

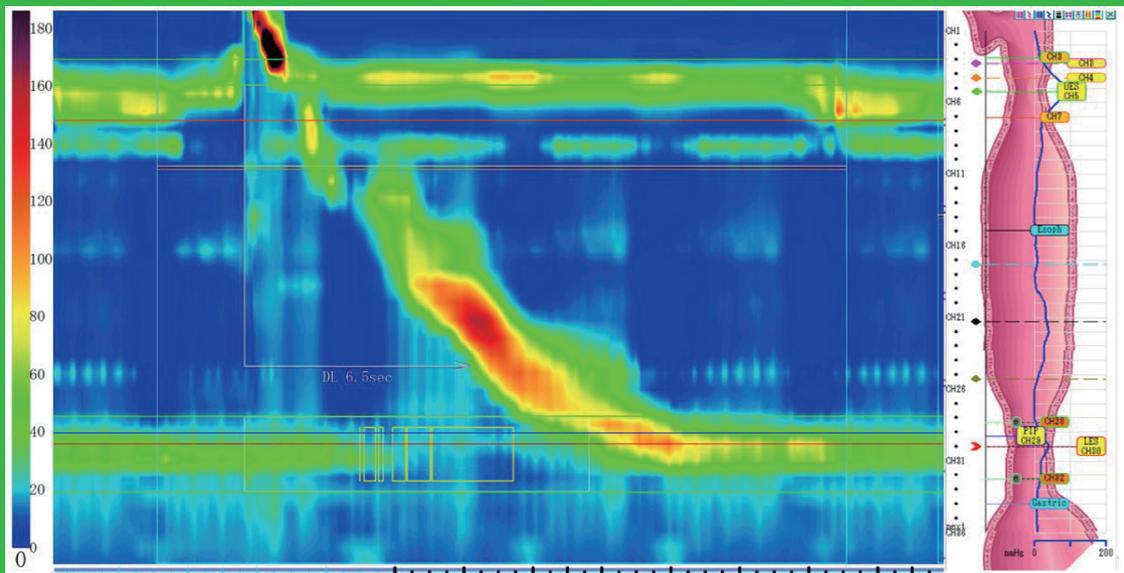
四国医学雑誌

第76巻 第5,6号 (令和2年12月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 76, No. 5,6 (December 25, 2020)

特集：最先端医療を支える解剖学



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 : medical.journal.office@tokushima-u.ac.jp

特集 最先端医療を支える解剖学

【巻頭言】

富田 江 一 (徳島大学大学院医歯薬学研究部機能解剖学分野)

丹 黒 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部胸部・内分泌・腫瘍外科学分野)

2019年5月1日から始まった令和元年, その年末に中華人民共和国湖北省武漢市において発生した新型コロナウイルス感染症は, 瞬く間に世界中に拡散し, 世界保健機関(WHO)はこのウイルスをCOVID-19と名付け, 3月11日にはパンデミックが宣言された。56年ぶりの東京オリンピックも, 聖火リレーが始まる直前の3月24日には, 来年7月まで1年間の延期が決まった。阿波踊りも4月早々中止が決まった。日本における感染はやや下火になりつつあったが, 4月7日に発令された緊急事態宣言は5月25日には全面解除となったものの, 移動制限解除の6月19日以降Go To Travel Campaignなどの迷走もあり, PCR陽性者は増え続け, 7月の海の日, スポーツの日続く4連休の後から, 全国の感染者は1日1000名を超えた。その真ただ中の8月2日(日)に第261回徳島医学会を開催した。通常開催は難しく, 会場の徳島県医師会館ホールには関係者のみにご参加いただき, “With Corona”時代の先駆けとして, Zoomと徳島県医師会のネットワークを介したWeb配信による初めての徳島医学会であった。

この度のシンポジウムのテーマは「最先端医療を支える解剖学」とした。解剖学者である岡山大学大学院医歯薬総合研究科長の大塚愛二教授には「進化する医学教育」というタイトルでZoomを介した特別講演をお願いした。医学教育の歴史を振り返るとともに医学教育の現状と将来展望についてご講演いただいた。

系統解剖は医学を志す者が最初にくぐる門であり, 初学者である医学生はこの実習を通して詳細な人体解剖だけでなく生命に対する尊厳を学ぶ。しかし, この実習は白菊会会員の“医学の伝承と進歩への貢献”という崇高なご篤志によって支えられている。

日本における篤志献体の臨床医学への応用は2008(平

成20)年の北海道大学腫瘍外科学分野 近藤 哲教授のまさに執念ともいふべき厚労科研究「外科系医療技術修練のあり方における研究」に始まる。2012(平成24)年4月には日本外科学会と日本解剖学会が「臨床医学の教育及び研究における死体解剖のガイドライン」を公開し, 学生実習や解剖学研究に限定されていた献体の使用が, 医師及び歯科医師の手術手技研修のほか, 新たな手術法や医療機器の研究開発に対しても可能となり, 日本外科学会にCadaver Surgical Training(CST)推進委員会が発足した。厚生労働省の補助事業「実践的な手術手技向上研修事業」によってモデル校での研修が始まり, 全国へCSTの実施が拡大している。

Web参加いただいた四国こどもとおとなの医療センター統括診療部長の東野恒作先生には徳島大学におけるクリニカルアナトミーラボ立ち上げの経緯について, 徳島大学病院クリニカル教育・研究センターの後東知宏特任准教授から整形外科領域における, 胸部内分泌腫瘍外科学分野の吉田光輝講師から呼吸器外科における現状を, 西野豪志助教から食道癌の検査や術式開発の研究報告が行われた。富田江一教授からはCT画像を併用した新しい系統解剖実習の様子が紹介された。最後に丹黒からは先進医療を支える解剖学の歴史とこれからの展望, 医学教育における学生のモチベーションの重要性について講演させていただき, 医学教育を支えてくださる白菊会会員の皆様への感謝の念を再度確認して会を終えた。

徳島医学会初めての試みとなるWebによるリモート講演会の開催にあたっては徳島県医師会会長の齋藤義郎先生, 生涯教育委員の本藤秀樹先生, 三谷弘先生, プログラム委員の川原弘行先生, 水口潤先生, そして県医師会事務局のスタッフの方々には多大なご協力とご支援を賜り, 衷心よりお礼申し上げます。

特集 最先端医療を支える解剖学

- ・ 進化する医学教育
大塚 愛 二 … 213
- ・ 徳島大学病院におけるクリニカルアナトミー教育・研究センター
設立について
東野 恒 作他 … 217
- ・ 徳島大学病院クリニカルアナトミー教育・研究センターを利用
した整形外科領域における最先端手術手技トレーニングと研究
について
後東 知 宏他 … 221
- ・ 呼吸器外科における最先端手術手技と CAL
(Clinical Anatomy Laboratory)
吉田 光 輝他 … 225
- ・ 食道外科における最先端診断・手術手技開発と CAL
西野 豪 志 … 235
- ・ CT 画像を用いた新しい系統解剖実習
富田 江 一 … 241
- ・ 合同シンポジウム「最先端医療を支える解剖学」
新たな手術手技開発を目指した臨床解剖学
丹 黒 章 … 243

特 集：最先端医療を支える解剖学

進化する医学教育

大塚 愛 二^{1,2)}¹⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科人体構成学分野²⁾同 附属医療教育センター

(令和2年11月9日受付) (令和2年11月24日受理)

はじめに

医学教育は、医師の養成という社会の要請にこたえるために行われてきた。医療のニーズと医学に関する知識の変化に伴い、医学教育も変化してきた。それに伴って教育手法も変化せざるを得ない。このミニレビューでは、医学教育の歴史的な振り返りとわが国の現代医学教育の変化、そして課題をまとめてみたい。

1. 医学教育の歴史

1) 西洋の医学教育

古代の医学教育がどのようなものであったか、それを知る手掛かりは非常に少ない。古代ギリシャのヒポクラテス(前460-前370)が弟子を取り医術を伝授したといわれている。彼は著述を残し、後世の医学に影響を与えている。古代ローマのガレノス(129-216)も多くの著述を残した。その後、ヨーロッパは中世に入り、科学の進歩を見失う状況となったが、ヨーロッパ医学は中東にわたりアラビア医学として結実し、消滅は免れた。ヨーロッパでの医学教育の再興は、アラビアの影響を強く受けたイタリア南部のサレルノを中心に10世紀頃に始まった¹⁾。教材にはヒポクラテスやガレノスの著述も含まれていた。13世紀頃には大学の形が現れはじめ、ヨーロッパ各地に大学医学部がつくられていった。

2) 日本の医学教育

わが国では、中国医学の影響を強く受けてきたことは論を俟たない。古くは、平安時代10世紀に丹波康頼(912-995)が唐代の医書を参考に当時の医学全般を体系的にまとめた医心方を著した。医学教育がどのようなか不明で、その多くが秘伝の扱いであったと考えられる。いくつかの学派を形成しつつ江戸時代には著名

な医師が弟子を取り、医師を志すもの(多くは医師の子弟)が遊学して医術を修めるというスタイルが取られていた(図1)。遊学は一つの塾だけでなく通常数カ所に及んでおり、内科、産科、外科などの高名な塾を回るのでも期間も相当かかっていたことが岡山の古い医家の記録に記されている²⁾。また、全体的なカリキュラムが存在せず、体系的な学修とは程遠いものであったに違いない。そのような中で、幕末を迎えた日本は、医師養成の抜本的な見直しが図られた。例えば、岡山においては、岡山藩医学館の設立が慶応3(1867)年に企画され、その企画書には、「良い教授を集め、身分の上下なく生徒を集め、優秀な生徒を支援して育成し、教授が欠けたならば優秀な生徒から抜擢する」と書かれている³⁾。このこと

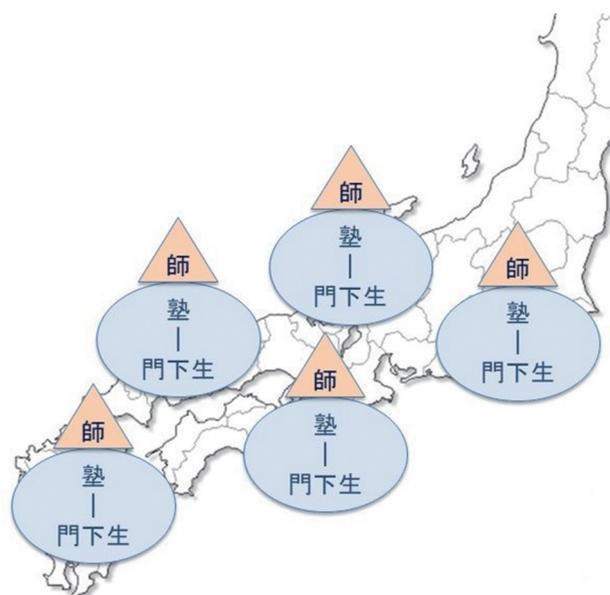


図1. 江戸時代の遊学による医師修行。医師を志す者は数カ所の塾を遊学して修行を積んだ。

は、現代では当たり前のように聞こえるが、それは当たり前ではなかった時代であったことを物語っている。また、漢方と蘭方は対等に企画されていたが、明治3(1870)年に実際に医学館が設立されたときには蘭方医や和蘭折衷の古医方派の医師で固められ、純粋な漢方医の参画は無かった。このことは、明治維新後の社会の大きな変化と明治政府の政策に無関係ではないと思われる。明治7(1874)年には、「医制」が公布され、翌年には医術開業試験が実施されることになるが、その受験科目は全て西洋医学であった。当時、2万8千人ほど医師がいたが、洋方の医師は2割にも満たなかった。感染症と外傷に強みのある西洋医学を修めた医師を増やすことは国家的に重要な政策であったと考えられる。このような中で明治時代に多くの医学校が設立されていった。

明治から昭和にかけての医学教育は講義の比率が多く、当時の学生の講義ノートを見ると講義は網羅的で、学生はひたすら教授の講義を筆記している有様がうかがえる(図2)。

2. 現代の医学教育の変化

1) 大綱化と一貫教育

医学教育カリキュラムは、1990年代から大きく変化し始めた。6年一貫教育の導入である。これはいわゆる大学設置基準の大綱化によるもので、それまで進学課程と専門課程に分かれていたのが、区分されなくなり、授業時間に大きな変化が表れている。岡山大学の例でいうと、1979年には進学課程1575時間、専門課程4550時間で

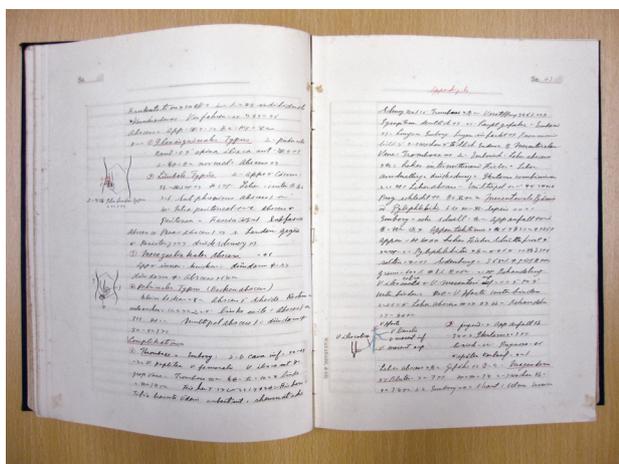


図2. 昭和初期の岡山医科大学学生の講義筆記ノート。教授の講義をひたすらノートに取っていた様子が目に浮かぶ。

あったのが、2020年には教養教育525時間、専門教育5033時間となった。専門教育科目が1年次から開講されるようになる。

2) 基準と画一化

次に大きな変化をもたらしたのは、医学教育モデル・コア・カリキュラムの導入である。と同時に、臨床実習が診療参加型(クリニカルクラークシップ)となり、医行為が制限付きで許容されるようになる。それが許容されるために、共用試験(CBTとOSCE)が導入され、全国医学部長病院長会議が一定水準のStudent Doctorを認定するようになった。

さらに、2010年に米国医師国家試験受験資格審査 NGO 団体(ECFMG)から、「2023年以降は、国際基準で認定を受けた医学校の出身者にしか申請資格を認めない」との通告があり、国際基準に基づいた医学教育分野別認証評価が導入され、わが国の医育機関としての質保証がグローバルスタンダードで進んだ⁴⁾。

これら一連の変化は、医学教育プログラムを一定水準以上に底上げし、質保証することになるが、一方で平準化画一化の面も持ち合わせている。各大学医学部では、その特色に応じて独自性を持った教育プログラムを用意する必要があると思われる。

3) 学修者主体の学び

以前は講義の比率が多かった医学教育プログラムであるが、現在はテュートリアルなどに代表されるスモール・グループ・ディスカッション(SGD)が多く取り入れられ、また、病院や地域の医療現場での学びの機会が増えてきた。また、講義でも反転授業など学修者主体の教育手法がとられる機会が増えてきている。これは、「学修者に何を教えたか」から「学修者が何をできるようにしたか」へ学修成果を重視する大きな方向転換である。講義で一方向的に話しても、学修者の身に付かなければ何ら意味がない、それよりも学修成果が多いほうが良いという検証を経ての変化である。それを明確にするため、各大学はコンピテンシーを明示している。

さらに世界で発表される論文数は、加速度的に増加の一途をたどっている(図3)。講義でいくら網羅的に多くを語ろうとしても限界があり、これから先さらに増加するであろう新しい知識に追いつくこともできない。それよりもいかにして学修するのかという手法を身に付け、将来にわたって自己学修していく能力を獲得させる方が

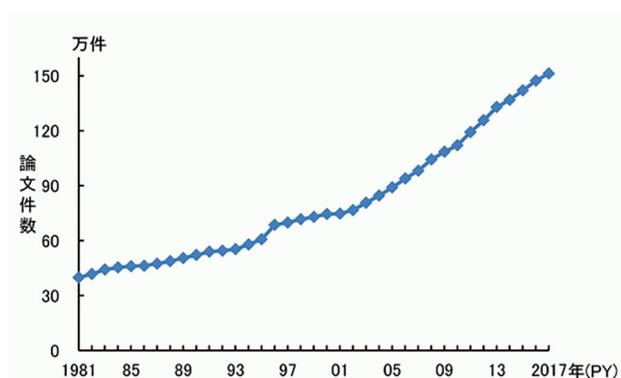


図3. 全世界の論文量の変化。クラリベイト・アナリティクス社 Web of Science XML (SCIE, 2018年末バージョン) を基に、科学技術・学術政策研究所が集計したもの。出典：文部科学省 科学技術・学術政策研究所, 科学技術指標2019, 調査資料-283, 2019年8月 https://www.nistep.go.jp/sti-indicator/2019/RM283_41.html

良いことになる。

3. 医学教育の今後の課題

多様化・複雑化する医療を取り巻く環境

世界全体がグローバル化し、多様な要素が複雑に影響しあっている現代において、医療もまたその影響を大きく受け、医学教育にも影響が及ぶ。またそれらの変化のスピードも速くなってきている。医学に関する情報量の増大、高度化する医療技術、IT環境とAIの発達、そしてわが国の年代別・地域別人口構造の変化、世界的な感染症、地球規模の人口問題やエネルギー問題など影響する要素は枚挙にいとまがない。個別の現象に即時対応するのは難しいが、対応力のある柔軟なカリキュラム構

造を持っていることが求められる。そして、何よりも重要なのは、そういう変化に対応し、課題解決能力を持った医師・医学研究者を育てることである。そのような能力の根幹は研究能力である。自由で柔軟な思考力は研究によって磨かれる。

おわりに

ここで、ヒポクラテスの箴言に有名な“*Ars longa, vita brevis.*”という言葉がある。これからますます, *ars* (art) が増えていき, *vita* (life) は相対的に短くなるのではないかと思う。変化の激しい時代に対応できる人材育成が求められる。今回、このような講演と執筆の機会を与えてくださった徳島医学会の各位に厚く御礼申し上げる。

文 献

- 1) 坂井建雄：ヨーロッパの医学教育史〈1〉. 医学教育の歴史 古今と東西 (坂井建雄 編), 法政大学出版局, 東京, 2019, pp. 1-54
- 2) 中島洋一：中島家の歴史. 備前岡山の在村医 中島家の歴史 (中島医家資料館・中島文書研究会 編), 思文閣出版, 京都, 2015, pp. 1-63
- 3) 平井立斎, 横井三立, 田中玄順：医学館永久愚考. 医学館存意書 (岡山大学附属図書館所蔵池田家文庫 R6-161), 1867
- 4) 日本医学教育評価機構：設立の目的と背景. <https://www.jacme.or.jp/about/index.php> (2020/10/25アクセス)

The Evolution of Medical Education

Aiji Ohtsuka^{1,2)}

¹⁾Department of Human Morphology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

²⁾Center for Education in Medicine and Health Sciences, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

SUMMARY

Education about medicine has an ancient history. It seems to me that it is probably the oldest part of the history of education. In the time of the ancient Greeks, Hippocrates gathered his disciples, taught them medicine, and wrote books on the subject. In Japan as well, medicine was introduced from China and other continents in ancient times, and in the Heian period (794-1185), Tamba Yasuyori wrote "Ishinpo", which was a systematic form of medicine. During the Edo period (1603-1868), people learned medical science through apprenticeship with prominent doctors. From the end of the Edo period to the Meiji era, the Western style of medical schools came in, where several doctors with different educational abilities with different specialties came together to systematically teach medicine to a large number of students.

The 20th century saw an accelerated fragmentation of medical specialties and an exponential increase in the amount of information about medicine. This trend has continued at an accelerated pace today and will continue for many years to come. On the other hand, the length of medical schooling has remained basically unchanged. It is unlikely to change much in the future; until the first half of the 20th century, lectures still seemed to be exhaustive. The lecture notes of medical students at that time tell the story of dictation that rivaled the textbooks of the time; in the second half of the 20th century, such exhaustive lectures gradually diminished and the style of teaching began to change. Audio-visual materials were also introduced to increase the amount of information conveyed per credit hour. In addition, bedside teaching was introduced, and clinical practice began to be substantiated.

In the late 1980s, new educational methods such as the New Pathway at Harvard University in the U. S. were introduced, and in the 1990s, some universities in Japan began to introduce these methods, which accelerated at the beginning of this century. In the 1990s, universities began to introduce a new method of teaching, such as the small-group tutorial format, in which learners learn mainly by discussion, and faculty members take the role of supporting them. Students who had been fed cooked medical information through spoon feeds are now required to acquire the ability to prepare and eat the ingredients themselves. We have entered an era in which students are expected to develop the ability to make the best use of the vast amount of medical information that is available. In addition, it is no longer important to assess "how well the faculty taught the students" but rather "how well the students were able to do what they were able to do". Quality and quantity are now being assessed in clinical practice, and students are now expected to participate in the practice team. It is a deeper, more practical learning (deepening), a style of learning that would have been done after graduation in the past. And it became common sense to organize the curriculum around a core of what students should have acquired after graduating from medical school (coring). Seamless connections between undergraduate education and post-graduate clinical training will be even more sought after in the future. They must be connected to specialty training and postgraduate education. The fundamental driving force behind this evolution of medical education has been medical research, which has led to an increase in medical information. There is no doubt about it. With the times, the true value of medical education is being questioned. *Ars longa, vita brevis*—Hippocrates

Key words : medical education, undergraduate education, active learning, history of medical education

特集：最先端医療を支える解剖学**徳島大学病院におけるクリニカルアナトミー教育・研究センター設立について**

東野恒作¹⁾, 金山博臣^{2,3)}, 後東知宏^{2,4)}, 玉置康晃^{2,4)}, 西良浩一⁴⁾,
富田江一⁵⁾, 鶴尾吉宏⁶⁾

¹⁾四国こどもとおとなの医療センター

²⁾クリニカルアナトミー教育研究センター

³⁾徳島大学泌尿器科

⁴⁾同 整形外科

⁵⁾同 機能解剖学

⁶⁾同 顕微解剖学

(令和2年10月26日受付) (令和2年11月2日受理)

徳島大学では、平成26年(2014年)8月1日に未固定遺体を用いるサージカルトレーニングに対応できる解剖室(以下、クリニカルアナトミーラボ)の施設が完成し、その施設を拠点として教育・研究を行うクリニカルアナトミー教育・研究センターが徳島大学病院に設置された(図1, 2, 3, 4)。経緯として平成24年度に日本外科学会・日本解剖学学会からガイドラインが公表され、わが国でも手術手技研修や先進的な手技開発、臨床研究などの目的で医師、歯科医師がご遺体を使用することが可能となったことに寄与する(図5)^{1,2)}。徳島大学では平成25年1月施設整備補助事業(平成25年度補正)で徳島大学(蔵本)総合研究棟(医学系)、徳島県地域医療再生計画基金(徳島県補助金)と大学の自己資金により合築整備され建設、設置された(図2, 6)。同様の施設は厚生労働省のサポートのもと全国の医科、歯科大学に設置されつつある。

同ラボは、生体に近い未固定遺体を用いることを設計段階から意図している。これまで国内で開設された手術手技研修施設は、Thiel法で固定した解剖体が主に用いられており、未固定遺体を用いる施設はわずかである。未固定遺体を用いる利点は、Thiel法固定遺体よりも臓器、筋肉の弾力性、神経・血管の分布や走行がより生体に近い状況で研修が行えることである。若手医師からベテラン医師までの実情・要望に応じた内視鏡手術等の低侵襲外科手術の手術手技研修会開催を行い実績を上げて

いる(図7, 8, 9, 10)³⁾。なお、各々のトレーニング、研究はご献体をいただいた方の倫理観、生死観、宗教観を十分に理解し、献体という尊い遺志に対して常に敬意を持って実施するようにしている。

われわれの施設では文部科学省、厚生労働省から予算をいただきプロジェクトを進行させている。その一環としてセミナーを受けられた先生方に対し、自己評価および他者評価を行うとともに自身の病院で実施できているかどうかを調査した。

結果として自己評価と他者評価とも専門医および手術経験がある医師ほど点数が高い傾向を示した。自身の病院での実施状況を調査したところ約7割の医師が実施していることが確認できた(図11)。また、手術経験がない医師においても実施可能な医師がいることからわれわれの施設での研修が役に立っているとも考えられた(図12)。一方で未実施の理由としては技術不足を第1位に上げている医師が多かった(図13)。

今後においても追跡調査を継続しサージカルトレーニングに対してはどのような点が問題か、また新しい手技を身につけていくためにはどのような点を改良すべきかを検討していく予定である。

文 献

1) 日本外科学会・日本解剖学会：臨床医学の教育及び



2014-4-2 建設中

2014年 (H26年)	
1月	・16日 CAL購入物品最終確定 ・27日 HBS倫理審査委員会本審査
3月	・25日 HBS倫理審査委員会本審査、徳島大学臨床研究倫理審査、合同審査承認
7月	・20日 研究室内装完成 ・25日 研究室内機器の各種検査
8月	・1日 クリニカルアナトミー教育・研究センター開設 ・14日 第1体目納入
11月	・6日 整形外科「未固定遺体をを用いた人工関節置換術における軟部バランス研究」実施

図1 クリニカルアナトミー教育・研究センター 設立へ

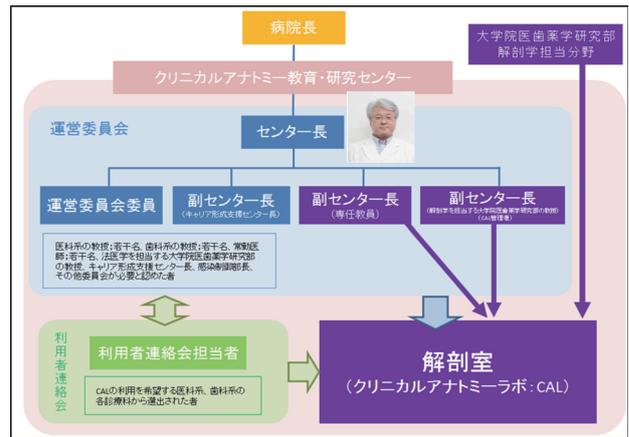


図4 クリニカルアナトミー教育・研究センター組織図(設立当時)

センター設置の経緯

平成26年1月施設整備補助事業(平成25年度補正)で徳島大学(蔵本)総合研究棟(医学系)、徳島県地域医療再生計画基金(徳島県補助金)と大学の自己資金により合築整備



総合研究棟(医学系)全景



図2 クリニカルアナトミー教育・研究センター概要 (Clinical Anatomy Laboratory : CAL)

【ガイドラインの意義】

医科系大学における医学教育を目的とする解剖実習以外においては、医療上の有用性が認められる研修であっても遺体を利用することについては明確な指針がなかった

医学部生、歯学部生に対する教育のためにご遺体を使用することは許可

日本外科学会と日本解剖学会が「臨床医学の教育及び研究における死体解剖のガイドライン」を作成、平成24年4月に公表

手術手技研修や先進的な手技開発、臨床研究などの目的でご遺体を使用可能となった

医師、歯科医師がご遺体で研究することが可能となった

図5 臨床医学の教育及び研究における死体解剖のガイドライン

解剖室(クリニカルアナトミーラボ)平面図

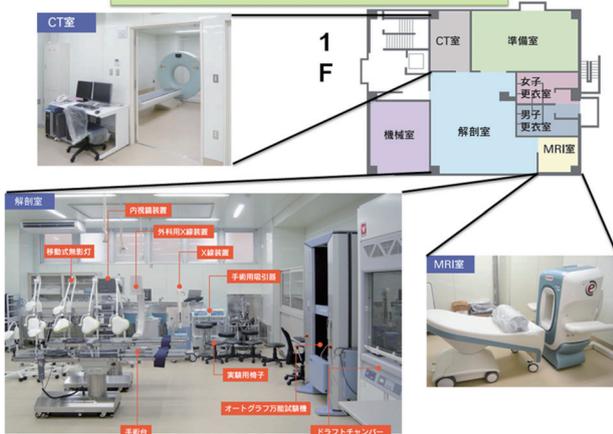


図3 CAL平面図(設立当時)



2014年(平成26年)9月12日キックオフ記念シンポジウム



図6 キックオフ記念シンポジウム及び記者会見

食道・乳腺・甲状腺外科

学外講師例 高難度手術トレーニング 食道切除術

2016年(平成28)年7月17日
参加人数:10人

岡山大学 白川靖博先生、前田直見先生



白川靖博先生指導

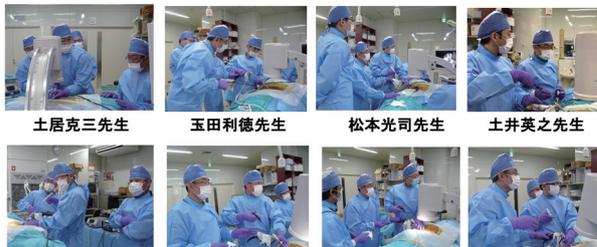
前田直見先生指導

図7 食道・乳腺・甲状腺外科

整形外科

内視鏡下腰椎椎間板ヘルニア摘出術セミナー

徳島大学 整形外科 徳島大学 整形外科 徳島大学 整形外科	山崎先生 指導 佐藤先生 指導 佐藤先生 指導 佐藤先生 指導	徳島大学 整形外科 徳島大学 整形外科 徳島大学 整形外科	山崎先生 指導 山崎先生 指導 山崎先生 指導 山崎先生 指導
--	--	--	--



土居克三先生

玉田利徳先生

松本光司先生

土井英之先生

川口義治先生

南出晃人先生

斉藤貴徳先生

大塚聖視先生

図10 整形外科

消化器・移植外科

TaTME経肛門的全直腸切除術、内括約筋切除 講習会

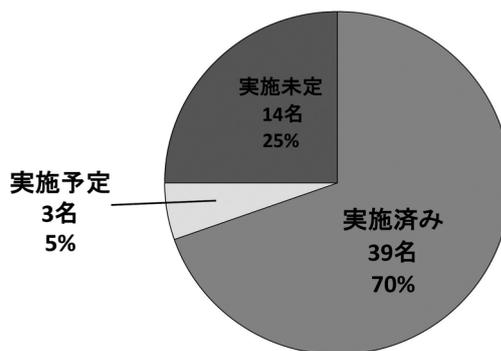
参加人数:16人(見学者を含む)

Prof. Dapri Giovanni, Saint Piere University Hospital



図8 消化器・移植外科

Q: 受講後、参加者先生は貴施設で研修した手技を実施されましたか?



勤務先指導者からの回答:56名

図11 平成28年度受講者の勤務先 指導者にアンケートを実施

泌尿器科

骨盤臓器脱に対する腹腔鏡下仙骨腔固定術(LSC)・手術手技セミナー

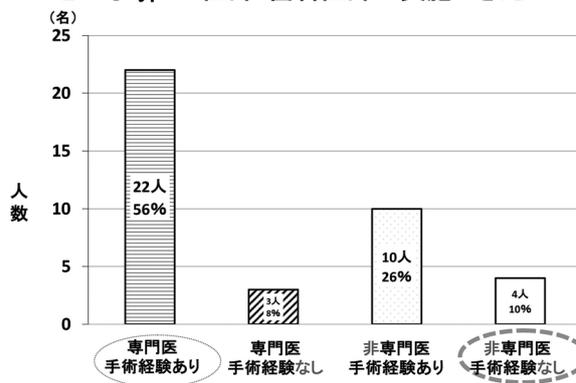
参加人数:10人(見学者を含む)

亀田総合病院ウロギネセンター 野村昌良先生



図9 泌尿器科

Q: どんなtypeの医師・歯科医師が実施できたか?



実施者数:39名

図12 平成28年度受講者の勤務先 指導者にアンケート結果①

Q: 実施未定の理由?

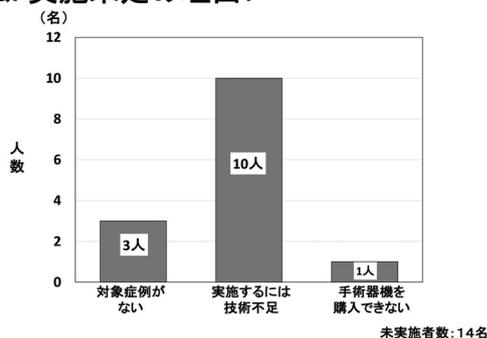


図13 平成28年度受講者の勤務先 指導者にアンケート結果②

研究における死体解剖のガイドライン. 解剖学雑誌, 87(2) : 21-23, 2012

2) 「臨床医学の教育及び研究における死体解剖のガイドライン」に対する解剖学会の見解. 解剖学雑誌, 87 : 25-26, 2012

3) Sairyo, K., Egawa, H., Matsuura, T., Takahashi, M., *et al.* : State of the art : Transforaminal approach for percutaneous endoscopic lumbar discectomy under local anesthesia. J Med Invest, 61 (3-4) : 217-225, 2014

Establishment of “surgical training and research center” using fresh cadavers in Tokushima Hospital

Kosaku Higashino¹⁾, Hiroomi Kanayama^{2,3)}, Tomohiro Goto^{2,4)}, Yasuaki Tamaki^{2,4)}, Koichi Sairyo⁴⁾, Koichi Tomita⁵⁾, and Yoshihiro Tsuruo⁶⁾

¹⁾Shikoku Medical Center for Children and Adult, Kagawa, Japan

²⁾Clinical Anatomy Education and Research Center, Tokushima, Japan

³⁾Department of Urology, Institute of Biomedical Sciences, University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

⁴⁾Department of Orthopedics, Institute of Biomedical Sciences, University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

⁵⁾Department of Anatomy and Developmental Neurobiology, Institute of Biomedical Sciences, University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

⁶⁾Department of Anatomy and Cell Biology, Institute of Biomedical Sciences, University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Tokushima University Hospital founded “Clinical Anatomy Education and Research Center” on August, 1st, 2014. This center was established according to “Guidelines for Autopsy in Clinical Medicine Education and Research”.

Fresh cadavers still have the same stiffness or viscosity as biological bodies.

Surgical training using fresh cadavers is the nearest simulation of the surgical procedures such as color of fatty tissue, muscle, artery, vessel or nerves. Although shortening of the surgical learning curve should be obtained outside the operation room, sufficient training using the plastic model or an animal could not be provided.

Surgical training, especially minimally invasive surgery, using fresh cadaver can provide useful way to obtain a skill for surgeon.

Key words : surgical training, cadaver, minimally invasive surgery, endoscopic surgery

特集：最先端医療を支える解剖学**徳島大学病院クリニカルアナトミー教育・研究センターを利用した整形外科領域における最先端手術手技トレーニングと研究について**後 東 知 宏^{1,3)}, 鶴 尾 吉 宏²⁾, 西 良 浩 一³⁾¹⁾徳島大学病院クリニカルアナトミー教育・研究センター²⁾徳島大学医歯薬学研究部顕微解剖学³⁾同 運動機能外科学

(令和2年10月27日受付)(令和2年11月5日受理)

はじめに

徳島大学では、2014年8月に未固定遺体を用いるサージカルトレーニングに対応した解剖室(以下、クリニカルアナトミーラボ: CAL)が完成し、その施設を拠点として教育・研究を行うクリニカルアナトミー教育・研究センターが設置された。同ラボは、未固定遺体を用いることができる国内でも数少ない施設である。今回は整形外科教室にてCALを利用したサージカルトレーニングの実例やご遺体を用いた研究について紹介する。なお、これらの取り組みはご献体をいただいた方の倫理観、生死観、宗教観を十分に理解し、献体という尊い遺志に対して常に敬意を持って実施しており、改めてご献体いただいた方やご家族および白菊会関係者の皆様に心より感謝の意を表したい。

整形外科分野における cadaver surgical training (CST)

整形外科分野においても、内視鏡技術の発展、手術の低侵襲化、コンピュータ支援手術等の新規の手術手技が次々と臨床応用されており、より複雑で専門性の高い技術が要求される時代になっている。これまでの手術教育は、もっぱら医学書や講義を用いた座学と臨床現場で上級医から学ぶ、いわゆる“On the job training (OJT)”による経験の伝達が行われていたが、十分なスキルを習得するために長期間を要し、特に若手医師育成には非常に効率が悪い手段であった。日進月歩に発展する最新の医療技術を習得し、安全に臨床現場で実践するためには、これらの従来法による教育のみでは到底対応できない現状がある。一方で、未固定遺体を使用した手術手技研修

は、より生体に近い状況でのトレーニングができる理想的な研修環境であり、手術手技習得に極めて有効な手段である。近年、新規の技術や手術手技認定のためにカダバートレーニングを必要条件とするものも多くでてきており、その重要性は広く認識されている。国内において手術手技研修目的で遺体解剖をすることができなかった頃は、カダバートレーニングを受けるために講師を含めて高い費用や長期の出張期間を費やして諸外国まで赴く必要があり、その垣根は非常に高く、限られた医師しかその機会を得ることができなかった。しかし、2012年以降、国内でのカダバートレーニング実施が可能となり、多くの外科医が各分野における専門的な手術手技研修をより身近で受けられるようになってきたことは、手術手技向上、新規の手術手技開発、最新の医療技術を安全に提供する上で、大変メリットの多いことである。

全内視鏡下腰椎椎間板ヘルニア摘出術セミナー (FED コース)

徳島大学整形外科教室では、2014年より全内視鏡脊椎手術手技トレーニングを継続的に実施しており、現在まで、計32回実施し、全国から脊椎外科医を中心とした165名の参加実績がある(2019年12月時点)。全内視鏡下椎間板ヘルニア摘出術(FED: full-endoscopic discectomy)は、約8mmの皮膚切開で行う局所麻酔での手術であり、腰背筋群に対しての侵襲も少なく、現行の椎間板ヘルニア摘出術では最小侵襲の手術法である。また、このヘルニア摘出術に用いる手術手技テクニックは、腰部脊柱管狭窄症の全内視鏡除圧術にも応用されている¹⁾。注意すべき合併症としては、アプローチや術中操作の際に起こ

る神経損傷であり、その発生率は1.0~8.9%と報告されている^{2,3)}。また、限られた視野で作業スペースも制限される中、適切に椎間板ヘルニアを摘出し神経の除圧を得るためにはさまざまなコツやピットホールが存在する。適切に治療ができれば、早期のスポーツ復帰を目指すアスリートや、逆に、全身状態の問題で全身麻酔がかけられない高齢のハイリスク患者の治療として、極めて有効な手段である。今後、標準的な術式として広く普及が期待される手技であるが、現時点では、先進的な手術手技で全国的にも指導できる医師が少ないこと、局所麻酔での手術であるため現場での指導が十分できない等の問題点がある。そこで、われわれの教室では、本術式が正しい診断、適応のもと、安全かつ正確に行われるよう、カダバートレーニングプログラムを通して本術式の普及活動を行っている。

実際のプログラムでは、座学、模型を使ったドライラボ、未固定遺体を使用したカダバートレーニング、実際の手術見学をセットで行い、短期間でできるだけ効率の良い実習ができるように工夫している。本プログラムは、未固定遺体を用いることで、より生体に近い状況での手術手技トレーニングが可能となっている。特に、内視鏡手術では、組織の色調や弾性の違いは、術中の重要血管や神経の同定には非常に重要な要素となるため、未固定遺体だからこそより正確に、わかりやすく手術のポイントを伝えることができる(図1)。また、これまでセミナー受講者に対し、自己評価および他者評価を行うとともにセミナー受講後、自身の病院で本手技を実施できているかどうかの追跡アンケート調査を行い、フィードバックをかけている。プログラム受講後、自身の施設での本術式実施状況を調査したところ、約7割の受講者が本手技を実施していることが確認できた。また、手術経験がない医師においても実施可能な医師がいることから、本研修がFED導入に役立っていると考えられる。今後、追跡調査を継続しサージカルトレーニングの問題点や課題



図1 全内視鏡下椎間板ヘルニア摘出術セミナーの様子と鏡視所見

を分析することで、プログラムのブラッシュアップを常に検討していく取り組みが重要であると考えられる。

下肢関節に関する研究

下肢関節(主に膝、股関節)では、未固定遺体を使用した関節動態および靭帯バランスに着目した関節機能解析を行っており、施設内に関節ナビゲーションを導入し、関節動態を詳細にモニタリングすることで非常に高い精度での分析が可能となっている。膝の人工関節に関して、従来型の人工関節では前十字靭帯もしくは前・後十字靭帯の両方を切離してインプラントの設置が行われていた。しかし、術後の関節不安定性や術後満足度の低下が課題とされ、近年、両十字靭帯温存型人工膝関節が臨床導入されている。当教室では、この新規の人工膝関節に関する関節キネマティクスや軟部組織バランスに焦点をあて、多角的に検証しその成果を報告してきた⁴⁻⁶⁾(図2)。また、股関節においては、正常股関節の関節包靭帯に関する解剖学的調査および人工股関節における関節包靭帯の機能解析を中心に行っている。未固定遺体では、特に、靭帯に関する性状や機能は秀逸であり、ほぼ実際の手術と同様の状態が再現できるため、実臨床に則した有用な検証結果が得られる最適な環境と思われる。

放射線医療被曝に関する研究

近年各分野で患者のみならず医療従事者における被曝、いわゆる“医療被曝”が問題視されており、日本整形外科学会では、医療被曝に関するワーキンググループが立ち上げられ、その対策が議論されている。当教室では、他に先駆けて未固定遺体を使用し、臨床におけるさまざまなシチュエーションを想定した放射線の拡散調査や新たな防護具の開発に取り組んでいる^{7,8)}(図3)。未固定遺体を用いることで、放射線の身体に対する影響や散乱



図2 未固定遺体にて人工膝関節手術を行い、ナビゲーションシステムを用いて膝関節の動態・軟部バランス解析を行う



図3 整形外科手術の現場をマネキンを使って再現し、身体の一部での被曝量をモニタリングする

線を正確に再現できることは最大の利点である。被曝低減の動きは世界的な流れであり、今後ガイドライン等のさまざまな規定が定められていくことが予測される。われわれは、一連の研究結果が医療被曝に関する規程策定の基盤的なデータとなるように今後も精力的に取り組みを継続したいと考えている。

今後の課題・展望

FED コースにおける追跡調査によると、受講者のなかで2～3割の先生が受講後本手技を実施できていない結果が得られた。その理由として、本プログラムのみでは技術習得が不十分である可能性が考えられる。今後、研修後のフォローアップ目的に、複数回のプログラム受講（実際に自らが手術を経験した後のフィードバック）、臨床経験からの受講者の選別、腰椎椎間板ヘルニアからの適応拡大（アドバンスコース）、合併症調査等を検討する必要があると考える。また、企業と連携したセミナーの開催等は、利益相反に関する明確なルール整備がなされておらず、現実的にはまだ積極的に進められない状況である。カダバーセンターの運営費全般に関して、現状のカダバーセンターでの教育あるいは研究活動では収益を生むことが認められていないため、国内の大半の施設では、厚生労働省や文部科学省からの公的な助成金や自己資金等の限られた財源の中で運営せざるを得ない状況にある。全国的にカダバーセンターが増加している中で、将来的には、各施設で運営資金を確保できるような法整

備やシステム作りが求められる。

文 献

- 1) Sairyo, K., Chikawa, T., Nagamachi, A.: State-of-the-art transforaminal percutaneous endoscopic lumbar surgery under local anesthesia: Discectomy, foraminoplasty, and ventral facetectomy. *J Orthop Sci.*, **23** (2) : 229-236, 2018
- 2) Choi, I., Ahn, J., So, W., Choi, I., *et al.*: Exiting root injury in transforaminal endoscopic discectomy: preoperative image considerations for safety. *Eur Spine J.*, **22**(11) : 2481-2487, 2013
- 3) Sairyo, K., Matsuura, T., Higashino, K., Sakai, T., *et al.*: Surgery related complications in percutaneous endoscopic lumbar discectomy under local anesthesia. *J Med Invest.*, **61** (3-4) : 264-9, 2014
- 4) Wada, K., Hamada, D., Takasago, T., Nitta, A., *et al.*: Joint distraction force changes the three-dimensional articulation of the femur and tibia in total knee arthroplasty: a cadaveric study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. May.*, **28**(5) : 1488-1496, 2019
- 5) Wada, K., Hamada, D., Takasago, T., Nitta, A., *et al.*: The medial constrained insert restores native knee rotational kinematics after bicruciate-retaining total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. May.*, **27**(5) : 1621-1627, 2019
- 6) Wada, K., Hamada, D., Takasago, T., Nitta, A., *et al.*: Native rotational knee kinematics is restored after lateral UKA but not after medial UKA. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. Nov.*, **26**(11) : 3438-3443, 2018
- 7) Yamashita, K., Higashino, K., Hayashi, H., Hayashi, F., *et al.*: Pulsation and collimation during fluoroscopy to decrease radiation. *JBJS Open access.* **2**(4) : doi: 10.2106/JBJS.OA.17.00039.eCollection 2017 Dec 28, 2017
- 8) Yamashita, K., Higashino, K., Wada, K., Morimoto, M., *et al.*: Radiation exposure to the surgeon and patient during a fluoroscopic procedure. *Spine.*, **41** (15) : 1254-1260, 2016

State of the art in surgical training or basic research of Orthopedics using cadaver specimen in Clinical Anatomy Education and Research Center of Tokushima University Hospital

Tomohiro Goto^{1,3)}, Yoshihiro Tsuruo²⁾, and Koichi Sairyo³⁾

¹⁾*Clinical Anatomy Education and Research Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Anatomy and Cell Biology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Orthopedics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

In this paper, we would like to introduce about our surgical training program and basic research in the Orthopedic field using fresh frozen cadaver in Clinical Anatomy Laboratory, Tokushima University Hospital. One of our representative surgical training programs is FED course (full-endoscopic lumbar discectomy course). FED is one of the newest minimally invasive surgeries for lumbar disc herniation, which can be performed with 8 mm of skin incision under local anesthesia. There are some knacks and pitfalls in the surgical technique to achieve safe and favorable clinical outcomes. Fresh frozen cadaver is suitable condition for FED course because the color or elastic of the soft tissue is similar to real patient and these conditions are quite important for endoscopic surgical training. We are also working on the biomechanical research of the knee and hip joints and radiation exposure during various Orthopedic surgeries using cadaver specimens. Clinical Anatomy Laboratory is essential for our department to brush up or develop novel surgical techniques and encourage biomechanical research to discover new insights in the Orthopedic field.

Key words : Orthopedic, cadaver surgical training, full-endoscopic lumbar discectomy, cadaveric study

特集：最先端医療を支える解剖学

呼吸器外科における最先端手術手技と CAL (Clinical Anatomy Laboratory)

吉田 光輝¹⁾, 丹黒 章¹⁾, 東野 恒作²⁾, 近藤 和也³⁾, 岩田 貴⁴⁾,
赤池 雅史⁵⁾, 金山 博臣⁶⁾, 鶴尾 吉宏⁷⁾¹⁾徳島大学大学院胸部・内分泌・腫瘍外科学²⁾四国こどもとおとなの医療センター整形外科³⁾徳島大学大学院臨床腫瘍医療学⁴⁾徳島大学教養教育院医療基盤教育分野⁵⁾徳島大学大学院医療教育学⁶⁾同 泌尿器科学⁷⁾同 顕微解剖学

(令和2年10月28日受付) (令和2年11月24日受理)

呼吸器外科領域では近年、内視鏡手術が9割を占めるようになった。鏡視下の手術手技に関する経験の蓄積と鍛錬により完全鏡視下でも安全に血管処理ができるようになったことが大きな要因である。

最先端の手術アプローチとして ①(完全鏡視下)胸腔鏡下手術(3つのポート孔よりモニター視のみで手術を完結する), ②単孔式胸腔鏡補助下肺葉切除(一つの孔からカメラと鉗子を挿入し完結する), ③ロボット支援下手術(4つのアームを持つロボットを遠隔操作する)が代表的な手術となり, 現在各々の利点や欠点が議論されている。

(完全鏡視下)胸腔鏡下手術はカメラを足側から頭側へ見上げる視野で, 腹側から術者が操作し, 背側から助手が展開する基本操作で手術を進める。単孔式胸腔鏡下肺葉切除は孔が一つであることが患者への利点(美容と疼痛軽減)であるとされ, カメラと同方向から鉗子を挿入して術者がすべての操作を完結する。ロボット支援下手術は, ポート数は多くなるが, 両眼視による鮮明な3D拡大視野が得られ, プレ防止機能を持つ鉗子により, 繊細で精度の高い剥離操作が可能となる。

これらの習熟には, 複雑で高度ないくつかのステップをクリアする必要がある。そのステップを定型化することは困難で, 未だ確立されたものはないが, クリニカルアナトミーラボ(Clinical Anatomy Laboratory: CAL)における未固定遺体を用いた手術トレーニングはこのステップアップに最適である。スキルス・ラボにおける基

本的内視鏡手技の習得から, ウエットラボでの動物によるシミュレーショントレーニングへとステップアップすることで, 卒前から卒後に至る一貫した外科手術教育を行うことができる。しかし, 実際の手術シミュレーションとして未固定遺体に勝るものはない。代替のシミュレーターでは得られない新鮮な組織感触と3次元イメージ, 体位設定からポートの挿入位置, 鉗子の動きに関しても実際に臨場感を体感することができ, これにより飛躍的にラーニングカーブ(習熟に至る期間)を短くすることができる。われわれはこのようなトレーニングだけでなく, 新規技術の開発にもこのCALでの実習を取り入れている。

内視鏡下手術全盛の今, 高度な技量を有する外科医育成には系統解剖を経て, 卒前・卒後一貫した外科手術トレーニングシステムを構築することが求められている。複雑・高度化した呼吸器手術手技を安全に遂行するための技術習熟も, ドライラボやウエットラボでのトレーニングに加えて, CALによるシミュレーショントレーニングを活用することで, より短期間に実現可能となった。また, より高度なスキルアップを目指すには解剖学教室と協働して, 実臨床により近似した臨床解剖モデルを作成できれば手技の定型化や新規技術開発への大きなステップになる。3Dプリンタ技術を用いた血管や膜の微細解剖を正確に再現した3Dモデルの開発なども決して夢ではない。これからも未来の手術医療の発展を目指して取り組んでいきたい。

はじめに

多くの診療科で、近年、内視鏡を使用する手術が増え始めてきた。呼吸器外科領域においても内視鏡手術が9割を占めるようになってきている。鏡視下の手術手技に関する経験の蓄積と鍛錬により完全鏡視下（モニター視のみで手術を遂行する）でも安全に血管処理ができるようになったこと、また安全な内視鏡手術器具が定型化されてきたことが大きな要因である¹⁾。

呼吸器外科、食道外科、甲状腺外科、整形外科、消化器外科、脳外科、耳鼻科、泌尿器科、産婦人科など多くの診療科が内視鏡技術の習得や、新しい術式を導入する際のトレーニング、また新しい術式の開発を模索している。

外科手術手技が変遷していく中で外科領域の医師である私たちに“必要とされていることは何であるのか”を常に考えながら進まなければならない。

当診療科である呼吸器外科領域の手術手技を通して、そのトレーニングの重要性、外科手技の教育に関して、また当大学におけるカダバートレーニングの有用性について述べたい。

呼吸器外科領域の最先端手術手技

呼吸器外科の代表的な肺葉切除の術式の変遷を見てみると（図1）、1933年 Graham が開胸下の手術を施行し

たことから始まると言われる。当時は肩甲骨の後ろから側胸部に至る大きな創で開胸していた。胸部の手術は肋骨で胸郭が守られているため、腹部と異なり開胸においては肋骨の間から直視できる視野を得ることに苦勞する。肋骨を背側で1～2本切離し、可動域を広げて視野を広げることにもなされる。この基本的な開胸方法は現在では限られた拡大手術にしか用いられなくなったが、合併症の発生時や胸膜肺全摘などの大きな手術の時には必要となる基本的手技であり、若い世代の呼吸器外科医も身につけておかなければならない大切な基本手技である²⁾。

この基本的手技から60年ほど後、胸腔鏡を使用した手術、Video Assisted Thoracic Surgery (VATS) は、たくさんの施設において良い成績が、第一報としては1993年頃から報告されはじめた²⁾。

日本では、この術式の初期は術野をカメラ視と直接視で見るハイブリッド型の手術が広がったが、徐々に胸腔鏡で手術を完遂する完全胸視下胸腔鏡下手術が広まり始めた³⁾。開胸術と比較した優越性も報告されてきた。

2020年現在、ほとんどの施設での肺葉切除がこの完全胸視下胸腔鏡下手術となっている。この術式は基本的に三角形を描くような3つの孔から、カメラと鉗子を挿入しモニターに映した画像で剥離や切離を進める方法である。ある程度の触覚を感じながら、また鉗子先端と重要血管の距離に留意しながら、カメラの拡大視も使用し、開胸では見えない部位や細い血管も確認できる点で優れている。定型化されてきたこの手技はしばらく呼吸器外科の標準術式として守られていくであろう（図2 A, 2

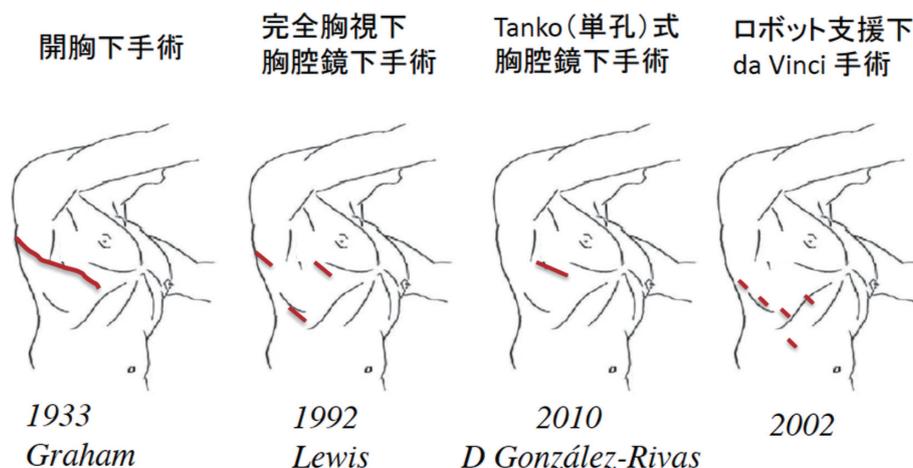


図1. 呼吸器外科 手術手技の変遷

B)。

2010年頃から出てきた Tanko (単孔) 式の手術も現在、注目を浴びている⁴⁾。一つの創からカメラと鉗子を挿入して、肺葉切除を完了する手技である。この利点は、①開胸創の数を減じる。創長を小さくできる。②肋間神経痛の発生頻度が少ない。③モニター視で行う前方アプローチの超小開胸手術視野であるため、開胸手術の経験を生かしやすい。④孔を前腋窩線上に置き、デバイスを肺門に対して寝た姿勢で胸腔内に挿入するため、従来のポートアクセス主体の胸腔鏡下手術よりも、直接、血管にアプローチ可能で、道具の出し入れも少なく、閉開胸の簡便さと相まって手術時間の短縮が行えることなどの利点を、現在施行している施設は掲げている。

Tanko 式には上記利点を挙げると、項目は多いが、重要血管を扱う胸部外科に関しては安全性と操作性に疑問は残る。分葉が良好で、比較的操作しやすい症例には許容できると考えるが、VATSとロボット手術と比較すると、しばらくの間、Tanko 式の優越性に関しては、施設により意見は異なるであろうが、十分な検証が必要である (図 2B)。

近年、注目を浴びてきたのが、ロボット支援下の手術である⁵⁾。胸部手術の分野での最初の報告は、特に胸腺摘出術で2000年初期に報告されはじめた。Ashtonらは、28歳の重症筋無力症患者の胸腺摘出術の da Vinci ロボットシステムでの最初の成功例を報告した⁶⁾。

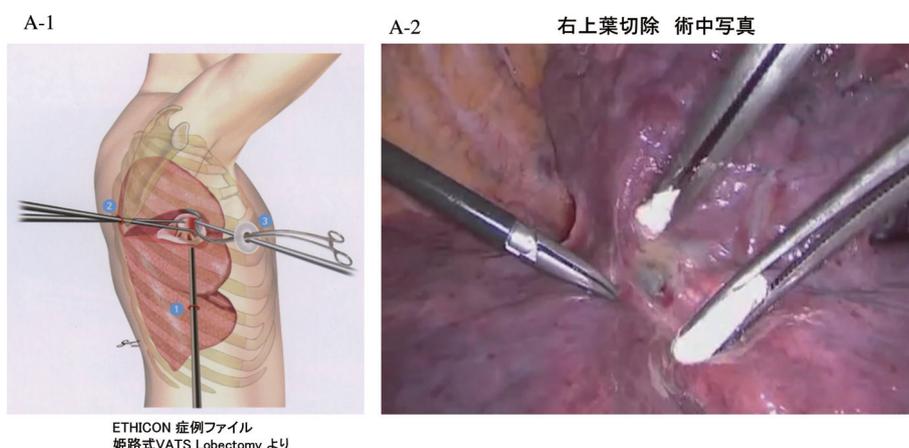
呼吸器外科は2018年から保険収載となったが、この術

式は北米ではすでに2000年頃から広まり、さまざまな臓器の手術に応用されてきた。本邦では、自費診療で進めていた施設もあるが、当時の胸腔鏡手術の定型化と合間って、日本では安全性の観点から、保険収載に至るまでに時間を要した。これらロボットの利点は数多くあるものの、前述の完全胸視下の精度が高く、また定型化されているので、臨床情報としてその優越性を検証するのは未だ困難ではある⁷⁾。

しかしロボットの利点を十分に生かす手術をすることは意義のあることと考えている。

その特徴は通常の VATS では届かない部位に、アームが届くことである。手首を曲げるような操作と拡大視にて通常では見えない視野で操作することで安全性と精度が上がるのが利点である。触覚を感じるができない欠点を、拡大視で組織状態を確認することで補うことが特徴で、この操作が上手くいくと、非常に精度が高い手術が可能である。初期の導入にトレーニング時間とコストがかかることが挙げられるが、ロボットでしかできない操作を手術の中の場面で上手く出していくことが差をつける内容となる。

ロボット手術で考えなければならないことは、コストに見合った患者側の利益を示さなくてはならないことである。現在までの VATS と比較した報告ではその利点、欠点に関して異なった結果が報告されていることや、血管損傷などの合併症、長期成績に関しては未だ明確でない部分がある。ロボット手術が優れている可能性は、操作性がもたらす安全性と合併症発生の軽減、深い場所での操作が必要なリンパ節郭清から、正確なリンパ節転移



ETHICON 症例ファイル
姫路式 VATS Lobectomy より

図 2 A. (完全鏡視下) 胸腔鏡下手術

の診断からもたらされる長期成績の改善などである。これらはわれわれ自身が自ら取り組んで、検証しなければならない(図2C)。

現在、呼吸器外科の肺葉切除を挙げると上記の術式が存在する。創の大きさ、数、精度の高さなど、各々の良い点、悪い点を見極め、確実な手術をすることが重要である。手術手技に関しては、根治性、安全性など今後さらなる検証が必要なのは言うまでもない。また施設間で対応可能な範囲に差があることは否めない事実である。

これからの手術トレーニング

外科医療の目標は何か問いかけた時、基本的には、高い精度で、安全に、確実に手術を遂行することである。それには何が必要なのか？技術の継承と鍛錬である。



図2B. Tanko (単孔) 式 胸腔鏡下手術

歴史的には外科トレーニングは、卓上で可能な縫合実習の臓器モデルからはじまっている(図3)。近年では、人工肛門モデルや、腸管モデルが、臨場感のある素材となり、卓上でトレーニングには最適なものが出てきた。徳島大学の外科同門会では、外科全体で定期的なドライラボを中心としたセミナーや内視鏡手技の検討会を開催し、外科への興味や教育へとつなげている。トレーニングの基本となる縫合実習などのドライラボは外科手技に興味をもたらすトレーニングの基本として大切に残すことが重要である。

当院では内視鏡下低侵襲手術に焦点を当てた卒前卒後一貫トレーニングプログラムの構築を申請しており、われわれもこのプログラムに乗って教育する準備をしてきた(図4)。現在はまだ大きな軌道には乗っていないが、医学科・歯学科4年生から、スキルス・ラボでの実習を授業の中に導入し、初期臨床研修からクリニカルアナトミーラボでのトレーニングにつなげ、高度医療実践力をつけるために、未固定遺体を用いたサージカルトレーニングをその後の専門医取得につなげていくことを理想としている。医学部2年生での解剖学実習を組み入れて、卒前、卒後一貫教育ができれば大きな流れとなる。これからの予定として、3D臓器モデルでの手術トレーニングを融合させて、より完璧な環境を整え実行したいと考えている。これらの医療人リメディアルプログラムを数値化して結果を出すには少し時間を要し、現時点の課題である。

ペイシャントカート



右上葉切除 術中写真

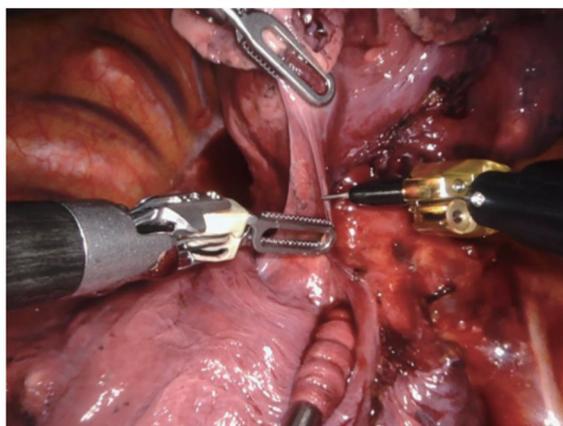


図2C. ロボット支援下手術

入れることで、トレーニングを簡便に録画することができる。後の振り返りや、研修医の成長具合を再現性を持って分析することが可能となる。器具さえあれば、ステープラーやエネルギーデバイスを使用でき、実際の手術の感覚を養うことができること、時間や場所を選ばずトレーニングできることが利点である。また助手の鉗子の動きも同時にトレーニングできる。実際の鉗子を使うことで、三次元の感覚や距離感をつかむことをトレーニングでき、ラーニングカーブが格段に早くなるトレーニングモデルである。目標としているのは、一人の研修医のトレーニングの状況をルーブリック型の評価で点数化し、経時的な技術の向上を追うことで、トレーニングの有用性を検証することである。

これらはロボット支援下のトレーニングにも取り入れている。手術室に移動してトレーニングでき、非常に有用である。臓器モデルは量産されていないためコストが少しかかることで、やや使用に制限がかかることが難点である。3Dプリンタを使用した臓器モデルも出てきてはいるが、血管などの剥離や切離の感覚を体感できるモデルは未だ市販される段階にはきていない。

おそらく近日には、Virtual Reality (VR) training が出てくると考えているが、具体的な情報は得られていない。VRに近い感覚の現行のトレーニングとしては、ダビンチの simulator training (図6) である。図のごとく Virtual で鉗子を動かして縫合から結紮や鉗子の動きに関するあらゆるトレーニングを3Dの画面で実際のロボット

手術と非常に近似した感覚で行えるトレーニングであり、ロボット手術のトレーニングには非常に適している。これからのVR画像の技術革新に期待したい。

クリニカルアナトミー教育・研究センターでの Cadaver トレーニング

徳島大学では、平成25年1月に、施設整備補助事業(平成25年度補正)で徳島大学(蔵本)総合研究棟(医学系)、徳島県地域医療再生計画基金(徳島県補助金)と大学の自己資金により合築整備されたクリニカルアナトミー教育・研究センターを持ち、Cadaver トレーニング(ご遺体を用いた手術トレーニング)が可能となった。準備室にはご遺体を管理、保管する冷凍庫、CT室、MRI室を装備し、解剖室内には現在さまざまな医療器具を取り揃えている(図7)。各サージカルトレーニングプログラムはCALを運営する委員会および大学病院の倫理委員会の承認後に行われ、実施者は献体者の倫理観、死生観、宗教観に配慮し、ご遺体への尊厳と礼を失することのないように常に留意し実施している。

また、徳島大学でのCadaver トレーニングの利点は、未固定遺体(凍結された御遺体)を使用できることである。西日本唯一となる未固定遺体を用いたサージカルトレーニング施設であり、献体受入、感染症対策、倫理審査の体制を整備している。未固定遺体は最も生体に近く、Thiel法より、重要臓器、血管、神経の同定に優れていると言われている。

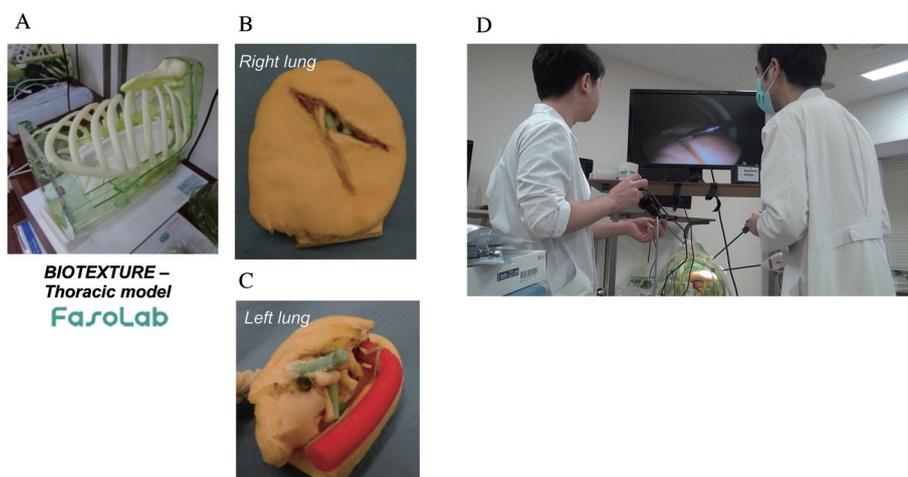


図5. 臓器モデルトレーニング

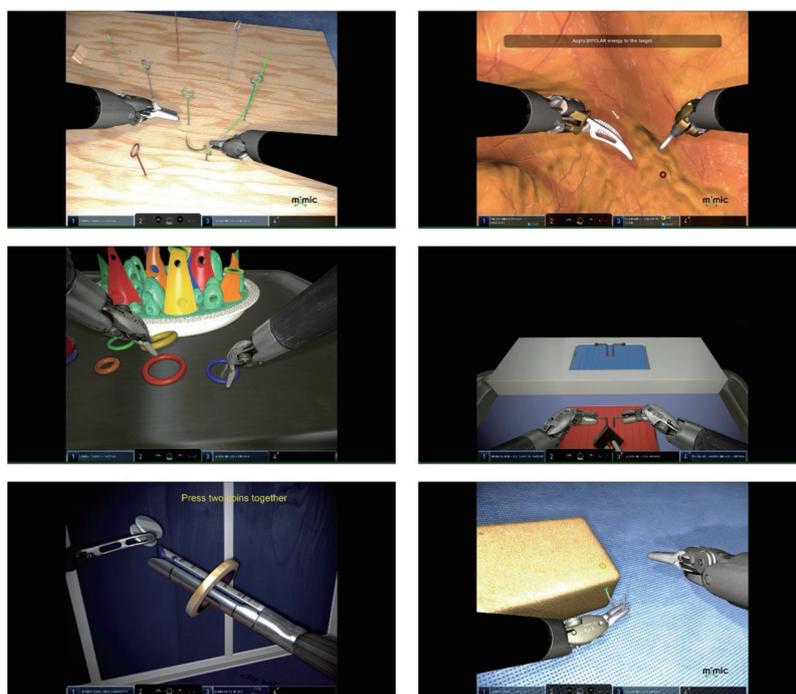


図6. Da Vinci simulator training



図7. クリニカルアナトミーラボ

これまでに行ってきたわれわれ、呼吸器外科でのトレーニングは、肺葉切除のトレーニング、剣状突起下拡大胸腺摘出術、胸膜中皮腫の胸膜切除術、肺尖部胸壁浸潤癌のシミュレーションなどである。研修医のトレーニングや、新しい術式を導入する時のトレーニング、患者

数の少ない希少な手術などを、講師を招喚して教えていただくトレーニングなどに最適であった。いずれも非常に有意義なトレーニングとなり、新しい術式の導入などには大きな安心感を持って臨めることができた(図8)。

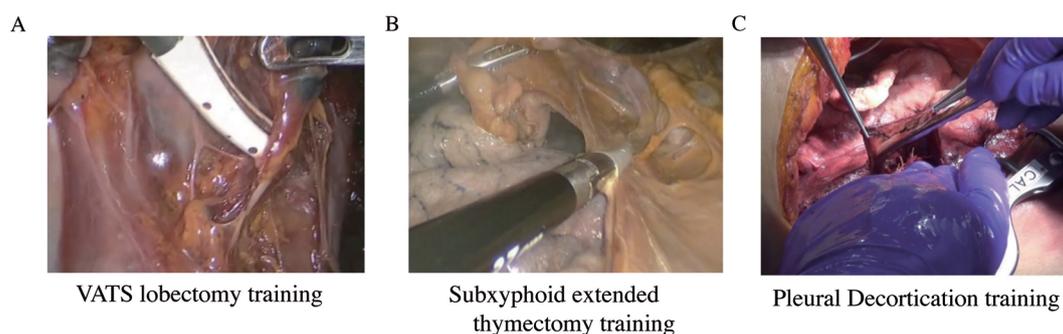


図8. Cadaver トレーニング— thoracic surgery

Cadaver トレーニングの最大の利点は実際のヒトでトレーニングする臨場感と緊張感である。フレッシュな状態であると、臓器の質感は実際の手術とほぼ同じような感触でトレーニングできる。Cadaver トレーニングでは、①皮膚切開、ポート位置、鉗子の距離感は、格段に実践に近い ②新鮮な状態での組織は柔らかく、把持、剥離感覚は手術とほぼ同じ感覚 ③臓器の色調は手術とほぼ同じ感覚 ④臓器の脆弱性を体感できる ⑤臨場感の近似性から、希少な術式のトレーニングや新たに導入しようとする術式のトレーニングに最適であることなどである。

Cadaver トレーニングでのみ体感できることは、医学部の解剖実習で学ぶ、ご遺体で勉強させていただく尊さ、感謝、チームで学ぶ精神的な成長を基本的な軸とし、実際の体を扱うことの礼節を学ぶことができる大事な実習の一つとして位置付けなければならない。Cadaver トレーニングを通じて、実臨床での患者へ取り組む姿勢がより良いものとなる。

最先端技術を維持し、より高みへ登るためには、Cadaver, 臓器モデル, シミュレーショントレーニングの利点をよく理解し、各々を生かしたトレーニングを構築することが必要である。Cadaver には持っていない、臓器モデルのよさや、臓器モデルでしなければならないこと、Cadaver ですべきことなど、両トレーニングの融合教育を上手く取り入れることが重要と考えている⁸⁻¹⁴⁾。

解剖学と手術教育

医学部2年生から始まる解剖学実習で、人間の臓器の

素晴らしさを学び、ご遺体を扱う尊さを学ぶことは、将来の外科を目指す医師にとって重要となる教育である。解剖学実習とクリニカルアナトミーラボを融合して教育できるシステムを構築すれば、外科への興味を抱かせる良い教育方法となるかもしれない。

複雑・高度化した手術手技を安全に遂行するための技術習熟は、ドライラボやウエットラボでのトレーニングに加えて、CALによるシミュレーショントレーニングを活用することで、より短期間に実現可能となってきている。解剖学教室と協働し、トレーニングに適した臨床解剖モデルを作成できれば、手技の定型化や新規技術開発への大きなステップになり、さらに高度なスキルアップを目指すことができるであろう。3D プリント技術を用いた血管や膜の微細解剖を正確に再現したモデル、またVRモデルの開発なども決して夢ではない。

外科医療がより高みに登るために、また、患者のために安全で確実な手術を遂行するため、これからも未来の手術医療の発展を目指して取り組んでいきたい。

謝 辞

白菊会の皆様の尊い御意志に心より感謝いたします。

文 献

- 1) 常塚啓彰, 井上匡美: 〈特集「内視鏡外科手術の最前線」〉呼吸器外科における内視鏡手術 Up-to-Date. 京府医大誌, 127(4), 231-238, 2018
- 2) Coosemans, W., Lerut, T. E., Van Raemdonck, D. E.:



第48回徳島大学白
菊会総会2015-6-4



納骨堂

Thoracoscopic surgery: the Belgian experience. *Ann Thorac Surg.*, **56** : 721-30, 1993

- 3) 日本呼吸器外科学会/呼吸器外科専門医合同委員会：呼吸器外科テキスト. 南江堂, 2016
- 4) Guido-Guerrero, W., Bolaños-Cubillo, A., González-Rivas, D.: Single-port video-assisted thoracic surgery (VATS)-advanced procedures & update. *J thorac. Dis.*, **10(Suppl 14)** : S1652-S1661, 2018
- 5) 日本呼吸器外科学会 呼吸器外科ロボット支援手術検討部会：呼吸器外科 ロボット支援手術実践マニュアル. 2019
- 6) Ashton, R. C. Jr., McGinnis, K. M., Connery, C. P., Swistel, D. G., *et al.* : Totally endoscopic robotic thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.*, **75** : 569-571, 2003
- 7) O'Sullivan, K. E., Kreaden, U. S., Hebert, A. E., Eaton, D., *et al.* : A systematic review of robotic versus open and video assisted thoracoscopic surgery (VATS) approaches for thymectomy. *Ann Cardiothorac Surg.*, **8** : 174-193, 2019
- 8) Greene, C. L., Minneti, M., Sullivan, M. E., Baker, C. J. : Pressurized cadaver model in cardiothoracic surgical simulation. *Ann Thorac Surg.*, **100** : 1118-1120, 2015
- 9) Raemer, D. B. : Simulation in cardiothoracic surgery : a paradigm shift in education? *J Thorac Cardiovasc Surg.*, **138** : 1065-1066, 2009
- 10) Baker, C. J., Sinha, R., Sullivan, M. E. : Development of a cardiac surgery simulation curriculum : from needs assessment results to practical implementation. *Thorac Cardiovasc Surg.*, **144** : 7-16, 2012
- 11) Nesbitt, C., Tingle, S. J., Williams, R., McCaslin, J., *et al.* : Evaluating the construct validity of a pulsatile fresh frozen human cadaver circulation model for endovascular training. *Ann Vasc Surg.*, **52** : 237-243, 2018
- 12) Carey, J. N., Rommer, E., Sheckter, C., Minneti, M., *et al.* : Simulation of plastic surgery and microvascular procedures using perfused fresh human cadavers. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*, **67** : e42-48, 2014
- 13) Varga, S., Smith, J., Minneti, M., Carey, J., *et al.* : Central venous catheterization using a perfused human cadaveric model : application to surgical education. *J Surg Educ.*, **72** : 28-32, 2015
- 14) Redman, T. T., Ross, E. M. : A novel expeditionary perfused cadaver model for trauma training in the out-of-hospital setting. *J Emerg Med.*, **55** : 383-389, 2018

The newest surgical technique for thoracic surgery and the use of the 1 clinical anatomy laboratory

Mitsuteru Yoshida, MD, PhD¹⁾, Akira Tangoku, MD, PhD¹⁾, Kosaku Higashino, MD, PhD²⁾, Kazuya Kondo, MD, PhD³⁾, Takashi Iwata, MD, PhD⁴⁾, Masashi Akaike, MD, PhD⁵⁾, Hiroomi Kanayama, MD, PhD⁶⁾, and Yoshihiro Tsuruo, MD, PhD⁷⁾

¹⁾*Department of Thoracic, Endocrine Surgery and Oncology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Science, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Orthopedic Surgery, Shikoku Medical Center for Children and Adults, Kagawa, Japan*

³⁾*Department of Oncological Medical Services, Tokushima University Graduate School of Biomedical Science, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Basic Education in Medicine and Health Care, Institute of Liberal Arts and Sciences, Tokushima University Graduate School of Biomedical Science, Tokushima, Japan*

⁵⁾*Department of Medical Education, Tokushima University Graduate School of Biomedical Science, Tokushima, Japan*

⁶⁾*Department of Urology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Science, Tokushima, Japan*

⁷⁾*Department of Anatomy and Cell Biology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Science, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Recently, endoscopic surgery is the most common procedure in the field of thoracic surgery. The newest thoracic surgery approaches are the video-assisted thoracic surgery (VATS), the one-port video-assisted thoracic surgery, and the robotic surgery. The individual advantages and disadvantages of these procedures have been discussed. VATS covers a field of view of the surgical field from the leg to the head. The basic method in performing VATS is that the surgeon operates on the abdominal area of the patient and the assistant expands the surgical field from the patient's back. It is currently the standard surgical procedure. The advantage of one-port VATS is the one port itself and its cosmetic advantages and pain reduction. The advantage of robotic surgery is that it has a clear three-dimensional enlarged field of view and can be performed using the delicate moving robotic arm. However, a good surgical training system should be established for the familiarization of these procedures. The clinical anatomy laboratory is the most efficient surgical training in addition to dry and wet lab training. Our institution has fresh-frozen cadavers, which are rare in Japan. The participating thoracic surgeons underwent training for VATS lobectomy, subxiphoid extended thymectomy, and pleurectomy decortication.

This training is beneficial for educational and clinical purposes. In the future, we must obtain consistent surgical education before and after graduation using fresh-frozen cadavers. At the same time, a good organ model for training is also necessary. The surgeon has to cooperate with anatomy doctors for the development of a good surgical organ model. For the development of future surgical medicine, surgical training programs should be implemented.

Key words : thoracic surgery, fresh frozen cadaver, surgical training

特集：最先端医療を支える解剖学

食道外科における最先端診断・手術手技開発と CAL

西野 豪志

徳島大学大学院 胸部・内分泌・腫瘍外科

(令和2年10月29日受付) (令和2年11月13日受理)

はじめに

食道癌は進行した状態で診断されることが多く、大動脈や気管・気管支などの周囲臓器に容易に浸潤をきたす予後不良な疾患である¹⁾。食道癌の気管・気管支浸潤の術前診断は、手術適応判断のために重要であるが、気管・気管支の内腔に露出のない浸潤診断は容易ではない。また食道癌の根治手術は、その他の消化器癌手術と比較すると侵襲が大きく、術後合併症の発症頻度や手術関連死亡の頻度が高い。食道癌の診断・治療の進歩により、長期的にみると手術成績、生命予後は改善しつつあるが、いまだ不十分であり、低侵襲な手術手技、正確な診断法の開発が望まれている。徳島大学クリニカルアナトミー教育・研究センター (CAL) では未固定遺体を用いた研究・手術トレーニングが可能である。動物実験と違って、実臨床に近い状況が再現できるため、新たな手術術式・診断技術の開発に非常に有用である。当科で、CALを利用して行った食道癌の新規診断・新たな手術術式の開発について述べる。

1. CAL を利用した超音波気管支鏡による気管・気管支浸潤の新たな診断法の開発

背景

胸部食道癌が進行し、気管・気管支に浸潤をきたした場合、根治手術の適応は困難である。そのため、食道癌診療ガイドラインでは、化学療法または化学放射線療法が推奨されている²⁾。

食道癌の大動脈への浸潤の診断は、造影CTにおけるPICUS角を用いた診断基準がある³⁾。一方、食道癌の気管気管支浸潤には、明確な診断基準がなく、従来、CT・気管支鏡検査などで総合的に診断されてきた。食道癌は、解剖学的に気管・気管支の膜様部に接することが多く、

腫瘍が大きければ浸潤がなくとも、膜様部を圧排する所見を認める⁴⁾。気管・気管支内腔に露出のある食道癌の浸潤の診断は容易であるが、内腔への露出がなく、気管気管支外膜のみに浸潤していた場合、従来の検査のみで正確に診断することは困難である。曖昧な浸潤の診断が、手術適応の誤りに繋がり、患者の予後を悪化させる可能性がある。そのため、正確な診断のための新たな modality と明確な診断基準が必要である。

超音波気管支鏡 Endobronchial ultrasonography (以下、EBUS)によって、正常の気管・気管支膜様部は、第1層 (高エコー) : 粘膜, 第2層 (低エコー) : 粘膜下層, 第3層 (高エコー) : 外膜として観察される⁵⁾ (図1)。外膜である第3層への浸潤を直接観察できるEBUSは食道癌の気管・気管支浸潤の診断に有用と考えられ、これまでにラジアル型EBUSを用いた報告がある⁶⁾。ラジアル型EBUSは20-30Hzの高周波で、主に中心型早期肺癌の深達度診断に用いられ、表層の病変の深達度診断に優位性がある。一方で、近年新たにコンベックス型EBUS (CP-EBUS) が、気管支壁外の縦隔リンパ節や腫瘍の診断のために開発され、2002年に臨床応用された。CP-EBUSは、先端にコンベックス型の超音波プローブを有し、水を充填したバルーンを通して、気管・気管支周囲組織を長軸方向に観察することが可能である⁷⁾。CP-

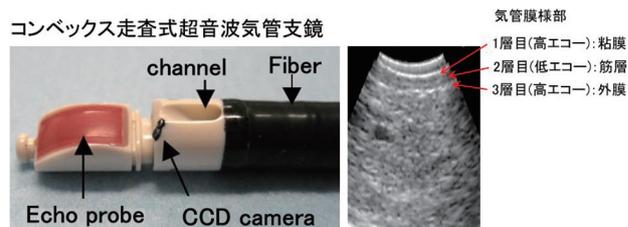


図1 超音波気管支鏡の外観と超音波像 (正常気管膜様部)

EBUSは12.5mHzと低周波のため、より深部の病変の描出に優位性が高い。これまで肺癌のリンパ節のStagingや、原発不明の縦隔腫瘍の診断に用いられてきた⁸⁾。食道癌に関しても、縦隔リンパ節転移の診断に用いた報告がある⁹⁾が、CP-EBUSを食道癌の気管・気管支浸潤の診断に用いた研究はこれまでにない。われわれは、CP-EBUSで気管・気管支膜様部外膜に相当する第3層が途絶・消失していれば食道癌の気管・気管支膜様部への浸潤を診断することができるという仮説を立てた。CALを利用し、気管外膜損傷モデル・食道腫瘍モデルを作成することにより、実臨床では確認することのできない気管膜様部外膜の損傷によるEBUS像の変化を観察し、気管・気管支浸潤の診断におけるCP-EBUSの有用性について検証した。

方法

CP-EBUSにおける気管膜様部の断層像の観察による外膜浸潤モデルによる超音波像と病理組織像の変化を比較する目的で、pre-clinicalに新鮮凍結遺体を用いたcadaver研究を行った。cadaver研究に際しては、徳島大学大学院医歯薬学研究所倫理委員会の承認（承認番号：2213-4）を得て行った。EBUS装置は、実験用のCP-EBUS(UC260FW;Olympus, 12.5mHz)と超音波プロセッサ（EU-ME1;Olympus）を用いた。

新鮮凍結遺体を前日から室温に戻し、解凍しておく。頸部を進展した体位とし、気管切開をおき、気管支鏡の挿入経路を確保する。気管切開孔から、正常の気管膜様部に対してEBUSによる観察を行い、気管膜様部が3層構造に観察できることを確認する。次いで、右第4肋間で開胸し、右肺全摘を行った後、食道と気管膜様部の生理的癒着を剥離したのち、気管膜様部外膜の10mm×10mmの範囲を電気メスで焼灼し、膜様部外膜損傷モデルを作成した。焼灼した部位を気管内腔からEBUSで観察した。食道壁の筋層へPhosphate Buffered Salineで希釈し、2%としたアガロースゲルを20ml注入し、食道腫瘍モデルを作成し、気管内腔からEBUSで観察する。またCT検査を行った。さらに、圧排された部分の気管膜様部外膜を電気メスで焼灼し、疑似食道腫瘍による浸潤モデルを作成し、CP-EBUSで観察した。気管・食道を摘出し、正常部位、外膜損傷部の部位を顕微鏡的に観察し、外膜の損傷状況を評価した。

結果

Cadaverを用いた正常気管の気管支鏡観察では、縦隔臓器が十分解凍されていることを確認し、気管膜様部に明らかな異常を認めず、生体と同様に観察可能であることを確認した（図2）。超音波気管支鏡では、気管膜様部の3層構造（内部から高・低・高エコー像）を明瞭に観察することができ、高エコーの第3層目が膜様部外膜に相当すると考えた。膜様部外膜損傷モデルを作成し、EBUSで観察したところ、焼灼前に確認できた第3層目の高エコー層が消失した。気管膜様部外膜が損傷されたことをEBUSで観察することができた（図3）。

次いで、食道筋層内に溶解したアガロースゲルを注入し、食道腫瘍モデルを作成した。同部位をEBUSで観察したところ、疑似食道腫瘍部を観察することができ、気管膜様部を焼灼した部では、第3層目の高エコー層がなく、気管壁と疑似食道腫瘍との境界が不明瞭であった（図4）。CT検査を行い、疑似食道腫瘍が、実際の進行食道癌と同様に、気管膜様部に接し、強く圧排していることを確認した。最後に気管・食道を摘出し、気管壁のHE染色で、気管外膜は、気管筋層の外側に存在する線維組織の層であり、気管膜様部焼灼部では、線維組織

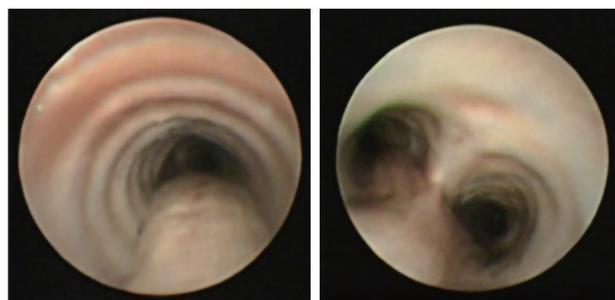


図2 CALでの気管支鏡像（正常気管膜様部）

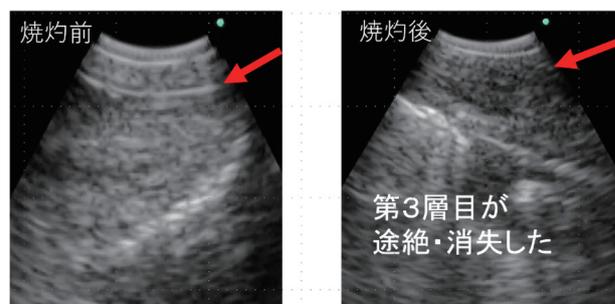


図3 CALでの超音波気管支鏡像（左：正常気管膜様部、右：外膜焼灼による外膜損傷モデル）

が変性・消失していた(図5)。結果, EBUSで観察した第3層目が気管膜様部外膜に相当し, 外膜の焼灼により第3層目が消失したことを確認した。このCadaver study から, 第3層目が温存されている場合を T3, 第3層目が消失した場合を T4と診断することは妥当であると結論づけた。

この結果を実臨床でも応用し, すでに50例以上の食道癌患者に検査を行っている。CT では T3と過少評価されている症例が多く, EBUSで浸潤ありと診断が修正される症例がある。浸潤ありと診断した場合, 非手術治療となることが多いため, EBUSによる診断の正確性を評価することは困難であり, 今後, EBUSによる診断法の適応による長期予後への影響を観察していく。

2. CAL を利用した縦隔鏡食道切除術の手術手技の開発・トレーニング

背景

食道癌の標準術式は, 食道亜全摘, 胃管再建, 3領域リンパ節郭清であるが, 侵襲が大きく, 合併症や手術関連死亡の頻度が高い。近年, 胸腔鏡手術の技術が進歩し,

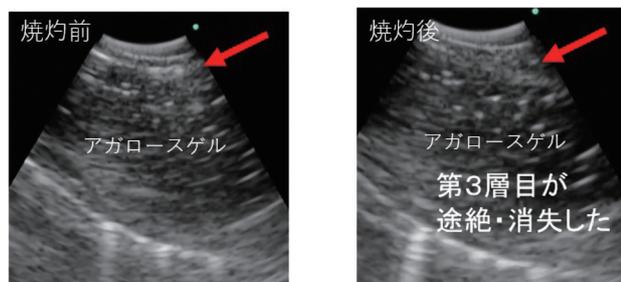


図4 CALでの超音波気管支鏡像(左:アガロースゲル注入による疑似食道腫瘍モデル,右:外膜焼灼による外膜浸潤モデル)

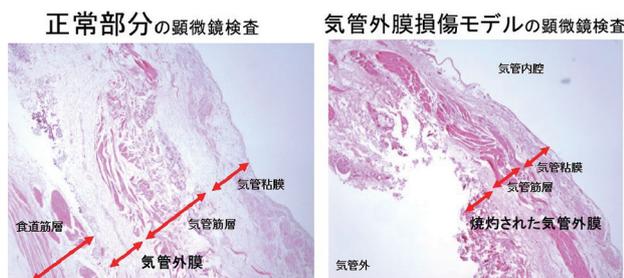


図5 切除標本の病理組織像(左:正常気管,右:外膜浸潤モデル)

手術の低侵襲化が進んでいるが, 手術時間は開胸手術より大幅に延長し, 肺虚脱, 圧排による術後肺合併症の増加が危惧されている¹⁰⁾。縦隔鏡下食道切除術は, 胸壁を破壊することなく食道を切除でき, 肺虚脱や圧排を要さないため, まさに低侵襲な術式である¹¹⁾。2018年には保険収載され, 急速に全国的に広まりつつある。しかし, 縦隔鏡下食道切除術は, 経胸的な開胸手術や胸腔鏡手術とはアプローチ方法が全く異なり, 安全・確実なリンパ節郭清には熟練を要する。当科では, 新たな手術術式である縦隔鏡下食道切除術の安全性, 根治性の担保のため, CALを利用した手術術式の開発, トレーニングを行ってきた。

方法

新鮮凍結遺体を前日から室温に戻し, 解凍しておく。仰臥位・頸部伸展位の体位を取り, 頸部に3cmの襟状切開をおき, 広頸筋下に皮弁を作成し, 単孔ポートを用いて10mmHgの圧で縦隔内に炭酸ガスを送気する。気縦隔に加えて, 30度斜視鏡にクリアダイクターを装着したオリジナルの縦隔鏡を用いて, 食道周囲の臓器を圧排しながら食道を剥離していく。左反回神経は頸部で確認したのち, 縦隔鏡下に大動脈弓の反回部まで剥離し, リンパ節を郭清していく。気管分岐部のリンパ節郭清も縦隔鏡下に行い, 縦隔鏡のみで食道全長の剥離, 縦隔リンパ節郭清が安全に施行可能であることを確認する。また, 平成28年7月に手術手技研修会「高難度手術トレーニング 食道切除術」を開催し, 院外の指導医師と当院の指導医が若手医師に手術手技の指導を行った。

結果

CALを利用した縦隔鏡下食道切除術の手術術式の開発では, 実臨床の手術と同様の手術手技を再現することができた。左反回神経, 気管, 大動脈など, 手術時に損傷してはならない重要臓器を観察しながら, 食道を全長にわたり安全に剥離することが可能であった(図6)。平成28年7月に開催した研修会では, 岡山大学から講師を招聘し, 事前に参加者の希望をもとに担当する手術手技を決定した。縦隔鏡下の反回神経周囲リンパ節郭清では, 出血や神経損傷のないように注意しながら剥離を進めるよう指導したが, 出血や神経損傷については, CALでは再現できないため, 指導者がその都度, 手術手技をフィードバックし, 危険性のある操作については指導を行った。高難度手術である縦隔鏡下食道切除術の執刀を

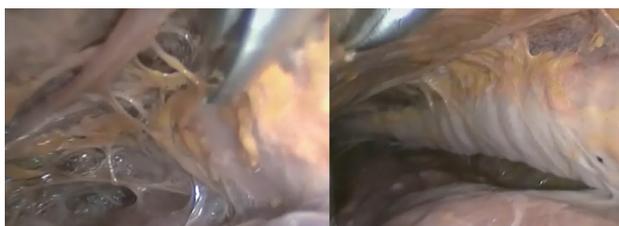


図6 CALでの縦隔鏡下食道切除術の術中写真

若手外科医にも経験してもらうことで手術治療に必要な知識を効果的に習得する非常にいい機会となった。

考察

食道癌の気管・気管支浸潤の診断は、適切な治療法の選択と生命予後の改善のために非常に重要である。気管・気管支内腔に露出するような症例の診断は容易であるが、露出に至っていない浸潤の診断は、従来のCT検査や気管支鏡検査では不十分である。今回、コンボックス型EBUSを用いて気管・気管支の膜様部に相当する第3層を直接的に観察し、その途絶の有無で浸潤を診断できることを、CALを利用したpre-clinicalモデルで検証した。

EBUSは、1992年にHurterら⁵⁾が細径超音波探触子を用いた気管支内腔からの断層観察を初めて報告し、以後、気管支病変に対するEBUSの有用性が認識されつつある。超音波プローブには、中枢型早期肺癌の深達度診断目的に使用される高周波数(20-30mHz)のラジアル型と、縦隔リンパ節や縦隔腫瘍などのより深部の病変を長軸方向に観察することができる低周波数(8-12.5mHz)のコンボックス型がある。高周波のラジアル型EBUSは気管粘膜の表層の観察に優れているが、膜様部外膜および食道癌の超音波観察には深部の観察が可能な低周波での観察が適していると考えられる。また、食道癌の辺縁部から最深部までを長軸方向に連続的に観察し、浸潤の程度と範囲が詳細に観察可能であるため、ラジアル型よりもコンボックス型が相応しいと考えた。本研究は、30度斜視の気管支鏡と一体化した低周波数(12.5mHz)のCP-EBUSを用いた。

一般的に、術前に明らかな食道癌の気管・気管支浸潤と診断された場合、基本的には根治手術の適応はなく、化学放射線療法が選択される。浸潤を受けた気管や気管支を合併切除することは基本的には不可能であるため、

術前のEBUSによる浸潤診断の正当性を病理学的に評価することは困難である。そこでわれわれは、Cadaverを用いて、外膜浸潤モデル、擬腫瘍モデルを作成し、EBUSの診断の妥当性について研究を行った。その結果、EBUSで3層目に観察される層が膜様部外膜に相当し、外膜浸潤により3層目が消失することをリアルタイムに確認することができ、さらに病理学的にも確認することに成功した。また、食道癌による圧排だけでも第3層目が不明瞭になる可能性を否定するため、アガロースゲルで偽食道腫瘍を作成し、膜様部を圧排した状態でEBUS観察を行った。結果、圧排のみでは第3層目は消失せず、外膜の傷害によってのみ消失することを確認し、より臨床像に近い状態を再現することができた。生体では確認不可能な現象について、Cadaverを用いて確認することができ、非常に有用であった。

縦隔鏡下食道切除術は、胸壁を破壊することなく食道を切除でき、肺虚脱や圧排を要さないため、まさに低侵襲な術式である¹⁾。当初は、盲目的に頸部と腹部操作だけで食道を引き抜く非開胸食道抜去術を安全に行うための手法として開発された。当科では、縦隔臓器を圧排するオリジナルのダイセクターを開発し、安全な食道周囲の血管処理、縦隔リンパ節のサンプリングを可能とし、開胸困難症例やpoor risk症例に対して、根治術として適応してきた。近年、縦隔内に炭酸ガスを送気して術野を確保する気縦隔法が開発され、より広い術野で縦隔操作が可能となり、根治的な縦隔リンパ節郭清を伴う食道癌根治術として確立されつつある。2018年には保険収載され、急速に全国的に広まりつつある。しかし、縦隔鏡下食道切除術は、経胸的な開胸手術や胸腔鏡手術とはアプローチ方法が全く異なり、気管・気管支・大動脈などの重要臓器に取り囲まれた狭い縦隔内での操作が必要のため、安全・確実なリンパ節郭清には熟練を要する。各施設で手術器具や手術操作の工夫がなされているが、いまだ定型的な方法が確立されていないのが現状である。

CALによる縦隔鏡下食道切除術の手術術式開発・トレーニングでは、実臨床の手術と同様の手術手技を再現することができ、非常に有用であった。気縦隔による縦隔のスペース確保に加えて、当科オリジナルであるクリアダイセクターを用いた臓器の圧排、牽引を併用することで、さらに有効な術野展開が可能であることを実感した。手術手技のトレーニングにも有用であったが、出血

や神経損傷などCALでは再現できないため、実際の生体をイメージしてトレーニングに臨む必要がある。難度の高い縦隔鏡下食道切除術を若手外科医が経験することによりモチベーションの向上、手術チームの意識向上に繋がると考えられる。今後も積極的にCALを利用させていただきたいと考えている。

結 語

CALを利用した食道癌の気管・気管支浸潤の新たな診断法、縦隔鏡下食道切除術の開発・トレーニングについて述べた。新たな診断法、手術手技の開発には、CALを用いた研究が非常に有用あり、今後も積極的に利用していきたいと考える。

謝 辞

CALにご献体いただいた方、徳島大学白菊会会員の尊いご遺志に対し敬意を表します。

文 献

- 1) Gamliel, Z., Krasna, M. J.: Multimodality treatment of esophageal cancer. *Surg Clin North Am.*, **85**: 621-630, 2005
- 2) Seto, Y., Chin, K., Gomi, K., Kozuka, T., *et al.*: Treatment of thoracic esophageal carcinoma invading adjacent structures. *Cancer Sci.*, **98**: 937-942, 2007
- 3) Picus, D., Balfe, D. M., Koehler, R. E., Roper, C. L., *et al.*: Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma. *Radiology.*, **146**: 433-438, 1983
- 4) Nishimaki, T., Tanaka, O., Ando, N., Ide, H., *et al.*: Evaluation of accuracy of preoperative staging in thoracic esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.*, **68**: 2059-2064, 1999
- 5) Hurter, T., Hanrath, P.: Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax.*, **47**: 565-567, 1992
- 6) Nishimura, Y., Osugi, H., Inoue, K., Takada, N., *et al.*: Bronchoscopic ultrasonography in the diagnosis of tracheobronchial invasion of esophageal cancer. *J Ultrasound Med.*, **21**: 49-58, 2002
- 7) Nakajima, T., Yasufuku, K., Yoshino, I.: Current status and perspective of EBUS-TBNA. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.*, **61**: 390-396, 2013
- 8) Yasufuku, K., Nakajima, T., Fujiwara, T., Yoshino, I., *et al.*: Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses of unknown etiology. *Ann Thorac Surg.*, **91**: 831-836, 2011
- 9) Liberman, M., Hanna, N., Duranceau, A., Thiffault, V., *et al.*: Endobronchial ultrasonography added to endoscopic ultrasonography improves staging in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.*, **96**: 232-236, 2013
- 10) Osugi, H., Takemura, M., Higashino, M., Takada, N., *et al.*: Video-assisted thoracoscopic esophagectomy and radical lymph node dissection for esophageal cancer. *Surg Endosc.*, **16**: 1588-93, 2002
- 11) Tangoku, A., Yoshino, S., Abe, T., Hayashi, H., *et al.*: Mediastinoscope-assisted transhiatal esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Endosc.*, **18**: 383-9, 2004

Development of states of the arts in diagnosis and treatment of esophageal cancer with cadaveric study in our Clinical Anatomy Lab

Takeshi Nishino

Department of Thoracic, Endocrine Surgery and Oncology, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Introduction :

Precise diagnosis of tracheobronchial invasion of advanced esophageal cancer is essential to select an appropriate treatment and to improve the prognosis, but it is difficult to make a precise diagnosis with conventional modalities. Esophageal cancer surgery is invasive with high mortality and morbidities rates. Therefore, less invasive and adequate treatment under the accurate diagnosis have been pursuing. Development of state of the arts in those area is very important but difficult to make with animals. Recent advances of cadaveric study realized them. Tokushima University Hospital Clinical Anatomy Lab (CAL) started cadaveric study since November 2016.

Methods :

We examined the usefulness of convex-probed endobronchial ultrasound (CP-EBUS) to diagnose tracheobronchial invasion of esophageal cancer.

Agarose gel was injected into the esophageal muscle layer to create the tumor model. The tracheal adventitia was cauterized with an electric scalpel to create the tracheal invasion model. The ultrasonic changes observed with CP-EBUS was compared with histopathologic findings.

We also trained and developed mediastinoscopic esophagectomy using a cadaveric study.

Results :

Cadaveric study confirmed that the third layer observed with CP-EBUS corresponded with the tracheal adventitia. And esophageal tumor was recognized well, the tracheal invasion model showed disappearance of the third layer and an interruption of the adventitia with CP-EBUS. They were confirmed with histopathology.

We could perform the mediastinoscopic esophagectomy in cadaver, retrieving the procedure same as real operation, with preserving the left recurrent laryngeal nerve, the trachea, the aorta, and etc.

Conclusion :

We examined the utility of diagnostic strategy of the tracheobronchial invasion of the esophageal cancer and developed the mediastinoscopic surgery using cadaver. There are many benefits in the cadaveric study and we will develop it for new strategy of diagnosis and treatment.

Key words : Esophageal cancer, Tracheobronchial invasion, Endobronchial ultrasound, Mediastinoscopic esophagectomy, Cadaveric study

特集：最先端医療を支える解剖学**CT 画像を用いた新しい系統解剖実習**

富田 江一

徳島大学大学院医歯薬学研究部機能解剖学分野

(令和2年9月7日受付) (令和2年9月23日受理)

はじめに

医学部医学科2年生では、解剖学の講義を受講した後に、いわゆる系統解剖実習を行う。系統解剖実習では、ご遺体から剖出させていただいた器官・組織を観察して、実際の人体の構造について理解を深め、それを知識として蓄積させる。

徳島大学医学部医学科では、こうした従来から行われている肉眼観察による系統解剖実習に加えて、2019年よりご遺体のCT画像を参照しながら系統解剖実習を進めるといふ新しい取り組みを始めた。本稿では、その取り組みについて紹介する。

1. 背景と系統解剖実習の現状

系統解剖実習を、以前は医学科3年生で実施していたが、現在は医学の進歩に伴い医学科で学習する内容が増えたことや医学科の教育レベルを世界基準に適合させようと臨床実習の期間を延長したことが理由で、前倒しして2年生で実施している。

ただし、医学の発展のために死後お身体を医学教育・医学研究に使用して欲しいとの尊い志を持った人々の団体「徳島大学白菊会」の会員様が、系統解剖実習やClinical Anatomy Lab (CAL) 等で使用させていただくご遺体を提供して下さっていることには変わりはない。長年に亘って受け継がれたこうした崇高な精神に基づいたお考え・ご行為のおかげで系統解剖実習等が実施可能なのである。

医学科2年生では、解剖学の講義を受講した後に、系統解剖実習を行う。系統解剖実習では、ご遺体から剖出させていただいた器官・組織を観察して、実際の人体の構造について理解を深め、それを知識として蓄積させる。以前に比べて解剖学の教科書やアトラス(図譜)もかな

り洗練されて、こうした媒体からも人体の構造についてかなりの部分まで学べるようになったが、実際の系統解剖実習で学習できるレベルは、器官・組織の詳細な構造やお互いの3次元的な関係性等はるかに高度な域にある。ただし、こうした系統解剖実習は従来から行われているものである。

2. 系統解剖実習での新たな取り組み：CT画像を用いた新しい系統解剖実習

徳島大学医学部医学科では、2019年より、肉眼観察による系統解剖実習に加えて、ご遺体をすべてCT撮影してそのCT画像と実際の人体の器官・組織を比較することで、CT画像に描写された器官・組織のイメージが実際の人体ではどのような形状・状態をしているかを確かめる取り組みを始めた(図1&2)。これは、医学科生が将来医師として働き始めてからはほぼ毎日目にするCT画像やMRI画像等より、受診者の器官・組織が正常なのか病的なのかといった実状を推察する能力を培うトレーニングと言える。この実習日には、医学科生のより正確な知識の会得を目指して、胸部・内分泌・腫瘍外科学分野の先生方に、各実習班でご遺体とそのCT画像を用いて講義・解説をしてもらう。こうした経験を非常に若い医学科生時代にできるのは、徳島大学と他に1~2校の大学だけである。さらにこれは、外科系・一部の内科系の医師になる場合を除いて、CT画像と実際の器官・組織を直接対比できる唯一のチャンスといっても過言ではない。

今後は、こうした取り組みに加えて、ご遺体の病変部の器官・組織から組織切片を作成してその病理組織像を系統解剖実習中に学生に供覧するという取り組みを始める予定である。その結果、肉眼で確認したご遺体の正常および病変部の形状や状態・CT画像データ・病理組織



図1. CT画像を閲覧するためのシステム

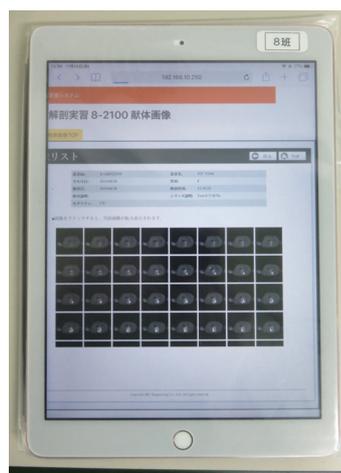


図2. 各解剖実習班でCT画像を閲覧するためのiPad

データの3者を比較・統合するという，他大学に先駆けた非常に新しい医学科教育が可能になると信じている。

こうした新しい取り組みにより，徳島大学医学部医学科の学生が本学を卒業する際には人体の構造・機能について非常に高いレベルの知識を習得しており，さらに医師・研究者として働き始めた時にはそうした知識が先進の医療・研究を実践するための強力な武器となると強く期待している。

おわりに

最後に，こうした取り組みを進めるにあたり，ご尽力を賜った赤池医学部長，胸部・内分泌・腫瘍外科学分野丹黒教授と同分野の先生方，法医学分野西村教授，ご遺体のCT画像を撮影して下さった法医学分野主田准教授等多くの先生・スタッフに感謝申し上げます。

A new attempt in the practical course of human dissection of Tokushima University

Koichi Tomita

Department of Anatomy and Developmental Neurobiology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

Usually, in the practical course of human dissection medical students learn the structure and the position of a variety of organs in a human body. Recently we have afforded medical students an opportunity to carry on human dissection while referring to CT images of human body. This new attempt can contribute to their progress in medical diagnosis via images.

Key words : human dissection, CT

特集：最先端医療を支える解剖学**合同シンポジウム「最先端医療を支える解剖学」
新たな手術手技開発を目指した臨床解剖学**

丹 黒 章

徳島大学大学院医歯薬学研究部胸部・内分泌・腫瘍外科

(令和2年10月20日受付) (令和2年10月27日受理)

1987年、フランス人 Mouret は、CO₂を満た（気腹）した腹部の小切開孔から挿入したカメラで腹腔内を観察しながら胆嚢を切除する“ラバコレ”という新たな手術手技を世界に発信した。1989年から1991年までの米国留学でこの期を画する術式が世界に広まるさまをまざまざと観察することができた。帰国してすぐに取り組んだのはこの手技の習得と新たな発展、がん治療への応用と“新しい道づくり”であった。胸腔や腹腔のような腔のない、縦隔という閉鎖空間へのこの手技の応用を考え付いた。今でこそ“Tanko（単孔）”手術の器機を用いて気縦隔により比較的容易に施行できるようになったが、まさに“道なき道”を無血下に展開するためにさまざまな工夫を凝らして術式を改良してきた。この開発に必要な不可欠なものは解剖の知識であった。

山脇東洋の「腑分け」によって日本における近代医学は幕を開けたといえる。杉田玄白、前野良沢らによる独解剖学書「ターヘルアナトミア」の訳書本「解体新書」の完成によって正しい解剖の知識が全国に広まり、日本の医学、特に外科手術は大きく進歩した。

米国人 William Stewart Halsted は欧州に留学して学んだ Charles Moore の“en bloc”理論を発展させ、Radical

Mastectomy を完成させた。しかし、局所再発こそ軽減せしめたが、進行がんの予後は全身治療が普及するまでは不良であった。

がんの全身治療が普及すると Halsted のようにリンパ節は根こそぎ取らなくても転移リンパ節がなければリンパ節郭清術を省略できる Sentinel Lymph node (SLN) biopsy が普及することになる。この手技も正しい解剖学的知識なくしては最初に転移が発生する SLN を同定、生検することはできないのである。

人類とがんとの闘いは4000年以上も長きにわたり、古代エジプトの医神アスクレピオスに擬せられる名医イムホテブに始まる。アスクレピオスの父はやはり医神のアポロンである。アポロンは疫病を引き起こす神としても知られている。今まさに世界中は COVID-19 に蹂躪されているが、世界の叡智を集めても現時点ではその治療法やワクチンの開発さえ難しい。

最上の医療は未だ発展途上であり、外科治療の発展は解剖学と生理学、病理学の知識があっはじめて成り立つ。

叡智と技術の集学により人類を幸せにする新たな治療は実現するのである。

Clinical Anatomy using Cadaver Surgical Training for surgical state of the art

Akira Tangoku

Department of Thoracic, Endocrine Surgery and Oncology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Mouret performed the first laparoscopic cholecystectomy in 1987 using a charge-coupled device camera system. It was the breakthrough in less invasive endoscopic surgery. I saw the dramatic spread this new technology over the world between 1989 and 1991 in United States. We started to develop a new approach to no space anatomical lesions without CO₂ inflation in esophageal cancer and breast cancer surgery ; mediastinoscopic esophagectomy and endoscopic axillar lymph nodes dissection from 1993. But it was not easy to make new state of the art.

Toyo Yamawaki performed the first legally sanctioned dissection in 1754 in Japan. Genpaku Sugita compiled the first Japanese translation of a Dutch (Germany) text on anatomy in 1774. Surgical strategy has been changed from Halsted operation with enbloc lymph nodes dissection in 1894 to sentinel lymph node biopsy from 1992 in breast cancer surgery for example. We have to develop the new strategy to take over cancer for the patients. Clinical anatomy using cadaver surgical training would be essential to develop a surgical state of the art in cancer treatment.

Key words : Clinical Anatomy, Cadaver Surgical Training, state of the art, endoscopic surgery

総説 (教授就任記念講演)

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

富田 江一

徳島大学大学院医歯薬学研究部機能解剖学分野

(令和2年9月7日受付) (令和2年9月14日受理)

はじめに

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

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

1. 眼優位カラムとその形成過程について

哺乳類の大脳皮質においては、同じ刺激選択性を持つ神経細胞は集まって「機能ユニット」と呼ばれる構造物を構築している¹⁾。マウスの大脳皮質体性感覚野上のバレル構造や、ネコ・サル・ヒトの大脳皮質一次視覚野上の方位選択性カラム・眼優位カラムなどがよく知られている。感覚情報には色々なコンポーネントが含まれており、各コンポーネントを別々に伝達・処理する基本単位が機能ユニットと言える。何種類もの機能ユニットが、ある感覚情報の各コンポーネントを分別して伝達・処理すると同時に、大脳皮質がそれら処理情報を統合するお

かげで、個体はその感覚情報を効率的かつ正確に認知できると考えられる。例えば、視覚情報には色・形・遠近感・方向性といったコンポーネントが含まれており、それぞれ別個の機能ユニットによって伝達・処理され、最終的に大脳皮質がこれら処理情報を1つにまとめている。こうした情報処理過程を経ることで、個体は注視している対象物を1つの物体として視覚認知できるのである。しかし、こうした機能ユニットを機能的に完成させる機序については不明な点が多い。著者は、有名な「眼優位カラム」(Fig. 1)をモデルとして、発生期から発達期にかけて機能ユニットがどのようなメカニズムによって形成されるのかを明らかにしようと研究を進めてきた。

ネコ・サル・ヒトなどの視覚系の発達した哺乳類では、同側・反対側眼からの視覚情報は、同じ大脳半球に伝えられるものの、分かれて一次視覚野上の機能ユニット「同側・反対側眼優位カラム」にそれぞれ入力する(Fig. 1)。同側・反対側眼よりの視覚情報がこのように別々に伝達・情報処理されることは、遠近感の認知(両眼視)にとって重要であると考えられている¹⁾。

眼優位カラムは、開眼前の発生期に制御因子によって大まかに同側・反対側眼優位カラムに分けられたのち「初期形成プロセス」、開眼後の発達期になると視覚刺激に促され完全に分離した同側・反対側眼優位カラムへと成熟する「可塑的発達プロセス」という具合に、2つのプロセスを経て形成されると考えられている(Fig. 2)¹⁻³⁾。ただし、こうした2つのプロセスを制御するメカニズムについては不明な部分が多い⁴⁾。著者は、これら2つのプロセスで機能する制御因子を明確にすることで、眼優位カラムの形成を制御する根本のメカニズムを解明しようと研究を推進してきた。

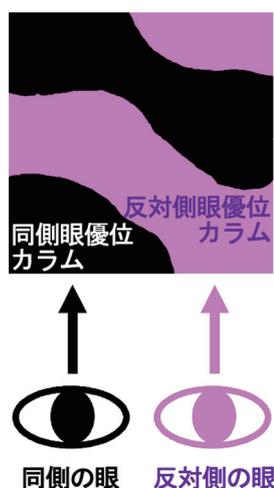


Fig. 1 視覚経路と眼優位カラム

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

a) 眼優位カラム形成の初期形成プロセスを制御すると予想される候補因子の単離

眼優位カラム形成の2つのプロセスのうち、まず前者の初期形成プロセスに注目し、開眼前の発生期に大まかに同側・反対側眼優位カラムへと分離させる制御因子の同定を試みた。目的の因子は、発生期の同側・反対側眼優位カラムのいずれか一方に特異的に発現していると考えられ、同側・反対側眼優位カラム間での遺伝子発現の差を比較することで候補因子を探索した。その結果、神経軸索延長活性を持つシャペロン因子が、発生期の同側眼優位カラムに特異的に発現していることを発見した「同側眼優位カラム特異的シャペロン」(Fig. 3, 4)⁵⁾。

このシャペロンの発現は、眼優位カラム形成が始まる前から同側眼優位カラムの予定領域に認められ、視覚刺激の変化にも左右されないことより、このシャペロンが大まかに同側・反対側眼優位カラムを分離させる制御因子として機能する、つまり眼優位カラムの初期形成プロセスを制御している可能性が高いと結論づけた⁵⁾。

b) シャペロン因子を利用した眼優位カラム形成の初期形成プロセスの可視化

発生期、同側・反対側眼優位カラムの分離が不完全なため、イメージング法など既存の方法ではこの時期の眼優位カラムを可視化することは不可能である。つまり、発生期における眼優位カラム形成の初期形成プロセスを詳細に追跡した研究は行われていない。そこで、同側眼

優位カラム特異的シャペロンの発現を指標に、発生期の幼弱な眼優位カラムパターンを、世界で初めて可視化することにした。

実際には、発生期において、*in situ* hybridization 法にて検出した同シャペロンの脳表面に平行な発現マップ=幼弱な眼優位カラムパターンとみなし、そのパターンを年齢順に並べて眼優位カラムの初期形成プロセスを組織学的に追跡した。その結果、出生直後のP1より眼優位カラムパターンは認められることが明らかとなった。P1から年齢が進むにつれて、同側・反対側眼優位カラムの区分けがより明瞭となり、さらに眼優位カラムサイズが大きくなることも分かった。これらの結果より、成長とともに大脳皮質の表面積は拡張するが、それに伴って新たな眼優位カラムが加わりその総数が増えるのではなく、総数はほとんど変わらずに眼優位カラムサイズが大きくなることで、どの年齢でも一次視覚野領域で眼優位カラムが隅々にまで存在するということが明確になった。現在、これらの成果を論文として報告すべく準備中である。

c) 今後の研究計画

同側眼優位カラム特異的シャペロンが、発生期において、実際に同側・反対側眼優位カラムの分離を開始させるのかどうかを、発生工学的手法を用いて検証する⁷⁻¹¹⁾。

3. 発達期の視覚刺激に依存した眼優位カラム形成の可塑的発達プロセスを制御するメカニズムの解明を目指した研究

a) 眼優位カラム形成の可塑的発達プロセスを制御すると予想される候補因子の同定

眼優位カラム形成のうち、視覚刺激に依存した可塑的発達プロセスについて、近年新しい事実が明らかにされた。大脳皮質が6層構造をしていることはよく知られている。大まかに分かれた同側・反対側眼優位カラムは、発達期になると視覚刺激に促されて完全に分離するが、この成熟スピードは一次視覚野6層それぞれで互いに異なる。つまり、各層の成熟スピードは、視覚刺激により各層に特異的に発現が誘導される個別の制御因子によってそれぞれ調節されていると考えられる。著者は、発達期において、一次視覚野6層の中のある特定の層に発現しており、視覚刺激によって発現パターンが変化する「微小管脱重合促進因子」の同定に成功した (Fig. 5)⁶⁾。以上の結果は、この因子が発達期に一次視覚野の特定層

眼優位カラムは2ステップで形成される

<発生期：初期形成プロセス>

制御因子によって
大まかに同側・反対側眼優位カラム
に分けられる



<発達期：可塑的発達プロセス>

視覚刺激によって
大まかに分けられた眼優位カラム
は完全に分離する

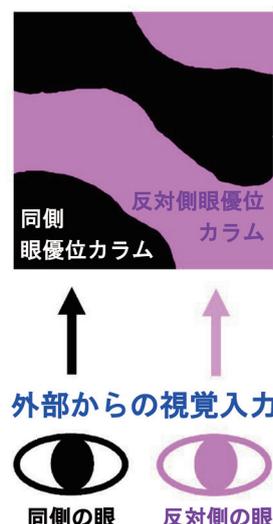


Fig. 2 眼優位カラムの形成過程

の成熟スピードを特異的に調節している、つまりこの特定層の可塑的発達プロセスをコントロールしている可能性が高いことを示している。

b) 今後の研究計画

微小管重合促進因子が、発達期において、当該層で視覚刺激に依存して同側・反対側眼優位カラムを完全に分離させる活性を持つのかどうかを、発生工学的手法を用いて検証する⁷⁻¹¹⁾。

4. 機能解剖学分野が目指す研究

機能解剖学分野では、感覚情報の認知・運動指令の創出・思考・記憶・学習・言語活動・コミュニケーションなどさまざまな高次神経活動を司っている大脳皮質が発生期・発達期にどのようなメカニズムによって形成されるのかを解明したいと考えている。この目的のため、前述した一次視覚野に存在する眼優位カラムの他、一次体性感覚野のバレル構造など機能ユニットを研究対象として、研究を強く推進する。

5. 機能解剖学分野が目指す新しい解剖学教育

解剖学の講義・実習で学習する人体の正常構造についての知識は、より高学年で受講する病理学や臨床医学を学ぶ時だけではなく、将来臨床で働く医師あるいは医学研究を行う医師になった場合にも必要不可欠な知識である。

現在、徳島大学医学部では、医学科の学生が医学に強い興味を持ち医学を自ら積極的に学ぶよう彼らの積極性・自主性を培う目的で、同じ学年で学ぶ科目同士を強く結びつける横断的連携教育や異なる学年で学ぶ科目同士の繋がりを強く意識させる縦断的連携教育（垂直連携教育）を積極的に進め、医学教育を担う全科目をまとめて1つの流れにしようと努力をしている。こうした連携教育を実践することで、学生1人1人にとって特定の科目の医学教育の中での位置付けやその科目を学習する意義が理解しやすくなると考えられる。

上記のことを念頭に、解剖学の講義・実習の両方で、臨床の医師や病理医に参加してもらい、正常構造と疾患病変とを連結・比較する講義・実習解説を行ってもらおう。現在は、こうした取り組みの一部を開始している。この

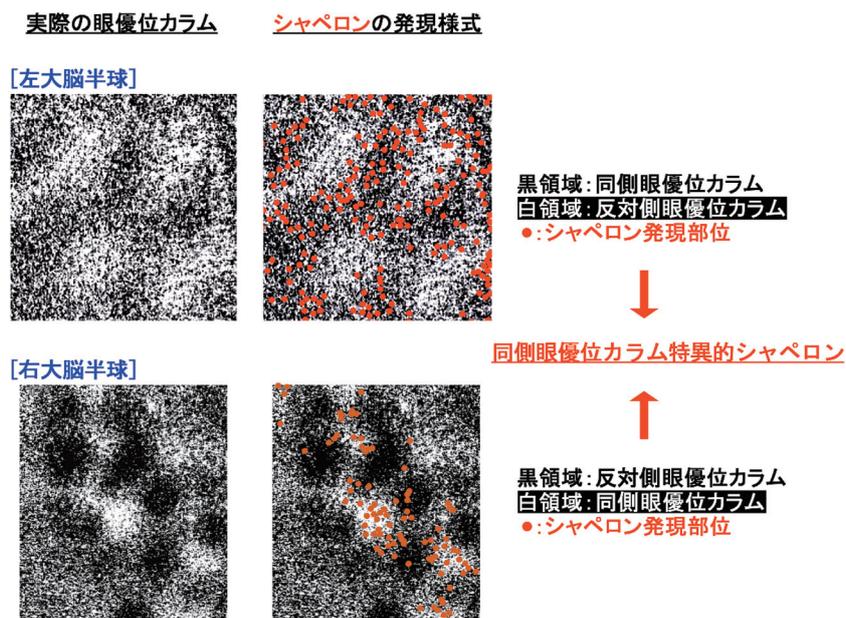


Fig. 3 同側眼優位カラム特異的シャペロンであることの証明
脳表面図における結果。

右眼光刺激 (シャペロン / Arc)

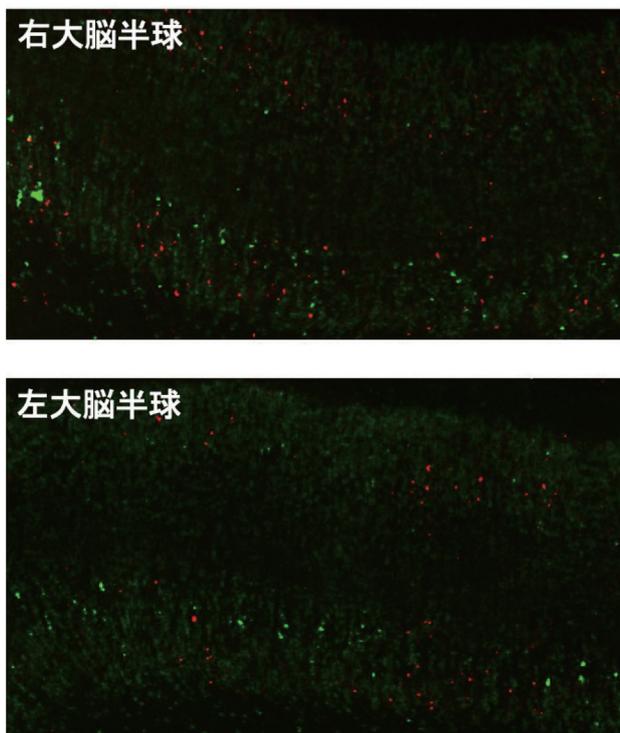


Fig. 4 同側眼優位カラム特異的シャペロンであることの証明
断面図における結果。
右眼を光刺激すると両大脳半球の右眼優位カラムに Arc
の発現が誘導されるため、右・左眼優位カラムの区別が
可能。シャペロンは、右大脳半球では右眼優位カラムに、
左大脳半球では左眼優位カラムに特異的に発現。

ような取り組みを積極的に進め、医学科の学生に解剖学の知識が彼らの将来にとって非常に重要であることを強く意識させ、解剖学を自ら進んで学ぶように教育していきたい。

文 献

- 1) Katz, L. C., Shatz, C. J.: Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science.*, 274 : 1133-1138, 1996
- 2) Crowley, J. C., Katz, L. C. : Early development of ocular dominance columns. *Science.*, 290 : 1321-4, 2000
- 3) Crowley, J. C., Katz, L. C. : Development of ocular dominance columns in the absence of retinal input. *Nat. Neurosci.*, 2 : 1125-30, 1999
- 4) Maruoka, H., Nakagawa, N., Tsuruno, S., Sakai, S., *et al.* : Lattice system of functionally distinct cell types in the neocortex. *Science.*, 358 : 610-615, 2017
- 5) Tomita, K., Sperling, M., Cambridge, S. B., Bonhoeffer, T., *et al.* : A molecular correlate of ocular dominance columns in the developing mammalian visual cortex. *Cereb. Cortex*, 23 : 2531-2541, 2013
- 6) Tomita, K., Gotoh, H., Tomita, K., Yamauchi, N., *et al.* : Multiple patterns of spatiotemporal changes in

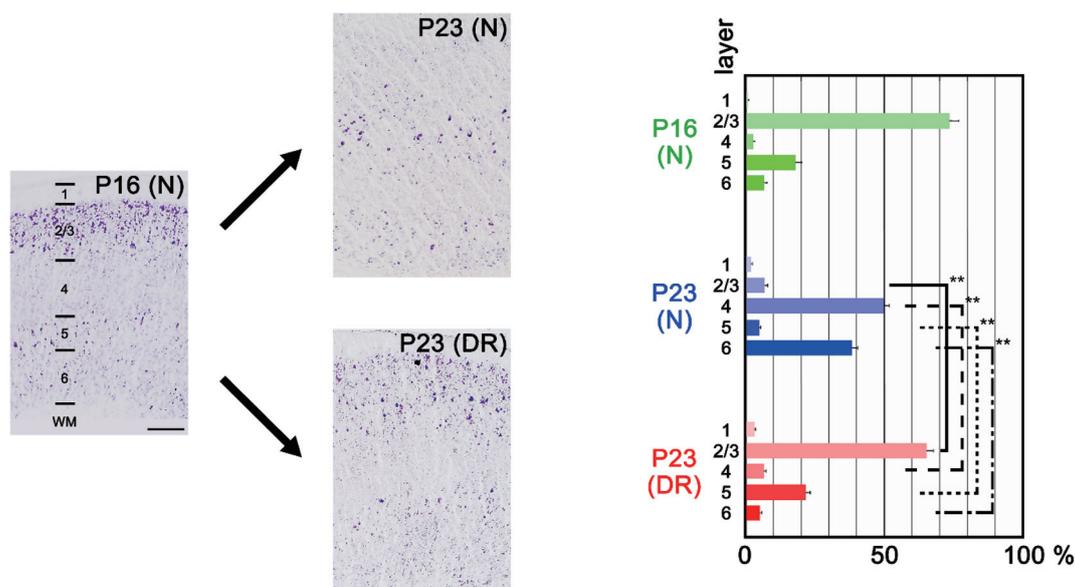


Fig. 5 微小管の脱重合促進因子は、発達期になると一次視覚野の2つの層に特異的な発現をシフトさせ、さらにこのシフトのタイミングは視覚入力に依存する断面図における結果。
 微小管の脱重合促進因子の2つの層に特異的な発現は、正常な条件下で飼育するとP16からP23の間にシフトするが[P16(N) → P23(N)], 発達期の初期に暗闇で飼育するとシフトしない[P16(N) → P23(DR)].

layer-specific gene expression in the developing visual cortex of higher mammals. *Neurosci. Res.*, **73** : 207-17, 2012

- 7) Goto, T., Tomikawa, J., Ikegami, K., Minabe, S., *et al.* : Identification of hypothalamic arcuate nucleus-specific enhancer region of *kiss1* gene in mice. *Mol. Endocrinol.*, **29** : 121-9, 2015
- 8) Kawarasaki, S., Kuwata, H., Sawazaki, H., Sakamoto, T., *et al.* : A new mouse model for noninvasive fluorescence-based monitoring of mitochondrial UCP1 expression. *FEBS Lett.*, **593**(11) : 1201-1212, 2019
- 9) Sakamoto, T., Nitta, T., Maruno, K., Yeh, Y. S., *et al.* : Macrophage infiltration into obese adipose tissues

suppresses the induction of UCP1 expression in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **310**(8) : E 676-E687, 2016

- 10) Tomita, K., Moriyoshi, K., Nakanishi, S., Guillemot, F., *et al.* : Mammalian achaete-scute and atonal homologs regulate neuronal versus glial fate determination in the central nervous system. *EMBO J.*, **19** : 5460-5472, 2000
- 11) Ishino, Y., Hayashi, Y., Naruse, M., Tomita, K., *et al.* : Bre1a, a histone H2B ubiquitin ligase, regulates the cell cycle and differentiation of neural precursor cells. *J. Neurosci.*, **34**(8) : 3067-78, 2014

A Study to Explicate the Mechanisms of the Formation of the Ocular Dominance Columns in the Primary Visual Cortex

Koichi Tomita

Department of Anatomy and Developmental Neurobiology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

Ocular dominance (OD) columns, alternating regions of left and right eye input in the primary visual cortex of higher mammals, have thought to be fundamental units of processing visual information to sense depth. Molecular cues set up coarse OD columns around birth, which are subsequently remodeled to the functional structure by visual activity after eye open. Our final goal is to explicate the comprehensive molecular and cellular mechanisms to form functional OD columns.

Key words : ocular dominance (OD) column, primary visual cortex, molecular cue, visual activity, mechanism

総説 (教授就任記念講演)

肺循環障害と右心不全の病態と治療 —小児心臓病のパラダイムシフト—

早 渕 康 信

徳島大学病院地域小児科診療部

(令和2年8月6日受付) (令和2年8月12日受理)

はじめに

肺循環を形成する右心系血行動態の異常は、先天性心疾患をはじめとする小児心疾患の病態と治療に大きなインパクトを持つ¹⁾。一方で、虚血性心疾患や弁膜症を主とする成人期心疾患において肺循環を担う右心室の重要性は最近まで理解されず、“Forgotten chamber”と呼ばれてきた。しかし、1) 近年、成人期を迎える先天性心疾患症例が増加してきていること、2) 右室機能が他疾患の心不全患者の予後も規定することが判明したこと、3) 肺高血圧症の原因遺伝子が明らかになってきていること、4) 肺血管作動薬、肺高血圧に対する薬剤の開発がすすんだことなどから、この領域の重要性が注目されるようになってきた²⁻⁴⁾。

肺高血圧症はさまざまな原因により肺動脈圧、肺血管抵抗が持続的に上昇した病態であり、右心不全や呼吸不全が進行性に悪化する予後不良の難治性疾患である。肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) の病態の主体は肺動脈内腔の狭窄であり、①血管拡張因子と血管収縮因子のアンバランスによる肺小動脈異常収縮、②内皮細胞・平滑筋細胞の過剰増殖やアポトーシス抵抗性による血管リモデリング、③血栓形成などの要因によって生じる。このような病態には肺動脈の内皮細胞および平滑筋細胞の特性が関与している。

先に述べたように近年、本疾患の原因遺伝子が次々に明らかになってきている。bone morphogenetic protein type II receptor 遺伝子 (BMPR2)、Activin receptor-like kinase-1 (ALK-1) 遺伝子 (ACVRL1)、endoglin 遺伝子 (ENG)、SMAD8/9 (SMAD9) 遺伝子などの TGF-シグナル関連遺伝子に加えて、細胞内カルシウム調節因子である Caveolin-1 (CAV1) 遺伝子、そして2013年にはカリウムチャンネルである KCNK3 (TASK1) 遺伝子

の変異が証明された。これらの原因・病態の解明に加えて、治療に関する発展も飛躍的に進歩した。プロスタサイクリン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ-5 (PDE-5) 阻害薬の使用が広く普及し、さらに、cGC 刺激薬やプロスタサイクリン受容体作動薬などが加わり、それら製剤の種類も多くなってきた。これら診断と治療の発展が、“Forgotten chamber”と呼ばれていた肺循環と右心室が脚光を浴びる要因となった⁵⁻⁷⁾。

肺高血圧症とカリウムチャンネル

肺動脈平滑筋細胞のカリウムチャンネルは多彩な種類と機能を有し、多くの生理作用ならびに病態に関与している。PAH の発症と増悪におけるカリウムチャンネルの関与については、電位依存性カリウムチャンネルの一つである KCNA5 (Kv1.5) が取り上げられることが多かった。Kv1.5電流の低下は静止膜電位を浅くし、肺血管を収縮させるのみでなく、細胞増殖や遊走にも影響を与える⁸⁾。さらに細胞内カリウムイオン濃度の増加によりカスパーゼ活性が抑制され、アポトーシス抵抗性を誘導する作用も有している。KCNK3, KCNA5以外のカリウムチャンネルの多くも肺小動脈の収縮・弛緩およびリモデリング、そして肺動脈平滑筋細胞の増殖、アポトーシスおよび遊走に関与しており、今後の治療戦略に大きな位置を占める可能性がある⁹⁾。

カリウムチャンネルを介した肺動脈の収縮・拡張・リモデリング

低酸素を原因とする肺動脈収縮について示した(図1)。血管平滑筋細胞の膜電位は正常酸素分圧下においては、

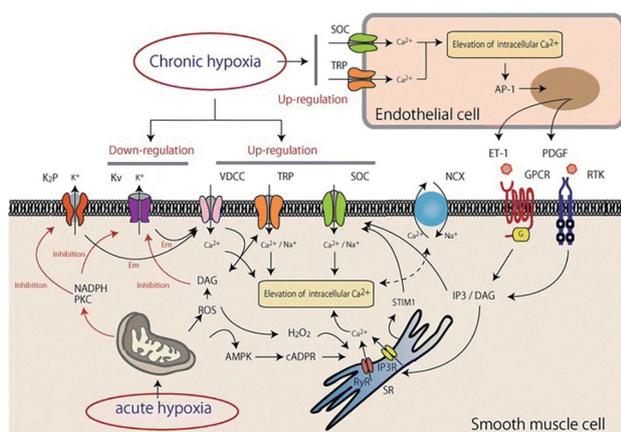


図1 低酸素症による肺動脈収縮と電位依存性カリウムチャネル。低酸素血症によって惹起される肺血管収縮の細胞内シグナル伝達と細胞内カルシウム濃度の上昇を示した。電位依存性カリウムチャネル (Kv), 特に Kv1.5はこの機序の重要な役割を担っている。

AMPK, AMP-activated kinase; cADPR, cyclic ADP ribose; DAG, diacylglycerol; Em, membrane potential; IP3R, Inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor; Kv, voltage-gated K⁺ channels; NCX, Na⁺ - Ca²⁺ exchanger; PKC, protein kinase C; ROS, reactive oxygen species; RyR, ryanodine receptor; SOC, store-operated channels; SR, sarcoplasmic reticulum; STIM1, stromal-interacting molecule 1; TRP, transient receptor potential channels; VDCC, voltage-dependent Ca²⁺ channels.

-50~-60mVで維持されており、カルシウムイオンの電位依存性カルシウムチャネル(voltage-dependent Ca²⁺ channel; VDCC)からの流入が抑制されている。カリウムチャネルの発現低下や活性の抑制は平滑筋細胞におけるカリウム電流低下をきたし、静止膜電位の上昇・脱分極をもたらす。これによってVDCCが活性化し、細胞内カルシウム濃度を上昇させて筋原性張力が発生し、血管平滑筋を収縮させることがシグナル伝達経路として確立している。このカルシウム増加は筋小胞体(sarcoplasmic reticulum)からのCa²⁺放出を促す(カルシウム誘発性カルシウム放出: Calcium-induced calcium release; CICR)作用にもつながる。膜電位を介した血管平滑筋細胞収縮の調節系においては、Large-conductance Ca²⁺ activated K⁺ channel (BKca)がフィードバック機構の要である¹⁰⁻¹²⁾。細胞内カルシウム濃度が上昇するほど、また脱分極するほどBKcaが活性化される特性はフィードバック機構に適している。BKcaが活性化することによって過分極がもたらされ、VDCCをはじめとする電位依存性チャネルの抑制を促すのである。Kvチャネルも脱分極により開放する性質があるため負のフィードバッ

クに大きく関与している⁸⁾。KvチャネルのなかでもKv1.5(KCNA5)は弾性動脈・筋性動脈よりも細小動脈に多く発現しており、急性期には低酸素によってKv1.5活性の抑制がもたらされ、カリウム電流低下、細胞膜の脱分極を介して平滑筋の収縮が起こる⁸⁾。低酸素状態により活性酸素(reactive oxygen species; ROS)増加、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NADPH)増加、スフィンゴミエリナーゼ活性化によるProtein kinase C(PKC)の活性化が起こる。これらのシグナルはすべて、急性期にはKv1.5活性を抑制する。さらに肺泡低酸素は肺血管収縮を引き起こすのみでなく、慢性的には肺小動脈におけるKv1.5の発現を抑制してリモデリングを促進する。Kv1.5の発現減少は肺高血圧の原因にかかわらず、共通の性質・特性として認められており、病態の増悪には非常に重要と考えられている¹³⁻¹⁵⁾。この原因は明らかにされていないが、多因子の関与が示唆され、今後の治療のターゲットとなり得る¹³⁻¹⁷⁾。多くの臓器において低酸素や虚血などで活性化されるATP-sensitive K⁺ channel(K_{ATP})については肺動脈における収縮とリモデリングやフィードバックへの関与の報告は少ない¹⁸⁻²¹⁾。特に細胞膜K_{ATP} channelは病態への関与において重要性に乏しいと考えられる¹⁸⁻²¹⁾。ミトコンドリアK_{ATP} channelに関しては肺動脈収縮やリモデリングへの影響を示唆する報告も散見されるが、病態増悪における役割はまだまだ明確には示されていない。

血管平滑筋細胞の可塑性とチャネル・スイッチング

平滑筋細胞は、病的あるいは特殊な条件下(肺高血圧・動脈硬化・培養など)において容易に分化型形質から脱分化型形質へと変化する。また、分化型形質を維持したまま細胞増殖性も認めるなど、特有の可塑性を示している。血管平滑筋細胞の形質転換(脱分化)が起点となり、脱分化型血管平滑筋細胞の増殖・遊走によって血管内中膜肥厚などが引き起こされ、血管壁リモデリングが増悪する。近年、血管平滑筋細胞の形質転換には種々のイオンチャネルの発現増加・減少が密接にかかわっていることが明らかにされつつある。平滑筋細胞が増殖停止し分化した状態では、興奮収縮連関に関与するVDCCやBKcaの発現が優位である。これらのチャネルは、前述のように細胞膜電位に依存して平滑筋細胞のカルシウム流入の重要な制御因子として働く。これに対して血管平

滑筋細胞に増殖刺激などが加わると、VDCCやBKcaの発現が急速に減少する。代わって、transient receptor potential channel (TRP)やIntermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel (IKca;Kca3.1)の発現が増加することが明らかにされた(図2)²²⁾。分化型平滑筋細胞に発現しているVDCCおよびBKcaは膜電位に強く依存して活性化されるのに対して、TRPやIKcaは膜電位にほとんど影響されずに静止膜電位付近でも活性化して開口する特性を持っている。したがって増殖型刺激が加わり脱分化型(増殖型)に転じた血管平滑筋細胞では、IKcaの活性化による過分極作用によって細胞膜電位が過分極され、電位非依存的経路であるTRPを介した恒常的なカルシウム流入を駆動するための電位差が大きく保たれることとなるのである。TRPを介した細胞内カルシウム濃度の上昇はさらにIKcaを活性化させ、ポジティブ・フィードバックを示す。このような状態は、前述したNFAT/CREB/AP-1/NF-Bなどの細胞内カルシウム濃度依存性転写因子の活性化を起こすのに好都合である。NFATやNF-Bには、TRPやIKcaの発現を増加させる作用も認められ、さらにポジティブ・フィードバックを受けて拍車がかかることになる^{9,13,22)}。

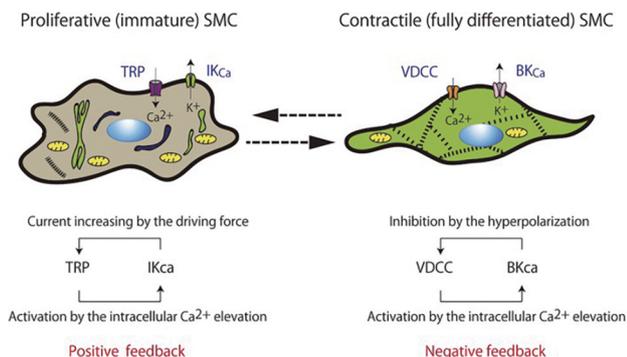


図2 血管平滑筋細胞の形質転換とイオンチャネル
血管平滑筋細胞には未熟な増殖型と分化した収縮型があり、形質転換を有する特有の可塑性がある。血管平滑筋細胞の形質転換・脱分化が起点となり、脱分化型血管平滑筋細胞の増殖・遊走によって血管内中膜壁肥厚などが引き起こされ、血管壁リモデリングが増悪する。血管平滑筋細胞の形質転換には種々のイオンチャネルの発現増加・減少が密接にかかわっている。

BKca, large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel; IKca, intermediate conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel; SMC, smooth muscle cell; TRP, transient receptor potential channels; VDCC, voltage-dependent Ca²⁺ channels.

平滑筋細胞の遊走とカリウムチャンネル

血管リモデリングの進展には、平滑筋細胞の増殖とともに遊走も大きな要因となる。細胞遊走の基本は、細胞の前方が伸展・突出し、後方が収縮・短縮することの繰り返しであり、細胞前方の容積増加と後方の容積減少が必要である。細胞容積の増減は特にカリウムチャンネルなどのイオンチャンネルやトランスポーターによって制御されており、さらに細胞骨格・アクチンフィラメントなどとも協同的に形成されている。まず細胞内前方のCl⁻/HCO₃⁻ exchanger (AE2), Na⁺/H⁺ exchanger (NHE)などが活性化され、塩類移動と浸透圧変化に伴う水分の細胞内流入が細胞容積膨張を惹起させる。細胞容積が膨らむことで細胞膜が伸展し、機械受容(伸展活性化)チャンネルが活性化され、細胞内にカルシウムが流入する。この細胞内カルシウム濃度の上昇が細胞後方に存在するIKcaを活性化し、カリウムが細胞外へ流出することに伴い、細胞後方が縮小することとなる(図3)。この繰

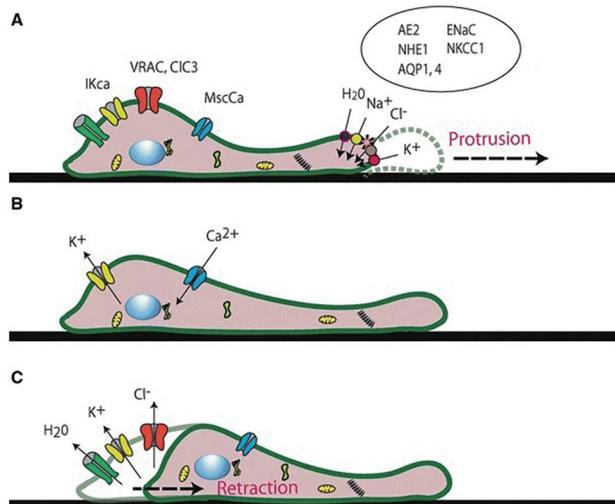


図3 細胞の遊走と細胞容積変化のメカニズム
細胞遊走は細胞の前方が伸展・突出し、後方が収縮・短縮することの繰り返しである。これには、細胞前方の容積増加と後方の容積減少が必要である。細胞容積の増減は特にカリウムチャンネルなどのイオンチャンネルやトランスポーターによって制御されており、さらに細胞骨格・アクチンフィラメントなどとも協同的に形成されている。

AE2, Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger isoform 2; AQP 1, 4, aquaporin 1, 4; CIC3, CIC3 chloride channel; ENaC, epithelial Na⁺ channel; IKca, intermediate conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel; MScCa, mechanosensitive cation channel; NHE1, Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1; NKCC1, Na⁺/K⁺/2Cl⁻ cotransporter isoform 1; VRAC, volume-regulated anion channels.

り返しによって遊走が成立し、この作用においても脱分化した平滑筋細胞に多く発現する IKCa が重要な役割を果たしている^{9, 13, 22)}。

光干渉断層像 (Optical Coherence Tomography ; OCT) による肺動脈の観察

現在、肺動脈性肺高血圧症例の重症度や予後判定に関しては、肺動脈圧、肺血管抵抗や心係数などの血行動態指標の評価、BNP や尿酸などの血液検査、6分間歩行テスト、WHO 機能分類などの臨床所見などで評価されている。肺動脈の病理学的評価や重症度判定は困難であり、通常は用いられない。OCT は近年臨床で利用可能となっているカテーテルベースの血管内画像診断法である。波長1300nmの近赤外線光の干渉により組織を画像化し、動脈の内膜、中膜、外膜の三層構造の同定を可能にし、いわゆる optical biopsy (光学生検) とされるようになりリアルタイムで生体内の動脈組織性状をある程度同定できるデバイスとされている^{23, 24)}。解像度が10~20 μ mと高分解能の断層画像は、線維、脂質、石灰化成分などの動脈硬化性粥腫の構成成分などの組織診断を可能にするという特長がある。肺動脈性肺高血圧症の病変は血管壁の肥厚により内腔が狭窄・閉塞してくる収縮性病変と叢状病変、拡張性病変、血管炎などからなる複合病変に大別される。収縮性病変のうち、中膜壁厚増大は肺動脈圧上昇に対する初期の反応であり、可逆性である。内膜肥厚を伴わない中膜肥厚が唯一観察される孤立性中膜肥厚は、特に血管拡張薬の効果が期待されるため、ベニス国際会議以来、isolated medial hypertrophy として、また Heath-Edwards 分類でも I として、病理学的に分類されている。肺高血圧がある期間続くと、この中膜肥厚に続いて内膜の肥厚が起ってくる。おもに平滑筋細胞、筋線維芽細胞など細胞成分の増加によるものを細胞性内膜肥厚とよび、弾性線維、膠原線維、細胞外基質の増加を主とする線維成分の増生によるものを線維性内膜肥厚とよぶ。これらの状態では、血管拡張薬の効果が乏しく、急性血管反応が不良であると報告されている。

肺動脈性肺高血圧症・先天性心疾患における OCT 画像所見

心臓カテーテル検査を施行するのと同時に OCT 画像を撮像し、血行動態と比較検討した。PAH 症例群では、

正常対照群と比較して有意に肺動脈内中膜の肥厚が明瞭に認められた。また、左右短絡を伴う先天性心疾患症例においても肺動脈圧・肺血管抵抗の上昇や肺動脈コンプライアンスが低下に従って肺動脈内中膜厚が増大していることが確認された (図4)²⁴⁻²⁶⁾。

チアノーゼ性先天性心疾患における肺動脈OCT画像所見

将来的にフォンタン手術施行を施行する必要があるチアノーゼ性先天性心疾患症例においては、内中膜の肥厚は認められないものの、外膜に著しい vasa vasorum の増生を認めた (図5)。肺への血流は、肺動脈および大動脈からの気管支動脈の2つの経路で形成されている。肺血流量が低下し、低酸素血症が増悪すると、気管支動脈、体肺側副血管からの血流量が増加することが示されている。気管支動脈、体肺側副血管からの血流量増加は肺動脈の vasa vasorum の増加と関連している可能性がある。血管外膜と vasa vasorum は線維芽細胞、筋線維芽細胞、前駆細胞など血管構造に病理学的な変化を与えるさまざまな細胞を供給する役割を果たす。つまり、vasa vasorum の増生は白血球や線維芽細胞・前駆細胞を遊走する導管のような役割を増強して血管リモデリングに寄与している可能性が考えられる^{27, 28)}。

ま と め

本総説ではカリウムチャンネルがさまざまな場面において肺高血圧症に関与していることを示した。肺血管収縮およびリモデリングへのカリウムチャンネルの役割を解明することで肺動脈性肺高血圧症に対する新たな治療戦略が確立されるものと期待される。OCT による肺動脈性肺高血圧症の血管病変観察は重症度評価、急性血管反応性試験の予測、治療戦略、予後判定などを検討することに有用であると考えられた。今後、肺動脈の OCT 所見に関する研究が進み、本疾患および他疾患における肺動脈病変の評価が詳細に得られることが期待される。

文 献

- 1) Hayabuchi, Y., Ono, A., Homma, Y., Kagami, S.: Analysis of right ventricular myocardial stiffness and relaxation components in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension. J Am

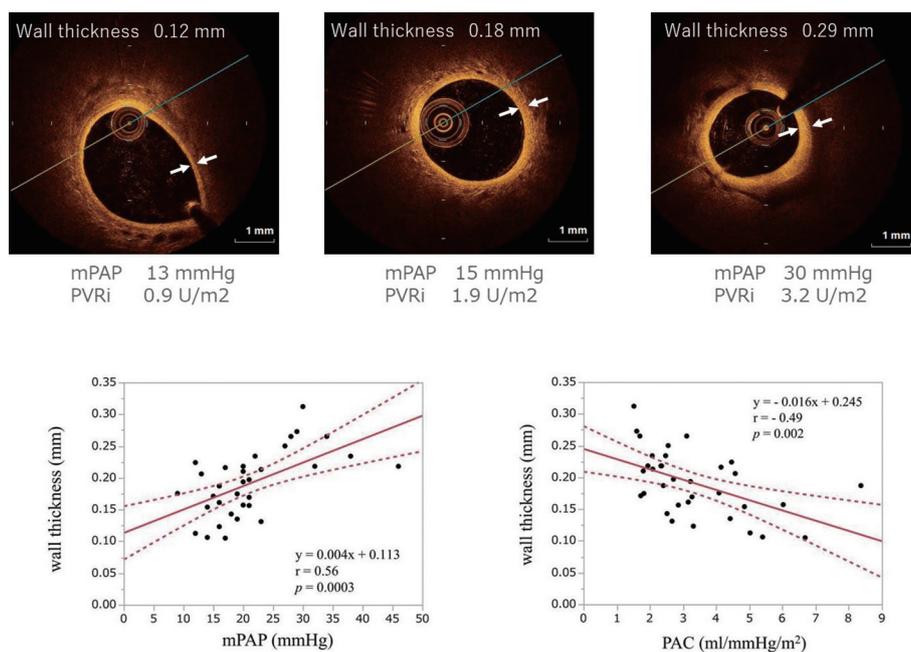


図4 肺高血圧の重症度とOCTから得られる肺動脈内中膜壁厚
OCT画像から得られた肺動脈血管壁を示す。肺高血圧の重症度と内中膜壁厚には相関が認められる。

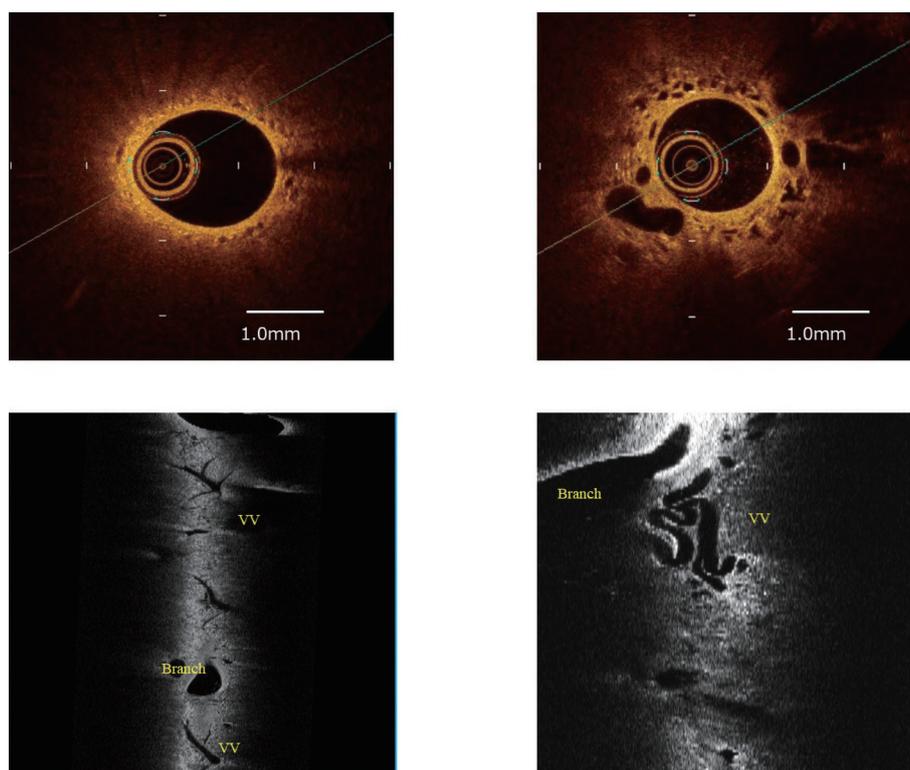
mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PAC, pulmonary arterial compliance; PVRI, pulmonary vascular resistance index

Heart Assoc., 7(9) : e008670, 2018

- 2) Hayabuchi, Y., Ono, A., Homma, Y., Kagami, S.: Pulmonary annular motion velocity reflects right ventricular outflow tract function in children with surgically repaired congenital heart disease. Heart Vessels. 2018 Mar., 33(3) : 316-326, 2018
- 3) Hayabuchi, Y.: Right ventricular myocardial stiffness and relaxation components by kinematic model-based analysis. J Med Invest., 67(1, 2) : 11-20, 2020
- 4) Hayabuchi, Y., Homma, Y., Kagami, S.: A novel index equivalent to the myocardial performance index for right ventricular functional assessment in children and adolescent patients. Sci Rep., 9(1) : 19975, 2019
- 5) Hayabuchi, Y., Homma, Y., Kagami, S.: Right ventricular myocardial stiffness and relaxation components by kinematic model-based transtricuspid flow analysis in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension. Ultrasound Med Biol., 45(8) : 1999-2009, 2019
- 6) Hayabuchi, Y., Ono, A., Kagami, S.: Pulmonary annu-

lar motion velocity assessed using Doppler tissue imaging—Novel echocardiographic evaluation of right ventricular outflow tract function. Circ J., 80(1) : 168-76, 2016

- 7) Hayabuchi, Y., Sakata, M., Ohnishi, T., Kagami, S.: A novel bilayer approach to ventricular septal deformation analysis by speckle tracking imaging in children with right ventricular overload. J Am Soc Echocardiogr., 24(11) : 1205-12, 2011
- 8) Hayabuchi, Y., Standen, N. B., Davies, N. W.: Angiotensin II inhibits and alters kinetics of voltage-gated K(+) channels of rat arterial smooth muscle. Am J Physiol Heart Circ Physiol., 281(6) : H2480-9, 2001
- 9) Hayabuchi, Y.: The action of smooth muscle cell potassium channels in the pathology of pulmonary arterial hypertension. Pediatr Cardiol., 38(1) : 1-14, 2019
- 10) Hayabuchi, Y., Nakaya, Y., Matsuoka, S., Kuroda, Y.: Hydrogen peroxide-induced vascular relaxation in porcine coronary arteries is mediated by Ca²⁺-



正常対象児

チアノーゼ性先天性心疾患児

図5 正常対象児とチアノーゼ性先天性心疾患児における Vasa vasorum の発達
 正常対象児と比較して、低酸素血症を有する症例では、Vasa vasorum の顕著な増生が観察された。上段は、Cross-sectional view であり、下段は血管壁の Longitudinal view である。

VV, vasa vasorum ; branch, vascular branch

- activated K⁺ channels. *Heart Vessels.*, 13(1) : 9-17, 1998
- 11) Hayabuchi, Y., Nakaya, Y., Matsuoka, S., Kuroda, Y. : Endothelium-derived hyperpolarizing factor activates Ca²⁺-activated K⁺ channels in porcine coronary artery smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 32(4) : 642-9, 1998
- 12) Hayabuchi, Y., Nakaya, Y., Matsuoka, S., Kuroda, Y. : Effect of acidosis on Ca²⁺-activated K⁺ channels in cultured porcine coronary artery smooth muscle cells. *Pflugers Arch.*, 436(4) : 509-14, 1998
- 13) 早渕康信 : 肺高血圧症の病態と新規治療をカリウムチャネル制御から探る. *日本小児循環器学会雑誌*, 32(3) : 189-198, 2016
- 14) 早渕康信 : 特発性・遺伝性肺動脈性肺高血圧症. *小児内科2018年50巻増刊号 小児疾患の診断治療基準*
- 小児内科・小児外科編集委員会編, 第5版, 東京医学社, 東京, 2018, pp. 576-577
- 15) 早渕康信 : 肺高血圧症 - 主に肺動脈性肺高血圧症について - . *小児疾患診療のための病態生理 1*, 小児内科・小児外科編集委員会共編, 改訂第5版, 東京医学社, 東京, 2014, pp. 347-352
- 16) 早渕康信 : 血管拡張薬. *小児・成育循環器学* 日本小児循環器学会編集, 診断と治療社, 東京, 2018, pp. 79-83
- 17) 早渕康信 : 一酸化窒素吸入療法とPhosphodiesterase-5阻害薬による肺高血圧および心不全治療の可能性. *日本小児循環器学会雑誌*, 30(1) : 36-38, 2014
- 18) Hayabuchi, Y., Willars, G. B., Standen, N. B., Davies, N. W. : Insulin-like growth factor- I inhibits rat arterial K(ATP) channels through pI 3-kinase. *Biochem Biophys Res Commun.*, 374(4) : 742-6, 2008

- 19) Hayabuchi, Y., Dart, C., Standen, N. B. : Evidence for involvement of A-kinase anchoring protein in activation of rat arterial K(ATP) channels by protein kinase A. *J Physiol.*, **536** : 421-7, 2001
- 20) Hayabuchi, Y., Davies, N. W., Standen, N. B. : Angiotensin II inhibits rat arterial KATP channels by inhibiting steady-state protein kinase A activity and activating protein kinase C. *J Physiol.*, **530** : 193-205, 2001
- 21) Sampson, L. J., Hayabuchi, Y., Standen, N. B., Dart, C. : Caveolae localize protein kinase A signaling to arterial ATP-sensitive potassium channels. *Circ Res.*, **95**(10) : 1012-8, 2004
- 22) Hayabuchi, Y., Nakaya, Y., Yasui, S., Mawatari, K., *et al.* : Angiotensin II activates intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels in arterial smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol.*, **41** (6) : 972-9, 2006
- 23) Hayabuchi, Y., Sakata, M., Kagami, S. : Optical coherence tomography can visualize the pulmonary artery in Williams-Beuren syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.*, **16**(9) : 967, 2015
- 24) Homma, Y., Hayabuchi, Y., Ono, A., Kagami, S. : Pulmonary artery wall thickness assessed by optical coherence tomography correlates with pulmonary hemodynamics in children with congenital heart disease. *Circ J.* 2018 Aug 24, **82**(9) : 2350-2357, 2018
- 25) Hayabuchi, Y., Ono, A., Homma, Y., Kagami, S. : Assessment of pulmonary arterial compliance evaluated using harmonic oscillator kinematics. *Pulm Circ.*, **7**(3) : 666-673, 2017
- 26) Hayabuchi, Y., Ono, A., Homma, Y., Kagami, S. : Noninvasive assessment of pulmonary arterial capacitance by pulmonary annular motion velocity in children with ventricular septal defect. *Cardiovasc Ultrasound.*, **14**(1) : 38, 2016
- 27) Hayabuchi, Y., Homma, Y., Kagami, S. : Optical coherence tomography for observing development of pulmonary arterial vasa vasorum after bidirectional cavopulmonary connection in children. *PLoS One* **8**, **14**(4) : e0215146, 2019
- 28) Hayabuchi, Y., Homma, Y., Kagami, S. : Three-dimensional imaging of pulmonary arterial vasa vasorum using optical coherence tomography in patients after bidirectional Glenn and Fontan procedures. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.*, jeaa098 : May 15, 2020

*Pathophysiology and treatment of pulmonary circulation disorder and right heart failure
–Paradigm shift in childhood heart disease–*

Yasunobu Hayabuchi, MD., PhD.

Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Potassium channels play diverse roles in regulating the behavior of pulmonary artery smooth muscle cells. The discovery of KCNK3 (TASK1) as a new predisposing gene for pulmonary arterial hypertension (PAH) led to an update in the Nice Classification regarding the genetic origin of PAH. Decreased current via KCNA5 (Kv1.5) plays a key role in determining pulmonary arterial tone and vascular remodeling. The transformation of smooth muscle cells causes ion channel switching, such as the loss of BKca (Kca1.1) and the gain of IKca (Kca3.1), in immature proliferative smooth muscle cells and also induces cell migration, proliferation, and apoptosis resistance.

We propose OCT as a useful tool in diagnosing pulmonary artery hypertension and may provide helpful information for the pulmonary arterial remodeling process, severity, therapeutic strategy, and prognosis in congenital heart disease.

Key words : pulmonary artery, potassium channel, pulmonary hypertension, optical coherence tomography, vasa vasorum

総説 (教授就任記念講演)

トリプルネガティブ乳癌の多様性と病理診断 — 基底細胞タイプとは —

坂東良美

徳島大学病院病理部

(令和2年10月30日受付) (令和2年11月12日受理)

はじめに

免疫組織化学や fluorescence in situ hybridization (FISH)法により病理学的にエストロゲン受容体 (ER), プロゲステロン受容体 (PgR), HER2の発現がすべて陰性であると判定された乳癌はトリプルネガティブ乳癌と呼ばれている。トリプルネガティブ乳癌はホルモン療法, 抗HER2療法の効果がなく, 化学療法が必要な予後不良のタイプである。

一方, cDNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現パターンから乳癌を分類した intrinsic subtype 分類の中で, basal-like サブタイプはERクラスターやHER2クラスターの発現が低く, 乳筋筋上皮細胞ないし基底細胞様の遺伝子発現パターンを有する。免疫組織化学では basal-like サブタイプの多くがトリプルネガティブで, サイトケラチン (CK)5/6, CK14, p63などの筋上皮ないし基底細胞マーカー陽性, EGFR 陽性などの特徴を示す。

トリプルネガティブ乳癌は生物学的にも臨床的にも多様な腫瘍を含んでいるため, 生物学的特性に応じた治療の層別化を目指す研究が続けられており, 有効な治療法や治療効果予測因子の発見が待たれている。トリプルネガティブ乳癌の多様性と basal-like サブタイプ, 及び病理診断との関わりについて概説する。

1. 免疫組織化学によるサブタイプと basal-phenotype

乳癌の生物学的特性は腫瘍浸潤径, 転移リンパ節の個数, 病期などの指標に加えて, 組織学的グレード, 核グレード, 組織型, リンパ管・脈管侵襲, 免疫組織化学によるER, PgR, HER2, Ki-67の評価を病理組織学的に

観察して得られた情報を合わせて評価されてきた。現在, 遺伝子の発現による乳癌の分類が注目されているが, 免疫組織化学はマイクロアレイと比較して簡便で費用も安く, 乳管内や浸潤部のような局所の発現もわかるという利点がある。日常臨床においては免疫組織化学による乳癌の分類が代替サブタイプとして利用されており, 治療法の選択の基準になっている。

トリプルネガティブ乳癌の組織像は多彩であり, 化生を伴う癌やアポクリン癌, 腺様嚢胞癌, 分泌癌などのまれな腫瘍も含まれているが, 多くは低分化で悪性度の高い浸潤性乳管癌である(図1)。また, トリプルネガティブ乳癌には *TP53*の変異や *BRCA1*の不活化が多く見られる^{1,2)}。*BRCA1*生殖細胞変異を有する患者に生じる乳癌もトリプルネガティブであることが多い³⁾。

また, 乳腺は腺房の集まりである小葉から乳輪部の乳管にいたるまで, 組織学的には内腔に近い細胞と基底膜側に近い細胞の2種類の細胞からなっている。基底側の細胞は筋上皮細胞と呼ばれており, 免疫組織学的に smooth muscle action (SMA) や calponin といった平滑筋マーカーが陽性となる。前立腺も乳腺と同様に2種類の細胞からなっているが, 基底膜に近い細胞には平滑筋としての性格が明らかではなく, 基底細胞と呼ばれている。CK5, CK5/6, CK14やCK17などの高分子量のサイトケラチンは多くの上皮において基底膜に近い細胞に発現していることがわかっており, これらは basal ケラチンと呼ばれている⁴⁾。正常乳腺においては basal ケラチンは筋上皮細胞だけではなく, 内腔側の細胞にも発現が見られる。病理診断においては, 良性上皮増殖性病変と低異型度非浸潤性乳管癌 (DCIS) の鑑別が HE 染色像のみでは困難な場合があり, その鑑別のために basal ケ

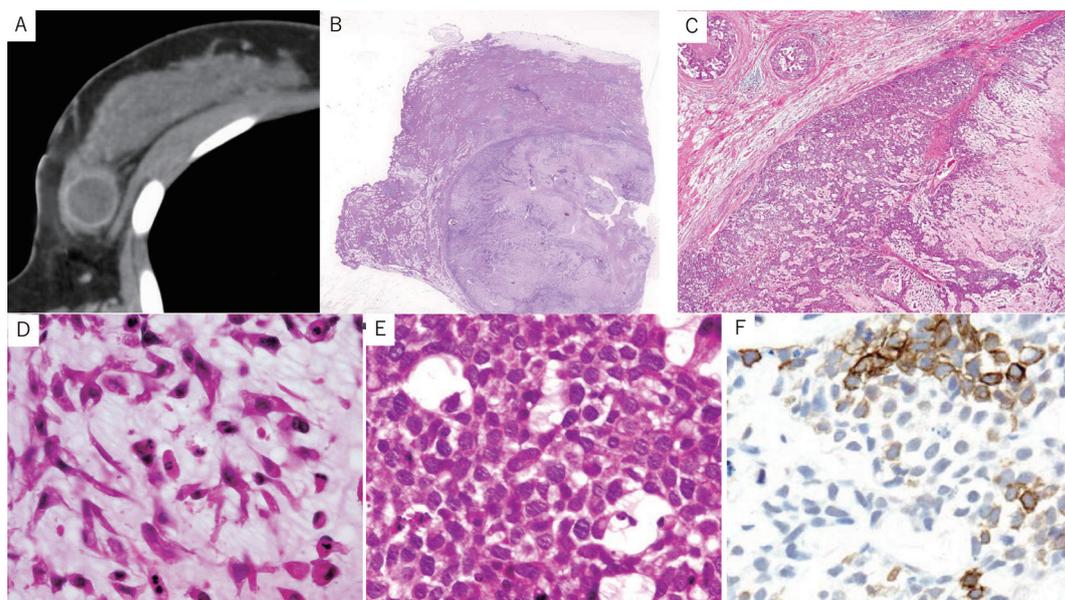


図1 トリプルネガティブ乳癌のまれな亜型である基質産生癌（化生癌の一種）
 造影CT検査では右C領域に25×25mmの不整形の腫瘍が見られ、辺縁にリング状の造影効果を認めた(A)。腫瘍の辺縁部に腫瘍細胞が見られ、中心部は無細胞領域であった(B)。癌から基質産生化生部分への移行を認め(C)、腫瘍細胞はシート状や索状の配列を示し、周囲を基質に取り囲まれており(D, E)、免疫組織化学ではCK14に陽性であった(F)。

ラチン，特にCK5/6の免疫組織化学がよく用いられている。良性上皮増殖性病変であればCK5/6はモザイク状に陽性を示すが，低異型度DCISでは陰性となることが多く，診断の一助になる⁵⁾。basalケラチンはこのような上皮増殖性病変の良悪鑑別以外に，basal phenotypeを示す乳癌を定義するためにも使われる。

basal phenotypeを示す乳癌は若年者に多く見られ，組織学的には核分裂像や核異型が目立ち，充実性の胞巣，圧排性の増殖，広範な壊死，顕著なリンパ球浸潤を伴うという特徴を有している^{6,7)}。われわれの研究では513例の浸潤癌のうちトリプルネガティブ乳癌は15%であった⁸⁾。そのトリプルネガティブ乳癌の中で，61%が免疫組織化学によりCK5/6，CK14，CK17のいずれかに陽性であり，basal phenotypeを示すと考えられた。トリプルネガティブ乳癌のなかでbasal phenotypeを示す乳癌ではnon-basal phenotypeと比べて腫瘍径が大きく，核グレードやEGFR陽性率が高かった。また，basal phenotypeを示す乳癌ではnon-basal phenotypeと比べて有意差は見られなかったが，早期に再発を認める傾向を示した。

2. intrinsic サブタイプ分類における basal-like type

2000年にPerouらはDNAマイクロアレイを用いて遺伝子発現パターンにより乳癌の分類を行った⁹⁾。発現を調べた遺伝子とその機能や特性によってluminal上皮/ERクラスター，Her2クラスター，基底上皮関連クラスター，正常乳腺様クラスターに分け，クラスター解析によりluminal型，HER2型，basal-like型，normal-breast-like型の4種類のサブタイプを提唱した。これらはintrinsicサブタイプ分類と呼ばれている。さらに検体を追加し検討が行われ，luminal型には少なくとも2つのサブタイプが存在することが示唆され，それぞれのサブタイプと予後との関連が示された¹⁰⁾。その後，Huらは細胞増殖クラスターを追加して階層クラスター解析を行い，乳癌をluminal A型，luminal B型，HER2陽性型，basal-like型の4型に再分類した¹¹⁾。この4型が現在のintrinsicサブタイプ分類の基本となっている。intrinsicサブタイプ分類に対して，再発リスク予測や治療方針決定の診断実用化に向けた改良が行われ，数十種類の遺伝子をセットとした，多遺伝子アッセイと呼ばれるアッセイキットが開発され，実用化されている。

トリプルネガティブ乳癌については，Lehmannらが

21の乳癌データセットからトリプルネガティブ乳癌発現プロファイルを同定し、6種類のサブタイプを示した(表)¹²⁾。basal-likeをBL1と、BL2に分け、Immunomodulatory(IM)、Mesenchymal(M)、Mesenchymal stem-like(MSL)、Luminal androgen receptor(LAR)の4種のサブタイプも加えた。BL1では細胞分裂に関する経路、DNA損傷修復(ATR/BRCA)経路が亢進しており、細胞増殖に関するKi-67の遺伝子発現が高かった。BL2では成長因子シグナル伝達(EGF, NGF, MET, Wnt/ β -catenin, IGF1R経路)、解糖系と糖新生に関する遺伝子の発現が亢進しており、成長因子の受容体や筋上皮マーカー(TP63, CD10)の発現も高かった。その後、病理組織学的な検討やlaser-capture microdissectionによる遺伝子発現の解析により、IM型には浸潤しているリンパ球が、MSL型には腫瘍組織内の間質細胞が多く含まれていることがわかり、分類はBL1, BL2, M, LARの4個のサブタイプに整理された(TNBCtype-4)¹³⁾。

また、新たなintrinsicサブタイプとしてclaudin-low型が提示された¹⁴⁾。このサブタイプはERなどのluminalクラスターとHER2クラスターの発現が低く、細胞接着蛋白クラスター発現が低下しており、上皮間葉移行(EMT)マーカー、免疫応答遺伝子、がん幹細胞様の特性をもつ遺伝子の発現が高かった。claudin-lowサブタイプの中ではLehmannらの分類におけるMとMSLが大部分を占めていた¹⁵⁾。

Bursteinらはトリプルネガティブ乳癌をRNAとDNA

のプロファイリング解析によってBLIS(basal-like immune-suppressed)、BLIA(basal-like immune-activated)、MES(mesenchymal)、LAR(luminal/androgen receptor)の4種に分類した¹⁶⁾。免疫機能を制御する遺伝子の発現はBLISサブタイプで低く、BLIAサブタイプで高かった。BLISサブタイプでは抗原提示や免疫細胞の分化、免疫細胞間の情報伝達に関わる分子の発現が低かったが、SOX family転写因子の発現は高かった。BLIAサブタイプではSTAT転写因子を介する経路の活性化が見られた。4種のサブタイプの中でBLIAの予後が最も良く、BLISの予後が最も悪いことも示された。

Lehmannらの当初の分類では2188遺伝子の発現を解析していたが、それを101遺伝子に絞って解析を行い、日常の診断や診療に使いやすくする試みが行われている¹⁷⁾。

3. 遺伝子発現解析によるintrinsicサブタイプ分類と免疫組織化学による代替サブタイプ分類

basal-likeサブタイプはトリプルネガティブ乳癌と組織像や臨床像において共通点が多いが、全く同じものではない。トリプルネガティブ乳癌のうち21%がbasal-likeではなく、basal-likeを示す乳癌の31%がトリプルネガティブではないと報告されている¹⁸⁾。

分子生物学的定義によってbasal-likeを分類して病理組織像、予後や薬物療法の効果を比較した研究において

表 トリプルネガティブ乳癌の6種類のサブタイプ

Basal-like
BL1 細胞周期や細胞分裂経路, DNA 損傷修復 (ATR/BRCA) 経路が亢進
BL2 成長因子シグナル (EGF, NGF, MET, Wnt/ β -catenin, IGF1R 経路), 解糖系と糖新生, 成長因子レセプターに関わる遺伝子が高発現 筋上皮マーカー (TP63, CD10) 発現
Immunomodulatory (IM)
免疫細胞シグナル, サイトカインシグナル, 抗原提示に関わる遺伝子が高発現
Mesenchymal (M)
Mesenchymal stem-like (MSL)
細胞運動, 細胞外基質, 細胞分化と上皮-間葉移行 (EMT) 関連遺伝子が高発現 MSLは増殖関連の遺伝子発現が低く, 間葉系幹細胞関連遺伝子が高発現
Luminal androgen receptor (LAR)
ルミナル遺伝子発現パターンを示し, ステロイド合成, アンドロゲン/エストロゲン代謝にかかわる遺伝子 (アンドロゲン受容体とその下流, co-activator など) が多く発現

Lehman, B. D., Bauer, J. A., Chen, X., Sanders, M. E., *et al.*: Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.*, 121: 2750-2767, 2011

は、その結果が比較的よく一致しているが、免疫組織化学で分類した basal phenotype を示す乳癌については一定した結果が得られていない。これは、免疫組織化学による basal phenotype についての定義が統一されていないことが原因である可能性がある。予後や治療効果を比較した研究において、basal phenotype を定義するマーカーとして CK5, CK5/6, CK14, CK17, EGFR などのうち、どのマーカーを用いるかについては研究によってさまざまであり、予後や治療効果についても相反する結果が示されている¹⁹⁻²¹⁾。このようなことから、2015年、2017年のザンクトガレンコンセンサス会議では basal-like は分子生物学的に定義されるべきとされ、免疫組織化学による分類は推奨されていない^{22, 23)}。

また、トリプルネガティブの定義も統一されていない。エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体陰性の定義を免疫組織化学により10%未満、あるいは1%未満とした研究や、Allred score による判定を用いた研究などさまざまである。また、HER2陰性の定義を HER2(0) にするのか、HER2(0) と HER2(1+) にするのかも定まっていない。トリプルネガティブ乳癌に関するわれわれの研究では、HER2(0) 群、HER2(1+) 群いずれも p53 や Ki-67 の陽性率は高かったが、HER2(0) 群は HER2(1+) 群よりも基底細胞マーカーの発現が高く、E-cadherin や topoisomerase (TOP)2A の発現も高い傾向

が見られた²⁴⁾。HER2(0) 群と HER2(1+) 群では生物学的特性が異なる可能性が示唆された。

4. トリプルネガティブ乳癌に対する治療戦略

トリプルネガティブ乳癌の分類は非常に複雑で、basal マーカー、stem-cell マーカー、間葉系形質、アンドロゲン受容体の発現、免疫マーカーなどが複雑に関与している²⁵⁾(図2)。このようなサブタイプごとの治療を層別化する必要性が明らかになってきている。

BRCA1, *BRCA2* 遺伝子は癌抑制遺伝子として機能し、ゲノム安定化に関与している。*BRCA1*, *BRCA2* 遺伝子の変異や機能不全を認める乳癌は basal-like サブタイプに多く見られ、DNA の相同性組み換え修復に欠陥があり、プラチナ製剤や poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害薬に感受性が高いことが示されている^{26, 27)}。

病理組織学的に腫瘍組織に浸潤する免疫細胞が顕著であることも、トリプルネガティブ乳癌の特徴であるとされてきた。髄様癌ではリンパ球浸潤が顕著であることが多く、予後が良いことが知られていた²⁸⁾。また、トリプルネガティブ乳癌以外の浸潤癌であってもリンパ球浸潤が顕著であると予後が良いことも報告されている²⁹⁾。免疫チェックポイント阻害薬を含めた免疫療法が注目されており、トリプルネガティブ乳癌において、免疫組織化

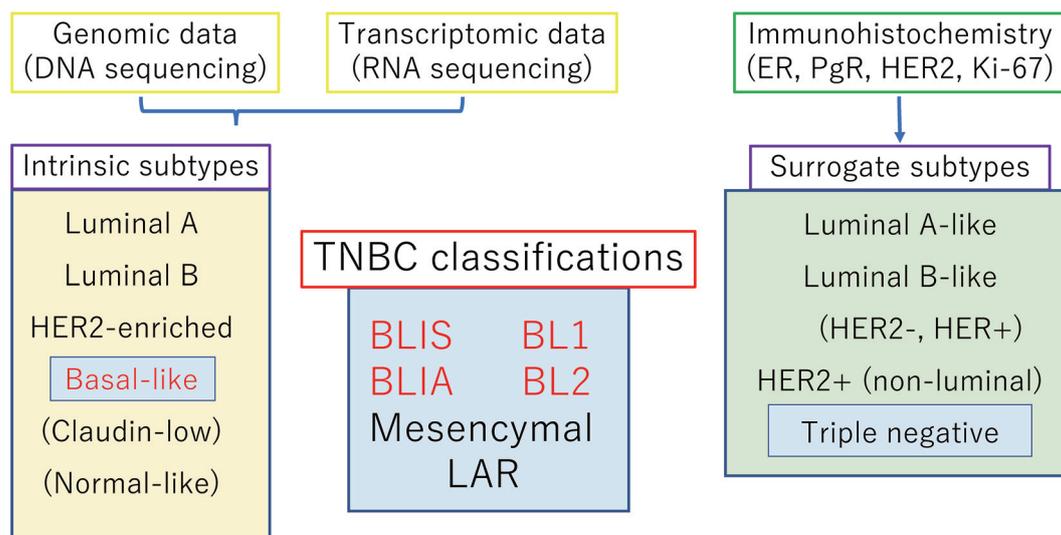


図2 乳癌の内因性サブタイプ分類と免疫組織化学による代替サブタイプ分類、およびトリプルネガティブ乳癌の分類

BL1: basal-like 1, BL2: basal-like 2, BLIS: basal-like immunosuppressed, BLIA: basal-like immune-activated, LAR: luminal androgen receptor, TNBC: triple negative breast cancer

学的にPD-L1に陽性を示す免疫細胞が腫瘍組織内および腫瘍組織の辺縁部に1%以上観察されると、抗PD-L1モノクローナル抗体を用いた分子標的治療の適応が考慮される³⁰⁾(図3)。

5. 病理診断とがんゲノム診断

多数の遺伝子の変化を解析できる次世代シーケンサーの活用によって、ゲノム医療の道が開かれてきた。日常の病理診断で使用しているホルマリン固定パラフィン包埋ブロックに含まれる核酸がゲノム医療の解析に用いられるようになり、質の高い核酸を含むパラフィンブロックの作製、検査に必要な核酸量を含むブロックの選択、ガラス標本上のマーキングや腫瘍含有量の判定も病理部門の重要な業務になってきた。臨床医、病理医、病理検査技師が知識を共有し、質の高い病理診断、ゲノム診断を目指すことが重要と考える。

がん遺伝子パネル検査や多遺伝子アッセイなどの分子生物学的検査、薬物療法の進歩や普及によって乳癌のサブタイプ分類の概念も変化していくと考えられる。新しいサブタイプの概念についての理解は重要であるが、常に病理組織標本のHE所見を尊重して細かい観察に努め、

臨床上必要な情報を詳細かつ正確に記載し、臨床側に伝えることが重要である。

おわりに

徳島県では長い間、病理専門医を取得する医師が非常に少なく、病理医の高齢化が問題となっていた。しかし、病理を志す若い医師が少しずつ増えてきており、人材育成と質の高い病理診断が病理部の使命と考える。分子生物学的な情報と形態観察による知識の融合を積み重ねていき、病気の本質に迫ることのできるような病理診断を目指して努力したい。

文 献

- 1) Cancer Genome Atlas Network: Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 490: 61-70, 2012
- 2) Turner, N. C., Reis-Filho, J. S., Russell, A. M., Springall, R. J., *et al.*: BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene*, 26: 2126-2132, 2007
- 3) Atchley, D. P., Albarracin, C. T., Lopez, A., Valero, V.,

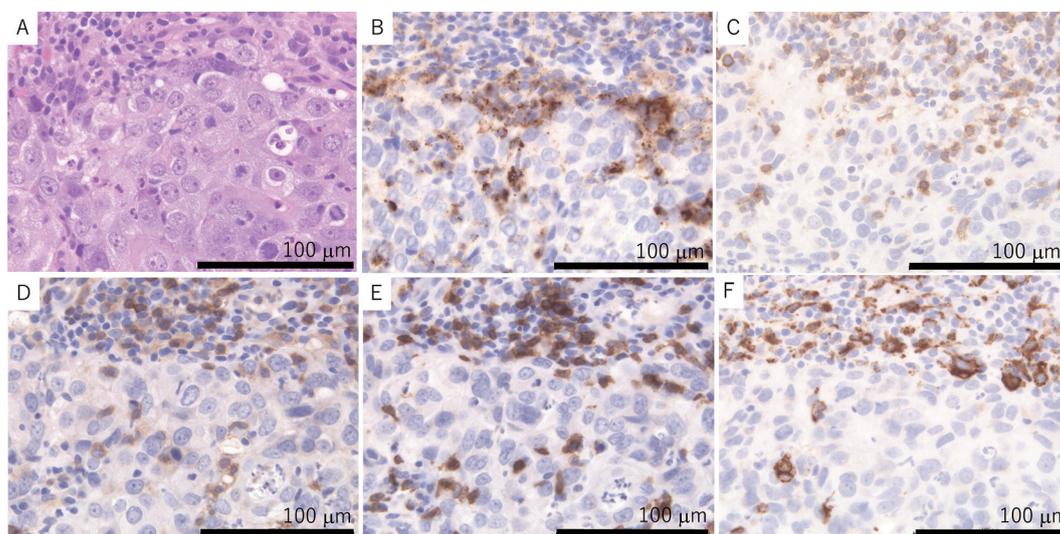


図3 トリプルネガティブ乳癌組織に浸潤する免疫細胞とPD-1, PD-L1の発現
トリプルネガティブ乳癌には悪性度の高い癌が多く、大型の核、明瞭な核小体を有し、増殖が盛んなため多数の核分裂像が見られる(A)。癌細胞の辺縁部や内部にはPD-L1(B)やPD-1(C)に陽性を示す免疫細胞が多数浸潤している。免疫細胞にはCD4陽性のTリンパ球(D)やCD8陽性のTリンパ球(E)、CD68に陽性を示すマクロファージ(F)などが含まれている。腫瘍組織内および腫瘍組織の辺縁部に局在する免疫細胞のうち1%以上にPD-L1の陽性像が観察されると、抗PD-L1モノクローナル抗体を用いた分子標的治療が適応となる。

- et al.* : Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, **26** : 4282-4288, 2008
- 4) Nagle, R. B., Bocker, W., Davis, J. R., Heid, H. W., *et al.* : Characterization of breast carcinomas by two monoclonal antibodies distinguishing myoepithelial from luminal epithelial cells. *J. Histochem. Cytochem.*, **34** : 869-881, 1986
 - 5) Otterbach, F., Bankfalvi, A., Bergner, S., Decker, T., *et al.* : Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology.*, **37** : 232-240, 2000
 - 6) Livasy, C. A., Karaca, G., Nanda, R., Tretiakova, M. S., *et al.* : Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod. Pathol.*, **19** : 264-271, 2006
 - 7) Cakir, A., Gonul, II., Uluoglu, O. : A comprehensive morphological study for basal-like breast carcinomas with comparison to nonbasal-like carcinomas. *Diagn. Pathol.*, **7** : 145, 2012
 - 8) Sasa, M., Bando, Y., Takahashi, M., Hirose, T., *et al.* : Screening for basal marker expression is necessary for decision of therapeutic strategy for triple-negative breast cancer. *J. Surg. Oncol.*, **97** : 30-34, 2008
 - 9) Perou, C. M., Sorlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., *et al.* : Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.*, **406** : 747-752, 2000
 - 10) Sorlie, 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
 - 11) Hu, Z., Fan, C., Oh, D. S., Marron, J. S., *et al.* : The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics.*, **7** : 96, 2006
 - 12) Lehmann, B. D., Bauer, J. A., Chen, X., Sanders, M. E., *et al.* : Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.*, **121** : 2750-2767, 2011
 - 13) Lehmann, B. D., Jovanovic, B., Chen, X., Estrada, M. V., *et al.* : Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One.*, **11** : e0157368, 2016
 - 14) Prat, A., Parker, J. S., Karginova, O., Fan, C., *et al.* : Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.*, **12** : R68, 2010
 - 15) Lehmann, B. D., Pietenpol, J. A. : Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. *J. Pathol.*, **232** : 142-150, 2014
 - 16) Burstein, M. D., Tsimelzon, A., Poage, G. M., Covington, K. R., *et al.* : Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, **21** : 1688-1698, 2015
 - 17) Ring, B. Z., Hout, D. R., Morris, S. W., Lawrence, K., *et al.* : Generation of an algorithm based on minimal gene sets to clinically subtype triple negative breast cancer patients. *BMC Cancer.*, **16** : 143, 2016
 - 18) Prat, A., Adamo, B., Cheang, M. C., Anders, C. K., *et al.* : Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist.*, **18** : 123-133, 2013
 - 19) Nielsen, T. O., Hsu, F. D., Jensen, K., Cheang, M., *et al.* : Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, **10** : 5367-5374, 2004
 - 20) Jumppanen, M., Gruvberger-Saal, S., Kauraniemi, P., Tanner, M., *et al.* : Basal-like phenotype is not associated with patient survival in estrogen-receptor-negative breast cancers. *Breast Cancer Res.*, **9** : R16, 2007
 - 21) Rakha, E. A., Elsheikh, S. E., Aleskandarany, M. A., Habashi, H. O., *et al.* : Triple-negative breast cancer : distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin. Cancer Res.*, **15** : 2302-2310, 2009
 - 22) Coates, A. S., Winer, E. P., Goldhirsch, A., Gelber, R. D., *et al.* : Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer : St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann. Oncol.*, **26** : 1533-1546, 2015
 - 23) Curigliano, G., Burstein, H. J., Winer, E. P., 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
- 24) Nakagawa, M., Bando, Y., Nagao, T., Morimoto, M., *et al.* : Expression of p53, Ki-67, E-cadherin, N-cadherin and TOP2A in triple-negative breast cancer. *Anti-cancer Res.*, **31** : 2389-2393, 2011
- 25) Denkert, C., Liedtke, C., Tutt, A., von Minckwitz, G. : Molecular alterations in triple-negative breast cancer: the road to new treatment strategies. *Lancet.*, **389** : 2430-2442, 2017
- 26) Silver, D. P., Richardson, A. L., Eklund, A. C., Wang, Z. C., *et al.* : Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, **28** : 1145-1153, 2010
- 27) Robson, M., Im, S. A., Senkus, E., Xu, B., *et al.* : Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N. Engl. J. Med.*, **377** : 523-533, 2017
- 28) Rakha, E. A., Aleskandarany, M., El-Sayed, M. E., Blamey, R. W., *et al.* : The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast. *Eur. J. Cancer.*, **45** : 1780-1787, 2009
- 29) Denkert, C., Loibl, S., Noske, A., Roller, M., *et al.* : Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, **28** : 105-113, 2010
- 30) 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

Classification of triple-negative breast cancer subtypes based on heterogeneity and comparison with basal-like carcinoma

Yoshimi Bando

Division of Pathology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization (FISH) methods have been implemented to characterize triple negative breast cancer (TNBC) due to the lack of expression of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR) as well as human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). TNBC exhibits adverse prognostic features, as both hormone and anti-HER2 therapies are ineffective, and thus chemotherapy is required.

Among the intrinsic subtypes identified through gene expression analysis, the expression of ER and HER2 cluster was found to be low specifically in the basal-like subtype. The basal-like subtype exhibits mammary myoepithelial cell (or basal cell) -like gene expression pattern. Most of the cells were triple negative in immunohistochemical method, and exhibited a characteristic expression of myoepithelial or basal cell markers, such as cytokeratin (CK) 5/6, CK14, CK17, p63, and epidermal growth factor receptor (EGFR). Basal-like carcinoma is similar to TNBC in terms of histology and clinical features. Here, we have presented some of our study results indicating the characteristics of TNBC and basal-like phenotype.

TNBC is a heterogeneous disease, and ongoing research is aimed at developing individualized treatment based on its biological characteristics. However, the effective treatment methods and therapeutic efficacy predictors are yet to be discovered. Recently, targeted therapies for TNBC, including the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for germline *BRCA* mutation-associated breast cancer and immune checkpoint inhibitors, have been approved. Moreover, the level of programmed death ligand 1 (PD-L1) in tumor-infiltrating immune cells is determined using the histopathological analysis of specimens to assess the effect of immune checkpoint inhibitors.

In this review, the classification of TNBC subtypes and characteristics of basal-like carcinoma has been discussed.

Key words : triple-negative breast cancer, basal-like, intrinsic subtype

総説 (第45回徳島医学会賞受賞論文)

重症患者における筋萎縮と尿中タイチン濃度測定の意義

原 加奈子¹⁾, 堤 理 恵¹⁾, 中 西 信 人²⁾, 三 島 優 奈¹⁾, 待 田 京 香¹⁾,
黒 田 雅 士¹⁾, 大 藤 純²⁾, 阪 上 浩¹⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野

²⁾徳島大学病院救急集中治療部

(令和2年11月2日受付) (令和2年12月16日受理)

はじめに

近年, 救命率の向上と共に, 集中治療室 (ICU) の入室患者に生じる筋萎縮の対策が重要視されている。骨格筋は, 体の40%を占める人体最大の組織であり, 人が生活するうえで姿勢保持やエネルギー代謝の関与などさまざまな重要な役割を担う臓器である¹⁾。この骨格筋の萎縮は, サルコペニアに加えて疾病や廃用, 低栄養などによって引き起こされることが知られており, ICU入室患者においても顕著にみられる。筋肉量の減少は, 社会復帰の遅延を招くとともに予後の悪化につながるため, 筋萎縮を評価し萎縮の予防を行うことは, ICUでの治療の1つとして必要である。しかしながら, 重症病態で生じる筋萎縮を明確に評価できるバイオマーカーは確立されていない。

本稿では, 重症病態の筋萎縮とその評価方法としての尿中タイチン濃度測定の有用性に焦点を当て解説する。

I. 重症患者の筋萎縮と診断方法

集中治療室でみられる重症病態は, 熱傷や多発外傷, 敗血症といった過大な侵襲下にある状態であり, このような状況では身体の内部環境は健常時と著しく変化する。例えば, 身体を作っている生体内の体タンパクは絶えず異化・同化を繰り返しており, 健常時ではそのバランスは均等に保たれているが, 過大な侵襲を受けると異化が亢進し, バランスの乱れが生じることで筋肉の萎縮が進行する²⁾。筋萎縮は重症患者に共通して生じ, 多くの患者がICU入室後3日以内に筋肉が萎縮することが報告されている³⁾。また, 重症患者のICU入室後7日以内に

13-21%の上肢及び下肢の筋肉量の減少が生じていることも明らかとなっている⁴⁾。さらに, 筋萎縮だけでなく集中治療で生じる感覚神経, 筋肉の機能不全はICU-AW (intensive care unite-acquired weakness) と呼ばれ, 重度の脱力感・感覚障害を発症することが臨床の現場で問題視されている⁵⁻⁷⁾。ICU-AWは多臓器不全, 不動化, 高血糖, ステロイド薬などさまざまな要因により引き起こされ^{8,9)}, 人工呼吸器の離脱の長期化や死亡率の上昇につながることを報告されている^{10,11)}。現在ICU-AWの評価方法にはMRC (Medical Research Council) スコアが利用される^{6,12,13)}。MRCスコアとは, 上肢の肩の外転, 膝の屈曲, 手首の伸展, 下肢の股関節の屈曲, 膝の伸展, 足首の屈曲を含む6つの関節の動きについて, 全く筋収縮が得られない場合を0点, 最大の抵抗に対し抗することができる場合を最大の5点とし, 各関節筋力を0-5点で評価したのちすべての合計点で判断する。ICU-AWはMRCスコアが48点未満の場合判定される。このMRCスコアを使用して筋力を測定するためには患者の意識と協力が必要である。しかしながらICUに入室する患者は鎮静治療を行うことやせん妄や脳症を発症している場合が多いため, ICU入室患者におけるMRCスコアによるICU-AWの診断は実際の筋機能低下評価が遅れることが懸念されている^{6,13)}。そこで最近では, コンピューター断層撮影 (CT) を用いた評価方法が有用であるという報告もある。Mitobeらは, CTを用いて算出した骨格筋指数 (SMI) がICU-AWを予測する因子として有用であることを示している¹⁴⁾。しかしながらCTは実際に筋断面積を測定することができ, 正確に筋萎縮の減少を測定するツールとしては有用であるが, 測定のためには正確に測定できる技術の習得が必須とな

る。早期に予防の介入を行うためにも、筋萎縮の進行、筋機能の低下を非侵襲的で簡易的に早期評価ができる方法の確立が必要とされている。

II. タイチンとは

骨格筋は、筋線維が束状に集まって構成されている人体において最大の組織である。また、骨格筋の収縮には筋原線維の最小単位である筋節（サルコメア）が関与している。サルコメアは2つの隣接しているZ帯間のセグメントとして存在し、太いミオシンフィラメントや細いアクチンフィラメントのような長く繊維状のタンパク質で構成されている（図1）。このアクチンとミオシンが互いにスライドし、サルコメアの両端を引っ張ることで筋肉の収縮を調整する。さらに、筋肉の収縮にはミオシンとアクチンを相互接続しているタイチンが関与していることが知られている。タイチンは、サルコメアのZ帯からM線までの約半分にまたがる巨大な弾性繊維タンパク質であり、分子量は3.0~3.7MDaと言われている。特にタイチンのN末端領域は多くのタンパク質と相互作用し、機能感受性・構造整合性・力の伝達に貢献することも分かっている^{15,16}。この骨格筋の分解には、主にユビキチンプロテアソーム経路やオートファジー経路、カルパイン分解経路などが関与する。その中でもタイチンは、カルパイン経路やMMP（Matrix Metalloproteinase）といったタンパク質分解酵素により分解さ

れることが報告されている^{17,18}。先行研究より筋原線維タンパク質の代謝回転は、タイチンやネブリンなどのサルコメア構成タンパク質のカルパイン依存性分解によって開始されている可能性¹⁹や、廃用性筋萎縮ラットモデルにおいて他の骨格筋構造タンパク質と比べてタイチンが優先的に損失していることが示唆されていることから²⁰、骨格筋において最初に壊されるタンパク質としてタイチンへの注目が高まっている。

III. 尿中タイチン濃度測定の意義

近年、尿中のタイチンN末端断片濃度を測定できるELISAが開発され、筋疾患による尿中タイチン濃度の上昇が注目されている。進行性に筋損失をおこす筋ジストロフィーにおいて尿中にタイチンのN末端の断片が健常人の100~700倍検出されることが報告されており、尿中タイチンの筋ジストロフィーの診断における有用性が認められている^{21,22}。

われわれは、重症患者においても筋萎縮のバイオマーカーとして尿中タイチン濃度が有用かどうかを経時的に検討した結果²³、健常人では1-3 pmol/mg Crである尿中タイチン濃度が、ICU入室1日目から、27pmol/mg Cr（中央値、IQR：16.8-59.6）と10-30倍以上の尿中タイチン濃度が検出されたことを明らかにした（n=56）（図2）。また、筋萎縮が顕著である人ほど有意に尿中タイチン濃度が高値であり、さらにICU-AWと判定さ

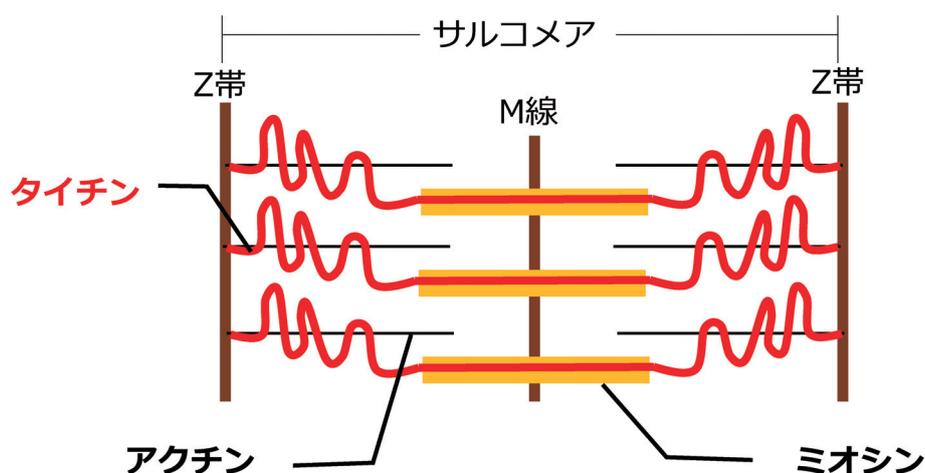
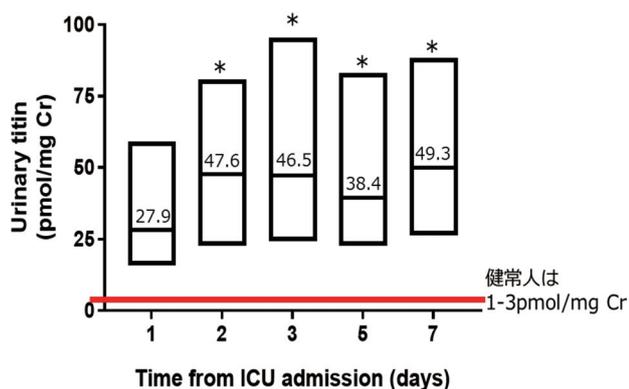


図1 筋原線維の構造
筋原線維の最小単位の筋節（サルコメア）はアクチンやミオシンなどの繊維状のタンパク質から構成されている。Z帯からM線までのサルコメアの約半分にまたがるタンパク質がタイチンである。（文献15をもとに作成）



(測定人数) day1-day3:56人、day5:40人、day7:24人

図2 ICU入室後の経時的な尿中タイチン濃度の変化
ICU入室後から12時間以内を day1とし、day1-7の経時的な尿中タイチン濃度を測定した結果、健常人と比較してICU入室後1日目から高値を示した。さらに入室後2日目以降は1日目よりも有意に上昇した。
* $p < 0.05$: day 1 vs day 2-7
(文献23より一部改変して転載)

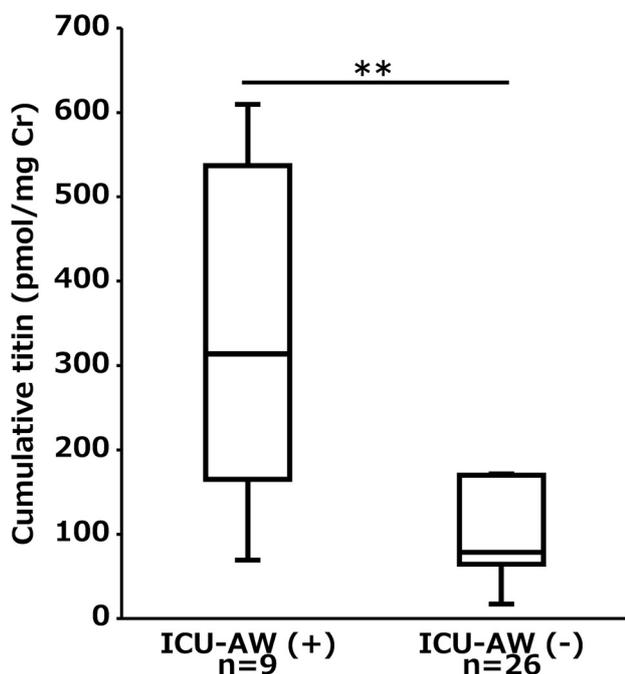


図3 尿中タイチン濃度とICU-AWとの関係
MRC (Medical Research Council) スコアを用いてICU-AWと判定された患者を(+)群、ICU-AWと判定されなかった患者を(-)群とし、累積尿中タイチン濃度を比較した結果、ICU-AW(+)群において有意に上昇していることが示された。
** $p < 0.01$: ICU-AW(+) vs (-)
(文献23より一部改変して転載)

れた患者ほど尿中タイチン濃度は高値を示していた(図3)。以上から、重症患者においても尿中タイチン濃度を測定することで非侵襲的に筋萎縮を評価できる可能性が示唆された。また、ICU-AWの患者で高値であったことから、筋機能の指標としても有効である可能性が期待された。敗血症モデル動物においても早期から尿中タイチンの上昇がみられることもわれわれは確認しており(未発表)、重症病態における非侵襲的な筋萎縮と筋機能低下の早期に評価できるバイオマーカーとして尿中タイチン濃度測定が有用であると考えられた。

最近の報告では、尿中タイチンがICU入室患者だけでなくさまざまな病態が惹起する筋萎縮の評価方法として有用である可能性が明らかとなっている。Osidaらは非アルコール性脂肪性肝疾患患者において、尿中タイチン濃度が骨格筋萎縮を反映している可能性を示した²⁴⁾。また、Miyoshiらは消化器癌患者において尿中タイチン濃度と栄養状態が負の相関を示したことを明らかにしている²⁵⁾。どのような病態やメカニズムで尿中タイチンが高値を示しているかは今後さらなる解明が必要となるが、尿中タイチンが筋疾患だけでなくさまざまな疾患が引き起こす筋萎縮や栄養状態などを評価ができるバイオマーカーとなり得る可能性が期待されている。

おわりに

われわれの研究データを中心に尿中タイチン濃度測定の意義を概説したが、今後さらなるタイチン分解の意義を見出すことができれば、筋萎縮の非侵襲的で簡易な早期評価の実現が可能となると考えられる。筋萎縮の早期評価ができれば、予防の介入もより早く行うことができる。例えば、電気刺激が筋萎縮に効果的であるという報告²⁶⁾などさまざまな予防策が研究されており、これらの予防策を適切なタイミングで実施できるようバイオマーカーとしての尿中タイチン濃度測定の有用性をさらに研究していきたい。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、多大なる研究のご協力、ご助言を賜りました神戸大学医学部松尾雅文名誉教授をはじめとした神戸学院大学の先生方、日頃より有益なご助言をいただきました徳島大学大学院代謝栄養学分野の皆様へ深謝いたします。また、研究にご協力賜りまし

た徳島大学病院救急集中治療室の先生方，看護師の皆様，ならびに研究にご協力いただきました対象者の皆様にごこの場をお借りして心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Egan, B., Zierath, J. R. : Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation. *Cell Metab.*, **17** : 162-184, 2013
- 2) Wray, C. J., Mammen, J. M. V., Hasselgren, P. O. : Catabolic response to stress and potential benefits of nutrition support. *Nutrition.*, **18** : 971-977, 2002
- 3) Nakanishi, N., Takashima, T., Oto, J. : Muscle atrophy in critically ill patients : a review of its cause, evaluation, and prevention. *J Med Invest.*, **67** : 1-10, 2020
- 4) Nakanishi, N., Oto, J., Tsutsumi, R., Iuchi, M. : Upper and lower limb muscle atrophy in critically ill patients : an observational ultrasonography study. *Intensive Care Med.*, **44** : 263-264, 2018
- 5) Witteveen, E., Wieske, L., Verhamme, C., Schultz, M. J., *et al.* : Muscle and nerve inflammation in intensive care unit-acquired weakness : A systematic translational review. *J Neurol Sci.*, **345** : 15-25, 2014
- 6) Wieske, L., Chan Pin Yin, D. R. P. P., Verhamme, C., Schultz, M. J., *et al.* : Autonomic dysfunction in ICU-acquired weakness : a prospective observational pilot study. *Intensive Care Med.*, **39** : 1610-1617, 2013
- 7) Hermans, G., Van den Berghe, G. : Clinical review : intensive care unit acquired weakness. *Crit Care.*, **19** : 274, 2015
- 8) Barreiro, E. : Models of disuse muscle atrophy : therapeutic implications in critically ill patients. *Ann Transl Med.*, **6** : 29, 2018
- 9) Puthuchery, Z., Rawal, J., Ratnayake, G., Harridge, S., *et al.* : Neuromuscular blockade and skeletal muscle weakness in critically ill patients time to rethink the evidence? *Am J Respir Crit Care Med.*, **185** : 911-917, 2012
- 10) Garnacho-Montero, J., Amaya-Villar, R., Garcia-Garmendia, J. L., Madrazo-Osuna, J., *et al.* : Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med.*, **33**(2) : 349-354, 2005
- 11) van Wagenberg, L., Witteveen, E., Wieske, L., Horn, J. : Causes of mortality in ICU-Acquired weakness. *J Intensive Care Med.*, **35** : 293-296, 2020
- 12) Stevens, R. D., Marshall, S. A., Cornblath, D. R., Hoke, A., *et al.* : A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med.*, **37** : S299-308, 2009
- 13) Hough, C. L., Lieu, B. K., Caldwell, E. S. : Manual muscle strength testing of critically ill patients : feasibility and interobserver agreement. *Crit Care.*, **15** : R43, 2011
- 14) Mitobe, Y., Morishita, S., Ohashi, K., Sakai, S., *et al.* : Skeletal muscle index at intensive care unit admission is a predictor of intensive care unit-acquired weakness in patients with sepsis. *J Clin Med Res.*, **11**(12) : 834-841, 2019
- 15) Matsuo, M., Awano, H., Maruyama, N., Nishino, H. : Titin fragment in urine : A noninvasive biomarker of muscle degradation. *Adv Clin Chem.*, **90** : 0065-2423, 2019
- 16) Zou, P., Pinotsis, N., Lange, S., Song, Y. H., *et al.* : Palindromic assembly of the giant muscle protein titin in the sarcomeric Z-disk. *Nature.*, **439** : 12, 2006
- 17) Kontroginni-Konstantopoulos, A., Ackermann, M. A., Bowman, A. L., Yap, S. V., *et al.* : Muscle giants : molecular scaffolds in sarcomerogenesis. *Physiol Rev.*, **89** : 1217-1267, 2009
- 18) Beckmann, J. S., Spencer, M. : Calpain 3, the "gatekeeper" of proper sarcomere assembly, turnover and maintenance. *Neuromuscul Disord.*, **18** : 913-921, 2008
- 19) Neti, G., Novak, S. M., Thompson, V. F., Goll, D. E., *et al.* : Properties of releasable myofilaments : are they the first step in myofibrillar protein turnover? *Am J Physiol Cell Physiol.*, **296** : C1383-C1390, 2009
- 20) Udaka, J., Ohmori, S., Terui, T., Ohtsuki, I., *et al.* : Disuse-induced preferential loss of the giant protein titin depresses muscle performance via abnormal sarcomeric organization. *J Gen Physiol.*, **131** : 33-41, 2008
- 21) Maruyama, N., Asai, T., Abe, C., Inada, A., *et al.* : Establishment of a highly sensitive sandwich ELISA

- for the N-terminal fragment of titin in urine. *Sci Rep.*, **6** : 39375, 2016
- 22) Awano, H., Matsumoto, M., Nagai, M., Shirakawa, T., *et al.* : Diagnostic and clinical significance of the titin fragment in urine of Duchenne muscular dystrophy patients. *Clin Chim Acta.*, **476** : 111-116, 2018
- 23) Nakanishi, N., Tsutsumi, R., Hara, K., Takashima, T., *et al.* : Urinary Titin Is a Novel Biomarker for Muscle Atrophy in Nonsurgical Critically Ill Patients : A Two-Center, Prospective Observational Study. *Crit Care Med.*, **48** : 1327-1333, 2020
- 24) Oshida, N., Shida, T., Oh, S., Kim, T., *et al.* : Urinary Levels of Titin-N Fragment, a Skeletal Muscle Damage Marker, are Increased in Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep.*, **9** : 19498, 2019
- 25) Miyoshi, K., Shimoda, M., Udo, R., Oshiro, Y., *et al.* : Urinary titin N-terminal fragment concentration is an indicator of preoperative sarcopenia and nutritional status in patients with gastrointestinal tract and hepatobiliary pancreatic malignancies. *Nutrition.*, **79-80** : 110957, 2020
- 26) Nakanishi, N., Oto, J., Tsutsumi, R., Yamamoto, T., *et al.* : Effect of Electrical Muscle Stimulation on Upper and Lower Limb Muscles in Critically Ill Patients : A Two-Center Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med.*, **48** : 997-1003, 2020

Urinary titin reflects muscle atrophy in critical ill patients

Kanako Hara¹⁾, Rie Tsutsumi¹⁾, Nobuto Nakanishi²⁾, Yuna Mishima¹⁾, Kyoka Machida¹⁾, Masashi Kuroda¹⁾, Jun Oto²⁾, and Hiroshi Sakaue¹⁾

¹⁾*Department of Nutrition and Metabolism, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

²⁾*Emergency and Critical Care Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Skeletal muscle atrophy is a serious problem in critically ill patients. After intensive care unit (ICU) admission, muscle atrophy starts within 3 days and progressively worsens thereafter. We have previously reported that upper and lower limb muscle mass of critically ill patients decreased by 13%-21% within 7 days of admission. Muscle atrophy in the ICU is associated with long-term functional impairment and weakness in ICU survivors. Although monitoring of muscle mass is important, there have been no reliable biomarkers associated with muscle atrophy in critically ill patients. In this study, we have focused on urinary titin, which is the biggest giant sarcomere protein and functions as a spring for muscle extension and viscoelasticity. We have clarified that urinary titin level reflected muscle breakdown correlated with limb muscle atrophy in non-surgical critically ill patients. The cumulative urinary titin level associated with the incidence of ICU-AW and ICU mortality. Our study indicates urinary titin can be the noble biomarker to evaluate the catabolism and muscle atrophy in critically ill patients.

Key words : Muscle atrophy, ICU-AW, urinary titin, biomarker

原 著

消化性潰瘍による上部消化管出血症例における血液凝固第XIII因子活性の低下

増田和彦¹⁾, 宮城順子²⁾, 堀内宣昭²⁾, 藤中雄一²⁾, 藤本大策²⁾,
棚橋俊仁³⁾, 中野綾子²⁾, 武市俊彰²⁾, 藤本浩史⁴⁾, 坂東儀昭⁵⁾

¹⁾きたじま田岡病院内科

²⁾徳島県鳴門病院内科

³⁾同 健康管理センター

⁴⁾川島病院内科

⁵⁾徳島県鳴門病院外科

(令和2年6月5日受付) (令和2年9月3日受理)

消化性潰瘍 (PU) による上部消化管出血 (UGIB) での血液凝固第XIII因子 (F13) 活性について検討した。

【方法】 2011年1月から2016年12月に、PUでUGIBをきたし内視鏡的止血術 (止血術) を施行し、F13活性 (正常活性値: 70-140%) が測定されていた42例を後ろ向きに検討し、止血成功32例と再出血10例で、臨床症候・末梢血・生化学・凝固・F13活性・内視鏡所見についてロジスティック回帰 (LRA) で検討し、相関係数も求めた。**【結果】** 70歳以上が59.5%と高齢者が多く、F13活性の平均が $65.7 \pm 22.5\%$ 、止血成功例でも $68.3 \pm 22.1\%$ と正常下限値以下、再出血例は $57.5 \pm 18.1\%$ とさらに低下していた。LRAでForrest分類とF13活性に再出血との関連を認め、F13活性とHb・アルブミン・総蛋白に相関を認めた。**【結論】** PUによるUGIBでは高率にF13活性が低下し、再出血とForrest I・F13活性に有意な関連を認めた。

上部消化管出血 (UGIB) の初期治療として内視鏡的止血術 (止血術) が第1選択となり^{1,2)}、再出血や外科手術・死亡例は著明に減少しているが、国内では依然として年間2500人余りが死亡している³⁾。その要因として、止血術後の再出血が重要な課題として残されている⁴⁻⁸⁾が、止血に重要な凝固因子について検討した報告はほとんどみられない。

われわれは、消化性潰瘍 (PU) によるUGIBに対す

る止血術後の再出血例において血液凝固第XIII因子 (F13) 活性が低下している例がみられることを報告してきた^{9,10)}。今回、多数例でF13活性について検討し、再出血との関連を認めたので報告する。

対象・方法

2011年1月1日から2016年12月31日までの6年間に、徳島県鳴門病院において、PUによりUGIBをきたし止血術を施行した186例のうち、F13活性が測定されていた42例について検討した。内訳は胃潰瘍33例、十二指腸潰瘍8例、吻合部潰瘍1例であった。

42例において、止血術後の再出血の有無に注目し、性別・年齢・F13活性・潰瘍径の大/中/小・Forrest分類I/I以外・ショックの有無・白血球数 (WBC)・ヘモグロビン (Hb)・血小板数・総蛋白 (TP)・アルブミン (Alb)・PT-INR・活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)・抗血小板薬・ワルファリン・非ステロイド抗炎症薬服用との関連について、後ろ向きに検討した。

ロジスティック回帰 (LRA) にはjamovi¹¹⁾を用い、 $p \leq 0.05$ を有意差ありとした。CORREL関数による相関係数も検討した。

止血術¹⁾には、まずクリップ法を施行し、止血困難な場合に高張食塩水エピネフリン止血法を併用し、クリップ法が困難であった1例で高周波熱凝固法を併用した。

実施は40例を消化器内視鏡学会専門医が、2例を専門医立ち合いのもとで行った。術後はプロトンポンプ阻害薬を投与した。

F13活性の測定には、ベリクローム FX III (シスメックス社製 正常活性値: 70-140%) を用いた。測定は、21例が止血術前/輸血前、13例が止血術後/輸血前、1例が止血術前/輸血後、7例が止血術後/輸血後であった。再出血時の測定例は除外した。

結 果

対象42例の性別は、男性31例 (73.8%)、女性11例 (26.2%) で、男性が女性の2.8倍と多かった。

年齢は、70歳以上の高齢者が25例 (59.5%) と多かった。

ショックの有無では、ショック (+) が18例 (42.9%)、ショック (-) が24例 (57.1%) であった。

内視鏡所見で、潰瘍の径が、大11例 (26.2%)、中19例 (45.2%)、小12例 (28.6%) であり、Forrest I a・I b が18例 (42.9%)、Forrest II a・II b・II c が24例 (57.1%) であった。

Hb は、7.0g/dl 未満が11例 (26.2%)、7.0-9.9g/dl が15例 (35.7%)、10.0-12.9g/dl が11例 (26.2%)、13.0g/dl 以上が5例 (11.9%) であった。

輸血は22例で行われ大部分が9g/dl 以下、新生凍結血漿 (FFP) 投与は6例で、大量輸血例か PT-INR1.30 以上で行われていた。

抗血小板薬服用は6例、ワルファリン服用3例、直接経口抗凝固薬服用1例であった。

F13活性 (図1) は、70%未満への低下が28例 (66.7%)、正常13例 (31.0%)、増加1例 (2.4%) と低下例が多く、全例での平均が $65.7 \pm 22.5\%$ と正常下限値以下に低下していた。止血成功例でも低下20例 (62.5%)・正常11例 (34.4%)・増加1例 (3.1%) と低下例が多く、平均は $68.3 \pm 22.1\%$ と正常下限値以下であり、再出血例では低下8例 (80%)・正常2例 (20%) で、平均は $57.5 \pm 18.1\%$ とさらに低下していた。低下例は高齢者で多かった。

42例のうち再出血をきたしたのは10例 (23.8%) であり、止血術2日目が8例、12日目が2例で、2日目が多かった。

F13活性低下28例のうち再出血したのは8例 (28.6%)、正常および増加14例では2例 (14.3%) であり、低下例で再出血が多かった。

再出血の有無と各因子との関連について、尤度比検定 (表1) に基づき、LRA (表2) にてForrest I ($p = 0.017$) と F13活性 ($p = 0.046$) に有意差を認め、再出血との関連性を認めた。

CORREL 関数による、F13活性との相関係数 (表3) は、Hb が 0.444 、Alb が 0.443 、TP が 0.395 と、TP よりも Alb により強い相関を認めた。

再出血した10例の転帰は (図2)、F13活性が正常であった2例中1例は再止血術のみ、他は経動脈的塞栓術 (TAE) で永久止血した。F13活性が低下していた8例

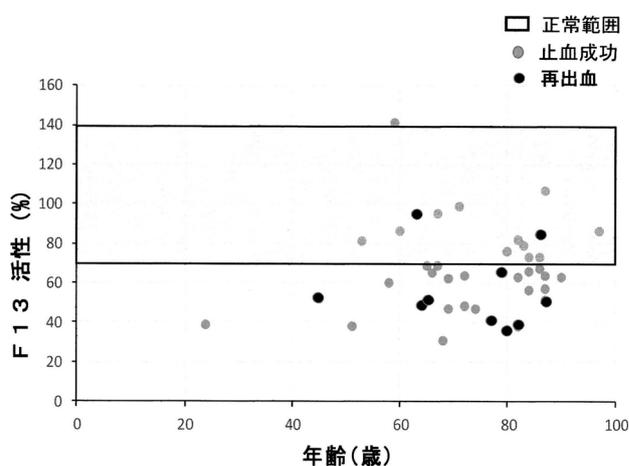


図1 年齢と F13活性
F13活性は、平均が止血成功例でも正常下限値以下、再出血例ではさらに低下していた。

表1 ロジスティック回帰での尤度比検定

	χ^2	自由度	p 値
性別	0.00482	1	0.945
年齢	0.12751	1	0.721
F13活性	1.98214	1	0.159
潰瘍径	4.89403	2	0.049
Forrest I	3.86841	1	0.087
ショック	0.21355	1	0.644
WBC	1.87369	1	0.171
Hb	0.00058	1	0.981
血小板数	0.51218	1	0.474
Alb	0.17384	1	0.677
PT-INR	0.91343	1	0.339
抗血小板薬	4.09433	1	0.043
ワルファリン	0.12475	1	0.724
非ステロイド系抗炎症剤	0.01643	1	0.898

表2 ロジスティック回帰

	回帰計数 推定値	95%信頼 区間下限	95%信頼 区間上限	標準誤差	統計値 Z	p 値	odds ratio
切片	1.8740	-3.086	6.8342	2.5307	0.741	0.459	6.514
F13活性	-0.0734	-0.145	-0.0013	0.0368	-1.995	0.046	0.929
潰瘍径							
大	-2.2765	-5.137	0.5843	1.4596	-1.560	0.119	0.103
中	-0.5529	-3.027	1.9215	1.2625	-0.438	0.661	0.575
PT-INR	0.9353	-0.351	2.2213	0.6562	1.425	0.154	2.548
Forrest I	2.8051	0.508	5.1020	1.1719	2.394	0.017	16.529

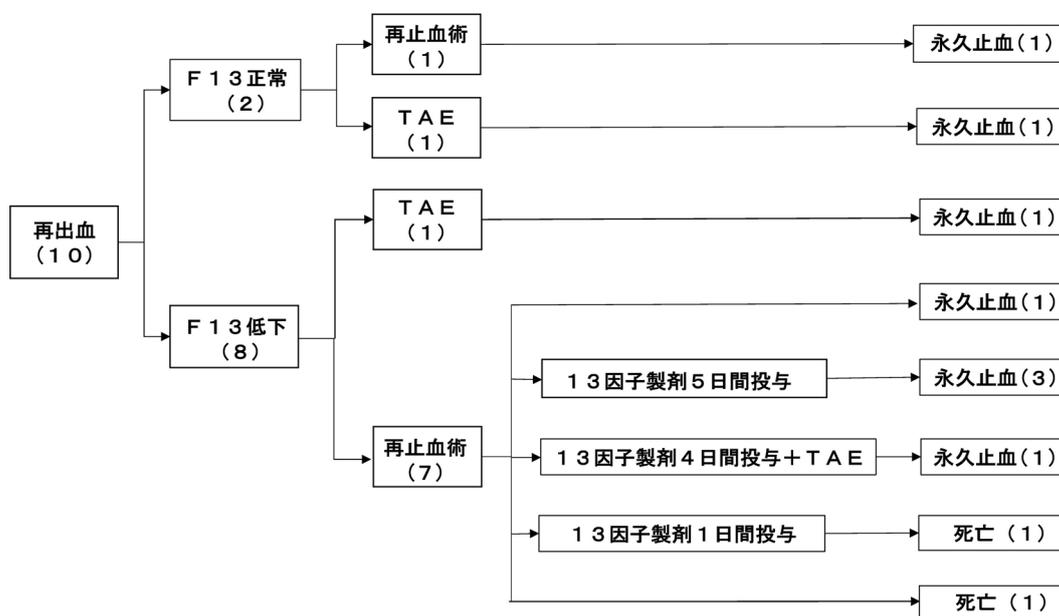


図2 再出血10例の転帰
TAE：経動脈的塞栓術

表3 F13活性との相関係数

年齢	0.098
WBC	-0.122
Hb	0.444
血小板数	-0.145
Alb	0.443
TP	0.395
BUN	-0.311
Cr	-0.323
PT-INR	-0.149
APTT	-0.137

のうち、1例はTAEで永久止血した。7例に止血術を追加し、1例が止血術のみで永久止血、5例にF13製剤の投与を行い、5日間投与した3例で永久止血、1例は4日間投与し止血術を5回追加したが止血し得ずTAEにて止血し得た。1例は投与が1日のみで多臓器不全で死亡し、1例は止血術翌日に死亡した。死亡した2例は重篤な基礎疾患で入院中に出血をきたした例であった。

再止血術時にF13製剤を投与することにより、止血効果が改善する可能性がある。

考 察

F13^{12,13)}は、フィブリン安定化因子とも呼ばれ血液凝固のみならず創傷治癒にも関与し、Aサブユニット(F13-A)二量体とBサブユニット(F13-B)二量体からなる四量体として血漿中に存在する。F13-Aは、骨髄系細胞によって産生され、F13-Bは肝細胞で生合成され血中に分泌される。トロンピンにより活性化され、フィブリンモノマー同士を架橋フィブリン多量体に変換し、プラスミンによる線溶に対し抵抗性を増強し、止血栓を安定化させる。

F13活性低下状態は、一般的検査で行われることが多い凝固時間・PT-INR・APTT・血小板数などでは異常を示さないため、低下していても見逃されている可能性が高い。

先天性F13欠乏症では、出産後に一旦止血していた臍帯出血が0.5-2日後に再出血する「後出血」が特徴であり、後天性F13欠乏症では突然の出血症状で発症する。

再出血は、非静脈瘤性UGIBにおける内視鏡診療ガイドライン(ガイドライン)¹⁾では止血後3日以内に起こることが多いとされており、本報告でも再出血した10例中8例が2日目に起こっていた。

止血術後の再出血の危険因子として、不安定な循環動態・高度貧血(Hb<8g/dl)・活動性出血(Forrest I a/I b)・2cm以上の大きな潰瘍・吐血・2mm以上の露出血管が示されている。今回、再出血の有無と各因子との関連についてLRAによる検討(表2)で、Forrest IとF13活性に有意差を認め、F13活性低下と再出血との関連性が明らかとなった。

F13活性(図1)は、42例中28例(66.7%)で低下、再出血10例ではさらに低下しており、UGIB症例ではF13活性が高頻度に低下していた。

UGIBの治療では止血術が欠かせないが、F13活性低下例における再出血時の治療には欠乏しているF13の補充が有効^{9,10)}と考えられる。F13製剤は1バイアル中240単位を含有しているが、FFPは約1単位/mlしか含有しておらず¹³⁾、赤血球濃厚液は血漿の大部分を除去されておりF13の補充には不十分で、F13製剤の補充が欠かせない。

PUとF13活性の関連についての検討¹⁴⁾では、胃切除術後2-6病日に83±6%と一過性に低下し、切除胃組織では潰瘍底の肉芽組織内で新しい線維化の加わった時期に増加しており、潰瘍底の線維化に関与しているとし

ている。

Rutgeertsら⁷⁾中村ら¹⁵⁾は、F13・トロンピン・フィブリンノーゲンを含むフィブリン接着剤を用いた止血術の有効性を示しフィブリンノーゲンの効果に注目しており、中村らはF13が有効である可能性に触れているが検証されていない。

外科周術期におけるF13活性の検討¹⁶⁾では、術後3日目に侵襲の強いものほど低下し、合併症を起こした例で著明に低下、TPとの相関を認めている。

F13活性とHb・Alb・TPに相関を認めた(表3)ことは、多量出血例や低栄養状態ではF13活性低下に留意しないといけないことを示している。低Alb血症がUGIBの予後に関連していたとの報告^{6,8,17)}は、F13活性の低下に随伴した変化であったと考えられる。低Alb血症が認められた場合にAlbを投与しても止血率の向上は期待できないが、F13製剤の投与により止血率の改善が期待できる^{9,10)}。

F13活性は年齢による差はないと報告¹⁸⁾されているが、本報告ではF13活性が高頻度に低下していた。

F13活性低下の機序として、加齢に伴った造血機能の低下¹⁹⁾と、高齢化で食事摂取が減少し低栄養状態に陥ったことによる肝細胞でのF13生合成の減少が考えられる。高齢社会化に伴いUGIB症例も高齢化が進み^{1,4,6)}、基礎疾患を持つ患者や低栄養患者の割合がさらに増加することが懸念され、F13減少に注目する必要がある。

UGIB症例に対して緊急手術がなされた場合、本邦では約4.5%⁵⁾が死亡している。F13活性の低下に気づかぬまま緊急手術が施行されれば、手術創の離開・縫合不全などの合併症をきたし予後不良となることも予見される。

UGIB症例の診療に際し、高齢者や止血術後再出血例で低Alb血症や低蛋白血症が認められる場合には、F13活性の低下に注意しておかねばならない。

結 語

PUによるUGIB症例の66.7%でF13活性の低下を認め、再出血例では80%で低下していた。LRAにて、再出血とF13活性との関連性を認めた。

UGIBの止血術後に再出血をきたした場合には、F13活性低下への注意が必要である。

文 献

- 1) 藤城光弘, 井口幹崇, 角嶋直美, 加藤元彦 他: 非静脈瘤性上部消化管出血における内視鏡診療ガイドライン. *Gastroenterol Endosc*, **57**: 1648-1666, 2015
- 2) 日本消化器病学会編: 出血性胃潰瘍・出血性十二指腸潰瘍(1)内視鏡的治療. *消化性潰瘍診療ガイドライン2015*, 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2015, pp. 2-15
- 3) 厚生労働統計. Available from: <http://www.mhl.go.jp/toukei/list/81-1a.html>
- 4) Barkun, A. N., Bardou, M., Kuipers, E. J., Sung, J., *et al.*: *Annals of Internal Medicine* 診療ガイドライン 非静脈瘤性上部消化管出血患者の管理に関する国際合意勧告. *Gastroenterol Endosc*, **53**: 333-363, 2011
- 5) 柏木秀幸, 青木照明, 渡辺正光, 秋庭宏紀: 外科の立場からみた止血困難例. *消化器内視鏡*, **6**: 59-66, 1994
- 6) 比嘉晃二, 山口康晴, 青木圭, 土岐真朗 他: 高齢者出血性消化性潰瘍に対する内視鏡的止血術の検討. *日消誌*, **108**: 418-428, 2011
- 7) Rutgeerts, P., Rauws, E., Wara, P., Swain, P., *et al.*: Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. *Lancet*, **350**: 692-696, 1997
- 8) Saltzman, J. R., Tabak, Y. P., Hyett, B. H., Xiaowu, S., *et al.*: A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endoscopy*, **74**: 1215-1224, 2011
- 9) 増田和彦, 鈴木康博, 木村成昭, 玉木康民 他: 内視鏡的止血術後再出血した上部消化管出血症例にみられた血液凝固第XⅢ因子の減少. *Gastroenterol Endosc*, **40**(Suppl.1): 411, 1998
- 10) 宮城順子, 小島直, 高橋幸志, 日浅由紀子 他: 内視鏡的止血術後に再出血し第XⅢ因子活性の低下が見られた3症例. 第105回日本消化器内視鏡学会四国地方会発表, 2010
- 11) <http://www.jamovi.org>
- 12) 一瀬白帝: 後天性第XⅢ/13因子欠乏症の診断と治療 —全ての難病指定医のために—. *臨血*, **56**: 2110-2122, 2015
- 13) 一瀬白帝: 後天性血友病XⅢ(13)(出血性後天性凝固第13因子欠乏症)とは?. *日内誌*, **99**: 1934-1943, 2010
- 14) 志沢喜久: 消化性潰瘍の治癒過程と凝固XⅢ因子. *日消誌*, **81**: 1559-1568, 1984
- 15) 中村紀夫, 藤田誠一郎, 松田兼一, 前田宜包: 出血性潰瘍に対するフィブリン局注による内視鏡的止血法の新しい試み. *腹部救急医学会雑誌*, **14**: 399-411, 1994
- 16) 小代正隆, 西満正, 松村千乏, 竹之下満 他: 手術侵襲におけるXⅢ因子の動態とその臨床的意義. *臨床と研究*, **55**: 543-550, 1978
- 17) Tung, C. F., Chow, W. K., Chang, C. S., Peng, Y. C., *et al.*: The prevalence and significance of hypoalbuminemia in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterol*, **54**: 1153-1156, 2007
- 18) 叶内和範, 佐藤牧子, 波多野寛治, 大沼沖雄 他: 新規血液凝固第XⅢ因子測定試薬「ヘキサメイトF XⅢ」の基礎的検討. *医学と薬学*, **58**: 121-126, 2007
- 19) 堤久, 大田正嗣: 高齢者の貧血. *日内誌*, **95**: 2021-2025, 2006

Decreased blood coagulation factor XIII activity in upper gastrointestinal bleeding cases due to peptic ulcer

Kazuhiko Masuda¹⁾, Junko Miyagi²⁾, Noriaki Horiuchi²⁾, Yuichi Fujinaka²⁾, Daisaku Fujimoto²⁾, Toshihito Tanahashi³⁾, Ayako Nakano²⁾, Toshiaki Takeichi²⁾, Hiroshi Fujimoto⁴⁾, and Yoshiaki Bando⁵⁾

¹⁾*Department of Internal Medicine, Kitajima taoka hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Internal Medicine, Tokushima prefecture Naruto hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Health Care Center, Tokushima prefecture Naruto hospital, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Department of Internal Medicine, Kawashima hospital, Tokushima, Japan*

⁵⁾*Department of Surgery, Tokushima prefecture Naruto hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

We report on blood coagulation factor XIII (F13) activity in upper gastrointestinal bleeding (UGIB) due to peptic ulcer (PU). **【Methods】** From January 2011 to December 2016, 42 patients who had UGIB with PU, performed endoscopic hemostasis (EH), and measured F13 activity (normal range : 70-140%), were retrospectively studied. The clinical signs, peripheral blood, biochemistry, coagulation, F13 activity, and endoscopic findings were examined by logistic regression analysis (LRA) in 32 patients with successful hemostasis and 10 patients with rebleeding. **【Results】** There were 25 elderly patients aged 70 and over. The average F13 activity was $65.7 \pm 22.5\%$, $68.3 \pm 22.1\%$ in the case of successful hemostasis, below the lower limit of normal, and further decreased to $57.5 \pm 18.1\%$ in the case of rebleeding. LRA showed association with rebleeding in Forrest classification and F13 activity. **【Conclusion】** F13 activity decreased in many cases of UGIB due to PU, and associated with rebleeding after EH.

Key words : upper gastrointestinal bleeding, endoscopic hemostasis, rebleeding, blood coagulation factor XIII

原 著

疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する家族の ストレス・コーピング

森 美 樹¹⁾, 雄 西 智恵美²⁾, 今 井 芳 枝³⁾, 板 東 孝 枝³⁾, 高 橋 亜 希³⁾,
長 楽 雅 仁⁴⁾

¹⁾地方独立行政法人徳島県鳴門病院看護局

²⁾甲南女子大学

³⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部

⁴⁾地方独立行政法人徳島県鳴門病院医局部

(令和2年9月28日受付) (令和2年12月4日受理)

本研究は、疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する家族のストレス・コーピングを明らかにした。対象者は、訪問看護を利用している主介護者とした。研究方法は、半構造的面接法を行い、分析は終末期がん患者を在宅で介護する家族のストレス・コーピングに注目し、質的帰納的分析を用いた。結果、対象者が体験しているストレス反応として【痛みで苦しむ患者をどうしたらいいかわからない】【痛みについて医療者にどう相談したらいいかわからない】など5つのカテゴリーと、ストレス・コーピングの特徴として【娯楽やカタルシスで、否定的な感情を開放する】【痛みに対する対応の経験を生かす】など6つのカテゴリーが抽出された。疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する対象者は、複数のストレス状況にあったが、さまざまなストレス・コーピングを活用する過程の中に成長が見られたことが示唆された。

多くのがん患者は、人生の最期を住み慣れた家で過ごすことを希望¹⁾、今日では在宅療養が国の政策としても推進されている。また、緩和医療や終末期医療の進歩は著しく、在宅においても症状コントロールしながら、家族と共に生活を継続し、気兼ねのない自由な生活を保証され、最期を迎えることができるようになって²⁾。しかし、がんの終末期は複数の症状が出現する中で、高

い頻度で痛みを体験³⁾、循環器や呼吸器などに不快な症状を与え、日常生活に影響を及ぼす⁴⁾。終末期がん患者の痛みは、患者自身にとどまらず、在宅で終末期がん患者を介護する家族のストレスの研究で、一番に疼痛であることが示され⁵⁾、終末期がん患者の痛みが介護する家族の不眠、疲労感などの身体的負担や精神的な負担⁶⁾、行動範囲の制限⁷⁾をもたらすことで、家族の身体的・心理的に影響を及ぼし、がん患者の残された大切な日々を家族と共に安らかに過ごせない状況に陥る。

わが国の在宅における除痛率は、欧米における80~90%と比較すると格段に低く⁸⁾、良好な疼痛マネジメントを行うために「痛みのアセスメントに関する知識不足」「鎮痛薬の使用に関する知識不足」「レスキュードーズの管理に関する知識」さらには「ソーシャルサポート不足」「患者・家族の不安⁹⁾」が指摘されている。国の政策によって在宅療養を推進されても、現状としてさまざまな在宅療養支援の課題が見られた¹⁰⁾。このような状況においても家族は、人生のしめくりを患者と住み慣れた環境の中で療養生活することに価値を見いだすために、患者の心身の苦痛の緩和を図り¹¹⁾、柔軟に克服できる強靱な身体や精神をもつことが、克服できないストレス状況を打破するために必要な源といえる。

Lazarus¹²⁾が唱えるストレス・コーピングとは、日常生活における心理的ストレス状態を認知的評価すること

で、適応に向けるための絶えず変化していく多様な努力のプロセスとされている。先行研究では、がん患者が困難を乗り越えて安寧に至る過程を促進する看護援助¹³⁾が明らかにされていた。在宅で疼痛コントロールが必要な患者を介護する家族の研究において、国外は、家族に対してのがん性疼痛の教育¹⁴⁾や国内では、在宅疼痛管理における患者、家族の希望やニーズ¹⁵⁾、患者や家族に対しての情緒的サポート¹⁶⁾、家族のケア行動¹¹⁾の研究がされている。また廣岡¹⁷⁾は、文献からがんの痛みに対する家族の認識、鎮痛薬に関する懸念や家族教育の必要性を明らかにし、痛みの教育に関する示唆を得ていた。しかし、疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する家族のストレス・コーピングの視点からの研究はほとんどない。

本研究では、疼痛コントロールで難渋している終末期がん患者を介護する家族の困難な状況の体験や思考過程を知ることで、その人のストレスの解釈を知ることができ、適応に向けて人間としての成長する意味づけを見出し、看護の示唆につなげるために、終末期がん患者を在宅で介護する家族のストレス・コーピングを明らかにすることを目的とした。

研究方法

1. 用語の定義

疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者

がんの治療効果の見込みがなく余命6ヵ月以内と予測されている患者で、がんの進行や治療に伴う不快な知覚に伴い、十分に疼痛コントロールが図れずに、フィジカルな痛みが存在し、心理的、社会的、霊的に全人的苦痛がある患者と定義した。

在宅で介護する家族

家族が病気になることにより家族員は、介護する役割や情緒的な支援を提供する役割を求められる¹⁰⁾。そこで本研究では、同居の有無にかかわらず、婚姻あるいは血縁の関係にあつて、終末期がん患者を世話する者と定義した。

2. 研究対象者

地域がん拠点病院のA訪問看護ステーションの訪問

看護を利用し、疼痛コントロールを受けている終末期のがん患者を介護する主介護者を対象者として、以下の条件を満たす者とした。1) 意思疎通が図れ、本研究に理解と協力できる者、2) 研究の参加に文章での同意が得られる者、3) 30~60分程度の面接が可能な者。

3. データ収集期間

H27年9月~H28年4月

4. データ収集内容と分析方法

地域がん拠点病院に属する医師および訪問看護ステーションの管理者の両者に条件に該当する患者と対象者の選定を依頼し、承諾を得た対象者に研究の目的と主旨を口頭と文書で説明し、同意を得た。面接の場所は患者の自宅で、患者の状態が把握でき、患者に直接面接の会話が聞こえないように配慮が行える室内で行った。面接時間は1時間以内とした。具体的な内容は「困ったことや辛かったことは何か」、「不安やストレスを軽減するために努力したことや工夫したこと」など研究者が作成したインタビューガイドに基づいた半構造的面接法を実施し、研究対象者の同意を得られたらICレコーダーで内容を録音した。分析方法は、個別分析として①面接の逐語録を繰り返して読み、研究目的に関する内容を研究対象者の表現した言葉のまま抜き出し、前後の文脈を考慮して簡潔な文章で表現した。②①で同様の内容や類似した内容のものを整理してコード化した。③更に類似するコードをまとめて、その意味内容を表す名前をつけサブカテゴリー化した。次に全体分析として個別分析より得られたすべてサブカテゴリーを集めて、更に意味内容が類似したものを集めてカテゴリー化した。分析過程において、質的研究の専門家からスーパーバイズを受け、要素の抽出およびカテゴリーの妥当性について検討を重ね、データの信頼性と妥当性を高めるように努めた。上記のインタビュー内容に加えて、基本属性として、対象者の年齢・性別・家族構成・仕事の有無・同居の有無・婚姻の有無の情報と、患者の年齢・性別・病名・病期の進行状態・パフォーマンスステータス・在宅療養期間の情報を収集した。

5. 倫理的配慮

徳島県鳴門病院倫理審査委員会の承認(受付番号1321)を受けて実施した。データ収集・分析に当たって

は、研究の目的と方法、研究への参加は自由意思に基づくものであり協力を拒否しても不利益を被ることはないこと、研究の途中でも辞退できること、話したくない場合には質問への回答を拒否したり面接を中断できること、面接や知り得た情報に関しては、厳重に保管し、プライバシーと匿名性の保護を厳守すること、調査により知り得た情報は、研究目的のみに使用すること、研究成果を学会などに公表することなどを、文書と口頭を用いて説明し、書面にて同意を得た。面接中に対応困難な問題が生じた際には、調査を中止し、直ちに主治医あるいは管理者に報告し、必要な処置を講じられるような対処をすることとした。また、調査を通じて対象者が疼痛コントロールに難渋した終末期がん患者の介護する経験からの不安や緊張、苦悩などを思い起こすことで、不快な感情を生じる可能性があるため、対象者の心理状態と身体的状態に最新の注意を払って調査を行った。

結 果

1. 研究対象者の概要

研究対象者は、表1に示す通り、女性5名、男性1名の合計6名であり、患者との関係は、夫婦関係が3名、親子関係が3名であった。患者の病名は、胃がん2名、

子宮がん、肺がん、大腸がん、頭頸部がん各1名で、全例がstage IV期であった。面接時間は、1人あたり1回30分から1時間程度であり、平均面接時間は、1回あたり約55分であった。面接回数は、基本1回であったが、1回目で情報が取り切れなかった2名に関して追加で面接を実施した。

2. 疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する家族のストレスについて

データ分析の結果、表2に示すように、疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する対象者のストレス反応として、131コードが得られ、サブカテゴリー12、カテゴリー5が抽出された。以下、カテゴリーを【 】, サブカテゴリーを《 》, コードを[], 対象者の語りを「(語りの補足) 斜字」で示す。

1) 【痛みで苦しむ患者をどうしたらいいのかわからない】

このカテゴリーは、《複雑で捉えどころのない痛みをわかってあげられない》《鎮痛剤を上手く使えず、苦しむ患者をどうしたらいいのかわからない》《痩せた体や動けずに段々と弱っていく姿を見る辛さ》の3つのサブカテゴリーで構成されていた。

患者より想像もつかない痛みの表出があり《複雑で捉えどころのない痛みをわかってあげられない》ことや、

表1. 研究対象者の概要

		A氏	B氏	C氏	D氏	E氏	F氏
対 象 者	年齢	40歳代	80歳代	70歳代	60歳代	40歳代	70歳代
	性別	男性	女性	女性	女性	女性	女性
	家族状況*	妹	息子	夫	娘	兄夫婦	子3人
	仕事	無	無	自営業	無	有	無
	同居	有	有	有	有	有	有
	婚姻	無	有	有	有	無	有
患 者	年齢	80歳代	80歳代	80歳代	80歳代	70歳代	70歳代
	性別	女性	男性	男性	女性	男性	男性
	病名	子宮がん	肺がん	頭頸部がん	大腸がん	胃がん	胃がん
	関係	母	夫	夫	母	父	夫
	病期 Stage	IV	IV	IV	IV	IV	IV
	PS**	4	4	4	4	3	4
	在宅療養期間	42日	91日	56日	56日	33日	18日

*対象者以外の介護者となりうる家族

**PS: パフォーマンスステータス

表2. 疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する家族のストレス

カテゴリー	サブカテゴリー
痛みで苦しむ患者をどうしたらいいのかわからない	複雑で捉えどころのない痛みをわかってあげられない
	鎮痛剤を上手く使えず、苦しむ患者をどうしたらいいのかわからない
痛みについて医療者にどう相談したらいいかわからない	痩せた体や動けずに段々と弱っていく姿を見る辛さ
	医療者に遠慮して、伝えられない
がんの進行で変化した患者から中傷される	疑問に思うことを医療者に伝えることさえ、気づかない
	痛みで攻撃的になった患者からの中傷に憤りを感じる
介護疲れで、心身共に生活を乱される	ずっと好き勝手にしてきた患者に、今まで以上に最後の最後まで振り回される
	介護負担で、心身共に疲れ果てる
	介護負担で日常生活をまともに過ごせない
介護負担の軽減にならない周囲の人々への不満を募らせる	体の不調や時間の余裕がもてないことで、自分自身の気持ちにゆとりがもてない
	他の家族の介護の関わり方に不信感を募らせる
	介護負担の軽減にならないヘルパーに対する不満を抱く

鎮痛剤の使用方法がわからないために《鎮痛剤を上手く使えず、苦しむ患者をどうしたらいいのかわからない》ために、痛みの軽減を図ることができず、《痩せた体や動けずに段々と弱っていく姿を見る辛さ》の苦悩を示していた。

「『痛い、痛い。』って、『どこが痛い?』って聞いても『どう痛む?』で、いっても… (中略)、聞いても腰が痛いけど、『この表面が痛いのか、筋肉が痛いのか内臓かみたいな。』で、わからない…」とA氏は語った。

2) 【痛みについて医療者にどう相談したらいいかわからない】

このカテゴリーは、《医療者に遠慮して、伝えられない》《疑問に思うことを医療者に伝えることさえ、気づかない》であった。

普段、痛みのコントロールや介護について困っていることを医療者に尋ねようと考えているが、いざ医師や看護師が訪問した際には、《医療者に遠慮して、伝えられない》ことや、痛みを訴える患者の介護に追われて余裕がなく、冷静に判断して必要な相談ができず、《疑問に思うことを医療者に伝えることさえ、気づかない》とわからない状況下で介護をしている苦悩を示していた。

「自分で色々治療のことを相談してきて、その都度

その都度素人なので、そのときに全く気が付かんかったってことですね、多分、自分が疲れとうと思うんですね。(中略) もうちょっと、気持ちに余裕が、なかったと思います。なんか、質問とかすればよかったのに、わからなかったら、聞いたらいいのになんか。」とE氏は語った。

3) 【がんの進行で変化した患者から中傷される】

このカテゴリーは、《痛みで攻撃的になった患者からの中傷に憤りを感じる》《ずっと好き勝手にしてきた患者に、今まで以上に最後の最後まで振り回される》の2つのカテゴリーで構成されている。

がんの進行によって痛みが増強することで理性や冷静さをなくし、幻覚、妄想、興奮などの精神症状の出現から、人間としての尊厳が保てないほどに罵られることで《痛みで攻撃的になった患者からの中傷に憤りを感じる》ことや、《ずっと好き勝手にしてきた患者に、今まで以上に最後の最後まで振り回される》ことに対する苦痛を示していた。

「自分は好きなことして。今更、若いときに遊んで、誰が世話してくれるだろうにな。って、思うときはあったよ。(中略) 結局世話になるのは、最初の自分の嫁さんと思うのに、向こうもわからんし。どうしようもない。ほれは、悔しかった。また、あんなことっている思っ

てた。『どして、ほんなこというのだろう。』と頭にきとった。』とC氏は語った。

4) 【介護疲れて、心身共に生活を乱される】

このカテゴリーは、《介護負担で、心身共に疲れ果てる》《介護負担で日常生活をまともに過ごせない》《体の不調や時間の余裕がもてないことで、自分自身の気持ちにゆとりがもてない》の3つのサブカテゴリーで構成されていた。

患者の痛みがコントロールに難渋していることによって、《介護負担で、心身共に疲れ果てる》ことで、睡眠や食事に影響し《介護負担で日常生活をまともに過ごせない》状態であった。そのため、《体の不調や時間の余裕がもてないことで、自分自身の気持ちにゆとりがもてない》という苦悩を示していた。

「胸が苦しくなる。元々私の体がこんな体なので（舌がん全摘）。なので、やっぱしきつい。普通の体と違うからな、私の場合は。自分が辛くならなかったらええんやけど。普通の人よりはこたえるだろうなあ。」とF氏は語った。

5) 【介護負担の軽減にならない周囲の人々への不満を募らせる】

このカテゴリーは、《他の家族の介護の関わり方に不信感を募らせる》《介護負担の軽減にならないヘルパーへの不満を抱く》の2つのサブカテゴリーに構成されている。

周囲には、介護の支援者となり得る家族や医療者がいるが、効果的な問題解決や期待する手伝いやサポートは得られないため《他の家族の介護の関わり方に不信感を募らせる》状況や《介護負担の軽減にならないヘルパーへの不満を抱く》状況があり、患者の疼痛緩和や対象者の負担軽減に結びつかない状況への苦悩を示していた。

「まだストレスがあってね。妹が、母が病気の間に来なかったんよ。腹立った。だって、義理の親をよう面倒みているのに、自分の実の母に1時間くらい儀礼的に来て、そして夫婦で一緒に帰るやいうの。別に仕事しているわけでないのに、（中略）しんどいときもあるわよな。ご飯も作らないといけないのに。そんなもえなかった。」とD氏は語った。

3. 疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する家族のストレス・コーピングについて

データ分析の結果、表3に示すようにストレス・コーピングの特徴として、127コードが得られ、サブカテゴリー14、カテゴリー6が抽出された。

1) 【娯楽やカタルシスで否定的な感情を開放する】

このカテゴリーは、《自分の好きな娯楽を楽しみ、気分を切り替える》《患者や周囲の家族に、介護負担による日頃のストレスをぶつける》の2つのサブカテゴリーに構成されている。

《自分の好きな娯楽を楽しみ、気分を切り替える》ことで一時的であるが、苦痛から注意を逸らしたり、《患者や周囲の家族に、介護負担による日頃のストレスをぶつける》ことで周囲の人々に感情を表出したりすることで、介護による苦痛を軽減させようとする対処を示していた。

「ちょっとイライラして、上に上がって行ったときに『もう、明日は怒らないようにしよう。』っと、思ってたんですけど、ほれでもまた、夜なったら、怒って、……逆にね。そっから逃げ出したいな、ちょっとごみ捨ててくる。みたいなもったので、出て行っていたのもあって、（中略）それがちょっとね、パツとリセットではないけど、解放って。行って気にはなっているんですけど。」とA氏は語った。

2) 【痛みに対する対応の経験を生かす】

このカテゴリーは、《複雑でとらえどころのない痛みを判断し、痛みを知って対応を行う》《痛みを軽減するために薬剤の検討・さまざまな工夫やコミュニケーションを良好にして、成功体験を積み重ねる》の2つのサブカテゴリーで構成されていた。

痛み自体にどう対処していいかわからずにストレスを感じていたが、対象者なりに工夫をしながら《複雑でとらえどころのない痛みを判断し、痛みを知って対応を行う》ことや、《痛みを軽減するために薬剤の検討・さまざまな工夫やコミュニケーションを良好にして、成功体験を積み重ねる》ことは確実に薬剤で痛みを調整できるように、痛みを軽減する努力で対処していることを示していた。

表3. 疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する家族のストレス・コーピング

カテゴリー	サブカテゴリー
娯楽やカタルシスで、否定的な感情を開放する	自分の好きな娯楽を楽しみ、気分を切り替える 患者や周囲の家族に、介護負担による日頃のストレスをぶつける
痛みに対する対応の経験を生かす	複雑でとらえどころのない痛みを判断し、痛みを知って対応を行う 痛みを軽減するために薬剤の検討・さまざまな工夫やコミュニケーションを良好にして、成功体験を積み重ねる
専門知識のある医療者のアドバイスを受け入れる	痛みを軽減してくれる医師・看護師やヘルパーのアドバイスを受け入れる 医療知識をもった専門職を希求する
工夫によって介護の分担や生活の負担を軽減する	介護負担をヘルパーや周囲の家族に頼んで交代する 生活の中で手間を軽減し、環境を整え工夫をする
介護を継続するための考え方を変化させ覚悟を決める	介護の負担にならないように、考えや受け止め方を変える 自分自身を知って、介護の自信をもとうとする 介護を継続する覚悟を決める
自分にできる精一杯の介護をする覚悟を決める	患者の病状を受け止め、安寧を心に決める 患者の幸福を願い、尊敬の念を示す 不安があっても介護に向き合い、最期を看取る決心をする

「痛がる前に時間で入れるようにした。『痛い。』っていうのもかわいそうで、私も見るのも辛いので。声出さないうちに入れることにした。次に何時やな。これくらいやな。」とD氏は語った。

3) 【専門知識のある医療者のアドバイスを受け入れる】

このカテゴリーは《痛みを軽減してくれる医師・看護師やヘルパーのアドバイスを受け入れる》《医療知識をもった専門職を希求する》のカテゴリーで構成されている。

対象者自身が、《医療知識をもった専門職を希求する》ことや、《痛みを軽減してくれる医師・看護師やヘルパーのアドバイスを受け入れる》ことで、的確に疼痛コントロールができるように対処していることを示していた。

「モルヒネと時間量が何時間に1回入れたらいいかかってあるでしょ？看護師さんが教えてくれて、ほな時間を入れたげたらいいな。って、二人で、時間を予想してた。」とE氏は語った。

4) 【工夫によって介護の分担や生活の負担を軽減する】

このカテゴリーは、《介護負担をヘルパーや周囲の家族に頼んで交代する》《生活の中で手間を軽減し、環境

を整え工夫をする》の2つのサブカテゴリーに構成されている。

介護負担を軽減できるように、《介護負担をヘルパーや周囲の家族に頼んで交代する》ことや、《生活の中で手間を軽減し、環境を整え工夫をする》ことより、日常の負担軽減を図る対処を示していた。

「三食作っていたけど、少々買ってきたもので。お買い物は二人で行くからな。二人でなっ。あれがいる、これがいる、いうてなっ。二人で決めて、だいたいお買い物してたんよ。なるべく作らなくてもいいもの買ってきてた。」とF氏は語った。

5) 【介護を継続するための考え方を変化させ覚悟を決める】

このカテゴリーは、《介護の負担にならないように、考えや受け止め方を変える》《自分自身を知って、介護の自信をもとうとする》《介護を継続する覚悟を決める》の3つのサブカテゴリーで構成されていた。

介護を継続させるための動機を改めて見つけ、《介護の負担にならないように、考えや受け止め方を変える》ことで、《介護を継続する覚悟を決める》ことや、《自分自身を知って、介護の自信をもとうとする》ことで、ど

んな苦勞でも肯定的に受け止める覚悟をもつことで対処していることを示していた。

「極力母の看護にね、生きてる人のために、死んでからはなんにもできんでえ。だから、母が生きてるうちに本人が望むことをしてあげたい。うん、ほれが一番の願いやけん。(中略)この際、自分のライフワークはおいといて、母のために一生懸命したげなあかんと。」とD氏は語った。

6)【自分にできる精一杯の介護をする覚悟を決める】

このカテゴリーは、《患者の病状を受け止め、安寧を心に決める》《患者の幸福を願い、尊敬の念を示す》《不安があっても介護に向き合い、最期を看取る決心をする》の3つのサブカテゴリーで構成されていた。

対象者は《患者の病状を受け止め、安寧を心に決める》ことや、《不安があっても介護に向き合い、最期を看取る決心をする》ことを通して、《患者の幸福を願い、尊敬の念を示す》ことから、安らかな最期を迎えてほしいという願いをもつことで対処することを示していた。

「一生懸命してあげる自分の気持ちやな。相手の身になって…母も今まで、一生懸命してくれとうから、がんが見つかったときから、できるだけことはしてあげようって。」とA氏は語った。

考 察

1. 疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する家族のストレス・コーピングの特徴

1) ストレスの特徴

在宅療養が国の政策としても推進され、痛みにも難渋していても患者も対象者もお互いに、最期まで家で暮らしたいと願っている。しかし、【痛みで苦しむ患者をどうしたらいいかわからない】と【痛みについて医療者にどう相談したらいいかわからない】は、介護する対象者にとってストレスの中心となっていた。これは、対象者が、がんの痛みについて、知識不足や技術不足が影響されていると考えた。塩崎は⁵⁾、がん患者を介護する対象者の負担として二番目に、教育レベルの低さが明らかにされていた。また、がんの痛みについて理解できず、痛みが軽減できないことが、家族負担の一番になっている

ことを報告されていた¹⁰⁾。これから、末期がん患者の痛みを軽減できない出来事は、心理的ストレスの状態であると捉えることができた。

【がんの進行で変化した患者から中傷される】は、対象者の【痛みで苦しむ患者をどうしたらいいかわからない】と【痛みについて医療者にどう相談したらいいかわからない】によって、患者の痛みをさらに難渋させ、患者が痛がる姿や不安がる姿など本来のその人らしくない姿を見ることは、対象者が抱える不安につながっている¹⁰⁾。精神障害者の患者を介護する対象者には、患者と他者との人間関係の不和¹⁸⁾が記されているが、患者自身と対象者の不和の状況は何えなかった。つまり、終末期がん患者の痛みを軽減できない出来事が、患者とのコミュニケーションの歪み¹⁶⁾で、良好な関係性を築けず、対象者を脅かす苦悩といえる。

【介護負担の軽減にならない周囲の人々への不満を募らせる】は、対象者が、複雑な痛みの状況や薬剤の評価を見極めたり、医療者にわからないことを相談したり、周囲の家族と上手くコミュニケーションをとることができない状況に置かれ、周囲のサポート状態が得られている状況でありながらも有効に人や物の資源を活用できていない状況が、さらに大きく重大な心理的ストレスになっていると考えた。これは、対象者が終末期の痛みの悪循環が影響し、親族や友人とも関係が変化されることを示していた¹⁹⁾。

これらの状況により、患者の痛みを一層難渋にさせ、心理的負担はもちろんであるが、【介護疲れで、心身共に生活を乱される】などの対象者の睡眠や食欲などの日常生活がストレス状況に大きく影響を及ぼしている。このように冷静に疼痛を軽減できない状況が複雑に重複し、対象者の身体的・心理的、日常生活にも影響を与え¹⁴⁾、患者を安らかに介護できない恐怖や脅威になっていたことがわかった。このように心理的ストレスを受けることで、生体反応による身体的害をもたらし¹²⁾、そのストレス反応として混乱・不安・怒り・興奮などが示されている²⁰⁾。これは、がん罹患した終末期の患者を介護する対象者の抱える負担感として、抑うつ、不安、疲労との間に正の関連が示され、身体症状、不安、不眠などの症状が出現していることを報告している²⁰⁾。WHO方式が

ん疼痛治療法を用いた除痛は、80～90%の除痛率²¹⁾と報告がある一方で、わが国の末期状態の除痛率は、がんセンターでは64.3%、大学病院39.4%、一般病院46.8%、平均で50～60%未満であると報告されている¹⁾。このことから、病院や施設によってもがんに特化した専門職の有無によって、疼痛コントロールの除痛率に差があることが伺える。このように、医療者によっても除痛率に差があることから、医療者でも在宅における終末期の疼痛コントロールは、困難な状況であるといえる。

このように複雑で困難な痛みを在宅で主体的に介護する対象者は、がんの痛みについて全く理解できず、医療者に痛みについてどう相談し、手段をとったらいいかかわからないことが、患者の痛みをさらに困難にさせている。そのため、がんの進行によって変化した患者から、対象者が中傷されることで、周囲の家族や医療者にも良好な関係性を築けないこと⁹⁾や、介護疲れで日常生活や健康に大きく影響し、意欲や自己価値の低下につながり、孤独感や無力感に至ることが示された²²⁾。

2) コーピングの特徴

痛みで難渋する終末期がん患者を介護する対象者のコーピングの特徴として、大きく三つの特徴があった。一つは、情動的苦痛を軽減するために行う情動志向型中心のコーピングの【娯楽やカタルシスで、否定的な感情を開放する】であった。対象者が、辛い状況に対して気分をそらしたり、感情をあらわにして表現したりすることは、今の気持ちを落ち着け、自分の感情を調整し、心理的負担を緩和することにつながると述べられている²³⁾。情動は、心理的ストレスの変化をいかに人が解釈する結果¹²⁾と記されている。これは、小児がん²⁴⁾や認知症²⁵⁾を抱える家族が対応しているコーピングでもあり、痛みで難渋する終末期がん患者を介護する家族にとって非常に重要なコーピング方法である。

二つめは、疼痛軽減できない苦悩を克服するための実質的な努力として行っている問題志向型中心の【痛みに対する対応の経験を生かす】【専門知識のある医療者のアドバイスを受け入れる】が見出された。対象者が【痛みに対する対応の経験を生かす】ことは、痛みそのものを直接取り除くための手段や工夫による問題志向型中心

であり、在宅療養における難渋している痛みを軽減し増悪を防ぐ⁴⁾ことにつながる。この問題志向型のコーピングは、対象者が心理的苦痛を軽減することによって、自らの感情を調整し、変えられない状況を冷静に見つめなおし、自分でできることに力を注いでいる状態と捉える。

三つめは、対象者が、痛みで苦しむ患者を介護する苦渋な体験に対して、【工夫によって介護の分担や生活の負担を軽減する】ことや、どのような対処方法ができるのかを認識を変化させ、肯定的な体験を積み重ねることにより、【介護を継続するための考え方を変化させ覚悟を決める】や【自分にできる精一杯の介護をする覚悟を決める】など自らの信念を貫く決意や社会的役割をもたらしていた。これらは、疼痛コントロールに難渋している患者を在宅で介護する対象者が、心理的ストレスな状態を変化させるために、実質的で効果的な鎮痛剤の使用知識の取得や技術を学ぶことによって、対象者にとって大事な家族が痛みなく家で安寧な最期を過ごせるよう努力することに視点を向けたコーピングがとられるようになって示している。つまりこれは、ストレスを引き起こす出来事がどのように克服できる可能性があるのか認識的評価を変化させることによって、直面している脅威や障害に対して見方を変えたり発想を転換することで、“人として良い方向に変わるかまたは成長した”や“新しい信念を見出した”など適応の方向を志向した肯定的な再評価型のコーピングである¹²⁾。Lazarusは「再評価とはストレスを引き起こす状況に対処する効果的な方法であり、たぶん最も効果的であるかもしれない」²⁶⁾と論じており、再評価型のコーピングはストレスフルな状況にある対象者にとって、ネガティブ感情を軽減し大事な家族との有益な時間を生み出していく力になるものと推察できる。

本研究では、対象者自らの意思で痛みで難渋した患者を在宅で介護を開始したものの、痛み自体をどう軽減したらいいかかわからない状態であるにもかかわらず、医療者にも面と向かって相談できない状況であったことを明確にできた。また、痛み自体が難渋し、変貌した患者から対象者が傷つけられ、支援が少なくストレスにさらされながらも、さまざまなコーピング方略を使って大切な家族と日常生活を最後まで生き抜く強靱な力を身に付け、

持続的でしかもしなやかに強く、新たな意志を形成していた。これは、対象者の努力の過程と成果が見られ、問題解決から自律的状況の変化を促す¹³⁾ことにつながる。

2. 看護の示唆

本研究において疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する家族のストレス・コーピングを明らかにすることで、介護者が、医療者に見えていなかったさまざまなストレスを抱えながら終末期がん患者を在宅で介護し、苦悩と闘いながら非日常生活を送っていたことがわかった。この状況の中でも、在宅療養のケアの最終の目標である、住み慣れた家で患者と最期を共に暮らすことを実現するために、介護者は、その事態に対する学びに気づき、独自の工夫や変容を行いながら、最愛の患者に対する敬意をこめ、自然に家で死を看取ることの価値を見出していた。また、困難な状況であっても限りなく、対象者の意欲や信念に基づき、最期までやり遂げる自信や達成感につながり、人としての成長の側面が見えた。

在宅における終末期がん患者の痛みのコントロールは、介護者が、困難な状況を引き受ける覚悟や反対に不安や焦燥感を抱えた中での生活を送ることに理解し、情動反応を促せるようにすることが重要であると考えられる。これは、情動は表面に表れていなくても内潜在的に隠された形で起きていることが示され²⁶⁾、困難を乗り越えるための一人の成長を支えることに結びつく¹³⁾。その中で、介護者が主体的に疼痛コントロールを担えるために、痛みをどう理解しているのかを把握し、どのように克服しようと考えているのか、ある情報をどう活用しようとしているのかを引き出す力が求められると考える。これは、介護者自身のもつ力を活かし、困難と立ち向かうための見守りを促し、情報を提供し解釈を助け、目標を設定し取り組みを支援する¹³⁾ことにつながる。

また、介護者が痛みをもつ患者の療養生活を支えていくために、積極的に訪問看護師が、対象者と共に複雑で難渋した痛みのアセスメントを共有し、介護者でもできる薬剤や非薬物療法の具体的な使用方法を教育的にサポートしていくことが必要と考える。これは、在宅療養に関わる介護者の知識の向上が、患者を安全で安楽な状

態に導くことが示され²⁷⁾、問題解決志向のコーピングに導くための手段になると考える。さらに、介護者の健康維持や負担を軽減できるように、日常生活の工夫を行いながら、周囲の家族や医療者を調整し、良好なコミュニケーションを図れるように工夫を行う必要がある。これは、患者の療養状況を把握すると共に、介護者の身体・精神状況や睡眠・食事・休息などの日常生活の確保が保たれているか評価し、必要とされる情報・資源やサービス・人の調整も必要となる²⁸⁾。長戸は、「がん患者の終末期に及ぼす家族や周囲との関係性を左右させるといわれている」¹⁹⁾。訪問看護師は、疼痛コントロールを対象者が主体的に行えるために、患者または周囲との人間関係をも客観的な視点で捉え、調整していく必要がある。これは、対象者が自分の力で困難を乗り越えられるように、人との関わりによって苦難に立ち向かう力につながるとされている²⁹⁾。

この研究で介護者と関わる中で、痛みを難渋し乗り越えることが困難な状況でも、必ずしも潜在された意識の中には、確固たる揺るがぬ決心と柔軟な気持ちの変容をもち合わせていた。それは、残り少ない患者の尊い命を見守ることの大切さや社会的な役割を遂行する価値を位置づけていたと考える。このように介護者が、目先の苦悩や困難を経験することで、人生の意味や価値を理解したうえで、未来にある目標に向けた効果的な成果となる肯定評価型とするコーピングがあったといえる。これは、困難を解決した経験を高く評価する²⁸⁾。また、「物事を積極的に考えていくことは、そのように考え方が起こることを促進する条件やそれによってもたらされる損失や利益、介入での程度が考えられるようにできるかを明らかにしていく」¹³⁾ことが必要といわれている。疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する対象者のストレス・コーピングは、介護者が、危険にさらされていると判断し、自分の生きる課題を見出して、困難を乗り越えていく力を強め、次世代にも影響できるといえる。

研究の限界

本研究の対象者は、地方における1施設の訪問看護ス

テーションから6名の対象者が限定されたため、疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する家族のストレス・コーピングについて網羅できるといえない。今後、研究の信頼性をさらに確保するため、対象の特性をより広くとらえるためには、家族の性別、年齢、経験、家族構成、患者の疾患などデータ数を増やし、調査の継続が必要であると考え。研究対象者の条件に該当する患者と対象者を地域がん拠点病院に属する医師と訪問看護ステーションの管理者から選定された主介護者の内、2名が不参加であった。不参加とする理由の原因の中に、さらに疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する家族のストレス反応が潜んでいることも考えられた。

結 論

疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する家族のストレス・コーピングを明らかにする目的で研究を行った結果、対象者の体験しているストレス反応として、【痛みで苦しむ患者をどうしたらいいのかわからない】【痛みについて医療者にどう相談したらいいかわからない】【がんの進行で変化した患者から中傷される】【介護疲れで、心身共に生活を乱される】【介護負担の軽減にならない周囲の人々への不満を募らせる】の5つの大カテゴリーが抽出された。ストレス・コーピングの特徴としては、情動志向型中心のストレス・コーピングの【娯楽やカタルシスで、否定的な感情を開放する】と、問題志向型中心のストレス・コーピングとして、【痛みに対する対応の経験を生かす】【専門知識のある医療者のアドバイスを受け入れる】、肯定評価型のストレス・コーピングとして【介護を継続するための考え方を変化させ覚悟を決める】【自分にできる精一杯の介護をする覚悟を決める】6つ大カテゴリーが抽出された。これらのことから、対象者は、疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護するストレスや脅威に脅かされながらも問題を解明し、今まで歩んできた人生経験と豊かな人間関係を形成しながら、大切な家族を在宅で看取ることへの対象者のストレス対処や成長発達につながっていた。

謝 辞

本研究に快くご協力いただきました研究対象者の皆様、ならびにスタッフの皆様に心からお礼を申し上げます。また、本研究の分析にあたってご指導・ご協力を頂きました全ての先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) 厚生労働省ホームページ：「終末期医療に関する調査」平成16年7月報告書。 <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000042968.html> (2020年11月2日検索)
- 2) 濱本千春：「在宅療養」するがん患者と家族へのケア。 家族看護, 6(2)：53-59, 2008
- 3) 恒藤暁：最新緩和医療学。 7版, 最新医学社, 東京, 2007, pp. 9
- 4) 水野照美, 佐藤禮子：痛みのあるがん患者の在宅療養における苦痛とセルフケア。 千葉大学看護紀要, 25：1-8, 2015
- 5) 塩崎麻里子：がん患者の家族の心理状態～研究の動向～。 臨床死生学年報, 7：40-47, 2002
- 6) 吉岡由美：ターミナルステージにおける患者・家族への援助～強い疼痛を伴った肺癌患者の1症例を通して。 117-122, 1993 <https://core.ac.uk/download/pdf/70354782.pdf> (2020年11月2日検索)
- 7) 永田倫人, 水野恵理子：胃がん術後患者の症状と家族のQOL及び不安との関連。 日本看護研究学会雑誌, 36(1)：39-48, 2013
- 8) 小川節郎：がん治療医の痛み治療に関する知識不足・経験不足が患者を苦しめる 痛みで苦しむ患者は何故こんなに多いのか。「がんサポートより」, 2007 <https://gansupport.jp/article/treatment/palliative/3799.html> (2020年11月2日検索)
- 9) 笠井裕子：ターミナルケアにおける麻薬科医の役割 在宅がん性疼痛治療を可能とする条件の検討。 日臨麻誌, 16(1)：32-35, 1996
- 10) 堀井たづ子, 光木幸子, 大西小百合, 蔦田理佳：在宅療養中の終末期がん患者を看病する家族の心情と療養支援に関する質的研究。 京府医大看護紀要, 17：

- 41-48, 2008
- 11) 桑田恵美子, 古瀬みどり: 緩和ケア外来で疼痛コントロールを行っているがん患者の家族のケア行動. 日本看護研究学会, 35(1): 117-125, 2012
 - 12) Lazarus, R. S., Folkman, S.: STRESS, APPRAISAL, AND COPING, Springer Publishing Company, Inc., New York, 1984: 本明寛, 春木豊, 織田正美(訳): ストレスの心理学「認知的評価と対処の研究」. 実務教育出版, 東京, 2007, pp. 19
 - 13) 神間洋子: 危機的状態にあるがん患者が危機を乗り越えて安寧に至る過程を促進する看護援助. 千葉看会誌, 14(2): 20-27, 2008
 - 14) Ferrell, B. R., Grabt, M., Borneman, T., Juarez, G., *et al.*: Family caregiving in cancer pain management. Journal of palliative Medicine., 2(2): 185-195, 1995
 - 15) 佐々木圭子, 富山淳江: がん患者の疼痛マネジメント状況と疼痛緩和に関する患者・家族のニーズについての調査. 死の臨床, 35(2): 291, 2013
 - 16) 野嶋佐由美: 家族エンパワーメントをもたらす看護実践. 1版, ヘルス出版, 東京, 2005, pp. 1
 - 17) 廣岡佳代: がん患者の家族に対する痛みのマネジメント教育の必要性～文献レビューを通して～. Palliative Care Research., 7(1): 701-706, 2012
 - 18) 坂井郁恵, 水野恵理子: 在宅精神障害の家族介護者の生活体験から捉える. 日本看護科学会誌, 34: 280-291, 2014
 - 19) 長戸和子: がん終末期の家族の特徴. 家族看護, 9(1): 8-25, 2011
 - 20) 岩田昇: 特集ストレス反応 主観的ストレス反応. 産業ストレス研究, 5(1): 7-13, 1997
 - 21) 高橋美賀子, 梅田恵, 熊谷靖代: ナースによるナーすのためのがん患者ペインマネジメント. 日本看護協会出版会, 1版, 東京, 2007, pp. 1
 - 22) 柴田純子: 在宅終末期がん患者を介護している家族員の体験. 千葉看会誌, 13(1): 1-7, 2007
 - 23) 太田直実: 告知を受けてない終末期がん患者を夫に持つ妻の情緒的体験と対処. 高知医科大学紀要, 17: 79-86, 2001
 - 24) 中村美和, 中村伸枝, 荒木暁子: ターミナル期にある小児がんの子供を抱える家族の体験～緩和ケアに立脚した看護援助指針の作成に向けた看護師に対する面接調査～. 千葉看会誌, 12(1): 71-78, 2006
 - 25) 菅沼真由美, 佐藤みつ子: 認知症高齢者の家族介護者の介護評価と対処方法. 日本看護研究学会雑誌, 5: 41-49, 2011
 - 26) 野口京子: ストレス研究と臨床の軌跡と展望. 4版, 至文堂, 東京, 1999, pp. 117-126
 - 27) 西澤さとみ: 在宅療養介護従事者によるオピオイド与薬介助の現状と問題点. 日本緩和医療薬学雑誌, 8: 9-13, 2015
 - 28) 加藤亜妃子: 医療者が認識するがん患者の在宅緩和ケアに関する認識. 石川県看護雑誌, 8: 83-92, 2011
 - 29) 長戸和子, 野嶋佐由美: 慢性疾患患者の「家族マネジメント力測定スケール」の開発. 家族看護学研究, 13(3): 81-92, 2008

Stress Coping in Families Caring for End-stage Cancer Patients with Difficulty Controlling Pain at Home

Miki Mori¹⁾, Chiemi Onishi²⁾, Yoshie Imai³⁾, Takae Bando³⁾, Aki Takahashi³⁾, and Masato Thouraku⁴⁾

¹⁾*Naruto Hospital, Tokushima Prefecture, Nursing Bureau, Tokushima, Japan*

²⁾*Konan women's University, Hhogo, Japan*

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

⁴⁾*Naruto Hospital, Tokushima Prefecture, Medical office, Tokushima, Japan*

SUMMARY

To clarify stress coping in families caring for end-stage cancer patients with difficulty controlling pain at home, semi-structured interviews were conducted with family caregivers using home-visit nursing services, and the obtained data were qualitatively, inductively analyzed. Stress responses in these family caregivers were summarized into 5 categories, including: [having no idea what to do with the patient suffering from pain] and [being unsure on how to consult with medical professionals about pain]. In addition, 6 categories, representing the characteristics of their stress coping, such as [discharging negative emotions through recreational activities and catharsis] and [managing pain based on experience], were created. Families caring for end-stage cancer patients with difficulty controlling pain at home experienced several types of stress, but it was suggested that they personally grew through the process by adopting various coping strategies.

Key words : Stress Coping , Families Caring, Controlling Pain

原 著

医療福祉専門職と一般市民の「看取りの語り」に対する捉え方の実態調査

橋本 理恵子^{1,3)}, 今井 芳枝²⁾, 岐部 千鶴³⁾, 小島 範子³⁾, 井上 亮¹⁾,
麓 祥一³⁾

¹⁾大分大学医学部看護学科

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部

³⁾大分中村病院

(令和2年9月28日受付) (令和3年1月22日受理)

本研究の目的は、「看取りの語り」を聞いた医療福祉専門職および一般市民の「看取りの語り」の捉え方の実態を明らかにし、在宅での看取りが増加する情勢における医療福祉専門職および一般市民に対する支援の在り方を検討することである。緩和ケア認定看護師および、ご遺族による「看取りの語り」の講演に参加したA地方都市の一般市民ならびに医療福祉専門職を対象にアンケート調査を実施した。結果、医療福祉専門職の「看取りの語り」の捉えは、【多職種の役割を踏まえた連携が不可欠】【自分の人生の生き方が影響】【実践者として豊かな知識獲得が大切】【家族の思いを基盤にするもの】の4カテゴリーであった。一方、一般市民の「看取りの語り」の捉えは、【体験や情報を通して分かっていくもの】【その人のためにケアを模索し続けること】【生きる意味を考えさせられるもの】【自分や家族の死生観との対峙】の4カテゴリーであった。患者や家族にとって満足が得られる看取りとなるように、今後を予測できるような情報提供や一緒に支援できる環境を調整していくことが求められる。

本邦の死因第1位はがんであり、がんの死亡率約30%、死亡数は約37万人であり、がんによる死亡者数は年々増加を認めている¹⁾。看取りに関わる状況として、約6割の国民が自宅で療養したい²⁾と回答しているように、多くの方々が希望する療養の場として住み慣れた自宅を希望しているといえる。しかし、看取りの場としては、医

療機関以外の場所における死亡が微増しているが、74.6%の人々が病院で死を迎え、14.8%が在宅看取りといった実情³⁾であり、家族スタイルの変化、核家族化が進む実情の中で身近な人の死を看取る経験は少なく看取りをイメージすることが困難な状況にあるといえる。厚生労働省は、在宅医療体制における課題として、住み慣れた自宅や介護施設等、患者が望む場所での看取りを行うことができる体制を確保することを掲げ⁴⁾国の方策を受けた変換が強く求められている。

厚生労働省による「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」⁵⁾においてアドバンス・ケア・プランニング(Advance Care Planning: 以降ACPとする)の取り組みの重要性が盛り込まれ、本人の尊厳を追求し、自分らしく最期まで生き、よりよい最期を迎えるために人生の最終段階における医療・ケアを進めていくことの重要性が指摘されている。療養場所を決定する時に重要視した要因と希望する療養場所と実際の療養場所の一致に関する研究において、がん患者が希望した場所と最終的な死亡場所が一致することが患者のquality of lifeや遺族の抑うつや悲嘆に影響を及ぼすこと⁶⁾が報告されている。したがって、医療福祉専門職が、昨今の国の現状や今後、増加する在宅看取りを支援するためには、がん患者や家族の意向やニーズを理解した在宅療養・看取りを迎えることができる支援や役割を担う必要性が高まっているといえる。

看取りに関する研究は、家族に焦点をあてた内容では、

在宅療養において家族介護者が体験する困難⁷⁾、看取り期に生じた戸惑い⁸⁾、在宅看取りをした家族の満足感、不満感⁹⁾、在宅でがん患者を看取った配偶者の介護体験^{10,11)}、看護師が捉えた終末期がん患者の家族員の体験¹²⁾、在宅介護者の思いと望む支援¹³⁾など、家族の困難や戸惑い、介護体験に着目した研究が散見される。終末期医療における訪問看護師に焦点をあてた内容では、看取りに対する意識¹⁴⁾、看護師のストレス¹⁵⁾、困難感¹⁶⁾、独居終末期がん患者に対する支援¹⁷⁾、在宅看取りに関わる訪問看護師の体験¹⁸⁾、家族介護者の支援¹⁹⁾など、看護師自身の体験や患者・家族の看護に着目した研究を認めている。

看護師にとっての看取りの経験は、「患者の最期をチームで考えることへの意識の変化」「看護師としての役割を意識した行動の変化」「ターミナル患者への看護に対する思いの変化」を認め、看護師が患者の看取りを経験することで、患者のより良い看護とは何かを考え、実際の看護ケアに結び付けていることが明らかにされている²⁰⁾。松井らは、在宅での看取りの経験を通して「人の生死を支えることで、自己の価値観の拡がりや成長を感じた」ことを報告している¹⁴⁾。

一方、介護者にとっての看取りの経験は、介護・看取りの満足感^{13,14)}、看取りからの学び¹³⁾、自身の最期を考える¹³⁾適切な支援の希求¹²⁾といった介護者自身の人生観に影響を与える学びがあるといえる。遺族のケアのニーズとして「最期まで最善をつくしてほしい」「満足できる医療を提供してほしい」「尊厳ある死を迎えさせてほしい」「家族の絆を維持させてほしい」「話を聞いてほしい」「周囲の支えが欲しい」²¹⁾といった、看護師のかかわりの姿勢や支援を通して緩和できるニーズが多いことがわかる。

これらから、看取りの経験は、看護師にとっては、専門職としての成長の機会につながる貴重な体験であり、介護者にとっては、かけがえのない人を看取る体験であり、体験そのものが学びや自己の最期を考える機会につながるできごとであり、双方にとって貴重な機会であるといえる。加えて、看護師は専門職者としての意識や役割を見つめ直し看護についてリフレクションすることで成長につながっており、介護者は、看護師への支援の希

求を持ち、介護経験を通して満足感や看取りからの学び、自身の最期を考えていると推測できる。看護師、介護者は、看取りに対する捉えに相違を認めているが、対象者の支援を通して、学びや成長につながる体験をしているのではないかと推測された。そこで、「看取りの語り」を聞いた時の「看取りの語り」の捉え方に着目することで、医療福祉専門職、および一般市民の看取りに対する捉えの実態を調査し、今後の支援につなげたいと考えた。

以上のことから、本研究では、「看取りの語り」を聞いた医療福祉専門職および一般市民の捉え方の実態を明らかにすることで、在宅での看取りが増加する情勢における医療福祉専門職および一般市民に対する支援の在り方を検討することを目的とした。

I. 研究方法

1. 研究対象者および期間

緩和ケア認定看護師および、ご遺族による「看取りの語り」の講演会に参加した A 地方都市の医療福祉専門職ならびに一般市民を対象とした。調査時期は2019年2月に実施した。

2. 講演会の内容

講演会のテーマは、「看取りでの経験を語る会 ～それぞれの立場から看取りを考える」とし、講演内容は2部構成で、第一部は緩和ケア認定看護師による「最期まで『その人らしく生きる』を支えます」というテーマの基で「ホスピスでの看取り」と「在宅チームによる看取り」の講演であった。第二部は遺族による、「最期まで『大切な人と人生を歩む』」というテーマの基で「配偶者からみた看取り」と「子供からみた看取り」の講演であった。

3. 研究内容

調査項目は、無記名自記式質問紙を研究者が作成した。属性として、年齢、性別、職業とした。「看取りの語り」に対する捉え方を明らかにするために、「看取りの語り」を聞いて今後活かせるかを<活かせる>から<活かさない>、満足度を<満足>から<満足ではない>までの4段階のリッカート尺度で作成し、そのように回答した

理由および「看取りの語り」を聞いて感じたことや考えたことについて自由記述を求めた。

4. データ収集方法

講演会資料と共に質問紙を配布し、同意を得られた場合に、出口に設置した回収箱に提出するように依頼し、回収箱で回収された質問紙を対象データとした。

5. 分析方法

質問紙の結果は単純集計を行い、自由記述は内容分析の手法により、質的記述的に分析した。表現されたコードを意味内容ごとにコード、サブカテゴリー、カテゴリー抽出を行った。分析過程において、がん看護の専門家にスーパーバイズを定期的に受け、信頼性の確保に努めた。

6. 倫理的配慮

大分中村病院の倫理審査委員会の承認を得て実施した(第30-11)。データ収集にあたり、質問紙に研究の主旨、匿名性の確保、研究結果の公表を明記し調査票の提出をもって研究への参加を承諾とすることを市民公開講座の開催時に説明した。本研究に関連し開示すべき利益相反等に当たる企業等はない。

II. 結果

1. 対象者の概要

「看取りの語り」の講演会に参加した112名の医療福祉専門職、一般市民に質問紙調査を配布し、回収数は97名(回収率86.6%)で、すべて有効回答であった。参加者の内訳は、医療福祉専門職67名(69.1%)、一般市民30名(30.9%)の参加があり、男女比は、男性15名(15.5%)、女性78名(80.4%)、未回答4名(4.1%)であった。参加者の年齢は、10歳代3名(3.1%)、20歳代10名(10.3%)、30歳代9名(9.3%)、40歳代23名(23.7%)、50歳代20名(20.6%)、60歳代19名(19.6%)、70歳代11名(11.3%)、80歳代以上1名(1.0%)であり、多岐にわたる年齢層の方の参加を認めた。参加者のうち医療福祉専門職の職種は、看護師50名(51.5%)、栄養士6名(6.2%)、ケアマネージャー4名(4.1%)、介護従事者3名(3.1%)、

医療事務2名(2.1%)、ホームヘルパー2名(2.1%)、医師1名(1.0%)、介護福祉士1名(1.0%)、社会福祉士1名(1.0%)、作業療法士1名(1.0%)、ソーシャルワーカー1名(1.0%)であった(表1)。

2. 医療福祉専門職・一般市民の「看取りの語り」に対する捉え方について

「看取りの語り」の講演会は、90名(92.8%)の参加者が今後活かせる、まあまあ活かせると回答し(表2)、89名(91.8%)の参加者が満足、まあまあ満足であると回答していた(表3)。アンケートの結果から、『医療福祉専門職の「看取りの語り」に対する捉え方』として、22コード、10サブカテゴリー、4カテゴリーが抽出された(表4)。また、『一般市民の「看取りの語り」に対する捉え方』は、16コード、9サブカテゴリー、4カテゴリーが抽出された(表5)。以下に、カテゴリーご

表1：参加者の概要

n=97

		人数	%
参加者の区分	医療福祉専門職	67	69.1
	一般市民	30	30.9
性別	男性	15	15.5
	女性	78	80.4
	未回答	4	4.1
年齢	10歳代以下	3	3.1
	20歳代	10	10.3
	30歳代	9	9.3
	40歳代	23	23.7
	50歳代	20	20.6
	60歳代	19	19.6
	70歳代	11	11.3
	80歳代以上	1	1.0
	未回答	1	1.0
医療福祉専門職の職種 (複数回答)	看護師	50	51.5
	栄養士	6	6.2
	ケアマネージャー	4	4.1
	介護従事者	3	3.1
	医療事務	2	2.1
	ホームヘルパー	2	2.1
	医師	1	1.0
	介護福祉士	1	1.0
	社会福祉士	1	1.0
	作業療法士	1	1.0
ソーシャルワーカー	1	1.0	

表2：「看取りの語り」の講演会を今後に活かせるかどうか
n=97

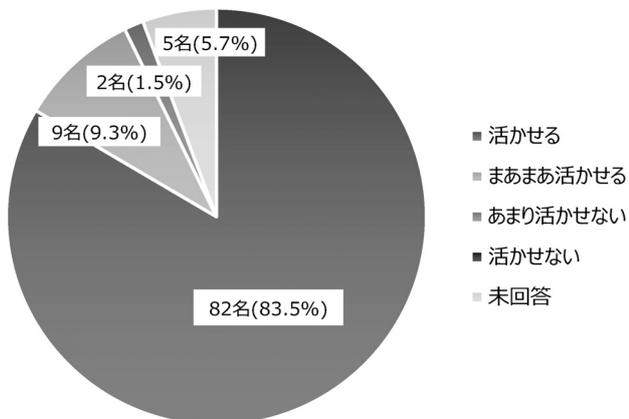


表3：「看取りの語り」の講演会の満足度
n=97

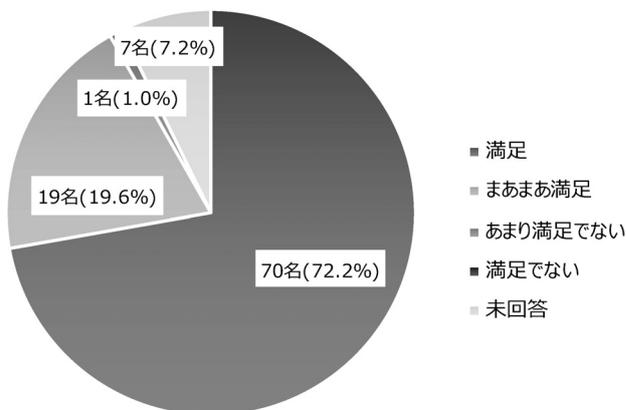


表4：医療福祉専門職の「看取りの語り」に対する捉え方

カテゴリー	サブカテゴリー
多職種との連携が不可欠	多職種とのチーム連携が重要 ホスピス・訪問看護の役割や支援内容の理解が必要
自分の人生の生き方が影響	生活者として生きることが大事 自分の人生のとらえ直し
実践者として豊かな知識獲得が大切	エンド・オブ・ライフケアを実践するための知識・技術の広がりが必要 日々の看護実践の質の保証が不可欠 医療者として実践に活かす経験の蓄積が必要
家族の思いを基盤にするもの	ご遺族の体験の理解が重要 家族の思いを深く知ることが大事 家族の看取りのあり方や心構えが必要

表5：一般市民の「看取りの語り」に対する捉え方

カテゴリー	サブカテゴリー
体験や情報を通してわかっていくもの	看取りの体験を通して理解するもの ホスピス・訪問看護の機能・役割の理解が必要 自分や家族にとっての選択肢を知っておくことが必要
その人のためにケアを模索し続けること	その人のためにケアし続けること その人のためにできることを考え続けること
生きる意味を考えさせられるもの	人として生きることの意味と向き合うことが大切 今後の生活・生き方を考えていくこと
自分や家族の死生観との対峙	自分や家族の思いに向きあうことが必要 自分の死生観との対峙

とに結果を説明する。なお、カテゴリーは【 】, サブカテゴリーは《 》, コードは[]で示す。

1) 医療福祉専門職の「看取りの語り」に対する捉え方について

①【多職種の役割を踏まえた連携が不可欠】

このカテゴリーは、《多職種とのチーム連携が重要》《ホスピス・訪問看護の役割や支援内容の理解が必要》の2つのサブカテゴリーから構成された。医療福祉専門職は、患者・家族の療養の場の調整において、[ホスピス・訪問看護の役割の理解が必須]であり、ホスピスや在宅チームがどのような役割を担い、どのような支援を行っているのかを理解しながら、チーム連携を展開していくことが看取りの上で欠かせないことを示していた。

②【自分の人生の生き方が影響】

このカテゴリーは、《生活者として生きることが大事》《自分の人生のとらえ直し》の2つのサブカテゴリーから構成された。医療福祉専門職は、日々の生活を大切に生きることや自分の人生における最期を想起し、どのように生きていくかという[生活の延長線上にあること]が看取りに影響していると捉えていることを示していた。

③【実践者として豊かな知識獲得が大切】

このカテゴリーは、《エンド・オブ・ライフケアを実践するための知識・技術の広がりが必要》《日々の看護実践の質の保証が不可欠》《医療者として実践に活かす経験の蓄積が必要》の3つのサブカテゴリーから構成された。医療福祉専門職として、エンド・オブ・ライフケアにおいては[医療者としてできることを探求]していくことが求められており、看取りの経験から学び、日々の実践に活かせる知識として蓄積していくことが看取りの上では大切だということを示していた。

④【家族の思いを基盤にするもの】

このカテゴリーは、《ご遺族の体験の理解が必要》《家族の思いを深く知ることが大事》《家族の看取りのあり方や心構えが必要》の3つのサブカテゴリーから構成された。医療福祉専門職は、家族の立場に立って[家族が支える患者の闘病生活を知ることが必要]であり、家族が思い描く看取りのあり方や心構えを理解し、グリーフ

ケアにつながるよう支援していくことが看取りであると捉えていた。

2) 一般市民の「看取りの語り」に対する捉え方について

①【体験や情報を通してわかっていくもの】

このカテゴリーは、《看取りの体験を通して理解するもの》《ホスピス・訪問看護の機能・役割の理解が必要》《自分や家族にとっての選択肢を知っておくことが必要》の3つのサブカテゴリーから構成された。一般市民にとって、大切な人の看取りは非日常的な体験であり、自分の経験の範疇では理解できず、[他者の看取りの体験を通して理解が深まるもの]であると看取りを捉えていた。

②【その人のためにケアを模索し続けること】

このカテゴリーは、《その人のためにケアし続けること》《その人のためにできることを考え続けること》の2つのサブカテゴリーから構成された。一般市民は、看取りを行う上で人のためにできることを考え行動に移し[家族のためのケアを考え続ける]ということが看取りであると捉えていた。

③【生きる意味を考えさせられるもの】

このカテゴリーには、《人として生きることの意味と向き合うことが大切》《今後の生活・生き方を考えていくこと》の2つのサブカテゴリーから構成された。一般市民は、[今を生きる人生と向き合うことが大切]と認識し、自分がどのように生きようとしているのかということが看取りに繋がると捉えていた。

④【自分や家族の死生観との対峙】

このカテゴリーには、《自分や家族の思いに向き合うことが必要》《自分の死生観との対峙》の2つのサブカテゴリーで構成された。一般市民にとって看取りの語りには、自分自身や家族の死生観と向き合う経験となり、[自分の死生観を見つめ直す]ことが看取りとなることを示していた。

Ⅲ. 考察

開催した「看取りの語り」の講演会には、さまざまな医療福祉専門職、一般市民が参加を希望しており、看取

りは非常に関心の高いテーマであることが示されていた。医療福祉専門職、一般市民それぞれの看取りの捉えの特徴を考察する。

1. 医療福祉専門職の看取りの捉え方の特徴

医療福祉専門職にとって「看取りの語り」の捉えは、【多職種の役割を踏まえた連携が不可欠】【自分の人生の生き方が影響】【実践者として豊かな知識獲得が大切】【家族の思いを基盤にするもの】であった。

「看取りの語り」を通して【実践者として豊かな知識獲得が大切】と認識していたことは、講演会を通して体験や情報獲得の機会となったが、一方で、自分たちの知識・技術を活用した実践にとどまらず、チーム連携によって対象者を支援するために【多職種の役割を踏まえた連携が不可欠】と認識したのではないかと考える。今後、看取りが増加する社会情勢の中で、医療福祉専門職それぞれが、看取りに対する知識・技術、情報を得たいと考えており、医療福祉専門職の看取りに対する意識の高さが伺える。

普段の仕事の範疇では知ることのできない【家族の思いを基盤にするもの】と考えていることは、参加した医療福祉専門職それぞれの職種の役割の中で遺族の実体験の語り活かせ、今後の患者・家族への支援において遺族の体験を理解した上でのかかわりが重要だと捉えていたことが推測できる。看取りの経験が多い訪問看護師は多職種との連携の深まりや自己の成長を感じている¹⁴⁾と述べているように、体験者の看取りの体験を聞くことで、遺族の思いを知る外的経験を通して、参加者それぞれの内的経験に影響することにつながったと考えることができる。

「看取りの語り」を通して、看取りとは【自分の人生の生き方が影響】するものであり、生活者として生きることが大事と捉えていることは、岡本が、死を意識することによってよりよく生きるという肯定的側面が含まれている²²⁾と述べているように、医療福祉専門職にとって、人生観、死生観につながる学びを得たことであり、自らの死生観を生成していく学習の機会になったといえる。

2. 一般市民の看取りの捉え方の特徴

一般市民にとって「看取りの語り」の捉えは、【体験や情報を通してわかっていくもの】【その人のためにケアを模索し続けること】【生きる意味を考えさせられるもの】【自分や家族の死生観との対峙】であった。

一般市民の「看取りの語り」の捉えとして【体験や情報を通してわかっていくもの】だと認識されていたように、一般市民は看取りの体験がどのようなものか知らない者もあり、他者の体験を聞く機会を持つことで、普段の日常では意識していない看取りについて理解し、考える機会となったことが推察できた。

江藤は、悲嘆の過程をできるだけ健全なものにするためには、家族が満足した看取りを実感できることが必要²¹⁾だと述べている。在宅で看取りをした家族の満足感・不満足感の調査においては、満足感として「本人の意思が尊重できた」「家で看ることができた」「最期までより添えた」ことをあげ、不満足感として「介護は不安で苦しかった」「満足した介護はできないと感じる」「知識があればもっとよくしてあげられた」「死に向き合えていなかった」「最期の一瞬を一緒に迎えられなかった後悔」「医療者とのコミュニケーション不足による不満」を報告している。一般市民は「看取りの語り」を通して【自分や家族の死生観との対峙】し、ホスピス・訪問看護の機能や役割の理解が必要であると捉えており、一般市民にとって看取りは非日常的なできごとであり、講演会などを活用し段階的に理解していくことで、終末期の不満足感を軽減できるのではないかと考える。さらに、【生きる意味を考えさせられるもの】と認識しており、「看取りの語り」を通して、人生観を捉えなおす体験にもなったといえる。これは、一般市民にとって、体験者や医療者の語りを通して、看護師、遺族の思いを知る外的経験となり内的経験につながったと考える。

3. 医療福祉専門職・一般市民の看取りの理解を促進するための援助

今回の参加者である医療福祉専門職、一般市民それぞれに、看取りの考え方の変化や、生活者として生きることを考えるきっかけとなっていた。これは、看取りの経験において、患者の死を経験したことは、看護師のター

ミナルケアについての考え方に影響する²³⁾、介護者自身の人生観に影響する¹³⁾報告と一致しているといえる。

看護師においては、宮良は、経験による学びは実践と結びつけやすく、実践を通して達成体験を獲得し、その結果、看取りの満足感を持つことができる²⁴⁾と述べており、今回の「看取りの語り」を通して医療福祉専門職にとって他者の経験を聞くことによって、今後の実践に活かせる多くの学びが得られたと考えられる。実践でロールモデルとなる先輩や同僚がいる看護師は、いない看護師に比べ看取りの満足感が高い²⁴⁾と報告されているように、看取りの経験を蓄積できるよう、熟練看護師がモデルを示すことができる教育体制や患者に提供したケアについてカンファレンスで共有する機会を持つことが重要ではないかと考える。

平野は、家族にとって患者に生じている病状だけではなく、これから起こる病状や余命への具体的な理解が深まるよう関わり、最期にどのようにしたいのか思いを明確にし、できることを一緒にすることが大切である⁸⁾と述べている。医療福祉専門職にとって、看取りの経験はストレスが高く避けたい経験であるが、患者や家族にとってよりよい看取りとなるよう働きかけていくことが求められる。看取りは家族にとって【体験や情報を通してわかっていくもの】であり、【その人のためにケアを模索し続けること】だということを踏まえ、今後を予測しイメージできるような情報提供や家族のニーズを聞き、一緒に支援できる環境を調整していくことが求められる。一般市民である家族は、患者に起こっていることや医療行為について理解することは難しいため、厚生労働省が在宅医療の理解促進のために作成した「在宅医療に関する普及・啓発リーフレット」²⁵⁾や、緩和ケア普及のための地域プロジェクトの中で、発行している冊子「これからの過ごし方について」²⁶⁾を活用するなど看取りの理解の促進に向けた看護援助が求められている。

厚生労働省は「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」⁵⁾においてACPの重要性を指摘し、医療福祉専門職への活用を推進している。医療機関においては、ACPの促進、一般市民にとっては「人生会議」の推奨²⁷⁾など、患者が意思決定できる早い段階から、家族と共にどのように最期を考えている

のか話し合っておくことが重要であるといえる。このような話し合いをするきっかけづくりとして、ACPの動機付けと知識獲得のためのゲーミフィケーションプログラムの開発²⁸⁾といった活動も行われている。「看取りの語り」の市民公開講座や、患者会、研修会など、一般市民の看取りの理解に向けた地域の中での啓発活動や教育支援が重要であるといえる。

IV. 結論

医療福祉専門職と一般市民の「看取りの語り」に対する捉え方の実態調査を行った結果、参加者の90名(92.8%)が今後活かせる、89名(91.8%)が満足との回答が得られた。医療福祉専門職の「看取りの語り」の捉えは、【多職種の役割を踏まえた連携が不可欠】【自分の人生の生き方が影響】【実践者として豊かな知識獲得が大切】【家族の思いを基盤にするもの】であった。一方、一般市民の「看取りの語り」の捉えは、【体験や情報を通してわかっていくもの】【その人のためにケアを模索し続けること】【生きる意味を考えさせられるもの】【自分や家族の死生観との対峙】であった。このことより、患者や家族にとって満足が得られる看取りとなるよう、医療機関においては、ACPの促進、一般市民にとっては「人生会議」の推奨など、患者が意思決定できる早い段階から、家族と共にどのように最期を考えているのか話し合っていくことが求められる。

本研究は、公益財団法人在宅医療助成勇美記念財団の助成を受け実施した。

文 献

- 1) 国立がん研究センター (2018) : がんの統計' 18. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html. (2019. 11. 16閲覧)
- 2) 厚生労働省 : 看取り 参考資料. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000156003.pdf> (29. 3. 22掲載) (2019. 11. 16閲覧)
- 3) 厚生労働省 : 在宅医療の最近の動向. <https://www>

- mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/zaitaku/dl/h24_0711_01.pdf (2019. 11. 16閲覧)
- 4) 厚生労働省：在宅医療の現状，第1回全国在宅医療会議，平成28年7月6日，参考資料. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000129546.pdf> (2020. 9. 14閲覧)
 - 5) 厚生労働省：人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン解説編. <https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10802000-Iseikyoku-Shidouka/0000197702.pdf> (2019. 11. 16閲覧)
 - 6) 首藤真理子：療養場所を決定する時に重要視した要因と希望する療養場所と実際の療養場所の一致に関する研究，遺族によるホスピス・緩和ケアの質の評価に関する研究3 (J-HOPE3). 55-59, (公財)日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団, 2016
 - 7) 石井容子, 宮下光令, 佐藤一樹, 小澤竹俊：遺族，在宅医療・福祉関係者からみた，終末期がん患者の在宅療養において家族介護者が体験する困難に関する研究. 日本がん看護学会誌, 25(1)：24-36, 2011
 - 8) 平野裕子, 渋谷えり子：がん患者遺族が看取り期に生じた戸惑い. 日本看護学会論文集：慢性期看護, 48：223-226, 2018
 - 9) 木坂恭子, 片山敏子, 松葉庸江, 宗政勅美 他：在宅で看取りをした家族の満足感・不満足感の分析 終末期を迎える療養者を介護する家族を支える看護. 日本看護学会論文集：地域看護, 43：19-22, 2013
 - 10) 尾形由起子, 岡田麻里, 樫直美, 野口忍 他：終末期がん療養者の満足な在宅看取りを行った配偶者の介護体験. 日本地域看護学会誌, 20(2)：64-72, 2017
 - 11) 加利川真理：在宅でがん患者を看取った配偶者が死別後に捉える介護体験とその意味づけに関する研究. 家族看護学研究, 23(1)：39-51, 2017
 - 12) 柴田純子, 佐藤まゆみ, 増島麻里子, 泰圓澄洋子 他：日本における終末期がん患者を抱える家族員の体験. 千葉看護学会誌, 16(2)：19-26, 2011
 - 13) 和田幸子, 谷口里江, 橋本陽子, 松浦和美 他：看取りまでの介護者の思いと在宅介護で望む支援. 人間看護学研究, 14：1-8, 2016
 - 14) 松井由美, 山口信代, 松本亥智江：訪問看護師の在宅での看取りに対する意識. 日本看護学会論文集：地域看護, 44：15-18, 2014
 - 15) 石橋亜矢：がん終末期医療に携わる訪問看護師のストレスの実態 NJSS 調査の検証. 長崎国際大学社会福祉学会研究紀要, 16：1-8, 2020
 - 16) 長内さゆり, 清水準一, 河原加代子：がん終末期患者の訪問看護導入時に生じる訪問看護師の困難感. 日本保健科学学会誌, 14(1)：5-12, 2011
 - 17) 米澤純子, 杉本正子, 新井優紀, リボウィッツよし子：独居がん終末期患者の在宅緩和ケアにおける訪問看護師の支援と連携. 日本保健科学学会誌, 17(2)：67-75, 2014
 - 18) 坂本知寿：がん終末期患者の在宅看取りに関わる訪問看護師の体験 在宅での看取りを支えた訪問看護師の語りから. 神奈川県立がんセンター看護師自治会看護研究部会看護研究集録, 20：54-73, 2014
 - 19) 宮林香奈子, 古瀬みどり：がん終末期療養者を自宅で看取った家族介護者のセルフケアに関する研究. 家族看護学研究, 19(2)：150-160, 2014
 - 20) 西堀笑実子, 名倉真砂美：患者の看取りの経験と看護への影響 血液内科病棟勤務の看護師へのインタビューより. 日本看護学会論文集：成人看護Ⅱ, 42：218-221, 2012
 - 21) 江藤亜矢子, 東玲子：配偶者を亡くした遺族の悲嘆の過程とケアニード 病名告知から死別後1年間まで. 山口医学, 68(2-3)：55-74, 2019
 - 22) 岡本双美子, 石井京子：看護師の死生観尺度作成と尺度に影響を及ぼす要因分析. 日本看護研究学会雑誌, 28(4)：53-60, 2005
 - 23) 堀場友紀, 濱畑章子：一般病棟でターミナル期に関わる看護師の葛藤と死の体験. 日本看護学会論文集：成人看護Ⅱ, 33：183-185, 2003
 - 24) 宮良淳子, 柴裕子, 角谷あゆみ：看取りに対する看護師の満足感に関連する要因. 日本看護学会論文集：看護管理, 46：219-222, 2016
 - 25) 厚生労働省：在宅医療に関する普及・啓発リーフレット. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000061944.html> (2020. 9. 14閲覧)

- 26) 厚生労働省：緩和ケア普及のための地域プロジェクト（通称：OPTIM プロジェクト）「これからの過ごし方について」. <http://gankanwa.umin.jp/pdf/mitori02.pdf> (2020. 9. 14閲覧)
- 27) 厚生労働省：人生会議してみませんか. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_02783.html (2020. 9. 14閲覧)
- 28) 平和也, 河原めぐみ, 小沢彩歌, 清水奈穂美 他：高齢期のリスクに関連する ACP の動機付けと知識習得を目指したゲーミフィケーションプログラムの開発 試行プログラムの短期評価. 日本公衆衛生雑誌, 67(6) : 413-420, 2020

A survey on the perceptions of “narratives of end-of-life care” among healthcare professionals and the general public

Rieko Hashimoto^{1,3)}, Yoshie Imai²⁾, Chizuru Kibe³⁾, Noriko Kojima³⁾, Ryo Inoue¹⁾, and Syouichi Fumoto³⁾

¹⁾*Department of Nursing, Faculty of Medicine, Oita University, Oita, Japan*

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

³⁾*Oita Nakamura Hospital, Oita, Japan*

SUMMARY

The purpose of this study is to examine how to support healthcare professionals and the general public in a situation where home care is increasing by clarifying the actual situation of how to perceive the end-of-life-care of healthcare professionals and the general public who heard the “narratives of attendance to someone’s death”. A questionnaire survey was conducted targeting palliative care certified nurses and the general public and healthcare professionals in local city A who participated in the lecture on “Narratives of attendance to some one’s death” by the bereaved family.

Healthcare professionals perception of “narratives of attendance to someone’s death” were in the following four categories : “Cooperation based on the roles of other professions is essential,” “The way one lives one’s life has an impact,” “It is important to acquire a wealth of knowledge as a practitioner,” and “It is based on the thoughts of the family.” On the other hand, the general public’s perception of “narratives of attendance to someone’s death” was in the four categories of “understanding through experience and information,” “continuing to seek care for the person,” “making people think about the meaning of life,” and “confronting one’s own and one’s family’s view of life and death.”

In order to make end-of-life care satisfactory for patients and their families, it is necessary to provide information that can predict the future and adjust the environment to support them together.

Key words : narratives of end-of-life care, healthcare professionals, general public

原著 (第45回徳島医学会賞受賞論文)

徳島西医師会による糖尿病無料検診20回の概要

佐藤隆久, 井上洋行, 香川哲也, 高杉 緑, 高橋安毅,
田蒔正治

徳島西医師会

(令和2年10月20日受付) (令和2年11月10日受理)

徳島西医師会では20回の糖尿病無料検診を行ってきた。検診項目は血糖値, HbA1c, 身長, 体重, BMI, 血圧等である。20回で延べ640人の検診を行った。血糖値異常者(空腹時で110mg/dl, 随時で140mg/dl以上)は123人, HbA1cは広義の予備軍として5.6~6.4%までが336人, 6.5%以上の糖尿病型が104人いた。その他高血圧(140/90mmHg以上)が296人, BMI25以上が206人いた。BMI25以上の人は予備軍が103人, 糖尿病型が57人で肥満者は予備軍以上が77.7%と多かった。HbA1c糖尿病型104人中高血圧の合併は57.7%, 肥満の合併は54.8%と高率であった。なお, HbA1cが糖尿病型でも血糖値正常者は40.4%いた。よって, 糖尿病検診としては血糖値とHbA1cを同時測定する必要がある。肥満者は糖尿病予備軍, 糖尿病型が多いので無症状でも検診を受けることが望ましい。そして, この検診は同時に栄養士による糖尿病予防の食事療法を学ぶことに意義がある。

【背景, 目的】

徳島県は糖尿病死亡率が非常に高い県であり, その早期発見, 早期治療が重要である。その為に徳島西医師会では2012年から毎年糖尿病無料検診を行ってきた。今回2020年までの20回の検診結果を集計し検討した。

【方法】

新聞等で希望する人を募集して1回に最高40人までの糖尿病無料検診を行った。なお, この検診は徳島西医師会の6医療機関が順番で, 場所はコミュニティセンター等の公共の建物で行った。検診項目は血糖値, HbA1c, 身長, 体重, BMI, 血圧等である。なお, 血糖値は空腹

時でも食後でも可とした。HbA1c測定は当初はバイエル社の「A1cNow+」その後はロシュ社の「cobas b 101」を使用した。その検診結果を当日医師が説明し, 栄養士による食事指導も行った。なお, 血糖値は空腹時では110mg/dl以上, 随時では140mg/dl以上を血糖値異常者とし, HbA1cは5.5%までが正常者, 5.6~6.4%までを広義の糖尿病予備軍, 6.5%以上を糖尿病型とした。BMIは25kg/m²以上を肥満型とし, 血圧は140/90mmHg以上を高血圧とした。

【結果】

1) 血糖値とHbA1c

20回で延べ640人(男性249人, 女性391人)の検診を行った。年齢は20代~80代で, 50代以上が556人(86.9%)と大多数であった。640人中血糖値異常者は123人, HbA1c値は広義の糖尿病予備軍として5.6~6.4%までが336人, 6.5%以上の糖尿病型が104人いた。HbA1c糖尿病型104人中8.0以上という人が16人もいた(図1-A, B)。

なお, HbA1cが糖尿病型で血糖値異常の合併は104人中62人(59.6%)と予想外に少数であった(図2-A)。また, 血糖値異常者123人中HbA1cが5.5%以下の正常型が13人(10.6%), 5.6~6.4%の糖尿病予備軍が49人(39.8%), 6.5%以上の糖尿病型が61人(49.6%)であった(図2-B)。

2) BMI

640人の検診者のBMIについて検討すると, 25以上の肥満者が206人(32.2%)いた(図3-A)。そのBMI25以上の206人の肥満者には糖尿病予備軍が103人(50.0%),

血糖値異常者

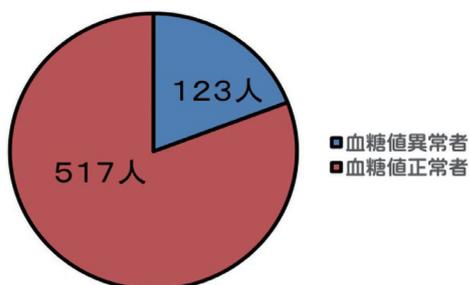


図1-A 640人の血糖値測定結果

血糖値異常者123人のHbA1c

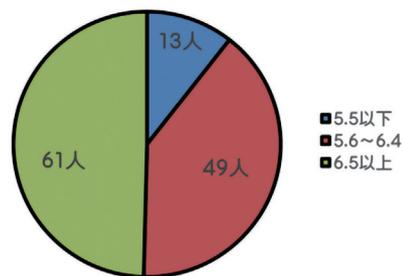


図2-B 血糖値異常者123人のHbA1c

HbA1c

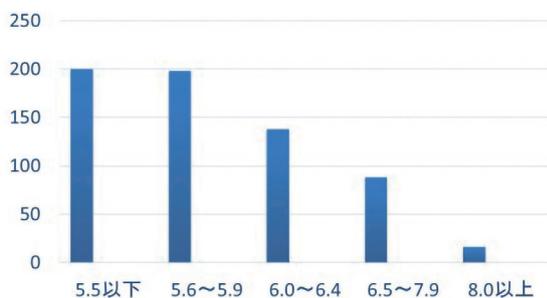


図1-B 640人のHbA1c 値 (%) 測定結果
(縦軸は人数, 横軸はHbA1c 値)

BMI

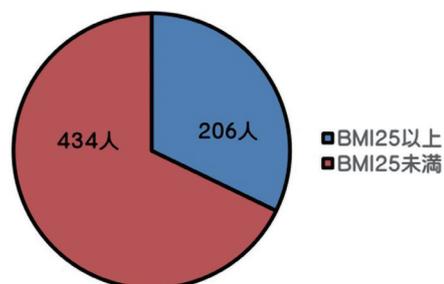


図3-A 640人のBMI 測定結果

HbA1c糖尿病型(104人)の 血糖値異常合併の有無

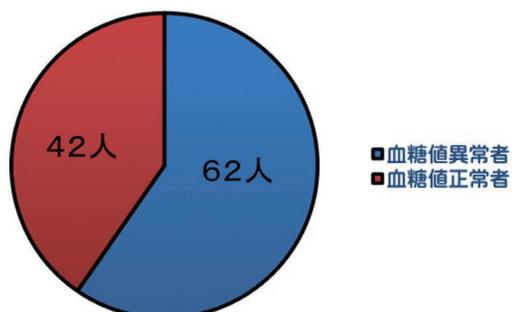


図2-A HbA1c 糖尿病型104人の血糖値異常合併の有無

BMI25以上者のHbA1c

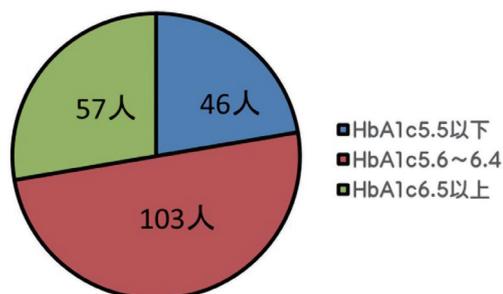


図3-B BMI25以上者206人のHbA1c

糖尿病型が57人 (27.7%) いた (図3-B)。よって、肥満者は予備軍以上が合計160人 (77.7%) と多かった。なお、HbA1c 糖尿病型104人の中でBMI25以上の肥満者は57人 (54.8%) いた (図3-C)。よって、HbA1c 糖尿病型の人は高率に肥満を合併していることが分かった。

3) 血圧

640人中高血圧 (140/90mmHg 以上) の人が296人いた (図4-A)。よって検診希望者の約半数の46.3%に高血圧があった。HbA1c 糖尿病型104人中高血圧の合併は60人 (57.7%) と高率であった (図4-B)。

HbA1c糖尿病型(104人)の肥満合併の有無

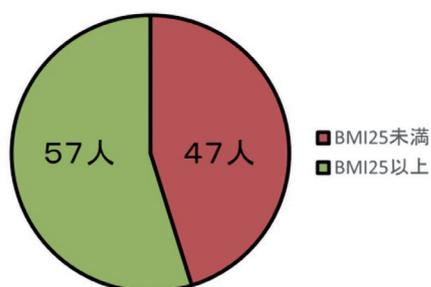


図3-C HbA1c糖尿病型104人の肥満合併の有無

血圧

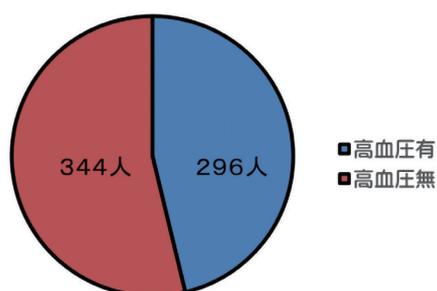


図4-A 640人の血圧測定結果

HbA1c糖尿病型(104人)の高血圧合併の有無

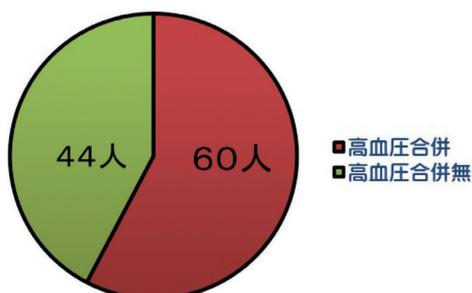


図4-B HbA1c糖尿病型104人の高血圧合併の有無

【考察】

厚生労働省のデータを見ると、徳島県の特設健診受診率は決して高くない¹⁾。平成25年度から27年度まで44.9 ± 1.23%であり、糖尿病死亡率が高い県でありながら十分な健診が行われていない。糖尿病も早期発見、早期治療が重要であるからもう少しその健診受診率を上げることが望ましい。徳島西医師会では新聞等での検診者を広く募集しているが、その希望者は当医師会の診療圏以外の地域からも集まってきている。ということは徳島県民にとって糖尿病自体に関心を持っている人は多くいると推定される。また、このような検診もあることでより強く糖尿病に関心を持ってもらい、少しでも多くの人に糖尿病検診を受けてもらうことが重要であると考えている。

今回の検診は糖尿病検診を主体として行った。病院外の検診場所で血糖値とHbA1cの同時測定を行ったが、血糖値異常者は640人中123人、HbA1cでは予備軍が336人、糖尿病型が104人みつけた。そのHbA1c糖尿病型104人中血糖値正常者は42人(40.4%)いた。よって、血糖値、HbA1c単独の測定だけでは糖尿病検診は不十分であり、糖尿病検診としては両者の同時検査が必要である。

肥満は2型糖尿病発症の危険因子のひとつである。多くの研究からBMIが高いほど糖尿病の発症が多くなっている。今回私たちの検診においても、BMI25以上の206人(32.2%)の肥満者には糖尿病予備群が103人(50.0%)、糖尿病型が57人(27.7%)いた(図3-B)。よって、肥満者は予備軍以上が合計160人(77.7%)と多かった。厚生労働省の「平成29年国民健康・栄養調査の概要」によると肥満者(BMI25以上)の割合は男性30.7%、女性21.9%であり、この10年間でみると、男女とも増減はみられていない。今回の検診では肥満者の人は32.2%であり、この調査より少し多めであるが、やはり肥満者の人が多く検診を希望したのかもしれない。ということでこの特設健診やその他職場健診等の一般健診においてもBMIをもう少し重要視して指導を行う必要があると考えられる。

国立がん研究センター予防研究グループの「アジア人におけるBMIと糖尿病の関連」によると多目的コホート研究が参加した国際疫学研究プロジェクトの成果が専門誌に発表された。このプロジェクトでは、バングラデ

シュ、中国、インド、日本、韓国、シンガポールおよび台湾の計18のコホート、90万人以上のアジア人を対象にして、体型の指標であるBMIと糖尿病の関連を調べる横断研究が行われた。その結果BMIが上昇するにつれて相対リスクが高まること示された(図5)。それはBMIが25.0以上になると顕著になっている。BMIが高くなると糖尿病リスクが上昇する傾向がみられる。痩せ型(BMI20.0-22.4)と肥満型(BMI35.0以上)の間で糖尿病リスクは2.5~3倍の違いがみられた。なお、BMIと糖尿病リスクの関係は男女間で大きな違いはみられない。一方、年齢別の階層で見ると、年齢の若い階層ほどBMI-糖尿病リスク関係の slope がきつくなっており、50歳未満の階層における斜度の高さは際立っている²⁾。ということで、若年者は特に肥満と糖尿病の関連が深く、若年でも肥満気味の人には早く検診を受けて早期発見、早期治療をすることが望ましいと思われる。また、若年者から肥満にならない、BMIを適切に維持することが重要であると思われる。

順天堂大学の研究グループの調査では青年期のBMIが22以上あると将来の糖尿病発症リスクが高まることが明らかになった(図6)。この研究では卒業生を対象とした調査研究を実施。男性661人(平均55歳)に、卒業以降の糖尿病の有無および糖尿病と診断された年齢を聴取した。また、同大学が50年以上にわたり蓄積した体格や体力のデータから、在学時のBMIを算出し、卒業から糖尿病発症または調査研究までを追跡期間(27~36年)としたコホート研究を実施した。大学在学時(平均22歳)のBMIを4つの群(BMI21.0未満, 21.0~22.0, 22.0~23.0, 23.0以上)に区分し、各群での糖尿病発症率を比較したところ、BMIが増加するにつれ発症率が上昇することが分かった(各群4.4%, 7.6%, 10.5%, 11.3%)。

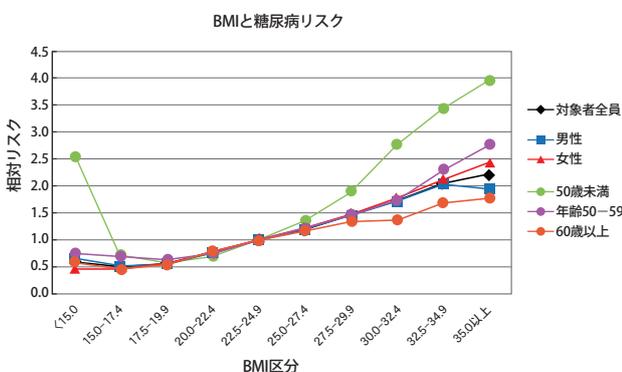


図5 糖尿病有病率相対リスク (文献2より引用)

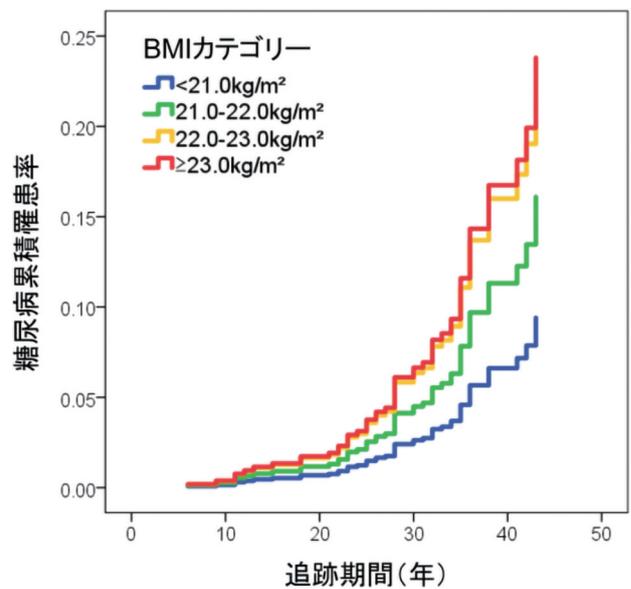


図6 BMI カテゴリーごとの糖尿病累積罹患率 (文献3より引用)

さらに、糖尿病の発症リスクはBMI22.0~23.0から上昇しており、さらに、青年期である20代前半のBMIが22以上の場合に将来の発症リスクが高まることが明らかになった³⁾という研究からも若年者のBMIが将来の糖尿病発症に重要なリスクファクターとなっており、糖尿病予防には20代前半からBMIを頻回に測定しそれを上昇しないような生活習慣をするよう呼び掛けることが大切である。

なお、徳島県においては肥満傾向児の出現率(平成30年度の調査)は図7の通りである⁴⁾。肥満傾向児の出現率は、男子では、6歳を除いた全ての年齢で全国値を上回っており、5歳と14歳では全国で2番目に高い。また、女子では、11歳と15歳を除いた全ての年齢で全国値を上回っており、10歳が11.52%と最も高く全国で3番目に高い。ということで糖尿病予防においても学校教育時からもう少し肥満の問題をよりクローズアップして取り組んでいく必要があると思われる。

厚生労働省が3年ごとに実施している「患者調査」の平成29年(2017)調査によると、収縮期(最高)血圧が140mmHg以上の者の割合は男性37.0%、女性で27.8%である。この検診希望者には高血圧がある人が多く集まっていた(46.3%)。それは希望者の年齢が(50代以上が86.9%と多かった)その要因になっていた可能性がある。ということで今回の糖尿病無料検診には高血圧の人が多く、今後の検診においても経過観察する必要があると思われる。

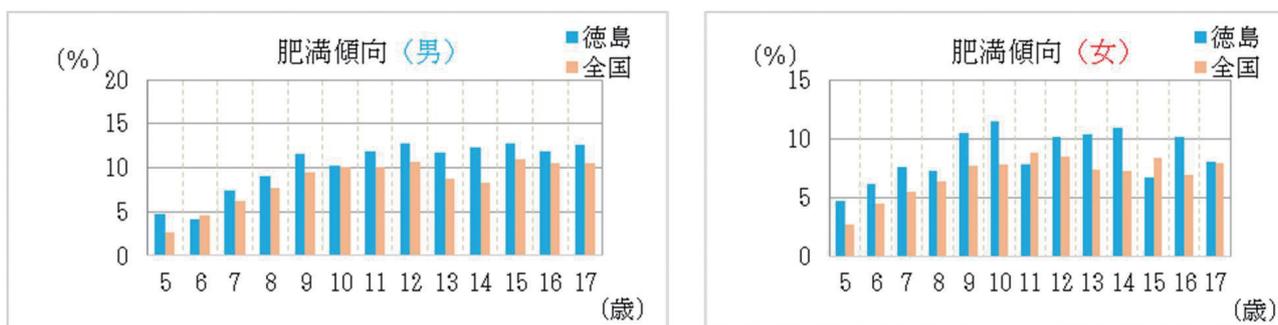


図7 平成30年度の徳島県の肥満児調査（文献4より引用）

【まとめ】

徳島西医師会では2012年より1年に2～3回の糖尿病無料検診を行ってきた。その20回で延べ人数640人を検診した。検診希望者には高血圧症、肥満の人が多くいた。HbA1c測定では予備軍の人が336人（52.5%）、糖尿病型が104人（16.2%）みつかった。またそれが糖尿病型でも血糖値では正常値の人が104人中42人（40.4%）と多くいた。よって、糖尿病検診ではその両者の同時測定が必要であると判断した。また、HbA1c糖尿病型の人には高血圧症、肥満の合併率が高く総合的な健診、治療が必要であると感じた。なお、当医師会の検診では検査終了後に栄養士による専門的な食事指導を行っている。それは糖尿病の早期発見だけでなく予備軍でもそれが進行しないように食事療法の大切さを知ってもらいたいからである。普段は病院を受診しにくい人にも無料で検診を受けてもらい糖尿病の早期発見、早期食事指導を行うことが有意義であり今後も続けていく方針である。また、若年者でも肥満気味の人には糖尿病発症リスクが高く、今後の糖尿病検診においてはより積極的に受けってもらうように働きかけていきたいと考えている。

【謝辞】

徳島西医師会の糖尿病無料検診には担当医療機関のコ

メディカルスタッフ、佐那河内村の保健師さん、徳島県栄養士会の皆さんには大変お世話になりました。この誌面を借りて改めて御礼申し上げます。

文 献

- 1) 厚生労働省：特定健康診査・特定保健指導に関するデータ。 <https://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaiho-sho/iryouseido01/info02a-2.html>（2020-11-3参照）
- 2) 国立研究開発法人国立がん研究センター予防研究グループ：アジアのコホートを対象としたBMIと糖尿病有病率の関係の検証。 <https://epi.ncc.go.jp/international/617/2876.html>（2020-11-6参照）
- 3) Someya, Y., Tamura, Y., Kohmura, Y., Aoki, K., *et al.*: A body mass index over 22 kg/m² at college age is a risk factor for future diabetes in Japanese men. *PLoS One.*, 2019 : 14(1) : e0211067. Published online 2019 Jan 24. doi: 10.1371/journal.pone.0211067
- 4) 徳島県：徳島県の統計情報。 <https://www.pref.tokushima.lg.jp/statistics/year/gakkou-hoken/>（2020-11-3参照）

Summary of 20 times of free diabetes screening by the Tokushima-Nishi Medical Association

Takahisa Sato, Hiroyuki Inoue, Tetuya Kagawa, Midori Takasugi, Yasutake Takahasi, and Masaharu Tamaki

The Tokushima-Nishi Medical Association, Tokushima, Japan

SUMMARY

The Tokushima-Nishi Medical Association has so far provided 20 diabetes screenings for free. The screenings determined blood glucose levels, HbA1c, height, weight, BMI and blood pressure etc. A total of 640 people were examined in the 20 screenings. The screenings found 123 people with impaired blood glucose levels (more than 110 mg/dl at fasting state and 140 mg/dl at postprandial state, respectively), 336 prediabetic people with HbA1c of 5.6-6.4% and 104 diabetic people with HbA1c of 6.5% or more. In addition, there were 296 people with hypertension (140/90 mmHg or higher) and 206 people with BMI of 25 or more. There were as many as 103 prediabetic and 57 diabetic people among the people with BMI of 25 or higher, indicating that 77.7% of obese people were prediabetes or diabetes. Of the 104 people with diabetic HbA1c, as high as 57.7% had complicating hypertension and 54.8% complicating obesity. Of the people with diabetic HbA1c 40.4% had normal blood glucose levels. Therefore, it is necessary to determine both blood glucose level and HbA1c at the same time for the screening of diabetes. Since obese people are often prediabetes or diabetes, it is desirable for them to have medical examinations even if they are asymptomatic. In addition, the significance of this screening lies in learning diet therapy for preventing diabetes from dietitians.

Key words : Diabetes screening, BMI, Hypertension

症例報告

ARDSに対する長期人工呼吸管理中に不動に伴う高 Calcium 血症を呈した1例

高島拓也¹⁾, 西川真理恵²⁾, 上野義豊¹⁾, 中西信人¹⁾, 田根なつ紀³⁾,
綱野祐美子¹⁾, 板垣大雅³⁾, 大藤純¹⁾

¹⁾徳島大学病院救急集中治療部

²⁾近江八幡市立総合医療センター循環器内科

³⁾徳島大学病院 ER・災害医療診療部

(令和2年9月21日受付) (令和2年11月11日受理)

高 Ca 血症は脱力感, 倦怠感, 悪心・嘔吐等を引き起こし, 離床訓練に支障をきたす。症例は45歳, 女性。インフルエンザ感染を契機に ARDS を発症, 人工呼吸管理となった。入室10日目まで過剰な吸気努力や不穏により深鎮静を要した。入室5日目に高 Ca 血症を呈し, 20日目より嘔気や倦怠感から離床訓練が困難となった。50日目に長期臥床による不動に伴う高 Ca 血症が嘔気の原因であると診断, アレンドロン酸 Na とエルカトニンを投与した。補正 Ca 濃度は正常化し, 嘔気も改善した。その後, リハビリテーションは順調に進み, 入室63日目に呼吸器を離脱, 69日目に ICU を退室した。不動に伴う高 Ca 血症の診断には長期臥床, 肥満, 抗エストロゲン薬の内服歴などのリスクファクターの認識が重要である。輸液療法による効果が乏しい場合や, 高 Ca 血症による症状がリハビリテーションの妨げとなる場合には, 薬物療法が有効である。

はじめに

人工呼吸管理による長期臥床は, 骨への力学不可の減少による骨量の減少や不動に伴う高 Calcium (Ca) 血症の誘因となる¹⁾。

今回, ARDS に対する長期人工呼吸管理中に不動に伴う高 Ca 血症を呈し, 嘔気から治療としてのリハビリテーションが行えず, 薬物療法を要した症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 45歳女性。

既往歴: 子宮内膜症。

現病歴: ICU 入室4日前にインフルエンザ A 型で一般病棟に入院した。ペラミビル150mg/day, セフトリアキソン2g/day で治療開始したが, 酸素化が悪化し, インフルエンザ肺炎による ARDS の診断で ICU に入室した。

家族歴: 特記事項なし。

入室時現症: 身長144cm, 体重67kg, BMI32kg/m²。SpO₂90% (酸素15L/分投与下), 呼吸回数60/分, 体温38.3℃。

入室時血液検査: WBC7,200/μL, C-反応性蛋白42mg/dL, 血清 Na139mmol/L, 血清 K2.9mmol/L, 血清 CL103mmol/L, 血清補正 Ca8.9mg/dL, 血清 P1.7mg/dL。

ICU 入室後経過: 入室後挿管, 人工呼吸管理とした。48時間は肺保護戦略に即し, 深鎮静管理と筋弛緩薬を使用し, 一回換気量は4~6mL/理想体重となるよう管理を行った。その後も強い吸気努力や不穏状態が制御できず, 入室10日目まで深鎮静を要した。入室18日目に気管切開を行った。リハビリテーションは入室2日目より開始したが, 鎮静薬を中断すると呼吸苦や嘔気, 腹痛, 倦怠感の訴えが強く, 入室15日目までは range of motion (ROM) 訓練しか行えなかった。16日目に端坐位を試みたが嘔気が増悪し, 20日目には離床訓練を行えなくなった。嘔気に対し, オピオイドの減量やメトクロプラ

ミドを投与したが効果はなく、上部消化管内視鏡検査で器質的異常は認めなかった。一方、入室時の血清補正Caは8.9mg/dLであり、入室5日目の血清補正Caは10.7mg/dL、20日目は血清補正Ca11.0mg/dLと高Ca血症が増悪した。34日目に嘔気の原因として高Ca血症を疑い、画像検査や血液・尿検査での原因検索を行った。血清補正Ca11.8mg/dL、血清P5.1mg/dL、intact Parathyroid hormone (intact PTH) 5pg/mL、Urine Ca225.6mg/day、FECa1.41%、1,25-OH Vitamin D24pg/mLであった。画像検査で悪性腫瘍を否定した。また薬剤性高Ca血症の原因となる活性型VitaminD、サイアザイド、テオフィリンの投与はなく、入室時に低P血症を認めためPの補正を行っているが高P血症には至らなかった。上記検査結果や患者因子を考慮し、不動に伴う高Ca血症の可能性が考えられた。軽症の高Ca血症に対する一般的な治療として、ループ利尿薬の使用も検討したが腎性尿崩症を呈していたため使用せず、連日2,500ml程度の酢酸リンゲル液や生理食塩水による輸液療法を行ったが、入室50日目の血清補正Caは13.8mg/dLと改善せず、嘔気も持続した。同日のbone specific alkaline phosphatase11.5μg/L、tartrate-resistant acid phosphatase-5b747mU/dLより原因が不動であると診断した。輸液療法で効果が乏しく、嘔気により不動に伴う高Ca血症への治療としてのリハビリテーションも困難であったため、同日にアレンドロン酸Na35mgを投与し、エルカトニン80U/dayでの治療を10日間行った。入室54日目に血清補正Caは11.5mg/dLまで低下し、61日目に

は血清補正Ca10.3mg/dLと正常化した。高Ca血症の改善に伴い嘔気も改善した。入室53日目には端坐位、56日目には立位訓練、61日目には歩行訓練が可能となり、入室63日目に人工呼吸器を離脱、69日目にICUを退室した。

考 察

ICUでの不動に伴う高Ca血症の報告は肥満患者の術後や頭部外傷患者、長期の集中治療患者で報告がある¹⁾。発症時期は不動から4～6週間での発症が一般的だが、1週間程度で発症した報告もある²⁾。本症例ではICU入室5日目から血清Caは上昇傾向にあった。入室4日前から一般病棟で不動であったことも加味すると発症時期として妥当であったと考えられる。高Ca血症は、ICU患者の2%程度に生じ、脱力、易疲労感、嘔気・嘔吐によってリハビリテーションの妨げとなる他、ICU在室期間の延長や院内死亡率にも関連する³⁾。

不動に伴う高Ca血症のリスク因子は、長期臥床¹⁾、肥満体形⁴⁾、女性⁵⁾である。本症例では上記のリスク因子が重なり不動に伴う高Ca血症を発症したと考えられる。

不動に伴う高Ca血症の診断は、悪性腫瘍、腎性高Ca血症、薬剤性高Ca血症、Vitamin D過剰症、副甲状腺機能亢進症の否定が必要である。血清Ca・尿中Ca排泄量・血清P高値、intact PTH・1,25-OH Vitamin D低値が診断の一助となる⁶⁾。

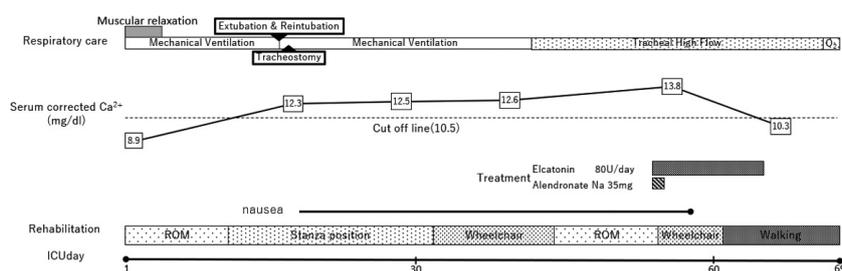


Figure Progress chart of the patient.

This Figure shows progress chart of the patient. She developed hypercalcemia, which induced nausea and vomiting, on the fifth day. It was difficult to implement early physical rehabilitation and mobilization due to hypercalcemic symptoms. She was diagnosed with immobilization hypercalcemia and received alendronate sodium and elcatonin. The serum corrected calcium rapidly normalized and nausea disappeared after drug administration. After that, she underwent rehabilitation.

ROM, Range of motion.

高 Ca 血症に対する治療は輸液療法やループ利尿薬の使用が第一選択であるが、不動に伴う高 Ca 血症の場合は、予防や治療としてリハビリテーションによる骨への運動負荷も重要とされる⁷⁾。本症例では、輸液療法を行ったが高 Ca 血症や嘔気の改善はなく、リハビリテーションの妨げとなり、高 Ca 血症が遷延する悪循環に陥ったと考えられる。また、入室後2日目より ROM 訓練を行ったが、不動に伴う高 Ca 血症の予防としては運動強度が不足していた可能性がある⁷⁾。

不動に伴う高 Ca 血症の薬物療法は、ビスフォスフォネート製剤が第一選択である¹⁾。単剤で効果が少ない場合、エルカトニンの併用が有効との報告もある⁸⁾。本症例の薬物療法の開始は、輸液療法で効果がなく、また不動に伴う高 Ca 血症と診断した入室50日目となった。過去の報告では、1ヵ月の輸液療法の後に薬物療法を開始した症例⁹⁾や、診断50日後に薬物療法を開始した症例など、薬物療法の開始時期が遅いものが散見される⁸⁾。ただし、薬物療法の効果発現は、一般的にエルカトニンで12~48時間以内、ビスフォスフォネート製剤で2~4日以内と早いことを考慮すると、輸液療法で改善がなく、また本症例のように高 Ca 血症による症状が不動に伴う高 Ca 血症に対する治療としてのリハビリテーションの妨げとなる場合には、より早期の薬物療法が早期の病態改善に繋がる可能性がある。

結 語

長期人工呼吸管理中に不動に伴う高 Ca 血症を発症し、薬物治療を要した症例を経験した。輸液療法による効果が乏しい場合や、高 Ca 血症による症状が治療としてのリハビリテーションの妨げとなる場合には、薬物療法が有効である。

文 献

- 1) Alborzi, F., Leibowitz, A. B.: Immobilization hypercalcemia in critical illness following bariatric surgery. *Obes Surg.*, 12 : 871-3, 2002
- 2) Debra, C. Dalgleish., Elliott, L. Semble., Catherine, N. Miller.: Review article: Medical complications in acute rehabilitation unit : immobilization hypercalcemia. *Clinical Rehabilitation.*, 3 : 243-247, 1989
- 3) Sauter, T. C., Lindner, G., Ahmad, S. S., Alexander, B. L., *et al.*: Calcium disorders in the emergency department : independent risk factors for mortality. *PLoS ONE*, 10(7) : e0132788, 2015
- 4) Shah, P., Chauhan, A. P. : Impact of obesity on vitamin D and calcium status. *Int J Med Res Rev.*, 4(2) : 275-280, 2016
- 5) Mousseaux, C., Dupont, A., Rafat, C., Ekpe, C., *et al.* : Epidemiology, clinical features, and management of severe hypercalcemia in critically ill patients. *Ann Intensive Care.*, 9(1) : 133, 2019
- 6) Stewart, A. F., Adler, M., Byers, C. M., Segre, G. V., *et al.*: Calcium homeostasis in immobilization : an example of resorptive hypercalciuria. *N Engl J Med.*, 13, 306(19) : 1136-40, 1982
- 7) 井上大輔 : 無重力における骨代謝と骨粗鬆症. *四国医誌*, 58 : 296-301, 2002
- 8) G, J. Merli., G, E. McElwain., A, G. Adler., J, H. Martin., *et al.*: Immobilization hypercalcemia in acute spinal cord injury treated with etidronate. *Arch Intern Med.*, 144(6) : 1286-8, 1984
- 9) Mimi, I. Hu., Ilya, G. Glezerman., Sophie, Leboulleux., Karl, Insogna., *et al.*: Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.*, 99(9) : 3144-52, 2014

Immobilization hypercalcemia during prolonged respiratory management for ARDS : A case report

Takuya Takashima¹⁾, Marie Nishikawa²⁾, Yoshitoyo Ueno¹⁾, Nobuto Nakanishi¹⁾, Natsuki Tane³⁾, Yumiko Tsunano¹⁾, Taiga Itagaki³⁾, and Jun Oto¹⁾

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

²⁾*Department of Cardiology, Omihachiman Municipal Medical Center, Shiga, Japan*

³⁾*Department of Emergency and Disaster Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Immobilization hypercalcemia is a rare complication in critically ill patients and causes weakness and gastrointestinal symptoms, symptoms that may lead to delayed rehabilitation and mobilization. A 45-year-old woman developed ARDS and received prolonged mechanical ventilation. She received deep sedation to control excessive inspiratory effort and agitation until the 10th day. She developed hypercalcemia, which induced nausea and vomiting, on the fifth day. It was difficult to implement early physical rehabilitation and mobilization due to hypercalcemic symptoms. She was diagnosed with immobilization hypercalcemia and received alendronate sodium and elcatonin. The serum corrected calcium rapidly normalized and nausea disappeared after these drugs administration. After that, she underwent rehabilitation and was liberated from mechanical ventilation on the 63rd day. For the diagnosis of immobilization hypercalcemia, it is important to recognize risk factors such as long-term immobility, obesity, and an internal history of antiestrogens preparation. We should consider pharmacological intervention if it is difficult to implement early rehabilitation and mobilization due to symptoms of hypercalcemia.

Key words : Immobilization, Hypercalcemia, Intensive care

症例報告

学童期に発生した異時性多発乳房線維腺腫の一例

法村尚子¹⁾, 紺谷桂一²⁾, 監崎孝一郎¹⁾, 倉石佳奈²⁾, 松本大昌¹⁾,
坂本晋一¹⁾, 久保尊子¹⁾, 橋本新一郎²⁾, 三浦一真¹⁾

¹⁾高松赤十字病院胸部・乳腺外科

²⁾香川大学医学部呼吸器乳腺内分泌外科

(令和2年11月27日受付)(令和2年12月25日受理)

症例は12歳女性, 増大する巨大右乳房腫瘍を主訴として近医より紹介された。受診時未月経であった。右乳房に境界明瞭弾性硬の約8cm大の腫瘍を触知した。超音波検査では右乳房内側を中心に境界明瞭, 内部やや不均一, 後方エコー不変の7.9×7.7×3.3cmの低エコー腫瘍を認めた。受診時から2ヵ月の経過観察中さらに増大傾向を認めたため乳腺腫瘍摘出術を行った。乳房の3/4程度を占める約10cmの巨大腫瘍であり, 術直後は乳房の変形を認めたが, 数ヵ月後にはほぼ変形は消失した。病理検査では9.5×9.2×3.0cmの線維腺腫と診断された。悪性所見は認められなかった。術後1年で右乳房外側に約4cmの腫瘍が出現した。再度乳腺腫瘍摘出術を行った。局在部位は以前の発生区域とは異なっていたため新たな腫瘍の発生と考えられた。術後経過は良好で, 2回目の手術から半年経過した現在は再発を認めていない。乳房線維腺腫は若年女性に好発するが学童期発症の巨大腫瘍はまれである。さらに異時性多発線維腺腫として今後も経過観察が必要と思われた。

はじめに

乳房線維腺腫は若い女性に好発する乳房良性腫瘍である。一般的には20歳から40歳までに好発するが12歳以下の学童期発症はまれである。緩余に増大することが多いがまれに急速に増大し巨大腫瘍を形成するものがあり, 外科的治療の対象になることが多い。

症 例

12歳, 女性

主訴: 増大する右乳房腫瘍

現病歴: 半年前に右乳房腫瘍に気付いた。増大傾向にあったため近医受診し, 鶏卵大の右乳房腫瘍を指摘され精査のため当院紹介となった。

既往歴: 受診時未月経。その他特記すべきことなし

家族歴: 特記すべきことなし

・初診時

視触診: 右乳房BD領域を中心として局在する手拳大に増大した分葉状, 弾性硬の腫瘍を触知した。胸壁や皮膚への固定や周囲の発赤等の所見はなかった。

血液検査: 特記すべき異常所見なし

超音波(図1A): 右乳房BD領域を中心とした境界明瞭, 内部はやや不均一, 後方エコー不変な7.9×7.7×3.3cmの低エコー腫瘍を認めた。左乳房には腫瘍性病変なし。

造影CT(図1B): 右乳房に7.4×3.6×7.5cm大の辺縁比較的平滑な充実性腫瘍を認めた。造影により内部にわずかな索状不染域が混在するが, 多くは漸増濃染され早期相では腫瘍辺縁や内部に細かな血管濃染があった。

MRI(図1C): 右乳房に楕円形で辺縁平滑, 内部隔壁のある7cm大の腫瘍を認めた。T2では比較的高信号であった。DiffusionにおけるADC値は1.423であり, 時間信号曲線(time-intensity curve: TIC)は漸増濃染, その後プラトーを呈した。

コアニードル生検: 乳管及び小葉上皮の一部で不均一な

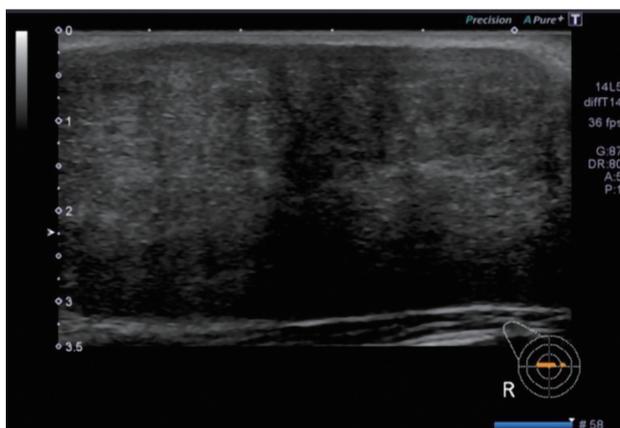


図1 A 初診時超音波
右乳房全体に境界明瞭，内部はほぼ不均一な7.9×7.7×3.3cmの低エコー腫瘤を認めた。



図1 B 初診時造影CT
右乳房内側に7.4×3.6×7.5cm大の辺縁比較的平滑な充実性腫瘤を認めた。

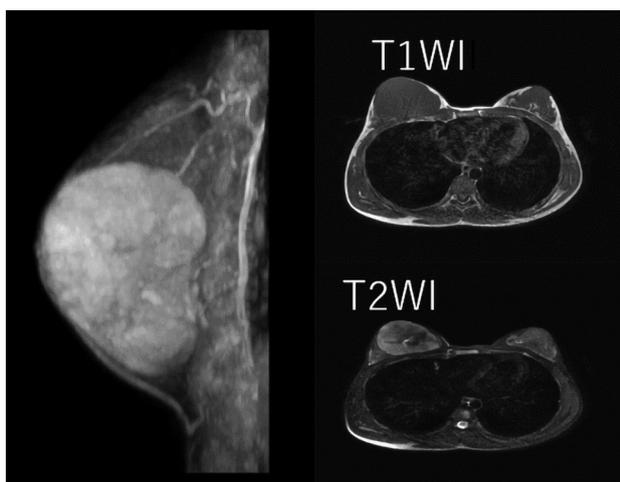


図1 C 初診時造影MRI
右乳房に楕円形で辺縁平滑，内部隔壁のある7cm大の腫瘤を認めた。T2では比較的高信号であった。

軽度核腫大を認めるが悪性像なし。線維腺腫として矛盾しないとの診断であった。

手術所見 (図2 A)：右乳房下縁に約7cm長の皮膚切開をおき，皮下には50万倍ボスミン生食を注射した。皮下を剥離し，約1cmのマーヅンを確保して腫瘤を摘出した。初診時最大径8cm大であったが1ヵ月後の手術時には約10cmに増大していた。

肉眼所見と病理所見 (図2 B)：9.5×9.2×3.0cm大の表面平滑腫瘍で断面は均質な乳白色調であった。組織学的には不規則な分岐や拡張を示す乳管の増生と，間質細胞が膠原繊維とともに増生している像を認めた。間質には炎症細胞浸潤も認めた。線維腺腫(管内型～類臓器型)と判断される所見であった。悪性所見は認めなかった。ER+(95%)/PgR+(95%)であった。

術後経過：術後4ヵ月目に行った超音波検査では再発は認めなかった。術直後は腫瘍が存在していた部位の乳房の陥凹を認めたが，残存していた乳腺が自然に増大し乳房の整容性が改善した。手術より約1年後に右乳房に前回と類似した乳腺腫瘤が出現した。

・再発時

未月経

血液検査：特記すべき異常所見なし

超音波 (図3 A)：右乳房外側縁に近いC領域に約4cmの分葉状境界明瞭な低エコー腫瘤を認めた。内部はやや不均一，後方エコー不変であった。左乳房には腫瘤性病変なし。

造影CT (図3 B)：右乳腺C領域に3.5cm，造影効果のある分葉状の辺縁平滑充実性腫瘤を認めた。

MRI (図3 C)：右乳腺C領域に3cm大の分葉状の腫瘤を認めた。前回とは局在部位が異なるため前回の遺残病変からの増大とは考えにくかった。



図2 A 術前乳房，手術所見

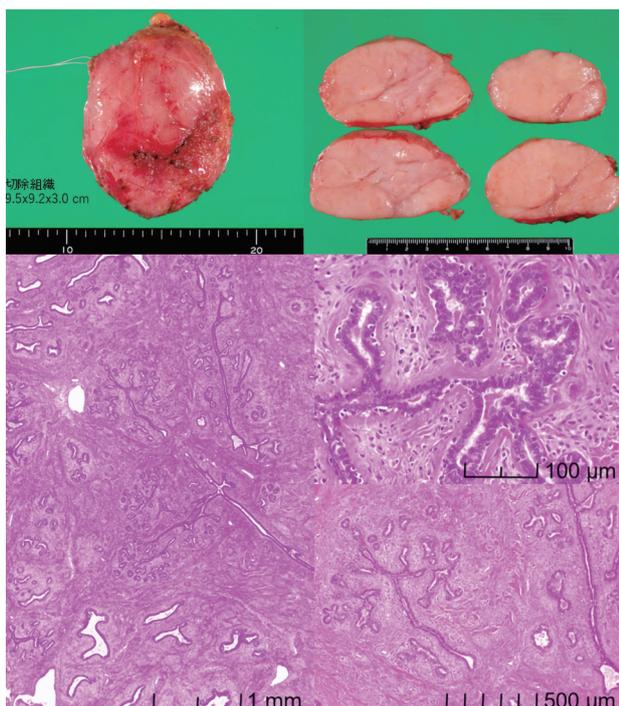


図2 B 摘出標本，組織学的所見
9.5×9.2×3.0cm の，表面平滑な乳白色調の均質な腫瘍であり，線維腺腫（管内型～類臓器型）と判断される所見であった。

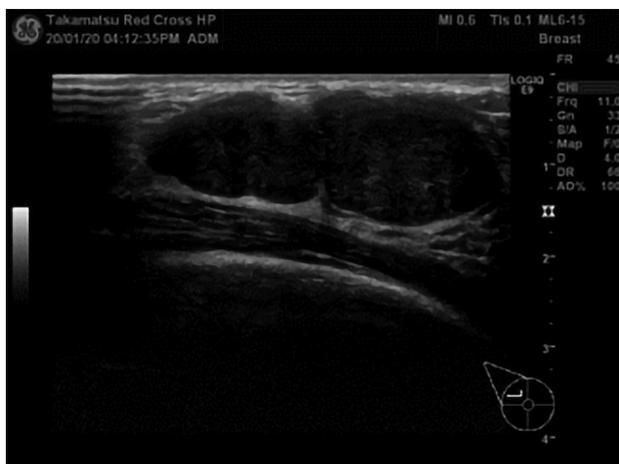


図3 A 再発時超音波
右乳房 C 領域に約 4cm の分葉状境界明瞭な低エコー腫瘍を認めた。

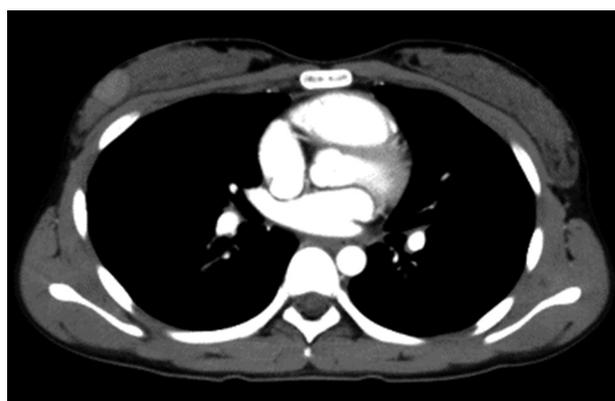


図3 B 再発時造影 CT
右乳房 C 領域に3.5cm，分葉状辺縁平滑な充実性腫瘍を認めた。



図3 C 再発時造影 MRI
右乳房 C 領域に 3cm 大の分葉状腫瘍あり。前回とは存在する領域が異なり新病変と考えられた。

手術所見：前回の右乳房下縁の皮膚切開を利用し皮下を剥離，約 1 cm のマージンを確保して腫瘍を摘出した。肉眼所見と病理所見（図 4 A）：約 2.5cm の境界明瞭な結節。小葉構造が保たれる乳管上皮の増殖と硝子化を伴う間質細胞の増殖を認め，初発線維腺腫と同様の所見で

あった。ER+(90%)/PgR+(90%)であった。

術後経過：経過は問題なく，2 回目の手術から半年経過した現在は再発を認めていない。今回も残存していた正常乳腺が自然に増大し乳房の整容性も良好である（図 4

B)。

考 察

乳腺線維腺腫は若年女性に好発する代表的な乳腺良性

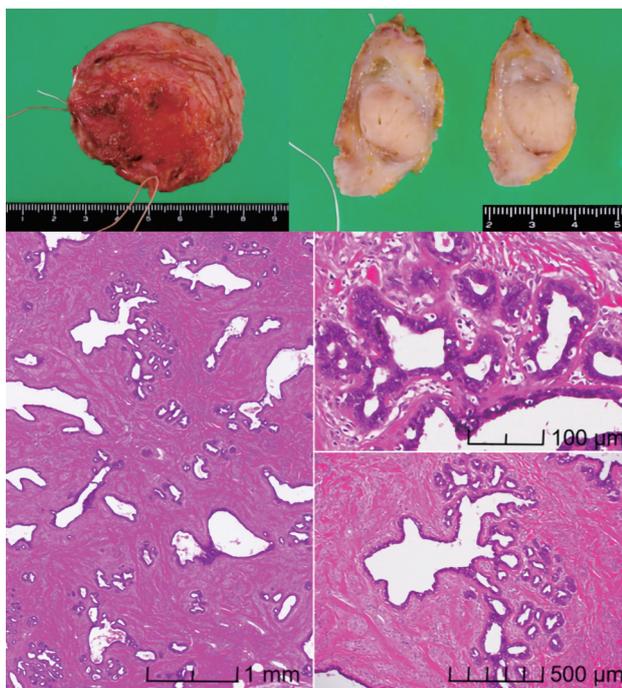


図4 A 摘出標本, 組織学的所見
約2.5cmの境界明瞭な結節。線維腺腫に一致する所見であった。



図4 B 2回目の術後の創
整容性は良好である。

腫瘍である。多くは20歳から40歳に好発するが本症例のように学童期発症はまれであり、医学中央雑誌で検索した範囲では、1999年～2018年で、19歳以下の「若年性線維腺腫」の本邦での症例報告は21例であり、本症例は22例目となる。近医受診時には鶏卵大であった腫瘍が1ヵ月後の当院受診時には手拳大になり急速増大を認めた。さらに本症例は学童のため学業に支障がないように手術日程を調整したため、初診時から手術までに1ヵ月ほどの期間を要したが、その期間にも径8cmから10cmへ増大を認めていた。線維腺腫は女性ホルモンの影響を受けて増大すると言われているが、本症例のように未月経学童期に急速増大する状況はホルモン環境だけでは説明することが困難である。

手術を行うにあたっては、若年女性であることから術後の整容性や精神的な負担、将来の授乳機能に関する問題を考えた。これまでの経過を考えると今後も本腫瘍が出現する可能性は高い。乳房の発達段階における女児においては乳腺組織をできるかぎり温存することが望ましいとの報告もあり¹⁾、全摘という選択肢より今後も摘出術を繰り返していくほうが望ましいと考える。術式としては腫瘍縁より約1cmのマージンを確保して腫瘍を摘出した。腫瘍が大きいと十分なマージンの確保が困難であるが、線維腺腫の悪性化は極めてまれであり核出術で十分とする報告も多い²⁻⁴⁾。ただし、針生検をおこなっても葉状腫瘍と線維腺腫の鑑別が困難な場合や、急速増大をするなど術前に葉状腫瘍を否定できない場合にはマージンの確保をしたいところである。また皮膚切開は右乳房下縁とし、傷を目立たなくすることにも努めた。線維腺腫初回手術時腫瘍は乳房の大部分を占めており正常乳腺は外側にわずかに認められるのみであったが、一般的には正常乳腺は圧排されているだけであり、腫瘍摘出後の乳腺は成長に伴い発育すると考えられている^{5,6)}。初回術直後は腫瘍が存在していた部位の乳房の陥凹を認めたが、術後約1年の再発時、腫瘍摘出後のdead spaceは発育した乳腺によって消失していた。また2回目の手術後も整容性は良好であった。ただ、増大した乳腺の授乳機能を確認した報告は少なく、今後も長期的は評価が必要である。

腫瘍の急速増大はエストロゲン刺激との関係も示唆されている^{7,8)}。また、エストロゲン刺激により、初潮開始から1～3年以内に発生しやすいとの報告もある^{7,9)}。本症例ではエストロゲンレセプター陽性であったが、若年性線維腺腫のホルモン依存性を検討した報告はほとん

どない¹⁰⁾。今回の症例では未だ初潮を迎えていないが急速増大を認めており、また術後1年での再発時も未月経であった。短期間（半年～3年）経過観察が多いためか再発例の報告はほとんどない。長期経過観察が必要と思われる。本症例は再発部位（乳房外縁付近のC領域）が初発部位（BD領域）と異なっていたため、初回手術の遺残腫瘍からの増大よりは異時性多発病変と考えられた。今後も新病巣や再発巣の急速増大のリスクを考慮して厳重な経過観察が必要と考えられる。

結 語

12歳学童女児の急速に増大する若年性線維腺腫の再発例を経験した。若年女性では乳房の整容性の保持と授乳機能の温存が重要である。今後の長期的な経過観察が必要と考える。

謝 辞

ご指導を頂きました病理科部 荻野 哲朗先生に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 上江洌一平, 小野亮子, 宮国孝: 12歳女児に発生した乳腺若年性線維腺腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌, 74(5): 1187-1192, 2013
- 2) Pike, A. M., Oberrnan, H. A.: Juvenile (cellular) adenofibromas, a clinicopathological study. Am J Surg Pathol., 9: 730-736, 1985
- 3) 臨床・病理 乳癌取扱い規約. (日本乳癌学会/編), 第17版, 金原出版, 東京, 2012, p29
- 4) 梶原博, 安田政実, 長村義之: 若年性線維腺腫. 病理と臨, 19: 398-400, 2001
- 5) 佐藤礼子, 金子真美, 北原智美, 吉野裕司 他: 12歳女児右乳房線維腺腫(径13cm)の1例. 日本臨床外科学会雑誌, 78: 648-653, 2017
- 6) 後藤與四成, 西村誠一郎, 蒔田益次郎, 秋山太 他: 術後の時間経過とともに整容性が改善された12歳女児の若年性線維腺腫の1例. 乳癌の臨床, 29: 393-396, 2014
- 7) 池原智彦, 大場崇旦, 前野一真, 伊藤研一 他: 初潮とともに急速増大した14歳乳腺線維腺腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌, 79: 1187-1192, 2018
- 8) 森本忠興, 園尾博司, 小紫康, 宇山幸久 他: いわゆる乳腺巨大腺腫とそのホルモン依存性についての検討. 癌の臨床, 23: 99-104, 1977
- 9) West, W. K., Rescorla, J. F., Scherer 3rd, L. R., Grosfeld, J. L., *et al.*: Diagnosis and treatment of symptomatic breast masses in the pediatric population. J Pediatr Surg., 30: 182-187, 1995
- 10) 松田充宏, 泉對貴子, 松葉芳郎, 飛田浩司 他: 経過観察中に診断された若年性線維腺腫の1例. 臨床外科, 69: 743-746, 2014

Juvenile asynchronous multiple breast fibroadenomas

Shoko Norimura¹⁾, Keiichi Kontani²⁾, Koichiro Kenzaki¹⁾, Kana Kuraishi²⁾, Hiromasa Matsumoto¹⁾, Shinichi Sakamoto¹⁾, Takako Kubo¹⁾, Shinichiro Hashimoto²⁾, and Kazumasa Miura¹⁾

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

²⁾*Department of Thoracic, Breast and Endocrine Surgery, Kagawa University Faculty of Medicine, Kagawa, Japan*

SUMMARY

A 12-year-old, premenarchal girl with a rapidly growing breast lump was transferred to our hospital. Ultrasonography revealed a 7.9×7.7×3.3 cm large well-circumscribed hypoechoic tumor in the medial region of her right breast. After 2 months of this first visit, the breast lump had enlarged to 10 cm in diameter and was consequently subjected to a wide excision. Size of the tumor was 9.5×9.2×3.0 cm. Histopathological diagnosis was fibroadenoma without any malignant component. One year after the operation, a new lump with a diameter of 4 cm was detected in the lateral region of her right breast that had a similar appearance of the previous tumor. The tumor was excised as earlier and diagnosed as fibroadenoma.

We present an extremely rare case of a rapidly growing breast fibroadenoma in a premenarchal girl. To the best of our knowledge, there were only 21 cases reported in Japan. Since the patient is concerned that another asynchronous fibroadenoma might occur, she needs a long-term and careful follow-up.

Key words : juvenile, rapidly growing mass, multiple breast lump

症例報告 (第24回若手奨励賞受賞論文)

歩行不能だったが、多職種の高度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¹⁾, 倉橋清衛^{2,5)}, 工藤千晶^{2,5)}, 鎌田基夢³⁾, 加藤真介³⁾, 富岡有紀子⁴⁾, 辻本賀美^{2,5)}, 安井沙耶^{2,5)}, 遠藤ふうり^{2,5)}, 梶田志保^{2,5)}, 三井由加里^{2,5)}, 吉田守美子^{2,5)}, 栗飯原賢一²⁾, 遠藤逸朗²⁾, 福本誠二²⁾, 松久宗英²⁾, 安倍正博⁵⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾同 内分泌・代謝内科

³⁾同 リハビリテーション部

⁴⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部精神医学分野

⁵⁾同 血液・内分泌代謝内科学分野

(令和2年11月24日受付) (令和2年12月4日受理)

体重216kg, 体格指数 (body mass index: BMI) 75.6 kg/m²と著しい過体重があり, 廃用症候群から歩行不能であった高度肥満症患者を経験した。背景に心理・社会的問題を抱えていたため, 心理検査を行い, 患者特性に配慮してスタッフが時間をかけ患者と信頼関係を築いた。食事療法とリハビリテーションを行い, 転院を挟み600日以上をかけて124kg, BMI43.9kg/m²まで減量でき, 補助具を用いた歩行, 自己排泄が可能となった。医療, 介護, 福祉および行政の多職種会議を重ね自宅療養の環境を整え, 自宅退院に至った。自宅退院可能なまでに改善が得られた要因として院内外のスタッフが多職種会議を重ね情報共有と高度な連携を行えたこと, 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ことが考えられた。

はじめに

高度肥満症患者の病態の背景に心理・社会的問題があることが多い^{1,2)}。高度肥満症の治療にあたって, 背景因子を考慮し柔軟に対応する必要がある。今回, 自閉症スペクトラム障害傾向や家庭環境から引きこもりとなり,

廃用症候群により自力歩行不能であったが, 患者特性に配慮して多職種が連携しケアや生活環境の整備にあたった結果, 著明な体重の減量ができ, 補助具を用いた自力歩行が可能となり, 自宅退院することができた症例を経験したので報告する。

症 例

患者は48歳, 男性。主訴は体動困難, 減量希望。幼児期から肥満があり, 中学生頃の体重は80kg, BMI28.0kg/m²で, 引きこもりで体重増加が続いた。42歳頃から下腿浮腫と下腿潰瘍が生じ, 44歳頃から浸出液が増加し歩けなくなった。母のケアマネージャーが自宅を訪問したところ, 動けなくなっている患者を発見した。近医総合病院に搬送され入院し, 推定体重260kg, BMI91.0kg/m²と著しい肥満があり, 廃用症候群で動けない状態であった。専門施設での治療が必要と考えられ当科に転入院した。

既往に交通外傷による腹部損傷, 気管支喘息があった。父に高血圧症があったが, 高度肥満や糖尿病の家族歴はなかった。

職業は無職で、母と二人暮らし、母と共依存関係で、母が本人と無理心中を図ったことが4回あった。ほかの親類とは疎遠であった。食事は母のヘルパーが作った食事を1日2食摂取していた。1食は米飯1杯とおかず程度で、間食や清涼飲料水の摂取はなかった。喫煙・飲酒はなく、服用している薬物もなかった。

入院時の身体所見は意識清明、身長168cm、体重216kg、BMI75.6kg/m²、血圧108/74mmHg、脈拍80/分・整、呼吸数14回/分、SpO₂98%（室内気）、体温36.4℃。頭頸部は結膜に貧血・黄染なし、嗅覚正常、甲状腺腫大なし。胸部に異常なし。腹部正中に手術痕を認め、腸蠕動音正常、軟で圧痛はなく、肝・脾・腎を触知しなかった。体型は単純肥満型で、Cushing徴候を示唆する腹部の赤色皮膚線条は認められなかった。睾丸は両側触知可能であった。両下腿は一部が潰瘍となり多量の浸出液を認めた。両股関節および膝関節が伸展不良で、-30度の屈曲位が限界であった。自力で体を動かせず、常に坐位をとっていた。かろうじて体をよじることができるが、排泄はベッド上でしかできなかった。褥瘡は認めなかった。

当科入院後の検査（表）では、FDPが高値であったが、下肢静脈超音波検査で深部静脈血栓症は認められなかった。脂肪肝を示唆する肝胆道系酵素の上昇や、脂質

異常、血糖高値は認められなかった。むしろ Alb・ChE 低値などから低栄養が示唆され、下腿潰瘍からの多量の浸出液が原因と考えられた。内分泌検査では潜在性甲状腺機能低下と、低ゴナドトロピン性性腺機能低下が認められた。簡易アプノモニターで呼吸イベント指数17.1回/時間で中等度の睡眠時無呼吸症候群が疑われた。臨床心理検査を行ったところ、WAIS™-III (Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition) で全検査 IQ82 (境界域～正常下限)、群指数の算出にかかわる下位検査で言語性 IQ82 (境界域～平均下域)、動作性 IQ86 (平均下域～平均)、群指数の算出にかかわる下位検査では言語理解 92、知覚統合 95、作動記憶 113、処理速度 66で、記憶力や思考能力は平均以上だが、長文の組み立ては苦手で、処理速度、知識量が低いこと、動作や精神運動速度が遅く、周囲に合わせるのが苦手であること、自分の考えを他者に伝えるのが苦手であるが、機械的な記憶やパターン認識は得意であることが示され、自閉症スペクトラム障害の傾向が認められた。食行動のこだわりや偏食は認められなかった。

経 過

心理検査で作業処理能力が低く、意思疎通に時間を要

表. 入院時検査所見

血算		生化学			
WBC	9,500.0/μL	AST	19.0U/L	Na	138.0mmol/L
Neutro	57.8%	ALT	8.0U/L	K	3.8mmol/L
Lympho	23.8%	LDH	191.0U/L	Cl	103.0mmol/L
Eosino	4.8%	T-Bil	0.4mg/dL	<u>免疫血清</u>	
	(456.0/μL)	ALP	183.0U/L	CRP	4.0mg/dL
RBC	398.0×10 ⁴ /μL	g-GT	18.0U/L	<u>内分泌</u>	
Hb	11.9g/dL	ChE	139.0U/L	TSH	9.78μU/mL
MCV	89.9fL	CK	35.0U/L	FT4	0.8ng/dL
Plt	27.9×10 ⁴ /μL	Alb	2.6g/dL	ACTH	51.0pg/mL
		UA	5.0mg/dL	コルチゾール	7.1μg/dL
<u>凝固・線溶</u>		T-Chol	129.0mg/dL	LH	2.9mIU/mL
PT-INR	1.07	HDL-c	34.0mg/dL	FSH	2.0mIU/mL
APTT	28.1秒	TG	48.0mg/dL	遊離テストステロン	1.7pg/mL
FDP	10.8μg/dL	BUN	10.7mg/dL		
		Cr	0.68mg/dL		

することが示唆されたため、臨床心理士、精神科医が介入し医療スタッフが時間をかけて患者と信頼関係を築き、食事療法と運動療法を行った。身体的な問題点の解決のため、自宅での生活が可能となるよう、可能な限り体重を減量し、下肢筋力を改善する栄養療法とリハビリを継続した。栄養療法として、減量を意図し25kcal/kg標準体重/日(1,600kcal/日)にエネルギー制限を行った。蛋白量は筋肉量維持のため1.4g/kg標準体重に設定した。運動療法として、下肢を自力で動かすことができなかったため、上肢エルゴメーターを用いた有酸素運動と筋力トレーニングから開始し、減量とともに徐々に立位保持や歩行訓練に移行した。また性腺機能低下症に対し、テストステロン補充療法を行った。入院中の問題点として、移動が困難で、排泄や清拭に数人で介助を必要とし、多大な人的資源を必要とした。また、体格に合ったベッド、車椅子がなく、体格に合った物品を新たに購入した。しばしば母の言動で本人の精神面が不安定になったが、その都度スタッフが支持的態度で接し、治療を継続することができた。転院を挟み1年以上かけて216kgから124kgまで体重を減量でき、ADLも改善し補助具を用いた歩行や自力での排泄が可能となった。

減量、リハビリと同時に、自宅での生活を見据えて自宅療養における問題点を医療、介護、福祉および行政の多職種会議を重ね、自宅療養の環境を整えた。自宅が古く、段差が多く生活が困難と考えられたため、バリアフリーの公営住宅の入居に応募し、約1年かけて入居が可能となった。介護・福祉サービスの申請を行い、身体障

害2級、介護保険要介護3を取得した。訪問看護を週に1回、訪問リハビリテーションを週に3回利用し、内科および精神科外来で月1回のフォローアップを行う方針とし、自宅退院に至った。退院後も外来治療を継続でき、リバウンドすることなく体重が維持できている(図1)。

考 察

高度肥満症の根本には食行動異常の原因となる生育環境、心理状態、精神疾患の合併を認めることが多いと報告されている³⁾。また自閉症スペクトラム障害の患児では、対照に比べ肥満のオッズ比が1.57(95%信頼区間1.24-2.00)と高いとの報告がある⁴⁾。本例においても自閉症スペクトラム障害および母との共依存関係が認められた。歩行不能に至った要因として、身体的要因として性腺機能低下・テストステロン欠乏による脂肪量、筋肉量の低下が肥満を助長し、下肢にうつ滞性皮膚炎が起り丹毒あるいは蜂窩織炎を繰り返し起し廃用症候群が進行したこと、さらに自閉症スペクトラム障害傾向があり、母との共依存関係でもあったことから他者とのコミュニケーションがうまくできず、社会から孤立し引きこもりであったことがさらに身体活動性を低下させ、廃用症候群の悪化を助長し、歩行不能となったものと考えられた(図2)。

また、患者は身体的、心理・社会的問題を多く抱え生活の質が低く、社会生活を営む上でさまざまな支障を生

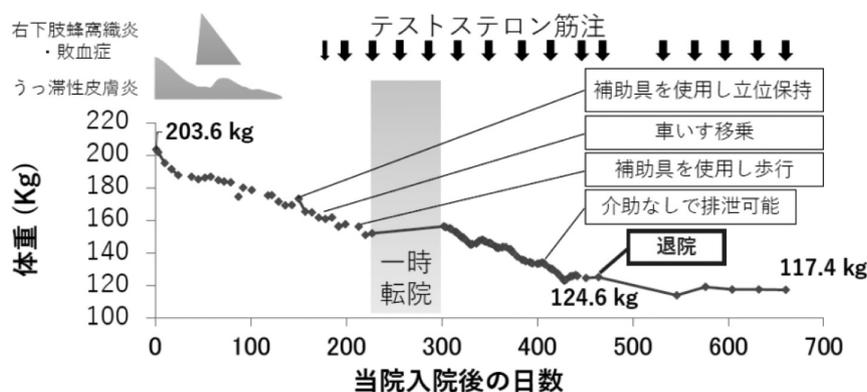


図1. 経過図

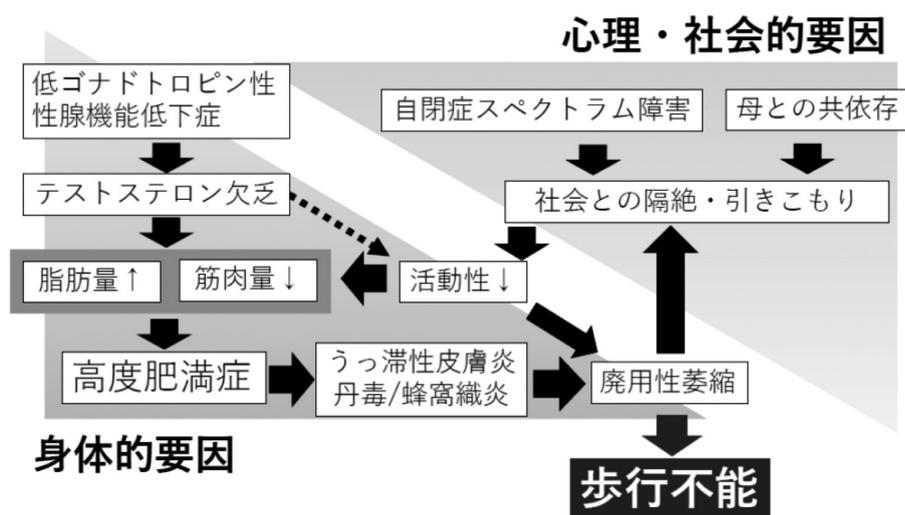


図2. 歩行不能に至った身体的, 心理・社会的要因の相関図

じており, 減量だけではなく生活の質向上も重要な課題であった^{5,6)}。

肥満症治療には身体合併症を診療する専門医師, 栄養管理を担う管理栄養士, 運動機能の向上を担うリハビリテーションスタッフ, 日常のケアを行う看護師のみならず, 心理社会面でのサポートを行う精神科医, 臨床心理士が協働することが大切である。さらに, 患者と家族, 医療者, そして社会をつなぐソーシャルワーカーやコーディネーターを介して, 医療, 介護, 地域社会の垣根を越えさまざまな職種が連携して患者を総合的に支援する“チーム医療”の実現が, 身体だけでなく心理社会的な問題を抱えた肥満症患者の治療を行う上で非常に重要である⁷⁾。本症例が自宅退院可能なまでに改善が得られた要因として, 心理検査等を参考に支持的に忍耐強くつきあい, 患者からの信頼が得られたこと, 院内外のスタッフが多職種会議を重ね, 情報共有と高度な連携を行い, 患者特性に配慮したケアと, 退院後の自宅生活を見据えた住居, 生活環境整備をシームレスに行い得たことが考えられた。

肥満症治療は治療中断率が高いことが知られており, 本症例が自宅療養においても医療・介護スタッフおよび行政が高度な連携を維持しつつ, 治療中断することなく肥満症治療を継続することが今後の課題である。

倫理的配慮

症例報告を行うにあたり, 患者に研究の主旨, 匿名性の確保, 症例発表への協力を辞退できること, その場合も不利益を生じないこと, 個人情報保護を行うこと, 研究公表する予定であり, その場合も匿名性を厳守することを口頭と文章で説明し同意を得た。

文 献

- 1) Yu, Z. B., Han, S. P., Cao, X. G., Guo, X. R.: Intelligence in relation to obesity: A systemic review and meta-analysis. *Obesity*, 11 : 656-670, 2010
- 2) Charles, S., Rendell, S. L.: The psychology of obesity. *Abdom Imaging*, 37 : 733-737, 2012
- 3) 林果林, 加藤祐樹, 山口崇, 齋木厚人 他: 高度肥満症患者に併存する精神疾患: うつ症状を中心に. *日本心療内科学会誌*, 20 : 267-272, 2016
- 4) Levy, S. E., Pinto-Martin, J. A., Bradley, C. B., Chittams, J., *et al.*: Relationship of Weight Outcomes, Co-Occurring Conditions, and Severity of Autism Spectrum Disorder in the Study to Explore Early Development. *J Pediatr*, 205 : 202-209, 2019
- 5) de Zwaan, M., Lancaster, K. L., Mitchell, J. E., Howell,

- L. M., *et al.* : Healthrelated quality of life in morbidly obese patients: Effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg.*, 12 : 773-780, 2002
- 6) Larsen, J. K., Geenen, R., van Ramshorst, B., Brand, N., *et al.* : Psychosocial functioning before and after laparoscopic adjustable gastric banding: A cross-sectional study. *Obes Surg.*, 13 : 629-636, 2003
- 7) 齋木厚人, 林果林, 黒木宣夫, 龍野一郎 他 : 高度肥満患者の心理社会的サポート(内科医の視点から). *日本心療内科学会誌.*, 17 : 213-219, 2013

A case of severe obesity who had been unable to walk but became able to live at home thanks to a high level of coordination and patient-specific care by a multidisciplinary team

Ayaka Kawahara¹⁾, Kiyoe Kurahashi^{2,5)}, Chiaki Kudo^{2,5)}, Motomu Kamada³⁾, Shinsuke Katoh³⁾, Yukiko Tomioka⁴⁾, Yoshimi Tsujimoto^{2,5)}, Saya Yasui^{2,5)}, Furi Endo^{2,5)}, Shiho Masuda^{2,5)}, Yukari Mitsui^{2,5)}, Sumiko Yoshida^{2,5)}, Kenichi Aihara²⁾, Itsuro Endo²⁾, Seiji Fukumoto²⁾, Munehide Matsuhisa²⁾, and Masahiro Abe⁵⁾

¹⁾The Medical Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

³⁾Department of Rehabilitation, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Department of Psychiatry, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

⁵⁾Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 48-year-old man who weighed 216 kg was significantly overweight with a body mass index (BMI) of 75.6 kg/m², and was unable to walk due to disuse syndrome. Because of the psychological and social problems in the background, a psychological examination was performed and the staff took time to build a trusting relationship with the patient, taking into account his characteristics. With diet and rehabilitation, he was able to lose weight to 124 kg and BMI 43.9 kg/m² over 600 days, and was able to walk with assistive devices and defecate by himself. The patient was discharged from our hospital after a series of multidisciplinary meetings with medical, nursing, welfare, and governmental agencies to create an environment for home recuperation. The reasons for the improvement to enable him to be discharged from the hospital were due to the multi-disciplinary meetings among the staff inside and outside the hospital, information sharing and advanced coordination, and smooth communication with the patient by taking into account his characteristics from a psychological standpoint.

Key words : Sever obesity, Disuse syndrome, Patient-specific care, Multidisciplinary team

資料 (第24回若手奨励賞受賞論文)

当院での急性冠症候群患者における脂質コントロールの現況

今川祥子¹⁾, 藤永裕之²⁾, 森川史野²⁾, 飯間 努²⁾, 川田篤志²⁾,
岡田 歩²⁾, 仁木敏之²⁾, 山本浩史²⁾

¹⁾徳島県立中央病院医学教育センター

²⁾同 循環器内科

(令和2年11月2日受付) (令和2年11月30日受理)

はじめに

脂質異常症診療ガイド (2018)¹⁾において急性冠症候群 (ACS) 患者の二次予防では, より厳格な脂質コントロールが推奨されている。特に高 LDL-C 血症は粥状動脈硬化を発症・進展させることが知られており, LDL-C 値を低下させることは動脈硬化疾患の再発を抑えることにつながる^{2,3)}。今回, 当院で ACS に対して経皮的冠動脈インターベンション (PCI) に成功した患者の脂質コントロールの状況について検討した。

対象と方法

対象は, 2001年4月から2018年7月までの期間に当院で PCI を施行し, 再灌流に成功し, 退院可能であった ACS 症例 (ST 上昇型 (714例) と非 ST 上昇型心筋梗塞 (313例)) の1027症例とした。来院時と退院時の脂質プロファイルおよび LDL-C 管理目標達成率を全症例で比較検討した。さらに, 動脈硬化の高リスク群とされる慢性腎臓病, 糖尿病および肥満のリスク別にも比較検討した。

結 果

患者背景では, Table 1 のように全体の平均年齢は68歳, 男性は76%であった。全症例のうち高血圧症は62%, 喫煙は53%, 慢性腎臓病は47%, 糖尿病は39%, 肥満は35%であった。中性脂肪, HDL-C, LDL-C の値の来院時と退院時の比較では, 全症例とリスク別 (慢性腎臓病,

Table 1 患者背景 (全症例 1027例)

年齢 (平均±SD 歳)	68±13
BMI (平均±SD)	24±4
男性	76%
リスク因子	割合 (%)
高血圧	62
脂質異常症	54
喫煙	53
CKD (≤60ml/min/1.73m ²)	47
糖尿病	39
肥満 (BMI≥25)	35

糖尿病, 肥満) とともに低下していたが, LDL-C の平均値は90前後と70未満にはなっていなかった (Table 2)。また来院時当院での ACS 患者の34%特に肥満患者では40%で来院時 LDL-C ≥140であり, 一次予防の管理目標値を達成できていなかった (Figure 1)。さらに退院時において中性脂肪値はほとんどの症例で管理目標を達成できていたが, HDL-C は管理目標値より低値となっていた。退院時の LDL-C <100達成率は全症例の62%で, LDL-C <70の達成率はわずか16%であった。特に肥満症例では LDL-C <70を達成しているのはわずか12%であった (Figure 2)。

考 察

心血管イベントにおいて LDL-C の低下はプラークの退縮や予後改善に結びついていることが分かっている

Table 2 脂質プロファイルの変化

全症例		
	来院時	退院時
中性脂肪 (mg/dl)	153 ± 116	119 ± 50*
HDL-C (mg/dl)	45 ± 17	36 ± 15*
LDL-C (mg/dl)	127 ± 37	94 ± 26*
慢性腎臓病		
	来院時	退院時
中性脂肪 (mg/dl)	144 ± 96	117 ± 45*
HDL-C (mg/dl)	43 ± 12	35 ± 20*
LDL-C (mg/dl)	126 ± 39	89 ± 23*
糖尿病		
	来院時	退院時
中性脂肪 (mg/dl)	170 ± 129	122 ± 48*
HDL-C (mg/dl)	47 ± 23	36 ± 20*
LDL-C (mg/dl)	125 ± 37	92 ± 26*
肥満		
	来院時	退院時
中性脂肪 (mg/dl)	183 ± 132	128 ± 57*
HDL-C (mg/dl)	45 ± 23	35 ± 12*
LDL-C (mg/dl)	132 ± 39	97 ± 25*

*P < 0.001

る^{2,3)}。特に二次予防における LDL-C の管理目標値は100未満であり、特に ACS に関しては70未満が推奨されている¹⁻³⁾。当院ではほぼ全症例に第一選択薬であるストロングスタチンを使用しており、目標値に達していない場合にはスタチン増量を行っているが、不十分であった。

近年行われたFOURIER試験^{4,5)}やIMPROVE-IT試験⁶⁾ではスタチンにエゼチミブやPCSK9阻害薬を追加投与することでさらにLDL-Cが低下し有意に心血管発症リスクを下げる事が示され、LDL-C値はlower is betterであることが示された。

当院においても管理目標値に達していないことが多く、スタチンに加えエゼチミブやPCSK9阻害薬の投与が必要と考える。特に肥満症例などの、LDL-Cの管理目標達成率が低いことが予測される症例には早期に積極的にこれら薬剤の追加投与を考慮する必要があると考えられた。さらには二次予防のみならず一次予防においても病診連携を密にして脂質管理していくことでよりACSの

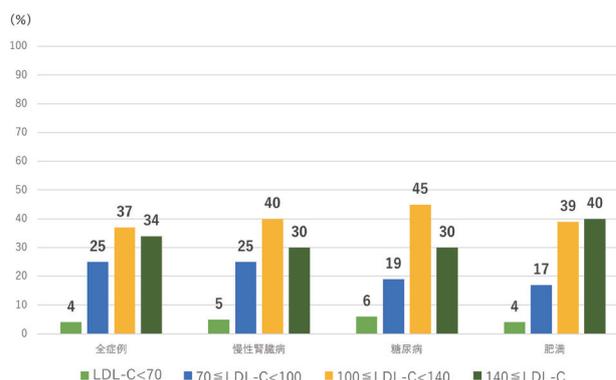


Figure 1 リスク別 LDL-C 管理目標値の達成率 (来院時)

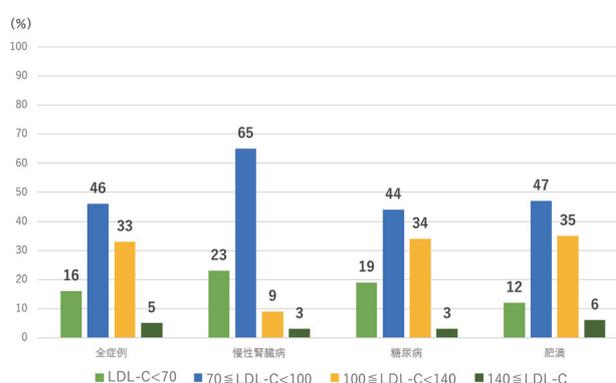


Figure 2 リスク別 LDL-C 管理目標値の達成率 (退院時)

発症を予防していく必要がある。

結 語

今回、当院の ACS 患者の脂質コントロール状況について、特に LDL-C について検討した。ACS 患者の二次予防として LDL-C は管理目標値以下を目指すことが必要であるが、まだ不十分な点がある。肥満患者など、スタチンのみで効果が不十分と予測される場合には早期に追加治療を考慮する必要がある。また、病診連携においても医療者が目標を達成していないことを十分認識することが ACS の二次予防ならびに一次予防に繋がると考えられた。

文 献

- 1) 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド

2018年版, 日本動脈硬化学会

- 2) Plaque Regression with Cholesterol Absorption Inhibitor or Synthesis Inhibitor Evaluated by Intravascular Ultrasound. *Journal of Cardiology*. Volume 66, Issue 4, October, Pages. 353-358, 2015
- 3) Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event; the ESTABLISH study. *Circulation*, 110 : 1061-8, 2004
- 4) Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk American college of cardiology. 2017
- 5) Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab : a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017 ; 390 : 1962-71. Epub 2017 Aug 28.
- 6) Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 372 : 2387-97, 2015

Lipid control profile in patients with acute coronary syndrome at Tokushima Prefectural Central Hospital

Shoko Imagawa¹⁾, Hiroyuki Fujinaga²⁾, Shino Morikawa²⁾, Tsutomu Iima²⁾, Atsushi Kawata²⁾, Ayummi Okada²⁾, Toshiyuki Niki²⁾, and Hirohumi Yamamoto²⁾

¹⁾*Department of Medical Educational Center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

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

SUMMARY

In Japan atherosclerosis society guideline, it is recommended for secondary prevention of acute coronary syndrome to manage lipid. In particular, hyper-LDLemia is known to develop and promote atherosclerosis, and lowering the LDL-C level leads to suppression of recurrence of atherosclerosis. We investigated the profile of lipid control in patients who succeeded in percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome (ACS) at our hospital, and examined by high risk patients (chronic kidney disease, diabetes, obesity). The achievement rate of LDL-C <100 at discharge was 62% of all cases, and the achievement rate of LDL-C <70 was only 16%. In particular, only 12% of obese patients achieved LDL-C <70. In recent years, it has been shown that additional administration of ezetimibe or PCSK9 inhibitor to statins further lowers LDL-C and significantly reduces the risk of developing cardiovascular disease. We should recognize that some ACS patients have not reached their goals and actively treat them for secondary prevention.

Key words : LDL-C, statin, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, secondary prevention

そ の 他

集中治療領域におけるクラウドファンディングの活用：筋萎縮ゼロプロジェクトとアンケート調査

中西 信人¹⁾, 小出 静代²⁾, 橋爪 太²⁾, 大藤 純¹⁾

¹⁾徳島大学病院救急集中治療部

²⁾一般社団法人大学支援機構

(令和2年8月27日受付) (令和2年9月16日受理)

近年研究費の確保は容易ではなく、特に若手研究者には深刻な問題である。そこでわれわれは筋萎縮ゼロプロジェクトというクラウドファンディングを行い2ヵ月で約250万の研究費支援を得た。筋萎縮ゼロプロジェクトは集中治療室に入室する重症患者の筋萎縮の原因・診断・予防に関する研究の取り組みである。クラウドファンディング運営機構のアンケート調査（全プロジェクト対象）ではお礼が魅力的と感じて寄付した方は5%であり、研究内容や取り組みに共感を覚えたと答えた方が約半数を占めた。筋萎縮ゼロプロジェクトでも研究が果たす社会的役割の理解を得られたと考えられる。クラウドファンディングを通じて研究費確保のみならず集中治療領域への理解も深めていきたい。

背 景

近年本邦では大学の財政状況悪化が顕著であり、研究費の確保が容易ではない。政府の国立大学法人運営費交付金は2004年から2015年にかけて約12% (1,470億円) 削減された¹⁾。研究に重要な役割を果たす科学研究費の採択率は約25%であり、特に業績の少ない若手研究者は科学研究費のない状況で研究を行わないといけない²⁾。このような状況の中、われわれは筋萎縮ゼロプロジェクトというクラウドファンディングを行い、2ヵ月で約250万 (達成率: 309%, 支援者: 94人) の研究費を得た。われわれの経験とクラウドファンディング運営機構のアンケートを分析して、集中治療領域におけるクラウドファンディング活用の可能性を検討する。

方 法

徳島大学の一般社団法人大学支援機構が運営するOTSUCLEで2016年11月から2020年5月までに支援者に行ったアンケートを分析した。寄付者に行った選択式のアンケート項目は以下の5項目である（複数回答・無回答可能）：年齢、性別、支援の理由、支援したプロジェクトの種類、知ったきっかけ。回答は無記名であり、匿名性は確保されている。

結 果

アンケート期間のクラウドファンディングは71件（地域貢献型35, 研究型26, 教育型10）であり、回答率は27% (1154/4229人) であった。アンケート結果を表1に示す。

考 察

アンケートからクラウドファンディング成功へのいくつかの要因が明らかとなった。まず寄付した理由としては「研究内容や取り組みに共感を覚えた」が約半数を占め、内容が重要であることが分かる。筋萎縮ゼロプロジェクトが成功した理由としても内容の共感を得られたと考えられる。筋萎縮ゼロプロジェクトの内容を紹介する。ICUに入室する重症患者は1週間で上肢が13.2%-16.9%, 下肢が18.8%-20.7%の筋萎縮をきたす³⁾。さらに人工呼吸器を使用する患者では約60%の患者で横隔膜や肋間筋の萎縮もきたす⁴⁾。このような筋萎縮評価には超音波が有効であるが、技術に左右されるため全施設で可能ではない⁵⁾。そこでわれわれは尿中のタイチンを

表1 アンケート結果

項目	回答件数(件)	割合(%)
年齢		
10代	7	1%
20代	75	7%
30代	185	16%
40代	334	29%
50代	331	29%
60代	164	14%
70代以上	53	5%
性別		
男性	712	63%
女性	425	37%
支援の理由		
研究内容や取り組みに共感を覚えた	726	50%
知り合いのプロジェクトだった	486	34%
お礼が魅力的だった	77	5%
その他	150	10%
支援したプロジェクト		
地域貢献型プロジェクト	728	47%
研究型プロジェクト	473	31%
教育型プロジェクト	306	20%
その他	36	2%
知ったきっかけ		
SNS(Facebook)	379	41%
SNS(Twitter)	97	10%
インターネット	305	33%
雑誌・新聞	120	13%
メール	21	2%
ラジオ	7	1%

用いた筋萎縮評価に関する研究を行った。このように集中治療領域の研究は救命や社会復帰を目指した取り組みが多く、非医療従事者にも広く支援して頂ける可能性がある。

クラウドファンディングでは寄付に対するお礼が存在するが、アンケートではお礼が魅力的と感じて寄付した方は5%であった。実際に筋萎縮ゼロプロジェクトでもお礼は活動報告や名前記載などが大半を占めた：お礼メール(8人)、お礼動画(12人)、活動報告(24人)、活動報告への名前記載(23人)、集中治療カフェ(18人)、スポンサー(6人)、返礼なし(3人)。このようにお礼内容充実よりもまずはプロジェクトの内容が重要であると考えられる。

またプロジェクトの宣伝に筋萎縮ゼロプロジェクトでは主にFacebookを利用して2ヵ月で30回の活動報告を投稿した。アンケートでもFacebookを通してプロジェクトを知った方が41%と多かった。本邦では16-69歳の70%がSNS(Social Networking Services)を利用しており、特にFacebookは他のSNSと比較して利用者の年齢層が高い⁶⁾。アンケート調査でも寄付者は30代以上がほとんどであり、Facebookを通して寄付層への宣伝を効果的に行うことができる。MollickらはFacebookでの友達数が多いと成功率が高くなる(オッズ比2.48, $p < 0.01$)と報告しており⁷⁾、Facebookの効果的な利用が成功への重要な因子となり得る。

またクラウドファンディングの付随的な効果として広報がある。筋萎縮ゼロプロジェクトでも新聞などに掲載されることでICU獲得筋力低下や集中治療後症候群などの認知に繋がり、非医療従事者の集中治療への理解も深まったと考えている。筋萎縮ゼロプロジェクトではクラウドファンディング終了後に尿中タイチンによる筋萎縮評価や低周波治療器を用いた筋萎縮予防に関する報告も既に行っている^{8,9)}。このような研究結果への関心や理解も深まり、研究結果をより臨床に貢献できる可能性がある。集中治療領域においてクラウドファンディングを活用することにより円滑な研究のみでなく、社会全体で重症患者さんの社会復帰を目指すきっかけになることを期待したい。

結 語

筋萎縮ゼロプロジェクトの経験とアンケートから集中治療領域におけるクラウドファンディング活用が可能であると考えられる。また研究費確保のみならず集中治療領域への理解も期待される。

謝 辞

筋萎縮ゼロプロジェクトとアンケート調査に御協力頂いた皆様に深謝申し上げます。

利益相反

本稿の全ての著者には規定された利益相反はない。

文 献

- 1) 財政制度等審議会 (財務省) : 財政健全化計画等に関する建議 2015 Jun. Available from : https://www.mext.go.jp/component/b_menu/other/_icsFiles/afildfile/2015/06/05/1358556_02_1.pdf
- 2) 飯嶋徹, 神田展, 磯暁 : 平成30年度科学研究費助成事業 (科研費, 基盤研究等) 審査結果報告. 日本物理学会誌, 74 : 245-248, 2019
- 3) Nakanishi, N., Oto, J., Tsutsumi, R., Iuchi, M., *et al.* : Upper and lower limb muscle atrophy in critically ill patients : an observational ultrasonography study. Intensive Care Med., 44 : 263-264, 2018
- 4) Nakanishi, N., Oto, J., Ueno, Y., Nakataki, E., *et al.* : Change in diaphragm and intercostal muscle thickness in mechanically ventilated patients : a prospective observational ultrasonography study. J Intensive Care., 7 : 56, 2019
- 5) Nakanishi, N., Tsutsumi, R., Okayama, Y., Takashima, T., *et al.* : Monitoring of muscle mass in critically ill patients : comparison of ultrasound and two bioelectrical impedance analysis devices. J Intensive Care., 7 : 61, 2019
- 6) 渡辺洋 : SNS を情報ツールとして使う若者たち「情報とメディア利用」世論調査の結果から②. 放送研究と調査, 69 : 38-56, 2019
- 7) Mollick, E. : The dynamics of crowdfunding : An exploratory study. Journal of Business Venturing., 29 : 1-16, 2014
- 8) Nakanishi, N., Tsutsumi, R., Hara, K., Takashima, T., *et al.* : Urinary titin is a novel biomarker for muscle atrophy in nonsurgical critically ill patients : a two-center, prospective observational study. Crit Care Med., 48 : 1327-1333, 2020
- 9) Nakanishi, N., Oto, J., Tsutsumi, R., Yamamoto, T., *et al.* : Effect of electrical muscle stimulation on upper and lower limb muscles in critically ill patients : a two-center randomized controlled trial. Crit Care Med, Online First, 2020

Utilization of crowdfunding in the intensive care field : Muscle atrophy zero project and a questionnaire survey

Nobuto Nakanishi¹⁾, Shizuyo Koide²⁾, Dai Hashizume²⁾, and Jun Oto¹⁾

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

²⁾*Organization for People with Universities, Tokushima, Japan*

SUMMARY

In recent years, it is not easy to secure research funding, and this is a serious problem especially for young researchers. Therefore, we conducted a crowdfunding called Muscle Atrophy Zero Project and received research funding of 2.5 million yen in 2 months. Muscle Atrophy Zero Project aims to do a research about causes, diagnoses, and preventions of muscle atrophy in critically ill patients. In a questionnaire survey conducted by the crowdfunding organization (for all projects), 5% donated due to the attractive return gifts, and about half due to research or project content. We considered Muscle Atrophy Zero Project obtained the understanding for its contribution to the society. Through crowdfunding, we will deepen the understanding in the intensive care field as well as ensuring research funding.

Key words : intensive care medicine, crowdfunding, questionnaire

学会記事

第45回徳島医学会賞及び第24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45回徳島医学会賞および第24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262回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

徳島医学会賞 （大学関係者）



氏名：原加奈子
出身大学：川崎医療福祉大学
所属：徳島大学大学院栄養
生命科学教育部 代謝
栄養学分野 博士前期
課程2年

研究内容：重症病態における筋萎縮と尿中タイチン濃度に関する検討

受賞にあたり：

この度は第45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す。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へ深く感謝申し上げます。

骨格筋は運動器としての役割とともに、代謝器官としても重要な役割を担っており、筋疾患だけでなくさまざまな疾病においてメディエーターとしての働きが期待されています。また、超高齢化社会の現代において、サルコペニアなどの骨格筋萎縮への対策が重要視されており、骨格筋萎縮に関する研究が数多く進められています。私

自身も骨格筋の萎縮に関する研究に興味を持ち、大学院で研究を行っています。本研究では、ICUに入室する重症患者における筋萎縮に着目し新規バイオマーカーとしての尿中タイチン濃度について検討を行いました。タイチンはこれまでに知られているタンパク質の中でも最大のもので、タイチン以外にコネクチン（connectin）とも呼ばれています。タイチンは1970年代頃に発見され、近年タイチンに関する研究が注目されており、さらなる役割の解明が期待されています。神戸大学医学部松尾雅文名誉教授らの開発したELISA法を用いた尿中タイチン濃度の測定もこうした研究をより活発なものにしました。今回、本研究に取り組み、発表させていただくにあたり、重症病態で生じる筋萎縮の問題や発生機序を学ぶことができました。また、重症患者に対する筋萎縮の予防のためにも、リハビリテーションや栄養介入がいかに重要であるかを痛感しました。今回の受賞を励みに、筋萎縮と尿中タイチンの関係やその意義の解明に尽力し、患者さんのQOL向上に少しでも役立てるような研究成果を得られるよう日々精進していきたいと思っております。

最後になりましたが、このような貴重な研究経験及び発表の機会を与えてくださり、御指導賜りました徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野の阪上浩教授、堀理恵講師をはじめとする先生方に深く感謝申し上げます。また、共同研究者として多大なる御協力賜りました徳島大学病院救急集中治療部の大藤純教授、中西信人先生をはじめとする先生方、救急集中治療室の看護師の皆様がこの場をお借りして心より厚く御礼申し上げます。

（医師会関係者）



氏名：佐藤隆久
生年月日：昭和28年10月6日
出身大学：徳島大学医学部医学
科（昭和53年卒）
所属：徳島西医師会、佐藤
医院

研究内容：糖尿病無料検診20回の検討（2012年～2020年）

受賞にあたり：

この度は第45回徳島医学会賞にご選考いただき誠にありがとうございます。ご選考いただいた諸先生や関係者の皆様へ深く御礼申し上げます。

2012年徳島西医師会が一般社団法人に移行するにあ

たって何かの公益事業をすることが必須という条件がありました。その時に理事会、総会にてこの問題が検討されました。幾つかの提案の中で「一般住民に対して糖尿病の無料検診をする」という私の案が採用されました。しかし、この頃糖尿病の血糖検査では穿刺針の問題がありました。同じ機器で複数回の穿刺をすることは感染の問題があるということでした。これをしている病院の調査が行われ新聞でそれを公表されました（当院もそれに該当していました）。これを解決できる「使い捨ての穿刺針」（アイピットミニ）があるのを知り、それを検診に採用することで解決できました。また、この頃HbA1c測定は一般病院では検査ができなくて主に外注で行っていました。これも簡易式の機器があることを知りました。それがバイエル社のA1CNow+というHbA1c測定器でした。その頃当院でもそれを採用していましたので、この検診にも使用できると思いました。その後この機器での検査ができなくなり、ロシュ製のcobas b 101という検査機器を使用しました。この血糖とHbA1cの2つの検査がコミセン等の病院外でできるならこの糖尿病の無料検診を行うことができます。ただし、病院外で行うには尿検査は無理があると判断して血液検査のみとしました。そしてただ糖尿病検診をするというだけでなく、その時に糖尿病の食事指導を行うことが有益であると思いつきました。この検診には「糖尿病の有無だけでなく、それにならないような予防的な食事指導も行う」ことが大切であり、意義があると思いました。ということでこの検診には栄養士にも参加してもらうことにしました。そして徳島県栄養士会に相談すると快諾を得ることができました。なお、この検診に対しての食事指導には2名の栄養士が必要として当初より派遣を依頼してきました。

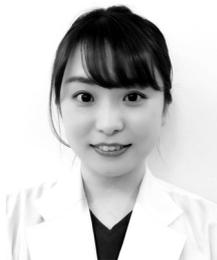
第1回の検診は佐藤医院が担当して2012年3月20日（休日）に入田町のコミセンで行いました。その時の対象者は単に「糖尿病検診を希望する人なら誰でも」ということにしました。しかし、この希望者には治療中の人もごく少数いることがわかり、その後「糖尿病の治療を受けていない人」に限定しました。この希望者を募集する方法ですが、ポスターを作成しコミセンや西医師会の医療機関で貼ってもらいました。そして徳島新聞の行事案内というコーナーに載せてもらったり、私は新聞広告のチラシを作成して入田町、一宮町の住民に配布しました（徳島新聞販売店に依頼）。なお、そのチラシの作成は私が原案を作成し、それを入田町にある刑務所に印刷を頼むと安価に請け負ってくれました。なお、第1回目

は予約制でなかったもので、どのような人が何人来てくれるのか全く不明でした。その後は人数を40人までとして完全予約制に移行しました。そのような不安があったので、担当医の私1人では心細いと考え、文慶記念内科の香川先生に手伝ってもらいました。結局第1回目のスタッフは医師2名、看護師2名、事務員3名と栄養士2名の9名となりました。第2回目からは医師1名となり、他は同様のスタッフで行ってきました。結局第1回目には27名の検診希望者が集まりました。そして驚いたことにはその中には入田町以外にも国府町4名、神山町1名、上八万町1名、鴨島町1名、東山手町1名、阿南市から1名といろいろな地域から集まってくれました。人数的には思ったほど集まりませんでした。小さなトラブルもありこれくらいで十分でした。なお、この検診の検査項目は基本的に血糖、HbA1c以外に身長、体重、BMI、血圧測定ですが、第1回目は体脂肪の測定も追加しました。また、第1回目より参加者には「糖尿病の食事療法」について詳細な問診を行い、その重要性について栄養士2名に指導してもらいました。

第2回目以降は6つの検診医療機関が順番に行うことになりました。検診順に国府クリニック、文慶記念内科、高杉内科外科小児科脳外科、たかはし内科、たまき青空病院です。場所は各地域のコミセン（入田町、国府町の2か所）で1年間に2回検診するということが総会で決まりました。また、第11回目には佐那河内村から依頼を受けて2月の「佐那河内村ふれあいまつり」の日に開催することになりました。この年から佐那河内村での検診も追加され1年間に3回となりました。なお、20回までの検診希望者の人数は30人前後ですが、多い時は40人も集まりました。結局2012年から2020年までに20回の検診を行い、延べ人数は640名（1回平均人数は32名）となりました。なお、この検診の目的は一般の地域住民に対して糖尿病に関心をもってもらい早期発見すること、普段病院を受診しにくいような人にも気軽に検診してもらうこと、その予防も含めて食事療法の重要性を認識してもらうことなどで今後も続けていきたいと思っています。

最後になりましたが、この糖尿病無料検診には担当医療機関のコメディカルスタッフ、佐那河内村の保健師さん、徳島県栄養士会の皆さんには大変お世話になりました。この誌面を借りて改めて御礼申し上げます。

若手奨励賞



氏 名：川原綾香
 生年月日：平成5年1月12日
 出身大学：久留米大学
 所属：徳島大学病院卒後臨床研修センター

研究内容：歩行不能だったが、多職種の高度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

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第24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。

今回発表した症例では、高度肥満症に起因する下肢のうっ滞性皮膚炎、性腺機能低下症があり、さらに自閉症スペクトラム障害傾向があり引きこもりで、それらにより廃用症候群をきたし歩行不能に至っており、生活に著しい障害を認めました。高度肥満症の根本には食行動異常の原因となる生育環境、心理状態、精神疾患の合併を認めることが多いとされています。本症例においても自閉症スペクトラム障害傾向および母との共依存関係が認められ、当初はコミュニケーションをとることが困難でした。自宅退院可能なまでに改善が得られた要因として心理検査等を参考に、支持的に忍耐強くつきあい、患者からの信頼が得られたこと、院内外のスタッフが多職種会議を重ね、情報共有と高度な連携を行えたことが考えられました。肥満症治療では食生活の改善を含めて患者自身の行動変容が何よりも肝心であり、患者の行動変容を促し、持続させるためにも各職種が連携して患者を支援するチーム医療が必要不可欠であると考えます。本症例を通じて、高度肥満症治療では医療者と患者の協同的な関係が必要であり、患者個々の心身の状況を踏まえたうえで、専門性を超えた集学的医療体制が重要であると学ぶことができました。本症例の現時点の課題として、外出が近隣への買い物や外来通院のみで社会参加が不十分であることが挙げられます。今後、訪問リハビリテーションを通所リハビリテーションへ移行したり、授産施設などを通して社会参加を促すなどの対策も視野に、外来治療を継続する必要があると考えます。

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、御指導賜りました徳島大学

病院の倉橋清衛先生、安倍正博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：今川祥子
 生年月日：平成6年10月26日
 出身大学：徳島大学医学部
 所属：徳島県立中央病院医学教育センター
 研究内容：当院での急性冠症候群患者における脂質コントロールの現状

受賞にあたり：

このたびは、徳島医学会第24回若手奨励賞受賞に選出いただき、誠にありがとうございます。選考いただいた先生方、並びに関係者各位の皆様へ深く感謝申し上げます。

急性冠症候群の二次予防において、LDL-Cのコントロールが重要であることは広く知られています。高LDL-C血症の第一選択であるスタチンはほとんどの症例で使用されていると思いますが、近年、FOURIER試験やIMPROVE-IT試験など、大規模研究が行われ、エゼチミブやPCSK9阻害薬をスタチンと併用することで著明にLDL-Cが低下することが分かっています。

今回、当院の急性冠症候群症例の入院時と退院時の脂質コントロールについて検討しましたが、退院時、目標値を達していない症例があることが分かりました。LDL-Cは低ければ低いほど心血管リスクを下げると言われており、今後はエゼチミブやPCSK9阻害薬を使用することも増えるだろうと思います。

脂質異常症は日本で220万人にも及ぶと言われており、医療を行っていく上で避けて通れない疾患です。医療者がまず、目標値に達していないことを認識することで、より良い治療につながると思われました。今回学んだことを、今後の診療に生かしていきたいと思えます。

最後になりましたが、このような貴重な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藤永先生をはじめ、循環器内科の先生方に心より感謝申し上げます。

学会記事

第261回徳島医学会学術集会（令和2年度夏期）

令和2年8月2日（日）：於 徳島県医師会館

教授就任記念講演2

教授就任記念講演1

肺循環障害と右心不全の病態と治療

－小児心臓病のパラダイムシフト－

早濶 康信（徳島大学病院地域小児科診療部）

肺循環を形成する右心系血行動態の異常は、小児心疾患の病態と治療に大きなインパクトを持つ。一方で、虚血性心疾患や弁膜症を主とする成人期心疾患において右心室の重要性は最近まで理解されず、“Forgotten chamber”と呼ばれてきた。しかし、1) 先天性心疾患患者においては肺循環および右室機能の重要性が高いこと、2) 近年、成人期を迎える先天性心疾患症例が増加してきていること、3) 右室機能が他疾患の心不全患者の予後も規定することが判明したこと、4) 肺血管作動薬、肺高血圧に対する薬剤の開発がすすんだことなどから、この領域の重要性が目されるようになってきた。

肺高血圧症は様々な原因により肺動脈圧、肺血管抵抗が持続的に上昇した病態であり、右心不全や呼吸不全が進行性に悪化する予後不良の難治性疾患である。私たちは肺動脈の病態変化を多種類のカリウムチャネルの制御に注目して検討し、血管収縮・拡張およびリモデリングがカリウムチャネルによって制御されていることを報告してきた。最近では肺高血圧の原因遺伝子として two-pore domain カリウムチャネルの1種である KCNK3 (TASK1) 遺伝子の変異が証明された。肺高血圧症・先天性心疾患手術後患者においては肺血管の病態を観察することが重要である。我々は、肺高血圧患者では中膜肥厚に加えて線維性内膜肥厚が病態の進行に合わせて認められること、Fontan手術前後の低酸素血症を有する患者では肺動脈の vasa vasorum の増生が認められることなどを報告した。このような肺循環への駆出を担う右心室は、左室とは異なるリモデリング・病態を呈する。私たちは右室の挙動を減衰振動の運動方程式を応用して右室拡張期の Stiffness, Elastic recoil, Relaxation を計測し、右心不全の早期診断と治療効果判定に用いている。

肺循環障害と右心不全に対する診断と治療は、小児期心臓病患者が生涯を通じて活動性の高い生活を送るために重要性が増している領域である。

トリプルネガティブ乳癌の多様性

坂東 良美（徳島大学病院病理部）

免疫組織化学や FISH 法により病理学的にエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2の発現がすべて陰性であると判定された乳癌はトリプルネガティブ乳癌と呼ばれている。トリプルネガティブ乳癌はホルモン療法、抗HER2療法の効果がなく、化学療法が必要な予後不良のタイプである。

一方、DNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現パターンから乳癌を分類した intrinsic subtype 分類の中で、ER クラスターや HER2 クラスターの発現が低いのは basal-like サブタイプである。basal-like サブタイプでは乳癌筋上皮細胞（ないし基底細胞）様の遺伝子発現パターンを有する。免疫組織化学ではほとんどがトリプルネガティブで、サイトケラチン (CK) 5/6, CK14, p63 などの筋上皮ないし基底細胞マーカー陽性、EGFR 陽性などの特徴を示す。

われわれは、トリプルネガティブ乳癌のなかで HER2 (0) 群は HER2 (1+) 群よりも基底細胞マーカーの発現が高いことを明らかにした。また、基底細胞マーカーや細胞増殖にかかわる因子などの免疫組織化学を行い、予後との関連を明らかにした。特に insulin-like growth factor II (IGF-II) mRNA-binding protein 3 (IMP3) の発現と核グレード、Ki-67, CK5/6, Topo II α , N-cadherin, bcl-2 の発現との間に相関が見られた。IMP3 が乳癌細胞の悪性度などと関連を示す可能性が示唆される。また、もやもや病の責任遺伝子である RNF213 (really interesting new gene finger protein 213) のトリプルネガティブ乳癌における発現についても検討した。

免疫組織化学で分類した basal-like サブタイプについての病理組織像、予後や薬物療法の効果などについての報告がなされているが、一定した結果が得られていない。basal-like サブタイプについての定義が統一されていないことが原因である可能性がある。

トリプルネガティブ乳癌は生物学的に多様であり、生

物学的特性に応じた治療の個別化を目指す研究が続けられており、有効な治療法や治療効果予測因子の発見が待たれている。トリプルネガティブ乳癌の多様性と basal-like サブタイプについて概説する。

合同シンポジウム

最先端医療を支える解剖学

座長 丹黒 章 (徳島大学大学院医歯薬学研究部胸部・内分泌・腫瘍外科学分野)

富田 江一 (徳島大学大学院医歯薬学研究部機能解剖学分野)

特別講演 進化する医学教育

大塚 愛二 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)

医学に関する教育は、古い歴史を持っている。おそらく教育の歴史の中で最も古い部類に属するのではないかと思えてくる。古代ギリシアの時代に、ヒポクラテスが弟子を集めて医学を説き、書物を表した。わが国においても古代から中国など大陸からの医学がもたらされ、平安時代には丹波康頼が医心方を著し、医学の体系化が見られる。江戸時代には、著名な医師のところに弟子入りしながら医術を学んだ。幕末から明治にかけて、欧米の医学校のスタイルが入ってきて、専門性の異なる教育能力のある医師が複数集まって、多数の学生に医学を体系的に教授するという形態となった。

20世紀には、医学の専門性の細分化が加速され、医学に関する情報量も飛躍的に増大した。この傾向は現在も加速度的に続いていて、これからもずっと続くであろう。一方で、医学部の学修期間は基本的に変化していない。今後も大きな変化はないであろう。20世紀の前半までは、それでも網羅的な講義が行われていたようである。当時の医学生の講義ノートが物語るものは、当時の教科書に匹敵するような口述筆記である。20世紀の後半になると、そのような網羅的な講義は徐々に減少し、授業スタイルに変化が見られ始める。視聴覚教材も導入され、単位時間当たりの情報伝達量の増加が図られた。また、ベッドサイドティーチングが導入され、臨床実習の実質化が図られ始めた。

1980年代後半から米国 Harvard 大学の New Pathway

に代表されるような新しい教育方法が導入され、わが国でも90年代にはそれを導入する大学が現れ始め、今世紀に入って一気に加速された。少人数 tutorial 形式により、学習者は discussion 中心に学び、教員はそれを補助する側に回るというスタイルである。それまで調理された医学情報を spoon-feed で食べさせてもらっていた学生は、自ら素材を調理し自らの力で食べる能力を身に付けることを求められるようになった。膨大に膨れ上がる医学情報を取捨選択する能力を養うことが求められる時代に突入した。また、「教員が学生にどれだけ教えたのか」が重要ではなく、「学生が何をどれだけできるようになったのか」を評価することが求められるようになってきた。臨床実習では質と量が評価されるようになり、学生が診療チームに参加することが求められる時代となった。より深く実践的な学び（深化）であり、以前であれば卒業してから行っていたような学びのスタイルである。そして、医学部を卒業したが学生が身に付けておくべきものをコアとしてカリキュラムを編成すること（芯化）が常識となった。学部教育と卒後臨床研修のシームレスな接続が今後さらに求められるであろう。それらは、専門医研修と大学院教育へと接続するものでなければならない。このような医学教育の進化をもたらした根本の原動力は医学情報の増加をもたらしてきた医学研究である。それは疑いの余地がない。時代と共に、医学教育の真価が問われる。Ars longa, vita brevis — Hippocrates

基調講演 徳島大学病院におけるクリニカルアナトミー教育・研究センター設立について

東野 恒作 (四国こどもとおとなの医療センター)

金山 博臣, 後東 知宏, 玉置 康晃 (クリニカルアナトミー教育研究センター)

金山 博臣 (徳島大学泌尿器科)

後東 知宏, 玉置 康晃, 西良 浩一 (徳島大学整形外科)

富田 江一 (徳島大学顕微解剖学)

鶴尾 吉宏 (徳島大学機能解剖学)

徳島大学では、平成26年(2014年)8月1日に未固定遺体を用いるサージカルトレーニングに対応できる解剖室(以下、クリニカルアナトミーラボ)の施設が完成し、その施設を拠点として教育・研究を行うクリニカルアナトミー教育・研究センターが徳島大学病院に設置された。

経緯として平成24年度に日本外科学会・日本解剖学学会からガイドラインが公表され、我が国でも手術手技研修や先進的な手技開発、臨床研究などの目的で医師、歯科医師がご遺体を使用することが可能となったことに寄与する。同様の施設は厚生労働省のサポートのもと医科、歯科大学に設置されつつある。

同ラボは、生体に近い未固定遺体を用いることを設計段階から意図している。これまで国内で開設された手術手技研修施設は、Thiel法で固定した解剖体が主に用いられており、未固定遺体を用いる施設はわずかである。未固定遺体を用いる利点は、Thiel法固定遺体よりも臓器、筋肉の弾力性、神経・血管の分布や走行がより生体に近い状況で研修が行えることである。若手医師からベテラン医師までの実情・要望に応じた内視鏡手術等の低侵襲外科手術の手術手技研修会開催を行い実績を上げている。なお、各々のトレーニング、研究はご遺体をいただいた方の倫理観、生死観、宗教観を十分に理解し、献体という尊い遺志に対して常に敬意を持って実施するようにしている。

我々の施設では文部科学省、厚生労働省から予算をいただきプロジェクトを進行させている。その一環としてセミナーを受けられた先生方に対し、自己評価および他者評価を行うとともに自身の病院で実施できているかどうかを調査した。

結果として自己評価と他者評価とも専門医および手術経験がある医師ほど点数が高い傾向を示した。自身の病院での実施状況を調査したところ約7割の医師が実施していることが確認できた。また、手術経験がない医師においても実施可能な医師がいることから我々の施設での研修が役に立っているとも考えられた。一方で未実施の理由としては技術不足を第1位に上げている医師が多かった。

今後においても追跡調査を継続しサージカルトレーニングに対してはどのような点が問題か、また新しい手技を身につけていくためにはどのような点を改良すべきかを検討していく予定である。

Key words ; surgical training, cadaver, minimally invasive surgery, endoscopic surgery

1. 徳島大学病院クリニカルアナトミー教育・研究センターを利用した整形外科領域における最先端手術手技トレーニングと研究について

後東 知宏 (徳島大学病院クリニカルアナトミー教育・研究センター)

鶴尾 吉宏 (徳島大学顕微解剖学)

西良 浩一 (徳島大学運動機能外科)

徳島大学では、平成26年8月に未固定遺体を用いるサージカルトレーニングに対応した解剖室(以下、クリニカルアナトミーラボ:CAL)が完成し、その施設を拠点として教育・研究を行うクリニカルアナトミー教育・研究センターが設置された。同ラボは、未固定遺体を用いることができる国内でも数少ない施設である。今回は整形外科教室にてCALを利用したサージカルトレーニングの実例やご遺体を用いた研究について紹介する。なお、これらの取り組みはご遺体をいただいた方の倫理観、生死観、宗教観を十分に理解し、献体という尊い遺志に対して常に敬意を持って実施するようにしている。

我々がこれまで行ってきた代表的なサージカルトレーニング実施例として全内視鏡椎間板ヘルニア摘出術(FED)がある。同手術は腰椎椎間板ヘルニアに対し局所麻酔下に8mmの皮切で治療可能な最も低侵襲な手術手技である。しかし、先進的な手術手技で全国的にも指導できる医師が少なく、局所麻酔での手術であるため現場での指導が十分できない問題点がある。我々の教室では本手技が正しい診断、知識のもと安全に行われるように手術手技セミナーを定期的に行っている。FEDセミナーでは、各地域から医師を受け入れ、座学と未固定遺体を用いた実技研修を行ったのちに実際の手術見学を行うことでより効率の良い研修ができるように工夫している。さらに、セミナー終了後追跡アンケート調査を行い、受講者の満足度やFED手技実施の有無等を調査し、セミナーへのフィードバックを行っている。

研究面では、未固定遺体を使用した膝関節および股関節における関節動態および靭帯バランスに着目した関節機能解析を行っている。施設内に関節ナビゲーションを導入し、関節動態を詳細にモニタリングすることで非常に高い精度での分析が可能となっている。また、近年各分野で医療被曝が問題視されているが、当教室では未固定遺体を使用し、臨床における様々なシチュエーションを想定した放射線の拡散調査や新たな防護具の開発に取り組んでいる。これらの研究はいずれも未固定遺体であるからこそ質の高いデータが得ることができ、身近で未固定遺体を使用できる同ラボは研究施設として最適な環

境であると考える。

2. 呼吸器外科における最先端手術手技と CAL

吉田 光輝（徳島大学大学院胸部内分泌腫瘍外科）

呼吸器外科領域では近年、内視鏡手術が9割を占めるようになった。鏡視下の手術手技に関する経験の蓄積と鍛錬により完全鏡視下でも安全に血管処理ができるようになったことが大きな要因である。

最先端の手術アプローチとして ①(完全鏡視下) 胸腔鏡下手術 (3つのポート孔よりモニター視のみで手術を完結する), ② Tanko (単孔) 胸腔鏡補助下肺葉切除 (一つの孔からカメラと鉗子を挿入し完結する), ③ da Vinci 手術 (4つのアームを持つロボットを遠隔操作する) が代表的な手術となり、現在各々の利点や欠点が議論されている。

(完全鏡視下) 胸腔鏡下手術はカメラを足側から頭側へ見上げる視野で、腹側から術者が操作し、背側から助手が展開する基本操作で手術を進める。Tanko 胸腔鏡補助下肺葉切除は孔が一つであることが患者への利点 (美容と疼痛軽減) であるとされ、カメラと同方向から鉗子を挿入して術者がすべての操作を完結する。da Vinci 手術は、ポート数は多くなるが、両眼視による鮮明な3D 拡大視野が得られ、ブレ防止機能を持つ鉗子により、繊細で精度の高い剥離操作が可能となる。

これらの習熟には、複雑で高度ないくつかのステップをクリアする必要がある。そのステップを定型化することは困難で、未だ確立されたものはないが、クリニカルアナトミーラボ (CAL) における未固定遺体を用いた手術トレーニングはこのステップアップに最適である。スキルラボにおける基本的内視鏡手技の習得から、Wet laboでの動物によるシミュレーショントレーニングへとステップアップすることで、卒前から卒後に至る一貫した外科手術教育を行うことができる。しかし、実際の手術シミュレーションとして未固定遺体に勝るものはない。代替のシミュレーターでは得られない新鮮な組織感触と3次元イメージ、体位設定からポートの挿入位置、鉗子の動きに関しても実際に臨場感を体感することができ、これにより飛躍的にラーニングカーブ (習熟に至る期間) を短くすることができる。我々はこのようなトレーニングだけでなく、新規技術の開発にもこの CAL での実習を取り入れている。

内視鏡下手術全盛の今、高度な技量を有する外科医育成には系統解剖を経て、卒前・卒後一貫した外科手術トレーニングシステムを構築することが求められている。複雑・高度化した呼吸器手術手技を安全に遂行するための技術習熟も、Dry laboやWet laboでのトレーニングに加えて、CALによるシミュレーショントレーニングを活用することで、より短期間に実現可能となった。また、より高度なスキルアップを目指すには解剖学教室と協働して、実臨床により近似した臨床解剖モデルを作成できれば手技の定型化や新規技術開発への大きなステップになる。3Dプリンタ技術を用いた血管や膜の微細解剖を正確に再現した3Dモデルの開発なども決して夢ではない。これからも未来の手術医療の発展を目指して取り組んでいきたい。

3. 食道外科における最先端診断・手術手技開発と CAL

西野 豪志（徳島大学大学院胸部・内分泌・腫瘍外科）

食道癌は、罹患率こそ9位と低いが、癌死亡の第6位で、他の消化器癌と比較しても予後不良である。その主な理由は、食道の解剖学的な特性にある。食道は、心臓、大動脈、気管・気管支などの重要臓器に囲まれた後縦隔に存在し、しかもそれら重要臓器と薄い外膜のみで接している。それゆえ、進行すると容易に外膜を破り、周囲の大血管や気管・気管支などの重要臓器に浸潤をきたす。気管・気管支に浸潤を来した場合、根治的な切除は不可能となる。術前の化学 (放射線) 治療により腫瘍が縮小して浸潤が解除された場合には、根治手術が可能となることもあり、気管・気管支への浸潤の有無を診断することが治療方針決定に大変重要である。通常、気管・気管支への浸潤診断はCT scanや気管支鏡検査で行われるが、明確な基準はなく、診断は容易ではない。浸潤なしと判断したにもかかわらず、術中に浸潤が判明し、気管・気管支剥離面に癌が遺残した場合、予後は極めて不良である。そこでわれわれは肺癌の深達度や縦隔リンパ節転移診断にも用いられる超音波気管支鏡 (EBUS) 検査を、食道癌の気管・気管支浸潤診断に応用し、その可能性を試みた。しかし、実診療では、非根治的手術を回避するため、浸潤が疑われる症例はもれなく非手術治療が選択される。それゆえ EBUS 診断による浸潤ありの正診率を病理学的に評価することは困難であった。そこで、当

院のクリニカルアナトミーラボ（CAL）において、ご遺体を用いた食道腫瘍モデルと気管浸潤モデルを作成し、EBUSによる診断精度を評価した。その結果、経気管的に挿入したEBUSで、それらのモデルは鮮明に描出され、気管浸潤の評価を行うことができ、臨床でのEBUSを用いた診断能の向上につなげることができた。EBUS診断法の開発経緯について紹介する。

食道癌の標準術式は、胸腔鏡下食道亜全摘術であるが、頸部・胸部・腹部の3領域リンパ節郭清操作は侵襲が過大で手術時間が延長し、術後合併症の頻度が高く、手術関連死亡も少なくない。われわれは胸腔を触らずに、食道切除とリンパ節郭清を行う縦隔鏡下食道切除術を開発しその有用性を報告してきた。2019年4月に保険収載され全国的に普及しつつあるが、安全に正確な手術を行うには縦隔内の解剖を熟知し、手技に習熟する必要がある。CALでの人体を用いた縦隔鏡手術の習熟は実臨床に直接応用でき、新たな手技の開発にもつながる。CALにおける修練の模様とこの手技による手術を供覧する。

4. CT画像を用いた新しい解剖学実習

富田 江一（徳島大学大学院医歯薬学研究部機能解剖学分野）

解剖学実習ですが、以前は医学部医学科3年生で実施していましたが、現在は医学の進歩に伴い医学科で学習する内容が増えたことや医学科の教育を世界基準に適合させようと臨床実習の期間を延長したために前倒して2年生で実施しております。

ただし、解剖学実習やClinical Anatomy Lab（CAL）等で使用させていただきご遺体は、医学の発展のために死後お身体を医学教育・医学研究に使用して欲しいとの尊い志を持った人々の団体「徳島大学白菊会」の会員様が提供して下さっていることには変わりはありません。長年に渡って受け継がれたこうした崇高な精神に基づいたお考え・ご行為のおかげで解剖学実習等が実施可能なのです。

医学科2年生では、解剖学の講義を受講した後に、いわゆる解剖学実習を行います。解剖学実習では、ご遺体を解剖させていただき器官・組織を観察して、実際の人体の構造について理解を深め、それを知識として蓄積させます。以前に比べて解剖学の教科書やアトラス(図譜)もかなり洗練されて、こうした媒体からも人体の構造に

ついてかなりの部分まで学べるようになりましたが、実際の解剖学実習で学習できるレベルは、器官・組織の詳細な構造や3次元的なポイント等はるかに高度な域にあります。ただし、こうした解剖学実習は昔から行われているものです。

昨年より、徳島大学医学部医学科では、肉眼観察による解剖学実習に加えて、ご遺体をすべてCT撮影して、そのCT画像と実際の人体の器官・組織を比較するという取り組みを始めました。これは、医学科生が将来医師として働き始めてから毎日といってよいほど目にするCT画像やMRI画像より、受診者の器官・組織が正常なのか病的なのかといった実際の状態を推察する能力を培うトレーニングと言えます。この実習日には、医学科生のより正確な知識の会得を目指して、胸部・内分泌・腫瘍外科学分野の先生方にそれぞれのご遺体とCT画像を用いて講義・解説をしてもらいます。こうした経験を非常に若い学生時代にできるのは、徳島大学と他に1～2校の大学だけです。さらに、外科系・一部の内科系の医師になる場合を除いては、CT画像と実際の器官・組織を直接対比できる唯一のチャンスといっても過言ではありません。

今後は、こうした取り組みに加えまして、ご遺体の病変部の器官・組織から病理組織を作成してその映像を解剖学実習中に学生に見せるという取り組みを始める予定です。その結果、肉眼で確認したご遺体の正常および病変部の解剖像・画像データ・病理組織データの3者を比較・統合するという、他大学に先駆けた非常に新しい医学科教育が可能になると信じております。

こうした新しい取り組みにより、徳島大学医学部医学科の学生が本学を卒業する際には人体の構造・機能について非常に高いレベルの知識を習得しており、さらに医師・研究者として働き始めた時にはそうした知識が先進の医療・研究を実践するための強力な武器となっていると強く期待しております。

最後に、こうした取り組みを進めるにあたり、ご尽力を賜った赤池医学部長、胸部・内分泌・腫瘍外科学分野丹黒教授と同分野の先生方、法医学分野西村教授、ご遺体のCT画像を撮影して下さった法医学分野主田准教授等多くの先生方に感謝申し上げます。

5. 新たな手術手技開発を目指した臨床解剖学

丹黒 章（徳島大学大学院医歯薬学研究部胸部・内

分泌・腫瘍外科学分野 教授)

大航海時代にもペストやコレラ、天然痘などの国を跨いだパンデミックが発生し、多くの命を奪ってきた。航空機によるグローバルな往来が日常となった現在、令和元年末に中国湖北省武漢市に発生した新型コロナウイルス肺炎は年始には世界中に拡散し、感染者約630万人、死者38万人となった今も感染は広がり続けている。日本でも感染者は1万7千人、死亡は900人に迫り、収束の兆しが見え始めた6月1日、4月7日に出された全国緊急事態宣言が解除された。

アフリカを出た人類に爆発的な人口増をもたらしたのは農耕の発明で、人々は肩を寄せ合って暮らすようになり、富の蓄積により人も集まり都市が生まれ、文化が咲き、文明へと昇華した。都市での経済活動が活発になると同時に人類の感染症との闘いが始まる。医学は戦争と感染症の経験を糧に進歩してきた。

明和8（1771）年3月4日、千住小塚原の刑場で腑分けを見学した前野良沢、杉田玄白、中川淳庵らは腑分けされた罪人の内臓が、オランダ経由で輸入された独書「ターヘル・アナトミア」に描かれている図版の通りであることに感嘆し、苦勞の末に翻訳本「解体新書」を安永3（1774）年に完成させた。

「身体の仕組み、機能をもっと知りたい」という医療者の思いは今も変わらない。医師としての経験を積むに従って、身体の不思議を思い知らされ、未知を既知としたい欲望は日々募る。Surgical Oncologistであるわれわれにとって、患部であるがん腫を確実に切り取り、より生理的に再建することが所謂低侵襲治療である。究極の低侵襲治療を実現するためには正確無比な解剖学の知識が求められる。内視鏡手術の進化はCCDカメラなど高性能な光学機器や出血を制御できるエネルギーデバイスの進化により育まれたが、解剖の知識なくして真の低侵襲治療を成し遂げることは不可能である。高精度のCCDカメラが映し出す拡大視下の解剖は、一本一本の神経表層にはそれを栄養する血管が走り、臓器は何層もの薄い皮膜に包まれ、それに沿う血管や神経線維が存在する。この複雑な膜のネットワークを見切り、その膜を利用して、ページをめくるように、無血下に神経を損傷することなく行う剥離術こそが、われわれが目指す究極の低侵襲手術である。しかし、かかる手術を実現するには深遠な“知恵”と修練を要する。

カダバートレーニング (Cadaver Surgical Training)

が一般的となっている欧米に遅れながら、われわれ日本人医師も、白菊会会員の崇高なご遺志によるご献体により、生の人体において、究極の低侵襲手術を完遂するために必要な臨床解剖学を勉強することができるようになった。この臨床解剖学こそ明日の医療に必要不可欠な学問として発展し、未来の患者への福音となることが期待される。

ポスターセッション

1. 精神的ストレスが子宮内膜症に与える影響について
河北 貴子, 加藤 剛志, Otgontsetseg Erdenebaya, 門田 友里, 笠井 可菜, 吉田加奈子, 岩佐 武(徳島大学産婦人科)
苛原 稔(徳島大学大学院医歯薬学研究部)

背景▶子宮内膜症は、腹腔内の慢性炎症により骨盤痛を引き起こす可能性があり、患者は高レベルの心理的ストレスに苦しんでいると報告されている。近年、他の慢性炎症疾患において、脂肪炎症の関与が示唆されているが、ストレスによる脂肪炎症と子宮内膜症の関与についての検討は報告されていない。

目的▶子宮内膜症に対する精神的ストレスの影響と微小炎症の関係を評価することを目的とした。

方法▶子宮内膜症のマウスモデルを使用して実験を実施した。内膜症モデルマウスを作成後、マウスをファルコンチューブに1日4時間固定し、2週間ストレスを与えた。コントロール群は、ストレス負荷を与えず検討した。2週後に、内膜病変を評価し、腹水中のMCP-1の濃度を測定した。また、ストレスが脂肪炎症に関与するか検討するため、内膜の移植をせずにストレスのみを与えた群を追加し、3群において、病変と子宮周囲の脂肪における炎症性サイトカインを検討した。

結果▶子宮内膜病変の数、腹水中のMCP-1はストレス群で主に上昇していた。腹腔内の微小環境については、ストレスのみを与えた群、ストレス+内膜を移植した群で脂肪組織でのMCP-1、IL-1 β の上昇を認めた。

結語▶精神的ストレスが子宮周囲の脂肪炎症を促進し、子宮内膜症を進行させることが示唆された。疼痛コントロールを含めた精神的ストレスの緩和や、脂肪炎症を抑制する方法を検討する事で、病変進行を防ぐ一助となると考えられる。

2. Daratumumab 投与による輸血関連検査への影響とその対策

三木 浩和, 李 悦子, 佃 恵里加, 小田 直輝,
 瀧本 朋美 (徳島大学病院輸血・細胞治療部)
 中村 昌史, 水口 槇子, 住谷 龍平, 大浦 雅博,
 曾我部公子, 高橋真美子, 原田 武志, 藤井 志朗,
 賀川久美子, 安倍 正博 (同 血液内科)
 中村 信元 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 実践地
 域診療・医科学分野)

【背景】新規抗骨髄腫薬 daratumumab (DARA) は、形質細胞に高発現する CD38 を標的としたヒト型モノクローナル抗体である。しかし、CD38 は赤血球膜表面にも低発現しており、DARA 投与後の患者では間接抗グロブリン試験 (IAT) で偽陽性を呈するなど輸血関連検査に影響を及ぼす。【目的】DARA 投与患者における輸血関連検査の経時的変化について検討する。【対象】2018 年以降に当院で DARA を投与した骨髄腫患者。【方法】DARA 投与前に血液型、不規則抗体検査、IAT などを実施。DARA 投与後は IAT を実施し、陽性時は DARA の干渉を除外するために DTT 処理を施した赤血球を用い、IAT が陰性化するまでの期間を検討した。【結果】男性 2 例、女性 3 例。年齢 47-81 歳 (中央値 75 歳)。DARA 投与前は全例 IAT 陰性、DARA 投与後は全例 IAT 陽性となったが、DTT 処理赤血球との反応は陰性であった。観察期間中に 4 例で IAT は陰性化し、陰性化までの期間は DARA 終了後 63-158 日であった。

【考察・結語】DARA 投与後、全例で IAT 陽性となったが、DTT 処理赤血球との反応は陰性であり DARA の干渉反応と考えられた。DARA 投与後数か月間は IAT 偽陽性を呈することから該当患者に対する円滑な血液製剤の供給のためには輸血検査部門への情報提供と電子カルテや DARA 投与患者専用カードを用いた多職種における連携が必須と考えられる。DARA 干渉反応陰性化までの期間と M 蛋白量、DARA 血中濃度などとの関連が今後の検討課題である。

3. 重症患者における筋萎縮と尿中タイチン濃度に関する検討

原 加奈子, 堤 理恵, 三島 優奈, 待田 京香,
 阪上 浩 (徳島大学大学院医歯薬研究部代謝栄養学
 分野)

中西 信人 (徳島大学病院救急集中治療部)
 大藤 純 (同 ER・災害医療診療部)

ICU 入室患者に見られる顕著な筋萎縮はその後の離床や社会復帰の観点からも深刻である。しかしながら筋萎縮を診断できる明確なバイオマーカーは未だ明らかではない。近年、筋ジストロフィー患者において尿中タイチン濃度が筋萎縮の非侵襲的バイオマーカーとなり得ることが報告されている。我々は、重症患者においても尿中タイチン濃度が筋萎縮の指標となり得るかを検討した。徳島大学病院及び徳島県立中央病院 ICU に 3 日以上入室が見込まれる成人の呼吸不全患者 (酸素療法又は人工呼吸を要する患者と定義) を対象とし、1, 2, 3, 5, 7 日目の尿中タイチン濃度の測定を行った。筋萎縮の評価には、超音波を用いて大腿直筋の筋断面積を測定した。その結果、尿中タイチン濃度 (正常値: 1-3 pmol/mg/dl) は、1, 2, 3, 5, 7 日目にそれぞれ 27.9 (16.8-59.6), 47.6 (23.5-82.4), 46.6 (24.4-97.6), 38.4 (23.6-83.0), 49.3 (27.4-92.6) pmol/mg Cr といずれも正常上限の 10 倍~15 倍程度に上昇していた。さらに尿中タイチン濃度は 3~7 日目において大腿直筋の萎縮が大きいほど上昇が顕著であった ($p < 0.05$)。さらに、尿中タイチン濃度と ICU-AW や死亡率との関連も示唆された。現在、重症モデルラットにおけるタイチン制御機序の検討を行っており、その結果も併せて報告する。

4. スダチ果皮エキス末の継続摂取が内臓脂肪に与える影響についてのランダム化二重盲検介入試験

堤 理恵, 阪上 浩 (徳島大学大学院医歯薬研究
 部代謝栄養学分野)
 敷島 康普, 三浦 宏之 (池田薬草株式会社)

徳島県の特産物であるスダチは香りや味に特徴を有するだけでなく、その果皮にはスダチチンを始めとする特徴的なフラボノイドを有する。我々はこれまでに、ポリメトキシフラボノイドであるスダチチンの抗肥満・抗糖尿病作用をはじめ様々な機能性を報告してきた。今回我々は、メタボリックシンドロームの境界型に分類される人を対象とし、スダチ果皮エキス末を用いて 12 週間の継続摂取が内臓脂肪量や血清脂質値に与える影響について、ランダム化二重盲検試験にて検討した。被験食のスダチ果皮エキス末はカプセル形状とし、4 週間毎に身体

計測、臍部内臓脂肪・皮下脂肪のCT測定、血液・尿検査、血圧・脈拍などバイタルチェックを行った。統計解析にはGraphPadPrismおよびJMP SASソフトウェアを使用した。最終試験参加者は38名、男女比19:19、平均年齢は試験品群46.5歳、プラセボ群46.8歳であった。全脂肪面積(TFA)および内臓脂肪面積(VFA)は試験品群では摂取開始前と終了後では低下傾向にあり、皮下脂肪面積(SFA)では変化がなかった。VFA/SFA比は試験品群で摂取開始前と比較して終了後に有意に低下した($p=0.044$)。一方で体重、体脂肪率には両群とも変化がなかった。以上より、これまでの動物試験の結果と一致して、ヒトにおいてもスタチ果皮エキス末の摂取は内臓脂肪の減少に有効であると期待された。

5. 周閉経期ラットにおいてオキシトシン投与は摂食量を減少させ、栄養代謝能を改善する

Otgontsetseg Erdenebaya, 河北 貴子, 加藤 剛志, 門田 友里, 笠井 可菜, 吉田加奈子, 岩佐 武, 苛原 稔(徳島大学産婦人科)

背景▶近年、オキシトシンの投与が体重や食欲を減少させ、栄養代謝機能を改善する事が明らかにされている。この効果は特に肥満症例で顕著であるとされている。一方、女性では周閉経期から閉経後にかけて肥満や栄養代謝障害のリスクが増加するが、これに対する予防法は確立していない。

目的▶周閉経期ラットにおいて、オキシトシン投与が食行動や栄養代謝能に及ぼす影響について検討した。

方法▶膣スメアによって周閉経期であることを確認した雌ラットを2群に振り分け、オキシトシンまたは生食を12日間腹腔内投与した。両群で体重変化、摂食量および栄養代謝関連因子を比較した。また、他のコホートにおいて、オキシトシンまたは生食を単回投与した後の自発行動について比較した。

成績▶オキシトシンを投与したラットは生食を投与したラットに比べて、摂食量が少なく体重増加が小さかった。また、オキシトシンを投与したラットは生食を投与したラットに比べて、血中LDLコレステロール値、HDLコレステロール値、中性脂肪が低かった。また、AST、T-Bilも低下した。さらに、両群において単回投与後の自発行動に差は認めなかった。

結論▶周閉経期ラットにおいて、オキシトシンが摂取量

を低下させ、栄養代謝能を改善する事が判明した。

6. PET/CTを用いたマウス骨格筋インスリン抵抗性の評価

三島 優奈, 堤 理恵, 黒田 雅士, 阪上 浩
(徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)
大谷 環樹(徳島大学放射線総合センター)
阪上 浩(同 先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター)

【目的】ヒトで重要なインスリン感受性組織はインスリン受容体の存在する肝臓と骨格筋であるが、この2つの臓器のインスリン感受性は必ずしも同じとは限らない。今回、 ^{18}F -2deoxy-D-Glucose(FDG)をトレーサとしてPositron Emission Tomography(PET/CT)を用いて、マウス骨格筋の特定部位のブドウ糖取り込みを非侵襲的かつ経時的に捉えることを試みた。【方法・結果】C57BL/6Jマウスにインスリン投与または運動負荷後に ^{18}F -FDGを尾静脈より投与したところ、骨格筋へのFDG集積は有意に増加した。また肥満型糖尿病モデルである db/db マウスの骨格筋糖取り込みは、7週齢と比し14週齢では有意に低下した。さらに食餌性肥満モデル(Diet Induced Obesity:DIO)マウスの経時的なFDG集積の観察では、インスリン抵抗性指数HOMA-Rの有意な上昇を認めた後にFDG集積は低下したが、SGUT2阻害剤投与により高血糖を是正してもFDG集積の低下には変化がなかった。さらに20週齢のDIOマウスのインスリンによる骨格筋糖取り込みは著明に抑制されていたが、単回運動負荷により有意にFDG集積は増加した。【結論】PET/CTは骨格筋糖取り込み能を評価する有効な手法であり、ヒトにおいても骨格筋のインスリン感受性を捉える可能性がある。

7. 歯髄幹細胞由来無血清培養上清を用いた変形性顎関節症の治療法開発

Xia Linze, 加納 史也, 橋本 登, Liu Yao, 山本朗仁(徳島大学大学院医歯薬学研究部組織再生制御学)
Xia Linze, 小笠原直子, Liu Yao, 田中 栄二(同 口腔顎顔面矯正学)

【背景】変形性顎関節症 (TMJOA) は、進行性の軟骨変性と異常な骨リモデリング、慢性疼痛を特徴とする変性疾患である。運動機能障害や疼痛によって患者の QOL は著しく低下する。現在は疼痛や炎症制御による対処療法が主流であり、関節軟骨や骨組織の再生を促す新しい治療法の開発が望まれている。今回われわれは、ヒト歯髄幹細胞無血清培養上清 (SHED-CM) に着目した。これまでに我々は SHED-CM に含まれるパラクリン因子が抗炎症、組織再生能力を有することを報告してきた。

【目的】強制大開口によるマウス TMJOA モデルに SHED-CM を静脈投与し、治療有用性の評価と治療メカニズムの解明を目指した。

【結果】SHED-CM 投与は、側頭筋の炎症を顕著に抑制し、破壊された下顎頭の表面の性状を改善した。また SHED-CM 投与群では、IL-1 β 、iNOS および MMP-13 等を発現する軟骨細胞が減少した。さらに、関節表層の未分化軟骨細胞の細胞増殖マーカー PCNA の発現を誘導した。SHED-CM 投与群の下顎頭軟骨部の Tunel 陽性細胞は DMEM 投与群と比較し有意に減少し、軟骨基質面積は Sham 群と同程度まで回復していた。セクレトーム解析により、SHED-CM は骨軟骨再生に関与する複数の因子を含むことが明らかとなった。

【結論】SHED-CM は多面的な治療効果により TMJOA の新たな治療薬になる可能性を示唆した。

8. 乳歯歯髄幹細胞由来無血清培養上清を用いた神経障害性疼痛の治療法開発

Liu Yao, 加納 史也, 橋本 登, Xia Linze, 山本朗仁 (徳島大学大学院医歯薬学研究部組織再生制御学)
Liu Yao, Xia Linze, 田中 栄二 (同 口腔顎顔面矯正学)
松香 芳三 (同 顎機能咬合再建学)

【背景】「疼痛」は身体への侵襲や損傷を知らせる重要な感覚である。しかしながら「神経障害性疼痛」においては、損傷が修復しても疼痛が遷延する。神経節内や脊髄内のマクロファージ/ミクログリアの慢性的な炎症反応が疼痛の遷延化を引き起こすと考えられている。これまでに我々は、齧歯類の脳梗塞、脊髄損傷、アルツハイマー病、多発性硬化症モデル動物の症状極期にヒト乳歯歯髄幹細胞の無血清培養上清 (SHED-CM) を静脈内投与すると、これらの神経疾患モデルの病態が劇的に改善

することを明らかにしてきた。

【目的】坐骨神経部分結紮によるマウス神経傷害性疼痛モデルに SHED-CM を静脈投与し、治療有用性の評価と治療メカニズムの解明を目指した。

【結果】坐骨神経結紮直後、1週間後、2週間後に SHED-CM を7日間連続静脈内投与したところ、いずれにおいても過敏な疼痛反応が抑制された。細胞培養培地 DMEM 投与群では、疼痛反応は改善されなかった。SHED-CM 投与群では、損傷した坐骨神経および同側 L4/L5 後根神経節に集積した炎症性 M1 マクロファージが、抗炎症性 M2 に変換されていた。体内の M2 を特異的に除去する m-clodronate を投与すると SHED-CM の治療効果は著しく減弱した。

【結論】SHED-CM は神経損傷により活性化したマクロファージの性状を制御することで、神経障害性疼痛を改善した。

9. 脳の発生過程における神経細胞移動を駆動する力学メカニズムの解析

梅嶋 宏樹, Marcel Hörning, 田中 求, 見学美根子 (京都大学物質-細胞統合システム拠点)
呉 攸, 見学美根子 (京都大学大学院生命科学研究科)
野村 健一, 吉川 修平, 金子 真 (大阪大学大学院工学研究科)
佐久間臣耶, 新井 史人 (名古屋大学大学院工学研究科)
田中 求 (Physical Chemistry of Biosystems, University of Heidelberg, Germany)
梅嶋 宏樹 (現所属: 徳島大学大学院医歯薬学研究部機能解剖学分野)

脳の発生過程において、神経細胞は細胞分裂を終えた後に自らの機能部位へと細胞自律的に移動する。神経細胞移動の不全は脳奇形や深刻な神経疾患の原因となると考えられている。移動中の神経細胞の動態は一般的な細胞移動とは大きく異なり、進行方向に向かって先導突起と呼ばれる長い神経突起を伸ばし、その内部を細胞核 (およびその他の細胞内小器官) が移動していく。この細胞核の移動は微小管およびアクチン細胞骨格とそれらに結合するモータータンパク質によって駆動されると考えられているが、それらの分子が細胞内のどこでどのよ

うに働いているかはいまだ明らかではない。本研究では神経細胞移動の駆動原理を明らかにすることを目的とし、高速共焦点顕微鏡を用いて細胞核と細胞骨格の詳細な生細胞イメージングを行なった。そこから神経細胞移動には動的な細胞核の変形や回転が伴うことを見出した。これらの動態は細胞核へ作用する力の動態を反映していると考えられる。そこで細胞核の変形・回転のダイナミクスを定量的に解析し核へ作用する力の推定を試みた。また、牽引力顕微鏡法と呼ばれる手法を用いて、移動中の神経細胞が足場となる基質へ及ぼす力を観察した。ここでは、これらの解析結果から神経細胞移動の駆動メカニズムについて現在考えられるモデルについて紹介したい。

10. 当院回復期リハビリテーション病棟における Honda 歩行アシストの疾患別使用実績

高田 昌寛, 高橋麻衣子, 今富 裕之, 元木 由美, 大串 文隆, 武久 洋三 (医療法人平成博愛会博愛記念病院)

【はじめに】

当院回復期病棟における本田技研工業株式会社 Honda 歩行アシスト (以下, アシスト) の疾患別使用実績を報告する。

【対象】

2016年8月1日～2019年8月末の間, 計5回以上アシスト使用歴がある回復期病棟へ入院した男女計48名 (平均年齢 76.3 ± 11.4 歳) を対象とし, 脳血管30名 (以下, A群)・運動器12名 (以下, B群)・不動に伴う身体的合併症6名 (以下, C群) に群分けした。

【方法】

アシスト歩行訓練は1回20～40分・週2～3回とし, それ以外は通常訓練を実施した。

評価項目は, 10m歩行速度, 可動角対称度とし, 後方視的にデータを抽出した。

アシスト開始日 (初回) と終了日 (最終) における各データについて, Kruskal-Wallis を用いた3群間比較に加え, 対応のある t 検定を用いて比較検討した。

【結果】

3群間比較では有意差を認めなかった。一方, 各データ・各群における t 検定について, 10m歩行速度は, A群, B群 ($p < 0.001$) 及びC群 ($p < 0.01$), 可動角対称度は, A群 ($p < 0.001$), B群 ($p < 0.01$), C群 ($p < 0.05$)

と有意差を認めた。尚, 期間中, 有害事象はなかった。

【考察】

疾患を問わず, 通常訓練に合わせて1回20～40分・週2～3回のアシストを使用した歩行訓練を実施することは, 有害事象なく, 歩行パフォーマンス・歩行対称性改善に寄与する事が示唆された。

11. 糖尿病無料検診20回の検討 (2012年～2020年)

佐藤 隆久, 井上 洋行, 香川 哲也, 高杉 緑, 高橋 安毅, 田蒔 正治 (徳島西医師会)

背景, 目的: 徳島県は糖尿病死亡率が非常に高い県であり, その早期発見, 早期治療が重要である。その為に徳島西医師会では2012年から毎年糖尿病無料検診を行ってきた。今回2020年までの20回の検診結果を集計し検討した。

方法: 新聞等で希望する人を募集して1回に最高40人までの糖尿病無料検診を行った。検診項目は血糖値, HbA1c, 身長, 体重, BMI, 血圧等である。なお, 血糖値は空腹時でも食後でも可とした。その結果を当日医師が説明し, 栄養士による食事指導も行った。

結果, 考察: 20回で延べ640人 (男性249人, 女性391人) の検診を行った。年齢は20代～80代で, 50代以上が556人と大多数であった。血糖値異常者 (空腹時で110, 随時で140以上) は123人。HbA1c 広義の予備軍として5.6～6.4までが336人, 6.5以上の糖尿病型が104人。その他高血圧 (140/90以上) が296人, BMI25以上が206人。BMI25以上の人は予備軍が103人, 糖尿病型が57人で肥満者は予備軍以上が77.7%と多かった。HbA1c 糖尿病型104人中高血圧の合併は57.7%, 肥満の合併は54.8%と高率であった。なお, HbA1c が糖尿病型でも血糖値正常者は40.4%, 血糖値異常者123人中48.0%はHbA1c が糖尿病型ではなかった。よって, 血糖値, HbA1c 単独の測定だけでは糖尿病検診は不十分である。糖尿病検診としては今後も両者の検査が必要であると考えた。

12. より良いがんの地域連携体制構築のための取り組み

鳥羽 博明, 滝沢 宏光, 庄野 隆志, 南城 和正, 山本 清成, 牧 秀則, 乾 友浩, 坂本 晋一, 宮本 直輝, 笹 聡一郎, 青山万理子, 井上 寛章, 高嶋 美佳, 松本 大資, 井上 聖也, 河北 直也,

後藤 正和, 西野 豪志, 奥村 和正, 吉田 卓弘,
川上 行奎, 吉田 光輝, 丹黒 章 (徳島大学大学
院胸部・内分泌・腫瘍外科)
近藤 和也 (同 臨床腫瘍医療学)

がん医療における地域連携の重要性が唱えられて久しいが、徳島県ではまだ連携体制構築の途上にある。われわれは県医師会と協力して、がんの地域連携に関する大規模なアンケート調査を行い、多くのかかりつけ医ががん患者受け入れ、役割分担して頂けることが分かった。(四国医学雑誌2019)。今回、そのアンケート結果の情報をもとに、連携体制構築をより深めるために、以下のことを行った。

- ①情報発信：連携マップを作成し、患者家族・拠点病院医師・かかりつけ医に病院 Hp から発信した。
- ②予防的 G-CSF 投与連携パスを作成：アンケート結果から県内の63施設が G-CSF 投与可能と答えた。かかりつけ医が投与してくれることは患者にとって利便性が高く、メリットになると考えた。薬品メーカーと連携し、かかりつけ医の意向を聞いたうえで、県医師会に掛け合い、予防的 G-CSF 連携パスを作成し運用を開始した。
- ③拠点病院内の環境整備：連携パスの運用が煩雑で拠点病院医師の業務負担になり、結果的に使用されていなかった。そこで手術患者は入院中から MSW に介入してもらってかかりつけ医を決定したうえで、電子カルテ上での作業時間が1分以内に完結できる簡便な連携パス運用体制を整えた。

がん診療連携拠点病院とかかりつけ医がより早期からより踏み込んだ役割分担と連携を行うことで、患者にとって満足度の高いがん医療を提供できる。今回のわれわれの取り組みは徳島県のより良い連携体制構築に寄与すると考える。

13. 地域医療において歴史を学ぶ意義は(海部郡を例に)

本田 壮一, 橋本 崇代, 小原 聡彦 (美波町国民健康保険美波病院)
本田 壮一, 白川 光雄, 松田 啓次 (海部郡医師会)
白川 光雄 (海陽町宍喰診療所)
松田 啓次 (大里医院)

【目的】県南部にある海部郡では、人口減や高齢者の増加が目立つ。マンパワーの不足、さらに Covid-19対策

のため、地域医療の現場は過酷な勤務となった。本田は、旧病院を含め16年目になる郷里での診療を行いつつ、郷土史を学んでいる。海部郡を例として、歴史を学ぶ意義を考える。【方法】診療の合間に、歴史書や地域医療実習・研修で学生や研修医と学んだことを紹介する。【結果】1) 津波災害：約100年周期に津波襲来の歴史がある。1361年の津波(康安の南海地震)が太平記に記載されている(美波町)。「震潮記」には、海陽町の1605・1707・1854年の津波が記述されている。2) 感染症：1916年にはコレラが流行し、1918年10月にスペインかぜが大流行した。流行回避のため、寺の行者像を蓮台に載せて街中をまわったという(由岐町史)。3) 九州漁場開拓：徳島県南部から九州へ漁業団の往来があった。現在も、五島列島や博多などとの交流がある住民が多い。4) 方言：海部郡の医療方言を収集し、郡医師会ホームページに掲載した。関西との交流が示された。【考察】地域医療では、「連携と教育」が重要である。過去の津波災害や感染症の教訓を、現在の診療や地域医療教育に生かしたい。長崎県などの医療や当地の方言を知ることによって、患者さんとの距離が近くなる。【結論】臓器別の医療に加え地域の歴史を学ぶことは、診療のモチベーションを上げる。

14. 腹腔鏡下幽門側胃切除術後に臍頭十二指腸切除術を施行した症例の検討

福田 美月, 富林 敦司, 藤本 啓介, 西岡 康平,
常城 宇生, 竹内 大平, 松尾 祐太, 森 理,
藤原 聡史, 湯浅 康弘 (徳島赤十字病院外科)

【背景】腹腔鏡下幽門側胃切除(Laparoscopic Distal Gastrectomy: 以下 LDG)術後の臍頭十二指腸切除術(Pancreaticoduodenectomy: 以下 PD)に関して詳細な検討は少ない。今回、LDG後にPDを施行した症例を検討し報告する。

【症例】症例は69歳男性。2015年胃癌に対してLDG(D2郭清, B-II)施行し、病理診断は tub2, T4a(SE)N3bM1(CY1) pStage IV。術後1年間の化学療法の後経過観察となり、術後3年目にCA19-9の上昇を認め検査の結果 cT2N0M0cStage IBの遠位胆管癌と診断しPD施行。網膜周囲の癒着は強く右側から臍頭部と結腸間膜とを剥離しオリエンテーションをつけた。空腸切離は胃空腸吻合部の口側で行い、前回の胃空腸吻合部を温存。再建

は胃空腸吻合部より肛門側で小腸を切離し、肛門側空腸と臍、胆管を吻合した。胃癌の後腹膜への浸潤の最終病理診断となった。術後7日目にGradeB (ISGPF) の臍液瘻を発症するも保存的に改善し19日目に退院。

【考察】胃癌術後のPDは癒着が懸念され、特にリンパ節郭清の影響で血管の剥離に難渋する事が予想される。そのためリンパ節郭清や安全な再建に工夫が必要と考えられた。胃癌術後の様々な再建法に応じた術式を選択していく必要がある。

15. 発熱・全身リンパ節腫脹で発症し、リンパ節生検で診断しえた結核性リンパ節炎の一例

平岡 葉名, 三井由加里, 遠藤ふうり, 宮高 紘輔, 辻 誠士郎, 梶田 志保, 倉橋 清衛, 吉田守美子, 遠藤 逸朗, 栗飯原賢一, 福本 誠二, 松久 宗英 (徳島大学病院内分泌・代謝内科)
三木 浩和 (同 輸血・細胞治療部)
佐藤 正大 (同 呼吸器膠原病内科)
東 桃代 (同 感染制御部)
安倍 正博 (同 血液内科)

【症例】70歳男性。糖尿病、慢性腎不全等で通院していた。X年9月、39度台の発熱、炎症反応上昇を認め数日間入院したが、原因不明のまま解熱し退院した。約2か月後、再度発熱し不明熱精査目的で再入院した。全身状態は安定、発熱以外の自覚症状は乏しかった。体表リンパ節は非触知、39度台の間欠熱、比較的徐脈を認めた。T-SPOT陽性、sIL-2R 1361U/mlと上昇、CTで広範囲・多発のリンパ節腫脹(縦隔、横隔膜脚下、傍大動脈、肝門部、腹部・30mm大まで)を、PET-CTで全身のリンパ節腫脹にFDG集積を認めた。骨髄培養を含む各種培養は陰性であった。確定診断のため右鎖骨上窩リンパ節生検を施行、病理組織より多核巨細胞を伴う乾酪性肉芽腫、抗酸菌培養よりMycobacterium tuberculosisを検出し(結核菌PCRは陰性)結核性リンパ節炎と診断した。X+1年2月より抗結核薬治療を開始した。【考察】結核によるリンパ節腫脹は肺門部・頸部リンパ節が大多数を占め、腹部・全身の腫脹を認める例は稀でサルコイドーシス、悪性腫瘍、リンパ増殖性疾患等との鑑別を要する。リンパ節結核は症状の非特異性や各検査法の診断率の低さから診断に難渋することが多く、本例も症状発現から確定診断まで約4か月を要した。画像・病理組織・

抗酸菌培養・PCR検査を組み合わせた十分な検査を行い、総合的に診断することが重要である。

16. 意識障害、高アンモニア血症を呈した78歳男性

高原 実香, 山本 伸昭, 宮本 亮介, 藤田 浩司, 和泉 唯信 (徳島大学病院脳神経内科)
住谷 龍平, 中村 信元, 安倍 正博 (同 血液内科)
島津 秀紀, 西田 善彦 (医療法人いちえ会伊月病院神経内科)

【症例】78歳、男性。【主訴】意識障害【現病歴】X年5月より物忘れが出現した。6月に動作緩慢のため当科を初診し、パーキンソン症候群と診断した。物忘れは一旦改善したが、9月より再度増悪した。11月25日に腰痛が出現、近医整形外科で腰椎圧迫骨折と診断された。12月4日、強い腰痛のため近医整形外科に入院したが、夜間せん妄を生じた。リスペリドンが開始され不穏は改善したが、傾眠となった。リスペリドン中止後も意識状態は徐々に悪化し、12月25日に当院へ転院した。血液検査では、白血球 $8.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、赤血球 $3.45 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン11.7g/dL、血小板 $161 \times 10^3/\mu\text{L}$ で異常な形質細胞を認めた。生化学では NH_3 233 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、尿素窒素63mg/dl、Cre 1.48mg/dL、補正Ca 10.5mg/dL。脳波では三相波を認めた。体幹部CTでは、脊椎骨などに複数の溶骨性変化を認めた。血清免疫電気泳動でIgD- κ 型M蛋白を認め、骨髄検査で形質細胞が64%と著増しており、多発性骨髄腫と診断した。Bd療法による化学療法を開始し、アンモニア血症の改善とともに意識レベルは改善したが、化学療法の継続が困難となり転院した。

【考察】多発性骨髄腫に伴う意識障害の原因として、尿毒症や高カルシウム血症、過粘調症候群がよく知られるが、稀に高アンモニア血症によることがある。腎機能障害や貧血に高アンモニア血症を伴う場合、多発性骨髄腫による高アンモニア血症を鑑別に挙げる必要がある。

17. Romosozumabが奏功している小児癌生存 (CCS) 骨粗鬆症の1例

宮 恵子 (社会医療法人川島会川島透析クリニック)
西谷 真明, 小松まち子, 西内 健, 水口 潤 (同 川島病院)

石岡 博文 (医療法人石岡整形外科)

40歳代男性。3歳で急性白血病を発症し、化学療法+左睾丸摘出術+放射線治療で完全寛解。12歳以降は受診せず。慢性蕁麻疹のステロイド治療に伴いX-2年からBisphosphonate (Bis), X-1年からEldecalcitolを服用するも骨粗鬆症高度のためX年に紹介された。身長170.7cm, Tanner分類stage3度, CTで右睾丸は索状。DXA法で腰椎BMD61.9g/cm², YAM59%, T-score-3.6。血液検査でtotal testosterone(T)16.3ng/dL, LH12.7mIU/mL, FSH47.6mIU/mL, cCa9.3md/dL, P4.1mg/dL, PTHintact77pg/mL, sNTX27.1CE/L, BAP39.9μg/Lで、原発性性腺機能低下症による骨粗鬆症と診断した。T補充療法(TRT)を開始するも2年後の腰椎YAM66%, T-score-3.0と改善は不十分。Bisを終了してTRT+Romosozumabに変更0.5年後, 改善が得られつつある。CCS晩期合併症としての性腺機能障害は男性の30%超にみられる。本例はTRT開始時期を逸したためpeak bone massが低く, 40歳代でTRTを開始したものの十分な骨形成が得られ難いと推察される。性腺機能障害を有するCCSは心血管障害も増加するので, その点にも留意しつつ診療を継続していきたい。

18. 胸部CTでGGOを呈し, TBTBで診断した肺MALTリンパ腫の一例

原田 貴臣, 葉久 貴司, 稲山 真美, 手塚 敏史, 鈴江 涼子, 宮本 憲哉 (徳島県立中央病院呼吸器内科)

尾崎 修治 (同 血液内科)

【症例】30歳代, 女性【主訴】咳, 胸部異常陰影【現病歴】20XX年6月上旬より, 咳と痰の症状が継続し, 前医受診した。前医で胸部CT検査行い, 右下葉に25mm大のGGOを認め, 一旦は抗菌薬加療を行ったが改善なく, 7月に再度胸部CT撮影するも陰影にも変化なく, 精査目的に当科紹介となった。相談の上, 経過観察を行うが, 11月にPET-CT行い, SUVmax3.7の集積から肺癌の可能性もあり, 同意を得て気管支鏡検査を行った。TBTBの結果, 種々免疫染色などより, 肺MALTリンパ腫と考えられた。PET-CTでは遠隔転移はなく, Ki-67標識率からは低悪性度の所見であった。他のリンパ増殖性疾患なども鑑別診断にあり, 確定診断, 加療目的に

外科的治療も説明したが同意なく, 化学療法の希望があり, 血液内科に紹介し, リツキシマブにて加療中である。

【考察】肺原発の悪性リンパ腫の頻度は低い, その中ではMALTリンパ腫の頻度が高い。そのCT像はair bronchogramを伴うconsolidationを呈する頻度が高いが, 本症例はGGOを呈し, またTBTBで診断された稀な肺MALTリンパ腫の一例と考えられた。

19. 肺アミロイドーシスを伴った上皮内肺腺癌の1例

南城 和正, 河北 直也, 吉田 光輝, 庄野 隆志, 山本 清成, 牧 秀則, 坂本 晋一, 宮本 直輝, 高嶋 美佳, 松本 大資, 鳥羽 博明, 川上 行奎, 滝沢 宏光, 近藤 和也, 丹黒 章 (徳島大学大学院医歯薬研究部胸部・内分泌・腫瘍外科)

【はじめに】アミロイドーシスは, 線維構造をもつ蛋白質であるアミロイドが全身臓器に沈着することで機能障害を引き起こす一連の疾患群である。肺に沈着することもあり, その場合肺癌との鑑別に苦慮する。稀な経過を辿ったアミロイドーシスを伴った上皮内肺腺癌(AIS)を経験したので報告する。【症例】72歳, 男性。20XX年に左腎盂癌に対して前医で左腎全摘出術を施行された。その1年後, 膀胱再発に対してTUR-Btが施行され, 経過観察していた。経過中の胸部CTで左肺下葉の小結節, 右肺上葉のすりガラス影, 右中葉の小結節が指摘された。腎盂癌手術の約2年後FDG-PET/CTで左肺下葉の結節は比較的早く増大しておりSUVmax10.8のFDG集積を認め, 右上葉のすりガラス影はSUVmax2.1のFDG集積を認めた。左肺下葉病変は腎盂癌肺転移の可能性が考えられたため, 胸腔鏡下左下葉部分切除を施行した。組織結果はアミロイド沈着を認める以外, 悪性所見なく肺アミロイドーシスと診断された。右上葉のすりガラス影は緩徐な増大傾向であったが, 早期肺癌を疑い, 5ヶ月後, 胸腔鏡下右上葉部分切除, 右中葉部分切除を施行した。右中葉病変には悪性所見はなくアミロイド沈着のみを認めたが, 右上葉病変はAISとアミロイドの混在を認めた。【まとめ】癌治療術後に発生した肺アミロイドーシスは稀であり, 当症例は腎盂癌肺転移を考える稀な経過をとった。また, 肺腺癌とアミロイドーシスが合併する腫瘍も稀である。文献的考察を加えて報告する。

20. 微小肺病変に対して術中 Cone-beam CT 併用気管支鏡下コイルマーキングが有用であった1例

牧 秀則, 滝沢 宏光, 庄野 隆志, 南城 和正, 山本 清成, 宮本 直輝, 坂本 晋一, 松本 大資, 高嶋 美佳, 河北 直也, 鳥羽 博明, 吉田 光輝, 川上 行奎, 丹黒 章 (徳島大学大学院胸部・内分泌・腫瘍外科)
近藤 和也 (同 臨床腫瘍医学)

【症例】

77歳女性, 混合性換気障害の精査での胸部CT, MRIで右上葉(S3)に15mm大のGGN病変と35×20×50mm大の前縦隔腫瘍を指摘され当科紹介となった。各種検査の結果, 右上葉肺癌(cTisN0M0 cStage0)の疑い, および胸腺腫(正岡 III 期 cT3N0M0 cStageIIIa)の疑いとして, 術中 Cone-beam CT 併用気管支鏡下コイルマーキング後に胸腔鏡下右上葉部分切除術, 引き続いて拡大胸腺摘出術を施行した。

【手術手技】

Hybrid手術室にて全身麻酔下に気管挿管しSYNAPSE VINCENT®での仮想気管支 navigationの下, 術中透視を併用し右B3aii aまで極細径気管支鏡を誘導しマイクロカテーテルを挿入した。Cone-beam CTを撮影し, カテーテル先端位置を微調整した後, 腫瘍近傍に血管塞栓用マイクロコイルを留置した。患者を左側臥位とし胸腔鏡下に観察すると病変位置は目視できたが(PL0), 透視下にPN catchの中心にコイルが位置するように主要部を把持すると必要十分なマージンを確保しつつ部分切除が可能であった。術中および術後に有害事象は認めなかった。

【考察】

術中 Cone-beam CT 併用気管支鏡下コイルマーキングは, 胸腔鏡下手術では部位同定が困難とされる微小病変や深部病変の肺切除において, 部位の同定とマージン確保に有用である。マイクロコイルと色素を併用したマッピング法については, 現在 VAL-MAP 2.0として東京大学を中心とした多施設共同試験が進行中であり, 当施設も参加中である。本症例でも微細病変の術中同定は困難と予想されたが, 術中コイルマーキングが必要十分な切除に有用であったと考える。

21. 術後26年目に再発を来したホルモン陽性乳癌の1例
竹原 恵美, 日野 直樹, 池内真由美, 西庄 文,

近藤愛貴美, 近清 素也, 宇山 攻, 小笠原 卓, 金村 普史, 黒田 武志, 井川 浩一, 三宅 秀則 (徳島市民病院外科)

乳癌では初回治療後10年以上経って再発することも報告されている。今回我々は術後26年目に肺・胸膜再発を来した乳癌の1例を経験したためこれを報告する。

患者は77歳女性, 1996年右乳癌に対して乳房全摘+腋窩リンパ節郭清を施行されている。2019年8月右前胸痛が出現し, 前医を受診した。右胸水を認め当院に紹介された。当院受診時には胸痛は消失しており胸水も極少量であったため, 前医にて経過観察となった。同年12月下肢骨折し, この治療中の2020年2月右胸水を認め再度紹介された。胸水細胞診で悪性を認め3月11日に胸腔鏡下手術を行った。胸膜に播種結節を認め, 生検と胸膜癒着術を行った。病理診断にて乳癌再発と診断された。以後ホルモン療法を継続中である。

乳癌晩期再発例はホルモン陽性が多いと言われるが, 当院の経験でも2012年8月から2020年4月の期間でDFS120か月以上の再発乳癌22例のうち19例がホルモン陽性例であった。延べ数で, リンパ節再発を認めた症例が9例, 肺転移が8例と多く, 次いで骨転移を4例に認めた。肝転移は1例のみと低頻度であった。本症例もホルモン陽性乳癌であり, 肺転移により晩期再発を生じた。乳癌で特徴的ともいえる晩期再発例では初回治療当時のデータが非常に少なく, また治療者の転勤などもあり実態がつかみにくいが, 一定の傾向は示されており, このような患者では特に留意した長期フォローアップと晩期再発に関する患者教育も重要である。

22. 乳癌に対するCNB後にNeedle tract seedingを認めた1例

乾 友浩, 笹 聡一郎, 青山万理子, 井上 寛章, 奥村 和正, 丹黒 章 (徳島大学病院胸部・内分泌腫瘍外科)

乳房内病変の診断において, 臨床的に悪性が疑われる腫瘍に対しては, 診断精度が高く, 組織型やバイオマーカーの検索が可能なCNBやVABが勧められる。

乳房針生検を行う際, 生検針の進入路に癌細胞が播種する危険性があることを念頭に手技を行わなければならない。今回, われわれは乳癌術前化学療法中, 原発巣の

縮小は認められたにもかかわらず、needle tract への播種が新たに出現し、病理組織学的にも播種と診断した症例を経験したので、文献的考察も加え報告する。

症例は50代女性、右乳癌疑いにて精査加療目的に当院へ紹介、確定診断目的にCNBを行った。精査の結果、右乳癌 ER (+), PgR (+), HER2 (-), Ki67 (32%) cT2N1M0 stage IIBの診断で術前化学療法としてEC療法4コース、ドセタキセル4コースを行い、最大腫瘍径は44mmから30mmへ縮小を認めた。効果判定目的に撮像した造影MRIでneedle tractに一致した造影効果を認め、播種と考えられた。手術はBp+Ax (Level II)とし、needle tractを範囲に含め切除した。病理診断は浸潤性乳管癌、硬性型、ER (+), PgR (+), HER2-FISH equivocal, Ki67 (9%), needle tractには原発巣と同様の腺管状増殖を認めた。術後放射線療法を施行し、現在は術後補助化学療法中で再発なく経過している。

needle tract seedingは針生検時にその通過部位に腫瘍細胞を認める現象で、実際に局所再発や播種として顕在化することは稀である。針生検施行時には手術を想定した穿刺部位を考慮し、手術時には確実に切除できるよう注意する必要があると思われた。

23. 乳癌術後18年目に食道転移を認めた1例

庄野 隆志, 西野 豪志, 南城 和正, 山本 清成, 牧 秀則, 乾 友浩, 笹 聡一郎, 青山万理子, 井上 寛章, 井上 聖也, 後藤 正和, 奥村 和正, 吉田 卓弘, 丹黒 章 (徳島大学胸部・内分泌・腫瘍外科)

転移性食道腫瘍は比較的稀とされ、診断に難渋することが多い。今回、乳癌術後の食道転移を経験したので報告する。症例は、70歳代の女性。20年前に左乳癌 (T2aN1M0 Stage II) に対し、左乳房全摘と腋窩リンパ節郭清術を施行し、術後FEC療法と5年間のホルモン療法 (TAM) を施行した。6年前に多発肺転移を認め、AI剤を投与してPRを維持していた。今回、食物通過障害、吐逆を主訴に近医を受診し、食道癌疑いで当科紹介となった。内視鏡検査で胸部食道に粘膜下主体の腫瘍を認め、生検で異型細胞の胞巣状増殖を認めた。当初は低分化腺癌を疑ったが、ER, PgR 強陽性、HER2陰性と左乳癌と同様の病理像であったため、乳癌の食道転移と診断した。Fulvestrantと1年間TS-1を併用し治療を行っ

た結果、症状は劇的に改善した。その後3年間Fulvestrantを継続しているが、食道病変は縮小を維持し、新規病変の出現なく経過している。転移性食道腫瘍は、同時に多臓器転移を伴うことが多く予後不良である。単独転移であれば切除も考慮されるが、Disease Free Intervalの長い乳癌の食道転移はホルモン療法に感受性があり、切除せずに長期生存が実現できる可能性がある。乳癌既往のある患者では転移性腫瘍も考慮して治療法を選択すべきである。本症例について報告するとともに乳癌の消化管転移について考察する。

24. 顔面骨折手術におけるオトガイ下気管挿管の経験 生島 健太, 峯田 一秀, 坂東 真由, 山下雄太郎, 石田 創士, 安倍 吉郎, 橋本 一郎 (徳島大学病院 形成外科・美容外科)

【背景】術中に顎間固定が必要となる顔面骨折手術で経鼻挿管が選択できない場合、一般的に気管切開が選択される。しかしながら、気管切開は気道狭窄や気管食道漏などの重篤な合併症の危険性があり、代替方法としてオトガイ下挿管がある。オトガイ下挿管は術中のみ気管チューブの走行を変更する方法であり、気管切開と比べ短時間で低侵襲な手技である。今回、当院で同方法を用いた2症例について報告する。【患者】症例1:30歳、男性。Le Fort II+III型骨折、前頭骨骨折。受傷後13日目に顔面骨観血的整復術を施行。症例2:35歳、男性。Le Fort II型骨折、右下顎骨体部骨折。受傷後9日目に顔面骨観血的整復術を施行。【手技】麻酔科医による経口挿管後、オトガイ下を2cm切開しペアン鉗子を下顎骨舌側面に沿わせて進め、口腔底に貫通させた。チューブの先端をフィルムで覆い、鉗子で把持してオトガイ下に引き抜いた。手術終了時には経口挿管に戻し、オトガイ下のみ縫合して抜管した。【結果】両症例とも誤抜去、片肺挿管、舌下腺・顎下腺や舌神経損傷などの術中合併症を認めなかった。また、術後の創部感染や漏孔形成といった合併症もなく経過した。【考察】術中に顎間固定を要する上下顎骨骨折や頭蓋底骨折合併時のような経鼻挿管が困難な症例において、オトガイ下挿管は気管切開の代替方法として有用な気道確保法である。

25. 気管分岐部狭窄を伴う進行食道癌に対する集学的治

療の経験

山本 清成, 西野 豪志, 庄野 隆志, 南城 和正,
牧 秀則, 宮本 直輝, 高嶋 美佳, 松本 大資,
河北 直也, 井上 聖也, 後藤 正和, 吉田 卓弘,
鳥羽 博明, 吉田 光輝, 滝沢 宏光, 丹黒 章
(徳島大学大学院胸部・内分泌・腫瘍外科)

気管狭窄を伴う進行食道癌は、oncologic emergency としての対応が求められる。今回、気管分岐部狭窄を伴う進行食道癌に対して集学的治療を行った症例を経験した。患者は50歳代の男性で、進行食道癌による気管分岐部狭窄と診断され当院に救急搬送された。気道狭窄により酸素化が維持できず、ダブルルーメンチューブ (DLT) を左主気管支に挿管し、人工呼吸管理を開始した。翌朝、DLT の自己抜管を契機に左気管支縦隔瘻の形成と右主気管支の完全閉塞をきたした。気管内に挿管を行ったが、酸素化不良のため、ECMO を導入した。気管狭窄解除を目的に Dumon stent の留置を検討したが、完全閉塞した右主気管支への挿入は不可能と考えられた。そこで、気管-左主気管支に右分枝を切断した Y 字 Dumon stent を挿入し、切断孔から右主気管支に Ultraflex metallic stent を留置した。その後、酸素化は速やかに改善し、化学療法後に食道胃管バイパス術を施行したことで経口摂取が可能となった。術後1か月後から根治的放射線療法 (CRT) を行い、腫瘍は著明に縮小した。縦隔リンパ節転移が遺残したため、外来で化学療法を継続していたが、初診から1年4か月後に癌死した。多領域のエキスパートがうまく連携し、呼吸管理、気管ステント、食道バイパス術、化学放射線療法を組み合わせ集学的治療が奏功した症例であった。

26. 当院での急性冠症候群患者における脂質コントロールの現況

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

動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおいて急性冠症候群 (ACS) 患者の二次予防ではより厳格な脂質コントロールを推奨されている。今回当院の ACS 患者において脂質コントロールの現況について検討した。対象は当

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症例とした。来院時と退院時の脂質プロファイルおよび LDL-C 管理目標達成率を比較検討した。LDL-C (127 ± 37 versus 94 ± 26 mg/dl, $p < 0.001$), Triglyceride (153 ± 116 versus 119 ± 50 mg/dl, $p < 0.001$) および HDL-C (45 ± 17 versus 36 ± 15 mg/dl, $p < 0.001$) とすべて有意に低下していた。LDL-C 管理目標達成率は来院時 LDL-C < 100 が 29%, < 70 が 4% であり、退院時はそれぞれ 62%, 16% と改善はしていたが十分ではなかった。ほぼ全症例にスタチンは投与されているもそれでは十分ではなく、症状に応じてエゼチミブや PCSK9 阻害薬等の追加投与を行い、脂質管理のさらなる強化を考慮する必要がある。

27. 間質性肺炎を合併した肺原発多形癌に対して pembrolizumab が著効した1例

高橋 啓輝 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
高橋 啓輝, 内藤 伸仁, 香川 耕造, 大塚 憲司,
荻野 広和, 佐藤 正大, 河野 弘, 軒原 浩,
西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・
膠原病内科学分野)
河野 弘, 西岡 安彦 (同 地域リウマチ・総合内
科学分野)
上原 久典 (徳島大学病院病理部)

症例は72歳男性。X-1年11月から左胸痛が出現し、胸部 CT で左上葉に空洞を伴う腫瘤影、左腋窩リンパ節腫脹、両側肺底部に網状影を中心とした軽微な間質性肺炎を認めた。精査目的で当科に紹介され、左腋窩リンパ節生検の結果、肺原発多形癌 (cT4N3M1c Stage IV B) と診断された。X年1月末から CBDCA + PTX を計6コース施行したが、6月初旬に原発巣は増大に転じ、増悪 (progressive disease: PD) と判断した。腫瘍組織の PD-L1 TPS が 65% と高発現であったため、間質性肺炎の増悪リスクを説明した上で7月中旬より2次治療として pembrolizumab を開始したところ、著明な腫瘍縮小効果を認めた。経過中手指腫脹が生じ、pembrolizumab の有害事象の可能性も否定できず計16コースで中止したが、間質性肺炎の増悪はなく、腫瘍縮小効果は継続して認められた。PD-L1 TPS が 50% 以上の進行非小細胞肺癌に対する pembrolizumab は既存の化学療法より有効と

されるが、肺多形癌は希少肺癌であり、標準治療が存在しない。今回、軽微な間質性肺炎を合併してはいたが、有益性を勘案して pembrolizumab を使用した結果、長期奏功を得られた。肺多形癌に対する pembrolizumab 単剤治療は、PD-L1が高発現の場合に有効な治療選択肢の一つとなり得ると考えられた。

28. ダラツムマブが奏効した難治性 IgM 型多発性骨髄腫の 1 例

森 彩花（徳島県立中央病院医学教育センター）
尾崎 修治，八木ひかる，関本 悦子，柴田 泰伸
（同 血液内科）

【症例】76歳，女性 【主訴】背部痛

【現病歴】20XX-11年12月，前医で IgM 高値を指摘され当院に紹介となり，原発性マクログロブリン血症と診断したが自覚症状はなく経過観察していた。長期間安定していたが，20XX-3年8月より病勢の増悪を認め，20XX-3年10月よりシクロフォスファミド+プレドニン療法，20XX-3年11月よりベンダムスチン+リツキシマブ療法を行ったが効果はなかった（IgM7900mg/dl）。さらに背部痛が出現し，骨病変の進行が急速で骨髄では成熟形質細胞が増加していたことから多発性骨髄腫（IgM- κ 型，D&S IIIA，ISS 2期）と診断し，20XX-3年12月よりボルテゾミブ+デキサメタゾン療法を開始した。20XX-2年1月よりレナリドミドを追加したところ，骨痛の改善や IgM の低下（4865mg/dl）を認めた。しかしながら20XX-2年4月に IgM が再上昇し（8650mg/dl），20XX-2年5月には腎機能低下も認め（Cr 2.96mg/dl），20XX年-2年6月中旬よりカルフィルゾミブ+デキサメタゾン療法に変更した。しかし，腎機能はさらに増悪したため（Cr 3.77mg/dl），20XX-2年6月下旬よりダラツムマブ+デキサメタゾン療法に変更したところ，腎機能の改善や IgM の低下を認め，血球数も安定し奏効が得られた。20XX年4月までに23コースを施行し，病勢の悪化を認めず現在も同治療を継続している（IgM 3470mg/dl）。

【考察】IgM 型多発性骨髄腫は非常にまれな疾患であり，新規治療薬の有効性は確立していない。今回，難治例に対しダラツムマブが奏効した症例を経験したので報告する。

29. 臀部の巨大腫瘍で発症したびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の 1 例

坂東 桃子（徳島県立中央病院医学教育センター）
坂東 桃子，柴田 泰伸，八木ひかる，関本 悦子，
尾崎 修治（同 血液内科）
宮城 亮（同 整形外科）

【症例】74歳，女性

【主訴】右臀部腫瘍，発熱，体重減少

【既往歴】X-17年に乳腺悪性リンパ腫

【現病歴】X年1月より右臀部に疼痛が出現し，2月より同部位の腫脹と高熱が出現するようになった。MRI 検査で右臀部に径12cm×10cm×7cm 大の腫瘍を認め，当院整形外科に紹介された。

【経過】右臀部は腫脹，軽度の熱感と圧痛を有し，弾性・軟の腫瘍を触知した。腫瘍は MRI 検査で T1 強調像・T2 強調像ともに低信号を呈し，CT 検査では筋と等吸収，境界不明瞭であった。血液検査では，軽度の貧血と LDH（695U/L）と sIL-2R（3,820U/L）の上昇を認め，悪性リンパ腫が疑われた。腫瘍の針生検で diffuse large B-cell lymphoma, non-GCB subtype, 病期は Ann Arbor 分類で Stage IV B（筋，胃，脾，骨髄に病変あり）と診断した。Rituximab 併用の化学療法により解熱し，臀部の腫瘍は縮小した。

【考察】節外性悪性リンパ腫は，非ホジキンリンパ腫の約40%に見られるが，軟部組織に発症することはまれであり他の悪性軟部腫瘍との鑑別が必要である。本例は，既往歴，LDH と sIL-2R が高値で初診時より悪性リンパ腫が疑われたため早期診断，治療が可能となった。臀部内に主病変を認めることより骨格筋原発である可能性が示唆されたまれな症例であり，報告する。

30. 後腹膜腫瘍を形成し大腸切除術を要した大腸 Crohn 病の 1 例

山本 翔子（徳島県立中央病院医学教育センター）
山本 翔子，太田 昇吾，大村 健司，山田 亮，
住友 弘幸，寺奥 大貴，松下 健太，森 勇人，
杉本 光司，川下陽一郎，坪井 光弘，宮谷 知彦，
荒川 悠佑，広瀬 敏幸，八木 淑之（同 外科）
太田 昇吾，大村 健司，森 勇人，杉本 光司，
川下陽一郎（同 救急外科・外傷センター）

Crohn 病 (CD) の合併症として腹腔内膿瘍形成は時に見られるが、初発症状としては稀である。今回、内視鏡検査の同意が得られず、大腸切除術で CD が判明した 1 例について報告する。症例は 19 歳 女性。20XX 年 X 月下旬より心窩部痛を自覚したが改善せず。X+2 月、周囲膿瘍形成を伴う大腸憩室炎の診断で入院となり抗菌薬投与にて保存的加療開始したが、症状の改善なく退院した。その後、強い右下腹部痛で歩行困難となり検査で後腹膜膿瘍の増悪を認め入院となった。入院同日、緊急で後腹膜膿瘍の経皮的ドレナージを行い上行結腸周囲の膿瘍は縮小し、炎症反応の改善がみられた。排液がほとんど消失しドレナージを抜去するも、瘻孔より糞便漏出が続いたため手術を行う方針となり、右半結腸切除術・創部デブリードマンを施行した。術中所見では上行結腸に穿通部があり、後腹膜内へ穿通し膿瘍を形成していた。切除標本では穿通部より肛門側に敷石状ポリープ様上皮粘膜を認め、上行結腸に穿通部潰瘍を来した後腹膜膿瘍を形成した CD が疑われた。その後、病理で CD と診断された。術後は発熱なく、炎症反応改善あり、術後 9 日目に退院した。退院後は外来通院にて抗 TNF- α 抗体投与で病勢コントロール良好で、現在も治療継続中である。本症例は術前診断が確定できず、膿瘍に対してドレナージを行った。炎症反応が改善し瘻孔形成された後に腹腔鏡手術となったが良好な術後経過をたどった。

31. 歩行不能だったが、多職種の高度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, 梶田 志保, 三井由加里, 吉田守美子,
栗飯原賢一, 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, 梶田 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、母と二人で孤立した生活に陥っていた。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260kgで、両下肢鬱滞性皮膚炎と廃用症候群で体動困難であった。体重減量、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が体格に合わず、耐荷重を考慮したベッドや幅広規格の車椅子が必要で、排泄に数人がかりの介助を要した。心理検査で作業処理能力が低く、意思疎通に時間を要することが示唆された。その結果を踏まえスタッフが時間をかけ患者と信頼関係を築き食事療法とリハビリを行い、転院を挟み1年以上をかけて約120kgまで減量でき、補助具を用いた歩行、自己排泄が可能となった。医療、介護、福祉及び行政の多職種会議を重ね自宅療養の環境を整え、自宅退院に至った。現在も外来治療を継続し、持続的な体重減量が得られている。【考察】本院では高度肥満症で不動状態の症例の経験がなく、体格に合った生活用具の調達やリハビリの検討を手探りで行う必要があった。さらに心理・知能・経済的課題も大きく治療に困難を伴った。自宅退院可能なまでに改善が得られた要因として院内外のスタッフが多職種会議を重ね情報共有と高度な連携を行えた事、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。

32. プロタミン含有インスリン製剤による即時型アレルギーを生じた一例

石橋 佳奈 (徳島県立中央病院医学教育センター)
森本 佳奈, 白神 敦久 (同 糖尿病・代謝内科)
稲山 真美 (同 呼吸器内科)
山村 里恵 (同 皮膚科)

症例は75歳男性。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のため治療中であったが、細菌感染を契機に COPD 急性増悪を来し当院呼吸器内科へ入院した。2型糖尿病に対して近医で経口血糖降下薬治療を受けており、ステロイドパルス治療により血糖コントロールが悪化したため当科へ紹介された。中間型インスリン (ノボリン N®) 初回皮下注射後にメチルプレドニゾロン40mgを投与し、約1時間後に咽頭痛、顔面・手掌の紅斑を認めた。喘鳴やショック症状はなく、抗ヒスタミン薬の内服で症状は軽快した。アレルギーの被疑薬としてノボリン N® を疑

い皮内テストを施行したところ、プロタミン注射部位に発赤（16mm）・膨疹（6mm）を認め陽性と診断した。また左手掌より採取した病理組織検査では真皮浅層周囲に軽度のリンパ節浸潤を認めた。上記よりプロタミンに対する即時型アレルギーと診断した。これまでに繰り返し投与歴があり、プロタミンを含有しない速効型インスリン（ヒューマリンR®）での治療へ切り替え、血糖コントロールを行った。治療歴を調査したところ約1年前の入院中に中間型インスリン（ヒューマリンN®）を使用されたことが判明し、このときにプロタミンに対する感作が生じたと考えられた。インスリン製剤に対するアレルギーはインスリン分子自体への反応の他に、本症例のように含有されている様々な添加剤への反応が生じうる。インスリン製剤に対する即時型アレルギーを生じた一例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

33. 異所性気管支原性嚢胞の2切除例

大西 沙紀（徳島県立中央病院医学教育センター）
住友 弘幸，広瀬 敏幸，坪井 光弘，山田 亮，
太田 昇吾，寺奥 大貴，松下 健太，森 勇人，
川下陽一郎，杉本 光司，宮谷 知彦，荒川 悠佑，
大村 健史，八木 淑之（同 外科）

【はじめに】縦隔腫瘍は、主に充実性の場合に外科的切除の適応となるが、切除後に嚢胞性病変であることが明らかになる場合がある。

【症例①】70歳代，女性，自覚症状なし。CTで偶発的に前縦隔腫瘍を認め、外科紹介となった。CT：前縦隔に16x9mmの境界明瞭な充実性腫瘍。MRI：T1強調画像，T2強調画像ともに軟部組織とほぼ等信号。血液検査では特記すべき異常なし。胸腺腫を疑い，胸腔鏡下縦隔腫瘍摘出術を実施。摘出した標本は内部に黄色調の液体が貯留した，壁肥厚した嚢胞性病変であった。病理診断で気管支原性嚢胞と診断した。

【症例②】50歳代，女性，自覚症状なし。CTで偶発的に両側後縦隔腫瘍を認め、外科紹介となった。CT：Th3-5椎体左側に33x23mmの，Th5-6椎体右側に22x11mmのそれぞれ境界明瞭な腫瘍。MRI：それぞれの腫瘍がT1強調画像で低信号，T2強調画像で高信号。嚢胞性病変の可能性も考えられたが，左側病変は椎間孔に極めて近接していることから切除の方針とした。胸腔鏡下左後縦隔腫瘍切除術を実施。摘出した標本は内部に液体が貯留

した，嚢胞性病変であった。病理診断で気管支原性嚢胞と診断した。

【考察】気管支原性嚢胞は原始的気管気管支管の変則的な発芽に起因しており，気管-気管支樹に沿って発生する。今回経験した2症例は気管-気管支樹から離れた病変であり，異所性気管支原性嚢胞と診断した。異所性気管支原性嚢胞について若干の文献的考察を加えて報告する。

34. 二次性大動脈十二指腸瘻術後の難治性リンパ漏りにリンパ管塞栓術が奏功した1例

大山 活実（徳島赤十字病院教育研修推進センター）
湯浅 康弘，福田 美月，藤本 啓介，常城 宇生，
竹内 大平，松尾 祐太，森 理，藤原 聡史，
兼松 美幸，浜田 陽子，富林 敦司，川中 妙子，
石倉 久嗣（同 外科）

二次性大動脈十二指腸瘻は外科的介入を要することが多いが，稀な疾患なため症例に応じて術式を検討する必要がある。症例は70歳台，男性。腹部大動脈瘤に対し人工血管置換術の手術歴があり，術後5年目に上行結腸癌に対し腹腔鏡下結腸右半切除を施行した。結腸切除後1年3ヶ月経過し，人工血管感染があり抗菌薬投与にて軽快していた。関節リウマチのため，免疫抑制剤（メトトレキサート）を開始し，3ヶ月後に発熱と貧血の進行を認めた。精査の上部消化管内視鏡検査で，十二指腸下行脚に人工血管の露出を認めた。人工血管感染を伴う二次性大動脈十二指腸瘻と診断した。感染巣除去，出血コントロールのための一期的十二指腸切除，人工血管置換術の方針とした。十二指腸を授動し下行脚と空腸起始部で自動縫合器にて腸管切離した。人工血管の周囲を剥離，中枢側で血行を遮断した。穿通部は硬化が強く手術操作は加えず，剥離した十二指腸・人工血管を一塊として切除した。人工血管置換術を施行後に空腸を挙上し，十二指腸下行脚と機能的端々吻合にて再建，人工血管周囲に大網を充填し手術を終了した。術後乳び腹水（Clavien-Dindo分類 GradeII）を認めたがその他の経過は良好であった。本症例では自動縫合器を使用することで汚染を最小限にし，一期的に腸管の切除・再建と人工血管置換術を施行し有用な術式であったと考えられる。

35. 膝窩動脈捕捉症候群と診断した若年女性の1例

根岸 佑典 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
 根岸 佑典, 門田 宗之, 八木 秀介, 谷 彰浩,
 大楠祐一郎, 瀬野 弘光, 松本 和久, 高橋 智紀,
 数藤久美子, 川端 豊, 松浦 朋美, 伊勢 孝之,
 楠瀬 賢也, 飛梅 威, 山口 浩司, 山田 博胤,
 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆 (同 循環器内
 科)

【背景】膝窩動脈捕捉症候群は先天的な膝窩動脈の走行異常または膝窩部の異常な筋・繊維束により足関節の底屈時に膝窩動脈が圧迫され、またこれを繰り返すことで血管内皮障害が生じ同動脈の狭窄・閉塞を来す比較的稀な疾患である。【症例】基礎疾患のない35歳女性。X-2年頃よりランニングなどの運動時、車の運転時などに左下腿の疼痛が出現し、経過観察していたが増悪したためX年1月に近医を受診、左足関節上腕血圧比 (ABI) 0.75と低下を指摘されたため、閉塞性動脈硬化症を疑われ当院循環器内科を紹介受診された。血圧脈波検査では足関節底屈時に左ABIの低下を認め (0.74→0.69)、下肢動脈エコーでは左膝窩動脈の高度狭窄および側副血行路の発達を認め、加えて足関節の底屈により下肢血流の更なる低下がみられた。さらに下肢MRIでは左膝窩動脈は通常よりやや内側を走行しており、また大腿骨遠位骨端レベルで左腓腹筋内側頭の一部の異常筋束が膝窩動脈に並走しており、同部位での動脈圧迫が示唆されたことから膝窩動脈捕捉症候群 (Type-4) と診断した。【考察】通常、本症は発症頻度に左右差はなく半数以上が両側性に認められるが、本症例では左側腓腹筋のみに走行異常がみられた為、片側性血行障害を来したと考えられた。若年者で間欠性跛行を訴える例には本疾患を念頭におき検査を進める必要があると考えられる。今回、生来健康な若年女性が膝窩動脈捕捉症候群と診断された1例を経験したため報告する。

36. イバブラジンの導入により心機能の改善を認めた虚血性心筋症の1例

阿部 拓馬 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
 阿部 拓馬, 門田 宗之, 八木 秀介, 谷 彰浩,
 大楠祐一郎, 瀬野 弘光, 松本 和久, 高橋 智紀,
 数藤久美子, 川端 豊, 松浦 朋美, 伊勢 孝之,
 楠瀬 賢也, 飛梅 威, 山口 浩司, 山田 博胤,
 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆 (同 循環器内

科)

イバブラジンは心臓の洞結節にある過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネルを阻害し、心筋には直接作用せず心拍数を減少させることで心不全悪化を抑制されることが示されている新規の心不全治療薬であり、 β 遮断薬を含む標準的治療によっても洞性頻脈が継続する症例に対して適応がある。症例は63歳の男性。冠動脈重症3枝病変に伴う虚血性心筋症による慢性心不全 (左室駆出率; LVEF24%) にて当院を受診した。経皮的冠動脈インターベンションによる血行再建を行ったのち β 遮断薬を含む薬物療法を行ったが、低心機能および息切れ症状が残存した。また心肺運動負荷試験では最大酸素摂取量 (peak VO_2) 17mL/min/kgと運動耐容能の低下がみられ、 β 遮断薬の増量が困難であった。安静時心拍数90bpmと洞性頻脈を認めていたためイバブラジンを導入し、標準用量まで漸増したところ、3ヶ月後には安静時心拍数が71bpmへ減少し、息切れ症状の改善と運動耐容能の改善 (peak VO_2 21ml/min/kg) が認められ、さらにLVEF44%と心機能の改善も認めた。LVEFの低下した慢性心不全において β 遮断薬を主軸とした薬物治療は必須であるが、心不全再燃などにより標準用量まで増量することが難しい例が存在する。また心不全症例における頻脈の存在は予後不良因子として知られている。本症例においてはイバブラジンによる心拍数の減少効果により、心筋の酸素消費量減少および拡張期の冠灌流時間を増加させることにより、心機能改善に寄与したものと考えられた。

37. 急性転化をきたしたAYA世代慢性骨髄性白血病の1例

清重 尚希 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
 住谷 龍平, 水口 槇子, 中村 昌史, 大浦 雅博,
 曾我部公子, 高橋真美子, 原田 武志, 藤井 志朗,
 賀川久美子, 安倍 正博 (同 血液内科)
 中村 信元 (徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域
 診療・医科学分野)
 三木 浩和 (徳島大学病院輸血・細胞治療部)
 曾賀 愛未 (同 がん診療連携センター)
 一宮 由貴 (同 緩和ケアセンター)
 山本 由理 (同 産科婦人科)

【緒言】悪性疾患に対する治療は日々進歩し続けているが、AYA世代、特に思春期がん患者の心理社会的状況は不安定で、患者は孤立し環境に取り残されやすい。今回、思春期慢性骨髄性白血病（CML）患者の多職種連携を深めながら治療を進めた経験を報告する。【症例】18歳、女性。20xx年に易疲労感と視野異常を自覚。WBC369300/ μ L、Hb6.9g/dL、Plt73.6万/ μ L、LDH1254 U/L、major *BCR-ABL1*の検出から、CML慢性期と診断し、第2世代チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）のdasatinibを開始した。WBC減少に伴い視野障害は改善し、5カ月後には細胞遺伝学的完全奏効を達成した。しかし、受験勉強などで生活が不規則となり服薬アドヒアランスが低下し、診断から約2年後大学への進学直前に末梢血に芽球が出現、急性転化期に進展した。急性骨髄性白血病に準じた化学療法を開始し、第3世代TKIのponatinibへの切替を行った。治療の間で臨床心理士による心理サポートと排卵誘発後採卵、卵子凍結保存を行なった。分子遺伝学的奏効MR^{4.5}を達成し、患者の治療に対する前向きな意思を尊重しながら同種造血幹細胞移植療法を施行した。【考察・結語】進学、治療・療養、不妊、晩期合併症にかかわる精神的ストレス、不安が強かったが、臨床心理士や産科医など多くの職種の連携にて同種移植に至る治療が可能であった。今後、AYA世代の個々のがん患者の状況に応じた多様なニーズに対応できるよう、情報提供、支援体制及び診療体制の整備が求められる。

38. 金属ステント留置後狭窄に対する気管支鏡下クライオ療法の1例

石田 卓也（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
石田 卓也、河北 直也、滝沢 宏光、南城 和正、
庄野 隆志、山本 清成、牧 秀則、宮本 直輝、
坂本 晋一、松本 大資、高嶋 美佳、鳥羽 博明、
吉田 光輝、川上 行奎、近藤 和也、丹黒 章
（徳島大学大学院胸部・内分泌・腫瘍外科）

【はじめに】悪性気道狭窄に対する金属ステント留置術は、迅速かつ確実な内腔確保が可能である。長期留置の知見は少ないが、長期留置に伴い、腫瘍のingrowthや肉芽形成が起これ、その場合の追加治療は難渋する。今回、ステント留置後の肉芽狭窄に対してクライオ療法を繰り返している症例を経験したので報告する。

【症例】60代、男性。2年9ヶ月前に右上葉肺癌に対し

て、術前化学放射線療法後に右上葉管状肺葉切除+ND2a-2を施行した。2年1ヶ月前に気管分岐下リンパ節（#7LN）再発を認めたため、化学放射線療法を施行した。治療終了後、1年4ヶ月前に#7LNの両側気管支内露出を認めたため、レーザー焼灼と、狭窄の高度であった右主気管支に対してUltraflex metallic stent（covered）を留置した。留置後は免疫チェックポイント阻害薬を継続しており、CRを維持していたが、11ヶ月前にステント口側の狭窄を認めた（生検で肉芽組織）。ステント破損の危険性を考慮し、クライオ療法を選択した。合併症なく処置を終え、十分な内腔開存を認めた。しかし、再狭窄をきたし、7ヶ月前、4ヶ月前に2、3回目のクライオ療法により、ステント中枢側、末梢側の肉芽を除去し内腔を開存させた。しかし、再度狭窄を来し、4回目のクライオ治療を行い経過観察中である。

【考察・結語】レーザー焼灼は悪性気道狭窄、良性狭窄いずれにも有用な方法であるが、ステント存在下ではその破損が問題となる。クライオ治療はステント破損・発火のリスクなく狭窄を解除し、反復処置可能と考えられた。

39. メディカルゾーン（MZ）重点研修プログラムにおける麻酔科融合研修

岩佐みゆき、西 京子、佐藤 功志、浅井 孝仁、
前田 拓也、中村 昌史、門田 宗之、田中久美子、
河北 直也、安倍 正博（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
岩佐みゆき、木下 倫子、田中 克哉（同 麻酔科）
武田 美佐、藤永 裕之（徳島県立中央病院医学教育センター）
近藤 明男（同 麻酔科）
酒井 陽子（徳島大学病院麻酔科診療部）
西村 匡司（徳島県立中央病院院長）
香美 祥二（徳島大学病院長）

【背景・目的】徳島大学病院メディカルゾーン（MZ）重点研修プログラムは、徳島県の総合MZ構想推進プロジェクトの一環としてH30年度から開始した“医療人材の確保と育成”のための初期臨床研修プログラムである。総合MZ中核拠点のMZ本部（徳島大学病院・徳島県立中央病院）を主軸とした新たな一体化研修で、その特徴的な研修として大学病院研修中に定期的に県立中

央病院で同一診療科の融合研修を行う。H29年度から県の寄付講座「麻酔科診療部」が開設され、徳島大学病院から2名の指導医が県立中央病院で研修指導（週2回）をしている。今回、MZ重点研修プログラムにおける麻酔科融合研修の成果を検討したので報告する。【結果】H30年4月～R2年3月にMZ重点研修プログラム研修医5名が融合研修を行い、内4名が麻酔科研修を選択した。この4名の研修医が麻酔科研修で経験した症例は大学病院151例（52.7歳：0-88）、県立中央病院64例（60.3

歳：13-88）であった。大学病院では様々な診療科や種類の手術（特に小児や乳癌など）を経験し、県立中央病院では主に泌尿器科・産婦人科・外科麻酔を担当し大学病院とは異なる症例や麻酔方法を学ぶことができた。気管挿管手技に関しては、大学病院ではビデオ喉頭鏡、県立中央病院では喉頭鏡と両手技を習得することができた。

【結論】MZ本部における麻酔科融合研修では、幅広い症例を経験できるとともに、様々な麻酔方法・手技を学ぶことができ、質の高い研修となった。

表紙写真コラム

【写真の説明】

高解像度マノメトリー（high resolution manometry ; HRM）による食道運動機能検査

咀嚼・嚥下により、口腔内の食物は上部食道括約筋の弛緩とともに食道に入る。輪状筋の弛緩・緊張が順次、蠕動運動として伝わることによって食物が胃へと送られる。この蠕動運動に異常があると食道内に食物が停滞し、逆流が発生する。強い収縮が頻発すれば、狭心症に似た胸の痛みを自覚する。蠕動運動は、内視鏡や造影検査でも観察できるが、蠕動波を記録するこの食道内圧検査によって、客観的に食道運動機能を評価することができる。欧米では一般的な検査であるが、日本ではあまり普及していない。2020年1月、徳島大学病院にも食道運動機能異常を診断できる高解像度マノメトリー（high resolution manometry ; HRM）が徳島県内では初めて導入された。

HRMは1 cm 間隔で36個の圧センサーが配置されている直径4 mm の細いチューブを鼻から胃内にまで挿入することで、咽頭から胃までの食道全長にわたって圧変化を連続的にとらえ、可視化できる。

HRMで診断できる疾患は、食道アカラシアや食道痙攣症、ジャックハンマー食道などの食道運動機能障害だけでなく、逆流性食道炎や食道裂孔ヘルニアなどの診断にも有用である。長年苦しんできた胸部や上腹部の不快感や痛みなどの症状の原因を解明し、適切な治療を行うことができる。県内唯一の日本食道学会認定施設として、積極的にこの検査を行い、食物嚥下時の不定愁訴に苦しむ患者さんをひとりでも救いたいと思う。

徳島大学病院 食道・乳腺甲状腺外科 西野 豪志

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5, 6号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

令和2年12月20日 印刷

令和2年12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. 5, 6

Contents

<i>Special Issue : Anatomy supports state of the art in surgery</i>	
K. Tomita and A. Tangoku : Preface to the Special Issue	211
A. Ohtsuka : The Evolution of Medical Education	213
K. Higashino, et al. : Establishment of “surgical training and research center” using fresh cadavers in Tokushima Hospital	217
T. Goto, et al. : State of the art in surgical training or basic research of Orthopedics using cadaver specimen in Clinical Anatomy Education and Research Center of Tokushima University Hospital	221
M. Yoshida, et al. : The newest surgical technique for thoracic surgery and the use of the 1 clinical anatomy laboratory	225
T. Nishino : Development of states of the arts in diagnosis and treatment of esophageal cancer with cadaveric study in our Clinical Anatomy Lab	235
K. Tomita : A new attempt in the practical course of human dissection of Tokushima University	241
A. Tangoku : Clinical Anatomy using Cadaver Surgical Training for surgical state of the art	243
<i>Reviews :</i>	
K. Tomita : A Study to Explicate the Mechanisms of the Formation of the Ocular Dominance Columns in the Primary Visual Cortex	245
Y. Hayabuchi : Pathophysiology and treatment of pulmonary circulation disorder and right heart failure –Paradigm shift in childhood heart disease–	251
Y. Bando : Classification of triple-negative breast cancer subtypes based on heterogeneity and comparison with basal-like carcinoma	259
K. Hara, et al. : Urinary titin reflects muscle atrophy in critical ill patients	267
<i>Originals :</i>	
K. Masuda, et al. : Decreased blood coagulation factor XIII activity in upper gastrointestinal bleeding cases due to peptic ulcer	273
M. Mori, et al. : Stress Coping in Families Caring for End-stage Cancer Patients with Difficulty Controlling Pain at Home	279
R. Hashimoto, et al. : A survey on the perceptions of “narratives of end-of-life care” among healthcare professionals and the general public	291
T. Sato, et al. : Summary of 20 times of free diabetes screening by the Tokushima-Nishi Medical Association	301
<i>Case reports :</i>	
T. Takashima, et al. : Immobilization hypercalcemia during prolonged respiratory management for ARDS: A case report	307
S. Norimura, et al. : Juvenile asynchronous multiple breast fibroadenomas	311
A. Kawahara, et al. : A case of severe obesity who had been unable to walk but became able to live at home thanks to a high level of coordination and patient-specific care by a multidisciplinary team	317
<i>Material :</i>	
S. Imagawa, et al. : Lipid control profile in patients with acute coronary syndrome at Tokushima Prefectural Central Hospital	323
<i>Opinion :</i>	
N. Nakanishi, et al. : Utilization of crowdfunding in the intensive care field : Muscle atrophy zero project and a questionnaire survey	327

76巻5, 6号 目次

特集：最先端医療を支える解剖学

巻頭言 富田 江一 丹黒塚 愛二 211

進化する医学教育 大塚 恒作他 213

徳島大学病院におけるクリニカルアナトミー教育・研究センター
設立について 東野 恒作他 217

徳島大学病院クリニカルアナトミー教育・研究センターを利用した
整形外科領域における最先端手術手技トレーニングと研究について
..... 後東 知宏他 221

呼吸器外科における最先端手術手技と CAL (Clinical Anatomy Laboratory)
..... 吉田 光輝他 225

食道外科における最先端診断・手術手技開発と CAL 西野 豪志 235

CT画像を用いた新しい系統解剖実習 富田 江一 241

合同シンポジウム「最先端医療を支える解剖学」
新たな手術手技開発を目指した臨床解剖学 丹黒 章 243

総説：教授就任記念講演

大脳皮質一次視覚野に存在する視覚認知に重要な機能ユニットの
形成メカニズムの解明研究 富田 江一 245

肺循環障害と右心不全の病態と治療
—小児心臓病のパラダイムシフト— 早瀬 康信 251

トリプルネガティブ乳癌の多様性と病理診断—基底細胞タイプとは—
..... 坂東 良美 259

総説：第45回徳島医学会賞受賞論文
重症患者における筋萎縮と尿中タイチン濃度測定の意義 原 加奈子他 267

原著：

消化性潰瘍による上部消化管出血症例における血液凝固第XⅢ因子
活性の低下 増田 和彦他 273

疼痛コントロールに難渋している終末期がん患者を在宅で介護する
家族のストレス・コーピング 森 美樹他 279

医療福祉専門職と一般市民の「看取りの語り」に対する捉え方の実態調査
..... 橋本 理恵子他 291

原著：第45回徳島医学会賞受賞論文
徳島西医師会による糖尿病無料検診20回の概要 佐藤 隆久他 301

症例報告：

ARDSに対する長期人工呼吸管理中に不動に伴う高 Calcium 血症を
呈した1例 高島 拓也他 307

学童期に発生した異時性多発乳房線維腺腫の一例 法村 尚子他 311

症例報告：第24回若手奨励賞受賞論文
歩行不能だったが、多職種の高度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 綾香他 317

資料：第24回若手奨励賞受賞論文
当院での急性冠症候群患者における脂質コントロールの現況 今川 祥子他 323

その他：

集中治療領域におけるクラウドファンディングの活用：
筋萎縮ゼロプロジェクトとアンケート調査 中西 信人他 327

学会記事：

第45回徳島医学会賞受賞者紹介 原 加奈子 佐藤 隆久 331

第24回若手奨励賞受賞者紹介 川原 綾香 今川 祥子 333

第261回徳島医学会学術集会（令和2年度夏期） 335

投稿規定