

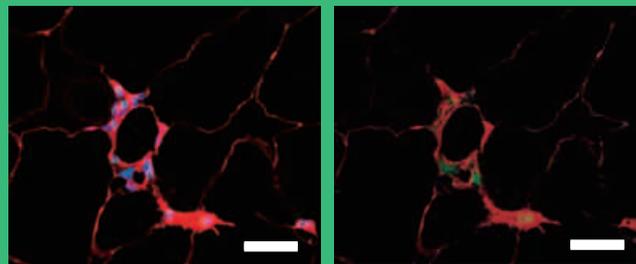
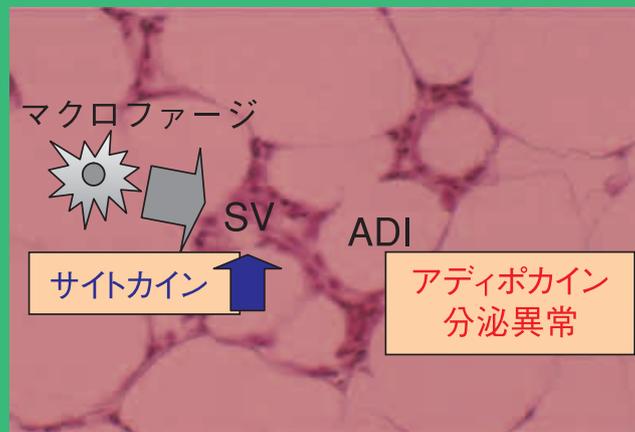
四国医学雑誌

第63巻 第3,4号 (平成19年8月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 63, No. 3,4 (August 25, 2007)

特集：メタボリックシンドロームの克服に向けて



50 μ m

徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

63巻3, 4号 目次

特集：メタボリックシンドロームの克服に向けて

巻頭言	松本俊夫 片岡善彦	85
メタボリックシンドロームと肥満	藤中雄一	86
糖尿病とメタボリックシンドローム	新谷保実	90
メタボリック症候群における高血圧の管理	中屋豊	97
高脂血症・動脈硬化とメタボリックシンドローム	粟飯原賢一	101
食生活とメタボリックシンドローム ー難しくない食事療法をめざしてー	高橋保子	104

総説：第18回徳島医学会賞受賞論文

Cbl-b 欠損によるマクロファージの活性化を介した耐糖能異常	平坂勝也	111
糖尿病ケアのリスクマネジメント	笠原正臣	116

原著：

原発不明癌における PET/CT 検査の有用性について	森田奈緒美	121
外来健診におけるメタボリックシンドロームと HbA1c5.4~5.7%の臨床的意義 ーとくに hs-CRP とインスリン抵抗性についてー	三谷裕昭	127

症例報告：

胃原発絨毛癌の1例	金村普史	134
合成吸収性癒着防止材を使用した胃全摘術後に発症した絞扼性イレウスの一例	監崎孝一郎	138
肝嚢胞性腫瘍の2切除例	金村普史	143
GSRs が六君子湯による消化器症状の QOL 改善の評価に有用であった1例	宮本英典	149
巨大直腸 gastrointestinal stromal tumor (GIST) の1切除例	金村普史	153
十二指腸下行脚に発生した多発性出血性十二指腸潰瘍の1例	吉田卓弘	157

投稿規定

Vol. 63, No. 3, 4

Contents

Special Issue : Fight against metabolic syndrome

T. Matsumoto, and Y. Kataoka : Preface to the Special Issue	85
Y. Fujinaka : Metabolic syndrome and obesity	86
Y. Shintani : Diabetes mellitus and metabolic syndrome	90
Y. Nakaya, et al. : Control of hypertension in metabolic syndrome.....	97
K. Aihara : Clinical significance of lipid disorders and atherosclerosis in metabolic syndrome	101
Y. Takahashi : Nutritional management for metabolic syndrome	104

Reviews :

K. Hirasaka, et al. : Deficiency of Cbl-b gene enhances infiltration and activation of macrophages in adipose tissue and causes peripheral insulin resistance in mice	111
M. Kasahara, et al. : Risk management for diabetic care	116

Originals :

N. Morita, et al. : Utility of FDG-PET/CT examination for patients with cancer of unknown primary origin	121
H. Mitani : Clinical significance of aged-group in mass examination on metabolic syndrome and HbA1c 5.4~5.7%	127

Case reports :

H. Kanemura, et al. : A case of primary gastric choriocarcinoma	134
K. Kenzaki, et al. : A case of strangulation ileus after total gastrectomy using composition absorbent materials to prevent adhesion	138
H. Kanemura, et al. : Two cases of cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver.....	143
H. Miyamoto, et al. : GSRS could be useful for evaluation of quality of life in gastrointestinal symptoms in effective case of TJ-43	149
H. Kanemura, et al. : A case of giant gastrointestinal stromal tumor of the rectum	153
T. Yoshida, et al. : A case of multiple hemorrhagic ulcers of the descending duodenum	157

特集 メタボリックシンドロームの克服に向けて

【巻頭言】

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情報内科学分野)

片 岡 善 彦 (徳島県医師会生涯教育委員会)

わが国では食生活の欧米化に伴い心血管系障害による死亡が増加を続けている。この心血管障害の原因となる動脈硬化性疾患の危険因子として問題となるのが、糖尿病、高血圧、高脂血症などの生活習慣病である。しかも、これらの病態が二つ以上重複して見られる例に動脈硬化症が多く発症する。そしてその背景に肥満とりわけ内臓肥満があり、内臓脂肪の蓄積に伴いこれらの病態が重複して発症することが明らかとなった。これら動脈硬化症の危険因子が重複する病態をメタボリックシンドロームと呼び、肥満に伴うインスリン抵抗性がその発症の最大の原因となっていることも明らかにされた。

徳島県は糖尿病死亡率全国第1位を12年間に亘り続け

るという不名誉な記録を更新中である。また男女共に肥満度が全国の上位を占めており、メタボリックシンドロームの病態を呈する例の比率も全国の上位を占めるものと思われる。本特集では、メタボリックシンドロームの基盤となる肥満の病態や評価法、メタボリックシンドロームに伴い認められる糖尿病、高血圧、高脂血症の病態、およびその予防・治療の基本となる食事管理の実際について、各々の診療や研究の中心となって活躍中の先生方にご執筆頂いた。

本特集が読者のメタボリックシンドロームへの理解を深め、その予防に向けた生活習慣の改善へと繋がる機会となったものと期待している。

特集：メタボリックシンドロームの克服に向けて

メタボリックシンドロームと肥満

藤 中 雄 一

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

(平成19年5月16日受付)

(平成19年5月25日受理)

肥満と動脈硬化性疾患

現在、感染症や飢餓を克服している欧米を中心とした先進国において最も健康障害をきたす脅威として捉えられているものが悪性腫瘍と動脈硬化性疾患である。肥満者で平均寿命が短縮する事実は以前からよく知られており¹⁾通念化していたが(図1), 1947年にVagueが上半身肥満と糖尿病・心血管疾患の関連性を指摘して以来²⁾, 肥満は動脈硬化性疾患の危険因子として理解されるようになった。特に動脈硬化症の基礎疾患である耐糖能異常, 高血圧, 高脂血症と肥満を含めた4因子は高率に, しかも重複して発症し易いことが報告されるようになり³⁻⁵⁾, 心血管疾患の増加とともに1980年頃からは, 「シンドローム X」⁶⁾や「死の四重奏」⁷⁾などの一つの症候群として捉える傾向が現れた。その根拠としてはこれら個々の疾患が診断基準を満たさない軽症であっても, 併発することにより心血管イベントの発生率が上昇するため, 心血管疾患を予防するためには包括的に評価し得る新たな疾患概念・診断基準が必要となったことがある。また, 発症機序に共通する一つの病因を仮定した概念も現れ,

すなわち, インスリン抵抗性を原因としたものとしてDeFronzoにより「インスリン抵抗性症候群」が提唱された⁸⁾。しかし, インスリン抵抗性が必ずしも肥満を伴わないことやインスリン抵抗性の発症機序, 動脈硬化に至る機序などが不明瞭であったことから, 「シンドローム X」でも取り上げられていた上半身肥満をより具体的な原因とした「内臓脂肪症候群」が松澤らにより提唱された⁹⁾。現在は「メタボリックシンドローム」として国際的にも呼称の統一が図られているが, 診断基準にはインスリン抵抗性を主体としたWHO基準, 内臓脂肪蓄積を主体とした日本基準とIDF基準, それらの中道であるNCEP ATP III基準が並立している(表1)。このような経緯を考慮した場合, メタボリックシンドロームにおける肥満は単なる一つの構成因子以上の意味を持ち, 肥満によりきたし得る病態がメタボリックシンドロームであると理解でき, 「まず, 肥満ありき」と言える。

また, 高コレステロール血症や糖尿病に対する治療が効果を上げる一方で, 動脈硬化性疾患の発症予防に対しては十分な効果が上がらなかったことから, これらをメタボリックシンドロームの一部として捉えた治療の重要性が高まってきた。それとともに肥満に対する知見も徐々に深まりつつあり, 脂肪組織の持つ生理的意義や病態との関連性も解明されてきている。1994年にZhangらが体重を調節しているレプチンを脂肪組織から同定して以来¹⁰⁾, 脂肪細胞から分泌されるいわゆるアディポサイトカインの存在が知られるようになり, 脂肪組織がエネルギー代謝を能動的に制御している器官として理解されるようになった。このことは, 肥満, 特に内臓脂肪型肥満が種々のアディポサイトカインの異常をもたらすことによりインスリン抵抗性や脂質代謝異常などの動脈硬化危険因子を惹起し得ることを示している。以上のような病態解釈を背景に, 2004年に設定された本邦の診断基

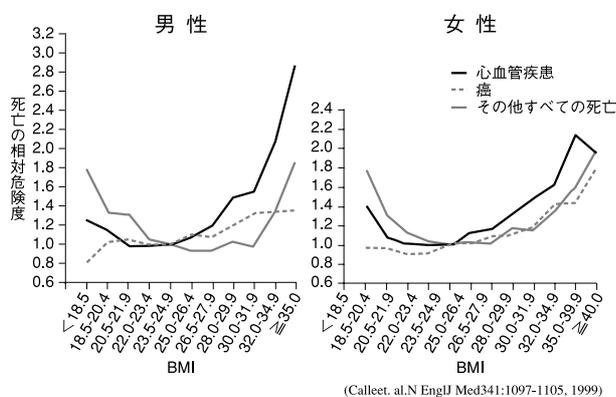


図1 体重と死亡率との関連性

表1 メタボリックシンドロームの診断基準

WHO：World Health Organization, NCEP ATP III：National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, IDF：International Diabetes Federation, TG：血清中性脂肪, FPG：空腹時血糖

	WHO (1998)	NCEP ATP III (2005)	日本 (2005)	IDF (2005)
必須項目	高インスリン血症 または 空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dl}$		臍部腹囲 男性 $\geq 85\text{cm}$ 女性 $\geq 90\text{cm}$	臍部腹囲の増加 基準は民族により異なる
	①～④より2項目以上	①～⑤より3項目以上	①～③より2項目以上	①～③より2項目以上
肥満	①ウエスト/ヒップ比 男性 > 0.90 女性 > 0.85 かつ/または BMI $> 30\text{kg/m}^2$	①臍部腹囲 男性 $\geq 102\text{cm}$ 女性 $\geq 88\text{cm}$	(必須項目にあり)	(必須項目にあり)
高脂血症	② TG $\geq 150\text{mg/dl}$ かつ/または HDL-C 男性 $< 35\text{mg/dl}$ 女性 $< 39\text{mg/dl}$	② TG $\geq 150\text{mg/dl}$ ③ HDL-C 男性 $< 40\text{mg/dl}$ 女性 $< 50\text{mg/dl}$	① TG $\geq 150\text{mg/dl}$ かつ/または HDL-C 男性 $< 40\text{mg/dl}$ 女性 $< 50\text{mg/dl}$	① TG $\geq 150\text{mg/dl}$ かつ/または HDL-C $< 40\text{mg/dl}$
高血圧	③ $\geq 140/90\text{mmHg}$	④ $\geq 130/85\text{mmHg}$	② $\geq 130/85\text{mmHg}$	② $\geq 130/85\text{mmHg}$
耐糖能異常	(必須項目にあり)	⑤ FPG $> 100\text{mg/dl}$	③ FPG $\geq 100\text{mg/dl}$	③ FPG $\geq 110\text{mg/dl}$
その他	④微量アルブミン尿			

準では内臓脂肪蓄積を必須項目とし、検診にも利用可能な簡便な指標として臍高での腹囲が設定された。腹囲の閾値については、男性では85cm以上、女性では90cm以上とされているが、これらの数値はCTスキャンによる臍高での内臓脂肪面積が糖尿病などの健康障害をきたすと言われている100cm²以上となる平均値として算出されている。腹囲の閾値は民族により異なる数値が設定されているが、これは肥満に対する感受性が民族により異なることに由来しているとされている。つまり、日本人は欧米人に比べて肥満に対する感受性が高く、わずかな体重増加で糖尿病や動脈硬化性疾患を発症するとされ、肥満の診断基準にも反映されているのであるが(表2)。

表2 肥満診断基準の相違

日本ではBMI25～28で耐糖能異常、2型糖尿病、高血圧、高脂血症発症の危険率が約2倍に上昇する。

BMI 値	日本肥満学会	WHO
～18.5	低体重	低体重
18.5～24.9	普通体重	正 常
25.0～29.9	肥満 (1度)	肥満前段階
30.0～34.9	肥満 (2度)	肥満 I 度
35.0～39.9	肥満 (3度)	肥満 II 度
40.0～	肥満 (4度)	肥満 III 度

Body Mass Index (BMI) = 体重(kg)/身長²(m)

異論も多く、今後再検討を必要とする可能性もある。しかし、体重増加に対する感受性の相違は、日本人を始めとするアジア人では肥満者において内臓脂肪型肥満の比率が高いことを反映していると言われている。糖・脂質代謝や脂肪細胞の分化・増殖などに関連する遺伝子群の相違が関与しているとされ、インスリン抵抗性の遺伝背景とともに現在、研究が進められている。

肥満とアディポサイトカイン

脂肪細胞は種々のアディポサイトカインを分泌していることが知られている。メタボリックシンドロームの病態には内臓脂肪から分泌されるアディポサイトカインの関与が指摘されており、その中でも最も多量に分泌されているアディポネクチンは肝臓、骨格筋でインスリン感受性を改善¹¹⁾、血管内皮では接着分子の発現を制御して単球接着を抑制する¹²⁾ことなどにより動脈硬化進展を抑制することから、メタボリックシンドロームとの関与が示唆されている。血清アディポネクチン濃度は内臓脂肪型肥満者では低下していることが知られており、メタボリックシンドロームの進展・増悪に一致する。また、脂肪組織の質的な違いもアディポサイトカインから解明されてきており、アディポネクチンを始めとするインス

リン抵抗性を改善しうるアディポサイトカインは、小型脂肪細胞で主に分泌されているが、脂肪細胞の大型化とともに分泌が低下し、代わって TNF α などのインスリン抵抗性を惹起する炎症性サイトカインが分泌されるようになる。事実、脂肪細胞の分化・増殖を誘導する核内受容体であるペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 γ (Peroxisome Proliferated-Activated Receptor: PPAR γ) のアゴニストはインスリン抵抗性を改善することから糖尿病治療薬として臨床の場で既に使用されているが、その機序としては脂肪細胞を分化・増殖させることにより細胞周期を短くして大型脂肪細胞を小型脂肪細胞に置換することが考えられている。また、本邦で臨床使用されている PPAR γ アゴニストであるピオグリタゾンでは、糖尿病患者への投与に於いて大血管障害を予防する効果が確認されており¹³⁾、メタボリックシンドロームの進展機序や動脈硬化性疾患と内臓脂肪との関連性を考える上で興味深い。

脂肪組織とステロイド代謝

メタボリックシンドロームの特徴である肥満、高血圧、高脂血症、耐糖能異常は、グルココルチコイド過剰症である Cushing 症候群の所見と類似していることから、メタボリックシンドロームでステロイド代謝異常が関与している可能性が考えられていた。実際にはメタボリックシンドロームの患者で血中コルチゾール濃度の上昇は認められないが、肥満を有する 2 型糖尿病患者や内臓脂肪肥満者では不活性型のコルチゾンを活性型のコルチゾールに変換する 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) 活性が脂肪組織内で相対的に上昇していることが知られている¹⁴⁾。脂肪組織における 11 β -HSD1 の発現量と BMI などの肥満指数や HOMA-R との相関性も報告されており¹⁵⁾、11 β -HSD1 の遺伝子多型とメタボリックシンドロームとの関連についても指摘されている。これらのことから内臓脂肪蓄積は、脂肪組織という末梢組織内において限局性のステロイド過剰状態を生じることにより Cushing 症候群様の病態を形成し、それがメタボリックシンドロームの発症・進展の一因となっている可能性が考えられる。現在、メタボリックシンドロームに対して 11 β -HSD1 の活性を治療マーカーとする検討や 11 β -HSD1 阻害剤による治療も検討されている。

結 語

脂肪細胞の分子生物学的研究はまだ始まったばかりであり、メタボリックシンドロームの発症や病態の進展における脂肪細胞の意義は不明な点も多いが、肥満、特に内臓脂肪型肥満が本症候群において重要な因子であることは確かである。肥満の進展には遺伝的背景の関与もあるが、環境因子が最も大きく影響を及ぼしていると考えられ、生活習慣を改善することによる内臓脂肪のコントロールは動脈硬化の一次予防に重要である。その意味で「腹囲」は測定が簡便であり、診断や治療効果の判定指標として家庭や検診の場で容易に測定可能な、汎用性の高い優れたマーカーと言える。

文 献

1. Calle, E. E., Thun, M. J., Petrelli, J. M., Rodriguez, C., *et al.* : Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.*, **341** : 1097-1105, 1999
2. Vague, J. : La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesite. *Presse. Med.*, **30** : 339-340, 1947
3. Avogaro, P., Crepaldi, G., Enzi, G., Tiengo, A. : Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado. *Acto. Diabetol. Lat.*, **4** : 36-41, 1967
4. Haller, H. : Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Z. Gesamte. Inn. Med.*, **32** : 124-128, 1977
5. Singer, P. : Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias. *Z. Gesamte. Inn. Med.*, **32** : 129-133, 1977
6. Reaven, G. M. : Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, **37** : 1595-1607, 1988
7. Kaplan, N. M. : The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.*, **149** : 1514-1520, 1989
8. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E. : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, **14** : 173-194, 1991

9. Fujioka, S., Matsuzawa, Y., Tokunaga, K., Tarui, S. : Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*, **36** : 54-59, 1987
10. Zhang, Y., Proenca, M., Maffel, M., Barone, L., *et al.* : Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, **374** : 425-432, 1994
11. Yamauchi, T., Nio, Y., Maki, T., Kobayashi, M., *et al.* : Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat. Med.*, **13** : 332-339, Epub2007
12. Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Maeda, K., *et al.* : Novel Modulator for Endothelial Adhesion Molecules Adipocyte-Derived Plasma Protein Adiponectin. *Circulation*, **100** : 2473-2476, 1999
13. Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J. A., Erdmann, E., *et al.*: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet*, **366** : 1279-1289, 2005
14. Valsamakis, G., Anwar, A., Tomlinson, J. W., Shackleton, C. H., *et al.* : 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in lean and obese males with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89** : 4755-4761, 2004
15. Lindsay, R. S., Wake, D. J., Nair, S., Bunt, J., *et al.* : Subcutaneous adipose 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in Pima Indians and Caucasians. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88** : 2738-2744, 2003

Metabolic syndrome and obesity

Yuichi Fujinaka

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

SUMMARY

It is well-known that obesity causes several disease, especially, cardiovascular disease. The metabolic syndrome-the cluster of obesity, impaired fasting glucose, elevated triglycerides, low high-density lipoprotein cholesterol, and hypertension, has been identified as an independent risk factor for cardiovascular disease. In this syndrome, abdominal obesity play a critical role for development of insulin resistance and atherosclerosis. Recently it is reported that visceral fat accumulation brings impaired adipocytokine environment such as increase of inflammatory cytokine and decrease of adiponectin. On the other hand, adipose tissue has an ability to activate cortisone that causes steroid excess in peripheral tissue. Though it seems to need some reevaluation, waist circumference is an useful biomarker for clinical intervention in the metabolic syndrome which aims to avoid the development of cardiovascular disease.

Key words : metabolic syndrome, obesity, adipocyte, adipocytokine, visceral fat

特集：メタボリックシンドロームの克服に向けて

糖尿病とメタボリックシンドローム

新谷 保実

徳島赤十字病院内科

(平成19年5月8日受付)

(平成19年5月11日受理)

日本人の2型糖尿病は、遺伝素因によるインスリン分泌不全のうえに、近年の高脂肪食や運動量低下によるインスリン抵抗性の増大によって急増している。徳島県の糖尿病受療率や肥満比率は全国でもトップクラスで、特に糖尿病死亡率は1993年以来、13年連続1位を続けている。この理由は十分に解明されていないが、県民の運動不足が指摘されている。急増する2型糖尿病の多くは、生活習慣の悪化による内臓脂肪蓄積を源流とするメタボリックシンドロームを背景としており、そのため糖尿病自体は重症でなくても危険因子が重積し、動脈硬化リスクは甚大である。従ってこれからの糖尿病治療は、厳格な血糖・血圧・脂質のコントロールに加え、インスリン抵抗性を改善する治療を優先して選択する必要がある。内臓脂肪を減らす食事・運動療法は言うまでもなく、インスリン感受性を改善する薬剤（チアゾリジン薬、レニン・アンジオテンシン系抑制薬など）を積極的に活用することが重要になっている。

はじめに

急速に増加する糖尿病は健康寿命を約15年短縮すると報告されており¹⁾、その予防・治療への対策が急がれている。一方、メタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性を基盤として動脈硬化危険因子の重積が心血管系疾患を相乗的に増加させる病態として提唱され、2005年には本邦での診断基準も発表された^{2,3)}。メタボリックシンドロームにおける内臓脂肪蓄積に起因するインスリン抵抗性の増大は、糖尿病の新規発症を促進するのみならず、他の危険因子の重積やアディポサイトカインの分泌異常により動脈硬化を加速し、重大な健康障害を引き起こす。従って、メタボリックシンドロームの予防や対策は、糖尿病の発症予防や疾患予後改善のための方策と

重複する部分がきわめて多い。

1. 糖尿病の急増する背景と徳島県の現状

糖尿病患者は世界中で増加しており、2,000年に1億5,100万人であった推定患者数は、2,010年に2億2,100万人、2,030年には3億6,600万に達することが予測されている⁴⁾。特に、その増加速度はアジア・アフリカ地域で顕著で、本邦では糖尿病患者は30年前の10倍以上に増加したと推測されている。厚生労働省の糖尿病実態調査では、「糖尿病の疑いが濃厚な人 (HbA1c \geq 6.1%)」は、1,997年の690万人から、2,002年に740万人に増加しており、わずか3年後に迫った2,010年には、実に1,080万人に達することが予測されている(図1)。これは糖尿病患者以上に急増している内臓肥満を伴う「糖尿病予備軍」の存在に支えられており、短期間で減少に向かわせることはきわめて困難である。

日本人(を含むアジア人種)は農耕民族として進化し、

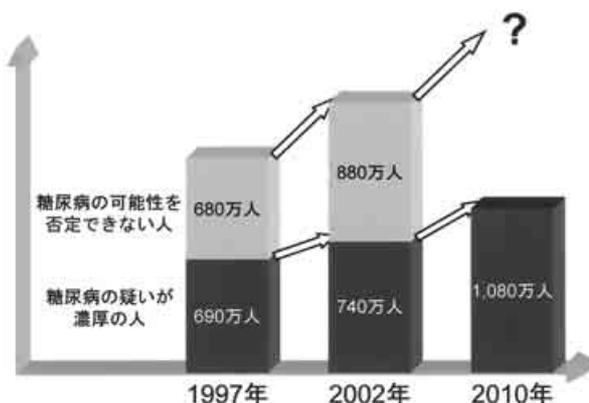


図1 糖尿病が強く疑われる人および糖尿病の性を否定できない人の推計(平成14年厚生労働省糖尿病実態調査より)

少ないエネルギー摂取で血糖値を維持するのに有利な「儉約遺伝子」を高率に保有するが、糖尿病発症の面から言えばインスリン分泌不全の遺伝素因が備わっている。従って、近年の食生活の変化による脂肪摂取増加と車社会など生活環境の変化による運動量低下によって、わずかながら体脂肪が増加した結果、インスリン抵抗性が増大して2型糖尿病が飛躍的に増加していると理解されている。日本人は肥満が高度になる以前に糖尿病を発症することが多く、米国で糖尿病以上に肥満が社会的問題になっている現状とは対照的である。

徳島県の糖尿病の状況は深刻で、罹患率は全国平均を大きく上回り、受療率は全国でも常にトップクラスである。特に、糖尿病死亡率は1993年以来、13年連続1位を続けている(表1)。2位以下は入れ替わっており、不名誉ではあるが、この記録は極めて特異な「大記録」と言わざるを得ない。このため徳島県・徳島県医師会は2005年11月に「糖尿病緊急事態宣言」を発表し、徳島県での糖尿病対策が強化された^{5,6)}。この話題は徳島県内ではしばらく前から関係者の間で話題になっていたが、年々有名となり、マスメディアに取り上げられる機会も増える一方である(図2)。

徳島県の糖尿病統計がふるわない理由は十分に解明されていないが、栄養摂取状況は全国平均と比較して、炭水化物摂取がわずかに多い傾向はあるものの全体的には大差がない(図3)。しかし、運動不足は明らかで、徳島県民の歩数は全国平均に比して男女とも1日あたり1,200歩程度少ないことや(図4)、交通手段としての



図2 徳島県の糖尿病死亡率に関する新聞記事(左:徳島新聞2006年6月6日夕刊,右:毎日新聞2007年1月29日より)

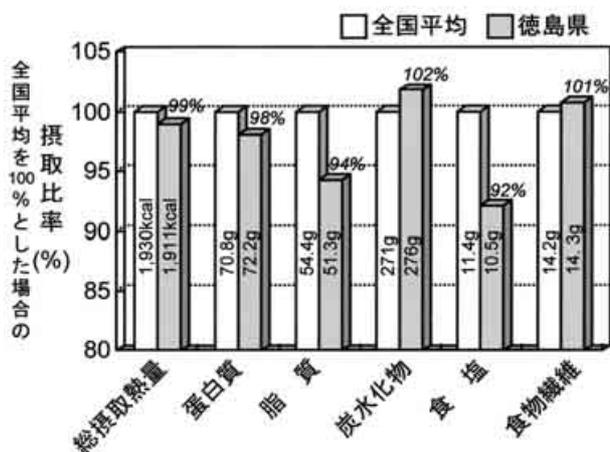


図3 徳島県民の栄養素等摂取量と全国平均との比較(平成15年県民健康栄養調査より;文献6の参考資料より作図)

表1 都道府県別糖尿病死亡率の推移

年度 順位	平成 17年	平成 16年	平成 15年	平成 14年	平成 6年	平成 5年	平成 4年
1位	徳島 18.0	徳島 16.6	徳島 17.7	徳島 15.8	徳島 15.2	徳島 13.9	高知 11.8
2位	大分 15.1	青森 14.4	和歌山 13.6	三重 13.5	三重 12.4	福井 12.1	三重 11.4
3位	富山 14.4	福島 14.3	愛媛 13.1	青森 12.8	愛媛 12.0	高知 11.8	富山 11.3
全国平均	10.8	10.2	10.2	10.0	8.8	8.3	8.2
45位	奈良 8.4	長崎 8.3	愛知 7.8	奈良 7.6	神奈川 6.7	愛知 6.8	埼玉 5.9
46位	愛知 8.2	愛知 7.7	滋賀 7.6	神奈川 7.6	埼玉 6.1	神奈川 6.2	沖縄 5.9
47位	神奈川 7.8	神奈川 7.1	神奈川 7.5	滋賀 6.7	沖縄 4.9	埼玉 5.3	神奈川 5.7

(人口10万人あたりの死亡数を示す;平成4年の徳島県は10.6で5位)

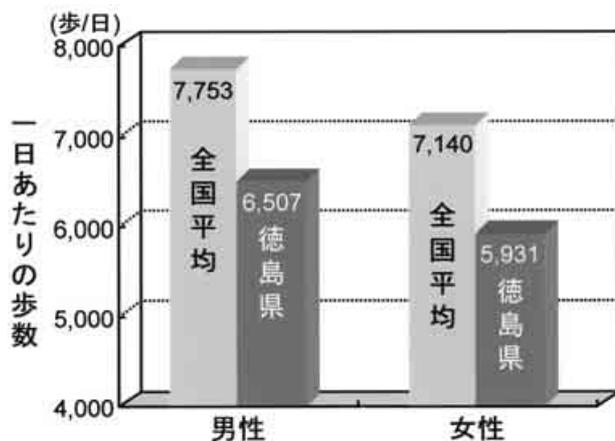


図4 徳島県民の1日あたりの歩数と全国平均との比較(文献6の参考資料より作図)

マイカー利用率が高いことなどが指摘されている^{5,7)}。交通機関の整備が十分でなく、どこに行くにも車での移動を余儀なくされることも多いが、近距離であっても“door to door”で車を使ってしまうような県民性もあるようである。その結果、徳島県民には肥満者も多く、都道府県別肥満比率では徳島県は男女とも3位との報告もある(表2)。正確な統計は示されていないが、メタボリックシンドロームの罹患率が高いことも想像に難くない。

表2 都道府県別肥満比率(2004年)

順位	男性	女性
1位	沖縄(46.9%)	沖縄(26.1%)
2位	北海道(34.8%)	青森(22.7%)
3位	徳島(34.4%)	徳島(22.2%)
4位	青森(33.7%)	宮城(21.8%)
5位	秋田(33.5%)	福島(21.4%)
6位	茨城(32.4%)	茨城(21.2%)
7位	宮城(32.2%)	栃木(21.2%)
8位	千葉(33.0%)	大分(21.1%)
9位	栃木(32.9%)	秋田(21.1%)
10位	岩手(32.8%)	岩手(21.0%)

(社会保険庁第21回政府管掌健康保険事業運営懇談会
[2006年2月16日]資料, 総務省統計局「推計人口」より)

2. 2型糖尿病の病態とメタボリックシンドロームの関係

2型糖尿病は「インスリン分泌不全」と「インスリン抵抗性」の総和として発症する。前述のごとく、われわれ、日本人にはインスリン分泌不全の遺伝素因が備わっているため、脂肪摂取増加や運動不足による体脂肪の増加によりインスリン抵抗性が少しでも増大すると、容易にインスリン作用不足に陥り、高血糖状態(主に食後高血糖)をきたす(図5)。いったん高血糖が生じれば、ブドウ糖毒性によりインスリン分泌不全とインスリン抵抗性はさらに悪化し、高血糖は慢性化し、2型糖尿病が発症する。糖尿病の経年的な持続は網膜症・腎症・神経障害といった細小血管障害をきたして重大な健康障害をきたす一方、虚血性心疾患や脳血管障害などの大血管障害の発症が耐糖能障害～早期糖尿病の時期から加速される。

一方、メタボリックシンドロームは遺伝素因や生活習慣の悪化に伴う「内臓脂肪蓄積」が遊離脂肪酸の増加や

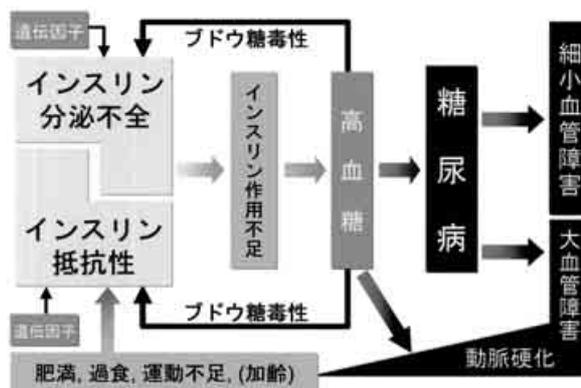


図5 2型糖尿病の病態と合併症の進展

アディポサイトカインの分泌異常を介してインスリン抵抗性を惹起し、高血糖・脂質代謝異常(高TG・低HDL-C血症)・高血圧といった危険因子を同一個体に集積させる「動脈硬化易発症状態」である(図6)⁸⁾。昨今のメタボリックシンドロームの蔓延は糖尿病新規発症の急増ときわめて密接な関係にあるのみならず、糖尿病患者のメタボリックシンドロームの合併は、危険因子重積・動脈硬化の早期発症から疾患予後を大きく規定する要因となっている^{9,10)}。従って、内臓脂肪蓄積によるメタボリックシンドロームを克服できなければ、今後も2型糖尿病の新規発症の増加が止められないばかりでなく、糖尿病患者の健康寿命の短縮も避けられない。

日常診療でのメタボリックシンドロームの頻度については、人種や診断基準により差があるが、特に、米国など諸外国の糖尿病患者での有病率は80%に及ぶとされている^{9,10)}。2005年秋にわれわれが県内の複数の施設で行った調査では、糖尿病専門医の診療する糖尿病患者の

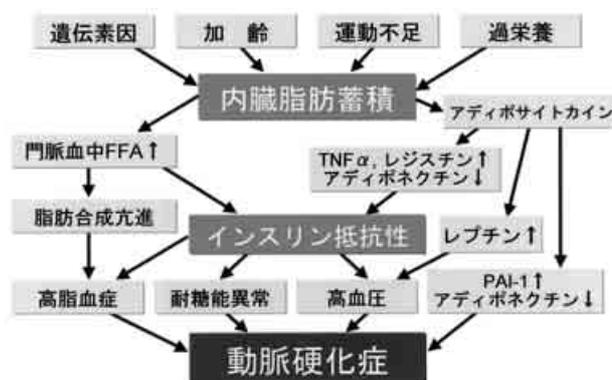


図6 メタボリックシンドロームの病態(文献8より引用, 一部改変)

48.6%がメタボリックシンドロームに該当していた(図7)¹¹⁾。高血糖がメタボリックシンドロームの診断条件の一つに含まれることからすると、糖尿病患者の約半数という頻度は少なく感じるかもしれない。これは日本で糖尿病専門医を受診する患者には、肥満を伴わないインスリン分泌不全が高度な糖尿病患者が多く含まれることや、かつてはメタボリックシンドロームを有していても、調査時点では徐々にやせが進行し腹囲基準を満たさない例があるためと思われる。一方、循環器専門医を受診する虚血性疾患患者では、54.2%と半数以上がメタボリックシンドロームを合併しており、非肥満者の多い本邦でも動脈硬化性疾患の発症・進展にメタボリックシンドロームの存在が深く関与していることが示唆された。

メタボリックシンドローム・2型糖尿病の発症・病態にはアディポサイトカイン分泌異常が密接に関与している。特に内臓肥満とともに“善玉”アディポサイトカインであるアディポネクチンの産生・分泌の減少は、インスリン抵抗性の増大と動脈硬化の進展に重要である。健常者を対象とした場合には血清アディポネクチン濃度は危険因子の重積やメタボリックシンドロームの保有に深い関連性を有し、マーカーとして有用であることが示された¹²⁾。

徳島赤十字病院代謝・内分泌科に入院した2型糖尿病99例での検討では、約半数がメタボリックシンドロームに該当しており(表3)、腹囲と血清アディポネクチン濃度は負の相関を示した(図8)。メタボリックシンドローム保有群では高率に虚血性心疾患(34.7% vs 16.0%)と脂肪肝(74.5% vs 26.5%)を合併し、頸動脈IMTも高値を示した。しかしながら、健常者を中心とした場合

表3 2型糖尿病入院患者のメタボリックシンドローム保有の有無と臨床像

項目	Metsあり	Metsなし
人数(男性/女性)	49人(38/11)	50人(34/16)
年齢(歳)	59.7±11.2	59.9±11.7
BMI(kg/m ²)	26.8±3.3	22.4±3.1
腹囲(cm)	95.1±7.8	82.1±7.6
HbA1c(%)	9.6±1.9	10.2±2.5
高血圧	79.6%	26.0%
脂質代謝異常	61.2%	18.0%
脂肪肝	74.5%	26.5%
虚血性心疾患	34.7%	16.0%
HOMA-IR	2.55±1.48	1.49±0.80
Adiponectin(μg/ml)	5.9±3.6	8.0±4.7
Leptin(ng/ml)	8.0±5.8	4.9±5.7
内頸動脈IMT(mm)	0.82±0.22	0.76±0.21

(Mets:メタボリックシンドローム, 数値は平均±標準偏差を示す)

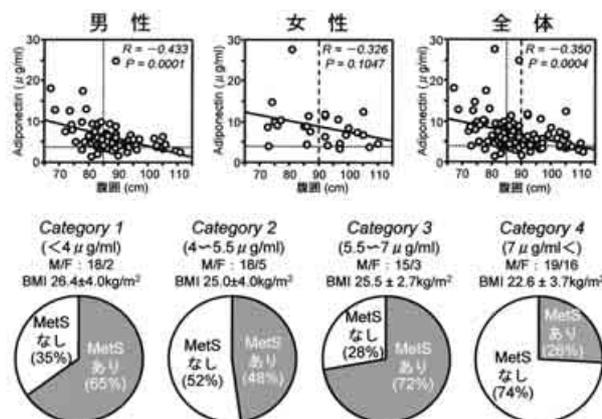


図8 2型糖尿病入院患者における腹囲と血清アディポネクチン濃度の相関, およびアディポネクチン濃度カテゴリー別のメタボリックシンドローム(Mets)の保有状況

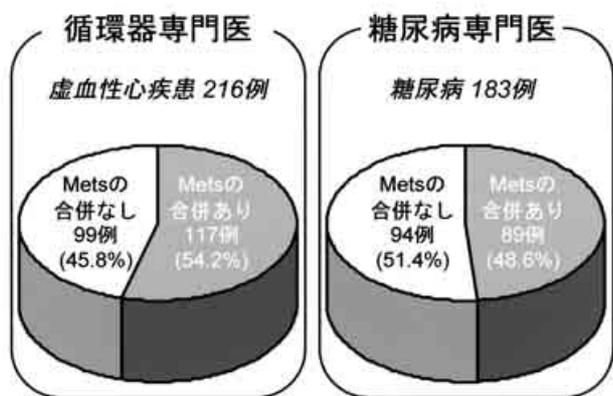


図7 日常診療におけるメタボリックシンドロームの合併頻度(県内8施設での検討結果を示す)

とはやや異なり¹²⁾, アディポネクチン濃度のカテゴリー別の検討では、低アディポネクチン血症(<4.0μg/ml)を示した患者の35%はメタボリックシンドロームには該当しておらず、血清アディポネクチン濃度とメタボリックシンドロームの有無の間の相関性は必ずしも良好と言えなかった。これは、日本人の2型糖尿病には、肥満を伴わない状態で低アディポネクチン血症を呈し、体格からは予測できないインスリン抵抗性を有する患者が稀ならず存在することを示している。

糖尿病は単独でも心血管障害の高リスクであるため、糖尿病患者のメタボリックシンドロームの有無について

診断することは臨床的意義に乏しいとの考えがある。すなわちメタボリックシンドロームは各種疾患の準備段階として予防医学的に捉えるべきとの立場である。しかし、インスリン抵抗性を背景としたメタボリックシンドロームの有無は、糖尿病患者の予後に大きい影響を与えるため、管理目標や治療方針の決定上の意義は大きいと思われる。

3. 糖尿病・メタボリックシンドロームの予防と治療戦略

実際の糖尿病診療では、複数の経口血糖降下薬やインスリン製剤を用いても血糖コントロールに難渋するインスリン分泌不全の高度な患者が多数存在するため、軽症の糖尿病患者や耐糖能障害者への対応は簡単な生活習慣改善の指導と曖昧な経過観察になりがちである。しかし、急増する2型糖尿病の多くはメタボリックシンドロームの基盤となるインスリン抵抗性を有しており、そのために糖尿病自体は重くなくても他の危険因子が容易に重積し、動脈硬化性疾患により健康寿命を短縮する。従来のHbA1cを指標とした強化療法による血糖コントロールの改善だけでは細小血管障害は減少しても、大血管障害の発症抑制には十分でないことがすでに consensus となっている¹³⁾。

従ってこれからの糖尿病治療では、厳格な血糖・血圧・脂質のコントロールに加えて、メタボリックシンドロームの有無やインスリン抵抗性の程度に配慮し、少しでもインスリン抵抗性を軽減できる治療を選択する必要がある(表4)。すなわち、内臓脂肪を減らすための食

事療法・運動療法の継続は言うまでもなく、インスリン抵抗性を改善できる薬剤を積極的に活用することが重要である。特に、PPAR γ アゴニストであるチアゾリジン誘導体は糖尿病発症を減少させるのみならず、心血管イベントを有意に抑制することが経口血糖降下薬として初めて示された¹⁴⁾。また、レニン-アンジオテンシン系抑制薬である各種のアンジオテンシン変換酵素抑制薬(ACEI)やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は高血圧治療中の糖尿病の新規発症を有意に抑制することが明らかにされている¹⁵⁾。他にも多くの薬剤のインスリン感受性改善作用の可能性が示されているが、メタボリックシンドロームを背景として糖尿病・耐糖能障害を有し、早期介入を要する患者には、長年治療中の糖尿病患者よりも、実際には高血圧症などで治療中だが、糖尿病とは気付かれていない場合が多いことにも十分に留意して診療にあたる必要がある。

おわりに

日本人にはインスリン分泌不全が素因として存在するにしても、急増する2型糖尿病の大半は生活習慣の乱れに伴う内臓脂肪蓄積によるメタボリックシンドロームを背景にしている。徳島県の糖尿病統計の改善はメタボリックシンドロームの克服なくしては実現不可能である。徳島県民の運動不足・肥満傾向の解消とインスリン抵抗性の改善に十分に配慮した医療のために、行政・医療関係者の一層の努力と協力が重要と思われる。

文 献

1. Booth, G. L., Kapral, M. K., Fung, K., Tu, J. V.: Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*, 368: 29-36, 2006
2. 船橋 徹: 特集 メタボリックシンドローム — どう診断し、どう対処するか、動脈硬化性疾患のリスク病態, メタボリックシンドローム — Adipo Do It! への取り組み. *内科*, 99: 5-11, 2007
3. メタボリックシンドローム診断基準委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌*, 94: 794-809, 2005
4. Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R.: Global preva-

表4 インスリン抵抗性の改善による2型糖尿病とメタボリックシンドロームの予防・治療戦略

1. 生活習慣の改善による内臓脂肪の減少
① 食事療法: 摂取カロリーの制限, 栄養バランスの適正化, 高脂肪食・高シヨ糖食を避ける
② 運動療法: 1日30分の有酸素運動(ウォーキング, 自転車こぎ, 水中歩行など)を週に3日以上
③ 禁煙, 節酒, 規則正しい生活
2. 薬物療法によるインスリン感受性の改善
① チアゾリジン誘導体: Pioglitazone (PPAR γ アゴニスト)
② ビグアナイド薬: Metformin (肝 AMP キナーゼの活性化)
③ レニン-アンジオテンシン系抑制薬: アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI), アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)
④ 高脂血症治療薬: フィブラート (PPAR α アゴニスト), スタチン
⑤ 食後血糖改善薬: α -グルコシダーゼ阻害薬, グリニドなど

- lence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27 : 1047-1053, 2004
5. 飯泉嘉門：特集2 糖尿病の征圧にむけて，行政の立場から．*四国医誌*, 62 : 191-194, 2006
 6. 日比野敏行：特集2 糖尿病の征圧にむけて，徳島県のとりくみ－医師会－．*四国医誌*, 62 : 195-200, 2006
 7. 徳島県医師会糖尿病対策班：糖尿病診療の早期介入マニュアル, 2005
 8. 中村 正：Multiple Risk Factor Syndrome (Metabolic Syndrome), 診る Multiple Risk Factor 症候群－主役は何か？．*Heart View*, 7 : 546-550, 2003
 9. 曾根博仁, 山崎義光, 石橋 俊, 及川眞一 他：耐糖能異常・糖尿病からみたメタボリックシンドローム．*内分泌・糖尿病科*, 21 : 351-358, 2005
 10. 岩崎知之, 寺内康夫：特集メタボリックシンドローム－どう診断し，どう対処するか，糖尿病リスクとしてのメタボリックシンドローム．*内科*, 99 : 12-17, 2007
 11. 新谷保実, 大櫛日出郷, 日浅芳一, 田村克也 他：徳島高血圧・糖尿病 study 第2報：メタボリックシンドロームの保有状況と治療内容に関する検討．第232回徳島医学会学術集会（2006年2月）
 12. Ryo, M., Nakamura, T., Kihara, S., Kumada, M., *et al.* : Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ. J.*, 67 : 975-981, 2004
 13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type diabetes (UKPDS34). *Lancet*, 352 : 854-865, 1998
 14. Dormandy, L. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J., Erdmann, E., *et al.* : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 366 : 1279-1289, 2005
 15. Andraws, R., Brown, D. L. : Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *Am. J. Cardiol.*, 99 : 1006-1012, 2007

Diabetes mellitus and metabolic syndrome

Yasumi Shintani

Department of Internal Medicine, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Type 2 diabetes is rapidly increasing in Japan due to high-fat diet and decrease in physical activity in recent years, based on the genetic impairment of insulin secretion. Frequency of consulting clinics due to diabetes and prevalence of obesity in Tokushima Prefecture are both top-classed in Japan. Especially, the mortality rate due to diabetes is consecutively in the first place for 13 years since 1993. The reason is not clarified yet, but the lack of daily physical activity is pointed out to be involved. Most of rapidly-increasing type 2 diabetic patients have the background of “metabolic syndrome”, based on visceral fat deposition arising from lifestyle deterioration. Therefore, risk factors easily accumulate on the same individual, leading to a high-risk state for the development of atherosclerotic diseases, even if diabetes itself is not so serious. It is needed to choose diabetic treatment which, not only controls plasma glucose, blood pressure and serum lipid strictly, but can improve insulin resistance. Needless to say the importance of diet and exercise to reduce visceral fat, it becomes important to use drugs with insulin-sensitizing potentials such as thiazolidinediones and rennin-anigiotensin system inhibitors.

Key words : diabetes mellitus, metabolic syndrome, insulin resistance, visceral fat deposition, adiponectin

特集：メタボリックシンドロームの克服に向けて**メタボリック症候群における高血圧の管理**

中屋 豊, 原田 永勝, 馬渡 一諭, 高橋 章, 保坂 利男

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

(平成19年4月27日受付)

(平成19年5月9日受理)

はじめに

生活習慣の欧米化に伴い、わが国ではメタボリック症候群の罹患率が増えてきている。メタボリック症候群の診断の構成要素として、内臓脂肪肥満、高脂血症、耐糖能異常、高血圧があるが、高血圧以外は明らかな代謝疾患である。血圧はこれらの代謝疾患とは異なるものと考えられていたが、脂肪細胞の機能が明らかになり、最近両者の関連が注目されてきた。すなわち、高血圧の内の何割かは、あるいはかなりの部分が、内臓脂肪肥満に代表される代謝異常に由来していることが明らかになってきた。

内臓脂肪増加、インスリン抵抗性はメタボリック症候群に関わる大きな因子である。メタボリック症候群が血圧を上昇させるメカニズムとしては、インスリン抵抗性、交感神経活性、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 亢進、アディポネクチン低下などの多彩の機構が考えられている。メタボリック症候群における高血圧の基準は130/85mmHg以上 (あるいは薬物治療中) が用いられている。これは日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン (JSH) 2004¹⁾における正常高値に相当する。これは、軽症であっても他の代謝性の疾患がある場合には厳格にコントロールする必要があることを強調している。

メタボリック症候群における高血圧の治療の基本は生活習慣の修正である^{2,3)}。また、メタボリック症候群では、薬剤を長期にわたり使用することより、薬剤の選択の際には、インスリン抵抗性に対する影響を考慮して選択する必要がある。薬剤がインスリン抵抗性に及ぼす影響については、多くの研究があり、特に高血圧の治療薬については多くの報告がある。

厳密な意味でメタボリック症候群を対象とした降圧療

法介入の試験は無いが、最近 Case-J study⁴⁾が ARB のカンデサルタンの有効性を報告している。しかしながら、高血圧治療においては、Ca拮抗薬などによる確実な降圧が最も重要であることも報告されている。また、 α グルコシダーゼ阻害薬による糖尿病発症の予防効果を検討した研究において、興味ある所見が得られている。 α グルコシダーゼ阻害薬は糖尿病の新規発症を抑制するのみならず、高血圧症の発症を抑制することが明らかにされている (STO-NIDDM)⁵⁾。また、この研究では同時に心筋梗塞などの発症も著明に抑制していることは注目に値する。ピオグリタゾンはインスリン抵抗性改善作用を持つが、同時に大血管障害を有意に抑制している⁶⁾。このように、メタボリック症候群における高血圧管理の面からはインスリン抵抗性や糖尿病の発症を抑制することが重要な課題であると考えられる。以下に各抗圧薬のインスリン抵抗性に対する作用について解説する。

1. アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)

一般に血流を増すと、糖の骨格筋への取り込みが増し、血流を減らす薬剤は取り込みが低下することが考えられる。ACEIは、骨格筋の血流を増加させ、糖の取り込みを促進する。この他にも、インスリン抵抗性改善にはブラジキニンの作用が考えられている⁷⁾。また、最近ではアンジオテンシンIIがインスリンの細胞内情報伝達機構に作用し、阻害することが報告されている。

臨床の大規模試験でも、ACEIにより、糖尿病の新規発症を抑制することが報告されている。さらに、腎糸球体の輸出細動脈を拡張させることにより、糸球体内圧を下げ、腎症の進行を抑制する効果がある。

2. アンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)

降圧薬のうち、 α 遮断薬、ACEIは実験的にも、人における臨床試験でもインスリン抵抗性を改善することが認められている。しかしながら、同じRAS系の薬剤であるARBについては、動物実験の結果は必ずしも改善するという報告ばかりではない。ACEIと同等の改善作用を持つというものから、ほとんど改善しないという報告まである。改善しないという報告では、ACEIのインスリン抵抗性改善作用としては、ブラジキニンの効果が大きいと考えられている。

しかしながら、ARBについても、大規模臨床試験では新たな糖尿病の発症を抑制するという結果が多く見られる。また、最近では、メタボリック症候群における本剤の効果を示すエビデンス (Case-J) が報告されている。ARBであるカンデサルタンを投与した群ではアムロジピン群よりも、新規糖尿病発症が36%有意に減少している。特に、メタボリック症候群に最も関連の深いBMI高値例においては、カンデサルタンによる新規糖尿病発症は抑制作用が強く出ていることより、本薬剤がメタボリック症候群においてより有効であることが示唆される。また、BMI高値 (27.5kg/m²以上) の肥満合併高血圧例において、カンデサルタン群ではアムロジピン群よりも全死亡が有意に抑制されたことも注目される。また、テルミサルタンはPPAR γ を活性化して、糖、脂質代謝の改善作用があることが報告されている。

3. カルシウム拮抗薬

カルシウム拮抗薬については、初期の短時間作用型のニフェジピンなどを用いた試験ではむしろインスリン抵抗性を悪化するとの報告があったが、最近の長時間作用型のCa拮抗薬での検討では、インスリン抵抗性を改善するという意見が多い。脂質代謝に関しては、影響がないとの報告が多い。確実な降圧効果を得るために、最も使用されている薬剤である。

カルシウム拮抗薬が糖尿病患者の心血管系疾患の発症率を減少させることは、いくつかの大規模試験で示されている (Syst-Eur, INSIGHT など)。ALLHAT study⁸⁾では、カルシウム拮抗薬のアムロジピンがACEのリシノプリルバルサルタンと同程度の心血管合併症の発症を抑制することが報告されている。VALUE study⁹⁾ではアムロジピンとバルサルタンが比較されているが、こちらも

両者に有意な差を認めていない。これらは、アンギオテンシン変換酵素阻害薬やARBの優位性を証明するために行われた研究であったが、両薬剤に差が出なかった原因の一つとしては、アムロジピンの方が降圧効果が強かったことがあげられ、合併症の発症予防には確実に降圧することが重要であることが再確認された結果となった。

シルニジピンはL型だけでなく、N型チャネルも抑制することより、交感神経系の抑制によりインスリン抵抗性を改善することが報告されている¹⁰⁾。臨床例においても、多くのカルシウム拮抗薬がインスリン抵抗性を改善することが報告されている。

4. 利尿薬

利尿薬は、インスリン抵抗性を悪化するという報告が多い。この原因のひとつとして、低カリウム血症が考えられている。低カリウムにより、インスリンの分泌が低下することが知られている。高用量では、インスリン抵抗性、脂質代謝異常もみられるが、低カリウム血症を含めたこれらの副作用は用量依存性であり、低用量のサイアザイドを使用することにより、軽減される。大規模臨床試験においても (SHEP¹¹⁾, Syst-Eur¹²⁾) 糖尿病患者においても、他剤と比較して心血管イベントの抑制効果には遜色は無い。厳格に血圧をコントロールするには、糖尿病患者においても少量を適切に使用することにより、心血管イベントの抑制が期待できる。また、ARBとの併用により、低カリウム血症が軽減される。

サイアザイド系利尿薬に比べてループ利尿薬の方がインスリン抵抗性に対する作用が弱い。また、血清カリウムの低下を来さない、アルドステロン拮抗薬はインスリン抵抗性を悪化させない。

5. β 遮断薬

β 遮断薬は、インスリン抵抗性、脂質代謝を悪化させ、また低血糖による症状もマスクすることが報告されている。大規模試験でも、ARBやCa拮抗薬に比し、新たな糖尿病の発症頻度が増加しているという報告が多い。しかしながら、UKPDSなどの大規模試験での β 遮断薬は、糖尿病による合併症を減少させており、必ずしも禁忌ではない。インスリン抵抗性悪化作用の一つに血流の減少が考えられている。

しかしながら、 α 遮断作用を持つ薬剤では、インスリ

ン抵抗性を改善すると報告されている。特に、カルベジオールは β 遮断作用以外にも多くの作用を持つが、インスリン抵抗性の改善が報告されている¹³⁾。また、ニプラジオール、セリプロールなどの血管拡張性の β 遮断薬もインスリン抵抗性を改善することが報告されている。

6. α_1 遮断薬

α_1 遮断薬には血流増加作用があり、また脂質代謝改善作用も報告されており、強いインスリン抵抗性の改善作用を持つ。起立性低血圧などの副作用も、ドキサゾシンやブナゾシンでは、軽減されており、安全に使用できるようになった。糖尿病などでは夜間に血圧が低下しない non-dipper 型が多いことより、就寝前の投与が有効である。また、早朝高血圧に対しても、本剤の就寝前投与が行われている。

おわりに

本稿では、各薬剤あるいは化合物がインスリン抵抗性に及ぼす作用について紹介すると共に、そのメカニズムなどについても解説した。また、メタボリック症候群を合併した高血圧では、血圧管理のみでなく食事・運動を含めた生活習慣の改善も必要である。

文 献

1. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2004，日本高血圧学会，東京，2004
2. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch. Intern. Med., 157 : 2413-2445, 1997
3. Guideline Subcommittee : 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J. Hypertens., 17 : 151-183, 1999
4. Fukui, T., Rahman, M., Hayashi, K., Takeda, K., Higaki, J., Sato, T., Fukushima, M., Sakamoto, J., Morita, S., Ogiwara, T., Fukiyama, K., Fujishima, M., Saruta, T. : CASE-J Study Group. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients: rationale, design, and methods. Hypertens. Res., 26 : 979-990, 2003
5. Chiasson, J. L., Josse, R. G., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., Laakso, M. : STOP-NIDDM Trial Research Group : Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance : the STOP-NIDDM trial. JAMA, 290 : 486-94, 2003
6. Wilcox, R., Bousser, M. G., Betteridge, D. J., Schernthaner, G., Pirags, V., Kupfer, S., Dormandy, J. : PROactive Investigators : Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke : results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke, 38 : 865-873, 2007
7. Kishi, K., Muromoto, N., Nakaya, Y., Miyata, I., Hagi, A., Hayashi, H., Ebina, Y. : Bradykinin directly triggers GLUT4 translocation via an insulin-independent pathway. Diabetes, 47 : 550-558, 1998
8. The ALLHAT Officers and Coordinators for ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA, 288 : 2981-2997, 2002
9. Julius, S., Kjeldsen, S. E., Weber, M., Brunner, H. R., Ekman, S., Hansson, L., Hua, T., Laragh, J., McInnes, G. T., Mitchell, L., Plat, F., Schork, A., Smith, B., Zanchetti, A. : VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet, 363 : 2022-31, 2004
10. Harada, N., Ohnaka, M., Sakamoto, S., Niwa, Y., Nakaya, Y. : Cilnidipine improves insulin sensitivity in the Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat, a model of spontaneous NIDDM. Cardiovasc. Drug Ther., 13 : 519-523, 1999
11. Curb, J. D., Pressel, S. L., Cutler, J. A., Savage, P. J., Applegate, W. B., Black, H., Camel, G., Davis, B. R., Frost, P. H., Gonzalez, N., Guthrie, G., Oberman, A., Rutan, G. H., Stamler, J. : Effect of diuretic-based an-

- tihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA*, 276: 1886-1892, 1996
12. Tuomilehto, J., Rastenyte, D., Birkenhager, W. H., Thijs, L., Antikainen, R., Bulpitt, C. J., Fletcher, A. E., Forette, F., Goldhaber, A., Palatini, P., Sarti, C., Fagard, R.: Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N. Engl. J. Med.*, 340 : 677-684, 1999
13. Bakris, G. L., Fonseca, V., Katholi, R. E., McGill, J. B., Messerli, F. H., Phillips, R. A., E, Raskin, P., Wright, J. T. Jr., Oakes, R., Lukas, M. A., Anderson, K. M., Bell, D. S., GEMINI Investigators :. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension : a randomized controlled trial. *JAMA*, 292 : 2227-2236, 2004

Control of hypertension in metabolic syndrome

Yutaka Nakaya, Nagakatsu Harada, Kazuaki Mawatari, Akira Takahashi, and Toshio Hosaka

Department of Nutrition and Metabolism, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Metabolic syndrome includes abdominal obesity, hyperlipidemia, diabetes, and hypertension. All, but hypertension, are obviously related to metabolism. However, hypertension might result from, at least in part, abdominal obesity, because adipose tissue produces bioactive mediators (adipocytokines) which increase blood pressure. In treatment of hypertension, we should concern insulin resistance, which is a major risk factor of cardiovascular events. Angiotensin converting enzyme inhibitor is known to improve insulin resistance, but results of angiotensin receptor blocker in animal studies are controversial. In clinical trial, there are many established data that ARBs prevent new onset of diabetes mellitus, suggesting that this agent also has a beneficial effect on glucose metabolism. Short acting Ca-antagonists, such as nifedipine, decrease insulin sensitivity, but long-acting Ca-antagonists increase it. β blockers decrease insulin sensitivity but those with α -blocking action improve insulin resistance. Recent study, ARB is more potent to reduce cardiovascular risk in those with obesity than in those with normal body weight, suggesting some drugs are more effective in metabolic syndrome. Thus, when we chose antihypertensive drugs in treating patients with metabolic syndrome, we have to choose proper drugs in addition to modify life-style.

Key words : hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, angiotensin, insulin resistance

特集：メタボリックシンドロームの克服に向けて

高脂血症・動脈硬化とメタボリックシンドローム

粟飯原 賢 一

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

(平成19年5月10日受付)

(平成19年5月15日受理)

はじめに

平成16年の厚生労働省の死因統計では、脳血管疾患と心臓疾患を含む動脈硬化性疾患は全死亡の約30%を占めていることが報告されている。これはわが国において癌死と同等の最大死因である(図1)。また過栄養と運動不足が誘因となり、内臓脂肪型肥満を特徴としたメタボリックシンドロームは動脈硬化疾患の発症に大きく関わることが明らかになってきており、その病態の理解と予防介入は重要な課題である。

メタボリックシンドロームにおける高脂血症と動脈硬化症

内臓脂肪は腸間膜や大網周囲にある脂肪組織で、脂肪合成活性とともに脂肪分解活性が高く、脂肪分解により生じた遊離脂肪酸は門脈を経て肝臓に流入し、リポ蛋白合成を高める。したがってメタボリックシンドロームにおける脂質代謝異常の特徴の一つとして、高トリグリセライド(TG)血症があげられ、その診断基準の骨子となっている。高TG血症はレムナントリポ蛋白の増加、アポB増加、small dense LDL増加などを伴っており、

蓄積した腹腔内脂肪に由来する遊離脂肪酸の肝臓内流入増加や高インスリン血症による超低比重リポ蛋白(VLDL)の合成増加、インスリン抵抗性によるリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性の低下が原因とされる(図2)。またLPL活性の低下はHDLコレステロール(HDL-C)生成を減少させ、低HDL-C血症を来すと考えられている。この低HDL-C血症は高TG血症と同じく、メタボリックシンドローム診断基準の骨子となっている。メタボリックシンドロームでは日本動脈硬化学会の診断基準に従い、TG150mg/dl以上を高TG血症としている。Isoらの日本人11000人を対象とした16年間の追跡研究において心血管イベントの発症率はTG<84mg/dl未満に対し、116-165mg/dlで2倍に、166mg/dl以上で2.86倍とリスクの上昇が認められた¹⁾。一方HDL-Cに関しては同様に日本動脈硬化学会の診断基準に従い、HDL40mg/dl未満を低HDL-C血症としている。低HDL-C血症に関する日本のエビデンスとしては厚生省の研究報告があり、HDL-C35mg/dl以下では60mg/dl以上の対象者

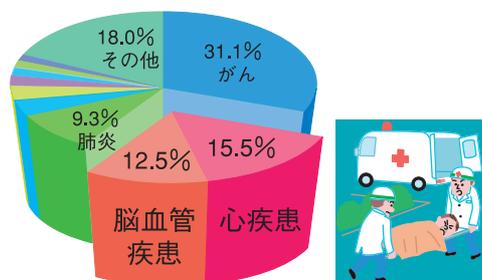


図1 日本人の死因 (厚生労働省「人口動態統計」平成16年より)

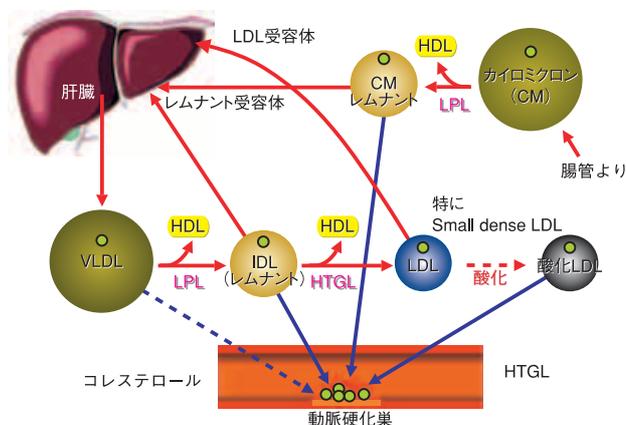


図2 リポ蛋白代謝と動脈硬化

に比較して2倍の虚血性心疾患の発症率が見られている²⁾。

これらの脂質代謝異常症に対して食事運動療法の励行は必須であるが、薬物による介入も必要に応じて行う必要がある。高脂血症治療薬であるフィブラート系薬剤は高TG血症、低HDL-C血症を是正する効果があり、メタボリックシンドローム患者におけるフィブラート薬介入を行なった大規模臨床試験では、心筋梗塞を含む心臓死が減少することが報告されている(図3, 4)³⁾。このことはメタボリックシンドロームにおける脂質代謝異常是正の重要性を示している。一方、高LDLコレステロール血症はメタボリックシンドロームの診断基準項目には含まれていない。これは、高LDLコレステロール血症が喫煙・高血圧・糖尿病とならぶ重要な単独の心血管イベントのリスク因子であることが最大の理由であるが(図5)⁴⁾、内臓脂肪蓄積量との相関が血清TG値やHDL-C値に比較して弱いことも、背景の一つである。高LDLコレステロール血症の治療目標は日本動脈硬化学会が提唱する動脈硬化疾患診療ガイドラインに記載されている。メタボリックシンドローム患者の多くに高

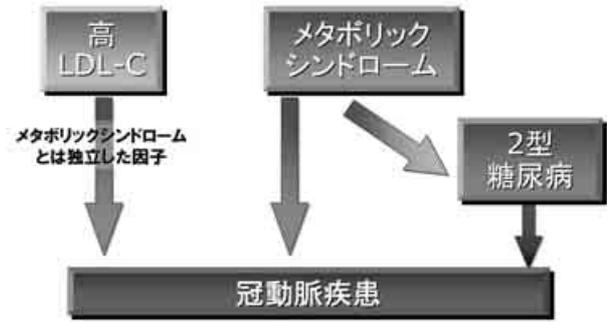


図5 メタボリックシンドロームと冠動脈疾患

LDLコレステロール血症の合併もみられることから、脂質代謝異常は包括的に治療することが、動脈硬化性疾患発症の予防に不可欠である。

動脈硬化早期発見検診システム

またこれらの脂質代謝の異常の発見・是正とともに動脈硬化病変の有無を早期にスクリーニングすることは、メタボリックシンドローム患者個々の心血管死を避ける予防対策として極めて重要である。われわれは理学所見や血液データだけでなく、脈派伝播速度、血管内皮機能(図6)、血管超音波検査、冠動脈CT検査、MRI検査等(図7)を駆使して、メタボリックシンドロームによって生じる初期の動脈硬化病変を可能な限り非侵襲的・簡便かつ高感度で拾い上げることの出来る検診システムの構築を進めている。完成した動脈硬化病変の治療

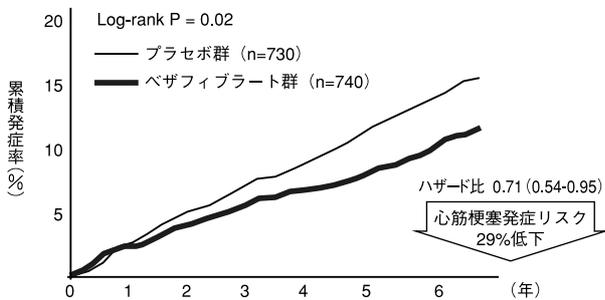


図3 メタボリックシンドローム患者におけるトリグリセライド低下療法の効果(心筋梗塞発症率の経時変化)

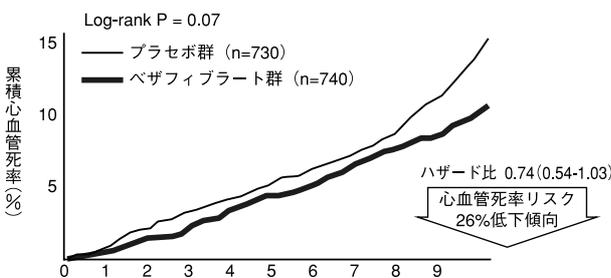


図4 メタボリックシンドローム患者におけるトリグリセライド低下療法の効果(心血管死亡率の経時変化)

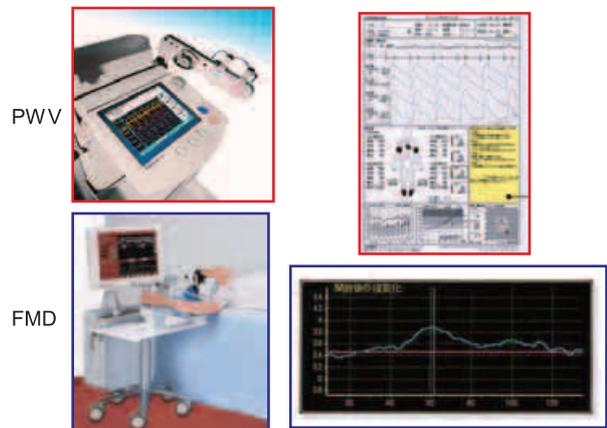


図6 脈派伝播速度検査(PWV)と血流依存性血管拡張反応検査(FMD)

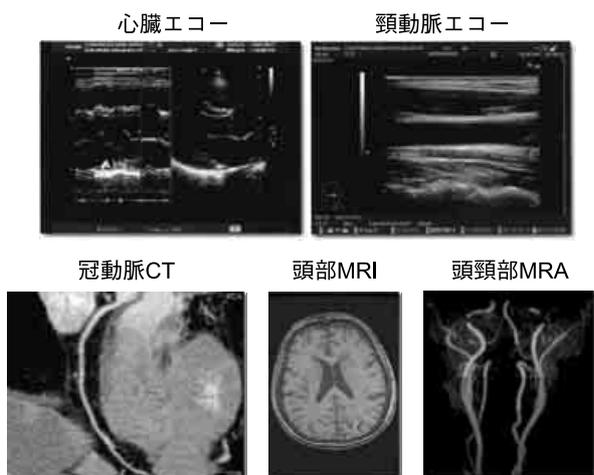


図7 非侵襲的脳心血管系画像診断検査

を行なうよりも、初期段階の動脈硬化病変を検出し、積極的にその進展予防を介入して行なうことはメタボリックシンドローム患者個人にとっても、さらには医療経済の面でも大きなメリットがある。また患者や検診受診者がこれらの検診システムにて自分の血管年齢を把握する

ことは、メタボリックシンドロームの予防と治療を行なう上で大きな動機付けになるものと考えている。

文 献

1. Iso, H., Naito, Y., Sato, S., Kitamura, A., *et al.* : Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol.*, 153 : 490-499, 2001
2. 垂井清一郎：厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班。昭和61年度研究報告書1987
3. Tenenbaum, A., Motro, M., Fisman, E. Z., Tanne, D., *et al.* : Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med.*, 165(10) : 1154-1160, 2005
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA.*, 285 : 2486-2497, 2001

Clinical significance of lipid disorders and atherosclerosis in metabolic syndrome

Ken-ichi Aihara

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

SUMMARY

The cardiovascular disease has been increasingly recognized over the last decade. The metabolic syndrome is associated with increased risk for development of dyslipidemia leading to atherosclerosis. In addition to healthy lifestyle promotion, treatment of atherogenic dyslipidemia using lipid lowering agents such as fibrates and statins is useful. In fact, bezafibrate reduces the incidence of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome during long-term follow-up. Early detection of atherosclerosis including endothelial dysfunction is very important strategy for preventing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome. We attempt to establish multiphasic health testing system (Anti-Aging Medical Center : AAMC) using recently-developed devices for medical diagnosis in Tokushima University Hospital.

Key words: cardiovascular disease, dyslipidemia, atherosclerosis, multiphasic health testing system

特集：メタボリックシンドロームの克服に向けて

食生活とメタボリックシンドローム — 難しくない食事療法をめざして —

高橋 保子

徳島大学病院栄養管理室

(平成19年5月14日受付)

(平成19年5月22日受理)

はじめに

国は、「第一次国民健康づくり対策」(昭和53年)、「第二次国民健康づくり対策」(昭和63年)等の政策を経て、平成12年から「21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)」を推進しているが、中間評価では糖尿病有病者・予備群の増加、肥満者の増加(20~60歳代男性)や野菜摂取量の不足、日常生活における歩数の減少など、健康状態や生活習慣に改善が見られないか、悪化していた。さらに、生活習慣病改善を図るために健診・保健指導の実施を義務づけた「医療制度改革大綱」(H17.12)では、目標を平成20年と比べ生活習慣病有病者・予備群を25%減少させようとしている。また、「新健康フロンティア戦略」では、糖尿病対策を含むメタボリックシンドローム対策やうつ対策・若い女性のやせすぎ志向への警鐘などを柱に、対策の効果を見極める指標を設け、年間で大幅な改善を目指す施策が発表された。

徳島県では、糖尿病の死亡率が13年連続全国1位で、県は「糖尿病緊急事態宣言」を発した。「阿波踊り体操」や「ヘルシー阿波レシピ」を開発し啓発に努めているが、1位の座は揺るがないであろう。

本院の入院・外来患者への栄養食事指導件数(年)は、平成7年966件であったが、平成18年には3,622件と3.7倍の増加である(図1)。外来栄養指導での初回の割合は12.5%(図2)で、継続した栄養指導を実施し、50回以上の受講者もいる。しかし、患者は「難しい」「面倒」「どうして良いかわからない」「外食が多いので挫折しそう」「つき合いは断われない」等の理由をあげ、実践・継続が困難であることを強調しつつ栄養指導を継続している。

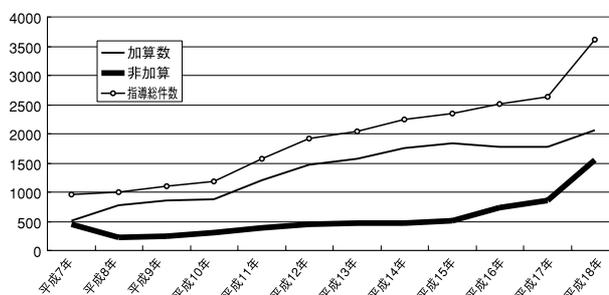


図1 栄養指導件数の推移

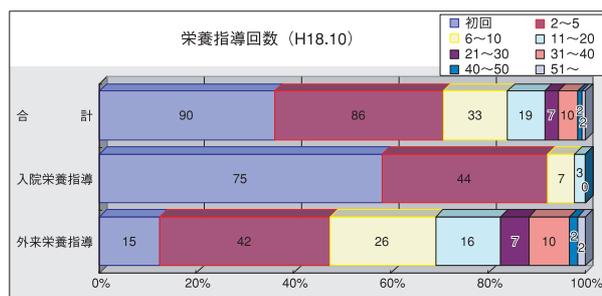


図2 栄養指導の回数

健康への施策はさまざまに実施され、イベントが開催され、健康に対する情報は溢れ、人々の健康志向は高まり、サプリメントの利用、スポーツジム、エステ等のサポート体制も充実してきているが、罹患率はなお増加し、改善の成果が現れていないのが実情である。

行動変化が低い食事療法¹⁾においても効果が求められ

ている。今後は、情報や知識の提供だけでなく、対象者の状況に応じた「実践する食事療法」を伝え、行動変容を起こし、効果を評価する栄養管理をサポート³⁾していかなければならない。

メタボリックシンドロームへの食習慣

毎日の生活から来る疲労、ストレス、飲みすぎ、食べすぎ、喫煙、運動不足など生活習慣の乱れが要因で発症し、進行する疾患のリスクが一人の体に重なって起こるメタボリックシンドロームは、「糖尿病・高血圧症・高脂血症・脳卒中・心臓病・動脈硬化」という大きな病気になる予告、危険信号である。「何だか、最近ウエストが窮屈になった」「体が動きにくい」などの些細な信号を、早期に受け止め、対策をたて、健康寿命を手に入れることが目的である。その為には生活習慣を見直し、食生活の是正に着手することが肝要である。

現代人の生活習慣の形態はさまざまに変化し、昼夜に関係なく活動し、店舗は24時間営業が当たり前となり、外食、弁当、惣菜、菓子、菓子パン飲み物など、脂質が多く高エネルギーの料理や食品が、何時でも、何処でも、手軽に手に入り、それが安価に販売されている。食事の時間や量、質を意識しないとバランスはすぐに崩れてしまう。さらに、咀嚼を必要としないで楽に摂取できる形態の食品も多く流通している。

実践へのポイント

1. 規則正しい食生活が、生活リズムを刻む

まず、生活習慣を正す事であり、食事は規則正しい生活を送るのに効果的な役割を担う。朝起き太陽を浴び、朝食を摂り、体を動かしているとお腹の空く頃が昼食の時間となり、夕食となる。家族や友人が集い、食事を囲む。食卓が家庭の癒しの空間を創る。食生活を規則正しくすることが、生活リズムを正しく刻むポイントである。

2. 適正な食事量は、あと1口を食べない

予防・改善は、摂取エネルギーを適正にすることである。過食傾向にある人は、満足するまで食べず、腹8分目を実行する。常に「あと1口食べたい」という状態を目安に維持することである。

3. 食品の計測

食品や料理を計測することも大切である。思っている量と実測値に違いがあることに気付く。ごはん一杯にも

盛り方、お茶碗の大きさ等でかなり違う。廃棄量で見た目が変わり、魚の頭や骨の付き方、食べ方で実際の摂取量に差が出る。食品の計測により行動変化のポイントをつかむことになる。

4. 食事記録の効果

記録を付ける。体重、血圧、食事内容や運動（動き）などを記録する。食事記録は、摂取量を把握し、具体的な質の偏りや嗜好に気づく。運動量と合わせると摂取量と消費量の比較ができ、体重や血圧、検査値などから明確なアセスメントができ、次の目標設定に役立つ。食事記録を継続することは想像以上に大変であるが、治療の効果と合わせて評価すると結果に興味を持てる。

5. 焦らず継続する

焦らず継続することである。食事療法の効果は、ゆっくりである。止めれば後戻り（リバウンド）し、継続しなければ役に立たない。しかし、1食出来なくても、次の食事があり、今日できなくても明日がある。メタボリックシンドロームの食事療法も“治療”であり、放棄するべきではない。焦らず、諦めないことが継続に繋がる。

食事療法の実際

食事療法の原則は、「摂取する食事の総エネルギー量を必要量（消費エネルギー量）にとどめ、その中で栄養素のバランスを取る」ことである。絶対食べていけない食品もなく、一品のみ食べれば良いという“健康食品”もない。①高エネルギー食（食べ過ぎ）②高シヨ糖食（甘いもの）③高脂肪食（脂っこいもの）④低繊維食（緑黄色野菜の不足）⑤濃い味付け等に注意をする。

1. 一日に必要なエネルギー量を定める

$$\begin{aligned} \text{必要エネルギー (kcal)} &= \text{標準体重 (kg)} \times \text{身体活動量 (kcal/kg)} \text{ (表1)} \\ \text{標準体重 (kg)} &= \text{身長 (m)}^2 \times 22 \text{ (BMI)} \end{aligned}$$

一日に必要なエネルギー量は、標準体重と活動レベルにより決まる。身長、性、年齢、運動量等を考慮して各

表1 活動レベルにあった必要エネルギー量⁴⁾

活動レベル	体重当たり必要エネルギー量
低い	25~30kcal/kg/day
適度	30~35kcal/kg/day
高い	35~40kcal/kg/day
基礎エネルギー量は20~22kcal/kg/day	

個人にあった値を設定する(表2)。活動レベルが低いから必要エネルギー量を下げるとは、活動量を上げることで必要エネルギーを確保し、食生活の豊かさを確保する。肥満傾向の人は必要エネルギー量から1~2割を減量させる。

実行したが効果が出ない場合には、再評価し検討する。他の疾患や合併症がある場合には、栄養量を検討し、塩分、コレステロールなどを考慮した食品選びをする。

表2 乳児・成人の所要量(大凡の目安)

	乳 児	成 人
水分 (ml/kg/day)	120~150	30~40
エネルギー (kcal/kg/day)	100~120	25~35
蛋白質 (g/kg/day)	2.5~3.5	1~1.2
脂質 (g/kg/day)	3~6	0.6~1.1
糖質 (g/kg/day)	10~18	4~6

(実践臨床栄養学メモ⁴⁾より)

2. 糖質の摂取に注意

菓子、菓子パン等の摂取量に注意する。清涼飲料水も盲点となる。多くは100ml当り10gから15gの糖質が含まれる。500mlのペットボトルでは50~75gで、グラニュー糖3g入り細いスティック17本以上に相当し、約茶碗1杯の御飯(120g~180g)のエネルギーに相当する。数本飲むと1食分のエネルギーになり、1日の栄養バランスを崩す結果になる。「カロリーオフ」や「カロリーゼロ」等と表記した商品の多くは糖質の量を少なくしたり、体内で吸収しにくい甘味料を使っているが、エネルギーがないということではない。「カロリーオフ」は100ml当りのエネルギーが20kcal以下、「カロリーゼロ」は5kcal未満の場合に表示できる。水分の補給には、ミネラル水やお茶・ウーロン茶などがよい。

つい食べ過ぎる食品は、食べない、買わない、側に置かない等、自分と食べ物の良い関係を保てるように、コントロール法を見つける。夕食後のお菓子や果物は習慣となりやすい。

3. 脂肪の摂取に注意

脂肪は、1g当たり9kcalである。油脂類だけでなく、肉類、卵類、乳製品、大豆製品等にも脂肪は含まれる。脂肪分の多い食品には、霜降り肉、バラ肉、脂ののった魚等があり量を控える。天ぷら、フライ等の揚げ油の吸収量(表3)にも注意するが、脂肪を全く摂らないと、

表-3 揚げ物の油の吸収率

料理法	食材名	衣 (材料に対する%)	油の吸収率 (%)	エネルギー kcal	
				調理前	調理後
素揚げ	南瓜20g		7	15	28
	なす75g		14	14	106
空揚げ	あじ85g	片栗粉 2%	6	115	238
	豆腐64g	小麦粉 4%	6	50	93
天ぷら	えび25g	天ぷら衣 42%	10	23	63
	かき揚げ20g	天ぷら衣 263%	35	11	156
フライ	海老フライ25g	フライ衣 24%	12	23	67
	豚ロースかつ100g	〃 26%	13	314	499
	ポテトコロッケ90g	〃 10%	7	138	218

(調理のためのベーシックデータ：女子栄養大学出版部)
食品成分表：大修館書店²⁾より

脂肪酸のバランスを崩し、ビタミン類の吸収が悪くなる。惣菜、弁当、外食では肉料理や油料理が多いので、他の食事では魚介類や大豆製品(豆腐など)をメインに、和食を心がける。

4. 野菜や海藻を摂取する

野菜や海藻は、ビタミン、ミネラルの大切な供給源である。野菜は1日350g、海藻、きのこ、コンニャク等でポリウムを増やす工夫をする。毎食、生で両手に1杯、茹でて片手に1杯を目安に食べると良い。又、野菜の1/3量は色の濃い野菜(人参、ほうれん草など)を油料理で摂ると効率がよい。糖質の多い野菜(蓮根、カリフラワーなど)は、摂りすぎに注意する。しかし、野菜の摂取量は意外に少ない。

5. 味つけは薄目に

味つけは薄目にする。だしの旨味を利用して塩、醤油、砂糖などを控え、みそ汁など汁物は1日1杯を目安にする。味付けが濃いと、塩分を摂りすぎだけでなく、食欲が増し、食べすぎにつながる。(表4)

表4 塩分1gに相当する目安²⁾

しょう油	こいくち	7g (小さじ1強)
	うすくち	6g (小さじ1)
塩		1g (小さじ1/5)
ソース	中濃・濃厚	17g (小さじ1強)
	ウスター	12g (小さじ2強)
マヨネーズ		44g (小さじ3強)
みそ	辛みそ	8g (小さじ1・1/3)
	甘みそ	16g (小さじ1強)
カレールウ・ハヤシルウ		10g (約2cm角, 約2/3人前)
だしこぼ		15g (3×20cm 3枚)
マーガリン・バター		50g (小さじ4)
プロセスチーズ		36g (約3切れ)
梅干し		5g (約1/2個)
たくあん		14g (約3切れ)
みそ汁		1杯弱
ラーメン (汁まで)		1/6杯

6. アルコールは適量

アルコールは、適量ならば問題はないが、飲みすぎると酒の肴を含めカロリーオーバー、塩分の摂りすぎにつながるので注意する。飲酒量と共に飲酒頻度にも注意し、休肝日を設ける。

7. 運動は積極的に

体脂肪燃焼の為に積極的に軽い運動をし、余分に摂ったエネルギー分は運動で消費するように心がける。運動の消費量は意外と少ないので注意する。

8. 1日30品目を目標に

食品は1日30品目を目標にバランスよく摂る。1膳の構成は、主食、主菜、副菜2品を目安とする。主食は御飯、パン、うどんなどで、主菜は魚介類、大豆製品、肉類、卵類などを、副菜の1品には緑黄色野菜、もう1品には芋類、淡色野菜、きのこ類、海藻類で料理をする。間食には乳製品と果物を使用する。

9. 食事は、楽しく、よく噛んでゆっくりと

食事は、楽しい雰囲気、よく噛んでゆっくり食べる。噛む回数を増やすために食物繊維が多く含まれる食材を加えるとよい。よく噛むことで食事時間が長くなり、満腹中枢が満たされ、少ない量でも満足感がでる。口に入れる量を少なくすると、食べ物が口の中でよく動き、噛みやすく、噛む回数が増えても楽であるが、少なすぎると飲み込みやすくなるので注意する。常に、口に入っている食べ物に意識を向け、噛んでいる間は次の食べものに箸をやらない。食べ物の味を味わい、食事は20~30分を目安にゆっくりと、食事の雰囲気、会話を楽しむ。

食事療法の実践

日本肥満学会では「体重を5%減らすこと」で疾患の予防・改善が十分に可能だと提案している。体重90kgの人の5%目標は4.5kgとなる。3ヵ月を目標にすると、1ヵ月1.5kg、1日50gの減量が目標となる。現在の摂取エネルギーから1日350kcalを減らせば、3ヵ月で5%の体重減が実現し、85.5kgの体重になるはずである。但し、食事と共に運動を実践することが重要なポイントである。

減量法は、負担にならないことである。目標は腹8分目の食事である。御飯なら1食4~5口減(1口15g×5口75g=126kcal)、サーロイン肉(100g=498kcal)はヒレ肉(100g=275kcal)に、油料理は1日1回(油10ml=90kcal)に、ポテトチップス(50g=277kcal)はせ

んべい(1枚=40kcal)に、ビール700ml(200kcal)を350ml(140kcal)に、あんパン(280kcal)は食パン(1枚=160kcal)にする等、お菓子やお酒、油、御飯などの糖質や脂質の食品から、ストレスの少ない減らし方を組み合わせ、納得した方法を実践することである。

【栄養計画】 90kgの人が、5%の減量を目標とした場合	
・3ヵ月に減量体重の目標は…	4.5kg
90kg×5%=4.5kg	
・3ヵ月の減量に必要なエネルギー量…	31,500kcal
4.5kg×7000kcal=31500kcal	
・1日に減らすエネルギーの目標量…	350kcal
31500kcal÷90日=350kcal	
【実行例】	
①毎食主食を4~5口減す…	126kcal×3回= 378kcal
②サーロイン肉(100g)をヒレ肉に…	223kcal
通勤時の徒歩を30分増やす…	85kcal
③ビールを700mlを350mlに…	60kcal
揚げ豆腐を冷や奴に(片栗粉、油等)…	170kcal
ジョギング20分で…	162kcal
④コーラ500ml…	230kcal
ポテトチップス20g…	110kcal
★1日約350kcal減らすために、日常生活で自分に出来る事項を見つける。	
①は毎食主食を75g減らす	
②は肉の部位を変更し、通勤に30分歩く	
③はビールを減らし、油料理を減らしジョギングをする	
④はコーラ500mlとポテトチップス20gを減らす。	
【評価】	
体重をはかり、食事内容と1日の運動量を記録する。体重は決めた時間に同じ条件で測定し、記録する。サポートを家族、友人又は医療スタッフに頼み、常に報告し、1ヵ月ごとに評価する。管理栄養士に体重と食事内容、運動量の評価を受け、診察時に医師から総合評価を受ける。	
【改善】	
食事内容、運動量から体重の変化を評価する。目標値が達成できていれば、次の目標を設定し、達成できていない場合は、計画、実行の内容を再検討し、継続する。	

本院受診中の患者で2年間以上栄養指導を継続している群と中断した群のBMI(体重)の減少(図3)、食事記録をつけた群と聞き取り群でのBMI減少の差(図4)とHbA1cの変化(図5)から、継続的な食事療法と記録をつけることでBMI(体重)の差に有効であることがわかる。ただし、HbA1cの変化に有意の差が出ていないのは診療において厳重にコントロールされていたためと思われる。

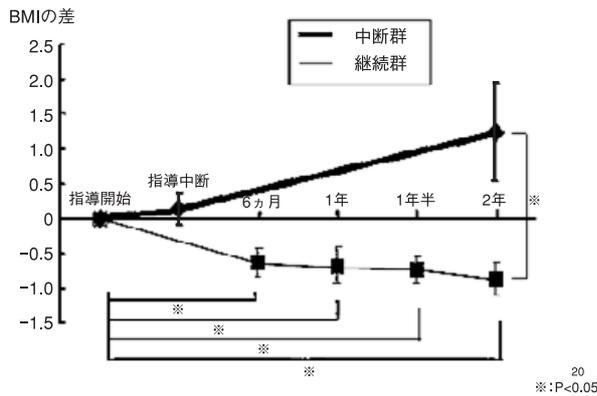


図3 栄養指導継続群と中断群のBMIの変化

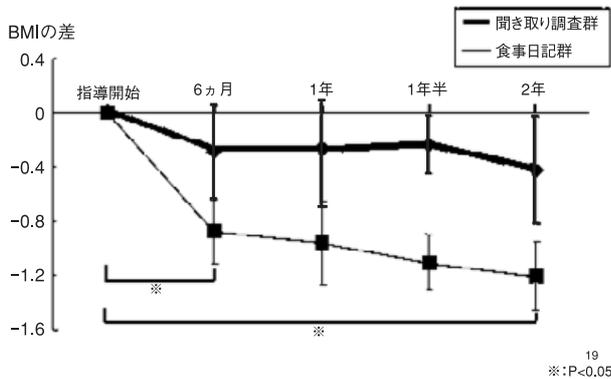


図4 食事日記記録群と聞き取り群のBMIの変化

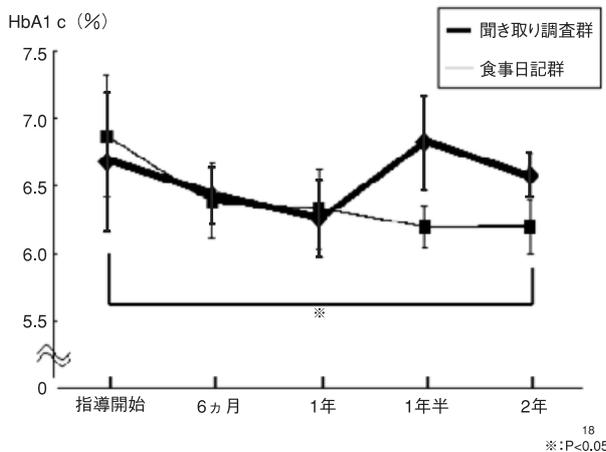


図5 食事日記記録群と聞き取り群のHbA1cの変化

栄養指導のタイミングと方法

生活習慣や食習慣の改善が大切であることを理解しても、長い年月かけて形成した生活習慣や食習慣に変化を与えることは苦痛を強いることになる。画一的では失敗する。対象者の認識や価値観への働きかけを行うために、対象者の学習状態を判断し、適切な食教育媒体（パンフレット等）を選択又は作成する能力と、適切なコミュニケーション能力（表現力）が求められる³⁾。

対象者の食行動を変容させることは容易ではない。行動が変化する課程は段階を経ると言われている。特に食事療法は、セルフケア（治療のために患者自身が実践する）行動の代表的なもので、食事など生活習慣の大きな変更を伴う実行度は低いことが報告されている。しかし、行動変化を押しつけるのではなく、対象者の行動変化への学習状態を知り、各段階において最も適切な援助・介入法を用いることで、精神的に負担の軽い効果的なセルフケア行動を促すことができる。この段階は「変化（行動変容）ステージ¹⁾」（図6）と呼ばれ、栄養指導にも取り入れられている。しかし、どのステージにおいても望ましい行動への失敗（逸脱）や後戻り（再発）は起こる。その変化を極力少なく、期間を短縮させ、望ましい

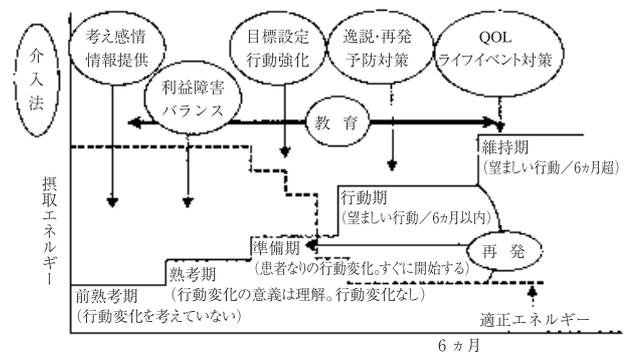


図6 セルフケア行動における変化（行動変容）ステージ
日本糖尿病療養指導士受験ガイドブック¹⁾より

メニュー等のエネルギー（例）

製品名	エネルギー kcal	塩分 g	製品名	エネルギー kcal
海鮮ちらしとうどん	800	5.2	チョコレートパフェ	435
鮭弁当	765	5.4	フルーツヨーグルト	120
サーロインステーキ膳	935	6.2	グリルバーガブレーン	274
カップヌードル(76g)	363	4.0	キットカット(1箱63g)	331

食品成分表：大修館書店²⁾より

段階へステップアップできるよう援助する。

食習慣や栄養摂取状況、栄養状態の聞き取りも、ステージに合わせて行い、評価をし、変化や改善状況を観察し、栄養状態改善の必要性やメリット・デメリットを、患者の実現可能な要因や年齢、性別、居住環境、病歴などから、最も適切な方法を見つけ出し、テーラーメイドの栄養食事指導「あなたの食事療法」を伝え、やる気を生みだす。

行動の目標や方法は、対象者が決める。そのためには対象者自身が気づき、決定できるようにステージに合わせたサポートを行う。また、自分のどの問題点が原因（疾患や肥満）に結びついているのかを認識し、改善させる。記録をつけることも1つの方法である。1年カレンダーに体重を記録し、食事内容には○×を付け、×の日は「何故？」の理由を簡単に記入する。食事内容、咀嚼回数、体重、運動した日、歩数、血圧等、記録できる事項はたくさんある。しかし、実行可能な項目を目標に選び、意識せずに実行できるまで援助する。体が軽くなり、爽快感を感じると達成感を実感し、体重や検査値に結びつくと効果を認識する。

セルフケア行動における変化（行動変容ステージ：図6）

◇前熟考期：行動変化を考えていない
・していない、するつもりはない、できない
・考えや感情を聞く。情報提供をする
◇熟考期：行動変化意義は理解するが、行動変化なし。
・していないが、始めようとは考えている。まだ迷っている。
・利益・障害を知り、バランスを変える。
◇準備期：患者なりの行動変化。すぐに開始する。
・していないが、少しずつ近づけていくつもりである。
・していないが、すぐに始めるつもりである。
・段階的目的設定。行動強化。
◇行動期：望ましい行動。6ヵ月以内。
・すでにやっている。但し始めて6ヵ月以内である。
・逸脱・再発予防と対策
◇維持期：望ましい行動。6ヵ月を越える
・すでにやっている。6ヵ月を越えて続けている
・QOLに配慮。ライフイベントの対策。
◇逸脱/再発：望ましい行動の失敗（逸脱）や後戻り（再発）
(糖尿病療養指導士受験ガイドブックより)

おわりに

食生活の問題は、食欲と美味しさと生活習慣・食習慣

がからんでいる。メタボリックシンドロームの食生活は、現代人に多い過食、美食、糖分や脂肪過多、運動不足に起因する。

食生活の是正は、腹八分目で、規則正しい食習慣の実行と、適度な運動の実践である。肥満となった体型を、体重減少のためにエネルギーや油分・糖分を控え、野菜豊富なバランスの良い食事を摂り、激しすぎない中等度の運動を毎日30分以上行う。どれも実行できそうな些細な事項であるが、なかなか継続が難しい。

行動変容を求めるには、対象者を理解し、行動変化への学習状態を把握し、最も適切な援助・介入法で、精神的負担の少ないセルフケア行動を促すことであり、サポートする側の訓練と経験が非常に重要となる。

些細な習慣の積み重ねからメタボリックシンドロームの出発点に立った。今度はその習慣の是正に対し、生活に潜む習慣から着手する。簡単であった事項でも改善するのはなかなか厄介である。対象者を理解する家族や友人、医療スタッフ等のサポートが、やさしい実践、継続へと導く。

健康への情報は氾濫している。「日々新しい情報が伝わり、ブームはすぐに去っていく」、食習慣改善の近道や楽な方法はない。朝起きる、体重をはかる、朝食を摂る、食事記録をつける、1口残す、お菓子を買わない、野菜を食べる、よく噛む、歩くなど、実行できそうな事項をこつこつと積み上げることがメタボリックシンドローム対策である。

文 献

1. 松岡健平, 津田謹輔, 石田 均: 日本糖尿病療養指導士受験ガイドブック2005-2006, 日本糖尿病療養指導士認定機構編, メディカルレビュー社, 東京, 2005, pp. 89-100
2. 鈴木一行: 食品成分表, 科学技術庁資源調査会編, 大修館書店, 東京, 2002
3. 鱸 伸子: ニュートリションコーチング, 臨床栄養別冊, 医師薬出版, 東京, 2006
4. 武田英二, 中屋 豊, 高橋保子: 実践臨床栄養メモ, 文光堂, 東京, 2006

Nutritional management for metabolic syndrome

Yasuko Takahashi

Department of Nutritional Management, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

The purpose of nutritional management for metabolic syndrome is to improve metabolic control and to maintain the quality of life. However, nutritional management is usually difficult to achieve because conducting many self-care behaviors are not easy for many of them. Diet should be weighted on maintenance of nutritional balance rather than energy restriction. Psychological support is also essential to patients and caregivers who support patients having different levels of ability, understanding, emotion, anxiety and circumstances. It is concluded that simple dietary education program including psychological support should be instructed to patients and their families to perform nutritional management easily.

Key words : grasp of a custom of a meal, improvement, continuation, balanced diet, a change of a self-care action, nourishment guidance effective

総説 (第18回徳島医学会賞受賞論文)

Cbl-b 欠損によるマクロファージの活性化を介した耐糖能異常

平坂 勝也, 河野 尚平, 加川 祥子, 中尾 玲子, 不老地 治美,
岸 恭一, 二川 健

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部栄養医科学講座生体栄養学分野

(平成19年5月8日受付)

(平成19年5月15日受理)

はじめに

インスリン抵抗性はⅡ型糖尿病における中心的な病態であり, その主な原因の一つとして肥満, 特に内臓脂肪型肥満が知られている¹⁾。肥満によるインスリン抵抗性はⅡ型糖尿病だけでなく高血圧, 脂質代謝異常などの病態が重複したメタボリックシンドロームを引き起こす。近年, その基盤病態として脂肪組織における慢性的な軽度の炎症反応が注目されている^{2,3)}。今回は, われわれが行ってきた Cbl-b 欠損によるマクロファージの活性化を介した耐糖能異常に関する研究について総説したい。

マクロファージにおける Cbl-b (Casitas B-lineage lymphoma b) の役割

Cbl-b はマクロファージや T 細胞の成熟, 活性化に関与するユビキチンリガーゼである^{4,5)}。Cbl-b はマクロファージ由来細胞株の HL60, U930 が単球からマクロファージへと分化する際に発現が増大する遺伝子として見出された⁴⁾。Cbl-b は機能ドメインとして, N 末端側からチロシンキナーゼ結合ドメイン, RING フィンガードドメイン, プロリンリッチドメインそしてロイシンジッパードメインを有する (図1)。RING フィンガードドメインは Cbl-b がユビキチンリガーゼとして働く際に重要なドメインであり, プロリンリッチドメインは GDP/GTP 変換因子である Vav1 と結合する際に必要なドメインである。Cbl-b の強発現は Vav1 をユビキチン化し, 分解することによって, Vav シグナル伝達経路を抑制し, JNK などの下流シグナルを負へと調節する。実際に, Cbl-b は T 細胞受容体 (TCR) を介した Vav1 の活性化を選択的に抑制することにより CD28 依存性の T 細胞

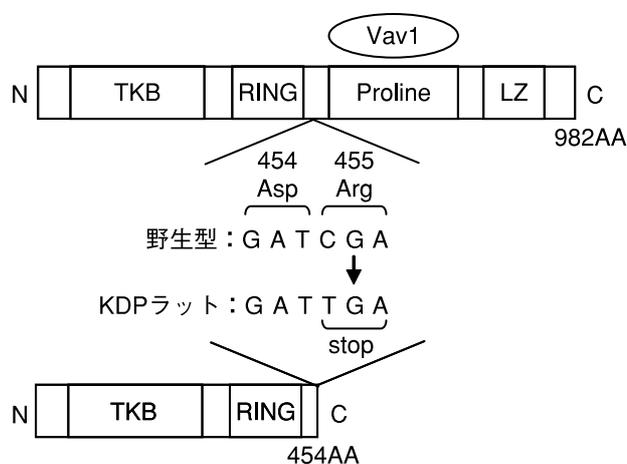


図1 Cbl-b の構造と KDP ラットにおける遺伝子変異

TKB: チロシンキナーゼ結合ドメイン

RING: RING フィンガードドメイン

Proline: プロリンリッチドメイン

LZ: ロイシンジッパー

(横井ら Nature Genet 31: 391-394, 2002 より改変)

活性化を制御することが報告されている⁶⁻⁸⁾。興味深いことに, Cbl-b 遺伝子欠損マウス (Cbl-b^{-/-}マウス) の腹腔マクロファージは野生型マウス (Cbl-b^{+/+}マウス) の腹腔マクロファージと比較して Vav1 のリン酸化 (活性化) が有意に亢進しており, インスリン抵抗性を誘導することが考えられている Tumor necrosis factor- α (TNF- α) や Interleukin-6 (IL-6), Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) などのサイトカインの発現や分泌が亢進していた (図2)。このことは Cbl-b 欠損が T 細胞と同様に Vav1 のリン酸化を介してマクロファージを活性化することを示す。近年, Vav1 は Toll 様受容体における重要な調節分子であり, マクロファージにおける MCP-1 分泌の誘導因子であることが報告されている^{9,10)}。

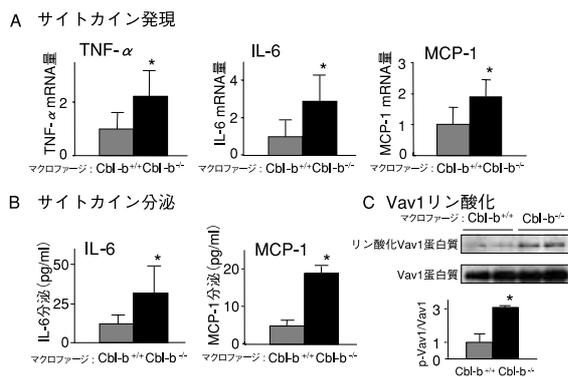


図2 Cbl-b^{-/-}マクロファージにおけるサイトカインの発現とマクロファージの活性化

(A-C)腹腔マクロファージはCbl-b^{+/+}, Cbl-b^{-/-}マウスの腹腔内にペプトンを投与し, 3日後に腹腔より採取した。得られたマクロファージは3日間培養を行った。(A)mRNA量はReal-time RT-PCR法で,(B)メディアウム中サイトカイン量はELISA法で,(C)タンパク質量はウェスタンブロット法を用いて解析した。平均値±SD (RT-PCR:n=4, ELISA:n=10, ウェスタンブロット:n=4)。*P<0.05¹⁹⁾

さらに, Vav1のリン酸化は転写因子であるNF-IL6の活性化を介してIL-6の発現を亢進し¹¹⁾, Vav1欠損はマクロファージの移行を減少させる¹²⁾。従って, Vav1はマクロファージの活性化に寄与することが考えられる。

一方, 横井らは自然発症I型糖尿病モデル動物であるKDPラットを用いてポジショナルクローニングを行い, Cbl-b遺伝子の変異(455番目アルギニンから終止コドンへの変異)を同定した¹³⁾(図1)。彼らはCbl-bがラットのI型糖尿病の主要な原因遺伝子であると示した。Cbl-bの変異は重度の膵炎と低インスリン血症を引き起こした。本研究において, Cbl-b^{-/-}マウスのランゲルハンス島への免疫細胞の浸潤は認められなかったが, ランゲルハンス島近傍への単核細胞の浸潤が観察された(データは示さず)。これらの知見はCbl-b欠損が免疫細胞を活性化し, 膵臓への浸潤を増大させることを示す。Cbl-bはプロリンリッチドメインを有することによりVav1のSH3ドメインと結合するので(図1), KDPラットのC末端側欠損型Cbl-bはVav1との結合活性を失っているかもしれない。Cbl-b完全欠損よりもC末端側欠損型Cbl-bのほうがより重度の膵炎を引き起こす理由を明らかにするにはさらなる研究が必要である。

脂肪組織における炎症性変化

過栄養により肥大した脂肪組織ではTNF-αやIL-6な

どの炎症性サイトカインの産生が亢進する¹⁴⁾。レプチンやアディポネクチンもまたインスリン抵抗性を制御するアディポカインである。肥満状態における高レプチン血症は肝臓や白色脂肪組織, 骨格筋などでインスリン抵抗性を誘導し¹⁵⁾, アディポネクチンはインスリン感受性を増大させることが報告されている¹⁶⁾。このように脂肪組織における炎症性変化はインスリン抵抗性に大きく関与している。

脂肪組織は脂肪細胞からなる脂肪細胞画分 adipocyte fraction (AF) だけでなく内皮細胞, 脂肪前駆細胞, 白血球, マクロファージなどから成る非成熟脂肪細胞画分 stromal vascular fraction (SVF) が含まれている(図3A)。近年の研究により, 肥満の脂肪組織にはマクロファージの浸潤が増加することが報告されており, このことが脂肪組織における炎症性変化を誘発すると考えられている^{1,2)}。白色脂肪組織に浸潤したマクロファージはTNF-α, IL-6のような炎症性サイトカインを産生し, 脂肪細胞におけるインスリン抵抗性を引き起こす。本研究において, Cbl-b^{-/-}マウスは加齢に伴いII型糖尿病の主要な徴候である耐糖能異常, インスリン抵抗性を呈し, 脂肪組織では, 高度な肥満の脂肪組織で観察されるようなマクロファージの著明な浸潤像が観察された。これらの細胞はCD68陽性であったことからマクロファージであることが確認された(図3B)。さらに, この浸潤した

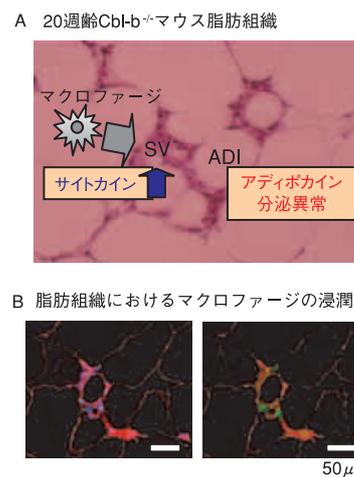


図3 Cbl-b^{-/-}マウスの脂肪組織におけるマクロファージの浸潤 (A)20週齢のCbl-b^{-/-}マウスの脂肪組織を用いてヘマトキシリン・エオジン染色を行った。ADIは脂肪細胞, SVは内皮細胞, 脂肪前駆細胞, 白血球, マクロファージなどからなる細胞群を示す。(B)20週齢のCbl-b^{-/-}マウスを用いて脂肪組織の免疫染色を行った。赤はLaminin(細胞膜), 緑はCD68(マクロファージ), 青はHoechst33342(核)を示す。

マクロファージは TNF- α や IL-6, MCP-1 などのサイトカインの発現が増大していた (データは示さず)。最近の研究において, Cbl-b^{-/-}マウスの骨髄由来肥満細胞は TNF- α や IL-6, MCP-1 産生を増大させることが報告されており¹⁷⁾, われわれの研究においても, Cbl-b 欠損がマクロファージにおける TNF- α , IL-6, MCP-1 の発現を亢進させることを示した。これらの知見は Cbl-b がマクロファージの機能と白色脂肪組織への浸潤, インスリン抵抗性を制御する重要な因子の 1 つであることを示す。

MCP-1 と Cbl-b の関係

Cbl-b^{-/-}マウス由来マクロファージは TNF- α や IL-6, MCP-1 などのサイトカインの発現や分泌が亢進していた。その中でも, MCP-1 は単球走化性因子として同定された代表的な CC ケモカインであり, 単球や T 細胞の遊走活性, サイトカイン産生誘導, 接着分子の発現誘導などの機能を有する。肥満のマウスでは脂肪組織や血中の MCP-1 量が増加することが示されている。近年, MCP-1 遺伝子改変動物 (MCP-1 トランスジェニックマウスと MCP-1 ノックアウトマウス) を用いた研究により MCP-1 の役割が明らかになった¹⁸⁾。aP2 遺伝子プロモーターの制御の下で脂肪組織において MCP-1 導入遺伝子が発現するように操作されたマウス (脂肪組織特異的 MCP-1 トランスジェニックマウス) はインスリン抵抗性や脂肪組織へのマクロファージの浸潤を示した。さらに, MCP-1^{-/-}マウスは高脂肪食によって誘導されるインスリン抵抗性や脂肪組織におけるマクロファージの蓄積が減少する。これらの知見は脂肪組織での MCP-1 発現の増加がマウスでの肥満に関連するインスリン抵抗性や脂肪組織へのマクロファージの浸潤に寄与することを示す。われわれの結果においても, 20 週齢の Cbl-b^{-/-}マウスの血清 MCP-1 レベルは増大していた。この結果を基に Cbl-b^{-/-}マウスへの中和抗体投与を行った。抗 MCP-1 抗体投与群は non-immune IgG 投与群に比べインスリン抵抗性を改善し, 脂肪組織におけるマクロファージの浸潤を改善した (図 4)。これらの結果は増加した MCP-1 の分泌や活性化したマクロファージは脂肪組織における浸潤に寄与するかもしれないことを示す。したがって MCP-1 は Cbl-b^{-/-}マウスにおいて, マクロファージの炎症状態とインスリン抵抗性に関係する分子であることを示す。

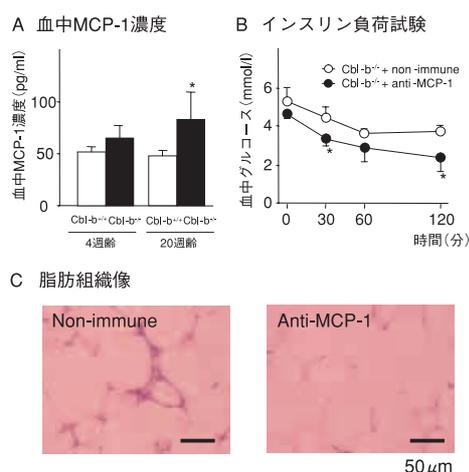


図4 Cbl-b^{-/-}マウスにおける抗 MCP-1 中和抗体の効果 (A) 血清中 MCP-1 量は ELISA 法により測定した。平均値 \pm SD (n=7)。*P<0.05 (B, C) Cbl-b^{-/-}マウスに 25 μ g の non-immune IgG あるいは MCP-1 中和抗体を 3 日おきに 2 週間腹腔内投与した。その後, インスリン負荷試験 (B), 脂肪組織におけるヘマトキシリン・エオジン染色 (C) を行った。¹⁹⁾

おわりに

今回の研究により, Cbl-b を介したマクロファージの活性化がインスリン抵抗性の発症に重要な働きをしていることがわかった。われわれの知見は Cbl-b が II 型糖尿病の原因遺伝子の 1 つであり, 同疾患の治療に対する有用なターゲットとなり得ることを示す。

謝 辞

本総説において紹介した研究成果は, 次の方々との共同研究により遂行されました。諸先生方に深く感謝の意を表します。武田伸一先生 (国立精神・神経センター), 小畑利之先生, 蛭名洋介先生 (徳島大学酵素科学研究センター分子遺伝学部門), 石堂一巳先生 (徳島文理大学・健康科学研究所), 馬渡一論先生, 原田永勝先生, 保坂利男先生, 中屋豊先生 (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)。

文 献

1. de Luca, C., Olefsky, J. M.: Stressed out about obesity and insulin resistance. *Nat. Med.*, 12: 41-42, 2006
2. Xu, H., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., *et al.*: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in

- the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, **112** : 1821-1830, 2003
3. Bouloumie, A., Curat, C. A., Sengenès, C., Lolmede, K., *et al.* : Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, **8** : 347-354, 2005
 4. Keane, M. M., Rivero-Lezcano, O. M., Mitchell, J. A., Robbins, K. C., *et al.* : Cloning and characterization of cbl-b : a SH3 binding protein with homology to the c-cbl proto-oncogene. *Oncogene*, **10** : 2367-2377, 1995
 5. Liu, Y. C., Gu, H. : Cbl and Cbl-b in T-cell regulation. *Trends Immunol.*, **23** : 140-143, 2002
 6. Chiang, Y. J., Kole, H. K., Brown, K., Naramura, M., *et al.* : Cbl-b regulates the CD28 dependence of T-cell activation. *Nature*, **403** : 216-220, 2000
 7. Bachmaier, K., Krawczyk, C., Kozieradzki, I., Kong, Y. Y., *et al.* : Negative regulation of lymphocyte activation and autoimmunity by the molecular adaptor Cbl-b. *Nature*, **403** : 211-216, 2000
 8. Naramura, M., Jang, I. K., Kole, H., Huang, F., *et al.* : c-Cbl and Cbl-b regulate T cell responsiveness by promoting ligand-induced TCR down-modulation. *Nat. Immunol.*, **3** : 1192-1199, 2002
 9. Stovall, S. H., Yi, A. K., Meals, E. A., Talati, A. J., *et al.* : Role of vav1 and src-related tyrosine kinases in macrophage activation by CpG DNA. *J. Biol. Chem.*, **279** : 13809-13816, 2004
 10. Norata, G. D., Garlaschelli, K., Ongari, M., Raselli, S., *et al.* : Effect of the Toll-like receptor 4 (TLR-4) variants on intima-media thickness and monocyte-derived macrophage response to LPS. *J. Intern. Med.*, **258** : 21-27, 2005
 11. Godambe, S. A., Knapp, K. M., Meals, E. A., English, B. K. : Role of vav1 in the lipopolysaccharide-mediated upregulation of inducible nitric oxide synthase production and nuclear factor for interleukin-6 expression activity in murine macrophages. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **11** : 525-531, 2004
 12. Wells, C. M., Bhavsar, P. J., Evans, I. R., Vigorito, E., *et al.* : Vav1 and Vav2 play different roles in macrophage migration and cytoskeletal organization. *Exp. Cell Res.*, **310** : 303-310, 2005
 13. Yokoi, N., Komeda, K., Wang, H. Y., Yano, H., *et al.* : Cblb is a major susceptibility gene for rat type 1 diabetes mellitus. *Nat. Genet.*, **31** : 391-394, 2002
 14. Xu, H., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., *et al.* : Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, **112** : 1821-1830, 2003
 15. Ren, J. : Leptin and hyperleptinemia-from friend to foe for cardiovascular function. *J. Endocrinol.*, **181** : 1-10, 2004
 16. Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., *et al.* : The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat. Med.*, **7** : 941-946, 2001
 17. Gustin, S. E., Thien, C. B., Langdon, W. Y. : Cbl-b is a negative regulator of inflammatory cytokines produced by IgE-activated mast cells. *J. Immunol.*, **177** : 5980-5989, 2006
 18. Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y., Kotani, K., *et al.* : MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest.*, **116** : 1494-1505, 2006
 19. Hirasaka, K., Kohno, S., Goto, J., Furochi, H., *et al.* : Deficiency of cbl-b gene enhances infiltration and activation of macrophages in adipose tissue and peripheral insulin resistance in mice. *Diabetes* (in press, 2007)

Deficiency of Cbl-b gene enhances infiltration and activation of macrophages in adipose tissue and causes peripheral insulin resistance in mice

Katsuya Hirasaka, Shohei Kohno, Sachiko Kagawa, Reiko Nakao, Harumi Furochi, Kyoichi Kishi, and Takeshi Nikawa

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

SUMMARY

Obesity is a major cause of insulin resistance and is considered a chronic low-grade inflammatory disease. Substantial evidence has accumulated in recent years that chronic infiltration and activation of macrophages in white adipose tissue underlie the obesity-related component of these insulin resistant states. In the present study, we examined the role of Cbl-b, ubiquitin ligase, in insulin action. Elderly Cbl-b-deficient mice (Cbl-b^{-/-} mice) developed glucose intolerance and peripheral insulin resistance. Deficiency of Cbl-b gene was associated with infiltration of macrophages into the WAT and expression of cytokines, such as tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1. Furthermore, Vav1, a key factor in macrophage activation, was highly phosphorylated in peritoneal Cbl-b^{-/-} macrophages, compared with wild type macrophages, suggesting that Cbl-b deficiency induces macrophage activation. Our results suggest that Cbl-b is a negative regulator of macrophage activation, and that macrophage activation by Cbl-b deficiency, at least in part, contributes to the peripheral insulin resistance and glucose intolerance.

Key words : Cbl-b-deficient mice, macrophage, cytokine, white adipose tissue, insulin resistance

総説 (第18回徳島医学会賞受賞論文)

糖尿病ケアのリスクマネジメント

笠原正臣¹⁾, 堀筋富士子¹⁾, 沢井敏子¹⁾, 奥村滋子¹⁾, 岩谷沙紀¹⁾,
伊澤真弓¹⁾, 森岡隆子¹⁾, 片田英子¹⁾, 藤島周子¹⁾, 高田妙子¹⁾,
秋田賢子¹⁾, 山口恵子¹⁾, 鶴尾美穂¹⁾, 寺澤敏秀¹⁾, 工藤美千代¹⁾,
湯浅智之²⁾, 北添健一³⁾, 木内美瑞穂³⁾, 三原正朋³⁾

¹⁾寺沢病院, ²⁾徳島大学疾患酵素学研究センター,

³⁾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

(平成19年5月21日受付)

(平成19年5月31日受理)

はじめに

徳島県は人口10万人あたりの糖尿病死亡率が全国第一位であり, 糖尿病患者数も年々増加傾向にある。また, 糖尿病の治療内容は, 生活習慣の改善から薬物療法まであるが, 最近, 経口血糖降下剤やインスリンの種類が増えており, 治療法も変化してきている¹⁾。糖尿病患者数の増加に伴い, 糖尿病診療における医療事故やヒヤリ・ハット事例などの増加が推測される²⁾。

当院では糖尿病治療に積極的に取り組んでおり, 糖尿病専門医, 糖尿病療養指導士(以下CDEと略す)が中心となり, 看護師, 管理栄養士等さまざまな職種による糖尿病ケアチームを作り糖尿病患者のケアに当たっている(図1)。当院のCDEは10名で, CDE会を組織している。職種は看護師, 薬剤師, 管理栄養士, 臨床検査技師である。当院のCDEは, 糖尿病教室, フットケア, インスリン自己注射の指導などさまざまな活動を精力的に行っている。しかしながらCDEの資格を持つ看護師は,

院内全看護師の約2割足らずであり, CDEの資格を持つ看護師のみで全ての糖尿病患者のケアを行うことは困難である。

また, 当院ではリスクマネジメント部会を組織しており, 医療安全対策にも積極的に取り組んでいる(図2)。医師, 看護師, 薬剤師など全ての職種で構成されている。リスクマネジメント部会では, 医療事故防止体制の確立を図り, 定期的に会合を開き, ヒヤリ・ハットの収集・分析を積極的に行い, リスクマネジメントマニュアルの改訂などを行っている。また, 職員に対して教育訓練を行うことにより医療安全の啓発にも努めている³⁾。そこで, リスクマネジメント部会では, このような背



図1 糖尿病ケアチーム

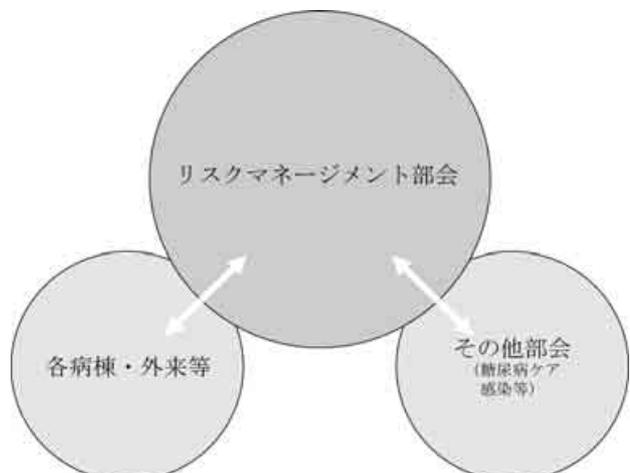


図2 リスクマネジメント部会の位置づけ

景をふまえて、糖尿病に関するヒヤリ・ハットの調査を行った。

対象と方法

平成17年1月から平成18年3月までの間に当院で報告されたヒヤリ・ハットのすべての報告書(358事例)を調べ、そのうち糖尿病に関連する事例の数と内容について検討した。

この結果をふまえて、リスクマネジメント部会は、インスリン投与に関して大事故を未然に防ぐという視点からCDE会に次の2つの提案を行った。1.「ナースのための糖尿病セミナー」というマニュアルをCDE会と共同で作成すること。2.このマニュアルをもとに、院内の全看護師を対象に、CDEがインスリン注射について実技を含めた指導を行うこと。以上2点についてCDE会の同意を得たので、さっそくセミナーを実行した(図3)。セミナーでは、作成したマニュアルを用いて、第1章で糖尿病の基礎知識を教えて、第2章でインスリン注射の説明をした後、CDEがマンツーマンで、実技指導を行った(図4)。同時に、インスリンという劇物を取り扱っているという意識づけの徹底を行った。セミナーの実施後、リスクマネジメント部会がインスリンに関するアンケートを行った。

さらに、このセミナー終了の約1年後に前年度のセミナー内容について確認のアンケートを行った。その後、経口血糖降下剤に対するアンケートを行った。

リスクマネジメント部会ではCDE会と再度協議し、

平成18年度には経口薬に関する内容でセミナーを実施した(図5)。そして、セミナー終了後に再度アンケートを行った。

ナースのための糖尿病セミナー
平成17年度版
～インスリンに関して～

<p>第1章 糖尿病の基礎知識</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 糖尿病とは? 2. インスリンの作用 3. 糖尿病のタイプ 4. 低血糖時の対処法 	<p>第2章 インスリン注射と実技</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. インスリンの種類・投与時間・量・部位等 2. 白く濁った製剤の使い方 3. インスリン投与の流れ 4. 実技(マンツーマン方式で指導)
--	--

図4 ナースのための糖尿病セミナー(インスリン版)

ナースのための糖尿病セミナー
平成18年度版
～経口薬に関して～

<p>第3章 内服薬投与の基礎知識</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 経口血糖降下剤の種類 2. 経口血糖降下剤の投与時間 3. 相互作用、他の薬との併用注意
--

図5 ナースのための糖尿病セミナー(経口薬版)

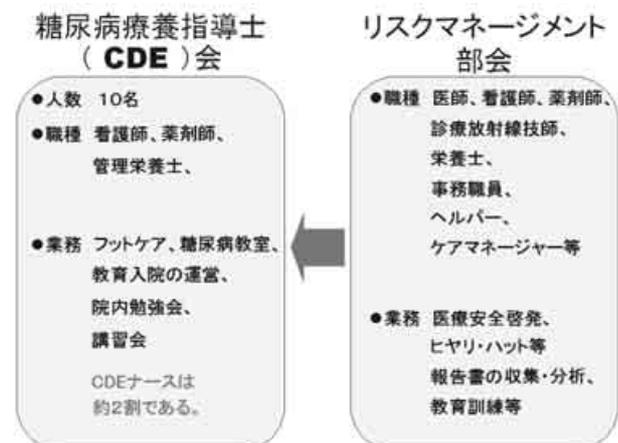


図3 リスクマネジメント部会から糖尿病療養指導士会への働きかけ

結果

1) 糖尿病関連のヒヤリ・ハットについて調べたところ、その件数は僅か3%(11事例)であった(図6)。その内訳を分析したところ、ほとんどがCDE以外のナースによるものであった。このCDE以外のナースによるヒヤリ・ハットの事例では、患者にインスリンの種類や時間を質問されて答えられなかったなど、基本的な内容のものが多く、特にインスリンについての知識不足が目立つように思われた(図7)。中には、インスリンの単位Uを0(ゼロ)に見間違え、量をひとケタ間違えそうになったという事例があった。この時は、投与前に間違いに気づいて事なきを得たが、もしそのまま投与

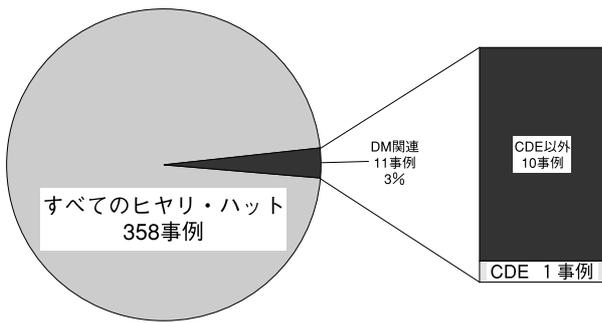


図6 院内ヒヤリ・ハット調査結果

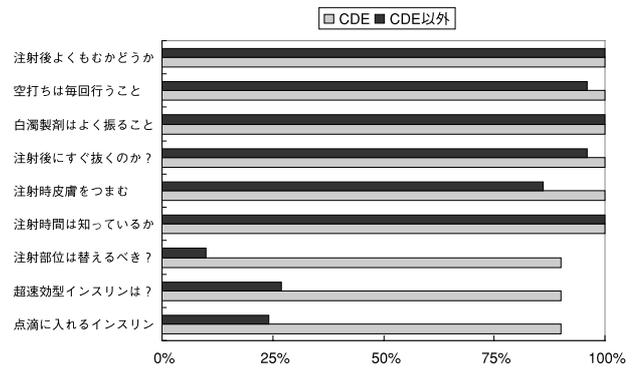
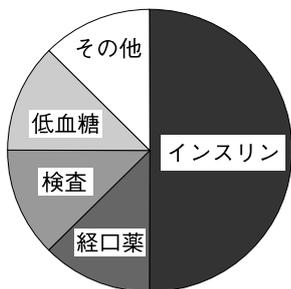


図9 インスリンセミナー実施1年後の確認テスト正解率



[インスリン関連のヒヤリ・ハット事例]
 ・患者様にインスリンの種類や打つ時間を聞かれて答えられなかった。
 ・インスリンから内服薬に切り替わったので、服用時間を聞かれたが説明できなかった。
 ・単位のUをOに見間違え、インスリンの量を1ケタ間違えそうになった。

図7 糖尿病関連のヒヤリ・ハット事例

されていれば急激な低血糖になり、大きな事故につながる場所であった。

2) リスクマネジメント部会は、セミナー実施後にインスリンに関するアンケートを行った(図8)。セミナーを実施したことによって、セミナー前と比較し、注射の手技について理解が深まり、インスリン注射についても自信がついたなど、良好な結果が得られた。

3) セミナーを行ってから約1年後に、前年度のセミナー内容についての確認を行った(図9)。基本的な知識については前回と同様に良い結果が得られた。超速効

型インスリンに関しては正解率が低いことがわかった。アンケート後、リスクマネジメント部会ではインスリン投与に関する注意喚起表を作成した(表1)。この表ではインスリンの投与時間を間違わないために、食直前投与の超速効型インスリンと食事30分前投与のインスリンとを分け、使用している薬剤の写真を挿入して、薬剤が一目でわかるようにしている。この表を各部署に掲示して、医療安全の啓発を行った。

4) 医療安全の啓発後に、経口血糖降下剤に対するアンケートを行った(図10)。経口薬については、約半数以上のナースが理解不十分という結果であった。

5) 経口薬についてのセミナーについてアンケート(図11)を行った。「薬の作用についてよく理解できた。」など、基本的な事柄に関して良い結果が得られた。しかし、「自信を持って患者に対応できる。」と答えたのは、約3割であった。

表1 注射時間別インスリン製剤一覧表

投与時間	製剤名	特徴
食直前投与	ノボラピッド300フレックスペン	超速効型
	ノボラピッド注300	超速効型
	ノボラピッド30ミックス注フレックスペン	混合型
食事30分前投与	ノボラピッドR注フレックスペン	速効型
	ノボラピッド30R注フレックスペン	混合型
	ペンフィル30R注300	混合型
食直前投与	ヒューマログ注キット	超速効型
	ヒューマログミックス25注キット	混合型
	ヒューマログミックス50注キット	混合型
食事30分前投与	イノレットR注	速効型
	イノレット30R注	混合型
	ヒューマカート3/7注(キット)	混合型

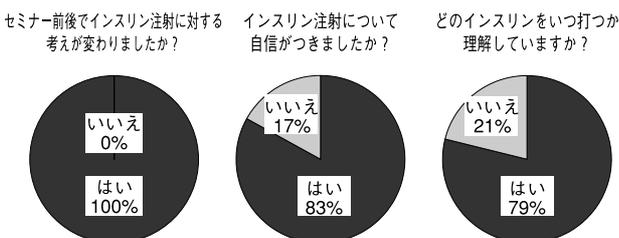


図8 インスリンセミナー実施後のアンケート

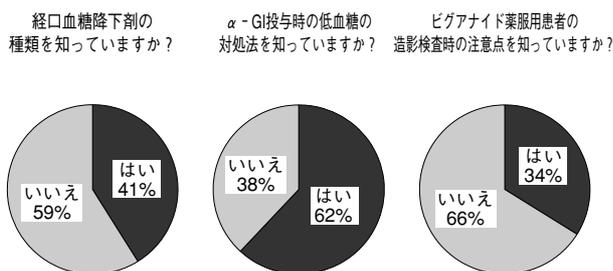


図10 経口血糖降下剤に対するアンケート

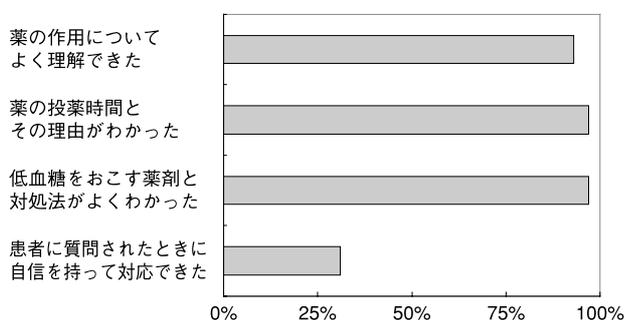


図11 経口薬セミナー実施後のアンケート

考 察

当院で報告された糖尿病に関連するヒヤリ・ハットの内容を分析し、その結果に基づいて「ナースのための糖尿病セミナー」というマニュアルをリスクマネジメント部会とCDE会が共同で作成し、糖尿病の基礎知識とインスリン注射の説明と実技に関するセミナーを行った。これによって、インスリン注射および経口血糖降下剤に関する基本的な事柄に関して十分に理解することができ、職員全員が自信を持って業務を行えるようになったことがアンケートの結果から分かった。今回、糖尿病ケアのリスクマネジメントという観点から、糖尿病に関するヒヤリ・ハットの検討を始めて、リスクマネジメント部会がCDE会に糖尿病ケアに関する情報を提供し、CDE会が病院のスタッフに対してセミナーを実施し、セミナーの効果についてのアンケートを行うという過程を通して、さらに新たな課題を見出し、リスクマネジメント部会に新しい提案を提供してもらうという、一連のサイクルを実施した(図12)。このサイクルによって、

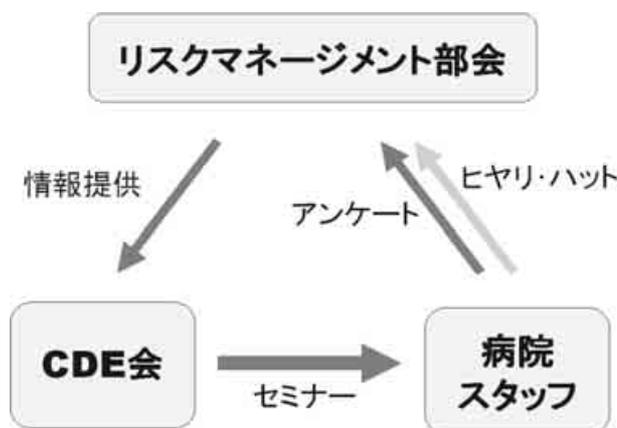


図12 セミナー・アンケート・情報提供のサイクル

糖尿病ケアのリスクマネジメントが良くなったと考えられる。基本的な医療技術ならびに知識レベルをさらに向上させ続けるためにも、このようなセミナーを今後も継続していくことが肝要であるとする。

おわりに

今回は糖尿病ケアに関するヒヤリ・ハットの収集・分析から始まり、医療安全対策としてマニュアルの共同作成とこれに引き続いてインスリンのセミナーを行い、効果をアンケートで分析し、その結果をもとにセミナーとアンケートを繰り返し行った(図12)。今後も繰り返すことにより、医療安全のボトムアップを行っていきたいと感じている。

本論文要旨は、第234回徳島医学会学術集会(2007年2月、徳島市)において発表した。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド2006-2007, 文光堂, 東京, 2006
- 2) NPO 法人西東京臨床糖尿病研究会編：ヒヤリ・ハット事例に学ぶ糖尿病看護のリスクマネジメント, 医学書院, 東京, 2004
- 3) 厚生労働省医療安全対策検討会議, 医療安全推進総合対策～医療事故を未然に防止するために～, 2002

Risk management for diabetic care

Masatomi Kasahara¹⁾, Fujiko Horisuji¹⁾, Toshiko Sawai¹⁾, Shigeko Okumura¹⁾, Saki Iwatani¹⁾, Mayumi Isawa¹⁾, Takako Morioka¹⁾, Eiko Katada¹⁾, Kaneko Fujishima¹⁾, Taeko Takata¹⁾, Masako Akita¹⁾, Keiko Yamaguchi¹⁾, Miho Tsuruo¹⁾, Toshihide Terasawa¹⁾, Michiyo Kudo¹⁾, Tomoyuki Yuasa²⁾, Kenichi Kitazoe³⁾, Mizuho Kinouchi³⁾, and Masaaki Mihara³⁾

¹⁾Terasawa Hospital, Tokushima, ²⁾The Institute of Enzyme Research, The University of Tokushima, and ³⁾Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The number of diabetics has been increasing in recent years. The diabetics are under various treatments, including the improvement of life habit and the medication for diabetes with insulin. Our hospital set a team of diabetic care, which is composed of a diabetic specialist, certified diabetes educators (CDEs), nurses, dietitians and pharmacists. This team takes great care of the diabetics.

For medical safety measures, the department of risk management was organized in our hospital. The department investigated the cases of Hiyari-Hatto within 1 year and 3 months, from 2005 to 2006, and found that 3% of them was the diabetic case, which was caused by the nurses except CDEs. Therefore the department made the manual of diabetic therapy in cooperation with the CDEs. All the staffs in our hospital were educated by the seminars according to the manual. The knowledge about the diabetic therapy proved to be mostly accurate one year after the last seminar.

For the improvement of medical safety, the department of risk management helps the CDEs with holding the educational seminars by giving the informations after analyzing the cases of Hiyari-Hatto and the questionnaires following the seminars.

Key words : certified diabetes educators, diabetes, diabetic care, risk management, seminar

原 著

原発不明癌における PET/CT 検査の有用性について

森田 奈緒美¹⁾, 大塚 秀樹²⁾, 山下 恭³⁾, 国金 大和⁴⁾, 藤田 明彦⁴⁾,
湯浅 将生⁴⁾, 下窪 康史⁴⁾, 三枝 裕司⁴⁾, 岸 太郎⁴⁾, 能勢 隼人¹⁾,
平山 歩美¹⁾, 佐藤 一雄⁴⁾, 西谷 弘^{1,2,3)}

¹⁾徳島大学病院放射線科, ²⁾徳島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,

³⁾徳島大学病院放射線部, ⁴⁾徳島大学病院診療支援部

(平成19年4月26日受付)

(平成19年5月24日受理)

PET装置の開発により, 今まで形態情報しか得られなかった画像検査に代謝情報が加えられるようになり, ささまざまな疾患での有用性が報告されてきた。当院でも平成17年10月よりPET/CT装置が稼動をはじめ, 年間約2000件の検査を行っている。この検査の有用な疾患の一つに原発不明癌があり, 原発巣の検索に有用であるとされ, 保険適応の対象疾患となっている。今回他院より原発不明癌と診断され原発巣の検索目的で紹介された患者のうち, 結果を追跡できた26症例についてPET/CT検査の有用性を検討したので報告する。

はじめに

原発不明癌とは, “臨床的にまず先に転移巣が発見されるも, ある期間の検査, すなわち病歴, 身体所見, 胸部X線, 血液, 尿検査, そして組織学的検査結果などからその原発部位を同定できない転移性固形腫瘍”と定義されている¹⁾。

転移巣により発見された原発不明癌は, 十分な時間をかけて原発巣を検索したり, 経過観察をすれば原発巣を診断できる可能性もあるが, 多くの場合は転移巣の治療が優先され, 原発不明癌のほうが大きく, 臨床経過も速い。そのため, 原発巣を同定できない場合には, むやみに原発巣の同定に時間をかけず, 適切な治療方針を立てることが重要となる。

FDG-PET検査はグルコースに類似したトレーサーである¹⁸F-FDGを投与し, 一度の検査で全身検索を行うことができるため, 頭頸部癌や肺癌, 食道癌, 乳癌, 大腸癌, 子宮癌, 卵巣癌, 悪性黒色腫など多数の悪性腫瘍の

検出, 病期診断に有用である。今回, 原発不明癌における原発巣の特定に対する当院でのFDG-PET/CT検査の有用性について検討した。

対象と方法

患者

平成18年4月1日～8月31日の5ヵ月間に, 当院高度画像診断センターに原発不明癌として他施設からPET/CT検査を依頼された患者33名のうち, 経過を追跡することができた26名を対象とした。内訳は男性13名, 女性13名, 平均年齢71.2歳(27-91歳)。検査目的は腫瘍マーカー高値14例, 原発不明の転移性腫瘍疑い14例, 生検にて転移性腫瘍と診断された症例3例(重複あり)であった。

PET/CT撮像

4時間以上の絶食の後, 血糖値を確認し, ¹⁸F-FDG 3.7 MBq/kgを静注した。1時間の安静後にPET/CT装置を用いて頭部から大腿部までを撮像した。装置はTOSHIBA社製PET/CT装置Aquiduo16を用いて撮像を行った。エミッションデータはGaussian filter(8mm)を用い, 逐次近似法(OSEM, subset14, iteration2)にて補正を行った。2mm厚の分解能で収集し, 吸収補正画像と補正なし画像をそれぞれ作成して参照した。画像参照についてはAqueriousNET viewer(TERARECON, INC.)を用いて3方向から観察し, 必要に応じてCT画像と重ね合わせたfusion画像を作成し評価した。定量値としてSUVmax値(standardized uptake value)を使用した。結果については後日紹介元施設に照会し, またPET/CT

検査の結果がその後の検査や治療方法の選択に有用であったかを確認した。

結 果

結果の内訳を表1に示す。19施設より回答が得られ、26症例について経過の追跡が可能であった。17例においてFDGの異常集積を認め、9症例で明らかな異常集積はみられなかった。FDG集積を認めた17症例のうち10例について組織学的検査がなされ、診断が確定した。転移性肝腫瘍は既往歴や内視鏡による組織診断により、いずれも胃癌の肝転移と診断された。肺癌4症例のうち1例は化学療法にて縮小を認めたことにより、1例は臨床所見より肺癌と診断された。膵癌は全身状態不良により精査はされず、臨床的に診断された。またFDGの異常集積を認めた2症例においてFDG-PETのみでは癌との鑑別が困難であったが、CTでの形態の変化や内部に小石灰化が認められたことにより炎症性変化の可能性を指摘できた。1例にPETで原発巣を疑うFDG異常集積を認めたが、断定できないために経過観察されている症例があった。これらの結果より、FDGの異常集積を認めた17例の中で組織学的、臨床的所見から悪性腫瘍と診断されたのは13例であり、当院での悪性腫瘍診断率（陽性的中率）は76.5%であった。

異常集積を認めなかった9例のうち、1例は生検で炎症性変化と診断され、1症例は原因不明のまま死亡した。残りの7例はいずれも経過観察とされ、平成18年12月の時点で明らかな原発巣は指摘されていない。

またFDG-PET/CT検査が今後の検査や治療法の選択に有用であったかどうかについて内訳を表2に示す。検

表2：検査結果の有用性の有無について

	症例数
・検査結果が後の検査、治療に反映された	21
・検査結果が後の検査、治療に反映されなかった	5
(内訳：1ヵ月後に死亡)	1)
(：追加検査でも断定できず経過観察)	2)
(：癌ではなかった)	2)

査結果が後の検査、治療に反映され有用であったのは26例中21例（81%）であった。反映されなかった5例の内訳は状態が急変してそのまま死亡したためそれ以上の精査ができなかったのが1例、追加検査を行ったが断定できず経過観察となった症例が2例、追加検査を行ったが悪性腫瘍ではなかった症例が2例であった。代表的な症例を以下に示す。

症例 1

69歳 男性。主訴は多発肝腫瘍（転移性肝腫瘍疑い）。食欲不振にて近医受診、CEA 175ng/mlと著明に上昇していたために、腹部造影CTが施行された。CTにて肝内に多発腫瘍を認め転移性肝腫瘍が考えられ精査を行ったが、明らかな原発巣が認められなかったため、PET/CT検査が依頼された。CT画像では肝内に多数の境界不明瞭な低吸収腫瘍が認められ、腫瘍に一致して最大SUVmax17.7の集積亢進を認めた（図1）。さらに胃前庭部にも集積亢進が認められ、CTでの壁肥厚と一致していることから原発巣の可能性が考えられた（図2）。また別のスライスで肝門部にFDG集積を伴うリンパ節が認められた。胃癌による転移性肝腫瘍と診断し報告し

表1：結果の内訳

結果の内訳	症例数 (17)
転移性肝腫瘍（胃癌）	3
肺癌	4
膵癌	1
胆管細胞癌	1
卵巣癌	1
虫垂癌	1
悪性リンパ腫	2
wartin 腫瘍	1
断定できず	1
炎症性肺結節	2

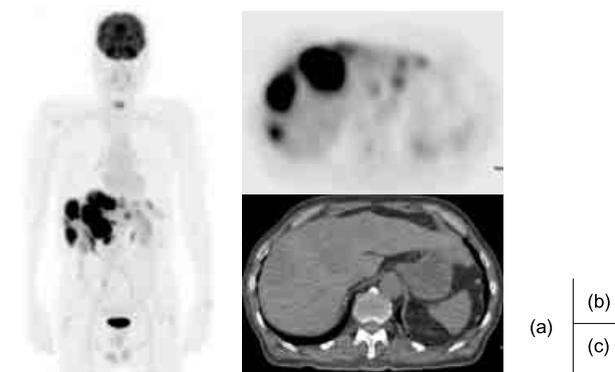


図1．肝内に多数の境界不明瞭な低吸収腫瘍が認められ、腫瘍に一致して最大SUVmax17.7の集積亢進を認める。(a)PET-MIP像 (b)PET画像 (c)CT画像

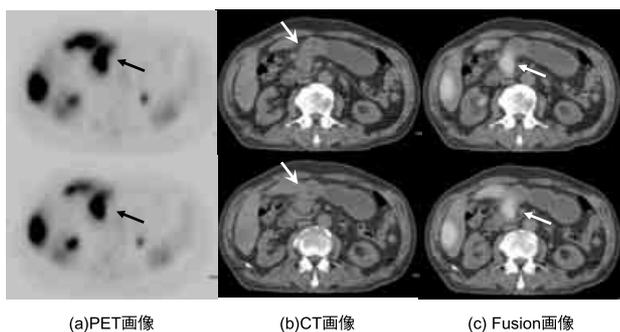


図2. 症例1. 胃前底部に集積亢進あり (a:→), Fusion 画像ではCTでの壁肥厚に一致していた (b, c)。

た。その後精査目的にて他院紹介となり，胃内視鏡にて前庭部後壁中心に十二指腸球部まで広がる潰瘍性病変を指摘され，生検にて groupV (tubular ca.) と診断された。

症例2

78歳 男性。主訴は高 CEA 血症。他院で原発巣検索のため検査が行われたが，胸部 CT で右肺尖部に陳旧性変化と思われる胸膜肥厚が認められる以外，明らかな原因となる器質的疾患は指摘できなかったため，原発巣検索目的にて当院紹介となった。FDG-PET 画像では右肺尖部の胸膜肥厚に一致して SUVmax8.1 の集積亢進がみられた (図3)。肺癌の可能性が示唆され，報告した。その後の気管支鏡検査では癌の可能性が疑われるも確定が得られなかったが，PET/CT 検査の結果から肺癌と診断し，化学療法が施行された。3ヵ月後の経過観察目的に撮影された PET/CT 検査では同部の集積は SUVmax 2.5 と明らかに活動性の低下を認め，CEA も徐々に低下し，臨床的に肺癌であると診断された (図4)。

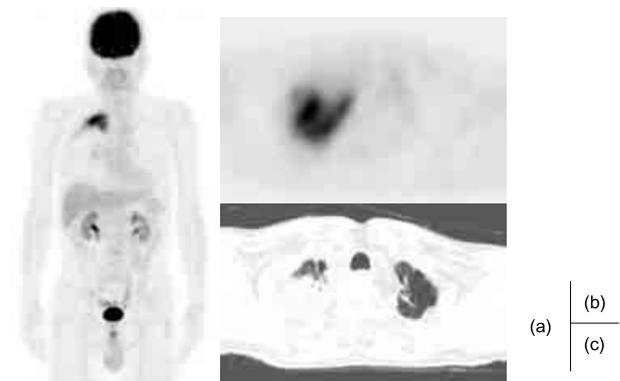


図3. 症例2. 右肺尖部の胸膜肥厚に一致して SUVmax8.1 の集積亢進を認めた。縦隔，肺門リンパ節への集積は見られなかった。(a)PET-MIP 像 (b)PET 画像 (c)CT 画像

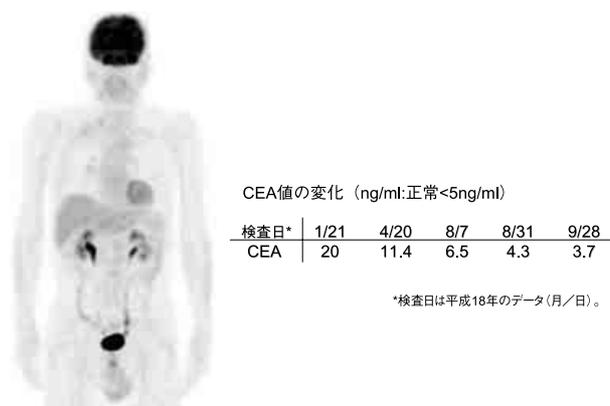


図4. 症例2. 3ヵ月後 PET/CT 検査 (FDG-MIP 像) 右肺尖部の FDG 集積は淡くなり，ほぼ消失した。

CEA 値の変化 (ng/ml: 正常 < 5ng/ml)

検査日*	1/21	4/20	8/7	8/31	9/28
CEA	20	11.4	6.5	4.3	3.7

*検査日は平成18年のデータ(月/日)。

症例3

66歳 男性。主訴はるいそう，高 CEA 血症。半年で 15kg の体重減少あり，近医にて胸部 CT，注腸造影が行われたが明らかな異常は見られなかった。

CEA が 7 → 11.3ng/ml と上昇傾向を認めたため，原発巣検索目的にて当院紹介された。CT では左下葉 S8 辺縁に線状影を伴う 1.5cm 大の結節あり，同部への FDG 集積は SUVmax1.3 と軽度の集積であった。形態からも明らかな悪性腫瘍とは断定できず，他にも小結節や線状影が認められたことから炎症性変化の可能性も考えられた (図5)。本人が外科的処置を希望せず抗生剤投与にて経過観察となった。半年後の CT で陰影は消失したとのことで，炎症性変化であったと考えられた。

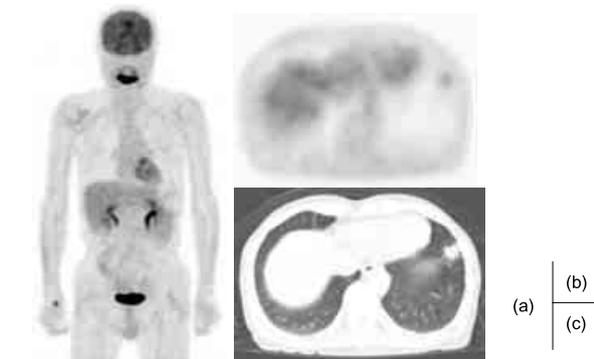


図5. 症例3. 左下葉 S8 辺縁に線状影を伴う 1.5cm 大の結節あり，同部への集積は SUVmax1.3 と軽度であった。形態からは明らかな悪性腫瘍とは断定できず，他にも小結節や線状影が認められ，炎症性変化の可能性も考えられた。(a)PET-MIP 像 (b)PET 画像 (c)CT 画像

考 察

癌と診断された症例のなかで原発不明癌の頻度は2-3%と報告されているが²⁻⁴⁾、FDG-PET検査はこの原発巣の検索に有用である。FDGはグルコースに類似した構造を持っており、糖代謝を行う部位に集積するが、細胞内に取り込まれたFDGはFDG-6リン酸にリン酸化された後はそれ以上の代謝を受けず細胞内に留まるため (metabolic trapping)、検出される。また多くの癌細胞は正常組織の8-10倍の糖代謝が行われるため、悪性腫瘍のFDG集積は高いことが知られている^{5,6)}。

原発不明癌のFDG-PETでの検出能についてはいくつか報告があり、Bohuslavizkiらは53人中27人(51%)に原発巣を疑うFDG集積がみられ、陽性的中率は37.8%(20人)であったと報告し⁷⁾、Jeongらは転移性脳腫瘍でみつかった患者77人のうち61人(79%)に原発巣が検出できたと報告している⁸⁾。またImdahlらによると、転移性肺結節が疑われる109症例のうち良悪性鑑別の感度、特異度はそれぞれ0.9、0.72であり、さらに腫瘍のsizeが1cm以上の腫瘍の見落とし率が10-12%であるのに対して1cm以下の症例では27%とより高い見落とし率があると報告されている⁹⁾。当院での陽性的中率は76.5%で、症例数が他よりやや少ないものの、他施設に劣らない中率であった。その理由の1つとして当院の装置がPET/CT装置であり、CTの情報も同時に評価ができることがあげられる。PET装置とCT装置が一体となったPET/CT検査では患者の移動がなく、PETでの代謝情報に加えてCTでの形態情報も同時に得られるため、CT所見もあわせて読影することでより診断能が向上すると考えられ、また重ね合わせ画像を作成してもずれが少なく、診断の精度が向上すると思われる。

本邦では“リンパ節生検、画像診断等で転移巣が疑われ、かつ、腫瘍マーカーが高値を示す等、悪性腫瘍の存在を疑うが、原発巣の不明な患者”という項目を満せば健康保険が適応されるため、以前よりも利用しやすくなったが、保険点数はFDG-PET/CT検査で8625点、FDG-PET検査7500点と高価な検査であり、CTやMRI検査のように頻繁に行うのは難しい。しかし、今回のように原発不明癌が疑われる症例に対しては一度に得られる情報が多く、またFDG集積を認めない場合でも追加検査の有無を決定するのに有用であったとの回答が多かったことから、追加する価値は十分にあると思われる。

しかしながら、PET/CT検査の問題として忘れてはならないのは検査による患者の医療被曝である。PETによる患者の被曝線量は約3.5mSvで、検診での胃透視約1回分の被曝であるが、PET/CT装置ではこれにCTの被曝が加わる。PET/CT検査で使用するCTは吸収補正のために撮像するのが主な目的であり、線量は通常のCT検査よりはるかに少ないが、その被曝線量は約20mSvとPET単独の検査に比して数倍の被曝になる。最近ではこの吸収補正用のCTを通常撮影のCTと同条件で行い、さらに経静脈性にヨード造影剤を投与しながら撮像し、通常検査と吸収補正の両方を同時に行う試みもなされており、当院でも現在治験として開始している。それと同時に他のX線検査も必要最小限に絞ることは議論するまでもない。

結 語

原発不明癌に対するFDG-PET/CT検査の有用性が当施設でも確認された。

今後PET陰性症例についても追跡を行う予定である。

謝 辞

患者追跡調査にご協力いただいた19施設、担当医先生方に対してこの場を借りて深謝する(表3)。

表3：協力いただいた医療機関(順不同)

・麻植協同病院	・健生西部診療所
・徳島赤十字病院	・米田内科クリニック
・県立中央病院	・博愛記念病院
・徳島市民病院	・伊月病院
・阿南共栄病院	・田岡病院
・春藤内科胃腸科	・市立三野病院
・健康保険鳴門病院	・片岡内科消化器クリニック
・三愛内科	・田中医院
・玉真病院	・稲山病院
・高木病院	

文 献

1. Castiati, D. A.: Chapter 103, Metastasis of unknown origin in Cancer Treatment, 4th ed. (Haskell, C. M. ed.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1994
2. Muir, C.: Cancer of unknown primary site. Cancer, 75(1 Suppl): 353-6, 1995

- 3 . Abbruzzese, J. L., Abbruzzese, M. C., Hess, K. R., Raber, M. N., *et al.* : Unknown primary carcinoma : natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J. Clin. Oncol.*, 12(6) : 1272-80, 1994
- 4 . Altman, E., Cadman, E. : An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer*, 57(1) : 120-4, 1986
- 5 . Kubota, R., Yamada, S., Kubota, K., Ishiwata, K., *et al.*: Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose *in vivo*: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J. Nucl. Med.*, 33(11) : 1972-80, 1992
- 6 . Som, P., Atkins, H. L., Bandoypadhyay, D., Fowler, J. S., *et al.* : A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18) : nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J. Nucl. Med.*, 21(7) : 670-5, 1980
- 7 . Bohuslavizki, K. H., Klutmann, S., Kroger, S., Sonnemann, U., *et al.* : FDG PET detection of unknown primary tumors. *J. Nucl. Med.*, 41(5) : 816-22, 2000
- 8 . Jeong, H. J., Chung, J. K., Kim, Y. K., Kim, C. Y., *et al.* : Usefulness of whole-body (18) F-FDG PET in patients with suspected metastatic brain tumors. *J. Nucl. Med.*, 43(11) : 1432-7, 2002
- 9 . Imdahl, A., Jenkner, S., Brink, I., Nitzsche, E., *et al.* : Validation of FDG positron emission tomography for differentiation of unknown pulmonary lesions. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 20(2) : 324-9, 2001

Utility of FDG-PET/CT examination for patients with cancer of unknown primary origin

Naomi Morita¹⁾, Hideki Otsuka²⁾, Kyo Yamashita³⁾, Yamato Kunikane⁴⁾, Akihiko Fujita⁴⁾, Masao Yuasa⁴⁾, Yasufumi Shitakubo⁴⁾, Hiroshi Saegusa⁴⁾, Taro Kishi⁴⁾, Hayato Nose¹⁾, Ayumi Hirayama¹⁾, Kazuo Sato⁴⁾, and Hiromu Nishitani^{1,2,3)}

¹⁾Department of Radiology, ³⁾Division of Radiology, ⁴⁾Division of Medical Technology, Tokushima University Hospital, and ²⁾Department of Radiology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

We reported the utility of ¹⁸F-FDG-PET/CT examination for patients with cancer of unknown primary origin. Twenty six patients (13 men, 13 women, aged 27-91 years, mean 71) were examined. The indication for PET/CT examination was tumor marker elevation (14 patients), suspected metastatic tumor (14) and metastasis diagnosed histopathologically (3). Patients were told not to eat for at least four hours and a PET/CT image was obtained one hour after the administration of 3.7MBq/kg FDG. From April to August 2006, 33 patients diagnosed with a cancer of unknown primary origin were referred to our hospital for PET/CT examination from an outside institution. Twenty six patients could be investigated for outcomes. Seventeen patients showed an abnormal accumulation, with 14 of the 17 having their primary regions detected histopathologically or clinically. For one patient, the abnormal accumulation could not be determined to show the origin. For 2 patients, it was difficult to diagnose if these abnormal accumulations showed the primary region or not, but CT examinations were helpful for a diagnosis. Seven of the 9 patients who showed no abnormal accumulation were treated conservatively and the primary region for their cancer could not be detected during the follow up study. In 21 of 26 patients, these results were useful to select an appropriate therapy to be applied or a relevant examination. We considered PET/CT examination, where it is possible to scan the whole body at one time, was very useful to get both morphologic and metabolic information. PET/CT examination showed a higher sensitivity for detecting abnormal lesions than other imaging modalities.

Key words : cancer unknown primary origin, FDG, PET/CT

原 著

外来健診におけるメタボリックシンドロームとHbA1c5.4~5.7%の臨床的意義 —とくにhs-CRPとインスリン抵抗性について—

三 谷 裕 昭

三谷内科

(平成19年5月2日受付)

(平成19年5月28日受理)

メタボリックシンドローム (MetS) で HbA1c5.4%~5.7%を示した96例 (健診集団367) 中76例において, 75g OGTT を施行し臨床的検討した。本邦の診断基準の MetS の頻度は4.5%, HbA1c5.5%以上とすると31.5%であった。GTT の結果 HbA1c5.4%で約 1/2, 5.5%~5.7%で 3/4 に耐糖能障害を認めた。MetS の頻度は HbA1c5.6%より, HOMA 上昇と%脂肪酸 (FFA) の低下は HbA1c5.7%で有意であった。その特徴は肥満, 低 HDL-C/高 TG, 低 Adiponectin/高 Leptin, 高 IRI/高 FFA, 高 HOMA であり, GTT の結果には非 MetS と差はなかった。HOMA1.7以上群はウエスト肥満, 同上血液所見と高血圧の頻度が高く, 高感度CRPを500ng/ml以上でみると, 低HDL-C, GTT後高血糖, 高IRI(120), 高FFA, 高HOMAを示した。両者の相関の共通する因子はLeptin, 空腹時IRI, 負荷後FFAであり, MetSにおいては, 脂肪酸マクロファージ経路とインスリン抵抗性の関与が推察された。

近年, メタボリックシンドローム (以下, MetS) が社会的問題 (BMI $25 \leq$ 男性12.4%, 女性4.0%)¹⁾ となっており, その臨床的病態に関して多くの報告がある²⁻⁹⁾。MetS の診断基準において本邦では内臓脂肪³⁾が注目されているが, 他方, インスリン抵抗性に関しても多くの因子の介在が認められている⁴⁻¹⁰⁾。そこで, 当科外来健診集団において, とくに, hs-CRP と MetS およびインスリン抵抗性に関して検討し, 2~3の知見を得たので報告する。

対象と方法

平成18年度健診対象は367例 (男性96例, 女性271例), 平均年齢 70.0 ± 7.6 歳と高齢で女性の多い集団である。17年度健診の MetS の OGTT の検討において HbA1c 5.5~5.8%で高頻度の耐糖能異常を認めたため¹¹⁾, 今回は HbA1c5.4%~5.7%を示した96例 (26.2%) 中76例 (69.5 ± 7.5 歳, 男性17例, 女性59例) に対し, 75gOGTT (トレラン G75) を施行し, 各種臨床検査, すなわち, ウエスト周囲長 (cm), 血糖 (BS:mg/dl), IRI (μ U/ml:CLIA 法, アーキテクト. インスリン), NEFA (以下, FFA:mEq/l, 酵素法, ネスコート NEFA-V2), 体脂肪率 (%:インピーダンス法, オムロン), hs-CRP (ng/ml:ネフロメトリー法Nラテックス CRP II), レプチン (以下, Leptin. ng/ml:RIA 法 ヒトレプチン RIA キット), アディポネクチン (以下, Adipo. μ g/ml:ELISA 法, ヒトアディポネクチンELISAキット), PWV (mm/sec:オムロコーリン フォルム) を測定し, 各々を詳細に比較検討した。%IRI³⁰¹²⁾は [(負荷30分値-前値)/前値] \times 100, %FFA³⁰および%FFA¹²⁰¹²⁾も30, 120分後の変動率を示している。

有意差検定は student't test および χ^2 検定によった。

結 果

健診母集団367例中, 本邦の診断基準による MetS の頻度は非糖尿病 (空腹時血糖 FBS 110 mg/dl 以上) で 4.5%, 糖尿病患者を FBS 110 mg/dl 以上とするとそれは 14.4%である。なお, FBS 110 mg/dl 以上 (n=290) の頻度は4.8%であった。HbA1c5.5%以上を IGT または

FBS110mg/dl以上と判断するとMetSの頻度は31.5%、HbA1c5.4~5.7%の75gOGTTからIGTと見た場合では33.5%であった。なお、HbA1c5.4%のIGT~DMの頻度は48.1%、5.5%~5.7%では各々82.4%、63.7%、75%の耐糖能異常を示し、MetSの頻度はHbA1cレベルに比例し増加した(表1)。

次に、HbA1cレベルによる75gOGTTのBS、IRIおよびFFAの反応性を表2示す。HbA1c5.4%を正常とすると、HbA1c5.5%の30分値でBSとFFA、5.6%では60分値でIRIの上昇が認められ、5.7%では負荷前より

表1. 外来健診におけるメタボリックシンドロームの頻度

健診母集団 (n=396) メタボリックシンドローム (MetS) の頻度*	14.7% (DM 含)
	4.5% (非 DM)*
HbA1c5.5%以上, BMI25Kg/m ² 以上	8.4%
HbA1c5.5%以上, ウエスト周囲径 (男85cm, 女90cm 以上)	14.2%

*n=290

75OGTTを施行したHbA1c5.4~5.7%集団のMetSの頻度(n=76)

FPG110以上, BMI25以上:	10.5%	またはウエスト周囲径:	17.1%
HbA1c5.5以上, BMI	:22.4%	ウエスト周囲径:	31.5%
75gOGTTでIGT以上BMI:	23.7%	ウエスト周囲径:	33.5%

HbA1c5.4~5.7%の耐糖能異常とMetSの頻度

HbA1c	No	NGT	IGT	DM	FPG*	HbA1c* 75gOGTT*	
5.4%	27	51.9	33.3	14.8	3.7	0	18.5(%)
5.5	17	17.6	76.5	5.9	5.9	29.4	29.4(%)
5.6	11	36.4	45.6	18.2	18.2	45.5	36.4(%)
5.7	16	25.0	62.5	12.5	43.8	75.0	75.0(%)

*FPG. HbA1c. OGTTは各々のMetSの頻度

BS, IRIの高値, さらに, 30~120分にかけてBS, IRI, FFAとも遅延高反応を示した。

MetSの臨床的特徴は肥満症と高血圧は高頻度であり, その検査所見からは高TG/低HDL-C血症, 低Adipo./高Leptin血症, 高IRI/高FFA血症とHOMA-IR高値を示したが, 75gOGTTで血糖値にMetSおよび非MetS間に差異はなく, 本邦でのMetSには高血圧が必須となる(表3)。

そこで, hs-CRPを500ng/ml (0.05mg/dl) レベルで区別し, 各々のパラメーターを比較検討した(表4)。hs-CRP500ng/ml以上で有意差が認められるのはHDL-Cと負荷後BS, 120分IRI, 30~60分後FFAおよびHOMA-IRであり, 高血圧 (HT) およびMetSの頻度には差はなかった。さらに, インスリン抵抗性の指標とされているHOMA-IR (2以上は疑い有とされているが) 症例数の問題より, (正常1.6以下) 1.7以上と1.6以下で比較検討した(表5)。前者に有意差が認められたのは表の如く, 年齢, ウエスト周囲長, Adipo., Leptin, FBS, 負荷後IRIとFFAで, また, HTの頻度は多かったが, 軽度の肥満傾向以外にはMetSに差異はなかった。なお, hs-CRPはHOMA-IR高値群が高い値を示したが標準偏差が大きく両群間に有意差は認めなかった。

表6にhs-CRPとHOMA-IRの他の臨床検査項目との相関係数を示す。両者に共通して有意差が認められたのはLeptin, 負荷前IRIとFFAのみであった。HOMA-IRとは相対的に肥満, 低HDL-C/高TG血症, 低Adipo./高Leptin血症, 高IRI/高FFA反応の関係がみられ, hs-CRPにおいては低HDL-C血症, 高Leptin血症, 負荷前

表2. 健康集団のHbA1cレベルによる75gOGTTの反応性

75gOGTT (min)	0	30	60	120	%IRI	%FFA	MetS (GTT)
HbA1c 5.40% (n=27)	A (BS) 91.6±7.2	152±31	162±45	139±48	%IRI30	359±266	
	B (IRI) 4.2±2.2	19.4±13.3	20.5±11.5	25.6±19.1	HOMA-IR	0.94±0.50	7.4(25.9)%
	C (FFA) 0.73±0.27	0.39±0.15	0.27±0.15	0.17±0.09	%FFA30	43.4±16.9	
HbA1c 5.50% (n=18)	A 94.4±10.1	172±25	178±45	147±38	%I	393±345	
	B 4.8±2.3	20.4±12.0	25.4±13.1	31.2±14.7	HO	1.20±0.65	5.6(22.2)%
	C 0.85±0.22	0.53±0.17	0.33±0.12	0.19±0.08	%F	37.0±15.7	
HbA1c 5.60% (n=12)	A 89.8±5.6	168±45	170±69	143±42	%I	281±136	
	B 5.0±1.9	18.1±5.7	33.7±16.1	31.2±20.1	HO	1.12±0.36	33.3(33.3)%
	C 0.87±0.25	0.47±0.14	0.32±0.11	0.19±0.07	%F	43.2±19.7	
HbA1c 5.70% (n=19)	A 98.3±9.6	175±28	192±40	146±37	%I	298±165	
	B 5.9±2.8	21.9±14.4	42.6±27.3	39.7±31.8	HO	1.44±0.74	31.6(63.2)%
	C 0.83±0.32	0.57±0.27	0.39±0.22	0.25±0.16	%F	31.1±11.8	

p<0.05 p<0.01

表3. MetS (ウエスト周囲長およびHbA1c) の臨床的比較

	MetS(+)		(−)	
MetS/HbA1c(No)	13(17.1%)	/23(30.3%)	63(82.7%)	/53(76.7%)
年齢	71.9±7.2	70.3±6.7	69.7±7.7	70.0±8.0
BMI	25.3±2.4	26.1±2.28	23.6±3.0	22.9±2.76
Waist	95.1±5.6	96.4±5.9	87.2±9.0	85.0±7.9
FBS	93.2±8.0	93.8±8.2	93.0±10.6	92.6±11.0
HbA1c	5.63±0.10	5.63±0.08	5.51±0.12	5.48±0.11
HDL-C	49.8±13.1	50.1±11.8	61.2±14.4	63.2±14.3
TG	221±55	204±134	126±92	114±50.7
Adipo.	6.32±2.11	7.21±2.80	10.5±5.4	11.0±5.65
Leptin	12.1±6.1	10.3±4.77	7.57±6.24	7.41±6.90
hsCRP	574±367	645±399	667±832	655±897
PWV	1865±422	1736±337	1759±390	1794±419
体脂肪率	33.5±4.0	33.9±4.15	29.8±5.8	28.9±5.69
75gOGTT				
BS 0	94.6±7.4	95.8±7.5	93.6±9.1	92.8±9.2
30	170±19	171±26	164±34	162±35
60	179±26	191±32	176±47	170±48
120	149±35	149±30	143±43	141±45
IRI 0	6.79±3.04	6.36±2.54	4.48±2.89	4.19±2.02
30	26.7±16.6	23.5±13.1	18.7±11.2	18.4±11.9
60	50.3±30.8	46.3±25.2	25.5±15.0	22.1±11.9
120	49.5±34.3	44.7±26.5	28.5±8.3	26.2±18.3
FFA 0	0.90±0.35	0.92±0.32	0.72±0.25	0.75±0.23
30	0.58±0.22	0.61±0.24	0.46±0.19	0.42±0.14
60	0.42±0.17	0.42±0.18	0.31±0.16	0.28±0.13
120	0.28±0.12	0.27±0.14	0.18±0.10	0.16±0.07
HOMA-IR	1.57±0.75	1.51±0.66	1.06±0.55	0.98±0.52
ΔIRI/ΔBS	0.21±0.13	0.22±0.15	0.31±0.49	0.32±0.53
%IRI30	341±250	303±201	340±252	357±268
%FFA30	32.8±12.0	33.1±12.2	40.2±17.1	41.6±17.6
	p<0.05	p<0.01		

表4. 外来健診HbA1c5.4~5.7%のhs-CRPに関する臨床的検討

高感度 CRP (No)	500≤(ng/ml)	500>
	33	43
年齢 (y.o.)	71.5±2.8	69.0±7.4
BMI (Kg/m/m)	24.3±2.8	23.6±3.1
Waist (cm)	88.4±10.0	88.4±8.3
FBS (mg/dl)	94.2±8.2	92.0±11.5
HbA1c (%)	5.55±0.13	5.51±0.12
HDL-C (mg/dl)	53.7±12.7	* 63.8±14.7
TG (mg/dl)	166±127	121±49
Adipo. (μg/ml)	8.62±3.91	10.8±6.00
Leptin (ng/ml)	8.88±7.65	7.84±5.39
hs-CRP (ng/ml)	1185±934	** 243±120
PWV (mm/sec)	1804±394	1754±398
体脂肪率 (%)	30.3±6.41	30.5±5.20
75gOGTT		
BS 0 (mg/dl)	96.2±8.8	** 91.9±8.5
30	176±25	** 156±35
60	190±47	* 167±40
120	151±42	138±40
IRI 0 (μU/ml)	5.39±2.53	4.43±2.22
30	21.5±12.9	18.7±12.0
60	33.9±22.8	25.9±17.6
120	38.2±26.6	* 26.9±17.9
FFA 0 (mEq/l)	0.85±0.29	0.77±0.26
30	0.54±0.24	* 0.43±0.15
60	0.37±0.19	* 0.29±0.13
120	0.22±0.13	0.18±0.05
HOMA-IR	1.29±0.67	* 1.02±0.54
ΔIRI/ΔBS	0.20±0.14	0.36±0.58
%IRI30	305±234	368±279
%FFA30	36.5±14.8	41.0±17.8
HT	60.60%	58.10%
MetS	15.20%	18.60%

*p<0.05 **p<0.01

IRIとHOMA-IRとの相関が認められた。さらに、その他のすべてのパラメーターの相関関係も検討したが、相関係数の最も高かったのは、BMIとWaistでr=+0.812、TGと負荷後FFA r=+0.654~0.681、体脂肪率とLeptin r=+0.658、また、HOMA-IRとIRIレベルは当然であるが、HDL-CとAdipo.もr=+0.526 (p<0.001)と明らかな相関関係を示した。

考 察

近年、multiple risk factor clustering syndrome という概念³⁻⁹⁾から、松沢ら^{13,14)}は1987年頃、肥満症の体脂肪分布(内臓脂肪症候群)に注目し、その後、MetSの診断基準が各々提唱⁴⁻⁹⁾が、NCEP-ATPIII⁸⁾は高脂血症、WHO⁷⁾は糖尿病の流れにそった基準が作られた経緯がある。さらに、本邦においてはMetSの診断基準では内臓脂肪がその上流に位置すると考えられ¹³⁻¹⁵⁾、その成因

または二次的変化としての炎症関与の動脈硬化病変の検討がなされている¹⁶⁻²¹⁾。今回、外来健診者(n=367例)のうちHbA1c5.4~5.7%(26%)を示した96例中76例に75gOGTTを施行し、hs-CRPと他の臨床的パラメーターと比較検討した。

まず、MetSの診断基準に関して、MONKS他²²⁻²⁴⁾報告しているようにいくつかの問題点を有しているが、今回は2005年4月のMetS診断基準委員会²³⁾のそれに従った。本外来小集団における空腹時血糖110mg/dl以上の頻度(非糖尿病n=290)は島本らの報告²⁴⁾と同じレベルの4.8%、高血圧51.2%、高脂血症23.2%ですでに示されているように高血圧の頻度が高かった。本邦でのMetSの頻度²⁵⁾は7.8%(年齢45~46歳:男性12.1%、女性1.7%)であり、今回の成績のMetSの頻度は4.5%(糖尿病患者を110mg/dl以上とすると、14.7%、昨年度10.9%¹¹⁾)、HbA1c5.5%以上を耐糖能異常とすると14.2%と後者の

表5. 外来健診 HbA1c5.4~5.7%レベルにおけるインスリン抵抗性
—とくに, HOMA-IRについて—

HOMA-IR	1.7以上		1.6以下
(n=76)	n=12		n=64
年齢 (y.o.)	74.0±8.2	*	69.3±3.0
BMI (Kg/m)	25.3±2.3		23.6±3.0
Waist (cm)	93.8±7.9	*	87.5±8.9
FBS (mg/dl)	97.1±12.1		92.2±9.7
HbA1c (%)	5.69±0.11		5.51±0.12
HDL-C (mg/dl)	55.1±14.6		60.2±14.7
TG (mg/dl)	156±71		129±61
Adipo.	7.08±2.97	*	10.39±5.43
Leptin	14.1±9.8	**	7.20±5.0
hs-CRP	1042±1254		651±779
PWV mm/sec	1942±474		1745±374
体脂肪%	31.9±5.8		30.2±5.7
75gOGTT			
BS 0 (mg/dl)	102±9.7	**	92.2±7.8
30	179±31		162±32
60	199±45		173±43
120	145±36		143±43
IRI 0 (μU/ml)	9.01±1.94	**	4.07±1.50
30	34.4±25.6	**	18.8±11.0
60	51.9±23.1	**	25.2±16.7
120	55.2±31.7	**	27.4±17.6
FFA 0 (mEq/l)	0.951±0.295	*	0.772±0.256
30	0.569±0.257		0.462±0.186
60	0.413±0.193	*	0.306±0.151
120	0.269±0.146	**	0.181±0.098
HOMA-IR	2.24±0.44		0.93±0.37
ΔIRI/ΔBS	0.31±0.42		0.32±0.49
%IRI30	214±170		364±256
%FFA30	39.5±16.5		39.0±16.8
HT	91.70%	*	54.90%
obese	75.50%		45.30%

*p<0.05 **p<0.01

感度が高く, 空腹時血糖110mg/dlでは予防医学上MetSを見落としてしまうことになる。そこで, 上記HbA1c5.4~5.7%を示した集団のうち76例において75gOGTTを含めた詳細な検討を行った。GTTにおいてHbA1c5.4%で1/2, 5.5~5.7%で3/4以上にIGTを認め, それを有所見とするとMetSの頻度は33.5%であった。HbA1c別GTT反応からMetSおよびインスリン抵抗性をみると, すでに報告されているのと同様²⁶⁾, 前者はHbA1c5.6%, 後者は5.7%からその頻度の上昇がみられ, 特に, HbA1c5.7%では空腹時および負荷後血糖, IRI, FFAさらにHOMA-IRの有意の高値が認められた。関口ら²⁶⁾はOGTTの結果よりMetSの空腹時血糖値は103mg/dlまたIDF⁷⁾, AHA⁹⁾は100mg/dl以上が適当としている。次に, 本邦のMetSでは高血圧優位肥満型が多く, 欧米の糖尿病優位肥満型とは少々異なる点がある^{2,3)}。今回

表6. HbA1c5.4~5.7%におけるHOMA-IR, hs-CRPと各パラメーターの相関関係

	HOMA-IR	hs-CRP
年齢	0.254*	0.133
BMI	0.315**	0.109
Waist	0.405***	0.032
FBS	0.192	-0.002
HbA1c	0.27*	0.018
HDL-C	-0.169	-0.244*
TG	0.364***	0.165
Adipo.	-0.243*	-0.174
Leptin	0.556***	0.431***
PWV	0.103	0.081
体脂肪率	0.3**	0.17
75gOGTT		
BS 0	0.499***	0.135
30	0.225	0.052
60	0.19	-0.074
120	0.096	0.055
IRI 0	0.952***	0.309**
30	0.464***	0.109
60	0.524***	0.026
120	0.569***	0.206
FFA 0	0.255*	0.138
30	0.206	0.226*
60	0.251*	0.208
120	0.293*	0.21
HOMA-IR	1	0.3**
ΔIRI/ΔBS	-0.064	-0.092
%IRI30	-0.301**	-0.082
%FFA30	-0.02	-0.115
%FFA120	-0.218	-0.132

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.005

の成績において, MetSの臨床像について見てみると, 前述のごとく, 高血圧は100%の頻度であり, 血液生化学的には低HDL-C/高TG血症, 低Adipo./高Leptin血症, 高HOMA-IR, OGTT負荷後血糖に非MetS群と差異はなく, 高IRI/高FFA反応と%FFA120の低下が認められ, 肝を含めた内臓のインスリン抵抗性やFFAの処理能の低下が推察されたが, hs-CRPやPWVに両群間には標準偏差値が大きいことから有意差はなかった。

次に, 著者は以前の集団健診においてhs-CRPを0.01mg/dl以下と0.1mg/dl以上は比較した場合, BMI, HDL-C/TG, PWVに有意差を認め, BMIとPWVは正, hs-CRPとHDL-Cとは負相関を報告²¹⁾している。小西ら¹⁶⁾は著者と同様な48~75μg/dlレベルでIMTに有意差を認め, Jarvisaloら¹⁷⁾はBMIおよびIMTとhs-CRPとの相関を示している。近年, 動脈硬化病変を炎症という立場からのインスリン抵抗性の検討が多くなされている。今回, hs-CRPを500ng/ml (0.05mg/dl)以上と未満で

関連性に関して比較すると、HDL-CとOGTT負荷後血糖、IRI120、FFA30、60分、HOMA-IRに有意差がみられたが、Adipo.およびLeptinレベルに変化はみられなかった。炎症の機序に関しては、まず、内臓脂肪細胞によるMCP-1のマクロファージ誘導との関連性が注目を浴びている¹⁸⁻²⁰⁾。特に、脂肪毒性、なかでもFFA(パルミチン酸)とTLR4、NF- κ Bとの経路が報告¹⁸⁾されており、さらに、LPL活性やCETP作用による低HDL-C/高TG血症が示されている。飽和脂肪酸を脂肪細胞/マクロファージ(接触系/非接触系)で反応させた場合、マクロファージのTNF- α のm-RNAはdose response的に増加し、抗炎症作用、抗動脈硬化作用を有するAdipo.が細胞内クロストークを介してPPAR γ にตอบสนองとされ、リガンドとしての抗炎症作用を有するEPAは高容量でそのマクロファージの活性化が抑制され^{20,27,29)}、さらに、CRPに関して臨床的報告³⁰⁾もある。他方、筋肉や肝臓でのFFA処理能と糖取り込みは正相関関係を示し、hyperglycemic-hyperinsulinemia条件下では両者とも低下するとされ、これらはMetSと同じ病態を示している^{31,32)}。また、Fish oilはFFAのturnoverには作用しないが、脂肪細胞のTNF- α レベルを低下させるとされている²⁰⁾一方、Adiponectin/ACRP30(KO)miceでは、FFAのclearance、FATPおよびTNF α のmRNAの低下が示され²⁰⁾、また、hyperFFAnemia-hyperTGnemiaでは筋肉内の細胞情報伝達異常をきたし、IRS-1のリン酸化およびGLUT4のtranslocationが障害されている^{32,33)}。これらのことが前述のFFA-マクロファージ経路を介し、内臓脂肪への細胞浸潤³²⁾それに続く炎症性動脈硬化病変を惹起するもかも知れない。以上、*in vitro*や*in vivo*の結果から、妊娠中の脂肪酸の摂取の質や量の問題やその後の生活習慣に多様な遺伝子や分化が上流に存在していることが考えられる。また、臨床的に低HDL-C(39mgdl以下)と高HDL-C(60以上)でhs-CRPに差異を認めたこと²¹⁾、今回の成績においてもインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRが500ng/ml以上CRP群で同様な傾向が示されたことには興味を持たれる。MetSは生活習慣病の部分的な範囲をclinical entityとしており、その上流にあるものは肥満をきたす社会の質が問題となる。今回の小集団において、hs-CRPとHDL-Cとは負、Leptinは正、IRIとは正、HOMA-RIとは正相関を示した。他方、抗炎症作用を示すAdipo.はBMI、Waistと負、HDL-C正/TG負、Leptinおよびhs-CRPとは負、OGTTによるIRI、FFAおよびHOMA-IRとは負、

%FFA30と%FFA120とは有意の負相関を示したことは、皮下および内臓脂肪や血管への脂肪毒性と炎症の関与をアディポサイトカイン^{10,28)}などの二次的変化を臨床所見としてみているのかも知れない。

MetSは遺伝子および民族や生活文化などが色々な因子で選択淘汰された結果と考えられ、本邦においても寿命や生活習慣病の頻度の地域差^{1,23,25)}が認められる。MetSは動脈硬化病変のイベントをいかに予防するか命題であり、社会的戦略が必要とされ、画一的診断基準やマニュアルでは解決できないと思われる。

本論文要旨は第234回徳島医学会学術集会(平成19年2月:徳島市)にて発表した。

文 献

- 1) 第21回政府管掌健康保険事業運営委員会:厚生労働省. 2006年2月
- 2) 中尾一夫:現代病としてのmetabolic syndromeの意義と今後の課題. 日本臨床, 64(増刊):1-6, 2006
- 3) 松澤佑次:メタボリックシンドローム. Lipid, 16:12-14, 2005
- 4) Reaven, G. M.: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37:1595-1607, 1988
- 5) Kaplan, N. M.: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch. Intern. Med., 149:1514-1520, 1989
- 6) DeFronzo, R. A., Ferrannini, E.: Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care, 14:173-194, 1991
- 7) Alberi, K. G., Zimmet, P., Shaw, J.: IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. Lancet, 112:2735-2752, 2005
- 8) Examine summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA, 285:2486-2497, 2001
- 9) Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donata, K. A., et al.: Diagnosis and management of the metabolic

- syndrome. *Circulation*, **112** : 2335-2752, 2005
- 10) 山内敏正, 門脇 考: インスリン抵抗性発現にかかわるアディポカインの役割. *日本臨床*, **64**(増刊): 132-138, 2006
 - 11) 三谷裕昭: 外来健診における耐糖能異常とメタボリックシンドローム物語. *徳島県医師会報*, **423** : 16-20, 2006
 - 12) 高橋ちづる, 河原玲子, 清水 悟, 岩本安彦: ブドウ糖負荷後の血清遊離脂肪酸低下率からみたインスリン抵抗性の評価. *糖尿病*, **44** : 791-798, 2001
 - 13) Fujioka, S., Matsuzawa, Y., Tokunaga, K., Tarui, S.: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*, **36** : 54-59, 1987
 - 14) 松沢祐次: 脂質代謝と肥満. 油脂の栄養と疾病. 監修: 原一郎. 幸書房, 東京, 1990, pp. 284-295
 - 15) 戸辺一之, 根本成之, 門脇 考: インスリン抵抗性の分子機構. 耐糖能障害. *日本臨床*, **63**(増刊): 114-130, 2005
 - 16) 小西正光, 岡田克俊, 渡辺和子: 疫学研究からみた高感度CRPとメタボリックシンドローム. *日本臨床*, **64** : 530-535, 2006
 - 17) Jarvisalo, M. J., Harmoinen, A., Hakanen, M., Paakkunainen, U., *et al.*: Elevated serum C-reactive protein and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, **22** : 1323-1328, 2002
 - 18) Suganami, T., Nishida, J., Ogawa, Y.: A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, **25** : 2062-2068, 2005
 - 19) Muurling, M., Mensink, R., Pijl, H., Romijn, J. A., *et al.*: A fish diet not reverse insulin resistance despite decreased adipose tissue TNF- α protein concentration in ApoE -3*Leiden mice. *J. Nutr.*, **133** : 3350-3355, 2005
 - 20) Maeda, N., Shimamura, T., Nishida, K., Nishizawa, H., *et al.*: Diet-induced insulin resistance in mice leading adiponectin/ACRP30. *Nat. Med.*, **8** : 731-737, 2002
 - 21) 三谷裕昭: ある検診集団におけるPWV, ABIおよびhs-CRPレベルに関する臨床的検討. *四国医誌*, **59** : 235-243, 2003
 - 22) Miyawaki, T., Hirata, M., Moriyama, K., Sasaki, Y., *et al.*: Metabolic syndrome in Japanese diagnosed with visceral fat measurement by computed tomography. *Proc. Japan Acad. Ser.*, **81** : 471-479, 2005
 - 23) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌*, **94** : 794-809, 2005
 - 24) 島本和明: メタボリックシンドロームの概念普及に向かつてなすべきこと. *日本臨床*, **64** : 13-16, 2006
 - 25) Arai, H., Yamamoto, A., Matzuzawa, Y., Saito, Y., *et al.*: Prevalence of metabolic syndrome in general Japanese population in 2000. *J. Arther. Thromb.*, **13** : 202-208, 2006
 - 26) 関口直孝, 宮崎将之, 鴨居佐和, 蘆田健二 他: 75g OGTTの結果からみたメタボリックシンドローム診断基準に関する考察. *糖尿病*, **50** : 90, 2007
 - 27) 金森淑江, 森田育男, 室田誠逸: 高度不飽和脂肪酸とエイコサノイド. 油脂の栄養と疾病. 監修: 原一郎. 幸書房, 東京, 1990, pp. 224-250
 - 28) Ridker, P. M.: High-sensitive C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, **103** : 1813-1818, 2003
 - 29) 藤田幸一, 舟橋 徹: メタボリックシンドロームの分子機構. *Lipid*, **16** : 482-489, 2005
 - 30) Satoh, N., Yamada, K., Shimatsu, A., Suganami, T., *et al.*: Purified eicosapentaenoic acid reduces small dense LDL, remnant lipoprotein particles, and C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Care*, **30** : 144-146, 2007
 - 31) Ferrannini, E., Barrett, E. J., Berilacqua, S., DeFronzo, R. A.: Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J. Clin. Invest.*, **72** : 1737-1747, 1983
 - 32) Boden, G., Chen, X., Ruiz, J., White, J. V., *et al.*: Mechanisms of fatty acid induced inhibition of glucose uptake. *J. Clin. Invest.*, **93** : 2438-2446, 1994
 - 33) Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., *et al.*: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, **112** : 1796-1808, 2003

Clinical significance of aged-group in mass examination on metabolic syndrome and HbA1c 5.4 ~ 5.7%

Hiroaki Mitani

Mitani Clinic, Anan, Tokushima, Japan

SUMMARY

To estimate of frequency of metabolic syndrome (MetS) in relatively aged mass examination (n=367), 75gOGTT were particularly studied 76 out of 96 subjects to have been indicated levels of 5.4~5.7%, moreover were compared to other clinical parameters. Frequency of MetS to be considered more than BS 110mg/dl were 4.5%, that's of above HbA1c 5.5% were 31.5% in general mass. Because of OGTT there were recognized IGT about 1/2 of HbA1c 5.4%, 3/4 of 5.5~5.7% group respectively, that's more was significantly increased HOMA-IR and decreased % FFA30 in HbA1c 5.5~5.7%. The clinical characteristics of aged-MetS were obesity, low HDL-C/high TG, low adiponectin (Adipo.)/high Leptin, high IRI/FFA, elevated HOMA-IR, but not BS of OGTT. The group of over HOMA-IR 1.7 were indicated waist obesity, low Adipo./high Lepin, high IRI/FFA and hypertension, and following relatively high hs-CRP (500ng/ml<) group were recognized low HDL-C, high BS after OGTT, elevated IRI (120min), FFA and high HOMA-IR but not the frequency of MetS and hypertension. In comparison with both parameters and clinical examinations there were significant relationship on Leptin, F-IRI and FFA.

From these results it was thought that participate the route of FFA-Macrophage and insulin resistance.

Key words : Metabolic syndrome, insulin resistance, hs-CRP

症例報告

胃原発絨毛癌の1例

金村 普史, 三宅 秀則, 山崎 眞一, 和田 大助, 福本 常雄,
惣中 康秀, 島田 光生*, 露口 勝

徳島市民病院外科, *徳島大学大学院器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野

(平成19年5月7日受付)

(平成19年5月9日受理)

症例は79歳, 男性。右季肋部痛を主訴に近医を受診し, 内視鏡検査にて胃癌と診断され, 当科紹介受診となった。内視鏡では胃前庭部前壁を中心に表面に白苔が付着した易出血性の隆起性病変を認めた。生検では低分化腺癌が疑われるが, 分化傾向に乏しく他の悪性腫瘍も否定できないとの診断であった。手術所見は, 所属リンパ節腫大は認めるも, 周囲への浸潤はなく, 幽門側胃切除術を施行した。腫瘍は6×5 cm 大の弾性軟なB-1型であり, 病理組織検査の結果絨毛癌(一部腺癌が混在)と診断された。術後hCGβサブユニット値を測定したが2.2ng/mlと若干の上昇を認めるのみであった。術後経過良好にて近医へ転院したが, 術後約3ヵ月後より黒色便があり, 内視鏡で残胃に再発を認め当科へ再紹介された。TS-1/paclitaxelによる化学療法を開始したが, 誤嚥による肺炎を併発し, 次第に呼吸状態悪化し術後約4ヵ月に永眠された。比較的稀な胃原発絨毛癌の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

絨毛癌は通常胎盤由来の悪性腫瘍であるが, まれに卵巣, 睾丸, 後腹膜, 胃などにも発生することが知られている。今回われわれは, 進行胃癌の診断で手術を施行し, 術後の病理組織検査で絨毛癌と診断された1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 79歳, 男性。

主訴: 右季肋部痛。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成17年5月頃より右季肋部痛が出現した。近医を受診し, 上部消化管内視鏡検査で胃癌と診断され当

科紹介された。

入院時現症: 身長167cm, 体重54kg。心窩部に比較的境界明瞭な弾性硬の腫瘍を触知した。表在リンパ節は触知せず。

入院時検査成績: 炎症反応の上昇と軽度貧血を認め, 腫瘍マーカーは, CA19-9, CA72-4の軽度上昇を認めた。

上部消化管内視鏡検査所見(図1): 胃前庭部前壁を中心に表面に白苔の付着した易出血性の隆起性病変を認めた。生検では低分化の腺癌を最も疑うが, 分化傾向がなく他の悪性腫瘍も否定できないとの診断であった。

上部消化管造影検査所見: 胃角部~前庭部に前壁にかけて比較的境界明瞭な隆起病変を認めた。

腹部CT所見(図2): 胃角部から幽門側にかけての胃前壁に著明な肥厚を認めた。肝内に微小嚢胞が多発して

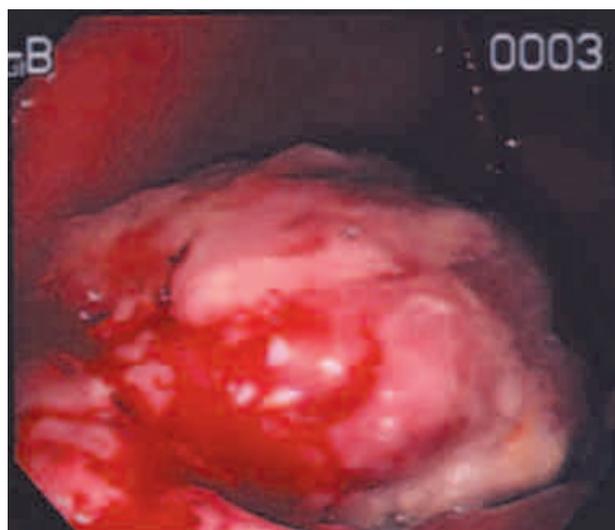


図1 上部消化管内視鏡検査所見: 胃前庭部前壁を中心に表面に汚い白苔が付着した易出血性の隆起性病変を認めた。

いたが、胃周囲のリンパ節腫大はなかった。

手術所見：腫瘍は胃角部から前庭部にかけての前壁に存在し、腹壁・胆嚢・大網が線維性に癒着していた。リンパ節腫大は認めるも、周囲への浸潤はなく、幽門側胃切除術を施行した。

切除標本所見(図3)：胃角～前庭部、小彎側前壁に6.0×5.5cm 大の B-1型腫瘍。弾性軟で剖面は灰白色調であった。

病理組織検査所見(図4)：大部分は形状不整の目立つ大型核を有し、胞体の豊富な大型の細胞がつよい結合性を示すことなく、瀰漫性に増殖、浸潤している。多核で



図2 腹部 CT 所見：胃角部から幽門側にかけての胃前壁に著明な肥厚を認めた。



図3 切除標本所見：胃角～前庭部、の小彎側前壁に6.0×5.5cm 大の B-1型腫瘍。弾性軟で剖面は灰白色調であった。

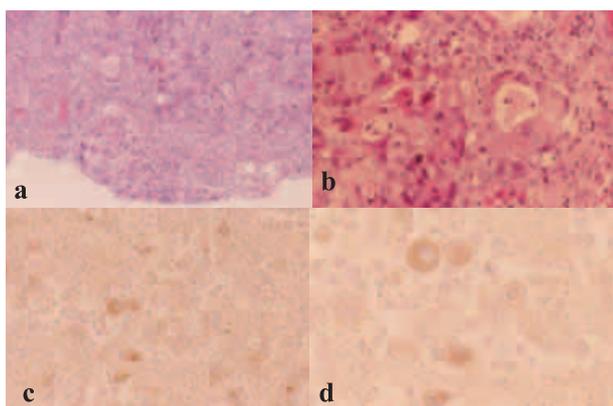


図4 病理組織検査所見：大部分は形状不整の目立つ大型核を有し、胞体の豊富な大型の細胞がつよい結合性を示すことなく、瀰漫性に増殖、浸潤している。多核で大型の細胞や非常に bizarre な細胞もしばしばみられる。一方、胃癌として通常の大きさの異型細胞が胞巣状、索状に増殖している部分もみられ、しばしば胞体内に PAS 反応陽性の粘液を容れている。免疫組織染色で、多形性に富んだ細胞は、HCG 陽性であった。

a:HE×50, b:HE×100, c:HCG×50, d:HCG×100

大型の細胞や非常に bizarre な細胞もしばしばみられる。一方、胃癌として通常の大きさの異型細胞が胞巣状、索状に増殖している部分もみられ、しばしば胞体内に PAS 反応陽性の粘液を容れている。浸潤は漿膜下織にまでおよんでいる。

免疫組織染色で、多形性に富んだ細胞は、CAM5.2 (+), 34βE12 (-), HCG (+), AFP (-), S-100 (-), α-SMA (-), desmin (-), synaptophysin (-), chromogranin (-), CD56 (-), EBvirus (-)。

術後経過：術後 hCGβ サブユニット値を測定したが2.2 ng/ml と若干の上昇を認めるのみであった。経過は良好にて第30病日に紹介元の病院へ転院した。しかし、術後約3ヵ月を経過したところで黒色便があり、内視鏡で吻合部再発を認め当科へ再紹介され入院となった。入院後、TS-1/paclitaxel による化学療法を開始したが、肺炎を併発し、次第に呼吸状態悪化し術後約4ヵ月に永眠された。

考 察

絨毛癌は通常胎盤由来の悪性腫瘍であるが、まれに卵巣、精巣、頭蓋内、縦隔、後腹膜、消化管に発生する。胃原発性絨毛癌は胃原発悪性腫瘍の約0.08%とまれな腫瘍である¹⁾。本疾患は1905年に Davidsohn ら²⁾によって最初に報告された。本邦では1959年に小関ら³⁾が報告し

て以来、2001年には稲木ら⁴⁾が本邦報告81例を報告している。それによると、男女比2:1、平均年齢は61.3歳(28歳~86歳)、腫瘍形態はBormann 1~3型の進行癌を呈し、腫瘍径は大きなものが多い傾向だった。また、腺癌との合併を72.5%に認めた。胃原発性絨毛癌は通常の腺癌と比し腫瘍発育速度が極めて速く⁵⁾、そのため発見時にはほとんどの症例が多臓器転移を伴う進行癌症例であった。

組織発生に関しては腺癌との併存が報告例の約70%に認められており⁴⁾、腺癌から絨毛癌への移行像が認められる例もあること⁴⁾などから胃腺癌細胞の逆分化説が有力である⁶⁾。胃腺癌と好発年齢、部位、性別頻度が類似していることも逆分化説を支持する。自験例も一部腺癌の部分に認めた。

胃原発絨毛癌の術前診断は、腫瘍形態が通常の腺癌と類似していることや高率に腺癌部分を含むこと、また腫瘍の出血や壊死が多いことなどから困難であり、内視鏡下生検にて診断しえた報告は5例と少ない^{1,7)}。画像所見の特徴としては、CT上造影効果を認め⁸⁾、さらに腫瘍径が大きくなれば広範な中心壊死を伴ってくる症例の報告例もみられる⁴⁾。非絨毛性腫瘍において約10%程度にHCG産生をみるとの報告⁹⁾もあるが、血中尿中HCG値の上昇は診断の一助となる。

確定診断は病理組織で栄養膜細胞に類似した癌細胞の増殖を認め、HCG免疫染色で陽性であることより確定する。

治療に関しては、他臓器転移を伴わず根治切除が行われた症例では無再発例もみられるが¹⁰⁾、診断時にすでに遠隔転移をきたしていることが多く姑息的手術になる場合が多い。また腫瘍の出血のため緊急手術を要することも多い。

化学療法としては、子宮原発絨毛癌に有効とされるmethotrexate, actinomycin Dなどが多くの症例で使用されている¹¹⁾が、有効例はほとんど報告されていない⁶⁾。胃癌の治療で比較的有効とされる5-FU, cisplatin, THP-adriamycinの3剤併用が有効であったとの報告⁸⁾、最近では、根治切除後に術後補助化学療法(FP療法後UFT内服)を行い長期生存を得たとの報告¹²⁾や肝転移や癌性腹膜炎をきたした切除不能胃原発性絨毛癌に対してTS-1が著効したという報告¹³⁾がある。自験例では、通常の胃癌に比較的有効とされるTS-1/paclitaxelによる化学療法を施行したが、効果は得られなかった。胃原発性絨毛癌は胃腺癌逆分化説が有力であることから、胃腺癌に

含めて考えることが抗癌剤選択の上で重要であるかもしれないが、今後、さらなる症例の蓄積から検討する必要があると思われる。

しかしながら、予後は極めて不良との報告が多く、リンパ節転移、血行性転移を高率に起こし易く、発育速度も速いとされる^{6,14)}。報告例のほとんどが1年以内に死亡しており、平均生存期間は数ヶ月との報告もある^{15,16)}。

結 語

比較的稀な胃原発絨毛癌の1例を経験したので報告した。

文 献

- (1) 海上雅光, 広田映五, 板橋正幸, 児玉哲郎 他: 胃原発悪性絨毛性腫瘍の3例. 癌の臨, 28: 204-210, 1982
- (2) Davidsohn, C.: Chorionepithelion und Magenkrebs, eine seltene Verschmelzung zweierbosartiger Geschwulste. Charite. Ann., 29: 426-437, 1905
- (3) 小関哲夫, 久保田富也: 腺癌と悪性絨毛上皮腫の組織像を併有した胃腫瘍の1剖検例. GANN, 50: 287-288, 1959
- (4) 稲木紀幸, 吉羽秀磨, 芝原一繁, 船木芳則: 胃原発絨毛癌の1例. 日臨外会誌, 62: 648-683, 2001
- (5) 佐藤勝久, 渡辺 修, 安斎勝行, 佐野全生 他: 短期間に急速に発育した胃原発絨毛癌の1例. 消内視鏡, 7: 1289-1296, 1995
- (6) Krulewski, T., Cohen, L. B.: Choriocarcinoma of the stomach: pathogenesis and clinical characteristics. Am. J. Gastroenterol., 83: 1172-1175, 1988
- (7) 神谷知至, 是木茂幸, 石川廣紀, 渡辺 衛 他: 術前診断が可能であり、長期生存が得られた胃原発絨毛上皮腫の1手術例. 臨と研, 76: 1340-1348, 1999
- (8) 松隈治久, 稲田高男, 五十嵐誠治, 池田史人 他: 多剤併用化学療法が奏功した胃原発絨毛癌の1例. 癌の臨床, 43: 761-765, 1997
- (9) Yoshimoto, Y., Wolfes, A. R., Odell, W. D.: Glycosylation, a variable in the production of hCG by cancers. Am. J. Med., 67: 414-420, 1979
- (10) 小林米幸, 瀧本康史, 竹下利夫 他: 胃原発絨毛癌の1例. 消化器外科, 13: 1567-1571, 1990

- (11) 深田伸二, 二村勇次, 神谷順一, 近藤 哲 他: 興味ある組織像を呈した胃原発絨毛上皮腫の1例. 日消病会誌, 88:2877-2882, 1991
- (12) Noguchi, T., Takeno, S., Sato, T., Takahashi, Y., *et al.*: A patient with primary gastric choriocarcinoma who a correct preoperative diagnosis and achieved prolomged survival. *Gastric Cancer*, 5: 112-117, 2002
- (13) 足立智彦, 岩田 亨, 伊藤哲哉, 甲斐信博 他: 経口抗癌剤 (TS-1) が著効を示した肝転移・癌性膜炎を伴う胃原発性絨毛癌の1例. 日臨外会誌, 65: 669-673, 2004
- (14) Jan, Y. J., Chen, J. T., Ho, W. L.: Primary coexistent adenocarcinoma and choriocarcinoma of the stomach. *J. Clin. Gastroenterol.*, 25: 550-554, 1997
- (15) 増田 亮, 磯山 徹, 板東隆文, 豊島 宏 他: 胃原発絨毛癌の1例—本邦45例の文献的考察. 癌の臨, 36: 1025-1030, 1990
- (16) Imai, Y., Kwabe, T., Takanashi, M., Matsumura, M., *et al.*: A case of primary choriocarcinoma and a review of the Japanese literature. *J. Gastroenterol.*, 29: 642-646, 1994

A case of primary gastric choriocarcinoma

Hirofumi Kanemura, Hidenori Miyake, Shinichi Yamasaki, Daisuke Wada, Tsuneo Fukumoto, Yasuhide Sounaka, Mitsuo Shimada, and Masaru Tsuyuguchi*

*Department of Surgery, Tokushima Municipal Hospital, Tokushima, Japan; and *Department of Digestive and Pediatric Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A 79-year-old man, complaining of right hypochondralgia, was admitted to our hospital. Gastrointestinal endoscopy revealed a elevated lesion on the anterior wall of the gastric antrum. A distal gastrectomy was performed. Histological findings confirmed the diagnosis of gastric choriocarcinoma, and there was coexistence of adenocarcinoma. The patient left the hospital in uneventful postoperative course. He had recurrence on remnant stomach on the third postoperative month. Also chemotherapy with TS-1 and paclitaxel was performed, was no effective, resulting in patient death on the fourth postoperative month. The patient died of recurrence complicated pneumonia. We reported on this case with some bibliographical comments.

Key words : primary gastric choriocarcinoma, gastric cancer, HCG

症例報告

合成吸収性癒着防止材を使用した胃全摘術後に発症した絞扼性イレウスの一例

監 崎 孝一郎, 梶 川 愛一郎*, 本 田 純 子, 湯 浅 康 弘, 山 井 礼 道,
武 知 浩 和, 吉 田 卓 弘, 清 家 純 一, 丹 黒 章

徳島大学大学院生体防御腫瘍医学講座病態制御外科学分野, *東徳島病院外科

(平成19年5月2日受付)

(平成19年5月15日受理)

症例は50歳代, 男性。胃癌の診断で胃全摘術(大網合併切除)を行い, 閉腹時に合成吸収性癒着防止材を使用した。術後7ヵ月目に腹痛を訴えて来院し, 癒着性イレウスとして経過観察していた。数時間後, 腹部膨隆・ショック状態となり緊急開腹手術を行った。開腹時, 悪臭腹水多量あり, 手術創の一点のみに小腸の癒着を認めた以外は全く癒着無く, これと上腸間膜動脈根部を軸として360°小腸が時計回転して絞扼性イレウスとなっていた。小腸は大部分拡張し壊死に陥っていたため, 広範囲小腸切除(残存小腸約60cm)を行った。2度の追加手術後, 現在在宅高カロリー輸液にて経過観察中である。初回手術時, 合成吸収性癒着防止材使用したが, これほど癒着しないと想像できず, 絞扼性イレウスの判断が遅れた症例であった。防止材使用時, ショック等他の副作用も少数ながら報告されており, 十分注意が必要である。

合成吸収性癒着防止材(セプラフィルム®)は, 平成13年2月1日より保険適用範囲が「腹部, 骨盤腔の手術」に変更されて以来, 消化器外科¹⁾・婦人科領域²⁾で多く使用されている。術後癒着性イレウスが軽減したという報告もあるが, ショック・縫合不全・膿瘍形成などの合併症も少なからず報告されている。今回われわれは, セプラフィルム®使用後に絞扼性イレウスを発症した一例を経験したので報告する。

症 例

患者: 50歳代, 男性。

主訴: 腹痛。

既往歴: 平成13年胃癌(U, IIc, pT1pN0H0P0CYXM0

stage IA)にて胃全摘(大網合併切除)+摘脾+D2郭清術, 結腸後経路Roux-Y再建施行した。3層に閉腹する際に, 合成吸収性癒着防止材(セプラフィルム®)を2枚使用した(正中創の全てをカバーし切開腹膜直下に貼付)。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 術後7ヵ月目の平成14年, 5日前から時々腹痛あったが, 夜間に痛みが増強し近医を受診した。腹部単純写真(立位)で小腸にniveauあり, 当科救急外来紹介となった。

入院時現症: 腹痛・腹部膨満感あるも圧痛・筋性防御はなく, pentazocine 15mg筋注後に腹痛が軽減したため, 術後癒着性イレウスとして保存的に経過観察していた。

入院時検査所見: 白血球14700/ μ l, CRP0.6mg/dlと炎症反応あり, TP3.7g/dlと低下していた。軽度の貧血と腎機能障害を認める以外は, 肝機能・電解質等その他の血液生化学検査には異常を認めなかった。

腹部単純写真(立位)(図1): 小腸ガス像とniveauを認めた。以上により術後癒着性イレウスの診断で, 絶食点滴による経過観察とした。

数時間後, 収縮期血圧50mmHg(拡張期血圧測定不能), 心拍数150/minとショック状態になり, 腹部膨隆が著明となった。

腹部CT検査(図2): 急速な小腸の著明な拡張と, 上腸間膜動脈根部の捻転(whirl sign)を認めた。以上により広範囲小腸の絞扼性イレウスと診断し緊急手術を行った。

手術所見: 開腹すると, 暗赤色で悪臭を有する腹水が多量に貯留し, 一点のみ前回手術創(上縁から約5cm)と小腸の癒着を認めた以外に全く癒着は認めなかった。



図1：小腸ガス，niveauを認めた。

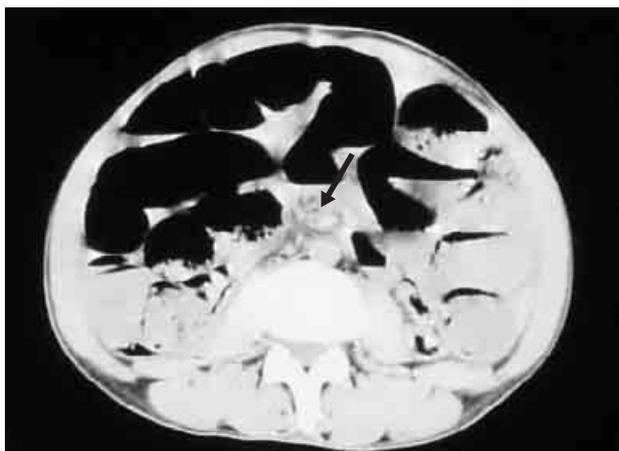


図2：急速な小腸の著明な拡張と，上腸間膜動脈根部の捻転を認めた（矢印；whirl sign）。

癒着部はセプラフィルム貼付部であったが，この癒着と上腸間膜動脈根部を軸に小腸が360°時計回転しており絞扼性イレウスとなっていた（図3）。小腸は大部分が拡張し壊死状態であったため（図4），小腸全摘（残存小腸約60cm）+虫垂切除術を行った。初回 Roux-Y 再建による胃全摘術後の空腸空腸吻合部から肛門側には，約20cmの小腸しか残存しなかった。

術後経過：第2病日，今回手術時に損傷し縫合した横行結腸の縫合不全により汎発性腹膜炎を併発し，開腹ドレナージ+人工肛門造設（横行結腸二連銃）術を行った。

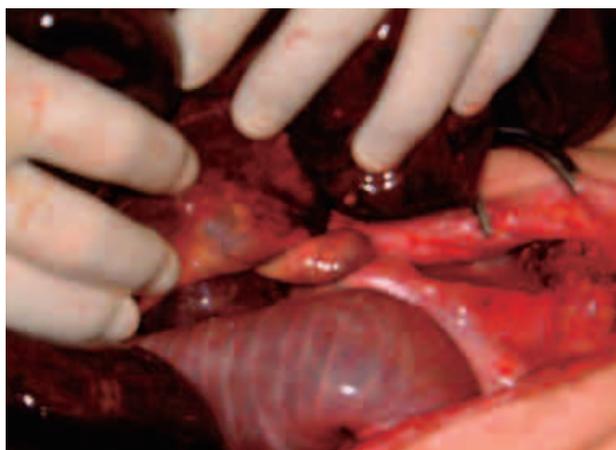


図3：上腸間膜動脈根部を軸に360°小腸が時計回転しており絞扼性イレウスとなっていた。



図4：小腸は大部分拡張・壊死していた。一点のみ癒着していた（剥離後，矢印）。

絶食にても水様便が改善せず，術後3ヵ月で旧横行結腸人工肛門を閉鎖し，新にS状結腸に人工肛門を造設した。術後5ヵ月，下痢のため経管栄養での栄養維持が不可能と判断し，高カロリー輸液用ポート埋め込み術を行った。術後7ヵ月後，在宅高カロリー輸液管理（身体障害者1級）とし，退院となった。現在（平成19年），Performance status 1で外来経過観察中である。

考 察

セプラフィルム®は，半透明フィルム状生体吸収性材

料で、ヒアルロン酸とカルボキシメチルセルロースから構成されている。物理的バリアとして癒着防止効果を発揮し、適応後一両日中に水和ゲル状となり、約7日間貼付した組織に留まる。体内吸収後は、28日以内に体外へ排出される。

潰瘍性大腸炎または家族性大腸ポリポーシスの患者で、大腸全摘術（回腸囊肛門吻合）+回腸人工肛門造設術が施行された183例を対象とし、セプラフィルム®による開腹創直下の術後癒着の検討が行われている¹⁾。セプラフィルム®群と対照群との比較では、癒着ありとされたのが49%と94% ($P<0.0001$)、また程度を示すグレード3の強い癒着は15%と58% ($P<0.0001$)であったと報告されている。近年、セプラフィルム®に対し多くの術後癒着防止効果に関する報告がされている^{3,4)}。われわれも二期手術に使用した経験があり、再手術の際の癒着が軽度で、剥離に伴う手術時間の短縮を実感している。

今回報告した症例は、初回胃癌の術正中創は約17cmで、セプラフィルム®を12.7×14.7cmを一部重ねて2枚使用しており、貼り残しはなく使用法は適切であった。平成14年当時、今回の症例までに一部の開腹手術に対し、34症例（50枚）使用していたが、この症例以外は、大きな有害事象は認めていなかった。来院時、腹痛・腹部膨満感はあるが、圧痛・筋性防御等はなかった。また、胃全摘術後であり、小腸捻転絞扼性イレウスという考えが浮かばず、診断が遅れた。胃全摘術後の癒着性イレウスはしばしば経験し、そのほとんどが保存的に軽快する。今回われわれが経験した症例は、癒着しないことが却って災いしたと考えた。閉腹時にセプラフィルム®使用した際は、癒着性イレウスだけでなく癒着防止作用による絞扼性イレウスも念頭に入れ精査すべきである。

市販後初期に、結腸直腸切除術又は癒着剥離術を受けた患者を対象とした大規模（ $n=1791$ ）な海外臨床試験が行われている（表1，2）が、イレウスの発生率に有意差が無く、吻合部縫合不全や瘻孔や腹膜炎の有意な増加が指摘されていた。このため平成14年に腸管吻合部への貼付は禁止され、腹腔内感染を悪化させないという報告⁵⁾もみられるようになった。

ただ、依然セプラフィルム®による感染やショックなどの副作用の報告⁶⁾も少数ながらあり、今回のわれわれの事例も考慮し適切に使用しなければならない。

表1：術後30±5日に2%以上の頻度で発現した重篤な有害事象発生率（科研製薬株式会社資料）

重篤な有害事象 (対象群と比較, * $p<0.05$)	セプラフィルム群 ($n=882$)	対照群 ($n=909$)
イレウス	5%	5%
膿瘍	4%	3%
吻合部縫合不全	4%*	2%
脱水	3%	4%
術後創感染	3%	3%
腹痛	2%	2%
発熱	2%	3%
瘻孔	2%*	<1%
嘔吐	2%	1%
腹膜炎	3%*	1%
敗血症	2%	<1%
発現症例合計	28%	25%

表2：吻合部縫合線上のラッピングの有無による術後30±5日に発現した重篤な有害事象発生率（科研製薬株式会社資料）

重篤な有害事象 (対象群と比較, * $p<0.05$)	セプラフィルム群		対照群 ($n=909$)
	ラッピング有 ($n=289$)	ラッピング無 ($n=593$)	
吻合部縫合不全	6.9%*	2.4%	2.0%
膿瘍	6.6%*	3.0%	3.3%
瘻孔	4.2%*	0.7%	0.3%
腹膜炎	4.5%*	2.0%	1.2%
敗血症	3.1%*	1.2%	0.8%
発現症例合計	13.5%*	6.2%	5.1%

結 語

セプラフィルム®使用時、イレウスだけでなく、感染やショック等他の副作用が報告されており、十分注意が必要と思われる。

文 献

1. Becker, J. M., Dayton, M. T., Fazio, V. W., Beck, D. E., *et al.*: Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J. Am. Coll. Surg.*, 183: 297-306, 1996
2. Diamond, M. P.: Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-

- F) : a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. *Fertil. Steril.*, **66** : 904-910, 1996
3. 湖山信篤, 吉田初雄, 山下直行, 小嶋隆行 他 : 胃癌術後イレウスと合成吸収性癒着防止材. *外科治療*, **89** : 481-484, 2003
 4. Kusunoki, M., Ikeuchi, H., Yanagi, H., Noda, M., *et al.* : Bioresorbable hyaluronate-carboxymethylcellulose membrane (Seprafilm) in surgery for rectal carcinoma : A prospective randomized clinical trial. *Surg. Today*, **35** : 940-945, 2005
 5. Uchida, K., Urata, H., Mohri, Y., Inoue, M., *et al.* : Seprafilm does not aggravate intraperitoneal septic conditions or evoke systemic inflammatory response. *Surg. Today*, **35** : 1054-1059, 2005
 6. 小松義直, 藤原道隆, 小寺泰弘, 勅使河原修 他 : 消化管切除術後にセプラフィルム®を留置した腹壁直下に膿瘍を形成した3例. *日臨外会誌*, **67** : 1413-1417, 2006

A case of strangulation ileus after total gastrectomy using composition absorbent materials to prevent adhesion

Koichiro Kenzaki, Aiichiro Kajikawa^{}, Junko Honda, Yasuhiro Yuasa, Hiromichi Yamai, Hirokazu Takechi, Takahiro Yoshida, Junichi Seike, and Akira Tangoku*

Department of Oncological and Regenerative Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan ; and ^{}Higashi Tokushima National Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

The patient was a 50-year-old male. He underwent total gastrectomy with complication ablation of the greater omentum for gastric cancer. We used composition absorbent materials to prevent adhesion (seprafilm[®]) at closing of the abdominal wall. When he consulted our hospital for abdominal pain after 7 months later, we diagnosed the patient as having adhesive ileus. Several hours later, he demonstrated abdominal swelling and fell into shock. Therefore, we performed urgent abdominal surgery. There were large quantities of cacosmia ascites and no adhesion except at only one point between the bottom of the previous wound and the small intestine. We confirmed strangulation ileus that had turned the small intestine with 360° dextroversion centering on the adhesion point and the superior mesenteric artery root. Because most of small intestine had become swollen and necrotized, we performed wide small intestinal resection with about 60cm small intestines survived. Currently we are following the patient with at-home intravenous hyperalimentation after two further reoperations. At the time of the first operation, we had applied seprafilm[®]. This patient had a very late case of strangulation ileus, because there was almost no adhesion. This case represents a rare r side effect reports, involving shock, infection developing after the use of seprafilm[®].

Key words : seprafilm[®], strangulation ileus, postoperative complication, short bowel syndrome, gastric cancer

症例報告

肝嚢胞性腫瘍の2切除例

金村 普史, 三宅 秀則, 山崎 眞一, 和田 大助, 福本 常雄,
惣中 康秀, 島田 光生*, 露口 勝

徳島市民病院外科, *徳島大学大学院器官病態修復医学講座臓器病態外科学分野

(平成19年5月14日受付)

(平成19年5月21日受理)

比較的まれな肝嚢胞性腫瘍の2切除例を経験した。

【症例1】31歳女性。1年前より心窩部不快感を生じそのころより右季肋部腫瘍に気付いていた。症状改善しないため近医を受診, CTで肝内に嚢胞性病変を指摘され当科紹介となった。腫瘍は肝S5に存在し5cm大, 境界明瞭で隔壁を有する多房性嚢胞性腫瘍であった。造影CTでは隔壁や辺縁部に増強効果を認めた。血管造影でも腫瘍辺縁の濃染を認め, 胆管嚢胞腺癌と診断, 肝S5-6区域切除を行った。腫瘍は多胞性の嚢胞腫瘍で内部にはやや粘調性のある透明な液体を含有しており, 最終病理診断は胆管嚢胞腺腫であった。【症例2】72歳男性。肺炎で近医入院した時の精査で偶然肝内嚢胞性腫瘍を指摘され当科紹介となった。肝外側区域と内側区域に7cm大の嚢胞状腫瘍を認め, 造影CTで内部に造影効果のある隆起性病変を認めた。尾状葉への浸潤を伴っていた。ERCPでは総肝管内に陰影欠損を認めた。胆管嚢胞腺癌の診断で, 拡大肝左葉切除, 尾状葉全切除, 肝外胆管切除, リンパ節郭清術を行った。腫瘍は嚢胞性病変だけでなく, 肝実質内に充実性の結節を形成しながら浸潤し, 嚢胞内には乳頭状に増殖する部分を認めた。最終病理診断は胆管嚢胞腺癌であった。【まとめ】胆管嚢胞腺癌の多くは嚢胞腺腫から悪性化して発生すると考えられており, 嚢胞腺腫であっても原則として外科的切除が必要である。

肝嚢胞性腫瘍の中で, 肝嚢胞腺癌は肝嚢胞腺腫からの移行が知られ, 比較的まれではあるが, 近年, 画像診断の進歩とともにその報告例が増加している。今回, 肝嚢胞腺腫および肝嚢胞腺癌の症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

【症例1】

患者: 31歳女性

主訴: 心窩部痛, 心窩部不快感

既往歴: 6歳 虫垂炎, 7歳 そけいヘルニア。

現病歴: 平成16年5月心窩部に不快感, 腹満感, 嘔気を生じその頃から右季肋部腫瘍に気づいていた。平成17年4月近医を受診し, CT検査で肝内に腫瘍性病変を指摘され精査加療目的で当科紹介となった。

入院時現症: 身長161cm, 体重49kg。腹部平坦軟で右季肋部に弾性のある腫瘍を触知した。

入院時検査成績: 末梢血検査, 生化学検査では異常はなく, 肝機能検査は正常であった。腫瘍マーカーは, CEA 0.2ng/ml, CA19-9 35.9U/mlと正常範囲内で, ICGR15は4%であった。

腹部超音波検査(図1a, b): 肝S5-S6にかけて約6cm大の辺縁やや不整で内部は不整な隔壁を有する嚢胞性腫瘍を認め, ドップラーエコーで隔壁や辺縁部に血流を認めた。

腹部ダイナミックCT(図1c): 肝S5に5cm大の境界明瞭・類球形で, 隔壁を有する多房性の嚢胞性腫瘍を認め, 隔壁様構造の一部は少し厚く, 淡く造影効果を認めた。石灰化は認めなかった。

腹部血管造影(図1d): 腹腔動脈造影でA5, A6より腫瘍辺縁が染まったが, 明らかな腫瘍濃染像は認めなかった。

以上から, 内部の隔壁に血流が豊富なことや腹部超音波検査で内部に一部隆起性病変様の部位があることから, 胆管嚢胞腺癌の診断で手術を施行した。

手術所見: 腫瘍は肝S5に存在し, 肝表面に露出しやや白色調を呈しており, S5-S6亜区域切除を行った。

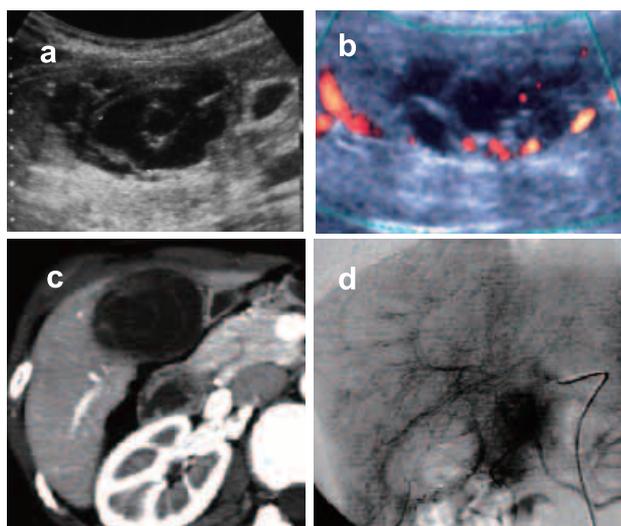


図1 a, b 腹部超音波検査：肝 S5-S6にかけて約6 cm 大の辺縁やや不整で内部は不整な隔壁を有する嚢胞性腫瘍を認め、ドップラーエコーで隔壁や辺縁部に血流を認めた。
c 腹部 CT：肝 S5に5 cm 大の境界明瞭・球形で、隔壁を有する多房性の嚢胞性腫瘍を認め、隔壁様構造の一部は少し厚く、淡く造影効果を認めた。
d 腹部血管造影：腹腔動脈造影で A5, A6より腫瘍辺縁が染まったが、明らかな腫瘍濃染像は認めなかった。

切除標本（図2 a, b）：腫瘍は最大断面が46×27mm 大で多房性の嚢胞腫瘍で内部にはやや粘調性のある透明な液体を含んでいた。内容液中の CEA, CA19-9値は各々171ng/ml, 140000U/ml 以上であった。

病理組織検査所見（図2 c）：嚢胞壁は、底在性の核と胞体内に粘液を容れた高円柱状の上皮と、核を胞体の中心に有する立方状の上皮で覆われいづれも単層であり、強い異型・浸潤像はなく、胆管嚢胞腺腫と診断された。

術後経過：術後経過は良好であり、第14病日に退院した。現在術後3年経過したが、再発は認めていない。

【症例2】

患者：72歳男性

主訴：特になし

既往歴：23歳 虫垂炎, 59歳 脳血栓, 70歳 糖尿病

現病歴：平成17年3月肺炎で近医入院し、入院中の精査で偶然肝内腫瘍を指摘され精査加療目的で当科に紹介となった。

入院時現症：身長162cm, 体重52kg。腹部平坦、軟で明らかな腫瘍を触知しなかった。

入院時検査成績：胆道系酵素の軽度上昇を認める以外異

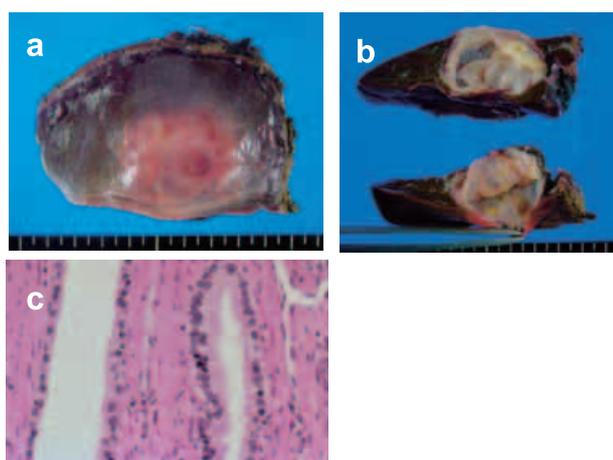


図2 a, b 切除標本：腫瘍は最大断面が46×27mm 大で多房性の嚢胞腫瘍で内部にはやや粘調性のある透明な液体を含んでいた。内容液中の CEA, CA19-9値の上昇を認めた。
c 病理組織検査所見：嚢胞壁は、底在性の核と胞体内に粘液を容れた高円柱状の上皮と、核を胞体の中心に有する立方状の上皮で覆われいづれも単層であり、強い異型・浸潤像はなく、胆管嚢胞腺腫と診断された（HE×100）。

常認めなかった。腫瘍マーカーは、CEA2.6ng/ml, CA19-9 5.5U/ml と正常範囲内であり、肝炎ウイルスマーカーは陰性だった。

腹部超音波検査（図3 a）：肝左葉に5 cm 大の内部に嚢胞成分と実質成分を混在した腫瘍を認め、壁内に突出した結節様の部位も認めた。また、総胆管内に高エコーの腫瘍を認めた。

腹部ダイナミック CT（図3 b）：肝外側区域～S4に約7 cm 大の低吸収腫瘍を認め、内腔に不整な隆起が多数みられた。腫瘍より末梢の胆管拡張を認め、尾状葉にも浸潤像を認めた。腫瘍内の隆起は造影早期では肝実質と等吸収、後期相では低吸収であった。

ERCP 所見（図3 c）：胆嚢管が分岐する直上の総胆管内に1.2×0.8cm 大のやや不整な陰影欠損を認めた。

以上から、尾状葉と胆管に浸潤する胆管嚢胞腺腫と診断し手術を施行した。

手術所見：腫瘍は肝実質内への浸潤傾向が強く尾状葉へも浸潤しており、肝外胆管切離断端内に乳頭状の腫瘍栓を認めた。尾状葉全切除を行ったうえ、胆管も前区域枝と後区域枝を別々に切離し、断端の癌陰性を確認した（拡大肝左葉切除+尾状葉切除+肝外胆管切除）。

切除標本（図4 a, b）：内側区域と外側区域に嚢胞状病変が接して認められた。嚢胞性病変だけでなく、肝実質内に充実性の結節を形成しながら浸潤しており、嚢胞内

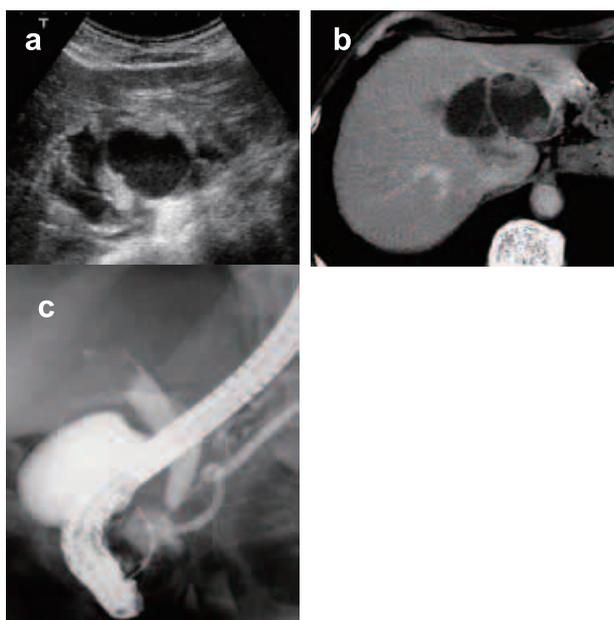


図3 a 腹部超音波検査：肝左葉に5 cm 大の内部に嚢胞成分と実質成分を混在したような腫瘍を認め、壁内に突出した結節様の部位も認めた。

b 腹部CT：肝外側区域～S4に約7 cm 大の低吸収腫瘍を認め、内腔に不整な隆起が多数みられた。腫瘍より末梢の胆管拡張を認め、尾状葉にも浸潤像を認めた。腫瘍内の隆起は造影早期では肝実質と等吸収、後期相では低吸収であった。

c ERCP：胆嚢管が分岐する直上の総胆管内に1.2×0.8 cm 大のやや不整な陰影欠損を認めた。

には乳頭状に増殖する部分認めた。主腫瘍からの乳頭状の腫瘍が胆管切離断端内に認められた。

病理組織検査所見（図4 c, d）：やや腫大・濃染する核を有する異型上皮細胞が小型の管状腺管や、やや大型の鋸歯状腺管を形成あるいは乳頭状、孤在性に増殖・浸潤しており、胆管嚢胞腺癌と診断された。核が底在性に揃った腺腫部位から、核が多列化乳頭状増殖し腺癌への移行部位が認められた。

術後経過：術後経過良好にて、第30病日に退院した。術後1年であるが再発は認めていない。

考 察

肝臓の嚢胞形成性新生物は、近年の画像診断の進歩とともにその報告例が増加している。肝嚢胞腺腫は1958年のEdmondsonの報告¹⁾が最初とされ、肝嚢胞性疾患のわずか5%を占める比較的稀な疾患である。1965年Tompsonらが嚢胞腺腫からの腺癌発生例を報告している²⁾。

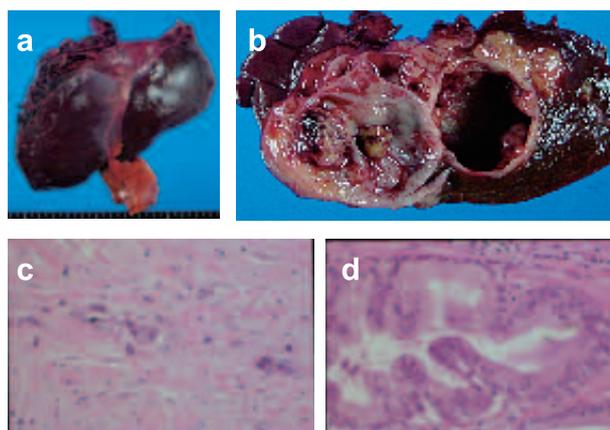


図4 a, b 切除標本：内側区域と外側区域に嚢胞状病変が接して認められた。嚢胞性病変だけでなく、肝実質内に充実性の結節を形成しながら浸潤しており、嚢胞内には乳頭状に増殖する部分認めた。

c, d 病理組織検査所見：やや腫大・濃染する核を有する異型上皮細胞が小型の管状腺管や、やや大型の鋸歯状腺管を形成あるいは乳頭状、孤在性に増殖・浸潤しており、胆管嚢胞腺癌と診断された。核が底在性に揃った腺腫部位から、核が多列化乳頭状増殖し腺癌への移行部位が認められた。

(c: HE×50, d: HE×100)

胆管嚢胞腺癌は、原発性肝癌取り扱い規約³⁾によると、乳頭状に増殖した粘液産生性上皮で覆われた嚢胞状の悪性腫瘍で、多くは多房性で嚢胞内に粘液を入れていると定義されている。1943年にWillis⁴⁾が、27歳女性の剖検例において初めて報告し、近年その報告例が増加しているものの、これまで本邦で約140例の報告があるだけで比較的稀であり⁵⁾、第16回全国原発性肝癌追跡調査で胆管嚢胞腺癌は原発性肝癌の0.22%と報告されている⁶⁾。

1985年にWheelerら⁷⁾が嚢胞腺腫の発生母地である嚢胞腺腫の特徴的な間葉性間質(cystadenoma with mesenchymal stroma: CMS)の存在の重要性を指摘しており、またovarian like stromaが女性の嚢胞腺腫に高頻度に認められ、腺癌であっても極めて予後が良好との報告がある⁸⁾。CMS内にovarian like stromaを伴っているとの報告例も多い^{8,9)}。小森山ら¹⁰⁾によると、肝嚢胞腺腫の発症年齢は23～79歳(平均50.2歳)、Wheelerら⁷⁾によると、CMSでは平均44.1歳、mesenchymal stromaを有さないcystadenomaでは53.4歳とやや高齢であった。また、肝嚢胞腺腫はmalignant potentialを有するとされており、悪性化例は平均年齢で17歳ほど高く、50歳未満では悪性化例はなかったと報告している。石田ら¹¹⁾の嚢胞腺腫からの癌化例の集計では18例中4例のみが50歳以下であった。

横山ら¹²⁾は、胆管嚢胞腺癌91例を集計し、年齢は20～80歳まで分布し平均年齢が56.9歳であること、性別は1:2.3で女性に多いこと、主訴は腹痛、腫瘍触知が多いこと、腫瘍径は1.3～25cm(平均11cm)であること、局在部位は左葉が62%と多いこと、形態は多房性が多いこと、治癒切除できれば予後良好であることを報告している。

川原田ら¹³⁾は嚢胞形成性悪性肝腫瘍を、Group A:肉眼的に胆道と交通が明らかでない肝内胆管由来の嚢胞腺癌(Cystic adenocarcinoma), Group B:肝内胆管の拡張を伴う胆管癌, Group C:悪性肝腫瘍(平滑筋肉腫や転移性腫瘍)の嚢胞変性、の3つに分類している。その頻度はGroup Aが66%, Group Bが30%, Group Cが4%と報告されている。さらにGroup Aは以下の3つのTypeに細分類されている。Type Iは肉眼的に嚢胞剖面が多房性であり、組織学的に嚢胞壁すべてが腺癌で被覆されるものであり(cystadenocarcinoma), Type IIは組織学的に腺癌と腺腫の両者が混在しているもの(cystadenocarcinoma with adenoma)で、嚢胞剖面が多房性のものをType II-A, 単房性のものをType II-Bに分類している。Type IIIは単純嚢胞の上皮とそれに連続する癌から成り、単純嚢胞の癌化と考えられるもの(carcinoma in a simple cyst of the liver)で、多房性のIII-Aと単房性のIII-Bとに分けられる。その頻度については、Type I 35%, Type II 25%, Type III 39%と報告されている¹⁴⁾。自験例は、川原田らの分類ではGroup A, type II-Aに分類される。

肝嚢胞腺癌は特徴的臨床所見に乏しく、画像診断が重要である。特に肝嚢胞腺腫、単純性肝嚢胞、中心壊死性肝内胆管癌、肝内胆管發育型胆管癌、転移性肝癌、肝膿瘍、肝血腫、肝包虫症などの他の嚢胞性疾患との鑑別が必要で、嚢胞の形態学的特徴を正確に捕える検査が必要である。しかし画像上、嚢胞腺腫と嚢胞腺癌を確実に鑑別するのは困難であるとされる。悪性を示唆する所見としては、嚢胞内腔に突出する充実性成分や壁に結節の存在、造影CTにて充実部分が造影されること、MRI上、高信号と低信号が混在した不均一なパターンを示すこと、血管造影では無血管野や周囲の血管の圧排、伸展、充実部に一致した濃染像がみられることなどがあげられる¹⁵⁾。

画像診断において良悪性の鑑別が困難な場合、術前に生検および嚢胞穿刺を行うことは腹膜播種などの合併症の危険性から議論の余地があり¹⁶⁾、胆管嚢胞腺癌症例において嚢胞穿刺液の細胞診を行ったところ35%は偽陰性

であったとの報告もある¹⁷⁾。肝嚢胞内容液の腫瘍マーカーは単純性肝嚢胞でも高値を示すことが報告されている¹⁸⁾。自験例では、症例1では内部の隔壁に血流が豊富なことやエコーで内部に一部隆起性病変様の部位があること、血管造影での腫瘍辺縁の濃染像から悪性の可能性を考えた。また、症例2では腹部超音波およびCTで造影される充実性結節の存在から悪性を考えた。

肝嚢胞腺癌は、組織学的には高分化型乳頭状腺癌からなる腫瘍であり、病理組織分類でよく用いられるAFIP¹⁹⁾ではhepatobiliary cystadenocarcinomaとして、WHO分類²⁰⁾ではbile duct cystadenocarcinomaとして、原発性肝癌取り扱い規約³⁾では、胆管嚢胞腺癌として分類されている。肝嚢胞腺癌の成因や病理組織像を含めた形態について統一した見解は得られていない。Mesenchymal (ovarian-like) stroma (CMS)の存在と嚢胞腺腫、嚢胞腺癌とを関連付けている報告が多く、CMSの存在する症例では予後が良好であり、存在しない男性の症例では完全切除できたとしても予後不良との報告がある^{7,9,21)}。

胆管嚢胞腺癌の治療に関しては、手術が原則である。腫瘍は完全切除以外では再発の可能性があり⁷⁾、画像診断にて肝嚢胞腺癌が疑われた場合は嚢胞完全切除を行うべきである。内野ら²²⁾は、リンパ節転移が手術時や剖検時に確認されること、嚢胞摘出を含む肝切除を行っても1年以内再発死亡が多いこと、剖検例で嚢胞壁外への癌浸潤を認めることなどから、1)区域以上の肝切除、2)肝十二指腸間膜、膈周囲、および総肝動脈リンパ節郭清、3)病変と胆管の交通が明らかな場合には、少なくとも該当区域の肝切除とリンパ節郭清、肝外胆管切除が適当である、と述べている。良性の嚢胞腺腫であっても、将来の癌化の可能性があるため治療は原則として外科的切除が必要であるとされる^{7,18)}。その他の治療法としては、TAE、化学療法、放射線療法などがこれまで試みられてきたが、奏功例をほとんど認めていない²²⁾。

胆管嚢胞腺癌における肝内転移については、第16回全国原発性肝癌追跡調査⁶⁾に登録された47症例のうち4例の報告があったが、現時点では手術適応と予後について考察が可能なだけの症例の蓄積はない。

肝嚢胞腺癌の予後は、治癒切除できた症例については、肝細胞癌や肝内胆管癌と比較すると一般的に良好であり、肝切除例で3年生存率69%、5年生存率43%、嚢胞摘除で3年生存率33%と報告されている²²⁾。しかし、胆管との交通がある例では良好でないとの報告もあり²³⁾、完全切除できたにもかかわらず短期間で再発し、非常に予後

不良であるという報告や、長期生存が得られたという報告などさまざまである^{21,22)}。

結 語

比較的稀な肝嚢胞性腫瘍の2切除例を経験した。胆管嚢胞腺癌の多くは嚢胞腺腫から悪性化して発生すると考えられており、嚢胞腺腫であっても原則として外科的切除が必要である。

文 献

- 1) Edmondson, H. A.: Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology Section 7 Fascicle 25, Washington DC, 1958
- 2) Tompson, J. E., Wolff, M.: Intrahepatic cystadenoma of bile duct origin, with malignant alteration. Report of a case. Treated with total left hepatic lobectomy. *Military Med.*, 130: 218-224, 1965
- 3) 日本肝癌研究会 編: 原発性肝癌取り扱い規約第4版. 金原出版, 東京, 2000, p. 34
- 4) Willis, R. A.: Carcinoma arising in congenital cysts of the liver. *J. Pathol. & Bact.*, 55: 492-405, 1943
- 5) 山本栄和, 田中 明, 辻 勝成, 吉田秀行 他: 胆管嚢胞腺癌の1例. *日消外会誌*, 33: 215-219, 2000
- 6) 日本肝癌研究会 編: 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告(2000~2001), 2004
- 7) Wheeler, D. A., Edmondson, H. A.: Cystadenoma with Mesenchymal Stroma (CMS) in the Liver and Bile Ducts. *Cancer*, 15: 1434-1445, 1985
- 8) Devaney, K., Goodman, Z. D., Ishk, K. G.: Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: a light microscopical and immunohistochemical study of 70 patients. *Am. J. Surg. Pathol.*, 18: 1079-1091, 1994
- 9) 草野満夫: 肝嚢胞性腫瘍—CMSの概念からみた—, *肝臓*, 39: 611-620, 1998
- 10) 小森山広幸, 榎本武治, 田中一郎, 萩原 優 他: 肝嚢胞腺腫の1例. *日臨外会誌*, 61: 1848-1852, 2000
- 11) 石田秀樹, 中村 達, 鈴木昌八: 肝嚢胞腺腫の1例. *癌の臨*, 42: 567-573, 1996
- 12) 横山省三, 谷口勝俊, 小林康人, 寺下史朗 他: 肝嚢胞腺癌の1例と本邦報告例の検討. *和歌山医*, 49: 91-98, 1998
- 13) 川原田嘉文, 東口高志, 田岡大樹: 胆管嚢胞腺癌. *肝胆膵*, 30: 519-527, 1995
- 14) 松下一之, 竜 宗正, 佐藤友昭, 渡辺一男 他: 肝嚢胞腺癌の2切除例. *日消外会誌*, 24: 2041-2045, 1991
- 15) 岡田吉隆, 大友 邦: 嚢胞腺腫・嚢胞腺癌. *消化器画像*, 5: 89-93, 2003
- 16) Iemoto, Y., Kondo, Y., Fukamachi, S.: Biliary cystadenocarcinoma with peritoneal carcinomatosis. *Cancer*, 48: 1664-1667, 1981
- 17) 竹原徹朗, 内藤雅文, 澤岡 均, 金 邦源 他: 若年女性に発症した肝嚢胞腺癌の1例: 本邦報告例64例の文献的考察. *厚年病年報*, 15: 173-182, 1988
- 18) 佐藤直夫, 國土典宏, 関 誠, 三木陽二 他: 嚢胞液中 CEA 値が異常高値を示した単純性肝嚢胞の1例. *日消病会誌*, 96: 530-534, 1999
- 19) Ishak, K. G., Goodman, Z. D., Stocker, J. T.: Tumor of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts. In: Atlas of Tumor Pathology (Juan, R. ed). Third series. Fascicle 31., Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), Washington DC, 2001
- 20) Stanley, R. H., Lauri, A. A.: World Health Organization Classification of Tumours., IARC Press, Lyon, 2000
- 21) Vogt, D. P., Henderson, J. M., Chmielewski, E.: Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver: A single center experience. *J. Am. Coll Surg.*, 200: 727-733, 2005
- 22) 内野純一, 倉内宣明, 佐治 裕, 高橋雅俊 他: 肝嚢胞性腺癌の治療. *肝胆膵*, 24: 285-293, 1992
- 23) 中島 透, 近藤洋一郎: 肝嚢胞腺癌の病理. *肝胆膵*, 2: 269-274, 1992

Two cases of cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver

Hirofumi Kanemura, Hidenori Miyake, Shinichi Yamasaki, Daisuke Wada, Tsuneo Fukumoto, Yasuhide Sounaka, Mitsuo Shimada, and Masaru Tsuyuguchi*

*Department of Surgery, Tokushima Municipal Hospital, Tokushima, Japan ; and *Department of Digestive and Pediatric Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

We report two cases of cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver. Case 1: A 38-year old woman, complaining of discomfort of upper abdomen, was detected a cystic tumor in segment 5 of the liver by abdominal CT scan. A part of the tumor had an enhanced lesion the angiography showed an enhanced peripheral staining of the cystic lesion. S 5-6 segmentectomy was performed. The resected material showed that the tumor was a multilocular and cystic lesion, histopathologically was diagnosed as hepatobiliary cystadenoma. Case 2: A 72-year old man was incidentally pointed out a liver tumor in the left lobe at an examination of pneumonia. Abdominal CT scan showed a papillary enhanced solid lesion in cystic tumor with invasion to the caudate lobe. ERCP showed a filling defect in the common bile duct. Extended left hepatic lobectomy, caudate lobectomy and extrahepatic bile duct resection were performed. The final diagnosis was hepatobiliary cystadenocarcinoma.

Cystadenoma is known to have a carcinogenic potential. In the case with suspicion of neoplastic cyst, resection must be performed.

Key words : biliary cystadenoma, biliary cystadenocarcinoma

症例報告

GSRs が六君子湯による消化器症状の QOL 改善の評価に有用であった 1 例

宮本英典, 西岡将規, 栗田信浩, 吉川幸造, 東島潤,
宮谷知彦, 本田純子, 島田光生

徳島大学病院消化器・移植外科

(平成19年5月10日受付)

(平成19年5月28日受理)

患者は78歳の男性。平成19年2月頃より、嘔気、嘔吐が出現し近医にて下部消化管内視鏡検査を施行。直腸癌と診断され、精査加療目的で当科紹介された。易出血性の腫瘍で局所進行直腸癌であったため、人工肛門造設後術前化学放射線療法を行うこととなった。術後、胸焼けなどの酸逆流症状の出現や便秘や下痢などの排便調節不良のため食事の摂取が不良であった。六君子湯を投与後、これらの症状が改善し食事摂取が良好となった。これらの消化器症状を GSRs (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) で評価したところ、酸逆流、腹痛、消化不良、下痢、便秘のすべての項目で改善していた。全体スコアでも3.9から2.0と改善していた。本症例において六君子湯投与で消化器症状が改善し、その評価を行うために GSRs が有用であった。

はじめに

六君子湯 (TJ-43) は悪心、嘔吐や食欲不振などの消化器症状に対して用いられている漢方製剤である。最近、胃底部貯留能や胃排出能改善効果などの報告も見られ上腹部の消化器症状に対する治療薬剤の一つとして期待されている¹⁾。今回われわれは、六君子湯投与で消化器症状が改善し、その評価を行うために GSRs (Gastrointestinal Symptom Rating Scale)²⁾ という客観的な指標を用いたので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

【患者】78歳, 男性

【主訴】嘔気・嘔吐

【現病歴】平成19年2月頃より、嘔気、嘔吐が出現し近

医にて下部消化管内視鏡検査を施行。直腸癌と診断され、精査加療目的で当科紹介された。

【既往歴】高血圧

【家族歴】特になし

【入院時現症】意識清明, 身長157.0cm, 体重50kg, BMI 20.3。眼瞼結膜 貧血なし。眼球結膜 黄疸なし。頸部および鼠径リンパ節は触知せず。腹部は平坦, 軟。反跳痛なし。肝・脾・腎は触知せず。

【画像所見】

<胸部単純 X 線所見>

肺野に明らかな異常陰影なし。

<腹部単純 X 線所見>

腸管ガスは目立つものの、明らかな niveau や小腸ガスなどの腸閉塞を疑う所見は見られなかった。

<下部消化管内視鏡検査>

肛門縁より約10cm の部位に約半周性の易出血性の2型病変を認めた。生検では中～高分化腺癌と診断された。

<腹・骨盤部 CT>

腹膜翻転部よりやや口側の直腸の右壁を中心とした半周性の壁肥厚を認めた。周囲の直腸間膜内に明らかなリンパ節転移は認めなかった。

【GSRs 採点方法と結果】(本郷らの報告³⁾を元に採点) 15個の質問項目はそれぞれ1点から7点まで分類されている(図1)。図2で示したように、それぞれの下位尺度の点数は、各下位尺度と線で結ばれた質問項目の点数の平均点とした(例えば酸逆流の場合、②胸焼けと③逆流の2項目の点の平均、本症例では②6点③4点であったため酸逆流の点数は5.0となった)。全体スコアは全下位尺度の平均点とした。六君子湯投与前後で採点したところ、酸逆流は5.0から2.0、腹痛は3.0から2.0、消化不良は2.8から2.0、下痢は4.3から2.0、便秘は4.3から2.0、

病院

ID: _____ 氏名: _____

性別: 男 · 女 _____ 年齢: _____ 才 _____

・過去一週間の症状を○で囲んで下さい。

	ぜんぜん困らなかった	あまり困らなかった	少し困った	中くらいに困った	かなり困った	たいへん困った	がまんできないくらい困った
1. 胃が痛くて困ったことがありましたか？ (胃の痛みには、胃のあらゆる種類の痛みが含まれます)	1	2	3	4	5	6	7
2. 胸やけがして困ったことがありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
3. 胃酸の逆流のために、困ったことがありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
4. 空腹時に胃が痛くて困ったことがありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
5. はき気がして困ったことがありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
6. おなかが鳴って困ったことがありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
7. 胃の膨満感で困ったことがありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
8. げっぷして困ったことがありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
9. おならが出て困ったことがありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
10. 便秘で困ったことがありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
11. 下痢で困ったことがありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
12. 軟らかい便で困ったことがありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
13. 硬い便で困ったことがありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
14. 急な便意があって困ったことがありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
15. トイレに行った時、残便感があって困ったことがありましたか？	1	2	3	4	5	6	7

図1：日本語版 GSRS アンケート表

全体スコアは3.9から2.0となっていた (図3)。

【臨床経過】(表)

3月1日に人工肛門造設術を施行。術後1日目より人工肛門からのガスも認められたが、胸焼けなどの酸逆流症

下位尺度	投与前	投与後
・酸逆流	5.0	2.0
・腹痛	3.0	2.0
・消化不良	2.8	2.0
・下痢	4.3	2.0
・便秘	4.3	2.0
全体スコア	3.9	2.0

図3：六君子湯投与前後で見たGSRSの変化

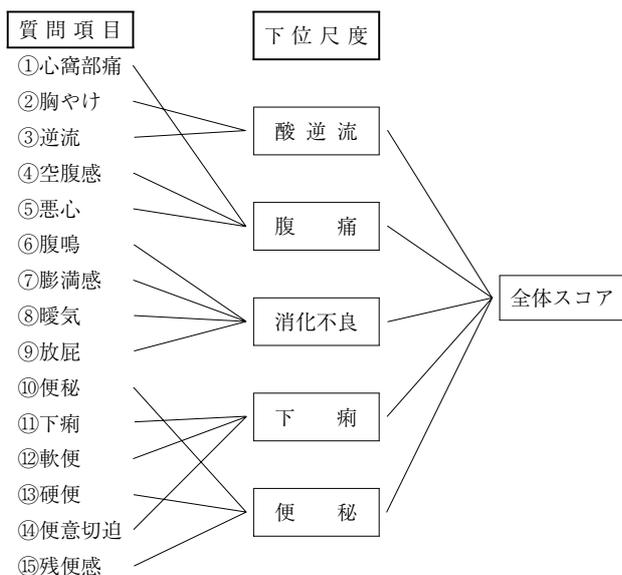
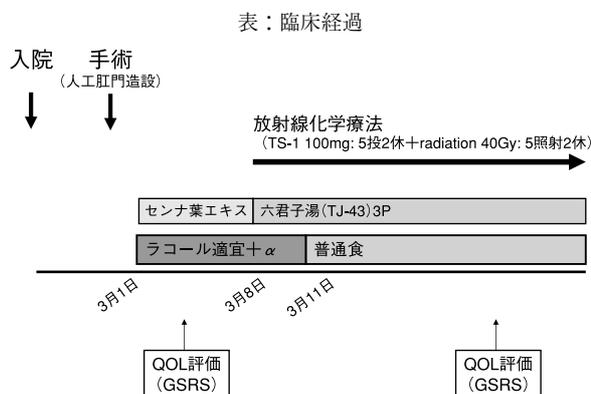


図2：GSRSの質問項目と下位尺度の構造



表：臨床経過

状の出現や便秘や下痢などの排便調節不良のため食事の摂取が不良であった。このため GSRS のアンケート表 (図 1) を用いて消化器症状の評価を行ったが、全体スコアは 3.9 であった。六君子湯を投与後、これらの症状が改善し食事摂取が良好となり、放射線化学療法が順調に施行できた。再度アンケート表で評価したところ、酸逆流、腹痛、消化不良、下痢、便秘のすべての項目で改善しており、全体スコアも 2.0 へと改善していた (図 3)。

考 察

GSRS は 15 の質問項目からなりそれぞれが 5 つの下位尺度 (酸逆流、腹痛、消化不良、下痢、便秘) のうちいずれかに属する (図 2)。これらのスコアを、今回われわれは本郷らの報告³⁾を元に解析した。六君子湯の投与前後で全体スコアは明らかに減少し、患者本人の消化器症状の訴えはほとんどなかった。Aanen らはこの GSRS を用いて GERD (Gastro-esophageal reflux disease) の QOL 評価を行い、非常に有効であったと報告している⁴⁾。今回のわれわれの検討でも GSRS のスコアの改善と QOL の改善は連動しており、消化器症状の QOL を定量化することができた。QOL の評価に GSRS は有用であると考えられた。

六君子湯は、胃底部貯留能や胃排出能改善効果など消化器症状を改善する作用を有する報告が見られている¹⁾。その作用機序として、六君子湯による血中活性型グレリン分泌の促進による可能性が示唆されている。グレリンの主な作用としては、食欲亢進、胃運動促進、脳腸相関

(中枢神経系と消化管の機能的関連)、成長、心機能改善、迷走神経を介した胃酸分泌促進などが知られている。このようにグレリンは多様な作用を有することから、六君子湯の投与により改善する可能性のある疾患の広がり期待できる。本症例では、六君子湯の投与による QOL の改善からスムーズに化学放射線療法を継続することができた。今後の検討課題ではあるが、六君子湯により抗癌剤治療や放射線治療による消化器症状の改善も期待できるかもしれない。

文 献

- 1) Kido, T., Nakai, Y., Kase, Y., Sakakibara, I., *et al.* : Effects of Rikkunshi-to, a traditional Japanese medicine, on the delay of gastric emptying induced by N^G-Nitro-L-arginine. *J. Pharmacol. Sci.*, **98** : 161-167, 2005
- 2) Svedlund, J., Sjodin, I., Dotevall, G. : GSRS : a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig. Dis. Sci.*, **33** : 129-134, 1988
- 3) 本郷道夫, 福原俊一, Joseph Green : 消化器領域における QOL -日本語版 GSRS による QOL 評価-。診断と治療, **87** : 731-736, 1999
- 4) Aanen, M. C., Numans, M. E., Weusten, BLAM., Smout, AJPM. Diagnostic value of the reflux disease questionnaire in general practice. *Digestion*, **74** : 162-168, 2006

GSRS could be useful for evaluation of quality of life in gastrointestinal symptoms in effective case of TJ-43

Hidenori Miyamoto, Masanori Nishioka, Nobuhiro Kurita, Kouzou Yoshikawa, Jun Higashijima, Tomohiko Miyatani, Junko Honda, and Mitsuo Shimada

Department of Digestive and Pediatric Surgery, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

We report here an effective case of Rikkunshi-to (TJ-43) for who had gastrointestinal symptoms, nausea and diarrhea, and a usefulness of GSRS for evaluation of quality of life (QOL) in gastrointestinal symptoms. A 78 year-old male developed nausea and vomiting, and was found with a well to moderately differentiated adenocarcinoma of the rectum (Ra, type2, cT2, cN0, cM0, cStageII). He would be done with neoadjuvant chemoradiotherapy following transverse colectomy. However, he had heart burn and diarrhea after colostomy. Rikkunshi-to improved these symptoms. In GSRS, pre-and post-treatment of the total score decreased 3.9 to 2.0. The GSRS is a good relationship to QOL in gastrointestinal symptoms.

Key words : GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), QOL, TJ-43

症例報告

巨大直腸 gastrointestinal stromal tumor (GIST) の1切除例

金村 普史, 和田 大助, 中尾 寿宏, 中川 靖士, 日野 直樹,
三宅 秀則, 山崎 眞一, 福本 常雄, 惣中 康秀, 島田 光生*,
露口 勝

徳島市民病院外科, *徳島大学大学院器官病態修復医学講座臓器病態外科

(平成19年5月23日受付)

(平成19年5月28日受理)

比較的まれな直腸gastrointestinal stromal tumor(GIST)を経験したので報告する。症例は75歳女性。子宮脱出があり, 近医婦人科の検診で異常を指摘された。精査を行い, 直腸 GIST を疑われ手術目的で当科紹介された。注腸では直腸右側の壁外性腫瘤像を認め, CTでは8 cm大の辺縁平滑で内部不均一の造影効果を示す腫瘤として認められた。MRI では腔壁後方・直腸右側に接し, 中心部は T1/T2にて不均一な high intensity を示した。直腸腔中隔腫瘍 (GIST 疑い) の診断で手術を行った。経腔的に腫瘍を摘出しようとしたが, 腫瘍が大きく直腸粘膜を残して切除することは困難であり, また腫瘍は迅速病理で GIST (low-grade malignancy) が疑われるとの回答であったため, 腹会陰式直腸切断術を施行した。腫瘍は, 肉眼的に10×5 cm 大, 出血, 壊死のやや目立つ腫瘤であり, 組織学的には紡錘形細胞が束状に錯綜しながら, 固有筋層内を主座に増殖し, 一部漿膜下織への浸潤性増殖を認めた。免疫組織染色で, c-kit 弱陽性, CD34 陽性, α-SMA 陰性, S-100陰性, MIB-1 index 約20%であり, GIST, malignant (中リスク相当) と診断された。現在, 術後2年目で再発は認めていない。直腸 GIST は経肛門的・経腔的に切除可能な例もあるが, 局所再発することもあり, 症例に応じた術式選択が必要と考えられる。

免疫組織学的進歩により従来の間葉系腫瘍が gastrointestinal stromal tumor (GIST) と分類されるようになり, 報告例が増えてきている。今回われわれは, 比較的まれな直腸巨大 GIST の1切除例を経験したので報告する。

症 例

患者: 75歳 女性

主訴: 子宮下垂

既往歴: 53歳, 甲状腺腫瘍摘出。60歳, 縦隔腫瘍手術。

62歳, 気管支拡張症で左肺舌区切除。72歳, 甲状腺腫瘍再発手術。

現病歴: 子宮脱出があり, 近医婦人科で検診を受け腫瘍を指摘された。他病院で CT 等精査を行い, 直腸 GIST 疑われ当科紹介された。

入院時現症: 直腸診にて直腸右側～腔後壁に弾性軟な腫瘤を触知。直腸粘膜には異常所見は認めず。

入院時検査成績: 血液, 生化学的検査に異常は認めなかった。腫瘍マーカーは, CEA 3.2ng/ml, CA19-9 10.4 U/ml と正常範囲内だった。

注腸造影 X 線検査 (図1): 直腸下部右側～前壁に辺縁



図1 注腸造影 X 線検査: 直腸下部右側～前壁に辺縁平滑な腫瘤影を認めた。

平滑な腫瘤影を認めた。

骨盤 CT (図 2) : 8 cm 大の辺縁平滑で内部不均一の造影効果を示す傍直腸腫瘤を認めた。

骨盤 MRI (図 3) : 膈壁後方・直腸右側に接し, 中心部は T2にて不均一な high intensity を示す腫瘍を認めた。以上から, 直腸膈中隔腫瘍 (GIST 疑い) の診断で手術を行った。

手術所見 : 経膈的に腫瘍を摘出しようとしたが, 腫瘍が大きく直腸粘膜を残して切除することは困難であり, また腫瘍は迅速病理で GIST (low-grade malignancy) が疑われるとの回答であったため, 直腸切断, 人工肛門造設術を施行した。

切除標本 (図 4) : 肉眼的に 10×6 cm 大, 中心部は出血, 壊死のやや目立つ腫瘍。

病理組織学的所見 (図 5) : HE 染色では紡錘形細胞が束状に錯綜しながら固有筋層内を主座に増殖し, 一部漿膜下織への浸潤性増殖を認めた (図 5 a, b)。免疫染色では, c-kit 弱陽性 (図 5 d), CD34 陽性 (図 5 c), α -SMA



図 2 骨盤 CT : 8 cm 大の辺縁平滑で内部不均一の造影効果を示す傍直腸腫瘤を認めた。

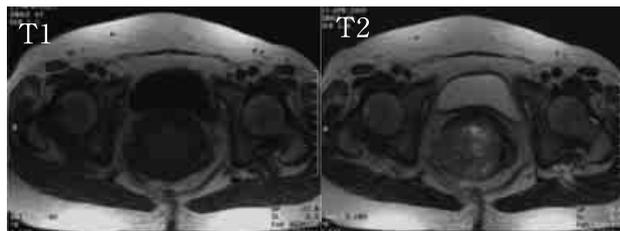


図 3 骨盤 MRI : 膈壁後方・直腸右側に接し, 中心部は T2にて不均一な high intensity を示す腫瘍を認めた。

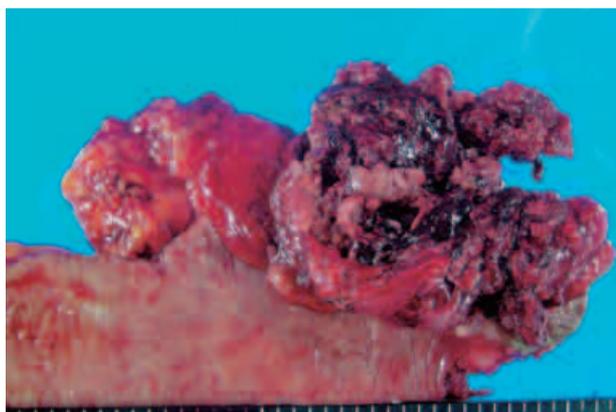


図 4 切除標本 : 肉眼的に 10×6 cm 大, 中心部は出血, 壊死のやや目立つ腫瘍。

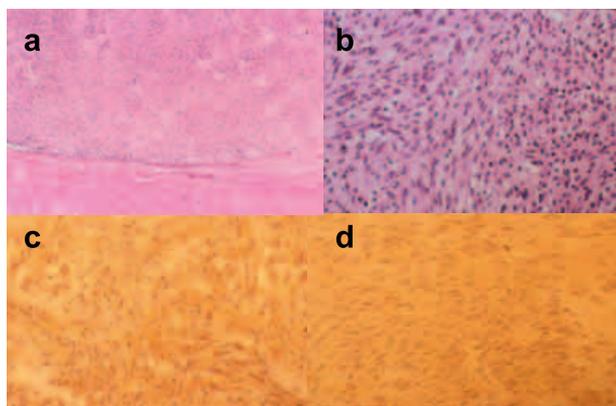


図 5 病理組織学的所見 : 紡錘形細胞が束状に錯綜しながら固有筋層内を主座に増殖し, 一部漿膜下織への浸潤性増殖を認めた。免疫染色では, c-kit 弱陽性, CD34 陽性, α -SMA 陰性, S-100 陰性, MIB-1 index 20~25% 程度であり, GIST, malignant (中リスク相当) と診断された。

a : HE×50, b : HE×100, c : CD34×100, d : c-kit×100

陰性, S-100 陰性, MIB-1 index 20~25% 程度であり, GIST, malignant (中リスク相当) と診断された。現在, 術後 2 年目で再発は認めていない。

考 察

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) は, 消化管の蠕動運動のペースメーカーとして働く Cajal 細胞由来の腫瘍で, 筋原性腫瘍や神経原性腫瘍も含めた消化管間葉系腫瘍のうちの 80~90% を占める^{1,2)}。Rosai³⁾ は消化管の間葉系腫瘍を総括して広義の GIST とし, ①筋原性への分化を示すもの (smooth muscle type), ②神経原

性への分化を示すもの (neural type), ③混合型 (combined smooth muscle-neural type), ④いずれの分化も示さないもの (uncommitted type) と分類し, ④を狭義の GIST とした。廣田⁴⁾, Chan⁵⁾は消化管筋層に存在し, 消化管の蠕動運動のペースメーカーとして働く Cajal 細胞由来の腫瘍が広義の GIST の大部分を占めており, その発症には c-kit 遺伝子異常が関与し, その産物の c-kit がマーカーとなることを報告した。近年, 免疫染色のマーカーとして, 筋原性では Desmin と α -SMA, 神経原性では S-100蛋白, vimentin および NSE, いずれにも属さないものでは c-kit と CD34 が同定された。現在, 消化管間葉系腫瘍の総称は, gastrointestinal mesenchymal tumor (GIMT) と呼ばれ, 通常は c-kit あるいは CD34 が陽性となるものを GIST と分類しているが, これらの一方あるいは両方が陰性のものもある。

消化管の間葉系腫瘍は全消化管腫瘍の 0.2~0.5% 程度であり, GIST の発生頻度は, 胃 (60~70%), 小腸 (20~30%), 大腸 (5~10%), 食道 (3~5%) の順で, 直腸原発の GIST は比較的稀である¹⁾。GIST 全体のうち 30~40% が臨床的に悪性の経過をとり, 直腸 GIST は悪性のことが多い²⁾。直腸 GIST は中年以降に好発し, 男女比では 7:3 で男性に多い⁶⁾。

直腸 GIST の症状としては, 腫瘍の圧排による便秘・排尿障害・腹痛などがある。直腸指診では粘膜下腫瘍様に触知し, 時に潰瘍を伴う。

画像所見としては, 周囲臓器を圧排するように膨張性に発育し血流は比較的豊富で CT では造影効果を認める比較的境界明瞭な腫瘍として描出される⁷⁾。注腸検査では直腸の外部からの圧排所見を示し, CT・MRI 検査では辺縁平滑な腫瘍であり, 増大すると中心出血・壊死をきたすことがある。また直腸 GIST は他の消化管由来の GIST に比し, 経肛門的生検が可能であり術前に免疫染色による確定診断が得られる場合もある⁸⁾。

免疫組織学的分類における臨床的意義については現状では乏しく, 悪性度の判定因子としては従来通り腫瘍最大径 (5 cm 以上), 腫瘍壊死の有無, 核分裂像 (5/50 HPF 以上) などで判断し⁹⁾, また CT 検査において腫瘍径 5 cm 以上, 嚢胞成分の有無, 境界の性状が悪性度との相関がみられるとの報告もみられる⁷⁾。

GIST の治療は切除可能であれば外科的切除が第一選択であり, リンパ節転移はまれで, 系統的リンパ節郭清は必要ないとされている。直腸 GIST の術式は, 報告例の多くに直腸切断術が施行されているが, 患者の QOL

を考慮し経肛門的・経腔的に切除した例も散見される¹⁰⁾。局所再発することもあり, 症例に応じた術式選択が必要と考えられる。

近年, GIST に対する薬物療法として, c-kit 遺伝子の tyrosine kinase 阻害剤である imatinib mesylate が切除不能や再発・転移例において有用であるとの報告がなされている¹¹⁾。現在, 切除不能・再発例のみの適応であるが, 自験例のように局所進展した症例に対しては, 病巣を縮小させ周囲臓器の温存を図るとともに, 治癒切除の可能性を高めるために術前補助療法として imatinib mesylate の投与を先行させることも, 今後考慮しうるものと考えられた。

結 語

比較的まれな直腸gastrointestinal stromal tumor (GIST) を経験した。

直腸 GIST は経肛門的・経腔的に切除可能な例もあるが, 局所再発することもあり, 症例に応じた術式選択が必要と考えられた。

文 献

- 1) 西田俊朗, 大森 健, 松田 暉: Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) の診断と治療の現状と問題点. 外科治療, 89: 691-700, 2003
- 2) Miettinen, M., Sarlomo-Rikala, M., Lasota, J.: Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. Hum. Pathol., 33: 1213-1220, 1999
- 3) Rosai, J.: Stromal tumor. Ackerman's Surgical Pathology 8th Ed. Mosby-Year Book, St Louis, Chicago, 1996, pp. 645-647
- 4) 廣田誠一: Cajal の介在細胞 - その分化と腫瘍化における c-kit 遺伝子の役割 -. 病理と臨, 17: 395-400, 1999
- 5) Chan, J. C. K.: Mesenchymal tumors of gastrointestinal tract: A paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT, and now GIPACT), implication of c-kit in genesis, and yet another of the many emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal disease? Adv. Anat. Pathol., 6: 19-40, 1999

- 6) Miettinen, M., Furlong, M., Sarlomo-Rikala, M., *et al.* : Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in rectum and anus. *Am. J. Surg. Pathol.*, 25 : 1121-1133, 2001
- 7) 望月健太郎, 植田瑞穂, 塩沢 哲 他: 消化管間葉系腫瘍 (GIST) の画像診断: CT による悪性度の評価. *日本医放会誌*, 67 : 200-213, 2003
- 8) 木村文彦, 三好秀幸, 国府育央, 山本正之 他: 免疫組織学的検索にて術前診断した直腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *日臨外会誌*, 65 : 2421-2426, 2004
- 9) 上原圭介, 長谷川洋, 小木曾清二, 坂本英至 他: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) の免疫組織学的分類の臨床的検討. *日臨外会誌*, 62 : 2874-2877, 2001
- 10) 松本欣也, 小田原一哉, 豊田 剛, 渡辺英生 他: 直腸腔中隔に発生した gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *日消外会誌*, 39 : 417-421, 2006
- 11) Demetri, G. D., von Mehren, M., Blanke, C. D., Van den Abbeele, A. D., *et al.* : Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.*, 347 : 472-480, 2002

A case of giant gastrointestinal stromal tumor of the rectum

Hirofumi Kanemura, Daisuke Wada, Toshihiro Nakao, Yasushi Nakagawa, Naoki Hino, Hidenori Miyake, Shinichi Yamasaki, Tsuneo Fukumoto, Yasuhide Sounaka, Mitsuo Shimada, and Masaru Tsuyuguchi*

*Department of Surgery, Tokushima Municipal Hospital, Tokushima, Japan; and *Department of Digestive and Pediatric Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A 75-year old woman, complaining of prolapse of the uterus, was detected a giant tumor in the rectum by abdominal CT scan. Enhanced CT revealed a heterogeneous mass in the pelvic cavity measuring 8 cm. MRI demonstrated a mass in the rectovaginal septum, showing heterogeneous high intensity on T1 and T2 weighted image. Abdominoperineal excision of the rectum was performed. Macroscopically, the resected specimen showed a solid tumor with central hemorrhagic necrosis, 10×5 cm in size. Histological examination showed fascicular proliferated spindle-shaped cells invaded to subserosa. Immunohistochemical studies showed a GIST of the rectum with positive staining for c-kit and CD34, and negative staining for α -SMA, S-100 protein. No evidence of recurrence has been found in the 2 years since. We report a case of giant GIST of the rectum. Because the risk of the recurrence depends on operation curability adequate resection margin is needed for surgical approach for GIST.

Key words : gastrointestinal stromal tumor, rectum, c-kit

症例報告

十二指腸下行脚に発生した多発性出血性十二指腸潰瘍の1例

吉田卓弘, 後藤正和, 山井礼道, 清家純一, 本田純子,
丹黒章

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制御外科学分野

(平成19年6月4日受付)

(平成19年6月14日受理)

十二指腸下行脚の多発性出血性十二指腸潰瘍に対し、内視鏡的止血術、動脈塞栓術および手術を施行し治療したので報告する。症例は50代の男性。潰瘍性大腸炎術後に多臓器不全を発症、間欠的に回腸人工肛門からの多量下血があり、上部消化管内視鏡検査で Vater 乳頭からの活動性出血と考えられた。ハイリスクであり、薬物治療を優先させたが、発症から11日目に多量出血をきたし緊急腹部血管造影を施行した。総肝動脈・胃十二指腸動脈からの造影では血管外漏出は認めず、下臍十二指腸動脈からの造影で漏出像を認め、コイル塞栓術を施行したが、再出血を繰り返し、3日間にわたり3回の動脈塞栓術を行い、最終的に胃十二指腸動脈、臍十二指腸動脈を塞栓した。その後も再出血があり手術治療に踏み切った。Vater 乳頭近傍に十二指腸潰瘍を確認し、直視下に縫合止血した。術後、新たに十二指腸下行脚の出血性潰瘍を発症したが、これはクリップにより止血できた。

はじめに

出血性胃・十二指腸潰瘍に対しては、ほとんどの場合において内視鏡的止血術が可能であるが¹⁻⁴⁾、時に内視鏡的に止血困難な症例に遭遇することがある⁵⁻¹¹⁾。今回われわれは、集学的治療を要した十二指腸下行脚に多発した出血性十二指腸潰瘍の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：50歳代、男性。

主訴：下血

既往歴：胃潰瘍（組織鏡検法、血清抗 *Helicobacter pylori* 抗体検出法にて *H. pylori* 陰性）

現病歴：潰瘍性大腸炎術後3週間目に感染源不明のまま Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) による敗血症、急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome)、播種性血管内凝固症 (Disseminated Intravascular Coagulation) を発症し、集中治療室 (Intensive-Care Unit) に緊急入室となった。多臓器不全にて人工呼吸管理、持続血液濾過透析 (Continuous Hemodiafiltration) を必要とした。ICU 入室後3週間目になり ARDS は改善傾向にあったが、間欠的に CHDF を必要としていた頃、消化管出血が出現し、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) による薬物治療を優先したが出血が繰り返され、発症から11日目に多量の消化管出血をきたした。

現症（初回緊急腹部血管造影施行時）：

意識 鎮静下にあるも意識障害なし。気管切開にて人工呼吸管理中。血圧90/52mmHg 脈拍90回/分 体温36.2℃ 皮膚・眼球の黄染あり。腹部膨満、腹水の貯留あり。

血液検査所見（初回緊急腹部血管造影施行時）：

WBC 17000/ μ l Hb 6.7g/dl HCT 20.1% PLT 20.3万/ μ l GOT 29IU/l GPT 13IU/l LDH 205IU/l T-Bil 9.7mg/dl

ALP 427IU/l γ -GTP 63IU/l TP 5.2g/dl BUN 36mg/dl Cr 4.53mg/dl Na 148mEq/l K 3.5mEq/l Cl 107mEq/l AMY 143IU/l CRP 4.07mg/dl

PT 11.6sec PT-INR 1.13 APTT 37.4sec Fibrinogen 350mg/dl

発症前後の臨床経過：(Fig. 1)。

上部消化管内視鏡検査：

TAE 3回目の前には側視鏡にて Vater 乳頭部を観察し、開口部からの出血を認めたことから、胆道出血の可能性を最も考えていた (Fig. 2)。

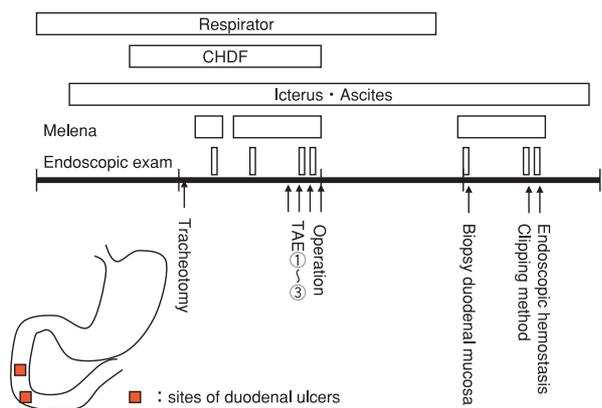


Fig. 1: A clinical course around duodenal hemorrhage and schema of the site of hemorrhage

Multiple duodenal ulcers appeared beside the Vater's papilla and anal side of this at the 2nd portion. These ulcers were suspiciously acute and multiple ulcerative lesions.

緊急腹部血管造影ならびに動脈塞栓術:

TAE を3日間にわたり3回施行することとなった。初回は、下臍十二指腸動脈からの造影で extravasation を認め、前下臍十二指腸動脈を選択的に塞栓させた。しかし、再出血時には前上臍十二指腸動脈の分枝からの出血を認めた。TAE に伴う虚血性合併症を避けるために最

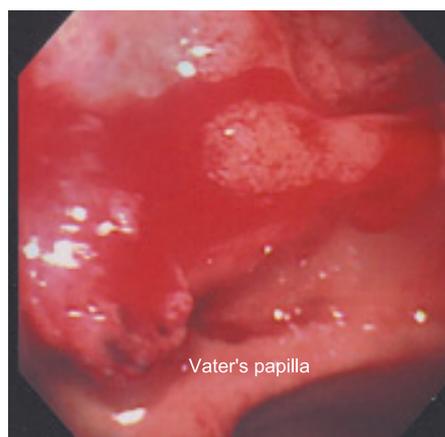


Fig. 2: Endoscopic examination

Endoscopy showed active hemorrhage at the site of Vater's Papilla and possibility of hemobilia was thought about by endoscopic findings.

小限のコイル塞栓を施行したが、最終的には胃十二指腸動脈 (以下 GDA), 下臍十二指腸動脈 (以下 IPD), 前上臍十二指腸動脈 (以下 ASPD), 後下臍十二指腸動脈 (以下 PSPD) を塞栓しても止血不能であった。(Fig. 3 A-3 D)。

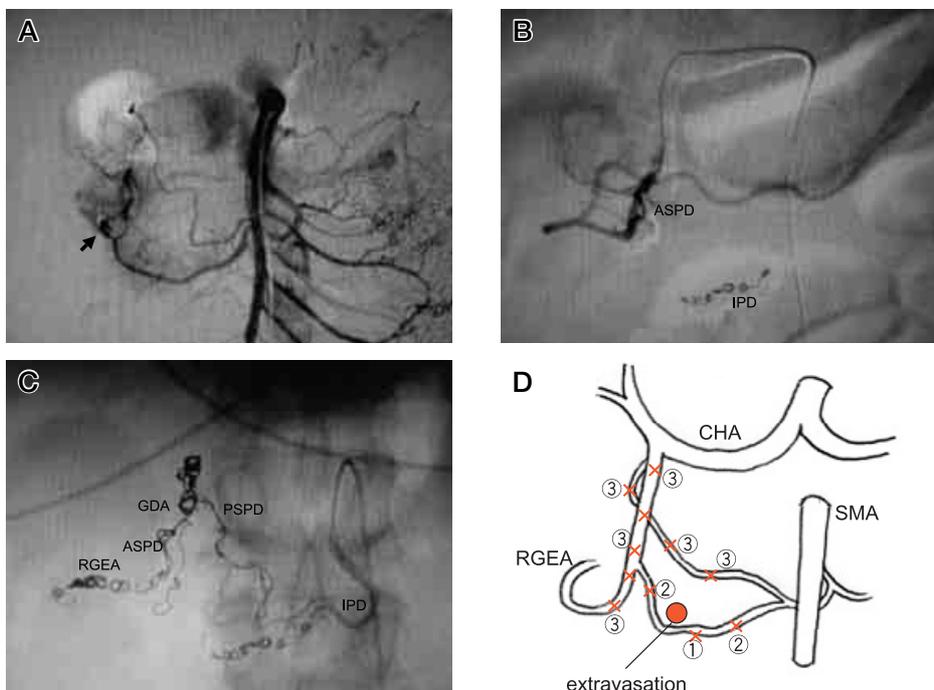


Fig. 3: Abdominal angiography

- A: TAE (first) Embolization performed for AIPD by two 2mm coils and one 3 mm coil.
- B: TAE (second) Embolization performed for ASPD by three 2mm coils.
- C: TAE (third) Embolization performed for RGEA, PSPD, GDA and proximal IPD by coils.
- D: Schema of embolization by coils ① IPD → ② ASPD+IPD → ③ GDA+RGEA+PSPD

手術術式ならびに手術所見：

腹部正中切開にて経十二指腸的十二指腸潰瘍縫合止血，胆嚢摘出術，術中胆管造影，胆道鏡検査を施行した。胆道内に出血源はなく十二指腸潰瘍からの出血であった (Fig. 4)。

下血の発症から初回 TAE までの濃厚赤血球の輸血量は22単位で，初回 TAE から手術治療までは18単位であった。

術後経過：

手術止血後も再発予防のため薬物治療中であったが，下血を発症し，上部消化管内視鏡検査を施行した。切開縫合した十二指腸壁には肉芽組織を認めるのみで，さらに肛門側の十二指腸下行脚に出血性潰瘍を認めた。これは内視鏡的にクリッピングで止血可能であり，ストレス性の急性十二指腸潰瘍と考えられた。

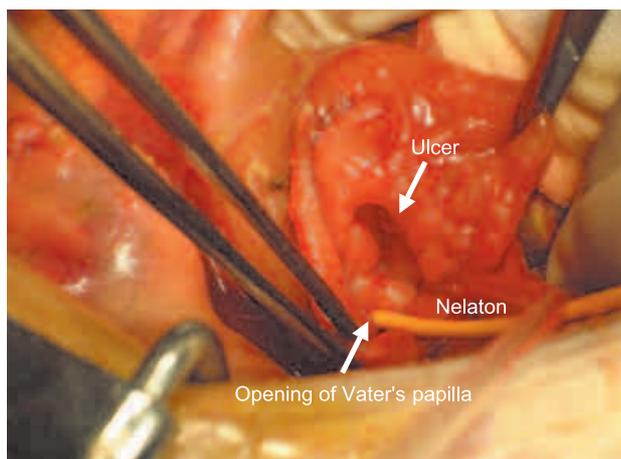


Fig. 4: Operation findings

Cholecystectomy and intraoperative cholangioscopy was performed due to possibility of hemobilia and cholangioscopy did not show hemorrhagic lesion.

Nelaton catheter was took through the Vater's papilla. Duodenal ulcer existed with vessels beside the Vater's papiila.

考 察

上部消化管出血の約半数以上は，胃潰瘍，十二指腸潰瘍，急性胃粘膜病変などの酸に起因する病変からの出血であり，H2-blocker や PPI による薬物療法の治療効果，予防効果の有用性が確認されている¹²⁾。Omeprazole 注射剤の有効性の報告では，投与後36時間以内に止血が得られた割合は84%，72時間以内では98%であり，内視鏡止血術などの前処置の行われなかった症例，湧出性の出

血例，露出血管を有する症例に対しても高い止血効果を認めている。一方，止血無効例は3例あり，胃潰瘍，十二指腸潰瘍，急性ストレス潰瘍であり，十二指腸に多いという傾向はなかった。また，内視鏡的止血術を必要とする上部消化管出血でも，その80~100%において内視鏡的に止血が得られると報告されており¹⁻⁴⁾，大部分の出血性胃十二指腸潰瘍は，薬物治療や内視鏡的止血術にて治療可能である。

自験例は，PPI 投与により止血が得られず，また，手術後に PPI の静脈内投与やその他の粘膜保護剤の経管投与を行っていたが，新たな部位に出血性十二指腸潰瘍が出現しており，再発予防の点でも，抗潰瘍剤，粘膜保護剤は無効であり，Vater 乳頭から肛門側という酸分泌の影響の少ない部位であることが一因であると思われた。

一般に十二指腸潰瘍の好発部位は，球部の小彎または前壁であるが，急性潰瘍は多発性で好発部位は特にないとされている。自験例のように十二指腸下行脚に発生した出血性十二指腸潰瘍の報告は稀である^{10,13)}。本間ら¹¹⁾の TAE を施行した出血性十二指腸潰瘍の13例の集計では，出血部位に記載のある9例10病変のうち，10病変全てが十二指腸球部であり，そのうち8病変が球部後壁と，内視鏡的に止血困難な症例に球部後壁の症例が多かった。

十二指腸出血の診断については，自験例では，手術までに4度の内視鏡検査を施行したが，側視鏡でも観察が困難であり Vater 乳頭開口部からの出血と考えていた。また，出血の部位の同定のため MDCT を施行したが TAE 後のコイルのアーチファクトもあり部位診断にはつながらず，胆道出血と誤認し，単純な縫合止血のみで止血できない可能性があることから，TAE による止血不成功時にも手術の決定が遅れることになったと反省している。一時止血が得られている時期に再度内視鏡検査をすることにより潰瘍の同定が可能であったかもしれない。

内視鏡的に止血不可能な場合の出血性十二指腸潰瘍の治療方針については，今井ら⁹⁾は，IVR が有用であったと報告しつつも，過去10年間に於いて，胃潰瘍は内視鏡的に100%完全止血可能であったが，十二指腸潰瘍には5%程度の止血不能例があり，これらには今まで全例緊急手術を選択してきたと述べており，その理由に，十二指腸の動脈性出血は複雑な血行支配のため胃潰瘍のような高い止血効果が期待できないことがあること^{4,14-16)}や，また仮性動脈瘤を認めることが少なく大量出血をきたすことがあるということ^{17,18)}をあげている。手術可能な症

例では、手術治療が優先されるべきであると考えられるが、手術が躊躇されるような高齢、心疾患既往、抗凝固剤服用中などの high risk 患者では、IVRは低侵襲であり有効な治療法であると考えられる^{5,7)}。自験例は、high risk 患者であり、IVR のよい適応であったと考えられるが、TAE による止血は不成功であった。幸い TAE による止血治療の間にも全身状態が回復したことから、手術治療にて止血することができた。

TAE の塞栓術の手技については、本間ら¹¹⁾は GDA の TAE においては、TAE 後に血行が変わるため、出血部位の近位と遠位、それもなるべく限局的にコイルによる塞栓を行うことを勧めている。豊田ら⁵⁾は、GDA 領域からの出血に対しては PSPD と ASPD を含めて GDA をある程度長い範囲を塞栓することではほぼ全例止血できるとしている。また出血性十二指腸潰瘍に対する TAE の 13 例 14 病変での集計¹¹⁾では、広範囲の動脈塞栓を行わなくとも IPD (3 例) または ASPD (2 例) の TAE のみで止血が得られていた。塞栓物質は、微小循環障害をきたしにくいことから、マイクロコイルを第一選択とする報告¹¹⁾があるが、スポンゼル¹¹⁾や 500 ミクロン以上の polyvinyl alcohol (PVA) 粉末¹⁶⁾、ヒストアクリル⁵⁾を併用してより末梢における止血を試み、合併症なく良好な止血効果を得ている。TAE 後の合併症では、D3 郭清の胃癌術後の十二指腸出血の 1 例で十二指腸梗塞の報告¹⁴⁾や、上および下臍十二指腸動脈の両方を塞栓した 6 例中 1 例で臍壊死の報告¹⁹⁾があり、手術などにより正常血行が分断された状態では、特に動脈塞栓術後の虚血性合併への十分な経過観察が必要である。

結 語

十二指腸下行脚に多発性出血性十二指腸潰瘍を発症した 1 例を経験した。出血性十二指腸潰瘍は内視鏡または動脈塞栓術で止血困難なことがあり、自験例では、止血困難の原因として Vater 乳頭の近傍という部位による観察困難と臍頭部の豊富な血流支配にはコイル単独では塞栓が不十分であった可能性が考えられた。十二指腸下行脚の出血性潰瘍は比較的まれであるが、内視鏡的止血術、動脈塞栓術に奏効しにくい傾向があることを考慮し、治療にあたるべきである。

文 献

- 1) 七澤 洋, 田中三千雄: マイクロ波凝固法. 消内視鏡, 8: 1193-1196, 1996
- 2) 大下芳人: 上部消化管出血に対する内視鏡的レーザー止血法の基礎. 臨床的検討. Gastroenterol Endosc, 25: 823-832, 1983
- 3) 羽鳥知樹, 佐川 寛, 水入紘造: 出血性胃潰瘍に対する純エタノール局注止血法; 再出血例と色素混入法の検討. Gastroenterol Endosc., 29: 1416-1422, 1987
- 4) 浅木 茂: 噴出性出血に対する純エタノール局注法の効果 - 血管塞栓術, 緊急外科手術との関連から - . 消内視鏡, 13: 1775-1781, 2001
- 5) 豊田秀徳, 中野 哲, 武田 功: 出血性胃・十二指腸潰瘍に対する非手術的治療 - 内視鏡的止血および TAE による止血の限界と手術適応 -. 日腹部救急医学会誌, 14: 335-342, 1994
- 6) 中沢和之, 新垣直樹, 留置辰治: 動脈塞栓術にて止血し, 内視鏡的に止血コイルを観察しえた出血性十二指腸潰瘍の 1 例. 消化器科, 39: 579-582, 2004
- 7) Ripoll, C., Banares, R., Beceiro, I., Menchén, P., *et al.*: Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. J. Vasc. Interv. Radiol., 15: 447-450, 2004
- 8) 村上三郎, 大久保雄彦, 辻 美隆, 坂田秀人 他: 内視鏡的止血術から緊急手術に移行した出血性胃十二指腸潰瘍症例の検討. 外科, 66: 327-331, 2004
- 9) 今井聡子, 井上義博, 藤野靖久, 小野寺誠 他: Interventional radiology が有効であった内視鏡的止血不能出血性十二指腸潰瘍の 1 例. 岩手医誌, 56: 51-54, 2004
- 10) 竹上智浩, 安田秀喜, 仲 秀司, 山崎将人 他: 消化管出血における非手術治療の限界 - なぜ緊急手術の必要性 -. 日腹部救急医学会誌, 26: 529-533, 2006
- 11) 本間 宙, 神山知子, 太田祥一: 出血性十二指腸潰瘍に対する IVR 治療. 消内視鏡, 17: 1967-1971, 2005
- 12) 三好秋馬, 青木照明, 松尾 裕: 上部消化管出血に対する Omeprazole 注射剤の臨床的研究. 薬理と治療, 23: 49-59, 1995
- 13) 村田希吉, 遠藤正章, 柴崎 至, 諸橋 一 他: 難治性十二指腸球後潰瘍を伴った臍頭部動・静脈奇形の 1 例. 手術, 59: 1859-1863, 2005

- 14) 岡崎正敏, 東原秀行: 消化管動脈性出血に対する救急動脈塞栓術 消化器病セミナー70 消化器疾患に対するIVR. 打田日出夫編. へるす出版, 東京, 1998, pp. 17-23
- 15) 青木 茂: 消化管出血の診断とIVR. 治療学, 33: 1197-1205, 1999
- 16) 草野正一, 加地辰美: 血管系IVR—適応, 外科的処置との関連, 方法, 限界 動脈性消化管出血. 消化器外科, 22: 1573-1577, 1999
- 17) 東原秀行: 腹部領域動脈性出血に対する塞栓術と異物除去. INNERVISION, 12(11): 8-13, 1997
- 18) 橋本 統, 栗林幸夫: 消化管出血の血管造影・IVRによるマネージメントの現状. 臨外, 56: 1589-1593, 2001
- 19) Bell, S. D., Lau, K. Y., Sniderman, K. W.: Synchronous embolization of the gastroduodenal artery and the inferior pancreaticoduodenal artery in patients with massive duodenal hemorrhage. J. Vasc. Interv. Radiol., 6: 531-536, 1995

A case of multiple hemorrhagic ulcers of the descending duodenum

Takahiro Yoshida, Masakazu Gotou, Hiromichi Yamai, Junichi Seike, Junko Honda, and Akira Tangoku

Department of Oncological and Regenerative Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

We report a case of multiple hemorrhagic ulcers of the descending duodenum treated successfully surgical suture and endoscopic clipping after transcatheter arterial embolization (TAE). A 50 level year-old man was treated in intensive care unit because of multiple organ failure by MRSA infection after operation of ulcerative colitis. Massive intermittent melena from ileostomy was occurred and an endoscopic examination revealed mucosal erosion with massive bleeding from the Vater's papilla. Emergency abdominal angiography was performed because the condition of the patients was poor. Angiography of common hepatic artery and gastroduodenal artery didn't show extravasation. An extravasation of the inferior pancreaticoduodenal artery was revealed and a hemostasis was performed with metal coil embolization. But the hemorrhage occurred repeatedly three days after TAE. We embolized the gastroduodenal artery and the pancreaticoduodenal artery. We performed surgery after three times TAE. We identified the duodenal ulcer with an exposed blood vessel beside the Vater's papilla and complete hemostasis was achieved by suturing ulcer through the incision of the anterior wall of the duodenum. The other hemorrhagic duodenal ulcer of the 2nd portion occurred 25 days after the operation, and this hemorrhage could be treated by the endoscopic hemostasis using clip.

Key words : duodenal ulcer, transcatheter arterial embolization

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、CDもしくはUSBメモリーのいずれか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,

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 兒 金 山 博 臣
 中 堀 豊 馬 原 文 彦
 森 俊 明

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 Hiro-omi KANAYAMA
 Yutaka NAKAHORI Fumihiko MAHARA
 Toshiaki MORI

*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3 Cbl-b^{-/-}マウスの脂肪組織におけるマクロファージの浸潤
- (A)20週齢の Cbl-b^{-/-}マウスの脂肪組織を用いてヘマトキシリン・エオジン染色を行った。ADIは脂肪細胞，SVは内皮細胞，脂肪前駆細胞，白血球，マクロファージなどからなる細胞群を示す。
- (B)20週令の Cbl-b^{-/-}マウスを用いて脂肪組織の免疫染色を行った。赤はLaminin（細胞膜），緑はCD68（マクロファージ），青はHoechst33342（核）を示す。（本号112頁に掲載）

複写される方へ

本会は下記協会に複写に関する権利委託をしていますので、本誌に掲載された著作物を複写したい方は、同協会より許諾を受けて複写して下さい。但し(社)日本複写権センター(同協会より権利を再委託)と包括複写許諾契約を締結されている企業の社員による社内利用目的の複写はその必要はありません。(社外頒布用の複写は許諾が必要です。)

権利委託先：(中法)学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル

電話：03-3475-5618 FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

なお、著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、学術著作権協会では扱っていませんので、直接、四国医学雑誌編集部へご連絡下さい。(TEL：088-633-7104)

また、アメリカ合衆国において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

Phone：1-978-750-8400 FAX：1-978-646-8600

Notice for Photocopying

If you wish to photocopy any work of this publication, you have to get permission from the following organization to which licensing of copyright clearance is delegated by the copyright owner.

<All users except those in USA>

Japan Academic Association for Copyright Clearance, Inc. (JAACC)

6-41 Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Phone：81-3-3475-5618 FAX：81-3-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

<Users in USA>

Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

Phone：1-978-750-8400 FAX：1-978-646-8600

四国医学雑誌 第63巻 第3, 4号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

平成19年8月20日 印刷

平成19年8月25日 発行

発行者：松本俊夫

編集者：安友康二

発行所：徳島医学会

お問合わせ：四国医学雑誌編集部

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部

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
代表者 安友康二

印刷所：教育出版センター