

四国医学雑誌

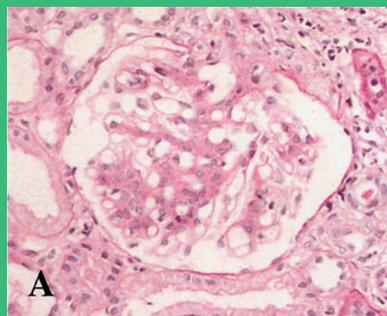
第64巻 第1,2号 (平成20年4月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

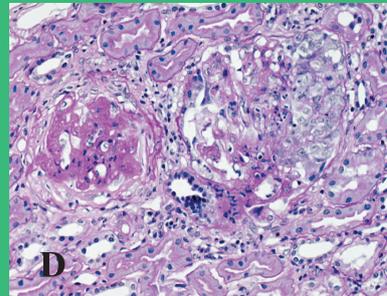
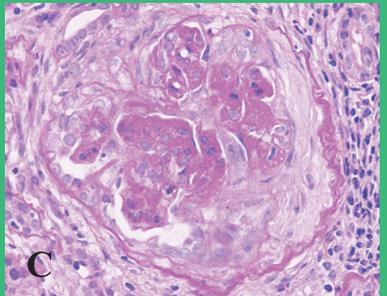
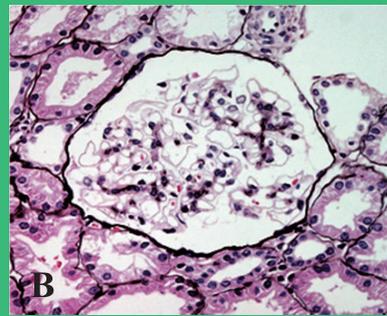
Vol. 64, No. 1,2 (April 25, 2008)

特集：基礎医学研究の活性化を目指して

治療前



治療後



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

64巻1, 2号 目次

特集：基礎医学研究の活性化を目指して

特集のはじめに	福井 義浩	1
基礎研究者からみた現状	藤木 通弘	2
若手研究者の育成：今後求められるもの	坂口 末廣	7
臨床現場からの提言	馬原文彦	10
地域医療の充実と基礎医学研究は両立するか？	谷 憲治	15
特集の最後に	國友 一史	19

総説：教授就任記念講演

小児の慢性腎臓病（CKD）の病態と治療戦略	香美 祥二	20
-----------------------	-------	----

症例報告：

腹腔鏡下に切除した腹腔内出血をきたした胃 gastrointestinal stromal tumor の1例	宇都宮 俊介他	26
小腸間膜デスモイド腫瘍の1例	湯浅 康弘他	31
過去5年間における徳島県下で発見された身元不明死体の身体特徴について — 東南海・南海地震に備えて —	石上 安希子他	35
進行性動脈硬化性病変に対し、詳細な病理組織学的検討を行い得た 高Lp(a)血症合併2型糖尿病の1例	鶴尾 美穂他	41
膵頭十二指腸切除を行った肝・膵・十二指腸浸潤、内瘻形成結腸癌	安藤 道夫他	47
虫垂粘液嚢胞腺癌の5例	黒田 武志他	52
消化器癌の化学療法中に生じた pinch-off syndrome の3症例	開野 友佳理他	57

学会記事：

第20回徳島医学会賞受賞者紹介	首藤 恵泉 鶴尾 美穂	62
第236回徳島医学会学術集会（平成19年度冬期）		64

投稿規定

Vol. 64, No. 1, 2

Contents

Special Issue : How can we promote basic medical research?

Y. Fukui : Introduction of the Special Issue	1
N. Fujiki : How can we reenergize basic research at medical schools in Japan?	
-basic research situation in the US as a comparison to Japan-	2
S. Sakaguchi : Young scientists and basic research in medical sciences	7
F. Mahara : Activation of the basic medicine-an approach from the clinical side	10
K. Tani : The relationship between community medicine and basic medical research	15
K. Kunitomo : Result of the Special Issue	19

Review :

S. Kagami : New strategy in the management for children with chronic kidney disease (CKD) ...	20
---	----

Case reports :

S. Utsunomiya, et al. : Laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumor of the stomach with hemoperitoneum : a case report	26
Y. Yuasa, et al. : A case of mesenteric desmoid tumor	31
A. Ishigami, et al. : The main grounds of the personal identification of unknown cadavers in Tokushima during the past 5 years, from 2002 to 2006	
-in preparation for Tounankai-Nankai earthquake-	35
M. Tsuruo, et al. : A case of type 2 diabetes mellitus showing elevated plasma lipoprotein(a) levels with various atherosclerotic lesions	41
M. Ando, et al. : A case of colo-duodenal fistula due to colon cancer, invade with liver, pancreas and duodenum	47
T. Kuroda, et al. : Five cases of mucinous cystadenocarcinoma of the appendix vermiformis ...	52
Y. Harino, et al. : Three cases of pinch-off syndrome	57

特集 基礎医学研究の活性化を目指して

はじめに：医学教育は何を目指すべきか？

福井 義 浩（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部機能解剖学分野）

基礎医学研究の活性化は難しい問題です。今回、特集のテーマとして「基礎医学研究の活性化を目指して」を選んだのは、この問題に日本における医学教育、卒後臨床研修の矛盾が凝縮していると考えたからです。

谷憲治先生が指摘しているように、日本では基礎医学の研究者（特に若手）は卒後すぐに研究をめざした者ばかりでなく臨床医学出身者が結構多いのです。基礎医学研究は彼らによって活性化されるとともに、将来臨床研究を担う優れた人材の養成にも貢献してきました。しかし卒後臨床研修制度義務化によって、研修医が都市部の大病院に集中し地方の大学病院で研修する卒業生は減少しています。基礎医学研究から学ぶことは実験技術のみでなく、研究に対する姿勢や医学を科学としてみる考え方など、将来臨床医として患者診療にあたる場合にも必要な能力です。

坂口末廣先生が述べられているように、夢または願望があってはじめて、人は何かに向かって動き始める。若手研究者を育成するためには、夢を見させること、また

は夢を持たせることが重要です。そのためには、指導者自身が熱い夢を語れなければならないし、われわれ教室運営にあたる者が心しなければならない重要な点です。

また、馬原文彦先生は臨床の立場、ご自身の日本紅班熱の原因リケッチャ発見の経験より、知的好奇心を共有することが基礎医学、臨床医学を問わず大きな喜びであり、医学生を含めた若い力を吸引する源であると述べられています。統合生理学分野の藤木通弘先生は、7年間の米国留学の経験から米国の研究システムは絶対のものではなく、日本独自の医学研究体制を構築すべきだと述べています。

われわれ研究室を主宰する者（教授、研究指導者）、大学の管理運営者（学長、理事、学部長）の義務としてぜひやらなければならないことは、若手研究者が集中して研究に打ち込める環境（システムと設備）を提供してあげることだと考えます。このことは研究指導者だけに任せるのではなく、大学（医学部）全体として取り組んでいかねばならない重要な問題です。

特集：基礎医学研究の活性化を目指して

基礎研究者からみた現状

藤木 通弘

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部情報統合医学講座統合生理学分野

(平成20年3月17日受付)

(平成20年3月26日受理)

はじめに

筆者は1999年から2年間ポストドクトラルフェローとして、また2003年から約5年間ビジティングスカラーとして、米国スタンフォード大学の睡眠研究所に留学していた。その経験から、米国の基礎医学研究をとりまく状況を通じて日本の現在の状況について考察するという視点から話をさせていただきたい。筆者の留学していたスタンフォード大学では、2006年に医学部の Andrew Fire 教授がノーベル医学生理学賞、同 Roger Kornberg 教授がノーベル化学賞を受賞するという出来事があった。スタンフォード大学が世界有数の研究施設であるということであらためて強く印象づける出来事であった。スタンフォード大学の、あるいは、米国の基礎研究を取り巻く状況の、いったいどういう点が優れているのであろうか？この事について、研究組織、資金面、人材の3つの要素について考えてみたいと思う。

1. 研究組織

図1は、筆者が留学していたスタンフォード大学の睡眠研究所の組織図である。睡眠研究所は、医学部の精神神経行動科学講座に属し、REM睡眠やREM睡眠と夢との関連の発見で有名なDement教授の元で、4つの臨床部門と2つの基礎部門からなり、Biologyの研究室や睡眠医学教育施設とも連携をとった構成をとっている。この例に見られるように、米国の医学部における講座あるいは研究組織は、臓器や疾患を重視したものになっており、それぞれの下部組織は通常は独立して機能しているが、必要に応じ協力して研究を行うことができやすい構

スタンフォード睡眠研究所の場合

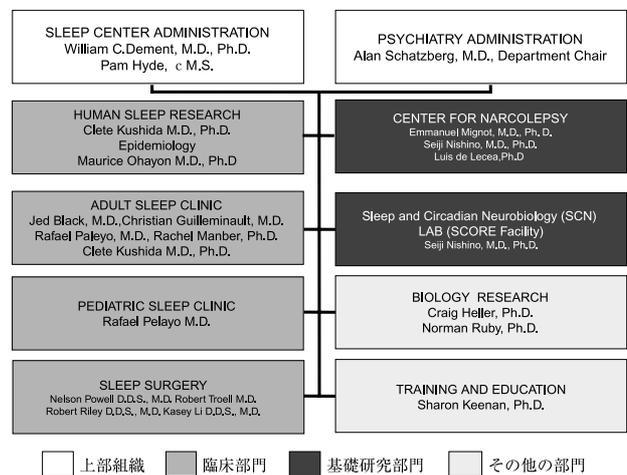


図1 米国における医学部講座の組織構成

造であるといえる。

ここで、研究室のスタッフの構成について見てみたい。Center for Narcolepsyをその例にとってみよう(表1)。大学のFacultyである主任研究者(Principle Investiga-

表1. 米国研究室スタッフ構成：Center for Narcolepsy の場合

Faculty (主任研究者：PI)	Professor	2人
	Associate Professor	1人
	Assistant Professor	0人
研究員：Research Scientist		2人程度
研究助手：Research Assistant		5人程度
技術員：Technician		2人程度
ポストドクトラルフェロー		10人程度
PhD コースの大学院生		1人

tor:PI)は、現在3人おり、それぞれが自分の研究費をもとに、独自のテーマで研究を行っている。Professorが2人、Associate professorが1人であるが、定員が決まっている訳ではなく、大学側に認められればポジションが作られるという形になっている。ただ、給与はそれぞれのPIが獲得する研究費からほとんどまかなわれるため、大学側にとってポジションが増える事は財政的な問題とはならない。また、各PIはいくら教授になっていても、自らの研究費によって自分の給与が確保できなくなったら失職する。PIの元で働くスタッフには、研究員 (Research Scientist)、研究助手 (Research Assistant)、技術員 (Technician) がいるが、研究者であるのは研究員である。Center for Narcolepsy では、研究員は2人しかいないので、かれらだけでは多くの実験を行うのは無理である。実際に実験をし、データを生み出す中心に居るのは、ポストドクトラルフェローである。

ポストドクトラルフェローとは、博士号取得者がFacultyポジションを得る前に、一時的に(数ヶ月から数年間)就く研究職である。カリフォルニア大学サンフランシスコ校の公表資料によると、総数1400名のうち、44%が女性で、また65%が米国外(78カ国)出身である。研究職ではあるが、スタッフとの間には、給与レベル・福利厚生サービスなどで差がある。ポストドクの後、研究員となりNIHグラントなどを獲得できれば、Facultyへの道が大きく開けるが、全体の1/3しかポジションを得られないという統計もあり、その競争は厳しい。私見ではあるが、その65%が米国外の出身であるとする、米国としては安い研究労働力を主として国外から得る一方、米国外出身のポストドク達の多くは米国でポジションが得られず、自国に帰るか、別の職業を米国内で見つけるといふ、米国の他の産業でもみられるような状況・構造になっているのかもしれない。

このように米国では、臓器・疾患志向性で、かなり自由度の高い組織構成のもと、教官のポジションも能力・業績によって獲得できるシステムになっている。これは、それぞれの研究者の意欲を高めることにもつながると思う。ただし、日本のようにポジション数は決まっているが、給与が確保されている状況に比べると、米国の場合、研究費が獲得できなければ失職するという高いリスクと背中合わせの、大変厳しい競争的社会であるともいえる。また、ポストドクトラルフェローも、雇用者側からすると、安い賃金で雇えるというメリットはあるものの、前述のように彼ら自身が大学に残っていける道は厳しく、

問題を抱えていると言わざるを得ない。

2. 研究・運営資金

日本の大学の場合、研究・運営資金は1) 文部科学省および日本学術振興会からの科学研究費補助金(科研費)、2) 運営交付金、3) 企業との共同研究あるいは企業からの資金提供などがあると思われるが、米国でも同様で、1) National Institutes of Health (NIH)からのグラント、2) 国立科学財団、私立財団(ハワードヒューズなど)、州などからの援助金、3) 企業とのコントラクトなどがある。

公的な資金に限ってその金額をみてみると、科研費が総額約1兆円、運営交付金が約1.2兆円で、NIHのグラントおよびコントラクトの総額2.4兆円とあまりかわらない額である。総額はわからない程度であるが、「アメリカNIHの生命科学戦略」の著者である掛札堅氏によると、「NIHグラントは、研究者の実績、能力、将来性を評価し、研究資金をリスクを恐れぬ若者に与える事で、研究者としてのチャンスを与えるシステム」であるということである¹⁾。その点で、日本のようにある程度実績をもった研究者に資金を提供し、優れた研究結果をもたらす可能性が高い研究者に与えられる傾向がある、つまり資金を提供する側がリスクの低い投資をしているという氏の指摘は的を射ていると思われる。

文部科学省が作成した平成16年度版の科学技術資料²⁾から、国としての総科学研究費の比較を米国と日本で見ると(図2)、日本が16兆円、米国が43兆円と2.7倍も差があるが、国としての経済規模を考えると、日本が

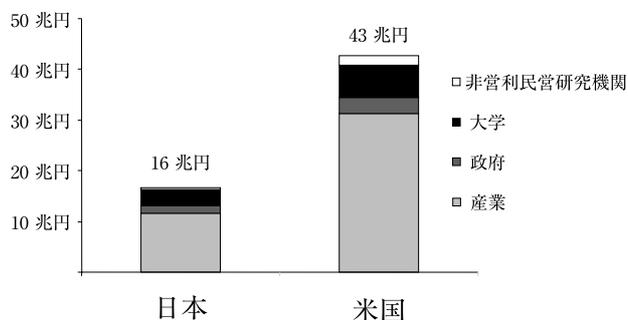


図2 日米の研究費総額比較

研究費総額は米国が約2.6倍もあるが、国の経済規模を考えると、日本も少ないわけではないと思われる。ただ、米国では産業部門の研究費の割合が高いといえる。(文部科学省 科学技術資料 平成16年度版より)

少ないという訳ではない。国内総生産（GDP）あたりで見ると、ともにGDPの3%程度であり、むしろ日本がわずかに多いくらいである。ただ、大学研究費が全体に占める割合が、米国が全体の20%に対し、日本が15%とやや低値である。

このように、大学における研究資金は、国全体としては米国と同程度と言えるのではないかと思われるが、大きな違いはやはり審査のされ方ではないだろうか。NIHのグラントの審査方法は日本のそれとは大きく異なり、NIHのオーガナイズのもとに、一般研究者から構成されるスタディセクションと言われる審査委員会で、公開審査が行われる³⁾。また、審査にパスしなかった場合も、問題点を詳しく指摘されたコメントが帰ってきて、その問題点を解決し、同じプロジェクトで再度申請する事も可能である。

このように日本と比べると若手研究者にとって、グラントの審査方法はより意欲の湧く方法がとられているようであるが、一方で前述のようにグラントが継続して獲得できなければ失職するという非常に厳しいシステムであるのも事実である。

3. 人的資源

日本の場合、医学部医学科卒業生で医師であるものが、卒業後に大学院に進み、医学博士となることは、近年はごく少なくなったようである。また、「臨床医が基礎研究を行い、その結果を臨床にフィードバックする事で、より高いレベルの医療を行う」という理想のもとに、いったん臨床の道に進んだものが、大学院に進み、あるいは研究生として、基礎医学の研究室で研究するというケースも、かつては日常的に見られたが、近年ではずいぶん減っていると聞く。一方、米国の状況はどうだろうか。基礎医学研究において医師はどのような立場であるのだろうか？

米国では医学部はメディカルスクールという「大学院」であり、4年制大学を卒業したあとに入学する医師養成の専門教育機関である。そこに進むものは、臨床医になるという明確な目的を持っており、基礎医学研究をおこなうのは「MD, PhDプログラム」という特別なコースに進んだ学生のみである。通常は4年間の医学専門教育を受け、医師になるための試験（United States Medical License Examination: USMLE）を受け医師になるというコースであるが、MD, PhDプログラムでは、

基礎医学過程を2年、博士論文作成を2～4年、その後残りの臨床医学過程を2年程度で終了させて卒業となるコースである。医学部入学の時点で、優秀な学生のみがこのコースをとる事が許され、多くの医学生は基礎研究を行う事はない。医師が、メディカルスクールにおける各講座のChairや部門長となるためにPhDは必要ないので、問題になる事はない。それでは、だれが基礎医学研究の中心になっているのだろうか？それは、他の理系大学院でPhDを取得した研究者である。図3に示すように、他の理系大学院に進み、PhDを取得するためには、メディカルスクールと同じ程度あるいはそれ以上の年月を要する。その後メディカルスクール等でポストドクトラルフェローとなり、Facultyポジションを目指して研究するという訳である。

すこし話は脇道にそれるかもしれないが、教育機関における競争という点に関して、多くの日本人は、米国のそれを誤解しているのではないかと筆者は感じている。というのは、例えば日本では均質の教育を与えることが前提であるが、米国では能力別にクラスが分けられ、同じ学年で同じ科目を学んでるのに、クラスによってまったく違う内容が教えられているのは普通の事である。能力のあるものは、どんどん先に進んでいく。そうでないものでも、そのクラスのレベルをクリアしさえすれば卒業に支障がある訳ではないが、次の大学というステップに向けた、苛烈な競争は中学や高校のレベルから既に始まっている訳である。米国はわれわれが思う以上に学歴社会であり、能力主義社会である。

医師は米国においては基礎研究を行う事は少なく、主として、PhDの人たちによって基礎研究は支えられている。ただ、MD, PhDのコースを経た人たちは数的には少ないはずであるが、やはり大学では重要なポジ

4年制大学	1年：Freshman	一般教養
	2年：Sophomore	専攻決定
	3年：Junior	講義および実習
	4年：Senior	講義および実習
Bachelor of Science		
大学院	1年	講義
	2年	講義
Master of Science		
	3年～（7年）	実験
Ph. D.		

図3 米国の科学系学位取得の過程

ションを担っており、基礎医学の知識、研究を指導する能力が重要な事は変わらないのではないと思われる。また、私見ではあるが、分子生物学のようにミクロな視点からの生物の理解のまま、マクロな視点で生物を見ようとする場合の誤謬は、医師が基礎研究を行う場合には少ないのではないと思われる。そういう意味でも、日本のように医師による基礎研究は大変重要だと思う。

おわりに

米国の基礎医学研究を取り巻く状況を日本と比較しながら、日本の状況とはかなり異なる事、またたしかに米国のシステムは優れている点も多い事も見えてきた。しかし、ここで指摘しておきたい点は、単に医学部が大学院であるとか、講座が臓器あるいは疾患別になっているとかということ、日本にそのまま取り入れる事には無理があるだろうという事である。よいところだけを取り入れれば良いという意見もあるかもしれないが、「よいところ」ではなくなくなってしまう恐れがある。たとえば米国の医学部が大学院であるということの背景には、それを支える政治的、社会的構造があるわけであり、単に一部を切り取って日本の構造の中に組み込んでも、うまく機能するはずがない。その背後にある「苛烈な競争社会、NIH グラントのシステム、ポストドクトラルフェローという低賃金研究職の存在」などさまざまなものが、

大学院としての米国の大学医学部を有機的に支えているのであり、それらをも一緒に取り込まなければ、医学部＝大学院というシステムをうまく働かせる事はできないであろう。

日本において医学部で基礎研究を再び活性化するためには、単に他国のシステムを取り入れてみるという事ではなく、現在の状況・問題点を把握し、現在の構造に適した問題解決をとらなければならないと思う。その解決方法とは何であるかというのは難しい問題であり、すぐには結論できないと思う。しかしまず身近にできることとして、「医学部の基礎研究だけでなく、医師自身にとっても、医師が基礎研究を行うという事は重要である」ということを医学部の学生にもっと認識してもらう努力から始めてみたい。そのうえで、システムとして変える必要があるものについては、力の及ぶ範囲から順番にアプローチしていきたいと考える。

文 献

1. 掛札 堅：アメリカ NIH の生命科学戦略。ブルーボックス、講談社、東京
2. 研究留学ネット
<http://www.kenkyuu.net/guide-6-06.html>
3. 科学技術指標－日本の科学技術の体系的分析－平成16年版 文部科学省 科学技術政策研究所 科学技術指標プロジェクトチーム編

*How can we reenergize basic research at medical schools in Japan?
-basic research situation in the US as a comparison to Japan-*

Nobuhiro Fujiki

Department of Integrated Physiology, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The situation surrounding basic research at Medical schools in the United States is very different from that of Japan. From the outcome, such as two Nobel prizes awarded to faculty of Stanford University School of Medicine in 2006, we can see that basic research in the US has produced many incredible achievements, and the system that supports researchers in US should be organized well and should be functioning very effectively. However, simply importing such system from the US to Japan without considering many factors in the background surrounding the system may be ineffective. To reenergize basic research at medical schools in our country, we need to find problems specific to our case one by one and to examine which part we can change or fix.

Key words : basic research, postdoctoral fellow, NIH grant, MD, PhD

特集：基礎医学研究の活性化を目指して

若手研究者の育成：今後求められるもの

坂口末廣

徳島大学疾患酵素学研究センター神経変性疾患研究部門

(平成20年3月10日受付)

(平成20年3月17日受理)

はじめに

若手研究者をどのように育成していくのか、という問題は非常に難しい問題である。しかし、この問題はこれからの大学教育に課せられた重要な問題であり、われわれ指導者は逃げることなく正面切って解決していかなければならない課題である。筆者自身に良い解決策がある訳でないが、筆者が日頃考えていることをここに紹介したいと思う。

アクションを起こそう

筆者が学生諸君と接しているときにしばしば感じるのは、学生が夢を見ているのかな、という疑問である。「おまえは一体何がやりたいんだ?」と尋ねても、ほとんどの場合、明確な答えが返ってくるのが非常に少ないような気がする。「将来何がやりたいんだ?」と聞いても、「特にありません。」とか「別にありません。」といった返事が多々ある。自分の人生なのに自分の人生でなく、まるで他人の人生のような答え方をすることを非常に危惧している。また、ものの考え方が非常に単一化してきているのではないかと危惧している。原因はさまざまあるのだろうが、共通テストをはじめとした客観テスト、いわゆるマークシートの弊害が大きいのではないかと考えている。マークシートは回答者に考えることを求めず、どれだけ早くまた効率よく記憶したことを思い浮かべることができるかを問うテストである。従って、考えるという訓練を受けることなく、学生は育つことになる。研究は分らないことを解決していくところに醍醐味があるので、このような思考しかできない若者では将

来の研究がおぼつかないのではと心配している。

成功するには、当然であるが、実際の行動・アクションを起こす必要がある。アクションなしでは成功はありえない。しかし、自分で考えるという作業を怠ってきた若者は、出てくるアクションが受動的である。従って、興味がわかず、行動も持続しないという悪循環に陥っている。このような状態でいくら研究を行っても、将来は暗いといわざるをえない。

「夢」をかたろう

われわれ指導者は一体何をしたらいいのだろうか。筆者は、一番大切なことは、若者に夢を見るまたは自分は今何がやりたいのかを明確にしてやることだと思う。ただ単純に「あれをしたい」「これをしたい」というのではなく、自分の内面からほとぼしるような、またあらゆる犠牲を払ってでも「これをやりたいんだ」というような夢、願望を持つ、そういうことができる学生あるいは若者を育てていくことが大切ではないかと考えている。もしこのようなことができれば、若者の育成という点では80~90%は成功したのではないかと考えている。従って、まず、われわれ指導者が熱い夢を持ち、熱い思いを学生に語る事が肝心なのではないだろうか。しかし、若者に夢をみろと言っても、環境が整っていないと難しい話である。夢をみてチャレンジしたけれど失敗した、それで終わりだという話になれば、非常にみじめである。従って、チャレンジして失敗しても何度でも立ち上がり再チャレンジできるような敗者復活戦システムを国、地域あるいは大学で作り上げることが大切ではないかと思う。昨今では研究の部門にも成果主義がどんどん入って

きている。成果主義だけでは、若者に夢を見させるのは非常に難しいのではないだろうか。

われわれはものを考えるとき、当然ながら言葉で考える。しかし、頭の中で考えるだけでは、自分の意見または考えが明確だと思っているつもりでも、実際に文字にして書こうとすると、なかなかできないというのが現状である。従って、思考を鍛えるためには、自分の考えをしっかりと文字にし、自分の考えを明確にするという作業を行うことが大切であると考えている。その一環として、自分が得た研究データ等をちゃんと文字で表現するような訓練をすることが非常に大切だと思う。昨今は何を書くというのが非常に少なくなっている。従って、考えを文字にするということは思考を鍛えるという点で非常に良いことではないかと考えている。またわれわれは、単に知識を問うのではなく、知識を生かすような能力を導き出すような指導することも大切だと考えている。

先ほども記述したように、成功するためにはアクション・行動をおこさなければならない。行動は、われわれに何らかの思い、または考えがあって初めて起こすことができるものである。つまり、行動はわれわれの考え、または思いに完全に依存して起こるものである。熱い思い、熱い夢、自分が何をしたいかという願望をはっきりと持てば、それにしがった行動が自然と出てくるのではないだろうか。従って、このような思いなくしては、行動はありえず、それに続く成功もあり得ない。しかし、われわれは弱い生き物であるから、こういう熱い思いを持っていても時間がたつにつれて次第に冷め、行動は萎えてくものである。従って、こういうときに、われわれ指導者は、もしこの思いの冷え込みが経済的な問題であるならば経済的な支援を行ったり、精神的なものであれば精神的な支援を行ったり、学問的に行き詰っているのであれば学問的な支援を行ったりすることにより、いったん冷めた、または冷めかけた思いをもう一度燃え上がらせてあげることが必要なのではないだろうか。こういうことを通して、研究の持続性、ねばりというものを導き出して、若者を成功に導いてあげることが大切ではないかと考えている。

若手研究者育成のためのロードマップ

最後に、これまでに記述した筆者の考えを、若手研究

者育成のためのロードマップとして示したいと思う(図1)。若手研究者育成に1番重要なことは、夢または熱い思いを抱かせることだと思う。自分はいったい何をやりたいんだということを明確にさせてあげることである。これは単なるああしたい、こうしたいでなく、自分が本当に心の底からやりたいと思うものを導き出してあげることである。このためにも、やはり経済的支援を含めて夢をみる環境づくりというものをわれわれ指導者がきちんとしなければいけないと思う。自分の思いがはっきりすると、次には、実際に行う研究の計画を立てることが必要になる。このとき、われわれは長年の経験があるので、しっかりと学問的な支援を行い、綿密な研究計画をたてるのをサポートする必要がある。計画ができれば次に行動、いわゆる研究を行うことになる訳であるが、そのためには、設備が整っていないと夢の実現は不可能である。従って、十分な研究設備の充実を行うことが必要になる。先ほども書いたように、思いというものは時間とともにしぼんでいくものであるから、われわれはこの思いがしぼんでいかにないように時おり精神的な支援を行ったり、経済的支援を行ったり、学問的支援を行ったりする必要がある。こうして、夢の持続、研究の継続というものを勝ち得て、この一連のサイクルを活性化させ、若者の夢の実現、成功へと導くような指導をしていくことがわれわれに課されているのではないかと考えている。

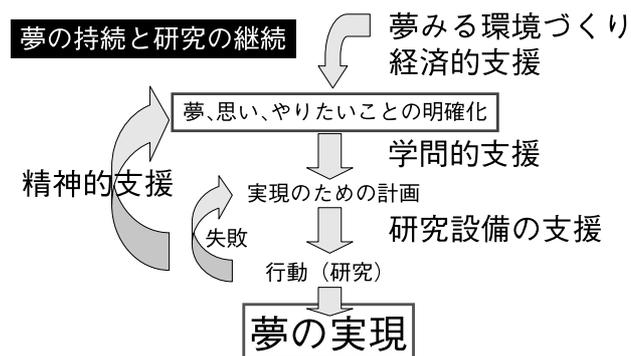


図1：若手研究者育成のためのロードマップ

謝辞：本文作成に当たり、村下希実子さんの御協力に感謝します。

Young scientists and basic research in medical sciences

Suehiro Sakaguchi

Division of Molecular Neurobiology, The Institute for Enzyme Research, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Dream! This is the most important prerequisite for young scientists to make a success. Young scientists should ask themselves at any time “What do I want to do?” and clarify their scientific goals. Action is the second prerequisite to make a success. Without actions, no successes can be expected. Only continuous actions lead young scientists to their dreams or successes. Therefore, young scientists should be not only scientifically but also financially and mentally supported. Otherwise, they are not able to hold their dream or burning passion for basic sciences in their mind anymore, eventually being away from scientific fields.

Key words : basic science, medicine, faculty development, young scientist

特集：基礎医学研究の活性化を目指して

臨床現場からの提言

馬原文彦

有床診療所 馬原医院

(平成20年3月17日受付)

(平成20年3月22日受理)

はじめに

筆者は徳島県阿南市郊外で有床診療所を1980年に開業し、1984年高熱と発疹を主徴とする3症例に遭遇した。多くの研究者の協力を得て、それまで日本には存在しないとされていた紅斑熱群リケッチア感染症であることをつきとめ、疾患名を日本紅斑熱 Japanese spotted fever と命名することとなった^{1,2)}。新興感染症ということで、その後20数年に及ぶこの疾患の研究には、内科学、感染症学、皮膚科学、病原微生物学、病理学、衛生動物学、獣医学など多くの関連分野の共同研究が必要であった。

本稿では、一つの臨床上の疑問から解決に向けてのプロセスを臨床の立場と基礎医学など関連分野の連携について検証し、表題の一環としたい。

日本紅斑熱の現況

日本紅斑熱は、1999年の「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」感染症法により診断した医師は直ちに届出する義務がある。発生頻度は第4類届け出感染症の中で、レジオネラ、ツツガムシ病に次いでマラリア、デング熱とともに発生数が多く、増加傾向にあることから臨床の間では注意を要する疾患である(図1)。発生地域も拡がりを見せ、九州、四国では沖縄、香川を除く全域、本州では関東以西の比較的温暖な太平洋岸沿いに多く報告されていたが、鳥根、鳥取や福井など日本海側、さらに青森県でも発生が報告された。

本症は、高熱、発疹、刺し口が3徴候。2-10日の潜伏期を経て、2~3日不明熱が続いた後、頭痛、発熱、悪寒戦慄をもって急激に発症する。一般検査では本症に

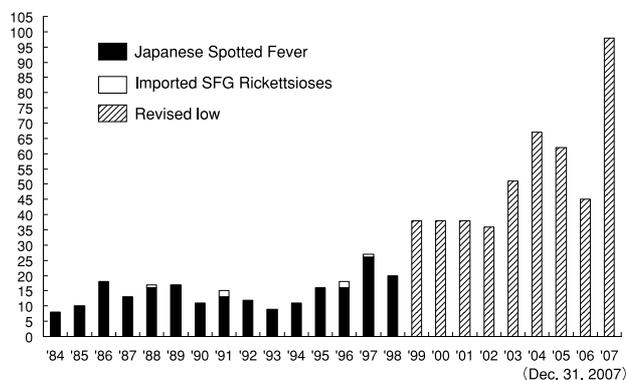


図1：日本紅斑熱の年別発生数 (1984-2007)

特有の所見はないが、CRP陽性、白血球数減少、血小板数減少、肝機能異常などを呈する。確定診断には間接免疫ペルオキシダーゼ法 (IP)、または間接免疫蛍光抗体法 (IFA) を行う。その他PCR法、皮膚生検による酵素抗体法が迅速診断として視野に入りつつある³⁻⁵⁾。

治療はドキシサイクリンやミノサイクリンが著効を示す。また、ニューキノロン薬も日本紅斑熱リケッチアには感受性を有している。日本紅斑熱の治療ではテトラサイクリン系を第一選択薬とし、十分な効果を示さない場合は、ニューキノロン薬との併用療法を行う。ただし一日の最高体温が39℃以上の症例では、直ちに併用療法を行うことが重要である⁶⁾。

臨床と基礎医学のインターフェイス

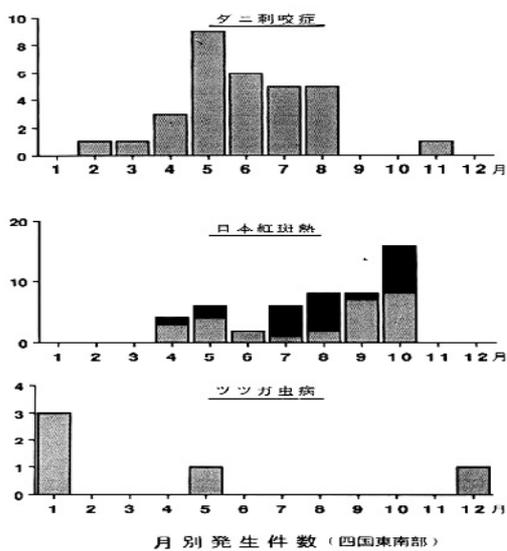
媒介動物の研究

リケッチア症はマダニ類により媒介される。したがっ

て、マダニの媒介性を論ずる場合コッホの原則に照らして、マダニから分離した病原体と患者から分離した病原体が同一であることを証明する必要がある。日本紅斑熱はマダニによって媒介されるが、意外なことにマダニを付着したまま発症した症例は報告されていなかった。患者が発生するとマダニの研究者が泊まりがけで調査に来るが発見から10年が経過しても、どうしてもマダニからの病原体分離が困難であった。

ちょうどその頃、徳島大学皮膚科荒瀬誠治教授が日本紅斑熱について学会で講演されるにあたり、スライドを作成された(図2)。この中にみごとなヒントが示されていた。このスライドを眺めているとあることに気づかされた。1) マダニ咬症と日本紅斑熱の発生時期の間に約2ヵ月間のズレがある。2) マダニは幼虫、若虫、成虫と3回脱皮するが人体咬症例はほとんど成虫か若虫である。3) 幼虫は小さいのでほとんど吸血後自然落下し人体刺咬の報告も少ない(図3)。以上の結果より日本紅斑熱の媒介マダニは幼虫が主流を成しており、日本紅斑熱発症時には人体に付着していないものと考察された。

この1枚のスライドを示すことにより、マダニの研究者も幼虫からの分離、同定の技術を研究開発し、マダニからの病原体分離が急速に進展した(表1)⁷⁾。



荒瀬誠治 (徳島大学皮膚科学)

図2：この1枚のスライドから日本紅斑熱の媒介動物の研究が飛躍的に向上した。

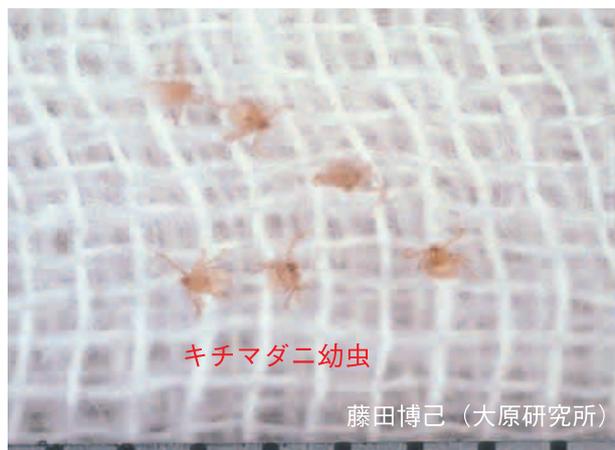


図3：日本紅斑熱の媒介者とされるキチマダニの幼虫
マダニ幼虫は小さいので飽血後に自然落下する(背景はガーゼ)

表1：国内のマダニ類からのリケッチアの分離一覧

紅斑熱群 spotted fever group		
Rickettsia japonica	Dermacentor taiwanensis	タイワンカクマダニ
	Haemaphysalis flava	キチマダニ
	Haemaphysalis cornigera	ツノチマダニ
	Haemaphysalis hystrix	ヤマアラシチマダニ
	Haemaphysalis longicornis	フタトゲチマダニ
Rickettsia helvetica (IO)	Ixodes monospinosus	タネガタマダニ
	Ixodes persulcatus	シュルツェマダニ
Rickettsia honei-like	Ixodes granulatus	ミナミネズミマダニ
"Rickettsia tamurae" (AT)	Amblyomma testudinarium	タカサゴキララマダニ
"Rickettsia asiatica" (IO)	Ixodes ovatus	ヤマトマダニ
Rickettsia sp. LON	Haemaphysalis longicornis	フタトゲチマダニ
チフス群 typhus group		
	Haemaphysalis flava	キチマダニ
	Rickettsia canada (or canadensis)	

(Fujita H.; Ohara Research Laboratory, Japan)
(Sep. 2005)

病理組織学的な研究

日本紅斑熱のアウトブレイク：2004年5月に、西日本にある無人島を踏査した7名の自然保護グループのうち3名が2～8日後に相次いで発熱や発疹を伴う症状を訴えて医療機関を受診するという事例が発生した。1例は軽症で外来治療のみで回復、2例は重症化し、うち1例は死亡。1例は回復したもののDIC、多臓器不全のため約2ヵ月間の入院治療を要した。回復した2症例は臨床所見に加えて血清学的に日本紅斑熱の確定診断が得られた。しかし、確定診断をえられたのは2週間目以降であった。死亡例については臨床的に日本紅斑熱と診断し

たが陽性所見は得られなかった。この衝撃を胸に、早期診断法の研究、治療法の再構築、住民への啓発を行った。ちょうどその翌年に「病理学夏の学校」での講演依頼があり、医学生や病理医との交流を通じて研究や啓発が進展することとなる。

病理学夏の学校：日本病理学会中国四国支部では医学生のための「病理学夏の学校」を2泊3日で開催している。夏の学校は、①多数の大学の学生を対象としたセミナー形式である（学生と病理医の交流会）。②自大学では聞けない話を病理医から聞き、さまざまな視点から病理に触れる。③病理医と学生の間だけでなく学生同士、病理医同士の交流。を目的としている（図4-a, 4-b）。成



佐野壽昭（徳島大学人体病理学）

図4-a：病理学夏の学校
広い視野から、他大学の学生や病理学の先生との交流を深める



図4-b：病理学夏の学校
夜遅くまで熱心な討論が続く

果としては、北海道支部において2007年に後期研修で病理を選んだ学生は全て夏の学校を受講した学生であったことから効果（高価??）があると報告されている⁸⁾。

2005年は日本紅斑熱が集団発生した無人島の近くの宿泊施設で開催されたことから、学生の関心も高く、一部では大学に帰ってから学園祭のテーマとして取り上げられた。

早期診断法の試み：前述したエピソードを契機に早期診断法の研究がスタートした。膨大な文献の考察の結果、米国CDCとロッキー山研究所で剖検例などに対してわざわざ行われている免疫染色法に着目し、藤田保健大学病理学堤寛教授と協同研究を開始した。その後発生した日本紅斑熱の症例について、刺し口、紅斑部の皮膚生検を行い酵素抗体法にて早期診断を試み、IP反応の動向と比較した。結果IP反応では血清診断に至るまで平均で10日（5日～14日）を要していたが、酵素抗体法では初診時を含む採取日に全例で陽性所見を得、有用な方法であることを証明した（図5）⁹⁾。

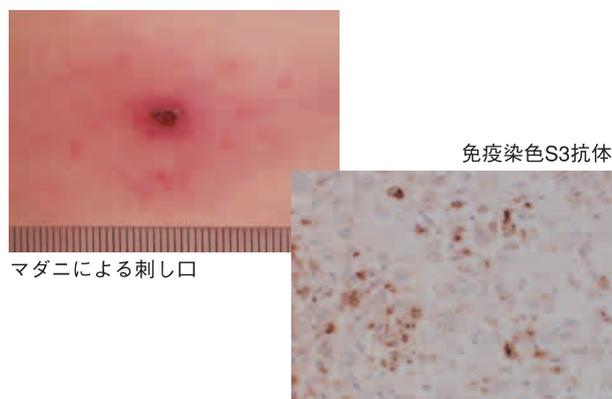


図5：免疫染色により日本紅斑熱リケッチア抗原を証明した

35年目の確定診断：2005年8月に臨床医から30数年前に原因不明の発熱、発疹で死亡した症例について、日本紅斑熱の可能性、確定診断の方法がないかと相談があった。症例は1970年11月、73歳男性。農作業の後、高熱、発疹が持続し、入院治療を行ったが改善せず、1971年1月鬼籍に入った。この症例は血球貪食像を示した全身性サイトメガロウイルス感染症として英文雑誌に症例報告されていた。徳島大学人体病理学佐野壽昭教授は、その剖検例のパラフィンブロックを検索し、2005年12月、日本紅

斑熱リケッチアが酵素抗体法によりくっきりと染色され確定診断がなされた。35年目にして診断されたこの症例は、日本紅斑熱が35年前から存在していたことを示す極めて貴重な症例である。また本事例は、長年疑問を持ち続けた臨床医、臨床の研究者、病理学者、免疫学者など数多くの専門家の点が線となり発掘されたものであり、まさに科学をする者のロマンとも云える症例と考える。

おわりに

以上、臨床現場からの疑問点、問題提起について、基礎医学分野からの応答について例示した。

高い技術にうら打ちされた視点と洞察力、そして、知的好奇心を共有することは、基礎医学、臨床医学を問わず大きな喜びである。科学者として evidence に基づいた議論を深めることが、相互の研究の活性化および医学生を含めた若い力を吸引する源となりうるものと考ええる。

文 献

- 1) 馬原文彦：発疹と高熱を主徴とし、Weil-Felix 反応 (OX2) 陽性を示した3症例について：阿南医報 No. 68, 1984, pp. 4-7
- 2) 馬原文彦, 古賀敬一, 沢田誠三, 谷口哲三 他：わが国初の紅斑熱リケッチア感染症：感染症学雑誌, 59(11)：1165-1172, 1985
- 3) Mahara, F.: Synopses, Japanese Spotted Fever: Report of 31 Cases and Review of the Literature: Emerging Infectious Diseases, 3(2)：105-111, 1997
- 4) Mahara, F.: Rickettsioses in Japan and the far east. Ann. NY Acad. Sci., 1078：60-73, 2006
- 5) 堤 寛, 馬原文彦：日本紅斑熱の早期診断：皮膚生検を利用した免疫染色の実用性. 病原微生物検出情報2006, 27(2)：38-40, 2006
- 6) 馬原文彦：リケッチア感染症 (ツツガムシ病, 日本紅斑熱). 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編, 今日の治療指針2008, 医学書院, 東京, 2008, pp. 146-147
- 7) 藤田博己, 高田伸弘, 矢野泰弘, 馬原文彦：わが国におけるマダニ種と紅斑熱群リケッチアの多様性. 高橋優三, 粕谷志郎編, 虫の知らせ, 三恵社, 名古屋, 2002, pp. 93-101
- 8) 日本病理学会北海道支部における病理医の適正配置, 仕事量及び医療均霑化に関する調査の結果, 日本病理学会北海道支部報告書による, 2007
- 9) 馬原文彦, 藤田博己, 堤 寛, 下村龍一：日本紅斑熱早期診断の試み (1), 感染症学雑誌, 79：254, 2005

Activation of the basic medicine-an approach from the clinical side

Fumihiko Mahara

Mahara Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

The author found a new rickettsial disease clinically in 1984, and named it Japanese spotted fever in 1987.

For more than 20 years, the investigations concerning this emerging infectious disease has required the collaborative studies with many researchers, such as internal medicine, infection control medicine, dermatology, microbiology, pathology, entomology, zoology, veterinary medicine subsequently.

This article presented the current status of Japanese spotted fever and the process of solution about clinical based question by cooperation of the basic medical scientist.

The cases presented were as follows ;

- 1) Research for the vector study
- 2) Development of the new histopathological diagnostic method
- 3) Discussion about the clinical studies on Japanese spotted fever among medical students and pathologist, at the summer school which is organized by the society of pathology.

It is a great pleasure to share the intellectual curiosity based on the prominent insight with high technology between clinical and basic medicine investigators.

That must be attractive to young power and inspires the scientist.

Key words : Japanese spotted fever, intellectual curiosity

特集：基礎医学研究の活性化を目指して**地域医療の充実と基礎医学研究は両立するか？**

谷 憲 治

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部社会環境衛生学講座地域医療学分野

(平成20年3月5日受付)

(平成20年3月10日受理)

はじめに

卒後2年間の臨床研修必修化は専門医療に偏らないプライマリ・ケア診療能力を備えた医師の育成を目的に平成16年に開始された。その結果、日常診療で頻繁に遭遇する病気や病態に適切に対応でき、基本的な診療に必要とされる態度、技能、知識を備えた医師の育成につながる成果が期待された。しかし、この卒後臨床研修制度に対してはいくつかの問題点が指摘されており、一部はすでに顕在化し社会的問題にもなっている。まず一つは、研修医が都市部の大病院に集中したことによって生じた地方の大学病院の医師不足問題である。この大学病院の医師不足は関連病院への医師派遣能力の低下につながり、地域医療現場の医師不足をきわめて厳しい状況に陥れた。この医師の地域偏在により、住民人口当たりの医師数が全国第1~2位である徳島県においても地域の医師不足は深刻な問題となっている。もう一つの危惧されている問題は、基礎医学研究に及ぼす影響である。卒後臨床研修の必修化により、卒後すぐに基礎医学教室に入る医師が減少し、さらに大学の臨床教室の医師不足によって基礎医学教室で研究を行う臨床医の減少にもつながった。このように最近の地域医療現場と基礎医学研究領域は人材不足という点で共通した厳しい状況の中に置かれている。地域における医師不足に関しては、最近、医学部における地域枠入学や奨学金制度の導入、地域医療教育の充実、卒後臨床研修制度の見直し、医師派遣システムの構築、勤務環境の整備など多くの取り組みがなされている^{1,2)}。本総説ではこれらの地域医療における人材確保への取り組みが基礎医学研究に及ぼす影響について検証してみたい。

I. 地域医療における医師不足

徳島県の住民人口10万人あたりの医師数は約260人と全国平均の約200人を大きく上回っており、毎年、東京や京都などと一位を争っている。しかし、この徳島県でも深刻な医師不足を抱えている。その一因として、医師の地域偏在があげられている。2004年の統計によると、人口10万人あたりの医師数は徳島市440人、小松島市399人であるのに対して、神山町128人、勝浦町93人、上板町152人などと、地域による医師の偏在は大きい。さらに、徳島市やその周辺においても救急を24時間体制でみることのできる総合病院の医師不足も深刻な問題となっている。徳島県の住民10万人あたりの病院の数は全国第三位であるのに対して、一般病院の1病院あたりの常勤医師数は全国で少ない方から2番目となっているデータもそれを裏付けており、徳島県において医師不足が最も顕著なのは地域の基幹病院であるといえる。

II. 医師不足の基礎医学研究への影響

平成16年からの卒後臨床研修の必修化によって大学を卒業した研修医が都会の総合病院を選択したことが大学病院の医師数の減少をもたらした。大学病院で研修する卒業生の数は平成15年には72.5%を占めていたが、臨床研修の必修化後は一般病院へと流れ、平成18年には44.7%にまで減少した(表1)。平成16年と17年の2年間は臨床の各教室に入る(いわゆる入局する)医師がなく、その後も2年間の初期臨床研修を終えた後期研修医の大学病院に入る医師数の減少は続いた。例えば徳島大学では平成16年以前は一年間に60~70名の卒業生が大学病院に残っていたが、平成18年からその数は50~60%に減少している。大学病院の各教室における医師数の減少

表1 医学部卒業生の臨床研修場所

	2003 (H15)	2004 (H16)	2005 (H17)	2006 (H18)
一般病院	2232 (27.5%)	3262 (44.2%)	3824 (50.8%)	4266 (55.3%)
大学病院	5923 (72.5%)	4110 (55.8%)	3702 (49.2%)	3451 (44.7%)

は地域の病院への医師派遣能力の低下につながり、大学に支えられていた地域の医師不足を招いた。一方、大学の臨床教室の医師不足は基礎医学研究にも影響を与えた。以前より基礎医学講座の研究生の主体は卒後すぐに研究をめざした者ではなく、臨床医学講座からの大学院生である。基礎医学研究講座は彼らによって活性化されるとともに、将来臨床研究を行う優れた人材養成に貢献してきた。基礎医学研究から学ぶことは実験技術のみではなく、研究に対する姿勢や医学を科学としてみる考え方など、基礎医学研究者としてのみでなく将来臨床医として患者診療にあたる場合にも必要な能力である。しかし、卒後臨床研修の必修化によって大学の臨床医学講座から若手医師が減少したことは、彼らを基礎医学講座への研究員として派遣する余裕をなくす結果となってしまった。

Ⅲ. 地域医療の充実に向けての取り組みと基礎医学研究

平成19年10月徳島大学大学院に徳島県の委託事業による受託講座として地域医療学分野が開設された。同時に海部病院内に地域医療研修センターが設置され、同センターを研究拠点とし、海部郡における地域医療問題に関する研究を行っている。研究テーマの一つに医療資源を有効に活用する疾患別診療連携システムの研究開発をあげており、取り組みを始めているので紹介する。医療連携を図っていく疾患のとりかかりとして自分自身の専門領域である膠原病疾患を選択した。われわれのこれまでの研究調査により海部郡内に住居をもつ膠原病患者は51名いること、その中の32名(62.7%)は海部郡内の医療施設で診療を受けているが17名(33.3%)は徳島市内を中心とした徳島県内の海部郡外医療施設に通院していることがわかった(図1)。また、2名(3.9%)は香川県の病院に通院していることも判明した。これらの現状を踏まえ、リウマチ専門医である筆者自身が週一回外来をしている海部病院を基幹病院として、海部郡内の他の医療機関との連携を図りながら、海部郡内の膠原病患者を

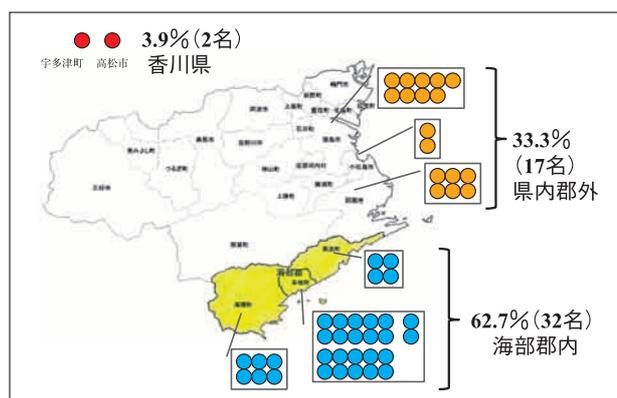


図1 海部郡内居住の膠原系特定疾患患者51名の受診医療機関

海部郡内で診療することのできる連携システムを作製することをめざすための研究を開始した。そのためには、通常診療はサテライトとしての海部郡内の病院あるいは診療所の先生にお願いし、病状に変化があったとき、あるいは治療方針を変更するときなどには海部病院に紹介してもらう。入院が必要な場合も海部病院で加療を行う。そして、状態が改善した場合には再度サテライト病院あるいは診療所での継続加療をお願いする(図2)。こういった医療連携により次のような効果が期待できる。①少数の専門医でも地域の患者をその地域で診療することができる。②専門医との連携によって地域の医師の診療レベルを上げることができる。③他の医療機関の医療資源の情報を把握できる。④地域の医療機関の医師同士が親密になれる。そして、そういった効果は他の疾患領域の医療連携にも応用でき、それぞれの地域医療の問題に地域全体として取り組んでいける医療体制づくりに貢献できると思われる。

以上、徳島大学大学院地域医療分野の地域医療充実への取り組みについて紹介した。現在、医師不足に代表さ

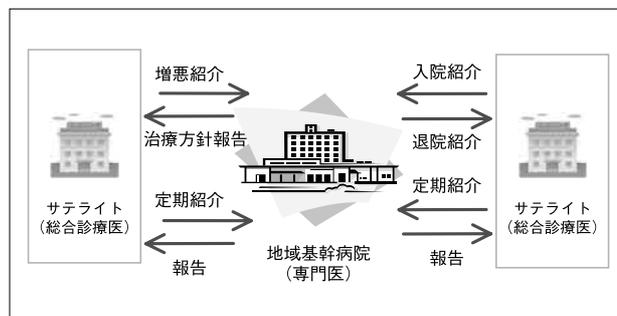


図2 地域における診療科別医療連携

れる地域医療問題はわが国の社会問題となっており、全国的にさまざまな取り組みがなされている。これらの取り組みによって地域医療の充実が図れば、大学の臨床教室の医師不足の解消につながり、さらには臨床教室からの基礎医学教室への研究生派遣が増加することで基礎医学教室の活性化につながることを期待できる。

IV. 地域医療をテーマとした基礎医学研究

地域医療をテーマとした基礎医学研究の推進は地域医療の充実と基礎医学研究の発展を考える上で最も効率的な取り組みである。地域医療をテーマとした研究で最も有名なものの一つに九州大学の久山研究がある³⁾。久山町は博多から車で30分のところにある人口7600人のごくありふれた小さな町であった。九州大学医学部第二内科（現在：九州大学大学院環境医学分野）はこの久山町を舞台にして1961年住民全員を対象とした集団健診を開始するとともに、亡くなった住民全員に対して病理解剖をお願いするという取り組みを開始した。当時、日本人の死因の第一位であった脳卒中の原因として脳出血と脳梗塞のどちらが多いか、剖検による病理検査によってはっきりとしたエビデンスを出したいというのがこの研究の主目的であった。まずは住民健診で久山町住民の高血圧者などが徹底的にピックアップされたことにより住民の健康増進が図られ、脳卒中死と寝たきり患者の減少という地域医療への貢献という形で現れた。こういった研究による住民の健康面への貢献は第二内科と住民との信頼関係の向上につながり、剖検率は向上し1965年の剖検率はついに100%に達した。研究面においても、当時考えられていた日本人に脳出血死が多いというのは誤りで脳

出血死と脳梗塞死の割合はほぼ同じであるという成績を世界に信頼されるエビデンスとして示すことができた。久山研究のような地域医療をテーマとした基礎医学研究は他にもあり、最近ではゲノム医療や再生医療などの先端医科学を地域医療へ展開する研究などもみられる。このような地域医療をテーマとした基礎医学研究は、基礎医学の発展とともにその成果は地域医療の充実につながることを期待できる。

おわりに

本総説では、地域医療と基礎医学研究との関連について考察した。医療の中で全く異なる次元に存在するように見える両者ではあるが、ともに医療の世界において人材不足という共通点をもっている。地域医療の充実による地域での医師不足の解消は、大学の臨床教室の人員の充実につながり、その結果大学での基礎医学研究者の増加につながるであろう。また、基礎医学研究の研究テーマを地域医療におくことで両者の活性化に結びつくことが期待できると考えられる。

文 献

- 1) 杉元順子：自治体病院再生への挑戦。中央経済社，東京，2007
- 2) 平山愛山，秋山美紀：地域医療を守れ。岩波書店，東京，2008
- 3) 柘津加奈子：剖検率100%の町。九州大学久山町研究室との40年。ライフサイエンス出版，東京，2004

The relationship between community medicine and basic medical research

Kenji Tani

Department of Community and Primary Care Medicine, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The number of doctors per residents is different among 47 Prefectures in Japan. Tokushima Prefecture has more doctors per 0.1 million residents (approximately 260) than average number in Japan (approximately 200). However, Tokushima has severe problems in a shortage of the number of doctors as well as other Prefectures because of an uneven distribution of doctors in the Prefecture. A shortage of the number of doctors in community medicine induced the decreased number of clinical doctors in the University Hospital which resulted in a decrease of the number of researchers corresponding to basic research. To relieve a break-down of community medicine in Tokushima, we have being done various trials in education of medical students and research in community medicine. These trials will improve the situation of community medicine which may result in an increase of human resource not only in community medicine but also basic research.

Key words : community, medicine, basic medical research, Tokushima

特集の最後に

國 友 一 史 (徳島県医師会生涯教育委員会)

産婦人科医師, 小児科医師の減少, 救急医療体制の崩壊が社会問題化しているが, 実際には内科や外科の医師数も減少してきている。内科・外科医師は比較的数が多いためまだ目立たないが, 日本外科学会は昨年, 新規入会者が数年後にはゼロになるとの見通しを公表した。厚生労働省は医師の偏在と表現するが, 日本の医師の数は先進国では最低ラインであり, 医師の絶対数が少ないところへ新しい臨床研修制度が発足しここ2-3年間実働医師数が増えなくなったため絶対数不足が顕在化したのが最も大きな原因となっている。このような状況の中で, 現代医学の根幹を支える基礎医学を研究する医師の数も大きく減少している。日本生化学会が2007年1月に公表したアンケート調査結果でも大学医学部基礎医学研究室に在籍する大学院生は平均2.7名, そのうち医師免許を持つのはわずか0.9名, 研究室の60%には医師免許を持

つ大学院生がいないのが現状であり, MD., PhD はもはや絶滅危惧種であるとまで言われている。

この特集では大学・研究機関および臨床医両者の観点から基礎医学研究の現状を考え, 今後基礎医学に携わる若い研究者をいかに支援し活性化していくかを主にご執筆いただいた。諸外国との研究組織構築の違い, 研究資金や研究者の待遇等の違い等々の指摘があり, また米国でのポストク研究者に相当する大学の臨床講座の大学院生が減少していることが医学部基礎医学教室の研究医の減少につながっているとの指摘もあった。しかし, つまるところ医学研究には「夢」や「知的好奇心」を持つことが重要であることには変わりはなく, それを持ち続けるために大学や医師会が協力し, 研究者の待遇の改善等に支援をしていくことが必要であると考えられる。

総説（教授就任記念講演）

小児の慢性腎臓病（CKD）の病態と治療戦略

香 美 祥 二

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座小児医学分野

（平成20年3月17日受付）

（平成20年3月29日受理）

はじめに

小児，成人を問わず腎臓病の多くが慢性経過をとり腎不全に進行していくことは周知のごとくである。最近，米国より提唱された“慢性腎臓病（chronic kidney disease:CKD）”は，慢性的に（3ヵ月以上）1）腎臓の障害（蛋白尿や形態異常）を呈しているか，2）腎機能低下（60ml/min/1.74m²未満）が続いている状態を包含した新たな疾患概念である。現在，わが国でCKDが問題視されている理由は，CKDが小児，成人ともに生命予後に直結する末期腎不全（ESRD）や心血管系疾患の発症原因となることと，CKDが推定患者数，約2,000万人にも上る国民病としてクローズアップされてきたからである¹⁾。この膨大な数のCKD患者の発症時期の詳細や小児期におけるCKDの正確な患者数は未だ明らかになっていないが，小児期に発症する多くの慢性腎疾患が成人領域にキャリアオーバーすることを考慮すると，小児期からのCKD対策は非常に大きな意味を持つ。さらに厚労省の小児慢性特定疾患事業の疫学調査によれば慢性腎炎，ネフローゼ症候群といったCKDの子ども達は学校・家庭における制限，成長障害，精神的ストレスなどさまざまな問題を抱えQOLの低下した状態を余儀なくされており，CKD患児の診断・治療法やESRDへの進展阻止法の確立は小児科医にとり喫緊の課題である。そこで本総説では，長年にわたり徳島県全体で取り組んでいる小児のCKDスクリーニング手段としての検尿システムや徳島大学小児科におけるCKDの治療法とその成果，さらに現在，開発中の新規治療法について概説したい。

1. 徳島県における学校検尿システム

従来のもを改善して平成15年度より徳島県の学校関係者，一線病院，診療所の先生方，県医師会の学校医部会検尿委員会委員の皆さんのご努力により維持されている学校腎臓検診システムの概略を説明する。これは蛋白尿，血尿を指標として小児CKDを早期発見するための県全体の試みともいえる（図1）。まず，小中学校にて学童の早朝尿の検査を二回行い（一次検診），紙試験紙で異常反応（潜血，蛋白反応どちらでも±以上を陽性）の者は，二次検診として一線医療機関で検尿，診察，検査を受けて頂く。そこで，学校腎臓検診のガイドラインに基づき腎疾患の存在が強く疑われる者が3次検診機関（腎臓専門医療機関）に紹介されるようになっている。注目すべき点は，全ての情報（検尿，血液検査，診断・管理区分）が，学校，一線医療機関，三次検診機関から県医師会学校医部会腎臓検診委員会に集められ，委員会で検尿異常者の診断，治療，管理状況について再確認が行われることである。表1に示したのが平成15年度の二次検診の結果である。全体で小中学生約6万8千人が検

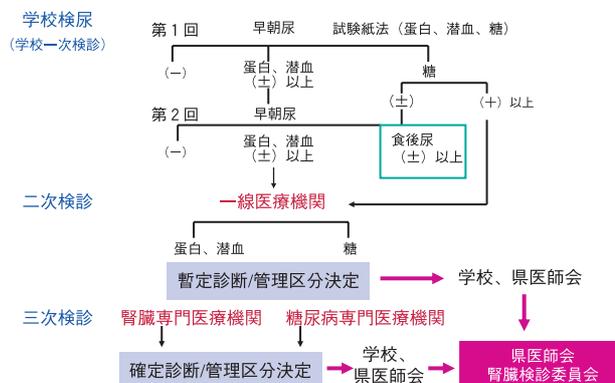


図1：徳島県における学校腎臓検診システム

表1：徳島県における二次検尿実施結果報告のまとめ

全体	68,098人
無症候性血尿	47
無症候性蛋白尿	33
体位性蛋白尿	22
蛋白尿・血尿症候群	9
慢性腎炎症候群	7
ネフローゼ症候群	2
尿路感染症	2
その他	5
異常なし	46
合計	173人

尿を受け、腎炎の発見される確立の高い無症候性蛋白尿33名、血尿・蛋白尿症候群9名、慢性腎炎症候群7名であり、ネフローゼ症候群が2名挙っている。問題としては、学校一次検診で検尿異常を指摘された生徒の173人中46人（27%）は二次検診検尿で異常は見られなかったことであり、偽陽性の頻度が非常に高いスクリーニング法といえる。

2. CKDの病態と治療法

検尿異常を呈する小児CKDの確定診断の為には腎生検による組織検査が必要である。徳島県では小児患者の大部分の腎生検は徳島大学小児科で施行されている。蓄積された1,000例あまりの腎生検診断の内訳を見ると、最も多いものがIgA腎症（34.8%）であり、次に、IgA腎症と似た臨床病理像を示すnon-IgA腎症（13.6%）が続く、メサンギウム増殖型の慢性腎炎が全体の半数を占めていた。IgA腎症の8割が学校検尿で発見されるのも小児の特徴である。特にびまん性のメサンギウム増殖性病変を呈するIgA腎症は無治療であれば12年間で33%が腎不全になる予後不良のCKDとして知られており、積極的治療が必要である（図2）。われわれは、重症病型のIgA腎症（びまん性メサンギウム増殖性腎炎）27例に対して抗血小板薬（ジピリダモール）、抗凝固薬（ワーハリン）に加え抗炎症作用、抗細胞増殖作用を有するステロイド剤（プレドニゾロン）、免疫抑制剤（サイクロフォスファミド、ブレダイニンのうちどれか一つ）を併用した多剤併用療法（カクテル治療）を2年間行い治療効果と問題点の検討を行った²⁾。治療前後で比較すると、蛋白尿、血尿を指標とする尿所見は有意に改善し、糸球体IgAの沈着も減少した。組織的にはActivity Indexといった腎炎早期にみられる活動性病変（細

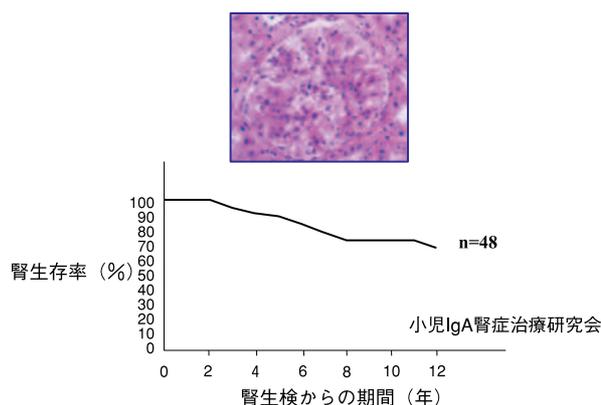


図2：びまん性メサンギウム増殖を示したIgA腎症の長期予後

胞増殖、間質の細胞浸潤、細胞性半月体）は治療後、検討項目全て有意に減少していた。しかしChronicity Indexといった炎症障害が長期に持続した結果生じてくる慢性病変では、線維性半月体や糸球体硬化病変、間質尿細管の障害レベルに効果が認められず、癒着病変のレベルに改善がみられるものの全体的には有意差はなかった（表2）。具体例を提示すると、カクテル治療はメサンギウム細胞増殖に細胞外基質の蓄積を伴った症例（図3A）には著効例し、正常糸球体への回復も期待できる（図3B）。しかし、線維性半月体と硬化糸球体が優位な症例（図3C）では無効で、治療後むしろ悪化する場合さえある（図3D）。つまり、IgA腎症の早期活動性病変は、抗炎症、免疫抑制作用を中心とした多剤併用療法の効果が見込めるが、慢性病変には効果が乏しいことを示している。従って、カクテル治療は早期発見した活動性IgA腎症に適応があり推奨できるが、腎炎進行に関わる慢性病変がすでに多くの糸球体を占める場合には他の治療法を考慮する必要がある。

表2：治療前後での腎組織所見の比較

	治療前	治療後	
Activity Index	3.800	1.850	P<0.001
細胞増殖	2.100	1.100	P<0.001
間質の細胞浸潤	1.100	0.550	P<0.01
細胞性半月体	0.600	0.200	P<0.01
Tonicity Index	3.100	2.500	NS
ボウマン嚢への癒着	0.950	0.600	P<0.01
線維性半月体	0.150	0.250	NS
分節性硬化	0.450	0.450	NS
球状硬化	0.350	0.400	NS
間質尿細管の変化	1.200	0.800	NS

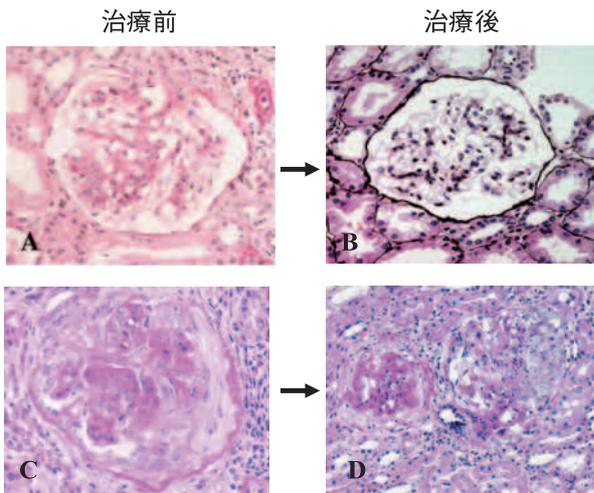


図3：カクテル療法の治療効果
治療前 (A, C) と治療終了時 (B, D) の組織所見 (PAS 染色, ×400)

現在、進行する CKD の中心的糸球体病変は糸球体硬化と考えられており、上述のとおりカクテル治療に抵抗性である。糸球体硬化発症の病因としては糸球体高血圧や TGF-β などの成長因子の糸球体過剰発現が想定されてきたが、この二つの因子を誘導する物質の一つが腎局所のレニン・アンジオテンシン系 (RAS) より生じたアンジオテンシン II (ang II) であることをわれわれは提唱している (ang II-TGF-β-糸球体硬化の腎炎進行経路) (図 4, 5)³⁻⁵⁾。事実、成人の慢性腎不全の進展阻

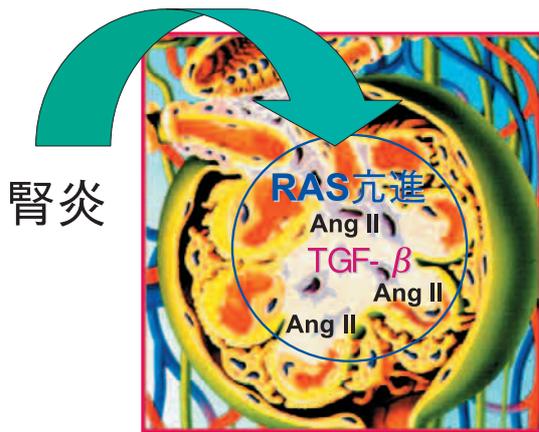


図4：腎炎における ang II-TGF-β 作用経路
腎炎により糸球体障害が生ずると局所でレニン・アンジオテンシン系 (RAS) が活性化され、アンジオテンシン II (ang II) が産生される。これが糸球体細胞に作用して TGF-β の発現が増加し細胞外基質 (ECM) が蓄積する。ECM の過剰な蓄積は毛細血管を閉塞させ糸球体濾過機能 (腎機能) が低下することになる (糸球体図は文献³⁾の図を改変)。

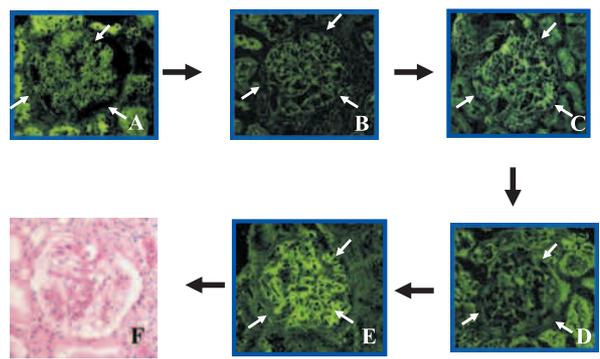


図5：IgA 腎症患者における ang II-TGF-β 作用経路の存在
患者糸球体にはアンジオテンシノーゲン (A) が発現増加しており、糸球体アンジオテンシン変換酵素 (B) によりアンジオテンシン II (C) が糸球体局所に産生される。その刺激はアンジオテンシン II レセプター (D) を介して糸球体細胞に伝わり糸球体局所で TGF-β (E) の産生が増加する。その結果、糸球体硬化病変 (F) が形成されていく (矢印の向きにそって ang II-TGF-β 作用経路が作用している)。

止に RAS 阻害薬 (RASi) が有効であることが数多くの検討で証明されている。ごく最近、われわれは小児の IgA 腎症で腎機能障害の無い時期より、糸球体障害が生ずればその局所で RAS 活性化がおり、ang II が産生され細胞増殖や細胞外基質の蓄積を誘導して腎炎の発症と進行に関わってくることを報告した (図 6)⁶⁾。われわれは、RASi は IgA 腎症の発症早期から慢性進展時期まで幅広く臨床効果を期待できる薬剤であると考えており、軽症の IgA 腎症 (局所性の増殖性病変が主体もの) には RASi を、重症病型の IgA 腎症にはカクテル治療を、さらに進展してカクテル治療の効果が期待できない IgA 腎症例には再び RASi をメインにおいて使用することと

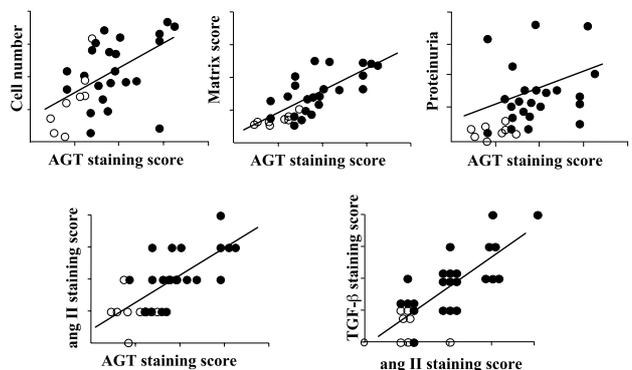


図6：アンジオテンシノーゲン (AGT) 発現と糸球体細胞数、細胞外基質蓄積、蛋白尿、ang II 発現との関係並びに ang II 発現と TGF-β 発現との関係：AGT の増加は糸球体の細胞増殖、細胞外基質蓄積、糸球体障害の強さ (蛋白尿増加)、ang II 産生量に関連しており、ang II 発現は TGF-β 発現と正の相関関係がある。

している^{7,8)}。

3. CKD の新規治療法

従来から酸化ストレス (活性酸素) が腎炎進展に関与していることが臨床, 基礎両面の研究から報告されてきた。われわれは, この活性酸素の産生には ang II も関与していることよりこの両者を同時に阻害すれば腎炎においてもっと大きな治療効果が得られるのではと考え研究を進めている^{9,10)}。ラット進行性腎炎モデルに抗酸化薬 (プロブコール (Probcoll)) と RASi (ARB) の併用療法を施行したところ, 腎炎 8 週目では無治療群は大量蛋白尿と糸球体硬化を呈しているが, 併用群は蛋白尿も消失し完全に腎炎進行を阻止できることが示された (図 7)。本治療効果の指標となる活性酸素の産生量を見ると, 腎炎群に比し, ARB 群, Probcoll 群, ARB+Probcoll 併用群の順で減少し併用群では正常以下に著減していた (図 8)。もう一つの治療効果の指標である TGF-β 発現

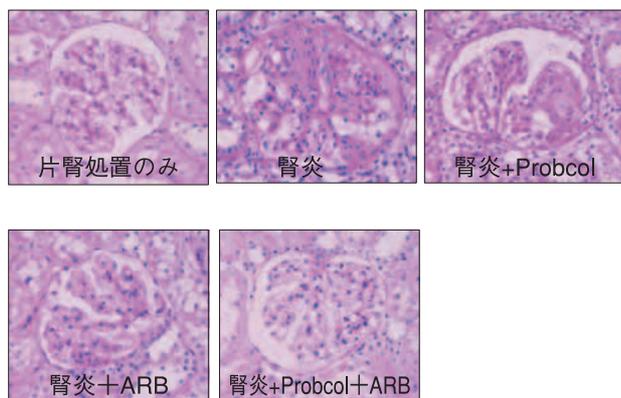


図 7 : 進行性腎炎モデルにおける治療効果の組織学的検討 : (PAS 染色, ×300)

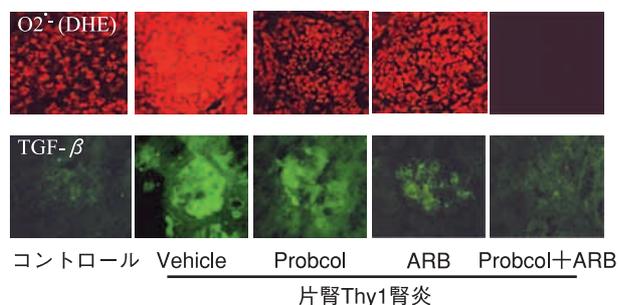


図 8 : 進行性腎炎モデルにおける治療効果 (活性酸素と TGF-β 発現) (×300) : 活性酸素 (O₂[•]) は DHE 染色にて, TGF-β は抗 TGF-β 抗体染色にて検討した。

を組織レベルで見ると ARB+Probcoll 群, ARB 群で減少していた。興味深いことに, 活性酸素産生系 NAD (P) H oxidase の発現量も減少しており (図 9), この分子群が新たな腎炎治療のターゲットになる可能性がある。従って, 現在切望されている慢性進行性 CKD を完全に阻止する方法 (寛解導入療法) の一つとして, 抗酸化薬と RASi の併用療法が有用ではないかと考え臨床応用の準備を進めている。

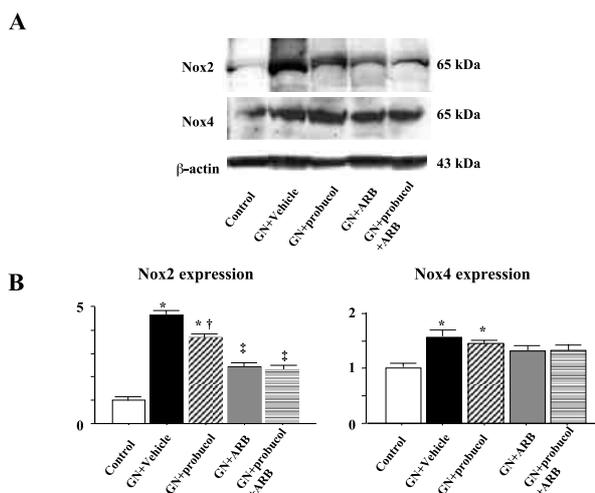


図 9 : (A) 進行性腎炎モデル (腎炎 8 週目) における糸球体 Nox 2, 4 発現レベル : 腎炎単離糸球体を用いたウエスタンブロット法。(B) Nox 2, 4 のそれぞれのバンドのデンシトメーター解析 (平均±SEM, t-検定 : *P<0.01 versus Control ; †P<0.05 versus GN ; ‡P<0.01 versus GN)。

4. 展望

従来, 難治性, 進行性であった小児 CKD は最近の診断・治療法の進歩により予後に改善が得られ小児期に腎不全に至る子どもの数は減少傾向にある。しかし, 治療前より高度の慢性病変を持つ者の長期予後は依然不良であり, 治療後も蛋白尿が続いて成人期までキャリーオーバーした CKD に関しては楽観視できないことは明白である。一人でも多くの慢性, 進行性腎病変を有する子どもたちを一生涯, 腎不全に陥ることより守るためには, 現在, 治療薬として定着しつつある薬剤を用いた大規模 RCT による標準治療法の確立が必要である。さらには, 腎炎発症因子の同定や, 遺伝学, 発生生物学, 細胞生物学の発展を礎として腎炎の進行を完全に止める寛解導入療法や破壊された腎糸球体構造を再生・修復する組織再生療法など未来の治療法の開発も小児科医に課された責

務と考える。

文 献

- 1) 菱田 明：CKD の重要性. CKD 診療ガイド, 東京医学社, 東京, 2007, pp. 8-11
- 2) 香美祥二：小児の慢性腎炎の病因・病態と治療戦略 小児科, 49：印刷中, 2008
- 3) 伊藤貞嘉：目でみる腎と高血圧, メディカルビュー社, 東京, 1998, p. 29
- 4) Kagami, S., Border, W. A., Miller, D. E., Nancy, N. A.: Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J. Clin. Invest.*, 93 : 2431-2437, 1994
- 5) Kagami, S., Kuhara, T., Okada, K., Kuroda, Y., *et al.* : Dual effects of angiotensin II on the plasminogen/plasmin system in rat mesangial cells. *Kidney Int.*, 51 : 664-671, 1997
- 6) Takamastu, M., Urushihara, M., Kondo, S., Shimizu, M., *et al.*: Glomerular angiotensinogen protein is enhanced in pediatric IgA nephropathy. *Pediatr. Nephrol.*, 2008 (in press)
- 7) 高松昌徳, 香美祥二：保存期腎不全患者の腎機能低下を予防する治療法として ACE inhibitor や ARB は有効か. EBM 小児疾患の治療, 中外医学社, 東京, 2007, pp. 417-422
- 8) 香美祥二：慢性腎炎症候群 (IgA 腎症を中心に), 小児科診療ガイドライン—最新の診療指針—, 総合医学社, 東京, 2007, pp. 255-258
- 9) Kondo, S., Shimizu, M., Urushihara, M., Tsuchiya, K., *et al.* : Addition of the antioxidant probucol to angiotensin II type I receptor antagonist arrests progressive mesangioproliferative glomerulonephritis in the rat. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 17 : 783-794, 2006
- 10) Shimizu, M., Kondo, S., Urushihara, M., Takamatsu, M., *et al.* : Role of integrin-linked kinase in epithelial-mesenchymal transition in crescent formation of experimental glomerulonephritis. *Nephrol Dial. Transplant.*, 21 : 2380-2390, 2006

New strategy in the management for children with chronic kidney disease (CKD)

Shoji Kagami

Department of Pediatrics, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The progressive nature of chronic kidney disease (CKD) is well known and CKD occurs in all ages groups, including children. Problem is that the patients with CKD have an increased risk of not only end-stage renal disease (ESRD), but poor cardiovascular outcomes and death in both children and adults. It was estimated there are about 20.0 million Japanese with CKD. Although there is not definitely defined about correct number of pediatric patients and onset time of CKD, it is assumed that much number of pediatric CKD often carried over adult ages. Furthermore, most of children with CKD have several problems such as the limitation of social activities, growth failure, cognitive impairment and mental fatigue. Therefore, the establishment of screening approach for detecting pediatric CKD and appropriate treatment aiming the remission of CKD is required.

This article aims to give a short review of school urinary screening system in Tokushima prefecture and treatment strategy for children with CKD, especially IgA nephropathy.

Key words : chronic kidney disease, IgA nephropathy, urinary screening system

症例報告

腹腔鏡下に切除した腹腔内出血をきたした胃 gastrointestinal stromal tumor の1例

宇都宮 俊介¹⁾, 大畑 誠二¹⁾, 山井 礼道¹⁾, 宮崎 純一²⁾

¹⁾四万十市民病院外科, ²⁾幡多けんみん病院臨床検査科

(平成20年1月21日受付)

(平成20年2月18日受理)

症例は67歳の男性。強い心窩部痛を主訴に救急車で当院に受診した。来院時は意識は清明であったが収縮期血圧が70mmHgとショック症状をしめし、心窩部に著明な圧痛と腹膜刺激症状を認めた。腹部CTで胆石、腹腔内出血が疑われ、胃内視鏡では潰瘍の穿孔はなく胃角部前壁に粘膜下腫瘍を認めた。入院後の輸液で循環動態は安定し自発痛も軽減したため待機的に腹腔鏡下に手術を施行した。腹腔内には約500gの出血を認め、胃体下部前壁に大網が癒着した暗赤色の腫瘍を認めた。胃部分切除及び胆嚢摘出術を施行した。病理組織所見では血管成分に富む腫瘍を認め、免疫組織染色では α -SMA, desmin, S-100, が陰性, Kit, CD34, vimentin が陽性であり, GISTと診断された。胃GISTの腹腔内出血報告例は自験例を含めて12例[医局1]と少なく、他に腹腔鏡下に切除した報告はなかった。

はじめに

近年、免疫組織化学的検査によって消化管に発生する間葉系腫瘍には筋原性、神経原性以外の腫瘍も存在することがわかり、gastrointestinal stromal tumor (以下GIST)と称されている。また、腹腔鏡下手術の手技も向上し、腹腔鏡下の胃粘膜下腫瘍切除術も多く施行されている。今回われわれは腹腔内出血にて発症した胃GISTに対して腹腔鏡下に切除できた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：67歳，男性。

主訴：心窩部痛，ショック症状。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2006年6月下旬朝、誘因なく突然心窩部痛が出現し救急車にて当院を受診した。

入院時現症：収縮期血圧は70mmHg, 脈拍数90/分, 体温35.9℃, 意識清明, 全身に冷汗あり心窩部に強い自発痛, 反跳痛を認めた。

検査所見：白血球数は15450/ μ lと増加していたがCRPは0.1mg/dlと陰性であり, 赤血球数419万/ μ l, Hb12.7g/dlと軽度貧血を認めた。他の生化学検査では異常所見はなかった。

胸腹部単純X線写真所見：小腸ガス像や腹腔内遊離ガス像は認めなかった。

腹部超音波検査所見：左肝下面に腹腔内の液体貯留と思われる大きさ5cmの低エコー領域を認めた。

腹部造影CT所見：肝表面, モリソン窩への腹水貯留および胃の腹側に7cm大の高吸収域を認めその左背側の胃壁に接するところは径1cmの低吸収域となっていた。また4mm大の胆石と両側の腎嚢胞をみとめた(図1)。

胃内視鏡検査所見：胃または十二指腸潰瘍はなく胃角部前壁寄りに粘膜下の隆起性病変を認めた(図2)。

腹部血管造影所見：入院4日目に血管造影を施行したがはっきりした腫瘍濃染像, 圧排像は認めなかった。

臨床経過：入院後の輸液1000mlで循環動態は安定し腹痛も軽減した。検査所見から胃粘膜下腫瘍の腹腔内出血と診断し入院, 絶食にて経過観察とし, 入院から10日後に手術を施行した。

手術所見：全身麻酔下に仰臥位として腹壁吊り上げ法で腹腔鏡下に胆嚢摘出術および胃部分切除術を施行した。

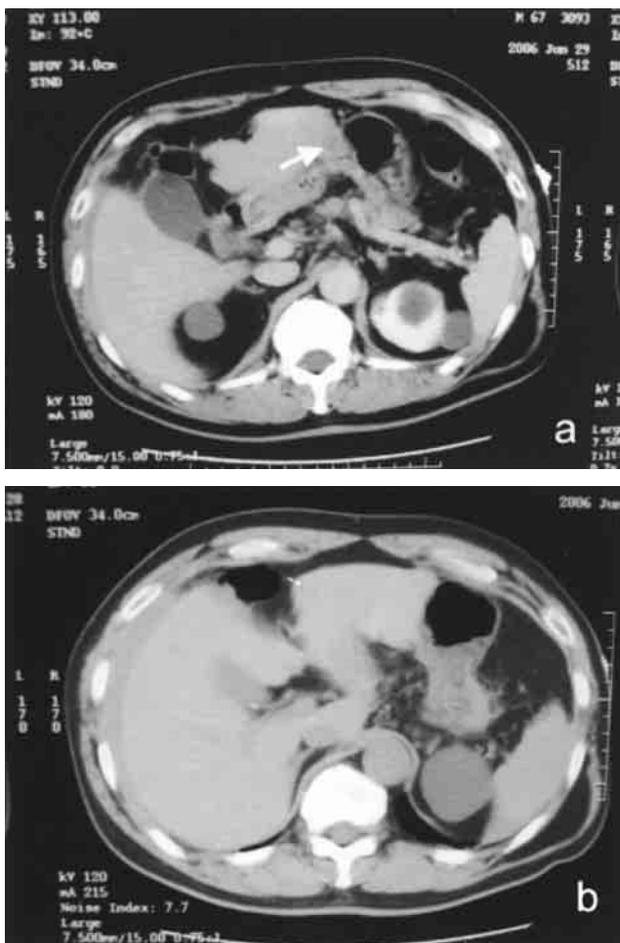


図1 腹部造影CT所見

- a：上腹部の血腫像および胃壁に接する径1 cm 大の造影されない腫瘍（白矢印）を認めた。
- b：腹水，胆石，両側腎嚢胞を認めた。

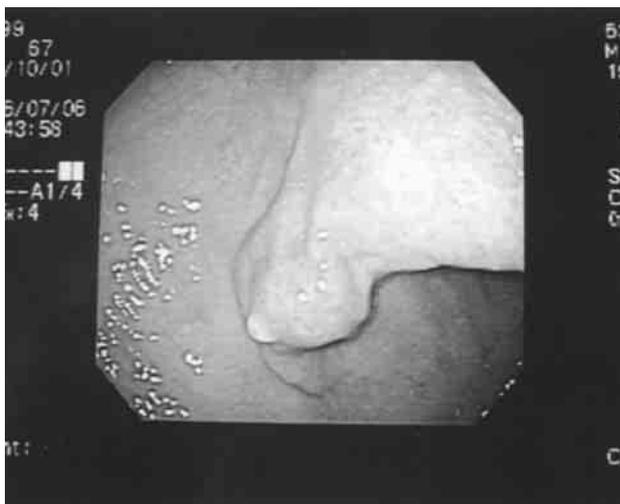


図2 胃内視鏡所見

胃角部前壁に粘膜下腫瘍を認めた。

腹腔内には約500gの血液と凝血塊が貯留していた。胆嚢には炎症はなく容易に摘出でき、内部には径4 mmのコレステロール結石を認めた。胃体下部前壁小弯側に暗赤色の隆起性病変を認め一部に大網が癒着していた。小弯側の血管を十分に切離して腫瘍から1.5cm離して大網の一部とともに紡錘状に切除した。心窩部に3 cmの小開腹をおき二層に縫合閉鎖した（図3 a）。

標本所見：大きさは2.5×2.5×2 cmで表面は暗赤色で凝血塊状であった。粘膜面には異常は認めなかった（図3 b）。

病理組織所見：固有筋層から漿膜にかけて出血がめだち血管成分に富む腫瘍を認めた。免疫組織染色では筋原性マーカーのα-SMA, desmin, 神経原性マーカーのS-100がともに陰性, Kit, CD34, vimentinが陽性でありGISTと診断された。核分裂像は高倍率50視野に1以下であり low grade malignancy と思われた（図4）。

術後経過：術後は出血もなく二週間で退院した。

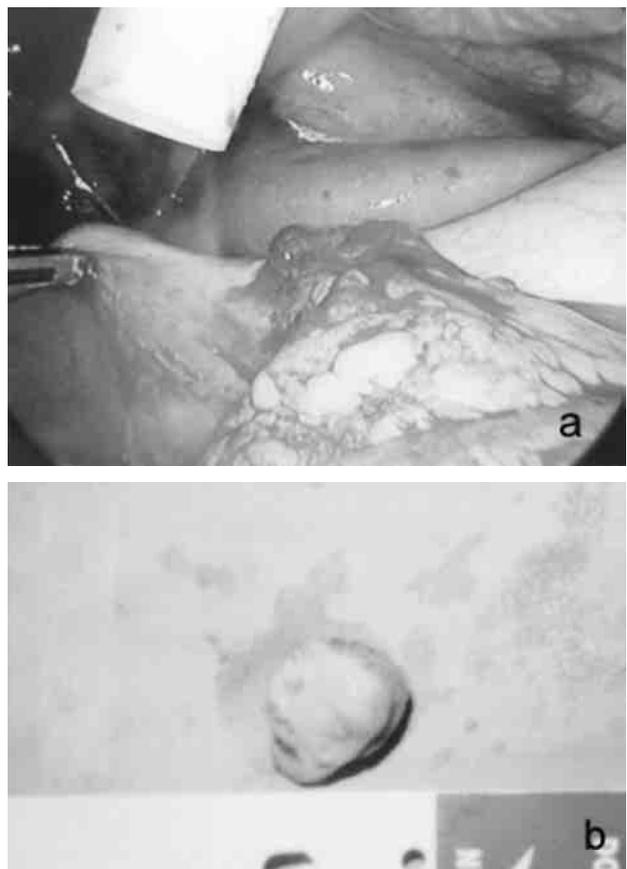


図3 手術および摘出標本

- a：胃角部前壁に大網の癒着した暗赤色の腫瘍を認めた。
- b：腫瘍は直径2.5cmで粘膜面は正常であった。

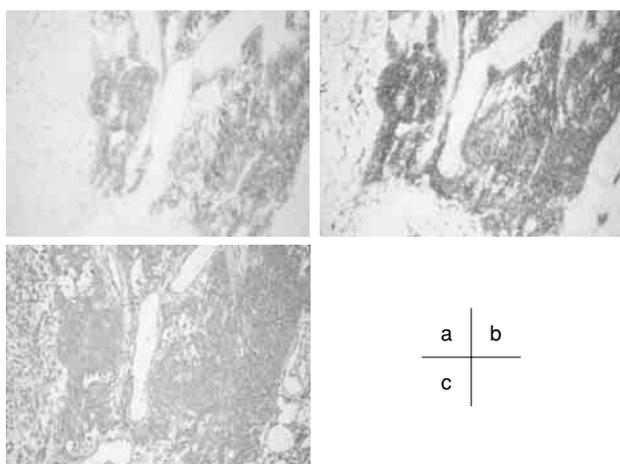


図4 免疫組織染色
C-Kit(a), CD34(b), vimentin(c)が陽性でGISTと診断された。

考 察

近年、消化管の間葉系腫瘍はMazurら¹⁾によってgastrointestinal tumor (GIST)と総称されており、免疫組織学的につぎのように分類されていた²⁾。すなわち、①筋原性マーカーである α -SMA, desmin, が陽性を示すsmooth muscle type, ②神経原性マーカーであるS100, NSEが陽性を示すneural type, ③筋原性, 神経原性マーカーが両方とも陽性を示すcombined type, ④両マーカーが陰性を示しKit, CD34, vimentinが陽性となることが多いuncommitted typeの四種類である。④のuncommitted typeは腸管固有筋層内のCajal介在細胞由来と考えられており^{3,4)}、狭義のGISTとされていた。しかし、2003年の第75回胃癌学会総会において上記のように分類せず①Kit, CD34のどちらかが陽性である場合と、②Kit, CD34両方が陰性のときは筋原性, 神経原性マーカーが陰性の紡錘形細胞の増殖性疾患の場合の二種類に分類するのが妥当とされた。自験例はKit, CD34, vimentinが陽性, α -SMA, desmin, S-100が陰性でGISTと診断された。

GISTの悪性度基準に関しては腫瘍径や核分裂像が信頼できるという報告が多く、大きさが5cm以上、核分裂像が高倍率10視野あたり5個以上の場合が予後不良とされている^{5,6)}。自験例は大きさが2.5cmで核分裂像が高倍率50視野あたり0~1個であり悪性度は低いと思われる。しかしGISTは本来potentially malignantと考えられており^{3,4)}十分な経過観察が必要と思われる。

Lauraら⁷⁾によれば胃GISTの初発症状としては消化

管出血、腹痛が多いと報告されており腹腔内出血で発症することはまれである。胃GISTの腹腔内出血についてはGISTの概念が新しいため検索しえた範囲では自験例を含め本邦で12例⁸⁻¹⁷⁾のみであったが(表1)、以前は平滑筋腫や平滑筋肉腫の出血として報告されていたと考えられ実際にはさらに多いと思われる。腹腔内出血の原因としては腫瘍の捻転、腫瘍の巨大化による穿破等が報告されているが⁵⁾、大きさとしては自験例のごとく2.5cmで出血した症例はなく報告例はすべて5cm以上であった。本症例は2.5cmと小さく外傷の既往もなかったが、手術時の所見では腫瘍の表面がクレーター状に陥凹、血餅が付着しており腫瘍の皮膜は確認できず、また組織診では固有筋層内の出血がめだつことより腫瘍内出血によって皮膜が破綻し、腹腔内出血をきたしたと考えられた。

症状としては腹痛がもっとも多く腹膜刺激症状やショック症状をみることも多い¹⁴⁾。本症例も初診時に腹腔内遊離ガス像は認めなかったが、腹部に反跳痛があったため潰瘍穿孔を否定できず胃内視鏡を施行し胃粘膜下腫瘍と診断した。

手術としてはリンパ節郭清は不要で腫瘍を肉眼的に完全切除すればよいとされ^{19,20)}、自験例をのぞいて全例が通常開腹下に胃切除もしくは部分切除術を施行されている。自験例では輸液で循環動態が安定し腹部症状も改善し大きさも小さかったため待機的に腹腔鏡下に胃部分切除を施行し、腹部CTで胆石を認めていたため胆嚢摘出術も追加した。出血を伴うGIST症例での腹腔鏡下手術症例は報告されていないが腹腔内出血を伴う場合でも腫瘍

表1 腹腔内出血にて発症した胃GISTの本邦報告例

No.	報告者	報告年	年齢	性別	部位	大きさ (cm)
1.	河原ら ⁸⁾	1999	49	男	体部後壁	6.5×1.5×1.5
2.	星野ら ⁹⁾	1999	60	女	後壁	10×6
3.	久瀬ら ¹⁰⁾	1999	65	女	大弯後壁	6×4
4.	小川ら ¹¹⁾	2000	36	女	前庭部小弯側	16×10×8
5.	北林ら ¹²⁾	2001	75	男	体中部前壁	15×11×4
6.	広瀬ら ¹³⁾	2002	55	男	上部前壁大弯側	15
7.	浦山ら ¹⁴⁾	2002	21	男	前庭部大弯側前壁	7×5×5
8.	乾ら ¹⁵⁾	2004	71	女	体中部後壁	10×11×7
9.	小林ら ¹⁶⁾	2005	78	男	体中部大弯	5×4×3.5
10.	直居ら ¹⁷⁾	2005	61	男	大弯側	20
11.	松葉ら ¹⁸⁾	2006	62	男	体下部小弯	6×5
12.	自験例	2006	67	男	体下部前壁	2.5×2.5×2

径が小さく循環動態が安定していれば腹腔鏡下手術の適応になりうると思われた。

予後については自験例は大きさが2.5cm で核分裂像も少なく悪性度は低いと考えられるが腹腔内出血をきたした GIST 報告例のうち1例が腹膜播種によって死亡しており⁹⁾、今後は腹部 CT 等による定期的な経過観察が必要と思われる。

結 語

今回われわれは胆石症をともなった胃 GIST の腹腔内出血に対し待機的に腹腔鏡下に胆嚢摘出術、胃部分切除術を施行したので報告した。

文 献

- Mazur, M. T., Clark, H. B.: Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 7 : 507-519, 1983
- Rosai, J.: *Gastrointestinal tract. Ackerman's surgical pathology.* 8th ed, Mosby-Year Book Inc, St Louis, 1996, pp. 645-647
- Tazawa, K., Tsukada, K., Makuuchi, H.: An Immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol. Int.*, 49 : 786-798, 1999
- Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y.: Gain-of-function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 279 : 578-580, 1998
- Appleman, H. D.: Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. What we know now that Stout didn't know. *Am. J. Surg. Pathol.*, 10 : 83-99
- 二階堂孝, 山田哲也, 下田忠和: 胃原発平滑筋肉腫における悪性度診断の客観的指標の検索. *胃と腸*, 30 : 1125-1132, 1995
- Laura, S., Mark, S., Ricardo, R.: Gastric smooth muscle tumors: Diagnostic dilemmas and factors affecting outcome. *World J. Surg.*, 20 : 992-995
- 河原邦光, 元井 信, 太田 保: 腹腔内出血をきたした有茎性ポリープ様の胃原発gastrointestinal stromal tumor の1例. *Jpn. J. Cancer Clin.*, 45 : 357-361, 1999
- 星野 豊, 寺島信也, 後藤満一: 腹腔内出血をきたしたgastric stromal tumorの1例. *日臨外会誌*, 60 : 2104-2108, 1999
- 久瀬雅也, 富田 隆, 勝峰康夫: 腹腔内出血で発症した胃stromal tumorの1例. *日臨外会誌*, 60 : 1421, 1999
- 小川不二夫, 北村善男, 飯田 亨: 腹腔内出血にて発症した巨大胃 gastrointestinal stromal tumor の1例. *日臨外会誌*, 61 : 2026-2031, 2000
- Kitabayashi, K., Seki, T., Kisimoto, K.: A Spontaneously Ruptured Gastric Stromal Tumor Presenting as Generalized Peritonitis: Report of a Case. *Surg. Today*, 31 : 350-354, 2001
- 広瀬由紀, 山本広幸, 藤井秀則, 田中文恵 他: 腹腔内出血をきたした胃 gastric stromal tumor の1例. *日外科系連会誌*, 27 : 249-253, 2001
- 浦山雅弘, 原 隆宏: 腹腔内出血をきたした胃stromal tumor (GIST) の1例. *日腹救急医学会誌*, 22 : 999-1003, 2002
- 乾 嗣昌, 阿古英次, 豊川貴弘, 沢井康悦: 腹腔内出血をきたした胃壁外発育型 gastrointestinal stromal tumor の1例. *日臨外会誌*, 65 : 371-374, 2004
- 小林博通, 櫻井 丈, 諏訪敏之, 高橋直人 他: 出血性ショックをきたした胃壁外有茎性ISTの1例. *日腹部救急会誌*, 25 : 769-773, 2005
- 直居靖人, 村田幸平, 横山茂和, 米田光里 他: 腹腔内出血をきたした胃原発巨大 gastrointestinal stromal tumor の1例. *日臨外会誌*, 66 : 1908-1912, 2005
- 松葉秀基, 加藤健司, 平松聖史, 平田明裕 他: 胃GIST 破裂の1例. *日腹部救急会誌*, 26 : 793-796, 2006

Laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumor of the stomach with hemoperitoneum : a case report

Syunsuke Utsunomiya¹⁾, Seiji Oohata¹⁾, Hiromichi Yamai¹⁾, and Junichi Miyazaki²⁾

¹⁾Department of Surgery, The Simanto Municipal Hospital; and ²⁾Department of Histology, Kochi Prefectural Hatakenmin Hospital, Kochi, Japan

SUMMARY

A 67 year-old man was admitted for sudden epigastralgia. At that time, although conscious, the patient was in shock and was found on physical examination to have tenderness and rebound tenderness of the upper abdomen. Abdominal computed tomography (CT) showed hemoperitoneum and gallbladder stone. He was found in gastroendoscopic examination to have a submucosal tumor. After admission analgesics decreased abdominal pain and the patient was sent for laparoscopic surgery. We found 500 g of blood in the intra-abdominal cavity and a bleeding tumor growing from the antrum of the stomach. The tumor was excised by wedge resection of the gastric wall. Histopathological diagnosis was gastrointestinal stromal tumor of the stomach (GIST). 12 cases of hemoperitoneum caused by GIST have been reported, but only in our case lapaloscopic treatment was performed.

Key words : laparoscopic resection, GIST, hemoperitoneum

症例報告

小腸間膜デスマイド腫瘍の1例

湯 浅 康 弘¹⁾, 沖 津 宏²⁾, 井 上 聖 也¹⁾, 山 井 礼 道¹⁾, 吉 田 卓 弘¹⁾,
武 知 浩 和¹⁾, 清 家 純 一¹⁾, 本 田 純 子¹⁾, 丹 黒 章¹⁾

¹⁾徳島大学病院食道・乳甲状腺外科, ²⁾徳島赤十字病院外科

(平成20年3月5日受付)

(平成20年3月19日受理)

症例は51歳の男性。2005年に下腹部に腫瘤を自覚し、当科を紹介受診した。腹部は平坦、軟で下腹部に8 cm 大の弾性硬な腫瘤を認めた。圧痛はなく可動性は良好で容易に上腹部にまで移動した。血液一般検査、腫瘍マーカーは基準値範囲内であった。造影CTで骨盤腔に内部が不均一に造影される8 cm 大の境界明瞭な腫瘤を認め、超音波でも内部がモザイク状の腫瘤が確認できた。小腸GISTを疑い手術を施行した。回腸末端より15cmの回腸間膜由来の腫瘤を認め周囲への癒着や浸潤はなく腫瘍を含めた小腸を部分切除した。術後病理組織診断で回腸間膜デスマイドと診断された。術後3年間再発はない。腹腔内デスマイドは比較的稀で開腹歴やエストロゲンの関与が指摘され、またGardner症候群との合併例も少ない。また浸潤性に増殖し局所再発をきたしやすいとされる。本例はいずれにも該当しない稀な1例と考え、文献的考察を加え報告する。

デスマイド腫瘍は比較的稀な線維性腫瘍で発生部位により腹壁・腹壁外・腹腔内に大別される。組織学的には核分裂像に乏しく良性腫瘍とされているが、通常浸潤性に増殖するため臨床的には良悪性境界腫瘍に位置づけられている。今回われわれは浸潤傾向のない小腸間膜デスマイドの1切除例を経験したので報告する。

症 例

症例：51歳，男性。

主訴：下腹部腫瘍。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2005年，下腹部腫瘍を自覚し近医より当科を

紹介受診した。

現症：身長159cm，体重57kg。腹部は平坦，軟で下腹部に8 cm 大の弾性硬の腫瘤を触知した。圧痛はなく，腫瘤は容易に上腹部に移動し可動性は良好であった。

初診時検査所見：血液一般検査に異常所見はなく，CEA や CA19-9，可溶性IL-2レセプター等の腫瘍マーカーも基準値範囲内であった。

腹部超音波所見：下腹部に82×60mm 大の低エコーで内部はモザイク様の腫瘤を認めた。辺縁は比較的整で後方エコーはやや増強していた。

腹部CT検査所見：腹部CTで骨盤内に8 cm 大境界明瞭な腫瘤を認めた。内部は一部壊死を疑う低吸収域を認め，モザイク状にエンハンスされた(図1)。

以上より小腸GISTを疑った。質的診断は困難で，可動性が極めて良好であることから，術式に変更はないと判断し小腸透視，血管造影，MRIなどは施行しなかった。

手術所見：下腹部に正中切開をおいた。回腸末端より



図1 腹部造影CT所見：内部が不均一にEnhanceされる充実性腫瘍を認めた。

15cm 口側の回腸間膜に腫瘤を認め、周囲と癒着や浸潤はなく可動性良好であったことから愛護的に腹腔外に引き出した後、腸間膜に15mm の margin をおいて小腸を部分切除した (図2)。

摘出標本：回腸間膜に被膜を有さない、90×75×60 mm 大の硬い充実性腫瘍を認めた (図3 a)。剖面で白色調を帯びており周囲への浸潤はなかった (図3 b)。

病理組織検査所見：H-E 染色では腫瘍は細胞異型を認めない分化した紡錘形の線維芽細胞と豊富な膠原線維より構成されていた (図4)。周囲への浸潤傾向は認めず、免疫組織学的に c-kit, CD34, αSMA, S-100, Desmin はいずれも陰性であった。以上よりデスマイドと診断さ

れた。なお、リンパ節への転移は認めなかった。

術後経過：術後第6病日に軽快退院し術後3年が経過した現在再発は認めていない。

考 察

デスマイド腫瘍は線維腫症の一種で Stout ら¹⁾の定義によると分化した線維芽細胞の増殖、浸潤性発殖した細胞間に線維芽細胞が存在し、核異型を認めず、遠隔転移はないが局所再発を繰り返すとされている。発生部位により腹壁デスマイド、腹壁外デスマイド、腹腔内デスマイドに分類され²⁾、Reitamo ら³⁾によれば腹腔内デスマ



図2 術中所見：回腸末端より15cmの回腸間膜由来の腫瘍を認めた。周囲との癒着や浸潤傾向はなかった。

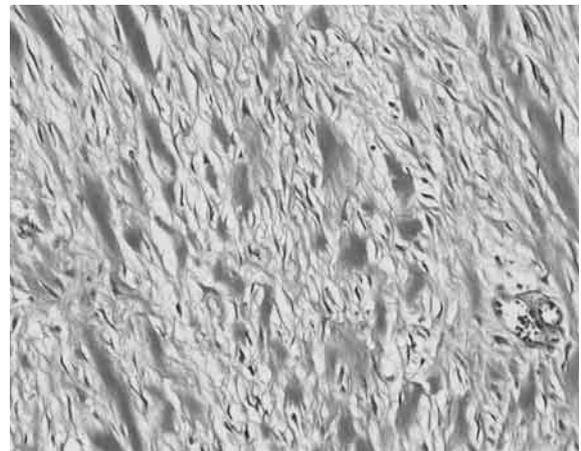


図4 病理検査所見：細胞異型を認めない分化した紡錘形の線維芽細胞と豊富な膠原線維より構成されていた。病理組織学的にも浸潤傾向は認めなかった。

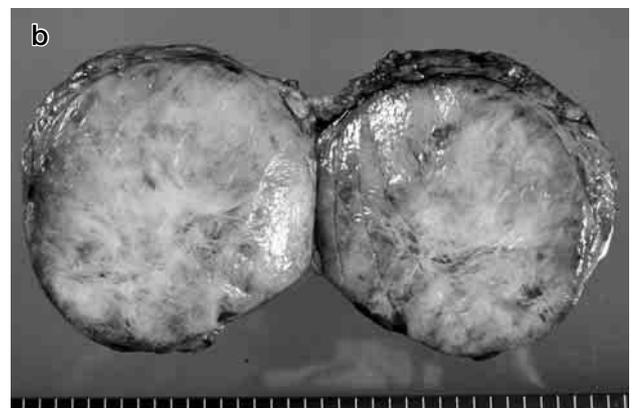


図3 切除標本

a：回腸間膜に被膜を有さない、90×75×60mm 大で浸潤傾向のない硬い充実性腫瘍を認めた。
b：剖面で白色調を帯びており周囲への浸潤はなかった。

イド腫瘍はデスマイド腫瘍全体の8%にすぎず、そのうち大多数は腸間膜に発生するとされている^{4,5)}。

デスマイド腫瘍の成因として手術、外傷などの機械的刺激的他に妊娠、エストロゲン受容体の関与が指摘されている^{6,7)}。また家族性大腸腺腫症 (FAP)、特に Gardner 症候群との合併が3.5~17.5%と多い⁸⁾。本例は上記のような一般的なデスマイド腫瘍の特徴を有さない稀な1例であった。

自験例のようにFAPを合併せず、腹部手術の既往のない腸間膜デスマイド腫瘍 (以下、自然発生例とする) の本邦報告例は、医学中央雑誌で1970年以降腹腔内デスマイド、デスマイド腫瘍を検索語として検索した限り自験例も含めて30例であった。赤羽ら⁹⁾の報告を参考にとすると23:7で男性に多く、発症年齢は15歳~72歳 (平均48.2歳)、発生部位は小腸間膜24例、結腸間膜4例、虫垂間膜1例、直腸間膜1例であった。

腸間膜デスマイド腫瘍の診断は腹部超音波、消化管透視、CT、MRIで腸間膜疾患であるか否かを診断し、血管撮影検査で良悪性や浸潤傾向がある程度推定可能と考える。しかし本疾患がまれなこと、特徴的画像に乏しいことから質的診断は困難なことが多い。本例では術前小腸GISTと診断したが、質的診断は困難で、可動性が極めて良好であることから、術式に変更はないと判断し開腹術を行った。

治療の原則は外科切除であるが、浸潤性に発育することから周囲臓器の合併切除を要することが多い。また腹腔内デスマイドでは15~30%の症例において完全切除後の局所再発がみられ²⁾、また腫瘍の浸潤により腸管の大量切除が必要となる症例や切除不能例があることなどから手術以外の治療も行われている。放射線治療や Tamoxifen などの内分泌療法¹⁰⁾、非ステロイド系消炎剤を用いた報告も見られるが^{11,12)}、治療は確立されていないのが現状である。本症例も引き続き十分な経過観察を行い再発時には、完全な外科切除は困難と考えられるため化学療法を検討している。

予後についての報告で Burke ら¹³⁾は130例の検討において、完全切除例72例のうち16例 (22.2%) に再発を認めたが、Gardner 症候群の非合併例は62例のうち7例に再発を認めるにとどまり、比較的予後良好と報告している。今後本例のような自然発生例について症例を集積していく必要があると考え今回報告した。

結 語

今回われわれは浸潤傾向のない回腸間膜デスマイド腫瘍の1例を経験した。稿を終えるにあたり、病理学的診断にご尽力いただいた徳島赤十字病院病理、藤井義幸先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Stout, A. P., Lattes, R.: Tumors of soft tissues. Ed. By Stout AP, Atlas of Tumors Pathology, 2nd Series, Fascicle I, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1967, pp. 451-454
- 2) Enzinger, F. M., Weiss, S. W.: Soft tissue tumors. 3rd ed., Mosby, St Louis, 1995, pp. 220-224
- 3) Reitamo, J. J., Hayry, P., Nykyri, E., Saxen, E.: The desmoid tumor (I); Incidence, sex, age and anatomical distribution in the Finnish population. Am. J. Clin. Pathol., 77: 665-673, 1982
- 4) Kim, D. H., Goldsmith, H. S., Quan, S. H.: Intraabdominal desmoid tumor. Cancer, 27: 1041-1045, 1971
- 5) Yannopoulos, K., Stout, A. P.: Primary solid tumors of the mesentery. Cancer, 16: 914-927, 1963
- 6) Hayry, P., Reitamo, J. J., Totterman, S., Hopfner-Hallikainen, D.: Analysis of factors Possibly Contributing to the etiology and Growth Behavior. Am. J. Clin. Pathol., 77: 674-680, 1982
- 7) Lim, C. L., Walker, M. J., Mehta, R. R., Das Gupta, T. K.: Estrogen and antiestrogen binding sites in desmoid tumors. Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 22: 583-587, 1986
- 8) Itoh, H., Ikeda, S., Oohata, Y., Iida, M., et al.: Treatment of desmoid tumors in Gardner's syndrome. Report of a case. Dis. Colon Rectum., 31: 459-461, 1988
- 9) 赤羽康彦, 佐藤 篤: 横行結腸に浸潤した腸間膜デスマイド腫瘍の1例: 日臨外会誌, 64(6): 1493-1496, 2003
- 10) 日比野茂, 藤岡 進, 加藤健司, 待木雄一 他: 薬物療法が著効した腹腔内デスマイド腫瘍の1例. 日消外会誌, 37: 590-594, 2004
- 11) Klein, W. A., Miller, H. H., Anderson, M., DeCosse, J. J.: The use of Indometacin, sulindac, and tamoxifen for the treatment of desmoid tumors associated with

- polyposis. *Cancer*, 60 : 2863-2868, 1987
- 12) Poon, R., Smits, R., Li, C., Jagmohan-Changur, S., *et al.*:
Cyclooxygenase two modulates proliferation in ag-
gressive fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogene*,
20 : 451-460, 2001

A case of mesenteric desmoid tumor

*Yasuhiro Yuasa*¹⁾, *Hiroshi Okitsu*²⁾, *Seiya Inoue*¹⁾, *Hiromichi Yamai*¹⁾, *Takahiro Yoshida*¹⁾,
*Hirokazu Takechi*¹⁾, *Junichi Seike*¹⁾, *Junko Honda*¹⁾, and *Akira Tangoku*¹⁾

¹⁾Department of Esophageal, Breast and Thyroid Surgery, Tokushima University Hospital ; and ²⁾Department of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 51-year-old man was referred to our hospital in 2005, because of an abdominal mass in the hypogastrium. There was no tenderness, and the tumor moved to epigastric region easily. There were no important findings in a physical examination, except the mass. Enhanced CT showed the mass with clear boundaries of 8cm size that the inside was contrasted heterogeneously in pelvic cavity, and the internal was able to confirm tessellated mass by a supersonic wave. We doubted intestinal GIST and performed an operation. We showed mass of mesoileum origin, in 15cm oral side from terminal ileum, there was no adhesion and invasion to circumference, so we underwent a partial resection of the terminal ileum. It was diagnosed as desmoid of a mesoileum origin by a postoperative histopathology diagnosis. There has been no recurrence for postoperative three years. Intraabdominal desmoid is relatively rare, and often noted a history of the laparotomy or estrogenic intervention, and combined with Gardner's syndrome. In addition, it is assumed that it usually grows infiltrative, and easy to develop local recurrence. We experienced a rare case falling under neither, so we report it.

Key words : mesenteric tumor, desmoid tumor, intra-abdominal desmoid

症例報告

過去5年間に於ける徳島県下で発見された身元不明死体の身体特徴について — 東南海・南海地震に備えて —

石上 安希子^{1,2}, 久保 真一^{2,3}

¹徳島県警察本部刑事部捜査第一課, ²徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚運動系病態医学講座法医学分野,

³福岡大学医学部法医学教室

(平成20年3月6日受付)

(平成20年3月24日受理)

東南海・南海地震は今世紀前半にも発生する可能性が高く、甚大な被害が予想されている。多数の死者が発生すると身元確認作業が困難になることから、徳島県下で発生した身元不明死体のうち、身元が確認された259体の主要根拠について検討を行った。確認率は約9割で、方法は、①指紋の照合35%、②歯牙鑑定24%、③DNA鑑定17%、④人相15%、⑤身体特徴9%であった。震災の場合自宅が倒壊、焼失し、指紋、DNAについての生前の資料を入手することは困難と考えられ、医療機関等に保管されている資料や身体特徴が重要な情報となる。実際の身元確認においても、損傷、瘢痕等の外表所見と、X線写真、体内に留置された医療器具等の内景所見が有用であった。これらの所見を観察し記録に残すことが、身元確認作業の第一歩となる。診療録・画像については、連携をとり迅速に入手できる体制作りが重要である。医師・歯科医師・警察が一体となり、震災に備える必要がある。

はじめに

東南海・南海地域を震源とする大地震は周期性があり、今世紀前半にも発生する可能性が高いとされている。政府の地震調査研究推進本部の発表によると^{1,2)}、今後30年以内に発生する確率は50~70%と予測されている。今後発生が予測されている地震のうち最大のものはマグニチュード8.7で、史上最大級の地震となる可能性も考えられ、破壊領域は長さ600km程度、津波も最大で20mを超えるとされており、揺れと巨大津波による甚大な被害が予想される。中央防災会議の資料によると、東南海・南海地震で、最も被害が甚大であると思われる早朝

5時に発生した場合の被害予測では死者数は約12,100~17,800人、徳島県地震動被害想定調査³⁾では、最大4,300人の死者が発生すると想定されている。

想定されているような多数の死者が実際に発生すると、身元確認作業に困難をきたすことが予想される。そこで、身元確認作業の円滑化を図るために、平成14年から18年までの5年間に徳島県下で発生した発見時身元不明死体の、身元確認の決め手となった主要根拠について検討を行った。

徳島県下の異状死体並びに身元不明死体の発生状況

異状死体発見数と身元不明死体数を図1に示す。異状死体発見数は、平成14年に700体余であったものが、平

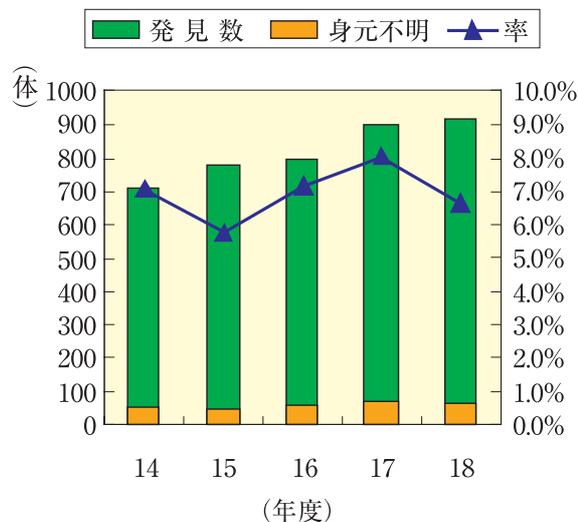


図1. 異状死体発見数と身元不明死体数

成18年には900体を越え急激に増加しており、5年間で4,097体であった。一方、身元不明死体は、毎年60体前後で推移しており、割合では7%前後の方が、当初身元不明として発見されている(285体)。身元不明となった原因は、①水中、土砂崩れの現場等、屋外で発見され、運転免許証などの身元を示すような所持品を携帯していない場合、②自宅内も含めて屋内で発見された方でも、死後変化が高度で人相により個人特定ができない場合、③焼死体や外傷等で特に顔面の損傷が激しく、人相により個人特定ができない場合、が挙げられる。これらのケースは、津波、土砂崩れ、家屋火災、家屋倒壊など、地震災害時に予想される状況と一致すると考えられる。

次に、身元不明のうち、その後個人が特定できたのは259体であった。身元確認率を図2に示す。最近4年間は、9割の方が身元を確認されている。

身元不明の個人識別(身元確認)において、身体特徴(性別、年齢、身長、体格)、指紋・掌紋(・足紋)、血液型・DNA多型、歯牙所見が重要である^{4,5)}。

今回、調査した結果、身元確認の決め手となった根拠は、①指紋の照合による方が35%、②歯牙鑑定による方が24%、③DNA鑑定による方が17%、④人相により確認された方が15%、⑤身体特徴による方が9%となっていた。このうち、指紋、DNAについては、元となる生前の資料がない場合には、対照することができず身元を確認することができない。特に、地震災害の場合、自宅が倒壊、焼失する可能性が高く、これらの資料を入手することはきわめて困難と考えられる。そこで、重要な

るのは、第三者機関としての医療機関等に保管されている生前の資料(カルテ、X線写真、CT画像等)である。医療記録の重要性は、歯牙所見からの身元確認が24%に上っていることから明らかである。一方、歯科の記録とともに、医科の診療記録も身元確認の決め手となる。また、医療記録がない場合には、生前から観察されていた特異な身体特徴も身元確認には重要な情報となる。そこで、身体特徴により身元が確認できた方について説明する。

身元確認に有用であった身体特徴

身元確認に有用であった身体特徴として具体例を挙げると、①皮膚の損傷、瘢痕、手術痕、②四肢・指の欠損、③小奇形、④刺青、といったような検視時に観察できる外表所見と、⑤X線写真、⑥ペースメーカー・プレートなど、体内に留置された医療器具、といった、X線撮影や解剖により観察できる内景所見があった。

身体特徴により個人特定された、実際の事例をいくつか示す。

【事例1】

海岸の波打ち際で発見。約10日前より、海岸に車を放置して行方不明となっていた女性かと考えられた。

外表所見で、左前腕内側に陳旧性の瘢痕(図3-A)、左手首に浅い皮膚の切破を数条認めた(図3-B)。捜査の結果、行方不明となっていた女性は、同じ部位に熱傷

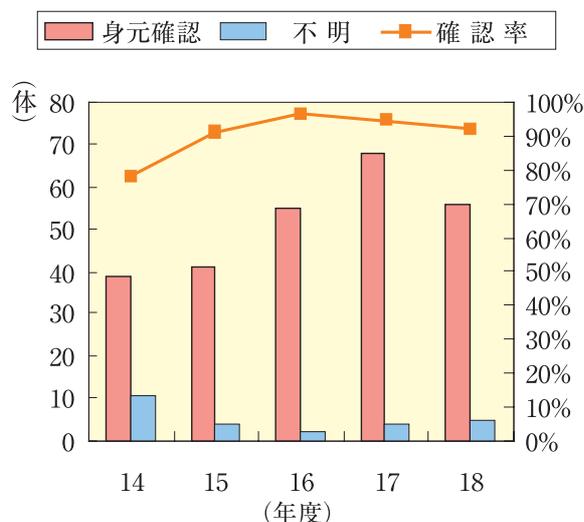


図2. 身元確認率

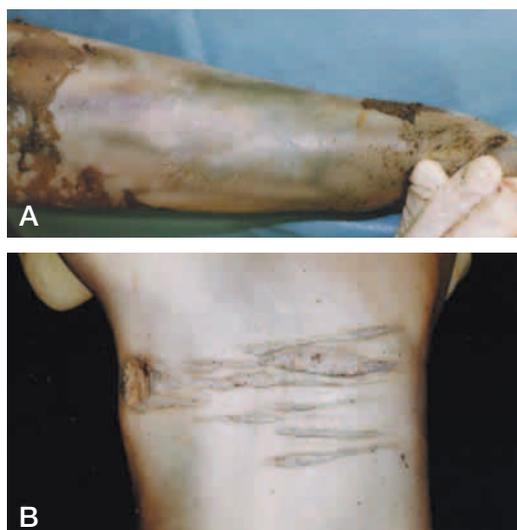


図3. 事例1・身体特徴

A: 左前腕内側に瘢痕, B: 左手首に皮膚の切破

の癍痕があったという。また、行方不明となる2日前に手首を切り自殺未遂を図っていたという話があった。これらの所見が生前の特徴と一致したこと、また歯牙の所見により身元が確認された。

【事例2】

海上を漂流しているところを発見、4日前に無人の漁船が近くで発見され、持ち主が行方不明となっていたもの。

外表所見では、頭部(図4-A)と右下腹部(図4-B)に陳旧性手術痕を認めた。また、解剖所見では、左足部に金属製のプレートが留置されていた(図4-C)。行方不明の男性にも、脳挫傷の手術、虫垂摘出術の既往があった。またその男性は、左足首を骨折し治療中だった。治療時のX線写真で部位、形状が一致し、身元が確認された。

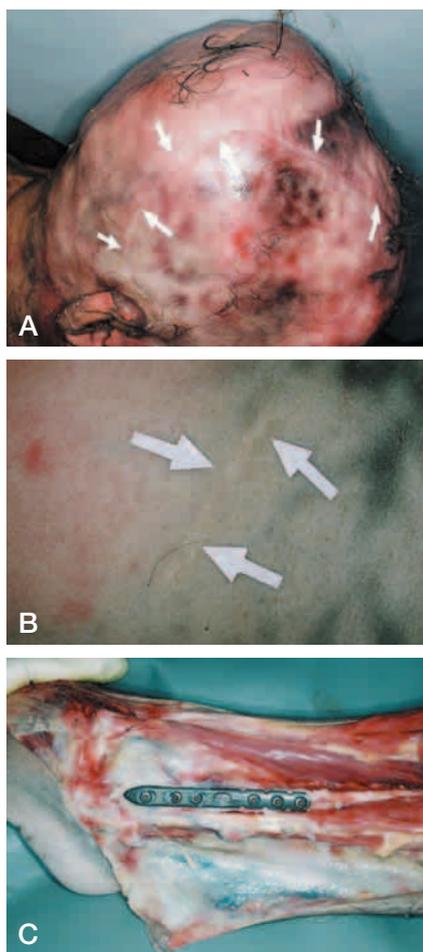


図4. 事例2・身体特徴

A: 頭部の手術痕, B: 右腹部の手術痕, C: 左足部金属プレートの留置

【事例3】

土中より発見された白骨死体。3年前より行方不明となっていた男性と思われた。

この男性白骨屍は特徴的な歯並びをしていた(図5-A, B)。生前のデンタルチャートは見つからなかったが、頭部X線写真を入手することができ、その写真と照合した結果、同一と確認された。また、左脛骨内果部に6.2cm長の穴があいており、内果部を一周する骨折線の痕を認めた(図5-C)。これらの所見も骨折治療の記録と一致していた。

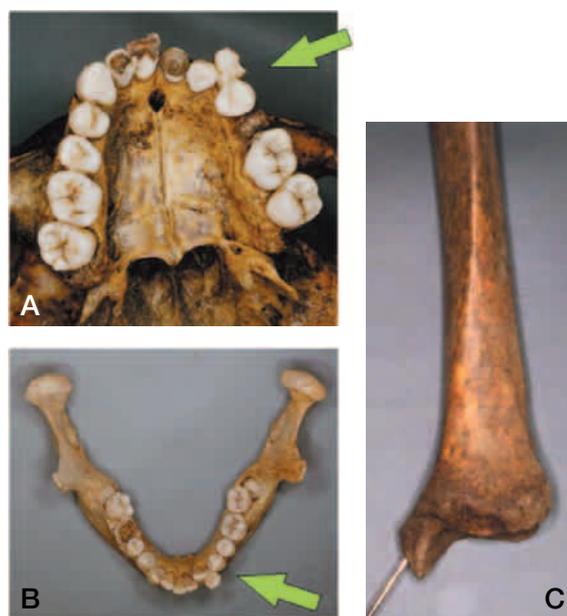


図5. 事例3・歯牙の特徴

A: 上顎, B: 下顎, C: 左脛骨

【事例4】

山中で発見された白骨死体。7ヵ月前より行方不明となっていた男性と思われた。

前頭部に、V-P shuntを認めた(図6)。対照の男性も脳内出血の後shunt術を受けており、その際の頭部X線写真が残っていたので、照合したところ同一と確認された。

【事例5】

家屋火災現場で発見された焼死体。現場宅で一人暮らしをしていた男性と思われたが、高度焼損しており、死因究明と身元確認のため、司法解剖を行った。

この男性には脳梗塞の既往があり、解剖の結果、病歴と一致する脳梗塞の陳旧性癍痕(図7)が認められた。



図6. 事例4・頭蓋冠の特徴

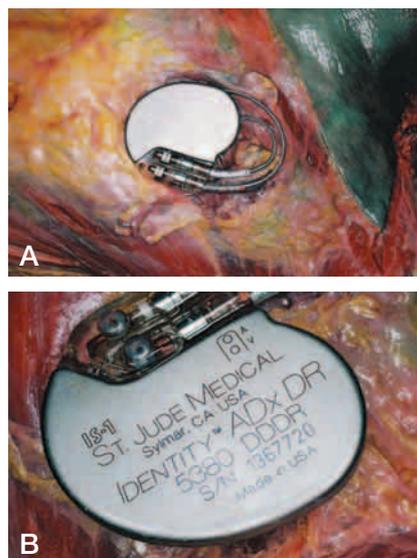


図8. 事例6・留置されていたペースメーカー

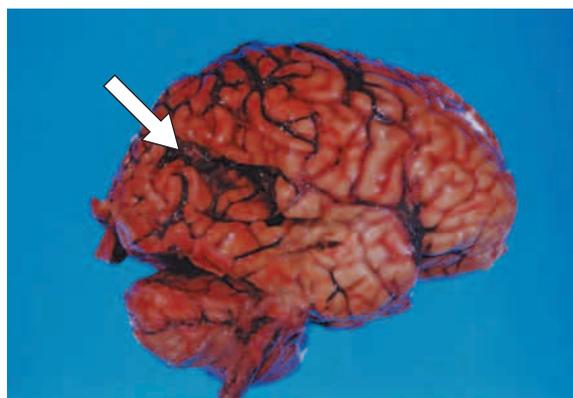


図7. 事例5・脳梗塞癍痕

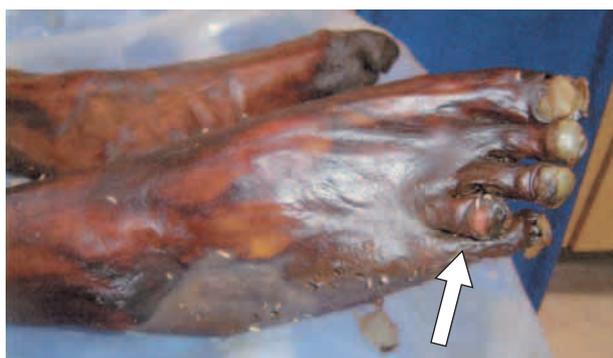


図9. 事例7・身体特徴

【事例6】

川で発見された水中死体。発見場所から上流域で10日前より行方不明となっていた男性と考えられた。

解剖の結果、左胸部の皮下にペースメーカーが留置されていた（図8）。裏面にはシリアルナンバーが刻印されており、手術を行った病院に問い合わせたところ、番号が一致し、身元が確認された。

【事例7】

完全施錠された自宅居室内で発見。状況から居住者である方と思われたが、高度にミイラ化しており、人相で身元確認ができなかった。

全身を観察したところ、右足の第4趾が少し上部より発生しており、やや短い印象を受けた（図9）。ご家族

に確認すると、「生まれつきそうだった」とのお話を伺え、生前の特徴と一致した。

【事例8】

ミイラ化した状態で湿地帯にて発見。3ヵ月前より行方不明となっていた男性と思われた。

その男性は、右大腿骨頭置換術を受けていたことが捜査で判明したので、その確認のために、開業医の先生のご協力により、右足をX線撮影していただいた。死後のX線画像（図10）において、人工骨頭が確認され、さらに、人工骨頭を挿入するために削った骨髓腔内の特徴（矢印）が生前のX線写真と一致した。また、手指の欠損部も生前の特徴と一致し、身元が確認された。



図10. 事例8・死後のX線写真

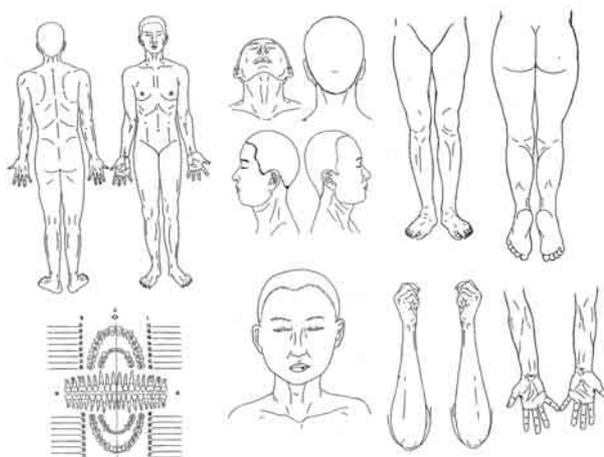


図11-B. 多数死体検視（見分）記録簿・図示

大量災害時の検視（身元確認）について

身元確認の情報として重要である、身体特徴、さまざまな瘢痕、医療行為の瘢痕等が、検視・検案時には観察される⁶⁾。これらの身体所見を観察し記録に残すことが、身元確認作業の第一歩となる。しかし、実際に地震が発生し、混乱の中で身元確認を含む検視・検案を遂行することは非常に困難を伴うことが予想される。

徳島県警察本部では、「多数検視マニュアル」を制定しており、その一環として、「多数死体検視（見分）記録簿」を作成している。死因、身体所見を記録するとともに、身体特徴を文字として記録し（図11-A）、さらに、身体図に、それらの特徴を図示するようになっている（図11-B）。

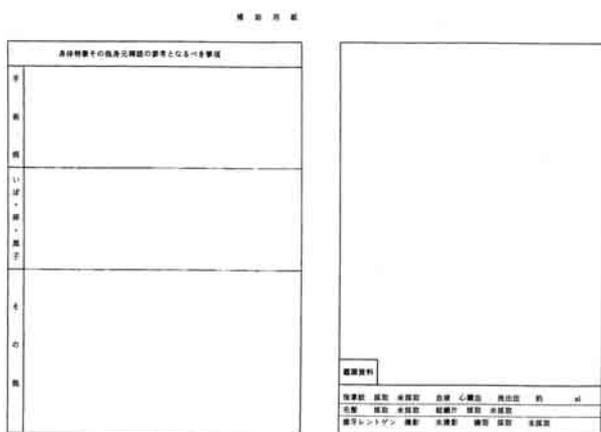


図11-A. 多数死体検視（見分）記録簿・補助用紙

地震災害が発生し、検視・検案を実施するにあたり、「多数死体検視（見分）記録簿」は身元確認資料として重要だが、実際の検案にあたる医師・歯科医師に対して、その存在や内容が周知・普及していないのが実情である。この機会を利用して、ご理解頂き、検案時に活用できるようにして頂ければと考える。

おわりに

大震災のような大量災害の場合には、死因も重要であるが、できる限り早く身元を確認し、ご家族のもとに引き渡すことも重要な仕事である。

前述のように、これら身元確認に用いる対照情報の多くは医療機関に保存されており、診療録・X線写真等の画像については、連携をとって迅速に入手できる体制作りが重要である。

また、検視・検案体制においても、機動性を有したX線撮影装置、超音波診断装置等の装備の配置も不可欠であると考えられる。

近い将来、高い確率で東南海・南海地震の発生が予想されている。これまで以上に、医師・歯科医師・警察が一体となり、来るべき震災に備える必要がある。

文 献

- 1) 地震調査研究推進本部 長期評価結果一覧：2. 海溝型地震の長期評価の概要（算定基準日平成20年1月1日），
<http://www.jishin.go.jp/main/choukihyoka/kaikou.htm>
- 2) 中央防災会議「東南海，南海地震等に関する専門調査会」（第14回）東南海，南海地震の被害想定について，平成15年9月17日，
<http://www.bousai.go.jp/jishin/chubou/nankai/14/siryou2.pdf>，
- 3) 徳島県地震動被害想定調査の結果について，2006年5月19日，
<http://www.pref.tokushima.jp/Generaladmin.nsf/topics/EAF3C6B858D3FBB049256FF500309331?opendocument>
- 4) 岸田哲子：14. 個人識別．学生のための法医学（改訂6版），南山堂，東京，2006，pp.217-24
- 5) 山内春夫：3. 個人識別．第7章血液型と個人識別，エッセンシャル法医学，医歯薬出版，東京，2000，pp.310-14
- 6) 高津光洋：L. 救急医療に基づく創傷，痕跡．3. 死体検案の実際，検死ハンドブック，南山堂，東京，1996，pp.254-9

The main grounds of the personal identification of unknown cadavers in Tokushima during the past 5 years, from 2002 to 2006
-in preparation for Tounankai-Nankai earthquake-

Akiko Ishigami^{1,2}, and Shin-ichi Kubo^{2,3}

¹Tokushima prefecture's Police Headquarters; ²Department of Forensic Medicine, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan; and ³Fukuoka University, Faculty of Medicine, Department of Legal Medicine, Fukuoka, Japan

SUMMARY

There is a high probability of Tounankai-Nankai earthquake in the first half of this century, with tremendous damage including many victims. The personal identification of them seems to be difficult. Then, we investigated the main useful ground to identify the unknown cadavers (259 cases) in Tokushima during the past 5 years, from 2002 to 2006. Ninety percent of them were identified: by the fingerprint; 35%, the dental chart; 24%, DNA-typing; 17%, the feature; 15%, the feature of body; 9%, respectively. If houses of many victims are broken on the earthquakes, it is difficult to get ante-mortem material for the fingerprint or DNA-typing. So, records kept in the medical institution and feature of body are very important information. The scars, injuries, the X-ray images, and the medical equipment inside the body were useful for the actual identification. To observe and record these findings will be the first step for the personal identification. It is important that we cooperate and make the system to get these medical records and images. Doctors, dentists, and police should combine together against the earthquake.

Key words: personal identification, feature of body, medical records, earthquake disaster

症例報告

進行性動脈硬化性病変に対し、詳細な病理組織学的検討を行い得た高Lp(a)血症合併2型糖尿病の1例

鶴尾美穂¹⁾, 赤池雅史²⁾, 寺澤敏秀¹⁾, 三原正朋^{1,4)}, 東博之³⁾, 松本俊夫⁴⁾

¹⁾寺沢病院, ²⁾徳島大学大学院バイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座循環器内科学分野, ³⁾阿南共栄病院内科,

⁴⁾徳島大学大学院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20年3月10日受付)

(平成20年3月21日受理)

症例は、54歳、女性。2型糖尿病のため経口薬治療を行っていたが、脳梗塞、内頸動脈閉塞、心筋梗塞などのさまざまな粥状動脈硬化性病変を発症し、動脈硬化症の独立した危険因子である高リポ蛋白(a) [Lp(a)] 血症を合併していることが判明した。血清Lp(a)濃度は遺伝的に規定され、食事、薬剤の影響を受けにくいとされているが、本例ではアスピリン100mg/日の投与により、血清Lp(a)濃度が前値の40%にまで低下した。また、本症例の血管病理所見では、動脈硬化性変化に乏しい橈骨動脈の中膜平滑筋層と大きな脂質コアを有する内頸動脈プラークの線維性被膜辺縁部分にLp(a)のアポ蛋白であるapo(a)の沈着が認められた。このような病理学的所見より、Lp(a)は動脈硬化の初期には中膜平滑筋細胞の形質転換を促進し、進行期においては粥腫不安定化に関与する可能性が考えられた。以上のことから、糖尿病患者では血清Lp(a)濃度を測定し、高値の場合には、大血管障害の発症・進展予防を目的として、アスピリンの投与を考慮する必要性が示唆された。

はじめに

リポ蛋白(a) [lipoprotein(a), Lp(a)] は、プラスミノゲンと高い相同性をもつ高分子糖蛋白であるアポ蛋白(a) [apolipoprotein(a), apo(a)] が低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 様粒子の apoB-100 と S-S 結合したものである¹⁾。apo(a) のクリンゲル構造の繰り返し数の違いにより、分子量の異なる apo(a) アイソフォームが存在する^{2,3)}。高Lp(a)血症は動脈硬化の危険因子

と考えられており、脳梗塞、内頸動脈狭窄症、冠動脈硬化症などの発症と関係している⁴⁾。しかしながら、人における病理学的検討は乏しく、Lp(a)が動脈硬化性病変の発症ならびに進展過程にどのように関与しているかは明らかではない。また、血清Lp(a)濃度は食事や薬剤の影響を受けにくいとされており、高Lp(a)血症に対する治療法は確立していない。

今回われわれは、脳梗塞、内頸動脈閉塞、心筋梗塞などのさまざまな粥状動脈硬化性病変を発症した高Lp(a)血症を伴う2型糖尿病の1例を経験し、アスピリン投与により血清Lp(a)濃度を低下させることができたので、その病理学的所見とあわせて報告する。

症 例

症例：54歳、女性。

主訴：全身倦怠感、口渇

既往歴：45歳、急性心筋梗塞のため経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 施行。49歳、脳梗塞のため左片麻痺。52歳、両側内頸動脈閉塞。

生活歴：喫煙 (1日20本, 35年間)。飲酒歴なし。

現病歴：44歳時、糖尿病を指摘され、近医でグリベンクラミドを5mg投与されていた。

平成13年に当院に紹介され、随時血糖309mg/dl, HbA1c 7.1%で、単純網膜症、腎不全、末梢神経障害が認められた。

入院時現症：身長150cm, 体重46kg, BMI20.4, 血圧

(臥位) 184/100mmHg, (立位) 162/88mmHg, 脈拍 96/分・整。胸腹部に特記すべきことなし。左片麻痺。両足冷感あり。下腿浮腫あり。

入院時検査成績：尿糖陽性，尿蛋白強陽性，Hb10.0g/dl, RBC407×10⁴/μl と貧血を認め，随時血糖309mg/dl, HbA1c7.1%で，尿CPR38μg/日とインスリン分泌は低下していた。BUN29.3mg/dl, creatinine3.6mg/dl と腎障害があり，HDL-cho36mg/dl, LDL-cho162mg/dl, TG325mg/dl と高脂血症があり，Lp(a)は114mg/dl (正常値：30mg/dl 以下) と著明高値であった (表1)。

apo(a)のアイソフォームを Western blot 法で調べたところ，S3 と S4 にバンドがみられ，高分子型のアイソフォームであった (図1)。

冠動脈造影：心臓の右冠動脈 segment 3 に90%狭窄が認められた (図2左)。

頭頸部 MRA：頭頸部の MRA (magnetic resonance angiography, 磁気共鳴血管造影) によって両側内頸動脈の完全閉塞と，その他の部位に多数の狭窄病変を認めた (図2右)。

入院後経過：入院後，グリベンクラミドを中止し，インスリンアスパルト9単位/日 (朝3単位，昼3単位，夕3単位) より開始し漸増し，食後2時間血糖が176mg/dl, HbA1c が6.0%と改善した。本症例は，apo(a)のアイソフォームが高分子型であるにもかかわらず，その血中濃度が高いことから，apo(a)の転写活性が高いと推定された。そこで，apo(a)の転写活性抑制作用が報告されているアスピリンが有効と考え，心筋梗塞ならびに脳梗塞の二次予防目的でアスピリン投与を行う際に血清 Lp

患者血清 標準血清

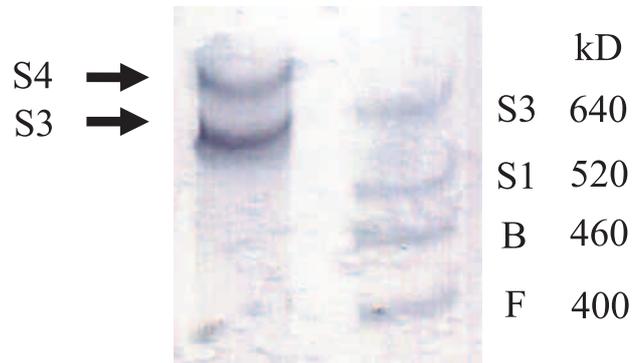


図1 Western blot 法による apo(a)アイソフォーム標準血清には F, B, S1, S3 の4つの低分子量から高分子量にいたるアイソフォームを含む。患者血清には S3 と S4 の高分子型のアイソフォームに対応する2本のバンドがみられた。

冠動脈造影

頭頸部MRA

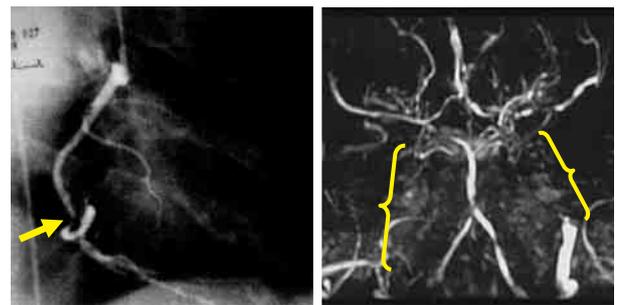


図2 冠動脈造影 (左), 頭頸部 MRA (右)

冠動脈造影では右冠動脈に90%の狭窄 (矢印) がみられた。頭頸部 MRA では，両側内頸動脈は完全閉塞し (括弧)，その他にも多数の狭窄病変がみられた。

表1：入院時検査成績

尿一般		BUN	29.3	mg/dl
糖 (2+)		Cr	3.6	mg/dl
蛋白 (4+)		Na	143	mEq/L
潜血 (±)		K	4.5	mEq/L
末梢血		Cl	102	mEq/L
WBC 7440	/μl	T-cho	340	mg/dl
RBC 407x10 ⁴	/μl	HDL-cho	36	mg/dl
Hb 10.0	g/dl	LDL-cho	162	mg/dl
Ht 32.1	%	TG	325	mg/dl
PLT 18.0x10 ⁴	/μl	Lp(a)	114	mg/dl
生化学検査		内分泌・代謝		
TP 6.0	g/dl	血糖	309	mg/dl
Alb 3.0	g/dl	HbA1c	7.1	%
GOT 9	IU/L	IRI	4.4	μU/mL
GPT 8	IU/L	血 CPR	2.8	ng/ml
LDH 275	IU/L	尿 CPR	38	μg/日
CPK 44	IU/L	BNP	288	pg/ml

(a)濃度を経時的に測定した。アスピリン100mg/日の投与により，血清 Lp(a)濃度は，時間経過とともに減少し，18ヵ月後には，前値の40%まで低下した (図3)。しかし，頭部転倒打撲によって，硬膜下血腫が出現したためアスピリンを中止したところ，1週間後に広範囲脳梗塞をきたし，その3ヵ月後に死亡した。

血管病理所見 (図4)：肉眼的に正常であった橈骨動脈と，高度な動脈硬化性変化がみられた内頸動脈について，血管病変の病理所見を比較した。エラスチカ・ワンギンソン染色では，橈骨動脈の内膜肥厚はごくわずかであり，動脈硬化性変化をほとんど認めなかったが，内頸動脈では，著明な内膜肥厚とその内部に大きな脂質コアを含む

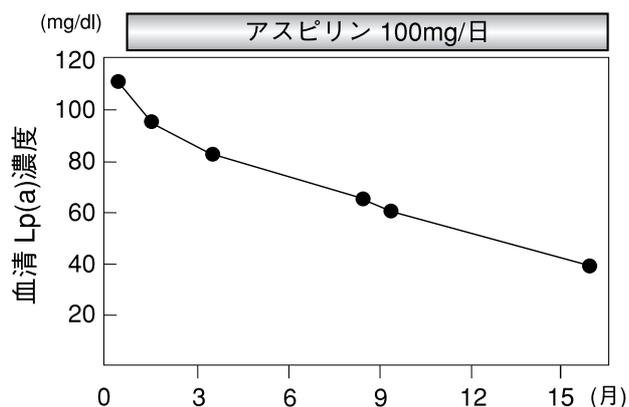


図3 血清Lp(a)濃度の変化
 アスピリン(100mg/日)の投与で血清Lp(a)濃度は経時的に減少し、18ヵ月後には、前値の40%にまで低下した。

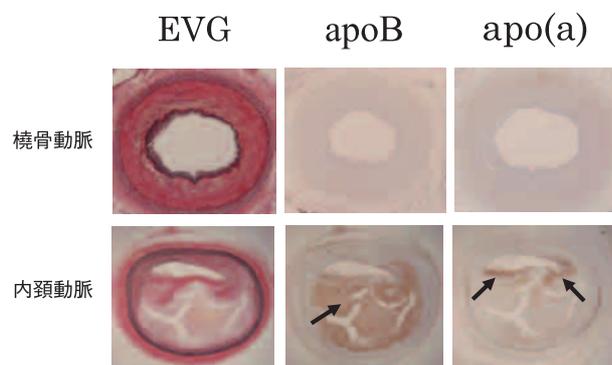


図4 血管病理組織
 エラスチカ・ワンギーソン(EVG)染色では、橈骨動脈に動脈硬化性変化はみられず、内頸動脈に内膜の肥厚と内部に脂質コアを含むプラーク形成が認められた。apoB-100の免疫染色では、橈骨動脈には染色性がみられず、内頸動脈新生内膜の脂質コア部分(矢印)が染色陽性であった。apo(a)の免疫染色では、橈骨動脈の中膜平滑筋層全域がびまん性に染色され、一方、内頸動脈プラークの線維性被膜辺縁部分(矢印)が染色陽性であった。

プラーク形成が認められ、粥腫破裂によって血栓形成をきたしやすい不安定プラークと考えられた。apoB-100の免疫染色では、橈骨動脈の中膜平滑筋層にはその染色性がほとんどみられず、一方、内頸動脈プラークの脂質コア部分に強く染まっていた。一方、apo(a)の免疫染色では、橈骨動脈の中膜平滑筋層にびまん性の染色性がみられ、さらに内頸動脈プラークの線維性被膜辺縁部分に著明な沈着が認められた。

考 察

Lp(a)は、プラスミノゲンと高い相同性をもつ高分子糖蛋白である apo(a)が LDL 様粒子にある apoB-100と S-S 結合したものである¹⁾。apo(a)のクリングル構造の繰り返し数の違いにより、分子量の異なる apo(a)アイソフォームが存在する^{2,3)}。Utermann らは³⁾、apoB-100の泳動度との比較から、apo(a)を F, B, S1~S4 の6つのアイソフォームに分類している。Lp(a)は、動脈壁に沈着して、血管平滑筋の増殖、遊走⁴⁾や泡沫細胞形成を促進したり⁵⁾、プラスミノゲンと拮抗することにより、その活性化を抑制して⁶⁾、血栓形成の促進や、動脈硬化症の発症・進展に関与していると考えられている。このように高Lp(a)血症は、動脈硬化の危険因子と考えられ、脳梗塞、内頸動脈狭窄症、冠動脈硬化症などの発症と関係している⁷⁻⁹⁾。従って、高Lp(a)血症の患者に対しては血清Lp(a)濃度を低下させることが重要と考えられる。しかし、血清Lp(a)濃度は遺伝的に規定され、食事や薬剤などの影響をうけにくいといわれている^{10,11)}。血清Lp(a)濃度は、遺伝的に規定されている apo(a)の分子量と逆相関するが、これは肝細胞で合成される apo(a)の分子量が大きいほど、細胞外への分泌効率が低いためであると考えられている¹²⁾。また、apo(a)遺伝子の5'非翻訳調節領域には遺伝子多型があり¹³⁾、これが apo(a)遺伝子の肝細胞での転写活性と関係するといわれている^{14,15)}。このように、血清Lp(a)濃度は、肝細胞からの apo(a)の分泌効率と¹²⁾、肝細胞内での apo(a)の転写活性^{14,15)}の二つの因子によって調節されると考えられる。血清Lp(a)濃度に及ぼす薬剤の効果については、東らは^{16,17)}、培養肝細胞を用いた検討により、アスピリンが apo(a)の転写活性を抑制し、Lp(a)の産生を低下させると報告している。また赤池らは¹⁸⁾、臨床研究により、血清Lp(a)濃度が高く、apo(a)のアイソフォームが高分子型である症例では、肝臓における apo(a)遺伝子の転写活性が高く、アスピリンはこの転写活性を抑制してLp(a)の血清濃度を低下させると報告した。本症例は、脳梗塞、内頸動脈閉塞、心筋梗塞などのさまざまな粥状動脈硬化病変を呈し糖尿病を合併した高Lp(a)血症の症例であるが、高Lp(a)血症に対してアスピリンの投与が有効であった。本症例では、apo(a)のアイソフォームが高分子型であり肝細胞からの分泌効率が低いと考えられるにもかかわらず血清Lp(a)濃度が高いことから、肝臓での apo(a)の転写活性が亢進しているものと推測された。

すなわち、アスピリンの投与により血清 Lp(a)濃度が低下したのは、肝臓での apo(a)の転写活性をアスピリンが効果的に抑制したためと推測される。

また、本症例の血管病理所見より、動脈硬化性変化が乏しい橈骨動脈において、apo(a)が apoB-100に先行して中膜平滑筋層に沈着していたことから、apo(a)は動脈硬化の初期において、中膜平滑筋細胞の形質転換を引き起こし、平滑筋細胞の内膜への遊走・増殖に関与している可能性が考えられる。一方、高度の動脈硬化性変化がみられた内頸動脈においては、プラークの線維性被膜辺縁部に apo(a)の著しい沈着がみられた。この部位は粥腫破裂の好発部分であり、apo(a)が炎症細胞浸潤を活性化させることにより、粥腫破裂ならびにそれに続く血栓形成に関与するなど、プラークの不安定化に関与している可能性が示唆された。すなわち、高 Lp(a)血症は新生内膜肥厚からプラーク不安定化に至るまで動脈硬化病変の幅広い病期において、その病変の形成に深く関与していると考えられる。したがって、糖尿病患者では血清 Lp(a)濃度を測定し、高値の場合には、大血管障害の発症・進展の予防を目的として、アスピリンの投与を考慮すべきと考えられる。

おわりに

さまざまな粥状動脈硬化症を呈した高 Lp(a)血症を伴う 2 型糖尿病の 1 例を経験した。本症例の血管病理所見より、Lp(a)は動脈硬化の初期において中膜平滑筋細胞の形質転換を促進し、進行期においては粥腫不安定化に関与している可能性が示唆された。本症例では、高 Lp(a)血症に対してアスピリンの投与が有効であったことから、糖尿病を伴う高 Lp(a)血症に対しては、粥状動脈硬化症の発症ならびに進展を予防することを目的としてアスピリン投与を検討する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Utermann, G.: The mysteries of lipoprotein(a). *Science*, **246**: 904-910, 1989
- 2) McLean, J. W., Tomlinson, J. E., Kuang, W. J., Eaton, D. L., *et al.*: cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*, **330**: 132-137, 1987
- 3) Utermann, G., Menzel, H. J., Kraft, H. G., Duba, H. C., *et al.*: Lp(a) glycoprotein(a) phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a) lipoprotein-concentrations in plasma. *J. Clin. Invest.*, **80**: 458-465, 1987
- 4) Grainger, D. J., Kirschenlohr, H. L., Metcalfe, J. C., Weissberg, P. L., *et al.*: Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein(a). *Science*, **260**: 1655-1658, 1993
- 5) Nielsen, L. B., Stender, S., Jauhiainen, M., Nordestgaard, B. G.: Preferential influx and decreased fractional loss of lipoprotein(a) in atherosclerotic compared with nonlesioned rabbit aorta. *J. Clin. Invest.*, **98**: 563-571, 1996
- 6) Miles, L. A., Fless, G. M., Levin, E. G., Scanu, A. M., *et al.*: A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature*, **339**: 301-303, 1989
- 7) Bostom, A. G., Cupples, L. A., Jenner, J. L., Ordovas, J. M., *et al.*: Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA*, **276**: 544-548, 1996
- 8) Zenker, G., Költringer, P., Boné, G., Niederkorn, K., *et al.*: Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke*, **17**: 942-945, 1986
- 9) Stein, J. H., Rosenson, R. S.: Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.*, **157**: 1170-1176, 1997
- 10) Boerwinkle, E., Leffert, C. C., Lin, J., Lackner, C., *et al.*: Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J. Clin. Invest.*, **90**: 52-60, 1992
- 11) Boerwinkle, E.: Genetics of plasma lipoprotein(a) concentrations. *Curr. Opin. Lipidol*, **3**: 128-136, 1992
- 12) Rader, D. J., Cain, W., Ikewaki, K., Talley, G., *et al.*: The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J. Clin. Invest.*, **93**: 2758-2763, 1994
- 13) Suzuki, K., Kuriyama, M., Saito, T., Ichinose, A.: Plasma lipoprotein(a) levels and expression of the apolipoprotein(a) gene are dependent on the nucleotide polymorphisms in its 5'-flanking region. *J. Clin. Invest.*, **99**: 1361-1366, 1997

- 14) Azrolan, N., Gavish, D., Breslow, J. L. : Plasma lipoprotein(a) concentration is controlled by apolipoprotein(a) (apo(a)) protein size and the abundance of hepatic apo(a) mRNA in a cynomolgus monkey model. *J. Biol. Chem.*, **266** : 13866-13872, 1991
- 15) Wade, D. P., Knight, B. L., Harders-Spengel, K., Soutar, A. K. : Detection and quantitation of apolipoprotein(a) mRNA in human liver and its relationship with plasma lipoprotein(a) concentration. *Atherosclerosis*, **91** : 63-72, 1991
- 16) Azuma, H., Yamaguchi, H., Mima, N., Shirakawa, M., *et al.* : An *in vitro* system for identifying agents capable of changing serum lipoprotein(a) concentration by regulating the transcriptional activity of the apolipoprotein(a) gene promoter. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **227** : 570-575, 1996
- 17) Kagawa, A., Azuma, H., Akaike, M., Kanagawa, Y., *et al.* : Aspirin reduces apolipoprotein(a) (apo(a)) production in human hepatocytes by suppression of apo(a) gene transcription. *J. Biol. Chem.*, **274** : 34111-34115, 1999
- 18) Akaike, M., Azuma, H., Kagawa, A., Matsumoto, K., *et al.* : Effect of aspirin treatment on serum concentration of lipoprotein(a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clin. Chem.*, **48** : 1454-1459, 2002

A case of type 2 diabetes mellitus showing elevated plasma lipoprotein(a) levels with various atherosclerotic lesions

Miho Tsuruo¹⁾, Masashi Akaike²⁾, Toshihide Terasawa¹⁾, Masatomo Mihara^{1,4)}, Hiroyuki Azuma³⁾, and Toshio Matsumoto⁴⁾

¹⁾Terasawa Hospital ; ²⁾Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School ; ³⁾Department of Internal Medicine, Anan Kyoei Hospital ; and ⁴⁾Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

We report a case of type 2 diabetes mellitus showing elevated plasma lipoprotein(a) [Lp(a)] levels with various atherosclerotic lesions. A 54-year-old woman diagnosed as having type 2 diabetes was treated with oral antidiabetic drugs. She had various atherosclerotic lesions, including cerebral infarction, occlusion of the middle carotid artery and myocardial infarction, along with diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension and additionally showed a high level of serum Lp(a). A high plasma level of Lp(a) is considered to be an independent risk factor for atherosclerosis, and it is associated with the development of cerebral infarction, occlusion of the middle carotid artery and coronary atherosclerosis. Plasma Lp(a) level is predominantly determined by genetic factors and is not affected by diet or drugs. Aspirin treatment (100 mg/day) lowered the plasma level of Lp(a) by 60%. Pathological findings of the vascular lesions showed that apolipoprotein(a) [apo(a)], a major apoprotein component of Lp(a), was deposited in the tunica media of the radial artery with rare atherosclerotic lesions and in the inner rim of the fibrous capsular region within the plaque with a large lipid core of the carotid artery. This suggests that Lp(a) stimulates the transformation of vascular smooth muscle cells in the tunica media in the early stage of atherosclerosis and that it is associated with fragility of the atherosclerotic lesion in the progressive stage. Hence, plasma Lp(a) levels should be measured for diabetic patients with various atherosclerotic lesions, and aspirin may need to be given to those who have elevated plasma Lp(a) levels in order to prevent the development of atherosclerotic complications.

Key words : type 2 diabetes, lipoprotein(a), apolipoprotein(a), atherosclerosis, aspirin

症例報告

臍頭十二指腸切除を行った肝・膵・十二指腸浸潤，内瘻形成結腸癌

安藤 道夫，井川 浩一，開野 友佳理

JA 徳島厚生連阿南共栄病院消化器病センター

(平成20年3月10日受付)

(平成20年3月14日受理)

肝・膵・十二指腸へ浸潤し，十二指腸に内瘻形成した結腸癌の1例を経験した。解剖学的に肝彎曲部結腸と十二指腸下行脚は近接しているにもかかわらず，結腸・十二指腸瘻を形成することは比較的まれである。症例は，62歳，女性で貧血を主訴として来院。臍頭十二指腸・胆嚢・肝部分合併結腸右側切除術を施行した。術後2年後，左側頸部に孤立性リンパ節転移をきたした結腸・十二指腸内瘻形成結腸癌について，文献検索を加え報告する。

肝彎曲部結腸は，解剖学的に十二指腸下行脚と接しているにもかかわらず結腸癌が十二指腸に浸潤することは比較的少ない。

肝・膵・十二指腸へ浸潤し十二指腸に内瘻形成した結腸癌に対し，臍頭十二指腸・胆嚢・肝部分合併結腸右半切除を行い，術後2年後左側頸部に孤立性のリンパ節転移をきたした症例を経験したので報告する。

症 例

患者：62歳，女性

主訴：貧血，食欲不振

既往歴：高血圧症内服薬治療

現病歴：近医にて2004年9月より貧血の治療を受けていたが増悪が見られ2005年4月精査のため紹介入院となる。入院時身体所見：心窩部痛，腹部膨満を認め，嘔気が臭いとの訴えがあり。

入院時検査所見：Hb5.4g/dl，赤血球数 2.46×10^6 /ml，白血球数13,010/ml，CRP8.0mg/dl，血清鉄8mg/dlと著大な貧血と炎症反応の上昇を認めた。生化学検査および腫瘍マーカーはCEA，CA19-9とも正常であった。

上部消化管内視鏡検査：十二指腸下行脚の上部～中部にかけて中心に深い潰瘍と瘻孔を伴う2型の腫瘍を認めた

(Fig. 1)。



Fig. 1 Gastrointestinal endoscopy
Gastrointestinal endoscopy revealed a Type2 lesion in the 2nd-portion of the duodenum and fistula showed.

大腸内視鏡検査：横行結腸に舌状突起を伴う2型の腫瘍を認めた。結腸内腔は閉塞しており口側へスコープを挿入できず，瘻孔も確認できなかった (Fig. 2)。

十二指腸および結腸腫瘍の生検組織検査は同様の組織像で乳頭状，あるいは管状構造をとる比較的分化した腺癌との診断を得た。

腹部CT検査：肝彎曲部結腸に十二指腸と一塊になった不整な腫瘍を認める。臍頭部，肝前下区域，胆嚢との境界が不鮮明で浸潤が強く疑われた。また，結腸と十二指腸には瘻孔形成が認められた (Fig. 3)。

絶食，TPN施行，貧血の補正後，肝・胆嚢・膵・十二指腸に浸潤し内瘻形成した結腸癌，T，3型，AI (肝・胆嚢・膵・十二指腸) N1，H0，PX，M0 Stage III a

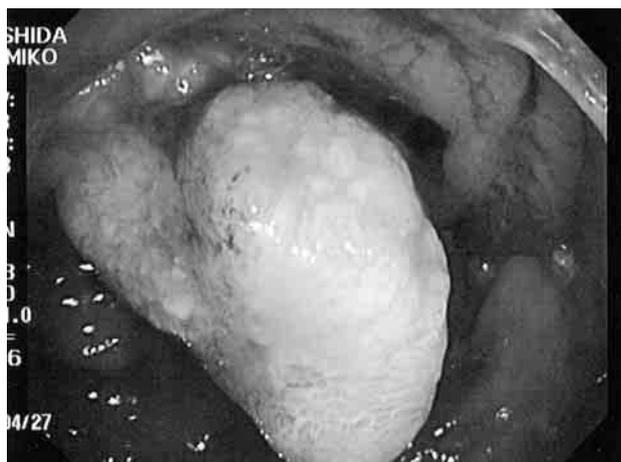


Fig. 2 Colonic endoscopy

Colonic endoscopy revealed a Type2 lesion, colonoscopy could not insert into oral canal.



Fig. 3 Abdominal CT-scan

Abdominal CT-scan showed tumor invade with pancreas-head, liver and duodenum, in the colon of the hepatic flexura. a: axial plain. b: coronal reformation.

と診断。合併切除にて治癒切除も可能と判断し、2005年5月手術施行した。

手術所見：径約8 cm 大の腫瘍が肝彎曲部結腸に認められた。腫瘍は肝前下区域、胆嚢への浸潤が疑われ、背側では十二指腸、膵頭部へ浸潤していた。腸管内容を約3.4 l (コーヒー残渣様) 吸引した。腹水認められたが、術中迅速腹水細胞診は class I だった。腹膜播種認めず。合併切除にて治癒切除可能と判断し、肝部分切除、胆嚢、膵頭十二指腸合併切除 (胃幽門側切除) と結腸右半切除を行った。

切除標本・病理組織所見：3 型の腫瘍は全周性で結腸は、ほぼ閉塞状態。十二指腸乳頭のやや肛門側に粘膜面に露出した腫瘍を認め、その中央部の潰瘍から径約1 cm 大の穿通が結腸まで認められた。肝、膵にも浸潤を認めたが、胆嚢壁には浸潤を認めなかった (Fig. 4)。

術後診断：高分化腺癌, ai (十二指腸, 膵, 肝) ly 2, v 0, n 3 (-) 6 (-) 8 a.p (-) 13 (+) 201 (-) 211 (-) 221 (-) 222 (-), stage IV であった。

術後経過：腹腔内感染を疑う3日ほどの発熱が13病日と25病日にあったが抗生剤の投与にて保存的に治癒した。

術後44病日退院。外来にてUFT 投与し経過観察中、術後2年後の2007年5月左側頸部にリンパ節の腫大を認めた。¹⁸F-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography/CT (以下, FDG-PET/CT と略記) にて孤立性リンパ節転移と診断し (Fig. 5), リンパ節を摘出

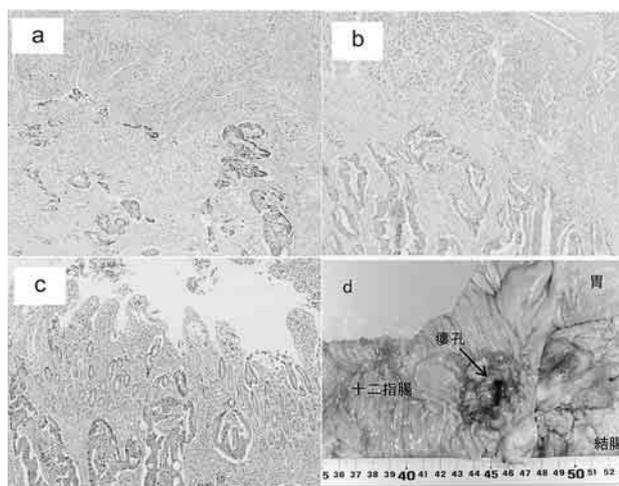


Fig. 4 Histology of the resected specimen

Histological appearances of the resected specimen showed well differentiated tubular adenocarcinoma. a: showed invade with liver. b: showed invade with pancreas. c: showed invade with duodenum. (H. E. $\times 400$)



Fig. 5 FDG-PET/CT

FDG-PET/CT showed 3cm-size RI-uptake in the left-cervix. No other abnormal accumulation was seen at any other sites.

した。摘出リンパ節は所謂 Virchow 転移部位からは離れており背頭側に位置していたが、病理組織像は前回手術の結腸癌と類似し、結腸癌の転移と診断した (Fig. 6)。術後、bevacitumab (以下、BV と略記) + FOLFOX 4 を 6 コース行った後、S-1の投与を外来にて継続

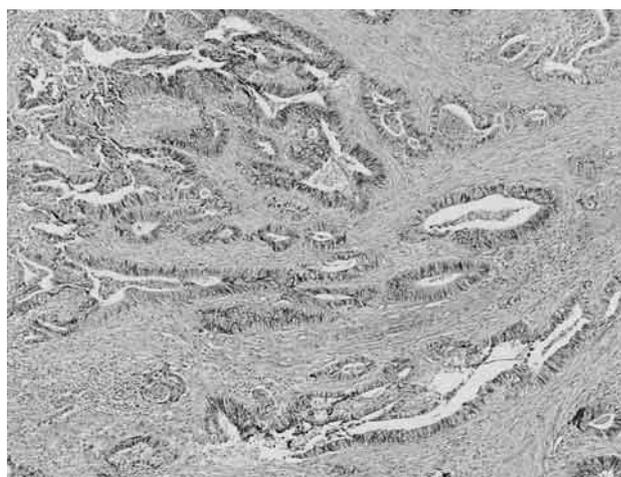


Fig. 6 Histology of the metastatic solitary lymphnode
Histological appearance of the metastatic solitary lymphnode showed same as that (well differentiated tubular adenocarcinoma) of previous resected colon cancer. (H. E. ×400)

中である。

考 察

結腸癌の十二指腸への内瘻形成は結腸・結腸・小腸内瘻形成に比べて比較的まれな合併症である。Welch ら¹⁾は2004例の結腸直腸癌のうち2例 (0.1%) に十二指腸内瘻形成を認めたと報告している。医中誌 Web での検索 (1983~2007年、「十二指腸瘻」、「結腸癌」) では2007年までに38症例の報告がある。肝彎曲部結腸は解剖学的に十二指腸下行脚と接しているにもかかわらず、結腸癌が十二指腸へ浸潤することはまれであるといえる。

十二指腸へ内瘻形成した結腸癌の診断は上部消化管造影、注腸バリウム造影、上部・下部消化管ファイバースコープ検査、CT スキャン検査などで比較的容易である。

結腸から十二指腸へ腸管内容が流入回遊する結果、腸閉塞症状、腹部膨満感が強くなり、糞臭のある嘔気を訴えることが十二指腸へ内瘻化した結腸癌に特有の症状として挙げられる^{2,3)}。

内瘻形成した結腸癌では貧血、低栄養状態、腸閉塞など術前状態不良例が多く⁴⁾、局所性進展に伴い膿瘍形成、周囲の炎症性反応をきたすことも多く、過大な手術侵襲を伴う合併切除は重篤な術後合併症の危険性が高く、避けたいところだ。しかし、TPNの進歩に伴い、術前術後の管理が厳格になされるようになり、臍頭十二指腸切除も安全に行えるようになった。en bloc 切除が治癒切除につながるとの報告がされており⁵⁻⁷⁾、結腸癌一般にいられているように、周辺臓器へ浸潤し内瘻形成した結腸癌でもリンパ節転移、肝転移、腹膜播種は少なく^{1,3,4,8)}、治癒切除をめざして積極的に周辺臓器の合併切除を行うことは意義のあることと思われる。十二指腸への浸潤が小範囲にとどまる場合は東郷ら⁴⁾の小腸漿膜被覆法は簡便で優れた方法と考えるが、浸潤が広範囲で臍まで浸潤が及ぶ場合は治癒切除のために臍頭十二指腸切除も必要と考える。

内瘻形成した結腸癌は、粘液産生の多い高~中分化腺癌が内瘻を形成しやすいとの報告がある^{4,9)}、しかし、自験例は高分化腺癌で粘液産生は多くなかった。術後2年後左側頸部にリンパ節の腫大を認め FDG-PET/CT にて孤立性のリンパ節転移と診断した。FDG-PET/CT の転移巣診断感度には80~33.3%と開きがあるが¹⁰⁻¹²⁾自験例では他の画像診断でも転移巣を認めておらず孤立性と診断した。リンパ節を摘出し化学療法 BV+FOLFOX 4

を6コース施行したが今後の経過観察は厳重に行う必要がある。郭清したリンパ節ではNo13（臍頭後部リンパ節）のみに転移を認めたことと、孤立性のリンパ節転移がVirchow転移の部位から離れていることを考えると、この遠隔リンパ節転移は血行性の可能性が考えられる。

結 語

他臓器へ浸潤した進行結腸癌でも積極的に拡大・合併切除を行うことは治癒切除につながると考えられた。肝・膵・十二指腸へ浸潤し十二指腸へ内瘻形成した結腸癌に対し、肝部分・胆嚢・膵頭十二指腸合併結腸右半切除を行ったが、術後2年後、左側頸部に孤立性のリンパ節転移を認めた。今後の経過、再発形式・部位に興味を持たれる。

文 献

- 1) Welch, J. P., Donaldson, G. A.: Perforative carcinoma of colon and rectum. *Ann. Surg.*, **180**: 734-740, 1974
- 2) Hershenson, L. M., Kirsner, J. B.: Duodenocolic fistula. *Gastroenterology*, **19**: 864-873, 1951
- 3) Smith, D. L.: Gastrocolic fistulas of malignant origin. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **134**: 829-832, 1972
- 4) 東郷庸史, 泉雄 勝, 宮本幸男, 佐藤泰平 他: 結腸癌における他臓器浸潤例の検討. *外科*, **45**: 935-940, 1983
- 5) Chang, A. E., Rhoads, J. E.: Malignant Duodenocolic Fistulas: A Case Report and Review of the Literature. *J. Surg. Oncol.*, **21**: 33-36, 1993
- 6) Izumi, Y., Ueki, T., Naritomi, G., Akashi, Y., *et al.*: Malignant Duodenocolic Fistula: Report of a Case and Considerations for Operative Management. *Jpn. J. Surg.*, **23**: 920-925, 1993
- 7) Fuks, D., Pessaux, P., Tuech, J. J., Mauvais, F., *et al.*: Management of patients with carcinoma of the right colon invading the duodenum or pancreatic head. *Int. J. Colorectal Dis.*, **23**: 477-481, 2008
- 8) 庄司宗弘, 竹井信夫, 山口敏朗, 田伏克惇 他: 内瘻を形成した結腸癌の6例. *日本大腸肛門病会誌*, **31**: 87-92, 1978
- 9) 小川道雄, 王 昭享, 水本正剛, 門田守人 他: 横行結腸癌に伴う胃十二指腸瘻の1治験例. *外科治療*, **42**: 735-740, 1980
- 10) Kantorova, I., Lipska, L., Belohlavek, O.: Routine ¹⁸F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J. Nucl. Med.*, **44**: 1784-1788, 2003
- 11) 伊藤雅昭, 角田祥之, 杉藤正典: 大腸癌におけるPET-CTの診断能. *G I Res.*, **14**: 468-474, 2006
- 12) 加藤宏之, 飯澤祐介, 北川真人, 田中 穰 他: 大腸癌術前評価におけるPET/CTの有用性とその役割. *臨外*, **63**: 103-110, 2008

A case of colo-duodenal fistula due to colon cancer, invade with liver, pancreas and duodenum

Michio Ando, Kouichi Ikawa, and Yukari Harino

Department of Gastroenterological Surgery, Anan-Kyouei Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

In spite of approach with hepatic flexure of the colon and II nd portion of the duodenum, the event of colo-duodenal fistula due to colon cancer is rare. We report a case of colo-duodenal fistula due to colon cancer, invade with liver, pancreas and duodenum, 62-year-old female with severe anemia. She underwent right hemicolectomy with pancreatoduodenectomy and partial hepatectomy. On postoperative 2 years, the recurrence of the solitary lymphnode-metastasis was appeared on the left-side cervix.

Key words : colo-duodenal fistula, colon cancer, pancreatoduodenectomy

症例報告

虫垂粘液嚢胞腺癌の5例

黒田 武志, 吉田 禎宏, 福山 充俊, 今富 亨亮, 斎藤 恒雄

JA 徳島厚生連麻植協同病院外科

(平成20年3月14日受付)

(平成20年3月21日受理)

当科で経験した虫垂粘液嚢胞腺癌の5例を報告する。症例1は46歳の女性で、急性虫垂炎疑いで手術を施行した。虫垂の腫脹と周囲にゼリー状粘液塊の貯留を認め、盲腸部分切除併施虫垂切除術を施行したが、術後病理結果では虫垂粘液嚢胞腺癌の診断で回盲部切除術を施行した。術後7ヵ月目に腹腔内に再発腫瘤を認め、再切除術を施行した。腹腔内リザーバーからCDDPの投与を施行し、現在まで再発を認めていない。症例2は59歳の女性で、回盲部切除術を施行した。術後6ヵ月目に肝転移を認めたが全身化学療法で消失した。術後からCDDPの腹腔内投与を施行したが、腹腔内には再発腫瘤を認めていない。当科で経験した5例の結果より本疾患は腹膜偽粘液腫の除去を含めた外科的切除術を施行することによって、良好な経過が得られると思われた。また術後補助療法にCDDPを腹腔内投与することは腹膜偽粘液腫の再発を抑制するのに有効であると考えられた。

虫垂粘液嚢胞腺癌は比較的まれな疾患であり、その進展形式は通常の大腸癌とは異なり、腹膜偽粘液腫を生じるといった特徴がある。今回われわれは、当科で経験した虫垂粘液嚢胞腺癌に対して手術を施行した5例について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1：46歳，女性

主訴：右下腹部痛

既往歴，家族歴：特記事項なし

現病歴：1998年2月中旬から軽度の右下腹部痛を認めていたが放置していた。3日後の朝から腹痛が強くなり当院婦人科を受診した。精査により急性虫垂炎疑いで同日当科紹介となった。

入院時現症：右下腹部全体に筋性防御を伴う圧痛を認めた。腫瘤は触知しなかった。

血液検査：白血球19,940/ μ l

腹部CT：右下腹部回盲部付近に腫瘤陰影を認めた(図1)。

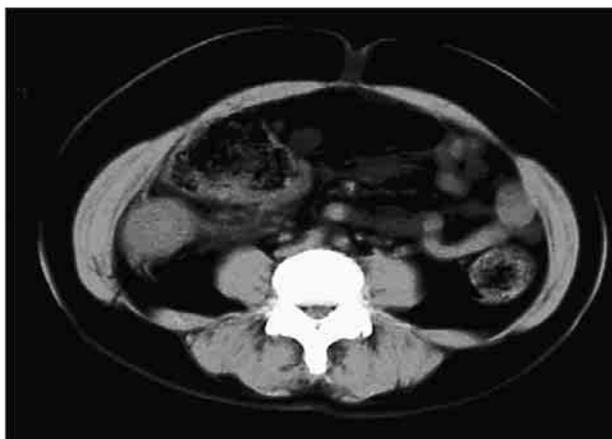


図1 腹部CT：回盲部に腫瘤を認め、急性虫垂炎が疑われた。

以上から急性虫垂炎が疑われ、緊急手術を施行した。

術中所見：虫垂は鳩卵大に腫脹し、虫垂周囲にはゼリー状粘液塊の貯留を認めた。この時点で虫垂粘液嚢腫が考えられた。粘液塊の除去、洗浄と盲腸部分切除併施虫垂切除術を施行した。

切除標本：虫垂は60×35mmと腫脹し、粘膜面は小隆起性病変が散在していた(図2)。

病理組織：虫垂の上皮は強い粘液産生性の低異型度の高円柱状上皮であり、mucinous cystadenocarcinoma, appendix, ss, ly 0, v 0の診断であった(図3)。

以上の結果から追加切除を必要と考え、3月上旬に再手術(回盲部切除術，D3郭清)を施行した。病理組織



図2 切除標本：60×35mm。虫垂は腫脹し、粘膜面に多数の小隆起病変を認めた。

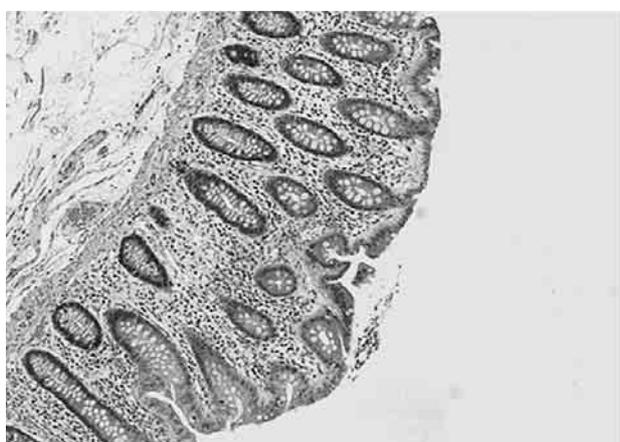


図3 病理組織：強い粘液産生性の低異型度の高円柱上皮を認めた。

診断で201, 202, 203番リンパ節に転移を認めた。

1998年10月にCEAが135.0ng/mlと上昇を認め（5月7日は4.2ng/ml）、腹部CTで腹腔内に再発を疑わせる腫瘍様陰影を認めた（図4）。

11月上旬に開腹術を施行した。CT上の腫瘍は大網への腹膜偽粘液腫の再発であり、腫瘍に巻き込まれた腸管も含めて切除した（回腸・横行結腸部分切除術，両側卵巣摘出術，腹腔内リザーバー留置術）。

1998年12月から1999年4月までCDDPの経静脈投与および腹腔内投与を施行した。以後経過観察中であるが、現在まで再発兆候を認めていない。

症例2：59歳，女性

主訴：血中CEA高値の精査

既往歴，家族歴：特記事項なし

現病歴：1996年から検診でCEAの高値を指摘されていた。1999年の検診でも要精検となり，4月中旬当院婦



図4 腹部CT：腹腔内に再発腫瘍を認めた。

人科を受診した。同日の腹部CTで虫垂に腫瘍陰影を認め当科紹介となった。

入院時現症：腹部は平坦，軟で圧痛を認めず，腫瘍も触知しなかった。

血液検査：CEA12.7ng/ml

腹部CT：回盲部付近にring enhancementを示す嚢胞性腫瘍を認めた（図5）。

以上の所見から虫垂粘液囊腫と考え，4月下旬に手術を施行した。

術中所見：虫垂に腫瘍病変を認め，腹腔内には中等量の粘液塊の貯留を認めた。回盲部切除術，D3郭清，腹腔内リザーバー留置術を施行した。

摘出標本：虫垂に径25mmの腫瘍を認め，その一部が穿孔していた（図6）。



図5 腹部CT：回盲部付近にリング状の造影効果を示す腫瘍を認め，虫垂粘液囊腫瘍が考えられた。

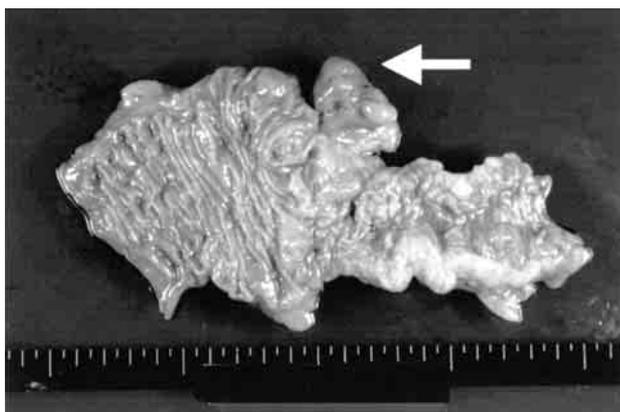


図6 切除標本：虫垂は25mmに腫大していた。壁は一部穿孔していた(矢印)。

病理組織：低異型度の粘液産生性の円柱上皮を認めた(図7)。脈管侵襲，リンパ節転移を認めず，mucinous cystadenocarcinoma, ss, ly 0, v 0, n 0であった。

術後から月1回のCDDPの腹腔内投与を開始した。1999年10月の腹部CTで肝転移を疑う腫瘤を認めた(図8a)。11月からI-LV(375mg)と5-FU(1000mg)の経静脈投与を週1回，計11回投与した。2000年3月から2001年4月までCDDP(10mg)の腹腔内投与を再開した。2004年7月の腹部CTでは腫瘤陰影はほぼ消失し，現在再発兆候は認めていない(図8b)。

以上の2例も含めて当科で経験した虫垂粘液嚢胞腺癌の5例についてまとめた(表1)。症例3は手術時に腹膜偽粘液腫を認めたが，切除術と術中に腹腔内にCDDPを投与したのみで，術後補助化学療法を施行していないが，現在まで再発を認めていない。症例4は手術時に広



図8a 腹部CT：術後6ヵ月に再発肝腫瘍を認めた(矢印)。



図8b 腹部CT：化学療法施行後には肝腫瘍は著明な縮小を認めた。

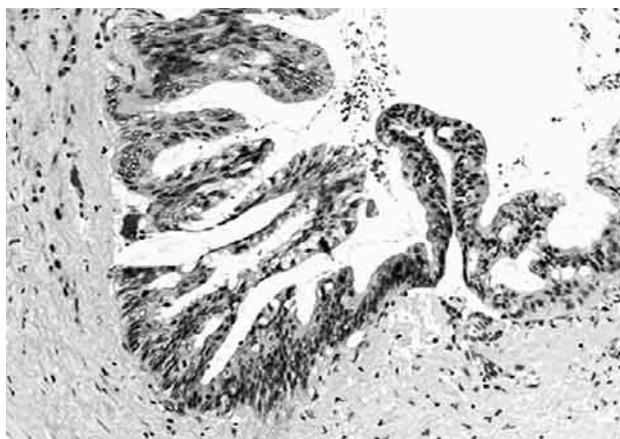


図7 病理組織：粘液産生性の異型性の低い円柱上皮を認めた。

表1 虫垂粘液嚢胞腺癌5症例の詳細

case	age, sex	stage	pseudo-myxoma peritonei	operation	chemotherapy	recurrence	reoperation	prognosis
1	46, F	4	(+), P2	ileoceleal resection, D 3	iv, ip	(+)	(+)	7.8 y. alive
2	59, F	4	(+), P3	ileoceleal resection, D 3	iv, ip	(+)	(-)	6.5 y. alive
3	57, F	4	(+), P1	rt. hemicolectomy, D 2	ip*	(-)	(-)	7.4 y. alive
4	73, F	4	(+), P3	appendectomy	ip	(+)	(-)	3.4 y. alive
5	80, F	3 a	(-)	rt. hemicolectomy, D 2	ip*	(+)	(+)	7.3 y. death

* : only intraoperative administration
iv : intravenous ip : intraperitoneal

範な腹膜偽粘液腫を認め、根治手術は不可能であった。症例5は初回手術の約1年半後と2年半後に腹腔内に腹膜偽粘液腫の再発を認め、それぞれ切除術を施行した。再発により死亡したが、術後約7年間生存した。

考 察

虫垂粘液嚢腫は虫垂内腔が粘液で充満し嚢胞状に拡張した状態の総称であり、病理組織学的に過形成、腺腫、腺癌の3種類に分類されている。その頻度としてはそれぞれ2:5:1と腺腫が最も多い¹⁾。年齢層は幅広いが、性別では女性に多く認められる^{1,2)}。症状は虫垂炎症状や腫瘍触知があるが³⁾、腸閉塞、腸重積などの合併症を起こしたり³⁾、婦人科や泌尿器科等の手術時に偶然発見されることもある⁴⁾。

原発性虫垂癌はCollins⁵⁾によれば全虫垂切除術中0.08%の頻度であり、比較的まれな疾患である。虫垂粘液嚢胞腺腫は粘液を産生する分化度の高い嚢胞状の腺癌であり、原発性虫垂癌の約40%を占める。その進展形式は血行性転移やリンパ節転移は稀であり、破裂、穿孔をきたして腹膜偽粘液腫の形式で広がることが多いと報告されており⁶⁾、腹膜偽粘液腫を伴う虫垂粘液嚢胞腺腫は5年生存率が25%以下と予後不良である^{1,7)}。本症の治療は可能な限り病変部を切除する debulking surgery と化学療法が基本とされている。広範な外科的切除によって良好な経過が得られた例も報告されており⁸⁾、Sugarbaker⁹⁾は原発巣切除に加えて腫瘍塊とともに total peritonectomy を行う cytoreductive surgery を報告している。

自験例においても手術時に腹膜偽粘液腫を伴った症例が4例認められた。その内の3例は原発巣の完全な切除と腹腔内のゼリー状粘液を可能な限り除去することができた。3例とも術後5年以上経過した現在も生存している。自験例の結果からも、本疾患は積極的に広範な外科的切除術を施行することによって、良好な経過が得られる可能性が考えられた。

また、腹膜偽粘液腫は可能な限り洗浄、除去したとしても、術後の腹膜再発を認めることがある。その補助治療として術中あるいは術後に腹腔内留置リザーバーを介して抗癌剤を腹腔内投与することの有用性が報告されている⁸⁻¹⁰⁾。使用抗癌剤はCDDPを中心として、MMC, 5-FUなどの多剤併用が多い¹¹⁻¹³⁾。医学中央雑誌刊行会で、「腹膜偽粘液腫」「腹腔内投与」をキーワードとして1983年から2007年までで検索したところ（会議録を除く）、

CDDPの腹腔内投与による再発抑制効果を示した報告は計42例認められた。自験例においても、腹膜偽粘液腫を遠隔腹膜に認めたP2以上の3例に術後に腹腔内留置リザーバーを介してCDDPの腹腔内投与を施行し、良好な結果が得られた。以上より補助療法としてCDDPの腹腔内投与は腹膜偽粘液腫の腹腔内再発を抑制するのに有効であると考えられた。

文 献

- 1) Higa, E., Rosai, J., Pizzimbono, C. A., Wise, L., *et al.* : Mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma, and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. A re-evaluation of an appendiceal "mucocele". *Cancer*, 32 : 1525-1541, 1973
- 2) Wolff, M., Ahmed, N. : Epithelial neoplasms of the vermiform appendix (exclusive of carcinoid). Cystadenomas, papillary adenomas, and adenomatous polyps of the appendix. *Cancer*, 37 : 2511-2522, 1976
- 3) 中村泰啓, 水澤清昭, 松永 朗, 小川東明 他 : 回腸末端部に巻絡し、絞扼性腸閉塞をきたした虫垂粘液嚢胞腺腫の1例. *臨外*, 56 : 1131-1134, 2001
- 4) Sakamoto, N., Saigusa, M., Koyanagi, Y., Lee Jeong, S., *et al.* : A case of mucinous cystadenocarcinoma of the appendix : Difficult preoperative differentiation from an ovarian tumor. *日外科系連会誌*, 27 : 672-676, 2002
- 5) Collins, D. C. : 71,000 human appendix specimens. final report, summarizing forty years' study. *Am. J. Proctol.*, 14 : 265-281, 1963
- 6) Anderson, A., Bergdahl, L., Boquist, L. : Primary carcinoma of the appendix. *Ann. Surg.*, 183 : 53-57, 1976
- 7) 山中秀高, 杉浦友則, 松浦 豊, 川井 覚 他 : 虫垂粘液嚢胞腺腫破裂と非破裂の2例. *日臨外会誌*, 63 : 1457-1462, 2002
- 8) 田嶋勇介, 横山 登, 熊谷一秀, 増尾光樹 他 : 腹膜偽粘液腫を伴った虫垂粘液嚢胞腺腫の2例. *手術*, 55 : 737-741, 2001
- 9) Sugarbaker, P. H., Zhu, B. W., Shmookler, B., Sese, G. B., *et al.* : Peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer : Results in 69 patients treated by cytoreduc-

- tive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Dis. Colon. Rectum.*, 36 : 323-329, 1993
- 10) 山本哲久, 神藤英二 : 虫垂疾患の各論その他のまれな虫垂疾患. *臨消内科*, 14 : 1523-1531, 1999
- 11) 西原政好, 藤本高義, 金井俊雄, 池永雅一 他 : 同時性大腸多発癌に併存した腹膜偽粘液腫を伴う虫垂粘液嚢胞腺癌の1例. *日臨外会誌*, 62 : 172-176, 2001
- 12) 佐々木章, 寺島雅典, 斎藤和好, 岡本和美 他 : 腹膜偽粘液腫に対するCDDP, 5-FU, MMC腹腔内投与療法. *癌と化療*, 26 : 1828-1831, 1999
- 13) 徳山泰治, 平井 孝, 宮井博隆, 加藤知行 他 : 術後5年間生存中の虫垂粘液嚢胞腺癌による腹膜偽粘液腫の1例. *日臨外会誌*, 65 : 1868-1872, 2004

Five cases of mucinous cystadenocarcinoma of the appendix vermiformis

Takeshi Kuroda, Sadahiro Yoshida, Mitsutoshi Fukuyama, Michiaki Imatomi, and Tsuneo Saitoh

Department of Surgery, Oe Kyodo Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

We report five cases, two in detail, of mucinous cystadenocarcinoma of the appendix vermiformis. Case 1 : A 46-year-old woman undergoing surgical resection for suspected acute appendicitis was found to have an enlarged appendix and intraabdominal pooling of mucin. Appendectomy with partial cecectomy was done, but the postoperative histological diagnosis was a mucinous cyst adenocarcinoma of the appendix, necessitating ileocecal resection. Follow-up CT 7 months after initial operation showed a recurrent intraperitoneal tumor, which was then resected. She underwent intraperitoneal CDDP chemotherapy via a reservoir, and no symptom of recurrence has been found since. Case 2 : A 59-year-old woman undergoing ileocecal resection for appendiceal mucocele was found 6 months later to have a metastatic liver tumor. Systemic chemotherapy markedly reduced it, and intraabdominal CDDP chemotherapy instituted postoperatively has shown no symptom of intraabdominal recurrence. From these results and three other cases, we consider that adequate surgical resection and the removal of intraabdominal pooling of mucin and irrigation together can provide a good prognosis. Intraperitoneal CDDP chemotherapy is also useful in inhibiting the recurrence of pseudomyxoma peritonei.

Key words : mucinous cystadenocarcinoma of the appendix vermiformis, pseudomyxoma peritonei, intraperitoneal chemotherapy

症例報告

消化器癌の化学療法中に生じた pinch-off syndrome の 3 症例

開野 友佳理, 安藤 道夫, 井川 浩一

JA 徳島厚生連阿南共栄病院消化器病センター

(平成20年3月12日受付)

(平成20年3月19日受理)

症例はいずれも消化器癌の術後化学療法のため右鎖骨下静脈より中心静脈ポートを留置した。経過中、症例1では胸部X線写真にて grade 2 の pinch-off sign がありカテーテルを抜去した。症例2では効果判定のために行った胸部CTにてカテーテルの断裂を認め、断端は肝静脈～下大静脈～右心房内へ迷入していた。症例3では輸液投与時に胸壁の腫脹があり胸部X線写真にて grade 2 の pinch-off sign を認めた。カテーテルを抜去中に断裂し断端は上大静脈内へ迷入した。CVポートを再留置して化学療法を行っていたところ輸液投与時に疼痛が出現した。胸部X線写真にてカテーテルの断裂と断端の右心室内への迷入を認めた。症例2, 3の迷入カテーテルはすべて経皮的に回収した。

Pinch-off syndrome はまれな合併症として知られている。しかしながら今回われわれは短期間に pinch-off syndrome を3症例経験した。今後CVポートを留置し化学療法を行うことが多くなることが予測されるため pinch-off syndrome に対する対策などについて検討した。

はじめに

中心静脈カテーテル (central venous catheter: CVC) は静脈栄養や化学療法時の薬剤投与ルートとして使用されている。最近では、化学療法目的でCVCを長期に留置することが多くなっている。そのため挿入時の合併症に加え、長期間留置することによる合併症も報告されるようになってきている。なかでも、鎖骨下静脈経由でCVCを留置した場合には鎖骨と第1肋骨の圧挫によりカテーテルが閉塞・断裂し pinch-off syndrome が生じることがある。Hinke²⁾らは pinch-off を評価するため、胸部X線写真における肋骨鎖骨間隙でのカテーテルの圧迫を進行度によって4つに分類した。内腔の狭窄を伴う grade

2ではカテーテルの抜去を推奨し、カテーテルの断裂が認められる grade 3 ではただちに抜去すべきとしている。

われわれは中心静脈カテーテルポート (CVポート) (バードポート-Ti, グローションカテーテルタイプ, Bard社) を留置し化学療法を行った3症例の経過中に pinch-off syndrome をきたした4例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例1: 79歳, 男性

現病歴: 2006年12月, 上行結腸癌・多発性肝腫瘍に対し右半結腸切除術 (D1+ α), 肝腫瘍生検を行った。病理組織学的検査にて moderately differentiated tubular adenocarcinoma, SS, N2, H2, P0, M0, stage IV, 肝腫瘍は adenocarcinoma であった。2007年1月上旬より術後化学療法 (FOLFOX4) を開始した。3月上旬に右鎖骨下静脈を穿刺し中心静脈リザーバーを留置した。留置時の胸部X線写真では肋骨鎖骨間隙でカテーテルは軽度圧迫されていたが内腔の狭窄を伴っていなかった。

経過: 留置後2ヵ月の胸部X線写真にて grade 2 の pinch-off sign を認め、カテーテルを抜去した。このとき、自覚症状は認めなかった。

胸部X線所見: 肋骨鎖骨間隙でカテーテルが圧迫され内腔の狭窄を伴っており、pinch-off sign grade 2 であった (図1)。

摘出されたカテーテルは圧迫されていたが断裂は認めなかった。

症例2: 70歳, 男性

現病歴: 2002年7月, 他院にてS状結腸癌に対し低位前方切除術 (D3) が行われた。病理組織学的検査にて moderately-well differentiated adenocarcinoma, SS,

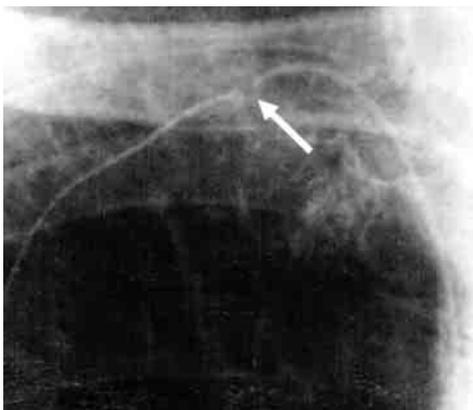


図1. 肋骨鎖骨間隙でカテーテルが圧迫され内腔の狭窄を伴っており、pinch-off sign grade 2であった。

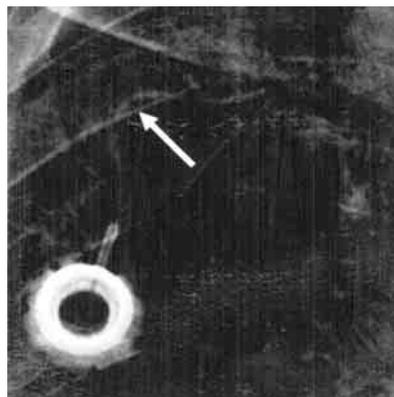


図2. 肋骨鎖骨間隙でカテーテルは断裂されていた。

N2, H0, P0, M0, stage III bであった。2006年5月中旬、多発性肺腫瘍を認め当科に紹介となり化学療法（FOLFOX 4）を開始した。2007年3月上旬に右鎖骨下静脈を穿刺し中心静脈リザーバーを留置した。留置時の胸部 X線写真では肋骨鎖骨間隙でカテーテルの変形は認めなかった。

経過：5月下旬の効果判定の胸部 CTにてカテーテルの断裂を認めた。カテーテルの遠位側断端は肝静脈～下大静脈～右心房内に迷入していた。経過中、化学療法時に輸液の注入が困難なことはあったが自覚症状は認めなかった。迷入カテーテルは経皮的に回収した。以降の化学療法は左前腕にリザーバーを留置し行った。

胸部 X線所見：肋骨鎖骨間隙でカテーテルは断裂されていた。遠位側断端は確認できなかった（図2）。

胸部 CT 所見：肝静脈～下大静脈～右心房内にカテーテルの遠位側断端と思われる線状の強い高吸収域を認めた（図3）。

摘出されたカテーテルは11cm マーカー近くで断裂していた。断裂部は扁平状に圧迫されており、その断面は扁平・楕円形となっていた（図4 A, B）。

症例3：36歳，男性

現病歴：2005年12月、胃癌に対し胃全摘術、脾臓摘出術、横行結腸合併切除術が行われた。病理組織学的検査にて poorly differentiated adenocarcinoma, SI, N0, H0, P1, CY0, M0, stage IVであった。術後化学療法のため、2006年9月中旬に右鎖骨下静脈を穿刺し中心静脈リザーバーを留置し、TS-1と paclitaxel による化学療法を開始した。留置時の胸部 X線写真では肋骨鎖骨間隙でカテーテルの変形は認めなかった。



図3. 肝静脈～下大静脈～右心房内にカテーテルの遠位側断端と思われる線状の強い高吸収域を認めた。

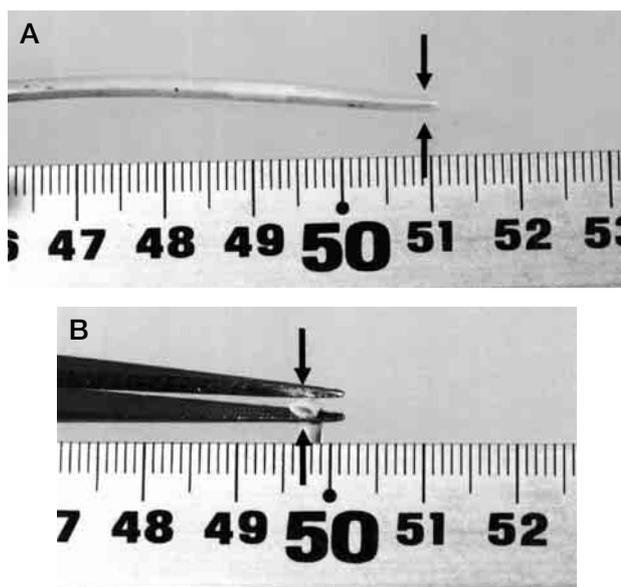


図4. 摘出されたカテーテルは11cm マーカー近くで断裂していた。A：断裂部は扁平状に圧迫されていた。B：断面は楕円形となっていた。

経過：11月下旬，化学療法の輸液投与時に胸壁の腫脹が出現した。胸部 X 線写真にて grade 3 の pinch-off sign を認め，ガイドワイヤーを用いカテーテルの入れ換えをおこなった。入れ換え時にカテーテルが断裂し断端は上大静脈内へ迷入した。同じルートで CV ポートを再留置し，迷入カテーテルは経皮的に回収した。

胸部 X 線所見：肋骨鎖骨間隙でカテーテルは変形し内腔の狭窄を伴っており， pinch-off sign grade 2 であった (図 5)。

その後も再留置された中心静脈リザーバーを用い化学療法を行っていたところ，2007年6月上旬，化学療法の輸液投与時に疼痛が出現した。このとき胸壁には腫脹を認めなかった。胸部 X 線写真では肋骨鎖骨間隙でカテーテルは断裂されており，遠位側断端は右心室内へ迷入していた。



図 5．肋骨鎖骨間隙でカテーテルは変形し内腔の狭窄を伴っており， pinch-off sign grade 2 であった。



図 6．右心室に一致して遠位側断端と思われる線状の陰影を認めた。

胸部 X 線所見：肋骨鎖骨間隙でカテーテルは断裂されていた。右心室に一致して遠位側断端と思われる線状の陰影を認めた (図 6)。

迷入カテーテルは経皮的に回収した。

症例 2，3 の迷入カテーテルはすべて局所麻酔下に右大腿静脈にシースを挿入しバスケットカテーテルを用いて回収しえた。

考 察

近年，化学療法の進歩により生存期間が向上したことにより CV ポートを留置し短期間の入院または外来にて長期間にわたり化学療法を行う機会が増えている。そのため，CVC の挿入時の合併症に加え，長期間留置することによる合併症も報告されるようになってきている。なかでも，鎖骨下静脈経由で CVC を留置した場合には pinch-off syndrome が生じることがある。Pinch-off syndrome とは，鎖骨と第 1 肋骨の圧挫によりカテーテルが閉塞・断裂し生じるさまざまな合併症の総称^{1,2)}で，閉塞の場合には採血困難・輸液困難，断裂の場合には胸壁の腫脹・疼痛が生じる。断端が右心房・肺動脈に迷入した場合には胸痛，咳，動悸，不整脈などが生じる。また，迷入したカテーテルの断端が感染することによる敗血症，血栓形成，心破裂などの危険性もある³⁻⁶⁾。

迷入したカテーテルは血管内異物除去鉗子などを用い経皮的に回収できることが多いが開胸術や開心術が必要となることもある^{3-5,7)}。

Hinke²⁾らは pinch-off を評価するため，胸部 X 線写真における肋骨鎖骨間隙でのカテーテルの圧迫を進行度によって 4 つに分類した。Grade 0 とはカテーテルの圧迫を認めない状態をさし，圧迫は認められるが内腔の狭窄を認めない grade 1 では定期的に胸部 X 線写真を取りフォローするのが望ましいとされている。この際の胸部 X 線写真は通常と異なり上肢を体側につけたままの直立した姿勢で行うとカテーテルの圧迫所見を発見しやすいとされている。内腔の狭窄を伴う grade 2 ではカテーテルの抜去がすすめられている。カテーテルの断裂が認められる grade 3 ではただちに抜去すべきとされている (表 1)。

症例 2 の回収されたカテーテルの断裂部は鎖骨近傍の組織に挟み込まれていたと考えられる。その断面は扁平・楕円形を呈しており pinch-off 特有のものであった。

鎖骨下静脈経由で CVC を留置した場合のカテーテル

表1. 胸部レントゲン写真における肋骨鎖骨間隙でのカテーテル圧迫の進行度⁹⁾

grade	カテーテルの所見
0	圧迫 (-)
1	圧迫 (+) 内腔の狭窄 (-)
2	圧迫 (+) 内腔の狭窄 (+)
3	断裂 (+)

断裂の頻度は0.1~2.1%^{1-3,5)}と報告されている。われわれの施設では当時1年間に23例にCVポート留置術を行い、経過中に3例(13%)に断裂を認めた。これはこれまでに報告されているカテーテル断裂の頻度をはるかに上回るものであった。以前は終末治療や副作用の強い化学療法のため quality of life (QOL) のよくない症例を対象としてCVポートが留置されることが多かったが最近では化学療法の奏効率、安全性の改善により対象となる症例のQOLが向上しその結果、上肢を大きく動かす機会が多くなりカテーテルが第1肋骨と鎖骨との間で頻回に摩擦を受け pinch-off が生じる頻度が増加していると考えられる。反省すべきは症例3において pinch-off を認めたにもかかわらず同じルートからカテーテルを留置したことである。健常人と同程度QOLのよい症例であることを考慮し別のルートに変更すべきであった。

Pinch-off syndrome 予防として留置ルートを検討した。CVC 留置の際に標準的な鎖骨下静脈穿刺のルートでは肋鎖靭帯・鎖骨下筋・烏口鎖骨靭帯を避けることは困難でカテーテルに pinch-off が生じやすくなる。肋鎖靭帯からなるべく離れた乳頭線外側より鎖骨下静脈を穿刺するとこれらを避けることが可能となり pinch-off syndrome の発生率を低下させることができるといわれている⁸⁾ (図7)。内頸静脈穿刺法、胸郭外鎖骨下静脈穿刺法や末梢静脈穿刺法が行われている。末梢静脈穿刺法は穿刺時の重篤な合併症や挿入時の患者の恐怖心が少なく安全かつ簡便であるとされている。しかし、カテーテルの走行距離が長くカテーテル先端の位置異常や滴下不良、上腕の静脈炎、鎖骨下静脈血栓症が多いとする報告も散見される^{9,10)}。Pinch-off syndrome 3症例を経験したのでわれわれはエコーガイド下に胸郭外より鎖骨下静脈を穿刺する方法に変更した。エコーガイド下に鎖骨下静脈を穿刺するため pinch-off syndrome の予防だけではなく、挿入時の気胸や動脈穿刺などの合併症の予防にも

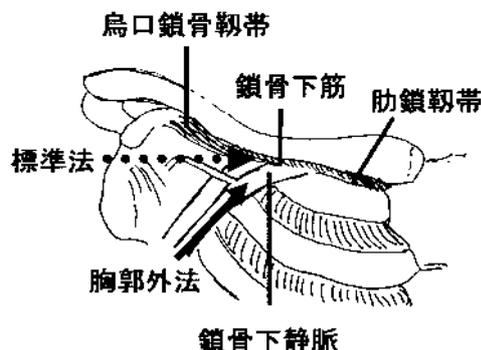


図7. 鎖骨下静脈と標準法・胸郭外法の穿刺ルート⁸⁾

有用であった。

エコーガイド下に胸郭外より鎖骨下静脈を穿刺する方法は簡便であるため今後CVポートを留置する場合に普及していくべき選択肢のひとつになりえると考えます。

文 献

- 1) Aitken, D. R., Minton, J. P.: The "pinch-off sign": a warning of impending problems with permanent subclavian catheters. *Am. J. Surg.*, 148: 633-636, 1984
- 2) Hinke, D. H., Zandt-Stastny, D. A., Goodman, L. R., Quebbeman, E. J., *et al.*: Pinch off syndrome: a complication of implantable subclavian venous access devices. *Radiology*, 177: 353-356, 1990
- 3) Mirza, B., Vanek, V. W., Kupensky, D. T.: Pinch-off Syndrome: case report and collective review of the literature. *Am. Surg.*, 70: 635-644, 2004
- 4) Bessoud, B., De Baere, T., Kouch, V., Cosset, M. F., *et al.*: Experience at a single institution with endovascular treatment of mechanical complication caused by implanted central venous access devices in pediatric and adult patients. *AJR. Am. J. Roentgenol.*, 180: 527-530, 2003
- 5) Koller, M., Papa, M. Z., Zweig, A., Ben-ari, G.: Spontaneous leak and transection of permanent subclavian catheters. *J. Surg. Oncol.*, 68: 166-168, 1998
- 6) 松本知博, 山上卓士, 加藤武晴, 廣田達哉 他: Pinch-offによりカテーテル離断をきたした中心静

- 脈リザーバーの 1 例. *IVR*, 21 : 45-48, 2006
- 7) 島田順一, 柳田正志, 西村元宏, 伊藤和弘 他 : 胸腔鏡補助下にアプローチした pinch-off syndrome の 1 例. *胸部外科*, 59 : 483-485, 2006
- 8) 大貫雅弘, 宮高和彦, 白山玲朗, 東口隆一 他 : ペーシング・リード挿入に鎖骨下静脈穿刺標準法は避けるべきか リード・ストレスの検討. 呼と循, 48 : 927-931, 2000
- 9) 坪井伸暁, 森田莊二郎, 山西伴明, 森下 哲 他 : 前腕留置式埋没型中心静脈カテーテル法の長期成績. *IVR*, 18 : 373-378, 2003
- 10) 西尾梨沙, 大東誠司, 井上 弘, 柵瀬信太郎 他 : 末梢穿刺中心静脈カテーテルの有用性についての再評価. *日臨外会誌*, 69 : 1-6, 2008

Three cases of pinch-off syndrome

Yukari Harino, Michio Ando, and Kouichi Ikawa

Department of Gastroenterological Surgery, Anan Kyoei Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Recently Implanted central venous catheter ports (CV ports) are more commonly used in patients with cancer when long-term venous access is needed for the administration of chemotherapy, antibiotics and nutritional support. Pinch-off syndrome occurs when chronic compression forces between the clavicle and the first rib. We report three patients with pinch-off syndrome. Case 1 : Two months after placement, the chest radiograph showed grade 2 pinch-off sign. Case 2 : Two months after placement, the chest CT showed complete transection of the catheter at the level of the clavicle. The distal fragment was in the hepatic vein, the inferior vena cava and the right atrium. Case 3 : A palpable mass was noticed below the right clavicle when the port was accessed. The chest radiograph showed grade 2 pinch-off sign. Removing the catheter, it was fractured. The distal fragment was in the superior vena cava. Six months after replacement, complete transection of the catheter was occurred. The distal fragment was in the right ventricle. All this distal fragment of the catheter could be retrieved percutaneously with a transvenous snare. Pinch-off syndrome is the potential for serious complication, we study how to prevent pinch-off syndrome.

Key words : pinch-off syndrome, Implanted central venous catheter port

学会記事

第20回徳島医学会賞受賞者紹介

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

第20回徳島医学会賞は次の2名の方々の受賞が決定いたしました。受賞者の方々には第237回徳島医学会学術集会（夏期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金10万円及び記念品）が授与されます。

尚、受賞論文は次号に掲載予定です。

（大学関係者）



氏名：首藤 恵泉
 生年月日：昭和48年3月29日
 出身大学：徳島大学医学部栄養学科
 所属：徳島大学大学院栄養生命科学教育部人間栄養科学専攻臨床栄養学分野

研究内容：高リン血症による血管内皮機能障害とその発生機序についての検討

受賞にあたり：

この度は、第20回徳島医学会賞に選考していただき、選考委員の諸先生方をはじめ関係者の皆様に厚くお礼申し上げます。

私は、高リン負荷による血管内皮機能障害とその発生機序について研究を行ってまいりました。

高リン血症は、腎不全などの病態において、動脈硬化や心血管疾患の発症および死亡率に関与していることが知られていますが、その詳細なメカニズムは明らかになっていません。本研究では、ウシ大動脈由来血管内皮細胞を用いて、高リン血症による血管内皮細胞機能障害とその発生機序について検討しました。その結果、高リン負荷により、濃度依存的かつ経時的にROSの産生が増加することを見出しました。この作用は、NADPHオ

キシダーゼ阻害剤（DPI）とリン酸トランスポーター阻害剤（PFA）により抑制されました。この際、高リン負荷はPKCを活性化し、この活性はPFAにより抑制されました。また、高リン負荷は、ブラジキニン依存性のNO産生を抑制しました。このメカニズムとして、内皮依存性NO合成酵素（eNOS）について検討したところ、eNOSの不活性化に関わるThr⁴⁹⁵のリン酸化を有意に増加させました。このことから、高リン負荷は、血管内皮細胞において、リンの細胞内流入によりPKCを活性化しROSの産生を増加させると同時に、eNOS-Thr⁴⁹⁵のリン酸化促進によるeNOSの不活性化を引き起こし、NO産生を抑制することが明らかとなりました。以上のことから、高リン血症は、酸化ストレスやeNOSの不活性化を介して血管内皮細胞機能障害を惹起し、心血管疾患の発症・進展のリスクとなると考えております。

最後になりましたが、本研究を行うにあたり、多くのご指導、ご助言をいただきました先生方に深謝いたします。

（医師会関係者）



氏名：鶴尾 美穂
 生年月日：昭和37年8月27日
 出身校：徳島大学医学部
 所属：徳島市医師会糖尿病対策委員会、寺沢病院
 研究内容：徳島市医師会の糖尿病対策

受賞にあたり：

この度は、第20回徳島医学会賞に選考していただき、誠にありがとうございます。

選考していただきました先生方ならびに関係各位の皆様に深く感謝申し上げます。

徳島県はご存じのように、14年間連続して糖尿病死亡率が1位であります。この現状を少しでも改善したいという思いで、徳島市医師会は、糖尿病対策委員会を設置し、徳島市保健センターや、徳島県医師会糖尿病対策班や徳島大学病院等の公的病院と連携し、団結して、徳島の糖尿病対策活動に取り組んでおります。

徳島市医師会糖尿病対策委員会の活動としては、かかりつけ医の皆様とともに、糖尿病や予備群の方だけでなく、広く市民の皆様に対して啓発運動を行い、市民向けのホームページ（HP）を作成し、市民に対する糖尿病

対策をわかりやすく提示しました。このHPは、1) 糖尿病について正しい知識を持っていただくこと。2) 運動や食事療法等について、徳島市で実施可能なことをお知らせすること。3) 医療機関情報の検索機能により、糖尿病の治療が必要な時に受診しやすくすること。などを目的としております。医療機関情報の検索機能によって医療機関の受診をしやすくし、ネット上の糖尿病セミナーによって、糖尿病やメタボリックシンドロームについて知っていただき、検査や合併症、治療について正しい知識を持っていただくよう工夫いたしました。家、レ

ストラン、学校、スポーツ広場、薬局、禁煙などの項目に分け、各項目では、在宅療養、外食、小児対策、運動療法、禁煙方法などについての具体的な情報を提供できるようにしました。その他、イベント時での医療相談や市民公開講座なども行っております。

今回の受賞を励みとして、今後も、多方面から糖尿病対策に取り組んでいきたいと思っております。

最後になりましたが、HPの作成にあたりまして、原稿依頼を快くお引き受けいただいた諸先生方に深く感謝申し上げます。

学会記事

第236回徳島医学会学術集会（平成19年度冬期）
平成20年2月10日（日）：於 長井記念ホール

教授就任記念講演

小児の慢性腎臓病（CKD）の病態と治療戦略

香美 祥二（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学分野）

小児の慢性腎臓病（CKD）は難治性であり、その多くが無治療であれば進行し腎不全に至る予後不良の疾患群である。さらに難治性CKDを有する者は、長期入院による家庭・学校生活における障害、腎機能低下による発育障害、母児相互依存状態による社会性の獲得不全など深刻な問題を抱えることも多く、これら小児の治療法・管理法の確立、進行阻止法の開発は小児科医にとり喫緊の課題である。最近、全国的に学校検尿システムが整備されCKDの早期診断と治療が施行されるようになり、腎不全への進展抑制に向けた体制が整いつつある。そこで今回は、小児のCKDで頻度が高く予後不良であるIgA腎症を中心にその早期診断に基づく私たちの治療戦略と今後の展望について解説したい。

小児IgA腎症治療研究会の集計では、びまん性のメサンギウム増殖を示す重症IgA腎症は、無治療では12年間で約3割が腎不全に進行する。しかしそのような症例でもカクテル療法（ステロイド剤、免疫抑制剤、抗凝固剤、抗血小板薬）を行えば同期間で腎不全に至る症例は無く長期予後を改善できることが示唆されている。我々の検討では、重症例の内、活動性病変（細胞増殖）を主体とする症例はカクテル療法により正常糸球体構造への回復が見込めるが、慢性病変（硬化病変、線維性半月体）を呈する症例は治療効果が乏しく炎症破壊された構造の改善は期待できないことより、学校検尿にて活動性IgA腎症例を早期発見し積極的にカクテル療法を導入して確実な治療成果を上げている。

従来より、腎不全の慢性進行機序（糸球体高血圧）として腎内で活性化されるレニン・アンジオテンシン（Ang）システム（RAS）の役割が注目されてきた。成人領域ではRAS活性化（AngII作用）を阻害するためにRAS阻

害薬が腎機能の低下したCKD患者に用いられており、IgA腎症を含むCKDの進行を有意に抑制できることが報告されている。一方、我々は、RASが糸球体障害依存性に腎炎発症早期から活性化し病変形成（細胞増殖、硬化病変形成）に関わることを見いだしており、発症早期よりRAS阻害薬を開始している。小児では未だエビデンスとして確立した大規模研究は無いが、軽・中症のIgA腎症やカクテル療法抵抗性の硬化病変の進展を抑制する治療薬として広く使用され臨床効果が認められつつある。

最後に、現在最も切実に望まれている慢性進行性CKDの完全進行阻止（完全寛解導入）や硬化病変の改善を目指した治療法の開発についても言及したい。

セッション1：シンポジウム

基礎医学研究の活性化を目指して

座長 福井 義浩（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部機能解剖学分野）

國友 一史（徳島県医師会生涯教育委員会）

1. 医学教育は何を目指すべきか？

福井 義浩（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部機能解剖学分野）

基礎医学研究の活性化は難しい問題です。今回、シンポジウムのテーマとして「基礎医学研究の活性化を目指して」を選んだのは、この問題に日本における医学教育、卒後臨床研修の矛盾が凝縮していると考えたからです。

谷憲治先生が指摘しているように、日本では基礎医学の研究者（特に若手）は卒後すぐに研究をめざした者ばかりでなく臨床医学出身者が結構多いのです。基礎医学研究は彼らによって活性化されるとともに、将来臨床研究を担う優れた人材の養成にも貢献してきました。しかし卒後臨床研修制度義務化によって、研修医が都市部の大病院に集中し地方の大学病院で研修する卒業生は減少しています。基礎医学研究から学ぶことは実験技術のみでなく、研究に対する姿勢や医学を科学としてみる考え方など、将来臨床医として患者診療にあたる場合にも必要な能力です。

坂口末廣先生が述べられているように、夢または願望があってはじめて、人は何かに向かって動き始める。若手研究者を育成するためには、夢を見させること、また

は夢を持たせることが重要です。そのためには、指導者自身が熱い夢を語れなければならないし、我々教室運営にあたる者が心しなければならない重要な点です。また、馬原文彦先生は臨床の立場、ご自身の日本紅班熱の原因リケッチア発見の経験より、知的好奇心を共有することが基礎医学、臨床医学を問わず大きな喜びであり、医学生を含めた若い力を吸引する源であると述べられています。統合生理学分野の藤木通弘先生は、7年間の米国留学の経験から米国の研究システムは絶対のものではなく、日本独自の医学研究体制を構築すべきだと述べています。

我々研究室を主宰する者（教授、研究指導者）、大学の管理運営者（学長、理事、学部長）の義務としてぜひやらなければならないことは、若手研究者が集中して研究に打ち込める環境（システムと設備）を提供してあげることだと考えます。このことは研究指導者だけに任せられるのではなく、大学（医学部）全体として取り組んでいかねばならない重要な問題です。

2. 基礎研究者からみた現状

藤木 通弘（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部統合生理学分野）

私は昨年まで都合7年弱、米国のスタンフォード大学に留学をしていた。そこで見聞きしたことを元に、米国の基礎研究の現状を日本のそれと比較する事で、問題提起をしてみたいと思う。私の留学していたスタンフォード大学は、2006年度のノーベル化学賞、生理学医学賞のダブル受賞に代表されるように、非常に科学研究が盛んな大学である。このように、アメリカの科学研究、基礎研究の環境・システムはたいへん優れているように見えるかもしれないが、その見方は常に正しいのだろうか？この事を、医学部における、医学生、基礎研究者の状況から考えてみたい。

米国では「医学部」（正確にはメディカルスクールと言った方がよいであろう）はロースクールなどと同様、4年生の大学を卒業後に入学する大学院である。医師になろうとする学生は、まず4年生大学を卒業し、物理学・化学・生物学を履修した学士が、受験資格を持つ。Medical college admission test (MCAT) を受験し、その結果を大学での成績、推薦状などとあわせてメディカルスクールに入学願書を申請する。4年生大学のなかには、医学進学課程（Pre-Med）があるところもあり、医

師になるための苛烈な競争はその時点で始まっている。とすると、日本において医師を目指す者にとって、大学（所謂教養課程）教育が2年多い以外、米国と医師になる過程に大きな差はないのかもしれない。元々メディカルスクールに進学する学生は、臨床医になるという目的がはっきりしているのので、医師が基礎研究に直接携わる機会は、MD, PhD コースという、特殊なコースをとったものなど以外には、あまり無いのが現状と思われる。

もちろん基礎医学の講座だけでなく、臨床系の講座でも研究部門を持ち、その臨床分野に直結した基礎研究を行っているところも多い。しかし、その基礎研究は、医師によってというより、多くの PhD 研究者により支えられている。それら研究者の中核を占めるのは、ポストドクトラルフェロー（ポスドク）である。ポスドクとは博士号取得後、大学等で faculty の身分を得るまでの、一時的な研究職である。ポスドクの後に、faculty になれる数はおよそ1/3と少ないという報告があるように、その将来は厳しい。そのうえ、近年の米国での科学研究費の抑制により、研究費が給与の主たる供給源である基礎研究者のポジションの数に影響が出ていることもあってか、自国に帰国する留学生が増えているようである。

一見米国のシステムは結果だけを見ると、優れているように見えるかもしれないが、上記のように多くの改善すべき点、問題点を含んでいると思われる。特に、医師が基礎医学の知識・知見を持って、臨床治療に望むことが出来る体制が希薄であるのは残念である。

我々は、我々自身の哲学と展望を持ってよりよい対策を考える必要があるだろう。

3. 若手研究者の育成：今後求められること

坂口 末廣（徳島大学疾患酵素学研究センター神経変性疾患研究部門）

若手研究者の育成という問題は非常に難しい問題であります。私自身も若手研究者であると考えていますので、この問題は私が如何に成長していったらいいのか、また如何に成長すべきなのかという問題と置き換えることができます。それに加えて、現在、私自身が若手研究者を育成しなければいけない立場にもいますことから、この問題はさらに深刻な問題として私自身に突きつけられています。ここでは、私が常日頃考えています私なりの考えについて述べさせていただきますと思います。

人を動かすことができるのはその人自身であると思います。ムチで無理に働かせても、人は育たないのではないのでしょうか。夢または願望があってはじめて、人は何かに向かって動き始めると思います。従って、若手研究者を育成するためには、夢を見させること、または夢を持たせることが重要だと考えます。そのためには、指導者自身が熱い夢を語れなければならないと思います。それと同時に、「夢や願望は思い続ければ必ずかなえられる」ことを伝えることが重要だと考えます。これに成功できれば、若手研究者の育成はほぼ成功したと言えるのではないのでしょうか。後は、その夢に向けた目標を立て、そしてその目標を達成するための明確な計画を作成する手助けをすればいいのだと思います。計画をたてる時には、必ず最後の成功までの道のりが見通せるような計画を作る必要があると思います。結果が出てから次の計画を作成するようでは、自分の考えが曖昧のまま突き進むことになり、成功はおぼつかないかも知れません。自分が作製した計画と違う結果が出たら、その時点でまた計画を練り直せばいいのです。また私たちがやらなければならないことは、若手研究者が集中して研究に打ち込める環境を提供してあげることだと考えています。特に、生活に必要な資金の援助は重要な問題です。この問題は、指導者一人に任せるのではなく、大学としてまた国として取り組んでいかなければいけない重要な問題だと考えます。さらに、研究に必要な設備に関しても充実する必要があると考えます。若手研究者の育成はこれからの科学を担う人材を確保するためにも重要であり、私たち指導者はもっと真剣に取り組んでいかなければいけない問題だと考えています。

4. 臨床現場からの提言

馬原 文彦 (有床診療所 馬原医院)

演者は徳島県阿南市郊外で有床診療所を1980年に開業し、1984年高熱と発疹を主徴とする3症例に遭遇した。多くの研究者の協力を得て、それまで日本には存在しないとされていた紅斑熱群リケッチア感染症であることをつきとめ、疾患名を日本紅斑熱 Japanese spotted fever と命名することとなった。新興感染症ということで、その後20数年に及ぶこの疾患の研究には、内科学、感染症学、皮膚科学、病原微生物学、病理学、衛生動物学、獣医学など多くの関連分野の共同研究が必要であった。

本シンポジウムでは、一つの臨床上の疑問から解決に向けてのプロセスを臨床の立場と基礎医学など関連分野の連携について検証し、表題の一環としたい。

【媒介動物の研究】リケッチア症はマダニ類により媒介される。したがって、媒介マダニを特定するにはコッホの原則に照らして、マダニから分離した病原体と患者から分離した病原体が同一であることを証明する必要がある。患者が発生するとマダニの研究者が泊まりがけで調査に来るがどうしてもマダニからの病原体分離がうまくいかない。10年経過した1995年、皮膚科の荒瀬誠治教授が日本紅斑熱について学会で講演されるにあたり、スライドを作成された。この中にみごとなヒントが示されており、これをマダニ研究者に示すことにより、マダニからの病原体分離が急速に進展した。

【病理組織学的な研究】2004年5月に自然保護グループ7名が無人島に入り、うち3名が日本紅斑熱に罹患し、1名死亡する出来事があった。日本病理学会中国四国支部では医学生のための「病理学夏の学校」を2泊3日で開催しているが、この無人島の近くの宿泊施設で開催されたことから、学生の関心も高く、一部では大学に帰ってから学園祭のテーマとして取り上げられた。

また、この出来事を契機として、早期診断法として皮膚生検による免疫染色法が開発された。人体病理学佐野壽昭教授らは1970年の剖検例のパラフィンブロックから日本紅斑熱リケッチアを証明し、35年ぶりに確定診断がなされた。

以上、臨床からの疑問点、問題提起について、基礎医学分野からの応答について例示した。

高い技術にうら打ちされた、科学者としての視点と洞察力に敬意を表すると共に、知的好奇心を共有することが基礎医学、臨床医学を問わず大きな喜びであり、医学生を含めた若い力を吸引する源となりうるものと考えます。

5. 地域医療の充実と基礎医学研究は両立するか

谷 憲治 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部地域医療学分野)

卒後2年間の臨床研修必修化は専門医療に偏らないプライマリ・ケア診療能力を備えた医師の育成を目的に平成16年に開始された。その結果、日常診療で頻繁に遭遇する病気や病態に適切に対応でき、基本的な診療に必要なとされる態度、技能、知識を備えた医師の育成につなが

る成果が期待される。しかし、この卒後臨床研修制度に対してはいくつかの問題点が指摘されており、一部はすでに顕在化し社会的問題にもなっている。まず一つは、研修医が都市部の大病院に集中したことによって生じた地方の大学病院の医師不足問題である。大学病院で研修する卒業生の数は平成15年には72.5%を占めていたが、臨床研修の必修化後は一般病院へと流れ、平成18年には44.7%にまで減少した。この大学病院の医師不足は関連病院への医師派遣能力の低下につながり、地域医療現場の医師不足をきわめて厳しい状況に陥れた。この医師の地域偏在および診療科偏在により、住民人口当たりの医師数が全国第1～2位である徳島県でも地域の医師不足は深刻な問題となっている。もう一つの危惧されている問題は、基礎医学研究に及ぼす影響である。以前より基礎医学講座の研究生の主体は卒後すぐに研究をめざした者ではなく、臨床医学講座からの大学院生である。基礎医学研究講座は彼らによって活性化されるとともに、将来臨床研究を行う優れた人材養成に貢献してきた。基礎医学研究から学ぶことは実験技術のみではなく、研究に対する姿勢や医学を科学としてみる考え方など、基礎医学研究者としてのみでなく将来臨床医として患者診療にあたる場合にも必要な能力である。しかし、卒後臨床研修の必修化によって大学の臨床医学講座から若手医師が激減したことは、彼らを基礎医学講座への研究員として派遣する余裕をなくす結果となってしまった。このように最近の地域医療現場と基礎医学研究領域は人材不足という共通した厳しい状況の中に置かれている。地域における医師不足に関しては、最近、医学部における地域枠入学や奨学金制度の導入、地域医療教育の充実、卒後臨床研修制度の見直し、医師派遣システムの構築、勤務環境の整備など多くの取り組みがなされている。本シンポジウムではこれらの地域医療における人材確保への取り組みが基礎医学研究に及ぼす影響について検証する。

セッション2：公開シンポジウム

公開シンポジウム：ドナーアクションの必要性 —なぜ海外移植しか助かる道はないのか—
 座長 島田 光生（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臓器病態外科学分野）
 水口 潤（徳島県医師会生涯教育委員会）

2. ドナーアクションの実際（ビデオ解説）

島田 光生（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臓器病態外科学分野）

臓器移植法が発令され10年になるが、未だ脳死からの臓器提供は欧米に比べ、極めて少ない数に留まっている。この理由として、患者側よりも医療側の積極性が不十分である可能性が挙げられる。今回、脳死ドナーからの臓器提供のモデル（フィクション）症例を提示し、臓器提供における問題点、さらには特に医療側を中心とした意識改革の必要性を提案する。

（DVD：主治医しかできないこと～選択肢の提示としての臓器提供～）

- ・選択肢提示の必要性
- ・治療と病状説明
- ・選択肢の提示
- ・日本臓器移植ネットワークへの連絡

3. 全国と徳島での臓器提供の現状

加地 環（徳島県臓器移植コーディネーター）

2007年10月16日に「臓器の移植に関する法律」が施行されて10年を迎えた。その間の脳死下での臓器提供は62件で、微増傾向を示し、計250名の方の延命に寄与した。しかし、心臓・肝臓・肺の移植希望者の1/3が待機中に死亡している現状がある。一方、心臓停止後の腎臓提供に関しても、透析患者は毎年10,000名ずつ増加しており、2006年末で約265,000名そのうち約11,000名が移植を希望しているが、実際に献腎移植を受けられたのは僅かに年間200名弱という状況にある。そのため、健康な体にメスを入れるリスクをかかえての生体腎移植（2006年では939件）・生体肝移植（2006年では年間505名）へ期待し、親族からの提供に活路を見いだす傾向が増加している。

このような現状を背景として、「親族への提供意志を尊重する」「運転免許証・保険証に意思表示欄を印刷する」「遺族の付度による提供を可能にする」「意思表示年齢を15歳から12歳に引き下げる」などの法律の改正案や、提供施設の拡大の議論がなされている。徳島県においての脳死下の提供施設が、従来の3施設に加え2施設が現在体制整備中で、ほぼ県内全域がカバー出来ることになる。

移植医療推進のための対策として、法律第3条に規定されている「一般国民・県民への啓発活動」と「医療関係者への啓発活動」が考えられるが、徳島県においても「ボルティス」と「インディゴソックス」図柄で徳島県独自の意思表示カードをイベント等で配布している。内閣府の世論調査でも意思表示カードの所持率は8.0%と低迷しているが、本人あるいは家族の脳死下での提供に賛成する。」という意識は国民の中に浸透しつつあるとの結果を示している。正しい知識の普及に努めて、一人でも多くの方に自分の意志を表示して意志表示カード所持をお願いしたい。

しかし、今まで、医療施設等での意思表示カード所持情報は2007年6月末までに1316件が日本臓器移植ネットワークに寄せられているが、死亡後の申し出も多く、その貴重な生前の臓器提供意志が十分生かされていない。臓器提供の意志を決めるのは、あくまでも患者及びその家族である。少なくとも家族からの申し出を待ち、生前の意思を生かせない現状は回避しなくてはいけない。徳島県では医療現場において医療従事者の臓器提供の賛否にかかわらず、終末期の患者及び家族に意志を確認して頂き、埋もれている意志を掘り起こし、徳島県民の臓器提供に関する権利を守るための一つのツールとして、パンフレットを作成した。臓器提供は移植希望者のためだけでなく、家族に悲嘆を和らげる側面もあることを理解して頂き積極的に患者及び家族に意志の確認をして頂くよう協力へのお願いを続けていきたい。

4. 角膜輸入の現状

江口 洋（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部視覚病態学分野）

本邦では、死体からの眼球摘出は欧米ほど盛んには行なわれていない。その理由は、日本人の死生観において、肉親の遺体を傷つける事に対する禁断の念があること、また眼球摘出を拒む発想には、宗教的な背景も関わっている。日本アイバンク協会の発表では、平成17年現在、日本国内に4000人以上の角膜移植待機患者がいるが、年間の角膜移植術件数は1400件前後であり、その内国内ドナーを使用した例は約900件である。すなわち、500件近くは海外ドナーを使用していることを意味している。しかし、これらの数値は日本アイバンク協会が把握しているものであり、待機患者の登録や、海外ドナー使用の届

け出について法的義務が無い現在、実際にはより多くの待機患者が、海外ドナーを使用した角膜移植術を受けていると言われている。一説によれば、国内での角膜移植術の過半数が、海外ドナーを使用しているとも言われており、日本の角膜移植医療は、海外ドナーに支えられているのが現状である。日本アイバンク協会の基本理念は、献眼登録者数、および国内ドナーでの角膜移植件数の増加であるため、これまでは海外ドナーによる移植医療を「是」としなかった。しかし、海外ドナーを無視出来ない昨今の現状を反映して、その考えも変遷しつつある。

徳島アイバンクでは、かつて100人を超える角膜移植待機患者に対して、年間平均すると約2人の県内ドナーの角膜を使用し、1～4例の手術をしていた。したがって、移植待機登録から手術までに、5～10年が必要であった。しかし、2003年徳島大学において、米国 Sight Life（当時の名称は Northwest Lions Eye Bank）からドナー角膜を入手するようになり、待機期間は約10ヵ月に短縮された。また、年間20～50例の定時角膜移植が可能になったため、2003年から本年までの4年間で、海外ドナー使用角膜移植術は200例を超えた。これは、1984年徳島アイバンク設立以来、過去23年間に、徳島県で施行された国内ドナーを使用した角膜移植術総数124例を、わずか3年で追いつく結果となった。徳島県においても、海外ドナーは不可欠なものとなっている。

本講演では、徳島県での角膜移植医療の現状とその問題点について言及し、広くご意見を賜りたいと考えている。

5. ドナーサイドから

中 大輔（日本赤十字社 和歌山医療センター 脳神経外科）

私が脳外科医としての第一歩を踏み出した当時、わが国における移植医療は限られた施設で心停止後の献腎移植がわずかにおこなわれていた程度でした。しかし「臓器の移植に関する法律（臓器移植法）」が制定され、平成11年2月に高知県でおこなわれたわが国最初の脳死下臓器移植後は、日本国中が臓器移植に注目するようになったことは紛れもない事実です。平成16年に施行された内閣府世論調査では、国民の10.5%が「臓器提供意思表示カード」を所有しているとの結果が報告されました。しかしこのデータとは裏腹に、わが国の臓器移植は臓器移植先進国と呼ぶに程遠い現状です。平成9年10月16日

の臓器移植法制定後ちょうど10年目にあたる平成19年10月16日、滋賀県においてわが国で62例目の脳死下臓器移植がおこなわれました。国民の10.5%が臓器提供意思表示カードを持っているにも関わらず、この10年間で62例の脳死下臓器移植しか行われていない、私はこれがわが国の臓器移植の現状を端的に表しているのではないかと思います。私は平成14年に判定医として、平成17年には同じく主治医として脳死下臓器移植症例を経験し、心停止下献腎移植症例も何例か経験してきました。当然、今までには何度も臨床的脳死状態に陥りお亡くなりになった患者様を看取らせていただきました。また同時に、脳死状態となり最期を迎えようとされている患者様に対し「家族として何をしてあげることができるのか。」と悩んでおられる御家族の姿も幾度となく拝見してきました。しかし今でも、亡くなられていく患者様を前にして「この患者様にとって今回の死は本望の死なのか。」ということをお家族と一緒に悩むことがしばしばです。患者様に有効な医療を施すことが出来なくなった現状で、医師として御家族に何をしてさし上げられるのか、私はこう考えた時「臓器移植」という一つの選択肢を御家族に提示させていただくことが、救急医・脳外科医の選ぶべき一つの道ではないかと確信しています。憔悴しきっておられる御家族に対し、臓器移植の話を持ち出すことは本当に勇気が必要なことです。私の申し出に耳を傾けていただける御家族はごく一握りです。しかし今までの経験からはっきり言えることは、私たち救急医・脳外科医が御家族に対し「臓器移植」という選択肢を提示するその瞬間から、この「尊い命のリレー」がスタートするということです。これだけは紛れもない事実です。これにより、亡くなられた患者さまに「本望の死」を見つけてあげることができた、とお喜びになれる御家族もたくさんいらっしゃるのです。本シンポジウムでは、今までの経験をから得た「臓器提供現場における救急医・脳外科医のあるべき姿」について私見を中心に述べさせていただきます。

6. 臓器移植：欧米の現状と日本の現状

池上 徹，島田 光生（徳島大学病院消化器・移植外科）

我が国において臓器移植法が発令されて10年になるが、脳死からの臓器提供は僅かに61件、脳死肝移植は44件行われたに過ぎない。一方我が国における生体肝移植施行

症例数は年々増加し、現在年間500例以上、通算約4000例施行されている。一方、米国での脳死肝移植症例は年々増加し、年間約8000例の脳死臓器提供が行われ、脳死肝移植は年間約7000例が施行されている。それでも脳死肝移植登録者数は現在約18000人存在し、新規登録が毎年約10000人追加され、約2000人が移植を受けられずに死亡している。肝移植を必要としている患者数は年々増加している。しかしその一方で、米国での生体肝移植症例は、2001年の500例をピークに減少に転じ、昨年はピーク時の60%にあたる約300例が行われた。すなわち、肝移植待機患者の増加とは逆に、一旦加熱した生体肝移植への依存はここにきて冷却されつつあるのである。米国における生体肝移植の減少は、生体肝移植ドナーにおける合併症率（小さなものも含むと約20-30%）と、現在までに全世界から報告されている生体肝移植ドナー死亡例12例が影響しているものと考えられる。米国の肝移植は、そもそも死体ドナーからの肝移植を背景に、約30年の歴史の中で発展してきた。脳死肝移植を受けることが出来ず死亡する確率（20%）と、主に近親者である生体肝移植ドナーが合併症にみまわれる確率（20%）を天秤にかけて、脳死肝移植に賭ける方向に向かいつつある。一方我が国においては、10年で通算44例の脳死肝移植という、他国では考えられない低率の脳死肝移植が故、死を目前にした末期肝不全患者とその家族はドナーのリスクを受け入れて生体肝移植を選択している。それ故、我が国における脳死肝移植登録者数は僅か148人である。

米国での脳死臓器提供者率は人口100万人あたり21.5人であるのに対し、我が国ではわずか0.5人である。はたしてこれは宗教の問題であろうか。仏教の国である中国では80%、台湾では70%、儒教の国・韓国では40%が脳死肝移植である。内閣府の世論調査によると、自分が脳死になったら提供したいと考えている人の割合は41.6%も存在する。医師・医療サイドの脳死に対する理解や、円滑とは言い難い脳死下臓器提供、臓器提供の意思表示の方法にも改善点はあるかもしれない。

7. 脳死臓器提供者の家族と家族支援の実際

小中 節子（移植ネットワーク）

わが国の脳死臓器提供は1997年に制定された臓器の移植に関する法律（以下臓器移植法）を遵守して行なわれている。この臓器移植法には本人の書面による意思表示

の存在や法的脳死判定の手順などあっせんに関する手続きが詳細に規定されており、当時は脳死臓器提供禁止法とも言われた。1年4ヶ月後の1999年3月に1例目の脳死臓器提供が行なわれ、その後8年8ヶ月を経た現在（2007年11月28日）までに、62人の方から脳死後に尊い臓器提供が行われ、250人（心臓49人、肺38人、肝臓45人、脾腎同時34人、腎臓73人、小腸3人）もの臓器不全の方が救われた。

一方、実際の脳死臓器提供においては、法に規定された画一的な手順を遵守して本人とその家族の臓器提供意思の確認や脳死判定などが行なわれており、臓器提供者家族は家族総意決定やその際に相談する家族範囲に悩み、臓器提供施設においては臨床医学とのギャップが課題とされている。又、過去の負の遺産が影響された為とも言われているが、臓器提供者に行われた救命治療・法的脳死判定、臓器あっせん手続き全般において第三者による事後検証の実施や脳死確定後社会への情報公開が必須であり、このことが臓器提供施設や臓器提供者の家族への負担に繋がっているといっても過言ではないと思われる。

近年の世論調査結果では臓器移植を肯定する回答比率が増え、2006年4月に臓器移植医療が保険適応とされた。このような社会環境の変化は、この医療が一般社会に認知されつつある状況を示していると思われる。今国会に提出されている“臓器提供に関する法律”の改正案の審議がすすみ、決議され、個々の持つ臓器提供意思が尊重される社会になること心より願っている。

今回は脳死臓器提供の実際を紹介したうえで、移植コーディネーターの行なった家族支援の実際及び移植コーディネーターが捉えた家族の承諾状況や困惑などをまとめ、報告する。

8. 海外渡航心臓移植を経験して — レシピエントサイドから —

川上 琢磨（患者家族・徳島）

私たちの娘、川上莉奈は2002年3月に完全房室ブロックを持って、ここ徳島大学病院にて出生しました。2003年9月に拡張型心筋症の診断を受け、2004年9月に病態が増悪し、心臓移植しか助からないとの話になりました。

莉奈の年齢では、事実上国内での心臓移植は不可能な状況でしたが、先生方のご尽力でアメリカでの移植手術の道が出来ました。ところがその費用は健康保険が適応

されないため、1億数千万円という額になり、途方にくれました。しかし多くの方々の温かい支援で渡航・手術費用を、募金という形で用意することが出来ました。この時は大変な苦労を多くに皆様におかけしましたが、無事に渡航できたことを本当に感謝いたしております。

渡航後はアメリカでの待機となったわけですが、これも大変なことが多々ありました。生活環境・言葉の問題もあります。また長期の待機になりますとコンディション管理も難しく、院内感染などもあり、精神的にも肉体的にもきついものになってしまいました。

莉奈は4ヶ月半待機の後、心臓移植手術を受けました。それは突然であり、ドナーとなられたお子様のご冥福を改めてお祈りすると共に、ご家族の愛と勇気に心から感謝いたしております。

その後は、拒絶反応や感染に注意しながらリハビリを行い、2005年12月に帰国いたしました。

帰国後は、拒絶反応や感染に注意しながらも大きなトラブルもなく過ごし、幼稚園にも通えるようになっております。

しかし今思えば、私の周りには力を貸して下さる方々がいたわけですが、そういう方もいなく、海外渡航ということに至らないまま亡くなられる方（子どもさん）もいらっしやると思います。

国内での移植が可能であれば、大変な苦労を伴う募金活動・症状が悪化する危険を伴う渡航・異国での待機といったいろいろな障害が除かれると思います。

そして、病態によっては最後の望みである移植医療を、より安全に国内で受けられるようになることを願っております。

このように今回は、海外渡航心臓移植での経験や感じたことをお話して、今後の移植医療に願うことをお伝えできればと思っております。

ポスターセッション

1. 徳島県における急性肺塞栓の診断と治療の現状

- 多施設合同研究結果 -

鈴木 直紀, 日浅 芳一（徳島肺塞栓研究会）

【背景】肺血拴塞栓症は日本では従来稀な疾患と考えられていたが、最近わが国においても増加してきており決して稀な疾患とはいえなくなった。今後、日常診療を行

う上で、急性肺塞栓に対する適切な診断や治療は重要となってきた。【目的】今回我々は、徳島県における急性肺塞栓の診断や治療実態に関する多施設共同研究を行った。【方法】県内17施設の協力医療機関に調査票を配布し、生前診断された急性肺塞栓例について発症後30日までの予後を追跡した。2005年10月から2007年9月までの2年間で登録症例数は43例で回収率は70%であった。

【結果】平均年齢は70.7±5.3歳、男女比は6:13、BMIは22.4±0.5であった。30日死亡率は26%で発症当日の死亡は75%であった。Dダイマーの検索率は57%と低く、マルチスライスCTを肺塞栓の早期診断に用いた症例は60%であった。治療としては血栓溶解療法を行う症例は33%と少なく、90%以上の症例でヘパリンとワーファリンを中心とした抗凝固療法を中心に治療が行われていた。深部静脈血栓症のスクリーニングは、86%の症例で実施されており、40%の症例に下大静脈フィルター留置が行われていた。【結語】徳島県における肺塞栓の診断・治療に関する初めての調査である。本県は、他の報告に比べて肺塞栓の死亡率が高いと考えられ、肺塞栓の早期発見治療や積極的な予防策などが必要と思われた。

2. 健診集団における脂肪酸分画とその臨床像に関する検討

三谷 裕昭（三谷内科）

近年、MetSの病態研究より、インスリン抵抗性およびアディポサイトカインと脂肪酸の関連が注目されているため、健診小集団においてこれらを臨床的意義を検討した。〈対象および方法〉外来健診346名中159例（年齢66.9歳：男性59例、女性100例）において、各臨床項目とAdipo, Leptin, HOMA, 脂肪酸分画（DHLA, AA, EPA, DHA）を測定し、比較検討した。〈成績〉性差ではTC, LDL-C, Adipo, DHLA, AA, EPAが女性で高値、AlcoholとSmokingは男性が高頻度で、年齢においてはEPAで50台と60-79歳、DHAは50台と60歳台に差異を認めた。ウエスト肥満では低HDL-C/高TG血症、高HOMA, 低Adipo/高Leptinおよび高EPA/DHA, HbA1c (≤5.3 vs 5.4≤)も同様な臨床像であったがDHLAは低値を示した。高血圧は肥満、高TG/高HOMA, 低Adipo/高Leptinおよび高DHLAでMetSの頻度は22.6%で、MetS (12.6%)の特徴は肥満、高血圧、耐糖能異常、脂質異常と高DHLAの傾向であった。

これらの臨床項目の関係はBMI vs Waist $r=+0.553$, Waist vs Adipo -0.467 vs Leptin 0.478 , Adipo vs HDL-C 0.423 vs TG -0.331 , TG vs HDL-C 0.541 , EPA vs DHA 0.669 の相関を示した。〈結語〉MetSの臨床像は肥満、高血圧、低HDL-C/高TG, 高HbA1c, 高MOMA, 低Adipo/高Leptin, 高DHLAでAdipoとHDL-Cと負、TGと正相関を示し、脂肪酸分画との関連が推察された。

3. 高リン血症による血管内皮機能障害とその発生機序についての検討

首藤 恵泉, 竹谷 豊, 田中理恵子, 山本 浩範,
武田 英二（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部臨床栄養学分野）
原田 永勝（同代謝栄養学分野）
一色 政志（東京大学腎・内分泌内科）

【背景】近年、腎不全などの病態において高リン血症が動脈硬化の発症・進展要因として注目されているが、その詳細なメカニズムは明らかとなっていない。本研究では、高リン血症による血管内皮細胞機能障害の発生機序について検討した。

【方法】ウシ胸部大動脈由来血管内皮細胞を用い、高リン負荷における細胞内活性酸素分子種（ROS）と一酸化窒素（NO）の産生、及び内皮依存性NO合成酵素（eNOS）の活性調節について検討した。

【結果】高リン負荷は、濃度依存かつ経時的にROSの産生を増加した。この作用は、NADPHオキシダーゼ阻害剤（DPI）とリン酸トランスポーター阻害剤（PFA）により抑制された。この際、高リン負荷はPKCを活性化し、この活性はPFAにより抑制された。また、高リン負荷は、ブラジキニン添加によるNO産生を抑制したが、この作用は抗酸化剤によって回復しなかった。さらに、eNOSの不活性化に関わるThr495のリン酸化を有意に増加させた。

【考察】高リン負荷は、血管内皮細胞において、リンの細胞内流入によりPKCを活性化しROSの産生を増加させると同時に、eNOS-Thr497のリン酸化促進によるeNOSの不活性化を引き起こし、NO産生を抑制することが明らかとなった。以上のことから、高リン血症は、動脈硬化や心血管障害を引き起こす、新たな血管内皮細胞機能障害惹起因子となることが示唆された。

4. 糖尿病治療中に救急入院を要した重症低血糖26症例の臨床的特徴

西村 典三, 板東裕美子, 長地 尚子, 六車 博昭,
居村 剛 (徳島厚生連・麻植協同病院内科)

【目的】糖尿病治療中に発症した重症低血糖症例の臨床的特徴を検討し、その問題点を考察した。

【対象と方法】1997年から約10年間に救急受診し、入院治療を要した26例(男12, 女14)を対象とし、低血糖発症時の年齢, 病歴, 生活歴, 治療状況, 予後などの特徴を検討した。

【結果】低血糖発症時の各平均値は年齢73.7歳, 糖尿病罹病期間19.7年, BMI22.2kg/m², 血糖値33.8mg/dl, HbA1c7.0%であった。低血糖の発症年齢は高齢者に多く, コントロール良好症例が多かった。15例において, 血糖値に影響すると考えられる病歴, 生活歴がみられた。治療薬はインスリン9例, 経口血糖降下薬(スルホニール尿素薬単独および他薬併用)17例であった。低血糖から回復後, 発症前に比べ予後不良の症例は5例であり, 全て65歳以上であった。治療薬間における予後の差は見られなかった。17症例において, コントロール安定後, 低血糖発症前の使用薬剤は中止あるいは減量可能であった。

【結論】重症低血糖をきたす要因として, 年齢, 病歴, 生活歴, 薬剤の種類, 用量の影響が考えられた。特に, 高齢者における経口血糖降下薬の使用症例は, 薬剤の作用特性を考え, 少量から投与を開始し, 患者の生活習慣を考慮し, 適宜有効最小量に調節する必要があると考えられた。

5. 徳島市医師会の糖尿病対策

鶴尾 美穂, 小松まち子, 中瀬 勝則, 藤田 善史,
坂東 智子, 田山 正伸, 豊崎 纏 (徳島市医師会)
丸岡 重代, 久米夕起子, 高山江理芳 (徳島市保健センター)

藤中 雄一, 栗飯原賢一, 三原 正朋, 木内美瑞穂,
松本 俊夫 (徳島大学病院内分泌・代謝内科)

赤池 雅史 (同循環器内科)

小杉 知里, 保坂 利男, 船木 真理 (同糖尿病対策センター)

白神 敦久, 新谷 保実, 藤中 眞一, 野間 喜彦,
福島 泰江, 島 健二, 川島 周 (徳島県糖尿病対策班)

徳島県では連続14年間糖尿病死亡率1位を記録し, 平成15年の県民健康栄養調査では, 40歳以上の糖尿病有病者および予備群は約11.7万人で肥満率も高い。徳島市では, 平成18年度の基本検診の結果, 肥満が全国平均よりも多く, 糖尿病患者のうち治療を受けている人は約3割だった。

この現状をふまえ, 徳島市医師会は糖尿病対策委員会を設置し, 糖尿病対策に取り組んでおり, 糖尿病とその予備群だけでなく, 広く市民に対して啓発を行っている。市民公開講座を行い, 糖尿病に関する市民向けのホームページ(HP)を作成し, 市民を取り囲む糖尿病対策の環境をわかりやすく提示している。食事療法では, 1600kcalの食事, アルコールやおやつのカロリーなどを食品の写真を用いて説明している。運動療法に関しては, ウォーキングマップや阿波踊り体操を紹介した。医療情報マップでは, 診療科別に医療機関を検索でき, 治療の必要な場合に受診しやすくした。また, 市内の各専門医師等に原稿を依頼しネット上で糖尿病セミナーを行った。このHPは, 市民に糖尿病について広く正しい知識を持ってもらうこと。運動や食事療法について, 現在, 徳島市でできることを知らせること。医療機関情報により, 糖尿病の治療が必要な場合に受診しやすくすることなどを目的としている。徳島市医師会では, 今後も, 多方面から, 各年代層にアプローチして糖尿病対策に取り組んでいきたい。

6. メソトレキセート関連リンパ増殖性疾患と考えられる皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫を発症した慢性関節リウマチの一例

重清 友理, 篠原 正幸, 井内 貴彦, 天満 仁,
大島 康志, 坂本 幸裕, 答島 章公, 滝下 誠,
亀山 和人, 東 博之 (阿南共栄病院内科)

赤沢 啓人 (同皮膚科)

坂東 良美, 泉 啓介 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部環境病理学分野)

渡辺 滋夫 (徳島市民病院内科)

メソトレキセート(MTX)投与中の慢性関節リウマチ(RA)患者に発症したリンパ腫には, MTX中止により自然寛解する症例がある。新WHO分類では, MTX関連リンパ増殖性疾患(LPD)と分類され, B細胞性リンパ腫やホジキンリンパ腫が多いことが報告されている。

一方、皮下脂肪織炎様 T 細胞性リンパ腫 (SPTCL) は、皮下脂肪織炎の病理所見を特徴とする稀なリンパ腫である。我々は、MTX 投与中に SPTCL を発症した RA の一例を経験した。症例は約25年間の罹患歴をもつ80歳の男性RA患者で、約3年半前から少量MTX (4~6 mg/週) を投与されていた。関節症状を伴わないCRPの上昇、発熱、多発性の皮下腫瘍が見られ、腫瘍の生検でSPTCLと診断した。MTXの中止後、CRPの低下、解熱、腫瘍の縮小が見られ、縮小後の腫瘍生検ではリンパ腫の組織像は認められなかった。経過よりMTX-LPDと考え、文献的考察を加え報告する。

7. orexin の GnRH 抑制作用に関わるストレス関連経路についての検討

岩佐 武, 松崎 利也, 水口 雅博, 清水 扶美, 荻原 稔 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部女性医学分野)

目的: orexin (ORX) は視床下部外側野に存在し、ストレス時に発現が高まる。また、ORX は GnRH のパルス状分泌に対して抑制的に作用する。この作用を介するストレス関連物質とCRH関連受容体について検討した。方法: 成熟雌ラットの両側卵巣を摘出し、脳室内投与針を留置した。まず、ORXA (ORX 1, 2型受容体リガンド)、ORX B (ORX 2型受容体リガンド) を単独、および α -helical CRF (CRH受容体非特異的拮抗薬) と同時に脳室内投与し、右心房カテーテルから連続採血 (6分毎120分) を行った。ORXA については Astressin2B (CRH2型受容体拮抗薬) との同時投与も行った。次に、ORXA 投与の90分後に視床下部を採取し、CRH 受容体リガンドである CRH, urocortin (UCN), urocortin2 (UCN2) の mRNA を real-time RT-PCR により定量した。

結果: ORXA および ORXB は共に LH パルス状分泌を抑制した。 α -helical CRF の同時投与では、ORXA の場合のみ抑制作用の一部が解除された。ORXA と Astressin 2 B の同時投与でも同程度に抑制が解除された。ORXA 投与後は control に比べて CRH および UCN 2 mRNA の発現が有意に高く、UCN mRNA の発現に有意差は認めなかった。

結論: ORXA は CRH ニューロン上の ORXA1型受容体に作用し CRH と UCN2 の mRNA 発現を高め、さらに CRH2型受容体を介する作用で GnRH パルス状分泌を抑

制すると考えられた。ストレス時の性機能抑制に、ORXA による CRH の発現が関与している可能性が示唆された。

8. 当科における多発性骨髄腫の治療成績

三木 浩和, 田中 修, 藤井 志朗, 中村 信元, 三原 愛, 賀川久美子, 浅野 仁, 竹内 恭子, 矢田健一郎, 安倍 正博, 松本 俊夫 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学分野) 尾崎 修治 (徳島大学病院輸血部)

【背景】多発性骨髄腫は難治性疾患であり、再発後の治療として新規治療薬 (thalidomide, bortezomib) が試みられているが、その長期的な治療効果は確立されていない。今回当科で経験した骨髄腫患者の予後について後方視的に検討した。【対象・方法】1990-2006年に加療した骨髄腫113例 (男性58例, 女性55例)。年齢34-85歳 (中央値62歳)。臨床病期 II A18例, II B3例, III A75例, III B17例。初回治療としては MP または VAD を行い、29例に対しては自家末梢血幹細胞移植を施行した。化学療法抵抗例 (10例) や移植後の再発例 (13例) には新規治療薬を使用した。【結果】全症例の5年生存率は37.0%であり、自家移植群は化学療法単独群と比較して有意に優れていた (58.9%vs27.3%, log-rank test $p=0.004$)。一方、再発・難治であった90症例において、新規治療薬使用群 (24例) は非使用群 (66例) と比較して、5年生存率は有意に優れていた (45.4%vs17.3%, log-rank test $p=0.014$)。しかし、新規治療薬使用群も長期的には予後不良であった。【結論】骨髄腫患者における自家移植・新規治療薬は有効であるが、長期的には再発例も多く、今後は初回治療から新規治療薬を用いるなど新たな治療戦略の確立が必要である。

9. 心臓カテーテルアブレーション術における3Dマッピングの有用性右室流出路起源心室性期外収縮に対するアブレーション: CARTO システムと EnSite システムとの比較

日浦 教和, 木谷 光宏, 家石 潔, 近藤 直樹, 西角 彰良, 坂東 重信 (香川県立白鳥病院循環器科)

当院では心臓カテーテルアブレーション術を施行するにあたって3Dマッピングシステムを使用している。現

在, 3D マッピングシステムには CARTO システムと EnSite システムがある。今回, 我々は右室流出路起源の心室性期外収縮が多発する症例に対してカテーテルアブレーション術を施行する際に両システムを使用し, それぞれの利点・欠点を検討した。結果: 手技時間や透視時間には有意差を認めなかった。両システム共にカテーテルアブレーションを行うにあたって, 心室性期外収縮の起源を同定するのに有用であった。また, CARTO システムでは直接アブレーション部位の電位が記録できることが利点であり, 逆に exit が変化した際にマッピングの再構築が必要な点が欠点だと思われた。EnSite システムは 1 心拍で心内の電気的興奮が表示できる利点がある一方, バーチャル電位であることから 3D 表示の後にアブレーションカテーテルを exit 付近へ留置し, その近傍で直接電位を確かめる必要があることが欠点だと思われた。具体的症例を提示し両システムの利点と欠点を示す。

10. 特発性右房拡張症の一例

蔭山 徳人, 藤永 裕之, 斎藤 彰浩, 奥村 宇信, 原田 顕治, 山本 隆, 河原 啓治 (徳島県立中央病院循環器科)

右心不全を契機に診断された特発性右房拡張症の稀な一例を経験したので報告する。症例は, 58歳女性。主訴は全身浮腫, 呼吸困難。2007年6月頃より労作時呼吸困難感を自覚。また全身浮腫も出現し徐々に増悪傾向にあった。7月24日に呼吸困難が増強し, 当院救命救急センターに救急搬送された。来院時心電図では2:1の心房粗動で, 多源性の心室性期外収縮も認めた。胸部 X-P では心拡大および右側優位の中等量の胸水を認めた。心エコーでは, 左室および右室の収縮力は保たれていたが, 右心系の拡大を認め, 特に右房は不均衡に著明に拡大していた。また高度の三尖弁逆流を認めたが, 肺高血圧を示唆する所見や Ebstein 奇形は認められなかった。さらに経食道心エコーでも明らかなシャントは認められなかった。入院第14病日に心臓カテーテル検査を施行した。冠動脈に有意狭窄はなく, 心内圧測定では左室および右室拡張末期圧や右房圧の上昇は認められなかった。右心不全をきたす疾患を鑑別したが, 肺高血圧さらに右房圧の上昇が無いこと, 右室機能が保たれていること, 右房が不均衡に大きいことなどから, 特発性右房拡張症と診

断した。利尿剤を中心とした薬物治療にて良好に経過し, 電氣的除細動を施行した後, 第39病日に退院された。

文献的に特発性右房拡張症は稀な先天性心疾患とされるが, 著明な右房拡大を伴う右心不全例では, 本疾患を念頭に置く必要があると考えられた。

11. Lemierre 症候群の一例

阿部 秀一, 木下 勝弘, 岸 潤, 青野 純典, 西岡 安彦, 曾根 三郎 (徳島大学病院呼吸器・膠原病内科)
加藤 真介 (同整形外科)

症例は62才男性。約2ヶ月間持続する背部痛と両上肢の脱力及び2週間持続する血痰, 咳嗽, 発熱を主訴に近医を受診, 胸部異常影を認め当院紹介となった。胸部 CT では両側肺尖部に空洞を伴う腫瘍とそれに連続する縦隔内腫瘍を認め, 隣接する脊椎の著明な破壊を伴っていた。また両側肺に結節影が散見された。

画像所見より悪性腫瘍を強く疑い, 進行性の神経障害を認めたため緊急放射線照射を脊椎病変部に対して開始した。しかしその後施行した経気管支肺生検では悪性所見が得られず放射線照射を中止した。細菌感染の合併も疑い抗生物質を継続投与していたところ次第に臨床症状・画像所見の改善を認めためなんらかの感染症の可能性が示唆された。その後施行した背部からの経皮的穿刺生検・穿刺物細菌培養にて *Fusobacterium Species* が検出され, 同菌に伴う縦隔・肺尖部膿瘍, 菌血症性肺塞栓と診断した。その後抗生物質を継続し上肢の麻痺以外の臨床症状は消失。縦隔・肺尖部膿瘍は現在も縮小傾向である。

扁桃炎・咽喉頭炎を契機に内頸静脈の血栓性静脈炎, 遠隔臓器の膿瘍を合併する病態 (Lemierre 症候群) が古くから知られており, その起因菌の多くが *Fusobacterium* と報告されている。今回我々は診断に苦慮した Lemierre 症候群の1例を経験したため若干の文献的考察を加え報告する。

12. 治験の意義に関する広報の試み活動の現状

鈴木あかね, 宮本登志子, 高井 繁美, 中西 りか, 明石 晃代, 木宿 昌俊, 西条 伴香, 佐藤 千穂, 山上真樹子, 浦川 典子, 楊河 宏章, 苛原 稔 (徳島大学病院臨床試験管理センター)

治験の推進のため、「国民への普及啓発と治験・臨床研究への参画の促進」の重要性が「新たな治験活性化5カ年計画」(平成19年3月30日, 文部科学省・厚生労働省)で指摘されている。今回は, 現在徳島大学病院で行っている治験推進のための広報活動を報告する。徳島大学病院では, 治験の意義を(患者を含め)た多くの方にとって貰う頂くため, 1) 治験広報用小冊子(「治験って知ってる」)の制作, 2) 治験に対するボランティア意識提起用ポスター作成, 3) ポスター掲示用の大型掲示板の作成設置, 4) 院内プロジェクターでの番組放映・作成を行っている。また現在行われているの治験の実施状況に関して, 具体的な情報公開・提供を行うべく病院便り等での広報を開始した。さらに「徳島治験ネットワーク事務局」として, 3) 治験広報用小冊子(「治験って知ってる」)の作成, 4) 治験に対するボランティア意識提起用ポスターの作成, 広報活動を拡大するため, を行い, 3) の小冊子には徳島治験ネットワーク登録医療機関の医療機関名等を掲載し, 4) とともに登録医療機関に配布した。広報活動の定量的な評価は今後の課題であるが, 徐々に治験に関する問い合わせなどが増加している印象がある。今後は他地域の施設の状況も参考に, 治験を題材とした公開市民講座の開講などを含めた, より有効な広報活動について検討, 展開していきたい。

(本研究の一部は, 社団法人日本医師会治験促進センターによる「大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業」の助成により行われた。)

13. 経腸栄養患者の栄養状態改善に向けての取り組み —半固形化栄養法を用いて—

宮本 英典, 白川 明子, 園崎 早苗, 笹山 淳子, 西田 容子, 阿部ひとみ, 上田 早苗, 柴原 ふみ, 立花 優子, 池添 和代, 井上 優子, 久米美知枝, 平岡 久美, 濱田 理恵, 古村 輝美, 宮本 陽子, 宮本 英之(医療法人 至誠会 宮本病院)

〈はじめに〉近年, 液体経腸栄養剤に増粘剤などを加えて半固形化したものを注入する半固形化栄養法が誤嚥性肺炎や下痢などの合併症を予防するのに有効であるといわれている。さらに, 半固形化栄養法で栄養剤の微量元素の吸収率が上昇したという報告もある(臨床栄養2007; 110: 545-548)。そこで, 今回我々は半固形化栄養法の導入を行い, 栄養指標の改善とそれに伴い褥瘡部

の改善を認めたので報告する。

〈対象と方法〉当院に入院中の経腸栄養を行っている4例(87~91歳, 全例女性)を対象とした。症例ごとに水分必要量, 必要カロリー, 蛋白・アミノ酸投与量, 脂肪投与量, 糖質投与量などの栄養投与成分を決定した。経腸栄養剤(Cz-Hi: クリニコカF2 α : テルモ)と水に増粘剤(つるりんこクイックリー: クリニコ)を加えて攪拌し, 粘度を3000~11000mPa・sに調整し注入した。栄養指標にはアルブミン, 白血球数, リンパ球数, ヘモグロビンを用い, 半固形化前と約2ヶ月後に採血を行った。褥瘡の評価はDESIGNで行った。

〈結果〉栄養剤に増粘剤を加えて注入するまでの時間は1人につき4~8分であった。半固形化前後で, アルブミンは3.0 \pm 0.2g/dlから3.3 \pm 0.2g/dlと有意に増加した(p=0.02)。白血球数は5133 \pm 1662/ μ lから8175 \pm 2089/ μ l(p=0.10), リンパ球数は1321 \pm 693/ μ lから1578 \pm 609/ μ l(p=0.28), ヘモグロビンは10.0 \pm 1.0g/dlから11.0 \pm 1.0g/dl(p=0.36)と有意差はなかったが増加していた。褥瘡を2例で認めていたが, 1例はD4E3s2I2G4N1-P2(18点)からD4e2s1I2g2n0-P1(12点)に, もう1例はD3e2s2I2G3n0(12点)からd0e0s0i0n0(0点)に改善した。

〈まとめ〉半固形化栄養法は栄養状態を改善できる有用な方法と考えられた。さらに継続して経過をみている。

14. 徳島県立中央病院の院外心肺停止症例(OHCPA)

川人 愛, 鉄谷 真由, 原田 武志, 石橋 直子, 笠松 哲司, 安田 理, 三村 誠二, 本藤 秀樹
(徳島県立中央病院救命救急センター)

【はじめに】当院では年間約150例の院外心肺停止(out of hospital cardio-pulmonary arrest: 以下OHCPA)を受け入れている。今回, 我々はこれらについてウツタイン様式を用いてこれを集計し検討を行い文献的考察を加えたのでここに報告する。

【対象】2007年1月1日から11月下旬までに当院に搬送されたOHCPA138例を対象とした。男性87例, 女性51例, 平均年齢67.3 \pm 21歳(1ヶ月~101歳)であった。

【結果】原因として心原性が63例, 外因性が25例であった。目撃された心原性CPA26例では心拍再開率53.8%(14例), 入院率30.8%(8例), 生存退院率19.2%(5例)であった。目撃されなかった心原性CPA37例では心拍再開率27.0%(10例), 入院率13.5%(5例), 生存

退院率2.7%（1例）であった。

【考察】後遺症なく退院した4例は心室頻拍/心室細動で、1例は心臓マッサージにより心拍が再開し、3例は救命士による除細動により心拍再開している。脳障害を最小限にとどめ、社会復帰を増やすためには救急救命士やバイスタンダーによる迅速なCPRと電氣的除細動が必須であると考えられる。

15. Barrett 上皮は low grade dysplasia でも発癌ポテンシャルが高い

宮谷 知彦, 岩田 貴, 近清 素也, 東島 潤,
吉川 幸造, 西岡 将規, 栗田 信浩, 島田 光生
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臓器病態外科学分野)

【目的】 Barrett 食道は low grade dysplasia (LGD) では経過観察され、high grade dysplasia では内視鏡的治療が行われる。今回我々は、MTA1, HDAC1 (MTA1 と NuRD complex を構成し、転写抑制に関与)、p53を用いて Barrett 上皮の悪性度について検討する。【方法】食道胃接合部癌切除症例23例のうち H-E 染色で腫瘍に近接する非癌部に腸上皮化生を認め、CK7/20染色で Barrett 上皮パターンを示した8例を対象とした。癌部、Barrett 上皮、胃と食道の正常粘膜をそれぞれ、HDAC1, MTA1, p53で免疫染色し、病理組織学的に比較検討した。【結果】 Barrett 上皮は全例 LGD であった。HDAC1: 7例(87.5%), MTA1: 7例(87.5%), p53: 6例(75%) が染色された。正常胃粘膜、食道扁平上皮は共に全例染色されず、癌部は HDAC1, MTA1, p53 いずれも全例で染色された。【結論】 Barrett 上皮の LGD 部は HDAC1, p53免疫染色で MTA1と同様に他の組織より強発現しており、悪性度が高く、積極的な治療が必要である可能性がある。

16. 経過観察した ground glass opacity (GGO) 症例に対する臨床的検討

監崎孝一郎, 近藤 和也, 松岡 永, 宇山 攻,
鳥羽 博明, 滝沢 宏光, 広瀬由紀子, 先山 正二,
丹黒 章 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態制御外科学分野)

【目的】経過観察したGGO症例の臨床的特徴を検討した。

【対象】MDCTが導入された2004.1~2007.10の4年間で、半年以上経過観察したGGO症例は35名である。腫瘍径が11mm以上や希望がある場合と観察中に径や充実成分が増大傾向にある症例を手術適応とした。

【結果】男性8例・女性27例、平均年齢61.4±11.3歳。全病変は80個で、1症例当りの平均個数は2.29±1.64個、平均観察期間は1.91±0.95年であった。増大傾向にあったものは7個(8.8%)あり、手術施行したものは7個(8.8%,うち増大3個)であった。術式は葉切2例・部切5例で、組織型は野口A, B, Cが2例ずつと器質化肺炎が1例であった。肺腺癌手術既往が16例(46%)あり、他病死が2例であった。増大腫瘍の平均腫瘍倍加時間は、1.78±1.65年で、1年未満が3個みられた。非増大群と増大群の腫瘍径は、6.3±2.3mmと12.7±6.0mmであった(p=0.031)。径が11mm以上の腫瘍は4/9(44%)個増大し、10mm以下の3/71(4.2%)個と比較し増大する症例が多かった(p=0.001)。

【結語】野口A, Bは呼吸機能温存と多発に備えた部切で良好な予後が得られている。GGOでも、腫瘍径(11mm以上は要注意)や充実成分が増大する腫瘍が存在し、手術時期を逸さない様に年一回のMDCTによる経過観察が必要と考える。

17. 限局性前立腺癌に対するI-125密封小線源治療の治療成績

福森 知治, 間島 大博, 泉 和良, 木内慎一郎,
小泉 貴裕, 中西 良一, 田上 隆一, 中達 弘能,
岸本 大輝, 井崎 博文, 岡 夏生, 高橋 正幸,
金山 博臣 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科学分野)

近年、前立腺癌の罹患率は急速に増加しており、2020年には男性の癌罹患率で第二位になると予測されている。I-125密封小線源治療は従来の手術に比べて侵襲が少なく、日本でも急速に普及している治療法である。当院では2004年7月からI-125小線源治療を導入し、2007年11月までに限局性前立腺癌に対して200例の治療経験を得た。今回、その治療成績と合併症について報告する。

対象は限局性前立腺癌でI-125密封小線源治療を施行した200例で、小線源単独治療群85例、小線源治療前にホルモン治療併用群が115例であった。平均年齢は66.7

歳，生検時の平均 PSA 値は9.21ng/mlであった。PSA 値および合併症は治療前，治療後1，3，6，12，18，24，30ヶ月で評価した。

1年以上経過観察した66例の単独治療群では，治療後6ヶ月まではPSAは持続的に減少し全例で正常範囲の4.0ng/ml以下になった。治療後，平均16.2ヶ月で49.0%にPSAの一過性の上昇を認めたが，明らかな再発にてホルモン治療を再開した症例は2例(1.0%)のみであった。治療後に一過性の排尿障害を認めるも約1年で排尿状態は治療前レベルまで改善した。術後の疼痛はほとんどなく鎮痛剤投与は2例(1.0%)のみであった。以上のようにI-125密封小線源治療は，周術期の合併症が少なく有効かつ低侵襲な治療法である。

18. リフィーディングシンドロームによる低リン血症を呈した透析患者の一症例

橋本 理恵，高橋 保子，谷 佳子，櫻間 輝美
(徳島大学病院栄養管理室)
武田 英二(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床栄養学分野)

〔はじめに〕通常では透析患者においては，高リン血症による異所性石灰化，腎性骨症などが問題となる。しかし今回，一透析患者においてリフィーディングシンドロームによる高度の低リン血症(血清リン値1.0mg/dl以下)を呈した症例を経験した。NSTが介入し栄養管理を行うことにより低リン血症は改善され，さらにADLレベルも改善した。

〔対象〕80歳男性。平成18年11月ネフローゼにより入院したが急性腎不全となり人工透析導入となった。その後食欲不振が継続，栄養状態が悪化したため平成19年2月にNST紹介となる。

〔結果〕NSTより鼻腔栄養による栄養管理を提案し，1日1400kcalを注入することとした。鼻腔栄養導入約10日後，血清リン値が0.8mg/dlと急激な低下をみとめ，補正用リン酸二カリウム液が投与されたが，血清カリウム値が上昇したため中止した。カリウム含有量が少なくリンの含有量が高い食品“アルジネード”(ノバルティス)を用い低リン血症の改善を行った。血清リン値は4.4mg/dlとなり，意識のレベル低下やADLも改善し，退院となった。

〔考察〕今回経験した症例は，長期摂食不良であったが急激に栄養を与えたところ，リフィーディングシンド

ロームをおこした症例と考えられた。アルジネードを用い低リン血症を改善することで意識レベルも向上し，自立活動不可であったが立位可能となりADLも改善し有効であったと考えられた。

19. 性決定因子であるSRYのGPR74発現に及ぼす影響

黒岩 裕美(徳島大学大学院医科学教育部医科学専攻分子予防医学分野)
佐藤 陽一，矢野尚二郎，中堀 豊(同ヘルスバイオサイエンス研究部分子予防医学分野)

〔背景・目的〕

1990年，精巣決定因子であるSRYが発見されたが，未だに詳細なメカニズムは明らかとなっていない。これまでに当研究室ではGene Chip解析により，SRYを過剰発現させるとGPR74という遺伝子が最も発現量が変化したことを見いだしてきた。そこで今回，GPR74について，SRYあるいは性分化とどのように関与しているのか機能解析を行った。

〔実験方法・結果〕

GPR74は選択的スプライシングをおこし，数種のisoformが報告されている。まず，どの種のisoformが発現しているのかを調べるため，それぞれのisoformを識別できるようにプライマーを設計し，RT-PCRを用いて解析を行った。その結果，NT2/D1細胞にはGPR74-1，GPR74-2といった2つのisoformが発現していることがわかった。次にSRY過剰発現によるGPR74のmRNA発現量の変化をReal-Time PCRで測定をした。その結果，SRYを過剰発現させると，GPR74-1は約20倍増加したのに対し，GPR74-2は約200倍とGPR74-2の方が発現量の増大が大きいことがわかった。

〔考察〕

isoformによって発現量に違いがみられたことから，SRYの機能としてスプライシングファクターとして働いている可能性が考えられた。

20. 各種茶の抗菌作用について

竹岡 あや，古賀 哲郎，大和 正幸(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部予防環境栄養学分野)

「茶」については，これまでも抗酸化作用，抗う蝕

作用、抗菌作用など色々な機能が知られており、その多くが近年科学的に裏付けされつつあります。しかしながら、これら茶の抗菌作用について比較されたものは見られず、今回身近にある各種茶について調べました。

材料：緑茶、紅茶、ウーロン茶、阿波晩（番）茶、コーヒー。菌株は *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *S. epidermidis* ATCC 12228, 食中毒菌 *S. aureus* 474, MRSA 5260030, *Lactobacillus casei* 47などを用いた。培地は BHI, 及び乳酸菌用 ILS 培地を使用した。

方法：37℃一晩培養した菌を集菌後洗浄し、O.D.660=0.4に調製。この菌液1mlと各種茶溶液1mlを混合し37℃で培養。その後各々の時間についてPBSで希釈しBHI plateに塗抹、培養後コロニー数を測定。

結果・考察：*S. aureus* ATCC 25923, MRSA, *S. epidermidis* ATCC 12228, *S. aureus* 709, 474についてはウーロン茶、紅茶、阿波晩茶共に抗菌効果はあったが、コーヒー、緑茶ではその効果は低かった。*E. coli* ATCC 25922ではどの茶においてもその効果は見られなかった。さらに、*S. aureus* ATCC 25923について時間経過に伴うその効果を調べると、ウーロン茶では1時間目から5%以下に、緑茶では1時間後に1%以下になるがその後微増。これに対してコーヒー、紅茶では1時間後に約50%となり以後時間と共に10~5%以下へと下がった。今後この抗菌作用の相違について、菌と抗菌物質との量的関係また作用機序などについて明らかにしていく予定です。

21. 徳島大学病院における周産期からの子どもの虐待予防活動の現状と課題

谷 洋江, 橋本 浩子, 二宮 恒夫, 佐原 玉恵,
岸田 佐智 (徳島大学医学部保健学科)
川村 洋子, 大西 節子, 船戸 豊子 (徳島大学病院
周産母子センター)
桑内 敬子 (同地域医療連携センター)

徳島大学病院では平成16年4月に子どもの虐待及びDV対策委員会が設置された。委員会における活動のひとつは、産科・周産母子センターにおけるハイリスク因子養育者の継続支援である。その支援体制としては、
・ハイリスク因子養育者・児の把握、
・周産母子センター内検討会の開催、
・連携依頼文書の送付、
・入院中の支援、
・退院後の支援、
・事例検討会の開催である。病院内だけでなく地域保健分野および福祉分野と密接に

連携し、退院後も継続的支援に取り組んでいる。

委員会設置後2年間にハイリスク因子養育者として地域と連携支援した、25例のリスク要因とその後の経過を調査した。親の要因では16例に精神疾患、または神経症状がみられた。子どもの要因は低出生体重児、心疾患などの疾患、環境要因では未婚、夫との別居、親族からの孤立などが多かった。施設入所者を含めて、地域保健師によりハイリスク因子養育者としての支援が継続されているものは21例、支援が終了したものが4例であった。支援継続事例のうち、経過の評価として悪化傾向にあるのは6例であり、児童相談所など福祉との連携支援が行われている。支援終了事例では、母親の情緒の安定や改善および経済状況の改善などがみられた。支援終了時には、子どもの保育所入所や母親のカウンセリング継続など、家族の状況の変化を把握できることが確認されていた。これらの調査結果をもとに支援の現状と課題について報告する。

22. 医療系学生の保育所実習による子育て支援 —医療職(医師, 看護師)を目指す学生の人間力を高める— 文部科学省 平成18年度現代GP採択プログラム —心理学的手法を用いた平成19年度前期取り組みの分析—

山本真由美 (徳島大学総合科学部)

岡本 愛 (徳島大学大学院人間・自然環境研究科臨床心理学専攻)

寺嶋 吉保, 長宗 雅美, 小野香代子, 安井 夏生
(同ヘルスバイオサイエンス研究部医療教育開発センター)

山田 進一 (北島健生病院小児科)

現代社会は人間関係が希薄になり「人」が成長しにくくなっている。大学という教育現場においても学生の社会性の欠如、人間性の未熟さを実感する場面が少なくなっている。それに関係する要因として学生のコミュニケーション能力不足が考えられる。

そこで、本プログラムでは子育て支援による地域貢献を通じて医療系学生における人間性教育の改善を行ない、人間力を向上させることを目的とし、平成18年度後期から地域の保育所における交流実習を実施している。

保育所実習を体験することによって学生のパーソナリティに変化が生じるのか、生じるのであればどのような

変化が生じるのかを東大式エゴグラム（以下、TEG）と実習前後の対人関係に対する意識調査から分析したので報告する。

実施期間は、4月12日から7月18日の木曜日15回であった。学内演習が4回、保育所実習が10回、振り返りが1回であった。学生は保育所において特定乳幼児と1対1の交流実習を体験し、実習体験後毎回保育所実習レポートを提出した。学内演習の2回目と振り返り日にTEGを実施した。

TEGは交流分析理論に基づくパーソナリティ検査であり、5つの自我状態からパーソナリティ傾向を分析する。本報告では、実習前後でパーソナリティ傾向が変化した群としていない群があり、パーソナリティと意識変化について一定の傾向が見られた。

23. 教育現場において特別支援を要する字に対する教育と医療の連携（第1報）—ほっとアドバイス事業を通して—

山上 貴司，大西 達也，高松 昌徳，森 一博，
山下 和子，松岡 優（徳島市民病院小児科）

【はじめに】平成19年度から「特別支援教育」が学校教育法で規定され、従来の障害児教育に加え、学習障害（LD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、高機能広汎性発達障害（HFPDD）等に対し、学習や生活面で特別な教育的支援が必要となった。しかし、これらを診断・指導・治療ができる医療機関や療育機関は限られていた。平成17年度より児童・家族及び教育機関を対象にした相談事業『ほっとアドバイス事業』が開始され、発達障害の診断や指導、不登校・いじめへの対応に関して有益であったので報告する。【対象】平成17年5月～19年11月に演者が担当した53名（男45，女8），64回。就学前6名，小27名（低5・中7・高15），中19名，高4名（3名複数年）。【受診】保護者のみ12回，関係者のみ18回，保護者＋関係者34回。相談時間：57.16±17.33分【診断別詳細】①ADHD11名（小10名，中1名），合併症：LD2名，反抗挑戦性障害・チック・場面緘黙各1名。②PDD27名（就学前5名，小11名，中8名，高3名，分類：HFPDD21名，自閉症4名，分類不能2名），合併症：不登校5名，行為障害2名等。③LD3名（小2名，中1名）。【結語】不登校やいじめ等の背景には、発達障害を有する事が多い。発達障害の診断や対処法を児の家族及び学校等の人々に指導ができる当事業は、児への特別支援教育を高めるものと思われた。

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,

南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214

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

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

掲載料

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

メディアでの投稿要領

1) 使用ソフトについて

1. Mac, Windows とも基本的には, MS ワードを使用してください。
 - ・ その他のソフトを使用する場合はテキスト形式で保存してください。

2) 保存形式について

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

3) 入力方法について

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

4) 入力内容の出力について

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

四国医学雑誌

編集委員長： 金 山 博 臣

編集委員： 上 野 修 一
大 下 修 造
二 川 健
安 友 康 二

宇都宮 正 登
佐 野 壽 昭
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 : Hiro-omi KANAYAMA

Editors : Shuichi UENO Masato UTSUNOMIYA
 Shuzo OSHITA Toshiaki SANO
 Takeshi NIKAWA Toshiaki MORI
 Koji YASUTOMO

*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：カクテル療法の治療効果
治療前（A，C）と治療終了時（B，D）の組織所見（PAS染色，×400）（本号22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64巻 第1, 2号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

平成20年4月20日 印刷

平成20年4月25日 発行

発行者：松本俊夫

編集者：金山博臣

発行所：徳島医学会

お問い合わせ：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 金山博臣

印刷所：教育出版センター