

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

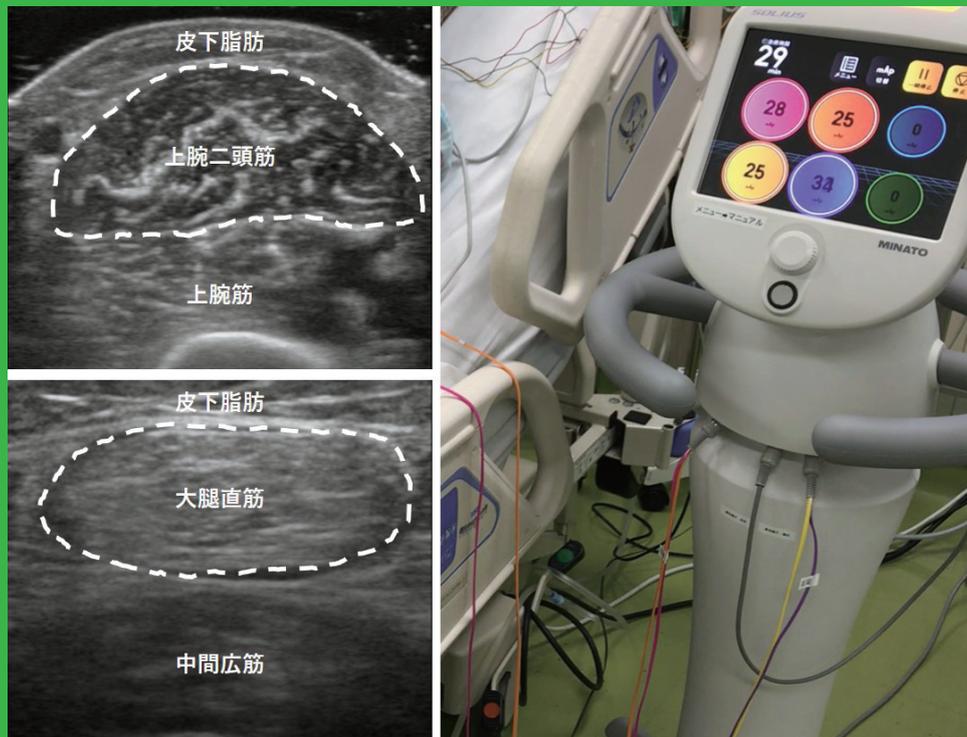
四国医学雑誌

第76巻 第1,2号 (令和2年4月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 76, No. 1,2 (April 25, 2020)

特集：最先端医療を支える病理学



徳島医学会

Tokushima Medical Association
Tokushima, Japan

四国医学雑誌

編集委員長： 橋 本 一 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
秦 広 樹

発行元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Ichiro HASHIMOTO

Editors : Kokichi ARISAWA Masato UTSUNOMIYA
Hiroyoshi SEI Hiroshi SAKAUE
Masahito TOMOTAKE Hiroki HATA
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 最先端医療を支える病理学

【巻頭言】

常山 幸一 (徳島大学医歯薬学研究部疾患病理学分野)

島田 光生 (徳島大学医歯薬学研究部消化器・移植外科学分野)

近年の医療の進歩はめざましく、外科領域においては新たな手術器具の開発やCT・MRIによる画像診断精度の向上だけでなく、標的臓器とその周囲血管などの3D-CT画像を用いた手術支援(術前シミュレーション・術中ナビゲーション)や腹腔鏡手術の導入など、がんを中心とした外科手術が、これまで以上に安全かつ低侵襲で行われるようになってきました。しかしながら、外科手術における臓器切除範囲の決定は術中の病理診断で確認する必要があります。さらに摘出臓器の最終診断や臓器切除範囲の妥当性の確認にも、術後の病理診断が必須となっています。つまり外科分野と病理学分野は、病気の診断・治療、さらには研究においても、ともに歩んできており、最先端医療がどれだけ進歩しても、病理学が重要な位置を占めていることに変わりはありません。

病理診断とは、基本的に病変部の組織や細胞から標本作製し、その細胞・組織形態を顕微鏡で観察することですが、従来の形態学による病理診断に加えて分子生物学的手法を取り入れた分子病理診断がめざましく進歩しているのが現状です。最近の分子病理診断は、がん遺伝子やがん抑制遺伝子などの免疫染色にとどまらず、がんゲノムパネル検査やリキッドバイオプシー検査などががんゲノム医療における新しい技術が導入されており、これらの大量な情報を処理するための人工知能(Artificial intelligence: AI)を応用した研究や、通信ネットワークを用いた遠隔病理診断の試みも現在進行中です。このように医療の発展とともに病理学を取り巻く環境も大きく変化していく中で、第260回徳島医学会学術集会では、担当教室の疾患病理学分野と消化器・移植外科学分野で「最先端医療を支える病理学」というテーマで、市民公開シンポジウムを企画させていただきました。

まず第260回徳島医学会学術集会において、脊椎関節機能再建外科学分野・松浦哲也教授、地域循環器内科学分野・山田博胤教授の両名から教授就任記念講演をいた

だき、一般演題では基礎系14演題、臨床系15演題、若手20演題の計49演題と、例年より多いご発表をしていただきました。また第43回徳島医学会賞受賞記念講演として、消化器・移植外科・柏原秀也先生からは非アルコール性脂肪肝炎に対する新たな外科治療の開発に関するご講演、医療法人かさまつ在宅クリニック・笠松由華先生からは小児在宅医療の現状と今後の医学教育に期待することに関するご講演をいただき、本学術集会を盛況に終えることができました。この場を借りまして、ご講演・ご発表いただいた先生方に感謝申し上げます。

市民公開シンポジウムには、専門的な内容にもかかわらず、多くの市民の方が会場にお集まりになり、外科系2名、病理系4名の講師の先生にそれぞれの専門分野についてご講演いただきました。まず外科医の立場として、消化器・移植外科の柏原秀也先生から「消化管最新手術における病理の役割」として、最新の腹腔鏡手術と病理診断支援の重要性についてご紹介いただきました。特に最近保険収載されたロボット手術は、7つの関節可動域を有するロボットアームや3D画像による手術部位の立体的な解剖把握により、通常の腹腔鏡手術より精密な手術が可能となったことをご教示いただきました。さらに胃がん手術では、胃切除断端の術中迅速病理診断の重要性や、術中リンパ節転移診断が胃切除範囲の縮小に貢献できる可能性について強調されていました。消化器・移植外科の齋藤裕先生からは、「肝胆膵外科の最先端」として、肝切除における術前3Dシミュレーション画像の有効性だけでなく、Virtual Reality (VR)/Augmented Reality (AR)/Mixed Reality (MR) 技術を応用した新たな手術支援システム構築の取り組みについてご紹介いただきました。特に3D-CTデータをHoloeyes XR system®によりHologramを作成し、Head mount displayのVIVE®による標的臓器内没入体験や、Hololens®による術中AR/MRによるリアルタイムナビゲーションが肝胆膵手術の安全

性・精度向上に有用であることをご説明していただきました。また肝門部胆管癌手術では、胆管切除ラインが術中病理診断により決定されることや、Hybrid手術室での術中3D胆道造影から作成した胆管Hologramにより、胆管切離ラインが術中リアルタイムに同定でき、より確実な根治手術が可能となることをご教示いただきました。両講演ともに最新の外科手術の進歩が病理診断の支援により成り立っているという内容でした。

引き続き病理医の立場から、まず病理部・坂東良美教授から「医療を支える病理診断」として一般的な病理診断の実際についてご紹介いただきました。通常の医療として乳癌個別化医療がホルモン受容体や上皮成長因子受容体の病理診断により分類されていることや、最近注目されている免疫チェックポイント阻害剤の適応決定のために、腫瘍浸潤免疫細胞のPD-L1発現を判定していることなど、わかりやすく説明していただきました。さらに遺伝子異常の情報にもとづいたがんゲノム医療において、病理標本を用いたがんゲノムパネル検査が病理医の指示のもとに行われており、日常的な病理診断とがんゲノム診断が密接に関係していることもご教示いただきました。次いで病理部・上原久典教授から「病理遠隔診断（テレパソロジー）の現状と展望」というタイトルで、徳島県における病理遠隔診断ネットワーク構築事業の取り組みについてご紹介いただきました。徳島県では病理医不足が深刻な問題となっており、一人病理医や病理医不在の遠隔地の病院でも病理デジタル画像（Pathology Whole Slide Imaging：P-WSI）を作成し、専用ネットワーク経由で徳島大学病院に送付することで、診断支援が可能となることや、実際に運用に参加している病院ネットワークについてご教示いただきました。またネットワークで得られた病理画像の一部を日本病理学会のAI診断システム開発に役立てているとのことでした。さらに疾

患病理学分野・常山幸一教授からは最新の病理診断研究の現状と展望について「AIと分子病理学の新展開」のタイトルでご講演いただきました。次世代シーケンサーの病理診断への応用や遺伝子パネル検査の導入、血液などによるリキッドバイオプシーなど新しい技術が病理診断に次々に取り入れられる現状において、大量の情報を適切に病理診断に反映させるためにAIの診断技術の開発研究が進められていることを詳しく解説していただくとともに、疾患病理学分野で取り組んでいるリキッドバイオプシーへの迅速質量分析（PESI-MS）の応用とAIを用いた尿細胞診についてもご紹介いただきました。最後に基調講演として慶應大学医学部病理学・坂元亨宇教授から「病理医の目・分子の目・ITの目で難治がんに挑戦する」というタイトルでご講演いただきました。特に肝細胞がんと膵がんのような難治性がんにおいて、がんの成り立ちや仕組みとともに難治性である理由についての病理学的特徴を詳しく解説していただき、それらの病理情報の実際の診療への応用について、現状と今後の展望をご教示いただき、本市民公開講座をしめくくっていただきました。

いずれのご講演も「最先端医療を支える病理学」のテーマにもとづいたハイレベルでメッセージ性の高い内容となっております。最先端医療の開発、技術革新が進む中、病理学を取り巻く環境も大きく変化しています。本シンポジウムが、その最先端医療と病理学との関係をあらためて理解するための一助となれば幸いです。最後になりましたが、第260回徳島医学会学術集会および公開シンポジウム開催において、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先生方、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申し上げます。

特 集：最先端医療を支える病理学

消化管最新外科手術における病理の役割

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, 武原 悠花子

徳島大学消化器・移植外科

(令和2年3月10日受付) (令和2年3月13日受理)

はじめに

消化管の中でもがんの発生率が高いのが胃と大腸である。わが国における最新のがん統計(2014年)によると、胃がんの罹患数は第2位、大腸がんの罹患数は第1位となっている。胃がんは欧米人に比べて昔から日本人に多いとされ、大腸がんは日本でも年々増加の一途をたどっており、消化管がんは日本人に関係の深いがんと言える。

近年、医療技術の進歩により消化管がんに対する外科手術は格段に発展してきている。従来の「おなかを切る手術」である開腹手術に比べると「テレビカメラでおなかの中を見ながら行う手術」である腹腔鏡手術は、傷を非常に小さくできるため術後の痛みが少なく、また拡大して見ることができるため、手術中の出血量を格段に減少させ、非常に患者に優しい手術と言える。さらに2018年4月よりロボット支援手術が胃がん、直腸がん保険適応となった。ロボットアームは人間の関節よりはるかによく動く7つの関節可動域をもち、またカメラは3D画像のため、患部を立体的に捉え、拡大して見ることができる。これらロボットアームとカメラを自在に操作することで、より精度が高く細かい作業が可能となり、非常に小さい切開で精緻な手術を行うことが可能となった。

このように急速に発展を遂げている消化管手術のなかで、根治性を損なうことなく、より低侵襲な医療を患者さんに提供するため、病理の役割は非常に重要である。今回は胃がん・直腸がんにおけるロボット支援手術の現状と消化管最新外科手術における病理の役割について述べる。

ロボット支援手術

胃がん・直腸がんに対する腹腔鏡手術は、内視鏡外科

学会のアンケートでも年々、その手術件数は増加している。胃がん・直腸がん手術において、患者への身体的負担を減らすために、腹腔鏡手術がますます普及し、早期がんはもとより最近では進行がんに対しても安全に施行できるようになってきている。しかしながら、この腹腔鏡手術にも操作性において欠点があり、その操作性を克服する手術法としてロボット支援手術が開発され、近年発展してきた。ロボット支援手術では、直線的な操作に限定される腹腔鏡手術と異なり、人間の手のような多関節を有するロボットアームを用いるため、操作性が格段に向上している。また、高性能内視鏡による3次元画像やアームの手振れ防止機能も有しているため、より安全で確実な手術につながることを期待されている(図1 a, b)。

2008年、宇山らがDaVinci Sを用いたロボット支援手術を開始し¹⁾、胃がんのロボット支援手術は通常の腹腔鏡手術に比べ、術後の合併症が少ないことが報告され^{2,3)}、2018年4月、胃がん・直腸がんに対する手術術式が保険収載された。



図1 a. 従来の腹腔鏡手術とロボット支援手術における画像の違い



図1b. 従来の腹腔鏡手術とロボット支援手術における鉗子の違い

胃がんに対するロボット支援手術

ロボット支援手術には、手の動きと鉗子の動きを調整することのできる scaling 機能や、術者の手の震えを除去する filtering 機能があるが、このような特徴は、胃がん手術の際のリンパ節郭清に要求される繊細な操作を行う際に特に有用と考えられる。実際、ロボット支援胃切除術は従来型の腹腔鏡下胃切除術よりも手術時間は長くかかるが、合併症が少なかったと報告されている⁴⁾。また、出血量が少なく、従来型手術と同程度のリンパ節郭清が可能とも報告されている⁵⁾。長期成績についても従来型手術と同等であったと報告されている⁶⁾。このように、早期胃がんのような郭清度の低い手術には、ロボット支援手術の利点は見出しにくいですが、進行胃がんのような郭清度の高い手術には、ロボット支援手術はより有用である可能性がある。

直腸がんに対するロボット支援手術

ロボット支援手術は3Dシステムや多関節機能付き鉗子、カメラの安定性などにより、直腸における腹腔鏡手術の限界を克服する可能性を秘めており、いくつかの小規模非無作為化試験ではその安全性や有効性が支持された^{7,8)}。メタ解析では従来の腹腔鏡手術に比べ、患者の短期的な転帰や病理結果における優越性は示せず、手術時間がより長くかかることが指摘されているが、同時に開腹手術への移行が減少したとしている^{9,10)}。非無作為化試験ではあるが、排尿機能や性機能の温存に優れているとの報告がなされている^{11,12)}。これらのことから、直腸

がんにおけるロボット支援手術は国際的に普及したが、安全性や有効性に関するデータはまだ限定的であり十分であるとは言えない。2009年英国において、当時のロボットシステムの限定的な採用を拡大すべく、多国間多施設無作為化臨床試験である Robotic vs. Laparoscopic Resection for Rectal Cancer (ROLARR) 試験が開始された¹³⁾。この試験では、腹腔鏡手術とロボット支援手術を比較したものの、開腹移行率およびcircumferential resection margin 陽性(CRM+)、術中/術後合併症、6ヵ月後のQOLに統計学的な差は認められなかった。本検討における手術は、腹腔鏡手術においては十分な経験のある術者によるものであったが、ロボット支援手術においてはさまざまな段階にある術者が行っていた。

このように、ロボット支援手術は今後急速に普及していくことが予想されるが、本邦における無作為化比較試験の報告はなく、短期・長期成績に関してのエビデンスは明らかではない。今後は、ロボット支援手術の安全な普及のための体制の確立、およびエビデンスの構築が必要である。

ロボット支援胃がん手術における術中迅速病理診断

胃がんに対する根治手術では、切除断端にがん浸潤を認めない胃切除術が必須である。近年術前の内視鏡診断が向上したが、2～9%に胃切除後切除断端陽性例が存在すると報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。また、切除断端陽性例は陰性例と比較し、予後不良と報告されている¹⁵⁾。一方で、胃切除においては根治性を担保した状態で、可能な限り残胃を残さなければ術後のQOLが著しく損なわれてしまう。例えば、胃全摘を行った場合、術後1年で平均18%体重が減少してしまうが、残胃が30%となる幽門側胃切除の場合、術後1年の体重減少が9%まで抑えることが可能とされている。さらに残胃が20%しか残らない亜全摘の場合でも術後1年の体重減少が11%となり、なるべく胃を残すということが術後のQOLに繋がると言える。このように、胃がん手術においては根治性を担保しつつ残胃を可能な限り温存するため、当科ではほぼ全例に切除断端の術中迅速病理診断を施行している。

図2aの症例では、胃角部前壁と胃体中部小弯に2つ胃がんが指摘された。胃体中部の病変は噴門から5cmの距離であったため、幽門側胃切除を行うべく、術前に上部消化管内視鏡検査を行い、胃体中部の病変口側にクリップを施しマーキングを行った。同症例に対してはロボッ

ト支援幽門側胃切除を予定したが、そのメリットの一つとしては、ロボット支援手術の画像と内視鏡画像をリアルタイムで同時に、さらに一画面で見ることができるため、正確な切離ラインを決定できる点である（図2b）。術中はあらかじめ施しておいたクリップを目印に口側の胃切離を行った後、同部位の断端を迅速病理診断に提出し、陰性を確認した。本症例では無事に胃が残り、Billroth I法にて再建を行うことが可能となった。

ロボット支援リンパ節ナビゲーション手術

がん原発巣からのリンパ流を直接受けるリンパ節をセンチネルリンパ節（SN）と呼ぶ。早期胃がん患者に対

しては、インドシアニングリーン（ICG）を用いて同定されたリンパ節をSNとみなし、このリンパ節の術中迅速病理診断でリンパ節転移が陰性と判断された場合に限り、リンパ節郭清範囲を縮小するとともに、胃の切除範囲も縮小しようとする試みがなされている。当院で使用しているダヴィンチ Xi のエンドスコープには近赤外光カメラシステム（Firefly 機能）が搭載されており、この機能を用いることで、ICG をトレーサーとした蛍光法によるセンチネルリンパ節の同定が可能となる。このようにロボット支援手術、センチネルリンパ節生検、同リンパ節に対する術中迅速病理診断を駆使することで、より良い機能温存手術が可能となる。

また ICG を用いたリンパ節ナビゲーションはロボット支援直腸がん手術においても応用されている。あらかじめ腫瘍近傍に注入した ICG は、Firefly 機能を用いることで図3のように切除側のリンパ節を蛍光させており、郭清範囲の決定等に用いることが可能である。

病理診断で胃を残す

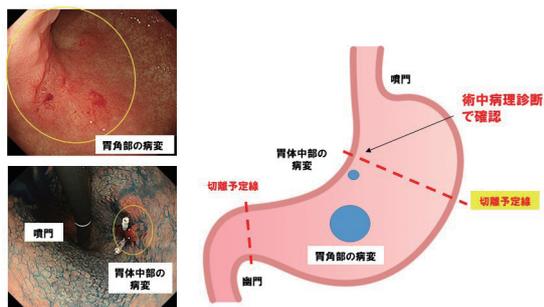


図2a. ロボット支援胃切除における（術中）病理診断の役割

おわりに

ロボット支援手術の導入により、より正確な手術が可能となった。また、根治性を損なわずに機能を温存するため、病理診断の役割は非常に重要である。このように、最新外科手術と病理診断を組み合わせることで、より安全で質の高い外科治療を提供することが可能になると思われる。

また最近では第5世代移動通信システム（5G）が話題となっているが、遠隔医療への応用も期待されている。

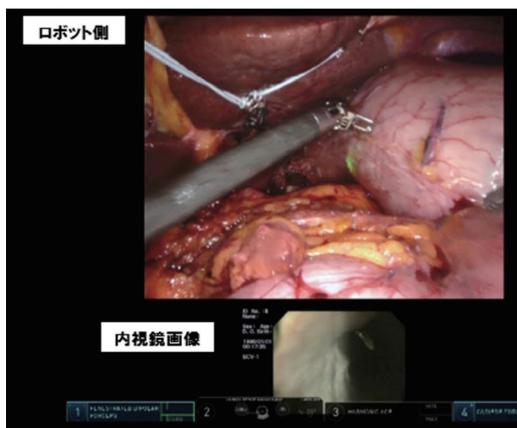


図2b. ロボット支援胃切除における術中内視鏡を併用した画像

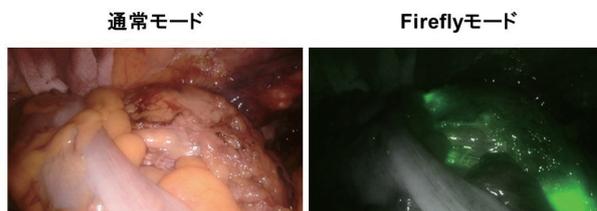


図3. ロボット支援直腸切除におけるリンパ節ナビゲーション手術

この5Gをロボット支援手術と組み合わせることで、近い将来、僻地で入院中の患者を大学病院でロボット支援手術を用いて手術を行う、ということが可能になるかもしれない(図4)。



図4. 5Gとロボット支援手術を用いた未来の外科治療

文 献

- 1) Isogaki, J., Haruta, S., Man-I, M., Suda, K., *et al.*: Robot-assisted surgery for gastric cancer: experience at our institute. *Pathobiology.*, **78**(6) : 328-333, 2011
- 2) Suda, K., Man-I, M., Ishida, Y., Kawamura, Y., *et al.*: Potential advantages of robotic radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma in comparison with conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective comparative cohort study. *Surg Endosc.*, **29**(3) : 673-685, 2015
- 3) Liu, H. B., Wang, W. J., Li, H. T., Han, X. P., *et al.*: Robotic versus conventional laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg.*, **5** : 5-28, 2018
- 4) Suda, K., Man-I, M., Ishida, Y., Kawamura, Y., *et al.*: Potential advantages of robotic radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma in comparison with conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective comparative cohort study. *Surg Endosc.*, **29** : 673-85, 2015
- 5) Shen, W. S., Xi, H. Q., Chen, L., Wei, B.: A meta-analysis of robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc.*, **28** : 2795-802, 2014
- 6) Nakauchi, M., Suda, K., Susumu, S., Kadoya, S., *et al.*: Comparison of the longterm outcomes of robotic radical gastrectomy for gastric cancer and conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective cohort study. *Surg Endosc.*, **30** : 5444-52, 2016
- 7) Pigazzi, A., Luca, F., Patriti, A., Valvo, M., *et al.*: Multicentric study on robotic tumor-specific mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Ann Surg Oncol.*, Jun ; **17**(6) : 1614-20, 2010
- 8) Baik, S. H., Kwon, H. Y., Kim, J. S., Hur, H., *et al.*: Robotic versus laparoscopic low anterior resection of rectal cancer: short-term outcome of a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol.*, Jun ; **16**(6) : 1480-7, 2009
- 9) Ortiz-Oshiro, E., Sánchez-Egido, I., Moreno-Sierra, J., Pérez, C. F., *et al.*: Robotic assistance may reduce conversion to open in rectal carcinoma laparoscopic surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Med Robot.*, Sep ; **8**(3) : 360-70, 2012
- 10) Yang, Y., Wang, F., Zhang, P., Shi, C., *et al.*: Robot-assisted versus conventional laparoscopic surgery for colorectal disease, focusing on rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.*, Nov ; **19**(12) : 3727-36, 2012
- 11) Luca, F., Valvo, M., Ghezzi, T. L., Zuccaro, M., *et al.*: Impact of robotic surgery on sexual and urinary functions after fully robotic nerve-sparing total mesorectal excision for rectal cancer. *Ann Surg.*, Apr ; **257**(4) : 672-8, 2013
- 12) Kim, J. Y., Kim, N. K., Lee, K. Y., Hur, H., *et al.*: A comparative study of voiding and sexual function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer: laparoscopic versus robotic surgery. *Ann Surg Oncol.*, Aug ; **19**(8) : 2485-93, 2012
- 13) Jayne, D., Pigazzi, A., Marshall, H., Croft, J., *et al.*: Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for

Rectal Cancer : The ROLARR Randomized Clinical Trial. JAMA., Oct24 ; **318**(16) : 1569-1580, 2017

- 14) Wang, S. Y., Yeh, C. N., Lee, H. L., Liu, Y. Y., *et al.* : Clinical impact of positive surgical margin status on gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Ann Surg Oncol.*, **16** : 2738-43, 2009
- 15) Nagata, T., Ichikawa, D., Komatsu, S., Inoue, K., *et*

al. : Prognostic impact of microscopic positive margin in gastric cancer patients. *J Surg Oncol.*, **104** : 592-7, 2011

- 16) Songun, I., Bonenkamp, J. J., Hermans, J., van Krieken JH., *et al.* : Prognostic value of resection-line involvement in patients undergoing curative resections for gastric cancer. *Eur J Cancer.*, **32A** : 433-7, 1996

The role of pathology in a new surgical procedure of gastrointestinal tract

Hideya Kashihara, Mitsuo Shimada, Kozo Yoshikawa, Tomohiko Miyatani, Takuya Tokunaga, Masaaki Nishi, Chie Takasu, Toshiaki Yoshimoto, and Yukako Takehara

Department of surgery, Tokushima university, Tokushima, Japan

SUMMARY

Recently, the surgical procedure of gastrointestinal tract has been developing. Compared with open surgery, laparoscopic surgery showed less invasiveness, intraoperative blood loss, postoperative pain and hospital stay. Since 2018, robotic surgery in gastric and rectal cancer could be covered by insurance. Robotic surgery enables to perform minimally invasive surgery with an advanced set of instruments and a 3D high-definition view of the surgical area. So, robotic surgery enables to perform more accurate and less invasive surgery.

In order to secure the curability and provide less invasive surgery, the role of pathology is very important. The aim of this study is to introduce a new surgical procedure and the role of pathology in gastrointestinal tract cancer.

Key words : robotic surgery, gastric cancer, rectal cancer, pathology

特集：最先端医療を支える病理学

肝胆膵外科の最先端 – 手術画像支援と病理診断のコラボ –

齋藤 裕, 島田 光生

徳島大学消化器移植外科

(令和2年3月9日受付) (令和2年3月13日受理)

はじめに

手術の Quality を高める要素として 1) 基本手技向上, 2) 根治性向上のための病理診断, 3) 手術画像支援が挙げられる (図1)。医工連携により, 最新技術を手術に駆使することで, より安全な肝胆膵手術を可能にすると考えられる。教室では, Virtual reality (VR)/Augmented reality (AR)/Mixed reality (MR) 等 Extended reality (XR) 技術を手術画像支援に応用している。XR の利点として, 1) 清潔 display monitor 不要, 2) 空間認識力にすぐれており, 3) 手術参加者全員で同一画像を共有できるなどの利点がある。本稿では, XR による手術画像支援を紹介するとともに, 病理診断との Collaboration でより Quality の高い手術が可能となった症例も報告する。

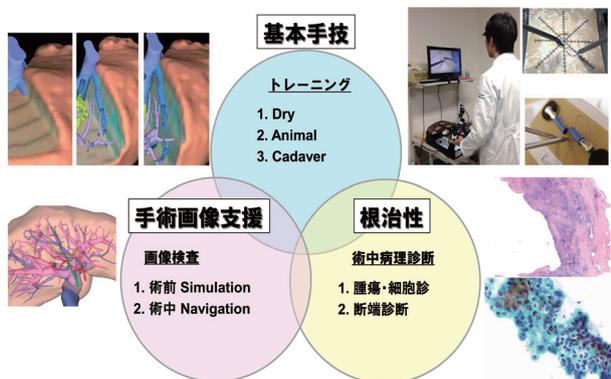


図1 手術の Quality を高める3要素

1. XR 手術支援の実際

術前・術中画像検査より各脈管や腫瘍などの3D 画像構築を行う。ポリゴンデータを STL ファイルとして抽出し, Holoeyes XR system® により “Hologram” と呼ばれる 3DCG 模型を作成する。約15分という短時間で, 1 症例あたりのコストも 3D プリントと比較して有意に低価であるため, さまざまな施設で簡単に導入可能である。各用途に応じて同データを Head mount display にインストールして使用する (図2)。



図2 Hologram の作成, Head mount display へのインストール

2. 術前臓器内没入体験

大腸癌の20個を超える多発肝転移症例、術前はVRで肝内に没入し、腫瘍位置の把握や各主要脈管との位置把握を手術参加者全員で共有している(図3)。2Dでの小モニター下のカンファレンスと比較して空間認識力に優れており、複雑な肝離断の際には頭の中のイメージが具現化され、さらに、画像情報を共有できるため、医学教育にも寄与すると考えられる。

3. 術中手術支援

同多発肝転移症例で、術中には離断直前にHologramを見ながら再度肝離断の切離ラインを手術参加者全員で共有する。Head mount displayを装着することで清潔モニターは不要であり、同じHologramをそれぞれの角度からアプローチできるため、実際の手術と同イメージで解剖の確認ができる。拡大肝S3/4切除・複数の部分切除という複雑な術式を良好なイメージ共有のもと手術を施行できた(図4)。

また、肝門解剖破格を伴うような肝細胞癌に対する肝切除症例において、肝門操作直前に最終の解剖の確認を行う。実際のGlisson一括アプローチの直前にHologramで仮の手技を行うことで、より安全に安心しながらのGlisson一括手技が可能となった(図5)。

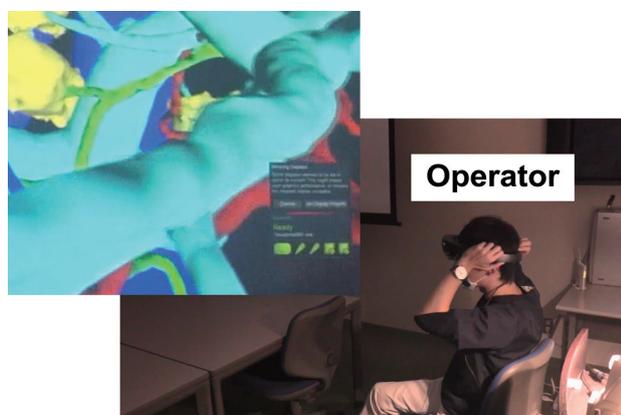


図3 術前臓器内没入体験

4. 手術画像支援と病理診断

肝胆膵手術の中でも、特に胆管切除を伴う肝切除の場合は、術中の病理迅速診断がキーとなる。

左葉を首座とするIPNB症例、Hybrid手術室で術中3D胆道造影を施行し、その場でreal timeにHologramを作成した。2D胆道造影と比較して、胆管分岐部の詳細、特に背側から分岐する尾状葉枝の分岐形態が、あらゆる角度から立体的に把握でき、肝離断中の胆管切離を安全に施行可能であった(図6)。

また、左肝管断端に病理迅速診断で悪性所見を認めず、左葉+尾状葉切除を施行した(図7)。

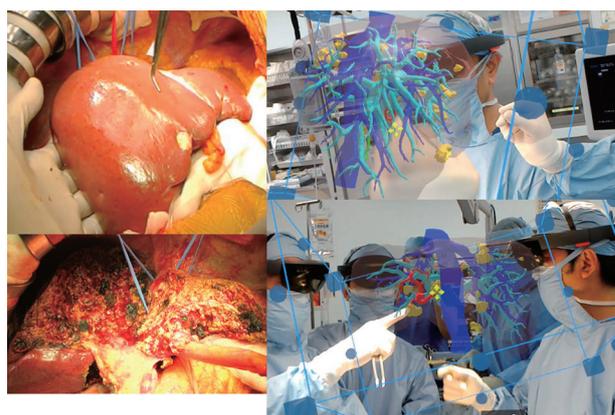


図4 術中腫瘍位置確認、肝離断イメージの共有

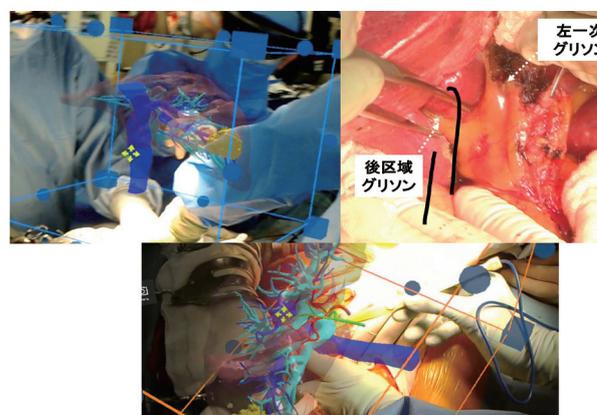


図5 術中肝門解剖の最終確認

おわりに

Hologram による手術支援を導入することで、複数人が同じ術野空間上で同一臓器モデルを共有でき、手術解剖を空間的に認識可能であった。症例数を重ねていく必

要はあるが、このような XR 技術を手術医療に応用することで、腫瘍位置・脈管解剖把握など各手術行程に合わせた手術支援が可能であり、より安全な肝胆膵手術になり得る。

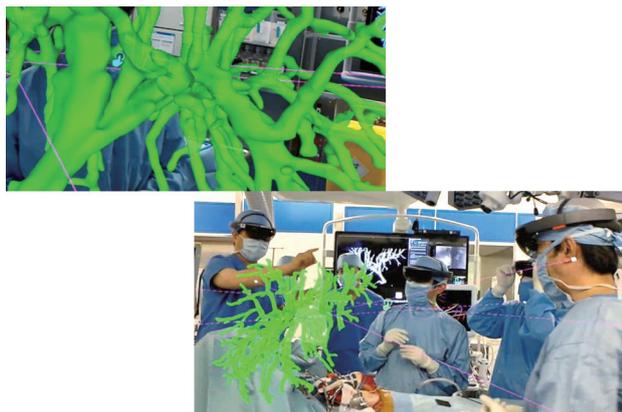


図6 3D胆道造影併用 Hologram 手術支援

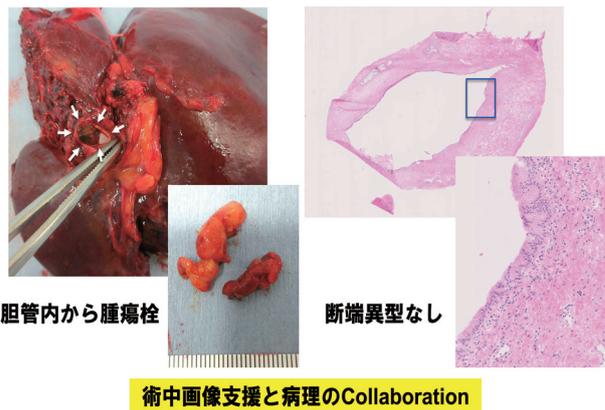


図7 左肝管断端異型なし

State of the art in hepato-biliary-pancreatic surgery
– *Collablation between operative support with hologram and pathological diagnosis* –

Yu Saito and Mitsuo Shimada

Department of Surgery, Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

We introduced the pre and intra-operative 3D hologram support system, which was a computer graphics model, with extended reality (XR) techniques. It contributed to a more extensive view of 3D anatomy from various angles and the sharing of the same hologram from several respective operators' angles. The colabolation between such an operative support and pathological diagnosis enables more safe and higher quality operations.

Key word : extended reality, hologram, pathological diagnosis

特集：最先端医療を支える病理学

医療を支える病理診断

—第260回徳島医学会学術集会市民公開シンポジウムより—

坂東良美

徳島大学病院病理部

(令和2年3月16日受付) (令和2年3月30日受理)

はじめに

患者さんが病院に来院されて適切な治療を受けるためには病気に対する診断が必要になる。患者さんの体より採取された病変部の組織や細胞から顕微鏡用のガラス標本がつくられ、この標本を顕微鏡で観察して診断するのが病理診断である。病理診断は主治医に報告され、治療に生かされる。

特に、近年急速に進んでいるがん治療の個別化に病理診断で得られた情報が役に立っている。治療によってどのくらいの効果があったかも病理組織学的に判定される。また、病理診断のために採取された検体を用いてゲノム医療に必要な検査が行われることから、品質の高い検体を作製することや、検査に最適な検体を選択することも病理部門の業務として重要になっている。医療の質を支える「縁の下の力持ち」としての病理診断について概説する。

1. 治療の個別化と病理診断

乳癌では、針などによる生検で採取された組織の病理診断は、癌の診断のみならず、診断後の治療方針選択の指標としての役割を果たしている。ホルモン受容体であるエストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PgR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), 細胞の増殖能と関連する Ki-67 によって乳癌はサブタイプ分類される。これらの因子の発現はいずれも病理診断に使われるガラス標本を使って免疫組織化学などの方法により判定され、それぞれのサブタイプによって異なった治療が行われる¹⁾。

乳腺の乳管や小葉の壁は管腔内側の上皮細胞 (luminal epithelium) と外側、すなわち基底膜側の筋上皮細胞

(myoepithelium) の2層で構成されている。luminal epithelium様の分子生物学的性格を有する乳癌はluminal type と呼ばれ、ER とそれに関連した遺伝子群を発現しており、女性ホルモンに対する感受性がありホルモン療法の効果が期待される。luminal Aとは増殖能が低い予後良好なタイプで、ホルモン療法単独での効果が期待される。一方、luminal Bは増殖能が高い予後不良なタイプで、ホルモン療法に加えて化学療法を行うことを考慮する必要がある。luminal A および luminal B は分子生物学的に定義された intrinsic subtype であるが、日常の病理診断では ER/PgR, Ki-67の免疫組織化学を用いて判定を行い、病理学的なサブタイプである luminal A-like, luminal B-like のタイプ分けを行っている²⁾。

2. 分子標的治療と病理診断

特定の分子のみを制御する分子標的治療は副作用の発現を抑えて高い治療効果が期待される。治療の標的となるタンパク質の発現の評価が病理組織標本を用いて行われており、正確な判定が分子標的薬の適応や効果を予測するために必要になっている。

HER2遺伝子はヒト上皮増殖因子受容体 (EGFR) 遺伝子と類似の構造を有する癌遺伝子である。HER2遺伝子がコードする HER2タンパクは細胞膜を貫通する受容体型糖タンパクで、チロシン残基のリン酸化により活性化され、ras/raf などを経たシグナル伝達経路を介して細胞の増殖に関与している。HER2に対しては、その働きを抑える分子標的薬が創られており、免疫組織化学を用いて 0, 1+, 2+, 3+と細かく分類された HER2発現の程度によって治療薬の適応が決定される³⁾。正確な判定のためには検体の固定時間や染色方法などを厳格に管理し、最新のガイドラインに沿って診断することが必

要となっている。

また、ER、PgR、HER2の3つのマーカーがいずれも陰性のトリプルネガティブと呼ばれる乳癌には悪性度の高い癌が多く、特異的な治療がないため化学療法が行われている。トリプルネガティブ乳癌にする治療の一つとして免疫チェックポイント阻害剤が注目されている。本来、身体に有害な病原体や癌などの異常細胞は、NK細胞やT細胞などの免疫細胞によって排除されている。しかし、一部の癌細胞は自己防衛のためPD-L1という物質を発現し、T細胞が持つ免疫抑制もしくは停止スイッチのPD-1に結合し、免疫機能を阻害している。そのため、抗PD-L1抗体を用いてPD-L1とPD-1の結合を阻害することで、活性化T細胞の不活化を防ぎ、腫瘍免疫を維持することが期待される。トリプルネガティブ乳癌において、腫瘍浸潤免疫細胞（腫瘍組織内および腫瘍組織の辺縁部に局在する免疫細胞）におけるPD-L1発現率が1%以上の場合に、免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-L1モノクローナル抗体による治療が適応となる⁴⁾ことから、病理組織標本を用いた正確なPD-L1の判定が必要とされている（図1）。

3. 組織学的な治療効果の判定

手術で乳癌を切除する前に、生検によって得られた情報から治療を行う場合がある。治療後に行われた手術で摘出された検体の病理組織標本を観察して、癌細胞の有無、残存している癌細胞や周囲の組織の変化を調べて術前治療の効果がどれくらいあったかを判定する（図2）。このような病理医による治療効果判定は術後治療方針の決定や予後予測だけでなく、臨床試験や乳癌登録データの質を保つ上でも重要である⁵⁾。

4. がんゲノム医療と病理診断

これまでのがんの治療薬はがんが発生した臓器によって決められていた。しかし、同じ種類の遺伝子異常があれば、臓器が異なってもその遺伝子異常に対応する治療薬の効果が期待できることがわかってきた。つまり、臓器ごとではなく、がんの原因となる遺伝子異常ごとに薬剤を選択できるようになることが期待されている。このような遺伝子異常の情報に基づいた「がんゲノム医療」が動き

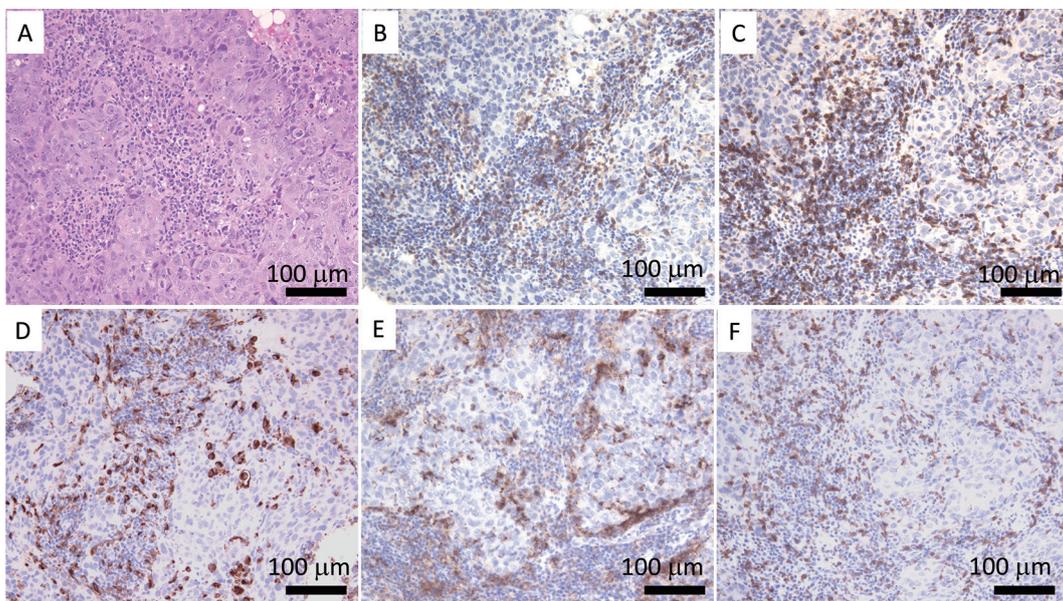


図1 トリプルネガティブ（ER/PgR/HER2陰性）乳癌組織に浸潤する免疫細胞とPD-1、PD-L1の発現
トリプルネガティブ乳癌は悪性度の高い癌が多く、大型の核をもち、増殖が盛んなため核分裂像が多く見られる（A）。癌細胞の辺縁部や内部にはCD4陽性のTリンパ球（B）やCD8陽性のTリンパ球（C）、マクロファージ（D）などが多数見られ、PD-L1（E）やPD-1（F）に陽性を示す細胞も認められる。腫瘍組織内および腫瘍組織の辺縁部に局在する免疫細胞のうち1%以上にPD-L1の陽性像が観察されると、抗PD-L1モノクローナル抗体をもちいた分子標的治療が適応となる。

出し、治療法を選ぶために多数の遺伝子を一度に調べる「がんゲノムパネル検査」が行われるようになっている（表1）。高速で大量のゲノムの情報を読み取る「次世代シーケンサー」という解析装置を用いると、1回の検査で多数の遺伝子を同時に調べることができる。病理標本作製のために作られたホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）ブロックにはがん細胞の核酸が含まれてお

り、FFPE ブロックから抽出された核酸が「がんゲノムパネル検査」に用いられている⁶⁾。臨床医、病理医、病理検査技師は協力して、品質の高い核酸を含むFFPEブロックを作製することが重要である。がんの遺伝子異常の検査のために病理医はゲノム診断の解析に必要な腫瘍量を有するFFPEブロックを選択し、HE染色標本上にかん領域をマーキングするとともに腫瘍量（総腫瘍

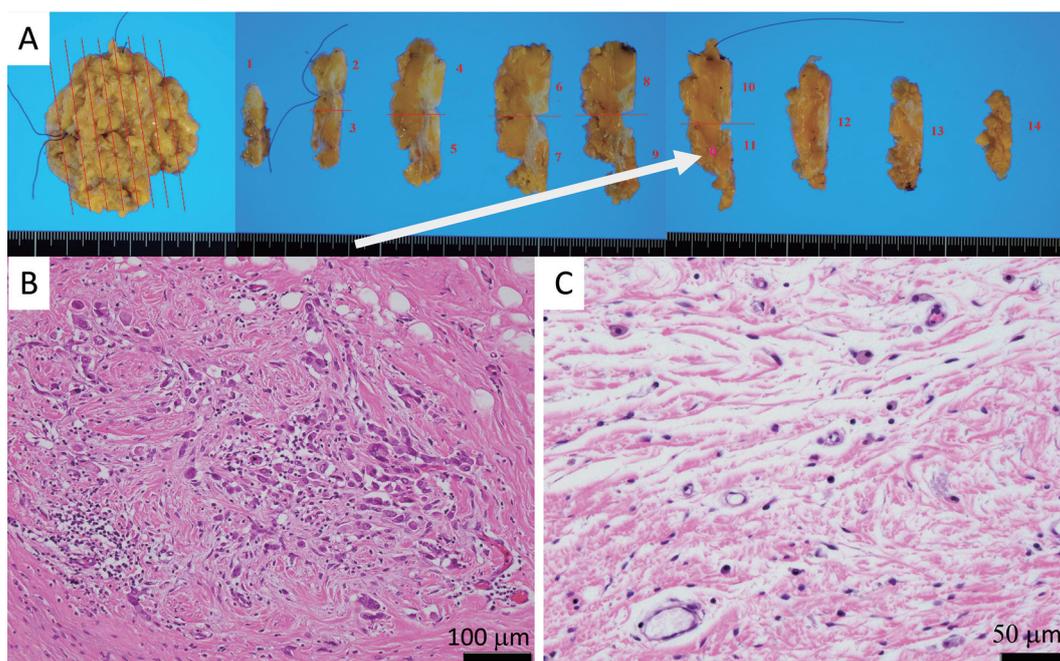


図2 病理組織学的な術前治療の効果判定
 生検でHER2タイプとわかった22×18×27mm大の乳癌に対して抗HER2療法を行ってから腫瘍の部分切除術が行われた。手術前の画像検査では腫瘍は消失していた。手術で部分切除された乳腺を5mmでスライスして標本作製し（A）、顕微鏡で観察すると、1ヵ所に2×2mm大の浸潤癌が残っていた（B）が、その他の癌細胞は消失していた。癌があったと推定される部分の組織には線維化やマクロファージの浸潤が見られた（C）。

表1 主ながん遺伝子パネル検査のFFPE組織ブロックの条件

がん遺伝子パネル検査	解析遺伝子数	未染色標本条件			腫瘍細胞含有割合 (%)	測定に必要な総DNA量 (ng)
		厚さ (μm)	枚数	表面積 (mm ²)		
Oncoprime	223	5~10	10	16	≥20	150
OncoGuide™NCCオンコパネルシステム	114	5 10	10 5	16	≥20	200
FoudationOne®CDxがんゲノムプロファイル	324	4~5	10	25	最適≥30 (最小≥20)	50
オンコマイン™Dx TargetTestマルチCDxシステム	46	5	5~10		≥30	10

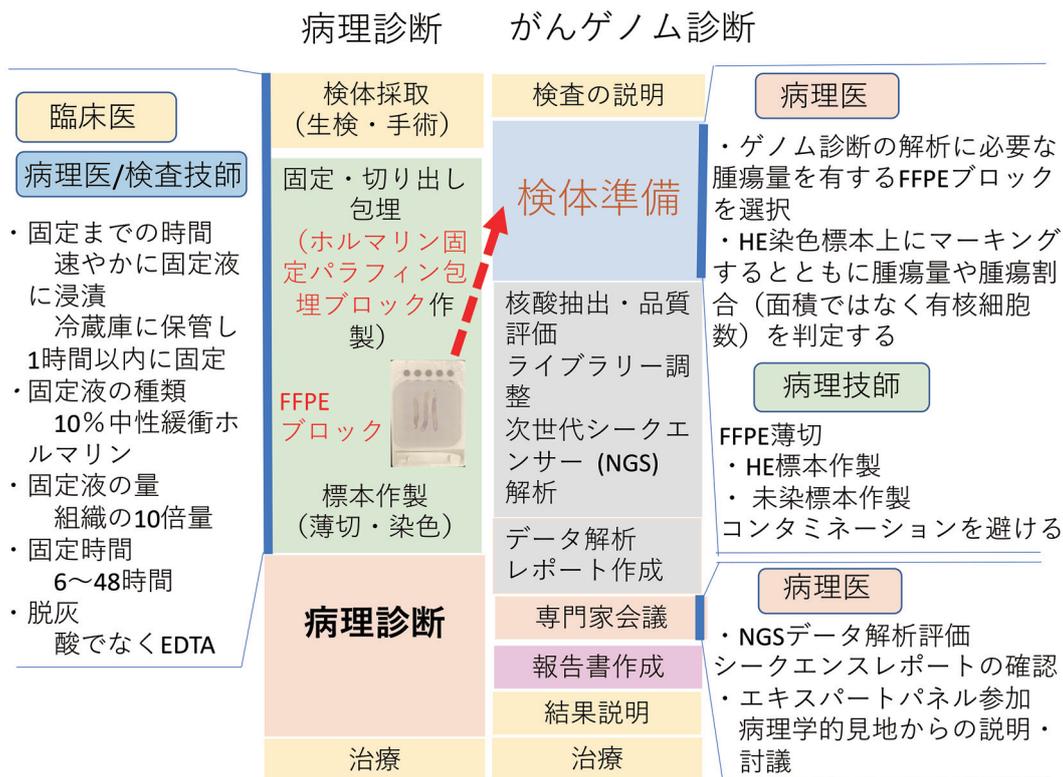


図3 病理診断とがんゲノム診断の関連性

細胞数)や腫瘍割合(標本中の全細胞に占める腫瘍細胞の%)を判定する。また病理検査技師は病理医の選んだブロックから標本作製する。解析結果レポートには検出された遺伝子変異やバイオマーカー、効果が期待できる薬剤、臨床試験の情報などが記載されており、その結果に対して腫瘍内科医、患者主治医や病理医、臨床検査技師、認定遺伝カウンセラーなどがエキスパートパネルカンファレンスを行い、結果の解釈や臨床的意義が話し合わせられ、治療方針が患者さんに説明される。

5. おわりに

日常病理診断とがんゲノム診断は関係しており、病理医にもゲノム診断技術に関わる知識が必要とされている。しかし、最適な治療を行うためには迅速で正確な病理診断が行われることが最も重要であり、病理診断が良質な医療の提供を支えている。高度の技術と知識を持つ臨床検査技師により質の高い病理標本が作製されることが正確な病理診断やゲノム診断につながる。医療の質の向上のためには臨床医、病理医、臨床検査技師が互いに情報

を共有し、密なコミュニケーションをとることが重要であると考えられる。

文 献

- 1) Curigliano, G., Burstein, H. J. P., Winer, E., Gnant, M., *et al.*: De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*, **28**: 1700-1712, 2017
- 2) Sørlie, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., *et al.*: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98**: 10869-10874, 2001
- 3) Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Allison, K. H., Harvey, B. E., *et al.*: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update.

- Clin Oncol., **36** : 2102-2122, 2018
- 4) Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., *et al.* : Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med., **379** : 2108-2121, 2018
- 5) Sahoo, S., Lester, S. C. : Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy : an overview with recommendations on specimen processing and reporting. Arch Pathol Lab Med., **133** : 633-642, 2009
- 6) Gaffney, E. F., Riegman, P. H., Grizzle, W. E., Watson, P. H. : Factors that drive the increasing use of FFPE tissue in basic and translational cancer research. Biotech Histochem., **93** : 373-386, 2018

Pathological diagnosis to support medical care

Yoshimi Bando

Division of Pathology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Pathological diagnosis is useful for the personalization of cancer treatment including that for breast cancer. Breast cancer is subtyped by hormone receptors, Ki-67 and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Immunohistochemistry of tumor specimens is performed to determine the expression of these factors, with different treatments administered for each subtype, such as endocrine therapy, HER2-targeted therapy and chemotherapy. In addition, to ascertain the indications for immune checkpoint inhibitors, the status of programmed death ligand 1 (PD-L1) on tumor-infiltrating immune cells is also determined by the histopathology of specimens.

Pathologists examine the effects of neoadjuvant treatment on patient samples obtained during surgery. Such information is useful for guiding the selection of subsequent appropriate therapeutic strategies.

Cancer genomic panels using formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) blocks of pathological samples enable the examination of many important genes and biomarkers that may indicate if a targeted therapy or a clinical trial is suitable for that patient. Clinicians, pathologists, and laboratory technicians work together to correctly handle such specimens to prevent the deterioration of the nucleic acid contained within the blocks. Pathologists review sections of samples on glass slides to assess the sample quality and enable selection of the optimal FFPE blocks. Evaluating tumor content and indicating tumorous regions within sections are also important tasks for pathologists. Furthermore, the suitability of any potential therapy is discussed with the pathologists based on their findings.

Routine pathological diagnosis and cancer genome diagnosis are closely related, and pathologists require knowledge of genomic diagnosis technology. However, the most important aspect for optimal treatment is a quick and accurate pathological diagnosis to support the provision of high-quality medical care.

Key words : immunohistochemistry, cancer genomic panels, targeted therapy, FFPE blocks

特集：最先端医療を支える病理学

病理遠隔診断（テレパソロジー）の現状と展望

上原久典

徳島大学病院病理部

(令和2年3月9日受付) (令和2年3月11日受理)

はじめに

徳島県では、病理診断を行う専門の医師（病理医）の不足と、それによる病理医の診断業務の負担の増加が非常に深刻な問題となっている。その一つの解決策として、遠隔診断が注目されている。われわれは、徳島大学病院と徳島県内の病院を病理情報回線で結ぶ遠隔診断ネットワークの構築を進めており、本稿では、その取り組みについて紹介する。

徳島県の病理医の診断業務の現状

病理診断とは、検査のために病変部から採取された組織片や細胞、および手術で摘出された臓器・組織について、ガラス標本を作製し、顕微鏡で観察して診断を行うことである。以前はHE (hematoxylin & eosin) 染色と

いくつかの特殊染色によって大部分の診断が行われてきた。これらは病理診断の基礎となるものであり、その重要性に変わりはないが、現在では、より詳細な検索が求められ、病変部の細胞におけるさまざまな分子の発現、遺伝子変異、転座等の情報を加えた分子病理診断が求められるようになってきている。それとともに、病理医の負担も以前にも増して大きくなっている。

それに対して、病理診断業務の中心的な役割を担う病理専門医は、2019年現在、徳島県に18人しかおらず、これは全国ワースト9位（日本病理学会の調査による）である（図1）。さらに、病理医の高齢化や、大量の診断業務を一人でこなさなければならない、いわゆる一人病理医（病院に常勤の病理医が一人しかいない状態）の問題もある。長期的には病理医を増やしていくことが最も重要と考えられるが、短期的には現在の診断業務の負担をどう軽減していくかが課題となっている。

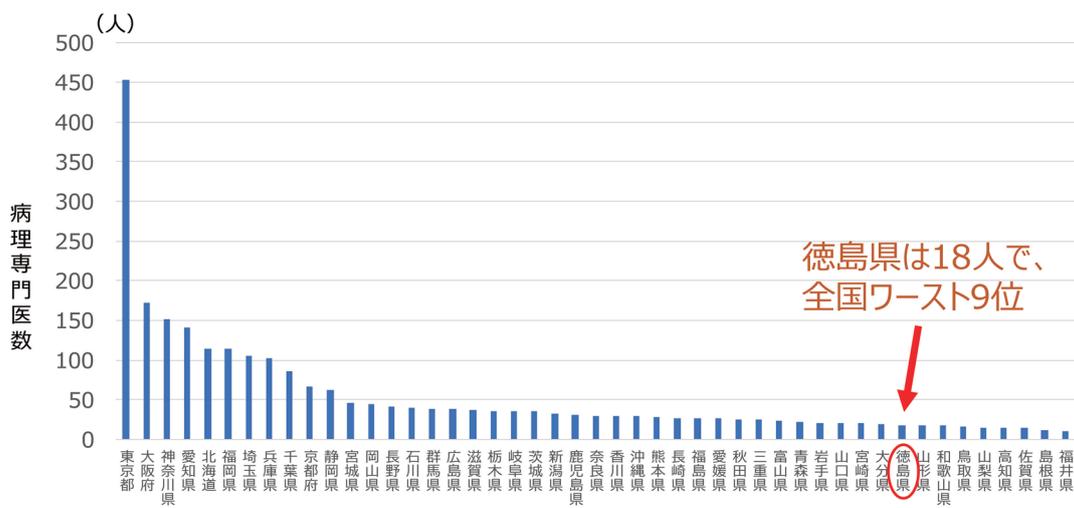


図1 各都道府県の病理専門医数 (2019年現在) (日本病理学会の調査による)

病理遠隔診断（テレパソロジー）

テレパソロジー（telepathology）とは、画像を中心とした病理情報を電子化し、種々の情報回線を通じて他地点に伝送し、空間的に離れた2地点、または多地点間で、狭義には病理組織や細胞診の診断およびコンサルテーションを、広義には診断のみならず、教育、研修、学会活動など、病理の諸活動を行うことを言う¹⁾。テレパソロジーでは、実際の組織標本の代わりに、WSI（Whole Slide Imaging）、あるいは Virtual Slide（バーチャルスライド）と呼ばれる、スライドガラス標本全体、またはその一部を高精細にデジタル画像化したものを用いる。WSIは、顕微鏡での観察と同じように、ディスプレイ上で観察部位や倍率を自由に変えて観察が可能であり、病理診断、コンサルテーションに利用することが可能である^{2,3)}。WSIの生成には、一般的にWSIスキャナーと呼ばれる画像取り込み装置が必要となる（図2）。

また、情報のセキュリティ保護のために、VPN（Virtual Private Network）と呼ばれる、インターネット回線を使用して情報を送受信する際、送信時にデータを暗号化し、受診側はそれを複合化してデータを受け取ることができる回線も必要となる。

徳島県における病理遠隔診断ネットワークの構築

これまでに述べてきたように、徳島県では、病理医不足の中で、いかに業務負担を軽減していくかが、大きな課題となっている。そこで、われわれは、日本病理学会



図2 WSI（Whole Slide Imaging）スキャナー

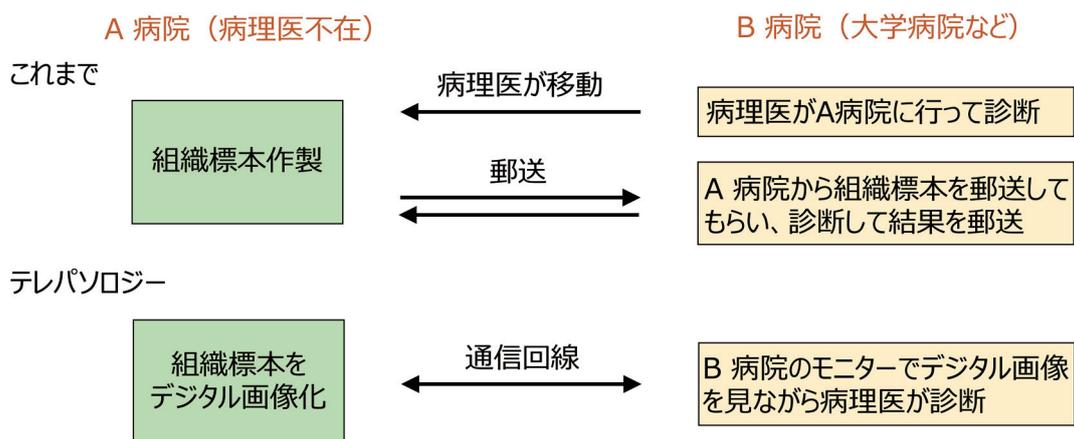
主体の研究開発事業「病理診断支援のための人工知能（病理診断支援 AI）開発と統合的「AI 医療画像知」の創出」（日本医療研究開発機構：AMED の公募事業）のプロジェクトのひとつ「自立性・持続性を持った病理診断支援システムを構築するための地域実証実験モデル」プロジェクトに参画し、県内で常勤の病理医が一人、あるいは不在の医療機関と徳島大学病院との間で病理情報回線を連結し、一人病理医の診断支援や、病理医のいない病院でも、病理診断や術中迅速病理診断ができる遠隔診断ネットワークの構築を進めてきた。これまでは、病理医のいない病院の病理診断を行うためには、病理医が時間をかけてそこまで行くか、ガラス標本を郵送してもらって診断するか、いずれかしか選択肢がなかった。しかし、遠隔診断では、WSI を VPN 経由で徳島大学病院に転送することによって、大学病院にしながら病理医がコンピューターのモニターで画像を見て診断を行うことができる。それによって、病理医の移動時間が不要になり、診断結果が届くまでの時間は短縮され、組織標本や診断結果の郵送経費の節約にもつながると考えられる（図3）。

現在、県内2つの医療機関（一人病理医の病院である吉野川医療センターと、常勤病理医不在の病院である阿南医療センター）と徳島大学病院が連携した遠隔病理診断ネットワークを立ち上げ、病理診断のダブルチェックをはじめとする連携診断を開始している（図4）。また、この事業とは別に、県立三好病院（常勤病理医不在）との間でも術中迅速診断を遠隔診断で行っている。

徳島県病理遠隔診断ネットワークの病理診断支援によって得られた病理画像の一部は、全国の本事業に参画する施設と同様にセキュリティの保たれた閉鎖型回線を使って日本病理学会のクラウドサーバーに送られ、AI 診断システムの開発などに用いられている（図4）。これまでに胃生検の病理診断を補助する AI 診断システムが開発されており、徳島県遠隔病理診断ネットワークを用いた同 AI 診断システムの検証実験も開始しており、その有効性が確認できれば、広く全国に展開していく予定となっている。

おわりに

徳島県のみならず、日本の多くの地域では病理医が不足しており、それによる病理医の診断業務の負担の増加は深刻な問題である。遠隔診断ネットワーク構築の推進



テレパソロジーによって病理医の移動時間が不要になり、診断結果が届くまでの時間は短縮され、組織標本や診断結果の郵送経費の節約にもつながる

図3 病理遠隔診断（テレパソロジー）の利点

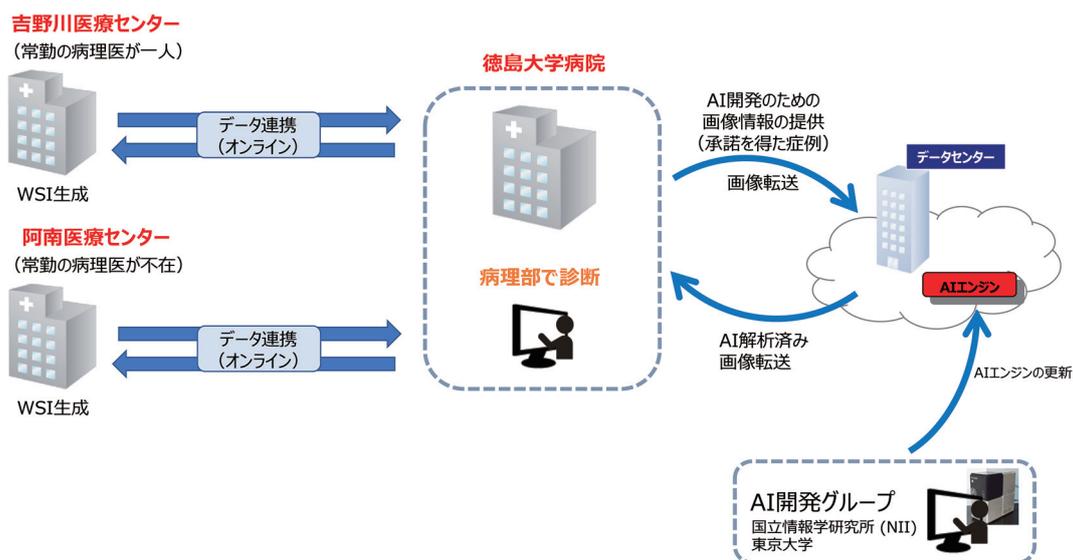


図4 徳島県病理遠隔診断ネットワーク

や病理診断を補助する AI 診断システムの開発が、年々増加する診断業務に対する病理医の負担の軽減に寄与することが期待される。

文 献

- 1) 土橋康成, 澤井高志: テレパソロジーの普及にとって必要な運用ガイドラインの作成. 癌の臨床, 51: 721-725, 2005
- 2) Wilbur, D. C., Madi, K., Colvin, R. B., Duncan, L. M., et al.: Whole-slide imaging digital pathology as a platform for teleconsultation: a pilot study using paired subspecialist correlations. Arch. Pathol. Lab. Med., 133: 1949-1953, 2009
- 3) Bauer, T. W., Slaw, R. J.: Validating whole-slide imaging for consultation diagnoses in surgical pathology. Arch. Pathol. Lab. Med., 138: 1459-1655, 2014

Current status and prospects of telepathology in Tokushima prefecture

Hisanori Uehara

Division of Pathology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

In Tokushima prefecture, lack of pathologists who perform pathological diagnosis and the resulting increase in the burden of pathologists' diagnostic work have become serious problems. Now, telepathology has been expected as one of the solutions. We are proceeding the construction of a telepathology network that connects Tokushima University Hospital and two hospitals in Tokushima Prefecture. This review introduces our efforts.

Key word : telepathology

特集：最先端医療を支える病理学

AI と分子病理学の新展開

常山 幸一^{1,2)}, 森本 友樹¹⁾, 加地 将真³⁾, 尾矢 剛志²⁾¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学分野²⁾同 分子病理学分野³⁾徳島大学医学部医学科

(令和2年3月9日受付) (令和2年3月17日受理)

形態学を基本とした従来の病理診断に、分子生物学的手法を取り入れた病理診断を分子病理診断という。がん遺伝子やがん抑制遺伝子に由来する蛋白質を特異的な抗体で検出する免疫染色法や、蛍光標識した核酸プローブを用いて標的とする遺伝子の増幅を調べる FISH 法などはすでに臨床の現場で広く使用されており、患者のがん細胞に特有の分子の異常を調べて、それに応じて適切な分子標的薬を使用するためのコンパニオン診断等に活かされている。近年では次世代シーケンサーを用いたゲノム解析の病理診断への応用も可能となり、遺伝子パネル検査の導入が進むなど、がんゲノム医療は急速に拡大・進化している。また、血液など採取の際の侵襲の少ないサンプルから蛋白質や DNA, microRNA やメチル化 DNAなどを検出するリキッドバイオプシーの技術など新しい技術も病理診断に取り入れられつつあり、これら大量の情報を適切に病理診断に反映させるために、人工知能 (AI) の応用も世界中で研究が進められている。

このような医療を取り巻く状況の変化に対応するため、日本病理学会では分子病理専門医の認定制度が新たに設けられた。徳島大学でも、本年1月より病態病理学分野を分子病理学分野と改め、若き分子病理医の育成に注力している。本稿では疾患病理学分野・分子病理学分野が現在取り組んでいる迅速質量分析 (PESI-MS) や AI を用いた細胞診の診断補助法の開発について紹介する。

病理を取り巻く状況と徳島大学の対応

病理医は臨床医からの依頼を受けて患者検体 (組織や細胞) を顕微鏡等で詳細に観察し、形態学的な視点から病理診断を行っている。画像検査や生化学検査等の発達により臨床診断の精度は飛躍的に向上しているが、病理診断は依然として最終診断と位置づけられており、病理に提出される検体数も増加の一途にある。しかしながら、日本の病理医数はアメリカの約1/5 (人口10万人当たりの病理医数: 米国7.9人, 日本1.4人) であり、病理医は絶対的に不足している (2019年8月7日現在の病理専門医数は2539名, 徳島には18名)¹⁾。アメリカでは病理診断医の多くが臓器別に専門特化することが多いが、日本では一人の病理医が全臓器の診断を担当する状況であり、少ない病理医が難解例や希少例、新しい診断に対応せざるを得ない状況が続いている。さらに近年ではゲノム診療の急速な拡大と技術の進歩に併せて病理診断もより高度化、多角化が求められている。日本病理学会ではがんゲノム医療の推進に適切に対応できる病理医の養成を目指し、2020年より分子病理専門医制度を開始することとなった。この制度は、ゲノム診療の適切な推進には豊富な知識を有する病理医の関与が必要不可欠であるとの考えに基づくものであり、検体を適切に取り扱い、結果を正確に診断し、体細胞遺伝子変異の検索法に習熟し、次世代シーケンサーなどの遺伝子検査技術を理解できる医師の養成が求められている。このような病理を取り巻く

状況の変化と社会の要請に応えるため、徳島大学では2020年1月に従来の病態病理学分野を分子病理学分野と改称し、分子病理医の重点的な育成に取り組む体制を構築した。また、少ない病理医が効率的に業務を行えるように病院間でネットワークを介して病理画像を共有するなどの試みも開始し、大学に所属する病理医が県内の病院の病理医と協力・連携して若手病理医のリクルートや育成に取り組んでいる。

AI 病理診断の現状と課題

病理医の業務の軽減に、人工知能（AI）の応用が世界中で試みられており、乳がんや肺がん等の病理診断への有用性が報告されている²⁻⁴。リンパ節転移を迅速に見出す技術ではAIの正確さと迅速さは病理医を超えたとの報告もある⁵。日本病理学会ではヴァーチャルスライド画像を大量に集積して、がんの診断支援AIの開発に取り組んでおり、東京大学では類似した病理画像を簡便に抽出し、遺伝子変異情報を紐付けて解析するAIプラットフォームであるLuigiを開発して公開している（<https://luigi-pathology.com>）。今後、病理診断支援技術の1つとして、AIの活用は確実に広がっていくと期待されるが、現状では「AIが使える症例」はかなり限定的である。病理組織像は非常に多くの細胞の複雑な集合体で構成されており、個々の細胞の形状は正常でも生理的に変化しうる。さらに、炎症や変性といった変化が加わると組織像はより複雑になることから、現状のAI病理診断は比較的認識が容易な「がん」を標的としたものが多く、炎症や再生といった病態の認識や評価を目的としたAI診断技術の報告はほとんどない。さらに、がん細胞の形状も一定ではなく、正常細胞と形態的に殆ど差がないような異型に乏しいがんも存在する。AIにがんを教える際には、誰もが「がん」と認識できるものが選択され、境界的な形態で「がん」か「再生による異型」かの判断に迷うものは教師データとしては用いられないことから、このような方法で作られたAIでは、「誰もがわかるがんを早く確実に見つける」ことができて、

われわれ病理医が日常の病理診断でしばしば遭遇するような、「がんとするか、正常のバリエーションの範疇とするか迷う症例」の判断には無力であり、症例を多数積み重ねてもこの課題は解決できないと考えられる。今後AIが病理診断支援技術として活用されていくことは疑いないが、病理医にはAIの限界を認識した上で、適切に使いこなすことが求められる。

われわれの取り組みの紹介

組織診断は細胞個々の異型である「細胞異型」と、個々の細胞が織りなす形態の異型である「構造異型」を総合して判定を行っているが、細胞診では主に細胞異型が悪性の判断の指標になる。われわれはよりシンプルな評価系が可能である細胞診に注目し、AIを用いた形態診断と、迅速質量分析のデータを用いたがん診断法の開発に取り組んでいる。

1 尿細胞診のAI診断

尿細胞診は尿中に出現する細胞の形態を観察し、不適正、陰性、異型細胞、がん疑い、がん、に分類する形態診断である⁶（表1）。異型細胞の定義は①核クロマチン増量（核濃染）、②核形不整、③N/C比大、④核偏在、⑤核種大、であり、これらを総合して形態に準じた診断が行われる。われわれはクラス3以上の109症例をtraining setとしてAIに深層学習させ、次いで48症例をtest setとしてAIに自動診断させて細胞検査士、トレーニングをした医学生、細胞診専門医の結果と比較した。AIによる機械判定の一部（図1）と、Test setにおける診断結果を示す（表2）。AIではがん疑い、とがんを同じグループとして診断しているが、異型細胞の拾い上げには一定の効果を発揮していることがわかった。その一方でAIでは異型細胞の見落としも生じており、見落とし例では単体で出現している異型細胞が認識されていなかった。今回使用したtraining setには単体で出現する異型細胞が殆ど含まれていなかったことが原因の1つと考えられ、今後は単体で出現する異型細胞の学習を増やすことで、

より診断精度の向上が期待される。

2 迅速質量分析を用いた肺がん診断

探針エレクトロスプレーイオン化質量分析計 (Probe Electro Spray Ionization-Mass Spectrometry : PESI-MS) はサンプルに針を刺すことでイオン化した物質の質量スペクトルを迅速に獲得することができる新しい迅速質量分析装置である^{7,8)}。われわれは肺の扁平上皮がん、腺

がん、小細胞がん、正常気道上皮細胞、悪性中皮腫、正常胸膜細胞の培養細胞株をそれぞれ3-4種類入手し、PESI-MS解析によって得られたスペクトルをPLS-DA (partial least squares regression) 解析で二次元化した。その結果、正常細胞と悪性細胞は離れた部位にプロットされ、両者の鑑別が可能となる可能性が示された(図3)。また、がんの組織型も同様のものは近接し、異なる組織型のものとは比較的に離れた部位に位置する傾向が見られた。PESI-MS解析により標本の形態を見ることなく良悪性の判定や、組織型の推定が可能となると期待されるが、培養細胞とは異なり、実際の細胞診検体では多くの良性細胞の中に少数のがん細胞が存在するケースが殆どである。このような場合、PESI-MS解析では良性のシグナルに悪性のシグナルが埋没する可能性があることから、実際の運用では細胞診標本で悪性細胞を確認し、その細胞を狙い撃ちする解析手法の確立が必要である(図3)。

表1 尿細胞診の分類とがんの発見率の参考値

旧分類	新分類	がんのリスク*
クラス1, 2	不適正 陰性	~5%
クラス3	異型細胞	15%程度
クラス4	がん疑い	70~95%程度
クラス5	がん	95%~

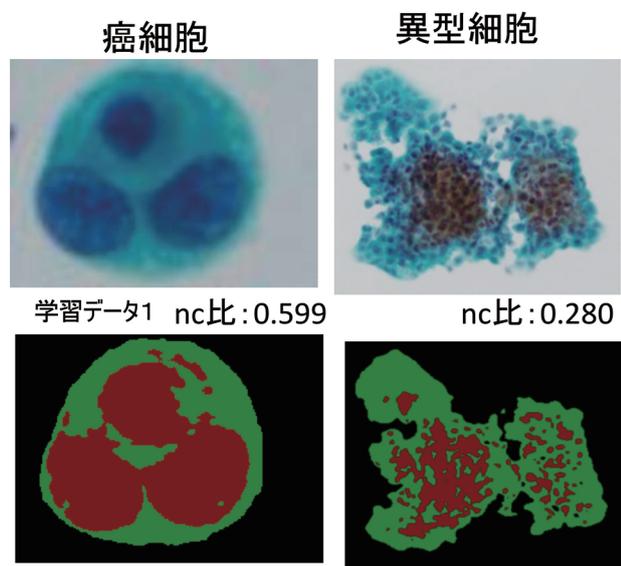


図1 AIによる尿細胞診のN/C比判定

おわりに

病理医は医療の質の番人であり、後進の育成指導と並行して、自身の知識の継続的なアップデートも必要である。全国的に不足している病理医が効率的に業務を行うためには、ネットワークの構築による相互協力体制の構築に加えて、AIに代表される新技術の積極的な導入が重要である。

文 献

- 1) 日本病理学会 HP : <http://pathology.or.jp/senmoni/>

表2 Test-Setにおける診断結果と12ヵ月以内のがん発見率

分類	医学生	細胞検査士	細胞診専門医	AI
陰性 (Good)	0% (0/1)	0% (0/0)	9% (1/11)	30% (3/10)
異型細胞 (Doubt)	50% (12/24)	60% (21/35)	73% (8/11)	76% (25/33)
がん疑い (Bad)	93% (13/14)	100% (6/6)	91% (10/11)	80% (4/5)
がん (Bad)	100% (9/9)	100% (7/7)	100% (15/15)	

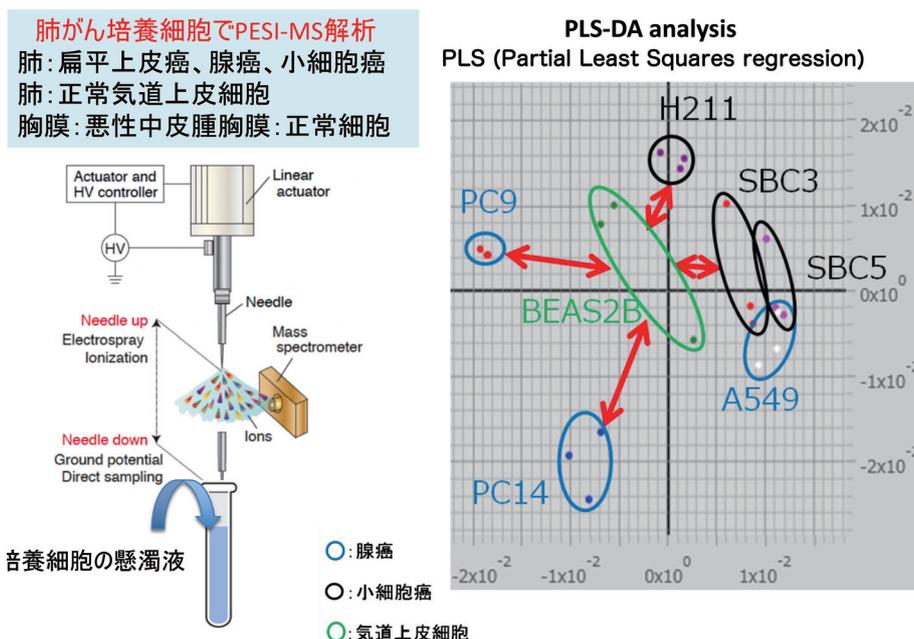


図2 PESI-MS 解析の概要, および代表的な培養細胞の解析スペクトルのPLS-DA 解析

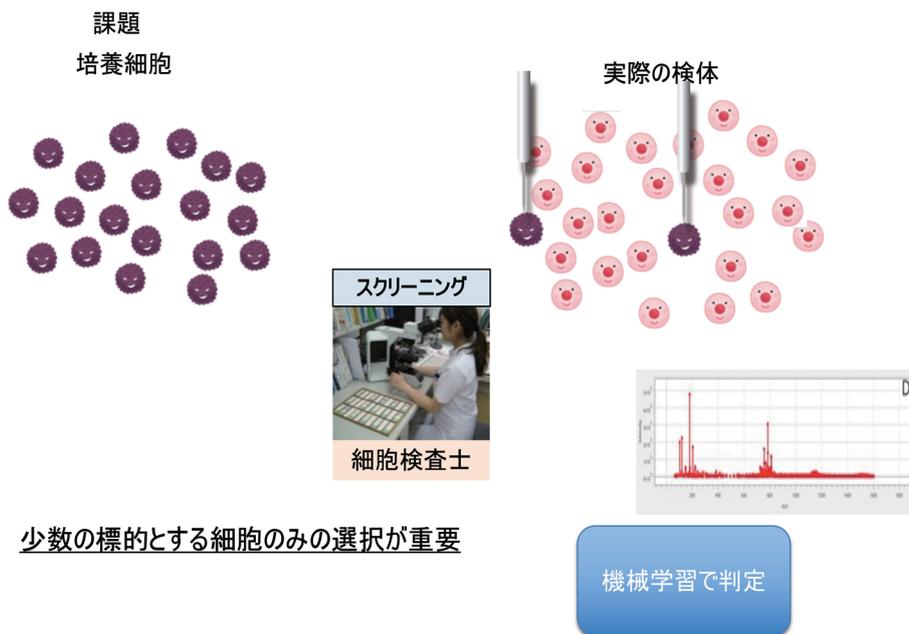


図3 実際の細胞診に PESI-MS 解析を行う工夫

board-certified.html

2) Ibrahim, A., Gamble, P., Jaroensri, R., Abdelsamea, M. M., *et al.* : Artificial intelligence in digital breast pathology: Techniques and applications. Breast,

Feb : 49 : 267-273, 2020

3) Wang, S., Yang, D. M., Rong, R., Zhan, X., *et al.* : Artificial Intelligence in Lung Cancer Pathology Image Analysis. Cancers (Basel), Oct 28 ; 11(11).

- pii : E1673, 2019
- 4) Serag, A., Ion-Margineanu, A., Qureshi, H., McMillan, R., *et al.*: Translational AI and Deep Learning in Diagnostic Pathology. *Front Med (Lausanne)*., Oct 1 ; 6 : 185, 2019
 - 5) Steiner, D. F., MacDonald, R., Liu, Y., Truszkowski, P., *et al.*: Impact of Deep Learning Assistance on the Histopathologic Review of Lymph Nodes for Metastatic Breast Cancer. *Am J Surg Pathol.*, Dec : 42(12) : 1636-1646, 2018
 - 6) Mikou, P., Lenos, M., Papaioannou, D., Vrettou, K., *et al.*: Evaluation of the Paris System in atypical urinary cytology. *Cytopathology.*, Dec ; 29(6) : 545-549, 2018
 - 7) Johno, H., Yoshimura, K., Mori, Y., Kimura, T., *et al.*: Detection of potential new biomarkers of atherosclerosis by probe electrospray ionization mass spectrometry. *Metabolomics.*, Feb 27 ; 14(4) : 38, 2018
 - 8) Yoshimura, K., Chen, L. C., Johno, H., Nakajima, M., *et al.*: Development of Non-proximate Probe Electrospray Ionization for Real-Time Analysis of Living Animal. *Mass Spectrom (Tokyo)*. 3(Spec Iss 3) : S0048, 2014

Progress of Artificial Intelligence and Molecular Pathology

Koichi Tsuneyama^{1,2)}, Yuki Morimoto²⁾, Shoma Kaji³⁾, and Takeshi Oya²⁾

¹⁾*Department of Pathology and Laboratory Medicine Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Pathology and Molecular Pathology Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

³⁾*Faculty of Medicine, School of Medicine, Tokushima University, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A pathological diagnosis that incorporates a molecular biology technique into a conventional pathological diagnosis based on morphology is called a molecular pathological diagnosis. Immunostaining, which detects proteins derived from oncogenes and tumor suppressor genes with specific antibodies, and FISH, which uses a fluorescently labeled nucleic acid probe to examine the amplification of a target gene, are already in clinical practice. In recent years, the application of genome analysis using a next-generation sequencer to pathological diagnosis has become available, and cancer genomic medicine has been rapidly expanding and evolving. In addition, new technologies such as liquid biopsy technology that detects proteins, DNA, microRNA, methylated DNA, etc. from samples that are less invasive at the time of collection, such as blood, are being incorporated into pathological diagnosis. The application of artificial intelligence (AI) is being studied around the world to reflect the diagnosis. This article introduces the application of rapid mass spectrometry (PESI-MS) to liquid biopsy and the development of diagnostic aids for urine cytology using AI.

Key words : artificial intelligence, molecular pathology, mass spectrometry, cytology, liquid biopsy

総説 (教授就任記念講演)

少年野球肘の現状と今後の展望

松浦 哲也

徳島大学大学院医歯薬学研究部脊椎関節機能再建外科学

(令和2年3月9日受付) (令和2年3月11日受理)

はじめに

野球は、わが国では国民的スポーツのひとつであり、少年野球も盛んである。オーバーヘッドスポーツである特性から肘・肩、特に小学生選手では肘の障害が多いことに特徴がある。徳島大学整形外科では約40年前から少年野球肘を研究テーマのひとつとして取り組んでおり、本稿では少年野球肘の現状と今後の展望について述べる。

実 態

小学生野球選手に生じる障害の早期発見・早期治療を目的に、徳島県下すべてのチームが参加する大会の現場に出向き検診活動を行っている。検診はアンケート調査、現場での一次検診、医療機関での二次検診の3段階で行っている。アンケートでは年齢、ポジション、野球歴や肘関節痛の既往について質問し、肘関節痛の既往がある選手に一次検診を勧めている。一次検診では肘関節の可動域、圧痛、ストレス痛をチェックしている。身体所見で陽性項目が1つでもあれば医療機関での二次検診を勧めている。二次検診ではX線検査を中心とした画像検査を行い、診断を確定している。

2013年の検診では、1605名の選手のうち499名(31.1%)が肘関節痛の既往があると回答した。肘関節痛の既往を有する499名中320名(64.1%)に身体所見が陽性であった。身体所見で陽性所見を認めた320名中115名(35.9%)が医療機関を受診し、98名(85.2%)にX線異常を認めた(図1)。X線異常の内訳は内側上顆障害84名、小頭障害13名と肘頭障害1名であった(重複を含む)¹⁾。

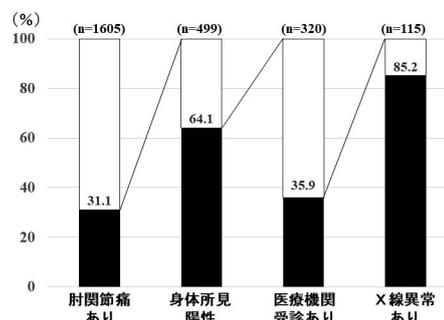


図1 小学生野球選手の肘関節障害の実態

内側上顆障害

内側上顆障害は症状を有する期間のみの投球中止あるいは制限で対応し、打撃は許可している。ギプス、装具などの固定は行っていない。疼痛が消失し、身体所見が陰性化すればX線での修復を待たずに投球を許可している。疼痛が再発すれば再度投球を中止・制限することで対応しているが、こうした妥協的な対応で90%の症例がX線学的に修復し(図2)、修復しない症例でも機能的予後は比較的良好である²⁾。

肘関節痛を有する選手の多くが内側上顆障害であることから、内側上顆障害の予防には肘関節痛発症危険因子の検討が必要である。前向きに肘関節痛発症の危険因子を検討してみると、高学年、投手・捕手、週間練習時間が16時間を超えることが挙げられ、オーバーユースが障害の主因であることがわかった³⁾。ポジション別の骨軟骨障害発生率を調査すると、投手38.4%、捕手32.2%、内野手12.9%、外野手8.3%で、投手・捕手では内野手・外野手の約3倍であった。さらに1日の平均全力投球数を調べると、投手147球、野手56球であり、投手は野手

の約3倍であった⁴⁾。これらのデータからオーバーユースの是正策として、われわれは全力投球数を1日50球以内、1週間に200球以内にすべきと提言してきた。残念ながらこの提言が現場で用いられることは少なく、全日本軟式野球連盟の投球制限も1日7イニングまでというイニング数による制限であった。徳島県での調査では7イニングで要する投球数は平均117.5球であり、提言をはるかに超える投球数であった。そこで徳島県では2018年度から公式戦で1日70球の投球数制限を導入し、導入以前は40.6%であった投手の肘関節痛が導入後には31.2%に減少した。投球数制限は障害予防に有効であったが、依然30%程度の投手が疼痛を有しており、今後は身体機能への介入を企画している。なお、徳島県での結果を受け2019年度から全国大会で1日70球の投球数制限が導入されるようになった。

小頭障害

小頭障害はX線で初期・進行期・終末期の3期に分類され、初期・進行期では保存療法、終末期では手術が選択されることが多い。初期・進行期に対する保存療法は内側上顆障害とは異なり、投球のみならず打撃や重量物保持なども禁止している。なおギプスや装具は使用していない。こうした嚴重な保存療法をX線での修復が確認できるまで継続している。病期別の修復率は初期では90.4%、進行期では52.9%であった⁵⁾。終末期に対する手術では、病巣が小さければ鏡視下郭清術、病巣が大きければ骨軟骨柱移植術を選択することが一般的である。われわれの経験では病巣が大きくても投手以外への復帰率は高く、日常生活に関しては術後10年以上の長期成績も良好な例が多く、鏡視下郭清術を選択することが多い⁶⁾(図3)。

本障害では術後成績も比較的良いが保存療法修復例を凌ぐことはなく、保存療法の適応となる初期・進行期の発見が重要である。小頭障害は内側上顆障害とは異なり、初期で症状を有するのは10%程度と少ない。無症候性の症例を検出するべく現在では検診の現場に超音波検査を持ち込んでいる(図4)。前向きに本障害の発生危険因子を調査すると、内側上顆障害とは異なり10-11歳の年齢のみが危険因子であり、ポジション・経験年数や練習時間などオーバーユースとの関連は無かった⁷⁾。すなわち投球数制限などで障害発生を予防することは困難であり、重症化の予防が現実的である。検診で発見した例

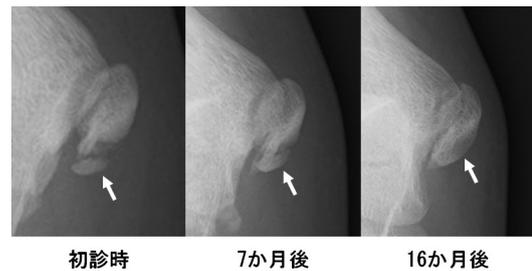


図2 内側上顆障害のX線による修復過程
内側上顆下端の分離像(→)が初診時から1年以上経過して修復している。

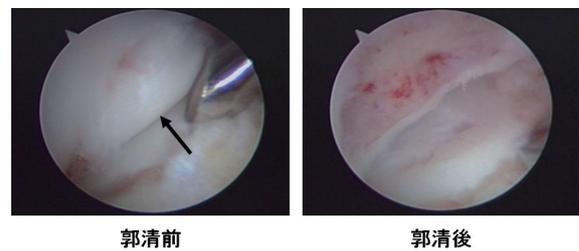


図3 小頭障害に対する鏡視下手術
遊離体(→)を摘出、正常な軟骨・軟骨下骨が露出するまで母床を郭清する。



図4 超音波検査を用いた現場検診

を前向きに調査すると、修復率は投球中止した群で90%を超えているのに対し、投球継続した群では20%に満たなかった。さらに非修復例では80%近くに手術を要しており、たとえ無症候であっても投球中止が望ましいことがわかった⁸⁾。ただ修復期間に1年以上を要することが多く、修復期間の短縮が課題として残っている。現在は、この課題を解決する治療法として体外衝撃波に期待し、臨床的・基礎的検討を行っている。

おわりに

少年野球肘に対する治療の体系化は進んでいるが、治療期間の短縮や予防に関しては課題が多い。今後はこれから課題の解決に向けて検討を重ねていきたい。

文 献

- 1) Iwame, T., Matsuura, T., Suzue, N., Kashiwaguchi, S., *et al.*: Outcome of an elbow check-up system for child and adolescent baseball players. *J Med Invest.*, **63**(3-4) : 171-174, 2016
- 2) 松浦哲也, 井形高明, 柏口新二, 岩瀬毅信: 野球による発育期上腕骨内上顆骨軟骨障害の追跡調査. *整スポ会誌*, **17** : 263-269, 1997
- 3) Matsuura, T., Iwame, T., Suzue, N., Arisawa, K., *et al.*: Risk factors for shoulder and elbow pain in youth baseball players. *Phys Sportsmed.*, **45**(2) : 140-144, 2017
- 4) 岩瀬毅信, 乙宗隆, 久下章: 少年野球肘の実態と内側骨軟骨障害. *整形外科 MOOK*, **27** : 61-82, 1983
- 5) Matsuura, T., Kashiwaguchi, S., Iwase, T., Takeda, Y., *et al.*: Conservative treatment for osteochondrosis of the humeral capitellum. *Am J Sports Med.*, **36**(5) : 868-872, 2008 Elbow injuries in young baseball players
- 6) Matsuura, T., Iwame, T., Suzue, N., Kashiwaguchi, S., *et al.*: Long-term Outcomes of Arthroscopic Debridement With or Without Drilling for Osteochondritis Dissecans of the Capitellum in Adolescent Baseball Players: A ≥ 10 -year Follow-up Study. *Arthroscopy*. In press
- 7) Matsuura, T., Iwame, T., Suzue, N., Takao, S., *et al.*: Cumulative Incidence of Osteochondritis Dissecans of the Capitellum in Preadolescent Baseball Players. *Arthroscopy.*, **35**(1) : 60-66, 2019
- 8) 松浦哲也, 岩目敏幸, 鈴江直人, 柏口新二 他: 少年野球選手における肘離断性骨軟骨炎に対する保存療法. *日整会誌*, **92** : 449-453, 2018

Elbow injuries in young baseball players

Tetsuya Matsuura

Department of Orthopedics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Among the 1605 participants, 31.1% reported episodes of elbow pain. Limits of 70 pitches per day may protect elbow injuries in younger than 12 years old pitchers. Even in the asymptomatic early stage capitellar osteochondritis dissecans (OCD), it is desirable to stop throwing until the healing is observed. Arthroscopic debridement of capitellar OCD resulted in a functional elbow with subjective symptom relief for the majority of patients.

Key words : baseball, elbow, osteochondritis dissecans

総説 (教授就任記念講演)

心エコー・ドプラ法を用いた心不全の診断 ～左室拡張能評価と Point-of-Care 超音波検査～

山田 博 胤

徳島大学大学院医歯薬学研究部地域循環器内科学

(令和2年3月9日受付) (令和2年3月25日受理)

はじめに

本邦の総人口が減少するなかで、高齢化率は上昇し、高齢者に多くみられる心不全の患者数は増加の一途をたどっている。このような傾向はこれからも続くことが予想されており、こうした状況は、感染症患者の爆発的な広がりになぞらえて「心不全パンデミック」と呼ばれている¹⁾。心不全の診断は、まず、息切れ(呼吸困難)、動悸、浮腫といった心不全に特有な症状があるか否かの問診を行い、さらに、視診、聴診、触診といった身体所見に加え、胸部X線検査、心電図検査、心エコー図検査、血液検査などのさまざまな検査を行って、総合的に判断される。このうち、「心エコー図検査」は、心臓の形態および機能を知ることができる検査である。本検査は心不全の確定診断が可能であるだけでなく、その原因を究明することができ、治療効果の判定もできるため、心不全の診療においては必須の検査とあってよい。また、高齢者に多くみられる「左室駆出率が保持された心不全(heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)」の病態を把握するには左室拡張機能を評価する必要があるが、その評価において大きな役割を果たしているのが心エコー・ドプラ法である。

ドプラ法も含めた心エコー図検査は、時代の流れとともに次々と新しい技術が開発され、その発展に伴って評価できる項目が膨大になっている。特に、拡張機能評価については、日本人研究者の貢献が大きく、われわれ徳島大学心エコーグループもその一端を担ってきた²⁾。本稿ではまず、心不全の診断における左室拡張機能評価の歴史とその現状について述べたい。また、これを応用した拡張期ストレス心エコー図検査(Diastolic stress echo-

cardiography)についても触れる。

また、20年余前には心エコー図検査の主な担い手は医師であったが、近年、検査室における本検査の多くがソノグラファーによって行われている。医師はその報告書に記載された情報を頼りにして診療を行っている。しかし、救急の現場やベッドサイドでは、臨床推論に従って、医師が聴診器で聴診を行うがごとくエコー検査を行い、その情報を即座に診療に役立てる必要がある。このようなエコー検査は、Point-of-Care 超音波(POCUS)と呼ばれ、前述のように検査室で行うエコー検査ではない、新しい超音波検査の活用法として定着しつつある³⁾。本稿の後半では、心不全の診療におけるPOCUSの活用法について述べる。なお、心不全は症候群であり、さまざまな原因で発症し、心機能が正常であっても心不全をきたすこともある。本稿では、心機能の低下を原因とする心不全、主に左心不全に焦点を絞る。

心不全の病態とその診断

1. 心不全の病態

われわれが心不全に苦しむようになったのは、生命の誕生からの長い歴史ではつい最近のことである。これまでわれわれの生命を脅かしてきたのは、飢餓による脱水や出血、感染であった。人類を含む哺乳類はこれらの異常事態に対応するように長い時間をかけて進化してきたが、心不全に対応する能力を備えるにはまだ時間がかかるだろう。心臓に何か問題が生じて心拍出量が低下したとき、それを代償するのは脱水や出血に対応する能力であると推測される。つまり、心拍出量の低下は脱水あるいは出血が原因であると脳が判断して、それに対応すべ

く交感神経系が血管を収縮させ、臓器灌流圧および静脈灌流を維持しようとする。また、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系やバソプレッシン系などが賦活化して体に水分を貯留するように働く。その結果、心臓に還流する血液量が増加（前負荷増大）、心臓は拡大して、心拍出量を正常に保とうとする。ところが、過剰な水分貯留は、体中に異変を生じさせる原因にもなる。心拡大は心室拡張末期圧を上昇させ、心房圧も上昇する。その結果、左心系において肺うっ血を、右心系においては末梢静脈うっ血をもたらす。これが心不全の後方障害による症状である息切れや浮腫の原因となる。この代償機転が破綻すると、とうとう心拍出量が低下し、心不全の前方障害に伴う症状、つまり、倦怠感、低血圧、四肢冷感などが出現する。したがって、このような病態を心エコー・ドプラ法で診断するには、①前負荷増大、②左房圧の上昇、③心拍出量の低下、を証明することが重要である。一般的に、前負荷増大は下大静脈の径や呼吸性変動の有無、左房圧の上昇は左室拡張能、心拍出量の低下は左室収縮能をそれぞれ評価して判定する。さらに、後述のPOCUSでは、心不全の診断に肺エコー法が併用されることがあり、肺うっ血の有無を直接評価することができる。

2. 前負荷増大の診断

前負荷とは、心臓に環流する血液量と言い換えることができる。したがって、左室をポンプとして考えた場合、前負荷は左室拡張末期容積に反映される。拡張末期の左室が大きいほど前負荷が大きいといえる。しかし、左室のサイズは体格に影響されるほか、各種の心筋疾患によ

る心筋障害や、弁逆流などによる慢性的な負荷にも影響を受ける。したがって、左室拡張末期容積だけを用いて心不全の状態である前負荷の増大を判定することは困難である。

左心系と右心系を併せた心臓全体で考えると、上大静脈と下大静脈から血液は流入している。血液量が増えると血管内圧（中心静脈圧）が上昇し、コンプライアンスの高い静脈系は血管内圧の上昇に対して容易に拡張する。すなわち、血管が拡張していれば、血管内の血液量が増加しているということが分かる。診察では上大静脈の上流にある頸静脈が怒張しているかどうかを視るが、超音波検査で観察しやすいのは下大静脈である。したがって、日常臨床で前負荷増大を確認するには、下大静脈を観察する（図1）。下大静脈径は、下大静脈が右房に流入するやや上流部（米国のガイドラインには、下大静脈の右房入口部から1～2cmの部位とある）で計測する⁴⁾。このようにして計測した下大静脈径が2.1cmを超え、径の呼吸性変動が50%未満である場合に中心静脈圧が上昇、すなわち前負荷が増大していると判断する⁴⁾。下大静脈径も体格に影響を受けるため、日本人で体格指数（Body Mass Index, BMI）が小さな場合には、1.7cmあるいは1.9cmという基準を用いるほうがよいという報告もある^{5,6)}。また、通常呼吸では呼吸性変動の判定が難しいことがあり、意識がある患者では短く鼻をすする（sniff）ことをしてもらい、その時の下大静脈径の変化を観察する。さらに、下大静脈を短軸断面で観察すると、健常では扁平な楕円形であるが、中心静脈圧の上昇とともに正円に近くなる。したがって、径だけでなく、下大静脈の短軸断面で評価した縦横比が中心静脈圧の評価に

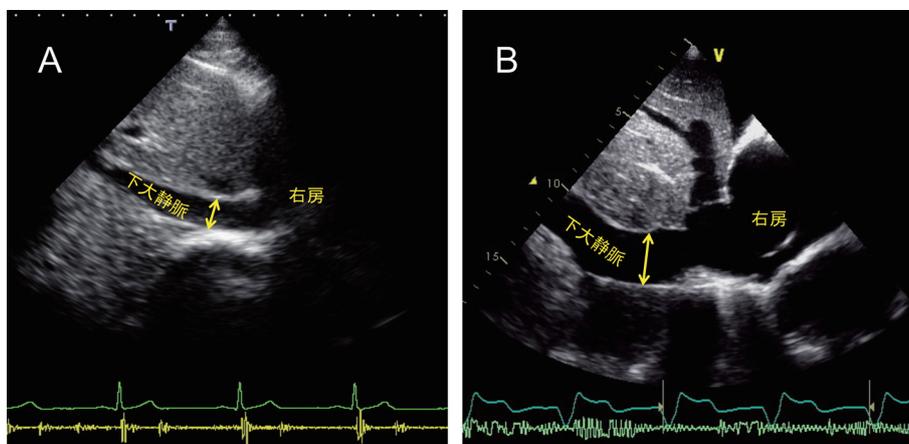


図1

有用であるとされている⁷⁾。計測を行わないPOCUSでは、下大静脈の短軸断面を観察して、大きく見えて正円に近ければ前負荷が増大している状態であり、逆に小さく扁平で虚脱していれば脱水の状態であるという判断に用いることができる。

3. 左房圧上昇の診断

左室拡張末期に僧帽弁が閉じる瞬間に、左房圧と左室拡張末期圧は等圧である。したがって、僧帽弁に狭窄や閉鎖不全がなければ、左室拡張末期圧の上昇が左房圧の上昇を招来し、心不全の症状、この場合は肺うっ血が生じる。左室拡張末期圧がなぜ上昇するかというと、拡張早期の原因としては、左室の弛緩が障害され左室圧下降が緩徐となることが一つの要因である。加齢だけでも左室弛緩障害は生じるが、高血圧、糖尿病などの慢性疾患や、心筋症、心筋虚血などさまざまな心筋疾患がその原因となる。拡張中期以降の原因としては、左室コンプライアンスの低下が左室拡張末期圧上昇の原因となる。左室が硬くなればわずかな血液の流入でも左室内圧が上昇するため、硬くなればなるほど内圧が上昇し、拡張期の終末である拡張末期には圧が著明に上昇する。また、このような機序で拡張末期圧が著明に上昇すると、左房圧が高いまま僧帽弁が閉鎖することになり、次の心拍の拡張早期には左房圧が著明に上昇した状態で僧帽弁が開放するため、左室と左房の交差する圧が高い状態から拡張期が始まり、その拡張末期圧がさらに上昇する、という悪循環を繰り返すようになる(図2)。

左房圧を直接測定することは難しいので、右心カテーテル法では静脈から右房、右室、肺動脈に進めたカテーテル(スワン・ガンズカテーテル)を用いて、先端のバルーンを膨らませて得られる肺動脈楔入圧を測定し左房圧の代用指標とする。本法は血管内にカテーテルを挿入する侵襲的技法を必要とするため、心エコー図を用いて非侵襲的に左房圧を推定しようという試み、すなわち左室拡張能の評価が重要視されるようになった。

まず行われたのは、Mモード法を用いた僧帽弁前尖運動の解析であった。しかし、ドプラ法が開発されて僧帽弁口血流速(TMF)波形が記録できるようになると、Mモード法は廃れ、現在では、主にTMF波形を解析することで、左房圧上昇の有無を判定している。しかし、後述のごとくTMF波形だけでは左房圧の上昇を正確に判定することが難しく、肺静脈血流速波形、左室流入血流伝搬速度、僧帽弁輪運動速波形などから得られた情報、さらには、断層心エコー図法で得られる左室の形態やさまざまな情報を統合し、総合的に判断する必要がある。このような診断は高度な専門的知識を要するため、循環器内科医あるいはトレーニングを受けたソノグラファーでなければ診断が難しい。したがって、救急医や総合内科医が行うPOCUSでは、このようなドプラ法を用いた左房圧上昇の判定までは求めておらず、左室の拡大や肥大、収縮能の低下から、左房圧の上昇を疑うか、あるいは左房圧が上昇しやすい状態、すなわち心不全が生じやすい状態を判定するにとどまる。心エコー・ドプラ法を用いた心不全の診断については後述する。

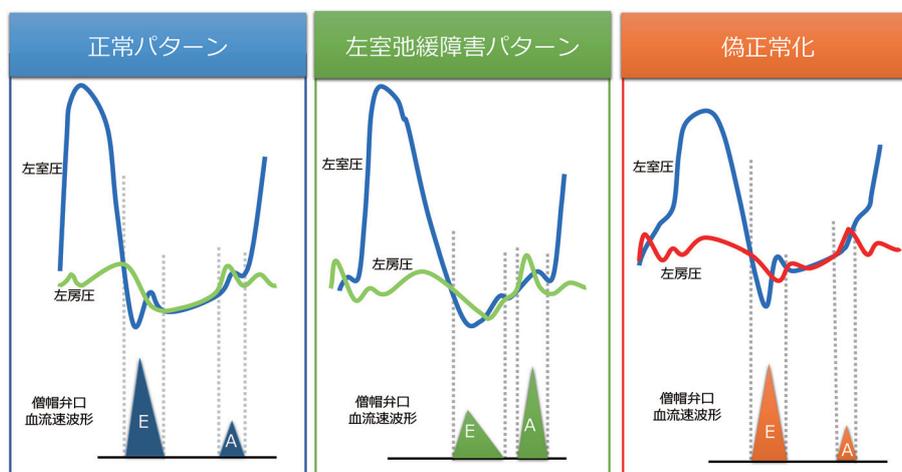


図2

4. 心拍出量の低下

心拍出量は一回拍出量に心拍数を乗じて求め、一回拍出量は、左室拡張末期容積と左室駆出率の積を100で除した値である。心エコー図検査では、断層法とドプラ法の2つの方法で一回拍出量が算出できる。前者は、二断面ディスク法により左室拡張末期容積と左室収縮末期容積を計測し、その差から算出する。後者は、左室流出路径から左室流出路断面積を算出し、その値に左室流出路血流速度波形の時間速度積分値を乗じて算出する。いずれの方法も、計測の限界や無視することができない計測誤差があるため、心エコー図法で算出した心拍出量は、臨床現場ではあまり利用されていない。何らかの治療効果を判定する場合には、左室流出路血流速度波形の時間速度積分値の経時的変化が用いられることがある。

このような背景から、臨床的に最もよく用いられている左室収縮能の指標は、左室駆出率である。最近は三次元心エコー図法により仮定のない左室駆出率が実測できるようになっているが、すべての施設で導入されているわけではないので、現在でも断層心エコー図を用いた二断面ディスク法によって計測した左室拡張末期および収縮末期容積から算出する左室駆出率が頻用されている。計測を行わない通常のPOCUSでは左室収縮能を見た目で判断し、過収縮、正常、軽度低下、重度低下、停止のいずれかに分類している。一方、心エコー図検査の専門家、あるいはエコー検査に習熟した非専門家がPOCUSを行う場合には、肉眼的左室駆出率 (eyeball ejection fraction) を10%刻みで判断することが多い。息切れを訴える患者の左室駆出率が低下していれば、心不全の可能性が高い。しかし、最近では高齢者を中心としてHFpEFが増加しており、そのような心不全例の左室駆出率は正常である。また、心拍出量は左室駆出率だけでなく、左室拡張末期容積と心拍数で決定されるため、左室駆出率は厳密には収縮能の指標とは言えない。すなわち、左室駆出率が低下しても左室が拡大し心拍数が増すことで心拍出量が代償されていれば、心不全症状をきたさないことも少なくない。このような背景から、左室駆出率だけを指標にして心不全を診断することはできない。

心エコー・ドプラ法を用いた心不全の診断

1. 僧帽弁口血流速度 (TMF) 波形

パルス・ドプラ法を用いて各種心疾患におけるTMF波形を検討し、本法による左室拡張能の評価が臨床に有

用であることを世界で初めて示したのは、北畠らということになっている⁸⁾。しかし、1980年初頭、北畠らの大阪大学グループと時を同じくして、大木らの徳島大学グループもTMF波形を用いた左室拡張機能の評価に関する研究を進めていた。前述の北畠らの世界初といわれる論文に先行して、徳島大学グループが発表したパルス・ドプラ法を用いた左室拡張能評価の研究が日本超音波医学会の講演論文集に掲載されている⁹⁾。

さて、TMF波形は、拡張早期波 (Early diastolic wave, E波) と、心房収縮期波 (Atrial systolic wave, A波) の2つの波形により構成される (図2)。僧帽弁は左房と左室の圧較差により開閉するので、これら両波は左室圧に比して左房圧が高い時相に生じる。拡張早期には左室弛緩に伴う圧下降が生じ、左室圧が左房圧よりも低下した瞬間に僧帽弁が開放してE波が生じる。健常者では急峻に圧が低下した左室が左房から血液を吸引 (suction) する形となり、E波が形成される。加齢や心筋疾患によって左室弛緩が障害されると、圧下降が緩徐となるため、suctionが弱まりE波高が低下する。しかし、心不全で左房圧が著明に上昇すると、左室圧下降が緩徐であっても著明に上昇した左房圧によって血液が押し込まれる形となるため、再びE波高が増大する。一方、左房収縮によって左房圧が上昇し、左室圧を凌駕することでA波が形成される。健常者ではE波だけで左室への血液充満が十分であるため、A波は小さい (E>A, 正常パターン)。左室弛緩が障害されると、E波のみでは十分な左室への血液充満が行えず、左房に積み残された血液を心房収縮で押し出して左室への血液充満を補う必要があるため、A波高が増大する (E<A, 左室弛緩障害パターン)。心不全の状態では、E波高は増大するもののコンプライアンスの低い左室はすぐに内圧が上昇してしまい、左室に血液は十分に流入できない。積み残された血液を心房収縮が押し出そうとするが、さらに上昇している左室圧が抵抗となりA波は大きくなれない (E>A, 偽正常化パターン)。左室に押し込めない血液は、肺静脈に押し出されることとなり、肺うっ血が生じる。

このように、左房圧が上昇するとTMF波形が偽正常化パターンを示すことは、徳島大学の木村⁹⁾がゼロクロス法を用いて検討を行い、1986年に日本超音波医学会雑誌で発表した。その後、メイヨークリニックのAppletonとHatléら¹⁰⁾は、パルス・ドプラ法の現在の主流である高速フーリエ変換を用いた解析法を用いて同

様の事実を1988年に発表した。惜しむらくは大木らの論文は和文であったため、世界的には Appleton らが最初の報告をしたことになっている。

2. 肺静脈血流速 (PVF) 波形

健常者と左房圧の上昇した心不全患者の TMF 波形がよく似た $E>A$ のパターンを示すことから、その鑑別法に関する研究が多く行われた。経食道心エコー図法が開発されて、肺静脈血流速波形が明瞭に記録できるようになると、同波形が利用されるようになった。PVF 波形は、収縮期第1 (S_1) 波、収縮期第2 (S_2) 波、拡張期 (D) 波、心房収縮期逆行 (PVA) 波から構成される。若年健常者では、通常 $S_2<D$ のパターンである。左室弛緩障害が生じると、D 波が次第に減高し、 $S_2>D$ のパターンとなる。左房圧の上昇によって TMF 波形が偽正常化パターンになると、左室駆出率が低下した心不全 (Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) では、 S_2 波高が低下して D 波高が増大し $S_2<D$ のパターンになり、PVA 波が増高するという現象が観察される。一方、HFpEF では、よほど左房圧が上昇するか、僧帽弁逆流を伴わない限り、 S_2 波は減高しにくく、特に肥大型心筋症では巨大な PVA 波をみることが多い。

3. 僧帽弁輪運動速波形

血流速度の計測に用いられていたパルス・ドプラ法を応用して、心筋壁などの構造物の移動速度を検出する組

織ドプラ法が開発された。われわれ徳島大学グループは、本法を用いた左室弛緩能の評価をいち早く試み、左室後壁運動速波形を記録し、その拡張早期波高がカテーテル法で得られる左室弛緩の指標である時定数 τ と関連することを示した (図3)¹¹⁾。同年、Naguegh らは、僧帽弁輪運動速波形の拡張早期波高 (e') も同様の指標であることを示し¹²⁾、TMF の E 波高をその e' で除した E/e' が左房圧 (Naguegh らの論文では肺動脈楔入圧を計測) と良い相関を示すことを報告した。 E/e' は、左房圧と直接的な相関があることが示された初めての心エコー図指標であり、現在でも臨床の心エコー図検査でルーチンに計測される指標である。その後 E/e' による左房圧の推定にはさまざまな限界があることが報告されており、症例毎に検証しながら利用する必要がある。

4. 左房圧上昇を判定するアルゴリズム

図4に左室弛緩障害を有する症例において、現在推奨されている左房圧上昇判定のアルゴリズムを示す¹³⁾。最初に TMF 波形の判定を行う。基本的には、TMF 波形が上述の弛緩障害パターンであれば左房圧は正常、TMF 波形の $E/A>2$ であれば左房圧上昇、その間の偽正常化パターンの場合、 $E/e'>14$ 、三尖弁逆流血流速度 >2.8 m/s、左房容積係数 >34 mL/m² の2つ以上が陽性であれば左房圧上昇と判定している。三尖弁逆流血流速度の高値は肺高血圧の存在を示し、心不全による二次性の肺高血圧が生じていることを示す。左房圧の上昇により左房が拡大

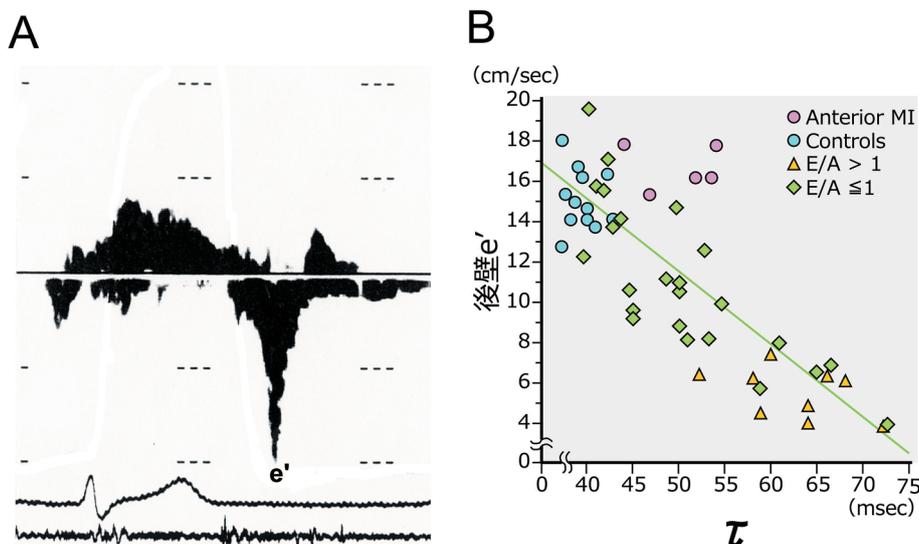


図3

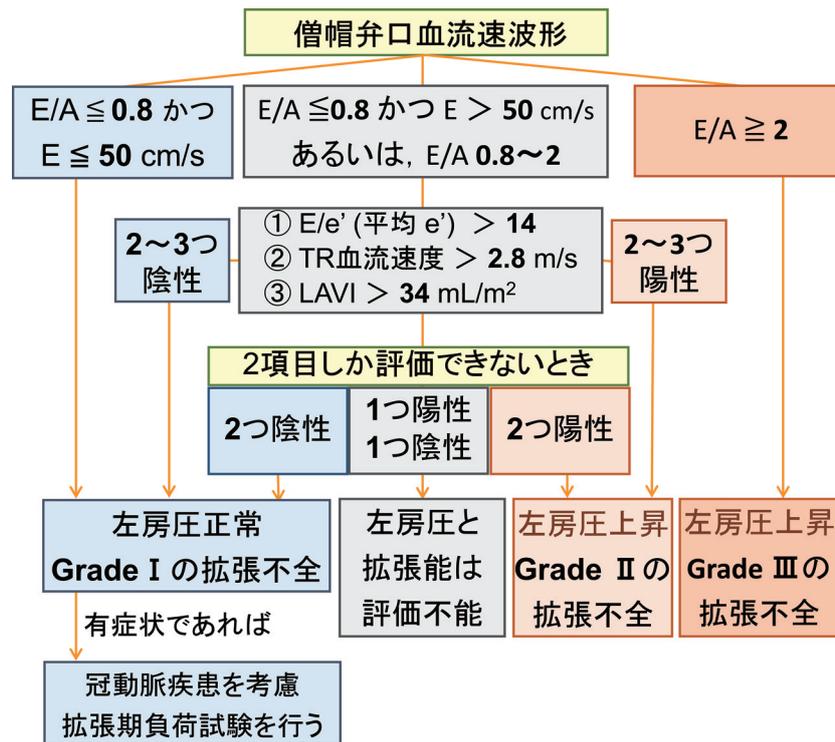


図4

することから、左房サイズの指標が用いられている。

拡張期負荷心エコー図検査

1. 下肢陽圧負荷心エコー図法

これまで述べてきた左室拡張能の評価は、すべて安静時の評価である。しかし、心不全の初期の症状は“労作時”息切れであり、安静にすると症状が治まる患者も多い。心不全は、症状の出現により入院加療を要し、入退院を繰り返すうちに次第に悪化して予後不良となることが知られている。そこで、症状が出現する前に発症を予防することが重要である。そのためには、心不全発症のリスクを評価する必要がある。つまり、安静時に無症状の例においても、何らかの負荷をかけてそれに耐えられるか否かを判定し、負荷に耐えられない例には薬物加療を強化するという戦略が考えられる。

心エコー図検査時に行う負荷法としては、薬物負荷、運動負荷が良く用いられている。心不全のリスク判定に用いる負荷として、症状を再現するという意味では運動負荷がよい¹⁴⁾。運動負荷心エコー図検査を行い、安静時に弛緩異常パターンであった TMF 波形が運動後に偽正

常化パターンに変化する例や、運動後に肺高血圧が出現する例は、心不全発症の高リスク例と言える。もっと簡便な負荷法として、下肢拳上がある^{15,16)}。下肢を拳上すると下肢の静脈血が心臓に環流して前負荷が増大する。その際の血行動態の変化を観察することで、リスク判定を行うことができる。われわれは、本法と同様に前負荷を増大させる手技として、下肢に装着する加圧カフを用いて下肢陽圧負荷を行う下肢陽圧心エコー図検査を開発し、前負荷ストレス心エコー図検査法 (Preload stress echocardiography) と名付けた¹⁷⁾。本法は、仰臥位が必須の下肢拳上法と比べて、患者の体位を変更できるため心エコー図法による心臓の描出が向上する。また、検者1人で準備や操作が可能で、オンオフを繰り返すこともできるし、カフ圧を自由に変更することもできる。

2. 下肢陽圧負荷による血行動態の変化と心不全のリスク判定

TMF 波形が、左室弛緩障害パターン ($E < A$) を示す各種心臓疾患例の心臓カテーテル検査中に下肢陽圧負荷心エコー図検査を行い、下肢陽圧負荷が血行動態に及ぼす影響について検討した¹⁸⁾。下肢陽圧負荷によって E、

A 両波が増高し TMF 波形が左室弛緩障害パターンのままであった Stable 群と、下肢陽圧負荷によって E 波が増高、A 波が減高して TMF 波形が偽正常化パターンとなる Unstable 群に分けた。その結果、下肢陽圧負荷による左室拡張末期圧の変化が、Stable 群では 10.5 ± 2.6 mmHg から 14.7 ± 3.8 mmHg, Unstable 群では 15.8 ± 4.7 mmHg から 20.5 ± 5.0 mmHg となり、Unstable 群で有意な左室拡張末期圧の上昇が観察された (図 5)。

そこで、臨床的に安定している心不全 270 例 (平均年

齢: 67 ± 11 歳, 男性 175 例, 女性 95 例) において、安静時の TMF 波形が偽正常化パターンを示した 27 例 (PN 群)、安静時、下肢陽圧負荷時とも弛緩異常パターンであった 127 例 (Stable 群)、そして、安静時の弛緩異常パターンが下肢陽圧負荷で偽正常化パターンに変化した 54 例 (Unstable 群) に分け、 548 ± 407 日の観察期間中の死亡と心不全入院について調べた。その結果を図 6 に示す。驚いたことに、Unstable 群の予後は PN 群と同じ程度に不良であった。一方、負荷前の E/e' では予後の

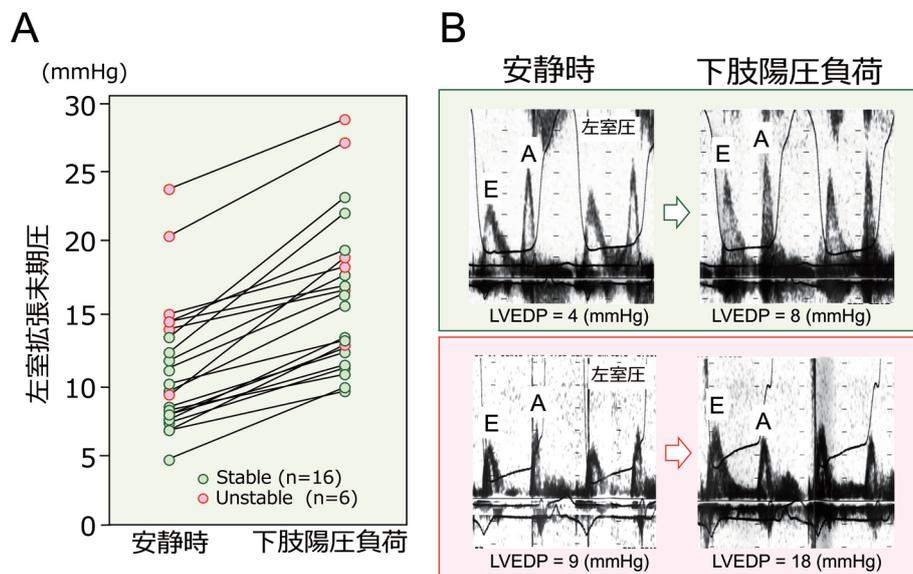


図 5

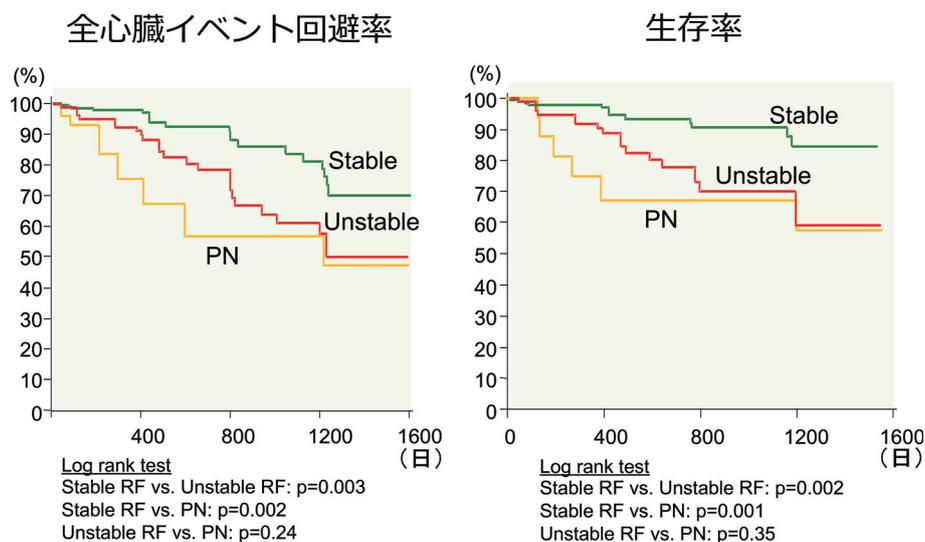


図 6

判別が困難であった。

本研究では、TMF波形のパターン分類により2群に分けて検討したが、下肢陽圧負荷によるTMF指標の数値変化による検討を行ったところ、下肢陽圧負荷時にA波高が7 cm/sec以上低下した群の予後が不良であることが分かった¹⁹⁾。今後、このような予後不良と判定された高リスク例に対して、薬物療法を強化することで予後の改善が得られるか、検討したいと考えている。

3. 前負荷ストレス心エコー図検査の応用

本法の臨床応用を拡大するため、われわれは専用で下肢陽圧負荷装置を試作した(図7, コロナ工業株式会社製, 徳島県吉野川市)。本装置を用いた前負荷ストレス心エコー図検査は、心エコー図検査中に簡便に施行でき、前負荷増大時の血行動態を非侵襲的に評価することができる。この利点を利用して、次のような研究応用が報告されている。1) 下肢陽圧負荷時の右室ストレインが心不全例の運動耐容能を予測する²⁰⁾, 2) 下肢陽圧負荷時の右室ストレインが、心臓リハビリテーションによる運動耐容能の改善を予測する²¹⁾。3) 下肢陽圧負荷で心拍出量が増加し左房圧が上昇しない心不全例の予後が良好である²²⁾。4) 下肢陽圧負荷を用いて推定した投射大動脈弁口面積(projected AVA)が低流量大動脈弁狭窄の予後を反映する²³⁾。5) 下肢陽圧負荷に対する反応性で重度大動脈弁狭窄例の予後が分かる²⁴⁾。6) 肺高血圧例において下肢陽圧負荷で一回拍出量が増大する例の予後

が良好である²⁵⁾。

Point-of-Care 超音波検査による心不全の診断

1. Point-of-Care 超音波検査 (POCUS) としての心エコー図検査

心エコー図学の発展に伴い、前述の拡張機能評価や負荷心エコー図検査を含め、心エコー図検査で多くの指標が得られるようになり、検査手技が複雑になった。一方で、超音波診断装置の性能が向上したことで、画像の取得にも職人芸的な技術を要さなくなり、初心者や非専門家であっても臨床的に有用な情報を得ることができる画像が描出できるようにもなった。さらに、バッテリーで駆動する小型のポータブル装置が開発、市販されたことで、循環器を専門とする医師のみならず、救急や麻酔科、一般内科や総合診療科など心エコー図検査を施行する医師の裾野が拡大した。このような事象は、心エコー図検査に限らず他の領域の超音波検査でも同様であった。そのような中で発展した新しい超音波検査の利用法がPOCUSである。これは、臨床医が患者を診療(care)する場所(point)で行う超音波検査で、検査室でソノグラファーが記録して後から医師が解釈するのではなく、得られた超音波所見を即時に患者の兆候や症状に関連させ、病態を把握するために用いられる³⁾。POCUSのうち循環器を専門としない医師が行う心エコー図領域については、Focused cardiac ultrasound (FoCUS)



図7

として体系づけられ²⁶⁻²⁸⁾、エビデンスが蓄積されている²⁹⁾。FoCUSでは、原則3つのアプローチから得られる5つの断層図を描出し(図8)、(1)左室のサイズと収縮能、(2)右室のサイズと収縮能、(3)心膜液貯留と心タンポナーデの有無、(4)血管内ポリウムの評価(下大静脈径の評価)、をそれぞれ評価する。

2. 息切れを訴える患者のトリージ

前述した下大静脈の観察がFoCUSでも推奨されている。Millerら³⁰⁾は、急性呼吸困難を訴えて救急外来を受診した89例を対象とした検討で、下大静脈の呼吸性変動が33%未満の場合に、感度80%特異度81%で心不全が診断できたと報告している。また、Bleharら³¹⁾は、急性呼吸不全を呈した46例のうち、下大静脈の呼吸性変動が15%未満で、感度93%特異度84%で非代償性心不全が診断できたと報告した。すなわち、呼吸困難を訴える患者で、下大静脈が拡大し、呼吸性変動が減弱していればかなり心不全が疑わしいといえる。

心不全を疑う患者においてFoCUSでは、左室サイズと収縮能の評価、右室サイズと収縮能を評価する。呼吸困難を訴える患者でこれらに異常を認める場合、心原性が考えやすい。下大静脈の拡大と呼吸性変動の低下を認め、さらに両心室のいずれかに異常があれば、さらに心不全の確率が上がる。一方、昨今増加しているHFpEFでは、FoCUSでは異常を認めないことも多い。この場合、FoCUSでは、“収縮能が保たれている”という情報を取得しておき、下大静脈の拡大所見と、高齢者、女性、高血圧、糖尿病、心房細動などのキーワードを病歴や身体所見から読み取ることができれば、HFpEFの診断に

近づくことができる。

POCUSは領域横断的であり、息切れの患者においては、左室が拡大して収縮能が低下している場合は肺エコーを行って肺うっ血の有無を確認することができ、右室が拡大している場合には静脈血栓症による右心不全を疑って下肢静脈エコーを行い、深部静脈血栓症の有無を確認することも可能である。症状とこれら全身のエコー所見を組み合わせて総合的に考慮して病態を把握し、診断に近づくことができる場所にPOCUSの有用性がある。ただし、FoCUSを含めPOCUSは、必ずしも最終診断を行うことを目的としていない。生命の危機にある状況を除けば、異常所見を見つけた場合それぞれの領域の専門家にコンサルトすることが大切で、そのような橋渡しが迅速にできるようになることがPOCUSの最大のメリットである。

おわりに

心エコー・ドプラ法を用いた心不全の診断に関して、心エコー図の専門家が行う拡張機能評価、拡張期負荷心エコー図法を含めた検査室での診断法と、非専門家が患者診察の一環で行うPOCUSを用いた診断法について概説した。今後も罹患患者数の増加が続く心不全に対応するためには、病態を正しく診断して各患者に適した治療法を選択することと、リスクが大きい患者を拾い上げて早期に治療介入を開始して心不全の発症を未然に防ぐことが不可欠である。われわれは、これら心不全の病態把握およびリスクの判定のいずれにおいても有用な心エコー・ドプラ法を広く普及させ、さらに多くの患者が恩

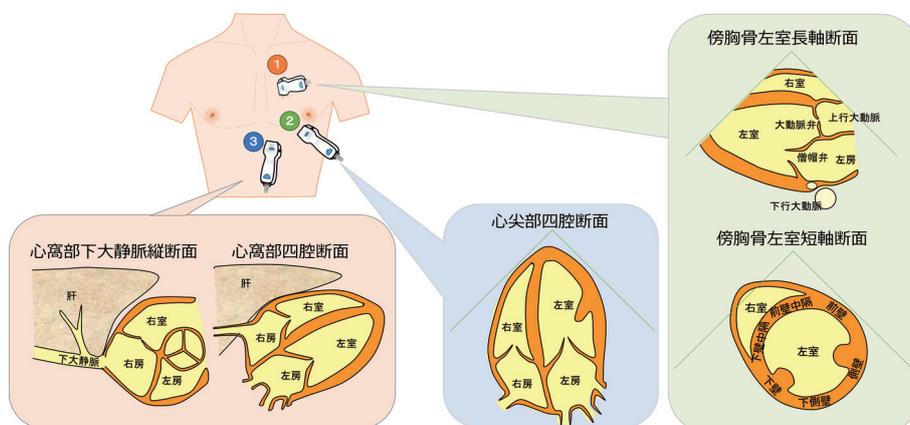


図8

恵を被ることができるよう努力したい。

文 献

- 1) Shimokawa, H., Miura, M., Nochioka, K., Sakata, Y.: Heart failure as a general pandemic in Asia. *Euro J Heart Fail.*, **17** : 884-892, 2015
- 2) Oki, T., Miyoshi, H., Oishi, Y., Mizuguchi, Y., *et al.*: Challenges for 'diastology': contributions from Japanese researchers. *J Echocardiogr.*, **14** : 93-103, 2016
- 3) Moore, C. L., Copel, J. A.: Point-of-Care Ultrasonography. *New Eng J Med.*, **364** : 749-757, 2011
- 4) Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., *et al.*: Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.*, **28** : 1-39 e14, 2015
- 5) Lee, S. L., Daimon, M., Kawata, T., Kohro, T., *et al.*: Estimation of Right Atrial Pressure on Inferior Vena Cava Ultrasound in Asian Patients. *Circ J. advpub* : 2014
- 6) Taniguchi, T., Ohtani, T., Nakatani, S., Hayashi, K., *et al.*: Impact of Body Size on Inferior Vena Cava Parameters for Estimating Right Atrial Pressure: A Need for Standardization? *J Am Soc Echocardiogr.*, **28** : 1420-1427, 2015
- 7) Seo, Y., Iida, N., Yamamoto, M., Machino-Ohtsuka, T., *et al.*: Estimation of Central Venous Pressure Using the Ratio of Short to Long Diameter from Cross-Sectional Images of the Inferior Vena Cava. *J Am Soc Echocardiogr.*, **30** : 461-467, 2017
- 8) Kitabatake, A., Inoue, M., Asao, M., Tanouchi, J., *et al.*: Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease—a study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J.*, **46** : 92-102, 1982
- 9) 浅井幹夫, 大木崇, 竹村晴光, 富永俊彦 他: 超音波パルス・ドプラー法による左室流入路血流パターンの正常値 —特に加齢との関係について— 日本超音波医学会第39回学術集会抄録集. 243, 1981
- 10) Appleton, C. P., Hatle, L. K., Popp, R. L.: Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.*, **12** : 426-40, 1988
- 11) Oki, T., Tabata, T., Yamada, H., Wakatsuki, T., *et al.*: Clinical Application of Pulsed Doppler Tissue Imaging for Assessing Abnormal Left Ventricular Relaxation. *Am J Cardiol.*, **79** : 921-928, 1997
- 12) Nagueh, S. F., Middleton, K. J., Kopelen, H. A., Zoghbi, W. A., *et al.*: Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol.*, **30** : 1527-1533, 1997
- 13) Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F. 3rd., *et al.*: Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.*, **29** : 277-314, 2016
- 14) Ha, J-W., Oh, J. K., Pellikka, P. A., Ommen, S. R., *et al.*: Diastolic stress echocardiography: A novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.*, **18** : 63-68, 2005
- 15) Pozzoli, M., Traversi, E., Cioffi, G., Stenner, R., *et al.*: Loading Manipulations Improve the Prognostic Value of Doppler Evaluation of Mitral Flow in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation.*, **95** : 1222-1230, 1997
- 16) Ishizu, T., Seo, Y., Kawano, S., Watanabe, S., *et al.*: Stratification of impaired relaxation filling patterns by passive leg lifting in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Euro J Heart Fail.*, **10** : 1094-1101, 2008
- 17) Yamada, H., Oki, T., Tabata, T., Manabe, K., *et al.*: Differences in transmitral flow velocity pattern during increase in preload in patients with abnormal left ventricular relaxation. *Cardiology.*, **89** : 152-8, 1998
- 18) Yamada, H., Kusunose, K., Nishio, S., Bando, M., *et al.*: Pre-Load Stress Echocardiography for Predicting the Prognosis in Mild Heart Failure. *JACC Cardiovas Imag.*, **7** : 641-649, 2014
- 19) Saijo, Y., Yamada, H., Kusunose, K., Bando, M., *et al.*:

- A clinical application of preload stress echocardiography for predicting future hemodynamic worsening in patients with early-stage heart failure. *Echocardiography*, **35** : 1587-1595, 2018
- 20) Kusunose, K., Yamada, H., Nishio, S., Ishii, A., *et al.* : RV Myocardial Strain During Pre-Load Augmentation Is Associated With Exercise Capacity in Patients With Chronic HF. *JACC Cardiovasc Imag.*, **10** : 1240-1249, 2017
- 21) Kusunose, K., Seno, H., Yamada, H., Nishio, S., *et al.* : Right Ventricular Function and Beneficial Effects of Cardiac Rehabilitation in Patients With Systolic Chronic Heart Failure. *Can J Cardiol.*, **34** : 1307-1315, 2018
- 22) Matsumoto, K., Onishi, A., Yamada, H., Kusunose, K., *et al.* : Noninvasive Assessment of Preload Reserve Enhances Risk Stratification of Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Cardiovas Imag.*, **11** : e007160, 2018
- 23) Kusunose, K., Yamada, H., Nishio, S., Torii, Y., *et al.* : Preload Stress Echocardiography Predicts Outcomes in Patients With Preserved Ejection Fraction and Low-Gradient Aortic Stenosis. *Circ Cardiovas Imag.*, **10** : e006690, 2017
- 24) Matsuzoe, H., Matsumoto, K., Tanaka, H., Hatani, Y., *et al.* : Significant Prognostic Value of Acute Preload Stress Echocardiography Using Leg-Positive Pressure Maneuver for Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis Awaiting Aortic Valve Intervention. *Circ J.*, **81** : 1927-1935, 2017
- 25) Sano, H., Tanaka, H., Motoji, Y., Mukai, J., *et al.* : Echocardiography during preload stress for evaluation of right ventricular contractile reserve and exercise capacity in pulmonary hypertension. *Echocardiography*, **35** : 1997-2004, 2018
- 26) Labovitz, A. J., Noble, V. E., Bierig, M., Goldstein, S. A., *et al.* : Focused Cardiac Ultrasound in the Emergent Setting : A Consensus Statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. *J Am Soc Echocardiogr.*, **23** : 1225-1230, 2010
- 27) Spencer, K. T., Kimura, B. J., Korcarz, C. E., Pellikka, P. A. : Focused Cardiac Ultrasound : Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.*, **26** : 567-581, 2013
- 28) Neskovic, A.N., Edvardsen, T., Galderisi, M., Garbi, M., *et al.* : Focus cardiac ultrasound : the European Association of Cardiovascular Imaging viewpoint. *Euro Heart J Cardiovas Imag.*, **15** : 956-960, 2014
- 29) Via, G., Hussain, A., Wells, M., Reardon, R., *et al.* : International Evidence-Based Recommendations for Focused Cardiac Ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.*, **27** : 683. e1-683. e33, 2014
- 30) Miller, J. B., Sen, A., Strote, S. R., Hegg, A. J., *et al.* : Inferior vena cava assessment in the bedside diagnosis of acute heart failure. *Am J Emerg Med.*, **30** : 778-83, 2012
- 31) Blehar, D. J., Dickman, E., Gaspari, R. : Identification of congestive heart failure via respiratory variation of inferior vena cava diameter. *Am J Emerg Med.*, **27** : 71-75, 2009

Echocardiographic diagnosis of heart failure: From evaluation of left ventricular diastolic function to point-of-care ultrasonography

Hirotsugu Yamada

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

SUMMARY

The number of patients with heart failure is steadily increasing in Japan, and this situation is called the "heart failure pandemic". Nowadays, echocardiography plays a center role in diagnosis of heart failure. It gives not only a definitive diagnosis of heart failure, but can also be used to determine its pathophysiology and the effect of treatment. Echocardiography can evaluate not only the morphology of the heart but also its function. The hemodynamic diagnosis of heart failure is made by demonstrating 1) increased preload, 2) elevated left atrial pressure, and 3) decreased cardiac output. This article describes how to evaluate each of these including evaluation of left ventricular diastolic dysfunction. We also explain the clinical significance of preload stress echocardiography, which we are developing, in patients with heart failure. Although such echocardiographic diagnostic method is useful for understanding the condition of patients, it has become complicated, and it is difficult to make an accurate diagnosis unless a specialist in echocardiography. Recently, a new way of using ultrasound called "point-of-care ultrasonography (POCUS)" has been developed. This is an ultrasonography in which a physician who is not a specialist in ultrasonography can obtain information to be used as part of a physical examination and make on-site decisions. A diagnostic method for heart failure using POCUS is also described in this paper. In order to properly deal with heart failure, accurate evaluation of the pathology and selection of appropriate treatment, as well as picking up high-risk patients and initiating treatment early to prevent heart failure are essential. We would like to make widespread use of these echocardiographic techniques, which are useful for both understanding the pathology and determining the risk of heart failure, so that more patients can benefit.

Key words : Echocardiography, Diastolic function, Heart failure, Point-of-Care ultrasound, Focused cardiac ultrasound

原 著

海外文献における遺伝性腫瘍に関する遺伝カウンセリングの動向

今井芳枝¹⁾, 宮本容子²⁾, 吉田友紀子²⁾, 阿部彰子³⁾, 村上好恵⁴⁾,
川崎優子⁵⁾, 武田祐子⁶⁾, 浅海くるみ⁴⁾, 板東孝枝¹⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部

²⁾徳島大学病院臨床遺伝診療部

³⁾徳島大学医学部産科婦人科学分野

⁴⁾東邦大学看護部

⁵⁾兵庫県立大学看護部

⁶⁾慶應義塾大学

(令和元年12月10日受付) (令和2年1月22日受理)

本研究は、海外文献より遺伝性腫瘍に関する遺伝カウンセリングの動向を明らかにすることである。研究方法はPubMedのデータベースにて「Genetic Counseling」「familial tumor」「heredity」「cancer」「patients」「genetic diseases」で検索し、抽出された209件のうち研究者間で研究論文の抄録を読み、該当した研究論文21件を対象論文とした。その結果、研究論文21件の概要は【量的研究】が最も多く、研究筆頭著者はCertified Genetic Counselor (CGC)が一番多かった。研究内容は【遺伝学的検査の受検行動への影響・関連要因】、【遺伝カウンセリングに関するスクリーニングシステム、教育システムの有用性の検証】、【遺伝カウンセリングの有用性の検証】、【遺伝カウンセリングの内容】であった。これらより、海外における遺伝性腫瘍を対象とした遺伝カウンセリングの実態としては、遺伝学的検査の取り込みを促進していくための実態調査の研究論文が多い傾向が示されていた。

近年のヒトゲノム・遺伝子解析研究の進展に伴い、遺伝学的情報が臨床応用されるようになり、遺伝学的情報を正確に解釈・提供することの重要性が高まっている。さらに最近では遺伝性疾患の臨床においてのみならず、癌ゲノムパネル検査の二次的所見として生殖細胞系列変異が検出される可能性も想定され、遺伝学的情報の適切な提供がますます求められている。こうした中、全国に

遺伝子診療部門が作られ遺伝カウンセリングが行われるようになってきた¹⁾。遺伝カウンセリングとは、疾患の遺伝学的関与について、医学的影響、心理学的影響および家族への影響を受検者が理解し、適応できるように支援するプロセスである。具体的には、遺伝学的検査の情報提供、意思決定、結果の受容、治療選択、生活の調整等遺伝カウンセリングで行う支援は多岐にわたる²⁾。特に、遺伝性腫瘍は「がん」に対する厳しい闘病生活の中で「遺伝」という自らの血縁者の健康にも関わる課題に向き合う必要があり、精神的負荷は相当大きく、従来のがん診療の枠組みでは十分な対応がとれないことが指摘³⁾されている。家族性、時に若年性、多発性などを特徴とする遺伝性腫瘍においては遺伝カウンセリングの果たす役割は大きいと考える。しかしながら、遺伝性腫瘍の診療・カウンセリングに関しては欧米諸国に比べて遅れをとっていると指摘⁴⁾をされている。それを示すように、遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングの実態調査⁵⁻⁷⁾や遺伝学的検査後の受検者の実態報告の論文^{8,9)}が散見される程度であり、国内の遺伝性腫瘍に関する遺伝カウンセリングの実態は掴みにくい状況である。そこで本研究の目的は、海外文献を通して遺伝性腫瘍に関する遺伝カウンセリングの実態を明らかにし、今後の日本国内での遺伝カウンセリングの方向性を検討することにある。

I. 方法

データ収集方法・分析方法

文献検索は、2018年2月にPubMedの学術論文データベースを用いて行った。キーワードは「genetic counseling」「familial tumor」「heredity」「cancer」「patients」「genetic diseases」で、対象期間は「2008-2018」、文献の種類は「全て」、言語は「英語のみ」で検索し抽出された209件中（全文献英論文）、遺伝性腫瘍に関する遺伝カウンセリングについて研究されている論文21件を対象文献とした。対象論文は、表1に示すように、研究デザイン、研究筆頭著者、研究内容について整理した。

II. 結果

抽出された文献209件の概要

1. 年代

本研究の調査対象として文献の年代は図1に示すように、2008年から5年間は10件程度の文献数が、2013年以降は20件以上の文献数に増えてきている状況が示されていた（2018年は検索日の関係で年度途中のため文献数が少ない状況であった）。

2. 研究デザイン

研究のデザインでは図2に示すように、患者の遺伝子を分析・同定した報告やそこから評価基準やガイドライ

表1. 対象文献の概要

No	研究者名	国	年代	内容	結果
A	Donald W	USA	2004	遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査後のスクリーニング検査受検状況に関する実態調査	遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査を受けた6・12ヵ月後の時点でスクリーニング受検とガイドライン遵守の影響要因を調査した結果、大腸内視鏡スコープ受検が影響していることがわかった。
B	Burton AM	USA	2010	患者と家族の遺伝カウンセリング前の健康リスク行動に関する調査	健康リスク行動とその影響要因を検討した結果、罹患していない男性で、教育水準が低い、50歳未満の者は、リスク行動指数が有意に高いことがわかった。
C	Flores KG	USA	2017	乳がん遺伝子パネル検査とリスクコミュニケーションに関する調査	遺伝子パネル検査とリスクコミュニケーションに関して調査した結果、投薬でリスクを軽減できる場合はより関心が高くなることや、がん罹患の認識リスク、がんに対する不安が高いほど関心が高いことが示された。
D	Gilbar R	Israel	2016	遺伝学的検査結果の開示に関する調査	遺伝子検査結果の開示の有無を検証した結果、遺伝子検査結果を親族に開示するか否かは、年齢・性別・婚姻状況・教育水準・教育年数・宗教的信念などの社会人口統計的要因によって異なることがわかった。
E	Werner-Lin A	USA	2015	若年性の遺伝性腫瘍患者に対する遺伝カウンセラーの実態調査	18-25歳の遺伝性腫瘍患者に対するカウンセリングの視点を調査した結果、18-25歳の患者は、自分は健康であり死ぬことはないというような特徴があり、認知的、感情的、および家族の発達に注意を払ってカウンセリングを実施していることが示された。
F	Leenen CH	Netherlands	2016	遺伝学的検査に対する家族の経験および態度、認識の調査	遺伝学的検査に対する家族の認識を調査した結果、遺伝子検査を断る最も重要な理由は、検査が生命保険と住宅ローンの問題につながることへの心配や、いまの人生に満足していること、深刻な身体的症状がないことがわかった。
G	Gallagher TM	USA	2017	遺伝カウンセリングと検査に対する障壁の調査	遺伝カウンセリングと検査受検の障壁について調査した結果、受検をやめた一番の理由はコストと潜在差別であった。検査の利点と考えられていたのは、親族への情報となることと心の不安の軽減となることであった。
H	Hitch K	USA	2014	全エクソーム解析に対する患者の認識の調査	全エクソームシーケンスに対する認識を調査した結果、ほぼ全ての被験者が、全エクソームシーケンスで生じる全結果を受け取りたいと考えていることがわかった。望ましくない結果を受け取るリスクより、全ての結果を受け取るの方が重要とされていることがわかった。
I	Cragun D	USA	2012	遺伝性大腸癌患者の遺伝学的検査に対する関心の調査	遺伝学的検査への関心を調査した結果、かなりの割合の患者が遺伝学的検査に関心がないことがわかった。患者に遺伝学的検査に対しての関心が不足しており、既往歴または家族歴があるというだけでは検査を受けた方がよいことを患者に納得させるには足りない可能性が示された。

No	研究者名	国	年代	内容	結果
J	Dekker N	Netherlands	2014	ネット紹介による遺伝カウンセリングの感度, 有用性, 認識の調査	家系図入力により遺伝カウンセリングの推奨の有無が提示されるインターネット上のアプリを開発し, その感度, 有用性, 対象者の認識を評価した結果, 過半数以上がテストにより家系内リスクについて確実さと安心感が増したと報告し, アプリの結果を肯定的にとらえていたことがわかった。
K	Cuevas-Cuerda D	Spain	2013	がん遺伝カウンセリングプログラムの有用性の検証	癌遺伝カウンセリングプログラムの有用性の評価を行った結果, 遺伝性癌リスクの基準を満たす家族の大部分がプログラムを受け, 受診率はとても高かった。これらの症例の91%以上で遺伝学的検査が実施でき, そのうち約22%で既知の病的変異が検出された。リスク家族の選択基準が適していたことが示された。
L	Vadaparampil ST	USA	2015	非遺伝学専門家の遺伝学的検査までの実態調査	非遺伝学専門家の遺伝学的検査前におけるガイドラインの遵守とインフォームド・コンセントの実施状況について調査した結果, 3世代の家計図を構築したことはほとんどなく, 遺伝性がん症候群の別の症例, あるいは変異の結果の意味についても議論されていないことがわかった。
M	Taylor N	Australia	2016	リンチ症候群の遺伝カウンセリングまでの介入方法の検証	行動変容理論と実装科学のアプローチを使用した介入方法を検証した結果, 患者およびその親族の転帰が改善され, 公的資金が節約される可能性があることがわかった。
N	Kentwell M	Australia	2017	婦人科腫瘍外来における遺伝カウンセリングの検証	電話による遺伝カウンセリングではなく, 対面式の遺伝カウンセリングを比較検証した結果, カウンセリング件数が大幅に増加し, カウンセリング時間は減少したことがわかった。
O	Corines MJ	USA	2017	リンチ症候群の教育ワークショップと患者支援ネットワークサポートグループの開発と有効性の検証	リンチ症候群教育ワークショップおよび罹患者支援ネットワークの有用性を検証した結果, 参加者は役に立つ話し合いの場を見つげられたことや, 有用な情報が得られること, 信頼できる遺伝カウンセラーの存在を知ったことなどの声がかかれたことが示された。
P	Chan-Smutko G	USA	2008	遺伝カウンセラーのカウンセリングにおけるジレンマと役割の検証	家族性腫瘍に関する2事例を検証した結果, 双方を担当した外来医が対応に困った状況を提示し, 遺伝カウンセラーは, 患者とその家族が遺伝子情報の重要性を理解するのを助けるための知識や情報を備えており, 独自の訓練を受けているので重要なリソースとして活躍できると考察することでその有用性を示した。
Q	Hwang SM	Korea	2008	リ・フラウメニ症候群の患者の遺伝カウンセリングの有用性の検証	リ・フラウメニ症候群の患者の事例を検証した結果, 遺伝カウンセリングを受けた後, 治療選択として乳房切除術を意思決定したことは有益であったことが示された。
R	Keller M	Germany	2008	がん患者と家族の不安と遺伝カウンセリングによる変化の比較・検証	遺伝性のカウンセリング前後に遺伝性非ポリポーシス大腸癌が疑われる家族の心理的苦痛と結腸がん特有の認識を質問紙調査した結果, 罹患者の方が家族と比較して有意に苦痛があることが示されたが, カウンセリング後に一貫して減少したことも示された。
S	Peshkin BN	USA	2016	電話と通常カウンセリングとの比較・検証	電話と対面式の遺伝カウンセリングとの比較検証をした結果, 遺伝カウンセリングの自己満足度の差はなく, 非常に満足していることがわかった。また, 遺伝カウンセラーの感情認識とサポートの能力を高く評価しており, 遺伝カウンセリングの有用性を示した。
T	Salomullen EE	USA	2012	外科医と遺伝カウンセラーとの連携に関する調査	事例検証を通して外科医と遺伝カウンセラーとの連携を検討した結果, 遺伝カウンセリングと遺伝子検査のプロセスにおける医学的管理は, 外科医と遺伝カウンセラーの複数回における連携で強化できることが示された。
U	Augestad MT	Norway	2017	がん診断後の遺伝学的検査を受けた女性の経験に関する調査	遺伝子検査を受けた女性の経験を調査した結果, 多くの女性は, 自分の診断後, 精神的に過負荷になっており, 遺伝子検査に関する決定を下すことはできず, 遺伝子検査に先立って医療従事者のサポートが必要不可欠であった。

文献数

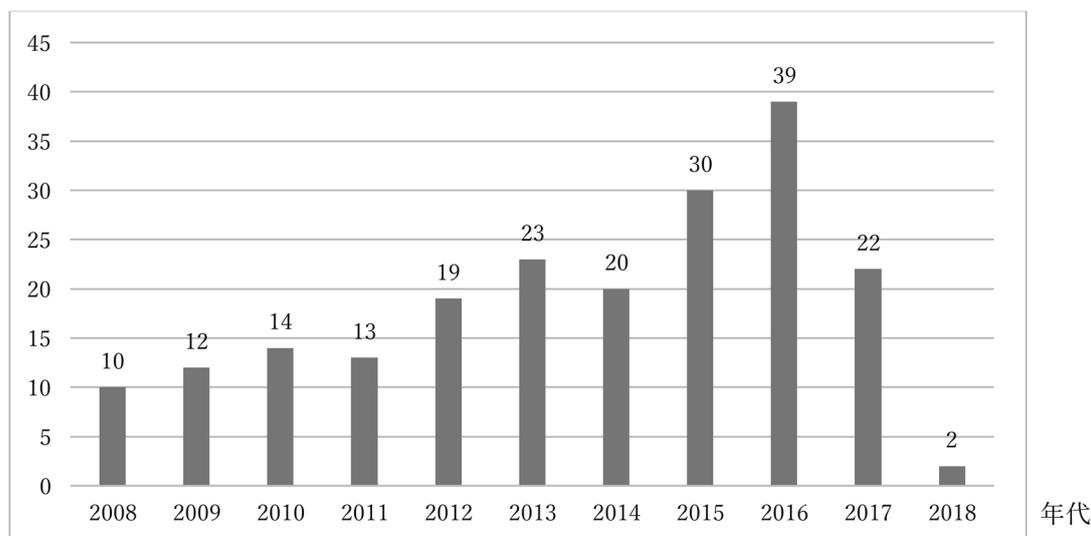


図1. 全文献209件の年代別にみた遺伝カウンセリングに関する文献数の変遷

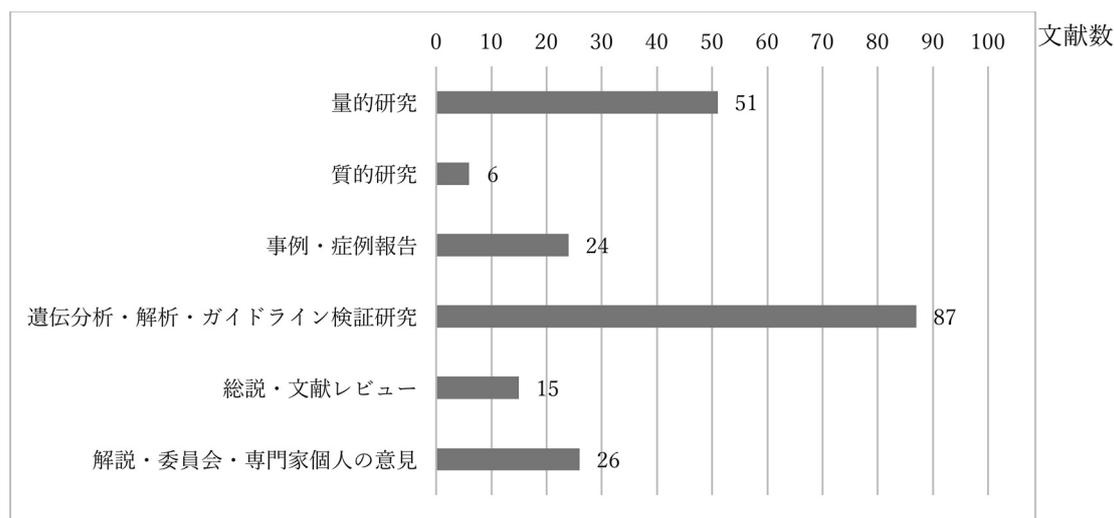


図2. 全文献209件の研究デザイン

ンを検証するような【遺伝分析・解析・ガイドライン検証研究】が87件と多く、次いで、患者背景と有病率やカウンセリング前後の心理・関心状況などの変化を調査する【量的研究】51件であり、Certified Genetic Counselor (CGC) や受検者の経験に焦点をおいた【質的研究】は6件と一番少なかった。

3. 対象疾患

論文で疾患名の記述がある場合に限り抽出した結果、対象別では図3に示すように、遺伝性がん関連（遺伝性

癌症候群）のような疾患名でないものを除くと、【リンチ症候群関連】が75件と多く、次いで【遺伝性乳がん卵巣がん症候群】29件であった（重複文献有）。

対象文献21件の概要

1. 研究デザインと国別、研究筆頭著者

文献のデザインは、【量的研究】が16件と最も多く、残りは【質的研究】2件や【事例・症例報告】3件と続いた。国別では、the United States of America が12件、

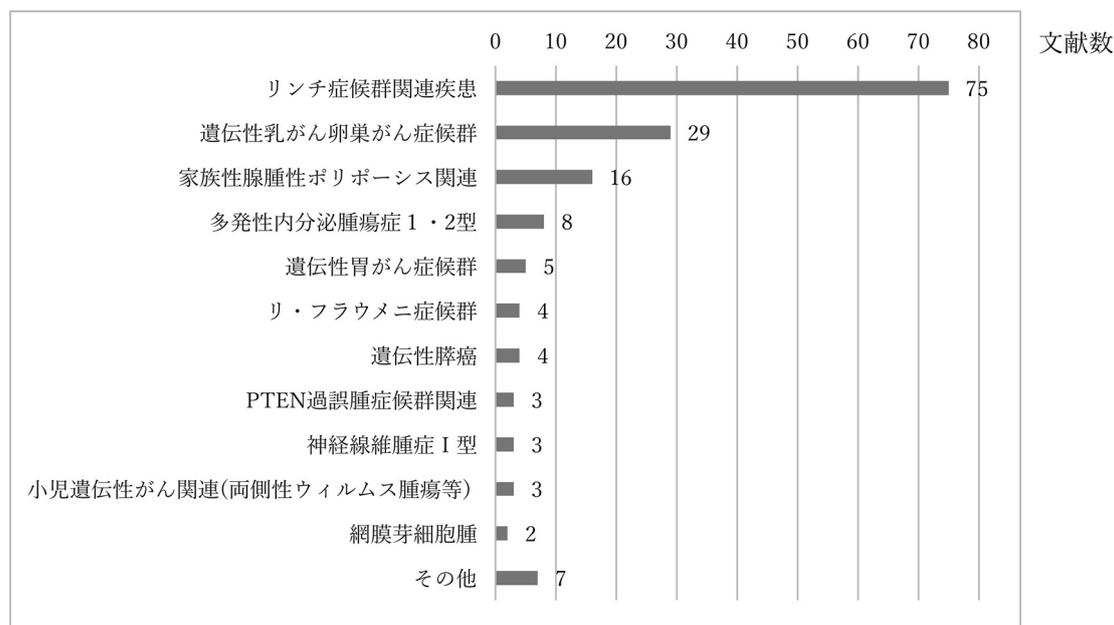


図3. 全文献209件の対象疾患 (重複文献有)

次いで Australia と Netherlands が2件であり, Israel, Spain, Germany, Korea が1件であった。研究筆頭著者は, 把握できた論文の中で Certified Genetic Counselor (CGC) が8件と多く, その他 medical doctor や health psychologist, Master of Public Health, Doctor of social Work, Doctor of Faculty of Lawの資格を持つ者であった。

2. 研究内容

研究内容は表2に示すように, 【遺伝学的検査の受検行動への関連要因】【遺伝カウンセリングに関するスクリーニングシステム, 教育システムの有用性の検証】【遺伝カウンセリングの有用性の検証】【遺伝カウンセリングの内容】であった (重複文献有)。

1) 【遺伝学的検査の受検行動への関連要因】

遺伝学的検査の受検に関する研究では, [罹患者・罹患リスク高い] [女性] [高学歴] [高齢者] [不安状況が高い] [遺伝情報の有用性を感じている] の場合は受検率が高いことが示された。逆に, 受検の妨げとして [男性] [非雇用者] [若年者] [身体問題がない] [現状へ満足感が高い] [検査費が高い] [生命保険に不利と判断] [住宅ローンに不利と判断] [潜在的差別が生じると判断] の状況がある場合は受検率が低いことが示された。一方で, [既往歴] [家族歴] だけでは受検に繋がらないと指摘する文献もあり, 遺伝学的検査の受検行動への影響や関連要因には見解の幅が見られる状況であった。た

だ, どの文献でも遺伝学的検査の受検には遺伝カウンセリングの必要性を考察していた。

2) 【遺伝カウンセリングに関するスクリーニングシステム, 教育システムの有用性の検証】

これは2つの内容があり, [スクリーニングシステムの検証] は既存のスクリーニングシステムが有用に機能しているのかを検出率や診療状況等より検証していた。[教育システムの検証] は, 実施している教育ワークショップ及び支援ネットワークの満足度と有用性を検証していた。いずれも遺伝カウンセリングに結び付けていくための方策を練る側面が示されていた。

3) 【遺伝カウンセリングの有用性の検証】

これは3つの内容があり, [事例検討で検証] では事例を検討することを通して, CGC など遺伝の専門家による遺伝カウンセリングによる有用性を示していた。[遺伝カウンセリング前後で検証] は, 不安低減や受検率上昇が示されていた。[遺伝カウンセリング方法で検証] では, 電話と対面による満足度を比較し, 双方の差はなく電話は対面に劣らないことが示された。加えて, 遺伝カウンセラーのサポートを高く評価しており, 遺伝カウンセリングの有用性も報告していた。

4) 【遺伝カウンセリングの内容】

これは3つの内容があり, [CGCに焦点をあてた内容] は遺伝カウンセリングを行う中で体験する倫理的ジ

レンマや若年患者に対するカウンセリング視点を明らかにしたものであった。〔受検者に焦点をあてた内容〕は、受検者と家族の健康行動の評価や遺伝疾患の情報開示に対する態度、受検後の経験に関する内容であった。〔遺伝カウンセリングの構成に焦点をあてた内容〕では、医学遺伝学者と外科医、心理学者で構成する遺伝カウンセリングの内容を示していた。

Ⅲ. 考察

海外の遺伝学的検査における遺伝カウンセリングの実

施に関しては、European Union, ドイツ, Organisation for Economic Co-operation and Development では必須であるが、イギリス, フランス, アメリカには明確な規定がない状況¹⁰⁾であり一様ではないが、今回の対象文献になった遺伝カウンセリングの海外文献を概観すると、遺伝学的検査への受検に繋げていくことに焦点をあてていることが推察できた。受検行動の要因やスクリーニングシステムの有用性も、背景にはリスクの高い患者が遺伝学的検査を受検するための保健行動を検討する内容であった。背景に遺伝学的検査が必要な受検者が受検できていない現状や遺伝学的検査の必要性を理解できない受

表2. 遺伝カウンセリングの21文献の概要

<p>遺伝学的検査の受検行動への関連要因 9文献</p> <ul style="list-style-type: none"> ・罹患の有無、罹患リスクの有無（罹患患者・罹患リスクある者が高い^{A,B,C}） ・性別（女性が高い^B） ・学歴、雇用形態（高学歴が高い^B, 非雇用者が低い^A） ・年齢（高年齢で高い^A, 50歳未満者^B・若年時代は低い^{A,D,E}） ・心身の状況（強い不安時は高い^C, 身体的問題なければ低い^F） ・人生への満足度（現状に問題を感じなければ低い^F） ・検査費（高額であれば低い^G） ・社会的問題への意識（生命保険を問題視すると低い^F, 住宅ローン問題を問題視すると低い^F, 潜在的差別を問題視すると低い^G） ・遺伝情報の有用性（親族に遺伝情報が提供できる, 将来への準備, 医療ケアと予防というメリットがあれば高い^H） <p>※既往歴・家族歴だけでは受検に繋がらない^I ※遺伝学的検査結果の親族への開示：高学歴, 既婚, 女性で高かった^D</p>
<p>遺伝カウンセリングに関するスクリーニングシステム、教育システムの有用性の検証 6文献</p> <p>〔スクリーニングシステムの検証〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ネット紹介による遺伝カウンセリングの感度, 有用性, 認識の調査（遺伝性大腸癌対象）^J→感度と有用性, 対象者の認識で検証 ・がん遺伝カウンセリングプログラムの有用性の検証（遺伝性腫瘍対象）^K→受検率と病変検出有無で検証 ・非遺伝学専門家の遺伝学的検査までの実態調査^L→遺伝学的検査経験の有無, ガイドラインの遵守で検証 ・遺伝カウンセリングまでの介入方法の検証（リンチ症候群）^M→リスクの割合, 受診までの時間, 介入前後の認識の変化で検証 ・電話と対面式の遺伝カウンセリングの比較・検証（非粘液性上皮卵巣癌）^N→件数, カウンセリング時間で検証 <p>〔教育システムの検証〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・リンチ症候群教育ワークショップおよび支援ネットワークの検証（リンチ症候群）^O→満足度, わかりやすさ, 対象者のニーズで検証
<p>遺伝カウンセリングの有用性の検証 6文献</p> <p>〔事例検討で検証〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・担当した外来医が対応に困った状況を提示し、遺伝カウンセラーなら、患者とその家族が遺伝子情報の重要性を理解するのを助けるための知識や情報を備えており、独自の訓練を受けているので重要なリソースとして活躍できると考察し、その有用性を提示^P ・遺伝カウンセリングにより、腫瘍が偶発的に発見され手術と治療が可能になった事例を提示し、遺伝学的検査前後の専門家による遺伝カウンセリングをする有用性を提示^Q <p>〔遺伝カウンセリング前後で検証〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・遺伝性のカウンセリング前後に遺伝性非ポリポーシス大腸癌が疑われる患者・家族の心理的苦痛と結腸がんに関する特有の認識について質問紙調査を実施し、罹患患者の方が家族より有意に苦痛があることと、カウンセリング後に低下することから有用性を示した。^R ・遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査を受けた6・12ヵ月後の時点でスクリーニング受検とガイドライン遵守の影響要因を調査した結果、大腸内視鏡スコープの受検が影響していることを示した。^A <p>〔遺伝カウンセリング方法で検証〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・電話と対面式の遺伝カウンセリングとの比較検証をした結果、遺伝カウンセリングの自己満足度の差はなく、非常に満足していることがわかった。また、遺伝カウンセラーの感情認識とサポートの能力を高く評価しており、遺伝カウンセリングの有用性を示した。^S ・全エクソーム解析に対する患者の認識の調査の結果、ほぼ全ての被験者が、全エクソームシーケンスで生じる全結果を受け取りたいと考えていることが分かった。望ましくない結果を受け取るリスクより、全ての結果を受け取るの方が重要と考えていた。^H

遺伝カウンセリングの内容に焦点化した内容 7 文献

〔遺伝カウンセラーに焦点をおいた内容〕

- ・ 遺伝カウンセリングを行う中で生じてくる倫理的なジレンマや対処が難しい現状を提示している。^P
- ・ 遺伝カウンセリングと遺伝子検査のプロセスにおける医学的管理にとって遺伝カウンセラーは重要であることを提示している。^T
- ・ 若年性の遺伝性腫瘍患者に対するカウンセリングの視点を調査した結果、18-25歳の患者は、自分は健康であり死ぬことはないというような特徴があり、認知的、感情的、および家族の発達に注意を払ってカウンセリングを実施していることが示された。^E

〔受検者に焦点をおいた内容〕

- ・ 健康リスク行動とその影響要因を検討した結果、罹患していない男性で、教育水準が低い、50歳未満の者は、リスク行動指数が有意に高いことがわかり、遺伝カウンセリングは教育およびリスク行動低減のための有用な手段となることを提示した。^B
- ・ 遺伝学的検査に対する家族の経験および態度、認識の調査の結果、回答者の半数は家族内でリンチ症候群の診断を伝えることは問題ないが、あと半数は家族に知らせることを重荷だと回答した。また、回答者の21%が、医療専門家からの話を希望していた。^F
- ・ 遺伝子検査を受けた女性の経験を調査した結果、多くの女性は、自分の診断後、精神的に過負荷になっており、遺伝子検査に関する決定を下すことはできず、遺伝子検査に先立って医療従事者のサポートが必要不可欠であった。^U

〔遺伝カウンセリングの構成内容に焦点をおいた内容〕

- ・ 遺伝性非ポリポーシス大腸癌が疑われる家族に対して、①医学遺伝学者による遺伝学的相談、②外科医による適切な早期発見処置の必要性および期待される効果を説明する内臓手術に特化した相談、③心理学者による相談と3段階で遺伝カウンセリングを実施したことを報告。^R

21文献の詳細

- A) 文献番号12)
- B) 文献番号18)
- C) Flores, K. G., Steffen, L. E., McLouth, C. J., Vicuña, B. E., *et al.*: Factors Associated with Interest in Gene-Panel Testing and Risk Communication Preferences in Women from BRCA1/2 Negative Families, *J Genet Couns.*, **26**(3) : 480-490, 2017
- D) 文献番号14)
- E) 文献番号13)
- F) 文献番号15)
- G) 文献番号16)
- H) Hitch, K., Joseph, G., Guiltinan, J., Kianmahd, J., *et al.*: Lynch Syndrome Patients' Views of and Preferences for Return of Results Following Whole Exome Sequencing, *J Genet Couns.*, **23**(4) : 539-551, 2014. doi: 10.1007/s10897-014-9687-6
- I) 文献番号17)
- J) Dekker, N., Hermens, R. P., Mensenkamp, A. R., van Zelst-Stams, W. A., *et al.*: Easy-to-use online referral test detects most patients with a high familial risk of colorectal cancer, *Colorectal Dis.*, **16**(1) : O26-34, 2014
- K) Cuevas-Cuerda, D., Salas-Trejo, D.: Evaluation after five years of the cancer genetic counselling programme of Valencian Community (Eastern Spain), *Fam Cancer.*, **13** : 301-309, 2014
- L) Vadaparampil, S. T., Scherr, C. L., Cragum, D., Malo, C. L., *et al.*: Pretest genetic counseling services for hereditary breast and ovarian cancer delivered by non-genetics professionals in the state of Florida, *Clin Genet.*, **87**(5) : 473-477, 2015
- M) Taylor, N., Long, J. C., Debono, D., Williams, M., *et al.*: Achieving behaviour change for detection of Lynch syndrome using the Theoretical Domains Framework Implementation (TDFI) approach, a study protocol, *BMC Health Serv Res.* **12**, **16** : 89, 2016. doi: 10.1186/s12913-016-1331-8
- N) Kentwell, M., Dow, E., Antill, Y., DavidWrede, C., *et al.*: Mainstreaming cancer genetics, A model integrating germline BRCA testing into routine ovarian cancer clinics, *Gynecol Oncol.*, **145**(1) : 130-136, 2017
- O) Corines, M. J., Hamilton, J. G., Glogowski, E., Anrig, C., *et al.*: Educational and Psychosocial Support Needs in Lynch Syndrome, Implementation and Assessment of an Educational Workshop and Support Group, *J Genet Couns.*, **26**(2) : 232-243, 2017
- P) Chan-Smutko, G., Patel, D., Shannon, K. M., RYAN, P.: Professional challenges in cancer genetic testing: who is the patient?, *Oncologist.*, **13**(3) : 232-238, 2008
- Q) Hwang, S. M., Lee, E. S., Shin, S. H., Kong, S. Y.: Genetic counseling can influence the course of a suspected familial cancer syndrome patient, from a case of Li-Fraumeni like syndrome with a germline mutation in the TP53 gene, *Korean J Lab Med.*, **28**(6) : 493-497, 2008
- R) Keller, M., Jost, R., Haunstetter, C. M., Sattel, H., *et al.*: Psychosocial outcome following genetic risk counselling for familial colorectal cancer, A comparison of affected patients and family members, *Clin Genet.*, **74**(5) : 414-424, 2008
- S) Peshkin, B. N., Kelly, S., Nusbaum, R. H., Sumiluk, M., *et al.*: Patient Perceptions of Telephone vs. In-Person BRCA1/BRCA2 Genetic Counseling, *J Genet Couns.*, **25**(3) : 472-482, 2016
- T) Salo-Mullen, E. E., Guillem, J. G.: The genetic counselor, an important surgical ally in the optimal care of the cancer patient, *Adv Surg.*, **46** : 137-153, 2012
- U) 文献番号20)

検査者の状況があることが伺えた。これは日本でも同様であり、遺伝カウンセリングに関する課題事項である。また、今後は乳癌・卵巣癌のコンパニオン検査や癌ゲノムパネル検査での二次的所見として遺伝学的検査がさらに身近なものとなり、検査受検者の血縁者に対する遺伝カウンセリングの重要性も高まってくる。現在、全国90以上の医療機関で遺伝カウンセリングが受検でき、その件数も1889件、平均63.0件と報告¹¹⁾されている。しかし、遺伝カウンセリング数の上位5機関だけで、全遺伝カウンセリング件数の62.6%を占めるほか、最小値と最大値の開きがあることが報告¹¹⁾されている。これは遺伝カウンセリングの多くが特定の医療機関内で実施され、偏っている現状を示している。また、出産に関連する分野・疾患領域が多く、実施される分野や疾患領域の偏りがあることも報告¹¹⁾されている。日本においても、遺伝カウンセリングの門戸を拓げていく課題への対応が急務であり、海外文献より得られた遺伝学的検査の受検行動への関連要因に関する結果は有用な情報であると考え。また、医療関係者自身の遺伝カウンセリングの必要性の認識にも働きかける必要がある。

遺伝カウンセリングの関連要因として、若年者¹²⁻¹⁴⁾、非雇用者¹²⁾、生命保険と住宅ローンに不利と判断¹⁵⁾、潜在差別が生じると判断¹⁶⁾、身体問題がない¹⁵⁾ことが報告されていた。逆に、インテリジェンスの高さ^{8,12,14)}や遺伝情報の有用性¹⁷⁾の認識が受検率を高める報告より、遺伝やそのリスクに関する認識だけでなく、結果が受検者にとり好転的な情報として活用できるような視点や支援が必要であるといえる。ただ、遺伝カウンセリングにおける受検行動に関する情報をどのように伝達すべきか等コンセンサスはなく¹⁸⁾、今後は目で見えない遺伝情報をいかに患者へ認識させ関心をもたせていくのか、どのようなアプローチが効果的か、介入方法を具体的に検討する必要もあると考える。

今回の結果より、遺伝カウンセリングの内容に焦点をあてた研究が少ないことが示されていた。特に、遺伝カウンセリングを行う中で生じてくる血縁者に関する情報提供やat riskである血縁者のフォローアップなど倫理的なジレンマや対処に関して戸惑っている状況¹⁹⁾が報告されていた。遺伝カウンセリングにおいても倫理的なジレンマは大きな課題である。今後は遺伝カウンセリングを行う中で生じている課題や現状に焦点化して、現場の実情から検討していく必要がある。加えて、遺伝カウンセリングを行う医療関係者の質の確保に関する文献もみら

れており、遺伝カウンセラーの年齢により受検者への調整に困難感を感じている報告¹³⁾も見られた。遺伝カウンセリングを行う医療関係者に対する質の検討をするための実態把握や研究も必要になると考える。また、遺伝学的検査の受検者は、自分の診断後、感情的・精神的に過負荷になっており、絶望的な恐怖、不安などを体験していることが報告²⁰⁾されている。このような受検者の現象を捉えた質的研究は数少ない現状であり、受検者の精神的支援を考えていく上でも重要な視点となるため、受検者が経験している現象を明らかにする研究も必要である。

IV. 本研究の限界

PubMed 検索のみであることや、急速に医療情報が更新される遺伝性腫瘍を対象とした遺伝カウンセリングをテーマにしており、刻々と情報の変化が予測されるため、継続的な文献検討が必要であると考え。

V. 結論

海外文献における遺伝性腫瘍に関する遺伝カウンセリングの実態を検討した。その結果、海外の遺伝カウンセリングの実態としては、遺伝学的検査への受検に繋げていくための研究傾向が伺えた。遺伝学的検査の受検行動への関連要因を踏まえつつ、遺伝カウンセリングが必要な受検者が受検できるように検討する必要がある。また、医療関係者自身も遺伝カウンセリングの必要性を認識し、遺伝情報をいかに患者へ認識させ関心をもたせていくのか、どのようなアプローチが効果的か、介入方法を具体的に検討する必要がある。

文 献

- 1) 柊中智恵子, 武藤香織: 遺伝に関する相談への対応。難病相談ガイドブック (吉良潤一編), 第2版, 九州大学出版, 福岡, 2011, pp. 71-96
- 2) 溝口満子: 遺伝/ゲノム医療の実態。遺伝/ゲノム看護 (有森直子 編), 第1版, 医歯薬学出版株式会社, 東京, 2018, pp. 27
- 3) 田村和朗: がん遺伝カウンセリング概論。最新遺伝性腫瘍・遺伝性腫瘍研究と遺伝カウンセリング (三木義男 編), 第1版, メディカルドゥ, 東京, 2016, pp. 57-63

- 4) 富田尚裕, 田村和朗: わが国の遺伝性(家族性)腫瘍診療の歴史と将来展望. 最新遺伝性腫瘍・遺伝性腫瘍研究と遺伝カウンセリング(三木義男 編), 第1版, メディカルドゥ, 東京, 2016, pp. 24-30
- 5) 大住省三, 青儀健二郎, 高嶋成輝, 高橋三奈 他: 遺伝性乳癌卵巣癌に対するマネジメント. 日本乳癌検診学会誌, 27(1): 24-28, 2018
- 6) 水原律子, 大山梓, 日下部由美, 上道知之 他: 市中病院における遺伝子診療部門10年間の遺伝カウンセリングの経験から. 近畿中央病院医学雑誌, 32: 41-46, 2012
- 7) 那須淳一郎, 平家勇司, 谷水正人, 佐々木晴子 他: 家族歴調査のシステム化による遺伝性腫瘍相談室の運営. 遺伝性腫瘍, 5(1): 57-60, 2005
- 8) 赤間孝典, 野水整: 家族性乳がん遺伝子検査に関する東北地方の受診者の反応. 遺伝性腫瘍, 15(2): 32-38, 2015
- 9) 河野沙織, 木村渚, 古長嘉美, 本田智美 他: 甲状腺様癌患者における遺伝学的検査結果開示前後の心情変化. 遺伝性腫瘍, 17(2): 27-32, 2017
- 10) 平成27年度 国内外における遺伝子診療の実態調査報告. <https://www.amed.go.jp/content/000004859.pdf> (2019年11月6日参照)
- 11) 工藤直志, 岩渕亜希子, 霜田求, 中岡成文 他: 日本の遺伝子診療の現状と課題 - 「遺伝子診療とその社会文化的側面についてのアンケート調査」から. https://www2.med.osaka-u.ac.jp/eth/OJ_files/OJ7/2_kudo.pdf#search=%27%E9%81%BA%E4%BC%9D%E3%82%AB%E3%82%A6%E3%82%BB%E3%83%AA%E3%83%B3%E3%82%B0%E5%8F%97%E6%A4%9C%E7%8E%87%27 (2019年2月20日参照)
- 12) Donald, W., Jenkins, J. F., Dimond, E., Carvalho, M., *et al.*: Colon cancer screening practices and disclosure after receipt of positive or inconclusive genetic test results for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer.*, 15: 4071-4079, 2009
- 13) Werner-Lin, A., Ratner, R., Hoskins, L. M., Lieber, C.: A survey of genetic counselors about the needs of 18-25 year olds from families with hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *J Genet Couns.*, 24: 78-87, 2015
- 14) Gilbar, R., Shalev, S., Spiegel, R., Pras, E., *et al.*: Patients' Attitudes Towards Disclosure of Genetic Test Results to Family Members, The Impact of Patients' Sociodemographic Background and Counseling Experience. *J Genet Counsel.*, 25(2): 314-324, 2016
- 15) Leenen, C. H., Heijer, M., Meer, C., Kuipers, E. J., *et al.*: Genetic testing for Lynch syndrome, family communication and motivation. *Fam Cancer.*, 15(1): 63-73, 2016
- 16) Gallagher, T. M., Bucciarelli, M., Kavalukas, S. L., Baker, M. J., *et al.*: Attitudes toward genetic counseling and testing in patients with inherited endocrinopathies. *Endocr Pract.*, 23(9): 1039-1044, 2017 doi: 10.4158/EP171875. OR
- 17) Cragun, D., Malo, T. L., Pal, T., Shibata, D., *et al.*: Colorectal cancer survivors' interest in genetic testing for hereditary cancer, implications for universal tumor screening. *Genet Test Mol Biomarkers.*, 16(6): 493-499, 2012
- 18) Burton, A. M., Peterson, S. K., Marani, S. K., Vernon, S. W., *et al.*: Health and lifestyle behaviors among persons at risk of Lynch syndrome. *Cancer Causes Control.*, 21(4): 513-521, 2010
- 19) Chan-Smutko, G., Patel, D., Shannon, K. M., Ryan, P. D.: Professional challenges in cancer genetic testing: who is the patient? *Oncologist.*, 13(3): 232-238, 2008
- 20) Augestad, M. T., Høberg-Vetti, H., Bjorvatn, C., Sekse, R. J. T., *et al.*: Identifying Needs: a Qualitative Study of women's Experiences Regarding Rapid Genetic Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer in the DNA BONUS Study. *J Genet Couns.*, 26(1): 182-189, 2017

A Literature Review on the Trend of Genetic Counseling about Familial Tumor

Yoshie Imai¹⁾, Yoko Miyamoto²⁾, Yukiko Yoshida²⁾, Akiko Abe³⁾, Yoshie Murakami⁴⁾, Yuko Kawasaki⁵⁾, Yuko Takeda⁶⁾, Kurumi Asaumi⁴⁾, and Takae Bando¹⁾

¹⁾*Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

²⁾*Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima University School of Medicine, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Toho University, Tokyo, Japan*

⁵⁾*University of Hyogo, Hyogo, Japan*

⁶⁾*Keio University, Tokyo, Japan*

SUMMARY

The purpose of this study was to determine the actual situation of the genetic counseling for familial tumors in overseas literatures. We searched literatures including key words “genetic counseling” “familial tumor” “heredity” “cancer” “patients” and “genetic diseases” on PubMed published from 2008 to 2018, resulting 209 articles extracted and 21 of those examined. The quantitative studies were the most common type of these articles, and Certified Genetic Counselors (CGC) were the most common first author. The study contents were [factors associated with testing acceptance], [utility of the screening system], [utility of the genetic counseling], and [contents of the genetic counseling]. The analysis revealed genetic counseling for familial tumors in overseas was at present frequently provided to promote uptake of genetic testing.

Key words : Familial Tumor, Genetic Counseling, Literature Review

原 著

急性呼吸不全を合併した免疫不全患者に対する呼吸療法がICU転帰に与える影響～NPPVとHFNCの比較～

高島拓也¹⁾, 板垣大雅¹⁾, 上野義豊¹⁾, 中西信人¹⁾, 田根なつ紀¹⁾,
綱野祐美子¹⁾, 大藤純²⁾

¹⁾徳島大学病院救急集中治療部

²⁾徳島大学病院 ER・災害医療診療部

(令和2年1月10日受付) (令和2年2月6日受理)

免疫不全状態の急性呼吸不全は非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) の良い適応とされるが, ハイフロー経鼻カニューラ (high flow nasal cannula : HFNC) との比較について定まった見解はない。そこでわれわれは, 急性呼吸不全を合併した免疫不全患者の背景及び転帰をICU入室後最初に選択された呼吸療法別に後ろ向き調査し, HFNC群とNPPV群で比較した。

HFNC群12例とNPPV群10例を比較した。治療の前で P_aO_2/F_iO_2 比は両群で有意に上昇し ($p<0.05$), NPPV群で有意に高い値を示した ($p=0.02$)。ICU在室期間はHFNC群で有意に短かった (4.6日 vs. 13.8日, $p=0.02$) が, ICU死亡率 (16.7% vs. 30.0%, $p=0.46$), 挿管率 (33.3% vs. 50.0%, $p=0.43$) に有意差はなかった。本研究より, 免疫不全患者の急性呼吸不全において, HFNCはNPPVの代用となる可能性が示唆された。但し, 本研究は治療方法の選択にバイアスが存在した可能性が高く, ランダム化比較試験による検証が必要である。

はじめに

ハイフロー経鼻カニューラ (high flow nasal cannula : HFNC) は, 直接肺内外のガスの移動に携わらない酸素療法だが, 適切に加温加湿された高流量ガスは, 気道クリアランスの改善, 解剖学的死腔の洗い出しや上気道抵抗の軽減などの生理学的効果を有する¹⁾。近年, I型急性呼吸不全患者を対象とした多施設ランダム化比較試験 (FLORALI研究)²⁾において, HFNCは非侵襲的陽圧換

気 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) や低流量酸素療法を上回る予後改善効果を示した。

ガイドライン³⁾上NPPVの使用が強く推奨される急性病態の一つに免疫不全患者の急性呼吸不全があるが, 主たる推奨理由は侵襲的人工呼吸による合併症の予防である。よってこの患者層では, HFNCがNPPVの代用となる可能性があると考えられるが十分なエビデンスはない。

今回, 当院ICUに入室した急性呼吸不全を合併した免疫不全患者を対象に, 初回呼吸療法の選択と患者背景, 転帰の関係を後方視的に調査した。

対象と方法

本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。当院ICUに2011年1月～2017年12月に入室した血液悪性腫瘍患者及び, 2016年1月～2017年12月に入室した免疫不全患者のうち, 急性呼吸不全 (P_aO_2/F_iO_2 比 <300 mmHg) を合併した症例を対象とした。免疫不全患者は入室前6ヵ月以内の1)免疫抑制剤の使用, 2)化学療法, 3)放射線療法, 4)ステロイド (プレドニン換算で 0.375 mg/kg/日以上) の使用と定義した。気管切開後, 手術後, 入室時 P_aO_2/F_iO_2 比 ≥ 300 mmHg, 18歳以下, 挿管拒否, 入室前の人工呼吸及びHFNC使用は除外した。ICU在室中各患者はICU担当医師, 看護師によって当院の標準的な治療を受け, 初回呼吸療法の選択は担当医師の判断によって行われた。

対象患者について, 年齢, 性別, 基礎疾患, ICU入

室理由, APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) IIスコア, 入室後初回の呼吸療法, 呼吸療法開始前後の呼吸回数, 血液ガス分析値を電子診療記録より調査した。通常酸素療法 (マスク, 経鼻カニュラ) 下における F_{iO_2} は $0.21 + 0.4 \times \text{酸素流量 (L/分)}$ として P_{aO_2}/F_{iO_2} 比を算出した。次に, 入室後最初に行った呼吸療法によって NPPV 群と HFNC 群の 2 群に分類し, 呼吸療法の選択と治療失敗 (NPPV や気管挿管への移行), ICU 死亡, 新規肺炎や敗血症との関係を群間で比較した。

統計学的解析には χ^2 検定, t 検定を用いた。統計処理は IBM SPSS Statistics 25 を用いた。結果は平均 \pm 標準偏差または平均 (95% 信頼区間) で示した。有意判定基準は $p < 0.05$ とした。

結 果

対象症例 124 人中 102 人を除外し, HFNC 群 12 例と NPPV 群 10 例の計 22 例 (平均年齢 64 歳, 男性 14 例) で検討した (Figure 1, Table 1)。入室時期は 9 例 (3 例 vs. 6 例) が 2011 年~2014 年, 13 例 (9 例 vs. 4 例) が 2015 年~2017 年だった。両群で APACHE II スコアに有意差はなかった (24 vs. 26, $p = 0.39$)。呼吸不全の原因は両群

に差は認めなかった。NPPV 施行中の平均一回換気量は 9.8 mL/kg 理想体重であり, HFNC 施行中の平均 F_{iO_2} は 55%, 平均流量は 40 L/分 だった。

Table 2 に主要な転帰を示す。ICU 在室期間は HFNC 群で有意に短かった (4.6 日 vs. 13.8 日, $p = 0.02$) が, ICU 死亡率 (16.7% vs. 30.0%, $p = 0.46$), 治療失敗率 (33.3% vs. 50.0%, $p = 0.43$) に有意差はなかった。HFNC 群の 1 例は NPPV 施行後に気管挿管に至った。新規の肺炎及び敗血症の発症率 (Table 2) に両群で差はなかった。また, 呼吸療法開始時の呼吸回数, pH, P_{aCO_2} , P_{aO_2}/F_{iO_2} 比に両群で差はなかった (Table 3)。治療の前後で P_{aO_2}/F_{iO_2} 比は両群で有意に上昇し ($p < 0.05$), NPPV 群で有意に高い値を示した ($p = 0.02$)。呼吸回数, pH, P_{aCO_2} は治療介入の前後で両群ともに有意な変化を認めなかった。

考 察

呼吸不全を合併した免疫不全患者において, 呼吸療法の選択が転帰に与える影響を後方視的に検討した。ICU 在室期間は HFNC 群で有意に短かったものの, 治療失敗率及び ICU 死亡率に両群で差を認めなかった。

Frat らは, FLORALI 研究²⁾の事後解析⁴⁾において,

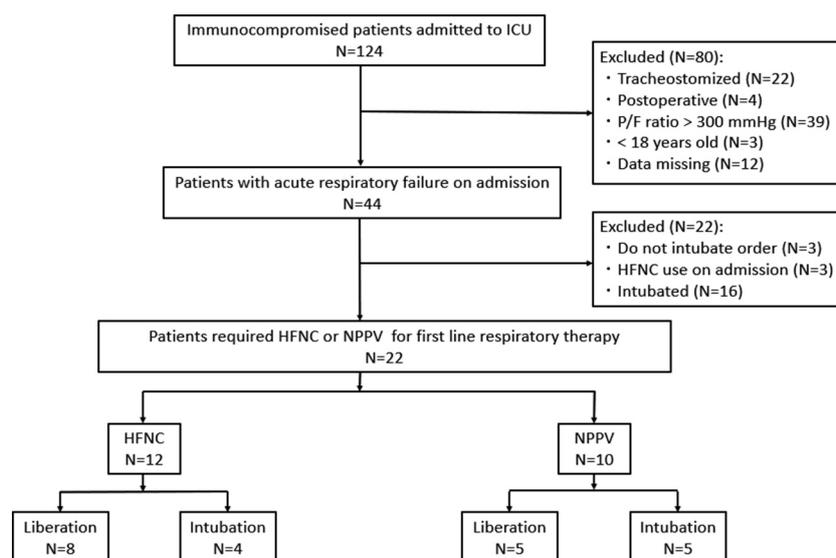


Figure 1 Flow chart of study participants. ICU, intensive care unit; P/F, P_{aO_2}/F_{iO_2} ; HFNC, high flow nasal cannula; NPPV, noninvasive positive pressure ventilation.

Table 1 Patient Characteristics.

	HFNC (n=12)	NPPV (n=10)	p
Male/Female, n (%)	7/5 (58.3/41.7)	7/3 (70.0/30.0)	0.55
Age, yr	64.0 ± 10.3	64.0 ± 13.2	0.99
APACHE II score	23.8 ± 7.1	26.4 ± 7.0	0.39
Reason for acute respiratory failure			
Cardiogenic pulmonary edema, n (%)	8 (66.7)	8 (80.0)	0.48
Bacterial pneumonia, n (%)	6 (50.0)	4 (40.0)	0.64
Interstitial pneumonia, n (%)	1 (8.3)	0 (0.0)	0.35
Reason for immunosuppression			
Lymphoma	1 (8.3)	2 (20.0)	0.43
Leukemia	3 (25.0)	3 (30.0)	0.79
Myeloma	1 (8.3)	2 (20.0)	0.43
Other hematological diseases	1 (8.3)	1 (10.0)	0.89
Chemotherapy or radiation therapy	1 (8.3)	1 (10.0)	0.89
Steroids or immunosuppressive drug use	5 (41.7)	1 (10.0)	0.01
Administered antibacterial drug, n (%)	10 (83.3)	9 (90.0)	0.65

Values are expressed as n (%) or mean ± standard deviation.

HFNC, high flow nasal cannula ; NPPV, noninvasive positive pressure ventilation ; APACHE, acute physiology and chronic health evaluation.

Table 2 Outcomes of immunocompromised host with acute respiratory failure in ICU.

	HFNC (n=12)	NPPV (n=10)	p
New-onset pneumonia, n (%)	1 (8.33)	2 (20)	0.43
New-onset sepsis, n (%)	1 (8.33)	2 (20)	0.43
Intubation in the ICU, n (%)	4 (33.3)	5 (50.0)	0.43
ICU stay, days	4.6 (3.0-6.2)	13.8 (6.0-22.6)	0.02
ICU mortality, n (%)	2 (16.7)	3 (30.0)	0.46
Hospital stay, days	83.8 (55.5-112.1)	111.3 (48.4-174.2)	0.43

Data are expressed as n (%) or mean (95% confidence interval).

ICU, intensive care unit ; HFNC, high flow nasal cannula ; NPPV, noninvasive positive pressure ventilation.

免疫不全患者における HFNC の NPPV を上回る予後改善効果を示した。但し FLORALI 研究は、対象に NPPV の推奨度が高い心原性肺水腫や COPD 患者が含まれていないという特徴を持つ。一方本研究は対象の73%が心原性肺水腫患者であり、NPPV 群で P_aO_2/F_iO_2 比の大きな改善を認めたものの、ICU 死亡率、治療失敗率に両群で有意差はなかった。心原性肺水腫において、NPPV が呼吸や循環に与える効果⁵⁾は病態生理学的に明らかである一方で、NPPV はあくまで対症療法であり、治療の首座である利尿薬を中心とした薬物療法が適切に行われる条件において HFNC に比べて死亡率のような主要アウトカムを改善するかについては不明であり、ランダ

ム化比較試験が待たれる。

また本研究では NPPV 群の一回換気量は 9.8 mL/kg 理想体重であり、NPPV を上回る HFNC の予後改善効果を示した過去の報告^{4,6)}における値 (いずれも 9.0 mL/kg 理想体重) を上回っていた。近年高一回換気量の肺傷害性が NPPV においても指摘されており、不良な転帰との関係が明らかになっている^{7,8)}。9.5 mL/kg 理想体重以上の一回換気量が I 型呼吸不全患者の NPPV 失敗を高率に予測するという報告⁸⁾を踏まえると、NPPV が高一回換気量で行われていたことが、今回心原性肺水腫患者が多かったにも関わらず両群のアウトカムに差が認められなかった要因の一つかもしれない。

Table 3 Respiratory rate and arterial blood gas analysis before and after the initiation of respiratory therapy.

	HFNC (n=12)	NPPV (n=10)	p
Pre-respiratory therapy			
Respiratory rate, bpm	29.0 (24.4-33.6)	28.7 (25.5-31.9)	0.92
pH	7.46 (7.42-7.50)	7.40 (7.34-7.46)	0.11
PaCO ₂ , mmHg	39.3 (32.7-45.9)	34.5 (27.9-41.1)	0.33
PaO ₂ /F _i O ₂ , mmHg	101.7 (64.4-139.0)	135.4 (101.1-169.7)	0.21
Post-respiratory therapy			
Respiratory rate, bpm	26.4 (23.0-29.8)	25.2 (22.3-28.1)	0.61
pH	7.49 (7.45-7.53)	7.42 (7.38-7.46)	0.02
PaCO ₂ , mmHg	36.9 (31.2-42.6)	33.0 (27.2-38.8)	0.36
PaO ₂ /F _i O ₂ , mmHg	153.5 (113.0-194.0)*	239.9 (185.4-294.4)*	0.02

Data are expressed as mean (95% confidence interval).

HFNC, high flow nasal cannula ; NPPV, noninvasive positive pressure ventilation ; bpm, breath per minute.

*P<0.05 vs. pre-respiratory therapy.

肺炎のリスクを軽減する^{1,9)}ことが免疫不全患者においてNPPVが推奨される主な理由であるが、今回両群の新規肺炎の発生に差はなかった。これはほぼ全ての患者で予防的または治療的に抗菌薬の投与が行われていた(HFNC群10例, NPPV群9例)のために差が生じなかった可能性があり、両者の気道感染予防効果についてはさらなる調査が必要と思われる。

本研究の限界として、後方視的検討であるため患者背景や治療に統一性がなく、初療対応医師による呼吸療法の選択にもバイアスが存在した可能性が挙げられる。また、症例数が少ないために多変量解析による交絡因子の解明ができていない。さらに本研究は観察期間が長期に及んでおり、経時的な治療成績の改善、各呼吸療法の管理技術の向上などが結果に影響している可能性も考えられる。

結 語

急性呼吸不全を合併した免疫不全患者において、初回の呼吸療法としてHFNCが行われた患者のICU死亡率や治療失敗率はNPPVと比較して差を認めなかった。この患者群に対してHFNCがNPPVの代用となる可能性が示唆されたが、患者背景を統一した前向き比較試験による検証が必要である。

文 献

- 1) Nishimura, M.: High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects. *Respir Care.*, **61**: 529-541, 2016
- 2) Frat, J. P., Thille, A. W., Mercat, A., Girault, C., *et al.*: High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.*, **372**: 2185-2196, 2015
- 3) Akashiba, T., Ishikawa, Y., Ishihara, H., Imanaka, H., *et al.*: The Japanese Respiratory Society Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) Guidelines (second revised edition). *Respir Investig.*, **55**: 83-92, 2017
- 4) Frat, J. P., Ragot, S., Girault, C., Perbet, S., *et al.*: Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomized trial. *Lancet Respir Med.*, **4**: 646-652, 2016
- 5) Räsänen, J., Heikkilä, J., Downs, J., Nikki, P., *et al.*: Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol.*, **55**: 296-300, 1985
- 6) Coudroy, R., Jamet, A., Petua, P., Robert, R., *et al.*: High-flow nasal cannula oxygen therapy versus noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure an observational

- cohort study. *Ann Intensive Care.*, **6** : 45, 2016
- 7) Brochard, L., Slutsky, A., Pesenti, A. : Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.*, **195** : 438-442, 2017
- 8) Carteaux, G., Millan-Guilarte, T., De Prost N., Razazi, K., *et al.* : Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure : role of tidal volume. *Crit Care Med.*, **44** : 282-290, 2016
- 9) Gunduz, M., Unlugenc, H., Ozalevli, M., Inanoglu, K., *et al.* : A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest. *Emerg Med J.*, **22** : 325-329, 2005

Comparison of noninvasive positive pressure ventilation and high-flow nasal cannula for immunocompromised patients with acute respiratory failure

Takuya Takashima¹⁾, Taiga Itagaki¹⁾, Yoshitoyo Ueno¹⁾, Nobuto Nakanishi¹⁾, Natsuki Tane¹⁾, Yumiko Tsunano¹⁾, and Jun Oto²⁾

¹⁾*Department of Emergency and Critical Care Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Emergency and Disaster Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Background: Non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) is highly recommended for immunocompromised patients with acute respiratory failure. In this population it remains uncertain, however, whether high flow nasal canula (HFNC) is as beneficial as NPPV. Methods: We retrospectively studied immunocompromised patients with acute respiratory failure admitted to our ICU from 2011 to 2018. The background and clinical outcomes of patients initially treated with HFNC and NPPV were compared. Results: Upon admission, 12 patients were treated with HFNC and 10 with NPPV. While the length of ICU stay was significantly shorter in HFNC group (HFNC 4.6 days vs. NPPV 13.8 days, $p=0.02$), no intergroup difference was seen in ICU mortality (16.7% vs. 30.0%, $p=0.46$) or intubation rate (33.3% vs. 50.0%, $p=0.43$). Conclusions: For immunocompromised patients with acute respiratory failure, HFNC may be an alternative to NPPV. Further prospective investigation is warranted.

Key words: Acute respiratory failure, Immunocompromised patients, Noninvasive positive pressure ventilation, High flow nasal cannula

原 著

2002年以前に報告された日本人胃のHamartomatous inverted polyp (inverted hyperplastic polyp) の臨床病理学的所見の検討

山下理子¹⁾, 中園雅彦²⁾, 春藤譲治³⁾, 黒田直人⁴⁾, 尾矢剛志⁵⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部病理解析学

²⁾つるぎ町立半田病院内科

³⁾春藤内科胃腸科

⁴⁾高知赤十字病院病理診断科部

⁵⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部分子病理学

(令和2年1月29日受付) (令和2年2月9日受理)

胃の hamartomatous inverted polyp (HIP) は上皮が内反性増殖を示すまれな隆起性病変である。胃炎や胃癌と関連があると言われているが、その発生機序はよく知られていない。われわれは胃の HIP の臨床病理学的特徴を明らかにするために、*Helicobacter pylori* 感染率が高かった2002年以前に報告された日本人の胃 HIP について自発表論文を含む文献レビューと統計的解析を行った。患者は18名、男女比は7:11、平均年齢は60.2歳であった。胃 HIP は20個あり、平均最大径は21.7cm、形態は山田Ⅳ型が7例、平坦隆起を含む山田Ⅰ型が6例、山田Ⅲ型が4例、山田Ⅱ型が3例であった。発生部位では胃体部11個、噴門部と穹窿部が3個、前庭部1個であった。全病変に共通する特徴は、幽門腺類似の粘液腺の増生、嚢胞状拡張であった。併存病変の記載のある12症例では、胃炎、胃癌、Gastritis cystica profunda (GCP)、過形成性ポリープ、Gastrointestinal stromal cell tumor (GIST) と胃潰瘍術後が存在したが、平坦隆起と山田Ⅰ、Ⅱ型をあわせた粘膜下型では、50%にGCP、62.5%に胃癌の合併がみられた。

胃の hamartomatous inverted polyp (HIP) は主に粘膜下層に良性胃粘膜腺が増殖し、嚢胞状に拡張することで形成されるポリープ病変である。胃 HIP は独立した疾患概念であるが、組織像には多様性があり、発生機序についてさまざまな憶測がなされ、名称もさまざまに変遷してきた (Table 1)。著者らは、本病変に過形成性ポ

リープ類似の上皮がみられること、大腸にて過形成性ポリープ類似の上皮が反転増殖する病変が inverted hyperplastic polyp として報告されたこと^{1,2)}、胃での前例から³⁾、同じ名称で2002年に4症例5病変を報告した⁴⁾。しかし近年では、過誤腫的な性格に注目が集まり、hamartomatous inverted polyp と呼ばれることが多くなった。従って本稿でも、hamartomatous inverted polyp (HIP) と略称する。

胃の HIP は同じく粘膜下層を主体に存在する異所性胃腺 gastric heterotopia や、それらが多発した胃炎 gastritis cystica profunda (GCP) と関連があると言われてきた⁴⁾。岩永らは10か所以上で粘膜下異所性胃腺が生じているものを GCP と定義した⁵⁾。本稿では多発が確認された異所性粘膜下胃腺を GCP と呼称することにする。

GCP では、粘膜下に向かって嚢胞状に拡張する粘液腺が限局性あるいはびまん性に多発し、しばしば粘膜筋板は嚢胞下方に押しやられて逆Ω型 (箱型) に粘膜層を取り囲む⁵⁾。嚢胞の発達とともに粘膜筋板は薄くなり、粘膜下層に異所性に存在する嚢腫として認識されるようになる。内部の粘膜上皮の増生、拡張はさまざまな程度にみられるが、粘膜層にも拡張した腺管が存在することがある。参考のため、筆者らが経験した症例のうち、除菌後の70代前半男性の胃に見られた GCP を Figure 1. に、60歳後半男性の胃に生じた HIP を Figure 2. に示す。

近年、*Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) 現感染がない胃に発生するポリープや胃癌が問題となっているが、その

Table 1. Summary of cases with Japanese g-HIP reported before 2002. 12. 31.^{3, 4, 9, 21}.

Case no.	Polyp no.	Author (year)	Age	Sex	No of polyps	Site	Yamada classification	maximum size (mm)	Size (mm)	Reported diagnosis	Accompanied lesion	Histoculture	Component						Aperture to the surface	Cystic change	Mucosalis mucosae	Surface epithelium
													Foveolar type	Fundic type	Gastric/Foregut/Brunner type	Endocrine cells	Intestinal type	Eosinophilic granulocytic (Acute type)				
1	1	Tajima <i>et al.</i> ³⁾	51	F	1	Upper Body	II	10	10×10	Hamartomatous polyp	Gastritis (pyloric), GC	unknown	unknown	unknown	unknown	unknown	unknown	unknown	unknown	unknown	atrophic	
2	2	Hara <i>et al.</i> ³⁾	48	M	1	Fornix	IV	13	13×11×9	Hamartomatous polyp	unknown	unknown	unknown	△	△	×	×	unknown	○	hyperplastic > fundic		
3	3	Ishiguro <i>et al.</i> ¹¹⁾	68	M	1	Body	I*	20	>10×20	Multiple heterotopic gastrinomas	GCP (probable)	Strip biopsy	unknown	△	△	×	×	Sm	○	unclear		
4	4	Yamada <i>et al.</i> ²¹⁾	51	F	1	Body	III	28	28×22×25	Hamartomatous polyp	Gastritis (pyloric)	Polypectomy	unknown	△	△	×	×	Sm	○	fundic		
5	5	Yamada <i>et al.</i> ²²⁾	53	F	1	Fornix	IV	18	18×12×10	Hamartomatous polyp	Gastritis (pyloric)	Polypectomy	unknown	△	△	×	×	Sm	○	fundic		
6	6	Hanada <i>et al.</i> ³⁾	47	F	1	Fornix	IV	13	13×9	Hyperplastic fundic gland polyp	unknown	Polypectomy	unknown	○	△	○	○	Sm, Fib, Lym	○	fundic (cystic change+)		
7	7	Sassa <i>et al.</i> ¹⁵⁾	71	M	1	Body	I	15	15×13	Submucosal heterotopia	unknown	Gastrectomy	unknown	○	○	×	×	unknown	○	erosion > fundic		
8	8	Tagawa <i>et al.</i> ¹⁶⁾	60	F	1	Body	IV	26	26×21×19	Hamartomatous polyp	Gastritis, GC	Polypectomy	unknown	×	△	×	×	unknown	○	fundic		
9	9	Kato <i>et al.</i> ¹⁶⁾	76	M	1	Antrum	III	32	32×20×25	Multiple inverted polyp	unknown	Gastrectomy	unknown	○	×	○	×	Sm, Fib, Lym, Mφ, Capillaries	○	pyloric > erosion > intestinal metaplasia		
10	10	Kanaga <i>et al.</i> ¹⁷⁾	79	M	1	Cardia	I	25	25×15	Inverted hyperplastic polyp	none	Gastrectomy	unknown	○	○	○	○	Sm, Lym, Plasma, Eosino.	○	atrophic		
11	11	Kao <i>et al.</i> ¹⁷⁾	72	M	2	Body	II	15	15×14×11	Multiple hamartoma	HP, GC	Strip biopsy	unknown	○	×	○	×	unknown	○	fundic		
12	12	Tada <i>et al.</i> ¹⁰⁾	68	M	1	Cardia	IV	70	70×65×35	Hamartomatous inverted polyp	Gastrectomy for GU	Strip biopsy	unknown	○	×	○	×	Sm, Fib, Lym, Neut	○	intestinal metaplasia		
13	13	Ito <i>et al.</i> ²⁰⁾	41	F	1	Body	IV	23	23×18×9	Heterotopic inverted polyp	unknown	Polypectomy	unknown	○	○	○	×	Sm, Fib	○	pyloric		
14	14	Kato <i>et al.</i> ²¹⁾	57	M	1	Body	IV	32	27×32×30	Hamartomatous inverted polyp	unknown	Polypectomy	unknown	○	○	○	×	Sm	○	atrophic		
15	15	Yamashita <i>et al.</i> ⁶⁾	69	M	1	Body	I	10	10×9	Inverted hyperplastic polyp	GCP, GC, Gastritis	Gastrectomy	Negative (Giemsa stain)	○	○	○	○	Lym	○	thinned, partially interrupted		
16	16	Yamashita <i>et al.</i> ¹⁾	58	M	1	Cardia	II	26	26×22	Inverted hyperplastic polyp	Gastritis	Gastrectomy	Positive (Giemsa stain)	○	○	○	×	Sm, Lym	○	intestinal metaplasia		
17	17	Yamashita <i>et al.</i> ⁹⁾	34	F	1	Body	III	30	30×30	Inverted hyperplastic polyp	Gastritis	Gastrectomy	Positive (Giemsa stain)	○	○	○	×	Lym	○	thinned, partially interrupted		
18	18	Yamashita <i>et al.</i> ¹⁾	81	M	2	Fornix	I*	5	5×5	Inverted hyperplastic polyp	GCP, GC, GIST, HP, Gastritis	Gastrectomy	Positive (Giemsa stain)	○	×	○	×	Lym	○	fundic		
19	19	Yamashita <i>et al.</i> ¹⁾	81	M	2	Body	I*	7	7×7	Inverted hyperplastic polyp	Gastritis	Gastrectomy	Positive (Giemsa stain)	○	×	○	×	Sm, Lym	○	fundic		

* : flat elevation

○ : present

△ : present in small amounts

× : absent

Abbreviations : g-HIP Gastric hamartomatous inverted polyp, GC gastric cancer, GCP gastritis cystica profunda, HP hyperplastic polyp, GIST gastrointestinal stromal cell tumor, GU gastric ulcer, Sm smooth muscle, Lym lymphocytes, Neut neutrophil, Eosino eosinophil, Mφ macrophage.

中にHIPやGCPに発生した癌の報告が散見される^{24,25)}。HIPやGCPは、いずれも正常な上皮に覆われた粘膜下層の病変であるため癌化した場合に発見が難しい。胃HIPの発生機序や癌化率を明らかにすることは、*H. pylori*未感染や除菌後胃癌の診療戦略を考える上で有益と思われる

る。胃HIPは以前から慢性胃炎のある患者に多いと言われているが^{4,6)}、慢性胃炎と関連が深い*H. pylori*について、未感染、既感染、現感染のグループにわけて比較する必要がある。

2001年10月以前のわが国では、*H. pylori*検査は保険診療でできなかったため、個別の患者の感染状況は未検査であるが、疫学調査の結果では60歳以上の症例では80%以上が*H. pylori*現感染であった^{7,8)}。その後は*H. pylori*検査が一般化し、除菌療法を受けた人が増加した。

われわれはまず、2002年のわが国の胃HIP症例を一つのグループと考え、2002年以前に日本で報告された胃HIPについて検討することにした。

方 法

2020年1月時点でPubmed、医学中央雑誌で検索できる、2002年12月31日以前に日本人により発表された論文や症例報告のうち、gastric (胃)、inverted (内反) hamartomaous (過誤腫様の)、hyperplasia (過形成)、polyp (ポリープ)の語で検索し、可能な限りの論文を入手した。胃HIPの定義は、「良性腺管が増殖することにより、主に粘膜下層に形成された胃ポリープ病変」とした。粘膜下層かどうかの確認ができないものは除いた。論文はすべての言語を対象とし、得られた論文の引用文献からも上記定義に合致すると思われる論文があればすべて入手した。

次に論文に記載された患者の臨床的特徴と病変の病理学的特徴を抽出した。併存病変とHIPの病理学的特徴についてデータを表にまとめ集計した実数について2×2分割表を作成し、項目間の関連性の参考とするために、フィッシャーの直接確率計算法によるカイ二乗検定を行った。

本研究はすでに公表された論文を材料としているため、倫理審査は必要ない。参考として提示した病理写真については、病理学会中国四国支部学術集会発表前の審査に提出済みである。

結 果

2002年以前に発表された胃HIPの臨床病理学的特徴を表にまとめた (Table 1)^{3,4,9-21)}。2002年以前に日本から論文発表された胃HIPは20個、患者は18名であった。すべての著者が日本人名で、患者の人種については特別

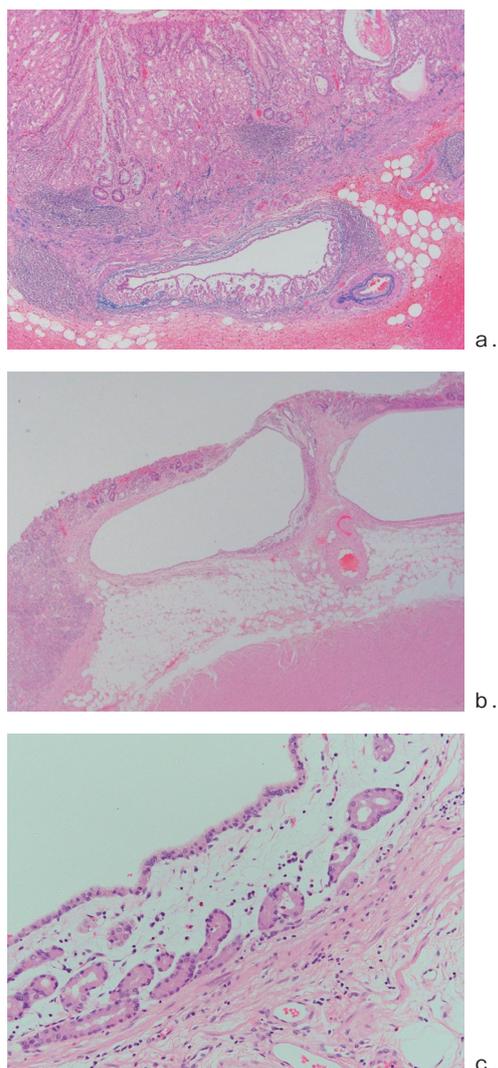


Figure 1. Gastritis cystica profunda (GCP) arises in upper gastric body of a male in his early 70s. The patient have multiple early gastric cancer, 18 years after *H. Pylori* eradication (unpublished case).

- a. A cyst is formed in submucosa pushing down muscularis propria seems like submucosal cysts. The covering mucosa consist of fundic glands with focal intestinal metaplasia. Victoria blue and Hematoxylin eosin, ×40.
- b. Another multiple cysts are dilated.
- c. Higher magnification of submucosal cyst. Mild proliferation of benign looking epithelium. Muscularis propria is stretched. Hematoxylin-eosin, ×200.

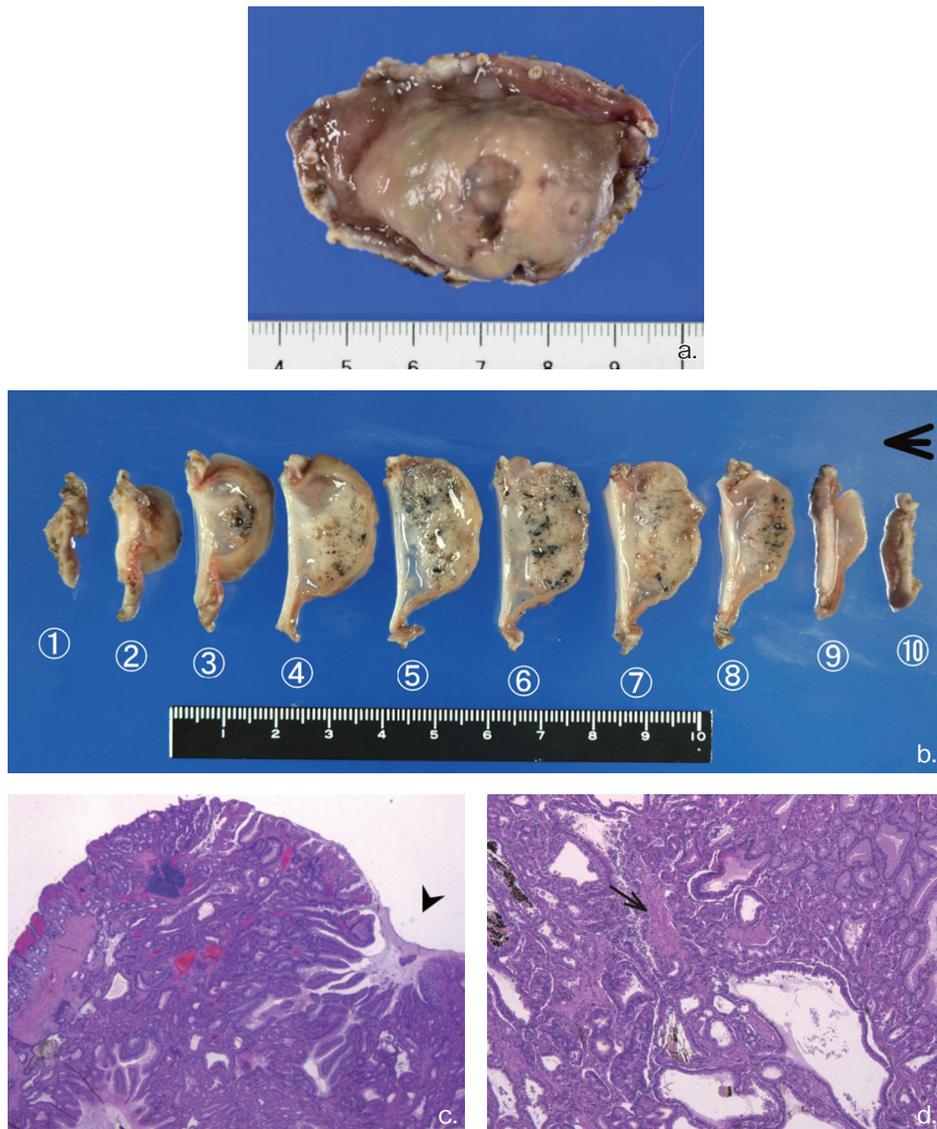


Figure 2. Gastric hamartomatous inverted polyp (g-HIP) arises in gastric body of a male in his late 60s (unpublished case).

- Macroscopic appearance. A Yamada type II shaped tumor has a "dele" on the top.
- Submucosal lesion is easily noticed in the cut surface.
- Microscopic appearance. The aperture of the crypt compatible with the dele of the polyp (arrowhead). Hematoxylin-eosin, $\times 20$.
- Component of the submucosal lesion. Smooth muscle bundle (arrow) and benign looking foveolar cells and fundic mucosa is observed in this case. Hematoxylin-eosin, $\times 100$.

な記載はなかったので、日本人が多いと考えられる。男女比は7 : 11, 平均年齢は60.2歳であった。

病変の平均最大径は21.7mm, 形態は山田IV型が7例, 山田III型が4例, 山田I, II型と平坦隆起が3例ずつであった。また発生部位では胃体部11個, 噴門部と穹窿部が3個, 前庭部1個であった。全病変に共通する病理学的特徴として, 幽門腺類似的の粘液腺の増生, 嚢胞状腺の

腺管拡張があった。

併存病変の記載がある14病変では, 胃炎が8例, 胃癌が5例, 過形成性ポリープと Gastritis cystica profunda が2例, GIST と胃潰瘍術後胃が1例であった。平坦隆起と山田I, II型をあわせた粘膜下型では, 50%にGCP, 62.5%に胃癌の合併がみられていた。一方山田III, IV型の症例にはGCPの合併例はなかった。病変数が少ない

ため完全な相関を見ることは不可能であるが、併存病変としてのGCPの有無と、胃HIPの形態が粘膜下腫瘍型か否かについて、フィッシャーの直接確率計算法による検定を行ったところ、 $p=0.06993$ であった (Table 2)。なお、胃癌の有無と胃HIPの形態が粘膜下腫瘍型かそれ以外かは $p=0.29603$ であった (Table 3)。

治療としては3個にストリップバイオプシー、7個にポリペクトミー、10個に胃切除が行われていた。粘膜切除術が行われた症例は無かった。

考 察

人体では、慢性炎症により良性の上皮が粘膜下に向かって進展していく現象が古くから知られ、胆嚢のRokitansky-Aschoff sinusがその好例である。消化管においても食道、大腸で慢性炎症による粘膜下上皮進展が知られている。岩永らは胃でも慢性的にびらんを繰り返すことにより、粘膜下侵入腺であるheterotopic cystsが生じ、これが多発した場合に多発性胃粘膜下嚢腫heterotopic multiple cysts,あるいはgastritis cystica profunda (GCP)となることを指摘した。さらに同じ理由により、GCPが生じた胃には潰瘍や胃癌も発生しやすいと述べた⁵⁾。後年になって、和田らは、38症例2188か所の胃癌随伴粘膜下侵入腺について記載した²²⁾。この報告での粘膜下侵入腺の罹患年齢、発生部位は、今回検討し

た一連の胃HIPとほぼ一致している (Table 4)。GCPを構成する粘膜下侵入腺は被覆粘膜と連続しているため (Figure 1 abc), 上皮の種類は全種類となっていると考えられる。GCPの一部が隆起し胃HIPと見なせる記載もあるが、GCPがびまん性病変として扱われているため、大きさが不明でTable 1.に加えられなかった報告もある^{5, 23, 24, 25)}。このように、胃HIPとGCPが共存している場合の多くで、両者の違いは内視鏡的な隆起の有無だけである。「H.pyloriによる萎縮性胃炎の萎縮帯に発生したGCPの一部の粘膜下侵入腺管が、嚢胞状拡張を伴いながら増殖し隆起することが、胃HIPの形成の機序の一端である」という従来の仮説は有力だと考えられる。

では、もう一方の、GCPが合併しない胃HIPはどんな機序で発生しているのだろうか。Figure 2.では粘膜筋板の押し下げ像は確認できず、旺盛な腺増殖により粘膜筋板は途切れている。異所性粘膜下胃腺から徐々に発生した病変では粘膜筋板が断片化することは考えにくい。筆者らは、GCPが背景にない胃HIPは、次に述べるような複数の要素が重なって発生しているのではないかと考えている。

1つ目は先天的遺残物である。Heinrich分類Ⅲ型の迷入腺は、腺組織を欠き粘液腺の周囲を筋線維が取り巻いたものとされmyoepithelial hamartomaとも呼ばれる⁵⁾。古い発表であり胃HIPやGCPと同一であるかどうかは確認できていない。滝澤は、「胃の病理形態学」の中で

Table 2. Shape of the g-HIP and GCP coexistence

	Yamada-type I / II	Yamada-type III / IV
With GCP	4	0
Without GCP	4	6

Abbreviations : g-HIP Gastric hamartomatous inverted polyp, GCP gastritis cystica profunda

Table 3. Shape of the g-HIP and Gastric cancer

	Yamada-type I / II	Yamada-type III / IV
With Gastric cancer	5	2
Without Gastric cancer	3	4

Abbreviations : g-HIP Gastric hamartomatous inverted polyp,

Table 4. Clinicopathological feature of the GCP²²⁾.

Case no.	Polyp no.	Author (year)	Age	Sex	No of polyps	Site	Yamada classification	maximum size (mm)	Size (mm)	Reported diagnosis	Accompanied lesion	Material
38 cases	multiple	Wada ²²⁾	31-86, mean 60.4	M36 F2	Diffuse and Focal (Fundus 20, Cardia 3)	total 2188	Flat, sometimes elevated	unknown	unknown	Submucosal gastric glands (multiple)	GC, gastritis	Gastrectomy
Helicobacter pylori infection	Component							Aperture to the surface	Cystic change	Muscularis mucosae	Surface epithelium	
	Foveolar type	Fundic type	Cardia/Pyloric/Burrunner type	Endocrine cells	Intestinal type	Eosinophilic granular cells (Acinic type)	Atypical Epithelium					Stroma
unknown	○	○	○	unknown	○0.63%	○	○0.18%	Sm	○/×	○	continued > interrupted	atrophic, fundic, intestinal metaplasia

Abbreviations : GC gastric cancer, GCP gastritis cystica profunda, HP hyperplastic polyp, Sm smooth muscle

粘膜筋板を伴った胃上皮陥入が粘膜下腫瘍様隆起を示したものは、先天性と考え不完全型胃憩室として報告し、また同様であるが粘膜筋板を欠くものは名前が無く仮に胃粘膜ヘルニアとして報告したが、これらの組織像は逆Ω型箱形の形態を示し、粘膜筋板は引き延ばされており、提示された組織写真は今回報告した胃HIPと同一である²⁶⁾。胃HIPやGCPが先天性な病変かどうかは周囲粘膜と病変部で遺伝子の変異やメチル化などを比較することで推定可能であろう。

2つ目は過誤腫性の病変である。過誤腫性ポリポーシスでは、各々固有の遺伝子変異と癌化率が知られている²⁶⁻²⁸⁾。今回のCase 14では、胃底腺成分を含む各種腺管増生と、それを隔壁するような樹枝状粘膜筋板増生、cysticに拡張した腺管がみられておりPeutz-Jehgers型のポリープといえる。このような胃HIPでは当該する過誤腫性ポリポーシスの遺伝子に変化が起こっていることが疑われる。

3つ目は腫瘍性の病変、とくに胃底腺型腺腫や幽門腺型腺腫などの、胃型腺腫である^{29,30)}。胃型腺腫にはKRAS, GNAS 遺伝子変異があるとされ、まれに粘膜下への増殖も報告されている³¹⁾。今回の報告Case 3, Case 8では胃底腺や幽門腺の単調な増殖を示す胃HIPがみられ、胃型腺腫の粘膜下増殖ともみなせる。

4つ目は、大腸癌鋸歯状経路でみられるようなエピジェネティックな遺伝子修飾である。BRAF 変異をもつ過形成性病変のうちCpG islandメチル化が高度なものは腺底部の拡張が加わりSessile serrated adenoma/polyp (SSA/P)あるいはSessile serrated lesion (SSL)と呼ばれ、最終的にMLIのメチル化を起し癌細胞に変化する³²⁾。このSSA/Pの一部に腺底部に、粘膜筋板の押し下げを示すものが経験される³³⁾。大腸inverted serrated polypも、過形成性ポリープを含む鋸歯状病変のバリエーションと見なされていた¹⁾。胃HIPでも、過形成性のポリープがまずあって底部に内反が起こるとする説もある³⁴⁾。胃HIPにも、大腸SSA/Pでみられるようなエピゲノミックな遺伝子変化があるのか興味を持たれる。

5つ目はGCP形成を発端とした多段階発生である。近年マウスのGCPにKcne2欠損が発見された³⁵⁾。ヒトにおいてもGCPがまず形成され、次に上記に示したようなさまざまな遺伝子変化が多段階的に起こって、胃HIPが形成されるのかもしれない。

この十数年で、消化管病変の遺伝子変異と形態学との相関がかなり解明され、それらが次世代シーケンサー

で網羅的に解析できる時代となった。またパラフィンブロックから得られる情報は数年で劣化することも明らかになった³⁶⁾。胃HIPについても遺伝子的に検討したいが、まれな病変であるためなかなか症例を集めることができない。読者の先生方のお手元に、*H. pylori* 感染状態、併存病変が判明している胃HIPがあれば、情報提供いただければ幸いである。

結 論

感染率は高いが*H. pylori* 検査をしない時代であった2002年以前に報告された日本人の胃HIP20個18症例について、臨床病理学的な性質をまとめ、考察した。全病変に共通する特徴は、幽門腺類似の粘液腺の増生、嚢胞状拡張であった。HIPの罹患年齢や発生場所、構成成分において、GCPとの共通点があった。

今後は、より多くの胃HIP症例において、*H. pylori* 未感染、既感染、現感染のグループに分けて、癌化例も含めて臨床病理学的特徴を比較することで、胃HIPの本体を明らかにしたい。

謝 辞

コンサルテーションシステムで多くのご示唆をいただいた滋賀医科大学臨床検査医学講座 病理診断科 九嶋 亮治先生に深謝いたします。

Figure 2. で提示した症例は第126回日本病理学会中国四国支部学術集會に演題登録したものです。

文 献

- 1) Sobin, L. H.: Inverted hyperplastic polyps of the colon. The American journal of surgical pathology., 9 (4): 265-272, 1985
- 2) Yantiss, R. K., Goldman, H., Odze, R. D.: Hyperplastic Polyp with Epithelial Misplacement (Inverted Hyperplastic Polyp): A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 19 Cases. Mod Pathol., 14: 869-875, 2001
- 3) Kamata, Y., Kurotaki, H., Onodera, T., Nishida, N.: An unusual heterotopia of pyloric glands of the stomach with inverted downgrowth. Pathology International., 43: 192-197, 1993

- 4) Yamashita, M., Hirokawa, M., Nakasono, M., Kiyoku, H., *et al.*: Gastric inverted hyperplastic polyp. Report of four cases and relation to gastritis cystica profunda. *Apmis.*, **110**: 717-723, 2002
- 5) 岩永剛: 胃における多発性粘膜下嚢腫と癌. 癌の臨床, **10**: 971-979, 1973
- 6) 山本安則, 石山晃世志, 城間翔, 中野薫 他: 胃 SMT 様形態を示した Hamartomatous inverted polyp の 2 例. *Progress of Digestive Endoscopy*, **91**: 144-145, 2017
- 7) Asaka, M., Kimura, T., Kudo, M., Takeda, H., *et al.*: Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology.*, **102**: 760-766, 1992
- 8) Kato, M., Kubo, K., Mabe, K.: Gastrointestinal Diseases in the Era without Helicobacter pylori infection. Topics: I. Epidemiology of Helicobacter pylori Infection., **106**: 10-15, 2017
- 9) Tatsuta, M., Okuda, S.: Gastric polyps in relation to acid-secreting activity. *Gastroenterological endoscopy.*, **20**: 238-252, 1978
- 10) Hara, M., Tsutsumi, Y., Watanabe, K., Suzuki, S., *et al.*: Immunohistochemical characterization of endocrine cells in gastric hamartomatous polyp. *Gastroenterological endoscopy.*, **24**: 1936-1941, 1982
- 11) 石黒典子, 橋本洋, 丸山正隆, 足立ヒトミ 他: 粘膜下腫瘍様の内視鏡像を示し, 巨大生検で診断した多発性異所性胃粘膜の 1 例. *Progress of Digestive Endoscopy.*, **30**: 258-261, 1987
- 12) Yamada, N.: Two cases of reports on gastric hamartomatous polyp. *Progr Dig Endosc.*, **23**: 186-189, 1983
- 13) Hanada, M., Takami, M., Hirata, K., Kishi, T., *et al.*: Hyperplastic fundic gland polyp of the stomach. *Pathology International.*, **33**: 1269-1277, 1983
- 14) Sassa, R., Iwase, T., Inagaki, T., Yamamoto, H., *et al.*: Submucosal heterotopia of the stomach composed of fundic glands, report of a case. I to Cho (Stomach and intestine)., **20**: 77-80, 1985
- 15) Tagawa, K. A.: case of gastric hamartomatous polyp with somatostatin-containing cells. *Syokakinaishikyo no Shinpo (Jpn J Prog Dig Endosc).*, **31**: 289-291, 1987
- 16) Kato, T.: Hamartomatous polyp of the stomach. Report of a case. I to Cho., **24**: 211-216, 1989
- 17) Kato, A., Yahai, H., Fujimura, H., Tada, M., *et al.*: A case of multiple hamartomatous of the stomach mimicking a submucosal tumor. *Gastroenterological endoscopy.*, **35**: 1329-1333, 1993
- 18) Kato, S., Terahara, S., Yoshida, Y., Watanabe, Y., *et al.*: A case of so-called "Hamartomatous Inverted polyp" of the stomach. *Syokakinaishikyo no Shinpo (Jpn J Prog Dig Endosc).*, **51**: 92-95, 1997
- 19) Tada, S.: Hamartomatous inverted polyp of remnant stomach, report of case. I to Cho., **31**: 539-546, 1996
- 20) Ito, K., Tsuchigame, T., Matsukawa, T., Takahashi, M., *et al.*: Unusual gastric polyp showing submucosal proliferation of glands: case report and literature review. *Journal of gastroenterology.*, **33**: 720-723, 1998
- 21) 加藤真吾, 寺畑信太郎, 吉田由紀子, 渡辺義則 他: いわゆる胃の "hamartomatous inverted polyp" の 1 例. *消化器内視鏡の進歩*, **51**: 92-95, 1998
- 22) 和田了: 多発性胃粘膜下侵入腺管38例の病理組織学的検討. 癌の臨床, **36**: 615-620, 1990
- 23) Ignatius, J. A., Armstrong, C. D., Eversole, S. L.: Multiple Diffuse Cystic Disease of the Stomach in Association with Carcinoma. *Gastroenterology.*, **59**: 610-614, 1970
- 24) 太平周作: 粘膜下異所性胃腺より発生したと考えた粘膜下腫瘍様形態を呈した早期胃癌の 1 例. *胃と腸*, **37**: 233-237, 2002
- 25) 鈴木荘太郎: 胃体部の大きな胃ポリープ症例の検討. *消化器内視鏡の進歩*, **12**: 67-70, 1978
- 26) 滝澤登一郎: 胃の病理形態学, 医学書院, 東京, 2003, pp. 20-25, 55-56
- 27) Brosens, LAA., Wood, L. D., Offerhaus, G. J., Arnold, C. A., *et al.*: Pathology and Genetics of Syndromic Gastric Polyps. *Int J Surg Pathol.*, **24**: 185-199, 2016
- 28) Vyas, M., Yang, X., Zhang, X.: Gastric Hamartomatous Polyps—Review and Update. *Clin Med Insights Gastroenterol.*, **9**: CGast. S38452, 2016
- 29) 八尾隆史: 消化管の前癌病変の病理診断. *日本消化器病学会雑誌*, **107**: 1743-1751, 2010
- 30) 九嶋亮治, 向所賢一, 馬場正道, 岡部英俊 他: 胃腺腫の病理診断—特に胃型(幽門腺型)腺腫について. *胃と腸*, **38**: 1377-1387, 2003
- 31) 平田一成, 衣笠秀明, 宮原孝治, 東玲治 他: 日本消化器病学会雑誌, **115**: 283-289, 2018

- 32) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours (World Health Organization Classification of Tumours) 5th edition, WHO, Lyon, 2019
- 33) Takashima, K., Oono, Y., Kojima, M., Ikematsu, H., *et al.*: Clinicopathological features and endoscopic characteristics of inverted sessile serrated adenomas/polyps. *Endosc Int Open.*, **07** : E330-E336, 2019
- 34) Mori, H., Kobara, H., Tsushimi, T., Fujihara, S., *et al.*: Two rare gastric hamartomatous inverted polyp cases suggest the pathogenesis of growth. *World Journal of Gastroenterology.*, **20** : 5918-5923, 2014
- 35) Roepke, T. K., Purtell, K., King, E. C., Perle, KMDL., *et al.*: Targeted Deletion of Kcne2 Causes Gastritis Cystica Profunda and Gastric Neoplasia. *PLOS ONE.*, **5** : e11451, 2010
- 36) 一般社団法人日本病理学会：ゲノム診療用病理組織取扱い規程. PDF ダウンロード先 http://pathology.or.jp/genome_med/

A study about clinicopathological features of Japanese gastric Hamartomatous inverted polyp (inverted hyperplastic polyp) reported before 2002

*Michiko Yamashita*¹⁾, *Masahiko Nakasono*²⁾, *Joji Shunto*³⁾, *Naoto Kuroda*⁴⁾, and *Takeshi Oya*⁵⁾

¹⁾Department of Analytical Pathology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Tsurugi Municipal Handa Hospital, Tokushima, Japan

³⁾Shunto Gastrointestinal Clinic, Tokushima, Tokushima, Japan

⁴⁾Departments of Diagnostic Pathology, Kochi Red Cross Hospital, Kochi, Japan

⁵⁾Department of Molecular Pathology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Gastric hamartomatous inverted polyp (g-HIP) is rare gastric elevated lesion forming endophytic growth pattern which etiology remains unknown. G-HIP is said to be associated with gastric cancer and gastritis. We systematically reviewed Japanese g-HIP's clinicopathological features reported before 2002. Japanese g-HIP amount to 20 lesions, 18 patients ; 7(38.9%) were males and 11(61.1%) were females. The mean age of patients was 60.2 years old. The mean size of the lesions was 21.7 millimeter. No of the polyp shape was Yamada type IV 7, Yamada type I/flat elevation 6, Yamada type III 4 and Yamada II 3, respectively. The site of the lesions was Body 11, Cardia 3, Fornix 3 and Antrum 1, respectively. In 12 described cases, accompanied lesion was Gastritis, Carcinoma, GCP, Hyperplastic polyp, GIST and remnant stomach due to ulcer. Of the submucosal shaped (Yamada type I/flat elevation) g-HIP, 50% has GCP and 62.5% has gastric cancer. The common feature of g-HIP was pyloric gland-like mucous gland proliferation and cystic dilatation in the *H. pylori* era of Japan.

Key words : hamartomatous hyperplastic polyp, inverted hyperplastic polyp, stomach, gastritis cystica profunda, *Helicobacter pylori*

原 著

HER2陽性高齢者乳癌に対する Anthracycline 系薬剤回避レジメンの忍容性と有効性についての検討

武知 浩和¹⁾, 森本 雅美³⁾, 田代 善彦²⁾, 松山 和男²⁾, 宮内 隆行²⁾,
石川 正志²⁾, 笹 聡一郎³⁾, 青山 万理子³⁾, 井上 聖也³⁾, 鳥羽 博明³⁾,
吉田 卓弘³⁾, 丹黒 章³⁾

¹⁾公立学校共済組合四国中央病院乳腺内分泌外科

²⁾同 外科

³⁾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2年3月3日受付) (令和2年3月27日受理)

HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2) 陽性乳癌に対する標準レジメンは Anthracycline 系薬剤から Taxane 系薬剤に抗 HER2 薬剤を併用するものが推奨されている¹⁾。しかしながら Anthracycline 系薬剤は有害事象が多く発生し、忍容性が低い高齢者や Performance Status (PS) 不良例では治療完遂に難渋することも多い。

Anthracycline 系薬剤を回避しても、抗 HER2 療法を中心としたレジメンが有効であったとする報告²⁾が散見されている。今回われわれは Paclitaxel に Trastuzumab ならびに Pertuzumab を併用する術前化学療法レジメンの忍容性と有効性を検討した。6例の高齢者に施行した結果、本レジメンは高齢者や PS 不良症例に対しても十分な忍容性があり、著明な治療効果が認められた。

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは HER2 陽性乳癌に対しては pT1b 以上、すなわち浸潤径 5 mm 以上で化学療法を併用する抗 HER2 療法実施が推奨されている。その際 Anthracycline 系薬剤をレジメンとする化学療法を先行後に Taxane 系薬剤と Trastuzumab (Tmab)、効果不十分の場合は Pertuzumab (Pmab) を併用する化学療法/抗 HER2 療法が標準とされる¹⁾。

しかし、Anthracycline 系薬剤は有害事象として、骨髄抑制だけでなく悪心・嘔吐をはじめとした消化管症状や不整脈や心不全などの心毒性が比較的多く発生し、特に高齢者や Performance Status (PS) 不良患者において

は十分なサポータティブケアを実践しても治療に難渋するケースを少なからず経験してきた。

今回、われわれは高齢および PS 不良であったホルモン受容体 (HR) 陰性かつ HER2 陽性乳癌患者に対して Anthracycline 系薬剤を回避し、抗 HER2 療法を中心とする術前化学療法を実施した症例を後ろ向きに検討した。その忍容性と有効性について報告する。

方 法

2017年4月から2019年3月までの2年間に徳島大学病院において化学療法/抗 HER2 療法を実施した HR 陰性かつ HER2 陽性乳癌患者16例のうち、70歳以上もしくは PS2 以上の患者を対象として6例を抽出した。6例とも徳島大学病院の院内倫理委員会を通過した食道乳腺甲状腺外科治療方針に基づいて、十分なインフォームドコンセントのもとに、全例に術前化学療法を実施した。

weekly Paclitaxel (PTX) (80mg/m²) 3週連続投与に3週ごと Trastuzumab (効果不十分な場合は Pertuzumab を追加) を併用投与する方法を4~6コース実施するレジメンを採用した。Docetaxel (DTX) ではなく PTX を選択した理由は有害事象が比較的軽度であり忍容性が高いと考えたためである。

評価項目は治療完遂率、Relative dose intensity (RDI)、Pathological Complete Response (pCR) 達成、そして有害事象 (Adverse event : A. E.) の4項目とした。なお治

療効果および有害事象の基準については、それぞれ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v. 1.1ならびに Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0に準拠した。

結 果

Table に提示したように対象患者は6名で、平均年齢は72.6歳であった。70歳以上を対象としたが、63歳の1例は交通外傷後後遺症によりPS3であり、対象とした。全例初診時に針生検を実施しており、浸潤性乳管癌と診断が確定していた。サブタイプはホルモン受容体陰性、HER2陽性のいわゆるpure HER2 typeであった。Clinical StageはI, IIA, IIB, IIIA~IIICまでそれぞれ1例ずつとなった。レジメンはPTX/Tmabが4例、PTX/Tmab/Pmabが2例であった。全例治療完遂できた。有害事象としては3例に末梢神経障害を認めたが、Grade2までと軽症であった。また1例にGrade3の好中球減少がみられたが、G-CSF投与により治療継続可能であった。また全例RDIは1.0であり、減量することなく治療完遂できていた。6例中5例に対して徳島大学病院において手術施行したが、全例pCRを達成していた。1例(症例6)は手術拒否されたためtri weekly Tmab/Pmab投与を6ヵ月継続した時点で初期治療終了とした。画像所見(Fig. 1, 2, 3)からcCR (clinical CR)達成できていたと判断している。なお経過観察も徳島大学病院でおこなっており、現時点で全例、無再発生存中である。

考 察

HER2過剰発現は従来、予後不良因子と認識されてきた。しかしTrastuzumabのなどの抗HER2療法の進

歩により、予後は著明に改善しており、現在HER2は予後予測因子ではなく、治療効果予測因子としての意義が重要視されている。

乳癌診療ガイドライン2018年版ではHER2陽性乳癌に対する術後化学療法とTrastuzumab併用療法は強く推奨されている。術後化学療法実施例と術前化学療法実施例の間での治療効果に有意差は無いとされているが³⁾、HER2陽性乳癌においてはpCR達成が無再発生存期間や全生存期間延長に関する予後予測因子になりえるとされていることもあり⁴⁾、徳島大学病院 食道乳腺甲状腺外科ではHER2 type. 乳癌に対しては術前化学療法を選択する方針としている。

HER2陽性乳癌に対してはAnthracycline系薬剤投与後にTaxane系薬剤を併用しつつTrastuzumabなどによる抗HER2療法をおこなうレジメンが標準的とされる¹⁾。しかしながらAnthracycline系薬剤は骨髄抑制だけでなく消化器有害事象、心毒性などが比較的多く発生し、特に高齢者においては治療完遂に難渋するケースを多く経験してきた。そのような中、単アーム第II相試験ではあるものの、腫瘍径3cm以下かつリンパ節転移を認めないHER2陽性乳癌に対してPTX/Tmabをレジメンに術後療法を実施した場合に良好な結果が得られたとの報告がある²⁾。さらにNeoSphere試験はHER2陽性乳癌に対する術前化学療法実施症例を検討しているが、Tmab単独と比較してTmab/Pmab併用群は有意にpCR率が上昇していたと報告され⁵⁾、わが国でも周術期治療として保険収載され、進行度次第では上乘せすべきとされている。

これらの報告に基づいて今回6例の高齢者およびPS不良HER2陽性乳癌症例に対してAnthracycline系薬剤を回避した術前化学療法を実施した。6例中2例ではPertuzumabを上乗せした。結果的には全例RDIは1.0

Table 症例

Case	Age	PS	cStage	Regimen	RDI	pCR	AE
1	77	0	IIIA	PTX/Tmab×4	1	○	G3 neutropenia
2	72	0	IIA	PTX/Tmab/Pmab×6	1	○	G1 neuropathy
3	70	0	IIB	PTX/Tmab×6	1	○	
4	63	3	IIIB	PTX/Tmab×6	1	○	G2 neuropathy
5	82	1	I	PTX/Tmab×4	1	○	
6	72	0	IIIC	PTX/Tmab/Pmab×6	1	×	G2 neuropathy

PS : Performance Status, RDI : Relative Dose Intensity, pCR : Pathological Complete Response, AE : Adverse Event

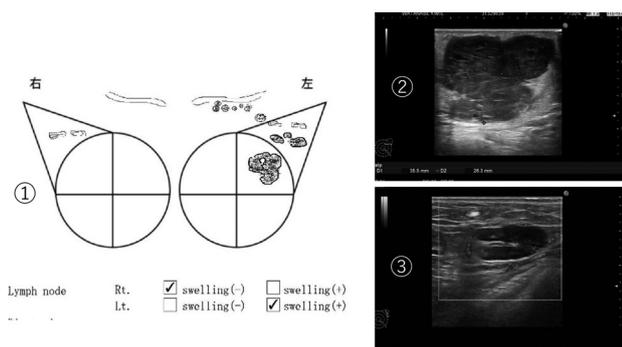


Fig. 1 Preoperative echogram of the patient No 6
 ① Echogram showed main tumor in upper-outer region of left breast with multiple swelling lymph nodes.
 ② There was over 5cm diameter hypoechoic mass in C area of left breast. We performed core needle biopsy to the tumor.
 ③ There were remarkably swelling axillary lymph node. We diagnosed that lymph nodes metastasis was positive.

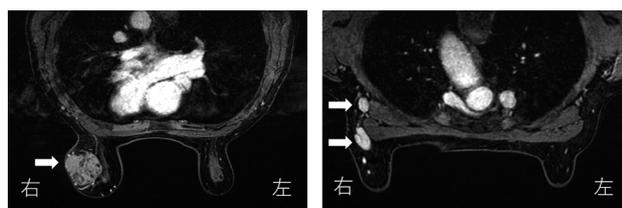


Fig. 2 Preoperative MRI Imaging
 Gadrenium-enhanced contrast T1-weighted MRI images of the patient No 6 showed 5cm of left breast tumor (left white arrow) and multiple lymph nodes metastasis (right white arrows).

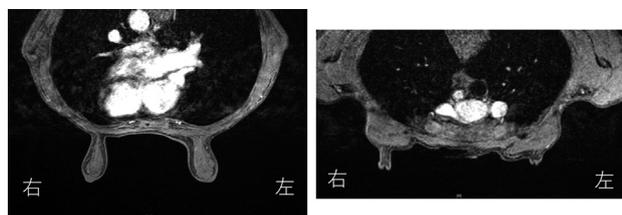


Fig. 3 MRI images after primary chemotherapy
 Breast tumor and lymph nodes metastasis were disappeared after 6 course of primary chemotherapy with paclitaxel, trastuzumab, and additional pertuzumab.

と減量することなく治療完遂することができた。有害事象も重篤なものは認めなかった。手術施行した5例全例でpCRを達成し、手術拒否となった1例でも画像上腫瘍消失いわゆるcCRを達成できたと判断しており、局所進行症例も含んでいたにもかかわらず著明な治療効果を挙げる事ができたと考えている。

以上からHER2陽性乳癌に対するTaxane系薬剤(今回は全例PTX採用した)にTrastuzumab(場合によってはPertuzumabを併用した)を併用投与する、いわゆるAnthracycline系薬剤回避レジメンは高齢者やPS不良症例においても十分な忍容性があり、さらに著明な治療効果を期待できる可能性があると思われた。

文 献

- 1) Reto, R., Davies, C., Godwin, J., Gray, R., *et al.* : Early Breast cancer Trialists' Collaborative Group (EBC-TCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer. Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.*, 379(9814) : 432-44, 2012
- 2) Tolane, S. E., Barry, W. T., Dang, C. T., Yardley, D. A., *et al.* : Adjuvant paclitaxel and Trastuzumab for node-negative, HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med.*, 372(2) : 134-41, 2015
- 3) Mieog, J. S., van der Hage, J. A., van de Velde, C. J. : Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.*, (2) : 2007
- 4) Broglio, K. R., Quintana, M., Foster, M., Olinger, M., *et al.* : Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2 positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis. *JAMA Oncol.*, 2(6) : 751-60, 2016
- 5) Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Tseng, L. M., *et al.* : 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere) a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.*, 17(6) : 791-800, 2016

Tolerability and efficacy of a chemotherapy regimen avoiding Anthracycline for HER2 positive elderly and poor risked breast cancer patients

Hirokazu Takechi¹⁾, Masami Morimoto³⁾, Yoshihiko Tashiro²⁾, Kazuo Matsuyama²⁾, Takayuki Miyauchi²⁾, Masashi Ishikawa²⁾, Soichiro Sasa³⁾, Mariko Aoyama³⁾, Seiya Inoue³⁾, Hiroaki Toba³⁾, Takahiro Yoshida³⁾, and Akira Tangoku³⁾

¹⁾*Department of Breast and Endocrine Surgery, Shikoku Central Hospital, Ehime, Japan*

²⁾*Department of Surgery, Shikoku Central Hospital, Ehime, Japan*

³⁾*Department of Thoracic Endocrine Surgery and Oncology, Institution of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Tolerability and efficacy of chemotherapy avoiding anthracycline regimen were examined histologically in ER negative and HER2 positive elderly and poor risked breast cancer patients because of serious toxicity of Anthracycline regimen. Neo-adjuvant chemotherapy with 4 to 6 courses of Paclitaxel with Trastuzumab was given to 6 patients, Pertuzumab was added in 2 cases to obtain complete response. Adverse events were controllable, the primary treatment was completed without reducing the dose of drugs (RDI was 100%). Clinical CR rate was recognized in all 6 patients and pathological CR was proved in all of the operated 5 cases.

Key words : HER2 positive breast cancer, Elderly patients, Neo-adjuvant chemotherapy, RDI, pCR rate

原 著

女性性からみた女性がんサバイバーの心理的適応の探求

上田 伊佐子¹⁾, 太田 浩子²⁾, 小野 美穂³⁾, 浅野 早苗⁴⁾, 雄西 智恵美⁵⁾,
今井 芳枝⁶⁾, 西村 正人⁷⁾, 阿部 彰子⁷⁾

¹⁾徳島文理大学大学院看護学研究科

²⁾川崎医療福祉大学保健看護学部保健看護学科

³⁾岡山大学大学院保健学研究科看護学分野

⁴⁾広島大学大学院医歯薬保健学研究科

⁵⁾甲南女子大学大学院看護学研究科

⁶⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部

⁷⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部産科婦人科学分野

(令和2年3月4日受付) (令和2年4月2日受理)

本研究の目的は、女性性からみた女性がんサバイバーの心理的適応とは何かを探求することである。20~50歳代の女性がん（乳がんあるいは女性生殖器がん）サバイバー29名を対象に半構造化面接法を実施した。Krippendorffの内容分析の手法で分析した結果、女性性からみた女性がんサバイバーの心理的適応は【等身大の私である】、【枯れない・くすぶらない】、【女性として主体的に生きている】、【女性としての生き方の幅を広げている】、【誰かとつながっている】、【悲観から卒業できている】の6カテゴリーであった。これらは女性的な感情に起因していると同時に、女性がんサバイバーのもつ力強さやしなやかさを反映した心理的適応であると解釈できた。女性がんサバイバーが心理的にうまく適応するためには、これらの女性性の視点から気持ちを修復できるような看護支援の必要性が示唆された。

2019年のわが国の女性のがん罹患は、乳がん1位、子宮がん5位、卵巣がん11位であり¹⁾、いずれも増加傾向にある。しかしこれらの乳がんおよび子宮がん、卵巣がんなどの女性生殖器がん（以下、女性がんという）は、ガイドラインに基づく治療によって生存期間は顕著に伸

びてきており、がん罹患後も長期間にわたりがんと共存が可能になってきている。しかも外来化学療法などで通常の日常生活を送りながら治療を継続することも可能である。また、がん罹患のピークが乳がんでは40歳代後半、子宮がんや卵巣がんは35~50歳代前半であることから、女性がんサバイバーは他のがんサバイバーより若いという共通した特徴がある。そして治療により乳房や女性生殖器の一部を喪失したり、内分泌機能や生殖機能に一時的あるいは恒久的に影響を受けることから妊孕性の喪失という問題を有することもある。さらには性的機能不全^{2,3)}やリンパ浮腫などの治療に伴う身体的苦痛症状⁴⁾などのさまざまな問題を抱えていることから、女性がんサバイバーにはうつや適応障害などの精神障害の有病率が高い⁵⁾といわれている。

このように性的な問題も含有したストレス状況下にいる女性がんサバイバーであるが、一方では、女性のもつ力や知恵による回復力も有している⁶⁾といわれている。女性がんサバイバーは、たとえ治療で女性のシンボルを失い、女性性が揺らぐようなストレスに直面したとしても、認知的再評価⁷⁾によって心理的に適応し、がんとともに生きていくことができる力を有しているはずである。

女性がんサバイバーががんと共によりよく生きていくことができるように支援していくための足掛かりとして、研究者らは「がんサバイバーの心理的適応尺度」⁸⁾を開発した。しかしこれは、がんの種類や年齢や性別を問わない汎用性のある心理的適応を測定する尺度であり、女性性の視点からの心理的適応は加味されていない。女性がんサバイバーには前述の妊孕性の喪失や性的機能不全に起因するパートナーとの関係性の変化⁹⁾のなかで、女性としての自己の揺らぎ¹⁰⁾を体験しており、それらが女性の心理的適応に影響を与えていることが推測される。また、女性は男性よりも豊かに感情を表出したり、他者にサポートを求める傾向がある¹¹⁾ともいわれていることから、女性には男性とは違った心理的適応の状況があり、看護師はそこに至るように支援する必要があるのではないかと考えられる。しかし、女性性からみた心理的適応の研究は、海外文献を含め、現存しない。女性がんサバイバーへの建設的な支援を検討していくためには、女性性からみた女性がんサバイバーの心理的適応とは何かを明らかにしていくことが希求されているといえる。以上のことから、本研究では女性性からみた女性がんサバイバーの心理的適応とは何かを探求することを目的とする。

I. 研究方法

1. 用語の定義

がんサバイバー：がんと診断され、何らかの医療を継続して受けている人

女性性：生物学的な性、社会文化的な性、人間学的な多面的要素を含んだ女性として生きる自分

2. 研究デザイン

質的記述的研究

3. 研究協力者

外来で継続して治療を受けている女性がんサバイバーで、がんの疾患や治療により性機能障害の影響を受け、自己の女性性の喪失を感じやすいと推測される20～50歳代の女性とした。病期やステージ、治療内容は問わないが、治療により乳房や女性生殖器の一部を摘出している、

あるいは内分泌機能や生殖機能に一時的、恒久的に影響を受けている人とした。病名の説明がされ、がん診断や再発の告知から6週間以上を経過した人とした。

4. データ収集期間と収集方法

2017年1～4月において、外来診療後に施設責任者より紹介を受け、プライバシーを配慮した場所で半構造化面接を行った。面接では女性であるがんサバイバーとしてどのような心理に至ってきており、どのような心理に至ることが女性がんサバイバーの心理的適応であるのかについて語ってもらい、それをデータとした。インタビューガイドの順にこだわらず、自然に自由に語るができるように心がけた。研究協力者の許可を得て録音した。

5. 分析方法

本研究は女性性からみた女性がんサバイバーの心理的適応とは何かを探求することを目的としている。したがって、研究協力者の語りがデータとなり、データに示される内容が意味していることを探っていくことが必要となるため、文脈と推論を重視する Krippendorff の内容分析の手法¹²⁾を参考にした。まず個別分析を行い、研究協力者ごとに女性性からみた女性がんサバイバーとしての心理的適応として語られた文章を抽出した。研究者は、その前後の文脈を考慮して、研究協力者が女性性からみた女性がんサバイバーの心理的適応をどのように捉えているのかを解釈し、心理的適応とは何かを導き出した。その内容が象徴的に示されるように簡潔な文章に置き換えてコードとした。さらにコードの類似性に従い、サブカテゴリとした。次に、個別分析より得られたサブカテゴリを集めて比較検討し、意味内容の類似性に従いカテゴリとする全体分析を行った。

研究の全過程を通して、がん看護における研究的な視点を持ち、質的研究法の実践者である看護研究者にスーパーバイズを受け、真実性の確保に努めた。

6. 倫理的配慮

徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た(承認番号：3240)。研究参加の自由意志、研究に同意しない場合であっても不利益を受けることがないこと、

研究同意後の撤回の保証，個人情報秘匿，データ管理と破棄，結果の公表について口頭および文書で提示し，文書で同意を得た。がん経験の想起による感情の動揺が予測されたため，研究者は研究協力者の自然な言葉を待ち共感的態度で聴くことに努めた。急変時は施設責任者に報告し対応が取れる状況下でインタビューした。なお，この研究の利益相反はない。

II. 結果

1. 研究協力者の概要

29名からデータを得た。研究協力者の概要を表1に示した。乳がん15名，子宮頸がん4名，子宮体がん5名，卵巣がん4名，うち広汎的子宫全摘は11名，平均年齢46.4 ± 7歳 (33-58歳)，病期0-IV，診断からの期間は47.1 ± 37.8ヵ月，Performance Statusは0が27人，1が2人であった。夫は24名，子どもは20名におり，就労者は23名，治療は化学療法が16名，ホルモン療法は13名であった。平均面接時間は45 ± 15分であった。

表1 研究協力者の概要

ID	年齢	夫	子	就労	腫瘍部位	診断からの期間(週)	病期/ステージ	PS	術式	化学療法	放射線療法	ホルモン療法
A	30代				乳腺	13	IV	0	Bp+SNB	○		
B	40代	○	○		乳腺	24	I期	0	Bp+SNB		○	○
C	50代	○	○	○	卵巣	97	I a	0	RH+OM	○	○	
D	30代	○	○	○	乳腺	34	I期	0	Endoscopic surgery	○	○	○
E	50代	○	○		子宮体	23	I a	0	RH+LSO (RSO)			
F	50代	○		○	乳腺	145	II a	0	Bp+Ax	○	○	○
G	50代	○	○	○	子宮頸	21	IV	0	なし	○	○	
H	40代	○			子宮肉腫	12	IV	0	RH	○	○	
I	40代	P	○	○	乳腺	25	II	0	Bp+SNB		○	○
J	40代	○			乳腺	84	II	0	Bp+Ax		○	○
K	40代	○	○		卵巣	28	III	0	RH+OM	○		
L	50代	○	○	○	子宮体	10	II	0	RH+LSO (RSO)			
M	40代	○	○	○	子宮体	80	III c	0	RH+BSO	○		
N	50代	○	○	○	子宮体	110	III a	0	RH+BSO	○		
O	40代	○	○	○	子宮頸	26	0期	0	Conical resection			
P	40代	○		○	子宮体	7	I a	0	RH			
Q	50代	○	○	○	乳腺	6	I期	0	Bp+SNB		○	○
R	40代	○	○	○	子宮頸	60	不明	0	RH+OM	○	○	
S	30代	P	○	○	子宮頸	47	I b 2	0	RH	○		
T	40代	○	○	○	卵巣	32	III期	0	BSO	○		
U	50代	○	○	○	乳腺	113	0期	0	Bt		○	○
V	40代	○		○	乳腺	96	IV	0	Bp+Ax	○	○	○
W	30代			○	卵巣	22	I a	0	RH+LSO(RSO)			
X	40代	○	○	○	乳腺	84	IV	0	Bt+Ax	○		
Y	50代	○	○	○	乳腺	36	I期	0	Bt+Ax	○	○	○
Z	40代			○	乳腺	48	I期	0	Bp+SNB		○	○
aa	40代	○		○	乳腺	44	IV	1	Bp+Ax	○	○	○
ab	50代	○	○	○	乳腺	33	I期	1	Bp+SNB		○	○
ac	40代	○	○	○	乳腺	6	I期	0	Bp+SNB		○	○

備考: ○はあり、Pはパートナーあり

RH: Radical hysterectomy 広汎子宮全摘出術 (骨盤リンパ節郭清術を含む)

OM: Omentum resection 大網切除

BSO: bilateral salpingo-oophorectomy 両側卵管卵巣摘出術

LSO・RSO: left/right salpingo-oophorectomy 左/右 卵管卵巣器切除術

Bt: Breast total mastectomy 乳房全切除術

Bp: Breast partial mastectomy 乳房部分切除術

Ax: Axillary dissection 腋窩郭清

SNB: Sentinel Node Biopsy センチネルリンパ節生検

2. 女性性からみた女性がんサバイバーの心理的適応

71のコードが得られた。それらは22のサブカテゴリーにまとめられ、さらに6つのカテゴリーが生成され、表2に示した。カテゴリーを【 】サブカテゴリーを[]で、コードを〈 〉で、研究協力者の語りを「斜字」で表す。

1) 【等身大の私でいる】

女性がんサバイバーは、たとえがんに罹患していても「今も自分は変わらない」ことや「普段どおりに友達とランチを楽しむ」などで、自分が自分らしくあるという「いつもの私でいる」こと、「些細なことに一喜一憂する」という「背伸びをしない」こと、この年齢の女性として普通に「仕事で自分らしさを維持する」という「私のままであり続ける」ことなど、30～50歳代を生きる女性として【等身大の私でいる】ことが、女性性からみた心理的適応であると捉えていた。

「うん、きれいな格好して、社会に出て、ほんで友達

とランチ行ったりもするし、普通に。私はアラフォーだから。」とBさんは語った。

「足にリンパ浮腫があっても、バレーボールを続けるんですよね。がんになる前と同じように、ずっと続けたい。」とCさんは語った。

2) 【枯れない・くすぶらないでいる】

女性がんサバイバーは、「このまま枯れていかない」ことや、「お乳が無くてもブラでオシャレを楽しんでいる」「副作用で黒くなった爪にマニキュアして楽しんでいる」など「治療中もイイ女を続けている」こと、また「家族のためだけでなく自分のための時間が持てる」ことで「私のために充電する」など、【枯れない・くすぶらないでいる】ことが、女性性からみた心理的適応であると捉えていた。

「乳がん用のブラってオシャレでないですよ。私は全摘でないで、ワコールとかのも、わくわくするようなデザインがない。その点つまらない。女って、見え

表2 女性性からみた女性がんサバイバーの心理的適応

カテゴリー	サブカテゴリー
等身大の私でいる	いつもの私でいる
	背伸びをしない
	私のままであり続ける
枯れない・くすぶらない	このまま枯れていかない
	治療中もイイ女を続けている
	しなやかに生きる
主体的に生きている	私のために充電する
	治療を最後は私が決めきる
	女であることから自らを解放する
女性としての生き方の幅を広げている	夫と精神的に自立した関係性であり続ける
	女性としての経験と価値観の幅と広がりを感じている
	ジェンダーからの脱却と生き方の広がりを意識する
誰かとつながっている	がん経験を活かす役割を担っていく
	夫とつながっている
	同僚とつながっている
悲観から卒業できている	同じ境遇の人とつながっている
	分かってくれている人がいる
	現状を受け止めている
	見方を変えることができている
	笑顔でいることができるようになってきている
	がんであることを人に言えるようになってきている
	再発でもうろたえない覚悟ができている

ないところでおしゃれって楽しみたいじゃないですか。』とUさんは語った。

「化学療法中は爪も黒くなったり、変な色になって、指先がしびれたりしたでしょう。私はその時から逆に爪のおしゃれをしようって、マニキュアを楽しむようになりました。今までよりも美しくしないと。今までしていなかったことに敢えて挑戦して、女でい続けるってことをしています。」とVさんは語った。

3) 【主体的に生きている】

女性がんサバイバーは、治療優先を促す周囲と挙児希望の自己の思いの狭間で葛藤するなかで、「治療の最後の決定権は私が持っている」「妊娠の挑戦のプロセスを経た今だからこそ納得できている」と「治療を最後は私が決めきる」こと、「子宮を失った今、女であることから自らを解放する」「夫と精神的に自立した関係性であり続ける」など【主体的に生きている】と思えることが、女性性からみた心理的適応であると捉えていた。

「治療を優先することを周りが望んでいたんです。でも自分は、望みはやっぱり持ってきたって、自分で全部決めました。(略) ホルモン治療止めたから、子どもが必ずできるかっていうことは確約されないけど、それを試してみたいって思った。できることを試して、挑戦して駄目だった今は、子どものことは考えていない」とJさんは語った。

「(略) プレッシャーが、会うたび言われるから、親戚に、旦那のほうも、家のほうも。言われるよね。子ども作れ、作れ、作れ、作れって。(子宮)全摘になるよって言われた時は、子どもはもともとできんけん、これで周りに言えるって。(略) 子ども産んどきゃよかったなって、べつにそこまでは(思わない)。逆に生理がなくなって、(子宮を失って) ちょっと楽。今、女であることから(自らを)解放できたかな、逆に。」とHさんは語った。

4) 【女性としての生き方の幅を広げている】

女性がんサバイバーは、「がんであることで女性として興味深い経験をしたと思える」「周囲に正しい知識を伝えて、がんへの偏見をつぶしていく」と「女性として

の経験と価値観の幅と広がりを感じている」こと、「子どもが産めない自分も愛せるようになってきた」と「ジェンダーからの脱却と生き方の広がり意識する」[がん経験を活かす役割を担っていく] ことなど、がんになったことで【女性としての生き方の幅を広げている】と思える自分であることが、女性性からみた心理的適応であると捉えていた。

「活動範囲を広げようと、いろいろなところに行ったり、してみようっていう気になりました。病気になる前よりもっと活動範囲を広げようって。」とFさんは語った。

「患者会とか行くのも楽しいです。同世代の友達が増えたみたいな感じですよ。ブログとかも書いてたりして、いろんな同世代の友達とか、同じく妊娠期の友達とか結構できて、(中略)。がんになってネットワークが広がった。そういう楽しみも、友達も増えたし、がんになって良かったなって。そういったらなんですけど。」とDさんは語った。

5) 【誰かとつながっている】

女性がんサバイバーは、「夫と生活を共にしてきた延長線上でがんも乗り越えられる」「同僚とのつながりを失わない」「がんで同じ体験を共感し合うためのネタをもてたと思える」「本音を言える人がいる」ことなど、夫、同僚、同じ境遇の人、友人との関係性の中で【誰かとつながっている】と思えることが心理的適応であると捉えていた。

「そうですね、いつも楽しくニコニコと夫のほうを、お互いに。なので、よくしゃべるようになったとかもあるかな。」とaaさんは語った。

「80%まで気持ちが回復したと思えるのは、人に自分のがん体験を話せるようになったから。上司には病名を言っていたけど、他の友人には初めは言えなかった。後になって若い子に「私もよ」って、色々自分の体験を教えてあげることができるようになった。」とXさんは語った。

6) 【悲観から卒業できている】

女性がんサバイバーは、[現状を受け止めている]、[見方を変えることができている]、[笑顔でいることができ

るようになってきている]、[がんであることを人に言えるようになってきている] ことなどに加え、[再発でもうろたえない覚悟ができてきている] と、【悲観から卒業できている】ことが、女性性からみた心理的適応であると捉えていた。

「夫は髪の毛が抜けたときも私の髪の毛の抜け方に興味津々で「へえ、残る髪の毛もあるんだね。すべて抜け落ちないんだ。面白いね」って、残った髪の毛をこう引っ張ってみたりして、私の頭をいじってくれましたよ。だから私も一緒に引っ張ったりね。この際、楽しもうと思っ
て、自分の身体に起こってる現象を。」とVさんは語った。

Ⅲ. 考察

1. 女性がんサバイバーの心理的適応の構成要素の特徴

1) 30～50歳代の女性としての日常と自己の回復

女性がんサバイバーは【等身大の私でいる】、【枯れない・くすぶらない】ことを心理的適応であると捉えていた。これはがんサバイバーの日常と自己の回復⁸⁾であり、女性がんサバイバーにとっては30～50歳代を生きる自分であり続けるということであった。この年代の女性を反映する表現に、「アラサー(around 30)」「アラフォー(around 40)」「アラフィフ(around 50)」がある。今回の研究協力者は、がん治療で傷ついた髪や爪や肌などを自分で手入れし、磨き、楽しむことで「アラサー」「アラフォー」「アラフィフ」の女であり続けようとしていたのである。また仕事をもつ女性のなかには「仕事で自分らしさを維持する」「仕事をする自分が輝かす」と、がん治療後も仕事を継続していた。仕事は単に経済的な基盤のためだけではなく、女性がんサバイバーにとっては自分らしさの維持や日常の自分を取り戻すことであり、自分らしく生きるための糧でもあったと考えられる。この【等身大の私でいる】や【女性としてくすぶらないでいる】は、30～50歳代の女性としての日常と自己の回復を示す肝となる心理的適応であると解釈できる。

2) ジェンダーからの脱却と生き方の広がり、価値の変換と成長

女性がんサバイバーは、【主体的に生きている】、【女性としての生き方の幅を広げている】ことを心理的適応であると捉えていた。乳がんでは妊娠中の児への影響を優先させた薬剤選択や、妊娠可能年齢を考慮したホルモン療法の「選択」をしなければならないことがある。今回も乳がん女性は「治療の最後の決定権は私が持っている」と、妊孕性を失わないぎりぎりのところでホルモン剤を中断するという決断をしていた。もちろん夫や家族の思いを受けながらではあるが、最後は女性自身が決定し、それで結果的に子どもを望めなくても、「妊娠の挑戦のプロセスを経た今だからこそ納得できている」という心理的安定に至っていた。一方、子宮頸がん女性は、命優先のために子宮を摘出し、[ジェンダーからの脱却と生き方の広がりを意識する]ことで、その後の人生を【女性としての生き方の幅を広げている】という心理に至っていた。今回、「子宮を失った今、女であることから自らを解放する」と語った女性がいた。子どもを産めなくなったことに自責の念を抱く¹³⁾ことが想定されたなかで、これは日本社会の通常観念から外れたものであった。しかも、「(子宮を失って) ちょっと楽」の言葉からは、悲壮さよりも開放感が感じられるのである。夫との関係性においても、女性がんサバイバーは、治療後の身体の機能的変化や興味の欠如が原因で以前のようにセックスを楽しめないでいたが、[夫と精神的に自立した関係性であり続ける]ことで、女性として【主体的に生きている】ことをしていた。前述の乳がんの女性の命を削るリスクを負いながらの[治療を最後は私が決める]や[女であることから自らを解放する]なども含め、これらはまさしく、女性として自分が主体であることを優先させた自己関与的挑戦である。以上、女性がんサバイバーは、子どもを産む・産まないことを自らの責任において選択し、周囲の意見や医学的見地、あらゆる思いを越えて、自分の命を賭けて選び取ろうとする投企の姿勢で心理的適応に至っていた。がんサバイバーはがんの経験のなかでより成長する¹⁴⁾といわれている。今回の【主

体的に生きている】と【女性としての生き方の幅を広げている】は、治療経験を経た女性のジェンダーからの脱却や生き方の広がり、価値の変換を含んだ成長であるともいえる。

3) 女性のもつ「つながる」力と「しなやかな力強さ」

女性がんサバイバーは夫、職場の同僚、同病者、友人など、【誰かとつながっている】状況を心理的適応であると捉えていた。子宮を失った女性の中には社会生活の中で孤立感に苛まれる体験をする¹³⁾ことがある。そのような孤立の中で、女性がうつにならないためには社会的支援^{16,17)}が必要となる。なかでも仕事を継続するためには職場の同僚とのコミュニケーション¹⁸⁾は重要である。今回の調査でも、「仕事継続のためには自分からがん罹患をカミングアウトする」ことで同僚とのつながりを維持していた。さらに、女性がんサバイバーは、がんと共に生きていく覚悟をして、再発を言われてもうろたえない覚悟ができるなどの【悲観から卒業できている】ことを心理的適応であると捉えていた。家族の機能を提唱した Parsons¹⁵⁾によれば、女性は「表出性(expressiveness)」が優位であり、家族内の相互作用や情緒的要求を調整・維持するはたらきがあるという。このことから【誰かとつながっている】は、女性は人との関係性のなかで生きるという女性の本質的特性に起因した心理的適応であると解釈できる。

さらに、女性がんサバイバーは、【悲観から卒業できている】状況を心理的適応であると捉えていた。女性は日常生活のなかで否定的感情が生じたときに、相手や状況を変化させるのではなく、それらに自分を適合させることによって解決することが男性よりも多い¹⁹⁾といわれている。この【悲観から卒業できている】は、がんであっても見方を変えるなどにより、がんとともに生きていく自分を適合させていくという、まさしく女性のもつしなやかさな力強さを反映した心理的適応であると解釈できる。

2. 看護への示唆

女性がんサバイバーは【等身大の私でいる】や【枯れ

ない・くすぶらない】のように、30～50歳代の女性として生きていることが心理的適応であると捉えていた。最近のがんサバイバーに対するアピアランス支援が導入され始めている。脱毛や乳房の変形などの外的変化への支援は当然のこと、化学療法中の皮膚変色をカバーする化粧品や、爪の変化に対処するマニキュアなどの情報が女性がんサバイバーに届くような支援体制が求められる。次に、治療や妊孕性に伴う決定権など【女性として主体的に生きている】ことをいかに支えていくかも重要である。今回の研究で、女性がんサバイバーは、自分で子どもを産む・産まないことの決定権をもち、社会一般が付与する“女性＝妊娠、出産”の圧力や、“がん治療＝命を優先させる”といった常識に流されない自己を持ち続ける存在であることが明らかになった。しかし未だ根強く残る日本の社会通念のなかでは、女性がんサバイバーの多くは家族との感情の異和に悩むことがあるだろう。今回、妊孕性温存に挑むプロセスが心理的適応を促していたことから、医療者はその女性のもつ妊孕性温存の志向性を軸に据え、家族との感情の異和を緩衝しつつ、うまく心理的適応に至るように支援することが望まれる。夫との関係性においても同様である。女性のもつ夫との関係性の志向性には Sexual self schema が存在する²²⁾。医療者は、女性がんサバイバーがセクシュアリティに基づく夫との関係性のあり方をうまく調整できるように支援をしていくことが重要となる。

また、女性の特徴的な感情に起因した【誰かとつながっている】のうち、仕事とのつながりが保てるよう、仕事継続に向けた情報提供は必須であろう。特に関係性を重視する女性にとっては、がん罹患をどのタイミングで誰にカミングアウトできるかということも鍵となる。だれかに聞いてもらいたい、つながっていたいと望む女性には、患者会などの他にも、日記風に気づいたこと、感じたこと、症状などを気軽につぶやくことができるようなソーシャルネットの活用も一方法であろう。

以上、女性がんサバイバーの心理的適応は、日常と自己の回復、生き方の広がりや価値の変換、成長、女性的な感情に起因したつながりや、しなやかな力強さという

女性性が含有されており、医療者はこれらの女性性の視点から気持ちを修復できるための支援の必要性が示唆された。

結 論

女性がんサバイバーの女性性からみた心理的適応として6カテゴリーが生成された。女性がんサバイバーは【等身大の私でいる】や【枯れない・くすぶらない】のように、30～50歳代の年齢の女性として自分らしく今を生きることが心理的適応であると捉えていた。治療の最後の決定権は女性が持っているという【女性として主体的に生きている】、ジェンダーからの脱却と生き方の広がり意識した【女性としての生き方の幅を広げている】、女性の特徴的な感情に起因した【誰かとつながっている】状況にあり、【悲観から卒業できている】状況を心理的適応と捉えていた。

これらは女性のもつ力強さやしなやかさを反映した心理的適応であると解釈できる。女性がんサバイバーが心理的にうまく適応をしてがんと共に生きていくためには、これらの女性性の視点から気持ちを修復できるための看護支援の必要性が示唆された。

本研究は、平成27～30年度科学研究費助成事業（基盤研究C15K11651）の助成を受け実施した。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター：がん情報サービス 2019年のがん統計予測. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html (2020. 2. 14)
- 2) Sun, C. C., Ramirez, P. T., Bodurka, D. C.: Quality of life for patients with epithelial ovarian cancer. *Nat Clin Pract Oncol.*, 4(1) : 18-29, 2007
- 3) Mirabeau-Beale, K. L., Viswanathan, A. N.: Quality of life (QOL) in women treated for gynecologic malignancies with radiation therapy : a literature review of patient-reported outcomes. *Gynecol Oncol.*, 134(2) : 403-409, 2014
- 4) Ryan, M., Stainton, M. C., Jaconelli, C., Watts, S., *et al.* : The experience of lower limb lymphedema for women after treatment for gynecologic cancer. *Oncol Nurs Forum.*, 30(3) : 417-423, 2003
- 5) Okamura, M., Yamawaki, S., Akechi, T., Taniguchi, K., *et al.* : Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence : prevalence, associated factors and relationship to quality of life. *Japanese Journal of Clinical Oncology.*, 35(6) : 302-309, 2005
- 6) 秋元典子：手術を経験する子宮がん患者の看護実践領域における研究の概観と今後の課題. *岡山大学医学部保健学科紀要.*, 14(2) : 113-120, 2004
- 7) Lazarus, R. S., Folkman, S.: ストレスの心理学, 認知的評価と対処の研究 (本明寛, 織田正美, 春木豊編), 第1版, 実務教育出版, 1984/, 東京, 1991, pp. 25-51
- 8) 上田伊佐子, 雄西智恵美：がんサバイバーの心理的適応尺度の開発－信頼性・妥当性の検討. *日本看護研究学会雑誌.*, 39(1) : 9-17, 2016
- 9) Aerts, L., Enzlin, P., Verhaeghe, J., Vergote, I., *et al.* : Sexual and psychological functioning in women after pelvic surgery for gynaecological cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.*, 30(6) : 652-656, 2009
- 10) Ramondetta, M., Sills, D.: Spirituality in gynecological oncology : a review. *Int J Gynecol Cancer.*, 14(2) : 183-201, 2004
- 11) Seale, C., Ziebland, S., Charteris-Black, J.: Gender, cancer experience and internet use : a comparative keyword analysis of interviews and online cancer support groups. *Soc Sci Med.*, 62(10) : 2577-2590, 2006
- 12) Krippendorff : メッセージ分析の技法「内容分析」への招待 (三上俊治 訳), 第1版, 勁草書房, 東京, 1989

- 13) 広瀬由美子, 佐藤まゆみ, 泰圓澄洋子, 眞嶋朋子 : 若年女性生殖器がん術後患者の他者との関係における体験. 千葉看会誌, 17(1) : 43-50, 2011
- 14) Posluszny, D. M., Baum, A., Edwards, R. P., Dew, M. A. : Posttraumatic growth in women one year after diagnosis for gynecologic cancer or benign conditions. *J Psychosoc Oncol.*, 29(5) : 561-72, 2011
- 15) Parsons, T. : Family structure and the socialization of the child. *In* : Family, Socialization and Interaction Process (Bales, RF. and Parsons, T.), 1st Edition, Routledge, London., 1956, pp. 35-131
- 16) Carpenter, K. M., Fowler, J. M., Maxwell, G. L., Andersen, B. L. : Direct and buffering effects of social support among gynecologic cancer survivors. *Ann Behav Med.*, 39(1) : 79-90, 2010
- 17) Pinar, G., Okdem, S., Buyukgonenc, L., Ayhan, A. : The relationship between social support and the level of anxiety, depression, and quality of life of Turkish women with gynecologic cancer. *Cancer Nurs.*, 35(3) : 229-35, 2012
- 18) Frazier, L. M., Miller, V. A., Miller, B. E., Horbelt, D. V., *et al.* : Cancer-related tasks involving employment : opportunities for clinical assistance. *J Support Oncol.*, 7(6) : 229-36, 2009
- 19) 守屋慶子 : 日常生活における否定的感情の自己制御. 立命館教育科学研究, 11 : 7-23, 1997
- 20) Andersen, B. L., Woods, X. A., Copeland, L. J. : Sexual Self-Schema and Sexual Morbidity Among Gynecologic Cancer Survivors. *J Consult Clin Psychol.*, 65(2) : 221-229, 1997

Exploring the Psychological Adjustment of Female Cancer Survivors in Terms of Femininity

Isako Ueta¹⁾, Hiroko Ota²⁾, Miho Ono³⁾, Sanae Asano⁴⁾, Chiemi Onishi⁵⁾, Yoshie Imai⁶⁾, Masato Nishimura⁷⁾, and Akiko Abe⁷⁾

¹⁾*Tokushima Bunri University, Graduate School of Nursing, Tokushima, Japan*

²⁾*Kawasaki University of Medical Welfare, Department of Nursing, Okayama, Japan*

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

⁴⁾*Hiroshima University, Graduate School of Nursing, Hiroshima, Japan*

⁵⁾*Konan Women's University, Graduate School of Nursing, Hyogo, Japan*

⁶⁾*Tokushima University, Graduate School, Tokushima, Japan*

⁷⁾*Tokushima University, Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima, Japan*

SUMMARY

The purpose of this study is to explore the psychological adjustments female cancer survivors undergo with respect to their femininity. Semi-structured interviews were performed with 29 female cancer (breast or gynecologic cancer) survivors in their 20s to 50s. Qualitative descriptive study data was interpreted according to Krippendorff's content analysis method.

As a result, six categories were generated as psychological adjustments utilized by female cancer survivors from the viewpoint of femininity: "I like the way I am"; "I am charming as a woman"; "I live independently as a woman"; "I am expanding my life as a woman"; "I can feel connected with someone"; and "I have graduated from pessimism." These could be interpreted as psychological adaptations that reflect feminine emotions and reflect the strength and resilience of female cancer survivors. In order for female cancer survivors to adjust to living with cancer in a psychologically healthy way, it was suggested that nursing support was important to restore the feelings of the survivors from the perspective of these feminine characteristics.

Key words : Female cancer, Cancer survivors, Psychological adjustment, Femininity

原 著 (第42回徳島医学会賞受賞論文)

医工・病学・多職種連携による胸腹水濾過濃縮専用装置の研究開発

曾我部 正 弘^{1,2)}, 岡 久 稔 也^{1,2)}, 下 畑 隆 明³⁾, 上番増 喬³⁾, 馬 渡 一 諭³⁾,
高 橋 章³⁾, 榎 本 崇 宏⁴⁾, 芥 川 正 武⁴⁾, 木 内 陽 介⁴⁾, 楊 河 宏 章⁵⁾,
小 松 崇 俊⁶⁾, 大 西 芳 明⁶⁾, 福 原 正 史⁷⁾, 山 田 美 香⁷⁾, 田 代 善 彦⁸⁾,
松 山 和 男⁸⁾, 石 川 正 志⁸⁾, 井 形 直 紀⁹⁾, 西 岡 潤 司¹⁰⁾, 平 田 光 里²⁾,
田 中 宏 典²⁾, 田 中 久 美子²⁾, 田 中 貴 大²⁾, 友 成 哲²⁾, 谷 口 達 哉²⁾,
高 山 哲 治²⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部地域総合医療学

²⁾同 消化器内科学

³⁾同 予防環境栄養学

⁴⁾徳島大学大学院社会産業理工学部電気電子システム

⁵⁾徳島大学病院臨床試験管理センター

⁶⁾同 診療支援部臨床工学技術部門

⁷⁾公立学校共済組合四国中央病院透析センター

⁸⁾同 外科

⁹⁾徳島大学医学部 Student Lab

¹⁰⁾徳島大学大学院医科学教育部医科学専攻

(令和2年3月6日受付) (令和2年4月15日受理)

はじめに

腹水濾過濃縮再静注法 (Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy; 以下 CART) は, 癌性胸腹膜炎や肝硬変などの難治性胸腹水患者に対し, 穿刺排液した腹水または胸水を濾過することで腹水中の癌細胞を含む細胞・細菌を除去し, 濃縮して経静脈的に再投与する治療法であり, 1981年に保険適用 (診療報酬算定において2週間に1回, 特定保健医療材料価格63,700円, 手術料4,990点) となった有効な治療である (図1)。CARTは肝硬変患者の腹部症状緩和や栄養状態の維持のみならず¹⁾, 癌性胸腹膜炎患者に対して²⁻⁵⁾や腹腔内化学療法との併用療法⁶⁻⁸⁾としても施行されるようになり, 最近では採取された癌細胞を応用した治療法⁹⁾の開発も注目されるようになってきた。しかし, 従来のCART用装置は

高価で大型な多目的装置であるのに加え, 操作が煩雑であるため臨床工学技士などの専門医療スタッフが少ない中小規模病院などではCARTの施行は難しく, わが国における肝硬変患者が推計約40~50万人であること¹⁰⁾や継続的に医療を受けている癌患者数 (図2) から考えると十分なCARTが行われていない状況にある。また, 本邦の医療機器産業は約8,000億の輸入超過が続いており, 医療分野における成長戦略の一つに産官学連携や医工連携による医療機器開発の推進が掲げられている。医療機器開発に取り組む大学や中小企業は増えてきたが, 実際に製造販売に至る成功事例は少ない。今回われわれは, 医工連携事業化推進事業 (H25~27年度, 経済産業省/AMED) ならびに中堅・中小企業への橋渡し研究開発促進事業 (H27~28年度, NEDO) の採択を受け, 徳島大学, 関連病院および医療機器分野新規参入の中小企

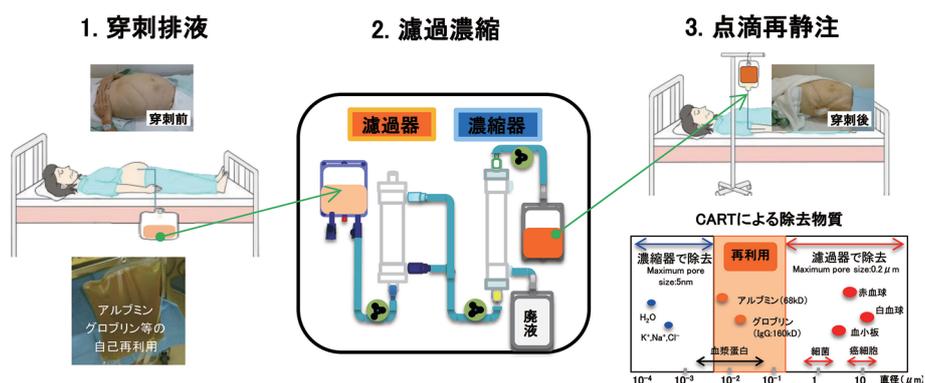


図1 腹水濾過濃縮再静注法 (CART)

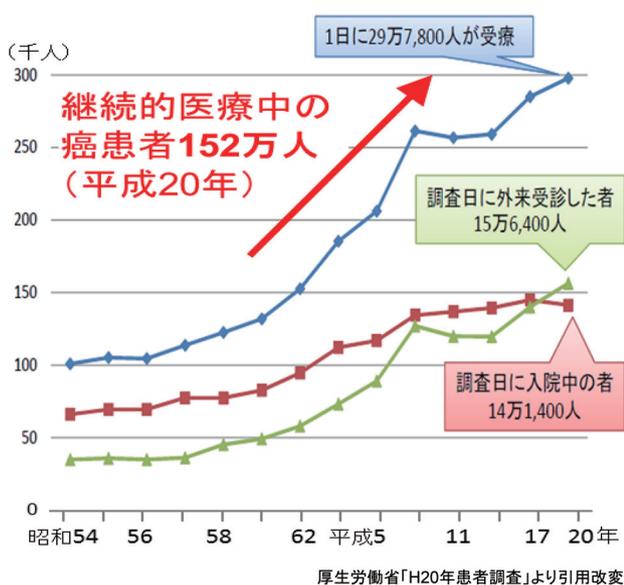


図2 受療癌患者数の推移

業の連携によって、5年間という短期間で高度管理医療機器(クラスⅢ)である、安全・簡単・確実に多量の胸腹水を濾過濃縮可能なCART専用装置を開発することができたので報告する¹¹⁻¹⁴⁾。

CARTの施行方法と装置開発の動機

CARTの施行方法は開発開始当初、駆動方式によって落差式、吸引式およびポンプ式の3種類に分類された(表1)。落差式と吸引式のメリットは専用装置を必要としないことであるが、腹水処理工程の大半が手動作業で、フィルターの目詰まりに際しては用手洗浄を行う必要が

あるため、臨床工学技士などの専門医療スタッフが処理に長時間拘束されることになる。また、濾過器・濃縮器は落差式とポンプ式装置で使用されることが添付文書に記載されており、吸引式による使用には注意が必要である。それに対してCART用治療モードを備えたポンプ式装置は腹水処理工程が自動であり、タッチパネルガイド方式の警報・注意機能を備える安全性の高いCART装置のため広く使用されている。ポンプ式装置は、1980年代はオンライン処理による腹水濾過濃縮用装置であったが、オフライン処理に移行し、現在ではポンプ式の多用途血液処理用装置が中心に使用されている。しかし、装置が高価であるのに加え、大型のため移動が困難なことや回路装着を含めた装置の準備やフィルターの目詰まり対応などを含む濾過濃縮手技が煩雑であるため、臨床工学技士などの専門医療スタッフが必要であることから、中小規模病院や医療スタッフの不足している地域の医療機関ではCARTの施行が困難な状況であった。徳島県内においても、以前はCARTが施行されていたいくつかの医療機関でCARTが行われなくなっていた。そこでわれわれは、安全・簡単・確実に濾過濃縮が可能な次世代のCART専用装置の開発と製品化を行った。

医療機器開発におけるプロジェクトマネジメントと大学の役割

医工連携事業化推進事業(H25~27年度、経済産業省/AMED)ならびに中堅・中小企業への橋渡し研究開発促進事業(H27~28年度、NEDO)の採択を受け、CART

表1 CARTの施行方法と特徴

分類	落差式	吸引式	ポンプ式				
			既存装置		CART専用装置(今回の開発)		
			CART用モードなし	CART用モードあり*	初期モデル T-CART (Tractable-CART)	小型改良モデル M-CART (Mobility-CART)	
装置の承認			○ Class III	○ Class III	○ Class III	○ Class III	
仕様	ポンプユニット	—	1~2個	1~4個	4個	3個	2個
	クランプ	—	—	1~5個	4個	6個	2個
	圧モニター	—	—	0~5個	5個	6個	3個
	液空検知	—	—	0~3個	3個	2個	1個
	フィルターホルダー	クランプ式	クランプ式	クランプ式	クランプ式	◎ 取換え防止方式	◎ 取換え防止方式
自動処理	設定	濃縮率 ×	×	○ 可能	○ 可能	○ 可能	○ 可能
	流量	×	×	○ 可能	○ 可能	○ 可能	○ 可能
	(1)準備洗浄	×	×	×	○ 可能	◎ 実作業時間短縮	◎ 実作業時間短縮
	・リークチェック	△ 手動	△ 手動	△ 手動	○ 自動リークチェック	○ 自動リークチェック	○ 自動リークチェック
	・準備洗浄	△ 手動	△ 手動	△ 手動	○ 自動準備洗浄	○ 自動準備洗浄	○ 自動準備洗浄
	(2)濾過濃縮処理	×	× 付き切り	×	× 付き切り	○ 自動濾過濃縮	○ 自動濾過濃縮
	・濾過器の目詰り対応	×	△ 用手膜洗浄	△ 用手ドレナージ △ 用手膜洗浄	○ 自動ドレナージ (1方向排液)	◎ 生理食塩水による 自動膜洗浄 (2方向排液)	◎ 生理食塩水による 自動膜洗浄 (2方向排液)
	(3)再濃縮(選択)	×	×	△ 手動	○ 自動再濃縮	×	○ 自動再濃縮
(4)回収	△ 手動	△ 手動	△ 手動	○ 自動回収	○ 自動回収	○ 自動回収	
操作補助	操作手順	△ 紙マニュアル	△ 紙マニュアル	×	○ タッチパネルガイド	○ タッチパネルガイド	○ タッチパネルガイド
	警報・注意	×	×	×	○ 警報・サポート情報	○ 警報・サポート情報	○ 警報・サポート情報
	対策ガイド	×	×	×	○ 対策	○ 対策	○ 対策
回路セット	閉鎖式#	× 非閉鎖式	× 非閉鎖式	× 非閉鎖式	○ 閉鎖式	○ 閉鎖式	○ 閉鎖式
	方式	チューブ型	チューブ型	チューブ型	パネル型	パネル型	◎ チューブホルダー型

* 販売中止となった KM-9000を除く、#濾過器の目詰まり時に用手膜洗浄や用手ドレナージを行わず、廃液バッグを使用し、菌混入や逆行性感染を回避する

専用装置の研究開発を徳島大学、LED バレイ徳島の関連企業である株式会社タカトリ(奈良県橿原市)および関連病院の医工・病学・多職種連携によって2013年10月から開始した。この研究開発の中で、確実かつ迅速に医療機器開発を推進するためにはプロジェクトマネジメントが最も重要であることを経験した。今回、われわれが医療機器開発プロジェクトの中で学んだマネジメントにおける5つの重要な要素ならびにその成果について報告する。

1. 医工・病学・多職種連携によるコンソーシアムの構築(図3)

医療機器開発の際には関係者間の信頼関係ならびに意識や情報の共有なくしてはプロジェクトを円滑に進めることが難しく、その基礎となるのがプロジェクト関係者の多職種連携によるコンソーシアムの構築である。医療機器開発といえば企業関係者だけ、または、医療従事者だけで行うようなイメージを持つ人がいるかもしれないが、実際には医療機器を使用する病院などの医療機関、

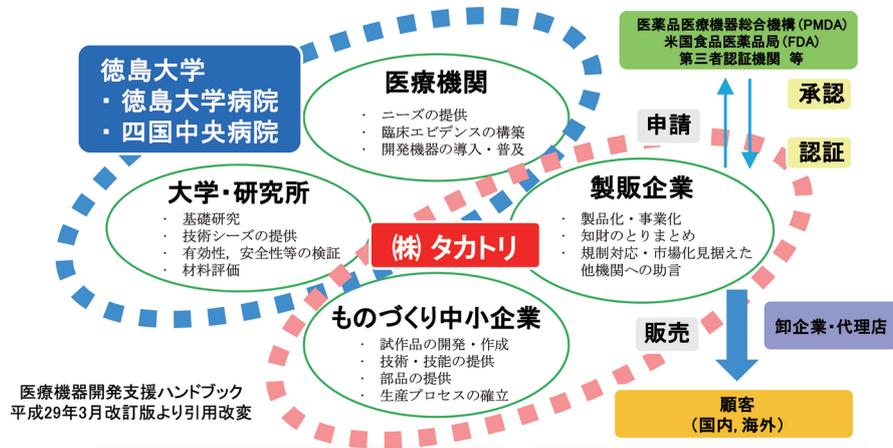
研究開発を行う大学や研究所、装置の設計・申請・製造・販売を担当する企業などの連携なしには進めることはできない。われわれは、徳島大学病院の敷地内にあるインキュベーションセンター(藤井節郎記念医科学センター)内に、米国・ベイラー医科大学の人工臓器開発センター(能勢之彦研究室)で行っていた集中研方式(大学、病院、企業の関係者が同じ部屋で研究開発を行う)を導入した研究室を設け、その中でさまざまな立場の関係者が研究開発を行うことによってプロジェクトに関する情報共有や相互理解が容易となり、信頼関係に基づき円滑にプロジェクトを進めることができた。さらに、関連病院も含めた、医師、看護師、臨床工学士というさまざまな立場の医療従事者が研究開発に加わることで、医療現場のニーズの抽出や装置の評価が容易となった。

2. 有識者による伴走コンサルの活用とCARTに関するニーズの抽出

医療機器開発には、医療従事者や医療機器分野新規参

コンソーシアムの構築

医工連携・病学連携・多職種連携



米国ペイラー医科大学人工臓器開発センター(能勢ラボ)のノウハウ

- 大学・病院・企業の担当者が一つの部屋で研究開発を行う

図3 医工・病学・多職種連携によるコンソーシアムの構築

入の企業担当者が苦手とする薬事・知財・財務などへの対応や市場分析・競合分析などの事業化戦略などが求められる。われわれも医療機器開発の初心者であったが、第三者機関の有識者による継続的な伴走コンサル¹⁵⁾を受けることにより、開発の方向性や対応を誤らずにプロジェクトを迅速に進めることができた(図4)。例えば、開発当初の伴走コンサルで、「本当にニーズに基づいた医療機器開発であるかを確認する必要がある」という指摘があった。そこでわれわれは、徳島県内の癌診療連携

拠点病院などの基幹病院の医療関係者の協力のもと、徳島アフェリシス研究会を立上げ、研究会の中で継続的に徳島県内の医療機関の関係者に対してCARTに対するアンケート調査を行った。また、全国展開を視野に入れて全国2,000施設の医療機関に対してアンケート調査を行ってCARTに関するニーズを抽出し、研究開発に反映させた。全国アンケート調査の結果では、県内アンケート調査ならびにわれわれが医療現場で感じたCARTに関するニーズと同様に、CART用装置の不足、

専門スタッフの不足およびCARTの経験不足がCARTを積極的に施行できない主な理由であり、75%以上の施設で4L以上の多量の腹水処理が希望されていた。さらに、CARTの対象疾患が肝硬変から癌性腹膜炎に移行していることを受けて、粘稠度の高い多量の腹水の処理に対応するために濾過器目詰まり時の膜洗浄機能の強化されたCART用装置が望まれていることが明らかとなり、以後の開発に役立てることができた。

3. デザイン思考の導入

医療機器開発を含めた新しいものづくりにはイノベー

ション対話ツール（大学等シーズ・ニーズ創出強化支援事業，平成26年度，文部科学省）の活用¹⁶⁾によるデザイン思考の導入が有用であることを経験した。デザイン思考とは、ものづくりにおいて試行錯誤しながら、さまざまなメンバーが設計者もユーザーも一体になって、作りながら考え、考えながら作る主観的・感性的思考のことである。われわれはCART装置開発の際、デザイン思考を導入し、多職種メンバーによるワークショップやコアメンバーでの開発会議を繰り返した（図5）。これによって、1個のモーターで全ての自動処理を行えないかという奇想天外な発想に基づいた、新しい方式の

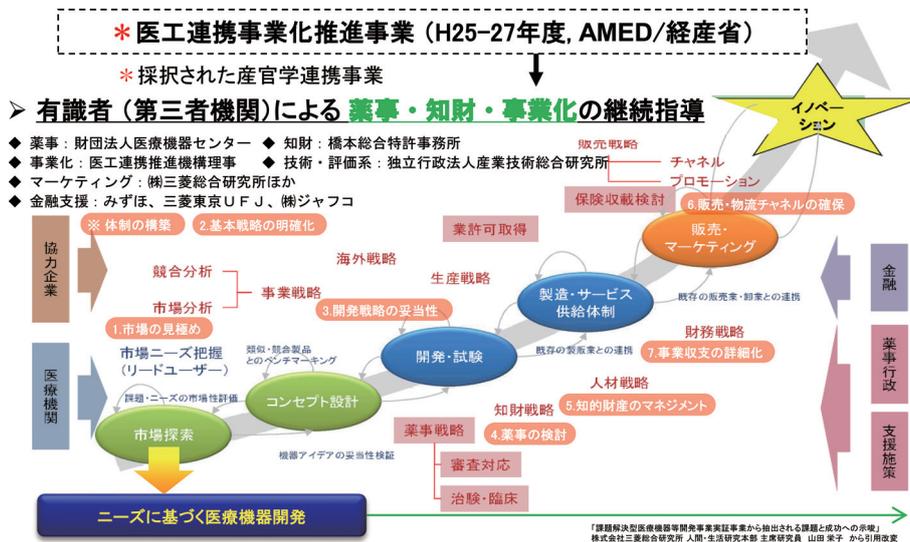
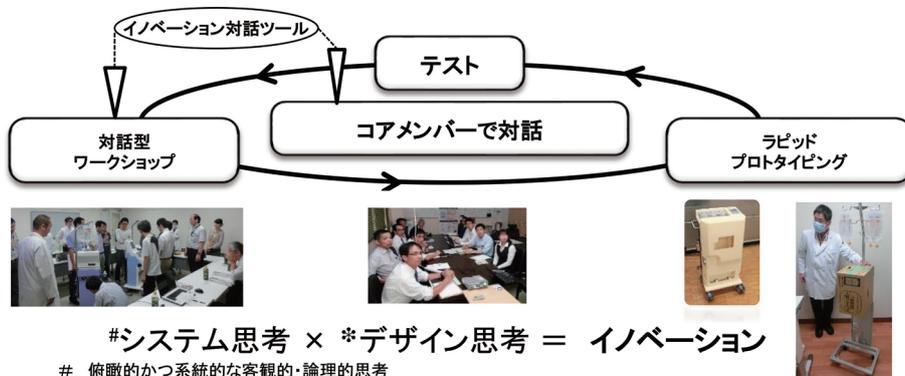


図4 医療機器開発の進め方



#システム思考 × *デザイン思考 = イノベーション

俯瞰的かつ系統的な客観的・論理的思考
* 試行錯誤しながら、設計者もユーザーも一体になって作りながら考え、考えながら作る主観的・感性的思考

図5 デザイン思考による医療機器開発

ローラーポンプ（マルチリングポンプ）の開発に成功した。一方向にのみに回転力を伝達するワンウェイクラッチを装備した2個以上のローラーヘッドからなるマルチリングポンプを装備することによってモーターならびにクランプの数を減らすことが可能となり、装置の小型化（70%）・軽量化（60%）・高機能化に繋げることができた（図6）。さらに、ラピッドプロットタイピングによる箱モデルなどによるベッドサイドでの評価や改善を繰り返すことによって、迅速な装置開発を進めることができた。

4. 人間工学的観点からの装置・チューブ回路セットの開発

手順・操作性・安全性に配慮した装置・チューブ回路セットの開発を行う際には人間工学的観点からの設計、評価および改善が重要である。装置の使用や回路の装着において、簡便性の高い操作や方法は重要であるが、手順に迷うような操作、衛生面で問題となるような操作および安全性の低い操作は避けなければならない。そこでわれわれは、試作段階において医療関係者を含めたさまざまな人に装置やチューブ回路セットを使用してもらい、直観的な感想および操作の映像に基づく人間工学的観点

からの評価により改善を繰り返し、最適化した装置・チューブ回路セットの開発を行うことができた。例えば、既存回路の接続部チューブはそれぞれ分離しているため、装着の際にチューブの選択に迷うことやチューブ接続部が床等に触れて不潔になることがあった。そこで複数からなるチューブ接続部を操作目線から接続順に一方方向性にまとめたチューブホルダー型回路セットを開発し、チューブ回路セットの装着時にホルダーを装置上方のフックに保持し、接続する順にチューブ接続部が左から右に一方方向性に並んでいることでチューブの選択に迷うことなく直感的かつ清潔にチューブ回路セットの装着が行えるようになり、ユーザビリティの向上に繋がった（図7）。

5. 評価系の構築

開発した装置の評価には水や牛血漿などが使用されてきたが、濾過器の目詰まりの安定した再現の観点から、他に代わる評価系の構築が必要と考えられた。そこでわれわれは、CARTに使用する濾過器や濃縮器の除去物質の大きさと回路内圧の関係から脂肪乳剤と代用血漿を用いて数種類の模擬腹水を作成し、これらの模擬腹水を使い分けることでさまざまな目詰まりフィルターに対応

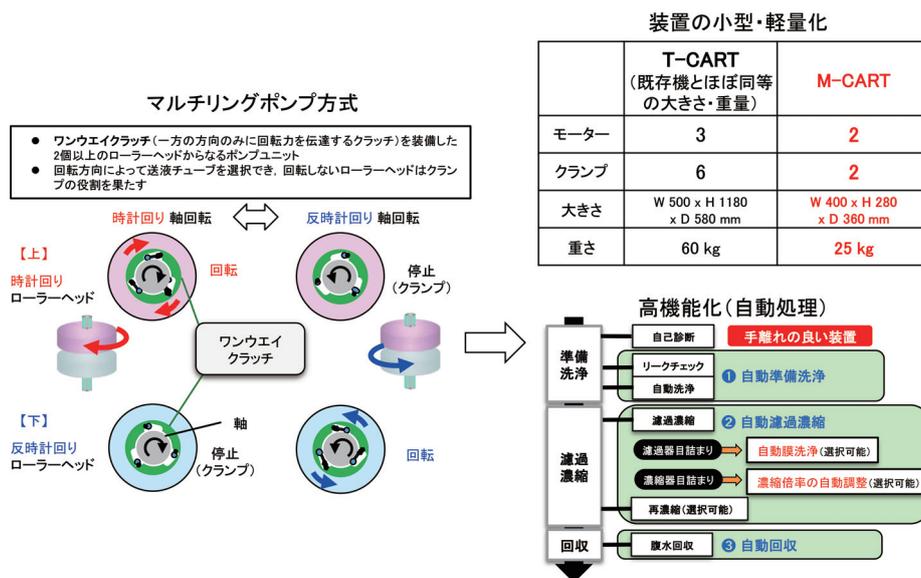


図6 マルチリングポンプの開発と装置の小型・軽量・高機能化

した洗浄実験を行い、得られた結果を回路や装置の設計に反映させることができた。その成果の一つとして目詰まりした濾過器に対応するために2方向への排液を行う自動膜洗浄機能を装置に導入することができ、卵巣腫瘍のような粘稠度の高い癌性腹水の場合や濾過器の入口側ヘッダー部に凝集塊が詰まった場合にも目詰まり原因物質を除去することができ、採取した全量の腹水を濾過濃縮処理することが可能となった¹⁷⁾(図8)。

このようなプロジェクトマネジメントによる研究開発を経て、2018年3月に安全・簡単・確実に多量の胸腹水を濾過濃縮することのできるCART専用装置(M-

CART)の製造販売の承認を得ることができた。2018年12月に上市し、多施設による市販後の臨床評価を行っている¹⁷⁾。

結 語

医療現場のニーズに基づいた医療機器開発には、デザイン思考の導入による自由な発想が重要であり、大学のシーズを活用した医療機器開発プロジェクトを迅速に推進するには、医工・病学・多職種連携のコンソーシアムの構築と集中研方式の導入に加え、伴走コンサルによる有識者の継続的指導を受け、プロジェクトマネジメント

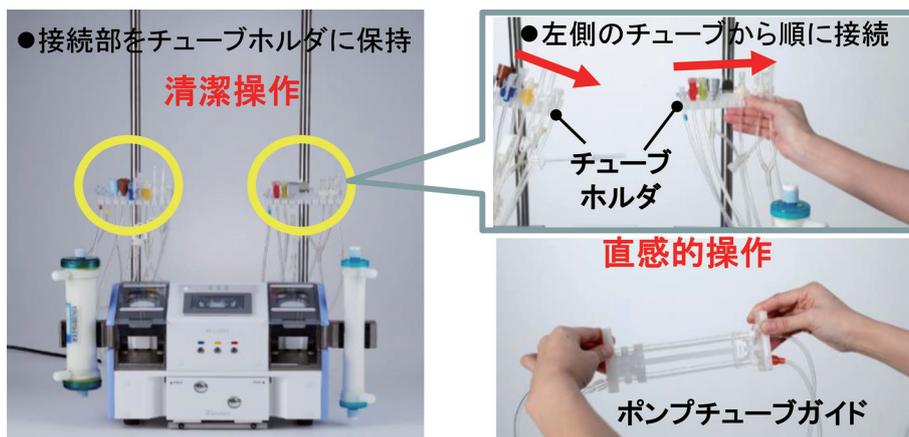
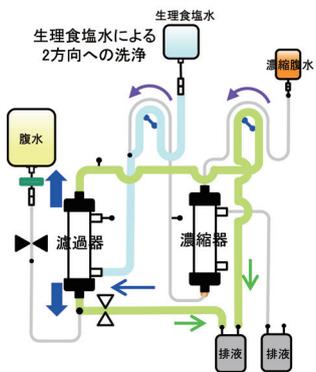


図7 人間工学的観点からの装置・チューブ回路セットの開発

濾過器の自動膜洗浄機能



粘稠度の高い癌性腹水に対する自動膜洗浄

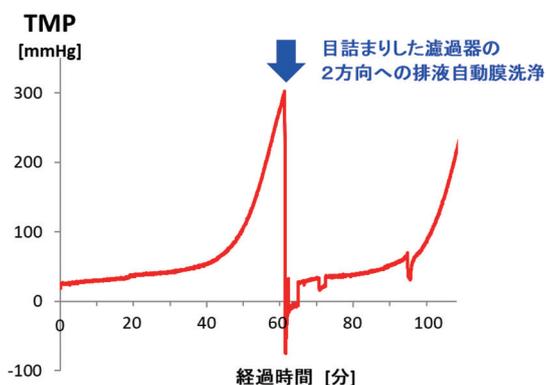


図8 濾過器の自動膜洗浄

を行うことが有用である。

謝 辞

御指導賜りました岡久稔也教授, 高山哲治教授ならびに地域総合医療学・消化器内科学の先生方, 共同研究者の皆様ならびにご指導ご協力賜りました皆様方に, この場を借りて深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 高松正剛, 宮崎浩彰, 片山和宏, 山東剛裕 他: 難治性腹水症に対する腹水濾過濃縮再静注法 (CART) の現状—特に副作用としての発熱に影響する臨床的因子の解析. 肝胆膵, 46 : 663-669, 2003
- 2) Yamaguchi, H., Kitayama, J., Emoto, S., Ishigami, H., *et al.*: Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) for management of massive malignant ascites in gastric cancer patients with peritoneal metastasis treated with intravenous and intraperitoneal paclitaxel with oral S-1. Eur. J. Surg. Oncol., 41 : 875-880, 2015
- 3) 石神浩徳, 北山丈二, 山口博紀, 渡邊聡明: 癌性腹膜炎を伴う胃癌に対する集学的治療—CARTと腹腔内化学療法を併用した積極的治療戦略. 日本アフェレシス学会雑誌, 33 : 162-166, 2014
- 4) Japanese Cart Study Group, Matsusaki, K., Ohta, K., Yoshizawa, A., *et al.*: Novel cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (KM-CART) for refractory ascites associated with cancerous peritonitis; its effect and future perspectives. Int. J. Clin. Oncol., 16 : 395-400, 2011
- 5) Hanafusa, N., Isoai, A., Ishihara, T., Inoue, T., *et al.*: Safety and efficacy of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) in refractory ascites; Post-marketing surveillance results. PLoS One, 12, doi : 10.1371/journal.pone.0177303, 2017
- 6) Armstrong, D. K., Bundy, B., Wenzel, L., Huang, H. Q., *et al.*: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N. Engl. J. Med., 354 : 34-43, 2006
- 7) Provencher, D. M., Gallagher, C. J., Parulekar, W. R., Ledermann, J. A., *et al.*: OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. Ann. Oncol. doi : 10.1093/annonc/mdx754, 2017
- 8) Kitayama, J., Ishigami, H., Yamaguchi, H., Yamashita, H., *et al.*: Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites. Ann. Surg. Oncol., 21 : 539-546, 2014
- 9) Ai, Y. Q., Cai, K., Hu, J. H., Jiang, L. W., *et al.*: The clinical effects of dendritic cell vaccines combined with cytokine-induced killer cells intraperitoneal injected on patients with malignant ascites. Int. J. Clin. Exp. Med., 7 : 4272-4281, 2014
- 10) 肝がん白書 (平成27年度) 日本肝臓学会.
- 11) 『健幸しこく』明日への挑戦～ヘルスケア分野におけるものづくり・サービス創出のための取組事例集, 四国経済産業局, 高松, 2015, pp. 1-2
- 12) Okahisa, T., Sogabe, M., Uyama, M., Nakagawa, T., *et al.*: Development of a novel cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) machine which can be easily used in safety. The 63rd Annual Conference of American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO), Chicago, IL, June, 2017
- 13) Okahisa, T., Sogabe, M., Uyama, M., Nakagawa, T., *et al.*: Development of a multi-ring type roller pump unit equipped to a compact and convenient ascites purification machine for cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART). The 64rd Annual Conference of American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO), Washington, D.C., June, 2018
- 14) 岡久稔也, 曾我部正弘, 西條敦郎. 腹水濾過濃縮再静注法の現状と今後 (医工連携による医療機器開発). 四国医誌, 73 : 257-268, 2017

- 15) 医工連携による医療機器事業化ガイドブック (2015年3月改訂版) 経済産業省三菱総合研究所編, 2015
- 16) イノベーション対話ガイドブック文部科学省委託事業報告書 慶應義塾大学大学院システムデザイン・マネジメント研究科, 2015
- 17) Okahisa, T., Sogabe, M., Nakagawa, T., Tanaka K., *et al.*: Development of a novel automatic ascites filtration and concentration equipment with multi-ring-type roller pump units for cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy. *Artificial Organs*. (in press)

Research and development of exclusive equipment for cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) by medical-industrial, hospital-university, and multifarious worker cooperation

Masahiro Sogabe^{1,2)}, Toshiya Okahisa^{1,2)}, Takaaki Shimohata³⁾, Takashi Uebansou³⁾, Kazuaki Mawatari³⁾, Akira Takahashi³⁾, Takahiro Emoto⁴⁾, Masatake Akutagawa⁴⁾, Yohsuke Kinouchi⁴⁾, Hiroaki Yanagawa⁵⁾, Komatsu Takatoshi⁶⁾, Yoshiaki Ohnishi⁶⁾, Masashi Fukuhara⁷⁾, Mika Yamada⁷⁾, Yoshihiko Tashiro⁸⁾, Kazuo Matsuyama⁸⁾, Masashi Ishikawa⁸⁾, Naoki Ikata⁹⁾, Jyunji Nishioka¹⁰⁾, Hirata Misato²⁾, Hironori Tanaka²⁾, Kumiko Tanaka²⁾, Takahiro Tanaka²⁾, Tetsu Tomonari²⁾, Tatsuya Taniguchi²⁾, and Tetsuji Takayama²⁾

¹⁾Department of General Medicine and Community Health Science, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

²⁾Department of Gastroenterology and Oncology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

³⁾Department of Preventive Environment and Nutrition, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

⁴⁾Graduate School of Science and Technology, Tokushima University, Tokushima, Japan

⁵⁾Clinical Trial Center for Developmental Therapeutics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

⁶⁾Division of Clinical Technology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

⁷⁾Dialysis Center, Shikoku Central Hospital of the Mutual aid Association of Public School teachers, Shikokuchuo, Japan

⁸⁾Department of Surgery, Shikoku Central Hospital of the Mutual aid Association of Public School teachers, Shikokuchuo, Japan

⁹⁾Student Lab, Tokushima University Faculty of Medicine, Tokushima, Japan

¹⁰⁾Graduate School of Medical, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) is an effective and safe therapy for patients with refractory ascites or pleural effusion. CART was initially indicated for cirrhotic ascites, and has come to be widely used for malignant ascites. Recently, cancer therapy that applies cancer cells obtained by filtration process is considered, and CART attracts attention as one of the important therapies to support future cancer therapy. However, the numbers of CART in Japan is not sufficient because the equipment for CART is high price and large. Additionally, the specialized medical staff such as clinical engineers is necessary for CART because of complicated operation. Therefore, we think that development of next-generation type equipment for CART that can be performed safely, easily, and reliably is necessary. We could develop the exclusive equipment for CART according to the project management by multifarious worker cooperation in five years.

Key words : refractory ascites, pleural effusion, cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy, project management

症例報告

小腸穿孔を契機に診断に至った小腸多発潰瘍を伴うメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の一例

沖川 昌平, 松田 良一, 高月 秀典, 伊藤 英太郎, 宇都宮 大地
愛媛県立今治病院外科

(令和2年1月21日受付) (令和2年1月31日受理)

症例は87歳女性、関節リウマチ (RA) に対してメトトレキサート (MTX) を5年間で内服中であった。腹痛を主訴に近医受診し、腹部CT検査にて free air と腹水を認め、穿孔性腹膜炎の診断となり当院紹介搬送された。CT上は穿孔部位の同定に至らなかった。同日緊急手術を施行した。術中所見では1ヵ所で3mm大の穿孔を認め、その近傍に多発する潰瘍を認めたため、同部位を含めて小腸部分切除を行った。切除標本の病理検査結果より、メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) の診断となり、MTX は内服中止とした。術後半年経過し、MTX 中止のみで再燃なく寛解を維持できている。MTX-LPD の認識は未だ十分とはいえ、免疫抑制療法中の患者で原因不明な潰瘍や穿孔を認めた場合には、MTX-LPD の可能性を考慮する必要がある。

はじめに

葉酸代謝拮抗薬であるメトトレキサート (MTX) は関節リウマチ (RA) の治療薬としてその有用性が確立されている。一方、MTX 治療症例の一部にリンパ腫が発生することが報告されており、MTX 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) として WHO 分類に記載されている。今回われわれは、MTX-LPD によって小腸多発潰瘍を形成し、穿孔が生じた高齢の RA 症例を経験したので報告する。

症 例

症例：87歳、女性
主訴：上腹部痛

既往歴：18年前より RA を罹患、ステロイドで長期加療されていたがコントロール不良となり、5年前より MTX の内服が追加され、現在はステロイド 3 mg/day と MTX 6 mg/week で内服加療中。

現病歴：急な上腹部痛を主訴に救急病院を受診した。腹部CT検査にて腹腔内遊離ガスを指摘され、消化管穿孔による汎発性腹膜炎の診断で当院に紹介搬送された。

現症：身長145cm、体重38kg、体温36.7℃、血圧77/46mmHg、脈拍88bpm、腹部は平坦、上腹部を主体として腹部全体に圧痛と腹膜刺激徴候を認めた。

血液検査所見：CRP 4.38mg/dl と炎症反応上昇あり、WBC 2540/ μ l、PLT 30.1 104/ μ l と血小板は正常範囲も白血球は減少していた。

腹部CT検査所見：肝表面を中心に腹腔内遊離ガスを認め (Fig. 1)、腹水貯留と腸間膜脂肪織濃度の上昇を



Fig. 1) 肝表面に free air と腹水貯留を認める。

認めた。

穿孔部の同定には到らなかったが、消化管穿孔による汎発性腹膜炎の診断で緊急手術を施行した。

手術所見：中腹部正中切開で開腹。腹腔内には混濁した腹水を認めた。Treitz 靱帯から約20cm の部位から70 cm に渡る範囲に4カ所の暗赤色変化病変あり。1カ所では3 mm の穿孔を認めた (Fig. 2)。変色部では硬結を触れ、小腸潰瘍を形成し穿孔したと判断した。4カ所の変色部を一塊にして約70cm ほどの小腸を切除した。手術時間は1時間45分、出血量は15g だった。

切除標本肉眼所見：漿膜面の変色部位には、それぞれ潰瘍形成を認めた (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：いずれの潰瘍病変にも中型～やや大型の異型 lymphoid cell のびまん性増殖がみられた (Fig. 4)。免疫染色ではCD20陽性、CD3陰性であり、一部細胞はEBV-LMP1陽性であった (Fig. 5)。免疫染

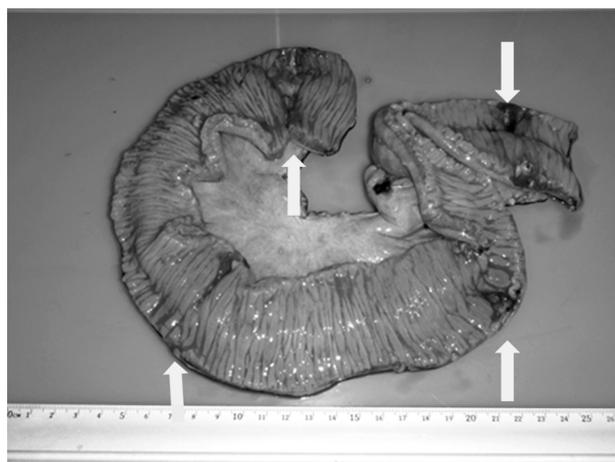
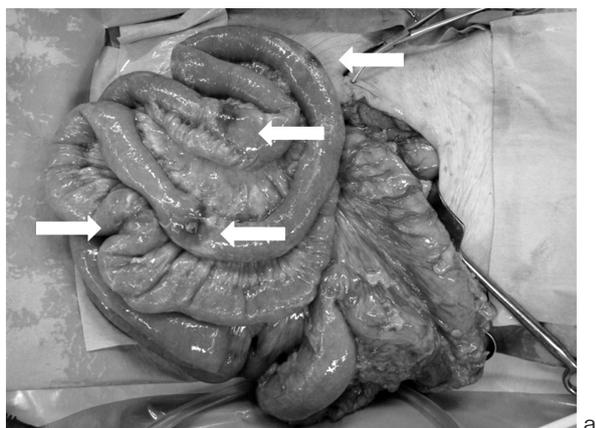


Fig. 3) 変色部位にはそれぞれ潰瘍形成を認めた。



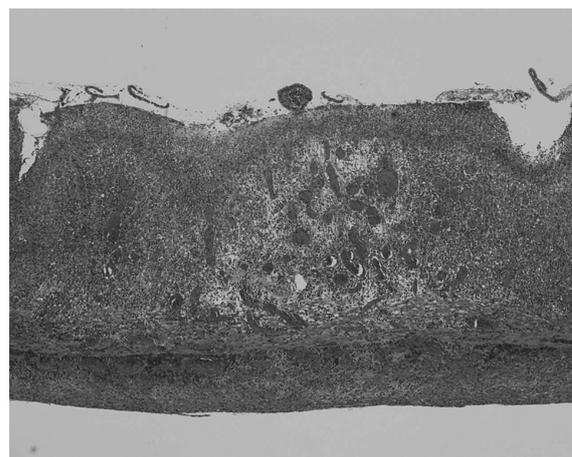
a



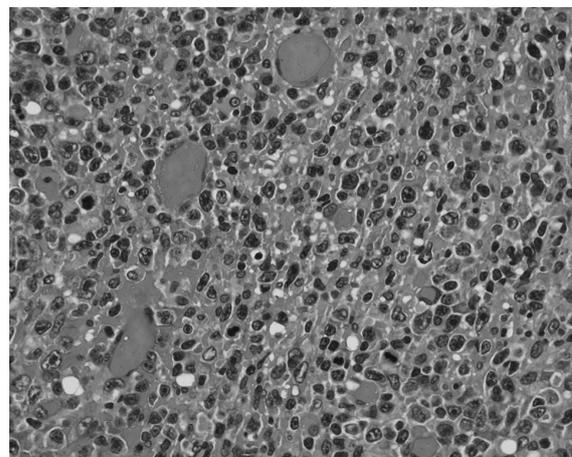
b

Fig. 2)a 漿膜面に暗赤色調病変が多発。

Fig. 2)b 1カ所で3 mm 大の穿孔を認める。



a



b

Fig. 4)a H.E.染色 (弱拡大)

Fig. 4)b H.E.染色 (強拡大) 中型～大型の異型 lymphoid cell のびまん性増殖を認める。

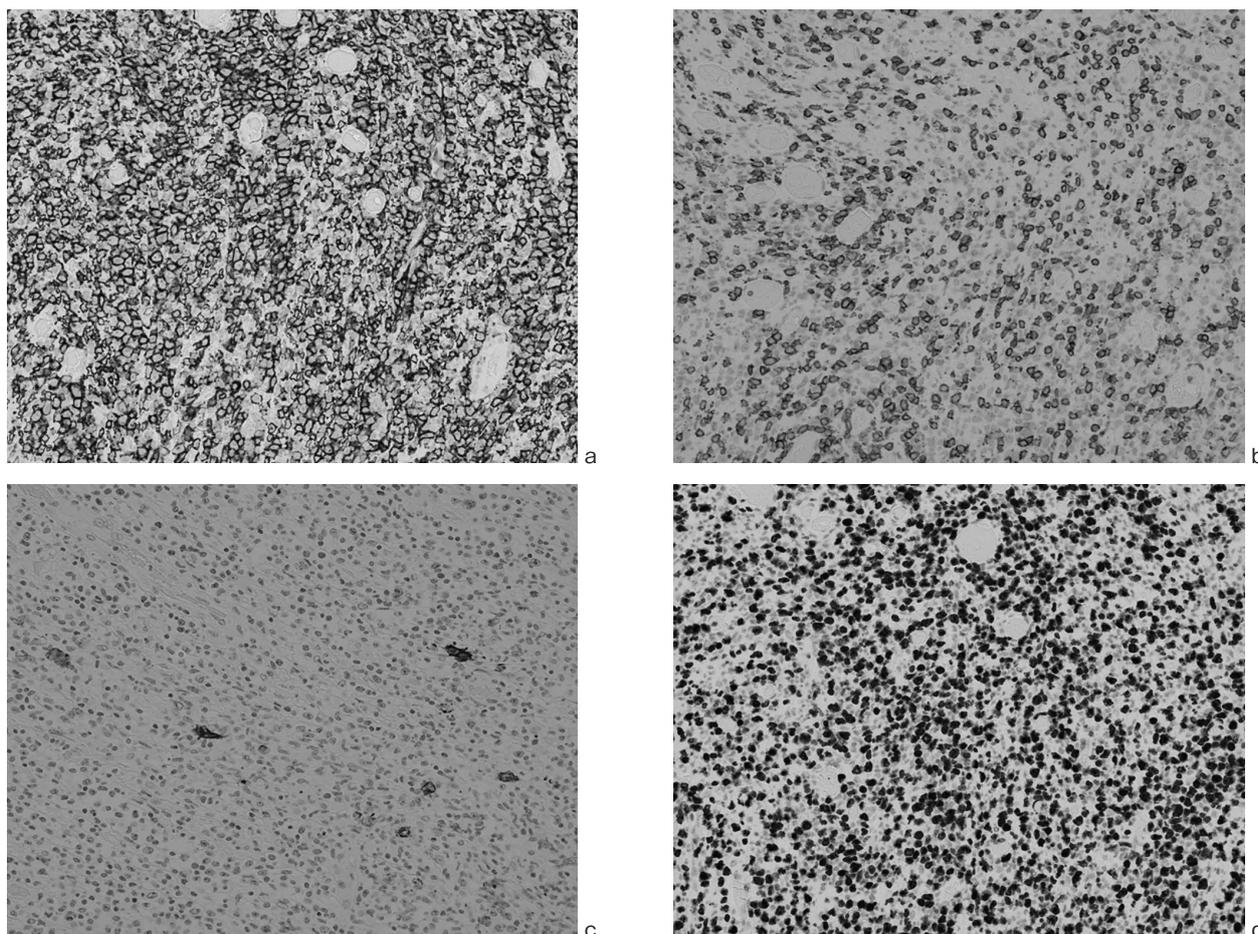


Fig. 5)a CD20(+)
 Fig. 5)b CD3(-)
 Fig. 5)c 一部にEBV 陽性像を認める。
 Fig. 5)d MIB-1(+)

色の結果からは特定のリンパ腫との診断に到らず、MTX 内服歴があることより MTX-LPD の診断となった。

術後経過：術後1日目より飲水を開始，術後3日目に嘔気嘔吐あり再度絶飲食としたが，自然軽快。術後5日目より飲水を再開し，術後8日目より食事を開始した。現在 MTX を中止し，PSL 5 mg/日で関節リウマチのコントロール中であるが，症状の増悪は認めていない。血清可溶性 IL-2 受容体は軽度高値であるが，明らかなリンパ節腫大は認めず，慎重に経過観察中である。

考 察

MTX は葉酸代謝拮抗薬に分類される抗がん剤であり、

現在は関節リウマチ治療の重要な選択肢として広く使用されている¹⁾。MTX-LPD の疾患概念は MTX を投与中の患者に発生するリンパ増殖性疾患とされており，最新の WHO によるリンパ系腫瘍の組織分類改訂4版で「その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症」のひとつに分類される²⁾。

MTX-LPD は通常の悪性リンパ腫とは異なり，節外病変を認める頻度が50%前後と多い。発生機序については諸説あるが，MTX 投与による免疫抑制状態の関与を指摘する報告がみられる³⁻⁵⁾。また，MTX-LPD の約半数に EBV 潜伏感染の関与が示唆されており，健常人では細胞性免疫により EBV 感染細胞の増殖が制御されているが，MTX 投与下の免疫抑制状態においては EBV 感

染細胞の増殖を制御できないことが原因と考えられている^{6,7)}。Kamelら⁸⁾は、MTXの中止もしくは減量により免疫抑制状態から脱すれば、EBV潜伏感染を伴うMTX-LPDの改善が期待できると報告している。自験例も一部細胞にEBVの潜伏感染を認めており、EBV潜伏感染を伴うMTX-LPDと考えられた。

本邦における節外性病変を伴うMTX-LPDの報告は近年多く認められる。特に節外性病変として消化管に発生したMTX-LPD症例を「メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患」「MTX-LPD」をキーワードに1999～2019年の本邦報告例を医学中央雑誌で検索したところ、小腸に発症したMTX-LPDの報告例は本症例を含めて9例であった⁹⁻¹⁶⁾。そのほとんどで、穿孔による緊急手術が行われており、早期診断は困難とされる。本症例においても、穿孔性腹膜炎に至って初めてMTX-LPDと診断された。また、本症例のように小腸に広く多発潰瘍を認めた報告はほかになかった。

本邦の報告においては、MTX-LPD発生時のMTX平均投与量は9.5mg/weekであり、その投与期間は平均6.6年と報告されている¹⁷⁾。MTX-LPDと診断された場合、MTXの休薬のみで約6割は寛解に至るとされており、速やかな休薬が望ましい。本症例においても、診断後はMTXを休薬しかかりつけ医にもその旨を報告依頼し、休薬を継続することができた。術後半年以上経過し、現在再発は認めていない。

節外性病変としての消化器領域での発症は8%程度と多くなく¹⁵⁾、消化器領域の医療従事者にとってはまだ十分に認識されているとは言えない状態である。高齢のMTX内服中のリウマチ患者における穿孔性腹膜炎においては、本疾患を念頭に置くことが重要と考えられた。

文 献

- 1) 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン2014。メジカルレビュー社，大阪，2014，pp. 50-51
- 2) Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., *et al.*: The 2016 revision of the World Health Organization classification of Tumors of Lymphoid Neoplasms. *Blood*, **127**: 2375-2390, 2016
- 3) 早川正勝, 守田孝司: メトトレキサート治療中に悪性リンパ腫を併発した慢性関節リウマチの1例. *リウマチ*, **35**: 678-682, 1995
- 4) 三谷祥子, 森茂郎: 悪性リンパ腫診断と治療の進歩. 特殊病態と病因日和見リンパ腫. *日内会誌*, **90**: 1038-1043, 2001
- 5) 生島香, 上田孝文, 久田原郁夫, 吉川秀樹 他: 慢性関節リウマチ患者における悪性腫瘍の発症とくにメソトレキサートと悪性リンパ腫発生の関連について. *臨リウマチ*, **11**: 19-25, 1999
- 6) Hasserjian, R. P., Chen, S., Perkins, S. L., de Leval, L., *et al.*: Immunomodulator agent-related lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol*, **22**: 1532-1540, 2009
- 7) Sibilía, J., Liote, F., Mariette, X.: Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis patients on low-dose methotrexate. *Rev Rhum Engl Ed.*, **65**: 267-273, 1998
- 8) Kamel, O. W., van de Rijn, M., Weiss, L. M., Del Zoppo, G. J., *et al.*: Reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J.*, **328**: 1317-1321, 1993
- 9) 早川正勝, 守田孝司: メトトレキサート治療中に悪性リンパ腫を併発した慢性関節リウマチの1例. *リウマチ*, **35**: 678-682, 1995
- 10) 岩瀬和裕, 山東勤弥, 位藤俊一, 三方彰喜 他: 慢性関節リウマチに対するメトトレキサート治療中に悪性リンパ腫による回腸穿孔性腹膜炎を併発した1例. *日外科系連会誌*, **29**: 801-805, 2004
- 11) 古澤徳彦, 池野龍雄, 浦川雅己, 花崎和弘 他: 慢性関節リウマチに対するメトトレキサート治療中に発症したEBウイルス関連悪性リンパ腫による回腸穿孔の1例. *日臨外雑誌*, **67**: 2625-2629, 2006
- 12) 森山秀樹, 大竹由美子, 橋爪泰夫: 慢性関節リウマチに対するメトトレキサート治療中に回腸穿孔を発症した悪性リンパ腫の1例. *日臨外会誌*, **72**: 1461-1464, 2011
- 13) 小野田正, 中川仁志, 戸田博子, 岩谷佳代子 他: 関節リウマチに対するmethotrexate治療中に発症した悪性リンパ腫による回腸穿孔の1例. *外科*, **78**: 555-559, 2016
- 14) 河野眞吾, 田村真弘, 石山隼, 高橋玄 他: メトトレキサート治療中のリンパ増殖性疾患による回腸穿孔の1例. *日臨外会誌*, **78**: 2469-2473, 2017
- 15) 齊藤亮, 鈴木修, 平井優: 小腸原発メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の1例. *日臨外会誌*, **79**: 516-522, 2018

- 16) 田島佑樹, 矢部信成, 森重志穂, 田村絵里 他: 慢性関節リウマチ治療中に発症した悪性リンパ腫による小腸穿孔の 1 例. 癌と化学療法, 46: 736-738, 2019
- 17) 伊藤良太, 平田泰, 清水篤志, 森和彦 他: メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患による横行結腸穿孔の 1 例. 日臨外会誌, 79: 831-839, 2018

A case of small bowel perforation caused by methotrexate-associated lymphoproliferative disorder

Shouhei Okikawa, Ryouichi Matsuda, Hidenori Takatsuki, Eitaro Ito, and Daichi Utsunomiya

Department of Surgery, Ehime prefectural Imabari Hospital, Ehime, Japan

SUMMARY

A 86-year-old woman who had been treated for rheumatoid arthritis (RA) with methotrexate (MTX) for 5 years, presented another hospital because of abdominal pain. An abdominal CT scan showed ascites and free air in the abdominal cavity. She diagnosed peritonitis due to gastrointestinal perforation, and emergency surgery was performed in our hospital on the day of admission. A 3 mm perforation of the ileum was identified, and there was multiple ulcer near the perforation. Small bowel partial resection was performed, including both lesions. Postoperative histopathological examination revealed the diagnosis of MTX-LPD, and MTX was discontinued after surgery. Currently, 6 months after surgery, the patient is still alive without any progression of the lymphoma.

MTX-LPD is still uncommon side effect of MTX. So we have to consider MTX maybe occur gastrointestinal perforation with immunocompromised patient.

Key words : Malignant lymphoma, MTX-LPD, Methotrexate, Perforation

そ の 他

長期入院精神障害者に対する多職種連携による作業療法活動への積極的動機付け

滝川 栄二¹⁾, 江戸 晶子¹⁾, 山本 千穂¹⁾, 難波 和広¹⁾, 松浦 育代¹⁾,
鴨居 弘斉¹⁾, 大森 美季¹⁾, 片岡 睦子¹⁾, 三船 和史¹⁾, 大坂 京子³⁾,
安原 由子²⁾, 谷岡 哲也²⁾

¹⁾医療法人社団三愛会三船病院

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部保健科学部門

³⁾高知大学医学部看護学科

(令和2年1月30日受付) (令和2年2月12日受理)

精神療養病棟における患者は、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、作業療法活動により生活能力の改善が必要である。本研究の目的は、多職種連携による作業療法活動参加のための積極的動機付けが有効か、また、機能の全体的評価尺度 Global Assessment of Function (GAF) による心身に重度の機能レベル障害を有する程度と参加回数との関係性を検討することである。精神療養病棟等に入院中の患者175名を対象に、1ヵ月間の集団作業療法活動への参加回数を便宜的に0-5回、6-10回、11-15回、16-20回の4群に分類した。1ヵ月間の集団作業療法活動実施回数は、2017年8月は20回、2018年3月は21回であった。動機付けを開始する前の2017年8月と導入後7ヵ月経過した2018年3月の集団作業療法活動への参加回数を χ^2 検定と調整済み残差により分析した。動機付け開始前後の4群の参加者数を比較すると、11-15回の参加者数が減少し16-20回の参加者数が有意に増加した ($\chi^2=6.82$, $p<.05$)。GAF 得点による分類では、参加回数において、有意な差は認めなかった。個別性や患者個人の意思を尊重した動機付けが重要と考えられた。

はじめに

わが国の精神保健福祉対策において、入院医療中心から地域生活中心へと基本的方策が進められている¹⁾。精神科単科のA病院でも入院時から早期退院を見据え、地域医療への移行を重視する取り組みを積極的に行ってきた²⁾。しかし、重度の精神症状やそれに伴う障害によって、地域社会で生活を送ることが困難な患者が精神療養病棟等に長期入院していることが報告されている^{3,4)}。

精神療養病棟に入院している患者は診療報酬上、機能の全体的評価尺度 Global Assessment of Function (以下GAF) の得点⁵⁾が、100点満点中30点以下の場合60点、40点以下の場合には30点の重症加算が認められている。GAF 得点が40点以下の患者は、日常生活または社会生活に著しい制限を受け、常時援助を必要とする。

長期療養期は、症状の有無にかかわらず大きな病状の変化はみられなくなり、再発を防ぎながら生活の質の維持や向上をはかることが重要である⁶⁾。そのため、この時期の患者には、作業療法を通して、現在の生活機能を低下させないことが必要である⁷⁾。また日常生活援助が必要な患者には、規則正しく療養生活を送るために、タイムスケジュールを組んで行う作業療法活動への参加の

意義は大きい⁸⁾。

近年、精神科医療においては多職種で連携しながらリハビリテーションを実践することが重要視されている^{9,10)}。また、病棟スタッフの声かけが患者の作業療法活動の参加に及ぼす影響¹¹⁾についても検討されるようになってきている。しかし、A病院では心身に重度の機能障害をもつ患者の作業療法への参加率は低い。

研究目的

本研究は、A病院の作業療法士、精神科医師、看護師が連携し、心身に重度の機能障害を有する長期入院中の精神障害者に対して、作業療法活動へ参加するための積極的動機付けを行うことにより、参加回数の変化を明らかにする。また、GAF得点による機能障害の程度と作業療法参加回数の関係性を検討する。

本研究では、生活機能の維持を目的として患者が作業療法活動へ参加するように多職種で生活を支え、精神療養病棟等の全患者に活動時間前後や活動中、活動時間外にも積極的に参加を促す声かけを行うことを「積極的動機付け」とした。

研究方法

1. 対象患者

A病院の精神療養病棟（病棟数2）および精神病棟（病棟数1）に入院中の患者175名を対象とした。精神療養病棟は、主に長期にわたり療養が必要な精神障害者が入院する病棟である。

2. 長期入院精神障害者が作業療法活動に参加するための動機付けを実施した手順および調査内容

2017年5月、当該病棟の担当の医師、看護部長および看護副部長に研究の趣旨を説明した後、各病棟の看護部長と看護師へ研究の周知を行った。

2017年7月、当該病棟の担当の医師に研究の趣旨を説明し、診察時に作業療法活動に対して動機付けを実施し

てもらい、積極的に参加するように声を掛けてもらうように要請した。

2017年8月、積極的動機付け前の1ヵ月間の個々の患者の集団作業療法活動への参加回数とGAF得点を調査した。

2017年9月、積極的動機付けの取り組みを行う以前は、活動開始前に作業療法士が患者個々に声掛けをしていた程度であったが、多職種連携による積極的動機付けを開始した。病棟で作業療法活動を実施する時には、病棟看護師から患者に積極的な声掛けを行い、参加のための動機付けを行った。活動中に適宜声掛けが必要な患者については、病棟担当作業療法士から看護師へ依頼し、作業療法活動に参加するための動機付けを行った。

2018年3月、積極的動機付け開始から7ヵ月後に再度、1ヵ月間の個々の患者の集団作業療法活動への参加回数とGAF得点を調査した。

3. 分析方法

1ヵ月間の集団作業療法活動実施回数は、2017年8月は20回、2018年3月は21回であった。対象者の参加回数を便宜的に0-5回、6-10回、11-15回、16-20回（2018年3月は21回）の4群に分類した。積極的動機付けを開始する前（2017年8月）と導入後7ヵ月（2018年3月）が経過した集団作業療法活動への参加回数の変化を分析した。

作業療法への1ヵ月間の参加回数とGAF得点による機能障害の程度との関連を分析した。さらに、統計手法は、 χ^2 検定と調整済み残差、またフィッシャーの直接確率検定（拡張）を用いた。有意水準は5%とした。

4. 倫理的配慮

調査患者には、研究目的・研究方法に加えて、すべてのデータは個人が特定できないよう秘匿化されていること、同意を途中で撤回できること、同意を拒否または撤回しても不利益を受けないことなどを書面で平易な言葉で説明し、文書で同意を得た。本研究は三船病院倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号20170301号）。

結 果

1. 対象者の基本属性 (表1)

本研究の対象の平均年齢は59.5±14.1 (95%CI, 57.4~61.6) 歳, 平均在院日数は3282.8日±3930.8日 (95%CI, 2699.7~3865.9), 性別は男性106名 (60.6%), 女性69名 (39.4%), GAF 得点は5-60点で11-40点の間に94~

97%の患者が属していた。

病名は統合失調症138名(78.9%), うつ病5名(2.9%), てんかん5名(2.9%), 器質性精神障害3名(1.7%), 妄想性障害3名(1.7%), アルコール依存症2名(1.1%), アルツハイマー型認知症2名(1.1%), 躁うつ病2名(1.1%), その他各1名(各0.6%)であった。

表1 対象者の基本属性

調査項目	平均値		標準偏差	95%CI	
年齢 (歳)	59.5	±	14.1	57.4~61.6	
平均在院日数 (日)	3282.8	±	3930.8	2699.7~3865.9	
調査項目	カテゴリー	n	%		
性別	男性	106	60.6		
	女性	69	39.4		
GAF	60-51 (点)	2	1.2		
	50-41 (点)	4	2.5		
	40-31 (点)	40	24.7		
	30-21 (点)	92	58.0		
	20-11 (点)	19	11.7		
	10-1 (点)	3	1.9		
	2017. 8	60-51 (点)	1	0.7	
		50-41 (点)	1	0.7	
		40-31 (点)	26	17.1	
		30-21 (点)	100	65.8	
20-11 (点)		22	14.5		
10-1 (点)	2	1.3			
病名	統合失調症	138	78.9		
	うつ病	5	2.9		
	てんかん	5	2.9		
	器質性精神障害	3	1.7		
	妄想性障害	3	1.7		
	アルコール依存症	2	1.1		
	アルツハイマー型認知症	2	1.1		
	躁うつ病	2	1.1		
	アルコール精神病	1	0.6		
	てんかん性精神病	1	0.6		
	薬物依存症	1	0.6		
	解離性障害	1	0.6		
	覚醒剤中毒後遺症	1	0.6		
	器質性パーソナリティ障害	1	0.6		
	情緒不安定性人格障害	1	0.6		
	精神遅滞	1	0.6		
	双極性感情障害	1	0.6		
	知的障害	1	0.6		
	中毒性精神障害	1	0.6		
	頭部外傷	1	0.6		
頭部外傷後遺症	1	0.6			
認知症	1	0.6			
不安障害	1	0.6			

GAF : Global Assessment of Functioning, 95%CI : 95% Confidence

2. 積極的動機づけ前後の参加回数群別の作業療法参加者数の比較 (表2)

積極的動機付けを開始する前の2017年8月の作業療法活動参加者は、0-5回群44名、6-10回群33名、11-15回群41名、16-20回群42名であった。

導入後の2018年3月の作業療法活動参加者は、0-5回群42名、6-10回群29名、11-15回群24名、16-20回群57名であった。

2017年8月と2018年3月の0-5回、6-10回、11-15回、16-20回の4群の参加者数を比較すると、11-15回の参加者数が減少し16-20回の参加者数が有意に増加した ($\chi^2=6.82$, $p<.05$)。

3. 積極的動機づけ前後の1ヵ月間の作業療法参加回数とGAF得点分類による機能障害の程度との関連 (表3)

GAF得点による分類では、参加回数に有意な差を認

めなかった。

考 察

作業療法の目的について阿部¹²⁾は、単に患者に作業や遊戯をさせることではなく、そうしたことを通して治療者と患者の人的接触を深めることであると述べている。作業療法の目的を果たすためには、まずは作業療法の場に患者が出向き、その場に居ることが重要である。そこで本研究では、作業療法士・医師・看護師が患者に対して、積極的動機付けを根気強く繰り返し、作業療法活動への参加を促した。その結果として、積極的動機付けを行う前の2017年8月に作業療法活動に11~15回参加していた参加群が有意に少なくなり、積極的動機付けを行った後の2018年3月には16~20回参加していた参加群が有意に多くなったものと考えられる。

しかし、GAF得点による分類では、機能障害の程度

表2 積極的動機付け前後の参加回数群別の作業療法参加者数の比較結果

参加回数 日付	0-5回		6-10回		11-15回		16-20回		χ^2 値	p値
2017. 8	44		33		41 ▲		42 ▽			
	-0.026	n.s.	0.342	n.s.	2.138 *		-2.134 *			
2018. 3	42		29		24 ▽		57 ▲			
	0.026	n.s.	-0.342	n.s.	-2.138 *		2.134 *		8.627	0.035

χ^2 検定, 調整済み残差 ▲有意に多い, ▽有意に少ない, * $p<.05$, n.s.=not significant.

1ヵ月間の集団作業療法活動実施回数は、2017年8月は20回、2018年3月は21回であった。

表3 積極的動機づけ前後の1ヵ月間の作業療法参加回数とGAF得点分類による機能障害の程度との関連

群分け	調査月	GAF分類	60-51	50-41	40-31	30-21	20-11	10-1	χ^2 値	p値
0-5回参加群	2017.8	人数	1	2	11	21	6	3		
	2018.3	人数	1	0	5	26	8	2	5.22	0.39
6-10回参加群	2017.8	人数	0	0	11	18	4	0		
	2018.3	人数	0	0	4	18	7	0	3.84	0.16
11-15回参加群	2017.8	人数	1	0	9	26	5	0		
	2018.3	人数	0	0	4	17	3	0	0.92	0.95
16-20回参加群	2017.8	人数	0	2	9	27	4	0		
	2018.3	人数	0	1	13	39	4	0	0.99	0.8

Fisherの直接確率検定(拡張)

1ヵ月間の集団作業療法活動実施回数は、2017年8月は20回、2018年3月は21回であった。

と1ヵ月間の参加回数において有意差は認めなかった。機能障害の程度に関わらず、多職種で積極的な動機付けを行えば、作業療法活動に参加する可能性があることが示唆された。

したがって、作業療法に動機付ける際には長期入院患者に理解しやすい言葉で作業療法の活動目標を分かち合う過程が重要である¹³⁾。これはまた、2017年5月、当該病棟の担当の医師、看護部長および看護副部長に研究の趣旨を説明した後、各病棟の看護師長と看護師へ研究の周知を行い、2017年7月、当該病棟の担当の医師に研究の趣旨を説明し、診察時に作業療法活動に対して動機付けを実施してもらい、積極的に参加するように声を掛けてもらうように要請したことのようにより、患者に関わる医療チームが目的をもって継続的に積極的動機付けを行うことに意味があったと考えられる。活動性が低い患者の生活の中で、日中（午前・午後）の作業療法活動の場に参加することで生活にメリハリをつけるという意味では、長期入院によって崩れてしまいがちな患者の生活リズムの改善に有効な手段であったと考えられる。

そこで、GAF 得点が最も高く、機能障害の程度が比較的軽度の患者1名に着目した。作業療法活動へはほとんど参加しておらず、回数は0-5回で動機付け前後の変動はなかった。その原因を患者本人に聞くと貧困妄想が作業療法への参加に影響を与えていた。しかし、集団作業療法において、パラレルな場を利用した活動には参加していた。

作業療法におけるパラレルな場¹⁴⁾とは、集団としての課題や制約を受け入れず、自分の状態や目的に応じた利用ができ、いつだれが訪れても、断続的な参加であっても、わけへだてなく受け入れられる場とされている。パラレルな場はその患者にとって安心できる場となっており、作業療法士も決して作業療法活動へ強制的に導かず、その患者の意思を尊重できる活動である。今後パラレルな活動に参加できる患者には、集団活動の枠の中であっても個人を尊重し、個別性を重視した参加の促し方が重要になると考える。

本研究の対象者は、長期入院患者でかつ統合失調症患

者が約80%であった。

統合失調症では、概念化、計画、認知の柔軟性、言語の流暢性、複雑な問題を解決する能力などの実行機能の障害が生じる¹⁵⁾。実行機能障害のある統合失調症患者の場合、それぞれの患者の障害を考慮してリハビリテーションを行う必要がある¹⁶⁾。

また、統合失調症の長期入院患者は認知機能障害が重く¹⁷⁾、陰性症状は陽性症状よりも認知機能に大きく関連し、より多くの障害があることも示唆されている¹⁸⁾。陰性症状に対する心理社会的治療の有効性を調査している研究は少ない^{19,20)}が、重度の認知障害のある統合失調症患者の場合、必要な作業療法として、セルフケアの獲得、日常生活の技能の低下に対応するため、機能的なスキルの改善などに焦点を当てて介入することが重要である²¹⁾。

今後も、多職種による個別性や患者個人の意思を尊重した動機付けの方法を検討し、患者の生活の質の向上の一助となるように作業療法を実践していく。

本研究は、作業療法の参加に対して積極的動機付けを行うことによる参加回数の変化と、GAF 得点による機能レベル障害の程度と参加回数の関係性を量的に分析した。GAF 得点は、全般機能を評価対象としており、精神症状、社会的機能、職業的機能全般を評価し、長所としては簡便だが、短所としては主観的で評価者間で差異が生じやすいことであった。また、作業療法への参加回数が増加した個人に焦点を当てた内容の分析は行っていないため、参加回数増加の要因は明らかになっていない。

結 論

本研究では、多職種で積極的な動機付けを行うことで作業療法への参加回数が増加したため有効であった。しかし、GAF 得点による分類では、機能障害の程度と1ヵ月間の参加回数において有意差は認めなかった。機能障害の程度に関わらず、多職種で積極的な動機付けを行えば作業療法活動に参加する可能性があることが示唆された。

今後、積極的な動機付けを行った多職種（医師、看護

師, 作業療法士) が, どのような声掛けや関わりをすることが有効であったかなど, 質的な内容の分析を行うことが重要である。

文 献

- 1) 厚生労働省: 精神保健医療の改革ビジョン. <https://www.mhlw.go.jp/kokoro/nation/vision.html>
- 2) Tanioka, T., Chiba, S., Onishi, Y., Kataoka, M., *et al.*: Factors Associated with Discharge of Long-term Inpatients with Schizophrenia in Japan: A retrospective study. *Issues in Mental Health Nursing*, **34** (4): 256-64, 2013
- 3) 厚生労働省: 統計情報・白書. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikinn/hw/kanja/14/index.html>
- 4) 鶴田真也: 最近の精神保健福祉施策の動向について. 平成27年度全国保健所長研修会. http://www.phcd.jp/02/kensyu/pdf/2015_temp03.pdf
- 5) 石田展弥, 花田耕一, 高橋三郎: GAF (Global Assessment of Functioning) 尺度の有用性. *精神科診断学*, **1** (2): 279-286, 1990
- 6) 山根 寛: 精神障害と作業療法—治る・治すから生きるへ—. 第3版, 三輪書店, 東京, 2010, p. 230
- 7) Foruzandeh, N., Parvin, N.: Occupational therapy for inpatients with chronic schizophrenia: A pilot randomized controlled trial. *Japan Journal of Nursing Science*, **10**: 136-141, 2013
- 8) 山根 寛: 精神障害と作業療法—治る・治すから生きるへ—. 第3版, 三輪書店, 東京, 2010, pp. 101-239
- 9) 秋山 剛, 尾崎友里加, ピーター バーニック: 日本精神神経学会 多職種協働委員会 企画 第1回 「精神科多職種チームの協働」シリーズの目的. *精神神経学雑誌*, **120**: 321-327, 2018
- 10) Siew, Y. L.: Interdisciplinary Rehabilitation to Facilitate Recovery of People Living with Long-Term Schizophrenia in Developing Countries, *Psychotic Disorders – An Update* (Federico, D., eds.), IntechOpen, 2018
Available from: <https://www.intechopen.com/books/psychotic-disorders-an-update/interdisciplinary-rehabilitation-to-facilitate-recovery-of-people-living-with-long-term-schizophrenia>
- 11) 中島美和, 末永太作, 安田健二, 重田かおる 他: 病棟スタッフの声かけが患者の作業療法の参加に及ぼす影響 精神科療養病棟での実践, *人間と科学. 県立広島大学保健福祉学部誌*, **15** (1): 67-72, 2015
- 12) 阿部あかね: 精神科看護者にとって作業療法と生活指導への 実践が有する意義 —1950・1960年代のわが国における実践報告の分析. *立命館人間科学研究*, **27**: 15-29, 2013
- 13) 徳竹いづみ, 小林正義, 杉村直哉, 富岡詔子: 精神科長期入院患者と合意される作業療法目標の特徴. *作業療法*, **27** (1): 38-46, 2008
- 14) 山根 寛: 「パラレルな場」という治療構造: ひとの集まりの場の治療的利用. *コミュニケーション障害学*, **26** (3): 187-191, 2009
- 15) Orellana, G., Slachevsky, A.: Executive functioning in schizophrenia. *Front Psychiatry*, **4**: 35, 2013
- 16) Sharma, T., Antonova, L.: Cognitive function in schizophrenia. *Psychiatric Clinics*, **26** (1): 25-40, 2003
- 17) 丹羽真一, 福田正人: 統合失調症の認知機能ハンドブック—生活機能の改善のために—. 南江堂, 2004, pp. 19-70
- 18) Santosh, S., Dutta, R. D., Kundu, P. S.: Psychopathology, cognitive function, and social functioning of patients with schizophrenia. *East Asian Arch Psychiatry*, **23**: 65-70, 2013
- 19) Elis, O., Caponigro, J. M., Kring, A. M.: Psychosocial treatments for negative symptoms in schizophrenia: current practices and future directions. *Clin Psychol Rev.*, **33** (8): 914-928, 2013
- 20) Cramm, H. A., Krupa, T. M., Missiuna, C. A., *et al.*: Executive Functioning: A Scoping Review of the

Occupational Therapy Literature. Canadian Journal of Occupational Therapy., 80(3) : 131-40, 2013

- 21) American Occupational Therapy Association : The Role of Occupational Therapy in Adult Cognitive

Disorders. <https://www.ota.org/About-Occupational-Therapy/Professionals/PA/Facts/Adult-Cognitive-Disorders.aspx>

Active motivation through interdisciplinary collaboration in occupational therapy activities for long-term hospitalized patients with mental disorders

Eiji Takigawa¹⁾, Shoko Edo¹⁾, Chiho Yamamoto¹⁾, Kazuhiro Nanba¹⁾, Ikuyo Matsuura¹⁾, Hironari Kamoi¹⁾, Miki Omori¹⁾, Mutsuko Kataoka¹⁾, Kazushi Mifune¹⁾, Kyoko Osaka³⁾, Yuko Yasuhara²⁾, and Tetsuya Tanioka²⁾

¹⁾*Mifune Hospital, Kagawa, Japan*

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

³⁾*Nursing Course of Kochi Medical School, Kochi University, Kochi, Japan*

SUMMARY

Patients with mental health problems in long-term hospitalization have severe impairments and disabilities in their daily social life, thereby needing constant assistance. The purpose of this study was to clarify the relationships between the status of the improved duration of participation in occupational therapy activities through active motivation and interdisciplinary collaboration in enhancing mental health and severe physical functional level as evaluated by the Global Assessment of Function (GAF) score. Subjects were 175 hospitalized patients in psychiatric units at a Psychiatric hospital in Kagawa Prefecture. The duration of participation in the occupational therapy group activities was divided into Groups A-0-5, B-6-10, C-11-15, and D-16-20 times per month. The number of the occupational therapy group activities per month was 20 times in August 2017 and 21 times in March 2018, respectively. The number of classified four group participants before and after were calculated by the chi-square test with adjusted residuals. Comparing the number of participants in the four groups before and after 7 months by the active motivation, the number of participants was significantly decreased in group C but was increased in group D ($\chi^2 = 6.82$, $p < .05$). Findings show the number of participants was increased because of the active motivation by interdisciplinary collaboration and enhanced relations. However, the degree of GAF was not related to the duration of participation times. Moreover, it was clearly found that respect for individuality and patient's will were critical motivational factors in effective patient participation.

Key words : interdisciplinary collaboration, psychiatric occupational therapy activities, long-term hospitalization, Global Assessment of Functioning (GAF), motivation

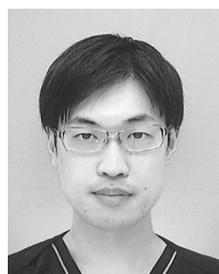
学会記事

第44回徳島医学会賞及び第23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44回徳島医学会賞および第23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261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：良元俊昭
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：LED光による新たな癌制御法の開発
受賞にあたり：

この度は第44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深く御礼申し上げます。

発光ダイオード（LED）による特定の波長の光は生体に種々の影響を及ぼすことが知られておりますが、中村修二らによる青色LEDの発明により、単一波長の青色光が生体に及ぼす影響を研究することが可能となりました。これまでに青色LED光は特定の細胞種に対し殺

細胞効果を持ち、殺虫効果や殺菌効果があることが明らかとなってまいりましたが、近年リンパ腫や悪性黒色腫などの腫瘍細胞に対しても青色LED光が抗腫瘍効果を持つことが報告され、可視光線によるがん治療の可能性が示唆されています。

われわれはこれまでに徳島大学工学部との連携によりLED装置を作成し、青色LED光（465nm×30mW/cm²）を大腸癌細胞に対し1日10分/5日間照射すると外因性アポトーシスを誘導し（Anticancer Res. 2014）、30分1回のみ照射するとオートファジーが誘導され腫瘍増殖抑制効果を示すことを報告してまいりました（AGSurg. 2018）。そして最近の研究で、ヒトの肝臓、腎臓や胎盤といった視覚と全く関係のない臓器にも、Gタンパク共役型光受容体であるロドプシンファミリーのOpsin3（Opn3）が発現していることが明らかとなりました。Opn3は青色光の受容体として知られていますが、われわれはこのOpn3に着目し、青色LED光の抗腫瘍効果における興味深い知見を得ましたので報告致しました。

まず *in vitro* の検討としてヒト大腸癌細胞（HCT-116, HT-29）に青色LED（465nm×30mW/cm²×30min）を照射したところ、青色LED光照射群は対照群と比して生細胞が減少し、LC-3, Beclin-1のmRNA・タンパク発現上昇を認めオートファゴソームが検出されました。Opn3の蛍光免疫染色を行ったところ、対照群では細胞質にOpn3発現を認めましたが、青色LED光照射群では細胞膜に発現が認められました。続いてOpn3の関与について検討するため、Opn3 siRNAあるいはNF023（Opn3と共役しているGi/o Gタンパク質阻害薬）を投与した上で青色LED光を照射したところ、青色LED光照射による生細胞数減少が抑制され、LC-3, Beclin-1の発現上昇が抑制されました。

次に *in vivo* の検討で4週齢BALB/cヌードマウス直腸粘膜下にHCT-116を1×10⁶個注入し、1週間後より青色LED（465nm×30mW/cm²×30min/week）照射したところ、LED光照射により細胞膜でのOpn3発現が上昇し、照射開始2週間後の腫瘍サイズは対照群に比して有意に縮小していました。腫瘍表層から約270μmまでの深さに渡り、LED照射部位の腫瘍細胞に膨化が見られ、腫瘍細胞死が生じている部位にはリンパ球浸潤が観察されました。また青色LEDの癌関連線維芽細胞に与える影響について検討するためTGF-βの免疫染色を行ったところ、腫瘍内の線維芽細胞でTGF-β発現が確認されましたが、LED照射群ではその発現が減弱してしま

た。

以上の結果から、Opn3をターゲットとした青色LED光照射による大腸癌治療の可能性が示され、さらに青色LED光による腫瘍微小環境制御効果が示唆されました。本研究の成果により、将来的に青色LED光照射が新たな大腸癌治療法選択の一つに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、ご指導賜りました島田教授をはじめ教職員、関係者の方々にご協力いただき、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。ありがとうございました。

(医師会関係者)



氏 名：影治照喜
出身大学：徳島大学医学部医学科（昭和63年卒）
所 属：徳島県立海部病院脳神経外科（副院長）

研究内容：過疎地域自治体病院において救急医療を支えるハード（ICT）とソフト（マインド）

－「医師の働き方改革」と「救急医療体制維持」の両立を目指して－

受賞にあたり：

この度は第44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。御選考いただいた諸先生方と関係者の皆様に感謝申し上げます。

私は、2015年に徳島大学病院を退職し県立海部病院に入職しました。大学病院時代は、脳神経外科医として主に脳腫瘍の研究と治療を行っていましたので、一番の心配は救急当直において、専門領域以外の内科や整形外科疾患の患者さんを診ることができるかどうかでした。当院は、現在、常勤医師7名で24時間365日、一名の当直体制で二次救急を中心に救急対応を行っています。年間の救急車搬送件数は約950件ですが、医師一人あたりの搬送件数では県内で最も多い病院です。県南医療の中核として、まさしく「県民医療の最後の砦」として職員一丸となり職務を遂行しています。院長以下、すべての医師が月に4～6回の救急当直業務を行っています。

過疎地域の自治体病院では「救急医療」は病院としての大きな使命の一つですが、昨今の医師不足から、海部病院も例外なく、医師確保が難しい状況です。このよう

な状況下で、近年、「医師の働き方改革」が推奨されています。厚生労働省は地域医療に欠かせない病院医師は「年間1860時間（月平均155時間に相当）」を上限に決めました。医師の時間外労働時間の上限を、過労死ラインの2倍近くに引き上げないといけない原因の一つに「地域住民のための救急医療の確保」があります。過疎地域の自治体病院では、医師が絶対的に不足しており、「医師の働き方改革」を勘案しながら、24時間365日にわたる救急医療の継続は非常に困難と言わざるを得ません。

私達は、2013年に「海部病院遠隔診療支援システム(k-support)」を導入しました。今までに900例近くで使用していますが、当初は、脳卒中の診療支援が主でしたが、2018年にアプリを「Join」に変えてからは、全診療科対応型に大きく変化しました。「救急医療を支えるハード（ICT）」として、本システムを用いて、全医師参加型の救急支援を行っています。医療画像と検査データを院内・院外で医師が共有することで、ツイートによるリアルタイムなカンファレンスを行い、今、助けてほしいときに即座の支援が可能となっています。また、一方、「救急医療を支えるソフト（マインド）」として、医師の助け合いの精神は重要です。当直医は病院長のつもりで、ICTを駆使して救急患者と病棟患者をマネジメントし、診療科枠を超えて、救急対応から患者説明や看取りまで行います。そして、必要時は、災害時と同じように病院に参集し当直医を支援します。これにより、医師のオンコール出勤をできるだけ減らすことができ、休日の確保につながっています。

このような救急支援システムは、経験の浅い若い医師だけでなく、私のような比較的年齢をいった医師でもその有益性を日常の当直の中で実感します。この取り組みが評価され、2019年2月には「ガイアの夜明け」で全国に当院が紹介されました。全国でも同じような課題を抱えている自治体病院は多いと推測されます。過疎地域自治体病院において、「持続可能な医療体制」の構築は必須です。「医師の働き方改革」と「救急医療の継続」の両立のためには、救急医療を支えるハードとしてk-supportのようなICTを駆使することが効率的ですが、その基盤には、救急医療を支えるソフトとして、「医師同士の助け合いの精神」が無くては成り立ちません。この2つの因子が車の両輪として円滑に回ることでこの2つの命題が両立できると考えます。

最後になりますが、今回の発表にあたり、海部病院を支援していただいているすべての先生方に感謝申し上げます。

ます。また、常に海部地域の医療をご支援していただいている「地域医療を守る会」の住民の方々にも感謝申し上げます。

海部病院は、これからも「地域に寄り添い、愛される病院」を目指していきます。そして、更には、過疎地域自治体病院の中で、日本のフロントランナーとして邁進したいと考えています。

若手奨励賞

氏名：福井亜理沙

生年月日：平成5年11月8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：早期治療介入により重症化を免れた熱帯熱マラリアの1例

受賞にあたり：

このたびは徳島医学会第23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へ深く感謝申し上げます。

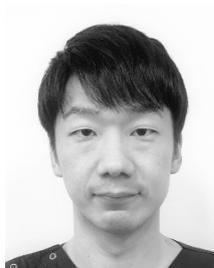
昨今、日本への旅行者は年間3000万人を超え、日本から海外に出る人も2000万人を超えています。そんな中で日本国内の都市、田舎に関わらず輸入感染症を診ることはまれではありません。初期診療において輸入感染症を想起し診療に当たることが、早期診断・早期治療を行うに当たり重要となります。熱帯・亜熱帯地域から帰国後の患者の主訴として多いのは発熱、下痢、皮膚症状であり、これらのいずれかの症状がある時に輸入感染症を想起することが重要であると言われており特に注意が必要となります。

徳島県では、最後にマラリアが報告されたのは2011年で、2009年～2019年の10年では、本症例を含めた3例しか報告されておらず、日本国内でも毎年60人前後しか届け出られておりません。しかし世界的には、マラリアは世界中の熱帯・亜熱帯地域で流行しており、2018年11月に公表された統計によると1年間に約2億2000万人が感染し、推計43万5000人が死亡しています。

本症例においては、初期対応の最初から輸入感染症を疑うことはできず、指導医の先生に相談して初めて想起し治療を開始することができました。いざ、自分の目の前に、疑わしい患者が来たときに想起することの難しさを実感いたしました。今後も地域で働く中で広い視野を持って働こうと改めて気が引き締まった症例となりました。

た。

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えてくださり、ご指導を賜りました徳島県立中央病院の早瀬修先生をはじめとする総合診療科の先生方にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。



氏名：山本浩生

生年月日：平成5年6月21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

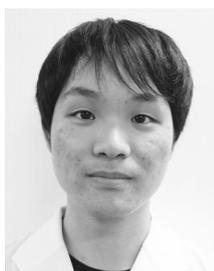
研究内容：クロピドグレル再投与により診断に至った薬剤性無顆粒球症の1例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第23回若手奨励賞に選出頂き、誠にありがとうございます。選考頂いた先生方、並びに関係者の皆様方に深く感謝申し上げます。

クロピドグレルは冠動脈や脳血管疾患において頻用される薬剤で、血液凝固障害などの副作用の観点から、同じチエノピリジン系であるチクロピジンに取って代わる存在となりました。私自身も処方する機会があり、身近な薬剤という印象でした。本症例は、クロピドグレルの再投与により薬剤性無顆粒球症の診断に至った1例で、その発症頻度は0.04～0.1%であるとの報告があります。非常にまれでありながら致死性であるため、迅速な薬剤中止と治療介入のためには、念頭に置いておかなければならない一つの副作用です。無顆粒球症を早期に発見し、急性喉頭蓋炎などの致死的な状態に至るのを予防するためにも、添付文書の使用上の注意欄に記載のある通り、クロピドグレル開始2ヵ月間の血球算定を行うことは欠かせないと実感しました。また、今回その他の薬剤による血液障害の頻度や発症機序について勉強する機会となりました。本薬剤に限らず薬剤のまれな副作用は、多忙な臨床の中でつい見落としてしまいそうですが、本症例のように薬剤性を疑う視点を常に持って、今後の臨床を行いたいと思います。

最後になりましたが、貴重な発表の機会を与えて下さり、ご指導賜りました徳島県立中央病院の柴田先生をはじめ、血液内科の諸先生方、心より感謝申し上げます。



氏 名：藤井祥平
 生年月日：平成4年12月10日
 出身大学：徳島大学医学部医学
 科
 所 属：徳島大学病院卒後臨
 床研修センター

研究内容：胃癌における免疫チェックポイント阻害薬の自己免疫疾患関連副作用（irAE）と効果との関連性について

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第23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へ深く感謝申し上げます。

PD-1阻害薬であるニボルマブが2017年切除不能進行胃癌に対して適応され、ガイドラインに記載されてから多くの症例で用いられるようになりました。しかし、奏効率は11%程度とほかの癌種と比較し低く、効果が期待できる症例のバイオマーカー等の研究が進んでいます。悪性黒色腫や非小細胞肺癌では、PD-L1発現率や自己免疫疾患関連副作用（irAE）との関係性が認められている中、胃癌では有用なバイオマーカー等は認められておりません。今回、腫瘍の免疫原性の観点からirAEとニボルマブの効果に関連性があると考え、徳島大学消化器内科、徳島市民病院でICI治療を受けた症例を対象に後方視的に研究しました。症例数が少ないこともあり、有意な結果は出ませんが症例数が増えれば優位な結果が出ると思われれます。また、ICI治療は重度のirAEを発現する可能性もあり、高価な治療でもあるため今後の治療選択のためのバイオマーカー等の発見が期待されます。

今回、本症例を発表させていただくにあたり、免疫チェックポイントの作用機序から歴史、治療選択等の内科的に興味深い分野を深く学ぶことができました。加えて統計についても改めて学ぶことができ良い機会となりました。癌薬物療法は殺細胞性、分子標的治療薬ともに日進月歩しており、各症例に最適な治療を行うためには日々情報をアップグレードしていく必要があると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えてくださり、御指導承りました徳島大学病院の中村文香先生、高山哲治先生をはじめとする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：山本真弘
 生年月日：平成5年7月30日
 出身大学：自治医科大学
 所 属：徳島県立中央病院医
 学教育センター

研究内容：重症外傷の認識が遅れ、やむを得ず救急外来で緊急開腹術を行い救命に至った1例

受賞にあたり：

このたびは徳島医学会第23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へ深く感謝申し上げます。

2002年に本邦の防ぎ得た外傷死（preventable trauma death：PTD）が4割近く存在すると報告されました。この値は北米の1960年代のものに近似しており、この結果から日本における外傷診療の質向上を目的として外傷初期診療ガイドラインが誕生しました。当院でも外傷チームの結成と24時間365日オンコール体制を敷いています。しかし、初期対応にあたった医師が外傷チームの必要性を認識できなければ、迅速な対応は困難です。

研修医である自分も救急科研修時のみならず当直中にも、指導医のもと外傷患者の初期対応に何度も携わらせていただきました。今後、市中病院・僻地診療所等どのような環境であっても、外傷患者に頻回に遭遇することが予想されます。本症例を通じて、初期対応の際に見落としやすい点、また外傷診療に必要な要素を学ぶことができました。今後出会う外傷診療にこの経験を活かすとともに、PTDを減らす可能性を模索したいと思います。

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えてくださり、ご指導賜りました徳島県立中央病院の中野勇希先生、川下陽一郎先生にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。ありがとうございます。

学会記事

第260回徳島医学会学術集会（令和元年度冬期）

令和2年2月2日（日）：於 大塚講堂

教授就任記念講演 1

少年野球肘の現状と今後の展望

松浦 哲也（徳島大学大学院医歯薬学研究部脊椎
関節機能再建外科学分野）

少年野球肘の障害に関する我々の研究成果について述べ、さらに今後の取り組みについて紹介する。

徳島県の1,000名を超える小学生野球選手を対象とした横断調査で肘関節痛を訴える選手は29.2%であった。さらに肘関節痛を有する選手の約60%に成長途上にある骨端部の障害である骨軟骨障害を認めた。骨軟骨障害の大半は内側上顆障害で、有痛時のみの投球中止あるいは制限により多くは予後良好であった。前向き調査の結果では、オーバーユースの関与を示唆する投手・捕手や長時間の練習が肘関節痛と関連しており、障害予防にはオーバーユースの是正が求められる。そこで徳島県では、2018年度より投手に対して1日70球までの投球数制限を導入し、肘関節痛の発症は有意に減少した。この結果を受け、翌年の全国大会から1日70球の投球数制限が導入されるようになった。

一方、頻度は少ないが後遺障害を遺しうるのは離断性骨軟骨炎である。本障害は初期、進行期、終末期の3期に分けられ、初期と進行期は保存療法の適応となる。保存療法の実際には、内側上顆障害とは異なり修復が確認できるまで投球中止しないと非修復になる症例が多かった。非修復例や終末期例には手術を行っているが、確実な病巣の処置と低侵襲性を目的に鏡視下手術を主に行っている。長期成績も良好であるが、保存療法による修復例には及ばない。保存療法が適応される早期での発見が望まれるが、大半の症例が進行するまで無症候であることが早期発見の障壁となっていた。そこで徳島県では2010年から現場検診に超音波検査を導入し、ほぼ漏れなく早期発見ができるようになってきている。障害発生に関する前向き調査の結果では、オーバーユースに起因する因子の関与はなく、10歳前後の年齢のみが関与していた。

教授就任記念講演 2

心エコー・ドプラ法による心不全の診断

～左室拡張能評価と Point-of-Care 超音波検査～

山田 博胤（徳島大学大学院医歯薬学研究部地域
循環器内科学分野）

人口の高齢化、生活習慣の欧米化などに伴い、本邦においても心不全の患者が増加の一途をたどっている。「心不全」とは「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義されている。そのため多くの場合は症状から心不全を疑い、胸部レントゲン検査や心エコー図検査で確認することで診断され、治療が行われる。しかし、明らかな症状や兆候が出る以前からの早期治療介入の有用性が確認されている現在では、心エコー・ドプラ法による心機能評価の重要性が増してきている。

心エコー・ドプラ法では、左室拡張不全の重症度を評価することで、心不全を診断する。左室拡張不全は、僧帽弁口血流速波形、肺静脈血流速波形、僧帽弁輪運動速波形、三尖弁逆流血流速波形、左房容積指数などを用いて評価される。心不全の早期には、労作時のみに症状が出現するため、安静臥床で行う通常の心エコー図検査では、異常が検出できないことがある。労作時の異常を検出するために運動負荷エコー検査が施行されるが、我々は、より簡便な下肢陽圧負荷心エコー法を用いて、心不全の早期検出を可能にした。

一方、これらのような多くの指標を用いる方法は、複雑で、専門的となるため、心エコー図を専門とする超音波検査技師や、循環器内科医でなければ活用することが難しい。近年、患者の診察の一環として医師が行う Point-of-Care超音波検査が普及しつつある。Point-of-Care超音波による心不全の診断では、断層心エコー図に加えて、下大静脈の観察や肺エコーを利用する。これにより、救急医やかかりつけ医など非専門医であっても、エコー検

査で心不全の診断ができる。

増加する心不全患者に対応するためには、早期に診断し介入する必要がある。心エコー図検査はそれを可能にするツールであり、さらなる普及に貢献したい。

公開シンポジウム

最先端医療を支える病理学

座長 常山 幸一（徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学分野）

島田 光生（徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器・移植外科学分野）

1. 消化管最新外科手術における病理の役割

柏原 秀也（徳島大学消化器・移植外科 特任助教）

消化管は口から順に食道、胃、小腸、大腸、肛門に分けられますが、この中でもがんの発生率が高いのが胃と大腸です。我が国における最新のがん統計（2014年）によると、胃がんの罹患数は第2位、大腸がんの罹患数は第1位となっています。胃がんは欧米人に比べて昔から日本人に多いとされ、大腸がんは日本でも年々増加の一途をたどっており、消化管がんは日本人に関係の深いがんといえます。

近年、医療技術の進歩により消化管がんに対する外科手術は格段に発展してきております。従来の「おなかを切る手術」である開腹手術に比べると「テレビカメラでおなかの中を見ながら行う手術」である腹腔鏡手術は、傷を非常に小さくできるため術後の痛みが少なく、また拡大して見ることができるため手術中の出血量も格段に減少させることができ、非常に患者さんに優しい手術であると言えます。また2018年4月よりロボット手術が胃がん、大腸がんにも保険適応となりました。ロボットアームは人間の関節よりはるかによく動く7つの関節可動域をもち、またカメラは3D画像のため、患部を立体的に捉え、拡大して見ることができます。ロボットアームとカメラを自在に操作することで、精度が高くて細かい作業が可能となり、非常に小さい切開で手術を行うことが可能となりました。

このように急速に発展を遂げている消化管がん手術のなかで、根治性を損なうことなく、より低侵襲な医療を患者さんに提供するため、病理の役割は非常に重要です。

当科で行っているその主な取り組みとしては、胃がん手術における胃切除断端の術中迅速診断、術中リンパ節提出による胃切除範囲の縮小、胃がん・大腸がん手術における蛍光ナビゲーションを駆使した術中リンパ節診断です。

本シンポジウムでは、胃がん・大腸がんといった消化管がんにおける最新外科手術をご紹介しますとともに、当科で行っております根治性を損なわずにより低侵襲な医療を達成する上での病理の役割について詳しく解説していきたいと思っております。

- ・胃がん 術中口側・肛門側断端
- ・#8a 提出→陰性→PPG
- ・腫瘍近傍に ICG 注入し、郭清範囲決定（11/29）→術後病理で LN 陰性確認
- ・直腸・大腸がん 腫瘍近傍に ICG 注入し術後病理で LN 取りこぼさないか確認
- ・直腸がん ケモ後、ICG 注入後側方 LN サンプリング →郭清省略

2. 肝胆膵外科の最先端

齋藤 裕（徳島大学消化器・移植外科 助教）

【背景】

肝胆膵手術において、術前 Simulation から術中の各手術工程において Virtual Reality (VR)/AR (Augmented Reality)/MR (Mixed Reality) 技術を応用した Hologram による新たな手術支援を導入し、また、肝離断の際のウェアラブルディスプレイを用いた ICG 蛍光法 navigation も紹介する。

【方法】

1) Holographic support: 術前 CT あるいは術中 cone-beam CT 画像からポリゴンデータを STL file として抽出し、Holoeyes XR system[®]により Hologram を作成し、Head mount display (HMD) にインストールした。HMD は、術前 VR には VIVE[®] を使用し臓器内に没入し、術中 AR/MR には Hololens[®] を使用した。2) ICG Navigation: 開腹肝切除症例において、ICG 蛍光法により Demarcation line を明瞭化し、同画像を軽量のウェアラブルディスプレイに画像転送し、離断中に Intersegmental plane の確認に使用した。

【結果】

1) (症例1：肝臓) 20個を超える多発肝転移症例，術前はVIVE®で肝内に没入し，腫瘍位置の把握や各主要脈管との位置把握を手術参加者全員で共有した。術中には離断直前にHololens®でHologramを見ながら再度肝離断の切離lineを共有，手術解剖を空間的に認識可能であった。(症例2：膵臓) 膵頭十二指腸切除症例，上腸間膜動脈からの膵頭へのfeeding arteryの分岐形態を術前・患者搬入時・術中血管処理する直前にHololens®装着し，血管解剖を術者・助手・その他のメディカルスタッフと共有した。(症例3：胆道) IPNB (B2, B1) 症例，Hybrid手術室で術中3D胆道造影を施行し (cone-beam CT)，その場でreal timeにHologramを作成した。2D胆道造影と比較して，B1胆管分岐部の詳細が，あらゆる角度から立体的に把握でき，肝離断中のB1胆管切離を安全に施行可能であった。また，B1胆管断端に病理学上悪性所見を認めず，左葉+尾状葉切除を施行した。

2) ICG蛍光画像をモニター上で確認するのではなく，術者がウェアラブルディスプレイを装着し，同画像を転送することで，直感的に術者視野内でIntersegmental planeを確認でき，これを同時にモニター出力し，他の術助手共に共有できた。

【結語】

Hologramによる脈管解剖把握，また，ウェアラブルディスプレイを用いたICG蛍光法による肝離断Navigationは，迅速性・空間認識力・画像共有可能であった。

3. 医療を支える病理診断

坂東 良美 (徳島大学病院病理部 教授)

患者さんが病院に来院されて適切な治療を受けるためには病気に対する診断が必要になります。患者さんの体より採取された病変部の組織や細胞から顕微鏡用のガラス標本がつくれ，この標本を顕微鏡で観察して診断するのが病理診断です。病理診断は主治医に報告され，治療に生かされます。

近年，急速に進んでいるがん治療の個別化に病理診断で得られた情報が役に立っています。乳癌では，採取された組織の病理診断は癌の診断のみならず，診断後の治療方針選択の指標としての役割を果たしています。ホルモン受容体であるエストロゲン受容体，プロゲステロン受容体，上皮成長因子受容体であるHER2，細胞の増殖

能を表すKi-67によって乳癌はサブタイプ分類されます。これらの因子の発現を免疫組織化学などの方法により作られた標本から病理医が判定し，それぞれのサブタイプによって異なった治療が行われます。HER2に対しては，その働きを抑える分子標的薬が創られており，病理組織標本によるHER2発現の評価によって分子標的薬の適応が決定されます。手術で乳癌を切除する前に，生検によって得られた情報から治療が行われた場合，術前治療の効果を判定することが必要になります。病理医は手術材料の病理組織標本を観察して癌細胞の有無，残存している癌細胞や周囲の組織の変化を手がかりにして術前治療の効果を判定しています。また，乳癌において最近使用可能になった免疫チェックポイント阻害薬の適応を決めるために，腫瘍に浸潤する免疫細胞のPD-L1発現についても病理組織標本で判定しています。

これまでのがんの治療薬はがんが発生した臓器によって決められていました。しかし，同じ種類の遺伝子異常があれば，臓器が異なってもその遺伝子異常に対応する治療薬の効果が期待できることがわかってきました。このような遺伝子異常の情報に基づいた「がんゲノム医療」が動き出し，治療法を選ぶために多数の遺伝子を調べる「がんゲノムパネル検査」が行われるようになっていきます。病理標本作製のために作られたホルマリン固定パラフィン包埋ブロックが「がんゲノムパネル検査」に用いられるため，病理医は検査に適したブロックを選択し，染色標本のマーキング，腫瘍量や腫瘍割合の判定を行っています。また，ブロックに含まれる核酸の質の低下を防ぐため，検体採取に関わる臨床医，病理医，臨床検査技師は協力して適切に検体を取り扱うように努力しています。

日常病理診断とがんゲノム診断は関係しており，病理医にもゲノム診断技術に関わる知識が必要とされています。しかし，最適な治療を行うためには迅速で正確な病理診断が行われることが最も重要であり，病理診断が良質な医療の提供を支えています。

4. 病理遠隔診断 (テレパソロジー) の現状と展望

上原 久典 (徳島大学病院病理部 教授)

徳島県では，病理診断を行う専門の医師 (病理医) の不足が非常に深刻な問題となっている。病理専門医はわずか18人しかおらず，これは全国ワースト9位 (平成30

年度調査)である。また、病理医の高齢化も進み、大量の診断業務を一人でこなす一人病理医の業務軽減も大きな課題となっている。そこで、我々は、日本病理学会主体の研究開発事業「病理診断支援のための人工知能(病理診断支援 AI) 開発と統合的「AI 医療画像知」の創出」(日本医療研究開発機構:AMEDの公募事業)のプロジェクトのひとつ「自立性・持続性を持った病理診断支援システムを構築するための地域実証実験モデル」プロジェクトに参画し、県内で常勤の病理医が一人、あるいは不在の医療機関と徳島大学病院との間で病理情報回線を連結し、一人病理医の診断支援や、病理医のいない病院でも、病理診断や術中迅速病理診断ができる遠隔診断ネットワークの構築を進めてきた。

通常、病理医は、治療や診断のために、患者さんの体より採取された病変の組織や細胞のガラス標本を直接顕微鏡で観察して、病変を診断する。遠隔地の病理医不在病院の場合、以前は、病理医が時間をかけてそこまで行くか、ガラス標本を郵送してもらって診断するか、いずれれかしか選択肢がなかった。しかし、遠隔診断では、遠隔地の病院で、ガラス標本をバーチャルスキャナーという特殊装置でスキャンすることにより、病理デジタル画像(Pathology Whole Slide Imaging:P-WSI)を作製し、それを専用のネットワーク経由で徳島大学病院に送付することによって、病理部にいながら病理医がコンピューターのモニターで画像を見て診断を行うことができ、病理医の移動時間やガラス標本の郵送料が節約できる。

現在、病理医不在病院を含む県内2つの医療機関(吉野川医療センターと阿南医療センター)と徳島大学病院が連携した遠隔病理診断ネットワークを立ち上げ、運用を開始している。また、この事業とは別に、県立三好病院との間でも術中迅速診断を遠隔診断で行っている。

徳島県遠隔病理診断ネットワークの病理診断支援によって得られた病理画像の一部は、全国の本事業に参画する施設と同様にセキュリティの保たれた閉鎖型回線を使って日本病理学会のクラウドサーバーに送られ、AI診断システムの開発などに用いられている。これまでに胃生検の病理診断を補助するAI診断システムが開発されており、徳島県遠隔病理診断ネットワークを用いた同AI診断システムの検証実験も開始しており、その有効性が確認できれば、広く全国に展開していく予定となっている。

遠隔診断ネットワーク構築の推進や病理診断を補助するAI診断システムの開発が、年々増加する診断業務に

対する病理医の負担の軽減に寄与することが期待される。

5. AIと分子病理学の新展開

常山 幸一(徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学分野 教授)

形態学を基本とした従来の病理診断に、分子生物学的手法を取り入れた病理診断を分子病理診断といいます。がん遺伝子やがん抑制遺伝子に由来する蛋白質を特異的な抗体で検出する免疫染色法や、蛍光標識した核酸プローブを用いて標的とする遺伝子の増幅を調べるFISH法などはすでに臨床の現場で広く使用されており、患者さんのがん細胞に特有の分子の異常を調べて、それに応じて適切な分子標的薬を使用するためのコンパニオン診断に活かされています。近年では次世代シーケンサーを用いたゲノム解析の病理診断への応用も可能となり、遺伝子パネル検査の導入が進むなど、がんゲノム医療は急速に拡大・進化してきました。また、血液など採取の際の侵襲の少ないサンプルから蛋白質やDNA、microRNAやメチル化DNAなどを検出するリキッドバイオプシーの技術など新しい技術も病理診断に取り入れられつつあり、これら大量の情報を適切に病理診断に反映させるために、人工知能(AI)の応用も世界中で研究が進められています。

このような医療を取り巻く状況の変化に対応するため、日本病理学会では分子病理専門医の認定制度が新たに設けられました。徳島大学でも、本年1月より病態病理学分野を分子病理学分野と改め、若き分子病理医の育成に注力しています。本講演では疾患病理学分野・分子病理学分野が現在取り組んでいる、リキッドバイオプシーへの迅速質量分析(PESI-MS)の応用と、AIを用いた尿細胞診の診断補助法の開発について紹介するとともに、これからの分子病理診断の実践に臨床医と病理医が共同で取り組むべき課題について概説します。

6. 病理医の目・分子の目・ITの目で難治がん挑戦する

坂元 亨宇(慶應義塾大学医学部病理学 教授)

病理学は、がんを直接観察して調べることで、がんの

成り立ちや仕組みを研究するとともに、その成果をがんの病理診断に還元することで、がん医療発展の一端を担ってきた。

演者が長く観察してきた肝細胞がんと浸潤性膵管がん（膵がん）は、病理像は大きく異なるが、何れも未だに5年生存率が低く、難治な癌の代表である。

肝細胞がんは、ハイリスク群の詳細な観察による早期診断への取り組みが我が国を中心に進んだことで、前がん病変である異型結節と早期肝細胞がんが定義され、乏血性の早期肝細胞がんから多血性の進行肝細胞がんへと進展する課程も明らかとなってきた。早期診断・治療が進んだにもかかわらず未だに難治ながんである理由の一つは、転移再発、多中心性再発による肝内の再発を繰り返すことと、背景肝における慢性肝炎の存在が、最終的に肝機能とがんの両者のコントロールを困難にしているためである。さらに、肝細胞がんは、組織型は他のがんに比べて単純であるが、腫瘍の増大とともに、結節内の多様性が増すことも知られている。また、詳細なゲノム解析が多数報告される中で、有力な治療ターゲットが未だに見出されていない。そのような中、我々は、シグナル伝達系・表現型・免疫微小環境などの特徴を免疫組織学的にパネルで解析し、悪性度も反映する肝細胞がんの新たなサブクラス分類を提唱するとともに詳細な検討を行っている。

膵がんは、そのほとんどが分化型の管状腺癌からなる。このことは、低分化型ほど悪性度が高いという一般的な傾向とは相反する所見であるが、腫瘍全体を詳細に観察すると、浸潤先進部にあたる腫瘍辺縁では一過性に低分化になる、いわゆるEMT様の変化を顕著に認める症例が多い。先進部でがん細胞が孤在性に浸潤する像は、リンパ節転移や再発生存とも良く相関する。さらに複雑なことに、膵がんは、神経周囲に好んで浸潤進展するが、その部位では、明瞭な腺管を形成する分化型のがんに変化する。いわゆるMET様の変化であり、膵がんは、一つのがん結節の中で、EMTとMETの両者が多彩に認められることから、形態学的可塑性に極めて富んでいることが窺われる。恐らくは、この様な病理学的特徴が膵がんを難治がんたらしめていると思われる。さらに、肝細胞がん同様に、ゲノム解析からは有力な治療ターゲットは見出されていないのが現状である。

チロシンキナーゼ阻害剤に加えて腫瘍免疫を標的とした治療法の登場により、癌の多様性、複雑性、腫瘍微小環境の重要性がクローズアップされる中で、それらを詳

細かつ直接的に観察できる方法としての組織の病理解析の重要性も改めて再認識されつつある。その様なより複雑で精密なBig Dataを情報としてどのように解析し提供できるのか、そして、その病理情報が診療に応用できるのか、今後の展望を含めて考察したい。

ポスターセッション

1. 大規模医療情報データベースを活用した抗がん剤誘発末梢神経障害に対する新規予防薬探索
 迫頭 春子, 新村 貴博, 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)
 武智 研志, 中馬 真幸 (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 (同 薬剤部)
 石澤 有紀 (徳島大学 AWA サポートセンター)

【目的】オキサリプラチンは大腸がんを含む各種がん疾患に広く適用されている。オキサリプラチンの使用によって多様な副作用が出現するが、特にしびれなどの知覚異常を伴う末梢神経障害が高頻度で起こり、患者のQuality of Life (QOL) を著しく低下させる。この末梢神経障害の発現は抗がん剤の減量・中止にも繋がるため、予防薬の開発が喫緊の課題となっている。近年、臨床現場で使われている既存承認薬の新規薬効を発見し、その薬を別の疾患の治療薬として開発するドラッグリポジショニングという創薬手法が提唱されている。既存承認薬はヒトに対する安全性や薬物動態に関する情報が蓄積されており、迅速に臨床応用することができる。そこで、本研究では、遺伝子発現データベースおよび大規模有害事象自発報告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オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する予防薬を探索した。

【方法】オキサリプラチン誘発末梢神経障害に関与する遺伝子に関して、米国NIHが提供する遺伝子発現データベースLINCSを用いて、オキサリプラチンによる遺伝子発現変化を打ち消す既存承認薬を探索した。さらに、米国FDAの有害事象自発報告データベース(FAERS)を解析し、LINCS解析によって見出された薬剤がオキサリプラチン誘発末梢神経障害の発症に及ぼす影響を検討した。FAERS解析においても有効性が示された薬剤に関しては、PC12細胞を用いて、オキサリプラチン曝

露による神経細胞分化抑制に対する有効性を評価した。

【結果】 LINCS 解析の結果、23種類の既存承認薬が抽出された。これらの薬剤に関して FAERS 解析を行ったところ、4種類の薬剤においてオキサリプラチン誘発末梢神経障害の発症を抑制する傾向が見られ、特に Drug X では有意な差が認められた。PC12細胞を用いた検討において、Drug X はオキサリプラチンによって誘発される神経細胞分化抑制を有意に軽減した。

【考察】 遺伝子発現データベースおよび大規模有害事象自発報告データベースを活用した研究により、既存承認薬のひとつがオキサリプラチン誘発末梢神経障害の予防薬候補になり得ることが示唆された。

2. シスプラチン誘発腎障害に対する新規予防薬の探索とその有効性の検証

前川 晃子, 吉田 愛美, 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剤学)

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、臨床で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なった。

【方法】 FAERS (大規模副作用症例報告データベース) 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。HK2細胞 (ヒト近位尿細管細胞) を用いて、シスプラチン誘発細胞障害に対する予防薬候補の影響を検討した。さらに、C57BL6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、各種腎機能パラメーター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

候補薬の腎障害抑制効果を検証した。

【結果】 FAERS 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、フェノフィブラートが抽出された。HK2細胞を用いた検討において、フェノフィブラート併用によりシスプラチンによる細胞生存率の低下が有意に改善された。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シスプラチンを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 解析により抽出した既存医薬品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。

3. シスプラチン誘発性腎障害を予防する既存薬物の同定

濱野 裕章, 合田 光寛 (徳島大学病院薬剤部)

濱野 裕章, 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)

池田 康将, 堀ノ内裕也 (同 薬理学分野)

福島 圭稜, 藤野 裕道 (同 生命薬理学)

岸 誠司 (川崎医科大学附属病院総合診療科)

武智 研志, 中馬 真幸 (徳島大学病院臨床試験管理センター)

宮本 理人, 土屋浩一郎 (徳島大学大学院医歯薬学研究部医薬品機能生化学)

玉置 俊晃 (阿南医療センター)

【背景】 古典的抗がん薬であるシスプラチン (CDDP) による腎障害はよく知られた副作用であるが、未だ有効な予防薬がないのが現状である。本研究では、CDDP 誘発性腎障害に対して予防効果がある既存薬物を医療データベースで探索し、同定した候補薬の効果について、基礎研究と臨床研究によって検証・確認したので報告する。

【方法】 米国 FDA が提供している有害事象自発報告データベース (FAERS) を用いて、CDDP 誘発性腎障害を抑制する候補薬物を探索した。同定した候補薬物について、腎尿細管細胞ならびにマウスを用いた CDDP 腎障害モデルでその効果を解析した。加えて、徳島大学病院のがん患者における後ろ向き研究を行い、CDDP 投与前上記の候補薬の使用群・非使用群に分けて CDDP 投与後の腎機能について比較した。

【結果】FAERS 解析から、ジフェンヒドラミン (DPH) を CDDP 誘発性腎障害予防候補薬として同定した。CDDP による腎尿細管細胞死や CDDP 腎障害マウスモデルにおける腎障害の増悪は DPH により抑制された。腫瘍皮下埋込マウスを用いた検討では、DPH は CDDP の抗腫瘍効果に影響を与えずに腎障害を抑制した。加えて、CDDP 投与前に DPH を使用した患者では、CDDP 投与後の腎機能悪化が有意に抑制されていた。

【結論】DPH はシスプラチン腎障害に対する新規予防薬となることが示唆された。

4. 慢性腎臓病における腎臓の小胞体ストレスとビタミン A 代謝の関係

足立雄一郎, 増田 真志, 大西 康太, 大南 博和, 奥村 仙示, 竹谷 豊 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野)
内田 貴之, 二川 健 (同 生体栄養学分野)

慢性腎臓病 (CKD) は日本人の1300万人以上が罹患し、心血管疾患などの合併症リスクや死亡率を上昇させる。その CKD では血中の活性型ビタミン A (ATRA) 濃度が上昇するが、過剰な ATRA は CKD 病態を悪化させる可能性が示唆されている。近年、CKD の発症・進展に、細胞内外の様々なストレスにより誘導される小胞体 (ER) ストレス応答 (unfolded protein response, UPR) の関与が報告されているが、CKD で生じるビタミン A 代謝異常と ER ストレスの関係性は明らかでない。本研究では、CKD における腎臓のビタミン A 代謝に及ぼす ER ストレスの影響を検討した。

はじめに、C57BL/6J マウスにアデニン食 (0.2%) を与えて作成した CKD モデルマウスと、ER ストレス誘導剤 Thapsigargin (10mg/kg BW) を腹腔内投与して作成した ER ストレス負荷マウスの腎臓の mRNA 発現量を検討した。結果、両モデルにおいてレチノイン酸受容体 (RAR) を活性化させる cellular retinoic acid binding protein 2 (CRABP2) 発現が上昇した。次に、マウスにアデニン食 (0.2%) 及び ER ストレス抑制剤 4-PBA 摂取 0, 1, 2, 4, 6 週後にそれぞれ解剖し腎臓の mRNA 及びタンパク質発現量を検討したところ、ER ストレスと共に上昇した CRABP2 発現量は 4-PBA によって低下した。また、ルシフェラーゼアッセイにより ER ストレスは CRABP2 遺伝子の転写活性を増加させることを確

認した。さらに、ER ストレス下における ATRA 処理は細胞死を増強させた。以上より、腎機能低下に伴う ER ストレスは腎臓のビタミン A 代謝を変動させ、RAR の過剰な活性化を惹起することで CKD を進展させる可能性が示唆された。

5. 代謝産物の網羅的解析から紐解く、*Campylobacter jejuni* の生存戦略

下畑 隆明, 木戸 純子, 鳴滝 涼香, 福島 志帆, 上番増 喬, 馬渡 一論, 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

Campylobacter jejuni は日本や先進国を中心に流行している食中毒の起因菌であり、ヒトに感染すると、下痢や発熱といった急性胃腸炎を呈することが知られている。*C. jejuni* は解糖系の遺伝子変異により、グルコースを利用したエネルギー代謝を行うことができないため、アミノ酸を炭素源としたユニークなエネルギー代謝を行っていることが知られている。*C. jejuni* は、宿主腸管上皮細胞へ、定着・侵入することで胃腸炎を誘導することが報告されているが、細胞へ侵入した後の菌は、宿主細胞からエネルギー源を獲得する機構については明らかとなっていない。本研究では *C. jejuni* 感染上皮細胞内での生存機構を明らかにするため、感染上皮細胞の代謝変化を網羅的に解析し、菌は宿主細胞内へ侵入した後、どのような栄養環境で生存しているのか調べることにした。

C. jejuni 感染細胞のメタボローム解析を行った結果、感染細胞では ATP の産生が低下し、解糖系や TCA サイクル関連産物が蓄積していることが明らかとなった。また一方で、感染細胞内には *C. jejuni* の生存に重要となる、アミノ酸が高値に維持されていることも明らかとなった。実際に細胞外に添加するアミノ酸量に応じて、宿主細胞内での菌の生存率が高くなったことから、*C. jejuni* は生存のために宿主細胞のアミノ酸取り込みを変化させていることが示唆された。

6. オートファジーを介した *Campylobacter jejuni* 侵入機構への Rac GTPase の関与

福島 志帆, 下畑 隆明, 木戸 純子, 上番増 喬, 馬渡 一論, 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

Campylobacter jejuni (Cj) は日本で頻発する食中毒の主要な原因菌であり、宿主腸管上皮細胞への侵入によって腸炎が誘導されることが明らかとなっている。しかし本菌の宿主上皮細胞への侵入機構は不明な点が多く残されており、侵入の起点となる宿主シグナル因子は明らかにされていない。我々はこれまで、宿主細胞内ではCj感染によりオートファジーが誘導され、このシグナル活性によって菌の細胞侵入が促進されていることを見出してきた。これまで他の細菌感染においても、菌の細胞侵入機構へのオートファジーの関与は報告が無いため、本研究ではCjの細胞侵入機構に対するオートファジーの関与を明確にするため、菌の細胞侵入に関する宿主シグナルとオートファジーの相互作用の解析を試みることにした。

Cj上皮細胞への侵入起点として、アクチン重合に関連する small GTPase が重要な働きを示すことが明らかとなっている。small GTPaseの変異体発現ベクターを上皮細胞にトランスフェクションし、オートファジーを介した菌の侵入との相互作用を調べた結果、Racがオートファジーの誘導を介した菌の侵入に関与することが明らかとなった。

この結果からCj感染時、オートファジーはRacに作用し、侵入の誘導を惹起している可能性が示され、オートファジーが菌の侵入性を決定づける主要な因子として働くことが示唆された。

7. 迅速質量分析装置を用いた質量分析情報を細胞診に応用するための基礎的研究

森本 友樹, 小川 博久, 尾矢 剛志, 常山 幸一 (徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学分野)
森本 友樹 (吉野川医療センター臨床検査科)

【目的】近年、質量分析を用いた検査法が普及しつつあり、病理検査でも、探針エレクトロスプレーイオン化法 (Probe Electrospray Ionization, PESI) による迅速質量分析の有用性を示した論文が発表されているが、細胞レベルでPESIを用いた質量分析を行った報告は未だにない。今回、我々は培養細胞を用いてPESIによる質量分析 (以下PESI-MS) を行ったのでその結果を報告する。

【方法】肺扁平上皮癌5種類、肺腺癌5種類、肺小細胞癌5種類、悪性中皮腫4種類、気道上皮細胞1種類、中皮細胞1種類の培養細胞株を入手し、継代培養で細胞数を増やし、トリプシン処理で回収したものを解析サンプルとした。サンプルの沈渣をDPiMS-2020 (鳥津製作所) で迅速質量分析を行い、検出されたマススペクトルで各細胞の組織型を判別できるかどうかを試みた。

【結果】各培養細胞から、 m/z 0~2000の範囲でマススペクトルが検出された。また、得られたマススペクトルに対して、主成分解析の一種であるPLS-DA解析を行い、正常細胞と癌細胞、各組織型同士という形で比較したところ、どの種類の細胞の組み合わせでも同一組織型の細胞は近接する傾向が見られ、グループ化が可能である可能性が示された。

【考察】今回の結果から、PESI-MSによる解析で、良悪性の鑑別のみならず、組織型の鑑別もできる可能性が示唆された。今後は他の検出方法との併用で物質の同定をすすめながら、液状細胞診の保存検体など、臨床サンプルを用いた検討をさらに進めていく。

【考察】今回の結果から、PESI-MSによる解析で、良悪性の鑑別のみならず、組織型の鑑別もできる可能性が示唆された。今後は他の検出方法との併用で物質の同定をすすめながら、液状細胞診の保存検体など、臨床サンプルを用いた検討をさらに進めていく。

8. 炎症性腸疾患における味覚受容体T1R3の役割の解析

近藤 翼 (徳島大学大学院栄養生命科学教育部予防環境栄養学分野)
荒尾 菜月 (徳島大学医学部医科栄養学科予防環境栄養学分野)
上番増 喬, 下畑 隆明, 馬渡 一論, 高橋 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部予防環境栄養学分野)

ヒトは食物の味を舌の味蕾に存在する味細胞に発現する味覚受容体で感知、認識する。味覚受容体は、Gタンパク質共役型受容体T1Rファミリーによるヘテロ二量体で構成され、T1Rファミリーの一つであるT1R3は、口腔外組織にも発現していることが明らかとなっている。最近では、炎症性腸疾患において味覚受容体共役Gタンパク質 α -gustducin が炎症調節に関与することが報告された。

しかし、炎症性腸疾患における味覚受容体T1R3の関与は不明である。本研究では、炎症性腸疾患におけるT1R3の役割の解析を目的とした。

T1R3遺伝子欠損 (KO) マウスとWTマウスを2, 3匹ずつ同じケージで飼育し、1日あたりデキストラン硫酸Na (DSS) 120mg/150 μ Lを4日間ゾンデ投与した。投与後、大腸および肝臓を採取し、RT-PCRで炎症性サイトカインの発現の解析を行った。DSS投与試験中の

マウスの体重減少率、試験後の脾臓および肝臓重量、大腸寸法に有意差は見られなかったが、肝臓における炎症性サイトカインの発現は T1R3 KO マウスで有意に減少し、大腸における炎症性および抗炎症性サイトカイン双方の発現は T1R3 KO マウスで有意に減少した。これらの結果、T1R3 が炎症性腸疾患において細胞の炎症性サイトカイン分泌の調節に寄与する可能性が見出された。現在、T1R3 が関与するこれらの調節を担う細胞の探索を行っている。

9. 血管平滑筋細胞石灰化シグナルにおける Rho キナーゼ - サイクロフィリン A 経路の関与

津田 達也, 橋本 一郎 (徳島大学形成外科)

津田 達也, 堀ノ内裕也, 池田 康将, 石澤 有紀
(徳島大学医歯薬学研究部薬理学分野)

合田 光寛, 座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学病院薬剤部)

座間味義人, 石澤 啓介 (徳島大学医歯薬学研究部臨床薬理学分野)

石澤 有紀 (徳島大学 AWA サポートセンター)

動脈石灰化は粥状動脈硬化症、糖尿病、腎不全患者などにおいて著明に認められ、心血管イベントのリスクファクターの一つである。Cyclophilin A (CypA) は酸化ストレスによる Extracellular-signal regulated protein kinase (ERK) 1/2 のリン酸化を仲介する鍵分子であることが近年報告され、心血管疾患への関与が示唆されている。さらに、CypA 経路の上流として知られている rho-associated protein kinase (ROCK) は血管石灰化への関与が示唆されているが、その詳細なメカニズムは明らかとなっていない。そこで我々は、無機リン刺激による血管平滑筋細胞の石灰化シグナルにおける ROCK-CypA 経路の関与を検討した。実験には培養ラット大動脈平滑筋細胞 (RASMC) を用いた。ERK1/2 のリン酸化および骨芽細胞マーカーである Runx2 の発現、rho-kinase の活性化は Western blotting 法にて検討した。細胞石灰化の評価としてカルシウムの沈着、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性を測定した。CypA の細胞外分泌は ELISA 法を用いて検討した。RASMC において無機リン刺激後 10 分をピークに、濃度依存的に ERK1/2 のリン酸化が上昇した。さらに無機リン刺激は、ROCK の活性化を上昇させ、細胞外への CypA 分泌を増加させた。ROCK 阻害

剤である Y-27632 (10 μ M) や CypA 阻害剤 239836 (10 nM) の前処置は無機リン刺激による ERK1/2 のリン酸化および Runx2 の発現を抑制した。さらに Y-27632 および CypA 阻害剤を無機リンと共に長期間同時刺激すると ALP 活性の上昇、Ca 沈着が抑制された。以上の結果より、血管平滑筋細胞において無機リン刺激による血管石灰化シグナルには ROCK-CypA 経路が関与する可能性が示唆された。

10. LED 光による新たな癌制御法の開発

良元 俊昭, 武原悠花子, 柏原 秀也, 高須 千絵,
西 正暁, 徳永 卓哉, 宮谷 知彦, 吉川 幸造,
森根 裕二, 島田 光生 (徳島大学消化器・移植外科)

【はじめに】

特定の波長の、特に青色の発光ダイオード (LED) 光が複数の癌種において腫瘍制御効果を持つことが報告されてきているが、その作用機序については一定の見解が得られていない。我々はこれまで、青色 LED 光が光受容体 opsin3 (Opn3) を介し大腸癌細胞増殖抑制効果を示すことを報告してきた。今回、青色 LED 光の臨床応用にむけた、*in vivo* 実験を含めた研究結果について報告する。

【方法】

① ヒト大腸癌細胞 (HCT-116, HT-29) に青色 LED (465 nm · 30mW/cm²) 30min 照射し、生細胞数を評価 (cell counting kit8)。LC-3, Beclin-1 mRNA · タンパク発現およびオートファゴソーム蛍光免疫染色でオートファジー誘導について評価。

② Opn3 siRNA · NF023 (Gi/o G タンパク阻害薬) で Opn3 を阻害し腫瘍増殖、オートファジーを評価。

③ ノドマウス同所性モデルを作成し、青色 LED 光を 10min/day または 30min/week 照射し抗腫瘍効果について検討。

【結果】

① 青色 LED 光照射群は対照群と比して生細胞が減少 ($p < 0.05$)、LC-3, Beclin-1 の発現が上昇し ($p < 0.05$)、オートファゴソームが検出された。

② Opn3 阻害により、青色 LED 光照射による生細胞数減少が抑制され ($p < 0.05$)、LC-3, Beclin-1 の上昇が抑制された。

③ 青色 LED 光照射により細胞膜での Opn3 発現が上昇し、照射 2 週間後の腫瘍サイズは対照群に比して有意に

縮小していた。照射群では腫瘍内の繊維組織量が減少し線維芽細胞の TGF- β 発現が減弱していた。

【まとめ】

青色 LED 光は大腸癌細胞に対し Opn3 を介した増殖抑制効果を持ち, *in vivo* でも抗腫瘍効果が確認された。また腫瘍微小環境に対する効果も持つことが示唆された。

11. NASH 線維化肝における pathogen lipids の同定

市村真祐子, 松本 穰, 尾矢 剛志, 小川 博久, 常山 幸一 (徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学分野)
平 修 (福島大学農学群食農学類)

イメージング質量分析 (IMS) は組織中の物質の多寡を位置情報とともに示すことができる。凍結肝を用いた IMS は従来の病理標本作成過程で流れ出ていたため困難であった脂質の解析を可能にした。本研究では IMS によって非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の線維化に関与する pathogen lipids を同定した。試料として NASH 線維化誘導飼料 (iHFC) をマウスに摂取させて誘導した stage 2 の線維化肝を用いた。線維化肝では IMS では島状に質量電荷比 (m/z) 772.5 の物質の蓄積がみられ, その一方で正常肝ではその分布は肝臓全体に広がっていた。線維化肝における m/z 772.5 の局在は連続切片の HE 染色標本でみられた炎症巣, 特に集簇したマクロファージと一致していた。MSMS 解析により m/z 772.5 の分子は head group はコリンもしくはエタノールアミンで, PC (P-18:1(11Z)/18:0) あるいは PE(18:0/20:2 (11Z, 14Z)) である可能性が示唆された。一部のリン脂質は肝再生の促進に関与することが報告されており, 局在をもったこれら pathogen lipids は NASH 線維化肝でも何らかの生理活性を発現していると考えられる。以上より, NASH 肝においてマクロファージの集簇と特異的なリン脂質が関連し合い, 肝線維化病態に寄与している可能性が IMS によって示された。

12. フードメタボロミクスを用いた肉・魚介類摂取を評価するための新規栄養検査の開発

奥村 仙示, 多々納 浩, 大西 康太, 大南 博和, 増田 真志, 竹谷 豊 (徳島大学大学院医科栄養学科臨床食管理学分野)

多々納 浩 (島根県立大学看護栄養学科)

平山 明由, 曾我 朋義, 富田 勝 (慶應大学先端生命科学)

【背景】従来の食事調査は, 対象者からの聞き取りが必要なため客観性に欠ける。また, 簡易な栄養指導は何を食べたか聞かず, 血液生化学検査の結果から行うことが多いが, 何を食べたか評価し栄養指導することが望ましい。そこで, 代謝物を用い「1滴の血漿や尿から何を食べたかわかる栄養検査」を開発する取り組みについて報告する。

【方法】健康男性 8 名において, 典型的な日本食を 17 種類と飲料を 4 種類評価した。その中から, 主菜である, 肉類 (牛, 豚, 鶏) や魚介類 (さば, 鮭, いか, たこ, えび) を各々 100g と水 150ml を朝食として摂取し, 食前および食後の血漿 (2h) および尿 (2, 4h) に注目し, バイオマーカーの検討を行った。測定試料は測定まで, -80°C で保存した。血漿, 尿, および各食品の測定は, CE-TOFMS を用いた。

【結果】試験食の摂取前後の比較において, 代謝物プロファイルに違いがみられた。また, 肉類と魚介類の比較では, 血漿および尿で, 代謝物プロファイルに違いがみられた。Trimethylamine N-oxide (TMAO) は, 魚介類摂取後に 2h の血漿および, 2, 4h の尿で肉類に比し有意に上昇した。

【結語】TMAO は魚介類摂取の短期のバイオマーカーの可能性が示された。今後, 1滴の血漿や尿から何を食べたかわかる栄養検査へと発展させるため, 疫学調査との結果を合わせて検討が必要である。

13. 飽和脂肪酸の過剰摂取は関節リウマチを増悪させ骨格筋量の減少を引き起こす

瀬部 真由, 堤 理恵, 瀬野浦聖佳, 黒田 雅士, 中屋 豊, 阪上 浩 (徳島大学大学院代謝栄養学分野)

岸 潤 (徳島市民病院リウマチ・膠原病内科)

木下 成三 (医療法人喜久寿会木下病院)

堤 保夫 (広島大学大学院麻酔蘇生学分野)

西岡 安彦 (徳島大学大学院呼吸器・膠原病内科学分野)

阪上 浩 (徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター)

【目的】我々はこれまでに、関節リウマチ（RA）患者の約40%がサルコペニアに該当し、高頻度に筋肉の減少が認められることを報告してきたが、これに対する有効な食事介入法は確立されていない。本研究ではRA患者における疾患性サルコペニアと栄養摂取との関係を明らかにすることを目的とした。【方法・結果】徳島大学病院または木下病院に外来通院中の女性RA患者53名（54.7±9.6歳）を対象に体組成測定と食事摂取頻度調査を継続的に実施したところ、飽和脂肪酸の摂取が多い患者は1年後に骨格筋量が5%以上減少するリスクが1.4倍であった。また、高脂肪飼料（脂肪分60%カロリー比）を給餌した関節炎モデルマウス（SKG/Jclマウス）では、通常食群と比較してRAの早期発症、関節炎の増悪、インスリン抵抗性の発症とともに、筋萎縮関連遺伝子 Atrogin-1, MuRF-1の発現が誘導され、骨格筋量の減少が認められた。さらに、高脂肪飼料給餌によりSKG/Jclマウスの脾臓T細胞でIL-17産生が有意に増加し、Th17細胞の分化誘導が認められた。【考察】飽和脂肪酸の摂取は、関節炎の増悪および骨格筋量の減少をもたらす、RA病態を増悪させることが明らかとなった。RA患者では過剰な飽和脂肪酸の摂取を避け、脂質の質を考慮することが骨格筋量の減少抑制に有効である可能性がある。

14. スマートホンによる歩容解析のための基礎データ

谷上 信（きたじま田岡病院整形外科）

篠塚 伊織, 渡越 生将, 増田 圭亮, 秋野 琢斗, 勇 ヒトミ, 元木 敬介, 長澤 裕樹（同 リハビリテーション）

背景：運動器や神経疾患でみられる歩容異常を定量的に把握する事は治療に有益であると共に、患者に還元する事により治療に対する意欲の向上に繋がると思われる。現在のモーションキャプチャーシステムは高額で、測定場所も限られる。一方、スマートホン（以下スマホ）は広く普及し、センサーが組み込まれ、安価な測定機器としての可能性がある。しかしドリフト等のノイズもあるため、その有用性を検討した。

方法：スマホを角度計に固定し、2°、30°、40°で振幅させ、センサーの値（角速度やスマホの傾き）から振幅角度を算出し、誤差や偏差を求めた。iPhoneでは既存のアプリケーション（以下アプリ）を用い、androidは

グーグル製無料ツールを用いてアプリを作成し、測定した。

結果：1) XYZ軸間の平均値の差は0.38°（振幅30°測定時）であった。2) OS間や測定方法間の差は2.0°以内（30°）であった。3) バラツキ（CV）は振幅2°で最大であったが、10%未満であった。

考察：スマホによる測定は臨床に使用するには問題ないレベルと考えられた。今後はまず健康人でのバラツキを把握し、病態の正確な評価に繋げたい。また既存のアプリには複数のセンサーを同時に測定記録できるものはなく、アプリ開発を進めて、歩容評価を正確に行えるようにしたい。

尚、本発表は第13回国際リハビリテーション医学会世界会議にて報告した。

15. 食道胃接合部癌に対する術前CTリンパ管造影の有用性の検討

吉田 卓弘, 西野 豪志, 井上 聖也, 宮本 直輝, 竹原 恵美, 溝渕 海, 丹黒 章（徳島大学大学院胸部・内分泌・腫瘍外科学分野）

【はじめに】食道胃接合部癌（EGJC）は近年増加傾向にあり、その解剖学的特徴から根治性と低侵襲の両立した至適リンパ節郭清範囲の決定が必要とされている。教室ではこれまでに表在型食道癌に術前CT lymphography（CTLG）によるセンチネルリンパ節（SLN）の同定とリンパルート診断を行ってきた。

【目的】EGJCに対する郭清範囲決定における術前CTLGの有用性について食道浸潤長3cm以上（H群）と未満（L群）に分けて検討する。

【対象と方法】2006年より当科にてEGJC（西分類）と診断され術前CTLGを受けた患者25例。CTLGは、内視鏡下に腫瘍周囲に水溶性造影剤を注入し、腫瘍からのリンパルートとSLN、さらにそれ以遠のリンパルートを描出できる。CTLGより得られたリンパルートとSLN部位診断、郭清リンパ節の組織学的所見を評価項目とした。

【結果】H群は9例、うち8例に食道亜全摘術（E）が施行され、L群は16例、うちEが3例であった。原発巣から口側へ向かう上行性ルートの同定率は、H群は88.9%（8例/9例）、L群は43.8%（7例/16例）。H群とL群に2例ずつ噴門部周囲リンパ節に転移が認められ、郭清リンパ節転移個数は平均1.25（1-2）個であった。

【考察】今回の検討では88%が病理組織学的にも表在癌であった。L群に食道壁内を走行して中縦隔リンパ節に流入するリンパルートが18.8%（3例/16例）の症例に同定されている。食道浸潤長3cm未満のEGJCにおいても中下縦隔へのリンパルートは豊富であることから、リンパ流を考慮した個別治療の必要性が考えられる。

16. 入院患者および家族の事前要望について

八木 恵子, 湯浅 哲也, 乾 亜美, 佐藤 浩充,
曾我 哲朗, 手束 典子, 手束 昭胤 (医療法人有誠
会手束病院)

昨今アドバンス・ケア・プランニング (ACP) が強調されている。今回、病院独自に「事前要望書」を作成し、考察を加えたので報告する。

【対象と方法】2017年6月～2019年7月までの新規入院患者やその家族に、人生の最終段階になったときに行う医療行為として①心臓マッサージ、②気管内挿管および人工呼吸器の装着、③昇圧剤の使用、の3点に対する要望を「事前要望書」に署名の上、提出依頼した。

【結果】入院時すでに人工呼吸管理を受けていた4例を除く832例中632例から回答を得た (回収率76.0%)。重複例は初回入院時の回答を採用し、計543例を対象とした。男性215例、女性328例、年齢分布は26歳から103歳、平均82.3歳。入院時診断は肺炎等の急性呼吸器疾患 (22.2%)、大腿骨骨折等 (19.4%)、脳血管障害 (13.5%)、悪性腫瘍 (11.5%) が6割以上を占めた。希望した医療行為として①②③すべて72例 (13.3%)、①のみ66例 (12.2%) ③のみ15例 (2.8%) ①と③44例 (8.1%) すべて希望せず345例 (63.5%) だった。患者自身が判断できたのは87例 (16.0%) だった。

【考察】患者や家族の3割以上がなんらかの延命治療を希望した。ACPはあくまで患者の自己決定権を優先するものであり、ACPの実践が延命治療の差し控えを導くものであってはならないと考える。

17. 男性の育児休暇取得状況と今後の病院体制について 今富 裕之 (理学療法士), 元木 由美 (医師) (医療 法人平成博愛会博愛記念病院)

【はじめに】

男性職員の育児取得率を算出し、意識調査を実施して今後の病院体制の参考にする。

【方法】

2018年から育児を取得した男性職員数を、年内に配偶者が出産した数で除して、2年間の育児取得率を算出した。唯一育児を取得していたリハビリテーション科 (以下：リハ科) に在籍した男性療法士55名 (平均年齢31±7.3歳) を対象にアンケートと自由記述を用いて意識調査を実施した。

【結果】

育児取得率は2017年以前：0%、2018年：40% (内：リハ科職員100%)、2019年：11% (内：リハ科職員33%) であった。

アンケート回収率は85%であり、結果は①育児を取りたい：58.3%、②育児をとることに抵抗がない：52.8%、③職場の雰囲気は育児を取りやすい：33%であった。自由記述からは、「実例がある」や「実例がまだ少ない」という回答があった。子育てをする上で配慮して欲しい項目に関しては、勤務時間や学会活動などであり、業務量や配属部署に関する希望は少なかった。

【考察】

2018年の厚生労働省のデータでは男性の育児取得率は6.16%とかなり低い。リハ科での取得要因は、初めて育児取得者が出たことで、育児取得に対するイメージが湧いたことや制度の理解が深まったことなどが挙げられる。今後の病院体制の課題としては、勤務時間や時間外勤務、学会活動などに配慮する必要があることがわかった。

18. 超高齢者のエンドオブライフを支えるには

本田 壮一 (美波病院)

本田 壮一, 近藤 彰, 田蒔 正治 (徳島県臨床内科医会)

近藤 彰 (近藤内科病院)

田蒔 正治 (たまき青空病院)

【目的】令和を迎え、超高齢者を看取る機会が増えている。「治す医療」から「治し支える医療」へのパラダイム・シフトが起こっており (大島伸一)、その問題点を提起する。【方法】2症例を提示し、徳島県臨床内科医会 (徳臨内) の活動を紹介する。【結果】<症例1>95歳男性。(x-6)年、腹部大動脈瘤の人工血管置換術。(x-2)年、腸閉塞となり入・退院を繰り返した。(x-1)年、

悪性リンパ腫による小腸腹壁瘻の手術や総胆管結石の ERCP を用いた碎石術を受けた。x 年 5 月、当院へ入院。腹部 CT で多発性肝腫瘍を認めた。告知し、7 月に永眠した。＜症例 2＞女性の百寿者。(y-8) 年に転倒し、左肩の打撲で他院の整形外科に入院。退院後、ショートステイと自宅への訪問診療を開始した。肺炎、非結核性抗酸菌症で入院歴がある。左頬部の皮膚腫瘍（生検では癌細胞は陰性）が増大したが、約 3 年で消滅した。y 年 1 月、7・8 月に肺炎で入院。嚥下障害を伴い、家族は延命治療を希望せず、永眠した。＜活動＞徳臨内では、「私のリビングウィル」の小冊子を作成し、日本臨床内科医会全体の運動へ展開している。【考察】超高齢者は病歴が長く多病で、がん・非がんとも専門科との連携が必要となる。病状説明時に、患者家族のリビングウィルも確認している。【結論】「治し支える医療」では患者・家族への ACP は重要な診療活動であり、ACP が保険収載されるべきである。

19. 過疎地域自治体病院において救急医療を支えるハード (ICT) とソフト (マインド)

－「医師の働き方改革」と「救急医療体制維持」の両立を目指して－

影治 照喜 (徳島県立海部病院脳神経外科)

岡 博文 (徳島大学病院地域脳神経外科診療部)

河南 真吾, 川人 圭佑 (徳島大学総合診療医学分野)

江川 創, 花田 健太 (海部病院内科・総合診療科)

林 二三男, 浦岡 秀行 (同 整形外科)

【目的】「医師の働き方改革」と「救急医療体制維持」の両立は医療資源の乏しい過疎地医療機関では極めて難しい。当院での取り組みを報告する。

【方法】救急医療を支えるハード (ICT) として 2013 年に「海部病院遠隔診療支援システム (k-support)」を導入した。これはスマートフォン上で医療画像を全員に一斉送信し、各登録者間でツイートを行い診断や治療方針をリアルタイムに決定する。ソフト (マインド) は「医師の助け合いの精神」である。休日夜間は当直医が主治医に代わり患者管理を行う。患者診察・指示、患者および家族への説明、死亡した場合の診断書作成、患者の病院からの見送りを主治医の代わりに行う。

【結果】K-support は導入後 784 例使用し、97% で休日夜間であった。医師同士のツイート件数は 1 症例あたり

平均 3.6 回で、2 回以上の複数回ツイート 83% であった。K-support を使用により 86% は当直医師が単独で診療し、当該診療科医師の「オンコール出勤」が回避できた。年間平均の海部病院救急搬送件数は、システム導入前は 850.0 件で、導入後は 978.5 件と約 1.2 倍増加した ($p < 0.05$)。また海部病院搬送率は、システム導入前が 61.8% であったのが、導入後は 68.0% と約 6.2% 増加した ($p < 0.05$)。

【結論】医師の負担を軽減しながら質の高い救急医療の継続のためには、ICT (ハード) と医師同士が助け合う精神 (ソフト) は車の両輪であり、これらが十分に機能することで、過疎地域医療機関でも質の高い救急医療の継続が可能になる。

20. von Recklinghausen 病に合併した腫瘍破裂による腹腔内出血を来した小腸多発 GIST の 1 例

中尾 寿宏, 居村 暁, 川上 行奎 (徳島大学病院地域外科診療部)

住友 正幸, 吉田 金広 (徳島県立三好病院外科)

島田 光生 (徳島大学消化器・移植外科)

症例は 62 歳。von Recklinghausen 病、肺気腫等で近医通院中。X 年 5 月の CT で腹腔内腫瘍を指摘されていた。X+2 年 7 月の CT で腫瘍の増大を認め、当院へ紹介となった。CT にて下腹部正中に 9 cm 大の巨大腫瘍を認めた。小腸壁、十二指腸壁にも微小結節影を認め、小腸 GIST が疑われた。巨大腫瘍に対して、手術を予定していたが、突然の腹痛を認め救急外来を受診した。CT にて腫瘍内部に高吸収域、腹水貯留を認め、腫瘍からの出血と診断し、緊急開腹手術を施行した。腹腔内に血性腹水の貯留を認め、巨大な小腸腫瘍の破裂を認めた。腫瘍内部は凝血塊、壊死組織の貯留を認めた。その他の小腸でも漿膜に微小結節を散見した。破裂した小腸のみを含めた小腸部分切除術を施行した。術後は特に問題なく経過し、術後 14 日目に退院となった。腫瘍の病理組織検査結果で、Vimentin 陽性、c-kit, DOG-1 が部分的に陽性、CK-AE1, Synaptophysin, S100, SMA 陰性を認め、GIST と診断された。腫瘍径 11 cm, 核分裂像 16/50 hpf, Ki-67 LI は 30% で Fletcher 分類は高リスクであった。近年、von Recklinghausen 病に合併する GIST の報告が散見されるようになってきた。von Recklinghausen 病に合併した腫瘍破裂による腹腔内出血を来した小腸多発 GIST

の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

21. 高ビタミンD血症による高Ca血症を来したホジキンリンパ腫の一例

村井 純平, 堀 太貴, 川田 知代, 住谷 龍平, 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 (徳島大学病院血液内科)
三木 浩和 (同 輸血・細胞治療部)
榊田 志保, 遠藤 逸朗 (同 内分泌・代謝内科)
福本 誠二 (徳島大学藤井節郎記念医科学センター)

症例は78歳男性。前立腺癌の手術歴あり。7月下旬より全身倦怠感、口渇、多飲、食思不振を自覚した。8月下旬の定期受診で腎機能低下 Cre 3.09 mg/dl, 高Ca血症 (補正Ca値12.2 mEq/L) を指摘され、精査目的に内分泌・代謝内科に紹介となった。意識JCS 0, 身長160.8 cm, 体重56.4kg (-1 kg/月), 血圧138/78mmHg, 脈拍76bpm/分, 体温36.0℃, 呼吸数14回/分。皮膚, 粘膜の乾燥を認めた。血液検査でCa 11.7 mg/dl, P 3.6 mg/dl, Intact PTH 6 pg/ml, PTHrP \leq 1.0 pmol/l, PSA 0.023 ng/ml 25(OH) VitD 27.4 ng/ml で1, 25(OH)₂ VitD 140 pg/mlと上昇しておりビタミンDの活性化による高Ca血症と考えられ、可溶性IL-2受容体抗体3972/mlと併せて悪性リンパ腫や結核、サルコイドーシスなどが鑑別に挙げられた。腹部超音波検査で後腹膜腔に多数の小リンパ節腫大を認め、脾臓に不均一な低エコー領域を認めた。腹部単純CTで骨破壊病変はなく、左頸部に15mm大のリンパ節腫大を認めた。骨髓検査では有意な所見なく、後腹膜腔より腹腔鏡下リンパ節生検を施行し、病理組織学的に多核を有するCD30陽性大型異型細胞がCD68陽性の組織球を背景にCD3, CD5, CD7陽性のリンパ球を周囲に伴う像が散見され、混合細胞型古典的ホジキンリンパ腫 (Ann Arbor 分類 Stage III_{SB}) と診断した。高Ca血症は悪性リンパ腫に伴うものと判断し、血液内科でA-AVd療法を開始したところ血清Ca濃度は正常化し、悪性リンパ腫と高Ca血症の関連性が示唆された。急性腎障害を認めた際には血清Ca濃度を測定し、高Ca血症を認めた場合は悪性腫瘍、悪性リンパ腫を鑑別に挙げて精査を行う必要があると考えられた。

22. 十二指腸憩室穿孔の一症例 術式の工夫 ～十二指腸内縫合～

牧 秀則, 湯浅 康弘, 福田 美月, 藤本 啓介, 竹内 大平, 常城 宇生, 松尾 祐太, 森 理, 江藤 祥平, 藤原 聡史, 富林 敦司, 浜田 陽子, 奥村 和正, 川中 妙子, 石倉 久嗣 (徳島赤十字病院外科)

【序言】

十二指腸憩室は消化管憩室としては大腸憩室に次ぎ、比較的高頻度に経験する病変であるが十二指腸憩室「穿孔」としての報告は極めて少なくその外科的治療法に関しては未だ議論の余地がある。今回、十二指腸憩室穿孔を来した患者に対し緊急手術を施行し救命し得た症例を経験したので術式の工夫、その他の文献的考察を含めて検討し報告する。

【症例】

94歳女性、上部消化管穿孔の疑いで当院へ紹介受診となった。腹部CTにて十二指腸周囲の後腹膜にfree airの存在を指摘され、来院時汎発性腹膜炎を示唆する腹部全体の疼痛と筋性防御を認めていた。

十分な説明同意の上で緊急手術の方針とし、開腹下に確認したところ十二指腸第二部 (下降脚) の背側に周囲炎症波及を伴う憩室穿孔を認めた。高齢と穿孔部位、術後縫合不全のリスクから、単純閉鎖や臍頭十二指腸切除術は困難と考え穿孔部と対側の十二指腸前壁を切開し腸管内腔側から直視下に憩室を反転し穿孔部を縫合閉鎖した。

術後経過は問題なく食事を再開、軽快退院された。術後followにて現在のところ明らかな異常所見は認めない。

【考察】

十二指腸憩室穿孔症例は報告自体が稀であるが、その多くが緊急的な外科処置を必要とするとされている。患者背景、緊急性、人員の問題等で最善の術式が選択されるべきであるが統一見解は得られておらず、この術式を十分な治療効果が得られる新たな一選択肢として考慮されうるものとする。

23. 当院での VI-RADS の使用経験について

宇山 直人, 坂本 優子, 近藤みほこ, 原田 雅史 (徳島大学病院放射線科)

大豆本 圭, 高橋 正幸, 金山 博臣 (同 泌尿器科)
上原 久典 (同 病理部)

【はじめに】膀胱癌は、膀胱壁筋層浸潤の有無により筋層非浸潤癌 (NMIBC) と筋層浸潤癌 (MIBC) に分けられる。膀胱癌治療では、両者の判別が重要である。近年、筋層浸潤有無の判断の標準化を目的に、VI-RADS (Vesical imaging-reporting and data system) が提唱された。T2強調画像, 拡散強調画像, dynamic 造影によるマルチパラメトリック MRI を撮像し、これらの所見から筋層浸潤の有無を5段階で判別し、高値ほど筋層浸潤の可能性が高い。当院でも2019年5月から運用を始め、使用経験について検討した。

【方法】2019年5月から2019年10月までに膀胱癌術前にMRIが撮像され、病理学的に筋層浸潤の有無を判断した7症例について検討した。

【結果】男性5例, 女性2例, 平均年齢74.7歳で、VI-RADSスコア4もしくは5をつけた6症例は全例筋層浸潤癌であり、VI-RADSスコア2の1症例は、非筋層浸潤癌であり、筋層浸潤の有無を正確に評価できた。

【考察】VI-RADSは近年提唱された新しい基準であり、スコアリングのフローチャートも万全ではなく、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) 前後に行うのか定まっていないなど、改訂すべき内容が多い。しかし、不必要な複数回のTURBTや膀胱全摘を避けるためにも筋層浸潤の評価に有益な手法となる可能性がある。

24. 乳腺悪性リンパ腫の7例の FDG-PET/CT 所見

近藤みほこ (徳島大学病院放射線科)

乳腺原発悪性リンパ腫 (Primary Breast Lymphoma, 以下 PBL) は稀な疾患であり、乳腺悪性腫瘍の0.04~0.53%, 節外性リンパ腫の1.6%と報告され、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の頻度が最も高く約半数を占めるとされる。

乳癌と比較して急激に増大する傾向があるが、特徴的な所見に乏しく、術前診断は容易でないとされる。また、乳腺悪性リンパ腫の FDG-PET/CT 所見のまとまった報告も少ない。今回、当院で経験した乳腺悪性リンパ腫の

7例の FDG-PET/CT 所見について報告する。

25. 前立腺生検による Significant cancer 検出率と前立腺周囲脂肪体積の関連性の検討

安里 裕吾, 大豆本 圭, 矢野 哲弘, 佐々木雄太郎, 尾崎 啓介, 上野 恵輝, 津田 恵, 楠原 義人, 森 英恭, 布川 朋也, 山本 恭代, 山口 邦久, 高橋 正幸, 金山 博臣 (徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科学分野)

宇山 直人, 近藤みほこ (同 放射線医学分野)

上原 久典 (徳島大学病院病理部)

【背景】

前立腺生検前 MRI による評価は Significant Cancer 検出において有用であり、当院では3T 造影 mpMRI を用いた PI-RADS v2による評価と前立腺生検に取り組んでいる。また前立腺癌と周囲脂肪細胞との相互作用は癌進展に関与することが報告されている。

今回、当院で撮像したMRIによる前立腺周囲脂肪体積と Significant Cancer 検出率に関して検討した。

【対象と方法】

2016年10月から2018年12月までに mpMRI で PI-RADS v2で評価し、初回前立腺生検された88例を対象とした。解析可能であった86症例を使用し、直近のMRI画像よりデータを作成した。3D画像解析システム「SYNAPSE VINCENT」を用いて前立腺周囲の脂肪体積を測定し、統計解析ソフト SPSS により患者背景因子 (年齢, 生検方法, PSA, 前立腺体積, PSA density, PI-RADS v2による評価, 直腸診, エコー検査, 前立腺周囲脂肪体積, 前立腺体積で補正後の前立腺周囲脂肪体積) について解析した。

【結果】

単変量解析の結果, Significant Cancer 検出率に関連する因子は、前立腺体積, PSA density, PI-RADS v2による評価, 直腸診, エコー検査, 前立腺体積で補正後の前立腺周囲脂肪体積で有意差を認めた。ロジスティック回帰分析による多変量解析では PI-RADS v2による評価 (OR 3.587 95%CI 1.188-10.830), エコー検査 (OR 2.401 95%CI 1.034-5.577), 前立腺体積で補正後の前立腺周囲脂肪体積 (OR 2.478 95%CI 1.164-5.275) が独立した Significant Cancer 予測因子だった。

【結論】

前立腺当たりの脂肪体積が大きい症例ほど Significant cancer 検出率が高くなることが示唆された。

26. 膵切除周術期における人工膵臓を用いた血糖管理の有用性

吉川 雅登, 池本 哲也, 良元 俊昭, 山田眞一郎, 齋藤 裕, 荒川 悠佑, 居村 暁, 森根 裕二, 島田 光生 (徳島大学消化器・移植外科)

【背景】

膵切除による体内インスリン量の低下と手術侵襲によるインスリン需要量の上昇は膵切除後の血糖管理を困難とする。周術期高血糖状態は術後急性期における合併症のリスクファクターである一方で、厳格な血糖管理による低血糖が問題となる。今回、低血糖のない安定した血糖コントロールを達成するため、人工膵臓を用いて膵切除周術期血糖管理を行い、術後短期成績について検討した。

【対象・方法】

2018年8月-2019年1月に当科で膵切除術を施行した26例に対して術中および術後集学治療病棟(術後1日目まで)において、closed loop式ベッドサイド型人工膵臓 (STG-55, 日機装)にて周術期血糖管理を行い(人工膵臓群: n=26), 2015年4月-2017年3月の人工膵臓非使用の膵切除症例26例(非人工膵臓群: n=26)と術後短期成績につき比較検討した。

【結果】

術式は非人工膵臓群, 人工膵臓群でそれぞれSSPPD10/10例, DP13/14例, TP3/2例であった。人工膵臓群の血糖の平均は 152.0 ± 24.8 mg/dLで最低値は 97.0 mg/dLであり重篤な低血糖は生じなかった。患者背景は人工膵臓群でBMIが高値であった($20.7 \pm 3.1/22.5 \pm 2.9$)が、年齢、性別、術式、DMの有無、体重減少でいずれも両群間で有意差はなかった。術後短期成績では術後合併症発生率(%)が非人工膵臓群, 人工膵臓群でそれぞれ(65.4/42.3)であり($p=0.09$)、Clavien-Dindo分類3以上(%)では(30.8/7.7)と有意に低値であった($p<0.05$)。合併症の内訳(%)ではSSIが $4.0/4.0$ ($p=1.0$)、膵液瘻 $34.6/19.2$ ($p=0.21$)、胆汁瘻 $7.7/0$ ($p=0.15$)、難治性腹水 $11.5/0$ ($p=0.07$)であった。術後1日目のリンパ球数(/ μ l)はそれぞれ($510 \pm 300/750 \pm 270$)と有意に増加していた($p<0.05$)。術後在院日数は($25.1 \pm 10.1/21.9 \pm 10.9$)で有意差は認めなかった。

【結語】

膵切除術後の人工膵臓による安定的な血糖管理により、術後短期合併症を回避できる可能性がある。

27. 消化器癌患者における術前栄養・予後指標としてのPhase Angleの臨床的有用性の検討

山田 苑子, 大岩 優, 青谷 望美, 加木屋菜津美, 滝本 真望, 鈴木 佳子, 濱田 康弘 (徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患治療栄養学分野)

山田 苑子, 青谷 望美, 野村 聡子, 鈴木 佳子, 柏原 秀也, 濱田 康弘 (徳島大学病院栄養部)

柏原 秀也, 齋藤 裕, 西 正暁, 島田 光生 (同消化器・移植外科)

【目的】多周波生体電気インピーダンス法により測定される位相角(Phase Angle; PhA)は臨床現場で広く用いられている。しかしながら、消化器癌患者の術前PhAの臨床的意義や日本人の参照値については報告がない。本研究では、消化器癌患者を対象に、PhAと各種栄養指標や予後との関連、臨床現場で利用可能な参照値を検討することを目的とした。【方法】2014年7月から2018年3月に当院消化器外科にて初回切除術を施行した消化器癌患者のうち、501名を解析した。男女の術前PhAの四分位値をもとに、High群(Q4), Normal群(Q2, 3), Low群(Q1)の3群に分け、臨床的指標および予後との関連を解析した。【結果】PhAは男性 5.0 ($4.4-5.5$)、女性 4.4 ($4.0-4.8$)であった。Low群では栄養不良、サルコペニア、悪液質の該当率が高かった($p<0.01$)。Low PhAはCD分類Grade3以上の術後合併症の割合が高い傾向にあり、術後集学在室日数が長かった($p<0.05$)。多変量解析の結果、Low群は、癌部位、Stageと独立した予後不良因子であった(HR=1.99; 95% CI 1.05-3.90; $P=0.03$)。【結論】PhAは各種栄養指標と関連し、短期・長期予後指標として有用であることが示された。PhAの臨床的参照値として、男性 4.4° 、女性 4.0° が示唆された。

28. 肥満を有する肝細胞癌の患者に対する術前減量プロトコールの評価

野村 聡子, 山田 苑子, 鈴木 佳子, 山田 静恵, 西 麻希, 栗田 由佳, 橋本 脩平, 筑後 桃子,

濱田 康弘 (徳島大学病院栄養部)
 柏原 秀也, 齋藤 裕 (同 消化器・移植外科)

【目的】肥満者に対する手術は、医療従事者の負担も増えるとともに、手術に伴う様々な合併症を発症するリスクがあるため、当院では、術前の減量が勧められている。今回、肥満を有する肝細胞癌患者に対し、肝切除術前に減量を行ったのでその評価を報告する。

【方法】2016年6月から2018年3月に肝細胞癌と診断され、かつ肥満 (BMI25以上) があり、肝切除術予定である患者7名 (男性6名, 女性1名, 平均年齢75±6歳) を対象とした。手術前の減量は当院消化器外科に入院のもと、30日間で現体重の5%減を目標とした。栄養療法においては、エネルギー量は、標準体重×20~25kcal/日、蛋白質量は標準体重×1.0~1.2g/日を目安とした。運動療法は、理学療法士の指導のもと有酸素運動とレジスタンス運動を実施した。評価方法は、術前の減量前後、手術前後において、体重、BMI、体組成 (Inbody770)、血液検査にて比較検討を行った。

【結果】術前の減量のための入院期間は平均32±8日であった。BMIは28.4±2.4kg/m²から26.1±2.74kg/m²に減少し (p<0.01)、減少率は7.8±2.2%であった。内臓脂肪断面積は、137.6±38.3cm²から126.2±38.4cm²に減少し (p<0.01)、減少率は8.9±7.4%であった。骨格筋量指数SMI、血液検査Hb値、Alb値に有意な差はなかった。術後の経過は、クリニカルパスを逸脱した患者はおらず、重篤な術後合併症を発症した患者はいなかった。術後17±3日で退院もしくは転院の転帰であった。

【結論・考察】今回、肥満を有する肝細胞癌患者において術前に骨格筋量を維持しつつ、体脂肪を減量することが可能であった。入院期間が短期化していることから、今後は、外来で実施可能な減量プロトコールも検討していきたい。

29. 副乳発生と考えられた腋窩線維腺腫の1例

竹原 恵美, 笹 聡一郎, 井上 寛章, 森本 雅美,
 武知 浩和, 丹黒 章 (徳島大学胸部内分泌腫瘍外科)

症例は20代, 女性。以前より左腋窩腫瘤を自覚, 増大傾向にあるとのことで前医を受診した。超音波検査にて左腋窩に7.1×5.1cm大の境界明瞭な腫瘤を認め、穿刺

吸引細胞診にて良性の診断であった。細胞診の所見からは線維腺腫または葉状腫瘍が疑われた。精査加療目的で当科を紹介された。確定診断のため針生検を行ったところ線維腺腫の診断で、手術は腫瘍摘出術を行った。摘出標本の病理組織診断も線維腺腫であった。通常、線維腺腫であれば腫瘍摘出を、葉状腫瘍であれば切除マージンを確保した完全切除が必要とされている。本症例では腋窩部の副乳から発生した腫瘍と考えていたが、切除範囲決定のために針生検まで行った。腋窩部腫瘍は、腋窩リンパ節転移を含め、他疾患との鑑別に難渋することが多い。画像所見、細胞診や組織診の結果も、良悪性だけでなく腫瘍の由来や発生機序なども総合的に考慮して的確な診断を行い、最適な治療法を選択することが肝要である。今回われわれは左腋窩に発生し、副乳発生と考えられた線維腺腫の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

30. ペーシングによる速伝導路と遅伝導路のマッピングが治療に有用であった通常型房室結節リエントリー性頻拍の1例

堀 祥昌, 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, 松浦 朋美, 添木 武,
 志村 拓哉, 高橋 智子, 谷 彰浩, 藤本 裕太,
 大榎祐一郎, 数藤久美子, 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、62歳 男性。主訴は動悸。59歳時に動悸・頻脈を自覚し、近医受診。ホルター心電図にて、HR 171/minのnarrow QRS tachycardiaを認めPSVTと診断。Carvedilol 10mg開始後暫く発作は落ち着くも、62歳頃から発作頻度・持続時間が増加。Carvedilol 20mgに増量後も発作を認め、根治希望され当院紹介。心室ペーシングにてHis束電位記録部位 (HBE) を最早期とする減衰伝導特性を示す室房伝導を認め、ParaHisian pacingでもAVN/AVN patternを示し、室房伝導は逆行性速伝導路 (RFp) と考えた。心房ペーシングではjump up後にPSVTが誘発されたが、ISP負荷下にも5秒程度でVA blockを示して停止し、V scan や entrainment pacing は施行不能

も、遅速型房室結節リエントリー性頻拍と考えた。RFp伝導が弱く、心房連続刺激150ppmにてjump up後に頻拍の誘発なく順行性遅伝導が安定して認めたことから、3Dマッピングを用いて順行性遅伝導路(ASp)マッピングを施行。ASpはCSos bottom~midレベルに認めた。同様に心房連続刺激100ppmにて順行性速伝導路(AFp)マッピングを施行。AFpはASpより13.2mm頭側のHBEに認めた。ASp入口部に通電を行ったところjunctional rhythmを認め、以後はjump up+1 echoまでとなり治療に成功。ペースングによるASpマッピングが有用であった1例を経験し、その成立条件に関し考察を行ったので報告する。

31. 二次性QT延長症候群を合併したたこつぼ症候群の1例

手束 一貴(JA 徳島厚生連吉野川医療センター)
山本 隆, 荒瀬 裕己, 瀬野 弘光, 小笠原 梢,
河野 和弘, 角谷 昭佳(同 循環器内科)

症例は、90歳の女性。近医で慢性心不全、高血圧、心房細動、慢性腎臓病、糖尿病の治療を受けていた。201X年4月中旬に肺炎を発症し、近医で入院治療を受けていた。4月下旬に意識消失をきたし、心電図モニターで心室頻拍が認められたため、当院に緊急搬送された。心電図で心房細動、著明なQT延長、陰性T波(Ⅲ, aVF, V1~4)が認められ、short-long-short シークエンスで出現した心室期外収縮からtorsade de pointes (TdP)が出現した。心エコーで左室心尖部側が無収縮、左室心基部側が過収縮であり、基礎心疾患としてのたこつぼ症候群が疑われた。QT延長の原因となる薬剤の服用はなく、採血で軽度の低カリウム血症が認められた。QT延長の原因としてのたこつぼ症候群、低カリウム血症を疑い、リドカイン、硫酸マグネシウムの投与、カリウムの補充などを開始した。入院翌日にカリウム値は正常化していたが、QT延長が持続し、TdPが繰り返し出現したため、一時ペースングを開始した。以後、TdPは認められず、徐々にQT延長が軽減したため、第5病日に一時ペースングを中止した。冠動脈病変は認められず、心電図異常(QT延長と陰性T波)と左室壁運動異常の改善が得られ、たこつぼ症候群による二次性QT延長症候群と診断した。たこつぼ症候群の急性期に致死的となり得る合併症であり、文献的考察を加え報告する。

32. 当院での2型糖尿病を合併した急性冠症候群患者の特徴

本田 真仁(徳島県立中央病院医学教育センター)
藤永 裕之, 飯間 努, 川田 篤志, 岡田 歩,
仁木 敏之, 山本 浩史(同 循環器内科)

【背景および目的】2型糖尿病は急性冠症候群(ACS)のリスクファクターでありさらに予後悪化因子にもなっている。今回PCI成功後のACS患者において2型糖尿病合併患者での特徴を検討した。【対象と方法】2001年4月から2018年7月までの当院でPCIを施行したACS患者(CPAを含む)(ST上昇型(714例)と非ST上昇型心筋梗塞(313例(30%)))1027症例(糖尿病症例400例(39%))を対象とした。糖尿病合併と非合併患者の2群間に分け、両群間の背景因子、院内死亡、在院日数、peak CK、退院時の左室駆出率(LVEF)およびBNPを比較検討した。【結果】2型糖尿病患者では背景因子で男性(80 versus 73%, $p=0.007$)、非ST上昇型心筋梗塞(34 versus 28%, $p=0.05$)、脂質異常症(59 versus 51%, $p=0.02$)、肥満(42 versus 31%, $p<0.001$)、貧血(25 versus 20%, $p=0.07$)、側副血行(55 versus 49%, $p=0.09$)、および補助循環(19 versus 14%, $p=0.09$)が多く、在院日数(18 ± 14 versus 16 ± 10 days $p=0.02$)も長かった。院内死亡(7.2 versus 7.3%), peak CK level (2830 ± 2727 versus 2896 ± 2838 IU/L), LVEF (55 ± 13 versus 57 ± 13 %)およびBNP値(289 ± 420 versus 279 ± 385 pg/ml)には差を認めなかった。

【総括】ACSの再灌流に成功した2型糖尿病患者では男性が多く、重症例が多く在院日数も長かったが、院内死亡等のアウトカムはほぼ差を認めなかった。

33. ジルチアゼム大量服薬による循環不全に対し経皮的心肺補助装置を導入し救命し得た1例

田中 真波(徳島大学病院卒後臨床研修センター)
高橋 智紀, 高橋 智子, 谷 彰浩, 藤本 裕太,
大櫛祐一郎, 数藤久美子, 松本 和久, 上野 理絵,
門田 宗之, 川端 豊, 山田 なお, 松浦 朋美,
伊勢 孝之, 楠瀬 賢也, 飛梅 威, 山口 浩司,
八木 秀介, 福田 大受, 山田 博胤, 添木 武,
若槻 哲三, 佐田 政隆(同 循環器内科)

【症例】40歳女性。全身性エリテマトーデスで当院の呼吸器・膠原病内科に、異型狭心症で当科に通院中であった。X年7月に意識レベル低下を主訴に当院へ救急搬送された。来院時はショックバイタルであり、主科より当科へ紹介となった。循環不全に対してカテコラミン投与ならびに大動脈バルーンポンピング (Intra Aortic Balloon Pumping: IABP) による治療を行うも反応は乏しく、経皮的な心肺補助装置 (Percutaneous cardiopulmonary support: PCPS) を導入した。同時に施行した冠動脈造影検査では、冠動脈の器質的狭窄やれん縮は認めなかった。受診時より洞停止を呈しており一時的ペースングを併用し、同日より集学的治療を行った。経過や身体所見、各種画像検査より循環血液量減少性ショック、心原性ショック、閉塞性ショックは否定的であり、循環不全の原因鑑別に難渋した。一方、循環動態は経時的に改善を認め、第2病日にはIABP、PCPSともに離脱、第3病日には一時ペースングも抜去可能であった。原因精査を進めていたところ、異型狭心症に対してX年6月より処方されていたジルチアゼムを受診日当日に大量服薬 (計2200mg) していたことが判明し、ジルチアゼム大量服薬による循環不全と臨床診断した。その後は経過中に一時せん妄状態となったが改善し、脳神経学的後遺症なく第31病日に自宅退院した。

【考察】ジルチアゼム大量服薬を契機とした循環不全を、急性期から回復期までとなった症例は稀であり、若干の文献的考察を加えて報告する。

34. *Cryptococcus* 髄膜炎に対して Amphotericin B 髄腔内投与を行った1例

佐藤 裕紀 (徳島県立中央病院医学教育センター)
手塚 敏史, 宮本 憲哉, 鈴江 涼子, 稲山 真美,
葉久 貴司 (同 呼吸器内科)
佐藤 健太 (同 神経内科)

【症例】70歳台、女性。X年1月より間質性肺炎に対してステロイドおよび免疫抑制薬にて加療を受けていた。X年7月に歩行障害、見当識障害が出現し当院を受診した。頭部MRIにて右小脳に急性期梗塞巣を認め、胸部CTにて両側肺に多発結節影の出現を認めた。髄液検査にて酵母様真菌が確認され、同日より Liposomal Amphotericin B (L-AMB), Flucytosine (5-FC) の投与を開始した。後日、髄液および血液培養より *Cryptococcus neo-*

formans を同定した。治療開始8日目に腎機能障害を認め、L-AMBをFluconazoleへ変更した。治療開始1ヶ月後の髄液所見は改善に乏しくAmphotericin Bの髄腔内投与を開始した。その後、意識レベルは改善傾向を示し、髄腔内投与1ヶ月後の髄液所見は正常化していた。髄腔内投与を終了し、以後、Fluconazoleを継続投与した。【考察】L-AMBはCryptococcus髄膜炎に対する導入療法に用いられるが10%前後で腎機能障害を認め、継続困難な場合がある。Fluconazoleと5-FCの併用療法に関しては、治療10週後の髄液中の菌消失率は75%といわれている。Amphotericin B 髄腔内投与は小規模な研究ではあるが有用性が確認されており、難治症例における治療選択肢の1つであると考えた。

35. 早期治療介入により重症化を免れた熱帯熱マラリアの一例

福井亜理沙, 本田 真仁 (徳島県立中央病院医学教育センター)
早瀬 修, 吉田 圭佑, 片岡 秀之, 市原新一郎 (同総合診療科)
山口 普史 (同 感染症内科)
高田 清式 (愛媛大学第一内科)

【症例】17歳男性

【主訴】頭痛, 腹痛, 発熱

【現病歴】ナイジェリアに留学中。日本に一時帰国した2日後より頭痛, 腹痛, 発熱が出現し、帰国3日目に当院救急外来受診。身体診察, 血液検査では発熱の原因は特定できなかったが、マラリアの簡易キットが陽性となり、血液塗抹検査にて赤血球内にマラリア原虫の輪状体を認めたため、マラリアと診断し総合診療科入院となった。

【経過】原虫感染率0.4%より軽症と診断した。血液塗抹検査所見より熱帯熱マラリアが疑われ、入院日よりアトバコン・プログアニルによる内服治療を開始した。発熱は遷延したが3日目の血液塗抹検査ではマラリア原虫は優位に減少し、重症化を示唆する所見を認めなかった。治療4日目には解熱が得られ、7日目に退院となった。後日、熱帯熱マラリアのPCRが陽性となった。

【考察】熱帯熱マラリアはマラリアの中で重症化をきたす病型であり、発症から24時間以内に治療しないと重症化ししばしば死に至るため早期診断が重要となる。マラ

リアの診断には末梢血塗抹ギムザ染色標本の鏡検で行う。原虫を確認できれば、形態学的特徴から4種の原虫の鑑別を行う。また海外では迅速抗原検出キットも診断に用いられるが、日本では診断補助的に用いるに留まる。本症例は診療早期からマラリアを想起し、診断、治療につなげられたことで重症化することなく早期退院が可能となった症例であった。

36. クロピドグレル再投与により診断に至った薬剤性無顆粒球症の1例

山本 浩生（徳島県立中央病院医学教育センター）
柴田 泰伸, 八木ひかる, 関本 悦子, 尾崎 修治（同血液内科）
武田 貴志, 千田いづみ, 堀 洋二（同耳鼻咽喉科）
垂髪 祐樹, 佐藤 健太（同神経内科）

【症 例】50歳代, 男性。脳梗塞の診断で抗血小板療法（バイアスピリン, クロピドグレル）が開始され, 4週後にクロピドグレル単剤投与へ変更された。6週後に発熱, 咽頭痛, 呼吸苦を主訴に救急外来を受診した。口腔内には急性喉頭蓋炎, 扁桃炎の所見を呈し, 血液検査では白血球 $900/\mu\text{L}$ と著しく減少し, CRP 54.4mg/dL , プロカルシトニン $>100\text{ng/mL}$ と敗血症の状態であった。気管内挿管による人工呼吸管理下で, 抗菌薬やG-CSFを投与し, 血小板減少を認めたためクロピドグレルは休薬した。好中球数の回復と共に感染兆候は改善した。第31病日にクロピドグレルを再開, 第43病日より白血球減少と高熱を来すようになり血液内科へ紹介された。病歴と骨髓検査で著しい顆粒球系細胞の減少を認め, クロピドグレルによる薬剤性無顆粒球症と診断した。薬剤の中止と発熱性好中球減少症に対する支持療法を行い, 第52病日に好中球は回復した。

【考 察】クロピドグレルは冠動脈, 脳血管疾患において頻用される薬剤である。無顆粒球症の発症頻度は非常に稀であるが, 重症化し致死的となり得るため, 末梢血白血球数, 感染症の定期的なモニタリングが必要である。

37. 内視鏡検査と組織培養が有用であったエルシニア腸炎の1例

大西 沙紀（徳島県立中央病院医学教育センター）

辻 友里, 三宅 孝典, 横山 怜子, 山本 貴之, 大塚加奈子, 高橋 幸志, 鈴木 康博, 中本 次郎, 青木 秀俊, 柴田 啓志（徳島県立中央病院消化器内科）

【患者】10代女性【主訴】腹痛, 下痢, 発熱【既往歴】特記すべき事項なし【現病歴】20XX年4月初旬頃より間欠的腹痛と水様下痢が出現, 4月末頃より38度の高熱を伴うようになった。当院救急外来を数回受診するも感染性腸炎として経過観察されたが改善乏しく当科受診となった。【現症】体温 36.3 度, 血圧 $105/80\text{mmHg}$, 脈拍 $90/\text{分}$, SpO 2 97%（室内気）。腹部は平坦・軟, 右下腹部に圧痛を認めた。四肢に紫斑は認めなかった。【検査結果】血液検査にてWBC $6400/\mu\text{l}$ （Neutro 72.2%, Eo 3.6%, Baso 0.6%, Mono 7.5%, Lymp 16.1%）, Hb 13.8g/dl , PLT $26.2\text{万}/\mu\text{l}$, CRP 3.7mg/dl , フェリチン 45.9mg/dl , TP 6.9g/dl , Alb 4.3g/dl 。便培養では有意菌の検出は認めなかった。単純CTにて回盲部壁肥厚と回盲部リンパ節腫大を認めた。下部内視鏡検査ではバウヒン弁の発赤・潰瘍形成, 回腸末端には縦走する発赤顆粒状粘膜を認めた。回腸粘膜培養からは *Yersinia enterocolitica* が検出された。病理結果では肉芽腫の形成は認めなかった。以上よりエルシニア腸炎と診断し, 自然治癒傾向を認めなかったためキノロンにて1週間内服加療を行い, 症状は改善した。1か月後の内視鏡検査では前回認めたバウヒン弁潰瘍や回腸末端の顆粒状粘膜は消失していた。【考察】エルシニア腸炎は自然治癒する事がほとんどだが, 本症例のように症状が遷延する場合がある。CT上, 所見が軽微な場合もあり, またエルシニア菌の便培養の検出率は低く, 診断に苦慮した際には内視鏡検査と組織培養が有用と考えられた。

38. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療中に回腸出血をきたし, 血管炎との鑑別が困難であったCMV腸炎の1例

青井 優（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
青井 優, 香川 耕造, 内藤 伸仁, 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）
三好 人正, 高山 哲治（同消化器内科）
松浦 朋美（同循環器内科）
柏原 秀也, 吉川 幸造, 島田 光生（同消化器・

移植外科)

豊田 優子, 西岡 安彦 (徳島大学大学院地域リウマチ・総合内科学分野)

板東 良美 (徳島大学病院病理部)

【症例】64歳男性。X-1年12月末より食後に腹痛と下痢が出現し、次いで左足と右膝の関節痛が出現したため近医を受診した。下肢の紫斑もあり、血液検査で好酸球の著明な増加を認めたため、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) が疑われ、X年1月10日当院紹介となった。EGPAと診断し、治療を予定していたところ、EGPAの心筋炎による心原性ショックをきたし、ステロイドパルス療法を開始した。PSL (60mg) を継続し、心機能は改善した。その後はIVCY (500mg/body) を併用し、PSL漸減を行った。経過中に血清CMV抗原が陽性になったがGCV投与により陰性化した。2月1日タール便が出現し、上下部内視鏡検査では明らかな出血源はなかったが、下血は持続しHbは3.2g/dLまで低下した。手術に先立ち行われた術中内視鏡検査で回腸に多発する潰瘍病変を認め、出血の原因と考えられた。同部位が切除され、病理学的にCMV腸炎と診断された。GCVを3週間投与した後はVGCVの維持療法を行うこととした。その後、全身状態は改善し、出血症状の再燃もなかった。【考察】本症例では基礎疾患の血管炎に伴う消化管出血とCMV腸炎の鑑別が困難であった。CMV腸炎では血清CMV抗原陽性率が低く、診断が遅れることがある。免疫抑制剤療法中の患者が消化管出血を発症した場合は、CMV抗原陰性の場合でもCMV腸炎も考慮する必要がある。

39. 胃癌における免疫チェックポイント阻害薬の自己免疫疾患関連副作用 (irAE) と効果との関連性について

藤井 祥平 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)

藤井 祥平, 中村 文香, 三井 康裕, 藤野 泰輝, 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)

岸 和弘 (徳島市民病院内科)

吉田守美子 (徳島大学病院内分泌・代謝内科)

【目的】近年、胃癌において免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の有効性が報告され、標準治療に位置付けられた。一方、ICI治療は、過度の免疫反応による副作用

(irAE) が報告されている。消化管腫瘍におけるirAEの発現と効果の関連性についての報告はほとんどない。そこで、我々は胃癌症例におけるirAEと治療効果の関連性について検討した。

【方法】ICIを投与した胃癌29例の治療効果、irAEの発現状況、irAEと効果の関連性について後方視的に検討した。

【成績】年齢中央値66歳、治療ライン (3/4/5/6ライン: 15/9/4/1名)、投与コース中央値3回 (1-11)。奏効率7% (CR: 1, PR: 1), DCR 21% (CR+PR+SD: 6)。PFS 2.0M (1.9-4.9), OS 12M (2.8-12.3)。irAEは16例 (55%) で認め、grade 3以上は4例 (14%) で肝機能障害2例、1型糖尿病2例、副腎不全1例であった。irAE Grade 3以上でOSを検討したところ、irAEを認めない症例では5M、grade 3以上ではOSに到達せず、有意にOSの延長を認めた。

【結論】胃癌におけるirAEの程度は全体に軽微であったが、1型糖尿病など重篤な副作用も経験した。本検討から、irAEの程度と治療効果の相関性が示唆された。今後、irAEの機序の解明や臨床データの蓄積によるエビデンスの構築が望まれる。

40. 胃間葉系腫瘍出血との鑑別が困難であった胃壁内血腫の1例

吉田 智哉 (徳島市民病院)

山本 清成, 池内真由美, 西庄 文, 杉本 光司, 宇山 攻, 小笠原 卓, 金村 普史, 黒田 武志, 井川 浩一, 日野 直樹, 三宅 秀則 (同 外科)

【はじめに】胃間葉系腫瘍 (以下GIST) 出血の診断で胃切除を施行したところ、病理検査で胃壁内血腫と診断した症例を経験したので報告する。【症例】60歳代女性。突然の吐・下血を主訴に前医を受診した。血圧低下と意識消失を認め、出血性ショックの診断で精査加療目的に当院へ救急搬送された。上部消化管内視鏡検査を施行したところ、胃前庭部小弯側に粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認め、その頂部に潰瘍形成と露出血管と思われる構造物が確認された。その時点で止血は得られていたが凝固止血術を追加し処置を終了した。後日行った超音波内視鏡検査では、病変は第4層を主体とする充実性の粘膜下腫瘍を疑う所見であった。生検については再出血を危惧して行わなかった。GISTの出血の可能性を考え、出血

コントロールと診断，治療目的に腹腔鏡下幽門側胃切除術を施行した。病理診断では，フィブリンや肉芽組織を混じた胃壁内血腫の診断であり，病変部位に異型細胞はみられなかった。術後経過は良好であり術後10日目に退院となった。

【考察】本症例の病態として，胃潰瘍からの出血が粘膜下に貯留し腫瘍様の隆起性変化を呈した，もしくは何らかの原因により粘膜下に血腫が形成され，それが自壊したものと考えられた。胃壁内血腫と粘膜下腫瘍との鑑別は時に困難で，特に出血を伴わない胃壁内血腫については慎重な画像診断が望まれる。【結語】GISTとの鑑別が困難であった胃壁内血腫の1例を経験した。

41. 若年女性における骨盤腹膜炎の腹部所見を学んだ1例

大塚友里子（徳島県立中央病院医学教育センター）

湯浅 志乃，中野 勇希，荒瀬 美晴，森 勇人，川下陽一郎，三村 誠二（同 救急科）

前川 正彦（同 産婦人科）

【症例】28歳，東南アジア人女性【主訴】右季肋部痛・下腹部痛【現病歴】20XX年5月中旬から右季肋部痛・下腹部痛が出現し，さらに排便回数の低下，食思不振を認めため，5月28日に紹介元を受診した。症状改善なく，頭痛・めまいを伴ったため，6月2日に当院救急外来紹介された。【既往歴】18歳肺炎【定期内服薬】なし【臨床経過】当院外来受診時の vital は，体温37.3℃，血圧83/44mmHg，脈拍数93回/分，SpO₂:97%室内気，呼吸数14回/分であった。腹部は平坦・軟で，右季肋部から下腹部に圧痛認め，叩打痛（-）筋性防御（-）筋強直（-）で，反跳痛のみ認めた。尿 HCG 定性（-）を確認後に腹部単純 CT を施行したが反跳痛の原因となる異常は認めなかった。腹膜炎の原因精査のため腹部造影 CT を施行したところ，早期層で肝被膜の濃染を認め，Fits-Hugh-Curtis 症候群（以下，FHCS）を疑った。産婦人科医の診察では，内診で子宮周囲に圧痛・移動痛を認め，経膈超音波検査では子宮や卵巣に明らかな異常は認めず，骨盤内炎症性疾患と診断した。セフトリアキソン 1g 点滴静注およびアジスロマイシン 2g 経口投与を行った。5日後の外來で自覚症状及び炎症反応の改善を認めた。【結語】FHCS は比較的救急外來では common disease であるが，実際には研修医として腹部所見を経

験することが稀であり，今回の経験を改めて振り返り報告する。

42. 盲腸子宮内膜症による腸重積に対して腹腔鏡補助下回盲部切除術を施行した一例

村上 尚哉（徳島市民病院）

杉本 光司，山本 清成，池内真由美，西庄 文，宇山 攻，小笠原 卓，黒田 武志，金村 普史，井川 浩一，日野 直樹，三宅 秀則（同 外科）

背景：子宮内膜症は子宮内膜またはその類似組織が子宮腔外に存在する疾患であり，約10%が腸管に発症して様々な消化器症状を呈すると報告されている。

今回，回盲部腸重積をきたした盲腸子宮内膜症に対して腹腔鏡補助下に回盲部切除術を施行した症例を経験したので報告する。

症例：30歳代女性。10か月前に出産され授乳中。既往歴に右卵巣腫瘍（チョコレート嚢胞疑い）があり，婦人科で手術が計画されていた。1週間前から続く下腹部痛を主訴に当院救急外来紹介され，CT 検査にて回盲部を先進部とし横行結腸に至る腸重積を認めた。当初は授乳中でもあることから入院，手術を希望されず，内視鏡的整復術を希望されたため施行した。内視鏡的整復術にて横行結腸内の腸重積先進部はほぼ回盲部まで整復でき，腹部症状も改善認めたが，2日後に腸重積の再発認め，同日緊急で手術施行した。腹腔鏡下に観察したところ盲腸に外観変化あり，盲腸腫瘍が原因の腸重積と診断し，回盲部切除を行った。術後は重篤な合併症発生なく，術後10日目に退院した。病理結果では盲腸子宮内膜症を認め，明らかな悪性所見を認めなかった。

結語：腸重積をきたした盲腸子宮内膜症について文献的報告を加えた報告する。

43. 成人 Hirschsprung 病の1例

岩川 陽介（JA 徳島厚生連吉野川医療センター）

佐藤 宏彦，石川 大地，豊田 剛，鷹村 和人，三浦 連人（同 外科）

佐竹 宣法（同 病理）

成人 Hirschsprung 病の1例を経験したので報告する。症例は58歳，男性。平成26年頃から便秘，腹部膨満をき

たし入退院を繰り返すようになった。便秘，腹部膨満が著明に増悪し，令和1年に精査加療目的にて入院となった。腹部X-PやCTにて全大腸の拡張と便貯留が認められた。排便造影X-Pでは下部直腸にnarrow segmentを認めた。大腸洗浄やガス抜き，浣腸などで症状改善のため退院となったが，直腸S状結腸部に出血を伴う潰瘍が認められ緊急手術となった。開腹下結腸全摘術とHartmann手術を施行し直腸全層生検を行った。生検結果から神経節細胞の欠如を認め，Hirschsprung病の診断となった。近年では，Hirschsprung病の手術療法として無神経節腸管の切除とDST吻合を用いた低位前方切除術が有用な選択肢となっている。本症例のように，継続する便秘や腹部膨満ならびに巨大結腸像を認める症例では，本症を念頭においた診療が必要であると考えられた。

44. 脳嚢虫症の1例

大道 如毅（徳島市民病院）

木内 智也，宇山 慎一，宮本 理司，上田 博弓（同脳神経外科）

豚サナダムシは，現在もほとんどの発展途上国で存在し，多くの感染者が死に至っている。有鉤囊虫はサナダムシの一種である有鉤条虫の幼虫で，脳に寄生し神経嚢虫症を発症するヒト中枢神経系の最も一般的な寄生虫症である。脳以外にも脊髄，筋肉や目などにも寄生するが，潜伏期間が非常に長く，条件によっては何年も症状がないことも珍しくない。

今回PET検査にて偶然発見された神経嚢虫症を経験したので報告する。症例は肺腺癌に対して下葉切除術，数年後に再発を認め化学療法中の36歳の女性。経過中にPETにて頭蓋内多発性腫瘤を指摘される。病変はいずれも嚢胞性であったが，大きさや形状，浮腫の有無，さらにガドリニウムの増強効果などはそれぞれ異なっていた。SPECTによる集積はいずれにも認められず転移性脳腫瘍としては非典型的であった。渡航歴にラテンアメリカやアジアなどの発展途上国が多く含まれていたこと，全身性に皮下腫瘤を数多く認めたことより神経嚢虫症を強く疑った。しかし国立感染症研究所に依頼した抗体検査や遺伝子検査では神経嚢虫症は証明できなかった。化学療法中，さらに無症候であったことから開頭手術ではなく，診断的治療として神経嚢虫症の治療薬，駆虫薬であるアルベンダゾール投与を開始した。1週間後には明

らかに腫瘤は縮小，その後も一過性に浮腫を伴ったが3ヶ月後はさらに縮小，消退を認め神経嚢虫症と診断した。現在も無症候で経過は良好である。

45. 長期間の経過観察後に手術を行ったIPMNの2例

仲須 千春（徳島市民病院）

金村 普史，山本 清成，池内真由美，杉本 光司，宇山 攻，小笠原 卓，黒田 武志，井川 浩一，日野 直樹，三宅 秀則（同 外科）

膵管内乳頭粘液性腫瘍（Intraductal papillary mucinous neoplasm：以下IPMN）の多くは経過観察可能であるが，中にはIPMN由来浸潤癌を来すため外科的切除適応の決定が臨床上重要となる。【症例1】60歳の男性。10年前に腹痛の精査で行ったCTで膵体部に15mm大の嚢胞性病変を認め，分枝型IPMNと診断した。以後半年毎に造影CTによる経過観察を行っていたが，徐々に腫瘍径が増大し，10年目には25mm大に増大し主膵管径も6mmと拡張，またEUSでは肥厚した隔壁構造に血流を認めるようになったため手術の方針となった。手術は膵体尾部切除術を行い，病理組織検査の結果は，IPMN with high grade dysplasia（HGD）であった。【症例2】9年前のCTで膵体部に8mm大の分枝型IPMNを疑う所見を認め，以後1年毎に単純CTで経過観察されていた。7年目までは大きな変化は見られなかった。ガイドライン上も検査の間隔は2年毎でよいとされており2年後のフォロー予定となった。しかし，9年目の単純CTでは膵体部のIPMNは変化ないものの，膵尾部の萎縮や膵管の拡張を認めたため造影CT/MRCP検査が追加された。その結果，膵頭部から膵体尾部にかけて複数箇所膵管途絶と腫瘍性病変が疑われたため当科紹介された。EUSでは膵頭部と膵体部に膵管内腫瘍を認め，PET-CTでは淡いFDG集積を認めた。膵全摘術を行い，病理組織検査の結果はIPMN with invasive carcinomaの診断であった。【まとめ】IPMNと診断し経過観察をする場合は，常に浸潤癌への進展の可能性を考え慎重にフォローすることが必要である。

46. 呼吸器外科からみた結核スクリーニング

—T-SPOT 検査は有用か—

南城 和正，高嶋 美佳，松本 大資，河北 直也，

坪井 光弘, 鳥羽 博明, 川上 行奎, 滝沢 宏光,
近藤 和也, 丹黒 章 (徳島大学卒後臨床研修セン
ター)

吉田 光輝, 鈴木 恵美, 溝渕 海, 宮本 直輝
(同 胸部内分泌腫瘍外科)

東 桃代 (同 感染制御部)

【はじめに】結核は未だ呼吸器外科領域において留意すべき最も重要な感染症である。対策が不十分な場合、安全面、経済面における負担は大きい。当院では、検査や術前の結核スクリーニングとしてT-SPOTを施行している。【目的】当院での近年6年間のT-SPOT測定症例において、その有用性や注意点について検討した。【結果】T-SPOTが測定された症例は7161例。T-SPOT陽性症例348例(4.9%)、判定保留143例(2.0%)、陰性6593例(92.1%)であった。結核判明症例は36例(0.5%)。感度75.0%、特異度95.4%、結核症例の内、気管支鏡で判明：7例(19.4%)、胸腔鏡生検で判明：10例(27.8%)であった。【まとめ】T-SPOTは、特異度は高いが、感度は75.0%であり、偽陰性に注意が必要である。接触者検診も比較的高率に経験しており、気管支鏡検査や胸腔鏡生検の際には安全管理対策に十分留意すべきである。呼吸器外科の視点から当院のT-SPOT検査の有用性に関して考察し報告する。

47. 歩行不能だったが、多職種との密な連携と患者特性に配慮したケアにより自宅生活可能となった高度肥満症の一例

川原 綾香 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
倉橋 清衛, 工藤 千晶, 辻本 賀美, 安井 沙耶,
遠藤ふうり, 榊田 志保, 三井由加里, 吉田守美子,
粟飯原賢一, 遠藤 逸朗, 福本 誠二, 松久 宗英
(同 内分泌・代謝内科)

鎌田 基夢, 加藤 真介 (同 リハビリテーション部)
富岡有紀子 (徳島大学大学院医歯薬研究部精神医学分
野)

倉橋 清衛, 工藤 千晶, 辻本 賀美, 安井 沙耶,
遠藤ふうり, 榊田 志保, 三井由加里, 吉田守美子,
安倍 正博 (同 血液・内分泌代謝内科学分野)

【症例】48歳男性。14歳頃から不登校で、20歳頃には体重が200kgを超え自宅に引きこもり、母と二人暮らしで

他人の目に触れない生活をしてきた。47歳のとき母のケアマネージャーが動けなくなった患者を発見し、近医総合病院へ搬送された。推定体重は260kgで、両下肢鬱滞性皮膚炎および廃用症候群で体動困難であった。体重減量および廃用症候群改善目的で当科へ転入院した。通常のベッドや車椅子に体格が合わず別途用意が必要で、排泄に数人がかりで介助が必要であった。心理検査で作業処理能力が低く、他者との意思疎通に時間を要することが示唆された。心理検査の結果を踏まえスタッフが時間をかけて患者と信頼関係を築いた上で食事療法とリハビリに取り組み、転院を挟み1年以上をかけて約120kgまで体重が減量でき、車椅子への移乗や補助具を用いた歩行が可能となった。現在は自宅退院を検討中である。

【考察】本例の様に高度肥満で動けない症例は例がなく、体格に合った生活用具の調達やリハビリ方法の検討を手探りで行う必要があった。さらに、心理・経済的問題もあり著しく治療に困難が伴った。自宅退院可能なまでに患者の身体及び生活環境の改善が得られた要因として医療、介護、福祉及び行政など院内外のスタッフが多職種ミーティングを重ねアイデアを出し合い情報共有と密な連携を行えた事、心理面でも患者特性に配慮し円滑に本人と意思疎通できた事が考えられた。

48. 重症外傷の認識が遅れ、やむを得ず救急外来で緊急開腹術を行い救命に至った1例

山本 真弘 (徳島県立中央病院医学教育センター)
中野 勇希, 荒瀬 美晴, 湯浅 志乃 (同 救急科)
川下陽一郎, 太田 昇吾, 山田 亮, 藤木 和也,
乾 友浩, 小原 史衣, 住友 弘幸, 森 勇人,
四方 祐子, 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)

【はじめに】2002年に本邦の防ぎ得た外傷死 (Preventable Trauma Death: PTD) の割合が4割近く存在すると報告されて以降、PTDの回避を目的として外傷初期診療ガイドライン作成と普及が進んでおり、当院でも外傷チームの結成、大量輸血プロトコルの整備を行っている。しかしながら、重症外傷へのスイッチが入らなければ外傷診療における指揮命令系統が確立されず、迅速かつ適切な治療は提供できない。今回、病着後重症外傷の認識が遅れ、やむを得ず救急外来で緊急手術を行い救命に至った症例を経験したので報告する。

【症例】81歳男性【既往歴】心筋梗塞，脳梗塞【現病歴】
 午前2時頃転倒し，左側腹部を打撲した。午前6時頃，
 左側腹部痛が増悪したため救急要請し，午前7時29分来
 院した。脈拍84回/分，血圧57/38mmHg，顔面蒼白と末
 梢冷感湿潤を認め，腹部は硬く左側腹部に圧痛があり，
 腹部エコーで膀胱直腸窩に液体貯留を認めた。また便意
 を頻回に訴えるなど不穏状態であり，静脈路確保に時間
 を要した。午前8時15分，造影CTでgradeⅢの脾損傷
 を認め，午前9時7分，大量輸血プロトコルを発動した。
 緊急手術の適応だが，当院の手術室を確保出来ず，
 ショックバイタルのため転院搬送も困難と判断し，午前
 10時8分，救急外来での緊急開腹脾臓摘出術の方針とし
 た。術中出血量は約2000ml，輸血量は赤血球液16単位，
 新鮮凍結血漿14単位，濃厚血小板10単位であった。術後
 経過良好であり，術後18日目に転院した。

49. 腹腔鏡下結腸左半切除術後に発生した重症虚血性腸 炎の一例

庄野 隆志（徳島赤十字病院教育研修課）

庄野 隆志，湯浅 康弘，竹内 大平，福田 美月，

牧 秀則，藤本 啓介，常城 宇生，松尾 祐太，
 森 理，江藤 祥平，藤原 聡史，富林 敦司，
 浜田 陽子，奥村 和正，川中 妙子，石倉 久嗣
 （同 外科）

症例は60歳代男性。糖尿病治療の精査・加療の過程で
 下行結腸癌が判明し当科に紹介された。腹腔鏡下左半結
 腸切除の方針とし，左結腸動脈と下腸管膜静脈を切離(D
 3郭清)し，自動吻合器による機能的端々吻合で再建し
 た。病理学的診断はpT3N1aM0，pStageⅢaであり，
 UFT+LVによる術後補助化学療法を開始した。術後6カ
 月経過し，持続する下痢症状と炎症反応の上昇があり，
 造影CT検査で吻合部から肛門側の結腸壁の浮腫と肥厚
 があり，虚血性腸炎の診断で入院した。絶食による保存
 的加療を行い，2ヶ月間経過をみたが，吻合部肛門側か
 ら下部直腸までの高度浮腫による通過障害の改善は認め
 ず，虚血性腸炎の改善は見込めないと判断し，人工肛門を増
 設し退院した。動静脈ともに血管は描出されるものの血
 流の低下を認め，糖尿病を基礎疾患として手術後の血流
 動態の変化や補助化学療法，便通異常などの種々の因子
 により虚血性腸炎が重症化したと考えられた。

表紙写真コラム

【写真の説明】

左：上腕二頭筋と大腿直筋の超音波像

右：低周波治療器（ソリウス：ミナト医科学株式会社）

ICUに入室する重症患者さんは1週間に約15-20%の筋肉が減少します。病気が完治しても筋肉の萎縮が原因で社会復帰できない多くの患者さんがいます。そのため徳島大学病院救急集中治療部では「筋萎縮ゼロプロジェクト」として筋萎縮の予防に努めております。

超音波を用いて腕や足の筋肉の大きさを評価することが可能です。左図は腕（上腕二頭筋）と足（大腿直筋）の筋肉の横断面像です。ICU入室後に経時的に筋肉の大きさを評価することで筋萎縮の程度を判定しております。

また筋萎縮を防ぐために、積極的なりハビリが困難な重症患者さんを対象に低周波治療器を使用しております（右図[ソリウス：ミナト医科学株式会社]）。低周波治療器は随意運動なしに筋肉の収縮を誘発します。そのためリハビリが困難な重症患者さんに対しても筋萎縮の予防が可能です。筋萎縮を予防して、1人でも多くの重症患者さんの社会復帰を目指していきます。

徳島大学病院 救急集中治療部 中西 信人

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

複写される方へ

本会は本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体)と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です)。

権利委託先：一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3F

FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

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

また、海外において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has consigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction.

Obtaining permission to quote, reproduce ; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local RRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

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

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail: info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619

四国医学雑誌 第76巻 第1, 2号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

令和2年4月20日 印刷

令和2年4月25日 発行

発行者：赤池雅史

編集責任者：橋本一郎

発行所：徳島医学会

お問い合わせ：四国医学雑誌編集部

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部

電話：088-633-7104 FAX：088-633-7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部
代表者 橋本一郎

印刷所：グランド印刷株式会社

Vol. 76, No. 1, 2

Contents

Special Issue : The role of pathology on state-of-the-art medicine

- K. Tsuneyama and M. Shimada : Preface to the Special Issue 1
- H. Kashiwara, et al. : The role of pathology in a new surgical procedure of gastrointestinal tract 3
- Y. Saito and M. Shimada : State of the art in hepato-biliary-pancreatic surgery
– Collablation between operative support with hologram and pathological diagnosis –
..... 9
- Y. Bando : Pathological diagnosis to support medical care 13
- H. Uehara : Current status and prospects of telepathology in Tokushima prefecture 19
- K. Tsuneyama, et al. : Progress of Artificial Intelligence and Molecular Pathology 23

Reviews :

- T. Matsuura : Elbow injuries in young baseball players 29
- H. Yamada : Echocardiographic diagnosis of heart failure : From evaluation of left
ventricular diastolic function to point-of-care ultrasonography 33

Originals :

- Y. Imai, et al. : A Literature Review on the Trend of Genetic Counseling about
Familial Tumor 45
- T. Takashima, et al. : Comparison of noninvasive positive pressure ventilation
and high-flow nasal cannula for immunocompromised patients with acute
respiratory failure 55
- M. Yamashita, et al. : A study about clinicopathological features of Japanese
gastric Hamartomatous inverted polyp (inverted hyperplastic polyp)
reported before 2002 61
- H. Takechi, et al. : Tolerability and efficacy of a chemotherapy regimen
avoiding Anthracycline for HER 2 positive elderly and poor risk
breast cancer patients 69
- I. Ueta, et al. : Exploring the Psychological Adjustment of Female Cancer
Survivors in Terms of Femininity 73
- M. Sogabe, et al. : Research and development of exclusive equipment for cell-free
and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) by medical-industrial,
hospital-university, and multifarious worker cooperation 83

Case report :

- S. Okikawa, et al. : A case of small bowel perforation caused
by methotrexate-associated lymphoproliferative disorder 93

Opinion :

- E. Takigawa, et al. : Active motivation through interdisciplinary collaboration
in occupational therapy activities for long-term hospitalized patients with
mental disorders 99

76巻1, 2号 目次

特集：最先端医療を支える病理学

巻頭言	常山幸一	1
消化管最新外科手術における病理の役割	柏原秀也 ^他	3
肝胆膵外科の最先端 - 手術画像支援と病理診断のコラボ -	齋藤裕 島田光生	9
医療を支える病理診断		
一第260回徳島医学会学術集会市民公開シンポジウムより一	坂東良美	13
病理遠隔診断（テレパソロジー）の現状と展望	上原久典	19
AIと分子病理学の新展開	常山幸一	23

総説：教授就任記念講演

少年野球肘の現状と今後の展望	松浦哲也	29
心エコー・ドブラ法を用いた心不全の診断 ～左室拡張能評価と Point-of-Care 超音波検査～	山田博胤	33

原著：

海外文献における遺伝性腫瘍に関する遺伝カウンセリングの動向	今井芳枝 ^他	45
急性呼吸不全を合併した免疫不全患者に対する呼吸療法がICU転 帰に与える影響～NPPVとHFNCの比較～	高島拓也 ^他	55
2002年以前に報告された日本人胃のHamartomatous inverted polyp (inverted hyperplastic polyp)の臨床病理学的所見の検討	山下理子 ^他	61
HER2陽性高齢者乳癌に対するAnthracycline系薬剤回避レジメンの 忍容性と有効性についての検討	武知浩和 ^他	69
女性性からみた女性がんサバイバーの心理的適応の探求	上田伊佐子 ^他	73

原著：第42回徳島医学会賞受賞論文

医工・病学・多職種連携による胸腹水濾過濃縮専用装置の研究開発	曾我部正弘 ^他	83
--------------------------------	--------------------	----

症例報告：

小腸穿孔を契機に診断に至った小腸多発潰瘍を伴う メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の一例	沖川昌平 ^他	93
--	-------------------	----

その他：

長期入院精神障害者に対する多職種連携による作業療法活動への 積極的動機付け	滝川栄二 ^他	99
--	-------------------	----

学会記事：

第44回徳島医学会賞受賞者紹介	良元俊昭	107
	影治照喜	108
第23回若手奨励賞受賞者紹介	福井亜理沙	109
	山本浩生	109
	藤井祥平	110
	山本真弘	110
第260回徳島医学会学術集会（令和元年度冬期）		111

投稿規定