

CODEN : SKIZAB
ISSN 0037-3699

四国医学雑誌

第77巻 第1,2号 (令和3年4月25日)

SHIKOKU ACTA MEDICA

Vol. 77, No. 1,2 (April 25, 2021)

特集：キズが治るメカニズムときれいに治す治療



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

<i>Editors</i> :	Kokichi ARISAWA	Masato UTSUNOMIYA
	Hiroyoshi SEI	Hiroshi SAKAUE
	Masahito TOMOTAKE	Hiroki HATA
	Toshiaki MORI	

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

特 集 キズが治るメカニズムときれいに治す治療

【巻頭言】

米 村 重 信 (徳島大学医歯薬学研究部細胞生物学分野)

橋 本 一 郎 (徳島大学医歯薬学研究部形成外科学分野)

人間の身体は皮膚に覆われ保護されています。手術での皮膚切開や外傷では、皮膚に損傷が与えられ、そして修復されます。損傷の深さや修復の方法によって、いわゆる‘きれいな’キズ(瘢痕)になったり、‘きたない’キズ(瘢痕)になったりします。きたないキズは見た目が悪いだけでなく、疼痛や不快感、掻痒感を伴うことが多く、形成外科では瘢痕をよりきれいな瘢痕に治す手術が行われることがあります。更に、瘢痕は収縮しながら創面を小さくして治癒するために、関節部のキズに強い拘縮が生じると関節の進展困難を生じることがあり、その場合には瘢痕拘縮の解除と植皮術や特殊な縫合法が必要となります。このような皮膚の外傷や損傷が治癒していく過程はたいへん複雑であり、実に多くの細胞や物質が動員されて活躍します。

皮膚を始め体を覆う上皮細胞は細胞と細胞との隙間から物質を漏らさない「バリア機能」により体内環境を維持していますが、キズはまさにバリア機能の破綻であり、ミクロの視点で見ると、隣の細胞が死ぬと生きている細胞は素早く反応してキズを塞ぎ、死細胞を追い出し始めます。反応の基本的なステップ(キズを治すメカニズム)はより単純な実験系から一つずつ理解されていきます。またその上皮細胞を支えるのが特殊な細胞外マトリックスである基底膜であり、さまざまな成分を含む基底膜がどのように細胞外で自己集合し、作り替えられていくのかもキズが治るメカニズムの理解には重要です。

第262回徳島医学会学術集会では、市民への公開シンポジウムとして、「キズが治るメカニズムときれいに治す治療」を開催しました。コロナ禍のため、本学術集会当日は講演関係者のみの出席となり、医療関係者には当日のWEB視聴と後日のオンデマンド配信で、そして市民のみなさまにはケーブルテレビ徳島の放送で本公開シンポジウムを届けることとなりました。本シンポジウムでは、キズが治るメカニズムについては基礎医学の立場から、キズをきれいに治す治療については臨床医学の立

場からそれぞれ解説を行いました。

最初に、特別講演として産業医科大学病院形成外科の安田浩教授から、「創傷治療の基本的な考え方と最近の話題」として、市民のみなさまと専門医以外にも伝わるようになるべく易しい用語を用いて解説を行っていただきました。講演では瘢痕の治る複雑なメカニズムの解説に続いて、キズ治療の新しい考え方や装置や医療材料の進歩について述べていただきました。総説に記載されているように、キズ治療は飛躍的に進歩しており、とくに形成外科学における創傷外科学の占める重要性は年々増加しています。これまでは、重要視されなかった褥瘡治療や糖尿病性足潰瘍、重症虚血肢といった疾患に対して、創傷外科学としての取り組みが進んでおります。

そして、基礎医学の視点からは、細胞生物学分野の米村より「細胞の死に関する上皮細胞の反応」として講演を行いました。創部修復においては、細胞が死んだことの認識とそれを修復する動きが必要ですが、これらについて細胞レベルで解説を行いました。また、同分野の栗栖からは「上皮細胞と支える基底膜の形成」の講演がありました。キズの修復は上皮が表面に伸びることで完成しますが、上皮を支えるのが基底膜であり、その動きや構成成分の変化の制御について詳細な解説がありました。

臨床医学の立場から、形成外科学分野の峯田と安倍より、それぞれ急性創傷と慢性創傷に関しての講演が行われました。急性創傷としては外傷について、慢性創傷としては難治性潰瘍が取り上げられました。

キズや瘢痕といったたいへん身近なことに関して、基礎医学と臨床医学の両面から最新の情報を提供できたことが、本シンポジウムの意義であったと考えます。最後になりましたが、本学術集会および公開シンポジウムの開催において多大なご協力とご支援を賜りました徳島県医師会、学会事務局ならびに貴重な講演をいただきました安田教授に心より御礼を申し上げます。

特集 キズが治るメカニズムときれいに治す治療

・創傷治療の基本と最近の話題

安 田 浩 … 3

・細胞の死に関する上皮細胞の反応

米 村 重 信 … 11

・上皮細胞を支える基底膜のダイナミクス

栗 栖 修 作, 米 村 重 信 … 17

・急性創傷（キズ）の診かたと治し方～形成外科医の役割～

峯 田 一 秀_他 … 25

・慢性創傷の病態と診断ならびに形成外科医が行う治療

安 倍 吉 郎, 橋 本 一 郎 … 29

特 集：キズが治るメカニズムときれいに治す治療

創傷治療の基本と最近の話題

安 田 浩

産業医科大学病院形成外科

(令和3年2月24日受付)(令和3年3月1日受理)

はじめに

外傷などの創傷は日常診療でよく遭遇するが、近年糖尿病や血管性病変などの全身疾患に伴う難治性足潰瘍が増加している。そのため形成外科、皮膚科、外科、整形外科などの創傷治療を専門とする診療科以外でも取り扱うことが増えてきていると思われる。創傷管理は30年くらいまでは傷を乾燥管理してひたすら消毒をしていた時代であった。近年消毒に対する考えや、また湿潤環境が創傷治癒を促進するという考えに大きく変わってきている。今回は創傷治療の基本的な考え方と最近の話題を総説する。

皮膚の構造と創傷治癒の基本

皮膚は表皮と真皮で構成される。表皮は最下層に一層で配列された基底細胞のみが細胞分裂能を有し、分裂した細胞が次第に上方へ押しやられ、有棘層、顆粒層となり最後は角質となり脱落するまでが約28日程度と言われている。表皮内には色素細胞やランゲルハンス細胞などの樹状細胞も混在し、メラニン産生で皮膚を紫外線から保護したり外界との最前線で免疫を担当している。表皮細胞は外胚葉系起源である。真皮は主に線維性結合組織から構成されその層には毛包脂腺系や汗腺などの皮膚付属器、血管などがある。真皮は脂肪組織などと同じ中胚葉系(間葉系)起源である(図1)。皮膚が損傷を受けると治癒機転が働くが真皮の浅いレベルまでの損傷では瘢痕を残さずに治癒し、真皮の深いレベル、またはそれより深いレベルの損傷では瘢痕を残して治癒する。その違いには皮膚付属器が大きく関与している。真皮の浅いレベルの損傷では創傷の底面に表皮成分を有する皮膚付属器が残存し、その部分から比較的速やかに上皮化が行われ瘢痕を残さない(図2)。一般的には損傷後14日前後

以内に治癒する創傷は瘢痕を残すことがほとんどない。他方真皮の深い部分、またはそれ以上の深さの損傷では創傷の底面に皮膚付属器の成分が残存せずその構成成分である間葉系の細胞の創傷治癒機転、主に線維芽細胞の増殖による修復がなされ瘢痕治癒となる(図3)。瘢痕を生じるレベルの創傷では、1)出血、凝固期、2)炎症期、3)肉芽形成期、4)血管新生期、5)創収縮期、6)上皮形成期、7)合成、増殖期、の段階を経て治癒する。この段階が順調に進む傷を急性創傷、何らかの原因で停滞する場合を慢性創傷として考えている。

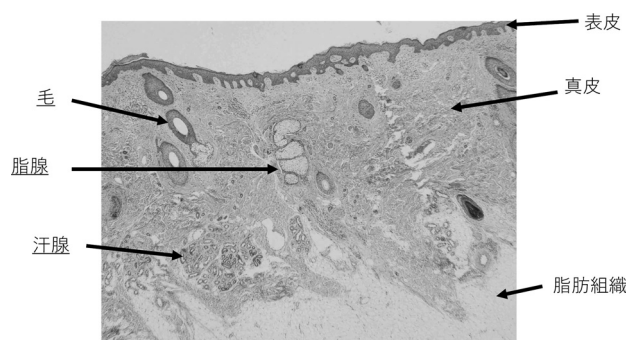


図1 皮膚の構造
顔面皮膚の組織を提示する。赤字が皮膚付属器である

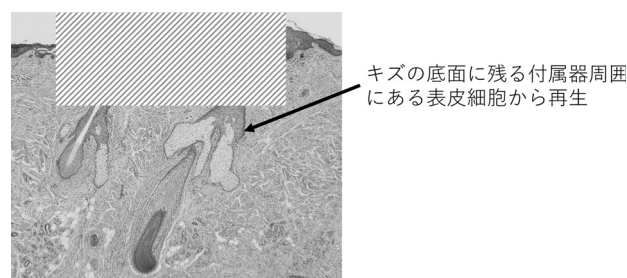


図2 瘢痕を残さない損傷のシエマ

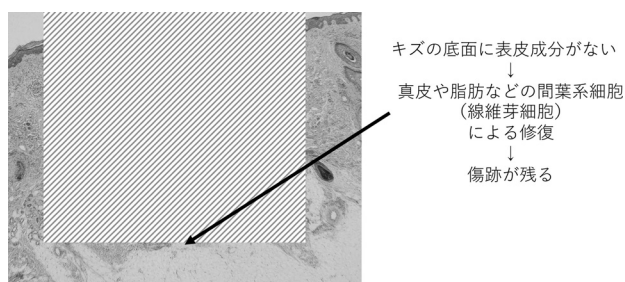


図3 瘢痕を残す損傷のシエーマ

創傷治療の変遷

30年前くらいまでは創傷には消毒が必須で、また乾燥したガーゼを当てるのが一般的であった。また例えば手術では抜糸までは決して創部を洗ってはいけないとされていた。これは正常皮膚面は乾燥していて、また抗生物質などがない時代は感染の制御が優先されるためであったと思われる。創傷治療で有名な Winter の研究¹⁾で豚の皮膚に作成した創傷を乾燥管理した場合と湿潤管理をした場合では後者が2倍以上の速さで治癒したという報告以来、創傷管理は湿潤環境維持が重要であること、消毒薬は細胞毒性が強いので創傷治癒を行う細胞も損傷するので化学的な消毒は行わず、抜糸前でも創部を洗浄することが重要であるという考えに変わってきた。他方、湿潤環境を誤解して過湿潤にしていることもしばしば見られるようになりその弊害も出てきた。そのような変遷を経て現在では「適切な」湿潤環境維持が重要で、また感染が強い場合は一時的に乾燥管理をすることもよいとされ、創部の状態で適切な管理が必要であるという考えが主流となっている。また近年創部の細菌が構築するバイオフィルムの研究も進んでおりより適切な創部管理が日々進化していると感じている。

適切な創傷治療に向けたいくつかのポイント

1) 適切な創傷の局所評価

これらの歴史や現在の創傷治療の考えを踏まえて創傷治療を行うことが重要である。そのためにはまず、局所の状態を適切に評価することが重要である。前述のように瘢痕を生じない浅い創傷なのか、瘢痕を生じる深い創傷なのかをまず判定する。次に創部の治癒傾向が停滞している慢性創傷であれば局所の状態を適切に判定し、治癒阻害因子を優先的に解決することを考える。局所の状

態を適切に判定するには TIME コンセプト²⁾が有用である(表1)。創傷治癒阻害因子を、T:壊死が付着しているか、I:感染、炎症が遷延していないか、M:湿潤環境のバランスは悪くないか、E:上皮化を阻害している因子はないか、の4点で考える。創傷管理ではこれらが複合していることが多いが、優先順位としてT→I→M→Eの順番に解決していくと創傷は治癒に向かいやすい。

表1 TIME コンセプト

T (Tissue Non-viable or deficient)	壊死の付着, 血流低下等による創傷治癒力のない創傷
I (Infection Inflammation)	炎症・感染
M (Moisture Imbalance)	湿潤環境のアンバランス
E (Epidermal margin non advancing or undermined)	上皮化しない創, 皮下ポケットの存在

2) 創傷治癒を阻害する全身的な要素の評価

近年糖尿病患者の増加によって特に下肢に難治性潰瘍を生じる症例が増加している。糖尿病性潰瘍の大きな理由としては血流障害、神経障害、易感染性が挙げられる。血流障害の評価にはさまざまなものがあるが形成外科領域では皮膚灌流圧 (SPP) を重視している。これを測定し40mmHg 以上あると創傷治癒を生じる十分な血流があると判断でき、特に30mmHg 以下だと創傷治癒が生じず、例えば末梢の壊死を切除するとかえって壊死が拡大する結果となりやすい。そのため SPP 値が低い場合は積極的創傷治療は行わず、まずは循環器内科や血管外科に依頼し血行再建を行って SPP 値が改善して創傷治療を行う。患者の歩行を確保することが予後にも影響すると言われており、各診療科がチームを組んで「救肢治療」を行うことが主流となっている。

創傷治療の実際

適切な創傷評価の上で適切な創傷管理ができる。創傷の評価としてはいくつかの重要なポイントがあるが今回は滲出液の量に着目して管理の要点を述べたい。滲出液が多い創傷は基本的に炎症期が抜けてないと考え。湿潤環境管理では滲出液をコントロールして潰瘍面は湿潤で、周囲の正常皮膚は適切に乾燥している状態が適切な

管理であると考え。そのための創傷治療法を概説する。

1) 外用剤

創傷治療における外用剤は古くより用いられてきた。その成分は効能を示す主剤と外用剤の外観を決める基剤で構成されている。創傷の状態によって主剤を選ぶことは当然であるが、基剤も重要な要素である。滲出液のコントロールの観点から考えると基剤の特性で水バランスを調整できる。基剤は、軟膏、クリーム、粉末などに分類できるが、水バランスで考えると保湿性、吸水性、加水性で分類もできる³⁾ (表2)。例えば肉芽形成促進剤である代表的なプロスタグランディンは油脂性軟膏が基剤で保湿的に働くので肉芽面がやや乾燥気味である場合

に用いる。他方肉芽形成はあるのに滲出液が多く、過湿潤になりやすい場合は吸水性基剤のマクロゴールを用いたブクラデシンナトリウムがよい。スプレー剤であるbFGFも頻用しているが水バランスの調整には無関係なのでtop dressingで調整を考えている。在宅の褥瘡管理で油脂性基剤から吸水性基剤のブクラデシンに変更しただけで遷延していた潰瘍が治癒に向かった症例を図4に示す。

2) 創傷被覆材

湿潤環境管理の考えが浸透してきた頃から現在まで進化している被覆材は、コロイド材、ファイバー材、フォーム材に大別される。大浦は滲出液と創傷の深さによって

表2 創傷に用いる外用剤の基剤別分類 (文献3より一部改変)

基剤種類	代表的基剤	水バランス (適応)	代表的外用剤
疎水性基剤 (狭義の軟膏)	ワセリン プラスチックベース	保湿 (乾燥局面)	抗生物質軟膏 プロスタグランジン軟膏
親水性基剤 (クリーム)	乳剤性基剤	加水 (乾燥局面)	スルファジアジン銀クリーム
	水溶性基剤	吸水 (過湿潤局面)	ブクラデシンナトリウム軟膏 ポビドンヨード・シュガー軟膏 カデキソマー・ヨウ素軟膏 プロメライン軟膏
水溶液	水	影響なし (すべて)	bFGF

基剤の選択は重要

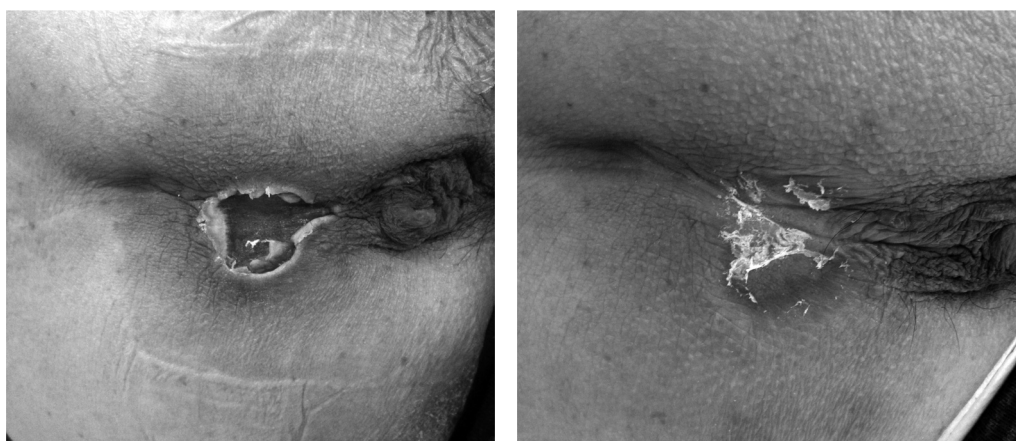


図4 在宅管理の褥瘡治療例

ワセリン系で1年以上変化がない褥瘡症例

感染所見はなく、肉芽形成も良好であるが滲出液が多いため、吸水性基剤のブクラデシンナトリウムに変更した(左)。その後5ヵ月で治癒した(右)

創傷被覆材の選択を提示している⁴⁾(図5)。同様に滲出液の量で考えると、コロイド材は保湿機能にすぐれ、少ない滲出液の時に有用である。大量の滲出液がある創部ではコロイドがゲル化しすぎてしばしば過湿潤となりやすい。創部の保護目的と滲出液が中等量であればフォーム材がよい。ただフォーム材が透明でないため創部の観察は不十分となりやすくやはり感染には注意する。ファイバー材は吸水力に優れているが単体では融解して創部保護には向かないので他の材料と組み合わせて用いることが多いが、最近フォーム材との複合被覆材も市販され有用である。創傷被覆材の欠点は密閉による感染惹起であり、その問題を解決するために銀含有製材もあるが、日本では高濃度の銀含有製材はまだ承認されていないので明らかな感染創には適応がない。被覆材は創部の状態がよければ最大1週間交換不要であるが、その間も観察することが肝要である。できれば初回に貼付したものは2-3日以内に一度交換し、創部と被覆材が適合しているかを判断すべきであると考え。できるだけ貼付したスタッフが交換することで自分自身のfeedbackにもなる。日本熱傷学会によるいわゆる「ラップ療法」の副障害を調査した報告^{5,6)}では、ラップによって傷を数日間密閉した結果、感染が悪化し下肢切断に至った症例などがあり、医療材料である創傷被覆材でも感染に気づかず密閉を続けると同様な結果となることがあるので注意が必要である。

3) 陰圧閉鎖療法

新たな治療戦略として潰瘍に専用のスポンジなどを当てて密閉し、陰圧をかけることで肉芽増生を促す方法である。この機器の登場で難治性潰瘍の治療選択肢が増えた。適応は感染がなく、やや深い潰瘍面である。交換は1週間に2-3回程度であり医療従事者にとっても患者にとっても負担が減り、また肉芽が増生することで治療期間の短縮につながる。入院治療が原則であるが小型化した機器の登場により在宅でも使用可能となってきた(図6)。創傷被覆材と同様に交換時の観察が重要である。さらに機器を工夫して持続洗浄を行いながら陰圧をかける方法や洗浄機能がある機器の登場などでさらに適応範囲が拡大してきている。

最近の話題

潰瘍面に付着した細菌は酸性ムコ多糖類を中心とした成分でバイオフィームという防護膜を産生することが知られている。バイオフィームがあると消毒や、抗菌外用剤を用いても細菌に十分浸透しないとされている。臨床的には潰瘍面に黄色のスラフが付着していたりやや半透明な膜様組織が付着していることが多い。近年酸性ムコ多糖類を検出することでバイオフィームの有無を検出するキットが市販されている。これを用いてバイオフィームの有無を見ることで治療方針を決定することの一助に

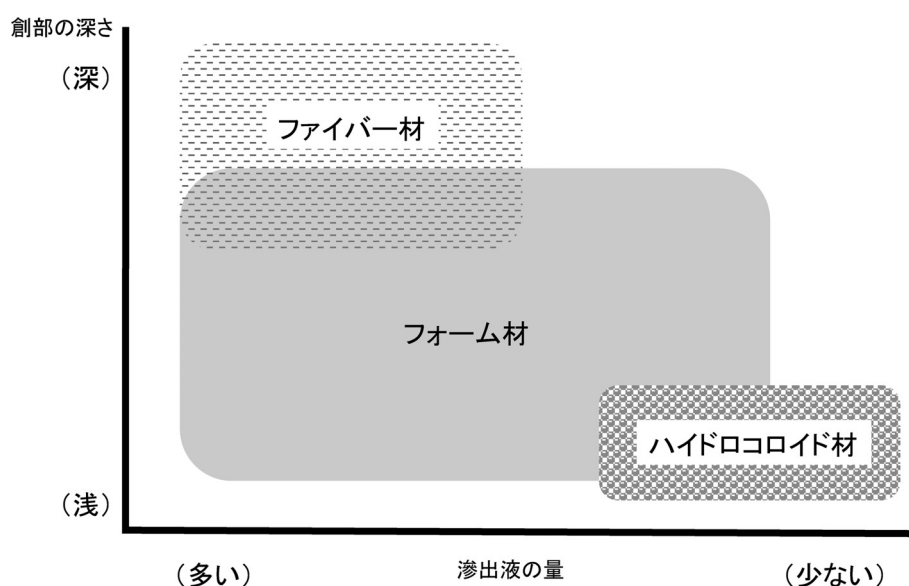


図5 創傷被覆材の選択 (文献4より)



図6 在宅での陰圧閉鎖療法治療例

- a: 初診時の状態：転倒後に生じた下腿潰瘍 外来での治療を希望された
- b: ポケット切開と壊死切除を行った
- c: SNAP で NPWT を開始
- d: 機器は大腿部に装着でき歩行可能である
- e: 30日後の状態 肉芽は良好に増生している
- f: 分層植皮を行いほぼ治癒した

なる（図7）。

またバイオフィルムの除去には石鹼などに含まれる界面活性剤が有効であるとされている。Yangらは実験的に豚に皮膚潰瘍を作成し、界面活性剤を用いると細菌数

もバイオフィルムも減少したと報告⁷⁾している。いわゆる消毒が不要で、石鹼などで創部を洗浄する方が良いとの流れはこの点にあると考える。この考えに沿って、バイオフィルムの除去効果を考えたものや、界面活性剤を



図7 バイオフィルム検出シートを熱傷手術時の評価に用いた例

- a：壊死切除前の黄色壊死部分にシートを貼付
- b：濃く青い部分が陽性
- c：壊死切除後の状態
- d：術前と同じ部位に貼付して陰性を確認 十分に壊死と感染巣の切除ができたと考えた
- e：分層植皮は感染することなく完全に生着した

表3 筆者の TIME と滲出液から考えた治療戦略

	T (壊死)	I (感染)	M (肉芽形成)	E (上皮形成)
滲出液多い	外科的壊死切除 カデキソマー ポビドンヨード・シュガー軟膏 化学的壊死除去剤	吸水性基剤抗菌薬	ブクラデシン・ナトリウム 吸水性基剤抗菌薬 フォーム系創傷被覆材 (銀) 陰圧閉鎖療法 (感染がない場合) bFGF 併用	フォーム系被覆材 (銀) 短期間ステロイド外用剤
滲出液少ない	外科的壊死切除 スルファジアジン銀クリーム 乾燥管理 (消極的な場合)	抗菌薬 (この状態は少ない)	プロスタグランディン軟膏 被覆材 (フォーム材, コロイド材) 陰圧閉鎖療法 bFGF 併用 非固着性ガーゼ	油脂性軟膏 ハイドロコロイド系被覆材 非固着性ガーゼ

用いた創傷治療材料も市販されている。

ま と め

創傷治療の基本的な考えと最近の話題について概説した。創傷治療は特にこの30年で大きく考えが変わり、現在まで進化している領域である。また近年ではバイオフィルムの概念やそれに対する洗浄の有用性も重視されている。TIME コンセプトと滲出液の量を組み合わせた筆者なりの治療方針を表3に示す。創傷治療は治療者の好みも反映されるが創傷の基本を押さえて、適切な評価のもと適切な治療法を選択することが治療期間の短縮につながる。

文 献

- 1) Winter, G. D.: Formation of the scab and the rate of epithelialization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature.*, **193**: 293-294, 1962
- 2) Flanagan, M.: The philosophy of wound bed preparation in clinical practice. *Smith and Nephew Medical* p30 Appendix 3
- 3) 古田勝経: 褥瘡治療薬: 外用剤の選び方・使い方. *日本褥瘡学会誌*, **11**: 92-100, 2009
- 4) 大浦紀彦, 安田浩: かんたん理解! ドレッシング材 & 外用剤. *Expert Nurse.*, **29**: 82-107, 2013
- 5) 安田浩, 迎伸彦, 仲沢弘明, 館正弘 他: 熱傷局所治療に非医療材料を用いるいわゆる「ラップ療法」の実態調査. *熱傷*, **38**: 285-292, 2012
- 6) 盛山吉弘: 不適切な湿潤療法による被害 いわゆる「ラップ療法」の功罪. *日皮会誌*, **120**: 2187-2194, 2010
- 7) Yang, Q., Larose, C., Porta, A. C. D., *et al.*: A surfactant-based wound dressing can reduce bacterial biofilms in a porcine skin explant model. *Int. Wound J.*, 2016

The basic management of wound

Hiroshi Yasuda

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Hospital of University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

SUMMARY

Various therapeutic materials are available in wound management ; however, each material has both advantage and disadvantage characters. Therefore, we should manage the wound after understanding their specific characters. TIME concept, as a evaluation tool of local wound condition, is helpful for wound mangement. On the other hand, the amount of exdate is quite important as well.

We evaluate the wound is infected when the amount of exdate is excessive and the wound is getting out of infection when the amount of exdate decrease.

Topical agents are typical and classical materials for wound management. They consis main and base agent. The base agent could be classified with the level of moisture control, moisture promotion, moisture preservation, and water absorption. The base agent act important role because it influences the control of wound exdate. Wound dressing tools can be similar materials to topical agents.

As a recent topic, "biofilm" acts an important role at wound. It is producted by wound bacteria for protect themselves from antibiotics. It is configured with acid mucopokysaccharide mainly. Irrigation with bubble soap including surfactant is quite useful for removing biofilm.

We should consider the proper control of moisture balance of the wound and biofilm.

Key words : wound management, wound bed preparation, TIME concept, negative pressure wound therapy

特集：キズが治るメカニズムときれいに治す治療**細胞の死に関する上皮細胞の反応**米 村 重 信^{1,2)}¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部細胞生物学分野²⁾理化学研究所 BDR 超微形態研究チーム

(令和3年3月19日受付) (令和3年4月8日受理)

はじめに

私たちの体の内外の表面は上皮細胞によって覆われている。上皮細胞はシートを作り、生体外の環境と生体内の環境とを区切っている。上皮細胞は細胞間接着装置により結合しており、それぞれの環境の維持のために上皮細胞間の隙間は自由に分子が出入りできないように制御がなされている。この制御を担う接着装置は、タイトジャンクション（密着結合）と呼ばれ、そこでは隣接する2細胞の細胞膜間距離がゼロとなっている。そして上皮細胞シートが仕切りとなってその両側の環境を保つ作用、すなわちバリア機能を発揮している。

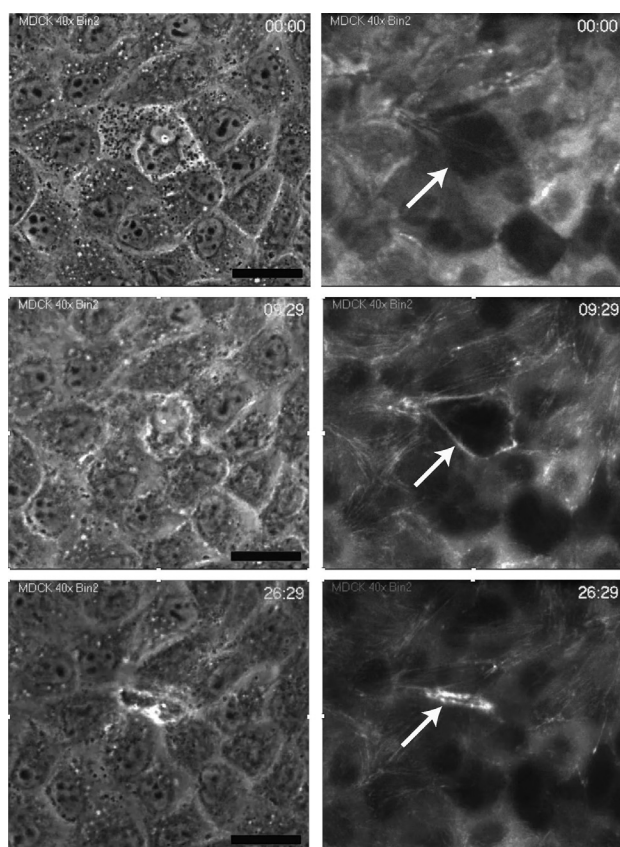
このバリア機能は傷などにより細胞が除去されたり壊れたりすればすぐに破綻して、外部からウイルス、細菌、あるいは塩類や消化酵素が体内に入ってくるということになる。傷でなくとも、ヒトでは1日に100億個以上の細胞がアポトーシスによって死ぬと言われており、例えば、腸管の上皮細胞においては、陰窩近くで増殖し、絨毛の先端でアポトーシスを起こし、排除、脱落するという、入れ替わりが見られる。生きていく以上、そのような細胞死や傷を避けることはできないが、その代わりバリア機能を素早く回復させるために、上皮細胞にはそのような傷を修復する仕組みが備わっている。

本稿ではその仕組みを細胞から分子のレベルで理解するために、光学条件がよく観察しやすい培養下の細胞を用いてわかってきたことを概説する。特に、隣の細胞が死ぬと生きている細胞がどうしてそれに気づき、素早く適切な反応を起こすのかについて注目する。

隣の細胞が死ぬとどんな反応が起こるのか

損傷修復、創傷治癒のモデルは培養細胞を用いても作

られてきた。通常は隙間なく増殖した培養細胞の一部を削り取ることでキズの領域を作る。大抵は細胞の大きさの数倍から数十倍の幅のキズを生じさせ、その両側から細胞が移動し、半日、一日など長時間をかけてそのキズが埋まって修復されることになる。修復自体は観察できるが、実は損傷直後は観察しにくく、単に細胞の移動のみを見ていることになる。その理由は、高倍率の対物レンズを使う狭い視野の中で細胞集団を手で削り取るということが困難な上、大抵は削り取る時に残った細胞も、強く引っ張られていてやがて死ぬなど、死細胞と生細胞の境が明瞭でないことによる。隣の細胞が死ぬと細胞はどんな反応を示すのか、それを知るためには顕微鏡下で狙った細胞を殺傷し、それ以外の細胞には一切影響を及ぼさないというやり方が要求される。そこで、私たちは集光したレーザーによる細胞の殺傷を試みた^{1,2)}。図1の左の像はMDCKII細胞というイヌ腎臓由来の上皮細胞をシートになるように培養したものの位相差顕微鏡像であり、右はその細胞に発現させているGFP融合ミオシンタンパクの蛍光像である。上段はレーザーによる細胞殺傷の直後で、位相差像では中央の細胞に穴が開いて瞬時に死んだことがわかる。そのとき、ミオシン由来の蛍光は死細胞には見られなくなり、またその周囲には特別な変化はない。中段では約10分が経過しているが、死細胞周辺の生細胞の死細胞と接する部分に蛍光ミオシンの集積が見られる。死細胞周辺の複数の細胞にこのミオシンの集積が見られるので、ミオシンがリング状に集まっていることになる。このミオシンリングは複数の細胞に渡るので当然断続しているが、細胞間接着装置であるアドヘレンスジャンクションがそれに接続しているアクチンフィラメントを介して、ミオシン収縮の張力を伝え、このミオシンリングは全体として収縮性を持つ。このミオシンリングは細胞の殺傷直後の数分の間に現れ始



位相差像

ミオシン GFP 蛍光像

図1 上皮細胞シートのレーザーによる殺傷後の修復反応
左は位相差像, 右は蛍光像。ミオシン GFP を発現する MDCKII 細胞。中央の細胞にレーザーを集光して殺傷した (上段)。死細胞との境 (黄色矢印) にはミオシンの集積は見られない。約10分後 (中段), ミオシンの集積が見られている。約26分後にはミオシンリングの収縮がほぼ完了し, 死細胞が占めていた領域は周囲の細胞によって埋まり, 同時に死細胞が上方へ押し上げられている。スケールバーは 20 μ m。

める。ミオシンリングは収縮していき, 細胞はそれに引っ張られてキズ口中央へ向かって伸展する。この像ではミオシンリングは30分後にはほぼ閉じて, 死細胞のあった領域は生細胞によって埋まることになる (下段)。それに伴って死細胞は上方へ持ち上げられ, 排除される。また, その後このミオシンの集積は速やかになくなる。この方法では特定の狙った細胞のみを殺傷し, 全く無傷の隣接する細胞の反応を殺傷の直後から観察することが可能である。この場合の細胞の反応をわかりやすく描くと図2のようになる。このような実験を通じて, 細胞一個レベルのキズであれば, 1時間もあれば細胞の移動はほとんどなく修復可能ということが明確になり, 例えば,

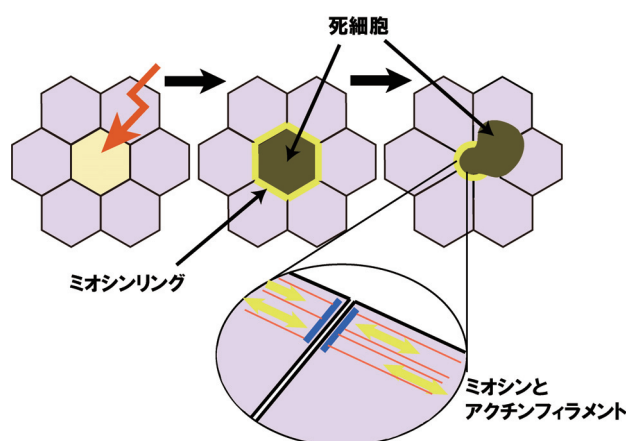


図2 タイトジャンクションを持つ上皮細胞シートの損傷修復の模式図

死細胞に接している生細胞の, 死細胞側に局限してミオシンとアクチンフィラメントが集積する。その構造は細胞間ではアドヘレンスジャンクションを介して繋がりを, 死細胞を取り巻くミオシンリングを形成している。その収縮が修復を助け, 死細胞を排除する。

遺伝子発現など数時間レベルで起こることは, 大きなキズの修復の際に細胞を増殖させたり, 運動性を促進したり, あるいは炎症反応に関わるなどのことはあるかもしれないが, キズの修復そのものには必須ではないことも明らかになった。

ミオシンリングの形成と収縮

このミオシンリングの形成であるが, 報告は1990年代からされてきている。その場合はあくまで手作業で表皮のある区画を切り取ったり, 培養上皮細胞に針でキズをつけたりして, キズに面する上皮細胞にミオシンとアクチンフィラメントの集積を見ている^{3,4)}。またこのミオシンリングは外傷による細胞死 (ネクロシス) に特有なわけではなく, アポトーシスを起こした細胞を上皮シートから排除する際にも生じることがわかっている⁵⁾。ミオシン活性の阻害によりこのミオシンリングの収縮は止まってしまう, キズの閉鎖は抑制され, 死細胞も排除されなくなるので, 速やかな修復にこのミオシンリングが重要であることがわかる。このミオシンの集積は当初, 細胞の上部 (タイトジャンクション近く) に生じるが, リングが収縮するにつれて基底面近くに降りてくる。この動きが死細胞を上部にはじき出すことにつながると考えられる。

細胞の移動による覆い

確かに、ミオシンリングの形成が見られる場合があるが、必ずしもそれが見られずともキズが修復されている場合もある。線維芽細胞由来の培養細胞などはそのようなミオシンリングは作らず、キズの周囲の細胞が個々に移動することでキズを覆うようになる。この場合は、キズ口は細胞が進出しやすいフリースペースであるため、確率的にそちらに移動することが多いと考えられる。通常であれば、ミオシンリングを作る上皮細胞でも、培養液からカルシウムイオンを除くことで細胞間接着を阻害してしまうと、キズの周りに特にミオシンリングを形成することはなくなり、そのキズは個々の細胞の移動によって塞がれることになる。この場合は実際に細胞がキズ口を覆っても、特に移動が終わるわけではなくキズ口を通り過ぎてしまったりする。カルシウムがないので細胞間接着が起こらず、細胞の間を細胞が通りやすいということだろう。細胞の移動による修復の場合、特に目的地に向かっての移動ということではなく、フリースペースを確率的に埋めるということのようだ。これはどの細胞も持っている原始的な修復方法と考えられる。ミオシンリングを作るタイプの細胞でも大きなキズ口であれば、ミオシンの活性を下げても、遜色なく修復されるという報告もある⁶⁾。これはキズ口が大きいと細胞の移動の方の重要度が増すためだろう。一方、ミオシンリングによる修復は、それを収縮して閉じさえすれば、キズがどんな形でも大きさでも無駄な動きをすることなく最小の時間で修復することができるため、より効率の高い修復法であるように思える。

では、どんな細胞で移動による修復が行われ、どんな細胞でミオシンリングが形成されるのだろうか。多くの培養細胞を試した結果、まず、上皮でない線維芽細胞は移動による修復のみを行うこと、そして上皮であっても、タイトジャンクションを作らない状態の細胞シート（バリア機能を持たない）であれば、ミオシンリングは形成されず、移動による修復が行われることがわかった。そして、ミオシンリングが形成されるのはタイトジャンクションを持つ、バリア機能を発揮する上皮細胞であった。バリア機能の破綻を速やかに修復するという意味で、キズの周囲の細胞が協力しあってミオシンリングを形成、収縮させる方法は非常に都合の良い仕組みであると考えられる。修復の現場では両方の修復方法が関わるだろうと考えられている⁷⁾。

修復反応を引き起こす、「死」のシグナル

それでは、細胞は何によってキズがあることを、すなわち隣の細胞が死んだことを知るのだろうか。上記のように移動による場合は単純に、押しのけにくい生きた細胞よりも死んだ細胞の方が簡単に浮き上がるので、確率的に移動しやすい場所に行くだけで、細胞が死ぬことも、障害物が取り除かれたのも同じことである。しかし、ミオシンリングは死細胞との接触面にしか形成されない。ここでは明確に場所を決めるシグナルが働いているとしか考えられない。生きている細胞を死細胞と間違えれば、生細胞を排除してしまうことにもなり、このシグナルは上皮シートの修復のみならず、通常の維持にも厳密に制御されている必要がある。そのため、長らく興味を持っていたが、現在まで、普遍的に分子レベルでの理解がなされたとは言えない。

キズ口から生細胞の中をカルシウムイオンの波が通っていくことも知られているが⁸⁾、細胞内のカルシウムイオン濃度を人為的に上昇させてもミオシンの集積には繋がらず、これがミオシンリング形成に重要なシグナルとは考えにくい。また、細胞質にすぐ拡散するカルシウムイオンがミオシンリングを限局させることを説明することは難しい。細胞内シグナル分子である ERK の活性化の波がキズ口から広がり、それが細胞の移動に必要という報告もあるが、やはり死細胞を認識してからかなり時間が経ってからの二次的な反応である⁹⁾。検討できることは大体やってみたが、重要と思われるシグナル分子の同定には至らなかったと述べている論文もある¹⁰⁾。その中で、スフィンゴシン 1 リン酸こそが死細胞から放出される死を知らせるシグナルであると主張している論文が目玉を引くが¹¹⁾、再現性が認め難く、これが関与しているとしても極めて限られた範囲かと思われる。

タイトジャンクションとの関係

このような状況下、ミオシンリングが形成されるのがタイトジャンクションを持つ上皮細胞だけということから、タイトジャンクションと死のシグナルとの関連性が想起はされるものの、緒が掴めなかった。タイトジャンクションの形成に必要な細胞質タンパク ZO-1 と ZO-2 のノックアウト、あるいはノックダウンがなされていたが、それはおもしろい細胞骨格上の変化を示していた。本来タイトジャンクションを形成すべき細胞にタイトジャン

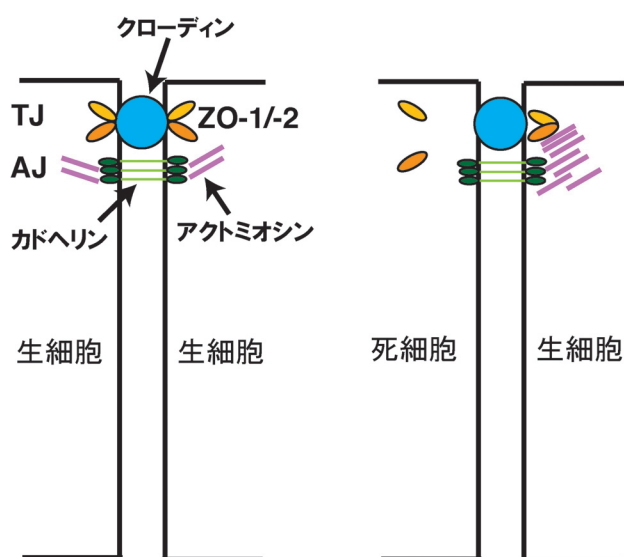


図3 ミオシンリングの形成とタイトジャンクション
タイトジャンクション (TJ) はアクチンフィラメントを接続するアドヘレンスジャンクション (AJ) と近接している。TJの接着分子はクローデインであり、AJではカドヘリンである。クローデインには TJ 形成に必要な ZO-1 と ZO-2 とが結合している。生細胞間では AJ に接続するアクチンフィラメントとミオシン (アクトミオシン) の量はある程度までに抑制されているが、隣接する細胞が死ぬと生細胞側でアクトミオシンが強く集積する。この時、クローデインもカドヘリンも大きな変化を見せず、ZO-1/-2 も消失するわけではないが、分子の様態が変化していると想像される。

クションが形成されないばかりでなく、ミオシンが細胞周辺に強く集積するようになっていた^{12, 13)}。すなわち、本来タイトジャンクションを作る細胞は、隣接する細胞が生きていてもタイトジャンクションで繋がっていないと、死細胞に対するようにミオシンが集積するということである。死細胞と生細胞との間のタイトジャンクションは、仮に接着分子であるクローデインが結合した状態を続けていたとしても、生細胞間の健全なタイトジャンクションとは異なり、特に生細胞の細胞質では ZO-1/-2 に関して、何かの状態変化があるのではないだろうか(図3)。キズ口が修復され、キズ口の両側からやってきた細胞が新たにタイトジャンクションを作るタイミングで集積したミオシンも分散してしまうことも、この考えを支持する。実際の死ではなく、タイトジャンクション形成が異常であることがシグナルでありミオシン集積の引き金となるという考えに基づいて、さらなる探究が私たちの研究室においてなされつつある。

おわりに

上皮シートの欠陥、その結果のバリア機能の破綻を素早く回復するためのシグナル伝達は、隣の細胞の死を理解することから始まると考えて、研究に取り組んできたが、どうやら細胞は死そのものではなく、バリア機能の破綻自体をタイトジャンクションの構成分子の何らかの変化から察知しているようである。上皮シートが形成され維持される機構の中にすでにシートの欠陥を修復する仕組みも内包されていることに驚くとともに、分子機構を欠落なく理解するために今後さらに細胞内の現象をつぶさに見ていく必要がある。

文 献

- 1) Miyake, Y., Inoue, N., Nishimura, K., Kinoshita, N., *et al.*: Actomyosin tension is required for correct recruitment of adherens junction components and zonule occludens formation. *Exp Cell Res.*, **312**: 1637-1650, 2006
- 2) Watanabe, T., Hosoya, H., Yonemura, S.: Regulation of myosin II dynamics by phosphorylation and dephosphorylation of its light chain in epithelial cells. *Mol Biol Cell.*, **18**: 605-616, 2007
- 3) Martin, P., Lewis, J.: Actin cables and epidermal movement in embryonic wound healing. *Nature.*, **360**: 179-183, 1992
- 4) Bement, W. M., Forscher, P., Mooseker, M. S.: A novel cytoskeletal structure involved in purse string wound closure and cell polarity maintenance. *J Cell Biol.*, **121**: 565-578, 1993
- 5) Rosenblatt, J., Raff, M. C., Cramer, L. P.: An epithelial cell destined for apoptosis signals its neighbors to extrude it by an actin- and myosin-dependent mechanism. *Curr Biol.*, **11**: 1847-1857, 2001
- 6) Fenteany, G., Janmey, P. A., Stossel, T. P.: Signaling pathways and cell sheets. *Curr Biol.*, **10**: 831-838, 2000
- 7) Ravasio, A., Cheddadi, L., Chen, T., Pereira, T., *et al.*: Gap geometry dictates epithelial closure efficiency. *Nature commun.*, **6**: 7683, 2015
- 8) Hinman, L. E., Beilman, G. J., Groehler, K. E., Sammak, P. J.: Wound-induced calcium waves in alveolar type II cells. *Am J Physiol.*, **273**: L1242-1248, 1997

- 9) Matsubayashi, Y., Ebisuya, M., Honjoh, S., Nishida, E.: ERK activation propagates in epithelial cell sheets and regulates their migration during wound healing. *Curr Biol.*, **14** : 731-735, 2004
- 10) Farooqui, R., Fenteany, G.: Multiple rows of cells behind an epithelial wound edge extend cryptic lamellipodia to collectively drive cell-sheet movement. *J Cell Sci.*, **118** : 51-63, 2005
- 11) Gu, Y., Forostyan, T., Sabbadini, R., Rosenblatt, J.: Epithelial cell extrusion requires the sphingosine-1-phosphate receptor 2 pathway. *J Cell Biol.*, **193** : 667-676, 2011
- 12) Fanning, A. S., Van Itallie, C. M., Anderson, J. M.: Zonula occludens-1 and -2 regulates apical cell structure and the zonula adherens cytoskeleton in polarized epithelia. *Mol Biol Cell.*, **23** : 577-590, 2012
- 13) Choi, W., Acharya, B. R., Peyret, G., Fardin, M. A., *et al.*: Remodeling the zonula adherens in response to tension and the role of afadin in this process. *J. Cell Biol.*, **213** : 243-260, 2016

Responses evoked in epithelial cells when their neighbor is dead

Shigenobu Yonemura^{1,2)}

¹⁾Department of Cell Biology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

²⁾Laboratory for Ultrastructural Research, Riken Center for Biosystems Dynamics Research, Hyogo, Japan

SUMMARY

Epithelial cells are connected each other, cover our body and make compartments separated from surrounding environment. The tight junction, one of typical cell-to-cell junctions regulates flow of substances through cell gaps in epithelial cell sheets. This is called a barrier function of epithelial sheets. When this barrier function becomes weak due to wound, death of a part of cells constituting epithelial sheets, living cells surrounding the dead cells quickly accumulate actomyosin at the live/dead interphases within several minutes, forming an actomyosin ring surrounding dead cells. Contraction of this ring helps wound closure and extrusion of dead cells. It takes less than 1 hour to close the wound when only single cell is dead. After the completion of the closure, concentrated actomyosin quickly disappears along with formation of new tight junctions. Although cells can close the wound by migration of surrounding cells, this contraction of actomyosin ring is effective for closure and specific to epithelial cells with tight junctions. Signals stimulating the accumulation of actomyosin have been sought for decades, with no important candidate. Tight junction components, ZO-1 and ZO-2 are known to be essential for tight junction formation. Interestingly, loss of both ZO-1 and ZO-2 caused high accumulation of actomyosin at cell-cell interphases. It is possible that ZO-1/-2 in tight junctions reduce myosin activity near tight junctions. Loss of ZO-1/-2 may induce myosin activation and accumulation. Molecular analyses along this line would be essential for understanding the early signaling cascade leading to wound responses.

Key words : Epithelial cells, barrier function, tight junction, wound closure, myosin

特集：キズが治るメカニズムときれいに治す治療**上皮細胞を支える基底膜のダイナミクス**栗 栖 修 作¹⁾, 米 村 重 信^{1,2)}¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部細胞生物学分野²⁾理化学研究所生命機能科学研究センター超微形態研究チーム

(令和3年3月18日受付)(令和3年4月2日受理)

はじめに

基底膜はラミニン・IV型コラーゲンを主成分とする細胞外マトリックス(extracellular matrix; ECM)タンパク質のシート状の集合体であり、上皮組織をはじめとして神経組織や筋細胞・脂肪細胞などの体の至る所に見られる。上皮組織において、基底膜は上皮と結合組織を隔てる境界膜になっており、この関係は内皮・中皮を問わずあらゆる上皮組織で普遍的に見られる。基底膜の第一の役割は、上皮細胞の接着の足場となり組織に機械的強度を与えることである。しかしそれだけでなく、基底膜それ自体が上皮細胞の増殖・生存を制御したり、極性や分化状態を決定するなど多岐にわたる強力な生理活性を持つ。そのため、ひとたび基底膜に異常があれば上皮組織は壊滅的なダメージを受ける。事実そのような多くのヒト遺伝性疾患が知られている¹⁾。また、上皮細胞から原発するがんでは基底膜の形成不全が浸潤・転移の大きな一因となっている。すなわち、基底膜を正しく編成し、空間的に配置することが上皮組織の維持や形づくりに必要不可欠である。

恒常性を保っている上皮組織では、基底膜は動かない静かな構造体のように見える。しかし組織の発生が進む胎児期では、基底膜は時々刻々と分布を変え多彩なダイナミクスを見せる。また表皮や角膜上皮での創傷治癒では、数日から数週間に渡って基底膜の再構築が継続し、組織再生の土台となる。最近になって、この動的な基底膜の形成・再生の進み方によって、出来上がってくる上皮組織そのものの形や機能が大きく左右されることが分

かってきた。本稿ではその経緯について概説し、当分野で取り組んでいるアプローチについて紹介する。

1. 基底膜とは？その成分・厚さ・硬さ

基底膜はラミニン、IV型コラーゲン、ニドゲン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン(パーレカンやアグリン)という四種類の主要ECMタンパク質から成る。ラミニンとIV型コラーゲンは自発的に自己集合して、それぞれが巨大な網目状ネットワークを作ることによって基底膜に機械的強度を与えている。糖タンパク質のニドゲンやパーレカン・アグリンは、ラミニンとIV型コラーゲンのネットワークの間を繋ぐ役割を果たしていると考えられている。ただし、主要タンパク質をコードする遺伝子はそれぞれ複数存在し、個々の上皮組織で発現する組み合わせは異なる。さらに主要ECM以外の微量構成成分も組織ごとに違いがある。このことが基底膜の組織特有の機能的要請を満たしていると考えられている。例えばヘテロ三量体であるラミニンは、単量体をコードする遺伝子の違いによって16のアイソフォームが存在する²⁾。腎糸球体のろ過装置である糸球体基底膜(glomerular basement membrane; GBM)には他の組織ではあまり見られないラミニン-521が主に含まれる。また、皮膚の基底膜は係留線維として知られるVII型コラーゲンを含み、表皮と真皮の間の接着を強固にしている。

基底膜の厚さについては一部の例外(水晶体嚢や気管支)を除き、多くの上皮組織で50~100nmと考えられてきた³⁾。しかしこれらの値は透過電子顕微鏡(transmission electron microscope; TEM)の観察に基づくもので、脱

水による圧縮を考慮すると過少に評価されている可能性がある。近年になって原子間力顕微鏡 (atomic force microscope; AFM) や超解像顕微鏡による厚さの測定が可能になり、網膜の内境界膜では TEM の測定値に比べ2~4倍程度の厚さであることが報告されている^{4,5)}。未だ定まった見解ではないが、基底膜の厚さは組織ごとにさまざまであり50nm~数 μm 程度と考えるのが妥当とみられている (表)。

基底膜の硬さ (弾性率) はどうだろうか。硬さの測定は基底膜に直接物理的なアクセスが可能な組織に限られるため、厚さに比べ報告例は少ない。網膜の内境界膜や腎尿細管基底膜は比較的アクセスが容易であり、種は異なれどショウジョウバエの初期胚も基底膜が表出している。それらの測定値 (表) によると、基底膜は1~数MPaの硬さ (これは硝子軟骨と同程度の硬さ) であることが報告されている^{4,6,7)}。一方で間質マトリックスの硬さは1~100kPaと見積もられており^{8,9)}、上皮細胞は「柔らかい」間質の上にシート状に広がる「硬い」基底膜を足場としていると言えよう。一つ興味深い点として、皮膚や網膜では基底膜の厚さや硬さが加齢に伴い増加することが知られているが、その医学的な意味は明らかでない^{4,10)}。

2. 基底膜の形成・再生過程

このように比較的硬い基底膜であるが、上皮組織の発生過程や修復過程ではその成分や空間的配置を変えながらダイナミックな挙動を見せる。このような動的過程での基底膜の形成について不明な点が多く、かつ組織ごとに異なる面もあるが、ここでは最も研究されている皮膚の創傷治癒を例にとって基底膜形成の分子機構を見ていこう (図1A)。

外傷などで基底膜が破れると血液凝固・炎症反応が起こり、創傷部は2~3日のうちに種々のサイトカインや成長因子で満たされる。そのシグナルを受けて表皮の上皮細胞であるケラチノサイトや真皮の線維芽細胞が増殖し、傷を覆うようにケラチノサイトの遊走が始まる。同時にケラチノサイトと線維芽細胞は炎症シグナルによって自身の分泌プロファイルを変化させ、基底膜の再生に必要なタンパク質を産生する¹¹⁾。ラミニン-332は創傷からわずか数時間で遊走ケラチノサイト内で発現が上昇し、再生する基底膜において最も初期に現れるECMである¹²⁾。一方、表皮基底膜を構成するもう一つのラミニンアイソフォームであるラミニン-511の発現は遅く、傷が上皮で覆われ仮の基底膜が形成された後にケラチノサイ

表 基底膜の厚さと硬さ

	種・組織	測定法	測定値	文献
厚さ	ラット・口唇表皮	TEM	90nm	Osawa <i>et al.</i> , 2003
	ラット・口唇粘膜上皮	TEM	90nm	
	マウス・GBM	STORM*	150-200nm	Suleiman <i>et al.</i> , 2013
	ヒト・下腹部表皮	TEM	(age 35) 70nm	Vazquez <i>et al.</i> , 1996
			(age 60) 110nm	
		TEM	(age 47) 350nm	
	ヒト・網膜内境界膜	AFM	(age 85) 1.2 μm	Candiello <i>et al.</i> , 2010
			(age 47) 1.7 μm	
硬さ (弾性率)	ウサギ・腎近位尿管	応力ひずみ	2-5MPa	Welling and Grantham, 1972
	ヒト・網膜内境界膜	AFM	(age 45) 1.2MPa	Candiello <i>et al.</i> , 2010
			(age 86) 4.0MPa	
	ショウジョウバエ・卵胞上皮	AFM	0.1-1MPa (発生が進むと硬化)	Chlasta <i>et al.</i> , 2017

*Stochastic optical reconstitution microscopy

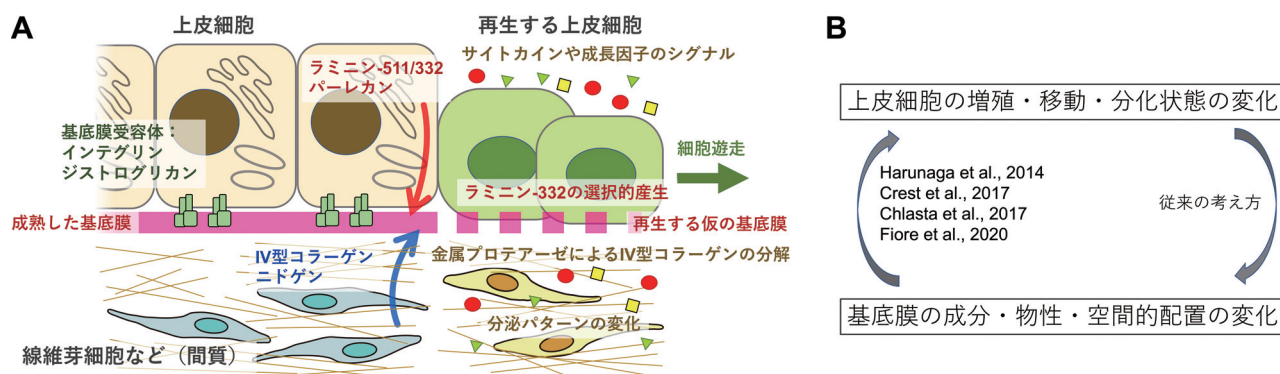


図1 基底膜の形成・再生と上皮組織形態の関係
 (A) 創傷治癒時の基底膜形成の分子メカニズム
 (B) 上皮細胞形態と基底膜の形成の間にある相互フィードバック

トから分泌され表皮幹細胞の維持・分化に関わる^{13,14)}。
 パーレカンも創傷治癒後期にケラチノサイトから分泌され基底膜に組み込まれる。その役割はケラチノサイトと基底膜の間の接着を強めると考えられている¹⁵⁾。

表皮基底膜の再生ではIV型コラーゲンとニドゲンは主に線維芽細胞から分泌される^{16,17)}。ニドゲンは傷ができて数日後から徐々に発現量を増し、上皮化が完了した後の基底膜の成熟に関わる^{17,18)}。IV型コラーゲンは創傷から4日後には再生中の基底膜に少量見られ、8日から21日の間に多く検出されるようになる^{19,20)}。初期の創傷ではマトリックスメタロプロテアーゼ-1(matrix metalloproteinase-1; MMP-1)などの金属プロテアーゼが多量に存在しコラーゲンが分解されやすい環境にある。これが基底膜IV型コラーゲンの蓄積を妨げている可能性がある²¹⁾。基底膜中のIV型コラーゲンの含有量はその硬さと相関することが知られており^{7,22)}、創傷治癒の過程で一過的に形成される「ラミニン-332に富みIV型コラーゲンが少ない基底膜」は柔らかく、時間の経過とともに硬化することが考えられ興味深い。

最終的に基底膜が傷を完全に覆い成熟してくると、基底膜を超えた液性因子の拡散がブロックされ創傷治癒が収束へと向かう。角膜上皮の創傷治癒では基底膜の再生の度合いと角膜の透明性が相関することからも、基底膜が上皮組織の修復を左右する一つの要因になっていることが伺える²³⁾。

3. 基底膜の物性変化による上皮形態の制御

表皮の創傷治癒に見られるように、従来上皮細胞が増殖・移動し基底膜はその結果として受動的に形成されると見られてきた。しかし、最近になって基底膜そのものの空間的配置や物性変化が上皮細胞の分布や分化を制御し、上皮組織の形態に大きな影響を与えることが分かってきた(図1B)。

マウスの唾液腺の発生過程では、上皮細胞の集団は基底膜の小袋に包まれており、発生が進むにつれてこの袋状の構造(上皮芽)が先端部で拡大・枝分かれを繰り返して成熟した腺房-導管構造を形成する。この時期の基底膜を観察すると、各小袋の先端部は小さな孔(サイズはおおよそ $2\mu\text{m}^2$)が多数開いたメッシュ構造になっており、基部(将来の導管方向)に向かうにつれて孔の数は少なくなり、また基底膜は肥厚する。興味深いことに、この基底膜の孔の形成を実験的に抑制すると上皮芽の拡大が見られなくなる²⁴⁾。基底膜の小袋は成長先端で柔らかく伸縮性に富み、基部の方向に向かって硬くなるという硬さの勾配があり、それによって上皮芽が先端部に拡張しやすくなっていると考えられている。

ショウジョウバエの卵形成では、卵室は球状から前後に長細い楕円体へ変形する。卵室は卵胞上皮によって覆われ、最表面に基底膜が存在する。卵室が変形する時期になると、この基底膜に含まれるIV型コラーゲンは均一なネットワークではなく微細な原線維として存在する

ようになり、さらにそれらは前後軸に垂直な方向に整列する。これによって卵室基底膜に硬さの異方性が与えられ、卵室は前後軸方向に伸びやすくなると考えられている²⁵⁾。また、AFMを用いてこの時期の基底膜の硬さの分布を調べると、前後軸に沿って中央部で硬く、前後の端で柔らかくなっており、このことも卵室の伸長に寄与している^{7, 22)}。

上の二つの例は基底膜の物性の制御によって上皮組織の形が決まっていることを如実に示している。また発生過程だけではなく、腫瘍の形態形成や悪性進展においても基底膜の硬さの調節やターンオーバーに関わることが報告されており、基底膜の物性制御がさまざまな上皮組織の生理・病理に影響を与えている可能性がある^{26, 27)}。

4. 基底膜ダイナミクスの解明に向けて

上述のように、上皮組織の形づくりや再生のメカニズムを解明する上で、基底膜形成の制御が一つの鍵になるだろう。しかし、基底膜が具体的にどの細胞で、どのような時間経過で形成されるかといった詳細なダイナミクスは、最も研究の進んでいる皮膚においてでさえ明らかでない。また基底膜の成分・物性の変化はなぜ起きるのか？その制御を司る分子機構も謎に満ちている。

そのような基底膜のダイナミクスの解明を阻んでいる一つの要因として、数日から数週間に及ぶ基底膜の再編現象を追跡する分子ツールが無いことが挙げられる。そこでわれわれは基底膜ECMタンパク質にHaloタグを融合することで基底膜ダイナミクスの解明に挑んでいる。Haloタグは、それ自体は蛍光性を示さないが、温和な条件下で外部から添加したハロアルカン修飾蛍光リガンドと高い特異性で反応する²⁸⁾。蛍光リガンドは緑色蛍光タンパク質 (green fluorescent protein; GFP) などの蛍光タンパク質タグと比較して非常に明るく化学的に安定なものを選ぶことができる。これにより基底膜タンパク質に任意のタイミングで蛍光性を持たせ、顕微鏡下で長期に渡って追跡することが可能になる。

われわれはブタ由来腎尿細管細胞株を上皮基底膜形成モデルとして用いている (図2A)。この細胞はECMゲル中で三次元的に培養すると基底膜に包まれた上皮ス

トを形成し、肝細胞成長因子 (hepatocyte growth factor; HGF) を添加することでシストから尿細管様の上皮の管 (管腔) を誘導することができる。この細胞にラミニン $\gamma 1$ -Halo 融合タンパク質を発現し、ラミニンの動きを追跡した。HGF 添加前に Halo タグを蛍光ラベルしておくことで、3日前に存在したラミニンと現在ある全てのラミニンを分けて可視化することができる (図2B)。3日前のラミニンは元々あったシストに留まり、誘導された管腔部では新たな基底膜の形成が起きていることが示された。また、新たな基底膜のラミニン含有量は少なく、管腔が形成された後でも基底膜の成熟が続くことが示唆される。

Halo タグは細胞が生きた条件下でも明瞭に基底膜を可視化することができるため、ライブイメージングによってより詳細な分子追跡も可能である。当分野ではラミニンだけでなく、他のECMタンパク質についても同様の追跡を行っており、管腔形成時の基底膜の動態が上皮細胞の振る舞いにどう影響するのか、その関連について明らかにしようと試みている。

おわりに

上皮組織における基底膜の成分・物性変化の重要性は、主にショウジョウバエや線虫を用いた発生研究において認識されつつあるが、ヒトの疾患や組織再生での意義についてはこれからの研究で明らかになることが望まれる。そこから得られた知見は学術的価値があるだけでなく医学的な応用にも直結する。基底膜は細胞外にあり外部からの治療介入が容易であるため、例えば基底膜ECMを人為的に改変することで傷や潰瘍からの上皮組織の再生を加速させたり、傷跡の残らないより綺麗な修復が可能になるかもしれない。また静的な基底膜でも常に新たに成分が合成され古い分子と入れ替わっており、このターンオーバーの速度が糖尿病や加齢で変化することが知られている²⁹⁾。つまり基底膜の健全性を保つことが健康寿命を延ばすことに繋がるかもしれない。このように基底膜の動態研究は今後益々重要になってくるだろう。

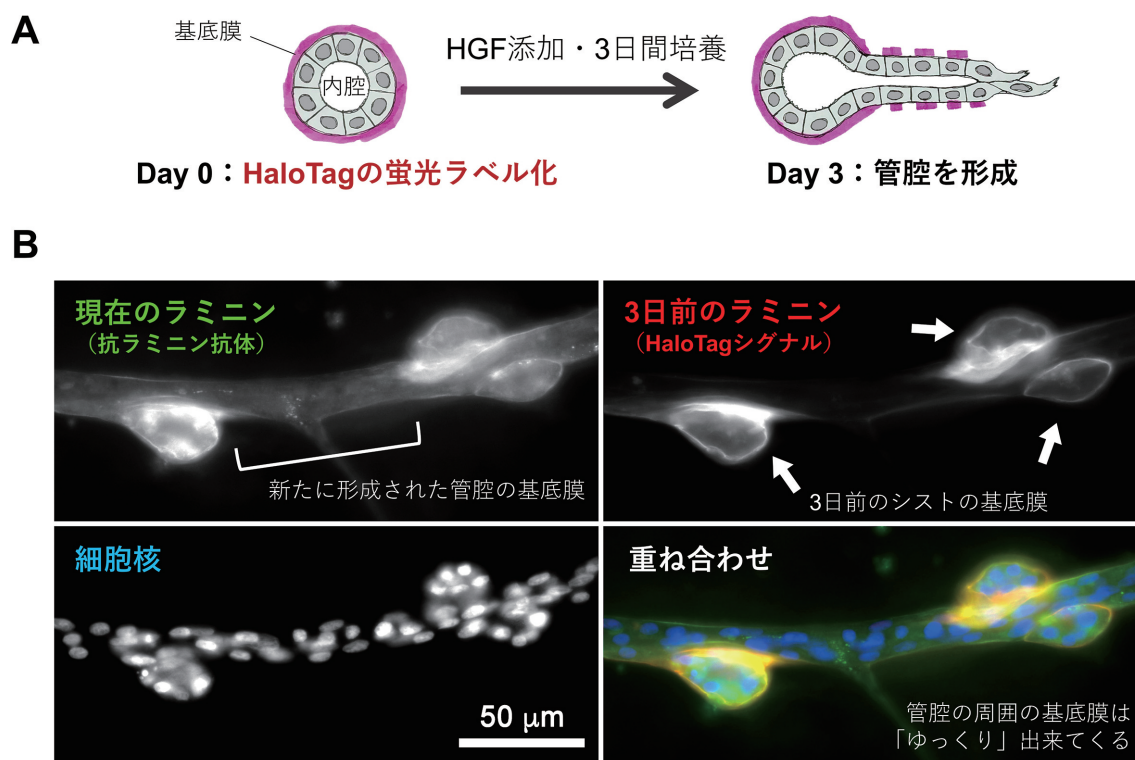


図2 Halo タグによる上皮管腔形成時の基底膜成分の追跡
(A) ブタ由来腎尿管細胞の管腔誘導を用いた基底膜形成のモデル
(B) ラミニン $\gamma 1$ -Halo を時間差 (3 日) をつけて可視化し、蛍光顕微鏡下で観察した画像

文 献

- 1) Pozzi, A., Yurchenco, P. D., Iozzo, R. V.: The nature and biology of basement membranes. *Matrix Biol.*, **57-58** : 1-11, 2017
- 2) Yurchenco, P. D.: Basement Membranes: Cell Scaffoldings and Signaling Platforms. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **3** : a004911, 2011
- 3) Osawa, T., Onodera, M., Feng, X. Y., Nozaka, Y.: Comparison of the thickness of basement membranes in various tissues of the rat. *J. Electron Microsc.*, **52** : 435-440, 2003
- 4) Candiello, J., Cole, G. J., Halfter, W.: Age-dependent changes in the structure, composition and biophysical properties of a human basement membrane. *Matrix Biol.*, **29** : 402-410, 2010
- 5) Suleiman, H., Zhang, L., Roth, R., Heuser, J. E., *et al.*: Nanoscale protein architecture of the kidney glomerular basement membrane. *eLife*, **2** : 1-18, 2013
- 6) Welling, L. W., Grantham, J. J.: Physical properties of isolated perfused renal tubules and tubular basement membranes. *J. Clin. Invest.*, **51** : 1063-1075, 1972
- 7) Chlasta, J., Milani, P., Runel, G., Duteyrat, J. L., *et al.*: Variations in basement membrane mechanics are linked to epithelial morphogenesis. *Development*, **144** : 4350-4362, 2017
- 8) Pailler-Mattei, C., Bec, S., Zahouani, H.: *In vivo* measurements of the elastic mechanical properties of human skin by indentation tests. *Med. Eng. Phys.*, **30** : 599-606, 2008
- 9) Booth, A. J., Hadley, R., Cornett, A. M., Dreffs, A. A., *et al.*: Acellular normal and fibrotic human lung

- matrices as a culture system for in vitro investigation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **186** : 866-876, 2012
- 10) Vázquez, F., Palacios, S., Alemañ, N., Guerrero, F. : Changes of the basement membrane and type IV collagen in human skin during aging. *Maturitas.*, **25** : 209-215, 1996
 - 11) Rousselle, P., Montmasson, M., Garnier, C. : Extracellular matrix contribution to skin wound reepithelialization. *Matrix Biol.*, **75-76** : 12-26, 2019
 - 12) Kainulainen, T., Häkkinen, L., Hamidi, S., Larjava, K., *et al.* : Laminin-5 expression is independent of the injury and the microenvironment during reepithelialization of wounds. *J. Histochem. Cytochem.*, **46** : 353-360, 1998
 - 13) Nyström, A., Velati, D., Mittapalli, V. R., Fritsch, A., *et al.* : Collagen VII plays a dual role in wound healing. *J. Clin. Invest.*, **123** : 3498-3509, 2013
 - 14) Morgner, J., Ghatak, S., Jakobi, T., Dieterich, C., *et al.* : Integrin-linked kinase regulates the niche of quiescent epidermal stem cells. *Nat. Commun.*, **6** : DOI : 10.1038/ncomms9198, 2015
 - 15) Botta, A., Delteil, F., Mettouchi, A., Vieira, A., *et al.* : Confluence switch signaling regulates ECM composition and the plasmin proteolytic cascade in keratinocytes. *J. Cell Sci.*, **125** : 4241-4252, 2012
 - 16) Marinkovich, M. P., Keene, D. R., Rimberg, D. S., Burgeson, R. E. : Cellular origin of the dermal-epidermal basement membrane. *Dev. Dyn.*, **197** : 255-267, 1993
 - 17) Smola, H., Stark, H. J., Thiekötter, G., Mirancea, N., *et al.* : Dynamics of basement membrane formation by keratinocyte-fibroblast interactions in organotypic skin culture. *Exp. Cell Res.*, **239** : 399-410, 1998
 - 18) Baranowsky, A., Mokkapati, S., Bechtel, M., Krügel, J., *et al.* : Impaired wound healing in mice lacking the basement membrane protein nidogen 1. *Matrix Biol.*, **29** : 15-21, 2010
 - 19) Betz, P., Nerlich, A., Wilske, J., Tübel, J., *et al.* : The time-dependent rearrangement of the epithelial basement membrane in human skin wounds-immuno-histochemical localization of collagen IV and VII. *Int. J. Legal Med.*, **105** : 93-97, 1992
 - 20) Larjava, H., Salo, T., Haapasalmi, K., Kramer, R. H., *et al.* : Expression of integrins and basement membrane components by wound keratinocytes. *J. Clin. Invest.*, **92** : 1425-1435, 1993
 - 21) Saarialho-Kere, U. K., Kovacs, S. O., Pentland, A. P., Olerud, J. E., *et al.* : Cell-matrix interactions modulate interstitial collagenase expression by human keratinocytes actively involved in wound healing. *J. Clin. Invest.*, **92** : 2858-2866, 1993
 - 22) Crest, J., Diz-Muñoz, A., Chen, D. Y., Fletcher, D. A., *et al.* : Organ sculpting by patterned extracellular matrix stiffness. *eLife*, **6** : 1-16, 2017
 - 23) Saikia, P., Medeiros, C. S., Thangavadivel, S., Wilson, S. E. : Basement membranes in the cornea and other organs that commonly develop fibrosis. *Cell Tissue Res.*, **374** : 439-453, 2018
 - 24) Harunaga, J. S., Doyle, A. D., Yamada, K. M. : Local and global dynamics of the basement membrane during branching morphogenesis require protease activity and actomyosin contractility. *Dev. Biol.*, **394** : 197-205, 2014
 - 25) Haigo, S. L., Bilder, D. : Global tissue revolutions in a morphogenetic movement controlling elongation. *Science.*, **331** : 1071-1074, 2011
 - 26) Rodriguez-Teja, M., Gronau, J. H., Breit, D., Zhang, Y. Z., *et al.* : AGE-modified basement membrane cooperates with Endo180 to promote epithelial cell invasiveness and decrease prostate cancer survival. *J. Pathol.*, **235** : 581-592, 2015
 - 27) Fiore, V. F., Krajnc, M., Quiroz, F. G., Levorse, J., *et al.* : Mechanics of a multilayer epithelium instruct tumour architecture and function. *Nature.*, **585** : 433-439, 2020
 - 28) Los, G. V., Encell, L. P., McDougall, M. G., Hartzell, D. D., *et al.* : HaloTag : A novel protein labeling technology for cell imaging and protein analysis. *ACS*

Chem. Biol., 3 : 373-382, 2008

- 29) Marshall, C. B.: Rethinking glomerular basement membrane thickening in diabetic nephropathy : Ada-

ptive or pathogenic? Am. J. Physiol. - Ren. Physiol., 311 : F831-F843, 2016

Basement membrane dynamics in epithelial morphogenesis

Shusaku Kurisu¹⁾ and Shigenobu Yonemura^{1,2)}

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

²⁾*Laboratory for Ultrastructural Research, RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research (BDR), Hyogo, Japan*

SUMMARY

In homeostatic epithelial tissues, the basement membrane appears to be a quiet, motionless structure. However, during embryonic development and tissue regeneration, the basement membrane dramatically changes its distribution and shows a variety of dynamics such as compositional transition and physicochemical alterations. Recently, it has been pointed out that the shape and function of epithelial tissues is greatly influenced by the way of formation and arrangement of the basement membrane. Here, we outline the current understanding of the roles of the basement membrane dynamics in epithelial morphogenesis, and briefly introduce our approach to visualize the movement of basement membrane components.

Key words : Basement membrane, Laminin, Type IV collagen, Epithelial morphogenesis

特集：キズが治るメカニズムときれいに治す治療**急性創傷（キズ）の診かたと治し方～形成外科医の役割～**

峯田 一秀, 安倍 吉郎, 石田 創士, 山下 雄太郎, 長坂 信司,
山崎 裕行, 橋本 一郎

徳島大学大学院医歯薬学研究部形成外科学分野

(令和3年3月10日受付) (令和3年3月17日受理)

形成外科では、急性創傷（キズ）が専門分野のひとつであり、さまざまな啓発活動を行っている。キズを診る上では、創内に毛包組織が残っているかどうかの見極めが重要になる。浅い擦過傷では、キズ内部の毛穴およびキズ周囲から表皮が再生するため、1～2週以内に治癒する。しかし、毛包組織が残っていないキズでは、創内に肉芽組織が形成される必要があり、さらにキズ周囲からの表皮化のみであるため、治癒に時間を要する。キズを治す上で、異物埋入は外傷性刺青の原因になるため、局所麻酔下で徹底的に除去する。また、痂皮は表皮化を遅延させるため、創傷被覆材などを使用して、創面の適度な湿潤環境を保つようにする。皮下組織に達するケガ（切創、挫創、挫滅創等）では、創傷治癒を早めるために縫合処置を行う。その際に、形成外科的皮膚縫合を行うことで、目立たないキズアトになるように努めている。

はじめに

形成外科は、悪性腫瘍（皮膚癌、頭頸部癌、乳癌等）の切除後再建、口唇口蓋裂などの体表先天異常、外傷や熱傷による急性創傷、糖尿病性潰瘍や褥瘡などの慢性創傷を専門としている。その中でも、急性創傷は幼児から高齢者まで全世代で受傷する可能性があり、特に子どもは活動性が高くケガをしやすい。そこで、日本創傷外科学会と日本形成外科学会の働きかけで、5月5日の「こどもの日」にあわせ、「子ども（キッズ）」と「傷（キズ）」をかけて、「キッズの日はキズケアの日」が2017年に日本記念日協会に認められ、さまざまな啓発活動を行っている。この度、医療従事者の方にも適切なキズの知識を持ってほしいという想いから、キズの基本的な診かたと治し方を紹介する。

キズの診かた

キズの診かたを理解する上で、正常皮膚の構造と機能を知っておく必要がある。断面（図1）をみると、体表面から表皮、真皮、皮下組織の3層に分かれる。表皮の基底層には表皮幹細胞が存在し、約28～40日で生まれ変わっており（ターンオーバー）、若年者では特に活発である¹⁾。また、真皮内に深く入り込んでいる毛包組織のうちバルジ領域付近にも上皮系の幹細胞が存在し、通常は毛包に分化する細胞を供給しているが、表皮欠損が生じた場合は、表皮角化細胞に分化し表皮化を促進させる機能を持つ^{2,3)}。つまり、キズを診たときに、毛包組織が傷んでいるかどうかを判断することが重要である。

キズの治り方

毛包組織が残る浅い擦過創や2度浅層熱傷では、キズの周囲のみならず、キズ内部の毛穴からも表皮化が進むため、通常1～2週までに治癒が完了する。しかし、深い擦過創、2度深層～3度熱傷などの毛包組織が残らない（真皮が残らない）キズの場合は、出血・凝固期、炎症期、増殖期（肉芽形成）、上皮化という4段階の創傷治癒過程を基本とし、それぞれが影響し合いながら治癒が進行する⁴⁾。上皮化の段階では、キズ周囲からの表皮化のみであるため、表皮欠損が広範囲であればあるほど、治癒に時間を要する。また、増殖期では、真皮は再生されることはなく、肉芽組織に置換される（のちに瘢痕組織となる）だけであるため、整容的・機能的に正常皮膚とは異なる瘢痕（キズアト）になる。

キズの治し方（浅いキズの場合）

応急処置としては、創表面の土や砂利を可能な限り水道水で洗い流し、濡らしたハンカチなどで創部を覆うことが大切である。治療で重要なことは、創内に異物を残さない、創面を乾燥させない（痂皮を作らせない）ことである。異物埋入は外傷性刺青を生じることがあるため、局所麻酔下にブラッシングなどで徹底的に異物を除去す

る。また、痂皮（カサブタ）は表皮化を遅延させ、感染を助長する可能性があるため、創面の適度な浸潤環境（創内は湿潤で周囲皮膚は乾いている状態）を保つように、創傷被覆材（図2）、軟膏、非固着ガーゼなどを適切に使用する^{5,6)}。通常であれば、保存的治療で1～2週以内に治癒が完了する。

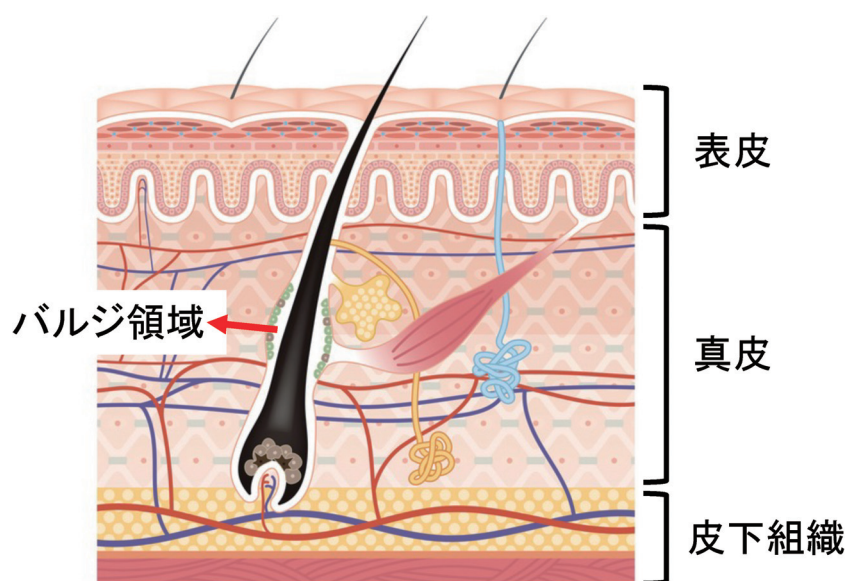
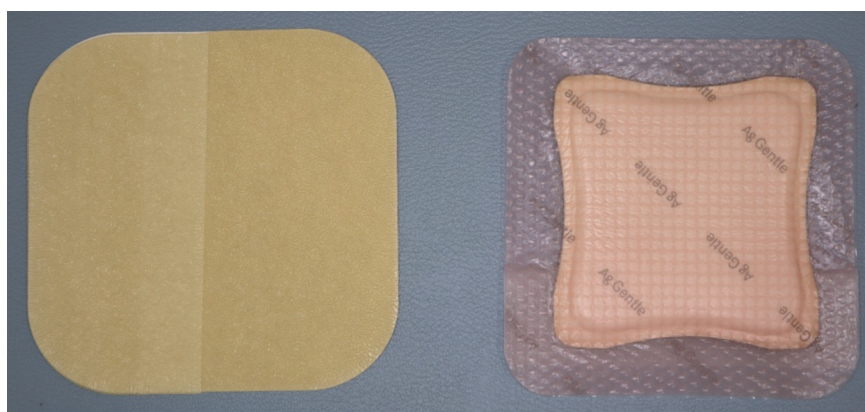


図1. 皮膚の構造

皮膚は3層構造であり、皮膚付属器（毛包組織、脂腺、汗腺）を含む。毛包近位のバルジ領域には上皮幹細胞が存在する。



デュイアクティブET® ハイドロサイトADジェントル®

図2. 創傷被覆材の種類

滲出液の量によって、使い分ける必要がある。

キズの治し方（深いキズの場合）

応急処置は、浅いキズと同様であるが、出血が多い場合はハンカチやガーゼで5～10分程度圧迫し続ける。途中で圧迫を解除すると止血効果が得られない。ケガ（切創、挫創、挫滅創等）の治療で重要なことは、縫合やテーピングによって創縁を寄せて皮膚欠損（ギャップ）を最小限にした状態にすることである（一次治癒）。この場合、創内での肉芽形成が最小限で済むため、上皮化が早く、キズアトも最小限に抑えることができる。但し、縫合可能なゴールデンタイムは通常、受傷後6～8時間であることに注意する。この機を逃し、創縁を開放創のまま保存的に治癒させる（二次治癒）場合、肉芽形成と上皮化に時間がかかり、整容的に好ましくない結果になりやすい。広範囲の皮膚欠損を伴う外傷および熱傷では、上皮化にかなりの時間を要するため、wound bed preparationを行ったのち、受傷後2～4週で待機的に植皮術などを行うことが多い。但し、火炎などによる明らかな3度熱傷では、壊死した皮膚が感染の温床になるため、受傷早期にデブリードマンと植皮術を行うことがある。

キズアトの考え方

創傷治癒過程が完了すると、ひとまず「キズは治った」状態になる。その後、肉芽組織が少しずつ分解され、支持性と抗張力を持った成熟したキズアトに再構成されていく。通常、上皮化終了後6ヵ月程で成熟したキズアトになる。われわれが行う皮膚縫合では、できる限り創縁のギャップと創内の死腔を少なくすることで^{7,8)}、整容的に目立ちにくいキズアトを心がけ、抜糸後もキズケアを行っている。病的なキズアト（肥厚性瘢痕、ケロイド）になった場合、体質であり治療法がないと思われがちであるが、治療のオプションはいくつかあるため、形成外科に相談してほしい。

最 後 に

われわれ形成外科医は、『顔や体のキズアト』が『心のキズ』にならないように、できる限りキズアトを残さないスカーレスヒーリングを志しており、今後も医療従事者のみならず、一般市民に対しても啓発活動を続けていきたい。

文 献

- 1) Potten, C. S., Morris, R. J.: Epithelial stem cells *in vivo*. J Cell Sci Suppl., 10 : 45-62, 1988
- 2) Ito, M., Liu, Y., Yang, Z., Nguyen, J., *et al.* : Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. Nat Med., 11 : 1351-1354, 2005
- 3) Levy, V., Lindon, C., Zheng, Y., Harfe, B. D., *et al.* : Epidermal stem cells arise from the hair follicle after wounding. FASEB., 21 : 1358-1366, 2007
- 4) Lazarus, G. S., Cooper, D. M., Knighton, D. R., Percoraro, R. E., *et al.* : Definition and guideline for assessment of wounds and evaluation of healing. Wound Repair Regen., 2 : 165-170, 1994
- 5) 稲川喜一, 木村友己, 大杉郁子, 原直紀 他 : 創傷被覆材の種類と選択. 形成外科, 55 : 237-246, 2012
- 6) 大慈弥裕之 : Moist wound healing. 形成外科, 51 : S33-38, 2008
- 7) 菅原康志 : 縫合法 : 整容目的の皮膚縫合法. 形成外科, 47 : S156-S159, 2004
- 8) 清川兼輔 : 皮下縫合, 真皮縫合. PEPARS., 14 : 16-21, 2007

How to diagnose and treat acute wounds –The role of plastic surgeons –

Kazuhide Mineda, Yoshiro Abe, Soshi Ishida, Yutaro Yamashita, Shinji Nagasaka, Hiroyuki Yamasaki, and Ichiro Hashimoto

Plastic and Reconstructive Surgery, School of Medicine, Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

In plastic surgery, acute wounds are one of the areas of expertise. In the diagnosis of wounds, it is important to determine whether or not there is any follicular tissue remaining in the wound. Shallow abrasions heal within a week or two as the epithelialization from the pores inside and around the wound. However, for wounds that do not have any follicular tissue, granulation tissue needs to be formed in the wound and epidermis can only be formed from the periphery of the wound, so healing takes time. In the treatment of wounds, foreign body should be thoroughly removed under local anesthesia because it can cause traumatic tattooing. Wound dressings should be used to maintain a moist environment on the wound surface, as scabs can delay the epithelialization. For wounds that reach the subcutaneous tissue (cuts, contusions, etc.), skin sutures are performed to minimize scarring.

Key words : acute wounds, wound healing, scarless healing

特集：キズが治るメカニズムときれいに治す治療**慢性創傷の病態と診断ならびに形成外科医が行う治療**

安倍吉郎, 橋本一郎

徳島大学大学院医歯薬学研究部形成外科学

(令和3年3月12日受付)(令和3年3月16日受理)

はじめに

慢性創傷は一般的に一定期間経過しても治癒が得られない創傷として認識されているが、実際には時間因子以外の要因も治癒の遷延に関与しており、時間の概念だけで急性と慢性の創傷を区別することは拙速と言える。アメリカ創傷治癒学会が1994年に発表した創および創傷治癒評価ガイドラインによると、慢性創傷は「解剖学的および機能的な結合性が維持されず、修復過程が時間空間的に制御されなかった結果、解剖学的・機能的維持性を継続し得なかったもの」と定義されている。さらに具体的な創傷治癒機転の概念を取り入れた場合、「創傷治癒過程における炎症や血管新生、結合組織マトリックスの再生、創収縮、上皮遊走といった一連の現象の進行が、何らかの原因によって妨げられた状態」とも言える。

2015年に日本形成外科学会と日本創傷外科学会、ならびに日本頭蓋顎顔面外科学会が合同で制定した形成外科診療ガイドライン¹⁾においては、慢性創傷を呈する病態として「胸骨骨髓炎・縦隔炎」「静脈うっ滞性潰瘍」「糖尿病性潰瘍」「虚血性潰瘍」「膠原病性潰瘍」「慢性放射線潰瘍」を取り上げている。さらに、これらに「褥瘡」を加えた病態が、代表的な慢性創傷と言える。いずれも全身要因と局所要因が関与し、正常な治癒機転が妨げられたいわゆる「治りにくいキズ」の状態だが、両者の関与の比重は疾患によって異なるため、創傷に対する適切な診断と治療が重要である。本稿では、主に形成外科医の視点からみた慢性創傷の病態と診断、ならびに当施設で行っている治療について述べる。

1. 治癒が遷延する原因 ー全身要因ー

治癒が遷延する原因としては、第一に全身状態の不良があげられる。解剖学的に皮膚の連続性が断たれた「深

いキズ」が治癒する際には、通常二次治癒と呼ばれる治癒機転をたどる。二次治癒は受傷初期の炎症を反映する組織反応期から始まり、受傷後72時間以上が経過して起こる細胞増殖期を経て、治癒の最終段階である細胞再構築期へと至る。この一連の過程においては、多種多様な細胞から線維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factor: FGF)や血小板由来成長因子(platelet derived growth factor: PDGF)、血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)などの、創傷治癒に関わる各種サイトカインが放出される。低栄養状態ではこれら因子の合成が滞っているほか、肉芽組織の主要な構成成分であるコラーゲン線維を含んだ細胞外マトリックスの形成が障害される。抗がん剤やステロイド剤を投与されている免疫不全状態では、創傷に対する免疫反応が惹起されず正常な治癒機転が働かない。加えて肉芽組織の形成には周囲組織からの血管新生が重要であり、血管の数そのものが減少している虚血状態や放射線が照射された部位の創治癒は遷延する。

2014年に日本老年医学会が提唱したフレイル(虚弱)の概念は、創傷治癒においても重要な因子である。フレイルとは健康な状態と要介護状態の中間の状態であり、身体機能および認知機能が低下している状態と定義される。日本人の寝たきりの原因としては脳血管障害につぐ第2位であることから、その予防と対策はさまざまな意味で急務と言える。慢性創傷の代表的疾患の一つである褥瘡においては、フレイルによる活動性の低下と低栄養状態による骨の突出が、発生とその後の創治癒に大きく関与する。フレイルを予防するには、人とコミュニケーションをとる必要のある社会活動に積極的に参加することで、認知機能の低下を防ぐとともに身体の活動性を維持する。たんぱく質を多く含む肉や魚、あるいは少し硬めの食品を摂取することで栄養状態の改善と口腔機能を維持することができるため、食事の内容にも配慮するこ

とが望ましい。

2. 治癒が遷延する原因 一局所要因一

全身状態が良いにも関わらず、創傷自体に問題があることで治癒が遷延する場合もある。以前より、創傷分野では治癒を妨げる代表的な4つの因子に注目し、それぞれの頭文字をとってTIME理論と呼ばれる概念が提唱されている²⁾。すなわち、Tとはtissue non-viable（活性のない組織）のことであり、具体的には挫滅や血流障害によって壊死組織が存在していることをさす。Iとはinfection/inflammation（感染/炎症）を伴っている創傷で、組織反応期が遷延している状態をさす。Mとはmoisture imbalance（湿潤の不均衡）のことであり、乾燥または過剰な浸出液を認めている状態をいう。Eとはedge of wound（創縁）のことであり、創縁にある異物や痂皮あるいは皮下ポケットによって、辺縁からの上皮化が妨げられている状態を意味する。これらの項目はそれぞれが完全に独立した治癒阻害因子ではなく、相互に影響を及ぼしていることが特徴である（図1）。例をあげると、創傷内の壊死組織は感染を惹起し、一旦感染が生じると創面から過剰な浸出液が産生・排出され、さらに壊死した部分は組織欠損となって皮下ポケットを形成する。これらの現象全てが治癒を遷延させる原因になるが、

この状況では壊死組織の存在が創の状態に大きな影響を及ぼしており、最初に行う治療行為は壊死組織の切除である。このように、創傷の局所治療においてはこれら4つの項目に注目することで観察すべきポイントが明確になり、治癒遷延の原因を究明することが容易になる。

3. 代表的な慢性創傷の病態

前述した代表的な慢性創傷を呈する7つの病態のうち、ここでは「糖尿病性潰瘍」と「虚血性潰瘍」ならびに「褥瘡」を取り上げる。

糖尿病性潰瘍は特に足に生じることが多く、障害される血管および神経の状態によって病態と症状が異なる。血管障害型では主に下腿に分布する前脛骨動脈、後脛骨動脈、腓骨動脈のいずれか、あるいは複数本の血管が狭窄または閉塞することで、末梢組織の虚血性壊死が生じる。痛みが強いことが特徴的だが、無計画な切開や壊死組織の切除は虚血や壊死を進行させることがあるため、虚血が疑われる場合は下肢血管の状態を正確に把握した上で治療に臨むことが大切である。神経障害型では自律神経が侵されて発汗が減少した結果、乾燥や亀裂、角質肥厚をきたす。同時に末梢血管における血流調節機能も破綻するため、動静脈シャントを形成して皮膚表層の血流量が低下するほか、重症例では骨代謝の亢進に伴う過

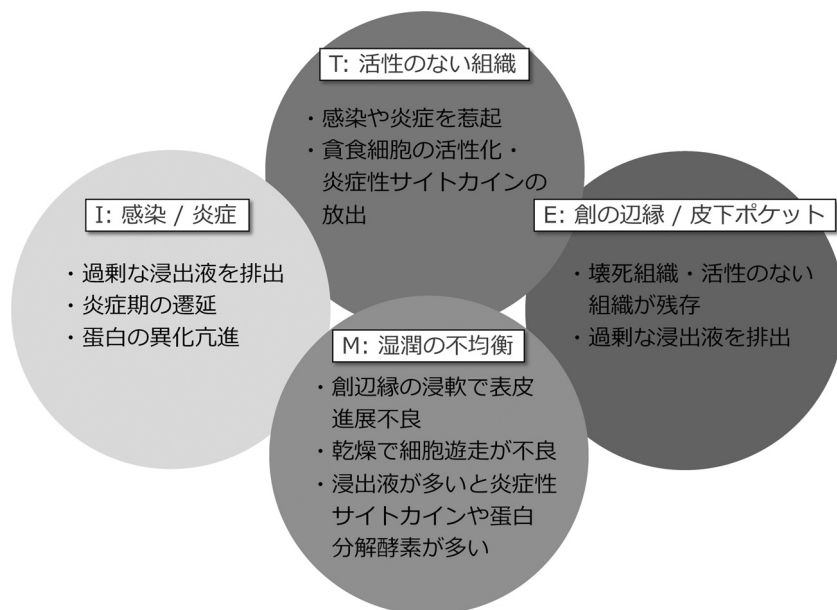


図1. TIMEの各項目は相互に影響する

剰な骨吸収によってシャルコー足と呼ばれる骨・関節破壊が生じる。加えて運動神経が障害されると足部内在筋群が萎縮し、さまざまな足変形を生じる。これらの病態が複合された結果、足部の荷重圧が局所に集中し、胼胝や鶏眼を契機として潰瘍を形成する。知覚神経が障害されると痛みを感じにくくなるため、微細な傷を放置し重篤な蜂窩織炎や骨髓炎を発症してからはじめて医療機関を受診することも多い。さらには血管障害と神経障害が混在する病態もあり、その場合は虚血壊死と感染の両方の拡大に注意しながら治療する必要があるため、専門医によって迅速かつ適切な治療を遂行しなければ下肢の大切断に至る場合もある。大腿切断した糖尿病透析患者の約半数が切断後1年以内に死亡しているとの報告がある³⁾一方で、早期発見と適切な治療を行うことで、切断術を行った80%以上の症例において切断を回避できたとも言われており、本邦においても下肢救済の取り組みの重要性が指摘されている。

虚血性潰瘍は主に末梢動脈疾患（peripheral artery disease: PAD）を原因とし、下腿や足の慢性創傷が問題となることが多い。慢性閉塞性疾患としてのPADは、約95%を閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans: ASO）が占めているとされる。ASOは喫煙や糖尿病、高血圧、脂質異常症（高LDL-C血症、低HDL-C血症）などを危険因子として発症するが、血管の狭窄や閉塞は足以外の全身の血管にも生じる。これらの基礎疾患を有する患者が下肢に潰瘍を生じた場合、PADの存在を念頭において診療する必要がある。PADの簡便な診断方法としては、足背および後脛骨動脈の用手拍動の確認と、ドップラー血流計を用いた血管音の聴診がある。上記の検査で異常があれば足関節上腕血圧比（ankle brachial pressure index: ABI）を測定し、この値が0.9未満であればPADと診断するが、動脈に高度石灰化病変がある場合は見かけ上ABI値が高値を示すことに注意する。2011年に改訂されたアメリカ心臓病学会/アメリカ心臓協会（American College of Cardiology Foundation/American Heart Association: ACCF/AHA）のPADガイドライン⁴⁾においては、ABIの正常値を1.00～1.40に上方修正し、これまで正常とされていた0.91から0.99の間をPAD境界領域と位置づけている。特にABI値が0.7未満を示す場合は重症下肢虚血（critical limb ischemia: CLI）と診断され、通常のPADよりも重篤な状態として認識される。CLI患者においては、下肢の慢性創傷のみならず心臓や脳の血管障害を合併する頻度が高く、一般

的にその予後は不良であることが多い。改訂されたACCF/AHAのPADガイドラインに基づいた場合、従来の基準よりもPADの対象者が増加することに加え、ABI値は年齢とともに低下することから、高齢者にはPADの潜在的罹患者が多く含まれていることに留意する必要がある。

褥瘡において潰瘍を形成する直接原因は毛細血管圧を上回る長時間の圧迫による組織の虚血だが、フレイルによる低栄養や低活動性が背景にあることも多い。低栄養で体がやせることによって、仙骨・尾骨部や踵部などの骨突出部に褥瘡を生じる。さらにベッド上で体を起こした時や円背が強い場合に、寝具と接触している仙骨部や尾骨部、あるいは背部の皮膚に剪断応力（ズレ力）が発生すると、通常より弱い圧迫力で褥瘡が生じる。褥瘡を予防するには圧が集中する部分の除圧や姿勢変換を頻回に行うが、姿勢を変えた後の皮膚変形にも留意しないと正しい対策にならない。体格や骨格の形状、得手体位は個々で異なることから、家族や介護、訪問看護、リハビリ、ソーシャルワーカーなどを交え、多人数ならびに多職種で最適な褥瘡対策プランを立案することが肝要である。

4. 慢性創傷の治療 —wound bed preparation—

創傷治癒を阻害する因子を取り除き、治癒に向けて創面の環境を整える一連の行為をwound bed preparation（WBP）と呼ぶ。WBPをすすめる上で有効な方法の一つは、前述したTIME理論で示された各項目に注目し、これを改善していくことである。壊死組織があればこれを除去し、感染があれば抗菌薬を使用し、浸出液が多ければ吸水性の基材をもつ外用剤や創傷被覆材を使用し、上皮化を妨げる皮下ポケットがあれば切開して解放する、などである。感染がない状態では、創面の湿潤環境を維持することでFGFやVEGFなど各種増殖因子の遊走が活発になり、創傷治癒が促進される。一方、過剰な肉芽が形成されている場合や創の大きさに対して浸出液量が多すぎる場合は、創表面の細菌数が増えていることがある。その場合は抗菌薬の投与に加え、鋭匙やハサミを用いた物理的なメンテナンスデブリードマンを頻回に行うことも効果的である。

最近では創傷分野においてwound hygiene（創傷衛生）と呼ばれるコンセプトも提唱されている。あらゆる創傷表面にはバイオフィームが形成されているとし、これを

物理的・化学的に除去することで創傷治癒を促進させようとする考えである。バイオフィームとは細菌と細菌が産生する菌体外粘性多糖体（グリコカリックス）が形成する生物膜のことであり、創傷だけでなく自然界で水が存在する場所には高確率で存在するとされている。バイオフィームの内部は細菌が増殖しやすい環境が形成されていることに加え、外部からの外用剤や抗菌薬の浸透、さらには抗体の侵入を阻害しているため、創傷治癒が遷延する一因となっている。創面を洗浄するだけではバイオフィームを取り除くことは難しく、処置する際にガーゼや綿球でこすることや、器具を用いたメンテナンスデブリードマンを行うことで除去が可能になる（図2）。さらに銀を含んだ外用剤や創傷被覆材はバイオフィームの形成を抑制するほか、界面活性剤を含有した外用剤ならびに石鹸による洗浄もバイオフィームの除去に対して有効である。このような考えから現在ではキズを積極的に洗い、創傷部を清潔な環境に保つことが推奨されている。

陰圧閉鎖療法（negative pressure wound therapy: NPWT）は創を密閉し、陰圧を負荷することでWBPを効率よく行う方法である（図3）。本邦においても、2010

年よりVAC[®]（ケーシーアイ株式会社）の名称でパッケージ化されたシステムが導入され、さまざまな創傷に対するNPWTの有効性が報告されてきた⁵⁾。陰圧負荷による創傷収縮と肉芽増生の2つの主要な効果、ならびに余剰な浸出液の排出効果等により、従来の保存的治療よりも治療期間の短縮が期待できる^{6,7)}。壊死組織が残存した創傷では感染を引き起こす可能性があることや、虚血性の潰瘍や骨または腱が露出した創傷ではその効果が乏しいことが指摘されていた⁵⁾が、最近では洗浄機能を有する機器も承認されており、これらの機能をうまく活用することで、効果の乏しかった創傷に対しても有効に働く可能性がある。

5. 慢性創傷の治療 ―形成外科的手術治療―

適切な創傷管理を施したとしても、創傷の範囲が広い場合や保存的治療の効果が乏しい場合などでは、さまざまな形成外科的手術治療の適応になる。ほとんどの創傷は皮膚および軟部組織の欠損があり、WBPの達成具合によって施行できる手術の内容が異なる。創面に良好な肉芽が形成されている場合は身体各所から皮膚だけを採用

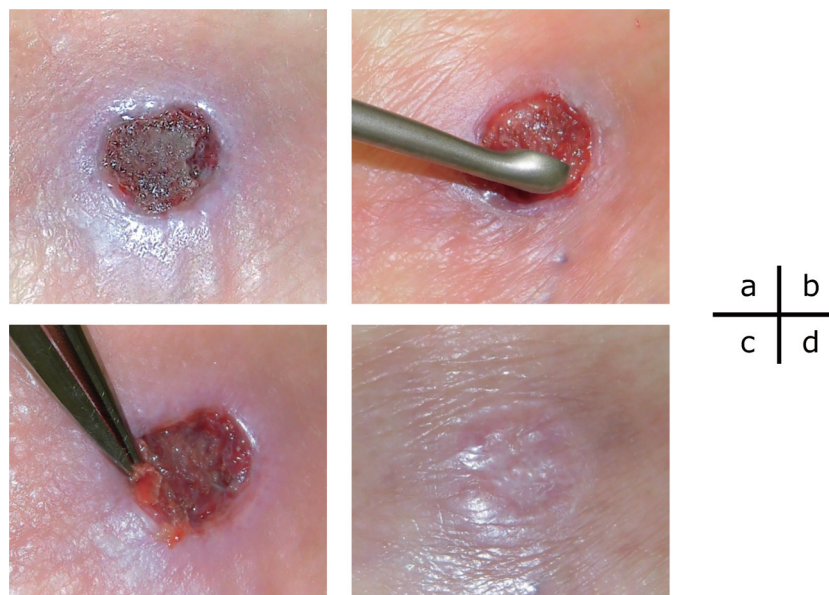


図2. 虚血性潰瘍に対するメンテナンスデブリードマン
a: 表面に壊死組織とバイオフィームが付着した虚血性潰瘍
b: 鋭匙を用いたメンテナンスデブリードマン
c: 鑷子を用いたメンテナンスデブリードマン
d: メンテナンスデブリードマンを繰り返し上皮化を得た

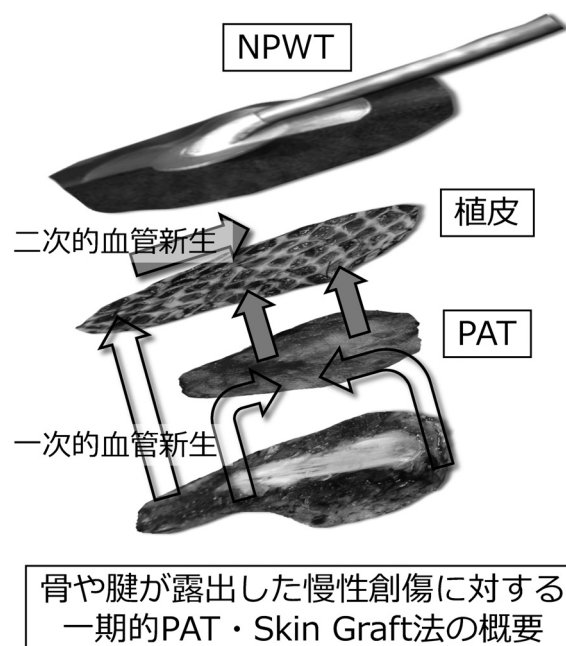


創面を密閉し陰圧を負荷する

- ・ Macrodeformations: 創縁を引き寄せる創収縮効果
- ・ Microdeformations: 創表面の微小変形による効果
- ・ 余剰な浸出液の除去

図3. Wound Bed Preparation を促進する陰圧閉鎖療法機器とその効果

取し、これを移植する遊離植皮術が可能である。一般的に植皮された皮膚は術後のつっぱりや関節拘縮の原因になるが、手術手技的には比較的単純かつ低侵襲であるため、高齢者や全身状態が悪いなどの理由で長時間の手術ができない患者には有効な方法である。さらに低侵襲な方法として、われわれは骨や腱が露出した難治性創傷に対して疎性結合組織であるperifascial areolar tissue (PAT)を移植し、さらにその上に遊離植皮片を移植してNPWTで固定する一期的PAT・Skin Graft法(図4)を報告している⁸⁾。この方法では骨や腱を切除する必要がなく、従来これらの組織を切除する必要のあった植皮術に比べて低侵襲かつ機能性を維持した創治癒が得られることから、特に高齢者では有用性が高い方法と考えられる。創面の肉芽形成が不十分な場合は、隣接した皮膚を移動させて欠損部を被覆する局所皮弁術や、創傷から離れた遠隔部位から皮膚や筋肉、場合によっては骨を含ませた複合組織を栄養血管と一緒に採取し、創傷近傍の血管と顕微鏡下に吻合する遊離組織移植術が行われる。仙骨部や坐骨部に生じた褥瘡に対しては、殿部に穿通枝と呼ばれる皮膚の栄養血管が多数存在するため、これらを含めることで広範囲の欠損も皮弁による再建が可能である⁹⁾。複数本の足趾が骨髓炎に陥った糖尿病性足潰瘍では、遊離組織移植術によって足部の荷重部を温存できる(図5)。血流が豊富な筋肉を含んだ組織を移植することにより、通常の骨髓炎だけでなく放射線の影響を受けて血管数が



骨や腱が露出した慢性創傷に対する一期的PAT・Skin Graft法の概要

図4. 骨や腱を切除しない低侵襲な再建方法

減少している慢性放射線潰瘍の骨髓炎に対しても有効である¹⁰⁾。そのほか血管内治療(endovascular treatment: EVT)が適応とならない虚血性潰瘍には、下肢や上肢の静脈を使用し、閉塞部を迂回することで中枢の血流を末梢に到達させる血管バイパス術が効果的である。重篤



図5. 複数趾に骨髓炎を生じた神経障害型糖尿病性足潰瘍の下肢救済例
 a: 足背の皮下膿瘍が切開されている
 b: レントゲンで第Ⅱ～Ⅴ趾中足骨遠位部分の骨髓炎を認める
 c: 中足骨遠位1/3程で切断
 d: 遊離広背筋皮弁を採取
 e: 皮弁の胸背動静脈と足背動静脈を吻合し皮弁を縫着
 f: 術後14ヵ月経過時
 g: 前足部の荷重部は温存されている

な虚血肢を救済するためには、創傷の状態を診察し適切に管理する創傷専門医、EVTや血管バイパス術を行う血管専門医、さらには義肢装具士や理学療法士など複数の専門家の協力によるチーム医療が必要不可欠である。

おわりに

慢性創傷を有する患者は「治りにくいキズ」を契機に医療機関を受診することが多いが、そこには必ず治りにくい原因が存在する。初療を担当する医師が漫然とした治療を行えば、患者の苦痛が長引くばかりか生命に関わる重篤な障害をきたすこともあるため、創傷治療に携わる医師の一層の研鑽が求められる。

文 献

- 1) 形成外科診療ガイドライン3 慢性創傷. 日本形成外科学会, 日本創傷外科学会, 日本頭蓋顎顔面外科学会編, 第1版, 金原出版株式会社, 東京, 2015
- 2) Schults, G., Mozingo, D., Romanelli, M., Claxton, K.: Wound healing and TIME; new concepts and scientific application. *Wound Repair Regen.*, 13: S1-S11, 2005
- 3) Aulivola, B., Hile, C. N., Hamdan, A. D., Sheahan, M. G., *et al.*: Major lower extremity amputation: outcome of a modern series. *Arch Surg.*, 139: 395-399, 2004
- 4) 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.*, 124: 2020-2045, 2011
- 5) 安倍吉郎, 橋本一郎, 中西秀樹: V. A. C. ATS 治療システムを使用した創傷34例の検討-創の縮小率と

1) 形成外科診療ガイドライン3 慢性創傷. 日本形成

- V. A. C. 使用期間に関する検討－. 日本形成外科学会誌, **33**(8) : 577-582, 2013
- 6) Morykwas, M. J., Argenta, L. C., Shelton-Brown, E. I., McGuirt, W. F.: Vacuum-assisted closure; A new method for wound control and treatment; Animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg.*, **38** : 553-562, 1997
- 7) Argenta, L. C., Morykwas, M. J.: Vacuum-assisted closure; A new method for wound control and treatment; Clinical experience. *Ann Plast Surg.*, **38** : 563-576, 1997
- 8) Abe, Y., Hashimoto, I., Ishida, S., Mineda, K., *et al.* : The perifascial areolar tissue and negative pressure wound therapy for one-stage skin grafting on exposed bone and tendon. *J Med Invest.*, **65**(1.2) : 96-102, 2018
- 9) 安倍吉郎, 橋本一郎 : 外陰部・殿部で有用な局所皮弁. *PEPARS.*, **142** : 77-84, 2018
- 10) 安倍吉郎, 橋本一郎, 仙崎雄一, 中西秀樹 : 下殿動静脈を移植床血管とし遊離広背筋皮弁で再建した仙腸関節部放射線潰瘍の一例. *日本マイクロサージャリー学会会誌*, **25**(2) : 113-118, 2012

Pathophysiology, diagnosis, and treatments by plastic surgeon for chronic wounds

Yoshiro Abe and Ichiro Hashimoto

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Tokushima University Graduate School of Medical Science, Tokushima, Japan

SUMMARY

In addition to wound size, general prostration and/or unfavorable local wound conditions contribute to the development of chronic wounds. Frailty is known to be associated with chronic wounds; therefore, frailty prevention is important through adoption of measures such as appropriate exercise, optimal nutrition, and participation in community activities. Unfavorable local wound conditions should be determined based on the TIME theory. Notably, wound hygiene is a recent concept that was introduced as a therapeutic strategy for chronic biofilm-associated wounds. In most cases, sufficient and frequent maintenance debridement of the biofilm on the wound surface is the first step to achieve better granulation tissue. Negative pressure wound therapy (NPWT) contributes to wound healing by inducing mechanical stress (macrodeformation) and cellular stimulation (microdeformation). To reduce the burden on patients, we developed a one-stage perifascial areolar tissue with split-thickness skin graft combined with NPWT for refractory ulcers with exposure of bone and tendons without removal. Free tissue transfer is also effective for salvage and reconstruction of diabetic foot ulcers in patients with osteomyelitis. Moreover, a distal bypass is performed in cases of severe critical limb ischemia. Use of appropriate plastic surgery techniques to improve survival of affected extremities is important for long-term patient survival.

Key words : chronic wound, plastic surgery, frailty, wound bed preparation, negative pressure wound therapy

総説（教授就任記念講演）

思春期青年期の若者の抑うつ

井 崎 ゆみ子

徳島大学キャンパスライフ健康支援センター保健管理部門

（令和3年3月15日受付）（令和3年4月7日受理）

はじめに

抑うつ症状は、出現頻度の高い病態として一般に広く知られている。抑うつを示す代表疾患であるうつ病も思春期以降で急激に有病率が上昇し、思春期青年期の若者の精神的健康にとっても大きな問題となっている。本稿では、はじめに若者の自殺と児童生徒の不登校の現況、次いで思春期青年期の若者に見られる抑うつについてその傾向と診断・治療について述べたのち、われわれの大学保健管理施設での、青年期後期に当たる若者の抑うつを中心とする精神的健康についての臨床的検討と予防を含めた取り組みについて述べる。

若者の自殺、児童生徒の不登校の現況

日本の15-34歳での若年者の死因の1位は自殺であり、自殺死亡率は16.3（2015年）で先進国の中で最も高い。日本の全年齢階級での自殺者数は2009年をピークに減少し、学生・生徒に関しては、大学生では漸減傾向にあったが、小中高の児童生徒の自殺については2019年まで横ばいのままであった。しかし、コロナ禍に見舞われた2020年、19歳以下の未成年で14%増、小中高生の自殺者は増加し1980年の統計開始以来過去最多となり、深刻な状態といえる。学生・生徒の自殺の原因を統計からみると、中学生では学業不振、学友との不和、その他の学校問題、親子関係の不和、家族からのしつけ・叱責が多く、高校生になると、学業不振、進路の悩みに加え、うつ病、その他の精神疾患が多くなり、この傾向は大学生でも同様となっている¹⁾。

一方、児童生徒の不登校については、小中高いずれも増加し続けており、最も高率に出現する中学生で25人に1人（2019年度）の割合となっている。不登校の要因の

統計では、本人の無気力・不安が34~40%で最も多く、その他、友人関係の問題、学業の不振、入学時の不適応、親子関係の問題、および生活リズムの乱れが主たる要因として挙げられている²⁾。

これらの傾向から、思春期青年期の若者は環境が大きく影響し、悩みやストレス、それらに対する無気力や不安などの心理的反応や、疾患としてのうつ病の罹患などが影響し合って自殺や不登校が生じていることが読み取れると思われる。

思春期青年期の子どもの抑うつ

臨床においては、児童を含む思春期青年期の子どもの抑うつは、気分障害としてのうつ病を中心とするうつ病性障害（抑うつ障害群）や双極性障害、あるいは適応障害の中の抑うつを伴うものを主として、その周辺群に見られる抑うつ状態として捉えられる。特に気分障害圏の場合の治療は、一般的な成人の気分障害への対応を基盤としたものに子どもへのアプローチとして注意すべき点を踏まえて修正する必要がある。適応障害ははっきりと確認できるストレス因に対する心理的反応として生じるもので、抑うつや不安、情緒、行動の問題を示すものが子どもでも見られるが、抑うつを示すものについてはその症状がうつ病性障害の診断基準を満たさない程度のものである。子どものストレス因子にはさまざまなものがあるが、子どもや若者の場合、前述の統計のように、そのストレス因子に対する反応として自殺企図が生じる点には注意を要する。また、被虐待の子どもの情緒的な反応として意欲低下や無気力感、抑うつ気分などの抑うつが認められる。一方、抑うつ状態を示す子どもにはさまざまな併存症が成人以上に認められやすいことを念頭に置く必要がある。

思春期青年期の子どものうつ病

1. 気分障害の疫学

日本の子どもの気分障害の疫学調査では、小学4年生から中学1年生までの児童生徒に対し、経験のある児童精神科医が半構造化面接を行って診断した結果、中学1年生では、大うつ病性障害の有病率が4.1%、小うつ病性障害3.3%、気分変調症0.8%、双極性障害2.5%で、いずれかのお気分障害が10.7%であったとしている³⁾。

大うつ病性障害（うつ病）は、児童期にも発症するが、思春期に入り14歳頃から有病率の急な上昇がみられることが知られており、米国の最近の疫学調査では、青年期発症の大うつ病性障害の有病率は約8.2%と報告されている⁴⁾。性差については、児童期発症例は、男女比1:1であるが、青年期発症のうつ病では男女比は1:2となっており、これは男性より女性のうつ病が1.6~2倍多い成人と同様である。また、児童期発症のうつ病と診断されていた状態のうち、10~20%は平均10年後に双極性障害であると診断されているとも報告されており⁵⁾、慎重な診断・治療・経過観察が必要とされる。

2. うつ病性障害の診断基準

うつ病性障害は子どもと成人は同じ診断基準で診断できることになっている。アメリカ精神医学会による精神疾患の診断基準であるDSM-IVでは、うつ病性障害を、大うつ病性障害（うつ病）の他、気分変調性障害（うつ病よりも比較的軽いうつ状態が2年以上（子どもや青年では1年以上）慢性的に継続するもの）、及び、前述2つを満たさない程度で抑うつ症状をもつものを「特定不能のうつ病性障害（小うつ病性障害、月経前不快気分障害）」としていた。2013年改訂されたDSM-5では、DSM-IVの「特定不能のうつ病性障害」の下位分類の小うつ病性障害という診断名が消えた。新たな診断概念としては、児童青年期の子どもの抑うつ障害として6歳~18歳で初めて診断される激しい繰り返しのかんしゃく発作と、持続的な易怒性を示す疾患として、重篤気分調節症が追加されている。

3. うつ病の症状

児童青年期の子どもの場合、抑うつ気分の代わりに易怒的な気分でもうつ病の気分症状と捉えたとされている。うつ病の診断は、抑うつ気分（もしくは易怒的な気分）か興味喜びの喪失が減退の少なくとも1つを含む5

つ以上の症状を同じ2週間以上のほとんど1日中ほぼ毎日有し、学校や家庭での機能障害が明らかな場合に診断される。

日本と米国の児童青年のうつ病の中核症状についての報告を示す（表1）。児童青年のうつ病の症状は成人と似た症候が多いが、成人に比べて、抑うつ気分と並んでイライラ感が出現しやすく、青年期では児童期と比べて過眠が生じやすくなり、自殺思考・行動が、児童期および成人期と比べて多く、重症例でより目立つ⁶⁻⁸⁾。

経過の面では、18歳未満の青年期発症のうつ病は、成人期発症のうつ病と比し、より遺伝要因が強く、慢性で再発性の経過をとりやすいと報告されている⁹⁾。

4. うつ病の治療

2016年に改訂された日本うつ病学会のうつ病に対する治療ガイドラインには、新たに児童思春期のうつ病の治療についての項目が設けられた。児童思春期のうつ病の治療では、全例に行うべき基礎的な介入を重視し、成育歴を含めた患者背景、病態の包括的な理解、心理および疾病教育と環境調整、支持的な介入、家族への支援があげられている。薬物療法は必要に応じて選択される治療としての位置づけにとどまり、海外で有効性が指摘されている薬物の中で、日本で現在のところ、使用できる薬物エスシタロプラムとセルトラリンの2剤である。これらについても、プラセボとの有効性の差が成人に比べて少なく、有効性のエビデンスは成人に比べて弱いものになっている。一方、認知行動療法や対人関係療法は13歳以上の青年への有効性は示されている。また、中等症から重症のうつ病の青年の治療における認知行動療法と薬物療法（フルオキセチン：国内未承認）のコンビネーションは最も効果が支持されている。しかし、日本では、現時点ですべてのうつ病の治療薬が18歳未満において安全性・有効性について臨床試験で検証されていないため、治療においては適切なインフォームド Consentが必要である¹⁰⁻¹³⁾。

うつ病の急性期抗うつ薬治療開始前後の自殺リスク（自殺既遂と深刻な自殺未遂）を6万5千人超の患者で調査した研究では、どの年齢層でも抗うつ薬開始1ヵ月前が最も自殺リスクが高く、抗うつ薬開始後徐々に減少したが、抗うつ薬治療開始後の自殺未遂のリスクを18歳未満、18歳~30歳未満、30歳~50歳、及びそれ以上の年齢階層別で比較すると、18歳未満が最も高く、年齢が高くなるほど低くなり、10万人あたりの発生率は成人78に

表1 児童青年期のうつ病性障害の症状 左：大うつ病性障害，気分変調症，小うつ病性障害の比較，右：児童期と思春期青年期の比較（文献6）7）より改変引用）

症状	傳田他 2001				Yorbik 他 2004		
	大うつ病性障害	気分変調性障害	小うつ病性障害		子ども (5.6-12.9歳)	青年 (13.0-17.9歳)	
抑うつ気分	58.7	66.7	66.7		92	94.9	
イライラ感，怒り	30.4	33.3	44.4		91.5	88.8	
興味・喜びの喪失	93.5	41.7	44.4	*	67.3	74.4	
食欲減退，体重減少	63	16.7	62.2	*	42.3	62.7	*
食欲亢進，体重増加	23.9	25	15.6		46	41.3	
不眠	71.7	58.3	48.9		64.8	68	
過眠	17.4	8.3	8.9		13.9	36	*
精神運動性の焦燥	2.2	0	0		39.1	33.7	
精神運動制止	2.2	0	2.2		39	47.2	
疲労感または気力の減退	100	83.3	77.8	*	68.8	83.6	*
無価値観，または過剰か不適切な罪責感	15.2	0	4.4		49.5	48.8	
思考力や集中力の減退	89.7	33.3	42.2	*	75.5	77.5	
死についての反復思考，自殺念慮，企図	45.7	25	2.2	*	71.1	97.4	*
日内変動（朝の悪化）	54.3	15.6	15.6		15.3	11.4	
絶望感	8.7	0	0		53.5	72.1	*

*p<0.01

対して18歳未満は314であった¹⁴⁾。

これらのことから，18歳未満の思春期青年期のうつ病の治療においては，特に成人の治療と異なる配慮と工夫が必要となり，また，18歳以上の青年期の若者のうつ病でも，自殺念慮や企図には十分留意が必要であるといえる。

青年期後期の若者の抑うつ

青年期後期の時期にあたる大学生の抑うつに着目し，われわれの観察研究や調査から見える若者の抑うつについて述べる。これらの研究は徳島大学病院倫理審査委員会の承認を得て行われた。

1. 大学入学時のメンタルヘルスとその後

大学入学時には大きな環境変化を経験するため，不安や抑うつ症状をきたしやすい時期であることを考慮して，新入生にメンタルヘルス健診を健康診断の一部として実施した。

メンタルヘルス不調に関するスクリーニングに用いる評価尺度としては，the Zung Self-Depression Scale (SDS)，Beck Depression Inventory (BDI)，General Health

Questionnaire (GHQ)，Center for Epidemiologic Study Depression Scale (CES-D) などが汎用されているが，あるスクリーニング方法を別のスクリーニング方法よりも推奨するエビデンスはほとんどなく，スクリーニングについては，適切な治療・管理が可能だという条件下で実施するべきだとされている¹⁵⁾。

われわれは不安や抑うつなどの症状を有する精神疾患を判別するのに優れているとされる検査 GHQのうち，28項目版を使用した。GHQ28は「身体症状」「不安と不眠」「社会活動性の障害」「抑うつ傾向」の4つのサブスケールからなり，疾患性の閾値が5/6に設定されている。

実施初年度の結果とその分析について述べる。GHQ28の結果としては，回収率93% (1331名)で，一般のカットオフを超えた（6点以上の）者が25%おり，大学生を主とする青年層では GHQ28の得点の上位群が概ね12点以上であるとされていることもあり，入学時のストレス反応による正常範囲の得点上昇を考慮し，二次健診対象者を，自殺念慮ありと回答した3%の者，または10点以上の者（回答者の8.6%）とした。この二次健診対象者に対して，フォローアップの面接を実施したところ，面接受診者の50%が症状なく問題なし（適応群），30%が

症状をもつが診断には至らない境界域(葛藤群), 21.8%が精神医学的な診断あり(診断群)という結果になった。診断については, 統合失調症圏1名, 不安障害, 適応障害などの神経症性障害16名, 摂食障害1名, 発達障害圏2名であった。面接時の状態により, 医療機関紹介, 当センターでの継続治療・相談, 精神保健指導, 心理教育, 学生相談への紹介などの対応を行った。スクリーニング検査と二次健診の結果の解析では, 入学時の検査では, 診断群は, 総得点と抑うつ傾向得点で差は少ないものの有意に他群より高かった。また, 面接時の再検査では, 適応群の平均が4.03点, 葛藤群が10.86点, 診断群は12.06点であり総得点およびすべてのサブスケールで適応群が有意に低かった(表2)。また, 入学時のGHQと面接時の再検査のGHQの比較では, 診断群以外は有意にGHQ得点が低下していた(図)。入学時の高いストレス反応を示している状態では, 時間経過で健康を回復する者および疾病閾値には至らない者と, 診断される者との全般的心理的反応および抑うつ反応の差は有意ではあるが, わずかであることが分かった¹⁶⁾。

その後実施した複数年度にわたる新入生に対するメンタルヘルス健診の結果を見ると, スクリーニングされて二次健診を受けた者のうち, 精神科的診断がついた者の割合の平均は16.9%であった。この結果は, 2次予防としてのスクリーニング効率という観点での限界を示している。それでは診断域にない人や, 心理的ストレス反応が強い人がスクリーニングされることは, 学生の精神保健上, 何らかの意味があるのであろうか。この疑問について, われわれは, 複数年度の入学生において, 入学時のメンタルヘルスの状態が, 4～6年間の在学中のメンタルヘルスとどう関連するかをわれわれの保健管理施設

の精神科への受診をアウトカムとして調査した¹⁷⁾。スクリーニングで二次健診対象者となった者は全体の10%, 二次健診対象者のうち二次健診を受診したものが4.6%, 未受診者が5.4%であった。10%の二次健診対象者と90%を占める非二次健診対象者について, それぞれ精神科受診のあるなしで比較, また, 二次健診対象者のうち, 二次健診未受診者と非二次健診対象者を同様に精神科受診のあるなしで比較検討した。その結果, 入学年度にかかわらず二次健診対象者が, 非二次健診対象者より精神科受診が5.5倍有意に多く, 二次健診対象者のうち, 二次健診未受診者では3.6倍多いことが分かった(表3)。

これらのことは入学時の高ストレス状態や不調が, のちの精神疾患のリスクの1つであるといえ, スクリーニングとフォローアップの取り組みは2次予防という観点からだけでなく, ストレス反応や不調から疾患への進展を予防するいわば1.5次予防の観点をもって対応することに意義がある可能性を示唆する。

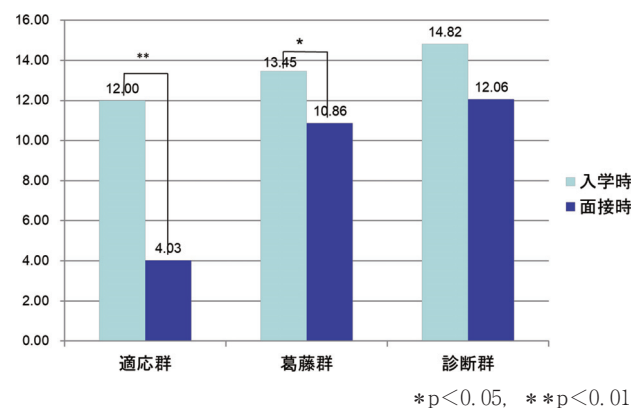


図 面接時の状態別の入学時と面接時の GHQ の変化 (文献16)より作成)

表2 面接受診者および3群の入学時と面接時の GHQ 得点, 因子別得点と3群間の比較(文献16)より引用)

	入学時							面接時						
	面接 受診者	適応群	葛藤群	診断群	χ^2	p		面接 受診者	適応群	葛藤群	診断群	χ^2	p	
GHQ 得点	13.03	12.00	13.45	14.82	7.796	0.020	*	7.71	4.03	10.86	12.06	33.624	<0.001	**
標準偏差	3.19	2.29	2.56	4.65				5.94	2.27	5.35	7.33			
身体症状	3.31	3.13	3.05	4.06	5.854	0.054		2.64	1.69	3.68	3.47	18.81	<0.001	**
不安と不眠	4.19	4.26	4.23	4.00	0.373	0.830		2.12	1.21	3.50	2.41	19.595	<0.001	**
活動性障害	2.67	2.49	2.77	2.94	0.220	0.896		1.74	0.87	1.77	3.71	22.599	<0.001	**
抑うつ傾向	2.86	2.13	3.41	3.82	8.544	0.014	*	1.21	0.26	1.91	2.47	20.488	<0.001	**

3群間の比較は, Kruskal Wallis 検定による統計検定量 χ^2 と p 値を示す。*p<0.05, **p<0.01

表3 保健管理センター精神科受診率の比較（文献17）より改変引用）

		精神科 受診なし	精神科 受診あり	精神科 受診率	Mantel-Haenszel 推定量		Mantel-Haenszel 検定	
1	二次健診対象者	466	55	10.6%	共通オッズ比	5.51	χ^2	117.5
	非二次健診対象者	4685	101	2.1%	95%信頼区間	3.92-7.76	p	0.000
2	二次健診受診者	206	36	14.9%	共通オッズ比	1.89	χ^2	4.22
	二次健診未受診者	260	19	6.8%	95%信頼区間	1.02-3.51	p	0.040
3	二次健診未受診者	260	19	6.8%	共通オッズ比	3.609	χ^2	26.08
	非二次健診対象者	4685	101	2.1%	95%信頼区間	2.16-6.03	p	0.000

1. 二次健診対象者と非二次健診対象者, 2. 二次健診受診者と二次健診未受診者, 3. 二次健診未受診者と非二次健診対象者の各2群間比較

2. 青年期後期のうつ病性障害

世界精神保健日本調査セカンドによる大規模疫学調査での年代別の12ヵ月有病率の調査結果によると、20-34歳で、いずれかの気分障害が5.7%、大うつ病性障害も4.6%で最も多くなっており、若い成人世代のうつ病性障害の有病率は成人以降の他の世代と比べて最も多くなっている¹⁸⁾。われわれの保健管理施設の精神科の近年の総受診者のうち21%を気分障害が占め、適応障害の抑うつを伴うものが23%で抑うつを示す状態をもつものが44%を占めた。後方視的カルテ調査によると、いずれかの気分障害と診断されたもののうち、大うつ病性障害が57%で小うつ病性障害、気分変調性障害などその他のうつ病性障害が32%であり、当施設でのうつ病性障害に占める大うつ病性障害の割合は、疫学調査での有病率と比べると低くなっており、うつ病性障害としては軽症例と慢性例の割合が多くなっていった。また、うつ病性障害の受診者の受診率は、本学の男女構成比で補正すると10年前の調査¹⁹⁾では1:2で女性が多かったが、近年は1:1で男子学生の比率が増加していた。うつ病性障害の症状においては、傾向の変化は認めなかった（表4）。背景に注目すると、何らかの精神的不調の既往をもつ者が51.7%で、このうち高校生時まで不調を経験していたものが7割を占めていた。経験した不調の内容として最も多かったものが未治療、未診断の抑うつ症状の経験で37%を占め、次いで多かったのがうつ病の既往であった。また、入学時のスクリーニングの陽性者が31%含まれていた。このカルテ調査からも、治療を必要としなかった範囲の抑うつを含めた不調の既往と、後のうつ病性障害の発症との関連が疑われる。

表4 大学生のうつ病性障害の症状（文献19）より改変引用）

症状	前回調査		今回調査	
	N	%	N	%
抑うつ気分	27	87.1%	51	87.9%
興味喜びの減退	20	64.5%	35	60.3%
食欲減退・体重減少	18	58.1%	33	56.9%
食欲亢進・体重増加	3	9.7%	3	5.2%
不眠(過眠なし)	14	45.2%	42	51.7%
睡眠過多	10	32.3%	12	20.7%
精神運動焦燥・制止	16	51.6%	25	43.1%
易疲労感・気力減退	29	93.5%	45	77.6%
罪責感	7	22.6%	11	19.0%
集中力の減退	18	58.1%	30	51.7%
自殺念慮・自殺企図	11	35.5%	21	36.2%

前回調査：H16-H20 今回調査：H26-R1

3. 睡眠習慣と不安・抑うつについてのアンケート調査

徳島大学の大学生・大学院生に対して、睡眠習慣と不安・抑うつについてアンケート調査を実施した。これは健康診断時に、調査の主旨に同意した学生に対して無記名、自記式で、4つの評価尺度を組み合わせたアンケートによって、睡眠の質、クロノタイプ（いわゆる朝型・夜型）、運動習慣と不安・抑うつについての関連を調査したもので、979名(回収率47%)から回答を得た。不安・抑うつについては、HADS（Hospital Anxiety Depression Scale）という不安（HADS-A）と抑うつ（HADS-D）の2つのコンポーネントからなる自己記入式の評価尺度を用いた。それぞれのコンポーネントで、11点以上が臨床的意義のある不安または抑うつ状態、8～10点が軽度の不安または抑うつ状態と判定される。HADSの結果では、有効回答912名中、軽度不安で43%、中等度不安で

表6 睡眠習慣と睡眠の質、クロノタイプと抑うつとの相関（文献20）より改変引用）

Pearson の 相関係数	就床時間	起床時間	PSQI	HADS-A	HADS-D	MEQ
就床時間	1	0.566**	0.221**	0.042	0.03	-0.466**
起床時間		1	0.106**	0.101**	0.109**	-0.461**
PSQI			1	0.314**	0.243**	-0.316**
HADS-A				1	0.398**	-0.120**
HADS-D					1	-0.155*
MEQ						1

*p<0.05, **p<0.01

表5 HADS の結果

HADS (n=921) 男性 60%		
HADS-A		7.70±3.83
≥8 軽度不安, n(%)		400(43%)
≥11 中等度不安, n(%)		209(23%)
HADS-D		7.27±3.30
≥8, 軽度抑うつ, n(%)		375(41%)
≥11, 中等度抑うつ, n(%)		139(15%)

23%, 抑うつについては、回答者の41%が軽度抑うつ, 15%が中等度抑うつを示すという結果だった(表5)。次に, PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) で評価した睡眠の質の主観的評価と, MEQ (morning evening questionnaire) で評価したクロノタイプと抑うつとの相関を見ると, HADS-D スコアであらわされる抑うつは, 起床時間の遅さと主観的な睡眠の質の悪さと夜型傾向と正の相関があった²⁰⁾ (表6)。抑うつ傾向への対策のアプローチの1つとして, 睡眠衛生への対策が挙げられると考えられる。

おわりに

思春期青年期の抑うつには, 大うつ病性障害を中心とした気分障害の治療が必要とされるものから, 悩みやストレスに対する強い心理的反応として見られるもの, 睡眠等の生活習慣の影響が示唆されるものまでさまざまな状態があり, 多面的なアプローチが求められる。今後さらに, 思春期青年期の若者の抑うつを中心とする病態, 早期介入についての検討を進めていきたい。

文 献

- 1) 厚生労働省自殺対策推進室: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/seikatsuhogo/jisatsu/jisatsutoukei-jisatsusyasu.html (2021.02.28アクセス)
- 2) 文部科学省初等中等教育局児童生徒課: 令和元年度児童生徒の問題行動・不登校等生徒指導上の諸課題に関する調査結果について
- 3) 傳田健三: 児童青年精神医学の診断学をめぐって 児童・青年期の気分障害の診断学 MINI-KID を用いた疫学調査から. 児童青年精神医学とその近接領域, **49(3)**: 286-292, 2008
- 4) Kessler, R. C., Avenevoli, S., Costello, E. J., Georgiades, K., *et al.*: Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Archives of general psychiatry.*, **69**: 372-380, 2012
- 5) Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Bolhofner, K., *et al.*: Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *The American journal of psychiatry.*, **158**: 125-127, 2001
- 6) 傳田健三, 佐々木幸哉, 朝倉聡, 北川信樹 他: 児童・青年期の気分障害に関する臨床的研究. 児童青年精神医学とその近接領域, **42**: 277-302, 2001
- 7) Yorbik, O., Birmaher, B., Axelson, D., Williamson, D. E., *et al.*: Clinical characteristics of depressive symptoms in children and adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.*, **65**: 1654-1659, 2004
- 8) Ryan, N. D., Puig-Antich, J., Ambrosini, P., Rabinovich,

- H., *et al.* : The clinical picture of major depression in children and adolescents. Archives of general psychiatry., **44** : 854-861, 1987
- 9) Zisook, S., Rush, A. J., Lesser, I., Wisniewski, S. R., *et al.* : Preadult onset vs. adult onset of major depressive disorder : a replication study. Acta Psychiatr Scand., **115** : 196-205, 2007
- 10) 日本うつ病学会 : 日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害 2016
- 11) von Knorring, A. L., Olsson, G. I., Thomsen, P. H., Lemming, O. M., *et al.* : A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. Journal of clinical psychopharmacology., **26** : 311-315, 2006
- 12) Emslie, G. J., Ventura, D., Korotzer, A., Tourkodimitris, S. : Escitalopram in the treatment of adolescent depression : a randomized placebo-controlled multisite trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry., **48** : 721-729, 2009
- 13) March, J., Silva, S., Petrycki, S., Curry, J., *et al.* : Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression : Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. JAMA., **292** : 807-820, 2004
- 14) Simon, G. E., Savarino, J., Operskalski, B., Wan, P. S. : Suicide risk during antidepressant treatment. Am J Psychiatry., **163** : 41-47, 2006
- 15) 堤明純 : 職場におけるメンタルヘルス不調のスクリーニング. 総合健診, **43** : 313-319, 2016
- 16) 井崎ゆみ子, 武久美奈子, 前田健一 : 大学新入生のメンタルヘルス : GHQ によるスクリーニングと面接を施行して. 精神科治療学, **25** : 523-530, 2010
- 17) 井崎ゆみ子, 武久美奈子, 大森哲郎 : 大学におけるメンタルヘルス対策の検討. 精神科治療学, **32** : 697-704, 2017
- 18) 川上憲人 : 精神疾患の有病率等に関する大規模疫学調査研究 : 世界精神保健日本調査セカンド総合研究報告書, 2016
- 19) 井崎ゆみ子 : 大学生にみられたうつ病性障害の検討. 臨床精神医学, **43** : 1077-1083, 2013
- 20) 井崎ゆみ子, 武内早苗, 先山あさこ, 西尾よしみ他 : 大学生・大学院生の睡眠とクロノタイプ, 運動習慣と抑うつとの関連の検討. CAMPUS HEALTH, **55** : 393-395, 2018

Depression among adolescents and young adults

Yumiko Izaki

Health Service Office, Health Service, Counseling and Accessibility Center, Tokushima University, Tokushima, Japan

SUMMARY

Depression is commonly known as frequent occurred status. Depressive disorder also has a rapid increase in prevalence after puberty, and has become a major problem for the mental health of adolescents and young adults. Depression in adolescents and young adults varies from those that require treatment for mood disorders, especially major depressive disorders, to those that are responses to worries or stress and are the effects of lifestyle. Therefore, for interventions it is required a multifaceted approach based on careful evaluation. It is necessary to further study the early intervention centered on depression in the future.

Key words : adolescent, young adult, depression

総説（教授就任記念講演）

肺非結核性抗酸菌症の診断と治療－肺結核との相違点と非典型例を中心に－

篠原 勉

徳島大学大学院医歯薬学研究部地域呼吸器・総合内科学分野

（令和3年3月15日受付）（令和3年4月25日受理）

はじめに

国立病院機構（National Hospital Organization : NHO）やJA 厚生連などの公的病院群では、個々の施設規模は必ずしも大きくはないものの病院が国内各地に設置されており、全国規模の臨床研究や治験で重要な役割を担っている。特に国立病院機構では政策と直結した臨床試験を実施して、新型インフルエンザのワクチン行政などに貢献してきた。日本における EBM 推進のための臨床研究や臓器別のネットワーク研究も展開しており、肺抗酸菌症に関しても多数の共同研究が進行しているが、近年は結核よりも非結核性抗酸菌症を対象とした研究の比重が増している。

日本における肺非結核性抗酸菌症に関する疫学調査は旧国立療養所（現国立病院機構）の共同研究班を中心に実施されてきたが、罹患率の増加に伴い、現在では一般市中病院も参加した全国調査となっている。国内での肺非結核性抗酸菌症の罹患率は既に菌陽性肺結核を上回り、主要な先進国の中で最も高く、増加傾向が続いている。肺非結核性抗酸菌症の典型的な臨床経過や画像所見は肺結核とは異なるが、結核診療の経験が乏しい臨床医の増加により、両者の臨床像が混同されてしまうことも少なくない。

本稿では、肺結核との違いに重点を置きながら肺非結核性抗酸菌症の診断と治療について概説する。さらに、NHO 高知病院での自験例を提示し、日常診療で遭遇する非典型例およびピットフォールについても言及する。

肺非結核性抗酸菌症の概要

1. 基礎研究

抗酸菌感染症の特徴として、菌体が長期間、貪食されたマクロファージに留まり生理活性を保持することが挙げられる。動物実験では、抗酸菌によるマクロファージの活性化には臓器特異性があり、肺胞マクロファージ内に抗酸菌が存続すると、COX-2の不活化等を介してTh1反応が長期に渡って維持されることが示されている。抗酸菌によるマクロファージの活性化は、その後の合併症（動脈硬化など）に関与している可能性も指摘されている¹⁻⁴⁾。

高速シーケンサーによる全ゲノム解析を用いた肺非結核性抗酸菌症の菌側因子の検索では、病勢（増悪型/安定型）、感染経路（気道/腸管）、および病型（肺感染型/全身播種型）の異なる症例における起因菌の塩基配列の違い等が明らかにされつつあり、予後予測等も試みられている。宿主側因子についても、SNP解析やマイクロサテライト解析などによって、肺非結核性抗酸菌症の疾患感受性遺伝子の解明が進められている。さらに、血清 microRNA をバイオマーカーとした疾患活動性の評価も試みられている。

2. 疫学

非結核性抗酸菌症の罹患率は2014年には14.7/10万となり、菌陽性肺結核の罹患率を超えた。主要な先進国の中では最も高く、増加傾向が続いている^{5,6)}。結核と異なり薬物療法での治癒は難しく、推定有病率は112/10万と非常に高い。肺非結核性抗酸菌症の地域別罹患率は西

高東低であるが、何故か沖縄の罹患率は非常に低く、特有の因子は判明していない⁷⁾。非結核性抗酸菌の分離状況は *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* を合わせた *Mycobacterium avium* complex (MAC) が9割以上となっているが、臨床的に肺非結核性抗酸菌症の診断基準を満たす割合は3割程度である。一方、*Mycobacterium Kansasii* や *Mycobacterium abscessus* complex の分離症例では、4割程度が診断基準を満たしており、病原性がより高い⁸⁾。病原性に関与する因子としては、表層構造の1つであるペプチド糖脂質 (glycopeptidolipid; GPL) などの関与が報告されている。MAC の日本における分布は、*M. avium* は北東部で、*M. intracellulare* は西南部で比率が高い⁸⁾。NHO 高知病院での検討でも、その比は1対1.48であった (2013-2016: 142検体)。ただし、孤立結節型は西南部でも *M. avium* が主体で、NHO 高知病院で2009-2014に経験した7症例は全て *M. avium* によるものであった。

3. 確定診断

1) 診断基準

肺非結核性抗酸菌症の現在の診断基準は、2008年に日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会等により作成された。この際に、旧国立療養所研究班が発表した非定型抗酸菌症 (肺感染症) の診断基準 (1985年) から「臨床症状あり」が削除され早期診断が可能となったが、診断基準を満たしても治療開始時期は個々の症例の患者背景を考慮して判断する必要がある⁹⁾。非結核性抗酸菌は結核菌とは異なり環境常在菌であるため、一般に確定診断には同一菌種で2回以上の喀痰培養陽性を確認する必要があるが、少なくとも5回程度の採痰を要する。数回の検査に留まっている未確定症例が多く、検痰を継続することが重要である。軽症例では液体培地の診断効率が固形培地 (小川法) より高く、NHO 高知病院での肺 MAC 症 (2013-2016: 243例) の34.9%が液体培地のみ陽性であった¹⁰⁾。

2) 抗酸菌の検出・同定および補助診断

近年、抗酸菌の検出・同定に関して種々の検査方法が開発された。結核菌核酸増幅法における感度は塗抹陽性

検体ではほぼ100%、塗抹陰性検体で50-70%となっており、塗抹陽性検体で結核菌核酸増幅法が陰性であれば、結核はほぼ否定される¹¹⁾。LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) 法は、院内で迅速に検査が実施可能であり、TRC (Transcription Reverse Transcription Concerted Amplification) 法 (一定温度で迅速にターゲット RNA を増幅する方法) では、結核菌に加えて *M. intracellulare* および *M. avium* の同定も可能となっている。更に質量分析法 (MALDI-TOF-MS) での解析が可能となり、リボゾーム蛋白質をターゲットとし、抗酸菌培養株の菌種を前処置も含め1時間程度で幅広く同定することが可能となった (約170/200菌種)。血清診断としては、抗MAC抗体 (キャピリア®MAC抗体 ELISA: 抗 GPL core IgA抗体) が保険適応となっており、特異度が約90%と高く発症者で陽性となれば MAC 症の可能性が非常に高い。陽性率は線維空洞型と比較し、結節気管支拡張型で高い傾向にある。興味深いことに、健常者での IgG 型抗 MAC 抗体の解析では、中高年女性の陽性率が有意に高いものの、肺非結核性抗酸菌症の予後因子とされている BMI との相関はなく、感染のリスクとして性ホルモンの減少などが想定されている¹²⁾。

3) 薬剤感受性試験

非結核性抗酸菌における薬剤感受性試験の結果は臨床効果との解離があり、「耐性」でも併用療法で臨床的には奏効する場合もあるが、その原因は十分には解明されていない。例外として結核菌薬剤感受性検査での Rifampicin (RFP) に対する *M. kansasii* の感受性および非結核性抗酸菌薬剤感受性検査での Clarithromycin (CAM) に対する MAC の感受性は、信頼性が確認されている。野生株が抗結核薬に感受性のある結核菌では、ブレイクポイントテストが可能であるが、非結核性抗酸菌における感受性試験は定量的評価が必要であるため、MIC (最小発育濃度) で評価される。

一般に用いられている非結核性抗酸菌薬剤感受性検査は、培地構成から迅速発育菌の感受性試験には再現性が低く用いられず、*M. abscessus* complex の誘導耐性 (後述) の判定は長らく外注検査では採用されていなかった。しかし、核酸クロマト法を用いた迅速発育抗酸菌同定

キットが開発され、*M. abscessus* complex の亜種の同定と誘導耐性の有無が日常診療で確認可能となった。

4. 病型

肺非結核性抗酸菌症は主に以下の5病型に分類される。

1) 結節気管支拡張型 (中葉舌区型)

中高年の非喫煙女性に多く、治療介入がない場合も、病変は軽快・増悪を繰り返しながら進行する。分離株の遺伝子解析により、再感染を繰り返している症例も確認されている。近年の肺非結核性抗酸菌症の増加は、この病型による所が大きい。

2) 線維空洞型 (結核類似型)

高齢男性の喫煙者に多く、肺構造の破壊を伴う病変に二次性に続発することが一般的である。進行が速く、予後不良となる症例が多い。

3) 孤立結節型

結核による孤立結節と異なり、散布性病変や石灰化はまれである。既述のように国内での報告は *M. avium* によるものが主体であるが、NHO 高知病院での検討では抗 MAC 抗体陽性例は認めなかった。一般には肺癌が疑われて切除を受けることが多いが、MAC 症であれば必ずしも抗酸菌症としての補助化学療法は要しない¹³⁾。

4) Hot Tub Lung (hypersensitivity-like disease)

非結核性抗酸菌を含んだエアロゾルの経気道的吸入により、急性ないし亜急性に発熱や呼吸困難を呈する肉芽腫性肺疾患である。Machine Operator's Lung および Lifeguard Lung も同じ病態と考えられる。過敏性肺臓炎類似の小葉中心性粒状影や GGO、粟粒影を呈し、大量/長期の排菌や生検での抗酸菌の検出は一般的ではない。

5) 全身播種型

成人においては、HIV 感染症患者、造血幹細胞移植後および臓器移植後などの細胞性免疫不全例に認められる病態であるが、抗 IFN- γ 中和自己抗体陽性者での発症例が報告され、病因学的な側面から注目されている¹⁴⁾。日本では、非 HIV 感染者に生じた播種性非結核性抗酸

菌症例 (50例) において、既知の免疫不全を有しない症例 (37例) の81% (31例) が抗 IFN- γ 自己抗体陽性例であったと報告されている¹⁵⁾。難治例では、IFN- γ の補充や抗 CD20抗体 (リツキシマブ) の投与が試みられている。抗酸菌免疫に関与する各種蛋白質に異常をきたすメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: MSMG) でも、同様の病態を呈するため家族歴の聴取が重要となる¹⁶⁾。播種性 MAC 症 (90%以上が *M. avium*) の主要な感染経路は気道ではなく、腸管粘膜からの経腸感染である¹⁷⁾。結核は HIV 感染症の病初期から合併してくるが、MAC 症は病期が進行してから合併することが多く、細胞性免疫による肉芽腫形成が不十分で滲出性病変となり易く、抗 MAC 抗体の陽性率も低い¹⁸⁾。診断には血液培養が重要で、一般の好気培養ボトルでも迅速発育菌は検出される場合もあるが、MAC の検出には BACTEC™ Myco/F Lytic Culture Vials の使用が望ましい。非結核性抗酸菌がカテーテル関連血流感染症の原因となることにも注意が必要である¹⁹⁾。

5. 肺外病変

非結核性抗酸菌症の肺外病変と肺外結核の病態は、必ずしも同一ではない。結核菌ではヒトが唯一の宿主であり、一般的には結核菌が呼吸器以外の臓器に外界から直接侵入することはない。結核では初感染時、結核免疫が十分に構築されないうちに、一部の菌が肺から血行性あるいはリンパ行性に散布される。肺外結核には、散布直後に発症する場合 (若年者の胸膜炎や粟粒結核) と、微細な肉芽腫性病変に潜んでいた休止菌からの内因性再燃がある。欧米ではリンパ節病変が最も多いが、日本では胸膜炎の頻度が圧倒的に高い。一方で、非結核性抗酸菌は環境常在菌であるため、体表や鋭的外傷から直接菌が侵入する場合がある。既述の様に、播種性非結核性抗酸菌感染症として肺外病変が出現する場合もある。

結核菌の初感染に引き続いて起こる胸膜炎では、胸腔に達した少量の菌体に反応して細胞性免疫により肉芽腫が形成されるが、同時に遅延型過敏反応が起こり、放出される各種サイトカインによって胸膜毛細血管の透過性が亢進して胸水貯留をきたす。自然軽快し得るが、無治

療例の半数は重篤な活動性肺結核や肺外結核として再発する。無症状の胸膜肥厚は陳旧性と評価され、抗結核薬の投与を受けていない場合が多いが、発病時期が不明確な症例においてはPET/CTが活動性評価に有用である²⁰⁾。一方、非結核性抗酸菌による胸膜炎は、基本的に肺野病変からの直接進展によって起こり、治療抵抗性で予後不良である²¹⁾。肺野病変を伴わない胸膜炎が極めてまれな理由として、非結核性抗酸菌が環境常在菌であるため減感作を受けており、過敏反応が生じにくいことが考えられる。

6. 治療

1) 内科治療

肺非結核性抗酸菌症のうちで標準的な化学療法が存在するものは肺MAC症であるが、その臨床経過は多彩で、菌側要因以外に宿主側要因（COPD、肺癌、生物製剤使用歴、低BMI等）や環境要因（土壌への高暴露、土壌成分、水面積割合等）の関与も大きく、治療開始の判断は難しい。一般的には血痰・咯血がある症例、気管支拡張病変が高度であるか病変の範囲が一側肺の1/3を超える場合、および線維空洞型は治療適応とされている。一方、病巣の範囲が狭く自覚症状も乏しい塗抹陰性症例や75歳以上の高齢者では経過観察となることが多い²²⁾。

肺MAC症に対する標準化学療法は、基本的に米国でのHIV感染症患者での臨床試験に基づいており国内での臨床試験のデータは多くないが、RFP 10mg/kg（600mgまで）/日（分1）、Ethambutol(EB) 15mg/kg（750mgまで）/日（分1）、CAM 600～800mg/日（15～20mg/kg）（分1または分2（800mgは分2とする））の3剤に、必要に応じてStreptomycin(SM)またはKanamycin(KM)の各々15mg/kg以下（1000mgまで）の筋注を週2回または3回併用することとされている²³⁾。しかし、治療目標（菌の陰性化、QOLの向上あるいは予後の延長）が不明確で投与期間についての明確な基準はなく、結核治療と異なり治療導入時に明確な治療期間が設定されないことへの患者の不安も問題となる。難治性であることから、投与期間の延長や薬物療法の強化が模索されているが、実臨床では副作用での脱落例も多い。なお、日本で実施された非HIV感染患者を対象としたCAM、

EB、RFPの3剤治療群とSM併用群との前向き比較試験では、SM併用群において初期の菌陰性化率が有意に上昇したが、臨床症状や画像所見の改善率および再排菌率に有意差は認めていない²⁴⁾。

肺非結核性抗酸菌症に対する薬物療法におけるキー・ドラッグはCAMであるが、国内で分離されたMACにおけるCAMのMICは、*M. avium*と*M. intracellulare*で分布は異なるものの、何れも耐性化を反映し二峰性を示した⁸⁾。MACのCAM耐性機構は、23S rRNAにマクロライド系抗菌薬が結合する際に重要な標的塩基におけるpoint mutationであるが、CAM+RFP、CAM+ニューキノロン系抗菌薬あるいはCAM単剤などの処方内容が増殖の主たる要因となっている。CAM耐性症例に推奨される治療レジメンはなく、5年生存率は約70%で多剤耐性結核（少なくともINHとRFPに耐性）と有意差がない。CAM単剤治療は数週間でCAM耐性を誘導する場合もあり、MAC症例には禁忌となっている。未確定症例のみならず気管支拡張症でも、可能なら使用を控えるべきである。なお、CAMとAZMは交差耐性を認めるが、CAMとErythromycin(EM)との交差耐性はないとされており、標準治療の代替療法としEM単剤投与が行われている例も多い²⁵⁾。

標準療法で使用されるRFPは薬物相互作用でCAMの血中濃度を低下させることが知られており、日本においてCAM、EB、RFPの3剤治療群とCAM、EBの2剤治療群の前向き比較試験が実施されたが、1年後の菌陰性化率はそれぞれ40.6% (24/59) および55% (33/60) と有意差は認められていない²⁶⁾。この研究では、3剤治療中のCAMの血中濃度が2剤治療中と比較して極めて低いことが示されており、慢性副鼻腔炎などに対するCAMの単剤少量投与でも、非結核性抗酸菌の耐性化を誘導する可能性が示唆されている。肺MAC症の長期経過は、10年後で約70%に悪化を認め、増悪因子として、低BMI、空洞病変およびマクロライド耐性が挙げられている²⁷⁾。新規治療法として期待されているものの1つがリボソームルアミカシン吸入療法であり、海外での成績では標準療法への上乗せで、菌陰性化率の著明な改善を認めているが、現時点で国内承認には至っていない²⁸⁾。

2) 外科治療

日本における外科治療指針での適応は、切除対象となる排菌源または主病巣が明らかで、かつ化学療法の無効例または再排菌例、難治または再燃頻度が高い空洞性病巣や気管支拡張を伴う病巣、大量排菌で病勢の急速な進行がある例、さらに咯血、繰り返す気道感染、アスペルギルス混合感染等を合併する症例とされている²⁹⁾。一方で、根治を目指す外科的治療ではどの程度まで早期での手術介入が妥当か、病勢コントロール目的の場合どの程度までの切除範囲が手術侵襲に見合うのか、予後不良因子（迅速発育菌、マクロライド耐性菌、免疫抑制療法など）を有する患者における手術適応の判断等、十分に検討されていない課題も多い。

7. BCG ワクチンと非結核性抗酸菌症

BCG ワクチンは結核感染から発病への進展を抑制することが知られていたが、結核初感染の予防効果も有することが報告された³⁰⁾。日本は未だ結核の「中蔓延国」であり、BCG ワクチンの任意接種が継続されているが、小児の結核罹患率は0.3/10万と世界で最も低い。播種性BCG 感染症の一症候とし粟粒結核様の肺病変が出現することがあるが、市販の同定キット等ではヒト型菌と区別できない。なお、膀胱癌に対するBCG 療法後にも肉芽腫性肺病変や胸膜炎が出現することが知られているが、大部分は感染ではなく、BCG の蛋白成分に対する過敏反応が病因と考えられている³¹⁾。

スウェーデンやフランスでは、BCG ワクチンの全例接種中止後に、小児における非結核性抗酸菌症の罹患率の上昇が報告されており、BCG ワクチンは結核菌だけでなく、小児期の非結核性抗酸菌症の発症に対する抑制効果が示唆されている。

日常診療で遭遇しうる非典型例およびピットフォール

肺非結核性抗酸菌症の概略を述べてきたが、日常診療では未経験あるいは報告例のない病態に遭遇する場合や思わぬピットフォールに陥ることも少なくない。しかも、肺非結核性抗酸菌症が比較的緩徐に進行する慢性疾患であるが故に、適切な管理が行われていないことに気づか

ず、漫然と治療が継続されている症例の存在も否定できない。

ここからは、自験例を提示して関連する留意事項について解説する。

1. 初期診断を誤る要因

1) 結核菌と非結核性抗酸菌の混在

症例提示

70歳代女性。湿性咳嗽、右上肺野浸潤影、喀痰塗抹陽性（ガフキー3号）およびLAMP 法陽性で肺結核と診断され、抗結核薬4剤での標準治療が開始された。後に液体培地での陽性が確認され、分離株がINH, RFPに加えてfluoroquinoloneと注射剤にも耐性と判明し、超多剤耐性結核として転院となった。2ヵ月前の治療開始時より浸潤影の増悪を認めていたが、転院後の喀痰3連検は全て塗抹陰性であった。

初回治療であったことと、標準治療で菌量が低下していたことから感受性試験の結果に疑念が生じ、外注先であった大手検査会社に使用した菌株の同定を依頼したところ *M. intracellulare* と判明した。転院後の培養株での再検では、結核菌は全薬剤に感受性であった。転院時に認めた陰影の増悪は初期悪化と判断された。

解説

固形培地では一般的に、結核菌はR型（rough morphotype）、非結核性抗酸菌はS型（smooth morphotype）のコロニーを形成するが、液体培地ではコロニーの形成がないため、菌量や複数の菌種の混在は評価できず、液体培地での増殖速度は結核菌よりMACが速い³²⁾。国内では一般的には液体培地が陽性となった場合、一度固形培地で培養しコロニーを選択し純菌化してから感受性を測定しているが、選択した菌株の再同定は実施されていない。

本症例では喀痰に混在していた *M. intracellulare* の比率が液体培養中に増加し、純菌化の際に固形培地に混在していたS型であったはずの同菌を誤って選択したと考えられる。検査室でのクロス・コンタミネーションや検体の取り間違いなどでも、類似の結果を招き得る。多剤耐性結核の誤診は有効な薬剤の中止に繋がるため、慎重に臨床経過を評価する必要がある³³⁾。

2) 結核菌核酸増幅における擬陽性

症例提示

60歳代女性。中葉/舌区主体の非結核性抗酸菌症の疑いで長期経過観察されていたが、右下葉 (S6) に空洞性病変が出現し増大傾向を認めたため、肺結核の合併を疑われ気管支鏡検査が行われた。気管支洗浄液でガフキー5号相当、TRC法で結核菌陽性となり、治療目的で転院となった。喀痰検査ではガフキー5号であったがPCR検査では結核菌、MACともに陰性であった。

塗抹陽性検体におけるPCR法での結核菌陰性に加え、衛生研究所で実施している結核菌ゲノムの型別検査 (VNTR法) でも判定不能となり、シーケンス解析で *Mycobacterium shinjukuense* と判明した。

解説

*M. shinjukuense*は斎藤らによって、2011年に日本国内各地の7例の呼吸器検体から新たに検出された非結核性抗酸菌であり、Runyon分類ではMACと同じⅢ群菌に属する。生化学的・免疫学的性状は結核菌群と異なるが、16S rRNAの遺伝子塩基配列が *M. tuberculosis* H37RvT株と高い相同性 (98.6%) を示し16S rRNAをターゲットとした結核菌同定キットであるTRCRapid M.TB assayでは偽陽性を示すことが知られている^{34,35)}。同様の擬陽性は、その他の結核菌核酸増幅法と菌種においても起こり得る。

3) 非典型的画像所見

症例提示(1)

40歳代男性。30歳代より糸球体硬化症でプレドニンの内服を継続していた。遷延性の湿性咳嗽、全肺野の粟粒影を認め、免疫不全を背景とした粟粒結核が疑われ入院となった。喀痰塗抹陽性 (G9号) で直ちに標準治療が開始されたが、PCR検査で結核菌は検出されず、治療導入後も粒状影の改善は認めなかった。その後、培養陽性となり、DDH法およびシーケンス解析で国内の非結核性抗酸菌分離株の約0.1%を占める *Mycobacterium xenopi* と同定された。

解説

HIV感染症以外の播種性非結核性抗酸菌やHot Tub Lungの一部で、粟粒陰影を認めることがある。本症例では肺

外病変は認めず、またエアロゾルの吸入歴はなく、治療後4週間は排菌が持続したため、Hot Tub Lungとして典型的ではなく粟粒陰影の形成に経気道散布が関与している可能性が示唆された³⁶⁾。

症例提示(2)

40歳代女性 (喫煙歴なし)。胸部検診で左肺下葉底部に径6cm大の多房性の腫瘤影を認めた。気管支鏡検査を実施するも確定診断に至らず、PET/CTも陽性であったため、多房性粘液囊胞腺癌の疑いで胸腔鏡下に切除術を施行した。迅速診断では壊死組織と肉芽腫性病変が主体であったが部分切除は困難で左下葉切除術を施行した。組織学的には、多房性病変は囊胞状に拡張した気管支の集簇であり、リンパ節にも肉芽腫を認めた。手術時の開放膿での抗酸菌培養が陽性となり、DDH法で *M. kansasii* と同定された。

解説

結節気管支拡張型の肺非結核性抗酸菌症では粒状影に続いて円筒状の気管支拡張が出現するが、肺 *M. kansasii* 症でも約30%に気管支拡張像を認める。囊胞状の気管支拡張は肺非結核性抗酸菌症ではまれではあるが、囊胞性肺腫瘍との鑑別が必要となる³⁷⁾。

これらの症例の様に、肺非結核性抗酸菌症の形態は極めて多彩であり、画像所見のみで呼吸器疾患の鑑別疾患から除外すべきではない。

2. 長期経過における病態の変化

1) 菌交代現象

症例提示

60歳代男性。肺癌に対して右上葉切除術を受けた後、溶血性貧血を発症してステロイド療法が導入された。3ヵ月後に中葉の肺MAC症と診断され化学療法で菌陰性となったが、翌年には *M. abscessus* complexへの菌交代が判明した。治療抵抗性で空洞病変が増大し、気道の破壊が進行したが手術の同意は得られなかった。*M. abscessus* complex 検出4年後に急激な増悪を認め、右胸腔に巨大な気腔が出現した。内視鏡検査で右上葉気管支断端瘻が確認され、吸引物はガフキー9号相当であった。右肺全摘術を予定したが、前日に大量咯血をきたし

永眠された。

解説

肺非結核性抗酸菌症における菌陰性化後の再燃症例の多くが、遺伝子型の異なる菌による再感染であり（海外では75%）、治療中も含め菌種の再確認が必要である。2014年の調査では、肺 *M. abscessus* 症の罹患率が7年で5倍に上昇しており（九州/沖縄で多い）、MACからの菌交代が一因と考えられている⁵⁾。

M. abscessus complex は、*M. abscessus* ssp. *abscessus*, *M. abscessus* ssp. *massiliense* および *M. abscessus* ssp. *bolletii* に分類されるが、*M. abscessus* ssp. *abscessus* と *M. abscessus* ssp. *bolletii* では、マクロライド系抗菌薬で誘導される *erm*(41) 遺伝子により、23S rRNA の標的塩基がメチル化され、一般的にCAM耐性となる。*M. abscessus* ssp. *abscessus* の変異株および *M. abscessus* ssp. *massiliense* では、*erm*(41) 遺伝子が機能せずCAM感受性となるが、治療中に獲得耐性菌となることもある^{38, 39)}。

われわれには、本症例において気道の破壊により気管支断端に瘻孔が生じるリスクを予見できていなかった。肺切除術後の肺非結核性抗酸菌症では晩期断端瘻の出現に留意する必要があるが、肺NTM症自身に対する術式としては、区域切除以上の解剖学的肺切除術を行い、切離断端への気道散布病変の遺残を防ぐことが重要である⁴⁰⁾。

2) 隣接臓器への進展

症例提示

60歳代女性。腰背部痛で近医整形外科および内科を受診し、胸腰椎MRI検査で骨挫傷と診断され対症療法での経過観察となった。2ヵ月後に発熱と右側胸部痛が加わり当院を受診した。右膿胸と診断し、胸腔鏡下膿胸腔搔爬術を実施し、その後に胸腔ドレナージと抗菌薬投与を7日間継続し退院となった。膿は一般細菌培養陰性であったが、後に抗酸菌培養が陽性となりシーケンス解析により *M. abscessus* ssp. *abscessus* と判明した。肺野病変はなく、非結核性抗酸菌症の診断に至らなかったが、1ヵ月後の胸部CTで新たに右側の肺膿瘍とTh7/8椎体の破壊および傍椎体腫瘍を認めた。経過から *M. abscessus* ssp. *abscessus* による化膿性脊椎炎から膿胸

に至り肺膿瘍も続発したと考えられた。

解説

抗酸菌による脊椎炎のリスクファクターとして鈍的外傷が報告されており、菌体を貪食した肺胞マクロファージが外傷部位へ移動し菌体を放出する可能性が指摘されている⁴¹⁾。打撲の既往についての病歴聴取が必要であるが、鈍的外傷を認める症例は必ずしも多くはない。黄色ブドウ球菌による化膿性脊椎炎から、まれではあるが胸水貯留に至ることが知られているが、非結核性抗酸菌でも同様の病態を呈し得る⁴²⁾。

3. 治療効果判定を誤る病態

近年、免疫再構築症候群（Immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS）としての感染症の発症・増悪が注目されている。IRISは、免疫機能が急激に再構築あるいは活性化することにより、主として病原体に対する免疫炎症反応が増強し、日和見感染症が発症（Unmasking IRIS）・増悪（Paradoxical IRIS）して、生体に重篤な障害をきたす病態である。免疫再構築症候群を発症する代表的なclinical settingとしては、AIDSに対する抗HIV療法の開始（狭義のIRISを発症）、生物学的製剤や免疫抑制薬の急激な中止、免疫チェックポイント阻害薬の開始、原疾患に対する治療による免疫機能の回復・増強等が挙げられる。抗酸菌症においても、それぞれの病態における発症例の報告が増加している。

抗HIV療法による免疫再構築症候群では、抗HIV療法導入2-4週以内に先行する結核病変の増悪を認めることが多いが、中枢神経を含む他臓器に新たな病変が顕在化する場合もある。非結核性抗酸菌症はUnmasking IRISとして初めて認識されることが多く、表在性リンパ節炎の頻度が高い。播種性非結核性抗酸菌症と異なり、病変が局在化することもあり、血液培養の陽性率は低い⁴³⁾。

関節リウマチなどの自己免疫性疾患にTNF阻害薬を投与した場合、まれに活動性結核や非結核性抗酸菌症を発症することが知られているが、TNF阻害薬を中止のうで抗酸菌症治療を継続しても逆説的増悪を認めることがある。起因菌の薬剤感受性やTNF阻害薬の安全性に問題がなければTNF阻害薬の継続も選択肢と成り得

る⁴⁴⁾。

免疫チェックポイント阻害薬の投与においても結核の発症が散見され、TNF 阻害薬同様に投与前の IGRA の実施も考慮される。約半数は無症状のうちに、効果判定目的の CT で発見される。肺非結核性抗酸菌症についても、免疫チェックポイント阻害薬の投与による増悪症例が国内から幾つか報告されている⁴⁵⁾。

非免疫不全患者の結核における治療導入後の初期悪化は、日常診療で比較的経験することの多い病態であり、一般的には初期の治療効果が確認された後に増悪を認める。結核治療による宿主の免疫機能の回復が要因とされているが、まれではあるが非結核性抗酸菌症においても同様の病態が報告されている⁴⁶⁾。

これらに加え、一般には免疫再構築症候群として十分には認識されていないが、産褥期における感染症も同様の病態と考えられる。非結核性抗酸菌症での自験例はないが、帝王切開の手術術創感染における起因菌として、*M. abscessus* complex の報告が散見される。

症例提示 (結核症例)

症例(1)

20代女性。正常分娩1ヵ月後から発熱が持続し、右胸膜炎の診断で3週間の抗菌薬投与を受けて解熱した。発症3ヵ月後には胸水も消失したが、発熱が再燃し腹部膨満感も加わり再入院となった。右肺の浸潤影と腹膜炎所見を認め、喀痰および腹水から結核菌が検出され、4剤での標準治療が導入された。しかし、治療開始1週間後には既存病変の増悪と対側胸水の出現があり、3週間持続した。

症例(2)

20代女性。帝王切開2週後から腰背部痛を自覚したが精査を受けず、出産5ヵ月後に疼痛の増悪と呼吸器症状の出現を認め入院となった。化膿性脊椎炎と腸腰筋膿瘍を認め、両肺に浸潤影を伴っていた。膿瘍の穿刺液から結核菌が検出され、4剤での標準治療を導入のうえ膿瘍のドレナージが開始された。しかし、その後7週間に渡り肺病変は増悪した。

2症例とも薬剤耐性は認めず、初期悪化と判断し治療内容の変更は行わず加療を継続したところ、治癒に至っ

た。

解説

産褥期は、妊娠中における胎児拒絶を回避するための細胞性免疫の抑制状態から急激に回復するため、免疫再構築症候群の要因と成り得る。産褥期の免疫再構築症候群として代表的な感染症は、結核、クリプトコッカス症およびウイルス性肝炎である。産褥期結核の9割は肺外病変を有しており、うち7割に中枢神経病変を認め、死亡率は38%と高く14%に後遺症を残す⁴⁷⁾。

自験例の産褥期結核の何れもが治療導入に連続して初期悪化を呈したことは、産褥期結核と初期悪化が同じ免疫再構築症候群のスペクトラムにあることを反映していると思われる⁴⁸⁾。

おわりに

肺非結核性抗酸菌症は、かつては呼吸器専門医の一部が診療に携わる疾患であったが、近年の罹患率の増加や免疫抑制療法の進歩および生物製剤の広範な領域における使用により、多数の診療科が協力して長期管理を行うべき疾患となった。一方で肺非結核性抗酸菌症の感染様式や発病および進展の機序は未だ不明な点が多く、非結核性抗酸菌全般に高い奏効率を示す薬剤の開発も進んでいない。従って、肺非結核性抗酸菌症の診断と治療においては、常に臨床経過と細菌学的な検査結果の間に矛盾がないかを確認し、必要に応じ検体の再提出や既存資料の再検を行い、正確な菌種を把握して行くことが重要である。また、患者背景としての免疫機能やその修飾因子に十分留意する必要がある。非典型例であっても、確実に起因菌を分離・同定し知見を集積して行くことが望まれる。

肺非結核性抗酸菌症の病態は多岐にわたり地域差も大きいいため、その分子疫学調査や臨床研究を単一の施設で実施することは必ずしも容易ではなく、公的病院群が果たすべき役割は大きいと思われる。今後も微力ながら、肺非結核性抗酸菌症に関する診療の向上にも寄与して行きたい。

文 献

- 1) Shinohara, T., Pantuso, T., Shinohara, S., Kogiso, M., *et al.*: Persistent inactivation of macrophage cyclooxygenase-2 in mycobacterial pulmonary inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol.*, **41** : 146-154, 2009
- 2) Yamashita, M., Shinohara, T., Tsuji, S., Myrvik, Q. N., *et al.*: Catalytically inactive cyclooxygenase 2 and absence of prostaglandin E2 biosynthesis in murine peritoneal macrophages following *in vivo* phagocytosis of heat-killed *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin. *J Immunol.*, **179** : 7072-7078, 2007
- 3) Kogiso, M., Shinohara, T., Dorey, C. K., Shibata, Y.: Role of PPAR γ in COX-2 activation in mycobacterial pulmonary inflammation. *Inflammation.*, **35** : 1685-1695, 2012
- 4) Shibata, Y., Ohata, H., Yamashita, M., Tsuji, S., *et al.*: Immunologic response enhances atherosclerosis-type 1 helper T cell (Th1)-to-type 2 helper T cell (Th2) shift and calcified atherosclerosis in *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)-treated apolipoprotein E-knockout (apo E $^{-/-}$) mice. *Transl Res.*, **149** : 62-69, 2007
- 5) Namkoong, H., Kurashima, A., Morimoto, K., Hoshino, Y., *et al.*: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerg Infect Dis.*, **22** : 1116-1117, 2016
- 6) Prevots, D. R., Marras, T. K.: Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med.*, **36** : 13-34, 2015
- 7) Izumi, K., Morimoto, K., Hasegawa, N., Uchimura, K., *et al.*: Epidemiology of Adults and Children Treated for Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease in Japan. *Ann Am Thorac Soc.*, **16** : 341-347, 2019
- 8) Morimoto, K., Hasegawa, N., Izumi, K., Namkoong, H., *et al.*: A Laboratory-based Analysis of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in Japan from 2012 to 2013. *Ann Am Thorac Soc.*, **14** : 49-56, 2017
- 9) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. *Kekkaku.*, **83** : 525-526, 2008
- 10) 畠山暢生, 篠原勉, 大串文隆: MAC 症診断における液体培地の有用性, および液体培地のみ陽性患者の臨床的特徴についての検討. *高知県医誌*, **23** : 192-199, 2018
- 11) 吉多仁子, 小野原健一, 田澤友美, 河原邦光 他: 肺結核症例における結核菌群核酸検出検査のための LAMP 法 (Direct TB-LAMP) の有用性の検討. *Kekkaku.*, **88** : 727-733, 2013
- 12) Nishimura, T., Fujita-Suzuki, Y., Mori, M., Carpenter S. M., *et al.*: Middle-aged to elderly women have a higher asymptomatic infection rate with *Mycobacterium avium* complex, regardless of body habitus. *Respirology.*, **21** : 553-555, 2016
- 13) Ose, N., Maeda, H., Takeuchi, Y., Susaki, Y., *et al.*: Solitary pulmonary nodules due to non-tuberculous mycobacteriosis among 28 resected cases. *Int J Tuberc Lung Dis.*, **20** : 1125-1129, 2016
- 14) Browne, S. K., Burbelo, P. D., Chetchotisakd, P., Suputtamongkol, Y., *et al.*: Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med.*, **367** : 725-734, 2012
- 15) Aoki, A., Sakagami, T., Yoshizawa, K., Shima, K., *et al.*: Clinical Significance of Interferon- γ Neutralizing Autoantibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Clin Infect Dis.*, **66** : 1239-1245, 2018
- 16) Wu, U. I., Holland, S. M.: Host susceptibility to nontuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis.*, **15** : 968-980, 2015
- 17) Horsburgh, C. R. Jr.: The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS. *J Infect Dis.*, **179** (Suppl 3) : S461-465, 1999
- 18) 藤田次郎: 肺非結核性抗酸菌症の多彩な臨床・病理像 肉芽腫形成の視点から. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌*, **39** : 11-17, 2019

- 19) Tagashira, Y., Kozai, Y., Yamasa, H., Sakurada, M., *et al.*: A cluster of central line-associated bloodstream infections due to rapidly growing nontuberculous mycobacteria in patients with hematologic disorders at a Japanese tertiary care center: an outbreak investigation and review of the literature. *Infect Control Hosp Epidemiol.*, **36**: 76-80, 2015
- 20) Shinohara, T., Shiota, N., Kume, M., Hamada, N., *et al.*: Asymptomatic primary tuberculous pleurisy with intense 18-fluorodeoxyglucose uptake mimicking malignant mesothelioma. *BMC Infect Dis.*, **13**: 12, 2013 doi: 10.1186/1471-2334-13-12
- 21) Ando, T., Kawashima, M., Matsui, H., Takeda, K., *et al.*: Clinical Features and Prognosis of Nontuberculous Mycobacterial Pleuritis. *Respiration.*, **96**: 507-513, 2018
- 22) 小川賢二: MAC 症克服への展望. *Kekkaku.*, **89**: 61-65, 2014
- 23) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂. *結核*, **87**: 83-86, 2012
- 24) Kobashi, Y., Matsushima, T., Oka, M.: A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med.*, **101**: 130-138, 2007
- 25) Hosono, Y., Kitada, S., Yano, Y., Mori, M., *et al.*: The association between erythromycin monotherapy for *Mycobacterium avium* complex lung disease and cross-resistance to clarithromycin: A retrospective case-series study. *J Infect Chemother.*, **24**: 353-357, 2018
- 26) Miwa, S., Shirai, M., Toyoshima, M., Shirai, T., *et al.*: Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc.*, **11**: 23-29, 2014
- 27) Kitada, S., Uenami, T., Yoshimura, K., Tateishi, Y., *et al.*: Long-term radiographic outcome of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis.*, **16**: 660-664, 2012
- 28) Griffith, D. E., Eagle, G., Thomson, R., Aksamit, T. R., *et al.*: Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med.*, **198**: 1559-1569, 2018
- 29) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会: 肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の方針. *結核*, **83**: 527-528, 2008
- 30) Roy, A., Eisenhut, M., Harris, R. J., Rodrigues, L. C., *et al.*: Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ.*, **349**: g4643, 2014 doi: 10.1136/bmj.g4643
- 31) Tobiume, M., Shinohara, T., Kuno, T., Mukai, S., *et al.*: BCG-induced pneumonitis with lymphocytic pleurisy in the absence of elevated KL-6. *BMC Pulm Med.*, **14**: 35, 2014 doi: 10.1186/1471-2466-14-35
- 32) 小林寅詔, 戸田陽代, 小山悦子, 長谷川美 他: *Mycobacteria* Growth Indicator Tube (MGIT) を用いた自動抗酸菌検出装置の検出能力に関する検討. *感染症学雑誌*, **73**: 172-178, 1999
- 33) Ohji, R., Shinohara, T., Ohji, H., Hatakeyama, N., *et al.*: Pulmonary tuberculosis misdiagnosed as extensively drug-resistant tuberculosis due to selection of a nontuberculous mycobacterial colony from a pre-culture dish used for a drug-susceptibility test. *Respir Investig.*, **58**: 216-219, 2020
- 34) Saito, H., Iwamoto, T., Ohkusu, K., Otsuka, Y., *et al.*: *Mycobacterium shinjukuense* sp. nov., a slowly growing, non-chromogenic species isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol.*, **61** (Pt 8): 1927-1932, 2011
- 35) Taoka, T., Shinohara, T., Hatakeyama, N., Iwamura, S., *et al.*: *Mycobacterium Shinjukuense* pulmonary disease progressed to pleuritis after iatrogenic pneu-

- mothorax : a case report. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis., **19** : 100160, 2020 doi:10.1016/j.jctube.2020.100160.eCollection
- 36) Okano, Y., Shinohara, T., Imanishi, S., Takahashi, N., *et al.* : Miliary pulmonary nodules due to *Mycobacterium xenopi* in a steroid-induced immunocompromised patient successfully treated with chemotherapy : a case report. BMC Pulm Med., **16** : 92, 2016 doi : 10.1186/s12890-016-0252-y
- 37) Kadota, N., Shinohara, T., Naruse, K., Hino, H., *et al.* : A lobulated mass in the left lower lobe : not what it seems. Thorax., **74** : 519-520, 2019
- 38) Choi, G. E., Shin, S. J., Won, C. J., Min, K. N., *et al.* : Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* infection and inducible resistance. Am J Respir Crit Care Med., **186** : 917-925, 2012
- 39) Koh, W. J., Jeong, B. H., Kim, S. Y., Jeon, K., *et al.* : Mycobacterial characteristics and treatment outcomes in *Mycobacterium abscessus* lung disease. Clin Infect Dis., **64** : 309-316, 2017
- 40) Inayama, M., Shinohara, T., Yoshida, M., Hino, H., *et al.* : Bronchopleural fistula following *M. abscessus* infection 11 years after lobectomy for lung cancer. Springerplus., **2** : 568, 2013 doi : 10.1186/2193-1801-2-568
- 41) Chan, E. D., Kong, P. M., Fennelly, K., Dwyer, A. P., *et al.* : Vertebral osteomyelitis due to infection with nontuberculous mycobacterium species after blunt trauma to the back : 3 examples of the principle of locus minoris resistentiae. Clin Infect Dis., **32** : 1506-1510, 2001
- 42) Kadota, N., Shinohara, T., Hino, H., Goda, Y., *et al.* : *Mycobacterium abscessus* ssp. *abscessus* infection progressing to empyema from vertebral osteomyelitis in an immunocompetent patient without pulmonary disease : a case report. BMC Pulm Med., **19** : 100, 2019 doi : 10.1186/s12890-019-0860-4
- 43) Lawn, S. D., Bekker, L. G., Miller, R. F. : Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. Lancet Infect Dis., **5** : 361-373, 2005
- 44) Takazono, T., Nakamura, S., Imamura, Y., Miyazaki, T., *et al.* : Paradoxical response to disseminated nontuberculosis mycobacteriosis treatment in a patient receiving tumor necrosis factor- α inhibitor : a case report. BMC Infect Dis., **14** : 114, 2014 doi:10.1186/1471-2334-14-114
- 45) Fujita, K., Yamamoto, Y., Kanai, O., Okamura, M., *et al.* : Development of *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease in Patients With Lung Cancer on Immune Checkpoint Inhibitors. Open Forum Infect Dis., **7** : ofaa067, 2020 doi : 10.1093/ofid/ofaa067
- 46) Yano, S., Kobayashi, K., Kato, K., Tokuda, Y., *et al.* : Paradoxical worsening of pulmonary *Mycobacterium abscessus*. Respir Med., **101** : 868-870, 2007
- 47) Singh, N., Perfect, J. R. : Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. Clin Infect Dis., **45** : 1192-1199, 2007
- 48) Shinohara, T., Kagawa, K., Okano, Y., Sawada, T., *et al.* : Disseminated tuberculosis after pregnancy progressed to paradoxical response to the treatment : report of two cases. BMC Infect Dis., **16** : 284, 2016 doi : 10.1186/s12879-016-1624-x

Diagnosis and Treatment of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease –Focusing on Differences from Pulmonary Tuberculosis and Atypical Cases–

Tsutomu Shinohara

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

SUMMARY

In public hospital peer groups such as the National Hospital Organization (NHO) and JA Welfare Federation, hospitals are set up in various places around Japan and play an important role in clinical researches including clinical trials on a nationwide scale. In particular, NHO has contributed to policies such as vaccination against new viruses by conducting clinical studies that are directly linked to medical administration. NHO is also conducting clinical researches to promote EBM in Japan and organ-specific network researches. Many multi-institutional joint studies on pulmonary mycobacterial disease are also underway, and in recent years the weight of research on pulmonary nontuberculous mycobacterial disease (PNTMD) has increased rather than pulmonary tuberculosis (PTB).

Epidemiological studies of PNTMD in Japan have been conducted mainly by joint research groups of the former National Sanatorium (now NHO), but with the increase in prevalence, they are now a national survey with the additional participation of community hospitals. The incidence rate of PNTMD in Japan is exceeding that of culture-positive PTB and the highest among major industrialized nations. Although the typical clinical course and radiological manifestations of PNTMD differ from those of PTB, physicians with little experience in treating tuberculosis patients sometimes confuse these mycobacterial diseases.

This review describes the diagnosis and treatment of PNTMD, with an emphasis on differences from pulmonary tuberculosis. In addition, I present our own cases of PNTMD at NHO Kochi Hospital and explain the atypical cases and pitfalls that may be encountered in daily practice.

Key words : pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, pulmonary tuberculosis, atypical cases, pitfalls

総説 (第40回徳島医学会賞受賞論文)

薬剤誘発性大動脈解離易発症モデルマウスを用いた薬効評価

石澤 有紀¹⁾, 合田 光寛²⁾, 相澤 風花³⁾, 座間味 義人^{3,4)}, 濱野 裕章⁴⁾,
八木 健太²⁾, 池田 康将¹⁾, 石澤 啓介^{3,4)}, 玉置 俊晃⁵⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野

²⁾徳島大学病院総合臨床研究センター

³⁾同 薬剤部

⁴⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野

⁵⁾JA 徳島厚生連阿南医療センター

(令和3年3月22日受付) (令和3年4月7日受理)

はじめに

大動脈解離 (または解離性大動脈瘤) とは大動脈壁が中膜レベルで二層に剥離し偽腔を形成した病態をいう。内膜が亀裂し中膜へ血液が流入する“エントリー”の発生する場所や解離の広がりによって、破裂、心タンポナーデ、分枝血管の閉塞など種々の重篤な合併症をきたす、非常に致死率の高い疾患である。2020年改訂版大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドラインによると、解離発症の61.4%が病院着前死亡であり、93%が発症後24時間以内に死亡することが推定されている¹⁾。近年はその罹患率が増加傾向にあることが示唆されており、その多くが致死的な転帰をたどることから、発症そのものを予防することが重要な課題である。しかしながら、現在のところ有効な治療薬や予防戦略は確立されていない。その要因として、大動脈解離が急激な発症・進展の経過をたどるために臨床研究のデザインが非常に困難であること、さらに基礎研究レベルにおいても病態解明、予防薬探索が充分になされていなかったことが考えられる。

疫学的には、国際多施設共同研究 (International Registry of Aortic Dissection: IRAD) の結果から、加齢、高血圧、アテローム動脈硬化、結合組織疾患の既往等が危険因子であることが明らかとなった²⁾。これらの危険因子となる病態は、同じく大動脈疾患である大動脈瘤と共通する部分が多いが、両疾患の大きな違いの一つが、大動脈内膜破綻の有無である。そこでわれわれは、薬剤誘発性の大動脈瘤モデルマウスに内皮障害の病態を加えるこ

とで、高率に解離を発症し得るマウスの確立を試みた。

1. 大動脈解離易発症モデルマウス

2000年、Daugherty らにより ApoE 欠損マウスにアンジオテンシン II (Ang II) を負荷することで動脈硬化病変および大動脈瘤が形成されること³⁾が報告されて以降、大動脈瘤モデルの一つとして用いられていた。しかし実際は本モデルにおいて大動脈解離の病態を呈していることが明らかとなったことから^{4,5)}、代表的な解離モデルマウスとして汎用されている。また、コラーゲンの架橋を阻害することで血管平滑筋層の弾性板を断裂させ、中膜脆弱化を惹起するリジロキシダーゼ阻害剤、 β -アミノプロピオニトリル (BAPN) を単剤で投与することで血管の解離病変を形成するモデルが、ラット⁶⁾や七面鳥⁷⁾などで古くから作製されていた。その後徳島大学脳神経外科学分野 兼松医師らが、野生型 C57Bl/6J マウスに BAPN と Ang II を併用する大動脈瘤モデルを確立⁸⁾して以降、遺伝子改変マウスを必要としない、より簡便な解離モデルマウス作製の手段として両薬剤を軸としたさまざまな手法が試みられている^{9,10)}。

一酸化窒素合成酵素 (NOS) は血管内皮機能の維持に重要な役割を果たしており、その阻害剤である N ω -ニトロ-L-アルギニンメチルエステル (L-NAME) を投与したマウスでは全身性の血管内皮障害を呈することが知られている¹¹⁾。そこで、Ang II + BAPN 負荷を開始する3週間前から連日 L-NAME (10mg/kg/日) を投与し、内

皮機能障害の病態を呈したところに瘤形成のトリガー（血圧上昇と中膜脆弱化）を加えるモデルを作成した¹²⁾。L-NAME を3週間投与をしたマウスでは内皮細胞間接着分子である VE-カドヘリンの発現低下（図1）を認めており，そこに Ang II+BAPN を負荷すると直後より血圧の上昇を認め，破裂により死亡するマウスが認められた。負荷開始後6週間まで観察したところ Ang II+BAPN の2剤のみの場合（AB 群）に比べ有意に解離及び破裂の発症率が上昇していた（表1，図2）。この3剤投与した解離モデル（LAB 群）では，コントロール（vehicle+sham）群に比べ中膜弾性板の変性断裂，血管壁への炎症性細胞浸潤，血管内皮障害を示す vascular cell adhesion molecule（VCAM）-1 の発現増加など多様な病態が観察されている。われわれが確立した大動脈解離モデルマウスは，遺伝子改変マウスを用いていないため，遺伝性の疾患によって発症する希少疾患としての大動脈解離のモデルではない。加齢や高血圧，内皮機能異常などの複数の危険因子が関与して発症する，いわゆる生活習慣病のアウトプットとしての解離の病態が比較的良く再現できていると言える。そのため本マウスはヒトにおける解離の病態説明や薬効評価に有用であると考え検証を行なった。

2. スタチンによる発症予防効果

以前の研究において，脂質降下薬であるピタバスタチンが血管内皮保護作用及び抗炎症作用を示すことを報告した¹³⁾。そこで，ピタバスタチンが大動脈解離発症予防効果を有するか否かについて新規モデルマウスを用いて検討した¹²⁾。LAB 群に対しピタバスタチンを前投与し

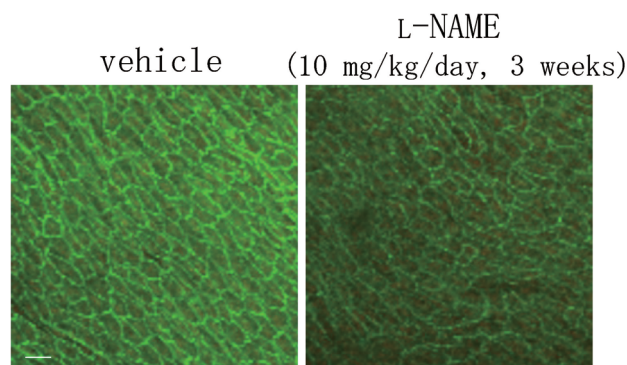


図1 VE-Cadherin En Face 免疫染色像
（文献12より引用，一部改変）

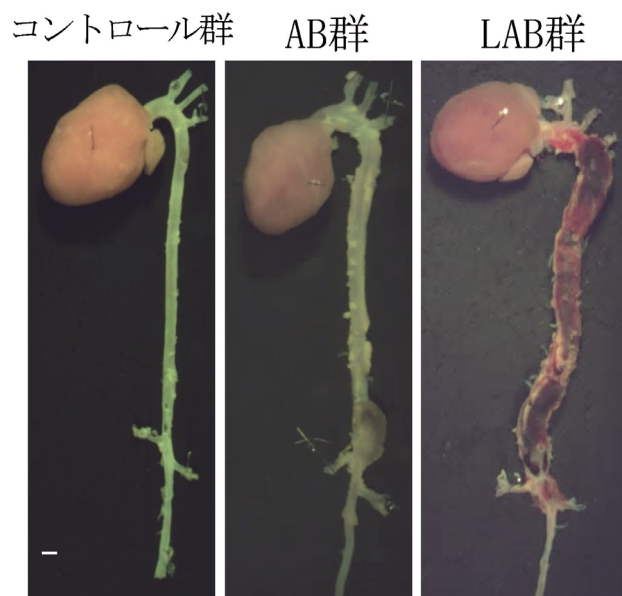


図2 摘出マウス大動脈の肉眼所見
（文献12より引用，一部改変）

表1 大動脈瘤，解離，破裂の発症率

	コントロール群 n (%)	AB 群 n (%)	LAB 群 n (%)
胸部大動脈瘤	0/19 (0)	19/51 (37)	13/25 (52)
腹部大動脈瘤	0/19 (0)	28/51 (55)	19/25 (76)
大動脈解離	0/19 (0)	4/51 (8)	11/25 (44)**
破裂	0/19 (0)	8/51 (16)	9/25 (36)*

各病態の形成は以下の基準により判定した。

大動脈瘤：Angiotensin II+BAPN負荷開始6週後に摘出した大動脈の最大径が最小径の1.5倍以上に拡大したもの

大動脈解離：負荷開始6週後に摘出した大動脈切片を EVG 染色し，偽腔の形成が認められたもの

破裂：負荷開始後6週の間に破裂により死亡した例

**P<0.01, *P<0.05 vs AB 群

（文献12より引用，一部改変）

た群では、解離の発症率が有意に抑制されることが明らかとなった（表2）。大動脈の組織学的変化を検討したところ、中膜弾性板の崩壊・変性スコアがピタバスタチン投与により改善された。また、マクロファージの特異的マーカーを用いた免疫染色や mRNA 発現の検討から、血管壁へのマクロファージ浸潤が有意に抑制されていることが明らかとなった。これまでの報告同様、ピタバスタチンの抗炎症作用が大動脈解離発症抑制の機序の一つと考えられた。また VCAM-1 の発現抑制、NOS 発現増加、大動脈組織中での窒素化合物（NOx）の産生増加など、*in vivo*、*in vitro* の検討から本モデルにおいてピタバスタチンが血管内皮細胞保護効果を示していることが明らかとなった。以上の基礎研究結果から、大動脈解離の発症には血管内皮障害が重要な役割を果たしていることが明らかとなり、ピタバスタチンは内皮細胞保護効果を介して抗炎症作用・抗酸化ストレス作用を示し、解離発症予防に寄与する可能性が示唆された。

さらに、大規模医療情報データベース（医療ビッグデータ）の一つである、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告・蓄積されている医薬品副作用データベース JADER（the Japanese Adverse Drug Event Report）を用いて、薬物治療中に発症した大動脈解離に対するスタチン系薬剤の予防効果を検証した。その結果、スタチン系薬剤を併用している群においては、併用なしの群に比べ有意に解離発症の報告例が少ないことが明らかとなった（表3）。本研究において基礎研究結果

と大規模医療情報データベースの解析結果が一致したことから、われわれが確立した LAB モデルマウスが薬効評価に有用であることが示された。

3. 食品由来成分による発症予防効果

大動脈解離は突然発症し急激に進展するため、発症予防戦略の確立が求められている。そのためには医療用医薬品のみならず食品由来成分などを利用したセルフメディケーション策が有効である。そこで、大動脈解離易発症 LAB モデルマウスを用いて、発症予防に効果があることが期待される食品由来成分の薬効評価を行なっている。タマネギなどの野菜や果物に豊富に含まれるポリフェノールの一つであるケルセチンは、強力な抗酸化作用を有しており、内皮保護作用や抗炎症作用を介して心血管疾患を予防する可能性が示唆されている¹⁴⁾。ケルセチンはピタバスタチンと同様、培養血管内皮細胞および摘出大動脈組織中において VCAM-1 の発現を抑制し（図3）、マクロファージの浸潤を抑制した。その結果、解離の発症および破裂による死亡を抑制した（表4）¹⁵⁾。また、同じく抗酸化活性を有する数種のポリフェノールが含まれている杜仲葉エキスでも、大動脈解離の発症を抑制する傾向を認めており（未発表）、現在その機序についても検討を進めている。

おわりに

大動脈瘤を惹起する高血圧、中膜脆弱化に加え、内皮機能異常を呈した状態では、解離や破裂などのより重篤な病態を示す可能性が示唆された（図4）。この3つの病態を模した LAB モデルを用いた解析は、医療ビッグデータから得られる臨床的な知見とも一致することが示され、よりヒトの解離発症の病態に近い形で薬効評価が可能であると期待できる。今後もさらに、医療ビッグ

表2 ピタバスタチン投与により解離、破裂の発症が抑制された

	大動脈解離 n (%)	破裂 n (%)
LAB 群	7/10 (70)	2/10 (20)
LAB 群+ピタバスタチン	2/11 (18)*	0/11 (0)

Angiotensin II + BAPN 負荷開始後 1 週間での発症率
*P<0.05 vs LAB 群 (文献12より引用、一部改変)

表3 医薬品副作用データベース JADER 解析

Drug A	Drug A 併用なし, n (%)	Drug A 併用あり, n (%)	オッズ比 (95%CI)	p 値
ピタバスタチン	118/109966 (0.11)	1/1792 (0.06)	0.52 (0.07-3.72)	0.5148
スタチン系薬剤	113/95090 (0.12)	6/16668 (0.04)	0.30 (0.13-0.69)	0.0043

大動脈解離の発症が報告された薬剤投与症例において、スタチン系薬剤の併用によりオッズ比の低下を認めた。

(文献12より引用、一部改変)

データ解析と基礎薬理的な手法を組み合わせることで、大動脈解離発症予防に向けた既存薬のドラッグリポジショニングおよび食品由来成分によるセルフメディケーション戦略の確立を目指す。

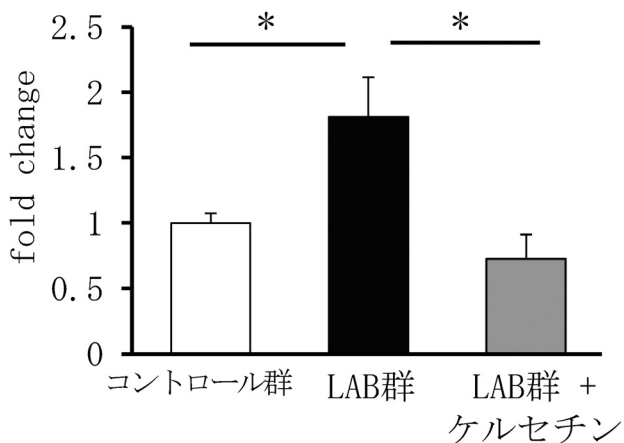


図3 摘出マウス大動脈における VCAM-1 mRNA 発現
* $P < 0.05$ (文献15より引用, 一部改変)

表4 ケルセチン投与により解離、破裂の発症が抑制された

	大動脈解離 n (%)	破裂 n (%)
LAB 群	6/18 (33)	4/18 (22)
LAB 群+ケルセチン	4/25 (16)	0/25 (0)*

Angiotensin II + BAPN 負荷開始後1週間での発症率
* $P < 0.05$ vs LAB 群 (文献15より引用, 一部改変)

謝 辞

これらの研究遂行にあたり多大なるご協力、ご助言を賜りました徳島大学医歯薬学研究部 薬理学分野および臨床薬理学分野の先生方をはじめ、共同研究者の皆様に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 2020年改訂版 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン. 日本循環器学会/日本心臓血管外科学会/日本胸部外科学会/日本血管外科学会合同ガイドライン
- 2) Pape, L. A., Awais, M., Woznicki, E. M., Suzuki, T., *et al.*: Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol.*, **66**: 350-358, 2015
- 3) Daugherty, A., Manning, M. W., Cassis, L. A.: Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest.*, **105**: 1605-1612, 2000
- 4) Saraff, K., Babamusta, F., Cassis, L. A., Daugherty, A.: Aortic dissection precedes formation of aneurysms and atherosclerosis in angiotensin II-infused, apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **23**: 1621-1626, 2003
- 5) Trachet, B., Aslanidou, L., Piersigilli, A., Fraga-Silva,

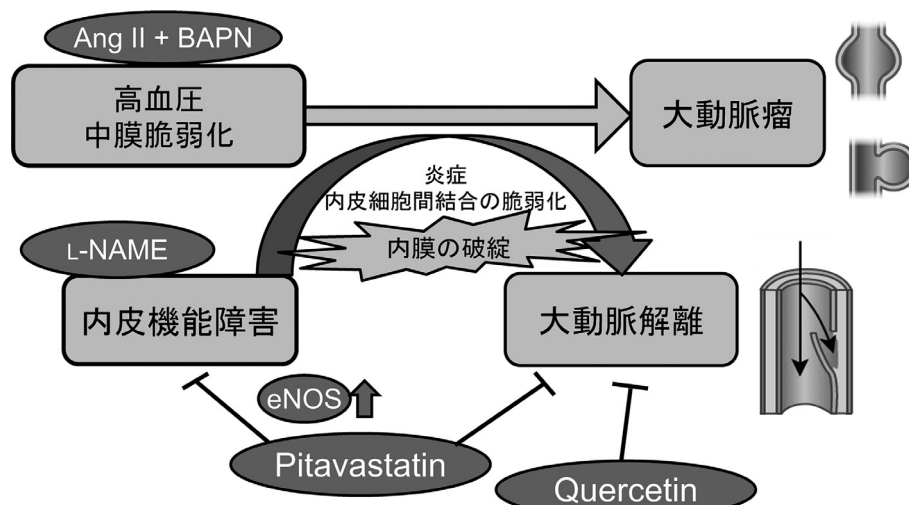


図4 薬剤誘発性の動脈解離易発症モデルマウスの作製と薬効評価

- R. A., *et al.*: Angiotensin II infusion into ApoE^{-/-} mice: a model for aortic dissection rather than abdominal aortic aneurysm? *Cardiovasc Res.*, **113**: 1230-1242, 2017
- 6) Nakashima, Y., Sueishi, K.: Alteration of elastic architecture in the lathyrus rat aorta implies the pathogenesis of aortic dissecting aneurysm. *Am J Pathol.*, **140**: 959-969, 1992
- 7) Simpson, C. F., Kling, J. M., Palmer, R. F.: Beta-aminopropionitrile-induced dissecting aneurysms of turkeys: treatment with propranolol. *Toxicol Appl Pharmacol.*, **16**: 143-153, 1970
- 8) Kanematsu, Y., Kanematsu, M., Kurihara, C., Tsou, T. L., *et al.*: Pharmacologically induced thoracic and abdominal aortic aneurysms in mice. *Hypertension.*, **55**: 1267-1274, 2010
- 9) Jia, L. X., Zhang, W. M., Zhang, H. J., Li, T. T., *et al.*: Mechanical stretch-induced endoplasmic reticulum stress, apoptosis and inflammation contribute to thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Pathol.*, **236**: 373-383, 2015
- 10) LeMaire, S. A., Zhang, L., Luo, W., Ren, P., *et al.*: Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. *JAMA Surg.*, **153**: e181804, 2018
- 11) Ishizawa, K., Yamaguchi, K., Horinouchi, Y., Fukuhara, Y., *et al.*: Drug discovery for overcoming chronic kidney disease (CKD): development of drugs on endothelial cell protection for overcoming CKD. *J Pharmacol Sci.*, **109**: 14-19, 2009
- 12) Izawa-Ishizawa, Y., Imanishi, M., Zamami, Y., Toya, H., *et al.*: Development of a novel aortic dissection mouse model and evaluation of drug efficacy using *in-vivo* assays and database analyses. *J Hypertens.*, **37**: 73-83, 2019
- 13) Le, N. T., Takei, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Heo, K. S., *et al.*: Identification of activators of ERK5 transcriptional activity by high-throughput screening and the role of endothelial ERK5 in vasoprotective effects induced by statins and antimalarial agents. *J Immunol.*, **193**: 3803-3815, 2014
- 14) Ishizawa, K., Yoshizumi, M., Kawai, Y., Terao, J., *et al.*: Pharmacology in health food: metabolism of quercetin *in vivo* and its protective effect against arteriosclerosis. *J Pharmacol Sci.*, **115**: 466-470, 2011
- 15) Kondo, M., Izawa-Ishizawa, Y., Goda, M., Hosooka, M., *et al.*: Preventive Effects of Quercetin against the Onset of Atherosclerosis-Related Acute Aortic Syndromes in Mice. *Int J Mol Sci.*, **21**: 7226, 2020

Drug evaluation using pharmacologically induced aortic dissection prone model mice

Yuki Izawa-Ishizawa¹⁾, Mitsuhiro Goda²⁾, Fuka Aizawa³⁾, Yoshito Zamami^{3,4)}, Hirofumi Hamano⁴⁾, Kenta Yagi²⁾, Yasumasa Ikeda¹⁾, Keisuke Ishizawa^{3,4)}, and Toshiaki Tamaki⁵⁾

¹⁾Department of Pharmacology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

²⁾Clinical Research Center for Developmental Therapeutics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

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

⁴⁾Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

⁵⁾Anan Medical Center, Tokushima, Japan

SUMMARY

Aortic dissection (or dissecting aortic aneurysm) is a condition in which the aortic wall is separated into two layers at the medial level to form a pseudocavity. The intima crack, called the “entry”, allows blood to tear through the medial layer and flow in. The location of the “entry” and the extent of the dissection can cause a variety of serious complications, including rupture, cardiac tamponade, and obstruction of branched vessels. According to the Guideline on Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection 2020, it is estimated that 61.4% of the onset of dissection die before arrival at the hospital, and 93% will die within 24 hours after the onset. It has been suggested that the morbidity rate has been increasing in recent years. Since many of them have a fatal prognosis, it is an important issue to prevent the onset itself. However, no effective therapeutic agent or preventive strategy has been established so far. The first reason is that it is extremely difficult to design clinical studies because aortic dissection traces the rapid onset and progression. The second is that the pathophysiology and preventive drug search are not sufficiently conducted even at the basic research level. Epidemiologically, the results of the International Registry of Aortic Dissection (IRAD) revealed that aging, hypertension, atherosclerosis, and hereditary connective tissue diseases are risk factors. The aortic aneurysm also shows similar pathological conditions caused by these risk factors. However, one of the major differences between aneurysm and dissection is the presence of aortic intima rupture. Therefore, we attempted to establish a mouse model developing dissection at a high rate by adding the endothelial dysfunction to a pharmacologically induced aortic aneurysm model mouse. Furthermore, we evaluated the efficacy of pitavastatin and several nutrients using our novel model mice and verified its usefulness as a model animal.

Key words : aortic dissection, endothelial dysfunction, statin, polyphenol, large medical databases

原 著

看護学生が理解する高齢者看護学実習におけるオレムのパワー構成要素

今井芳枝¹⁾, 高橋亜希¹⁾, 板東孝枝¹⁾, 上田伊佐子²⁾, 近藤和也¹⁾¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部²⁾徳島文理大学

(令和2年12月22日受付) (令和3年2月3日受理)

本研究は、高齢者看護学実習における学生のセルフケア・エージェンシーの10のパワーに対するアセスメントの傾向を分析し、学生への教育的支援を明確にすることを目的とした。対象は2019年9月～2020年2月の高齢者看護学実習を履修した看護3年生66名の実習記録とした。結果、学生全員がアセスメントできたパワーの項目から、患者の関心や意思、動機づけ、推論に目を向ける視点を持っていることが示され、患者のセルフケアに対するとらえ方や意思を尊重する姿勢でケアに臨んでいると考察できた。加えて、患者の行動や活動を学生が目で観察して情報として収集できるようなセルフケアは理解できていると推察できた。逆に、半数以上の学生がアセスメントできなかった項目より、患者の先行きや今後の患者の生活に対して、どのようにセルフケア・エージェンシーを適用するのかというアセスメントができていないことが推察できた。

オレムのセルフケア不足看護理論は、理論と実践の間のギャップを埋めることを目的としており、学生の教育に活用できることが実証されている¹⁻³⁾。特に、高齢者を対象にしたオレムのセルフケア不足看護理論に基づいたアプローチは、有用であることが報告されている^{4,5)}。高齢者看護学実習においてセルフケア不足看護理論を基盤とすることは、衰退と成熟の要素という2面性をもつ高齢者の特徴を加味した看護展開につながる^{6,7)}。高齢者のセルフケアに着目することは、意図的に成熟の要素

に焦点をあてることになり、高齢者の持てる力を活用したケアを思考することになる。これは、高齢者の特徴を加味しつつ、主導権を尊重した看護への重要な視点である⁶⁾と考える。

そのなかでも、オレムのセルフケア不足看護理論のセルフケア・エージェンシーは、「生命過程を調整し、人間の構造と機能の統合性および人間的発達を維持、増進し、安寧を促進するセルフケアに対する個人の継続的な要求を充足するための複合的・後天的な能力」⁸⁾であり、セルフケアに関する活動を遂行するための一連の能力である。つまり、看護師がセルフケア・エージェンシーをアセスメントすることで、高齢者の持つセルフケアの遂行能力を明確にできる。それは高齢者の持つ能力と制限の部分を確認することになり、高齢者のセルフケアのどこを補完すればよいのかという看護の介入の視点を導くことになる。

オレムはセルフケア・エージェンシーという概念の実質的構造の探求を続けるうちに、セルフケア操作に携わることを可能にするための人間の能力として、10の構成要素からなるパワー（以後、10のパワーという）を示した^{9,10)}。つまり、セルフケア・エージェンシーという概念を、知識、態度およびスキルというセルフケアに携わることを可能にする能力、資質で示したのが10のパワーである。特に、高齢者看護学実習において学生が高齢者を10のパワーでアセスメントすることは、疾患や加齢に伴う衰退の要素が多い高齢者の能力を見極めて介入する

視点を定めていく上で極めて重要であると考えられる。それゆえ、教員は学生が患者をこの10のパワーの視点からアセスメントできているかどうか注視する必要がある。看護のセルフケア・エージェンシーに対するアセスメントの傾向を分析することで、学生の捉える傾向が詳細にわかるだけでなく、よりの確に教育的支援ができると考える。

これまで10のパワーに視点をあてた研究としては、心疾患患者が持つ10のパワー構成要素¹¹⁾や高齢者の内服管理能力のチェックリスト¹²⁾に関するものしかない。加えて、高齢者看護学実習にオレムのセルフケア不足看護論のセルフケア・エージェンシーの10のパワーに着眼し、その効果を研究している報告は数少ない。以上のことから、本研究は、高齢者看護学実習における看護のセルフケア・エージェンシーの10のパワーに対するアセスメントの理解を分析することで、高齢者看護学実習における学生への教育的支援を明確にすることを目的とした。

I. 方法

1. 研究期間・対象者・実習概要

2019年9月～2020年2月の高齢者看護学実習を履修した学生3年生68名対象とした。高齢者看護学実習は3年後期の実習の1つとして位置づけた2単位2週間の実習であり、目的は疾病をもった治療過程にある高齢者に対する援助方法を学ぶこととし、急性期病院の呼吸器内科病棟、耳鼻咽喉科・泌尿器科病棟にて実施している。原則、受け持ち患者は65歳以上の者1名とし、オレムのセルフケア不足看護理論を用いて看護過程を展開している。なお学生は、オレムのセルフケア不足看護理論について1年次の看護理論で2時間、2年次の高齢者看護学概論および高齢者援助論でアセスメントの枠組みと方法、紙上事例による看護過程の展開について学習している。

2. データ分析と患者情報からセルフケア・エージェンシーまでのアセスメントの方法

学生の受け持ち患者の看護過程におけるアセスメント

用紙のセルフケア・エージェンシーの確定に関する記述を分析データとした。学生には次のような方法でアセスメント用紙を記述するように求めた。受け持ち患者決定後、患者情報として、患者の固有の属性や特性に関する情報と、呼吸、循環、栄養などの人間にとって基本的なニーズである情報、患者の年齢に対する発達課題に関する情報、既往疾患に対するセルフケアに関する情報を収集し、そこから問題点を抽出し、今の患者に必要なセルフケアを明確にする。次に、患者に必要なセルフケアに対して、患者が実際にそのセルフケアを遂行するための力としてのセルフケア・エージェンシーを確定する。

3. 収集方法

高齢者看護学実習の成績評価の終了後に研究目的等を、口頭および文書で説明し、協力が得られる場合は人目につかない場所に設置した専用の回収箱に各自でアセスメント用紙を提出してもらった。

4. 分析方法

学生の受け持ち患者のセルフケア・エージェンシーの確定に関する記述を熟読し、それが10のパワーのうちのどのパワーに該当するかを判定した。このとき、一人のアセスメント用紙で同じパワーについて複数回の記述があっても「1」とカウントした。理由としては、本研究では、学生が記述したセルフケア・エージェンシーの内容を10のパワーから捉えることで、学生のセルフケア・エージェンシーのアセスメント能力をあげていくための教育的指導に繋げていくことが目的である。また、受け持ち患者の状態により、ケア内容・多さの違いから、同じパワー内容で複数のアセスメントが書かれることや、1つのアセスメントで複数のパワーの項目に該当する内容もあり、各パワーのアセスメント記述総件数がよく捉えているパワーの視点であるとは言い切れない状況があった。以上から、本研究では、学生一人一人が10のパワーから患者を捉えているか、否かについて判断していくこととした。分析については、高齢者看護学実習に

携わっている教員および、看護研究に関する専門家の4名で行った。各教員で分析した内容のすり合わせをして教員間で相違がある時は話し合いで決定した。10のパワー毎にアセスメント件数と割合を算出した。

5. 倫理的配慮

実習終了後に本研究の目的や主旨、自由意思であり、参加の有無は成績に一切関係せず不利益が生じることがないこと、署名後でも参加拒否ができること、研究以外には使用しないこと、結果公表時に個人が特定できないようプライバシーの保護を徹底すること、および個人が特定されないように統計処理を行うことを口頭と文書で説明した。同意書の回収はその場で行わず、同意が得られた場合は、別に設けた回収箱に同意書を提出するように依頼した。本研究は徳島大学病院医学系研究倫理審査委員会の承認を受けて実施した（承認番号：3807）。

II. 結果

セルフケア・エージェンシーの10のパワーに対する学生

のアセスメントの傾向

66名（97.1%）からデータが得られた。セルフケア・エージェンシーの10のパワーの各アセスメント項目に対する件数と割合に関して表に示すように、学生全員がアセスメントできていた項目はパワー1の「セルフケア・エージェントとしての自己、およびセルフケアにとって重要な内的・外的条件と要因に関心を払い、そして必要な注意を払う能力」、パワー2の「セルフケア操作の開始と継続に必要なだけの身体的エネルギーを制御し活用することができる能力」、パワー6の「自己のケアについての意思決定し、それらの決定を実施する能力」であった。学生の記述内容は、受け持ち患者の疾患やセルフケア不足の状況によりさまざまであったが、具体的な内容をあげると、パワー1の学生の記述内容には、「運動の必要性を理解できている」「床に物を置かないようにしている」のような必要となるセルフケアに対して、患者が関心を向けているのか、理解や知識があるのかというような能力を記述していた。パワー2の学生の記述内容には、動くことでSpO₂が下がる状況下の患者が「自分の歩く距離と呼吸状況を考えて行動している」と思

表. セルフケア・エージェンシーの10のパワーに対する学生のアセスメントの傾向

n=66

	10のパワーの項目	件数 (%)
1	セルフケア・エージェントとしての自己、およびセルフケアにとって重要な内的・外的条件と要因に関心を払い、そして必要な注意を払う能力	66(100.0)
2	セルフケア操作の開始と継続に必要なだけの身体的エネルギーを制御し活用することができる能力	66(100.0)
3	セルフケア操作を開始し遂行するのに必要な運動を実施するにあたって、身体および身体部分の位置をコントロールする能力	62(93.9)
4	セルフケアの枠組みの中で推論する能力	63(95.5)
5	動機づけ（生命、健康、および安寧に対してセルフケアが持つ特徴と意味に合致したセルフケアへの目標指向性）	55(83.3)
6	自己のケアについての意思決定し、それらの決定を実施する能力	66(100.0)
7	セルフケアについての技術的知識を権威ある資源から獲得し、それを記憶し、実施する能力	27(40.9)
8	セルフケア操作の遂行に適した、認知技能、知覚技能、用手的技能、コミュニケーション技能、および対人間関係技能の集積	64(97.0)
9	セルフケアの調整的目標の最終的達成に向けて、個別的なセルフケア行為あるいは行為システムを、先行の行為および後続の行為と関係づける能力	11(16.7)
10	セルフケア操作を、個人、家族、コミュニティの生活の相応する側面に統合し、一貫して実施する能力	3(4.5)

者が身体状況に目を向けて行動する能力を記述していた。パワー6の学生の記述内容には、がん性疼痛コントロールが必要な受け持ち患者の状況を「がん性疼痛があるときは看護師に訴えて鎮痛薬をのんでいる」のように、疼痛緩和をしようとする実施能力を評価している記述がみられた。

次に、半数以上の学生がアセスメントできていた項目はパワー8の「セルフケア操作の遂行に適した、認知技能、知覚技能、用手的技能、コミュニケーション技能、および対人間関係技能の集積」64件（97.0%）、パワー4の「セルフケアの枠組みの中で推論する能力」63件（95.5%）、パワー3の「セルフケア操作を開始し遂行するのに必要な運動を実施するにあたって、身体および身体部分の位置をコントロールする能力」62件（93.9%）、パワー5の「動機づけ（生命、健康、および安寧に対してセルフケアが持つ特徴と意味に合致したセルフケアへの目標指向性）」55件（83.3%）であった。具体的な学生のパワー8の記述内容は、「見当識障害があり、つじつまが合わない会話がある」「看護師や医師の助言には忠実に行おうとしている」というようなセルフケアを実施する上での対人関係や判断力の状況を記述していた。パワー4の記述内容は、「ステロイド療法をしてるから、感染予防が必要なことは理解できている」というようなセルフケアがなぜ必要かの理解を記述していた。パワー3の記述内容は、脊髄症の患者のしびれを考慮しつつ「食事の準備から片付けまでは行える」と、必要な日常生活動作の状況を記述していた。パワー5の記述内容は、廃用症候群の患者の「トイレまでは自分の足で歩いてきたいと思いリハビリを頑張っている」というように目標を定めてセルフケアを実施している状況が記述されていた。

最後に、半数以上の学生がアセスメントできなかった項目はパワー7の「セルフケアについての技術的知識を権威ある資源から獲得し、それを記憶し、実施する能力」27件（40.9%）、パワー9の「セルフケアの調整的目標の最終的達成に向けて、個別的なセルフケア行為あるいは行為システムを、先行の行為および後続の行為と関係

づける能力」11件（16.7%）、パワー10の「セルフケア操作を、個人、家族、コミュニティの生活の相応する側面に統合し、一貫して実施する能力」3件（4.5%）であった。具体的な学生のパワー7の記述内容は、「自分の呼吸状態に応じて経鼻カニューレを装着、酸素吸入できる」と状況に合わせた実践方法や知識、実践に関する記述をしていた。パワー9の記述内容は、「家に帰った後、日常生活でよく行う動作をリハビリしている」と今の患者の状況だけでなく、先行きを考えてセルフケアを行う患者の状況を記述していた。パワー10では、「家に帰って収穫を手伝わないといけないから、リハビリをしている」と患者が退院後の家族役割を踏まえてセルフケアを実施している状況を記述していた。

Ⅲ. 考察

1. 10のパワーに対するアセスメントの傾向について

高齢者看護学実習における学生のセルフケア・エージェンシーの10のパワーに対して、パワーの1～6、8に関しては、過半数以上の学生がアセスメントできていた。各項目をみてみると、関心の状況、セルフケアを行う上での意思決定や動機づけや推論する能力、身体に関する能力、対人関係の能力などの内容であった。これより学生は、患者の関心や意思、動機づけ、推論に目を向ける視点を持っていることから、患者のセルフケアに対するとらえ方や意思を尊重する姿勢でケアに臨んでいると考察できた。加えて、もう1つの視点として、患者の行動や活動を学生が目で観察して情報として収集できるようなセルフケアは理解できていると推察できた。

逆に、半数以上がアセスメントできなかったパワーは7、9、10であり、資源の活用状況や治療・療養前後のセルフケア・エージェンシーの関連付け、セルフケアを生活に合わせて行う能力のアセスメントであった。今の患者のセルフケア・エージェンシーの状態を踏まえて、どのように先行きを考えるのか、今後の患者の生活へどのようにセルフケア・エージェンシーを適用していくのかというアセスメントができていないことが推測できた。

新卒看護師ではまだ「真実を求める」力が弱く、急性期病院の看護師は地域医療の看護師よりもその力が低い傾向がある¹³⁾。このことから、今回のように看護師の経験が少ない学生であり、しかも患者の生活の場から離れた急性期病院での実習では、高齢者の退院後の生活を探求する視点でその現象をとらえにくかったかもしれない。しかし、高齢患者をとらえる時に、今までの生活習慣や退院後の生活を考慮してケアを組み立てることはセルフケアを維持する上でも重要なことである。これより、学生のセルフケア・エージェンシーのアセスメントとして、ただ今の患者の状況把握や目に見える状況に焦点化されてしまう傾向があることが伺えた。

先行研究では、アジア諸国の学生の批判的思考の傾向は、他の国よりも低い傾向にあると報告している¹⁴⁾。日本国内の学生の傾向としても、目に見えることに焦点があたり、推測する力が弱いことが報告されている¹⁵⁾。これらより、学生は一般的にも批判的思考が弱いという現状があるといえる。特にセルフケアという概念が、諸活動の実践としていることから、目に見える行動になおさら注視しがちになるのかもしれない。

2. 看護教育への示唆

高齢者看護学実習における学生のセルフケア・エージェンシーの10のパワーに対するアセスメントの傾向より、目に見て観察できるセルフケア・エージェンシーは大部分の学生がアセスメントできていた。しかし、治療・療養前後のセルフケアの関連付けや生活に合わせた視点など、高齢患者の今の状態ではなく、先行きも見越したアセスメントができていなかった。

高齢患者の今ではなく、過去、現在、未来を見据えて俯瞰的にとらえていけるような教育的介入の必要性が示された。特に、高齢患者の場合は、今の治療生活に至るまでの生きてきた生活の過程に意図的に視点を向けることで、今の状況に捉われずに、今後の見通しにも視野が広がるのではないかと考えられる。しかも近年の日本では高齢化が加速し、人々の生活の場は病院から自宅や地域社会へとシフトしており、それに対応した教育カリ

キュラムの構築が検討されている¹⁶⁾。

学生には高齢患者のセルフケア・エージェンシーを地域社会で生きていく生活者として捉えてアセスメントしていく力が求められている。高齢者が入院する前にできていたセルフケアができるようになることや、身体能力の衰えや失った機能を受け入れて、以前の生活を変更していくことも重要なセルフケアの視点である。高齢者のセルフケアのゴールは画一的でなく、それぞれの高齢者のもつ能力に合わせたセルフケアのゴールを考える必要性に学生が気付くような学習支援が必要となる。

そのためにはどのような教育をすればよいのだろうか。例えば、大学の学習環境内で実践と理論をリンクする教育手法に Project Based Learning がある¹⁷⁾、Project Based Learning が学生の批判的思考やコミュニケーションスキルを向上させることも報告されてきている¹⁸⁾。今後は高齢者看護学実習後に、セルフケア・エージェンシーの10のパワーを Project Based Learning などの教育手法を取り入れて、再考させることも一案である。このような教育手法を取り入れることにより、学生は実習時に捉えた高齢者の姿を、退院後の生活から再考しなおすことができるのではないかと考える。

IV. 結論

本研究は、高齢者看護学実習における学生のセルフケア・エージェンシーの10のパワーに対するアセスメントの傾向を分析した。その結果、患者の関心や意志、動機づけ、推論に目を向けるパワーは、過半数以上の学生がアセスメントできていた。また、患者の行動や活動で見える部分ともいえるようなセルフケアは理解できていると推察できた。逆に、半数以上がアセスメントできなかったパワーは資源の活用状況や治療・療養前後のセルフケア・エージェンシーの関連付け、セルフケアを生活に合わせて行う能力のアセスメントであった。これより、患者の先行きや今後の患者の生活に対するアセスメントができていないことが推察できた。今後は学生が今の患者の状態だけではなく、退院後の生活面を含めた視点を

取り入れながらセルフケア・エージェンシーをアセスメントできるような教育的支援の必要性が示された。

V. 研究の限界

本研究の限界は、対象数が少ないことや、実習時の学生の受け持ち患者の状況、挙げた特定のセルフケア要件より、高齢者看護学実習における学生のセルフケア・エージェンシーの10のパワーに対するアセスメントの傾向として一般化するには、継続的な研究が必要である。

文 献

- 1) Timmins, F.: Critical care nursing in the 21st century. *Intensive and Critical Care Nursing*, **18**(2) : 118-127, 2002 doi.org/10.1016/S0964-3397(02)00006-X
- 2) Timmins, F., Horan, P.: A critical analysis of the potential contribution of Orem's self-care deficit nursing theory to contemporary coronary care nursing practice. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, **6**(1) : 32-39, 2007 doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2006.03.006
- 3) Wu, L. M., Chin, C. C., Chen, C. H.: Evaluation of a caring education program for Taiwanese nursing students: A quasi-experiment with before and after comparison. *Nurse Education Today*, **29**(8) : 873-878, 2009 doi.org/10.1016/j.nedt.2009.05.006
- 4) Rostami, M., Baraz, P., Farzianpour, F., Rasekh, A.: Effect of oremselfcare model on eideries quality of life in health care centers of masjedsolai-man in 2007-2008. *Arak Medical University Journal*, **12** : 51-59, 2009
- 5) Xiaodong, X., Jun, H., Yajia, L., Xichun, S., *et al.*: Effects of Orem's Self-Care Model on the Life Quality of Elderly Patients with Hip Fractures. *Hindawi Pain Research and Management*, 1-6, 2020 doi.org/10.1155/2020/5602683
- 6) 今井芳枝, 雄西智恵美, 牛越幸子, 太田浩子: 高齢者看護学実習におけるオレム看護論を基盤とした看護過程展開に対する学生の学びと戸惑い. *日本看護学教育学会誌*, **19**(3) : 37-45, 2010
- 7) 今井芳枝, 板東孝枝, 高橋亜希, 近藤和也: 高齢者看護学実習におけるオレム看護理論の活用による看護学生の高齢患者の理解の実態. *四国医学雑誌*, **75**(5-6) : 179-184, 2019
- 8) Orem, D. E.: Part III Variables of Nursing Systems, *Nursing concepts of practice*. Mosby, Inc., Missouri, 1995, pp. 254
- 9) Orem, D. E.: Part III Variables of Nursing Systems, *Nursing concepts of practice*. Mosby, Inc., Missouri, 1995, pp. 264
- 10) 黒田裕子: オレムのセルフケア不足理論. 照林社, 東京, 2000, pp. 36
- 11) Ghasem, A., Robabe, M., Zohreh, V., Anoshirvan, K., *et al.*: Self-Care Agency Power Components Among Patients with Heart Failure; A Qualitative Directed Content Analysis Based on the Orem Self-Care Theory. *Crit Care Nurs J*, **10**(1) : e9150(1-7), 2017 doi.org/10.5812/ccn.9150
- 12) 和田由佳: オレム看護論の10のパワー構成要素に着目した高齢者の内服自己管理能力チェックリストの考案. *島根県立大学短期大学部出雲キャンパス研究紀要*, **6** : 113-123, 2011
- 13) Wangensteen, S., Johansson, I. S., Björkström, M. E., Gun, Nordström.: Critical thinking dispositions among newly graduated nurses. *J Adv Nurs*, **66**(10) : 2170-2181, 2010 doi : 10.1111/j.1365-2648.2010.05282.x
- 14) Mahvash, S., Mansooreh, T., Shahrzad, G.: Critical Thinking Dispositions of Nursing Students in Asian and Non-Asian Countries; A Literature Review. *Glob J Health Sci*, **5**(6) : 172-178, 2013 doi:10.5539/gjhs.v5n6p172

- 15) 今井芳枝, 雄西智恵美, 森恵子, 板東孝枝: 高齢者看護学実習における学生のセルフケア・エージェンシーのアセスメント. *The Journal of Nursing Investigation.*, 13(1-2):12-19, 2015
- 16) 厚生労働省: 看護基礎教育検討会報告書.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10805000/000557411.pdf> (2020年12月16日検索)
- 17) Winship, G.: Considering the 'client' not the 'problem' An evaluation of client-led nurse education. *J Psychiatr Ment Health Nurs.*, 15: 864-867, 2008 doi: 10.1111/j.1365-2850.2008.01318.x.
- 18) Itatani, T., Nagata, K., Yanagihara, K., Tabuchi, N.: Content Analysis of Student Essays after Attending a Problem-Based Learning Course; Facilitating the Development of Critical Thinking and Communication Skills in Japanese Nursing Students. *Healthcare*, 22;5(3): 47, 2017 doi: 10.3390/healthcare5030047

Nursing Students' Understanding of Orem's Power Components in Gerontological Nursing Clinical Practice

Yoshie Imai¹⁾, Aki Takahashi¹⁾, Takae Bando¹⁾, Isako Ueta²⁾, and Kazuya Kondo¹⁾

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

²⁾*Tokushima Bunri University, Graduate School of Nursing, Tokushima, Japan*

SUMMARY

The purpose of this study was to analyze trends in nursing students' assessments of the 10 powers of self-care agency in Gerontological Nursing and to identify educational support for students. The subjects were the practice records of 66 third-year nursing students who completed Gerontological Nursing from September 2019 to February 2020. The results showed that they had a perspective of directing their attention to the patient's interest, will, motivation, and reasoning among 10 power items that all students were able to assess, and that they approached their care with a respectful attitude toward the patient's perceptions and intentions for self-care. In addition, it could be inferred that they understood self-care in terms of patients' behaviors and activities by appearance. Conversely, from the items that more than half of the students were unable to assess, it could be inferred that they were unable to assess how to apply self-care agency to the patient's prospect and lives in future.

Key words : Nursing Students, Orem's Power Components, Gerontological Nursing Clinical Practice

原 著

がん化学療法看護のエキスパートナースが大切にしている実践

宮下由佳¹⁾, 今井芳枝²⁾, 板東孝枝²⁾, 高橋亜希²⁾, 高開登茂子³⁾,
中野あけみ³⁾, 長谷奈生己³⁾, 近藤和也²⁾

¹⁾徳島大学保健科学教育部保健学専攻博士前期課程

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部

³⁾徳島大学病院

(令和3年3月12日受付) (令和3年4月2日受理)

本研究では、がん化学療法看護のエキスパートナースが大切にしている実践を明らかにした。地方都市にてがん化学療法看護認定看護師の資格を持った10名に半構造化面接法を実施した。結果、【失敗は許されないゆえに実践を疎かにはしない】【患者頼りの化学療法の症状を確実に掴んでいく】【患者の生きたいという望みを保証できるようにする】【毒性のある薬品を取り扱っているという重責を担う】【化学療法の裾野を広げる役割をとる】の категория が抽出された。がん化学療法看護のエキスパートナースが大切にしている抽出された5つの実践の特徴をまとめると、“リスクを抑えて効果を出す”ことと“生きる範囲を狭めない”“化学療法に対する抵抗力”3つの特徴が示唆された。

日本のがん罹患者数は年々増加し、最近では年間約100万人が新たにがんを発症している。2018年にがんで亡くなった人は37万3584人で、死亡総数の27.4%を占め、1981年以降、37年間連続で死因のトップになっている¹⁾。近年の統計からは、日本人の2人に1人が生涯に一度はがんに罹り、男性の4人に1人、女性の6人に1人が、がんで死亡するものと推計されている²⁾。がん治療は、「手術療法」「化学療法」「放射線療法」が主な治療である。その中でも化学療法は、患者の生命を救い、その後の人生や生活を充実して過ごすための重要な治療の1つである。

近年、がん化学療法は新規抗がん剤や分子標的薬の開発により、治療が複雑化している³⁾。また、それに伴う

新たな副作用への対処も必要になり治療や副作用に関する専門知識に基づいた安全・確実ながん化学療法の実施、患者が納得して治療方法を選択するための意思決定支援、患者のセルフケア能力を活かした副作用症状マネジメントを多職種と共に行える認定看護師の育成を求められている³⁾。しかし、臨床ではそのようながん看護のエキスパートの数は少なく、各看護師にその役割が課せられているのが現状である⁴⁾。

化学療法に携わる看護師が抱えているさまざまな思いや困難として、抗がん剤取り扱い時の手技に対する経験不足や職業性曝露に対する不安がある⁵⁾ことや、化学療法を施行する日と施行しない日では、施行する日のほうが不安傾向は強く、特性不安より状態不安のほうが不安傾向は高い⁶⁾ことも明らかにされている。また、経験年数の比較検討で化学療法に対する不安の項目は、新人看護師（卒後3年未満）と新人看護師以外の看護師を比較すると、新人看護師の方が項目は多く、不安が強い⁷⁾ことも報告されている。化学療法では、危険性を十分認知した行動を行うことが大切であり『怖い』『有害』『毒薬』などのイメージを持つことは重要であるが、過度の恐怖心や物怖じはかえって誤った使用や事故の原因となりかねない⁸⁾といわれるように、抗がん剤に対する不安への対処や教育が必要であると推測される。

がん化学療法に関する先行研究では、副作用症状⁹⁾や看護師を対象としたセルフマネジメント¹⁰⁾に焦点を当てた研究は報告されている。また、化学療法を受けるがん患者に対する看護実践は化学療法看護の経験年数、職位

の有無、講習の受講経験の有無や関心、環境背景が関連している¹¹⁾と報告されており、がん化学療法認定看護師による教育体制の充実を図る必要性を示唆している。しかし、がん化学療法看護に携わる看護師の実践力を高めるため大切にしている実践についての研究は明らかにされていない。そこで、本研究の目的は、がん化学療法看護のエキスパートナースが大切にしている実践を明らかにすることで、がん化学療法看護のエキスパートナースの実践を具体的に形式知として抽出していくことにある。本研究の結果は、化学療法に対して不安を持つ新人看護師や抗がん剤投与の経験が少ないスタッフへ適応していくことができる教育的示唆を含めた介入の示唆を得ることができると考える。

1. 研究方法

1. 研究デザイン

質的記述的研究デザイン

2. 用語の定義

- ・がん化学療法看護：大辞泉¹²⁾では、「化学療法」を病原微生物やがん細胞を化学的に合成された薬品や抗生物質を用いて殺滅・抑制しようとする治療法とされている。本研究では、そのようながん化学療法薬の安全な取り扱いと適切な投与管理、副作用症状の緩和およびセルフケア支援を行う看護とする。
- ・エキスパートナース：エキスパートナースとはがん化学療法看護を実践するベナー¹³⁾の技術習得5段階レベルの「達人」レベルであると考え、地方都市のがん化学療法看護認定看護師とした。
- ・エキスパートナースが大切にしている実践：エキスパートナースが実践力を高めるために普段から注意していることや配慮していることとする。

3. 研究対象者

がん化学療法看護師は、看護師として5年以上の実践経験を持ち、日本看護協会が定める600時間以上の認定看護師教育を修め、認定看護師認定審査に合格することで取得できる資格であるため、がん化学療法認定看護師の資格を持っている看護師とし、取得後の経験年数は問わないこととした。

4. データ収集期間

2019年12月1日～2020年12月31日

5. データ収集方法

研究対象者が所属する病院施設長および看護部長にアポイントメントを取り、本研究の主旨および研究対象者への研究参加依頼について口頭と文書で説明し、施設側の承諾後、直接研究の主旨を口頭と文書で説明し、研究参加の同意を得られた者を研究対象者とした。対象者の基本情報として、年齢・性別・がん化学療法看護に携わった経験年数を調査した。面接場所は、研究対象者の希望する場所でプライバシーに配慮したスペースを用意し、半構造化面接法を実施した。面接はインタビューガイドを用いて行い、内容はがん化学療法看護に携わる中で実践力を高めるために大切にしている実践について、自由に語ってもらった。面接の実施は、研究対象者の都合のよい日時、時間帯を設定し、承諾が得られた場合は、ICレコーダーに録音した。面接時間は、30分～1時間とし、得られたインタビュー内容は、逐語録におこした。

6. データ分析方法

本研究では、がん化学療法看護のエキスパートナースが大切にしている実践を明らかにすることを目的としているため研究対象者の語りがデータとなる。データに示される内容が意味していることを探る必要があるため、文脈と推論を重視する Krippendorff¹⁴⁾の内容分析の手法を用いて以下の方法で分析を行った。1) 個別分析として、①面接の逐語録を繰り返して読み、がん化学療法看護のエキスパートナースが実践力を高めるために大切にしている実践内容について語られている前後の文脈を考慮して解釈し、その内容が、がん化学療法看護のエキスパートナースが大切にしている実践として象徴的に示されるように命名し、簡潔な文章でコードを作成した。②さらに類似するコードをまとめてサブカテゴリーとした。2) 全体分析として、個別分析より得られた全てのサブカテゴリーを集めて比較検討し、さらに意味内容が類似したものを集めて、がん化学療法看護のエキスパートナースが大切にしている実践として本質的意味を表すように表現し、カテゴリーとした。分析の真実性を高めるために、研究の全過程を通して、がん看護や質的研究の専門家からスーパーバイズを受けた。

7. 倫理的配慮

徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承諾を得た（承認番号3600）。本研究の参加について研究の目的と方法、研究への参加は本人の自由意思に基づくものであること、同意しない場合であっても何ら不利益を受けることはないこと、研究の実施に同意した場合でも随時これを撤回できること、個人情報保護として研究対象者を識別コードで特定してプライバシーを保護すること、本研究の結果を公表する場合も同様に研究対象者のプライバシーを保護すること、研究者および共同研究者以外の者が研究に関するデータを見ることがないこと、得られたデータは3年間鍵のかかる場所に保管後シュレッダーおよび録音データを消去し破棄すること、データは本研究以外には使用しないことを口頭および文書で提示し、同意を得た研究協力候補者を研究対象者とした。

II. 結果

1. 研究対象者の概要

研究対象者は表1に示す通り、がん化学療法看護認定看護師10名であり、平均年齢は43歳、10名全て女性であった。がん化学療法看護認定看護師を取得しがん化学療法看護に携わった経験年数は2～15年、平均経験8年であった。配属部署は外来化学療法室、緩和ケア室、血液内科を主としてがん化学療法看護を実践していた。

2. エキスパートナースが大切にしている実践

表2に示す通り、がん化学療法看護のエキスパートナースが大切にしている実践として、43のコードが得られ、それらは意味内容の類似性から15のサブカテゴリーにまとめられ、5つのカテゴリーが抽出された。カテゴリーを【 】、サブカテゴリーを[]、研究対象者の語りを「斜字」で表す。

1) 【失敗は許されないゆえに実践を疎かにはしない】

【失敗は許されないゆえに実践を疎かにはしない】は、[化学療法では常時知識の更新をする][実際の経験を基盤にする][確実にするために実際の状況下で学習する]の3つのサブカテゴリーから構成されていた。化学療法は新規抗がん剤や分子標的薬の開発により治療が複雑化している³⁾ため、[化学療法では常時知識を更新する]ことが必要不可欠であると感じていた。ゆえに、[実際の経験を基盤にする]ことが大切であり、実践の感覚が薄れないように心掛けていた。そのためにも、[確実にするために実際の状況下で学習する]ことが重要であり、実践の状況を想定できるようなデモンストラーションや、一緒に実践することを大切にしていた。これより【失敗は許されないゆえに実践を疎かにはしない】というカテゴリーは、化学療法は扱う中で学び取っていくものであり、実際の経験が何より重要であることを大切にしていることを示していた。

「一緒に見て、聞いてもらうのが一番いいんですけど、わたしはこうやっているっていうのを。そのままいうと

表1. 研究対象者の概要

No	年齢	認定看護師経験年数	配属部署
A	40歳代	8年	外来化学療法室
B	50歳代	15年	外来化学療法室、血液内科
C	40歳代	2年	外来化学療法室、外科
D	50歳代	7年	外来化学療法室、緩和ケア
E	50歳代	12年	外来化学療法室、血液内科
F	30歳代	7年	外来化学療法室、救急外来
G	40歳代	4年	外来化学療法室、外科
H	40歳代	10年	外来化学療法室、血液内科
I	40歳代	2年	外来化学療法室、血液内科
J	50歳代	15年	外来化学療法室、緩和ケア

※全て女性であった

表2 がん化学療法看護のエキスパートナースが大切にしている実践

カテゴリー	サブカテゴリー	コード	
失敗は許されないゆえに 実践を疎かにはしない	化学療法では常時知識の更新をする	知識は常にアップデートしておく 化学療法に関しては知識＝技術になる	
	実際の経験を基盤にする	化学療法をしている感覚を持ち続ける 化学療法を受ける患者を通して学んでいる	
		実際に点滴を使って実施する	
	確実にするために実際の状況下で 学習する	身近に使う物で点滴施行のシミュレーションをする 複雑なレジメンは時系列で見せていく	
		患者頼りの化学療法の 症状を確実に掴んでいく	患者も1つの戦力としてみる 患者自身がモニターになれるようにする 異変に気づけるように視点を加える 自分に起こることを理解して化学療法に臨めるようにする 患者の「自分は大丈夫」という認識に介入していく
	患者の日常生活から 症状の出方を推測する		患者の日常生活から状態の拾い出しをする 患者の普段との違いを一目で捉える
チームの専門性を生かして 患者の副作用に対処する			それぞれの専門性から患者の副作用を捉えていく 多職種の視点で工夫を生み出していく
患者の生きたいという望みを 保証できるようにする	化学療法に臨んでいる今の気持ちを 大事にする		化学療法に臨んでいる気持ちを掴む 患者の抱えている想いを大事にする その人らしい生活ができるようにする
	化学療法中でも 患者らしい生活が送れるようにする		患者自身が生活に規制をかけないようにする がん治療に全てのエネルギーを使い切らないようにする 治療プロセスを踏まえて患者を捉える 患者の治療の手立てを減らさせない
			患者の生きる手立てを 途絶えさせないようにする
	治療の効果と副作用の 微妙な調整をする	生きたい思いと症状との兼ね合いを調整する 先細りする中での治療の終結も考えておく 医師とぶつかってでも患者のマイナスを防ぐ	
		毒性のある薬品を取り扱って いるという重責を担う	毒性のある薬品を 取り扱っていることを肝に銘じる
	順番や対処の根拠を理解しておく		
化学療法の裾野を 広げる役割をとる	組織に化学療法に関する 質の確保を提供する		化学療法に関する組織全体の底上げに目を向ける 自分が学んだ化学療法の知識を還元させていく 自分から足を運んで勉強会を行う
			化学療法へのネガティブな気持ちを 払拭させる
	自分の持てる力を自覚しておく		

怖がらせるし、あとあとひっばるので、こういう風にやったらいいよってワンポイントで伝えたり、こういう風なやり方でやると不安にならないんだなっていうのを実践で見せておかないと」とB氏は語った。

2)【患者頼りの化学療法の症状を確実に掴んでいく】

【患者頼りの化学療法の症状を確実に掴んでいく】は、[化学療法の症状のモニターを患者ができるようにする][患者の日常生活から副作用の出方を推測する][チームの専門性を生かして患者の副作用に対処する]の3つのサブカテゴリーから構成されていた。化学療法の症状は患者にしかわからない、また一番に感知するのも患者自身のため、[化学療法の症状のモニターを患者ができるようにする]ことを重要視していた。そのためにも、限られた外来時間の中で患者の状態を捉えるために[患者の日常生活から副作用の出方を推測すること]で対処していた。それには、一面的でない多方面からアプローチすることが必要であり、[チームの専門性を生かして患者の副作用に対処する]ことをしていた。これより【患者頼りの化学療法の症状を確実に掴んでいく】というカテゴリーは、化学療法の症状を、患者が生活や療養の中でどのように体験しているのか、患者の持つ経験値を捉えることを大切にしていることを示していた。

「モニターになってもらわなきゃいけない、患者さん自身に、やっぱり一番体に何かこう現れるっていうのを感知するのはまず患者さんなので」とB氏は語った。

3)【患者の生きたいという望みを保証できるようにする】

【患者の生きたいという望みを保証できるようにする】は、[化学療法に臨んでいる今の気持ちを大事にする][化学療法中でも患者らしい生活が送れるようにする][患者の生きる手立てを途絶えさせないようにする][治療の効果と副作用の微妙な調整をする]の4つのサブカテゴリーから構成されていた。エキスパートナースは[化学療法中でも患者らしい生活が送れるようにする]ために、[化学療法に臨んでいる今の気持ちを大事にする]ことを心掛けていた。また、[治療の効果と副作用の微妙な調整をする]ことで、命の維持をかけている患者が最期まで頑張りきれるように[患者の生きる手立てを途絶えさせないようにする]ことをしていた。こ

れより【患者の生きたいという望みを保証できるようにする】というカテゴリーは、治療の観点からではなく、その人の生きる人生の過程に焦点をあてることを大切にしていたことを示していた。

「がんの治療にすべてのエネルギーを使ってほしくないというのが正直あって、生活の一部としてうまいこと付き合いながらその人らしく病気になる前の生活にできるだけ近づけていってあげれたらなって」とG氏は語った。

4)【毒性のある薬品を取り扱っているという重責を担う】

【毒性のある薬品を取り扱っているという重責を担う】は、[毒性のある薬品を取り扱っていることを肝に銘じる][順番や対処の根拠を理解しておく]の2つのサブカテゴリーから構成されていた。エキスパートナースは、自分の仕事は抗がん剤という[毒性のある薬品を取り扱っていることを肝に銘じる]ことで、緊張感を絶えず持っていた。そのためにも[順番や対処の根拠を理解しておく]ことが必要だと感じ根拠を抑えて、何事にも対処できるようにしていた。これより【毒性のある薬品を取り扱っているという重責を担う】というカテゴリーは、治療でありながら毒性のある薬品でもあるという化学療法の特性を承知し、詳細な管理と根拠を理解しておくことで、自らに楔を刺しながら身を引き締めて関わることを大切にしていることを示していた。

「正確に投与管理するのはもちろん大事なんですけれども、毒性のある薬品を取り扱っているという自覚を持たなくちゃいけないと思う。患者さんには効果があると思うが、自分達にとっては確実に曝露もあり毒性の強い薬品でもあるということが大事で、取り扱いにも気をつけなければならない」とG氏は語った。

5)【化学療法の裾野を広げる役割をとる】

【化学療法の裾野を広げる役割をとる】は、[組織に化学療法に関する質の確保を提供する][化学療法へのネガティブな気持ちを払拭させる][自分の持てる力を自覚しておく]の3つのサブカテゴリーから構成されていた。エキスパートナースは、スタッフたちの[化学療法へのネガティブな気持ちを払拭させる]ことで苦手意識を取り除いていきながら、化学療法看護の底上げができるように[組織に化学療法に関する質の確保を提供す

る」役割を担っていた。そして、常に自分の発言や行動など「自分の持てる力を自覚しておく」ことに徹していた。これより【化学療法の裾野を広げる役割をとる】というカテゴリーは、組織全体に目を向けて、化学療法の怖さや苦手意識に留まらせないようにするための役割を認識して臨んでいくことを大切にしていることを示していた。

「化学療法自体が怖いから触りたくないと思っているスタッフもいる中で、そんなことはないんだよ、怖くないんだよと感じてもらって少しでも興味もってもらってから勉強してもらいたい、自分が楽しくなかったら分野にも進んでもらえてなくて。生き生きしている姿を他のスタッフに見せるっていうことも大事だ」とC氏は語った。

Ⅲ. 考察

1. がん化学療法看護のエキスパートナースが大切にしている実践の特徴

本研究の結果に基づいて、エキスパートナースが大切にしている実践の3つの特徴について考察する。

1) リスクを抑えて効果を出す

エキスパートナースは、化学療法という毒を体内に入れて治療をする特徴から、リスクが増す中で【毒性のある薬品を取り扱っているという重責を担う】認識を持ち、【失敗は許されないゆえに実践は疎かにはしない】ことを心掛け、【患者頼りの化学療法の症状を確実に掴んでいく】ことで、いかにリスクではなく効果を出していくのかということを大切にしていた。化学療法は正常組織にも障害を与える毒性の強い治療であり、苦痛の強い副作用を引き起こす。同じ抗がん剤であっても患者によって化学療法の症状の出現時間や程度、期間はさまざまであり副作用症状はQuality of Lifeや治療の認識などに影響する¹⁵⁾。これは看護師が自ら観察するだけでなく、患者に症状体験を聞いて確認し、患者の副作用症状を正確に把握するなど、副作用の症状把握を重視する¹¹⁾と述べているように、患者のモニタリング状況を把握し促進するケアや日常生活を見据えたケアから、出現する副作用に予測的に関わる重要性¹⁶⁾が示唆されている。これより、

化学療法看護では、いかに化学療法の“リスクを抑えて効果を出す”のかということが、化学療法を行う、そのものの意義として重要であるといえる。がん化学療法看護における看護師の役割¹⁷⁾として、がん化学療法が『確実に』『安全に』『安楽に』に行われることである。この背景には、毒性のある化学療法を体内に入れる特性を承知し、“リスクを押さえて効果を出す”に徹する必要性を示している。そのためには、何よりも化学療法を体験している患者の実体験や実際に薬剤を取り扱う実践のような、実際の経験を重要視することが化学療法看護では鍵になる。化学療法の特性をよく熟知しているからこそ、“リスクを押さえて効果を出す”ことを大切にしていると推察できた。

2) 生きる範囲を狭めない

エキスパートナースは、この治療は患者の生命が直結しているものであるため【患者頼りの化学療法の症状を確実に掴んでいく】ことを必要と捉え、【毒性のある薬品を取り扱っているという重責を担う】ことで、薬が使えなくなるような有害反応を避け、【患者の生きたいという望みを保証できるようにする】ことで、患者らしく生きる時間を狭めないようにすることを大切にしていた。化学療法を受ける患者は、病状進行に関する心理的負担¹⁸⁾や、副作用に伴う日常生活の制限¹⁸⁾などの困難を抱え、身体面だけでなく心理社会面から複合的に生活の質へ影響を及ぼしている¹⁶⁾。治癒を目指して治療を受ける患者だけでなく、病状が悪化し化学療法の継続が難しくなる患者も少なくない。化学療法の継続を看護の目的とするのではなく、患者のありのままの思いを受け止め、その人らしく生活したい思いを支えようと関わる必要¹⁶⁾と示唆されている。これらのことから、化学療法を受ける患者の治療に焦点をあてるだけではなく、患者の生きる過程に目を向けて俯瞰的に捉えていくことが重要であるといえる。医療者が適切に状況をアセスメントせずに治療をすることは、生命の安全を脅かしその後の治療が中止になるといった事態を引き起こしかねない¹⁹⁾ことから、化学療法で単なる生命予後を伸ばすという観点ではなく、患者自身が副作用症状や治療に捕らわれることなく、患者が自分らしい生活を送り続けることが重要である。そのためにも、“生きる範囲を狭めない”と

いうことは、患者の生きていく過程のQOLに目を向けた実践であり、日常生活を支援する看護師だからこそ生かせる強みでもある。化学療法の毒性があるがゆえに、そのバランスを見極めていくことがエキスパートナースに求められており、大切な実践としてとらえられていると考える。

3) 化学療法に対する抵抗力を和らげる

エキスパートナースは【毒性のある薬品を取り扱っているという重責を担う】や【失敗は許されないゆえに実践を疎かにほしくない】という化学療法の特徴ゆえに、抵抗力を和らげるために【化学療法の裾野を広げる役割をとる】ことを大切にしていた。化学療法における曝露に対する看護師の意識調査の中で、抗がん剤に対するイメージとして8割以上が「危険」という認識を持っている²⁰⁾と報告があり、実践では抗がん剤の安全・確実な投与管理ができるよう細心の注意を求められるため、看護師の不安やストレスは大きい⁷⁾と考えられる。特に、有害事象出現時の対応に関する不安が大きい⁷⁾と述べているように専門的知識と看護実践能力が求められているため、化学療法に対するネガティブなイメージが増強していると示唆される。林¹¹⁾らは、がん化学療法に関する関心と実践度では、関心を持つことでケアに対する意識が向上し、関心や学習意欲・実践意欲が相乗効果で向上することが考えられると述べている。これらのことから、化学療法の看護をよりよくするには、施行する看護師自身の化学療法に関する苦手や怖さの閾値をいかに上げていくことができるのかということが重要であるといえる。エキスパートナースは、がん化学療法の安全な取り扱いと適切な投薬管理、副作用症状のマネジメントなどに熟練した知識や技術をもち、役割機能を発揮することが責務¹¹⁾である。十分な知識技術を携えているからこそ、“化学療法に対する抵抗力を和らげる”ことができる立場でもあると推察する。化学療法の持つ面白さや複雑さを、丁寧に紐解くために、理由や根拠を示し、簡潔明瞭にしていくことで化学療法の関心を広げていくことを心掛けていたと考える。化学療法はチームで関わるものであり、エキスパートナース一人で全ての化学療法を担えないことから、組織全体の底上げが必要である。そのために、“ケモの抵抗力を和らげる”ことが非常に大切

であったと推察できた。

2. 看護への示唆

エキスパートナースが大切にしている実践から得られた意味として、自分の行っている看護は毒性の強い薬剤を取り扱っているがゆえに、【毒性のある薬品を取り扱っているという重責を担う】認識を持ち、患者に必要以上の副作用を生じさせないことやリスク管理などの倫理的視点から【失敗は許されないゆえに実践を疎かにほしくない】ことを大切にしていた。がん化学療法看護の経験が長いほど、患者の認識を整えるケアや抗がん剤の知識において実践度が有意に高い¹¹⁾と述べていることから、正確な知識や技術を獲得し、化学療法看護の実践の感覚を持続して活かしていくことが必要だと考える。投与管理は、間違えられないからこそ、実際の状況を想定できるようにデモンストレーションや一緒に実践することを大切に捉え、最適なケアの提供に繋がると示唆される。そしてがん化学療法看護の実践経験を活かし、積極的に対処できることが、看護における自信や価値観を高めることに繋がると考える。

また、化学療法は患者の生命が直結しているものであり、患者本人が納得していても心が揺れ²¹⁾、自己概念が脅かされ自己評価や自尊心が低下しうる²²⁾ことも考えられる。【患者の生きたいという望みを保証できるようにする】ためには、患者自身が化学療法の症状をモニタリングしながらセルフケアを実践できるように、【患者頼りの化学療法の症状を確実に掴んでいく】ことや、限られた時間で有意義な教育的アプローチ²³⁾を求められている。そのためには、患者の力を信じていくという看護師側の認識も大切な実践だと示唆される。そして、副作用の重篤化を予防し、患者が治療を継続するためには、患者のライフスタイルや社会的役割などの全体像を把握し、患者の個別性を踏まえた具体的方策を指導する必要がある²⁴⁾。

IV. 研究の限界と今後の課題

本研究は1県下10名のがん化学療法看護認定看護師と限定された看護実践内容であるため、すべてを反映しているとはいえない。また、がん化学療法認定看護師の資

格取得後の経験年数を加味できていないことも本研究の限界である。今後は調査数を増やして検討し、化学療法看護の教育的実践へ発展できるように進めていきたい。

V. 結論

エキスパートナースが大切にしている実践を明らかにすることを目的で本研究を行った結果、以下の結論が得られた。

エキスパートナースが大切にしている実践として、【失敗は許されないゆえに実践を疎かにはしない】【患者頼りの化学療法の症状を確実に掴んでいく】【患者の生きたいという望みを保証できるようにする】【毒性のある薬品を取り扱っているという重責を担う】【化学療法の裾野を広げる役割をとる】の5つの実践が明らかになった。その実践の特徴としては“リスクを抑えて効果を出す”ことと“生きる範囲を狭めない”“化学療法に対する抵抗力を和らげる”ことを重要視していることが示唆された。

VI. 謝辞

本研究の実施にあたり調査にご協力頂きました研究対象者の皆様、研究施設の関係者の皆様に深く御礼申し上げます。また、徳島大学保健科学教育部保健学ストレス緩和ケア看護学専攻の皆様には心から感謝申し上げます。

文 献

- 厚生労働省：政策レポート（がん対策について）.
<https://www.mhlw.go.jp/seisaku/24.html>（参照2020/12/12）
- 国立がん研究センター研究所：「がん」はなぜできるのか そのメカニズムからゲノム医療まで. 1版, 講談社, 東京, 2018
- 静岡県立静岡がんセンター：がん薬物療法看護分野.
https://www.scchr.jp/education/certified_nurse_education_system/chemotherapy.html（参照2020/12/12）
- 佐野恵利, 水野道代：がん専門病院に勤務する看護師の自立性に対する自己評価と関連要因の影響. 日本がん看護学会誌, 25(3)：3-11, 2011
- 紺野裕美, 酒井和子, 渡邊寿代：当院外来化学療法における看護改善への取り組み. 日農医誌, 65(1)：103-108, 2016
- 増田千代美, 山岡康代, 河野静香, 岡田志保：がん化学療法時のチェックリストを使用しての看護師の不安の変化. Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal., 8(2)：137-140, 2003
- 岡智子, 寺島圭子, 三浦ひとみ：化学療法に携わる看護師の不安. 日本看護学会論文集：看護教育, 48：114-117, 2018
- 菊池真, 前田邦彦：山形県内における看護師による抗がん剤取り扱いの実態に関する調査. 山形保健医療研究, 14：23, 2010
- 神田清子：がん化学療法に伴う味覚閾値の変化に関する研究. 日本がん看護学会誌, 15(2)：52-59, 2001
- 飯野京子, 小松浩子：化学療法を受けるがん患者の効果的なセルフケア行動を促進する要素の分析. 日本がん看護学会誌, 16(2)：68-78, 2002
- 林千春, 国府浩子：化学療法を受けるがん患者に対する看護の実践状況と関連要因. 日本がん看護学会誌, 24(3)：33-44, 2010
- デジタル大辞泉：<https://www.weblio.jp/cat/dictionary/sgkdj>（参照2020/12/14）
- Benner, P.: From Novice to Expert. Press, Prentice Hall, 2011；井部俊子（訳）：ベナー看護論新訳版, 医学書院, 東京, 2017, pp. 11-32
- Krippendorff, K.: Content Analysis. Press, SAGE Publications, 2018；三上俊治（訳）：メッセージ分析の技法, 勁草書房, 東京, 1989
- 小林国彦：がんの外来化学療法の動向. 看護技術, 49(2)：99-102, 2003
- 坂根可奈子, 長田京子, 福間美紀：外来化学療法を受けるがん患者が生活の中で大切にしていることを支える看護プロセス. 日本がん看護学会誌, 31：191-200, 2017
- 国立がん研究センター. がん情報サービス：がん化

- 学療法看護. https://ganjoho.jp/data/hospital/training_seminar/chemo/2007/record/odjrh3000000o3he-att/20070927_02.pdf (参照2020/12/11)
- 18) 鳴井ひろみ, 三木博美, 本間ともみ, 沼館友子 他: 外来で化学療法を受ける進行がん患者の看護援助に関する研究 (第1報). 青森県保健大学雑誌, **6**(2): 19-25, 2005
 - 19) 武居明美, 福田佳美, 瀬山留加, 伊藤民代 他: 外来化学療法における副作用症状の特徴に基づく看護支援の検討. 群馬保健学紀要, **29**: 11-20, 2008
 - 20) 高柳亜紀, 村山かほる, 影山志乃ぶ, 山田幸子: 化学療法における曝露に対する看護師の意識調査. しょうけん: 浜松労災病院学術年報, **2009**: 47-48, 2010
 - 21) 尾沼奈緒美, 佐藤艶子, 井上智子: 乳がん患者の自己概念の変化に即した看護援助. 日本看護科学会誌, **19**(2): 59-67, 1999
 - 22) 福島好重: がん患者の心理・社会的苦痛と援助. 成人看護学 E. がん患者の看護 (氏家幸子監), 1版, 廣川書店, 東京, 2006, pp. 129-130
 - 23) 田中登美: 外来がん化学療法における看護. がん化学療法ケアガイド改訂版 (濱口恵子, 本山清美編), 1版, 中山書店, 東京, 2012, pp. 202-212
 - 24) 畠清彦: がんの外来化学療法のマネジメント. 1版, 医薬ジャーナル社, 東京, 2008, pp. 150

Practical Approaches of Nurses Certified for Cancer Chemotherapy

Yuka Miyashita¹⁾, Yoshie Imai²⁾, Takae Bando²⁾, Aki Takahashi²⁾, Tomoko Takagai³⁾, Akemi Nakano³⁾, Naomi Hase³⁾, and Kazuya Kondo²⁾

¹⁾*Tokushima University health science Education Department health studies specialty master's course, Tokushima, Japan*

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

³⁾*Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

To clarify the practical approaches of nurses in cancer chemotherapy, semi-structured interviews were conducted with 10 nurses certified for cancer chemotherapy in Tokushima Prefecture. The interview data were classified into the following categories: [not neglecting any step, as failure is unacceptable], [accurately predicting the symptoms of chemotherapy, rather than simply waiting for patients to report them], [making efforts to fulfill patients' desire to live], [bearing a heavy responsibility for handling toxic drugs], and [playing a role in generalizing chemotherapy]. The results suggest that the practical approaches of nurses in cancer chemotherapy three features place importance on "achieving positive effects while minimizing risks", "not narrowing down the scope of life", and "reducing resistance to chemotherapy".

Key words : Cancer Chemotherapy Nursing, practical approach, nurses certified for cancer chemotherapy

原 著

内分泌療法を行った高齢者ホルモン受容体陽性乳癌非手術例の検討

森 下 敦 司¹⁾, 山 川 卓²⁾, 本 田 純 子¹⁾, 福 山 充 俊³⁾, 日 野 弘 之¹⁾¹⁾国立病院機構高知病院呼吸器外科²⁾やまかわ乳腺クリニック³⁾国立病院機構高知病院外科

(令和3年4月2日受付) (令和3年5月24日受理)

乳癌診療ガイドラインでは高齢者乳癌についても手術療法を基本とし、薬物療法のための治療は重篤な合併症を有する場合や手術を拒否された場合で行うとしているが、臨床現場では併存症により手術を断念せざるを得ないケースや、患者やその家族が手術を希望しないケースが少なくない。今回、当院およびやまかわ乳腺クリニックで2009年12月～2019年12月までに、初期治療として内分泌療法を選択した後期高齢者ホルモン受容体陽性乳癌18例を対象として、その治療効果、QOLの変化、併存症、服薬コンプライアンス等について検討した。観察期間内において乳癌死1例、他病死6例を認めたが、内分泌療法にて良好な経過およびQOLの維持が可能であったことから、日常生活が家族等により十分ケアされていれば内分泌療法単独を治療選択肢とすることも可能と思われた。

高齢者乳癌、特に後期高齢者では身体機能の低下や併存症の存在等から他の年齢層以上に治療およびその継続が困難である場合が多い。手術に関しては、乳癌診療ガイドライン2018年版の推奨グレードはAであり、高齢者乳癌でも若年者同様に強く勧められている^{1,2)}。しかし、臨床現場では併存症を有する患者や手術を拒否される場合も少なからず認められる。今回、国立病院機構高知病院およびやまかわ乳腺クリニックで経験した75歳以上の後期高齢者ホルモン受容体陽性乳癌のうち、内分泌療法を選択した非手術例を後ろ向きに解析し、初期治療としての内分泌療法の有用性を検討したので報告する。

対象および方法

対象は2009年12月～2019年12月までに、患者または家

族の意向により初期治療として手術療法を行わず内分泌療法を選択した75歳以上の後期高齢者ホルモン受容体陽性乳癌18例。内分泌療法はアロマターゼ阻害剤 (Aromatase inhibitor: 以下 AI) あるいは選択的エストロゲン受容体モジュレーター (Selective estrogen receptor modulator: 以下 SERM) を投与し、骨転移例ではゾレドロン酸水和物あるいはデノスマブを併用した。統計解析ソフトEZRを用いてKaplan-Meier法によるOverall survival (以下 OS) と Progression-free survival (以下 PFS) の生存曲線を図示し、Logrank検定による生存解析を行った上で、背景因子、薬剤の治療効果、QOLの変化等を検討して初期治療としての内分泌療法の有用性を考察した。なお、治療効果およびバイオマーカーの判定基準等はすべて乳癌取り扱い規約第18版³⁾に従った。

結 果

平均年齢 86.6 ± 6.3 歳であり、パフォーマンスステータス (Performance Status: 以下 PS) は PS1: 12例, PS2: 2例, PS3: 2例, PS4: 2例であった。治療開始前の併存症は脳梗塞5例、認知症4例、対側乳癌2例、抑うつ2例、間質性肺炎1例、左鎖骨骨折1例、糖尿病1例であり (重複あり)、併存症なしは3例であった。組織学的分類は浸潤性乳管癌15例 (腺管形成型3例、充実型2例、硬性型9例、その他1例)、粘液癌1例、浸潤性小葉癌1例、非浸潤性乳管癌1例であり、Intrinsic Subtypeは全例Luminal likeであった。臨床病期はStage 0: 1例, Stage I: 6例, Stage IIA: 3例, Stage IIB: 1例, Stage IV: 7例であった (Table 1)。

初回に使用した内分泌療法はAI16例, SERM 2例で

Table 1 初期治療として内分泌療法を選択した75歳以上の高齢者ホルモン受容体陽性乳癌18例の背景

Case	Age(y.o)	PS	Histological type	Stage	ER	PgR	HER2	Ki67	Combination	Comorbidity	Personal care
1	88	3	3a3	IV	3b	3b	-	1		Dementia Cerebral infarction	Care facility
2	75	1	3a3	IV	3b	3a	-	2	Denosumab	Dementia	Daughter
3	83	2	3a2	IV	3b	3b	-	1	Zoledronic acid hydrate	Contralateral breast cancer Cerebral infarction	Son
4	94	1	3a3	IV	3b	3a	-	2	Zoledronic acid hydrate	Cerebral infarction	Daughter
5	92	4	3a3	IIA	3b	3b	-	2		Cerebral infarction	Care facility
6	98	4	3a3	IV	3b	3a	-	3		Diabetes mellitus	Care facility
7	94	1	3a3	IV	3b	2	-	1	Denosumab	-	Daughter
8	82	1	3a3	IIA	3b	3b	-	2		-	Daughter
9	84	1	3a1	I	3b	3b	-	2		Contralateral breast cancer	Daughter
10	77	1	3a2	I	3b	3b	-	1		Depression	Daughter
11	90	2	3a1	I	3b	3a	-	1		Depression	Daughter
12	91	3	3a1	IIA	3b	3a	-	1		Cerebral infarction	Daughter
13	89	1	3b4	I	3b	3b	-	2		Dementia	Daughter
14	83	1	3a3	I	3b	3a	-	1		Cerebral infarction	Daughter
15	86	1	3b1	I	3b	3a	-	1		Bone fracture	Independence
16	83	1	3a	IIB	3b	1	-	2		Interstitial pneumonia	Independence
17	92	1	3a3	IV	3b	3b	-	1	Denosumab	-	Daughter
18	78	1	1a	0	3b	3b	-	1		Dementia	Care facility

Histological type 1a: Ductal carcinoma in situ, 3a: Invasive ductal carcinoma, 3a1: Tubule forming type, 3a2: Solid type, 3a3: Scirrhus type, 3b1: Invasive lobular carcinoma, 3b4: Mucinous carcinoma

Ki-67 1: <10%, 2: 10~30%, 3: ≥30%

あり、骨転移例ではゾレドロン酸水和物を2例に、デノスマブを3例に併用した。平均観察期間（内分泌療法開始から最終生存確認までの期間）1,638日において、原発巣の臨床的効果はCR 5例、PR 6例、SD 6例、PD 1例、臨床的有用率は94.4%（17/18）であった。原発巣PDの1例は乳房切除術を施行し、最終的にカペシタビンを使用した1例があったが、他はすべて内分泌療法の継続が可能であり、特記すべき有害事象の出現なくQOLを損なうことはなかった。予後は乳癌死が1例、急性心筋梗塞、他癌、老衰等による他病死6例を認めた。なお、全ての患者は家族あるいは施設職員等にて日常生活を十分にケアされ、服薬コンプライアンスは良好であり（Table 2, 3）、治療中断症例は認めなかった。OS中央値は2385日、PFS中央値は2065日であった（Figure 1, 2）。

AIが著効した症例3を供覧する。既往歴に対側乳癌

を認めるが、詳細は不明である。初診時、左乳房に3.5cm大の腫瘤を認め、精査にて浸潤性乳管癌、Luminal A likeの診断を得た。初期治療として手術を考慮していたが、脳梗塞発症により薬物治療を優先することで患者、家族（息子）と合意した。AI投与開始後1年3ヵ月にて、マンモグラフィー上腫瘤は消失し、CRと判定した（Figure 3）。その後、QOLの変化はなく、服薬コンプライアンスも良好であったが、AI投与開始から1年10ヵ月後に腭頭部癌により永眠された。

考 察

世界保健機関（WHO）は65歳以上を高齢者と定義しており、過去の報告では70歳以上としているものも多く見られる。また、日本老年学会・日本老年医学会の高齢者に関する定義検討ワーキンググループは2017年に75歳

Table 2 内分泌治療とその後の経過

Case	Tumor diameter (before, mm)	Tumor diameter (after, mm)	1st line	RECIST	Monitoring period (days)	Adverse event	Prognosis	Cause of death
1	26	0	LET	CR	3267	-	Death	Acute myocardial infarction
2	43	0	LET	CR	3219	-	Alive	
3	35	0	LET	CR	665	-	Death	Other cancer
4	45	45	LET	SD	2065	-	Death	Breast cancer
5	15	15	LET	SD	839	-	Death	Senility
6	18	9	LET	PR	2385	-	Death	Senility
7	25	0	LET	CR	1868	-	Death	Other cancer
8	32	50	LET	PD	2092	-	Alive	
9	15	4	ANA	PR	1868	-	Alive	
10	11	5	ANA	PR	1556	-	Alive	
11	19	19	ANA	SD	1442	-	Alive	
12	40	38	TAM	SD	346	-	Death	Rupture of cerebral aneurysm
13	14	3	LET	PR	1553	-	Alive	
14	14	14	LET	SD	1535	-	Alive	
15	17	15	ANA	SD	1649	-	Alive	
16	24	10	TAM	PR	1639	-	Alive	
17	43	33	ANA	PR	725	-	Alive	
18	6	0	ANA	CR	774	-	Alive	

LET : letrozole, ANA : anastrozole, TAM : tamoxifen

RECIST CR : complete response, PR : partial response, SD : stable disease, PD : progressive disease

Table 3 18例の内訳

PS	0	0	Stage	0	1
	1	12		I	6
	2	2		II	4
	3	2		III	0
	4	2		IV	7
Histological type	1a	1	Ki-67	1	10
	3a	15		2	7
	3b	2		3	1
1 st line	TAM	2	RECIST	CR	5
	LET	10		PR	6
	ANA	6		SD	6
				PD	1

以上を高齢者と定義する提言を行っている⁴⁾が、現在本邦では65歳以上75歳未満を前期高齢者、75歳以上を後期高齢者としている。近年80歳以上の高齢者の手術療法も積極的に行われているが、今回は、後期高齢者を対象とし、初期治療として手術療法ではなく、内分泌療法を選択することが有用か否かを検討した。

70歳以上の乳癌に対し、内分泌療法単独、手術、手術＋内分泌療法を比較した7つのランダム化比較試験によるメタアナリシスがある。各群で生存率には差を認めなかったが、無増悪期間および局所制御率で有意に手術＋内分泌療法が良好であった⁵⁾。他の報告でも、手術を含めた治療が乳癌死および全死亡が低下し⁶⁾、undertreatmentでは治療成績の低下を招くとされ⁷⁾、初期治療における手術療法はやはり重要と考えられる。手術の合併症として、80歳以上の乳癌患者を対象とした検討で、合併症率は37.1%ではあったが、ほとんどは創部に関連した軽微なものであり、周術期の死亡は認めなかったとされている⁸⁾一方、併存症を有する乳癌患者は

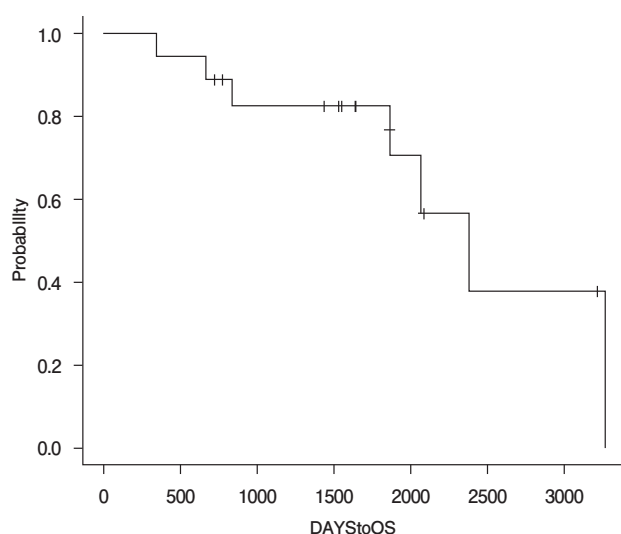


Fig. 1 Kaplan-Meier 法による生存曲線 (OS)

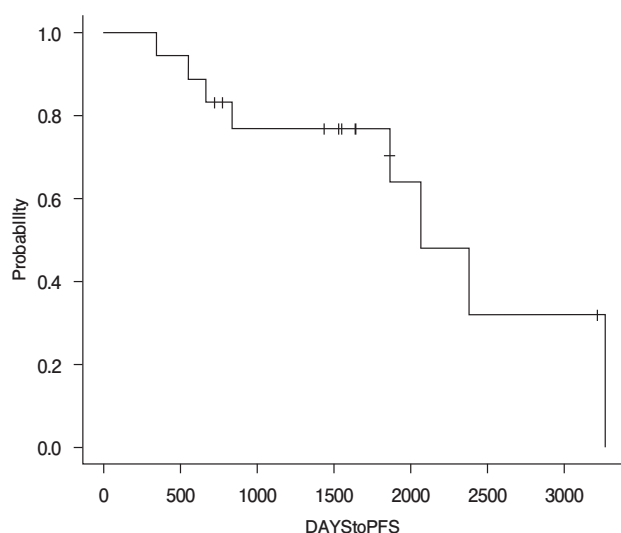


Fig. 2 Kaplan-Meier 法による生存曲線 (PFS)

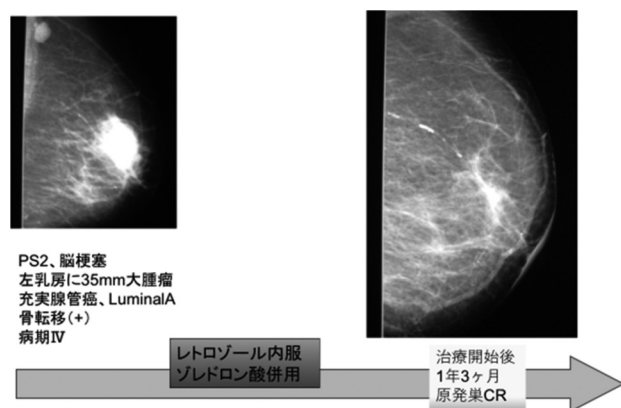


Fig. 3 Case3の初診時・治療後マンモグラフィーと治療経過

有していない患者よりも予後不良との報告もある⁹⁾。乳癌診療ガイドライン治療編2018年版では、高齢者に対する乳癌治療においても手術療法が基本と考えられ、薬物療法のための治療は重篤な合併症を有する患者や手術を拒否された場合、または臨床研究として行われるべきと明記している^{1,2)}。以上の点から、手術適応症例であれば手術を念頭に考えなければならないが、今回の検討を踏まえると、併存症を有するあるいは手術拒否例に対しては、内分泌療法を初期治療として積極的に行うべきと考える。

内分泌療法において年齢を層別化した試験は少ない。海外の臨床試験併合データにおける年齢を層別化したサブグループ解析によると、年齢に関する安全性への懸念は認めない¹⁰⁾とされる。有害事象として SERM による血栓症や AI による骨関連事象に注意する必要がある¹¹⁾が、渡邊氏らは化学療法を躊躇するような高齢者でも内分泌療法の忍容性は高い¹²⁾と指摘している。高齢者乳癌に対する明確な治療指針があるとは言えない状況であり、高齢者乳癌の治療に関する諸家の報告を見ても、さらなる検討を求める締めくくりが多い。朴氏らの報告によると、手術は局所コントロールを目的としており、併存症を有するあるいは手術拒否例については予後と QOL の維持を目的とし、ホルモン受容体陽性例ではホルモン療法を優先すべき¹³⁾と結論づけている。今回の検討は比較検討ではないが、OS 生存曲線において生存期間中央値が6年を超える結果が得られており、OS の延長に寄与している可能性も考えられる。やはり高齢者ホルモン受容体陽性例では内分泌療法は積極的に施行すべきであり、初期治療としても十分有用と考える。

また、内分泌療法の治療効果発現には服薬コンプライアンスが極めて重要である。そのためには日常生活が家族等により十分にケアされていることが必要であり、その条件下では、規則的な服薬・定期的外来通院等は後期高齢者においても十分可能であると思われる。今回の18例は、家族や施設職員等により十分ケアされており、服薬コンプライアンスは良好であった。その治療効果は臨床有用率94.4%と高く、有害事象の出現も認めなかったことから QOL の維持も十分可能であった。したがって、併存症を有する、PS 不良、あるいは手術拒否をされた後期高齢者ホルモン受容体陽性例では、日常生活が家族等により十分にケアされているという条件下であれば、内分泌療法を初期治療として選択することは有用と思われる。

高齢者に対する治療は臓器機能，合併症，認知機能，栄養状態，社会経済状況など包括的な評価が治療方針を決定する際に重要であると思われる。これには高齢者総合的機能評価（CGA）があり¹⁴⁾，軽度から中等度の生活機能障害を有する場合や，今後生活機能障害をきたしやすい状況にある後期高齢者に対して評価することで，高齢者の生活予後や生活機能などの観点から有用な結果を得やすいとされる。ただ，CGAは網羅的に行うことは極めて煩雑であり，日常利用することは困難と思われる。これに対し，簡便な方法としてCGA7やDr. SUPERMANがあり，CGA7は5分以内で行える上，専門的な知識がなくとも施行可能とされる¹⁵⁾。意欲，情緒，ADL，認知機能等絞られた項目により評価を行い，これらに問題がなければ治療には概ね支障はないと判断できる。今回はこの機能評価を行ってはいないが，今後は活用すべきと考えている。生活が十分にケアされていない独居例や漠然と手術を拒否する例では，CGA7による評価を活用し，治療の有効性やその方法の選択について，より丁寧な説明と同意が必要であり，患者周囲の環境を整えることも重要と考えられた。

結 語

日常ケアが家族等により十分ケアされている後期高齢者ホルモン受容体陽性乳癌例では，初期治療として外科治療ではなく，内分泌療法単独を選択することも可能と思われた。

文 献

- 1) 日本乳癌学会：乳癌診療ガイドライン治療編2015年版．金原出版，CQ30，pp. 286-287
- 2) 日本乳癌学会：乳癌診療ガイドライン治療編2018年版．金原出版，BQ12，pp. 295-296
- 3) 日本乳癌学会：臨床・病理乳癌取り扱い規約第18版．金原出版
- 4) Ouchi, Y., Rakugi, H., Arai, H., Akishita, M., *et al.*: Redefining the elderly as aged 75 years and older: Proposal from the Joint Committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society. *Geriatr Gerontol Int.*, **17**: 1045-1047, 2017
- 5) Morgan, J., Wyld, L., Collins, K. A., Reed, M. W.: Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev* 2014. <http://www.thecochranelibrary.com>
- 6) Rao, V. S., Jameel, J. K., Mahapatra, T. K., McManus, P. L., *et al.*: Surgery is associated with lower morbidity and longer survival in elderly breast cancer patients over 80. *Breast J.*, **13**(4): 368-73, 2007
- 7) Schonberg, M. A., Marcantonio, E. R., Li, D., Silliman, R. A., *et al.*: Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol.*, **28**(12): 2038-45, 2010
- 8) Chatzidaki, P., Mellos, C., Briese, V., Mylonas, I.: Perioperative complications of breast cancer surgery in elderly women ($\geq$ 80 years). *Ann Surg Oncol.*, **18**(4): 923-31, 2011
- 9) Yancik, R., Wesley, M. N., Ries, L. A., Havlik, R. J., *et al.*: Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA.*, **285**(7): 885-92, 2001
- 10) アストラゼネカ株式会社：フルベストラント．医薬品インタビューフォーム，pp. 40-51
- 11) Zaman, K., Thurlimann, B., Huober, J., Schonenberger, A., *et al.*: Bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant letrozole, tamoxifen, or sequences of letrozole and tamoxifen in the BIG 1-98 study. *Ann Oncol.*, **23**(6): 1474-81, 2012
- 12) 渡邊健一，高橋将人：後期高齢者における内分泌療法．CANCER BOARD of the BREAST，メディカルレビュー社，Vol. 4 No. 1, 2018
- 13) 朴英智，秦怜志，榎本克久，櫻井健一：高齢者乳癌の治療経験．*日大医誌*, **75**(3): 132-135, 2016
- 14) 山本由布，前野哲博：具体的な地域医療活動 地域医療と高齢者診療（各論）高齢者総合的機能評価（CGA）．*日内会誌*, **108**: 1181-1186, 2019
- 15) 日本老年医学会：健康長寿診療ハンドブック－実地医家のための老年医学のエッセンス－．メジカルビュー社，2011，pp. 5-11

Endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer in non-surgery elderly patients aged 75 or above

Atsushi Morishita¹⁾, Takashi Yamakawa²⁾, Junko Honda¹⁾, Mitsutoshi Hukuyama³⁾, and Hiroyuki Hino¹⁾

¹⁾*Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Kochi National Hospital, Kochi, Japan*

²⁾*Yamakawa breast clinic, Kochi, Japan*

³⁾*Department of Surgery, National Hospital Organization Kochi National Hospital, Kochi, Japan*

SUMMARY

The treatment of breast cancer in elderly patients is usually surgery, and in the Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer, the use of only drug therapy is limited to cases of co-morbidities or refusal of surgery. However, there are many cases in which surgery is not performed due to co-morbidities and in which the patient or patient's family declines surgery. We retrospectively analyzed the cases of 19 elderly patients aged 75 or above with hormone receptor-positive breast cancer who selected endocrine therapy as early treatment at our hospital or Yamakawa Breast Clinic during the period from December 2009 to December 2019. We determined the treatment effects, changes in the patients' quality of life (QOL), co-morbidities, medication compliance, and more. Six patients died due to causes other than breast cancer, and one case of death due to breast cancer was confirmed. These results indicate that endocrine therapy can contribute to good progress and QOL maintenance. We suggest that selecting only endocrine therapy as early treatment can be an appropriate option for elderly patients with hormone receptor-positive breast cancer when their daily life can be monitored by their family members.

Key words : breast cancer in elderly patients, hormone receptor-positive breast cancer, co-morbidities, QOL, endocrine therapy

症 例 報 告

胃転移を認めた乳腺浸潤性小葉癌の1例

三 木 仁 司^{1,2)}, 開 野 友佳理¹⁾, 沖 津 奈 都¹⁾, 山 崎 眞 一¹⁾, 田 中 隆¹⁾,
森 本 忠 興¹⁾, 泉 啓 介³⁾

¹⁾田岡病院乳腺甲状腺科

²⁾同 緩和ケア科

³⁾徳島文理大学保健福祉学部

(令和3年2月16日受付) (令和3年2月22日受理)

症例は45歳, 女性。2015年浸潤性小葉癌にて右乳房全切除術+右腋窩郭清を施行した。triple negativeで腋窩リンパ節転移も多数認め, 術後dose-dense EC+パクリタキセル療法後, 放射線治療も行った。しかし術後18ヵ月後に多発骨転移を認め, その3ヵ月後に上腹部違和感があり胃内視鏡検査を施行すると胃体部に不整形の陥凹を多数認め, 生検にて粘膜固有層にびまん性に浸潤する腫瘍細胞を認めた。胃原発の印環細胞癌との鑑別のため免疫染色を行うと, 乳腺原発巣および胃腫瘍ともにCK7(+), CK20(-), GCDFP-15(+)より乳腺浸潤性小葉癌の胃転移と診断できた。以後, 化学療法を行うも髄膜播種も認めるようになり, 胃転移発見の7ヵ月後に永眠された。

乳癌胃転移例と胃原発の印環細胞癌との鑑別には, 本症例のように胃癌で発現されるCK20や乳房由来のGCDFP-15による免疫染色の検討が有用と思われた。

はじめに

乳癌の遠隔転移は肺・肝・骨などに多くみられ, 胃に転移をすることはまれであるといわれている¹⁾。今回, われわれは乳腺浸潤性小葉癌の術後に胃転移をきたした1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 45歳, 女性。

主訴: 右乳腺腫瘍

経過: 2013年より慢性乳腺症にて当院で経過をみていた

ところ2015年4月頃より右乳腺AC領域に約4cm大の硬結を自覚するようになってきた。乳腺造影MRIでは明らかな腫瘍像としては認識されず, 同部の針生検でも慢性乳腺症で矛盾しないと診断された。しかし, 悪性も完全に否定できないため同年5月に切除生検を施行すると浸潤性小葉癌と診断された。そこで同年6月に右乳房全切除術+右腋窩郭清を施行した。浸潤径は45mm大, 核グレード2, triple negative, Ki-67 30%で腋窩リンパ節転移も18/21と多数認めた。術後dose-dense EC+パクリタキセル療法を施行後, 右胸壁と右鎖骨上リンパ節領域に50Gyの放射線治療を行った。術後にUFT投与を行っていた2016年12月経過観察目的でCTを撮ったところ多発する骨硬化像を認め, 骨転移が疑われたためPET/CTを撮影した。その結果, 多発骨転移と診断され, 2017年1月よりS-1投与を開始した。同年2月より咳が出現するようになり3月の気管支鏡検査にて乳癌の癌性リンパ管症と診断された。また上腹部のごく軽度違和感があり同月に施行した胃内視鏡検査(GF)にて胃体部に不整形の陥凹を多数認め(Fig. 1), 生検にて粘膜固有層にびまん性に浸潤する腫瘍細胞を認め(Fig. 2), 乳腺浸潤性小葉癌の胃転移と胃原発の印環細胞癌の鑑別が必要と診断された。そこで免疫染色を行うと, 乳腺原発巣および胃腫瘍ともにCK7(+), CK20(-), GCDFP-15(+, partly)であったことから乳腺浸潤性小葉癌の胃転移と診断された(Fig. 3)。以後, エリブリンを投与すると同年5月のGFにて胃体部の陥凹性病変の軽快傾向が一旦認められたが, 急に肝障害が認められビノレルビンに変更した。しかし十分な効果がみられず, ドセタキセル投与も行ったが, 同年7月のGFにて胃転移の

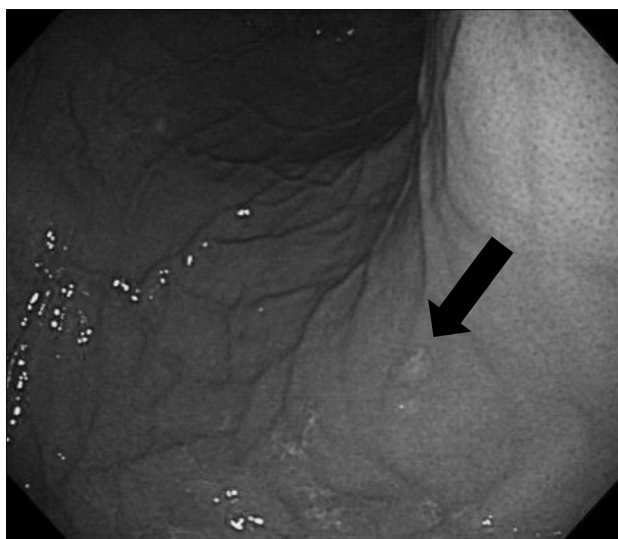


Fig. 1 胃内視鏡所見
胃体部に不整形の陥凹（矢印）を多数認め、同部の生検を施行した。

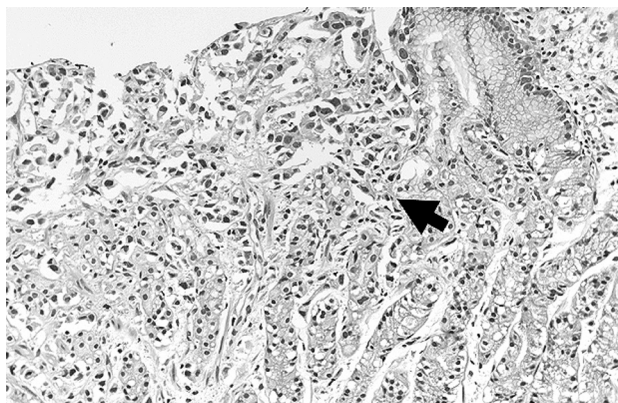


Fig. 2 胃生検の病理所見
粘膜固有層にびまん性に浸潤する腫瘍細胞（矢印）を認め、胃原発の印環細胞癌と乳腺浸潤性小葉癌の胃転移の鑑別が必要と診断された。

増悪を認め、同年8月には髄膜播種も認められ胃転移診断7ヵ月後の同年10月に永眠された。

考 察

乳癌の遠隔転移は、肺、肝、骨が好発部位であり、消化管への転移は少ないと言われている¹⁾。胃への転移は比較的まれで剖検例での検討で欧米では4.3～14.4%、日本では0～15.4%と報告されており²⁾、生前に臨床的に経験することはかなり少ないと思われる。胃転移を生

じる乳癌の組織型に関しては、Taalら³⁾は胃に転移した乳癌51例中36例が浸潤性小葉癌であったと報告しており、本邦でも小西ら⁴⁾は胃転移をきたした乳癌のうち41%が浸潤性小葉癌であったと報告している。一般に浸潤性小葉癌の発生頻度が約4%である⁵⁾ことを考慮すると、浸潤性小葉癌は浸潤性乳管癌に比し胃転移をきたしやすいのではないかと考えられる。

乳癌術後に腹部症状が契機となり内視鏡的に悪性病変を認めた場合、時に原発巣の診断に苦慮する場合がある。ホルモン受容体陽性の乳癌で胃の生検材料もホルモン受容体が陽性であれば乳癌の胃転移と比較的判断しやすい。しかし、転移巣でホルモン受容体が陰転化する場合も約10%あり⁶⁾、胃の生検材料がホルモン受容体陰性であっても必ずしも乳癌の胃転移ではないといいきれないのが実情である。特に胃転移をきたしやすい浸潤性小葉癌で粘液産生が強い例では印鑑細胞の様相を呈するため⁷⁾、特に本例のようにtriple negativeであれば、なおさら胃原発、特に印環細胞癌との鑑別診断が困難となる。その際には本症例のようにCK20やGCDFP-15などによる免疫染色が有用と考えられる。CK7は腺上皮や内皮細胞で陽性となり、CK20は臓器特異性が高く消化管上皮などで陽性像を示し、CK7陽性/CK20陰性の染色パターンを示すことが多い腫瘍は乳癌・肺癌・胆管癌などであると言われている⁸⁾。Totによると乳癌のうち88%がCK7陽性/CK20陰性であったと報告しており⁹⁾、本例でも乳腺原発巣がCK7陽性/CK20陰性で、胃腫瘍の生検材料も同様の結果であった。またGCDFP-15は乳腺組織から分泌される糖蛋白で乳癌に対する特異度はかなり高く¹⁰⁾、そのなかでも小葉癌やアポクリン癌で陽性率が高いと言われている⁸⁾。乳癌以外では皮膚付属器腺癌や唾液腺癌で高率に陽性例が認められるが、胃癌では陽性例が少ないと考えられており、本例では部分的ではあったが乳腺原発巣および胃腫瘍ともGCDFP-15が陽性であったことから乳癌の胃転移として矛盾しないと判断された。

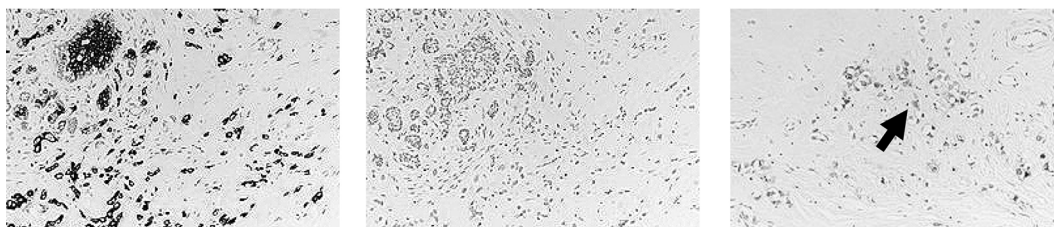
胃転移をきたした乳癌の予後に関しては、内分泌療法が時に効果を示す場合があるものの一般に予後不良で、消化管転移は高度進行乳癌の一部分症であるといわれている¹¹⁾。本例の場合も他の報告例同様、胃転移と診断された時点ですでに多発骨転移や癌性リンパ管症などの臓器転移が認められていた。胃転移診断後の平均予後は12.4ヵ月という報告もあり²⁾、本例もエリブリンで一時期効果がみられたが胃転移発見の7ヵ月後に永眠された。

CK7

CK20

GCDFP-15

乳腺原発巣



胃生検部

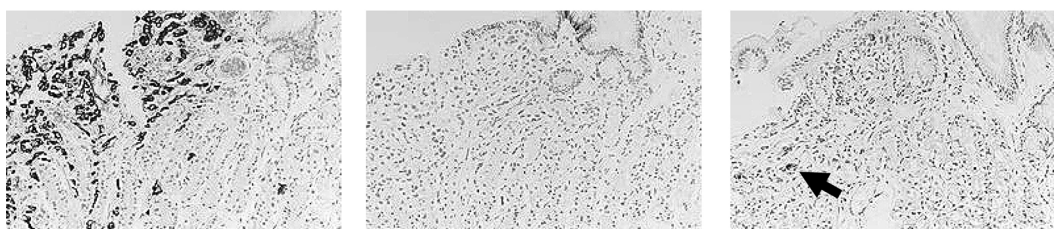


Fig. 3 乳腺原発巣と胃腫瘍の免疫染色
乳腺原発巣および胃腫瘍ともに CK7(+), CK20(-), GCDFP-15(+, partly) であったことから乳腺浸潤性小葉癌の胃転移と診断された。

結 語

今回、乳腺浸潤性小葉癌の術後に胃転移をきたしたまれな1例を経験したので報告した。浸潤性小葉癌は他の組織型に比し消化管転移を生じる可能性があるため、術後に腹部症状を訴えた場合は胃内視鏡検査などで転移巣の検索をした方がいいのではないかと考えられた。その際に胃に悪性病変を認めた場合、原発性の胃癌との鑑別が必要となり、ホルモン受容体の検索のみならず本症例のように胃癌で発現されるCK20や乳房由来のGCDFP-15による免疫染色の検討も有用と思われた。

文 献

- 1) 中島弘樹, 助川晋作, 岩城孝和, 内藤雅仁 他: 術後に胃転移した乳腺浸潤性小葉癌の2例. 日臨外会誌, 73: 39-42, 2012
- 2) 尾崎邦博, 田中真紀, 磯辺眞, 川畑眞治 他: 胃転移をきたした乳癌の1例. 日臨外会誌, 64: 1078-1081, 2003
- 3) Taal, B. G., Peterse, H., Boot, H.: Clinical presentation, endoscopic features, and treatment of gastric metastasis from breast carcinoma. *Cancer*, 89: 2214-2221, 2000
- 4) 小西健, 平尾素宏, 増田慎三, 藤谷和正 他: 乳癌胃転移の2例. 手術, 59: 2013-2017, 2005
- 5) 全国乳がん患者登録調査報告 第47号 2016年次症例 <https://memberpage.jbcs.gr.jp/uploads/ckfinder/files/nenjitouroku/2016kakutei.pdf>
- 6) Thompson, A. M., Jordan, L. B., Quinlan, P., Anderson, E., *et al.*: Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer. Breast Recurrence in Tissues Study Group (BRITS). *Breast Cancer Res.*, 12: R92, 2010
- 7) 岩田輝男, 森田勝, 仲田庄志, 菅谷将一 他: 広範な消化管転移を認めた乳腺浸潤性小葉癌の1例. 日消外会誌, 38: 1357-1362, 2005
- 8) 日本乳癌学会編: 乳癌診療ガイドライン2 疫学・診断編2018年版, 金原出版, 東京, 2018, pp. 253-255
- 9) Tot, T.: Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: use-

- fulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer*, **38** : 758-763, 2002
- 10) Wick, M. R., Lillemoe, T. J., Copland, G. T., Swanson, P. E., *et al.* : Gross cystic disease fluid protein-15 as a marker for breast cancer:immunohistochemical analysis of 690 human neoplasms and comparison with alpha-lactalbumin. *Hum Pathol.*, **20** : 281-287, 1989
- 11) 佐々木寛, 小笠原豊, 川崎賢祐, 久保孝文 他 : 直腸転移・胃転移を認めた乳腺浸潤性小葉癌の1例. *日臨外会誌*, **74** : 362-366, 2013

A case of the gastric metastasis from invasive lobular carcinoma of the breast

Hitoshi Miki^{1,2)}, Yukari Harino¹⁾, Natsu Okitsu¹⁾, Shinichi Yamasaki¹⁾, Takashi Tanaka¹⁾, Tadaoki Morimoto¹⁾, and Keisuke Izumi³⁾

¹⁾Division of Thyroid and Breast Disease, Taoka Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Division of Palliative Care, Taoka Hospital, Tokushima, Japan

³⁾Faculty of Health and Welfare, Tokushima Bunri University, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 45-year-old woman underwent total mastectomy with axillary lymph node dissection for right breast cancer in 2015. Histopathological examination of the resected specimen showed triple-negative invasive lobular carcinoma and advanced lymph node metastasis. The patient underwent postoperative adjuvant therapy consisting of a dose-dense epirubicin-cyclophosphamide regimen and weekly paclitaxel and radiotherapy. However, multiple bone metastases were detected, 18 months postoperatively. The patient developed upper abdominal discomfort, 21 months postoperatively, and gastroscopy revealed multiple, irregular depressed lesions in the stomach. Histopathological examination of stomach biopsy specimens revealed tumor cells that showed diffuse invasion of the lamina propria of mucous membrane. Immunohistochemical evaluation of biopsy specimens obtained from the stomach and the excised breast tissue showed cells that were immunopositive for CK7 and GCDFP-15 and immunonegative for CK20. The gastric lesion was therefore diagnosed as metastases from invasive lobular carcinoma of the breast. Although the patient received chemotherapy, she died of meningeal carcinomatosis from breast cancer, 7 month after the diagnosis of stomach metastasis.

Immunohistochemical evaluation for CK20, which is expressed in gastric cancer and GCDFP-15, which originates from breast tissue, is useful to distinguish between breast cancer metastases and signet ring cell carcinoma of the stomach.

Key words : invasive lobular carcinoma, gastric metastasis, CK20, GCDFP-15

症 例 報 告

地域の中核病院から大学病院へ搬送し病理解剖を実施した筋萎縮性側索硬化症の1例

花 田 健 太^{1,2)}, 大 崎 裕 亮²⁾, 柿 本 拓 海³⁾, 島 かさ音²⁾, 武 藤 浩 平²⁾,
福 本 竜 也²⁾, 山 本 雄 貴²⁾, 藤 田 浩 司²⁾, 坂 東 良 美³⁾, 鬼 頭 秀 樹⁴⁾,
和 泉 唯 信²⁾

¹⁾那賀町立上那賀病院内科

²⁾徳島大学病院脳神経内科

³⁾同 病理部

⁴⁾那賀町立上那賀病院

(令和3年3月5日受付)(令和3年4月5日受理)

病理解剖は神経難病の診断確定, 病態解明のためにも重要である。一方, 神経難病の進行期診療は地域医療で担われることも多く, 病理解剖まで完遂することはできない。今回, 山間部の中核病院に入院中に死亡し, 大学病院への搬送により病理解剖を実施した筋萎縮性側索硬化症の1例を経験した。

症例は82歳, 男性。2019年12月に嚥下障害を主訴に受診した徳島大学病院で筋萎縮性側索硬化症と診断された。病状が進行し2020年5月には自力での移動ができなくなった。2020年6月に誤嚥性肺炎のため同院に入院し, 1週間後に上那賀病院に転院した。入院第6病日に患者と家族に, 病理解剖について紹介した。当時は回答を保留したが拒否の態度ではなかったため, 死後に徳島大学病院に搬送できるよう事前調整をした。第60病日に右被殻出血を発症し, 第65病日に死亡した。家族が剖検に同意したため, 徳島大学病院に搬送し, 病理解剖を実施した。

はじめに

本邦での病理解剖件数は減少しているが, 病理解剖は臨床・研究・教育のいずれにとっても依然として重要である。特に生前に確定診断が困難であり病態が解明されていない神経難病においてその意味合いが強い。剖検体制が確保できない地域の中核病院に入院し, 都市部にある難病診療連携拠点病院(大学病院)と連携して事前準備を整えることで病理解剖を実施しえた筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)の1例を経験したため, 報告する。

症 例

患者: 82歳, 男性

主訴: 嚥下障害

既往歴: 小脳梗塞, 腹部大動脈瘤, 狭心症, 高血圧, 前立腺肥大症

家族歴: 特記事項なし

生活歴: 妻, 娘と3人暮らしであったが, 自宅近くに在住の息子が概ね介護をしていた。喫煙20本/日×45年, 飲酒は缶ビール350ml/日, アレルギーなし, 60歳まで温泉経営。

現病歴: 2019年12月に, 数ヵ月前から進行性に増悪してきた構音障害, 嚥下障害を訴え徳島大学病院(図)を受診し, ALSと診断された。次第に病状が進行し, 2020年5月には下肢筋力低下のため自力で移動ができなくなり自宅療養が困難になった。2020年6月に誤嚥性肺炎に罹患し, 徳島大学病院に入院した。その際に気道確保, 人工呼吸管理, 胃瘻栄養管理について家族同席の下で本人の意思確認をし, それらを実施しない意向を確認した。数日後に肺炎治療の継続を目的として, 自宅近くの地域中核病院である上那賀病院(図)に転院した。

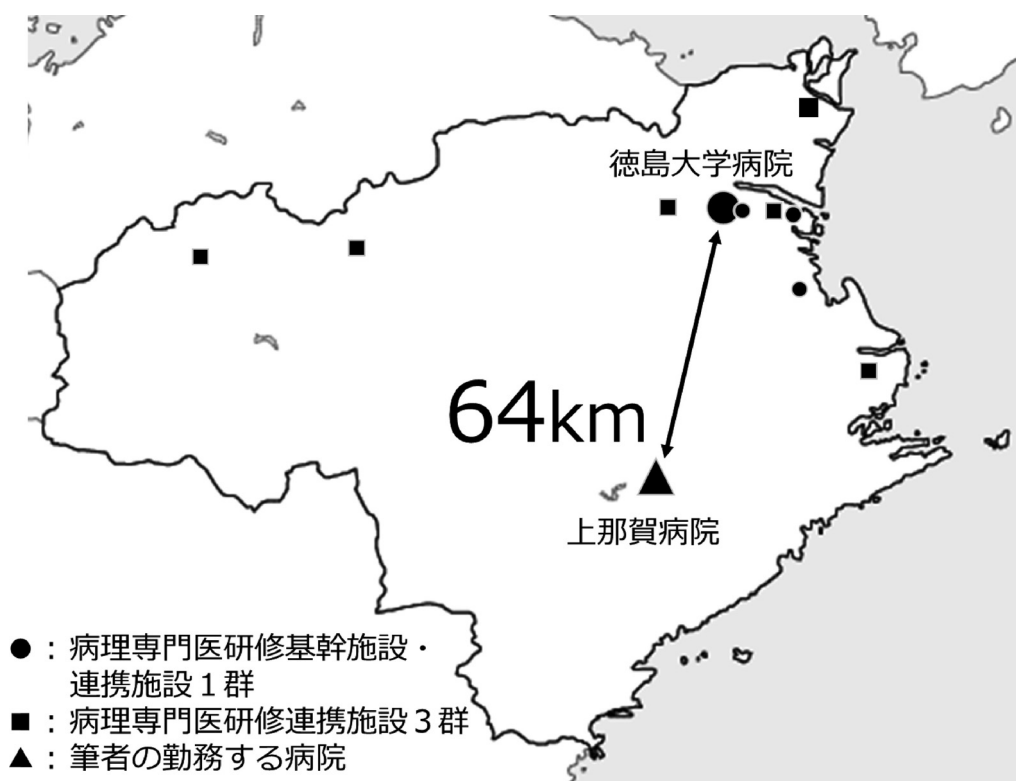


図 徳島県内における徳島大学病理専門研修プログラム関連施設の地理的位置関係。文献2を参考に作成。

- : 病理専門研修基幹病院および研修連携施設 1 群（複数の常勤病理専門指導医を有する：徳島大学病院、徳島県立中央病院、徳島赤十字病院、徳島市民病院）
- : 病理専門研修連携施設 3 群（常勤病理専門指導医を有さない施設：徳島健生病院、鳴門病院、阿南医療センター、吉野川医療センター、徳島県立三好病院、つるぎ町立半田病院）
 ※病理専門研修連携施設 2 群（病理専門指導医が常勤している）は県外のみ
- ▲ : 筆者の勤務する病院

転院時身体所見：身長160cm，体重44kg（半年間で12kgの体重減少あり），体温37.6℃，脈拍80回/分，血圧166/116mmHg，胸腹部に特記すべき異常所見なし。四肢の浮腫なし。

神経学的所見：意識清明。脳神経領域では顔面麻痺を認めず舌に萎縮を認めた。slow speechで，本人の発言を理解するために聞き直しを要した。上肢近位筋・遠位筋に軽度，下肢近位筋に中等度，下肢遠位筋に高度の筋力低下を認め，全身諸所に筋萎縮と線維束性収縮を認めた。端坐位からの起立と立位保持ができなかった。下顎反射亢進，四肢の腱反射はいずれも亢進，両側 Hoffmann 反射陽性，Babinski 徴候両側陰性。感覚，自律神経に異常所見はなかった。

臨床経過：上那賀病院に転院後，本人が食事摂取を強く希望したため，末梢静脈輸液を併用しながら経口摂取を開始した。入院第6病日に患者と家族に，神経難病の病

態解明における病理解剖の意義について紹介した。当時本人は判断を息子に一任し，息子は同意を明言しなかったものの「考えてみます」という返答だったため拒否的態度ではないと考えた。上那賀病院では病理解剖を実施できない状況だったが，死亡後に家族が病理解剖に同意した場合に備えて徳島大学病院に連絡し，病理解剖の受託承諾を得た。また，夜間に死亡した場合，上那賀病院には冷蔵保管設備を有する霊安室がないため，死亡後に即搬送する必要がある。夜間に徳島大学病院に搬送することが可能な葬儀屋を予め調査した。第60病日に右被殻出血を発症し，第65病日に死亡した。家族から病理解剖の同意が得られたため，大学病院に搬送し，病理解剖を実施した。徳島大学病院での病理解剖実施費用は，他院からの持ち込み例に対しては依頼病院が負担する規定であるが，本例が特に研究上必要と認められ，免除された。

考察：本例が罹患していた ALS をはじめ、変性疾患を主とした神経難病はその病態が十分に解明されていない。その理由のひとつとして中枢神経では一般的に生検を実施できず診断も臨床診断にとどまり中枢神経変性の機序も確認できないことなどが挙げられるため、病理解剖がもつ意義は依然として大きい¹⁾。一方、神経難病は日常生活動作が進行性に障害されるものが多く、診断した大学病院などに通院できなくなる場合が多い。神経難病の終末期医療の多くは在宅や地域医療施設によって担われることになり、死後に病理解剖をすることが困難になる。図は剖検室を有する施設の県内分布の目安として、徳島大学病理専門研修プログラム関連施設の県内分布を示した。これらの施設が県北部に偏在していることが分かる²⁾。特に山間部の剖検室のない施設では、剖検室を有する施設に搬送する必要があるが病理解剖実施の条件が厳しくなる。

本例は夜間に長距離を病院間搬送することを想定し、予め搬送可能な葬儀屋を検索し可否の確認をしていたことでスムーズに搬送することができた。夜間に亡くなり病院に霊安室がない場合、翌朝まで御遺体を保管すると、仮にドライアイスにより冷却をしながらであっても腐敗を十分には防げない³⁾。貴重な御遺体の状態を損なわないためにも、予め搬送手段を確保できるかを確認しておくことは重要である。

一般に、受託病理解剖の実施費用は依頼病院が負うことが多い。日本病理学会は病理解剖受託時の請求額の基準として費用試算をしており、1件あたり25万円強を最低基準としている⁴⁾。この解剖実施費用に御遺体搬送費用を加えた費用が解剖依頼病院の負担になるため、その実施に消極的にならざるを得ない。

病理解剖は医師への医学教育においても重要視されており、内科専門医研修において最低1症例を経験することが求められている。地域中核病院でこの経験ができないことは、そこでの研修意欲を阻害する要因になり、若

手医師の都市部偏在を助長しかねない。徳島大学病院では、病理解剖受託規則第4条第3項の文言に基づき、具体的に初期研修および専門研修履修中の医師が勤務している病院から病理解剖の依頼を受けた際には地域にかかわらず依頼元の負担が免除されることになった。この処置は間接的に内科医の都市部偏在を是正することに繋がることが期待される。

結 語

地域医療中核病院における病理解剖の遂行に病院間の連携が重要であった1例を経験した。

謝 辞

この研究は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」（研究代表者 中島健二）の助成によって行われた。

文 献

- 1) 日本神経学会：神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2018. https://www.neurology-jp.org/images/teigen_2018.pdf (参照2021.02.14)
- 2) 徳島大学病理専門研修プログラム. https://www.careercenter-dr.jp/data/contents/contents/course/1_15961773645792.pdf (参照2021.02.14)
- 3) 舟山真人, 笹野公伸, 斎藤一之：病理医にも役立つ法医学解剖入門, 文光堂, 2003
- 4) 日本病理学会：病理剖検輯報とデータベース. <http://pathology.or.jp/jigyoku/shishin/boken-sisan-050118.html> (参照2021.02.14)

An autopsy experience of a case with amyotrophic lateral sclerosis treated in a remote rural hospital

Kenta Hanada^{1,2)}, Yusuke Osaki²⁾, Takumi Kakimoto³⁾, Kasane Shima²⁾, Kohei Muto²⁾, Tatsuya Fukumoto²⁾, Yuki Yamamoto²⁾, Koji Fujita²⁾, Yoshimi Bando³⁾, Hideki Kito⁴⁾, and Yuishin Izumi²⁾

¹⁾Department of Internal medicine, Naka Municipal Kaminaka Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Neurology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

³⁾Division of Pathology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Naka Municipal Kaminaka Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

An 82-year-old man, who developed dysphagia several months ago, presented Tokushima University Hospital and was diagnosed of ALS in December 2019. The patient got gradually worse and became bedridden in May 2020. He was admitted into Tokushima University Hospital suffering an aspiration pneumonia in June 2020. The pneumonia rapidly improved with a treatment; however, the patient failed to be treated at home against his wish and was transferred to Kaminaka Hospital. We accepted his wish for refusing mechanical ventilation or tube feeding. Later, we requested autopsy consent from the patient. He did not refuse our proposal; therefore, we pre-searched transporters capable to deceased bodies and contacted the division of pathology in Tokushima University. 60 days later, the patient died due to a suddenly developed putamen hemorrhage. After getting the family's consent, as previously arranged, we transferred the deceased body to Tokushima University and accomplished an autopsy. Although the number of autopsies is declining, we suggest that hospital collaboration may help perform autopsies.

Key words : neurodegenerative diseases, autopsy, rural area, amyotrophic lateral sclerosis

症 例 報 告

高齢者の乳腺分泌癌の一例

沖 津 奈 都, 開 野 友佳理, 田 中

倚山会田岡病院乳腺甲状腺科

(令和3年4月12日受付) (令和3年4月27日受理)

隆, 三 木 仁 司, 森 本 忠 興

症例は67歳閉経後女性。胸椎椎体骨折にて他院入院時に右乳腺の腫瘍を訴え当院紹介となった。右乳頭直下に硬い腫瘍を触知し、マンモグラフィーで境界明瞭な腫瘍を認め、超音波検査でも15×14×16mmの比較的境界明瞭な低エコー領域を認めた。針生検にて浸潤性乳管癌の診断であり、右乳房切除術とセンチネルリンパ節生検を施行した。病理検査では腫瘍細胞が微小嚢胞状あるいは管状構造をとり増殖しており、内部に好酸性分泌物が見られた。ER、PgR、HER2はともに陰性で、S100は陽性、EMAは部分的に陽性、Adipophilinは弱陽性で、乳腺分泌癌と診断された。乳腺分泌癌はtriple negativeタイプが多いが、比較的予後良好で、局所再発や遠隔転移をきたす報告は少ないとされている。しかし発生頻度も低いことから、いまだ標準療法として定まった補助療法は確立されていない。若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例；68歳。閉経後女性。

主訴；右乳頭直下の腫瘍。

既往歴；脳幹部脳梗塞 高血圧 糖尿病

現病歴；自宅で転倒し胸椎椎体骨折にて近医に入院の際に1年前から自覚していた右乳房の腫瘍を訴え当科紹介となった。

受診時視触診；右乳頭直下に弾性硬の2cm弱の腫瘍を触知した。皮膚所見はなく、乳頭分泌も認めなかった。

マンモグラフィー検査（図1）；MLO、CCともに右乳房乳頭直下に境界明瞭な高濃度腫瘍を認めた。

超音波検査（図2）；辺縁明瞭で内部は低エコーでや

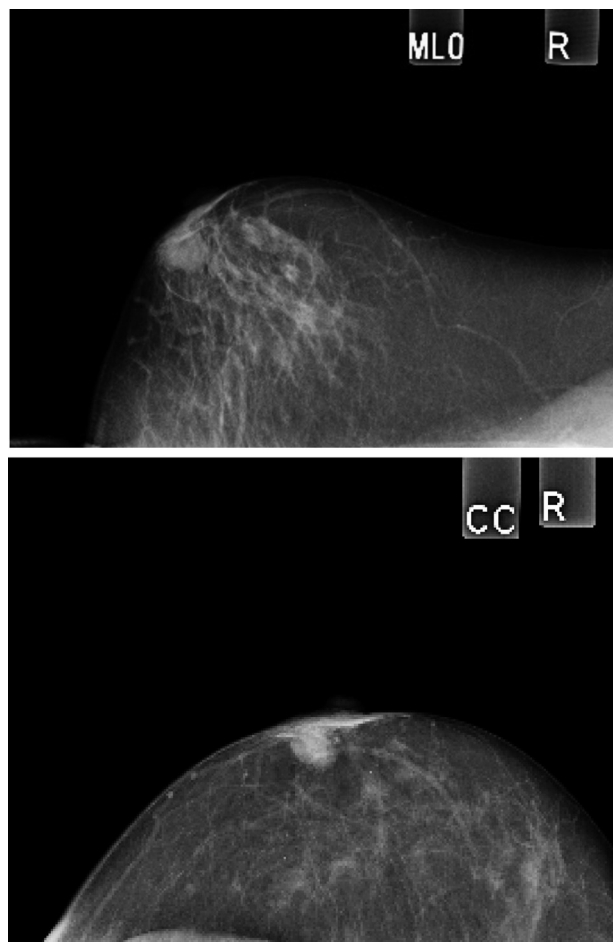


図1；MLO、CCともに右乳房乳頭直下に境界明瞭な高濃度腫瘍を認めた。カテゴリー3

や不均一な15×14×16mmの縦横比の高い腫瘍を認めた。

胸腹部造影CT（図3）；右乳頭直下に造影された比較的限局される腫瘍を認めた。明らかな腋窩、鎖骨上窩リンパ節腫大、他臓器転移は認めなかった。

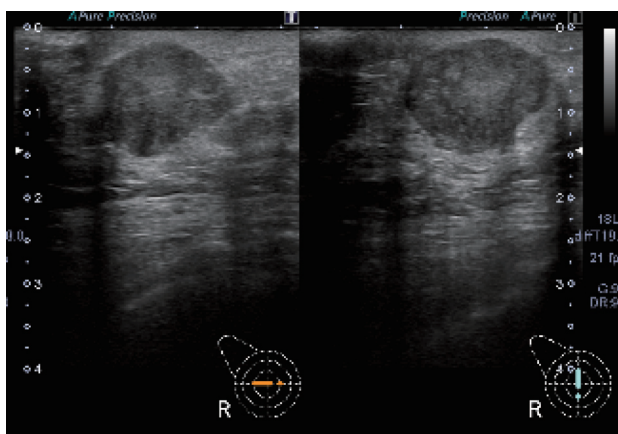
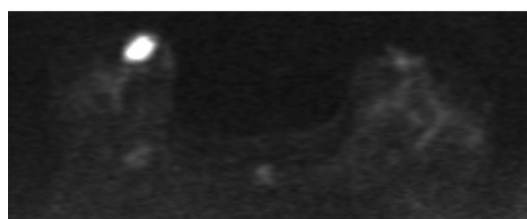


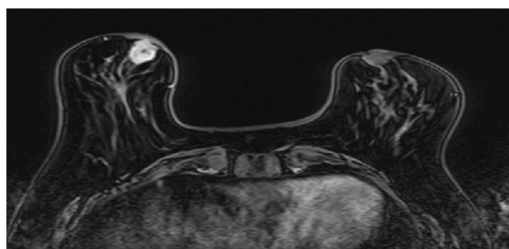
図2：辺縁明瞭で内部はやや不均一な15×14×16mmの縦横比の大きい低エコー腫瘍を認めた。



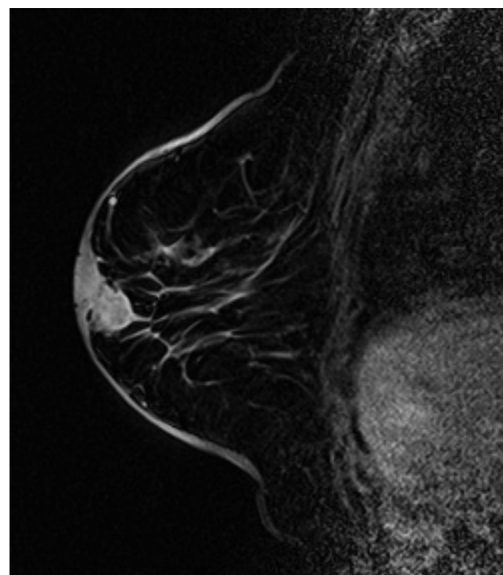
図3：右乳頭直下に造影される比較的限局された腫瘍を認めた(矢印)。明らかな腋窩、鎖骨上窩リンパ節腫大、他臓器転移は認めなかった。



a



b-1



b-2

図4：拡散強調横断像で腫瘍は高信号を示し明瞭に描出された (a)。右乳房に早期造影効果のある腫瘍が認められた (b-1, 2)。

乳房造影 MRI 検査 (図4)；拡散強調横断像で腫瘍は高信号を示し明瞭に描出された (a)。右乳房に早期造影効果のある腫瘍が認められた (b-1, 2)。

右乳腺腫瘍の針生検では invasive ductal carcinoma と診断された。

以上より T1N0M0 Stage I の右乳癌の診断にて右乳房

切除術 センチネルリンパ節生検を施行した。センチネルリンパ節は迅速病理検査にて転移を認めなかった。

切除標本では (図5) 右乳頭4時方向に境界明瞭な白色充実性腫瘍を認めた。

病理所見 (図6) は HE 染色の弱拡大で腫瘍は境界明瞭で内部に fibrotic focus を伴っていた (a)。強拡大では

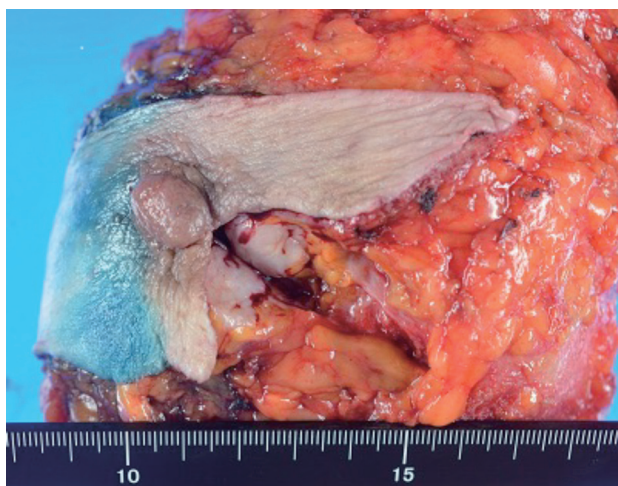


図5：摘出標本にて乳頭4時方向に境界明瞭な充実性腫瘍を認めた。

腫瘍細胞が微小嚢胞状あるいは管状構造をとって増殖しており，内部に好酸性分泌物が見られた（b）。免疫染色ではER，PgR，HER2はともに陰性（図7 a, b, c）で，Adipophilinは弱陽性（図8 a），EMAは部分的に陽性（図8 b）で，S100は陽性であった（図8 c）。以上より乳腺分泌癌と診断された。浸潤径は15×12mm, f, nuclear grade 1, comedo necrosis(-), EIC(+), ly(-), V(-), ER(0%), PgR(0%), HER2(score 0), Ki-67 13%であった。

術後TC療法を4クール施行した。術後約6年の現在，再発転移の兆候をみとめていない。

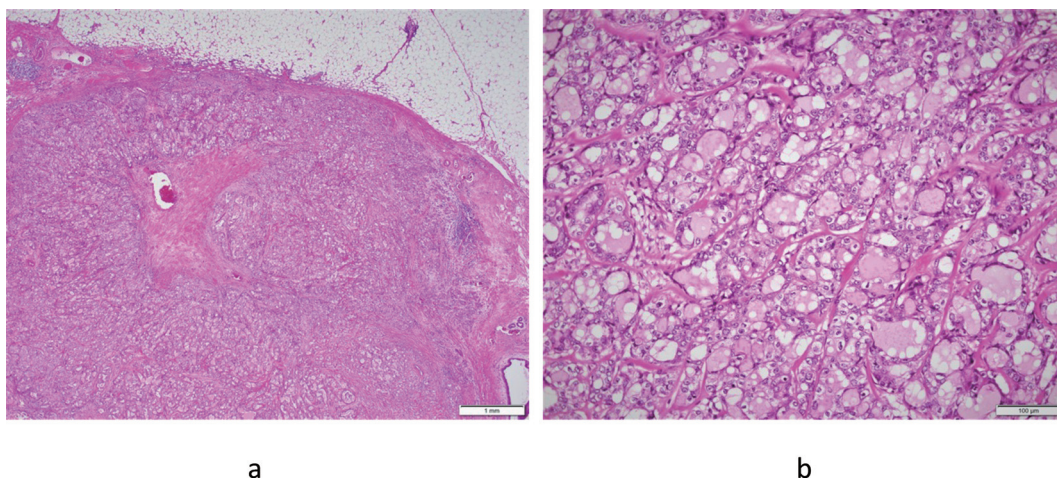


図6：HE弱拡大，腫瘍は境界明瞭で内部にfibrotic focusを伴う（a）。HE強拡大，腫瘍細胞が微小嚢胞状あるいは管状構造をとって増殖しており，内部に好酸性分泌物が見られる（b）。

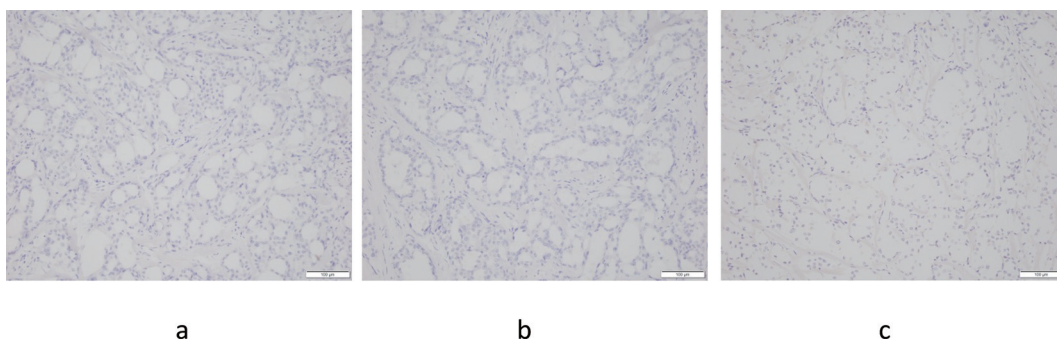


図7：免疫染色検査では，ER陰性（a），PgR陰性（b），HER2陰性（c）であった。

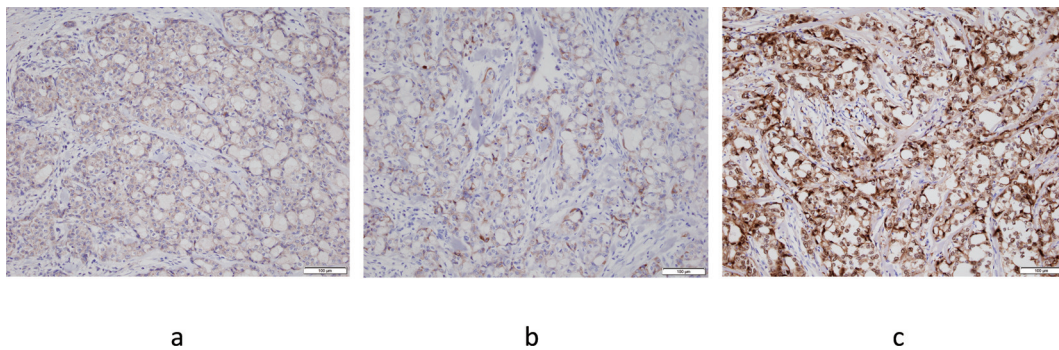


図8：免疫染色検査にて，Adipophilin は弱陽性（a），EMA は部分的に陽性（b），S100は陽性（c）であった。

考 察

乳腺分泌癌は1966年に McDevitt ら¹⁾が，乳腺の腫瘍細胞が著名な分泌像を呈する特徴的な組織所見を有し，3～15歳までの若年者に発症した7例の乳癌を若年性乳癌として最初に報告した。日本では1984年の乳癌取り扱い規約第7版²⁾で妊娠および授乳期の乳腺にみられるものと類似した著明な分泌活動を示す細胞からなる癌腫でPAS陽性物質が細胞内と腺房様腔内に存在するものと定義されており，浸潤癌の特殊型に分類されている。発生頻度は0.03～0.15%と報告されている³⁾。

日本乳癌学会乳癌登録集計（確定版）によると，2016年での全乳癌手術症例91541例中23例（0.025%）であり，近年の統計でも非常にまれな腫瘍であることが示されている。

年齢分布は本邦での文献では13～85歳と広範囲にわたる報告例⁴⁾がある。そのうち30歳以下の占める割合が24%であった。全乳癌症例における30歳未満の占める割合が，1%前後であることよりやはり若年者好発傾向がうかがえる。画像所見では，一般的には特徴的な所見とするものはなく，本症例においても，MMGや超音波検査での診断は極めて困難と思われた。さらにCT/MRIも合わせても分泌癌の根拠となる特徴的な所見は見いだせなかった。分泌癌のサブタイプ分類ではER(-)，PgR(-)，HER2(-)のいわゆる triple negative の症例が多く，また核異型度が低く，細胞増殖の指標（Ki-67）も低いことが特徴とされるが⁵⁾，本症例もほぼ同様であった。予後については『小児例，腫瘍径2cm未満，腫瘍

辺縁における間質浸潤の像がないこと』がそろえば比較的予後が良いとされるが，より高齢の症例においては必ずしもそうではないとの報告⁶⁾もみられる。また分泌癌の腋窩リンパ節転移の頻度は，ほかの浸潤性乳管癌と同率との報告や^{4,7,8)}，リンパ節転移例には通常の浸潤性乳管癌と同様の補助化学療法が必要とする報告もあり⁹⁾，まだまだ確立した標準療法は定まっていないのが現状である。

本症例は67歳女性で腋窩リンパ節転移はなかったが，triple negative 乳癌の術後補助化学療法としてTC療法を4クール行い，今のところ再発の兆候は認めていない。高齢者の分泌癌の報告例も徐々に増えており⁸⁾，さらなる症例の蓄積による治療予後の検討が今後も望まれると思われた。

結 語

われわれは67歳の比較的高齢の乳腺分泌癌の一例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) McDevitt, R. W., Stewart, F. W.: Breast carcinoma in children. JAMA., 195: 388-390, 1966
- 2) 乳癌研究会編：臨床・乳癌取り扱い規約，第7版，金原出版，東京，1984
- 3) 難波清：分泌癌（若年性癌）．坂元吾偉（編）：取り扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス 乳腺．文光

堂, 東京, 1992, pp. 71-74

- 4) 若月幸平, 金泉年郁, 八倉一晃, 江本宏史: 高齢者の乳腺分泌癌の1例. 日臨外会誌, **64**: 3009-3013, 2003
- 5) Diallo, R., Schaefer, K. L., Bankfalvi, A., Decker, T., *et al.*: Secretory carcinoma of the breast: a distinct variant of invasive ductal carcinoma assessed by comparative genomic hybridization and immunohistochemistry. Hum Pathol., **34**: 1299-1305, 2003
- 6) Tavassoli, F. A., Norris, H. J.: Secretory carcinoma of the breast. Cancer., **45**: 2404-2413, 1980
- 7) 山下晃徳, 内田賢, 井上祐子, 富田春郎 他: 乳腺分泌癌の1例. 乳癌の臨床, **12**: 536-540, 1997
- 8) 里美露乃, 鈴木やすよ, 前田豪樹, 島宏彰 他: 高齢者の乳腺分泌癌の1例. 臨床と研究, **91**: 806-810, 2014
- 9) 梶浦由香, 山崎弘資, 北田正博, 平澤雅敏 他: 乳腺分泌癌の1例. 北外誌, **48**: 28-30, 2003

A case report of secretory carcinoma of the breast in elderly

Natsu Okitsu, Yukari Harino, Takashi Tanaka, Hitoshi Miki, and Tadaoki Morimoto

Devision of Thyroid and Breast Disease, Taoka Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 67-year-old woman was seen at the hospital because of a tumor in the area of the right breast. On physical examination, the tumor was elastic hard and movable. A core needlebiopsy revealed malignant findings' invasive ductal carcinoma. Mastectomy for right breast was performed. Pathological diagnosis was secretory carcinoma. The immunoprofile data were negative for ER, PR, and HER2, and were positive for the S-100, EMA, Adipophilin.

She has been free from recurrence and metastasis so far.

Secretory breast carcinomas are rare tumors, low-grade triple-negative carcinomas. Distant metastases from secretory breast carinomas and local recurrence are extremely rare. Standard treatment has not been deciderd yet.

We report a case of secretory carcinoma of the breast together with some bibliographical comments.

Key words : Breast cancer, Secretory carcinoma

学会記事

第46回徳島医学会賞及び第25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46回徳島医学会賞および第25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263回徳島医学会学術集会（夏期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

徳島医学会賞 （大学関係者）



氏 名：齋藤 裕
生 年 月 日：昭和57年10月1日
出 身 大 学：徳島大学医学部医学
科
所 属：徳島大学病院消化
器・移植外科

研 究 内 容：ヒト脂肪由来間葉系幹細胞から肝細胞様細胞の創出ー肝不全・代謝性肝疾患に対する肝移植から細胞治療へー

受賞にあたり：

この度は第46回徳島医学会賞に選考いただき誠にありがとうございます。選考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御礼申し上げます。

重症肝疾患に対する肝移植・肝細胞移植ともに、ドナー不足のため特に日本においてはその実施は依然限られています。その根本的解決策の1つとして、新たなドナーソースであるiPS細胞・ES細胞・間葉系幹細胞（MSC）を用いた再生医療が挙げられます。遺伝子操

作不要でかつ倫理的問題もないMSCはiPS/ES細胞と比較して臨床応用には適しており、さらに、脂肪由来間葉系幹細胞（ADSC）はより低侵襲に患者さんから採取可能であります。われわれは、肝障害モデルマウスに対して、ADSC移植がTrophic効果（*Saito Y, et al. J Surg Res. 2013*）及びHoming効果（*Saito Y, et al. JHBPS. 2014*）を有し、肝障害を軽減し肝再生を促進することを既に報告しています。

ただし、未分化なADSCのみの移植では、急性期の肝障害の軽減効果はあるものの、長期的な効果は不十分でありました。そのため、現在はADSCを特殊な培養条件を用いて、肝細胞機能を有する肝細胞様細胞（HLC）へと分化誘導し、より本物の肝細胞機能に近づけるように、“Tokushima protocol”の作成に努めています（*Saito Y, et al. Surg Today. 2021, JHBPS 2021*）。

ちなみに、尿素サイクル異常症・シユウ酸尿症のような一部の代謝性肝疾患では、肝臓自体には構造的な異常を起こさず、単一の酵素欠損が原因となるため、HLC移植が根治療法ともなり得ます。今後は、疾患モデル動物への移植による効果を検証し、より品質の高い安全なHLCを大量生産できる体制を整え、最終的には臨床応用を目指していければと考えております。

最後になりましたが、このような貴重な研究経験を与えてくださり、御指導賜りました島田光生教授、池本哲也特任教授をはじめとする教室の先生方に深く感謝申し上げます。また、共同研究者として御協力賜りました生体機能学分野の親泊政一教授、三宅雅人先生に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：折野亜衣
出 身 大 学：神戸女子大学家政学
部管理栄養士養成課程
所 属：平成博愛会博愛記念
病院栄養科

研 究 内 容：骨卒中みそ汁提供による25-OHビタミンD改善への取り組み

受賞にあたり：

この度は第46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。ご選考頂きました諸先生方、並びに関係者の皆様へ深く感謝申し上げます。

ビタミンDは腸管からのCa吸収を高めることが知られており、その効果により骨折の予防が期待できます。またビタミンDの欠乏がサルコペニアやフレイルなどの健康寿命の低下に関与すると報告されており、ビタミンDを摂取する効果が注目されています。

当院は慢性期病院に介護施設を併設しているため高齢者が多数を占めています。入院中・入所中の方は日照の曝露機会に乏しく皮膚からのVD供給量が低下している為、骨粗鬆症はもちろん、ビタミンD欠乏・不足状態の方が多く存在しています。現状では、一次骨折の治療後に二次骨折等で再入院したり、介護骨折を合併したりと骨折に伴うADL低下をきたす方が多くいらっしゃいます。その状況改善の為、骨折予防、ADL・QOL向上などを目標とした多職種によるOLS（骨粗鬆症リエゾンサービス）活動を2018年に開始いたしました。メンバーは医師、薬剤師、理学療法士、管理栄養士、事務職員です。

OLS活動を行う中で、ビタミンDを患者さんに負担とならない形で補給したく、『乳カル酵素 ファイバー®』2gを1日1回汁物に添加することとしました。これをOLSメンバーで『骨卒中みそ汁』と名付け、当院の回復期リハビリテーション病棟入院中のVD不足・欠乏状態の方へ2020年1月より提供を開始しました。

今回の研究では、栄養療法を徹底することにより血清25 OH ビタミンDの上昇が見られ、それに付随して握力の向上も認められました。

今後の展望としてはOLSメンバーと連携しながら骨折予防はもちろん、ADL・QOLに及ぼす効果についても検証していきたいと考えています。

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、またご指導賜りました博愛記念病院の元木先生はじめ、ご協力いただいた皆様に心より感謝申し上げます。

若手奨励賞



氏 名：三宅（濱田）哲有
生 年 月 日：平成8年3月29日
出 身 大 学：自治医科大学医学部
所 属：徳島県立中央病院医学教育センター

研 究 内 容：腸管子宮内膜症により腸閉塞・敗血症性ショックを来し、経肛門的イレウス管で

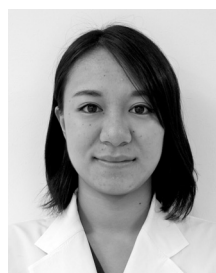
の減圧後待期的手術を行った一例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第25回若手奨励賞に選出頂き、誠にありがとうございます。選考いただいた先生方、並びに関係者各位の皆様に深く感謝申し上げます。

今回の症例は、子宮内膜症による子宮外病変により腸閉塞をきたした症例です。来院時ショックをきたしており、早急に治療介入を必要とする状態でした。大腸子宮内膜症による腸閉塞に関する過去の症例報告では、半数以上で緊急のハルトマン手術や開腹手術が行われていました。しかしながら良性の結腸閉塞では経肛門イレウスチューブによる減圧処置の有効性が報告されています。今回経験した症例では経肛門的イレウス管挿入を行い、全身状態を改善させ手術に臨むことができました。今後は子宮内膜症などによる良性大腸狭窄に対しイレウス管挿入が考慮されると思われます。

最後になりましたが、今回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大村先生をはじめ、外科の先生方に心よりの感謝を申し上げます。



氏 名：木村蘭子
生 年 月 日：平成6年5月12日
出 身 大 学：徳島大学
所 属：徳島大学病院卒後臨床研修センター

研 究 内 容：繰り返す脆弱性骨折を契機に発見されたクッシング症候群の一例

受賞にあたり：

この度は徳島医学会第25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。選考していただきました先生方、並びに関係者各位の皆様に深く感謝申し上げます。

今回の症例では、咳嗽による肋骨骨折やダンス中の左第2中足骨疲労骨折などの若年女性ではほとんど起こり得ない骨折を繰り返していました。

クッシング症候群の症候として骨粗鬆症を発症することはよく知られていますが、逆に骨粗鬆症患者を診た際にクッシング症候群を鑑別に挙げることも重要です。続発性骨粗鬆症の原因として、クッシング症候群、ビタミンD欠乏、ステロイド長期内服や、甲状腺機能亢進症、性腺機能低下症、などが挙げられます。続発性骨粗鬆症

はその多くが治療可能であり、患者の QOL の向上が望めます。

スペインの大学病院で行われた研究では、骨粗鬆症を呈する閉経前女性のうち約10%がクッシング症候群で、続発性骨粗鬆症の原因疾患として最も多かったとの報告があります。

よって一般外来においても、若年者の骨粗鬆症の原因検索目的に ACTH、コルチゾールをスクリーニングとして検査する意義は大きいと考えられます。

今回の症例を通して、閉経前女性における骨粗鬆症は続発性である可能性が高く、治療により改善が可能なため、原因疾患としてクッシング症候群を鑑別に挙げる重要性を学ぶことができました。

最後になりましたが、このような貴重な経験および発表の機会を与えてくださり、ご指導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。

学会記事

第262回徳島医学会学術集会（令和2年度冬期）

令和3年3月7日（日）：於 徳島県医師会館

教授就任記念講演 1

肺非結核性抗酸菌症の診断と治療

－肺結核との相違点と非典型例を中心に－

篠原 勉（徳島大学大学院医歯薬学研究部地域
呼吸器・総合内科学分野）

日本における肺非結核性抗酸菌症（pulmonary nontuberculous mycobacterial disease：PNTMD）に関する疫学調査は旧国立療養所（現国立病院機構（略称：NHO））の共同研究班を中心に実施されてきたが、罹患率の増加に伴い、現在では一般市中病院も参加した全国調査となっている。国内でのPNTMDの罹患率は、既に菌陽性肺結核（pulmonary tuberculosis：PTB）を上回り、主要な先進国の中で最も高く、増加傾向が続いている。PNTMDの典型的な臨床経過や画像所見はPTBとは異なるが、結核診療経験の乏しい臨床医の増加により、両者の臨床像が混同されてしまうことも少なくない。

鑑別診断上の課題としては、結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*：MTB）と非結核性抗酸菌（nontuberculous mycobacteria：NTM）の混在、NTMにおけるMTB核酸増幅検査の偽陽性、菌交代現象、NTMによる非典型的画像所見などが挙げられる。また、胸膜炎、化膿性骨髄炎、全身播種型などの肺外NTM感染症の特徴は、対応する肺外結核とは異なっている。さらに、患者の免疫学的背景（HIV感染および抗ウイルス治療の導入の有無、免疫抑制療法の継続または中止、免疫チェックポイント阻害剤の使用、妊娠および出産など）は、抗酸菌症の病態生理に影響を及ぼす。

本講演では、肺結核との違いに重点を置きながらPNTMDの診断と治療について概説する。さらに、NHO高知病院での自験例を中心に非典型例を提示し、PNTMDの日常診療で遭遇しうるピットフォールについても言及する予定である。

教授就任記念講演 2

思春期青年期の若者に見られる抑うつ

井崎ゆみ子（徳島大学キャンパスライフ健康支援
センター保健管理部門）

思春期の精神保健上の問題の1つとして不登校があるが、調査によると中学生においては25人に1人に、高校生では41人に1人不登校が見られ、その原因にあげられる本人の状況因としては無気力・不安が最多となっている。精神科を受診する思春期の若者においても、抑うつは不安に次いでよく認められる症状である。抑うつを示す疾患の代表である大うつ病性障害は、わが国では20歳代で最も有病率が高くなっている疾患であるが、思春期から急増する疾患でもある。思春期発症の大うつ病性障害は、成人期に向けての再発が認められやすく、治療においては、成人と異なる薬物治療反応性を示すこと、個々の発達レベルによる差異及び心理社会的な影響が大きいことに留意が必要である。

我々の保健管理施設では、近年、毎年約1%の学生が精神科診療・相談を利用するが、大うつ病性障害およびその他のうつ病性障害の占める割合は大きい。これらには思春期のうつ病性障害の再発例や遷延例と、初発例の両方が含まれる。中等症以上の症状群を示す場合は、学業は困難になり休学を要するなど学生生活に大きな影響を及ぼす。これらの学生の治療や支援を行う上でも、我々の施設の特徴を学生の精神保健対策の資源として生かすことが求められる。今回は、一次予防および二次予防の観点から実施している新入生対象のメンタルヘルス健診の取り組みと、睡眠習慣と抑うつ・不安についての調査を通して、診断閾値下を含む抑うつに対する早期の治療的介入および予防的介入の可能性について考察したい。

公開シンポジウム

キズが治るメカニズムときれいに治す治療

座長 米村 重信（徳島大学大学院医歯薬学研究
部細胞生物学分野）

橋本 一郎（徳島大学大学院医歯薬学研究
部形成外科学分野）

特別講演 創傷治療の基本的な考え方と最近の話題

安田 浩（産業医科大学病院形成外科診療教授）

外傷などで生じる創傷の治療は我々形成外科などの専門医だけでなく外科、整形外科、内科、皮膚科など多くの診療科で遭遇する領域です。創傷治療は30年以上前には創面はひたすら消毒して乾燥管理していました。その後、湿潤環境の考え方が導入されて、この考え方は大きく覆され現在の治療法に至っています。しかし「湿潤環境」を過剰に考えすぎて創面を周囲の皮膚がふやけるほど過湿潤にしてしまったり、今でも感染が激しい場合は一旦乾燥管理をした方がよかったです。「適切な」創部管理を考える WBP（Wound Bed Preparation）の考え方が主流となっています。この考え方から多くの外用剤、創傷被覆材、NPWT などが開発されています。

しかし医療従事者が全て創傷管理に精通しているわけではなく多くの種類がある治療材料を適切に選択するのは案外難しいのではないのでしょうか。適切な治療を選択するためには創部の評価を正しく行うことが重要です。その意味では TIME コンセプトは比較的簡単なツールです。また褥瘡の経過を評価するには日本褥瘡学会が提唱する DESIGN-R が有用です。前者の TIME コンセプトは創部の治癒傾向が停滞しているのはどの要因かを4つの視点で捉えています。

- 1） T：壊死が付着しているから傷が治らない
- 2） I：炎症、感染が続いているから傷が治らない
- 3） M：湿潤環境のバランスが悪いから傷が治らない
- 4） E：上皮化がなかなか進まないから傷が治らない

これらの要因を一つ一つ改善していくと創部は治癒へ進みます。他方、肉芽形成が良好であるのになかなか治癒しない時に遭遇することがよくありますがその時には滲出液の量が比較的多い状態が続いてないのでしょうか。演者は TIME コンセプトに加えて滲出液の量を重視して管理しています。外用剤は基剤によって滲出液の量をコントロールできます。創傷被覆材も滲出液の量で適切な選択をすると良い結果が得られます。

今回は TIME コンセプトと滲出液の量の観点から考える創傷の評価と外用剤、創傷被覆材の基本的な知識と、私なりの選択基準を最近の話題とともにお話いたします。創傷治療は様々な切り口がありみなさまと情報交換できれば幸いです。

1. 細胞の死に関する上皮細胞の反応

米村 重信（徳島大学大学院医歯薬学研究部細胞生物学分野 教授）

私たちの体の基本である上皮組織の役割の根幹は、互いに接着し、隙間のないシートを形成し、生体外と生体内とを仕切る区画を作りながら、生体外から生体内へ栄養を取り込み、その代謝産物を生体外に排出するなど様々な機能を果たすことです。

その上皮シートに傷がつけば、細胞レベルで言うと細胞が死んでしまったらどうなるでしょう？しっかりと作っていた区画に破綻が生じてしまいます。消化酵素が体内に入ったり、ウイルス、細菌が体内に直接入ってくるという大変困ったことが起きてしまいます。しかしながら、生きていく以上多少の傷は避けることができません。そこで、そのような傷を修復する仕組みが備わっています。

私たちが肉眼で十分に見える皮膚などの傷はかさぶたで守りながら、数日以上かけ細胞の分裂や大規模な移動を伴って修復されます。これには上皮細胞だけでなく、結合組織の細胞も修復を助けるために活躍します。それだけではなく、体の各所の上皮細胞では新陳代謝による自然な死や異物やウイルス、細菌などによる死など、細胞1個レベルの死も日常的に起こっていて、それも速やかに修復されます。ここでは、上皮細胞に基本的に備わっている修復の仕組みについて紹介します。

本来上皮細胞でなくても、例えば線維芽細胞であっても、隙間なく培養しているところ、一部をかきとれば、やがてそのかきとられた領域は周囲の細胞によって埋められます（創傷治癒のモデルとも考えられます）。そのような場合は、細胞は単に細胞のいない、動きやすいフリースペースに向かって動きやすかった、ということで説明でき、実際に細胞が傷の方向を認識して効率の高い動きをするわけではありません。しかし、区画を仕切るタイプの上皮細胞（細胞間の物質の漏れを制御するタイトジャンクションという細胞接着装置を形成する、一般に単層上皮を作るタイプ）では、傷の方向が認識され、周囲の細胞が協調して修復運動が起こります。

その修復運動とは、死んだ細胞の周囲の細胞に細胞骨格のアクチンフィラメントとモータータンパクであるミオシンが集積して収縮性のアクトミオシンの束を作ることから始まります。そしてそれは死んだ細胞と接している面にのみ作られます。死んだ細胞の周囲の数個の細胞にそのようなアクトミオシンの束が形成され、それらは

細胞間接着装置によって繋がっているため、それぞれの束の収縮は全体として大きなアクトミオシンの輪を収縮させ、その結果、周囲の生きた細胞は傷口の中央へと引き伸ばされ、傷口を塞ぐことになり、さらに死細胞の排除を同時に行うことになります。

何が死んだ細胞と生きた細胞の違いなのか、何がきっかけでどんな分子経路によってアクトミオシンの束が生じるのかという問題はホットな研究課題であり、それについても触れたいと思います。

2. 上皮細胞を支える基底膜の形成

栗栖 修作（徳島大学大学院医歯薬学研究部細胞生物学分野 助教）

全ての上皮細胞の足元には、基底膜と呼ばれるラミニンとIV型コラーゲンを主成分とする薄いシート状の膜が存在する。臓器の表面を覆う上皮組織と深部に当たる間質は、この膜で隔てられている。しかし、基底膜は組織の境界を規定する単なる膜ではなく、上皮に対して極めて強い生理活性を持っている。第一に上皮細胞は基底膜の上に接着していないと生存できない。また、基底膜によって上皮細胞に方向性が与えられ、それにより栄養素は腸管の表面から体の内部に向かって吸収され、尿は体の外に方向性を持って排出される。さらに上皮組織の幹細胞の維持にも基底膜は欠かせない。つまり上皮細胞の振る舞いは基底膜によって支配されていると言える。

一見すると動きのない基底膜でも、構成するタンパク質は常にターンオーバーしている。また、臓器が構築されていく胎児期では数時間のうちに動きを伴って形成・再編されていく。体表を覆う表皮細胞や眼球表面の角膜上皮では外傷により基底膜が破られると、日ごとに変容を伴って基底膜の再構築が進行し、それを土台として組織が修復される。さらに上皮から発生する癌では基底膜を安定に保持できないことが転移の主要な一因となっている。すなわち、どのような動的プロセスを経て基底膜が正しく編成され、空間的に配置されるのかを解明することは、上皮の形作りや機能、あるいは上皮にまつわる疾病を理解する上で極めて重要である。

しかし基底膜の動きや構成成分の変化がどうやって制御されるのかについて現在のところほとんど分かっていない。その大きな要因は生体内で基底膜を可視化し、追跡することの難しさがある。私たちは今回、基底膜を構

成するタンパク質に蛍光タグを付加することで可視化できるかどうか改めて検討を行い、いくつかの成分についてそのタンパク質本来の機能を損なうことなく蛍光ラベルすることに成功した。これを用いて、腎臓の尿細管モデル細胞において基底膜がどのような空間パターンで形成されるか解析を行っている。生細胞における基底膜の経時変化を追うと、コラーゲンとラミニンは異なるタイミングで細胞外に分泌されることが分かってきた。私たちはまずこの *in vitro* 尿細管モデルにおいて基底膜の動きに関する基礎的な情報をさらに集め、基底膜の形成過程がどのように制御されているか明らかにしようと試みている。これにより、基底膜を中心とした新たな視点から上皮の形作りの動作原理や疾患原因の解明が進むことを期待している。

3. キズの診かたと治し方～急性創傷編～

峯田 一秀（徳島大学大学院医歯薬学研究部形成外科学分野 助教）

【はじめに】

形成外科は病気で失った組織（皮膚・皮下組織、乳房など）の再建、ケガやヤケドによる皮膚のキズの治療などを専門としていますが、整形外科と混同されることも多く、認知度は必ずしも高くありません。

そこで、2017年に日本創傷外科学会と日本形成外科学会の働きかけで、5月5日の「こどもの日」にあわせ、「子ども（キッズ）」と「傷（キズ）」をかけて、「キッズの日はキズケアの日」が日本記念日協会に認められ、専門医のいる施設でのポスター掲示や市民公開講座などを通じて、啓発活動を行っています。

これを機に、「失った組織を修復するプロ」、「キズやキズアトを治すプロ」として、市民の皆様形成外科医の存在を知ってほしいと思います。

【キズの診かた】

キズを診る上で、皮膚構造（表皮・真皮・皮下組織）の理解とキズの深さの予測が重要になります。擦過傷などの浅いキズでは、キズ内部の毛穴や汗孔さらにキズ周囲から表皮が再生するため、1週間程度で治ると予想されます。しかし、深いヤケドや挫創などのキズの場合、キズ内部で肉芽組織の形成が必要であること、キズ周囲からの表皮再生のみであることから、治癒に数か月かかることもあるため、手術適応になることがあります。ま

た、皮下脂肪に達する切創や挫創は、基本的には縫合処置が必要になります。

【キズの治し方】

皮膚欠損を伴うキズの治療は、カサブタを作らないように適度な湿潤環境を保つことが重要になります。注意しなければならないのは、適切な初期治療（洗浄や異物除去）がなされないまま、市販の創傷被覆材などで安易に湿潤環境にしていると、感染を助長してしまう可能性があるため、最初は医療機関を受診することをお勧めします。

縫合が必要なキズに対しては、形成外科的な縫い方の工夫と、抜糸後もキズケアを行うことで出来る限りキズアトが目立たないように努めています。

【最後に】

お近くの病院やクリニックにいる形成外科医の存在を知ってもらい、子どもや若年者に限らず、キズが出来たときやキズアトが気になるときには、ぜひ形成外科を受診してもらいたいと思います。

4. 治りにくいキズを治す～慢性創傷編～

安倍 吉郎, 石田 創士, 峯田 一秀, 山下雄太郎, 長坂 信司, 山崎 裕行, 松村 辰彦, 板東 真由, 美馬 俊介, 水口 誠人, 生島 健太, 橋本 一郎
(徳島大学大学院医歯薬学研究部形成外科学分野)

慢性創傷は、一般的には一定期間経過しても治癒が得られない創傷として認識されているが、実際には時間因子以外の要因も治癒の遷延に関与しており、時間の概念だけで急性と慢性の創傷を区別することは拙速と言える。アメリカ創傷治癒学会が1994年に発表した創および創傷治癒評価ガイドラインによると、慢性創傷は「解剖学的、機能的な結合性を維持されず、修復過程が時間空間的に制御され得なかったもの、結果として解剖学的、機能的維持性を継続し得なかったもの」と定義されている。別の言い方をすると、創治癒過程における炎症や血管新生、結合組織マトリックスの再生、創収縮、上皮遊走といった一連のイベントの進行が妨げられた状態とも言える。

2015年に日本形成外科学会および日本創傷外科学会が合同で制定した形成外科診療ガイドラインでは、慢性創傷として「胸骨骨髄炎・縦隔炎」「静脈うっ滞性潰瘍」「糖尿病性潰瘍」「虚血性潰瘍」「膠原病性潰瘍」「慢性放射線潰瘍」を取り上げている。これらに「褥瘡」を加えた

病態が、代表的な慢性創傷と言える。いずれも局所要因と全身要因が関与し、正常な治癒機転が妨げられた難治性潰瘍、いわゆる「治りにくいキズ」の状態だが、関与の比重は疾患によって異なるため、創傷に対する適切な診断と評価が重要である。

「糖尿病性潰瘍」では、障害される血管および神経の状態によって病態が異なる。動脈硬化症による血管病変が主体の場合は、下腿3分枝の血管が狭窄または閉塞し、虚血性に壊死が生じる。自律神経が障害されると、末梢血管における血流調節機能が破綻し、結果として表層の皮膚血流量が低下する。さらに、骨代謝の亢進と骨吸収が引き起こすシャルコー足や、運動神経障害による内在筋群の萎縮に伴う変形によって、足部の荷重圧が集中して潰瘍を形成する。知覚神経が障害されると微細な傷に気付かず、重篤な蜂窩織炎や骨髄炎を発症することも多い。「褥瘡」では、創傷の直接的な原因は局所の圧迫による虚血だが、低タンパク・低アルブミン血症、ならびに微量元素やビタミン不足でも治癒が遷延する。「虚血性潰瘍」や「慢性放射線潰瘍」では、組織中の血管数が減少し、供給される酸素量が不足して難治性潰瘍を形成する。そのほか、ステロイドや免疫抑制剤は血管新生を阻害し、治癒を遷延させる。

これら複数の要因が組み合わさった「慢性創傷」では、それぞれの状態に応じた治療を考える必要がある。虚血性潰瘍には血管内治療のほかに血管バイパス術が有効であり、骨髄炎や放射線による潰瘍には遊離筋皮弁術によって豊富な血流を有する組織を移植する。陰圧閉鎖療法(Negative Pressure Wound Therapy, NPWT)を用いて創の環境を整えることも効果的である。本講演では、形成外科で行なっている慢性創傷に対する取り組みと治療について述べる。

ポスターセッション

1. 研究に関する男女共同参画・ダイバーシティの推進状況に関するアンケート調査
ー全国の集計結果との比較から見える徳島大学の現状ー
石澤 有紀, 坂東 良美, 住谷さつき, 丹黒 章
(徳島大学 AWA サポートセンター)
三成 美保(奈良女子大学)
三成 美保(日本学術会議科学者委員会)

坂東 良美（徳島大学病院病理部）

住谷さつき（徳島大学キャンパスライフ健康支援センター）

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）

葉久 真理（同 助産学分野）

本調査では、全国ダイバーシティネットワークの幹事機関である大阪大学と日本学術会議科学者委員会男女共同参画分科会・同アンケート検討小分科会が共同で実施した「全国大学・研究機関における男女共同参画・ダイバーシティの推進状況調査」のうち「大学・研究機関における男女共同参画の推進状況に対する意見・感想」について、徳島大学回答分（男性60件、女性21件）のみ抽出されたデータを用いて、本学における男女共同参画・ダイバーシティ推進に関する研究者の意識調査を実施した。男女別に集計し、公開されている全国集計結果（計10,105件）と比較検討することで、全国における本学の位置付けについて分析した。

調査項目は、1. 男女共同参画の推進（全般）2. 男女共同参画の取り組み 3. ワークライフバランス・育児支援サービス 4. ダイバーシティ対応 5. ハラスメント防止体制 6. 医学系の6項目にわたる。この中で特に全国との差が大きいもの、また男女差の意識の隔たりが大きいものについて紹介し考察する。6. 医学系の結果については、回答数が非常に少なかったため参考値として紹介する。

本調査から得られた結果は、AWA サポートセンターが実施する各種事業に反映させ、本学の研究環境におけるダイバーシティ推進の加速に繋げる。

2. 分子モーターによる密でヘテロジニアスな細胞内における物質輸送

柴田桂太朗，米村 重信（徳島大学大学院医歯薬学研究部細胞生物学分野）

分子モーターとはATP加水分解やプロトンポンプなどから得られる化学エネルギーを、機械的な運動エネルギーに変換する装置のことである。中でも細胞骨格である微小管上を運動するキネシンとダイニンは、前者が細胞の外側方向へ運動し（順行輸送）、後者が細胞の中心方向へ運動する（逆行輸送）ことで双方向の細胞内輸送

を実現させている。この細胞内輸送は神経細胞において特に重要であり、軸索における輸送（軸索輸送）の障害はアルツハイマー病発症と関連があり、ハンチントン病、運動ニューロン病、シャルコーマリートゥース病などの神経変性疾患を引き起こすとも言われている。そのためキネシンやダイニンの運動メカニズムは生理学的にも生物物理学的にも注目されているが、細胞内には様々なオルガネラや分子が密に詰まっており、このような混雑した状況の中で如何にして輸送を実現しているのかよくわかっていない。本研究では顕微鏡下で再構成したキネシンとダイニンの周辺環境を細胞内部の状況に近づけることによって、キネシンとダイニンの本来の運動メカニズムを調べた。すると、これまで運動に最適とされてきた条件よりも分子モーターの運動性能が上昇することがわかってきた。この発見はこれまで実際の生理環境とはかけ離れた条件下で行われてきた分子モーター研究を、実際の生体機能や病理研究へと結びつけるために重要な情報であると考えられる。

3. 間質細胞由来IV型コラーゲンががん細胞に与える影響

天宅 あや，栗栖 修作，米村 重信（徳島大学大学院医歯薬学研究部細胞生物学分野）

天宅 あや，高橋 章（同 予防環境栄養学分野）

上皮に由来する良性腫瘍は基底膜と呼ばれる薄膜状の細胞外基質に閉じ込められ、物理的障壁となるため、細胞が周辺組織へと浸潤することはない。しかし、がんの悪性化が進行するにつれて細胞は基底膜を維持する能力を失い、基底膜が部分的に破壊される。この過程は、がん細胞の浸潤や転移の大きな要因となっている。そのため、基底膜の破壊は重要な予後決定因子の一つと言えるが、がんの悪性進行の過程でいつ・どのように破壊が起こるのか、十分に理解されていない。また多くの場合、基底膜の主成分であるIV型コラーゲンはがん周辺組織の間質細胞から分泌されるが、基底膜の維持や破壊において間質細胞由来IV型コラーゲンがどのような挙動を示し、どのような役割を果たすのかについては、これまでにほとんど報告されていない。そこで本研究ではまず、間質細胞由来IV型コラーゲンの挙動を追跡するために、GFP融合IV型コラーゲンを安定発現する線維芽細胞を樹立した。これをヒト由来浸潤性大腸癌細胞株（DLD-1

細胞)と共培養したところ、DLD-1基底膜でGFP融合IV型コラーゲンの細かい網目構造が認められ、がん組織に見られる基底膜を*in vitro*で再現することができた。今後、本培養系を用いて、がん細胞の形質変化や基底膜破壊における間質由来IV型コラーゲンの挙動や役割を詳細に調べていくことで、新たながん制御機構の理解につながることを期待される。

4. オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するHMG-CoA還元酵素阻害剤の影響

相澤 風花, 座間味義人, 濱野 裕章, 石澤 啓介(徳島大学病院薬剤部)

相澤 風花, 梶本 春奈, 森山 大嗣, 新村 貴博, 座間味義人, 石澤 啓介(徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学)

合田 光寛, 八木 健太(徳島大学病院総合臨床研究センター)

石澤 有紀(徳島大学AWAサポートセンター)

【目的】オキサリプラチン誘発末梢神経障害は既存の鎮痛薬が奏功せず、有効な治療法も存在しない。先行研究において、オキサリプラチン使用患者の有害事象報告データの解析によってHMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン系薬剤)がオキサリプラチン誘発末梢神経障害の抑制作用を有する可能性を見出している。本研究では、スタチン系薬剤によるオキサリプラチン末梢神経障害抑制作用について検討した。

【方法】C57BL/6J系統マウス(8週齢, 雄性)にオキサリプラチン(6mg/kg/day)を週1回, 3週間投与し、オキサリプラチン誘発末梢神経障害モデルを作成した。各種スタチン系薬剤(10mg/kg/day)は1日1回20日間, 反復経口投与した。機械的痛覚過敏はvon Frey testを用いて評価した。神経保護作用は、PC12細胞にオキサリプラチン(1 μ M)および各種スタチン系薬剤を共処置し、24時間後における細胞突起伸長を用いて評価した。

【結果】von Frey testにおいて、オキサリプラチン群の機械的痛覚閾値はvehicle群と比較して、有意に低下した。オキサリプラチンによる機械的痛覚閾値の低下は、各種スタチン系薬剤の投与によってオキサリプラチン投与21日後まで有意に抑制された。PC12細胞において、オキサリプラチン処置による細胞突起伸長の抑制は、各

種スタチン系薬剤の共処置によって有意に改善した。

【考察】スタチン系薬剤は神経保護作用によってオキサリプラチン誘発末梢神経障害の新規治療薬となる可能性が示された。

5. 慢性腎臓病に伴う低亜鉛血症の発症機序解明

奥村 陽介, 酒井 晶子, 阿部航太郎, 大南 博和, 大西 康太, 増田 真志, 奥村 仙示, 竹谷 豊
(徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野)

近年、多くの慢性腎臓病(CKD)患者において血漿亜鉛濃度の低下が確認されている。この低亜鉛血症は心血管疾患や味覚異常といった合併症を誘発する病態増悪因子であることが明らかとなっているが、その発症機序は未だ明らかではない。そこで、本研究ではCKDモデルラットを用いて全身の亜鉛代謝を網羅的に解析し、血漿亜鉛濃度が低下する原因を解明することとした。

5週齢雄性Wistarラットを2群に分け、それぞれ偽手術、5/6腎臓摘出手術を施し、Sham群、CKD群とした。両群のラットを粉末飼料MFにて9週間飼育した後、Sham群にCP食(Pi:0.6%), CKD群にHP食(Pi:1.2%)を3週間給餌し、解剖を行った。

解析の結果、血漿亜鉛濃度の低下が見られたCKD群において、尿中亜鉛排泄率の増加と、骨中亜鉛含量の減少ならびに肝臓亜鉛含量の増加が見られた。骨は肝臓よりも多量の亜鉛を保有する臓器であり、肝臓に取り込まれた量以上の亜鉛が骨から血中へ供給されていると考えられる。しかしながらCKD群の血漿亜鉛濃度は低下したままであったことから、低亜鉛血症の発症には臓器蓄積よりも尿中排泄の影響が大きいことが示唆された。さらに亜鉛恒常性の主要な調節臓器である腸管を解析すると、CKD群において亜鉛吸収能が低下していることが分かった。

以上本研究により、腎臓および腸管における亜鉛恒常性維持機構の破綻が低亜鉛血症の発症に関与している可能性が示唆された。

6. 上皮組織の形態形成における α カテニンの張力感受性の意義

西村 亮祐, 米村 重信(徳島大学大学院医科学教育部細胞生物学分野)

竹田 真宏, 三好 洋美, 山形 豊 (理化学研究所
光量子工学研究センター)

三好 洋美 (東京都立大学システムデザイン学部機械
システム工学科)

米村 重信 (理化学研究所生命機能科学研究センター)

上皮組織の形態形成には化学的シグナルに加え物理的
刺激に対する細胞応答も重要であることが知られる。細胞
間接着装置の一つアドヘレンスジャンクション (AJ)
は隣接した細胞同士の張力の伝達を担う。AJ を構成する
 α カテニンは張力により分子変形しアクチン結合タン
パクとの親和性が変化する性質 (張力感受性) をもち、
張力に応じた AJ の発達を可能にしている。この仕組み
の分子レベルでの理解が進む一方、一分子の機能から組
織の形態までのつながりは不明である。本研究では α
カテニンの張力感受性が上皮形態形成にもたらす意義を
知することを目的とし、独自の細胞培養系を用いて関連分
子の機能評価を行った。

非接着性樹脂製の長方形・V 字底のマイクロウェルの中
で培養上皮細胞が自発的に球形の細胞塊 (スフェロイド)
を形成していく様子を経時的に観察した。張力感受性
を失った変異体 α カテニンの発現により、細胞塊の
形状が野生型発現細胞と比べいびつとなった。AJ のター
ンオーバーに関与する分子の機能を抑制することによっ
ても同様の変化がみられた。細胞間接着の形成と細胞塊
の変形の時期は重なっており、張力感受性の違いが細胞
間接着の形成過程にも影響を与えた。この系における形
態形成には強い収縮力は必要でないこともわかり、 α カ
テニンは、細胞間に強い張力が掛かっていない時には細胞
間接着の可塑性を保つことで、細胞集団の自発的な形状
変化を介在している可能性が示唆された。

7. 異常タンパク質分解系を亢進する食品成分の探索と その作用機序解析

大西 康太, 坂井麻衣子, 藤元 萌, 春本恵里花,
古市 愛莉, 増田 真志, 大南 博和, 奥村 仙示,
竹谷 豊 (徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管
理学分野)

板倉 英祐 (千葉大学大学院理学研究院生物学研究部
門)

原 太一 (早稲田大学人間科学学術院食品生命科学
研究室)

米村 重信 (徳島大学大学院医歯薬学研究部細胞生物
学分野)

生体内のタンパク質が酸化ストレスや糖化反応により
変性すると、エンドサイトーシスやオートファジーなど
の分解経路を介して細胞内でクリアランスされる。いず
れの経路においても、細胞内小器官リソソームが最終的
なタンパク質分解の場となるが、特にマクロファージの
リソソーム活性はアテローム性動脈硬化症の発症を予防
する上で重要である。そこで我々は、本活性を亢進する
機能性食品成分の探索を試みた。

蛍光標識されたウシ血清アルブミン (DQ-BSA)
を J774.1 マウスマクロファージ様細胞に処理すると、
エンドサイトーシスによって取り込まれた後、リソソ
ームにおいて分解され、蛍光を生じる。この評価系を用
いて植物性食品に含まれるフラボノイド化合物 (56 種) を
スクリーニングし、玉ねぎやりんごに含まれるイソラム
ネチンが DQ-BSA の分解を亢進することを見出した。
mTOR シグナルの関与を予想し、raptor もしくは rictor
の欠損細胞を用いて検討したところ、イソラムネチンが
mTORC2 シグナルを抑制することでエンドソームの成
熟を促進することが明らかとなった。続いて、マイクロ
アレイ解析により取得した遺伝子変動情報から本作用機
序に関与する転写調節因子を予想した。遺伝子破壊実験
による検証の結果、mTORC2-GATA3 シグナルが本作用
機構に寄与することを見出した。イソラムネチンがオー
トファジーを活性化することも見出し、mTORC2
シグナルを介した細胞内膜動態の制御が、異常タンパク
質分解系の活性調節に重要と考えられる。

8. 骨卒中みそ汁提供による 25-OH ビタミン D 改善への 取り組み

折野 亜衣, 阿部日登美, 梅井 康弘, 高橋麻衣子,
元木 由美, 武久 洋三 (医療法人平成博愛会博愛記
念病院)

【目的】

入院患者は日照の暴露機会に乏しく、皮膚からのビタ
ミン D (以下 VD) 供給の低下が考えられる。その為食
事による VD 補充が重要であると考えた。

【方法】

期間は 2020 年 1 ~ 12 月。当院回復期リハビリテーショ

ン病棟に入院中で25-OHVD が欠乏、不足状態の患者を抽出。対象者59名で平均年齢87歳。『乳カル酵素ファイバー®』2g (VD10 μ g 含有) を1日1回汁物に添加した添加群 (欠乏50名、不足3名) と非添加群 (欠乏6名) を設定。献立での1日平均VD提供量は18 μ g。添加群のVD平均摂取量は19.6 μ g、非添加群は14.4 μ gであった。共に骨粗鬆症ガイドラインに示されているVD推奨量10~20 μ gを満たしている。

【結果】

添加群で提供前後のVD値を比較すると平均で11.6 μ g→20.8 μ gに上昇 ($P<0.001$)。上昇人数は52名。提供後は欠乏23名、不足27名、正常値が2名となった。また握力も14.4kg→17.1kgに上昇 ($P<0.001$)。

非添加群ではVD値が平均で7.3 μ g→10.3 μ gに上昇したが有意差は得られなかった ($P=0.14$)。4名が上昇したが、6名共欠乏状態であった。非添加群は設定開始もなく、対象人数を増やす予定。

【考察】

栄養療法を徹底する事により、薬物治療に頼らずVD値を上昇させる事が出来た。今後も長期的に介入を行いVD値上昇による骨折予防を目指していく。

9. ヒト脂肪由来間葉系幹細胞から肝細胞様細胞の創出 ー肝不全・代謝性肝疾患に対する肝移植から細胞治療へー

齋藤 裕, 池本 哲也, 宮崎 克己, 徳田 和憲,
山田眞一郎, 居村 暁, 森根 裕二, 島田 光生
(徳島大学消化器・移植外科学)

三宅 雅人, 親泊 政一 (同 生体機能学分野)

【目的】我々はヒト脂肪由来間葉系幹細胞 (ADSC) から機能的細胞を誘導しAMED取得の上新たな細胞移植療法の確立を目指している。今回ADSCからより機能的な肝細胞様細胞HLCへの分化誘導に成功したため報告する。

【方法】ヒトADSCを用いて3StepでHLCへの誘導を行った。検討1; Tokushima protocol; RCP (Fujifilm) による3次元培養, オベチコール酸OCA添加によるHLC機能向上の有無を検討した。検討2; DNA Microarray; ADSC / 2D HLC / 3D HLC / PHC肝細胞の4群間でアレイを用いて遺伝子発現を比較した。検討3; 肝障害モデルマウスへの移植; ノードマウスにCcl4

で急性肝障害を誘導し, 2D/3D HLCを腎被膜下に移植した。

【結果】検討1; 3D HLCは2D HLCと比較し, 各Stepでの特異的遺伝子発現が有意に上昇し, Cytochrome P450活性, アンモニア代謝能ともに有意に上昇していた。OCAの追加により, 尿素サイクル遺伝子SLC25A1/OTCの上昇, 尿素産生の上昇を認め, アンモニア代謝能がさらに上昇した。検討2; PCA解析では3D HLCはよりPHCに近い分布を示した。3D HLCが2D HLCより発現上昇を認めるClusterのGO Top3は, Regulation of ion transport, Blood coagulation, Coagulationであった。検討3; 2D HLC・3D HLC移植群ともに全例生存し, 移植後2週間のHLA染色で移植細胞の生着を確認した。

【結語】Tokushima Protocolで誘導した3D HLCは, アンモニア代謝機能に関してより機能的なHLCであり, 肝不全あるいは代謝性肝疾患患者に対する臓器移植に代わり, 新たな細胞治療源になり得る。

10. 亀井病院における経尿道的結石碎石術 (TUL) の 治療成績の検討

榊 学, 中達 弘能, 村上 佳秀, 濱尾 巧,
藤野 良三, 神山 有史 (亀井病院)

【目的】2012年より開始したTULについて, その治療成績の検討を行った。

【対象】2012年4月から2020年11月までに当院でTULを行った1265件 (900例)。

【結果】年齢16-94歳 (中央値62歳), 男性793件 (585例), 女性472件 (315例)であった。結石の位置は, R1: 16例, R2: 351例, R3: 84例, U1: 253例, U2: 66例, U3: 130例, 結石の長径は3-60mm (中央値11mm)であった。術式はf-TULが1118件, r-TULが147件, 手術時間は5-165分 (中央値47分)であった。全例で碎石片の回収をできる限り行い, stone freeまでの回数は1回が664例, 2回が170例, 3回が39例, 4回以上が27例, 平均1.37回であった。術後合併症は有熱性UTIが33件, 敗血症が13件 (そのうち8件がショック状態), 尿管損傷が3件であった。敗血症の症例は1件を除いて術前にUTIを認めていた。在院日数は3-58日 (中央値5日)であった。

【考察】TULは大きな結石や複数個の結石にも有効な治療法だが, 敗血症のような重篤な合併症を引き起こす

可能性があり、術前にUTIを認めている場合は要注意である。当院では術後敗血症の予防として、碎石開始から1時間（感染結石の場合は30分）を手術上限時間としており、複数回になってもできるだけ手術時間を短くするべきと考える。

11. 当科における成人発症ステイル病症例の検討

今倉 健, 内藤 伸仁, 山下 雄也, 原田 紗希, 香川 耕造, 米田 浩人, 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）

長谷加容子（徳島市民病院リウマチ・膠原病内科）

【背景】成人発症ステイル病（AOSD）は、発熱、関節痛、皮疹を主症状とする原因不明の全身性疾患であるが、症例毎に臨床経過は様々である。【方法】2010年1月から2020年10月までの期間で、寛解導入時に当科で診療したAOSD症例16例について、後方視的に検討した。【結果】診断時年齢中央値42.5歳（21～75歳）、男性6例、女性10例であった。65歳以上と高齢発症の症例は5例であった。症状は発熱および関節痛が100%、皮疹が87.5%、咽頭痛が62.5%に認められた。治療開始前の血清フェリチン値は中央値3323.7ng/mL（632～11518ng/mL）であった。全例でステロイド治療が行われ、ステロイドパルス療法は6例、免疫抑制薬は7例、生物学的製剤は5例で用いられた。マクロファージ活性化症候群は5例で認められ、うち2例が高齢発症の症例であったがともに生物学的製剤としてトシリズマブが使用された。ステロイド単独治療で再燃なく経過した症例は6例（37.5%）であったが、再発時も含めて16例中15例が寛解に至り、一部で感染症の併発も認めたがコントロール可能であった。悪性腫瘍のため死亡した1例を除き、死亡例はなかった。【考察】AOSDでは活動性の高い症例や再燃例をしばしば経験するものの、感染症に十分注意しながら、適切な免疫抑制療法を行うことが重要と考えられた。

12. 当科で行っている重症下肢虚血に対するdistal bypass術と再建手術

美馬 俊介, 山下雄太郎, 安倍 吉郎, 峯田 一秀,

石田 創士, 長坂 信司, 山崎 裕行, 松村 辰彦, 板東 真由, 水口 誠人, 生島 健太, 橋本 一郎（徳島大学病院形成外科・美容外科）

近年、透析管理の進歩により透析患者の生命予後が改善しており、それに伴う合併症の治療の必要性が増している。長期透析患者では下肢の動脈の石灰化をきたすことがあり、石灰化の進行によりperipheral arterial disease（PAD）を発症する。PADの中には重症下肢虚血となり大腿や下腿の大切断に至るケースもある。徳島大学病院形成外科では2018年からPADによる重症下肢虚血の救肢を目的としてdistal bypass術を行っている。distal bypass術とは足関節付近の細い動脈を標的として血行再建を行うバイパス術であり、吻合する血管の内腔が狭く難易度が高い。現在までに男性9名12肢、女性3名3肢に対してdistal bypass術を行い、平均10ヵ月の観察期間でグラフトの開存率は73.3%、難治性皮膚潰瘍のあった11肢中9肢の創治癒が得られた。当科でのdistal bypass術は顕微鏡下に血管吻合を行う手技を用いて緻密に施行し、良好なグラフト開存率を得ている。また、重症下肢虚血と皮膚軟部組織欠損が併存する場合でも、当科で以前からよく行っている植皮や皮弁などの皮膚軟部組織欠損の再建手術を血流改善治療後にシームレスに行うことができている。これによって血流の良い時期に創閉鎖が得られやすくなり救肢に寄与している。当科で行っている治療について文献的考察を踏まえて報告する。

13. プロ野球選手の腰椎疾患および変性の程度

岡田 諒, 森本 雅俊, 木島 和也, 八木 清, 手束 文威, 山下 一太, 高田洋一郎, 酒井 紀典, 前田 徹, 西良 浩一（徳島大学整形外科）

はじめに：プロ野球選手で腰痛や下肢痛をきたす脊椎疾患はパフォーマンスを低下させる原因となる。本研究ではプロ野球選手が罹患しやすい腰椎疾患、継続年数での腰椎変性の程度を評価した。方法：セカンドオピニオンで来院された野手16人、投手11人の27人を対象とした（10-20代：17人、30代：10人）。診断、Phirrmann grade・椎間板内HIZ・Modic変化の有無で腰椎変性を評価した。結果：手術は10人に行い、全例試合復帰できた。診断は、10-20代は椎間板ヘルニア7例（41%）が最も多く、次は腰椎分離症6例（35%（うち3例が新鮮例））であっ

た。一方、30代では椎間板性腰痛6例（60%）が最多であった。Pfirschnann gradeでは、下位腰椎で変性が進みやすい傾向は各年代とも同じだったが、grade3以上を有する割合は10-20代で8例（47%）に対し、30代では9例（90%）であった。30代では上位腰椎まで変性がみられる症例も増加していた。HIZは10-20代で5例（29%）、30代で7例（70%）、Modic変化は、10-20代では認めなかったが、30代で4例（40%）といずれも増加していた。これらの疾患頻度や腰椎変性の程度は、野手と投手で差はなかった。考察：プロ野球選手は、10-20代では腰椎の変性はほとんどみられず、椎間板ヘルニアや分離症など急性疾患が主だった。30代では椎間板変性がほぼ全例にみられ、Modic変化を認める症例もあり、診断は椎間板性腰痛が最多、腰椎変性疾患が主であった。今回の結果はトップレベルで競技を続けているスポーツ選手全般に当てはまる可能性があり、診断の一助になると考える。

14. 介護施設の高齢入所者に対する診療の問題点

本田 壮一、橋本 崇代（美波町国民健康保険美波病院）

森岡 久尚（徳島大学大学院医歯薬学研究部公衆衛生学分野）

【目的】県南部では高齢化が進み、虚弱者の多くは介護施設に入所している。入所中、慢性疾患の増悪により、入院を繰り返す患者をよく診る。寝たきり・経管栄養や認知症の合併のため、入院中はマンパワーの負担が大きい。その現状を示し問題点を考える。【方法】施設からの入院患者を分析し、代表的な2例を示す。【結果】海部郡には介護療養院や老人保健施設はなく、美波町には2か所の特別養護老人ホームがある。当院は、これらの施設からの入院を引き受けている。8月某日の入院患者は37名（男性35%）。平均年齢82歳（44から98歳）で、施設からの入院が24名（65%）。〈症例1〉88歳女性。認知症、胃瘻造設後。3年前に肺炎で入院加療。その後に8回、尿路感染症、蜂窩織炎、胆道感染症などで、入院加療。ミオクロノスを合併した。退院後は、施設で療養したが、1週間前に誤嚥性肺炎となり入院。〈症例2〉94歳女性。慢性心房細動によりTIAから脳塞栓となり、施設に入所。嘔吐で来院し、腸閉塞で入院。大腿ヘルニアと判明し他院に紹介、手術。その後、施設に入所して

いる。【考察】施設には、廃用症候群に至った高齢者が多く、多病を患っている。一方、介護施設の配置医師の診療には限界がある。そのため当院に入院となり、認知症のBPSDなどで監視が必要となっている。【結論】虚弱高齢者が増加し、なお一層の地域包括ケア（介護・医療の連携）が重要である。

15. 椎間板性腰痛患者におけるtoxic annular tearの意義

井口 裕貴、手束 文威、杉浦 宏祐、森本 雅俊、山下 一太、西良 浩一（徳島大学整形外科）

【目的】

Toxic annular tear（以下TAT）は椎間板性腰痛の原因となる病態であり、術前MRIにおける椎間板後方のhigh intensity zone（以下HIZ）、CT discogram（以下CTD）での線維輪後方への造影剤漏出像が重要な所見である。今回当科で椎間板性腰痛と診断し、全内視鏡Thermal annuloplasty（以下TA）を行った患者の術前放射線学的検討結果について報告する。

【方法】

当科で椎間板性腰痛と診断し、局所麻酔下に全内視鏡下TAを行なった患者23名、38椎間を対象とした。各椎間板レベル、MRI T2WIでの椎間板変性（Pfirschnann classification）、HIZの有無・位置、CTDでの造影剤漏出形態（後方線維輪途絶あり：TAT陽性、なし：TAT陰性）、造影剤漏出方向とHIZの位置関係を後方視的に評価した。

【結果】

平均年齢35.1歳、38椎間中、L4/5が21椎間、L5/sが15椎間、L2/3・L3/4がそれぞれ1椎間だった。椎間板変性はGrade3が28椎間と最も多く見られた。HIZ陽性は29椎間に認め、うちCTDでのTAT陽性は26椎間（90.0%）で、全例でTATとHIZの位置関係が一致した。HIZ陰性は9椎間、TAT陽性は1椎間（11.1%）と低かった。

【結論】

保存療法に抵抗性の椎間板性腰痛に対して全内視鏡下TAを一つの選択肢としているが、術前のTATの正確な診断が重要であると考え。L4/5やL5/sなどの下位椎間板、中等度の椎間板変性患者に多く治療を行っていた。HIZ陽性椎間のCTDにおけるTAT陽性率は高く、全例でTATの位置とHIZの位置が一致していた。

16. 当科での乳児血管腫に対するプロプラノロール内服療法の方法および治療経験について

板東 真由, 石田 創士, 山崎 裕行, 山下雄太郎, 峯田 一秀, 安倍 吉郎, 橋本 一郎 (徳島大学病院 形成外科・美容外科)

【目的】乳児血管腫(母状血管腫)は、乳児に好発する良性腫瘍である。多くは自然退縮するが、中には重篤な機能障害や醜形を残す症例があり、積極的な治療を必要とする場合がある。そのような症例に対して現在はプロプラノロール内服療法が第1選択となっており、当科でも良好な結果を得ている。今回われわれは、当科でのプロプラノロール内服療法の方法および経験症例について検討したものを報告する。

【方法】プロプラノロール内服療法は、1 mg/kg/day で開始し、2 - 3 mg/kg/day を維持量とし、内服前、内服1時間後、2時間後にバイタル、血糖値を測定している。維持量到達後は経過観察を2 - 4週ごとに行い、写真撮影、腫瘍径測定、超音波検査で評価を行っている。今回の検討対象は、2020年9月までに内服が終了している29例とし、性別、発生部位、病型、内服開始時年齢、内服期間、効果について調査した。

【結果】症例は29例中、男児11例、女児18例であった。発生部位は頭頸部、病型は腫瘍型が多かった。内服開始時平均年齢は生後3ヵ月、内服期間は平均9ヵ月だった。内服終了後に再燃を認め治療を再開したのが2例あったが、全症例で乳児血管腫の退色と縮小を認めた。

【考察】他施設の報告と同様に当科での検討でも本治療の有効性が確認できたが、適応症例や内服終了時期などについてはまだ曖昧な部分があり、今後も検討する必要があると思われる。

17. 当院におけるイバブラジンの使用経験

ムーギー, 八木 秀介, 門田 宗之, 川端 豊, 松本 和久, 楠瀬 賢也, 山口 浩司, 飛梅 威, 松浦 朋美, 福田 大受, 山田 博胤, 添木 武, 若槻 哲三, 佐田 政隆 (徳島大学病院循環器内科)

【背景】イバブラジンは、洞結節のHCN4チャネルを阻害し、脈拍減少効果がある。症状のある心不全患者に現在使用されているが、その左室リモデリング効果については不明である。

【方法】標準治療が行われている症状のある慢性心不全患者にイバブラジンを導入し、症状、左室機能、BNPに対する効果を評価した。

【結果】慢性心不全の患者において、標準治療が行われている症状のある慢性心不全患者名に対してイバブラジン治療は、心拍数($P=0.24$)を低下させ、左心室駆出率($P=0.008$)を改善させた。血漿NT-proBNP($P=0.000$)レベルも大幅に低下させた。イバブラジンは収縮期血圧と拡張期血圧に有意な影響を与えなかった。

【結論】イバブラジンは、血圧を低下させず、脈拍を減少させ、左室駆出率を改善させる。

18. 水中毒による低ナトリウム血症とたこつぼ型心筋症を発症した総合失調症患者の1例

藤 雄一朗, 多田 紗彩, 松本 唯, 吉田 朋広, 長江 雄浩, 松本 直樹, 橋本 直子, 中平 仁, 大森 隆史 (徳島県立中央病院精神科)

たこつぼ型心筋症は心理的ストレスとともに生理的ストレスも発症に関与すると考えられているが、その報告例は少ない。今回、我々は低Na血症が原因と考えられる症例を経験したため報告する。

【症例】60歳代女性。30歳頃より妄想・幻聴が出現し、自宅に閉じこもった生活を送るようになった。50歳頃にA精神科病院にて薬物療法が行われたが、服薬は不規則であった。家族の支援も拒んで衰弱し、B病院に搬送され、入院した。全身状態の改善後も精神症状は残遺したため、C病院へ転院し、X-5年より入院加療が続いていた。X年5月に痙攣発作や意識障害による興奮が生じた。大腿骨頸部骨折と低Na血症(109mEq/l)を認め、B病院へ救急搬送された。意識障害の原因としては多飲水による低Na血症が疑われ、精神科に入院した。入院時は安静を保てず身体拘束を行った。入院翌日の心電図でST上昇を認め、循環器内科に紹介した。緊急CAGが施行され、たこつぼ型心筋症と診断され、集中治療部で治療が続けられ、全身状態は改善した。整形外科の手術後にC病院へ転院した。

【考察】本症例のたこつぼ型心筋症は、心理的ストレスとなる疼痛や身体拘束が誘因となったと考え得る。近年、心理的ストレスを見いだせない症例が報告され、生理的ストレスの重要性も注目されている。低Na血症はたこつぼ型心筋症との関連を示唆する症例報告が増えており、

多飲水を制御できない統合失調症患者において注意すべき病態である。

19. 病院連携により剖検を実施した筋萎縮性側索硬化症の一例

花田 健太（那賀町立上那賀病院内科）

花田 健太，大崎 裕亮，島 かさ音，武藤 浩平，
福本 竜也，山本 雄貴，藤田 浩司，和泉 唯信
（徳島大学病院脳神経内科）

柿本 拓海，坂東 良美（同 病理部）

鬼頭 秀樹（那賀町立上那賀病院）

【背景】剖検の実施は臨床・教育・研究のいずれにおいても重要であるが，本邦での剖検数は減少傾向にある。剖検体制のない地域病院で死亡し，病院連携で剖検を実施した難病症例を報告する。【症例】82歳男性。2019年12月，数ヶ月前から悪化する構音・嚥下障害のため徳島大学病院を受診した。下顎反射亢進，両側 Hoffmann 反射，両下肢腱反射亢進（上位運動ニューロン徴候），舌萎縮，右上肢筋力低下，両側腸腰筋筋力低下（下位運動ニューロン徴候）を認めた。針筋電図検査で胸髄領域を除く3領域で線維束性収縮電位を伴う慢性脱神経所見を認め，他疾患を除外し筋萎縮性側索硬化症と診断した。2020年6月誤嚥性肺炎を大学病院で加療し，自宅近くの上那賀病院に転院した。第1病日血圧166/116 mmHgであった。経口摂取困難のため中心静脈栄養を開始した。第46病日化膿性血栓性静脈炎を発症し未分画ヘパリンを開始した。第60病日右被殻出血を発症し第65病日で死亡した。剖検の同意が得られ，大学病院に搬送し病理解剖を施行した。肉眼所見では脳出血の脳室内穿破を認めた。明らかな中心前回と脊髄前根の萎縮は認めなかった。大動脈に高度粥状硬化を認めたが，頭蓋内血管の動脈硬化は目立たなかった。【考察】病院間の連携により貴重な剖検につながった。一方，当該地域病院としてはまれな事例であったため，事前準備の重要性など課題も明らかとなった。

20. 心臓血管外科手術（大動脈弁置換術＋冠動脈バイパス術）でレミマゾラムを使用した一例

張 雄紀，角田 奈美，笠井 飛鳥，田中 克哉

（徳島大学大学院医歯薬学研究部麻酔・疼痛治療医学

分野）

【はじめに】レミマゾラムは，全身麻酔の導入・維持を適応とした新しい超短時間作用型ベンゾジアゼピン系鎮静薬であり，2020年8月に発売となった。今回，人工心肺を使用した心臓血管手術の麻酔にレミマゾラムを使用したので，その使用経験について報告する。

【症例】78歳男性。身長163cm，体重80kg。冠動脈病変を合併した重症大動脈弁狭窄症に対して大動脈弁置換術＋冠動脈バイパス術を行った。

【麻酔・手術経過】麻酔は全身麻酔で行い，レミマゾラム，レミフェンタニル，ロクロニウムを用いて導入・維持した。麻酔薬による低血圧や頻脈を認めず，人工心肺開始までに使用した昇圧剤はフェニレフリン0.1mgのみで安定した循環動態が得られた。また人工心肺中の灌流圧は60-65mmHgであった。人工心肺離脱後はレミマゾラムからプロポフォールに変更し集中治療室に入室した。手術時間6時間49分，麻酔時間8時間13分であった。術後2日目に抜管，術後経過も良好であった。

【考察】心臓合併症は麻酔薬と手術侵襲による血行動態不安定により起こりやすい。レミマゾラムは循環抑制が少ないこと，水溶性製剤であること，特異的拮抗薬を持つことなどが特徴である。循環抑制が少ないことが最大の利点であるため心臓血管外科手術に適していると考え今回，重症大動脈弁狭窄症患者に使用し，血圧低下，不整脈，冠血流低下などを起こさず適切な血行動態で管理できた。

21. 治療抵抗性ベーチェット病を合併した8トリソミー陽性急性骨髄性白血病

水口 槇子，住谷 龍平，中村 昌史，丸橋 朋子，
高橋真美子，原田 武志，藤井 志朗，賀川久美子，
安倍 正博（徳島大学病院血液内科）

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）

田中久美子（同 消化器内科）

【症例】74歳女性。X-22年に急性リンパ性白血病に対する自家移植を含む化学療法歴あり。X年9月に口腔内多発潰瘍を発症，近医でベーチェット病（BD）と診断，コルヒチンで加療されたが無効であった。腹痛を伴うよ

うになり、末梢血に芽球および単球の増加を認め、当科に紹介。受診時には、口腔のみならず左下腿にも潰瘍を認めた。血液検査で WBC29,200/ μ L (芽球5.5%, 好中球55%, 単球9.5%, 好中球は顆粒減少や分葉異常あり), Hb9.9g/dL, MCV105.3fL, Plt12.4 $\times 10^4$ / μ L, LDH709/ μ L, WT1mRNA 40,000 copies/ μ gRNA. HLA-B51陰性。骨髓検査では芽球と単球の増加および顆粒球の異形成を認め、フローサイトメトリーで CD34陽性細胞は20.9%, 染色体検査 (G-分染法) では-5, -7, +8を含む複雑核型であった。上部消化管内視鏡検査では食道と胃に多発潰瘍を確認、潰瘍部の生検で腫瘍性病変は認めなかったが、炎症細胞の浸潤および8トリソミー細胞を検出。以上から骨髓異形成関連変化を伴う急性骨髓性白血病 (AML-MRC) と8トリソミークローン関連BDと診断。化学療法を実施したが、病勢悪化および感染症で死亡した。【考察・結語】がん化学療法後の患者では、骨髓異形成症候群 (MDS) を含む治療関連骨髓性腫瘍の発症がしばしば問題となる。本例では、治療関連骨髓性腫瘍の発症からAML-MRCへ進展、その過程で8トリソミーの獲得からBD発症に至ったと考えられた。BD様症状を発症する化学療法の既往者や高齢者では、MDSを中心に血液疾患の精査を行う必要がある。

22. 足底潰瘍を生じた Macro dystrophia Lipomatosa に対して歩行時足底圧を測定し、圧集中を緩和するための減量手術を行った1例

生島 健太, 安倍 吉郎, 水口 誠人, 坂東 真由, 美馬 俊介, 松村 辰彦, 山崎 裕行, 長坂 信司, 山下雄太郎, 峯田 一秀, 石田 創士, 橋本 一郎 (徳島大学病院形成外科・美容外科)

【はじめに】Macro dystrophia Lipomatosa (以下 MDL) は間葉細胞の異常増殖により四肢の局所肥大を呈する稀な先天性疾患である。今回、MDL に足底潰瘍をきたした症例に対し歩行時足底圧測定を併用して外科的治療を行った症例を報告する。【症例】39歳、男性。幼少期より左下肢全体の肥大と増大傾向を認めた。詳細は不明だが19歳まで6回の肥大組織減量術と2回の趾骨骨端軟骨の早期閉鎖術を施行された。最終減量術以降も肥大の進行があり、39歳時に足底に難治性潰瘍を生じたため当科紹介となった。初診時のレントゲンおよびMRIでは第Ⅱ～Ⅳ趾の骨・軟部組織の肥大とⅡ、Ⅲ趾の骨癒合、さ

らに潰瘍部への骨突出を認めた。足底圧測定では潰瘍部に一致して最大足底圧と足底圧-接地時間積分値が高値であった。前足部の高度変形と骨突出による足底圧上昇が潰瘍の原因と診断し、圧集中を緩和させるべく第Ⅱ、Ⅲ趾中足骨遠位1/3以遠の切断による組織減量術を施行した。術後3ヶ月で潰瘍は治癒しており、同部位の最大足底圧、積分値ともに著明な低減を認めた。【考察】MDLは多様な形態を示す稀な疾患であり病態に応じて手術法が選択される。本症例においては各種画像検査に加えて足底圧測定を行い、潰瘍の原因を詳細に検討することで治療後の荷重状態も予測した手術計画が可能であった。

23. Rendu-Osler-Weber 病患者に生じた手指壊死の1例 松村 辰彦, 峯田 一秀, 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)

Rendu-Osler-Weber 病 (遺伝性出血性末梢血管拡張症: HHT) は、①繰り返す鼻出血②末梢毛細血管拡張③内臓 (特に肺・肝臓・中枢神経) の血管奇形④常染色体優性遺伝を4徴とする難病指定疾患である。本疾患は、肺動静脈瘻による低酸素や、消化管・鼻腔粘膜からの出血など様々な臨床像を呈し、皮膚病変として、顔面や手指および粘膜部に毛細血管拡張とそれに伴う点状紅斑を認めることが知られているが、手指の皮膚壊死を伴った例は過去に報告がない。今回、我々は小指の壊死を生じた Rendu-Osler-Weber 病患者を経験したため報告する。

症例は49歳、女性。数年前より経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) の低下を指摘され、精査にて肺や肝臓に複数の動静脈瘻を認めた。以前より鼻出血を繰り返しており、手指や鼻粘膜の末梢血管拡張も認めたため、Rendu-Osler-Weber 病と診断された。肺内シャントによる重度の低酸素 (SpO₂ 60%) を認め、肺動静脈瘻に対して2度の塞栓術を行なわれた。半年前から左小指先端部より徐々に皮膚潰瘍を形成し黒色壊死してきたため当科を紹介受診した。手部 SPP 検査では良好な血流を認めたが、造影 CT では小指のみに動静脈瘻が認められ、小指基部でのシャントによって末梢循環不全となり壊死に至ったと考えられた。伝達麻酔下に小指切断と断端形成を施行し、創部は離開なく経過良好である。

24. 当院で入院管理を行った COVID-19 感染症 20 症例の臨床的検討

答島 悠貴（徳島県立中央病院医学教育センター）
 稲山 真美，鈴江 涼子，宮本 憲哉，手塚 敏史，
 葉久 貴司（同 呼吸器内科）
 中瀧恵実子（同 感染制御センター）

新型コロナウイルス（COVID-19）感染症は，2019 年末に中国武漢市で発生し，以後世界中で拡大が生じている疾患である。徳島県では 2020 年 11 月末時点で，感染者数は 181 人，死亡者数は 9 人と報告されている。当院は第二種感染症指定医療機関であり，20 症例の COVID-19 感染症を経験した。平均年齢は 69.8 歳で，男性 14 名，女性 6 名であった。入院時の重症度分類では軽症 4 名，中等症Ⅱ 16 名であった。入院経過中に 37 度以上の発熱は 18 名，咳嗽は 14 名，倦怠感 は 14 名，低酸素血症は 16 名で認めた。味覚障害，嗅覚障害は認めなかった。併存疾患は 11 名に高血圧，3 名に糖尿病，3 名に気管支喘息，2 名に慢性腎臓病を認めた。主な治療は，レムデシビル 12 名，デキサメタゾン 15 名，抗凝固薬は 13 名，抗菌薬は 4 名に投与した（重複あり）。酸素マスクまたは経鼻カヌーでの酸素投与が 17 名，High-flow nasal cannula（HFNC）は 3 名で使用した。平均入院日数は 15（7-25）日であった。転帰は自宅退院が 12 名，ホテル療養が 2 名，経過観察目的の転院が 2 名，人工呼吸管理目的の転院が 1 名，死亡退院が 3 名であった。死亡退院された 3 名の平均年齢は 86.3 歳で，生存症例より有意に高く，全員が併存疾患を有していた。PCR 陰性化までの期間は平均 15.7（8-24）日であり，状態は安定しているにも関わらず PCR 検査陰性化が得られず，入院期間が長期間となる症例を経験した。

25. 地域での転院搬送の実際と問題点

山崎 寛門（徳島市民病院研修医）
 市原 聖也（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
 山崎 寛門，市原 聖也，橋本 崇代，本田 壮一
 （美波町国民健康保険美波病院）

【目的】美波病院（50 床）は，県南部の二次救急病院である。初期臨床研修制度では，2 年次に地域医療の研修が必須となり，山崎・市原は美波病院を選択した。その研修より救急搬送の問題点を考える。【方法】山崎は

2020 年 8 月 31 日から 10 月 2 日まで，引き続き市原は 10 月 5 日から 30 日まで，美波病院に勤務した。その間の他院へ救急搬送となった症例を解析する。【結果】症例数は 16 人。平均年齢は 75.7 歳（23～90 歳，男性 50%）。心・脳疾患，急性腹症，精神疾患が多かった。転院先は，主に徳島赤十字病院（救急車で 50 分）や阿南医療センター（同 30 分）であった。〈症例 1〉67 歳男性。脳梗塞・高血圧で通院。夜間に発熱で受診。翌日再来し，腹部所見は乏しいが，CT 検査で十二指腸潰瘍穿孔を疑い，徳島赤十字病院へ救急搬送。開腹術後，リハビリ目的で当院に入院。〈症例 2〉71 歳男性。脳動脈瘤の術後で，脳外科へ通院。左上下肢の痙攣が出現し，救急車で来院。脳卒中を疑い，徳島赤十字病院へ再搬送。抗けいれん薬の注射で改善した。画像検査では脳出血や梗塞はなく，エクセグランの飲み忘れと判明。自宅へ退院。【考察】小病院では，心・脳の急性期治療や急性腹症の手術は転院となる。救急救命士や大規模病院との顔の見える連携が必要である。【結論】「連携と教育」が重要と学び，大規模な病院に勤務しても，地域の小病院の立場を理解して診療に励みたい。

26. 当院での FFRCT 解析の使用経験について

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

【はじめに】

冠動脈 CT では冠動脈の解剖学的狭窄の評価は可能なものの，治療すべき心筋虚血があるか否かの評価ができなかった。また，冠動脈の著明な石灰化のためそもそも解剖学的評価が難しい場合も時にあった。このような場合，従来は追加でカテーテル検査による FFR（冠血流予備量比）測定等を行い狭窄病変の機能的評価を行う必要があった。FFRCT 解析は，冠動脈 CT 画像から冠動脈血流，冠内圧を類推することにより FFR 値を推定することができる。当院での 2019 年 8 月から 1 年間の使用経験について検討した。

【方法】

2019 年 8 月から 2020 年 8 月までに，狭心症評価のための冠動脈 CT 検査にて冠動脈に 50% 以上の狭窄を認めたか，50% 以上の狭窄が疑われるものの石灰化により詳細

な評価が困難であり FFRCT 解析を追加した112症例について検討した。

【結果】

FFRCT 解析不可症例は5例 (4.5%) あった。平均年齢は69.4歳で、男性74例 (66.1%平均年齢66.8歳)、有意狭窄なしは37例 (33.0%平均年齢68.9歳)、有意狭窄あり (FFR 値が0.8以下) は70例 (62.5%平均年齢69.3歳) で、そのうち侵襲的カテーテルが31例に行われ、そのうち20例がカテーテル治療、2例がバイパス手術となった。

【考察】

FFRCT 解析を行った112例のうち76例 (67.9%) で侵襲的カテーテル検査を不要とできた。

27. HIV 感染血友病患者における臨床的特徴と今後の課題

石田 卓也 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
三木 浩和 (同 輸血・細胞治療部)
高橋真美子, 中村 昌史, 水口 槇子, 住谷 龍平,
大浦 雅博, 曾我部公子, 丸橋 朋子, 原田 武志,
藤井 志朗, 賀川久美子, 安倍 正博 (同 血液内科)
岡本 秀樹 (同 患者支援センター)
岡田 直人, 矢野由美子, 高橋 真理 (同 感染制御部)
友成 哲 (同 消化器内科)
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)
青田 桂子 (徳島大学病院口腔内科)
渡邊 浩良 (同 小児科)

【背景・目的】非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者は、HIV 感染による慢性炎症、長期にわたる治療薬服用、高齢化など多面的な要因による関節症の悪化、糖・脂質代謝異常、骨量減少、ADL 低下など多くの医学的課題を抱えている。また活動性低下による就労制限、遺伝性疾患や HIV 感染症に対する偏見など社会的な問題も多い。当院における HIV 感染血友病患者の臨床的特徴を後方視的に検討した (倫理委員会承認番号3644)。【結果】男性7例、年齢40代4例、50代3例、全例で抗 HIV 薬が投与されており HIV-RNA 検出感度未満で AIDS 指標疾患の発症はなかった。HCV 抗体は全例陽性で、慢性肝炎1例、肝硬変2例、HCC1例、食

道静脈瘤1例であり、これらに対する治療は直接作用型抗ウイルス製剤1例、リバビリン+IFN2例、RFA1例、TAE1例、EVL1例であった。血友病性関節症5例 (手術2例)、HBV 感染1例、CKD2例、高血圧1例、骨粗鬆症1例、脂質異常症1例で、かかりつけ医を持たない患者は5例であった。【考察・結語】HIV 感染血友病患者の診療においては、医師、歯科医師、看護師、薬剤師、MSW、臨床心理士など多職種との連携が重要である。当院では HCV 感染が多く、観血的処置時の凝固因子製剤の補充など医師・薬剤師間の情報共有や慢性肝疾患のフォローアップの重要性が示唆された。今後は患者の高齢化に伴い、病診連携を通じた長期的な療養体制の構築が喫緊の課題である。

28. Atezolizumab 投与後に著明な血小板減少症をきたした1例

青井 優 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)
青井 優, 内藤 伸仁, 今倉 健, 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)

【症例】82歳男性。X-3年、右下葉肺腺癌 cT2aN0M0 stage I B と診断された。手術療法が検討されたが低肺機能のために術後は酸素療法を要する可能性が高く、本人希望で放射線単独治療 (60Gy/20Fr) が行われた。X-2年に再発し、2次治療としてS-1単独療法が導入され、13コース施行された。X年5月より3次治療としてAtezolizumab (1200 mg/3週) が開始された。3コース終了後に血小板数4000/ μ L と著明な血小板減少症が出現した。血小板輸血を行うも期待される血小板数の増加が認められず、骨髓検査では巨核球の軽度増加を認めたため、血小板破壊や消費の亢進が示唆された。臨床経過と合わせて、Atezolizumab に関連した免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) が疑われた。ステロイドパルスや免疫グロブリン大量静注療法を行ったが奏効しなかったため、トロンボポエチン受容体作動薬のエルトロンボパグ 12.5mg/日の投与を開始したところ、血小板数は徐々に増加した。【考察】Atezolizumab との関連が疑われる ITP の報告は少ないが、他の免疫チェックポイント阻害剤と同様に注意が必要である。

29. EUS-FNA により診断し得た脾原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の一例

石元 文乃（徳島大学病院卒後臨床研修センター）
矢野 庄悟，宮本 弘志，榎原 孝典，福家 慧，
平尾 章博，和田 浩典，藤野 泰輝，高山 哲治
（徳島大学消化器内科）
住谷 龍平，安倍 正博（同 血液内科）
坂東 良美（徳島大学病院病理部）

【緒言】脾原発悪性リンパ腫は節外性リンパ腫の 2 % 以下，脾腫瘍全体の約 0.5 % と報告される稀な腫瘍である。我々は，超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）により診断し得た脾原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下 DLBCL）の 1 例を経験したので報告する。

【症例】85歳男性。X 年 7 月に心窩部痛を主訴に近医を受診。腹部超音波検査にて脾頭部腫瘍を指摘され，精査のため当科に紹介。血液検査では LDH，sIL-2R の上昇を認め，腹部造影 CT 検査では脾頭部に 77mm 大の乏血性腫瘍を認めた。EUS では内部不均一な低エコー腫瘍を認め，体尾部主脾管の軽度拡張を認めた。EUS-FNA（19G Expect 針）を施行したところ，大型で多彩な形態を呈する異型細胞を密に認め，免疫染色では CD20（+），CD10（-），Ki-67 index 80～90% であった。Flowcytometry では CD19（+），CD20（+）であるが，CD3，4，5，7，8，10，15，16，23，25，33，103 はいずれも陰性，表面免疫グロブリンマーカー sIgλ>>κ であった。PCR 法による免疫グロブリン重鎖 JH の遺伝子再構成は陽性であった。以上より脾原発 Diffuse Large B cell lymphoma（Not Otherwise specified：NOS）と診断した。治療として R-miniCHOP 療法を 2 コース行い，腫瘍縮小を確認している。

【考察】一般に悪性リンパ腫は組織診断が必須であり，深部臓器原発の悪性リンパ腫ではしばしば手術による検体採取を要する。本症例では脾に腫瘍を認め，EUS を含む画像検査により極めて稀な悪性リンパ腫が疑われ，EUS-FNA により本症と診断し得た貴重な症例である。PubMed で検索したところ，EUS-FNA により診断し得た脾原発悪性リンパ腫はこれまでに 50 例ほどである。

30. 腸管子宮内膜症により腸閉塞・敗血症性ショックをきたし，経肛門のイレウス管での減圧後待機的手術を行った一例

濱田 哲有（徳島県立中央病院医学教育センター）
大村 健史，太田 昇吾，八木 淑之，広瀬 敏幸，
川下陽一郎，宮谷 知彦，荒川 悠佑，坪井 光弘，
杉本 光司，松下 健太，森 勇人，住友 弘幸，
山田 亮（同 外科）
工藤 英治，米田亜樹子（同 病理診断部）

【症例】47歳，女性【主訴】腹痛【現病歴】近医にて子宮内膜症と診断されホルモン療法を受けていた。腹痛・黒色嘔吐があり近医に緊急搬送，糞便性イレウスと診断され当院搬送となった。【臨床経過】下部消化管内視鏡では粘膜表面は正常であったが，壁の進展は不良であった。経肛門の造影検査を行ったところ直腸 Rs 部に 3cm 程度の狭窄部位を認めた。子宮内膜症の既往もあったことから腸管子宮外内膜症による腸閉塞が疑われた。閉塞性大腸炎を伴っていたため経肛門のイレウス管を留置し，減圧と全身状態の改善を図った。解熱，全身状態改善が認められたため第 23 病日に腹腔鏡下低位前方切除術を行い，術後経過は問題なく術後 10 日に退院となった。病理診断上，直腸 Rs 部を中心に粘膜下層から漿膜下組織にかけ内膜症様の組織があり，近傍の腸管と漿膜に炎症性の癒着が認められた。【考察】内視鏡所見・画像所見などから腸管子宮内膜症と診断，イレウス管を留置し待機的に手術を行った。腸閉塞に至っており緊急性の高い症例でも，イレウス管による減圧で待機的腹腔鏡手術を行い，人工肛門造設を回避することができた。腸管子宮内膜症に対する治療は卵巣，骨盤腹膜における子宮内膜症と同様に薬物療法と手術療法に分けられるが，今症例のように腸閉塞に至った場合は手術の適応になる。

31. 出血を契機に発見された肺扁平上皮癌胃転移に対し手術施行した一例

厚見 憲吾（徳島県立中央病院医学教育センター）
厚見 憲吾，杉本 光司，横田 典子，太田 昇吾，
山田 亮，住友 弘幸，松下 健太，森 勇人，
川下陽一郎，坪井 光弘，宮谷 知彦，荒川 悠佑，
大村 健史，広瀬 敏幸，八木 淑之（同 外科）
宮本 憲哉，葉久 貴司（同 呼吸器内科）
米田亜樹子，工藤 英治（同 病理診断科）

背景：
転移性胃腫瘍の頻度は全胃腫瘍のうちの 1 - 2 % 程度と

されており、肺癌からの転移性胃腫瘍の頻度は剖検例の検討からは3-5%程度との報告がある。全身状態不良や病勢の進行のため手術適応となる症例は少ないと考えられるが、今回、肺扁平上皮癌化学療法中に腫瘍出血、貧血を契機に発見された転移性胃腫瘍に対して手術施行した一例を経験したので報告する。

症例：

70歳代男性。虚血性心疾患で抗凝固薬使用中、糖尿病に対してインスリン注射施行中。右中葉扁平上皮癌（cT4 N3M0 cStage IIIC）に対して放射線化学療法（60Gy/30分割，weekly CBDCA+PTX）施行4か月後に急激な貧血進行（Hb5.5g/dl），血圧低下（70/mmHg前後）を主訴に当院救急外来受診され，上部消化管内視鏡検査で胃体中部大彎側に2.5cm大の陥凹を伴う腫瘍を認めた。同時に右胸水の増加，多発肝転移も認め，まずは輸血施行など保存的治療が行われたが貧血改善乏しく，当科紹介された。本人・家族の積極的な治療希望あり，術前右気胸の発症もあったが術前管理にて耐術可能と判断し，開腹胃部分切除術を施行した。病理結果は扁平上皮癌の像であり，肺癌胃転移で矛盾しなかった。術後は重篤な合併症の発生なく，術後2週間後から化学療法（TS-1内服）を再開し，現在も外来化学療法継続中である。

考察：

肺癌患者のフォローでは消化器症状出現に注意が必要である。また，多発転移や出血を伴うような患者であっても手術治療により化学療法の再導入が可能となるなど予後延長に寄与する可能性がある。

32. 繰り返す脆弱性骨折を契機に発見されたクッシング症候群の一例

木村 蘭子（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

倉橋 清衛，細木 美苗，辻 誠司郎，三井由加里，吉田守美子，明比 祐子，遠藤 逸朗，福本 誠二（同 内分泌・代謝内科）

倉橋 清衛，辻 誠司郎，三井由加里，吉田守美子，安倍 正博（徳島大学大学院医歯薬学部血液・内分泌代謝内科学分野）

患者は38歳女性。約4年で左立方骨剥離骨折，肋骨骨折，左第2中足骨疲労骨折および恥骨骨折を受傷した。同じ頃から顔貌が丸くなり，むくみや打撲痕の治りにくさを自覚し，抑うつ傾向となった。若年で骨折を繰り返

しており，続発性骨粗鬆症が疑われ当科に紹介された。身体所見で満月様顔貌，中心性肥満，腹部赤色皮膚線条を認めた。ACTH 2.5pg/mLと抑制されており，コルチゾール（F）19.3μg/dL，尿中遊離F 247.4μg/日と高値だった。23時のF 21.4μg/dLと日内変動が消失し，1mg デキサメタゾン抑制試験（一晩法）でF 18.9μg/dLと抑制欠如を認めた。以上からクッシング症候群と診断した。腹部CTで左副腎に2.7cmの結節を認め，MRIでT1強調画像でIn phaseからOut phaseにかけ信号低下があり，皮質腺腫と考えられた。左副腎摘出術を行い，術後F2.2μg/dlと低下し，副腎皮質機能低下症に対しステロイドホルモン補充療法を開始した。病理診断は副腎皮質腺腫であった。続発性骨粗鬆症については，原病の治療を行うとともにデノスマブと活性型ビタミンD製剤の投与を開始した。骨粗鬆症患者の約11%でサブクリニカルクッシング症候群が認められたとの報告がある。内因性ステロイドホルモン分泌過剰が続発性骨粗鬆症の原因となる頻度は稀ではなく，治療可能な疾患でもあり，CSを鑑別に挙げるべきである。

33. 大動脈四尖弁に対してTAVIを施行した一症例

山田 拓也（徳島大学病院卒後臨床研修センター）

谷 彰浩，門田 宗之，伊勢 孝之，川端 豊，松浦 朋美，楠瀬 賢也，飛梅 威，山口 浩司，八木 秀介，福田 大受，山田 博胤，添木 武，若槻 哲三，佐田 政隆（同 循環器内科）

【症例】86歳男性。労作時息切れ，失神を主訴に前医へ受診し，重症大動脈弁狭窄症（AS）を指摘され当科へ紹介。術前造影CTで大動脈弁は四尖弁を呈していた。年齢や手術リスクから経カテーテルの大動脈弁置換術（TAVI）の適応と考え，解剖学的にもTAVIは可能であると判断し，経大腿動脈アプローチでTAVIを施行。自己拡張型の生体弁（CoreValve Evolut R 34mm）を留置。術後の大動脈弁逆流は軽度で留置しており，人工弁機能不全は認めず，経過は良好である。【考察】大動脈四尖弁は非常に稀な先天性心疾患であり，大動脈弁逆流を伴うことが多い。しかしASを伴うことは少なく，重症ASを伴った四尖弁に対してTAVIを施行した症例は極めて稀である。また手技に際しては，通常の三尖構造に比べて自己の弁尖が多いため，TAVIに際して適切な位置への人工弁留置に難渋すること，また不十分な人

工弁拡張に伴う弁周囲逆流が懸念される。本症例では留置直前まで回収・再展開可能，かつ術後の人工弁周囲逆流が少ないとされる自己拡張型の人工弁を用いることで，適切な位置に弁を留置することができ，また術後の人工

弁周囲逆流も良好に制御できた。【結語】大動脈四尖弁に対して TAVI を施行した一症例を経験した。大動脈四尖弁を呈する重度の AS に対し，TAVI は有効な選択肢であると考えられた。

表紙写真コラム

【写真の説明】

高精度外部放射線治療装置

2020年5月1日より、徳島大学病院中央診療棟1階放射線治療部で稼働を開始させた高精度外部放射線治療装置である。最新の放射線治療技術のひとつに強度変調放射線治療（Intensity-modulated radiation therapy: IMRT）がある。この装置はIMRTに特化して開発された。IMRTは、がん周囲正常組織の線量を低減し病巣に高い線量を集中させることで、局所制御率を向上させ、副作用を軽減できる照射法であり、限局した悪性腫瘍のすべてに保険適用される。主な対象疾患は脳腫瘍、頭頸部腫瘍および前立腺癌であったが、最近では肺がんなど胸部腫瘍への適用拡大も進んでいる。徳島大学病院で稼働している他の2台の外部放射線治療装置に無い本装置の特徴として、広範囲に及ぶ病巣でも対象とできる点がある。例えば頭頸部腫瘍と食道がんが同時重複している症例も一連の病巣として同時に照射することが可能である。また、本装置は画像誘導放射線治療（Image-guide radiation therapy: IGRT）システムを搭載している。IGRTは画像診断技術を駆使して毎回の放射線治療毎に腫瘍の位置情報を取得し誤差の補正を行う技術であり、これにより正確にがん放射線を照射できる。

徳島大学病院 放射線治療科 生島 仁史

四国医学雑誌投稿規定

(2021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、報告、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、報告、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》

- | | |
|------|--|
| 著者多数 | 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 |

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77巻 第1, 2号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

令和3年4月20日 印刷

令和3年4月25日 発行

発行者：赤池雅史

編集責任者：橋本一郎

発行所：徳島医学会

お問い合わせ：四国医学雑誌編集部

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部

電話：088-633-7104 FAX：088-633-7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部
代表者 橋本一郎

印刷所：グランド印刷株式会社

Vol. 77, No. 1, 2

Contents

Special Issue : State of the art in basic and clinical study for wound healing

S. Yonemura and I. Hashimoto : Preface to the Special Issue	1
H. Yasuda : The basic management of wound	3
S. Yonemura : Responses evoked in epithelial cells when their neighbor is dead	11
S. Kurisu and S. Yonemura : Basement membrane dynamics in epithelial morphogenesis	17
K. Mineda, et al. : How to diagnose and treat acute wounds –The role of plastic surgeons–	25
Y. Abe and I. Hashimoto : Pathophysiology, diagnosis, and treatments by plastic surgeon for chronic wounds	29

Reviews :

Y. Izaki : Depression among adolescents and young adults	37
T. Shinohara : Diagnosis and Treatment of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease–Focusing on Differences from Pulmonary Tuberculosis and Atypical Cases–	45
Y. Izawa-Ishizawa, et al. : Drug evaluation using pharmacologically induced aortic dissection prone model mice	57

Originals :

Y. Imai, et al. : Nursing Students' Understanding of Orem's Power Components in Gerontological Nursing Clinical Practice	63
Y. Miyashita, et al. : Practical Approaches of Nurses Certified for Cancer Chemotherapy	71
A. Morishita, et al. : Endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer in non-surgery elderly patients aged 75 or above	81

Case reports :

H. Miki, et al. : A case of the gastric metastasis from invasive lobular carcinoma of the breast	87
K. Hanada, et al. : An autopsy experience of a case with amyotrophic lateral sclerosis treated in a remote rural hospital	91
N. Okitsu, et al. : A case report of secretory carcinoma of the breast in elderly	95

77巻1，2号

目次

特集：キズが治るメカニズムときれいに治す治療

巻頭言	米村重信	橋本一郎	...	1
創傷治療の基本と最近の話題	安田浩	...	3	
細胞の死に関する上皮細胞の反応	米村重信	...	11	
上皮細胞を支える基底膜のダイナミクス	栗栖修作	...	17	
急性創傷（キズ）の診かたと治し方～形成外科医の役割～	米村重信	...	25	
慢性創傷の病態と診断ならびに形成外科医が行う治療	峯田一秀	他	...	29
	安倍吉郎	...	29	

総説：教授就任記念講演

思春期青年期の若者の抑うつ	井崎ゆみ子	...	37
肺非結核性抗酸菌症の診断と治療			
－肺結核との相違点と非典型例を中心に－	篠原勉	...	45

総説：第40回徳島医学会賞受賞論文

薬剤誘発性大動脈解離易発症モデルマウスを用いた薬効評価	石澤有紀	他	...	57
-----------------------------------	------	---	-----	----

原著：

看護学生が理解する高齢者看護学実習におけるオレムのパワー構成要素	今井芳枝	他	...	63
がん化学療法看護のエキスパートナースが大切にしている実践	宮下由佳	他	...	71
内分泌療法を行った高齢者ホルモン受容体陽性乳癌非手術例の検討	森下敦司	他	...	81

症例報告：

胃転移を認めた乳腺浸潤性小葉癌の1例	三木仁司	他	...	87
地域の中核病院から大学病院へ搬送し病理解剖を実施した				
筋萎縮性側索硬化症の1例	花田健太	他	...	91
高齢者の乳腺分泌癌の一例	沖津奈都	他	...	95

学会記事：

第46回徳島医学会賞受賞者紹介	齋藤裕	...	
	折野亜衣	...	101
第25回若手奨励賞受賞者紹介	三宅(濱田)哲有	...	
	木村蘭子	...	102
第262回徳島医学会学術集会（令和2年度冬期）			104

投稿規定