

CODEN : SKIZAB

ISSN 0037-3699

# 四国医学雑誌

第77巻 第5,6号 (令和3年12月25日)

*SHIKOKU ACTA MEDICA*

*Vol. 77, No. 5,6 (December 25, 2021)*

特集：生活習慣病を克服して，健康寿命を延伸するために



徳島医学会

Tokushima Medical Association  
Tokushima, Japan

# 四国医学雑誌

編集委員長： 橋 本 一 郎

編集委員： 有 澤 孝 吉  
勢 井 宏 義  
友 竹 正 人  
森 俊 明

宇都宮 正 登  
阪 上 浩  
秦 広 樹

発行元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

## SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

*Editor-in-Chief* : Ichiro HASHIMOTO

*Editors* : Kokichi ARISAWA Masato UTSUNOMIYA  
Hiroyoshi SEI Hiroshi SAKAUE  
Masahito TOMOTAKE Hiroki HATA  
Toshiaki MORI

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

---

## 特集 生活習慣病を克服して、健康寿命を延伸するために

---

### 【巻頭言】

佐田 政隆 (徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学分野)  
阪上 浩 (徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)

2018年の人口動態統計によると、心疾患は死亡原因の第2位、脳血管疾患は第4位であり、両者を合わせると、がんに次ぐ死亡原因となっている。また、介護が必要となった主な原因に占める割合は、脳血管疾患が16.1%、心疾患が4.5%であり、両者を合わせると20.6%と最多である。さらに、2017年度の傷病分類別医科診療医療費のうち、循環器系の疾患が占める割合は、19.7%と最多である。このように、循環器病は国民の生命や健康に重大な影響を及ぼす疾患であるとともに、社会全体に大きな影響を与える疾患である。

こうした現状に鑑み、誰もがより長く元気に活躍できるよう、健康寿命の延伸等を図り、あわせて医療及び介護に係る負担の軽減に資するため、予防や医療及び福祉に係るサービスの在り方を含めた幅広い循環器病対策を総合的かつ計画的に推進することを目的として、「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」が2018年12月に成立した。同法では、①循環器病の予防や普及啓発②循環器病患者等に対する保健、医療、福祉サービスの提供対策の充実③研究推進の3つの達成を通じて、「健康寿命の延

伸」を図るとともに、「循環器病の年齢調整死亡率の減少」を目指している。

その実現のためには、循環器病の予防や急性期の対応については、救急現場から医療機関へ迅速かつ適切に搬送できる体制の構築が求められている。また、予防から発症後の急性期、回復期、慢性期、それぞれへの対策を進めるだけでなく、発症後においても再発予防や重症化予防を繰り返し行う対策が必要である。そのため、各都道府県には多職種の医療従事者、患者からなる循環器病対策推進協議会が設置され具体的な計画が審議されており、徳島県では全国に先駆けて、「徳島県循環器病対策推進計画」が2021年10月に発表になった。

本特集では、生活習慣病から起こる心臓病とメタボリックシンドロームの発症の予測因子について概説していただき、生活習慣病を克服するための運動、栄養学、さらには、最新の循環器病の治療法を紹介して、最後に「徳島県循環器病対策推進計画」の概要を紹介する。本特集が、徳島県民の健康寿命の延伸と、循環器病による年齢調整死亡率の減少に少しでも役立つことを祈念する。

## 特集 生活習慣病を克服して、健康寿命を延伸するために

- ・生活習慣病から起こる心臓病について  
山口浩司, 佐田政隆 … 175
  
- ・血清アディポネクチン値に基づくメタボリックシンドロームの  
発症予測 – 第263回徳島医学会学術集会シンポジウムより –  
船木真理 … 181
  
- ・生活習慣病と栄養学～最近のトピックスを交えて～  
堤理恵他 … 187
  
- ・生活習慣病を運動で予防する  
八木秀介 … 193
  
- ・経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVI) によって  
激変した大動脈弁狭窄症治療  
伊勢孝之 … 195
  
- ・徳島県循環器病対策推進計画  
佐田政隆 … 199



**特集：生活習慣病を克服して、健康寿命を延伸するために****生活習慣病から起こる心臓病について**

山口 浩 司, 佐 田 政 隆

徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学分野

(令和3年9月28日受付) (令和3年10月11日受理)

病気の発症には遺伝要因, 外部環境要因, 生活習慣要因などの原因があり, 生活習慣要因が原因となる疾病を生活習慣病と呼ぶ。日本人において悪性疾患に次いで死因第2位は心臓の病気で, その約半数を狭心症や心筋梗塞など虚血性心疾患が占めると言われている。破綻しやすい不安定な冠動脈プラーク形成には高脂血症, 高血圧, 糖尿病など生活習慣病的な危険因子によるプラーク形成と, 炎症の関与が示唆されている。冠状動脈硬化病変の治療としてはスタチンを中心とした薬物加療とカテーテル治療がある。カテーテル治療については2004年から使用可能になった薬剤溶出性ステントは従来の金属性ステントで問題とされていた再狭窄問題を克服し日常診療では頻用されている。また2013年からはバルーンに再狭窄抑制物質を塗布した薬剤塗布バルーンも使用可能となり, ステント留置不適症例に使用し, 良好な臨床成績も確認されている。本稿では生活習慣病から虚血性心疾患が起こるメカニズムと最新のカテーテル治療およびカテーテル治療後の注意点について概説する。

**1. 生活習慣病とは?**

生活習慣病とは, 「不健康な生活習慣」が関係してしている病気のことである。病気の発症原因として考えられるのは, ①細菌やウイルスなどの「病原体」や「有害物質」などの外部環境要因によるもの②病気になるやすい体質が先祖から引き継がれる遺伝要因によるもの③食習慣, 運動習慣, 休養のとり方, 嗜好(飲酒や喫煙)などの生活習慣要因によるものがある。そして生活習慣病とは, これら三つの要素のうち, 三番目の生活習慣にかかわる要素が強い病気を言い表した総称である。

**2. 虚血性心疾患について**

日本人において悪性疾患に次いで死因第2位は心臓の病気で, その約半数を狭心症や心筋梗塞など虚血性心疾患が占めると言われている。虚血性心疾患とは心臓を鼓動させている筋肉に栄養や酸素を送る冠動脈に動脈硬化などの血管障害が生じ血液が十分行かなくなる状態で, 発症の仕方により急性心筋梗塞などの急性冠症候群と安定労作性狭心症に分けられる。心血管事故を起こす代表的な疾患に急性冠症候群(Acute coronary syndrome: ACS)が知られており, 粥状動脈硬化性プラークが亀裂や破綻を生じ, 冠動脈内のプラーク破綻部位に壁在性血栓が生じて起こる心筋の急性虚血イベントと考えられている。インスリン抵抗性を基盤とした糖代謝異常はプラークの不安定化, プラーク破裂によるACSの発症にも深く関与している。動脈硬化性プラークの中でもACSを起こしやすい不安定プラークはマクロファージなどの炎症細胞に富み, 薄い線維性被膜(fibrous cap)によって覆われていることが病理学的な検討から明らかになっている。そのような不安定プラーク形成には耐糖能異常や高脂血症などの生活習慣病的な危険因子によるプラーク形成と, 詳細な機序は不明であるが, 炎症の関与が示唆されており, その後交感神経系の活性化などをきっかけとしてプラーク破綻が生じると考えられている<sup>1)</sup>(図1)。

**3. 動脈硬化について**

動脈硬化病変の形成に重要な変性LDLはスカベンジャー受容体ファミリーとよばれるLDL受容体とは異なる受容体により細胞内に取り込まれる。この受容体は細胞内コレステロール量によるnegative feedbackを受けず, マクロファージはこの受容体を介して過剰の変性

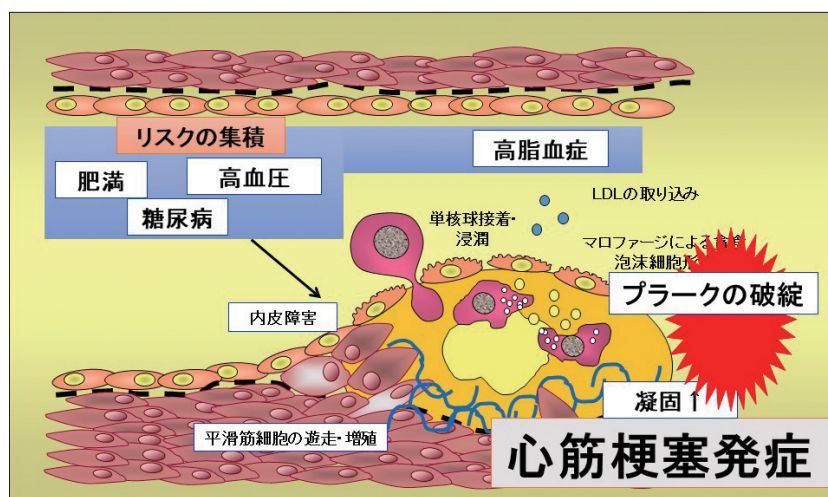


図1 生活習慣病がもたらす動脈硬化進展の機序  
生活習慣病が血管内皮障害を起こし、血管内にプラークが蓄積され、交感神経刺激をきっかけにプラークが破綻する。

LDL を取り込んで泡沫細胞となる。これが粥状動脈硬化初期の主病変である。動脈硬化集塊の主要脂質成分はコレステロールエステルであり、その大部分は血流中のLDL コレステロールに起因する。したがって血清コレステロールを正常域に維持すれば動脈硬化の発症と進展を抑制できると考えられる<sup>2)</sup>。

#### 4. 冠状動脈硬化病変への治療の考え方

最近のわが国では高齢化社会、欧米化食事、ライフスタイルの変化などにより、動脈硬化疾患数が著増している。特に2-4mmの冠動脈に動脈硬化が起こると虚血が生じやすく、日常診療で遭遇する機会も増えている。ACS に対する経皮的冠動脈インターベンション (PCI) の予後改善効果は明らかになっているが、安定狭心症に対する治療方法の選択については、個人の判断に委ねられているところも多い。狭心症の治療方法といえば、①PCI ②冠動脈バイパス手術 (CABG) ③薬物療法が考えられる。治療方法の選択、予後などについてガイドライン<sup>3)</sup>があり、狭ければ抜けてしまうという短絡的な狭心症の治療は医療事故 (⇒医療裁判) の増加、医療費の高騰につながることを危惧している。日本における特徴として、CABG との比較において PCI の施行される割合が欧米に比して異常に高いことが挙げられる (PCI/CABG=日本6.4~7.5/1, 欧米1/1) が、その背景としては PCI の利点 (低侵襲性、再 PCI が比較的容易、短時

間で可) と CABG の欠点 (高侵襲性、死亡率が高い、再 CABG は容易ではない) が関係していると考えられる。各治療方法の予後については、薬物療法のみを群、PCI 群、CABG 群について比較すると、一般的には、いずれの治療法も選択しうる1枝疾患では、6ヵ月~3年後の死亡、心筋梗塞の発生率は3群間に有意な差はない<sup>4-6)</sup>。しかし、生活の質 (QOL)、運動能の改善、発作の出現頻度については PCI、CABG の方が薬物療法のみと比べて有意の改善が認められる<sup>4-8)</sup>。また、いずれの治療法も選択しうる2枝疾患でも、2~3年後の死亡、心筋梗塞の発生率は薬物療法のみと PCI の間に有意な差はないが、QOL、運動能の改善、発作の出現頻度については PCI の方が薬物療法のみと比べて有意の改善が認められる<sup>9)</sup>。すなわち、症状の改善のためには薬物療法より手術治療のほうが勝っているということが理解できる。狭心症状のある患者には PCI を勧めるべきで、裏を返すと、症状のない偶然に見つかった冠動脈狭窄患者の PCI の適応について慎重に検討すべきであると思われる。一方、近年、積極的に脂質低下療法を施行することにより、安定狭心症患者の1.5年後の虚血イベントを PCI 施行例以上に低下させようとの報告も認められており<sup>10)</sup>、スタチンを中心とした脂質低下療法による冠動脈プラーク安定化の重要性も注目すべき点である。

## 5. 薬剤溶出性ステントと薬剤塗布バルーン

2004年から本邦で薬剤溶出性ステント（DES）が虚血性冠動脈疾患に多用され、その強力な新生内膜抑制効果は再血行再建術を劇的に減らしている。一方でDES留置後の再狭窄（ISR）に対しての治療は解決されていない問題のままである。過去の報告によるとDES留置後のISR症例に対する成績は、従来のベアメタルステント（BMS）留置後のISR症例に比べて造影結果および臨床成績が不良であることが明らかになっている。そういった症例に対してDESを再留置することも効果的であると想像されるが、薬剤塗布バルーン（DCB）もBMSあるいはDESのISR症例に対して良好な晩期造影結果と臨床成績を示している。

## 6. カテーテル治療の疑問点について

カテーテル治療の内容については患者さんからは理解しづらい点もある。著者が過去に質問を受けた内容について概説する。まずは冠動脈高度狭窄病変に対する薬物治療の効果である。過去の大規模研究からもLDL値を高度に下げてもプラーク体積率の減少は数パーセントであることが知られている<sup>11)</sup>(図2)。すなわち症状を起こ

すほどの冠動脈高度狭窄病変に対してスタチンを中心とした薬物治療のみでは狭窄の著明な改善は得られない。ただし、スタチンを使用することにより冠動脈プラークの質の改善が得られることは過去にわれわれの施設からも報告しており<sup>12)</sup>(図3)、カテーテル治療を受けた患者の予後改善につながることを期待される。重度狭窄病変については薬物治療とカテーテル治療のハイブリッド治療が必要であると考えられる。つぎに急性心筋梗塞に対してカテーテル治療を行った後の血管イベントの予後についてである。急性心筋梗塞治療後の主要血管イベントを経年的に調べた研究<sup>13)</sup>によると、治療部位以外の病変が出現する可能性が治療部位と同等にある(図4)。すなわち、カテーテルで責任病変を治療できても生活習慣病の治療を怠ると今後別の病変による虚血性心疾患を発症する可能性があるために、引き続きの生活習慣の節制が必要であると思われる。最後にステント治療後の抗血小板剤継続投与の必要性についてである。ステント治療後にはステント表面には新生内膜の増殖が起こり、ステント表面は血管内腔からは覆われることになりステント血栓症の危険性が減る。さまざまな報告があるが、ステント表面の大部分が覆われるのには1-3ヵ月かかると考えられる。またガイドライン<sup>14)</sup>では多くの非心臓手術において、抗血小板剤（アスピリン）の一剤の継続は周

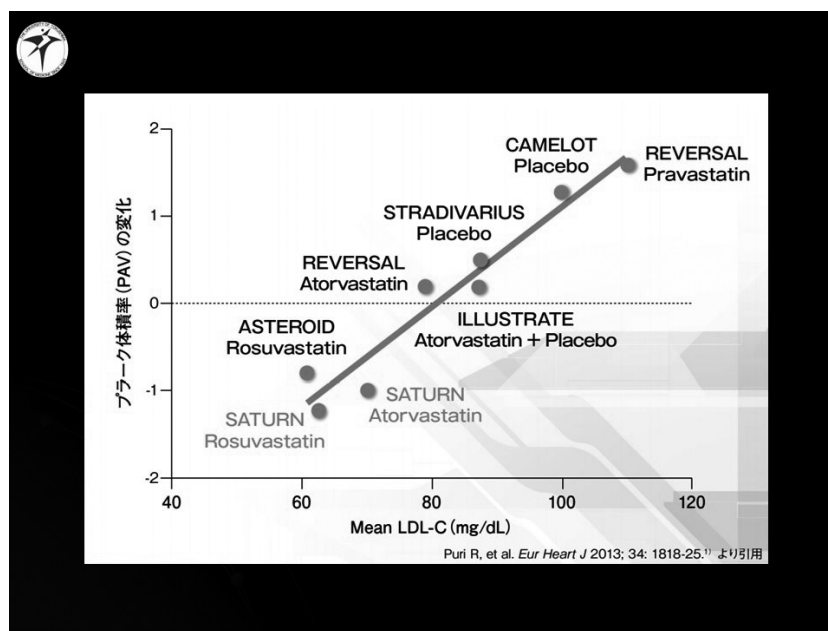


図2 LDL コレステロール値と冠動脈プラーク体積率変化の関係  
過去の大量研究ではLDLコレステロール値を高度に下げても冠動脈プラーク体積の減少率はわずかである。

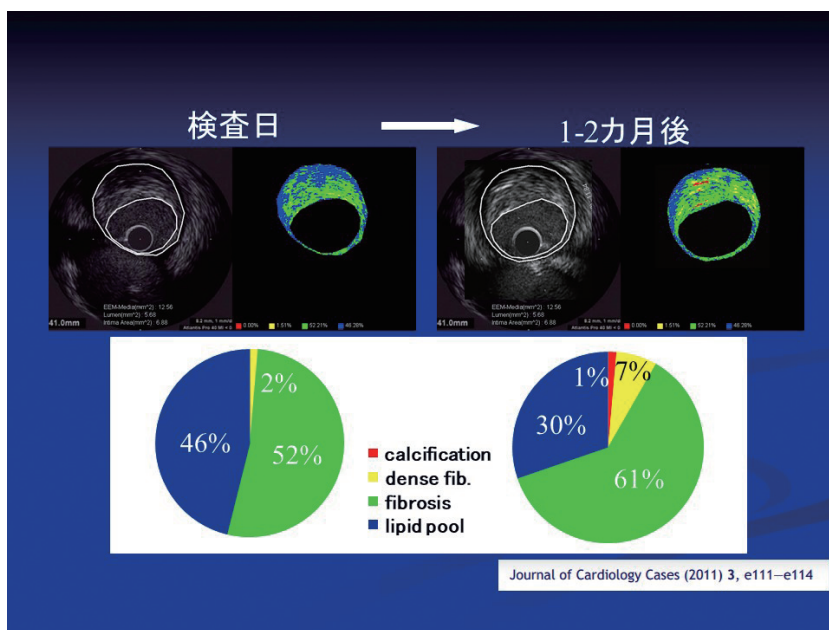


図3 コレステロール低下薬による冠動脈粥腫の変化  
 コレステロール低下薬（スタチン）を用いることにより，冠動脈粥腫の脂質成分が減少し，粥腫の質の改善を認めた。

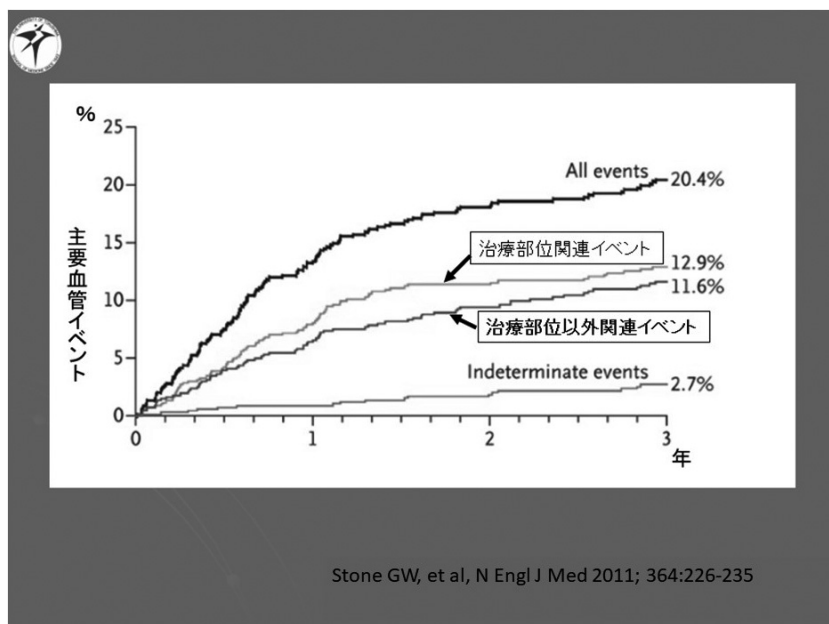


図4 急性心筋梗塞治療後の主要血管イベント  
 治療部位以外の病変が出現する可能性は治療部位と同等に高い。

術期の出血リスクを上回る利益をもたらすため，周術期にも中止せずに継続することが原則であると記載されている。すなわち，患者さんの自己判断で勝手に抗血小板剤を完全に中止すると血栓症発症（心筋梗塞）の可能性

があり危険と考えられるのでかかりつけ医に相談すべきである。



## 7. まとめ

- ①生活習慣を改善することにより動脈硬化を抑制し心臓病（虚血性心疾患）の発症率を低下させることができる。
- ②虚血性心疾患の治療法は進化しており，再狭窄を予防するためのさまざまな治療器具が使えるようになっていく。
- ③虚血性心疾患の治療はカテーテル治療後の管理も大切であり，患者側と医療側が One team となって連携していくことが将来の健康に繋がると考えられる。

## 文 献

- 1) 岩井直温：ACS の疫学と発症因子. 日本臨床, **68** : 597-601, 2010
- 2) 村山敏典：スタチンによる LDL 低下の機序. Heart View, **11** : 36-39, 2007
- 3) 日本循環器学会：冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン
- 4) Parisi, A. P., Folland, E. D., Hartigan, P. : on behalf of the Veterans Affairs ACME Investigators. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. N Eng J Med., **326** : 10-6, 1992
- 5) Hueb, W. A., Bellotti, G., Oliveira, S. A., Arie, S., *et al.* : The medicine, angioplasty or surgery study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. J Am Coll Cardiol., **26** : 1600-5, 1995
- 6) Coronary angioplasty versus medical therapy for angina : the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. Lancet., **350** : 461-8, 1997
- 7) Strauss, W. E., Fortin, T., Hartigan, P., Folland, E. D., *et al.* : A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy. Outcomes of a randomized clinical trial. Circulation., **92** : 1710-9, 1995
- 8) Hartigan, P. M., Giacomini, J. C., Folland, E. D., Parisi, A. F. : Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of a VA cooperative study). Veterans Affairs Cooperative Studies Program ACME Investigators. Angioplasty Compared to Medicine. Am J Cardiol., **82** : 1445-50, 1998
- 9) Folland, E. D., Hartigan, P. M., Parisi, A. F. : for the Veterans Affairs ACME Investigators. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris. Outcomes for patients with double-vessel versus single vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs cooperative randomized trial. J Am Coll Cardiol., **29** : 1505-11, 1997
- 10) Pitt, B., Waters, D., Brown, W. V., Boven, A. J., *et al.* : Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med., **321** : 1825-8, 1989
- 11) Puri, R., Nissen, S. E., Ballantyne, C. M., Barter, P. J., *et al.* : Factors underlying regression of coronary atheroma with potent statin therapy. Eur Heart J., **34** : 1818-25, 2013
- 12) Yamaguchi, K., Wakatsuki, T., Niki, T., Taketani, Y., *et al.* : Observation of short-term atorvastatin-induced changes in coronary arterial plaque properties using integrated backscatter intravascular ultrasound in a patient. JC Cases., **3** : e111-e114, 2011
- 13) Stone, G. W., Maehara, A., Lansky, A. J., Bruyne, B., *et al.* : A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med., **364** : 226-235, 2011
- 14) 日本循環器学会：フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法

## *Heart disease resulting from “Lifestyle Disease”*

*Koji Yamaguchi and Masataka Sata*

*Department of Cardiovascular Medicine, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Formerly, we used to call the disease caused by hypertension, diabetes, hyperlipidemia, or history of smoking etc “Adult Disease”. Recently, that is called “Lifestyle Disease”. Lifestyle disease is associated with ischemic heart disease.

Percutaneous coronary intervention using durable polymer (DP) drug-eluting stents (DESs) has been the most common strategy to treat patients with symptomatic coronary artery disease. Use of first-generation DESs reduced in-stent restenosis rates compared with bare metal stents (BMSs) ; however, their use was associated with late stent thrombosis due to delayed arterial healing. Therefore, the patients with DESs need to continue antiplatelet therapy for more than one month.

On the other hand, in several situations where foreign body reaction may occur, stent materials should not be left in the patient. Recently, several clinical trials have supported the efficacy of drug-coated balloons (DCBs) in the treatment of stent restenosis and small vessel de novo lesions.

Finally, we propose the following, ① It is possible to prevent the arteriosclerosis and reduce the onset probability of heart disease (ischemic heart disease) by improving lifestyle habit. ② The therapy of ischemic heart disease progresses recently, and we get several new devices for restenosis lesions and severe calcified lesions. ③ It is important for the patients who undergo the catheter therapy to control the status of lifestyle disease. The good relationship between the patient and the doctor is sure to lead the patient to longevity in the future.

Key words : lifestyle disease, atherosclerotic disease, ischemic heart disease

**特集：生活習慣病を克服して、健康寿命を延伸するために****血清アディポネクチン値に基づくメタボリックシンドロームの発症予測  
— 第263回徳島医学会学術集会シンポジウムより —**

船 木 真 理

徳島大学病院糖尿病対策センター

(令和3年12月3日受付) (令和3年12月27日受理)

## はじめに

内臓脂肪の蓄積に伴い、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧が発生するメタボリックシンドロームは心血管イベントの主要な危険因子であることに加え、認知症やがん疾患との関連も指摘されている<sup>1,2)</sup>。

令和元年国民健康栄養調査報告では20歳以上の男性の28.2%、女性の10.3%にメタボリックシンドロームの存在が強く疑われており、また20歳以上の男性の23.8%、女性の7.2%がメタボリックシンドロームの予備群と考えられ<sup>3)</sup>、メタボリックシンドローム対策は社会的に急務である。

## 1. 徳島コホート研究

徳島大学病院糖尿病対策センターでは徳島県からの受託事業として、県内事業所勤労者を対象とした前向きコホート研究を2008年より実施している(徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会承認番号662-13)。本コホート研究の特性として、ベースラインで20-40歳代が約80%であり、被験者のおよそ70%が男性、30%が女性である。これらの被験者を対象に、メタボリックシンドロームや糖尿病などの発症過程を毎年追跡し、発症に関連する因子を見出すことで、将来の発症を予測する早期バイオマーカーの策定などを目指している。

## 2. メタボリックシンドローム発症と血清全アディポネクチン値との関連

低アディポネクチン血症と、メタボリックシンドロームおよびその構成要素(内臓脂肪の蓄積、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧)との間に関連が見られることが知られており、更に血中アディポネクチン値の低下が将来のメタボリックシンドローム発症を予測するマーカーとなることが報告されている<sup>4)</sup>。しかし日本人において前向きコホート研究で関連を示した報告は限られており、更に将来の発症を予測するための基準値策定までは行われていない。そこでまず徳島コホート研究で追跡する集団において、血清全アディポネクチン値と将来のメタボリックシンドローム発症との関連の有無について解析を行った。なお被験者のおよそ70%が男性であったため、まず男性について解析を行った<sup>5)</sup>。

表1. に示すように、2008年の調査に参加した20-60歳の男性被験者中、365名が解析対象となった。4年間の追跡の結果、このうち45名が共同暫定声明の基準<sup>6)</sup>でメタボリックシンドロームを発症した。そこで年齢、BMI、喫煙、飲酒、運動習慣で調整のうえ、被験者の血清全アディポネクチン値別に四分位に分けてメタボリックシンドローム発症のリスクを評価した。なおメタボリックシンドロームの発症は心筋梗塞や脳梗塞の発症とは異なり、発症日を特定することができない。われわれの前向きコホート研究では被験者から年一回データ採取を行っているが、ある年の調査でメタボリックシンドローム診断基準に該当した場合、その前年のデータ採取日以降、何月



何日に発症したかが不明であり、正確な「生存時間」に関するデータを得ることができない。その限界を補うため、疾病発症の相対危険度を求める際にしばしば用いられるコックス比例ハザードモデルに代え、加速モデルを用いて解析を行った。加速モデルではコントロール群に

おける発症までの時間を1とする場合に、他の群における発症までの時間がどの程度となるかを表す Time Ratio (TR) を求める。図1. に示されるように全アディポネクチン値が最も高い、即ち最も健康的と考えられる第四分位の TR を1とすると、第一分位は0.15で第四分

表1. 解析の対象と方法

追跡対象:	2008年の徳島県男性被験者 467名, 20-60歳 (除外基準) 食後受診者, 未採血者, 測定値欠損者, MetSあり者
解析対象:	MetS発症の有無を追跡できた365名
追跡期間:	4年間(2008年-2012年)
診断基準:	メタボリックシンドローム (MetS) a joint statement of IDF, NHLBI, AHA, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity (文献6)
エンドポイント:	MetS発症 45例
調整因子:	年齢, BMI, 喫煙, 飲酒, 運動習慣
解析方法:	加速モデル 生存時間分布 (ワイブル分布, 指数分布, ガンマ分布) 低リスク群, 高リスク群の2群に分けるカットオフ値の候補の中から, もっともデータがモデルに当てはまったもの (尤度をもっとも高いもの) を選択
アディポネクチンの測定方法:	ラテックス免疫比濁法

MetS; メタボリックシンドローム

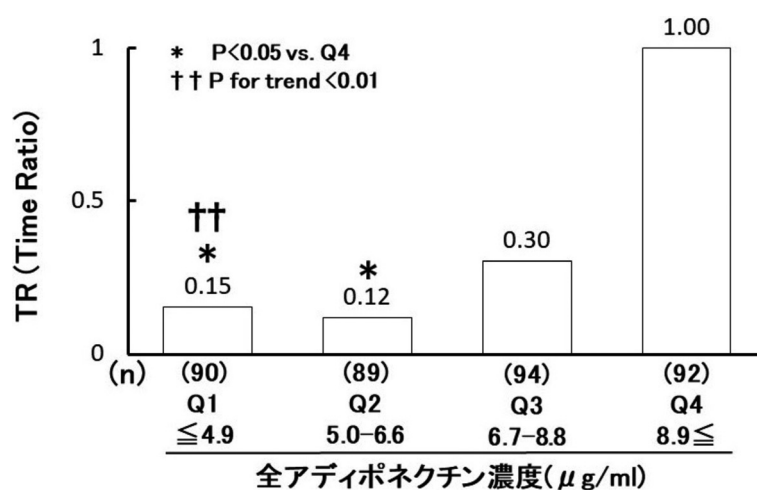


図1. 血清全アディポネクチンレベル別にみたメタボリックシンドローム発症の Time Ratio (TR)  
加速モデルにおいて、第四分位群における発症までの時間を1とした際、一-三分位群における発症までの時間 (文献5より引用)

位に比べて1/6以下であり、6倍以上早く発症することが示された。第一分位および第二分位のTRは第四分位のTRより有意に低く、またトレンドもTRの有意な低下を認めた。したがってベースラインの血清全アディポネクチン値が低いことは追跡期間中のメタボリックシンドローム発症と関連していた。

### 3. メタボリックシンドローム発症予測マーカーとしての基準値の設定

続いて血清全アディポネクチン値を用いたメタボリックシンドローム発症の予測を健診や人間ドックなどで用いることを念頭に、血清全アディポネクチン値の基準値策定を試みた。加速モデルにおける代表的な生存時間分布であるワイブル分布を用い、モデルに最も合致するカットオフ値を求めたところ、男性では6.2 $\mu$ g/mlであった。そこで血清全アディポネクチン値が6.2 $\mu$ g/mlより高い群に比較し、6.2 $\mu$ g/ml以下の群におけるTRを求めたところ、0.22-0.24で、約5倍早く発症することが示唆された(図2.)。なおワイブル分布を用いた加速モデルでは、コックス比例ハザードモデルにおけるハザード比を推定できるが、カットオフ値を6.2 $\mu$ g/mlとする場合、推定ハザード比は3.0であった。一方で血清アディポネクチン値には性差があり、女性の方が高くなることが知られている。そこで女性におけるカットオフ値を別途設ける必要があるが、われわれが追跡する集団では女性の人数が少なく、また年齢層も低かったために4年程度の追跡ではカットオフ値を求めることができなかった。そこで全国5地域において女性を対象に5年ごとにデータを採取し、主に骨粗しょう症をターゲットとした研究を行っているJPOS研究<sup>7)</sup>と連携した。JPOS研究における15-16年目追跡時においてメタボリックシンドローム未発症の被験者の保存血清を用いてアディポネクチン値を測定し、20-21年目追跡でメタボリックシンドローム発症の有無を判定した。その結果、女性におけるカットオフ値は6.5 $\mu$ g/mlと設定することができた。

### 4. 基準値を用いたフォローアップ

2008年より開始したわれわれの前向きコホート研究は2021年も続いている。そこで追跡期間を延長し、4年間の追跡期間で設定した男性におけるカットオフ値6.2 $\mu$ g/mlの妥当性を検証した。図3.に示すように、2008年度にメタボリックシンドローム未発症かつ血清全アディポネクチン6.2 $\mu$ g/ml以下であった87人からは2015年度までに25人の発症者を見た。一方で、2008年度にメタボリックシンドローム未発症かつ血清全アディポネク

	TR (95%CI)	P値
Model 1	0.14 (0.04-0.46)	0.001
Model 2	0.22 (0.08-0.64)	0.005
Model 3	0.24 (0.08-0.69)	0.008

調整因子： Model1 年齢  
Model2 年齢, BMI, 喫煙, 飲酒, 運動習慣  
Model3 年齢, BMI, 喫煙, 飲酒, 運動習慣, hsCRP

図2. 血清全アディポネクチン値を6.2 $\mu$ g/mlをカットオフ値とした際のTime Ratio(TR)  
加速モデルの代表的な分布であるワイブル分布を用いた加速モデルにおいてTRを算出(文献5より引用)

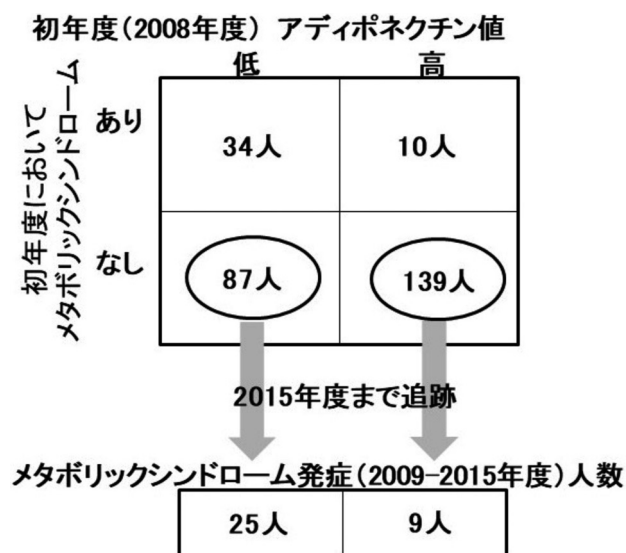


図3. 血清全アディポネクチン値によるメタボリックシンドローム発症予測的中率  
男性において血清アディポネクチン値6.2 $\mu$ g/mlをカットオフ値とした場合におけるフォローアップの結果

チンが6.2 $\mu$ g/mlより高値であった139名からは2015年度までに9人が発症と、発症率が著明に低く、カットオフ値6.2 $\mu$ g/mlの妥当性が支持された。

#### 5. 終わりに：アディポネクチン検査について

4-5年以内におけるメタボリックシンドローム発症予測の観点から血清全アディポネクチン値のカットオフ値を男性6.2 $\mu$ g/ml、女性6.5 $\mu$ g/mlとしたところ、多くの事業所において約30%の就業者がメタボリックシンドローム発症高リスク者ありまたは有病者であった。さらに発症高リスク者を追跡すると、実際の発症率は30%を超えていた。一方で低アディポネクチン血症であっても生活習慣の改善や薬剤による介入により血清全アディポネクチン値が改善することが報告されている<sup>8)</sup>。したがって血清全アディポネクチン値を用いた高リスク者の洗い出しと高リスク者への早期介入はメタボリックシンドローム対策に非常に有効であると考えられる。また血清全アディポネクチン値に日内変動がないことは絶食などを必要とせず、検査時間の自由度を高め、利便性を高めることになる。更にBMIでは肥満に該当しない被験者においても、血清全アディポネクチン値がメタボリックシンドローム発症予測に有効であることをわれわれは見出している。したがって血清全アディポネクチン値測定の実用化は、健康寿命の延伸にとって脅威となるメタ

ボリックシンドロームへの対策に多大な貢献をすることができると考える。実際、指先からの自己採血による社会実装の試みも始まっており(図4.)、その普及によるメタボリックシンドローム克服に期待したい。

#### 参考文献

- 1) Borshchev, Y. Y., Uspensky, Y. P., Galagudza, M. M. : Pathogenetic pathways of cognitive dysfunction and dementia in metabolic syndrome. *Life sciences.*, 237 : 116932, 2019
- 2) Micucci, C., Valli, D., Matakchione, G., Catalano, A. : Current perspectives between metabolic syndrome and cancer. *Oncotarget.*, 7 : 38959-38972, 2016
- 3) Ministry of Health LaWoJ : The National Health and Nutrition Survey in Japan., 2019
- 4) Kim, J. Y., Ahn, S. V., Yoon, J. H., Koh, S. B., *et al.* : Prospective study of serum adiponectin and incident metabolic syndrome: the ARIRANG study. *Diabetes care.*, 36 : 1547-1553, 2013
- 5) Hata, A., Yonemoto, K., Shikama, Y., Aki, N., *et al.* : Cut-off value of total adiponectin for managing risk of developing metabolic syndrome in male Japanese workers. *PloS one.*, 10 : e0118373, 2015
- 6) Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P.



図4. 自己採血によるアディポネクチン検査  
指先から自己採血を行い、血液をろ紙に回収(メカノジェニック株式会社提供のデモビデオより)

- Z., *et al.*: Harmonizing the metabolic syndrome : a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; American Heart Association ; World Heart Federation ; International Atherosclerosis Society ; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.*, **120** : 1640-1645, 2009
- 7) Iki, M., Tamaki, J., Kadowaki, E., Sato, Y., *et al.*: Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity : the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res.*, **29** : 399-407, 2014
- 8) Fisman, E. Z., Tenenbaum, A : Adiponectin : a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovascular diabetology.*, **13** : 103, 2014

## *Predicting future onset of metabolic syndrome by the serum level of total adiponectin*

*Makoto Funaki*

*Clinical Research Center for Diabetes Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

A rapid increase in the number of people who develop metabolic syndrome (MetS) is drawing much attention, since MetS-associated complications, such as cardiovascular diseases, are not only life-threatening, but also remarkably impair the quality of life for those who have MetS. Thus, developing a method to identify those who are at risk of developing MetS is crucial to maintain their quality of life and reduce the burden on society to provide care, since such a method will enable early intervention for those who may be at risk and prevent them from developing MetS. Here we report from two prospective cohort studies that the cut-off value of serum total adiponectin level for managing the risk of developing MetS is 6.2  $\mu\text{g/ml}$  in male and 6.5  $\mu\text{g/ml}$  in female. Subjects with total adiponectin level equal to or lower than the cut-off value developed MetS more rapidly than did those with total adiponectin level higher than the cut-off value. A follow up study validated the cut-off value of total adiponectin level in both male and female. Furthermore, evaluating the risk of developing MetS in future by adiponectin level successfully identified those who are at risk among people who are not obese by their anthropometric measurements. These results provide evidence that adiponectin level is able to serve as a biomarker for predicting future onset of MetS.

Key words : Adiponectin, Metabolic syndrome, Cut-off value

**特集：生活習慣病を克服して、健康寿命を延伸するために****生活習慣病と栄養学～最近のトピックスを交えて～**

堤 理 恵, 三 島 優 奈, 川 上 歩 花, 黒 田 雅 士, 阪 上 浩

徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野

(令和3年12月10日受付) (令和4年2月21日受理)

**【はじめに】**

メタボリックシンドロームは内臓脂肪型肥満を共通の要因として、高血糖、脂質異常、高血圧などを呈する病態であり、これらの因子の重複は虚血性心疾患や脳血管疾患の発症リスクとなる。内臓脂肪の蓄積や体重増加に影響する因子として、遺伝・体質・年齢などの生理的要因のほか行動要因、環境的要因が挙げられ、食行動や食環境もその一因であることから、メタボリックシンドロームの予防には言うまでもなく食事や食生活の是正が重要である。本稿では、こうした生活習慣病と食生活との関係について、最近の研究や話題について述べ、より健康で疾病予防につながる栄養学の最新の知見を紹介したい。

**【糖尿病・肥満にかかわる複雑な栄養因子】**

従来、生活習慣病の原因は、過食、喫煙、ストレス、運動不足とされ、これを防ぎ、改善することが生活習慣病の克服においてもっとも重要であるとされてきた。しかしながら、近年の食を取り巻く環境は複雑化しており、環境問題や多様なライフスタイル、子どもや高齢者などにおける貧困、遺伝などさまざまな因子が疾病の背景にある。厚生労働省健康局によってまとめられている国民健康対策についても、1978年の第一次国民健康対策策定時より生活習慣病対策に焦点をあててきたが、2000年にはいつてからは「複雑化した栄養課題への対策」に言及されている。

日本における栄養指導の背景をみると、第二次世界大戦後には子どもの低栄養改善を目的として1949年に学校給食が開始され、1952年には栄養改善法により保健所に栄養指導員が配置されている。一方で1970年代には高度経済成長に伴い、日本型食生活が見直され、西欧型のラ

イフスタイルが多く導入されると同時に生活習慣病（当時の成人病）の発症が急増した。そのような中で、日本で有名な久山町研究では、町民に対して生活指導・食事指導の介入が長年にわたって行われてきた。しかしながら Kubo らの層別解析によれば、糖質60%、脂質20%、タンパク質20%というエネルギー産生栄養素比率からなるわれわれが「バランスのよい食事」として推奨してきた食事には十分な効果が得られず、むしろこうした介入期間の間に、肥満、高コレステロール血症、糖代謝異常を有する住民の数が増加している<sup>1)</sup>。その他の論文を探索しても、実際にわれわれが従来考えてきた「バランス食」には十分なエビデンスがない。一方で、近年、肥満や糖尿病に対して糖質制限の効果が期待されている。米国糖尿病学会ではすでに糖質制限のほか、地中海食、低炭水化物食、野菜や植物を中心とした食事がエビデンスに基づいて提案されている。糖質制限の効果はこれまでに、減量効果だけでなく、心血管疾患や脳血管疾患などのリスク因子を減少させるという報告が多数ある。しかし他方、極端な低炭水化物・高タンパク質食は心血管疾患のリスクをあげるという報告もある<sup>2)</sup>。糖質制限によって減少するエネルギーを動物性食品で置き換えるか、植物性食品で置き換えるかによってもその影響が異なるとの報告もあることから<sup>3)</sup>、糖質制限に加えて、エネルギーを何で置き換えるかも考慮する必要があると考えられる。さらに、ケトン食についても、糖尿病治療への有効性についてもこの効果が期待される一方で、エビデンスの限界とリスクについても懸念が残り、栄養治療としては十分に確立されていない。

本邦では2016年の日本糖尿病学会のガイドラインにおいて糖質制限の推奨は明確にされず、2019年の改訂においても糖尿病の予防・管理のための望ましいエネルギー産生栄養素比率について、これを設定する明確なエビデンスはなく、個々の疾病に応じた必要量の算定が必要と



されている。しかしわが国における検討においても、Nanriらの報告をみると、西欧式の食事においては心血管疾患による死亡リスクが減少するのに対し、個々の食品の特徴で分類された日本食の摂取ではその効果がみとめられていない<sup>4)</sup>。以上を踏まえると、糖質については極端な制限についてはその効果に十分な実証が得られないものの、従来われわれが「バランスのよい食事」として受け入れてきた糖質のエネルギー産生栄養素比率60%は過剰である可能性は否めない。一方で、こうした糖質の割合と生活習慣病リスクの関係がいまだ明らかにされないのは、糖質の割合よりも、質や食べ方、調理法が重要な要素となっているとも考えられ、包括的に、望ましい糖質摂取のありかたをさらに検討する必要がある。

### 【タンパク質摂取と生活習慣病】

最近報告された Fanelli らの報告によると、糖尿病のある米国の成人の半数は、タンパク質の1日あたりの推奨摂取量を下回っており、食事の質が低下しているおそれがあることが示されている<sup>5)</sup>。Fanelli らのグループが、「米国民健康・栄養調査 (NHANES)」で2005~2016年に収集された23,000人以上の米国人のデータを解析した結果、1日に推奨された量のタンパク質を摂取していなかった糖尿病患者は、「かがむ」「しゃがむ」「ひざまずく」「長時間立つ」「大きな物を押したり引いたりする」といった基本的な動作を行うのが難しいなど、身体的な制限が多くみられた。タンパク質の摂取量が少ない糖尿病患者は、食事の栄養密度がかなり低下し、炭水化物の摂取量が12.5%高かったが、逆に、1日のタンパク質の摂取量が推奨量を満たしていた糖尿病患者は食事の質が全体的に高く、野菜、全粒穀物、乳製品、添加糖の1日の推奨量もほぼ満たしていた。

また、糖尿病患者においては認知症リスクが高いことも知られている。当研究室では、これまでに認知症ではない高齢者を対象として473名の食事調査と認知機能、ADLを評価したが、赤身の肉や卵など動物性タンパク質の摂取が多い人ほど認知機能が維持され、ADLも高いことが示唆された (unpublished data)。さらに上述した NHANES をもとにした解析においても、糖尿病患者において魚摂取の多い人は認知症リスクが61%まで低下することに加え、牛乳の摂取は糖尿病や高血圧など生活習慣病リスクを減少させることも報告されている。

これまで、健常成人2,422人を12年間追跡し、そのう

ち糖尿病を発症した201人の血液サンプルをLC-MS分析にて解析したところ、血中の遊離アミノ酸としてロイシン、イソロイシン、バリン、チロシン、フェニルアラニンの濃度が高い者で糖尿病発症率が高いことが Wang らによって報告されている<sup>6)</sup>。骨格筋の減少やアミノ酸の利用障害などによる遊離アミノ酸の上昇は、骨格筋減少にもつながると考えられる。筋肉はエネルギーの貯蔵庫でもあり、血糖値を調整することから、筋肉量が減少すると、ブドウ糖を貯蔵する場所が少なくなり、血糖調節機能が低下する。このことから、2型糖尿病の要因としてはインスリン分泌低下と肝臓や肥満などのインスリン抵抗性に加えて、筋肉減少が重要であると認識されてきた。筋肉を維持するためにも、十分なタンパク質摂取と運動習慣の確立は必須である。わが国では「食事摂取基準」が設けられており、2020年版では65歳以上のタンパク質の目標量の下限値が引き上げられた。また、米国では成人男女のタンパク質の必要量の平均を、体重1kgあたり1日に0.66gとしており、世界保健機関 (WHO) や国際連合食糧農業機関 (FAO) などもこの値を採用している。高齢者や生活習慣病を有する患者においては、フレイルやサルコペニアを予防するため、十分なタンパク質を摂取することが望ましいと考えられる。

また、心血管疾患においては、これまで治療には厳格な塩分制限と水分管理を基本の食事療法としてきたが、われわれは最近、アミノ酸の負荷が心筋梗塞の予防に有効であることを動物実験において実証した。糖尿病は心血管疾患のリスクを3倍以上上昇させるが、動物においても糖尿病モデルでは心臓の虚血再灌流実験においてプレコンディショニング効果およびポストコンディショニング効果が低下する<sup>7)</sup>。これはプレコンディショニング作用はインスリンシグナル分子であるPI3 kinase-Aktを介するためであり、このシグナルが障害されるためであると考えられている。そこで、PI3 kinaseを介さずに下流シグナルを活性化するため、アミノ酸の一種であるロイシンを投与したところ、mTORC1を介することで糖尿病マウスにおいてもプレコンディショニング効果を認めた。また、これらはロイシンによるミトコンドリア機能の改善によるものと示唆された<sup>8,9)</sup>。

### 【脂質の質と生活習慣病】

現在、わが国の食事摂取基準 (30歳以上) では、生活習慣病予防のため脂質エネルギー比は20~25%とされて



いる。一方で米国糖尿病学会の改定版ガイドラインにおいては脂質のエネルギー比は20～35%と非常に幅が広がっており、これは「量よりも質」であるということが示唆されている。実際、これまで摂取脂肪酸の種類と糖尿病の関連は多く報告されている。わが国でも、リノール酸やオレイン酸など植物由来の脂肪酸を多く摂取している人は、摂取が少ない人に比べて糖代謝異常の割合が約50%低いという栄養疫学調査の結果が報告されている<sup>10)</sup>。しかし、最近になって、リノール酸は、体内で最終的にアラキドン酸となり、アラキドン酸が、炎症や痛、高血圧、動脈硬化を引き起こすことも注目されている。

魚油についても、多くの研究が生活習慣病予防あるいは血清脂質値の改善などに有用であることが報告されている。わが国で行われた多目的コホート研究（JPHC研究）に基づいた虚血性心疾患と魚およびn-3脂肪酸摂取の解析結果でも、魚の摂取量が最も少ない1日約20gのグループに比べ、その他のグループではいずれもリスクが下がり、最も多いグループでは40%低くなっている。また、全虚血性心疾患のうち、診断の確実な心筋梗塞に限った場合には、魚摂取によるリスクの低下がより明確に示された<sup>11)</sup>。このように、EPAとアラキドン酸の機能は全く逆の関係にある。EPAとアラキドン酸のバラ

ンス指標はEPA/AA比と呼ばれ、血液検査で測定することができるために注目を集めている。福岡県久山町の40歳以上の全住民約3,100人を対象とした調査結果では、EPA/AA比により、EPAの比率が高いと心血管死亡率は約3分の1に減ることも報告されている<sup>12)</sup>。こうしたことからEPAは、疫学研究における健康効果から健康食品、さらには医薬品へ展開された世界初の事例となった。

また、われわれは最近、サンマ油由来の極長鎖不飽和脂肪酸（LCMUFA: long chain monounsaturated fatty acids）の摂取は血管内皮機能や動脈硬化病巣の改善に有効であることを報告している<sup>13,14)</sup>。食事中的EPAの量が多いグリーンランドのイヌイト民族においては、心筋梗塞罹患率が少ないことが知られているが、その食事をよく解析すると、EPAのみならず、炭素鎖が20または22の一価不飽和脂肪酸も非常に多く摂取していることがわかる<sup>15)</sup>。われわれはこうした極長鎖一価不飽和脂肪酸が腸内環境の改善を介して血管内皮機能をもたらすことを示した（図1）。これまでEPA単独の摂取効果については議論の余地のある結果が示されているのに対し、魚油では一定の摂取効果が認められているのはこのようなEPAだけでなく脂肪酸による相乗効果または相加的

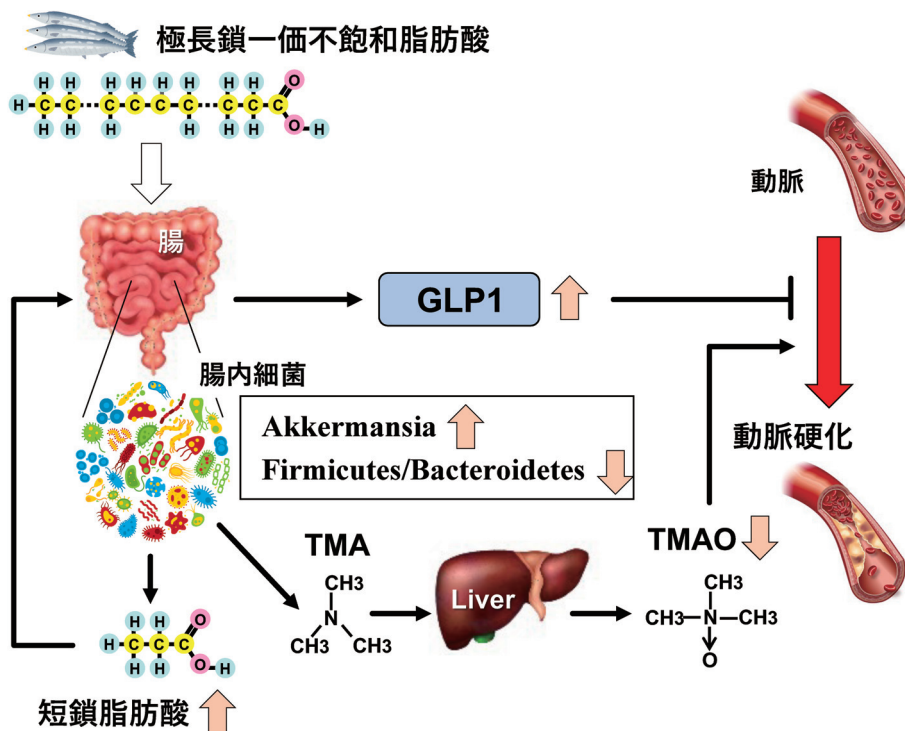


図1：魚油由来極長鎖一価不飽和脂肪酸による血管内機能改善作用

効果の影響も期待される。

### 【生活習慣病と味覚障害】

最後に、近年注目されている味覚障害と生活習慣病について述べたい。味覚は甘味・塩味・酸味・苦味・うま味の基本5味からなり、その味を感知することは食事のおいしさや生活の質に影響するだけでなく、生存に重要な生理反応でもある。このうちうま味は2002年になって第5の味として報告されたが、他の味とは異なり、はっきりとした基準閾値が定められていない。Mizutaらは、肥満者ではうま味感度が低下している者が多いことを報告しており、うま味閾値の低下が肥満の予測因子になるとした<sup>16)</sup>。実際われわれも103名の健常成人を対象に味覚検査を行ったところ、味覚感度の低下を自覚しない健常成人であっても26%にうま味感度の低下が認められ、特に肥満者でその傾向が強かった。また、こうした被験者の特徴として早食いや砂糖・油脂類を多く含む嗜好品の摂取が多かった。これまで味覚、特にうま味感度に影響する因子としては加齢や生活習慣、口腔環境、遺伝的要因などが影響すると考えられているが<sup>17-19)</sup>、これらを背景としたうま味感度の低下は、食事の満足度低下につながり、結果として早食いや嗜好品摂取の増加につながると考えられる(図2)。こうした食生活の乱れは生活習慣病の要因となり得るものであり、健康な味覚感度を維持すること、それを維持するための生活習慣や食習慣、口腔ケアなどは重要な生活習慣病予防因子であると考えられる。

### 【おわりに】

生活習慣病予防あるいは治療のための食事を定義するにはあまりに多くの因子が存在し、一律の解答は用意できない。しかしながら、生活習慣病に対して食が与える影響が大きいことは明らかである。疾病と栄養との関係においては、栄養はこれまで疾病予防に有用であるだけでなく、治療をサポートする存在であったが、近年では栄養ケアとして積極的に治療の一部として管理すべき存在となってきた。栄養学研究はこうした疾病に向き合うためにもさらなる発展が必要である。

### 【文 献】

- 1) Kubo, M., Hata, J., Doi, Y., Tanizaki, Y., *et al.* : Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation.*, 118 : 2672-2678, 2008
- 2) Lagiou, P., Sandin, S., Lof, M., Trichopoulos, D., *et al.* : Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women : prospective cohort study. *BMJ.*, 344 : e4026, 2012
- 3) Seidelmann, S. B., Claggett, B., Cheng, S., Henglin, M., *et al.* : Dietary carbohydrate intake and mortality : a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health.*, 3 : e419-428, 2018
- 4) Nanri, A., Mizoue, T., Shimazu, T., Ishihara, J., *et al.* : Japan Public Health Center-Based Prospective

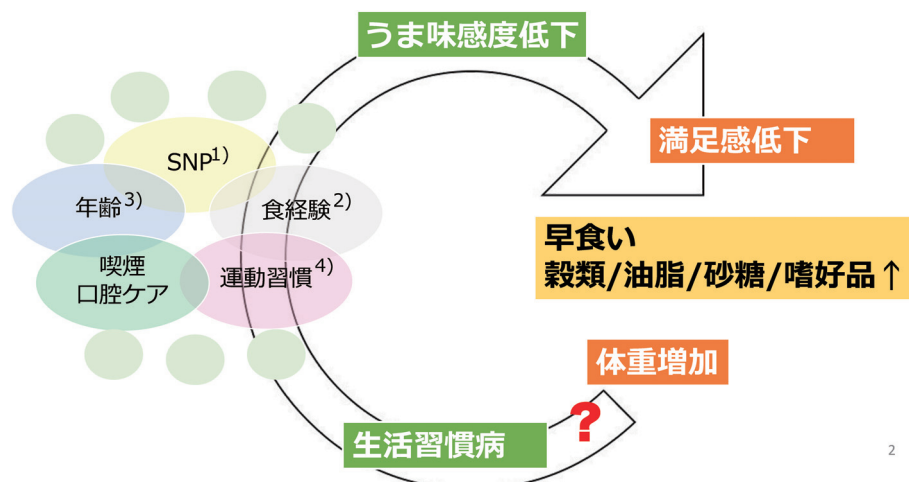


図2：食習慣と味覚、生活習慣病の負のスパイラル

- Study G : Dietary patterns and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in Japanese men and women : The Japan public health center-based prospective study. *PLoS One.*, **12** : e0174848, 2017
- 5) Fanelli, S. M., Kelly, O. J., Krok-Schoen, J. L., Taylor, C. A. : Low Protein Intakes and Poor Diet Quality Associate with Functional Limitations in US Adults with Diabetes : A 2005-2016 NHANES Analysis. *Nutrients.*, **13**, 2021
  - 6) Wang, T. J., Larson, M. G., Vasan, R. S., Cheng, S., *et al.* : Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med.*, **17** : 448-453, 2011
  - 7) Tanaka, K., Kehl, F., Gu, W., Krolkowski, J. G., *et al.* : Isoflurane-induced preconditioning is attenuated by diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, **282** : H2018-2023, 2002
  - 8) Morio, A., Tsutsumi, R., Satomi, S., Kondo, T., *et al.* : Leucine imparts cardioprotective effects by enhancing mTOR activity and mitochondrial fusion in a myocardial ischemia/reperfusion injury murine model. *Diabetol Metab Syndr.*, **13** : 139, 2021
  - 9) Morio, A., Tsutsumi, R., Kondo, T., Miyoshi, H., *et al.* : Leucine induces cardioprotection *in vitro* by promoting mitochondrial function via mTOR and Opa-1 signaling. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, **31** : 2979-2986, 2021
  - 10) Kurotani, K., Kochi, T., Nanri, A., Tsuruoka, H., *et al.* : Plant oils were associated with low prevalence of impaired glucose metabolism in Japanese workers. *PLoS One.*, **8** : e64758, 2013
  - 11) Iso, H., Kobayashi, M., Ishihara, J., Sasaki, S., *et al.* : Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese : the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation.*, **113** : 195-202, 2006
  - 12) Ninomiya, T., Nagata, M., Hata, J., Hirakawa, Y., *et al.* : Association between ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cardiovascular disease : the Hisayama Study. *Atherosclerosis.*, **231** : 261-267, 2013
  - 13) Tsutsumi, R., Yamasaki, Y., Takeo, J., Miyahara, H., *et al.* : Long-chain monounsaturated fatty acids improve endothelial function with altering microbial flora. *Transl Res.*, **237** : 16-30, 2021
  - 14) Yang, Z. H., Bando, M., Sakurai, T., Chen, Y., *et al.* : Long-chain monounsaturated fatty acid-rich fish oil attenuates the development of atherosclerosis in mouse models. *Mol Nutr Food Res.*, **60** : 2208-2218, 2016
  - 15) Bang, H. O., Dyerberg, J., Sinclair, H. M. : The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr.*, **33** : 2657-2661, 1980
  - 16) Mizuta, E., Kinugasa, Y., Kato, M., Hamada, T., *et al.* : Umami taste disorder is a novel predictor of obesity. *Hypertens Res.*, **44** : 595-597, 2021
  - 17) Shigemura, N., Shirosaki, S., Sanematsu, K., Yoshida, R., *et al.* : Genetic and molecular basis of individual differences in human umami taste perception. *PLoS One.*, **4** : e6717, 2009
  - 18) Han, P., Mohebbi, M., Unrath, M., Hummel, C., *et al.* : Different Neural Processing of Umami and Salty Taste Determined by Umami Identification Ability Independent of Repeated Umami Exposure. *Neuroscience.*, **383** : 74-83, 2018
  - 19) Puputti, S., Hoppu, U., Sandell, M. : Taste Sensitivity Is Associated with Food Consumption Behavior but not with Recalled Pleasantness. *Foods.*, **8**, 2019

## *Nutrition in metabolic syndrome –with recent topics–*

*Rie Tsutsumi, Yuna Mishima, Ayuka Kawakami, Masashi Kuroda, and Hiroshi Sakaue*

*Department of Nutrition and Metabolism Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Metabolic syndrome is a pathological condition with hyperglycemia, dyslipidemia, or hypertension resulting in cardiovascular and cerebrovascular disease. Factors that affect visceral fat accumulation and weight gain include not only physiological factors such as heredity, constitution, and age, but also behavioral factors and environmental factors. Eating behavior and eating environment are critical for the prevention and treatment of metabolic syndrome. In this report, we will discuss about recent topics of nutrition in metabolic syndrome, especially association with macronutrients such as carbohydrate, fatty acids and protein.

In recent years, several publications have determined the benefit of low carbohydrate diet on obesity and diabetes, and the American Diabetes Association has also recommended low carbohydrate diet, Mediterranean diet, and a diet mainly consistent with vegetables and plants. There have been many reports that the effect of carbohydrate restriction has not only the weight loss effect but also reduces risk factors such as cardiovascular disease and cerebrovascular disease.

Fanelli *et al.* recently have shown that half of US adults with diabetes have less than the recommended daily intake of protein, which may lead to poor dietary quality. Diabetic patients with low protein intake had significantly lower dietary nutrient density and 12.5% higher carbohydrate intake, whereas diabetic patients with daily protein intake meeting the recommended amount have shown that the overall quality of the diet was high and almost met the recommended daily amount of vegetables, whole grains, dairy products and added sugars. Therefore, in addition to the prevention of metabolic syndrome, protein is important for treatment of metabolic syndrome and higher QOL. Nutritional research needs further development to deal with metabolic syndrome.

Key words : Nutrition, metabolic syndrome, low carbohydrate, protein

**特集：生活習慣病を克服して、健康寿命を延伸するために****生活習慣病を運動で予防する**

八木 秀介

徳島大学大学院医歯薬学研究部地域医療人材育成分野特任准教授

(令和3年10月28日受付)(令和3年11月9日受理)

**はじめに**

「生活・職業上の活発な身体活動ないし規則的な身体活動は、冠動脈疾患の発症を予防し、死亡を減少させる」ことが多くの疫学的研究から明らかになっている<sup>1)</sup>。

規則的な運動や身体活動が高血圧、糖尿病、肥満、脂質異常症などの危険因子を軽減し冠動脈疾患の発生ないし死亡を減少させることから、運動療法により心血管病予防効果は現在確立している<sup>2)</sup>。したがって、すべての成人において運動療法について、評価され、定期的な運動と身体活動を増加させることが勧められるべきである。

**運動療法の生活習慣病に関する効果**

降圧効果に関しては、有酸素運動により、収縮期で2-5 mmHg 拡張期で1-4 mmHgの低下が期待される<sup>3)</sup>。血管内皮機能、血流調節、動脈伸展性等の改善効果によることが示唆される。糖代謝に関しては、運動によるエネルギー消費と骨格筋におけるインスリン抵抗性改善により、8週以上の運動療法で、体重減少は見られなかったが、HbA1cを-0.66%と減少させることが報告されている<sup>4)</sup>。

脂質異常症に関しては、LDLコレステロール、中性脂肪が低下する可能性があるが、特にHDLコレステロールが上昇するという報告が多い<sup>5)</sup>。

このように運動療法により高血圧、糖尿病、脂質異常症といった心血管病の危険因子を改善する可能性がある。

**有酸素運動**

生活習慣病を予防するには、有酸素運動が勧められる。一般的な指標として自覚症状を指数であるボルグ指数で11-13(楽である～ややきつい)程度の運動がよい<sup>2)</sup>。具体的な運動としては歩行やゆっくりしたジョギング、サイクリング、水中運動などが推奨される。

中等度以上(3メッツ以上)の有酸素運動を1日30分以上、週3回以上(可能であれば毎日)、または週150分以上実施することを目標とする<sup>2)</sup>。また若年者や心肺機能が低い患者は、高強度(75分/週)でも同様の効果が得られる可能性がある<sup>6)</sup>。さらに中等度以上の運動が不可能な場合でも、家事、職場での低強度の身体活動を行うことが、運動を全く行わないよりは冠動脈疾患を予防する効果が期待されるため、低強度の身体活動も推奨される<sup>6)</sup>。

**座位時間の減少**

座位時間の増加は冠動脈疾患のリスクである<sup>7)</sup>。職場などで座位時間、テレビを見る時間が長いと心血管病や冠動脈疾患による死亡率が高い。運動を行っても運動療法以外を座位がちで過ごすならば活動量としては不十分になることが示唆され、運動習慣増加のみでなく、座位などの不活動時間を減少させることも重要である。

**最後に**

運動療法は心血管病予防のための最も強力な治療法である。有酸素運動を行い、座位時間を減少させることで、生活習慣病予防・改善効果が期待できるため、各々の運動能力に応じたレベルで運動を行い、継続することが勧められる。

**文 献**

- 1) Kubota, Y., Iso, H., Yamagishi, K., Sawada, N., *et al.* : Daily Total Physical Activity and Incident Cardiovascular Disease in Japanese Men and Women. *Circulation* [Internet]. 2017 Apr 11; **135**(15) : 1471-3. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026557>



- 2) Kinoshita, M., Yokote, K., Arai, H., Iida, M., *et al.*: Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2018 Sep 1; **25**(9) : 846-984. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/25/9/25\\_GL2017/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/25/9/25_GL2017/_article)
- 3) Eckel, R. H., Jakicic, J. M., Ard, J. D., de Jesus, J. M., *et al.*: 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2014 Jun 24; **129**(25 Suppl 2) : S76-99. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222015>
- 4) Boulé, N. G., Haddad, E., Kenny, G. P., Wells, G. A., *et al.*: Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus : a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* [Internet]. 2001 Sep 12; **286**(10) : 1218-27. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559268>
- 5) Koba, S., Tanaka, H., Maruyama, C., Tada, N., *et al.*: Physical activity in the Japan population : association with blood lipid levels and effects in reducing cardiovascular and all-cause mortality. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2011; **18**(10) : 833-45. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946534>
- 6) Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., *et al.*: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2019 Sep 10; **140**(11). Available from : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000678>
- 7) Sedentary Behaviour Research Network. Letter to the Editor: Standardized use of the terms “sedentary” and “sedentary behaviours.” *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. 2012 Jun; **37**(3) :540-2. Available from : <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/h2012-024>

## *Exercise prevents lifestyle-related diseases*

*Shusuke Yagi*

*Department of Cardiovascular Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Regular physical activity and exercise are important in reducing risk of death and cardiovascular events in the primary as well as in the secondary prevention. A sedentary lifestyle, including extended sitting time, is also one of the major risk factors for cardiovascular disease. Regular aerobic physical activity improves not only exercise performance but also lifestyle-related diseases such as hypertension, diabetes, and lipid profiles. Thus, regular physical activity and exercise are recommended for preventing lifestyle-related diseases based on individual physical ability.

Key words : Regular physical activity, sedentary behavior, hypertension, diabetes, dyslipidemia

**特集：生活習慣病を克服して、健康寿命を延伸するために****経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVI) によって激変した大動脈弁狭窄症治療**

伊勢孝之

徳島大学病院循環器内科

(令和3年12月13日受付) (令和3年12月27日受理)

重症大動脈弁狭窄症は、自然予後は極めて悪く、弁置換手術が唯一の治療である。しかしながら、これまでの外科的手術は開胸し心臓を止める必要があり、患者の身体的負担は大きく、高齢者や呼吸器疾患、癌などの併存症が理由で、手術が難しい患者も多かった。開胸手術困難な大動脈弁狭窄症に対してカテーテル治療「経カテーテル的大動脈弁置換術 (Transcatheter aortic valve implantation: TAVI)」が開発された。TAVIは人工弁の進歩や、手技の工夫により治療成績が飛躍的に向上し、適応も拡大している。当院でも最高齢96歳を含め、良好な治療成績が得られている。今後も、デバイスの改良やエビデンスの蓄積により適応拡大が進むことが予想され、より多くの患者がTAVIの恩恵を被ることができると考えられる。

**【弁膜症ならびに大動脈弁狭窄症とは】**

心臓は全身に血液を送るポンプの役割を果たし、4つの部屋に別れている。それぞれの部屋には弁があり、血液が一定方向にスムーズに流れるよう、一日に10万回の開閉を繰り返す。この弁が障害を起し、本来の役割を果たせなくなる状態を弁膜症という。特に左室と大動脈の間にある「大動脈弁」は、心臓の出口にあり、高い圧がかかることで弁が傷みやすい。弁の機能異常が進むと、動悸、息切れ、むくみ、胸痛等の症状を発症する。大動脈弁狭窄症は重症化すると心不全、失神、突然死などに繋がる怖い病気で5年生存率は20%と予後は極めて悪い。原因のひとつは加齢で、高齢化に伴い、近年では弁置換術が必要な患者が増加傾向にある。

**【経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVI) とは】**

現在、主に日本で使われているのは、バルーン拡張型TAVI弁、自己拡張型TAVI弁である。従来の開胸手術による大動脈弁置換術に比べ、開胸することなく、心臓を止めることなく、傷が小さい。従来の開胸手術による大動脈弁置換術は手術ハイリスクな症例も多く、手術できない症例も多かった。TAVIは低侵襲で、併存症や合併症の多い手術不能であった症例でも実施可能となった<sup>1,2)</sup>。またTAVIの利点として早期にリハビリ(翌日より歩行)が可能であること、合併症や身体的負担が少なく、入院期間も短いことなどがあげられる。一方で、機械弁での置換術ができない(生体弁に限られる)、血管や心臓損傷、心筋梗塞などのTAVI特有の合併症がある、房室ブロックの頻度が多い、などの欠点も存在する<sup>1-3)</sup>。

**【TAVIの適応】**

TAVIに適応するのは、開胸手術による死亡率が高い場合や、重大な合併症が起こる可能性が高い場合、体力が低い場合などで、一般的には高齢者(80歳以上)、肺の機能が悪い、心臓再手術、体力が低い等の患者である。年齢の上限は定められておらず、認知機能が保たれているか、ADLが悪すぎないか、他の疾患で予後が短くないかがTAVIを実施するかの判断材料となる。当院の最高年齢は96歳で、心不全入院した症例に対しTAVIを実施し良好な経過が得られている。手術リスクが高い患者においてTAVIの有用性が示されていたが、近年では手術リスクが低い重症大動脈弁狭窄症でもTAVIの術後成績が手術に比べ同等、もしくは優れているというデータが報告されており<sup>4,5)</sup>、それに伴い適応患者も



拡大傾向である。

【TAVI 治療の進化】

TAVI デバイスの進歩（図1）と治療手技の工夫などで、以前は TAVI 治療が困難な症例や、合併症のリスクが高い症例でも TAVI が実施できるようになった。先天性 2 尖弁の大動脈弁狭窄症や、外科生体弁機能不全、透析中の重症大動脈弁狭窄症症例に対しても TAVI が可能となった。また、当初はアプローチ部位も鼠径部と心尖部アプローチのみであったが、上行大動脈アプロー

チや鎖骨下動脈アプローチも可能となり TAVI が実施できない症例が少なくなってきた（図2）。将来的には TAVI 弁機能不全をおこした TAVI 後の症例でもさらに TAVI を重ねることができるようになるといわれている。

【まとめ】

もともと外科的開胸手術による大動脈弁置換術が困難な症例に対して開発された TAVI 治療は良好な成績から症例が増え、適応が拡大し急速に普及した。80歳以上

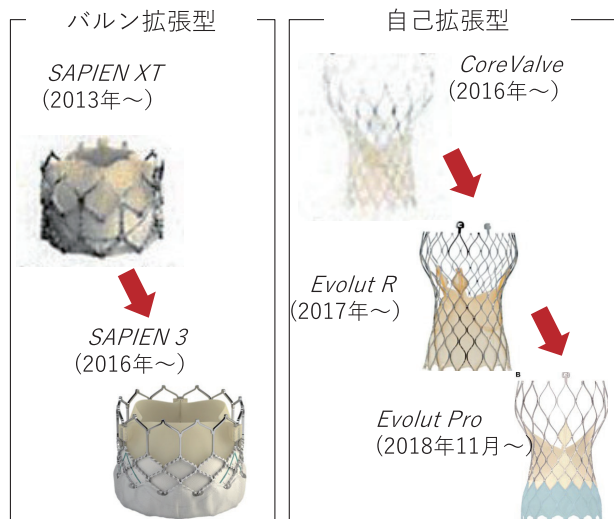


図1 TAVI は、合併症が少なく、さまざまな患者様が治療できるように進化

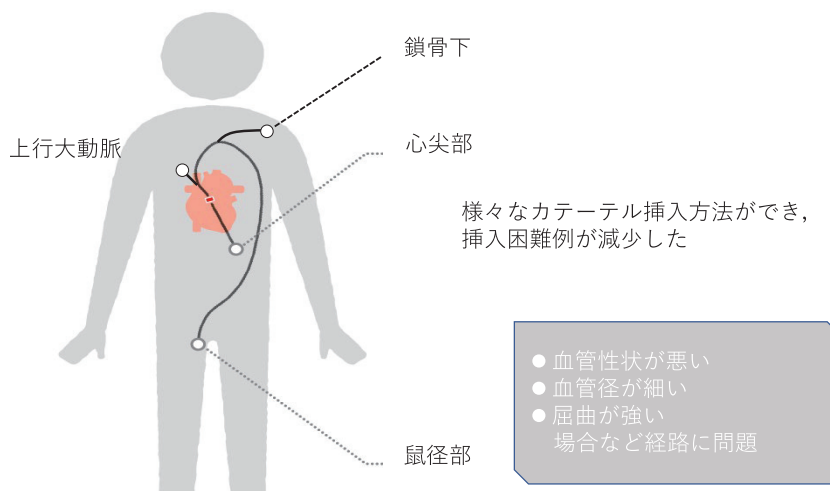


図2 経カテーテル的大動脈弁置換術の方法。鼠径部と心尖部アプローチに加え、上行大動脈アプローチや鎖骨下動脈アプローチも可能となった

の大動脈弁狭窄症治療には標準治療となり、今後さらに適応は拡大することが予想される。

#### 【引用文献】

- 1) Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, D. C., *et al.*: PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.*, **363** (17) : 1597-607, 2010 Oct 21
- 2) Craig, R. Smith 1., Martin, B. Leon., Michael, J. Mack., D, Craig. Miller., *et al.*: PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.*, **364** (23) : 2187-98, 2011 Jun 9
- 3) Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M. J., Makkar, R. R., *et al.*: PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.*, **374**(17) : 1609-20, 2016 Apr 28
- 4) Mack, M. J., Leon, M. B., Thourani, V. H., Makkar, R., *et al.*: PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.*, **380** (18) : 1695-1705, 2019 May 2
- 5) Popma, J. J., Deeb, G. M., Yakubov, S. J., Mumtaz, M., *et al.*: Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.*, **380**(18) : 1706-1715, 2019 May 2

*Transcatheter aortic valve implantation has revolutionized the treatment of severe aortic valve stenosis*

*Takayuki Ise MD, PhD*

*Cardiovascular Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

**SUMMARY**

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has revolutionized the treatment of symptomatic severe aortic valve stenosis (AS). Severe AS can be lethal without intervention, but surgical replacement is contraindicated for older patients or patients with high risk for comorbidities. TAVI offers a less invasive option for the treatment of severe AS. TAVI is a viable life-extending treatment in these surgical high-risk groups.

Key words : Transcatheter aortic valve implantation, aortic valve stenosis, valvular disease, minimally invasive surgery

**特集：生活習慣病を克服して、健康寿命を延伸するために****徳島県循環器病対策推進計画**

佐田 政隆

徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学分野

徳島県循環器病対策推進協議会

(令和3年10月29日受付) (令和3年11月8日受理)

**はじめに**

2018年の人口動態統計によると、心疾患と脳血管疾患を合わせると23.2%と、がんに次ぐ死亡原因となっている。また、心疾患や脳血管疾患は介護が必要となった主な原因である。さらに、傷病分類別医科診療医療費のうち、循環器系の疾患が占める割合は最多である。このように、循環器病は国民の生命や健康に重大な影響を及ぼす疾患であるとともに、社会全体に大きな影響を与える疾患である。

こうした現状に鑑み、2018年12月「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」が制定された。同法では、「健康寿命の延伸」を図るとともに、「循環器病の年齢調整死亡率の減少」を目指している。その実現のために、循環器病の予防啓発や、急性期の迅速かつ適切な搬送体制の構築が求められている。また、発症後の急性期、回復期、慢性期、それぞれへの対策を進めるだけでなく、再発予防や重症化予防を繰り返し行う対策が必要である。

2020年10月、国の循環器病対策推進基本計画が閣議決定された。それに基づき、各都道府県には多職種の医療従事者ならび患者からなる循環器病対策推進協議会が設置され具体的な計画を策定し、循環器病対策の推進が図られている。本稿では、2021年10月に発表された「徳島県循環器病対策推進計画」の概要を紹介する。

**1. 徳島県循環器病対策推進計画の背景・趣旨**

脳卒中、心臓病その他の循環器病は、本県はもとより、全国でも主要な死亡原因であるとともに、介護が必要となる主な原因となっている。2019年の人口動態統計によると、本県の死因順位別では、1位「悪性新生物」、2

位「心疾患」、3位「老衰」、4位「肺炎」、5位「脳血管疾患」であり、「心疾患」及び「脳血管疾患」はいずれも死亡原因の上位を占めている(図1)<sup>1)</sup>。さらに、2019年の国民生活基礎調査によると、介護が必要となった主な原因に占める割合は、「脳血管疾患(16.1%)」、「心疾患(4.5%)」であり、両者を合わせると20.6%と最多となっている<sup>2)</sup>。

循環器病は、遺伝的素因をベースに不健全な生活習慣が重なり発症する生活習慣病の合併症として急性発症する疾患であり、回復後においても「増悪」と「寛解」、「再発」を繰り返すことがあることから、「急性期」・「回復期」・「慢性期」・「在宅医療」・「介護期」に至るまでシームレスな医療・介護体制の整備が必要である(図2)<sup>3,4)</sup>。

こうした課題に対応するため、日本循環器学会と日本脳卒中学会は、関連する学会と共同で、2016年脳卒中と循環器病克服5カ年計画を作成した(2021年3月に第二次5カ年計画が発表された)<sup>4)</sup>。そして、いろいろな困難を乗り越えて、「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」が、2018年12月に成立した。2020年10月に、基本的な施策の方向性である「循環器病対策推進基本計画」が内閣府から発表され、それを基に、各都道府県は地域の実情に応じた都道府県別計画を策定することになった。

徳島県においても、全国の中でも進んでいる高齢化やそれに伴う人口減少などの厳しい社会情勢を踏まえ、循環器病の予防や保健、医療、福祉サービスの提供に関する総合的な計画が策定された。循環器病の予防から医療・福祉サービスまでがシームレスに提供され、県民一人ひとりがその人らしく暮らせる徳島づくりを目指している。県関係部署や県内市町村、多職種と関係団体と連携し、2020年11月、「徳島県循環器病対策推進協議会」

が結成され、徳島県循環器病対策推進計画の作成が行われた。2021年6月骨子案が徳島県議会で報告され、パブリックコメントをもとに第3回徳島県循環器病対策推進協議会で審議がなされ、その後、徳島県健康審議会で審議がされ、2021年10月に完成し、これから各種の施策が行われる予定である。

## 2. 全体目標

循環器病の予防や正しい知識の普及啓発、保健・医療及び福祉サービスの提供体制の充実により、県民の皆様の更なる健康増進を図るため、次のとおり目標を設定し

た。

目標1として、循環器病の予防や治療の促進、リハビリテーションの充実等により、元気で長生きができる環境等の整備を促進し、健康寿命を延伸することで、平均寿命と健康寿命の差を縮小とする。具体的な数値は表1のとおりである(表1)。

目標2としては、脳血管疾患、心疾患による年齢調整死亡率の減少とした。具体的な数字は表2のとおりである。日本脳卒中学会と日本循環器学会による「脳卒中と循環器病克服5カ年計画」(2016年策定)の目標である「脳卒中と循環器病による年齢調整死亡率」を「5年間で5%減少」、「10年間で10%減少」としていることから、

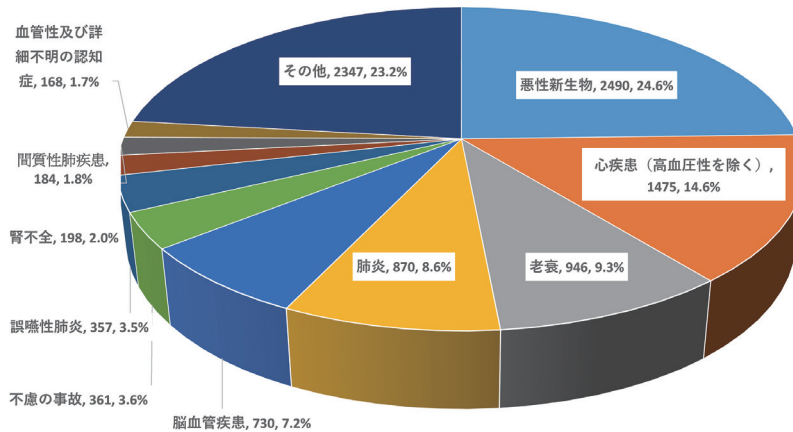


図1 徳島県の死因別死亡割合

## 脳卒中と循環器病患者に対するシームレスな医療体制

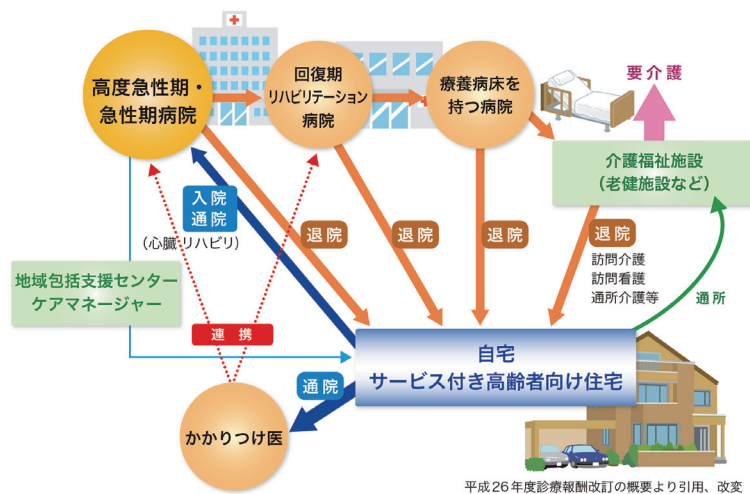


図2 脳卒中と循環器病患者に対するシームレスな医療体制

これを参考とし、本県の死亡率は「2015年（平成27年）と比較して8%の減少」とした（表2）<sup>5)</sup>。

### 3. 本県の現状

本県の平均寿命は全国と同様に年々伸びており（図3）、2015年（平成27年）には男女とも全国平均並となった。「脳血管疾患」「心疾患」の年齢調整死亡率は男女と

表1 健康寿命の延伸目標値（日常生活に制限のない期間の平均の延伸）

	ベースライン(H28)	目標値(R5)
男性	71.34年	72.25年
女性	74.04年	74.95年

出典：厚生労働科学研究「厚生労働科学研究班資料」

表2 脳血管疾患、心疾患による年齢調整死亡率の目標値（人口10万対）

		ベースライン(H27)	目標値(R5)
脳血管疾患による年齢調整死亡率（人口10万対）	男性	40.3	37.1以下
	女性	20.1	18.5以下
心疾患による年齢調整死亡率（人口10万対）	男性	61.6	56.7以下
	女性	33.0	30.4以下

出典：厚生労働省（人口動態統計調査）

もに年々減少傾向であり、脳血管疾患（男性）を除くと全国平均よりも低い水準となっている（図4）<sup>6)</sup>。

一方、健康寿命は2016年（平成28年）調査において男女とも全国平均より低く、全国順位では男性44位、女性43位と下位であり、平均寿命と健康寿命の差である「不健康な期間」をいかに縮めるかが課題となっている（図5）<sup>2)</sup>。

また、循環器病の危険因子をみると、喫煙率は、男女ともに減少傾向にあるものの、男性が女性より高い一方で、女性の減少割合が低いという課題がある。脂質異常者の割合は全国平均より男性は低い状況が続いているが、女性はやや高い状況である。高血糖状態の者の割合は男女ともに全国平均より高い傾向である。特定健診の実施率は年々上昇傾向にあるが、全国平均より低く推移している。特定保健指導の実施率は全国平均より高く、全国でもトップクラスである。

### 4. 分野毎の現状と課題、今後の施策の方向性

#### 4-1 循環器病の予防や正しい知識の普及啓発

県民が適切に循環器病の予防・重症化予防や疾患リスクの管理が行うことができるようにするためには、まずは、循環器病に関する正しい知識の普及啓発が必要ある。併せて、「健康徳島21」に基づき、子どもから高齢者まで全ての県民が共に支え合いながら希望や生きがいを持ち、ライフステージに応じて、健やかで心身豊かに生活できるよう、生活習慣（栄養・食生活、身体活動・運動、喫煙、歯・口腔の健康等）や社会環境の改善を通じて生

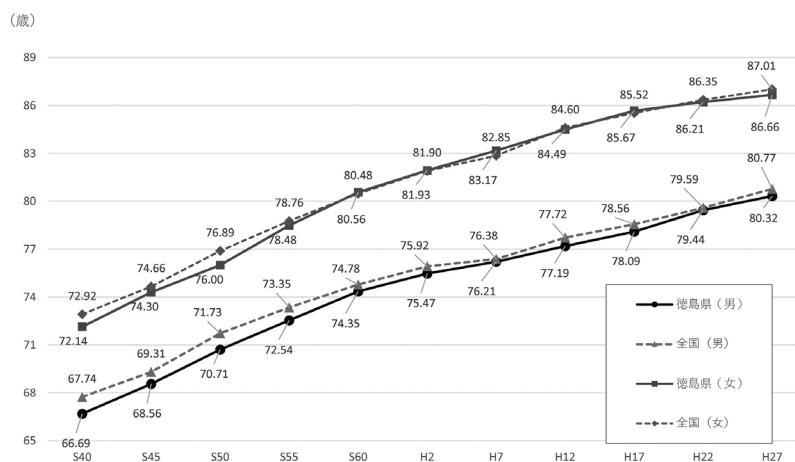


図3 徳島県ならびに全国の平均寿命の年次推移



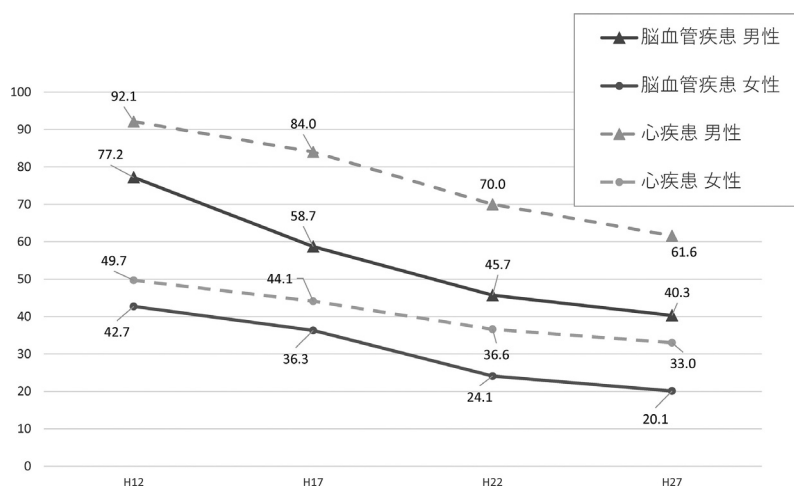


図4 徳島県循環器病の年齢調整死亡率の推移 (人口10万人対)

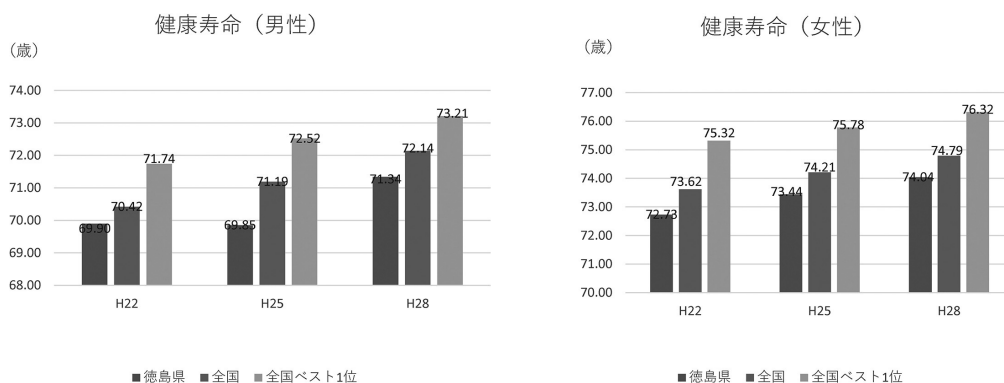


図5 徳島県ならびに全国の健康寿命男女別の状況

活習慣病の予防を推進することが重要である。更に、学校における教育、健診により、子どもの頃からの循環器病及び生活習慣病予防に関する普及啓発を推進していく必要がある。循環器病の予防、重症化予防、発症早期の適切な対応等について、正しい知識の普及啓発を行う際には、従来の広報に加え、SNS (Social Networking Service) を活用した情報発信やマスメディアとの連携、産官学が連携した取組等多様な手段を用いるように努めることが重要である。

#### 4-2 保健、医療及び福祉に係るサービスの提供体制の充実

##### 4-2-1 循環器病を予防する健診の普及や取組の推進

循環器病を予防する健診の普及や取組の推進を図る。今後、特定健康診断・特定保健指導の実施率向上を図る

ため、ナッジ理論等を活用した啓発を推進する。

心房細動は脳梗塞の発症リスクを高めるため、心房細動と分かった健診受診者に、医療機関の受診勧奨をするとともに、心房細動の早期発見の重要性や心房細動患者における脳梗塞予防の啓発に努める。また、保険者や企業、団体、市町村が参画する「地域・職域推進連携協議会」等を活用し、課題の共有や地域と職域が連携した取組の実現に向け、連携強化をする。

医療機関においては、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動、喫煙、過度の飲酒等の基礎疾患及び危険因子の管理に努める。また、突然の症状出現時における対応について、本人及び家族等患者の周囲にいる者に対する教育啓発を行い、遅れることなく急性期医療機関を受診できるようにすることが重要である。

住民においては、発症予防のために、高血圧、糖尿病、



脂質異常症、心房細動、喫煙、過度の飲酒等の危険因子について知り、健康診査の受診と生活習慣の改善を行うことが必要である。

行政においては、循環器病の発症予防について啓発を行うこと、健康診査の受診勧奨、普及啓発を行うことが重要である。

#### 4-2-2 救急医療提供体制の構築

徳島県は、病院、診療所ともその施設数も病床数も全国と比較すると上位に位置している。病院総数は、令和元年6月末現在、107施設で、人口10万人当たり14.7と全国平均6.6を大きく上回り、全国3位である。一般診療所総数は、727施設で人口10万人当たり99.9と全国平均の81.3を上回り、全国4位となっている。圏域ごとに医療施設数をみると一般病院の66.4%、一般診療所の73.3%が東部圏域に集中し、「地域偏在」や「診療科偏在」が課題となっており、地域医療連携体制の構築が急務となっている。

適切な病院前救護活動が可能な体制としては、本人、周囲の者による必要に応じた速やかな救急要請及び救急蘇生の実施ができるよう、県民に対しAEDの使用を含めた救急蘇生法の普及に取り組む必要がある。また、脳卒中、急性心筋梗塞等、早期の救急要請が必要な疾患について、県民に対し普及啓発を図るとともに、必要に応じて適切かつ速やかに救急要請を行うこと、あるいは適切な医療機関に受診ができるよう住民教育の実施を図る必要がある。

また、徳島県メディカルコントロール協議会により定められたプロトコールに則し、救急救命士等による適切な活動（観察・判断・処置）の実施に努める。速やかな搬送が可能な体制の整備として、傷病者の搬送及び受入れ実施に関する基準に基づく適切な搬送、医療機関の受入れ体制の構築により、速やかな搬送に努める。救急医療情報システムの有効活用を推進し、ICTを活用したシステムの機能向上に向けた検討を行い、速やかな救急搬送体制の構築を図る。機動性に優れたドクターヘリ及びドクターカーの有効活用を図る。関西広域連合における府県域を超えた広域救急医療連携体制の整備・充実により、複数機のドクターヘリが補完し合う「二重・三重のセーフティネット」の拡充を図るとともに、円滑な連携体制の構築を目指す。

徳島県における脳卒中急性期医療を取り巻く現状は、医師・歯科医師・薬剤師調査によると、神経内科医師数

は25人、人口10万人あたり3.3人(全国4.0人・平成30年)と全国より少ない状況である。一方、脳神経外科医師数は63人、人口10万人あたり8.3人(全国5.8人・平成30年)と、全国と比較して多い状況である。また、脳梗塞に対するt-PAによる脳梗塞溶解療法の実施可能な医療機関は県内に8カ所で、同療法実施件数は153件となっている(NDB)。一般社団法人日本脳卒中学会では、t-PAによる治療を24時間365日可能な施設を「一次脳卒中センター」と認定し公表している。さらに今後は、適切な初期トリアージがなされ、重症例は「血栓回収脳卒中センター」(現在、県内2施設)に時期を逸することなく搬送される体制作りが必要である。

徳島県の循環器疾患急性期医療を取り巻く状況として、循環器内科医師数は92人、人口10万人あたり12.1人(全国9.9人・平成30年)となっており、全国より多い状況である。一方、心臓血管外科医師数は17人、人口10万人あたり1.8人(全国2.5人・平成30年)と全国より少ない状況である。今後、循環器内科医、心臓血管外科医の増員に取り組んでいく。

#### 4-2-3 リハビリテーション体制の構築

脳卒中リハビリテーションは、廃用症候群や合併症予防、早期自立を目的に可能であれば発症当日から実施する必要がある。回復期には、機能回復や日常生活動作(ADL)の向上を目的に、維持期には生活機能の維持・向上を目的として、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士、脳卒中リハビリテーション看護認定看護師等の専門医療スタッフにより実施される(図6)<sup>4)</sup>。脳血管障害患者は口腔機能の維持、向上も重要であり、誤嚥性肺炎を予防するためにも、歯科医師や歯科衛生士等による口腔ケアや、言語聴覚士、摂食・嚥下認定看護師(特定認定看護師)等による嚥下機能評価・訓練の実施が一層重要になってくる。

心血管疾患リハビリテーションは、喪失機能(心機能)の回復だけでなく再発予防、リスク管理などの多要素の改善に焦点があてられ、患者教育、運動療法、危険因子の管理等を含む疾病管理プログラムとして実施される。このプログラムは医師や慢性心不全認定看護師、薬剤師、管理栄養士、理学療法士等の多職種ハートチームにより実施する(図6)<sup>4)</sup>。

高齢化の進展により、心不全等の患者が今後更に増加することが見込まれる中、急性期治療の後、地域で心血管疾患リハビリテーションが実施できる体制整備が求め

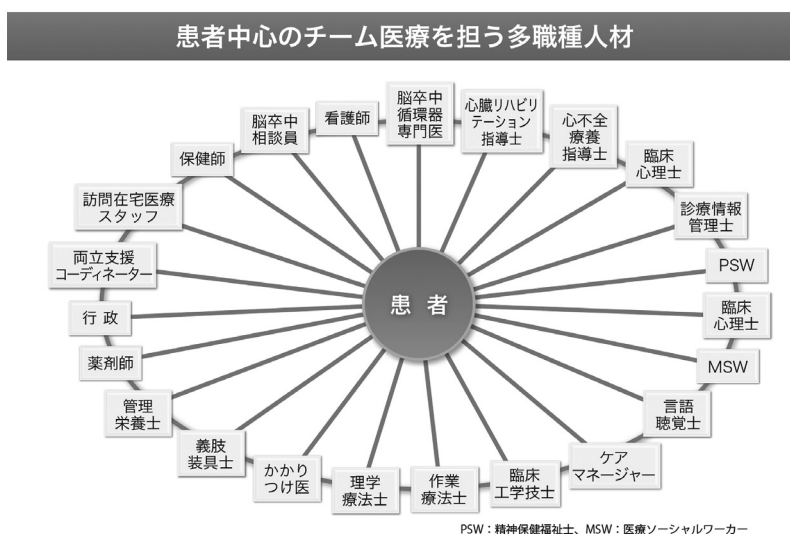


図6 患者中心のチーム医療を担う多職種人材（文献6より）

られる。特に、医療機関の多くが東部に偏在している現状があり、今後、西部ならびに南部におけるリハビリテーション体制の充実が求められている。

#### 4-2-4 在宅療養に向けた体制の構築

急性期治療後は、合併症予防及び再発予防のための、基礎疾患や危険因子（高血圧、脂質異常症、喫煙、糖尿病等）の管理、患者だけでなく、周囲にいる者に対する再発時における適切な対応についての教育も重要である。そして、切れ目のない医療提供のために地域連携クリティカルパスの運用が推進される。

脳卒中では、かかりつけ医や病院、介護保険サービス等の連携体制を構築する必要がある、「徳島脳卒中シームレスケア研究会」を中心として、急性期から回復期、維持期にわたって地域連携クリティカルパスが運用されている。

心血管疾患では、「徳島急性心筋梗塞地域連携研究会」を中心として、急性期から回復期、再発予防時にわたって地域連携クリティカルパスを運用している。

循環器疾患の中でも特に心不全はすべての心疾患に共通した終末的な病態であり、患者の状態に合わせた全人的ケアを行う必要がある。在宅療養で積極的な役割を果たす在宅療養支援診療所、在宅療養支援病院、在宅療養支援歯科診療所、訪問看護ステーション、栄養ケアステーション、訪問薬剤管理指導を行う薬局や健康情報拠点としての健康サポート薬局等の医療資源の整備、充実を図る必要がある。

今後の施策の方向性としては、県下3圏域を基本として、個々の医療機能、それを満たす医療機関、さらにそれら医療機関相互の連携により、医療が継続して実施される体制を構築するように努める。併せて、急性期における迅速な専門的治療の開始が重要であることから、特に県南、県西部における地域の医師確保等を強力に推進し、身近な地域において急性期医療から介護サービスまでが連携し継続して実施される体制を構築する。傷病者の搬送及び適切な医療機関への受入れを、よりいっそう推進できるよう関係機関とともに体制の整備を検討する。早期からの多職種連携による専門的リハビリテーションの提供により、廃用症候群や誤嚥性肺炎の予防をはじめ、合併症の予防に努める。関係機関と連携し、心不全療養指導士や、心臓リハビリテーション指導士、高血圧・循環器病予防療養指導士の増加に努める。

#### おわりに

徳島県循環器病対策推進計画が完成し、2021年10月からいよいよ施策が開始される。産官学、多職種が協力して、予防啓発、救急搬送体制の確立、発症後のリハビリや二次予防、在宅医療がシームレスに計画どおりに改善され、県民の健康寿命延伸と脳血管疾患、心疾患による年齢調整死亡率の減少の目標が達成できるように尽力していきたい。

## 文 献

- 1) 厚生労働省 令和元年人口動態統計  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei19/>
- 2) 厚生労働省 国民生活基礎調査  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/20-21.html>
- 3) 厚生労働省 平成26年度診療報酬改定の概要  
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000039891.pdf>
- 4) 日本脳卒中学会・日本循環器学会 脳卒中と循環器病克服第二次5ヵ年計画  
[http://www.j-circ.or.jp/five\\_year/files/JCS\\_five\\_year\\_plan\\_2nd.pdf](http://www.j-circ.or.jp/five_year/files/JCS_five_year_plan_2nd.pdf)
- 5) 厚生労働省 都道府県別生命表  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/tdfk15/index.html>
- 6) 厚生労働省 都道府県別年齢調整死亡率  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/nenchou.html>

## *Tokushima Plan for Promotion of Measures Against Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases*

*Masataka Sata on behalf of the Tokushima Council for Promotion of Measures Against Cerebrovascular and Cardiovascular Disease*

*Department of Cardiovascular Medicine, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Cerebrovascular diseases including stroke and cardiovascular diseases are the leading causes of death in Japan, which together account for 23.2% of the total number of deaths in 2018. The major causes of the need for long-term care in Japan are also cerebrovascular disease (16.1%) and cardiovascular disease (4.5%), which together account for more than one-fifth of the total. Medical expenses for both cerebrovascular and cardiovascular disease account for ≈20% of the total, which is the highest by injury/illness classification.

The Cerebrovascular and Cardiovascular Disease Control Act, of Japanese national law, was promulgated by a legislative act on December 14, 2018, and enacted on December 1, 2019. On the basis of the Cerebrovascular and Cardiovascular Disease Control Act, the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, published the Japanese National Plan for Promotion of Measures Against Cerebrovascular and Cardiovascular Disease on October 27, 2020. It has indicated both problems in the current situation and individual measures to address the problems. The Japanese National Plan includes 3 major measures: spreading awareness of prevention measures and accurate information on cerebrovascular and cardiovascular disease; enhancing service provision systems related to health, medical care, and welfare services; and promoting research on cerebrovascular and cardiovascular disease.

The 2 main goals of the Japanese National Plan are to extend healthy life expectancy by 3 years by 2040 compared with 2016 and to decrease age-adjusted mortality of cerebrovascular and cardiovascular disease. The average life expectancy and healthy life expectancy for both men and women increased by 0.67 to 1.72 years from 2010 to 2016 in Japan. In 2016, the unhealthy period

which is defined as differences between healthy life expectancy (men, 72.14 years ; women, 74.49 years) and average life expectancy (men, 80.98 years ; women, 87.14 years) was large :  $\approx 8.8$  years for men and  $\approx 12.4$  years for women. Therefore, extending healthy life expectancy is a primary goal of the Japanese National Plan.

Based on this national plan, the Tokushima Plan for Promotion of Measures Against Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases is developed through the meetings of the Tokushima Council for Promotion of Measures Against Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases, parliamentary associated meetings, and public comments. The council is composed of patients with cerebrovascular or cardiovascular disease ; those engaged in emergency services and health, medical, or welfare services ; and those with academic experience. Here, we describe outline of the Tokushima Plan for Promotion of Measures Against Cerebrovascular and Cardiovascular Disease.

Key words : Cardiovascular disease, Healthy life expectancy, Rehabilitation, Endovascular treatment

## 総説 (教授就任記念講演)

### 徳島における公衆衛生の推進について

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

(令和3年10月25日受付) (令和3年11月2日受理)

#### はじめに

公衆衛生は社会の努力を通じて、疾病を予防し、寿命を延長し、身体的・精神的健康と能率の増進を図る科学・技術であると定義されている<sup>1)</sup>。社会の努力には公衆衛生行政も含まれており、公衆衛生の役割は、公衆衛生学と公衆衛生行政の役割の大きく二つに分けられると考えている。具体的には、公衆衛生学の役割は健康に影響を及ぼす要因を疫学・統計学的手法を用いて明らかにする科学としての役割、公衆衛生行政の役割は住民の健康水準の向上を目指し法律や予算を整備していく役割<sup>2)</sup>であると考えている。そして、この二つが密接に連携して取組みを進めてこそ、住民の身体的・精神的健康が増進されると考えている。私は1999年に徳島大学医学部を卒業し、公衆衛生学と公衆衛生行政の二つに取り組み、2020年1月に徳島大学大学院医歯薬学研究部公衆衛生学分野(以下「公衆衛生学分野」という。)の教授に着任した。本稿では、これまでの約20年間の公衆衛生の取組み、公衆衛生学分野の現状と将来の展望に関して述べる。

#### 1. これまでの取組み

公衆衛生行政については、厚生労働省で約15年、岐阜県庁と三重県庁で5年余りの間、医療、健康、介護、子育て、研究・開発等のさまざまな分野の業務に従事してきた。医療分野であれば、医療計画の策定や医師確保、健康分野では健康増進法案の策定、介護分野では介護報酬改定、子育て分野では妊婦健診での Human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) 抗体検査の導入、研究・

開発分野では厚生労働科学研究の運営等に幅広く携わってきた。特に、厚生労働省では当時の雇用均等・児童家庭局母子保健課と老健局老人保健課に比較的長い期間在籍し、いくつかの政策課題に取り組んできたのでその主なものを紹介する。

厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課に着任した2009年には、新生児マス・スクリーニングに関して、島根大学医学部小児科の山口清次教授(肩書は当時)を研究代表者とする厚生労働科学研究班(以下「山口班」という。)が設置されていた。新生児マス・スクリーニングは、先天代謝異常症を放置すると知的障害等をきたすため、日本で出生したすべての新生児に対して無料で血液による検査を行い、異常を早期に発見して治療や障害を予防する取組みを行うことを指す。アミノ代謝異常症の一つであるフェニルケトン尿症等の6疾患を対象として、1977年度から都道府県及び指定都市(以下「都道府県等」という。)を実施主体に厚生労働省の補助事業として開始され<sup>3,4)</sup>、地方分権の流れの中、2001年度に検査費用について一般財源化(都道府県等に対する地方交付税措置)されている<sup>5,6)</sup>。山口班は、タンデムマス質量分析計を用いて、いくつかの自治体でモデル的に新生児マス・スクリーニングを実施し、報告書が取りまとめられていた<sup>7)</sup>。タンデムマス質量分析計を用いた新生児マス・スクリーニングでは、新たに有機酸代謝異常症及び脂肪酸代謝異常症の発見が可能となることに加え、疾患を拡大しても検査コストが従来と同じというメリットがある。報告書を確認したところ、モデル事業として長年実施され、診断は簡便で確実、一部疾患を除き治療法があり、検査を導入したほうの社会的利益が、しなかつ



た場合の社会的損失を上回る可能性が高いとの印象を受けた。しかし、国として実施主体である都道府県等に導入を勧めるには検査機器（タンデムマス質量分析計）の購入費用をどのように手当てするのが課題であった。一般的に地方交付税措置された自治体の事業に上乗せて国から補助金を付けるのは困難であると考えられていたため、地方交付税制度を所管している総務省から財務省に対して検査機器の購入費用を含めた増額の予算要求してもらったこととした。そして、予算要求が認められたことを確認した後、2011年3月に都道府県等に対して、16疾患についてタンデムマス法を用いた新生児マス・スクリーニングを実施することを積極的に勧める母子保健課長通知を发出することができた<sup>8)</sup>。

同じく公衆衛生行政に関して、厚生労働省老健局老人保健課に2014年に着任し、1年後に控えた介護報酬改定を担当することとなった。老人保健課では、2017年度末に廃止されることとなっている介護療養病床の介護報酬での対応が課題となっていた。介護療養病床の入所者の重症度は老人保健施設の入所者のそれとほぼ同じであったことから、医療が必要な方は医療療養病床で、介護が必要な方は老人保健施設で対応することとなり、2011年度末までに介護療養病床は廃止されることとなっていた<sup>9)</sup>。しかし、介護療養病床の老人保健施設への転換等は進まず、廃止期限が2017年度末まで6年間延長され

た<sup>9)</sup>。特に介護保険の対応として、2018年以降に対応した新たなサービス類型を創設するのか、それとも従来どおり老人保健施設に転換するのか、2015年の介護報酬改定で対応を決定しておく必要があった<sup>9)</sup>。当時、介護療養病床を有する病院、転換した老人保健施設をいくつか視察し、入所者の病態像に違いがあることを確認した。そこで、全国の介護療養病床と老人保健施設の入所者の病態像をアンケート調査により収集したところ、介護療養病床の入所者は老人保健施設の入所者と比較して、胃ろうなどの経管栄養、喀痰吸引等の医療が必要な方が多く入所していることが判明した<sup>10)</sup>。(図1)そして、これらの入所者の割合が多い介護療養病床は、2018年以降に新たなサービス類型に移行することを想定し、介護報酬の加算を設定することとした<sup>11)</sup>。その後、加算の要件等を参考にして、介護医療院のサービス類型が新設され現在に至っている<sup>12)</sup>。

次に、公衆衛生学については、日本大学医学部公衆衛生学分野の大井田隆教授（肩書は当時）に師事し、社会人大学院卒業、医学博士号を取得した後も研究を続けてきた。主に、2年ごとの日本の中高生を対象とした喫煙・飲酒行動に関する横断調査（約15万人）と、厚生労働省21世紀出生児縦断調査（約5万人）の二つの大規模な調査の疫学・統計学的解析を行い、論文を執筆してきた<sup>13-18)</sup>。これまでに取り組んできた主な研究について紹

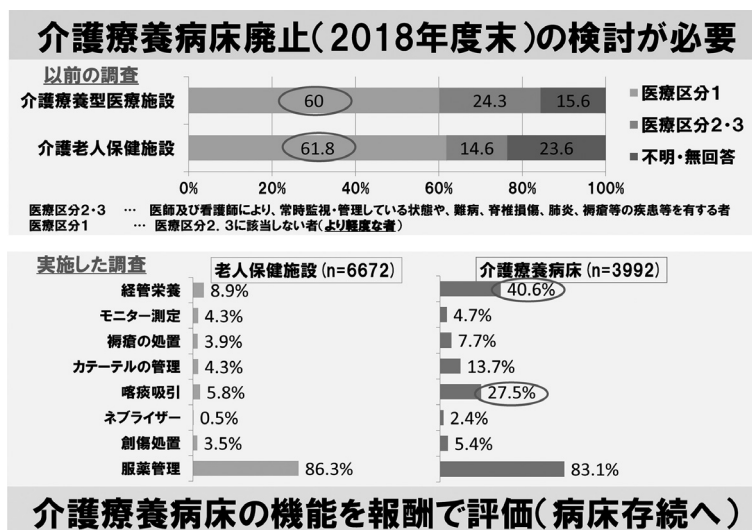


図1 介護療養病床の報酬改定 (厚生労働省老人保健課, 2015)

介する。

大井田先生は睡眠の疫学研究が専門で、私も学位取得からその後も睡眠の疫学研究について指導を受けて研究を行ってきた。2018年7月に健康増進法が改正され、望まない受動喫煙を防止するための取組みがルール化されたが<sup>19)</sup>、その法改正前はルール化の是非について、政治、行政、国民の間で広く議論が行われていた。当時、日本の中高生の家庭や屋外（学校、駅、レストラン等）での受動喫煙の実態や、世界的に青少年の受動喫煙と睡眠障害の症状の詳細との関連を調査した研究の報告がないことを確認した。そこで、世界保健機関の Tobacco Youth Survey<sup>20)</sup>と同じ設問で日本人の中高生の受動喫煙を解析したところ、過去30日間に約4割の中高生が受動喫煙の経験があることが判明した。（図2）また、不眠症を従属変数、過去に受動喫煙と関連することが報告されている性別、メンタルヘルス、飲酒等を独立変数として多重ロジスティック回帰分析を実施したところ、受動喫煙がない生徒と比較して受動喫煙がある生徒や喫煙している生徒の方が不眠症のオッズ比が高まることを報告した。さらには、屋外のみよりも家庭内、屋外と家庭内の両方に受動喫煙がある生徒、喫煙している生徒と順に不眠症のオッズ比が高まり、煙の暴露量（推定）に依存した不眠症との密接な関連を示すことができたと考えている<sup>17)</sup>。（図2）

そのほか、子どもの不慮の事故に関しても研究に取り組んできた。当時、日本では1歳から4歳までの子どもの死亡率（2008年）はOECD加盟国27ヶ国中17番目で改善の余地があると考えられていた<sup>21)</sup>。同年代の死亡率は「先天奇形、変形及び染色体異常」と「不慮の事故」がほぼ同程度でトップとなっていた<sup>21)</sup>。また、同年代の不慮の事故による死亡1人に対して入院が必要となる者が65人、外来受診が必要となる者が5,850人と報告されていた<sup>22)</sup>。日本の母子保健行政に従事していた私としては、子どもの不慮の事故の予防対策が必要と考えたが、日本では子どもの不慮の事故の危険因子の報告がなされておらず課題として感じていた。そこで、厚生労働省の許可を得て21世紀出生児縦断調査の特別集計・解析を行い、日本を代表するデータで5歳までの不慮の事故による医療機関受診の予測危険因子を報告した。その具体的な内容としては、第2子以降、祖父母と同居せず、母親の育児不安でリスクが上がり、子どもの体重が軽い、父親の勤務時間が短いとリスクが下がる傾向が判明した<sup>18)</sup>。（図3）

このように研究テーマに関しては、公衆衛生行政の経験を活かしたもので、公衆衛生学と公衆衛生行政を連携させることができたと考えている。これも大規模なデータの集計・解析に携わることができたおかげであり、大井田先生をはじめとする関係者に感謝を申し上げる。

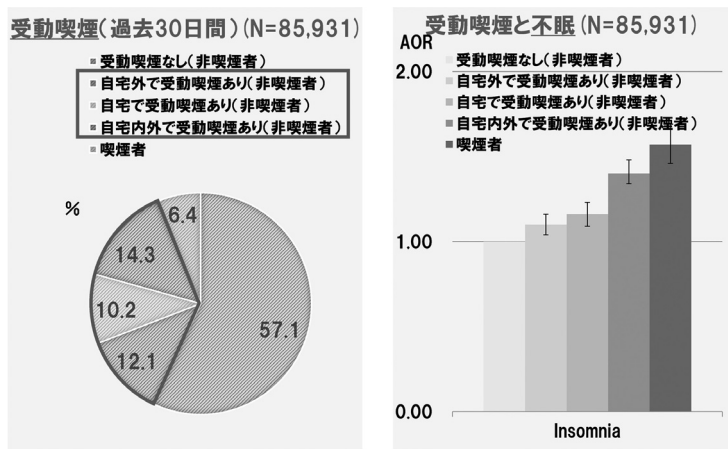


図2 中高生の受動喫煙と睡眠障害の関連 (Morioka H, et al. Sleep Medicine, 2018)

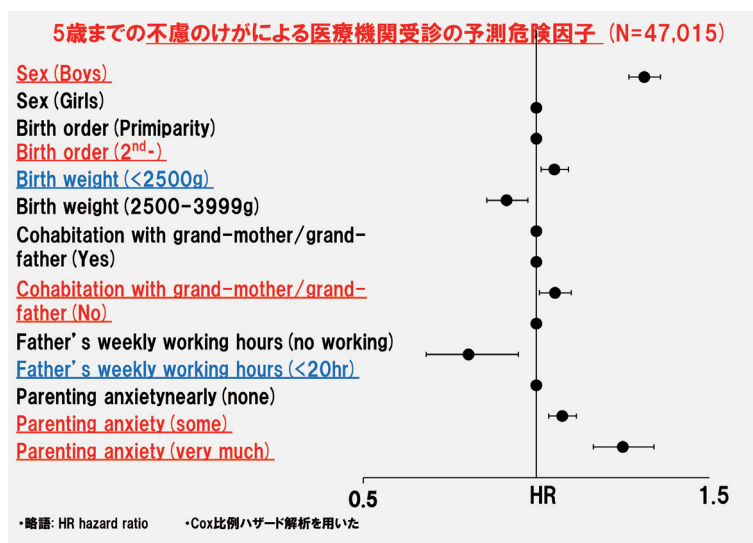


図3 子どもの不慮のけがの危険因子 (Morioka H, *et al.* J Dev Behav Pediatr, 2018)

## 2. 公衆衛生学分野の現状

1957年4月に医学部の24番目の講座として公衆衛生学講座（現在の公衆衛生学分野）が設置されてから、60年以上が経過している<sup>23)</sup>。直近の約20年間は遺伝学の研究に取り組んできたところであるが、私の着任により再び公衆衛生学を研究のメインとしてスタートすることとなった。公衆衛生学分野の運営にあたっては、研究、教育はもちろんのこと、これまでの経験を活かし地域貢献も意識しつつ取り組んでいきたいと考えている。

令和3年度に公的資金を得て開始した主な研究のテーマとしては、「生殖補助医療と妊産婦、胎児・新生児リスクとの関連に関する研究」（日本学術振興会科学研究費助成事業、研究代表者）、「不妊治療の情報提供のあり方に関する研究」（厚生労働省健やか次世代育成総合研究事業、研究分担者）に加えて、「徳島県における糖尿病対策の充実に向けた特定健診受診者の尿中アルブミンの測定と関連要因に関する研究」（徳島県受託研究、研究代表者）等となっている。特に徳島県の公衆衛生行政の関係者から依頼を受けて実施することとなった特定健診受診者の尿中アルブミン測定等の研究について紹介する。

日本では糖尿病有病者とその予備群が2,000万人と推計されており<sup>24)</sup>、徳島県においても12.5万人、40歳以上

のうち4人に1人が糖尿病（予備群を含む）と推計されている<sup>25)</sup>。徳島県は従来から糖尿病による死亡率が全国的に比較的高い特徴があり、年齢調整すると最近是全国値に近づきつつあるものの上回る状況は続いている<sup>25)</sup>。また、糖尿病の標準化死亡比では徳島県内一部市町で1.4倍を超える市町村も見受けられている。（図4）糖尿病は徳島県民の健康課題の一つであると言える。

一方で、尿中の微量のアルブミン（30-299mg/gCr, 日本腎臓学会糖尿病性腎症合同委員会）を測定した研究が多くなされ、糖尿病性腎症の早期発見に加えて<sup>26)</sup>、血管の内皮障害を示す指標となることや<sup>27, 28)</sup>、心血管疾患の予測因子であることが報告されている<sup>29, 30)</sup>。この測定により、糖尿病や動脈硬化性疾患における血管内皮障害に基づく糸球体（腎臓）の異常を早期に把握できることが期待できる。

そこで、糖尿病の標準化死亡比が高い市町を含む徳島県西部の2市2町の特定健診において尿中アルブミンを測定するとともに、生活習慣等に関するアンケート調査を実施することとした。2021年度の主に集団健診による特定健診受診者約2,000名程度を見込み、糖質を多く含む清涼飲料水やお菓子等の摂取状況、睡眠、受動喫煙等の状況等に関する設問を含む調査票を記入いただくこととしている。そして、公衆衛生学分野において、尿中アルブミン測定結果を含む特定健診のデータとアンケート

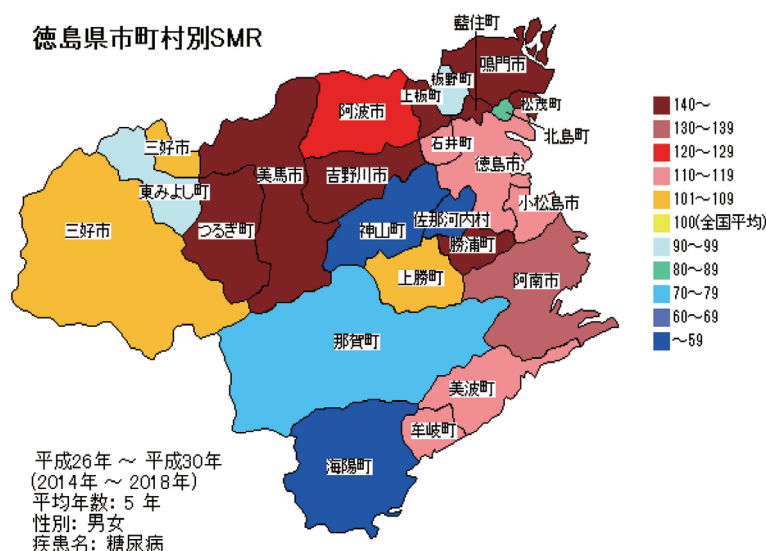


図4 徳島県市町村の標準化死亡比(糖尿病)(徳島県健康づくり課)

調査のデータを連結させて解析を行うこととしている。本研究では、徳島県西部市町の微量アルブミン尿陽性者や糖尿病無治療者の割合の地域差や、地域特有の生活習慣が判明する行政上の意義に加えて、微量アルブミン尿と清涼飲料水による糖質摂取、睡眠障害、受動喫煙等の関連も明らかにする研究上の意義もあると考えている。取りまとめた研究の結果は、学術的な発表はもちろんのこと、地域の保健医療関係者の保健指導や栄養指導に役立てていただけるようフィードバックしていきたいと考えている。

### 3. 今後の展望

これまで、公衆衛生に関して、公衆衛生学と公衆衛生行政の両方を経験してきた。特に公衆衛生行政では、医療政策、健康増進・疾病対策、少子化対策、高齢者の介護に関する知識や経験を得ている。これらを活用して徳島県の人口構成の特徴である少子高齢化の進展や生産年齢人口減少に対応した研究に取り組みたい。具体的には、母子保健を含む子育て支援、終末期を含む地域包括ケアシステム構築に加えて、社会のさまざまなサービスの提供を担う働き手世代の健康を守る生活習慣病対策や、医療や介護を地域の需要に応じた形で提供するための研究に取り組みたいと考えている。また、地域住民の健康課

題と学術研究の課題の両方を解決できる研究にも取り組むことができると考えている。最終的に公衆衛生学と公衆衛生行政の両方が推進されて、さらに安全で安心に暮らせる地域の実現につながれば幸いである。

### 文 献

- 1) Detels, R.: Volume 1 The scope of public health, Section 1 The development of the discipline of public health, 1. 1 The scope and concerns of public health. Oxford Textbook of Public Health(5 ed), 3-19, 2011
- 2) 日本公衆衛生協会: 第1章 衛生行政の基本的考え方, 3 衛生行政の現代的概念. 衛生行政大要改訂第21版, 5-6, 1998
- 3) 厚生省児童家庭局長: 先天性代謝異常検査等の実施について. 厚生省児童家庭局長通知, 1977
- 4) 厚生省児童家庭局母子衛生課長: 先天性代謝異常検査等の実施について. 厚生省児童家庭局母子衛生課長通知, 1977
- 5) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局長: 「先天性代謝異常検査等の実施について」の廃止について. 厚生省雇用均等・児童家庭局長通知, 2001
- 6) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長: 「先天性代謝異常検査等の実施について」の廃止に



- ついて. 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知, 2001
- 7) 山口清次: タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マス・スクリーニング体制の確立に関する研究. 平成21年度総括・分担報告書(厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業), 2009
- 8) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長: 先天性代謝異常の新しい検査法(タンデムマス法)について. 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知, 2011
- 9) 厚生労働省: 3. 介護療養型医療施設について, 平成27年度介護報酬改定に向けて(介護老人保健施設, 介護療養型医療施設について). 厚生労働省保障審議会介護給付費分科会第105回資料1, 42-54, 2014
- 10) 厚生労働省: 介護療養型医療施設の報酬・基準について(案). 厚生労働省社会保障審議会介護給付費分科会第113回資料2, 1-15, 2014
- 11) 厚生労働省社会保障審議会介護給付費分科会: 平成27年度介護報酬改定に関する審議報告. [https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu\\_Shakaihoshoutantou/0000070815.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu_Shakaihoshoutantou/0000070815.pdf) (2021年10月5日閲覧)
- 12) 厚生労働省老健局老人保健課長: 介護医療院の人員, 施設及び設備並びに運営に関する基準について. 厚生労働省老健局老人保健課長通知, 2018
- 13) Morioka, H., Itani, O., Kaneita, Y., Ikeda, M., *et al.*: Associations between sleep disturbance and alcohol drinking: A large-scale epidemiological study of adolescents in Japan. *Alcohol*, **47**(8): 619-628, 2013
- 14) Morioka, H., Itani, O., Kaneita, Y., Iwasa, H., *et al.*: Factors affecting unhappiness at school among Japanese adolescents: an epidemiological study. *PLoS One*, **9**(11): e111844, 2014
- 15) Morioka, H., Itani, O., Osaki, Y., Higuchi, S., *et al.*: Association Between Smoking and Problematic Internet Use Among Japanese Adolescents: Large-Scale Nationwide Epidemiological Study. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.*, **19**(9): 557-561, 2016
- 16) Morioka, H., Itani, O., Osaki, Y., Higuchi, S., *et al.*: The association between alcohol use and problematic internet use: A large-scale nationwide cross-sectional study of adolescents in Japan. *J Epidemiol.*, **27**(3): 107-111, 2017
- 17) Morioka, H., Jike, M., Kanda, H., Osaki, Y., *et al.*: The association between sleep disturbance and second-hand smoke exposure: a large-scale, nationwide, cross-sectional study of adolescents in Japan. *Sleep Med.*, **50**: 29-35, 2018
- 18) Morioka, H., Itani, O., Jike, M., Nakagome, S., *et al.*: Risk Factors at Birth Predictive of Subsequent Injury Among Japanese Preschool Children: A Nationwide 5-Year Cohort Study. *J Dev Behav Pediatr.*, **39**(5): 424-433, 2018
- 19) 厚生労働省: 健康増進法の一部を改正する法律(平成30年法律第78号)概要. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000469083.pdf> (2021年10月5日閲覧)
- 20) Veeranki, S. P., Mamudu, H. M., Zheng, S., John, R. M., *et al.*: Secondhand smoke exposure among never-smoking youth in 168 countries. *J Adolesc Health.*, **56**(2): 167-173, 2015
- 21) 池田智明: 乳児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究. 平成20年度総括・分担研究報告書(厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業), 195-205, 2009
- 22) 田中哲郎: 子どもの事故予防のための市町村活動マニュアルの開発に関する研究. 平成16年度総括・分担報告書(厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業), 31-, 2005
- 23) 徳島大学医学部五十年史編集委員会: 第一編 総説, 第三章 拡充期, 第一節 医学部. 徳島大学医学部五十年史, 23-27, 1993
- 24) 厚生労働省: 結果の概要, 第1部糖尿病に関する状況. 平成28年国民健康・栄養調査報告, 7-9, 2018
- 25) 徳島県: 第5章 本県の保健医療提供体制, 第2 疾病に対応した医療提供体制の整備, 4 糖尿病の医療体制, 第1 糖尿病の現状. 第7次徳島県保健医



- 療計画, 139-140, 2018
- 26) Mogensen, C. E.: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med.*, **310**(6) : 356-360, 1984
- 27) Deckert, T., Feldt-Rasmussen, B., Borch-Johnsen, K., Jensen, T., *et al.*: Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia.*, **32**(4) : 219-226, 1989
- 28) Clausen, P., Feldt-Rasmussen, B., Jensen, G., Jensen, J. S.: Endothelial haemostatic factors are associated with progression of urinary albumin excretion in clinically healthy subjects : a 4-year prospective study. *Clin Sci (Lond).*, **97**(1) : 37-43, 1999
- 29) Hillege, H. L., Fidler, V., Diercks, G. F., Gilst, W. H., *et al.*: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation.*, **106**(14) : 1777-1782, 2002
- 30) Konno, S., Munakata, M: Moderately increased albuminuria is an independent risk factor of cardiovascular events in the general Japanese population under 75 years of age: the Watari study. *PLoS One.*, **10**(4) : e0123893, 2015

## *Promotion of public health research and public health administration in Tokushima*

*Hisayoshi Morioka*

*Department of Public Health, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

There are two major areas of responsibility in the field of public health : public health research and public health administration. The role of public health research is to discover the factors affecting health using epidemiological and statistical methods, while the role of public health administration is to develop laws and budgets to improve the health standards of the population.

The Department of Public Health at Tokushima University has recently started research on the effects of assisted reproductive medicine on pregnant women and their fetuses as well as the ways of providing information on medical treatment. In addition, we are conducting research on themes closely related to the health issues of the residents of Tokushima Prefecture, such as the early detection of diabetic nephropathy.

In the future, we plan to conduct research on a wide range of policy-related topics, including healthcare delivery systems, countermeasures for lifestyle-related diseases, the Community-Based Integrated Care System, and the Child and Child-Rearing Support System. We hope that the promotion of public health research and administration in Tokushima will lead to the realization of safer and more secure communities.

Key words : Public health, Epidemiology, Health policy, Public health administration

## 総説 (教授就任記念講演)

### 最新の心臓血管外科治療 ～今求められている治療とは～

秦 広 樹

徳島大学大学院医歯薬学研究部心臓血管外科

(令和3年10月6日受付) (令和3年10月11日受理)

#### はじめに

近年わが国では人口減少が続いているが心臓血管外科における開心術施行数は漸増し続けており、毎年約7万件が実施されている<sup>1)</sup>。なかでも、高齢化やライフスタイルの変化に伴って大血管手術と弁膜症手術が増加しているが、虚血性疾患に対する手術件数は循環器内科によるカテーテル治療が増えていることもあってむしろ減少傾向である。

従来開心術は胸骨正中切開で心臓・大血管にアプローチし人工心肺装置を用いて心停止下に施行するのが標準的であったが、その場合患者さんの身体的負担は決して小さくない。そのような状況が長く続いていたが、近年は医療技術やデバイスの進歩により“低侵襲手術”が普及してきている。低侵襲手術とは身体にかかる負担が少ない、患者さんに優しい手術のことであり、皮膚切開の範囲を減らし、出血を減少させ、手術時間を短縮することなどが一般的である。結果として回復までに要する時間や入院期間が短縮されるだけでなく、体力がなく従来の手術が難しかった患者さんでも治療が受けられるという利点がある。

開心術においては例えば胸骨正中切開をせずに肋間からアプローチする小切開低侵襲心臓手術 (Minimally Invasive Cardiac Surgery: MICS) が広く普及しつつあり (図1) 僧帽弁形成術 (Mitral Valve Plasty: MVP), 大動脈弁置換術 (Aortic Valve Replacement: AVR), 冠動脈バイパス術 (Coronary Artery Bypass Grafting: CABG) 等は肋間小開胸 MICS の良い適応となりうる。MICS のメリットは胸骨切開をしなため出血量が少ない、術後疼痛が軽く運動制限も少ないため早期社会復帰が可能、切開創が小さく美容面で優れている、等である。多くの症例が無輸血で終了し手術室抜管・早期退院で

き患者満足度は非常に高い。また、人工心肺補助や心停止を必要としない、新たなデバイスを用いたハイブリッド手術は MICS よりもさらに低侵襲であり、慎重な症例ごとの適応判断が必要であるものの近年盛んに行われるようになってきている。

本稿では心臓血管外科手術の最新の動向を“低侵襲”という観点から疾患別に概説し、最後に増加しつつある重症心不全患者に対する外科治療についても述べる。

#### 1. 虚血性心疾患

虚血性心疾患に対する治療として、内科的カテーテル治療である PCI (Percutaneous Catheter Intervention) は POBA (Plain Old Balloon Angioplasty: バルーンのみによる拡張) から BMS (Bare Metal Stent: 金属ステント), そして DES (Drug Eluting Stent: 薬剤溶出性ステント) や DCB (Drug-coated Balloon: 薬剤コーティングバルーン) へと発展して症例が増加し続けている。特に日本では PCI が盛んで、諸外国と比して外科的な CABG 施行数に対する PCI 施行数の比率が極めて高い。

歴史的に CABG は PCI より10年以上も古く1960年代から行われるようになったが、当初は人工心肺補助下に心停止として吻合を行っていた。1990年代より種々のデバイスが考案され、人工心肺を用いず心臓が拍動した状態で吻合を行う Off-pump CABG (OPCAB) が安全に施行できるようになった。OPCAB では手術難易度はあがるため現在でも欧米では心停止下吻合が主流であるが、日本では OPCAB 施行率が50%超と高い<sup>2)</sup>。OPCAB では人工心肺使用にまつわる生体反応や合併症が無くなる、手術時間が短縮するなどのメリットがあり一種の低侵襲手術ともいえる。1990年代後半からはいわゆる MICS の範疇に入る左肋間小開胸下での CABG (MICS-CABG)

が行われはじめている (図 1 B)。現在ではデバイスの進歩もあり両側内胸動脈を使用した多枝バイパスまで MICS に対応可能となっているが手技習得には修練が必要であり標準術式になるまでには至っていない。最近では更に発展して手術用ロボット補助下に内胸動脈を採取する Robot-assisted CABG を施行する施設も増えてきているが、そのまま心拍動下に冠動脈吻合までロボット操作で行うことは非常に難易度が高く通常は行われない。

CABGにおいて用いられるグラフト血管には使用頻度の高い順に左内胸動脈, 下肢大伏在静脈, 右内胸動脈, 右胃大網動脈, 橈骨動脈などがある。大伏在静脈や橈骨動脈を下肢や前腕から20cm程度採取する際の手術侵襲も看過できないものであり, 術後疼痛や腫脹以外にも縫合不全や感染が少なからず発生する。近年, 内視鏡デバイスを使用し数cmの小切開2カ所だけでグラフト採取を行う施設が増えてきた。既に徳島大学でも施行しているが, 患者には低侵襲であるだけでなく前述の合併症が軽減し美容的にも優れるため今後さらに内視鏡採取導入施設が増えるものと思われる。

## 2. 弁膜症疾患

国内での弁膜症手術数は増加傾向が続いているが, 原

疾患としては大動脈弁狭窄症と僧帽弁閉鎖不全症とで70%以上を占めており, 高齢者での動脈硬化性大動脈弁狭窄症と変性性僧帽弁閉鎖不全症が多く, リウマチ性弁膜症は昨今珍しくなっている。施行される手術は, 大動脈弁狭窄症に対してはAVR, 僧帽弁閉鎖不全症に対してはMVPが大半を占める<sup>3)</sup>。近年, 弁置換では機械弁の使用頻度は大きく減少し生体弁を使用する症例が大半を占めている。いずれの手術も従来は胸骨正中切開で行われていたが, 最近では右肋間小開胸によるMICSで施行される症例が多くなっている。MICS-MVPでは右乳房下に, MICS-AVRではそのやや外側にいずれも5-8cmの皮膚切開をおき, 肋間開胸にて心臓にアプローチする (図 1 C)。多くの施設では肋間開胸創越しに直視下MICSを行っているが, 3Dカメラの映像のみを見て操作する完全内視鏡下MICSや手術用ロボットを用いたロボット支援手術 (これらではさらに切開創を小さくできる) を行う施設もある。徳島大学でもMICSによるMVPやAVRを積極的に施行しているが, ほぼ全例が無輸血で終了して手術室にて抜管され早期退院できている。

MICSにおいてもMVPやAVRでは人工心肺補助下に心停止とする作業を伴うが, それらの作業を必要としない, より低侵襲なカテーテルによるデバイス治療を応

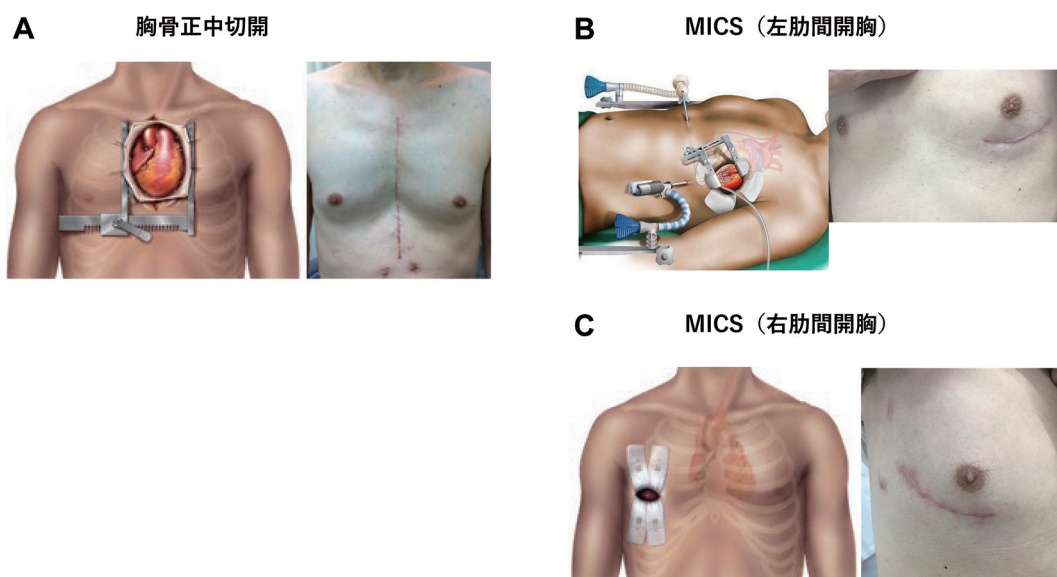


図1 胸骨正中切開 (A) と小切開低侵襲心臓手術 (Minimally Invasive Cardiac Surgery: MICS) (B: 左肋間開胸, C: 右肋間開胸) の模式図と皮膚切開創の比較。MICSでは胸骨や肋骨を切る必要がなく皮膚切開創も小さい。

用した弁膜症手術が全世界的に普及してきている。現在日本国内では大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル大動脈弁留置術（Transcatheter Aortic Valve Implantation: TAVI）（図2）と僧帽弁閉鎖不全症に対する経皮的僧帽弁クリップ術が保険償還されて行われており、その中期・遠隔期成績が検証されつつある。TAVIは2002年にフランスで第1例目が施行されて以降世界中で症例数は増加し続けており、欧米ではここ数年前から開心術での大動脈弁置換術の症例数を既に上回っている。TAVIの多くは大動脈アプローチで施行される。鉛筆ほどの太さのシースと呼ばれる筒状のデバイスの内側にTAVI弁を折りたたんで収納しておき、自己大動脈弁を押し広げる形でその弁を放出し圧着固定する。手術は1時間程度で終了し手術室にて抜管され数日で退院可能、という低侵襲さが売りである一方、折りたたんで使用するTAVI弁の長期成績がいまだ不明であり、国内では80歳以上や中等度以上の手術リスクを有する患者などに対象を限定する施設が多い。今後デバイス開発や適応拡大が進み手術数は更に増加すると見込まれている。経皮的僧帽弁クリップ術は僧帽弁逆流を生じている逸脱僧帽弁尖をクリップではさんで逆流を減らすという手術で、大動脈静脈から経心房中隔的に左房にアプローチする。手術適

応はある程度限定されるが非常に低侵襲であり開心術が困難な重症心不全患者に適している。

他にも現在欧米で先行使用されているさまざまなデバイス治療（三尖弁閉鎖不全に対する弁尖クリップ術や人工心肺補助なしに僧帽弁に人工腱索を立てるデバイス、経カテーテル僧帽弁留置術（TMVR、現在国内で治験中）など）があり、順次国内に導入されていくと予想される。いずれも基本的には人工心肺補助や心停止を必要としないのでMICSよりも低侵襲であり、高齢者などハイリスク症例を中心に恩恵を受ける患者が少なくないと思われる。

### 3. 大動脈疾患

本邦では高齢化やライフスタイルの欧米化に伴い動脈硬化性大動脈疾患の患者が増え手術数は増加し続けている。胸部・腹部の大動脈瘤や大動脈解離に対しては開胸や開腹での人工血管置換術が従来行われてきたが、大きい切開創、多量の出血と輸血、特殊な体外循環や臓器保護手段が必要となることがある、など侵襲が大きくなりがちであり、また成績も必ずしも良好ではなかった。そのような現状から大動脈手術の分野でも低侵襲化が進ん

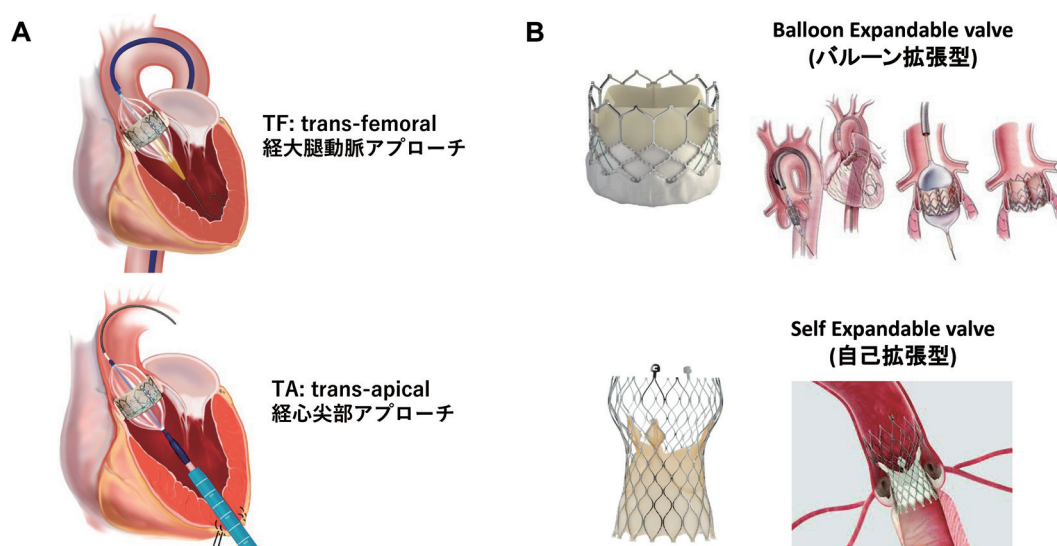


図2 A：経カテーテル大動脈弁留置術（Transcatheter Aortic Valve Implantation: TAVI）の代表的なアプローチ法。経大腿動脈アプローチが主流であるがアクセスする血管に問題がある場合などで経心尖部アプローチを用いる。  
B：日本で使用されるTAVI弁にはバルーン拡張型と自己拡張型の2種類があり自己大動脈弁のサイズや石灰化の状況などで使い分けている。



でいる。すなわちカテーテルによる血管内治療であるが、鼠径部の大腿動脈から血管内にカテーテルを進め病変部でステンドグラフトを展開・内挿する大動脈ステントグラフト内挿術は腹部であれば EVAR (Endovascular Aortic Repair), 胸部であれば TEVAR (Thoracic EVAR) と呼ばれる。開胸・開腹操作を要さず、特に胸部大動脈では体外循環が不要であり従来手術に比して手術時間も短く圧倒的に低侵襲である(図3)。一方、懸念点としては TAVI 同様に長期成績が不明な点やエンドリーク(動脈瘤内への血液の流入残存)発生などから再治療介入を要することがある点があり、年齢など患者背景や手術リスクと大動脈の解剖学的適正を勘案して治療法が決定される。徳島大学でも早くから EVAR, TEVAR を実施しており中四国でも有数の症例数を経験しているが成績は非常に良好であり今後も症例の増加が見込まれる。

#### 4. 重症心不全

今後日本では人口減少が進むが心不全患者数は120万人程度で変わらず減少しないと予想されており、中でもいわゆる薬剤抵抗性心不全が増加して“心不全パンデミック”が到来するとも言われている。心不全に対しては薬物治療を含む内科的介入・外科的手術が段階的に行われるが、急性増悪を反復して徐々に重症化し標準治療による改善が見込まれないようなステージでは末期重症心不全とされ、いわゆる置換型治療や再生医療の対象となる。

置換型治療とはその名の通り機能低下した自己心を置き換えるというコンセプトであり、左心補助人工心臓 (Left Ventricular Assist Device: LVAD) の使用や心臓移植を指す。LVAD は体外設置型から体内植込み型へと開発が進み、ポンプ本体もどんどん小型化し性能が向上している。これまでの日本では、体内植込み型 LVAD は心移植適応患者の移植までのつなぎ(ブリッジ)としてのみ保険適応が認められていたが、欧米で広く行われている LVAD の永久使用 (Destination Therapy: DT) が2021年5月に保険収載され限定施設での治験が開始されている。今後国内での DT 使用が拡大していくと体内植込み型 LVAD 装着手術は現在の150例/年程度から大きく増加すると予想される。体内植込み型 LVAD に関しては植込み手術を行う認定実施施設と外来診察や投薬を担う認定管理施設とがあり、徳島大学病院はまず管理施設の認定を目指している。

日本の心移植の現状としてはドナー不足による移植待機期間延長が大きな問題である。諸外国に比べ日本では脳死下臓器提供者数が圧倒的に少なく心移植件数は50-80例/年程度にとどまる一方、心移植待機患者は増加し続けて現在は約900人となっており、移植待機期間は年々伸びている(成人は2019年で1500日、2020年で1625日、今後更なる延長が予想されている)<sup>4)</sup>。心移植が一般化され難いのが国において末期重症心不全治療で今後特に発展が期待されているのが再生治療である。これまで筆者は大阪大学などにおいて心不全に対する細胞シート治療の開発に永らく取り組んできた<sup>5,6)</sup>。自己骨格筋筋芽

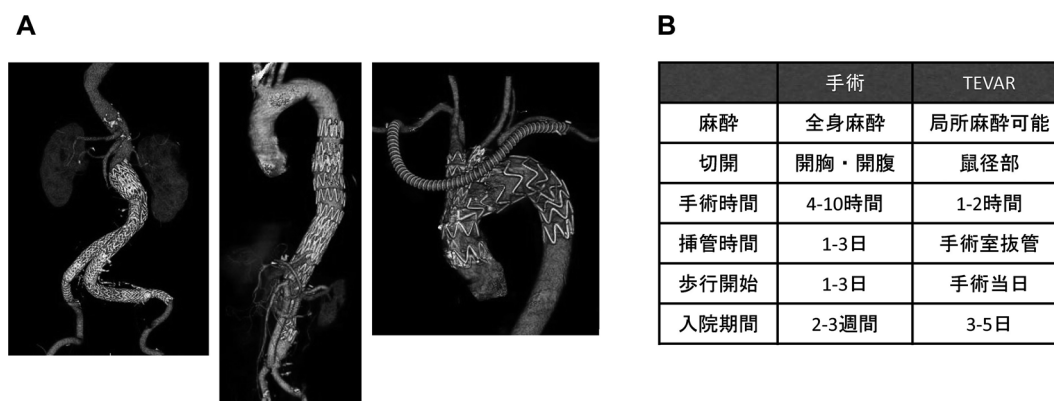


図3 A: EVAR (Endovascular Aortic Repair) と TEVAR (Thoracic EVAR) の術後 CT。左から順に、腹部大動脈、胸部下行～胸腹部大動脈、弓部大動脈(左鎖骨下動脈分岐部で塞栓し両側鎖骨下動脈バイパスを追加)にステントグラフトを留置している。  
B: 胸部大動脈瘤に対する従来の開胸人工血管置換術と TEVAR との比較。

細胞シートのパラクライン効果（多種類のサイトカイン分泌による血管新生，抗線維化，抗アポトーシス作用など）を動物モデルで示し，臨床治験で安全性や有効性が確認されて，筋芽細胞シートが世界初の心筋再生治療製品として商品化され心不全診療ガイドラインに記載されるに至った<sup>7)</sup>。現在国内ではiPS細胞由来心筋細胞シート移植<sup>8,9)</sup>や脂肪組織由来間葉系幹細胞<sup>10)</sup>などその他の細胞ソースを応用した心筋再生治療治験が進行中であり，今後の臨床応用への展開が期待される。

## まとめ

今後も人口減少・高齢化が続く日本においても心臓血管手術対象者は減らないと考えられる。心臓血管外科分野で求められているのは，“低侵襲”治療であり，今後もさまざまなデバイスやテクニックが登場してくると思われる。確実性や耐久性などの課題は残るが低侵襲治療の適応は拡大しつつあり，われわれは今後も新しいデバイスやテクニック，再生医療などにも柔軟に対応していく必要がある。徳島大学心臓血管外科として最先端の治療を地域の皆様に遅滞なく安全に届けられるよう努めていく所存である。

## 文 献

- 1) Shimizu, H., Okada, M., Toh, Y., Doki, Y., *et al.*: Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2018- Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.*, **69**: 179-212, 2021
- 2) 日本冠動脈外科学会アンケート結果 <http://www.jacas.org/enquete/2018.html>
- 3) Masuda, M., Okumura, M., Doki, Y., Endo, S., *et al.*: Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2014- Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.*, **64**: 665-697, 2016
- 4) 日本心臓移植研究会 レジストリ <http://www.jsht.jp/registry/japan/>
- 5) Hata, H., Matsumiya, G., Miyagawa, S., Kondoh, H., *et al.*: Grafted skeletal myoblast sheets attenuate myocardial remodeling in pacing-induced canine heart failure model. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, **132**(4): 918-24, 2006
- 6) Hata, H., Baer, A., Dorfman, S., Vukadinovic, Z., *et al.*: Engineering a novel three-dimensional contractile myocardial patch with cell sheets and decellularised matrix. *Eur J Cardiothorac Surg.*, **38**(4): 450-5, 2010
- 7) 日本循環器学会：急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）。[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017\\_tsutsui\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf)
- 8) Kawamura, M., Miyagawa, S., Miki, K., Saito, A., *et al.*: Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. *Circulation.*, **126**(11 Suppl 1): S29-37, 2012
- 9) Miyagawa, S., Sawa, Y.: Building a new strategy for treating heart failure using Induced Pluripotent Stem Cells. *J Cardiol.*, **72**(6): 445-8, 2018
- 10) Mori, D., Miyagawa, S., Kido, T., Hata, H., *et al.*: Adipose-derived mesenchymal stem cells preserve cardiac function via ANT-1 in dilated cardiomyopathy hamster model. *Regen Ther.*, **18**: 182-90, 2021

## *Updated strategy and technique of cardiovascular surgery-How should we, cardiovascular surgeons treat the patients?*

*Hiroki Hata*

*Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The number of major cardiovascular surgery keeps continuously increasing in Japan. Recently, less invasive cardiovascular surgery has attracted attention. Minimally invasive cardiovascular surgery (MICS) through right or left mini-thoracotomy, which is the representative strategy of less invasive surgery, has been widely applied to not only valve surgery but also coronary bypass grafting. MICS procedure, which does not require sternotomy, enable the patient to return to normal life earlier and its small incision is cosmetically popular with the patient.

Another promising and important strategy is the endovascular treatment utilizing catheter devices including transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and thoracic endovascular aortic repair ((T)EVAR). Because the endovascular treatment does not need cardiac arrest or cardiopulmonary bypass system, operation time can be shorter and amount of bleeding can be less compared to the conventional surgeries. Although good long-term durability of devices has not been proved yet, the endovascular treatment will continue evolving with newly developed devices.

As for treatment for end-stage heart failure, there are some problems. The number of heart transplantation remains small due to donor shortage in Japan. As technology advances, left ventricular assist devices (LVAD) become smaller and more reliable. Additionally, "Destination Therapy" was installed in Japan this year. Therefore, the number of patients with LVAD will dramatically increase in Japan. In such a situation, regenerative therapy is one of the hopeful solutions. Its universal and clinical application is eagerly awaited.

We, cardiovascular surgeons, should keep making progress being familiar with the new technique of these less invasive cardiovascular surgery and various novel devices to offer the latest medical care to the regional people.

Key words : Minimally invasive cardiac surgery, Transcatheter aortic valve implantation, Endovascular aortic repair

---

## 原 著

---

# 成人看護学実習において学生が捉えた手術見学実習体験の術後看護への影響

板 東 孝 枝<sup>1)</sup>, 雄 西 智恵美<sup>2)</sup>, 今 井 芳 枝<sup>1)</sup>, 高 橋 亜 希<sup>1)</sup>, 近 藤 和 也<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部

<sup>2)</sup>甲南女子大学

(令和3年8月6日受付) (令和3年10月11日受理)

目的：成人看護学実習において，学生は手術見学実習を行った体験が術後看護にどのような影響をもたらしているかと捉えているのかを明らかにする。

方法：看護系大学3年生10名に半構造化面接を行い，質的帰納的分析を行った。

結果：受け持ち患者の手術見学実習体験を通して学生は，【手術や麻酔による影響を念頭に置いた観察とアセスメント】を意識し，【実際の手術をみたことで意識した術後疼痛ケア】を実践しながら，【術後の混乱を予防し，安心を守るための患者の現状認識促進に向けた働きかけ】を行うなかで，【患者・家族の頑張りに感化される看護ケアへの責任】に対する自覚が芽生えていた。

考察：学生は手術見学実習体験を通して，術後回復促進のためのケア視点の実践的な理解や患者の頑張りに感化され，看護ケアに対する責任への刺激を受けていることが示唆された。

周術期看護の実習では，手術により心身の状態が大きく変化する患者に対して，その不安や恐怖に寄り添い，術後の早期回復を促進し，社会復帰に向けた援助方法を学習することが重要な目標となる。この目標達成のためには，患者の健康回復の要となる手術を学生の五感で学ぶことは，学生の学習動機を促進する貴重な体験になると考える。近年の手術見学実習に関する先行研究は増加傾向にあり，学生が手術見学を行うことでの学びの内容としては，合併症予防，心理的援助<sup>1,2)</sup>や手術室看護師の役割に対する理解<sup>1-5)</sup>が報告されている。また手術見学実習を経験したことで，学生の手術室に対するイメージは，緊迫したイメージから安穏なイメージに変化がみられ<sup>6)</sup>，周術期看護実習における手術見学実習は，学生の学習に対する動機づけの機会になり<sup>7)</sup>，短時間で見学

のみの実習であっても，学生はケアリングの要素を学ぶことができることが明らかになっている<sup>8)</sup>。

しかし近年，患者の在院日数の短縮化に伴い，手術を受ける患者の術前・術後の入院期間も顕著に短縮化が進んでおり，学生が臨床実習で体験できる内容も変化している。麻酔技術の進歩や手術の低侵襲化から術後患者の回復も目を見張るほど早く，学生は常に患者に関心を寄せ，身体的・心理的变化を意識してケアを行わないと，学生が気づかぬうちに患者は早々に回復し，術後経過を見逃す可能性がある。このような周術期医療の臨床現場において，学生の関心や情動の動きを捉えて学習動機を刺激する学習の要素が手術室にあると期待できる。しかしながら多くの先行研究は，課題レポート等の記録物を分析した結果<sup>1-5,9,10)</sup>であり，詳細な学習効果の明確化に限界がある。

そこで本研究では，手術見学実習体験がどのような学習の広がりや意味をもつものであるのか，更なる探求が必要であると考え，学生は手術見学実習体験が術後看護にどのような影響をもたらしたと捉えているのかについて明らかにすることを目的とした。

## I. 研究目的

成人看護学実習において，学生は手術見学実習を行った体験が術後看護にどのような影響をもたらしているかと捉えているのかを明らかにすることを目的とする。

## II. 用語の定義

成人看護学実習：本研究では，周術期看護学実習とする。



手術見学実習：成人看護学実習において、学生が受け持ち患者とともに手術室へ入室し、外回り看護師から手術見学実習での学習の視点を示した観察項目表をもとに説明を受け、行動をともにしながら行う実習である。

手術見学実習体験：手術見学実習において、学生がみたり、聞いたり、感じたり、考えたり、対処したこととする。

影響：手術見学を体験したことによる結果であると、学生が認識した自身の認知や考え、判断、行動、態度などの変化や反応とする。

### Ⅲ. 研究方法

#### 1. 研究デザイン

半構造化面接法を用いた質的記述的研究デザイン

#### 2. 研究協力者

成人看護学実習で手術見学実習を行った看護系大学3年生54名のうち、本研究への同意が得られたのは10名であった。

#### 3. 成人看護学実習の目的と指導方法および手術見学実習における指導体制

##### 1) 成人看護学実習の目的と実習の進め方

本実習は、“成人期にある手術患者を統合的存在として理解し、健康問題解決のための批判的、創造的思考を養い、具体的な援助方法を習得する”ことと“看護実践を通して看護の本質を探究し、自己の看護観・倫理観・職業観を発展させること”を目的とした2単位の实習で、外科系病棟（消化器外科、乳腺・甲状腺・呼吸器外科）で実習を行っている。初日は、病棟、手術室、集学治療病棟の入室方法などのガイダンスを実施し、その後は受け持ち患者の看護過程の展開を中心に実習を進める。

##### 2) 手術見学実習における指導体制

成人看護学実習の初日に教員と手術室看護師長よりオリエンテーションを受け、受け持ち患者の手術見学実習当日は、見学項目を明示するために看護師長と教員が共同作成した観察項目表<sup>1)</sup>を持参して入室し、観察できた事項は自己チェックする様式にしている。学生は、同じ観察項目で作成した指導者用の観察項目表を外回り看護師に手渡し指導を受けている。教員は定期的に巡回し、麻酔や手術室の状況に関する概要を説明している。なお実習は1クール（2週間）で、手術見学実習は1日（受け持ち患者の手術見学実習）である。

#### 4. データ収集期間

2013年12月～2014年2月。

#### 5. データ収集方法

手術見学実習を経験し、本研究への協力に同意をした学生に、作成したインタビューガイドをもとに、成人看護学実習終了後に半構造化面接を行った。インタビューガイドの内容は、「手術見学をしたことが、その後の受け持ち患者の術後看護にどのように反映されたのか」や「手術見学実習を行ったことで、受け持ち患者の術後看護に生かされたこと」などを尋ねた。インタビューは、プライバシーへの配慮のため個室で行い、1名につき1回30分程度とした。インタビューの内容は、研究協力者の同意を得た上で録音し、逐語録に起こした。

#### 6. 分析方法

データ分析は、逐語録をデータとし、①作成した逐語録を丁寧に何度も読み、文章の意味が読み取れる最小の文節を分析単位とした。②上記①で取り出した箇所の意味を損なわず、隠れた主語や目的語などを補足し内容が明瞭になるように記述した。③手術見学実習を行った学生が捉えた周術期看護ケアの視点に焦点を当て、同じ意味内容ごとに集め、可能な限り研究協力者の言葉を用いて簡潔に表現し、共通性を見出すなかで抽象度を上げ、カテゴリー化を行った。カテゴリーの類似性や相違性により、カテゴリーの関係性を探索し、分析を進めた。カテゴリーの生成は、常に学生の語りの内容を確認しながら行い、その後、看護学領域の質的研究者および周術期看護を専門とする教員のスーパーバイズを受けながら、共同研究者間で語りの要約とカテゴリーの確認・修正を行い、真実性を確保した。

#### 7. 倫理的配慮

研究協力者へ実習終了後に、研究主旨、プライバシーの保護、研究への参加の自由意思、研究への参加・内容は成績には影響しないことを文面および口頭で説明を行い、書面による同意を得た。なお本研究は、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認後に実施した（1576）。そして研究結果が公表される場合にも個人が特定されることがないことも保障した。データの逐語録作成後のデータは、研究終了後5年の間、本研究に係わる必須文書を鍵のかかる保管庫に保存し、その後廃棄した。

### Ⅳ. 結果

研究への参加協力の同意が得られたのは、10名で、男



子学生1名、女子学生9名であった。見学した術式は、肺切除術5名、肝切除術3名、臍頭十二指腸切除術1名、乳房切除術1名であった。手術見学開始を点滴ライン挿入とすると、開始から手術終了まで全過程を見学できた学生が8名で、開始から見学できたものの、手術時間の延長により手術途中で退室した学生は、2名であった。なお手術見学実習中に気分不良を訴える学生はいなかった。

分析の結果、4つのカテゴリーと8個のサブカテゴリーが導き出された(表1)。カテゴリーは【】、サブカテゴリーは〔〕、語りの要約は「斜字」とする。

### 1. 看護学生が捉えた手術見学実習による術後看護への影響

#### 1) 【手術や麻酔による影響を念頭に置いた観察とアセスメント】

このカテゴリーは、〔術式や術中操作の特徴を考慮した観察〕〔麻酔や術中体位の影響を踏まえたアセスメント〕の2つのサブカテゴリーが導き出された。

これは、学生が実際に患者とともに手術室に入室して治療場面を見学することで、全身麻酔や術中体位、あるいは術中操作による侵襲が受け持ち患者に及んでいることを踏まえ、異常の発生の予測性をもって観察、アセスメントしたことを示している。

「背部痛があった時とかは、縫合不全のリスクとかを考えたけど、(中略)手術中“ずっと横になっていたこととか”、いろいろ手術室でみていたがゆえに、患者さんに言えることがあるから、とにかく背中が痛い理由を考えた。(学生E)」

「麻酔から覚める感覚が、私の感覚からは遅いような気がして、麻酔の影響が術後どのように影響してくるのか考えた。(学生F)」

#### 2) 【術後の混乱を予防し、安心を守るための患者の現状認識促進に向けた働きかけ】

このカテゴリーは、〔急性期の混乱を予防するために、安心感へと繋げるための患者の現状認識を図る働きかけ〕〔患者の状態を考慮した適切な情報提供〕の2つのサブカテゴリーから導き出された。

これは、全身麻酔や手術の影響から患者が混乱する可能性があることを予測したり、術後患者との関わりのなかから患者の置かれている現状に対する患者自身の認識と現実との相違から、術後患者の安全を守るためには患者の現状認識を促進させる必要性を感じ、術後の状態や理解度に合わせた説明や情報提供を行っていることを示

している。

「自分の術後の状態を知っておくことが患者さんの術後の安心感にも繋がる。(学生B)」

「急性期は混乱する時期なので、ドレーンが入ってますよとか、輸液が入ってますよという説明が重要になってくる。(学生E)」

「患者さん自身が自分のからだがどう変わるかをどのように認識していて、どのように感じているかをちゃんと確認しないといけないと思った。(学生G)」

#### 3) 【実際の手術をみたことで意識した術後疼痛ケア】

このカテゴリーは、〔実際の手術をみたことにより意識した術後疼痛ケアとタイミング〕〔患者が訴える痛みへの共感〕の2つのサブカテゴリーから導き出された。これは、手術見学実習により、患者の体への侵襲の大きさを目の当たりにしたことにより、疼痛が患者に及ぼす影響の大きさを実感し、常に患者の疼痛をアセスメントしながら、疼痛コントロールを図ることや離床のタイミングを考えていたことを示している。患者の痛みに対する共感ができた一方で、共感する気持ちが強すぎることで、患者にとって必要なケアの促しに対して消極的になったことを認識していることを示している。

「術後1日目の離床の時は、看護師さんは離床を進めるけど患者さんは痛いと思っていて、離床が進まない患者さんの痛みも理解でき、患者さんが動けるタイミングに合わせて離床を促した。患者さんの痛みに共感しすぎて、患者さんの思いによってしまい、学生からは離床が進められなかった。(学生B)」

「手術室に行く前から、術後の疼痛を本人も気にしていたし、手術室で傷をみた時は、傷が何か所もあるんで、やっぱりケアの時は疼痛をなるべく軽くするよう意識していた。(学生G)」

#### 4) 【患者・家族の頑張りに感化される看護ケアへの責任】

このカテゴリーは、〔患者と行動をともにすることで芽生えた看護ケアへの責任〕〔患者・家族の置かれた状況を判断し、寄り添いながら、不安を取り除くことに力を尽くす〕の2つのサブカテゴリーから導き出された。

これは、学生が実際に患者が手術を受けている場面に立ち会い、患者と同じ手術室という場と時間を共有したことで目の当たりにした患者の全身で手術に臨む姿から心が揺さぶられ、自然に患者や家族の立場で状況を考え、患者や家族にとって必要な関わりや、看護師としてのケアの責任に対する自覚が芽生えたことを示している。

「(術中) 色素とか入れてリンパ節とかみてたんですけど、(術後に) 患者さんが(色素で染まった) 傷をみて、“これががんなのかしら?” と言って、切除した部位を携帯の写メで撮ってらっしゃって、それを学生にみせながら“この青いところががんなのだろうか?” と聞いてきた。“まだこの青いのが残っているんだけど、大丈夫かな?” と聞いてきたので、(医師から患者さんへ) 説明されているのかもしれないけど、術前から“マーキング”して、術後も青いのが残りますが、がんではないですよ”と詳しく説明する必要があるのではないかと感じた。(学生D)」

「患者さんの家族は手術が終わった後、泣いていた人もいたので、本人もそうだが、家族は長時間待っている状態なので、家族へのケアも必要だと感じた。(学生E)」

「自分の目で患者さんが頑張っているところをみたので、ちゃんと看護しなければいけないと思った。(学生H)」

## V. 考察

成人看護学実習において学生が捉えた手術見学実習体験の術後看護への影響として導き出された4つのカテゴリから、手術見学実習による学習的意義について2つの視点から考察する。

### 1. 術後回復促進のためのケア視点の実践的な理解

受け持ち患者の手術見学実習体験を通して、麻酔の導入、体位固定の場面や術中操作の様子を目の当たりにしたことで学生は、【手術や麻酔による影響を念頭に置いた観察とアセスメント】を意識しており、手術見学をしたことが自身の術後観察やアセスメントの視点となって活かされたと認識していた。身体の一部が切除される手術をみて、「気丈な方だったけど、術後どう思われるだろう」と患者の苦悩を推測し、「急性期は混乱する時期なので、ドレーンや輸液が入っていることの説明が大事」と不安定な心理状態に至る可能性を実感し、【術後の混乱を予防し、安心を守るための患者の現状認識促進

表1 成人看護学実習における学生が捉えた手術見学実習体験の術後看護への影響

カテゴリ	サブカテゴリ	語りの要約
手術や麻酔による影響を念頭に置いた観察とアセスメント	術式や術中操作の特徴を考慮した観察	患者に接するときは、術式や術中操作の特徴を考慮した 術中看護を実際に学んだことでより術後合併症予防の必要性を意識した 異常を早期発見するために必要な観察力をもつようにした
	麻酔や術中体位の影響を踏まえたアセスメント	術中体位による影響を踏まえて患者の訴えをアセスメントした 麻酔による影響を考慮し、アセスメントした
術後の混乱を予防し、安心を守るための患者の現状認識促進に向けた働きかけ	急性期の混乱を予防するために、安心感へと繋げるための患者の現状認識を促す働きかけ	術後の安心感へと繋げるためには、患者に術後の状態を知ってもらうことが大切 現在挿入されている「落ち着いたら抜けますからね」と声掛けをした 急性期は混乱する時期なので、ドレーンやラインが挿入されていることを十分に説明しないとドレーンやラインの自己抜去に繋がると感じた 患者自身の身体の変化に対する認識の確認を心掛けた
	患者の状態を考慮した適切な情報提供	患者の理解度に合わせて、適切な時期に適切な方法で情報や指示を伝えるようにした 患者が余計な不安を抱かないための情報提供が大切だと感じた
実際の手術をみたことで意識した術後疼痛ケア	実際の手術をみたことにより意識した術後疼痛ケアとタイミング	常に患者の痛みを気にしながら患者のタイミングに合わせてケアを行うようにした 手術をみたことで術後疼痛ケアを意識して実践した
	患者が訴える痛みへの共感	患者が訴える痛みへ共感できた 患者の痛みへの共感が強すぎて離床が進められなかった
患者・家族の頑張りや感化される看護ケアへの責任	患者と行動をともにすることで芽生えた看護ケアへの責任	患者と行動をともにし、頑張っている姿をみることで芽生える「ちゃんと看護をしないとイケない」という感覚があった
	患者・家族の置かれた状況を判断し、寄り添いながら、不安を取り除くことに力を尽くす	患者の状況を判断し、安心感を得るために寄り添った 表出しなくても患者が抱く不安を取り除くことに力を尽くすことが大切 長時間手術を待っている家族へのケアも必要

に向けた働きかけ】をするケアに繋がったと認識していた。大塚ら<sup>11)</sup>は、手術見学実習での学生の学びとして手術侵襲による術後合併症の予測と術後看護への気づきがあることを報告しているが、本研究においても学生は、受け持ち患者に手術侵襲が加わる状況を目の当たりにして、術後合併症の予防と早期発見がいかに重要であるのか、その実際を認識していた。そして、この認識を踏まえて、術後合併症の予防と早期発見のために必要な観察を行い、アセスメントするという実践的思考ができており、これこそ臨床実習でしか学べない臨床的文脈のなかでの実践的な理解ができてきていることだと考える。また、【実際の手術をみたことで意識した術後疼痛ケア】は、手術後イコール疼痛があるという捉え方から、受け持ち患者と同じ環境や時間を共有し、手術操作や手術に伴う一連の流れに身を置くことで、患者の疼痛ケアに共感を伴った理解に至ったことを示しているといえる。この変化は、常に患者を気遣い、患者が訴える疼痛に共感しつつ、患者のタイミングに合わせたケアを実践するというケア姿勢をも刺激し、患者のニーズに寄り添った疼痛ケアの実践的理解ができてきていることだと考える。しかしながらその一方で学生は、手術見学実習を通して、患者の体への侵襲の大きさを直視することで、患者の痛みに共感する気持ちが強くなり、患者にとって必要なケアの促しに対して消極的になっていた自分自身にも気づいていた。共感とは、「相手の感情を分かち合う、あるいはそれを相手に代わって経験する能力 (Carper, 1978)」<sup>12)</sup>である。学生は受け持ち患者の手術見学により直視した身体侵襲の大きさから、患者と痛みを分かち合う経験をすることで、痛みのある時期に患者の苦痛への配慮に対する倫理的な視点も学べていたと推察する。これは、学生が手術見学実習において手術操作や術中管理だけを見学しているのではなく、手術を受けている患者を全人的な視点で捉えているからこそ導き出された結果であると考えられる。

術後疼痛ケアは、専門的な判断と実践が求められるケアであり、外科系病棟看護師であっても術後疼痛管理においてはさまざまな問題を抱えていることが明らかになっている<sup>13)</sup>。ましてや学生にとっての術後疼痛ケアは、専門的な判断への自信なさや実践力不足から難しいケアであると容易に想像できる。しかしながら学生にとって、患者の疼痛に対して共感し、疼痛ケアに対する重要性和困難感を感じながらも、患者の早期回復のために必要なケア実践に向け、日々内省を行うことは、倫理原則にあ

る無害の原則や善行の原則<sup>14)</sup>などの患者に対する倫理的要素も含めた学びから自己の成長へと繋がっていると考える。同時に、術後疼痛のある時期から重要となる早期離床の意義と疼痛を考慮した具体的なケア技術を学ぶ機会にもなる。今回の結果をもとに教員は、手術見学実習により学生の術後疼痛に対する共感を肯定すると同時に、患者にとって真の益になるケアが何であるのかの視点から、早期離床のような術後回復のために重要なケアに積極的に取り組めるよう、ケアの意味づけを行う必要性が示唆された。

近年在院日数の短縮化が進み、手術を受ける患者においても前日入院が多い傾向があり、学生の限られた実習時間のなかでは受け持ち患者の術前に関われる時間はほとんどない現状がある。しかしながら、このような現状のなかでの実習であっても学生は、手術見学実習体験により術前看護の内容や実践の在り方について学ぶことができている点は、手術見学実習が手術見学内容の学習に留まらず、周術期に広がりをもった学びが期待できることを示していると考えられる。

## 2. 患者の頑張りに感化される看護ケアの責任への刺激

学生は、手術見学実習において患者と行動をともにし、手術を頑張っている患者の姿をみることで、「ちゃんと看護をしないといけない」という認識が芽生えていた。これは、手術を受ける患者からの言語的メッセージがなくても、学生は“患者は頑張っている”という知覚を持つことができ、これが「ちゃんと看護しないといけない」という看護ケアに責任を持つ看護師としてのあり様を育む機会になっていることを示している。先行研究において手術見学実習前の学生は、手術を脅威として捉えている傾向がある<sup>15)</sup>という報告があり、手術室で侵襲的な治療を受ける姿を目の当たりにすることは、学生にとって衝撃的な体験であることが予想される。しかしその体験は、ケアへの責任という看護専門職としての心構えを形成しつつあることでもあり、【患者・家族の頑張りに感化される看護ケアへの責任】を体験できる手術見学実習は、看護師としての本質的な姿勢を学ぶことができる場であると考えられる。そして、新ら<sup>16)</sup>は臨床看護師が成長に向かう動機づけの構造の1つとして、他者への配慮を心にとめた自己の探究があることを指摘しているが、学生にとっても手術見学実習で体験したケアへの責任を言語化し、内省することを通して自らの看護観やキャリア形成を育む動機づけとなっていくものと考えられる。

以上のことから、成人看護学実習において、講義だけ



ではイメージ化がしにくい手術室の環境や手術看護を理解するためには、手術見学が不可欠である<sup>6)</sup>ことが再確認された。小谷野ら<sup>17)</sup>は、自分の力と能力に応じて試行錯誤し、自分で考え、責任を持って行動するための高い道徳性は自主性・自律性を支える要因となると述べているが、今回の知見より学生は、手術見学実習体験によって自身の看護観に影響を与える情動的な刺激を受け、日々観察力や看護実践力を振り返るなかで、自主性や自律性が促進され、患者に対する看護ケアの責任の高まりや患者の術後回復促進に向けたケア実践を通して倫理性を高めているのではないかと推察された。

## VI. 研究の限界と今後の課題

本研究は成人看護学実習終了後も次の実習を控えている学生に研究参加の依頼を行ったことから、研究参加者が少なく、データの一般化には限界がある。

今後ますます学生の実習時間や実習内容の制限が大きくなることが予想されるなかで、手術見学というひとつの実習体験から学習を拡大し、意味ある実践的学習に強化していくための教育アプローチについて探求を継続していくことが課題である。

## 結 論

成人看護学実習において学生が捉えた手術見学実習体験の術後看護への影響について分析を行った結果、【手術や麻酔による影響を念頭に置いた観察とアセスメント】  
【術後の混乱を予防し、安心を守るための患者の現状認識促進に向けた働きかけ】  
【実際の手術をみたことで意識した術後疼痛ケア】  
【患者・家族の頑張りには感化される看護ケアへの責任】の4つのカテゴリーが導き出された。

学生は、手術室で見学した手術操作や術中看護だけでなく、術後回復促進のためのケア視点を周術期の連続性のなかで捉えて、実際の受け持ち患者に操作された手術と関連づけた理解ができていた。また、治療を受けている患者の姿から看護職としてのケア責任を育む機会を得ていた。これらから、手術見学実習は、周術期看護の実践的な理解を促進すると同時に、看護ケアの責任といった看護専門職としてのケア姿勢を育む学習機会になることが示唆された。

## 謝 辞

本研究の実施にあたり面接にご協力頂きました研究協力者の皆様および日々の多忙な臨床において、学生を受け入れ、可能な限り最大限の教育的な関わりをしてくださっている手術室看護師長様や手術室看護師の皆様へ深謝申し上げます。

なお本研究は、第24回日本看護学教育学会学術集会で発表したものである。

## 文 献

- 1) 大塚知子, 牧野夏子, 城丸瑞恵, 澄川真珠子 他: 周術期看護実習における手術見学実習での学生の学び. 札幌保健科学雑誌, 7: 31-37, 2018
- 2) 中井裕子, 笹山万紗代, 政時和美, 松井聡子: 手術見学実習における看護学生の学び. 福岡県立大学看護学研究紀要, 17: 71-77, 2020
- 3) 堀越政孝, 辻村弘美, 恩幣宏美, 武居明美 他: 手術見学実習における学びの内容 術中レポートの分析. 群馬保健学紀要, 30: 67-75, 2009
- 4) 多田貴志, 三ツ井圭子, 田中初枝, 眞鍋知子: 手術見学実習を通して学生が捉えた手術室看護師の役割. 了徳寺大学研究紀要, 12: 99-103, 2018
- 5) 嶋崎昌子: 手術見学実習における学習内容の分析 見学レポートの記述から. 松本短期大学研究紀要, 21: 59-67, 2012
- 6) 佐々木祐子, 帆苺真由美, 小島さやか, 小林理恵 他: 看護学生の持つ手術室イメージの手術見学前後の変化から考える周術期看護教育. 日本手術医学会誌, 40(1): 1-9, 2019
- 7) 奥村美奈子, 兼松恵子, 北村直子, 田中克子 他: 手術見学実習を通しての学習の学び. 岐阜県立看護大学紀要, 3(1): 89-94, 2003
- 8) 板東孝枝, 雄西智恵美, 今井芳枝, 森恵子 他: 手術患者を対象とした成人看護学実習における手術室での学生の学習経験. 日本看護学教育学会誌, 22(2): 13-25, 2012
- 9) 大滝周, 大木友美, 萩原綾香: 看護学生が手術見学実習を意図的に臨むための教育的試み(第3報) - 手術見学実習記録用紙を用いた学習効果 -. 昭和学生会雑誌, 78(3): 254-263, 2018
- 10) 中垣和子, 今井多樹子, 永井庸央, 小川素子 他:

- 急性期看護実習における手術室実習の学修内容 テキストマイニングによる課題レポートの内容分析から、人間と科学 県立広島大学保健福祉学部誌, 18(1) : 59-68, 2018
- 11) 板東孝枝, 雄西智恵美, 今井芳枝, 山田和代 他 : 成人看護学実習における「手術見学実習観察項目表」を導入した実習の学習効果の検討. The Journal of Nursing Investigation., 11(1-2) : 51-58, 2013
- 12) Hesook Suzie Kim : 看護学における理論思考の本質 (上鶴重美監訳). 日本看護協会出版会, 東京, 2003, pp.199
- 13) 山本奈央, 遠藤みどり, 井川由貴 : 外科系病棟看護師が捉える術後疼痛管理における問題. 日本クリティカルケア看護学会誌, 10(3) : 35-44, 2014
- 14) 小松浩子 : 成人へのアプローチの基本. 看護実践における倫理的判断, 系統看護学講座 成人看護学総論 成人看護学①, 第14版. 医学書院, 東京, 2017, pp. 129-131
- 15) 吉井美穂, 八塚美樹, 安田智美, 木本久子 他 : 周手術期実習における学生の手術に対するイメージの変化. 富山医科薬科大学看護学会誌, 5(2) : 103-107, 2014
- 16) 新裕紀子, 中尾久子, 濱田裕子 : 臨床看護師が成長に向かう動機づけの構造. 日本看護科学会誌, 39 : 29-37, 2019
- 17) 小谷野康子 : 看護専門職の自律性に関する概念の検討と研究の動向. 聖路加看護大学紀要, 26 : 50-58, 2000



## *Effects of Observing Surgery during Clinical Adult Nursing Practicum on Postoperative Nursing from the Perspective of Students*

*Takae Bando<sup>1)</sup>, Chiemi Onishi<sup>2)</sup>, Yoshie Imai<sup>1)</sup>, Aki Takahashi<sup>1)</sup>, and Kazuya Kondo<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>*Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Konan Women's University, Kobe, Japan*

### SUMMARY

**Aim :** To clarify the effects of observing surgery during clinical adult nursing practicum on postoperative nursing from the perspective of students.

**Methods :** Semi-structured interviews were conducted with 10 students in their third year at a nursing college. The obtained data were qualitatively and inductively analyzed.

**Results :** When observing surgery for the patients they were caring for, the students were aware of [the importance of observing and assessment with the influence of surgery and anesthesia taken into account]. Subsequently, they performed [postoperative pain management based on findings from the observation of actual surgical settings], while providing various approaches, including [Approaches to the promotion of patients' awareness of the current situation in order to prevent postoperative confusion and to protect safety]. Through this process, they developed [a sense of responsibility for nursing care inspired by patients · families' coping behaviors].

**Discussion :** The experience of observing surgery during clinical training was suggested to help students develop practical insights for care to promote postoperative recovery and a sense of responsibility for nursing care inspired by patients · families' coping behaviors.

**Key words :** adult nursing practicum, nursing student, postoperative nursing, effect

---

## 原 著

---

### 子育てをする父親の育児不安の実態と背景要因の探索

日野 紗穂<sup>1)</sup>, 葉久 真理<sup>2)</sup>, 近藤 彩<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>愛媛県立中央病院

<sup>2)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部

(令和3年11月9日受付) (令和3年12月2日受理)

本研究では、子育てをする父親の育児不安の実態と背景要因を探索した。生後1ヵ月を過ぎた子どもの子育てをする父親87名を対象に、子ども総研式・父親育児支援質問紙スクリーニング版、夫婦関係満足度尺度および独自に作成した質問紙を用いて調査した。その結果、本尺度が定めた各領域別のハイリスクな状態にある者の割合は、領域Ⅰ17.2%、領域Ⅱ8.0%、領域Ⅲ4.6%、領域Ⅳ6.9%であった。育児不安の背景要因は、ハイリスク群はそれ以外の群より、家事・育児時間が短く、夫婦関係満足度が低かった。社会環境が激変する中において、父親の産後うつや子ども虐待などの社会的課題は解決の糸口がみえてこない。育児をする父親の現状は、まだ十分明らかにされておらず、父親育児に特化した尺度も見当たらない。本調査結果を踏まえて、父親の心理的体験を把握し、父親育児を身体的・精神的・社会的側面から捉えることのできる尺度開発が求められる。

日本における子育ての実情は、6歳未満の子を持つ夫婦における家事・育児関連時間が示すように、妻が7時間34分(うち育児時間3時間45分)に対して、夫は1時間23分(うち育児時間49分)<sup>1)</sup>と、母親となった女性が主に担っている状況にある。一方、男性の労働時間は、7時間32分と他の先進諸国に比べて長く<sup>2)</sup>、子どもを持つ男性の中には、家庭での短い時間の中で、家事や育児に取り組んでいることが推察される。

国では、『男女雇用機会均等法(1985)』や『育児・介護休業法(1991)』、『次世代育成支援対策推進法(2005)』など法を整備し、仕事と家庭の両立支援策を充実させ、

社会的・経済的・心理的側面から子育てを支援している。さらに、子育てをする女性の重要なサポートパーソンとしての男性を、これまでの単にサポートする役割という「育児参加」という視点ではなく、男性が子育ての責任を認識しながら主体的に役割を果たしていくという「育児参画」を促進するために、イクメンプロジェクトや、さんきゅうパパプロジェクトなどを発足させ、21世紀の国民運動計画である健やか親子21(第1次)、それに続く第2次においても、積極的に育児をしている父親の割合を増加させることを目標として取り組んでいる。その結果、積極的に育児をしている父親の割合は増加傾向にある<sup>3)</sup>。その一方で、今後育児疲れや育児不安に陥る父親が増えてくる可能性がある<sup>4)</sup>ことが示唆され、現在、父親となった男性の「産後うつ」が社会的課題となっている。これまでの調査では、父親の産後うつのリスクファクターや、産後うつによる養育行動への影響<sup>5,6)</sup>も報告されているが、十分な結果が得られていない現状にある。さらに、児童虐待相談対応件数は年々増加しており、児童虐待相談における主な虐待構成割合では、実父は増加傾向にあり、実母とほぼ同じ割合を占め<sup>7)</sup>、男女問わず子育てしにくい社会となっていることが伺える。この子ども虐待は、身体的、精神的、社会的、経済的などの要因が複雑に絡み合って起こると考えられており、危機状況の家族や育児困難を感じている親子を見極めるための目安となるリスク要因として、保護者側の要因、子どもの要因、養育環境をとりまく要因に大きく分類<sup>8)</sup>され、予防啓発、支援が展開されている。保護者側の要因では、育児に対する不安やストレスがあり、父親となっ

た男性は、仕事とこれまで関わる事が少なかった家事・育児との両立において、育児に対する困難感や不安、ストレスを感じることからメンタル不調に陥ったり、メンタルの不調があるために困難感や不安、ストレスを感じたりと、母親の調査結果と同様の状況にあると推察される。しかし、育児をする父親が抱える課題は、社会の大きな変化の中で未だ十分に捉えられていない。

そこで本研究では、父親の育児不安の発生要因を評価することのできる質問紙を用いて、子育てをする父親の育児不安の実態と背景要因を探索することとした。

本調査結果は、少子化や児童虐待、育児期のメンタルヘルスなどの課題解決に向けて、育児不安に陥る父親への支援を検討するための一助になると考える。

## I. 研究方法

### 1. 対象と調査方法

対象者は、地方都市にある第3次医療施設で出産した妻と婚姻関係にある夫である。対象者は、20歳以上の者で身体的精神的に健康である者、毎日子どもと関わっている者、対象者の妻と子はともに健康であることとした。

妻の産後1ヵ月健診に同伴された父親に、無記名自記式質問紙調査を実施した。対象者への同意取得には、研究者が、口頭と文書にて研究の説明を行い、同意が得られた者に質問紙を手渡しにて配布した。質問紙の回収は留め置き法にて行い、一部郵送による返信とした。調査期間は2016年4月から12月であった。

### 2. 調査内容

#### 1) 対象者の属性

対象者の属性は、年齢、子どもの数、1日の平均勤務時間、1日の平均家事時間、1日の平均育児時間とした。また、育児の時間が持てているかどうか、育児費用の負担が大きいかどうかについての回答を「全くそう思わない：1」から「とてもそう思う：4」の4段階リッカート尺度にて調査した。得点が高いほど、育児への時間が持てない、育児費用の負担が大きいことを示す。

#### 2) 夫婦関係満足度尺度 (QMI)

夫婦関係満足度尺度は、Norton<sup>9)</sup>が開発し、諸井<sup>10)</sup>により邦訳されている尺度である。夫婦関係満足度尺度は、夫婦の関係全体の良さを反映する6項目で構成され、「かなりあてはまる：4」から「ほとんどあてはまらない：1」の4段階リッカート尺度である。得点が高いほど夫婦関係に満足していることを示す。信頼性 ( $\alpha = 0.927$ ) は検証されている。

#### 3) 子ども総研式・父親育児支援質問紙スクリーニング版

子ども総研式・父親育児支援質問紙スクリーニング版 (以下、父親育児スクリーニングとする) は、安藤らが開発<sup>11)</sup>した0歳から7歳未満児を持つ父親の育児不安の発生要因を評価することのできる質問紙である。本来、保健指導時などにおいて、スクリーニングする目的で使用されるが、研究で利用する場合に事後の面接ができないならば、無記名の一般的なアンケートの位置付けで実施したほうが良いと記されており、開発者に研究の目的等を連絡し、使用許諾を得て実施した。

本質問紙は、領域Ⅰ「育児困難感タイプⅠ (育児への「自信のなさ・心配・困惑・父親としての不適格感」)」5項目、領域Ⅱ「育児困難感タイプⅡ (子どもへの「ネガティブな感情・攻撃・衝動性」)」5項目、領域Ⅲ「父親自身の不安・抑うつ状態」5項目、領域Ⅳ「夫婦関係のあり方」5項目、領域Ⅴ2項目の5領域で構成されている。評定は、「はい：4」から「いいえ：1」の4段階リッカート尺度で、領域ごとに得点化し得点が高いほど育児不安が高いことを示す。但し、領域Ⅴは点数化しないこととなっている。

本質問紙は、各領域でハイリスクな状態にあると考えられて良いとされる (以下、ハイリスク群とする) 基準点が示されており、領域Ⅰは14点以上、領域Ⅱは11点以上、領域Ⅲは14点以上、領域Ⅳは13点以上である。信頼性 (領域Ⅰ  $\alpha = 0.859$ , 領域Ⅱ  $\alpha = 0.736$ , 領域Ⅲ  $\alpha = 0.908$ , 領域Ⅳ  $\alpha = 0.803$ ) は検証されている。

#### 4) データ分析方法

基本属性・各尺度得点は、単純集計し記述統計量を算

出した。2群間における比較には、Mann-Whitney検定を行った。なお、分析にはSPSS version 22.0 for Windowsを用いた。

5) 倫理的配慮

研究への協力は、対象者の自由意思に基づくものであること、同意しないことで不利益な扱いを受けないこと、調査によって知り得たことは、本研究以外には使用しないことを保証した。調査結果の公表においては、統計的に処理をするため、個人が特定されることはないことを担保した。なお、本研究は、調査施設の臨床研究倫理審査委員会の承認 (No. 2509) を得て実施した。

II. 結果

1. 対象者の属性と夫婦関係満足度尺度得点 (表1)

質問紙は143名に配布し、95名から回答を得た。このうち、無効回答があるものを除き、有効回答は87名 (有効回答率60.8%) であった。

対象者の平均年齢は36.1±6.2歳であった。

養育している子どもの数は、子ども1名が37名 (42.5%)、2名が40名 (46.0%)、3名以上が10名 (11.5%) で、子どもを1名養育している対象者 (以下、子1人群) の平均年齢は35.5±7.6歳、子どもを2名以上持つ対象者 (以下、子2人以上群) の平均年齢は36.4±4.9歳であった。

対象者の夫婦関係満足度の平均得点は、20.7±2.7点で、子1人群は21.4±2.4点、子2人以上群は20.2±2.8点であった。子1人群と子2人以上群に、有意な差 ( $p = 0.038$ ,  $p < 0.05$ ) が認められた。(表2)

表1 対象者の属性

	対象者全体	子1人群	子2人以上群
	平均 (SD)	平均 (SD)	平均 (SD)
人数	87	37 (42.5%)	50 (57.5%)
年齢	36.1 (6.2)	35.5 (7.6)	36.4 (4.9)
1日の平均勤務時間 (時間)	9.3 (1.7)	9.2 (1.4)	9.4 (1.8)
1日の平均家事時間 (分)	53.8 (54.1)	52.2 (52.1)	55.0 (56.0)
1日の平均育児時間 (分)	99.0 (68.9)	101.9 (67.6)	96.8 (70.5)
育児への時間が持てない (1~4点)	2.5 (0.8)	2.4 (0.9)	2.6 (0.8)
育児費用の負担が大きい (1~4点)	2.5 (0.9)	2.4 (0.8)	2.7 (0.9)
夫婦関係満足度	20.7 (2.7)	21.4 (2.4)	20.2 (2.8)

表2 子どもの数別にみた対象者属性の比較 (N=87)

	子1人群 (n=37)	子2人以上群 (n=50)	P値
	中央値(四分位範囲)	中央値(四分位範囲)	
年齢	35.0 (30.0~38.0)	36.5 (32.8~40.0)	0.215
1日の平均勤務時間 (時間)	9.0 (8.0~10.0)	9.0 (8.0~10.25)	0.951
1日の平均家事時間 (分)	60.0 (7.5~60.0)	60.0 (27.5~60.0)	0.75
1日の平均育児時間 (分)	60.0 (60.0~120.0)	60.0 (60.0~120.0)	0.628
育児への時間が持てない	2.0 (2.0~3.0)	3.0 (2.0~3.0)	0.231
育児費用の負担が大きい	2.0 (2.0~3.0)	3.0 (2.0~3.0)	0.141
夫婦関係満足度	22.0 (19.0~24.0)	20.0 (18.0~23.0)	0.038*

Mann-Whitney 検定

\* $p < 0.05$

## 2. 父親育児スクリーニング得点

対象者の父親育児スクリーニングの領域別の平均得点は、領域Ⅰ「育児困難感タイプⅠ（育児への「自信のなさ・心配・困惑・父親としての不適格感）」が10.2±3.4点、領域Ⅱ「育児困難感タイプⅡ（子どもへの「ネガティブな感情・攻撃・衝動性）」が6.5±2.2点、領域Ⅲ「父親自身の不安・抑うつ状態」が7.0±3.2点、領域Ⅳ「夫婦関係のあり方」は8.9±2.8点であった。（表3）

## 1) 子どもの数別にみた父親育児スクリーニングの領域別の平均得点

子どもの数別にみた父親育児スクリーニングの領域別の平均得点は、子1人群では、領域Ⅰは9.7±3.3点、領域Ⅱは5.6±1.3点、領域Ⅲは6.2±2.2点、領域Ⅳは8.6±2.3点であった。

子2人以上群では、領域Ⅰは10.5±3.5点、領域Ⅱは7.2±2.5点、領域Ⅲは7.6±3.7点、領域Ⅳは9.2±3.1点であった。（表3）

子2人以上群は子1人群に比べて、領域Ⅱ「育児困難

表3 父親育児スクリーニング得点

	対象者全体 (N=87)	子1人群 (n=37)	子2人以上群 (n=50)
領域Ⅰ 育児困難感タイプⅠ	10.2(3.4)	9.7(3.3)	10.5(3.5)
領域Ⅱ 育児困難感タイプⅡ	6.5(2.2)	5.6(1.3)	7.2(2.5)
領域Ⅲ 父親自身の不安・抑うつ状態	7.0(3.2)	6.2(2.2)	7.6(3.7)
領域Ⅳ 夫婦関係のあり方	8.9(2.8)	8.6(2.3)	9.2(3.1)

表4 子どもの数別の父親育児スクリーニング得点の比較 (N=87)

	子1人群 (n=37)		子2人以上群 (n=50)		P値
	中央値(四分位範囲)		中央値(四分位範囲)		
領域Ⅰ 育児困難感タイプⅠ	10.0(6.0~12.0)		10.0(7.8~13.0)		0.386
領域Ⅱ 育児困難感タイプⅡ	5.0(5.0~5.5)		7.0(5.0~8.0)		0.000*
領域Ⅲ 父親自身の不安・抑うつ状態	5.0(5.0~6.0)		5.0(5.0~10.0)		0.115
領域Ⅳ 夫婦関係のあり方	9.0(7.0~10.0)		9.0(6.8~11.0)		0.352

Mann-Whitney 検定

\*p<0.05

表5 父親育児スクリーニング領域別のハイリスク群の人数と平均得点

	ハイリスク群全体		子1人群における ハイリスク群		子2人以上群における ハイリスク群	
	人数 (%)	平均 (SD)	人数 (%)	平均 (SD)	人数 (%)	平均 (SD)
領域Ⅰ 育児困難感タイプⅠ	15(17.2)	15.5(1.7)	5(13.5)	14.8(0.8)	10(20.0)	15.8(1.9)
領域Ⅱ 育児困難感タイプⅡ	7(8.0)	12.1(0.9)	0(0)		7(14.0)	12.1(0.9)
領域Ⅲ 父親自身の不安・抑うつ状態	4(4.6)	16.3(2.6)	0(0)		4(8.0)	16.3(2.6)
領域Ⅳ 夫婦関係のあり方	6(6.9)	14.5(2.8)	1(2.7)	13.0	5(10.0)	14.8(3.0)



感タイプII (子どもへの「ネガティブな感情・攻撃・衝動性」)の得点が有意 ( $p=0.000$ ) に高かった。(表4)

## 2) 父親育児スクリーニング領域別のハイリスク群の人数と平均得点 (表5)

各領域別のハイリスクな状態にあると考えて良いとされる基準点を超えるハイリスク群は、領域I「育児困難感タイプI (育児への「自信のなさ・心配・困惑・父親としての不適格感」) (基準点14点以上) は15名 (17.2%) で、平均得点は $15.5 \pm 1.7$ 点、領域II「育児困難感タイプII (子どもへの「ネガティブな感情・攻撃・衝動性」) (基準点11点以上) は7名 (8.0%) で、平均得点は $12.1 \pm 0.9$ 点、領域III「父親自身の不安・抑うつ状態」 (基準点14点以上) は4名 (4.6%) で、平均得点は $16.3 \pm 2.6$ 点、領域IV「夫婦関係のあり方」 (基準点13点以上) は6名 (6.9%) で、 $14.5 \pm 2.8$ 点であった。

そのうち、領域Iと領域IIともに基準点を超えているものは5名、領域IIIと領域IVともに基準点を超えているものは1名であり、領域Iから領域IVすべてにおいて基準点を超えているものは1名であった。

子1人群におけるハイリスク群は、領域Iは5名 (13.5%) で、平均得点は $14.8 \pm 0.8$ 点、領域IIと領域IIIは0名、領域IVは1名 (2.7%) で、平均得点は13.0点であった。領域Iと領域IIともに基準点を超えているもの、領域IIIと領域IVともに基準点を超えているものはいなかった。

子2人以上群におけるハイリスク群は、領域Iは10名 (20.0%) で、平均得点は $15.8 \pm 1.9$ 点、領域IIは7名 (14.0%) で、平均得点は $12.1 \pm 0.9$ 点、領域IIIは4名 (8.0%) で、平均得点は $16.3 \pm 2.6$ 点、領域IVは5名 (10.0%) で、 $14.8 \pm 3.0$ 点であった。

領域Iと領域IIともに基準点を超えているものは5名、領域IIIと領域IVともに基準点を超えているものは1名であり、領域Iから領域IVすべてにおいて基準点を超えているものは1名であった。

## 3. 父親育児スクリーニングの領域別にみた高得点項目 (表6)

対象者全体では、領域I「育児困難感タイプI (育児への「自信のなさ・心配・困惑・父親としての不適格感」)の各項目で「はい」「ややはい」と回答した者は、「どのようにしついたらよいかわからない」は42名 (48.3%)、「子どものことでどうしたらよいかわからない」は32名 (36.8%)、「育児に自信が持てない」は23名 (26.4%)、「子育てに困難を感じる」は20名 (23.0%)、「父親として不適格と感じる」は18名 (20.7%) であった。

領域II「育児困難感タイプII (子どもへの「ネガティブな感情・攻撃・衝動性」)の各項目で「はい」「ややはい」と回答した者は、「子どもに八つ当たりしては反省して落ち込む」は11名 (12.6%)、「とめどなく叱ってしまう」は9名 (10.3%)、「子どもは何で叱られているかわからないのに叱ってしまう」は7名 (8.0%)、「子どもを虐待しているのではないかと思う」は2名 (2.3%)、「子どものことを許せない」は該当者なしであった。

領域III「父親自身の不安・抑うつ状態」の各項目で「はい」「ややはい」と回答した者は、「気が滅入る」は13名 (14.9%)、「悲観的になりやすい」は10名 (11.5%)、「不安や恐怖感におそわれる」は9名 (10.3%)、「精神的に不調である」は6名 (6.9%)、「沈みがち」は4名 (4.6%) であった。

領域IV「夫婦関係のあり方」の各項目で「やよいいえ」「いいえ」と回答した者は、「妻が落ち込んだ時に話し相手になり、話をよく聴く」は23名 (26.4%)、「妻と気持ちを通じ合っている」は10名 (11.5%)、「男として家族を守り支えとなっている」は9名 (10.3%)、「妻が子育てに悩んでいるときには精神的に支えるようにしている」は6名 (6.9%)、「家族としてのまとまりを感じる」は3名 (3.4%) であった。

## 1) ハイリスク群における父親育児スクリーニングの領域別にみた高得点項目 (表6)

ハイリスク群全体では、領域I「育児困難感タイプI」の各項目で「はい」「ややはい」と回答した者は、「どのようにしついたらよいかわからない」は15名 (100%)、

表6 父親育児スクリーニングの領域別にみた高得点項目

質問項目	対象者全体 (N=87)		ハイリスク群全体		ハイリスク群における 子1人		ハイリスク群における 子2人以上	
	「はい」/ 「ややはい」 人数(%)	「ややいいえ」/ 「いいえ」 人数(%)	「はい」/ 「ややはい」 人数(%)	「ややいいえ」/ 「いいえ」 人数(%)	「はい」/ 「ややはい」 人数(%)	「ややいいえ」/ 「いいえ」 人数(%)	「はい」/ 「ややはい」 人数(%)	「ややいいえ」/ 「いいえ」 人数(%)
領域I 育児困難感タイプI 子どものことでどうしたらよいかわからない 育児に自信が持てない どのようにしたらよいかわからない 子育てに困難を感じる 父親として不適格と感ずる	32(36.8) 23(26.4) 42(48.3) 20(23.0) 18(20.7)	55(63.2) 64(73.6) 45(51.7) 67(77.0) 69(79.3)	15(100) 14(93.3) 15(100) 13(86.7) 10(66.7)	(n=15) 0(0) 1(6.7) 0(0) 2(13.3) 5(33.3)	5(100) 5(100) 5(100) 5(100) 0(0)	(n=5) 0(0) 0(0) 0(0) 5(100)	10(100) 9(90.0) 10(100) 8(80.0) 10(100)	(n=10) 0(0) 1(10.0) 0(0) 2(20.0) 0(0)
領域II 育児困難感タイプII とめなく叱ってしまう 子どもは何で叱られているかわからないのに叱ってしまう 子どもにも八つ当たりしては反省して落ち込む 子どものことを許せない 子どもを虐待しているのではないかと思う	9(10.3) 7(8.0) 11(12.6) 0(0) 2(2.3)	78(89.7) 80(92.0) 76(87.4) 87(100) 85(97.7)	5(71.4) 7(100) 6(85.7) 0(0) 2(28.6)	(n=7) 2(28.6) 0(0) 1(14.3) 7(100) 5(71.4)	0(0) 0(0) 0(0) 0(0) 0(0)	(n=0) 0(0) 0(0) 0(0) 0(0)	5(71.4) 7(100) 6(85.7) 0(0) 2(28.6)	(n=7) 2(28.6) 0(0) 1(14.3) 7(100) 5(71.4)
領域III 父親自身の不安・抑うつ状態 精神的に不調である 沈みがち 不安や恐怖感におそわれる 悲観的になりやすい 気が滅入る	6(6.9) 4(4.6) 9(10.3) 10(11.5) 13(14.9)	81(93.1) 83(95.4) 78(89.7) 77(88.5) 74(85.1)	4(100) 3(75.0) 4(100) 3(75.0) 4(100)	(n=4) 0(0) 1(25.0) 0(0) 0(0)	0(0) 0(0) 0(0) 0(0) 0(0)	(n=0) 0(0) 0(0) 0(0) 0(0)	4(100) 3(75.0) 4(100) 3(75.0) 4(100)	(n=4) 0(0) 1(25.0) 0(0) 1(25.0) 0(0)
領域IV 夫婦関係のあり方 妻と気持ち合っていない 家族としてのまとまりを感じる 妻が落ち込んだ時に話し相手になり、話をよく聴く 妻が子育てに悩んでいるときには精神的に支えるようにしている 男として家族を守り支えとなっている	77(88.5) 84(96.6) 64(73.6) 81(93.1) 78(89.7)	10(11.5) 3(3.4) 23(26.4) 6(6.9) 9(10.3)	1(16.7) 3(50.0) 0(0) 1(16.7) 3(50.0)	(n=6) 5(83.3) 3(50.0) 6(100) 5(83.3) 3(50.0)	0(0) 1(100) 0(0) 0(0) 1(100)	(n=1) 1(100) 0(0) 1(100) 1(100) 0(0)	1(20.0) 2(40.0) 0(0) 1(20.0) 2(40.0)	(n=5) 4(80.0) 3(60.0) 5(100) 4(80.0) 3(60.0)

「子どものことでどうしたらよいかわからない」は15名(100%)、「育児に自信が持てない」は14名(93.3%)、「子育てに困難を感じる」は13名(86.7%)、「父親として不適格と感じる」は10名(66.7%)であった。

領域Ⅱ「育児困難感タイプⅡ」の各項目で「はい」「ややはい」と回答した者は、「子どもは何で叱られているかわからないのに叱ってしまう」は7名(100%)、「子どもに八つ当たりしては反省して落ち込む」は6名(85.7%)、「とめどなく叱ってしまう」は5名(71.4%)、「子どもを虐待しているのではないかと思う」は2名(28.6%)、「子どものことを許せない」は該当者なしであった。

領域Ⅲ「父親自身の不安・抑うつ状態」の各項目で「はい」「ややはい」と回答した者は、「精神的に不調である」は4名(100%)、「不安や恐怖感におそわれる」は4名(100%)、「気が滅入る」は4名(100%)、「沈みがち」は3名(75.0%)、「悲観的になりやすい」は3名(75.0%)であった。

領域Ⅳ「夫婦関係のあり方」の各項目で「ややいいえ」「いいえ」と回答した者は、「妻が落ち込んだ時に話し相手になり、話をよく聴く」は6名(100%)、「妻と気持ちが通じ合っている」は5名(83.3%)、「妻が子育てに悩んでいるときには精神的に支えるようにしている」は5名(83.3%)、「家族としてのまとまりを感じる」は3名(50%)、「男として家族を守り支えとなっている」は3名(50.0%)であった。

## 2) ハイリスク群における子ども数別にみた高得点項目(表6)

子1人群では、領域Ⅰ「育児困難感タイプⅠ」の各項目で「はい」「ややはい」と回答した者は、「どのようにしついたらよいかわからない」、「子どものことでどうしたらよいかわからない」、「育児に自信が持てない」、「子育てに困難を感じる」はともに5名(100%)、「父親として不適格と感じる」は該当者なしであった。

領域Ⅱ「育児困難感タイプⅡ」と領域Ⅲ「父親自身の不安・抑うつ状態」は該当者なしであった。

領域Ⅳ「夫婦関係のあり方」の各項目で「ややいいえ」「いいえ」と回答した者は、「妻が落ち込んだ時に話し

相手になり、話をよく聴く」、「妻と気持ちが通じ合っている」、「妻が子育てに悩んでいるときには精神的に支えるようにしている」はともに1名(100%)、「家族としてのまとまりを感じる」、「男として家族を守り支えとなっている」はともに該当者なしであった。

子2人以上群では、領域Ⅰ「育児困難感タイプⅠ」の各項目で「はい」「ややはい」と回答した者は、「どのようにしついたらよいかわからない」、「子どものことでどうしたらよいかわからない」、「父親として不適格と感じる」はともに10名(100%)、「育児に自信が持てない」は9名(90%)、「子育てに困難を感じる」は8名(80%)であった。

領域Ⅱ「育児困難感タイプⅡ」の各項目で「はい」「ややはい」と回答した者は、「子どもは何で叱られているかわからないのに叱ってしまう」は7名(100%)、「子どもに八つ当たりしては反省して落ち込む」は6名(85.7%)、「とめどなく叱ってしまう」は5名(71.4%)、「子どもを虐待しているのではないかと思う」は2名(28.6%)、「子どものことを許せない」は、該当者なしであった。

領域Ⅲ「父親自身の不安・抑うつ状態」の各項目で「はい」「ややはい」と回答した者は、「精神的に不調である」、「不安や恐怖感におそわれる」、「気が滅入る」はともに4名(100%)、「沈みがち」、「悲観的になりやすい」はともに3名(75.0%)であった。

領域Ⅳ「夫婦関係のあり方」の各項目で「ややいいえ」「いいえ」と回答した者は、「妻が落ち込んだ時に話し相手になり、話をよく聴く」は5名(100%)、「妻と気持ちが通じ合っている」、「妻が子育てに悩んでいるときには精神的に支えるようにしている」はともに4名(80%)、「家族としてのまとまりを感じる」、「男として家族を守り支えとなっている」はともに3名(60%)であった。

## 4. ハイリスク群と基本属性との関連(表7)

対象者において、ハイリスク群とそれ以外の群における父親育児スクリーニング得点と基本属性との関連では、以下の領域で有意差が認められた。

領域Ⅰ「育児困難感タイプⅠ(育児への「自信のなさ・

表7 ハイリスク群と基本属性との関連 (N=87)

	領域Ⅰ「育児困難感タイプⅠ」		P 値
	ハイリスク群 (n=15)	それ以外の群 (n=72)	
	中央値(四分位範囲)	中央値(四分位範囲)	
年齢	33.0(29.0~39.0)	37.0(32.25~40.0)	0.110
子どもの数	2.0(1.0~2.0)	2.0(1.0~2.0)	0.465
1日の平均勤務時間(時間)	9.0(8.0~10.0)	9.0(8.0~10.0)	0.982
1日の平均家事時間(分)	60.0(0.0~60.0)	60.0(16.25~60.0)	0.581
1日の平均育児時間(分)	60.0(30.0~120.0)	75(60.0~120.0)	0.053
育児への時間が持てない	3.0(3.0~3.0)	2.0(2.0~3.0)	0.017*
育児費用の負担が大きい	3.0(2.0~3.0)	2.5(2.0~3.0)	0.255
夫婦関係満足度	19.0(18.0~21.0)	21.0(18.25~24.0)	0.016*
	領域Ⅱ「育児困難感タイプⅡ」		
	ハイリスク群 (n=7)	それ以外の群 (n=80)	P 値
	中央値(四分位範囲)	中央値(四分位範囲)	
年齢	39.0(33.0~40.0)	36.0(32.0~39.75)	0.277
子どもの数	2.0(2.0~2.0)	2.0(1.0~2.0)	0.041*
1日の平均勤務時間(時間)	8.5(7.0~10.0)	9.0(8.0~10.0)	0.220
1日の平均家事時間(分)	0.0(0.0~60.0)	60.0(30.0~60.0)	0.224
1日の平均育児時間(分)	30.0(10.0~60.0)	60.0(60.0~120.0)	0.024*
育児への時間が持てない	3.0(2.0~3.0)	2.5(2.0~3.0)	0.220
育児費用の負担が大きい	3.0(3.0~4.0)	2.0(2.0~3.0)	0.059
夫婦関係満足度	20.0(14.0~24.0)	21.0(18.0~23.0)	0.350
	領域Ⅲ「父親自身の不安・抑うつ状態」		
	ハイリスク群 (n=4)	それ以外の群 (n=83)	P 値
	中央値(四分位範囲)	中央値(四分位範囲)	
年齢	38.0(31.5~43.0)	36.0(32.0~39.0)	0.524
子どもの数	2.0(2.0~2.75)	2.0(1.0~2.0)	0.114
1日の平均勤務時間(時間)	8.5(8.0~11.25)	9.0(8.0~10.0)	0.899
1日の平均家事時間(分)	45.0(7.5~105.0)	60.0(15.0~60.0)	1.000
1日の平均育児時間(分)	105.0(22.5~120.0)	60.0(60.0~120.0)	0.961
育児への時間が持てない	3.0(2.25~3.0)	3.0(2.0~3.0)	0.512
育児費用の負担が大きい	3.5(2.25~4.0)	3.0(2.0~3.0)	0.152
夫婦関係満足度	18.0(13.5~18.75)	21.0(18.0~24.0)	0.015*
	領域Ⅳ「夫婦関係のあり方」		
	ハイリスク群 (n=6)	それ以外の群 (n=81)	P 値
	中央値(四分位範囲)	中央値(四分位範囲)	
年齢	30.0(25.5~34.75)	37.0(32.0~40.0)	0.025*
子どもの数	2.0(1.75~2.0)	2.0(1.0~2.0)	0.443
1日の平均勤務時間(時間)	9.0(8.0~11.0)	9.0(8.0~10.0)	0.776
1日の平均家事時間(分)	0.0(0.0~37.5)	60.0(30.0~60.0)	0.014*
1日の平均育児時間(分)	45.0(7.5~195.0)	60.0(60.0~120.0)	0.290
育児への時間が持てない	3.0(1.75~3.25)	3.0(2.0~3.0)	0.525
育児費用の負担が大きい	2.5(1.75~4.0)	3.0(2.0~3.0)	0.771
夫婦関係満足度	18.0(13.5~19.5)	21.0(18.5~24.0)	0.008*

Mann-Whitney 検定

\*p&lt;0.05

心配・困惑・父親としての不適格感)」におけるハイリスク群は、それ以外の群に比べて「育児への時間が持てない」が有意に高く ( $p=0.017$ ,  $p<0.05$ )、「夫婦関係満足度」が有意に低かった ( $p=0.016$ ,  $p<0.05$ )。

領域Ⅱ「育児困難感タイプⅡ (子どもへの「ネガティブな感情・攻撃・衝動性)」におけるハイリスク群は、それ以外の群に比べて「子どもの数」が有意に多く ( $p=0.041$ ,  $p<0.05$ )、「1日の平均育児時間」が有意に低かった ( $p=0.024$ ,  $p<0.05$ )。

領域Ⅲ「父親自身の不安・抑うつ状態」におけるハイリスク群は、それ以外の群に比べて「夫婦関係満足度」が有意に低かった ( $p=0.015$ ,  $p<0.05$ )。

領域Ⅳ「夫婦関係のあり方」におけるハイリスク群は、それ以外の群に比べて「年齢」「1日の平均家事時間」「夫婦関係満足度」が有意に低かった ( $p=0.008\sim 0.025$ ,  $p<0.05$ )。

### Ⅲ. 考察

#### 1. 対象者の特性

本調査対象者は、6歳未満の子を持つ夫婦における家事・育児関連時間と比較して、家事・育児に費やす時間が長かった。対象者の平均年齢は、 $36.1\pm 6.2$ 歳で、子ども1人の父親の年齢においても、 $35.5\pm 7.6$ 歳と、年齢の高い集団であった。女性の平均初婚年齢は上昇傾向にあり、晩婚化・晩産化が進行する中、男性も同様に父親となる年齢が上昇している。急速な少子高齢社会の中で、雇用者に占める女性の割合は45.3%と年々上昇し、独身女性の増加という一因もあるが、出産や子育てで離職するいわゆるM字カーブの底は浅くなってきている<sup>12)</sup>。この共働き世帯における子育てでは、男性の家事・育児参画への期待がこれまで以上に高まっていると言えよう。この男性の家事・育児参画には、「男は仕事、女は家庭」という性別役割分担意識の影響が示唆されているが、「夫は外で働き、妻は家庭を守るべきである」との考え方は、「賛成」が35.0%と過去最少の割合となり、「反対」は59.8%と過去最多となり、意識に変化が見られ始めている。一方、「賛成」とする理由では、「妻が家庭を守る方が、子どもの成長などに良い (55.2%)」が

最も多く、次に「両立しながら、妻が働き続けることは大変 (44.7%)」<sup>13)</sup>と、男性が家事・育児を行うことの有益性が未だ十分理解されていないことを示唆している。さらに、週労働時間が60時間以上の男性就業者の割合は、30歳代、40歳代が高く<sup>14)</sup>、父親となった男性が仕事と子育ての間で疲労やストレスを蓄積し、メンタルヘルスの問題を抱えているのではないかと推察される。これまで、産後のメンタルヘルスの問題は、主に出産後1年の期間にある女性に焦点が当てられ、産後のホルモン環境の変調をはじめ育児不安や育児ストレス、育児困難感との関連から多数調査されてきた。特に、東京都23区の妊産婦の異常死の実態調査<sup>15)</sup>では、2005年からの10年間における異常死89例中自殺が63例確認され、この自殺の原因の6割が産後うつ病をはじめとする精神疾患であったことから、妊産婦メンタルヘルスケアの重要性が示され、産後2週間健診をはじめとした公的な取り組みが開始された。一方、日本人男性の周産期うつ病の有病率は妻の出産前8.5%、産後1ヵ月以内9.7%、1~3ヵ月8.6%、3~6ヵ月13.2%、6~12ヵ月8.2%<sup>16)</sup>との報告がある。育児が始まって半年頃の有病率が高いことから、妻の周産期における男性のメンタルヘルスにも着目し、両親ともにメンタルヘルスの課題を抱えてしまわないように、男性の仕事と家事・育児との関連調査が必要である。

また、夫婦関係満足度の得点は、6点~24点の範囲にあり、本調査対象者の平均得点は、 $20.7\pm 2.7$ 点であった。1歳6ヵ月児を育てる父親を対象とした調査では、妻の平均得点は $19.5\pm 3.5$ 点、夫 $20.5\pm 3.1$ 点<sup>17)</sup>で、本調査対象者の夫婦関係満足度が極端に高いあるいは低いというような特徴は有していないと判断した。さらに、子1人群と子2人以上群で有意な差が認められた。妊娠期は夫婦ともに74.3%が「本当に相手を愛していると実感する」と答えているが、妻は、子どもが生まれた0歳児期になると45.5%と急激に落ち込み、さらに子どもが2歳児期になると34.0%と落ち込む。また夫も、子どもが2歳児期になると51.7%と減少する<sup>18)</sup>。夫婦関係は、夫婦のメンタルヘルスに影響し、子どもの発達にも影響することから、父親育児の現状を理解する上で重要な背景要因になると考える。父親育児スクリーニングにおいて



も、領域Ⅳ「夫婦関係のあり方」として独立して質問項目が設定されている。

## 2. 父親育児スクリーニング得点からみた育児不安の実態と発生要因

本調査対象者の父親育児スクリーニング得点は、領域Ⅰ「育児困難感タイプⅠ（育児への「自信のなさ・心配・困惑・父親としての不適格感」）、領域Ⅳ「夫婦関係のあり方」、領域Ⅲ「父親自身の不安・抑うつ状態」、領域Ⅱ「育児困難感タイプⅡ（子どもへの「ネガティブな感情・攻撃・衝動性」）」の順に高かった。本得点は、5点～20点の範囲にあり、平均得点が最も高い領域Ⅰ「育児困難感タイプⅠ」では、 $10.2 \pm 3.4$ 点で、父親の育児に対する不確実性や戸惑いが推察される。また、父親育児スクリーニング得点は、子2人以上群が子1人群中に比べて、領域Ⅱ「育児困難感タイプⅡ（子どもへの「ネガティブな感情・攻撃・衝動性」）」の得点が有意に高かった。本父親育児スクリーニング調査と類似の子ども総研式育児支援質問紙による母親を対象とした育児困難感の先行研究では、育児困難感と出生順位に関連はなかった<sup>19)</sup>との結果が出されている。他の調査では、初産婦の方が経産婦より育児困難感が高い<sup>20)</sup>、末子の年齢が高いほど育児負担感が高くなる<sup>21)</sup>、複数の子どもを持つ親や子どもが2歳を過ぎた時に困難感が最も高かった<sup>22)</sup>など、相反した結果が出されている。国外では、父親の育児不安（Parenting Anxiety）、育児ストレス（Stress）、困難感（difficulty）、抑うつ（Depression）など、子育てに対するネガティブな感情や状況の調査が行われているが、健康な子どもを持つ父親のみを対象とした調査<sup>23,24)</sup>は少なく、育児不安の実態は十分解明されていない。

### 1) ハイリスク群の状況

各領域別のハイリスク群に該当した父親の人数は、領域Ⅰ「育児困難感タイプⅠ（育児への「自信のなさ・心配・困惑・父親としての不適格感」）、領域Ⅱ「育児困難感タイプⅡ（子どもへの「ネガティブな感情・攻撃・衝動性」）」、領域Ⅳ「夫婦関係のあり方」、領域Ⅲ「父親自身の不安・抑うつ状態」の順で多かった。そのうち、領域Ⅰと領域Ⅱともに基準点を超過している「育児に対し

てハイリスク」な者が5名、領域Ⅲと領域Ⅳともに基準点を超過している「家庭内においてさまざまなトラブルが生じている可能性が高い」者が1名いた。領域Ⅰから領域Ⅳすべてにおいて基準点を超過しているものは子2人以上群に属している1名であった。本質問紙の利用手引きには、領域Ⅲと領域Ⅳの得点がハイリスクで育児困難感得点もハイリスクである場合には、子どもへの虐待に注意しながら面接等を慎重に行っていく必要がある<sup>11)</sup>と記している。今回は調査として無記名での回答のため、領域Ⅰから領域Ⅳすべてにおいて基準点を超過している1名への対応は困難であった。

2) 父親育児スクリーニングにおける育児不安の内容  
父親育児スクリーニング（子ども総研式・父親育児支援質問紙スクリーニング版）は、育児不安の発生要因を評価することのできる質問紙である。

①領域Ⅰ「育児困難感タイプⅠ（育児への「自信のなさ・心配・困惑・父親としての不適格感」）」

父親育児スクリーニングの領域別にみた高得点項目は、領域Ⅰでは、「どのようにしつければよいかわからない」が48.3%であり、父親は、親になることへの役割としてしつけの必要性を感じている<sup>25)</sup>という報告からも、本調査対象者もそのような認識を持っていることが推察される。しつけとは、「礼儀作法を身につけさせること。また、身についた礼儀作法」<sup>26)</sup>である。ただ、本項目は、0歳児を持つ父親には今現在の段階では該当しない項目とも思われるが、今後を思って回答しているとも捉えられる。父親育児スクリーニングの調査対象範囲を0歳から7歳までとしているが、本項目に関しては再検討の余地があると考えられる。

子1人群中におけるハイリスク群は、領域Ⅰでは全員が「育児に自信が持てない」「子育てに困難を感じる」と回答し、育児に対する自己効力感が低い状況がみられた。幼児期の子どもを持つ母親を対象とした研究では、育児困難感の高群は、育児に対する自己効力感が低かった<sup>27)</sup>との結果にみられるように、母親の育児困難感、自己効力感と関係していることから、育児に対する自己効力感尺度<sup>28)</sup>や母乳育児継続の自己効力感尺度<sup>29)</sup>が作成されている。「育児に自信がある」親は少ないと思われ

るが、「育児に自信が持てない」「子育てに困難を感じる」と表明することで、支援につながることを期待されるため、父親育児スクリーニングは、面接という場において活用されることが好ましい。

②領域Ⅱ「育児困難感タイプⅡ（子どもへの「ネガティブな感情・攻撃・衝動性」）」

領域Ⅱでは、ハイリスク群全員が、「子どもは何で叱られているかわからないのに叱ってしまう」と子どもへの衝動性があることを回答していた。虐待のリスク要因の1つに、子どもへの衝動性や攻撃性<sup>30)</sup>という性格特性があることから、注意すべき項目と考える。

③領域Ⅲ「父親自身の不安・抑うつ状態」、領域Ⅳ「夫婦関係のあり方」

領域Ⅲでは、ハイリスク群全員が、「精神的に不調である」「不安や恐怖感におそわれる」「気が滅入る」と回答しており、領域Ⅳでは、「妻が落ち込んだ時に話し相手になり、話をよく聴いていない」と感じていた。生後1ヵ月の子どもを育てる母親の育児困難感に影響のある要因は、母親の不安・抑うつが最も関係があり、母親の不安・抑うつ傾向があると育児困難感を上昇させること、母親の不安・抑うつ傾向には、夫の心身不調、夫・父親・家族機能の問題、Difficult Baby が関係している。周産期における調査において、父親と母親双方に目を向けて、身体的精神的社会的側面から把握する必要がある。

児童虐待相談対応件数は年々増加しており、虐待の内容別件数では、心理的虐待が全体の59.2%と最も多く、ついで身体的虐待が24.4%<sup>31)</sup>となっている。また、心中以外の虐待死の分析では、「身体的虐待」が17人(29.8%)と多く、加害の動機では、「しつけのつもり」、「子どもの存在の拒否・否定」<sup>32)</sup>が多かった。本父親育児スクリーニングにおいても、領域Ⅰと領域Ⅱにおいて、この状況が把握できる。

### 3) 父親育児スクリーニング得点と対象者の背景との関連

父親育児スクリーニング得点と対象者の背景との関連では、ハイリスク群の方がそれ以外の群より「1日の平均家事時間が少ない」「1日の平均育児時間が少ない」「夫婦関係満足度が低い」と感じていた。育児をしたいとい

う父親が増加傾向にある中、長時間労働や職場での役割責任が高くなる年代であることから、本調査対象者はさまざまな葛藤を抱えているのではないかと推察される。育児を行う父親の心理的体験を捉える研究<sup>33)</sup>が必要である。

本調査では、父親育児スクリーニング（子ども総研式・父親育児支援質問紙スクリーニング版）を用いて測定したが、他に、父親に特化した尺度が見られず、父親育児を身体的精神的社会的側面から測定できる尺度が求められる。

### 3. 研究の限界

育児をする父親の現状は、まだ十分明らかにされていない。社会環境が激変する中において、父親の心理的体験を把握することは、家族の調和を図る上で重要なことである。本調査では、父親を対象としたため、父親育児に影響する要因を一方向からしか把握できていない。周産期を含めて子育てにおける調査では、父親と母親双方に目を向けて、身体的精神的社会的側面から把握する必要がある。

### 謝 辞

本研究にご協力いただきました皆さまに心より感謝申し上げます。

本研究は、2016年度徳島大学大学院保健科学教育部博士前期課程修士論文に加筆・修正したものである。

### 文 献

- 1) 内閣府男女共同参画局「平成28年社会生活基本調査」の結果から ～男性の育児・家事関連時間～  
2016  
[http://www.cao.go.jp/wlb/government/top/hyouka/k\\_42/pdf/sl-2.pdf](http://www.cao.go.jp/wlb/government/top/hyouka/k_42/pdf/sl-2.pdf)
- 2) OECD. Statistics.  
[https://stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=TIME\\_USE](https://stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=TIME_USE)

- 3) 厚生労働省「健やか親子21 (第2次)」の中間評価等に関する検討会報告書 2019  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11901000/000614300.pdf>
- 4) 厚生労働省「健やか親子21」最終評価報告書 2013  
<http://rhino.med.yamanashi.ac.jp/sukoyaka/pdf/saisyuuhyouka2.pdf>
- 5) Escriba-Aguir, V., Artazcoz, L.: Gender differences in postpartum depression: a longitudinal cohort study. *J epidemiol community health*, **65**: 320-326, 2011
- 6) Ramchandani, P., Stein, A., Evans, J., O'Connor, T. G.: Paternal depression in the postnatal period and child development: a prospective population study. *Lancet*, **365**: 2201-2205, 2005
- 7) 厚生労働省 令和元年度福祉行政報告例  
[https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/gyousei/19/dl/kekka\\_gaiyo.pdf](https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/gyousei/19/dl/kekka_gaiyo.pdf)
- 8) 厚生労働省 子ども虐待対応の手引き  
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/dv12/02.html>
- 9) Norton, R.: Measuring marital quality: A critical look at the dependent variable. *Journal of Marriage and the Family*, **45**: 141-151, 1983
- 10) 諸井克英: 家庭内労働の分担における衡平性の知覚. *家族心理学研究*, **10**: 15-30, 1998
- 11) 安藤朗子, 平岡雪雄, 武島春乃, 川井尚 他: 父親の育児不安に関する基礎的研究Ⅴ—子ども総研式・父親育児支援質問紙スクリーニング版の利用手引きの作成—. *日本子ども家庭総合研究所紀要*, **48**: 1-10, 2011
- 12) 厚生労働省 働く女性の実情 2019  
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/koyoukintou/josei-jitsujo/dl/19-01.pdf>
- 13) 男女共同参画局 男女共同参画に関する世論調査 2019  
[https://www.gender.go.jp/public/kyodosankaku/2019/201912/201912\\_02.html](https://www.gender.go.jp/public/kyodosankaku/2019/201912/201912_02.html)
- 14) 厚生労働省 令和元年版過労死等防止対策白書 2019  
<https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/karoushi/19/dl/19-1-1.pdf>
- 15) 竹田省: 妊産婦死亡原因としての自殺とその予防—産後うつを含めて. *臨婦産*, **71**: 506-510, 2017
- 16) Tokumitsu, K., Sugawara, N., Maruo, K., Suzuki, T., *et al.*: Prevalence of perinatal depression among Japanese men: a meta-analysis. *Ann Gen Psychiatry*, **19**: 65, 2020
- 17) 瀧本千紗, 室津史子, 濱耕子: 子育て中の夫の精神援助行動の特性と夫婦関係満足度の関連. *愛媛県立医療技術大学紀要*, **16**: 11-18, 2019
- 18) ベネッセ次世代育成研究室 第1回 妊娠出産子育て基本調査・フォローアップ調査 (妊娠期~2歳児期).  
[https://berd.benesse.jp/up\\_images/research/research20\\_report1.pdf](https://berd.benesse.jp/up_images/research/research20_report1.pdf)
- 19) 山口忍, 丸井英二, 齊藤進, 荒賀直子: 1歳児をもつ母親の育児困難感. *順天堂医学*, **53**: 468-476, 2007
- 20) 神崎光子: 産後1ヵ月の母親の育児困難感とその他の育児上の問題, 家族機能との因果的関連. *女性心身医学*, **19**: 176-188, 2014
- 21) 荒牧美佐子, 無藤隆: 育児への負担感・不安感・肯定感とその関連要因の違い: 未就学児を持つ母親を対象に. *発達心理学研究*, **19**: 87-97, 2008
- 22) O'Brein, M.: Child-rearing difficulties reported by parents of infants and toddlers. *Journal of pediatric psychology*, **21**: 433-446, 1996
- 23) 清水嘉子: 父親の育児ストレスの実態に関する研究. *小児保健研究*, **65**: 26-34, 2006
- 24) 岩田裕子, 森恵美, 前原澄子: 父親役割への適応における父親のストレスとその関連要因. *日本看護科学会誌*, **18**: 21-36, 1998
- 25) 田中恵子: 初めての子どもをもつ両親の子どもへの思いに関する質的研究. *母性衛生*, **55**: 182-189, 2014
- 26) 新村出: 広辞苑. 第6版, 岩波書店, 東京, 2007
- 27) 村井博子, 流郷千幸: 幼児期後期の子どもをもつ母親の育児困難感と育児に対する自己効力感, ソーシャルサポートの関連. *聖泉看護学研究*, **9**: 27-34, 2020

- 28) 金岡緑：育児に対する自己効力感尺度の開発とその信頼性・妥当性の検討. 小児保健研究, 70 : 27-38, 2011
- 29) 中田かおり：日本語版母乳育児継続の自己効力感尺度の開発と信頼性・妥当性の検討. 日本助産学会誌, 29 : 262-271, 2015
- 30) 笹川宏樹：児童虐待の現状とリスク要因. 心理臨床科学, 9 : 31-38, 2019
- 31) 厚生労働省 児童相談所での児童虐待相談対応件数 2020  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000824359.pdf>
- 32) 厚生労働省 子ども虐待による死亡事例等の検証結果等について 社会保障審議会児童部会児童虐待等要保護事例の検証に関する専門委員会 第17次報告  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11900000/000825392.pdf>
- 33) Baldwin, S., Malone, M., Sandall, J., Bick, D.: A qualitative exploratory study of UK first-time fathers' experiences, mental health and wellbeing needs during their transition to fatherhood. *BMJ open.*, 9 : e030792, 2019

## *The actual situation and the search of background factors on anxiety of child-rearing fathers*

*Saho Hino<sup>1)</sup>, Mari Haku<sup>2)</sup>, and Aya Kondou<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Ehime Prefectural Central Hospital, Ehime, Japan*

<sup>2)</sup>*Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The study aims to investigate the actual situation and the search of background factors on anxiety of child-rearing fathers. Eighty seven fathers rearing children over one month were assessed, using Father's Scale for the Screening Version, the quality of marriage index, and questionnaire created by the researchers. The results of the average score on subscales 1 "difficulties of child-rearing, type 1" was 10.2, subscale 2 "difficulties of child-rearing, type 2" 6.5, subscale 3 "feelings of anxiety or depression" 7.0, and subscale 4 "the marital relationship" 8.9 in Father's Scale for the Screening Version. The high-risk group of subscale 1 was 17.2%, subscale 2 8.0%, subscale 3 4.6%, and subscale 4 6.9%. On background factors for child-rearing anxiety of fathers, fathers of high-risk group had a short time of housework and child-rearing, and lower marital relationship. The situation of child-rearing fathers has not been clarified, and there is no scale specialized for child-rearing fathers. Therefore, we need the scale of child-rearing father on physical, mental and social aspect.

Key words : Child-rearing father, anxiety, background factors



---

## 原 著

---

### 治療を受けている再発転移後の肺がん患者が持つ見通し

木村有里<sup>1)</sup>, 今井芳枝<sup>2)</sup>, 板東孝枝<sup>2)</sup>, 高橋亜希<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>神戸大学医学部附属病院

<sup>2)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部

(令和3年12月10日受付) (令和4年1月13日受理)

治療を受けている再発転移後の肺がん患者が持つ見通しを明らかにすることを目的とした。研究方法は質的記述的研究デザインで、再発転移後の肺がん患者13名に半構造化面接法を実施した。結果、【再発転移後だから死は自分の近くにある】【治療してるから今は大丈夫だが死はいつか来る】【成り行きに任せるしかない】【これまでの生活がこれからも続いていく】【治療してる限りは長らえられるだろう】の5つのカテゴリーが抽出された。これらの特徴としては、全員が死を見据えている見通しを持っていたことと2つ以上の見通しを同時に持つことであった。それは、繰り返す治療や死を連想させる症状が出現することや、将来に対する不確かさがあるという再発転移後の肺がん患者の特徴が表れていた。これより、治療を受けている再発転移後の肺がん患者が持つ見通しを確認することや、それぞれの見通しのあり様を多面的に捉えることの必要性が示唆された。

2018年の肺がんの死亡者数は74,120人で、部位別死亡数では男性は1位、女性は2位と高い順位にある<sup>1)</sup>。加えて、肺がんの5年相対生存率は男性27.0%、女性43.2%である<sup>1)</sup>ことから、予後の悪いがんであるといえる。また、肺がんは再発する危険性が高い疾患でもある<sup>2)</sup>。このことは、がんサバイバーとして生ききるためには、治療開始と共に自分の先行きに対する見通しをある程度持ちながら治療に臨む必要性を示唆している。実際に、70%の患者は、先行きに対する意思決定が必要な時に意思決定能力を持っていないことが報告<sup>3)</sup>されており、近年アドバンス・ケア・プランニング (以下 ACP) の必要性が指摘されている<sup>4)</sup>。特に、予後が厳しい再発転移後の肺がん患者では、治療を開始する前から患者がどのような見通しを持っているのかを確認し、支援する必要がある

るといえる。

しかし、治療中はその効果への期待を抱いていることから<sup>5)</sup>、予後に触れるような先行きの見通しに関する内容は聞きにくく、患者の望む終末期に向けた意思決定支援に踏み込みにくい現状がある。更に、ACPの開始時期については一致した見解は示されておらず<sup>4)</sup>、現場の個々の判断に委ねられている状況である。見通しに関する先行研究では、標準的治療を受けている進行非小細胞肺がん患者が自己の見通しを持つ体験の意味として、死を考えることで自分の生き方を考えることが明らかにされており<sup>6)</sup>、見通しを持つことの重要性が示唆されている。しかしながら、再発転移後の肺がん患者が治療を受けながらどのような見通しを持っているのか、見通しの具体的な内容を明らかにしている研究は見当たらなかった。進行が早く予後が不良である再発転移後の肺がん患者が持つ見通しそのものを明らかにすることは、患者が自分の命をどのように捉えているのかという現状を把握でき、治療中の意思決定支援の方法を見出すことができると考える。

そこで本研究では、治療を受けている再発転移後の肺がん患者が持つ見通しを明らかにし、治療を受けている段階から意図的な看護介入が展開できるように検討することを目的とした。

## 方 法

### 1. 研究協力者

2019年4月～9月にA大学病院にて、再発転移を告知され治療をしている肺がん患者とした。ただし、精神疾患を有する者や治療に伴う苦痛が著しい者は除外した。

## 2. データ収集・分析方法

病棟の主治医もしくは看護師長に研究協力者の選定を依頼し、同意を得られた研究協力者に個室で半構造化面接を実施した。面接内容は、今後の自分の見通しやこれからの生活をどのように考えているのかについて尋ね、1回の面接時間は1時間以内とした。なお、対象者から許可を得られた場合はICレコーダーで録音した。分析方法は、個別分析として①面接の逐語録を繰り返して読み、研究目的に関する内容が表現されたところの前後の文脈を考慮して簡潔な文章で表現した。②①で同様の内容や類似した内容のものを整理してコード化した。③さらに類似するコードをまとめて、その意味内容を表す名前を付け、サブカテゴリー化した。次に全体分析として④個別分析より得られたすべてのサブカテゴリーを集めて、さらに意味内容が類似したものを集めてカテゴリーとした。分析過程において、研究協力者に2回目の面接時に仮分析を示し、内容の真実性の確保に努めた。また、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、分析の確証性の確保に努めた。

## 3. 倫理的配慮

本研究では、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承諾を得て実施した（承認番号3356）。研究協力者が治療中の肺がん患者であることから、今後の見通しを話すことで不快な感情が生じる可能性があるため、インタ

ビュー前後には必ず体調の変化を聞き、気分不良などが生じた時は申し出るように声かけを行い、急変時は対応が取れる状況下でインタビューを実施した。

## 4. 用語の定義

治療後に再びがんが出現したり、がんが最初に発生した臓器から肺にがんが移動し、増殖した患者とした。

治療：手術を除く、継続して行うがん薬物療法および放射線療法とした。

見通し：広辞苑<sup>7)</sup>では「将来のことを、見抜き察知すること、予測」と定義されており、本研究では将来、自分の命がどうなるのかということをも今の時点でどのように捉えているのかを明らかにするため、「治療を受けている自分の命が将来どうなるかと捉えているのかという命の成り行き」とした。

## 結 果

研究協力者は、表1に示すように13名で研究の継続を断念するような副作用の出現や身体状況が悪化した者はいなかった。治療を受けている再発転移後の肺がん患者が持つ見通しとして、表2に示すように30コード、12サブカテゴリー、5カテゴリーに類型化された。カテゴリーを【】、サブカテゴリーを[]、コードを<>、研究協力者の語りを「斜字」で表した。

表1 研究協力者の概要

No	年齢	性別	病名(病期分類)	治療	PS	副作用	身体状態
A	70歳代	女性	非小細胞肺がん(ⅣA)	CT	0	なし	—
B	60歳代	男性	非小細胞肺がん(ⅢA)	CT	0	なし	疼痛あり
C	70歳代	男性	小細胞肺がん(ⅣA)	CT	0	なし	—
D	60歳代	男性	非小細胞肺がん(ⅣB)	CT, RT	0	なし	—
E	40歳代	男性	非小細胞肺がん(ⅢA)	CT	0	なし	—
F	70歳代	男性	非小細胞肺がん(ⅣB)	CT	0	なし	—
G	80歳代	男性	非小細胞肺がん(ⅣA)	CT	2	なし	酸素吸入
H	60歳代	女性	非小細胞肺がん(ⅣB)	CT	1	なし	左気胸
I	60歳代	男性	非小細胞肺がん(ⅣB)	CT	0	なし	—
J	70歳代	男性	非小細胞肺がん(ⅣB)	CT	2	口内炎	—
K	70歳代	男性	非小細胞肺がん(ⅣA)	CT	0	なし	—
L	60歳代	女性	非小細胞肺がん(ⅣA)	CT	1	口内炎	—
M	70歳代	男性	非小細胞肺がん(ⅣB)	CT	0	なし	—

—：特記事項なし、PS：パフォーマンスステータス、CT：化学療法、RT：放射線療法

表2 治療を受けている再発転移後の肺がん患者が持つ見通し

カテゴリー	サブカテゴリー	コード	
再発転移後だから死は自分の近くにある	再発転移してるから残りの人生は短い	これから先は死しかない	
		痛みや抗がん剤の副作用があるから死は近い	
		再発転移しているから残りの寿命は短い	
		自分の命は後10年以内だろう	
		アルクだから寿命は限られる	
いつ死んでもおかしくないから今を大切に	再発転移の今の状況を考えて死の覚悟を決めている	再発転移でいつ死が訪れてもおかしくないから今を大切に生きる	
		治療を受けて生きている今の生活を大切に	
		肺がんだから他の人よりは早めに死ぬと腹をくくっている	
		再発転移と年齢からいつ死が来てもおかしくない	
治療してるから今は大丈夫だが死はいつか来る	症状がないから今すぐには死なない	死は今日や明日ではない	
		今は痛みや息苦しさがないからまだ死は近くない	
	今は治療してるけれどいずれ死が来る	治療をしていてもいずれ効かなくなる	
		肺がんが進行していつか死はやってくる	
		今は再発転移の治療してるから死が来ないだけ	
肺がんがよくなることはない	肺がんがよくなることはない	何年も効く薬はないからまたいつか再発する	
		肺がんだから治ることはない	
成り行きに任せるしかない	自分ではどうにもできない	肺がんになったことは運命	
		がんの進行はどうにもできない	
	再発転移してるから成るようにしか成らない	肺がんの治療は先生に託すしかない	
		再発転移してる体だから成るようにしか成らない	
今までの生活がこれからも続いていく	今までと同じ生活が続く	成り行き任せ	
		決まった寿命が来たら終わり	
		今まで通りの生活が続いていく	
治療してる限りは長らえられるだろう	治療してるから長く生きられるだろう	日々の生活をしていく	
		肺がんによって生活は左右されない	
	治療に期待できる余地がある	治療に期待できる余地がある	普通の人と同じ感覚
			抗がん剤を打ち続けている限り生きていける
		治療を続けると生き延びることができる	
		今の治療が効くだろう	
		まだ使える薬が残っている	

## 1. 治療を受けている再発転移後の肺がん患者が持つ見通し

### 1) 【再発転移後だから死は自分の近くにある】

実際の症状から〈これから先は死しかない〉と死を見据え〔再発転移してるから残りの人生は短い〕と感じていた。また、〔いつ死んでもおかしくないから今を大切に〕と考えながらも、自分は〈肺がんだから他の人よりは早めに死ぬと腹をくくっている〉と捉え、死と対峙しながら〔再発転移の今の状況を考えて死の覚悟を決めている〕思いを抱いていた。これより、【再発転移後だから死は自分の近くにある】は、今を大切にしたいという思いはあるが、自分は肺がんで再発転移をしている

から死はすぐ近くにあるという見通しだった。「おれはもう、手術がないんだったら先知れとんだらうって。やっぱり手術もできんわって言うぐらいいに至ったら、もう(自分の先は)ないんだらう。」とH氏は語った。

### 2) 【治療してるから今は大丈夫だが死はいつか来る】

現在は症状がないので、まだ死は遠い存在であり、〔症状がないから今すぐには死なない〕と感じていた。一方で、〈治療をしていてもいずれ効かなくなる〉ため〔今は治療してるけれどいずれ死が来る〕と考えていた。そして、これまでの再発転移の経験から〈何年も効く薬はないからまたいつか再発する〉ことや〔肺がんがよくなることはない〕と考えていた。これより、【治療してる

から今は大丈夫だが死はいつか来る】は、肺がんが治癒することはなく、いずれ自分にも死は訪れるという見通しだった。「元気にはならんじゃけん。とにかくな、死に一步一步、一步一步向こうへ近よりよるって。晩が来たか。また、一步一步近寄ったか。こんなじゃ。どっちみち、向こうへ行きよるとしか思わんけん。」とK氏は語った。

### 3) 【成り行きに任せるしかない】

再発転移や（肺がんになったことは運命）と捉え、この先の命に対しては「自分ではどうにもできない」ことだと考えて受容しようとしていた。そして自分の〈決まった寿命が来たら終わり〉だと捉え、今後は「再発転移してるから成るようにしか成らない」と考え〈成り行き任せ〉で生きていこうとしていた。これより、【成り行きに任せるしかない】は、再発転移をしている現実を受容し、命の先行きは読めないため、自然な成り行きに任せて生きていこうという見通しだった。「治療とか病気にに関してとか想像できんし、成り行き任せよ。」とC氏は語った。

### 4) 【今までの生活がこれからも続いていく】

入院して肺がんの治療をしていることは生活の一部で、これからも「今までと同じ生活が続く」と感じていた。また、今は〈日々の生活をしていく〉ことを考えており、〈肺がんによって生活は左右されない〉ので「肺がんであっても変わらない生活」がこれからも続くという感覚を抱いていた。さらに、自分の命がどうなるのかは、〈普通の人と同じ感覚〉だと捉えていた。これより、【今までの生活がこれからも続いていく】は、治療や肺がんと関係なくこれからも今まで通りの生活が変わらずに続くという見通しだった。「健全者でもな、痛い時あるでえ。肩こりを持つとる人とか。まあ、そんなと一緒じよ。わしは、健全者の時の考え方やけん。今、ただ風邪引いとる人と一緒じゃ。」とI氏は語った。

### 5) 【治療してる限りは長らえられるだろう】

現在は治療しているため〈抗がん剤を打ち続けている限り生きていける〉と感じ、これからも〈治療を続けると生き延びることができる〉と考えており、「治療してるから長く生きられるだろう」という思いを抱いていた。そして、〈今の治療が効くだろう〉と期待し、自分には〈まだ使える薬が残っている〉と他の手段があると考え「治療に期待できる余地がある」と思っていた。これより、【治療してる限りは長らえられるだろう】は、まだ治療に期待しており治療をしている限りは生きていくこ

とができるという見通しだった。「この薬を打ち続けて、生きていけるとおってますから。普通の平均よりも。がんしたら、5年とかなんとかっておってますけど、もう私、10年やそこらは生きれるとおってますから。」とL氏は語った。

## 2. 治療を受けている再発転移後の肺がん患者が持つ見通しの特徴

治療を受けている再発転移後の肺がん患者が持つ見通しは、2つの特徴があった。1つ目は、【治療してるから今は大丈夫だが死はいつか来る】のカテゴリーは全員の語りの内容から抽出されており、治療中でも死を見据えていることが示された。2つ目は、複数の見通しを全員が持っていることであった。例えばE氏は、「アルク（ALK融合遺伝子という遺伝子異常が原因の肺がん）っていう特殊なやつになってしまっている以上はそう長生きはせんかなと。ステージ4っていったら、5年生存率4パーセントっていうところに入ってるんで。」と語り、【再発転移後だから死は自分の近くにある】という見通しを持っていた。一方で、「先週金曜日に点滴して、ちょっとこの辺のつかかりみたいなのが気持ち軽くなったんですよ。効いてるんかなっていうんがあるんで。これでまあもしかしたら何年か持つんじゃないかなっていうんがあるんで。」と【治療してる限りは長らえられるだろう】という2つの見通しを持ち合わせている状況だった。以上より、自分に死が訪れることを見据えながらも、今の治療に期待をしているという複数の見通しを持っていた。

## 考 察

ここでは、本研究結果に基づいて治療を受けている再発転移後の肺がん患者が持つ見通しの特徴について考察する。

### 1. 死を見据えている

見通しの1つである【治療してるから今は大丈夫だが死はいつか来る】は全員の語りの内容から抽出されており、治療を受けている再発転移後の肺がん患者は治療しながらも死を見据えていることが示唆された。これは、肺がんの5年相対生存率は他のがんに比べて低く<sup>1)</sup>、進行・転移が早い<sup>2)</sup>ため余命に限られる<sup>3)</sup>という特徴から、「肺がん＝死」のイメージが患者にあるからだ<sup>4)</sup>と推察した。また、再発転移後の治療を受けている患者は、これまでの効果判定の際にProgressive Disease（病態進行）



と判断され治療変更しており、その度に死が近づいていることを実感するのだと考える。自分には無関係だと思っていた死が近づき実感することで、常に死を意識しながら過ごすようになる<sup>9)</sup>と報告されていることから、再発転移後の治療を繰り返すうちに死が自分に近づいたため、死を見据えるのだと考える。そして、肺がんの特徴的な症状として、呼吸困難と疼痛が挙げられるが、いずれの症状も死を連想させるといわれており、これらの症状が出現することで死を見据えるようになると推察した。

## 2. 複数の見通しを持っている

本研究の対象者は、1つの見通しではなく、複数の見通しを全員が持っていた。これは、再発転移後の肺がん患者の先行きの不確かさが背景にあると考えた。再発転移後の肺がん患者は、自分がどのような治療プロセスを歩むのかが見えづらく、先行きが曖昧で不確かな体験<sup>10)</sup>をしている。しかし、それと同時に、再発進行がん患者にとっては治療自体が希望になる<sup>11)</sup>ともいわれており、先行きが不透明であるがゆえに持てる希望でもある。つまり、先行きの不確かさは不安や希望が生み出されることが推測でき、これが複数の見通しを持つことに繋がると考えた。また、不確かさが何らかのきっかけによって脅威と捉えられると、人はその脅威を緩和しようと対処を試みることが明らかにされている<sup>12)</sup>。本研究の肺がん患者も死に対する脅威を緩和させる対処として、複数の見通しを持つのではないかと推察した。

## 3. 看護実践への示唆

本研究の結果より、再発転移後の治療を受けている肺がん患者は、何らかの見通しを持ち、治療に臨んでいることが推察できた。特に、治療を受けていても、死を見据えた視点を持ち合わせており、患者なりの見解を持って治療を受けていることが伺えた。治療中には見通しを話せないだろうと医療者側で一方的な解釈をするのではなく、まずは患者自身に話し合える状況かどうかを確認する介入が必要であるといえる。また、複数の見通しを持っているため、多面的であることを念頭に置き、1度で解釈をするのではなく、何度か聞き患者の価値観を探りながら見通しのあり様を捉えることの重要性が示唆された。

## 結 論

治療を受けている再発転移後の肺がん患者が持つ見通しとして【再発転移後だから死は自分の近くにある】【治

療してるから今は大丈夫だが死はいつか来る】【成り行きに任せるしかない】【これまでの生活がこれからも続いていく】【治療してる限りは長らえられるだろう】の5つの見通しが明らかになった。また、全員が死を見据えており、見通しは複数あった。そのため、患者と話す時間を持ちそれぞれの見通しのあり様を捉えていく必要があると考える。

## 謝 辞

本研究にご協力下さいました研究協力者の皆様、研究協力施設の皆様に心より感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス：がん登録・統計  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html) (2021年9月4日検索)
- 2) 中原善郎：再発・転移の病態と治療・看護 肺がん、月刊ナーシング, 33 : 51-52, 2013
- 3) Silveira, M. J., Kim, S. Y., Langa, K. M.: Advance directives and outcomes of surrogate decision making before death. *N Engl J Med.*, 362 : 1211-8, 2010
- 4) 西川満則, 長江弘子, 横江由理子：本人の意思を尊重する意思決定支援. 事例で学ぶアドバンス・ケア・プランニング, 第1版, 南江堂, 東京, pp2-3, 2017
- 5) 天野薫：エンドオブライフケア 実践知が導くケア技術(第5回)がん患者のエンドオブライフケア 死を意識する人々がその人らしく生き抜くことを支える. *看護技術*, 63 : 82-6, 2017
- 6) 濱田珠美, 小松浩子：標準的治療を受けている進行非小細胞肺がん患者の自己の見通しを持つ体験 *Palliative Care Research.*, 6(2) : 222-226, 2011
- 7) 新村出：広辞苑. 第4版, 岩波書店, 東京, pp2464, 1991
- 8) 橋本晴美, 神田清子：呼吸困難を抱える治療期進行肺がん患者の体験. *日本看護研究学会雑誌*, 34(1) : 1-73, 2011
- 9) 京田亜由美, 神田清子, 加藤咲子, 中澤健二 他：死を意識する病を抱える患者の死生観に関する研究内容の分析. *北関東医学*, 60(2) : 111-118, 2010



- 10) Refsgaard, B., Frederiksen, K.: Illness-related emotional experience of patients living with incurable lung cancer. *Cancer Nurs.*, **36** : 221-228, 2013
- 11) 角田明美, 望月留加, 神田清子: 死を認知した再発進行がん患者が希望を見いだすプロセス. *北関東医学*, **66(3)** : 201-209, 2016
- 12) 長坂育代, 眞嶋朋子: 外来で化学療法を受ける乳がんの女性が不確かさと折り合いをつけるプロセスを支える看護介入. *日本がん看護学会誌*, **27(1)** : 21-30, 2013

## *Prospects that lung cancer patients undergoing treatment after recurrence and metastasis have*

*Yuri Kimura<sup>1)</sup>, Yoshie Imai<sup>2)</sup>, Takae Bando<sup>2)</sup>, and Aki Takahashi<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Kobe University Hospital, Hyogo, Japan*

<sup>2)</sup>*School of Health Sciences, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Abstract : This study aimed at clarifying prospects that lung cancer patients undergoing treatment after recurrence and metastasis have. The study method is based on the qualitative descriptive study design. A semi-structured interview was performed for 13 lung cancer patients undergoing treatment after recurrence and metastasis. As a result, the following five categories were extracted ; [Since it is recurrence and metastasis, the death is coming to me], [I am undergoing treatment so I'm alright now but I'll die someday], [Let a matter take its own course], [My life will be going as before] and [I will be living as long as I receive treatment]. Characteristics of the above are that all of the patients are ready to accept death and they had more than two prospects. They were characteristic of patients after recurrence and metastasis that symptoms that remind them of repeated treatment and death appear and there is uncertainty for their future. The above results have suggested the need to capture the state of each prospect while confirming the prospects of lung cancer patients under treatment after recurrence and metastasis.

Key words : recurrence and metastasis, lung cancer patient, prospect

## 原 著 (第47回徳島医学会賞受賞論文)

### 循環血中遊離 DNA を用いた膵 $\beta$ 細胞傷害の新規検出法の確立

岡田朝美<sup>1)</sup>, 山田美鈴<sup>2)</sup>, 森博康<sup>2)</sup>, 明比祐子<sup>2)</sup>, 倉橋清衛<sup>3)</sup>,  
吉田守美子<sup>3)</sup>, 遠藤逸朗<sup>3,4)</sup>, 栗飯原賢一<sup>3,5)</sup>, 松久宗英<sup>2)</sup>, 黒田暁生<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院小児科

<sup>2)</sup>徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター

<sup>3)</sup>徳島大学大学院血液・内分泌代謝内科学分野

<sup>4)</sup>徳島大学大学院生体機能解析学分野

<sup>5)</sup>徳島大学大学院実践地域診療・医科学分野

(令和3年10月29日受付) (令和3年11月29日受理)

#### はじめに

1型糖尿病では、自己免疫応答により膵  $\beta$  細胞の70~80%が破壊されてはじめて高血糖症状が出現し、診断に至る場合が多い<sup>1)</sup>。限られた残存膵  $\beta$  細胞量では、インスリン補充療法が治療の基本となる。近年では、抗 CD3 抗体などの免疫抑制作用をもつ生物学的製剤を中心に、早期からの疾患の進展阻止を目指した治療法の開発研究が進められ、臨床応用が期待されている<sup>2)</sup>。そこで、1型糖尿病の発症を早期に予測し、新規治療薬の効果を判定するため、膵  $\beta$  細胞傷害を鋭敏に定量評価できるバイオマーカーの開発が求められている。

近年では、糖尿病分野においても、細胞死を反映するマーカーとして遊離 DNA が注目されている<sup>3)</sup>。遊離 DNA とは、死細胞が循環血液中に放出する DNA 断片であり、これまでがんの診断・分類や出生前診断などに用いられてきた。また、膵  $\beta$  細胞におけるインスリン遺伝子は、プロモーター領域やエクソン領域において CpG の脱メチル化を有していることが報告されている<sup>4-7)</sup>。すなわち、 $\beta$  細胞以外の細胞においてはインスリン遺伝子の CpG がメチル化されており転写が開始しないが、 $\beta$  細胞においては特異的に脱メチル化しておりインスリン遺伝子が発現する。この特徴を用いて、遊離 DNA 中の脱メチル化インスリン遺伝子 DNA を測定することで、膵  $\beta$  細胞傷害の程度を推定する試みがなされている<sup>3)</sup>。

DNA のメチル化状態を調べるには、一般的にバイサ

ルフアイト処理が用いられている<sup>8,9)</sup>。メチル化されたシトシンは重亜硫酸の影響を受けないが、メチル化されていないシトシンはデオキシウラシルに変換されるため、バイサルファイト処理によってメチル化状態の違いが塩基配列の違いへと変換される。バイサルファイト変換した遊離 DNA を用いて、デジタル PCR (Droplet Digital PCR: ddPCR)<sup>10-12)</sup> や次世代シーケンス (Next Generation Sequencing: NGS)<sup>4)</sup> により遊離 DNA 中の脱メチル化インスリン遺伝子 DNA を測定するアッセイがいくつか報告されている。しかし、ddPCR では標的とする CpG サイトが1~2カ所と少ないため特異度が充分でなくバックグラウンドシグナルを考慮する必要がある<sup>11,12)</sup>、NGS では特異度は高いが高コストで出力データの読み取りが複雑であるという難点がある。

我々は、バイサルファイト処理と Amplification Refractory Mutation System (ARMS) PCR を組み合わせた膵  $\beta$  細胞傷害の新規検出法を開発した。ARMS PCR は、単一核酸の変異を検出するために開発されたもので、標的配列とプライマーとの間に3'末端で2つ以上のミスマッチがあると伸長反応が停止する現象を利用する方法である<sup>13,14)</sup>。通常のリアルタイム PCR システムを用いて、2ステップの ARMS PCR を行うことにより、インスリン遺伝子エクソン2の4カ所の CpG を標的とした特異的かつ定量的なアッセイを報告する。

本研究の目的は、1型糖尿病患者において、遊離 DNA 中の膵  $\beta$  細胞特異的なインスリン遺伝子の脱メチル化状

態を検出する配列特異的かつ定量的な PCR 法を用いて、膵β細胞傷害の定量を行い、その有用性を明らかにすることである。

## 対 象

当院小児科及び内科外来通院中の1型糖尿病患者114名と、ボランティアの健常成人31名を対象とした。研究への参加にあたっては、書面にて本人あるいは保護者からインフォームド・コンセントを得た。血中遊離 DNA 濃度は概日リズムや食事などの影響を受けて変動する可能性が示されている<sup>15)</sup>が、1型糖尿病患者の通常外来診療において早朝空腹時採血を行うのは低血糖のリスクが高いと判断し、随時採血とした。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得て（承認番号：2320）、ヘルシンキ宣言に基づいて実施した。

## 方 法

### ・コントロール作製

今回報告する新規膵β細胞傷害検出法では、ヒト膵β細胞由来インスリン遺伝子において比較的特異的に非メチル化している<sup>4,5)</sup>+331, +367, +371, +404のCpGサイトを標的とした。生体内でのDNA複製においてメチル化情報は維持されるが、PCRシステムにはメチル基転移酵素が存在しないため、メチル化シトシンはPCR増幅後に脱メチル化する。肝臓ゲノムDNAを#1プライマーセット（Forward;5'-ATGGCCCTGTGGATGCGCCTC-3', Reverse;5'-ACAGGGAGCTGGTCACTTTTAGGACGT-3'）で増幅後にバイサルファイト変換して#2プライマーセット（Forward;5'-TTTTGGGGATTTGATTTAGT-3', Reverse;5'-ACTCACCTACAAATCCTCTAC-3'）で増幅し、標的とする4カ所のCpGをTGに変換したプラスミドDNAを脱メチル化コントロールとした。また、ヒト肝臓ゲノムをバイサルファイト変換して#2プライマーセットで増幅し、標的とする4カ所のCpGをCGのままにしたプラスミドDNAをメチル化コントロールとした。各コントロールの4カ所のCpGサイトは、DNAシーケンスで確認した。これらは、検量線作成や最低検出コピー数の検討にも用いた。

### ・被験者検体からの遊離DNA抽出及びバイサルファイト処理

血清1mLからNextPrep-Mag cfDNA Isolation Kit

(BIOO Scientific Corporation, Austin, TX, USA)を用いて試薬メーカーの指示通りに遊離DNAを抽出し、innuCONVERT Bisulfite Basic Kit (AJ Innuscreen GmbH, Berlin, Germany)を用いてバイサルファイト処理を行い、50μLで溶出した。使用時まで-80℃で保存した。

### ・Nested PCR

HotStarTaq Plus Master Mix Kit (Qiagen, Tokyo, Japan)を用いて、INSエクソン2領域の断片(128bp)を増幅するためのNested PCRを行った(Forward;5'-AGTTGTAGTTTTTGTGAATTAATATTTG-3', Reverse;5'-TCACCCTACAAATCCTCTACC-3')。5μLのテンプレートDNAを使用し、T100™サーマルサイクラー(Bio-Rad)を用いて95℃5分間のホットスタート後、94℃30秒、50℃30秒、72℃30秒のプログラムを15サイクル行った。PCR産物はFastGene Gel/PCR Extraction Kit (NIPPON Genetics, Tokyo, Japan)を用いてクリーンアップし、25μLで溶出した。

### ・2ステップ ARMS PCR

ARMS PCR法の原理を示す(Fig 1)。各標的CpGサイトに対応するプライマーの3'末端に、ミスマッチの1塩基とそれに続くチミジンを挿入し、CpGサイトがメチル化されている場合に2つのミスマッチを生じるようプライマーを設計した。ミスマッチの1塩基の種類によりForwardとReverseにそれぞれ3通りのプライマー候補を用意し、脱メチル化コントロールとメチル化コントロールに対するアッセイにおいて最大のThreshold Cycle (Ct) 値差を示したプライマーセットを選択した。1st ARMS PCRでは、+331bpと+404bpのCpGサイトが共に脱メチル化している場合にインスリン遺伝子DNA断片を増幅するようにプライマーを設計した(Forward;5'-TAGTTTTTTGTGAATTAATATTTGTTT-3', Reverse;5'-CCTACAAATCCTCTACCTCCGAA-3')。1μLのテンプレートDNAを用いて、LightCycler96 Instrument (Roche)で95℃10分の初期変性後、95℃10秒、56℃10秒、72℃10秒のプログラムを15サイクル行った。PCR産物を前述のキットでクリーンアップ後、指示

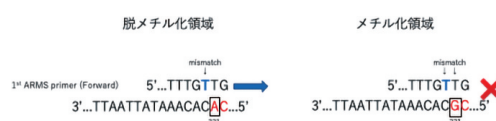


Figure 1. ARMS PCR法の原理

通りに25μLに溶出した。2<sup>nd</sup> ARMS PCRでは、+367bpと+374bpのCpGサイトを標的とした(Forward; 5'-TTTGGTGGGAAGTTTTTTATTTAGTGTCTG-3', Reverse; 5'-AATCTTAAATATATAAAAAAACCTGAT-3')。プロトコルは1<sup>st</sup> ARMS PCRと同じであるが、サイクル数を35とした。

脱メチル化インスリン遺伝子 DNA コピー数 (/mL) は、以下の式を用いて算出した。

$$250 \times 10^{\{(y\_intercept - Ct \text{ 値}) / (-slope)\} \text{ of } 2^{nd} \text{ ARMS PCR} \times 25 / (1^{st} \text{ ARMS PCR の効率})^{15} / (Nested \text{ PCR の効率})^{15}}$$

PCR産物のシーケンス解析を行い、Ct値35以下を膵β細胞由来インスリン遺伝子 DNA 陽性とした。

・統計解析

連続変数は中央値(下位四分位, 上位四分位)で示した。2群間の差を比較するためにMann-Whitney U検定を用いた。データの分布はShapiro-Wilk検定で評価した。β細胞由来遊離 DNA コピー数と臨床パラメータとの相関関係は、Spearmanの順位相関係数を用いて解析した。

統計解析にはJMP Pro15 (SAS Inc. Cary, NC)を用いた。統計的検定は両側で行い、P値が<0.05の場合に統計的有意性があるとみなした。

結 果

・スパイク (イン) テスト

脱メチル化コントロール DNA (10<sup>0</sup>~10<sup>5</sup>コピー) を4ngのヒト血液ゲノムと混合し、これらのサンプルを用いてNested PCRと2ステップ ARMS PCRを行い、

コピー数を算出した。脱メチル化コントロール DNA 量に応じて、コピー数は直線的に増加した(R<sup>2</sup>=0.9909)。

・最低検出コピー数の検討

10<sup>5</sup>コピーのメチル化コントロール DNA に、1または0コピーとなるように希釈した脱メチル化コントロール DNA を混合したサンプルを16サンプル用意し、Nested PCRと2ステップ ARMS PCRを行った。16サンプル中7サンプルで脱メチル化コントロール DNA を1コピー検出し、メチル化コントロールは検出しなかったため、本アッセイにおける脱メチル化インスリン遺伝子 DNA の最低検出コピー数は1コピーとした。

・患者背景

患者背景をTable 1に示す。114名の1型糖尿病患者のうち、18歳未満を小児患者、18歳以上を成人患者とした。小児患者26名(罹病期間の中央値3.2年)、成人患者88名(罹病期間の中央値10.7年)であった。BMIは小児期には年齢とともにダイナミックに推移し絶対値では評価できないため、%tileスコアを用いた。

・患者検体での測定結果

膵β細胞由来インスリン遺伝子 DNA は、1型糖尿病患者114名中32名、健常成人31名中10名で検出され、その陽性率及びコピー数は両群で有意差を認めなかった(Fig 2)。膵β細胞由来インスリン遺伝子 DNA 陽性の患者群において、そのコピー数が病態を反映する可能性を考え、臨床パラメータとの関連を検討したところ、小児例では年齢と逆相関を認めた(Table 2)。小児と成人を合わせた患者群全体では、年齢(ρ=-0.458, P=0.005)、罹病期間(ρ=-0.403, P=0.015)と逆相関した。

Table 1. 患者背景

	Pediatric T1D (n=26)	Adult T1D (n=88)	Healthy control (n=31)
Male/Female	11/15	31/57	21/10
Age (years)	10.4(7.1, 14.3)	47.0(35.0, 59.0)	35.0(31.5, 44.8)
Duration (years)	3.2(0.8, 5.1)	10.7(5.0, 23.0)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) percentile	69.3(49.8, 82.8)		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		22.2(20.7, 24.0)	22.1(20.4, 24.5)
HbA1c (%)	7.9(7.0, 8.5)	7.1(6.6, 8.0)	
Serum CPR (ng/mL)	0.04(0.00, 0.53)	0.05(0.00, 0.32)	
TDD (U/kg/day)	0.79(0.69, 1.08)	0.58(0.46, 0.77)	

BMI, body mass index; CPR, C-peptide; TDD, total daily dose of exogenous insulin; T1D, type 1 diabetes.

Table 2. 膵β細胞由来インスリン遺伝子 DNA 陽性患者におけるコピー数と臨床パラメータとの相関

	Pediatric T1D		Adult T1D	
	$\rho$	P	$\rho$	P
Age (years)	-0.810	0.022	-0.060	0.763
Duration (years)	-0.524	0.197	-0.233	0.233
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) percentile	-0.357	0.389		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			-0.353	0.071
HbA1c (%)	0.119	0.793	0.277	0.170
Serum CPR (ng/mL)	0.342	0.406	0.228	0.308
TDD (U/kg/day)	-0.357	0.389	0.246	0.235

CPR, C-peptide; TDD, total daily insulin dose; T1D, type 1 diabetes. (Spearman's rank correlation coefficient)

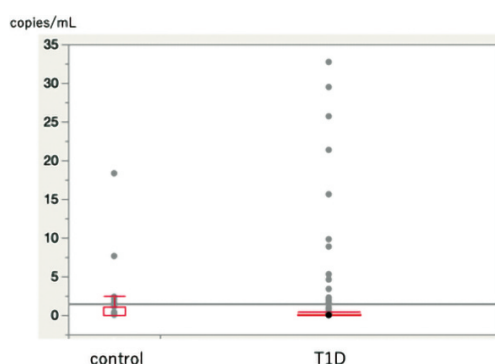


Figure 2. 膵β細胞由来インスリン遺伝子 DNA コピー数

## 考 察

1型糖尿病患者において膵β細胞傷害を非侵襲的にモニタリングすることは病態把握に有用であり、将来的には近親者に1型糖尿病をもつ者や膵島関連自己抗体陽性者など高リスク者に対して発症をスクリーニングし病態進展阻止治療の導入のタイミングを図るのにも役立つ可能性が考えられる。また、膵臓あるいは膵島移植において、移植組織に対する拒絶反応などの傷害を定量評価することが可能となるかもしれない<sup>4)</sup>。

遊離 DNA 中の膵β細胞特異的インスリン遺伝子の脱メチル化を定量することにより膵β細胞傷害を定量するアッセイは、2011年に初めて報告されて以来<sup>16)</sup>、ddPCRやNGSなどを用いていくつかの研究グループが報告している。アッセイ間で、最適化された血液サンプルの種類・量や収集方法、使用される遊離 DNA 抽出技術、標的 CpG 部位の違いがあることなどにより、測定結果にはばらつきがある<sup>17)</sup>。膵島移植後に高コピー数の脱メチ

ル化インスリン遺伝子 DNA が検出されることは多くのアッセイで共通して見られる結果であるが<sup>5, 17)</sup>、1型糖尿病患者を対象とした研究では、発症直後の患者や高リスク者で健常成人と比べて高値であったとする報告<sup>4, 10, 11)</sup>がある一方で、罹病期間の比較的長い患者においては健常成人と差がなかったとする報告もある<sup>18)</sup>。また、2型糖尿病においても、その発症に膵β細胞傷害の関与が考えられているが、インスリン遺伝子転写開始点より69塩基上流の CpG 脱メチル化を ddPCR を用いて検討した研究では、成人2型糖尿病患者の脱メチル化インスリン遺伝子 DNA コピー数は、健常者と比較し有意差がなかったと報告されている<sup>19)</sup>。

我々は、バイサルファイト処理と ARMS PCR 法を組み合わせた膵β細胞由来インスリン遺伝子 DNA の新規検出法を開発し、1型糖尿病患者及び健常成人に適用して、いずれも約30%の症例で検出し得た。健常成人の結果から、本法は生理的レベルの膵β細胞のターンオーバーを捉える感度を有する可能性が示唆された。感度・特異度の高い NGS を用いた既報<sup>5)</sup>でも、健常成人において約30%で20コピー/mL程度までの脱メチル化インスリン遺伝子 DNA を検出しており、我々の結果はこれに類似していた。非糖尿病患者において脱メチル化インスリン遺伝子 DNA コピー数が高値となる背景には、若年であること<sup>20)</sup>や肥満<sup>21)</sup>による影響が考えられるほか、糖尿病の前段階であることを反映している可能性も考えられ、今後対象者を増やし縦断的に解析していく必要がある。発症後の1型糖尿病においては、残存膵β細胞量がごく僅かであるため陰性者が多かったが、罹病期間の短い一部の症例では、残存膵β細胞に緩徐な破壊が続いていることが示唆され、本法にて1型糖尿病の病態を把握できる可能性が示された。



## 結 語

我々は、通常のリアルタイム PCR システムを用いて施行可能な、バイサルファイト変換と ARMS PCR 法を組み合わせた膵  $\beta$  細胞傷害の新規検出法を開発した。

## 謝 辞

本研究は、科学研究費補助金(15K06910, 18K07748)及び群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究プログラム(18020)の助成を受けて実施した。心より御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Eisenbarth, G. S.: Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *New England J Med.*, **314** : 1360-8, 1986
- 2) Herold, K. C., Bundy, B. N., Long, S. A., Bluestone, J. A., *et al.*: An Anti-CD3 antibody, Teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *New England J Med.*, **381** : 603-13, 2019
- 3) Liu, Y., Tan, Q., Liu, F.: Differentially methylated circulating DNA: A novel biomarker to monitor beta cell death. *J Diabetes Complications.*, **32** : 349-53, 2018
- 4) Lehmann-Werman, R., Neiman, D., Zemmour, H., Moss, J., *et al.*: Identification of tissue-specific cell death using methylation patterns of circulating DNA. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **113** : E1826-34, 2016
- 5) Husseiny, M. I., Kaye, A., Zebadua, E., Kandeel, F., *et al.*: Tissue-specific methylation of human insulin gene and PCR assay for monitoring beta cell death. *PLoS One.*, **9** : e94591, 2014
- 6) Kuroda, A., Rauch, T. A., Todorov, I., Ku, H. T., *et al.*: Insulin gene expression is regulated by DNA methylation. *PLoS One.*, **4** : e6953, 2009
- 7) Neiman, D., Moss, J., Hecht, M., Magenheimer, J., *et al.*: Islet cells share promoter hypomethylation independently of expression, but exhibit cell-type-specific methylation in enhancers. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **114** : 13525-30, 2017
- 8) Hayatsu, H., Wataya, Y., Kai, K., Iida, S., *et al.*: Reaction of sodium bisulfite with uracil, cytosine, and their derivatives. *Biochemistry.*, **9** : 2858-65, 1970
- 9) Shapiro, R., Braverman, B., Louis, J. B., Servis, R. E., *et al.*: Nucleic acid reactivity and conformation. II. Reaction of cytosine and uracil with sodium bisulfite. *J Biol Chem.*, **248** : 4060-4, 1973
- 10) Fisher, M. M., Watkins, R. A., Blum, J., Evans-Molina, C., *et al.*: Elevations in Circulating Methylated and Unmethylated Preproinsulin DNA in New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes.*, **64** : 3867-72, 2015
- 11) Herold, K. C., Usmani-Brown, S., Ghazi, T., Lebastchi, J., *et al.*:  $\beta$  cell death and dysfunction during type 1 diabetes development in at-risk individuals. *J Clin Invest.*, **125** : 1163-73, 2015
- 12) Usmani-Brown, S., Lebastchi, J., Steck, A. K., Beam, C., *et al.*: Analysis of  $\beta$ -cell death in type 1 diabetes by droplet digital PCR. *Endocrinology.*, **155** : 3694-8, 2014
- 13) Newton, C. R., Graham, A., Heptinstall, L. E., Powell, S. J., *et al.*: Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Res.*, **17** : 2503-16, 1989
- 14) Little, S.: Amplification-refractory mutation system (ARMS) analysis of point mutations. Current protocols in human genetics., **Chapter 9** : Unit 9. 8, 2001
- 15) Ungerer, V., Bronkhorst, A. J., Holdenrieder, S.: Preanalytical variables that affect the outcome of cell-free DNA measurements. *Crit Rev Clin Lab Sci.*, **57** (7) : 484-507, 2020
- 16) Akirav, E. M., Lebastchi, J., Galvan, E. M., Henegariu, O., *et al.*: Detection of  $\beta$  cell death in diabetes using differentially methylated circulating DNA. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **108** (47) : 19018-23, 2011
- 17) Speake, C., Ylescupidez, A., Neiman, D., Shemer, R., *et al.*: Circulating unmethylated insulin DNA as a biomarker of human beta cell death: A multi-laboratory assay comparison. *J Clin Endocrinol Metab.*, **105** (3) : 781-791, 2020
- 18) Neiman, D., Gillis, D., Piyanzin, S., Cohen, D., *et al.*: Multiplexing DNA methylation markers to detect circulating cell-free DNA derived from human pancreatic  $\beta$ -cells. *JCI Insight.*, **5** (14) : e136579, 2020
- 19) Arosemena, M., Meah, F. A., Mather, K. J., Tersey, S.

- A., *et al.* : Cell-Free DNA Fragments as Biomarkers of Islet  $\beta$ -Cell Death in Obesity and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.*, **22**, 2021
- 20) Kushner, J. A. : The role of aging upon  $\beta$  cell turnover. *J Clin Invest.*, **123**(3) : 990-5, 2013
- 21) Saisho, Y., Butler, A. E., Manesso, E., Elashoff, D., *et al.* :  $\beta$ -cell mass and turnover in humans : effects of obesity and aging. *Diabetes Care.*, **36**(1) : 111-7, 2013

### *Novel method for detection of pancreatic beta cell death using cell-free DNA*

Asami Okada<sup>1)</sup>, Misuzu Yamada<sup>2)</sup>, Hiroyasu Mori<sup>2)</sup>, Yuko Akehi<sup>2)</sup>, Kiyoe Kurahashi<sup>3)</sup>, Sumiko Yoshida<sup>3)</sup>, Itsuro Endo<sup>3,4)</sup>, Ken-ichi Aihara<sup>3,5)</sup>, Munehide Matsuhisa<sup>2)</sup>, and Akio Kuroda<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>2)</sup>Diabetes Therapeutics and Research Center, Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan

<sup>3)</sup>Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

<sup>4)</sup>Department of Bioregulatory Sciences, Tokushima University Graduate School of Medical Sciences, Tokushima, Japan

<sup>5)</sup>Department of Community Medicine and Medical Science, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

#### SUMMARY

In people with type 1 diabetes (T1D), biomarkers that can sensitively and quantitatively evaluate injury of pancreatic beta cell are required in order to predict the onset of the disease at an early stage and to provide interventions to prevent the progression of the disease. We developed a new method for quantifying pancreatic beta cell-derived insulin DNA in circulation that combines bisulfite conversion and Amplification Refractory Mutation System (ARMS) PCR, which can be performed using a conventional real-time PCR system. We applied this method to T1D patients and healthy adults, both could be detected in about 30% of cases. The results in healthy adults indicate that this method may have sensitivity to detect the turnover of pancreatic beta cells at physiological conditions. In post-onset T1D patients, there were many negatives because the amount of residual pancreatic beta cells was extremely small. However, in some cases with a short duration of the disease, pancreatic beta cell-derived insulin DNA was detected in negative correlation between the duration of the disease, that suggested the residual pancreatic beta cells continue to be slowly destroyed. It was demonstrated that the time course of pathophysiology in T1D could be understood using this method.

Key words : Insulin, DNA methylation, RT-PCR, Type 1 diabetes, cell-free DNA

## 原 著 (第47回徳島医学会賞受賞論文)

### COVID-19治療後患者に対する廃用リハビリテーションの重要性

元 木 由 美, 大 串 文 隆, 大 野 剛 資, 井 村 友 香, 加 村 春 香,  
高 田 昌 寛, 高 橋 麻 衣 子, 斉 藤 由 紀 子, 池 田 千 明, 永 田 千 代 子,  
武 久 洋 三

医療法人平成博愛会博愛記念病院

(令和3年10月28日受付) (令和3年12月5日受理)

本研究はCOVID-19治療後患者に対する廃用リハビリテーションの効果を検証したものである。対象患者は45名(男性:18名,女性:27名),年齢は49歳~97歳(中央値:79歳)であった。身体機能・認知機能を8つの項目で評価し,入院時と退院時で比較・分析を行うとともに,実績指数を用いてアウトカムを評価した。

評価項目のうち,FIM運動項目( $p<0.001$ ),FIM認知項目( $p<0.001$ ),MMSE( $p<0.001$ ),右手握力( $p<0.01$ ),左手握力( $p<0.001$ ),骨格筋量( $p<0.05$ ),6分間歩行試験( $p<0.05$ )で有意に改善を認めた。また対象患者における実績指数は100.6と施設基準要件を大きく上回る結果であった。さらに廃用リハビリテーションによる運動習慣や生活リズムの構築が,酸素吸入やインスリン治療及び向精神薬投与の中止に寄与した可能性が示唆された。

#### はじめに

2019年12月に中華人民共和国の湖北省武漢で確認された新型コロナウイルス<sup>1)</sup>は,その後世界中へ拡大し世界保健機関(WHO)は2020年3月11日にパンデミックを宣言した<sup>2)</sup>。国内では2020年1月15日に国内初の新型コロナウイルス感染が明らかとなり,coronavirus disease 2019(以下:COVID-19)の確定診断がなされ,翌16日に国際保健規則に基づく症例の発生を通告した<sup>3)</sup>。その後2021年10月までに5回にわたる全国規模での感染拡大を繰り返し,10月1日時点の国内累計感染者数は170万人を超え<sup>4)</sup>,今なお新規感染者の確認が相次いでいる。このCOVID-19は高齢者や基礎疾患を有する患者が罹患

した場合,重症化率や死亡率が高いことが報告されている<sup>3)</sup>。

当院は病床数210床の地域の中小病院で,その内訳は回復期リハビリテーション病棟(以下:回りハ病棟)(60床),地域包括ケア病棟(53床),障害者施設等病棟(57床),医療療養病棟(40床)である。このうち回りハ病棟で2020年8月よりCOVID-19治療後に後方支援病院への入院を要する患者(以下:COVID-19治療後患者)の受け入れを行っている。

受け入れ開始当初は高齢者の感染例が多く,長期間に及ぶ隔離された入院生活を経て,日常生活活動・認知機能ともに著しく低下した廃用症候群と診断された患者であった。また変異株が流行の主流になると,年齢層は低下傾向であったが重症化した患者が散見されるようになった。こうした患者の中には,身体機能の低下だけでなく,呼吸不全で酸素吸入を要する症例やステロイド糖尿病に対するインスリン治療中の症例も多く,急性期治療後すぐの社会復帰が困難であった。このようなCOVID-19治療後患者に対して早期より積極的に廃用リハビリテーション(以下:廃用リハ)を実施し,機能回復と社会復帰への支援を行い良好な結果が得られたため報告する。

#### COVID-19治療後患者の受け入れまでの課題と対策

まずCOVID-19治療後患者の受け入れを検討するにあたって,職員の理解と適切な感染対策の習得が課題となった。これらの課題を解決すべく職員に対する院内勉強会を開催した。e-ラーニング形式での院内勉強会では,

COVID-19治療後患者を受け入れることにより、病床が逼迫している受け入れ病院を後方支援し医療崩壊を防ぐことに繋がるという重要性を伝えた。また当時のCOVID-19に関する最新の知見を講義して職員の不安を少しでも解消し、感染者への偏見防止に努めた。再燃が疑われる症例に即座に対応できるようSARS-CoV-2 PCR検査機器を導入し、院内で24時間体制の検査を可能とした。抗原定量検査に関しても、検体採取後1時間以内に関連病院にて検査結果が判明するような検査体制を敷いた。

また患者に接する機会のある職員に対しては、個人防護具の着脱が正しく行えるよう訓練を繰り返した。患者個々のADLによって患者と職員との接触の程度が異なり、それによって求められる感染対策も異なるため、患者個々に必要な介助レベルとそれに応じた感染対策を表(表1)にまとめ職員間で共有した。

表1

感染対策表

配布日付: 2020年 月 日

患者氏名:		月 日(1日目) ~ 月 日(28日目)	
感染対策	本人	職員・患者様がお互いにサージカルマスクを使用していれば、通常対応 *共有スペースなど自室を出る時、もしくは他者と接する時は、必ずサージカルマスク着用 ※サージカルマスクは、病院から1日1枚支給 にまめに手指衛生(手洗い・アルコール消毒)を実施	
食事	本人	自室内で摂取	
	介助者	フェイスシールド サージカルマスク リニューザブルガウン(3日間袋に入れ保管、洗濯後、再利用する) プラスチック手袋 ※終了後、ガウン以外の防護具は全て感染性廃棄へ	
	食器	通常対応 1番最後に入浴	
入浴	本人	サージカルマスク着用(介助後は感染性廃棄へ) 入浴後10分以上は浴室換気	
	職員	サージカルマスク着用	
個別リハ	本人	サージカルマスク(交換の必要なし)	
	リハスタッフ	リハ:通常対応	
集団リハ	本人	集団リハ中止	

2020/8/19作成 2020/8/20改訂  
2020/9/25改訂  
2020/12/3改訂

感染対策表：患者個々のADL能力に応じて作成。職員間で必要な感染対策を共有するためのツールとして使用した。

## 対象および方法

COVID-19治療後に廃用症候群と診断され、2020年8月以降、当院回りハ病棟で受け入れた患者のうち、2021年7月末までに退院した患者45名を対象とした。受け入れた患者は厚生労働省の退院基準を満たした患者であり、変異株に関しても2021年4月8日の通知により従来株と同様の対応とした<sup>5)</sup>。

「早期在宅復帰」を治療目標に掲げ、COVID-19罹患前の身体機能・認知機能への改善を目指した。具体的に

は1日2時間の個別廃用リハに加え、同疾患患者同士の小集団でのリハビリテーション(作業療法、園芸療法)を実施して、離床を促すとともに他者とのコミュニケーション機会を確保した。また当院入院時において「酸素吸入が行われていた患者」、「インスリン治療が行われていた患者」、「向精神薬投与が行われていた患者」に対しても、退院後のQOLに配慮し、退院までに病状を改善させ治療を中止することを目標とした。

身体機能・認知機能に関しては、Functional Independence Measure(以下;FIM)運動項目・認知項目、Mini Mental State Examination(以下;MMSE)、両手握力、骨格筋量、Skeletal Muscle mass Index(以下;SMI※1)、6分間歩行試験を評価項目として定めた。それぞれの評価項目を入院時・退院時で比較し、paired t-testを用いた統計的手法による分析を行い効果を検証した。また診療報酬上、回りハ病棟における施設基準として用いられている「実績指数※2」を用いアウトカム評価を行った。「酸素吸入が行われていた患者」に対しては呼吸リハビリテーションを実施し、ステロイド投与により「インスリン治療が行われていた患者」に対しては糖尿病運動療法を取り入れ、不穏やせん妄状態により「向精神薬投与が行われていた患者」に対しては生活リズムの構築を行い、それぞれ退院時点での治療継続の有無を確認し本研究対象患者に占める割合を比較した。

※1 SMI(kg/m<sup>2</sup>) = 骨格筋量(kg)/身長(m)<sup>2</sup>

※2 実績指数 = 
$$\frac{\text{各患者の(FIM得点[運動項目]の、退院時と入棟時の差)の総和}}{\text{各患者の(入棟から退院までの在院日数)}} \times \text{各患者の(状態ごとの回復期リハビリテーション病棟入院料の算定上限日数)の総和}$$

## 倫理的配慮

当院の倫理委員会の承認を得て(承認番号:10)、発表にあたって対象患者のプライバシーを保護することを明記している。

## 結 果

本研究における対象患者の性別は、男性:18名(40%)、女性:27名(60%)でやや女性の方が多かった。対象患者の年齢は49歳~97歳で、中央値は79歳であった。当院での在院日数は2日~89日で中央値は43日、対象患者45名中40名が在宅復帰し、在宅復帰率は89%であった。

COVID-19重症度分類<sup>3)</sup>では、軽症:2名(4.4%)、中等症I:11名(24.4%)、中等症II:17名(37.8%)、重症:15名(33.3%)で中等症II以上が70%以上を占め



た(図1)。COVID-19は軽症であったが、嚥下機能の悪化に伴い誤嚥性肺炎を繰り返し廃用症候群に至った患者も2名含まれている。

身体機能・認知機能の評価に用いた各評価項目の結果については、表2に示した。FIM 運動項目においては、入院時39.7±19.4点から退院時74.0±23.2点と有意に改善した(p<0.001)。FIM 認知項目も、入院時22.4±10.9点から退院時26.6±9.3点と有意に改善した(p<0.001)。MMSEでは、入院時20.6±9.7点から退院時23.2±8.8点と同様に有意に改善した(p<0.001)。握力は、右が入院時20.0±10.2kgから退院時22.2±10.2kgと有意に増加し(p<0.01)、左も入院時18.8±7.3kgから退院時21.4±8.2kgと有意に増加した(p<0.001)。骨格筋量は、入院時18.46±5.70kgから退院時18.96±5.89kgと有意に増加した(p<0.05)が、SMIは、入院時5.5±1.4

kg/m<sup>2</sup>から退院時5.7±1.4kg/m<sup>2</sup>と増加したものの有意差は得られなかった(p=0.054)。6分間歩行試験では、入院時252.3±117.8mから退院時429.0±116.0mと有意に距離が延長した(p<0.05)。

実績指数の平均は100.6であり、回りハ病棟入院料1における施設基準である40を大きく上回り、短期間で回復できたことを意味している。

次に入院時に酸素吸入、インスリン治療、向精神薬投与が行われていた患者のうち、退院時点で治療を継続していた人数とその割合を表3に示す。

入院時に酸素吸入を要していたのは45名中18名(40%)であり、そのうち16名は退院までに中止できた。1名は嚥下機能が悪く、入院からおよそ13時間後に呼吸不全により急変し死亡した。残る1名は免疫不全により肺アスペルギルス症を合併したが、在宅酸素療法(労作時: nasal 2L/分)を導入することで屋外歩行が可能となり自宅退院できた。

対象患者45名のうち13名(29%)は、COVID-19に対するステロイド治療により血糖コントロールが悪化し、入院時にインスリン注射を必要としていた。個別リハビリテーションによる運動療法で13名全員がインスリンか

重症度別割合

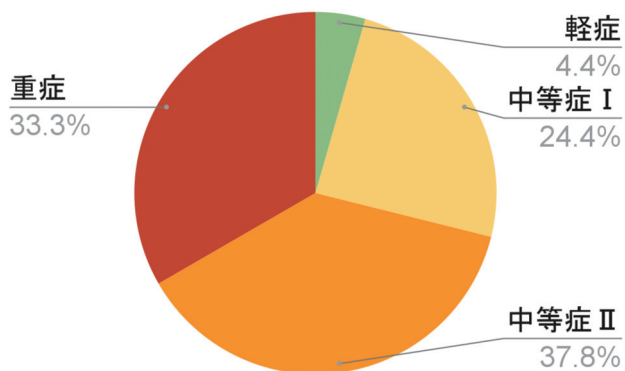


図1 対象患者の重症度分類では、中等症 II 及び重症が全体の70%以上を占めている。

表3

	入院時	退院時
酸素投与	18名(40%)	2名(4%)
インスリン	13名(29%)	0名(0%)
向精神薬	13名(29%)	3名(7%)

各治療が行われていた患者数と対象患者に占める割合を示す。大半の患者でCOVID-19の急性期治療直後の合併症が改善した。

表2

	入院時平均	標準偏差	退院時平均	標準偏差	p 値
FIM(運動)(点)	39.7	19.4	74.0	23.2	p<0.001
FIM(認知)(点)	22.4	10.9	26.6	9.3	p<0.001
MMSE(点)	20.6	9.7	23.2	8.8	p<0.001
右握力(kg)	20.0	10.2	22.2	10.2	p<0.01
左握力(kg)	18.8	7.3	21.4	8.2	p<0.001
骨格筋量(kg)	18.46	5.70	18.96	5.89	p<0.05
SMI(kg/m <sup>2</sup> )	5.5	1.4	5.7	1.4	p=0.054 n.s.
6分間歩行(m)	252.3	117.8	429.0	116.0	p<0.05

入院時と退院時の各評価項目を比較した。7項目で有意差をもって改善した。



ら離脱でき、うち3名は糖尿病に対する内服薬も中止できた。平均HbA1cは入院時6.90%から退院時6.05%へと低下した。

向精神薬は、対象患者45名のうち13名(29%)が当院入院時に服用していた。生活リズムの構築やコミュニケーション機会を確保することで、退院までに10名が中止できた。

これらの結果から、廃用リハの実施によりCOVID-19の急性期治療直後の合併症は大半の患者で改善できたことが示唆された。

## 考 察

当院で受け入れを開始した当初、COVID-19治療後患者はその多くが高齢者であった。隔離治療中に日常生活活動や認知機能が低下しており、機能回復のためには廃用リハが必要であった。その後変異株の流行に伴い、COVID-19治療後患者の年齢層は低下する傾向が見られたが一方で重症度は増し、さらに入院時にはまだ酸素吸入やインスリン治療を要していた。こうした治療は退院後の社会復帰にあたりQOLを低下させるため、身体機能の回復に加えて酸素吸入やインスリン治療などの中止も治療目標となった。COVID-19患者は集中治療や入院生活に伴い、神経学的及び精神医学的合併症を起こしやすく、身体的・認知的及び心理社会的機能の低下をきたすことを理解した上で、リハビリテーションが必要であることが報告されている<sup>6-8)</sup>。さらに、外来や入院患者は、個々のニーズに応じたCOVID-19に関連したリハビリテーションが推奨されている。COVID-19は呼吸器症状<sup>9)</sup>が主体であるが、呼吸リハビリテーションのみならず、個々の病態やニーズに応じたリハビリテーションが必要である<sup>6-8)</sup>。今回われわれはこの点に着目し、廃用リハの効果を8つの項目を用いて評価した。本研究の結果では、FIM、MMSE、両手握力、骨格筋量、6分間歩行試験で有意に改善を認め、在宅復帰率は89%であった。さらに実績指数も回りハ病棟入院料1の施設基準を大きく上回っていた。実績指数はリハビリテーションの効果を示すアウトカム指標として設けられたものであり、短期間により高い効果を上げることで高い値を示す<sup>10)</sup>。このことから、厚生労働省の退院基準を満たした早期から集中的にリハビリテーションを実施することにより、短期間で身体機能・認知機能の改善が得られ在宅復帰が可能になったことが示唆された。

Imamuraらは入院患者にリハビリテーションを実施した結果、その前後でFIMに有意な改善が得られ( $p < 0.0001$ )、筋力と歩行能力も有意に改善した( $p < 0.01$ )ことを示している。入院中のリハビリテーションに関連する最も重要な要因は、FIMの改善と除脂肪体重の増加であったと報告している<sup>11)</sup>。今回のわれわれの研究対象患者は高齢者が多い傾向が見られたが、Liuらは高齢者に6週間のリハビリテーションを実施することで呼吸機能、QOL、不安を改善させたがうつ状態への改善効果は少なかったと報告している<sup>12)</sup>。また、本研究では隔離解除後の早期からリハビリテーションを実施した。COVID-19に対するリハビリテーションの必要性に関する最初のシステマティックレビューでは、急性期に早期のリハビリテーションを行うべきであることが示されている<sup>13)</sup>。感染により社会的距離を置くことで影響を受けた患者には、筋力低下・虚弱体質・うつ病などのリスクを軽減するために、リハビリテーションを含めた運動習慣を日常生活に取り入れることが重要とされている<sup>14)</sup>。COVID-19治療後の高齢患者においても早期リハビリテーションの必要性が示唆された。

COVID-19治療後患者の中には、ステロイドの投与によって血糖が上昇しインスリン注射が開始された症例や、隔離やストレスに伴う夜間不穏で向精神薬が開始された症例が一定数認められた。また酸素吸入を継続したまま当院へ入院した症例もいた。向精神薬の高齢者への長期使用については注意を要するとされており<sup>14)</sup>、酸素吸入やインスリン治療は退院後の患者のQOLに大きな低下をもたらすことから、これらの治療の中止を目標に掲げた。結果は表3の通りでおおむね目標を達成することができたものと評価している。呼吸リハビリテーションによる呼吸困難の改善効果や糖尿病に対する運動療法の有効性は、これまでに多くの検討がなされ有効であるとの報告がなされている<sup>15-17)</sup>。向精神薬についても離床やコミュニケーション機会が確保されたことで、生活リズムが整えられ精神面の安定に繋がったと考えられる。こうした個別及び集団リハビリテーションの実施により、酸素吸入やインスリン治療及び向精神薬投与の中止に繋がったと推察できる。

2021年10月の時点で予測される第6波に向け、厚生労働省の退院基準を満たした患者や感染性の低下した患者を早期に後方支援病院や宿泊療養所で受け入れし、医療崩壊を起こさないような全国規模でのネットワーク構築が今後の検討課題である。また後方支援病院で受け入れ

直後から積極的なリハビリテーションを開始し、身体機能・認知機能を改善させることが重要である。

## 結 語

回りハ病棟で COVID-19 治療後患者を受け入れ早期から積極的なリハビリテーションを実施した。身体機能・認知機能は多数の評価項目で有意差をもって改善し、またアウトカム指標となる実績指数も基準値を大きく上回る結果で、その効果が示された。さらには酸素吸入やインスリン治療などの中止にも寄与したと考えられ、COVID-19 治療後患者に対する廃用リハの実施が重要であると考えられた。

## 謝 辞

本研究は回りハ病棟のスタッフを中心とした多くの病院職員の協力の賜物です。また徳島県調整本部及び COVID-19 治療に従事されている諸先生方には、多大なる御支援・御指導を賜りました。この誌面をお借りし改めて御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., *et al.*: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England), **395**: 497-506, 2020  
doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- 2) World Health Organization: WHO Director- General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 11 March 2020  
<http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020> (Accessed: 2021-10-25)
- 3) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き (第5.3版)  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000829136.pdf> (Accessed: 2021-10-25)
- 4) NHK: 新型コロナウイルス特設サイト  
<https://www3.nhk.or.jp/news/special/coronavirus/data/> (Accessed: 2021-10-25)
- 5) 厚生労働省: 新型コロナウイルス変異株流行国・地域に滞在歴がある入国者の方々の健康フォローアップ及び SARS-CoV-2陽性と判定された方の情報及び検体送付の徹底について  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000767466.pdf> (Accessed: 2021-10-25)
- 6) Sheehy, L. M.: Considerations for Postacute Rehabilitation for Survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill.*, **6**(2): e19462, 2020  
<http://doi.org/10.2196/19462>
- 7) Simpson, R., Robinson, L.: Rehabilitation After Critical Illness in People With COVID-19 Infection. *Am J Phys Med Rehabil.*, **99**(6): 470-4, 2020
- 8) World Health Organization COVID-19 Clinical management: living guidance. 2020  
<http://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> (Accessed: 2021-10-25)
- 9) Curci, C., Pisano, F., Bonacci, E., Comozzi, D. M., *et al.*: Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 Rehabilitation Unit and proposal of treatment protocol. *Eur J Phys Rehabil Med.*, **56**(5): 633-41, 2020  
<https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06339-X>
- 10) 徳永誠: 回復期リハビリテーション病棟における ADL アウトカム評価の限界. *総合リハビリテーション*, **46**(5): 479, 2018
- 11) Imamura, M., Mirisola, A. R., Ribeiro, F. Q., Pretto, L. R., *et al.*: Rehabilitation of patients after COVID-19 recovery: An experience at the Physical and Rehabilitation Medicine Institute and Lucy Montoro Rehabilitation Institute. *CLINICS.*, **14**: 76: e2804, 2021  
doi: 10.6061/clinics/2021/e2804
- 12) Liu, K., Zhang, W., Yang, Y., Zhang, J., *et al.*: Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract.*, **39**: 101166, 2020  
<https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101166>
- 13) Ceravolo, M. G., Sire, A., Andrelli, E., Negrini, F., *et al.*: Systematic rapid "living" review on rehabilitation needs due to COVID-19: update to March 31st. *Eur J Phys Rehabil Med.*, **56**(3): 347-53, 2020  
<http://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06329-7>
- 14) 厚生労働省: 高齢者の医薬品適正使用の指針

- <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000568037.pdf> (Accessed : 2021-10-25)
- 15) 井口明香, 北川知佳 他: 呼吸リハビリテーションが酸素療法に与える影響について. 理学療法学 Supplement, 34(2)  
<https://doi.org/10.14900/cjpt.2006.0.D0171.0>
- 16) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 日本呼吸理学療法学会, 日本呼吸器学会: 呼吸リハビリテーションに関するステートメント  
[http://www.jsrcr.jp/uploads/files/rehabilitation\\_statement2018\\_v2.pdf](http://www.jsrcr.jp/uploads/files/rehabilitation_statement2018_v2.pdf)
- 17) 理学療法ガイドライン第1版  
<http://jspt.japanpt.or.jp/upload/jspt/obj/files/guideline/Guideline-QandA-Digest2.pdf>

## *The importance of disuse rehabilitation for patients after coronavirus disease 2019 recovery*

*Yumi Motoki, Fumitaka Ogushi, Tsuyoshi Ono, Yuka Imura, Haruka Kamura, Akihiro Takada, Maiko Takahashi, Yukiko Saito, Chiaki Ikeda, Chiyoko Nagata, and Yozo Takehisa*

*Hakuai Memorial Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

This study examined the effects of rehabilitation on patients after coronavirus disease 2019 recovery. 45 patients (male 18, female 27, aged 49-97, median : 79 years old) were evaluated for physical and cognitive functions using eight assessment items. We compared and analyzed these data at the time of admission with at the time of discharge, as well as outcome assessment using a performance index. Among the evaluated items, significant improvements were observed in FIM motor ( $p < 0.001$ ), cognitive ( $p < 0.001$ ), MMSE ( $p < 0.001$ ), right hand grip strength ( $p < 0.01$ ), left hand grip strength ( $p < 0.001$ ), skeletal muscle mass ( $p < 0.05$ ), and 6-minute walk test ( $p < 0.05$ ). In addition, the performance index of the subjects was 100.6, which was much higher than the facility standard requirement. Furthermore, it was suggested that the establishment of exercise habits and lifestyle rhythms through rehabilitation may have contributed to the cessation of oxygen administration, insulin and psychotropic medication, it was clarified that the implementation of rehabilitation is effective.

Key words : COVID-19, after COVID-19 recovery, disuse rehabilitation

## 原 著 (第26回若手奨励賞受賞論文)

### 徳島大学病院における先天性血友病患者 (成人例) の実態調査～移行期医療の重要性～

西 條 早 希<sup>1)</sup>, 中 村 信 元<sup>2)</sup>, 三 木 浩 和<sup>3)</sup>, 谷 口 早 紀<sup>4)</sup>, 岡 本 秀 樹<sup>4)</sup>,  
富 永 誠 記<sup>4)</sup>, 岡 田 直 人<sup>5,6)</sup>, 矢 野 由 美 子<sup>6)</sup>, 高 橋 真 理<sup>6)</sup>, 青 田 桂 子<sup>7)</sup>,  
菅 俊 行<sup>8)</sup>, 渡 邊 浩 良<sup>9)</sup>, 大 坂 朱 美<sup>10)</sup>, 安 倍 正 博<sup>11)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup>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

<sup>3)</sup>徳島大学病院輸血・細胞治療部

<sup>4)</sup>同 患者支援センター

<sup>5)</sup>同 薬剤部

<sup>6)</sup>同 感染制御部

<sup>7)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔内科学分野

<sup>8)</sup>同 再生歯科治療学分野

<sup>9)</sup>同 小児科学分野

<sup>10)</sup>徳島大学病院看護部

<sup>11)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学分野

(令和3年11月2日受付) (令和3年12月13日受理)

【緒言】先天性血友病は、血友病性関節症による活動性低下、治療における反復自己注射の維持など、患者の負担が大きく、小児期から成人期への移行期医療の取り組みが重要である。【方法・結果】電子カルテを用いて成人患者を検討した。男性23例、年齢20-72歳、血友病A/Bが17/6例、重症/中等症が19/4例、担当診療科は小児科7例、血液内科16例で、自己注射未習得者5例、血友病性関節症17例、HIV合併7例、HCV合併12例、未就労(学生除く)8例だった。小児科担当患者では、血液内科担当患者と比較して関節症の有病率が高く(85.7% vs 68.8%)、就労率が低い(42.9% vs 75%)傾向があった。【考察・結語】当院での移行期医療は小児科での診療が多かった。進学、就職、結婚などは心理・社会的変化が大きく、移行期には多職種連携が重要である。また薬害によるHIVやHCV感染例も多く、家族、医療者、職場も含めた長期的な療養体制の構築が喫緊の課題である。

小児医療の進歩により、小児期に慢性疾患を発症した多くの患児が原疾患自体や合併症を抱えながら思春期や成人期を迎えている。小児期から成人期へと移行していく期間は移行期といわれるが、年齢に明確な区切りはなく、個々の患者の病態の変化や人格の成熟に合わせた期間に、それらに見合った医療を提供することが求められる。その必要性から、小児期医療と成人期医療それぞれの担い手が連携し、シームレスな医療を提供する移行期医療が近年重要視されている<sup>1)</sup>。

欧米では、慢性疾患を有する小児を children with special health care needs (CSHCN) と総称し、「慢性的に身体的、発達の、行動的、感情的にリスク状態にあり、一般の小児に比べ、医療サービスをより多く必要とする者」と定義している<sup>2)</sup>。特に米国ではCSHCNを対象とした医療に対する意識が高く、成長したCSHCNは young adults with special health care needs (YASHCN) と称され、移行期医療についても早期から注目されていた<sup>3)</sup>。本邦においては、「移行期にある患者」に対応するため



の医療体制は「成育医療」の提唱とともに行われてきた<sup>2)</sup>。成育医療は、欧米における移行期医療に比べ母子医療の比重が大きい概念であるが、これをさらに発展させ、2014年、日本小児科学会は「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」を発表し、小児期から若年成人期に間に疾患の性質や重症度、重複疾患の有無、地域性などを考慮した対応、多職種が連携した包括的支援、民間活動を含む社会全体での支援の必要性を強調した<sup>2)</sup>。しかしながら、現状においても尚、移行期の患者に必ずしも適切かつ十分な医療が提供されているわけではない。

先天性血友病は、血液凝固第Ⅷ因子（血友病A）または第Ⅸ因子（血友病B）活性の先天的な低下によって出血傾向をきたす慢性疾患で、令和2年の報告では、本邦で血友病Aは5,533人、血友病Bは1,205人と報告されている<sup>4)</sup>。第Ⅷ因子および第Ⅸ因子の遺伝子はX染色体上にあるため、先天性血友病は伴性劣性遺伝形式を示す（30%程度は孤発例<sup>5)</sup>）。血友病の臨床的重症度は欠乏する凝固因子の活性値と相関し、1%未満は重症型、1%以上5%未満は中等症型、5%以上40%未満は軽症型に分類される<sup>5)</sup>。重症型では乳児期から四肢や臀部等に血腫を伴う皮下出血が反復出現し、頭蓋内や腹腔内出血の重篤出血も起こり得、時に致命的となる。幼児期以降は関節内出血や筋肉内出血といった深部出血が多くみられ、特に膝、足、肘、股などの関節に出血を反復して関節変形と拘縮をきたし、血友病性関節症に至る<sup>5)</sup>。関節症が増悪すると可動域制限、疼痛、変形などにより歩行に障害をきたす。基本的な治療は、欠乏する凝固因子を定期的に補充して出血を防ぐ定期補充療法であり、患者本人または家族に対して自己注射や家庭注射の手技を指導し、家庭療法の形で行われることが多い。補充因子に対する同種抗体（インヒビター）が出現した場合は、注射薬剤を変更し、バイパス止血療法や中和療法が行われる<sup>5)</sup>。

今回、徳島大学病院に通院する、移行期または移行期後の成人先天性血友病患者の実態を明らかにするため、以下の検討を行ったので報告する。

## 方 法

当院に定期的に通院する先天性血友病患者のうち、移行期または移行期後の患者を含んでいると思われる20歳以上の患者について、その臨床像を電子カルテにより後方視的に検討した（徳島大学病院 生命科学・医学系研

究倫理審査委員会 承認番号：3644, 3916）。

## 結 果

### 【患者背景】

当院全体で23名の成人血友病患者が通院していた。すべて男性で、年齢は20-72歳、血友病A/Bが17/6例、重症/中等症が19/4例、担当診療科は小児科7例（30.4%）で残りの16例（69.6%）は血液内科を受診していた。インヒビター保有（既往含む）症例は4例、血友病性関節症は17例にみられた。血友病性関節症の患者のうち、重症血友病患者では19名中15名（78.9%）、中等症血友病患者4名中2名（50%）に関節症の合併がみられた。感染症の合併としてはHIV合併7例、HCV合併12例だった。自己注射の手技を習得しておらず、家族または病院で注射している例が5例、就労・就学15例で8例は未就労であり、重症血友病では、19例中7例（36.8%）、中等症血友病では、4例中1例（25%）が未就労だった。既婚者は6例であった（表1）。

### 【小児科患者と血液内科患者の比較】

小児科に通院している患者における血友病性関節症は7例中6例（85.7%）、就労・就学7例中3例（42.9%）、

表1. 患者背景

患者総数	n = 23	インヒビター	
男性	23名	インヒビター保有者	4名
女性	0名	(既往含む)	
年齢		感染症	
平均値	40.5歳	HCV感染	12名
中央値	44歳	HIV感染	7名
範囲	20-72歳	合併症	
血友病のタイプ		血友病性関節症	17名
血友病A	17名	重症血友病患者	15名
血友病B	6名	中等症血友病患者	2名
重症度		手技の習得	
重症	19名	自己注射 未習得	5名
中等症	4名	社会生活	
診療科		就労している患者	15名
小児科	7名	(就学含む)	
重症血友病患者	6名	重症血友病患者	12名
中等症血友病患者	1名	中等症血友病患者	3名
血液内科	16名	既婚者	6名
重症血友病患者	13名		
中等症血友病患者	3名		

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HCV: Hepatitis C Virus



血液内科に通院している患者における血友病性関節症16例中11例 (68.8%), 就労・就学16例中12例 (75.0%)であった (図1)。血友病の重症度別に関節症の有病率を検討すると、それぞれ血液内科が重症で10例, 中等症で1例, 小児科が重症で5例, 中等症で1例を診療していた。また、血友病の重症度別に就労率を検討すると、血液内科が重症9例, 中等症3例, 小児科で就労していたのは全例が重症血友病であった。全体としては小児科に通院している血友病患者では、関節症の有病率が高く、就労率が低い傾向があったが、重症血友病に限ると内科と小児科には大きな差はなかった。

### 考 察

「小児慢性特定疾病対策の推進に寄与する実践的基盤提供にむけた研究」慢性疾病を有する子どものQOLおよび社会支援等に関する実態調査<sup>6)</sup>によると、20歳未満の小児慢性特定疾病83,621名中、9,038名が登録され解

析された調査では、独力で外出できる患児は39%と少なく、12歳以上20歳未満の患児では、やや精神的健康度の指標であるK6スコアが高く、抑うつ (10点以上) と考えられる患児が12.17% (国民生活基礎調査では6.29%) と抑うつ状態が多く、QOLの指標であるPedsQLの総得点が、80点以下が約4割、身体や感情、学校に関する項目でも80点以下が概ね3-4割を占めた。13-18歳の患児のうち、7割以上が就職支援や自立に向けた育成相談を必要とするにもかかわらず、実際に支援を受けていたのはそれぞれ約3割、4割だった。また、保護者へのアンケートも行われており、家族の病気や介護で悩んでいると答えた母親が17.48%でH28国民生活基礎調査の結果4.8%と比べても多かった。これらのことから、血友病を含む小児慢性特定疾病では、外出などが十分にできず抑うつ状態の患児が多く、母親にも負担がかかっているにもかかわらず支援が十分に行き届いていない現状がうかがえる。

一方、血友病患者のみを対象にした「血友病患者の

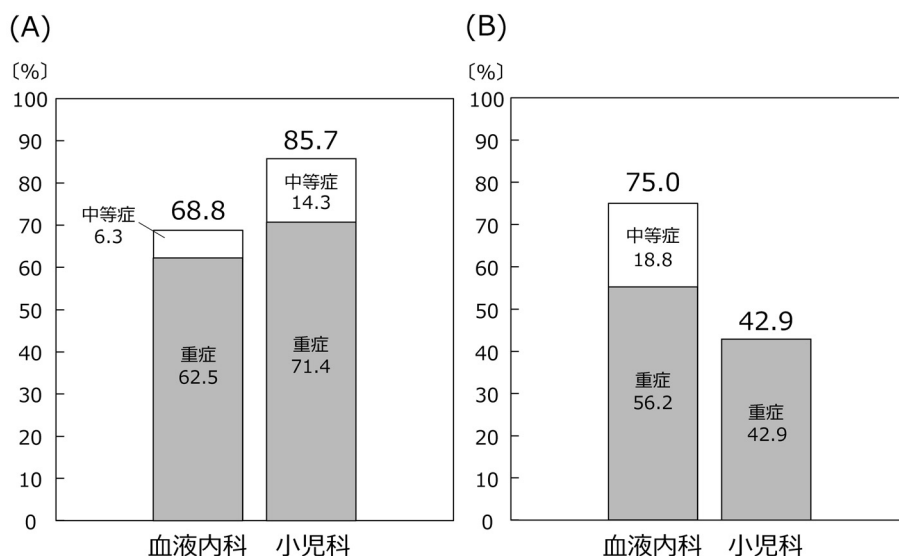


図1. 小児科患者と血液内科患者の比較

(A) 血液内科・小児科患者における血友病性関節症の有病率

血液内科に通う成人血友病患者の68.8% (うち、重症血友病が62.5%, 中等症血友病が6.3%), 小児科に通院している成人血友病患者の85.7% (うち、重症血友病が71.4%, 中等症血友病が14.3%) が血友病性関節症を合併していた。

重症: 血友病が重症の患者, 中等症: 血友病が中等症の患者

(B) 血液内科・小児科患者における就労 (就学含む) 率

血液内科に通う成人血友病患者の75.0% (うち、重症血友病が56.2%, 中等症血友病が18.8%), 小児科に通院している成人血友病患者の42.9% (全例が重症血友病) が就労または就学していた。

重症: 血友病が重症の患者, 中等症: 血友病が中等症の患者

QOLに関する研究」によると、小児期の血友病患者は、月に一度も出血による欠席をせずに通学できる患者は約80%（2020年データ）であり、進学への不安がある患者は約40%（2020年データ）にのぼる<sup>7)</sup>。友人に恵まれているかという問いに対して、どちらでもない/恵まれていると答えた血友病患者は約30%にのぼり、友人が病気を理解してくれているかどうかという問いに対してどちらでもない/あまり思わない/全く思わないと答えたのが約80%を占めた。これらのことから、血友病患者は、小児期から病院への依存度が比較的高く、学校生活は休みがちで、周囲からの理解も得られにくく、困難を伴う学校生活を送っていることがうかがえる。鈴木らは、小児慢性疾患患児の移行期医療についての問題点を論じ、前述のような学校生活を送ることにより、社会性の形成や自己肯定感の確立が困難になり、自律性や社会とのコミュニケーション能力不全などの問題を抱えやすいことを挙げている<sup>8)</sup>。先天性の血友病は生下時より発症する疾患で、定期的な製剤の注射を一生必要とする、小児慢性疾患のなかでも唯一無二に近い疾患と思われる。この特徴から、小児科では保護者-医師の関係が強くなること、および自己注射が十分可能になる思春期までは血友病の製剤の注射は保護者が担っていることなどから、患者の保護者/医療者への依存度が高くなりやすい。従って、血友病では、年齢とともに育まれるべき自立が遅れてしまうことが多いと推察される。血友病性関節症は、全国的な有病率がはっきりしておらず、当院での有病率が高いかどうかは不明であるが、当院に通う血友病患者では、多くの血友病患者が関節症を有しており、医療の依存度は比較的高いと推測される。そのためか、全国平均(7.5%)と比較し、自己注射の手法の未習得者が多かった(当院 21.7%)。関節症や重要臓器の出血などを発症するとさらに医療依存度が高くなり、自立が遅れるという悪循環に陥り、関節症の重症度や自立の遅れは、周囲との差を認識することで精神面にも影響を与え、通学の継続が困難になるとさらに自立が遅れ、就職などに影響する悪循環に陥る。小児慢性特定疾病におけるQOL調査では、2-3ヵ月に一度の通院頻度の患児に比べ、月数回通院している患児は、自立のための就職支援を必要と考えられた率が有意に高かった(調整オッズ比1.8(95% CI 1.08-2.39))とされる。従って、血友病においては、学齢期には教師、心理士などと連携して、心の発達を促す指導や心理面でのサポートをしつつ、移行期には身体的、精神的な発達に伴って患者自身の疾患理解を深め、

自己決定、自己管理していく能力を徐々に育むような計画的な対応が必要になってくると思われる。

移行期医療については、医療者側の問題も大きい。血友病では一般的に、思春期(13-17歳)および若年成人期(18-30歳)に自己注射のアドヒアランスが最も低下するとされている。これらの時期は移行期にあたり、思春期は自己注射の担い手が家族から本人に徐々に移行する時期であり、若年成人期はセルフケアが完全に自立していく時期であるためとされている<sup>9)</sup>。このような時期の血友病患者の診療には、十分な経験とスキルが必要であるが、小児科の凝固専門医師はこれらの患者を長年診療していた経験がある。しかし、16-30歳の血友病患者は全国で1,915名と少なく<sup>4)</sup>、高齢者主体の診療をしている血液内科医師からみると相対的に希少疾患であり、経験を蓄積する機会は限られる。さらに血液内科でもすべての医師が血友病の治療に精通しているわけではないため、小児科の凝固専門医師ほどの医療が提供できない場合があり、このような状況は内科医師の立場からみて、小児科からの移行期の患者受け入れの障壁となりうる。また、逆に、当院小児科で診療中の患児のように関節症の有病率が高く、未就職の例が多い状態では、医療依存度が高く、小児科医の立場からみて内科に移行させていく機会を失っている可能性がある。従って、これらの問題を解決するために、小児科医師と内科医師が互いに密な連携・情報共有をしながら、きめ細かい診療をしていく必要があると思われる。

本邦の血友病患者の特徴として、HIV感染症を合併している患者が多いことが挙げられる。厚生省が承認した非加熱血液製剤にHIVが混入していたことにより、主に1982年から85年にかけて、これを治療に使った血友病患者が多数HIVに感染してしまったのが薬害エイズ事件である。この事件により現在でも多くの患者に影響が持続しており、血液凝固異常症全国調査では、現在生存中の血友病患者の10.4%にHIV感染、26.3%にHCV感染が合併していると報告されている<sup>4)</sup>。われわれの施設では、原因は不明であるが、全国平均と比較してHIV感染合併(30.4%)およびHCV感染合併(52.2%)患者の割合が多かった。これらの合併症を有する患者は、当院ではほとんど内科に通院しているが、治療やフォローが複雑で医療依存度が高くなることから、成人になっても身体面とともに心理面を含めたサポートが欠かせないと考えられる。

当院での血友病患者の未就労者は、8名(34.8%)と

多かった。本邦全体の血友病患者では13%の患者が未就労で、その理由として30%近くの患者が関節症による行動制限を挙げている<sup>7)</sup>。さらに、就労している患者においても、仕事が楽しいかという問いに対してどちらでもない/あまり思わない/全く思わないと答えた人が5割を超え、通勤がきついと答えた人が31%、上司や同僚が病気を理解してくれているかという問いに対してどちらでもない/あまり思わない/全く思わないと答えた人が約6割であった<sup>7)</sup>。従って、医療側としては血友病性関節症を未然に防ぐことおよび、関節症を十分に治療して機能制限を軽減することが就労率の向上につながる可能性がある。血友病性関節症で機能制限に陥り、就労不能となった際には、経済支援として障害年金制度があるが、程度によっては障害年金が得られず、乏しい経済支援から社会的孤立を招き、両親への依存に陥る。収入が途切れると受診や治療が途切れ、結果として血友病やその他の疾患が悪化して就労がさらに困難になるという悪循環を招く。従って、行政とも連携した支援策の構築が必要と思われる。就労環境については、職場の上司や同僚において病気・障害への理解を高めることや優先的に患者が希望する職種へ就くことができるよう配慮するなどの就労支援が考えられる。障害者雇用促進法43条第1項により、一定割合以上の障害者を事業者が雇用する障害者雇用率制度があるが、身体障害者手帳、療育手帳、精神障害者保健福祉手帳の所有者が雇用率の算定基準となっており、血友病性関節症でも身体障害に認定されない程度であると健常者枠での雇用となり、身体的に負担が大きい。一方で、血友病に対する配慮や区別を受けたくないという思いから、職場に申告したくない/していない患者もみられ、そのような例では医療者側は患者の職場には介入しがたい。また、一部にはHIVやHCV感染合併者もみられ、職場に申告しにくいという意見もある。このような問題が、血友病患者の就労環境をさらに困難にしていると考えられる。

血友病の原因のほとんどは伴性劣性遺伝によって遺伝子を受け継ぐことが主な原因であることも、血友病患者に特別な支援が必要な理由の一つである。血友病患者の子供は全員血友病になるなど誤解している人も多いため、パートナーができた際や、また、婚姻して児を希望する場合や出産の際などに、適切な遺伝カウンセリングを血友病患者に提供していかなければならない。当院の血友病患者では既婚者がわずか6名(26.1%)と少なかった。さらに、母親が保因者であることが多く、保因者へのケ

アも重要であるが、当院を含め全国的に十分なケアは行き届いていない可能性がある。今後、血友病患者やその家族に対して遺伝カウンセリングを含めた支援を継続していく必要がある。

近年では、半減期延長型の静脈注射製剤や皮下投与するエミシズマブが登場したこと、およびそれらを出血予防のために定期輸注することが定着してきたため、出血症状で病院を受診する例が少なくなりつつある。喜ばしいことではあるが、逆に医療従事者との接点が減少していることを意味する。上述のように、血友病患者は多数の問題・悩みを抱えており、通院日以外にも支援が必要であることは言うまでもない。ほとんどの人がスマートフォンを持ち歩き、インターネットのコンテンツも充実してきていること、ソーシャルネットワーキングサービス(SNS)を使用している人が多くなってきていることなどから、医療従事者もインターネットやSNSを駆使して支援していく方向性も考えられ、今後の発展が期待される。

## 結 語

先天性血友病患者は、その症状や合併症、周囲の理解の乏しさによって、小児期からさまざまな問題を抱えており、小児期、移行期、成人期、すべての期間を通し、多方面からの支援が必要と考えられる。複数の診療科の医師、歯科医師、看護師、薬剤師、ソーシャルワーカー、臨床心理士など多職種間の連携に加え、患者家族や友人、配偶者、職場、行政制度なども含むサポート体制の構築が急務である。

## 文 献

- 1) 横谷進, 落合亮太, 小林信秋, 駒松仁子 他: 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. 日児誌, 118(1): 98-106, 2014
- 2) McPherson, M., Arango, P., Fox, H., Lauver, C., *et al.*: A new definition of children with special health care needs. *Pediatrics.*, 102: 137-140, 1998
- 3) American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, American Society of Internal Medicine: A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs.

- Pediatrics., 110 : 1304-1306, 2002
- 4) 血液凝固異常症全国調査 令和2年度報告書. 公益財団法人エイズ予防財団, 東京, 2021
  - 5) 白幡聡 編: みんなに役立つ血友病の基礎と臨床 改訂版. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2012
  - 6) 平成30年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「小児慢性特定疾病対策の推進に寄与する実践的基盤提供にむけた研究」分担研究報告書 慢性疾病を有する子どものQOLおよび社会支援等に関する実態調査
  - 7) 厚生労働省行政推進調査事業「非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染血友病等患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究」分担研究「血友病患者のQOLに関する研究」令和2年度調査報告書
  - 8) 鈴木順造: 小児慢性疾患患児の移行期医療—多職種での切れ目ない支援. 小児保健研究, 74(1) : 14-19, 2015
  - 9) Brand, B., Dunn, S., Kulkarni, R.: Challenges in the management of haemophilia on transition from adolescence to adulthood. Eur J Haematol., 95 Suppl 81 : 30-5, 2015



## *Transitional Care of Adult Congenital Hemophilia Patients in Tokushima University Hospital*

*Saki Saijo<sup>1)</sup>, Shingen Nakamura<sup>2)</sup>, Hirokazu Miki<sup>3)</sup>, Saki Taniguchi<sup>4)</sup>, Hideki Okamoto<sup>4)</sup>, Masafumi Tominaga<sup>4)</sup>, Naoto Okada<sup>5,6)</sup>, Yumiko Yano<sup>6)</sup>, Mari Takahashi<sup>6)</sup>, Keiko Aota<sup>7)</sup>, Toshiyuki Suge<sup>8)</sup>, Hiroyoshi Watanabe<sup>9)</sup>, Akemi Osaka<sup>10)</sup>, and Masahiro Abe<sup>11)</sup>*

<sup>1)</sup>*The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Community Medicine and Medical Science, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>4)</sup>*Patient-Support and Community-Service Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>5)</sup>*Department of Pharmacy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>6)</sup>*Department of Infection Control and Prevention, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>7)</sup>*Department of Oral Medicine, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

<sup>8)</sup>*Department of Regenerative Dental Medicine, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

<sup>9)</sup>*Department of Pediatrics, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

<sup>10)</sup>*Division of Nursing, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>11)</sup>*Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

**【Introduction】** Congenital hemophilia is a category of hemorrhagic disease caused by a genetic defect in the production of coagulation factors. It is treated by administering regular coagulation factor injections on an ongoing basis. Hemophilia is a hereditary illness, often causing social and psychological problems as a result of the disease. To analyze the objective effects of hemophilia, we conducted a retrospective analysis in Tokushima University Hospital. **【Result】** All 23 cases were men between the ages of 20 and 72. Hemophilia A was present in 17 cases, and hemophilia B was present in six. Nineteen out of 23 cases were severe, and the others were intermediate. Medical assessments were conducted at pediatrics in seven cases and hematology in 16 cases. Adoption of the self-injection technique was not realized in five cases. Seventeen cases were complicated by hemophilic arthropathy, seven with human immunodeficiency virus (HIV), and 12 with hepatitis C virus. Eight participants were unemployed, and 17 were unmarried. **【Discussion】** Many adult hemophilia patients still visit pediatrics in our hospital. Hemophilia in the period of growth between adolescence and young adulthood is often accompanied by life-altering events such as entering higher education, marriage, and work experience. Therefore, collaboration among professionals of multiple occupations, such as doctors, nurses, pharmacists, medical social workers, and clinical psychologists, is essential. Furthermore, there are many cases of HIV and hepatitis C



virus infections complicating hemophilia study due to the stigma surrounding HIV-tainted blood.

**【Conclusion】** It is imperative that we establish a long-term, sustainable, and multi-disciplinary transitional care and medical support system for patients and their families.

Key words : Congenital Hemophilia, Transitional Care

## 症例報告 (第25回若手奨励賞受賞論文)

### 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<sup>1)</sup>, 倉橋 清衛<sup>2,3)</sup>, 細木 美苗<sup>2,3)</sup>, 辻 誠士郎<sup>2,3)</sup>, 三井 由加里<sup>2,3)</sup>,  
吉田 守美子<sup>2,3)</sup>, 明比 祐子<sup>2)</sup>, 遠藤 逸朗<sup>2)</sup>, 福本 誠二<sup>2)</sup>, 安倍 正博<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup>同 内分泌・代謝内科

<sup>3)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学分野

(令和3年8月26日受付) (令和3年8月31日受理)

患者は38歳女性。直近4年間に軽微な外傷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徳島大学病院 内分泌・代謝内科に紹介された。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。検査所見では早朝空腹時ACTH 2.5 pg/mLと抑制されており, 血清コルチゾール 19.3 µg/dL, 24時間蓄尿中遊離コルチゾール 247.4 µg/日と高値だった。23時の血清コルチゾールが 21.4 µg/dL と高値で日内変動がなく, 1 mg デキサメタゾン抑制試験 (overnight 法) では血清コルチゾール 18.9 µg/dL と抑制されなかった。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の腫瘍を認め, 対側の副腎の萎縮が認められた。chemical shift MRIでin phase から out phase にかけて信号低下があり, 副腎皮質腺腫と考えられた。本症例はグルココルチコイド過剰に伴う続発性骨粗鬆症と診断した。左副腎皮質腺腫が責任病変と考え, 左副腎摘出術を行ったところ, 術後空腹時血清コルチゾールは2.2 µg/dL と低下した。閉経前に脆弱性骨折を起こした女性においては, 続発性骨粗鬆症を疑い, 原病の改善が優先されるために正確な診断が必要である。また, 骨粗鬆症を呈する閉経前女性の原因としてクッシング症候群を含む内分泌疾患の頻度は高い。若年女性で骨折を繰り返す場合はクッシング症候群による続発性骨粗鬆症の可能性を想起すべきである。

#### はじめに

骨粗鬆症は, 骨強度の低下を特徴とし, 骨折の危険性が増大する疾患である。骨粗鬆症は閉経後や加齢に伴う原発性と, 他の基礎疾患や薬剤投与などに伴う続発性に分類される。続発性骨粗鬆症では, その原因となる病態の是正により骨脆弱性の改善が期待できるため, 病因の正確な診断が必要である。今回, われわれは繰り返す脆弱性骨折を契機に副腎性クッシング症候群と診断し, グルココルチコイド過剰を是正する目的で外科治療を行った症例を経験したので報告する。

#### 倫理的配慮

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

#### 症 例

患者は38歳, 女性。主訴は頻回の骨折の原因精査希望。33歳頃から丸顔に変化したことや肥満を指摘され, 浮腫や打撲痕の治りにくさを自覚するようになった。特に誘因がなかったにも関わらず, 34歳からの約4年間で立方骨剥離骨折, 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, 前医を受診した。若年女性で骨折を繰

り返しており、続発性骨粗鬆症を疑われ精査のため当科を紹介され、入院した。既往歴として37歳の時にうつ病と診断され、近医精神科で11ヵ月間デュロキセチンとクラナゼパムを投与されていたが、うつ症状が改善したため当科受診の2ヵ月前から中止していた。家族歴に病的骨折や原発性副甲状腺機能亢進症を含めた内分泌疾患はなかった。月経は規則的だった。職業は事務職で、喫煙・飲酒歴はなかった。ステロイドホルモン薬投与歴はなかった。

入院時の身体所見では、意識清明、血圧 134/73 mmHg、脈拍 70/分 整、体温 37.0 度、呼吸数 14 回/分、SpO<sub>2</sub> 98% (室内気)、頭頸部で眼瞼結膜貧血なし、甲状腺腫大なし。満月様顔貌、顔面紅潮および水牛様脂肪沈着あり。胸部に心雑音はなく、正常肺胞音を聴取した。腹部の視診で赤色皮膚線条があり、軽度膨満しており、聴診で腸蠕動音正常、触診で軟、圧痛はなく、また肝脾腎を触知しな

かった。四肢の皮膚に皮下出血斑を認めた。

入院時の検査所見 (表 1) では、好中球優位の白血球増多と相対的なリンパ球数の減少および好酸球数の減少が認められた。肝・腎機能に異常はなく、Ca、P を含め電解質異常を認めなかった。血糖値および脂質は正常であった。早朝空腹時に測定した血清コルチゾール 19.3 μg/dL に対し ACTH が 2.5 pg/mL と抑制されていた。また ACTH 依存的に変動する DHEA-S が 20 μg/dL と低値で、ACTH 非依存性クッシング症候群が疑われた。24 時間蓄尿中遊離コルチゾール排泄量 (表 2) が高値で、1 mg デキサメタゾン抑制試験 (表 3) で翌朝の血清コルチゾール 18.9 μg/dL と抑制されず、さらに夜間の血清コルチゾールも 21.4 μg/dL と日内変動が消失していた (表 4)。明らかなクッシング徴候があり、ACTH 非依存性クッシング症候群と診断した。腹部単純 CT (図 1) では左副腎に等信号、辺縁整で内部均一な類円形の 2.7 cm 大の腫瘍と、

表 1. 入院時検査所見

血算		生化学			
WBC	18,900/μL	AST	13 U/L	Na	145 mmol/L
Neutro	83.1 %	ALT	19 U/L	K	4.2 mmol/L
Lympho	10.5 %	LDH	187 U/L	Cl	107 mmol/L
Eosino	0.7 %	ALP	95 U/L		
	(132/μL)	γ-GT	24 U/L	内分泌	
RBC	455 × 10 <sup>4</sup> /μL	CK	77 U/L	ACTH	2.5 pg/mL
Hb	12.8 g/dL	Alb	4.5 g/dL	コルチゾール	19.3 μg/dL
MCV	89.1 fL	LDL-c	117 mg/dL	DHEA-S	20 μg/dL
Plt	30.6 × 10 <sup>4</sup> /μL	HDL-c	62 mg/dL	(基準値: 31~40歳女性 23~266 μg/dL)	
		TG	48 mg/dL		
		BUN	10.0 mg/dL		
		Cr	0.63 mg/dL		
		血糖	86 mg/dL		

表 2. 24 時間蓄尿中遊離コルチゾール

1 回目	247.4 μg/日
2 回目	18.9 μg/日

表 3. 1 mg デキサメタゾン抑制試験 (Overnight 法)

ACTH (pg/mL)	2.1
コルチゾール (μg/dL)	18.9

表 4. ACTH-コルチゾール日内変動検査

	7 時	23 時
ACTH (pg/mL)	< 2.0	< 2.0
コルチゾール (μg/dL)	19.5	21.4



図 1. 腹部単純 CT

右副腎の萎縮が認められた。同腫瘍はchemical shift MRIのin phaseからout of phaseにかけて信号低下があり(図2)、脂肪に富んだ腫瘍と考えられ、副腎皮質腺腫に矛盾しないと考えられた。二重エネルギーX線吸収測定法による骨密度検査では、腰椎前後方向L1-4、両大腿骨頸部、両大腿骨近位部の骨密度の著明な低下が認められた(表5)。

以上から左副腎皮質腺腫が責任病変の副腎性クッシング症候群と診断した。また本症例の多発骨折は副腎性クッシング症候群による続発性骨粗鬆症と考え、デノスマブ、カルシウム/天然型ビタミンD<sub>3</sub>/マグネシウム配合剤の投与を開始した。

副腎性クッシング症候群に対する治療として、当院泌尿器科で腹腔鏡下左副腎摘出術を行った。切除標本の病理所見では、肉眼的に境界明瞭な30 mm大の腫瘍性病変を認め(図3)、腫瘍細胞は胞巣状または策状構造をとり、個々の細胞の異形成や核分裂像は目立たず、副腎皮質腺腫に矛盾せず術前診断に合致していた(図4)。術

後、早朝血清コルチゾールは2.2 μg/dLと低下し、治癒切除が得られたと考えられた。術後性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。術後6ヵ月が経過したのちに行った骨密度検査では骨密度の増加が認められたが、依然として骨密度は骨粗鬆症の値であった(表5)ため、デノスマブおよびカルシウム/天然型ビタミンD<sub>3</sub>/マグネシウム配合剤の投与を継続する方針とした。

## 考 察

繰り返す骨折を契機に診断された閉経前女性のクッシング症候群の症例を経験した。若年で骨折を繰り返す場合、続発性骨粗鬆症の鑑別が非常に重要となる。骨粗鬆症を呈する閉経前女性と若年男性において、50~90%が続発性骨粗鬆症であったと報告されている<sup>1-3)</sup>。また、閉経前女性を対象としたスペインでの疫学研究では、クッシング症候群が続発性骨粗鬆症の原因疾患として最

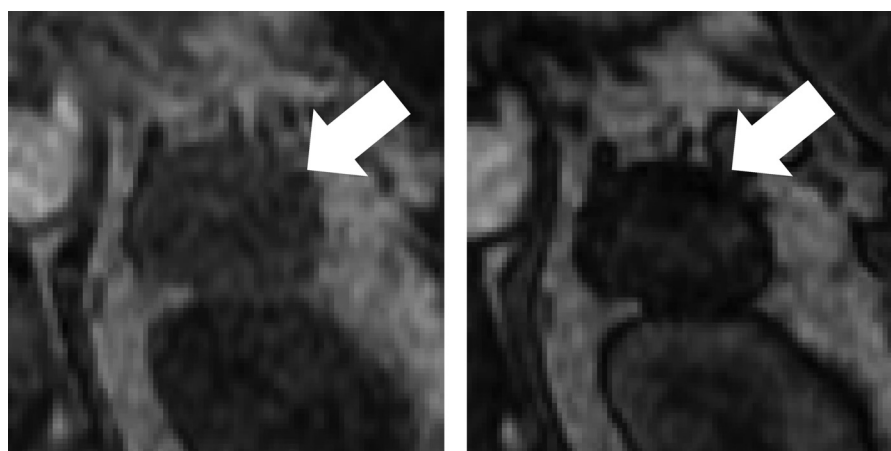


図2. chemical shift MRI 左: in phase, 右: out of phase

表5. 骨密度検査(二重エネルギーX線吸収測定法)

	診断時			術後6ヵ月			
	骨密度 (g/cm <sup>2</sup> )	T-score	Z-score	骨密度 (g/cm <sup>2</sup> )	T-score	Z-score	
腰椎前後方向 L1~L4	0.674	-2.8	-2.8	0.759	-2.1	-2.0	
大腿骨頸部	右	0.509	-3.1	-2.2	0.470	-3.6	-2.5
	左	0.472	-3.5	-2.5	0.492	-3.3	-2.3
全大腿骨近位部	右	0.592	-2.8	-2.1	0.595	-2.8	-2.0
	左	0.561	-3.1	-2.4	0.576	-3.0	-2.2



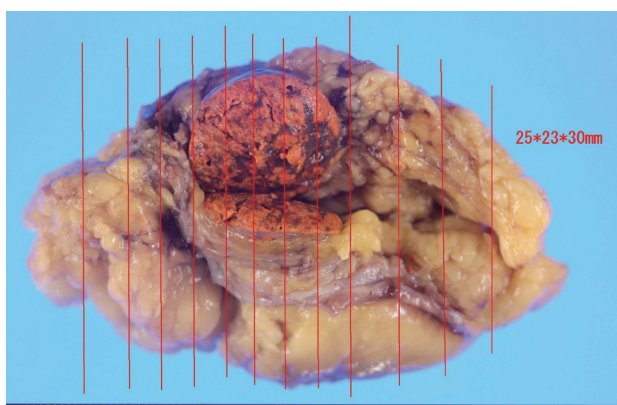


図3. 病理所見 (マクロ)

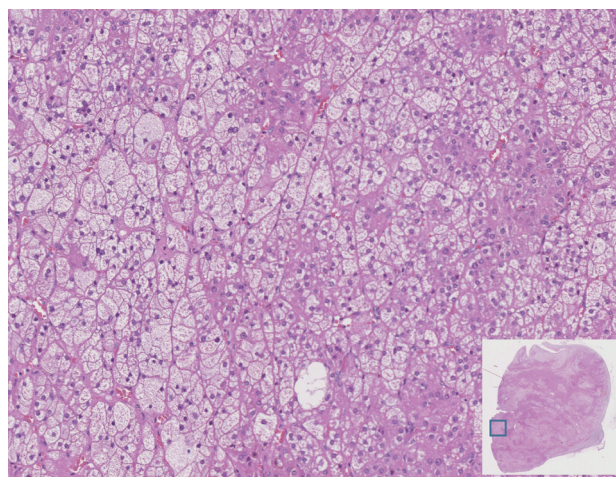


図4. HE 染色

も多かったとの報告がある<sup>4)</sup>。クッシング症候群に骨粗鬆症が合併することはよく知られているが<sup>5)</sup>、明らかなクッシング徴候を示さないサブクリニカルクッシング症候群においても、椎体骨折リスク上昇が報告されており<sup>6,7)</sup>、グルココルチコイドはわずかな過剰であっても骨脆弱性の原因となり得ることを知っておく必要がある。グルココルチコイド過剰による骨脆弱性悪化の病態として、腸管からのカルシウム吸収の減少および腎でのカルシウム再吸収の減少による負のカルシウムバランス、骨形成の減少、骨吸収の増加、などが想定されている<sup>5,6)</sup>。また、ステロイド性骨粗鬆症では、グルココルチコイド投与開始後早期の骨密度が正常な時期においても骨折リスクの上昇がみられる<sup>8)</sup>。実際、クッシング症候群においても、骨密度に見合わない多発骨折をきたした症例が多く報告されている<sup>9,10)</sup>。したがって、クッシング症候群を含むグルココルチコイド過剰状態では、骨密度に依存しない骨折リスクの上昇、すなわち骨質の劣化が存在することに留意する必要がある。また若年クッシング症候群では、原病の病初期における治療によって骨密度の正常化が期待できる症例も存在することから<sup>11)</sup>、骨の健康を考える上でも早期診断が重要であるといえる。

閉経前女性の骨粗鬆症は続発性である可能性が高く、中でもクッシング症候群は頻度が高い。本症においては、原病の治療により骨折リスクの軽減も期待できるため、鑑別に挙げて見逃さないことが重要である。

## 文 献

- 1) Khosla, S., Lufkin, E. G., Hodgson, S. F., Melton 3<sup>rd</sup>, L. J., *et al.*: Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone.*, **15**: 551-555, 1994
- 2) Moreira Kulak, C. A., Schussheim, D. H., McMahon, D. J., Shane, E., *et al.*: Osteoporosis and low bone mass in premenopausal and perimenopausal women. *Endocr Pract.*, **6**: 296-304, 2000
- 3) Cohen, A., Fleischer, J., Freeby, M. J., Shane, E., *et al.*: Clinical characteristics and medication use among premenopausal women with osteoporosis and low BMD: the experience of an osteoporosis referral center. *J Womens Health (Larchmt.)*, **18**: 79-84, 2009
- 4) Peris, P., Guañabens, N., Martínez de Osaba, M. J., Muñoz-Gómez, J., *et al.*: Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis Rheum.*, **32** (1): 64-70, 2002
- 5) Lukert, B. P., Raisz, L. G.: Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.*, **112**: 352, 1990
- 6) Morelli, V., Eller-Vainicher, C., Salcuni, A. S., Coletti, F., *et al.*: Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, **23**: 641, 1994
- 7) Tauchmanová, L., Pivonello, R., Di Somma, C., Rossi, R., *et al.*: Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease



- etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.*, **91** : 1779, 2006
- 8) Weinstein, R. S. : Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med.*, **365** : 62-70, 2011
- 9) van Staa, T. P., Leufkens, H. G. M., Cooper, C. : The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.*, **13** : 777-787, 2002
- 10) Papadakis, G., Uebelhart, B., Goumaz, M., Zawadzinski, S., *et al.* : An unusual case of hypercortisolism with multiple weight-bearing bone fractures. *Clin Cases Miner Bone Metab.*, **10** : 213-217, 2013
- 11) Hermus, A. R., Smals, A. G., Swinkels, L. M., Huysmans, D. A., *et al.* : Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, **80** : 2859-2865, 1995

## *A case of Cushing's syndrome detected by repeated fragility fractures*

*Ranko Kimura<sup>1)</sup>, Kiyoe Kurahashi<sup>2,3)</sup>, Minae Hosoki<sup>2,3)</sup>, Seijiro Tsuji<sup>2,3)</sup>, Yukari Mitsui<sup>2,3)</sup>, Sumiko Yoshida<sup>2,3)</sup>, Yuko Akehi<sup>2)</sup>, Itsuro Endo<sup>2)</sup>, Seiji Fukumoto<sup>2)</sup>, and Masahiro Abe<sup>3)</sup>*

<sup>1)</sup>*The Medical Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

A 38-year-old woman had suffered from an avulsion fracture of the left cuboid bone, a rib fracture, a fatigue fracture of the left second metatarsal bone and a pubic fracture within the last 4 years. She also realized that her face was getting rounded and became aware of edema on extremities. She had repeated fragile fractures before menopause and was referred to our department on suspicion of secondary osteoporosis. The patients showed physical signs of moon face, central obesity, and abdominal violaceous striae. Cushing's syndrome was suspected, therefore confirmatory studies were performed. Circadian variation of cortisol : serum cortisol 19.3 µg/dL (at 7:00), 21.4 µg/dL (at 23:00), urinary free cortisol : 247.4 µg/24 h, ACTH : 2.5 pg/mL. Low-dose (1 mg) dexamethasone did not suppress cortisol level (18.9 µg/dL). Based on these findings, we diagnosed as Cushing's syndrome and glucocorticoid excess seemed to be the cause of secondary osteoporosis. Abdominal CT identified a 2.7 cm tumor in the left adrenal gland, and in-phase T1-weighted MRI showed decreased signal compared to out-phase, suggesting an adrenocortical adenoma. She underwent laparoscopic left adrenalectomy. Postoperative fasting serum cortisol decreased to 2.2 µg/dL, and glucocorticoid replacement therapy was started. It is necessary to find out any secondary causes for premenopausal women with fragility fractures. It is well known that endocrine disorders including Cushing's syndrome are the most frequent associated diseases in patients with premenopausal osteoporosis. Cushing's syndrome should be considered as a causative disease in premenopausal women with osteoporosis.

Key words : Cushing syndrome, fragility fracture, Premenopausal woman

## 症例報告 (第26回若手奨励賞受賞論文)

### TIA 様症状を契機に診断されたインスリノーマの1例

吉川 紘平<sup>1)</sup>, 金子 遥祐<sup>2)</sup>, 辻 誠士郎<sup>2)</sup>, 河田 沙紀<sup>2)</sup>, 川原 綾香<sup>2)</sup>,  
 森 建介<sup>2)</sup>, 遠藤 ふうり<sup>2)</sup>, 原 倫世<sup>2)</sup>, 倉橋 清衛<sup>2,3)</sup>, 吉田 守美子<sup>2,3)</sup>,  
 黒田 暁生<sup>2,4)</sup>, 明比 祐子<sup>2,4)</sup>, 遠藤 逸朗<sup>2,5)</sup>, 船木 真理<sup>2,6)</sup>, 福本 誠二<sup>2,7)</sup>,  
 安倍 正博<sup>3)</sup>, 松久 宗英<sup>2,4)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup>同 内分泌・代謝内科

<sup>3)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学

<sup>4)</sup>徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター

<sup>5)</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部生体機能解析学分野

<sup>6)</sup>徳島大学病院糖尿病対策センター

<sup>7)</sup>徳島大学先端酵素学研究所藤井節郎記念医科学センター

(令和3年11月9日受付) (令和3年11月24日受理)

症例は67歳の女性。4ヵ月前から食前にふらつきや一過性の右眼の見えにくさなどの一過性脳虚血発作(TIA)を疑う症状が出現した。2週間前に昼食前に意識障害を認め、31 mg/dLの低血糖を指摘され、その後も低血糖を繰り返すため当科に紹介された。随時血糖値49 mg/dLに対し、IRI 14.0 μU/mL, CPR 1.83 ng/mLとインスリン分泌は抑制されていなかった。造影CTで膵鉤部に17 mm大の早期濃染を示す腫瘤を認め、膵神経内分泌腫瘍が疑われた。選択的動脈カルシウム注入試験でも膵頭部にインスリノーマの局在を示す結果が得られ、膵頭十二指腸切除術を施行した。術後は高血糖となり、インスリノーマは切除できたと考えられた。本症例は自律神経症状を認めずTIA様症状を呈したため、診断までに時間を要した。インスリノーマでは低血糖の自律神経症状を欠き中枢神経症状が前面に立つことがある。また中枢神経症状は多彩であることから、原因不明の中枢神経症状ではインスリノーマを鑑別に挙げる必要がある。

インスリノーマはインスリンの過剰分泌によって低血糖症状をきたす膵神経内分泌腫瘍である。年間新規発症者数は1~3人/人口100万人とまれな疾患だが、膵の機能性内分泌腫瘍のうちでは最も頻度が高い<sup>1)</sup>。好発年齢

は50歳代でやや女性に多く、5~10%が多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)に合併するとされる<sup>1,2)</sup>。インスリノーマの古典的な診断基準としてWhippleの3徴候があり、空腹時の中枢神経症状を伴う低血糖発作、発作時に50 mg/dL以下の低血糖、ブドウ糖投与による症状の改善、が知られている<sup>3)</sup>。代表的な症状は、中枢神経症状(傾眠傾向、視力障害、異常行動、意識障害、痙攣)、自律神経症状(発汗、心悸亢進)、慢性的低血糖による症状(体重増加、記憶障害、知能低下)と多彩である<sup>4)</sup>。今回、ふらつきや片側の視野異常など一過性脳虚血発作(TIA)を疑う症状を初発症状とするインスリノーマの症例を経験したので報告する。

### 症 例

【症例】67歳女性。

【主訴】ふらつき、右眼の見えにくさ。

【既往歴】57歳から高血圧と脂質異常症、逆流性食道炎に対し近医で治療中。糖尿病の指摘はなし。消化管の手術歴はなし。

【現病歴】半年前から原因不明の嚥下困難感により摂取量が減少し、半年間で体重が4 kg減少した。4ヵ月前

から食事前にふらつきや一過性の右眼の見えにくさを自覚した。頭部CTやMRIで脳に明らかな異常は指摘されなかったが、症状を繰り返すためアスピリンの内服を開始した。2週間前の昼食前に意識障害を認め前医に救急搬送され、随時血糖値31 mg/dLであり前医に入院した。入院中も食前や夜間に簡易血糖測定器で40 mg/dL台の低血糖を頻回に認め、随時血糖値125 mg/dLに対して血中インスリン濃度 (IRI) 16.8  $\mu$ U/mL, 血中Cペプチド (CPR) 2.35 ng/mLであり、当院に紹介された。

【嗜好歴】 飲酒なし, 喫煙なし。

【家族歴】 父が高血圧と肝臓癌。膝疾患はなし。MEN1を示唆する疾患の既往はなし。

【内服薬】 アジルサルタン 20 mg/日, インダパミド 1 mg/日, ピタバスタチン 1 mg/日, ボノプラザン 10 mg/日, アスピリン 100 mg/日。その他健康食品などの摂取はなし。

【身体所見】 意識清明。身長 152.2 cm, 体重 60.0 kg, BMI 25.9 kg/m<sup>2</sup>。体温 36.9°C, 脈拍 92回/分・整, 血圧 150/81 mmHg。頭頸部: 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし, 頸部リンパ節腫脹なし, 甲状腺腫大なし。胸部: 呼吸音正常, 心音整で雑音なし。腹部: 平坦・軟, 圧痛なし, 腸雑音正常, 肝脾腫触知せず, 腫瘤触知せず, 下腹部正中に帝王切開手術痕あり。下肢: 下腿浮腫なし。皮膚: 正常湿潤, 皮疹なし。神経学的所見: 失語なし, 構音障害なし, 眼瞼下垂なし, 眼球運動障害なし, 対座法で視野障害なし, 顔面神経麻痺なし, 挺舌異常なし, カーテン徴候なし, 筋力低下なし, 感覚障害なし, 指鼻試験陰性, 膝踵試験陰性。

## 経 過

血液検査所見を表1に示す。随時血糖値 (PG) が49 mg/dLにもかかわらず, IRI 14.0  $\mu$ U/mL, CPR 1.83 ng/mLとインスリン分泌は抑制されていなかった。しかし, インスリン自律分泌に関してこれまでに提唱されている各種指標は, Fajansの指標: IRI/PG=0.29 (陽性判定基準>0.3), Gruntの指標: PG/IRI=3.5 (陽性判定基準<2.5), Turnerの指標: [(IRI×100)/(PG-30)]=73.7 (陽性判定基準>200)といずれも基準を満たさなかった。トランスアミナーゼが軽度高値であったが, 画像検査も含め肝硬変ではなく, 低血糖の原因になるものではないと考えられた。内分泌学的検査では, ACTHとコルチゾールは基準値内で, 迅速ACTH負荷試験のコルチゾールの頂値 26.5  $\mu$ g/dLであり副腎皮質機能低下症は否定された。低血糖に反応してGHが上昇していた。インスリン自己免疫症候群の原因となるインスリン抗体 (IAA) は検出されなかった。また, 血清カルシウムとintact PTHより原発性副甲状腺機能亢進症を認めず, 家族歴もなかったことから, MEN1は否定的であった。

前医では, 図1に示すように, 十分に経口摂取を行っている状況下でもフラッシュグルコースモニタリングおよび簡易血糖測定器により40 mg/dL台の低血糖を頻回に認めていた。当院入院後は2000 kcal/日の食事に加え, 10%ブドウ糖液を60 mL/hで持続投与を行ったが, 夜間は70 mg/dL台, 毎食前や食後2時間には50 mg/dL台の低血糖を頻回に認め, 1日に何回もブドウ糖による血糖補正を要した。アンギオテンシン受容体拮抗薬は薬剤性低血糖をきたす可能性が報告されており, 入院後すべての内服薬を中止したが低血糖は改善しなかった。絶

表1 血液検査結果

<b>【血算】</b>		<b>BUN</b>	12 mg/dL	<b>PRL</b>	13.99 ng/mL
WBC	6400 / $\mu$ L	Cre	0.59 mg/dL	LH	38.2 mIU/mL
RBC	378 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	Na	142 mEq/L	FSH	67.9 mIU/mL
HGB	12.1 g/dL	K	4.2 mEq/L	ガストリン	32 pg/mL
HCT	36.3 %	Cl	103 mEq/L	グルカゴン	12.4 pg/mL
MCV	95.9 fl	Ca	9.2 mg/dL	intact PTH	48 pg/mL
PLT	246 × 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L	随時血糖	49 mg/dL	インスリン抗体	<125.0 nU/mL
				結合率	<0.4 %
<b>【生化学検査】</b>		<b>【内分泌学的検査】</b>		Fajansの指標	0.29
TP	7.1 g/dL	IRI	14.0 $\mu$ U/mL	Gruntの指標	3.5
Alb	4.3 g/dL	CPR	1.83 ng/mL	Turnerの指標	73.7
AST	37 U/L	TSH	3.00 $\mu$ IU/mL		
ALT	50 U/L	FT4	0.71 ng/dL		
$\gamma$ -GTP	33 U/L	FT3	2.9 pg/mL	<b>【腫瘍マーカー】</b>	
ALP	66 U/L	GH	4.86 ng/mL	CEA	0.6 ng/mL
T-Bil	0.3 mg/dL	ソマトメジンC	94 ng/mL	CA19-9	<1 U/mL
LDH	201 U/L	AGTH	20.0 pg/mL	DUPAN-2	≤25 U/mL
AMY	63 U/L	コルチゾール	8.7 $\mu$ g/dL	Span-1	<3 U/mL
CK	64 U/L	DHEA-S	45 $\mu$ g/dL		

食試験では、開始から3時間半後に46 mg/dLの低血糖とふらつきの増悪を認め試験を終了した。血糖値46 mg/dL時点のIRI 6.5  $\mu$ U/mL (>6), CPR 0.98 ng/mLとインスリン分泌は抑制されておらず、グルカゴン1 mg負荷後に血糖値73と25 mg/dL以上の上昇を認め、絶食試験は陽性であった。

腹部ダイナミックCTでは膵鉤部に早期造影効果を示す17mm大の腫瘍を認め、膵神経内分泌腫瘍が疑われた(図2の白で囲んだ部分に腫瘍が存在)。他に膵頭部に9 mm大の嚢胞性腫瘍を認め膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)が疑われた。超音波内視鏡検査では、膵鉤部腫瘍は血流が豊富で造影剤で早期濃染される16×9 mm大のややlow echoic なmassとして描出され、膵神経内

分泌腫瘍に矛盾しない所見であった(図3, A-C)。さらに膵頭部～体部にかけて8 mmまでのlow echoic なmass数個を認めたが、造影所見より分枝型IPMNが疑われた(図3, D)。インスリノーマの確定診断のために、選択的動脈内カルシウム注入試験を施行した。図4に示すように、グルコン酸カルシウム投与後に胃十二指腸動脈と上腸間膜動脈でIRIが前値の2倍以上に上昇し、脾動脈では上昇を認めず、膵頭部にインスリノーマの局在が示唆される結果を得た。

治療は、腫瘍と膵管の距離が近いため、腫瘍核出術ではなく膵頭十二指腸切除術を選択した。病理所見では、synaptophysin, insulinoma-associated protein 1 (INSM1), chromogranin Aが陽性、核分裂像6.4/10HPF, Ki-67陽

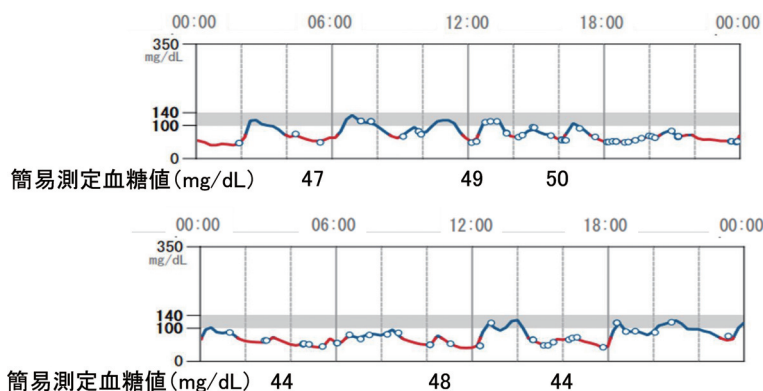


図1 フラッシュグルコースモニタリングおよび簡易測定血糖値結果  
前医での代表的な2日間のフラッシュグルコースモニタリングによる血糖変動と簡易測定血糖値の結果を示す。赤は70未満のグルコース値を表す。

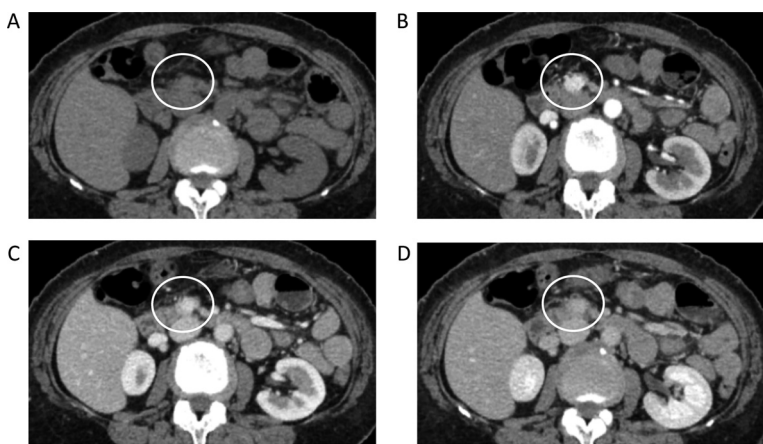


図2 腹部CT  
A 単純, B 動脈相, C 門脈相, D 静脈相。白丸で囲んだ部分に早期造影効果を示す17mm大の膵鉤部腫瘍を認める。



性率 2.1%より neuroendocrine tumor G2と診断され、リンパ節転移は認めなかった。膵頭十二指腸切除術後より低血糖は消失し、インスリノーマは切除されたと判断した。逆に相対的なインスリン分泌低下によると考えられる高血糖を認め、一時期インスリン治療を要したが、術後1ヵ月後には離脱できた。

考 察

本症例は典型的な自律神経症状を認めず、ふらつきや片側の視野異常など TIA 様の症状を呈したため、診断までに時間を要した。インスリノーマでは、中枢神経症状に前駆して自律神経症状が起こることが多いが、ない

場合もある。特に低血糖発作を繰り返す場合は自律神経症状を欠くことがある<sup>5)</sup>。一般的に、低血糖症状は血糖値が55 mg/dL 付近まで低下すると自律神経系の症状が起こり、さらに50 mg/dL 以下になると中枢神経系の症状が出現する。しかし低血糖を繰り返すと、インスリンへの拮抗応答が減弱し<sup>6)</sup>、低血糖の閾値が低下し低血糖関連自律神経不全をきたし<sup>7)</sup>、特徴的な自律神経症状が消失することがある。反復低血糖により低血糖に対する閾値が低下する原因として、脳の毛細血管に発現している glucose transporter 1 (GLUT1) の発現量が増加するために脳内への糖取り込みが維持されることが関与しているとの報告がある<sup>8)</sup>。本症例では低血糖を繰り返していたために自律神経症状を欠き、中枢神経症状が前面に

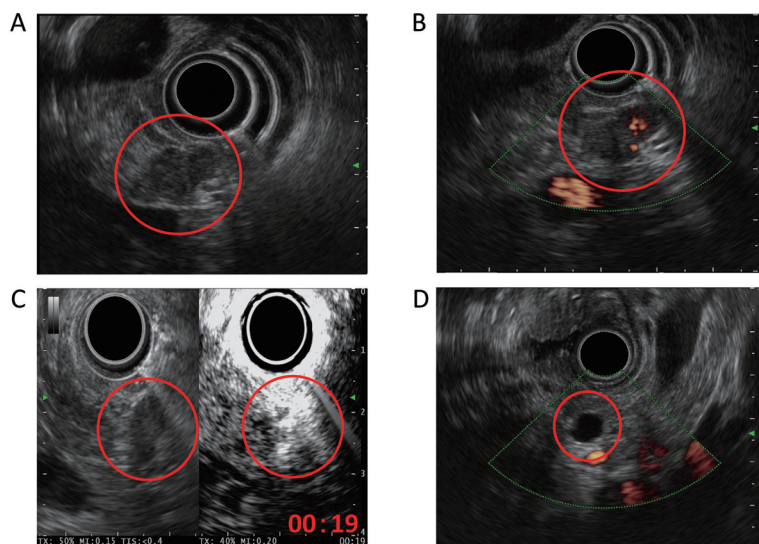


図3 超音波内視鏡検査  
 A. B 膵鉤部の16×9 mmのやや low echoic な分葉状のmass。内部に血流を認める。  
 C 膵鉤部の16×9 mmのmassはベルフルプタン造影で早期より濃染される。  
 D 膵頭部～体部にかけて、8 mm 大までの low echoic な mass を数個認める。主膵管の拡張は認めない。

①胃十二指腸動脈、②上腸間膜動脈、③脾動脈のそれぞれにグルコン酸カルシウムを投与し、投与前と投与後20秒、40秒、60秒、90秒、120秒の総肝静脈のIRI値を測定した。



図4 選択的動脈内カルシウム注入試験検査方法の概要と結果を示す。

出ていた可能性が考えられた。インスリノーマの低血糖による中枢神経症状では、意識障害、昏睡、健忘症、視覚異常、性格変化、てんかんなど多様な症状が報告されており、本症例のような視覚異常はまれではない<sup>4,9)</sup>。Mayo Clinic からの報告では、インスリノーマの症状出現から診断までの期間は平均4年(50ヵ月)以上と、診断の遅れが指摘されている<sup>10)</sup>。これはインスリノーマの低血糖症状が自覚されにくく、非典型的で多彩な症状を呈することに起因すると考えられる。従って、原因不明の中枢神経症状を呈する場合には、インスリノーマの低血糖を鑑別に挙げるのが重要である。

また、本症例では体重減少を認めたのも非典型的であった。インスリノーマでは典型的には体重増加や肥満を呈するとされている。これは低血糖を避けるために食事摂取が頻回になることや、インスリンによる脂肪蓄積作用によると考えられている<sup>10,11)</sup>。一方で、体重増加を認めるのはインスリノーマ全体の25~42%の症例に過ぎないと報告されている<sup>9,12)</sup>。本症例では、嚥下困難感により摂取量が低下したことが体重減少の原因と考えられた。嚥下困難感は器質的な異常を認めず、インスリノーマと関連した症状かどうかは不明のままであるが、入院後嚥下困難感が消失した。体重減少はインスリン抵抗性を低下させ、無症候性インスリノーマの症状出現までの期間を早めるとの報告があり<sup>13)</sup>、体重減少後にTIA様症状の出現を認めた本症例の経過とも一致していた。

## 結 語

ふらつきや片側の視野異常などTIAを疑う症状を初発症状とするインスリノーマの症例を経験した。インスリノーマの低血糖による中枢神経症状は多彩であることから、原因不明の中枢神経症状を呈する場合には、インスリノーマを鑑別に挙げる必要がある。

## 謝 辞

検査と手術を担当していただきました、徳島大学病院消化器内科および消化器外科の先生方に感謝申し上げます。

著者のCOI (conflict of interest) 開示：特になし

## 文 献

- 1) de Herder, W. W., Niederle, B., Scoazec, J. Y., Pauwels, S., *et al.*: Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology.*, **84**: 183-188, 2006
- 2) Falconi, M., Eriksson, B., Kaltsas, G., Bartsch, D. K., *et al.*: ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.*, **103**: 153-171, 2016
- 3) Cryer, P. E., Axelrod, L., Grossman, A. B., Heller, S. R., *et al.*: Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*, **94**: 709-728, 2009
- 4) Metz, D. C., Jensen, R. T.: Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.*, **135**: 1469-1492, 2008
- 5) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編: 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン2019年【第2版】. 金原出版株式会社, 東京, 2019, pp. 24-27
- 6) Segel, S. A., Paramore, D. S., Cryer, P. E.: Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes.*, **51**: 724-733, 2002
- 7) Cryer, P. E.: The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes.*, **57**: 3169-3176, 2008
- 8) Simpson, I. A., Appel, N. M., Hokari, M., Oki, J., *et al.*: Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited. *J Neurochem.*, **72**: 238-247, 1999
- 9) Dizon, A. M., Kowalyk, S., Hoogwerf, B. J.: Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med.*, **106**: 307-310, 1999
- 10) Grant, C. S.: Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, **19**: 783-798, 2005
- 11) Kokkoris, P., Pi-Sunyer, F. X.: Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, **32**: 895-914, 2003
- 12) Prídavková, D., Samoš, M., Kyčina, R., Adamicová, K.,

- et al.*: Insulinoma presenting with postprandial hypoglycemia and a low body mass index: A case report. *World J Clin Cases.*, 8 : 4169-4176, 2020
- 13) Prelicpean, M. S., O'Neil, P. J., Bell, D. S. : Hyperinsulinemic hypoglycemia precipitated by weight loss. *South Med J.*, 98 : 726-728, 2005

## *Insulinoma with symptoms of suspected transient ischemic attack : A case report*

*Kouhei Yoshikawa<sup>1)</sup>, Yousuke Kaneko<sup>2)</sup>, Seijirou Tsuji<sup>2)</sup>, Saki Kawata<sup>2)</sup>, Ayaka Kawahara<sup>2)</sup>, Kensuke Mori<sup>2)</sup>, Fuuri Endo<sup>2)</sup>, Tomoyo Hara<sup>2)</sup>, Kiyoe Kurahashi<sup>2,3)</sup>, Sumiko Yoshida<sup>2,3)</sup>, Akio Kuroda<sup>2,4)</sup>, Yuko Akehi<sup>2,4)</sup>, Itsuro Endo<sup>2,5)</sup>, Makoto Funaki<sup>2,6)</sup>, Seiji Fukumoto<sup>2,7)</sup>, Masahiro Abe<sup>3)</sup>, and Munehide Matsuhisa<sup>2,4)</sup>*

<sup>1)</sup>*The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

<sup>4)</sup>*Diabetes Therapeutics and Research Center, Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

<sup>5)</sup>*Department of Chronomedicin, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

<sup>6)</sup>*Clinical Research Center For Diabetes, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>7)</sup>*Fujii Memorial Institute of Medical Science, Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

We report the case of a 67-year-old woman who had symptoms suggestive of a transient ischemic attack (TIA), such as lightheadedness and transient visual changes before meals for 4 months. She experienced altered consciousness before lunch and was taken to the emergency room 2 weeks ago. She had repeated hypoglycemia with a blood glucose level of 31 mg/dL. Insulin secretion was not suppressed, with an immunoreactive insulin level of 14.0  $\mu$ U/mL and connecting peptide immunoreactivity of 1.83 ng/mL for occasional blood glucose levels of 49 mg/dL. Dynamic CT revealed a 17-mm mass enhanced during the arterial phase in the pancreatic uncinate process, suggestive of a pancreatic neuroendocrine tumor. A selective arterial secretagogue (calcium) injection test revealed the localization of insulinoma in the head of the pancreas. Therefore, pancreatoduodenectomy was performed. Hyperglycemia occurred after the surgery, and it was judged that the insulinoma was resected. This case showed TIA-like symptoms without signs of sympathetic overdrive associated with hypoglycemia. Thus, the diagnosis was delayed. Insulinoma may present with symptoms of neuroglycopenia but not autonomic activity due to hypoglycemia. Insulinoma should be distinguished in patients with unknown neurological symptoms since neuroglycopenia caused by insulinoma is diverse.

Key words : Insulinoma, Hypoglycemia, Neuroglycopenia, Transient ischemic attack

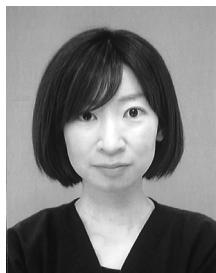
## 学会記事

### 第47回徳島医学会賞及び第26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47回徳島医学会賞および第26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264回徳島医学会学術集会（冬期）授与式にて賞状並びに副賞（賞金及び記念品）が授与されます。

#### 徳島医学会賞 （大学関係者）



氏名：岡田朝美  
生年月日：昭和61年7月15日  
出身大学：徳島大学医学部医学科  
所属：徳島大学病院小児科

研究内容：循環血中遊離DNAを用いた膵β細胞傷害の新規検出法の確立

受賞にあたり：

この度は第47回徳島医学賞に選考頂き誠にありがとうございます。選考頂きました先生方、並びに関係者各位の皆様に深く御礼申し上げます。

1型糖尿病は大多数の膵β細胞が失われてから発症し、限られた膵β細胞量においてはインスリン補充療法が治療の基本となります。近年では、免疫抑制作用をもつ生物学的製剤を中心に、早期からの疾患の進展阻止を目指した治療法の開発研究が進められ臨床応用が期待されています。われわれは、1型糖尿病の発症を早期に

予測する方法として、バイサルファイト処理とAmplification Refractory Mutation System (ARMS) PCRを組み合わせ遊離DNA中の膵β細胞特異的インスリン遺伝子の脱メチル化を定量する、膵β細胞傷害の新規検出法を報告しました。本法は、通常のリアルタイムPCRシステムを用いて施行可能で、将来的には高リスク者へのスクリーニング検査として応用できる可能性が考えられます。また、1型糖尿病の根治治療と位置づけられる膵臓移植や膵島移植、あるいはこれからの再生医療において、移植組織における拒絶反応などの傷害を定量評価できることが期待されます。これらの実現のため、現在は、1型糖尿病から膵臓移植あるいは2型糖尿病へと症例の拡大集積を進めております。

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、御指導賜りました松久宗英教授、黒田暁生准教授をはじめとする糖尿病臨床・研究開発センターの先生方に心より厚く御礼申し上げます。また、同センターでの勉強の機会を与えてくださりました香美祥二病院長をはじめとする小児科の先生方に深く感謝申し上げます。

#### （医師会関係者）



氏名：元木由美  
出身大学：徳島大学医学部医学科  
所属：医療法人平成博愛会博愛記念病院

研究内容：COVID-19治療後患者に対する廃用リハビリテーションの重要性

受賞にあたり：

この度は第47回徳島医学会賞を賜り、誠にありがとうございます。御選考頂きました諸先生方、並びに関係者の皆様に深く感謝を申し上げます。

COVID-19は、国内では2020年に初めて感染者が報告され、徳島県内においても、2020年2月以降これまでに3000人を超える感染者が確認されています。

当院では2020年8月に初めてCOVID-19治療後患者を回復期リハビリテーション病棟で受け入れました。受け入れ開始当初は高齢者の感染例が多く、長期間の感染隔離により日常生活活動や認知機能が大きく低下してい



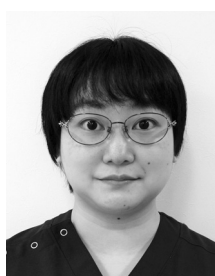
たため、それらを改善し在宅復帰に繋げることを治療目標とし、1日2時間の個別リハビリテーション（以下、リハ）や同疾患患者同士で集団リハを行いました。その後感染者の年齢層は低下傾向となりましたが、一方で変異株によって重症例が増加し、急性期治療後すぐの社会復帰が困難な患者へと推移していきました。そうした患者の中には、呼吸不全で酸素吸入を要し、ステロイド糖尿病によるインスリン治療中の症例も多く見られました。これらの症例に対してはリハによる身体機能の改善に加え、酸素吸入やインスリン注射からの離脱を新たな治療目標としました。

本研究では、COVID-19治療後患者を受け入れ早期から積極的にリハを行うことで、FIM, MMSE, 両手握力、骨格筋量や6分間歩行試験において有意な改善を認め、多くの症例で在宅復帰の目標を達成することができました。また酸素吸入やインスリン注射を中止することができ、回復期リハビリテーション病棟で用いられるアウトカム評価指標としての実績指数は、施設基準要件を大きく上回る結果となりました。

最後になりましたが、この度の医学会賞受賞は当院回復期リハビリテーション病棟所属の職員をはじめ、多くの病院職員の協力の賜物であり、心より感謝申し上げます。

また徳島県調整本部、保健所をはじめ、COVID-19治療に従事されている諸先生方におかれましては、非常に多忙中、御指導・御支援賜り、この場をお借りして御礼申し上げます。

#### 若手奨励賞



氏 名：西條早希  
生年月日：平成4年11月9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：当院における先天性血友病患者（成人例）の実態調査～移行期医療の重要性～受賞にあたり：

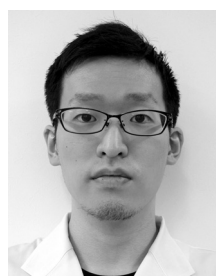
この度は徳島医学会第26回若手奨励賞に選出いただき、誠にありがとうございます。選考いただきました先生方、並びに関係者各位の皆様へ深く御礼申し上げます。

小児医療の進歩により、小児期に慢性疾患を発症した多くの患児が原疾患自体や合併症を抱えながら成人期を迎えています。小児期から成人期へと移行していく間、病態の変化や人格の成熟に合わせた医療の提供が望ましく、小児期医療と成人期医療それぞれの担い手が連携して医療を提供する移行期医療が近年重要視されています。

先天性血友病は凝固因子活性の先天的な低下により出血傾向をきたす慢性疾患です。遺伝性疾患である性質、血友病性関節症を代表とする合併症、長期にわたる自己注射の反復の必要性、過去の血液製剤によるヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染やC型肝炎ウイルス（HCV）感染などの問題から、患者は小児期から成人期にかけてさまざまな困難を抱えています。したがって、先天性血友病患者に対しても移行期医療は重要であると考えられます。

今回の研究では、当院に定期的に通院する成人の先天性血友病患者の臨床像について検討し、患者の抱える問題について考えました。当院では、HIVやHCV感染および血友病性関節症を有する割合が高く、また、小児科での成人患者診療が多いという現状が示されました。特に小児科受診中の患者は、関節症の合併率および未就労率が高く、当院においても移行期医療支援の重要性が示唆されました。先天性血友病患者に対し、複数の診療科の医師、歯科医師、看護師、薬剤師、ソーシャルワーカー、臨床心理士など多職種での連携に加え、患者家族や友人、配偶者、職場なども含むサポート体制を構築することが喫緊の課題と考えられます。

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大学病院の中村信元先生をはじめとする先生方に心より感謝申し上げます。



氏 名：吉川紘平  
生年月日：平成5年6月2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：TIA様発作を契機に診断されたインスリンノーマの一例

受賞にあたり：

このたびは徳島医学会第26回若手奨励賞に選出いた



き、誠にありがとうございます。選考いただきました先生方、並びに関係者の皆様に、深く感謝申し上げます。

今回の症例は、TIA 様の症状を契機に診断されたインスリノーマの症例です。ふらつきや片側の視野障害を主訴に病院を複数回受診していましたが、頭部 MRI などで明らかな原因は指摘されず経過観察されていました。初発症状から半年後に意識障害を認め、救急搬送された際に39mg/dL の重症低血糖を指摘されました。その後も食前や夜間に指先での血糖測定で40mg/dL 台の低血糖が頻発し、内分泌・代謝内科に紹介となりました。血液検査で低血糖時にインスリン分泌が抑制されておらず、絶食試験は陽性であり、画像所見で膵鉤部に膵内分泌腫瘍を疑う腫瘍性病変を認めました。インスリン自己抗体は陰性で、薬剤性や副腎不全などの他の原因は否定的であり、選択的Ca動注試験で画像所見と一致して膵鉤部～頭部に局在が示唆され、インスリノーマと診断しました。腫瘍と膵管との位置が近かったため、膵頭十二指腸切除術を行い、術後は低血糖発作は消失しました。

低血糖の症状は動悸、発汗、振戦などの自律神経症状や混迷、視覚変容などの中樞神経症状に大別されますが、低血糖が反復すると、インスリンへの拮抗応答が減弱することで自律神経症状が消失すること（低血糖関連自律神経不全）が報告されています。今回の症例では、インスリノーマによる低血糖の反復により自律神経症状が消失し、低血糖症状として中樞神経症状が主症状となったと考えられました。

今回の症例を通して、低血糖では中樞神経症状が主症状となる場合があるため、原因不明の中樞神経症状を呈する場合には、低血糖を鑑別に挙げ、血糖測定を行うことが重要であると学ぶことができました。

最後になりましたが、このたび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大学病院の金子遥祐先生、吉田守美子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263回徳島医学会学術集会（令和3年度夏期）

令和3年8月29日（日）：於 徳島県医師会館

### 教授就任記念講演 1

徳島における公衆衛生の推進について

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）

公衆衛生の役割は、公衆衛生学の役割と公衆衛生行政の役割の大きく二つがあると考えている。具体的には、公衆衛生学は健康に影響を及ぼす要因を疫学・統計学的手法を用いて明らかにしていくこと、公衆衛生行政は住民の健康水準の向上などを図るため、法律、予算などを整備していくことである。これまで、厚生労働省や県庁において医療政策や地域包括ケアシステム構築、子育て支援など幅広い分野の公衆衛生行政に従事するとともに、青少年の睡眠障害や乳幼児の不慮の事故など母子保健や学校保健のテーマで公衆衛生学の研究に取り組んできた。

開講してから60年以上が経過した徳島大学公衆衛生学教室では、直近の約20年間は遺伝学の研究に取り組んできたところであるが、再び公衆衛生学を研究のメインとしてスタートすることとなった。そして、不妊治療の妊婦、新生児への影響や当該医療の情報提供のあり方、徳島県民の糖尿病性腎症の早期発見、徳島県の小児科・産科医師の勤務環境に関する調査など、医療政策や地域の住民の健康課題に密接なテーマの研究に着手したところである。このほか、公衆衛生マインドをもった次世代の医師を育成するため、地域包括ケアシステム構築推進、障害者を含めた共生社会の実現、公衆衛生行政の取組みの最前線を体験することができるよう社会医学実習の見直しを行った。さらに、住民の健康水準の向上を図るため、徳島大学以外を含めた各種会議に参画して知見を提供しているところである。

今後は、引き続き幅広い分野の政策に関連したテーマの研究に取り組み、そこから、糖や食塩摂取を含む生活習慣病対策や、医療・介護提供体制に関して専門性を磨いていくことを考えている。また、医師、保健師を含めた地域医療関係者へのこれまでの経験を活かしてのサ

### 教授就任記念講演 2

最新の心臓血管外科治療

～今求められている治療とは～

秦 広樹（徳島大学大学院医歯薬学研究部心臓血管外科）

国内の心臓血管外科手術数は増加し続け、特に弁膜症手術と大動脈手術が増加している。心臓血管手術は従来胸骨正中切開で施行するのが一般的であったが、近年はそれをしない小切開低侵襲心臓手術（MICS：Minimally Invasive Cardiac Surgery）が広く普及しつつあり、僧帽弁形成術、大動脈弁置換術、冠動脈バイパス術（Coronary Artery Bypass Grafting：CABG）等は肋間小開胸 MICS の良い適応となりうる。MICS のメリットは胸骨切開をしないため出血量が少ない、術後疼痛が軽く運動制限が少なく早期社会復帰が可能、切開創が小さく美容面で優れている、等である。徳島大学病院でも MICS にて CABG や僧帽弁形成術、大動脈弁置換術を施行しているが、ほぼ全例が無輸血で手術室抜管・早期退院しており患者満足度は非常に高い。

弁膜症手術においてはさらに低侵襲であるカテーテルによるデバイス治療が普及している。主なものでは大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル大動脈弁置換術（Transcatheter Aortic Valve Implantation：TAVI）と僧帽弁閉鎖不全症に対する経皮的僧帽弁クリップ術がある。いずれも人工心肺補助や心停止を必要としないので MICS よりも低侵襲であり、高齢者などハイリスク症例を中心に手術数が増加している。今後さらに種々の新規デバイス治療が導入されていくと予想される。

大動脈手術に対し従来は開胸や開腹での人工血管置換術が行われてきたが、大きい切開創、多量出血、特殊な体外循環や臓器保護手段が必要となることがある、など侵襲が大きくなりがちで成績は必ずしも良好ではなかった。この分野でも低侵襲化が進み、カテーテルによる血管内治療である大動脈ステントグラフト内挿術（腹部では EVAR（Endovascular Aortic Repair）、胸部では

TEVAR (Thoracic EVAR) と呼ぶ)が増加している。従来手術に比べ圧倒的に低侵襲である。

今日、心臓血管外科分野では“低侵襲”治療が求められている。確実性や耐久性などの課題は残るが適応は拡大しつつあり、今後の新デバイスやテクニックにも柔軟に対応していく必要がある。

#### 公開シンポジウム

生活習慣病を克服して、健康寿命を延伸するために

座長 阪上 浩 (徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)

佐田 政隆 (徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学分野)

#### 1. 生活習慣病から起こる心臓病について

山口 浩司 (徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学分野 助教)

病気の発症には遺伝要因、外部環境要因、生活習慣要因などの原因があり、生活習慣要因が原因となる疾病を生活習慣病と呼びます。日本人において悪性疾患に次いで死因第2位は心臓の病気で、その約半数を狭心症や心筋梗塞など虚血性心疾患が占めると言われています。虚血性心疾患とは心臓を鼓動させている筋肉に栄養や酸素を送る冠動脈に動脈硬化などの血管障害が生じ血液が十分行かなくなる状態で、発症の仕方により急性心筋梗塞などの急性冠症候群と安定労作性狭心症に分けられます。急性冠症候群は粥状動脈硬化性プラークが亀裂や破綻を生じ、冠動脈内のプラーク破綻部位に壁在性血栓が生じて起こる心筋の急性虚血イベントです。動脈硬化性プラークの中でも急性冠症候群を起こしやすい不安定プラークはマクロファージなどの炎症細胞に富み、薄い線維性被膜によって覆われていることが病理学的な検討から明らかになっています。そのような不安定プラーク形成には高脂血症、高血圧、糖尿病など生活習慣病的な危険因子によるプラーク形成と、詳細な機序は不明ですが、炎症の関与が示唆されています。その後交感神経系の活性化などをきっかけとしてプラーク破裂が生じると考えられています。不安定プラーク破裂に関与する因子として、高脂血症、高血圧、耐糖能異常、高齢、喫煙、男性、肥満などの危険因子に加えて、身体的および精神的スト

レスがもたらす交感神経系活性化が考えられています。

冠動脈の狭窄度が高度に進行すると労作時の胸部症状が出現します。動脈硬化の治療としてはスタチンを中心とした薬物加療とカテーテル治療があります。過去の報告ではLDLコレステロールを高度に低下させると、動脈硬化病変の安定化は得られますが、狭窄度の改善はわずかであり、高度に進行した冠動脈病変に対してはカテーテル治療が必要です。カテーテル治療については2004年から使用可能になった薬剤溶出性ステントは従来の金属性ステントで問題とされていた再狭窄問題を克服し日常診療では頻用されています。また2013年からはバルーンに再狭窄抑制物質を塗布した薬剤塗布バルーンも使用可能となり、ステント留置不適症例に使用し、良好な臨床成績も確認されています。

今回の発表では生活習慣病から虚血性心疾患が起こるメカニズムと最新のカテーテル治療について概説し、さいごに、今までに私が患者様から受けたカテーテル治療に対する質問に対するお答えも含めて提示させていただきます。少しでも皆様の疑問解消につながれば幸いです。

#### 2. 血清アディポネクチン値に基づくメタボリックシンドロームの発症予測

船木 真理 (徳島大学病院糖尿病対策センター センター長・特任教授)

肥満とともに糖代謝、脂質代謝、血圧の異常が起こるメタボリックシンドロームは糖尿病予備群の状態でもあり、また動脈硬化を推し進めるため、健康寿命が短縮する主要な原因となる。したがってメタボリックシンドロームの広がりには医療・保健の一大脅威となっている。

現状のメタボリックシンドローム対策は血糖値、脂質、血圧などの臨床データの異常が始まって初めて、即ち糖代謝、脂質代謝あるいは血圧調節に係る疾患の発症後に初めて生活習慣改善と必要に応じて薬物療法といった治療介入の対象となる。しかしメタボリックシンドロームを構成するこれらの疾患そのものに心血管リスクがあり、その治療コストも考慮すると、メタボリックシンドロームあるいはその構成要素の疾患を高リスクで発症する可能性のある人々を、臨床検査値の異常が発生する前に見出し、生活習慣改善に向けた治療介入を行うことが最も望ましい。

我々は、壮年期-中年期の男性を中心とする健全な徳

鳥島民の集団を毎年追跡し、糖代謝異常・糖尿病発症の原因を解明して対策を提言する前向きコホート研究を2008年度より行っている。その解析から、血清総アディポネクチン値が将来のメタボリックシンドローム発症の有無と関連することを見出した。さらに血清総アディポネクチン値を用いて将来のメタボリックシンドローム発症を予測する場合、その基準値が $6.2\mu\text{g/ml}$ より高値であると設定できている。

一方で我々が徳島県で追跡する集団においては女性が少なく、かつ年齢層が低いため、血清総アディポネクチン値とメタボリックシンドローム発症との関連を見出すに至らなかった。そこで1996年より全国5地域で女性を対象に追跡しているJapanese Population-based Osteoporosis (JPOS) 研究の保存血清及び資料を用い、女性においてメタボリックシンドローム発症予防のための血清総アディポネクチンの基準値策定を目指した。その結果、JPOS 研究の15-16年追跡時に30-60歳でメタボリックシンドローム未発症者であった被験者の血清総アディポネクチンが、20-21年追跡時におけるメタボリックシンドローム発症の有無と有意に関連することが示された。さらに女性において将来のメタボリックシンドローム発症を予測する場合、その基準値が $6.5\mu\text{g/ml}$ より高値であることを見出した。

我々は徳島県において男性の基準値策定に至った集団に対する追跡研究を現在も継続中である。そこで「 $6.2\mu\text{g/ml}$ より高値」の基準値で線引きした場合、基準値内であるか否かで長期間観察後のメタボリックシンドローム発症率の比較を行う。さらにそのデータおよび二次利用の可能な公開データを用い、メタボリックシンドローム発症予測の医療経済的価値についての考察を行う。

### 3. 生活習慣病の栄養学～最近のトピックスを交えて～ 堤 理恵, 黒田 雅士, 阪上 浩 (徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)

メタボリックシンドロームは内臓脂肪型肥満を共通の要因として、高血糖、脂質異常、高血圧などを呈する病態であり、これらのリスクファクターの重複は虚血性心疾患や脳血管疾患の発症頻度を高くする。内臓脂肪や体重の維持に影響する因子として、遺伝・体質・年齢などの生理的要因のほか行動要因、環境的要因が挙げられ、食行動や食環境もその一因であることから、メタボリッ

クシンドロームの予防には言うまでもなく食事や食生活の是正が重要である。本シンポジウムでは、こうした生活習慣病と食生活との関係について、最近の研究や話題について述べ、より健康で疾病予防につながる栄養学の最新の知見を紹介したい。

近年、肥満や糖尿病に対して糖質制限の効果が期待されているが、米国糖尿病学会では脂質やタンパク質の過剰摂取は問題ではなく、糖質のみ制限することが推奨されているが、本邦では2016年にはそれについては明確にされず、2019年の改訂においても糖尿病の予防・管理のための望ましいエネルギー産生栄養素比率について、これを設定する明確なエビデンスはなく、個々の疾病に応じた必要量の算定が必要とされている。同様に、ケトン食の糖尿病治療への有効性についてもこの効果が期待される一方で、エビデンスの限界とリスクについても懸念が残り、栄養治療としては十分に確立されていない。一方でタンパク質については、糖尿病腎症においてもタンパク制限のエビデンスは不十分として見直しがなされている。腎症のみならず、十分なタンパク質の摂取はサルコペニアをはじめ様々な病態に有効であると期待される。我々の研究においても、糖尿病モデルマウスにおいてアミノ酸の一種であるロイシンの投与は心筋梗塞の梗塞サイズを縮小する効果を有することや、認知症においては低タンパク質摂取、特に動物性タンパクの不足が認知機能増悪の因子として重要であることがわかってきた。さらに、脂質においてはその質の選択が重要であり、魚油由来の極長鎖不飽和脂肪酸の摂取は動脈硬化予防に有効であるのに対して、ラードなどに含まれる飽和脂肪酸の摂取は慢性関節リウマチの増悪のみならず筋萎縮をももたらすことを報告してきた。そのため多くの栄養基質については適正摂取量のみならず、適正比やそれぞれの質が重要であると考えられる。より健康に、メタボリックシンドロームを予防できる食とは何か、最近のトピックスを交えて議論したい。

### 4. 生活習慣病を運動で予防する

八木 秀介 (徳島大学病院循環器内科 特任准教授)

生活習慣病は心筋梗塞・脳卒中などの心血管病につながる。心筋梗塞などの冠動脈疾患は突然死のみならず、救命できたとしても心不全増悪につながり、脳卒中を発症すると認知症や寝たきり生活を余儀なくされることが



ある。食生活の欧米化により脂肪を多く含む食事内容や過食、また自動車の普及による運動不足により、メタボリックシンドロームに代表されるように、内臓脂肪が蓄積する肥満・高血圧・脂質異常症・耐糖能異常などの生活習慣病が重複し、心血管病の発症につながる。これらの生活習慣病を改善するためには、食生活の改善に加えて、運動を行うことが重要である。

高血圧・糖尿病・脂質異常症などは動脈硬化性疾患の強力な危険因子であり、心血管病発症に直接つながるが、運動により、高血圧・糖尿病の発症予防や善玉コレステロール上昇を含めた脂質プロファイルの改善効果が知られている。また血清C-反応性蛋白に代表される炎症反応は血管炎症から動脈硬化性疾患を促進させることが知られており、運動による抗炎症効果が明らかとなっている。このように運動による動脈硬化危険因子抑制を介した心血管病発症予防効果が明らかにされている。

また、運動不足はこれらの動脈硬化危険因子とは独立した心血管病発症の危険因子である。本邦の疫学データでは、身体的不活動が感染症を除く死亡の原因として、喫煙・高血圧につづく危険因子であることが報告されている。また長時間座位でいることが心血管病のリスクであることが知られており、座位時間を日常生活において少しでも減少させることが、心血管病発症の予防につながる。さらに、運動不足は心血管病のみならず、癌や認知症にもつながることが知られている。心血管病のイメージはわかなくても癌や認知症はイメージがわきやすく運動習慣を獲得するよいモチベーションになると思われる。

適切な運動量としては、中等度の運動を150分/週と高強度の運動を75分/週行うことがガイドラインにて推奨されている。また高強度の運動でなくても毎日20分の早歩きなどの中等度の運動を日常生活に加えることだけでも心血管病発症の予防につながる。しかし、このような推奨運動量を実行できている成人は全体の20%未満であり、運動習慣を獲得し維持し続ける行動変容のためには、個人の意識改革に加えて、地域を挙げた社会的取り組みが必要である。

新型コロナウイルスのパンデミックにより、ステイホーム時間が長くなり、外出せずに家にこもることで運動する機会が減少している。定期的な運動習慣を日常生活に取り入れることは簡単ではないが、家庭・職場において座位時間を減らし、早歩きやエレベーターを使用せず階段を使うことを日常生活に取り入れることは特別な

時間を必要とせず、実行可能と思われる。楽しみながら生活の一部として少しずつ運動習慣を日常生活に取り入れることが生活習慣病発症を予防し、将来の心血管病発症の予防につながる。

#### 5. カテーテル大動脈弁置換術（TAVI）によって激変した大動脈弁狭窄症治療

伊勢 孝之、門田 宗之、川端 豊、楠瀬 賢也、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（徳島大学病院循環器内科）

佐村 高明、藤本 鋭貴、秦 広樹（同 心臓血管外科）

大動脈弁狭窄は、近年増加傾向で進行すると予後が悪い。重症の大動脈弁狭窄症に対して弁置換を行わなかった場合の5年生存率は約20%と悪性の進行癌と同様の予後である。従来標準的の外科治療は、胸を開いて一時的に心臓を止める必要があるため、高齢者や全身状態の悪い患者さんには適応できないことが多かった。そこで、カテーテルを用いた大動脈弁留置術「Transcatheter Aortic Valve Implantation：TAVI」が開発された。TAVIは低侵襲で、術後早期のリハビリが可能のため、標準的の外科治療が困難な症例においても実施可能となった。徳島大学病院では、2017年に四国4大学において最も早くこの治療を導入し、現在まで約130件のTAVI手術実績がある。最高年齢96歳の症例や、重度の心機能障害合併例、外科弁留置後などを含め術後良好な成績が得られている。また、デバイスの進化や術後成績からTAVIの適応も拡大されている。TAVIの導入により激変した大動脈弁狭窄症治療を今後の展望を含めて報告する。

#### 6. 徳島県循環器病対策推進計画

佐田 政隆（徳島大学医歯薬学研究部循環器内科学分野 教授）

2018年の人口動態統計によると、心疾患は死亡原因の第2位、脳血管疾患は第4位であり、両者を合わせると、がんに次ぐ死亡原因となっている。また、介護が必要となった主な原因に占める割合は、脳血管疾患が16.1%、心疾患が4.5%であり、両者を合わせると20.6%と最多

である。さらに、2017年度の傷病分類別医科診療医療費のうち、循環器系の疾患が占める割合は、19.7%と最多である。このように、循環器病は国民の生命や健康に重大な影響を及ぼす疾患であるとともに、社会全体に大きな影響を与える疾患である。

こうした現状に鑑み、誰もがより長く元気に活躍できるよう、健康寿命の延伸等を図り、あわせて医療及び介護に係る負担の軽減に資するため、予防や医療及び福祉に係るサービスの在り方を含めた幅広い循環器病対策を総合的かつ計画的に推進することを目的として、「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」が制定された。同法では、①循環器病の予防や普及啓発②循環器病患者等に対する保健、医療、福祉サービスの提供対策の充実③研究推進の3つの達成を通じて、「健康寿命の延伸」を図るとともに、「循環器病の年齢調節死亡率の減少」を目指している。

その実現のためには、循環器病の予防や急性期の対応については、救急現場から医療機関へ迅速かつ適切に搬送できる体制の構築が求められている。また、予防から発症後の急性期、回復期、慢性期、それぞれへの対策を進めるだけでなく、発症後においても再発予防や重症化予防を繰り返し行う対策が必要である。各都道府県には多職種、患者からなる循環器病対策推進協議会が設置され具体的な計画が審議されている。本講演は、「徳島県循環器病対策推進計画」の概要を紹介する予定である。

#### ポスターセッション

##### 1. 高齢者転倒事故392症例の転倒状況の検討

井上 徹 (栗整形外科病院内科)

武内 啓, 栗 光弘 (同 整形外科)

川上 照彦 (吉備国際大学理学療法科)

**【背景・目的】** 転倒は多数の原因 (フレイル, バランスの問題, 認知機能, 視力, 薬剤, 急性疾患, 環境) で発症する不慮のイベントであり, 重大な転倒は, QOL の低下をもたらす。特に, 大腿骨近位部骨折は介護施設・福祉施設から DPC 病院へ入院する原因疾患の第3位 (5.8%) である。本研究の目的は, 介護施設や通所介護での転倒予防に活用するため, 当院を受診した高齢者転倒患者の転倒状況を調査した。

**【対象と方法】** 対象は, 2019年8月から2020年12月までの間に, 当院を受診した65歳以上の高齢者転倒患者392名 (男性102名, 女性290名) の電子カルテを, 後方視的に調査した。検討項目は, 転倒受傷の重症度, 転倒場所, 福祉医療機構 HP 掲載の介護関連転倒事故裁判事例と転倒状況の比較, 大腿骨近位部骨折患者の背景と受傷場所, 骨粗鬆症治療の有無による大腿骨近位部骨折受傷率である。統計解析は t-検定とカイ二乗検定を行い, 有意水準  $\alpha = 0.05$  とした。

**【結果】** 1) 転倒患者の男性年齢中央値84歳 (67-98歳), 女性年齢中央値85歳 (65-100歳) 2) 転倒による病変は骨折137例, 傷の縫合9例, 脱臼2例, 外傷性くも膜下出血1例, 急性硬膜下血腫1例 3) 骨折好発部位は, 肋骨25例, 椎体21例, 大腿骨近位部18例 4) 最も多い転倒場所は, 介護施設は居室42.9% (12/35), 通所介護は椅子34.8% (39/112), 市中は自宅69.4% (170/225) 5) 介護関連転倒事故の裁判事例では, 転倒歴ありや徘徊する利用者に対し, スタッフが目を離した時に重大な転倒事故になっていた 6) 大腿骨近位部骨折 (n=18) は, 年齢中央値男性87歳, 女性90歳, 転倒歴男性4/5, 女性7/13, 転倒場所は介護施設では5例中4例が居室, 自宅では10例中3例が居間 7) 骨粗鬆症治療の有 (n=109) 無 (n=244) による大腿骨近位部骨折受傷率 (5.1% vs. 4.9%) で有意差なし。

**【結語】** 介護施設居室は, 転倒及び大腿骨近位部骨折受傷の好発場所であった。居室は目の届かない場所であり, 手すりを付ける, 室内の移動の動線上に障害物を置かない, 大転子保護パットを装着するなどの, 転倒予防策をとることが重要であると考えられた。

##### 2. 入院中の統合失調症患者における Quality of Life,

認知機能, 臨床要因の関連についての研究

石井 良宗 (医療法人青樹会城南病院)

友竹 正人 (徳島大学大学院医歯薬学研究部メンタルヘルス支援学分野教授)

千葉 進一 (徳島大学大学院医歯薬学研究部メンタルヘルス支援学分野准教授)

堤 理恵 (徳島大学大学院医歯薬学研究部メンタルヘルス支援学分野助教)

青野 将知 (医療法人青樹会城南病院理事長)

田口浩資郎 (医療法人青樹会城南病院病院長)

本研究は、入院中の統合失調症患者における Quality of Life (以下: QOL), 認知機能, 臨床要因の関連を明らかにすることを目的として行われた。精神科に入院中で統合失調症の診断を受けて治療中の患者50名 (Mean age = 56.48歳, Standard Deviation = 11.93)が本研究に参加した。主観的 QOL の評価尺度として The Japanese version of the schizophrenia Quality of Life Scale (以下: JSQLS) と Subjective Well-being under Neuroleptic drug Treatment Short form, Japanese version (以下: SWNS-J) を用い, 認知機能の評価尺度としては, Mini Mental State Examination-Japanese (以下: MMSE-J) を用いた。抑うつ重症度の評価尺度としては, The Japanese version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (以下: JCDSS) を用い, 精神症状の評価尺度としては, Brief Psychiatric Rating Scale (以下: BPRS) を用いた。また, 薬原性錐体外路症状の評価尺度として, Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale (以下: DIEPSS) を用いて, 調査, 研究を行った。結果は以下の通りであった。JSQLS の3つのスケールである JSQLS Psychosocial (以下: JSQLS PS), JSQLS Motivation/energy (以下: JSQLS ME), JSQLS Symptoms/side effects (JSQLS SS) のスコア及び SWNS-J Total score と5つの下位尺度である SWNS-J Mental Functioning (以下: SWNS-J MF), SWNS-J Self-Control (SWNS-J SC), SWNS-J Emotional Regulation (SWNS-J ER), SWNS-J Physical Functioning (以下: SWNS-J PF) SWNS-J Social Integration (SWNS-J SI) のスコアと JCDSS, BPRS の2つの下位尺度である BPRS Positive symptoms 及び BPRS Negative symptoms, DIEPSS のスコアについて相関分析を行った。そして主観的 QOL の評価尺度のスコアを目的変数とし, 有意な相関関係の認められた評価尺度のスコアを説明変数として Stepwise regression analysis を実施した。その結果, JCDSSのみが JSQLS PS, JSQLS ME 及び SWNS-J Total score, SWNS-J MF, SWNS-J PF の予測因子であることが示された。我々の新たな知見として, 入院中の統合失調症患者の主観的 QOL と抑うつ症状の関係が明らかになった。このことから, 認知行動療法や薬物療法によって抑うつ症状を改善することが, 入院中の統合失調症患者の QOL の改善につながることを示唆された。

### 3. 心不全発症時におけるヒストンのアセチル化修飾部位の検討

船本 雅文, 池田 康将 (徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野)

船本 雅文, 砂川 陽一, 刀坂 泰史, 清水 果奈, 宮崎 雄輔, 清水 聡史, 長谷川浩二, 森本 達也 (静岡県立大学薬学部分子病態学分野)

船本 雅文, 砂川 陽一, 刀坂 泰史, 清水 果奈, 宮崎 雄輔, 清水 聡史, 長谷川浩二, 森本 達也 (国立病院機構京都医療センター臨床研究センター展開医療研究部)

【目的】様々な疾患におけるヒストンの翻訳後修飾などエピジェネティックな転写調節機構が注目されている。ヒストンアセチル化酵素 p300は, 心不全の発症・進展に重要な役割を果たしている。ヒストンのアセチル化修飾部位として H3K9などのテールドメインが検討されてきたが, 新たな修飾部位として球状ドメインである H3K122が報告された。本研究では, 心肥大期から心不全期におけるヒストンのアセチル化について検討した。

【方法&結果】高血圧性心不全モデルであるダールラットの心臓を用いて *in vivo* ChIP アッセイを行った結果, ヒストンアセチル化酵素の p300は ANF や BNP などの肥大反応遺伝子プロモーターへのリクルートは心肥大期・心不全期に同程度上昇した。また H3K9のアセチル化は心肥大期に上昇し, 一方で H3K122のアセチル化は心不全期に上昇した。IP-WB 法並びに *in vivo* ChIP アッセイの結果, クロマチンリモデリング因子の BRG1と p300との結合及び BRG1の肥大反応遺伝子プロモーターへのリクルートは心不全期に有意に上昇した。最後にラット培養心筋細胞で BRG1をノックダウンすると H3K9は変化しなかったが H3K122のアセチル化は抑制された。

【考察】心肥大から心不全への移行過程ではヒストンのアセチル化修飾部位が変化し, それには p300/BGR1複合体形成の関与が示唆された。

### 4. 癌関連線維芽細胞の糖代謝を標的とした治療法の開発

西 正暁, 島田 光生, 陳 述海, 吉川 幸造, 徳永 卓哉, 中尾 寿宏, 柏原 秀也, 高須 千絵, 和田 佑馬, 良元 俊昭, 山下 祥子, 岩川 陽介 (徳島大学消化器・移植外科)

【はじめに】腫瘍微小環境において, 我々は癌関連線維



芽細胞 (CAF) によって癌細胞の腫瘍悪性度が上昇することを報告してきた。また、緑茶に含まれるエピガロカテキンガレート (EGCG) が癌細胞における糖代謝を抑制することが言われており、今回 EGCG が CAF の糖代謝を制御し、癌細胞の抗腫瘍効果を認めたため報告する。

【対象・方法】ヒト腸線維芽細胞 (HIF) は、大腸癌細胞株 (HCT-116, HT-29) と共培養することで、CAF を作成し、RT-qPCR で CAF の発現を確認した。CAF における解糖関連酵素であるホスホフルクトキナーゼ (PFK) と乳酸トランスポーター (MCT4) の発現を、RT-qPCR と Western blotting によって解析した。細胞外乳酸産生は、乳酸アッセイによって測定した。CAF の conditioned medium (CM) を用いて癌細胞を培養し、癌細胞の増殖能と遊走能を評価した。次に、EGCG (0, 25, 50, 100  $\mu$ M) を CAF に投与し、CAF の糖代謝と癌細胞への効果を確認した。MCT4 阻害剤である Bindarit によって、CAF の糖代謝と抗腫瘍効果を評価した。

【結果】HIF を大腸癌細胞株と共培養し、CAF マーカーである  $\alpha$ SMA と FAP が高発現した。CAF では、PFK や MCT4 が高発現しており、細胞外乳酸産生をより認めることで、解代謝の亢進を示した。CAF 中の CM によって、癌細胞の増殖能や遊走能が促進され、EGCG 投与によって PFK や MCT4、乳酸産生が低下し、CAF の糖代謝を阻害することで抗腫瘍効果を認めた。さらに、MCT4 阻害剤によって乳酸産生が低下し、抗腫瘍効果を認めた。

【結語】EGCG または MCT4 が、CAF の糖代謝を低下させ、抗腫瘍効果を発揮することで、腫瘍微小環境における安全で効果的な治療の一つとなる可能性がある。

#### 5. 水痘-帯状疱疹ウイルス脊髄炎 3 例の検討

花田 健太 (那賀町立上那賀病院内科)

花田 健太, 大崎 裕亮, 福本 竜也, 福島 功士, 土師正太郎, 藤田 浩司, 和泉 唯信 (徳島大学病院脳神経内科)

福本 竜也 (宇多野病院脳神経内科)

鬼頭 秀樹 (那賀町立上那賀病院)

水痘-帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) 感染症の一つに脊髄炎があり、近年経験した 3 例を報告する。症例 1 はステロイド内服中の 90 歳女性、1 週間前

から右胸部と腋窩に紅斑が出現し、バラシクロビルを内服した。その後眼瞼下垂、腋窩から前腕尺側の疼痛、右上肢筋力低下が出現し当科を受診した。髄液中 VZV-IgG 高値より VZV 脊髄炎を疑い、アシクロビル静注とステロイド内服を行い症状は軽快した。症例 2 は既往のない 75 歳男性、2 か月前に右肩から前腕に皮疹あり、抗ウイルス薬外用薬を使用し皮疹は改善した。10 日前から右肩、手指に疼痛、右上肢筋力低下が出現した。頸椎 MRI で右 C3-5 椎体レベルの脊髄内に T2WI 高信号病変を認めた。髄液中 VZV-DNA、VZV-IgG は陰性だったが、VZV 脊髄炎を疑いアシクロビルを静注し、症状は寛解した。症例 3 は既往のない 73 歳女性、1-2 週間前から左上肢皮疹、左上肢筋力低下が出現した。髄液中 VZV-DNA 陰性、VZV-IgG 高値、頸椎 MRI で左 C6 椎体レベルの脊髄後角に T2WI 高信号病変を認めた。VZV 脊髄炎としてアシクロビル静注とステロイド内服を行い、症状は軽快した。VZV 脊髄炎により髄節性筋力低下をきたした 3 症例である。ウイルス学的検査が陰性の場合でも髄節性筋力低下を認めた場合、VZV 脊髄炎を考慮しアシクロビル静注を検討する。

#### 6. NASH 病態形成における脂肪組織由来分泌タンパク質 MFG-E8 の関与

和田 安純, 黒田 雅士, 茶本 凜, 田村 優実, 富永 玲奈, 小林久呂枝, 松村英里佳, 瀧下美由紀, 藤田 めい, 堤 理恵, 阪上 浩 (徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)  
阪上 浩 (徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター)

【目的】アポトーシス細胞の貪食を促進する MFG-E8 (Milk fat globule-EGF factor 8) の非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) における役割の解明を目的とした。【方法・結果】1) ストレプトゾトシン投与および高脂肪食給餌によって作製した NASH モデル (STAM<sup>®</sup>マウス) の MFG-E8 mRNA 発現は精巢上体および皮下白色脂肪組織で増加していたが、MFG-E8 タンパク質は血清及び肝臓において確認された。2) MFG-E8 欠損 STAM<sup>®</sup>マウスは体重、血糖値、組織重量に野生型と有意な差は認めなかったが、NASH 病理スコアの改善、肝組織中の炎症及び線維化関連遺伝子の発現低下が認められ、肝臓での線維化面積が減少していた。3) Kaplan-Meier 法による Log-rank test で評価した MFG-E8 欠損マウスの平均

生存期間は野生型マウスに比べ有意に延伸していた。

4) CRISPR/Cas9を用いたゲノム編集により MFG-E8 を欠損させた Hepa 細胞にアポトーシスを誘導させた後に、MFG-E8欠損マウス由来腹腔マクロファージとの共培養において、MFG-E8リコンビナントタンパク質の添加は炎症性サイトカイン発現誘導を惹起した。【結語】高脂肪食で誘導される脂肪組織由来の MFG-E8が血流を介して肝臓に流入し、マクロファージに作用することで肝臓での炎症及び線維化を促進し、NASH 病態形成に関与する可能性が示唆された。

#### 7. 循環血中遊離 DNA を用いた膵 $\beta$ 細胞障害の新規検出法の確立

岡田 朝美 (徳島大学病院小児科)

山田 美鈴, 森 博康, 明比 祐子, 松久 宗英,  
黒田 暁生 (徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター)  
倉橋 清衛, 吉田守美子, 遠藤 逸朗, 栗飯原賢一  
(徳島大学大学院血液・内分泌代謝内科学分野)  
遠藤 逸朗 (同 生体機能解析学分野)  
栗飯原賢一 (同 実践地域診療・医科学分野)

【目的】膵  $\beta$  細胞特異的なインスリン (*INS*) 遺伝子の CpG 脱メチル化を、配列特異的かつ定量的な PCR で検出することにより、streptozotocin (STZ) 投与マウス及び1型糖尿病患者における膵  $\beta$  細胞傷害を定量する。

【方法】血清より遊離 DNA を単離し、bisulfite 処理を行い、全ての細胞由来の *INS* DNA を非特異的に増幅する nested PCR を行った後に、PCR 産物に含まれる2か所の CpG 配列を特異的に増幅する Amplification Refractory Mutant System (ARMS) プライマーを用いた PCR を2回連続して行い、ターゲットとするすべての CpG 配列が脱メチル化状態である  $\beta$  細胞由来 *INS* DNA のみを増幅した。得られた Cq 値より、 $\beta$  細胞由来 *INS* DNA コピー数を算出した。

【結果】マウスにおいて、STZ 投与による膵  $\beta$  細胞傷害後に  $\beta$  細胞由来 *INS* DNA コピー数は著明に上昇した。1型糖尿病患者114例 (罹病期間  $12.3 \pm 11.9$  年) において、 $\beta$  細胞由来 *INS* DNA は約30%の患者で検出され、その陽性率及びコピー数は健常成人と有意差を認めなかった。陽性例においては、 $\beta$  細胞由来 *INS* DNA は罹病期間と逆相関を認めた。

【結語】STZ 投与マウス及び1型糖尿病患者において、

膵  $\beta$  細胞由来 *INS* DNA を定量的に検出することができ、1型糖尿病の病態を反映する可能性が示された。

#### 8. 糖尿病の有無が当院死亡患者の年齢・死因および併存合併症に及ぼす影響の解析

細木 美苗, 山上 紘規, 安井 沙耶, 堀 太貴  
(JA 徳島厚生連阿南医療センター内科)

中村 信元, 乙田 敏城, 湯浅 智之, 栗飯原賢一  
(徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域診療・医科学分野)

【背景と目的】糖尿病の存在は、平均寿命の短縮につながるものがこれまで報告されているが、今回当院患者の死亡時年齢、死因および併存合併症について、糖尿病の影響を明らかにすることとした。

【対象と方法】2019-2020年の15ヶ月間に JA 徳島厚生連阿南医療センターで院内死亡した成人患者395名 (男性181名, 女性214名, 平均年齢82.3歳) を対象とした。カルテに記載された死亡時年齢・死因および併存合併症に関して、糖尿病の有無で比較検証した。

【結果】糖尿病群における死亡前の平均HbA1cは6.86%であった。糖尿病の有無で死亡時年齢には差異を認めなかった (糖尿病群 82.2歳, 非糖尿病群 82.5歳)。死因調査では、膵癌・脳梗塞・心筋梗塞・心不全が、非糖尿病群に比して、糖尿病群で有意に高率であった ( $p < 0.05$ )。併存合併症では、非糖尿病患者群に比較して、腎不全・血液透析・脳梗塞・心不全・心筋梗塞・狭心症・高血圧症・脂質異常症が、糖尿病群で有意に高率であった ( $p < 0.05$ )。投薬内容では、非糖尿病患者群に比較して、降圧薬・スタチン・抗血小板薬処方率が、糖尿病群で有意に高率であった ( $p < 0.05$ )。

【結論と考察】当院において糖尿病患者は、非糖尿病患者に比して死因および併存合併症に心腎合併症が高率であったが、死亡時年齢は差異を認めなかった。糖尿病群では循環代謝薬物介入が多くなされていることが予後悪化予防に寄与した可能性がある。

#### 9. 一般成人を対象としたうま味覚感度と食生活習慣および舌味覚受容体発現との関連調査

川上 歩花, 堤 理恵, 高士 友恵, 別府 香名,  
黒田 雅士, 阪上 浩 (徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)



阪上 浩（徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター）

【背景】食生活習慣の乱れは味覚感度の低下に関連する。一方、化学療法に伴ううま味受容体 T1R3 遺伝子発現量の減少は味覚障害に影響するが、一般成人におけるうま味覚感度と味覚受容体、食生活習慣との関連を報告したものは少ない。本研究では、一般成人における味覚感度と食生活習慣との関連を検討するとともに、味覚感度と味覚受容体発現の関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】研究に同意が得られた21-79歳の一般成人103名（男性46名、女性57名）を対象に、三点識別法にてうま味味覚試験（濃度：0.05%、0.025%、0.013%、0.006%）を行い、0.05%および0.025%が検知できなかった者をうま味覚感度低下と定義した。また舌葉状乳頭擦過による味覚受容体発現量の測定、食事調査、服薬、既往歴、喫煙歴、食生活習慣の聞き取りを行い、味覚感度との関連を検討した。【結果】対象者103名中、うま味味覚感度低下は26名であった。うま味味覚感度低下群は正常群と比較して、喫煙歴のある者の割合が高く、穀類/砂糖/油脂/嗜好飲料摂取量が多く、1回の食事にかかる時間が短かった。グルタミン酸摂取量、うま味受容体 T1R3 遺伝子発現量とうま味味覚感度に関連はみられなかった。

【考察】うま味味覚感度の低下は生活習慣病のリスクとなる食生活習慣に関連している可能性が示唆された。一般人における一時点での受容体遺伝子発現量では、味覚感度を説明できない可能性があり、経時的に評価する必要があると考えられた。

#### 10. 極長鎖一価不飽和脂肪酸は腸内細菌叢の変化を介して血管内皮機能を改善する

米田 祥広, 堤 理恵, 三島 優奈, 黒田 雅士, 板東 正浩, 阪上 浩（徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野）

福田 大受, 佐田 正隆（同 循環器内科学分野）

栗飯原賢一（同 実践地域診療・医科学分野）

栗飯原賢一, 阪上 浩（徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター）

【目的】魚油由来の長鎖一価不飽和脂肪酸（LC-MUFA）は心血管リスク低減の可能性が報告されている。そこで、LC-MUFA のヒトおよびマウスの血管内皮機能における

影響を検討した。【方法】① 臨床研究：多施設共同二重盲検ランダム化比較試験を実施した。健康成人に対して、サンマ油（LC-MUFA 群）あるいはオリーブ油とツナ油（対照群）の摂取を4週間行った。② 基礎研究：粥状動脈硬化症モデルの ApoE 欠損マウスに対して、ウエスタン食とともにバターあるいは LC-MUFA 分画油である C20:1 あるいは C22:1（3.0% w/w）を12週間給餌した。【結果】① 血流依存性血管拡張反応検査より、LC-MUFA 群において血管内皮機能の有意な改善が示された。また、冠動脈疾患リスク因子である trimethylamine *N*-oxide の血中レベルは有意に低下し、インクレチンである血中 GLP-1 レベルの上昇が認められた。② LC-MUFA 摂取群において、大動脈の動脈硬化病変領域は有意に低下し、炎症性サイトカインの減少と血管内皮機能の改善が示された。また、腸内細菌叢解析では、Firmicutes/Bacteroidetes 比率の低下や Akkermansia の増加が見られ、血中短鎖脂肪酸および血中 GLP-1 レベルの増加が認められた。【結論】LC-MUFA はヒトおよびマウスにおいて血管内皮機能を改善した。機序として腸内細菌叢の改善を介した慢性炎症低減の関与が示唆された。

#### 11. 徳島大学病院総合診療部初診患者の分析 - 開設後4年間の動向 -

川人 圭祐, 大倉 佳宏, 中西 嘉憲, 山口 治隆, 谷 憲治（徳島大学大学院医歯薬学研究部総合診療医学分野）

谷 憲治（徳島大学病院総合診療部）

【背景】2017年6月に徳島大学病院総合診療部が新設され診療を開始し、約4年が経過した。年齢や性別、臓器、疾患の種類を限定せず症状や検査データに加えて、患者さんの社会的背景、心のケアを含めた総合的視点から包括的・全人的医療に取り組んでいる。

【目的】徳島大学病院総合診療部を受診した初診患者に関する情報の集計・分析を行い、当診療部の診療内容を振り返るとともに、果たすべき役割や今後の課題について考察することを目的とした。

【方法】対象期間を2017年6月から2021年5月とし、当診療部を受診した全初診患者を対象に、診療録から患者情報（年齢、性別）や紹介元、受診理由や診断等の抽出を行い4年間の動向を分析した。受診理由及び診断につ

いては、WONCA（世界家庭医機構）の疾病分類委員会が開発しプライマリ・ケアで頻度の高い愁訴や疾病に焦点を当てた国際分類として世界各国のプライマリ・ケア現場で広く活用されているICPC-2（プライマリ・ケア国際分類 International Classification of Primary Care）を用いて分類し報告する。

【結果】対象期間の初診患者総数は635人（男性：267人、女性：368人）であった。内訳として、予約患者は483人（院外紹介：333人、院内紹介：150人）、非予約患者は152人（院外当日紹介：16人、院内当日紹介：109人、紹介なし：27人）であった。紹介元の内訳や年度別の推移、ICPC-2による分類については現在解析中である。

## 12. 血管新生阻害剤による有害事象発症の関連要因探索

宮田 晃志（徳島大学大学院医科学教育部医学専攻博士課程（MD-PhD コース）臨床薬理学分野）

辻中 海斗，新村 貴博，吉岡 俊彦，近藤 正輝，大峯 航平，西 穂果，濱野 裕章，相澤 風花，座間味義人，石澤 啓介（徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野）

石澤 有紀（同 薬理学分野）

辻中 海斗，新村 貴博，吉岡 俊彦，近藤 正輝，濱野 裕章，相澤 風花，座間味義人，石澤 啓介（徳島大学病院薬剤部）

合田 光寛，八木 健太（同 総合臨床研究センター）

背景：血管新生阻害剤（VEGF 阻害剤）は各種がんの化学療法に広く用いられるが、重大な副作用として大動脈解離を含む動脈解離が報告されている。通常の大動脈解離発症には高血圧や加齢、アテローム動脈硬化などが危険因子として挙げられているが、薬剤性の大動脈解離発症における各種危険因子との関連は不明である。そこで今回我々は大規模医療情報データベースを用いて、血管新生阻害剤における大動脈解離発症の関連要因について検討した。

方法・結果：有害事象自発報告データベース FAERS に報告された症例約1,200万件を対象に解析した。血管新生阻害剤の中ではベバシズマブ使用症例に関する報告が最も多く、大動脈解離および種々の動脈解離の有害事象の報告オッズ比は2.67（95%信頼区間：2.23-3.21）であった。また日本のレセプトデータベース約400万件のうち、血管新生阻害剤を投与されていた患者20,831例

を対象に解析した。「大動脈瘤及び解離」と診断された群（164例・0.79%）について、加齢、男性、喫煙、動脈硬化等の患者背景について非発症群と比較し、患者背景を共変量とした多重ロジスティック回帰分析により各因子が大動脈解離の報告頻度に与える影響を評価した。その結果、特に男性、脂質異常症の既往歴は大動脈解離の発症に有意に関連していた。

考察：血管新生阻害剤関連の大動脈解離報告頻度は男性および脂質異常症の既往歴のある症例で高い傾向が見られており、有害事象発現のリスクとなり得る可能性が示唆された。

## 13. 当院における早期栄養介入管理加算算定の取り組みと非加算症例の分析

田尻 真梨，堤 理恵，筑後 桃子，山田 静恵，鈴木 佳子，阪上 浩（徳島大学病院栄養部）

堤 理恵，阪上 浩（徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野）

白石 美恵（徳島大学病院集学治療棟看護部）

大藤 純（徳島大学大学院医歯薬学研究部救急集中治療医学分野）

【目的】特定集中治療室（ICU）における早期栄養介入管理加算が新設され、徳島大学病院でも加算算定を開始した。その実績を調査し非加算症例の原因を検討した。

【方法】重症患者および工呼吸器装着中の術後患者を対象に早期栄養介入を行った。専任管理栄養士2名により栄養スクリーニング、アセスメント、1日3回のモニタリングを行い、チーム回診およびカンファレンスに参加した。加算件数、非加算件数とその内容を解析した。

【結果】2020年10月から2021年3月の6か月間における総加算件数は261件、月平均は43件であった。栄養介入の内容は、栄養アセスメントの実施や経腸栄養剤の提案、毎日の栄養モニタリングが主であった。一方、総非加算件数は574件であった。加算算定ができなかった理由は、循環動態不安定や消化管出血等による経腸栄養の適応外（23.1%）、加算対象外である7日以上ICU在室（24.6%）、術後食事開始が予定されていることによる経腸栄養管理の見送り（13.6%）、入院中2回目以上の入室（9.3%）、その他に分類された。

【考察・結論】早期栄養介入加算の算定により、早期経腸栄養の実施や個々の病態に応じた迅速でより細やかな

栄養管理が可能となったが、非加算となった症例も多かった。今後、早期栄養介入の効果としてICU-AWや誤嚥性肺炎の予防、合併症発症率や死亡率の低下等を含むアウトカム評価が必要である。

#### 14. COVID-19治療後患者に対する廃用リハビリテーションの重要性

元木 由美, 高田 昌寛, 高橋麻衣子, 武久 洋三 (博愛記念病院)

【はじめに】高齢者や基礎疾患を有する患者が coronavirus disease2019 (以下, COVID-19) に罹患すると重症化率や死亡率が高いことが報告されている。今回 COVID-19治療後患者に廃用リハビリテーション (以下, リハ) を実施し, 機能回復と社会復帰への支援を行い, 廃用リハの重要性を再認識したため報告する。

【方法】令和2年8月からCOVID-19治療後に廃用症候群と診断された患者を当院回復期病棟で受け入れ, 令和3年6月末までに39名が退院した。受け入れ時に感染対策の知識を多職種で共有し, 感染者への偏見防止へ配慮した。1日6単位の個別リハに加え, 作業活動や園芸療法を同疾患罹患者と共に小集団で実施した。リハ実施前後における Functional Independence Measure (以下, FIM), Mini-Mental state Examination (以下, MMSE), 握力, 骨格筋量, Skeletal Muscle mass Index を比較し, 回復状態を評価した。

【結果】患者の平均年齢は77.1歳, COVID-19重症度分類では軽症2名, 中等症I 10名, 中等症II 15名, 重症12名で在宅復帰率は90%であった。FIM, MMSE, 握力, 6分間歩行において有意に改善を認めた。リハ実績指数は平均122.2で, 向精神薬を入院前に使用していた11名のうち, 退院時点で服用を継続していた患者は3名のみであった。

【考察】高齢者では, COVID-19罹患に伴う感染隔離で, 身体機能の低下だけでなく不穏症状やせん妄の出現が懸念されている。回復期病棟で廃用リハを実施し, 身体機能だけでなく認知機能の改善も得られ, 罹患前の生活能力を再獲得することができた。

#### 15. ユコウ果皮に含まれるポリメトキシフラボノイド類の抗真菌活性の検討

佐藤 萌, 新居 美香, 黒田 雅士, 堤 理恵, 阪上 浩 (徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野)

大西 康太 (京都府立大学大学院生命環境科学研究科応用生命科学専攻動物機能学研究室)

大西 康太, 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)

新居 美香 (徳島県立農林水産総合技術支援センター)

阪上 浩 (徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター)

【背景】ユコウ (*Citrus yuko*) は徳島県特産の香酸柑橘であり, ユズとダイダイの自然交配種であると考えられている。ユコウは他の柑橘よりも貯蔵病害耐性が高いが, その要因は不明である。そこで本研究では, ユコウ果皮に抗真菌成分が含まれる可能性を想定し, その同定を試みた。【方法・結果】(1)柑橘果皮から真菌2種を単離し, rDNA塩基配列から菌種を同定した (*Alternaria alternata*, *Penicillium digitatum*)。 (2)ユコウ果皮抽出物を含有するPDA培地で病原性真菌2種の生育を観察した結果, *A. alternata* に対する菌糸伸長抑制作用を見出した。 (3)ユズ・ユコウ果皮抽出物を各々 LC-MS/MS 分析に供した結果, ユコウ果皮から nobiletin と tangeretin が検出された。 (4)2種のポリメトキシフラボノイドをそれぞれ含有するPDA培地で *A. alternata* の生育を観察した結果, tangeretin 含有培地において有意な菌糸伸長抑制作用を確認した。【結論・考察】 tangeretin には発がん抑制作用や脂質代謝改善作用などの様々な生理活性が見出されているが, 本研究により抗真菌作用が初めて明らかとなった。 *A. alternata* は柑橘やブロッコリーなどの病害菌である為, これらの栽培技術に対する tangeretin の応用が期待される。

#### 16. Metabolic effects of a selective mineralocorticoid receptor blocker, esaxerenone, in obese mice

Oyunbileg Bavuu, Daiju Fukuda, Masataka Sata (Department of Cardiovascular Medicine, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan)

Aim: We investigated the metabolic effects of a mine-



ralocorticoid receptor, esaxerenone (Esax) in obese mice. Results: Esax improved insulin sensitivity determined by ITT, decreased the inflammatory molecules, and increased the expression of adiponectin and PPAR $\gamma$  in the adipose tissue. Aldosterone promotes the expression of inflammatory molecules but negatively affected the expression of PPAR $\gamma$  and adiponectin in 3T3-L1 adipocytes. Aldosterone inhibited Akt phosphorylation in HepG2 cells, induced by insulin.

Conclusion: Our results suggested that Esax, ameliorated insulin resistance in obese mice. Reduction of pro-inflammatory molecules and increase in adiponectin in the adipose tissue and increase in insulin signaling may explain the beneficial effects of Esax.

17. A selective mineralocorticoid receptor blocker, esaxerenone, attenuates vascular dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice Uugantsetseg Munkhjargal, Daiju Fukuda, Masataka Sata (Department of Cardiovascular Medicine, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan)

Introduction: We investigated the effect of a non-steroidal mineralocorticoid receptor blocker, esaxerenone (Esax), on vascular function.

Methods and results: Esax (3mg/kg/day) suppressed atherogenesis in western type diet-fed apolipoprotein E-deficient mice ( $p < 0.001$ ) without the alteration of blood pressure and metabolic parameters. Histologically, Esax reduced lipid deposition and inflammation ( $p < 0.05$ ) in atherosclerotic lesions ( $p < 0.01$ ). Esax attenuated vascular dysfunction in diabetic C57BL/6 mice accompanied with the increase in phosphorylation of eNOS in the aorta ( $p < 0.05$ ). In addition, aldosterone impaired eNOS phosphorylation in HUVEC, which were restored by Esax.

Conclusion: Esax ameliorated vascular dysfunction caused by aldosterone, suggesting that Esax has vascular protective effects.

18. 藍含有成分による肺動脈性肺高血圧症の発症メカニ

ズムの解明

常松保乃加, 森崎 実友, 桂 明里, 土屋浩一郎  
(徳島大学大学院医歯薬学研究部医薬品機能生化学分野)

常山 幸一 (同 疾患病理学分野)

【背景】藍葉を原料とする生薬「青黛 (セイタイ)」は潰瘍性大腸炎の民間治療薬として利用されている。一方で、「青黛」の長期服用により、肺動脈性肺高血圧症を発症した症例が報告されているが、その発症機序は不明である。そこで、原因成分として、藍含有成分であるインジカンとその代謝物であるインドキシル硫酸 (IS) に着目し、ラット血管平滑筋細胞 RASMC の増殖に及ぼす影響、および C57BL/6J マウスへの投与による影響を検討した。

【方法】RASMC を用いてインジカン、IS による細胞増殖効果を MTT アッセイ、増殖シグナルに関わる MAPK 経路に与える影響をウエスタンブロット法により評価した。さらに、DCFH-DA を用いて活性酸素測定を行った。また、C57BL/6J マウスに 3 週間連日経口投与し、摘出した肺臓器を用いて、MAPK 経路に与える影響をウエスタンブロット法により評価した。さらに、肺臓器の切片を作製し、組織染色法を用いて肺血管平滑筋細胞の増殖程度を評価した。

【結果・考察】RASMC において、インジカン、IS の細胞増殖効果、MAPK 経路の活性化、活性酸素産生能を確認し、細胞増殖効果は抗酸化剤の前処理で抑制された。一方、インジカン、IS 投与マウスにおいても MAPK 経路の活性化と、組織染色において肺血管平滑筋細胞の増殖傾向を確認した。したがって、藍含有成分インジカンとその代謝物 IS は MAPK 経路を介して、平滑筋細胞を増殖させることが示唆された。さらに、その機序に活性酸素生成が関与していることを明らかにした。

19. 動脈硬化性疾患の高リスク患者において大動脈弁の石灰化と血清リポ蛋白との関連

Tserensonom Munkhtsetseg, 八木 秀介, 伊勢 孝之, 門田 宗之, 川端 豊, 西條 良仁, 松浦 朋美, 楠瀬 賢也, 山口 浩司, 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】高齢化が進むに従って大動脈狭窄症患者が増加している。しかし、大動脈弁石灰化の危険因子は明らかでない。

【方法】コンピューター断層撮影 (CT) による冠動脈 CT を受けた208名の患者を後方視に登録し、大動脈弁硬化の指標であるカルシウムスコアをソフトウェアにて自動計算し、及び MDCT を用いて Agatston score を算出し、血清リポ蛋白値 : Lp (a) との関連を評価した。

【結果】単変量分析において、カルシウムスコアは Lp (a) と相関していたが、他のリスク因子であるオメガ3, 6-不飽和脂肪酸, 酸化 LDL, HbA1c, LDL, HDL コレステロール, トリグリセリド, CRP とは関連していなかった。多変量解析では、Lp (a) はカルシウムスコアの独立した危険因子であった。ところが、Lp(a) と Agatston score は関連なかった。

【結論】血清 Lp (a) は、アテローム性動脈硬化症のリスクが高い患者の冠動脈石灰化ではなく大動脈弁硬化の強力な危険因子であった。

#### 20. 左冠動脈主幹部の急性冠症候群の2症例

手束 一貴, 高橋 智紀, 西條 良仁, 川端 豊, 門田 宗之, 松浦 朋美, 伊勢 孝之, 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 (徳島大学病院循環器内科)  
佐村 高明, 秦 広樹 (同 心臓血管外科)

【症例1】49歳男性。冠危険因子は高血圧症と喫煙歴である。1ヶ月前より労作時の胸痛が出現し前医を受診した。12誘導心電図で aVR, V1-3の ST 上昇と心筋逸脱酵素の上昇を認めたため、当院へ救急搬送となった。冠動脈造影検査では左冠動脈主幹部に99%狭窄を認め、血管内超音波で観察すると、病変は線維性プラークを主体とする動脈硬化性変化を呈していた。緊急で冠動脈バイパス術を施行し、良好な経過を辿っている。【症例2】44歳女性。冠危険因子は無し。発熱、動悸、胸痛が出現し、12誘導心電図で aVR, V1-2の ST 上昇、心筋逸脱酵素の上昇、心エコー図検査で下後壁基部を除く広範囲な ST 上昇を認め、当院に紹介となった。冠動脈造影検査で左冠動脈主幹部の90%狭窄を認めた。血液検査で炎症反応の上昇と、CT 検査で大動脈壁の肥厚を認めたことから、大動脈炎症候群が原因と考えられた。準緊急で冠動脈バイパス術を施行し、術後からステロイドを導入し

ている。左冠動脈主幹部狭窄は動脈硬化性だけではなく、様々な要因により生じることが知られており、鑑別診断が重要となる。今回経験した2症例を比較検討し、文献的考察を踏まえて報告する。

#### 21. ペースメーカー植込み後に発覚した側頭葉てんかんによる発作性心静止の一例

吉田 知哉, 瀬野 弘光, 松本 和久, 松浦 朋美, 西條 良仁, 門田 宗之, 川端 豊, 楠瀬 賢也, 伊勢 孝之, 添木 武, 山口 浩司, 八木 秀介, 山田 博胤, 若槻 哲三, 多田 恵曜, 佐田 政隆 (徳島大学病院循環器内科)  
多田 恵曜 (同 脳神経外科)

症例は74歳、男性。20XX年2月某日、座位で知人と電話で会話中に意識消失を来し救急搬送された。搬送先の頭部 MRI や心電図で明らかな異常は認めず、他院でホルター心電図検査を受けたが異常は認めなかった。症状からは心原性失神が疑われたため当院紹介となったが、ループレコーダー植込みの同意が得られず経過観察となった。しかしその後も月に2回程度の意識消失を繰り返すため2週間ホルター心電図検査を施行したところ、最大14.8秒の洞静止を認めたことから、洞機能不全症候群と診断して、ペースメーカー移植術を施行した。しかし退院1ヶ月半後に再度意識消失を来した。ヘッドアップチルト検査は陰性で、家族からの問診では欠伸発作様の症状を認めていたため当院脳神経外科に紹介した。1回目の脳波検査ではてんかん性異常放電は認めなかったが、後日ビデオ脳波モニタリングを施行したところ右側頭葉部周辺に spike & wave を認め、Fp2, F8で位相逆転を認めたことから、右側頭葉てんかんと判断し抗てんかん薬が開始された。以降は発作なく経過している。

てんかん発作時の徐脈や心停止は発作性徐脈症候群と称されており、てんかん患者の突然死の一因となる。特に本症例のように側頭葉てんかんに発作性徐脈症候群を併発することが多く、臨床上鑑別が重要であるため若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 22. 内頸動脈狭窄に対し CASPER ステンント留置後、プラーク突出により再治療した1例

井崎富由実 (徳島赤十字病院教育研修課)



井崎富由実, 佐藤 浩一, 花岡 真実, 山口 真司,  
高麗 雅章, 松崎 和仁 (同 脳神経外科)  
仁木 均 (同 脳神経内科)

頸動脈ステント治療において, 2重構造のステントが使用可能となり7例で使用した。その1例で治療後にプラーク突出を経験したので報告する。

症例は70歳代の女性で, 左上肢脱力発作が出現したが短時間で改善した。近医を受診し, MRで脳梗塞と右内頸動脈狭窄を認め, 数日後に当科に紹介された。頸動脈エコーでは右内頸動脈に361cm/秒の加速血流を認め, 高度狭窄であり入院加療とした。抗血小板剤を追加投与し, 入院7日目に, 遠位遮断下に頸動脈ステント治療 (CASPER+PRECISE)を施行した。経過は良好であったが, 術後3日目に左手しびれ感が出現し, 頸動脈エコーで159cm/秒の加速血流を認め, プラーク突出が疑われた。術後5日目, 血管撮影にてステント内にプラーク突出を認め, CASPERステントを追加留置した。ステント追加後2日目に再度左手指のしびれ感が出現し, 血管撮影を再検したが顕著なプラーク突出は認めなかった。その後は症状の再燃なく, 追加治療8日後に退院し, 2ヶ月後の外来受診時も経過良好であった。

従来型の頸動脈ステント留置術後のプラーク突出は, 軽度のものを含めると比較的頻度が高いが, 症候性になることは少ないとされる。今回はプラーク突出を抑制するための2重ステントを使用した。症候性プラーク突出を来した。若干の文献的考察を加え, 報告する。

### 23. 超音波観察を併用することで安全に治療し得た高度腎機能低下を合併した猪瀬型肝性脳症の1例

溝渕 令 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
溝渕 令, 田中 宏典, 谷 直也, 野田 和克,  
田中 貴大, 友成 哲, 谷口 達哉, 高山 哲治  
(同消化器内科)  
松浦 朋美, 佐田 政隆 (同 循環器内科)

症例は70歳代, 男性。心房細動, 慢性心不全, 慢性腎不全で通院中, 発作性の認知機能低下, 意識障害, 高アンモニア血症の精査目的に当院に紹介となった。初診時の意識レベルは清明も, 両手に振戦を認めた。血液検査では肝胆道系酵素およびアンモニアの上昇を認めた。腹部単純CT検査では肝S6に2cm大の低吸収域を認めた。

腹部超音波検査では門脈 (P6) から右肝静脈へと連続する拡張蛇行した血管 (肝内門脈-肝静脈シャント) を認めた。以上より肝内門脈-肝静脈シャント, 猪瀬型肝性脳症と診断した。合成2糖類の内服を行うも症状改善なく, シャントの塞栓を行う方針となった。右大腿静脈を穿刺し, 超音波ガイド下にカテーテルを右肝静脈へ挿入した。右肝静脈をバルーンで閉塞し, 5mLのヨード造影剤を用いてシャント形態を確認後, マイクロコイルを用いて塞栓を行った。術後, アンモニアは基準値まで低下し, 意識レベルは著明に改善, 自力での日常生活も可能となった。猪瀬型肝性脳症では腸管で産生されたアンモニアなどの物質がシャントを介して体循環に流入し, 意識障害や認知症様の症状を呈するとされている。治療としてシャントの閉塞が有用とされているが, 腎機能低下症例では造影剤の使用量に注意が必要である。今回我々は, 超音波を併用することで造影剤の使用を少量に抑え, 安全に治療可能であった高度腎機能低下を合併した猪瀬型肝性脳症の1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

### 24. CRT-D 植込み後に房室伝導が改善したため無効ペーシングに至った心房細動合併拡張型心筋症の1例

高橋里加子 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
松本 和久, 松浦 朋美, 添木 武, 佐田 政隆  
(同 循環器内科)

症例は73歳, 男性。2006年より他院で拡張型心筋症 (LVEF 31%) を背景とした心不全加療が行われていた。その後, 心房細動が出現するようになり, 以来薬物的に心不全コントロールが困難となったため当科に紹介された。しかし受診時心電図で完全房室ブロックを呈していたため, 2019年5月にCRT-D移植術を施行した。術後, 心不全増悪なく良好に経過していたが, 2020年10月, 特に誘引なく労作時息切れが悪化し, 2週間で徐々に増悪してきたため救急受診した。受診時胸部レントゲンで両側肺うっ血を認め, BNPは1276pg/mlと上昇していた。受診時の心電図ではこれまで完全房室ブロックであったものがHR 83bpmとなっており自己の房室伝導が改善していた。そのためBiVp率が99%から25%に低下しRVs+LVpに切り替わっていた。更に心房細動によりRVのsensingが遅れることでLVpも更に60ms遅れて

おり無効な LVp となっていた。下限レートを90/min に上げて BiVp が入りやすくなるようにしたが心不全コントロールに難渋した。しかし経過で心房細動が自然に停止したため As+BiVp となり、良好な BiVp が入るようになった。その後心不全も改善した。心房細動を合併した CRT-D 植込み患者では有効な BiVp が困難となることがあり、若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 25. 10年以上寛解を維持した後に再発を認めた濾胞性リンパ腫の2例

松田 知大 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
 賀川久美子, 水口 槇子, 八木ひかる, 柴田 泰伸,  
 尾崎 修治 (同 血液内科)  
 関本 悦子 (天満病院内科)

【緒言】濾胞性リンパ腫 (FL) は一般に緩徐な経過をとるが、治療による寛解後も再発を繰り返し、全生存期間中央値は7~10年と報告されている。再発時にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) への形質転換を認める例は予後不良である。今回、化学療法後寛解を10年以上維持した後に再発を認めた FL の2例を経験した。

【症例1】66歳女性。34歳時に頸部リンパ節腫脹が出現、生検で FL と診断され、CHOP 療法3コースにて寛解を得た。41歳時に頸部リンパ節腫脹が出現、生検で DLBCL と診断され、MACOP-B 療法9コースにて寛解を得るも49歳時に再発、R-THP-COP 療法8コースにて寛解を得た。66歳時に全身リンパ節腫脹が出現、生検で FL (Grade 3A)、臨床病期 IIIB と診断し、R-CVP 療法を継続中である。【症例2】65歳女性。53歳時に全身リンパ節腫脹が出現、生検で FL (Grade 1) と診断され、R-CHOP 療法8コースにて寛解を得た。65歳時に全身リンパ節腫脹が出現、生検で FL (Grade 2)、臨床病期 IIIA と診断し、R-CHOP 療法で寛解後、自家末梢血幹細胞移植を施行した。

【考察】FL においては長期寛解後の再発を来す例が存在することから、DLBCL への形質転換や de novo リンパ腫との鑑別が重要となる。今後も症例の蓄積により、病態機序の解明や長期的な治療戦略の確立が望まれる。

#### 26. 甲状腺未分化癌気管浸潤により気道閉塞をきたし、AERO®ステントが有効であった1例

蔭山 武史 (徳島県立中央病院医学教育センター)  
 広瀬 敏幸, 住友 弘幸, 坪井 光弘, 山田 亮,  
 横田 典子, 太田 昇吾, 松下 健太, 森 勇人,  
 川下陽一郎, 宮谷 知彦, 荒川 悠佑, 大村 健史,  
 井川 浩一, 八木 淑之 (同 外科)

甲状腺未分化癌は極めて予後不良の悪性腫瘍であり、腫瘍の気管浸潤・圧排により窒息を来す場合がある。今回、甲状腺未分化癌気管浸潤により気道閉塞をきたし、AERO®ステントが有効であった1例を経験したため報告する。

症例は88歳女性、ADL 自立。意識レベル低下を主訴に救急搬送された。CT で気管内に浸潤する腫瘍を認め、気道閉塞を呈していた。気管内挿管にて状態改善した。

組織診で甲状腺未分化癌と診断し、緩和的治療の方針とした。CT で腫瘍は声帯下23mm から52mm にかけて存在していた。第3病日、全身麻酔下に抜管し、気管支鏡下に観察したところ気管内腔をほぼ置換する全周性白色充実腫瘍を認めた。

気管ステント (metallic covered stent) を留置し、室内気で呼吸可能となった。しかし第12病日に気管狭窄音が再燃し、CT で気管ステント頭側端に半周性の腫瘤増大を認めたため、第16病日に AERO®ステントを追加留置したところ、入院前と同等まで ADL 改善した。第33病日に緩和ケア目的に転院し、第60病日に原病死した。

本症例では、気管内腫瘍が声帯近くで短期再発したため、full covered stent である AERO®ステントを追加留置したところ、発声・嚥下などの術後 ADL を損なうことなく窒息を回避できた。甲状腺未分化癌気管浸潤による気道閉塞に対して、AERO®ステントは有用であると考えられた。

#### 27. 家族性大腸腺腫症 (FAP) における小腸病変の特徴について

佐藤 江実 (徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
 佐藤 江実, 田中久美子, 三井 康裕, 北村 晋志,  
 岡本 耕一, 宮本 弘志, 佐藤 康史, 六車 直樹,  
 高山 哲治 (同 消化器内科)  
 坂東 良美 (同 病理部)

【目的】FAP は、大腸のみならず小腸にもポリープを認めることが知られているが、小腸病変に関するまと

まった報告はなく、不明な点が多い。本研究では、FAP患者の小腸病変の形態学的、病理学的特徴について解析を行った。【対象と方法】FAP患者149例を対象にカプセル内視鏡検査を行い、小腸病変を観察した。また、上部消化管内視鏡、ダブルバルーン小腸内視鏡検査を行い、ポリープの詳細な観察を行うとともに病理学的評価を行った。【結果】127/149例(85.2%)に小腸病変を認めた。形態学的には、3mm未満の白色点状病変(white spot)が最も多く(55.5%)、次いで3-5mmの白色平坦な病変(white plaque)35.7%、3mmより大きな隆起性病変(protruded lesion)5.8%、5mmより大きな広基性隆起性病変(broad-based lesion)3.0%であった。病変の大部分は低異型度の腺腫であったが、大きさとともに高度異型腺腫が増加し、8/149例(5.4%)に粘膜内癌を認めた。【結論】FAPでは高頻度に小腸病変を認め、その大部分は5mm以下の小さな病変であった。しかし粘膜内癌を5.4%に認め、FAP患者において小腸のサーベイランスを行うことは重要であると考えられた。

#### 28. ST合剤による無菌性髄膜炎を呈したシェーグレン症候群の一例

高岡 俊(徳島大学病院卒後臨床研修センター)  
山下 雄也, 矢葺 洋平, 内藤 伸仁, 原田 紗希,  
今倉 健, 高橋 直希, 佐藤 正大, 河野 弘,  
西岡 安彦(同 呼吸器・膠原病内科)

【病歴】症例は26歳女性。24歳時にシェーグレン症候群の発熱に対しプレドニゾロンを導入し、ST合剤の予防投与を開始した。入院2週間前、発熱、頭痛の症状で受診したが、髄膜炎は否定的で、肝障害を認めたためST合剤を中止し、対症療法を行った。症状、肝障害は改善し、入院2日前からST合剤を再開したところ、入院同日より発熱、頭痛、倦怠感があり救急受診した。髄膜刺激徴候があり、髄液検査で初圧上昇、多核球優位の細胞数増加を認め髄膜炎の診断で入院のうえ抗菌薬投与を開始した。髄液での塗抹・培養検査で細菌は認めず、入院後症状は軽快傾向だったが、第3病日にST合剤の内服を行ったところ症状が再燃し、薬剤投与による症状の再現性、免疫抑制療法の強化なしに改善した経緯からST合剤による無菌性髄膜炎と診断した。ST合剤内服中止し、症状の改善があり第14病日に退院した。【考察】薬剤誘発性髄膜炎の原因は非ステロイド系抗炎症薬が代表

的であり、自己免疫性疾患を背景に発症することがある。免疫抑制療法に伴うST合剤の予防投与は広く使用されているが、稀にⅢ型とⅣ型アレルギーを介した機序が想定される薬剤誘発性髄膜炎を生じる。髄液所見では多核球優位の細胞数増加を認めることがあり、細菌性髄膜炎など他疾患との鑑別が重要である。【結語】ST合剤使用中の髄膜炎では、薬剤誘発性髄膜炎も鑑別にあげる必要がある。

#### 29. COVID-19に感染後、自宅療養中に発症した肺血栓塞栓症の1例

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

【症例】66歳女性

【主訴】意識消失

【現病歴】X年4月にCOVID-19中等症Ⅱにて他院へ入院し、レムデシビルおよびデキサメタゾン投与で改善を認め退院となるも、隔離生活を送っており活動性が著しく低下していた。X年5月に自宅にて歩行中に意識消失発作を認め、当院へ搬送された。来院時ショックバイタルであり、輸液にて血圧を安定させた後に造影CTを撮影したところ、両側肺動脈および左膝窩レベル以下の下肢静脈に血栓を認め、深部静脈血栓症ならびに肺血栓塞栓症と診断され入院となった。

【経過】入院後未分画ヘパリンの点滴静注にて加療を開始し、血行動態が安定していたため第7病日からエンドキサパン30mg/dayの内服に切り替えた。第16病日に撮影した造影CTでは肺動脈血栓の消退を認めたものの、左下肢静脈血栓は中枢側へ増大傾向であった。抗凝固療法をアピキサパンに変更し、20mg/dayを1週間内服した後、10mg/dayに減量して継続した。第23病日に再検した造影CTにて左下肢静脈血栓の縮小を認め全身状態も安定していたため、退院となった。

【考察】COVID-19感染後には血栓症発症リスクが増大するとの報告があるが、本症例ではさらに自宅療養による活動性の低下により血栓リスクがより高まっていたものと考えられた。今回、COVID-19感染に関連したと考えられる深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の一例を経験したので、若干の文献的考察を交え報告する。



### 30. 急性胆嚢炎に対して早期手術を行い、胆嚢癌を合併していた症例の検討

遠藤 寛也（徳島県立中央病院医学教育センター）  
荒川 悠佑，横田 典子，山田 亮，太田 昇吾，  
住友 弘幸，森 勇人，松下 健太，川下陽一郎，  
宮谷 知彦，坪井 光弘，大村 健史，井川 浩一，  
広瀬 敏幸，八木 淑之（同 外科）

背景：急性胆嚢炎に対しては可能であれば早期手術が勧められている。一方で胆嚢炎には胆嚢癌を合併することがあり注意を要する。

目的：急性胆嚢炎に胆嚢癌を合併した症例を検討する。  
対象と方法：2020年4月から2021年3月までに当科で急性胆嚢炎と診断し，一期的に早期手術を行った30例を検討した。急性胆嚢炎は，発症後7日以内の症例と定義した。

結果：胆嚢癌合併は30例中3例（10%）に認められた。胆嚢癌合併症例は非合併症例に比較して高齢であり（平均年齢80.6 vs 73.6歳），術前画像検査では高度な局所所見を呈し，3例とも胆嚢炎の重症度分類（Tokyo Grade 18）で grade2であった。術式では1例は腹腔鏡下胆嚢摘出術を行うことができたが，2例で開腹胆嚢摘出術が行われていた。この内1例は術前画像検査で胆嚢内に隆起性病変があり，癌合併の可能性が考えられたため，肝床部切除およびリンパ節郭清が行われていた。術後病理検査でリンパ節転移が陽性であり，術後補助化学療法を導入した。もう1例は胆嚢頸部を残し胆嚢全摘を行ったが，術後病理検査で胆嚢管断端に癌の遺残が疑われ，筋層への浸潤が認められたため，再手術を行い遺残胆嚢頸部摘出術，肝床部切除およびリンパ節郭清が施行された。

結語：高齢で局所所見が高度な症例においては慎重な術前診断が必要であると考えられた。

### 31. 当院における先天性血友病患者（成人例）の実態調査～移行期医療の重要性～

西條 早希（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
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）  
谷口 早紀，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）

青田 桂子（同 口腔内科）  
菅 俊行（徳島大学大学院医歯薬学研究部再生歯科治療学分野）  
渡邊 浩良（徳島大学病院小児科）  
大坂 朱美（同 看護部）  
西條 早希，安倍 正博（同 血液内科）

【背景・目的】先天性血友病は，凝固因子産生の先天的な欠損により引き起こされる疾患である。血友病性関節症による活動性低下に伴う就労制限，遺伝性疾患に対するサポートの必要性など社会的な課題が多く，治療には凝固因子製剤の長期に渡る自己注射の反復維持が必要である。当院における先天性血友病患者（成人例）の臨床像を検討した（倫理委員会承認番号3644, 3916）。【結果】男性23例，年齢20-54歳，血友病 A/B が17/6例，重症/中等症が19/4例，担当診療科は小児科7例，血液内科16例，自己注射未取得5例，インヒビター保有（既往含む）4例，血友病性関節症16例，HIV 合併7例，HCV 合併12例，就労なし（学生除く）8例，既婚6例。

【考察・結語】当院では小児科での成人患者診療が多く，小児科から内科への移行期医療支援の重要性が示唆された。血友病の診療においては，その疾患および治療製剤の特殊性があること，特に AYA 世代の患者においては進学，結婚，就職など心理的変化も多い時期であることから，複数科の医師，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。また薬害による HIV や HCV 感染例も多く，今後は患者高齢化に伴い成人診療科でのフォローアップが必要である。メンター制度や患者用オンラインツールを活用した患者，家族，医療従事者による長期的な療養体制の構築が喫緊の課題である。

### 32. TIA 様発作を契機に診断されたインスリンノーマの一例

吉川 紘平（徳島大学病院卒後臨床研修センター）  
吉川 紘平，金子 遥祐，辻 誠士郎，河田 沙紀，  
川原 綾香，森 健介，遠藤ふうり，原 倫世  
（同 内分泌代謝内科）  
倉橋 清衛，吉田守美子，安倍 正博（徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学）  
黒田 暁生，松久 宗英（同 生体機能解析学分野）  
明比 祐子（徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・



研究開発センター)

遠藤 逸朗(徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター)

福本 誠二(徳島大学藤井節郎記念医科学センター)

【症例】67歳，女性。【現病歴】半年前から嚥下困難感により食事が減り，半年で体重が4kg減少した。4か月前から食前に一時的な右眼の視野障害などのTIAを疑う症状を認めるようになったが，頭部CTやMRIで原因は指摘できなかった。2週間前に昼食前に意識障害を認め，搬送先で随時血糖31mg/dLと重症低血糖と診断された。その後も食前や夜間に低血糖が頻発し，当科に紹介された。【当院での経過】外来受診時，随時血糖49mg/dL，IRI 14.0 $\mu$ U/mLと低血糖にも関わらずインスリン高値を認め，Fajans指数は0.29であった。入院中は10%糖液の持続輸液中も，50~70mg/dLの低血糖が頻発し，絶食負荷試験で血糖値46mg/dL，IRI 6.5 $\mu$ U/mLとインスリン分泌の抑制はなく，グルカゴン負荷で血糖値の上昇を認めた。低血糖を来す他の原因は認められず，造影CTで膵頭部に15mm大の早期濃染像を示す境界明瞭な腫瘤を認め，EUSでは膵頭部腫瘤以外に病変を指摘できず，選択的動脈Ca刺激試験でも膵頭部にインスリノーマの局在を示す結果が得られ，膵頭十二指腸切除術を施行した。術翌日から血糖値は200mg/dL以上の高血糖となり，インスリノーマは切除できたと考えられた。【考察】インスリノーマのWhipple 3徴の低血糖発作の症状は多様で，本症例はTIA様の非典型的な症状が初発症状であった。反復する低血糖では，インスリン拮抗応答が減弱し交感神経症状が消失するため，中枢神経症状が前面にたつことがあり，本症例での中枢神経症状の原因と考えられた。

### 33. 膜性腎症に合併したIgG4関連腎臓病の一例

遠藤 理子(徳島大学病院卒後臨床研修センター)

遠藤 理子，宮上 慎司，湊 将典，田蒔 昌憲，

岩城 真帆，清水 郁子，山口 純代，上田 紗代，

柴田恵理子，長谷川一宏，脇野 修(同 腎臓内科)

【症例】47歳男性。X-3年に糖尿病と診断され，同時期から尿蛋白および尿潜血陽性を指摘されていた。その後増悪し，X年10月に尿蛋白8.3g/gCrまで増悪したため腎生検を施行した。糸球体の係蹄壁肥厚と，免疫染色にてIgGとC3の基底膜への顆粒状沈着を認め，膜性腎症と診断した。一方，尿細管間質の一部に顕著な炎症細胞浸潤および花筵状線維化を認め，免疫染色でIgG4/IgG陽性形質細胞数が40%以上であり，血清IgG4 266mg/dLであったのでIgG4関連腎臓病(IgG4-RKD)と診断した。IgG4関連疾患の腎以外への症状は認められなかった。PSLとCyAの併用療法で治療を開始し，尿蛋白は0.1g/gCr程度まで改善を得た。その後，現在まで再燃なく経過している。

【考察】IgG4関連腎臓病に合併する糸球体疾患は複数報告されているが，膜性腎症が最多と考えられている。膜性腎症とIgG4-RKDの合併を経験した。IgG4-RKDの標準的な治療はPSL 30-40mg内服であるが，本例では膜性腎症の標準治療であるPSLとCyAの併用療法がIgG4-RKDにも奏功したと考えられた。糸球体病変と尿細管間質病変の双方を認める症例において，IgG4関連疾患は全身性疾患であるためフォローアップにおいて他臓器病変への波及に注意すべきである。

---

## 表紙写真コラム

---

### 【写真の説明】

写真上：集束型体外衝撃波疼痛治療装置

写真下：拡散型体外衝撃波疼痛治療装置

整形外科では、運動器疾患の治療を行っています。その治療は手術治療と保存治療に分かれます。

手術治療は、手術手技と器械の進歩に伴い、目覚ましい発展を遂げてきました。一方で保存治療では、安静、薬物療法、装具療法、リハビリテーションといった治療が行われてきました。これらは有効でありながら、疾患によっては効果が限定的で、治療に難渋することがあります。

近年、医療機器の進歩により、保存治療の一つとして、外来診療における体外衝撃波治療が普及してきています。体外衝撃波治療では、体外から病変部にエネルギーを与え、疼痛の緩和と病巣の治癒促進を目的としています。

集束型体外衝撃波治療は、体内の深部に高いエネルギーを集中して伝達することが可能です。現在、日本では難治性足底腱膜炎に対してのみ保険収載されている一方で、海外では疲労骨折、腱付着部症といった疾患にも有効性が示され、保険適応となっています。スポーツ診療を担当している私は、疲労骨折と腱付着部症を診療する機会が多く、外来診療で集束型体外衝撃波を施行することで有効性を実感しています。

拡散型体外衝撃波治療は、体表の組織に幅広くエネルギーを伝達することが可能です。筋膜の癒着や、筋のタイトネスを改善することで、スポーツ選手のコンディショニングに用いられることが多いです。

当科では2018年8月より体外衝撃波治療を開始しました。上記2種類の装置を外来診察室に配置し、症例に応じて使い分けています。体外衝撃波治療は、運動器疾患に対する保存的治療の新たな選択肢です。スポーツ選手だけでなく一般の方に対しても、症状の改善、治癒促進がより一層期待できる治療として、すすめていきたいと思っています。

徳島大学 整形外科 横山 賢二



# 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》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
  2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al.: Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
- 著者多数





複写される方へ

本会は本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体)と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です)。

権利委託先：一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3F

FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

なお、著作物の転載・翻訳のような、複写以外の許諾は、学術著作権協会では扱っていませんので、直接、四国医学雑誌編集部へご連絡下さい。(TEL：088-633-7104)

また、海外において本書を複写したい場合は、次の団体に連絡して下さい。

Reprographic Reproduction outside Japan

Making a copy of this publication

Please obtain permission from the following Reproduction Rights Organizations (RROs) to which the copyright holder has consigned the management of the copyright regarding reprographic reproduction.

Obtaining permission to quote, reproduce ; translate, etc.

Please contact the copyright holder directly.

Users in countries and regions where there is a local RRO under bilateral contract with Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Users in countries and regions of which RROs are listed on the following website are requested to contact the respective RROs directly to obtain permission.

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

Website <http://www.jaacc.jp/>

E-mail: info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619

## 四国医学雑誌 第77巻 第5, 6号

年間購読料 3,000円(郵送料共)

令和3年12月20日 印刷

令和3年12月25日 発行

発行者：赤池雅史

編集責任者：橋本一郎

発行所：徳島医学会

お問い合わせ：四国医学雑誌編集部

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部

電話：088-633-7104 FAX：088-633-7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部  
代表者 橋本一郎

印刷所：グランド印刷株式会社

# Vol. 77, No. 5, 6

## Contents

### *Special Issue : Strives to increase healthy life expectancy by overcoming lifestyle-related diseases*

M. Sata and H. Sakaue : Preface to the Special Issue .....	173
K. Yamaguchi and M. Sata : Heart disease resulting from "Lifestyle Disease" .....	175
M. Funaki : Predicting future onset of metabolic syndrome by the serum level of total adiponectin .....	181
R. Tsutsumi, et al. : Nutrition in metabolic syndrome –with recent topics– .....	187
S. Yagi : Exercise prevents lifestyle-related diseases .....	193
T. Ise MD, PhD. : Transcatheter aortic valve implantation has revolutionized the treatment of severe aortic valve stenosis.....	195
M. Sata: Tokushima Plan for Promotion of Measures Against Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases .....	199

### *Reviews :*

H. Morioka : Promotion of public health research and public health administration in Tokushima .....	207
H. Hata : Updated strategy and technique of cardiovascular surgery-How should we, cardiovascular surgeons treat the patients? .....	215

### *Originals :*

T. Bando, et al. : Effects of Observing Surgery during Clinical Adult Nursing Practicum on Postoperative Nursing from the Perspective of Students .....	221
S. Hino, et al. : The actual situation and the search of background factors on anxiety of child-rearing fathers .....	229
Y. Kimura, et al. : Prospects that lung cancer patients undergoing treatment after recurrence and metastasis have .....	243
A. Okada, et al. : Novel method for detection of pancreatic beta cell death using cell-free DNA .....	249
Y. Motoki, et al. : The importance of disuse rehabilitation for patients after coronavirus disease 2019 recovery .....	255
S. Saijo, et al. : Transitional Care of Adult Congenital Hemophilia Patients in Tokushima University Hospital .....	261

### *Case reports :*

R. Kimura, et al. : A case of Cushing's syndrome detected by repeated fragility fractures .....	269
K. Yoshikawa, et al. : Insulinoma with symptoms of suspected transient ischemic attack : A case report .....	275

# 77巻5, 6号 目次

特集：生活習慣病を克服して、健康寿命を延伸するために	
巻頭言 .....	佐田 政隆 阪上 浩司 ... 173
生活習慣病から起こる心臓病について .....	山口 浩司 佐田 政隆 ... 175
血清アディポネクチン値に基づくメタボリックシンドロームの発症予測 - 第263回徳島医学会学術集会シンポジウムより - .....	船木 真理 ... 181
生活習慣病と栄養学～最近のトピックスを交えて～ .....	堤 理恵 <sup>他</sup> ... 187
生活習慣病を運動で予防する .....	八木 秀介 ... 193
経カテーテルの大動脈弁置換術 (TAVI) によって激変した 大動脈弁狭窄症治療 .....	伊勢 孝之 ... 195
徳島県循環器病対策推進計画 .....	佐田 政隆 ... 199
総説：教授就任記念講演	
徳島における公衆衛生の推進について .....	森岡 久尚 ... 207
最新の心臓血管外科治療 ～今求められている治療とは～ .....	秦 広樹 ... 215
原著：	
成人看護学実習において学生が捉えた手術見学実習体験の術後看護への影響 .....	板東 孝枝 <sup>他</sup> ... 221
子育てをする父親の育児不安の実態と背景要因の探索 .....	日野 紗穂 <sup>他</sup> ... 229
治療を受けている再発転移後の肺がん患者が持つ見通し .....	木村 有里 <sup>他</sup> ... 243
原著：第47回徳島医学会賞受賞論文	
循環血中遊離 DNA を用いた膵β細胞傷害の新規検出法の確立 .....	岡田 朝美 <sup>他</sup> ... 249
COVID-19治療後患者に対する廃用リハビリテーションの重要性 .....	元木 由美 <sup>他</sup> ... 255
原著：第26回若手奨励賞受賞論文	
徳島大学病院における先天性血友病患者（成人例）の実態調査 ～移行期医療の重要性～ .....	西條 早希 <sup>他</sup> ... 261
症例報告：第25回若手奨励賞受賞論文	
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 <sup>他</sup> ... 269
症例報告：第26回若手奨励賞受賞論文	
TIA 様症状を契機に診断されたインスリンノーマの1例 .....	吉川 紘平 <sup>他</sup> ... 275
学会記事：	
第47回徳島医学会賞受賞者紹介 .....	岡田 朝美 元木 由美 ... 281
第26回若手奨励賞受賞者紹介 .....	西條 早希 吉川 紘平 ... 282
第263回徳島医学会学術集会（令和3年度夏期） .....	285
投稿規定	