術適応および手術方法

〔手術適応〕
絶対的適応：
1. 内分泌活性腫瘍（アルドステロン症，褐色細胞腫，クッシング症候群，プレクッシング症候群など）
2. 悪性の疑いがある場合（5 cm以上，辺縁が不整，内部不均一，増大傾向あり）
相対的適応：
1. 副腎皮質過形成（特発性アルドステロン症）
2. 3～5 cmの内分泌非活性腫瘍
3. 転移性副腎腫瘍疑い
〔手術方法〕
基本的には腹腔鏡下副腎摘除術が標準手術
悪性の可能性が高い巨大な腫瘍の場合は開腹手術

(3) 腎細胞癌に対する腹腔鏡下根治的腎摘除術の現状
(表2・表4・図2)

良性疾患に対する腎摘除術は1993年に開始し1998年には習得した¹⁾。悪性腫瘍に対して2000年に開始し直ちに習得ができた。それまでに習得した技術の応用が可能であった。開始と同時に症例数は増え，2003年には10例に施行し，2004年には19例と倍増した（表2）。この間，初期の1例で既往手術による癒着のために開腹手術に移行した。また，右経腹膜的腎摘除術の2例で腎静脈の損

傷のために開腹手術に移行し，1例では左横隔膜損傷のために胸腔ドレーンの留置を必要としたが，3例とも腹腔鏡下手術研修中の医師が術者として手術を行っていたものであり，安全に修復ができた。その他には特に問題となる合併症もなく，局所再発も認めていない。

腹腔鏡下手術は腎に限局する腫瘍（T1・T2）や腎被膜や副腎に浸潤する腫瘍（T3a）までが対象であり，腎静脈や下大静脈に進展する腫瘍（T3b・T3c）や腎周囲臓器への浸潤を認める腫瘍（T4）は開腹手術の適応としている（表4）。手術方法は，通常は後腹膜到達法を選択するが，腫瘍が大きい場合や腫瘍を圧排する必要が

表4 腎尿管悪性腫瘍に対する腹腔鏡下手術

〔腎細胞癌〕
1. T3a（腎周囲脂肪組織・副腎への浸潤のみ）までは適応
2. 腎静脈・下大静脈への進展を認める場合（T3b・T3c），腎周囲脂肪被膜を超える浸潤がある場合（T4）は適応外
3. 後腹膜到達法・経腹膜到達法ともに選択可能
〔腎盂尿管癌〕
1. T ₂ （腎盂・尿管筋層への浸潤あり）までは適応，T ₃ （腎盂・尿管外への浸潤あり）は適応外
2. 後腹膜到達法が一般的
3. 下部尿管の処理は小切開で（腎もこの創から摘出）

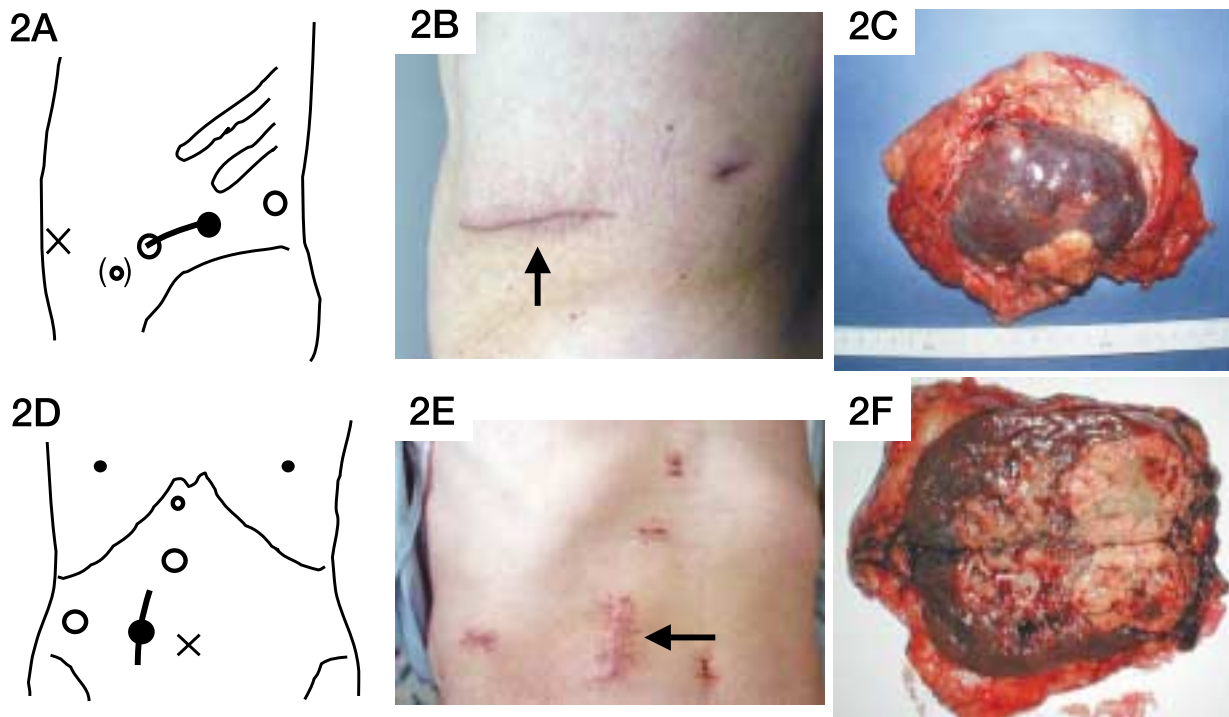


図2 腹腔鏡下根治的腎摘除術
2 A および 2 B：後腹膜鏡下根治的左腎摘除術。 ；内視鏡用トロカー， ；操作用トロカー。トロカーの間の皮膚を切開し（矢印）筋は切開せずに分けて腎を体外に摘出する。2 C：摘出組織。2 D および 2 E：経腹膜的腹腔鏡下根治的右腎摘除術。 ；内視鏡用トロカー， ；操作用トロカー。内視鏡用トロカーの創を広げ（矢印）腎を収納袋に入れ体外に摘出する。2 F：摘出組織の剖面。

ある場合は経腹膜到達法を選択する。後腹膜到達法の場合は側腹部から小切開により手指にて後腹膜を剥離したのちバルーンで拡張して操作腔を作成する。腎後面を剥離して腎動脈・腎静脈を切断したのち、脂肪組織をつけたまま腎の周囲を剥離して腎を遊離する。皮膚を切開し筋を分けて腎を体外に摘出する。経腹膜の場合は、右は上行結腸外側・横行結腸頭側・下大静脈外側の腹膜を切開し、まず腎動脈・腎静脈を切断したのち腎周囲を剥離して尿管を切断し内視鏡用トロカールの創を広げて腎を体外に摘出する。左の場合は副腎同様、腎の前面を剥離したのち腎動脈・腎静脈を切断し右側同様に腎を体外に摘出する(図2)。

(4) 腎盂尿管癌に対する腹腔鏡下腎尿管摘除術
(表2・表4・図3)

腎盂尿管癌に対しても2001年に腹腔鏡下手術を導入した。手術件数は増加し、年間10例前後に施行している(表2)。特に合併症は認めていない。手術方法は後腹膜到達法を選択し、尿管を切断せず腎細胞癌同様に腎を遊離したのち、下腹部を小切開し腎を体外に摘出すると同時

に尿管を膀胱まで剥離し腎尿管をすべて摘除する(図3)。腎盂あるいは尿管の壁(筋層)に浸潤する症例(T2)は適応とするが、腎盂・尿管周囲への浸潤を認める場合(T3)や腹壁や周囲臓器への浸潤を認める場合(T4)は適応外としている(表4)。

なお、腎細胞癌や腎盂尿管癌に対する腹腔鏡下手術は2001年に高度先進医療として承認されたが、翌2002年には保険適応された。しかし、低侵襲手術として入院期間も短縮され早期社会復帰が可能であり疼痛も軽度で患者さんは大きな恩恵を受けており、さらに高額な医療器機・器具を必要とするにも関わらず、保険点数は開腹手術と同じであり、制度の矛盾を強く感じるところである。

(5) 前立腺癌に対する腹腔鏡下根治的前立腺摘除術
(表2・図4)

早期前立腺癌に対して本邦でも2000年に入って導入され、当科も2001年から開始した。2003年には高度先進医療として承認されたが、東京慈恵会医科大学病院青砥病院の事故が大きく報道された。そのため腹腔鏡下根治的前立腺摘除術が困難で危険な手術と考えられ、症例数は

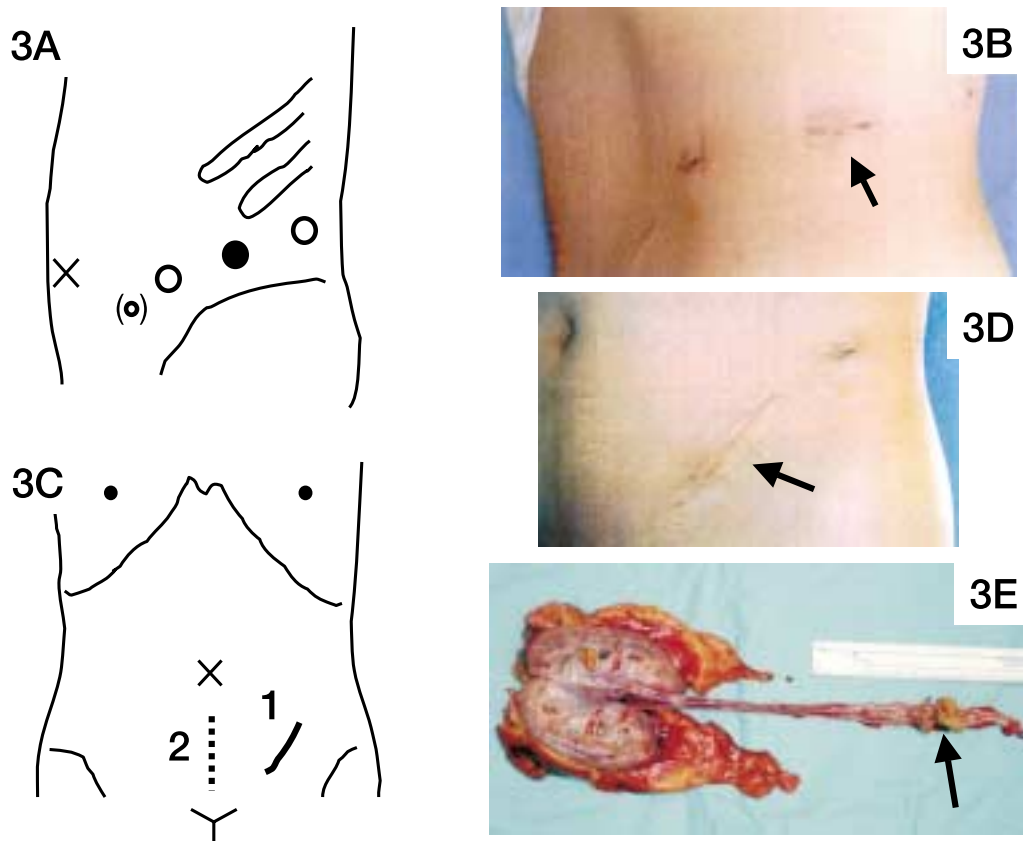


図3 後腹膜鏡下左腎尿管摘除術

3A および 3B: 腎摘除術のトロカール挿入部。 ; 内視鏡用トロカール, ; 操作用トロカール。矢印は内視鏡用トロカール。腎の遊離および上部尿管の剥離を行う。3C および 3D: 1 および 矢印; ギブソン小切開, 2 ; 下腹部小切開。この創より腎を体外に摘出し, 下部尿管の摘除と膀胱部分切除術を行う。3E: 摘出組織。乳頭状有茎性尿管腫瘍(矢印)を認める。

増えていない(表2)。本手術はまだ保険適応とされていない。

臍の足方に内視鏡用のトロカーを挿入し、さらに下腹部にトロカーを4本挿入し手術を行う。最初は腹腔内から膀胱と直腸の間の腹膜を切開して精嚢・精管を剥離したのち精管を切断し、前立腺後面と直腸の間も剥離しておく。次に腹膜外、膀胱前腔をバルーンで拡張した後腹膜外にトロカーを挿入し直し、骨盤内を剥離し、リンパ節の郭清、前立腺・精嚢・精管の摘除を行う。摘出組織を内視鏡の創から体外に取り出した後、膀胱と尿道を吻合し手術を終了する(図4)。

(6) その他の泌尿器科領域における腹腔鏡下手術

その他の腹腔鏡下手術としては、症例数は少ないが、腎下垂に対する腎固定術、腎盂尿管移行部狭窄による水腎症に対する腎盂形成術なども行われている。腎固定術・腎盂形成術ともに臓器を体外に摘出する必要がなく、手術創はトロカーの創のみであり、非常に低侵襲で回復も早く、大きな恩恵を受けているにも関わらず、手術の点数は開腹手術と同じである。腎盂形成術は後腹膜到達法、

経腹膜到達法とともに選択可能であり、組織を摘出しないため、内視鏡用の最大の創も約1.5cm程度である(図5)。早期退院、早期社会復帰が可能であり、小児例にも施行している。その他、小さな腎腫瘍に対する腎部分切除術も導入した。

泌尿器科領域における腹腔鏡下手術の位置付け

(1) 副腎腫瘍

副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘除術は標準的な術式となった。最も頻度の高い内分泌活性腫瘍のアルドステロン症をはじめ副腎腫瘍は比較的小さな腫瘍が多いが、腫瘍が身体を中心に局在するため開腹手術の場合はそのような到達法を選択しても大きな創になる。筋や神経を損傷するため疼痛も強く回復も遅く後遺症も残る。腹腔鏡下手術の場合は小さな場合は内視鏡用の創からそのまま摘出でき、大きな腫瘍でも少し創を広げるのみであり、筋や神経を損傷することも無い。出血もほとんど無く、技術を習得すると手術時間も短縮され、開腹手術より短

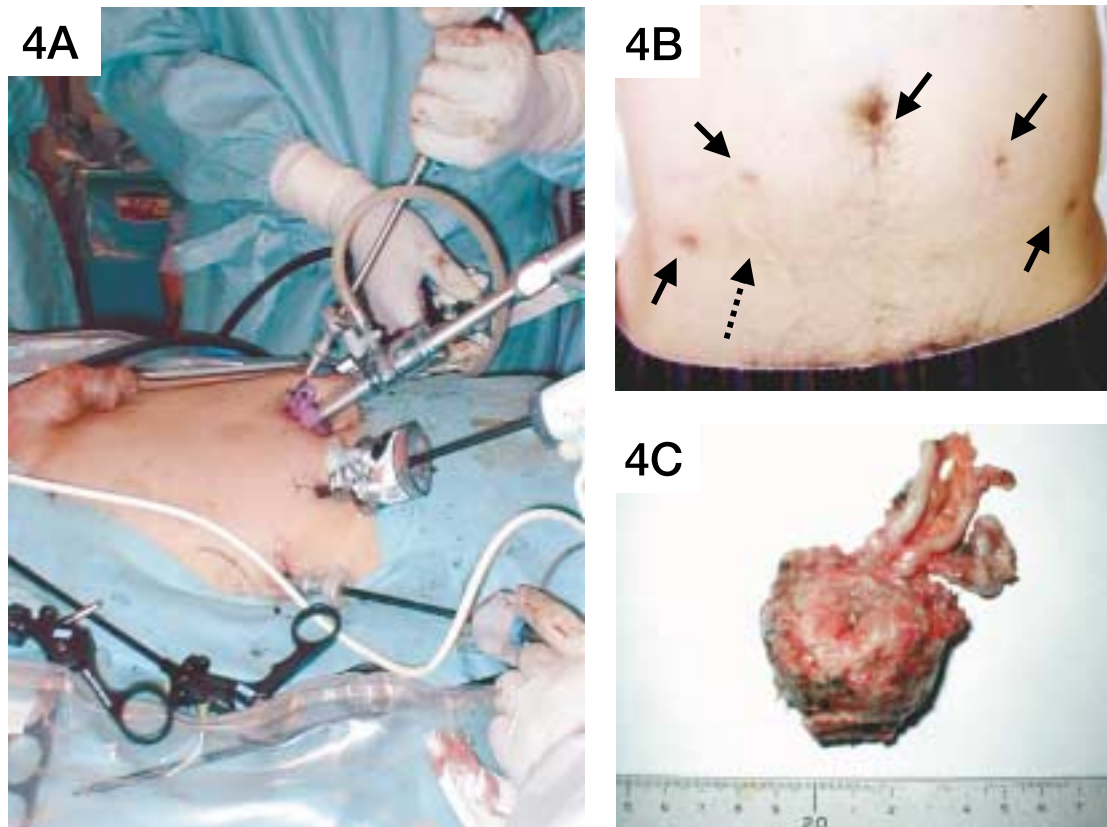


図4 腹腔鏡下根治的前立腺摘除術

4Aおよび4B: 下腹部に合計5本のトロカーを挿入する。臍下部の内視鏡トロカーは約12mm, 左の2本は5mm, 右の外側は12mm, 内側は5mm。術者は患者の左, 助手は右に立つ。摘出組織は内視鏡用トロカーから体外に摘出する。点線の矢印は虫垂切除術の創。4C: 摘出組織。前立腺・精嚢・精管をすべて摘除する。

くなる。腫瘍が巨大で悪性の可能性が高い場合、大きな右褐色細胞腫で下大静脈との癒着が強く考えられる場合などは、開腹手術が適応となるが、5cmを超える大きな腫瘍や悪性腫瘍、褐色細胞腫に対しても腹腔鏡下手術が標準術式として定着した^{3,6)}。到達法は後腹膜到達法、経腹膜到達法ともに選択可能で安全に施行できるが⁷⁾、一般的にはオリエンテーションが容易で操作腔が広い経腹膜到達法が選択される。

(2) 腎細胞癌

開腹手術との比較において長期の癌のコントロールにも差がなく、低侵襲であることから、現在のところ、腎に限局するT2までの腎細胞癌には腹腔鏡下根治的腎摘除術が標準術式として確立された⁸⁻¹¹⁾。当科では腎被膜外に浸潤する場合や副腎に浸潤する場合もGerota筋膜内にとどまる場合(T3a)は適応としており、問題なく手術が行われている。腫瘍が腎静脈や下大静脈に進展する場合(T3b・T3c)や周囲の臓器に浸潤する場合(T4)は適応としていない。腎細胞癌は転移を有する場合も手術の適応になるため、前記したT3aまでは適応としている。筋や神経の損傷もなく、腎を体外に摘出するとき5~6cmの皮膚切開を必要とするだけであり(図2)、

疼痛も軽度で術後回復・社会復帰も早く後遺症も残らない。

到達法は後腹膜到達法と経腹膜到達法があり、両者とも行われており優劣はつけがたい。後腹膜到達法は腹腔内臓器の損傷の可能性は低いが操作腔は狭くランドマークが少ない。一方、経腹膜到達法は腹腔内臓器損傷の危険性があり動脈が静脈の裏になるが操作腔が広くオリエンテーションが付きやすい。われわれは腹腔内を触らず動脈に直接到達できることから後腹膜到達法を第一選択としており、腫瘍が巨大で腫瘍を触らずに血管に到達できない場合や腎周囲の剥離時に腫瘍損傷の可能性がある場合は経腹膜到達法を選択している。腎を摘出する創から手をいれるHALS(hand assisted laparoscopic surgery)を採用することもある⁹⁾。

最近では、小さな腎細胞癌に対して腎を温存する腎部分切除術を腹腔鏡下手術として行う場合が増加してきた¹²⁻¹⁴⁾。到達方法、腎の阻血、腎の冷却、等々解決すべき問題点が多いため、現在のところはまだ標準術式ではないが、低侵襲と臓器温存の点から、当科でも導入しており、今後、技術と安全性向上のため積極的に取り組んでいく予定である。

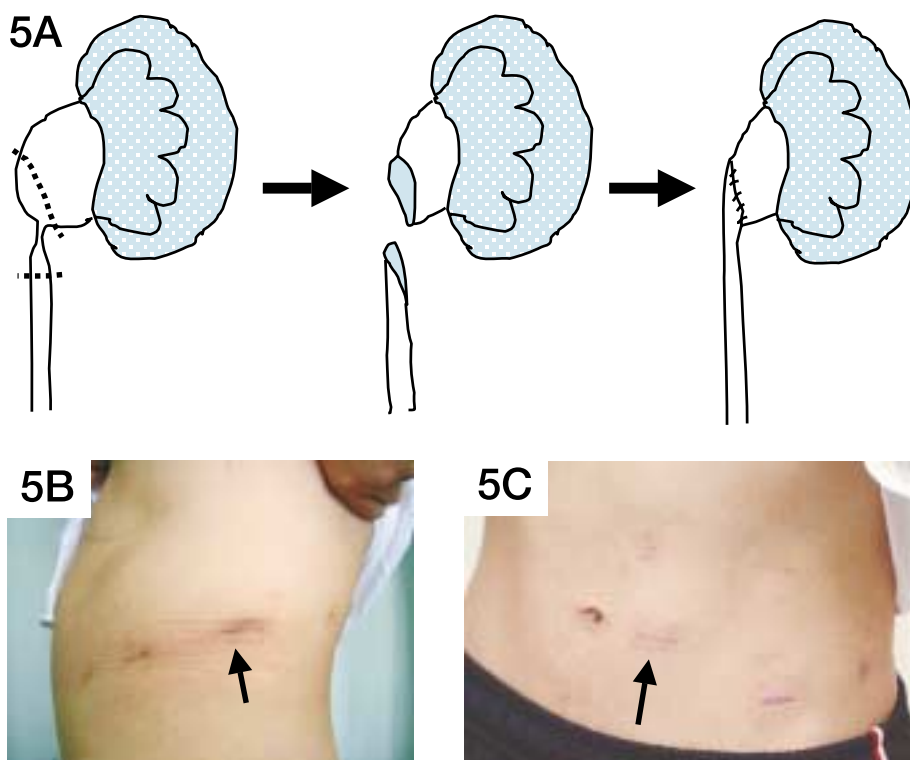


図5．腹腔鏡下腎盂形成術

5A：腎盂移行部狭窄による水腎症に対する腎盂形成術。狭窄部を切除し腎盂と尿管を吻合する(Anderson-Hynes dismembered pyeloplasty)。5B：後腹膜到達法、5C：経腹膜到達法。矢印は内視鏡用トロカールを示す。

(3) 腎盂尿管癌

腎盂尿管癌に対する腹腔鏡下腎尿管摘除術も標準術式として認められつつある¹⁵⁻¹⁹⁾。腎盂尿管癌は腎および尿管を全て摘出する必要があり、尿路を損傷した場合には腫瘍播種の危険性があるので、後腹膜到達法が一般的である。われわれは腎を腹腔鏡下手術で遊離し、下腹部の小切開から腎を体外に取り出すとともに下部尿管を摘出する方法を採用している。下部尿管の処理はさまざまな方法が採用されている。腹腔鏡下手術は膀胱再発が多くなる等の意見もあるが、最近の報告では癌の長期コントロールも開腹手術と同等であり、低侵襲性を考慮し標準術式として普及してきた。

(4) 前立腺癌

現在、本邦では腹腔鏡下根治的前立腺摘除術は保険適応が認められていない。安全性、低侵襲性、癌の長期コントロールについて評価されている途中であり、今後の検討を待つ必要がある。本邦ではまだ標準術式とは認められていない。欧米では多数の手術が行われ普及しており、ロボットを用いた手術も多く採用されている²⁰⁻²¹⁾。経腹膜的に腹腔内から到達する方法、腹腔内および腹膜外の双方から到達する方法、開腹手術と同様に腹膜外から到達する方法がある。ともに安全に手術が行われているが、我々は精嚢・精管の剥離は腹腔内から、前立腺の摘除と膀胱・尿道の吻合は腹膜外に手術を行っている。徳島大学病院は全国で数少ない高度先進医療が承認された施設であるが、本年の実施数は2例にとどまっている。現在までに8例に施行しており、開腹手術と比較すると手術時間は長いが出血量は少ない。術後の尿失禁等の合併症や癌のコントロールは開腹手術と同等である。

(5) その他

その他、腎固定術、腎盂形成術も標準術式として認識されるようになってきた。手術成績は開腹手術と同等で、合併症も少なく低侵襲である²²⁻²⁵⁾。成人例だけでなく小児例にも安全に施行されており、われわれも小児例に対して安全に施行している。乳幼児例に対しては今のところは採用していない。その他、小児の非触知精巣に対する腹腔鏡下検索は標準検査として確立されている。

徳島大学泌尿器科における今後の展望

当科では、他の一般病院では困難な高度先進医療に対して安全性・確実性を念頭におきながら積極的に導入していきたいと考え、これまでも、副腎腫瘍、腎細胞癌、

腎盂尿管癌に対する腹腔鏡下手術を導入し手術手技を確立するとともに、関連病院における安全な腹腔鏡下手術の普及に努めてきた。昨年から日本泌尿器科学会と日本ESWL・Endourology学会が開始した泌尿器科腹腔鏡技術認定制度では、全国で136名が合格したが(合格率66.3%)、四国からは9名が認定された。そのうち6名が徳島大学関連病院であり、応募者全員が合格し、徳島大学病院からは2名が認定された。今後も、腎部分切除術などさらに高度な手技の習得につとめるとともに、徳島大学病院および関連病院における安全で低侵襲な腹腔鏡下手術の普及に尽力したいと考えている。

文 献

- 1) 金山博臣：症例呈示・小児例「尿管異所開口を伴う右低形成腎」。腹腔鏡下腎・副腎摘除術 - 腎篇 (吉田 修, 三木 誠, 東原英二: 監修), 診断と治療社, 東京, 1996, pp. 156-159
- 2) Kurokawa, Y., Kanayama, H.O., Anwar, A., Fukumori, T., *et al.*: Laparoscopic nephroureterectomy for dysplastic kidney in children: an initial experience. *International Journal of Urology*, 9: 613-617, 2002
- 3) 金山博臣, 井崎博文, 西谷真明, 黒川泰史 他: 5cm以上の副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘除術の検討. *Japanese Journal of Endourology and ESWL*, 16: 156-159, 2003
- 4) Guerrieri, M., Baldarelli, M., Scarpelli, M., Santini, S., *et al.*: Laparoscopic adrenalectomy in pheochromocytomas. *J. Endocrinol. Invest.*, 28: 523-527, 2005
- 5) Tsuru, N., Ushiyama, T., Suzuki, K.: Laparoscopic adrenalectomy for primary and secondary malignant adrenal tumors. *J. Endourol.*, 19: 702-708, 2005
- 6) Tsuru, N., Suzuki, K., Ushiyama, T., Ozono, S.: Laparoscopic adrenalectomy for large adrenal tumors. *J. Endourol.*, 19: 537-540, 2005
- 7) Rubinstein, M., Gill, I.S., Aron, M., Kilciler, M., *et al.*: Prospective, randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *J. Urol.*, 174: 442-445, 2005
- 8) Sengupta, S., Zincke, H.: Lessons learned in the surgical management of renal cell carcinoma. *Urology*, 66: 36-42, 2005
- 9) Harano, M., Eto, M., Omoto, K., Tatsugami, K., *et al.*:

- Long-term outcome of hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy for localized stage T₁/T₂ renal-cell carcinoma. *J. Endourol.*, 19 : 803-807 2005
- 10) Permpongkosol, S., Chan, D.Y., Link, R.E., Sroka, M., *et al.* : Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. *J. Urol.*, 174 : 1222-1225 2005
- 11) Permpongkosol, S., Chan, D.Y., Link, R.E., Jarrett, T.W., *et al.* : Laparoscopic radical nephrectomy : long-term outcomes. *J. Endourol.*, 19 : 628-633 2005
- 12) Clayman, R.V. : Laparoscopic partial nephrectomy using microwave tissue coagulator for small renal tumors: usefulness and complications. *J. Urol.*, 174(4Pt1): 1248 2005
- 13) Nadu, A., Kitrey, N., Mor, Y., Golomb, J., *et al.* : Laparoscopic partial nephrectomy : is it advantageous and safe to clamp the renal artery? *Urology*, 66 : 279-282 2005
- 14) Ng, C. S., Gill, I. S., Ramani, A. P., Steinberg, A. P. : Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: patient selection and perioperative outcomes. *J. Urol.*, 174 : 846-849 2005
- 15) Tan, B. J., Ost, M. C., Lee, B. R., : Laparoscopic nephroureterectomy with bladder-cuff resection: techniques and outcomes. *J. Endourol.*, 19 : 664-676 2005
- 16) Ubrig, B., Roth, S., : Modified laparoscopic radical nephroureterectomy with transurethralexcision of intramural ureter. *Urology*, 65 : 786-788 2005
- 17) Matin, S. F.: Radical laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma : current status. *BJU Int.*, 95 (Suppl. 2):68-74 2005
- 18) Matin, S. F., Gill, I. S. : Recurrence and survival following laparoscopic radical nephroureterectomy with various forms of bladder cuff control. *J. Urol.*, 173 : 395-400 2005
- 19) Rassweiler, J.J., Schulze, M., Marrero, R., Frede, T., *et al.* : Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma : is it better than open surgery? *Eur. Urol.*, 46 : 690-697 2004 .
- 20) Menon, M., Shrivastava, A., Tewari, A. : Laparoscopic radical prostatectomy : conventional and robotic. *Urology*, 66(Suppl. 5):101-104 2005
- 21) Stolzenburg, J. U., Rabenalt, R., DO, M., Ho, K., *et al.* : Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy : oncological and functional results after 700 procedures. *J. Urol.*, 174(4 Pt 1):1271-1275 2005
- 22) Ost, M. C., Kaye, J. D., Guttman, M. J., Lee, B.R., *et al.* : Laparoscopic pyeloplasty versus antegrade endopyelotomy : comparison in 100 patients and a new algorithm for the minimally invasive treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Urology*, 66(Suppl. 5): 47-51 2005
- 23) Davenport, K., Minervini, A., Timoney, A. G., Keeley, F. X. Jr. : Our Experience with Retroperitoneal and Transperitoneal Laparoscopic Pyeloplasty for Pelvi-Ureteric Junction Obstruction. *Eur Urol.*, Sep17;[Epub ahead of print] 2005
- 24) Zhang, X., Li, H.Z., Wang, S.G., Ma, X., *et al.* : Retroperitoneal laparoscopic dismembered pyeloplasty : experience with 50 cases. *Urology*, 66 : 514-517 2005
- 25) Reddy, M., Nerli, R.B., Bshetty, R., Ravish, I. R. : Laparoscopic dismembered pyeloplasty in children. *J. Urol.*, 174 : 700-702 2005

Laparoscopic surgery for urological tumors

Hiro-omi Kanayama

Department of Urology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Laparoscopic surgery for urological tumors are recently considered as standard operative procedures. From 1992 to August 2005, we performed 70 laparoscopic adrenalectomies for various adrenal tumors, 57 laparoscopic radical nephrectomies for renal tumors, 22 laparoscopic nephroureterectomies for upper urinary tract tumors, and 8 laparoscopic radical prostatectomies for early prostate cancer. Also, we performed several laparoscopic pyeloplasties for ureteropelvic junction obstruction cases, or laparoscopic nephrectomies for benign disease included pediatric cases.

Laparoscopic adrenalectomy is standard operation for various adrenal tumors except for very large malignant tumors. Laparoscopic radical nephrectomy become standard operation for T1/T2 renal cell carcinoma indicated nephrectomy. Both transperitoneal and retroperitoneal approach are suitable. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract tumors is also considered as a standard operative procedure, and retroperitoneal approach is usually selected. Laparoscopic prostatectomy is minimally invasive operative method for localized prostatectomy, however further observations are necessary to consider standard procedure.

Key words : urologic tumor, laparoscopic adrenalectomy, laparoscopic radical nephrectomy, laparoscopic nephroureterectomy, laparoscopic radical prostatectomy

総説 (第15回徳島医学会賞受賞論文)

高運動性モデルラット SPORTS の海馬におけるノルエピネフリン動態と自発運動量

森島真幸¹⁾, 原小由合¹⁾, 原田永勝¹⁾, 佐野敦子²⁾, 妹尾廣正²⁾, 高橋章¹⁾, 中屋豊¹⁾

¹⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療栄養科学講座代謝栄養学分野

²⁾同情報統合医学講座統合生理学分野

(平成17年10月24日受付)

(平成17年10月31日受理)

はじめに

現在, わが国では運動不足が深刻な社会問題となっている。身体活動量減少の主要な原因は, 活動意欲の低下にあると考えられ, 健康の増進や生活習慣病の予防のためには, これを改善する必要がある。運動は, 末梢では代謝を改善し, 肥満や糖尿病の改善には有効な手段の一つであるが^{1,3)}, 運動量には個人差が大きく, 運動の種類および量により改善効果は異なる^{4,5)}。運動習慣形成に関しては脳が少なくとも一部は規定しているため, 脳内での運動意欲を高めれば, 運動意欲の低下を主原因とする現代人の運動不足は改善されることが期待される。しかし, 自発的に運動を起こす脳内分子基盤について不明な点が多い。

われわれは, 回転かごにおいて自発的に高い走行運動を行うモデルラット SPORTS (Spontaneously Running Tokushima-Shikoku; Wistar 系) の近交系を確立した⁶⁾。SPORTS ラットの運動意欲を高める脳内分子基盤を解明することができれば, 脳をターゲットとした新しい運動不足予防法の開発に貢献できるものと期待される。本総説では, SPORTS ラットの系の確立に至った背景と, 最近明らかとなった SPORTS ラットの脳内モノアミン動態について詳しく述べる。

1. SPORTS (Spontaneously-Running-Tokushima-Shikoku) ラット

1996年, 四国大学久岡らは Wistar 系ラットから回転かごにおいて自発的に長距離走行をするラット(6000m/day ~)を見い出し, 同ラットの系の確立に向けて継代

繁殖を開始した⁶⁾。当研究室では同ラット7世代目に数匹のご提供を頂き, 当研究室でのさらなる継代繁殖を経て2005年, SPORTS (Spontaneously-Running-Tokushima-Shikoku) ラットの系が確立した⁶⁾。SPORTS ラットオスは市販の Wistar 系ラット(コントロールラット)に比べ, 6~10倍の自発運動を行う(コントロールラット; <2000m/day, SPORTS ラット; >10,000m/day)(図1)。一方, SPORTS ラットメスではコントロールラットメスと比較して, 運動量に顕著な差は見られなかった(図2⁶⁾。これは, げっ歯類のメスでは性周期により活動

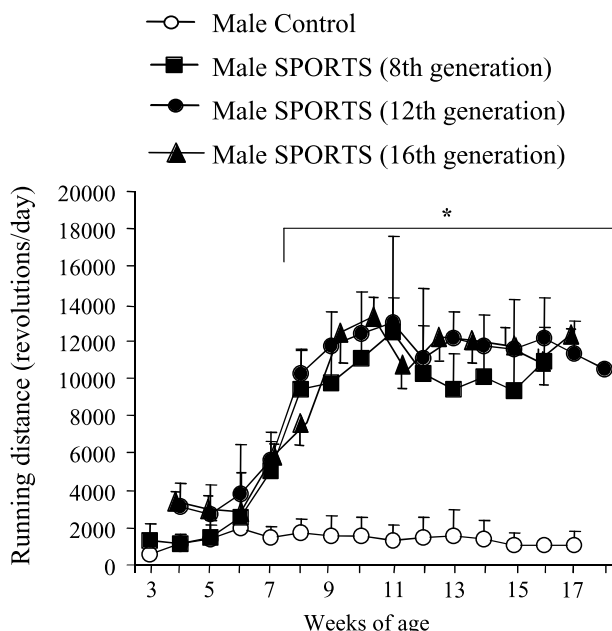


図1. SPORTS ラットオスの走行量
SPORTS ラットオスの走行距離は, コントロールラットに比べ10週齢以降顕著な増加を示し, その高運動性は世代を重ねても出現する (N = 7, P < 0.05 vs. Control) 文献6より引用

量が制御されているためであると考えられる⁷⁾。しかし、SPORTS ラットとコントロールラットの cross-mating の結果から、どちらの父（あるいは母）親から生まれた仔も高運動性が出現することが分かり、SPORTS ラットの高運動性に関する因子の遺伝背景はオス、メス共通である可能性が示唆された（図3）。

2. SPORTS ラットの脳内モノアミン動態

脳内モノアミン動態は、動物の情動、行動の制御に深く関わる^{8,9)}。そこでわれわれは運動をさせず安静状態のSPORTS ラットオスを用いて、脳内モノアミンの解

析を行った。一般に、自発運動や活動意欲の向上には線条体のドーパミンが深く関与すると考えられているが^{10,11)}、SPORTS ラット線条体におけるドーパミン濃度には変化が認められなかった。一方、げっ歯類の回転カゴ運動は海馬において神経活動の変化をもたらすとの報告が近年多数なされているため^{12,13)}、SPORTS ラット海馬で *in vivo* マイクロダイアリシス法によりモノアミン量を定量した。その結果、日中を通して海馬細胞外ノルエピネフリン (NE) 量がコントロールラットに比べ有意に上昇していた。一方、脳組織内 NE 含量は有意に減少していた。そこで、NE の代謝 (分解) 酵素である monoamine oxidase A (MAOA) に着目し調べた⁹⁾。

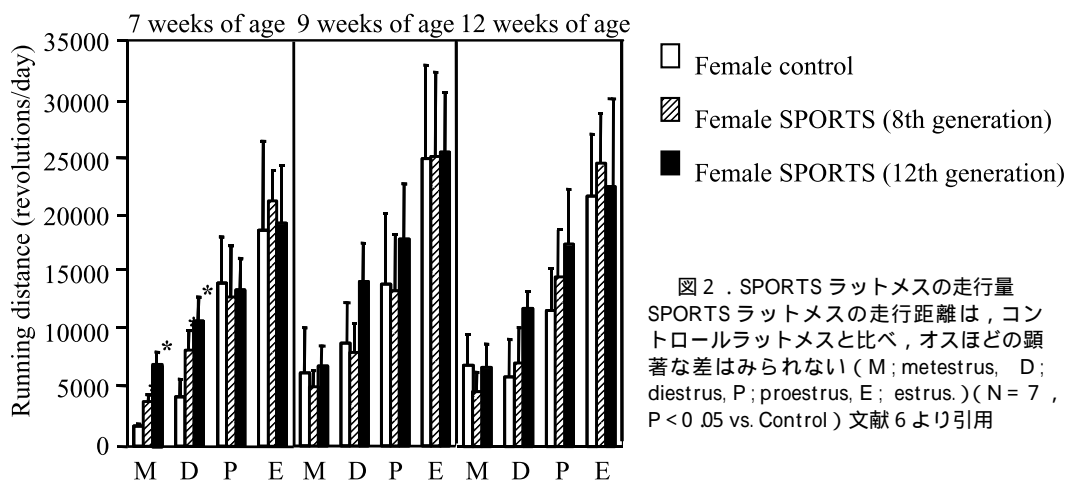


図2. SPORTS ラットメスの走行量
SPORTS ラットメスの走行距離は、コントロールラットメスと比べ、オスほどの顕著な差はみられない (M; metestrus, D; diestrus, P; proestrus, E; estrus.) (N = 7, P < 0.05 vs. Control) 文献6より引用

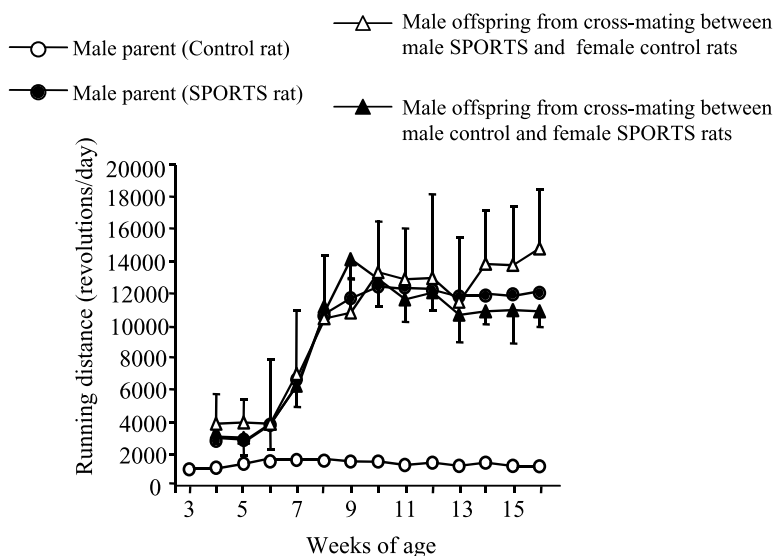


図3. Cross-mating study により生まれた仔の走行量
どちらの親から生まれた仔でも、SPORTS ラットと同様に顕著な回転数の増加を示す 文献6より引用

SPORTS ラット海馬における MAOA 酵素活性, タンパク発現量は, コントロールラットに比べ有意に減少していた。しかし, MAOA の mRNA 発現量に両群間で差はなかった。脳内 MAOA 活性の低下が高運動性を誘発するか否かを解析するため, コントロールラットに MAOA 選択的阻害剤である Clorgyline (1 mg/kg BW/day) を 4 週間投与した。結果, Clorgyline 投与により SPORTS ラットで観察されたような顕著な走行距離の増加が誘発された。以上の結果より, SPORTS ラット海馬における組織外 NE の上昇, 組織内 NE の減少には MAOA の酵素活性およびタンパク発現量の低下が大きく関与することが示唆された。細胞外ノルエピネフリンの増加が SPORTS ラットの高い運動習慣をどのような機序で規定しているのか, 今後さらなる検討が必要である。

おわりに

運動により生じる末梢性, 中枢性変化やそのメカニズムについての研究報告は数多い。一方, なぜ自発的に運動を好み良く走るのか, つまり運動に対するモチベーションの分子メカニズムに着目した研究は数少なく, これを解明するために適したモデル動物も存在しなかった。最近, 自発的高運動性モデル動物のマウスの系が, 南カリフォルニア大学の Garland T.らのグループにより開発されたが, 未だ運動に対するモチベーションを制御する因子の同定には至っていない^{10,12)}。ラットで本態性の高運動モデルラットを確立したのは我々が初めてであり, SPORTS ラットを用いた実験からラットの自発運動量が, NE の分解酵素である MAOA の活性により調節されることが示された。これにより, 脳内モノアミン動態が動物の行動に重要であることが改めて示され^{8,9)}, 今後はさらに MAOA の上流の調節因子を検索し, 高運動性を引き起こす脳内ネットワークの解明につなげていく必要がある。

謝 辞

本研究をすすめるにあたり, 御指導, 御助言頂きました, 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部代謝栄養学分野の諸先生方に心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Sherwin, C. M. : Moderate changes in weight and physical activity can prevent or delay the development of type 2 diabetes mellitus in susceptible individuals. *Nutr. Rev.*, 61 : 76 79 2003
- 2) Cortez, M. Y., Torgan, C. E., Brozinick, Jr. J. T., Ivy, J. L.: Insulin resistance of obese Zucker rats exercise trained at two different intensities. *Am. J. Physiol.*, 261 : E 613 E619 ,1991
- 3) Lapier, T. L. K., Swislocki, A. L. M., Clark, R. J., Rodnick, K. J.: Voluntary running improves glucose tolerance and insulin resistance in female spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypert.*, 14 : 708 715 2001
- 4) Harada, N., Takishita, E., Ishimura, N., Minami, A., *et al.* : Combined effect of ACE inhibitor and exercise training on insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Life Sci.*, 70 : 1811 1820 2002
- 5) Sakamoto, S., Muto, T., Yokota, M., Ishimura, N., *et al.*: Comparison between short-term food restriction and exercise on whole body glucose disposal in high-fat rats. *J. Med. Invest.*, 47 : 138 144 2000
- 6) Morishima-Yamato, M., Hisaoka, F., Shinomiya, S., Harada, N., *et al.* : Cloning and establishment of a line of rats for high levels of voluntary wheel running. *Life Sci.*, 77 : 551 561 2005
- 7) Morgan, M. A., Pfaff, D. W. : Effects of estrogen on activity and fear-related behaviors in mice. *Horm. Behav.*, 40 : 472 482 2001
- 8) Xu, F., Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., Jones, S. R., *et al.* : Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nat. Neurosci.*, 3 : 465 471 2000
- 9) Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., *et al.* : Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, 268 : 1763 1766 ,1995
- 10) Rhodes, J. S., Garland, Jr. T., Gammie, S. C., *et al.*: Patterns of brain activity associated with variation in voluntary wheel running behavior. *Behav. Neurosci.*, 117 : 1243 1256 2003
- 11) Leng, A., Mura, A., Hengerer, B., Feldon, J., *et al.* : Effects of blocking the dopamine depletion with

- 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) on voluntary wheel running in mice. *Behav. Brain Res.*, 154 : 375-383, 2004
- 12) Bronikowski, A. M., Rhodes, J. S., Garland Jr. T., Prola, T. A., *et al.*: The evolution of gene expression in mouse hippocampus in response to selective breeding for increased locomotor activity. *Evolution*, 58 : 2079-2086, 2004
- 13) Tong, L., Shen, H., Perreau, V. M., Balazs, R., *et al.*: Effects of exercise on gene expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol. Disease*, 8 : 1046-1056, 2001

Hippocampal norepinephrine level and exercise behavior in SPORTS rats

Masaki Morishima¹⁾, Sayuri Hara¹⁾, Nagakatsu Harada¹⁾, Atsuko Sano²⁾, Hiromasa Seno²⁾, Akira Takahashi¹⁾, and Yutaka Nakaya¹⁾

¹⁾Department of Nutrition and Metabolism, and ²⁾Department of Integrative Physiology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Reduced physical exercise activity contributes to the development of several metabolic disorders including obesity, type 2 diabetes and hypertension. Especially in the developed countries, many people choose not to be active physically, possibly because of a reduced motivation to participate in exercise activities. Thus, augmentation of exercise motivation and subsequent increase in the physical activity would reduce an incidence of these metabolic disorders. In order to clarify the psychological mechanisms responsible for an increased exercise activity, we have generated and established a line of SPORTS (Spontaneously-Running-Tokushima-Shikoku) rat for high levels of voluntary wheel running. Male SPORTS rats run voluntarily in the running wheel almost six times longer than control Wistar rats. Here we examined the relation of the running activity of SPORTS rat with the hippocampal norepinephrine (NE) system including the levels of NE, adrenergic receptors, and degradation enzymes for monoamines. In the hippocampus of SPORTS rats, the level of NE in extracellular fluid was augmented, whereas the level in the homogenate of the whole tissue was decreased even for sedentary conditions. The level of striatal dopamine has not altered in both groups. The protein expression and the activity levels of monoamine oxidase A (MAOA), a critical enzyme for the degradation of NE, were decreased in the hippocampus of SPORTS rats to increase extracellular NE level. Thus, inhibition of oxidase activity in normal Wistar rats markedly increased wheel running activity. Our results indicate that the hippocampal NE determines the neural basis of the psychological regulation of exercise behavior in SPORTS rats. Modulation of NE transmission in the hippocampus will be a good method for enhancing the exercise behavior both in clinical patients and in healthy humans.

Key words : exercise behavior ; hyper-running ; monoamine oxidase A ; norepinephrine ; hippocampus

原 著 (第15回徳島医学会賞受賞論文)

ヒトパルボウイルス B19による急性心不全が疑われた5症例の臨床的検討

三 谷 裕 昭

三谷内科

(平成17年10月13日受付)

(平成17年11月14日受理)

今年2月~3月,伝染性紅斑小流行期の成人感染症において急性心不全症状を呈した5例を経験し,その臨床経過を検討した。症例は女性4例と男性1例で,主訴は顔面浮腫,手関節痛2例,全身浮腫3例である。臨床検査成績では,相対的好中球増多,リンパ球減少,貧血,低補体血症と2例に蛋白尿,尿潜血を認めた。retrospectiveな体重増加は2.2Kgであり,ヒトパルボウイルスB19 IgM/IgG抗体は全例陽性であった。循環器的に,CTRの相対的縮小率は8.0%/1ヵ月で,3例に明らかなBNPの上昇が認められ,1ヵ月後正常化,%FSも改善傾向は示し,また,男性1例の回復期にecho free spaceが認められた。

以上,伝染性紅斑流行時期には貧血,急性心不全症状,急性腎炎所見,多発性関節炎などの病因の鑑別が重要で,さらに,心筋症関連ウイルスの1つともされており経過観察が必要になるかも知れない。

平成17年2月~3月にかけて,徳島県南地域で伝染性紅斑の小流行を認めたが,その時期に急性心不全が疑われた成人の5症例を経験したので報告する。近年,ヒトパルボウイルスB19(以下B19)は心筋炎^{1,8)},赤芽球性貧血^{9,11)},胎児水腫^{12,14)}などの成因ウイルスとされているが,本邦での詳細な報告¹⁵⁾は少ないため,今回,その臨床像および検査所見ならびに臨床経過を検討した。

対象および結果

対象は女性4例(33~67歳)および男性1例(53歳)の5例である(表1)。主訴は症例1,5は手関節痛と顔面および上下肢浮腫感,症例2,3,4は全身浮腫と軽度の息切れ,症例2は下肺野にラ音を聴取した。小児の伝染性紅斑のような典型的な発疹はなく,症例3,5にお

表1 臨床症状

No	1	2	3	4	5
初診日	05/01/29	05/02/05	05/02/07	05/02/21	05/03/14
年齢性別	41歳/女	67歳/女	42歳/女	53歳/男	33歳/女
主訴	手のむくみ	全身浮腫	顔足のむくみ	全身浮腫	関節痛足浮腫
発疹	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)
顔面上肢浮腫	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
下腿浮腫	(±)	(+)	(+)	(+)	(+)
呼吸困難	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
家族歴	(+)	(±)	(?)	(+)	(+)

いて顔面に軽度の紅斑を認めたが,他には明らかな所見はなかった。なお,症例5の右手関節痛は3週間ほど著明で日常生活に支障を来たした。感染経路は症例1,4,5では家族性,症例2は孫の保育所で感染が考えられたが,母親(31歳)は陰性であった。症例3の経路は不明である。

次に,一般臨床検査成績を表2に示す。全例白血球増減はなく,CRPも陰性であったが相対的に好中球増多とリンパ球の減少が認められた。初診時症例1~4に軽度貧血を認めたが,症例2~4は1ヵ月後に正常化し,症例5は2週間後Hb11.8まで低下した。他方,血小板は全例正常値を示した。血清学的に肝機能および腎機能検査には異常は示さず,症例2,3において尿蛋白,尿潜血および顆粒円柱を認め,急性腎炎の存在が疑われたが,1ヵ月後ほぼ正常化した。理学的臨床経過について,血圧は正常であつたが,体重は初診時より1ヵ月後平均2.2Kgの減少が認められた。治療として,症例2,4に利尿剤(フロセミド20mg/day)を7~10日間投与し,1ヵ月後,全例ほぼ臨床症状は回復した。

さらに,B19の感染を証明するために血液免疫学的検査を行った(表3)。B19 IgM/IgG抗体は全例陽性で,1ヵ月後IgM上昇は症例1のみで,他の症例は低下,IgG

表 2 一般臨床検査所見

No	1	2	3	4	5
白血球	4800	4500	5800	4800	5600
Neu/Lymph(%)	(nd)	76.2/16.7	69.6/17.7	75.7/16.0	72.4/20.3
赤血球($\times 10^4$)	353(nd)	391(392)	395(417)	374(406)	453(441)
Hb(g/dl)	11.2(nd)	11.7(12.3)	11.8(13.3)	12.4(13.6)	13.2(12.1)
血小板($\times 10^4$)	23.7(nd)	12.7(18.3)	29.7(25.7)	24.4(18.4)	29.3(36.1)
CRP(mg/dl)	0.1>	0.1	0.1	0.1	0.2
肝腎機能	正 常	正 常	正 常	正 常	正 常
検 尿	正 常	蛋白+(-) 潜血++(+)	蛋白++(+)	正 常	正 常
血圧(mmHg)	120/80	116/66	144/80	130/82	122/78
体重減少(Kg)	(nd)	(3.6)	(1.6)	(2.0)	(2.1)

nd: not done (): 初診時より1ヵ月後の値

表 3 免疫血清学的検査

No	1	2	3	4	5
HPVB19抗体 (IgM/IgG)	7.12/3.64 (7.78/9.34)	7.22/8.89 (6.88/11.8)	7.54/8.89 (5.53/7.30)	6.67/8.84 (1.81/7.98)	6.65/7.06 (6.32/12.2)
CH50	2(38)	27(37)	25(25)	nd	29(32)
抗核抗体	$\times 40 >$	40>	40>	40>	$\times 160$
CPK(IU/l)	50>	66	48	(201)	110(50)
TSH(μ IU/ml)	5.71	5.09	1.20	2.18	6.85
その他	RA10>	ASLO96	IgA368		RA10>

HPVB19: ヒトパルボウイルス B19, CH50: 血清補体価, TSH: 甲状腺刺激ホルモン, nd: not done (): 初診時より1ヵ月後の値

は1, 2, 5でさらに持続上昇を示した。血清補体価(CH50)は測定しえた4例全例低値を示し, 3例は1ヵ月後正常化したが, 症例3は3ヵ月後も低値で, さらにIgG抗体の再上昇が持続した。また, 症例5の1例に抗核抗体の陽性($\times 160$)を認めたが, その他は全例陰性である。関節炎を示した症例1, 5の血清RA反応は陰性で, 全身浮腫鑑別のために甲状腺機能も検査したが, TSHレベルにも大きな変化はなかった。

表4に循環器学的検査成績を示す。胸部X線上CTRは症例2~5の全例, 1ヵ月後その比は相対的改善を認め, 縮小率は平均8.0%であった。心電図は症例2~5でV1のPの2相性または陰性化を示し, 症例2, 3, 5は低電位で, 症例3ではV3, V4T波の陰性化を認めたが, 1ヵ月後全例正常化した。BNP(ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド)の上昇を示したのは自覚症状を呈した症例2~4で, その値は1ヵ月後全例正常化した。症例5はCTRの縮小がみられるものの, 初診時よりBNPの増加は示さなかった。心エコーによる%FSは表4に示した如く, 症例2~4において, 1ヵ月後軽度改善を

示したが, 症例4の回復期(1ヵ月後)にpericardial effusionと思われるわずかなecho free spaceを認めた(図1)。さらに, 図2に症例3の胸部X線と心電図の経過を示す。初診時CTR47.2%より1ヵ月後41.8%に縮小し, 心電図上の所見は回復期には正常化し, BNPも92.2pg/mlから10.1pg/mlと低下した。図3に症例5の胸部X



図1. 症例4の回復期の胸部X線と心エコー。心拡大は示さないが, わずかなecho free spaceを認める。

表4 循環器学的検査

No	1	2	3	4	5
CTR(%)	50 >(nd)	50 (48.2)	47 (41.8)	47 (45.0)	46 (41.2)
ECG	正常	低電位	V34陰性 T	high T	平低 T
[P in V1]	正常	2相性	陰性	2相性	2相性
BNP(pg/ml)	(10.4)	183 (14.4)	92 (10.1)	86 (19.8)	10 (11.8)
心エコー(%FS)	nd	34 (40.0)	36 (39.8)	32 (43.3)	nd

CTR:心胸郭比[]: ECG V1のP波, BNP:ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド
%FS:左室径短縮率, nd: not done (): 初診時より1ヵ月後の値

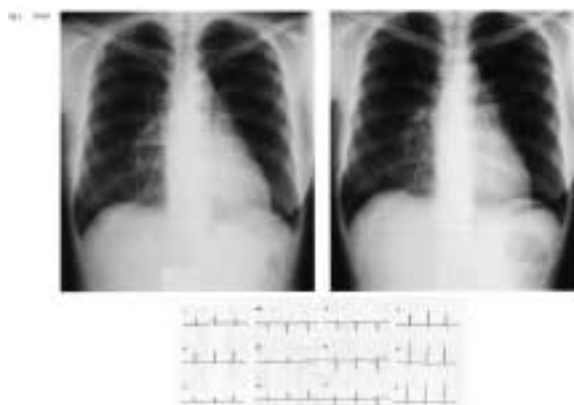


図2 症例3の急性期(左)と回復期(右)の胸部X線とその心電図経過。CTR, BNPとも1ヵ月後改善し, 心電図 V3V4の陰性 T波も正常化した。

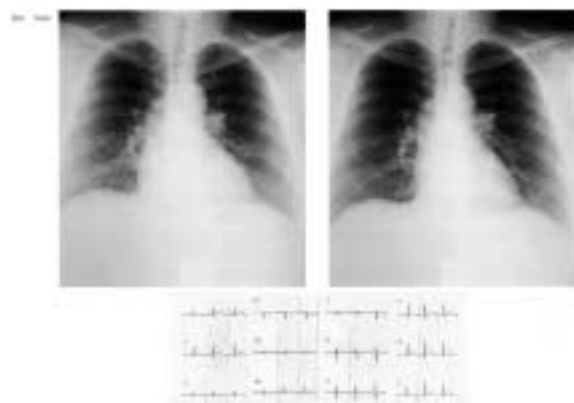


図3 症例5の急性期(左)と回復期(右)の胸部X線とその心電図経過。初診時BNPは正常値を示したが, 1ヵ月後CTRの縮小と心電図の低電位の改善を認めた。

線と心電図を示す。初診時BNPは正常であったが, 経過と共にCTRは46.1%から41.2%に縮小し, 体重も2.1Kg減少を示した。また, 前述の如く心電図所見も改善した。

考 察

ヒトパルボウイルス B19は, 1975年, Cossart ら¹⁶⁾により血液サンプルからウイルス粒子として発見され, 現在, 小児の伝染性紅斑の原因ウイルスとされている。一般的に, B19感染後血中ウイルスは1~2週間陽性になるが, その後, IgM抗体上昇とともに陰転化する。発疹や関節痛は2~3週後に出現し, 同時に網状赤血球が著減, 血中Hbは低下, IgGは上昇するが^{9,10)}, 近年, 諸種の疾患病態との関連性が注目を浴びている^{13,17)}。循環器系疾患では心筋炎^{18,19)}, 拡張型心筋症^{7,8)}, 急性心筋梗塞類似疾患²⁰⁾など, 他方, 赤芽球前駆細胞障害による貧血⁹⁾, 急性腎炎^{21,23)}や急性関節炎^{24,25)}等が報告されている。Bültmann⁵⁾およびKlingel ら⁶⁾はこれらの疾患群に対して endothelial cell mediated disease の概念を提唱している。また, 妊娠初期~中期に初感染すると高頻度に胎児水腫が認められ^{12,14)}, 出産後の新生児心筋症の原因ともされている^{8,12)}。すなわち, B19のウイルスレセプターは有核赤血球¹¹⁾と小血管内皮細胞^{5,6,26,27)}が主たる臓器とされ, 皮膚紅斑内皮細胞にもウイルス顆粒が免疫組織学的に検出されており²⁸⁾, したがって, 多様な臨床病態はこれらを介したものと考えられる。

今回, 伝染性紅斑流行期に急性心不全症状を呈した5症例を経験した。成人のB19初回感染でもすべての症例で明らかな臨床症状を呈するとは限らず, 軽度の貧血, 眼瞼や手むくみのみで経過する場合もあると考えられる。本成績でも, 症例1,5は関節炎型心不全, 症例2,3,4は浮腫型心不全を主訴と, 症例2,3は急性腎炎を思わせる所見を呈していた。臨床的特徴は軽度の顔面, 上下肢浮腫と貧血, 成人では好中球増多, リンパ球減少^{13,21)}, 低補体血症^{15,21,22)}, 相対的心拡大, V1のP波陰性化, 心不全所見としてのBNP上昇が認められたが, 高齢になると心筋虚血変化が加味されるかも知れない。また, 症例3の心電図V3V4T波の陰性化が急性心筋炎を示す

ものかどうか不明であるが、冠動脈硬化病変によるものとは考えがたい。症例5は手関節痛が著明で日常生活に支障を来たしたが、相対的心拡大の改善も認められたもののBNPは正常値を示し、若年者の病態は多様であると考えられるが、本疾患とBNPの報告は認められず、ウイルス性潜在性心不全の検索に有用と考えられる。心筋炎の生検サンプルよりB19ウイルスがPCR法などで検出^{3,4)}されたが、LotzeらはIDCではB19陽性率27%と報告し、免疫組織化学法による同定では主たる感染部位は心筋細胞より心筋内小血管内皮細胞とされている^{6,7)}。その血管周囲の浸潤細胞、すなわちCD3陽性リンパ球やマクロファージから分泌されたTNF α 、INF γ などのサイトカインが細胞障害性に作用し、二次的に心筋炎による心不全や心筋症を併発したと推察される¹⁾。また、CAG正常、急性心筋梗塞症状を示した症例で高頻度に生検材料よりB19のウイルスが陽性との報告²⁰⁾があり、上記成因によると思われる。また、内皮細胞関連障害による考えると、皮膚紅斑や急性腎病変を理解しやすく、皮内小血管内皮細胞や腎系球体にB19およびC3のdepositが認められたことはTakahashiら、Margoらおよび著者らの成績の低補体血症の所見と合わせて興味もたれ^{15,21)}、CH50が低値持続期間は感染病巣の炎症の存在が考えられ予後判定の指標になるかも知れない。さらに高サイトカイン血症を示す症例が心筋炎を呈し¹⁾、免疫グロブリン投与¹⁹⁾と抗サイトカイン療法で一過性にB19 IgM抗体陰性化後再び陽性化し、その後、拡張型心筋症になったことが報告¹⁾されている。

また、B19のレセプターが赤芽球系細胞(P抗原)¹⁾にあり、その障害による貧血が認められている。特に、妊娠10~20週の初回感染は高頻度に胎児感染を合併し胎児水腫の原因となり、その報告^{12,14)}も多い。一般的に妊娠中期までを対象とした疫学調査では65%がB19 IgG抗体が陽性であるが、IgG抗体陰性者がその期間に感染すると30%の胎児感染を示し、初回感染妊婦の10%が死産となるとの報告¹⁴⁾もある。その原因は骨髄外造血臓器を含めた機能障害とされている。さらに、Bartonら⁸⁾は先天性心筋症の症例を示している。これら、B19のウイルス抗原陽性時期と血液障害の経過はAndersonら⁹⁾の実験により詳細に報告されている。その他、急性関節炎の12.4%がIgM抗体陽性²⁴⁾で、さらに、Margoら²⁹⁾はconnective tissue diseaseで、Ohtsukaら³⁰⁾はsystemic sclerosisの皮膚組織よりB19の有意な陽性所見を示しており、症例5はANA \times 160で著明な関節痛を認めたこと

は今後の経過観察を必要とする。

B19感染症による合併症の注目本邦において比較的少なく、その臨床の詳細な経過報告も少ない。布上¹³⁾が述べているように、多様な病変がsubclinicalな状態にある可能性があり、日常临床上、伝染性紅斑流行時期には注意を要すると考えられる。また、小児感染時は母親の妊娠の可能性があり、保健衛生上の管理が重要と推察された。

(本論文要旨は第231回徳島医学会において発表した)

謝 辞

本研究を報告するにあたり御協力いただいた馬原文彦博士、澤田誠三博士および塩野義製薬の各位に深謝致します。

文 献

- 1) Nigro, G., Bastianon, V., Colloridi, V., Ventriglia, F., *et al.*: Human parvovirus B19 infection in infancy associated with acute and chronic lymphocytic myocarditis and high cytokine levels: Report of 3 cases and review. *Clin. Infect. Dis.*, 31 : 65-69, 2000
- 2) Lamparter, S., Schoppet, M., Pankuweit, S., Maisch, B.: Acute parvovirus B19 infection associated with myocarditis in an immunocompetent adult. *Hum. Pathol.*, 34 : 725-728, 2003
- 3) Klein, R. M., Jiang, H., Niederacher, D., Adams, O., *et al.*: Frequency and quantity of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsies from patients with suspected myocarditis or idiopathic left ventricular dysfunction. *Z Kardiol.*, 93 : 300-309, 2004
- 4) Pankuweit, S., Moll, R., Baandrup, U., Portig, I., *et al.*: Prevalence of parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum. Pathol.*, 34 : 497-503, 2003
- 5) Bültmann, B. D., Klingel, K., Sotlar, K., Bock, C. T., *et al.*: Fatal parvovirus B19 associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: An endothelial cell-mediated disease. *Hum. Pathol.*, 34 : 92-95, 2003
- 6) Klingel, K., Sauter, M., Bock, C. T., Szalay, G., *et al.*: Molecular pathology of inflammatory cardiomyopathy. *Med Microbiol. Immunol.*, 193 : 101-107, 2004
- 7) Lotze, U., Egerer, R., Tresselt, C., Glück, B., *et al.*:

- Frequent detection of parvovirus B19 genome in the myocardium of adult patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Med. Microbiol. Immunol.*, 193 : 75-82, 2004
- 8) Barton, L. L., Lax, D., Shehab, Z. M., Keith, J. C.: Congenital cardiomyopathy associated with human parvovirus B19 infection. *Am. Heart J.*, 133 : 131-133, 1997
- 9) Anderson, M. J., Higgins, P. G., Davis, L. R., Willman, J. S., *et al.*: Experimental parvovirus infection in humans. *J. Infect. Dis.*, 152 : 257-265, 1985
- 10) Pattison, J. R.: The pathogenesis of diseases associated with B19 virus. *Behring Inst. Mitt.*, 85 : 55-59, 1990
- 11) Brown, K. E., Anderson, S. M., Young, N. S.: Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for B19 parvovirus. *Science*, 262 : 114-117, 1993
- 12) Anderson, M. J., Khousam, M. N., Maxwell, D. J., Gould, S. J., *et al.*: Human parvovirus B19 and hydrops fetalis. *Lancet* 1 : 535, 1988
- 13) 布上 薫: ヒトパルボウイルス B19. *日本臨床 (増刊号 7)* 63 : 329-331, 2005
- 14) Devine, P. A.: Parvovirus infection in women. *Prim Care Update Ob/Gyns*, 9 : 149-153, 2002
- 15) Nakazawa, T., Machi, T., Kitagawa, S., Miyamori, H., *et al.*: Parvovirus infection and generalized edema in adults. *Int. Med.*, 34 : 163-165, 1995
- 16) Cossart, Y. E., Field, A. M., Caut, B., Widdows, D.: Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1 : 72-73, 1975
- 17) Weir, E.: Parvovirus B19 infection: fifth disease and more. *CMAJ*, 172 : 743-745, 2005
- 18) Dettmeyer, R., Kandolf, R., Baasner, A., Banaschak, S., *et al.*: Fatal parvovirus B19 myocarditis in an 8-year-old boy. *J. Forensic Sci.*, 48 : 183-186, 2003
- 19) Stouffer, G. A., Sheahan, R. G., Lenihan, D. J., Patel P.: The current status of immune modulating therapy for myocarditis: A case of acute parvovirus myocarditis treated intravenous immunoglobulin. *Am. J. Med. Sci.*, 326 : 369-374, 2003
- 20) Kühn, U., Pauschinger, M., Bock, T., Klingel, K., *et al.*: Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation*, 108 : 945-955, 2003
- 21) Komatsuda, A., Ohtani, H., Nimura, Yamaguchi, A., *et al.*: Endocapillary proliferative glomerulonephritis in patient with parvovirus B19 infection. *Am. J. Kidney Dis.*, 36 : 851-854, 2000
- 22) McAuley, I. W., Sepandj, F., Schlech, W.: Parvovirus B19-induced constellation of acute renal failure, elevated aminotransferases and congestive heart failure. *Can. J. Infect. Dis.*, 8 : 53-55, 1997
- 23) Chakravarty, K., Merry, P.: Systemic vasculitis and atypical infections: report of two cases. *Postgrad. Med. J.*, 75 : 544-546, 1999
- 24) Reid, D. M., Reid, T. M., Brown, T., Rennie, J. A. N., *et al.*: Human parvovirus-associated arthritis: a clinical and laboratory description. *Lancet*, 1 : 422-425, 1985
- 25) White, D. G., Woolf, A. D., Mortimer, P. P., Cohen, B. J., *et al.*: Human parvovirus arthropathy. *Lancet*, 1 : 419-421, 1985
- 26) Magro, C. M., Dawood, M., Crowson, A. N.: The cutaneous manifestation of human parvovirus B19 infection. *Hum. Pathol.*, 31 : 488-497, 2000
- 27) Magro, C. M., Crowson, A. N., Dawood, M., Nuovo, G. J.: Parvoviral infection of endothelial cells and its possible role in vasculitis and autoimmune diseases. *J. Rheumatol.*, 29 : 1227-1235, 2002
- 28) Takahashi, M., Ito, M., Sakamoto, N., Shimizu, N., *et al.*: Human parvovirus B19 infection: Immunohistochemical and electron microscopic studies of skin lesions. *J. Cutan. Pathol.*, 22 : 168-172, 1995
- 29) Magro, C. M., Nuovo, G., Fem, C., Crowson, A. N., *et al.*: Parvoviral infection of endothelial cells and stromal fibroblasts: a possible pathogenesis role in scleroderma. *J. Cutan. Pathol.*, 31 : 43-50, 2004
- 30) Ohtsuka, T., Yamazaki, S.: Increased prevalence of human parvovirus B19 DNA in systemic sclerosis skin. *Bri. J. Dermatol.*, 150 : 1091-1095, 2004

Clinical studies on 5 adult patients of suspected acute heart failure due to human parvovirus B19 infection

Hiroaki Mitani

Mitani Clinic, Tokushima, Japan

SUMMARY

The clinical and laboratory findings of 5 adult patients with recent human parvovirus B19 infection in Anan city (from January to February 2005) were reported. They showed local and generalized edema and/or arthritis. Clinical examinations showed relative neutrophilia with lymphocytopenia, anemia, hypocomplementemia in all patients and proteinuria with hematuria in 2 cases(No 2, 3) Erythema were recognized in only 2 younger cases(No 3, 5) Mean weight increase due to edema was 2.2Kg. All 5 patients were positive for human parvovirus B19 IgM/IgG antibody. After treatment, CTR decreased 8.0% on an average, and elevated BNP levels markedly declined one month later in 3 cases(No 2, 3, 4) %FS also reduced in these cases, and one case(No 4) observed slight degree of echo free space (probably pericardial effusion)

When human parvovirus B 19 is prevalent, differential diagnosis of the symptoms such as anemia, dyspnea, oligouria and polyarthralgia are mandatory. If human parvovirus B19 infection is suspected, virus-related cardiomyopathy should be considered.

Key words : Parvovirus B19, heart failure, anemia, nephritis

学会記事

第15回徳島医学会賞受賞者紹介

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

第15回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定いたしました。受賞者の方々には第232回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金10万円及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は本号185～194ページに掲載しています。

（大学関係者）



氏名：森島真幸
もりしま まさき
 生年月日：昭和52年9月28日
 出身大学：四国大学生生活科学部
 管理栄養士養成課程
 所属：徳島大学大学院ヘル
 スパイオサイエンス
 研究部医療栄養科学
 講座代謝栄養学分野

研究内容：自発的高運動性モデルラット SPORTS の海馬では monoamine oxidase A 活性が低下している

受賞にあたり：

このたびは、第15回徳島医学会賞に選考していただき、関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

私は、回転カゴ運動において自発的に長距離走行をする SPORTS ラット (Spontaneously-Running-Tokushima-Shikoku; SPORTS, Wistar 系) を用いて研究を行っています。この SPORTS ラットは市販の Wistar 系ラットに比べ、6～10倍の自発運動を行います。近年、現代人の運動不足は深刻な社会問題となっておりますが、その主要な原因は運動に対する欲求の低下であると考えられます。SPORTS ラットは運動に対するモチベーションが高く、その制御中枢である脳における分子基盤の解明

は新しい運動不足予防法の開発に貢献できるものと期待されます。現在、SPORTS ラット脳（海馬）ではモノアミンの代謝分解酵素である monoamine oxidase A の活性が低く、これによる細胞外モノアミンとくにノルエピネフリンの増加が高い運動習慣を規定しているのではないかと研究成果が得られております。しかし、動物の情動、行動は脳内の複雑な分子ネットワークにより成り立っておりますので、未だ、『SPORTS ラットはなぜ運動を好みよく走るのか』という大きな研究のスタート地点に立ったに過ぎません。

今回の受賞を励みに、今後も SPORTS ラットの高い運動習慣を規定する脳内分子基盤の解明に向けて、さらなる努力を続けていく所存です。最後になりましたが、本研究を進めるにあたって御指導、御助言を頂きました代謝栄養学分野の中屋豊教授、ならびに諸先生方、さらに SPORTS ラットを見い出され、当研究室にご提供いただいた四国大学生生活科学部の久岡文子教授、篠宮幸子先生に心より感謝申し上げます。

（医師会関係者）



氏名：三谷裕昭
みたにひろあき
 生年月日：昭和21年10月31日
 出身大学：徳島大学医学部
 所属：三谷内科
 研究内容：内科一般、甲状腺
 および糖尿病代謝

受賞にあたり：

この度、第15回徳島医学会賞に選考して頂き、先生方ならびに関係各位の皆様には厚く御礼申し上げます。

昨年も県南地域で「伝染性紅斑」が小流行していましたが、小児より母親への感染でその母親は著明な多発性関節痛と自己抗体陽性の1例を経験し、最初、自己免疫疾患を考えましたが、家族歴よりヒトパルボウイルス IgM/IgG 抗体も同時に検索し、同ウイルスによる急性関節炎と診断しました。ANA 陽性は合併と推察していました。

平成17年2月、上記症例と同年代で家族歴を有する軽度の手関節炎と顔面浮腫を主訴とする患者が来院し、RA とウイルス検査を施行し IgM/IgG 抗体陽性で今回の症例1となりました。ところが、同週に全身浮腫、息切れ、

軽度の低SO₂血症を呈する2例目が受診し、X-P,ECG, その他の一般臨床検査, BNP,CH50, ANA などとを検査しました。臨床症状を有するため、成人同ウイルス感染症による急性心不全の合併を考えましたが、尿蛋白, 潜血陽性, 顆粒円柱陽性で急性腎炎も否定できませんでした。しかし、腎機能正常のため、利尿剤投与のみで経過観察をしました。

感染源は孫の保育所と考えられ、その母親(31歳)のウイルスIgM/IgG抗体は陰性でした。その後、2~3週間に、症例3~5が来院し、同ウイルスによる心不全と診断しましたが、まだ、詳細な病因や合併症の知識もなかったため、網状赤血球の減少は検索できませんでし

た。

そこで、約1ヵ月、全例に再来していただき、再検査したつもりでしたが、やはり不十分でした。本邦での心不全の報告は1論文ありましたが、外国での報告は多く、その合併症も多彩で、心筋症、胎児水腫、赤芽球系貧血、腎炎、膠原病など、伝染性紅斑流行期には内科的にも、とくに、妊娠可能な母親は子供よりの感染の機会が多く、保健環境上注意を要するものと考えられました。

今回の受賞を励みとし、流行期の諸種臨床症状に注意し、さらに検討を重ねて行きたいと思います。最後に、本症例研究に御協力いただいた馬原文彦博士、澤田誠三博士および塩野義製薬の各位に深謝いたします。

学会記事

第231回徳島医学会学術集会（平成17年度夏期）
平成17年8月28日（日）：於 徳島プリンスホテル

教授就任記念講演

泌尿器科腫瘍に対する腹腔鏡下手術

金山 博臣（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部先端医療創生科学講座泌尿器
科学分野）

腹腔鏡下手術は低侵襲な手術療法として様々な領域において普及してきたが、泌尿器科領域においても多くの疾患に対して導入が進められてきた。徳島大学病院泌尿器科においても初期より積極的に腹腔鏡下手術を導入し、四国の泌尿器科腹腔鏡下手術の導入・普及に努めてきた。今回特に泌尿器科腫瘍に対する腹腔鏡下手術の現状について概説する。

近年泌尿器科領域においても腫瘍に対する手術療法は根治性と低侵襲性を達成するために腹腔鏡下手術が導入されてきた。当科では副腎腫瘍に対して1994年より腹腔鏡下副腎摘除術を開始し、これまでに約60例に対して施行し、特に合併症もなく全例に腹腔鏡下副腎摘除術が完遂できた。関連施設も含めると約120例の腹腔鏡下副腎摘除術に関わってきた。副腎腫瘍では腹腔鏡下副腎摘除術が標準術式となり、開腹手術に比し疼痛の軽減および早期離床・早期退院が可能であり、悪性腫瘍が強く疑われる場合や巨大な褐色細胞腫など腹腔鏡下手術が困難と考えられる症例以外はすべて腹腔鏡下手術の適応となっている。

腹腔鏡下腎摘除術については、良性疾患に対する腎摘除術は1993年より開始したが、2000年からは腎細胞癌、2001年には腎盂尿管癌に対して腹腔鏡下手術を導入し高度先進医療として承認された。これまで腎細胞癌45例、腎盂尿管癌17例に施行し、1例の腎細胞癌症例で出血のために開腹手術に移行したが、その他大きな合併症もなく腹腔鏡下腎摘除術を完遂できた。関連施設も含めると約150例の腹腔鏡下腎摘除術に関わってきた。腎・尿管悪性腫瘍に対する腹腔鏡下手術は2003年から保険適応となり、腎周囲あるいは腎盂・尿管周囲に浸潤する進

行例を除いてすべて腹腔鏡下手術の適応となってきた。

一方、前立腺癌に対しては2001年より腹腔鏡下前立腺摘除術を開始し、2003年には高度先進医療として承認され、現在までに8例の症例に施行し良好な成績を得ている。難易度が高く有用性については現状では確認されていない。

泌尿器科腫瘍に対する腹腔鏡下手術は、副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘除術、腎細胞癌に対する腹腔鏡下根治的腎摘除術、腎盂尿管癌に対する腹腔鏡下尿管摘除術は保険適応されずすでに標準術式として多くの施設で安全に施行されている。疼痛も軽度で後遺症もなく、入院期間の短縮・早期社会復帰が可能であり、根治性と低侵襲性を両立している。一方、早期前立腺癌に対する腹腔鏡下前立腺摘除術は、手術術式はほぼ確立されたが、保険適応はされていない。また、小さな腎細胞癌に対する腎部分切除術や膀胱癌に対する膀胱全摘除術はまだ術式が確立されていない状況であり、今後手術術式の開発・実施に努めたい。

腹腔鏡下手術は、腫瘍以外にも小児の尿管異所開口を伴った形成不全腎に対する腎摘除術、水腎症に対する腎摘除術、腎盂尿管移行部狭窄症に対する腎盂形成術、腎下垂に対する腎固定術等、低侵襲治療として確立されてきた。今後も腹腔鏡下手術の開発・導入を積極的にすすめる。徳島大学および関連病院における腹腔鏡下手術の安全な普及に務め、患者様の期待にこたえたいと考えている。

セッション1：シンポジウム

心臓突然死を考える

座長 齋藤 憲（徳島大学医学部保健学科検査
技術科学専攻）

富永 俊彦（徳島県医師会生涯教育委員）

1. 徳島県における児童・生徒の突然死の現状と問題点
松岡 優（徳島県医師会心臓健診委員会）

新聞紙上で学校における突然死が発表されない年はありません。そこで本県における突然死の現状と問題点を検討してみました。

1. 症例の集計：知りえるルートが新聞紙上だけなので、全体像が把握できていない可能性がある。特

- に、ニアミス例は医師会、県教育委員会が連携しなければ、つかめない。県教育委員会は把握しているのしょうけれども、県医師会へは10年来の要望にもかかわらず、プライバシーを理由に知らされていない。
2. 突然死例の検証ができない。医学的に何が問題で、どう改善すべきかが、掘り下げられない。心臓健診の精度管理もできない。
 3. 県医師会心臓健診委員会が市町村教育委員会や県教育委員会とは異なるルート、すなわち、新聞などの情報からでは平成16年に4名の突然死、1例のニアミスがありました。平成17年度はすでに2名の突然死と1名のニアミスがありました。
 4. 今後の対策：保護者の了解の下、最低限、医師会への報告と学校における心電図の開示をして欲しい。そこから、心臓健診の精度管理や運動を含めた生活管理が議論できる。現状では心臓健診が形の上で出来上がっていても、文部科学省が心臓健診を始めた目的、すなわち、学校における保健管理および安全管理を達成したことになる。
 5. 突然死の6.7割が心臓死であり、ほとんどが運動中、運動後が多い。本県の最近の8例中、8例が運動場での運動中であった。心臓死の背景としては心筋症、心筋炎、冠動脈奇形、不整脈などがあります。
 6. 体外式自動除細動器は心臓が原因の場合、現場における蘇生に非常に有効であると思われます。そこで、まず、中学・高校での設置そして、大会での準備が望まれます。
 7. 心臓以外では気管支喘息や頭蓋内出血による突然死が報告されています。
 8. 平成16年度は小・中・高校生の22,245名が一次心電図検診を受け、そのうち577(2.6%)が要精密検査、要経過観察でした。二次心臓検診は対象者577名に対して394名、68%が心臓健診医療機関を受診していました。
 9. 児童・生徒における突然死は上記1から5に示した、死亡前には原因が不明の突然死よりも、数的には先天性心疾患の手術に至らなかった例や心臓手術後も後遺症や残遺症を持った児そして後遺症を持った川崎病児など、背景に心疾患があり、何時、死亡するかわからなかった突然死例の方が多です。これらの例は各学校現場では把握できて

います。しかし県教育委員会には報告義務がなく、県の全体像は集計されていません。今後、これらの例も掌握し、指導する必要があると思われます。

2. 心筋症の病理

- Duchenne 型筋ジストロフィー剖検例における心臓病変の検討 -
香川 典子(徳島大学医学部保健学科検査技術科学専攻)

家族性肥大型心筋症の一家系において心筋βミオシン重鎖遺伝子の点変異が報告されて以来、心筋症では多様な遺伝子異常が同定され、拡張型心筋症でも原因遺伝子としてジストロフィン、デスミン遺伝子などが発見されている。

進行性筋ジストロフィーは遺伝様式、臨床病態の違う多くの病型があるが、骨格筋の病理組織像は萎縮と変性を示すジストロフィック変化とよばれる共通の所見を呈する。このうち、Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)はX連鎖性劣性遺伝形式を呈する、最も頻度が高く、かつ重篤な筋ジストロフィーである。1987年、原因遺伝子が解明され、遺伝子産物がジストロフィンと命名された。ジストロフィンは筋細胞膜の内側にあって、収縮蛋白を細胞膜に固定し、細胞膜を補強している。ジストロフィンの欠損するDMDでは筋収縮による機械的損傷に対する抵抗性の低下が筋崩壊を招くと考えられている。以前からDMDには骨格筋のみならず心筋にも変化があることが知られており、心不全の原因と推測されている。DMD剖検心の病理形態的变化について報告する。

DMD285例を対象とした我々の検討では、心重量は減少109例、正常107例、増大69例であった。重量増加例では66%に心室壁の肥厚、80%以上に心腔の拡張など拡張型心筋症の肉眼像を呈し、心不全の頻度が高かった。DMD心の病理学的所見の中で最も顕著に認められる変化は線維化であった。肉眼的に捉えることのできる線維化巣(瘢痕)は心重量にかかわらず、半数の症例に見られた。線維化の強い部位は左室後壁と側壁で、壁の外側を主座としている点特徴的であった。脱落心筋線維を置き換える置換性の線維化が目立った。骨格筋に見られるようなオパーク細胞、分節性壊死などの変性過程の心筋はほとんど見られなかった。

心筋梗塞や心筋症における心筋細胞の細胞接着分子の発現が収縮力低下や不整脈発生に関与していることが報

告されている。細胞接着分子NCAM, N-cadherin, β -catenin, および gap junction を構成する connexin43 について免疫組織化学的に検討したところ, いずれも心筋細胞の介在板に発現し, DMD 例では対照に比べ発現が減弱していた。心筋細胞間の興奮伝播は gap junction を介して行われており, DMD 例における心筋細胞の細胞接着分子の発現低下は心の興奮伝播の遅延や異常を引き起こし, 不整脈発生の一因になる可能性が示唆された。

3. Brugada 症候群の取り扱い

- Brugada 型心電図をどう管理するか -

野村 昌弘 (徳島大学総合科学部人間社会学科人間科学)

1992年, Brugada らが右側胸部誘導における特異な形態をした ST 上昇と右脚ブロック所見が, 夜間睡眠中に好発する心臓突然死と密接に関連し, 特発性心室細動の重要な基質であることを明らかにして, Brugada 症候群と呼ばれるようになった。Brugada 型心電図は, わが国ではそれほど稀な心電図異常ではなく, ことに saddle-back 型 ST 上昇は集団検診や日常臨床でしばしば遭遇するが, 一部に致死的不整脈を起こす例があり, 無症候性 Brugada 症候群でも数%の死亡例が報告されている。それゆえに, Brugada 症候群の診断および予後評価は, 日常臨床に携わる医師にとって心得ておくべき大切な問題となってきた。

Brugada 症候群および無症候性 Brugada 症候群の経過観察ないし日常生活の指導指針などについていろいろな提案が提唱されており, 前者に対しては植込み型除細動器が唯一の治療法であることについては意見が一致しているが, 後者の対策については未だ一致した見解がない。Brugada 症候群の予後評価に関して, Brugada らは, 心室プログラム刺激による心室細動誘発の重要性を報告しているが, 一方では Priori らは心室プログラム刺激による誘発と累積生存率は関連性がみられないと報告している。また, Atarashi らは無症候性 Brugada 型心電図の予後は, 比較的良好であると報告しているが, Brugada 型心電図の取り扱いに関しては慎重でなければならないと注意を喚起している。

Brugada 症候群では, 性別, 突然死の家族歴, 失神の病歴, 心電図における coved 型や V1 誘導の S 波の幅, SCN5A 遺伝子変異の存在, ^{123}I -MIBG 交感神経心

筋シンチ異常, 心室遅延電位, QT dispersion および T 波交互脈等の存在が予後規定因子として報告されている。

われわれは, 無症候性の saddle-back 型 Brugada 型心電図例 (0.5~1.0mm 程度の軽度の ST 上昇例) において, ビルジカニド薬物負荷で典型的な coved 型 ST 上昇を呈し, 電気生理学的検査で心室細動が誘発された症例を数例経験している。無症候性であっても, Brugada 型心電図を認めれば心室細動を起こす症例もあり, 突然死への予防手段を講じる必要性を痛感している。私は, 外来診療において, Brugada 型心電図例の突然死を含む本病態の説明を十分して, 同意が得られれば心室遅延電位の有無チェック, ^{123}I -MIBG 交感神経心筋シンチおよびビルジカニド薬物負荷をスクリーニング検査として施行して, 突然死の予見を行っている。今後の研究により, 無症候性 Brugada 型心電図例の取り扱い方は変わり, 統一したスクリーニング検査が確立される日が近く訪れると思われる。(参考文献: 森 博愛, 野村昌弘共著 Brugada 症候群の臨床. 医学出版社2005年)

4. 後天性 QT 延長症候群の病態

- 薬剤誘発例の検討 -

山本 浩史 (徳島県立三好病院循環器科)

QT 延長症候群 (LQTS) とは, 種々の原因により心電図上, QT 時間の延長を呈し, torsade de pointes (TdP) と呼ばれる特有の多形性心室頻拍や心室細動を生じ, 失神発作や突然死をきたしうる疾患である。特に薬剤誘発例においては医療事故に結びつく可能性もあり, 臨床的に特に重要である。

LQTS の病因別には, Jervell and Nielsen 症候群および Romano Ward 症候群, Andersen 症候群に代表される先天性 LQTS と二次性的原因による後天性 LQTS に分けられ, 後者の頻度がかなり多い。近年, 先天性 LQTS の病因が心筋のイオンチャネルをコードする遺伝子の異常であることが判明し, また, 一部の後天性 LQTS 例でもチャネル遺伝子の塩基配列異常が発見され, 後天性例もまた先天性のチャネル異常症である可能性が指摘されている。

QT 延長の原因として抗不整脈薬 (キニジン, アミオダロンなど) および抗菌薬 (エリスロマイシン, スパルフロキサシンなど), 抗真菌薬 (ケトコナゾール, イトラコナゾールなど), 向精神薬 (イミプラミン, ハロペ

リドールなど), 抗ヒスタミン薬 (テルフェジンなど), H_2 遮断薬 (シメチジンなど) などの薬剤や心疾患 (心筋炎, 心筋梗塞), 著明な徐脈 (完全房室ブロック, SSS), 電解質異常 (低 K 血症, 低 Mg 血症), 内分泌疾患 (甲状腺機能低下症), 脳血管障害 (くも膜下血腫, 脳出血), 栄養障害, 感染症がある。以上のように原因は多岐にわたっており, 特に薬剤誘発例についてはその服用歴, 併用薬に注意が必要である。

失神発作の既往や多形性心室頻拍を認める患者では, 本疾患を念頭において QT 延長の有無や家族歴, 症状出現時の状況, QT 延長をきたす薬剤の服用歴や電解質異常の有無などについて聴取, 検査する。QT 間隔は心拍数 (特に先行 RR 間隔) に依存するので Bazett の補正式 ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) を用いる。QT 時間の延長は十二誘導心電図の各誘導の中で最長の QT 時間をもって評価する。また, 抗不整脈薬誘発例では QRS 幅の延長などにも注意が必要である。TdP の心電図上の特徴は文字通り “軸のねじれ” のごとく QRS 波の波形や振幅が心拍ごとに変化する多形性心室頻拍で, 自然停止することも多い。TdP にはその開始様式に特徴があり, 期外収縮の代償性休止期後の心拍の U 波が増高し, それに引き続き短い連結期で頻拍が開始することが多い (Long short ventricular cycle length)。

後天性 LQTS の治療については TdP の出現時には, まず原因薬剤の中止や電解質の補正など QT 延長の原因を除去する必要がある。徐脈または期外収縮後の代償性休止期が TdP 出現の引き金になっている場合には, 一時的 pacing や硫酸 atropin (0.01 mg/kg), isoproterenol 点滴静注 ($0.01 \sim 0.05 \mu\text{g/kg/min}$) で心拍数を上昇させることは有効である。最近では, 硫酸マグネシウムの静注 ($1 \sim 2 \text{ g i.v. } 5 \sim 20 \text{ mg/min d.i.v.}$) が第一選択になっている。

5. 致死性不整脈の非薬物療法

大谷 龍治 (徳島赤十字病院循環器科)

心臓突然死の多くは致死性不整脈によって引き起こされる。これは徐脈性不整脈 (洞停止や完全房室ブロックによる心停止) と頻脈性不整脈 (心室頻拍や心室細動) に大別される。前者には永久ペースメーカー治療が確立されているが, 後者の予防・治療には未だ確実なものはない。以前は抗不整脈薬による予防に頼るしかなかった

が, 一旦発作を生じれば致命的なため, 発作を停止させる植え込み型徐細動器 (ICD) が考案された。現在 ICD の突然死予防効果については豊富な海外データで証明されており, 保険承認も得られている。このため当院では植え込み適応基準に合致する症例に対して積極的に治療を行ってきた。

現在の ICD システムは single chamber (VVI 型) と dual chamber (DDD 型) が選択可能である。植え込みも経静脈リードを使用することによって, 一人の内科医が植え込みから心室細動誘発-ICD による停止効果確認まで全ての行程を 2 時間以内で終了できる。患者さんへの侵襲も低く, これまで 30 例以上の症例を治療してきたが, 左室駆出率 30% 未満の症例も含めて術中死なく全て独歩退院可能であった。

このように安全性の高い治療であるものの, 実際の治療に際しては問題点も存在する。道路交通法の改定に伴って ICD 植え込み患者さんの運転免許交付・更新の制限が植え込みを勤める際の障害となる。また, 発作を最小限に予防するため抗不整脈薬の併用は必須で, 副作用のある薬剤を中止できることはない。低心機能の症例に対しては, 不整脈死は予防できても心不全死からの予後改善は得られない。現行デバイスの限界として誤作動による無用のショック通電が僅かに存在すること, このような機器を植え込まれたことによる精神的な負担をいかに少なくするかなどの問題はあがるが, 事前のインフォームドコンセントを充分行うことでこれまで対応できている。

現在本治療に心不全の改善効果を付加した心臓再同期療法 (CRT) 機能付き ICD が海外では使用され, 効果を上げている。今後本邦でも使用可能になれば, 心不全死の予後改善効果に期待が持たれる。

以上のような ICD 治療に関する治療の現況を, 当院での治療成績を交えながら紹介する。

セッション 2 : 公開シンポジウム

健康であるために何をすべきか

座長 伊東 進 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態予防医学講座臓器病態治療医学分野)
馬原 文彦 (徳島県医師会生涯教育委員)

1. 肝炎・肝がん

清水 一郎（徳島大学病院消化器内科）

1. ウイルス性肝炎と慢性化

肝炎を起こす原因の中で、わが国で遭遇する機会の多いのは、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、およびC型肝炎ウイルスに由来するウイルス性肝炎です。これ以外にも多量飲酒によるアルコール性肝炎や肥満に伴う脂肪肝の状態から肝炎に至る場合が増加傾向にあります。

ウイルス性肝炎の中でもA型肝炎ウイルスによるものは一過性の急性肝炎で終わり慢性化しませんが、B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスの場合は慢性化することがあります。急性肝炎とは肝炎ウイルスによって肝障害が起こり、肝機能検査項目のGOT(AST とも呼ぶ) やGPT(ALT) がたとえ異常高値を示したとしても、ほとんどの場合一過性で、肝炎ウイルスも肝臓から取り除かれて、数ヵ月以内には正常な肝臓に戻るものです。これに対して慢性化とは、急性肝炎から6ヵ月以上経っても肝臓の中に肝炎ウイルスが生き残り、このため、肝障害が消長しながらもいつまでも存続する状態を意味します。この慢性化が私たちの健康を脅かすやっかいな(慢性肝炎を経由して)肝硬変と肝がんを引き起こすからです。

近年、B型ウイルス性肝炎は感染防止対策の普及により次第に減少しており、今日、ウイルス性肝炎の大半はC型肝炎ウイルスに由来します。このため私たちの健康を維持するためには、何よりもC型肝炎ウイルスから肝臓を守ることが大事になります。

2. C型ウイルス性肝炎と肝がん

残念ながらC型肝炎ウイルスは1989年に発見されるまで、その存在を知る方法がありませんでした。このため1989年以前の輸血などによりC型肝炎ウイルスに感染した可能性があります。C型肝炎ウイルスによる急性肝炎は自覚症状に乏しく、本人ですらいつ感染したか気付きません。その後の慢性肝炎や初期の肝硬変でもほとんど自覚症状がありません。しかもゆっくりと進行し20~30年かけて肝硬変に至ります。厄介なのは放置すると極めて高率に肝がんを合併することで、30~40年で肝癌が出現します。そしてGOTやGPTの異常高値が続くことは増悪の速度を速めることになりませんが、一方で肝硬変や肝がんの現状の障害程度を必ずしも反映しません。中には正常値を示す場合もあります。

自覚症状がなく、ゆっくりと進行するC型ウイルス性肝炎から肝臓を守るためには、GOTやGPTに加え、血小板や特異な腫瘍マーカーなどを含む血液検査、腹部超音波検査やCTなどを定期的にチェックして自分の肝臓の状態を把握する必要があります。肥満や多量飲酒は肝障害の増悪速度を速めます。そして可能な限り、C型肝炎ウイルスを肝臓から取り除くことのできる唯一の薬、インターフェロンの治療を受けて下さい。たとえC型肝炎ウイルスが除去できなくとも増悪速度にブレーキを掛けて肝がんの出現を阻止することができます。

2. 食道・胃・大腸がん

食道・胃・大腸がんの早期診断と治療

春藤 譲治（徳島県胃腸胆道疾患研究会）

最近のわが国における消化管癌の死亡率では、食道癌はわずかながら増加傾向、胃癌は減少傾向、大腸癌は増加傾向にあります。消化管の癌では、腹部不快感、出血等の症状出現時には手がつけられない進行癌になっていることがあります。しかし『症状が出る前に検診を受け、早期癌の状態で見つければ、癌で命を落とすことはありません。今回は、わが国における食道、胃、大腸癌の現状と癌の早期診断および最近の治療法について報告するとともに、皆様方がどのような点に注意すればよいのかについてお話ししたいと思います。

食道癌では、胃癌や大腸癌より転移し易いため、より早期の状態で見つければなりません。小さな食道癌でも内視鏡検査時にヨード染色をしますと診断が可能です。食道癌の発生の危険度の高い、50歳以上の男性で、飲酒、喫煙歴のある人は、上部消化管の検査時にはX線検査よりも内視鏡検査を是非受けて下さい。

胃癌死亡率の減少の理由としては食塩摂取量の減少、Helicobacter pylori 菌感染率の低下および検診の普及、医療機器、治療法の進歩等により癌の早期診断、早期治療が可能となったことなどが考えられています。最近胃癌の治療法は著しく進歩しており、内視鏡的胃粘膜切除術で治療が出来るようになりました。リンパ節転移がなければ3cm以上の比較的大きな早期癌まで一括切除が可能となっています。また腹腔鏡下胃切除術が開発され、開腹手術をしなくても治療が可能となりました。このような治療可能な胃癌を発見するためには、無症状の時期に胃集団検診、人間ドック等あらゆる機会を利用し検診

を受けることが大切であります。また家族歴のある人は、20歳以上になれば *Helicobacter pylori* 菌感染の有無を調べておく必要があると思います。

大腸癌罹患率増加の理由としては食生活の欧米化による脂肪摂取の増加が原因の一つと考えられています。早期大腸癌には隆起型と表面型（平坦型）があり、表面型は発見が困難な場合があります。このような表面型早期大腸癌においても最近では、拡大内視鏡および超音波内視鏡検査を施行することにより正確に診断し治療方針を決定することが出来ます。早期大腸癌でも内視鏡的粘膜切除術、腹腔鏡下大腸切除術が施行されています。大腸癌の早期発見のためには、便潜血反応を用いた集団検査を受けること、便通異常等の症状があれば内視鏡検査を受けること、また大腸癌では家族集積がある場合がありますので家族歴があれば無症状であっても一度は内視鏡検査を受ける事が重要であります。

3. 肺がん

矢野 聖二（徳島大学病院呼吸器内科）

肺がんは、わが国のがんによる死亡原因の第1位で、毎年5万人以上の方が肺がんにかかっており、今後も増えることが予想されています。

肺がんの治療はその組織型にもよりますが大まかには、がんが発生場所（原発巣）のみに留まっている場合は手術を、その周囲にも広がっている場合には放射線と抗がん剤を組み合わせた治療を、他の臓器にも広がっている場合には抗がん剤による治療を行います。

最近では、再発したり抗がん剤が効かなくなった肺がん患者さんにもイレッサ（飲み薬）という分子標的治療薬が使えるようになってきました。イレッサは抗がん剤が効かない人でも20%の肺がん患者さんに「がんが半分以下に縮小する効果」が期待できますが、一方で約6%の方に間質性肺炎という重い副作用が出る恐れがあり、イレッサが効く人を治療の前に予測できる検査法の開発を目指した研究が現在さかんに行われています。

では、肺がんにならないためにはどうすればいいのでしょうか？肺がんの原因として最も重要なのはたばこです。禁煙にすることに尽きます。日本人の喫煙率は成人男性55%、成人女性15%と、他の先進国と比べても高く若い人に多いのが特徴です。たばこの煙の中には200種類以上の有害物質と40種類以上の発がん物質が含

まれており、肺がんはもちろん喉頭がん、食道がん、肝臓がんなど他の臓器のがんに罹る危険性も高くなり、肺気腫、心筋梗塞、脳卒中、胃潰瘍など他の病気に罹る確率まで上がります。また、たばこの先から出る副流煙の中にも発がん物質が含まれており、周囲にいる人もがんになる確率が高くなるということが知られています。まさに、「百害あって一利なし」なのですが、なかなか止められないのがこのたばこです。いかにして禁煙するかについても公開講座のなかでお話します。

また、肺がんの早期発見のためにはどうすればいいのでしょうか？それは、肺がん検診を受けていただくことに尽きます。肺がん検診では、40歳以上の方に胸部レントゲン写真を、50歳以上のたばこをよく吸う方もしくは40歳以上で半年以内に血痰のでた方に喀痰細胞診を行ってもらっています。徳島県の肺がん検診の成績や最近話題のCT検診やPET（ペット）検診についても紹介します。

4. 乳がん・子宮がん

乳がん・子宮がんで死なないために

古本 博孝（徳島大学病院産婦人科）

徳島県の子宮がん死亡率は全国最悪

徳島県の子宮がん死亡率は毎年全国のワースト10位以内にあり、平成10年・14年は全国で最も高い死亡率でした。最も低い佐賀県では毎年人口10万人あたり5～6人の方が子宮がんで亡くなっているのに対し、本県では11～12人の方が亡くなっています。

徳島県の婦人は子宮がん検診に行く方は毎年行くが行かない方は全く行かない。

住民の30%以上が子宮がんの検診を受けると死亡率が大きく減少することが知られています。徳島県では対象の10%程度の方しか検診を受けていません。また検診を受ける方は毎年受けていますが、受けていない方は全く受けていません。そのために徳島県では検診で異常が見つかる率が低く検診の効率が非常に悪くなっています。

子宮がんには頸がんと体がんの2種類がある。

子宮がんは子宮の入り口のところに出来る頸がん（けいがん）と子宮の奥にできる体がん（たいがん）の2種類があり、これは全く異なった病気です。頸がんとは違っ

て体がんはあれば必ず出血があるので、不整出血のない方は体がんの検診はしなくていいことになっています。いわゆる子宮がん検診は頸がん検診のことですので、不整出血のある方は体がんの検診もする必要があります。

増加している子宮頸がんと子宮体がん

生活スタイルの変化によって子宮頸がんは増加しており、かつ若年化しています。以前は20歳代の頸がんは珍しかったですが、現在は頸がん(0期)の23%が20代、35%が30代となっています。また子宮体がんも生活の欧米化によって増加しており、今では子宮がん全体の30%を占めるまでになっています。

治りやすい子宮がん

子宮頸がんが発生して命を脅かすまでに10年くらいかかると言われています。毎年検診を受ければ10回発見のチャンスがあります。0期までに見つかると手術をしないで子宮をそのままの形で温存することが可能です。子宮体がんは必ず出血するので、出血があってから受診しても間に合います。I期でみつければほぼ100%治ります。また未婚の方は黄体ホルモンで子宮を温存する方法もあります。

増加している乳がん

乳がんも生活の欧米化によって増加しており、2015年には1975年の4倍の患者が発生すると予想されています。発生は30歳から増加し40~50歳代がピークになっています。乳がんにならないためには脂肪をとらず、多くの子供を産み、母乳で育てる必要がありますが、このような生活スタイルは現在では困難です。そこで検診で早期に発見することが大切です。検診は触診・乳房X線撮影・超音波の3者を行う必要があります。触診だけでは相当数が見落とされます。また乳がんは自己検診できる数少ないがんです。普段から触っていると2cmくらいでわかりますので、この時点で治療するとほぼ100%治ります。

5. 生活習慣病とその対策

島 健二(徳島県医師会糖尿病対策班)

生活習慣病は生活習慣の僅かな歪によって、生じる疾患の総称で、主なものに肥満、糖尿病、高血圧、高脂血

症などがある。この僅かの生活習慣の歪を改善することにより、これら疾病の予防、進展防止が可能であるという特徴を有する。厚労省が平成8年成人病を生活習慣病と改名した狙いもそこにあった。これら疾病の発症、進行に關与する生活習慣として、食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒等がある。

また、これら生活習慣病は一人に重複して発症することが多く、そのような病態はメタボリックシンドローム(代謝症候群)と呼称されている。一つひとつの疾病の程度がそれ程重篤でなくとも、これらが重複することによって、心筋梗塞や脳梗塞などの心、血管疾患が発症しやすくなる。

生活習慣の僅かな歪のなかでも、特に、食習慣、運動習慣の欧米化が問題である。動物性食品の多食、米などの穀類の摂取低下、さらに、自動車の普及による運動不足などが、肥満を助長し、これが、糖尿病、高脂血症、高血圧を引き起こす原因になっている。

徳島県民は男性37.2%、女性26.1%が肥満で、全国平均男性28.9%、女性23.0%と比べると、明らかに高率である。これには多くの要因が關与しているであろうが、運動不足もその一因である可能性がある。徳島県民の一日の平均歩行数は、男性6,507歩で全国平均7,140歩より約1,200歩少なく、女性も同様で、県民女性5,731歩に対し、全国平均は7,140歩で、ここでも約1,200歩少なくなっている。平均摂取エネルギー量は徳島県民が特に多くない(1,911対1,930キロカロリー)ため、県民の肥満は食べすぎが原因ではない。

肥満には上半身肥満と下半身肥満とがある。いわゆるビール腹といわれる上半身肥満の方が健康には悪い。前記のメタボリックシンドロームを診断する場合、先ず、ビール腹があるかないかが大切な点になり、男性では腹囲85cm以上、女性では90cm以上が境目になっている。

肥満してくると、体の中にあるインスリンというホルモンの働きが悪くなり、血糖値が上昇し、糖尿病になる。高脂血症、高血圧も肥満が原因で生じる体内での代謝、ホルモンなどの変化によって引き起こされることが明らかになりつつある。従って、このように考えると、肥満が総ての元凶ということになる。逆に言うと、肥満を解消すれば生活習慣病はかなりの部分が良くなるといえる。

肥満の解消には、過食の人には節食を、運動不足の人には運動をということになる。腹八分目にして、1日30分間の散歩、これを継続することにより体重が5%減少

(例えば、60kg が57kg) すると、普通の糖尿病はかなり良くなる。

6. 検診と健康管理

-『健診』から始める健康づくり(知って活かして生活改善!)-

露原 理恵(藍住町保健センター)

はじめに

健診というと「また受けるの?」「面倒だなあ」と思われる方がいるかもしれません。また、「自分は健康だから必要ない」と拒まれる方もいるでしょう。しかし、健診を受けることは、これからの自分の人生、そして自分を取り巻くすべての人の人生をも左右する重要なことなのです。

徳島県の健診受診率の現状

徳島県と全国の受診率を比較すると、基本健康診査・婦人がん検診については全国とほぼ同程度かそれ以上の受診率がありますが、それ以外の健診では受診率は大きく下がっています。健康意識の高い方が増えているように感じますが、実際に自分の健康状態を把握している方は限られているのかもしれません。

健診の重要性

徳島県は、全国の中でも早世(65歳未満で亡くなる方)が比較的多く、そのような方の中には、健診を受けたことがない人、受けたことはあっても何年も前になる人などが多いようです。「健診を毎年受けてさえいれば、発症前に生活習慣を見直せたかもしれない」「早期に発見し、進行を防げたかもしれない」と家族や周囲の人はさまざまなお思いを抱くでしょう。経済的な負担も大きくな

ります。大事な人を悲しませたり苦しませたりはしたくないものです。そして、何よりも自分自身が楽しく健康に毎日を過ごしたいものです。

そのためには健康管理が大切です。そのスタートラインとして、健診を毎年受けましょう。

受けっぱなしにならないように

「A判定は安心」「B判定ならまだ大丈夫」ではありません。「A判定は、今は病的な状態ではないけれど、今後の予測はできないので生活に注意をしましょう」「B判定は、治療の必要はないけれど、日常生活に注意し定期的な検査で経過をみましましょう」ということです。健診を受けたことに安心せず、結果を生活改善に活かしましょう。

どのように改善すればいいのかを一人で考えていくのは難しいことかもしれません。そのような場合は、保健センターを利用してください。市町村によって違いはありますが、健診後の説明会や教室を開いている場合があります。気軽にご参加ください。

最後に

生活習慣の改善というと、「しなくてはいけない」「してはいけない」と制約された生活をイメージされる方がいるかもしれません。そのような生活を続けることは大変つらく、難しいものです。

人は、楽しいものでなければ続けることができません。より健康的で楽しく続けられる生活改善の方法があるはずです。一人で悩まず、一緒にそのような方法を考えていきましょう。皆さんの健康づくりのお役に立てることはうれしいことです。気軽に地域の保健センターにご相談ください。

<平成14年健康診査受診率>

	基本健康診査	胃がん診査	肺がん診査	子宮がん診査	乳がん診査	大腸がん診査
全 国	42.6	13.0	22.8	14.6	12.4	17.1
徳 島	42.4	8.6	11.5	13.2	13.9	9.1

(%)

ポスターセッション

1. ヒトパルボウイルス B19による急性心不全が疑われた5症例の臨床的検討

三谷 裕昭 (三谷内科)

ヒトパルボウイルス B19 (HPV) は伝染性紅斑の原因ウイルスとされている。今年2月初旬、県南地域で同感染症が小流行していたが、同時期に心不全が疑われた成人5例を経験したので報告する。〈対象および方法〉症例は女性4例(33~67歳)と男性1例(53歳)。臨床的検討は一般理学所見、生理血液生化学検査とHPVのIgM/IgG抗体およびBNPを初診時と1ヵ月後で比較した。〈成績〉自覚症状で2例は関節痛と顔・手の浮腫、中高齢者の3例は軽度の全身浮腫と心不全症状を示した。初診時、全例白血球の増多はなく、CRPは陰性で、測定しえた全例低補体血症、3例に軽度貧血を認めた。肝・腎機能は正常であり、5例中2例に尿蛋白と潜血を認めたが、1ヵ月後改善した。HPV IgM抗体は全例陽性で、1ヵ月後、明らかにIgG抗体の上昇を示したのは関節痛を示した若年者2例であった。CTRは経過を観察しえた全例で1ヵ月後縮小を認め、また、BNPの高値を示した3例は正常化し、この間の体重減少は2.2Kgであった。また、UCGを検索しえた2例において%FSの明らかな改善を呈したが、その1例にPEを認めた。〈結語〉HPVは心筋炎の原因ウイルスとして注目をあびている。胎児水腫、貧血、心筋症(DCM)とHPV感染症に関して妊婦を含めた医学的・社会衛生上の再認識が必要と考えられた。

2. 抗不整脈薬により致死性不整脈を生じた症例

中島 智博, 日浅 芳一, 宮崎晋一郎, 小倉 理代, 尾原 義和, 宮島 等, 鈴木 直紀, 弓場健一郎, 高橋 健文, 細川 忍, 岸 宏一, 大谷 龍治 (徳島赤十字病院循環器科)

抗不整脈薬は日常診療において不整脈に対して頻用される薬剤である。我々は抗不整脈薬が原因で生じたと考えられる致死性不整脈を経験したので報告する。症例1. 57歳男性。慢性腎不全にて血液透析中であり平成16年洞不全症候群のために永久ペースメーカー植え込み術を施行されその頃から心房細動の発作があった。定期の

透析中に突然意識消失し当院を紹介された。心室頻拍でありVerapamilを使用し停止した。その後心房細動から心室頻拍を繰り返すためNifekalantを使用した。心室頻拍の原因として1週前から処方されたPilsicainideが考えられ、血中濃度は有効濃度の約10倍であった。第7病日に突然心室細動を生じた。Nifekalantの催不整脈作用により心室細動を生じたと考えられた。症例2. 90歳女性。発作性心房細動にて近医加療中であったが呼吸困難感が増強し当科を紹介された。心電図にて著名なQRS幅の延長、房室ブロック、除脈を認めた。患者はCibenzolineを内服中であり血中濃度は有効濃度の約12倍であった。Cibenzolineによる房室ブロックを認めた症例であった。腎機能障害患者及び高齢者において抗不整脈薬が原因で生じた致死性不整脈の症例を経験した。腎障害患者及び高齢者に対しては抗不整脈薬を特に慎重に投与する必要がある。最近同様の症例を経験する機会が増えたので併せて報告する。

3. 孤発性 Marfan 症候群の1例

溝木 智子, 日浅 芳一, 宮崎晋一郎, 小倉 理代, 宮島 等, 尾原 義和, 弓場健一郎, 鈴木 直紀, 高橋 健文, 細川 忍, 岸 宏一, 大谷 龍治 (徳島赤十字病院循環器科)

【症例】31歳 男性。家族歴：特記事項なし。既往歴：10歳時に漏斗胸手術。

現病歴：2005年3月頃より労作時の呼吸困難を自覚し増悪するため精査加療目的にて入院となった。

入院時現症：身長186cm, 指端長195cm, 体重55.8kg, 血圧126/61mmHg, 脈拍120/分(不整)。両側下肺野に軽度のラ音, 胸骨右縁第2肋間にLevine3度の拡張期雑音を聴取した。水晶体脱臼, 皮膚萎縮線条は認めなかった。心電図は心房細動, 心肥大。胸部レントゲンにて脊椎側彎, 縦隔陰影および心陰影の拡大を認めた。

入院経過：胸部CT検査上7~8cmと上行大動脈の著明な拡大を認め、心エコー検査で重度大動脈弁閉鎖不全を合併していた。心不全治療後にBentall手術を施行した。術後病理診断では大動脈壁の中膜弾性線維の変性・壊死を認めた。

考察：本症例は、典型的なMarfan症候群の診断基準を満たすような近親者がなかったため、心不全を生じるまで医療機関を受診せず、心血管病変を指摘されることが

なかった。Marfan 症候群は FBN1 遺伝子の変異によって起こりうる。発生頻度は 2 万人に 1 ~ 2 人であり、75% は常染色体優性遺伝を示し家族性に遺伝するが、残り 25% は孤発性で遺伝子の突然変異による。家族歴がなくても Marfan 症候群に特徴的な体格を有する場合は、心血管系の精査を行い厳重に経過をみていく必要がある。

4. 自家移植後の再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対し同種ミニ移植を施行した 2 症例

原 朋子, 中野 綾子, 浅野 仁, 竹内 恭子, 北添 健一, 田中 洋一, 関本 悦子, 大島 隆志, 柴田 泰伸, 橋本 年弘, 尾崎 修治, 安倍 正博, 松本 俊夫 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座生体情報内科学分野)

【はじめに】自家移植後再発・難治性リンパ腫の予後は不良である。そのような症例に対し GVL 効果による同種ミニ移植の治療効果が期待されている。自家移植後の再発・難治性非ホジキンリンパ腫に対し、抗 CD20 抗体併用同種ミニ移植を施行したので報告する。【症例 1】56 歳, 女性。1998 年 Mantle cell lymphoma, CS IIA と診断。CHOP+radiation にて CR になるも 1999 年, 2000 年に再発し CHOP を追加。2001 年白血化し, 当科に紹介。R CHOP にて CRu 後 2002 年自家末梢血幹細胞移植施行。2003 年 CNS 浸潤と臀部腫瘤にて再発。頭部 Radiation + 髄注 + R CHOP 後 PR。2004 年 3 月 17 日 妹より同種ミニ移植 (Rituximab 375mg/m² × 4 + Flu 125mg/m² + L PAM140mg/m²) を施行し寛解。14 ヶ月後に再発した。【症例 2】31 歳, 男性。2003 年 3 月上大静脈症候群にて発症。Mediastinal large B cell lymphoma, CSIIA と診断。R CHOP に不応であり 2004 年 1 月当科に紹介。CHASER を施行するも髄液浸潤を認めた。4 月 30 日自家末梢血幹細胞移植施行。残存病変に radiation 30Gy 施行するも PR。10 月 6 日 弟より症例 1 と同様の前処置にてミニ移植を施行し CRu となった。【考察】自家移植後再発・難治 B 細胞リンパ腫に対して CD20 抗体併用 RIST は, 安全性が高く, 2 例目は無再発生存中である。今後症例を重ね長期成績に関する検討が必要である。

5. 当科における RS3PE 症候群とリウマチ性多発筋痛症の検討

竹中 英喬, 重清 静, 大塚 晋作, 佐藤 恵子, 宮田 淳也, 六車 博昭, 浦田 知之, 埴淵 昌毅, 矢野 聖二, 西岡 安彦, 谷 憲治, 曾根 三郎 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部先端医療創生科学講座分子制御内科学分)

RS3PE (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema) 症候群は, 手足の浮腫を伴い対称性の関節炎を特徴とする疾患であり, リウマチ性多発筋痛症 (PMR) は, 対称性で近位の筋痛を主とする炎症性疾患である。ともに関節リウマチとの鑑別を要する。2001 年 1 月 ~ 2005 年 3 月の間に当科で診断された RS3PE 症候群 5 例および PMR 7 例について比較検討を行った。RS3PE 症候群は平均年齢 63.4 歳, 全例が女性であり, PMR は, 平均年齢 67.7 歳, 男性 2 例, 女性 5 例であった。筋肉痛は RS3PE 症候群では 1 例のみにみられたのに対し, PMR では全例にみられ, 特に上腕の筋肉痛が 7 例中 6 例にみられた。下腿浮腫は, RS3PE 症候群の全症例にみられ, 手の浮腫も 5 例中 3 例にみられた。PMR でも下肢浮腫は 7 例中 3 例にみられ, 手の浮腫が 1 例にみられた。治療は, 自然軽快した RS3PE 症候群の 1 例を除き, 全症例でステロイドが投与され全例に有効であった。PMR と RS3PE 症候群の鑑別として手足の浮腫の有無, 筋肉痛, 特に上腕の筋肉痛が重要と考えられた。

6. EB ウイルス株化リンパ球を用いた生活習慣病関連因子の解析

坂本 梢, 佐藤 陽一, 中野 卓郎, 新家 利一, 勢井 雅子, 野村以留子, 中堀 豊 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座分子予防医学分野)

<背景> 肥満をはじめとする生活習慣病は, 環境要因や遺伝要因などの多くの因子が関わる多因子疾患である。そこで私たちは, 生活習慣病を導く新たな関連因子を見つけるため, プロテオミクス的手法を用いて, タンパク質の発現量の解析を行い, 肥満の指標とされている BMI (Body Mass Index) 値との関係をみた。

<方法及び結果> ヒト正常リンパ球に EB ウイルスを感染させ, EB ウイルス株化リンパ球を作成した。作成した EB ウイルス株化リンパ球から蛋白質を抽出し, 二次

元電気泳動後、Differential 解析を行った。BMI 値の高値、低値それぞれ3検体ずつ用いて解析を行った結果、高値と低値との間で3検体共にタンパク質発現量の異なるスポットをいくつか得た。これらのタンパク質をMALDI TOF MSを用いて解析を行った結果、いくつかのタンパク質が同定された。同定されたタンパク質の中には、転写に関する因子やミトコンドリアに関する因子が含まれていた。

<考察>これまでに、肥満と関連がある因子としてPPAR γ 等の転写因子やUCPなどのミトコンドリアに存在する因子が報告されていることから、今回同定された因子についても、肥満との関連性を大いに秘めている。現在、これらの因子と肥満との関連性について検討中である。

7. 地域での糖尿病予防の経験

本田 壮一（由岐病院内科）

新谷 保実（徳島赤十字病院代謝・内分泌科）

中川 洋一（阿南保健所）

吉本 勝彦（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部摂食機能制御学講座分子薬理学分野）

診療所外来で、軽症糖尿病で血管合併症を併発した2症例を経験した。症例1、58歳男性、糖尿病、高血圧ともに良好のコントロールであったが、閉塞性動脈硬化症を併発。症例2、72歳男性、メタボリックシンドロームの診断基準に該当する患者で、急性心筋梗塞をおこした。また、那賀川町内において健康診断で糖尿病と診断される患者数や、糖尿病で通院している患者数が、毎年増加しているのが判明した。そこで、内科診療以外に保健活動で、糖尿病対策を行った。《方法、対象》1)「糖尿病にならないための生活実践セミナー」：基本健康診査で、糖尿病要指導と診断された9名に、6カ月の糖尿病予防教室を施行。2)「糖尿病になら連(れん)運動」：自己血糖測定を住民に普及する活動。3)「小・中学校を中心とした食育推進活動」：朝食の摂取、食事のバランスなどを指導。4)「ヘルスアップ運動教室」：ストレッチ、筋力トレーニングの運動教室。《結果》1)9人のHbA1c値の低下を認めた。また、参加者同士のOB会も結成された。2)食後高血糖の重要性が理解された。3)1年間で食生活の明らかな改善は認められなかった。4)健康教室を含め、継続参加者があった。《考察と結

論》町および保健所スタッフによる二次予防および学童期からの一次予防活動を試みた。1年間の活動では、明らかな成果は得られていないが、継続して医療の立場から積極的な働きかけが望まれる。

8. 冠動脈危険因子管理による心血管イベント抑制の試み - 徳島県内多施設共同研究 -

上田聡一郎、水沼 良幸、田中 治、野田 泰弘、尾崎 敏夫、川原 弘行、河野 知弘、藤野 正晴、岡田 要、(徳島ハートケアネットワーク) 宮佐 浩司、他(徳島ハートケアネットワーク会員)

【目的】冠動脈危険因子を経時的に調査し、ガイドラインとの差異を合目的に分析することにより心血管イベントを抑制することを目的とした。【方法】県内の17クリニックにおいて、次の登録条件を満たす136例(男53例、女83例、平均年齢71.3歳)を登録し3年間経過をみた。登録条件は 心筋梗塞の既往を有する例、あるいは 高脂血症、糖尿病、高血圧のうち2つ以上を有する例である。【結果】 肥満、高脂血症、高血圧、糖尿病の“死の四重奏”を呈した者は33例(24%)に認めた。3年間でのガイドライン達成率は総コレステロール;41.50%、収縮期血圧;20.21%、随時血糖値;48.67%、禁煙;10.7%と各々有意差はないが改善傾向を示した。3年間での心血管イベントは10.3%(14/136例)に生じた。内訳は、心筋梗塞4例、狭心症4例、心不全2例、不整脈1例、脳卒中3例であった。死亡例は心筋梗塞の1例のみであった。これら14例の冠動脈危険因子の保有数は3~6個(平均4.3個)であった。【結論】研究会を組織し、きめ細かく症例を追跡・検討することにより脂質、血圧、血糖、禁煙である程度効果がえられた。これを反映してイベント発生も満足できる値に抑制することができた。

9. 虚血性心疾患患者の耐糖能の長期経過について

長瀬 教夫、水口 幸生、澤 優子、田中 英治、大石 佳史、林 重仁、恵美 滋文、石本 武男、森 健一、大木 崇(独立行政法人 国立病院機構 徳島病院内科)

10年間にわたって経過を観察できた虚血性心疾患患者

の耐糖能、脂質などの推移について検討し、インスリン抵抗性の変化についても検討を行った。

【方法】1993年4月から9月の6ヵ月間に新規に急性心筋梗塞または狭心症と診断された患者16例の臨床経過を追跡し、血糖、血清脂質、血漿 IRI 値について検討を行った。

【結果】1993年当時、3例は既知の糖尿病、3例が新規に糖尿病と診断され、境界型が6例、正常型が4例であり、16例中12例が経過追跡可能であった。このうち、4例が途中死亡、8例が10年後も当科に通院していた。途中死亡4例はいずれも糖尿病例であり、3例が心疾患関連死、1例が悪性腫瘍死であった。2004年現在、通院中の8例中3例が糖尿病として治療を受けており、境界型の2例と正常型の1例の食後血糖は160mg/dlから199mg/dlの間にあった。正常型の2例は耐糖能異常を認めなかった。耐糖能異常が進行した例はいずれも10年前にはHOMA Rが高値を示していた。血清脂質の値は前後で有意な差を認めなかったが、10年後に増加する傾向を示した。

【結論】糖尿病を合併した虚血性心疾患の予後は不良であり、インスリン抵抗性の高い症例は耐糖能異常が進行する傾向を示した。

10. 早期糖尿病性ニューロパチーの診断：無髄感覚神経障害と皮膚生検の有用性

野寺 裕之、福田 泰子、梶 龍兒（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座神経情報医学分野）

初期の糖尿病性ニューロパチーでは温痛覚を伝える無髄感覚神経や自律神経のみが障害され、振動覚や位置覚を伝える有髄神経が保たれることがあり、痛み、冷え、熱感などを主訴とする場合がある(small fiber neuropathy)。その場合、深部腱反射や振動覚は比較的保たれ、神経伝導検査も著変が無いことが多く、診断に苦慮する場合がある。最近、直径3ミリの皮膚パンチ生検を行い無髄神経のみが存在する真皮部での神経数をカウントすることにより、侵襲の大きい腓腹神経生検を施行する事無く無髄感覚神経の病理診断を行なうことが可能となった。Small fiber neuropathy患者の皮膚生検の所見を会場で提示し、無髄感覚神経の脱落、軸索末端の肥大、汗腺支配の自律神経数の低下など典型的所見に付き述べる。ま

た、small fiber neuropathyを起こしうる他疾患（化学療法、アルコール・低栄養性、サルコイドシス、アミロイドシス、原発性）などに付き議論する。

11. 徳島大学病院におけるCRCによる自主臨床試験支援の現状

阿部 真治、蔭山千恵子、宮本登志子、西矢 昌子、中西 りか、明石 晃代、山上真樹子、浦川 典子、石澤 啓介、伏谷 秀治、久次米敏秀、高松 典通、松崎 健司、影治 照喜、新井 英一、東 博之、中屋 豊、楊河 宏章、苛原 稔（徳島大学病院臨床試験管理センター）

徳島大学病院臨床試験管理センターでは二名の薬剤師および四名の看護師が臨床試験コーディネーター（CRC）として治験の支援を行っており、特に薬剤師は併用禁止薬の確認や安全性情報の把握などに積極的に関与している。さらに大学病院では多くの自主臨床研究が行われていることから、これらに対する支援も重要な課題である。今回、高血圧患者を対象とした大規模臨床試験に対する支援を中心に、自主臨床試験支援の現状について報告する。

諸外国では高血圧に対する効果的・効率的な治療法の確立を目的とした大規模臨床試験が数多く行われている。しかし、併用療法における効果的な薬剤の組み合わせが検討されていないなどの問題点も多い。今回の大規模臨床試験は日本人を対象として、併用療法における最も優れた組み合わせを検討する試験であり、徳島県では徳島大学病院循環器内科をはじめ複数の医療機関で進行中である。本院において薬剤師CRCは本試験に関係する全てのデータ回収を行うとともに、有害事象やイベント発生の確認、被験者のスケジュール管理などの支援業務を行っている。

現在、薬剤師における支援業務は徳島大学病院内にとどまっているが、今後、この支援業務を発展させることにより、徳島県における臨床試験実施体制の整備だけでなく、治験実施体制の充実と地域医療の向上に貢献できると考える。

12. 当救命救急センターにおける肝損傷症例の検討

西野 豪志、三村 誠二、井内 貴彦、笠松 哲司、

安田 理, 本藤 秀樹 (徳島県立中央病院救命救急センター)

八木 淑之, 高井 茂治 (同外科)

外傷による肝損傷は, 受傷機転としては交通事故によるものが最も多くみられる。重症肝損傷では, 腹腔内大量出血を来し致命的となるため, 迅速な診断と処置が予後を左右する。

今回我々は, 平成15年1月から16年12月までの2年間に, 当救命救急センターに搬送された外傷性肝損傷症例について, 初期診断・治療内容について検討した。

2年間に搬送された肝損傷患者は, 救急外来で死亡した症例を除き, 31症例であり, うち交通外傷によるものは26症例, 転落・転倒によるものは4症例, その他1症例であった。うち入院後死亡例は3例であった。

肝損傷は, 急性期には循環動態の安定が課題となり, 輸液による蘇生処置や超音波検査 (FAST; focused assessment with sonography for trauma) によるスクリーニングが重要となる。診断・治療に関しては, 輸液療法によるバイタルサインの安定度と画像診断 (造影CT) を指針とした。治療内容は, TAE など非手術的治療が行われた症例が多く, その適応範囲を拡大している。当院での31症例のうち, 保存的に加療された症例は28症例であり, 外科的治療を行ったのは3症例であった。

肝損傷など腹腔内出血, また胸腔, 後腹膜腔への出血に対しては系統だった診断・処置が必要であると考えられる。

13. FDG PET/CT の適応と有用性, ピットフォールについて

大塚 秀樹, 辻川 哲也, 森田奈緒美, 西谷 弘
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体防御腫瘍医学講座病態放射線医学分野)

徳島で最初のPET/CT 装置が徳島大学病院に導入され, 稼動準備を進めている。

FDG (fruorodeoxyglucose) は体内で糖に類似した動態をとり, 種々の腫瘍や炎症に高集積を示す薬剤である。現在12疾患が保険適応となり, 臨床現場で急速に広まっている核医学検査である。腫瘍性病変の良悪性の鑑別や, 悪性腫瘍の病期診断, 治療効果判定, 再発の早期発見などのほか, 全身を1回で検査できるという利点を活かし

て人間ドックの一検査として用いられることも多い。またてんかん発作の焦点の検索や, 虚血性心疾患も適応となっている。この発表ではFDG PET/CT 検査の適応と有用性, やピットフォールについて紹介したい。

14. 大腸癌手術における Virtual Colonography の有用性

西岡 将規, 宮本 英典, 栗田 信浩, 本田 純子, 寺嶋 吉保, 梅本 淳, 島田 光生 (徳島大学病院 消化器・移植外科)

西谷 弘 (同放射線科)

<はじめに> 近年, 大腸癌の術前進行度診断はCTをはじめとする診断技術の進歩に伴い格段に向上し, その術前診断に基づいた治療が選択されている。しかし, その術前進行度診断の正診率は未だ改善の余地があると思われる。徳島大学病院では2004年4月1日から完全フィルムレス PACS (Processor Array for Continuum Simulation) における3D画像データ配信システムを導入した。このシステムは電子カルテと連動したシステムであること, 診療を行う院内末端すべてに3D画像データを配信し, 快適に利用できる環境が整えられていることが特徴である。

<目的> このシステム導入後の大腸癌における進行度診断の正診率, 有用性を評価すること。

<対象・方法> 2004年5月から2005年3月までに大腸癌手術を行った43例のうち, ネットワーク対応型3D画像配信システムを活用した37例を対象とした。壁深達度, リンパ節転移の有無について正診率を検討した。

<結果> (1)全体の正診率は壁深達度で73%, リンパ節転移は76%であった。壁深達度ではSS/SEで50%と低値で, 部位別にみると直腸では83%であった。リンパ節転移では術前N(-)で90%であった。(2)術前進行度診断は導入直後であるが満足できるものであった。CT 1mmスライス厚データがAquariusNETによる3D画像配信システムにより院内のどこでも利用でき, カンファレンスや患者への病状説明などで非常に有用であった。(3)腹腔鏡下手術では手術場で3D画像処理が可能であり術前のシミュレーションが可能であった。

15. スtentグラフト留置術 (TPEG) の検討

来島 敦史, 黒部 裕嗣, 加納 正志, 北市 隆,

増田 裕, 北川 哲也(徳島大学病院心臓血管外科)

(背景)大動脈瘤の治療としては開胸や開腹下の人工血管置換術が行われているが,近年ステントグラフト留置術(TPEG; transluminally placed endovascular graft)が開発され,従来の手術では合併症発症の危険性が高いと考えられる症例に適応しより低侵襲に治療することが可能となっている。(目的)TPEG症例を提示しその有用性を検討する。(対象)1999年7月から2004年5月までにTPEGを施行した20例(男性17例,女性3例)。年齢は37~86歳(平均70.2歳 \pm 9.4歳)。部位は胸部9例(真性瘤2例,解離性瘤6例,外傷性瘤1例),腹部11例。(結果)高齢,高度呼吸不全,腎不全,開腹の既往,担瘤,肥満といった危険因子の存在がTPEG選択の理由であった。外腸骨動脈からの挿入が困難であった腹部大動脈瘤の1例でTPEGを断念したが他の19例においては予定通り留置可能であった。末梢側の偽腔が再造影されるようになった解離性瘤の1例でTPEG施行18ヵ月後にTPEG追加を必要としたが,他の症例では治療の追加を必要としなかった。(結論)TPEGは大動脈の形状や分枝との関係から施行できない場合もあるが,高齢者や高度呼吸不全例など従来の手術における危険性が高い症例ではTPEGの適応を必ず検討すべきである。

16. 大量肝切除・過小グラフトにおける肝不全制御:茵陳蒿湯の肝再生及び肝機能への効果

小笠原 卓, 池本 哲也, 森根 裕二, 居村 暁, 藤井 正彦, 島田 光生(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野)

[はじめに]茵陳蒿湯(ICKT)は,胆汁分泌促進および排泄促進作用による肝機能の改善をもたらすとともに,肝炎モデルにおける肝細胞のアポトーシスを阻害することが知られている漢方薬である。今回大量肝切除モデルを用い,術前のICKTの投与による肝再生に対する影響を検討した。

[方法]Wister系雄性ラットを用い,術前3日前からのICKT 2g/kgの投与を行い,70%または90%肝切除を施行した。

[結果]70%肝切除モデルでは,血液検査上はtransaminaseおよびTBAがICKT投与群で術後比較的低値で推

移した。また残肝重量比はICKT投与群にて術後24時間の早期にコントロール群より有意に増加を認めた。90%肝切除モデルでは,血液生化学検査上のtransaminaseの術後の変化は同様にICKT群で早期より正常化を認めたが,さらにTBAおよびT Bil高値が早期から有意に改善した。残肝重量比は,術後48時間から有意差をもってICKT投与群で増加量が大きくなった。各群における術後生存率では,90%肝切除モデルにおいてコントロール群に対するICKT投与群で有意に長期生存を認めた。

[まとめ]術前のICKT投与により肝切除に伴う肝再生を促し,術後の長期生存を認めた。

17. 当院における肝癌治療の現状

福野 天, 浦田 真里, 玉木 克佳, 本田 浩仁, 清水 一郎, 伊東 進(徳島大学病院消化器内科)

近年肝細胞癌(HCC)に対する治療成績は,画像診断,集学的治療の進歩とともに飛躍的に向上してきた。これはハイリスクグループ(C型肝炎)が明確になり,早期に診断治療が可能になってきたためと考えられる。早期診断のためC型肝炎患者の診療においては一般病院と専門病院の連携が重要であり,定期的な肝の画像検査を専門病院で行い,定期的な処方や血液検査を一般病院で行うという連携がとくに重要である。

HCCでは腫瘍径が3cmを超えると肝内転移が多く存在することが分かっており,当科の症例でも3cmを超えると肝内病変が多発していることが多い。また,当科でC型肝炎を経過観察している症例と他院からの紹介症例では腫瘍径に有意な差があり,これにはCTの精度も大きく関与していると考えられる。当院のCTでは1mmスライスでの再構成が可能であり,以前は指摘できなかった病変も指摘することが可能となっている。

さらに当科では全例に血管造影下CTを行い,同時に肝動脈塞栓術を行っている。これは血管造影下CTが感度,特異度ともに最も効果的であると言われており,これにより病変の大きさ,数を正確に把握することができ,小さな肝内転移の存在の有無を診断でき,尚且つ治療も行えるからである。その後行うラジオ波焼灼療法の為にも必要不可欠であることから,今後は血管造影下CTが可能な施設においてHCCの治療を行っていく必要があると考えられる。

18. 管理栄養士は無床診療所にも必須の職員だ
坂東 正章, 東 映里 (坂東ハートクリニック)

はじめに：生活習慣病者への食事指導は基礎的治療とされながらも、かけ声倒れに終わっていることが多い。無床診療所では医師の時間的制約や実際的な知識不足から、食事指導が十分になされているとは言い難い。当クリニックにおける常勤管理栄養士の食事指導効果について報告する。対象と方法：外来患者を対象とし、平成16年8月から平成17年5月末までの10ヵ月間で、月平均の食事指導件数は147件。対象疾患は高血圧症、糖尿病、高尿酸血症、うっ血性心不全、腎不全、鉄欠乏性貧血。指導回数は、指導後の反応により異なった。結果：食事指導による著明な効果としてNCPAPからの離脱1例(体重減少17.6Kg)降圧剤中止3例(同7.8Kg 5.4Kg 3.1Kg)を経験した。その他、体重減少に伴う降圧剤の減量、不整脈感の減少、異常な食習慣への気づきなどがあった。しかし頻回の食事指導においても全く反応を示さない症例もあった。

考察：食事指導で生活習慣病のすべてが改善するわけではない。しかし管理栄養士が外来診療に加わることで医師の弱点が補われ、生活習慣病治療において良い結果が蓄積されはじめた。マスコミによる無責任な食事情報が垂れ流されている現状では、正確な食知識を患者に提供する場も必要であり、管理栄養士は無床診療所にも必須の職員である。なお、食事指導と表記したが我々は食事相談と呼称している。

19. スポーツ中に心室細動をきたし、病院前における除細動により救命しえた1症例

菅井 俊秀, 東 久男, 渡辺 真介 (徳島市消防局西消防署)
井内 貴彦, 笠松 哲司, 安田 理, 三村 誠二,
本藤 秀樹 (徳島県立中央病院救命救急センター)

若年者における心肺停止は中学から高校生に多く、徳島市内でも年間数件発生している。

今回我々は、男子高校生がスポーツ中に心肺停止(CPA)状態となりbystander CPR(発見者による心肺蘇生処置)、早期の電氣的除細動を施行し社会復帰まで回復した症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

患者は16歳、男性でバスケットボール中に突然意識消失したために救急要請。救急隊到着時には仰臥位で倒れており、意識レベルはJCS300、下顎呼吸の状態であった。気道確保を行い、酸素投与を開始したがすぐに呼吸停止となった。即座に除細動パッドを装着したところ心室細動を確認、除細動を1回施行した。心電図上心静止となりCPRを施行しながら救急車内に搬入したが、その途中で自己心拍再開、自発呼吸も再開した。

当症例は、すばやい通報、bystander CPR、早期の除細動を実施し、社会復帰につながったと言える症例である。今後は、学校などの公共施設にAEDを設置し、AEDを含めた心肺蘇生法講習などの啓蒙を行っていくことが必要である。

20. 自発的高運動モデルラット SPORTS の海馬では monoamine oxidase A 活性が低下している

森島 真幸, 原 小由合, 原田 永勝, 高橋 章,
中屋 豊 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療栄養科学講座代謝栄養学分野)
佐野 敦子, 妹尾 廣正 (同情報統合医学講座統合生理学分野)

我々は、回転カゴ運動において自発的に長距離走行をするSPORTSラット(Spontaneously running Tokushima Shikoku; Wistar系)を確立した。SPORTSラット脳の解析は、運動意欲を高める手段の開発につながると考えられる。そこで本研究では、脳内 catecholamine 制御と運動量との関わりについて検討した。SPORTSラットの線条体における細胞外 dopamine 濃度は対照ラットと比較し同程度であったが、海馬における細胞外 norepinephrine (NE) 濃度は大幅な上昇が認められた。一方、海馬組織内 NE 含量はSPORTSラットで有意に減少していた。NEの代謝分解酵素である monoamine oxidase A (MAOA) はSPORTSラット海馬で酵素活性、タンパク発現量ともに、有意に低下していた。しかし、MAOAのmRNA発現量や、遺伝子翻訳領域の塩基配列に変化は認められなかった。MAOA活性の低下が高運動性を引き起こすかを確認するため、対照ラットにMAOA選択的阻害剤であるclorgyline(1mg/kg BW/day)を4週間投与した。結果、SPORTSラットで観察されたような顕著な走行距離の増加が認められた。以上の結果より、SPORTSラット海馬における組織外NE

の上昇, 組織内 NE の減少には MAOA 活性の低下が強く関与していると考えられ, このような海馬 MAOA 活性の低下が運動意欲を上昇させる可能性が示唆された。

21. The novel Src kinase inhibitor M475271 inhibited VEGF induced VE cadherin and β catenin phosphorylation but increased their association: A new therapeutic target

Nermin Ali¹, Yasuhisa Kanematsu¹, Keisuke Ishizawa¹, Yuki Izawa¹, Seiji Yano², Saburo Sone², and Toshiaki Tamaki¹ (¹Departments of Pharmacology and ²Department of Internal Medicine and Molecular Therapeutics, Institute of Health Bioseices The University of Tokushima Graduate School)

Abstract

Vascular endothelial growth factor(VEGF) induced angiogenesis plays a pivotal role in tumor growth and metastasis. One of the first events that may occur during angiogenesis is the loss of stable cell cell contact between endothelial cells (ECs) in the parent vessel. Vascular endothelial(VE) cadherin is an endothelial cell specific adhesion molecule that can transfer intracellular information by interacting with the cytoskeleton via several anchoring molecules such as β catenin. The Src kinase inhibitor M475271 is a new anilinoquinazoline derivative, which has been shown to be a potent inhibitor of tumor growth in a c Src transformed 3T3 xenograft model *in vivo*.

In the present study we examined the effect of M475271 on VE cadherin, β catenin phosphorylation and association. As well as its effect on VEGF induced Human Umbilical Vein Endothelial Cells(HUVEC) proliferation and migration. Cultured HUVEC within passage 6 were used. Cell proliferation and migration were examined using MTT and Transwell migration assays, respectively. Protein protein interaction was evaluated by co immunoprecipitation. VE cadherin and β catenin phosphorylation was measured by western blotting using phospho specific antibodies. Our findings revealed that, pretreatment with M475271 inhibited VEGF induced VE cadherin and β catenin phosphorylation in a concentration dependent manner. On the other hand it increased VE

cadherin/ β catenin association, which was inhibited by VEGF administration. Confocal laser microscopic examination showed that M475271 retained the distribution of β catenin at cell cell junction, which was disturbed by VEGF administration. Finally, comparing the effects of M475271 with that of the well known Src kinase inhibitors, PP2 and Herbimycin A(HA), showed that M475271 produced comparable inhibitory effects on VEGF induced HUVEC proliferation and migration. However, only M475271 had almost no inhibitory effect on the basal proliferation and migration of the cells. These findings suggest that M475271 attenuates VEGF induced HUVEC proliferation and migration through maintaining cell cell junction stability. Although involvement of other signaling molecules cannot be ruled out, M475271 may be a us

22. 下垂体腺腫発生における癌抑制遺伝子プロモーターのメチル化異常の解析

銭 志栄, アブドル・カーデル・オバリ, 工藤 英治, 佐野 壽昭(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)

下垂体腺腫の発生機序の解明は病態の理解と治療に重要であるが, これまで遺伝子自体に変異はほとんど見出されず, 最近では癌抑制遺伝子のメチル化の異常が注目されるようになってきた。我々は, 種々の下垂体腺腫69例を対象に, RASSF1A, 細胞接着因子(T および E cadherin), 細胞周期調節因子(RB1, p16, p15, p14) の mRNA と蛋白質の発現および DNA の hypermethylation について, 免疫組織化学, RT-PCR, MS-PCR 法などを用いて検討した。その結果, 各癌抑制遺伝子のプロモーター領域の hypermethylation を, それぞれ38%, 30%, 36%, 17%, 40%, 17%, 4%で検出した。大部分の症例で少なくともいずれか一つの遺伝子のメチル化異常が検出された。DNA のメチル化の異常は, mRNA, 蛋白質の発現の低下と有意な相関を示し, さらに腫瘍の浸潤, 増殖とも有意な関連を示した。正常下垂体組織ではこれら癌抑制遺伝子産物の発現が見られた。また, DNA メチル化酵素 DNMT1 の発現を検討した所, 腺腫細胞の核に発現が見られ, ゲノムのメチル化と有意な関連が見られた。以上の成績は, 下垂体腺腫において癌抑制遺伝子プロモーターのメチル化異常が高頻度に生じ

ていることを示唆し、下垂体腺腫の発生・進展に重要な役割を果たしていることが推測された。

23. シラバスに基づくe Learningシステムを用いた医学・

歯学系教育におけるFTF・CMCハイブリッド型授業実践

森川 富昭，森口 博基（徳島大学病院医療情報部）

松浦 健二，金西 計英（徳島大学高度情報化基盤セン

ター）

西野 瑞穂，有田 憲司（徳島大学歯学部）

矢野 米雄（徳島大学工学部）

シラバスに基づき種々の機能提供を行うe Learningシステムの開発と、その医学・歯学系教育への適用を行った。本システムは、ユビキタスコンピューティング時代を考慮して、モバイル端末によるアクセスを可能とした。また、従来の対面式授業に加え、オンライン・オフラインのハイブリッド型授業として用いることができる。さらに、レポート管理や授業補講などが行え、従来の直接的対面式授業と、遠隔非同期による学習の双方の特長を相補活用したシステムとして実現した。本発表では、このようなシステムの設計・開発について詳述し、さらに本e Learningシステムを医学・歯学系教育に実践適用した結果を述べる。

第17回徳大脊椎外科カンファレンス

日時 平成17年8月14日(日) 8:30~15:00

会場 ホテルクレメント徳島4F

一般演題1:破壊性脊椎症,脊椎腫瘍

1.「高度骨破壊を伴った破壊性透析性脊椎症:3症例
-同種骨移植について-」徳島市民病院整形外科 千川 隆志, 島川 建明,
田岡 祐二, 中村 勝

高度骨破壊と不安定性により神経症状を有した透析性脊椎症3症例に対し,脊椎除圧固定術を行った。

症例1:72歳女性,透析歴8年,第2頸椎前方すべりによる頸髄不全損傷。局麻下にハコ一装着し整復を試みた。徐々に呼吸抑制と意識低下したため除去した。後日全麻下に縦割式椎弓形成術(C2-5)後方固定術を行った。C2-C3の1枚板状の棘突起スパーサーとfacet fusionに同種骨を用いた。

症例2:60歳女性歴,透析3年,糖尿病,高血圧,第1~3腰椎骨破壊による腰痛,下肢痛,歩行不能で紹介され,骨生検の結果,慢性骨髄炎と診断。血圧のコントロール不良で,手術延期し透析と内服で血圧をコントロールした後,右側後腹膜外侵入し第1-3腰椎前方除圧固定術,骨移植術を行った。病巣郭清した部分に右前腸骨より採骨したstrut boneに,同種骨を追加充填した。

症例3:64歳女性,透析歴8年,糖尿病,高血圧,第3-4腰椎前方すべりによる腰痛,下肢痛により歩行困難で,腰椎後方除圧固定術(Transpedicle screw fixation, PLF, PLIF)を行った。骨移植にすべて同種骨を用いた。3例ともに全身状態が不良で自家骨を多量に採取することが困難と判断し,同種骨を骨移植に用いた。今回短期成績であるが,検討を加え報告する。

2.「椎体血管腫により脊髄圧迫を来し,手術を行った
1例」

浜脇整形外科病院 住友淳一郎, 村瀬 正昭,

【症例】62歳,女性。平成15年9月より背部痛出現。平成16年5月上旬より下肢脱力による歩行困難,排尿遅延出現し,当院受診。初診時,両下肢筋力低下,L4以下のhypesthesiaを認めた。単純レントゲンではTh10の圧壊,MRIでは椎体から脊柱管内に浸潤するT1 low,T2 highな輝度変化を呈する腫瘍性病変を認めた。除圧,一部生検,Th8~Th12の固定術施行。術中腫瘍よりの大量出血認め,椎体血管腫と診断した。病理診断は正常骨組織のみであった。症状改善し,外来経過観察していたが,平成16年12月末より歩行困難再発。MRIにて腫瘍の増大を認めたため,塞栓術施行後,前方アプローチで腫瘍摘出,メッシュゲージを用い,骨移植施行した。椎体周辺には脂肪組織が増生しており,椎体内は腐骨用組織の充満を認めた。病理診断では,血管腫の診断だった。術後5ヵ月経過し,筋力は回復したが,骨癒合は得られていない。他の椎体に新たな腫瘍性病変の発生は認めていない。鑑別診断として,Gorham diseaseも考えており,現在経過観察中である。

3.「転移性脊椎・脊髄腫瘍により麻痺症状をきたした
症例の治療について」徳島赤十字病院整形外科 藤井 幸治, 湊 省,
成瀬 章, 武田 芳嗣,
小川 貴之, 佐藤 亮介

過去2年間に転移性脊椎・脊髄腫瘍により麻痺をきたした5(男性3,女性2)例について検討した。年齢は50~76(平均65.6)歳で,4例に手術療法を行った。原発巣・障害部位は肺癌馬尾転移1,腎癌胸椎転移1,前立腺癌胸椎転移1,悪性リンパ腫頭・胸椎転移及び硬膜外腫瘤形成2例であり,悪性腫瘍の治療歴が無く麻痺症状で来院した症例が2例であった。来院時の麻痺の程度はmodified Frankel分類でC2例,D2 1例,D1 2例であり,うち2例が数日以内にAとなった。治療後の麻痺改善は2ランク改善1例,1ランク改善3例,改善無し1例であった。1ランク改善の腎癌胸椎転移例は術後3ヵ月で再悪化した。経過観察時2例が死亡。特に肺癌馬尾転移の症例は全く麻痺改善を認めず術後1ヵ月以内に死亡した(3例は治療後平均8ヵ月で生存)。神経障害回復

を期待するなら手術を選択するか否かの早急な判断が必要であるが、急速に完全運動麻痺となる症例の神経学的予後は一般的に不良といわれており、特に来院時原発巣不明の症例では治療法選択に難渋した。

4. 「当科における脊椎全摘手術 - 安全性への配慮 - 」

独立行政法人 国立病院機構 善通寺病院
 整形外科 井上 智人, 廣橋 紀,
 藤内 武春
 外科 津田 洋
 麻田総合病院整形外科 西庄 武彦
 独立行政法人 国立病院機構 村山医療センター
 整形外科 斉藤 正史

脊椎全摘手術をより安全に行うための我々の改良点を報告する。

対象は以下の5症例である。

1. 62歳 女性 L2転移性椎体腫瘍(乳癌)
2. 58歳 女性 T5海綿状血管腫
3. 56歳 男性 L3脊索腫
4. 67歳 男性 L3孤立性形質細胞腫
5. 31歳 男性 仙骨脊索腫

後方単独進入での椎体前面の剥離操作は盲目的で血管損傷の危険を伴う。摘出椎体の上下椎間板の大部分を切除することにより椎体間から大血管を直視でき、安全な剥離操作が行える。OPLLの合併、摘出椎体近傍への静脈フィルター留置、椎体外へ腫瘍が浸潤した症例などに対しては、前後合併進入法により安全で確実な手術操作が可能となる。仙骨全摘手術では感染への対策が必要である。手術侵襲の増大が免疫能を低下させることから、手術の全工程を3回に分けた。さらに仙骨摘出後の死腔を無くすために充分量の腓骨及び腸骨を移植した。脊椎全摘手術は難度が高く合併症の発生も多いことから、こうした安全性を考慮した取り組みが必要と思われる。

一般演題2：新しい治療法，変性疾患

5. 「Conjoined nerve rootsを伴った腰椎椎間板ヘルニアに対するMED法」

高松赤十字病院整形外科 西庄 俊彦, 八木 省次,
 三橋 雅, 宮本 雅文,

西岡 孝, 吉田 直之,
 田村 竜也, 合田有一郎

目的：Conjoined nerve rootsを伴った腰椎椎間板ヘルニアに対しmicroendoscopic disectomy(MED)法を行った症例を経験したので報告する。

症例：27歳，男性。半年前からつづく右下肢の痺れおよび痛みが増悪し来院。初診時，SLRTは右側で40陽性，右アキレス腱反射が低下，右下腿外側から足背にかけて知覚鈍麻あり，JOA scoreは16点，VASは64点であった。MRI，myelographyでL5/S1レベル右側に椎間板ヘルニアあり，右S1神経根造影にて症状の再現がみられた。内視鏡下に観察したところ，右S1神経根腋窩部にsubligamentous extrusion typeの椎間板ヘルニアを認めた。神経根がどうしても内側へ引けないため神経根腋窩部よりヘルニアを摘出したが，摘出後も神経根の可動性が得られず，神経根奇形を疑い，椎弓切除を拡大し観察したところconjoined nerve rootsを認めた。術直後から疼痛は消失，術後40日目にてJOA score 20点，VAS 0点であった。

考察：神経根奇形を伴っている場合，神経根が二重で太いため単一神経根より可動性が少なく，椎間板ヘルニアによるものと考え無理に神経根を引くと損傷する可能性がある。特に内視鏡下に行う場合，限られた視野になるため注意深く操作をすすめていく必要がある。

6. 「脊椎インストゥルメンテーションにおいてCTナビゲーションシステムは有用？」

高知医療センター整形外科

三代 卓哉, 時岡 孝光,
 土井 英之, 奥田 和弘,
 島津 裕和, 黒住 健人,
 杉原 進介, 福田 昇司

【はじめに】近年，整形外科手術にもナビゲーションシステムが利用されるようになってきており，我々も平成17年4月より脊椎インストゥルメンテーションにCTナビゲーションシステムを利用し手術を行っている。特に，頸椎，上位胸椎の固定に利用しており，今回，脊椎固定におけるスクリー挿入の正確性について検討した。

【対象と方法】従来通り，イメージのみを用いてスクリー挿入を行った症例と，イメージに加えCTナビ

ゲーションを併用してスクリュー挿入を行った症例を術後CTで検討し、スクリュー挿入の正確性を評価した。

【まとめ】CTナビゲーションシステムを利用した手術はスクリュー挿入の精度を高め、より安全な手術操作を行うためのものであるが、術前の十分な評価と術中の注意深い確認が必要であり、絶対的なものではないことを十分に把握して使用すべきである。

7. 「PLIFにおける椎体間スペーサーの使用経験」

高知赤十字病院整形外科 小林 亨, 十河 敏晴,
内田 理, 中島 紀綱,
江西 哲也

当院では腰椎椎体間固定術(PLIF)に対して、従来椎体間cageを用いてきたが、最近、手術手技の簡素化と移植骨の充填領域拡大のために椎体間スペーサーを使用したのでその有用性と問題点につき検討し報告する。

【対象】対象は2001年9月から2005年4月の間にPLIFに椎体間スペーサーを用いた5例で男性2例、女性3例である。術後経過観察期間は4ヵ月から3年10ヵ月、平均1年6ヵ月間であった。

【成績】使用した椎体間スペーサーは、A spine社製VIGOR Lumbar Disc Spacer、ソファモアダグネック社製R90 PLIF Spacerであり術後JOA scoreの改善率は平均84%、83%であり概ね良好な成績が得られた。術後X線評価で骨癒合の判定は全例骨癒合していた。

【考察】現在PLIFにはcage単独で行うことは少なく、その周囲に自家骨移植を併用する方法が一般的に用いられている。しかしbulkyなcageの周囲にうまく自家骨を充填する手技は思いのほか難しく、また確実性もない。そういった問題点を解決するために椎体間スペーサーが考案された。挿入はしやすく、椎体板切除操作から一連の流れとしてスペーサーの設置ができる。また多量の自家骨が容易に充填できる利便性がある。問題点としては、幅が細い分、スペーサーとしての初期固定性、安定性に不安が残る。実際、2例に術後離床してから数日後に一過性ではあったが坐骨神経痛が発生した。

8. 「経椎体式頸椎椎間板ヘルニア摘出術後10年以上経過例の調査報告」

徳島大学大学院運動機能外科学

酒井 紀典, 東野 恒作,
小坂 浩史, 西良 浩一,
加藤 真介, 安井 夏生

我々は以前術後5年以下の予後調査で、手術効果が維持され椎間板機能の温存および隣接椎間の可動域に与える影響の軽減が可能であることを示した。今回、術後10年以上経過した症例の予後を調査したので報告する。

【対象および方法】これまで我々の施設において当術式を施行した患者は31例であった。今回術後10年以上経過した18症例で検診できた症例11例を対象とした。男性10例、女性1例、手術時平均年齢47.1(30-55)歳、調査時年齢59.8(45-69)歳であり、経過観察期間は平均15(12-192)ヵ月であった。

【結果】画像所見について罹患椎間の調査時のレントゲン像ではほとんどの症例において罹患椎間の可動域は消失していた。MRI撮像可能であった7例中4例に隣接椎間板を含む1椎間以上に椎間板膨隆を認めた。

【自覚症状と身体所見について】頸椎平均可動域は屈曲38.8°伸展位53.8°回旋59.4°で左右差なし、側屈23.1°で左右差なしであった。屈曲角度および側屈のみが制限されていた。また頸部痛および上肢痛に悩まされている症例はなかった。

再手術例および追加手術を要した症例は11例中1例であった。JOA scoreはこの症例を除き評価した。平均JOA scoreは手術時12.3点から16.5点に改善していた。今回の研究において10年以上経過した症例すべてを検討できていないが、高率に罹患椎間の可動性消失が認められていた。今後症例を集積し、さらなる検討が必要と思われる。

9. 「腰椎黄色靭帯の自然経過 648椎間の検討」

麻植協同病院整形外科 酒巻 忠範, 三上 浩,
岡田 祐司, 浜田 大輔

【目的】腰部脊柱管狭窄症の治療でflavumの肥厚は重要な因子であるにもかかわらず、これまで自然経過に関する報告は無い。個々の経年的変化を追跡することが困難なことにくわえて、mm単位となる計測上の問題が原因と考えられる。今回、MRIから各年齢のflavum値を計測し、flavumの自然経過ならびに肥厚病態を考察した。

【対象及び方法】15歳~92歳(平均52.1歳)の162例、648

椎間に対し、椎間関節レベルで flavum の厚さを計測。

1) 椎間別 (L2/3~L5/S) に、年齢による flavum 値分布を作成した。2) さらに、L4/5で年代別に椎間高および椎間板輝度と flavum 値の比較検討をおこなった。

【結果及び考察】1) 各椎間とも加齢に伴い flavum 値は増加した。特に L4/5では他椎間に比べて増加が大きく、肥厚には加齢の他にメカニカルストレスが因子となることがわかった。2) L4/5で椎間高および椎間板輝度と比較したところ、flavum 値は50~60歳代で椎間高減少に伴い増加した。一方、70歳代以後では椎間高と相関せず、逆に椎間板輝度が低下している群で有意に低い結果となった。以上より、flavum の病態には椎間高減少に伴う短縮肥厚の後、一部には椎体の traction spur 同様可逆性変化が存在し、椎間可動性の減少による廃用性萎縮をきたす例があると考えた。

10. 「患者からみた腰部脊柱管狭窄症に対する後方除圧術の術後成績」

高松市民病院整形外科 三宅 亮次, 河野 邦一,
板東 和寿

【はじめに】腰部脊柱管狭窄症に対し後方除圧術を行った患者の術後成績を、患者からの評価法に注目し検討した。

【対象と方法】当院にて後方除圧術を行った腰部脊柱管狭窄症患者41例を対象とした。年齢は48~82歳、平均69.8歳、術後経過観察期間は、平均3年4ヵ月であった。術後成績の評価は、JOA score に加え、患者側からの評価法として Visual Analog Scale, Roland-Morris Disability Questionnaire, BS-POP ならびに患者満足度にて行った。

【結果】JOA score は術前8.0点が、経過観察時には19.4点に改善しており、改善率は54.3%であった。経過観察時の Visual Analog Scale は腰痛3.66, 下肢の痛み3.19, 下肢のしびれ3.21, RMDQ は10.8点, BS-POP は16.7点であった。患者満足度は、手術をして大変よかった36%, よかった40%, 変わらない12%, しない方がよかった4%, よかったが再び悪くなった8%であった。

 雑 報

第4回徳島 NST (Nutrition Support Team) 研究会

日時 平成16年6月26日

会場 阿波観光ホテル

一般演題

1. 「徳島赤十字病院における NST 活動の現状」

徳島赤十字病院栄養課 森本 敦子

当院は470床で平均在院日数は約10日の急性期病院である。平成15年4月に栄養サポート委員会が全科型で発足した。NST 対象患者には、病棟 NST 看護師が NST 患者データベースを作成し、NST カンファレンスの運営は管理栄養士が行い、計画された栄養管理を実施後、患者の経過を見ながら計画の改善や変更を行う。また委員会は月1回開催され、症例報告、現状での問題点提起、最新の情報交換、新製品の試食などを行っている。平成16年には NST・褥そう対策委員会となり、7つの活動方針を立て、メンバーは35名となった。言語聴覚士の参加により嚥下訓練食も2段階から4段階になり、より細やかな対応がとれるようになった。また入院患者の栄養状態を把握するため、試験的にスクリーニングを導入し、今後検討していく予定である。

2. 「頭頸部悪性腫瘍患者の栄養管理」

徳島大学病院栄養管理室 松村 晃子, 橋本 理恵,
宇野 和美徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
岡田田和子, 中屋 豊,
吉本 勝彦

当院は2002年8月より病院長直属・全科型の NST を立ち上げ、2チーム体制で栄養サポートを実施している。構成メンバーは医師、歯科医師、管理栄養士、看護師、薬剤師、検査技師、歯科衛生士からなる。症例の抽出は病棟からの依頼箋提出による。今回は主に耳鼻科、口腔外科における頭頸部悪性腫瘍患者への栄養サポートにつ

いて報告する。

頭頸部悪性腫瘍患者は主疾患に伴う痛みや通過・嚥下障害と、化学療法および放射線療法等の治療に伴う副作用から口腔内の痛みや食欲不振・嘔気嘔吐・下痢をきたし栄養不良となっていた。NST 介入前は、食事摂取量低下が進行すると TPN 主体の栄養補給を行っていたが、介入後は個々の患者の状態を把握しながら、速やかに経腸栄養療法へ移行できるようになった。また、経口摂取への移行により患者の ADL や QOL が改善された。NST 活動を通じて患者の栄養管理の向上のみならず、担当医師や看護師との情報交換が密になり医療スタッフ間の連携が強化された。

3. 「NST における言語聴覚士の関わり」

ハウエツ病院リハビリテーション科

言語聴覚士 山下 恵

管理栄養士 田岡 真紀

医師 石井真理子, 林 秀樹

【はじめに】当院では、平成16年4月より言語聴覚士が着任。NST の中では嚥下評価および訓練を担当している。言語聴覚士の NST 活動状況について報告する。

【NST 概要】当院は病院長直属のチームであり、医師、管理栄養士を除き1年任期で構成される。業務は全員通常業務と兼務する。活動は、「より早期からレベルに応じた栄養摂取法を提供すること」を意義とし、「リスクの管理」「栄養管理」「褥創」「摂食嚥下障害」への対応メンバーも備える。

【NSTの流れ】入院時栄養評価後、NST 対象者を選別する。当院では対象者への栄養アセスメントは管理栄養士が実施。アセスメント後は、ラウンドや勉強会が行われ、継続的な栄養管理を行う。嚥下障害(疑)の場合は、医師診察の下、言語聴覚士が機能評価を行う。結果はメンバーに報告し、経口の可否や今後の対応を討議する。

【言語聴覚士の役割】嚥下機能評価・訓練を行う。

障害の全体像を診る(食事に関するエピソード、水飲みテスト)、嚥下造影検査、嚥下訓練(間接的・直接的訓練)、食事形態の検討、食事姿勢や介助法の指導。

【症例報告】74歳男性。平成16年1月24日出血性脳梗塞で発症。入院中の肺炎を期に嚥下障害が確認、言語聴覚士が介入することになる。訓練開始から約1ヵ月で経口

自己摂取が可能。

【結論】言語聴覚士の役割には、「早期段階での嚥下障害の検出」、「嚥下障害への理解促進」、「嚥下造影検査の実施」、「食事介助の指導」がある。NST 内での必要性を改めて実感する機会となった。

第 5 回徳島 NST (Nutrition Support Team) 研究会

日時 平成16年11月27日

会場 阿波観光ホテル

一般演題

1. 「NST スクリーニングを導入して」

徳島赤十字病院栄養課 森本 敦子

当院では、NST 発足後 1 年間は対象患者の抽出を NST 医師と NST 看護師が行っており、特に栄養状態の悪い患者が主であった。入院患者の栄養状態を把握する手段と、栄養サポートを必要とする患者の情報がなかったため入院患者を対象としたスクリーニングを導入した。対象患者は新規入院患者（再入院含む）、但し 20 歳未満、分娩、検査入院、1 週間以内の入院予定患者を除いた。入院日から 3 日以内に提出してもらい、スクリーニング項目は体重変化、食事摂取量変化、Alb 値、Hb 値、末梢血総リンパ球数の 5 項目とした。5 項目中 2 項目以上にチェックがついた患者を NST 介入対象患者とした。3 ヶ月間の試行後、スクリーニング対象者の血液データ結果と医師のアンケート結果から、スクリーニング対象患者の変更を検討し、1 週間以上の入院患者を対象としていたのを 2 週間以上の入院患者を対象として今後もスクリーニングを継続することとなった。

2. 「急性期脳梗塞患者様に対する口腔ケアの重要性

～口腔ケアによりトロミ食の経口摂取が可能になった症例～」

医療法人芳越会ホウエツ病院

看護師 森本 伸子, 小山 洋美,
言語聴覚士 山下 恵,
管理栄養士 田岡 真紀, 篠原さゆり
医師 石井真理子, 林 秀樹

【はじめに】急性期脳梗塞の患者様に、早期よりとろみ茶を口腔ケアに使用し、順調に経口摂取まで回復された症例を経験したので報告する。

【症例】A 氏, 72 歳, 男性, 診断名, 脳幹梗塞, 既往歴, 10 年前より高血圧症, 狭心症, 高脂血症にて通院治療中

【経過及びケアの実際】平成 16 年 6 月はじめ左顔面の違和感, 頭重感あり, 6 月 10 日受診, 頭部 MRI にてはっきりとした脳梗塞はみられず, 経過観察のため入院した。入院 4 日後左脳幹梗塞発症, 昏睡状態 (GCS にて E 4 M 4 V 1) となり, ICU 入室する。同日より, 精製水にひたしたガーゼで口腔内を清拭する方法を開始した。この方法は 1 日 1 回しかできておらず, 口腔内もやや乾燥傾向にあった。発症後 2 週間は, くりかえし気管支炎を起こしていた。そこで従来の方法に加え, お茶に食品増粘剤を添加しゲル状にしたものを, 口腔内に薄く塗布し, 1 ~ 2 分放置, その後ガーゼで拭く方法をとった。さらに, 脳への刺激を高めるために, このゲル状のお茶 (とろみ茶) を冷却し, 口腔ケアをおこなった。同時に口輪筋ストレッチもおこなった。このケアを 1 日 2 回と, 従来の口腔ケアを訪室たびごとに実施した。ケア開始 4 日目以降より解熱傾向となり, 発症 3 週間目には解熱, 呼びかけると開眼されるようになった。このころより, 声かけも多くなるおこない, 付き添っている家族にも口輪筋ストレッチを実施してもらえよう, パンフレットを部屋に掲示した。発症 4 週間後には, 意識レベルも改善し (GCS にて E 4 M 6 V 3) 経鼻栄養開始。同時に ST による訓練および評価も開始となった。発症 6 週間後, 経皮内視鏡的胃瘻造設術を施行。発症 9 週間後よりペースト食の経口摂取訓練開始, 以降順次経口摂取増加, 誤嚥性肺炎もみられず, 車椅子訓練や, スプーン動作訓練もおこなえるようになった。

【考察】急性期から口腔ケアをすることは, 脳の賦活化, 感染予防効果がある。口腔ケアにお茶を利用することにより, お茶の抗菌効果のためさらなる感染予防効果が期待できる。また, 簡単, ローコスト, 入手しやすいことより, 在宅や, 施設においても継続したケアができる。今回の症例を参考に有効な口腔ケアマニュアルの作成が急務であると考えられる。

3. 「食道癌患者に対する術後の栄養管理」

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

症例は55歳男性。食道癌に対する化学療法と放射線療法後手術を施行、術後23日目に栄養管理目的にてNST紹介となった。紹介時の身長177cm、体重57kg、BMI18.2、Alb2.8g/dl嚥下困難、食欲不振による体重減少がみられた。目標摂取量を2000kcalとした。問題点：食事の匂いや量だけで吐き気や食欲減退。嚥下困難。解決策：果物は摂取できるので、選択食より果物がある献立を選択。ハーフ食利用で、圧迫感が減少し摂食量の増加(200-800kcal)。鼻腔チューブによる経腸栄養(ラコール)を増量し、目標摂取量を確保した。嚥下可能なゼリーを付けた。紹介後2ヵ月でAlb3.8g/dlに回復し、経口摂取のみとなり、3ヵ月後退院となった。NSTの成果として、食事を患者の状態にあわせて提供することで、摂取量の増加が可能となった。今後の問題点、食欲不振時の食事に果物やゼリーを付けたり、食事に食品あるいは薬品の経腸栄養剤を併用する際の経済的負担について検討が必要である。

4. 「化学療法中に低Na, 低Cl血症が持続した一例」

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

代謝栄養学分野 岡田 和子

中咽頭悪性腫瘍の82歳女性で、シスプラチン併用放射線治療中、徐々に血清Na, Cl値が低下し、Na129mEq/l, Cl95mEq/lとなった。また、嘔気、嘔吐、粘膜障害により摂取量が低下したため、輸液量を2000mlに増量した。投与NaCl量は約12gである。その間にも血中Na, Cl値の低下は持続し、輸液増量10日目にはNa120mEq/l, Cl80mEq/l、血漿浸透圧247mOsm/kgH₂Oと低下した。低Na血症の原因は何であろうか、水分とNaの喪失あるいは水分とNaの貯留および水分の貯留の3原因について考察し、シスプラチン投与と水分過剰による抗利尿ホルモン不適切分泌症候群(SIADH)を疑った。輸液量を600mlに減量した。化学療法も終了することにより血清Na, Cl値はそれぞれ135mEq/l, 92mEq/lに回復した。

第6回徳島NST(Nutrition Support Team)研究会

日時 平成17年5月28日

会場 阿波観光ホテル

一般演題

1. 「PEGペースト使用実績について」

博愛記念病院管理栄養士 西橋久美子

2. 「低栄養アセスメントによる栄養管理について」

博愛記念病院管理栄養士 角村 寧子

3. 「特別流動食投与のディスプレイシステムについて」

博愛記念病院管理栄養士 大野 康恵

4. 「多発性肝のう胞患者術後において摂取量低下が選択食利用により改善した一例」

徳島大学病院 NST 谷 佳子, 西田 由香,
山田 静恵, 奥村 仙示,
新井 英一, 竹谷 豊,
高橋 保子, 武田 英二

【症例】59歳女性、多発性肝のう胞で黄疸や胆管炎を繰り返す。隣間分枝の狭小化と末梢胆管の拡張を認め、開窓術による胆管圧迫の軽減目的にて入院となる。術後、胆管内出血を起こし全身状態不良。体重・アルブミン値の低下もみられ、術後栄養管理目的にてNSTに紹介された。

【経過】中心静脈や半消化態栄養剤(ラコール)の注入を経て、食事に移行するも、摂取量は400kcal程度であった。摂取量低下の原因は嗜好的なものがつよく、選択食を開始したが、メニューを選ぶことが負担になるということで、嗜好調査を実施し、栄養士がメニューを選択した。食事だけでは必要エネルギーが不足するため、あわせてラコールの経口摂取を指導した。その後、摂取量は1300kcal程度に増加し、体重増加や栄養状態の改善傾向がみられた。また、ADLは顕著な改善がみられた。

【まとめ】術後摂取量低下の患者に選択食が有効であると考えられた。しかし、3分菜・5分菜の食事形態では選択メニューが難しいこと、個人対応が増えることで現場の作業が煩雑になるなどの問題点もあげられた。

5. 「くも膜下出血により嚥下障害を呈した症例への段階食の試み ～管理栄養士の立場から～」

ホウエツ病院リハビリテーション科

管理栄養士 篠原さゆり, 田岡 真紀,
言語聴覚士 山下 恵, 逢坂真弥子,
医師 石井真理子, 林 秀樹

【はじめに】くも膜下出血により嚥下障害を呈した症例に対し、ホウエツ病院 NST マニュアルに沿って段階的に評価し、食事内容をアップしていくことによって経口が可能となった症例を経験した。当院で管理栄養士が行う段階的アプローチについて報告する。

【症例】81歳女性。平成17年2月10日くも膜下出血にて発症。同年3月经口訓練を目的に転院。絶食、経鼻経管栄養。嚥下障害があり、入院時の栄養評価では、軽度の低栄養が見られた。

【方法】NSTでは「経口を最大目標とした治療」と説明。NST 医師指示の下、経口訓練につなげる目的での胃瘻造設術の啓発を行う。胃瘻造設後は、嚥下造影検査と栄養アセスメントにて定期的に評価し、訓練の内容、患者の状態に応じて段階的に食事内容、摂取カロリーをアップした。その際、委託栄養士を含めた昼食時回診を行い、配膳方法の工夫や厨房スタッフへの理解を求め、病棟スタッフにも協力を求めた。食事内容は、資料を個別作成し掲示する。

【結果】段階は 絶食から、開始食（ゼリー）+胃瘻注入、ペースト食（残食は注入 1）、の1品を半固形食に変更（1）、より5分菜刻みとろみ付食に変更、経口が可能となった。また段階的取り組みを通して、スタッフの行動に変化が見られた。

【結論】症例の食事内容は経鼻経管栄養から胃瘻造設を経て、経口摂取にまで改善。栄養状態も安定した。当院 NST のキーワードは「個別対応」である。当院栄養科では、各部署と常時連携をとり、厨房スタッフに理解と協力を求めることで栄養面の総合サポートを行うことを可能にした。

6. 「くも膜下出血により嚥下障害を呈した症例への段階食の試み ～言語聴覚士の立場から～」

ホウエツ病院リハビリテーション科

言語聴覚士 山下 恵, 逢坂真弥子,
管理栄養士 篠原さゆり, 田岡 真紀,

医師 石井真理子, 林 秀樹

【はじめに】くも膜下出血により嚥下障害を呈した症例に対し、ホウエツ病院 NST マニュアルに沿って段階的に評価・訓練し、経口が可能となった症例を経験した。当院で言語聴覚士が行う段階的アプローチについて報告する。

【症例】81歳女性。平成17年2月10日くも膜下出血にて発症。責任病巣は左後大脳動脈瘤破裂。同年3月经口訓練を目的に転院。絶食、経鼻経管栄養。嚥下障害、構音障害を認めた。

【方法】NST では「経口を最大目標とした治療」と説明。NST 医師指示の下、経口訓練につなげる目的での胃瘻造設術の啓発を行う。胃瘻造設後は嚥下造影検査にて定期的に評価する。また訓練は間接訓練（口腔ケアも同時進行）から段階的に行い、直接訓練に入ると患者の現在レベルに適した食事形態を考案し提供する。食事姿勢や介助法は「摂食注意点」を個別作成し掲示する。

【結果】段階は 絶食から、開始食（ゼリー）+胃瘻注入、ペースト食（残食は注入 1）、の1品を半固形食に変更（1）、より5分菜刻みとろみ付食に変更、経口が可能となった。

【結論】症例の摂食嚥下能力（藤島）は、初期「段階2：重度」から最終的に「段階6：中等度」にまで改善。当院 NST では、医療的対応を基本に、口腔ケア、摂食嚥下評価、食事内容の検討、食事介助方法の指導および実施、継続的リハビリまで行う。各部署が常時連携をとることで栄養面の総合サポートを行うことを可能にした。

7. 「当院における摂食機能療法の現状」

徳島赤十字病院耳鼻咽喉頭科 藤本記代子

【はじめに】当院では、平成16年、既存の NST サポート委員会活動の一環として摂食機能療法を開始、1年が経過した。今回は、現在に至るまでの経緯と現状について報告する。

【経緯】

1. 準備会議開催（平成16年3月）

準備として、訓練の手順構築、評価表の作成、嚥下食の改善、口腔ケアシステムの改善を行った。

2. 開始（平成16年5月）

3. 嚥下内視鏡検査導入（平成16年12月）

【現状】開始後1年間（平成16年5月～平成17年4月）に、摂食機能療法を受けた患者数は93例。診療科別内訳は、脳神経外科、呼吸器科、循環器科（各57例、14例、11例）で全体の88%を占めた。また全症例のうち、完全経口摂取が可能になったのは63例（68%）、経口摂取と経管栄養の併用8例（9%）、経口摂取不可22例（24%）であった。

【まとめ】摂食機能療法開始後1年間の活動経緯を報告した。院内においては、嚥下障害患者の食事開始及び段階アップ時にSTが関与することにより、段階アップが安全かつスムーズになったと評価を得ている。

8. 「NSTをめぐる認定資格」

徳島大学病院栄養管理室 高橋 保子

栄養サポートチーム『Nutrition Support Team』（NST）を取りまく環境は日々大きく変化している。NSTの稼働施設は、平成17年1月に311施設（うち大学病院31施設）であったが、日々、多くの病院で稼働に向かっている。

日本医療機能評価機構の病院機能評価（Ver 5.0）では、「栄養管理、支援のための組織（NST等）が設置され、栄養ケアが組織横断的に実践されていること」と、NSTの評価項目が盛り込まれた。平成16年12月には日本静脈経腸栄養学会と日本病態栄養学会等の第三者機関として「日本栄養療法推進協議会（JCNT）」が設立され、適切な栄養管理の推進やNSTに関する認定業務等を通じて各医療機関での栄養療法の質を保障するとともに、NSTメンバーの知識や技術の向上、資材・素材の適正化を図り、医療の質向上を図ろうとしている。

日本静脈経腸栄養学会では、平成16年12月にNST専門栄養療法士としてNST専門栄養士132名、NST専門薬剤師72名を認定し、平成17年11月より試験を開始する。認定教育施設は、全国約150施設（徳島：徳島大学病院、徳島赤十字病院、芳越会ホウエツ病院）を認定した。日本病態栄養学会では、平成16年にNSTコーディネータとして医師489名（徳島4名）、栄養士80名（徳島3名）を認定し、栄養管理・NST実施施設として67施設（徳島：徳島大学病院）の認定を行っている。それぞれに医療の質と患者QOLの向上を目指し、診療報酬への反映を切望している。

四国医学雑誌総目次

第61巻 1号～6号（平成17年）

SHIKOKU ACTA MEDICA CONTENTS

Vol .61 No .1～No .6（2005）

61巻 1 , 2号

目 次

特 集：神経研究の最近の知見 - 基礎と臨床から -

巻頭言	石 村 和 敬 永 廣 信 治 ...	1
睡眠と生体リズムの最新の知見	勢 井 宏 義 ...	2
うつ病の脳科学	上 野 修 一 ...	7
脳卒中診断の最前線	宇 野 昌 明 他 ...	13
脊髄小脳変性症の遺伝子異常	和 泉 唯 信 ...	21
脊髄におけるプロスタグランジン	山 本 登 志 子 ...	25

総 説：

環境要因の健康リスク評価と疾病予防への貢献	有 澤 孝 吉 他 ...	31
-----------------------------	---------------	----

症例報告：

腫瘍内出血により増大した胃 GIST の 1 例	吉 川 幸 造 他 ...	38
--------------------------------	---------------	----

学会記事：

第14回徳島医学会賞受賞者紹介	藤 田 佳 子 浦 上 慶 仁 宇都宮 正 登 ...	43
第230回徳島医学会学術集会記事（平成16年度冬期）		45

投稿規定

Vol .61 , No .1 2

Contents

Special Issue : Recent advances in neuroscience research : five topics from basic and clinical medicine

K. Ishimura, and S. Nagahiro : Preface to the Special Issue	1
H. Sei : Update on research for sleep and circadian rhythm	2
S. Ueno : Brain sciences for the understanding depression	7
M. Uno, et al. : Diagnosis of acute stroke by MRI and biomarker	13
Y. Izumi : Genetic abnormalities in spinocerebellar degeneration.....	21
T. Yamamoto : Prostaglandins in spinal cord : enzymological and histological study of prostaglandin F synthase.....	25

Review :

K. Arisawa, et al. : Risk assessment of environmental factors and contribution to disease prevention	31
---	----

Case report :

K. Yoshikawa, et al. : A case of bleeding gastrointestinal stromal tumor of the stomach	38
---	----

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

Special Issue : Palliative Care in Tokushima

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

Originals :

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

61巻5, 6号

目次

特集1：心臓突然死を考える

巻頭言	齋藤 憲	富永 俊彦 ...	115
徳島県における児童・生徒の突然死の現状と問題点	松岡 優		116
心筋症の病理			
- Duchenne 型筋ジストロフィー剖検例における心臓病変の検討 - ...	香川 典子		121
Brugada 症候群の取り扱い			
- Brugada 型心電図をどう管理するか -	野村 昌弘	他 ...	126
後天性 QT 延長症候群の病態	山本 浩史		135
致死性不整脈の非薬物療法	大谷 龍治	他 ...	140

特集2：健康であるために何をすべきか

巻頭言	伊東 進	馬原文彦 ...	146
肝炎・肝癌	清水 一郎	他 ...	147
食道・胃・大腸癌の早期診断と治療	春藤 譲治		155
肺がんと悪性胸膜中皮腫	矢野 聖二		162
子宮がん・乳がん	古本 博孝		165
生活習慣病とその対策	島 健二		169
健診から始める健康づくり	露原 理恵		174

総説：

泌尿器科腫瘍に対する腹腔鏡下手術	金山 博臣		176
------------------------	-------	--	-----

総説：第15回徳島医学会賞受賞論文

高運動性モデルラット SPORTS の海馬における ノルエピネフリン動態と自発運動量	森島 真幸	他 ...	185
---	-------	-------	-----

原著：第15回徳島医学会賞受賞論文

ヒトパルボウイルス B19による急性心不全が疑われた5症例の臨床的検討	三谷 裕昭		189
--	-------	--	-----

学会記事：

第15回徳島医学会賞受賞者紹介	森島 真幸		
	三谷 裕昭		195
第231回徳島医学会学術集会（平成17年度夏期）			197

雑報：

第17回徳大脊椎外科カンファレンス			214
第4回徳島 NST（Nutrition Support Team）研究会			218

四国医学雑誌総目次（平成17年）

投稿規定

Vol .61 , No 5 6

Contents

Special Issue 1 : Sudden cardiac death symposium in Tokushima

K. Saito, and T. Tominaga : Preface to the Special Issue	115
S. Matsuoka : Epidemiologic problems of sudden death of school children in Tokushima Prefecture	116
N. Kagawa : Pathology of the dilated cardiomyopathy -autopsy study of the cardiac involvement in Duchenne muscular dystrophy-	121
M. Nomura, et al. : Handling of Brugada syndrome - how is Brugada type electrocardiography managed? -	126
H. Yamamoto : The clinical state of acquired long QT syndrome	135
R. Ohtani, et al. : Non-pharmacological therapy to fatal arrhythmias	140

Special Issue 2 : How to do for your health?

S. Ito, and F. Mahara : Preface to the Special Issue	146
I. Shimizu, et al. : Hepatitis and hepatocellular carcinoma.....	147
J. Syunto : Early diagnosis and treatment for cancer of the esophagus, stomach, and large intestine	155
S. Yano : Lung cancer and malignant pleural mesothelioma	162
H. Furumoto : Cervical cancer, endometrial cancer, and breast cancer : prevention, screening, causes	165
K. Shima : The lifestyle-related diseases and lifestyle intervention for their prevention	169

Reviews :

H. Kanayama : Laparoscopic surgery for urological tumors	176
M. Morishima, et al. : Hippocampal norepinephrine level and exercise behavior in SPORTS rats ...	185

Original :

H. Mitani : Clinical studies on 5 adult patients of suspected acute heart failure due to human parvovirus B19 infection.....	189
--	-----

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 太 田 房 雄
 梶 龍 兎 佐々木 卓 也
 馬 原 文 彦 松 崎 孝 世
 松 本 俊 夫

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1 腹腔鏡下左副腎摘除術（経腹膜到達法，原発性アルドステロン症）
- 1 A : 手術時に後方より見る。術者および内視鏡を持つ第一助手は患者の腹側に立つ。
 - 1 B : トロカー挿入位置および鉗子類の操作。
 - 1 C : 摘出臓器。正状態も含めて左副腎をすべて摘除する。
 - 1 D : 術後1日目の創。摘出臓器は収納袋に入れ臍左方の内視鏡の創（矢印）から体外に摘出する。（本号177頁に掲載）

四国医学雑誌 第61巻 第5, 6号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

平成17年12月15日 印刷

平成17年12月20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