

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

四国医学雑誌

第75巻 第5,6号 (令和元年12月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 75, No. 5,6 (December 25, 2019)

特集：新しい時代の医療を拓く－診断と治療法の最前線－



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

四国医学雑誌

編集委員長： 大 森 哲 郎

編集委員： 有 澤 孝 吉
勢 井 宏 義
友 竹 正 人
森 俊 明

宇都宮 正 登
阪 上 浩
橋 本 一 郎

発 行 元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Tetsuro Ohmori

Editors : Kokichi ARISAWA Masato UTSUNOMIYA
Hiroyoshi SEI Hiroshi SAKAUE
Masahito TOMOTAKE Ichiro HASHIMOTO
Toshiaki MORI

Published by Tokushima Medical Association
in Tokushima University Faculty of Medicine,
3 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan
Tel : 088-633-7104 Fax : 088-633-7115
e-mail : medicaljournal.office@tokushima-u.ac.jp

特集 新しい時代の医療を拓く—診断と治療法の最前線—

【巻頭言】

大塚 秀 樹 (徳島大学大学院医歯薬学研究部画像医学・核医学分野)

香 美 祥 二 (徳島大学大学院医歯薬学研究部小児科学分野)

近年、医療、医学の発展は目覚ましく、がんや難治性疾患の予後は大きく改善しています。特にAIやゲノム医療(精緻医療)、新しい発想に基づく治療法の発展は、いわゆる長寿時代、人生100年構想を現実化する基盤となっています。また、今回の徳島医学会は、新しい元号、令和で最初の学術集会であります。そこで本会では、担当教室の画像医学・核医学分野と小児科学分野とで企画して、「新しい時代の医療を拓く—診断と治療法の最前線—」というテーマで公開シンポジウムを開催させて頂きました。

Up-to-dateな話題を取り上げるべく、各分野で活躍しておられる5名の講師の先生に講演をお願いしました。まず、岩本誠司先生(徳島大学病院 放射線診断科 副科長)に「凍結療法の実状と展望」のタイトルで講演して頂きました。凍結用アルゴンガスを用いた腎腫瘍の最新の低侵襲治療法を紹介され、今後は種々の臓器ガンの治療にも応用される可能性を示されました。超高齢化社会を迎える社会では、認知症の診療は極めて重要です。音見暢一先生(徳島大学病院 放射線部 講師)から、「ここまでわかるアルツハイマー病の画像診断」というタイトルで、CT、MRIによる鑑別診断の詳細とアミロイドPET薬剤によるアルツハイマー病の早期診断法につき解説して頂きました。ゲノム医療の各臨床分野への応用は爆発的に進展しています。瓦井俊孝先生(徳島大学医歯薬学研究部 臨床神経科学分野 講師)から、「神経難病と

ゲノム医療」の現状につきご講演頂きました。海外とのデータシェアリングを強化することにより、新しい治療法の開発や精度の高い個別化医療が実現可能とのことでした。郷司彩先生(徳島大学病院 小児科 特任助教)からは、「先天性疾患とゲノム医療」につき、参加している一般市民の方々にも理解できるよう用語の解説や遺伝の意味を平易に説明して頂きました。大学病院で行われている新生児、乳幼児を対象としたゲノム医療の紹介もありました。最後に、森本雅美先生(徳島大学病院 食道乳腺甲状腺外科 特任助教)による「遺伝性乳がんとゲノム医療について」の講演がありました。乳がんは日本人女性が最も罹患しやすいガンであり、社会的にも大きな注目を集めているものです。遺伝性乳がん卵巣がん症候群の遺伝子診断や治療法につき最新知見を述べられました。いずれの講演も県民の関心に沿った、また、医療関係者にとっては診療に役立つ有意義な内容でした。本シンポジウムが、令和という新時代の幕開けの年に開催され、今後の徳島県における医療の発展に寄与することになれば幸いです。

最後になりましたが、第259回徳島医学会学術集会および公開シンポジウムの開催において、多大なご協力とご支援を賜りました徳島県医師会、学会事務局ならびに担当教室の方々、そして貴重なご講演を賜りました演者の先生方に心よりお礼を申し上げます。

特集 新しい時代の医療を拓く
— 診断と治療法の最前線 —

・凍結療法の現状と展望

岩本 誠司, 原田 雅史 … 125

・ここまでわかるアルツハイマー病の画像診断

音見 暢一 … 131

・神経難病とゲノム医療

瓦井 俊孝 … 137

・先天性疾患とゲノム医療

— 第259回徳島医学会学術集会市民公開シンポジウムより —

郷 司 彩 … 143

・遺伝性乳癌とゲノム医療について

森本 雅美他 … 149

 特集：新しい時代の医療を拓く—診断と治療法の最前線—

凍結療法の現状と展望

岩本 誠司, 原田 雅史

徳島大学病院放射線診断科

(令和元年10月31日受付) (令和元年11月7日受理)

はじめに

凍結療法の起源は古く、紀元前2500年頃のエジプト象形文字には『炎症を取り除くには冷却すべし』との記載が既にあった。『医学の父』と呼ばれているヒポクラテス(紀元前400年頃)は止血や腫脹の改善に雪や氷の使用を推奨していた。18~19世紀、ナポレオンの時代に生きたフランスの軍医であるドミニク=ジャン・ラレーは四肢切断術の際に氷を使用した。

現代の凍結療法

当科で施行している非血管系 IVR (アイ・ブイ・アール:画像下治療)に分類される、がんに対する最新の低侵襲治療である。経皮的に1.5 mm 径の針をCTやMRI画像誘導下で穿刺し、腫瘍に命中させる。凍結用高圧アルゴンガスを用いて針の先端部をマイナス40℃以下の超低温にすることにより、腫瘍細胞を凍結して破壊する¹⁾。特徴、長所として、①局所麻酔で施行できる。②手術歴がある、単腎状態、何らかの理由で外科的手術が困難な症例も治療可能である。③手技中に凍結できている範囲を画像的に確認できる。④治療による痛みや出血が少なく患者負担が軽い、等の要素が挙げられる。治療に要する時間は入室~退室までで2, 3時間程度である。

本邦では2011年に小径腎悪性腫瘍に対して保険収載となった。一般的な適応は腫瘍サイズが4 cm 以下で転移のないものとされている²⁾。現在全国で30弱の施設において腎癌等の腫瘍に対する経皮的な治療が施行されている。中国四国地方では3施設のみである。

当院における治療

2016年に凍結療法装置導入が決定し、同年末より配管工事等の稼働に向けた準備が開始された。2017年には計3回の院内説明会開催や豚腎を用いたシミュレーション、既に導入済み施設への見学を実施した。このような準備期間を経て、2018年3月に徳島県初、四国では2施設目として第1例目の治療を施行した。

治療には冷凍手術器(CryoHit, 図1)を用いる。イスラエルの GALIL MEDICAL 社製で、日本では日立製作所が代理販売している。気密を保ったニードル内に高圧アルゴンガスを流し、ジュール・トムソン効果によってニードル先端部に凍結領域(Ice ball)を作り出す。ニー



図1 冷凍手術器 CryoHit

ドルの種類, 本数, 配置により, 腫瘍のサイズと形状に適した凍結領域を作り出すことができる³⁾。凍結療法でがん細胞を死滅させる過程として, ①浸透圧差による細胞内イオン濃度上昇, 機械的圧迫による壊死, ②細胞内の氷形成による機械的原形質構造の破壊, ③0.5 mm 未満の細い血管の梗塞による壊死, が挙げられる。

2019年8月の時点で腎細胞癌の7症例に対し凍結療法を施行している。実際には他にも多くの症例を院内, 院外より御紹介いただいたが, 腫瘍サイズが大きすぎた症例, 腫瘍と腸管が近接し分離が困難で高リスクと判断した症例, CTガイド下針生検を施行した結果, 良性腫瘍であった症例等, 凍結療法まで至らなかった症例等があり, 結果として7例に留まっている。

これまでに治療した患者背景については, 年齢56~92歳(平均76.9歳), 男性4例, 女性3例, 平均腫瘍径2.9 cmであった。凍結療法選択となった理由としては, 高齢, 開腹手術既往, 全身麻酔高リスク, 患者希望(手術は拒否), 腎癌既往で家族歴もあり(Von Hippel-Lindau病疑い)等, さまざまであった。事前に生検を施行した5例では, 病理組織学的にも腎細胞癌であることを確認している。

基本的に入院第1日目に経カテーテル腎動脈塞栓術, 第3日目に凍結療法を施行するスケジュールとしている。凍結療法に先立って腎動脈塞栓術をする意義として, 以下の3点が挙げられる。①腫瘍の範囲が同定しやすくなる。②出血性合併症のリスクを下げる。③凍結効果を高める。

図2~5に自験例の画像を提示する。80歳代女性, 左腎下極寄りに存在する淡明細胞癌の症例で, 最大径は43 mmであった。一般的な適応サイズからは僅かにオーバーしていたが, 治療の御希望があり, 十分な説明をして了解を得た上で施行している。まず腫瘍栄養血管である左腎動脈分枝をマイクロカテーテルで選択し, リピオドール, ゼラチンスポンジ細片で塞栓施行した。後日凍結療法施行。凍結針4本を使用した。また近接する腸管に対し, 凍結域に含まれることによる損傷を防ぐ目的で, 希釈したヨード造影剤20 mlを注入し腫瘍との距離をとる処置をおこなった(hydrodissection)⁴⁾。また標準的な治療方法として適切な針の穿刺後に15分凍結, 5分自然解凍, 15分再凍結のプロトコルが提唱されている。自然解凍も重要な治療過程とされており, 理由としてはマイナス25℃以上になると氷結晶は融合し, より大きな再結晶化が起こり細胞を破壊する。更に細胞外液は溶解

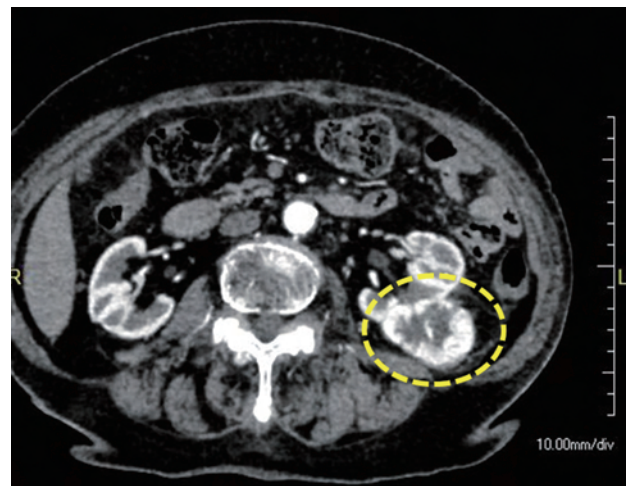


図2 治療前造影CT動脈相
80歳代女性 淡明細胞癌 腫瘍最大径43mm

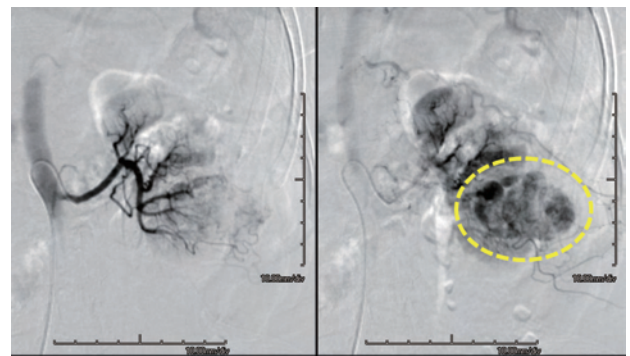


図3 経カテーテル腎動脈塞栓術時血管造影
黄色点線内に腫瘍濃染像を認める



図4 腎動脈塞栓術後単純CT斜冠状断像
腫瘍部分のみにリピオドールが集積し, 高吸収になっている。

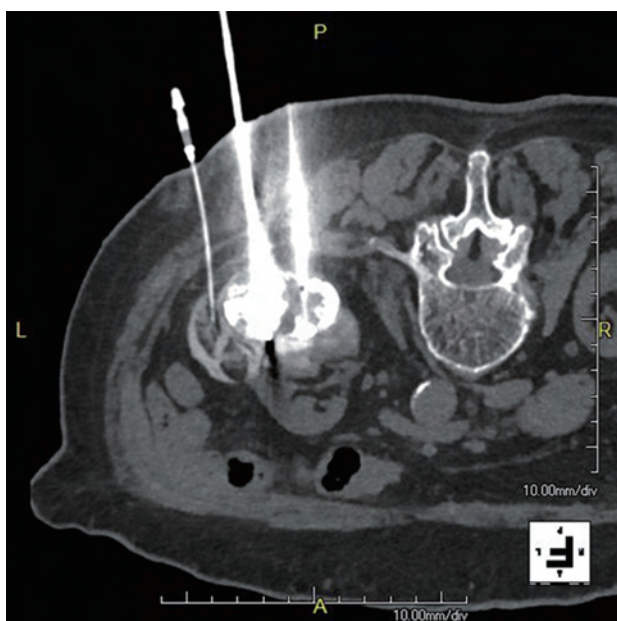


図5-1 凍結療法時CT（腹臥位）
凍結針を腫瘍に穿刺し、腸管と近接している部分にhydrodissection 目的でサーフロ針を穿刺し、希釈造影剤を注入している。

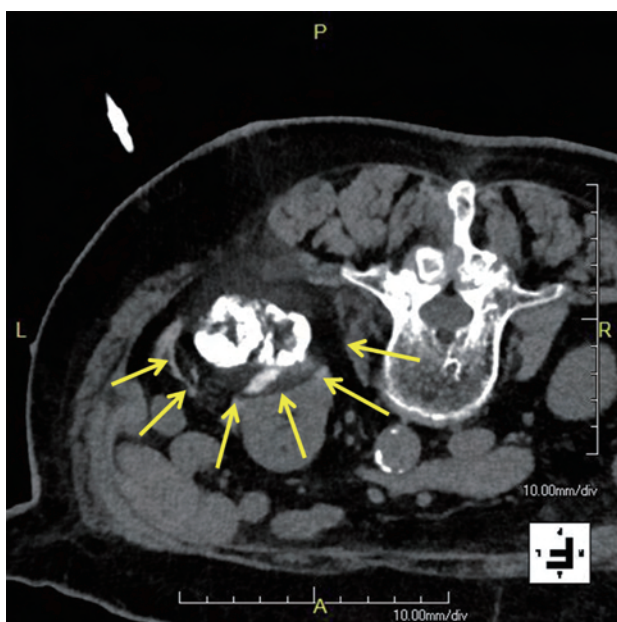


図5-2 凍結療法時CT
黄色矢印部分が形成されたIce ballの境界である。腫瘍に対し十分なマージンを持って形成されている。

し、一時的に低張となり細胞外液が細胞内に流入。そして細胞の膨張による細胞膜の破壊が起こることによる、とされている⁵⁾。また穿刺針の手元やチューブも針先ほ

どではないが霜が付着する程度の低温になるため、凍結中は凍傷を防ぐために40℃程度に加温した温水を穿刺部の皮膚面に断続的にかける対策をおこなっている。

一般にがん細胞に対する十分な凍結効果を得るためには、画像上確認できるIce ballが6 mm以上のマージンを持って腫瘍を取り囲んでいることが望ましいとされている⁶⁾。本症例でもマージンが確保されていることを多断面の画像で評価し、手技を終了している。

治療成績と合併症

何れの症例も重篤な合併症なく治療は終了し、治療後も38℃台までの発熱を1例、一過性の軽度血尿を2例で認めたのみであった。また予定されていた5泊6日の入院期間で実施可能であった。これまでの経過観察期間では全例において1回の治療のみで明らかな腫瘍残存/再発は認めていない。

図6に60歳代男性、右腎上極32 mm 大の淡明細胞癌に対し、凍結療法施行後の画像的な経過を提示する。腫瘍を外科的に摘出するわけではないため、壊死した病変は体内に残存するが、治療効果十分で再発がない場合は徐々に吸収され、緩徐な縮小を呈する。当然ながら治療部位に造影効果は認められなくなっている。

図7に各症例における治療前後の血清クレアチン値推移を示す。凍結療法は腎機能の温存に優れた治療法と言われているが⁷⁾、自験例では治療前より1.3 mg/dl 台と軽度高値であった1症例においては治療後に2 mg/dl 近くまで上昇した。これは動脈塞栓術時や画像的な経過観察時に極力控えたものの、ヨード造影剤を複数回使用したことも影響しているかもしれない。その他の症例では治療前後で著変を認めていない。

小径腎癌に対する経皮的凍結治療の成績は、部分切除術、RFA等、他の治療法と比べても遜色はないと報告されている^{8,9)}。重篤な合併症も0~7.5%と安全性も高いことが報告されているが¹⁰⁻¹²⁾、術中には出血性合併症、周囲臓器損傷等、術後には発熱、疼痛、嘔気、感染症、播種等には十分に留意する必要がある。

将来の展望

現時点で凍結療法の保険適応となっているのは小径腎悪性腫瘍のみであるが、2016年に日本IVR学会より凍結療法適応拡大の要望書が厚生労働省に提出され、『医

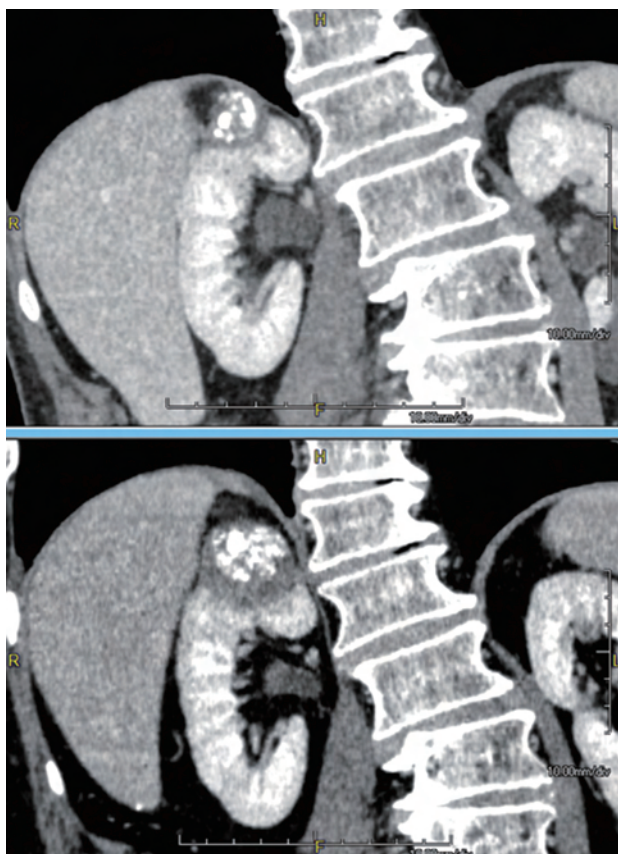


図6 凍結療法後の経過観察造影CT冠状断像
60歳代男性 淡明細胞癌 腫瘍最大径32mm
下段：治療後1ヶ月 上段：治療後1年

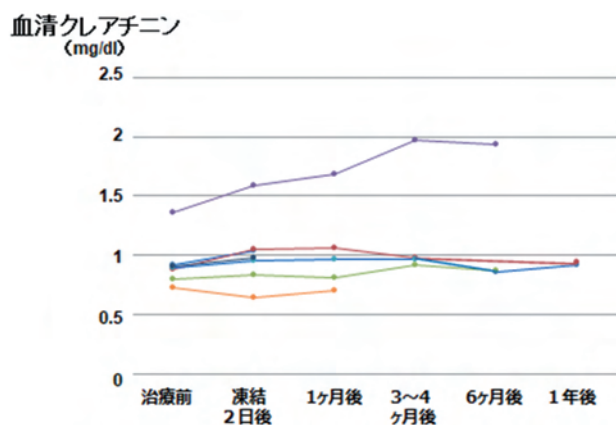


図7 各症例における凍結療法前後の血清クレアチニン値推移

療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会』で承認されている。肺癌、乳癌、肝癌、前立腺癌、骨軟部腫瘍等にも良好な治療効果が国内外より報告されている¹³⁻¹⁸⁾。これらの疾患に関しても将来的には適応拡大が

期待されており、当科でも臨機応変に対応していきたいと考えている。

文 献

- 1) 日本 IVR 学会ウェブサイト
http://www.jsir.or.jp/docs/kouhoukara/PR_PDF/Q&A/16.pdf
- 2) 腎癌診療ガイドライン2017年版 日本泌尿器科学会編
- 3) 日立製作所ウェブサイト
<https://www.hitachi.co.jp/products/healthcare/products-support/cryo/index.html>
- 4) Campbell, C., Lubner, M. G., Hinshaw, J. L., Muñoz del Rio A., *et al.*: Contrast media-doped hydrodissection during thermal ablation: optimizing contrast media concentration for improved visibility on CT images. *AJR Am J Roentgenol.* Sep., 199(3) : 677-82, 2012
- 5) Gage, A. A., Baust, J.: Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology.* Nov., 37(3) : 171-86, 1998
- 6) Georgiades, C., Rodriguez, R., Azene, E., Weiss, C., *et al.*: Determination of the nonlethal margin inside the visible "ice-ball" during percutaneous cryoablation of renal tissue. *Cardiovasc Intervent Radiol.* Jun., 36(3) : 783-90, 2013
- 7) Mues, A. C., Landman, J.: Results of kidney tumor cryoablation: renal function preservation and oncologic efficacy. *World J Urol.*, 28 : 565-70, 2010
- 8) Bhindi, B., Mason, R. J., Haddad, M. M., Boorjian, S. A., *et al.*: Outcomes After Cryoablation Versus Partial Nephrectomy for Sporadic Renal Tumors in a Solitary Kidney: A Propensity Score Analysis. *Eur Urol.* Feb., 73(2) : 254-259, 2018
- 9) Atwell, T. D., Schmit, G. D., Boorjian, S. A., Mandrekar, J., *et al.*: Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol.* Feb., 200(2) : 461-6, 2013
- 10) Georgiades, C. S., Rodriguez, R.: Efficacy and safety of percutaneous cryoablation for stage 1A/B renal cell carcinoma: results of a prospective, single-arm, 5-year study. *Cardiovasc Intervent Radiol.*, 37 : 1494-

- 9, 2014
- 11) Aron, M., Gill, I. S.: Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumours. Part II : probe ablative therapy. *Eur Urol.*, **51** : 348-57, 2007
 - 12) Zargar, H., Atwell, T. D., Cadeddu, J. A., de la Rosette J. J., *et al.* : Cryoablation for Small Renal Masses : Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. *Eur Urol.*, **69** : 116-28, 2016
 - 13) de, Baere, T., Tselikas, L., Woodrum, D., Abtin, F., *et al.* : Evaluating Cryoablation of Metastatic Lung Tumors in Patients--Safety and Efficacy:The ECLIPSE Trial--Interim Analysis at 1 Year. *J Thorac Oncol.* Oct., **10** (10) : 1468-74, 2015
 - 14) Littrup, P. J., Jallad, B., Chandiwala-Mody, P., D'Agostini, M., *et al.* : Cryotherapy for breast cancer : a feasibility study without excision. *J Vasc Interv Radiol.* Oct., **20**(10) : 1329-41, 2009
 - 15) Kim, R., Kang, T. W., Cha, D. I., Song, K. D., *et al.* : Percutaneous cryoablation for perivascular hepatocellular carcinoma : Therapeutic efficacy and vascular complications. *Eur Radiol.* Feb., **29**(2) : 654-662, 2019
 - 16) Gao, L., Yang, L., Qian, S., Tang, Z., *et al.* : Cryosurgery would be An Effective Option for Clinically Localized Prostate Cancer : A Meta-analysis and Systematic Review. *Sci Rep.* Jun ; **7**, **6** : 27490, 2016
 - 17) Miyazaki, M., Saito, K., Yanagawa, T., Chikuda, H., *et al.* : Phase I clinical trial of percutaneous cryoablation for osteoid osteoma. *Jpn J Radiol.* Nov., **36**(11) : 669-675, 2018
 - 18) Auloge, P., Cazzato, R. L., Rousseau, C., Caudrelier, J., *et al.* : Complications of Percutaneous Bone Tumor Cryoablation:A 10-year Experience. *Radiology.* May., **291** (2) : 521-528, 2019

Current status and prospect of cryotherapy

Seiji Iwamoto, and Masafumi Harada

Department of Diagnostic Radiology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Cryotherapy is the latest minimally invasive treatment classified as non-vascular interventional radiology (IVR). Fine needles are used for percutaneous puncture of tumors under imaging guidance. Using high-pressure argon gas for freezing, the needle tip is brought to an extremely low temperature (-40°C) or lower, and the tumor cells are frozen and destroyed. The advantages of this treatment are that the freezing range can be confirmed on imaging during the procedure, and pain is less intense during the treatment. Currently, in Japan, cryotherapy for tumors, such as renal cancer, is being performed in fewer than 30 hospitals.

Our hospital decided to introduce a cryotherapy device in 2016, and preparations for the operation started at the end of 2016. In 2017, three in-hospital briefings were held, and we also conducted a tour of facilities with installed cryotherapy devices. After this preparation period, the first treatment was performed at the Tokushima Prefecture in March 2018. By August 2019, cryotherapy had been performed in seven cases of renal cell carcinoma. In all cases, the treatment was completed without serious complications and could be performed during the scheduled hospital stay. At the follow-ups, no residual or recurrent tumors were found after only one treatment.

Currently, only small-diameter renal malignancies are covered by insurance. Therefore, the Japanese Society of Interventional Radiology has submitted a request for the expansion of indications for cryotherapy to the Ministry of Health, Labor and Welfare. In the future, expansion of indications is expected for lung, breast, liver, bone, and soft tissue tumors, and we hope to respond flexibly.

Key words : cryotherapy, interventional radiology, minimally invasive therapy, renal cell carcinoma

特集：新しい時代の医療を拓く—診断と治療法の最前線—

ここまでわかるアルツハイマー病の画像診断

音見 暢 一

徳島大学病院放射線部

(令和元年10月15日受付) (令和元年10月25日受理)

2019年現在いわゆるベビーブーム世代が高齢者（65歳以上）となっており、2025年には日本における高齢者人口は3,677万人に達すると予測されている¹⁾。加齢は認知症の最大の危険因子であり、高齢者の増加はすなわち認知症の患者数の増加を意味する。

2012年時点の調査では高齢者認知症の有病率は15%（462万人）であり²⁾、急増する認知症が与える社会経済的な影響は非常に大きく、今後ますます超高齢化社会になっていく日本では認知症対策は最も重要な課題の一つである。

認知症の原因となる疾患は多数あるが、代表的な疾患としては全年齢層で多い順にアルツハイマー病、アルツハイマー病と血管性認知症の混合型、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症がある³⁾。アルツハイマー病は混合型を含むと認知症の半数以上を占める。本稿ではアルツハイマー病を中心に認知症検査としての各種の画像診断の現状について述べる。

アルツハイマー病

認知症の原因となる疾患は多数あるが、アルツハイマー病はその代表的な疾患であり、65歳以上では認知症の約67.6%を占める²⁾。

認知機能障害の特徴としては、近時記憶障害で発症し、遠隔記憶が比較的保たれるということである。これは海馬、海馬傍回を含む側頭葉内側の障害を反映するとされる。近時記憶障害とは、数分から数日程度前の記憶の障害である。遠隔記憶とは数ヶ月から数十年前の記憶である。近時記憶障害の他に、進行すると、見当識障害、遂行機能障害、視空間認知障害、言語障害などが加わる。変性が側頭葉や頭頂葉へと進展すると、健忘失語、語性錯誤、計算障害、視空間失認などの症状が出現する⁴⁾。

アルツハイマー病を含む認知症の診断において画像診断の重要性は増しており、各種認知症疾患の診断基準やガイドラインに画像上の診断基準が明示されるようになってきている。米国国立老化研究所〈National Institute on Aging (NIA)〉とアルツハイマー協会〈Alzheimer's Association (AA)〉による認知症とアルツハイマー型認知症の診断基準（NIA-AA）には、アルツハイマー病病理が存在するほぼ確実なアルツハイマー型認知症として、脳アミロイドβ蓄積のバイオマーカーであるアミロイド陽電子放出断層撮影〈positron emission tomography (PET)〉陽性と、2次性神経変性や障害のバイオマーカーとして磁気共鳴画像〈magnetic resonance imaging (MRI)〉の統計画像処理での側頭・頭頂葉の萎縮が記載されている^{4,5)}。また、アルツハイマー病先端研究診断基準〈International working group (IWG)-2〉には、アルツハイマー病病理の存在としてアミロイドPET陽性と記載されている^{4,6)}。

MRI

認知症の画像検査の一つであるMRIは脳の形態をみる検査であり、形態画像に分類される。図1には2つの症例のMRI画像を提示しているが、どちらがアルツハイマー病か。Bの症例の脳はAの症例と比べて萎縮が強い。特に海馬、海馬傍回の萎縮が強くみられる。このことから、Bの症例がアルツハイマー病であることが示唆される。実際、Bがアルツハイマー病と診断された症例の画像である。早期のアルツハイマー病では、内側側頭部（海馬を含む）が萎縮する。この内側側頭部（海馬を含む）の萎縮の程度を数値化できる画像処理・統計解析ソフトウェアとしてVSRAD（ブイエスラド・エーザイ）がある。健常者と比べてどの程度萎縮しているのか

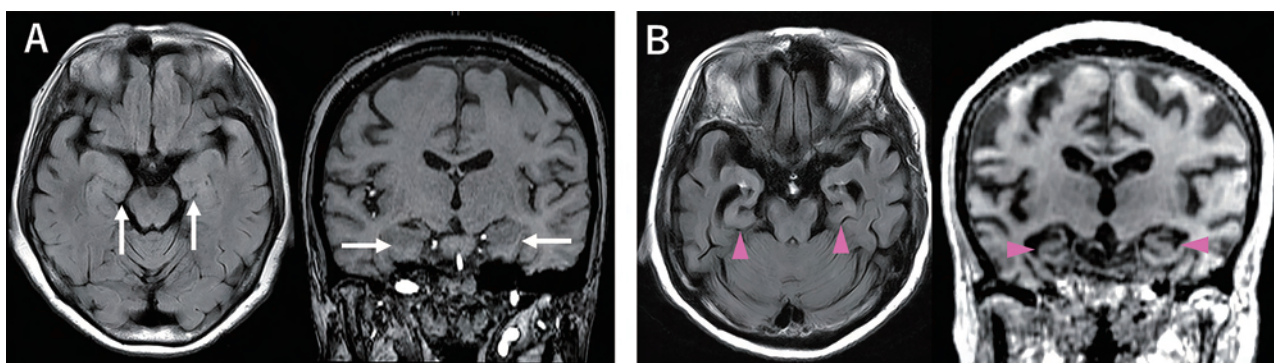


図1. A 健常者, B アルツハイマー病の症例の頭部 MRI

A では海馬や海馬傍回の萎縮がみられない (矢印)。一方, B では脳萎縮があり, 海馬や海馬傍回の萎縮が強く認められる (矢頭)。

を解析できる。同ソフトウェアでは以下のような流れで脳の MRI 画像が解析される。①解析対象となる灰白質の部位を抽出する。②被検者の脳の形態を標準脳に合わせ込む。③健常者と比べて萎縮が強い部位がカラーで表示され, 内側側頭部 (海馬を含む) の萎縮が数値化され, 表示される。このような画像統計解析手法を用いた評価が診断に有用である。

脳血流シンチグラフィ

認知症の画像検査の一つである脳血流シンチグラフィは脳の機能をみる検査であり, 機能画像に分類される⁷⁾。血流によって脳に運ばれ, 脳に取り込まれる放射性薬剤を注射する。脳に取り込まれた薬剤から出る放射線をガンマカメラで撮影する。血流の多い部位は取り込みが高く, 血流が少ない部位は取り込みが低く写る。脳血流シンチグラフィの評価においても画像統計解析の手法が用いられている。3D-SSP や SPM といったプログラムを用いて個々の症例の脳機能情報を標準脳に合うように変形して統計解析が行われる^{8,9)}。アルツハイマー病では頭頂葉, 後部帯状回・楔前部にて血流が低下する。レビー小体型認知症では頭頂葉, 後部帯状回・楔前部や後頭葉にて血流が低下する。画像処理・統計解析ソフトウェアである Z-Graph 解析 (AZE) では, 被検者の頭頂葉や後部帯状回・楔前部の血流低下が正常群と比べてどの程度であるのかが数値化, グラフ化できる (図2)。脳血流シンチグラフィにおいても画像統計解析手法を用いた評価は診断に有用とされ, 実臨床においてはその結果は参考にされている。

アミロイド PET

アルツハイマー病の患者の脳ではどのような変化が生じているのか。神経病理学的特徴としては, 大脳皮質における神経細胞の著しい脱落, アミロイド斑 (老人斑) と神経原線維変化 (タウ蛋白) の沈着がある。これらの脳内の変化は脳の形態萎縮よりも早く, 臨床症状の発現の10~20年前から既に始まっていることが最近の研究により分かっている¹⁰⁾。アミロイド β が集簇し形成されたプラークに対して高い親和性と特異性を有する PET 薬剤が開発されている。日本ではアミロイド PET 薬剤を院内製造する3つの自動合成装置が医療機器として承認され, F-18フルテメタモル (ビザミル静注: 日本メジフィジックス社) と F-18フロロベタピル (アミヴィッド静注: 富士フイルム富山化学) の2つの PET 薬剤が医薬品としての製造販売承認を取得しており, 今後の保険収載が期待される。アミロイド PET では, これまでは死後の剖検でしか確認できなかった脳内のアミロイド斑を非侵襲的に可視化できる。図3は F-18フルテメタモルを用いたアミロイド PET の画像である。判定基準は, 視覚評価にて脳の以下の5部位のうち1部位でも陽性であれば, 「陽性」とする。①前頭葉, ②後部帯状回・楔前部, ③外側側頭葉, ④頭頂葉, ⑤線条体の5部位である。図3の A と B のうち, どちらがアルツハイマー病の可能性が高いか。A の症例で脳への集積が高く, 陽性と判定され, B の症例では陰性と判定される。A の症例がアルツハイマー病の可能性が高い。この視覚評価を補助するソフトウェアも開発されている。画像処理・統計解析ソフトウェアである CortexID Suite (GEヘルスケア) を用いると, 脳の各部位への取り込みが正常データベー

スと比べてどの程度多いかを自動算出でき、より客観的な評価が可能となる（図4）。この図4の症例のように

薬剤の取り込みが多い場合に集積陽性と判定される。これはアミロイドβの脳内蓄積を反映し、アルツハイマー

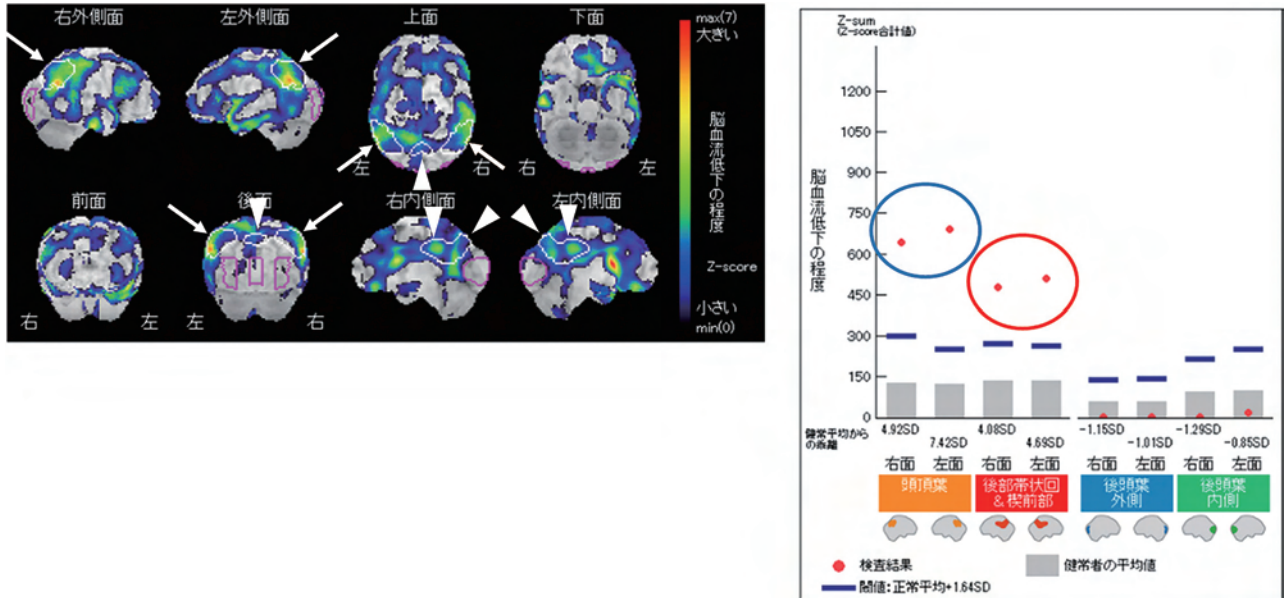


図2. Z-Graph（画像処理・統計解析ソフトウェア、AZE）

頭頂葉の血流低下を認める（矢印）。後部帯状回・楔前部の血流低下も認める（矢頭）。

頭頂葉（青丸）及び後部帯状回・楔前部（赤丸）の血流低下の程度が健常者の平均値とかけ離れていることが分かる。

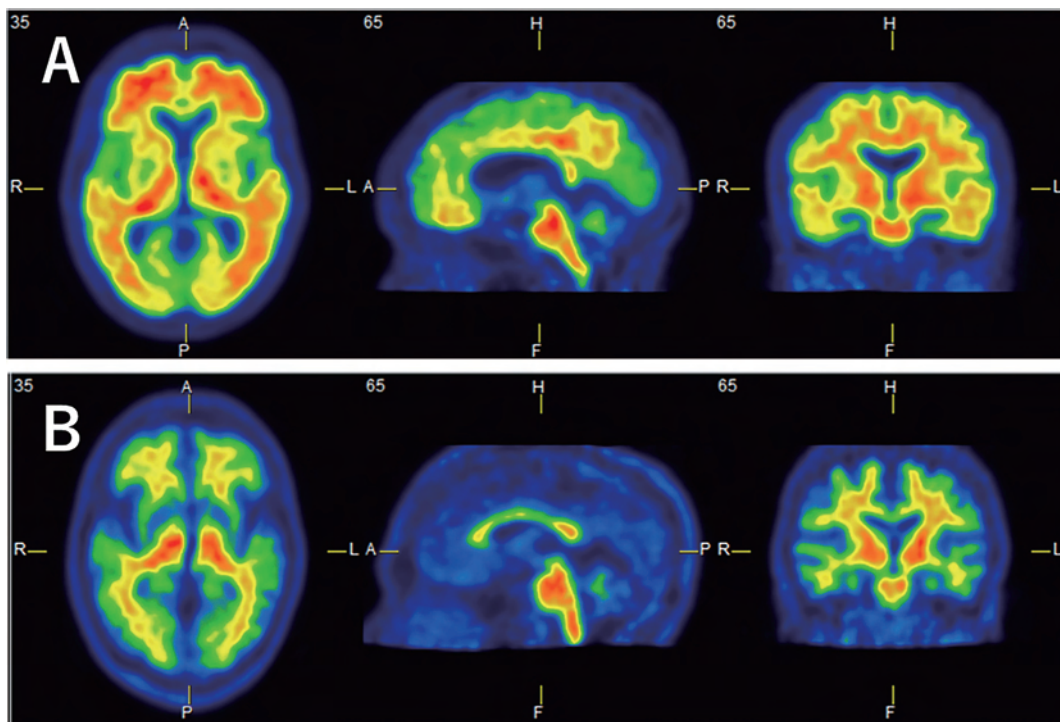


図3. A 集積陽性、B 集積陰性の症例のアミロイドPET

A では脳への集積が強く、集積陽性と判定され、アミロイドβ沈着が示唆される。アルツハイマー病を支持する所見である。

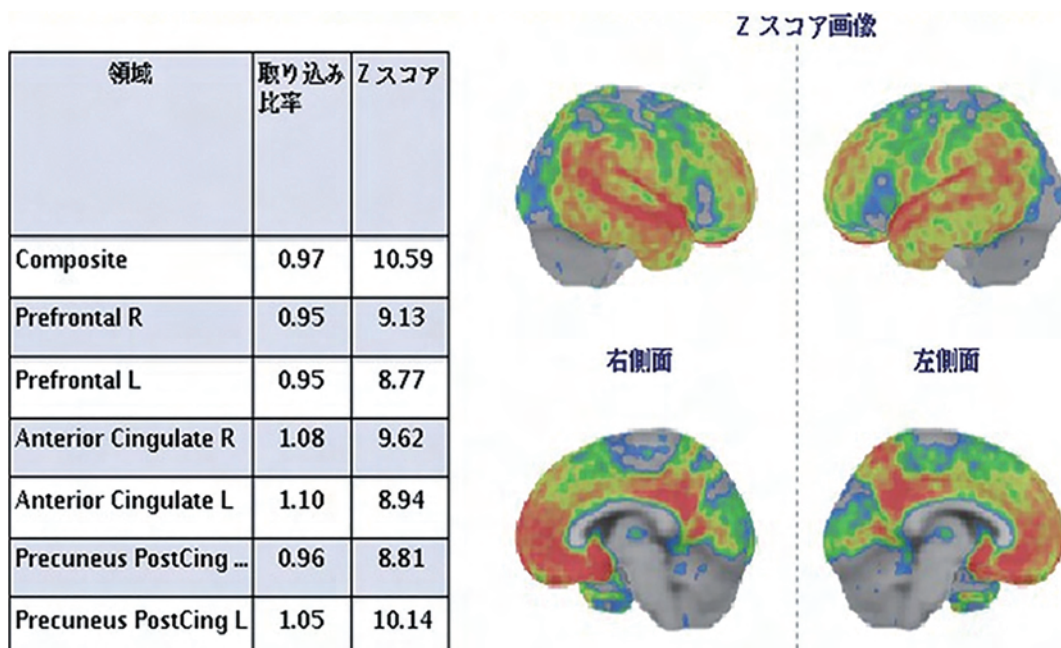


図4. CortexID Suite (画像処理・統計解析ソフトウェア, GEヘルスケア)
 脳の左右各部位への集積が数値化でき、それが正常データベースと比べてどの程度高いかが自動算出される。視覚評価の補助ツールとして用いられる。この症例では各部位への集積は非常に高い値となっている。

病を支持する所見である。しかし、これには注意点がある。健常者でも20から30%の陽性者が存在し、これは剖検脳の報告とも一致する¹¹⁾。また、健常者の陽性所見はアルツハイマー病発症の危険因子であるが、発症しない人もいる¹²⁻¹⁴⁾。

おわりに

認知症を画像検査のみで診断できるものではないが、有力な補助ツールとしての重要性が広く認められてきている。CT、MRIでは頭蓋内の器質的疾患の有無を確認でき、脳腫瘍や慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症といった治療可能な疾患の有無、さらには大脳の萎縮、特にMRIでは海馬の萎縮をより詳細に評価することが可能である。I-123などの放射性同位元素を標識した化合物を用いた脳血流シンチグラフィでは脳の血流分布を画像化でき、さらに統計学的手法を用いて各症例のSPECT画像を定位脳座標系標準脳図譜上に変換し、正常データベースと比較することで血流低下部位を客観的かつより正確に描出できる。I-123 MIBGを用いた心筋シンチグラフィやI-123イオフルパンによるドパミントランスポーターシンチグラフィも神経伝達機能を画像化でき、認知

症の診断に寄与する。また、アミロイドβ沈着というアルツハイマー病の最早期のイベントを非侵襲的に検出できるアミロイドPETも一般的な検査になりつつある。これらの画像検査を行うことで認知症の診断精度の向上が図られている。このように画像診断の進歩によってアルツハイマー病の早期の診断や鑑別が徐々に可能になってきている。現在のところ根本治療薬はないが、症状を改善したり進行を遅らせたりする治療薬はあり、早い段階での診断、そして治療・介入の重要性は変わらない。

文 献

- 1) 内閣府：令和元年版高齢社会白書. 2019
- 2) 朝田隆：厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」平成23年度～平成24年度総合研究報告書. 2013
- 3) Mendez, M. F., Cummings, J. L.: Dementia: A Clinical approach. 3rd ed., Butterworth/Heinemann, Philadelphia, 2003, pp.1-12
- 4) 認知症疾患診療ガイドライン作成委員会編：認知症疾患診療ガイドライン2017. 日本神経学会監修, 医

- 学書院, 2017
- 5) McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman B.T., *et al.* : The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, **7** : 263-269, 2011
 - 6) Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., *et al.* : Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease : the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.*, **13**:614-629, 2014
 - 7) 西村恒彦 : 最新脳 SPECT/PET の臨床. 3 版, メジカルビュー社, 東京, 2012, pp. 2-8
 - 8) Friston K. J., Holmes A. P., Worsley K. J., Poline J. P., *et al.* : Statistical Parametric Maps in Functional Imaging, A General Linear Approach. *Human Brain Mapping.*, **2** : 189-210, 1995
 - 9) Minoshima, S., Frey, K. A., Koeppe, R. A., Foster, N. L., *et al.* : A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med.*, **36** : 1238-1248, 1995
 - 10) Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., *et al.* : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, **7** : 280-292, 2011
 - 11) Aizenstein, H. J., Nebes, R. D., Saxton, J. A., Price, J. C., *et al.* : Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol.*, **65** : 1509-1517, 2008
 - 12) Morris, J. C., Roe, C. M., Grant, E. A., Head, D., *et al.* : Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch Neurol.*, **66** : 1469-1475, 2009
 - 13) 松田博史, 朝田隆 : 見て診て学ぶ認知症の画像診断. 2 版, 永井書店, 大阪, 2010, pp. 179-189
 - 14) Jack, C. R. Jr., Lowe, V. J., Weigand, S. D., Wiste, H. J., *et al.* : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain.*, **132** : 1355-1365, 2009

Imaging examinations for dementia today

Yoichi Otomi

Department of Radiology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

In this article, we describe the various diagnostic imaging examinations currently used for evaluating dementia, with a focus on Alzheimer's disease. There are many diseases that cause dementia, and Alzheimer's disease is a typical disease, accounting for about 67.6% of dementia cases in patients ≥ 65 years old. Naturally, it is not possible to diagnose dementia based on an imaging examination alone, but the importance of such examinations as powerful auxiliary tools has been widely recognized. Computed tomography and magnetic resonance imaging can confirm the presence of intracranial diseases, such as brain tumors, chronic subdural hematoma, normal-pressure hydrocephalus and other treatable diseases, as well as cerebral atrophy. Brain perfusion scintigraphy using compounds labeled with a radioisotope, such as ^{123}I , can visualize the blood flow distribution in the brain. After the non-linear transformation to Talairach's standard brain coordinates, comparing it with a normal database, it is possible to objectively and accurately depict the site of blood flow reduction. Cardiac scintigraphy using ^{123}I -MIBG and dopamine transporter scintigraphy using ^{123}I -ioflupane can also visualize neurotransmitter functions and contribute to the diagnosis of dementia. Amyloid positron emission tomography, which can noninvasively detect the earliest event of Alzheimer's disease (amyloid β deposition) is also becoming a common imaging examination. With these imaging examinations, the accuracy of diagnosing dementia is improving. Thus, the early diagnosis and differentiation of Alzheimer's disease are gradually becoming possible thanks to advances in diagnostic imaging. There is currently no fundamental treatment for Alzheimer's disease, but treatments are available that improve the symptoms or slow progression, so the early diagnosis and treatment/intervention remains important.

Key words : Alzheimer's disease, dementia, amyloid PET

特集：新しい時代の医療を拓くー診断と治療法の最前線ー

神経難病とゲノム医療

瓦井 俊孝

徳島大学大学院医歯薬学研究部医科学部門内科系臨床神経科学分野・講師

(令和元年10月28日受付) (令和元年11月25日受理)

ヒトの遺伝情報の解析技術は飛躍的に進歩し、遺伝性疾患や希少難病の原因解明に役立っている。その技術を応用して、診断のついていない患者さんの遺伝情報から診断を確定するという試みが日本でも行われるようになった。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) においてアイラッド (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD: 未診断疾患イニシアチブ) が構築された。徳島大学病院は、2019年度から拠点病院としてアイラッド事業に参加しており、未診断の患者さんの遺伝子解析を依頼して実際に診断が確定した症例もある。今後、さらなる遺伝子研究の進歩により分子レベルでの病態解明が可能となり、神経難病でも最適化医療が行われる可能性がある。一方、遺伝カウンセリングは遺伝一般および検査結果に関して正しく理解すること、さらに意思決定を支援するにあたり重要な役割を果たす。

単一遺伝子病と多因子遺伝病

単一遺伝子病はメンデル遺伝病とも呼ばれており、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X染色体連鎖劣性遺伝といった遺伝形式をとる、いわゆる遺伝病であり原因遺伝子は一つであり遺伝子診断が可能な疾患である。例えばハンチントン病、Wilson病、Duchenne型筋ジストロフィーといった疾患である。一方、多因子遺伝病とは、多数の易罹患性遺伝子と環境因子 (生活習慣) の影響で発症する疾患で非メンデル型遺伝形式をとる。疾患で言えば、高血圧症、糖尿病、アルツハイマー病といったありふれた病気である。易罹患性遺伝子としてはアル

ツハイマー病におけるアポリポ蛋白イプシロン4がよく知られている。疾患発症とは関係はないが³、薬剤の副作用と関係する Human leukocyte antigen (HLA) なども明らかになっている。

単一遺伝子病は、1980年代より大家系を集めて疾患遺伝子が染色体のどの部分に含まれているかを多型性マーカーを使って絞り込むというポジショナルクローニングが行われてきた。2000年代後半頃より、次世代シーケンサーによる遺伝情報解析の進歩により、全てのゲノム情報を Sequence-by-Synthesis 法 (SBS 法) により解読できるようになった。さらにバイオインフォマティクス解析の進歩により、少数の罹患者の遺伝情報から疾患発症の原因である遺伝バリエントを同定することが可能になった。エキソンのみならずイントロンを含めた遺伝情報、RNA シークエンス解析による転写産物のシーケンズ解析が可能になった。この技術は基礎医学研究のみならず、臨床診断の確定にも役立つようになった。このような遺伝子技術の発達により診断に至るスピードアップが可能になった。これまで臨床診断において遺伝疾患が疑われた場合、候補遺伝子を挙げて解析する手法が取られていた。しかし、次世代シーケンサーにより全ゲノム遺伝情報を解析し、そのデータから診断を確定することが可能になった。2014年にアメリカで未診断患者の診断を遺伝情報からつけるという Undiagnosis Disease Network (UDN) が組織された。2015年に日本において、AMED 事業の中に未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD): アイラッド) が構築された^{1,2)}。徳島大学病院は2016年に

四国高度協力病院に選ばれ、さらに2019年度からは拠点病院に選ばれ本事業に参加している。また、国立病院機構徳島病院、徳島赤十字ひのみね総合療育センター、独立行政法人国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センターには協力病院として参加して頂いている [図1]。

バリエーション (病的変異と遺伝子多型)、臨床的意義不明のバリエーション (VUS)

遺伝子解析により数万の規模で塩基配列の変化 (バリエーション) が見つかる。もちろん、全てのバリエーションが疾患発症に関係している訳ではない。一塩基もしくは数塩基のバリエーションが疾患発症に関与していると考えられ、

残りのバリエーションは疾患発症とは関係のない遺伝子多型と考えられる。しかし、その判別には遺伝情報の蓄積、さらには生化学的な解析が必要な場合があり、臨床的意義不明のバリエーション (Variant of Unknown Significance: VUS) とされている。従って、遺伝情報を全て解析できても診断に繋がるバリエーションが見つからないことは珍しくない。疾患発症に関係しているバリエーションを同定するには、①同バリエーションにより類似した表現型を呈しているという報告があること、②生化学的な解析が行われ異常な生化学的反応が生じることが証明されていることなどが必須条件となる。上記で述べたバイオインフォマティクス解析は強力なツールではあるが、VUSと疾患関連バリエーションを区別するには限界があることがある。

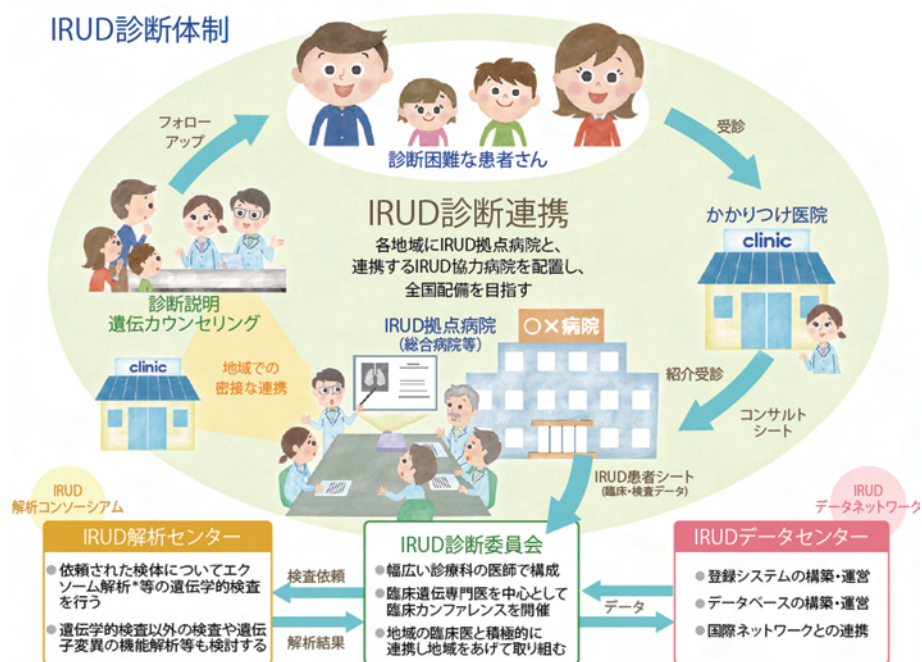


図1 診断困難な症例を IRUD 拠点病院（徳島大学病院）、IRUD 協力病院（国立病院機構徳島病院、徳島赤十字ひのみね総合療育センター、独立行政法人国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センター）に紹介して頂く。診断委員会において、遺伝性疾患の可能性があるのか、遺伝学的検査の対象になるのかを検討する。解析対象となる場合、遺伝カウンセリングを行い、インフォームドコンセントを取得する。およそ 20 mL の採血を行い解析センターに送付する。およそ 4 ヶ月後に解析結果が送付されてくる。現在、解析した 30% の症例で診断に関係するバリエーションが判明すると言われている。解析結果を診断委員会で検討し、症状（表現型）を説明するバリエーションなのかを検討する。症状を説明しうる場合、患者さんに再度遺伝カウンセリングを行い、結果を開示する。状況に応じてフォローアップの遺伝カウンセリングを行う。

予想していなかった変異が偶然に見つかる (incidental findings)

遺伝性疾患である可能性が高く、候補遺伝子をいくつか挙げて変異がないかを調べることが行われているが、偶然にも全く予想しなかった結果が得られることがある。例えば、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因遺伝子である BRCA1 に変異が認められた場合、高い確率で乳がん・卵巣がんが発症する可能性がある。本来は神経疾患の診断のために全ゲノム遺伝情報を解析したのであるが、予想しなかったがん発症遺伝子に変異が見つかるといった場合である。こうした偶然に発見された健康に重大な影響を及ぼす可能性のある所見は incidental findings と呼ばれている。遺伝学的解析を行う前の説明において、incidental findings に関しても知らせて欲しいかどうかを患者に確認する必要がある。

診断がついた症例

これまで徳島大学病院を受診し、未診断疾患イニシアチブに遺伝子解析を依頼した症例は 150 症例以上ある。この中で、診断が確定した症例は 18 あり、治療が行われた症例もある。

AIFM1 遺伝子変異による難聴・感覚性ニューロパチー症例

患者は60歳代男性である。生来健康であったが高校生頃より感音性難聴が出現する。30歳ころより四肢、体幹、顔面を含む感覚異常が出現、特に深部感覚が強く障害され、歩行が困難となる。四国の主要な病院を受診するも原因が分からないままであった。遺伝カウンセリングを行い、書面で同意を得た後に未診断疾患イニシアチブに遺伝子解析を依頼した。X 染色体にマッピングされている遺伝子 AIFM1 にこれまで報告されていないミスセンスバリエーションが見つかった。一方、これまで遺伝性末梢神経障害を呈する原因遺伝子には変異は認められなかった。臨床症状、筋生検所見、好気性運動負荷試験、バイオインフォマティクス解析、これまで報告されている表現型を検討した結果、疾患発症の原因バリエーションと判断し

た³⁾。AIFM1 蛋白質はミトコンドリアに局在し、酸化反応やアポトーシスに関与する蛋白質である。ビタミン B2 と結合し機能を発揮することが分かっている。AIFM1 変異症例で脳症を呈した症例で、ビタミン B2 投与が症状改善に有効であったという報告があり、本症例でも投与を開始した。半年以上にわたるビタミン B2 投与の結果、異常感覚の軽減が得られている。早期に発見されてビタミン B2 投与が行われていたら、症状進行を抑えられていた可能性がある。AIFM1 関連疾患は X 染色体連鎖劣性遺伝形式をとるため、血縁者の女性がキャリアとなる可能性があり、その点も遺伝カウンセリングにおいて説明した。

GLUT1 遺伝子変異による運動誘発性ジスキネジア

発端者は60歳代女性で50歳過ぎより痙性斜頸が出現しており、ボツリヌス治療を受けている。頭部 MRI で基底核に異常信号病変が認められていた。Wilson 病も鑑別診断と考えられ、肝生検を受けたが診断は確定していなかった。長男は中学生頃より下肢に異常肢位が出現、脳波異常も認められ、てんかんとして治療を受けていた。発端者において全エクソーム解析を行ったところ、Wilson 病の原因遺伝子である ATP-7B には変異は認められず、運動誘発性ジスキネジアの原因遺伝子である GLUT-1 にミスセンスバリエーションが認められた。このバリエーションは、運動誘発性ジスキネジア患者においても報告されており、本症例におけるジストニアと関連があるのではないかと考えられた。もう一度、発端者ならびに長男に話を聞いたところ、運動負荷後に痛みを伴わない足関節の内反が出現し、歩行困難となったとのことであった。治療としてアストロサイトにおいてグルコースが細胞内に取り込むことができないことからケトン食治療が行われている。発端者および長男に栄養士よりケトン食治療の指導を行った。この症例のように、遺伝情報から表現型(症状)の再評価を行うこと(reverse phenotyping)は必須である。

また、予想しなかった結果が得られ、クライアントに丁寧なカウンセリングのフォローアップが必要になった症例もある。

PTEN 遺伝子変異による Cowden 症候群

発端者は10代の女性で、正常分娩であったが、成長の過程で巨頭症、小脳片側肥大が認められるようになった。また、自閉症スペクトラム、解離性障害と診断され精神科でフォローされていた。病気の原因が不明であるために、IRUDでの解析を希望された。遺伝学的解析の結果、PTEN 遺伝子に既報告の変異が見つかり PTEN 遺伝子関連疾患 (Cowden 症候群) と診断された。皮膚・粘膜、消化管、乳腺、甲状腺、中枢神経、泌尿生殖器などに良性の過誤腫性病変が多発する疾患でもあり、集学的に定期的なフォローアップが必要になった症例である。

正しい理解のためには遺伝カウンセリングは必須

遺伝情報解析技術の発達により、希少疾患の原因バリエーション同定、原因遺伝子の同定、治療薬開発への貢献など数多くの可能性がある。しかし、遺伝情報の特殊性から必ず遺伝カウンセリングが検査前後で行われることが必要条件となっている。遺伝情報には、生涯変化しないという普遍性、将来の発症を予測できる可能性(予測性)、家系で共通の情報を有するという共有性がある。また、遺伝情報は曖昧で不確実であることがあり、その理解が重要であり、遺伝カウンセリングの重要性は高まっている。遺伝情報を正しく理解するには、クライアントに認知に偏りがないように説明する必要がある。そして、共感的理解をして相談者(クライアント)の背景、理解度を考慮しつつ意思決定の援助を行うことが必須である^{4,5)}。

遺伝学的検査の目的として、①すでに発症している患者の診断が目的の場合、②非発症保因診断、発症前診断、出生前診断(いわゆる新型出生前診断:母体血胎児染色体検査(NIPT)や着床前診断)が目的の場合、③未成年者など同意能力がない者を対象とする場合、④薬理遺伝学検査、⑤多因子疾患の遺伝学的検査(易罹患性診断)などが挙げられる。それぞれの目的に合うようにカウンセリングを行うのであるが、技術的に可能か、倫理的問題はないか、クライアントにとってのメリット・デメ

リットを説明する必要がある。出生前診断、保因者診断、発症前診断の場合、各医療施設で設置されている倫理委員会での検討も必要となる。現在、新型出生前診断において、需要数の増加より十分なカウンセリングを受けずに検査を受ける事態が生じており社会問題となっている⁶⁾。

まとめ

遺伝子解析技術の発達により診断に関連する情報が短期間で得られる時代になった。診断のみならず治療法開発への道筋にもつながる可能性がある一方、検査を受ける側は結果を正しく解釈することが必須であり、検査の前後での遺伝カウンセリングは重要な役割を果たす。

謝辞

徳島大学病院を拠点病院とする IRUD 事業は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の難治性疾患実用化研究事業、研究開発課題名:「未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Disease (IRUD)): 希少診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」代表:水澤 英洋理事長, 研究開発分担者:瓦井 俊孝」により助成金を受けて行われております。また本事業を進めるにあたり徳島大学 IRUD 事務局の三原佳美様、徳島大学病院臨床遺伝診療部の宮本容子様、吉田友紀子様にも深謝します。

文献

- 1) Adachi, T., Kawamura, K., Furusawa, Y., Nishizaki, Y., *et al.*: Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD): towards an end to the diagnostic odyssey. *Eur J Hum Genet.*, 9: 1025-1028, 2017
- 2) Adachi, T., Imanishi, N., Ogawa, Y., Furusawa, Y., *et al.*: Survey on patients with undiagnosed diseases in Japan: potential patient numbers benefiting from

- Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD). *Orphanet J Rare Dis.*, **13** : 208, 2018
- 3) Kawarai, T., Yamazaki, H., Yamakami, K., Tsukamoto-Miyashiro, A., *et al.* : A novel *AIFM1* missense mutation in a Japanese patient with ataxic sensory neuronopathy and hearing impairment. *J Neurol Sci.* 2019, paper in press
- 4) 佐藤孝道：遺伝カウンセリングワークブック．中外医学社，東京，2000
- 5) 千代豪昭：遺伝カウンセリング－面接の理論と技術．医学書院，東京，2000
- 6) 日本産科婦人科学会倫理委員会母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する検討委員会：母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針，2013

Intractable neurological diseases and Genome medicine

Toshitaka Kawarai

Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, 3-18-15, Kuramoto-cho, Tokushima city, Japan

SUMMARY

Development of techniques in genetic analysis can accelerate a discovery of genetic defects and contribute to uncovering the molecular pathogenesis in hereditary diseases, including rare and intractable neurological disorders. These techniques can be applied for clinical diagnosis in patients with undiagnosed diseases. In 2015, Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD) was established in Japan. Tokushima University Hospital has engaged in the project since 2015. To date, more than 150 cases recruited in the institute have been subject to the genetic analysis in IRUD, and genetic defects associated with phenotype have been revealed in 18 patients. Optimal medication would be conducted based on the genotypes in near future. Considering the specificity of genome information in person, genetic counseling is indispensable pre- and post-analysis.

Key words : intractable neurological disorders, genome medicine, development of genetic analysis, Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD), genetic counseling

先天性疾患とゲノム医療

—第259回徳島医学会学術集会市民公開シンポジウムより—

郷 司 彩

徳島大学大学院小児科学分野

(令和元年11月6日受付) (令和元年12月4日受理)

はじめに

生まれてきた新生児が100人いると、そのうち3から5人は何らかの病気を持って生まれてくると言われている。生まれた時から持っている病気のことを「先天性疾患」と言い、その原因はさまざまである。先天性疾患には、ダウン症候群のような染色体の変化によるもの、単一の遺伝子の変化によるもの、いくつかの因子や環境が影響しているもの（多因子遺伝）、アルコールやタバコ、薬剤などの環境や催奇形因子が影響しているものなどがある。その疾患の原因を知ることにより、今後の治療に役立てることができる。最近では次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子の情報による診断や治療（ゲノム医療）が日本においても急速に普及している。その一環として、日本医療研究開発機構が主導する未診断疾患イニシアチブ（IRUD）があり、未解明の疾患の原因遺伝子が解明され、その診断や治療が進むことが期待されている。

一方で、遺伝学的知識は膨大で複雑であるがゆえに、家族に遺伝学的な情報をわかりやすく提供し、共有する場所が必要となっている。このため、遺伝カウンセリングを通して、家族と疾患についての遺伝学的な情報を共有することにより、より診療をスムーズに行うことが重要となる。又、家族と患者会などをつなげることにより、養育や教育の現場からも家族を支えるサポートの方法を示すことができる。本稿では、先天性疾患におけるゲノム医療の関わりについて、遺伝学の基礎から臨床現場まで含めて言及する。

1. 「遺伝」と「遺伝子」

「遺伝」という言葉は「親の体質が子に伝わること」

を意味する。私たち人では、親から顔かたち、体つきのほか、性格や病気のなりやすさも遺伝する。つまり、「遺伝」は人の体や性格の基本的な部分の形成に重要な役割を持っている。一方「遺伝子」というと、「遺伝を決定する小単位」という意味を持つ。遺伝子はDNAから構成されており、それが連なって染色体という構造を作り細胞の中に入っている。

人の体は60兆個の細胞でできており、その一つ一つの細胞の中に核があり、その中に46本の染色体がある。この染色体は紐解いていくと2メートルくらいの長さになり、その中に2万数千個の遺伝子がある。DNAはdeoxy-nucleotideが多数結合してつくる二重螺旋構造の極めて大きな高分子物質である。その構成単位である nucleotide は、糖の一種である deoxyribose とリン酸および塩基からなっている。塩基には adenine(A), Guanine (G), Cytosine(C), Thymine(T) の4種があり、3個の塩基が1組となって1つのアミノ酸を規定している。この塩基配列に遺伝情報がコードされており、遺伝子がタンパク質を作って、これが神経や、筋肉、酵素など、体のありとあらゆるものを作る。このため遺伝子は「体の設計図」と呼ばれる。

子は両親からそれぞれ一本ずつ染色体を引き継ぐが、この親から子への世代が変わる過程で、丸々同じ染色体が引き継がれるわけではなく、少しだけ変化する場所がある。この変化は1世代受け継がれることで、だいたい千塩基に一個変化していると言われ、このことを1塩基多型 (Single nucleotide polymorphism : SNP) という。また、ゲノム配列が1 Kb 以上まとまった単位で変化することを、コピー数バリエーション (Copy Number Variant : CNV) といい、これらの変化によってヒトはゲノムの多様性を獲得している¹⁾。しかし、このような変化の生じた配列上に遺伝子が乗っていた場合、その遺伝子コピー

数には変化が生じる。そして、その遺伝子の変化によってさまざまな病気が発生するのである。

2. 先天性疾患の種類

すべての病気の原因は遺伝的要因と環境からくる要因の両方の影響を受けていると言える(図1)。そして、遺伝的要因が大きく関わっている疾患を単一遺伝子疾患といい、小児期から発症する病気が多いことが特徴と言える。一方で、中毒や感染症などは、その人に遺伝的な背景が少しは関係しているかもしれないが、ほとんど環境の要因であると言われている。事故や怪我などはほぼ環境要因であると言える。

先天性疾患は染色体の変化によるもの、単一の遺伝子の変化によるもの、いくつかの因子や環境が影響しているもの、アルコールやタバコ、薬剤などの環境や催奇形因子が影響しているものなどがあり、新生児の100人中3から5人は何らかの病気をもっていると言われている¹⁾。先天性疾患の原因内訳としては、多因子遺伝が40%と最多であり、以下に染色体異常が25%、単一遺伝子異常が20%、その他コピー数バリエーションや環境因子が続く(図2)。この中にはいずれの検査でも証明できないものも含まれており、遺伝学的検査を行ったからといって必ずしも診断が確定できるわけではない²⁾。IRUDにおいても現在での遺伝学的解析による診断率は36.9%とそれほど高くはないが、徐々に診断はつくようになってきている³⁾。この数字をどう考えるかは患者や家族次第ではあるが、遺伝学的な検査をする際には、前もって家族に必ずしも診断がつかうわけではないことを説明しておく必要がある。

3. 染色体異常症

ヒト染色体は1番から22番までの常染色体を2本ずつと女性ならXX、男性ならXYの性染色体を併せて計46本の染色体を持っている。主に番号の小さい染色体の方が大きいとされているが、遺伝子含有量はランダムであり、13, 18, 21番は遺伝子の含有量が少ない¹⁾。出生時の全染色体異常の発生頻度は症状を認めないものも含めると150人に一人程度で決して少なくない。そのうち、染色体の数的異常は260人に一人、常染色体の異数性は700人に一人、性染色体の異数性は500人に一人とされている³⁾。通常、分離異常は25-50回の減数分裂に1回

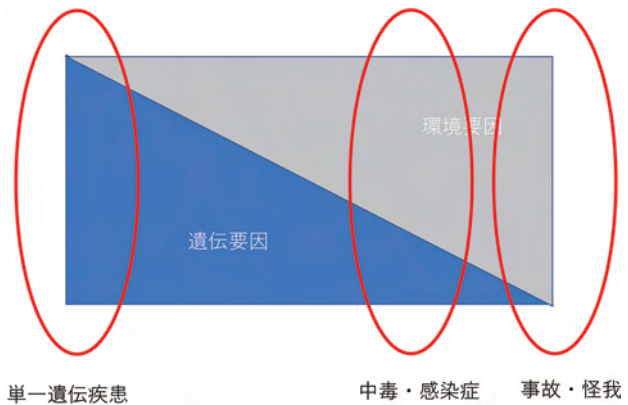


図1：遺伝的要因と環境要因

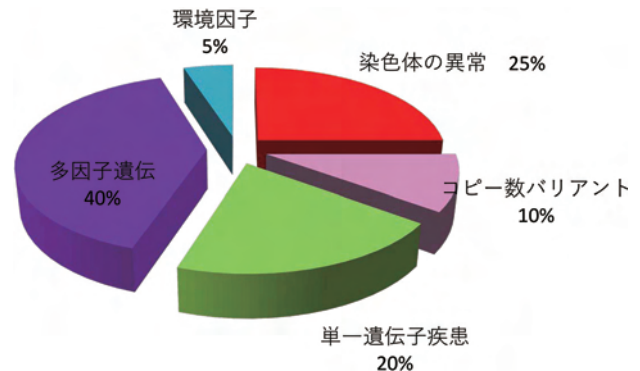


図2：先天性疾患の原因内訳

発生するとされ、母の加齢に伴い頻度が増加し、過剰染色体の多くは母由来である。また、その発生の多くは第1減数分裂由来であるとされている⁴⁾。先に述べたように、13, 18, 21番染色体は遺伝子の含有量が少ないため、トリソミーであっても出生が可能である⁵⁾。このため、染色体の数的異常を持つ出生児の約70%を占める。また、8, 9, 14, 22番染色体もトリソミーモザイクであれば出生が可能である。

一方で、染色体の構造異常を持つ児は370人に一人程度おり、均衡型構造異常や不均衡型構造異常がある。均衡型構造異常の場合は、通常無症状であるが、不妊症の精査の過程や、子に不均衡型構造異常が確認された際に気づかれることが多い。不均衡型構造異常の場合は、成長障害や発達遅滞、形態異常を認めることが多く、これらの症状を認めた際に染色体検査を行うことで確認される。染色体の構造異常の原因としては、内的なDNAの修復の中止や、放射線、化学物質への暴露などにより、2本鎖DNAの切断や修復のエラーが起こることによる。

染色体異常は変化のサイズが大きいものはG分染法やサブテロメア FISH 法で確認できるが、微細な構造異常についてはそれらの検査では検出できず、マイクロアレイ染色体検査などが必要となる。

4. 単一遺伝子病

いわゆる「メンデル遺伝病」であり、有名なメンデルの遺伝の法則で説明できる疾患である。メンデルの法則とは 1. 優劣の法則 2. 分離の法則 3. 独立の法則のことであるが、基本的にはこの法則に基づいて遺伝する。人の体には2万数千個の遺伝子があるが、その内の一つの遺伝子の異常で発症する。遺伝様式によりメンデル遺伝病は主に常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、そしてX連鎖性遺伝の三つに分けられている。血友病や多くの代謝性疾患、筋ジストロフィーなどの神経筋疾患がこれに含まれる。

常染色体優勢遺伝病では、上の世代から伝えられる場合と、突然変異による場合があり、突然変異は父親の年齢が高くなると起こりやすいという統計がある。これは父親の精子が遺伝子をコピーして再生されるため、分裂の過程でエラーが起こりやすいためと言われている。常染色体劣性遺伝病では、両親ともに保因者であることが多い。劣性遺伝病は1万から10万人に一人の割合で起こることが多いが、例えばその疾患が4万人に一人の発症率であった場合、保因者は100人に一人の頻度となる。つまり、まれな疾患であっても保因者の頻度は決して低くない。このことより、人は誰でも何らかの病的遺伝子を数個持っていることになり、保因者である自分たちの責任であると考えてしまう両親には重要な情報である。X連鎖性遺伝病の場合には、変異遺伝子のヘミ接合体が生存できるものと、それが致死的になるものがある。ヘミ接合体が致死的なものは、患者は全てヘテロ接合体の女性となる。X連鎖性遺伝病の場合、病気となる遺伝子を伝えるのは母親となるため、患者の病気の原因を母親の責任とみなされてしまう傾向がある。しかし、その他の疾患同様に、たまたまその病気の原因遺伝子がX染色体上にあっただけであり、母親の責任ではないことを理解してもらう必要がある。

単一遺伝子疾患の遺伝子を特定することにより、その疾患がどの遺伝形式で遺伝するか、予想することができる。また、その疾患の浸透率なども把握できる可能性がある。遺伝子を特定することにより、今後の治療方針や

近親者に対しての再発率の予測に役立ち、患者の家族の負担を減らすことができるかもしれない。また、同じ遺伝子の変異を持つ患者の家族会等と接する機会を持つことで、養育や教育についても家族が相談する機会を持つことができるかもしれない。そして、同じ遺伝子変異を持つ疾患の患者が集まることにより、今後の治療に役立つ研究が進んでいく。このようにさまざまな点において、遺伝学的検査で単一遺伝子疾患の診断をつけることは重要であると言える。

5. 多因子遺伝病

多因子遺伝とは複数の遺伝因子と複数の環境因子が、その発現に関与している遺伝形質と定義され、複合形質や多遺伝子形質とも呼ばれる。形質としては身長や肥満、知能などがこれにあたり、疾患としては糖尿病や癌、高尿酸血症などが一般的である。小児領域での多因子遺伝病としては、自閉症や口唇口蓋裂、先天性心疾患、無脳症、幽門狭窄症、多指症などがあげられる²⁾。体の一箇所に形の異常が起こる単発奇形のほとんどは、多因子遺伝病と考えられている。

多因子遺伝である根拠としては、遺伝的要因が同じはずの一卵性双生児でも表現型が一致しないが、二卵性双生児あるいは同胞（兄弟姉妹）での再発率は一般人より高いことから、何らかの遺伝的要因が発症に関与していると推測される。例えば、口唇裂の一卵性双胎児一致率は38%であるが、二卵性の場合8%である（表）。これは、遺伝子共有が100%である一卵性双胎児においても一致率が100%になっていないことから、完全に遺伝的要因に起因するものでないことを意味している。しかし、遺伝子共有が50%である二卵性双胎児での発生率が8%であり一卵性双胎の一致率の方が高いことから、何らかの遺伝的関与も考えられる。このことは双胎児に限らず、家族集積性からも説明できる。多因子遺伝病の特徴は、

表：先天奇形の双胎児一致率

先天奇形	一卵性 (%)	二卵性 (%)
口唇裂 (口蓋裂合併を含む)	38	8
先天性股関節脱臼	51	5
内反足症	33	3
多指症	43	6
先天心奇形	7	3

単純なメンデル遺伝形式を取らず、家族集積性が見られることである。そして、血縁者の間で疾患感受性遺伝子が共有されていても表現型が一致するとは限らず、たとえ一卵性双生児であっても、表現型の不一致が見られる。また、発症率に性差が見られることもある。

多因子遺伝病の近親再発率を考える時、すでに罹患した近親の数が多いほど、また病気の程度が重いほど、その後の再発率が多いとされる。そして、発症率に性差がある場合、発症率の低い性の患者において、近親での再発率が高い。また、血縁関係に近いほど、同じ疾患に罹患する確率は高くなる。これは、易罹患性と閾値モデルで説明され、つまり再発率が高いということは、より多くの原因となる遺伝的罹患因子を持っているということになる。この考え方は、遺伝カウンセリングにおいて近親者の再発率を説明する上で重要である。

6. 今後の遺伝学的検査

先天性疾患の診断方法として、症状や所見の組み合わせから診断する phenotype-first の方法と、何らかの遺伝情報が原因であるとの仮説のもと、網羅的なゲノム解析から診断する genome-first の方法がある。次世代シーケンズやマイクロアレイ検査がまだ高額な検査であった時代には、臨床や研究では phenotype-first で検査を進めていくことが多かった。しかし技術的な発展により、網羅的な遺伝子診断として染色体マイクロアレイ検査や全ゲノムの1%を占めるエクソン領域を重点的に調べる全エクソーム解析 (Whole exome sequencing: WES) などが比較的高額な検査でなくなってきたため、genome-first で検査を進めていくことも珍しくなくなってきた。未診断疾患イニシアチブ Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD: アイラッド) は、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) により主導され、日本全国の未診断疾患患者に対して、遺伝子を幅広く調べ、その結果を症状と照らし合わせることで患者の少ない難病や、これまでに知られていない新しい疾患を診断しようとしている⁶⁾。IRUDでは、小児・成人それぞれの患者に対して遺伝学的解析結果等を含めた総合的な診断を提供する体制の構築を目指しており、基本的には次世代シーケンサーを用いた WES で、遺伝子の変化が原因と推測されるが、それまでの検査で未診断の状態にある患者の診断を行う。そして、その結果を治療や健康管理、また病態の解明のために用いている。遺伝学

的な検査が発展してきたとはいえ、日本において現段階で保険適応の対象となる遺伝学的検査は限られており、IRUDに依頼する機会が今後も増えると思われる。しかし、北米等では次世代シーケンサーを用いた検査は一般的な検査として運用されており、日本においても希少疾患の研究と治療を行う上で今後の課題となってくるだろう⁷⁾。

7. 小児診療における遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングとは、遺伝性疾患の患者や家族、又はその可能性のある人に対して、生活設計上の選択を自らの意志で決定できるよう臨床遺伝学的診断を行い、遺伝学的判断に基づき遺伝予後などの適切な情報を提供し、支援する行為であると定義される⁸⁾。遺伝カウンセリングにおいては、クライアントと遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、さまざまなコミュニケーションが行われ、この過程で心理的・精神的援助がなされる。遺伝カウンセリングは決して一方的な遺伝学的情報提供だけではないことに留意すべきであるとされている。

先天性疾患の患者を持つ家族にとって、まずは目の前にある疾患に対する治療について対応していくことが一番の優先事項になる。次にその原因に目を向けた時、遺伝医療の果たす役割は多い。遺伝学的検査を行うにあたって、患者の家族が基礎的な遺伝学的知識を初めから理解していることは非常に少ないため、遺伝カウンセリングでの丁寧な説明が重要となる⁹⁾。遺伝カウンセリングでは、まず初めにゲノムの基本情報や先天異常に関する疫学情報を提供することが多い¹⁰⁾。細胞、染色体、遺伝子の相互関係、大きさ、数のイメージを確認することは、検査の原理、結果、解釈や検出限界に対する家族の理解を深める上で有効である。常に、患者やその家族がどこまで理解しているか、家族にとっての問題点は何かを把握することが大切である。医療者は“家族とともに、遺伝的問題を考えている”という「積極的な傾聴」と「共感的な理解」が重要である²⁾。積極的な傾聴とは、相槌を打ったり視線を合わせたりするなど、言語的だけでなく非言語的コミュニケーションを用いて、家族が話を続けられるように援助することである。共感的な理解とは、相手を批判することなく受け止め、感情移入することなくそのまま理解することである。これらをもって家族との信頼関係を築き、遺伝診療部門が信頼で

きる場であると家族に感じてもらうことは、その後の家族の意思決定を効果的に後押しする助力となる。

先天性疾患の遺伝学的検査では、遺伝学的検査を行っても必ずしも診断がつくわけではない。IRUDの診断率が決して高くないことは、検査を行う前に家族に説明しておく必要がある。又、検査結果によっては診断が血縁者にも遺伝的問題をもたらす結果となるかもしれないことも、検査前に家族に伝えておくべきことである。しかし、正確な診断を目指すことにより、先回りした健康管理や、予後の予測、疾患特性を考慮した療育や教育、家族会の紹介、根拠に基づいた次子再発率の推定など、確かな情報を得られる可能性がある²⁾。このように、遺伝学的検査を行う上でのメリット、デメリット等について、前もって遺伝学的検査を行う前に遺伝カウンセリングで伝える意味は大きい。

さらに、遺伝学的検査の結果の解釈では、時に遺伝医療特有の留意点が含まれる。例えば、不均衡型転座を持つ児の片親が均衡型相互転座保因者であった場合、どちらの親由来かははっきりと伝ええないという選択肢もある。これは、検査をする前の遺伝カウンセリングで確認すべき項目である。又、未成年者である児の同胞に対しては、同胞の意志確認ができる年齢に達するまで遺伝学的検査を実地しないのが原則である。この場合、どの段階で検査を行うかの相談について、継続的な遺伝カウンセリングが必要となる。

おわりに

当院でも臨床遺伝診療部がチームとなって遺伝カウンセリング外来や遺伝カンファレンスを行っており、IRUDに検査を依頼する症例も増えている。遺伝学的検査についての患者家族の関心が高く、検査を希望することも多い。次子への影響を気にされて検査することも多いが、未診断の状態から何とか診断をつけて欲しいと考えて検査を希望することがほとんどである。患者やその家族にとって、長らく診断がつかなかった状態から、診断がつくということは、そのこと自体が大きくその後の生活上に影響を与えることもある。また、先天性疾患に

おいては非常にまれな疾患も少なくなく、医学の進歩に伴い新しい知見が得られることも多い。現段階で診断がつかなかったとしても、今後何らかの診断がつく可能性もあり、まだまだこれからの研究に期待できる分野である。一人でも多くの患者さんに、より良い生活を提供できるように、今後も遺伝医療の進歩を理解し、学んでいきたい。

文 献

- 1) Nussbaum, R., McInnes, R. R., Willard, H. F.: Developmental Genetics and Birth Defects. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 7th ed. Saunders, 2007/福嶋義光・監訳：発生遺伝学と先天異常. トンプソン&トンプソン 遺伝医学, メディカルサイエンスインターナショナル, 443-467, 2009
- 2) 吉橋博史：小児科診療における臨床遺伝医療と遺伝カウンセリングの位置づけ. 小児科診療, 7: 1035-1040, 2013
- 3) IRUD 3年間の実績： <https://www.amed.go.jp/program/IRUD/>
- 4) Genetic disorders and the fetus. 4th ed., 179-248, 1998
- 5) Gardner RJM. Chromosome Abnormalities and Genetic Counselling 4th Edition, NY, Oxford University Press 2011
- 6) Nussbaum, R., McInnes, R. R., Willard, H. F.: Introduction to Human Genome. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th ed., 3-20, 2016
- 7) 未診断疾患患者に対する網羅的遺伝子診断プロジェクト：IRUD 未診断疾患イニシアチブ <https://www.irud.jp>
- 8) 福嶋義光：遺伝カウンセリングの基本理念. 遺伝カウンセリングマニュアル 改訂第3版, 2-5, 2016
- 9) 難波栄二：希少難病の遺伝学的診断と小児神経領域の診療について. 脳と発達, 50: 183-188, 2018
- 10) 近藤達郎：先天性疾患の診断を伝える. 小児科診療, 7: 1061-1066, 2013

Genetics and Genomics of Congenital diseases

Aya Goji

Department of Pediatrics, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

Virtually any disease is the result of the combined action of genes and environment, but the relative role of the genetic component may be large or small. Among disorders caused wholly or partly by genetic factors, three main types are recognized: chromosome disorder, single-gene defect, multifactorial disease with complex inheritance.

In chromosome disorders, the defect is due to an excess or deficiency of genes located on entire chromosomes or chromosome segments. Single-gene defects are caused by pathogenic mutations in individual genes. The mutation may be present on both chromosomes of a pair or on only one chromosome of a pair. Single-gene defects often cause diseases that follow one of the classic inheritance patterns in families, autosomal recessive, autosomal dominant, or X-linked. Most such defects are rare, but single-gene disorders as a group are responsible for a significant proportion of disease and death. Multifactorial disease with complex inheritance describes the majority of diseases in which there is a genetic contribution, as evidenced by increased risk for disease in identical twins or close relatives of affected individuals, and yet the family history does not fit the inheritance patterns seen typically in single-gene defects. There appears to be no single error in the genetic information in many of these conditions.

Genetic counselors define and address the complex psychosocial issues associated with a genetic disorder in a family and provide psychologically oriented counseling to help individuals adapt and adjust to impact and implications of the disorder in the family. For this reason, genetic counseling may be most effectively accomplished through periodic contact with the family. In this article, I describe how genetics and genomics are applied to medicine today.

Key words : congenital diseases, inheritance, genetic counseling, IRUD, chromosome

特集：新しい時代の医療を拓く—診断と治療法の最前線—**遺伝性乳癌とゲノム医療について**

森本雅美, 竹原恵美, 笹 聡一郎, 青山万理子, 井上寛章,
鳥羽博明, 武知浩和, 丹黒 章

徳島大学大学院医歯薬学研究部胸部・内分泌・腫瘍外科

(令和元年10月30日受付) (令和元年11月11日受理)

遺伝性乳癌卵巣癌症候群は全乳癌の約5%を占める、常染色体優性の遺伝性腫瘍である。原因遺伝子として、DNA 損傷修復遺伝子である BRCA1 と BRCA2 が同定されており、乳癌や卵巣癌だけでなく、男性乳癌、膵臓癌、前立腺癌などを発症しやすいことが知られている。HBOC と診断された場合は、悪性腫瘍に対する適切な検診と予防が必要である。ハイリスクの乳癌検診には乳房 MRI 検査が有用とされている。乳癌および卵巣癌の発症に対しては予防手術が効果的であり、リスク低減卵管卵巣摘出術は乳癌と卵巣癌による死亡率を低下させ、乳癌術後患者の対側リスク低減乳房切除術は全生存率を改善することが報告されている。

疾患の概要

日本では、乳癌の罹患率、死亡率は増加傾向にあり、2017年の乳がんの年間推計罹患患者数は約9万人である。全乳癌の約10%が遺伝性乳癌と考えられ、その半数は、BRCA1あるいはBRCA2の生殖細胞系列に病的バリエーションを有する遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC) であることが知られている¹⁾。

BRCA1, BRCA2の生殖細胞系列に病的バリエーションを有すると、乳癌や卵巣癌を高率に発症するだけでなく、特にBRCA2においては、前立腺癌、膵臓癌、男性乳癌を発症しやすいことが知られている。

HBOCのみならず遺伝性腫瘍は、生殖細胞系列の変異に起因するため、複数の診療科の連携が必要となる。各医療スタッフは、患者本人のがん治療だけでなく、家族・血縁者も含めたマネジメントを行えるよう十分な知識を得ることが重要となる。

HBOC の診断

HBOC の確定診断は、末梢血の白血球ゲノムを対象とした遺伝学的検査によって行う。現時点では自費診療であり、当院での価格は約20万円に設定されている。

BRCA1/2の遺伝学的検査を行う基準として、NCCN ガイドライン(2019 ver. 3) を改変したものが利用されることが多い(表1)²⁾。

遺伝性乳癌の発症にはBRCA1/2以外の遺伝子に病的バリエーションが認められることが知られている³⁾。実際の診療ではBRCA1/2以外の遺伝子も意識することが重要であり、多数の遺伝子群を一度に解析する遺伝子パネル検査も有用である。

原因遺伝子・遺伝形式

遺伝性乳癌卵巣癌症候群は常染色体優性の遺伝形式を示し、原因遺伝子であるBRCA1/2遺伝子は癌抑制遺伝子に分類され、DNA 損傷修復遺伝子と呼ばれる⁴⁾。BRCA1は17番染色体長腕に位置する約100kbの遺伝子で24個のエクソンから構成されている⁵⁾。1863個のアミノ酸をコードしており、その遺伝子産物はDNA 2本鎖切断における相同組み換え修復や遺伝子の発現調節機能をもつ⁶⁾。BRCA2は13番染色体長腕に位置し、約70kbで24個のエクソンから構成される⁷⁾。遺伝子産物は3418個のアミノ酸をコードする蛋白質で、DNA 2本鎖切断に対する相同組み換え修復機能を有する⁶⁾。BRCA1/2遺伝子に変異が起り、癌抑制遺伝子に不活化が生じると細胞の正常な状態を維持できず癌化が起こる原因となる。

表1 BRCA1/2遺伝学的検査基準

家系員にBRCA1/2の病的バリエントが認められている	
本人が乳癌(DCISを含む)で、以下の条件を満たす <ul style="list-style-type: none"> 診断時の年齢\leq45歳 診断時の年齢が46-50歳で <ul style="list-style-type: none"> ① 原発性乳癌(年齢に関わらず) ② 近親者¹⁾1名以上に乳癌 ③ 近親者¹⁾1名以上に前立腺癌(グリソンスコア\geq7) ④ 家族歴の詳細不明 診断時の年齢\leq60歳で <ul style="list-style-type: none"> ① トリプルネガティブタイプ乳癌 診断時の年齢問わず <ul style="list-style-type: none"> ① 近親者¹⁾1名以上に、\leq50歳乳癌あるいは卵巣癌²⁾あるいは男性乳癌あるいは転移性前立腺癌³⁾あるいは膀胱癌 ② 本人と近親者¹⁾で、さらに2つ以上の乳癌 	1)近親者：第1-3度近親者 2)卵巣癌：卵管癌・腹膜癌を含む、上皮性・非粘液性のものをさす 3)転移性前立腺癌：生検や画像により診断されたものをさす
本人が卵巣癌²⁾	
本人が男性乳癌	
本人が膀胱癌	
本人が転移性前立腺癌³⁾	
本人が前立腺癌(グリソンスコア\geq7)で <ul style="list-style-type: none"> 近親者¹⁾1名以上に、卵巣癌²⁾あるいは膀胱癌あるいは転移性前立腺癌³⁾(以上は年齢不問)あるいは\leq50歳乳癌 近親者¹⁾2名以上に、乳癌(年齢不問)あるいは前立腺癌 	
腫瘍組織(部位不問)からBRCA1/2の病的バリエントが検出されている	
家族歴に関係なくBRCA関連癌に罹患し、治療のため遺伝学的検査が有用である	
本人は上記基準を満たさないが、家系員が上記の基準を満たす(未発症者の検査結果の解釈には限界があることを理解してもらう)	

(文献2より引用、一部改変)

HBOC の症状・病歴

《乳癌》

BRCA1/2遺伝子に病的バリエントを有している場合、80歳までに乳癌に罹患する累積リスクは、BRCA1変異陽性で80%、BRCA2変異陽性で69%と非常に高率となる。さらに片側乳癌術後20年間に対側乳癌を発症するリスクは、BRCA1で40%、BRCA2で26%と報告されている⁸⁾。

生物学的な特徴としては、BRCA1変異陽性では Triple negative 乳癌の割合が高く、BRCA2変異陽性ではホルモン受容体陽性乳癌の割合が高いことが知られている。

《卵巣癌》

日本人の卵巣癌の生涯発症リスクは約1%であるが、HBOCにおいては、80歳までに卵巣癌を発症する累積リスクは、BRCA1で44%、BRCA2で17%と報告されており、高率に卵巣癌を発症する⁸⁾。

BRCA1/2遺伝子に生殖細胞変異を有する女性の卵巣上皮悪性腫瘍では、漿液性腺癌の割合が高く63-100%を占める⁹⁻¹¹⁾。BRCA 遺伝子変異とプラチナ製剤感受性との関連が注目されており、BRCA 変異陽性卵巣癌はプラチナ製剤への感受性が高く、予後が良いとの報告もある^{12,13)}。

《前立腺癌・膀胱癌・男性乳癌》

一般男性と比較すると、BRCA2変異陽性の男性は、前立腺癌、膀胱癌ともにリスクが高いことが知られている¹⁴⁾。

BRCA 遺伝子に病的バリエントを有する男性は、バリエントを持たない男性と比較して、グリソンスコア \geq 8、リンパ節転移と遠隔転移を有する頻度が高い、高悪性度の前立腺癌が多いことがわかっている¹⁵⁾。

一般男性が80歳までに膀胱癌を発症する累積リスクは1.2%であるが、BRCA2変異陽性男性では2-5%であり、一般男性と比べて高率であることが報告されてい

る¹⁶⁾。

男性乳癌の生涯発症リスクは、BRCA1病的変異では1.2%、BRCA2病的変異では7-8%であり¹⁶⁻¹⁸⁾、BRCA変異陽性の女性と比較するとリスクは低い。しかし、一般男性の乳癌罹患率は女性患者の約0.5%と頻度が低いことを考慮すると、BRCA 遺伝子との関連が予想される¹⁹⁾。

治療

HBOCと診断された患者に対する、放射線治療を必要とする乳房温存療法の安全性、有効性を検討したランダム化比較試験はない。BRCA 変異陽性患者を対象にした後ろ向き研究において、乳房温存療法と乳房切除術を比較した場合、同側・対側乳癌の発症リスクや生存率への影響に関するエビデンスは乏しい²⁰⁾。一方、乳房温存療法で放射線治療を施行した後の乳房再建では、皮膚血流が悪く感染など合併症のリスクが高くなることが知られている。術前にBRCA 変異陽性とわかっている患者に治療方針を説明する際には、温存乳房内再発や放射

線治療後の再建のリスクについて、十分説明を行う必要がある。

PARP (Poly ADP-ribose polymerase) 阻害剤であるオラパリブは「がん化学療法歴のあるBRCA 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌」に対して、無再発生存期間を有意に延長し²¹⁾、本邦では2018年7月に保険適応となった。正常細胞においては、一本鎖DNA切断はPARPによって修復されるが、PARPが機能しない場合は、二本鎖DNA切断を修復する相同組み換え修復機構により修復がなされる。一方、二本鎖DNA修復機構が機能しないBRCA 変異陽性細胞では、オラパリブが一本鎖DNA修復も阻害することで、合成致死を誘導し効果を発揮する。オラパリブの処方、コンパニオン診断であるBRCAAnalysis[®]診断システムによって、BRCA 遺伝子変異の確認が必要である。

オラパリブは卵巣癌領域では、2018年1月に「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」として、2019年6月に「BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」として保険適応となっている。

表2 検診と予防

女性編	
乳房の検診と予防	<ul style="list-style-type: none"> 18歳から、乳房の自己検診を行う 25歳から、医療機関で半年～1年に1回の頻度で問診・視触診を受ける 25-29歳あるいは家族が乳癌を発症した最も早い年齢から、1年に1回の頻度でMRI検査(MRI検査ができなければマンモグラフィ検査)を行う 30-75歳では、1年に1回のMRI検査とマンモグラフィ検査を行う(トモシンセシス併用を考慮) 75歳以上では、個別に対応 乳癌治療後は、残っている乳房組織に対して1年に1回のMRI検査とマンモグラフィ検査を継続する 「リスク低減手術」(乳癌のリスクを下げるために、癌を発症する前に乳房を切除する手術)について検討し、担当医と話し合う
卵巣の検診と予防	<ul style="list-style-type: none"> 「リスク低減手術」(卵巣癌のリスクを下げるために、癌を発症する前に左右両方の卵巣および卵管を切除する手術)が、出産を終えて理想的には35-40歳の間で推奨されるが、BRCA2遺伝子に変異のある人は40-45歳まで延期してもよい 手術を選択しない場合は、婦人科の医師に相談し、半年に1回の頻度で経膈超音波検査、腫瘍マーカー(血液検査)を考慮する:30-35歳から、または家族で最初に卵巣癌と診断された人の発症年齢の5-10歳早くから開始する
男性編	
	<ul style="list-style-type: none"> 35歳から乳房の自己検診を行う 35歳から乳房について医療機関で1年に1回の頻度で問診・視触診を受ける BRCA2遺伝子に変異のある人は、40歳から、前立腺癌の検診を受けることを推奨する BRCA1遺伝子に変異のある人は、40歳から、前立腺癌の検診を受けることを担当医と話し合う
	<ul style="list-style-type: none"> 男女とも、痔瘻・黒色腫については、家族歴あるいは希望に応じ、検診を受けることについて担当医と話し合う

(文献2より引用、一部改変)

検診と予防

一般的に乳癌術後の経過観察として有用とされているのは視触診とマンモグラフィのみで、他の画像検査や血液検査は生存率や無再発生存率に差はないとされている²²⁾。BRCAに変異を有する場合は、定期的な経過観察に加えて、年1回の乳房MRIが推奨される²³⁾。乳癌既発症および未発症のHBOC患者において推奨される検診について、表2²⁾に示す。

予防手術

乳癌および卵巣癌の発症に対しては予防手術が効果的であることがわかっている。現時点では、わが国ではリスク低減卵管卵巣摘出術 (risk reducing salpingo-oophorectomy:RRSO)、リスク低減乳房切除術 (risk reducing mastectomy:RRM) はともに、異常所見を認めない臓器を切除することになるため自費診療となる。RRSOは乳癌と卵巣癌による死亡率を低下させること²⁴⁾、70歳までの全死亡率を低下させること²⁵⁾が示された。RRMについては、乳癌術後患者の対側乳房を切除する対側リスク低減乳房切除術 (contralateral risk reducing mastectomy:CRRM) は全生存率を改善することが報告された²⁶⁾。

現在、乳癌既発症患者での、RRSOや乳房再建を含めたCRRMの保険適用について中央社会保険医療協議会で検討中である。

おわりに

遺伝性乳癌の発症と関連する遺伝子はBRCA以外にも複数あることが知られている。2019年5月には中央社会保険医療協議会総会は、多数の遺伝子を同時に調べる検査である遺伝子パネル検査を保険適用とすることを了承しており、HBOC以外の遺伝性腫瘍についても理解を深める必要がある。

文 献

- 1) Ford, D., Easton, D. F., Stratton, M., Narod, S., *et al.* : Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.*, Mar., **62**(3) : 676-89, 1998
- 2) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines[®]) genetic/familial high-risk assessment : breast and ovarian, version 3. 2019
- 3) Momozawa, Y., Iwasaki, Y., Parsons, M. T., Kamatani, Y., *et al.* : Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun.*, Oct 4., **9**(1) : 4083-4089, 2018
- 4) Kinzler, K. W., Vogelstein, B. : Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature.*, Apr 24., **386**(6627) : 761-763, 1997
- 5) Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P. A., *et al.* : A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.*, Oct 7., **266**(5182) : 66-71, 1994
- 6) 太田智彦 : RCA 遺伝子異常と標的治療. *がん分子標的治療*, **8**(2) : 122-127, 2010
- 7) Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., *et al.* : Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.*, Dec 21-28., **378**(6559) : 789-92, 1995
- 8) Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., *et al.* : Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.*, Jun 20., **317**(23) : 2402-2416, 2017
- 9) Shaw, P. A., McLaughlin, J. R., Zweemer, R. P., Narod, S. A., *et al.* : Histopathologic features of genetically determined ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol.*, Oct., **21**(4) : 407-11, 2002
- 10) Werness, B. A., Ramus, S. J., DiCioccio, R. A., Whittemore, A. S., *et al.* : Histopathology, FIGO stage, and BRCA mutation status of ovarian cancers from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Int J Gynecol Pathol.*, Jan., **23**(1) : 29-34, 2004
- 11) Pal, T., Permuth-Wey, J., Betts, J. A., Krischer, J. P., *et al.* : BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer.*, Dec 15., **104**(12) : 2807-2816, 2005
- 12) Cass, I., Baldwin, R. L., Varkey, T., Moslehi, R., *et al.* : Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer.*, May 1., **97**(9) : 2187-2195,

2003

- 13) Tan, D. S., Rothermundt, C., Thomas, K., Bancroft, E., *et al.*: "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol.*, Dec 1., **26**(34) :5530-5536, 2008
- 14) Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst.* Aug 4., **91**(15) : 1310-1306, 1999
- 15) Castro, E., Goh, C., Olmos, D., Saunders, E., *et al.*: Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.*, May 10., **31**(14) : 1748-57, 2013
- 16) Liede, A., Karlan, B. Y., Narod, S. A.: Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol.*, Feb 15., **22**(4) : 735-742, 2004
- 17) Tai, Y. C., Domchek, S., Parmigiani, G., Chen, S.: Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.*, Dec 5., **99**(23) : 1811-1814, 2007
- 18) Brinton, L. A., Richesson, D. A., Gierach, G. L., Lacey, J.V. Jr., *et al.*: Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*, Oct 15., **100**(20) : 1477-1481, 2008
- 19) 日本乳癌学会：全国乳がん患者登録調査報告 2004年次症例から2015年次症例－確定版－
- 20) Hallam, S., Govindarajulu, S., Hockett, B., Bahl, A.: BRCA1/2 Mutation-associated Breast Cancer, Wide Local Excision and Radiotherapy or Unilateral Mastectomy: A Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*., Sep., **27**(9) : 527-535, 2015
- 21) Robson, M., Im, S. A., Senkus, E., Xu, B., *et al.*: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.*, Aug 10., **377**(6) : 523-533, 2017
- 22) Rojas, M. P., Telaro, E., Russo, A., Moschetti, I., *et al.*: Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.*, Jan 25., (1) : CD001768. , 2005
- 23) Saslow, D., Boetes, C., Burke, W., Harms, S., *et al.*: American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.*, Mar-Apr., **57**(2) : 75-89, 2007
- 24) Domchek, S. M., Friebel, T. M., Singer, C. F., Evans, D. G., *et al.*: Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.*, Sep 1., **304**(9) : 967-75, 2010
- 25) Finch, A. P., Lubinski, J., Møller, P., Singer, C. F., *et al.*: Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.*, May 20., **32**(15) : 1547-53, 2014
- 26) Heemskerk-Gerritsen, B. A., Rookus, M. A., Aalfs, C. M., Ausems, M. G., *et al.*: Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer.*, Feb 1., **136**(3) : 668-77, 2015

Hereditary breast cancer

Masami Morimoto, Emi Takehara, Soichiro Sasa, Mariko Aoyama, Hiroaki Inoue, Hiroaki Toba, Hirokazu Takechi, and Akira Tangoku

Department of Thoracic, Endocrine surgery and Oncology, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome is an autosomal dominant genetic disease, which represents about 5% of all breast cancers. The pathogenic mutations in the BRCA 1/2 genes involved in DNA repair pathway are known to be associated with an increased risk of not only breast cancer and ovarian cancer but also prostate cancer, pancreatic cancer and male breast cancer. The risk reduction management is required for BRCA mutation-positive patients. The surveillance using breast magnetic resonance imaging (MRI) is recommended for early detection of breast cancer in HBOC patients. Furthermore, it has been reported that risk reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) reduces mortality caused by breast cancer and ovarian cancer, and contralateral risk-reducing mastectomy (CRRM) improves the overall survival in postoperative breast cancer patients.

Key words : HBOC, BRCA, RRSO, CRRM

総説 (教授就任記念講演)

物理学と機械学習, そして医療

芳賀 昭 弘

徳島大学大学院医歯薬学研究部医用画像情報科学分野

(令和元年10月29日受付) (令和元年11月6日受理)

1. はじめに

人工知能 (AI) として広く認知されたように, その基礎である機械学習が社会に多大な恩恵をもたらしたことは, 今や誰の目にも明らかであろう。グーグルなどのトップ IT 企業の隆盛が, 機械学習を中心トピックとして位置付けてきた結果であり¹⁾, 産業界における機械学習の活用の遅れは致命的であるとさえ言われている。もっとも, 機械学習の概念は古くから存在し, その歴史は成功に満ちている。昨今, 機械学習の目覚ましい発展がニュースを賑わせているが, これは機械学習の発展だけに起因しているのではなく, 膨大な情報量, いわゆるビッグデータを利用できる基盤と GPU を代表とするコンピュータ技術が整えられてきた時代背景と強くリンクしている²⁾。機械学習が要請するデータの質/量の蓄積と計算技術に時代がようやく追いついたというのが正しい認識かもしれない。このような時代の寵児を医療へ応用しない手はない。-ビッグデータと機械学習を結ぶことで特定の問題に対し確度の高い推論を導き出す治療支援システムの構築³⁾, がん細胞のゲノムに存在する遺伝子変異を調べることで個別化治療を提供できる可能性⁴⁾, 医用画像の網羅的解析である Radiomics⁵⁾ -。専門家の高度な判断を要する医療において, 機械学習に基づく診療支援システムの実用化は遠い未来の話ではない。機は熟したと言えよう。

本稿では, 機械学習を, それと非常に親和性の高い(と私は感じている)物理学との類似性という視点から眺めてみたい。多くの物理学者にとって機械学習は未知の分野である。しかし, 機械学習の多くの内容は, 物理学者自らの研究で行なっている・行なってきた手法に置き換えて理解することが, おそらく可能である⁶⁾。物理学と医療の橋渡しをする分野である医学物理学を通し, 機械

学習と物理学, そして医療を俯瞰的に眺めることが, データサイエンスの観点からみた医療分野の現在の立ち位置と今後の進むべき方向を知るために, 今必要であると感じている。

以下の章では, まず機械学習の概要 (2章) を説明し, その物理学分野との類似性 (3章) 及び具体的な例として変分法を紹介する。4章では医学物理分野における機械学習の例として CT 再構成と Radiomics を紹介する。CT 再構成では, コーンビーム CT 装置で得られる時系列に沿った投影データから構成される 4次元 CT を例に, 不完全な情報からの物理学的なアプローチによる再構成アルゴリズムを紹介する。そして, それとの対比の意味を込めて, 背景に物理学的要素がなさそうである Radiomics のデータ解析でも, 機械学習という手法がその要素を補うことをみる。

日常診療で得られる数値データから, 科学的な分析のアプローチに基づくことで, 機械学習の適用が必須であることが自ずと理解できよう。さらに, 物理分野と同様に医療分野においても機械学習は単なる道具の1つに過ぎず, より根本的な問いに立ち返ることが重要であること, また, それを踏まえた上で機械学習の医療応用の発展性について, この機会をお借りして僭越ながら私見を述べさせていただきますかと思う。

2. 機械学習概論

機械学習で行うこと及び求められることを明確にしておこう。データ解析はほぼ全て回帰・識別 (分類) ・クラスタリングという3つの方法のどれかに属しており, 機械学習では, それら3つのうちどれかを行うことになる (図1)。「回帰」は連続変数を再現・予測する方法のことであり, 最も簡単な例が最小二乗法である。「識別」

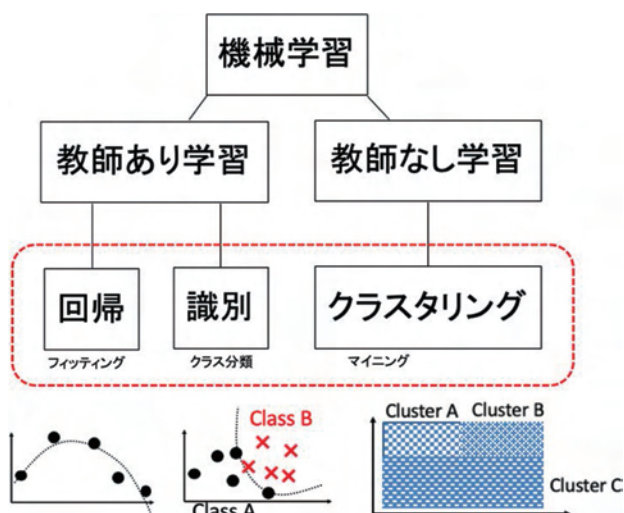


図1 機械学習の分類 (回帰・識別・クラスタリング)。回帰は連続変数のフィッティング、識別は質的変数のクラス分類、クラスタリングはデータの層別化などに使われる。

は2値変数を含む多値変数を再現・予測する方法のことであり、ロジスティック回帰などがその例の代表といえよう (ロジスティック回帰は「回帰」という名称がついているが、上記の枠組みで言えば「識別」のための手法である)。回帰と識別で使われる機械学習は、ともに答えが与えられた中で連続変数・多値変数を再現する、いわゆる教師あり学習と言われる方法である。他方、答えがない中でデータの傾向を分析し、データ内のサブグループを分類するといった方法もあり、これは教師なし学習と言われ「クラスタリング」がそれに対応する。本稿では前者の教師あり学習のみを取り上げる。また、AIブームの火付け役の1つであるAlphaGOでも取り入れられた強化学習についてもここでは取り上げない。他の文献を参照されたい⁷⁾。

「教師あり学習」に対する機械学習で求められることは、既存のデータを用いて答えを再現するモデルを作成し、新しいデータが得られた時にその学習済みモデルによって答えを予測する、ということである。簡単な例として血液のデータから年齢を予測という場合、血液データを入力した時に、答えである年齢を出力する関数を作成する。これがモデルの作成に当たる。年齢は連続変数であるので、この場合は回帰モデルとなる。出力を性別とした場合、男女の分類を行うことになるのでそれは識別モデルとなる。

血液データ中の赤血球、白血球、血小板の量など複数の項目を使いたい場合、入力は多次元 (多変量) となる。

出力を多次元にするのも当然可能である。これらをベクトルで表現すると定式化がしやすい。入力ベクトル \mathbf{x} から、目標ベクトル \mathbf{t} を予測するモデルを作成するとしよう。予測結果を $\mathbf{y}(\mathbf{x}, \mathbf{w})$ とおくと (ここで \mathbf{w} は調整可能なパラメータとする)、 \mathbf{t} と $\mathbf{y}(\mathbf{x}, \mathbf{w})$ が一致していれば予測が成功したということである。したがって、モデルの作成とは「 $\mathbf{y}(\mathbf{x}, \mathbf{w})$ をどのように構成するか」ということに尽きる。線形回帰モデルの場合、 ϕ を基底関数の集合ベクトル (次元) として

$$\mathbf{y}(\mathbf{x}, \mathbf{w}) = \mathbf{w} \cdot \phi(\mathbf{x}) = \sum_{i=0}^M w_i \phi_i(\mathbf{x}). \quad (1)$$

というモデルを作成する。基底関数に最も簡単な形として $\phi = (1, x_1, x_2, \dots, x_M)$ を選んだものは重回帰モデルと呼ばれる。基底関数は何でも良く、次元数を含めてその選び方には任意性があるが、基底関数をどのように選ぶとも線形モデルでは $\mathbf{y}(\mathbf{x}, \mathbf{w})$ に対して \mathbf{w} は線形で表現されていることに注意しよう。線形識別モデルの場合では、ソフトマックス関数を用いて、

$$y_k(\mathbf{x}, \mathbf{w}) = \frac{\exp(\mathbf{w}_k \cdot \phi(\mathbf{x}))}{\sum_j \exp(\mathbf{w}_j \cdot \phi(\mathbf{x}))}. \quad (2)$$

を k に分類される確率としてモデル化することができ、特にこれは多クラスロジスティック回帰モデルと呼ばれる。

線形モデルにおける基底関数の選択は職人芸である。例えば次章では量子少数多体系に対する波動関数を線形モデルで表現する例を紹介するが、使われるガウス基底のパラメータには実は深い洞察を要している。一方、物理学的な考察から非線形モデルを構築することでパラメータを要しないモデルを作成することも可能である。次々章で紹介するCT再構成への応用はこれに当たろう。そして近年のAIブームを牽引したニューラルネットワークは、パラメトリックな基底関数によってデータに適応させる⁸⁾。すなわち、基底関数そのものをデータから構築する。基底関数について本稿ではこれ以上述べない。

基底関数を固定化すれば、パラメータ \mathbf{w} が決まることによってモデル関数も式 (1) と式 (2) を通して決まる。機械学習による「学習」とは、データからこのパラメータ \mathbf{w} を求めることに相当する。では、どのように \mathbf{w} を学習によって求めるのだろうか? 機械学習でよく使われるのは、次の損失関数を最小化する \mathbf{w} を求め、それを学習によって得られた最適値とする方法である: 回帰 (連続変数のフィッティング) :

$$\frac{1}{2} \sum_{n=1}^N (t_n - y(x_n, \mathbf{w}))^2 + \lambda R(\mathbf{w}). \quad (3)$$

識別 (K クラス分類) :

$$\frac{1}{2} \sum_{k=1}^K \sum_{n=1}^N t_{nk} \ln y_k(x_n, \mathbf{w}) + \lambda R(\mathbf{w}). \quad (4)$$

ここで N はデータ数である。回帰と識別における損失関数の第一項は、それぞれ二乗和誤差、交差エントロピー誤差と呼ばれ、答えである目標ベクトル \mathbf{t} に対して推定された \mathbf{y} に誤差がない時が最小である。よって、 N 個のデータからこれらが小さくなるような \mathbf{w} を見出した時、 \mathbf{w} は確かにデータを使って学習されたと言って良さそうである。 K クラス分類における目標値 t_{nk} は、成分数 K のベクトルであり、クラス k に入るとき k 番目の成分が 1 (他は 0) であるとする (*1-of-K* 符号化)。 $R(\mathbf{w})$ は正則化項であり、データ数が少ない場合に過学習 (過適合) を抑える重要な役割を担う⁸⁾。式 (3) と式 (4) が「機械学習でよく使われる」と述べたが、もちろんこれらにはきちんとした背景があって導出されている (と正当化することもできる)。そもそも損失関数や $\mathbf{y}(\mathbf{x}, \mathbf{w})$ の形は、背景にある理論や仮説に基づいて導き出される (選択される) べきである。物理学では問題設定でこの部分が明確であり、したがって機械学習で言うところのモデル選択や損失関数の選択に当たる部分を当然のごとく意識する (その導出自身が研究対象にもなり得る)。他方、機械学習では式 (1)~(4) が天下一的に与えられている印象がある。しかし、機械学習においても式 (1) ~ (4) をそのまま盲目的に使う理由は全くなく、物理学と同様に問題背景に基づいて設定される方がもちろん適切である。この考え方の相違が、本稿の最後にも述べるように、機械学習の実用にも影響をもたらすのではないかと考えている。

物理学分野と機械学習のアナロジーをより詳しくみていく前に、作成したモデル性能の評価について述べておく。データへの適合度だけを指標とすると、過学習の問題があるために未知データの予測性能の評価としては良い指標にはならない。そこで手持ちのデータを学習データとテストデータに分け、さらに学習データを訓練用データと検証用データに分けておき、モデル選択を、検証用データを使って行い、最終的に選択されたモデルの性能評価をテストデータによって行う、ということが一般的に行われる。訓練用データと検証用データの分割には、leave-one-outやk-fold-cross validationなどが利用される。

3. 物理学と機械学習

物理学では、直接的もしくは間接的に観測できる対象を調査してパターンを見つけ出し、そのパターンを生み出す原因を推定し (仮説を立て)、観測結果に基づいて検証を行う。すなわち、物理学の諸問題へのアプローチは、観測→発見→仮説→検証というフロー (もしくはそのループ) に集約される。これらは機械学習で行うことそのもののように見える。しかし、違いもある。物理学における最終ゴールは、物理モデル (法則・支配方程式) を求めることや、その中で使われる物理定数を求めることである (もちろんそれだけではないが)。そのために最も大事なのは仮説であり、その仮説が観測値を説明する必要条件なのか、またはその仮説の制約の中で得られた物理モデルや物理定数が他の観測と矛盾しないのか、といったことを調べるために機械学習的な考え方が使われる。そのような視点では、機械学習は物理学の諸問題を解くための便利な道具の 1 つに過ぎない。しかし、一方では、機械学習の多くの手法が物理学研究の中で開発・発展されているとともに、近年の機械学習の独自の発展を、物理学分野で応用するという研究も盛んになっており、機械学習手法の開発が物理学の研究の本質ではないにしろ、研究の進展や成否に密接に関係している。

物理学研究の中で開発・発展された例として、前章の機械学習の概要で示した線形回帰モデルに類似する物理系の問題である量子少数多体系に対する基底状態の波動関数を線形モデルの式 (1) で表現する方法を紹介したい⁹⁾。 $\mathbf{y}(\mathbf{x}, \mathbf{w})$ はこの場合、位置座標 \mathbf{x} における波動関数のスカラー値である。詳細は省くが、パラメータ \mathbf{w} は、支配方程式であるシュレディンガー方程式を通して次の関数

$$I(\mathbf{w}) = \frac{\int \mathbf{y}^*(\mathbf{x}, \mathbf{w}) H(\mathbf{x}) \mathbf{y}(\mathbf{x}, \mathbf{w}) d\mathbf{x}}{\int |\mathbf{y}(\mathbf{x}, \mathbf{w})|^2 d\mathbf{x}}, \quad (5)$$

を最小にするものとして与えられる。(5) を最小にする \mathbf{w} が求めれば、式 (1) より基底関数 ϕ の線形和で波動関数が構築される。図 2 は、基底関数にガウス関数系を用いた時のヘリウム原子の電子基底状態の波動関数を示している。この解法は変分法と呼ばれ、量子少数多体系の波動関数の解法としては“古典的”な手法の 1 つである。前章でみた機械学習における \mathbf{w} の見出し方との違いは明白である。前章では答えのデータ \mathbf{t} が与えられており、それにフィットするように \mathbf{w} を見出した。一方、今の問題では、満たすべき微分方程式 (こ

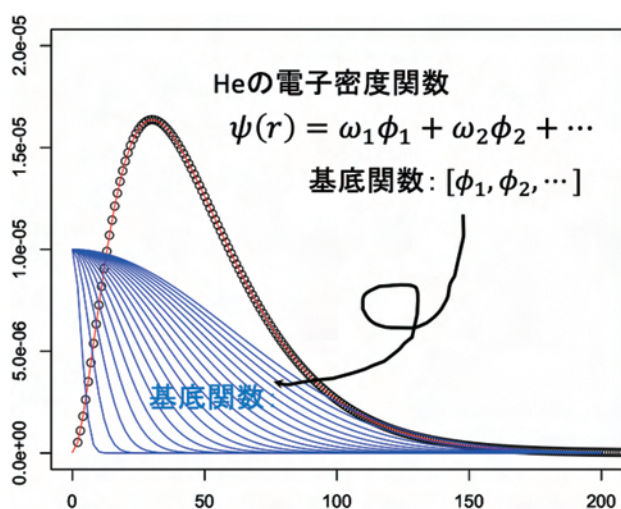


図2 変分法による He 原子の電子波動関数の計算結果 (赤線)。白丸は3体系の平均場近似による結果で両者は一致する。ここで、変分法で使用した基底関数には青色で示すガウス基底関数を用いた。このガウス基底関数の線形和で赤線が復元されている。

の場合はシュレディンガー方程式) にフィットするように w を見い出している。しかし、損失関数 (3) の代わりに (5) を用い、それを最小にする w を見い出すというテクニカルな視点では機械学習で行なっていることそのものである。解きたい問題に対してモデルを立て (線形回帰モデルでは式 (1)), そのモデルに含まれるパラメータ (w のこと) をデータや方程式にフィットすることで決定する。これは、因果的に得られた結果から原因を推定せよ、ということであり、逆問題と呼ばれている。機械学習は逆問題を解くのに優れているが、多くの物理学の諸問題もまた、逆問題に見立てることで偉大な成果をもたらしてきた⁶⁾。ここに、物理学者が機械学習の手法に対しては親近感を覚える理由があるように感じる。さらに、データのみから機械学習を通して支配方程式の推定が可能なのではないか、というアイデアが生まれ、その実現への期待も高まるが、他方このアプローチに対しては、物理学者は違和感を覚える。私見であるが、データをフィッティングすることだけが目的であるならば機械学習の一般的な手法の適用で十分である。一方、データに内在するパターンを法則化するにあたっては、背後に存在する (と信じている) 理論の制約に矛盾しない手法こそが、物理学者が自然を理解する上で望んでいるように感じている。

これ以上は専門語が飛び交うことになるのでやめてお

くが、物理との親和性を感じるのはここで紹介した変分法だけではない。大量データの処理とアクセスという点でWWWがCERNで開発されている¹⁰⁾ことや、機械学習のバイブル的教科書がエディンバラ大学の“あの”P.ヒッグスのもとで博士号を取ったC.M.ビショップによって書かれている⁸⁾ことから、自然を理解しようとする物理学研究の中で機械学習の要素が生まれ、また逆に取り入れられて発展しているということが分かるであろう。

4. 医療における問題と機械学習によるアプローチ

医療における機械学習の応用の例として、CT再構成とRadiomicsを紹介する。CT再構成画像はX線の減弱具合がマッピングされた画像であり、骨などの白い部分はX線の減弱が強く、また肺野のように黒い部分はそれが弱いことを表現している。X線の減弱は対象物 (人体) とその対象物の透過後に検出器で観測されたX線 (光子) との物理的相互作用に基づいた方程式から、人体内部のX線の減弱分布を推定する。観測値から支配方程式を用いて内部の情報 (真値) を取り出すということを行っており、医学物理学における機械学習の応用、逆問題の典型例である。ここでは一般的なCT再構成ではなく、少し特殊な再構成について考えてみたい。CT再構成において内部情報を引き出すのに十分な観測値が得られていない場合、CT再構成の逆問題は不適切であるという。例えば、コーンビームCT再構成には 180° + ファン角のガントリ角範囲を持つ投影データが必要であるが、これを 90° の範囲のみ使って再構成すると情報欠損により正しく再構成されていない領域が生じる。しかし、 90° の範囲のみを使うと、その時間内に撮影された投影データから再構成されたことにより 180° + ファン角の再構成よりも時間分解能が改善する。したがって、もし1回転した投影データのうち、一部の狭いガントリ角範囲のデータのみで正しく再構成できれば、時系列コーンビームCT画像 ($3 + 1$ 次元 = 4次元のCT画像) を得ることができる (図3)^{11,12)}。不完全な投影データの情報を用いて再構成する方法として事後分布最大化による再構成アルゴリズムがある。ベイズの定理より事後分布は尤度と事前分布の積に比例する。情報が足りない領域の再構成において、事前分布はその足りない情報を補完する役割を担う。こうして事前分布に適切なモデルを採用することによって、使用するガントリ角範囲を狭めても尤もらしい再構成画像を得ることができ、結果、時

間分解能を向上させた非周期運動に対する4次元CTを得ることができる。時系列CBCTを得るのに用いる事前分布モデルの例として、潜在変数の一次マルコフ連鎖に対するグラフィカルモデルとそれにより再構成された腹部のCT画像を図4および図5に示す¹³⁾。ここでは潜在変数 (=再構成画像のボクセル) は隣り合う時刻で再

構成された画像と相関を持つという仮定がなされており、事後分布最大化の期待値最大化プロセスでは、この事前分布が逐次的に更新される。したがって、全ての時刻の再構成は同時に行われる。再構成に使った投影データのガントリ角範囲が90°程度であっても質の良い画像が再構成できており、画質を保ったまま時間分解能を改善で

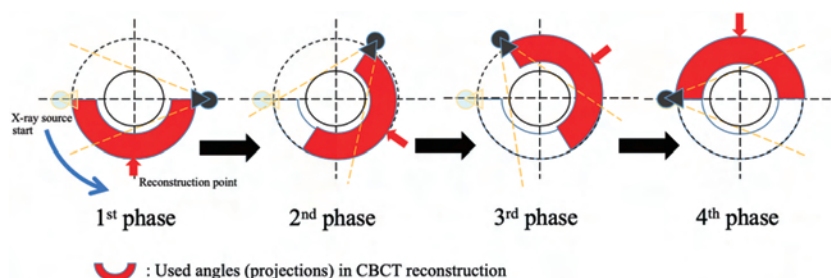


図3 180°の投影データで再構成を行なった場合の時系列CT再構成。ガントリが一回転する時に、その内の180°部分を切り取って再構成することで赤の矢印のポイントでの(平均的な)画像が得られる。ここでは4位相に分割されている。

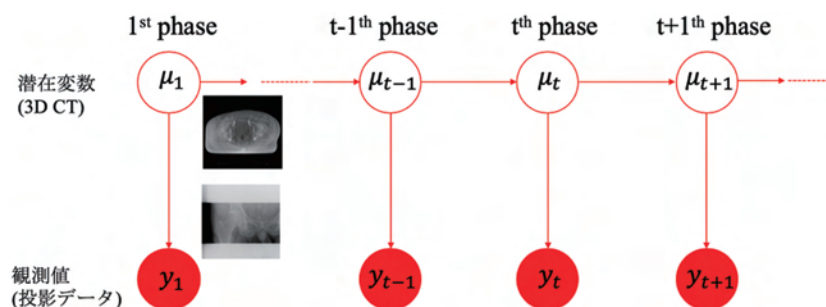


図4 時系列4次元CTにおける制約(正則化)項(一次マルコフ連鎖モデル)。観測量は投影データであるが、それを再現するCTデータ(潜在変数)の各位相間に相関を持たせている。

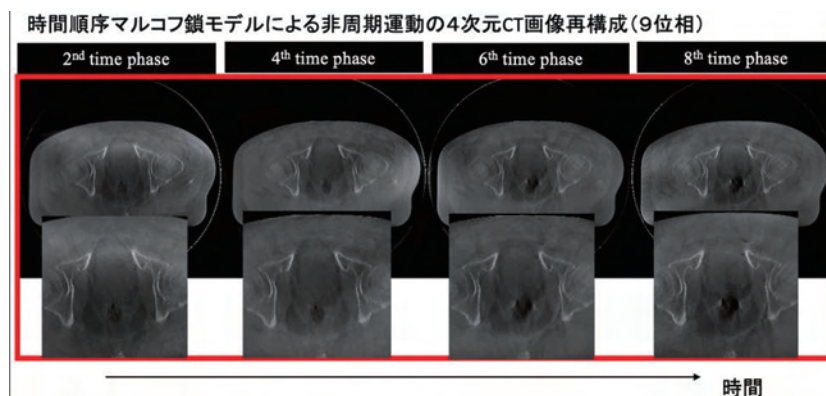


図5 1回転のコンビームCT撮影で得られた投影データを用いて時系列4次元CTを再構成した例。9位相の画像が同時に再構成される。撮影中に直腸内ガスが移動していることがわかる。

きていることは注目に値する。

上で述べたCT再構成を機械学習の観点から眺めてみよう。観測データは投影データであり、CTの再構成ではその投影データを再現するモデルを事前情報（隣接する時系列間の画像が似ている）とともに生成している。投影データの再現には、X線と人体の物理的相互作用に基づいた式を用い、事前情報の制約を受けつつX線の人体中の減弱を推定している。つまり、CT再構成では物理モデルが使われており、前章でいう式(5)に対応する損失関数を導出してそれを最小化する潜在変数 w (=再構成画像のボクセル) を求めている。

続いてRadiomicsを紹介しよう^{5,14)}。Radiomicsは、放射線医学の“radiology”に生物学分野におけるデータを統合し網羅的に解析する研究を意味する接尾辞“-omics”を加えた造語であり、医用画像から病期・予後・病理などの臨床モデルを生成・予測する研究分野である。Radiomicsでも機械学習を用いるが、物理モデルは一切使わない。それでも病期・予後・病理などを推定するモデルの作成がもちろん可能である。

Radiomicsの典型的なプロセスを図6に示す。大まかには1)データ収集と前処理、2)腫瘍領域の抽出、3)特徴量抽出、4)予測モデルと統計解析方法、の4つのプロセスに分けて考えることができる。特に機械学習と関連性が深い3)と4)について以下に説明する。

特徴量抽出：画像あたり500~1000程度の特徴量を得るが、互いに相関する特徴量（多重共線性）や予測に無関係な特徴量が含まれているため、全ての特徴量を用いてモデルを作成することは冗長である。また、限られたデータから特徴量を選択するという事は、偶然にそのデータに合った特徴量を選択してしまう可能性がある。特徴量選択の1つとして **Embedded method** がある。これは

式(3)-(4)の正則化項 $R(w)$ にL1-norm (**LASSO**) を採用し、最適化の過程で特徴量を同時に選ぶ方法である。LASSOでは、選択される特徴量の数がデータによって自動的に決まるが、**ElasticNet**のようにL2-norm (**Ridge**) との重み付け和をとることでその数を調整することもできる(図7左)。他の特徴量選択の方法に **Filter method** がある。これはまず単変量解析を実施し、各特徴量単独の予測性能を評価する。その後、特徴量の相関解析と安定性解析により効率性と再現性を考慮した特徴量を手動で選択する(図7右)。

予測モデルと統計解析方法：予測モデルの変数として候補となる特徴量を選択後、それを用いた多変量解析を行う。ここにさまざまな機械学習モデル（識別問題の場合には、ロジスティック回帰、ランダムフォレスト、ナイーブベイズ、サポートベクターマシン、ニューラルネットワーク等々）を適用し、leave-one-outやk-fold-cross validationによって汎化性能が高いモデルを予測モデルとして採用する。最後にテスト症例によって、最終的な予測モデルの性能を評価する。

人の目では医用画像から定量化できる特徴量は形状や腫瘍径などのごく少数で単純なものに限られていたが、Radiomicsによってさまざまな特徴量を定量化できるようになり、医用画像の可能性が広がった。しかし、Radiomicsには「画像から予後が推定できる」というぼんやりとした仮説があるだけで、CT再構成と比べると土台となる理論の深みに乏しい印象である。目の前にあるデータから単に識別や回帰を行うといったことだけではなく、背後にある現象やプロセスに基づき腫瘍の遺伝子型 (genotype) と表現型 (phenotype) の関係を読み解くことを目指すのであれば、モデルを手当たり次第調べてみるというアプローチではなく、モデルの生成に仮

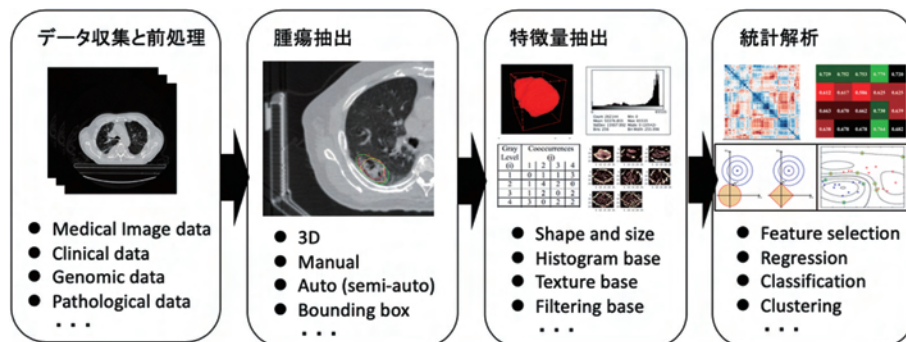


図6 レディオミクスの流れ。

説を組み入れる手続きをそろそろ検討すべきであろう。

5. きたる未来を見据えて

機械学習が医学分野において強力な手法たり得ることは火を見るよりも明らかである。というよりも、ビッグデータの時代にあって機械学習的なアプローチを採用しないということは科学的なアプローチを放棄していることを意味しており、何らかの機械学習が使われないこと自体考えられないことである。医療において、電子化・集約化の遅れや医療データを扱うにあたってのコンピュータ性能の制約などの影響のために、これまでは低級な機械学習手法しか使われてこなかったかもしれない

が、これからは高度な機械学習手法による解析が当たり前になっていくであろう。一方、機械学習は万能ではない。医療に直接貢献をするのは、病気の治療や予防に対して立てられた仮説であり、病気の機序の理解（因果律の構築）が、これまでも、そしてこれからも重要であることに変わりはない。重ねて言うが、着眼すべきは長年の経験と理論・技術から生まれた仮説であって、機械学習は、そうした仮説を裏付けるための道具の1つとみなすべきであり、単なる機械学習の適用だけでは、データの理解は深まる可能性はあっても新しい医療を生み出していないことは、私自身、肝に銘じたい点である。

最後に、現在のAIの行なっていることを簡潔に説明するため、図8を示す。図8の青の曲線はsin関数であ

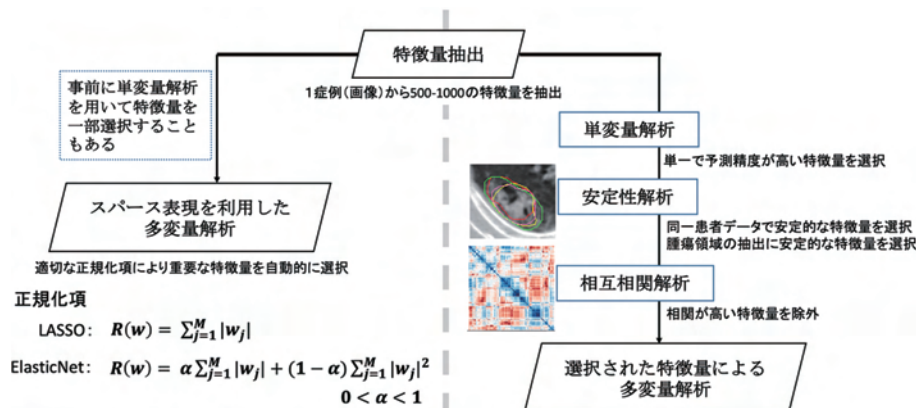


図7 レディオミクスで使われる特微量選択と多変量解析の流れ。左は多変量解析の中に特微量の選択を行う方法であり、右は安定性解析や相関解析により特微量を選択する方法である。選択された特微量を用いてさまざまな機械学習手法を使って解析する。

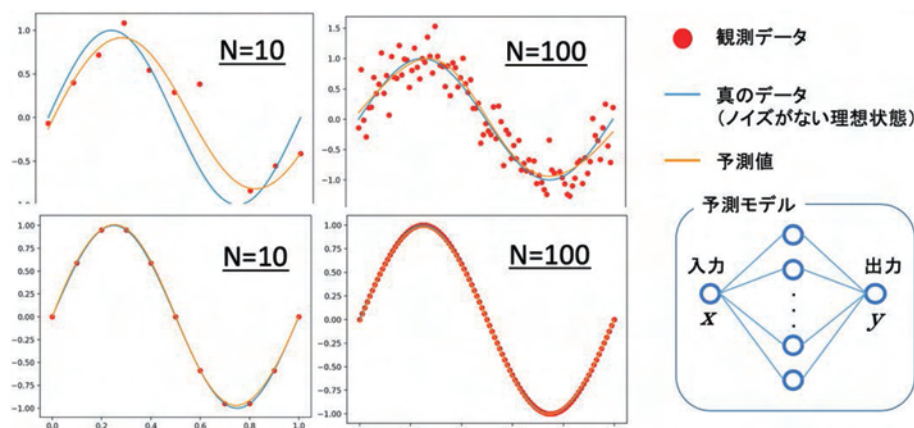


図8 ニューラルネットワークによる回帰の例。上図のデータにはガウスノイズを付加している。ノイズがない場合には真値(青線)をよく再現していることがわかる。

り、これを真値とする。観測データはこの sin 関数にガウスノイズが付加された赤丸で示されており、われわれ観測者はこの観測点のみ観測でき、青の曲線を見ることはできないとする。N は観測データ数である。果たして、赤丸の観測データのみから、背後に隠された sin 関数を予測することは可能であろうか？というのがここで与えた課題であり、その解としてニューラルネットワークによる回帰の結果を黄色の曲線で示している。左上図はそここの予測ができていてデータ数が少ないためにまだ誤差が見られる。右上図になるとデータ数が増え、良い精度で予測できている。現在の AI は、“次元の呪い”が生じる多変量の場合でも、“そこそこ”上手くいくように手法が精練されてきた。さらに、データ数を増やすことで誤差に埋もれた中から真の結果に近づくようになった。他方、誤差がなかったらどうだろうか？図7の下図はともに誤差がない場合の同じモデルでの回帰の結果を示している。誤差が少なくなれば精度が高まるの是一目瞭然である。これはニューラルネットワークに限らずどのようなモデルでも（適切なモデル設定であれば）同じである。すなわち、誤差をなくせば当然ながらモデルの精度が高められるのである。医用画像解析に置き換えると、不均一な画質であっても大量に画像を用意するというので、今の AI は尤もらしい予測を行うようになっているが、それだけではいずれ精度に限界が生じることを暗示している。さらに精度を高めるためには目的に応じて画像を定量化する作業が重要となる。この定量化においても機械学習は強力な武器を提供するが、本質的には物理学に則った画像化が必要であろうというのが私の意見である。

データ数が限られている場合には、誤差の影響がより深刻であることは今回の簡単なシミュレーションでも明白である。データ数を増やし、誤差を少なくすると、どのようなモデルでも再現できるようになる。そして、どのモデルを採用するかは、背後にある理論に沿ったものを選ぶべきである。

機械学習が、もはやそれを専門とする一部の研究者だけのものではなく、医学分野に少なからぬ影響を与えることは確実である。必要なのは質の高い大量のデータ（にアクセスできること）と、自らが専門とする経験・理論・技術から産まれる問題設定であり、科学的なアプローチによって機械学習はその問いへの探索の頼もしい相棒となる。

昨今の機械学習に対する私の感想を徒然なるままに書

いてしまった（そもそもの構想がそうであったのだが）。果たして今後の発展が、この原稿の最後に書いた通りになるのかは別として、少なくとも私にとって、機械学習がどんなに発展しようともしばらくは研究の道具として使うだけであり、その認識の上で大いに活用したい。また、医療に関して無知な私に対し、面白い着眼点とともに共同研究を持ちかけてくださる先生方には感謝しかなく、この場を借りてお礼を申し上げます。

また、このような貴重な機会を与えてくださった、第259回徳島医学会実行委員会世話人の大塚秀樹先生と香美祥二先生に感謝申し上げます。本稿をまとめるにあたり、長年、機械学習と物理学、そして医療について楽しく議論を重ねてきた帝京大学教授の古徳順一先生に厚く御礼を申し上げます。私の深層意識にあった物理学至上主義(?)を顕在化してくれたのはひとえに古徳先生との機械学習本の輪読会でした。また、物理学の素晴らしさを真の意味で教えてくださった名古屋工業大学名誉教授の田中靖敏先生、順天堂大学名誉教授の堀川弥太郎先生、大阪大学核物理研究センター特任教授の土岐博先生及び一緒に自然界を探索した共同研究者の皆様に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Somers, J.: The friendship that made google huge. *Annals of technology*. The New Yorker. December 10, 2018 ISSUE.
- 2) <https://www.nvidia.com/ja-jp/>
- 3) Chen, Y., Elenee Argentinis, J. D., Weber, G.: IBM Watson: How Cognitive Computing Can Be Applied to Big Data Challenges in Life Sciences Research. *Clinical Therapeutics.*, **38**: 688-701, 2016
- 4) 厚生労働省: 中医協総2-2. <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000504302.pdf> 国立がん情報センターHP: https://ganjoho.jp/public/dia_tre/treatment/genomic_medicine/genmed02.html など.
- 5) Lambin, P., Rios-Velazques, E., Leijenaar, R., Carvalho, S., *et. al.*: Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.*, **48**: 441-446, 2012
- 6) 田中章嗣, 富谷昭夫, 橋本幸士: ディープラーニングと物理学. 講談社, 東京, 2019
- 7) 森村哲郎: 強化学習. 講談社, 東京, 2019

- 8) Bishop, C. M. : Pattern recognition and machine learning. 2008 : 元田浩 他 (訳) : パターン認識と機械学習 上下. 丸善出版, 東京, 2008
- 9) Hiyama, E. : Gaussian expansion method for few-body systems and its applications to atomic and nuclear physics. Progress of Theoretical and Experimental Physics. Volume 2012. 01A204. 2012
- 10) <http://info.cern.ch>
- 11) Pang, G., Rowlands, J., A. : Just-in-time tomography (jitt) : a new concept for image-guided radiation therapy. Phys Med Biol. 50. N323. 2005
- 12) Chen, G. H., Yinsheng, L. : Synchronized multiartifact reduction with tomographic reconstruction (SMART-RECON) : A statistical model based iterative image reconstruction method to eliminate limited-view artifacts and to mitigate the temporal-average artifacts in time-resolved CT. Med Phys., 42 : 4698-4707, 2015
- 13) Nakano, M., Haga, A., Kotoku, J., Magome, T., *et al.* : Cone-beam CT reconstruction for non-periodic organ motion using time-ordered chain graph model. Radiation Oncology., 12 : 145, 2017
- 14) Haga, A., Takahashi, W., Aoki, S., Nawa, K., *et al.* : Classification of early stage non-small cell lung cancers on computed tomographic images into histological types using radiomic features : interobserver delineation variability analysis, Radiol Phys Technol., 11, 27-35, 2018

Physics, Machine Learning, and Medicine

Akihiro Haga

Graduate school of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

In this manuscript, the relationship between physics and machine learning (ML) and the application to the medical field were informally described. The recent development of artificial intelligence, which is based on ML, urged us to apply the disease finding, disease classification, a decision-making system, and so on. I believe that the ML based medicine is a natural way to proceed. However, the important thing is not only to apply the ML technology in the various medical problems, but also to understand the causality in those problems : That's the approach in the physics, and the quantitative consideration in the research in physics yields almost same ways used in the ML. In addition, the state-of-the-art ML such as a deep learning, becomes one of the powerful tools in a discovery in physics. Although, the medical field has a benefit with ML, we'd need to go to the next stage to find solutions in more fundamental problems with the medically developed ML methodology.

Key words : Physics, Machine Learning, Medical Physics, Medicine

原 著

ヒト NK 様培養細胞 KHYG-1を用いた NK 細胞機能の評価

安 藝 健 作¹⁾, 佐 藤 瑞 樹²⁾, 曾 根 淳 美³⁾, 川 添 和 義⁴⁾, 細 井 英 司¹⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部医用検査学系細胞・免疫解析学分野

²⁾医療法人社団誠馨会千葉メディカルセンター薬剤部

³⁾徳島大学大学院保健科学教育部

⁴⁾昭和大学薬学部臨床薬学講座天然医薬治療学部門

(令和元年8月7日受付) (令和元年8月26日受理)

NK 細胞はウイルスや腫瘍の排除に重要な役割を果たしている。近年、活性化NK 細胞を用いた免疫細胞療法が注目されており、賦活物質の探索やNK 細胞活性状態の評価が重要となっている。これまでにわれわれは、ヒトNK 細胞膜抗原であるCD56抗原発現量とNK 細胞活性あるいは細胞傷害性との間に正の相関を認め、CD56 抗原を指標としてNK 細胞機能が評価可能であることを明らかにした。この簡便な評価法は、NK 細胞の機能評価や賦活物質の探索に有用である。しかし、ヒトNK 細胞を用いるため、採血やNK 細胞調整が必要となる。そこで、本研究ではヒトNK 細胞の代替細胞としてNK 様培養細胞 KHYG-1の細胞膜上 CD56抗原が細胞機能の評価指標となるかを検討した。

その結果、KHYG-1のIL-2刺激によってCD56抗原が濃度依存的に上昇し、IL-2刺激濃度の増加と共に細胞傷害性の上昇を認めた。これらの結果から、ヒトNK 細胞と同様に、KHYG-1細胞膜上CD56抗原をNK 細胞活性の評価指標に利用できる可能性が示唆された。

はじめに

ヒトには本来、細菌やウイルスなどの外敵から体を守る免疫機構が備わっている。この免疫機構では免疫担当細胞の役割が重要であり、T 細胞、B 細胞、NK (natural killer) 細胞などの細胞群が中心的に活躍している。特に、リンパ球の一種であるNK 細胞は、ヒト免疫機構においてウイルス感染細胞やがん細胞などの腫瘍の排除に重要な役割を果たしている。しかし、そのNK 細胞活性は個人により異なり、年齢とともに低下する傾向がある。

健康維持のためには、NK 細胞活性を一定レベルに維持させ、必要に応じてNK 細胞機能を増強させることも重要である。

近年、NK 細胞を増殖・活性化する免疫療法が癌治療に応用されており、患者の血液から採取したNK 細胞を活性化し、細胞傷害活性を高めてから点滴注射によって患者の体に戻す「免疫細胞療法」などが注目されている。また、生体内のNK 細胞機能を向上させるための賦活物質の探索、それに伴いNK 細胞の機能や活性状態の評価法の確立が重要となってきている^{1,2)}。一般的にNK 細胞活性の評価には、放射性クロム放出アッセイ (⁵¹Cr-release assay) などの細胞傷害試験が主に用いられている。しかし、この方法は同位元素を用い、さらにその操作が煩雑で時間がかかるという難点があり、より簡便なNK 細胞活性評価法の確立が必要とされている³⁾。われわれは、ヒトNK 細胞のIL-2刺激により、主要細胞膜抗原であるCD56抗原の発現量とNK 細胞活性との間に正の相関を認め、NK 細胞の「活性化・細胞傷害活性」についてNK 細胞膜上CD56抗原を指標として評価が可能であることを報告してきた⁴⁾。これにより、簡便なNK 細胞活性の評価が可能となり、NK 細胞の賦活物質の探索などに本評価法が有用であると考えている。しかし、本法では、ヒトのNK 細胞を用意することが必要となるため毎回の採血やNK 細胞の調整が必要となる。そこで、本研究ではヒトNK 細胞の代替細胞としてNK 様培養細胞 KHYG-1の細胞膜上CD56抗原がNK 細胞活性化の評価指標として用いることが可能であるかを検討した。

方 法

1. 細胞培養

ヒトNK様細胞培養株KHYG-1 (Effector cell:JCRB細胞バンク), 慢性骨髄性白血病細胞株K562 (Target cell) を使用した。細胞は, 10% FBSを含むRPMI-1640 (WAKO)* (*以下, 培地と表記) を用いて, 37°C, 5% CO₂条件下で培養を行った。また, KHYG-1は生存にIL-2 (Pepro Tech) を必要とするため, 20単位 (U/mL) のIL-2を加え, 継代培養した。

2. 細胞の形態学的変化および細胞膜上 CD56抗原発現量の測定

6ウェル細胞培養平底マルチプレートの各ウェルに, IL-2 (20 U/mL) で36時間培養した KHYG-1を 2.0×10^6 個/5 mLになるように播種した。各ウェルにIL-2を最終濃度が0, 5, 10, 20, 40, 100 U/mLとなるよう添加し, 48時間の刺激培養を行い, 細胞形態を顕微鏡にて観察した。その後, 1×10^6 個に調整した KHYG-1をパラホルムアルデヒド (1%) で固定, PBSにて洗浄した後, PE 標識抗 CD56抗体 (Biolegend) 3 μ Lを加え, 水中で15分インキュベーションした。PBSにて洗浄後, フローサイトメーター (BD FACSCalibur) により, 大型細胞数の変化, CD56抗原発現量を測定した。CD56抗原発現量の評価には, 幾何学的平均蛍光強度 (Geometric Mean Fluorescence Intensity: GMFI) を用いた。

3. 細胞傷害性

(1) Effector cell の前処理

KHYG-1を0.1% FBSを含むRPMI-1640, IL-2 (5 U/mL) 条件下で24時間培養した。その後, 1% FBS, IL-2を最終濃度0, 10, 100 U/mLとなるように6ウェル細胞培養平底マルチプレートに 2×10^6 個/5 mLで播種し, 18時間刺激を行った。刺激後, 細胞数を数え, 10% FBSを含むRPMI-1640により, 3×10^6 /mLに調整した。

(2) Target cell の前処理

1×10^6 cell の K562を回収し, 400 \times g, 5分間遠心し, 上清を除去した。培地100 μ Lで懸濁し, CFSE 溶液 (Biolegend) 0.6 μ L/PBS 100 μ Lを加え, 室温暗所で15分間染色を行った。培地を2 mL加え, 400 \times g, 5分間遠心し, 上清を除去した。培地にて細胞数を, 1.5×10^5 /mLに調整した。

(3) 細胞傷害性の測定

U底96穴プレートに調整した KHYG-1および K562を100 μ Lずつ播種し, 37°C, 5% CO₂条件下で8時間共培養を行った。共培養後, PBSを加え, 400 \times g, 5分間遠心, 上清を除去した後, 7-AAD 溶液 (Biolegend) 9 μ L/PBS 200 μ Lを加え, 15分間染色を行った。完全溶解には, 0.5% サポニン (WAKO) を添加し, 洗浄を行ったあとに染色を行い, その後フローサイトメーターによって測定を行った。Effector cell: Target cell (E:T) 比に関しては, E:T=20:1と10:1の2条件について検討した。

(4) 細胞傷害性の算出

CFSE 陽性細胞 (全 Target cell) は, フローサイトメーターにおける FL-1 (蛍光波長: 530 nm), 7-AAD 陽性細胞 (死細胞) は FL-3 (蛍光波長: 680 nm) で解析を行い, 以下の式により細胞傷害性 (%) を算出した。

$$\text{細胞傷害率 (\%)} = \frac{(\% \text{Lysis}_{\text{exp}} - \% \text{Lysis}_{\text{spont}})}{(\% \text{Lysis}_{\text{max}} - \% \text{Lysis}_{\text{spont}})} \times 100$$

Lysis_{exp}=サンプルの溶解

Lysis_{spont}=K562の自発的溶解

Lysis_{max}=K562の完全溶解

結 果

1. KHYG-1の形態学的変化

顕微鏡を用いて, 各濃度 IL-2刺激後における KHYG-1の形態学的変化を観察した結果, IL-2濃度0 U/mLと比較して, 5 U/mLでは細胞の大型化が認められた。一方, 100 U/mLでは, 細胞の大型化に加え, 細胞形態の桿状への変化を認めた (図1-A)。

また, フローサイトメーターによる測定の結果においても, IL-2濃度5 U/mLでは, 0 U/mLでみられた小型細胞集団のほか, 新たな大型細胞集団が認められた。さらに100 U/mLの刺激では, 5 U/mLと比べて, 細胞の大型化, 細胞形態の変化が認められた (図1-B)。

2. 大型細胞数の増加

IL-2刺激による KHYG-1の大型細胞数の変化を測定した結果, IL-2濃度依存的に大型細胞数の増加が認められた。しかし, 20 U/mL以上の刺激では大型細胞数の増加は止まり, ほぼ一定の値となった (図2)。

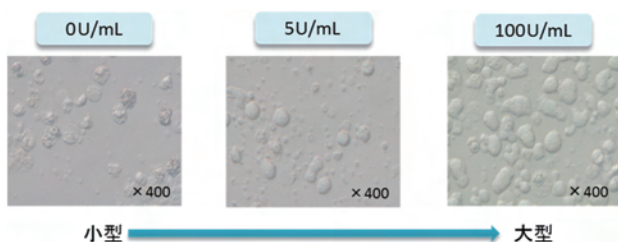


図1-A KHYG-1細胞の顕微鏡による観察
KHYG-1を各濃度IL-2で48時間、刺激培養を行い、顕微鏡にて観察。400倍で鏡検。

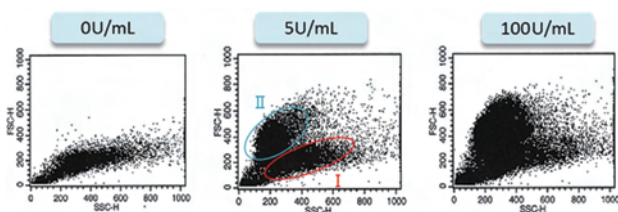


図1-B KHYG-1細胞のフローサイトメーターによる細胞形態変化
FSC-H:縦軸は細胞の大きさ, SSC-H:横軸は内部構造を表している。I:小型細胞集団, II:大型細胞集団

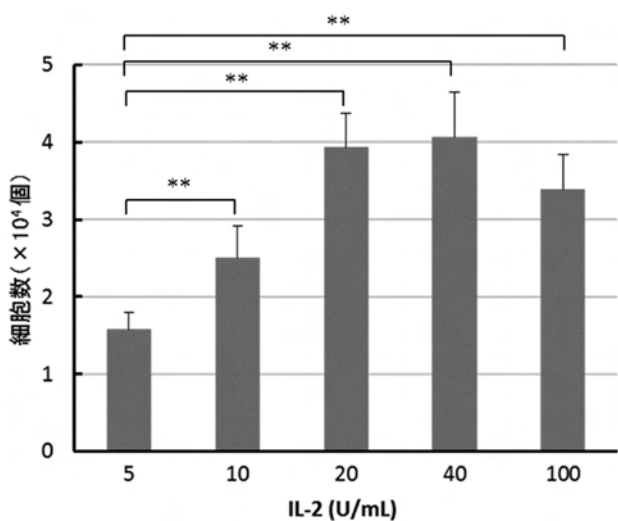


図2 IL-2刺激による大型細胞数の変化
図1-Bにおける小型細胞集団 (I) =5000個を基準としたときの大型細胞集団 (II) の細胞数の変化を示す。
means ± S.D., n=5 (**p<0.01)

3. CD56抗原発現量の変化

IL-2刺激によるKHYG-1細胞への影響を調べるため、指標として細胞膜上のCD56抗原発現量の変化を解析した。その結果、IL-2濃度5U/mLと比較して、すべてのIL-2濃度においてCD56抗原発現量の有意な上昇を認め、さらに濃度依存的な上昇を認めたが、IL-2濃度が20U/

mL以上では、その効果はプラトーに達した(図3)。

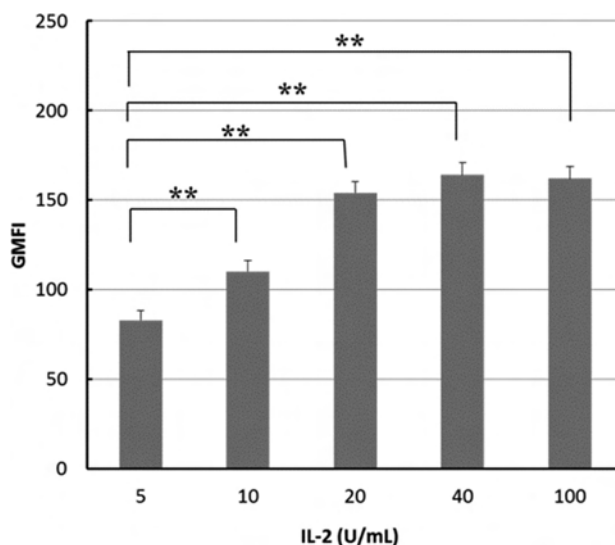


図3 IL-2刺激によるCD56抗原発現量
means ± S.D., n=5 (**p<0.01)

4. K562に対する細胞傷害性

KHYG-1のK562細胞に対する細胞傷害性について検討した結果、IL-2濃度の増加に伴い、細胞傷害性が上昇することが認められた。また、Effector cell: Target cell (E:T)比における細胞傷害性については、E:T=20:1ではIL-2濃度刺激0U/mLと100U/mLとの間で有意差が認められた。一方、E:T=10:1ではIL-2濃度刺激0U/mLと10U/mLおよび100U/mLにおいて有意な細胞傷害率の上昇が認められた(図4)。

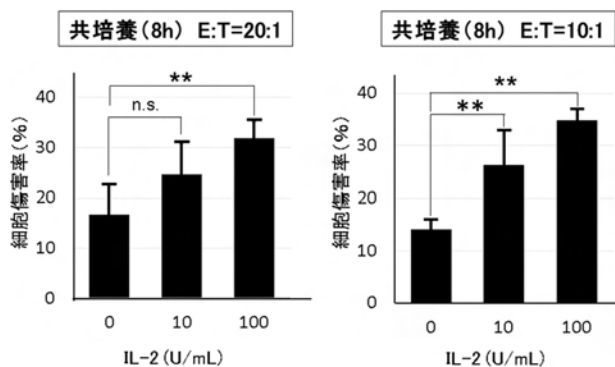


図4 KHYG-1のK562に対する細胞傷害性
means ± S.D., n=5 (**p<0.01, n.s.: Not Significant)

考 察

NK細胞は、1970年代初めに発見された細胞で、自然免疫の主要な因子として働く細胞傷害性リンパ球の一種であり、ウイルス感染細胞や腫瘍の排除において重要な役割を果たしている¹⁾。正常な自己の細胞を攻撃することなく、ウイルス感染細胞や腫瘍を特異的に傷害するといった特徴を持ち、その機能については現在でもさまざまな検討が行われている。近年、患者自身のNK細胞を抽出し、体外で増殖・活性化し、患者の体内に戻すことでがんを治療する「免疫細胞療法」が注目されている²⁾。一般的に、NK細胞の活性化評価法には細胞傷害性³⁾やパーフォリン、グランザイム等のサイトカイン産生能などの解析が用いられているが、これらは操作が煩雑で解析に時間を要するといった難点が存在する。NK細胞の表面には、T細胞普遍的マーカーであるCD3抗原の他、通常ヒトでは、CD16 (FcγR III) 抗原やCD56抗原という表面マーカーを発現している。われわれは中でも特にCD56抗原に注目し、NK細胞膜上のCD56抗原を指標とすることで、より簡便なNK活性評価が可能であることを報告してきた⁴⁾。さらに、この方法を用いたNK細胞の賦活化物質の探索が可能となったが、この方法はヒトのNK細胞を使用し、採血やNK細胞の細胞調整などが必要であり、さらに侵襲的であることに加え、倫理面や採血を行う資格のない者には利用が困難である。そこで今回われわれは、ヒトNK細胞の代替細胞となるヒトNK様培養細胞KHYG-1を用いたNK細胞機能評価法を確立するため、KHYG-1においてもCD56抗原をNK細胞活性の評価に用いることが可能か検討を行った。

IL-2は、主に1型ヘルパーT細胞により産生されるサイトカインで、T細胞、B細胞、マクロファージ等の細胞に対して作用することが知られており、NK細胞においても増殖・活性化作用を有する⁵⁾。ヒトNK様培養細胞であるKHYG-1についてIL-2により刺激を行うと、細胞の形態に変化が認められた(図1-A, B)。具体的には、IL-2刺激濃度依存的に細胞が大型化し、桿状化や細胞増殖が進むという変化であり、KHYG-1に対するIL-2の影響が現れたと考えられる。また、細胞形態の変化に伴って、KHYG-1細胞膜上のCD56抗原の発現レベルの上昇が認められた(図3)。この結果から、ヒトNK細胞と同様にKHYG-1でもIL-2刺激によってCD56抗原の発現レベルが上昇することが明らかとなったが、それが活性化によるものかどうかを明らかにするため、さらに細胞傷

害性の検討を行った。その結果、IL-2刺激濃度の増加とともに細胞傷害性が上昇した(図4)。これらの結果より、IL-2刺激によってCD56抗原と細胞傷害性がともに上昇したことから、間接的ではあるが、ヒトNK細胞と同様、KHYG-1細胞においても細胞膜上のCD56抗原をNK細胞活性の評価指標として利用できる可能性が示唆された。

今回の検討により、ヒトNK様培養細胞であるKHYG-1を用いた細胞膜上のCD56抗原が活性化評価指標となり得ることが示唆されたことから、NK細胞の代替細胞として、KHYG-1が利用できる可能性が考えられる。これにより、細胞を非侵襲的に大量に入手することができ、NK細胞の活性化に影響を及ぼす薬剤効果の検討や賦活化物質の探索などが簡単に行えるようになり、NK細胞の研究に非常に有用であると考えられる。

また、NK細胞は加齢やストレスによって活性が低下し、食品や笑い、漢方などによって賦活化することが知られているが、その中でも現在われわれは漢方に注目している。特に、補中益気湯は、オウギ、タイソウ、ソウジュツ、チンピ、ニンジン、カンゾウ、トウキ、ショウマ、サイコ、ショウキョウから構成される漢方薬であり、体力の低下したものや食欲不振等に対して用いられる^{6,7)}。また、免疫系に対する効果も報告されているが、その詳細については不明な点も多く、NK細胞に対する補中益気湯の影響について検討を行うことは重要であると考えられる。今後は、今回確立したKHYG-1を用いた評価法により、補中益気湯刺激によるNK細胞活性について検討を行い、補中益気湯のNK細胞活性への有効性を科学的に評価することで、今後の臨床、患者治療に貢献したい。

文 献

- 1) Santoli, D., Koprowski, H.: Mechanisms of activation of human natural killer cells against tumor and virus-infected cells. *Immunol. Rev.*, **44**: 125-163, 1979
- 2) リンパ球バンク株式会社 (<https://www.lymphocyte-bank.co.jp/tokuchou.html>)
- 3) 押味和夫, 狩野庄吾: Natural killer 細胞活性測定法, 日本臨床免疫学会誌, **3(4)**: 225-230, 1980
- 4) Oboshi, W., Aki, K., Tada, T., Watanabe, T., *et al.*: Flow Cytometric Evaluation of Surface CD56 Expression on Activated Natural Killer Cells as Fun-

- ctional Marker. The Journal of Medical Investigation, **63**(3, 4) : 199-203, 2016
- 5) Henney, C. S., Kuribayashi, K., Kern, D. E., Gillis, S. : Interleukin-2 augments natural killer cell activity. Nature., **291** : 335-338, 1981
- 6) ツムラ補中益気湯エキス顆粒 (医療用) 添付文書
- 7) 大野修嗣 : 漢方薬「補中益気湯」の Natural killer 細胞活性に及ぼす影響. アレルギー, **37**(2) : 107-114, 1988

Evaluation of NK cell function using human NK-like cultured cell, KHYG-1

Kensaku Aki¹⁾, Mizuki Sato²⁾, Atsumi Sone³⁾, Kazuyoshi Kawazoe⁴⁾, and Eiji Hosoi¹⁾

¹⁾*Department of Cells and Immunity Analytics, Subdivision of Biomedical Laboratory Sciences, Division of Health Science, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

²⁾*Pharmacy Department, Seikei-kai Chiba Medical Center, Chiba, Japan*

³⁾*Subdivision of Biomedical Laboratory Sciences, Graduate School of Health Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Division of Natural Medicine and Therapeutics, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, SHOWA University, Tokyo, Japan*

SUMMARY

NK cells play an important role in the elimination of viral infection and tumors. In recent years, immune cell therapy using activated NK cells has attracted attention, and the search for activators and evaluation of NK cell activity have become important. We previously reported a positive correlation between CD56 antigen expression, which is the major cell membrane antigen of human NK cells, and NK cell activity or cytotoxicity, and demonstrated that it is possible to evaluate NK cell function using the CD56 antigen as an index. This simple evaluation method is useful for functional evaluation of NK cells and the search for activators. However, it requires blood sampling and preparation of NK cells because it uses human NK cells. Therefore, in this study, we examined whether the CD56 antigen functions as an activation index using KHYG-1 human NK-like cultured cells as a substitute for NK cells.

As a result, the CD56 antigen on the KHYG-1 cell membrane was increased in a concentration-dependent manner by IL-2 stimulation, as was the cytotoxicity. This suggests that the CD56 antigen on the KHYG-1 cell membrane can be used as an evaluation index of NK activity as in human NK cells.

Key words : NK cell, KHYG-1, CD56 antigen, IL-2

原 著

同種造血幹細胞移植後のHBV再活性化の単施設後方視的検討

大浦雅博¹⁾, 賀川久美子¹⁾, 曾我部公子²⁾, 藤井志朗¹⁾, 中村信元²⁾,
三木浩和³⁾, 田中宏典⁴⁾, 田中貴大⁴⁾, 友成哲⁴⁾, 高山哲治⁴⁾,
原田武志¹⁾, 安倍正博²⁾

¹⁾徳島大学病院血液内科

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学分野

³⁾徳島大学病院輸血・細胞治療部

⁴⁾徳島大学病院消化器内科

(令和元年9月10日受付) (令和元年10月4日受理)

B型肝炎ウイルス (HBV) による肝炎は, HBV の増殖と HBV 感染肝細胞に対するリンパ球による免疫反応が病態の主体であり, 化学療法や免疫抑制療法時には, HBV 再活性化による B型肝炎の発症が問題となる。血液疾患に対する同種造血幹細胞移植療法 (allo-HSCT) 後は, 化学療法後で, 且つ HBV 未感作状態を含む高度な免疫抑制状態を誘導し, より一層の注意を要する。そこで, HBV キャリアおよび既往感染患者に対する移植後 HBV のモニタリング方法を構築する目的で, 当院における allo-HSCT 後の HBV 再活性化を後方視的に検討した。対象となった7例のうち3例に HBV 再活性化を認め, 再活性化までの中央期間は20ヵ月と移植後晩期であった。いずれも核酸アナログを投与していたが, 1例は耐性ウイルスの出現, 他2例は移植後免疫抑制療法の終了後に, 核酸アナログの服薬アドヒアランス低下などによる HBV 再活性化を認めた。移植後晩期では, 免疫再構築および HBV 再活性化の評価, 服薬管理が必要である。

B型肝炎ウイルス (HBV) 感染患者に化学療法や免疫抑制療法を行うと, HBV の増殖 (HBV 再活性化) が起こり, 劇症化を含む肝炎の発症に繋がる。また, B型肝炎の一部は慢性肝炎や肝硬変, 肝臓への進展も起こるため, 長期的な管理が必要である。そのため, 該当する

患者においては, 「免疫抑制・化学療法により発症する B型肝炎対策ガイドライン」¹⁾ に沿った対応が推奨されている。

近年, 血液疾患に対する同種造血幹細胞移植療法 (allogenic hematopoietic stem cell transplantation: allo-HSCT) は, 移植ソースの多様化, 移植に先行して実施される一連の化学療法や放射線治療などの移植前処置や支持療法の発達により適応拡大を見せている。Allo-HSCT 後の長期生存例においては, 晩期毒性として慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) や感染症, 二次発がんなどが問題となる。B型肝炎の病態は, HBV の増殖と HBV 感染肝細胞に対するリンパ球による免疫反応が主体と考えられる。強力な化学療法と免疫抑制療法を併用する allo-HSCT 後では, HBV 未感作を含む免疫不全状態が誘導され, 通常化学療法あるいは免疫抑制療法よりも HBV 再活性化のリスクが高く, 劇症化や慢性化への移行に注意を払う必要がある。実際, allo-HSCT 後の HBV キャリアや既往感染者では, HBs抗原陽性の HBV キャリアで50%以上, 既往感染者でも14-20%と高率に HBV 再活性化による B型肝炎を発症すると報告されている^{2,3)}。

一般的に本邦では, allo-HSCT 後も通常の B型肝炎対策ガイドラインに沿った対応が行われているが, allo-HSCT に特化した明確な指針は未だ示されておらず, 移

植後HBVの適正なモニタリング方法を構築する目的で、当院における当該患者のallo-HSCT後のHBV再活性化を後方視的に検討した。

目 的

当院における、HBVキャリアと既往感染患者のallo-HSCT後のHBV再活性化の状況および経過について後方視的に検討する。

方 法

2000年1月から2017年9月までに、徳島大学病院でallo-HSCTを施行した192例から、移植前にHBVキャリアもしくは既往感染と診断され、移植後1年以上生存した症例を抽出し、HBV各種抗原抗体、HBV-DNA量の推移について後方視的に検討した。allo-HSCT前のHBV感染のスクリーニングは、免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン¹⁾に準じて行った。移植後のHBV-DNA量のフォローアップは、免疫抑制薬中止までは免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン¹⁾に準じ1ヵ月に1回、免疫抑制剤中止後は外来受診毎に行い、各種抗原抗体のフォロー

アップは3-4ヵ月毎に行った。なお、本検討では、HBV再活性化を造血細胞移植ガイドライン⁴⁾の定義に従い、①HBs抗原陽性のHBVキャリアではベースラインのHBV-DNAが検出感度未満の場合は2LogIU/mlへの増加、HBV-DNA陽性の場合はHBV-DNAのベースラインから2Log以上の増加、②HBs抗原陰性、HBV-DNA陽性のHBVキャリアではHBV-DNAのベースラインからの2Log以上の増加、③既往感染例の場合、HBs抗原の陽性化もしくは、HBV-DNAの検出感度以上(1.3LogIU/ml以上)への増加と定義した。本後方視学的検討は徳島大学病院医学系研究倫理審査委員会での承認下で行った。

結 果

192例のうち、HBVキャリアまたは既往感染者の対象症例は全7例であり(表1)、うち男性6例、女性1例、年齢中央値は57歳(47-65歳)であった。移植ソースは非血縁者間骨髄(unrelated-bone marrow:UR-BM)が5例、血縁者間末梢血幹細胞(related-peripheral blood stem cell:R-PBSC)が2例であり、移植前処置は骨髄破壊の前処置(myeloablative conditioning:MAC)が4例、強度減弱前処置(reduced-intensity conditioning:RIC)

表1 患者背景

症例	年齢	性別	病名	移植ソース	移植前処置	免疫抑制	免疫抑制 中止 (ヵ月日)	転帰	観察期間 (ヵ月)
1	50	M	AML(M5)	R-PBSC	MAC	CsA + sMTX (慢性肺GVHDに 対し Tac)	46	死亡 (肺GVHD, 慢性心 不全増悪)	72
2	54	M	T-ALL	R-PBSC	MAC	CsA + sMTX	中止できず	死亡 (原病再発)	17
3	62	M	FL	UR-BM	RIC	Tac + sMTX	8	生存	108
4	57	M	AML(M2)	UR-BM	MAC	Tac + sMTX	8	生存	91
5	47	F	Ph-ALL	UR-BM	MAC	Tac + sMTX	12	生存	82
6	65	M	MDS-EB-2	UR-BM	RIC	Tac + sMTX	9	生存	76
7	64	M	MDS-EB-2	UR-BM	RIC	Tac + sMTX	中止できず	生存	40

M: male, F: female, AML: acute myeloid leukemia, T-ALL: T-acute lymphocytic leukemia, FL: follicular lymphoma, Ph-ALL: Philadelphia-positive acute lymphocytic leukemia, MDS-EB: myelodysplasia syndrome-existence of blast, R-PBSC: related-peripheral blood stem cell transplantation, UR-BM: unrelated-bone marrow transplantation, MAC: myeloablative conditioning, RIC: reduced intensity conditioning, CsA: cyclosporin A, Tac: tacrolimus, sMTX: short term methotrexate, NA: not available, GVHD: graft-versus-host disease

が3例であった。免疫抑制剤の減量、中止は造血細胞移植学会ガイドラインに準じて行った⁵⁾。観察期間中央値は76ヵ月(17-108ヵ月)であり、観察期間中の転帰は生存が5例、死亡が2例であった。2例の死因はそれぞれ、慢性心不全の増悪と肺GVHDの合併、原病の中樞神経再発であり、HBV肝炎による死亡は認めなかった。

各症例のHBV感染状態および再活性化の状況を表2に示す。HBs抗原陽性キャリアが2例、既往感染例が5例であり、いずれの症例も移植前のHBV-DNAは検出感度以下であった。HBs抗体が陽性であった既往感染例4例(症例2-5)は、それぞれ移植5ヵ月(症例2)、18ヵ月(症例3)、23ヵ月(症例4)、31ヵ月後(症例5)にHBs抗体の陰性化を認めた。死亡した1例を除き、慢性GVHDは認められない、もしくは限局型でコントロール良好であったため、HBs抗体陰性化の10ヵ月以上前に免疫抑制薬は中止されていた。7例全例で移植前から核酸アナログ(nucleoside analogue: NUC)が投与されており、症例1でラミブジン(lamivudine: LAM)が投与、その他の症例はエンテカビル(entecavir: ETV)が投与されていた。また、移植ドナーのHBV関連検査は5例でHBs抗体陰性、1例でHBc抗体およびHBe抗体陽性であり既往感染と考えられた。1例は不明であった。移植後、7例中3例(症例1, 5, 6)でHBV-DNAの検出あるいは増加が確認でき、HBV再活性化と診断した。

Allo-HSCTから再活性化までの期間はそれぞれ16, 79, 20ヵ月であった。

症例1は移植前からLAMを投与されていたが、HBs抗原は移植前から移植後まで持続的に陽性であった(図1)。移植後14ヵ月頃から肝障害が出現し、移植後16ヵ月でHBV-DNAの増加およびLAM耐性株の出現を確認し、LAM耐性HBVの再活性化と診断した。アデホビル(adefovir: ADV)の追加でHBV-DNAは検出感度以下となった。

症例5は移植前からETVを投与していた(図2)。移植後31ヵ月でHBs抗体が陰性化し、その後も陰性で経過していた。ETVの内服が不規則となり、移植後79ヵ月で肝障害が出現し、HBV-DNAの検出(reverse seroconversion)を認め、HBVの再活性化と診断した。テノホビルアラフェナミド(tenofovir alafenamide: TAF)を追加後、HBV-DNAは検出感度以下となり肝障害は改善した。HBs抗体も再度陽性となった。

症例6は移植前からETVの内服を行っていたが、服薬中断後にHBV-DNAを検出し、HBV再活性化と急性肝炎を発症した(図3)。PT活性%は31%まで低下したが肝性脳症は見られず、劇症肝炎には進展しなかった。ETV再開で肝炎は改善し、HBV-DNAは検出感度以下となった。

表2 HBV感染状態と再活性化の状況

症例	移植前 HBs抗原	HBs抗体 [IU/L] 移植前-後	HBc抗体 [IU/L] 移植前-後	キャリア/ 既往感染	NUCs	再活性化	ドナー HBs抗体	再活性化まで の期間(ヵ月)	再活性化後の 治療
1	2000 C.O.I	陰性-陰性	96.7-NA	キャリア	LAM	あり	陰性 (HBc+)	16	ADV
2	陰性	67.7-陰性 (5ヵ月後陰性化)	95.7-95.4	既往感染	ETV	なし	陰性	(-)	
3	陰性	23.8-陰性 (18ヵ月後陰性化)	96.5-陰性	既往感染	ETV	なし	不明	(-)	
4	陰性	91.8-陰性 (23ヵ月後陰性化)	97.2-7.25	既往感染	ETV	なし	陰性	(-)	
5	陰性	448-陰性 (31ヵ月後陰性化)	7.0-陰性	既往感染	ETV	あり	陰性	79	ETV+TAF
6	>250 IU/ml	陰性-陰性	12.6-陰性	キャリア	ETV	あり	陰性	20	ETV
7	陰性	陰性-陰性	10.5-19.2	既往感染	ETV	なし	陰性	(-)	

NUCs: nucleoside analogs, LAM: lamivudine, ETV: entecavir, ADV: adefovir, TAF: tenofovir alafenamide, NA: not available

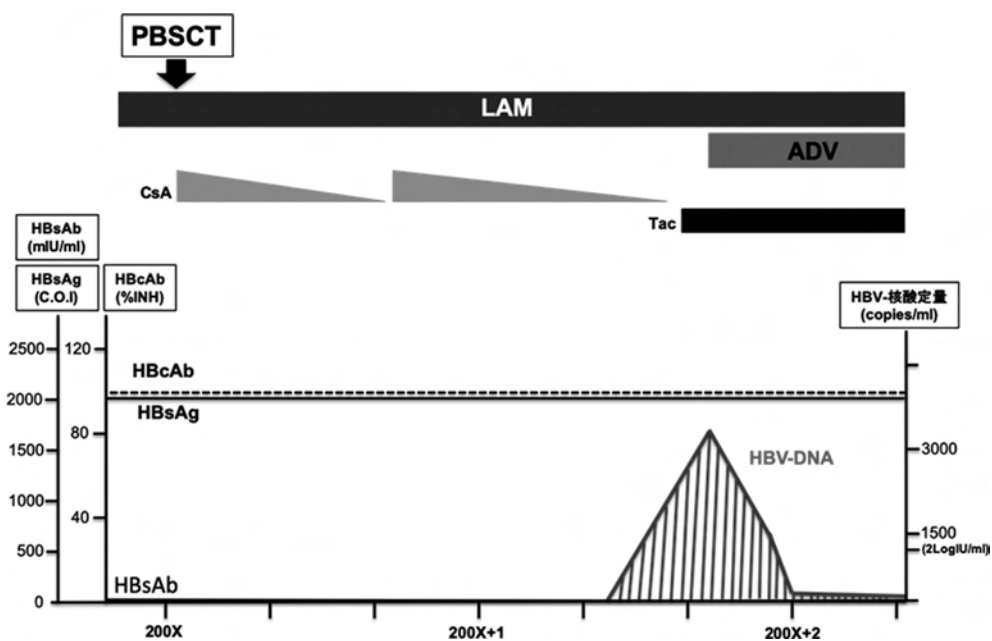


図1 症例1の移植後臨床経過
 CsAは減量、中止した。慢性GVHD（皮膚、肺、肝臓）を発症したため再開。CsAは漸減したが、肺GVHDの再燃によりTacへ変更した。
 PBST: peripheral blood stem cell transplantation, LAM: lamivudine, ADV: adefovir, CsA: cyclosporin A, Tac: tacrolimus, GVHD: graft-versus-host disease

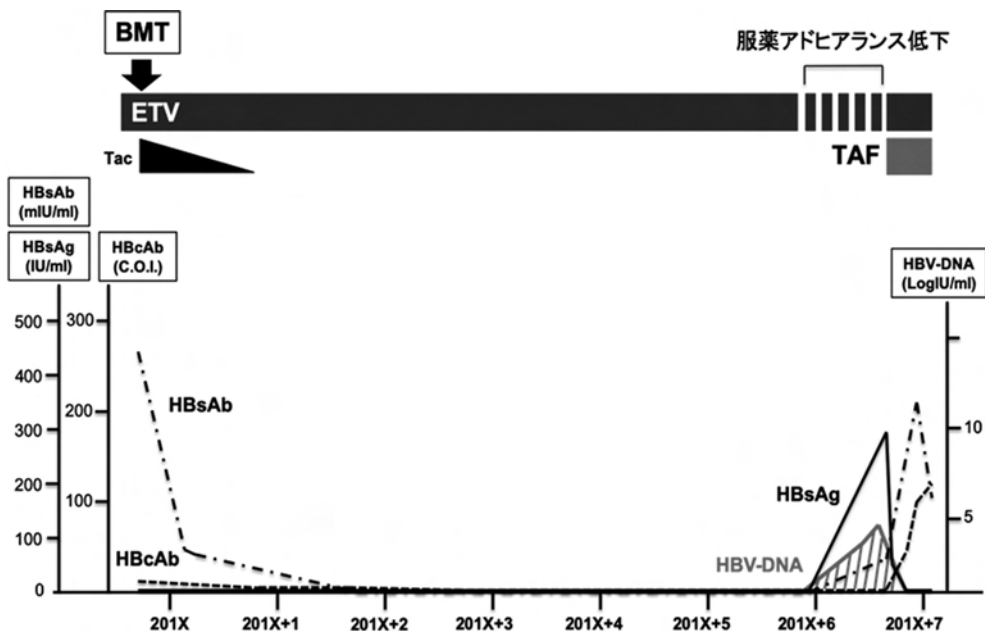


図2 症例5の移植後臨床経過
 Tacは急性GVHDの軽快を確認しながら、週に5-10%程度を目安に減量、移植後9ヵ月で中止した。
 BMT: bone marrow transplantation, Tac: tacrolimus, ETV: entecavir, TAF: tenofovir alafenamide, GVHD: graft-versus-host disease

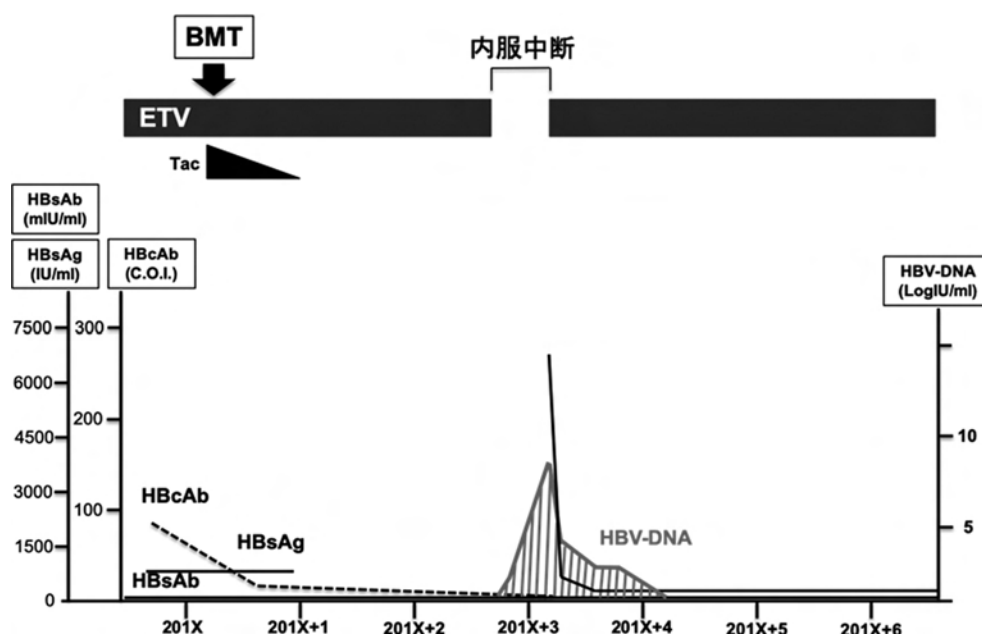


図3 症例6の移植後臨床経過

Tacは急性GVHDの軽快を確認しながら、週に5-10%程度を目安に減量、移植後12ヵ月で中止した。

BMT: bone marrow transplantation, Tac: tacrolimus, ETV: entecavir, GVHD: graft-versus-host disease

考 察

当院でallo-HSCTを施行したHBVキャリアもしくは既往感染患者7例について臨床経過を後方視的に検討した結果、中央期間20ヵ月(16-79ヵ月)の移植後晩期で核酸アナログの服薬中止あるいは耐性によるHBV再活性化を3例認めた。移植後からHBV再活性化までの中央値は19ヵ月との報告もあり⁶⁾、移植後晩期では原病とGVHDのみならず、HBVキャリアもしくは既往感染患者においてはHBV感染状態の定期的な確認が必要であると考えられた。今回再活性化を認めた症例のうち、症例1と症例6に関してはHBs抗原が移植前から持続的に陽性の状態であった。本邦多施設でのHBV再活性化の状況をまとめた報告では、HBs抗原陽性例でのNUC投与なしでの再活性化は100%であった⁷⁾。また、同報告で、HBs抗原陽性例ではNUCの中止に至った症例は認められなかった。本検討での症例6においても、NUCの内服中断後に再活性化を認めており、HBs抗原持続陽性例ではNUCの継続的な内服および服薬アドヒア

ランスの維持が重要と思われる。症例1は、ETV保険収載前からのLAM服用症例で、耐性ウイルスの出現による再活性化であり、allo-HSCTによるHBV再活性化への関与は不明である。LAMは耐性ウイルスの出現が高頻度にみられる薬剤であり⁸⁾、allo-HSCT後のNUC投与では、ガイドラインで推奨されている耐性誘導の少ないETVやテノホビル(tenofovir:TDF)、TAFの使用が望ましいと考えられる。

Allo-HSCT後はレシピエント由来形質細胞の減少に伴う抗体産生の減少から、HBs抗体は徐々に減少し、5年後には全例陰性化する報告もある⁹⁾。HBs抗体が陰性化した例では、HBVのreverse seroconversion(de novo B型肝炎)が晩期に起こることがあり、これはドナー由来の免疫再構築による、レシピエントHBV感染肝細胞に対する初感染免疫反応と考えられている⁴⁾。本検討の症例5のHBV再活性化は、ETVの服薬アドヒアランスの低下が原因であるが、reverse seroconversionを認めることからドナー免疫再構築が起こっていると考えられた。以上から、HBs抗体陽性例においては、HBV-DNAの

定期的なモニタリングのみならず、HBs 抗原や HBs 抗体を含めた抗体価の観察、T 細胞サブセットや免疫グロブリンを含むドナー由来免疫能の定期的な評価も重要であると考えられる。特に、免疫再構築が起こりやすい免疫抑制薬を中止した時期は reverse seroconversion の好発時期であり¹⁰⁾、免疫学的評価が重要と思われる。

HBV キャリアもしくは既往感染患者での allo-HSCT 後の HBV 再活性化の予防法として NUC 服用以外に、HBV ワクチン接種が挙げられる。海外において HBs 抗体陽性の既往感染レシピエントや未感染レシピエントに対して、HBV 再活性化の予防および家族内に HBV 感染者がいる場合の水平感染予防において有用性が期待されている¹¹⁾。本邦でも allo-HSCT 後の HBV 既往感染患者において、移植後ワクチンを接種した患者では HBV の再活性化を認めなかったが、ワクチン接種を行わなかった患者の 48% に再活性化が認められており¹²⁾、現在 HBV ワクチン接種は保険適応外であるが、造血細胞移植ガイドラインでは移植後 12 ヶ月以降でのワクチン接種が勧められている¹³⁾。NUC 服用による臓器障害や QoL の低下を防ぐだけでなく、医療費削減のためにもワクチン接種は有用と考えられ、ドナー由来免疫再構築のモニタリングを行いながら、適切な接種時期の確立が今後の検討課題である。

結 語

HBV キャリアもしくは既往感染患者における allo-HSCT 後晩期では、HBV の再活性化に十分注意する必要がある。移植後の HBV-DNA のモニタリングのみならず HBs 抗原/抗体の推移やドナー由来免疫再構築の評価を行いながら、NUC 投与の検討と服薬アドヒアランスの維持に留意する必要がある。

利益相反

本論文において開示すべき利益相反はなし。

文 献

- 1) 日本肝臓学会編. B 型肝炎治療ガイドライン(第3.1 版) 2019年3月
- 2) Lau, G. K., Liang, R., Chiu, E. K., Lee, C. K., *et al.*: Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection : a case controlled study. *Bone Marrow Transplant.*, **19** : 795-9, 1997
- 3) Dhédin, N., Douvin, C., Kuentz, M., Saint Marc, M. F., *et al.*: Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation.* **66** : 616-9, 1998
- 4) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療 肝炎. 2018年10月
- 5) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第4版). 2018年4月
- 6) Yeo, W., Chan, P. K., Zhong, S., Ho, W. M., *et al.*: Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy : a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol.*, **62** : 299-307, 2000
- 7) Nakamoto, S., Kanda, T., Nakaseko, C., Sakaida, E., *et al.*: Reactivation of Hepatitis B Virus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in Japan : Efficacy of Nucleos(t)ide Analogues for Prevention and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, **15** : 21455-21467, 2014 ; doi : 10.3390/ijms151121455
- 8) Nishida, T., Kobashi, H., Fujioka, S., Fujio, K., *et al.*: A prospective and comparative cohort study on efficacy and drug resistance during long-term lamivudine treatment for various stages of chronic hepatitis B and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.*, **23** : 794-803, 2008
- 9) Onozawa, M., Hashino, S., Izumiyama, K., Kahata, K., *et al.*: Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infec-

- tion. *Transplantation*, **79** : 616-619, 2005
- 10) Kempinska, A., Kwak, E. J., Angel, J. B., Reactivation of hepatitis B infection following allogeneic bone marrow transplantation in a hepatitis B-immune patient : case report and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*, **41** : 1277-82, 2005
 - 11) Idilman, R., Ustün, C., Karayalçın, S., Aktemel, A., *et al.* : Hepatitis B virus vaccination of recipients and donors of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Transplant*, **17**(5) : 438-43, 2003
 - 12) Takahata, M., Hashino, S., Onozawa, M., Shigematsu A, *et al.* : Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion (RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation : long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection. *Transpl Infect Dis*, **16**(5) : 797-801, 2014
 - 13) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン 予防接種 (第3版). 2018年4月

Retrospective single-center analysis of HBV reactivation in patients with hematological malignancies after allogenic hematopoietic stem cell transplantation

Masahiro Oura¹⁾, Kumiko Kagawa¹⁾, Kimiko Sogabe²⁾, Shiro Fujii¹⁾, Shingen Nakamura²⁾, Hirokazu Miki³⁾, Hironori Tanaka⁴⁾, Takahiro Tanaka⁴⁾, Tetsu Tomonari⁴⁾, Tetsuji Takayama⁴⁾, Takeshi Harada¹⁾, and Masahiro Abe²⁾

¹⁾Department of Hematology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

³⁾Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Department of Gastroenterology and Oncology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

Reactivation of hepatitis B has been recognized as a careful adverse event after chemotherapies or immunosuppressive therapies because chronic hepatitis B leads to carcinoma and/or liver cirrhosis. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) against hematological diseases induces severe immunosuppression including reconstitution of naïve donor immunity against HBV-infected hepatocytes and we therefore need to follow-up HBV testing for a long term. In order to establish how to follow-up HBV-infected patients with receiving allo-HSCT, we retrospectively studied HBV serological markers and HBV-DNA in the HBV-infected patients, who received allo-HSCT and followed-up more than 1 year in our single center. We detected 7 HBV-infected and allo-HSCT-received patients, and HBV reactivation was occurred in 3 patients with detecting HBV-DNA. No patients were died due to HBV reactivation. The HBV reactivation period after receiving allo-HSCT was 16, 20, 79 months, respectively. All the 3 patients received nucleoside analogues (NUCs); however, the appearance of viral mutation was occurred in one patient who received lamivudine and already detected HBs-Ag before allo-HSCT. The HBV reactivation was controlled with addition of adefovir. Others were due to discontinuation of entecavir, which reason was poor medication-adherence after stopping immunosuppressive therapies. These two patients received tenofovir alafenamide in addition or retreated with entecavir, respectively, leading to disappearing of HBV-DNA. HBs-Ab were disappeared in 31 months after allo-HSCT in one patient, and then the Ab was detected after occurring HBV reactivation, suggesting reconstitution of donor immunity. Taken together, our findings suggest that we need to follow-up immune-reconstitution and regularly evaluate HBV serological markers and HBV-DNA, in addition to maintain medication-adherence.

Key words : HBV reactivation, Allogenic hematopoietic stem cell transplantation, Hematological malignancies

原 著

高齢者看護学実習におけるオレム看護理論の活用による看護学生の高齢患者の理解の実態

今井 芳 枝, 板 東 孝 枝, 高 橋 亜 希, 近 藤 和 也

徳島大学大学院医歯薬学研究所

(令和元年10月3日受付) (令和元年10月18日受理)

本研究では、高齢者看護学実習におけるオレム看護理論の活用による看護学生が捉えた高齢患者の理解を明らかにすることを目的とした。看護学生3年生17名を対象にオレム看護理論を活用しながら高齢患者をどのような存在と捉えたのか等の半構造的面接法を実施した。結果、【高齢者の能力に目を向けて制限された所を補完する】、【人生を生き抜いてきた先人ゆえの強靭さを持つ】の2つのカテゴリーが抽出された。学生は、高齢患者をセルフケアできる人という主体的な存在として捉える視点と長年生き抜いてきた力強さを持つ存在であると理解していたことが示された。学生が高齢者の成熟の要素を意図的に捉えることができるようにセルフケア行為力のアセスメントの強化が必要であることが示された。

高齢者は加齢による身体機能や社会的役割の狭小化などによる衰退の要素と同時に、長い人生を生き抜いてきた中で培った成熟の要素を合わせ持った存在である。このような、高齢者の2面性を理解しつつ、成熟の要素を活かし衰退の要素を補完していくことが高齢者看護には重要となる¹⁾。オレム看護理論²⁾はセルフケア不足理論を基盤においた看護理論であり、セルフケアの視点から不足を確定し、そこを補完できるように看護援助する理論である。特に、セルフケア行為力をアセスメントすることは、高齢者の持つ能力と制限に注目することになる。それは、2面性を持つ高齢者の特性を生かしたケア視点を育成することにつながると考える。

先行研究において、高齢者看護学実習におけるオレム看護論を基盤とした看護過程の展開に対する学生の学びとして、対象者との相互作用や理解につながる体験となったことが報告³⁾されている。また、オレム看護論を

活用することで援助内容が看護者主体の考え方から対象者主体に着眼点が変わり、対象者の現状理解が容易になった学生が増加したとの報告⁴⁾もある。これらより、対象者をどのような存在と捉え、アプローチするかにオレム看護論が寄与していると考えられる。しかし、実際に学生が高齢患者をどのように捉えているのか、高齢患者の対象理解につながる重要な視点にもかかわらず、学生の認識を明らかにした研究はほとんど見当たらない。

そこで本研究では、高齢者看護学実習におけるオレム看護理論の活用による看護学生が捉えた高齢患者の理解を明らかにし、高齢者看護学の教育指導の方向性を得ることを目的とした。

I. 高齢者看護学実習の概要

高齢者看護学実習は3年後期に成人看護学実習、母性・小児看護学実習、精神看護学実習と共に順不同なローテーションの中で実施される2単位の実習である。受け持ち患者は手術療法・化学療法・放射線療法などの治療のために急性期病院に入院している65歳以上の身の回りを行える者から動けない介助が必要となる者とし、非常に重症および死期が切迫している者は除外している。実習内容と指導体制は1グループ8~9名の2週間の実習で原則1名の患者を受け持ち、オレム看護理論を基盤とした看護過程を展開している。実習病棟は呼吸器・膠原病内科病棟と泌尿器・耳鼻咽喉科病棟、整形外科病棟の3病棟に分かれて実習を行い、指導教員は2名で学生指導を行っている。オレム看護論に関する学生の事前学習状況としては、1年次の「看護理論」にてさまざまな看護理論の1つとして、理論の概要を学び、2年次の「高

「高齢者看護学概論」・「高齢者援助論」においてオレム看護論の概念枠組みおよび看護過程の展開方法について事例学習を含めて行っている。

II. 方法

1. 期間・研究対象者

2015年2月～2018年2月の高齢者看護学実習を終えたA看護系大学3年生20名中、同意の得られた17名

2. データ収集・分析方法

1人につき1回1時間以内で個室に準じた場所で、「セルフケアを考えていく上で高齢患者をどのように捉えたと思いますか」、「オレムを活用することで見えてきた高齢患者像はどのようなものですか」「オレム看護理論でケア展開することで高齢患者をどのような存在と捉えましたか」という研究者が作成したインタビューガイドに基づいた半構造的面接法を実施し、研究対象者の同意を得られたらICレコーダーで内容を録音した。分析方法はクリップドルフの内容分析の手法⁵⁾を参考にし、個別分析として①面接の逐語録を繰り返して読み、研究目的に関する内容を研究対象者の表現した言葉のまま抜き出し、前後の文脈を考慮して簡潔な文章で表現した。②①で同様の内容や類似した内容のものを整理してコー

ド化した。③更に類似するコードまとめて、その意味内容を表す名前をつけサブカテゴリー化した。次に全体分析として④個別分析より得られたすべてサブカテゴリーを集めて、更に意味内容が類似したものを集めてカテゴリー化した。分析過程において、質的研究の専門家からスーパーバイズを受け、要素の抽出およびカテゴリーの妥当性について検討を重ね、データの信頼性と妥当性を高めるように努めた。

3. 倫理的配慮

実習終了後に本研究の目的や主旨、自由意思であり、参加の有無は成績に一切関係せず不利益が生じることがないこと、署名後でも参加拒否ができること、結果公表時に個人が特定できないようプライバシーの保護を徹底することを口頭と文書で伝えた。同意書の回収はその場で行わず、同意が得られた場合は、実習記録提出日に別に設けた回収箱に同意書を提出するように依頼した。後日、同意が得られた研究対象者に対して都合のよい日時、時間帯を設定し、面接を行った。本研究は○倫理審査委員会の承認を受けて実施した（承認番号：○）。

III. 結果

表1に示すように、17コード、7サブカテゴリー、2

表1. 高齢者看護学実習におけるオレム看護理論の活用による看護学生の高齢患者の理解

カテゴリー	サブカテゴリー	コード
高齢者の能力に目を向けて制限された所を補完する	全体的に介入するのではなく部分的に補完する	全部のセルフケアを助けなくていい
		どこを補完するのかを考える できることと区別する
	高齢者がセルフケアできない背景に着眼する	できてない所の介入を考える
		なんでできないかの理由がわかる できないことを少しずつ潰していく
	高齢者のできるセルフケアを見定める	意外とできるので患者に確認する
		患者のできることを尊重していく できることを見極めることが必要
人生を生き抜いてきた先人ゆえの強靭さを持つ	日常生活に高齢者の能力が見いだされる	日常生活から高齢者のセルフケア能力がみえる 日常生活が良く分かるようになる
	人生を生き抜いてきた中で得た能力を持っている	今まで生き抜いてきた力がある 長年の知恵を備えている
	厳しい状況でも頑張ろうとする強靭さがある	最後まで頑張ろうとする力強さがある よくなるための行動を主体的に行っている
	人生をあるがままに受け止める力がある	できなかったら仕方ないという受け止め
		あるがままに受け止めるすごさ

つのカテゴリーに類型化された。カテゴリーを【】サブカテゴリーを[]で、コードを<>で、研究対象者の語りを「斜字」で表す。

1) 【高齢者の能力に目を向けて制限された所を補完する】

高齢者看護学実習におけるオレム看護理論を活用することで学生は、<意外とできるので患者に確認する>ことで[高齢者のできるセルフケアを見定める]必要性があると捉えていた。その捉え方より、[高齢者がセルフケアできない背景に着眼する]ことに繋がりくできてない所の介入を考える>ことや<なんでできないかの理由がわかる>ことから、<全部のセルフケアを助けなくていい>と高齢患者を支援する上では[全体的に介入するのでなく部分的に補完する]と考えていた。これらのことから、【高齢者の能力に目を向けて制限された所を補完する】カテゴリーは、高齢患者は全介助者ではなく、能力を踏まえて看護ケアを考えなければならないという捉え方を示していた。

清拭とかも最初は看護師さんがしていたからできないのかなと思って手伝ってしまったんだけど、実際できるからやっぱりどんどん自分でやらせてもらってできない範囲だけ「手伝って」とかいう感じ。聞くと、「あ、できるよ」みたいな感じだったので、ちゃんと聞いてもっていかないといけないんだなって。意外と患者さんで自分でできる範囲って広いんだなって。できることもあるので、それを大事にしないといけないなと思いました。(学生A)

2) 【人生を生き抜いてきた先人ゆえの強靭さを持つ】

学生は<日常生活から高齢者のセルフケア能力がみえる>ことに気が付き、[日常生活に高齢者の能力が見いだされる]と考えていた。その中で、<よくなるための行動を主体的に行っている>高齢患者の姿から、治療や状態が[厳しい状況でも頑張ろうとする強靭さがある]高齢者のたくましい生き方を感じ取っていた。また、自分であれば、とてもそのようには受け止められないような厳しい状況でも<あるがままに受け止めるすごさ>を通して[人生をあるがままに受け止める力がある]と捉えていた。その背景には、<長年の知恵を備えている>存在であり、[人生を生き抜いてきた中で得た能力を持っている]高齢患者であると捉えていた。これらのことから、【人生を生き抜いてきた先人ゆえの強靭さを持つ】カテゴリーは、高齢患者は厳しい状況下でも、今までの生活の中で培ってきた能力を糧に柔軟に受け止め、生き

抜いていこうとする力強さを持つ存在であると捉えていた。

高齢者ならではの。生きる力っていうのかな、なんかみんながみんなそうではないと思うんですが、患者さんはやっぱりあんまり避けたりすることなく結構しっかり受け止められていて自分の状態もよく解っていて。自分の人生をどう生きるかじゃないけど、がんになったからって悲観するわけでもなく、逃げるわけでもなくあるがままに受け止めている所を私もすごく感じたから、強いなって高齢者の持つ今までいろんな人生経験を経たから危機を上手く乗り越えられるっていうか力なのかなって思いながらみてた。(学生B)

IV. 考察

1. 高齢者看護学実習におけるオレム看護理論の活用による学生の高齢患者の理解の意味

高齢者看護学実習におけるオレム看護理論の活用による看護学生の高齢患者の理解として、【高齢者の能力に目を向けて制限された所を補完する】【人生を生き抜いてきた先人ゆえの強靭さを持つ】の2つのカテゴリーが抽出された。

オレム看護理論²⁾では、個人が生命、健康、および安寧を維持するために自分自身で、開始し、遂行する諸活動の実践であり、各々の環境の中で自分自身をケアする能力を身につけた成熟した人々、及び成熟ししつつある人々の行為であると定義している。本研究でも学生たちは高齢者を【高齢者の能力に目を向けて制限された所を補完する】と理解しており、高齢患者は全介助者ではなく、自分自身のことは自分でセルフケアできる人という主体的な視点で捉えることができていたと考える。学生は[高齢者のできるセルフケアを見定める]ことで高齢者の能力に気付いていた。これは、当初、高齢患者は衰退しており、日常生活を全面的に介助しなければならないと理解をしていたことを示していた。今日、核家族化の進行により高齢者との同居割合が少なく⁶⁾、日常的にも高齢者と接する機会が乏しいことから普段の生活の中で高齢者を理解することが困難になっている⁷⁾。そのため、看護学生が高齢者の加齢に伴う身体機能の低下をマイナスイメージにとらえる傾向があること^{8,9)}も報告されていることから伺える。また、セルフケアの見定めは高齢患者がセルフケアできない背景にも着眼する視点の拡がりをみせていた。高齢者看護では、今までの日常

生活における背景や思考、行動を踏まえて、高齢者を理解して看護介入する必要がある。また、高齢者患者の能力に目を向けて制限を補完することは高齢者の尊厳に繋がるケアにもなる。これより、オレム看護理論を活用しセルフケアの視点から高齢患者を捉えることは、高齢者の特性を生かした患者の尊厳を念頭においた対象理解につながられていることが推察できた。

次に、【人生を生き抜いてきた先人ゆえの強靭さを持つ】では、高齢患者は厳しい治療や身体状態でも、今までの生活の中で培ってきた能力を糧に柔軟に受け止め、生き抜いていこうとする力強さを持つ存在であると捉えていることを示していた。学生がこのように理解した背景には、病状の悪化や治療、その副作用などより非常に厳しい治療生活を送る状況下にいる高齢患者であったことが影響していると考えられる。高齢がん患者は、加齢に伴う身体の変化として肝臓、腎臓などの主要臓器の機能、予備能力が低下より副作用が出現しやすいこと、免疫能の低下より感染しやすいこと、他の慢性疾患を合併していること、治療によりADLが低下しやすいことなどの特徴を有しており、加齢や既往疾患により過酷な治療生活を強いられる¹⁰⁾。先行きも非常に厳しい中においても、長年さまざまな苦難を乗り越えてきた経験から、悲観せずに生命に真摯に生きようとする姿に、学生は高齢者のたくましさや垣間見たのではないかと考える。金原¹¹⁾は高齢者看護実習を通して、高齢者と深く関わり、治療してよくなりたい、リハビリを行って自立したいといった高齢者の闘病姿勢から高齢者に対するイメージが変化したことを報告しており、治療を受ける高齢患者を受け持つことで高齢者の力強さに気づいたことを指摘している。病気に罹患し、治療過程にある高齢患者ゆえに、見えてきた成熟の要素であったと考えられる。

2. 看護の示唆

高齢者看護学実習におけるオレム看護理論の活用による看護学生が捉えた高齢患者の理解の実態から、高齢患者のセルフケアの見定めが重要であることが示唆された。高齢患者のセルフケア行為力を査定することで、能力と制限が明確になり、高齢者をセルフケアできる人という主体的な視点が生まれる。また、セルフケアできない背景にも着目する視点にも広がるため、情報収集後の高齢患者のセルフケア行為力のアセスメントが充実できるように教育的指導を入れる必要性が考えられる。また、高齢患者の治療生活を支援することで、高齢者のもつ長年生き抜いてきた経験からくる力強さを学ぶ機会になるこ

とが示された。このような高齢患者の成熟の要素に視点が意図的に向くことができるように、高齢患者の治療に向き合う姿勢や考え、治療を継続して療養生活を送る行動とその思いなどを、日々の看護ケアを通しながらアセスメントすることを指導する必要性があると考えられる。

V. 研究の限界

限定された学生人数や受け持ち患者の状況の違いを考えると一般化には限界がある。引き続き、対象者数を増やすことで一般化を目指す必要がある。また、看護学生のオレム看護理論についての理解度について不明瞭である点も本研究の限界である。本研究による示唆を高齢者看護学実習の指導場面に取り入れ、高齢者理解を活かして看護ケアを展開できるように教育支援をする必要性がある。

VI. 結論

高齢者看護学実習におけるオレム看護理論の活用による看護学生が捉えた高齢患者の理解は、【高齢者の能力に目を向けて制限された所を補完する】【人生を生き抜いてきた先人ゆえの強靭さを持つ】の2つのカテゴリーが抽出された。オレム看護理論を活用しセルフケアの視点からアセスメントすることで、高齢患者を全介助者ではなく、セルフケアできる人という主体的な視点で捉えることにつながっていた。また、治療過程にある高齢患者を受け持つことを通して、今までの生活の中で培ってきた能力を糧に柔軟に受け止め、生き抜いていこうとする力強さを持つ存在であると理解していることが示された。

文 献

- 1) 大西和子：I. 高齢者の看護過程展開における特徴。老年看護学Ⅱ（奥野茂代 編），第5版，ヌーヴェルヒロカワ，東京，2006，pp. 2
- 2) Dorothea, E. Orem: Nursing Concepts of Practice. Press, 2001；小野寺杜紀（訳）：オレム看護論，医学書院，東京，2007
- 3) 今井芳枝，雄西智恵美，牛越幸子，太田浩子：高齢者看護学実習におけるオレム看護論を基盤とした看護過程展開に対する学生の学びと戸惑い。日本看護

- 学教育学会誌, 19(3) : 37-45, 2010
- 4) 仲沢富恵, 古屋洋子: 看護論を活用した授業の意義 (第一報) - オレム看護論を活用して成人の看護を考える -. 山梨県立看護大学短期大学部, 6(1) : 25-36, 2000
 - 5) K. クリップペンドルフ: メッセージ分析の技法「内容分析」への招待 (三上俊 訳). 1版, 勁草書房, 東京, 2006
 - 6) 厚 労 省 : <https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/03/dl/data.pdf#search=%27%E9%AB%98%E9%BD%A2%E8%80%85+%E6%A0%B8%E5%AE%B6%E6%97%8F+%E5%8E%9A%E5%8A%B4%E7%9C%81%27> (2019/09/19検索)
 - 7) 切明美保子, 久保宣子, 小笠原みや子: 高齢者看護実習前後の看護学生の高齢者に対するイメージの变化 (第1報). 八戸学院大学紀要, 56 : 141-149, 2018
 - 8) 岩井恵子: 看護学生の持つ高齢者イメージの分析. 関西医療大学紀要, 4 : 110-121, 2010
 - 9) 笠井恭子, 吉村洋子, 寺島喜代子: 臨地実習における看護学生の高齢者イメージの変化. 福井県立大学論集, 23 : 107-116, 2004
 - 10) 大田雅嗣: 高齢者の疾患一血液・免疫疾患一. 老年学テキスト (飯二二, 鳥羽研二 編), 1版, 南江堂, 東京, 2006, pp. 139-149
 - 11) 金原京子, 小川宣子, 田中真佐恵, 吉井輝子 他: 早期体験型の老年看護学実習における看護学生の学びの様相 実習前後での高齢者イメージ・高齢者観に焦点をあてて. 摂南大学看護学研究, 6(1) : 42-49, 2018

The actual situation on how nursing students understand older patients using Orem's nursing theory in the Geriatric Nursing Training

Yoshie Imai, Takae Bando, Aki Takahashi, and Kazuya Kondo

Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

The purpose of this study was to clarify how the students understand the older patients based on Orem's nursing theory in Geriatric Nursing Training. The participants were 17 nursing students in third grade. The interview was carried out using semi-structured interview with students for how they felt older patients. As a result, two categories were extracted ; [they need limited care for deficient parts] and [they have toughness cultivated through their long life]. The students understood the older patients as having self-caring abilities and thought that limited care should be provided only for deficient parts of patients. Also, they understood older patients as having strength cultivated through their long life. It is necessary for teachers to assess the Self-care agency more severely for students to get hold of mature elements characteristic of older patients.

Key words : older patients, nursing student, Geriatric Nursing Training

原 著

ケアロボットのもたらす法的問題点とその検討

辻 上 佳 輝¹⁾, 安 原 由 子²⁾, 飯 藤 大 和²⁾, 谷 岡 龍 一³⁾, 谷 岡 哲 也²⁾

¹⁾香川大学法学研究科

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部

³⁾同 保健科学教育部

(令和元年10月21日受付) (令和元年10月30日受理)

われわれの研究グループは、ケアロボットを用いたケアやリハビリテーション等について研究をしている。このケアロボットから生じる法的問題点は多岐にわたるが、本稿ではケアロボットの製造、加工、設置、使用、劣化、廃棄の各段階に分けて考えうる法的問題点、特に医療機器としてのケアロボットが患者に対して損害を与える場合を検討した。そこで、製造段階では主に製造物責任法、副次的に一般不法行為、加工段階では契約不適合責任、設置段階では一般不法行為、使用段階では安全配慮義務又は債務不履行責任(不完全履行)、廃棄段階では個人情報保護法が問題となることを指摘し、それぞれについて検討すべき問題点の指摘と考え方の方向性を示した。本稿はケアロボットを今後使っていく上での安全性ガイドラインの作成に役立つものと思われる。

1. はじめに

われわれの研究グループは、看護等の現場で用いられるケアロボットの臨床導入の可能性、およびそれがもたらす法的・倫理的課題について検討を重ねている¹⁻⁴⁾。ここでいう「ケアロボット」とは、看護や介護、運動機能療法などの現場で用いられる、医療従事者の業務の補助をする装置を言う。

種々あるヒューマノイド(人型)ロボットの中でも、われわれの研究グループが主に用いているのは、ソフトバンクロボティクス(株)製の Pepper であり、介護予防プログラム(エクシング(株)製)が搭載されている特別仕様である⁵⁾。

Pepper が認知症患者や、デイサービスに通っている高齢者に対して、医療者に代わりレクリエーションや体

操の司会進行を行ったり、脳トレクイズや口腔体操等を実施する。Pepper が動作の見本を示し、外部ディスプレイに映像を映し出すことで多くの患者や利用者が同時に関節可動域の維持・拡大と筋力低下を予防する体操を行うことも可能である⁶⁾。このように、アプリケーションプログラムがインストールされた人型ロボット「Pepper」は装置といえる(このような機器がいかに進歩しても、現在の法体系上法人格は認められないであろう⁷⁾)。このような装置は、医療従事者の労働負担を大いに軽減すること、反復する動作等を正確に再現できること、自然人にはない動きを容易に発現できること、など医療補助の面での大きな利点が認められる。

しかし、いくつかの危険性や法的問題点も存在する。本稿において検討したいのは、まさにこの側面である。

2. 問題提起(問題の所在と検討方法)

そもそもケアロボットに限らず全ての医療従事者の業務の補助をする装置は、メーカーにおいて製造され、医療従事者または製造者によって加工(カスタマイズ)され、設置(ここでの文脈では臨床に導入されること)され、医療従事者により使用されていく間に劣化し、最終的に廃棄される。その各段階でケアロボットは法的リスクを増していく。

たとえば、製造・加工段階で瑕疵が生じれば、実際に使用しているうちに爆発、発火などの危険を生じることもありうる。加工段階で瑕疵あるアプリケーションがインストールされた場合には、そもそも医療看護の目的を果たさない機器となり果ててしまったり、場合によっては危険な動きによって患者等に物理的危険を生じること

もありうる。また、使用・廃棄段階で機器の中に保存された情報・クラウドに蓄積された情報が流出した場合には、個人情報の漏洩、プライバシーの侵害を引き起こす危険もある。

このような中で、本稿は、これらの諸危険を、それぞれに適用される法令、条文から整理し、将来ケアロボットの安全性に関するガイドラインの役目を果たす自主規律・行政規律が策定される際に参照されるべき法的問題点を明示することを目的とする。

現在、いわゆるAIの登場を前提に、情報機器が収集したいわゆるビッグデータを大量に迅速に処理することが可能になったとして、AIの行為に誰が責任を持つのかを議論する諸論考が存在する⁸⁾。しかし、本稿では、自己学習し、成長するAIに関する議論に踏み込むことは避けて、インストールされた一定のプログラムを自然言語と上肢・体幹・頭部の動作で表現する、限定的な機能を持つケアロボットに限って検討を進めていく。

そこで、次の項目では、ケアロボットが持つ危険が発現する事例を、製造、加工、設置、使用、劣化、廃棄の各段階で整理し、それぞれの問題に対して現行の法令や判例がどのように対処しているか、また対処すべきかを整理することとする。

3. 考察

(1) 製造段階での瑕疵

一般的に、訴訟等において医療機関の法的責任を民事上追及するには、不法行為構成（民法709条）と債務不履行構成（主に民法415条）の2つがある⁹⁾。この法律構成の差は、時効期間の違い、証明責任の差異等に現れる。以下では、大枠としてはこの2つの法律構成に属する特別法も取り込んで論じていく。

ケアロボットがメーカーにおいて製造される際、なんらかの製造ミスによって安全性が損なわれ、使用段階で患者に危険が生じる場合がありうる。たとえば、通電すると暴発するとか、暴走する（自走機能を持つ場合）、身体に害悪をもたらす物質を排出する、などである。

このような場合、危険性の発現によって損害を受けた患者は、製造物責任法第3条による救済、一般不法行為による救済（民法第709条）を申し立てることが考えられる。

まずは一般不法行為による救済を取り上げる。患者は医療・看護者との間で診療契約を締結する。この間にお

いては、診療契約の違反による債務不履行責任（安全配慮義務違反）の追及が考えられる。

医療者が患者に対して安全配慮義務を負うことは、福岡地方裁判所大牟田支部判決平成24年4月24日¹⁰⁾も認めている。メーカーの製造の責任を追及したい場合、患者とメーカーは直接の契約関係にはないから、契約責任を追及することはできない。そこで、①メーカーの過失、②損害、③損害と過失との間の因果関係、④違法性があることを要件とする一般不法行為による損害賠償を請求することが考えられる。

なお、ケアロボットは少なくとも現状では建物に一体化するなど、強く備え付けられて不動産と同視され民法第717条の工作物責任を問われるような形状にない。仮に同条が適用されると、医療・看護者は無過失責任を負う危険性があるが、現状では同条を問題にするような機器はないようである。

医療事故に際して同条が問題となった事例につき東京地方裁判所判決平成15年11月19日¹¹⁾が参考になる。ただし、この事例（脳梗塞治療の入院中に、窓から転落した例）では、717条による損害賠償は結果的には肯定されなかった。

ただ、この請求は、実務上、①過失の証明、③因果関係の証明に難がある。メーカーの過失を証明するためには、正しい製造工程とその逸脱、損害が生じることをメーカーが予見できたこと、その過失がなければ損害が発生しなかったことを、ともに原告側（患者側）が証明しなければならない。

従って、メーカーと患者の間には、著しい情報格差があるので、一般不法行為による損害賠償を請求することは實際上困難である^{12,13)}。そこで、原告としてはより容易に損害賠償請求が可能である製造物責任法第3条による請求を選択することとなる。同条は、「製造業者等は、その製造、加工、輸入又は前条第三項第二号若しくは第三号の氏名等の表示をした製造物であつて、その引き渡したものの欠陥により他人の生命、身体又は財産を侵害したときは、これによって生じた損害を賠償する責めに任ずる」と定めている。すなわち、①製造業者が、製造、加工、輸入又は氏名等の表示をした物であること、②引渡されたものであること、③欠陥があること、④生命、身体、財産を侵害したこと、を要件に、損害賠償責任を認めるものである。

ケアロボットはメーカーが製造したものであるし、製造社名をロゴ等によって表示されているので①の要件は

容易に満たすし、②③の要件も問題なく満たす。従って、同条による救済は一般不法行為に比べて非常に容易である。ただし、④生命、身体、財産を侵害したことを必要とするので、冒頭に掲げた機器自体の暴発、暴走には対処可能である反面、メーカーの製造不具合によって間違ったプログラムが進行してしまい、治療効果が得られなかった場合などには同条は用いることができない。このような場合には、次に検討する契約不適合責任や一般不法行為による責任追及しか残されていないことになる。

なお、ここで強調しておきたいのは、製造の瑕疵については、医療・看護者は責任を負う者ではない、ということである。製造の責任はメーカーのみが負うべきと考えられるし、その枠組みは今後も維持されるべきである。

(2) 加工、カスタマイズの不具合

製造された汎用機器を、医療看護用にカスタマイズするため、プログラムの開発、インストールが行われる。そのプログラムに不具合があるために機器が暴走するなどして患者に損害を与えることが考えられる。ただ、このような場合は、前出①で検討した製造物責任法の「加工」の責任が問われるべきであり、ここでの検討対象とはしない。ここで検討したいのは、プログラムが劣悪であったために患者に無理な運動を強いたり、却って回復を妨げた場合である。

このような事象に関しては、問題となる当事者を分けて検討せねばならない。まず検討すべきは、「医療・看護者はメーカーに対して責任追及できるか」である。ここでは、売主の責任である契約不適合責任（改正民法第562条以下）が問題となる。すなわち、医療・看護者が契約内容としていたような製品をメーカーが売ってくれなかったことに対する責任追及である。

民法第562条は、「引き渡された目的物が種類、品質又は数量に関して契約の内容に適合しないものであるとき」には、追完請求ができる旨を定め、さらには代金減額（同第563条）、損害賠償および解除（同第564条）の請求ができることもそれぞれの条文中で認められている。患者にとって有用なプログラムへの書き換え等を志向するのであれば、追完請求をし、有用なプログラムを完成させることが中心となる。

とはいえ、契約不適合責任の追及は、医療・看護者自らが主体となってプログラムを開発し、インストールした場合（われわれの研究グループもそのような運用をしている）には意味がない。むしろ「患者は、瑕疵あるプ

ログラムを開発した医療・看護者に対して責任追及できるか」のほうが問題となるであろう。

このような場合には、主に患者と医療者間に結ばれている診療契約の違反が問題となる。ケアロボットを用いた治療は、そもそもケアロボットを用いることを許諾する旨の診療契約を前提とする。その治療効果のほとんどはケアロボットの物理的側面からもたらされるのではなく、プログラムによる制御によりもたらされるものと評価できる。ケアロボットを用いることを内容とする診療契約には、それを用いることによって患者の症状の改善や運動能力喪失を食い止めることが包含されているであろうから、プログラムの異常は診療契約そのものの違反となる。

この問題は、診療契約から派生する安全配慮義務違反の問題にもかかわるが、その問題に関しては後述する。

(3) 設置の瑕疵

ケアロボットを製造業者が納入した際に、何らかのミスによって安定性を損ね、後に使用した際に転倒するなどして患者に損害を及ぼすような事故が想定されうる。医療・看護者が設置を行う場合もあるだろう。

このような事例で問題となるのは、設置行為自体が不法行為となるか否かである。当然ながら、転倒・倒壊したことの一事をもって医療・看護者の責任を認めるべきではない。多少事案を異にするが、設置者の責めに帰すべきでない自然災害などもあるからである¹⁴⁾。一般不法行為については前述したので繰り返さないが、ケアロボットは重量の大きいものなので、より慎重な設置行為が要請される。ここでもやはり設置行為と損害の間の因果関係の証明困難が問題となりうる。

(4) 患者による使用に伴う危険

ケアロボットは、患者の運動能力および認知機能の維持に資する機器であるため、患者個人による使用が想定されうる。特に、ケアロボットと会話することによる認知能力の維持等に用いられる場面においては、特にPepperが人型であるが故に患者はロボットと接触し（撫でる、など）、自然人を相手とするようなコミュニケーションを試みるのが必然的に生じうる。

ケアロボットが、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（昭和35年法律第145号。以下、「薬機法」という）上どのような機器と位置付けられるか、検討する。

薬機法第2条第4項は、医療機器を定義して、「人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等（再生医療等製品を除く）であって、政令で定めるもの」と定める。

少なくともケアロボットは人の身体機能の維持改善を目的としており、機能への影響が認められるので、医療機器性は容易に認定できる。

では、同法同条第5ないし7項に定める「高度管理医療機器」「管理医療機器」「一般医療機器」であろうか。少なくとも現在において、どの項でも要求されている厚生労働大臣の指定は未だ受けられていないので、ケアロボットはどれにも当たらない、ということができる。

どの分類に近いかを検討するならば、接触を前提とする場合には、「副作用又は機能の障害が生じた場合において人の生命及び健康に影響を与えるおそれがある」ものに近いと考えられるので、「管理医療機器」の分類に類似するものと言えるだろう（一般に、この分類には、CT、MRI、血圧計などが含まれると解されている¹⁵⁾）。他方で、接触を前提としない場合には、「一般医療機器」に類似するものにすぎない、と評価できる。

患者による使用の場面で、あるいは患者の誤った操作等によって、あるいは接触によって、患者が身体に損害を生じることが一応想定しうる。患者による使用で生じる問題には、①患者が正しい使用をしていた場合と、②患者が誤った使用をしていた場合、がありえ、法律上の責任を考える際には、これを分けて検討することが有用である。以下、個別に検討する。

①患者が正しい使用をしていた場合：機器の利用は診療契約の枠内にあり、仮に副作用や危険が生じた場合には、それは診療契約そのものの問題と考えられる。患者が正しい利用をしていたにも拘わらず危険を生じた、ないしは症状がかえって悪化したなどの問題が生じる場合には、それは診療契約そのものが患者の症状の改善に適していないことを示唆している。従って、この場合には、診療契約自体の債務不履行（不完全履行）を問えば足ることになるだろう。具体的には、当該患者にケアロボットを用いた治療を施すことが適切であったか、が直接に問われることになる債務不履行責任を問題としている¹⁶⁾。

②患者が誤った使用をしていた場合：患者の行為は診療契約の内容そのものではない。とはいえ、ケアロボットが薬機法上「管理医療機器」に類似する性質を有する

ことを勘案すれば、医療・看護者の安全配慮義務違反が問われる余地はあるものと思われる。

この点につき、福岡地方裁判所大牟田支部判決平成24年4月24日¹⁷⁾を参照したい。事案は、介護老人保健施設の入所者が自立歩行の補助として「シルバーカー」なる歩行補助具を利用していたところ、約50分にわたり放置され、転倒して傷害を負った事例である。

判決は、「入所者に対して安全配慮義務を負う被告が、認知症かつ転倒の危険がある原告を預かってその自立的な歩行を認めるという前提に立つ以上は、常時原告を見守り原告の歩行に必ず付き添うことまでは要求されないとしても、定期的に原告の動静を確認し、その安全を確認すべき義務が被告にはあるということができ、50分にわたり原告を放置してしまった被告には、動静確認を怠った過失がある」と述べる。

まさに安全配慮義務を認めた事例であるが、「シルバーカー」はケアロボットよりもいっそう安全な機器にすぎないにも拘わらず、このような責任が認められたことには注目すべきである。さらに、ここから学ぶべきは、機器の利用に際して問題となっているのは、純粋な機器の使用に対する責任ではなく、「管理・監視の責任」である、という点である。

これを参照するならば、医療・看護者にはケアロボットの患者による誤った使用をさせないように、管理・監視する責任がありうる、ということになる。ただし、あくまで患者による誤った使用であるという点に鑑みれば、過失相殺（民法第418条）の余地はある。

(5) 劣化、廃棄等による情報流出

最後に、機器の劣化、さらに進んで廃棄がなされる段階では、機器内部、またはクラウド上に蓄積されている情報が流出する危険がありうる。もちろん、このような危険は機器の使用中也生じえるが、典型的には管理者を失った場合に最も危険性が高くなる。

このような事例には、プライバシー権の侵害による損害賠償および個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第57号）上の情報保管義務違反が問われるだろう。

(6) 刑事責任、行政上の処分について

以上の各違反事例が、あまりに大きな過失に基づく場合や故意に基づく場合には、刑事責任が問われる場合もある。また、医師法（昭和23年法律第201号）、保健師助産師看護師法（昭和23年法律第203号）に基づく行政処

分等にも配慮が必要であるが、ここでは深く論じることはしない。一点指摘しておくべきは、ケアロボットが現状では薬機法上第2条第5項ないし7項による厚生労働省認可が得られていない状況で使用される場合、その扱いにはより慎重であるべきである、という点である。

4. 結論

以上、ケアロボットが使用されるに際して問題となりうる法的諸問題について大まかな考え方と指針を示した。

ケアロボットは基本的に比較的 안전한 機器であり、大きな危険を内包しないが、他方で以上に示したような不測の事態も想定しうる。また、ケアロボットは、それにかかわる人々の労働を軽減してくれるが、他方で監視・管理の労務はより増え、医療・看護者の仕事内容の本質的变化をもたらす。

ケアロボットを用いる際には、使用実績を積むだけではなく、その安全性を確保するための使用ガイドラインのようなものを策定することが必須である。その策定のために、本稿の導入的な検討は大いに役立つであろう。

謝 辞

本研究は、ファイザーヘルスリサーチ振興財団2018、JSPS 科研費 JP17H01609、P19K10735の助成を受け行いました。

文 献

- 1) Yasuhara, Y., Tanioka, R., Tanioka, T., Ito, H., *et al.*: Ethico-Legal Issues with Humanoid Caring Robots and Older Adults in Japan, *International Journal for Human Caring*, Vol. 23, No. 2., 141-148, 2019 (DOI: 10.20467/1091-5710.23.2.141)
- 2) Tanioka, R., Locsin, R., Yasuhara, Y., Tanioka, T.: Potential Legal Issues and Care Implications during Care-Prevention Gymnastic Exercises for the Elderly Using Pepper in Long Term Health Care Facilities, *Intelligent Control and Automation*, Vol. 9, No. 3., 85-93, 2018 (DOI: 10.4236/ica.2018.93007)
- 3) Locsin, R., Ito, H., Tanioka, T., Yasuhara, Y., *et al.*: Humanoid Nurse Robots as Caring Entities: A Revolutionary Probability?, *International Journal of Studies in Nursing*, Vol. 3, No. 2., 146-154, 2018
- 4) Fuji, S., Ito, H., Yasuhara, Y., Huang, S., *et al.*: Discussion of Nursing Robot's Capability and Ethical Issues, *Information*, Vol. 17, No. 1., 349-354, 2014
- 5) 人型ロボット「Pepper」向け JOYSOUND の「介護予防プログラム」アプリ <http://www.xing.co.jp/news/archives/6028> (2019年10月13日アクセス)
- 6) Tanioka, R., Sugimoto, H., Yasuhara, Y., Ito, H., *et al.*: Characteristics of Transactive Relationship Phenomena among Older Adults, Care Workers as Intermediaries, and the Pepper Robot with Care Prevention Gymnastics Exercises. *The Journal of Medical Investigation*, 66: 46-49, 2019
- 7) 栗田昌裕:「AI と人格」(山本龍彦編著『AI と憲法』所収) 208~210頁, 日本経済新聞出版社, 2018年
- 8) 福岡慎之介編著: 桑田寛史, 料屋恵美:『IoT・AI の法律と戦略(第2版)』204~214頁, 商事法務, 2019年
- 9) 甲斐克則:『ブリッジブック医事法(第2版)』84頁, 信山社, 2018年
- 10) 福岡地方裁判所大牟田支部判決平成24年4月24日 LEX/DB25501606. 控訴審福岡高等裁判所平成24年12月18日 LEX/DB25501607.
- 11) 「医療訴訟ケースファイル1」390頁, 判例タイムズ社, 2004年
- 12) 川嶋四郎:『民事訴訟法』587~602頁, 日本評論社, 2013年
- 13) 手嶋豊:『医事法入門(第5版)』240~241頁, 有斐閣, 2018年
- 14) 神戸地方裁判所尼崎支部判決平成15年1月28日判例タイムズ1140号, 110頁
- 15) 八幡勝也, 木村憲洋:『医療機器と検査・治療の仕組み』31頁, 日本実業出版, 2019年
- 16) 東京地方裁判所判決平成14年6月28日, 判例タイムズ1139号, 148頁, 2004年
- 17) 賃金と社会保障1591・1592合併号101頁, 旬報社, 2013年

Legal Issues Arising from Care Robots and its Examination

Yoshiteru Tsujigami¹⁾, Yuko Yasuhara²⁾, Hirokazu Ito²⁾, Ryuichi Tanioka³⁾, and Tetsuya Tanioka²⁾

¹⁾*Graduate School of Law, Kagawa University, Kagawa, Japan*

²⁾*Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University, Graduate School, Tokushima, Japan*

³⁾*Graduate School of Health Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Our research group studies on care and rehabilitation using Care Robots (CRs). Legal issues arising from these CRs are diverse. In this paper, we examined legal issues that should be considered in each stage ; manufacturing, processing, installation, use, deterioration, and disposal of CRs, and especially the cases where CRs as medical devices cause damage to patients. Thus, this paper pointed out the subjects as below : “*Product Liability Act* mainly and secondary general tort law in the manufacturing stage”, “Defect liability in the processing stage”, “General tort law in the installation stage”, “Obligation of security or faulty performance responsibility in the use stage” and “*Personal Information Protection Law* at the disposal stage”. In addition, we suggested the presumed issues that should be examined and indicated the direction of the way of thinking. This study will contribute to creating safety guidelines for the future use of CRs.

Key words : Safety guidelines, Legal issues, Claim for damages derived, Care robots, Older adults

原 著

在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する訪問看護師の困難感

森 美 樹¹⁾, 今 井 芳 枝²⁾, 板 東 孝 枝²⁾, 高 橋 亜 希²⁾, 出 口 憲 市³⁾

¹⁾地方独立行政法人徳島県鳴門病院看護局

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部

³⁾地方独立行政法人徳島県鳴門病院リハビリテーション部

(令和元年10月21日受付) (令和元年12月17日受理)

本研究では、在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する訪問看護師の困難感を明らかにすることを目的とした。調査1の調査対象は訪問看護ステーションに在籍する訪問看護師30名(有効回答数90%)であり、質問紙調査を行い、記述統計を行った。調査2の調査対象は訪問看護ステーションに在籍する訪問看護師4名であり、インタビューガイドに基づいた半構造的面接を行い、質的帰納的分析を行った。結果、調査1では、訪問看護師らは症状悪化と在宅療養開始期で困難を感じやすかった。また、訪問看護師らは患者・家族の病状認識、意思決定支援、訪問診療医師との連携において困難を感じていた。その要因としては、訪問診療医師からの説明の理解度、患者・家族の価値観が影響をしており、それを解決するには、訪問診療医師や訪問看護師の人材確保の協力、患者の病態・治療の知識を共有する場などが示された。調査2では、在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する訪問看護師の困難感として、6つかテゴリー【どんどん悪くなることへの対処】【看取りの予測】【協力なしでは仕事が回らない】【いままでの生活を理解して関わる】【看取りの場となる在宅環境として整える】【今の自分の状況での限界】の困難感が得られた。以上より、困難感への対処として、先の予測や病態把握に繋げるための緩和ケアに関する知識の提供だけでなく、患者の状態のアセスメントを複数の医療職者で検討できるようなシステムの必要性が示唆された。

今後、日本において年少人口と生産年齢人口は減少が見込まれ、逆に老年人口(65歳以上)の割合は2060年には39.9%水準になると推計されている¹⁾。日本は諸外国に例を見ないスピードで高齢化が進行し「多死社会」を

迎える。これを受けて、厚生労働省では2025年度を目途に地域包括的ケアシステム²⁾の構築を推進している。年を取るほど、がん罹患率が高くなり³⁾、高齢化が進むほど高齢がん患者が多くなることが予測できる。

2017年のがん死亡者の占める割合は28%であり、36万人で全死亡者の3.6人に1人の割合で悪性新生物により死亡している⁴⁾。特に、65歳以上の高齢者のがん死亡は、全がん死亡者の81.4%、75歳以上は57.2%、85歳以上は22.6%であり、がん死亡の5分の1を超高齢者が占めている⁵⁾。このことは、地域・在宅にて高齢がん患者の終末期を看取る必要性が増加していくことを示唆している⁶⁾。現在、わが国のがん対策基本法において、患者と家族の意向に応じた切れ目のない在宅医療の提供体制整備が重点的に取り組む課題として位置づけられ、訪問看護師は、がんと診断を受けてから臨死期まで患者の療養生活に関わるトータルケアコーディネーターとしての役割が期待されている。

在宅における終末期がん患者に携わる訪問看護師に焦点をあてた先行研究では、療養環境の調整や死への準備、家族の悲嘆への寄り添いやチーム医療の提供、意思決定支援が介護力の強化につながっていると報告⁷⁾されている。一方で、意思決定支援の難しさ⁸⁾や疼痛コントロール・患者の状態のマネジメントの難しさ⁹⁾、患者や家族とのコミュニケーションの確立の難しさ¹⁰⁾などが、緩和ケア推進の妨げとして示されている。

終末期がん療養者ケアで訪問看護師が感じる困難に焦点をあてた研究¹¹⁾では、苦痛の緩和、多職種との連携の難しさ、社会的支援の不足、療養者との目標共有、実践能力不足が報告されている。しかし、1事例の質的帰納的分析であり、地域・在宅で緩和ケアが必要ながん患者

を支援する訪問看護師が、どのような時期にどのような困難感を強く感じ、困難状況の要因をどのように捉えているのか、困難感を感じている状況を詳細に明らかにした研究は見受けられなかった。

今後、在宅で緩和ケアが必要ながん患者をケアする機会が増加することを考えると、訪問看護師の抱える困難感を明らかにすることは、地域包括的ケアシステムの構築を推進していく上で重要な情報となる。

本研究の目的は、在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する訪問看護師の困難感を明らかにすることである。

I. 方法

1. 用語の操作的定義

1) 緩和ケアが必要な患者

がんと診断された患者が、入院や在宅療養の経過の中で治療や症状緩和における全人的苦痛を和らげるケアが必要な患者とした。

2) 訪問看護師の困難感

困難とは「物事をするのが非常に難しく、苦しみ悩み苦勞をすること¹²⁾」である。これより、本研究では、訪問看護師が、在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する中で、解決しがたいと難しく感じる状況に対して抱く感情とした。

2. 研究対象者

1) 調査1

在宅で緩和ケアが必要ながん患者を受け持っている訪問看護ステーション7件を対象施設とし、そこで勤務している緩和ケアを受けていたがん患者を受け持った経験のある訪問看護師30名を対象とした。

2) 調査2

前述の調査1に参加協力を得た訪問看護師で、面接調査への承諾が得られた者4名とした。

3. 調査期間

平成30年10月～平成30年12月であった。

4. 調査内容および分析方法

1) 調査1：質問紙調査を行い、記述統計を行った。

2) 調査2：インタビューガイドに基づいた半構造的面接を行い、質的帰納的分析を行った。

対象者の語りの意図を前後の文脈をもとに考慮し、その象徴的な意味を忠実に表すように簡潔な文章でコードを作成した。さらに類似するコードまとめて、その意味内容を表す名前を付けサブカテゴリー化し、全てのサブ

カテゴリーを集めて、さらに意味内容が類似したものを集めてカテゴリー化した。分析過程において、質的研究の専門家からスーパーバイズを受け、抽出過程及びカテゴリーの妥当性について検討を重ねた。

5. 倫理的配慮

徳島県鳴門病院臨床研究倫理審査委員会の倫理審査受審番号1353を受け、研究の承諾を得た。被調査者には、研究の主旨、匿名性の確保、途中で研究を辞退できること、その場合も不利益を生じないこと、ICレコーダー記録は研究目的のみに用い、記述資料作成後消去し、個人情報保護を行うこと、研究公表する予定であり、その場合も匿名性を厳守することを口頭と文章で説明し同意を得た。

II. 結果

1. 調査1

1) 研究参加者の概要

表1に示すように、訪問看護師の年齢は40歳代が13名(48%)、50歳代が6名(22%)、平均年齢41歳であった。訪問看護経験年数は5年以下が17名(62%)、5～10年が8名(29%)、平均経験年数7.5年であった。在宅における緩和ケアに携わった経験年数は、訪問看護経験年数と同様に、5年以下が23名(85%)、5～10年が3名(11%)、在宅で緩和ケアに携わった平均経験年数は、6.1年であった。在宅で緩和ケアを提供する上で困難と思う時期は、症状悪化(看取りの時期)と在宅療養開始期の双方で18名(40%)、次に在宅療養維持期が9名(20%)の順で困難な時期と感じていた。

2) 体験している困難感な状況とその要因

図1に示すように、体験している困難感な状況は、患者・家族の病状認識が17名(10%)、意思決定支援が14名(9%)、訪問診療医師との連携が13名(8%)、ケアマネージャー・多職種との連携が10名(6%)であった。これらの困難な状況を引き起こす要因は、図2に示すように、訪問診療医師からの説明の理解度が15名(10%)、患者・家族の価値観が13名(8%)、病状の進行に対する治療やケアのタイミングが11名(7%)、患者の病態や予測不足が10名(6%)であった。

3) 困難を解決できる必要な資源

図3に示すように、困難を解決できる必要な資源は、訪問診療医師や訪問看護師の人材確保の協力が16名(25%)、患者の病態・治療の知識を共有する場が15名

表1. 参加者の概要

n=27

訪問看護師の年齢	20歳代：1名（3%） 30歳代：5名（18%） 40歳代：13名（48%） 50歳代：6名（22%） 60歳代：2名（7%）
訪問看護経験年数	5年以下：17名（62%） 5～10年：8名（29%） 10～20年：2名（13.5%）
在宅における緩和ケアに携わった経験年数	5年以下：23名（85%） 5～10年：3名（11%） 10～15年：1名（3%）
在宅で緩和ケアを提供する上で困難と思う時期	「在宅療養開始期」18名（40%） 「在宅療養維持期」9名（20%） 「症状悪化（看取りの時期）」18名（40%）

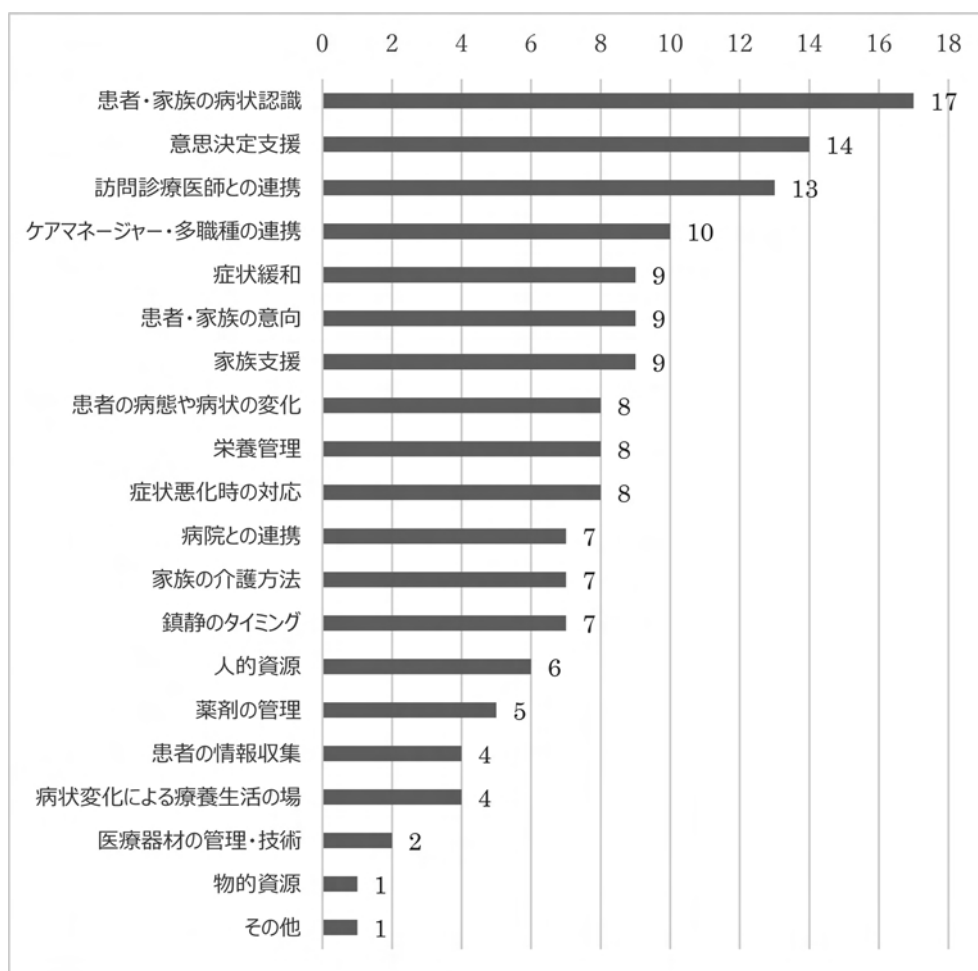


図1. 体験している困難な状況（人数）
n=27 重複回答有

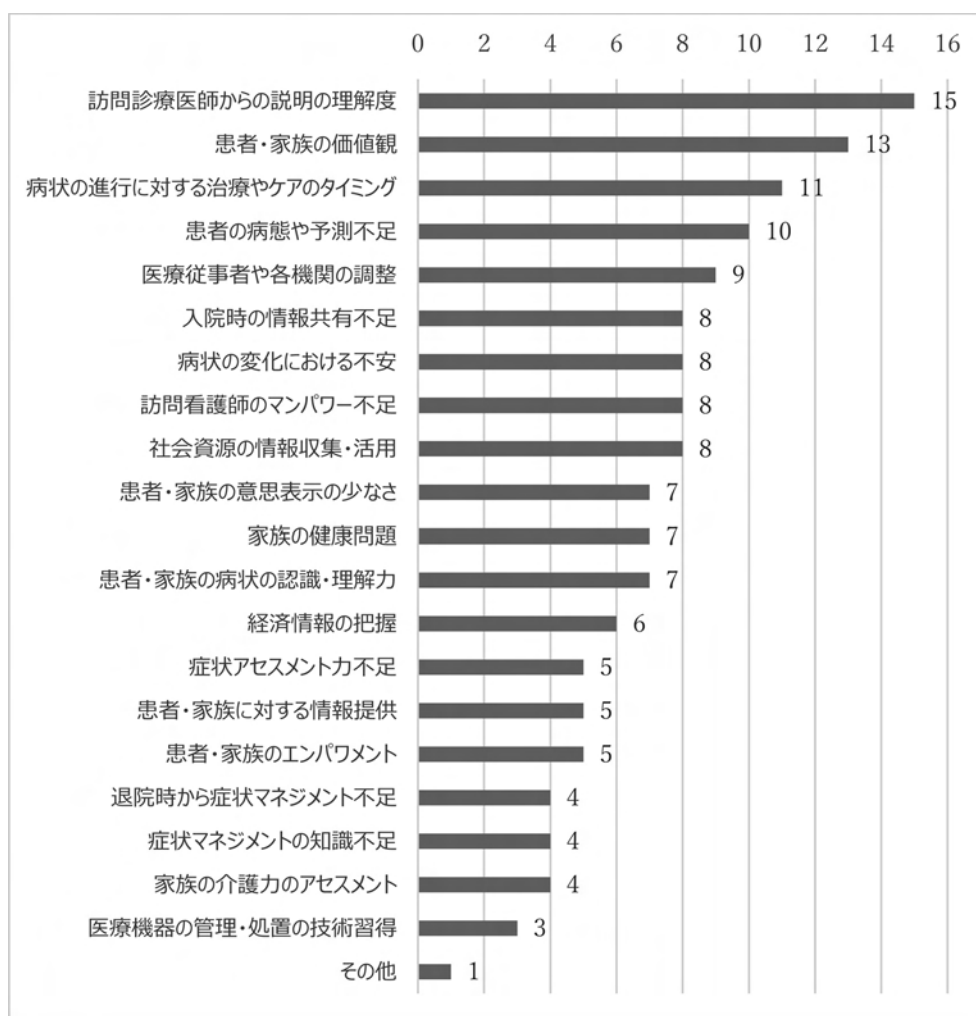


図2. 困難な状況を引き起こす要因 (人数)
n=27 重複回答有

表2. 参加者の概要

	A氏	B氏	C氏	D氏
年齢	30歳代	50歳代	50歳代	60歳代
性別	男性	女性	女性	女性
看護師経験年数	10～20年未満	20～30年未満	20～30年未満	30～40年未満
訪問看護経験年数	5～10年未満	20～30年未満	10～20年未満	10～20年未満
在宅における緩和ケアに携わった経験年数	5～10年未満	10～20年未満	5～10年未満	10～20年未満
緩和ケア研修の参加の有無	有	有	有	有

(23%), 患者・家族の勉強会が13名 (20%), 人材育成のための研修の場が12名 (18%) であった。

2. 調査2

1) 在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する訪問看護師の困難感について

在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する訪問看護

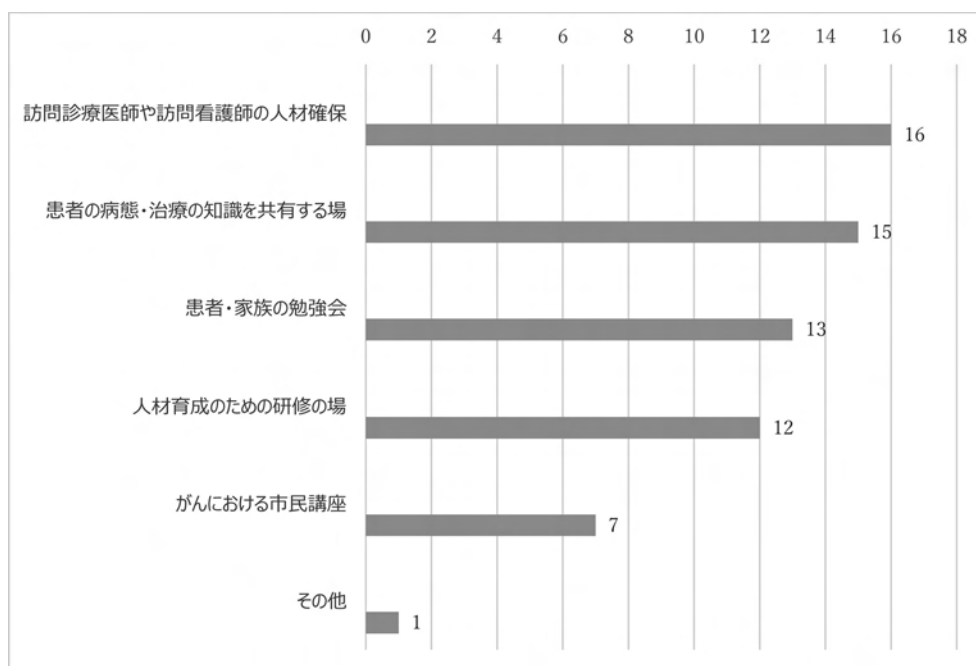


図3. 困難を解決できる必要な資源 (人数)
n=27 重複回答有

師の困難感について表3に示すように、【どんどん悪くなることへの対処】【看取りの予測】【協力なしでは仕事が回らない】【いままでの生活を理解して関わる】【看取りの場となる在宅環境として整える】【今の自分の状況での限界】の6つカテゴリーと16のサブカテゴリーと39コードが得られた。(【】はカテゴリーを示し、[]をサブカテゴリー、斜字を訪問看護師の語りとした。)

(1) 【どんどん悪くなることへの対処】

在宅で緩和ケアが必要ながん患者は、加齢や疾患の進行に伴う〔患者の衰弱に伴う状態の悪化〕が引き起こされ、終末期ゆえのさまざまな要因が複雑に絡んでいるため〔患者の症状コントロールがはかれない〕状況があり、限られた在宅資源の中で〔すぐに自分で対応できない〕と感じ、終末期という〔状況がシビアなだけに言葉掛けに悩む〕と困難を感じていた。在宅で緩和ケアが必要ながん患者の症状は、病状進行や悪液質などさまざまな要因が絡み合っているため即座に対応することができない状況であり、日増しに苦しんでいく患者・家族を目の当たりにしながら、訪問看護師として患者をケアするために訪問しているにも関わらず効果的に対処できないことへ困難感を感じていた。

「退院してすぐは食事ができたり、動けたり、希望が持てる最初1週間は調子いいけど、その後は徐々に下

がって、一層悪くなってモルヒネとか使いだした時。」
(C氏)

(2) 【看取りの予測】

在宅におけるがんの療養経過の中では、全身倦怠感や食欲不振、痛み、不眠、呼吸困難などさまざまな症状が累積して出現し、時には緊急な対応が迫られる非可逆的な機能障害を起こし、〔状態の急変や看取りの先行きの予測が立てにくい〕状況があった。この状況を家族に対して適切に〔患者が危険であることを伝え辛い〕と感じ、判断の困難さから〔緊急性を多職種に伝えるタイミングを躊躇する〕という困難を感じていた。終末期に向かう状況では一気にさまざまな症状が経時的に出現し始めるため、訪問看護師一人の判断で、患者の状態変化を勘案しながら先を見越した予測を立てることの難しさからくる困難感を示していた。

「結構苦しそうな状態を見ると病院に入院にする方もいて、マニュアル通りに沿わないところもあるし、そこらへんが難しいところかな。」(A氏)

(3) 【協力なしでは仕事が回らない】

最期を在宅で看取る上で患者の今までの生活史を考慮しながら支援する必要性があるが、〔入院施設との情報交換がない〕ことや、多職種間での情報交流が不足しているため、限局的な状況下でケアを進めており、〔多職

表3. 在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する訪問看護師の困難感

カテゴリー	サブカテゴリー	コード
どんどん悪くなることへの対処	患者の衰弱に伴う状態の悪化	確実に病状が悪くなっていくので対応が難しくなる 患者が衰弱することで対応が困難になる
	患者の症状コントロールがはかれない	とにかく痛みがコントロールできない 麻薬によって患者らしい生活からかけ離れている
	すぐに自分で対応できない	予防的な処方がない状況に困る もう症状緩和だけで治療が出来ない 在宅では機械のトラブルがあってもすぐに対応ができない
	状況がシビアだけに言葉掛けに悩む	患者にうかつなことが言えず、声掛けできない 状況が状況だけに言葉を選んでしまう
	状態の急変や看取りの先行きの予測が立てにくい	状態の急変が起こると今後どうなるのか予測が難しい 看取りは、マニュアルとおりにいかないところが難しい 急変のような症状変化を家族に説明できない
看取りの予測	患者が危険な状況であることを伝え辛い	家族に危ないことを伝えるタイミングが難しい 死期の予測をどこまで家族が理解できているか把握しづらい 看取りをどこですのか家族に確認する難しさ 家族が急激な患者の状態の変化を受容できない
	緊急性を多職種に伝えるタイミングを躊躇する	もうそろそろ危ない時期であることをステーションに伝えるのが難しい 病状を訪問診療医師に報告する緊急性を判断するのが難しい
	入院施設との情報交換がない	病院に入院すると連携ができなくなってしまう さまざまな職種の情報交換できる退院カンファレンスがない
協力なしでは仕事が回らない	多職種間での連携不足	他の事業者・職種間の連携が難しい 職種を越えた相談ができる場所ない
	訪問看護師・診療医の人員不足	訪問看護師・診療医の人員不足 他の訪問看護ステーションも人員不足により、協働ができにくい
	全て夜間の対応を一人が行う負担	
いままでの生活を理解して関わる	現状に至るまでの患者・家族の背景を探る難しさ	患者・家族と信頼関係を作ることの難しさ 不安状態の家族の気持ちを落ち着かせる難しさ 先入観で身構えて関わりにくくなる
	患者・家族が築いてきた歴史を上手くケアに取り込めない	人生終焉までの家族・患者の関係性をわからないままにケアする難しさ 育ってきた環境、生活歴が違うため、ケア提案するのが難しい
	症状緩和ができないことで在宅での見取りを断念せざるを得ない	看取りの予定が苦痛症状から入院を希望してしまう 看取りによる在宅療養だとしても、症状緩和が困難だと救急搬送される
看取りの場となる在宅環境として整える	看取りのための在宅環境を整える難しさ	家族さんとゆっくり過ごせるように環境を整えたりする必要がある 急性期病院からいきなり在宅は準備が難しい
	主体的にスキルアップをしなければならない	スキルアップをしないと今の自分のままではケアができない 医療の進歩においてけぼりになったような不安
今の自分の状況での限界	役割を超えるような対応がある	家族からの丸投げは困る 無理難題な要求がある 自分たちの役割では対応できない問題が存在する

種間での連携不足]を痛感していた。終末期には多様の苦痛が出現するためケア内容も頻度も深度を増す様な状況になるにもかかわらず、[訪問看護師・訪問診療医師の人員不足]の状況は訪問看護の困難感を強めていた。在宅で緩和ケアを行う上で患者の全人的な苦痛を支えていくためには、チームや多職種の協力が必要不可欠であるにもかかわらず、できていない現状に対して困難感を感じていることを示していた。

「他の訪問看護ステーションでも人出が少ないため、協働できるステーションが少なく離職率が高い。学生を同行するにあたって、教育までなかなか難しい。」(C氏)

(4) 【いままでの生活を理解して関わる】

いままでの病状説明、麻薬に関する誤った情報などから不安になっている患者・家族の気持ちを落ち着かせるには、どうしてそう考えるのかをアセスメントする必要があり、今の状況を捉えるだけでなく、[現状に至るまでの患者・家族の背景を探る難しさ]を感じていた。また、患者・家族の歩んできた人生を十分把握できていないことで、[患者・家族が築いてきた歴史を上手くケアに取り込めない]ためにケアの難しさを感じていた。在宅の緩和ケアでは身体症状緩和だけでなく、その人の人生の終焉を締めくくる上で患者・家族の長年の経験や価値を捉えながら支援が求められているが、限られた訪問での情報把握では不十分であり患者・家族の生きざまに添ったケアができない困難感を抱えていた。

「患者と家族の関係性や患者の今まで生きてきた価値観がわからないまま終末期に関わり、全て訪問看護師が把握していることも少なく難しいところであると思う。」(A氏)

(5) 【看取りの場となる在宅環境として整える】

在宅での看取りを予定していたとしても、[症状緩和ができないことで在宅での看取りを断念せざるを得ない]現状や患者がゆっくり在宅で過ごせるために必要な[看取りのための在宅環境を整える難しさ]を感じていた。本来なら在宅で看取る予定にしているのも関わらず、症状コントロール不足や在宅環境のために断念せざるを得ない現状に対して、在宅での看取りができる状況を構築する困難さを感じていた。

「退院カンファレンスの時に、最期は家ですと言っても結局、痛みや症状が悪化して上手くいかずに、救急搬送になり、もう少し家でいられたらよかったと思った」(A氏)

(6) 【今の自分の状況での限界】

在宅で緩和ケアを提供するためには、訪問看護師が[主体的にスキルアップをしなければならない]という思いがあり、緩和ケアを展開できるための必要な知識や技術の習得の必要性を痛感していた。一方で、入院中の患者・家族のケアを補うための役割や多職種の意見や対応などの調整も担うなど[役割を超えるような対応がある]ことで困難感を感じていた。いまのままでケアをし続けるには、自分の対応能力の不足や役割の限界を感じており、なんとかしなければ、今の状況を打破できないという困難感を感じていた。

「やっぱり夜中に呼ばれるのは苦痛です。昼間も訪問しているのに、電話かかってきたら困る。私たちは、余分がないので夜間は、私一人の対応になっています。」(C氏)

Ⅲ. 考 察

1. 調査1について

在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する上で困難と思う時期として、在宅療養開始期と症状悪化時期が多く、困難な状況として、患者・家族の病状認識や、意思決定支援があげられていた。

在宅療養の導入する時期や、症状悪化時は疾病のコントロールが難しく身体的・精神的に苦痛を伴いやすい¹³⁾。このことから、今後の先行きに関するマネジメント場面に困難感を抱えていることが推察できた。

困難な状況を引き起こす要因として、訪問診療医師からの説明の理解度、患者・家族の価値観という回答から、患者・家族の捉える理解度不足の状況や、患者・家族独特の価値観により困難を感じていることが推測できる。先行研究¹⁴⁾でも、患者の意向や誤った認識により症状緩和が困難な状況があることや、家族の病状認識不足や価値観の相違のために看護の方向性が立てにくい状況が報告されている。今回の対象となった訪問看護師は、在宅の経験年数が少ない集団であり、病状の進行に対する治療やケアのタイミング、患者の病態や予測不足からも、実務経験の少なさが影響していることがうかがえる。

実際に、わが国の訪問看護事業所の規模は小さく、少人数運営のため業務が忙しく、訪問看護経験年数の浅い看護師が実践に不安を感じ、介入のタイミングが測れず悩んでいる現状がある¹⁵⁾。そのため、困難に対して解決できる必要な資源として、訪問診療医師や訪問看護師の

人材確保の協力や、患者の病態・治療の知識を共有する場、患者・家族の勉強会、人材育成のための研修の場というような学際的なチームでの協力や自身の自己研鑽が必要であると認識していると考えられる。

2. 調査2について

在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する訪問看護師の困難感の語りからは、【どんどん悪くなることへの対処】【看取りの予測】のカテゴリーが抽出されており、患者の病状の先行きに対する判断の難しさを示していた。

がん患者の病態は、病気の自然経過ではなく予期せぬ突然の病体の変化によって数日内に死に至る場合がある。このような急変は、がん全体の22.8%を占めるといわれている¹⁶⁾。さらに、痛みや吐き気、食欲低下、息苦しさ、だるさなどの体の不調、気分の落ち込みや絶望感などの心の問題も患者の日常生活を妨げることがあり¹⁷⁾、多数の症状が複雑に絡みあっているため、訪問看護師は、症状コントロールや予後の判断をする理解が不足していると報告されている¹⁸⁾。このような、患者の状態判断を在宅において訪問看護師一人で判断をしなければならない状況は、【今の自分の状況での限界】ことに結びついていると推察できる。

また、【協力なしでは仕事が回らない】【いままでの生活を理解して関わる】については、在宅で緩和ケアが必要ながん患者の支援は、一人の人間の最期に携わる機会であり、がん患者の人生の集大成となるように支えていくために、訪問看護師一人でケアする難しさを示していた。

先行研究でも、訪問診療医師との連携がうまくいかず疼痛緩和が図れない状況¹¹⁾や、重症の患者・家族に対する病状の説明が困難である報告¹⁹⁾がある。終末期ケアの課題として、痛みとその他の症状がもたらす苦痛、スピリチュアルペインの克服、日常生活の自律的維持、自分らしい生き方の保持が挙げられ、それぞれ専門的機能を有するチームが必要²⁰⁾である。このことから、終末期に向かうがん患者の人生を支えるには、価値観や今までの歴史を踏まえてケアが必要であり、訪問看護師単独では難しいといえる。

3. 看護の示唆

在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する訪問看護師の困難感として、患者・家族の病状認識や価値観から生じる人生終焉に向けた意思決定支援の難しさや、先の

読めない終末期がん患者の病態の予測とこれらの状況を訪問看護師一人でケアする難しさが示されていた。患者・家族の病状認識に関しては、先の予測や病態を正確に把握できるように訪問診療医師との連携が必要である。加えて、先の予測や病態把握に繋がるための緩和ケアに関する知識を確保できる勉強会だけでなく、患者の状態のアセスメントを複数の医療職者で検討できるようなシステムの必要性が示唆された。特に、患者の今まで歩んできた人生を踏まえながら最期を支えていくためにも、多職種での介入や今まで入院治療をしてきた治療・療養過程を共有し、その情報を活かしてケアに反映できるような訪問看護師の活動が必要である。そのためにも、がん患者の在宅導入時期における患者の個人情報と在宅以前の情報収集が重要である。

IV. 研究の限界と今後の課題

本研究の参加者は、地方の限られた地域における訪問看護ステーションが対象であり、一般化するには訪問看護師の性別、年齢、経験などデータ数、対象地域を増やし調査の継続が必要である。

V. 結論

本研究の目的は、在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する訪問看護師の困難感を明らかにすることであった。調査1では、症状悪化と在宅療養開始期で困難を感じやすく、患者・家族の病状認識、意思決定支援、訪問診療医師との連携において困難を感じていた。その要因としては、訪問診療医師からの説明の理解度や、患者・家族の価値観が影響をしており、解決するには、訪問診療医師や訪問看護師の人材確保の協力や、患者の病態・治療の知識を共有する場などが示された。調査2では、在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する訪問看護師の困難感として、【どんどん悪くなることへの対処】【看取りの予測】【協力なしでは仕事が回らない】【いままでの生活を理解して関わる】【看取りの場となる在宅環境として整える】【今の自分の状況での限界】ことが明らかになった。

VI. 謝辞

稿を終えるにあたりまして、調査協力をさせていただき

ました徳島県鳴門市内の地域を担う訪問看護ステーション各位に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 厚生労働省白書：日本社会の直面する変化や課題と今後の生活保障のあり方, 2016 <https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/12/> (2019/09/19検索)
- 2) 河原加代子：系統看護学講座 統合分野 在宅看護論. 1版, 医学書院, 東京, 2016, pp. 4
- 3) 西原広史：欧米ではどんどん減っているのに日本人ばかり「がん」で死ぬのか. 週刊現代, 9月13日号, 2014
- 4) 厚生労働省：地域包括ケアシステム, 2019 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/kaigo_koureisha/chiiki-houkatsu/ (2019/09/19検索)
- 5) 健康長寿ネット：公益財団法人 長寿科学振興財団, 2019(2019/09/19検索)
- 6) 西本 寛：高齢者がんの統計, 健康長寿ネット, 2019 <https://www.tyojyu.or.jp/net/> (2019/09/19検索)
- 7) 中島大地：がん患者の在宅緩和支援における訪問看護師の役割に関する研究. 名古屋市高齢者療養サービス事業団, 2012, pp. 9
- 8) 渡邊眞里, 清水奈緒美：がん患者へのシームレスな療養支援. 1版, 医学書院, 東京, 2015, pp. 17
- 9) 加藤亜紀子：医療者が認識するがん患者の在宅緩和ケアに関する課題. 石川看護雑誌, Vol. 8 : pp. 90, 2011
- 10) 麻原きよみ：在宅ケアにおける倫理的問題と今後の課題 看護実践に焦点を当てて. 日本在宅ケア学会誌, 11(2) : 26-32, 2008
- 11) 古瀬みどり：訪問看護師が終末期がん療養者ケアで感じた困難. 日本がん看護会誌, 27(1) : pp. 61, 2013
- 12) 新村 出編：広辞苑. 7版, 岩波新書, 東京, 2018, pp. 172
- 13) 河原加代子：系統看護学講座 統合分野 在宅看護論. 4版, 医学書院, 東京, 2016, pp. 183
- 14) 古瀬みどり：訪問看護師が終末期がん療養者ケアで感じた困難. 日本がん看護会誌, 27(1) : pp. 63, 2013
- 15) 中村順子：訪問看護ステーション管理者による新人訪問看護師への関わり ～安心して訪問を任せられるようになるまで～. 日看管会雑誌, Vol. 13 No. 1, pp. 6, 2009
- 16) 恒藤 暁：最新緩和医療学. 1版, 最新医学社, 東京, 2007, pp. 22
- 17) 国立がん研究センター：がん情報サービス, 2013 <https://ganjoho.jp/public/index.html> (2019/09/19検索)
- 18) 石川美智：在宅看取りに携わる訪問看護師が臨床期に困難と捉えた経験. ホスピスケアと在宅ケア, 21(3) : 12, 2013
- 19) 新城拓也：在宅医療に関する医師の困難・負担感の実態調査 —神戸市内の医師の調査報告—. Palliative Care Research, 9(1) : 107-13, 2014
- 20) 佐藤禮子：絵で見るターミナルケア 人生の最期を豊かに生き抜く人への限りない援助. 1版, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2015, pp. 191

Visiting nurses' distress providing palliative care for patients with cancer at home supporting cancer who need at home

Miki Mori¹⁾, Yoshie Imai²⁾, Takae Bando²⁾, Aki Takahashi²⁾, and Kenichi Deguchi³⁾

¹⁾Local independent administrative corporation Tokushima Naruto Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

³⁾Local independent administrative corporation Tokushima Naruto Hospital Rehabilitation department, Tokushima, Japan

SUMMARY

This study aimed to identify difficulties of visiting nurses who provide assistance to home-based cancer patients requiring palliative care. In survey 1, a questionnaire survey was conducted involving 30 visiting nurses working for visiting nursing stations (valid response rate:90%), and the data were analyzed using descriptive statistics. In survey 2, a semi-structured interview based on an interview guide was conducted involving 4 visiting nurses working for visiting nursing stations, and the data were analyzed using a qualitative and inductive approach. The results of survey 1 showed that the visiting nurses were more likely to experience difficulties with the worsening of a patient's health status and at the initiation of home-based care. They also experienced difficulties with understanding medical conditions of patients and their families, supporting decision-making, and cooperating with visiting physicians. Their level of understanding about the explanation given by physicians and the sense of value of patients and families were factors that affected such difficulties, and so, in order to resolve them, the importance of cooperating to secure medical and nursing personnel and creating a setting where they can share their knowledge of patients' conditions and treatments was indicated. In survey 2, the following 6 categories were extracted as difficulties encountered by visiting nurses providing assistance to home-based cancer patients requiring palliative care: [dealing with the worsening of the disease], [predicting the end of life], [being unable to care for patients without cooperation], [being involved with patients by understanding their life before illness], [preparing a home care environment for a patient's end-of-life], and [limits of current work situations]. The findings suggest the need not only to provide palliative care knowledge for the prediction and understanding of illness, but also to establish a system that allows multiple medical providers to assess patients' conditions, in order to deal with their difficulties.

Key words : Patients who need palliative care, difficulty of visiting nurses

原 著 (第43回医学会賞受賞論文)

徳島県における小児在宅医療の現状と今後の医学教育に期待すること ～徳島大学小児医療研究会 (TUPS) を通じて見えてきたもの～

笠松 由華¹⁾, 笠松 哲司¹⁾, 須賀 健一^{2,3)}, 近藤 由菜^{3,4)}, 久保 美和^{3,4)},
白井 咲弥^{3,5)}, 高岸 日向子^{3,4)}, 山本 泰輔^{3,4)}, 香美 祥二⁶⁾

¹⁾医療法人かさまつ在宅クリニック

²⁾徳島大学病院周産母子センター小児科

³⁾徳島大学小児医療研究会 (TUPS)

⁴⁾徳島大学医学部医学科

⁵⁾同 保健学科看護学専攻

⁶⁾徳島大学病院小児科

(令和元年10月23日受付) (令和元年12月6日受理)

近年の小児・新生児医療技術の進歩に伴い、地域で暮らす「医療的ケア児」が増加している。それに伴い、医療・行政・福祉・教育等が連携し地域での支援体制を構築することが急務となっている。しかしながら、「医療的ケア児」の実態を知る医療従事者は少なく、在宅医療の対象に小児患者が含まれることもあまり知られていない。

このたび、徳島大学小児医療研究会 (TUPS) で「小児在宅医療について考える」をテーマに、学生主体のシンポジウムが開催された。殆どの参加者が小児在宅医療について知らない中で、当クリニックの小児の訪問診療や、医療的ケア児およびその家族の生活状況についての話を聞いた学生らは、さまざまな感想を抱いたようである。

急速に加速する超少子高齢化社会において、どんな子どもであれ、地域で安心して育てていける基盤が必要である。子どもや家族に寄り添える小児科医を育てるためには、卒業前から、院内研修のみではなく、地域の一般開業医とも連携し多様な小児医療に触れる機会が必要であると考える。

はじめに

「医療的ケア児」とは

新生児医療の進歩により、500g未満の超低出生体重児のような、かつては救えなかった命が救命できるようになった。殆どの子どもたちは普通に生活できる状態で退院できるようになったが、その一方で、呼吸・排泄・栄養などを医療機器や医療的ケアに頼らなければ生きていけない子どもたちが生まれた。そのような子どもたちがNICU等に長期入院した後、退院後も引き続き気管切開や人工呼吸器、胃瘻等を使用しながら、常に痰の吸引や経管栄養などの医療的ケア (図1) を必要とする障

・医療的ケアとは下記を行うものを指す

- a. 口、鼻からの吸引
- b. 気管切開 (咽頭分離術を含む)
- c. 在宅酸素
- d. 人工呼吸器装着
- e. 経管栄養 (経鼻栄養、胃瘻、腸瘻)
- f. 導尿
- g. 中心静脈栄養、腹膜透析、人工肛門、そのほかの医療的ケア

図1 医療的ケアとは

害児のことを「医療的ケア児」という。

急がれる多職種連携による支援体制構築

このような「医療的ケア児」は、従来は病院内にしかないとされ、常に医療が必要な障害児は、制度・法律上では地域には存在しないとされてきた¹⁾。そのため、「医療的ケア児」は、在宅において通常のこどもが受けられる福祉や教育の十分なサービスを受けることができずにいた。

日本の障害の概念は「身体・知的・精神・発達障害」であった。しかし、2016年に改正障害者総合支援法が成立し、児童福祉法第56条の6第2項に歴史上初めて「人工呼吸器を装着している障害児その他の日常生活を営むために医療を要する状態にある障害児」が明記された²⁾。この改正により、地方公共団体は、保健、医療、福祉その他の各関連分野の支援を行う機関との連絡調整を行うための体制の整備に関し、必要な措置を講じるよう努めなければならないとされている³⁾。徳島県内においても、各地方自治体が障害児者自立支援協議会を設置し、医療的ケア児支援に向けての体制整備を開始している。

しかしながら、「医療的ケア児」は従来の障害者とは異なり、高度な医療的ケアを24時間必要とし、そのケアを家庭内で担うのは、殆どの場合が患者の母親である。対象者の多い成人の在宅医療とは違い、医療的ケア児の

訪問看護・介護に対応できるステーションは未だ十分ではなく、在宅での支援は成人に比べると乏しい(表1)。また、気管切開を行っている学童期の医療的ケア児も増えており、喀痰吸引や気管カニューレ自己抜管時の処置など、教育現場での対応は困難を極めている(図2)。

当クリニックは2012年に開院した訪問診療に特化している在宅療養支援診療所で、県内では唯一、小児科専門医が医療的ケア児らの訪問診療を担当している。開院後7年間で担当した小児在宅患者は、合計25名である(2例のキャリアオーバー症例を含む)。開院後数年は、胃瘻や気管切開を施行された在宅患者は少なかった(表2-1)。ところが、2017年以降は急激に紹介数が増え、その殆どが胃瘻や気管切開を施行されており、さらに人工呼吸器を装着されている者もいた(表2-2)。2019年度

表1 徳島県の小児対応の訪問看護ステーション数
(H30.1現在 徳島県医療政策課調べ)

気管切開	医療圏	東部	南部	西部	合計
	1年以内に実績	7	1	2	10
1年以上前	1	1	0	2	

胃瘻	医療圏	東部	南部	西部	合計
	1年以内に実績	7	0	0	7
1年以上前	2	1	0	3	

気管切開 + 胃瘻	医療圏	東部	南部	西部	合計
	1年以内に実績	3	0	0	3
1年以上前	0	0	0	0	

徳島県内で小児対応可能であったとした訪問看護ステーション49施設のうち、15歳未満児を受け入れ中・受け入れ実績ありと回答したステーションは32施設であった。そのうち、気管切開や胃瘻のある医療的ケア児を受け入れたステーションは10施設であり、対応できるステーションが限られていることがわかる。

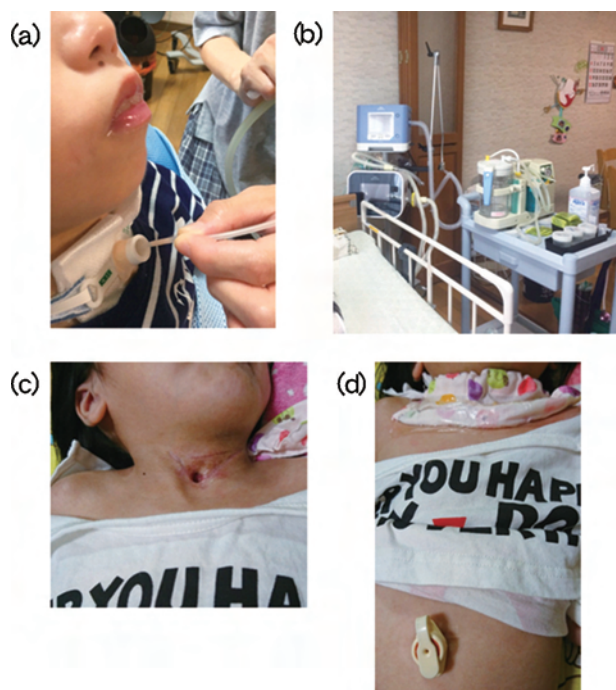


図2 実際に在宅療養している医療的ケア児(気管切開、胃瘻造設例)

- (a) 気管内吸引の様子。10分に1回の吸引が必要。
- (b) ベッドサイドの様子。夜間睡眠時のみに人工呼吸器を使用していたが、学校側の要望により、毎日通学時に人工呼吸器や吸引器、酸素ボンベ等を全て持参していた。
- (c) 喉頭気管分離。呼吸は気管孔のみに依存。気管孔が閉塞すると窒息する。
- (d) 胃瘻造設。入浴時の気管孔への湯の流入を防ぐため、ガーゼマスクをテープで固定している。

表2-1 当クリニックの小児在宅患者（2012年10月～2016年10月）

疾患名	開始時年齢	必要な医療的ケア								医師 定期訪問頻度	訪問看護
		吸引	気管 切開	在宅 酸素	人工 呼吸器	経鼻 胃管	胃瘻	導尿	在宅 IVH		
脊椎腫瘍	7歳								●	月1回	★
慢性呼吸不全、哺乳障害	0歳2ヵ月									週1回→月1回	○ → ★
先天性心疾患	25歳			●						週1回 (利尿剤等点滴)	週3日
慢性呼吸不全、哺乳障害	0歳4ヵ月	●				●				週1回	○ → ★
奇形症候群	1歳5ヵ月	●	●				●			週1回	週6日 (1日3回)
重症新生児仮死	0歳3ヵ月	●				●				週1回	週3日
重症脳性まひ	0歳5ヵ月	●				●				月2回	週3日 (訪問リハ)
奇形症候群	23歳					○			●	月2回→週1回 (脂肪乳剤点滴)	週3日→週6日
新生児低酸素性脳症	0歳3ヵ月	●		●		●				月2回	○ → ★ 訪問リハ
蘇生後低酸素性脳症	1歳4ヵ月	●	●			●				月2回	週4日
染色体異常、心奇形	0歳1ヵ月	●				●				週1回	週3日→週1回
慢性呼吸不全、哺乳障害	0歳2ヵ月	●				●				月2回	○ → ★

※薄緑色は訪問終了症例。水色は死亡症例。

表2-2 当クリニックの小児在宅患者（2018年11月時点）

疾患名	年齢	必要な医療的ケア								中心静脈栄養 その他
		吸引	気管 切開	在宅 酸素	人工 呼吸器	経鼻 胃管	胃瘻	導尿		
脊椎腫瘍	13								●	
★ 新生児低酸素性脳症 てんかん、脳性まひ	3	●		●		○	●			
染色体異常、心奇形	2	●				○	●			
脊椎腫瘍、下半身完全麻痺、 仙骨部褥瘡、大腿骨難治性骨折	15							●		
★ 先天性心疾患 蘇生後低酸素性脳症、脳性まひ	2	●		●			●			
★ 染色体異常、難治性てんかん 廃用症候群	16	●	●	●	○		●			
染色体異常、心疾患術後、 十二指腸閉鎖・鎖肛術後	2					○			(人工肛門)	
★ 先天性多発性関節拘縮、 慢性呼吸不全、先天性心疾患	12	●	●	●	●	●				
★ 染色体異常、低酸素性虚血性脳症 脳性まひ	9	●	●	●			●			
★ 蘇生後低酸素性脳症、脳性まひ てんかん	11	●	●	●			●			
染色体異常、てんかん 両側声帯麻痺	4	●	●	●		○	●			
Hirschsprung病類縁疾患	2								● 回腸瘻、腸瘻	
★ てんかん、脳性まひ	5	●	●	●			●			

2017年度
新規患者

★重症心身障がい児

※薄緑色は訪問終了症例。水色は死亡症例。

は4月からの半年間で既に7名の打診があり、うち4名の患者（0～7歳）の訪問診療を開始している。2016年に徳島県が公表した18歳以下の医療的ケア児の推計値は67名⁴⁾であるが、更に多くの医療的ケア児らが在宅での療養を選択している印象である。しかも、その医療的ケアは、明らかに以前よりも高度化している。当該患者らの患家は当クリニックから半径16km圏内の広範囲に点在しているが、近年は訪問圏外の患者の紹介も増えている。小児在宅医1名で対応するには距離的な限界もあり、より多職種の協力体制が必須となっている。

このような「医療的ケア児」およびその家族の現状を知る医療従事者は、多くはない。当クリニックでは、数年前より徳島大学総合診療科から医学生の学外実習を受け入れているが、成人の在宅医療は知っていても、「小児在宅医療」という言葉を知っている学生は殆どいないのが現状である。ここに、医療・福祉・行政との連携が遅々として進まない一因があるのではないかと危惧している。

徳島大学小児医療研究会（TUPS）の活動

徳島大学小児医療研究会（Tokushima University Pediatric Seminar ; TUPS）は、2018年に発足した学生サークルで、小児医療に関心のある徳島大学の医学部生、看護学生を中心に、学外の福祉専門学校生や小児科医・研修医ら約110名が在籍している。低学年の学生も多く在籍しており、学生主体でさまざまなテーマについて講義形式の勉強会を行うなど、熱心に活動している。

2019年6月には、「小児在宅医療を考える」をテーマに初めてのシンポジウムが開催された。座長もパネリストも全て学生で進行するという初めての試みであったが、学内での臨床実習が開始されていない学年の学生であるにも関わらず、小児在宅医療や訪問看護の制度・課題について詳細にまとめられ、学生のプレゼンテーション能力の高さに驚かされた（図3）。

また、学生らの小児在宅医療に関する意識調査の結果も発表された。これは、TUPS内で任意でアンケート調査を行ったもので、51名の回答を得た。回答者の多くは臨床実習を受けていない学年の医学科生であったが、小



図3 徳島大学小児医療研究会（TUPS）の第1回シンポジウムの様子
「小児在宅医療を考える」をテーマに、学生が主体となってシンポジウムを開催した。
約20名が参加し、活発な議論を行った。

児科研修医からの回答も含まれていた。この意識調査において、55%の回答者が「小児在宅医療」という言葉を聞いたことがないと答えた。聞いたことがあると答えた人のうち、その情報源として「大学の講義・教科書」と答えた人はわずか11%にとどまり、「実習」で知った人も17%であった。最も多かったのは「テレビ番組」で44%、次いで「教科書以外の本」と答えた人が22%であった。また、「小児在宅医療についてどのくらい知っているか？」の問いに関しては、「よく知っている」が0%、「少し知っている」が16%、「あまり／全く知らない」が84%を占めた。学年別では、低学年の学生においては「あまり／全く知らない」が90%であったが、高学年の学生や研修医に限ってみても、「あまり／全く知らない」が56%を占めた。これは、小児科に関心のある学生や研修医ですら「小児在宅医療」に関する知識を得る機会が殆どないということを示唆しており、小児在宅医にとっては衝撃的な結果であった。

TUPSのシンポジウムに参加して

今回のシンポジウムで、筆者は特別講演という形で参加し、「普通に生きることの難しさ」と題して徳島県における小児在宅医療の現状と課題について講演した。

「医療的ケア児」を在宅で介護するという事は、例えば、気管切開孔から数十分ごとに喀痰を吸引したり、経鼻胃管や胃瘻から、1日に何度も何時間もかけて栄養剤を注入したりしなければいけないということである。そのケアは1日限りのことではなく、24時間365日続くわけであるが、それを担うのは殆どの場合が母親であり、病院内で多くのスタッフが看護する入院生活とは大きく異なる。“終の棲家”として、住み慣れた自宅に帰ることを選択する成人の在宅医療とは異なり、小児の在宅医療は、何らかの障害を持つ子どもたちが、生きるために医療的ケアを行いながら初めて自宅での生活をスタートさせることを意味する。よって、ゴールの見えない「医療的ケア児」の在宅療養には、地域の医療・介護資源や行政、福祉の途切れることのないサポートが必要であるが、未だその体制は十分ではなく、訪問診療や訪問看護サービスを受けている患者は約3割しかいないのが現状である⁵⁾。

講演の中では、在宅人工呼吸器を装着していた患者が、支援学校の生徒として、著名な盲目のピアニストのコンサートに招待された時のエピソードを紹介した。「機械（人工呼吸器）の音が気になるので、その音を止めてほしい」と一般の観客からクレームが出たというエピソードである。

この状況を実際に体験してもらうために、患者が使用していた在宅用人工呼吸器の実物を会場に持ち込み、照明を落とした部屋の中で作動させ、その音やモニターの明るさなどを参加者に体感してもらった。「人工呼吸器の音を止める」＝「患者の呼吸を止める」ことになり、われわれ医療者としては、そのようなことを指摘されることは論外だと思いがちであるが、実際に暗がりの中で人工呼吸器の音を聞いた学生からは、「音が気になる」という素直な感想も聞かれた。

このシンポジウムには、医療的ケア児を在宅で介護していた母親にも同席いただいた。在宅介護は大変ではあったけれども、訪問診療や訪問看護に支えてもらいながら日々の小さな幸せが見つけれ、わが子を通じていろいろ人と繋がれたことが楽しい日々だったとお話をいただいた。外出先では多くの医療機器が必要となるため、まず電源確保のためのコンセントの位置と場所を

確認することが重要だったなど、実際に一般家庭で医療的ケア児を介護する上での苦労なども聞くことができた。

筆者はこのシンポジウムにおいて、「小児在宅医療」について殆ど知らない学生たちに現状や課題を伝えることができ、非常に有意義であった。学生たちからも、「初めて耳にするような新鮮な内容の話聞くことができ、よかった」という感想を得られた。同席いただいた母親は、「学生さんが真剣に小児在宅医療について考えてくれたことがとても嬉しかった」と仰っていた。

一方で、学生らが自主的に「小児在宅医療」についてまとめた内容と、実際には「医療的ケア児」に対する支援がまだまだ足りていない現実とのギャップを知り、そのあまりにも厳しい現実にショックを受けたと答える学生がいた。学生から見ると、非常に負担のかかる医療的ケアを母親がひとりで担っているにも関わらず、明るく大らかに介護生活を楽しんでいることが不思議に思えたそうである。それは、医療や福祉のさまざまな支援が介入しているからこそであり、小児在宅医として医療的ケア児とその家族に寄り添えることがやりがいのある仕事であることを、もっとアピールすべきだったと個人的には反省している。

考 察

－今後の医学教育に期待すること－

地域における慢性的な小児科医不足や、小児科医の高齢化が問題視されるようになって久しい。しかし、今回TUPSの活動に参加してみて、徳島大学の学生がこんなにも数多く小児医療に関心を持ち、非常に熱心に学内外の活動に取り組んでいる様子に心を打たれた。

「小児在宅医療」の認知度は決して高くはなく、今回の学生主体で取り組んだシンポジウムは、未知の領域に関して学ぼうとする学生らの熱意が伝わり、非常によい取り組みであると感じた。

ところが、小児医療に関心のある学生の中にも、「小児在宅医療」の現状にショックを受けた者がいた。おそらく、学生らの考える医療の理想と、現在の小児医療の現実との間に大きな差があったと想像される。これが、研修医らが小児科を避ける傾向の一因ではないだろうか。

研修の内容によっては、学生や研修医の小児科離れが加速してしまうことを実感した。小児科の新しい分野としての小児在宅医療に関わることで、病院から退院した後の患者や家族に寄り添えるやりがいを、「魅力」として伝える努力も必要だと感じた。

徳島県の出生数は年々減少し続けており、平成30年の出生数は5,045人⁶⁾である。平成元年の8,080人⁶⁾、昭和50年の11,504人⁶⁾と比べてみると、いかに急激にこどもが減っているかがわかる。確かに、小児医療の進歩に伴い、救命できる命は増えただろう。しかしながら、高度な医療的ケアを自宅で続けながら、地域で「医療的ケア児」を育てていけるだけの包容力は培われているだろうか。核家族化による育児力・介護力の低下、介護を负担する母親のレスパイトや就労支援、医療的ケア児のきょうだい支援、キャリアオーバーし成人となった障害者の支援など、彼らを取り巻く問題は山積している。障害を持つこどもがいても、安心して次子を儲けられるようなサポート体制がなければ、地域のこどもは増えない。地域のこどもの減少は、小児科医の減少にもつながり、負の連鎖を招く。

在宅医療は、患者や家族の気持ちにいちばん身近に寄り添う医療である。2018年には成育基本法が成立し、成育過程にある者とその保護者並びに妊産婦に対して切れ目のない成育医療を提供しなければならないとされている⁷⁾。小児在宅医療の対象になる患者は、NICUを卒業した乳幼児だけではない。成長して通学する年齢になっている者や、成人になっている者もある。当然、そのケアを担う家族は高齢化している。成人の在宅医療ばかりが目立っている節もあるが、小児在宅医療の対象患者は、そのうち成人の在宅医療の対象にもなりうる。

2020年には在宅医療の卒後研修が必修化されるが、是非「小児在宅医療」にも目を向けてもらいたい。そのためには、学生時代から、小児医療の一分野として「小児在宅医療」を学ぶ機会を設けてほしい。地域で暮らす「医療的ケア児」やその家族に接することで、より患者の気持ちに寄り添える医療者になれることだろう。院内に留まらない、地域における小児医療の魅力に惹かれる学生も増えるのではないだろうか。

現在、筆者らは行政や福祉、医師会などと連携し、小

児在宅医療に関わる人材育成や支援体制構築、災害時の医療的ケア児支援対策などに取り組み始めている。多職種と連携し、「顔の見える関係」を築かなければ成立しない小児在宅医療においては、その要となる小児科医が各地域で拠点を作り、地域全体で「医療的ケア児」を見守ることが望ましい。

とにかく、マンパワーが必要である。当クリニックでは、医学生の学外実習に加え、臨床研修医の研修も受け入れる予定である。より多くの人々が小児在宅医療の現場を体験し、TUPSの学生らのように若い積極的なパワーが未来の小児医療を支えてくれることを切に願っている。

結 語

新生児医療や小児医療技術の発展により、救える命が増えた一方で、障害を抱えながら医療的ケアに頼らなければ生きていけない「医療的ケア児」が、地域にも増えている。最も医療の支援を必要とするはずの彼らの現状を知る医療関係者は、未だ少ない。

近年、学生や研修医らの小児科離れが問題となっているが、実際には小児医療に関心を持つ学生も数多い。「医療的ケア児」に対する支援が乏しく、家族に大きな負担がかかっている現状を「厳しい」と伝えるだけでなく、「小児在宅医療」を彼らに寄り添う医療と位置づけ、小児医療の魅力を学生らに伝えていくことができれば、将来的に小児科医を志す若手医師が増えるきっかけになりうると思われる。

文 献

- 1) 厚生労働省 (<http://www.mhlw.go.jp/>) : 平成29年度医療的ケア児等の地域支援体制構築に係る担当者合同会議「医療的ケアが必要な障害児への支援の充実に向けて」
- 2) 平成30年度厚生労働省委託事業 在宅医療関連講師人材養成事業—小児を対象とした在宅医療分野—小児在宅医療に関する人材養成講習会テキスト、国立研究開発法人国立成育医療研究センター, 2018, pp. 24

- 3) 厚生労働省 (<http://www.mhlw.go.jp/>) : 児童福祉法等の一部を改正する法律 (平成28年法律第63号) の概要
- 4) 厚生労働省 (<http://www.mhlw.go.jp/>) : 平成29年度厚生労働科学研究費補助金障害者施策総合研究事業「医療的ケア児に対する実態調査と医療・福祉・保健・教育等の連携に関する研究 (田村班)」報告書
- 5) 平成28年徳島県障がい者自立支援協議会・地域自立支援協議会推進部会「重症心身障がい児等の生活現況調査」より
- 6) 徳島県人口移動調査年報
- 7) 厚生労働省 (<http://www.mhlw.go.jp/>) : 最近の母子保健行政の動向 (平成31年3月19日資料)

The current status and issues of severely handicapped children who require constant medical care at home in local communities in Tokushima. How the young medical students would be interested in medical home care for pediatric patients?

Yuka Kasamatsu¹⁾, Tetsuji Kasamatsu¹⁾, Kenichi Suga^{2,3)}, Yuna Kondo^{3,4)}, Miwa Kubo^{3,4)}, Sakuya Shirai^{3,5)}, Hinako Takagishi^{3,4)}, Taisuke Yamamoto^{3,4)}, and Shoji Kagami⁶⁾

¹⁾*Kasamatsu Home Care Clinic, Tokushima, Japan*

²⁾*Maternity and Perinatal Care Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Tokushima University Pediatric Seminar, Tokushima, Japan*

⁴⁾*School of Medicine, Faculty of Medicine, Tokushima University, Tokushima, Japan*

⁵⁾*School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Tokushima University, Tokushima, Japan*

⁶⁾*Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Thanks to advanced neonatal medical technologies, many children as very-low-birth-weight infants became to be survived in Japan. But as a result, the children with severe disabilities who need constant medical care were increased, and the same situation has also occurred in local communities in Tokushima. They used to be cared only in hospitals, therefore enough supports are not provided from welfare system as well as its system for mature patients. But majority of the health care worker doesn't grasp the current state of this matter sufficiently.

We had an opportunity to discuss about this issue with young medical students of Tokushima University Pediatric Seminar (TUPS). They are very interested in pediatrics and working at activities in and out of medical school with enthusiasm. We believe that having more chances of hearing the real voices of children with disabilities and their families before graduate will become the good triggers for increasing young medical students who aspire to become pediatricians or home doctors.

Key words : children with disabilities, medical care, pediatrician, home doctor, medical education

原 著 (第22回若手奨励賞受賞論文)

当院における過去10年間の外傷性小児骨折についての検討

秋本雄祐¹⁾, 濱口隼人²⁾, 岩瀬穰志²⁾, 宮城 亮²⁾, 小坂浩史²⁾,
江川洋史²⁾

¹⁾徳島県立中央病院医学教育センター

²⁾同 整形外科

(令和元年11月5日受付) (令和元年11月11日受理)

当院は3次救急病院であり、小児科診療体制が整っていることから、小児骨折症例が数多く来院する。本邦で、小児骨折の疫学的検討は直近10年で報告がない。今回われわれは、当院における外傷性小児骨折について後ろ向きに検討することを目的とした。2009年4月から2019年3月の10年間に当院へ搬送・受診され骨折と診断された261例297骨折(頭蓋骨・顔面骨折を除く)を対象とした。

受傷時平均年齢は8.8歳(0~15歳)、男児185例、女児83例であった。受傷原因はスポーツが29.5%(77/261例)と最多であり、特にコンタクトスポーツで多くみられた。来院形態は紹介が58.2%(152/261例)を占め、治療法として89%(233/261例)で手術が選択された。コンタクトスポーツに対する骨折予防の啓蒙活動は重要である。また、県内における小児外傷患者を治療できる数少ない拠点病院として、当院の役割は重要であり、引き続き現在の診療体制を維持する必要があると考える。

当院は小児科診療体制が整った3次救急病院であり、小児骨折症例が数多く来院する。この小児骨折について、本邦は疫学的検討が直近10年でなされていないのが現状である¹⁾。今回われわれは、外傷性小児骨折の動向を知るために、当院での過去10年間の症例について調査を行った。

対象および方法

2009年4月から2019年3月までの10年間に当院を受診した、15歳以下の小児骨折患者261例297骨折を対象とし、診療録を基に後ろ向きに検討を行った。対象のうち頭蓋骨骨折と顔面骨骨折は除外した。性別、受傷時年齢、受

傷月、受傷原因、受傷部位、来院形態、手術までの待機期間、治療法、術後合併症を検討項目とした。

結 果

① 性別
261例のうち男児178例、女児83例であり、男女比は3.9:1であった。

② 受傷時年齢
受傷時年齢は平均8.8歳(0~15歳)であった。男女別に比較したところ、男児において6~7歳頃と12~13歳頃に2峰性のピークがみられた。一方で、女児ではピークがみられなかった(図1)。

③ 受傷月
月別にみた骨折患者数は5月と9~10月に多くみられた(図2)。

④ 受傷原因
スポーツ中の受傷が29.5%(77/261例)と最も多く、そのうちサッカー(37例)やバスケットボール(7例)、柔道(6例)などのコンタクトスポーツで多くみられた。次いで交通事故19.5%、転倒や打撲などの日常生活動作時18.0%、遊戯中15.3%であった(図3)。

⑤ 受傷部位
297骨折のうち、上肢骨折76.4%(227/297例)、下肢骨折12.8%(58/297例)と上肢骨折は下肢骨折の約3.9倍であった。このうち、肘関節周囲骨折60.8%(138/227例)、手関節周囲骨折20.7%(47/227例)、前腕骨折8.3%(19/227例)であった。受傷側は左149骨折、右144骨折、その他(椎体・骨盤など)

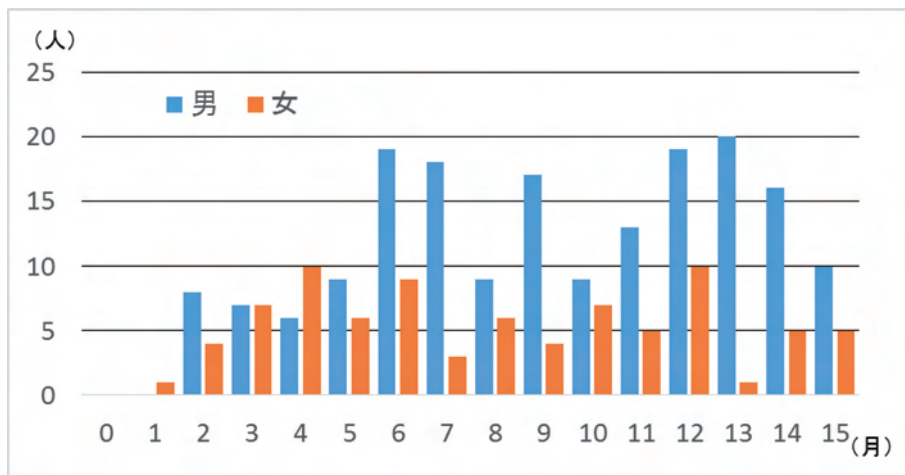


図1：受傷時年齢と性差

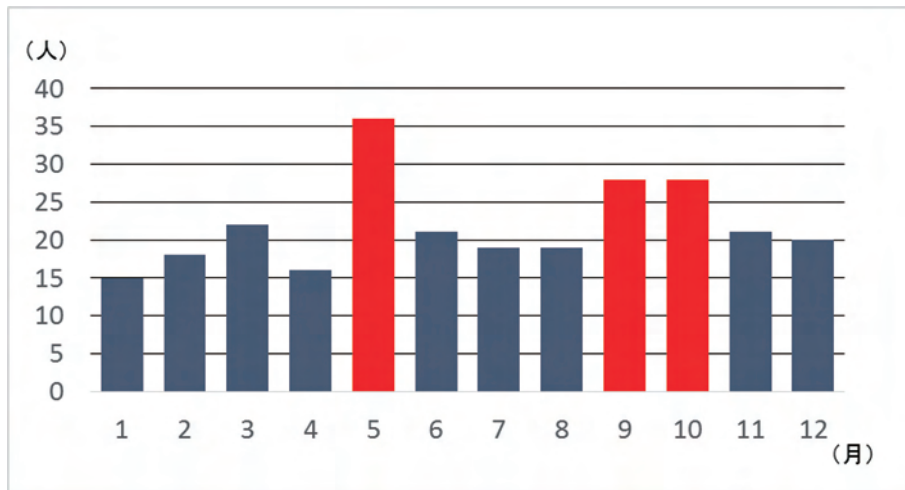


図2：受傷月の推移

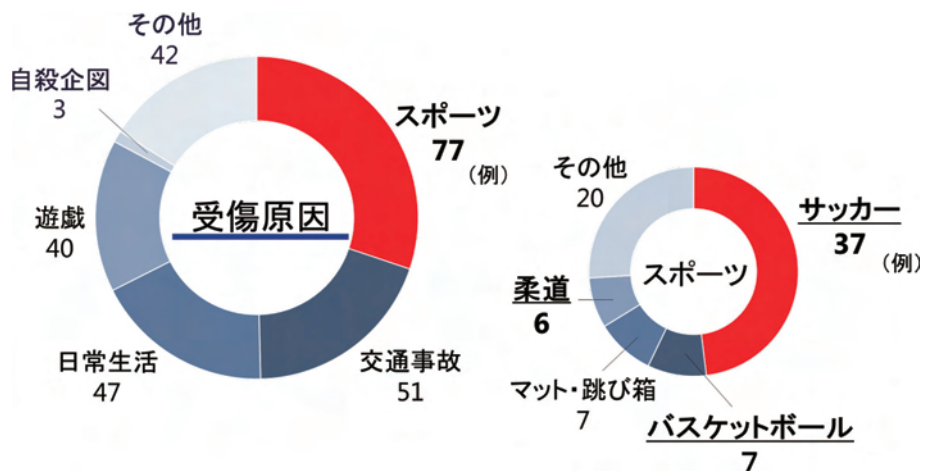


図3：受傷原因

4骨折であり、明らかな左右差はなかった(図4)。

⑥ 来院形態

261症例のうち、紹介受診が58.2% (救急外来へ紹介 33.7% (88例), 整形外科外来へ紹介 24.5% (64例)), 直接救急外来を受診・救急搬送が39.8% (104例)であった(図5)。

⑦ 治療法

261症例のうち、手術例は89.3% (233例)であり、

保存的治療となったのは10.0% (26例)であった(図5)。

⑧ 術後合併症

術後合併症(保存的加療含む)は1.9% (5/261例)であった。うち偽関節 1例, 神経麻痺 2例, 創部感染 2例であり, いずれも後遺症なく治癒した(図5)。

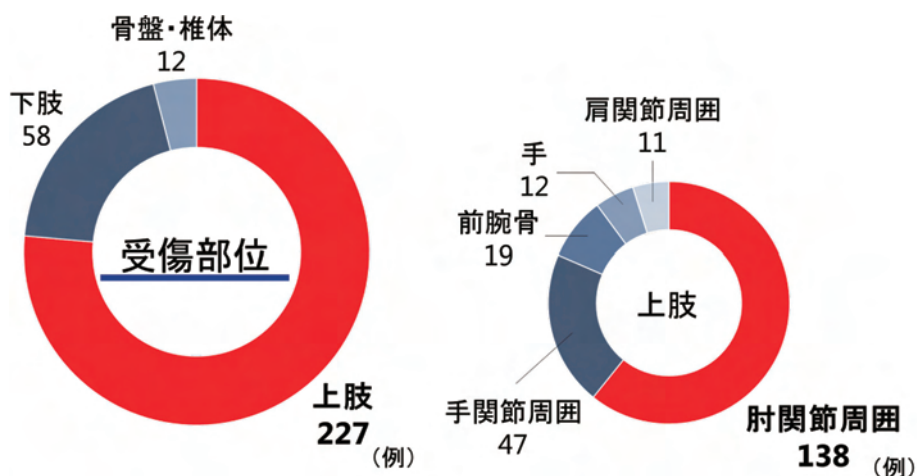


図4：受傷部位

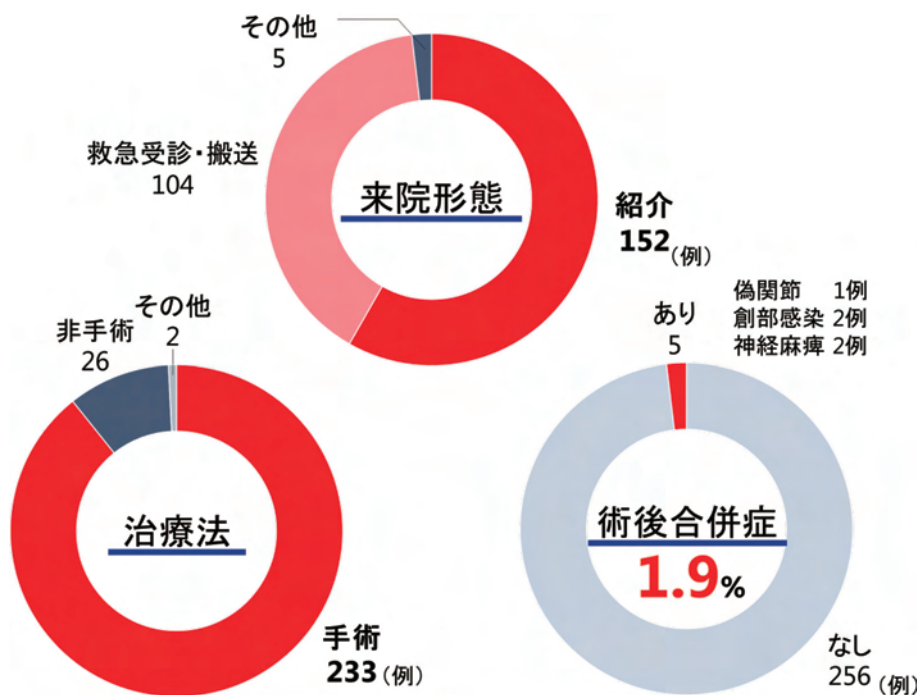


図5：来院形態・治療法・術後合併症

考 察

これまでの報告と比較して、手術の割合は高いものの、男女比や上下肢比などは概ね同様の結果であった(表1)。受傷時年齢では、男児は6~7歳と12~13歳でピークがみられた。これらの時期について、これまでの報告にあるように^{4,5)}、幼稚園から小学生、小学生から中学生と生活環境が大きく変化するためと考えられた。受傷月は5月、9~10月に多くみられた。これらの傾向についてもいくつか報告があり、原因として日照時間や気候との関連性⁶⁾やスポーツシーズンの開始時期の影響^{2,7)}、生活環境の変化³⁾などが挙げられる。

受傷原因ではスポーツ、特にコンタクトスポーツが多かった。スポーツによる小児骨折ではサッカー、ラグビー、バスケットボールなどのコンタクトスポーツで多いとの

報告がある⁸⁾。本結果を基に、コンタクトスポーツの指導者へ骨折率が高いことを啓蒙することは重要と思われる。

受傷部位は上肢骨折のうち肘関節周囲骨折が約60%、手関節周囲骨折が約20%を占めた。これまでの報告では手関節周囲骨折が最も多い(橈骨遠位端骨折など)とするものが大半であり、本症例は異なる傾向であった(表2)。これについては、次に示す高い手術率の関連が示唆される。つまり、保存的治療になることも多い手関節周囲骨折ではなく、手術が必要とされる肘関節周囲骨折が当院を受診することが多いためと考えられた。特に上腕骨顆上骨折は自家矯正が望めず観血的治療になる症例が多く³⁾、本症例で全骨折部位の20.0%が上腕骨顆上骨折であることから肘関節周囲骨折症例が多くなったことが原因と推察される。

来院形態では58.2%が紹介受診であり、骨折症例のう

表1：他文献との比較

	永沼ら ²⁾	小久保ら ³⁾	井上ら ¹⁾	本報告
報告年	1999	2004	2009	2019
N (人数)	3890	739	97	261
追跡期間 (年)	2	5	1	10
施設数	123	1	1	1
男：女	2.3：1	2.3：1	4.4：1	2.1：1
上肢：下肢	2.9：1	3.8：1	2.6：1	3.9：1
手術の割合	8%	18%	64%	89.3%
紹介率	記載なし	17.6%	74.2%	58.2%

表2：部位別骨折頻度の他文献との比較

永沼ら ²⁾	小久保ら ³⁾	井上ら ¹⁾	本報告
橈骨遠位部 18.0%	橈骨遠位端 20.6%	橈尺遠位・骨幹端部 20.2%	上腕骨顆上 20.0%
手基節骨 7.3%	鎖骨 16.6%	手基節骨 10.1%	橈骨遠位・骨幹端部 14.7%
上腕骨顆上 6.9%	上腕骨顆上 11.5%	手末節骨 7.0%	上腕骨外側顆 10.7%
鎖骨 6.7%	前腕骨幹部 8.8%	脛骨骨幹部 7.0%	橈尺骨骨幹部 5.4%
手中節骨 5.5%	脛骨骨幹部 6.4%	前腕骨骨幹部 Monteggia骨折 5.0%	大腿骨骨幹部 5.0%

ち89.3%で手術を行った。他報告と比較しこれらの紹介率や手術率は高いが、井上らは近隣施設から手術を要する症例が紹介されてくる可能性について言及している¹⁾。当院についても、周辺に整形外科医と麻酔科医が常勤している施設は少なく、小児の緊急手術を行える数少ない施設である。また、小児科が充実しており、小児救急全体としても多く受け入れている。そのため、当院に保存的加療が困難と診断された症例、つまり手術症例が紹介され、紹介率や手術率が高くなるのは必然といえる。手術可能な症例を適切に集約化するためには、開業医院と密な病診連携や、24時間緊急手術が行える現行体制の維持・強化、地域における当院の役割について周知していくことなどが重要と考える。

当院での術後機能は良好であり、術後合併症として創部感染2例、一過性神経麻痺2例、偽関節1例を認めたが、再手術することなく治癒した(図5)。術後合併症について詳細に検討した報告は渉猟することができなかつたが、上腕骨顆上骨折で19.6%に合併症を認めたとの報告もある⁹⁾。当院での手術待機日数は平均2.7日であり、早期の手術が行われている。これは当院が24時間救急患者受け入れ態勢をとっており、阻血や神経症状など緊急手術が必要な症例は、躊躇なく手術を行える環境にあることが寄与していると考ええる。

結 語

当院における過去10年間の外傷性小児骨折について報

告した。今後はコンタクトスポーツに対する骨折予防の啓蒙活動や、現在の診療体制の維持が重要と考える。

文 献

- 1) 井上三四郎, 高妻雅和, 菊池直士: 県立宮崎病院における小児四肢骨折の実態調査. 整形外科と災害外科, 58: 647-649, 2009
- 2) 永沼 亨, 小島忠士, 佐藤克己: 宮城県における小児骨折の疫学的研究. 整形・災害外科, 42: 5-10, 1999
- 3) 小久保吉恭, 山崎隆志, 欺波卓哉: 小児骨折の実態調査. 整形外科, 55: 1621-1626, 2004
- 4) 秋山典彦: 小児骨折最近の動向. 日本整形外科学会誌, 55: 909-911, 1981
- 5) 杉浦保夫: 小児骨折最近の動向. 日本整形外科学会誌, 55: 915-917, 1981
- 6) James HB Rockwood and Wilkins' Fractures in Children, 5th Ed, Lippincott, Philadelphia, p8, 2001
- 7) 武藤芳照, 鈴木善朗, 杉浦保夫: 小児骨折の統計的考察. 災害医学, 21: 1301-1305, 1978
- 8) Rennie, L.: The epidemiology of fractures in children. Injury, Int. J. Care Injured, 38: 913-922, 2007
- 9) 八野田愛, 多田 薫, 山本大樹: 小児の上腕骨顆上骨折の合併症に関する検討. 日本肘関節学会雑誌, 22: 121-124, 2015

The epidemiology of pediatric fractures in our hospital over the past 10 years

Yusuke Akimoto¹⁾, Hayato Hamaguchi²⁾, Joji Iwase²⁾, Ryo Miyagi²⁾, Hirofumi Kosaka²⁾, and Hiroshi Egawa²⁾

¹⁾*The Medical Education Center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of orthopedics, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

【Background】 The epidemiology of fractures in children is not reported over the past 10 years in Japan. We investigated the epidemiology of pediatric fractures in our hospital over the past 10 years.

【Method】 A retrospective analysis of fractures in children (0 to 15 years-old) between April 1, 2009, and March 31, 2019 was undertaken. We excluded cranial and/or facial bone fractures.

【Results】 We enrolled 261 children and 297 fractures. Mean age was 8.9 year-old, and 70.8% was boys. The highest cause of fractures is sports (29.5%, 77/261 children), especially contact sports. Referred children were 58.2% (152/261 children) and operated children were 89% (233/261 children).

【Conclusion】 Enlightenment activities about fractures in sports and aggregation of children who needs a operation may be important.

Key words : pediatric fractures, epidemiology

症例報告

上行弓部大動脈置換術後，緊急に修復を要した肺ヘルニアの1症例

久保尊子¹⁾，監崎孝一郎¹⁾，坂本晋一¹⁾，森下敦司¹⁾，法村尚子¹⁾，
三浦一真¹⁾，環正文²⁾

¹⁾高松赤十字病院胸部・乳腺外科

²⁾香川県立白鳥病院外科

(令和元年8月22日受付) (令和元年10月2日受理)

症例は50歳代，男性。後頸部痛と腹痛を主訴に近医を受診し，Stanford A型急性大動脈解離の診断で加療目的に当院に紹介された。同日，心臓血管外科にて上行弓部大動脈置換術（胸骨正中切開下）および左開胸下止血術を施行された。術後経過は良好でリハビリを開始するも，術5日目の咳嗽後，全身の皮下気腫および呼吸状態の悪化を認め始めた。同日の胸部CTで左第4肋骨（二分肋骨）の修復部離開および同部からの肺ヘルニア，縦隔気腫，肺虚脱を認め，呼吸状態が増悪したため当科で緊急手術を行う運びとなった。

左開胸痕にて開胸すると，肋骨再建に用いたワイヤーが左肺舌区を貫通し肺瘻を呈していた。肺瘻孔部は縫合閉鎖し，胸壁の再建はexpanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) patchを使用した。肺ヘルニアは比較的まれな疾患で，今回われわれは開胸術後の肺ヘルニアを経験したので，文献的考察を含めて報告する。

はじめに

肺ヘルニアは肺実質の一部が正常な胸郭を越えて突出する疾患であり，局在により頸部・肋間・横隔膜部に分類される。肋間型の多くは外傷後に出現すると言われており，基本的には待機的手術がほとんどである。今回，われわれは上行弓部大動脈置換術後の肺ヘルニアに対し，緊急に修復術を要した1例を経験したので報告する。

症例

患者：50歳代，男性

主訴：呼吸困難感

現病歴：後頸部痛および腹痛を訴え近医を受診し，Stanford A型急性大動脈解離の診断で加療目的に当院に紹介された。同日，心臓血管外科にて上行弓部大動脈置換術（胸骨正中切開）および左開胸下止血術を施行した。術後経過は良好でリハビリを開始していたが，術後5日目の咳嗽後より全身の皮下気腫出現および呼吸状態の悪化を認め，当科に紹介された。

既往歴：高血圧（加療なし）

生活歴：喫煙中，40本/日×30年

現症：身長167cm，体重76kg

胸骨正中切開創および左開胸創あり，全身の皮下気腫を認め，呼吸音は減弱していた。

胸部単純X線所見 (Fig. 1A, 1B)：咳嗽後 (Fig. 1B) は，前日 (Fig. 1A) の写真と比較し，心陰影拡大および皮下気腫が著明であった。

胸部単純CT所見 (Fig. 2A, 2B)：左第4肋骨は過剰分岐し，二分肋骨（フォーク状肋骨）を呈していた。左第4肋骨のワイヤー修復部の離開および同部からの肺ヘルニア，縦隔気腫，肺虚脱を認めた。

以上の所見に加え，呼吸状態は増悪傾向を認め，ワイヤー脱落に伴う肺損傷の可能性が考えられ，さらに意識混濁も認め始めたため，当科で緊急手術を行う運びとなった。

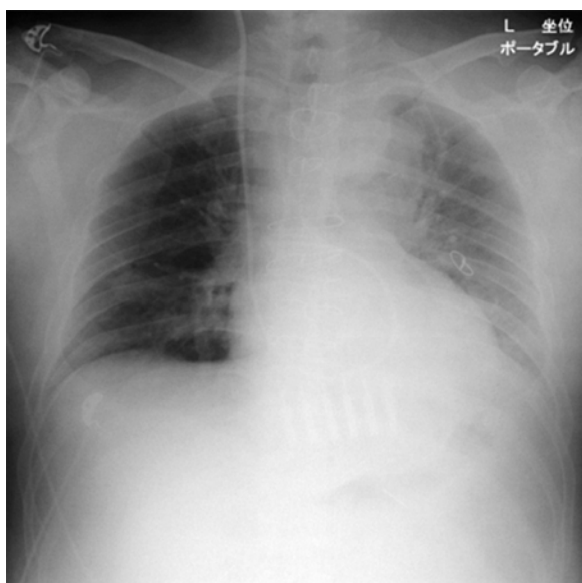


Fig. 1A

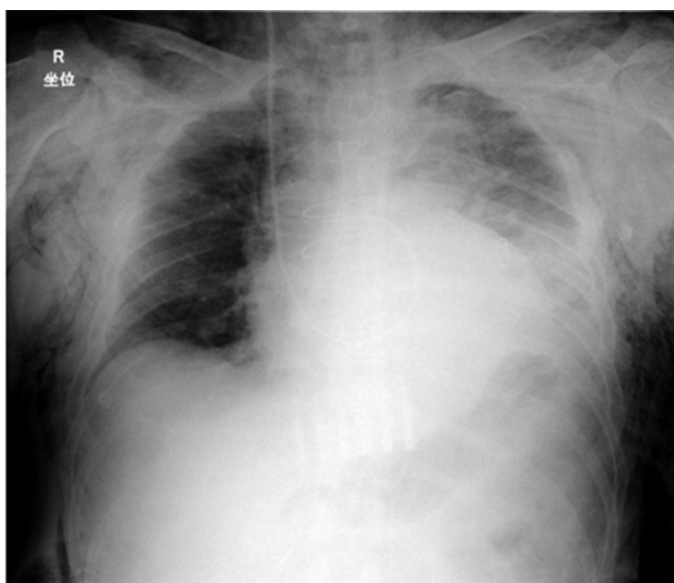


Fig. 1B

Fig. 1 胸部 X 線写真。

A：咳嗽前日（初回手術5日目）。

B：咳嗽後。前日と比較し、心拡大と皮下気腫が著明であった。

手術所見 (Fig. 3A, 3B)：手術は全身麻酔，分離肺換気下（ブロッカー使用）に仰臥位にて開始した。左開胸横切開創に沿って外側に延長し10cmの皮膚切開で開胸した。胸腔鏡補助下に胸腔内を観察すると左第4肋骨再建に用いたワイヤーが脱落し，左肺舌区を貫通し肺瘻をきたしていることが確認できた。ワイヤーを体外に摘出し，リークテストを行ったところ，ワイヤーによる損傷部は1か所のみで1cm程度のものであった。損傷部を連続縫合して縫縮し，再度リークテストを行いリークなきことを確認した。縫縮部にPGAシート貼付およびフィブリン糊撒布を行い，24Fr. トロッカーカテーテルを肺後面に挿入した。

次に胸壁の再建に取り掛かった。ヘルニア門は5×10cm程度であったため，10×15cmのePTFE patch (GORE-TEX®Dual Mesh) を使用した。肋間および肋軟骨とメッシュを4か所で結紮固定し，前胸壁再建を終了した。

手術時間は1時間17分，出血量は50mlであった。

術後経過 (Fig. 4)：術前からの腎機能障害や呼吸不全はやや遷延したが，経過は良好で，術後4年以上経過したが肺ヘルニアの再発は認めていない。

考 察

肺ヘルニアは肺実質の一部が正常な胸郭を越えて突出する疾患であり，これまで海外で約300例が報告されている¹⁾。肺ヘルニアの分類は，その局在と原因により大別される。局在による分類では，ヘルニア部位によって①頸部(20-30%)，②肋間部(70-80%)，③横隔膜部（極めてまれ）の3つに分類され肋間部ヘルニアが最多を占める²⁾。原因による分類では，先天性と後天性に分類され，後天性はさらに外傷性，特発性，続発性の3つに分類される。先天性肺ヘルニアは胸郭内筋膜の欠損や脆弱化が原因で，頸部や肋間部に見られ報告は多くない。肺ヘルニアの多くは後天性で，その中でも外傷性が最も多く，胸部外傷や胸部手術，あるいは胸腔ドレナージで発症した報告もある³⁻⁴⁾。

肺ヘルニアの診断は理学所見と画像所見によりなされる。理学所見では，咳嗽やValsalva法など胸腔内圧の変化により増大する柔らかい腫瘤を皮下に触知することがある。画像所見では，胸部レントゲン写真やCT検査で胸郭から突出する肺を確認することである⁵⁾。画像診

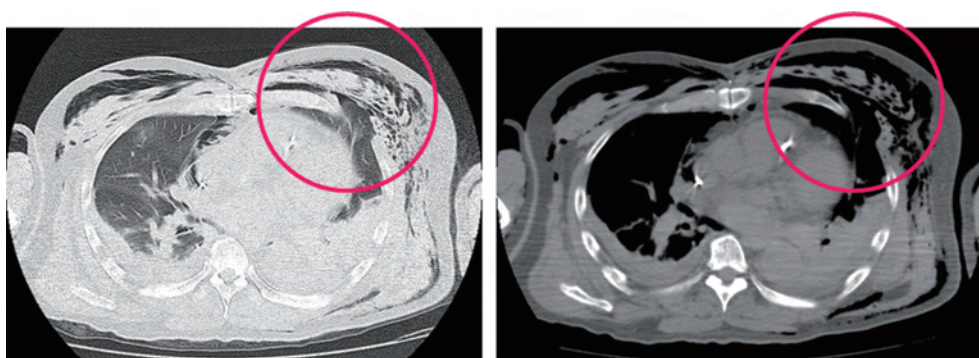


Fig. 2A

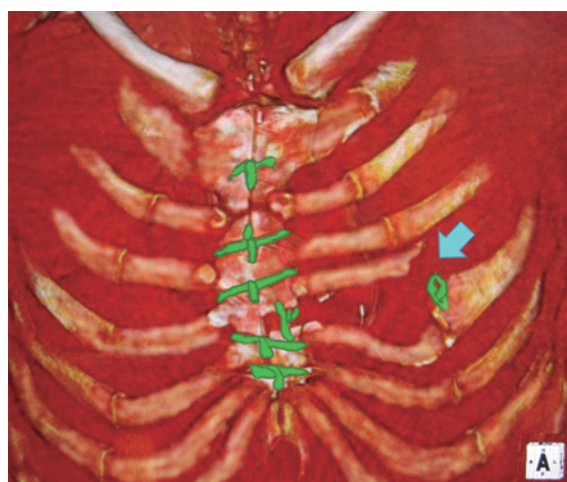


Fig. 2B

Fig. 2 胸部単純 CT (当科術前)
A : 肺野条件および縦隔条件。左第4肋骨は離開し、左肺ヘルニアを認め、縦隔気腫・皮下気腫が著明である。
B : 3D-CT。左第4肋骨は過剰分岐し、二分肋骨(フォーク状肋骨)を呈している。矢印(→)は肋骨の離開部およびワイヤーを示す。

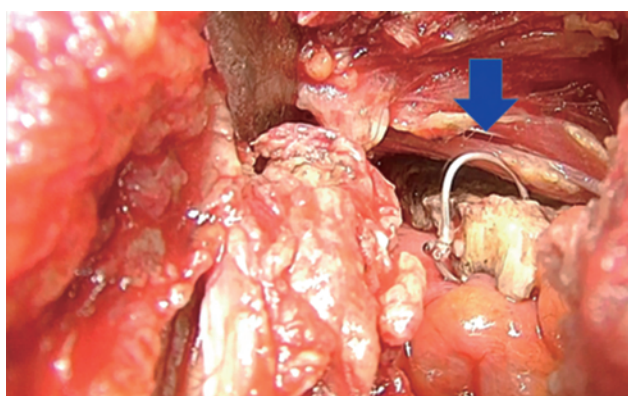


Fig. 3A

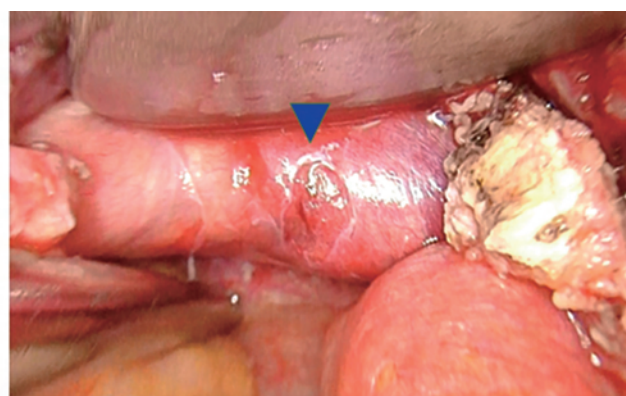


Fig. 3B

Fig. 3 手術所見(胸腔鏡所見)
A : 矢印(→)は脱落したワイヤーを示す。
B : 矢印(▽)はワイヤー摘出後の肺痿部を示す。

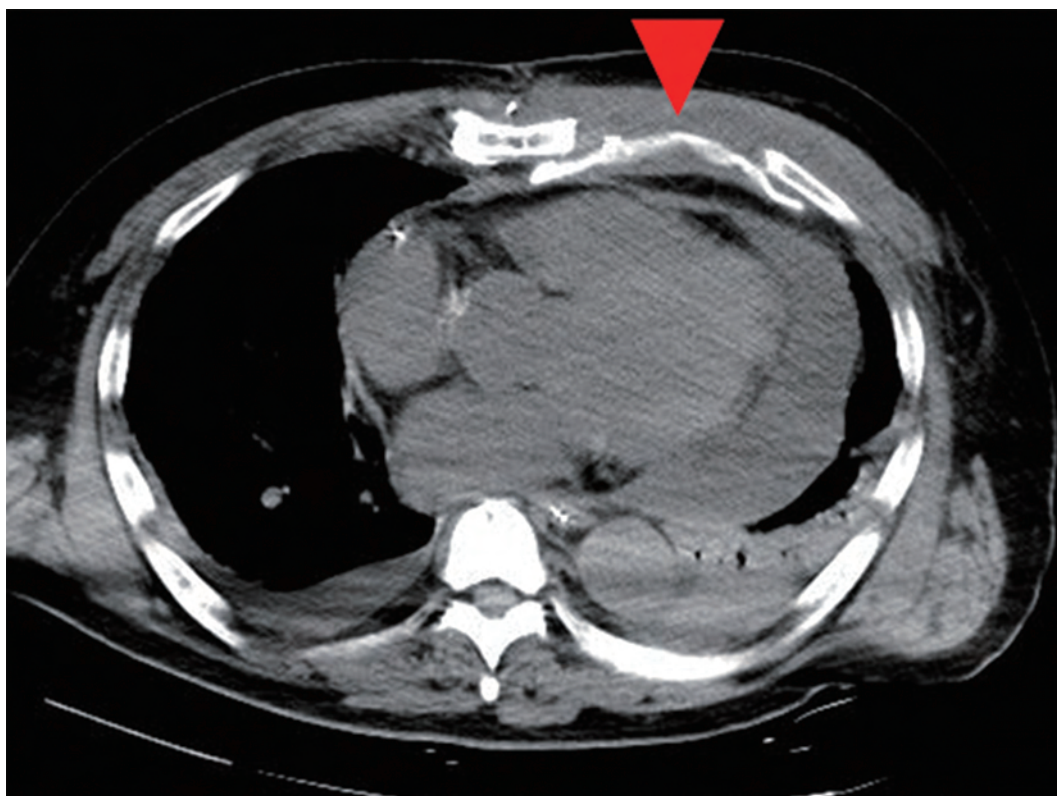


Fig. 4 胸部単純CT (当科術後)
術前に認めていた肺ヘルニアはメッシュ (矢印 (▽)) で修復されており認めていない。

断においては、ヘルニア門の位置や脱出している肺実質の大きさが判断できるCT検査が最も適していると考えられる。

疼痛や不快感が持続する場合やヘルニアが拡大傾向の場合は手術適応である³⁾。先天性ヘルニア例では自然緩解した症例の報告もあり、ほとんどが待機手術症例であるが、ヘルニア嵌頓症例や、本症例のように急激な全身皮下気腫の出現に加え呼吸状態の悪化を認めた気胸を合併する肺ヘルニア症例は緊急手術の適応と考えられる。

手術法としては、①直接閉鎖法：ヘルニア門の上下の肋間を寄せて縫合し閉鎖する⁶⁾、②骨膜翻転法：ヘルニア門上下肋間の骨膜を剥離翻転しflapとして用い閉鎖する⁷⁾、③代用物補填法：Matrix meshやePTFE patchなど代用物でヘルニア門を閉鎖する⁴⁾、3つの方法が代表的である。これまでは直接閉鎖法が主であったが、ヘルニア門が広範な場合は再発例も報告されており、代用物補填法が選択されることが多くなってきた。また、使用する代用物も局所の炎症反応が少なく、臓器との癒着や

seromaの発生を避けることのできるePTFE patchが選択されることが多い⁸⁾。近年では胸腔内よりアプローチする胸腔鏡下肺ヘルニア修復術の報告もなされており⁴⁾、今後はさらに代用物補填法が増加するのではないかと考慮される。

本症例において、左第4肋骨が過剰分岐する先天奇形を呈していたが術前に診断できていなかった。初回手術時に誤認した第4肋間で左開胸術を施行したため分岐部を切開し、閉胸時にワイヤーで修復術を施行したが、術後5日目の咳嗽後に肋骨修復部の離開を認めたことが肺ヘルニアの原因と考えられた。また、本症例ではヘルニア門が大きく、直接閉鎖法は困難と考えられたため代用物補填法を選択した。ワイヤー脱落に伴う肺損傷部の確認には胸腔鏡補助下手術であったことが非常に有用であった。

結 語

われわれは上行弓部大動脈置換術後の肺ヘルニアに対し，緊急に修復術を要した1例を経験した。症例に応じて術式や修復方法の検討が重要であると考えられた。

文 献

- 1) Ross, R. T., Burnett, C. M.: Atraumatic lung hernia. *Ann Thorac Surg.*, 67 : 1496-1497, 1999
- 2) Hiscoe, D. B., Digman, G. J.: Types and incidence of lung hernias. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 30 : 335-342, 1955
- 3) Weissberg, D., Refaely, Y.: Hernia of the lung. *Ann Thorac Surg.*, 74 : 1963-1966, 2002
- 4) 朝倉庄志, 一瀬増太郎, 大塩恭彦, 辰巳秀爾 他: 胸腔鏡下に修復術を行った肋間肺ヘルニアの1例. *日胸.*, 68 : 780-785, 2009
- 5) 中村武博, 吉井千春, 井上直征, 依田文良 他: 肋間肺ヘルニアの1例. *呼吸.*, 24 (11) : 950-951, 2005
- 6) 澤田貴裕, 谷口大輔, 劉中誠, 佐々木英樹 他: 半側臥位 CT により術前診断しえた肋間肺ヘルニア. *胸部外科.*, 65 : 538-541, 2012
- 7) 大隅祥暢, 山田竜也, 千場隆, 林享治 他: 特発性肋間肺ヘルニアの1手術症例. *日呼外会誌.*, 30 (4) : 55, 2016
- 8) 横田直哉, 伊藤公一, 徳永義昌, 笠井由隆 他: 術後創部から発症した肺ヘルニアの1例. *日呼外会誌.*, 27 (6) : 51-54, 2013

A case of secondary lung hernia requiring emergency surgery

Takako Kubo¹⁾, Koichiro Kenzaki¹⁾, Shinichi Sakamoto¹⁾, Atsushi Morishita¹⁾, Shoko Norimura¹⁾, Kazumasa Miura¹⁾, and Masafumi Tamaki²⁾

¹⁾*Department of Thoracic and Breast Surgery, Takamatsu Red Cross Hospital, Kagawa, Japan*

²⁾*Department of Surgery, Kagawa Prefectural Shirotori Hospital, Kagawa, Japan*

SUMMARY

A male patient, in his 50s, was admitted owing to rear neck pain and stomachache. He was diagnosed Type A acute aortic dissection and underwent a total arch aortic replacement operation. Five days later, he developed dyspnea after he coughed. He was diagnosed left lung hernia, mediastinal emphysema and pneumothorax by a chest CT scan. We repaired pulmonaly fistula and lung hernia using an ePTFE patch.

Key words : expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) patch, lung hernia

症例報告

臍帯血移植が奏効した治療抵抗性肝脾型 T 細胞リンパ腫の 1 例

藤井志朗¹⁾, 大浦雅博¹⁾, 曾我部公子¹⁾, 高橋真美子¹⁾, 原田武志¹⁾,
中村信元¹⁾, 賀川久美子¹⁾, 安倍正博¹⁾, 井上雄介²⁾, 池亀彰茂²⁾,
三木浩和³⁾

¹⁾徳島大学病院血液内科

²⁾徳島大学病院医療技術部臨床検査技術部門

³⁾徳島大学病院輸血細胞治療部

(令和元年10月8日受付) (令和元年10月20日受理)

臍帯血は、HLA 不適合を許容し、すでに保存されていることから、患者にとって至適な時期に移植をすることができる。今回、臍帯血移植が奏効した治療抵抗性肝脾型 T 細胞リンパ腫 (Hepatosplenic T-cell lymphoma: HSTL) を経験したので報告する。【症例】33歳、女性。肝脾腫、末梢血および骨髓検査で HSTL と診断した。化学療法に抵抗性であり、血縁および骨髓バンクに至適ドナーが得られないため、臍帯血移植を選択した。前処置は Flu 180mg/m², Bu 12.8mg/kg, Mel 80mg/m²を、移植片対宿主病 (GVHD) 予防には Tac, MMF を選択、HCT-CI は 0 点であった。day22 に白血球生着、grade II の急性 GVHD (皮膚、消化管) がみられたが、ステロイド外用や内科的治療で改善した。移植 2 年後も寛解を維持している。【考察】HSTL は化学療法に抵抗性であることが多いが、同種造血幹細胞移植の有効性が期待される。本症例では、臍帯血を用い至適な時期に移植をしたことが治療効果につながった可能性がある。至適ドナーが得られない場合には、臍帯血移植が有効な選択肢となりうる。

非血縁者間臍帯血移植 (Cord Blood Transplantation; CBT) は当初は小児科領域で開発された移植であり、臍帯血バンクを介した非血縁者間臍帯血移植は1997年に開始され、年々増加している。近年は年間1,300件を超える臍帯血移植が行われており、本邦での臍帯血移植件数は世界有数となっている¹⁾。臍帯血は患者体重当たりの細胞数が少ないため、欧米では小児科領域での移植に

使われることが多く、成人には2ユニットを同時に輸注することも多い^{2,3)}。本邦では、欧米に比し患者体重が低いいため、成人でも1ユニットで移植できる。また、臍帯血は2抗原程度の HLA 不適合が存在しても移植片対宿主病 (Graft versus Host Disease; GVHD) が比較的軽度であるため、HLA 適合骨髓移植の代替ドナーとなりうる。細胞数や HLA 不適合を許容し、すでに保存されていることから、患者にとって至適な時期に移植をすることができるという大きな利点がある。

再発難治性成熟 T 細胞リンパ腫に対する移植については、その希少性から大規模無作為化試験で検証されたエビデンスはほとんどない。救済化学療法に抵抗性の場合、自家移植の治療成績は不良であるが⁴⁾、他に有効な治療がない治療抵抗性症例に対しては、同種移植が選択されることが多い⁵⁾。今回、臍帯血移植が奏効した治療抵抗性肝脾型 T 細胞リンパ腫 (Hepatosplenic T-cell lymphoma: HSTL) を経験したので報告する。

症 例

患者：33歳、女性

主訴：発熱、腹痛

現病歴：20XX年1月、約1ヵ月前から自覚する腹部膨満感を主訴に近医を受診、支持療法で軽快したが、1週間後から夜間に38℃台の発熱、上腹部痛を認めるようになった。再受診した際の血液検査で異常リンパ球を指摘され、当科に紹介された。CTで肝脾腫を認めるものの、

他に有意な所見を認めず、末梢血および骨髓検査における細胞表面形質からHSTLと診断した。初回治療にCHOP療法を選択したが、一時的な効果しか得られなかった。CHASE療法、ESHAP療法に変更するも効果は限定的であることから同種移植の方針とした。また、血縁および骨髓バンクに至適ドナーが得られず、臍帯血を選択した。

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

生活像：喫煙：20本/日×12年，飲酒：機会飲酒，職業：事務職

初診時現症：意識清明，体温 37.0℃，血圧 84/50mmHg，脈拍 82/min，SpO₂ 99%（室内気），結膜 黄疸・貧血なし，呼吸音 清，心音 純，腹部 軟，左側腹部に軽度の圧痛，肝を右肋骨弓下5横指，脾を左肋骨弓下8横指触知，表在リンパ節 触知しない，下腿浮腫なし

検査所見：血液一般検査では，WBC 18800/μLと増加，好塩基性の細胞質で核小体を伴う異常リンパ球を20.5%認め，正球性貧血，血小板減少も認めた。LDH 879U/L，可溶性IL-2受容体 675U/mLであった(図1)。胸腹部CTでは，肝脾腫を認めるものの，有意なリンパ節腫大はなし(図2A，図2B)。骨髓検査ではMPO陰性，PAS陰性，Est弱陽性，ACP顆粒状に陽性を示す異常リンパ球を35.2%認めた。異常リンパ球の細胞表面形質はCD2，

CD3，CD7，CD16，CD45RO，CD56，TCR-γδ陽性，CD19，CD25，CD30，CD79a陰性，CD13，CD33，MPO陰性であり，γδT細胞由来と考えられた(図3，表1)。理学所見，画像所見を併せてHSTLと診断した。

移植情報：幹細胞臍帯血，総細胞数 14.7×10⁸cells (3.47×10⁷/kg)，CD34陽性細胞数 2.49×10⁶cells (0.59×10⁵/kg)，生細胞率 98%，前処置 Fludarabine (Flu) 30mg/m²×6days，Busulfan (Bu) 3.2mg/kg×4days，Melphalan (Mel) 40mg/m²×2days，G-CSF Filgrastim 300μg/m²/day (div, day5～)，GVHD 予防 Tacrolimus (Tac) + mycophenolate mofetil (MMF)，HCT-CI 0点 (アントラサイクリン系薬剤による心機能障害と思われる拡張障害を認めた。)

臨床経過(図4)：前処置関連毒性として，grade 3の口腔粘膜障害，grade 2の下痢がみられたが内科的治療で改善した。day5からG-CSFを開始，好中球減少期に発熱性好中球減少症を発症した。抗菌薬，抗真菌薬投与で増悪なく経過，day22に白血球生着を確認，好中球回復とともに改善した。骨髓中のキメリズム解析はday67に100%ドナー型となり，その後も維持している。急性移植片対宿主病(aGVHD)はgrade II(皮膚 stage1-2，消化管 stage1)程度みられたが，腫瘍の状態を鑑みて

血液一般		生化学		凝固検査	
Hb	10.6 g/dL	AST	96 U/L	PT	14.4 sec
RBC	339×10 ⁴ /μL	ALT	71 U/L	PT-INR	1.20
Ht	30.4 %	LDH	879 U/L	APTT	40.3 sec
WBC	18800 /μL	ALP	1260 U/L	Fib	385 mg/dL
Blast	0.0 %	γ-GTP	319 U/L	FDP	7 μg/mL
Promyelo	0.0 %	T-Bil	1.9 mg/dL		
Myelo	1.0 %	TP	7.0 g/dL	免疫	
Meta	0.5 %	Alb	3.2 g/dL	CRP	1.0 mg/dL
Band	1.0 %	BUN	6 mg/dL	IgG	1771 mg/dL
Seg	58.0 %	Cre	0.52 mg/dL	IgA	203 mg/dL
Eosino	0.5 %	UA	5.3 mg/dL	IgM	290 mg/dL
Baso	0.0 %	Na	140 mmol/L	β2 MG	2.43 mg/dL
Mono	9.0 %	K	4.0 mmol/L		
Lymph	9.5 %	PPG	96 mg/dL	感染症	
Ab-lymph	20.5 %	Fe	41 μg/dL	HTLV-1	(-)
Plt	6.6×10 ⁴ /μL	UIBC	277 μg/dL	HIV Ag/Ab	(-)
		Ferritin	59 ng/mL	EBVCA-IgG	160 倍
		FT 4	0.92 ng/dL	EBVCA-IgM	<10 倍
		TSH	0.88 μU/mL	EBEA-IgG	20 倍
				EBNA	40 倍
		腫瘍マーカー			
		sIL-2R	675 U/mL		

図1 初診時血液検査

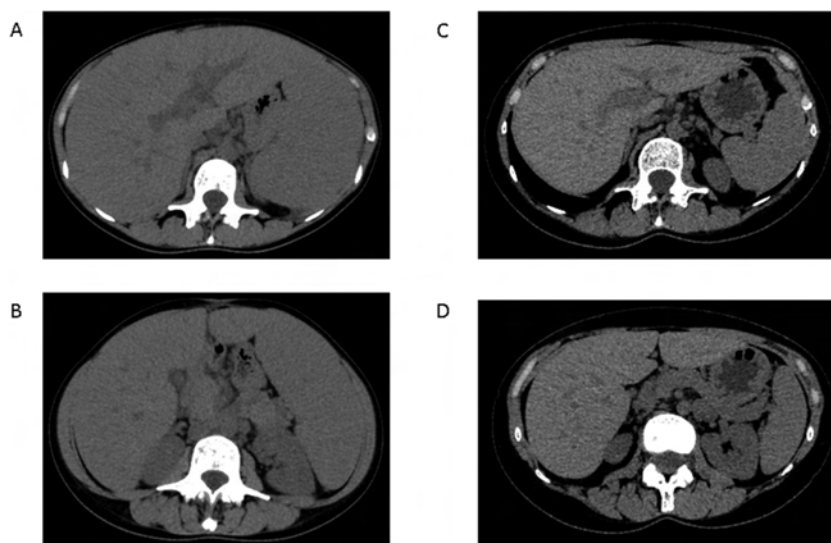


図2 A, B：腹部単純 CT（初診時）。有意なリンパ節腫大は認められなかったが、著明な肝脾腫を認めた。
C, D：腹部単純 CT（移植2年後）。肝脾腫は著明に改善している。

ステロイド外用などの対症療法で改善した。BK ウイルスによる出血性膀胱炎もみられたが、利尿で改善した。aGVHD も落ち着いていたため免疫抑制薬の調整を行い day78 に退院した。移植 1 年後の FDG-PET/CT では軽度の肝脾腫残存を認めるものの、FDG の有意な集積はなかった。移植 2 年後まで再燃なく寛解を維持している（図 2C, 図 2D）。

考 察

HSTL は全 T 細胞性リンパ腫の 3% 以下と極めてまれな疾患である。青年期から若年成人男性に多いとされるが、本邦ではしばしば 20~30 歳代の若い女性の発症が認められる。症例の 20% で背景に長期免疫不全を伴っており、臓器移植後や Crohn 病への azathioprine, infliximab 治療後に発症した報告もある⁶⁾。初発症状は、発熱、筋肉痛、体重減少、出血傾向、黄疸などで、肝脾腫が著明（脾腫はほぼ 100%、肝腫大は 80%）で肝機能障害も高度なことが多い。また、骨髄浸潤を有することが多く、極めてアグレッシブな経過をたどる。腫瘍細胞は細胞傷害性 T 細胞に由来し（通常 $\gamma\delta$ T 型）、骨髄へ浸潤することもあり、診断時には通常リンパ節腫脹がなく、急性白血病との鑑別が困難となることがある。予後は、急激な経過をとり不良で生存中央値は 1~2 年とされている⁷⁾。一般的には末梢性 T 細胞リンパ腫に準じた治療が行われ、CHOP 療法や hyperCVAD 療法などが試みられるが効

果は限定的で化学療法のみでは高率に再発する。造血幹細胞移植を行わずに化学療法のみで治療した場合、5 年生存率は 10% に満たないと報告されている^{8,9)}。治療強度を高めた自家造血幹細胞移植併用大量化学療法や同種移植を行うことで治療成績が改善すると報告されている。単施設の後方視的解析で強力な導入化学療法後に自家移植を施行した 14 例の報告で 7 例の生存が得られている（追跡期間中央値：66 ヶ月）ことから、初回奏効例では自家移植も選択肢となりうる。本邦の造血幹細胞移植ガイドラインでも、移植を考慮しても良いが、そのエビデンスレベルは低いとされている。寛解期における同種造血幹細胞移植の場合、3 年無増悪生存率、3 年全生存率は、42%、56% という報告もあり¹⁰⁾、同治療の有効性が期待される。本症例においても、初回治療から化学療法抵抗性であり、同種移植を選択した。

臍帯血は、HLA 適合骨髄移植の代替ドナーとして位置づけられることが多いが、HLA 不適合を許容し、すでに保存されていることから、患者にとって至適な時期に移植をすることができる。2000~2005 年に行われた非血縁者間臍帯血移植と HLA-A, B, C, DRB1 アリル適合非血縁者間骨髄移植の比較では、急性骨髄性白血病では骨髄移植が上回ったものの、急性リンパ性白血病では有意差がなかった¹¹⁾。

移植前処置には、Cyclophosphamide；CY 120mg/kg と Total Body Irradiation；TBI 12Gy が多く用いられてきたが、その毒性を危惧し、高齢者や臓器障害のある患者

表1

抗原	CD1a	CD2	sCD3	cyCD3	CD4	CD5	CD7	CD8	CD10	CD11c
陽性率 (%)	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+
	0.0	98.4	97.9	85.9	1.2	1.7	97.9	43.8	1.2	35.2
抗原	CD13	CD14	CD16	CD19	CD20	CD22	CD25	CD30	CD33	CD34
陽性率 (%)	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
	3.8	9.2	99.9	4.4	1.8	0.1	1.0	0.1	3.8	0.6
抗原	CD41	CD45RA	CD45RO	CD56	CD79a	CD103	CD117	HLA-DR	MPO	TCR- $\gamma\delta$
陽性率 (%)	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+
	0.4	12.9	61.0	66.5	1.2	0.0	0.1	15.8	4.3	89.9

初診時細胞表面・細胞質内抗原 (骨髓)

s; surface, cy; cytoplasmic, +; 陽性率 \geq 20%, -; 陽性率 $<$ 20%

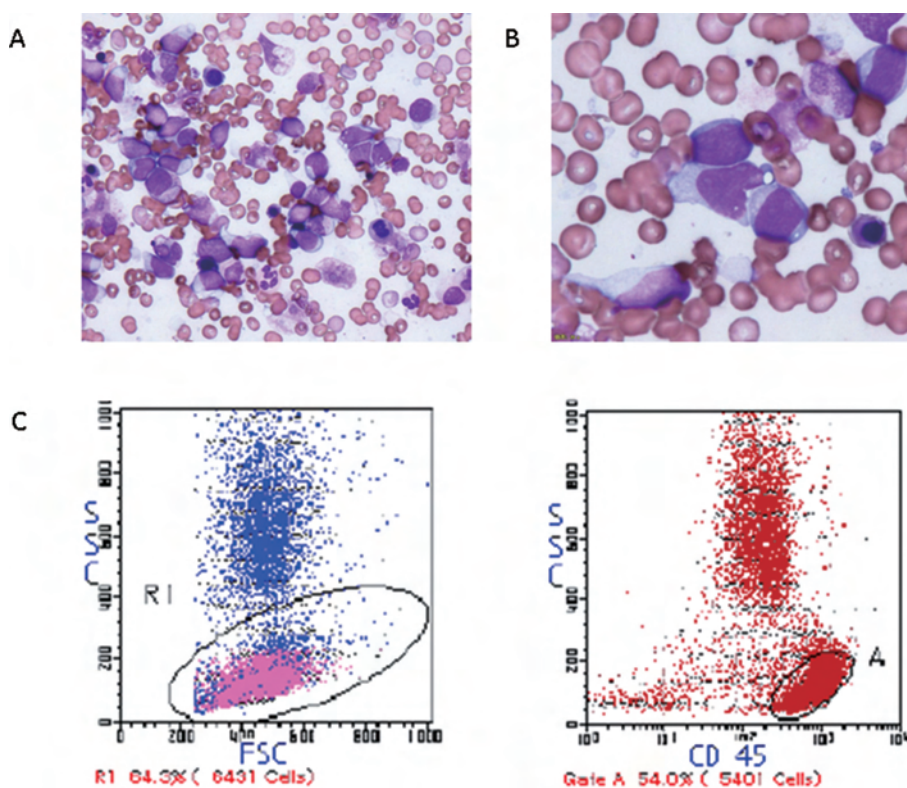


図3 初診時骨髓検査

A: 骨髓, Wright-Giemsa 染色40倍

B: 骨髓, Wright-Giemsa 染色1000倍

C: 骨髓, SS/FSC および SS/CD45ゲーティング

には治療強度を落とした前処置が用いられることがある。Flu, BU と Mel を用いた前処置は, 再発難治性や臓器障害を伴う急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群に対する臍帯血移植に用いられ, 良好な成績を得ている¹²⁾。

本症例では, 血縁, 骨髄バンクに至適ドナーが得られず, 病状も非寛解であったため, 早急に準備が整う臍帯血移植を選択した。リンパ系腫瘍に対するこの前処置を

用いた臍帯血移植の効果については報告がないが, 本症例では心筋障害に配慮してこれを選択し, 非常に効果的で長期生存が得られている。したがって, 治療抵抗性HSTLに対して造血幹細胞移植を行う際に良好なドナーが得られない場合には, 臍帯血移植が有効な選択肢となりうる。

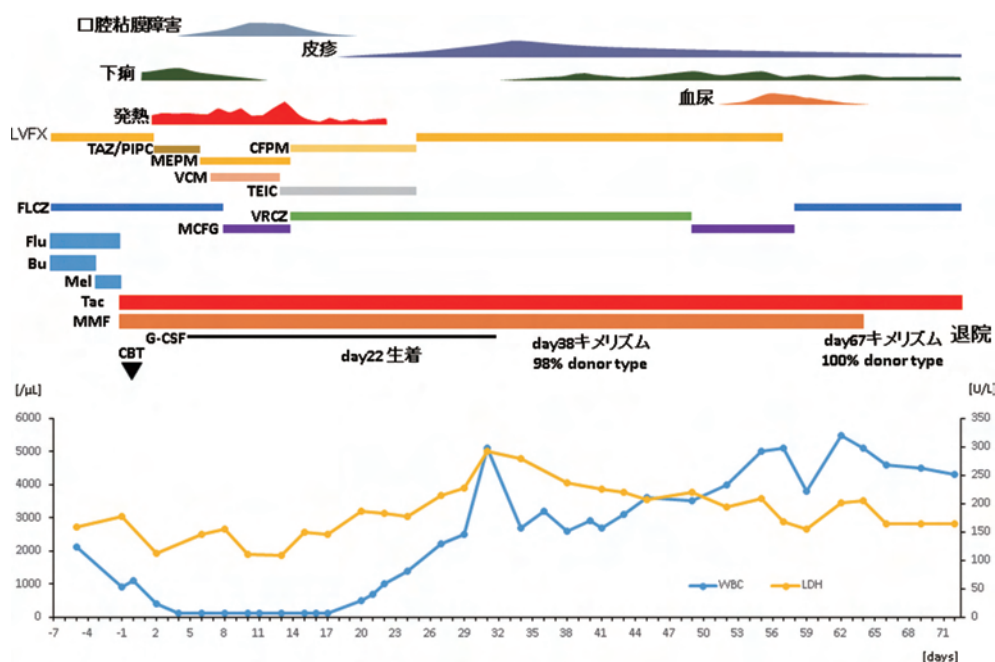


図4 臨床経過
Flu; Fludarabine, BU; Busulfan, Mel; Melphalan, Tac; Tacrolimus, MMF; mycophenolate mofetil

著者の利益相反開示：本報告に関連する開示すべき利益相反はない

文 献

- 1) 日本造血幹細胞移植データセンター. <http://www.jdchct.or.jp/>
- 2) Passweg, J. R., Baldomero, H., Bader, P., Bonini, C., *et al.*: Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.*, **52**(6) : 811-817, 2017
- 3) Brunstein, C. G., Gutman, J. A., Weisdorf, D. J., Woolfrey, A. E., *et al.*: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood. *Blood.*, **116**(22) : 4693-9, 2010
- 4) Chen, A. I., McMillan, A., Negrin, R. S., Sandra, J., *et al.*: Long-term results of autologous hematopoietic cell transplantation for peripheral T cell lymphoma: the Stanford experience. *Biol Blood Marrow Transplant.*, **14**(7) : 741-7, 2008
- 5) Kharfan-Dabaja, M. A., Kumar, A., Ayala, E., Hamadani, M., *et al.*: Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.*, **23**(11) : 1826-1838, 2017
- 6) Beigel, F., Jürgens, M., Tillack, C., Subklewe, M., *et al.*: Hepatosplenic T-cell lymphoma in a patient with Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, **6**(7) : 433-6, 2009
- 7) Falchook, G. S., Vega, F., Dang, N. H., Samaniego, F., *et al.*: Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann Oncol.*, **20**(6) : 1080-5, 2009
- 8) Rashidi, A., Lee, M. E., Fisher, S. I.: Hepatosplenic $\alpha\beta$ T-cell lymphoma associated with azathioprine therapy. *Int J Hematol.*, **95**(5) : 592-4, 2012
- 9) Foppoli, M., Ferreri, A. J.: Gamma-delta t-cell lymphomas. *Eur J Haematol.*, **94**(3) : 206-18, 2015
- 10) Rashidi, A., Cashen, A. F.: Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in hepatosplenic T-cell lymphoma. *Blood Cancer J.*, **5** : 5 : e318, 2015
- 11) Atsuta, Y., Suzuki, R., Nagamura-Inoue, T., Taniguchi,

- S., *et al.*: Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood.*, 113(8) : 1631-8, 2009
- 12) Yamamoto, H., Uchida, N., Yuasa, M., Kageyama, K., *et al.*: A Novel Reduced-Toxicity Myeloablative Conditioning Regimen Using Full-Dose Busulfan, Fludarabine, and Melphalan for Single Cord Blood Transplantation Provides Durable Engraftment and Remission in Nonremission Myeloid Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.*, 22(10) : 1844-1850, 2016

Successful cord blood cell transplantation in a patient with refractory hepatosplenic T-cell lymphoma

Shiro Fujii¹⁾, Masahiro Oura¹⁾, Kimiko Sogabe¹⁾, Mamiko Takahashi¹⁾, Takeshi Harada¹⁾, Shingen Nakamura¹⁾, Kumiko Kagawa¹⁾, Masahiro Abe¹⁾, Yusuke Inoue²⁾, Akishige Ikegame²⁾, and Hirokazu Miki³⁾

¹⁾Department of Hematology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Division of Medical Technology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

³⁾Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Cord blood for transplant is collected from the umbilical cord and donated cord blood is tested, frozen and stored for future use. Cord blood stem cell transplantation (CBT) do not have to be as closely matched as bone marrow or peripheral blood stem cell transplantations, therefore we are able to perform CBT for refractory patients at optimal timing. Here, we report a 33 years old woman with refractory hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTL) who achieved complete response ; CR after unrelated CBT. She complained of fever and abdominal pain, she was diagnosed with HSTL. She was refractory to several chemotherapy regimens, we planned to allogeneic transplantation for her. However, she had no HLA-matched sibling donors and we were not able to find favorable unrelated donors from Japan Marrow Donor Program. Therefore, we decided to perform CBT for her. We used fludarabine (180 mg/m²), busulfan (12.8 mg/kg) and melphalan (80 mg/m²) as conditioning regimens and we chose tacrolimus and MMF for graft versus host disease (GVHD) prophylaxis. On day 22 after transplantation, her neutrophil count engrafted, she suffered from acute GVHD (skin, gastrointestinal tract, grade 2), she was improved by medical treatment. She achieved CR her disease status maintained over two years after CBT. HSTL is often refractory to chemotherapy, the clinical efficacy of hematopoietic stem cell transplantation may be expected. Our case suggests that CBT may be effective and feasible option for refractory HSTL who has no favorable HLA-matched donors.

Key words : Hepatosplenic T-cell lymphoma, refractory, cord blood transplantation

症例報告 (第21回若手奨励賞受賞論文)

骨髄増殖性疾患に続発した慢性血栓性肺高血圧症の1例

志村拓哉¹⁾, 西條良仁¹⁾, 八木秀介¹⁾, 楠瀬賢也¹⁾, 山田博胤²⁾,
藤本裕太¹⁾, 松本和久¹⁾, 上野理絵¹⁾, 川端豊¹⁾, 山田なお¹⁾,
伊勢孝之¹⁾, 飛梅威¹⁾, 山口浩司¹⁾, 添木武¹⁾, 若槻哲三¹⁾,
佐田政隆¹⁾

¹⁾徳島大学病院 循環器内科

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部 地域循環器内科学分野

(令和元年7月1日受付) (令和元年9月2日受理)

症例は60歳代, 女性。200X年3月に労作時息切れを自覚し近医を受診。造影CT検査で肺動脈および下肢静脈内に造影欠損像を認め, 肺動脈塞栓症および深部静脈血栓症の診断で抗凝固療法が開始された。その際に, 血小板の異常増加(74万/ μ l)を指摘され, 原発性骨髄線維症(JAK2変異+)と診断されたが, 低リスク群のためステロイド内服で加療を行う方針となった。しかし, その後も症状が持続するため当院を紹介受診。肺動脈内に血栓の残存および肺動脈圧の上昇を認め, 慢性血栓性肺高血圧(CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension)の診断に至り, リオシグアトによる薬物治療を開始した。CTEPHは, 急性肺塞栓後の血栓が器質化し発生するといった報告もあるが, 詳細な機序は不明である。本症例は, 原発性骨髄線維症を合併しており, CTEPHの発生機序として原発性骨髄線維症による血小板機能低下を始めとした血球障害による肺血管床の減少および内皮増殖因子や平滑筋増殖因子増加による肺血管リモデリングが肺動脈圧上昇に寄与していると考えられた。

慢性血栓性肺高血圧症(CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension)は, 器質化血栓が肺動脈を慢性的に閉塞することで肺血管抵抗および肺動脈圧の上昇をきたすまれな疾患である¹⁾。発生機序は明らかとなっていないが, 基礎疾患として深部静脈血栓症, 肺塞栓症, 血液凝固異常, 心疾患, 悪性腫瘍などの関与が示唆されている²⁻⁴⁾。一方, 原発性骨髄線維症は, 骨髄

増殖性疾患の一つであり, 骨髄の線維化や髄外造血を特徴とする疾患である。骨髄増殖性疾患の13-43%と高い頻度で肺高血圧を合併することが知られており, 特に肺動脈性肺高血圧症やCTEPHの合併が多いことが報告されている^{5,6)}。今回われわれは, 骨髄増殖性疾患に続発したCTEPHの症例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

【症例】60歳代, 女性

【主訴】労作時息切れ

【現病歴】200X年3月 労作時息切れを自覚し近医を受診。造影CT検査で肺動脈および下肢静脈内の造影欠損像を認め, 肺動脈塞栓症および深部静脈欠損症の診断で抗凝固療法が開始された。その際に, 血小板の異常増加(74万/ μ l)を指摘され, 原発性骨髄線維症(JAK2変異+)と診断されたが, 低リスク群のためステロイド内服で経過観察となった。しかし, その後も症状が持続するため, 同年10月に精査加療目的に当院紹介受診となった。

【既往歴】高血圧症

【アレルギー】造影剤

【内服薬】ワルファリン4.5mg/日, プレドニゾロン5mg/日

【入院時身体所見】心拍数: 64回/分, 血圧: 126/72mmHg, SpO₂: 91% (大気下), 胸部聴診: S1(→) S2(↑) S3(-) S4(-) 心雑音聴取せず, 四肢: 浮腫なし

【血算】WBC $13.3 \times 10^3/\mu\text{l}$, RBC $4.79 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hb 11.5 g/dl, Hct 39.2%, MCV 81.7fl, MCHC 24.0%, Plt $19.0 \times 10^4/\mu\text{l}$, 涙滴RBC+, 楕円RBC+, 巨核球+

【生化学】TP 7.7g/dl, Alb 4.4g/dl, AST 23U/l, ALT 9U/l, LDH 1051U/l, T-Bil 0.9mg/dl, γ -GTP 26U/l, CK 30U/l, BUN 16mg/dl, Cr 0.7mg/dl, Na 145mEq/l, K 4.1mEq/l, CRP 0.12mg/dl, BNP 49pg/ml, PT-INR 2.26, APTT 48.3sec, FIB 490mg/dl, AT III 106%, D-dimer $<0.5\mu\text{g/ml}$, 抗カルジオリピン抗体 0.8U/ml, ループスアンチコアグラント 1.21

【12誘導心電図 (Fig. 1)】正常洞調律, 正常軸

【胸部レントゲン写真 (Fig. 2)】心胸郭比 55%, 両側肺動脈の拡張

【経胸壁心エコー図検査 (Fig. 3)】LVEF 60%, 心室中隔の圧排および左室扁平化, 三尖弁逆流圧較差 52 mmHg, 下大静脈は拡大なく呼吸性変動あり

【胸部造影CT検査 (Fig. 4)】両側肺動脈に造影欠損あり

【肺換気血流シンチグラム (Fig. 5)】両側肺に広範な楔形集積欠損~低下域が散見され, 換気血流ミスマッチ陽性

【下肢静脈エコー検査】右ヒラメ静脈に器質化血栓あり

【心臓カテーテル検査】肺動脈楔入圧 11mmHg, 肺動脈

圧 61/25(38)mmHg, 右房圧 7 mmHg, 心拍出量 5.6L/min, 肺血管抵抗 7.0WU

臨床経過

上記検査の結果, 原発性骨髄線維症に続発したCTEPHの診断に至った。リオシグアトによる肺高血圧治療および酸素投与を開始し症状は軽減したが, フォローアップで施行した心エコー図検査では, 三尖弁逆流圧較差 49mmHgと肺動脈圧の十分な低下を認めなかった。肺動脈末梢を中心とした血栓でありバルーン肺動脈形成術を提案したが, 侵襲的治療は希望されなかった。骨髄線維症に対する支持療法としてステロイド内服を継続しているが, ワーファリンによる抗凝固療法を併用で肺動脈および下肢静脈内の血栓増加は認めていない。

考 察

CTEPHは, 器質化血栓により肺動脈の慢性的な狭窄や閉塞をきたし, 肺動脈圧が上昇(平均肺動脈圧 ≥ 25 mmHg)する疾患であり, 肺高血圧の臨床分類で4群に分類される⁷⁾。未治療の場合, 予後が不良であり早期の診断および治療介入が望まれる⁸⁻¹⁰⁾。急性肺塞栓症を発症した症例の3.8%が慢性化しCTEPHに進展したとの報告もある

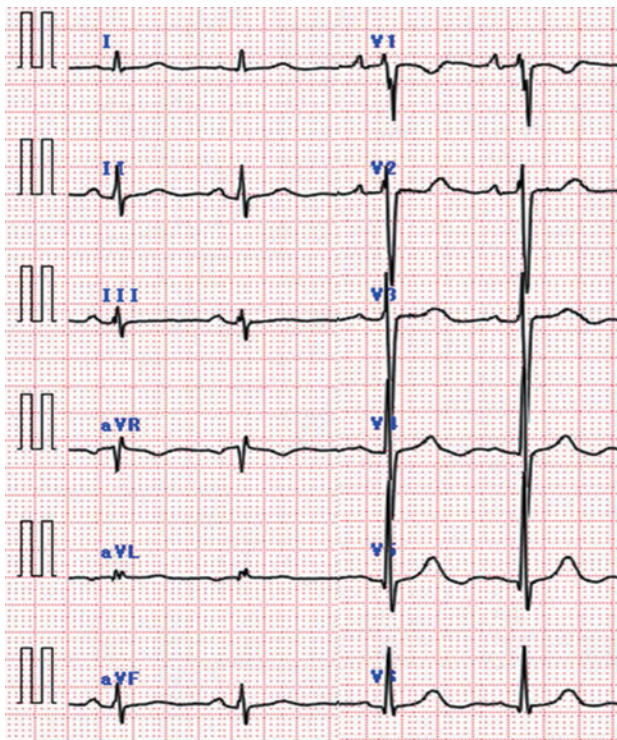


Fig. 1 12誘導心電図

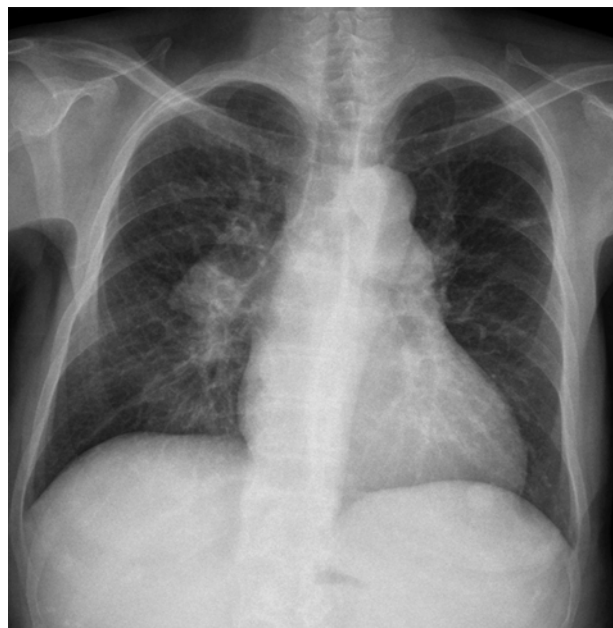


Fig. 2 胸部レントゲン写真

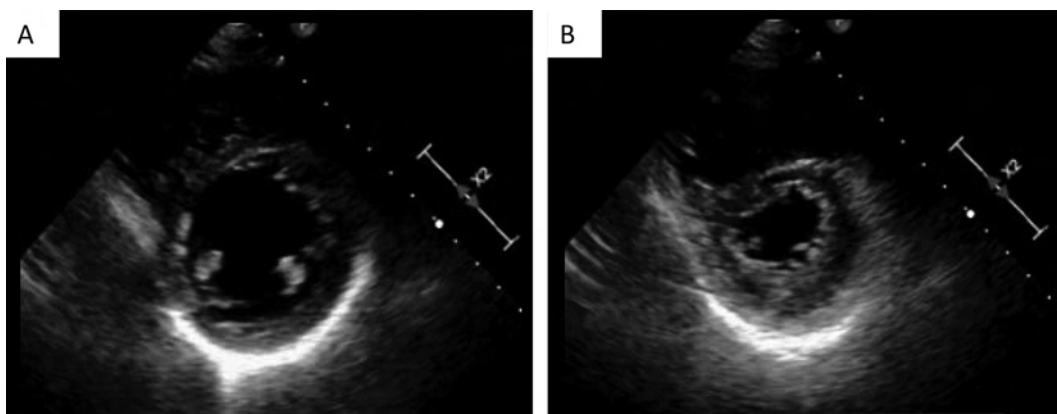


Fig. 3 経胸壁心エコー図：傍胸骨短軸断面の拡張期 (A) および収縮期 (B)。収縮期の心室中隔の圧排および左室の扁平化を認める。

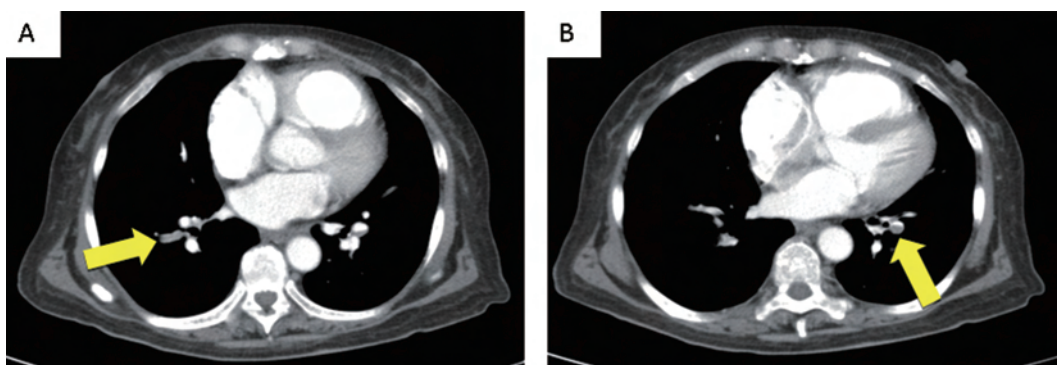


Fig. 4 胸部造影CT検査：両側肺動脈に造影欠損を認める (A, B黄色矢印)。

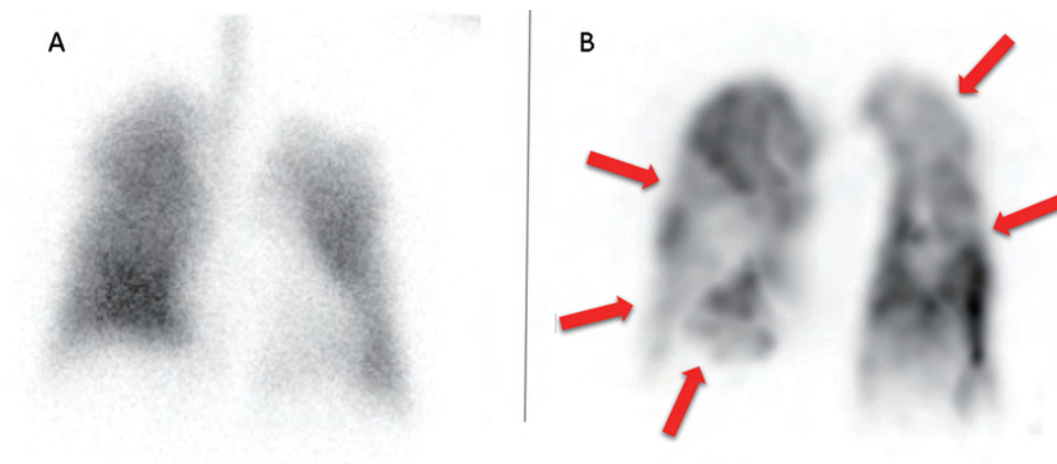


Fig. 5 肺換気血流シンチグラム (正面像)：換気シンチグラム (A) では欠損像を認めないが、血流シンチグラム (B) で両側肺に広範な楔形集積欠損～低下域が散見される (赤色矢印)。

が、その詳細な発生機序は明らかになっておらず、血液 粘稠度の増加、血流障害、血小板機能異常、血小板相互

作用など骨髄増殖性疾患の関与も示唆されている^{5,11)}。

本例は骨髄線維症を合併しており、造血障害に起因する血栓形成に伴う肺血管床の減少による肺高血圧症の臨床分類第4群だけでなく、骨髄線維症に起因する多彩なメカニズムによる肺血管リモデリングも肺動脈圧の上昇に関与していると考えられる。血液中に涙滴赤血球や楕円赤血球が出現することで、赤血球凝集能の亢進に伴う血流障害が起こり、血小板活性上昇による易血栓性が増加する。さらに、JAK2遺伝子の変異による多形核白血球および凝固因子の活性化により血小板凝集能を促進させ^{11,12)}、髄外造血による血小板増加や血小板機能低下、血中の巨核球増加も肺毛細血管床の減少に寄与する。一方で、血栓による肺血管床減少だけでなく、血小板由来の平滑筋増殖因子の増加や血管内皮増殖因子の増加により肺血管の平滑筋増殖や内皮増殖が起こり肺血管リモデリングを進展させ、肺高血圧の発生に寄与したと考える (Fig. 6)¹³⁻¹⁵⁾。骨髄増殖性疾患に続発するCTEPHの詳細は不明な部分も存在しており、機序解明のため病理学的検討が必要である。

CTEPH例において平均肺動脈圧 ≥ 30 mmHgは予後不良群であることが報告されている。薬物加療で肺動脈

圧が低下しない場合は、肺動脈内膜摘除術やバルーン肺動脈形成術など侵襲的治療も考慮すべきである^{10,16,17)}。本症例でも薬物加療で肺動脈圧の十分な低下を認めなかったが、患者の希望で侵襲的治療を施行せず薬物加療を継続している。しかし、予後改善のためには、肺血管リモデリングが進行する早期の段階で治療介入を行うことが必要であり、慎重に経過を観察する必要がある。

一方で、原発性骨髄線維症も診断後の平均生存期間は42ヶ月と報告されており、予後不良な疾患である¹⁸⁾。原発性骨髄線維症の予後を改善する標準的薬物治療法は確立されておらず、予後不良因子を多数有する中～高リスク群においては造血幹細胞移植が考慮される。一方で、低リスク群は支持療法のみで比較的長期の生存が見込まれるため、造血幹細胞移植は施行されないことが多い。しかし、本症例の様に、原発性骨髄線維症にCTEPHを続発した場合の治療法に関しては十分検討されていない。前述したように骨髄線維症が血栓形成に寄与する部分が大きい場合、化学療法や骨髄移植など積極的な治療も検討されるが、治療に伴う合併症も少なくない。本症例においては、抗凝固療法を併用しながらステロイド内服を継続し、原発性骨髄線維症の悪化や肺動脈および下肢静

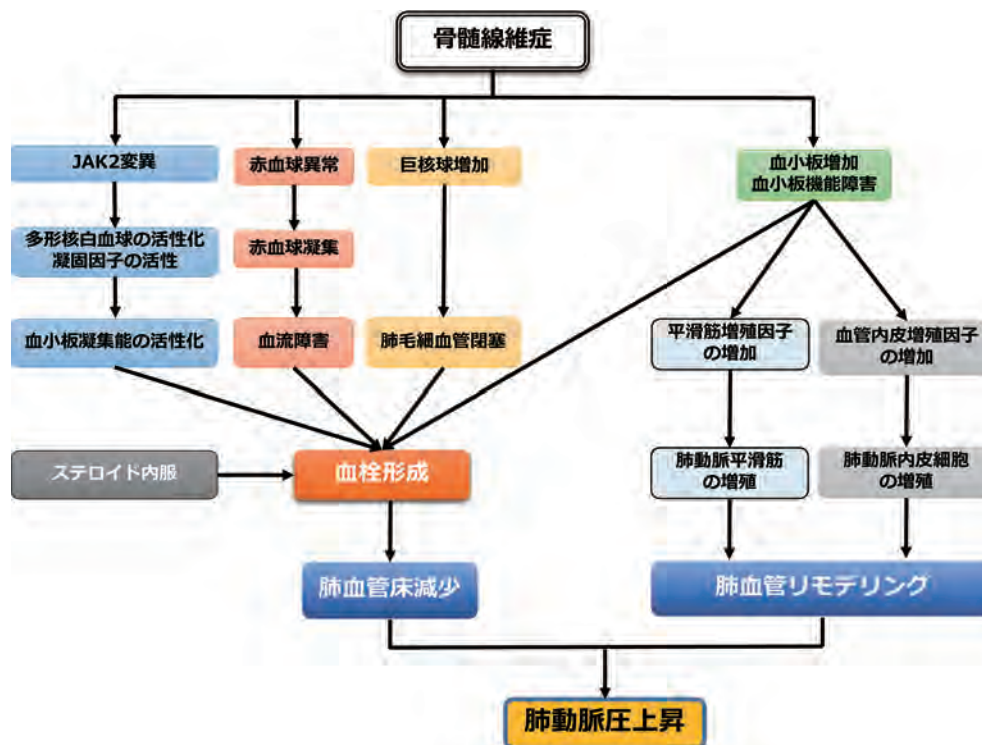


Fig. 6 本例におけるCTEPH発生機序の考察

脈の血栓増加を認めず保存的に経過をみている。しかし、恒久的な抗凝固療法の内服を余儀なくされるため、CTEPHを合併した原発性骨髄線維症の治療法に関する更なるデータの蓄積が望まれる。

結 論

骨髄増殖性疾患に続発したCTEPHの1例を経験した。本例は、慢性骨髄線維症に起因する血栓形成による肺血管床の減少および肺血管リモデリングの進展がCTEPH発症の原因と考えられた。詳細な発生機序解明のため、病理学的アプローチを含む今後の検討が必要である。

文 献

- Hurdman, J., Condliffe, R., Elliot, C. A., Davies, C., *et al.*: ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J.*, **39**(4) : 945-955, 2012
- Delcroix, M., Kerr, K., Fedullo, P.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Ann Am Thorac Soc.*, **13** Suppl 3 : S201-206, 2016
- Pengo, V., Lensing, A. W., Prins, M. H., Marchiori, A., *et al.*: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.*, **350**(22) : 2257-2264, 2004
- Tanabe, N., Sugiura, T., Tatsumi, K.: Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig.*, **51**(3) : 134-146, 2013
- Dingli, D., Utz, J. P., Krowka, M. J., Oberg, A. L., *et al.*: Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest.*, **120**(3) : 801-808, 2001
- Guilpain, P., Montani, D., Damaj, G., Achouh, L., *et al.*: Pulmonary hypertension associated with myeloproliferative disorders: a retrospective study of ten cases. *Respiration.*, **76**(3) : 295-302, 2008
- Konstantinides, S. V.: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.*, **35**(45) : 3145-3146, 2014
- Humbert, M.: Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev.*, **19**(115) : 59-63, 2010
- Belohlavek, J., Dytrych, V., Linhart, A.: Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol.*, **18**(2) : 129-138, 2013
- Riedel, M., Stanek, V., Widimsky, J., Prerovsky, I.: Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.*, **81**(2) : 151-158, 1982
- Adir, Y., Humbert, M.: Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir J.*, **35**(6) : 1396-1406, 2010
- Kwaan, H. C., Wang, J.: Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Thromb Hemost.*, **29**(5) : 451-458, 2003
- Lang, I. M., Dorfmueller, P., Vonk, Noordegraaf. A.: The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.*, **13** Suppl 3 : S215-221, 2016
- Neto-Neves, E. M., Brown, M. B., Zaretskaia, M. V., Rezania, S., *et al.*: Chronic Embolic Pulmonary Hypertension Caused by Pulmonary Embolism and Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition. *Am J Pathol.*, **187**(4) : 700-712, 2017
- Galie, N., Kim, N. H.: Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.*, **3**(7) : 571-576, 2006
- Lang, I., Meyer, B. C., Ogo, T., Mastubara, H., *et al.*: Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.*, **26**(143), 2017
- Quadery, S. R., Swift, A. J., Billings, C. G., Thompson, A. A. R., *et al.*: The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.*, **52**(3), 2018
- Cervantes, F., Barosi, G., Demory, J. L., Reilly, J., *et al.*: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol.*, **102**

(3) : 684-690, 1998

A Case of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Secondary to Myeloproliferative Disease

Takuya Shimura¹⁾, Yoshihito Saijo¹⁾, Shusuke Yagi¹⁾, Kenya Kusunose¹⁾, Hirotsugu Yamada²⁾, Yuta Fujimoto¹⁾, Kazuhisa Matsumoto¹⁾, Rie Ueno¹⁾, Yutaka Kawabata¹⁾, Nao Yamada¹⁾, Takayuki Ise¹⁾, Takeshi Tobiume¹⁾, Koji Yamaguchi¹⁾, Takeshi Soeki¹⁾, Tetsuzo Wakatsuki¹⁾, and Masataka Sata¹⁾

¹⁾*Department of Cardiology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Community Medicine for Cardiology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A woman in her 60s presented with shortness of breath on exertion and was admitted to a nearby hospital in March 200X. Contrast-enhanced computer tomography scan showed contrast defect images in the pulmonary artery and lower extremity vein. She was diagnosed with pulmonary embolism and deep venous thrombosis and anticoagulant therapy was started. At the same time, a blood test revealed an abnormal increased platelet count (740,000/ μ l), and she was diagnosed as myeloproliferative disease (primary myelofibrosis, JAK2 mutation +). We follow up with oral administration of a steroid because she had a low risk of primary myelofibrosis. However, the symptom had been lasting, she was admitted into our hospital for examining the origin of symptom and treatment. Cardiac echocardiography suggested the presence of pulmonary hypertension, and lung ventilation perfusion scintigraphy showed widespread wedge accumulation defect, depressed area in bilateral lungs, and ventilator blood flow mismatch. In cardiac catheterization, the mean pulmonary artery pressure was as high as 37 mmHg. Per the test results, she was diagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) secondary to primary myelofibrosis. We proposed invasive treatment (pulmonary artery endarterectomy, balloon pulmonary arterioplasty), but she desired just oxygen administration and medication therapy.

It is reported that CTEPH develops in an organized thrombus after acute pulmonary embolism, but the mechanism of that development has not been revealed. In this case with primary myelofibrosis, we consider that the decrease of pulmonary vascular bed is due to a blood cell disorder and vascular remodeling is due to an increase of vascular endothelial growth factor and platelet derived growth factor secreted by abnormal increased platelet contributed to elevation of pulmonary artery pressure.

Key words : Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, pulmonary hypertension, Myelofibrosis, Pulmonary embolism, Deep venous thrombosis

症例報告 (第22回若手奨励賞受賞論文)

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の再発に対してニボルマブが有効であった一例

山本 翔子¹⁾, 鈴江 涼子²⁾, 宮本 憲哉²⁾, 手塚 敏史²⁾, 稲山 真美²⁾, 葉久 貴司²⁾

¹⁾徳島県立中央病院医学教育センター

²⁾徳島県立中央病院呼吸器内科

(令和元年11月11日受付) (令和元年12月18日受理)

症例は88歳女性。かかりつけ医の胸部 X 線で異常陰影が認められ、当院に紹介となった。CT で右上葉に内部に気管支透亮像を伴う不整形腫瘍が認められるため、経気管支肺生検が施行され、組織診にて class V (腺癌) がみられた。全身検索の結果、右上葉肺腺癌 (cT4N0M0 stage IIIA), epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性 (exon21 L861Q) と診断された。手術や放射線治療なども提示されたが、高齢であることなどから抗癌剤での治療を希望された。EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であるゲフィチニブで治療を開始するも、1年半後に病勢進行 (progressive disease: PD) と診断され、その後他の抗がん剤で治療を試みたが、いずれも PD となった。EGFR 遺伝子変異は陽性であったが、6次治療としてニボルマブの投与を開始したところ、腫瘍の縮小、CEA の低下が認められ、現在も大きな増悪なく経過している。

はじめに

完全ヒト型 IgG4抗体であるニボルマブは、非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) として日本で初めて承認された薬剤である。ニボルマブは、がん免疫経路である programmed death-1 (PD-1) と programmed death ligand-1 (PD-L1) 及び PD-L2 との結合を阻害し、癌抗原特異的 T 細胞活性化と細胞障害活性増強などにより腫瘍

増殖を抑制する。現在、ニボルマブは非小細胞肺癌においてプラチナ製剤併用化学療法耐性後の EGFR/anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子変異陰性の場合で標準的二次治療薬として選択される。しかし、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対しては抗 PD-1抗体の治療効果が乏しいことが示唆されている^{1,2)}。また、ニボルマブ投与後の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) 使用で間質性肺炎を発症した重症例が複数報告されていることから、EGFR-TKI 既治療例でのニボルマブの治療成績に関する報告は少数である。

今回、EGFR 陽性・再発非小細胞肺癌にて、ニボルマブが奏効した一例を経験したので報告する。

症 例

症 例：88歳 女性

主 訴：胸部異常陰影 (自覚症状なし)

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙歴なし、飲酒は機会飲酒程度。

現病歴：X-4年6月、かかりつけ医の A クリニックより胸部 X 線で右上葉の腫瘍影に対する精査目的で当院呼吸器内科を紹介受診された。当院来院時の呼吸器症状は特になかった。

初診時血液検査所見 (表1)：初診時の検査所見では、CEA の上昇のみであった。

胸部 X 線 (図 1) : 両側肋横骨は鋭角で胸水なし。右上肺野に 3 × 2 cm 大の腫瘤影を認める。

胸部 CT 画像 (図 2) : 右上葉 (S2) に径 3.8 cm の内部に気管支透亮像を伴う不整形腫瘤あり。

臨床経過 : X-4 年 7 月, 右上葉 (S2) の腫瘤に対して経気管支生検を行ったところ腺癌と診断された。陽電子放射断層撮影 (positron emission tomography : PET) 検査で明らかな遠隔転移やリンパ節転移を指摘されず, 右上葉原発の肺腺癌 (cT4N0M0 Stage IIIA), EGFR 遺伝子変異陽性 (exon21 L861Q 点突然変異) と診断した。

手術や放射線治療なども治療候補として提示したが, 高齢であることなどから抗癌剤での治療を希望された。PS は 0 であり, 一次治療として EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であるゲフィチニブで治療を開始するも, 1 年半後に PD と診断した。再生検を行ったが T790M 変異陰性, PD-L1 tumor proportion score (TPS) (IHC 28-8 で検査) 0 %, ALK 融合遺伝子変異陰性であった。二次治療としてカルボプラチン (Carboplatin : CBDCA) + ペメトレキセド (Pemetrexed : PEM) を開始したが, 全身に発疹が出現し CBDCA のアレルギー

表 1. 入院時検査所見

血算		生化学		腫瘍マーカー・感染症	
WBC	5,900/μL	CRP	0.0 mg/dl	CEA	14.6 ng/mL
Neut	47.9%	AST	15 U/L	SLX	26.0 U/mL
Eo	1.0%	ALT	13 U/L	KL-6	163 U/mL
Baso	0.2%	ALP	193 U/L	シフラ	1.7 ng/mL
Mono	8.8%	LD	162 U/L	PRO-GRP	50.9 ng/mL
Lymp	42.1%	BUN	12.9 mg/dL	T-SPOT	(-)
RBC	408 × 10 ⁴ /μL	CRE	0.76 mg/dL	アスペルギルス抗原	0.7
Hb	13.4 g/dL	Na	145.1 mg/dL	C-ANCA	1.0 未満
Plt	17.1 × 10 ³ /μL	K	3.73 mEq/L		
		Cl	111.0 mEq/L		
		Ca	9.0 mg/dL		

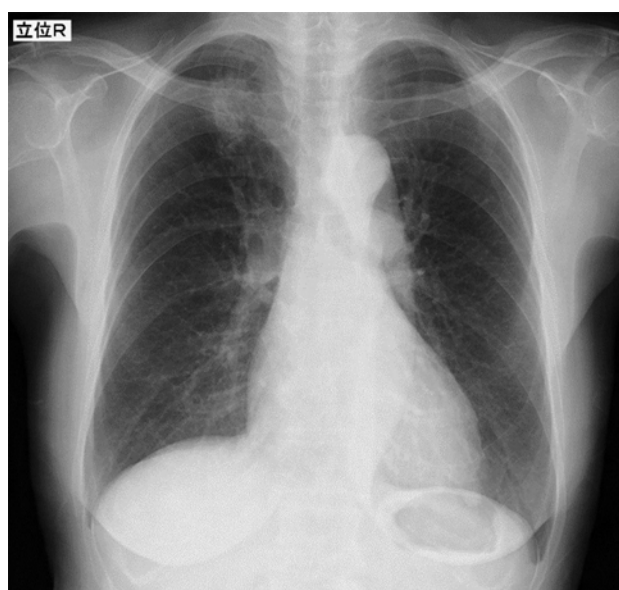


図 1. 初診時胸部 X 線画像

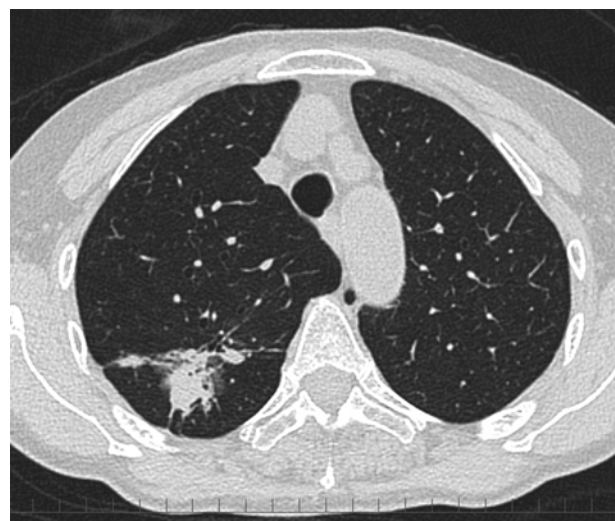


図 2. 初診時胸部 CT 画像

が出現し中止となった。その後も PEM 単剤, EGFR-TKI のリチャレンジとしてアファチニブ, さらにテガフルル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤 (TS-1) 単剤での治療を行ったが, いずれも PD となった。EGFR 遺伝子変異は陽性であったが, X 年11月より6次治療としてニボルマブ (3 mg/kg, 2週ごと) を開始したところ, 治療開始から42日以降より画像上にて腫瘍病変の縮小, 異常陰影の改善を認めた。ニボルマブ開始時に測定した CEA は33.9 ng/ml であったが, 治療開始から98日後には4.8 ng/ml まで低下し正常範囲内となった (表2)。さらに治療後188日に CT にて部分奏効 (partial response : PR) と診断され (図4), 間質性肺炎など重篤な有害事象の発現なく経過した。現在, 約5ヵ月間 PR を維持しておりニボルマブにて治療継続中である。

考 察

日本人の肺腺癌における EGFR 遺伝子変異の陽性頻度は約45%程度とされ³⁾, exon18点突然変異, exon19欠失変異 (19del), exon20の挿入変異, exon21点突然変異 (L858R) の4つに大きく分けることができ, そのうち19del (44.8%) と L858R (39.8%) が最も頻度の高い変異であり, これらの変異を有する症例では EGFR-TKI が高い割合で奏効するため, ガイドラインでも一次治療として推奨されている⁴⁾。一方, 本症例の exon21 L861Q 変異を含めた uncommon mutation では common mutation と比較し EGFR-TKI に対する効果が乏しく, EGFR-TKI 耐性を獲得してしまう⁵⁾。

本症例も EGFR-TKI に対して耐性を示しており, 治療方針を決定するために T790M の有無および他の遺伝子変異を調べるための再生検が行われた。しかし, 再生

表2. ニボルマブ投与前後での血中腫瘍マーカーの推移

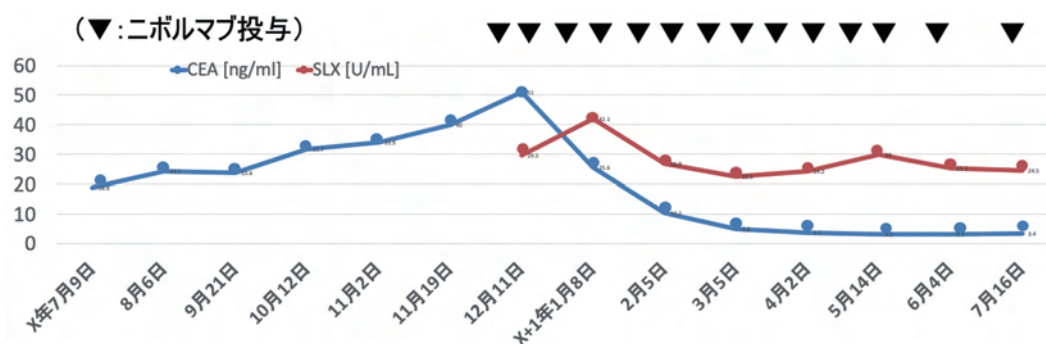


図3. ニボルマブ投与開始前



図4. ニボルマブ投与開始188日後

検の結果は T790M 変異陰性, PD-L1 TPS 0%, ALK 融合遺伝子変異陰性であり, 二次治療としてプラチナ製剤を含めた細胞障害性抗腫瘍剤が使用されたが治療は奏効しなかった。

EGFR-TKI 治療後に PD-L1 発現が見られた場合, ニボルマブ等の免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が考慮される。

ICI は非小細胞肺癌の薬物療法において新しい時代をもたらしたと言われるが, 現在, EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌で ICI の治療は推奨されていない。実際に, EGFR 変異陽性肺癌に対する二次治療での ICI (ニボルマブ, ペンプロリズマブ, アテゾリズマブ) とドセタキセルの第Ⅲ相試験を統合解析した結果, ICI はドセタキセルに対して全生存期間 (Overall Survival : OS) は改善しなかった⁶⁾。

しかし, 近畿大学の共同研究では, EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌で T790M 陰性の患者における EGFR-TKI 治療後のニボルマブに感受性がある症例は, CD8 陽性 T 細胞の腫瘍内浸潤と non-synonymous mutation burden が高いことが報告されている⁷⁾。

京都大学の吉田らは, EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌でニボルマブの有効性を予測する因子として, Brinkman Index (BI) ≥ 600 の喫煙歴, 一次治療である EGFR-TKI に対して 6 ヶ月未満と短期間の治療反応, EGFR 遺伝子の uncommon mutation 変異を有する場合の 3 つを報告している。さらに, uncommon mutation を有する患者において, tumor mutation burden の発現が高い可能性がある⁸⁾と述べている。

また, 山田らは, exon18 G719X 変異や exon20 の挿入変異を含めた uncommon mutation が common mutation と比較し, ICI に対して無増悪生存期間 (progression free survival : PFS) がそれぞれ 256 日対 50 日 ($P=0.003$) と著しく有意差を認めたことを報告している⁹⁾。

現在, ニボルマブ等の ICI は EGFR 遺伝子変異陽性例で効果が乏しい可能性がある¹⁰⁾と報告されてきたが, 対象を揃えた前向き試験の結果はない。本症例では, exon21 L861Q の uncommon mutation を有する患者でニボルマブの奏効を経験した。本症例のような臨床報告が増え, さらなる臨床研究が行われて, ICI が EGFR 遺伝子の

uncommon mutation 変異を有する非小細胞肺癌患者の EGFR-TKI 治療無効後の次の選択肢となりうるかもしれない。

また, 本症例ではニボルマブ投与後に重篤な有害事象は見られなかったが, ニボルマブ治療後の EGFR-TKI 投与時の間質性肺炎発症例および間質性肺炎死亡例も報告されている¹⁰⁾。有害事象を伴う可能性があることを十分に承知した上で, 特に高齢者等のリスクの高い症例においては, その忍容性を考慮し, ニボルマブ等 ICI を慎重に投与すべきだと考えられる。

結 語

EGFR 遺伝子変異陽性例でニボルマブ治療が奏効した一例を経験した。EGFR 陽性例でニボルマブが奏効した遺伝子変異を含めた臨床背景等について今後さらなる症例集積や臨床試験によりニボルマブ奏効例の臨床像が解明されることが望まれる。

文 献

- 1) Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., Honjo, T., *et al.* : Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J. Nov.*, 11 (11) : 3887-3895, 1992
- 2) 日本肺癌学会. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2018 年度版, 2018
- 3) Midha, A., Dearden, S., McCormack, R. : EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology : a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res.* Aug 15., 5 (9) : 2892-2911, 2015
- 4) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の手引き 第 4.2 版, 2019
- 5) Kobayashi, Y., Mitsudomi, T. : Not all EGFR mutations in lung cancer are created equal : Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci.* Sep., 107 (9) : 1179-1186, 2016
- 6) Lee, C. K., Man, J., Lord, S., Links, M., *et al.* :

- Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta- Analysis. J Thorac Oncol. Feb., 12(2) : 403-407, 2017
- 7) Haratani, K., Hayashi, H., Tanaka, T., Kaneda, H., *et al.* : Tumor immune microenvironment and nivolumab efficacy in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer based on T790M status after disease progression during EGFR-TKI treatment. Ann Oncol. Jul., 28(7) : 1532-1539, 2017
- 8) Yoshida, H., Kim, Y. H., Ozasa, H., Nagai, H., *et al.* : Nivolumab in non-small-cell lung cancer with EGFR mutation. Ann Oncol. Mar 1., 29(3) : 777-778, 2018
- 9) Yamada, T., Hirai, S., Katayama, Y., Yoshimura, A., *et al.* : Retrospective efficacy analysis of immune checkpoint inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer. Cancer Med. Apr., 8(4) : 1521-1529, 2019
- 10) Oshima, Y., Tanimoto, T., Yuji, K., Tojo, A. : EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. Aug 1., 4(8) : 1112-1115, 2018

A case of recurrent EGFR-mutant Non-Small Cell Lung Cancer successfully treated with Nivolumab

Shoko Yamamoto¹⁾, Ryoko Suzue²⁾, Kenya Miyamoto²⁾, Toshifumi Tezuka²⁾, Mami Inayama²⁾, and Takashi Haku²⁾

¹⁾*The Medical Education Center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Respiratory Medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Nivolumab is approved for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who experience progression of disease on or after standard platinum-based chemotherapy. But there are still a few reports of nivolumab treatment in after EGFR-TKI treatment since NSCLC patients with EGFR mutations has been said to have poor effect on anti-PD-1/PD-L1 agents. Also, there are several reports of severe interstitial pneumonitis when Nivolumab is used after EGFR-TKI treatment.

A 88-year-old woman was diagnosed with lung adenocarcinoma with an EGFR exon 21 L861Q mutation (clinical stage IIIA ; cT4N0M0). She had received Gefitinib for 18 months, until she had disease progression (PD). Re-biopsy showed T790M-negative, ALK-negative and PD-L1 0%. Several other drugs were attempted after Gefitinib, but none of them showed any effect. Nivolumab treatment was initiated as her sixth chemotherapy, four and a half years after being diagnosed. Her tumor responded well to Nivolumab treatment and still remains effective without any severe side effects such as interstitial pneumonitis.

Our case suggests that Nivolumab treatment is a treatment option for NSCLC patients with EGFR uncommon mutations who are refractory to EGFR-TKI treatment.

Key words : EGFR uncommon mutation, Immune-checkpoint inhibitor, Non-small-cell lung cancer (NSCLC), Nivolumab

学会記事

第43回徳島医学会賞及び第22回若手奨励賞受賞者紹介

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、初期臨床研修医を対象とした若手奨励賞は第238回徳島医学会平成20年度冬期学術集会（平成20年2月15日、長井記念ホール）から設けられることとなりました。徳島医学会賞は原則として年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回ごとに大学関係者から1名、医師会関係者から1名に贈られ、若手奨励賞は原則として応募演題の中から最も優れた研究に対して2名に贈られます。

第43回徳島医学会賞および第22回若手奨励賞は次に記す方々に決定いたしました。受賞者の方々には第260回徳島医学会学術集会（夏期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

徳島医学会賞 （大学関係者）



氏名：柏原秀也
出身大学：徳島大学医学部医学科（徳島大学大学院医学研究科博士課程修了）
所属：徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器・移植外科学分野

研究内容：非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に対する新たな外科治療の開発

受賞にあたり：

この度は第43回徳島医学会賞に御選考いただき、誠にありがとうございました。御選考していただきました諸先生方、並びに関係者各位の皆様には深く御礼申し上げます。

肥満症・メタボリックシンドロームは世界的に流行しており、生命予後を短縮する病気です。日本も例外ではなく着実に肥満人口は増加しています。高度肥満（BMI 35kg/m²以上）に対する手術治療は欧米を中心にスタン

ダードな治療法であり、日本でも2014年4月より保険収載されました。英語では Bariatric and metabolic surgery、日本語で減量・肥満・代謝外科（メタボリックサージェリー）といい、その効果は減量のみならず、糖尿病をはじめとした代謝疾患の改善も報告されています。

非アルコール性脂肪肝炎 NASH は、肝臓に脂肪沈着、炎症、線維化といった変化を生じる病気ですが、これは肥満や糖尿病、高脂血症、高血圧などの生活習慣病と密接に関連しているとされています。この NASH は増加傾向にありますが、有効な治療薬がないのが現状です。

近年、腸内細菌叢 microbiome の変化が、さまざまな疾患の発症に関与していることが報告されています。高脂肪食を摂取するとこの microbiome は、腸管炎症を惹起しバリア機能を破綻することで炎症性サイトカインがインスリン標的臓器である肝臓や脂肪に達し、NASH やインスリン抵抗性を発症させることが報告されています。さらに NASH 形成の過程では microbiome や免疫細胞は反応変化することが知られています。

今回、われわれは Metabolic surgery の NASH 改善効果について、microbiome の変化・腸管炎症抑制・免疫能改善に着目し、興味深い知見が得られましたので報告致しました。

まず、検討1としてラットを用いた基礎的検討を行いました。肥満・糖尿病ラットを metabolic surgery の一つである Duodenal-jejunal bypass (DJB) 施行群 (D)、開腹のみ行った Sham 群 (S)、GLP-1アナログである Liraglutide (200µg/kg/day) 投与群 (L) の3群に分け、術後8週で血糖、腸管炎症性サイトカイン、腸管接着因子 claudin-1、肝臓における NASH grading/staging、microbiome を比較・検討致しました。すると D 群の microbiome では Proteobacteria の増加や Bacteroides の減少といった変化がみられ、腸管炎症性サイトカイン IFN γ 、IL1 β 、TNF α は抑制されていました。さらに腸管接着因子である claudin-1 が強発現しており、腸管バリア機能が維持されていることが示唆されました。結果として他2群と比較し D 群の insulin 抵抗性は改善し、NASH grading/staging は軽度でした。

続いて検討2として、スリーブ状胃切除 (SG) を施行した肥満患者15例の超過体重減少率 (%EWL)、AST/ALT、脂肪肝の程度を示す肝/脾比 (CT値)、肝線維化を表す FIB4index、免疫・炎症指標である好中球/リンパ球比 (NLR) を比較しました。術後3ヵ月・6ヵ月・1年 %EWL は 46.3、50.8、47.4% となりました。手術時

に行った肝生検では全例 NASH と診断されましたが、術後 AST/ALT, FIB4index, 肝/脾比は改善していました。さらに術後3ヵ月の NLR は術前より低下しており、術後 SG による炎症・免疫機能の改善が示唆されました。

本研究により、Metabolic surgery の NASH 改善メカニズムには microbiome の変化や腸管炎症沈静化、免疫機能改善が関与していることが示されました。今後、Metabolic surgery が NASH の治療選択肢となることが期待されます。

最後になりましたが、本研究を進めるにあたり、ご指導ならびにご協力を賜りました島田教授をはじめ教職員、関係者の方々にこの場をお借りしまして深く感謝申し上げます。ありがとうございました。

(医師会関係者)



氏 名：笠松由華
出身大学：徳島大学医学部医学
科 (H.11年卒)
所 属：医療法人かさまつ在
宅クリニック

研究内容：徳島県における小児在宅医療の現状と今後の医学教育に期待すること
～TUPS を通じて見えてきたもの～

受賞にあたり：

この度は第43回徳島医学会賞にご選出いただき、誠にありがとうございました。ご選考していただきました諸先生方、並びに関係者各位の皆様にご心より御礼申し上げます。

私は今から約12年前、第2子を妊娠中に徳島県立中央病院小児科を退職しました。私が勤務していた当時、県下の小児救急医療体制、新生児医療体制の整備が急がれていた中で、救命はできても退院できないお子さんが少なからず存在しました。急性期医療の時期が過ぎても尚、何らかの医療的ケアが必要な場合、後方療育機関へ転院することが殆どで、「人工呼吸器を装着したままご自宅に帰る」といったような選択肢はなかったように記憶しています。

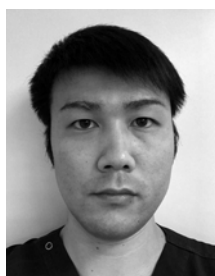
7年前に在宅療養支援診療所を開設した当時、「小児在宅医療」という言葉が少しずつ聞かれ始めました。ところが、一般開業医が小児科外来で診療していても、所

謂「医療的ケア児」が受診することは極めてまれで、そのようなお子さんが徳島に何人ほど存在するのかわかりませんでした。ある児童デイサービスの囑託医を引き受けたときに、胃瘻から経管栄養を行うお子さんや気管切開をされているお子さんなどが、まるで学童を利用するように放課後に集まってくる様子に、私は衝撃を受けました。誰よりも医療の助けを必要とするはずの「医療的ケア児」とそのご家族に対する支援があまりにも乏しく、なにより、小児科医である自分が「医療的ケア児」の実情を全く知らなかったことがショックでした。

この仕事に携わってから、小児の訪問患者数も徐々に増え、特に2年程前からは、より高度な医療的ケアを常時必要とする「医療的ケア児」が急増しています。今日、医療技術の進歩、在宅医療機器の開発、地域における医療・介護資源の充実に伴い、成人の在宅医療が身近になってきています。そして、そのシステムの対象を小児にまで拡大し、ご自宅（地域）で暮らす選択をするご家族が増えています。しかしながら、小児の場合は、多くの場合が生まれつきの障がいのために、“生きるための”呼吸・栄養・排泄などを医療機器・医療的ケアに頼って生きていかねばなりません。“終の棲家”としてご自宅を選択されることの多い成人の在宅医療とは異なり、小児の在宅医療はゴールが見えません。その負担をご家族だけが背負うことがないように、地域全体での支援体制構築が急務です。まだまだ医療と福祉との連携は不十分ですが、現場の声を代弁することで、医療的ケア児とそのご家族が普通に暮らせる社会になるように、微力ながら貢献していきたいと思えます。

今回の発表に先立ちまして、小児医療に関心を持つ医学生に小児在宅医療の現状と課題を知ってもらう、貴重な機会を与えて下さった徳島大学小児医療研究会（TUPS）の須賀健一先生に、深謝致します。ひとりでも多くの医学生が、学生の中に小児在宅医療にも関心を持ち、こどもたちやご家族に寄り添う小児医療について考えて下されれば幸いです。

若手奨励賞



氏 名：秋本雄祐
 生年月日：平成5年8月7日
 出身大学：徳島大学医学部医学
 科
 所 属：徳島県立中央病院医
 学教育センター

研究内容：当院における過去10年間の外傷性小児骨折についての検討

受賞にあたり：

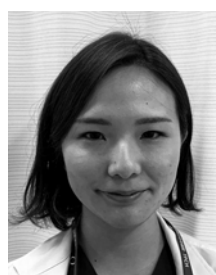
このたびは徳島医学会第22回若手奨励賞に選考いただき、誠にありがとうございます。選考してくださいました先生方、並びに関係者各位の皆様に深く感謝申し上げます。

小児期の骨折は common な疾患であり、また適切な治療がなされなければ成長障害や可動域制限などの機能障害を生じ、QOLに関わることがあります。にもかかわらず、直近10年間で明確な疫学的検討がなされていないことが明らかになり、本研究を行う運びとなりました。研究結果からはこれまでと同様に、男児・上肢骨折が多いことが明らかになりましたが、特記すべき点としてコンタクトスポーツで骨折が多いこと、当院では手術率が高いことが挙げられました。本結果は後向き研究で紹介はなされておらず、指導者やプレーヤーに対する骨折予防の啓蒙活動が骨折件数減少に寄与するかどうかまでは明らかではありません。今後はそういった活動を通じて件数減少に寄与する可能性を模索したいと思います。

今回はデータ収集から結果、考察までを主体的におこなった初めての研究でした。1つ1つ患者様のカルテや画像をくまなく閲覧し結果をまとめ、他文献を検索し考察する一連の作業は苦労の連続でしたが、無事期限内に終え発表することができました。結果の解釈や考察、発表の様式、時間配分やわかりやすいグラフ作成など多くのことを当院の諸先生方にはご指導いただきました。これまで症例報告しか行ったことがなく、複数症例の後ろ向き検討を行い発表した経験は初めてで、とても貴重で有意義な経験をさせていただきました。今後も研究活動を重ね、日本や世界に研究成果を発信できるよう研鑽を重ねたいと思います。

最後になりましたが、このような貴重な経験および発表の機会を与您とごさり、ご指導賜りました徳島県立中央病院の濱口隼人先生をはじめとする整形外科の先生

方にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。



氏 名：山本翔子
 生年月日：平成7年2月16日
 出身大学：自治医科大学医学部
 所 属：徳島県立中央病院医
 学教育センター

研究内容：EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の再発に対してニボルマブが有効であった一例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第22回若手奨励賞に選考いただき、誠にありがとうございます。選考してくださいました先生方、並びに関係者の各位の皆様に深く感謝申し上げます。

分子標的薬の登場によって、治療の選択肢が大幅に広がり、進行肺癌の生命予後の改善に大きく寄与しました。さらに、分子レベルでがんのタイプを把握し、患者ごとに治療を選択する「個別化医療」の時代へと変化し、現在は当たり前の考え方のように感じている印象です。癌細胞からの抑制性シグナルを遮断することでT細胞を活性化させる免疫チェックポイント阻害薬（ICI）は、遺伝子変異がなく、PD-L1発現が多い場合に選択されてきました。従来、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対し、抗PD-1抗体の治療効果が乏しいとされてきましたが、mutation 別の分子機序やEGFR-TKI 耐性の機序など完全には解明されていないことも多く更なる報告が期待されます。今回、本症例を発表させていただくにあたって、非小細胞肺癌治療の基本的概念から、遺伝子変異による抗がん剤の選択、及びEGFR-TKI 耐性など超高齢化社会における近年の内科学において非常に興味深い分野を自ら調べ勉強する機会を與えていただきました。新規薬剤と薬剤耐性のいたちごっこは感染症領域でよく見られる印象でしたが、癌薬物療法の領域にもその時代が訪れていることを今回初めて知り、今後の医療について考えさせられました。

最後になりましたが、このような貴重な経験及び発表の機会を与您とごさり、ご指導賜りました徳島県立中央病院の鈴江涼子先生、葉久貴司先生をはじめとする先生方にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。

学会記事

第259回徳島医学会学術集会（令和元年度夏期）

令和元年8月4日（日）：於 徳島県医師会館

教授就任記念講演 1

大脳皮質一次視覚野に存在する視覚認知に重要な機能ユニットの形成メカニズムの解明研究

富田 江一（徳島大学大学院医歯薬学研究部医科学部門生理系機能解剖学分野）

ネコ・サル・ヒトなどの視覚系の発達した哺乳類では、同側・反対側眼からの視覚情報は、それぞれ分かれて大脳皮質一次視覚野に存在する機能ユニット「同側・反対側眼優位カラム」に入力する。同側・反対側眼優位カラムが同側・反対側眼からの視覚情報を分けて効率よく伝達・情報処理するため、個体は短時間で正確に遠近感などの視覚情報を認知できる。

眼優位カラムは、開眼前の発生期に制御因子によって大まかに同側・反対側眼優位カラムに分けられたのち「初期形成プロセス」、開眼後の発達期になると視覚刺激に促され完全に分離した同側・反対側眼優位カラムへと成熟する「可塑的発達プロセス」という具合に、2つのプロセスを経て形成される。現在まで、これら2つのプロセスを制御するメカニズムの解明を目指して研究を進めてきた。今回、その成果を報告する。

1. 発生期の眼優位カラムの初期形成プロセスを制御するメカニズムの解明を目指した研究

新概念である眼優位カラムの初期形成プロセスを制御するメカニズムの解明を目指して、開眼前の発生期に大まかに同側・反対側眼優位カラムを分離させる制御因子の同定を試みた。目的の因子は、発生期に同側・反対側眼優位カラムのいずれか一方に特異的に発現していると予想できるため、同側・反対側眼優位カラム間での遺伝子発現の差を比較することで候補因子を探索した。その結果、神経軸索延長活性を持ち、発生期の一次視覚野で同側眼優位カラムに特異的に発現しているシャペロン「同側眼優位カラム特異的シャペロン」の単離に成功した。さらに、同シャペロンの発現が視覚刺激の変化に左右されないことも示した。以上より、同シャペロンは、

発生期における眼優位カラムの初期形成プロセスを制御している可能性が高いと予想できる。

2. 発達期の視覚刺激に依存した可塑的発達プロセスを制御するメカニズムの解明を目指した研究

眼優位カラム形成の可塑的発達プロセスに注目した研究である。発生期に大まかに分かれた同側・反対側眼優位カラムは、発達期になると視覚刺激に促されて完全に分離するが、この成熟スピードは一次視覚野6層間で互いに異なる。つまり、発達期において、各層の成熟スピードはそれぞれ異なる制御因子によって調節されているといえる。

現在までに、この制御因子の候補の1つ、発達期の一次視覚野の特定層に発現しており、視覚刺激の変化で発現パターンが変わる「微小管脱重合促進因子」の同定に成功している。

今後は、これら2種類の因子の機能解析を進め、眼優位カラムの形成メカニズムの全貌解明を目指す。

教授就任記念講演 2

物理学と機械学習、そして医療

芳賀 昭弘（徳島大学大学院医歯薬学研究部医用画像情報科学分野）

最近、テレビを観ても新聞やネットニュースを見ても、AI（人工知能）が必ずといっていいほど話題にあがっている。その基礎となっている機械学習が医療に多大な恩恵をもたらし得ることは、今や疑いの余地はない。ビッグデータと機械学習を結ぶことで特定の問題に対し確度の高い推論を導き出すソフトウェアが開発され、がんの治療方針の支援を実現しつつある。さらに、がん細胞の遺伝子変異を調べることで個別化治療を提供できる環境も整いつつある。他方、医用画像のビッグデータ解析が、遺伝子解析に劣らぬがん表現型の予測能力を示したことは、Genomics ならぬ Radiomics という造語を生み出した。専門家の高度な判断を要する医療において、機械学習に基づく診療支援システムの実用化は遠い未来の話ではない。

もっとも、機械学習の概念は古くから存在し、その歴史は成功に満ちている。昨今の機械学習の目覚ましい発展は、膨大な情報量、いわゆるビッグデータを利用でき

る基盤が整えられてきた時代背景と強くリンクしている。然るに、ここではひと味違った視点で、現在の人工知能の医療応用を考えてみたい。著者のバックグラウンドである物理学では、観測からパターンを見出し、そのパターンに潜む法則性について仮説・検証を行うことが当たり前である。しかし、それこそが機械学習で行われていることの本質である。深層学習をはじめ、さまざまな機械学習モデルが日進月歩で提案されているが、その本質を見失わなければ今後の進むべき方向性が自ずと見えてくるように思われる。本講演では、人工知能技術の医療への現段階での応用を、最新の研究を紹介するというよりは、物理学の社会的応用という一段高い視点から捉えなおし、現在の居場所を俯瞰したいと思う。

公開シンポジウム

新しい時代の医療を拓く－診断と治療法の最前線－

座長 大塚 秀樹 (徳島大学大学院医歯薬学
研究部画像医学・核医学分野)

香美 祥二 (徳島大学大学院医歯薬学
研究部小児科学分野)

1. 凍結療法の現状と展望

岩本 誠司 (徳島大学病院放射線診断科 副科長)

凍結療法の起源は古く、紀元前より炎症を取り除くには冷却すべしとの考えがあった。『医学の父』と呼ばれているヒポクラテスは止血や腫脹の改善に雪や氷の使用を推奨していた。

現代の凍結療法は非血管系 IVR に分類される最新の低侵襲治療である。経皮的に1.5mm 径の針を画像誘導下で穿刺し、腫瘍に命中させる。凍結用高圧アルゴンガスを用いて針の先端部をマイナス40℃以下の超低温にすることにより、腫瘍細胞を凍結して破壊する。手技中に凍結できている範囲を画像的に確認できることや治療中の疼痛が少ないこと等が長所である。本邦では2011年に保険収載となり、現在全国で30弱の施設 (中国四国地方では当院を含め3施設のみ) において腎癌等の腫瘍に対する経皮的な治療が施行されている。

当院では2016年に凍結療法装置導入が決定し、同年末より配管工事等の稼働に向けた準備が開始された。2017年には計3回の院内説明会開催や、既に導入済み施設へ

の見学を実施した。2018年3月に徳島県初、四国では2施設目として第1例目の治療を施行した。2019年5月末の時点で腎細胞癌の6症例に対し凍結療法を施行している。何れの症例も重篤な合併症なく治療は終了し、予定されていた5泊6日の入院期間で実施可能であった。これまでの経過観察期間では1回の治療のみで明らかな腫瘍残存/再発は認めていない。

現時点で凍結療法の保険適応となっているのは小径腎悪性腫瘍のみであるが、日本 IVR 学会より凍結療法適応拡大の要望書が厚生労働省に提出され、『医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会』で承認されている。将来的には肺癌、乳癌、肝癌、骨軟部腫瘍等にも適応拡大が期待されており、当科でも臨機応変に対応していきたいと考えている。

2. ここまでわかるアルツハイマー病の画像診断

音見 暢一 (徳島大学病院放射線部 講師)

認知症高齢者数は2025年には約700万人になると予測されており、急増する認知症が与える社会経済的な影響は非常に大きく、今後ますます超高齢化社会になっていく日本では認知症対策は最も重要な課題の一つである。認知症の原因となる疾患は多数あるが、アルツハイマー病は認知症の半数以上を占める。

アルツハイマー病の患者の脳ではどのような変化が生じているのか。神経病理学的特徴としては、大脳皮質における神経細胞の著しい脱落、アミロイド斑 (老人斑) と神経原線維変化 (タウ蛋白) の沈着がある。これらの脳内の変化は脳の形態萎縮よりも早く、臨床症状の発現の10~20年前から既に始まっていることが最近の研究により分かっている。アミロイドβが集簇して形成されたプラークに対して高い親和性と特異性を有する PET 薬剤が開発されている。これまでに日本ではアミロイド PET 薬剤を院内製造する4つの自動合成装置が医療機器として承認され、2つの PET 薬剤 (F-18フルテメタモル, F-18フロロベタビル) が医薬品としての製造販売承認を取得しており、今後の保険収載が期待される。アミロイド PET では、これまでは死後の剖検でしか確認できなかった脳内のアミロイド斑を非侵襲的に可視化できる。このように画像診断の進歩によってアルツハイマー病の早期の診断や鑑別が可能になりつつある。現在のところ根本治療薬はないが、症状を改善したり進行を

遅らせたりする治療薬はあり、早い段階での診断、そして治療・介入の重要性は変わらない。

アルツハイマー病を含む認知症の診断において画像診断の重要性は増しており、各種認知症疾患の診断基準やガイドラインに画像上の診断基準が明示されるようになってきている。各種の認知症を画像検査のみで診断できるものでは当然ないが、有力な補助ツールとしての重要性が広く認められてきている。CT、MRIでは頭蓋内の器質的疾患の有無を確認でき、脳腫瘍や慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症といった治療可能な疾患の有無、さらには大脳の萎縮、特にMRIでは海馬の萎縮をより詳細に評価することが可能である。脳血流シンチグラフィでは脳の血流分布を画像化でき、さらに統計学的手法を用いて各症例のSPECT画像を標準脳図譜上に変換し、正常データベースと比較することで血流低下部位を客観的かつ正確に描出できる。I-123 MIBGを用いた心筋シンチグラフィやI-123イオフルパンによるドパミントランスポーターシンチグラフィも神経伝達機能を画像化できる。これらの画像検査の進歩及び画像診断法の発展がアルツハイマー病などの認知症の診断精度の向上に寄与している。

3. 神経難病とゲノム医療

瓦井 俊孝（徳島大学医歯薬学研究部臨床神経科学分野 講師）

ヒトの遺伝情報の解析技術は飛躍的に進歩し、遺伝性疾患や希少難病の原因解明に役立っております。その技術を応用して、診断の付いていない患者さんの遺伝情報から診断を確定するという試みが最初アメリカで行われました。その後、日本でも行われるようになり、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）においてアイラッド（Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD: 未診断疾患イニシアチブ）が構築されました。徳島大学病院は、平成30年度から拠点病院としてアイラッド事業に参加しており、これまでに神経内科・小児科・産婦人科・耳鼻咽喉科などを受診された未診断の患者さんの遺伝子解析を依頼し、実際に診断が確定した症例もあります。しかし、これで診断に関することが全て解決されたわけではありません。解決されていない課題も含め、「神経難病とゲノム医療」の現状を解説します。[ポイント]

▷メンデル遺伝病と多因子遺伝病

▷遺伝学的解析から診断に至るスピードアップ：次世代シーケンサーの登場、バイオインフォマティクス技術の向上

▷バリエント（病的変異と遺伝子多型）、臨床的意義不明のバリエント（VUS）

▷予想していなかった変異が偶然に見つかる（incidental findings）

▷現在使われている薬剤で治療できる疾患の抽出、治療法開発への応用

▷正しい理解のためには遺伝カウンセリングは必須

遺伝子異常が見つかった後、海外とのデータシェアリングや国際連携を強化し、早期診断・適切な治療導入・新しい治療薬開発へと成果を進展させる研究（IRUD Beyond）が進められています。近い将来、神経難病においても個人の遺伝子情報を含めたプレジジョン・メディシン（Precision Medicine、高精度医療）、個別化医療が可能となることが期待されております。

4. 先天性疾患とゲノム医療

郷司 彩（徳島大学病院小児科 特任助教）

「遺伝」という言葉は「親の体質が子に伝わること」を意味します。私たちは、親から顔かたち、体つきのほか、性格や病気のなりやすさも遺伝します。つまり、「遺伝」は人の体や性格の基本的な部分の形成に重要な役割を持っています。一方「遺伝子」というと、「遺伝を決定する小単位」という意味を持ちます。遺伝子は「DNA」という物質から構成されており、それが連なって染色体という構造を作り、細胞の中に入っています。人の体には、2万個以上の遺伝子はその人の体を構成している一つ一つの細胞全てに含まれています。そして、遺伝子は「人の体の設計図」と「種の保存」の役割をしています。

生まれてきた赤ちゃんが100人いると、そのうち3から5人は何らかの病気を持って生まれてくると言われています。生まれた時から持っている病気のことを「先天性疾患」と言い、その原因はさまざまです。ダウン症候群のような染色体の変化によるもの、遺伝子の変化によるもの、いくつかの因子や環境が影響しているもの（多因子遺伝）、アルコールやタバコ、薬剤などの環境や催奇形因子が影響しているものなどがあります。

もしも赤ちゃんが染色体の変化や遺伝子の変化によって先天性疾患になっているとしたら、さまざまな遺伝学的検査を用いて原因が判明することにより、今後その赤ちゃんがどのように育っていくか、又どのようなことについて気をつけなければいけないか、などがわかる場合があります。そうすることによって、病気の予防や早期発見ができる可能性があります。又、その疾患によっては、家族の中から同じ遺伝子の変化をもつ人を見つけ出し、その人も予防や早期発見ができる可能性もあります。

この講演では赤ちゃんが「先天性疾患」を持って生まれた場合、遺伝学的検査をどのようにして進めていくか、又どのように理解し、生活に役立てていくか、つまりゲノム医療をどのように行っていくかについて解説したいと思います。又、IRUD等の徳島大学病院で行われている先天性疾患の患児に対するゲノム医療のアプローチについてもご紹介したいと思います。

5. 遺伝性乳がんとゲノム医療について

森本 雅美 (徳島大学病院食道乳腺甲状腺外科 特任助教)

【初めに】

乳がんは日本人女性が最も罹患しやすいがんであり、2017年の乳がんの年間推計罹患患者数は約9万人で、11人に1人が発症する。

発がんには一般的に環境要因と遺伝要因が関係しており、どちらが大きな役割を占めるかはがん種により異なる。乳がんのうち、家族集積性を示す群が家族性乳がん(全乳がんの10-15%)で、その中で責任遺伝子が明らかかなものを遺伝性乳がんと呼ぶ。

遺伝子は両親から1つずつ受け継いでペアで機能している。一方の遺伝子が損傷しても、もう一方が正常ならがん化はしないが、もう一方の遺伝子も損傷するとがん化が始まる。

【遺伝性乳がん卵巣がん症候群 HBOC】

BRCA1/BRCA2遺伝子はがん抑制遺伝子に属し、DNA損傷修復に関与する。遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)の主な原因遺伝子として知られ、HBOCは生まれつき一方のBRCA遺伝子に変異を有することが原因で発症する遺伝性腫瘍症候群である(乳がん全体の5%)。BRCA遺伝子変異は親から子に50%の確率で受け継がれ、親の遺伝子変異は必ず子どもに受け継がれる

わけではなく、受け継がれても必ず発がんするわけではない。遺伝子変異は血液検査で調べることができるが、現時点では自費診療である(約20万円)。

BRCA1遺伝子変異では、若年性乳がんと両側性乳がんの頻度が高く、40歳以降では卵巣がんの併発が多い。トリプルネガティブタイプの乳がんが多い。BRCA2遺伝子変異がある場合も若年で乳がんを発症するが、ホルモン受容体陽性乳がんが多く、卵巣がんはBRCA1遺伝子変異ほど多くない。男性乳がんの10-20%を占め、膵がん、前立腺がんのリスクが高くなる。

【治療】

乳房温存術後は残存乳房に放射線治療を行うことが、標準治療である。変異保有者では温存術後の乳房内再発リスクが高く、乳房内再発の場合は同部位への放射線治療の実施が不可能なことから、全乳房切除が推奨される。

2018年7月BRCA遺伝子変異陽性・HER2陰性手術不能・再発乳がん、PARP阻害剤であるオラパリブが承認された。DNA損傷修復異常を持つがん細胞に作用し、細胞死を誘導する世界初の治療薬であり、死亡リスクを低減することが確認された。オラパリブの処方、コンパニオン診断であるBRCAAnalysis診断システムによって、BRCA遺伝子変異の確認が必要である(保険適応あり6.6万円)。

【予防手術】

がん発症に対しては予防手術が効果的である。予防的乳房切除で乳がんの発症リスクが90%以上減少し、予防的卵巣卵管切除では卵巣がんと乳がんの発症リスクが減少することで生命予後が改善する。しかし、日本では発症前の保因者に対する保険制度が未整備で、自費診療となる。

乳がん発症と関連する遺伝子はBRCA以外にも複数あり、HBOC以外の遺伝性腫瘍についても理解を深める必要がある。

ポスターセッション

1. シスプラチン誘発腎障害に対する新規予防薬の探索

吉田 愛美, 前川 晃子, 村井 陽一, 新村 貴博,
座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学薬学部臨床薬理学)
合田 光寛, 神田 将哉, 座間味義人, 濱野 裕章,
岡田 直人, 石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)
石澤 有紀 (徳島大学AWAサポートセンター)

中馬 真幸, 武智 研志 (徳島大学病院臨床試験管理センター)

堀ノ内裕也, 池田 康将 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野)

【目的】 シスプラチン誘発腎障害は、治療継続の妨げとなる場合があり、臨床上大きな問題となっている。一方で、現在、シスプラチン誘発腎障害の予防に推奨される薬剤はなく、水分負荷などが推奨されているが、患者への負担も大きく、新しい予防法の確立が求められている。そこで、本研究では、ビッグデータ解析を用いた腎障害予防薬候補の探索、およびその薬剤の有効性を検証するための基礎的実験を行った。

【方法】 FAERS (大規模副作用症例報告データベース) および LINCS (遺伝子発現データベース) を用いて、既存薬の中からシスプラチン誘発腎障害を軽減させる可能性のある薬剤を抽出し、腎障害予防薬候補とした。さらに、C57BL/6マウスを用いてシスプラチン誘発腎障害モデルを作製し、各種検査値 (血清 BUN, 血清クレアチニンなど) および病理学的評価により腎障害の程度を評価し、予防薬候補薬剤の腎障害抑制効果を検証した。

【結果】 FAERS および LINCS 解析によって、シスプラチンとの併用により腎障害の抑制効果が示唆される既存医薬品として、既存医薬品 X が抽出された。シスプラチン投与により作製した腎障害モデルマウスに既存医薬品 X を 4 日間投与したところ、シスプラチン誘発腎障害を有意に抑制することが明らかになった。

【結論】 本研究の結果より、FAERS, LINCS により抽出した既存医薬品 X がシスプラチン誘発腎障害の予防薬になる可能性が示唆された。

2. 大規模医療情報と既存承認薬を活用したバンコマイシン関連腎障害の予防薬探索

谷 友歩, 石澤 啓介 (徳島大学薬学部臨床薬理学) 中馬 真幸, 武智 研志, 楊河 宏章 (徳島大学病院臨床試験管理センター)

合田 光寛, 座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野)

合田 光寛, 近藤 正輝, 座間味義人 (徳島大学病院薬剤部)

石澤 有紀 (徳島大学 AWA サポートセンター)

【目的】 バンコマイシン (VCM) は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症に対する標準治療薬である。効果や腎障害の発症は血中濃度に依存するため、薬物治療モニタリングが有用であるが、完全な抑制は困難であるため、新しい予防法の開発が求められている。本研究では、ビッグデータ解析を活用したドラッグリポジショニング手法により、VCM 関連腎障害 (VIN) 予防薬候補の探索、およびその薬剤の有効性を検証する基礎的実験を行った。

【方法】 VIN に関与する遺伝子を文献レビューにより同定し、遺伝子発現データベース (LINCS) を用いて、VIN による遺伝子発現変化を打ち消す既存薬を探索した。また、LINCS 解析より見出された薬剤の VIN 発症に及ぼす影響を FDA 有害事象自発報告データベース (FAERS) により解析した。得られた候補薬剤の VIN に対する効果をヒト腎近位尿細管由来 HK-2 細胞および VIN モデルマウスを用いて検討した。

【結果】 LINCS 解析により抽出された既存薬である薬剤 A は、FAERS 解析においても VIN 発症率を有意に抑制した。また、薬剤 A は、VCM による HK-2 細胞死および VIN モデルマウスの腎障害を有意に抑制した。

【結論】 ビッグデータ解析により抽出した既存承認薬の 1 つが VIN 予防薬になり得ることが示唆された。

3. 中学生 *H. pylori* 検診と除菌治療 - 吉野川市における 3 年間の成績

木村 好孝, 木村 倍士 (木村内科胃腸科)

岡田 哲 (リバーサイドクリニック岡田)

工藤 隆 (工藤内科医院)

四宮 智好 (四宮医院)

鈴木 雅晴 (医療法人仁保会鈴木内科)

鈴木 率雄, 鈴木 直紀 (医療法人鈴木内科)

谷 能也 (谷医院)

古本真二郎, 古本 渉 (古本内科クリニック)

美馬 紀章 (美摩病院)

森住 啓 (森住内科医院)

矢田健一郎 (矢田医院)

山下 恭治 (麻名内科外科クリニック)

吉田 修 (さくら診療所)

四宮 寛彦 (吉野川医療センター)

【目的】

胃癌発生の大きな原因が *H.pylori* (以下 *Hp*) と特定され、除菌による胃癌発生予防が期待されており、感染期間が短いほどその効果は大きいと推測されている。吉野川市では、将来の胃癌撲滅の試みとして、2016年度より中学生に対する *Hp* 検診および除菌治療を行ったので、今回3年間の成績について報告する。

【方法】

1) 対象：市内中学2年生(2016年度は中学2年, 3年生)1404名 2) 一次検査：尿中 *Hp* 抗体キット(ウリネリゼ)を使用。3) 二次検査：尿中 *Hp* 陽性者に対して市内医療機関で尿素呼気試験(UBT)を行い、一次検査・二次検査ともに陽性を *Hp* 感染者とした。4) 除菌治療：市内医療機関にて希望者に対して文書で同意を得たうえで除菌薬を処方。除菌薬としてラベプラゾール10mg, アモキシシリン750mg, メトロニダゾール250mgを1日2回朝夕食後に7日間, ミヤBM2錠を毎食後投与した。5) 除菌判定：除菌薬内服終了8週後にUBTにて判定。

【結果】

一次検査受診者は、総数889名(受診率63.3%)で尿中抗体陽性は61名であった。そのうち50名にUBTを行い、陽性者は23名であった。*Hp* 感染者のうち19名に対して除菌を施行した。重篤な有害事象は、みられなかった。

【結語】

今後は、一次検診受診率の向上および陽性者の二次検診、除菌治療の誘導を努力する必要がある。

4. マラソン中のホルター心電図と前後の血液検査所見 (マラソン中の突然死の予防を目指して) 佐藤 隆久(徳島西医師会, 医療法人佐藤医院)

【背景, 目的】空前のマラソンブームにてその参加者が急増している。それに伴いマラソン中の心肺停止例も増加している。その幾つかの症例報告はあるが、マラソン中の心電図、前後の血液検査所見の報告はまれである。私はマラソン中の心電図変化と前後の血液検査を行い、その結果を検討して少しでも突然死の予防を目指す目的で行った。【方法】10km, フルマラソン, 50kmと100kmマラソンに参加してホルター心電図を記録した。そのうち4回は自律神経機能を診るパワースペクトル解析を行った。また、トレッドミル運動負荷試験を受けて運動中の心拍数と血圧を測定した。マラソン前後の血液検査

をハーフで2回, フルマラソンで3回, 100kmマラソンで5回行った。【結果, 考察】40代から50代の6名のフルマラソンにおけるホルター心電図を検討した。マラソン中の平均心拍数は145~167, 最大心拍数は165~197とかなりの頻拍状態が認められた。ゴール前30分の心拍数上昇率は4.7~29.8%。ゴール直後10分の低下率は17.9~32.8%。心拍変動にみられる交感神経活動指標のLF/HFはマラソン前後にかなりの変動が認められた。副交感神経活動指標をみるHFはマラソン前に比して後は低下していた。トレッドミル負荷試験では収縮期血圧がステージ3より200mmHg以上に上昇した。血液検査ではCKは距離が長くなるほど上昇した(フルでは2倍増, 100kmでは約7倍増)。Hbはその逆となった(フルでは6.7%減, 100kmでは9.6%減)。市民ランナーにとってマラソンは危険を伴うスポーツであるという認識が必要。心電図, 血液検査よりマラソンは身体の負担が非常に強い。心肺停止例はゴール前後がほとんどである。これには長時間の頻拍状態と運動性高血圧による心臓負荷, 自律神経の乱れが関与している可能性があると思われる。

5. オキサリプラチン誘発末梢神経障害の予防薬探索を 目的としたドラッグリポジショニング研究

梶本 春奈, 座間味義人, 新村 貴博, 内藤優太郎,
石澤 啓介(徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野)

座間味義人, 合田 光寛, 石澤 啓介(徳島大学病院薬剤部)

川尻 雄大(九州大学大学院薬学研究院臨床育薬学分野)

武智 研志, 中馬 真幸(徳島大学病院臨床試験管理センター)

堀ノ内裕也, 池田 康将(徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野)

石澤 有紀(徳島大学AWAサポートセンター)

【目的】白金製剤であるオキサリプラチンにより高頻度で発現するオキサリプラチン誘発性末梢神経障害(OIPN)は患者のQOLを著しく低下させ、がん治療の変更や中止を余儀なくさせる重大な副作用であるが、有効な治療法は存在しない。そこで、本研究では大規模医療情報データベースを活用したドラッグリポジショニ

ング手法により OIPN に対する予防薬を探索した。

【方法】遺伝子発現データベース LINCS 及び有害事象自発報告データベース FAERS を活用し、既存承認薬の中から予防薬となり得る候補薬を抽出した。抽出した候補薬に関して、PC12細胞およびOIPNモデルラットを用い、オキサリプラチンによる神経様細胞分化抑制および痛覚過敏発現に対する有効性を評価した。また、担癌モデルマウスでオキサリプラチンの抗腫瘍効果に対する影響を検討した。

【結果・考察】LINCS解析で抽出された23種の既存承認薬に関するFAERS解析の結果、5種の薬剤においてOIPNを抑制する傾向が見られ、特に薬剤Xでは有意な差が認められた。PC12細胞およびモデルラットを用いた検討では、薬剤Xはオキサリプラチンによる分化抑制及び痛覚過敏発現を有意に抑制した。また、薬剤Xはオキサリプラチンの抗腫瘍効果を減弱させなかった。

【結論】大規模医療情報データベースを活用した検討の結果、既存承認薬である薬剤XがOIPNの予防薬になり得ることが示唆された。

6. DEB-TACE を先行し、追加 Lip-TACE にて治療した肝細胞癌の検討

武知 克弥, 木下 光博, 高岡友紀子, 榎本 英明,
赤川 洋子, 尾崎 享祐, 谷 勇人, 大西 範生
(徳島赤十字病院放射線科)
松永 直樹 (同 救急科)

【背景】大型HCC (Hepatocellular carcinoma) や肝予備能が低下している患者に対するLip-TACE (Lipiodol transcatheter arterial chemoembolization) では肝障害などの強い塞栓後症候群がみられることがしばしばあるが、DEB-TACE (Drug eluting beads transcatheter arterial chemoembolization) では比較的軽微であったとの報告が散見される。しかし、DEB-TACEでは門脈域までの塞栓効果は得られないため、辺縁再発を認める症例も少なくない。以上より、まず腫瘍の減量を主目的としてDEB-TACEを先行し、追加Lip-TACEにて辺縁を中心とした腫瘍残存部の制御を図ることは合理的な治療戦略と考えられる。

【対象・方法】当院で2016年4月から2018年8月に上記方法で治療を行ったHCC10例を検討した。

【結果】Grade3以上の肝障害を認めたのは2例のみで

あった。腹痛は3例で認めたが、比較的軽微な症状であった。発熱も4例で認めたが、38℃を超える発熱は1例のみであった。その他、目立った合併症は認めなかった。治療1ヵ月後の効果判定では奏効率100%、うちCRと判断できたのは8例であった。PRと判断した2例もviable lesionはわずかであった。しかし、6ヵ月後の判定でCRを維持できている症例は3例と少なく、急激な増悪や肝両葉に多数の再発を認めている症例を複数認めた。

【結論】長期的にみると高い治療効果を示せてはいないが、塞栓後症候群は軽微であり、症例に応じて上記戦略を検討してもよいと思われる。

7. 当院における慢性血栓塞栓性肺高血圧症 5症例の臨床像について

宇山 直人, 松下 知樹, 新井 悠太, 大塚 秀樹,
音見 暢一, 原田 雅史 (徳島大学病院放射線診断科)
八木 秀介, 佐田 政隆 (同 循環器内科)

【はじめに】慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension ; CTEPH) は、器質化した血栓により慢性的な肺動脈の閉塞を生じ、肺高血圧を合併して労作時呼吸困難等を認める疾患であり、肺換気血流シンチグラフィ (ventilation/perfusion lung scintigraphy ; V/Q S)による換気血流ミスマッチの検出が診断に有用である。当院でV/Q Sを施行したCTEPH症例を後方視的に検討した。【方法】2009年以降にCTEPHと診断され積極的介入がなされた5症例の性別・年齢・症状・既往・検査所見・診断所要期間等を抽出し比較した。【結果】5症例は全て女性で、初発53~71歳、確診または疑診まで3ヵ月~8年間を要していた。1例が自己免疫疾患を有し、全例に下肢静脈血栓がみられた。V/Q Sでは楔状~肺葉までの換気血流ミスマッチがみられ、全例とも両側性であった。【考察】CTEPHは、治療可能な疾患になりつつあり、適切かつ早期の診断が重要である。このためにはCTEPHの病態の理解が必要で、原因不明の労作時呼吸困難を自覚する中高年の女性の場合など、本疾患が疑われる場合には、下肢深部静脈血栓の検索や核医学検査などの画像診断を含め、積極的に精査を進めることが重要と考えられた。

8. 免疫細胞に対するスタチ果皮フラボノイドの作用に関する研究－肥満細胞およびマクロファージにおける検討－

浦山 佳菜（徳島大学大学院栄養生命科学教育部人間栄養科学専攻博士前期課程実践栄養学分野）

中本 晶子，中本真理子，首藤 恵泉，酒井 徹（同医歯薬学研究部実践栄養学分野）

安崎千咲里，平林 悠和（徳島大学医学部医科栄養学科実践栄養学分野）

柑橘類の果皮にはさまざまな機能性成分が存在しており，ポリフェノールの一種であるフラボノイドもその一つである。代表的なものとしてシークワーサーの果皮に含まれているノビレチンがあり，抗肥満作用，抗炎症性作用，抗腫瘍作用などの機能性について数多く報告されている。徳島県の特産物であるスタチ果皮にも特有のフラボノイドが存在しており，スタチチンやデメトキシスタチチンが挙げられる。スタチのほとんどが搾汁として利用されており，その際に生じる大量の搾汁残渣が経済的，環境的に懸念されている。そのため当研究室ではその有効利用の探索としてスタチ果皮成分であるスタチチンに着目し，スタチチンの機能性として抗肥満作用 (*Nutr Metab*, 11:32-46, 2014) および免疫調節 (*Clin Nutr Biochem*, 64:158-163, 2019) を有することを報告してきた。またノビレチン，スタチチン，デメトキシスタチチンは類似した化学的構造を持ち，いずれも複数のメトキシ基を有している。今回，3種類のフラボノイドを骨髄由来肥満細胞および腹腔マクロファージに作用させると，それぞれ用量依存的に活性化が抑制されたが，メトキシ基の差異による作用の違いは3種類のフラボノイド間で認められなかった。一方で，リポ多糖 (LPS) 刺激による腹腔マクロファージからの IL-6産生に関しては，スタチチン類とノビレチンでは抑制の挙動が異なっていた。

9. 食事療法が不十分で精神症状をきたした先天性ホモシスチン尿症患者の一症例

菊井 聡子，鈴木 佳子，山田 静恵，西 麻希，

栗田 由佳，山田 苑子，橋本 脩平，筑後 桃子，

濱田 康弘（徳島大学病院栄養部）

樋口 康平（愛媛大学医学部附属病院栄養部）

小谷裕美子（徳島大学病院小児科）

内藤 悦雄（徳島赤十字ひのみね総合療育センター）

【症例】32歳，男性，新生児マス・スクリーニングにて血中メチオニン (Met) 高値を指摘され，遺伝子診断にてホモシスチン尿症 (HCU) と確定した。以後，Met 除去ミルクを中心とした栄養指導やベタイン内服を行っていた。しかし，17歳頃より治療を怠り，血清総ホモステイン (tHcy) 値は直近8年間は $300\mu\text{mol/L}$ 前後で推移していた。入院1ヵ月前より無為無関心となり臥床したまま一切の日常生活動作ができず当院精神科に入院した。入院時，身長186cm，体重56kg，BMI16.2と低体重であった。【経過】入院後，必要栄養量はエネルギー2300kcal（標準体重 \times 30kcal），蛋白質76g（標準体重 \times 1.0g）と設定した。蛋白質は食事より50g，Met 除去ミルクより4.4g，末梢静脈栄養から15gで開始した（Met量：現体重 \times 27mg）。食事摂取量は促しにより安定するも9病日目の血清 tHcy 値は $369.7\mu\text{mol/L}$ と改善しなかった。そこで，15病日目に必要量を見直し，蛋白質50g（食事：26g，Met 除去ミルク：24.8g），Met 量は現体重 \times 11mgとした。その後，血清 tHcy 値は徐々に低下し，日常生活動作も改善がみられた。退院時，血清 tHcy 値は $130.2\mu\text{mol/L}$ まで低下し，体重は63.1kgと増加した。現在，外来栄養指導も継続しており，tHcy 値は $150\mu\text{mol/L}$ 前後で推移している。【考察】HCUの栄養摂取量の目安は1歳以上は血清 tHcy 値を参考に決定するに留まる。今回の症例では，蛋白質は現体重 \times 0.8g（うち約半分量はMet 除去ミルクから補給），Met 量は現体重 \times 10mgで管理し，血清 tHcy 値の改善がみられた。

10. 徳島大学病院総合診療部開設後2年間の動向分析

近藤 啓介，山口 治隆，鈴記 好博（徳島大学大学院医歯薬学研究部総合診療医学分野）

大倉 佳宏，谷 憲治（徳島大学病院総合診療部）

鈴記 好博（美波町国民健康保険美波病院）

【背景】

近年，医療の高度・専門化によって患者は自分の病気に合った専門的な医療を受けることが可能となっている。その一方で高齢化や慢性疾患の増加に伴い，細分化された専門診療科医師だけでなく個人の健康問題に包括的・総合的に対応できる診療医の必要性が高まっている。

そういった状況の中、2017年4月に徳島大学病院に総合診療部が新設され、年齢や性別、また臓器や疾患の種類を限定しない診療を原則とし、大学病院内外からの紹介患者を受けて、幅広い外来診療に取り組んでいる。

【目的】

徳島大学病院総合診療部を受診した初診患者の診療情報を集計・分析し、大学病院内や地域医療連携における総合診療部の果たすべき役割について検討する。

【方法】

2017年4月から2019年5月までに徳島大学病院総合診療部を受診した全初診患者を対象とした。患者情報（年齢・性別）、受診理由、紹介元、最終的な診断名や紹介先について調査・分析を行った。

【結果・考察】

対象となった初診患者数は281人で55.5%が他院からの紹介、38.4%が院内他科からの紹介、6.1%が紹介状なく対応にあたった患者であった。発表当日は、さらに2019年7月までの症例を集積して分析を行い、総合診療部の大学病院内および地域医療機関との連携のあり方についても考察したい。

11. 16q部分モノソミー（16q22.2-q23.1）認めた West 症候群の男児例

森 達夫, 郷司 彩, 東田 好広, 杉本 真弓, 本間友佳子, 早濶 康信, 香美 祥二（徳島大学病院小児科）

伊藤 弘道（鳴門教育大学大学院学校教育研究科特別支援教育専攻）

森 健治（徳島大学大学院医歯薬学研究部子どもの保健・看護学分野）

河本 知大, 井本 逸勢（同 人類遺伝学分野）

河本 知大, 井本 逸勢（愛知県がんセンター研究所分子遺伝学分野）

16番染色体長腕の部分モノソミーの患者では、特異顔貌、知的障害、経口摂取障害などがよく報告されている。しかし、けいれんおよびてんかんの報告はまれである。今回われわれは、重度の知的障害、前額突出、鼻梁の平坦化、動脈管開存、両側声帯麻痺、などを伴い、生後10ヵ月に West 症候群を発症した16q22.2-q23.1部分モノソミーの男児症例を報告する。遺伝子診断には、TruSight One Sequencingパネルを用い、上記領域（6.77Mb）が1コピー

となる染色体欠失を検出した。West 症候群に対する治療は、フェノバルビタールで開始したが、シリーズ形成性スバズムや脳波異常（ヒプスアリスミア）には効果はなく、バルプロ酸ナトリウム、ゾニサミドをも順次試したが効果はなかった。その後、バルプロ酸ナトリウムとラモトリギンの組み合わせに変更したところ、てんかん発作は消失し、脳波異常も消失した。16qモノソミーで West 症候群を発症した症例の報告は、われわれが調べた範囲ではなかったが、本患者の欠失領域にはホモ接合性変異や複合ヘテロ接合性変異でてんかん性脳症を発症する *WWOX* 遺伝子が含まれている。片方のアレルだけの *WWOX* 遺伝子異常単独で West 症候群が発症する説明にはならないが、今回のように欠失範囲が長く複数の遺伝子を含む場合は、他の遺伝子との相互作用によって West 症候群が引き起こされた可能性がある。

12. 成長ホルモン分泌不全症と甲状腺機能低下症を呈した小児がん経験者の一例

安井 沙耶, 榊田 志保, 吉田守美子, 辻本 賀美, 工藤 千晶, 遠藤ふうり, 三井由加里, 倉橋 清衛, 黒田 暁生, 明比 祐子, 遠藤 逸朗, 栗飯原賢一, 船木 真理, 松久 宗英, 福本 誠二（徳島大学病院内分泌・代謝内科）
安倍 正博（徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学）

【症例】23歳、女性。現病歴：7歳時にホジキンリンパ腫（HL）を発症し、化学放射線療法（マントル照射）と同種造血幹細胞移植を受け、中学生時に寛解した。小児期から肥満体形であったが食生活の乱れから徐々に体重が増加し、22歳時に身長153cm、体重120kg（BMI 51.2）となり、無月経となったことを契機に当科を受診した。軽度の原発性甲状腺機能低下症（TSH 4.56u/mL, FT3 3.3 pg/mL, FT4 0.68 ng/dL）は、甲状腺軽度萎縮、自己抗体陰性より放射線治療によるものと推定された。また IGF-1 61 ng/mL（-6.2 SD）と低く、MRIでは下垂体に異常を認めないものの、負荷試験で成長ホルモン分泌不全症を認めた（GHRP-2試験 ピーク GH 8.2 ng/mL ≤ 9）。【考察】治療の進歩により成人期を迎える小児がん経験者（Childhood Cancer Survivors；CCS）は増加しており、治療終了後のさまざまな晩期合併症への対応が課題となっている。特に内分泌合併症は最も頻

度が高く、成長や思春期に直接影響を与え、生涯にわたる対応が必要であることから、起こりうる合併症の予測と長期フォローアップが必要である。内分泌合併症では下垂体機能低下症が多く、特に成長ホルモン分泌不全症が多いと報告されている。また甲状腺も放射線感受性が高い臓器である。本例は、小児期のHLの治療の影響が強く疑われるホルモン異常を呈しており、CCSの内分泌合併症フォローアップの重要性を示す症例であった。

13. 嚥下障害を併発した抗 NXP2抗体陽性若年性皮膚筋炎

永井 隆, 藤岡 啓介, 漆原 真樹, 近藤 秀治,
香美 祥二 (徳島大学病院小児科)
山崎 博輝 (同 神経内科)
木下ゆき子, 森 一博 (徳島県立中央病院小児科)

症例：12歳男児。入院2ヵ月前より肩の痛み、1ヵ月前より全身倦怠感・腰痛・四肢筋痛・顔面紅斑出現。症状持続するため近医整形外科を受診、腰部MRIで脊柱筋の浮腫、あわせて血液検査でCKおよび肝機能酵素の上昇を指摘され、前医小児科をへて精査加療のため当科紹介入院となった。入院時、眼下から頬部にかけて紅斑、後頸部・両側上腕・腰部・両側下腿に筋痛を認めた。入院時のCKは1454U/Lであった。入院10日目に左上腕二頭筋の筋生検を施行、病理にて少数の壊死・再生筋繊維を認め、若年性皮膚筋炎と診断した。筋生検施行後よりステロイドパルス療法（1g/day×3日間）3クール、内服PSL 40mg/day（1mg/kg/day）にて治療を行い、ステロイドパルス3クール目終了後にはCK 139U/Lまで改善を認めた。しかしながら下腿痛と治療途中より顕在化した嚥下困難が残存していたため、免疫グロブリン大量静注療法（400mg/kg/day×5日間）を施行、その後MTX内服を開始し、以後臨床症状は改善を認めた。本症例では筋炎特異的自己抗体測定を依頼した結果、抗NXP2抗体が検出された。現時点で本抗体陽性時に生じやすいとされる異所性石灰化や悪性腫瘍を疑う所見は認めていない。若年性皮膚筋炎の臨床経過において重症型を示唆する嚥下障害が生じた場合、免疫グロブリン大量静注療法を導入することは治療法として有効な選択肢のひとつと考えられた。

14. 地域包括ケアにおける小児診療～学校医活動を中心に～

本田 壮一 (美波町国民健康保険美波病院内科)
田山 正伸 (田山チャイルドクリニック)

【目的】徳島県南部の美波町では、高齢少子化・過疎化に伴い人口減少が進行している。乳幼児や学童数は激減し、小学校の休校を経験した。しかし、夜間・休日における発熱などの小児急性疾患や予防接種の需要がある。当院は小児科を標榜していないが、学校医の活動を中心に地域包括ケアの中での小児診療を考察する。【方法】美波病院（旧由岐病院を含む）での学校医の活動をまとめ、症例を提示する。【結果】①由岐中学が一学年約100名だった（1973年）のが、全校18名となっている。阿部小学校や木岐小学校は、休校となった。由岐小学校（52名）、由岐中学、伊座利校（12名）、由岐こども園（25名）の春の内科健診を行った。秋には、長距離走前の健診を行っている。②学校保健委員会の委員で、2015年12月には、「肥満とやせの子どもについての対応と支援について」と題して講演を行った。③「認定学校医」の講義が始まり、受講している。＜症例＞19歳男性。小学生より肥満。祖母が糖尿病、母が精神疾患の家族歴がある。中学3年時、体重117kg（BMI 44.6、腹囲120cm）。二次健診を行ったが内分泌異常はなく、脂肪肝の食事指導と肥満外来に紹介した。かぜなどで来院時に、肝機能の経過を診ている。【考察】対象数は少ないが、校医活動が続けることは地域医療で重要である。【結論】地域での小児診療は、大規模な病院の小児科や学校との有機的な連携が大切である。

15. 脳卒中片麻痺患者の歩行障害に対する2種類のロボットリハの同時併用効果

高田 昌寛, 高橋麻衣子, 大寺 誠, 木下 大蔵,
池村 健, 元木 由美, 武久 洋三 (医療法人平成博愛会博愛記念病院)

【はじめに】
麻痺側立脚期に認めた反張膝に対し、帝人ファーマ株式会社ウォークエイド®（以下、WA）による改善効果が得られ、また本田技研工業株式会社Honda歩行アシスト（以下、歩行アシスト）を併用した結果、歩容改善に寄与した為、報告する。

【対象】

2018年6月23日左上肢麻痺を自覚、翌日、急性期病院へ救急搬送、頭部MRIで右後大脳動脈領域に散在性脳梗塞を認め、塞栓性脳梗塞と診断された70歳代男性とした。リハビリテーション医療目的で7月5日当院へ転院、検証時、T字杖歩行監視、左上下肢BRS V、左下肢軽度失調症状、表在感覚軽度低下を認めた。

【方法】

第44・58病日目にWA治療前/後で10m歩行テストを記録、また、①WA+歩行アシスト出力なし、②WA+歩行アシスト出力あり、2条件下で歩行中の股関節可動角対称度(1.0に近似するほど対称的歩行とされる)を比較した。WA・歩行アシスト設定は、療法士2名で実施、同一療法士がWA付属ハンドスイッチを用い通電操作を実施した。

【結果】

WA治療前/後10m歩行テストについて、第44病日目は15.1 sec, 22 steps/14.7 sec, 21 steps, 第58病日目は11.72 sec, 19 steps/7.86 sec, 16 stepsであった。股関節可動角対称度について、第44病日目は①0.81, ②0.87, 第58病日目は①0.9, ②0.99であった。

【結論】

各々の機器特性を生かし、歩行課題に即した訓練が実施できた結果、歩容・パフォーマンスの改善が得られたと示唆される。

16. 退院前チェックリスト導入の試み

笠松 哲司, 笠松 由華, 玉木 克佳, 北村 聖子(医療法人かさまつ在宅クリニック)

退院後の在宅生活を快適に過ごすための支援には、病状や入院中の経過を把握することが必要不可欠である。ただ病院からの在宅移行においては、事前に取り決めておく事項も多く、情報をすべて共有することは非常に困難を極める。またお互いに日々の業務と並行して行うのには、多くの負担を強いられることになる。

当クリニックでは、2019年5月から、退院前チェックリスト(以下、レイワシート)を作成し、スムーズな在宅移行ができるように運用を開始した。医療材料、衛生材料、ケアマネジャーなどの患者調整役、訪問スタッフなどの項目について、レイワシートをみながら病院側と協議し情報共有を行っている。運用開始して間もないが、

以前よりも連携がスムーズになり、病院側、在宅側のスタッフともに業務の負担軽減につながっていると考えている。

現時点での運用状況や今後の課題などについてまとめたので報告する。

17. 生活期リハビリテーションに求められる骨粗鬆症リエゾンサービス

高橋麻衣子, 高田 昌寛, 阿部日登美, 多富 亮平, 折野 亜衣, 梅井 康宏, 藤本 陸史, 元木 由美, 武久 洋三(医療法人平成博愛会博愛記念病院)

【はじめに】

わが国の骨粗鬆症総罹患者数は約1300万人と推計されている。日本では、骨粗鬆症の「治療率向上」と「治療継続率向上」を目的に2015年に骨粗鬆症マネージャーが誕生し、多職種による骨粗鬆症リエゾンサービス(Osteoporosis Liaison Service: 以下 OLS)の活動が開始された。当院では2018年11月よりOLSを開始したため、その活動内容を報告する。

【目的】

医師とメディカルスタッフがチームとして連携することで一次骨折だけでなく二次骨折を予防し、要介護者を減らすことを目的とする。

【対象】

対象者数: 2018年11月-2019年4月に回復期リハ病棟へ入院した54人。平均年齢: 80.2歳(40歳-95歳)日常生活自立度: C2: 25人, C1: 3人, B2: 17人, B1: 6人, A2: 3人

【方法】

回復期リハ病棟の新規入院患者にFRAX®の項目を問診し、適応となった患者に骨密度測定(DXA法)、血清骨代謝マーカー測定、血清Ca、25(OH)ビタミンD測定を実施。診断結果により、薬物療法、運動療法、栄養療法の開始と数値化による効果判定を行った。

【結果】

骨粗鬆症の診断基準を満たす割合は腰椎で59.2%、大腿骨頸部で83%であった。血清25(OH)Dでは、30ng/mL以下が男女共に90%以上であり、ビタミンD不足の患者が多い。

【考察】

薬物治療に加え活動レベルに合わせた運動療法により易

骨折部位での骨密度を増加させ、一次骨折・二次骨折の予防ができる可能性が高い。ビタミンDは食事から20%、皮膚から80%産生されると報告されており、日光浴の推進によりビタミンDの摂取率を改善できると示唆される。

18. コイル塞栓術予定の金属アレルギー患者にコイル成分分析とパッチテストを行った一例

成谷 美緒, 細木 真紀, 宮城 麻友, 松香 芳三 (徳島大学大学院医歯薬学研究部顎機能咬合再建学分野)
池山 鎮夫 (田岡病院血管内治療科)

【症例】77歳女性【主訴】金属アレルギー検査をしてほしい【病名】脳梗塞, 右肺動静脈瘻【現病歴】多発性脳梗塞で近医より田岡病院血管内治療科に紹介された。胸部CTより右肺に動静脈瘻が認められ, 脳梗塞の原因と考えられた。異常血管に対してコイル塞栓術が検討されたが, 患者本人より金属アレルギーの訴えがあったため手術は延期となり, 2019年5月に徳島大学病院歯科用金属アレルギー外来に紹介となった。患者は10年前にも当科にてパッチテストを行っており, 当時は金に陽性, クロムに偽陽性であった。今回はチタン試薬を含む再パッチテストおよび塞栓術に用いるコイル4種の成分分析を行った。パッチテストの結果, クロム, 金, プラチナに陽性であり, 口腔内には陽性金属を含む修復物が認められた。また, 各コイルの成分分析の結果, いずれも主成分は陽性金属であるプラチナであった。紹介元に結果を返信したところ, 倫理委員会を立ち上げ, 患者にリスクを十分説明したうえで手術を行う予定とのことであった。

【考察】金属アレルギーの疑いがある患者において, 術前に検査および手術で使用する金属の分析を行うことで, 材料の選択やリスク回避に貢献することができる。また, 本患者は以前行ったパッチテストではプラチナは陰性であった。今回の再検査までの期間において, 歯科治療やアクセサリなどプラチナに感作された原因を検討する必要があると考えられる。

19. 病院近くの交通事故に対し病院医療スタッフが予期せず現場活動を行なった1例

田岡 隆成, 上山 裕二 (医療法人倚山会田岡病院救急科)

吉岡 一夫 (同 外科)

【はじめに】当院の目の前の道路で発生した交通事故に対し, 当院の医師看護師が図らずも現場活動をするという経験をした。本症例を外傷病院前救護ガイドラインJPTECや災害時対応の基本CSCATTTに基づいて考察する。【症例】65歳女性, 自転車で道路を斜めに横断していたところ, 後方から来た250ccバイクと接触転倒。目撃者が当院正面玄関に駆け込み, 職員の現場派遣を要請。看護師4名と医師2名が現場に直行したところ, 道路中央に臥位の傷病者1名を発見。交通遮断されていない中, 傷病者に駆け寄り初期評価を行ったところ意識ABCいずれも安定。直後に到着したストレッチャーに頸椎用手保護をしながら移乗させ, 約150m離れた当院救急外来に収容した。外傷初期診療ガイドラインJATECに準じて診察し, 右腸骨・坐骨骨折と診断, 経過観察入院となった。【考察】当院は救急外来を担当する看護師の52.2% (12/23) がJPTECを受講しており, 救急隊の現場活動の内容を理解している。また当院はDMAT隊員12名を有し局地災害にも備えている。今回情報共有がないまま偶然居合わせたメンバーが派遣され, 十分な装備もないまま危険な路上で活動するなど, 予期せぬ病院前活動となったため, Command and Control, Safety, Communication, Assessmentそれぞれに問題点が生じた。【結語】当院はドクターカー運行体制はないが消防から現場医師派遣を要請されることがある。円滑に現場活動を行うためには, 局所災害に備えたDMAT訓練に加え, 日常的な病院前医療活動も必要だと思われる。

20. 徳島県における小児在宅医療の現状と今後の医学教育に期待すること～TUPSを通じて見えてきたもの～

笠松 由華, 笠松 哲司 (医療法人かさまつ在宅クリニック)
須賀 健一 (徳島大学病院周産母子センター小児科)
須賀 健一, 近藤 由菜, 久保 美和, 白井 咲弥,
高岸日向子, 山本 泰輔 (徳島大学小児医療研究会 (TUPS))

近藤 由菜, 久保 美和, 高岸日向子, 山本 泰輔 (徳島大学医学部医学科)

白井 咲弥 (同 保健学科看護学専攻)
香美 祥二 (徳島大学病院小児科)

近年の小児医療技術の進歩に伴い、地域で暮らす「医療的ケア児」が増加しており、医療・行政・福祉による支援が急務となっている。にも関わらず、「医療的ケア児」の実態を知る医療従事者は少なく、在宅医療の対象に小児患者が含まれることもあまり知られていない。当クリニックでも、数年前より徳島大学総合診療科から学生の学外実習を受け入れているが、成人の在宅医療は知っていても、「小児在宅医療」という単語を初めて耳にする学生が殆どである。

このたび、徳島大学小児医療研究会 (TUPS) で学生主体のシンポジウムが開催され、「小児在宅医療について考える」をテーマに、パネリストの4名の学生が小児在宅医療や訪問看護、学生の意識調査について発表した。意識調査からは、低学年の医学科生は元より、臨床実習開始後の高学年の学生や研修医ですら小児在宅医療について知らないという実情が明らかにされた。当クリニックの小児の訪問診療や、医療的ケア児およびその家族の生活状況についての話を聞いた学生らは、学内講義では知る事のなかった現状を知り、さまざまな感想を抱いたようである。

急速に加速する超少子高齢化社会において、どんな子どもであれ、地域で安心して育てていける基盤が必要である。子どもや家族に寄り添える小児科医を育てるためには、院内研修のみではなく、地域の一般開業医とも連携し多様な小児医療に触れる機会が必要であると考えます。

21. 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に対する新たな外科治療の開発

柏原 秀也, 島田 光生, 吉川 幸造, 宮谷 知彦, 徳永 卓哉, 西 正暁, 高須 千絵, 良元 俊昭 (徳島大学 消化器・移植外科)

濱田 康弘 (同 疾患治療栄養)

【背景】腸内細菌叢 microbiome の変化は腸管炎症を惹起しバリア機能を破綻することで炎症性サイトカインがインスリン標的臓器である肝や脂肪に達し、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) やインスリン抵抗性を引き起こす。また NASH 形成の過程で microbiome や免疫細胞は反応変化する。今回減量手術である Metabolic surgery の NASH 改善効果について microbiome 変化・腸管炎症抑制・免疫能改善に着目し興味深い知見が得られたので報告する。

【方法】検討1：肥満・糖尿病 rat を Duodenal-jejunal bypass (DJB(D)), 開腹のみの Sham (S), GLP-1アナログ Liraglutide (L) に分け、術後8週で血糖、腸管炎症性サイトカイン、claudin-1, 肝 NASH grading/staging, microbiome を比較・検討した。

検討2：スリーブ状胃切除を施行した肥満患者13例の超過体重減少率 (%EWL), AST/ALT, FIB4index, 肝/脾比 (CT 値), 免疫指標の好中球/リンパ球比 (NLR) を比較した。

【結果】検討1：D群の microbiome は変化し、腸管 IFN γ , IL1 β , TNF α は低値で claudin-1 が強発現し腸管バリアは維持された。D・L群 insulin 抵抗性は改善し D群 NASH grading/staging は軽度であった。

検討2：術後3月・6月・1年 %EWL は 46.3, 50.8, 47.4%。手術時肝生検で全例 NASH と診断されたが、術後 AST/ALT, FIB4index, 肝/脾比は改善した。術後3月 NLR は術前より低下し免疫機能の改善が示唆された。

【結語】Metabolic surgery の NASH 改善メカニズムには microbiota 変化や腸管炎症沈静化、免疫機能改善が関与していた。Metabolic surgery は NASH の治療選択肢となり得ることが示された。

22. B型肝炎治療薬によって緩徐に腎機能悪化をみとめた一例

黒澤すみれ (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

早瀬 修 (徳島県立中央病院総合診療科)

清水 郁子, 稲垣 太造, 湊 将典, 岩城 真帆, 山口 純代, 上田 紗代, 西村 賢二, 小野 広幸, 柴田恵理子, 田蒔 昌憲, 安部 秀斉, 長井幸二郎 (徳島大学腎臓内科)

49歳女性。20歳頃、B型肝炎ウイルス感染を指摘された。38歳時、全身倦怠感、肝機能障害を認め、B型慢性肝炎としてラミブジン、アデホビルの投与開始となった。血清クレアチニンが41歳時0.63 mg/dLであったが、年単位で徐々に悪化し、1.21 mg/dLとなったため、当科へ精査依頼で紹介となった。初診時すでにテルミサルタン20 mg/日の服用を中止していたものの、血清クレアチニンの改善にとぼしく、尿蛋白潜血陰性、電解質異常もみとめなかったが、尿中 β 2ミクログロブリンの上昇があったため、原因検索目的で腎生検を施行した。腎生検の結果、光学顕微鏡にて軽度の尿細管萎縮と間質への細

胞浸潤，線維化を認めた。蛍光抗体法では有意な染色を認めなかった。ラミブジン，アデホビルによる薬剤性間質障害を疑い，エンテカビルに変更したところ，尿中 β 2ミクログロブリンは低下した。血清クレアチニンは投薬変更後1年で0.91 mg/dLまで改善した。今回の症例は尿蛋白潜血陰性で，腎機能が非常に緩徐に低下しており，出血などの合併症をともなう腎生検まで施行すべきか苦慮した。また被疑薬による腎障害に対して腎生検による病理組織学的検索はいままでに限られており，過去の症例をふくめて報告する。

23. ルキシソリチニブが奏効した難治性腹水を伴った骨髄線維症の一例

岡田 直子（徳島県立中央病院医学教育センター）
八木ひかる，関本 悦子，柴田 泰伸，重清 俊雄，
尾崎 修治（同 血液内科）
大塚加奈子（同 消化器内科）

【緒言】骨髄線維症は血球減少や脾腫をきたす難治性の疾患で，約半数にJAK2遺伝子の変異を認める。同種造血幹細胞移植が根治的治療法であるが，高齢者や適合ドナーがない場合には治療に難渋してきた歴史がある。ルキシソリチニブはJAK1/JAK2阻害薬であり，恒常的に活性化されているJAK-STAT経路を阻害することで病態を改善させる薬剤である。われわれは真性多血症に続発した骨髄線維症における難治性腹水に対し，ルキシソリチニブが奏効した一例を経験した。【症例】63歳，男性。検診で3系統の血球増加を指摘され当院を受診した。JAK2変異を有する真性多血症と診断され瀉血と hidroksiuureaで治療中であったが血球減少と軽度の脾腫を認めるようになり，骨髄生検の結果，続発性骨髄線維症と診断された。その後，大量の腹水が出現したが細胞診はclass IIで，消化管の異常もなかった。利尿薬を投与したが改善せず，ルキシソリチニブの投与を開始した。治療後には腹水は消失し，PLTは4.5万から16.3万と正常化した。また脾腫は52.9cm²から43.7cm²まで軽度縮小した。【考察】ルキシソリチニブにより脾腫の縮小とともに腹水の著明な改善や血球増加が得られた。JAK-STAT経路の活性化によるサイトカインの異常産生が腹水などの全身症状の発現に関与している可能性が示唆された。

24. EGFR 遺伝子陽性非小細胞肺癌の再発に対してニボルマブが有効であった一例

山本 翔子（徳島県立中央病院医学教育センター）
山本 翔子，鈴江 涼子，宮本 憲哉，手塚 敏史，
稲山 真美，葉久 貴司（同 呼吸器内科）

【背景】抗PD-1抗体であるニボルマブはプラチナ製剤併用化学療法耐性後の，進行・再発非小細胞肺癌の標準治療とされている。しかし，EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対しては抗PD-1抗体の治療効果が乏しいことが示唆されており，またニボルマブ投与後のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）使用で間質性肺炎を発症した重症例が複数報告されていることから，EGFR-TKI既治療例でのニボルマブの治療成績に関する報告は少数である。

【症例】88歳・女性

【臨床経過】X-4年7月，右上葉肺腺癌（cT4N0M0 stage IIIA）と診断され，手術や放射線治療なども提示されたが，高齢であることなどから抗腫瘍剤での治療を希望された。EGFR 遺伝子変異陽性（exon21 L861Q）を認めておりゲフィチニブによる治療を開始した。1年半後にPDとなり再生検を行ったが，T790M陰性，PD-L1 TPS 0%，ALK陰性であった。X-2年4月よりCBDCA+PEM，X-1年2月よりPEM単剤，同年7月よりアファチニブ，X年10月よりTS-1単剤での治療を行ったが，いずれもPDとなった。X年11月よりニボルマブを開始した。3コース目終了後より胸部単純X線写真で腫瘍の縮小を認めており，7コース目終了後に腫瘍マーカーは正常化した。重篤な有害事象の発現なく経過し，現在も治療継続中である。

【結語】EGFR陽性，再発非小細胞肺癌に対してニボルマブが奏効した一例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

25. 顕微鏡的多発血管炎の治療中に重症筋無力症クリーゼを発症した1例

石田 卓也（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
石田 卓也，香川 耕造，米田 浩人，内藤 伸仁，
荻野 広和，佐藤 正大，河野 弘，豊田 優子，
軒原 浩，西岡 安彦（同 呼吸器・膠原病内科）
坂東 紀子（三好市国民健康保険市立三野病院内科）
西村 賢二（徳島大学病院腎臓内科）

山本 遥平 (同 神経内科)
豊田 優子 (地域リウマチ・総合内科学分野)

【症例】76歳男性。COPDの加療中、X年2月より感冒症状を主訴に近医を受診し、肺炎の診断にて入院となった。抗生剤加療が行われたが、改善しないため精査加療目的にて当科に転院となった。胸部画像上、間質性肺炎の増悪、新規の結節影あり、また急速に進行する腎機能障害を認め、尿所見より急速進行性糸球体腎炎(RPGN)が考えられた。MPO-ANCA高値とあわせて顕微鏡的多発血管炎(MPA)と診断した。2月27日よりmPSL(1g/日)を3日間、その後はPSL 1mg/kg/日で維持する予定で治療を開始した。翌28日夜間より急速に嚥下機能障害が出現し、3月1日心肺停止(CPA)となり、ICUにて人工呼吸器管理となった。眼瞼下垂を認めていたため以前より抗アセチルコリン抗体を精査しており4日に陽性が判明し、神経内科紹介し、重症筋無力症(MG)と診断された。CPAの原因はMG初期増悪による誤嚥からの窒息が考えられた。呼吸状態は速やかに改善し、5日に抜管され翌日一般病床に転出となった。しかし7日夜間に再度呼吸不全となりICU入室となった。感染症(誤嚥性肺炎)によるMGクリーゼ再発として、抗菌薬投与と共にIVIGを5日間追加し、呼吸状態は改善した。その後、PSLを徐々に漸減しているが腎機能は改善傾向となり、MGクリーゼなどの再発なく経過した。【考察】本症例はRPGNを伴うMPAと診断し、治療を開始した直後にMGクリーゼを発症した。MPAにMGを合併したという症例は検索し得る範囲では報告はなく、非常にまれな症例を経験したため若干の考察を加えて報告する。

26. ステロイド治療後に顕在化した直腸癌を併発した Cronkhite-Canada 症候群の1例

川原 綾香 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
川原 綾香, 三井 康裕, 北村 晋志, 岡本 耕一,
宮本 弘志, 佐藤 康史, 六車 直樹, 高山 哲治
(同 消化器内科)
坂東 良美 (同 病理部)
高須 千絵, 島田 光生 (同 消化器・移植外科)

【症例】65歳, 男性【主訴】下痢【現病歴】味覚障害および水様下痢(7行/日)が出現, 1ヵ月後より脱毛,

爪剥離を認めたため前医を受診した。内視鏡検査で胃・大腸ポリポーススを指摘され、当科を紹介受診した。【既往歴】高血圧症【家族歴】特記事項なし【現症】頭髪・眉毛・睫毛の脱落あり。爪剥離あり。腹部:軽度の心窩部圧痛あり。腸雑音は亢進。【検査】WBC 5100/ μ L, T-Chol 115 mg/dl, Alb 2.5 g/dl, CRP 2.99 mg/dl, CEA/CA19-9上昇なし, 各種自己抗体陰性, 便培養・虫卵に有意所見なし。CD毒素/抗原陰性。内視鏡検査にて胃~十二指腸, 全結腸にイクラ状またはイチゴ状ポリポーススを認め、いずれも病理学的に過誤腫性ポリープであった。【経過】Cronkhite-Canada 症候群(CCS)と診断し、初診2ヵ月後よりprednisolone投与を開始した。初診3ヵ月後、内視鏡検査で直腸癌を認め、腹腔鏡補助下ハルトマン手術を施行した。過誤腫性ポリポーススを背景とする直腸癌pT2N0M0 stage Iと診断した。【考察】CCSは極めてまれな非遺伝性消化管ポリポースス症候群である。5~20%において消化管癌を併発するが、ポリポーススおよび介在粘膜の変化により悪性腫瘍の発見が難しいとされる。速やかにポリポーススの退縮を図った後、悪性腫瘍のスクリーニングが必要と考えられた。

27. Evans 症候群と多発脳神経麻痺を随伴した末梢性 T 細胞リンパ腫の一例

吉本 貴志 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
吉本 貴志, 住谷 龍平, 堀 太貴, 村井 純平,
川田 知代, 宇高 憲吾, 原田 武志, 藤井 志朗,
中村 信元, 賀川久美子, 安倍 正博 (同 血液内科)
三木 浩和, 安倍 正博 (同 輸血・細胞治療部)
上原 久典 (同 病理部)

症例は64歳女性。X-1年夏頃から倦怠感と夜間の微熱があり、X年3月下旬から四肢に点状出血と紫斑を生じ近医より紹介された。2回の妊娠出産歴と8ヵ月で7kgの体重減少あり。血液検査ではWBC 4,400/ μ L, Hb 6.5 g/dl, 網赤血球96,700/ μ L, 血小板<1,000/ μ L, LDH 346 U/L, ハプトグロビン検出感度以下, 尿中ウロビリノゲン(2+)で、直接Coombs(-), であったが、溶血性貧血と免疫性血小板減少の合併(Evans症候群)と考えられた。単純CTで右腋窩リンパ節は3cm大に腫大し、脾腫と多発腹腔内リンパ節腫大も認め、sIL-2R 8,487U/mlと高値で、悪性リンパ腫に合併した免疫病態が疑わ

れた。入院翌日、左動眼神経麻痺と両側顔面神経麻痺を生じ、脳CT、造影MRIでは出血や腫瘤などは指摘できず、腫瘍随伴症状と判断した。血小板は輸血不応（後に抗HLA抗体存在が判明）で、ステロイドパルス療法、IVIG後にPSL 1 mg/kg/dayの継続で血小板数は徐々に回復し、脳神経症状も部分的に軽快した。4月下旬、血小板回復後に右腋窩リンパ節生検を施行、末梢性T細胞リンパ腫と診断し、化学療法を施行中である。本症例は血小板輸血不応の免疫性血小板減少をPSLで部分的に改善させることにより、生検術が可能となり悪性リンパ腫の診断に至ることができた。悪性リンパ腫は種々の随伴症状により診断が困難な場合があり、本症例の様に多彩な症状を呈する場合、背景疾患に悪性リンパ腫を想起し慎重に鑑別することが重要である。

28. 肺癌と鑑別が困難であった肺放線菌の1切除例

大野 卓也（徳島県立中央病院医学教育センター）
大野 卓也，山田 亮，太田 昇吾，藤木 和也，
住友 弘幸，小原 史衣，森 勇人，松下 健太，
四方 祐子，川下陽一郎，近清 素也，東島 潤，
大村 健史，広瀬 敏幸，倉立 真志，八木 淑之
（同 外科）

症例は60代女性。2ヵ月ほど少量の痰があり、その後淡い血痰が出現した。健診の胸部レントゲンで右中肺野の空洞性病変を指摘され近医受診し、CTで右肺下葉に空洞性病変を認めたため、精査加療目的に当院紹介受診となった。CTで14mm大の空洞性病変を認め、PET-CTで同部位にSUVmax1.8の集積を認めた。肺癌、肺真菌症を疑い、経気管支肺生検施行したが、明らかな悪性所見は認めず、診断には至らなかった。肺癌の可能性も否定できず、手術による診断を希望されたため、胸腔鏡下右肺下葉部分切除術を施行した。臓側胸膜に白色変化があり、一部腫瘍の露出を認めた。割を入れると膿汁の流出を認めた。迅速病理所見は炎症に伴う反応性の変化のみであり、明らかな悪性所見は認めなかったため、感染性病変と判断し、部分切除のみで終了した。術後は経過良好で第6病日に退院となった。病理所見は空洞周囲に好中球やリンパ球の浸潤、線維化を認め、術中採取した膿汁の培養で *Actinomyces israelii* が検出されたため、肺放線菌症と診断した。肺放線菌症は経気管支肺生検で診断が難しく、肺癌との鑑別が困難な場合がある。本症例

も経気管支肺生検で診断がつかず、肺癌の可能性が否定できなかったため、切除を行った。空洞性病変を伴う腫瘤影の場合は肺放線菌症も鑑別の一つになると思われた。

29. 血液培養で *Helicobacter cinaedi* を同定した排液培養陰性腹膜透析関連腹膜炎の一例

岸田 盛吾（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
岸田 盛吾，田蒔 昌憲，稲垣 太造，湊 将典，
岸 史，岸 誠司，村上 太一，安部 秀斉，
長井幸二郎（同 腎臓内科）

【背景】腹膜透析（PD）関連腹膜炎におけるPD排液培養検査による起因菌同定と感受性検査は適切な治療に有用であるが、しばしば培養陰性腹膜炎を経験する。今回、PD排液培養陰性で血液培養によって起因菌（*Helicobacter cinaedi*; *H. cinaedi*）を推定できた一例を経験した。

【症例】61歳男性。PD歴9年。排液混濁と上腹部痛のため救急外来を受診した。自覚症状と排液細胞数上昇（737個/μl）からPD腹膜炎と診断し、抗菌薬（CEZ+CAZ）の腹腔内投与にて速やかに排液中細胞数が減少した。PD排液培養陰性であったが、第9病日に入院時血液培養から *H. cinaedi* を検出し、腹膜炎の起因菌と推定した。連続21日間の抗菌薬投与にて軽快退院したが、翌月PD排液培養陰性の再燃性腹膜炎を発症した。本人の強い希望でPDカテーテルを抜去せずに同様の抗菌薬治療にて軽快し、その後の再発はない。

【考察】国際腹膜透析学会の腹膜炎に関する勧告において、血液培養は“通常必要としない”が、本例では血液培養が起因菌推定に有効であった。*H. cinaedi* は遅発育性で再燃する菌血症を惹起し得るが、PD排液培養陽性や腹膜炎の報告例は珍しい。

【結語】PD関連腹膜炎では全例での血液培養を考慮すべきである。排液培養陰性腹膜炎患者では *H. cinaedi* 感染を見逃されている可能性がある。

30. 母体への陣痛抑制剤投与による新生児高カリウム血症

田中 真波（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
須賀 健一，大隅 敬太，中川 竜二（同 周産母子センター NICU）

庄野 実希, 香美 祥二 (同 小児科)

【症例】切迫早産のため妊娠29週から塩酸リトドリンの点滴を継続されたが、36週3日に抑制困難のため緊急C/Sがなされた。生後28時間に心停止をきたし搬送された。心室頻拍を呈し、K 8.7 mEq/lと高値で、グルコン酸カルシウム静注で洞調律に復した。塩酸リトドリン中止後のリバウンド高K血症と考えた。ARDSと重度の遷延性肺高血圧を呈し、HFO管理とiNOを開始した。換気不全のため日齢97に死亡した。

【臨床研究】1999年～2018年に入院した先天奇形症候群を除く早産児1483例のうち66例が高K血症 (K>6.0 mEq/l) を呈した。在胎週数 27.8 ± 0.5 , 出生体重 1158 ± 79 g, 塩酸リトドリン+MgSO₄ 19例 (RR 11.4, 95%CI; 6.84-18.4), 塩酸リトドリン単独9例 (RR 2.12, 95%CI 1.04-4.24), MgSO₄単独2例 (RR 0.42, 95%CI 0.11-1.53), 投与なし34例であった。高K血症発症は生後 31 ± 7.1 時間で、最高K値は 7.4 ± 0.1 mEq/lであり、心電図変化は5例に認められた。死亡19例 (RR 6.4, 95%CI 4.02-9.72), 神経学的後遺症11例 (RR 3.7, 95%CI 2.07-6.34) と予後不良であった。

【結語】母体に子宮収縮抑制剤が投与された児では、高K血症のリスクがあり、重篤な転帰をとる可能性があり注意が必要である。

31. フェノバルビタールの早産児での減黄効果

伊藤 達宏 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
須賀 健一, 中川 竜二 (同 周産母子センターNICU)
伊藤 達宏, 大隅 敬太, 香美 祥二 (同 小児科)

【背景】早産児の慢性ビリルビン脳症は、生後2～4週の高ビリルビン血症がリスクとなり、アテトーゼ型脳性麻痺を残す。従来広く用いられてきた村田・井村の光線基準よりも低い血清T-Bil (STB) でも発症しうる。一方、フェノバルビタール (PB) は新生児の鎮静や痙攣で使用される薬剤であり、ビリルビン代謝を促進することが知られている。

【目的】鎮静目的に使用されたPBの早産児での減黄効果について後方視的に検討する。

【方法】2011年～2018年の8年間に当院NICUに入院した在胎32週未満の早産児を対象として、生後6日以内にPBを開始した群と、非PB投与群で、STB値の推移

を検討した。生後4週未満の死亡、PB単回投与、7日目を以降にPBを開始した症例は除外した。

【結果】PB群49例、非PB群108例で、在胎週数と出生体重など患者背景に差はなかった。PB投与期間は 41.5 ± 5.6 日間であった。生後1週ではPB群STB 5.3 ± 0.4 mg/dl, 非PB群STB 6.1 ± 0.3 mg/dl (P=0.12) と有意な差はなかったが、生後2週でPB群 4.3 ± 0.5 mg/dl, 非PB群 7.7 ± 0.3 mg/dl, 生後4週でPB群 1.7 ± 0.3 mg/dl, 非PB群 5.7 ± 0.5 mg/dl (P<0.0001) と有意に低くなった。生後2週目以後にPB群では光線基準を超えた症例はいなかったが、非PB群では光線基準以上7例、交換輸血基準以上3例見られた (P=0.03)。

【考察】非PB群で2例に慢性ビリルビン脳症がみられ、慢性期での高STB血症を呈していた。1例は交換輸血基準を超えていなかった。PB投与は2週目以降のSTBは低くなるため慢性ビリルビン脳症の予防に有用である可能性があり、前向き臨床試験を予定している。

32. 迅速な対応により救命し得た術後対側急性硬膜外血腫増大の1例

佐原 和真 (徳島県立中央病院医学教育センター)
庄野 健児, 亘 雄也, 田村 哲也, 高瀬 憲作,
新野 清人 (同 脳神経外科)

【背景】減圧開頭術後の対側血腫増大の発生率は2.8-7.4%と報告され、予後不良である。今回、われわれは減圧開頭術後に対側の急性硬膜外血腫が増大したものの、迅速な対応により救命し得た1例を経験したので報告する。

【症例】21歳、男性。主訴は意識障害。自転車で走行中、軽自動車にはねられ受傷。右前頭部を電柱で殴打し、当院搬送となった。当院到着時、GCS E3V4M6、瞳孔左右差なく4 mm大、指示動作可能であった。頭部CTにて、右側頭骨線状骨折を伴うごく少量の急性硬膜外血腫を、左前頭葉には脳挫傷、外傷性くも膜下出血、少量の急性硬膜下血腫を認めた。この時点では脳ヘルニア徴候は認めず、保存的治療を開始した。2時間後、意識レベルの低下を認め、CTをフォローしたところ、左前頭葉の脳挫傷が増大して血腫を形成していた。今後の更なる血腫増大が予想されたため、緊急で開頭血腫除去術と外減圧術を施行した。血腫除去直後に脳の膨隆を認め、瞳孔は右8 mm/左2 mmと著明な瞳孔不同が認められた。

対側の急性硬膜外血腫増大を考慮し、術直後にCTを撮像したところ、予想通り右側硬膜外血腫の増大が認められたため、ただちに右の緊急開頭血腫除去術を施行した。術後、瞳孔不同は改善し、右2mm/左2mmとなった。その後、軽度の右不全麻痺を生じたものの、経過良好にてリハビリ転院となった。

【結語】減圧開頭術後に対側の血腫が増大する症例は比較的まれであり、若干の文献的考察を加えて報告する。

33. 房室ブロックの予防に順行性速伝導路と順行性遅伝導路のマッピングが有用であった順行性速伝導路の下方偏位を伴う遅速型房室結節リエントリー性頻拍の1例

井口 裕貴, 飛梅 威 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

飛梅 威, 松本 和久, 坂東左知子, 松浦 朋美, 添木 武, 志村 拓哉, 高橋 智子, 谷 彰浩, 藤本 裕, 大櫛祐一郎, 敷藤久美子, 高橋 智紀, 上野 理絵, 門田 宗之, 川端 豊, 坂東 美佳, 山田 なお, 伊藤 浩敬, 伊勢 孝之, 楠瀬 賢也, 山口 浩司, 八木 秀介, 福田 大受, 山田 博胤, 若槻 哲三, 佐田 政隆 (同 循環器内科)

症例は、45歳 女性。主訴は動悸。小学生時より動悸を自覚。38歳時に近医にて発作時の心電図が記録され、発作性上室性頻拍と診断された。以後、発作時 Disopyramide 頓用にて経過観察されていたが、44歳頃より、発作頻度が増加し、持続時間も長くなったため、カテーテルアブレーション目的にて当院紹介となった。心臓電気生理学的検査にて頻拍を誘発した所、持続するものとしては jump up を伴い遅速型房室結節リエントリー性頻拍のみが誘発された。冠静脈洞入口部中間部～天井部レベルにて通電を行ったところ、通電中に頻拍が誘発されたが2:1房室伝導となっていたため通電を中止した。順行性速伝導路マッピング (St-V マッピング) と順行性遅伝導路マッピング (DSPC マッピング) を施行した所、順行性速伝導路は冠静脈洞入口部天井レベルに順行性遅伝導路は冠静脈洞入口部中間部レベルに存在し、7.2 mm と互いに近接していた。そのため、冠静脈洞入口部底部レベルより順行性遅伝導路に近づけるように通電を行ったところ、順行性遅伝導路部位から3.8 mm の所で施行した5回目の通電時に接合部調律を認め、以後は jump

up+0~1 echo となり頻拍は誘発不能となった。順行性速伝導路と順行性遅伝導路のマッピングが有用であった順行性速伝導路の下方偏位を伴う遅速型房室結節リエントリー性頻拍の1例を経験したので報告する。

34. 房室ブロックの進行に伴い明らかになり、恒久的ペースメーカー植込み術後のファーフィールドR波センシングへの関与が疑われた東枝心室間副伝導路の1例

木田 貴弘, 飛梅 威 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

飛梅 威, 松本 和久, 坂東左知子, 松浦 朋美, 添木 武, 志村 拓哉, 高橋 智子, 谷 彰浩, 藤本 裕, 大櫛祐一郎, 敷藤久美子, 高橋 智紀, 上野 理絵, 門田 宗之, 川端 豊, 坂東 美佳, 山田 なお, 伊藤 浩敬, 伊勢 孝之, 楠瀬 賢也, 山口 浩司, 八木 秀介, 福田 大受, 山田 博胤, 若槻 哲三, 佐田 政隆 (同 循環器内科)

症例は、50歳 男性。主訴は失神。33歳時に心房粗動に、そして34歳時にWPW症候群に対しカテーテルアブレーションを施行されているが、WPW症候群に対するカテーテルアブレーションは失敗に終わりΔ波が残存していた。以後、特に自覚症状なく経過していたが、4ヵ月前頃より2回の前失神症状を認めた後、今回失神を認めた。同日近医で施行されたホルター心電図にて自覚症状を伴う12.5秒の発作性房室ブロックを認めたため当院紹介。当院来院時の心電図では、PQ時間延長を伴ったΔ波を有する同型のQRS波形を示しており、また33歳時の心房粗動アブレーション時の心内電位図では、心房ペースング/心房粗動時とも体表面心電図上の心室波の立ち上がりに25 ms程度先行するHis東波が記録されていたことから、WPW症候群の原因は東枝心室間副伝導路 (Fasciculoventricular Mahaim fiber) であり、房室ブロックの進行に伴い、このような心電図所見を呈したと考えられた。その後、恒久的ペースメーカー植込み術を施行したが、ペースメーカーの不整脈記録にて心房頻拍エピソードを認めた。心内心電図を解析した所、I型/II型のファーフィールドR波センシングであり、東枝心室間副伝導路を介した房室弁輪周囲の早期興奮の関与が疑われた。東枝心室間副伝導路に伴い珍しい心電図所見を呈した1例を経験したので報告する。

35. 当院における過去10年間の外傷性小児骨折についての検討

秋本 雄祐 (徳島県立中央病院医学教育センター)
濱口 隼人, 岩瀬 讓志, 宮城 亮, 小坂 浩史,
江川 洋史 (同 整形外科)

【はじめに】当院は460床の病床を有し、ドクターヘリを有する三次救急病院であり、小児外傷患者も多数受け入れている。今回われわれは、当院における外傷性小児骨折の動向を知るために、実態調査を行ったのでここに報告する。【対象と方法】2009年4月から2019年4月の間、当院へ搬送・受診され骨折と診断された0歳から15歳までの患児のうち、顔面骨折を除外した268例313骨折を対象とした。年齢、性別、受傷月、受傷側、受傷部位について調査を行った。【結果】平均年齢は8.9歳(1-15歳)、最多は12歳における30例であり、次いで6歳における28例であった。性差は男:女=7:3(男児185例, 女児83例)と男児に多くみられた。受傷月は最多が5月における36例であり、最小が1月における15例であった。受傷側は左150例, 右151例, 骨盤・椎骨は12例であった。受傷部位は上肢237例(75.7%), 下肢64例(20.5%), 骨盤10例(3.2%), 椎骨2例(0.6%)であった。上肢では上腕骨, 前腕骨の順で多く, 下肢では下腿骨, 大腿骨の順が多かった。【考察】10年間の調査で明らかな症例数の増加や1年間あたりの症例数に大きな変化はなかった。上肢骨折が多数を占め, 諸家の報告と同様の傾向であった。好発する月や受傷機転にも傾向があり, 本結果を参考に安全性や危険性について啓蒙できる可能性がある。

36. 当院での薬剤コーティングバルーン(DCB)の治療成績

佐藤 裕紀 (徳島県立中央病院医学教育センター)
仁木 敏之, 飯間 努, 川田 篤志, 岡田 歩,
山本 浩史, 藤永 裕之 (同 循環器内科)

【背景および目的】薬剤コーティングバルーン(DCB)は冠動脈インターベンション(PCI)時のステント再狭窄や小血管病変の治療に対して有効性が高いとされる。今回当院におけるステント再狭窄もしくは小血管病変に対してDCBを施行した症例での治療成績を検討した。

【対象と方法】2014年5月から2018年9月までにステン

ト再狭窄もしくは小血管病変に対してDCBを施行し、6から9ヵ月後(平均 8.6 ± 3.1)に確認造影が行うことができた患者連続96例(ステント再狭窄71例, 小血管25例)を対象とした。確認造影時の% diameter stenosis (DS), late loss, 再狭窄率(%DSが51%以上)および標的病変血行再建(TLR)率を検討した。

【結果】1) %DSは 31.9 ± 21.5 , late lossは 0.17 ± 0.59 であった。2) 再狭窄率は18.8% (18/96), TLR率は11.5% (11/96)であった。

【総括】ステント再狭窄もしくは小血管病変でのPCIにおいてDCBを用いた治療は有効性が高いと考えられた。

37. 経皮的ラジオ波焼灼療法後に穿刺経路胸壁播種をきたした1例

今川 祥子 (徳島県立中央病院医学教育センター)
今川 祥子, 山田 亮, 太田 昇吾, 藤木 和也,
小原 史衣, 住友 弘幸, 森 勇人, 松下 健太,
四方 祐子, 川下陽一郎, 近清 素也, 東島 潤,
大村 健史, 広瀬 敏幸, 倉立 真志, 八木 淑之
(同 外科)
柴田 啓志 (同 消化器内科)

症例は80代, 男性。慢性C型肝炎, 肝硬変, 肝細胞癌の既往があり, 肝細胞癌に対して2008年より肝動脈塞栓術, 2009年より経皮的ラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation: 以後RFAとする)を繰り返し施行されていた。2015年7月にS4の肝部分切除術を施行されている。2019年3月, 造影CT検査で右第9肋間中腋窩線上に造影効果を伴う, 2.8cm大の腫瘤性病変を認めた。腫瘤は体表から触知可能であり, 可動性は不良であった。腫瘍マーカーはPIVKA-IIが2018年9月より上昇傾向にあった。腫瘍は, 直近の2018年6月に肝S6に対して施行されたRFAの穿刺ルートに一致しており, 穿刺経路胸壁播種と考えた。次第に労作時の疼痛と違和感の増強, 腫瘤の増大を認め, 2019年5月に胸壁腫瘤摘出術+右第10肋骨・壁側胸膜合併切除術を施行した。画像上, 横隔膜, 肝臓への浸潤が疑われたが, 術中所見では浸潤は認めなかった。RFA後の穿刺経路播種は0-12.5%という報告があり, 施行後の穿刺部位の注意深い観察が重要であると考えられる。胸壁播種後の治療については確立したものはないが, 局所再発では外科的切除が有効であったと

いう報告が散見され、できるだけ早期の切除が望ましいと考える。

38. 問診と口腔内の観察によって診断に至った歯科金属アレルギーによる皮疹の一例

多田 航生（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

大倉 佳宏，谷 憲治（同 総合診療部）

近藤 啓介，鈴記 好博，山口 治隆（徳島大学大学院医歯薬学研究部総合診療医学分野）

成谷 美緒，細木 眞紀，松香 芳三（同 顎機能咬合再建学分野）

伊田百美杏（徳島大学病院歯科）

【症例】75歳男性【主訴】慢性痒疹【職歴】自動車工場（金属との接触あり）【現病歴】20年前より皮膚の掻痒感があり，慢性痒疹として加療を受けていた。当初は頭皮や手掌に地図上の皮疹がみられ，掻痒感を伴い，気温差で増強した。さまざまな皮膚科を転々として診療を受けていたが，症状の程度や頻度は周期を持ちながら徐々に増悪し，範囲も広がっていった。2015年，職場で使用する金属によるアレルギーの精査目的で実施したパッチテストでスズが陽性であったが，皮疹は仕事で増悪する

傾向がなかったため金属の関与は乏しいと判断された。2018年11月，皮疹の増悪にて皮膚科に入院し外用薬と光治療を受けるも効果は限定的であった。薬剤性皮疹も疑われ，薬剤を変更されたが改善はみられなかった。皮膚生検では皮膚リンパ腫などの悪性所見はみられなかった。2018年12月，皮疹の原因精査のため徳島大学病院総合診療部へ紹介となった。初診時に皮疹は，背部，胸部，大腿部，手を中心に散在性にみられ，掻痒感を伴っていた。血液検査ではIgE高値であったが，特異的IgEや膠原病関連自己抗体などは全て陰性であった。口腔内の診察で奥歯6本に金属修復物を認め，皮疹の出現が歯科処置を受けた以降であることから，歯科金属アレルギーによる皮疹を疑い，当院歯科を紹介した。歯科では試薬の種類を追加した再パッチテストを行い，スズが陽性，亜鉛及びコバルトが偽陽性となった。口腔内診査で陽性のスズを含有する修復物が2歯，偽陽性の亜鉛を含有する修復物が4歯認められたため，該当する修復物の除去と陽性金属を含まない材料への置換を行いながら，現在経過観察中である。【考察】歯科金属は広く普及しているため，再発を繰り返す原因不明の皮疹患者を診た際には歯科金属による金属アレルギーを考慮する必要がある。そのためには詳細な問診と口腔内診査は欠かせないものであると言える。

表紙写真コラム

【写真の説明】

キャピラリー電気泳動—質量分析計 (CE/MS)

メタボローム解析室は、栄養学棟の一角にあり、キャピラリー電気泳動—質量分析計 (CE/MS)、液体クロマトグラフィー—質量分析計 (LC/MS)、ガスクロマトグラフィー—質量分析計 (GC/MS) を備え、生体内のさまざまな代謝物を網羅的に解析するメタボローム研究を支援しています。写真は、その主力となっている CE/MS です。CE/MS では、キャピラリー電気泳動による短い分析時間と高い分離効率で極性を持つ低分子化合物を分離し、質量分析器により分子量および分子構造の情報を得ることができます。CE/MS を用いて細胞や組織中の代謝物、体液や尿中の代謝物などを網羅的に同定・定量することで、病態下での栄養素代謝異常の理解や疾患マーカーの探索などの研究に活用できます。

徳島大学医歯薬学研究部

総合研究支援センター先端医療研究部門 メタボローム解析室 竹谷 豊

四国医学雑誌総目次

第75巻 1号～6号（平成31年・令和元年）

SHIKOKU ACTA MEDICA CONTENTS

Vol. 75 No. 1～No. 6 (2019)

75巻1, 2号

目次

特集：健康長寿を目指して

巻頭言	安倍 正 博 竹 谷 豊	… 1
骨粗鬆症予防とビタミンD		
—第258回徳島医学会学術集会市民公開シンポジウムより—	津 川 尚 子	… 3
宇宙医学から健康長寿へ		
—第258回徳島医学会学術集会公開シンポジウム—	内 田 貴 之	… 11
脳卒中, 認知症にならないために	和 泉 唯 信, 山 本 伸 昭	… 17
COPD・肺がんにならないために	後 東 久 嗣 他	… 23

総説：教授就任記念講演

臨床医の内分泌代謝疾患研究：骨カルシウム代謝異常症を中心に	遠 藤 逸 朗	… 31
徳島大学脳神経外科の新展開	高 木 康 志	… 39
これからの医療における医療情報学の役割	廣 瀬 隼	… 45

原著：

がんの地域連携～かかりつけ医との役割分担に関する アンケート調査	鳥 羽 博 明 他	… 49
---	-----------	------

原著：第39回徳島医学会賞受賞論文

BMP4 regulates both podocyte injury and mesangial expansion in the diabetic nephropathy	藤 田 結 衣 他	… 55
--	-----------	------

原著：第21回若手奨励賞受賞論文

Small for gestational age 児の成長および神経学的発達の子後	竹 内 竣 亮 他	… 63
--	-----------	------

症例報告：第21回若手奨励賞受賞論文

症状発現から診断までに半年を要した ACTH 単独欠損症の一例	松 田 宙 也 他	… 69
--	-----------	------

学会記事：

第42回徳島医学会賞受賞者紹介	曾我部 正 弘 鶴 尾 美 穂	… 75
第21回若手奨励賞受賞者紹介	竹 内 竣 亮 志 村 拓 哉	
	松 田 宙 也	… 77
第258回徳島医学会学術集会（平成30年度冬期）		79

投稿規定

Vol. 75, No. 1, 2

Contents

Special Issue : To enjoy a long healthy life

M. Abe and Y. Taketani : Preface to the Special Issue.....	1
N. Tsugawa : Osteoporosis and Vitamin D	3
T. Uchida : The mechanism of skeletal muscle atrophy : finding from space experiment	11
Y. Izumi, and N. Yamamoto : For the prevention of stroke and dementia	17
H. Goto, et al. : Prevention of COPD and lung cancer	23

Reviews :

I. Endo : Basic and clinical research for Endocrine and Metabolic disorders by a clinician	31
Y. Takagi : New approach of Department of Neurosurgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University	39
J. Hirose : Role of medical informatics in future medical care	45

Originals :

H. Toba, et al. : Regional cooperation for cancer patients : A questionnaire clarifying the roles of community doctor	49
Y. Fujita, et al. : BMP4 regulates both podocyte injury and mesangial expansion in the diabetic nephropathy	55
S. Takeuchi, et al. : Prognosis of growth and neurological development in small for gestational age infants	63

Case report :

H. Matsuda, et al. : A case of isolated ACTH deficiency that required 6 months for the diagnosis from onset	69
--	----

75巻3, 4号

目次

原著：第42回徳島医学会賞受賞論文

糖尿病患者の在宅ケア向上をめざした徳島市糖尿病サポーター

(TCDS) 育成の試み ……………鶴尾美穂他… 97

症例報告：

長期間の多職種連携による離床により人工呼吸器からの離脱に成功した

acute respiratory distress syndrome (ARDS) の1症例……………中西信人他… 103

内視鏡手術支援ロボットの使用経験 ……………森下敦司他… 109

資料：

主成分分析による精神科病院に勤務する看護師・精神保健福祉士・

作業療法士のストレス志向の比較 ……片岡三佳, 谷岡哲也… 113

投稿規定

Vol. 75, No. 3, 4

Contents

Originals :

- M. Tsuruo, et al. : The Attempt to Develop the Tokushima City Certified Diabetes Supporter (TCDS) for the Advancement of the Quality of Home Medical Care for the Diabetic Patients 97

Case report :

- N. Nakanishi, et al. : Long-term mobilization by a multidisciplinary team liberated a case of an acute respiratory distress syndrome (ARDS) from prolonged mechanical ventilation 103
- A. Morishita, et al. : Robot-assisted endoscopic surgery experience 109

Material :

- M. Kataoka and T. Tanioka: A comparison of strengths-oriented attitude by Principal Component Analysis among nurses, psychiatric social workers, and occupational therapists in psychiatric hospitals 113

75巻5, 6号

目次

特集：新しい時代の医療を拓く－診断と治療法の最前線－

巻頭言	大塚 秀樹 香美 祥二	123
凍結療法の現状と展望	岩本 誠司 原田 雅史	125
ここまでわかるアルツハイマー病の画像診断	音見 暢一	131
神経難病とゲノム医療	瓦井 俊孝	137
先天性疾患とゲノム医療 —第259回徳島医学会学術集会市民公開シンポジウムより—	郷司 彩	143
遺伝性乳癌とゲノム医療について	森本 雅美	149

総説：教授就任記念講演

物理学と機械学習, そして医療	芳賀 昭弘	155
-----------------	-------	-----

原著：

ヒトNK様培養細胞 KHYG-1を用いたNK細胞機能の評価	安藝 健作	165
同種造血幹細胞移植後のHBV再活性化の単施設後方視的検討	大浦 雅博	171
高齢者看護学実習におけるオレム看護理論の活用による 看護学生の高齢患者の理解の実態	今井 芳枝	179
ケアロボットのもたらす法的問題点とその検討	辻上 佳輝	185
在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する 訪問看護師の困難感	森 美樹	191

原著：第43回医学会賞受賞論文

徳島県における小児在宅医療の現状と今後の医学教育に期待すること ～徳島大学小児医療研究会 (TUPS) を通じて見えてきたもの～	笠松 由華	201
---	-------	-----

原著：第22回若手奨励賞受賞論文

当院における過去10年間の外傷性小児骨折についての検討	秋本 雄祐	209
-----------------------------	-------	-----

症例報告：

上行弓部大動脈置換術後, 緊急に修復を要した肺ヘルニアの1症例	久保 尊子	215
臍帯血移植が奏効した治療抵抗性肝脾型T細胞リンパ腫の1例	藤井 志朗	221

症例報告：第21回若手奨励賞受賞論文

骨髄増殖性疾患に続発した慢性血栓栓性肺高血圧症の1例	志村 拓哉	227
----------------------------	-------	-----

症例報告：第22回若手奨励賞受賞論文

EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の再発に対してニボルマブが有効であった一例	山本 翔子	233
--	-------	-----

学会記事：

第43回徳島医学会賞受賞者紹介	柏原 秀也	239
	笠松 由華	240
第22回若手奨励賞受賞者紹介	秋本 雄祐	
	山本 翔子	241
第259回徳島医学会学術集会 (令和元年度夏期)		242

投稿規定

Vol. 75, No. 5, 6

Contents

Special Issue : Pioneering the medicine in a new era

H. Otsuka and S. Kagami : Preface to the Special Issue	123
S. Iwamoto and M. Harada : Current status and prospect of cryotherapy	125
Y. Otomi : Imaging examinations for dementia today	131
T. Kawarai : Intractable neurological diseases and Genome medicine	137
A. Goji : Genetics and Genomics of Congenital diseases	143
M. Morimoto, et al. : Hereditary breast cancer	149

Reviews :

A. Haga : Physics, Machine Learning, and Medicine	155
---	-----

Originals :

K. Aki, et al. : Evaluation of NK cell function using human NK-like cultured cell, KHYG-1	165
M. Oura, et al. : Retrospective single-center analysis of HBV reactivation in patients with hematological malignancies after allogenic hematopoietic stem cell transplantation	171
Y. Imai, et al. : The actual situation on how nursing students understand older patients using Orem's nursing theory in the Geriatric Nursing Training	179
Y. Tsujigami, et al. : Legal Issues Arising from Care Robots and its Examination	185
M. Mori, et al. : Visiting nurses' distress providing palliative care for patients with cancer at home supporting cancer who need at home	191
Y. Kasamatsu, et al. : The current status and issues of severely handicapped children who require constant medical care at home in local communities in Tokushima. How the young medical students would be interested in medical home care for pediatric patients?	201
Y. Akimoto, et al. : The epidemiology of pediatric fractures in our hospital over the past 10 years	209

Case report :

T. Kudo, et al. : A case of secondary lung hernia requiring emergency surgery	215
S. Fujii, et al. : Successful cord blood cell transplantation in a patient with refractory hepatosplenic T-cell lymphoma	221
T. Shimura, et al. : A Case of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Secondary to Myeloproliferative Disease	227
S. Yamamoto, et al. : A case of recurrent EGFR-mutant Non-Small Cell Lung Cancer successfully treated with Nivolumab	233

四国医学雑誌投稿規定

(2018年3月改訂)

本誌では、医学研究および医療に従事する医師および研究者からの原稿を広く募集いたします。

但し、コメディカルの方は医師、もしくは教官の指導が必要です。

投稿論文は専門家が査読し、その論文の採否は査読者の意見を参考にして編集委員会が決定します。原稿の種類としては以下のものを受け付けています。

1. 原著, 症例報告
2. 総説
3. 資料, 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: medical.journal.office@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、資料、その他の別を明記し、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

- ・調査・研究上の倫理的原則に則った発表でなければなりません。症例を提示する場合は個人が特定されないよう配慮してください。
- ・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。

《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
 2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al.: Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
- 著者多数

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., 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, 1,000円 + 税とします。
- ・ カラー印刷等, 特殊なものは, 実費が必要です。

著 作 権

- ・ 本誌掲載のすべての記事の著作権は「四国医学雑誌」に属します。

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 CD, もしくは USB メモリーにしてください。

3) 入力方法について

1. 文字は, 節や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. 日本語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。

Vol. 75, No. 5, 6

Contents

Special Issue : Pioneering the medicine in a new era

H. Otsuka and S. Kagami : Preface to the Special Issue	123
S. Iwamoto and M. Harada : Current status and prospect of cryotherapy	125
Y. Otomi : Imaging examinations for dementia today	131
T. Kawarai : Intractable neurological diseases and Genome medicine	137
A. Goji : Genetics and Genomics of Congenital diseases	143
M. Morimoto, et al. : Hereditary breast cancer	149

Reviews :

A. Haga : Physics, Machine Learning, and Medicine	155
---	-----

Originals :

K. Aki, et al. : Evaluation of NK cell function using human NK-like cultured cell, KHYG-1	165
M. Oura, et al. : Retrospective single-center analysis of HBV reactivation in patients with hematological malignancies after allogenic hematopoietic stem cell transplantation	171
Y. Imai, et al. : The actual situation on how nursing students understand older patients using Orem's nursing theory in the Geriatric Nursing Training	179
Y. Tsujigami, et al. : Legal Issues Arising from Care Robots and its Examination	185
M. Mori, et al. : Visiting nurses' distress providing palliative care for patients with cancer at home supporting cancer who need at home	191
Y. Kasamatsu, et al. : The current status and issues of severely handicapped children who require constant medical care at home in local communities in Tokushima. How the young medical students would be interested in medical home care for pediatric patients?	201
Y. Akimoto, et al. : The epidemiology of pediatric fractures in our hospital over the past 10 years	209

Case report :

T. Kudo, et al. : A case of secondary lung hernia requiring emergency surgery	215
S. Fujii, et al. : Successful cord blood cell transplantation in a patient with refractory hepatosplenic T-cell lymphoma	221
T. Shimura, et al. : A Case of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Secondary to Myeloproliferative Disease	227
S. Yamamoto, et al. : A case of recurrent EGFR-mutant Non-Small Cell Lung Cancer successfully treated with Nivolumab	233

75巻5, 6号 目次

特集：新しい時代の医療を拓く－診断と治療法の最前線－			
巻頭言	大塚 秀 樹	香美 祥 二	… 123
凍結療法の現状と展望	岩本 誠 司	原田 雅 史	… 125
ここまでわかるアルツハイマー病の画像診断	音見 暢 一	瓦井 俊 孝	… 131
神経難病とゲノム医療	瓦井 俊 孝		… 137
先天性疾患とゲノム医療			
一第259回徳島医学会学術集会市民公開シンポジウムより一	郷司 彩		… 143
遺伝性乳癌とゲノム医療について	森本 雅 美	他	… 149
総説：教授就任記念講演			
物理学と機械学習，そして医療	芳賀 昭 弘		… 155
原著：			
ヒトNK様培養細胞 KHYG-1を用いたNK細胞機能の評価	安藝 健 作	他	… 165
同種造血幹細胞移植後のHBV再活性化の単施設後方視的検討	大浦 雅 博	他	… 171
高齢者看護学実習におけるオレム看護理論の活用による			
看護学生の高齢患者の理解の実態	今井 芳 枝	他	… 179
ケアロボットのもたらす法的問題点とその検討	辻上 佳 輝	他	… 185
在宅で緩和ケアが必要ながん患者を支援する			
訪問看護師の困難感	森 美 樹	他	… 191
原著：第43回医学会賞受賞論文			
徳島県における小児在宅医療の現状と今後の医学教育に期待すること ～徳島大学小児医療研究会（TUPS）を通じて見えてきたもの～	笠松 由 華	他	… 201
原著：第22回若手奨励賞受賞論文			
当院における過去10年間の外傷性小児骨折についての検討	秋本 雄 祐	他	… 209
症例報告：			
上行弓部大動脈置換術後，緊急に修復を要した肺ヘルニアの1症例	久保 尊 子	他	… 215
臍帯血移植が奏効した治療抵抗性肝脾型T細胞リンパ腫の1例	藤井 志 朗	他	… 221
症例報告：第21回若手奨励賞受賞論文			
骨髄増殖性疾患に続発した慢性血栓栓性肺高血圧症の1例	志村 拓 哉	他	… 227
症例報告：第22回若手奨励賞受賞論文			
EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の再発に対してニボルマブが有効であった一例	山本 翔 子	他	… 233
学会記事：			
第43回徳島医学会賞受賞者紹介	柏原 秀 也	… 239	
	笠松 由 華	… 240	
第22回若手奨励賞受賞者紹介	秋本 雄 祐	… 241	
	山本 翔 子	… 241	
第259回徳島医学会学術集会（令和元年度夏期）			… 242

投稿規定