

- p.1-3 医学生のアナケート調査に基づいた臨床実習指導に関する検討
喜多伸幸, 村上 節, 高橋健太郎
- p.4-8 滋賀医科大学医学部附属病院腫瘍センターにおけるがん薬物療法管理とレジメン審査
についての考察
高野 淳, 醍醐弥太郎
- p.9-13 左室内血栓が急性に出現した拡張型心筋症の一例
八木典章, 山路正之, 伊藤英樹, 山本 孝, 浅井 徹, 堀江 稔
- p.14-18 大学病院でのインフルエンザによるアウトブレイクの経験
金城真一, 大澤 真, 児堀綾子, 石田光明, 小熊哲也, 清水智治, 畔柳智司,
山根哲信, 澤井俊宏, 花岡 淳, 越沼伸也, 小泉祐介, 重田雅代, 生野芳博,
炭 昌樹, 岡本陽香, 古川晶子, 竹村美和, 川合香苗, 黒瀬和美, 南野康幸,
中野恭幸
- p.19-22 緩和ケアにより早期の疼痛緩和と精神的苦痛の軽減をしえた膵癌の一例
千葉幹夫, 高野 淳, 服部聖子, 小林 遊, 浅田歩美, 森田幸代, 藤山佳秀,
醍醐弥太郎
- p.23-27 3年間の滋賀医科大学医学部附属病院における心肺停止症例の検討
松村一弘, 橋本賢吾, 牛場 彩, 岸本卓磨, 大内政嗣, 今宿康彦, 山根哲信,
松下美季子, 浜本 徹, 藤野和典, 田畑貴久, 辻田靖之, 高橋 完, 江口 豊
- p.28-31 膵内分泌腫瘍の多発性骨転移による難治性疼痛に対して緩和ケア下のストロンチウム
(⁸⁹Sr)療法が著効した一例
高野 淳, 小林 遊, 仲 成幸, 河野直明, 龍神 慶, 千葉幹夫, 村田喜代史,
谷 徹, 醍醐弥太郎
- p.32-37 高度肥満症に対する減量外科治療のためのチーム医療
山口 剛, 山本 寛, 貝田 佐知子, 村田 聡, 楠 知里, 森野 勝太郎,
卯木 智, 伊波早苗, 安藤光子, 栗原美香, 秋定有紗, 木村由美, 北脇友美,
中田牧人, 本岡芳子, 越沼伸也, 佐々木 雅也, 安藤 朗, 藤山佳秀, 山田尚登,
山本 学, 野坂修一, 江口 豊, 前川 聡, 柏木厚典, 谷 徹
- p.38-41 滋賀医科大学医学部附属病院における緩和ケアチームの編成と取り組み
醍醐弥太郎, 高野 淳, 服部聖子, 千葉幹夫, 森田幸代, 遠藤善裕, 柏木厚典
- p.42-48 悪性神経膠腫患者のテモゾロミド療法におけるリンパ球減少
藤本優貴, 三矢幸一, 横井俊浩, 林 央周, 中洲庸子, 野崎和彦
- p.49-52 非転移性前立腺癌に対するジェネリックビカルタミドとLH-RHアナログ製剤をもちいた
CAB療法の短期的効果
岡本圭生, 村上義孝, 岡田裕作

p.a1-a17

第 11 回基礎・臨床融合の学内共同研究発表会

薬効・薬物動態研究の最前線：個別化薬物療法の確立に向けて

平成 25 年 4 月 3 日

精神疾患患者へのオーダーメイド医療への挑戦

森田幸代，高橋正洋，大久保雅則，赤羽理也，上西幸治，野田哲史，寺田智祐，
山田尚登

母集団薬物動態解析法を用いた高尿酸血症治療薬の個別化投与設計

平 大樹，寺田智祐

遺伝子改変出芽酵母株を用いた医薬品代謝物調製技術の開発

生城真一

院内における PGx 検査の体制構築に向けた取組みについて

寺田智祐

医学生のアナケート調査に基づいた臨床実習指導に関する検討

喜多伸幸¹⁾, 村上 節¹⁾, 高橋 健太郎²⁾

- 1) 産科学婦人科学講座
- 2) 地域周産期医療学講座

A study of clinical practice based on the questionnaire survey of medical students

Nobuyuki KITA¹⁾, Takashi MURAKAMI¹⁾ and Kentaro TAKAHASHI²⁾

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology
- 2) Department of Community Perinatal Medicine

Abstract On the basis of the questionnaire survey of medical students, we examined the changes in the evaluation of medical education, while presenting the efforts of our department. As before, we have implemented clinical experiences on a one-to-one basis under the guidance physician, but the differences in the capacities and the technologies of them have had a tremendous impact on fulfillment of the clinical practice for medical students. Therefore, first of all, we have made an effort in the education of the guidance physician, then, established a novel educational system, for example, innovation of laparoscopic simulation in the clinical practice and construction of a curriculum that can be participated actively in the surgery. It is believed that efforts aimed to enhance clinical clerkships, is an effective means of not only improving the satisfaction of medical students, but also raising a high level of outcome based education.

Keyword questionnaire survey, clinical clerkships, education of the guidance physician, medical educational system

はじめに

医学教育はともすれば形骸化とまで嘲罵される従来の講義形式による知識の伝授から、CBT (Computer based testing) に代表される電子媒体を活用した自己学習、Problem Based Learning, いわゆる少人数チュートリアル教育や OSCE (Objective Structured Clinical Examination) の導入、さらには診療参加型臨床実習、いわゆるクリニカルクラークシップのような実臨床に即した教育への転換期を迎えた。とりわけクリニカルクラークシップの拡充は、本学の教育理念である「豊かな教養と高い専門的知識及び技能を授けるとともに、確固たる倫理観を備え、科学的探究心を有する医療人及び研究者を養成」を達成するためには決して藐視できるものではない。今回、本学が平成 17 年より実施している「授業評価実施報告書」、その中でも臨床実習に関する学生のアナケート調査 (以下本調査) 結果^[1]を基に、母子・女性診療科 (以下当診療科) の取り組みを検証するとともに、今後の臨床実習の質的向上をより一層深化させることを目的として解析を行った。

方法ならびに結果

本調査の内容は、「各診療科での臨床実習全体を評

価したとき、100 点満点でおよそ何点か」との質問に学生が個々の診療科に対し点数を記入するものである。臨床実習終了後に速やかに行われ、次年度の結果報告となる。具体的には、平成 17 年から平成 21 年までの結果報告は医学科第 6 学年の 6 月に、本学が advanced OSCE を導入した平成 20 年以降 (平成 22 年以降の結果報告に該当) は、その終了時の 3 月に調査を行っている。さらに平成 21 年以降の報告書には、本調査の一環として自由記載欄に各診療科の臨床実習に関する学生の意見・感想が記入され、それらが報告書に記載される様式となっている。この評価点数ならびに学生の意見・感想を基に当診療科の取り組みを提示しつつ、その推移を検証する。

当診療科に関する学生の評価点数の年次推移を図 1 の棒グラフに示す (折れ線グラフは全診療科の平均点数)。なお、advanced OSCE 導入後の回答率はほぼ 100% であるのに対し、平成 21 年以前の結果報告時の回答率は 56.8~73.7% とややばらつきがあり、さらに平成 20 年に関しては 30.5% と非常に低率であることより、この年度の調査結果は、参考値に留めておくのが妥当であると考えられる。

平成 19 年以降、当診療科に対する評価は年々低下

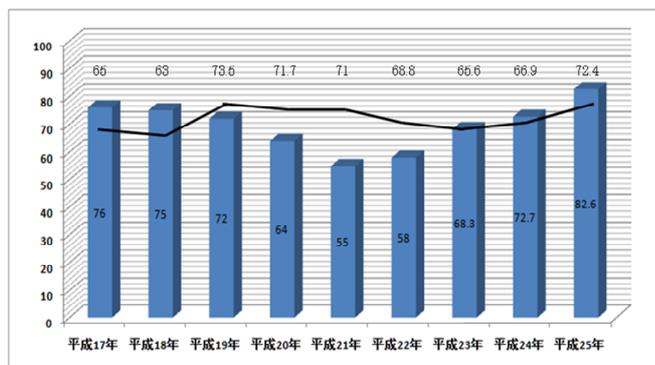


図1 臨床実習に関する学生のアンケート調査結果の年次推移

平成21年には全診療科中、最下位の55点にまで落ち込んだが、種々の取り組みの結果、平成23年以降、評価点数は上昇に転じ、平成25年の本調査では全診療科の中で最も高い評価点数：82.6点を受けるに至った。

の一途を辿り、平成21年に至っては全診療科中、最下位の55点にまで落ち込んだ（平均71点）。従来、当診療科においては臨床実習学生に指導医（主に後期研修医）が個々に割り当てられるマンツーマン方式を採用することにより、診療参加型臨床実習を実践してきたが、平均点数を大幅に下回る結果を招いた平成21年と22年に限って学生の意見・感想の概要を以下に列挙する（可能な限り原文のままに記載）。

- －学生一人一人が Dr につけ、研修医の仕事を近くで見ることができた
- －指導医に恵まれた
- －症例が多く、様々な症例が見られて良かった
- －実際どのような現場なのか分かった
-

このような比較的肯定的とも受け取れる意見・感想がある一方、下記のような抜本的な改善を必要とする辛辣な意見が数多く存在した。

- －雰囲気が悪く入局したくないと思う
- －担当医に放置されることが多く、質問してもはぐらかされ、どうしていいのかわからなかった
- －学生の前でヒトの悪口はやめて欲しい
- －先生による差がありすぎる
- －学生の居場所がなかった
- －もっとカリキュラムを整えるべき
- －講義の時間があると良い
-

このような自由記載における感想を見る限り、マンツーマン方式が潜在的に有する危険性、すなわち指導医の能力・技術の差が学生に及ぼす negative な影響が顕著に表れた。同時に指導医のみならず上級医の責任も重大であることは言うまでも無いが、図らずもこの方式の脆弱性が露呈した結果と言える。

そこで当診療科では、マンツーマン方式は診療参加型臨床実習の実践には是非とも必要であるとの従来の考え方を踏襲し、まずは指導医の教育に取り組んだ。具体的には、当診療科入局直後に上級医総当たりの講義（産婦人科診療における基礎的知識・技術習得のための講習）を約2ヶ月間にわたり行い、さらにその後、上級医と共に産婦人科疾患全般の臨床マニュアルの作成を開始した。すなわち、学生の教育に直接従事する指導医の技術・知識の拡充を具現化したわけである。

次に実習体制の見直しに取り組んだ。すなわち実習1週目と2週目では指導医を変更することにより、画一的な指導とならない臨床教育の場を提供した。さらに、学生の人数に応じ指導医に不足が生じた場合には、病棟統括責任者である母子診療科病棟医長、女性診療科病棟医長が指導医の役割を代行した。

同時に、直接的な教育カリキュラムも導入した。将来外科系領域を目指す学生にとっては、内視鏡下手術の基礎的手技の習得は、非常に重要であることから、実習初日には、腹腔鏡下手術シミュレーションを用いた縫合の training を time trial 方式で全学生が体得することとした。また、手術には単に見学ではなく、手洗い消毒・清潔ガウンを着用し、全ての学生が積極的に術者の一員として参加できるよう配慮した。このことにより術野に展開される人体の構造が鮮明且つ間近に脳内に image 化され、解剖学的知識の習得に多大に寄与することは容易に理解できることである。

このような取り組みの結果、平成23年からは評価点数は徐々にあるが上昇に転じ、平成25年の本調査では全診療科の中で最も高い評価点数を受けるに至った。また同年の自由記載欄には

- －実技的なこともたくさん教えてもらった
- －マンツーマン形式で、とても勉強になった
- －マンツーマンで指導下さり、楽しかった
- －医師とマンツーマンで良かった
- －先生の熱心な指導や説明、外来体験などとても勉強になった
- －カンファの雰囲気がとても良く、先生方が自由に意見を言える環境だった
-

等々、有意義な実習を示唆する意見が多くを占めるに至った。しかし反面、

- －担当 Dr によって実習の充実度に差があった
- －レクチャーはほぼない

といった未だ改善を要する意見も見られた。

考察

本調査からも明らかなように、当診療科における診療参加型臨床実習の取り組みは、学生の実習に対する意識の変遷をもたらすことができた。すなわち、指導医の教育は学生の実習に対する要求に充足感を与える

大きな要因であったと言える。このことは、直接の指導医のみならず、患者の病態・治療に関わる数多くの医学情報は指導医を通じて学生に還元されるものである、ということを上級医も理解・認識し、指導医の教育に時間を惜しまず、臨床知識・技術の伝承に努めるべきである。

一方、この指導医の育成に関しては、現在、数多くの大学が問題を抱えていることも事実である。文部科学省の報告^[2]によると、約 8 割の大学が「臨床実習指導者の確保」を、診療参加型臨床実習の充実のために解決すべき課題と位置づけている。そのためには、診療科としての指導医となり得る人材の確保は必須である。産婦人科診療に少しでも興味を持ち、将来この領域を志す若き初期研修医を後期研修医として迎えることのできる環境整備が最優先事項と言える。すなわち、学生が診療参加型臨床実習を通じて、少しでも産婦人科診療に興味を持てるような実習内容の充実や、画期的かつ斬新的な医学教育システムの構築を図る必要がある、このこと無くして、引き続き指導医となる後期研修医の確保は望めない。

日本の医学教育の現場には 2023 年問題という大きな障害が立ちだかっている。ECFMG (Educational Commission for Foreign Medical Graduates)^[3] が 2023 年以降、国際認証を受けた大学の学生・卒業生に限りその受験資格を与えるというものである。この ECFMG と連携して WFME (World Federation for Medical Education)^[4] が医学教育のスタンダードを提示しており、世界的な医学教育の質の向上とより高度な医学教育の標準化をその使命に掲げている。9 つの領域からなり、その中の課題の一つとして、医科大学医学部が卒業時に達成すべき目標とする教育成果、すなわちアウトカムを設定しなければならないとされている。いわゆる **outcome based education** が要求されているわけである。従来、日本の医学部学生に対しては、自己学習による暗記力は優れてはいるものの、鑑別診断能力や複雑な治療方針を決定するために必要な能力が欠如しているといった非常に厳しい指摘がなされている。このことから現在の医学教育の現場で最も必要とされていることは、クリニカルクラークシップを通じてのみ習得できる診断能力・治療手技を学生に教授することであり、**outcome based education** を高いレベルに引き上げる最も有効な手段に他ならない。すなわち、診療参加型臨床実習の充実なくして、今後の日本の医学教育の発展は望めない、といっても決して過言ではない。そのためにも診療科一丸となって、さらなる学生に対する診療参加型臨床実習の充実を望んで止まない。

最後に、当診療科における経験を基に、学生にとって有益な診療参加型臨床実習を行うために、教員はどのようなことをすべきか、を以下に列挙する。

1) 診療参加型臨床実習において、マンツーマン方式(臨床実習学生に対し、主に後期研修医が指導医として

個々に割り当てられる方式)は、非常に有効である。
 2) 指導医の能力・技術の差により、学生に教授される医学的知識に不均衡が生じるため、その標準化を目指した指導医の教育は必須である。
 3) 学生が興味を持つ教育カリキュラム(具体的には腹腔鏡下手術シミュレーションなど)を構築することは極めて重要である。
 4) 手術には単に見学ではなく、術者の一員として積極的に参加できるよう配慮することは、解剖学的知識の習得のみならず、外科的治療を理解する一助となり得る。

文献

- [1] 国立大学法人 滋賀医科大学 授業評価実施報告書 臨床実習アンケート調査の結果 平成 17 年第 1 号～平成 25 年第 10 号
- [2] 平成 25 年度医学・歯学教育指導者のためのワークショップ(7)事前アンケート結果 文部科学省 http://www.mext.go.jp/component/a_menu/education/detail/_icsFiles/afieldfile/2013/10/28/1340840_09_1.pdf
- [3] Educational Commission for Foreign Medical Graduates <http://www.wfme.org/standards>
- [4] World Federation for medical Education <http://www.wfme.org/standards>

和文抄録

今回、医学生のアナケート調査結果を基に、当診療科の取り組みを提示しつつ、その評価の推移を検討した。従来、指導医のもと、マンツーマン方式による診療参加型臨床実習を実践していたが、指導医の能力・技術の差が、医学生に対する臨床実習の充足感に多大な影響を与えていることが明らかとなった。そのため、まず診療科として指導医の教育に取り組み、さらには腹腔鏡シミュレーションの導入や、積極的に手術参加できるカリキュラムなどを構築した。このような診療参加型臨床実習の充実を目指した取り組みは、学生の実習に対する充足度の向上のみならず、**outcome based education** を高いレベルに引き上げる有効な手段であるとも考えられる。

キーワード：医学生のアナケート調査、診療参加型臨床実習、指導医教育、医学教育システム

滋賀医科大学医学部附属病院腫瘍センターにおける がん薬物療法管理とレジメン審査についての考察

高野 淳¹⁾²⁾, 醍醐 弥太郎¹⁾²⁾

1) 滋賀医科大学医学部 臨床腫瘍学講座

2) 滋賀医科大学医学部附属病院 腫瘍内科、腫瘍センター

Cancer Chemotherapy Regimen Registration System at Shiga University of Medical Science Hospital

Atsushi Takano¹⁾²⁾ and Yataro Daigo¹⁾²⁾

1) Department of Medical Oncology, Shiga University of Medical Science

2) Cancer Center, Shiga University of Medical Science Hospital

Abstract

The use of anti-cancer drugs and their combinations are becoming complex, because various new regimens for treating different types of cancer have been developed. In fact, a lot of regimens for cancer chemotherapy are being used by clinical departments in Shiga University of Medical Science (SUMS) Hospital. Safe and appropriate use of cancer chemotherapy can be partly achieved by management of regimes through standard rules and appropriate judgment by chemotherapy regimen committee. In this manuscript, we describe a review system facilitating the appropriate choice of regimen in SUMS hospital. In addition, we evaluate the recent roles of chemotherapy regimen committee by examining cancer chemotherapy regimen data from 2010 to 2014 in SUMS Hospital.

Keyword Chemotherapy, regimen

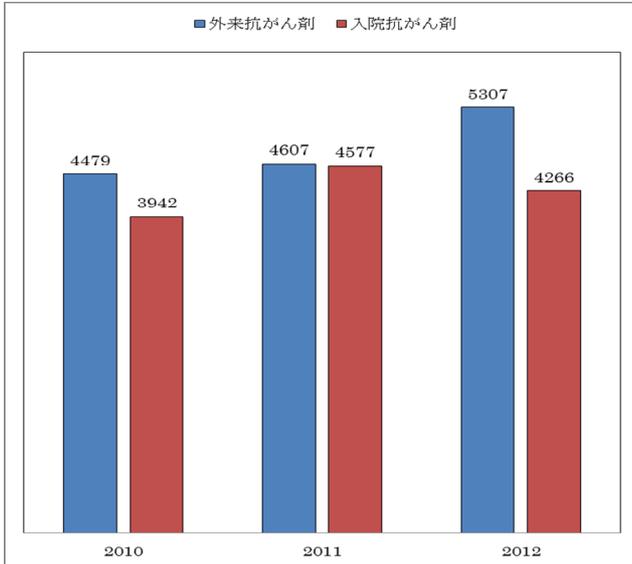
はじめに

がん薬物療法において、現在、使用可能な抗悪性腫瘍薬(抗がん薬)は、アルキル化剤、代謝拮抗薬、白金製剤、抗がん性抗生物質、微小管阻害剤、トポイソメラーゼから分子標的治療薬など多種類にわたり、毎年新しい薬剤が使用可能となっている。それらの中から単剤、または、多剤併用(放射線治療も含む)の形で抗がん薬は使用される。抗がん薬による医療事故は重篤な結果をもたらすことが多く、その防止はがん薬物療法の安全確保において重要である。抗がん薬投与による副作用の発現を回避するために、レジメンとして薬剤の投与、制吐剤などが規定されている。抗がん薬を適正に使用するためには、レジメンにおいてその種類と投与量、前投薬、輸液、併用薬剤、投与順序、投与経路、投与期間、休薬期間を整理して管理することが重要である。また、がん医療の均てん化推進のために、2007年に「がん対策基本法」が制定され、標準治療レジメンの

整備が急務となっている。レジメン登録審査は、治療レジメンの均てん化に大きな役割を果たしている¹⁾。

滋賀医科大学医学部附属病院において、入院および外来での抗がん薬を主体とした化学療法実施件数が年々増えているが、とりわけ外来化学療法の増加が著しい(年間外来約5000件、入院4500件 図1)。入院・外来化学療法において、新規の細胞毒性抗がん薬や分子標的治療薬の使用が増え、医療事故のリスクを常に念頭に適切な体制での実施が必須となっている。また、2008年4月の診療報酬改定より新設された「外来化学療法加算I」では、従来の施設基準に加え、レジメンの妥当性を評価、承認し、登録する委員会を設置した医療施設のみが算定できるようになった。そのため当院においては、がん薬物療法の標準化を進め、安全性の向上を図り、抗がん薬の適正使用を推進する目的で化学療法プロトコル審査委員会が腫瘍センターによって運営されている。種々のがん診療科からのがん薬物療法レジメンの登録申請を審査し、院内スタッフ

による安全で円滑ながん薬物療法実施につなげている。そこで、新しい腫瘍センターの体制がスタートした2010年4月より2014年1月の3年10カ月の間に院内で新規に登録されたがん薬物療法レジメンについて、当院におけるレジメン審査の役割、課題を明らかにし、質の高いがん薬物療法の実施に資することを目的として調査を行った。



(図1 滋賀医科大学病院での年度別入院、外来化学療法実施件数)

(方法)

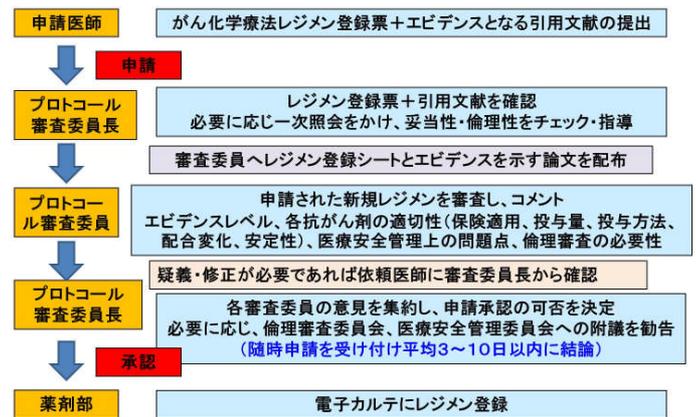
新しい腫瘍センターの体制がスタートした2010年4月～2014年1月 当院でプロトコル審査委員会が審査した202レジメンにつき、審査経過、問題点などを含めて調査した。

(プロトコル審査委員会の活動)

委員会は、腫瘍センター長(委員長、医師)、外来化学療法室専従医師(副委員長)、各診療科の医師(腫瘍内科、消化器内科、呼吸器内科、血液内科、消化器外科、乳腺外科、耳鼻咽喉科、婦人科、泌尿器科、小児科)、がん薬物療法認定薬剤師、がん化学療法看護認定看護師等で構成されている。プロトコル審査委員会は、高度に専門化、多様化するがん薬物療法の審査に対応するため、各分野の専門家からなる少数精鋭でプロトコルの審査を行っている。

レジメン審査の流れを図2に示す。申請医師により、プロトコル審査委員長にレジメン登録票とレジメンの妥当性を示す参考文献が提出される。プロトコル審査委員長は、必要に応じ一次照会をかけ、医学的・科学的根拠(エビデンスレベル)に基づいた妥当性、倫理性、医療安全管理上の問題点をチェック・指導を行う。その後、申請された新規レジメンがプロトコル審査委員に配布され、各委員のもとでレジメンのエビデンスレベル、各抗がん薬の適切性(保険

適用、投与量、投与方法、配合変化、安定性)、医療安全管理上の問題点、倫理審査の必要性などが各臓器のがん診療科の専門医により検討される。疑義・修正が必要であれば申請医師に審査委員長から照会がかけられ、必要に応じて、倫理委員会、医療安全管理委員会においても検討がなされる。問題点がすべて解消されれば、レジメン登録申請の承認がなされるが、解消されなかった場合には、審査の差し戻しとなる。これらが通常、3日から10日の内に行われる。承認後に薬剤部で、電子カルテにレジメン登録がされて、運用が可能となる。



(図2 レジメン審査の流れ)

レジメンの申請

レジメンには、適応がん種、対象、抗がん薬の種類、支持療法(制吐薬等)、補助薬の種類、投与量、投与順序、タイミング、手技・投与ルート、点滴時間・速度、投与時間、投与ルート、投与コース数を記載する。制吐剤についても制吐薬適正使用ガイドラインに従い記載する。また、1症例限定の使用であっても、レジメン登録する。

レジメンの承認

臨床上的の有益性、保険適応の有無、抗がん剤の用法・用量、投与速度、休薬期間、支持療法の妥当性を検討する。

すべてのレジメンは、添付された引用文献(複数査読制のある国際的学会誌が望ましい)からエビデンスレベルの高いものやNCCNやASCOなどの海外のガイドラインや日本国内の各種ガイドラインに基づいているもののみ、不備、不足がないことを確認して承認する。また、抗がん剤だけでなく、制吐剤、抗アレルギー薬、ビタミンなどの支持療法を含めた審査をおこなっており、支持療法についても制吐剤適正使用ガイドラインに基づいた制吐剤の使用を勧めている。複数の診療科の医師、薬剤師、看護師による審査と合意後に承認される。

新たな臨床試験であれば、倫理委員会での審議後に臨床実施計画書などとともにレジメン審査を行う。それ以外で

申請されているレジメンのうちガイドライン、引用論文における臨床試験の根拠が乏しく、エビデンスレベルが低い場合には、効果と安全性が確保されているとはいえず、レジメン申請の前に、倫理審査委員会、安全管理委員会で審査することとしている。

結果

過去3年10カ月で承認された202件は、15科からレジメン登録依頼があり、多種多様な化学療法が試みられている呼吸器内科(37件)、血液内科(35件)、小児科(32件)、乳腺外科(29件)からの登録が多かった(図3)。

| | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2010-2013 |
|--------|------|------|------|------|-----------|
| 呼吸器内科 | 26 | | 5 | 6 | 37 |
| 血液内科 | 4 | 7 | 16 | 11 | 38 |
| 小児科 | 7 | 5 | 4 | 16 | 32 |
| 乳腺外科 | 3 | 18 | 5 | 3 | 29 |
| 消化器外科 | 3 | 5 | 3 | 1 | 12 |
| 泌尿器科 | 4 | 2 | 4 | | 10 |
| 消化器内科 | 1 | 4 | 1 | 3 | 9 |
| 耳鼻咽喉科 | 1 | 4 | 1 | 1 | 7 |
| 女性診療科 | 1 | 5 | | 1 | 7 |
| 呼吸器外科 | | 6 | 1 | | 7 |
| 整形外科 | | 7 | | | 7 |
| 腫瘍内科 | | | | 4 | 4 |
| 歯科口腔外科 | | 1 | | | 1 |
| 脳神経外科 | | | 1 | | 1 |
| 皮膚科 | | 1 | | | 1 |
| 合計 | 50 | 65 | 41 | 46 | 202 |

(図3 診療科別年次登録件数 2014年1月6日現在)

続いて、がん種別の登録件数をみると、非小細胞肺癌(42件)、乳がん(29件)、悪性リンパ腫(17件)、多発性骨髄腫(13件)、急性骨髄性白血病(10件)、大腸がん(10件)、急性リンパ性白血病(9件)であった。がん以外の疾患においても生物製剤を使用する際には、レジメン登録が必要であり、関節リウマチ(6件)、同種幹細胞移植の前処置(1件)、キャスルマン病(1件)、移植片対宿主病(1件)が登録されていた(図4)。

レジメン登録の主な目的としては、①新規登録、②レジメンの修正、③臨床試験としての登録、④特殊な事例に分類された(図5)。エビデンスが存在する新規レジメンは、96件登録され、殺細胞性抗がん剤のみのレジメン(64件)、分子標的治療薬を含むレジメン(26件)、免疫調節薬を含むレジメン(4件)、mTOR阻害剤を含むレジメン(1件)、ホルモン療法(1件)であり、一方、既存レジメンの変更修正・追加が55件であった。

| 対象疾患 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2010-2013 |
|---------------|------|------|------|------|-----------|
| 非小細胞肺癌 | 24 | 5 | 3 | 10 | 42 |
| 乳がん | 3 | 18 | 5 | 3 | 29 |
| 悪性リンパ腫 | 5 | 1 | 8 | 3 | 17 |
| 多発性骨髄腫 | | 1 | 8 | 4 | 13 |
| 急性骨髄性白血病 | | 1 | 1 | 8 | 10 |
| 大腸がん | 3 | 3 | 2 | 2 | 10 |
| 急性リンパ性白血病 | | | | 9 | 9 |
| 頭頸部がん | 1 | 5 | 1 | | 7 |
| 胚細胞腫瘍 | 4 | 3 | | | 7 |
| 関節リウマチ | | 6 | | | 6 |
| 神経芽腫 | 1 | 4 | | 1 | 6 |
| 横紋筋肉腫 | 3 | 1 | 2 | | 6 |
| 卵巣がん | | 4 | | | 4 |
| 前立腺がん | | | 4 | | 4 |
| 胃がん | 1 | 1 | | 2 | 4 |
| 乳児白血病 | | | 3 | | 3 |
| 成人T細胞性白血病 | | 1 | | 1 | 2 |
| 骨髄異形成症候群 | | 2 | | | 2 |
| 脾臓がん | | | 1 | 1 | 2 |
| 小細胞肺癌 | 2 | | | | 2 |
| 骨軟部腫瘍 | | 1 | | 1 | 2 |
| 肝細胞がん | | 2 | | | 2 |
| 胆管がん | | 2 | | | 2 |
| 管細胞癌 | 1 | | | | 1 |
| 同種幹細胞移植の前処置 | 1 | | | | 1 |
| 肝芽腫 | 1 | | | | 1 |
| 肺血管肉腫 | | 1 | | | 1 |
| 脳腫瘍 | | | 1 | | 1 |
| 食道がん | | 1 | | | 1 |
| 悪性黒色腫 | | 1 | | | 1 |
| ランゲルハンス細胞組織球症 | | 1 | | | 1 |
| カボジ肉腫 | | | 1 | | 1 |
| キャスルマン病 | | | 1 | | 1 |
| 移植片対宿主病 | | | | 1 | 1 |
| 合計 | 50 | 65 | 41 | 46 | 202 |

(図4 がん種別登録プロトコール数)

当院は大学病院であり、がん拠点病院でもあるため、臨床試験の登録が32件と多かった。臨床試験の内訳は、殺細胞性抗がん剤のみのレジメン(27件)、分子治療標的薬を含むレジメン(5件)であった。その他の特殊な事例(13件)として、限定的ではあるが効果があったとされる症例報告や早期臨床試験の情報はあがるが、後期第2相、第3相試験での明確なエビデンスがない場合、その他に有効な治療法がない場合には、医療安全管理委員会に必要に応じ照会し、倫理委員会での承認後に化学療法プロトコール審査委員会で承認され、当該症例のみに限定し使用されている。

2010年4月～2014年1月の期間で審査した中で、3件は、引用された論文のみでは、効果、安全性が確保されているとの判断が難しいとして、一時審査を中断し、倫理審査委員会、安全管理委員会での審議を優先した。3件のうち1件は、倫理審査委員会、安全管理委員会での審査承認後に化学療法プロトコール委員により審査され承認された。他の2件は、各診療科の判断により申請が取り下げられた。

| | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2010-2013 |
|--------------------------|------|------|------|------|-----------|
| 新規登録（小計） | 17 | 46 | 19 | 14 | 96 |
| 殺細胞性抗がん剤のみ | 9 | 39 | 11 | 5 | 64 |
| 分子標的治療薬を含む治療 | 7 | 7 | 8 | 4 | 26 |
| 免疫調節薬を含む治療 | | | | 4 | 4 |
| mTOR阻害剤を含む治療 | 1 | | | | 1 |
| ホルモン療法 | | | | 1 | 1 |
| レジメンの修正・追加 | 28 | 9 | 10 | 8 | 55 |
| 調剤法・内服制吐剤の修正・追加 | 28 | 9 | 6 | 4 | 47 |
| 新規投与方法の追加（皮下） | | | 4 | | 4 |
| 投与方法の変更（Short hydration） | | | | 4 | 4 |
| 多施設臨床試験としての登録 | 3 | 3 | 4 | 22 | 32 |
| 殺細胞性抗がん剤 | 3 | 3 | 2 | 19 | 27 |
| 分子治療薬を含む | | | 2 | 3 | 5 |
| 特殊な事例 | 2 | 7 | 8 | 2 | 19 |
| 倫理委員会承認済み 個別症例 特殊症例 | 2 | 2 | 7 | 2 | 13 |
| 脱感作療法 | | 1 | 1 | | 2 |
| 自家造血幹細胞移植の処置 | | 4 | | | 4 |
| 合計 | 50 | 65 | 41 | 46 | 202 |

（図 5 登録目的別年次登録件数 2014 年 1 月 6 日現在）

考察

がん薬物療法における医療事故の多くは、抗がん薬の高い毒性、複雑な投与方法に起因している。また、エビデンスのない抗がん薬の適応外使用は安全性、効果の面から問題がある。レジメンとは抗がん薬、輸液、支持療法薬（制吐剤など）の投与に関する時系列的な治療計画であり、抗がん薬は投与量だけでなくその投与スケジュールまで細かく決定されている。当院においても、レジメンをプロトコル審査委員会で審査し、腫瘍センター、薬剤部で管理することで、医療安全の確保とがん薬物療法の標準化、更に院内業務の効率化を目指している。

当院では、レジメン登録にあたって、その必要性、妥当性を客観的に審査するための管理体制として、2010 年 4 月より腫瘍センターを中心とした新体制がスタートした。加藤らによると、レジメン審査の留意事項として、①エビデンスに基づくレジメン、②診療グループ内で認められたレジメン、③レジメンを審査する専門委員会の設置、④レジメン審査委員会へ複数の医師、薬剤師、看護師の参加、⑤定期的なレジメン使用状況調査と整理、エビデンスの強さの評価が必要であると、報告している²⁾。新体制で用いられている審査方法は、申請医師から提出されたレジメン登録票とレジメンの妥当性を示す参考文献を、がん診療科の専門医、がん薬物療法認定薬剤師、がん化学療法看護認定看護師からなるプロトコル審査委員が審査し、エビデンスレベル、各抗がん薬の適切性（保険適用、投与量、投与方法、配合変化、安定性）、医療安全管理上の問題点、倫理審査の必要性が検討され承認に至る。当院でのレジメン審査については、図 6 に示すように、地域のがん医療の最後の砦として、難治・希少がんも幅広く受け入れているため、過去に登録されたレジメン数が多い一面があり、今後、使用状況を調べて使用されていないレジメンを整理していくこと

が今後の課題であるが、その他の点では上記①～⑤をおおむね満たしているものと考えられた。当院での新規のレジメン登録申請は、比較的緊急性を要する申請を含めて年間 50～60 件あり、定期的に集まって審査委員会を開く体制では、申請診療科の要請にこたえられない可能性もあることから、随時申請・審査と合議制で、審査の迅速性と緻密性を優先している。これらの審査は 3 日から 10 日の内に行われ承認後に薬剤部で、電子カルテにレジメン登録がされて、使用可能となる。電子カルテに登録されたレジメンは院内の PC を用いてがん薬物療法認定薬剤師が入力し、院内のオーダーリングシステムに反映され、適切に管理・運用され、処方時の入力ミスや処方忘れ、投与量の上限値や累積投与量の確認など、利便性と安全性の確保が可能となり、実際の投与、薬剤の調製に役立っている。

| 診療科 | レジメン数 |
|--------|-------|
| 血液内科 | 149 |
| 小児科 | 99 |
| 泌尿器科 | 82 |
| 呼吸器内科 | 73 |
| 消化器外科 | 62 |
| 皮膚科 | 60 |
| 女性診療科 | 37 |
| 消化器内科 | 27 |
| 整形外科 | 26 |
| 乳腺外科 | 21 |
| 脳神経外科 | 19 |
| 呼吸器外科 | 13 |
| 耳鼻咽喉科 | 9 |
| 腫瘍内科 | 4 |
| 歯科口腔外科 | 3 |
| 合計 | 684 |

（図 6 総レジメン登録件数 2014 年 1 月 6 日現在）

今回の調査では、呼吸器内科（37 件）、血液内科（35 件）、小児科（32 件）、乳腺外科（29 件）からのレジメン審査の依頼が多かった。がん種別では、非小細胞肺癌（42 件）、乳がん（29 件）、悪性リンパ腫（17 件）、多発性骨髄腫（13 件）のレジメン審査の依頼が多かった。登録が多い診療科、がん種においては特に複雑なレジメンの管理の面で、登録が少ない診療科やがん種では、慣れないレジメン作製・運用面での円滑化と標準化の面で、レジメン審査は有効であると考えられた。そして何より、抗がん薬から支持療法に至るまでエビデンスと医療安全を常に心掛けたレジメン作成と運用の意識が院内のがん医療従事者に徹底されたことは重要な点である。

大学病院である当院においての特徴としては、臨床試験のレジメン登録が多いことがあげられる（32 件）。これらについては、倫理委員会、医療安全管理委員会、治験管理センターや医薬品等臨床研究審査委員会（IRB）と連携した

審査体制が今後も必要である。2007年に制定された「がん対策基本法」でもがん研究(医薬品・医療機器の早期承認のための環境整備)の推進が掲げられており、今後も臨床試験の登録が増えていくものと考えられ、臨床試験のレジメン審査はより重要になってくるものと考えられる。

がん治療はこれまで、がん診療に関わる各科が独自に治療方針を決定し、各科で治療が完結することが多かった。現在は、外来化学療法の発展、新規に使用可能な抗がん薬が増え益々複雑化している。そのため、医師(化学療法、緩和ケア、各科)、薬剤師、看護師、などの専門職を含めて様々な職種が関わって、チーム医療として、化学療法を行う必要がある。がん患者に最良の医療を提供するために、大学病院腫瘍センターは、多職種協働の中でレジメン審査を実施し、各種委員会やがん専門診療科と緊密に連携して、より安全で効果的な化学療法の導入、施行につなげていくことが今後ますます求められていくと考えられる。

和文抄録

大学病院の組織力を円滑に活用することで、多職種協同でがん薬物療法のレジメンを審査するシステムが構築され、治療の標準化、医療安全の確保、業務の効率化が図られ、質の高いがん薬物療法の実施が行える体制が構築されている。

キーワード: 化学療法、レジメン

- [1] がん化学療法ベストプラクティス, 東京、照林社 P324-327, 2008
- [2] 加藤 裕久 がん薬物療法におけるレジメン管理, Jpn.J Drug Inform. 11(4):217-222, 2010.

左室内血栓が急性に出現した拡張型心筋症の一例

八木 典章¹⁾, 山路 正之¹⁾, 伊藤 英樹¹⁾, 山本 孝¹⁾, 浅井 徹²⁾, 堀江 稔¹⁾

1) 滋賀医科大学附属病院 呼吸循環器内科

2) 滋賀医科大学附属病院 心臓血管外科

Acute left ventricular thrombosis in a patient with dilated cardiomyopathy

Noriaki YAGI¹⁾, Masayuki YAMAJI¹⁾, Hideki ITOH¹⁾

Takashi YAMAMOTO¹⁾, Toru ASAI²⁾, Minoru HORIE¹⁾

1) Department of Cardiovascular and respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science, Otsu,

Japan

2) Department of Cardiovascular Surgery, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

Abstract

A 49-year-old male was admitted to our hospital for therapy of congestive heart failure. He underwent echocardiography, which revealed severe systolic dysfunction of left ventricle as dilated cardiomyopathy, while we were unable to detect thrombus in left ventricle on admission. Coagulation values for D-dimer, congenital antithrombin III and protein C were within the normal range. He was treated with continuous infusion of carperitide and furosemide.

Though he immediately started to receive both heparin sodium at a dose of 10,000 units/day and warfarin potassium at a dose of 2 mg/day to avoid thrombus after admission, activated partial thromboplastin (APTT) time and prothrombin time-International normalized ratio (PT-INR) failed to be sufficiently prolonged. A few floating thrombi about 2 centimeters in diameter appeared around the apex of the left ventricle when his left ventricle was assessed by echocardiography after only 3 days. Emergency cardiotomy was performed and all thrombi were successfully removed. This is particularly important because thrombi could fall onto the aortic valve, which could lead to sudden death.

Keyword

dilated cardiomyopathy, anticoagulation, thrombi, echocardiography, cardiotomy

はじめに

左室収縮機能不全による心不全患者は1)心機能低下に伴う血流速度低下、2)凝固線溶系異常、3)血管壁性状の変化という点から血栓が形成されやすい環境であると考えられる。一般的に心不全症例における脳卒中

の発症頻度は、年間1.3~3.5%といわれている。*1

また、抗凝固療法に使用されるワルファリンは投与初期にProtein Cの活性化を急激に低下させるため、一時的に凝固亢進状態となることがある。

今回われわれは抗凝固療法下にもかかわらず急性

に左室内血栓形成が出現した拡張型心筋症の1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症例

患者：49歳、男性

主訴：起坐呼吸、下腿浮腫

家族歴：特記事項なし

既往歴：高血圧症（約1年前）

施行歴：喫煙 20本/日×約30年、飲酒 1合/日

現病歴：健康診断の胸部レントゲンで心拡大を指摘され、近医を受診する。高血圧に対してイミダプリル(5mg)を内服開始となる。数か月間、近医で外来フォローアップされていたが、次第に労作時呼吸苦を認め、その1か月後には起座呼吸と下腿浮腫を主訴に当科外来を受診する。心不全の急性増悪と診断され、緊急入院となる。

身体所見：

身長：170cm、体重：60kg、体温：36.0℃、血圧105/70mmHg、脈拍 80回/分、SpO2 92%（無酸素投与下）、肺音：両下肺減弱、心音：整、心雑音なし、III音（+）、両下腿浮腫著明、NYHAIV

検査：

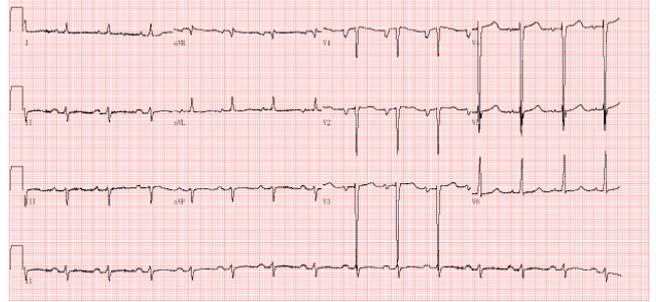
【血液検査】

全血算、肝・腎機能：正常、凝固異常なし、BNP：1430pg/ml、Tcho:174mg/dl、TG:138mg/dl、HDL:39mg/dl、HbA1C：4.8%

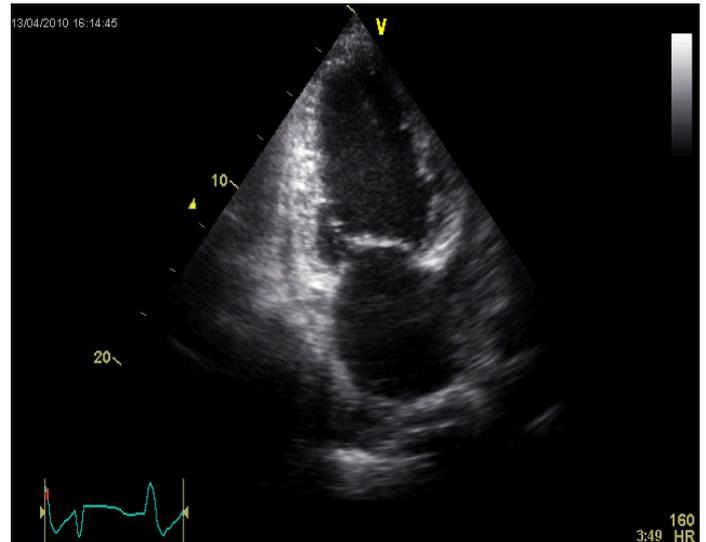
【入院時胸部レントゲン 図1】



【入院時12誘導心電図 図2】



【入院時心臓超音波検査 図3】



入院経過

入院時は起坐呼吸と下腿浮腫を認めていたため、経鼻2L/分で酸素投与を行い、床上安静とした。

入院時の各検査結果を図1から図3で示す。胸部レントゲンで心胸郭比が63%と心拡大を認め、両側に著明な胸水と両側の肺門部うっ血を認めた。12誘導心電図は正常洞調律で、左房負荷と左軸偏位、QT延長（QT/QTc：422msec/504msec）を認めた。また、入院時の心臓超音波検査では左室壁運動のびまん性に高度低下（左室駆出率=24%）、左房・左室拡大（左房径=61.9mm 左室拡張末期径/収縮末期径=63.9/56.6mm）、軽度僧帽弁逆流を認め、左室内に血栓は認めなかった。

心不全加療として利尿剤（フロセミド20mg静脈注射、エプレレノン25mg、カルペリチド0.02γ持続静脈注射）の投与を行うと同時に血栓予防目的としてヘパリン10000単位/日とワルファリン2mg投与を開始した。利尿は良好であり、約2500～3000ml/日の尿量を認め、起坐呼吸の症状も軽快した。ヘパリンの効果判定はAPTT、ワルファリンの効果判定はPT-INRで行い、入院第4病日ではAPTT：29.6秒、PT-INR：1.48であった。同日に心機能評価目的で心臓超音波検査を施行したところ、左心室内に有茎で浮遊性のある約2cmの血栓を2個認めた（図4）。

左室内血栓が急性に出現した拡張型心筋症の一例

血栓は有茎であり浮遊性を認めたため、塞栓症の危険性があると判断した。冠動脈造影検査では有意狭窄を認めず、当院心臓血管外科で左室内血栓除去術と僧帽弁輪形成術を施行したが、左室内に多数の血栓を認めた。(図5) また、心不全の原疾患として心筋症の精査で術中に心筋生検を行い、心筋組織のHE染色で、心筋細胞の変性や肥大、間質の線維化と脂肪浸潤、心内膜へのリンパ球浸潤などの所見を認めた(図6)。

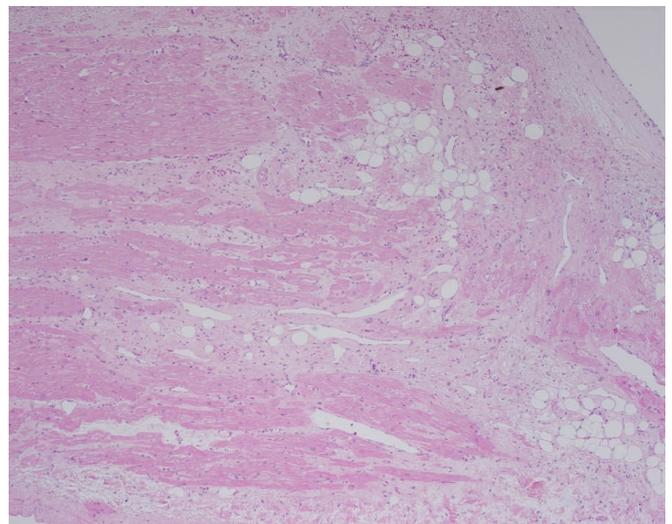
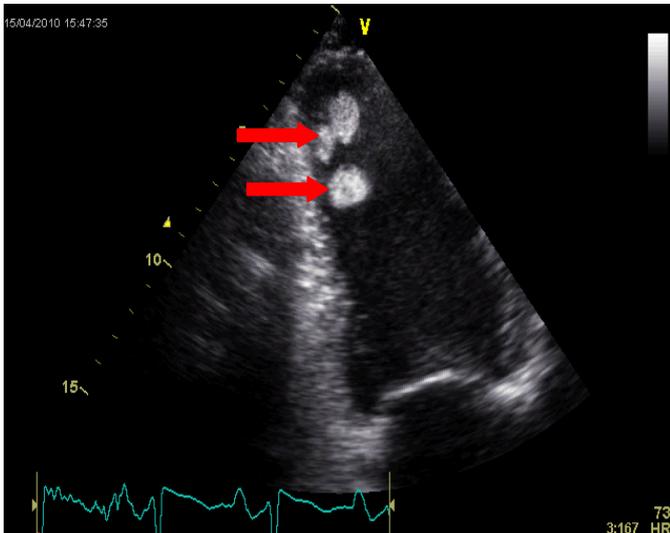
術後は、左室収縮不全に対する薬物療法の調整・強化を行い、アゾセミド 30 mg、スピロラクトン 12.5 mg、カルベジロール 5 mg、イミダプリル 10 mg、アミオダロン 100 mgの投与により、入院時に1430pg/mlと高値を認めたBNPは退院時に116pg/mlまで低下を認め、体重は67 kgから60 kgまで減少した。心臓超音波検査で左室駆出率は24%から33%まで改善した。

心不全の経過は良好であり、第32病日に退院となった。

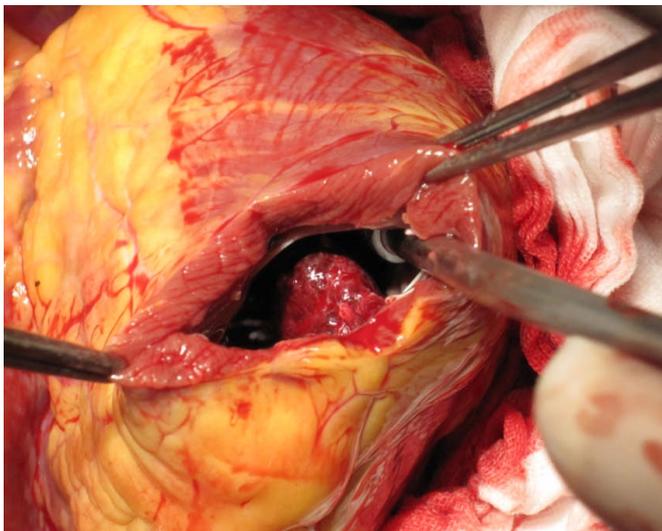


【心筋組織 HE 染色 図6】

【第4病日心臓超音波検査 図4】



【術中写真(心尖部から切開、摘出した血栓) 図5】



考察

今回我々は拡張型心筋症による心不全の治療中に急性に左室内血栓が出現した1例を経験した。拡張型心筋症と血栓症に関しては、拡張型心筋症という病態が血栓・塞栓症を合併する頻度が高いという報告があり、中でも心内壁に血栓は15~30%の確率で認められ、非抗凝固療法下では約10~40%の確率で塞栓症を起こすという報告もある。*2

心内血栓生成の原因としては、①心拍出量の減少に伴った心室内血流速度低下による血流の鬱滞*3、②血液粘性、フィブリノーゲン、赤血球凝集、赤血球変形態、フィブリノペプチドA、 β -スロンボグロブリン、TAT III e、Dダイマーの増加など凝固系の亢進*4,5,6が挙げられる。

左室内血栓評価の方法は、左室造影検査や血小板シンチグラフィ、心臓超音波検査などが挙げられるが、中でも心臓超音波検査が感度72~92%、特異度88~96%と最も現実的な検査方法である。本症例でも心臓超音波検査で診断することが可能であった。*7

拡張型心筋症における虚血性脳血管事故の危険因子に①LVEF<35%、LVFS<20%*8、②LA volume

enlargement*9 が挙げられ、本症例は LVEF 24%、LA D 61.9mm、LAVI 83.3ml/m² と high risk であり、抗凝固療法が必須と考えられる。抗凝固療法として、ヘパリン・ワルファリンが挙げられるが、拡張型心筋症の左心室内血栓予防の有効性に関するデータはほとんどない。
*10,11

ワルファリン投与初期（1~2日）は、Protein C の活性化が急激に低下するため、一時的に凝固亢進状態となることがある。本症例のワルファリン投与初期は、拡張型心筋症の病態による過凝固状態や利尿による血液濃縮なども加わり、血栓が形成されやすい状態であるため、ヘパリンの併用を行った。しかし、ヘパリンの効果判定である APTT の延長が不十分であり、血栓が形成された可能性が考えられる。

また、抗凝固療法の治療設定に到達するのに時間を要することも多く、心臓超音波検査によって心室内血栓の出現の有無を注意深く観察する必要がある。

左心室内血栓による塞栓症は、左心室収縮能よりも血栓の形態(突出や可動性)が塞栓の予測因子となるとい報告があり*12、本症例も最大で約 2cm の可動性血栓を複数個認めたため、左心室内血栓除去術を施行した。

結語

拡張型心筋症による心不全の入院加療後、急速に左室内血栓を生じた症例を経験した。

左室収縮能の低下した本症例のような場合へのワルファリン投与初期には、ヘパリンの併用が必須であり、APTT を指標にヘパリンの確実な効果が得られる用量を投与する必要性が示唆された。

また、抗凝固療法と同時に、心臓超音波検査による心室内血栓の定期的な評価が必要であることが示唆された。

文献

1. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology*,54:288-294.2000
2. Halperin JL *Journal Thrombosis in the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy G Ital Cardiol*,24:281-289.1994
3. Maze SS, Kotler MN, Parry WR. Flow characteristics in the dilated left ventricle with thrombus: qualitative and quantitative Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol*,13:873-881.1989
4. Jafri SM, Ozawa T, Mammen E, Levine TB, Johnson C, Goldstein S. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. *Eur Heart J*,14:205-212.1993
5. Yamamoto K, Ikeda U, Furuhashi K, Irokawa M,

Nakayama T, Shimada K. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy *J Am Coll Cardiol*,25:1634-1640.1995

6. Gustavsson CG, Persson SU, Larsson H, Persson S. Changed blood rheology in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy *Journal Angiology*,45:107-111.1994
7. Wilensky RL, Jung SC. Thromboembolism in patients with decreased left ventricular function: incidence, risk, and treatment *Journal J Cardiovasc Risk*,2:91-96.1995
8. Günthard J, Stocker F, Bolz D, Jäggi E, Ghisla R, Oberhänsli I, Wyler F. Dilated cardiomyopathy and thrombo-embolism. *Eur J Pediatr*,156:3-6.1997
9. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Barbosa FB, Rocha MO. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *J Neurol Sci*,278:96-101.2009
10. Koniaris LS, Goldhaber SZ. Anticoagulation in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*,31:745-748.1998
11. Stokman PJ, Nandra CS, Asinger RW. Left Ventricular Thrombus. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*,3:515-521.2001
12. Haugland JM, Asinger RW, Mikell FL, Elspenger J, Hodges M. Embolic potential of left ventricular thrombi detected by two-dimensional echocardiography, *Circulation*,70:588-598.1984

和文抄録

症例は 49 歳男性。健康診断で心拡大を指摘され、近医で高血圧に対して薬物加療が行われていたが、起坐呼吸と下腿浮腫を主訴に当科へ緊急入院となった。

入院時から心不全加療としてフロセミドなどの利尿剤を投与し、血栓予防目的でヘパリン 10000 単位/日とワルファリン 2 mg 投与を開始した。ヘパリンは APTT で、ワルファリンは PT-INR で効果判定を行い、入院第 4 病日では APTT : 29.6 秒、PT-INR : 1.48 であった。

同日に施行した心臓超音波検査で左心室内に入院時に認めなかった有茎で浮遊性のある約 2cm の血栓を 2 個認めた。浮遊性の血栓であり、塞栓症の危険性があると判断して、心臓血管外科で左心室内血栓除去術と僧帽弁輪形成術を施行した。術後は薬物加療の強化

左室内血栓が急性に出現した拡張型心筋症の一例

により経過は良好で第 32 病日に退院となった。

拡張型心筋症の心不全加療は、血流の鬱滞や凝固系亢進の病態から心室内血栓のリスクがあると同時に利尿剤による血液濃縮も重なる可能性があるため、ワルファリンとヘパリンによる抗凝固療法を行う必要がある。しかしワルファリンの投与初期は、Protein C の活性化が急激に低下するため、一時的に凝固亢進状態となる。よって APTT を測定しながら、併用するヘパリンの投与量を調整する必要性が示唆された。また同時に心臓超音波検査で心室内血栓の定期的な評価が必要であることも示唆された。

キーワード：

拡張型心筋症、抗凝固療法、血栓、心臓超音波検査、左心室内血栓除去術

大学病院でのインフルエンザによる アウトブレイクの経験

金城 真一, 大澤 真, 児堀 綾子, 石田 光明, 小熊 哲也, 清水 智治
畔柳 智司, 山根 哲信, 澤井 俊宏, 花岡 淳, 越沼 伸也, 小泉 祐介
重田 雅代, 生野 芳博, 炭 昌樹, 岡本 陽香, 古川 晶子
竹村 美和, 川合 香苗, 黒瀬 和美, 南野 康幸, 中野 恭幸
滋賀医科大学医学部附属病院 感染対策チーム

Influenza outbreak in a university hospital

Shinichi KINJO, Makoto OSAWA, Ayako KOBORI, Mitsuki ISHIDA, Tetsuya OGUMA
Tomoharu SHIMIZU, Satoshi KUROYANAGI, Tetsunobu YAMANE, Toshihiro SAWAI
Jun HANAOKA, Shinya KOSHINUMA, Yusuke KOIZUMI, Masayo SHIGETA
Yoshihiro IKUNO, Masaki SUMI, Haruka OKAMOTO, Akiko FURUKAWA
Miwa TAKEMURA, Kanae KAWAI, Masumi KUROSE, Yasuyuki MINAMINO
and Yasutaka NAKANO

Infection Control Team, Shiga University of Medical Science Hospital

Abstract: An outbreak of influenza(type A) occurred in a ward at a university hospital in February 2013. A total of 17 people (5 patients and 12 staffs) suffered and it took 8 days from the recognition to the end of the outbreak. We implemented precautions for droplet infection including the wearing of surgical masks, restriction on working of the suffering staffs, and isolation of the suffering patients. We also restricted the admission to the ward and the acceptance of patients on Emergency Division for 7 days. We speculated that the reason for the early termination of the outbreak, even in the endemic season on influenza, was the implementation of the aggressive detection of symptomatic individuals using virus-detection kits, the thorough precautions including the restriction on working, isolation, and ward closure.

Keyword: outbreak, university hospital, influenza

はじめに

インフルエンザは、インフルエンザウイルスを病原体とする急性の呼吸器感染症で、毎年世界中で流行がみられている。典型的な発症例では1~4日間の潜伏期間を経て、突然に発熱(38℃以上の高熱)、頭痛、全身倦怠感、筋肉痛・関節痛などが出現し、鼻水・咳

などの呼吸器症状がこれに続く。通常は1週間前後の経過で軽快するが、いわゆる「かぜ」と比べて全身症状が強いのが特徴である。主な感染経路はくしゃみ、咳、会話等で口から発する飛沫による飛沫感染であり、他に接触感染もあるといわれている¹⁾。また、インフルエンザの感染対策としては、飛沫感染対策としての

Received: January 9, 2014. Accepted: March 19, 2014.

Correspondence: 滋賀医科大学医学部附属病院 呼吸器内科・感染対策チーム 中野 恭幸

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 nakano@belle.shiga-med.ac.jp

咳エチケット、接触感染対策としての手洗い等の手指衛生が重要である。インフルエンザでは、たとえ感染者であっても、全く症状のない不顕性感染例や、感冒様症状のみでインフルエンザウイルスに感染していることを本人も周囲も気が付かない軽症例も少なくないため、特にヒト-ヒト間の距離が短く、濃厚な接触機会の多い学校、幼稚園、保育園等の集団生活施設においては可能な限り職員も含めて全員が咳エチケット、手指衛生を実行するべきである¹⁾。このように感染力が強く、急激な症状が出現する感染症がアウトブレイクした場合は、できる限り早期に察知し、感染対策に取り組んでいくことが必要となる。今回、呼吸器・救急病棟（以下、病棟）において、インフルエンザによるアウトブレイク事例を経験したので報告する。

経過（表 1）

当院では、入院患者あるいは職員がインフルエンザであると判明した場合には、感染制御部へ連絡することを、感染予防対策マニュアルで定めている。

2013年2月25日、呼吸器内科医師1名がインフルエンザ抗原検査（以下、インフルエンザと診断されたものはインフルエンザ抗原検査によるもの）によってインフルエンザAと診断されたと連絡あり、濃厚接触した呼吸器内科医師2名にオセルタミビルの予防内服を実施した。その後、呼吸器内科で入院中の患者1名からインフルエンザAを検出した。この患者は、前述呼吸器内科医師の担当患者で、前日の夕方から発熱を認めていた。4人病床（以下、総室）に入院中であったため、個室へ転室を行った。同室患者については、主治医と相談の上、呼吸器内科患者2名は経過観察し呼吸器外科患者1名はオセルタミビルの予防内服を開始した。

2月26日、看護師1名がインフルエンザAと診断された。この看護師は、前日にインフルエンザAと診断された患者に濃厚接触していた。この時点で、病棟スタッフ全員に、サージカルマスクの着用と健康状態の確認を指示したが、オセルタミビルの予防内服は実施しなかった。

2月27日、呼吸器外科医師1名がインフルエンザAと診断された。3日前に、他病院でインフルエンザの患者との濃厚接触があった。この医師は、インフルエンザと診断される前に、回診のため呼吸器外科の患者全員に接触している可能性があり、主治医と相談の上、呼吸器外科入院患者全員（17名）にオセルタミビルの予防内服を実施した。その後も、看護師3名がインフルエンザAと診断され、そのうちの1名は救急外来で勤務していたので、濃厚接触した救急部医師2名と入院患者1名にオセルタミビルの予防内服を実施した。

2月28日、前日よりオセルタミビルの予防内服を実施していた呼吸器外科入院中の患者からインフルエンザAが検出された。この患者は、2月22日に入院し2月26日に手術（胸腔鏡下肺部分切除術）を受けていた。

2月27日の夜より呼吸困難感が出現し、翌2月28日午前1時40分に気管挿管人工呼吸器管理となった（呼吸困難の原因は、急性肺水腫と診断されている。原因として心臓由来のものも考えられたが、検査結果からは否定された。一方、インフルエンザAの感染が判明し、インフルエンザ感染、手術後などにより心負荷→血圧上昇→後負荷ミスマッチ→急性肺水腫が疑われた）。また、新たに看護師1名がインフルエンザAと診断され、2月28日、病棟への他科患者利用の中止を決定した。しかし、2月28日の夕方に病棟を担当している薬剤師がインフルエンザAと診断され、病院長と感染制御部、呼吸器内科診療科長、呼吸器外科診療科長、救急部外来医長、病棟看護師長との協議の結果、病棟の新規入院受け入れ中止と、救急車による患者搬入も含め、救急部受診患者受け入れ中止を決定した。ただし、当院かかりつけの患者に対する当該科による時間外診療は通常どおり受け入れたが、救急部による対応が必要となる患者については受け入れしないこととした。その後も、看護師1名がインフルエンザAと診断された。この時点で、医師2名、看護師6名、薬剤師1名、患者2名の計11名がインフルエンザAを発症している旨、最寄りの保健所へ報告した。

3月1日、さらに看護助手1名と呼吸器内科医師1名、救急部患者1名がインフルエンザAを発症した。この患者は、発熱はなく軽度の呼吸器症状（鼻汁）のみであった。総室に入院中であったため個室へ転室し、同室患者1名に対してオセルタミビルの予防内服を実施した。また、看護助手と濃厚接触のあった看護助手3名に対してオセルタミビルの予防内服を実施した。

3月2日、呼吸器内科で入院中の患者からインフルエンザAが検出された。総室に入院中であったため、別の総室をコホート部屋として使用し、同室患者1名に対してオセルタミビルの予防内服を新たに実施した。

3月3日、インフルエンザ新規発症は確認されず経過した。

3月4日、病院長と今後の対応について協議を行い、3月5日の朝まで、現在の対応を継続する事となった。また、県内の消防に対して病院から救急受け入れ制限の通知も行った。しかし、新たに呼吸器内科で入院中の患者からインフルエンザAが検出され、総室に入院中であったため個室へ転室した。同室患者1名は既にオセルタミビルの予防内服が実施されていた（2月27日より予防内服を実施していた呼吸器外科の患者）。この時点で、翌日以降の病棟入院予定について検討し、他病棟で入院受け入れを行う事とした。同日、医師3名、看護師7名、薬剤師1名、患者5名の累計16名（前回報告より5名増加）がインフルエンザAを発症している旨、保健所へ報告を行った。

3月5日、前日に患者1名がインフルエンザAと診断されたことに伴い、病棟での対応は3月7日の朝まで継続することとなった。この時点での報告を病院長に行い、当日新規の患者の検出がなければ、翌日から

大学病院でのインフルエンザによるアウトブレイクの経験

病棟オープンすることとなった。

た。ただし、病棟への他科患者利用中止は継続した。

| | 氏名 | 2月25日 | 2月26日 | 2月27日 | 2月28日 | 3月1日 | 3月2日 | 3月3日 | 3月4日 | 3月5日 | 3月6日 | 3月7日 | 3月8日 | 3月9日 | 3月10日 | 3月11日 | 3月12日 |
|----|---------------------|------------|-----------|------------|------------|--------------------------------|------------|--------|------------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|
| 1 | 医師A | fulA (9時) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 看護師A | | fulA (9時) | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 医師B | | | fulA (10時) | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 看護師B | | | fulA | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 看護師C | | | fulA (11時) | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 看護師D | | | fulA | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 看護師E | | | fulA (20時) | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 薬剤師A | | | | fulA (16時) | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 看護師F | | | | fulA (19時) | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 看護助手A | | | | | fulA (AM) | | | | | | | | | | | |
| 11 | 医師C | | | | | fulA (AM) | | | | | | | | | | | |
| 12 | 看護師G | | | | | fulA (18時) | | | | | | | | | | | |
| 13 | 患者A | fulA (10時) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | 患者B | 2/22入院 | 手術 | | fulA (3時) | | | | | | | | | | | | |
| 15 | 患者C | 2/7入院 | | | | fulA (10時) | | | | | | | | | | | |
| 16 | 患者D | 2/8入院 | | | ful(-) | ful(-) | fulA (11時) | | | | | | | | | | |
| 17 | 患者E | 2/26入院 | | | | | | ful(-) | fulA (11時) | | | | | | | | |
| | オセルタミビル予防内服者累計 | 3 | 3 | 26 | 39 | 61 | 62 | 63 | 65 | 65 | 65 | 65 | 65 | 65 | 65 | 65 | 65 |
| | オセルタミビル予防内服者数(スタッフ) | 医師2名 | | 医師5名 | 薬剤師13名 | 医師6名 看護師1名 薬剤師7名 MA3名 | | | | 医師1名 | 医師2名 | | | | | | |
| | オセルタミビル予防内服者数(患者) | 1 | 0 | 18 | 0 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

表 1. 当該病棟におけるインフルエンザ発症経過

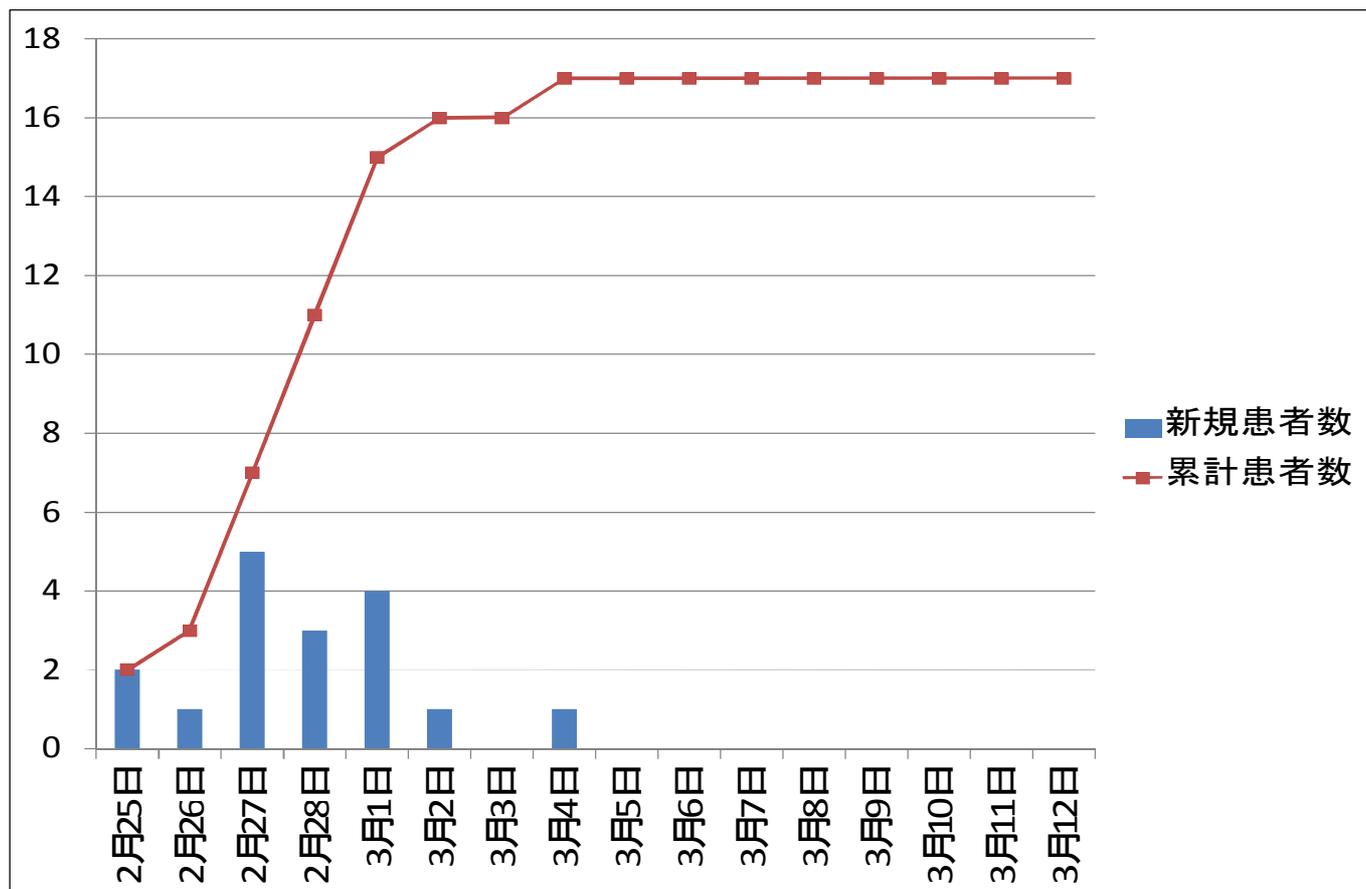


図 1. 当該病棟におけるインフルエンザ発症流行曲線

3月6日、朝までに新規インフルエンザ発症者がなかったため、病棟および救急外来の受け入れを再開し

この時点までの経過を、保健所へ報告を行った(図1)。3月12日、新規インフルエンザ発症者はなく、イ

インフルエンザを発症した患者も解熱を認めたため、病棟をフルオープンした。また気管挿管人工呼吸器管理中であった患者についても、3月11日に抜管され、良好な経過を辿っていた。

表 2. 当該病棟における職員のインフルエンザワクチン接種及び罹患、オセルタミビル予防内服状況

| 所属 | インフルエンザワクチン接種 | インフルエンザ罹患 | オセルタミビル予防内服 |
|-------|-----------------|--------------|-------------|
| 呼吸器内科 | 12/12名 | 2名 | 2名 |
| 呼吸器外科 | 7/7名 | 1名 | 3名 |
| 救急部 | 8/8名 | 0名 | 2名 |
| 看護師 | 41/42名 | 7名 | 0名 |
| その他 | 3/4名 | 2名 | 2名 |
| 計 | 71/73名 97.2% | 12名 16.4% | 9名 12.3% |

病棟スタッフにおけるインフルエンザワクチン接種率は 97.2% (71/73 名) であり、インフルエンザ罹患率は 16.4% (12/73 名) であった。また、オセルタミビル予防内服率は 12.3% (9/73 名) であった (表 2)。

考察

1. 感染源

県内では、インフルエンザの警報が発令されており、市中での感染の機会や面会者などを通じて院内に持ち込まれる機会があり、感染源、感染経路は不明であった。

初発は医師 A と入院患者 A であった。医師 A は発症前 2 日間、初発入院患者との接触はなかった。この患者に看護ケアで濃厚接触した看護師数名がインフルエンザを発症したと思われる。患者は入院中で家族の発症もなかったことから、感染源は不明であった。

2. 感染経路

インフルエンザの察知は 2 月 25 日であり、翌 2 月 26 日には病棟全スタッフに対してサージカルマスクの着用を徹底した。しかし、スタッフの感染が 12 名であったことは、休憩時などのサージカルマスクを外す会話で、飛沫に曝露する機会があり、スタッフステーション内での感染があったと考えられた。また、発熱などのインフルエンザ症状が乏しかったことも、スタッフステーション内での感染が広がった要因と考えられた。

患者に関しては、インフルエンザを発症したスタッ

フとの接触もあったと思われるが、不特定多数の面会者の出入りもあった。インフルエンザ警報が発令されているなか、持ち込みにより曝露した可能性も考えられる。

3. オセルタミビル予防内服者数

本院ではオセルタミビルによる予防内服は、オセルタミビル 75mg を 1 日 1 カプセル、7 日間内服する。また、インフルエンザ感染迅速検査も積極的に実施した。

オセルタミビル予防内服者数は、2 月 25 日～3 月 2 日で職員・患者をあわせ 65 名であった。インフルエンザ発症者と濃厚に接触があった入院患者は 45 名、うち 26 名 (57.7%) にオセルタミビルの予防内服を実施した。職員は、この病棟で勤務する職員全員と考えられたが、オセルタミビルの予防内服を実施したのは 9 名 (12.3%) のみであった。オセルタミビルの予防内服を行っていた職員からも 1 名のインフルエンザの発症があり、もっと早期から積極的にオセルタミビルの予防内服を実施することで、感染拡大を防ぐ効果があった可能性もある。

4. 感染対策

スタッフに関しては、2 月 26 日から感染対策チームによるサージカルマスクの着用方法および手洗いの指導と実施の徹底を行った。サージカルマスクの着用方法については、視覚的にわかりやすくするためスタッフの控え室やスタッフステーション内にポスター掲示 (図 2) も行った。インフルエンザを発症したスタッフは、解熱後 2 日間の就業制限を行い、患者については個室隔離、場合によってはコホート隔離および飛沫予防策を行った。



図 2. 正しいマスクの着用方法

病棟運営は、2 月 28 日 10 時に他科患者利用を中止。同日 19 時より新規入院受け入れを中止。また、救急車による患者搬入も含め、救急部受診患者受け入れを中止した。3 月 6 日 9 時より、他科患者以外の新規入院受け入れを再開し、3 月 12 日より病棟フルオープンとした。

病棟への新規入院受け入れ中止期間は約 7 日間、フル

オープンまでは約 13 日間であった。

<http://www.pref.shiga.lg.jp/e/ef45/kansen-c/index.html> : 2013 年 6 月アクセス

まとめ

インフルエンザの流行時期であったことから、インフルエンザ症状が乏しかったことから、早期かつ徹底的にインフルエンザ感染迅速検査を実施し、早期に対応（就業制限や個室隔離など）を実施した。過去の事例報告で比較できる文献等は見当たらなかったが、外部からの持ち込みや、外部への感染拡大を防止するために、入院受け入れ制限などを実施したことで、インフルエンザ流行期にも関わらず（図 3）、比較的短い時間で収束を迎えることができた。

- [3] Hospital-acquired influenza: a synthesis using the Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial Infection (ORION) statement. N. Voirin*, B. Barret, M.-H. Metzger, P. Vanhems. *Universite de Lyon, France. Journal of Hospital Infection (2009) 71, 1-14
- [4] 社団法人日本感染症学会提言 2012～インフルエンザ病院内感染対策の考え方について～. 日本感染症学会

和文抄録

2013 年 2 月、大学病院でのインフルエンザによるアウトブレイクを経験した。

8 日間でインフルエンザ発症者は、スタッフ 12 名、患者 5 名の累計 17 名であった。

察知後すぐさまサージカルマスクの着用を徹底し、早期より、インフルエンザを発症したスタッフは、就業制限を行い、患者については個室隔離および飛沫予防策の徹底を実施した。

病棟運営は、新規入院受け入れの中止を実施した。また、救急車による患者搬入も含め、救急部受診患者受け入れを中止した。病棟への新規入院受け入れ中止期間は約 7 日間、フルオープンまでは約 13 日間であった。

インフルエンザの流行時期であったことから、インフルエンザ症状が乏しかったことから、早期かつ徹底的にインフルエンザ感染迅速検査を実施し、就業制限や個室隔離など早期に対応を実施した。また、外部からの持ち込みや、外部への感染拡大を防止するために、入院受け入れ制限などを実施したことで、インフルエンザ流行期にも関わらず、比較的短い時間で収束を迎えることができた。

キーワード：アウトブレイク，大学病院，インフルエンザ

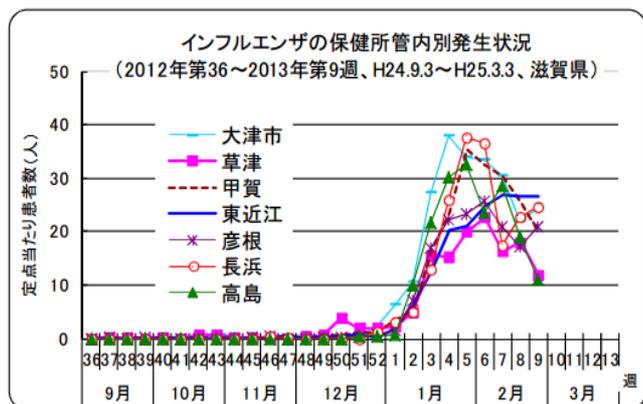


図 3. 滋賀県内におけるインフルエンザの保健所管内別発生状況（2013 年第 9 週）

おわりに

院内感染インフルエンザのアウトブレイクは、ほぼすべての種類の病棟で発生しており、患者と病院に甚大な罹患，死亡，およびコストをもたらしている。あらゆる患者，医療従事者，および訪問者が病院内の感受性者にインフルエンザを伝播し得るため，感染源は不明であることが多い。院内感染インフルエンザのアウトブレイク調査により，感染源の特定，さらなる症例の発生予防，およびさらなるアウトブレイクに直面した際の疾患の制御に関する知識の増強に繋がるはずである。しかし，このようなアウトブレイクの検出と報告はおそらく十分には行われておらず，そのため伝播経路の追跡と正確な記述が困難となっている³⁾。

インフルエンザは，院内どこでもアウトブレイクを起こす可能性がある。初期症状からの対応が重要であり，有症状者を早期に発見し対策を講じることはもちろん，手指衛生の遵守，咳エチケットなど，標準予防策が日常的に行えることが感染拡大を防ぐため，職員や患者の教育，啓発活動を継続して行う事が重要である。

文献

- [1] 国立感染症研究所ホームページ <http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/flu.htm> : 2013 年 6 月アクセス
- [2] 滋賀県感染症情報センターホームページ

緩和ケアにより早期の疼痛緩和と 精神的苦痛の軽減をしえた膵癌の一例

千葉 幹夫¹⁾²⁾, 高野 淳¹⁾³⁾, 服部 聖子¹⁾, 小林 遊³⁾, 浅田 歩美⁴⁾
森田 幸代¹⁾⁵⁾, 藤山 佳秀⁴⁾, 醍醐 弥太郎¹⁾³⁾

1) 滋賀医科大学医学部附属病院 緩和ケアチーム

2) 滋賀医科大学 薬剤部

3) 滋賀医科大学 臨床腫瘍学講座・腫瘍内科・腫瘍センター

4) 滋賀医科大学 消化器内科

5) 滋賀医科大学 精神科

A Case of Pancreatic Cancer Patient Whose Mental Pain Was Well Relieved After Prompt Pain Control

Mikio Chiba¹⁾²⁾, Atsushi Takano¹⁾³⁾, Seiko Hattori¹⁾, Yu Kobayashi³⁾, Ayumi Asada⁴⁾
Sachiyo Morita¹⁾⁵⁾, Yoshihide Fujiyama⁴⁾, Yataro Daigo¹⁾³⁾

1) Palliative Care Team, Shiga University of Medical Science Hospital

2) Pharmaceutical Department, Shiga University of Medical Science Hospital

3) Department of Medical Oncology and Cancer Center, Shiga University of Medical Science

4) Department of Gastroenterological Medicine, Shiga University of Medical Science

5) Department of Psychiatry, Shiga University of Medical Science

Abstract

It is important to relieve promptly physical pain of cancer patient, because it is likely to affect the mental and/or spiritual problems for patients. We here report a case of 50 years old male patient with advanced pancreatic cancer who had adequate pain relief after intervention of Palliative Care Team.

Keyword

Pancreatic cancer, Palliative care, Pain control, Mental pain, Spiritual pain

がん対策推進基本計画にある通り、がん患者とその家族が可能な限り質の高い療養生活を送れるようにするためには、緩和ケアが、治療の初期段階から行われるとともに、診断、治療、在宅医療など様々な場面において切れ目なく実施される必要がある。また、がん患者の意向を踏まえ、住み慣れた家庭や地域での療養も選択できるよう、在宅医療の充実を図ることが求め

られている。今回、われわれは、強い心窩部痛、背部痛のある膵癌患者に緩和ケアチームとして介入し、すみやかな疼痛緩和後に、患者の精神的苦痛の軽減と在宅療養への移行に関わった症例を経験したので報告する。

(症例)

50歳代男性

(主訴) 心窩部痛、背部痛

(現病歴) 20XX年4月より心窩部痛・背部痛が出現し、近医を数カ所受診するも原因不明と言われ、NSAIDsを頻回に使用していた。しかし痛みが増悪傾向(NRS10)であったため20XX年8月に当院消化器内科を受診した。精査の結果、膵頭部癌 stageIV(多発肝転移、多発肺転移、十二指腸狭窄、腹水あり)と診断され、入院となった。胆道系の閉塞が認められたため、ENBD (Endoscopic nasobiliary drainage)/ERBD (Endoscopic retrograde biliary drainage)を留置し、十二指腸狭窄に対してはステント留置術を施行した。また、化学療法(ゲムシタビン 1000mg/m²; Day1,8,15; 28日1コース)が開始された。疼痛への対処はフェンタニル貼付剤から開始されたが、その後も疼痛が続くため、9月3日より疼痛緩和を目的として緩和ケアチームが参加することになった。

(既往歴)

特記事項なし。

(家族歴)

父親に肺癌。

(理学的所見)

身長 165.6cm、体重 44kg、BP102/65mmHg、脈拍 83/min 整、体温 36.6度、SpO2 99%(Room air)、表情倦怠、体格中等度、結膜貧血なし、強膜黄染なし、体表リンパ節不触、皮疹なし、胸部：呼吸音正常・心音整、腹部：平坦軟 圧痛なし・肝腫大なし・腸音正・浮腫なし、両下腿浮腫なし、神経学的異常所見なし、項部硬直なし。

(検査所見)

WBC 8100/μL・Hb 14.5g/dL・Plt 34.2 万/μL・TP 7.2g/dL・Alb 4.1g/dL・AST 155IU/L・ALT 337IU/L・LDH 304IU/L・ALP 1176IU/L・γ-GTP 335IU/L・T-Bil 0.68mg/dL・CPK 54IU/L・BUN 46.8mg/dL・Cre 1.32mg/dL・Na 138mEq/L・K 4.9mEq/L・Cl 99mEq/L・Ca 9.7mg/dL・CRP 0.92mg/dL・CEA 10.5ng/ml・CA19-9 10408U/ml.

胸腹部造影 CT：十二指腸壁肥厚、膵管の軽度拡張、複数の腹腔内リンパ節腫大、腹水あり、肝多発結節、両肺多発小結節あり。

(緩和ケアチームへの依頼理由)

疼痛コントロール

(患者からの希望)

痛みをとって欲しい。食事がしたい。

(緩和ケアチームの関わり)

緩和ケアチームの介入時、フェンタニル貼付剤 6.3mg/3日 が使用されていたが強い心窩部痛・背部痛 NRS(Numeric Rating Scale)6~8 が残存しており、自分で痛む時にフラッシュ(フラッシュの量：PCAポンプの1時間量、ロックアウトタイム：15分)でできるフェンタニル PCA(Patient Controlled Analgesia)持続注(25μg/hより開始)に変更して早急にタイトレーションを行った。24時間後には背部の痛みは軽減したが、腹部のもやもやした痛みが残存し、フルルビプロフェンアキセチル注 50mg~100mg/日を併用することにより、NRSは0~1となった。患者は「自分はこれからどうなるのか、病気は治るのか、まだ死にたくない、食事はできるようになるのか」などの不安が強く、涙することが多かったが不安は表出できていた。緩和ケアチームは患者の思いを継続的に傾聴し、患者のつらくやりきれない気持ちを受け止めることに努めた。

緩和ケアチームとしては、チーム構成員(医師、薬剤師、看護師)が介入として患者の状態に応じて病棟・病室を訪問し、患者の感情、病態の把握を行った。また訪室することで、緩和ケアチームの支援を楽しみにされるようになり、「明日も来てや」と話されていた。また、緩和ケアカンファレンス(週1回)を行い、チーム員の情報を共有し、疼痛治療を含む支援方針につき意見を集約した。それを踏まえて主治医と意見交換することで、疼痛コントロールに関わった。まず、フェンタニル PCA導入により痛みはNRS1~2となり、フルルビプロフェン併用により更にNRS0~1と介入後1日~2日で除痛できた。痛みもとれ、食事が少しずつできるようになると、退院したら「旅行に行きたい、仕事も少しずつやりたい、美味しいものを食べたい」など希望が持てるようになった。また、「今までの痛みやつらい

検査を乗り越えてきたのだから、これからも頑張れる」と前向きに自分の人生を考えられるようになった。退院に向けて、フェンタニル PCA 持続注から 1 日 1 回型のフェンタニル貼付剤 4mg/日へ、(フェンタニル貼付し、フェンタニル PCA 持続注を 1 2 時間後に OFF とし 1 日に変更した。また、お風呂が好きで毎日お風呂に入りたいという、退院後の生活パターンを考慮しお風呂上がりに毎日貼り替えることができ、貼り忘れがないようにするため 1 日 1 回型のフェンタニル貼付剤とした。)フルルビプロフェンアキセチル注からロキソプロフェン内服 180mg/日の定期服用、レスキューとしてモルヒネ錠の服用への変更を行った。変更後も痛みが増強認めず、精神的にも落ちついた状態となり 20XX 年 10 月(緩和ケアチーム介入後 36 日目)に退院した。

チームの関わりの評価と考察

緩和ケアとは、生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、疾患の早期より痛み、身体的問題、心理社会的問題、スピリチュアルな(霊的な・魂の)問題を評価・対処して、クオリティー・オブ・ライフ(生活の質、生命の質)を改善するためのアプローチである^[1-2]。一般に、進行期のがん患者は疼痛により身体的な苦痛を感じると同時に、他に何も考えられなくなり、はかり知れない不安や恐怖にさいなまれる。どのように人生を歩むか、自分とは何か、生きるとは何かなど、精神・霊的な問いから人を遠ざける。そのため、緩和ケアにおいては、早急に疼痛緩和を図る必要がある。本症例では、チームの参加後に早くタイトレーションができる持続注射の方法を選択して投与した。その結果、治療開始 24 時間後には疼痛緩和が図られた。

緩和ケアチームへの当初の依頼は、疼痛緩和のみであったが、その症状の緩和を介した関わりを通して、患者との信頼関係を構築できた。患者は自分の心の奥底から湧き出る恐怖感や孤独感、はかり知れない不安を顕にし、それをどうにか癒そうと必死な様子をみせていた。緩和ケアチームの関わりとして、疼痛緩和に関

する薬剤調整は、最初の短い時間ででき、それはチームが介入する以上当然求められるものである(2)。一方で、精神的苦痛(mental pain)は、不安感・恐怖感、喪失感、いらだち、うつ状態、怒りなど、がんに関わる心に影響を与える問題であり、スピリチュアルペイン(霊的苦痛: spiritual pain)は、尊厳ある存在としての魂の痛みで、人間の根源に関わる苦悩をさすが、これら 2 つの苦痛は早急に癒すことは難しく、緩和ケアチームとしては、担当医や医療スタッフと協力しながら患者の状態に応じた時間をかけて日々患者と語り合うことで、患者なりのがんの受け止めや生き方を見つけていくよう努めている。そのプロセスに精神的・霊的苦痛の緩和がある。そのため、緩和ケアチームの関わりは、多くの時間を心のケアに費やしたといえる。そして、心の動きや希望に沿って疼痛緩和方法も検討し、例えば、入院時の強い痛みを早く取って欲しいとの訴えには、フェンタニル PCA 持続注にて対処し、疼痛時に自分でフラッシュできる安心感を持ってもらった。また、家に帰りたいが痛み止めの注射はどうするのかという不安には、注射薬から貼付剤や内服剤に変更することが可能であることを説明し、直ちにオピオイドローテーションを行った。このような全人的対処により患者らしい生き方を支援することで、質の高いトータルケアが提供できたと考える。疼痛が緩和すると希望が見えてくる。希望が見えると同時に、それが叶うのかどうか、自分の身体はどうなるのかという不安もわきあがってくる。希望と不安が混在しているが、その不安の部分を緩和することで希望がより輝き、生きていく意欲が高まるのである。それが緩和ケアであると考え、我々は多くの方々にこのようなケアを提供していくべくチーム活動に取り組んでいる。

疼痛のある進行期のがん患者にとって、痛みや精神的苦悩がなく過ごせることは重要である。がん疼痛緩和と引き続く精神的サポートが奏功したことを示唆する症例と考察報告した。

和文抄録

進行膵癌による強い心窩部痛、背部痛に対してフェンタニル PCA(Patient Controlled Analgesia)持続注の導入と継続的心のケアで疼痛コントロールと精神的苦痛の軽減が得られ、外来治療に移行した症例を報告する。

キーワード：緩和ケア、膵癌、疼痛緩和、精神的苦痛、霊的苦痛

文献

- 1) 日本医師会， 緩和ケアガイドブック． 唐澤祥人， 東京 青梅社， 8-9,2008
- 2) 日本医師会， 緩和ケアガイドブック． 唐澤祥人， 東京， 青梅社， 70-75,2008

3年間の滋賀医科大学医学部附属病院における心肺停止症例の検討

松村 一弘²⁾、橋本 賢吾¹⁾、牛場 彩¹⁾、岸本 卓磨¹⁾、大内 政嗣¹⁾、今宿 康彦³⁾、
山根 哲信¹⁾、松下 美季子¹⁾、浜本 徹¹⁾、藤野 和典²⁾、田畑 貴久²⁾、辻田 靖之¹⁾、
高橋 完¹⁾、江口 豊²⁾

1) 滋賀医科大学 救急・集中治療部¹⁾

2) 救急集中治療医学講座²⁾

3) 麻酔科³⁾

The analysis of patients with cardiac arrest at Shiga University of Medical Science Hospital for 3 years

Kazuhiro MATSUMURA²⁾, Kengo HASHIMOTO¹⁾, Aya USHIBA¹⁾, Takuma KISHIMOTO¹⁾, Masatsugu
OUCHI¹⁾, Yasuhiko IMASYUKU³⁾, Tetsunobu YAMANE¹⁾, Mikiko MATSUSHITA¹⁾, Tetsu
HAMAMOTO¹⁾, Kazunori FUJINO²⁾, Takahisa TABATA²⁾, Yasuyuki TSUJITA¹⁾, Kan TAKAHASHI¹⁾
and Yutaka EGUCHI²⁾

1) Critical and Intensive Care Medicine

2) Department of Critical and Intensive Care Medicine

3) Anesthesiology

Abstract

We studied the mortality and mobility about patients with cardiac arrest (CA) at our hospital between January 1st 2010 and December 31st 2012. The conditions of patients were evaluated at the time of the hospital leaving. We defined the patients who could survive with some partial supports or without any supports as good outcome patients, and the patients who needed all supports or were dead as poor outcome patients using Glasgow outcome scale.

The average time to chest compression was about 9 minutes. The time to chest compression of the group with return of spontaneous circulation (ROSC) was shorter than those of the group without ROSC (6.5 v.s.10.4 min). The time to chest compression and the time to ROSC of the good outcome group were also shorter than those of the bad outcome group after ROSC. The patients treated with brain hypothermia therapy (brain HT) were younger than the patients treated without it after ROSC. There was no significant difference of time to chest compression and to ROSC between the patients with and without brain HT. About 30% of the patients with brain HT were good outcome, but there was no good outcome patient without brain HT except 4 patients that did not have the indication of brain HT because those consciousnesses had immediately recovered after ROSC.

In conclusion, the oral direction at emergency call and the ordinary education of resuscitation after CA are important for citizen to do chest compression immediately. The connection between prehospital care and hospital cure is also important to reduce time to ROSC. Brain HT is effective to improve outcome after ROSC. The aggressive operation of brain HT seems to be most important. Thus, the communication among hospitals may also be important for the treatment after ROSC.

Keyword cardiac arrest, brain hypothermia therapy, return of spontaneous circulation, Glasgow outcome scale

はじめに

2010年に心肺蘇生法ガイドラインが改正され、一般市民にも質の高い胸骨圧迫開始が遅延なく行えるよう改正になり、しかも訓練を受けていない救助者に対して胸骨圧迫のみの蘇生法を電話で消防署から指導することにも触れられるようになった[1]。

また脳低温療法は2002年に脳機能保護に有効と報告され[2]、2010年には蘇生後に昏睡状態の成人患者では低体温療法を推奨する報告がなされたことから[3]、2010年のガイドラインにも、蘇生後治療としての脳低温療法についても触れられるようになった[4]。

このように心肺停止後の予後を少しでも改善できるようにガイドラインの改正がなされたが、実際の現場ではそのガイドラインの改正で胸骨圧迫開始までの時間短縮が可能なのか、また脳低温療法を行うことによって予後の改善が可能なのかを調べることで、今後の蘇生治療に反映させるべく、本院における心肺停止症例についての検討を行った。

方法

1. 対象

滋賀医科大学医学部附属病院において2010年1月1日から2012年12月31日までの3年間で経験した心肺停止症例（院内発生症例や他院で蘇生された後転送となった症例を含む）のうち外傷を原因としなかった症例について検討した。

2. 脳低温療法

(1) 蘇生後も意識が戻らず、血行動態の安定化が可能で、発症前の日常生活が自立できており、施行するにあたり同意が得られている場合に行った。

(2) 深部温度を $35\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で2日間施行。その後8時間ごとに 0.5°C ずつ復温し、 36°C で24時間維持したのち脳低温療法終了とした。

3. 予後判定

予後は、本院退院時点での状態が、Glasgow Outcome Scaleで死亡(dead)群、植物状態(VS)群、身体的・精神的障害のため日常生活に介助を要する(SD)群、ある程度の神経学的・知的障害があるが日常生活を自立しておくことが出来る(MD)群、後遺症がないかわずかに障害を残すが元の生活に戻れている(GR)群に分け、GR群またはMD群を予後良好群とし、その他の群は予後不良群とした。

4. 有意差検定

有意差検定においては統計解析ソフト JMP version4.0.2を用いて、2群間比較ではt検定にて、予後関連因子については多重ロジスティック回帰にて検討した。

結果

本院での救急搬送件数は、3年間で8167例あり、その約70%を救急・集中治療部で初期対応している。救急・集中治療部が対応している約3%の180例が外傷

を原因としない心肺停止症例であった。(表1)

表1. 本院救急車搬送件数

| | 2010年-2012年 |
|-----------------|-------------|
| 全科 | 8167例 |
| 救急部 | 5753例 |
| 外傷を原因としない心肺停止症例 | 180例 |

外傷を原因としない心肺停止症例180例の原因では心疾患が約36%と多く、つぎに多かったのが、原因不詳で約14%であった。(表2)

表2. 心肺停止症例の原因

| | |
|--------------|------------|
| 心疾患 | 65例(36.1%) |
| 呼吸不全 | 10例(5.6%) |
| 脳血管 | 13例(7.2%) |
| 大血管 | 14例(7.8%) |
| 消化器 | 3例(1.7%) |
| 腎不全 | 2例(1.1%) |
| 悪性疾患 | 8例(4.4%) |
| 低体温 | 3例(1.7%) |
| 窒息 | 8例(4.4%) |
| 縊頸 | 12例(6.7%) |
| 溺水 | 10例(5.6%) |
| 中毒 | 1例(0.6%) |
| 熱中症 | 1例(0.6%) |
| 老衰 | 2例(1.1%) |
| 電撃症 | 1例(0.6%) |
| アナフィラキシーショック | 2例(1.1%) |
| 不詳 | 25例(13.9%) |

外傷を原因としない心肺停止症例の男女比は約3:2と男性が多く平均年齢は約73歳で胸骨圧迫開始までの時間は約9分であった。(表3)

表3. 心肺停止症例の背景

| | 2010年-2012年 |
|----------------|------------------|
| 心肺停止症例 | 180例 |
| 男/女 | 113例/67例 |
| 年齢(歳) | 73.4 ± 41.3 歳 |
| 胸骨圧迫開始までの時間(分) | 8.8 ± 9.5 分 |

これらの心肺停止症例を自己心拍再開例と再開不能例とで比較するとそれぞれ70例と110例で、両症例間での年齢には有意な差は認めなかった。胸骨圧迫開始までの時間においては、自己心拍再開例では約7分に対し再開不能例では約10分と有意な差を認めた。(表4)

3年間の滋賀医科大学医学部附属病院における心肺停止症例の検討

表 4. 心拍再開別心肺停止症例の背景

| | 心拍再開例 | 心拍再開不能例 |
|----------------|-------------|-------------|
| 症例 | 70 例 | 110 例 |
| 男/女 | 47 例/23 例 | 66 例/44 例 |
| 年齢(歳) | 67.0±22.3 歳 | 77.4±49.4 歳 |
| 胸骨圧迫開始までの時間(分) | 6.5±7.6 分* | 10.4±10.0 分 |

*p<0.01

自己心拍再開例で本院退院時生存症例は約 37%で、予後良好であったのが、約 19%であった。(表 5)

表 5. 自己心拍再開症例の転帰

| | 2010 年 - 2012 年 |
|---------|-----------------|
| 心拍再開症例 | 70 例 |
| 生存症例 | 26 例 |
| (GR/MD) | 10 例/3 例 |
| (SD/VS) | 0 例/13 例 |
| 死亡 | 44 例 |
| 予後良好 | 13 例 |
| 予後不良 | 57 例 |

自己心拍再開例を予後良好例と予後不良例とに分け比較したところ、胸骨圧迫開始までの時間及び自己心拍再開までの時間が有意に、予後良好例の方が短かく、生存例でも同様であった。(表 6)

表 6. 予後別自己心拍再開症例の背景

| | 予後良好例 | 予後不良例 (生存例) |
|----------------|------------------------------|------------------------------|
| 症例 | 13 例 | 57 例 (13 例) |
| 男/女 | 11 例/2 例 | 36 例/21 例 (10 例/3 例) |
| 胸骨圧迫開始までの時間(分) | 2.3±3.3 分** (***p<0.01) | 7.4±8.0 分 (9.0±8.1 分) |
| 自己心拍再開までの時間(分) | 24.9±15.9 分* (****p<0.05) | 40.5±19.6 分 (40.8±21.7 分) |

*p<0.01 **p<0.03 ***p<0.02 ****p<0.05

次に自己心拍再開例を脳低温療法施行した例としなかった例とに分け比較すると、脳低温療法施行例の年齢が有意に若かった。しかし胸骨圧迫開始までの時間や自己心拍再開までの時間には有意な差は認めなかった。(表 7)

表 7. 脳低温療法別症例の背景

| | 脳低温療法症例 | 非脳低温療法症例 |
|----------------|--------------|-------------|
| 症例 | 31 例 | 39 例 |
| 男/女 | 22 例/9 例 | 25 例/14 例 |
| 年齢(歳) | 53.6±24.6 分* | 77.7±13.0 分 |
| 胸骨圧迫開始までの時間(分) | 7.2±8.4 分 | 5.9±7.0 分 |
| 自己心拍再開までの時間(分) | 35.4±18.3 分 | 39.4±21.0 分 |

*p<0.01

脳低温療法施行例の約 30%は予後良好であった。脳

低温療法を施行しなかった例で予後良好であったのは 4 例あったが、この 4 例は蘇生後すぐに意識回復しており、蘇生後意識回復せず、脳低温療法を行っていない例で予後良好であった例はいなかった。(表 8)

表 8. 脳低温療法別転帰

| | 脳低温療法症例 | 非脳低温療法症例 |
|---------|----------|----------|
| 症例 | 31 例 | 39 例 |
| 生存症例 | 19 例 | 7 例 |
| (GR/MD) | 8 例/1 例 | 2 例/2 例 |
| (SD/VS) | 0 例/10 例 | 0 例/3 例 |
| 死亡 | 12 例 | 32 例 |
| 予後良好 | 9 例 | 4 例 |
| 予後不良 | 22 例 | 35 例 |
| 蘇生後意識回復 | 0 例 | 4 例 |

脳低温療法を施行した例を予後良好例と予後不良例とに分け比較すると、年齢および胸骨圧迫開始までの時間には有意な差は認めなかったが、自己心拍再開までの時間が、予後良好例では短かった。(表 9)

表 9. 予後別脳低温療法例の背景

| 脳低温療法例 | 予後良好例 | 予後不良例 |
|----------------|----------------|-------------|
| 症例 | 9 例 | 22 例 |
| 男/女 | 7 例/2 例 | 15 例/7 例 |
| 年齢(歳) | 52.1±21.7 歳 | 54.3±26.1 歳 |
| 胸骨圧迫開始までの時間(分) | 2.8±3.7 分 | 9.0±9.2 分 |
| 自己心拍再開までの時間(分) | 23.0±15.2 分*** | 40.5±17.3 分 |

*** p<0.02

2011 年メディカルコントロール協議会での大津市のデータ(内部資料)は外傷による心肺停止症例を含んでいるため、本院での外傷(n=15)も含めた心肺停止症例と比較すると、予後良好例の比率は 2011 年度の大津市での予後良好例の比率と比べ約 2.2 倍高かった。(表 10)

表 10. 本院と大津市での心肺停止症例の転帰(外傷を含む)

| | 2010 年 - 2012 年 | 大津市(2011 年) |
|---------|-----------------|--------------|
| CPA 症例 | 195 例 | 271 例 |
| 心拍再開例 | 73 例 | |
| 生存症例 | 27 例 | 21 例 |
| (GR/MD) | 10 例/4 例 | 6 例/3 例 |
| (SD/VS) | 0 例/13 例 | 0 例/12 例 |
| 死亡 | 46 例 | 250 例 |
| 予後良好 | 14 例(7.2%) | 9 例(3.3%) |
| 予後不良 | 181 例(92.8%) | 262 例(96.7%) |

外傷を原因としない心肺停止症例における自己心

拍再開に関連する因子について統計学的に検討した。胸骨圧迫までの時間が、自己心拍再開に関する有意な因子であった。(表 11)

表 11. 自己心拍再開関連因子

| | p 値 |
|----------------|--------|
| 性別 | 0.5679 |
| 年齢 | 0.0806 |
| 胸骨圧迫開始までの時間(分) | 0.0278 |
| 疾患 | 0.1317 |

次に自己心拍再開後の予後に関連する因子について統計学的に検討した。胸骨圧迫開始までの時間、自己心拍再開までの時間および脳低温療法はともに有意差は認めなかったが、脳低温療法は自己心拍再開後の予後に関連する一因子となりうる可能と考えられる。(表 12)

表 12. 自己心拍再開後の予後関連因子

| | p 値 |
|----------------|--------|
| 胸骨圧迫開始までの時間(分) | 0.0959 |
| 自己心拍再開までの時間(分) | 0.0817 |
| 脳低温療法 | 0.0580 |

考察

3年間で本院に救急搬送となった心肺停止症例は、表 2 より救急・集中治療部が対応している救急搬送症例の約 3%であった。表 3 のように、心肺停止原因としては心疾患が約 40%と多いのにもかかわらず、胸骨圧迫開始までの時間が平均約 9 分かかっていた。総務省の報告では覚知から現場到着まで約 8 分であることから[5]、一般市民を含めて、日本蘇生協議会が提唱しているガイドラインでの BLS の実践がまだ十分には普及されていない可能性がある。胸骨圧迫開始までの時間が短いと表 4 や表 11 のように心拍再開出来る可能性が高まり、さらに表 6 のように自己心拍再開までの時間も短くなり、心拍再開後の予後も改善する可能性がある。また、表 12 から胸骨圧迫開始までの時間および自己心拍再開までの時間は自己心拍再開後の予後に関連する可能性があり、すなわち、一般市民への適切な BLS の普及、および通報者への電話での BLS 指導も心肺停止例の予後改善に重要と考えられる。

表 7 のように脳低温療法を施行した例は、施行していない例と比べ年齢に有意な差を認めたが、脳低温療法の適応である血行動態の安定化が可能で、発症前の日常生活が自立可能という条件が、高齢になればなるほど困難になるためと思われる。また、表 7 のように胸骨圧迫開始までの時間及び自己心拍再開までの時間に、脳低温療法例と非脳低温療法例との差は認めなかったにもかかわらず、表 8 のように、脳低温療法施行例の約 30%は予後良好であったが、脳低温療法の適応とならない蘇生後の意識回復を認めた 4 例を除いた非脳低温療法症例には、予後が良好であった例は認めな

かった。表 12 から脳低温療法は自己心拍再開後の予後に関連する可能性があり、すなわち蘇生後治療としての脳低温療法は蘇生後の予後改善に有効と考えられる。

予後改善に貢献できるリハビリテーションについては、入院中床上市リハビリテーションも含め可能な範囲で施行しているが、これによる効果には 3 カ月から 6 カ月もの長期間を要するとされている。本院救急・集中治療部での入院では、病院機能的に傷病者の状態安定時に転院となるため入院期間は比較的に短期間であり、リハビリテーションの影響は本院退院時ではまだ少ないと考えられる。リハビリテーションによる予後改善の影響については今後の検討が必要と思われる。

また表 9 のように、脳低温療法で予後が良好であった例は、予後不良例と比較し自己心拍再開までの時間が短かったこと、表 11 から胸骨圧迫開始までの時間は有意な自己心拍再開関連因子であり、表 12 のように胸骨圧迫開始までの時間、自己心拍再開までの時間および脳低温療法は自己心拍再開後の予後に関連する可能性があることから、プレホスピタルケアからホスピタルケアへの連携も蘇生後の予後改善に重要であると考えられる。

このようにガイドラインで触れられている脳低温療法は、本院では積極的に施行するようにしているが、まだまだすべての医療機関で行われているわけではない。比較した大津市のデータには外傷による心肺停止例が含まれており、外傷による心肺停止例の蘇生率は非常に不良であると言われている。しかも本院は大津医療圏と湖南医療圏とに含まれているため、単純に比較することは困難と考えられるが、少なくとも表 10 のデータからは、本院心肺停止例の予後は大津市での予後と比較し良好であり、表 12 からその要因として脳低温療法による影響は否定できないと思われる。よって、蘇生後治療として脳低温療法を積極的に行うことは重要であると思われる。

以上のことから、一般市民が適切に胸骨圧迫に取り掛かれるよう、覚知時からの口頭指示と日頃からの啓発活動が重要で、心拍再開までの時間短縮を図れるよう、プレホスピタルケアからホスピタルケアへの連携が重要である。その中で脳低温療法は、心拍再開後の予後改善に有効であり、積極的に行うことが重要で、そのための病院間での連携も重要であると考えられる。

文献

- [1] 日本救急医療財団心肺蘇生法委員会 改訂 4 版 救急蘇生法の指針 2010 医療従事者用 東京へるす出版 2-9, 2012
- [2] Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D., et al. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. Outcome of Patients at Discharge from the Hospital. February 21, 2002; N Engl J Med, 346:557-563, 2002
- [3] Mary Ann Peberdy, Clifton W.Callaway, Robert W. Neumar, et al. Part9: Post-Cardiac arrest Care : 2010

American Heart Association Guidelines for
Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency
Cardiovascular Care Circulation, 122:s768-s786,
2010

- [4] 日本救急医療財団心肺蘇生法委員会 改訂 4 版
救急蘇生法の指針 2010 医療従事者用 東京
へるす出版 88-93, 2012
- [5] 総務省 消防庁 平成 24 年版救急・救助の現況
報道発表 11 月 30 日 2012

和文抄録

滋賀医科大学医学部附属病院に 2010 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日までの 3 年間で経験した心肺停止症例（院内発生症例や他院で蘇生された後転送となった症例を含む）で外傷を原因としなかった症例について検討し、症例の予後は本院退院時点での状態を Glasgow Outcome Scale で分類した。

心肺停止原因としては心疾患が約 40%と最も多く、胸骨圧迫開始までの時間が平均約 9 分であった。自己心拍再開例では胸骨圧迫開始までの時間が短く、心拍再開後の予後が良好な例では、胸骨圧迫開始までの時間および自己心拍再開までの時間も短かった。脳低温療法を施行した例は、施行していない例と比べ年齢に有意な差を認めた。胸骨圧迫開始までの時間及び自己心拍再開までの時間に、脳低温療法例と非脳低温療法例との差は認めなかったが、脳低温療法施行例の約 30%は予後良好であり、脳低温療法の適応とならない蘇生後の意識回復を認めた 4 例を除いた非脳低温療法症例には、予後が良好であった例は認めなかった。

以上より、一般市民が適切に胸骨圧迫に取り掛かれるよう、覚知時からの口頭指示と日頃からの啓発活動が重要で、心拍再開までの時間短縮を図れるよう、プレホスピタルケアからホスピタルケアへの連携も重要である。その中で脳低温療法は、心拍再開後の予後改善に有効であり、積極的に行うことが重要で、そのための病院間での連携も重要であると考えられる。

キーワード：心肺停止、脳低温療法、自己心拍再開、Glasgow outcome scale

膵内分泌腫瘍の多発性骨転移による難治性疼痛に対して緩和ケア下のストロンチウム (^{89}Sr) 療法が著効した一例

高野 淳¹⁾²⁾, 小林 遊¹⁾, 仲 成幸³⁾, 河野 直明⁴⁾, 龍神 慶¹⁾, 千葉 幹夫²⁾⁵⁾,
村田 喜代史⁴⁾, 谷 徹³⁾, 醍醐 弥太郎¹⁾²⁾

1) 滋賀医科大学 臨床腫瘍学講座・腫瘍内科・腫瘍センター

2) 滋賀医科大学医学部附属病院 緩和ケアチーム

3) 滋賀医科大学 消化器外科

4) 滋賀医科大学 放射線科

5) 滋賀医科大学 薬剤部

Effective pain relief of uncontrollable multiple bone metastases treated with palliative care and strontium (^{89}Sr) in a pancreatic endocrine tumor patient.

Atsushi Takano¹⁾²⁾, Yu Kobayashi¹⁾, Shigeyuki Naka³⁾, Naoaki Kohno⁴⁾, Yasushi Ryuji¹⁾

Mikio Chiba²⁾⁵⁾, Kiyoshi Murata⁴⁾, Toru Tani³⁾ and Yataro Daigo¹⁾²⁾

1) Department of Medical Oncology and Cancer Center, Shiga University of Medical Science

2) Palliative Care Team, Shiga University of Medical Science

3) Division of Gastrointestinal Surgery and General Surgery, Shiga University of Medical Science

4) Department of Radiology, Shiga University of Medical Science

5) Pharmaceutical Department, Shiga University of Medical Science Hospital

Abstract

Pancreatic endocrine tumors are rare malignancies originating in neuroendocrine cells of the pancreas. Annual incidence is estimated to be less than 1 per 100,000 and approximately half are metastatic disease. We report a case of 47-year-old man who received palliative care combined with intravenous injection of Strontium (^{89}Sr) to relieve uncontrollable pain from bone metastases of pancreatic endocrine tumor. Pain was diminished at three days after administration of Strontium (^{89}Sr). Strontium therapy in palliative care would be favorable to relief uncontrollable metastatic bone pain of pancreatic endocrine tumor.

Keyword Strontium(^{89}Sr), pancreatic endocrine tumor, bone metastasis

はじめに

膵内分泌腫瘍は膵島細胞およびガストリン産生細胞から発生し、しばしば多くのホルモンを産生する。膵内分泌腫瘍は非機能性腫瘍と機能性腫瘍の2つに大

別されるが、非機能性腫瘍は、胆道もしくは十二指腸の閉塞症状、消化管出血、または腹部腫瘍の原因となることがある。機能性腫瘍は特定のホルモンを過剰に分泌し、様々な症候群を引き起こす。膵内分泌腫瘍は膵腫瘍全体の2%前後で、人口10万人あたり1人以下

の発生率とされ、非常に稀な疾患である。また、悪性度の高い腫瘍であり、肝転移、リンパ節転移をきたしやすいが、骨転移は少ないとされる。今回、我々は、腰椎に骨転移をきたし、NSAIDs、オピオイド、鎮痛補助薬、ビスフォスホネート製剤、放射線療法下で疼痛コントロール不良となった膵内分泌腫瘍（ガストリノーマ）患者に対して当院緩和ケアチームの参加のもと、塩化ストロンチウム(^{89}Sr)療法を含むがん性疼痛治療を行い、痛み軽減とADLの改善を認めた症例を経験したので報告する。

症例

患者：47歳、男性

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：39歳 腎結石

現病歴：2006年5月膵頭部がん、十二指腸浸潤、肝転移を大阪成人病センターで診断された。以後、滋賀医科大学消化器外科において、膵頭部内分泌腫瘍（ガストリノーマ）、多発肝転移（cT4N1M1 stage IV）の診断のもと、化学療法（ストレプトゾシン、5FU、アドリアシン）、TACE（Transcatheter Arterial Chemoembolization 肝動脈化学塞栓療法）を行った。

2008年1月经口摂取不良に対して胃空腸吻合胆嚢摘出術・部分肝切除を施行した。

2008年12月右眼窩に転移を認め、2009年1月より兵庫県粒子線医療センターで粒子線治療を施行した。

（右眼窩転移に対して炭素イオン線治療、腰椎転移原発巣に対して陽子線治療を行ない、右眼窩病変、原発巣は縮小した。）

2009年9月骨転移による疼痛が出現し、体動時痛のため起き上がることも困難で歩行もできず、安静時痛も持続し、十分に睡眠できなかつた。腰痛に対してNSAIDs、麻薬性鎮痛薬などで疼痛緩和を試みたが、疼痛は軽度改善したものの、腰背部を中心とした疼痛のコントロールは不良で、1日中存在する安静時痛はNRS（Numeric Rating Scale）2-4で、体動時痛はNRS 6-8であった。持続する安静時痛のため、話すことも減り、食欲も低下していった。起き上がることも困難なためトイレに自力では行くことが出来ず、1日中ベッド上で痛みを耐えることが多かった。そのため、不安を強く感じるようになった。2010年6月、疼痛コントロールと不安の緩和を目的に緩和ケアチームが参加することとなった。

緩和ケアチーム初診時現症

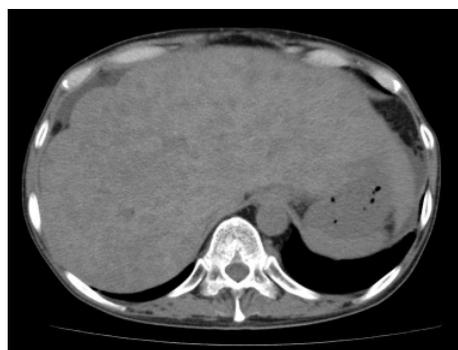
（理学的所見）身長 170cm、体重 68kg、BP110/54・脈拍 86/min 整、体温 38.2、RR14、SpO2 94%（Room air）、表情倦怠、体格中等度、結膜貧血なし、強膜黄染なし、

口腔内乾燥、体表リンパ節不触、皮疹なし。胸部：呼吸音正常、心音整。腹部：平坦軟圧痛なし。肝軽度腫大・腸音正・右季肋部に手術痕、浮腫なし。両下腿浮腫なし。神経学的異常所見なし。項部硬直なし。

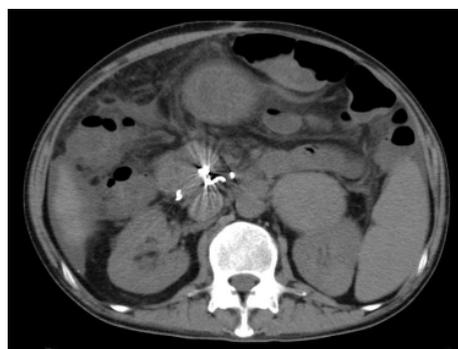
（検査所見）尿：比重 1.015・蛋白(-)・潜血(-)・糖(-)。

WBC4400/ μL ・Hb10.0g/dL・Plt12.3万/ μL ・TP6.9g/dL・Alb2.9g/dL・AST49IU/L・ALT40IU/L・LDH175IU/L・ALP2217IU/L・ γ -GTP605IU/L・T-Bil0.45mg/dL・CPK40IU/L・BUN12.8mg/dL・Cre1.66mg/dL・Na136mEq/L・K4.0mEq/L・Cl100mEq/L・Ca9.0mg/dL・Glu98mg/dL・CRP2.52mg/dL・CEA10.8ng/ml・CA19-9 138 U/ml。

心電図：正常洞調律・正常範囲内。



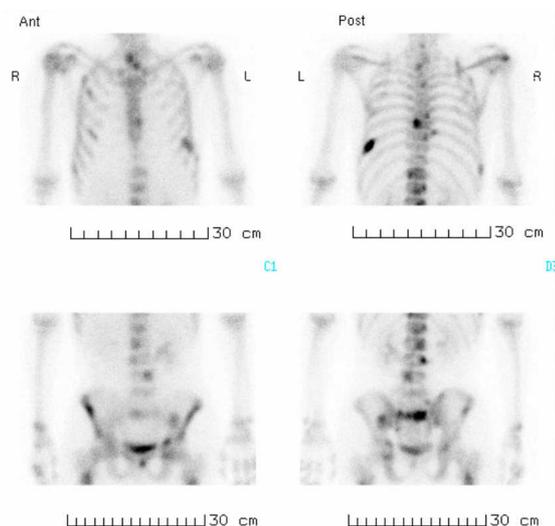
（図1）腹部CT：肝内に多発転移を認める。



（図2）腹部CT：膵頭部に腫瘍を認める。



(図3) 腰椎 MRI: 多発骨転移を認める。Th8-12, L1-L5



(図4) 骨シンチグラフィ: 多発性骨転移を認める。
C1, C2, Th1,2,4,8-12, L1-L5

緩和ケアチーム参加後の経過:

ケタラール 15mg/h、塩酸モルヒネ注 8mg/h、鎮痛補助薬、放射線療法により疼痛治療を開始した。オピオイドを増量したが疼痛コントロールは不良で、モルヒネ増量に伴い呼吸抑制傾向を認めた。(疼痛は以前と変わらず、安静時の腰痛 NRS2-4 は1日中存在し、体動時痛 NRS6-8 も認め、起き上がることも困難であった。)そこで、フェンタニルにオピオイドローテーションした。一方、不眠に対してはデパス錠(0.5mg) 1T 1x 眠前、リスミー錠(1mg) 1T 1x 眠前を処方したが、持続性腰痛のため十分な睡眠は得られなかった。7月より徐々に疼痛が強くなり、坐位や歩行が困難となった。8月27日塩化ストロンチウム(⁸⁹Sr) 2.0 MBq/kgを静脈投与した。投与3日後より、ストロンチウム投与前の安静時痛はNRS2-4から0-1に改善し、体動時痛はNRS6-8から3-4に改善した。疼痛の改善とともに、フェンタ

ニルPCAのフラッシュの回数も減った。ただ、安静時痛の軽減とともに、日中の傾眠傾向も認めた。そこでフェンタニル 0.3mg/h、ケタラール 15mg/hをフェンタニル 0.11mg/h、ケタラール 5mg/hに減量した。その後、坐位や歩行も可能となり、トイレにも自力で行けるようになるなどADLの改善を認めた。また、ストロンチウム治療前は痛みのため暗かった表情が明るくなり、自分から話をするが増えた。食事量も増え、夜間の睡眠もしっかりとれるようになったため、患者の家族の満足も得られた。その後、疼痛のコントロールは良好であったが、10月12日腫瘍の増大に伴う消化管出血を認め、10月28日、原病の悪化で死亡した。

考察

膵内分泌腫瘍(ガストリノーマ)は、発症率が10万人に1人以下と稀で、ガストリンを産生する。ガストリンに起因する①難治性の消化性潰瘍、②胃酸分泌の著しい亢進、③膵島腫瘍を3主徴とする。悪性例、多発例が多く、診断時にすでに肝・リンパ節転移を認めることが多いが、骨転移をきたすことは少なく塩化ストロンチウム療法を行った報告も見当たらない。

以前は積極的な治療が行われなかったことも多かった骨転移について分子生物学的研究が進み、新しい治療法が開発されつつある。その一つである塩化ストロンチウムは、2007年に放射性骨転移疼痛緩和剤として日本で承認された放射性医薬品で、前立腺がん、乳がん、肺がん、肝細胞がんの骨転移の疼痛における有効性が報告されている⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾。塩化ストロンチウムは固形がん患者における骨シンチグラフィで陽性像を呈する骨転移部位の疼痛緩和に用いられ、71%で疼痛が緩和され麻薬性鎮痛薬が中止もしくは減量できたとの報告もある⁽⁴⁾。

塩化ストロンチウムはカルシウムと同属のアルカリ土類金属で、体内では2価金属イオンとしてカルシウムと同様の挙動を示す。正常骨より2~25倍高い親和性で、造骨活性が亢進している骨転移巣に速やかに集積し、骨転移部位に集積した⁸⁹Srから放出されるβ線の作用によりがん細胞を死滅させて腫瘍体積の減少

をもたらすことにより疼痛が緩和される。塩化ストロンチウムが有効な症例では、通常1回の静脈内投与で、投与後1~3週から疼痛緩和が得られ、数ヶ月間効果が持続する。本症例では、様々な疼痛治療の効果が低下した症例に対して、一回のストロンチウム投与が著効し、疼痛コントロールと不安・不眠症状の改善がなされた。全身骨転移のあるがん患者にとって、痛み、不安、不眠などの症状が少なく過ごせることは、QOLの維持、向上の観点からも重要である。がん疼痛コントロールにはチーム医療と学際的な疼痛治療が重要であることを示唆する症例と考え報告した。

和文抄録

膵内分泌腫瘍（ガストリノーマ）の有痛性多発性骨転移を認め、NSAIDs、麻薬性鎮痛薬、鎮痛補助薬、放射線療法、ビスフォスホネート製剤で疼痛コントロールおよびADL不良、不安症状を認めた症例に対して塩化ストロンチウム (^{89}Sr) 2.0 MBq/kg を静脈投与し、著明な症状改善が得られた。

キーワード：塩化ストロンチウム (^{89}Sr)、膵内分泌腫瘍、骨転移

文献

- [1] Françoise Kraeber-Bodéré, Lo Champion, Caroline Rousseau, Sylvain Bourdin, Jean-Françoise Chatal, Isabelle Resche. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement. *European Journal of Nuclear Medicine*, 27(10):1487-1493, 2000
- [2] Zyskowski A, Lamb D, Morum P, Hamilton D, Johnson C. Strontium-89 treatment for prostate cancer bone metastases: does a prostate-specific antigen response predict for improved survival? *Australas Radiol*. 45:39-42. 2001
- [3] Naoshima Suzawa, Koichiro Yamakado, Haruyuki Takaki, Atsuhiko Nakatsuka, Kan Takeda. Complete regression of multiple painful bone metastases from hepatocellular carcinoma after administration of Strontium. *Ann Nucl Med*, 24:617-620, 2010
- [4] Ilora G Finlay, Malcolm D Mason, Mike Shelly. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *The Lancet Oncology*, Volume 6, Issue 6, 392-400, 2005

高度肥満症に対する減量外科治療のためのチーム医療

山口 剛¹⁾, 山本 寛¹⁾, 貝田 佐知子¹⁾, 村田 聡¹⁾, 楠 知里²⁾, 森野 勝太郎²⁾, 卯木 智²⁾,
伊波 早苗³⁾, 安藤 光子³⁾, 栗原 美香⁴⁾, 秋定 有紗⁵⁾, 木村 由美³⁾, 北脇 友美³⁾,
中田 牧人³⁾, 本岡 芳子³⁾, 越沼 伸也⁶⁾, 佐々木 雅也⁴⁾, 安藤 朗⁷⁾, 藤山 佳秀⁷⁾,
山田 尚登⁵⁾, 山本 学⁶⁾, 野坂 修一⁸⁾, 江口 豊⁹⁾, 前川 聡²⁾, 柏木 厚典¹⁰⁾, 谷 徹¹⁾

1) 滋賀医科大学消化器外科 2) 滋賀医科大学糖尿病内分泌内科 3) 滋賀医科大学看護部 4) 滋賀医科大学栄養治療部 5) 滋賀医科大学精神科 6) 滋賀医科大学歯科口腔外科 7) 滋賀医科大学消化器内科 8) 滋賀医科大学麻酔科 9) 滋賀医科大学救急・集中治療部 10) 滋賀医科大学付属病院

A multidisciplinary team approach for Bariatric surgery

Tsuyoshi YAMAGUCHI¹⁾, Hiroshi YAMAMOTO¹⁾, Sachiko KAIDA¹⁾, Satoshi MURATA¹⁾, Chisato KUSUNOKI²⁾, Katsutaro MORINO²⁾, Satoshi UGI²⁾, Sanae IHA³⁾, Mitsuko ANDO³⁾, Mika KURIHARA⁴⁾, Arisa AKISADA⁵⁾, Yumi KIMURA³⁾, Tomomi KITAWAKI³⁾, Makito NAKATA³⁾, Yoshiko MOTOOKA³⁾, Shinya KOSHINUMA⁶⁾, Masaya SASAKI⁴⁾, Akira ANDOH⁷⁾, Yoshihide FUJIYAMA⁷⁾, Naoto YAMADA⁵⁾, Gaku YAMAMOTO⁶⁾, Shuichi NOSAKA⁸⁾, Yutaka EGUCHI⁹⁾, Hiroshi MAEGAWA²⁾, Atsunori KASHIWAGI¹⁰⁾ and Tohru TANI¹⁾

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science 2) Department of Medicine, Shiga University of Medical Science 3) Nursing department, Shiga University of Medical Science 4) Division of Clinical Nutrition, Shiga University of Medical Science 5) Department of Psychiatry, Shiga University of Medical Science 6) Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shiga University of Medical Science 7) Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science 8) Department of Anesthesiology, Shiga University of Medical Science 9) Department of Critical and Intensive Care Medicine, Shiga University of Medical Science 10) Shiga University of Medical Science Hospital

Abstract Excess bodyweight is a major public health concern. Obesity, as measured by body-mass index (BMI), has increased in recent decades in many populations in the world. Obesity is an important risk factor for mortality and morbidity from cardiovascular diseases, diabetes, cancers, and musculoskeletal disorders, causing deaths worldwide. The bariatric surgery is the most efficacious therapy for morbid obesity today. The global total number of bariatric operations performed in 2011 was more than three hundred thousand. In our country, the number of bariatric operations performed in 2011 was more than 150 and it is increasing. Obese patient often has psychological and/or social problems, which induce a condition that is difficult to treat. Therefore multidisciplinary team approach is needed as American Society for Metabolic & Bariatric Surgery (ASMBS), International Federation for the Surgery of Obesity & Metabolic Disorders (IFSO) and Japanese Society for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (JSSO) mentioned in their guidelines. We have performed bariatric surgery and have taken a multidisciplinary team approach since 2008. Our team consists of doctors, nurses, dieticians, clinical psychotherapists, social workers and Nutrition Support Team (NST). In this paper, we describe our multidisciplinary team approach for surgical treatment for morbid obesity.

Keyword obesity, bariatric surgery, multidisciplinary team approach, support group

Received: January 10, 2014. Accepted: March 31, 2014.

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 山口 剛

〒520-2121 大津市瀬田月輪町 tsuyo@belle.shiga-med.ac.jp

背景

現代において、世界の 1/3 以上の人口が過体重または肥満であり、その割合は増加している¹⁾。本邦においても、Body mass index (BMI) 25kg/m²以上の肥満の割合は、男性 29.1%、女性 19.4% と報告されている²⁾。肥満は、肥満関連疾患である、耐糖能障害、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症・痛風、冠動脈疾患、脳梗塞、脂肪肝、月経異常・妊娠合併症、睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群、整形外科的疾患、肥満関連腎臓病を合併しやすく、それらの悪化により患者は命を失いやすい³⁻⁶⁾。

BMI35kg/m²以上の高度肥満症治療は、内科治療と外科治療（減量外科治療）の2つに大別されるが、外科治療は長期的にもその効果が証明されている⁷⁾。また減量外科治療により、死亡率の減少が得られることも報告されている⁸⁾。減量外科治療は世界において年間30万件以上施行されており⁹⁾、本邦でも年間150件以

上施行され件数は増加傾向にある¹⁰⁾。

肥満症患者は、時として数多くの身体疾患を有するだけでなく、精神的問題や社会的問題を同時に抱えていることもあり、主治医1人による治療は非常に困難である^{11,12)}。それゆえ減量外科治療には多職種によるチーム医療が必要であり、米国肥満代謝外科学会 (American Society for Metabolic & Bariatric Surgery: ASMBS)¹³⁾、国際肥満代謝外科連盟 (International Federation for the Surgery of Obesity & Metabolic Disorders: IFSO)¹⁴⁾、日本肥満症治療学会¹⁵⁾のガイドラインでは、肥満外科治療は多職種により構成されるチーム医療を行わなければならないとされている。

当院では2008年から減量手術を施行しており、2010年に先進医療として認められた¹⁶⁾。初回の症例より多職種によるチーム医療をおこなっており、現在(2014年1月)までに29例の減量外科治療を施行している。われわれが行っているチーム医療について述べる。

| | 絶対的基準 (各自の判断で断る) *赤字は問い合わせ時に断る | 相対的基準 (チームカンファレンスにかける) |
|---|---|---|
| 医学的適応 (糖尿病内分泌内科) | BMI 35 kg/m ² 未満(ただしBMI35 kg/m ² 未満で2型糖尿病等を有する場合は臨床研究として取り扱うことがある) 内科治療歴なし 年齢18歳未満、66歳以上 肥満の原因が内分泌疾患(クッシング症候群など)や薬物による二次性肥満の場合 Activeな網膜症、肝硬変、透析治療中 | HP保菌 内科治療抵抗性*か不明 |
| 医学的適応 (消化器外科、麻酔科) | 手術・麻酔が危険な状態(重症の心不全、肝不全、腎不全、肺機能障害) | BMI 50 kg/m ² 以上 その他外科的治療が困難か危険と判断された場合 |
| 精神的適応 (臨床心理士、リエゾン精神看護専門看護師、精神科) | 重篤な精神疾患の既往(鬱、躁、統合失調症、不安障害、摂食障害、アルコール依存、薬物依存) 精神疾患の症状の存在 精神発達遅滞(IQ60以下) | 精神科受診時に困難 人格障害 自殺企図 クレーマー |
| 生活機能レベル 対処能力等問題 (臨床心理士、慢性疾患看護専門看護師) | PS(Performance Status)3以上 支払い能力の欠如 術後のフォローアップ受診が不可能 | 手術のみに依存 理解に限界、認知の歪み 食行動のみの対処 自己管理行動がとれない 術後食の配慮が不可能 |
| *内科治療抵抗性:6ヵ月以上の内科的治療を行ったにもかかわらず、有意な体重減少および肥満に伴う合併症の改善が認められない状態 *術後減量教育および治療を安全にすすめていくため、重篤な精神疾患の既往や3以上のPSの高値があれば、適応から除外している。 | | |

表1 当院における減量手術の適応除外項目と除外基準

チームの構成

当院における減量外科治療のチームのメンバーは、医師（糖尿病内分泌内科医師、消化器外科医師、精神科医師）、看護師（慢性疾患看護専門看護師、リエゾン精神看護専門看護師、糖尿病看護認定看護師、糖尿病内分泌内科と消化器外科の外来及び病棟看護師）、管理栄養士、臨床心理士からなるコアメンバーに、メディカルソーシャルワーカー、麻酔科医師、集中治療部（ICU）医師、消化器内科医師、栄養サポートチーム（Nutrition Support Team: NST）、歯科口腔外科医師等を加えたチームメンバーからなる。チームが閉鎖的にならないよう、肥満症治療に興味がある医療スタッフが気軽に参加できるような雰囲気作りに努めている。

診療の流れとチームメンバーの関わり

患者は基本的に現在通院中の病院から当院の患者支援センター（地域連携係）に紹介され、慢性疾患看護専門看護師や糖尿病内分泌内科医師、消化器外科医師が紹介状にて BMI や併存疾患、内科的治療抵抗性等の手術適応（表 1）を確認する。その後患者は、まず糖尿病内分泌内科を受診し、同時に慢性疾患専門看護師が面談を行い、手術適応を改めて確認する。後日、リエゾン精神看護専門看護師による面談や臨床心理士による心理状態の把握など、精神心理面のチェックを受ける。消化器外科を受診し、外科的に手術適応の有無を判断する。最後に、コアメンバー会議（図 1）にて、



図 1. コアメンバー会議

多職種による術前検査をすすめてよいかを決定し、術前に追加で評価すべき項目があればそれに関する検査も行う。

チームカンファレンス（図 2）にて、多職種による術前評価をもとに、手術施行の決定と日程を決める。手術日程が決まると、手術までの減量目標を患者に提示し（我々の施設では術前に 5% の体重の減量を義務付けている）、手術に向けた教育、栄養指導を開始する。患者が目標どおり減量できているかは、慢性疾患専門看護師が定期的にチェックする。

患者は基本的には手術 2 週間前に糖尿病内分泌内科に入院し、血糖コントロールや体重コントロール、術前教育を受けた後、手術 3 日前に消化器外科病棟に入院する。手術施行直後は ICU にて全身管理及び観察が行われ、術後 1 日目に消化器外科病棟に戻る。術後 1 日目より看護師と一緒に病棟内を散歩し、深部静脈血栓症や無気肺・肺炎の予防を行う。術後 2 日目にガストログラフィンによる経口造影検査（縫合不全や狭窄の有無を調べるとともに、画像を患者に見てもらいにより術後どのような胃の形になったかを認識してもらう）後、良好な結果であれば、流動食を管理栄養士の指導のもと開始する。術後 7 日目に再び糖尿病内分泌内科病棟に移動し、術後教育を受け、術後 10-14 日目に退院する。



図 2. 当院における減量外科チームカンファレンス

手術はあくまでも減量治療のきっかけであり、目的は生活環境と習慣を改善することである。したがって長期のフォローアップが必要である。患者は術後 1 か月、3 か月、6 か月、12 か月、2 年、3 年、4 年、5 年と当院の外来に通院することが義務づけられている。外来にて、糖尿病内分泌内科医師、消化器外科医師、慢性疾患看護専門看護師が診察や検査を行い、管理栄養士が面談と指導を行う。適宜臨床心理士との面談も行う。

個々の職種別の役割について（図 3）

糖尿病内分泌内科医師：患者の病態の評価と治療を行う。肥満症には、肥満に関連した合併症を有することが多いため、それらに対する評価と治療が必要となる。内科的治療に抵抗性を認め、手術適応があると判断した場合、消化器外科に相談する。

消化器外科医師：適切な手術術式を決定し、手術と術後全身管理を担当する。基本的に腹腔鏡下の手術であり、腹腔内は脂肪組織が多く高度な技術を要する。術後管理も特殊であり、専門的な知識が要求される。

ICU 医師：手術後から術後 1 日目にかけて全身管理を行う。重度の合併症が生じた場合、全身管理を行う。

麻酔科医師：術前の麻酔に関するリスク評価と手術時の全身麻酔を担当する。肥満症患者の麻酔は高度な技術を必要とする。

の調整や術前検査、手術の為の準備を行っていく。患者と家族とのコーディネートだけでなく、医療側の多職種間のコーディネートも行う。患者の細かな相談も電話やメール等で受け、必要な部署と連携をしてゆく。

リエゾン精神看護専門看護師：肥満症患者は、精神的な問題を抱えていることが多く、術後の体調管理や生活の変化への適応が難しいことがあるため、術前より術後に至るまで、精神的なサポートを行う。術前に精神疾患簡易構造化面接法 (Mini-International Neuropsychiatric Interview: M.I.N.I.) を行い、精神科受診の必要性を判断し、診察の手続きを行う。また、臨床心理士と連携し、術後の精神的サポートについて検討し患者個々に応じた支援を行う。

糖尿病看護認定看護師：肥満症患者は 2 型糖尿病を有することが多く、2 型糖尿病に起因する合併症を持つことが多い。血糖値やインスリン等の薬のコントロールや、糖尿病性の合併症の早期発見やケアを行っている。

糖尿病内分泌内科と消化器外科の外来及び病棟看護師：入院中、術前の患者の体調の管理や看護、術前及び術後の患者教育を行う。外科においては、早期(術後 1 日目)に離床を行い、深部静脈血栓症や無気肺・肺炎の予防を行う。術後合併症を起こすと、急速に重症化しやすいため、これらの兆候がないかチェックする。外来においても、術前に肥満症や肥満関連疾患による体調の変化に注意し、術後は晩期に合併症を生じることもあるため、それらの兆候等に注意を払う。



図3 チーム医療におけるメンバーの役割

精神科医師：肥満症患者は精神的な問題を抱えていることが多く、術前にリエゾン精神看護専門看護師がスクリーニング面接を行い、精神科受診が必要と判断すれば診察と診断を行う。当院では薬物乱用、統合失調症(陽性症状あり)、重度の精神遅滞、手術理解の乏しさ、精神病理(躁うつ病、精神症状)が明らかにある患者、未治療のうつ病を有する患者は原則的に手術適応から除外している。

消化器内科医師：術前の消化管のスクリーニング、及び、術後の内視鏡検査等による消化管の評価と必要があれば治療を行う。また栄養や消化吸収の面からの評価も行う。

歯科口腔外科医師：術前に口腔ケアを行い、術後の歯肉炎や肺炎の予防等を図る。

慢性疾患看護専門看護師：当院では Bariatric coordinator の役割を果たす。当院に連絡があった時より患者と関わり、手術適応について評価し、当院受診

臨床心理士：術前にミネソタ多面人格目録 (Minnesota Multiphasic Personality Inventory: MMPI)、術前術後にベック抑うつ評価尺度(Beck Depression Inventory: BDI) や SF36 等の検査を行い、精神面や心理面のチェックを行っている。患者の持つ心理傾向を把握し、チームとして患者に合わせた指導やケアができるようにする。

管理栄養士：管理栄養士は減量外科治療において非常に大きな役割を果たす。術前は、喫食状況を把握し手術にむけて減量するための栄養指導を行う。また術後は、摂取量が極めて少なくなり意識して摂取しなければ、栄養素の欠乏を招くおそれもある。そのため、食事内容や摂取方法の説明、サプリメントの使用について細かく指導を行う。

NST：消化器内科医、管理栄養士が核となり、栄養状態の評価・栄養指導(食事内容や摂取方法の説明、サプリメントの使用等)を行う。

メディカルソーシャルワーカー：肥満症患者が社会

的あるいは経済的問題を抱えていることもあるため、それらに対して適切な公的機関の利用等を提示し、問題の解決に取り組む。

サポートグループ

患者を初診時から術後まで精神的・社会的に支えるため、当院では患者のサポートグループを 2013 年 6 月より開始した。サポートグループは慢性疾患看護専門看護師がコーディネーターとなり、術前後の患者が参加し、お互いに会話を行う。これにより術前の患者は、術後どのような状況になるのか、どのような症状がでてくるのか、どのような治療効果があるのかといったことを術後の患者から具体的に知ることができ、術前の不安を軽減することができると考えられる。また術後の患者は、術前の患者や医療スタッフと気軽に会話することにより、術後の今の状態の問題点等を評価し、打ち明け、不安を軽減することができる。医療側も、診察時には得られなかった患者の症状や状態に関する情報を得られることもあり、これからの治療や看護・ケアに関して有用となることがある。

治療効果

当院における減量治療の効果について図 4 に示す。

全29例中、術後3カ月を経過した26例の治療効果

| | 体重(kg) | 体重減少量(kg) | BMI(kg/m ²) | %EWL |
|-----------------|------------|-----------|-------------------------|-----------|
| 術前 (n=26) | 113.4±23.8 | | 41.3±5.3 | |
| 術後3カ月 (n=26) | 88.1±20.9 | 25.3±8.8 | 32.0±5.2 | 50.4±18.0 |
| 術後1年 (n=10) | 72.8±18.2 | 35.2±16.8 | 26.3±5.1 | 76.4±28.9 |

%EWL=体重減少量/超過体重×100
超過体重=実体重-理想体重(BMI22)

図 4. 当院における減量手術の治療効果

考察

減量外科治療においてチーム医療は、治療のための膨大な労力を考慮すれば自明であるが、チーム医療による具体的な成果として評価できる項目は、最終的な治療結果等であると考えられる。当施設における減量治療の成績は、世界における他の報告と遜色なく¹⁷⁾、チーム医療としての減量治療の成果であると考えられる。

おわりに

当院は 2004 年に糖尿病内分泌内科が、2012 年に消化器外科が日本肥満学会認定肥満症専門病院に認定された。当院における減量外科治療に関しては当院の HP にて詳細に述べている¹⁸⁾。

結語

当院における高度肥満症に対する減量外科治療のチーム医療について述べた。

今後もチーム医療を発展させ、よりよい減量外科治療を行っていききたい。

文献

- 1) Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M, Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*, 377:557-67, 2011.
- 2) 厚生労働省. 平成 24 年「国民健康・栄養調査」,2013.(<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyo-u-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/000032813.pdf>)
- 3) Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, and the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, 360: 1347-60, 2002.
- 4) Ni Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, Gu DF, Woodward M. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol*, 33:751-58, 2004.
- 5) Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 373:1083-96, 2009.
- 6) 日本肥満学会. 肥満症診断基準 2011. 肥満研究, 臨時増刊号【Vol.17 Extra Edition】,2011.
- 7) Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lönnroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*, 357:741-52, 2007.
- 8) Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, MacLean LD. Surgery Decreases

Long-Term Mortality, Morbidity, and Health Care Use in Morbidly Obese Patients. *Annals of Surgery*, 240:416-424, 2004.

9) Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg*, 23:427-36, 2013.

10) 特集 内視鏡外科手術に関するアンケート調査-第11回集計結果報告-11th Nationwide Survey of Endoscopic Surgery in Japan 領域別の内視鏡外科手術総症例数の推移について 肥満外科領域. 日本内視鏡外科学会雑誌, 17:622-623, 2012.

11) 中里哲也、笠間和典、関洋介、山口剛、吉川絵梨、園田和子. 特集 チーム医療とメディカルとの役割 肥満外科のチーム医療とは? 肥満と糖尿病, 10:682-684, 2011.

12) 中里哲也、笠間和典、関洋介、吉川絵梨、園田和子. 肥満外科における肥満症治療チームのあり方. 肥満研究, 18:99-105, 2012.

13) Allied Health Sciences Section Ad Hoc Nutrition Committee, Aills L, Blankenship J, Buffington C, Furtado M, Parrott J. ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient. *Surg Obes Relat Dis*, 4(5 Suppl):S73-108, 2008.

14) Melissas J. IFSO guidelines for safety, quality, and excellence in bariatric surgery. *Obes Surg*, 18:497-500, 2008.

15) 日本肥満症治療学会. 日本における高度肥満症に対する安全で卓越した外科治療のためのガイドライン (2013年版). 2013.

(http://jsto.umin.ne.jp/gakujyutsu/updata/surgery_guideline_2013.pdf)

16) 厚生労働省. 先進医療を実施している医療機関の一覧. 平成25年12月1日現在 第2項先進医療技術【先進医療A】番号51

(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryokan02.html>)

17) Gagner M, Deitel M, Erickson AL, Crosby RD. Survey on laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) at the Fourth International Consensus Summit on Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*, 23:2013-7, 2013.

18) 滋賀医科大学外科学講座 肥満外科のページ (<http://www.shiga-med.ac.jp/~hqsurgel/hqsurgel/shinryo unaiyou/pg106.html>)

和文抄録

現在肥満人口は世界的に増加している。肥満は肥満関連疾患である耐糖能障害、脂質異常症、高血圧等を合併しやすく、それらの悪化により患者は命を失いやすい。

高度肥満症の治療は内科治療と外科治療(減量外科治療)の2つに大別されるが、外科治療は長期的効果が証明されている。減量外科治療は世界で年間30万件以上施行されており、本邦でも年間150万件以上施行され

件数は増加傾向にある。

肥満症患者は身体的問題だけでなく精神的・社会的問題をもつことが多く主治医1人による治療は困難である。よって減量外科治療には多職種によるチーム医療が必要であり、米国肥満代謝外科学会(ASMBS)、国際肥満代謝外科連盟(IFSO)、日本肥満症治療学会等のガイドラインでは、減量外科治療は多職種から構成されるチーム医療が必須としている。

当院では2008年から減量手術を施行し2010年に先進医療として認められた。初回症例より多職種によるチーム医療を行っている。当院のチームは、医師、看護師、管理栄養士、臨床心理士からなるコアメンバーに、メディカルソーシャルワーカー、他科の医師、栄養サポートチーム等を加えたチームメンバーからなる。我々がやっているチーム医療の実際の流れとメンバーの個々の役割について述べる。また患者を継続して精神的・社会的に支えるサポートグループを開始した。今後もチーム医療を発展させよりよい減量外科治療を行っていききたい。

キーワード：肥満症、減量外科、チーム医療、サポートグループ

滋賀医科大学医学部附属病院における

緩和ケアチームの編成と取り組み

醍醐 弥太郎¹⁾²⁾, 高野 淳¹⁾²⁾, 服部 聖子¹⁾
千葉 幹夫¹⁾³⁾, 森田 幸代¹⁾⁴⁾, 遠藤 善裕¹⁾⁵⁾, 柏木 厚典⁶⁾

- 1) 滋賀医科大学医学部附属病院 緩和ケアチーム
- 2) 滋賀医科大学 臨床腫瘍学講座・腫瘍内科・腫瘍センター
- 3) 滋賀医科大学 薬剤部
- 4) 滋賀医科大学 精神科
- 5) 滋賀医科大学 臨床看護学講座
- 6) 滋賀医科大学医学部附属病院

Activity of Palliative Care Team in Shiga University of Medical Science Hospital

Yataro Daigo¹⁾²⁾, Atsushi Takano¹⁾²⁾, Seiko Hattori²⁾
Mikio Chiba²⁾, Yukiyo Morita²⁾⁴⁾, Yoshihiro Endo²⁾⁵⁾, Atsunori Kashiwagi⁶⁾

- 1) Department of Medical Oncology and Cancer Center, Shiga University of Medical Science
- 2) Palliative Care Team, Shiga University of Medical Science Hospital
- 3) Pharmaceutical Department, Shiga University of Medical Science Hospital
- 4) Department of Psychiatry, Shiga University of Medical Science
- 5) Department of Clinical Nursing, Shiga University of Medical Science
- 6) Shiga University of Medical Science Hospital

Abstract

In Shiga University of Medical Science Hospital, a new palliative care team was organized in April of 2010. This team plays various roles in medical treatment and a care of cancer patients. This manuscript describes and discusses the organization and current activity of a palliative care team in Shiga University of Medical Science Hospital.

Keyword Palliative care

はじめに

2007年から施行されているがん対策基本法とそれに基づくがん対策推進計画において、「がん患者・家族の療養生活における苦痛を軽減すること」、すなわち緩和医療の推進が重点項目として掲げられた。その結果、全国約375のがん診療連携拠点病院では、緩和ケアチームを設置してがん患者・家族の視点を考慮した専門的な緩和ケアを提供するとともに、すべてのがん診療に携わる医師に基本的な緩和ケアに関する教育を行うこととなった。滋賀医科大学医学部附属病院は2010年4月に地域がん診療連携拠点病院の指定を受けたことに伴い、がん対策推進計画を遂行して緩和ケア加算のとれる体制の緩和ケアチームを再編成して実働している（加算は8月から開始）。

そこで2010年4月からこれまでに緩和ケアチームが新規に介入した106症例について概観し、大学病院における緩和ケアの利点、問題点、今後を考察した。

新たな緩和ケアチームの編成と活動状況

緩和ケア加算の可能な体制の緩和ケアチームは、2010年4月からスタートし、8月に加算の承認を得たが、これ以降、これまで緩和ケアチームに依頼のなかった診療科や院内部署においても緩和ケアチームの活動内容が徐々に認知されるようになってきた。当院の緩和ケアチームは緩和ケア病棟を持たないため、チームの活動は、がんの診療科に入院中の患者への緩和ケア支援が主である。

2010年1月時点現在の構成メンバーは表1に示した通りである。腫瘍内科医師4名（緩和専従1名）、精神科1名、麻酔科2名、消化器外科2名、呼吸器内科2名、薬剤師2名、看護師2名、ソーシャルワーカー1名である。このうち、腫瘍内科医師1名、精神科医師1名、薬剤師1名、看護師1名がコアメンバーである。

| | |
|-----------|----|
| 腫瘍内科医師 | 4名 |
| 精神科医師 | 1名 |
| 麻酔科医師 | 2名 |
| 消化器外科医師 | 2名 |
| 呼吸器内科医師 | 2名 |
| 薬剤師 | 2名 |
| 看護師 | 2名 |
| ソーシャルワーカー | 1名 |

（表1）緩和ケアチームの構成（2011年1月）

外来診療は行っておらず、入院患者の緩和ケア面でのコンサルトと回診等を通じたチームとしての介入を行っている。まず、主治医、患者本人、家族、看護師などから入院中の患者に対する緩和ケアチームの介入

依頼をうけ、カルテ、診療科・病棟スタッフからの基礎情報を確認後、主治医からの正式の依頼オーダーと患者の同意を得ることで、緩和ケアチームの本格的な診療が開始する。その後、回診、より詳細なカルテチェックを行い、緩和ケアチーム実施計画書に情報を記入する。緩和ケアチームの医師（専従、専任）、看護師、薬剤師の毎日の患者の病状に応じた回診と週2～3回の病棟回診、毎週1回のチームカンファレンスにおいて、患者の抱える問題点を評価して、チーム員の情報を共有し、チームとしての緩和ケアの面からのアプローチを決定する。それを踏まえて主治医や診療科・病棟スタッフと密接な意見交換を随時行うことで、時間をかけて、各患者や家族の抱える「つらさ」のみならず医療スタッフが抱える困難に適切に対応したきめ細やかで迅速な介入を心がけている。また、退院・転院を含めた療養場所（施設、在宅等）の選択をソーシャルワーカーによりサポートする場合もある。外部での活動を含めた緩和ケアチームの活動内容については、表2に示す。

| |
|---------------------------|
| 病棟からのコンサルテーションに対応 |
| 主治医による病状説明・治療の選択時などの説明に同席 |
| 退院・転院が円滑に行えるよう支援 |
| コアメンバーによる病棟の廻診 |
| 薬の処方や緩和ケアに関する助言 |
| 週一回の緩和ケアチームカンファレンス |
| 市民公開講座 |
| 院内緩和ケア講演会、滋賀県緩和ケア研修会の開催 |
| がんプロフェッショナルプランでの教育 |

（表2）緩和ケアチームの活動

実際の活動状況としては、表3に示す通り、月に6-17人程度の新規の依頼があり、月に平均18.7人介入を行っている。緩和加算がとれた8月以降は、患者の数に大きな変化はなかったが、介入の回数が著明に増加した。

| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 |
|---------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|
| 新規患者(人) | 17 | 6 | 8 | 11 | 13 | 13 | 14 | 16 | 8 |
| 介入患者(人) | 23 | 12 | 11 | 19 | 16 | 18 | 27 | 24 | 18 |
| 介入延べ回数 | 45 | 28 | 27 | 50 | 73 | 131 | 180 | 157 | 162 |

（表3）緩和ケアチーム 新規患者数と月別介入患者数

図1、表4に示すように依頼内容としては、疼痛を含めた身体症状マネジメントが半分を占めていた。疼痛に対しては、鎮痛剤使用の知識や方法が担当医ごとに異なり、十分な鎮痛、副作用対策が行えていなかった症例が多かった。緩和ケアチームが介入し、オピオイドローテーション、鎮痛補助薬などを加えること

で、疼痛コントロールが行えていなかった症例の大部分で良好な除痛が可能となった。

次に精神サポートが約 25%と多かった。ただ、身体症状が原因となり、不眠・うつ病などの精神症状を併発することも多く、依頼患者の約半数に精神症状が認められ、それらへの対応が十分にできていなかった点も留意すべきである。身体症状の改善、心理的サポートを専任精神科医とともにを行い、一部の患者では改善を認めることもできた。その他には、療養場所の調整、家族ケア、療養場所の調整が主な依頼である。告知に関して、治療経過や予後などの情報の伝え方などで病棟・診療科間の統一が図られていなかったため、医師・看護師と患者・家族の関係がうまくいっておらず、家族へのケアを求められる症例が多かった。一部では緩和ケアチームが介入することで、主治医では対処が困難であった患者・家族の精神的苦痛や家庭内問題に対処して、治療計画を予定通り実施できるようになった。

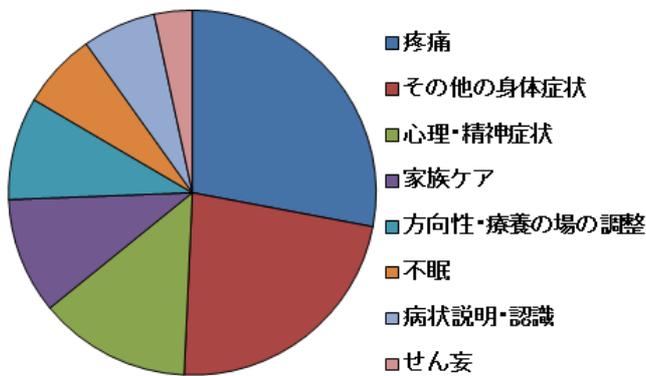
療養場所の調整としては、ソーシャルワーカーが他院、地域連携室などと連絡をとり、できる限り患者の望む形で転院・退院を行った。このように、地域連携パス等を活用し、在宅ケア、緩和ケア病棟を持つ他院への移行が円滑に行えるようになってきた。

診療科によっては偏りがあった。表 6 に静岡がんセンターにおける緩和ケアチームへの診療科別依頼状況を示す (1)。静岡がんセンターは、がん患者だけが集まり、滋賀医科大学病院と一概に比較はできないが、内科患者が外科患者よりも多くみられた。

滋賀医科大学病院
2010年4月-12月

| 内科系 | 人数 |
|-------|-----|
| 呼吸器内科 | 6 |
| 消化器内科 | 21 |
| 血液内科 | 6 |
| 小児科 | 2 |
| 放射線科 | 2 |
| 外科系 | |
| 消化器外科 | 14 |
| 呼吸器外科 | 6 |
| 乳腺外科 | 0 |
| 婦人科 | 22 |
| 泌尿器科 | 0 |
| 整形外科 | 1 |
| 耳鼻咽喉科 | 13 |
| 口腔外科 | 1 |
| 皮膚科 | 3 |
| 脳神経外科 | 9 |
| 計 | 106 |

(表 5) 2010 年 4 月-9 月 滋賀医科大学医学部附属病院 緩和ケアチーム 診療科別依頼件数



(図 1) 2010 年 4 月-12 月 依頼内容の内訳

| 依頼内容 | 件数 |
|-------------|-----|
| 疼痛 | 117 |
| その他の身体症状 | 95 |
| 心理・精神症状 | 56 |
| 家族ケア | 43 |
| 方向性・療養の場の調整 | 38 |
| 不眠 | 28 |
| 病状説明・認識 | 27 |
| せん妄 | 14 |

(表 4) 2010 年 4 月-12 月 コンサルテーションの内訳
診療科別の依頼については、表 5 に示す通りである。

静岡県立静岡がんセンター
2006年

| 内科系 | |
|-------|-----|
| 呼吸器内科 | 137 |
| 消化器内科 | 168 |
| 血液内科 | 13 |
| 小児科 | 0 |
| 放射線科 | 27 |
| 外科系 | |
| 消化器外科 | 52 |
| 呼吸器外科 | 6 |
| 乳腺外科 | 38 |
| 婦人科 | 75 |
| 泌尿器科 | 37 |
| 整形外科 | 24 |
| 耳鼻咽喉科 | 36 |
| 口腔外科 | |
| 皮膚科 | 23 |
| 脳神経外科 | 23 |
| 計 | 659 |

(表 6) 2006 年度 静岡がんセンター緩和ケアチーム
診療科別依頼件数 (文献 1)

考察

2010 年 4 月から新しいチームとしての活動を開始した。

医師ならびに医療従事者向けの滋賀県緩和ケア研修会、学内研修会、医学科学生の講義、市民講座、パンフレットの作成など、緩和ケアチームに関する情報をできる限り提供してきた。この間の変化として、丁寧にケアを行い、少ない症例ではあるが患者・家族、主治医、病棟スタッフから紹介してよかったと思われる事例を経験できたことと、加算が可能な診療体制にしたことに伴い、院内での診療行為としての認知度が高まり、診療科からの依頼件数が徐々に増加したことがあげられる。

診療面での課題としては、チームに依頼を出す診療科に偏りがあること、緩和ケアチームのマンパワー不足、チームコンサルテーション介入への評価基準が十分に示せていないこと、緩和ケア＝看取りであるとの誤解（緩和ケアそのものへの医師、患者の認識不足）、などがある（2）。これらの課題に対しては、引き続き緩和ケアに関するチームとしての情報発信を続け、患者・家族と多職種スタッフへの啓蒙を行うとともに、丁寧な患者サポートを行って診療科・病棟スタッフの信頼を得ていくのが一法である（3）が、各科・病棟の緩和ケア面でのニーズの早急な評価と人的配置のあり方を病院の体制として検討することが必要と考えている。

教育面では、学部学生に対する卒前教育の標準化に加えて、がんプロフェッショナル養成プランと連携した大学院生への教育参加を考慮する時期に来ている。また多職種からなる緩和ケアチームの特性を生かして、職種別の教育プログラムの起案も必要である。

大学の使命である先進的なアイデアの探索的・実証的検証の推進とその一般診療への導入については、質の高い臨床研究や多職種チームによる学際的な共同研究の実施とその成果の学術的発信が求められるが、日々の緩和ケア業務とチームカンファレンスを丁寧に実施していく中から生まれてくる疑問点に着目した研究も心がけている。また、緩和ケアチーム活動が軌道に乗ってきた時点で、PDCA サイクル（Plan（計画）～Do（実行）～Check（評価）～Act（改善） cycle）による継続的なチーム活動業務の再評価と円滑化を進めることも必要と考えている。診療支援的側面のあるチーム医療では、各職種、介入内容別の詳細な定量的業務データを集積することは現存する記録だけでは困難であるが、緩和ケアチームの職種別、介入内容別の関与等と効果の定量化による評価分析は前向き研究デザインとして今後の検討課題である。

滋賀医科大学は、滋賀県唯一の医学部を持つ大学として、緩和ケアにおいても教育、地域連携、県内医療の均てん化の中核を担う責務があるが、1996 年以来、

附属病院に緩和ケアチームを有しており、がん対策推進計画開始後も比較的速やかに組織面での対応がなされてきた。今後は、腫瘍センターが果たす役割はさらに大きくなると考えられ、担当する多くのがん医療業務に対応できる人材整備・育成と院内連携体制の整備は必須となろう。

謝辞

緩和ケアチームの編成と運営に多大なご理解とご支援を頂いた、馬場忠雄学長ならびに関係診療科・病院部門の皆様にご心から感謝申し上げます。

文献

- (1) 森田達也、木澤義之、戸谷美紀. 緩和ケアチームの立ち上げ方・進め方. 青海社, 87-88, 2008.
- (2) 池永昌之. ホスピス医に聞く一般病棟だからこそ始める緩和ケア. メディカ出版, 15-16, 2009
- (3) 加賀谷 肇. がん疼痛緩和ケア Q&A じほう, 191-193, 2010.

悪性神経膠腫患者のテモゾロミド療法におけるリンパ球減少

藤本 優貴¹⁾, 三矢 幸一³⁾, 横井 俊浩²⁾, 林 央周³⁾, 中洲 庸子³⁾, 野崎 和彦²⁾

1) 滋賀医科大学 医学部医学科 6年

2) 滋賀医科大学 脳神経外科学講座

3) 県立静岡がんセンター 脳神経外科

Lymphocytopenia in patients with high-grade glioma treated with temozolomide

Yuki FUJIMOTO¹⁾, Koichi MITSUYA³⁾, Toshihiro YOKOI²⁾, Nakamasa HAYASHI³⁾,
Yoko NAKASU³⁾ and Kazuhiko NOZAKI²⁾

1) Medical school, Shiga University of Medical Science

2) Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science

3) Division of Neurosurgery, Shizuoka Cancer Center

Abstract [Background] Temozolomide(TMZ) is a standard chemotherapeutic agent for patients with high-grade gliomas. Although lymphocytopenia is known as one of the adverse events in TMZ treatment, only few studies reported its timing and clinical course during initial concomitant and maintenance regimens. [Materials and Methods] Between January 2010 and August 2013, we experienced 82 patients with grade III to IV (in WHO classification) glioma treated at Shizuoka Cancer Center, and all of the consecutive patients' clinical data were analyzed retrospectively focusing on lymphocytopenia. Fifty-seven patients out of 82 completed concomitant treatment with the combination of TMZ (75mg/m²) and radiotherapy, 54 to 60Gy for six weeks. Twenty-two patients completed adjuvant TMZ over six cycles, taking TMZ at 150 to 200mg/m² daily for five days per 28 days at a cycle. Grade II to IV (in CTCAE ver.4) lymphocytopenia and neutrocytopenia were defined as adverse reactions. [Results] Lymphocytopenia was observed in 45 patients (78.9%) during concomitant and nine (40.9%) during maintenance treatments. Neutrocytopenia appeared in 11 patients (19.3%) during concomitant, and one (1.8%) during maintenance treatments. [Conclusions] In this research, we observed lymphocytopenia more frequently than neutrocytopenia, especially during initial daily treatment of TMZ concomitant with radiotherapy. Although TMZ is one of the widely used and effective chemotherapeutic drugs for high-grade gliomas, continuous TMZ therapy results in robust depletion of lymphocytes that may lead to opportunistic infections. TMZ should be taken carefully, with regular monitoring of blood cell count and hemogram, under adequate amount and doze schedules.

Keyword Glioma, Temozolomide, Lymphocytopenia, Adverse events

はじめに

悪性神経膠腫はきわめて予後の悪い脳腫瘍の一つであり、さまざまな治療の研究がなされている。テモゾロミド(temozolomide: TMZ)は、経口アルキル化剤で

ある。膠芽腫に対する28か月の追跡調査で、放射線と併用すると従来の放射線単独治療群と比較して中間生存期間を2.5カ月延長し、2年生存率を15.1%向上すると報告され[1]、欧米での承認につながった。本邦でも2006年9月に保険収載され、悪性神経膠腫患者に対

Received: March 4, 2014. Accepted: April 7, 2014.

Correspondence: 滋賀医科大学医学部医学科5年生 藤本 優貴

〒520-2121 大津市瀬田月輪町

ds110973@belle.shiga-med.ac.jp

する標準治療となっている。一方、有害事象として便秘、鼻咽頭炎、悪心、リンパ球減少の頻度が高いことは本邦での多施設共同第Ⅱ相試験の段階から取り上げられている[2]。TMZ 併用放射線療法による初期治療において、リンパ球減少に伴う *pneumocystis carinii* 肺炎や B 型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化などの重篤な合併症の発生も国内外で報告されているが[3-5]、その機序、頻度、発生時期などの特徴についての報告は少ない。

TMZ の生存期間延長効果に伴い投薬期間も長くなると予想され、維持療法までの安全性の検討は、今後の悪性神経膠腫の治療を行っていく上で有用であると考えられる。今回、我々は TMZ 治療中のリンパ球減少について、単施設の連続患者において、その頻度・発生時期を後ろ向きに検討した。

対象と方法

1. 対象

2010 年 1 月から 2013 年 8 月の 3 年 7 か月間に、県立静岡がんセンター脳神経外科で治療を受けた悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢとⅣの神経膠腫) の患者 82 人のうち、初回治療で初期 TMZ 併用放射線治療を完了した患者 57 人、および TMZ 維持療法を受けた患者 36 人のうち、6 サイクル以上を終了した 22 人。

2. 方法

初期治療中は TMZ 75mg/m²/日を放射線治療に並行して継続し、連日投与を 6 週間実施した。維持療法期間中は TMZ150mg~200mg/m²、5 日投薬 23 日休薬を 1 サイクルとし、6 サイクル以上行った。観察期間は初期治療開始時から維持療法 6 サイクル終了後とし、連日投与中は毎週 1 回以上、維持療法中は毎月 1 回以上の血液像検査が行われた。初期放射線併用療法中は、*pneumocystis carinii* 肺炎予防のため、全例に予防的にスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤(ST 合剤：バクタ® 1 錠/日)を内服投与した。

解析には CTCAE ver.4 の toxicity grade(表 1)を用い、GradeⅡ以上のリンパ球減少があったもの(リンパ球数 800/μl 未満)、および GradeⅡ以上の好中球減少があったもの(好中球数 1500/μl 未満)を有害事象ありとした。観察期間中一度でも下回った場合を有害事象に含め、初回発生した時点で有害事象発生患者 1 件として登録した。治療中に GradeⅣ(リンパ球数 200/μl 未満)のリンパ球減少が発生した患者はその時点で TMZ 治療を中止した。57 例には維持療法を 6 サイクルまで行えなかった患者も含めた。

また重症リンパ球減少の予測因子について Ishikawa らの報告を参考に、治療前のリンパ球数が 1200/μl 未

満の患者と以上の患者 (Pre-lymph<1200/μl、Pre-lymph ≥ 1200/μl) に分け、観察期間中に出現したリンパ球減少の Grade にあてはめて検討した[6]。

3. 解析項目

- (1) 治療開始前のリンパ球数および好中球数
- (2) 治療中のリンパ球数および好中球数の経過
- (3) リンパ球減少の発生時期
- (4) リンパ球減少した患者のうち、各 Grade における治療前リンパ球数(Pre-lymph)<1200/μl の割合

表 1 CTCAE ver.4 による Toxicity Grade

| Grade | リンパ球減少 | 好中球減少 | |
|-------|--------------------------|---------------------------|--------|
| I | 正常 - 800/mm ³ | 正常 - 1500/mm ³ | 検査所見のみ |
| II | 800-500/mm ³ | 1500-1000/mm ³ | 中等症 |
| III | 500-200/mm ³ | 1000-500/mm ³ | 重症 |
| IV | <200/mm ³ | <500/mm ³ | 生命を脅かす |

結果

1. 患者背景

調査対象となった患者の臨床的背景を表 2 に示した。男性 30 名、女性 27 名を対象とした。年齢は 5~82 歳、うち 70 歳以上の患者は 10 例であった。病理分類は膠芽腫 38 例、退形成星細胞腫 10 例、退形成乏突起神経膠腫 3 例、退形成乏突起星細胞腫 3 例、退形成上衣腫 1 例であった。さらに 1 名は生検で星細胞腫グレードⅡと診断されたが、臨床像と画像から退形成星細胞腫と診断した。他の 1 名は脳幹腫瘍で、生検を含めて手術適応がなく、画像から悪性神経膠腫と判断した。抗てんかん薬として、バルプロ酸、レベチラセタムなどが単剤あるいは併用して用いられた。副腎皮質ステロイドを用いた患者は 55 例だった。

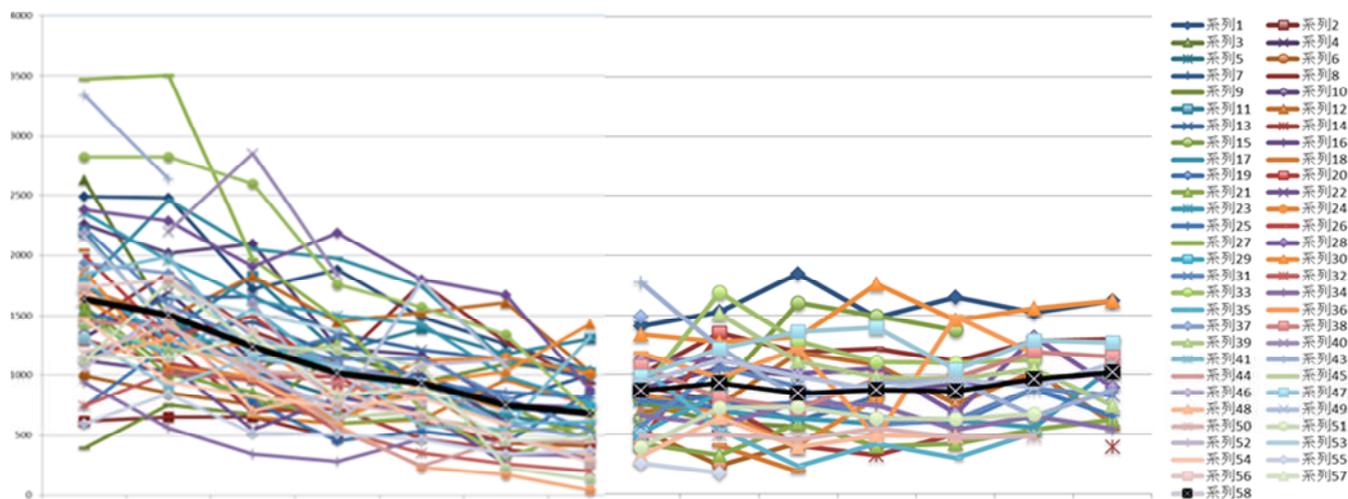


図1 観察期間中のリンパ球数の推移

治療を行ったすべての患者のリンパ球数の推移を表した。黒線は平均値。左は初期併用療法中で、横軸は治療開始からの週数を示す。リンパ球数は治療開始から治療終了まで直線的に減少した。右は維持療法中のリンパ球数推移。横軸は治療サイクルを示す。維持療法中は開始から6サイクルまでほぼ不変だった。

表2 患者背景

| | 初期 | 維持 |
|------------|------|-------|
| 性別 | 57 | 22 |
| 男 | 30 | 12 |
| 女 | 27 | 10 |
| 年齢 | 5-82 | 19-77 |
| 中間値 | 55.6 | 52.1 |
| 病理診断 | | |
| 膠芽腫 | 38 | 14 |
| 退形成星細胞腫 | 10 | 3 |
| 退形成乏突起神経膠腫 | 3 | 3 |
| 退形成乏突起星細胞腫 | 3 | 1 |
| 退形成上衣腫 | 1 | 0 |
| 他 | 2 | 0 |
| 副腎皮質ホルモン剤 | | |
| 有り | 55 | 22 |
| 無し | 2 | 0 |
| 抗てんかん剤 | | |
| VPA, LEV | 47 | 18 |
| VPAのみ | 2 | 1 |
| LEVのみ | 6 | 3 |
| 無し | 2 | 0 |

VPA: バルプロ酸、LEV: レベチラセタム

2. リンパ球減少の頻度と他の有害事象

観察期間中に起こったリンパ球減少の最高 Grade を求めると、Grade II 以上のリンパ球減少は、初期 TMZ

併用放射線療法中 45 人 (78.9%)、維持療法中は 9 人 (40.9%) で認められた。

治療を完遂したすべての患者の初期併用療法中のリンパ球数の週ごとの経過、および維持療法中のリンパ球数のサイクルごとの経過を図 1 に示す。初期併用療法中のリンパ球数の平均値は治療経過に伴って、平均値治療前 1538/ μ L から初期治療終了時には 679/ μ L までほぼ直線的に減少が見られた。一方、維持療法中のリンパ球数の平均値は、837~1015/ μ L と治療開始前から 6 サイクル終了までほぼ不変だった。

同様に、治療を完遂したすべての患者の好中球数の経過を図 2 に示した。Grade II 以上の好中球減少は初期併用療法中の 11 名 (19.3%)、維持療法中 1 名 (1.8%) に出現した。好中球数の平均値は、初期療法開始後 1 週目に 5291/ μ L から 3864/ μ L に急激な減少が見られたが、それ以降は維持療法中もほぼ不変となり、3218~4014/ μ L であった。

観察期間中、pneumocystis carinii 肺炎など重篤な感染症は発生しなかった。しかし、発熱性好中球減少症は 1 名、肝機能障害は 2 名に出現した。このうち発熱性好中球減少症をきたした患者は、30 歳代男性で大脳膠腫症に対して実施した、初期 TMZ 放射線 (60Gy) 併用療法中の 2 週目に好中球減少をきたしたが、初期療法を完遂し退院した。その 1 週間後に突然の高熱をきたし、再入院にて肛門周囲膿瘍に対して加療が必要であった。この患者はその後の維持 TMZ 療法を受けなかった。

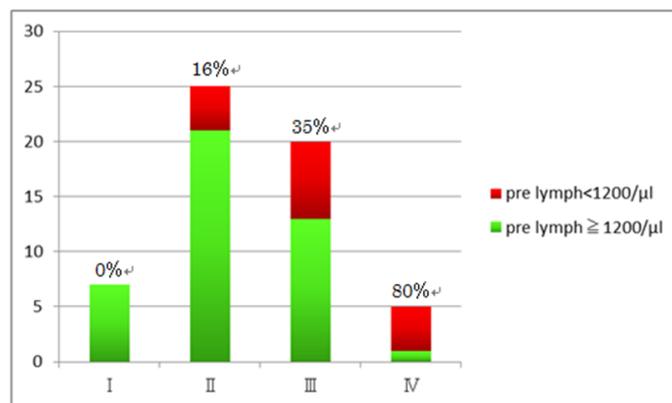


図4 リンパ球減少の各 Grade における Pre-lymph <1200/μl の頻度

横軸の Grade は観察期間中に見られた最高値。縦軸は人数。グラフ上の数値は各 Grade における Pre-lymph <1200 μL の割合。Grade III の 21.4%、Grade IV の 50% が Pre-lymph <1200/μl であった。しかし、Pre-lymph ≥ 1200/μl の患者でも grade III-IV の重症リンパ球減少は出現している。

考察

本研究では、TMZ 併用放射線療法において、78.9% にリンパ球減少が認められた。これは好中球減少の発生頻度 19.3% と比較して高頻度である。TMZ はアルキル化剤として腫瘍 DNA のグアニン残基をメチル化し、ミスマッチ修復を繰り返させる。これにより腫瘍 DNA 合成を阻害して apoptosis を誘導する[7]。他の抗がん剤の有害事象としてしばしば骨髄抑制が挙げられるが、その場合は好中球、リンパ球を含めた汎血球減少が起こることが多い。TMZ は特に CD4 陽性 T 細胞の複製機序に優先的に作用し、apoptosis を誘発することでその数を減少させると考えられている[7]。今回、好中球減少と比較してリンパ球減少が頻度も高く、程度も高 Grade に至ることが多かったことは、この機序によるものと考えられる。

TMZ 治療におけるリンパ球減少の臨床報告は、神経膠腫の患者にとどまらず、melanoma の患者において、CTCAE Grade III 以上のリンパ球減少が 33%(29/88) に認められたと報告されている[7]。国内では、神経膠腫に対する TMZ 併用放射線療法における有害事象として、柏瀬らの研究[8]では 41.7%(15/36)、小林らの研究[9]では 61%(25/41)で Grade III 以上のリンパ球減少が報告されている。また Grade II 以上のリンパ球減少については、国内第 II 相試験では TMZ 併用放射線療法中に 50%(16/32 例)で認められている[2]。また、Ishikawa らの研究では 68%(19/28 例)で Grade II 以上のリンパ球減少が報告されている[6]。今回の研究の 78.9% は、これらと比較しても高い頻度である。小林らは、リンパ球減少を増強させる因子として ST 合剤の併用を挙げており[9]、同研究では 78% の患者で ST 合剤を投与していた。今回の調査では、ニューモシスチス肺炎予防

のため、初期治療中は全例に ST 合剤を併用しており、リンパ球減少の頻度が高かったこととの関連が推察される。

また Ishikawa らの研究において、CTCAE Grade IV の重症のリンパ球減少をきたす予測因子として、Pre-lymph <1200/μl という基準が提示されている[6]。

今回の 57 例のうち Pre-lymph <1200/μl の患者は 15 例であり、全例が治療中に Grade II 以上のリンパ球減少を発現した。Grade II のリンパ球減少が 26.7%、Grade III が 46.7%、本研究では Grade IV が 26.7% となり、Grade IV に至った頻度は前述の Ishikawa らの研究より高かった。一方で、観察期間中のリンパ球数が 800/μl を下回らず、今回有害事象なしとした患者はすべて Pre-lymph ≥ 1200 であった。一方、図 4 に示すように Grade II のリンパ球減少をきたした患者のうち、Pre-lymph <1200 は 16%(4/25 例)、Grade III のうち Pre-lymph <1200 は 35.0%(7/20 例)、Grade IV のうち、Pre-lymph <1200/μl は 80%(4/5 例)であった。以上より、Pre-lymph <1200 未満の患者は実際にリンパ球減少を発現しやすいとと言える。

しかし一方で、Pre-lymph ≥ 1200/μl の患者でも Grade III-IV のリンパ球減少は生じており、特に Grade IV のリンパ球減少を来した 5 例のうち 1 例(20%)は Pre-lymph ≥ 1200/μl であったことは特筆すべき事柄である。この患者は、初期治療前のリンパ球数 2047/μl で、初期治療中は最低 599/μl まで減少したが、維持療法を継続し、2 サイクル目の経過中に 184/μl となり、治療を中止した。Pre-lymph <1200/μl の 4 例は初期治療 5 週目、6 週目に Grade IV に至ったものがそれぞれ 1 例、2 例で、維持療法クール目が 1 例であった。

これらのことから、重症のリンパ球減少の出現を予測するには、治療前のリンパ球の数のみでなく、併せて年齢、副腎皮質ステロイド、抗てんかん薬、放射線治療の線量や照射範囲などの関連因子との検討も行っていく必要があると考えられる。特に脳腫瘍の術後には浮腫改善のため副腎皮質ステロイドを用いることが多く、TMZ によるリンパ球減少が副腎皮質ステロイドによる免疫抑制効果と相乗して、重篤な感染症を惹き起し易い状態を生じうる。また脳腫瘍の治療においてしばしば併用される抗てんかん薬でも副作用として骨髄抑制が生じうる[10]。

Pneumocystis carinii 肺炎は後天性免疫不全(AIDS)患者での日和見感染としてよく知られており、予後がきわめて不良な感染症である。感染機序として CD4 陽性 T 細胞の減少との関連が示唆されており[11]、TMZ 療法においては CD4 陽性 T 細胞の選択的な攻撃が、感染の誘因となると考えられる。非 HIV 感染者に対する予防として ST 合剤内服が推奨されている[11]。本シリーズでは初期 TMZ 放射線併用療法中、全例に ST 合剤予防投与を行っており、リンパ球減少の頻度は高かったが、pneumocystis carinii 肺炎の発症は一例も見られなかった。TMZ の汎用性が高まるに伴い、ST 合剤の併

用を喚起していく必要があり、特にリンパ球減少の著しい例では注意を怠らずに全身症状の観察を行うべきである。

HBV の再活性化は悪性リンパ腫における CHOP 療法で高頻度に生じるが、TMZ 療法でも 2007 年に初めて報告された[3]。再活性化により発症した B 型肝炎は劇症化しやすいと言われ[12]、高率に致命的となる。厚生労働省から「悪性腫瘍における免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策のガイドライン」(2009 年)が発行されているが、治療開始時に厳密なスクリーニングを行うと共に、治療中の定期的な肝機能評価とウイルス DNA 定量が必要であると考えられる。本シリーズでは 2 例に肝機能障害が生じ、本邦第 II 相試験²⁾では重症の肝機能障害を 3%で認めている。劇症肝炎との相乗反応を考えると、潜在的 HBV 感染者に TMZ を投与する場合、慎重に行うべきであると言える。

また今回の解析では、他の有害事象として、新たに発生した発熱性好中球減少症 1 例、肝機能障害 2 例が認められた。TMZ 療法においては、血液像、肝機能を含めた血液検査の定期的評価は欠くことができないと考える。

まとめ

TMZ 治療中の有害事象であるリンパ球減少について解析し、文献的考察を加えた。TMZ を用いた治療では高頻度にリンパ球減少を認め、それに伴う重篤な合併症の危険性がある。本研究でもリンパ球減少は高頻度で発生し、特に初期放射線併用療法中の連日投与で高かった。TMZ を治療に用いる際は、血球数・血液像を定期的に観察しながら慎重に投与すべきである。

文献

- [1] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 352: 987-96, 2005.
- [2] 西川亮, 渋井壮一郎, 丸野元彦, 杉山一彦, 佐藤慎哉, 藤巻高光, 高橋英明, 若林俊彦, 高橋潤, 河内正人, 中村英夫, 澤村豊, 池田潤, 堀智勝, 青木友和, 松谷雅生. 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する temozolomide および放射線併用療法後における安全性の検討: 多施設共同第 II 相試験. *癌と化学療法* 33. 9: 1279-85, 2006.
- [3] Grewal J, Dellinger CA, Yung WKA. Fatal reactivation of hepatitis B with temozolomide. *The New England Journal of Medicine*, 365: 1591-92, 2007.
- [4] 赤崎安晴, 土橋久士, 田母神令, 宮崎芳彰, 坂田明彦, 金網友木子, 望月英明, 高野晋吾, 阿部俊昭. 低用量 temozolomide および放射線併用療法後に pneumocystis carini 肺炎を合併した神経膠芽腫の 1 剖検例. *脳神経外科速報*, 17:1090-95, 2007.
- [5] Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, Ueno H, Kayama T,

- Shibui S. Reactivation of Hepatitis B Virus After Glioblastoma Treatment With Temozolomide: case report. *Neuro Med Chir (Tokyo)*, 51:728-31, 2012.
- [6] Ishikawa E, Yamamoto T, Sakamoto N, Nakai K, Akutsu H, Tsuboi K, Takano S, Matsumura A. Low Peripheral Lymphocyte Count Before Focal Radiotherapy Plus Concomitant Temozolomide Predicts Severe Lymphopenia During Malignant Glioma Treatment. *Neuro Med Chir (Tokyo)*, 50:638-44, 2010.
- [7] Su YB, Sohn S, Krown SE, Livingston PO, Wolchok JD, Quinn C, Williams L, Foster T, Sepkowitz KA, Chapman PB. Selective CD4+ Lymphopenia in Melanoma Patients Treated With Temozolomide: A Toxicity With Therapeutic Implications. *J Clin Oncol*, 22: 610-616, 2004.
- [8] 柏瀬しのぶ, 木村利美, 川井朋子, 川井朋子, 伊東俊雅, 高橋麻利子, 小林恵美子, 村垣義浩, 丸山隆志, 田中雅彦, 岡田芳和, 佐川賢一. 初発悪性神経膠腫に対する放射線併用テモゾロミド療法の有害事象解析. *薬理と治療*, 37: 931-38, 2009.
- [9] 小林聖子, 志田敏宏, 豊口禎子, 櫻田香, 白石正. 放射線併用テモゾロミド療法によるリンパ球減少のリスク因子の検討. *医療薬学*, 38: 471-78, 2012.
- [10] 稲本淳子, 西島久雄, 藤元ますみ, 梶田修明, 上島国利. 血液・骨に対する抗てんかん薬の副作用の特性. *臨床精神医学*, 21: 1085-93, 1992.
- [11] Mansharamani N, Balachandran D, Vernovsky I. Peripheral blood CD4+ T-Lymphocyte Counts During Pneumocystis carinii Pneumonia in Immunocompromised Patients Without HIV Infection. *Chest*, 118: 712-20, 2000.
- [12] Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clinical Infectious Diseases*, 47: e52-56, 2008.

和文抄録

【背景】テモゾロミド(TMZ)は悪性神経膠腫患者の標準治療となっている。有害事象としてリンパ球減少が注目されるが、その頻度、発生時期などの特徴については報告が少ない。【対象と方法】2010 年 1 月から 2013 年 8 月に、県立静岡 がんセンターで治療を受けた悪性神経膠腫 (WHO Grade III と IV の神経膠腫) 患者 82 人のうち、初回治療で初期 TMZ 併用放射線治療を完了した患者 57 人、および TMZ 維持療法を 6 回以上終了した患者 22 人を対象とした。TMZ 初期治療は 75 mg/m² を放射線治療に並行して継続した。維持療法は TMZ 150 mg~200 mg/m² の 5 日投薬 23 日休薬を 1 サイクルとした。連日投与中は毎週 1 回以上、維持療法中は毎月 1 回以上の血液像検査が行われ、CTCAE ver.4 のリンパ球減少 Gr II、好中球減少 Gr II 以上を有害事象ありとした。【結果】リンパ球減少の頻度は、初期併用療法中 45 人 (78.9%)、維持療法中 9 人 (40.9%) であった。好中球減少は、初期併用療法中の 11 人 (19.3%) に、維持療法中の 1 人 (1.8%) に出現した。【結論】TMZ は比較的安全で、悪性神経膠腫に対して有用な薬剤であるが、リンパ球減少の頻度が高く、それに伴う重篤な合併症の危険性がある。本シリーズでも、好中球と比較してリンパ球減少の頻度が高く、特に放

藤 本 優 貴 ほか

射線治療併用の連日投与では、その頻度が高かった。
TMZは、血球数・血液像を定期的に観察し、投薬量・ペースに十分配慮し、慎重に投与すべきである。

キーワード：神経膠腫、テモゾロミド、リンパ球減少

非転移性前立腺癌に対するジェネリックビカルタミドとLH-RHアナログ製剤をもちいた CAB 療法の短期的効果

岡本圭生¹⁾, 村上義孝²⁾、岡田裕作¹⁾

1) 滋賀医科大学泌尿器科学講座

2) 滋賀医科大学社会医学講座医療統計学部門

Effect of short term hormonal therapy with a generic bicaltamide and LH-RH analogue (CAB therapy) for non-metastatic prostate cancer

Keisei Okamoto¹⁾, Yoshitaka Murakami²⁾ Yusaku Okada¹⁾

1) Departments of Urology, Shiga University of Medical Science

2) Department of Medical Statistics, Shiga University of Medical Science

Abstract To examine an efficacy and a safety of a generic bicaltamide, we investigated a clinical data before and after short term combined hormonal therapy (CAB therapy) using a generic bicaltamide and LH-RH analogue in 66 localized prostate cancer patients treated in Shiga University of Medical Science between 2011 and 2012. We evaluated serum level of PSA, testosterone, LH, FSH before and three months after initiation of CAB therapy. Similarly, we evaluated prostate volume and International Prostate Symptom Score (IPSS). Through CAB therapy, serum level of PSA, testosterone, LH, FSH and IPSS were significantly decreased through CAB therapy. We observed several minor side effects: hot flash (3 cases), breast pain (1 case) and itching (1 case). We did not observe any severe side effect. There was no obvious disadvantage by using a generic bicaltamide for CAB therapy. However, long term data should be collected to see the efficacy and the safety of a generic bicaltamide.

Keyword: prostate cancer, hormonal therapy, bicaltamide, generic medicine.

はじめに

医療費の低減という観点からジェネリック医薬品の普及が推進されている。ジェネリック医薬品使用の是非とは別に、安全性試験を経ていないジェネリック医薬品が剤形や薬剤コーティングの差などにより先発品と同一の効果を発揮しうるかどうかという問題が存在する。この点が、実地医家と患者側の両方にジェネリック医薬品使用に対する有効性・安全性への懸念をもたらしていると考えられる。

したがってジェネリック医薬品の普及を目指すのであれば、ジェネリック医薬品の有効性と安全性の確認を個々に検証していく必要がある。そこで今回病理

組織学的に前立腺癌と確認された未治療患者を対象に、ジェネリック医薬品のビカルタミド錠とLH-RHアゴニストとの併用療法（CAB療法）を行い、短期的な有効性・安全性を検討したので報告する。

方法

2011年3月から2012年2月に滋賀医科大学附属病院にてCAB療法の適応と考えられた未治療前立腺癌患者を対象とした。本研究の実施については滋賀医科大学倫理審査委員会にて承認された（承認番号：22-126）。今回の症例には、転移性前立腺癌症例はエントリーされず、全例が小線源永久挿入療法前にホルモン療法がおこなわれた症例であった。すなわち、小線

源永久挿入療法前の前立腺体積の縮小目的もしくは D' Amico 分類による中間・高リスク症例におけるネオアジュバント補助療法を目的として CAB 療法を施行した。

患者選択基準として同意取得時の年齢が 45 歳以上、PS のグレードが 0 以上 2 以下、3 か月以上の生存が期待され、本研究に関する十分な説明を受けたもてて文書による承諾を得られた者とした。除外対象者として AST、ALT、ALP が施設基準値の 2.5 倍以上、血清クレアチニンが施設基準値の 1.5 倍以上、白血球数 3000 個/mm³ 未満、ヘモグロビン 10g/dl 未満、血小板数 75,000 個/mm³ 未満、重篤な疾病を有する者、医師が不適当と判断した者とした。ビカルタミド錠 80mg「オーハラ」を 1 日 1 回連日経口投与し、LH-RH アゴニストは、リュープロライド酢酸塩またはゴセレリン酢酸塩を併用した。投与期間は 12 週間とし、併用禁止薬・併用禁止療法は、エストロゲン製剤、当該治療薬以外の抗アンドロゲン作用を有する薬剤、化学療法剤、前立腺癌病巣に対する放射線療法、前立腺癌に対する手術療法、精巣摘除術とした。なお対症療法は適宜実施可とした。図 1 は、プロトコールに基づいた研究実施手順および検査実施時期を示す。患者適格基準を満たし、研究の説明および研究参加の同意取得の後、登録された対象者に対して、ビカルタミドと LH-RH アゴニストとの併用を連日実施した。検査と評価の実施時期は投与前および 12 週後とした。

研究の実施手順



臨床検査スケジュール

| | 投与前 | 12週 |
|---------|-----|-----|
| 血液生化学検査 | ○ | ○ |
| PSA値 | ○ | ○ |
| 血清ホルモン値 | ○ | ○ |
| 自覚症状 | ○ | ○ |
| IPSS | ○ | ○ |
| 前立腺体積 | ○ | ○ |

図 1 研究実施手順および検査等の時期

治療に関する評価項目は PSA 値、テストステロン、LH、FSH、前立腺体積と国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score、以下 IPSS) とした。前立腺体積の測定には全例で経直腸前立腺超音波をもちいた。

統計解析として、上記 6 項目について介入前後の平

均値の変化を検討するため、対応のある t 検定を実施した。全ての統計解析には SAS release 9.2 を使用した。

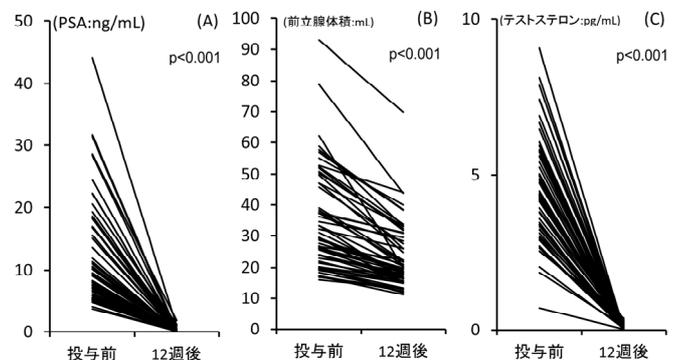
結果

対象者数は滋賀医科大学附属病院で治療を受けた前立腺癌患者 61 名。平均年齢 68.6 歳 (54 歳~78 歳) で、年齢分布は 50 から 59 歳 : 5 例、60 から 69 歳 : 29 例、70 歳以上 : 27 例であった。治療前の P S A の値と臨床病期については表 1 に示す。

表 1 登録症例の背景

| 患者背景 | | 症例数 | % |
|-------------|---------|-----|-------|
| PSA (ng/ml) | 0-10 | 33 | 54.1% |
| | 10-20 | 19 | 31.1% |
| | >20 | 9 | 14.8% |
| TNM分類 | T1c-T2a | 23 | 37.7% |
| | T2b-T2c | 24 | 39.3% |
| | T3 | 14 | 23.0% |

図 2 はビカルタミドをもちいた C A B 療法前後の検査データの変化をグラフ化したものである。治療前後における検査値 (平均値±標準偏差) の変化は以下のとおりである。P S A 治療前 : 12.2 ± 8.3 ng/ml, 治療後 : 0.3 ± 0.3 ng/ml、前立腺体積 治療前 : 35.0 ± 15.9 cc, 治療後 : 23.1 ± 10.4 cc (平均で治療前より 34.3%減)、テストステロン 治療前 : 4.6 ± 1.6 pg/ml, 治療後 : 0.1 ± 0.1 pg/ml、LH 治療前 : 7.0 ± 5.8 mIU/mL, 治療後 : 0.2 ± 0.1 IU/mL、FSH 治療前 : 18.8 ± 14.0 mIU/mL, 治療後 : 5.9 ± 3.1 IU/mL、IPSS スコア 治療前 : 8.3 ± 5.9 ポイント, 治療後 : 8.2 ± 6.8 ポイント。PSA (p<0.001)、体積 (p<0.001)、テストステロン (p<0.001)、LH (p<0.001)、FSH (p<0.001)、IPSS (p=0.988) と IPSS の合計スコア以外は全て有意な減少を示した。



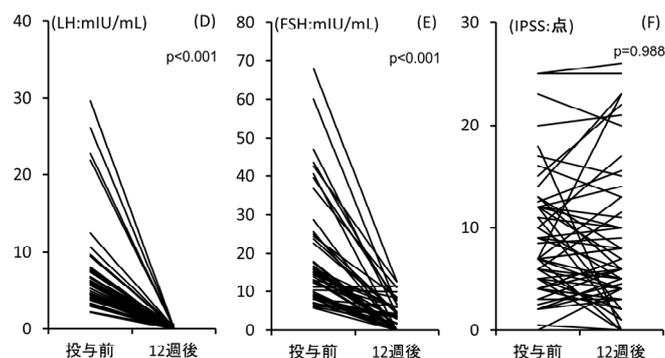


図 2 治療前後における検査値の変化

有害事象報告については熱感・ほてり 3 例、乳房腫脹・乳房圧痛 1 例、かゆみ 1 例の 5 名にみられたが、本剤の中止にいたるような重篤な症状は認めなかった。

考察

前立腺癌に対するホルモン療法は 1) 転移性前立腺癌の病勢コントロール目的 2) 非転移性前立腺癌の補助療法、特に放射線療法の前後で前立腺体積縮小目的や放射線治療の増感作用を目的が適応基準である。ビカルタミドは非ステロイド性の抗アンドロゲン剤であり、前立腺癌細胞のアンドロゲン受容体をブロックしてアンドロゲンの働きを抑え、がん細胞の増殖を阻害し、通常 LH-RH アナログ製剤の補助剤として用いられる薬剤である。

今回の研究結果により、ジェネリックビカルタミドを使用した CAB 療法でも PSA 低下や前立腺体積の縮小といった適切な臨床効果が得られ、安全性の問題でもジェネリックビカルタミド使用による重篤な副作用は生じなかった。今回の解析結果では 12 週後の時点で PSA が全例正常化している。いっぽう、これまでの報告では 12 週の段階で 79.2% の症例で PSA の正常化が得られたとされている⁽¹⁾。この報告では進行期前立腺癌症例 (T3、N1、M1 症例) を対象としていたのに対し、今回の解析では T3 が一部含まれるものの、大半は限局癌であり N1 や M1 症例が含まれていないこと、また治療前の PSA が 2004 年の報告では今回の対象群より高値であったことが原因と考えられる。

いっぽう、本試験がランダム化比較試験でないことから得られた結果をもって先発品ビカルタミドと今回使用したジェネリックビカルタミドとの同等性や非劣性は論じることができない。添付文書による先発品ビカルタミドにまれにみられる重大な副作用とその頻度として劇症肝炎 0.5% 白血球減少 0.5% 間質性肺

炎 0.1% 心不全心筋梗塞 0.1% が報告されている。今回われわれのおこなった研究のサンプルではこれら重大な副作用は認められなかった。しかしながらサンプルサイズが 61 症例と少ないことから、今回もちいたジェネリックビカルタミドにおける劇症肝炎、白血球減少、間質性肺炎、心不全心筋梗塞の頻度と重症度については言及できるものではない。

小線源療法の前に体積縮小目的でホルモン療法を行うことがある。この場合、3 か月でどの程度の体積縮小が得られるかの情報が得られることは、今後の判断材料として有益である。今回は平均で 33.4% の体積縮小が得られた。これまでの先発品ビカルタミドをもちいた CAB 療法の場合、3-8 か月で 21-54% という報告があり⁽²⁾、今回の結果もこれに近い数字と考えられる。

IPSS についてはもともと排尿障害がある患者群では CAB 療法による前立腺体積の縮小により排尿障害の改善が期待される。ただし本研究ではもともと排尿障害がある群とない群が混在しており、IPSS の改善に有意差はみられなかったものと思われる。テストステロンは全例で去勢レベルに低下し、LH、FSH についても全例で測定感度以下レベルに低下していた。

これは既に報告されている進行期前立腺癌症例 (T3、N1、M1 症例) を対象とする CAB 療法と同様であった⁽¹⁾。

終わりに CAB 療法の前後での検査値の変化はジェネリックビカルタミド単剤ではなく LH-RH アナログ製剤との併用によってもたらされていることに留意せねばならない。LH-RH アナログ製剤との併用で実施された今回の研究において、ジェネリックビカルタミドの単独効果を評価することはできない。本研究ではジェネリックビカルタミドをもちいた CAB 療法によって従来の報告と同様の効果が認められたとの解釈にとどめるべきであろう。本研究では併用薬剤である LH-RH 製剤はリュープロレリンまたはゴセレリン酢酸塩のいずれかを使用し、製剤の統一はおこなわなかったのは、仮に統一してもジェネリックビカルタミド単独効果は判定不可能と判断したからである。非ステロイド性の抗アンドロゲン剤のように LH-RH アナログ製剤の補助剤として用いられる薬剤の効果を判定することの限界と困難さがあるといえる。

先発品とのランダム化比較試験や プラセボをもちいた群との無作為割付がなされない限り、こういった研究で有効性を論ずることは不可能であるが、限られた条件でのデータ採取により単一のジェネリックビカルタミドを使用した CAB 療法で臨床上的不利益は

生じなかったと結論づけることは可能であろう。元来、ジェネリック医薬品は個別の使用成績調査がおこなわれないために、製品個別の臨床データがないのが現状である。その意味で、今回のようなデータ採取は、例え少数例でも単一製品での臨床データが得られるといったメリットはあるかもしれない。またこういったデータの蓄積と開示が医療関係者の間に潜在するジェネリック医薬品への有効性・安全性への懸念の軽減になるのであれば、今後こういったスタディを継続する意義となりうるかもしれない。

結論

単一のジェネリックビカルタミドを使用したC A B療法で臨床上の不利益は生じなかった。しかし先発品との同等性を論じるにはランダム化比較試験をおこなうしかなく、本試験を持って有効性を論じることは困難である。長期的な有効性と安全性についてはさらなる長期経過観察による解析が必要である。

本研究はNPO法人びわ湖健康・福祉コンソーシアムによる受託研究(プロジェクト番号:2812317)である、ジェネリック医薬品に関する臨床研究—ジェネリック医薬品ビカルタミド錠の前立腺癌に対する有効性・安全性の確認の一環として実施した。

参考文献

[1] Akaza H, Yamaguchi A, Matsuda T et al. Superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80 mg in combination with a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist monotherapy as first-line treatment for advanced prostate cancer: interim results of a randomized study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2004; **34**: 20-8.

[2] Ebara S, Manabe D, Kobayashi Y et al. The efficacy of neoadjuvant androgen deprivation therapy as a prostate volume reduction before brachytherapy for clinically localized prostate cancer. *Acta Med Okayama.* 2007; **61**: 335-40.

和文抄録

ジェネリック医薬品の普及には、個々の医薬品に対する有効性と安全性の確認がもっとも肝要である。今回われわれは未治療前立腺癌患者に対してジェネリック医薬品ビカルタミド錠と LH-RH アゴニストとの併用療法を行い、短期的な有効性・安全性を検討した。2011年3月から2012年2月に滋賀医科大学附属病院にて組織学的に前立腺癌と診断された未治療症例66例に対し、ビカルタミドと LH-RH アゴニスト併用療法を行い投与前と投与後3か月の時点でPSA値、テストステロン、LH、FSH、前立腺体積と国際前立腺症状スコア(International Prostate Symptom Score、以下IPSS)を評価した。IPSSの合計スコア以外は全て有意な減少を示した。有害事象については熱感・ほてり3例、乳房腫脹・乳房圧痛1例、かゆみ1例の5名にみられたが、本剤の中止にいたるような重篤な症状は認めなかった。以上より単一のジェネリックビカルタミドを使用したC A B療法で前立腺癌治療における臨床上の不利益は生じなかった。しかし先発品との同等性を論じるには無作為割り付け試験をおこなうしかなく、本試験を持って有効性を論じることは困難である。長期的な有効性と安全性についてはさらなる長期経過観察による解析が必要である。

キーワード: 前立腺癌、ホルモン療法、ビカルタミド、ジェネリック薬品

第 1 1 回 基礎・臨床融合の学内共同研究発表会

薬効・薬物動態研究の最前線～個別化薬物療法の確立に向けて～

日 時 平成 2 5 年 4 月 3 日 (水曜) 16 時 30 分~18 時 30 分

場 所 大会議室 (管理棟 3 階)

講演者と演題

1. 森田幸代 (腫瘍センター/精神医学講座、特任講師)
「精神疾患患者のオーダーメイド医療への挑戦」
2. 平 大樹 (薬剤部、特任助教)
「母集団薬物動態解析法を用いた高尿酸血症治療薬の個別化投与設計」
3. 生城真一 (富山県立大学工学部、准教授)
「異物代謝酵素発現酵母株を用いた医薬品代謝物調製技術の開発」
4. 寺田智祐 (薬剤部、教授)
「院内における PGx 検査の体制構築に向けた取組みについて」

はじめに

研究活動推進室(服部隆則副学長)による基礎医学講座と臨床医学講座が融合した学内共同研究プロジェクト推進のため、第11回学内共同研究発表会を開催したので報告する。

平成 25 年 4 月 3 日(水)16 時 30 分より大会議室(管理棟 3 階)で、『薬効・薬物動態研究の最前線～個別化薬物療法の確立に向けて～』というテーマで、森田幸代先生(腫瘍センター/精神医学講座、特任講師)、平 大樹先生(薬剤部、特任助教)、生城真一先生(富山県立大学工学部、准教授)、寺田智祐先生(薬剤部、教授)が講演した。

本会は平成 22 年 11 月及び平成 23 年 11 月に行

われた『UDP-グルクロン酸転移酵素多型による薬物代謝への影響と副作用発現の予測の研究』及び『UDP-グルクロン酸転移酵素発現系を用いた迅速な薬物代謝解析の臨床応用』に続く、第 3 回の発表会である。UDP-グルクロン酸転移酵素のみならず、チトクローム P450 などの様々な薬物代謝酵素の遺伝子多型に着目した薬効・薬物動態研究及びそれを支える院内で遺伝子多型解析検査の体制構築に関する講演が行われた。

発表会には馬場忠雄学長をはじめ基礎・臨床あわせて40名の出席があり、各演者の講演終了後には、参加者から活発な質疑がなされ、個別化薬物療法の確立に向けた研究の展開及び方向性に関する手がかりが得られた。

精神疾患患者へのオーダーメイド医療への挑戦

森田幸代¹⁾, 高橋正洋²⁾, 大久保雅則²⁾, 赤羽理也³⁾,

上西幸治³⁾, 野田哲史³⁾, 寺田智祐³⁾, 山田尚登²⁾

1) 滋賀医科大学 腫瘍センター

2) 滋賀医科大学 精神医学講座

3) 滋賀医科大学 薬剤部

The challenge to the personalized medicine for psychiatric patients

Sachiyo MORITA¹⁾, Masahiro TAKAHASHI²⁾, Masanori OKUBO²⁾, Michiya AKABANE³⁾,

Koji UENISHI³⁾, Satoshi NODA³⁾, Tomohiro TERADA³⁾, Naoto YAMADA²⁾

1) Cancer center, Shiga-University of Medical Science

2) Dept. of Psychiatry, Shiga-University of Medical Science

3) Dept. of Pharmacy, Shiga-University of Medical Science

Abstract: We found the plasma concentrations of two psychotropics measured by high performance liquid chromatography (HPLC), which might predict the clinical and/or adverse effects in psychiatric patients, in the small preliminary study. The following results were obtained; 1) The higher ratio of clozapine/N-desmethylclozapine concentration might show better clinical response, but the sum of clozapine and N-desmethylclozapine concentration over 1500ng/mL might cause the cognitive impairment in Japanese schizophrenic patients. 2) More than 8 μ g/mL of plasma concentration of lamotrigine might be needed to treat in Japanese bipolar disorders. Using simple HPLC methods in daily clinical situation can help psychiatrists in performing the personalized medicine for psychiatric patients.

Keyword plasma concentration, clozapine, lamotrigine, clinical effect, adverse effect

はじめに

統合失調症や双極性障害をはじめとする精神疾患のファーストライン治療は薬物療法であるが、薬剤の効果は症例によって違い、どの薬剤が効果的か、どの程度の薬剤量が必要かといったことは、明確にされていないことがほとんどである。精神疾患の薬物療法についてのガイドラインやアルゴリズムが日本でも発表され、それに基づいた治療を行う精神科医も増えてきたとはいえ、多くの向精神薬のうちの選択についての

厳密な基準はなく、ほとんどが精神科医の裁量に任されているといっても過言ではない。副作用についても、重篤なものはモニタリングされるようになってきているが、認知の障害などの比較的軽微なものは、実際の診療場面において正確に評価されているとは言い難い。

そこで、当院精神科では比較的簡便な手技で行える高速液体クロマトグラフィー法を用いて、向精神薬の薬物血漿中濃度測定を日常臨床で行うことを実践し、これらの薬物血漿中濃度と臨床効果、副作用に関する

検討を行っていくことで、薬剤投与計画や副作用回避、ひいては患者の QOL 改善につながる成果をめざしている。今回は、抗精神病薬であるクロザピン(クロザリル[®])、双極性障害に適応があるラモトリギン(ラミクタール[®])に関して、血漿中濃度と臨床効果などの関連について検討した予備的研究の結果を報告する。

統合失調症患者におけるクロザピンの血漿中濃度と臨床効果、認知機能の関係

クロザピンは 1969 年以降、多くの国で統合失調症治療薬として承認されていたが、無顆粒球症などの致死性の副作用の出現により、「治療抵抗性統合失調症」に適応を限定し、定期的な血液モニタリングの運用が義務付けられている薬剤である。クロザピンの血漿中濃度と臨床効果に関する報告としては、最近のレビューによると有効域下限濃度は 250-400ng/mL とされているが、安全に投与できる上限濃度についてははっきりしたエビデンスが得られていない^[1]。

ヒトにおけるクロザピンの主な代謝経路は、N-脱メチル化反応、N-酸化反応とこれに続く抱合反応であるが、N-脱メチル代謝物である N-脱メチルクロザピン(ノルクロザピン)については、ドパミン D2 受容体とセロトニン 5-HT1A 受容体の partial agonist としての作用が示されている^[2]。このノルクロザピンへの代謝には肝臓の Cytochrome P450(CYP)1A2、CYP3A4 や CYP2D6 などが関与している可能性が知られている^[3,4]。そこで今回我々はクロザピンとその代謝物であるノルクロザピンの血漿中濃度を測定し、現在、実験室で簡便に検査できる CYP1A2、CYP2D6 に関連する遺伝子多型、臨床効果と認知機能との関係を検討したので報告する。なお、本研究は滋賀医大倫理委員会(遺伝子解析研究審査)の承認を受け、研究対象者の同意を得て行った。

1. 対象 ;

統合失調症に罹患し、クロザピン内服中で同一用量のクロザピンを 1 週間以上内服した入院患者 10 名(男性 3 名、女性 7 名)を対象とした。年齢は 14-49(平均 ±S.D. = 30.4±9.9)歳、体重は 39.7-91.33(58.2±14.3)kg であり、クロザピン 1 日当たり投与量は 200-600(407.9±131.2)mg/日、クロザピン体重あたり 1 日投与量は 219.0-14.0(7.4±3.0)mg/日/kg であった。血漿中濃度測定のための採血時期は、クロザピン 1 日投与量の変更 1 週間後の早朝空腹時とし、クロザピンの最終内服後の 9.0-11.0(10.0±1.3)時間であった。

2. 方法 ;

① クロザピンとその代謝物であるノルクロザピンの血漿中濃度測定

クロザピンとその代謝物であるノルクロザピンの血漿中濃度測定は高速液体クロマトグラフィー・フォトダイオードアレイ(HPLC-PDA)を用いて行った。EDTA-Na Venoject[®] 真空採血管(Terumo Japan, Tokyo, Japan)を用いて採血した対象サンプルを、3,000rpm で遠心分離し、血漿成分を -80℃ で分析まで冷凍保存した。クロザピンとノルクロザピンは Oasis[®] MCX, 3ml /60 mg (Waters Corporation, Massachusetts, Ireland)を用いて固相抽出(solid-phase extraction ; SPE)を行った。HPLC は Waters 600E. Multisolvant Delivery System (Waters)と Waters 2998 photodiode array detector を使用し、吸収波長は 200 から 400nm とし、カラムは C18 reversed-phase column COSMOSIL 3C18-MS-2 (100 mm × 4.6mm ID) と C18 cartridge precolumn COSMOSIL 5C18-MS-2 (10mm×4.6mm ID)を用いた。移動相には 10mM アセトニトリル：酢酸アンモニウムバッファー(40:60, v/v, pH 5.0)を用い、流量は 1ml/min とした。クロザピンとノルクロザピン、内部標準物質として用いたハロペリドールは、各々 Santa Cruz Biotechnology Inc(Santa Cruz, CA) 、Sigma-Aldrich Japan(Tokyo, JAPAN)、LKT Laboratories, Inc(MN,USA)製を用いた。

② CYP1A2、CYP2D6 の遺伝子多型解析

Applied Biosystem Step One Plus(TM) Real-Time PCR System を用い、CYP1A2*1F(-163C>A, rs762551)、CYP2D6*10(-188c>T, rs1065852)の遺伝子多型の解析を行った。

③ 症状評価と認知機能評価

クロザピン投与前と 10 週間経過後に症状評価と認知機能評価を行った。統合失調症の症状評価は PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)と BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale)を用い、認知機能評価は PC を用いた Continuous Performance Test (CPT : 持続的注意を測定)、Wisconsin Card Sorting Test (WCST : 遂行機能を測定)、N-Back Task (作動記憶を測定)を行った。いずれの検査も各々の方法に習熟した同一の試験者が全患者に対して評価を行った。

3. 結果 ;

① クロザピンとノルクロザピンの血漿中濃度

クロザピンとその代謝物であるノルクロザピンの血漿中濃度を表1に示した。各々の濃度には約5.8倍、約6.9倍の個体差が認められ、体重あたり投与量で補正した後も、約4.5倍、約5.8倍の個体差が認められた。クロザピンとノルクロザピンの血漿中濃度比(C/NC比)にも約4倍近くの個体差が認められた。

表1 クロザピンとノルクロザピンの血漿中濃度

| | 平均 | 標準偏差 | 範囲 |
|------------------------------------|-------|-------|--------------|
| クロザピン濃度 (ng/mL) | 709.9 | 229.9 | 201.9-1182.5 |
| ノルクロザピン濃度 (ng/mL) | 871.7 | 273.6 | 220.0-1523.7 |
| クロザピン濃度/体重あたり投与量 (ng/mL/(mg/kg)) | 105.6 | 39.9 | 46.2-211.0 |
| ノルクロザピン濃度/体重あたり投与量 (ng/mL/(mg/kg)) | 129.8 | 50.8 | 50.4-299.6 |
| クロザピン/ノルクロザピン比 | 0.8 | 0.2 | 0.4-1.5 |

② CYP1A2、CYP2D6 遺伝子多型とクロザピン、ノルクロザピン濃度との関係

CYP1A2*1F(-163C>A, rs762551)、CYP2D6*10(-188C>T, rs1065852)の遺伝子頻度は各々、71%、50%であった。採血時点のC/NC比は、CYP2D6*10の変異遺伝子数により有意な差を示した(One-way ANOVA)。CYP1A2の変異遺伝子数とC/NC比には有意な差は認められなかった(図1)。

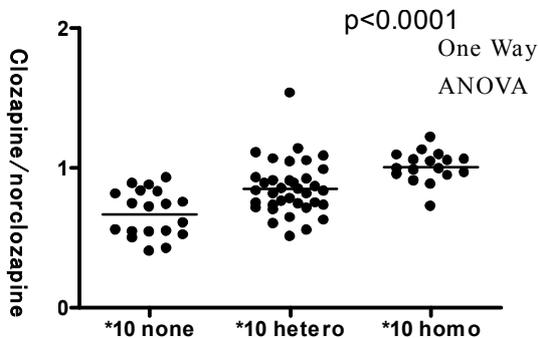


図1. CYP2D6*10の変異遺伝子数とクロザピン(clozapine)血漿中濃度/ノルクロザピン(norclozapine)血漿中濃度比(C/NC比) : Bonferroniの多重比較により各群間に $p < 0.01$ で有意差が認められた。

③ クロザピンとノルクロザピンの血漿中濃度と臨床評価・認知機能の関係

臨床評価との関係

ベースラインと比較して、クロザピン投与10週間後のPANSS総得点(投与前 92.6 ± 8.5 点、投与後 82.6 ± 11.1 点、 $P=0.016$ wilcoxon t-test)、BPRS総得点(投与前 56.3 ± 4.0 点、投与後 47.5 ± 8.3 点、 $P=0.005$ wilcoxon t-test)は有意に低下した。PANSS総得点、BPRS総得点の投与前後の変化(クロザピン投与10週間後の得点-ベースラインの得点)はC/NC比と有意な負の相関を示した(PANSS: $P=0.0087$, BPRS: $P=0.01$, spearman's correlation, 図2)。一方で、PANSS総得点、BPRS総得点の投与前後の変化(クロザピン投与10週間後の得点-ベースラインの得点)はクロザピン血漿中濃度、ノルクロザピン血漿中濃度、クロザピン用量、クロザピンとノルクロザピン血漿中濃度の和(C+NC)と有意な相関は得られなかった。これはC/NC比が高いほど、PANSSスコア(臨床症状)の改善が認められたことを示している。

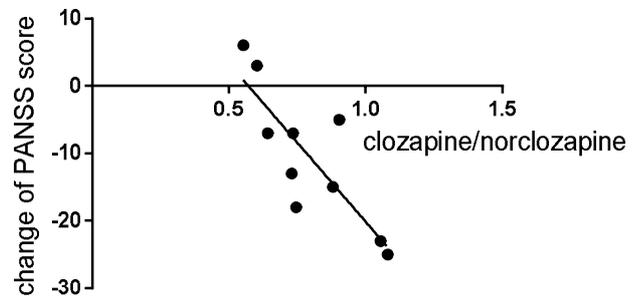


図2. クロザピン投与前後のPANSS総得点の変化(10週間後の得点-ベースラインの得点)とクロザピン/ノルクロザピン血漿中濃度比(C/NC比)の関係: 両者の間に有意な負の関係が得られた($p=0.0087$, spearman's correlation)。

認知機能との関係

CPTの成績の指標となるd-primeの変化(クロザピン投与後のd-prime-ベースラインのd-prime)とノルクロザピン血漿中濃度、C+NCが有意な負の相関を示していた(図3)。一方でd-primeの変化とクロザピン血漿中濃度とは有意な相関はなかった。またC+NCが1500ng/mlを超えた被験者でCPTの成績が低下していた(図3)。すなわち、ノルクロザピン血漿中濃度とC+NCが高くなると、持続的な注意力は低下し、特にC+NCが1500ng/mlを超

えてしまうと持続的注意の低下は著明になることが示された。

他の認知課題の結果をみていると、C+NC が 1500ng/ml を超えると投与前後の WCST の課題の成績 (CA: カテゴリー達成度) が 66% の患者 (4/6 名) で低下し、また N-back Task(1-back) の成績 (正答率) も 33% の患者 (2/6 名) で低下していた。

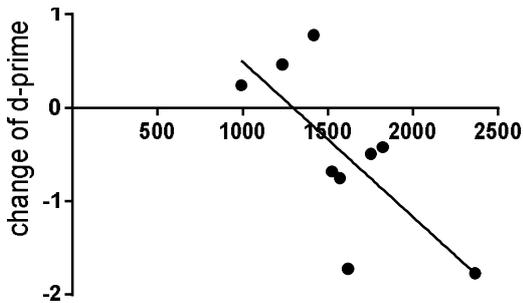


図 3. クロザピン投与前後の CPT の成績の変化 (投与 10 週間後の CPT の成績—ベースラインの成績) とクロザピンとノルクロザピン血漿中濃度の和 (C+NC) との関係: 両者の間に有意な負の関係を認めた ($p < 0.05$, spearman's correlation)。

4. 考察;

わずか 10 例の予備的調査であるが、クロザピンとその代謝物の血漿中濃度には大きな個体差があり、C/NC 比と CYP2D6*10 変異遺伝子数の間には関連がある可能性が示唆された。Melkersson らは C/NC 比と CYP2D6 変異遺伝子数の間には関連がないとしている^[5]が、今回調べた変異遺伝子は CYP2D6*10 というアジア人種に特有の酵素活性低下遺伝子であったことがその要因である可能性が考えられる。このことから欧米人の報告をそのまま日本人の治療計画にあてはめるのではなく、日本人独自の詳細な研究報告が必要であると言える。今後は症例数を増やし、より正確な結果を得ていく予定である。

次に、臨床効果に関してはクロザピン投与前後で PANSS、BPRS が有意に低下したことにより、長期間、十分量の非定型抗精神病薬 (2 剤以上) を投与しても改善しなかった治療抵抗性統合失調症患者がクロザピン投与により何らかの良好な臨床反応を示したと言える。また、統合失調症の臨床評価尺度 BPRS 総得点と PANSS 総得点の変化は C/NC 比と相関しており、C/NC 比が高いほど臨床症状は改善することがわかった。いくつかの報告では C/NC 比はクロザピン、ノルクロザピン血漿中濃度単独の値よりも臨床効果をより予測できるかもしれないと報告されている^[6]。また、今回の結果は 10 週間という比較的短期間での反応を評価しており、C/NC 比は早期反応性の予測に役立つ

つと思われる。

最近、CYP1A2 阻害作用のあるフルボキサミンを加えることによって、その比を意図的に上げ、副作用を少なく、かつ臨床効果を上げる試みも報告されている^[6]。C/NC 比の値は個体間の代謝能の違いによって変化するが、効果がない場合に用量を増量するという従来の単純な処方パターンでは、副作用も増加して忍容性が低下することが推測されるが、CYP1A2 阻害作用を有する薬剤やカフェインとの併用によって、C/NC 比が調整できることが期待できる。日本人において、今後クロザピン代謝に対する CYP2D6 の影響を調査し、クロザピン血漿中濃度を予測できるようになることで、今後はより副作用の少ない効果的な処方計画と治療期間の短縮が期待でき、いわゆる難治性統合失調症患者におけるオーダーメイド治療実現の可能性が示唆される。

認知機能に関しては、一般的に統合失調症においては持続的注意、遂行機能や作動記憶といった特定の認知機能が低下しており、クロザピンなどの抗精神病薬投与により認知機能は改善されるとされている。本研究においてはクロザピン投与前後で PANSS や BPRS の成績が改善しているが、C+NC が 1500ng/ml を超えた症例は認知機能低下が示唆される検査結果であった。繰り返し検査をすることで通常は学習効果により認知課題の検査成績は上昇する傾向がある事実を考慮しても、認知機能低下症例ではクロザピンにより影響を受けていた可能性が示唆される。認知機能低下の原因としてはクロザピンとノルクロザピンの抗ムスカリン (M1) 作用によるものと思われる。これまでの研究でクロザピンは抗ムスカリン作用、ノルクロザピンはムスカリンレセプターの partial agonist 作用を示すと報告がされている^[7]。しかし実際のヒトの脳を用いた研究でノルクロザピンは抗ムスカリン作用を呈したとの報告もあり、ノルクロザピンの役割は不明な点が多い^[8]。

またクロザピンには治療反応閾値があるといわれ、一定の血漿中濃度を超えるとけいれん発作、脳波異常などの中枢神経系の副作用が出現するといわれている^[11]。しかし、その閾値としてはクロザピン血漿中濃度を示している報告が多く、特に特定の認知機能との関連についての報告は少ない。今後クロザピンによる中枢性の副作用の予測するためにはクロザピン血漿中濃度だけでなく、ノルクロザピン血漿中濃度や、クロザピンとノルクロザピン血漿中濃度の和を考慮することが必要である。

気分障害患者におけるラモトリギンの血漿中濃度と臨床効果との関係

ラモトリギン(ラミクタール®)は2008年12月に本邦で抗てんかん薬として発売開始となったが、2011年7月に「双極性障害の気分エピソードの再発・再燃抑制」の適応が追加された。日本うつ病学会の双極性障害治療ガイドラインでは、双極性障害の大うつ病エピソードにおいてラモトリギンは、クエチアピン、リチウム、オランザピンと並んで単独治療が推奨されている薬剤であり、双極性障害の維持療法においてもリチウムに次いで使用が推奨されている。てんかん患者に対するラモトリギン有効血漿中濃度は3~14mg/Lであると報告されているが^[9]、双極性障害に関する報告は存在しない。そこで、我々は双極性障害患者におけるラモトリギン有効血漿中濃度が存在するかどうかを検討するために、日常臨床で用いられるTDMデータを用いてラモトリギンの血漿中濃度と効果・副作用の関連について、カルテ調査を行った。

1. 対象；

滋賀医科大学精神科に入院あるいは通院中の双極性障害患者で、治療のためにラモトリギンを投与されており、2012年1月1日から9月30日までの間にラモトリギンの血漿中濃度を測定した症例を対象とした。

2. 方法；

対象患者について、その血漿中濃度と、臨床効果・副作用について、後ろ向きにカルテ調査を行った。

調査項目は、投与時診断・年齢・体重・性別・ラモトリギン1日用量(mg/日)・ラモトリギン血漿中濃度($\mu\text{g/mL}$)・投与後経過日数・併用薬・効果・肝、腎障害の有無、副作用であった。

ラモトリギン血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー質量分析法(LC・MS/MS法；(株)三菱化学メディエンス、滋賀)で行われ、臨床効果判定基準は主治医のカルテ記載から

「明らかに効果があつたもの」；有効群

「効果が認められなかったのもの」；無効群

「それ以外のもの」；効果不十分群

とした。

3. 結果；

対象患者数は24名(男性16名、女性8名)であり、そのうち入院患者数は7名であった。診断は296.4~7 双極I型障害5名、296.89 双極II型障害9名、

296.80 特定不能の双極性障害10名であった。ラモトリギンの投与が開始された時期の病相は抑うつ状態19名、躁状態3名、混合状態2名であり、年齢は25-85(平均 \pm S.D.=47.3 \pm 18.3)歳、体重は40.1-89.4(59.4 \pm 13.1)kgであり(3名は体重不明)、ラモトリギン1日当たり投与量は25-400(168.8 \pm 97.2)mg/日であった。

19名の患者でクエチアピンやリチウム、バルプロ酸、アリピプラゾール、ジプレキサやベンゾジアゼピン系薬物などの薬剤が併用されていた。同一量のラモトリギンが開始されてから血漿中濃度測定までの時期は、3-155(43.1 \pm 44.7)日であった。ラモトリギン血漿中濃度は表2に示した。

表2 ラモトリギン血漿中濃度

| | 平均 | 標準偏差 | 範囲 |
|-------------------------------------|-------|-------|-------------|
| ラモトリギン濃度($\mu\text{g/mL}$) | 5.0 | 3.4 | 0.6-13.1 |
| ラモトリギン濃度/投与量($\mu\text{g/mL/mg}$) | 0.034 | 0.014 | 0.006-0.656 |

①ラモトリギンの血漿中濃度と1日投与量との関係

ラモトリギンの血漿中濃度と1日投与量との間には $R=0.78$ と有意な正の相関($r<0.0001$)が認められた(図4)。

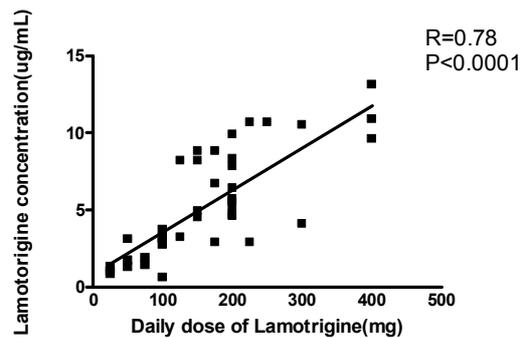


図4. ラモトリギン血漿中濃度と1日当たり投与量との関係

②バルプロ酸の併用の有無と

ラモトリギン血漿中濃度との関係

バルプロ酸併用症例(4例)は、バルプロ酸非併用症例(20例)と比較して、1日用量で補正したラモトリギン平均血漿中濃度が約1.8倍高い値を示し、両群には有意差が認められた(Two tailed t-test, $t=4.226$, $df=38$,

p<0.005、図 5)。

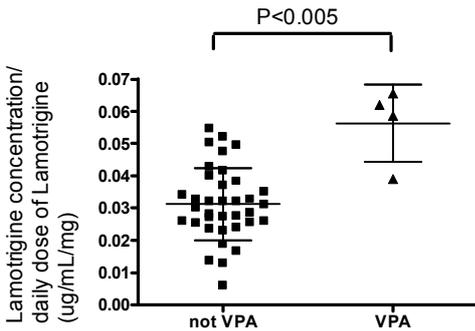


図 5. ラモトリギン血漿中濃度/1日当たり
ラモトリギン投与量と
バルプロ酸の併用の有無の関係：
VPA；バルプロ酸併用群，
not VPA;バルプロ酸非併用群

③臨床効果とラモトリギン血漿中濃度との関係

ラモトリギン有効群では、ラモトリギン平均血漿中濃度が $8.0 \pm 3.3 (\mu\text{g/mL})$ 、効果不十分群、無効群で各々、 4.8 ± 2.5 、 4.2 ± 3.1 であり、有効群と無効群 ($p < 0.01$)、有効群と効果不十分群 ($p < 0.05$) との間で有意差が認められた (One-way ANOVA, $p < 0.005$, $F = 6.332$ 、図.6)。

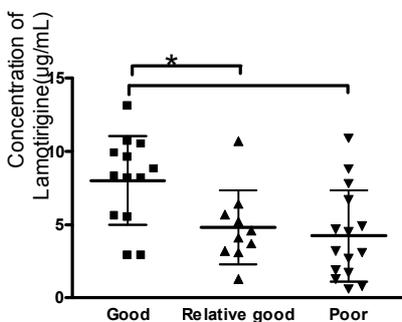


図 6. 臨床効果とラモトリギン血漿中濃度の関係：
Good;有効群 Relative good;効果不十分群
Poor；無効群

Bonferroni の多重比較により有効群と無効群、有効群と効果不十分群の間に $p < 0.01$ で有意差が認められた。

④ ラモトリギン血漿中濃度と副作用との関連

今回の調査では、重篤な副作用は認められなかった。軽微な副作用は 5 症例出現し、そのうちラモトリギン血漿中濃度が $10 \mu\text{g/mL}$ 以上のものは 2 例であった (表 3)。濃度と副作用

の関連は症例数が少ないため不明であった。

表 3. 副作用発現とラモトリギン血漿中濃度

| 副作用 | ラモトリギン濃度 |
|-----------------------|---------------------------|
| 全身倦怠、歩きにくさ | 10.9 ($\mu\text{g/mL}$) |
| 全身倦怠 (減量で悪化し増量で改善) | 8.8 (増量時 9.9) |
| かゆみ | 0.8 |
| 嘔気(併用薬中止で改善) | 4.1 |
| 不眠・嘔気・頭痛 (減量で改善) | 10.5 |

4. 考察；

今回の調査では、対象患者の多くが併用薬を処方されていた。日本人におけるバルプロ酸併用例におけるラモトリギン血漿中濃度は、非併用例と比較して約 70% のラモトリギン濃度上昇がみられることが報告されており^[10]、今回も同様の結果であった。Hirsch らはラモトリギン血漿中濃度が $10 \mu\text{g/mL}$ 未満であると用量変更が必要になるような副作用はまれだったと報告している^[11]が、今回の調査ではラモトリギン血漿中濃度の範囲は $0.6 \sim 13.1 \mu\text{g/mL}$ であったが重篤な副作用は認められなかった。

今回の予備的調査では、併用薬の影響や臨床効果の評価法が一定でないなどの限界があるが、ラモトリギンの双極性障害に対する治療には $8 \mu\text{g/mL}$ 程度の血漿中濃度が必要なのではないかと予測できる。今後は症状評価基準を用いて、血漿中濃度との関連を調べていく必要があると考える。

結語

精神症状と認知機能の低下などの副作用は、精神疾患患者自身だけでなく精神科医にとっても判別が困難であることが多い。たとえば、集中力低下などの精神症状を“薬物による不快な症状”として患者がまちがって訴えても、客観的な根拠がない現状では、主治医の裁量、いわゆる“さじかげん”で薬剤の投与の可否を決定するしか方法がない。向精神薬には数週間から数か月単位に必要な十分量を投与することで臨床効果が得られる薬剤が多く、根拠なく薬剤投与中止や減量を急ぐことが、患者に対する十分量、十分な期間の薬物治療の妨げとなり、良好な治療反応が得られる機会を逃しているといえる。逆に、精神疾患患者は症状悪化時には自らの症状を十分に訴えられないこともあり、認知機能の低下などを自覚的に主治医に訴えられない場合は、それこそ、主治医の経験や観察力の差によって副作用が見過ごされる確率が変わってくる。このよ

うなことから、薬剤の効果と副作用の評価のための客観的指標が今まで示されてこなかったことが、精神疾患の薬物療法におけるアドヒアランス低下の一因となっていることは容易に推測される。薬物血漿中濃度測定などの客観的指標を日々の臨床現場で精神科医が積極的に利用することにより効果や副作用予測が可能となれば、患者のQOL向上のみならず、効率的な治療戦略を立てることが可能となる。

今回、精神科臨床で比較的簡便に測定できる薬物血漿中濃度と効果、副作用の関連について、抗精神病薬であるクロザピンと気分安定薬として使用しているラモトリギンについての予備的調査の結果を示したが、両薬剤ともに効果あるいは副作用とその血漿中濃度の間に関連がある可能性が示唆された。今後は症例数を増やし、さらに臨床現場で得られるさまざまな検査結果を組み合わせることで、精神疾患患者の薬物療法の個別化、すなわちオーダーメイド医療を実現していきたい。

文献

- [1] Remington G, Agid O, Foussias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl)*, 225(3):505-18, 2013.
- [2] Heusler P, Bruins Slot L, Tourette A, Tardif S, Cussac D. The clozapine metabolite N-desmethylclozapine displays variable activity in diverse functional assays at human dopamine D(2) and serotonin 5-HT(1)A receptors. *European journal of pharmacology*, 669(1-3):51-8, 2011.
- [3] Eiermann B, Engel G, Johansson I, Zanger UM, Bertilsson L. The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine. *Br J Clin Pharmacol*, 44(5):439-46, 1997.
- [4] Linnet K, Olesen OV. Metabolism of clozapine by cDNA-expressed human cytochrome P450 enzymes. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 25(12):1379-82, 1997.
- [5] Melkersson KI, Scordo MG, Gunes A, Dahl ML. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry*, 68(5):697-704, 2007.
- [6] Legare N, Gregoire CA, De Benedictis L, Dumais A. Increasing the clozapine: noreclozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. *Medical hypotheses*, 80(6):689-91, 2013.
- [7] Davies MA, Compton-Toth BA, Hufeisen SJ, Meltzer HY, Roth BL. The highly efficacious actions of N-desmethylclozapine at muscarinic receptors are unique and not a common property of either typical or atypical antipsychotic drugs: is M1 agonism a pre-requisite for mimicking clozapine's actions? *Psychopharmacology (Berl)*, 178(4):451-60, 2005.
- [8] Thomas DR, Dada A, Jones GA, Deisz RA, Gigout S, Langmead CJ, et al. N-desmethylclozapine (NDMC) is an antagonist at the human native muscarinic M(1) receptor. *Neuropharmacology*, 58(8):1206-14, 2010.
- [9] Morris RG, Black AB, Harris AL, Batty AB, Sallustio BC. Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br J Clin Pharmacol*, 46(6):547-51, 1998.
- [10] Yamamoto Y, Inoue Y, Matsuda K, Takahashi Y, Kagawa Y. Influence of concomitant antiepileptic drugs on plasma lamotrigine concentration in adult Japanese epilepsy patients. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 35(4):487-93, 2012.
- [11] Hirsch LJ, Weintraub D, Du Y, Buchsbaum R, Spencer HT, Hager M, et al. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology*, 63(6):1022-6, 2004.

母集団薬物動態解析法を用いた高尿酸血症治療薬の個別化投与設計

平 大樹¹⁾, 寺田智祐¹⁾

1) 滋賀医科大学医学部附属病院 薬剤部

Establishment of personalized therapy of febuxostat with population pharmacokinetics

Daiki HIRA¹⁾ and Tomohiro TERADA¹⁾

1) Department of Pharmacy, Shiga University of Medical Science Hospital

Abstract

To develop a personalized therapy with febuxostat, a novel anti-hyperuricemia drug, pharmacogenomic analyses were applied. 15 patients with hyperuricemia participated in this study. Blood samples were collected at every visit, and determined the concentrations of febuxostat in plasma and genotype of UGT1A*6, UGT1A1*28, CYP2C9*2, and CYP2C9*3. Dose-adjusted concentrations of febuxostat in plasma with homozygote of UGT1A1 were significantly higher than that of wild type. Multiple linear regression analysis which plasma urate value was used as a dependent variable, revealed the variants of UGT1A1s and pre-dosage of allopurinol were significant covariates. These results suggested that the variants of UGT1A1s have an influence on pharmacokinetics and therapeutic effects of febuxostat.

Keyword Population pharmacokinetics, Personalized therapy, Febuxostat, UGT1A1

はじめに

遺伝子多型に基づく個別化薬物療法（ファーマコゲノミクス）は近年大きな広がりを見せている。抗がん剤のイリノテカンの体内動態に影響を与え、副作用頻度を増加させると報告されている UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1 の遺伝子多型などの患者側因子に加え、各種分子標的抗がん剤のコンパニオン診断薬など数多く開発が進んでおり、特にハイリスク薬を中心に情報の集約が進められている[1]。このような個別化薬物療法は安全できめ細やかな薬物療法を提供することを可能とするものであり、今後はより患者数の多い生活習慣病治療薬にまで拡充していくことが望まれる。そこで本研究では、本邦において新規に上市された高尿酸血症治療薬フェブキシスタットの個別化投与設計に向けたファーマコゲノミクス解析を行う。

痛風及び高尿酸血症の薬物療法には、尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬という大きく分けて二つの作用機序を持つ薬剤が用いられる。平成 23 年にフェブキシスタットが上市されるまでは、尿酸生成抑制薬としては唯一アロプリノールのみが使用されてきた。しかしながら、アロプリノールは腎排泄型の薬剤であり、腎機能低下患者においては減量の必要があるために、十分な尿酸値抑制効果が得られないケースも多く見られた。

フェブキシスタットは本邦で創製・開発された非プリン骨格の新規尿酸生成抑制薬であり、治験段階のアロプリノールとの無作為化二重盲検比較試験ではフェブキシスタット群が有意な尿酸値低下効果を示した。さらに、フェブキシスタットは肝代謝型の薬剤であり、軽度から中等度の腎機能障害患者でも減量の必要が無く[2, 3]、高齢者においても安全性が高いことが報告されている[4]。また、市販前の臨床研究の結果から、その肝代謝には複数のシトクロム P450 (CYP) や UGT が関与していることが明らかとなっている[5]。しかしながら、薬物動態学的あるいは臨床薬理的な観点からの研究アプローチは乏しく、体内動態に影響を与える因子の同定は進んでいない。

これまでに共同研究者により肝臓での主代謝経路として UGT1A1、副代謝経路として CYP2C9 が関与することが報告された。本研究では、それらの代謝酵素の遺伝子多型がフェブキシスタットの体内動態、臨床効果に与える影響を調査する。

方法

滋賀医科大学医学部附属病院においてフェブキシスタットを処方され、文書による同意を得た患者を対象に、フェブキシスタット内服 2-3 時間後に採血を行った。得られた血液検体より血漿中フェブキシスタッ

ト濃度を測定し、UGT1A1 (*6, *28) 及び CYP2C9 (*2, *3) の遺伝子多型解析を行った。血漿中フェブキシostat濃度の定量には HPLC-UV を用いた。UGT1A1*6 (rs4148323) 及び CYP2C9*2 (rs1799853)、*3 (rs1057910) の遺伝子多型の判定は Taqman® SNP Genotyping Assays により行い、UGT1A1*28 はダイレクトシーケンス法により判定した。CYP2C9 については変異を持たず正常な活性を有する野生型群 (*1/*1) とヘテロまたはホモで変異を有し、活性が低下する変異群 (*1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3) の 2 群に分類し、UGT1A1 は正常な活性を有する野生型群 (*1/*1)、活性が低下するヘテロ変異群 (*1/*6, *1/*28)、高度に活性低下するホモ変異群 (*6/*6, *6/*28, *28/*28) の 3 群に分類した。腎機能 (eGFR, mL/min/1.73m²)、肝機能 (AST, IU/L)、年齢 (歳)、体重 (kg)、同効薬投薬歴 (フェブキシostat 開始前のアロプリノール服用の有無) などの患者背景、治療効果の指標である血清中尿酸値 (UA, mg/dL) は電子カルテにより抽出した。

各群間の血漿中濃度の比較には一元配置分散分析 (ANOVA) 後、最小有意差法を行い、p<0.05 を有意とした。また、フェブキシostat 投与開始後 1 カ月間の UA の低下割合 (ΔUA, %) を目的変数とした重回帰分析では、説明変数として投与量、性別、年齢、腎機能 eGFR、肝機能 AST、UGT1A1 遺伝子多型、CYP2C9 遺伝子多型、血漿中フェブキシostat濃度、フェブキシostat 開始前のアロプリノール服用の有無、開始前尿酸値をステップワイズ法にて投入し、有意 (p<0.1) となる変数を抽出した。

本研究は滋賀医科大学の臨床倫理委員会の承認を得て行われたものである (23-188)。

結果・考察

対象患者は男性 10 名、女性 5 名の計 15 名、採血点数は一人あたり 1-5 点で計 30 点であった。特筆すべき点として、本患者群の腎機能 (eGFR) は 7.9-55.7 mL/min/1.73m² で平均が 28.1 mL/min/1.73m² と中等度から高度に低下していることが挙げられるが、本調査期間中に重篤な副作用を起こした例は無く、腎機能低下例でも安全に使用できる可能性が示されている。投与量で補正した血漿中フェブキシostat濃度 (C/D) を遺伝子多型群別に表 1 に示した。UGT1A1 に変異を有する群で C/D が高くなる傾向が見られ、特に UGT1A1 ホモ変異群では UGT1A1 野生型と比較して有意に高値であった。これは UGT1A1 遺伝子変異により、肝臓でのフェブキシostat 代謝能が低下し、変異群において C/D が高値となったものと考えられる。一方で CYP2C9 遺伝子多型は C/D に影響を与えなかった。

なお、年齢、体重、腎機能、肝機能等は各群で有意な差は無かった。同効薬であるアロプリノールで行われた母集団薬物動態解析の報告より、体内動態に有意に影響を与える共変量因子として腎機能が抽出されており [6]、腎機能低下患者への投与には注意を要するが、フェブキシostat では腎機能による体内動態への影響は少なく、腎機能低下患者でも安全に投与可能であることが改めて示された。

表 1 遺伝子多型と血漿中フェブキシostat濃度

| | 遺伝子多型 | 活性 | 患者数 (%) | C/D (ng/mL/mg, mean±S.D.) |
|--------|--------|----------------------------|----------|---------------------------|
| CYP2C9 | 野生型 | *1/*1 | 12 (80%) | 26.4±17.8 |
| | 変異群 | *1/*2 *1/*3 | 3 (20%) | 18.2±12.2 |
| | | *2/*2 *2/*3 *3/*3 | | |
| UGT1A1 | 野生型 | *1/*1 | 7 (47%) | 16.0±10.9 |
| | ヘテロ変異群 | *1/*6 *1/*28 | 5 (33%) | 28.1±15.8 |
| | ホモ変異群 | *6/*28 *6/*6 *28/*28 | 3 (20%) | **35.4±21.5 |

C/D : 血漿中フェブキシostat濃度/投与量 (ng/mL/mg)

**p<0.05 vs UGT1A1 野生型

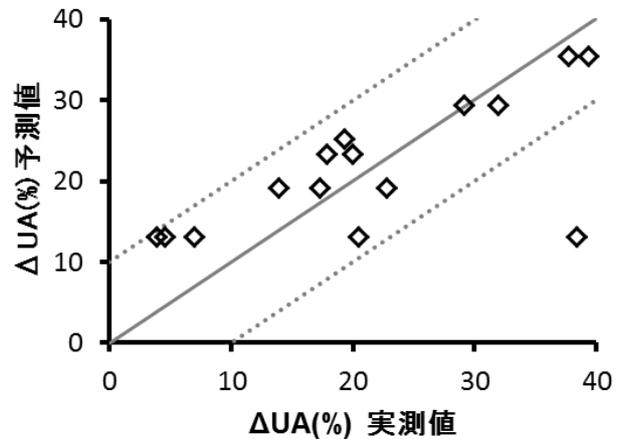


図 1 重回帰プロット、実線は実測値=予測値、点線は誤差 10%の範囲を示す

フェブキシostat 投与開始後 1 カ月間の UA の低下割合 (ΔUA, %) を目的変数とした重回帰分析の結果、UGT1A1 遺伝子多型及びフェブキシostat 開始前のアロプリノール服用の有無が有意な変数として抽出された。その重回帰式及び重回帰プロットは式 1 及び図 1 に示した。重回帰プロット中の実線は実測値=予測値を示しており、点線は誤差 10%の範囲を示す。

$$\Delta UA (\%) = 23.27 + 6.07 * UGT1A1 - 10.24 * \text{同効薬} \quad (\text{式 1})$$

ここで、UGT1A1 は UGT1A1 遺伝子多型 (野生型を 0、ヘテロ変異型を 1、ホモ変異型を 2) を表し、同効薬はフェブキソスタット開始前の同効薬アロプリノールの服用 (有を 1、無を 0) を表している。従って、UGT1A1 に変異を有する患者では、治療初期の治療効果である Δ UA (%) は高値となる。すなわち、UGT1A1 の変異により血中フェブキソスタット濃度が上昇することで、治療効果が高くなったと考えられる。一方、説明変数として組み込んだ血漿中フェブキソスタット濃度は有意な因子とはなっていないが、これは採血時間が T_{max} 付近であり、血中濃度のばらつきが大きくなっていたためと考えられ、きめ細やかな治療効果の予測には体内動態を継時的に評価することが必要となると考えられる。また、フェブキソスタット開始前にアロプリノールを服用している患者では、 Δ UA (%) は低値となった。これは、フェブキソスタットによる治療を開始する前に、同効薬であるアロプリノールにより尿酸値のコントロールがなされていたためにフェブキソスタット開始時の尿酸値低下割合が低くなったものと考察される。

今回の解析から UGT1A1 遺伝子多型及びフェブキソスタット開始前のアロプリノール服用の有無の二つの要因が抽出されたが、重回帰プロット(図 1)からも予測が十分でない点の存在が確認されており、患者個々の治療効果の予測及び最適な投与量の決定にはさらなる解析が求められる。また、今回は血中濃度がピーク付近となる採血点のみを抽出して解析を行っているが、今後は継時的な体内動態変動を考慮して母集団薬物動態解析を行うことで、安全で効果的な投与法の構築を目指す。

文献

- [1] L. Wang, H.L. McLeod, R.M. Weinshilboum, Genomics and drug response, *N Engl J Med*, 364 (2011) 1144-1153.
- [2] R. Khosravan, B.A. Grabowski, M.D. Mayer, J.T. Wu, N. Joseph-Ridge, L. Vernillet, The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, *J Clin Pharmacol*, 46 (2006) 88-102.
- [3] B. Grabowski, R. Khosravan, J.T. Wu, L. Vernillet, C. Lademacher, Effect of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, *Br J Clin Pharmacol*, 70 (2010) 57-64.
- [4] R.L. Jackson, B. Hunt, P.A. MacDonald, The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients ≥ 65 years of age, *BMC Geriatr*, 12 (2012) 11.
- [5] M. Mukoyoshi, S. Nishimura, S. Hoshide, S. Umeda, M. Kanou, K. Taniguchi, H. Muroga, In vitro drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition, *Xenobiotica*, 38 (2008) 496-510.
- [6] D.F. Wright, L.K. Stamp, T.R. Merriman, M.L. Barclay, S.B. Duffull, N.H. Holford, The population pharmacokinetics of allopurinol and oxypurinol in patients with gout, *Eur J Clin Pharmacol*, (2013).

遺伝子改変出芽酵母株を用いた医薬品代謝物調製技術の開発

生城 真一

富山県立大学 工学部 生物工学科 准教授

Whole cell-dependent production of human drug metabolites using genetically engineered yeast cells.

Shinichi IKUSHIRO

Department of Biotechnology, Faculty of Engineering, Toyama Prefectural University

Abstract Xenobiotic phase I and II reactions generally render a compound more water soluble and pharmacologically inactive, thereby eliminating the need for further evaluation. However, if the metabolite forms a toxic compound such as acylglucuronide additional safety assessment may be needed. Glucuronidation is the most common pathway for detoxification and elimination of hydrophobic xenobiotics in mammals. Thus, development of an efficient *in vitro* synthesis of glucuronides from parent drugs often becomes critical during studies of drug metabolism undertaken in the development of a new pharmaceutical product. In order to produce glucuronides as drug metabolites, we have developed coexpression systems for mammalian cytochrome P450 (CYP), UDP-glucuronosyltransferase (UGT), and UDP-glucose dehydrogenase in *Saccharomyces cerevisiae* cells, and combination between each of human CYPs and UGTs was achieved. Glucuronide formation in yeast cells was performed in reaction medium containing 8% glucose, and most of glucuronides were readily recovered from cell medium. In addition, we have expressed human sulfotransferase (SULT) with CYPs in *Saccharomyces cerevisiae* cells, and successfully obtained sulfoconjugates from the cell medium. In conclusion, our coexpression systems have made it possible to produce human phase I and phase II metabolites in the milligram to gram scale.

Keyword Drug metabolite, Drug metabolizing enzymes, Yeast

はじめに

医薬品をはじめとする多くの生体外異物は抱合体代謝物となり水溶性を増すことで体外へ解毒排泄されるが、一部の医薬品抱合体は反応性代謝物となり副作用を惹起することが知られている。2008年に米国FDAから提出された「代謝物の安全性評価に関するガイドダンス」ではヒト特有の代謝物について特に安全性

評価が必要であるとされており、グルクロン酸抱合体やシトクロム P450 (P450) による代謝物が主たる対象となる。安全性評価のためにはこれらの代謝物標準品が必要となるが、有機合成困難な場合が少なくない。その場合、従来法においてはマウス、ラットなど実験動物の臓器（主に肝臓）をすりつぶし、これを酵素源として代謝物を調製していた。しかし、実験動物とヒトでは代謝様式が異なり、ヒト代謝物を容易に調製で

きない場合も多い。したがって医薬品開発過程での候補化合物の安全性試験において、代謝物取得が医薬品承認までの大きな障壁となっており、安価かつ大量の医薬品代謝物合成技術の確立が望まれている。本稿ではヒト薬物代謝酵素群を導入した遺伝子改変出芽酵母を用いた医薬品代謝物調製技術について紹介する。

ヒト薬物代謝能を有する遺伝子組換え出芽酵母の構築

榊らは出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を宿主として薬物代謝に関与する P450 電子伝達系を発現させることに成功し、ヒト由来 P450 分子種発現酵母を用いて様々な医薬品の代謝物を調製することが可能となった[1]。さらに生城らはもう一つの薬物代謝酵素である UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) を酵母に P450 と同時に発現させることにより医薬品の連続的な代謝反応 (水酸化及びグルクロン酸抱合) を再現した[2]。これら発現系の細胞抽出液により医薬品代謝物の調製が可能となったが、グルクロン酸抱合反応には補基質として高価な UDP-グルクロン酸を添加しなければならず、代謝物調製に関してはコスト面の問題があった。そこで酵母内でのグルクロン酸抱合反応を可能にするために、酵母が本来持っていない酵素、UDP-グルコース脱水素酵素遺伝子を導入し、酵母の中で UDP-グルクロン酸が供給を可能な酵母株を構築した。静止菌体の状態においてグルコース添加により細胞内への UDP-グルクロン酸の蓄積が見られた。この遺伝子改変酵母株を用いて菌体培養液に医薬品を添加することにより容易かつ大量に薬物代謝酵素による代謝産物を調製することに成功した[3-5]。

ヒト特異的な医薬品代謝物の調製

ヒトUGTは遺伝子ファミリーを形成しており、前半領域の基質結合ドメインにおけるアミノ酸配列の多様性により抱合化基質に対して異なる基質特異性及び部位特異性を示すことが知られている。複数の抱合化部位を有する医薬品の抱合体代謝物合成において有機合成では部位特異的な抱合体合成が困難な場合が多いが、

酵母を用いた合成系では基質特異性の異なるUGT分子種を選択することで部位特異的な抱合体代謝物の調製が可能である。免疫抑制剤であるミコフェノール酸は分子内にフェノール性水酸基とカルボキシル基を有するが、ヒトUGT1A9を用いることにより水酸基に対するグルクロン酸抱合体の特異的合成に成功した。さらに、反応性代謝物としての可能性が示唆されているカルボキシル基へのエステル型結合性アシル抱合体は有機合成条件下では不安定であるが、酵母反応系においては酵母代謝により培養液が酸性条件になることで安定なアシル抱合体産生が可能である。ヒトUGT1ファミリー分子種を用いることにより、カルボキシル基を有する非ステロイド性抗炎症薬であるジクロフェナックやメフェナミック酸のアシル抱合体を高効率で調製できた。

生体内の薬物代謝は複数の代謝酵素によっておこなわれる場合もあり、それらの代謝過程を再現するために複数の薬物代謝酵素を同時に発現させた出芽酵母の構築をおこなった。ヒト肝臓や小腸で発現している薬物代謝第1相酵素であるP450及び第2相酵素であるUGTあるいは硫酸基転移酵素の複数の組み合わせをもつ同時発現酵母株によりモデル化合物である7-エトキシシクマリンの脱エチル及び抱合化反応の連続的な代謝過程を再現することを示した。

本稿で紹介した技術は医薬品開発の初期段階における探索ステージで早期に候補化合物の毒性を評価する上で重要な役割を担う技術である。数多くの候補化合物の反応性代謝物を含んだ薬物代謝産物を簡便に酵素的に合成することにより、迅速な安全性試験を可能にすることで大幅に医薬品開発コストを削減することができる。さらに、候補化合物の毒性発揮による副作用を予測することにより、投薬対象者を限定した医薬品開発 (遺伝子多型による代謝異常に起因した) も可能となり、これからの個別医療に貢献できる可能性をもっている。また、効果的で安全な薬物治療において血中の薬物濃度モニタリングには、未変化体とともに代謝物の同定、定量のために標準物質が必須であり、本技術を用いた医薬品代謝物の供給は薬物治療の臨床の現場においても有用であると考えている。

文献

- [1] 榊 利之：P450 の分子生物学 第2版（大村ら編）,p268 (2009).
- [2] Ikushiro, S., Sahara, M., Emi, Y., Yabusaki, Y., and Iyanagi, T. Functional Coexpression of Xenobiotic Metabolizing Enzymes, Rat Cytochrome P4501A1 and UDP-Glucuronosyltransferase 1A6, in Yeast Microsomes. *Biochimica Biophysica Acta*, 1672:86–92,2004
- [3] 「グルクロン酸転移酵素の製造方法」
特許第 4918582 号
- [4] 「出芽酵母を用いたグルクロン酸抱合体の製造方法」特許第 5051485 号
- [5] 「出芽酵母形質転換体」特許第 5207201 号

和文抄録

医薬品をはじめとする多くの生体外異物は抱合体代謝物となり水溶性を増すことで体外へ解毒排泄されるが、一部の医薬品抱合体は反応性代謝物となり副作用を惹起する。新規医薬品の開発段階における抱合体代謝物の安全性・機能性評価は極めて重要である。本発表では抱合体を簡便に調製することを目的として、出芽酵母に薬物代謝酵素を発現させることで、酵母菌体に添加した基質の抱合体への効率的な変換を試みた。抱合反応の代表的なものとしてはグルクロン酸抱合および硫酸抱合があり、それぞれ UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) と硫酸基転移酵素 (SULT) により触媒される。ヒト及び実験動物 UGT や SULT 分子種をそれぞれ発現する酵母株を作製し、数種の医薬品の部位特異的なグルクロン酸抱合体および硫酸抱合体の産生を可能にした。

キーワード：医薬品代謝物、薬物代謝酵素、酵母

院内における PGx 検査の体制構築に向けた取組みについて

寺田智祐¹⁾

1) 滋賀医科大学医学部附属病院 薬剤部

Construction of new framework for pharmacogenomics on clinical practice

Tomohiro TERADA¹⁾

1) Department of Pharmacy, Shiga University of Medical Science Hospital

Abstract

In recent years, there has been substantial progress in the field of pharmacogenomics (PGx). Some of PGx have already been achieved in clinical practice, and many followers will be applied in the near future. In this context, we have to construct the framework for PGx testing on the routine clinical practice at Shiga University of Medical Science Hospital. As the first step, PGx guideline from Shiga University of Medical Science Hospital was established.

Keyword Pharmacogenomics, PGx, guideline, clinical practice

はじめに

遺伝子関連検査は、病原体（ウイルス、細菌など）の検出やがん細胞における特異的遺伝子異常の検出のみならず、分子標的療法における治療薬の選択や効果予測に用いる体細胞遺伝子検査が、保険診療として実臨床に導入され、その数も年々増加している。さらに遺伝子関連検査は、治療薬の副作用予測や投与量調節にも利用可能となり、薬物代謝などに関係した遺伝子検査、すなわちファーマコゲノミクス (pharmacogenomics: PGx) 検査として利用が拡大しつつある[1-3]。PGx 検査としては、2008 年 11 月に抗がん剤イリノテカンの代謝酵素の遺伝子多型を調べる UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT1A1)多型検査が初めて保険適用となった。また、保険適用にはなっていないものの、スタチンによる重症筋障害に関係する SLCO1B1 遺伝子[4]、C 型肝炎のインターフェロン治療時の IL28B 遺伝子[5]、カルバマゼピンによる重症薬疹と HLA の遺伝子多型[6]、各種薬物の代謝に関わるチトクローム P450 (CYP)の遺伝子[7]など、PGx 検査の臨床的有用性が臨床薬理学的研究で明らかにされてきた。一方で、このような新規の治療、診断技術を導入するにあたっては、後述の様々な問題点が存在する。本稿では滋賀医科大学医学部附属病院における PGx 検査の体制構築に向けた取組みに関する現状と今後の方針について概説する。

PGx 検査の現状

ゲノム情報を臨床や予防へ応用する際には、以下の

4 つの要素を考慮する必要がある。

- 1) 分析的妥当性
- 2) 臨床的妥当性
- 3) 臨床的有用性
- 4) 倫理的、社会的、法的問題

(ELSI: ethical, legal and social issues)

中でも 4) 倫理的、法的、社会的問題 (ELSI: ethical, legal and social issue) については十分な考慮が求められる。これまで、単一遺伝子疾患の診断を目的とした遺伝学的検査においては、匿名化や親展報告書などにより、これらの諸問題に対応してきた経緯がある。これは、単一遺伝子疾患の遺伝学的検査で得られた結果は、「一生変化しない」、「血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できる」、「世代を超えて受け継がれる」という、生殖細胞系列遺伝子に特有の性質を有しているためである。

一方、PGx 検査は生殖細胞系列遺伝子検査に相当するが、その目的は、薬物の効果や副作用の予測補助であり、単一遺伝子疾患における診断とは異なる。具体的には、PGx 検査で得られる遺伝情報は「表現型(副作用等)を避けることが可能である」という点で、単一遺伝子疾患の遺伝学的検査により得られた結果とは異なる。つまり、リスクのある遺伝型を持っていても、特定の薬物の使用により初めて表現型(副作用等)が生じるため、対象の薬物を使用しなければ表現型(副作用等)を回避することができる。さらに、PGx 検査で得られる遺伝型(検査結果)と表現型(副作用出現や投与量)の関係は、遺伝子以外の要因(環境要因)が関与するため、1 対 1 には対応しておらず、浸透率が

低い多因子疾患の遺伝素因のように、表現型の予測力が必ずしも高くない。このような観点から、PGx 検査は生殖細胞系列遺伝子検査に相当するが、単一遺伝子疾患の遺伝学的検査の結果とは異なる特性を有していると考えられている。

2008年11月に、グルクロン酸転移酵素(UGT1A1)の遺伝子多型解析が保険適用となったことをきっかけにして、ガイドラインの改訂や新規制定が行われてきた。しかし、各施設間で、生殖細胞系列遺伝子検査の考え方についてはばらつきがあるため、PGx 検査を実施・運用しようとする施設において、一定の方針を明確にすることが指針上求められている。

国内ガイドラインでの取り扱いを例に挙げると、2011年2月に日本医学会は、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」の中で、PGx 検査について以下のように示している(以下、ガイドライン本文より引用)。下線部にあるように、関連ガイドラインを参照した上で、通常の診療情報と同様に扱うことができることとされている。

3. 遺伝学的検査の留意点

3-4) 薬理遺伝学検査

ゲノム薬理学検査に含まれる薬理遺伝学検査[注5]は、生殖細胞系列の遺伝情報を取扱うものであるが、以下の特性があるため、単一遺伝子疾患の遺伝情報とは異なり、診療の場においては、関連ガイドライン「注5」を参照した上で、通常の診療情報と同様に扱うことができる。

- 危険な副作用をもたらす薬物、または有効性に乏しい薬物の投与を回避できること
- 適切な投与量を推定できること
- 遺伝型に基づく表現型の予測力が必ずしも高くないこと

[注5]ゲノム薬理検査と薬理遺伝学検査

「ゲノム薬理学における用語集」(厚生労働省)では、「ゲノム薬理学(Pharmacogenomics:PGx)」を「薬物応答と関連するDNAおよびRNAの特性の変異に関する研究」、「薬理遺伝学(Pharmacogenetics:PGt)」を「ゲノム薬理学(PGx)の一部であり、薬物応答と関連するDNA配列の変異に関する研究」と定義している。本定義に従えば、生殖細胞系列の遺伝子変異だけではなく、腫瘍細胞の体細胞遺伝子変異解析や細胞内の遺伝子発現解析も含まれる。なお、本ガイドラインにおいては、前記定義を踏まえたうえで、薬物応答に関して生殖細胞系列の遺伝情報を取扱う検査を薬理遺伝学検査として定義し、ガイドラインの適用範囲とした。これらの検査に関連した指針等には、「ファーマコゲノミクス

検査の運用指針」および「ゲノム薬理学を適用する臨床研究と検査に関するガイドライン」がある。

上記のガイドラインで記載されている「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」は、日本臨床検査医学会・日本人類遺伝学会・日本臨床検査標準協議会が合同で策定し、初版が2009年3月に公表された。その後、数回の改訂を経て、2012年7月に第4版が公表され、PGx 検査を実施・運用しようとする施設毎に次の8つの課題についての方針を明らかにするように示された(以下、ガイドライン本文より引用)。本ガイドラインでも、一定の条件下で通常の臨床検査と同様に扱うことが容認されうるとされている。

1. 実施予定のPGx 検査が「PGx 検査運用指針」の対象となる遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)か、対象外である体細胞遺伝子検査かの確認を行う。
2. PGx 検査が遺伝学的検査の場合には、検査の対象が単一遺伝子疾患の診断に関わる遺伝情報を明らかにする遺伝学的検査か否かを確認する。
3. インフォームド・コンセントの取得に際して、被検者への説明と同意を文書により行うか否かの方針を決める。
4. PGx 検査項目を、院内のオーダーリングシステムに掲載するか否かの方針を決める。
5. PGx 検査を検査センター等に外部委託する際に被検者(患者)氏名を匿名化するか否かの方針を決める。
6. 院内電子カルテへ PGx 検査の結果を掲載するか否かの方針を決める。
7. オーダーリングシステムや電子カルテへのアクセス制限をどのように設けるのかの方針を決める。(被検者(患者)に関わる診療情報の共有化と個人遺伝情報保護体制の整合性をどのように図るのかについての方針を決める)。
8. PGx 検査を実施する際に、医療機関に設置された倫理審査委員会による審査が必要か否かの方針を決める。

なお、PGx 検査の情報管理として、被検者(患者)の匿名化、オーダーリングシステムへの掲載、検査結果の電子カルテ掲載等については、各種安全管理措置を講じた上で、以下の場合には通常の臨床検査と同様に扱うことが容認されうる。

- 体細胞遺伝子検査に分類される PGx 検査の場合
 - 検査対象となる遺伝子が単一遺伝子疾患の原因遺伝子である生殖細胞系列の PGx 検査であっても、被検者に健康障害をもたらさない場合
- 以上、「PGx 検査運用指針」を遵守し、1.~8.に示し

た課題等を踏まえた上で、PGx 検査の実施体制全体を施設として取り決める必要がある。

本院での対応

上記の2つのガイドラインの原則を確認しつつ、2013年2月より、薬事委員会、基礎と臨床の融合研究発表会、臨床倫理委員会などで、本院におけるPGx検査の位置付けについて議論を重ねてきた。その結果、PGx検査については、個人の遺伝情報の保護よりも治療上の有益性を優先する方がベターではないかという一定のコンセンサスが得られた。この原則のもと、上記1.~8.については、以下のように対応することとなった。

1. 生殖細胞系列遺伝子検査を対象とする。ただし、対象とする遺伝子は、医学的評価の定まっているものとし、米国あるいは日本の添付文書で、医薬品の有効性あるいは安全性と関連のあることが記載されている遺伝子多型とする。体細胞遺伝子検査に分類されるPGx検査の場合は、通常の臨床検査と同様に取り扱う。
2. 健康障害をもたらす単一遺伝子疾患の遺伝学的検査は、PGx検査に含めない。
3. PGx検査におけるインフォームド・コンセントの取得は、文書による同意は必ずしも必要としない。ただし、患者が希望する場合や説明者が必要と考える場合には、被検者への説明と同意を文書により行う。
4. PGx検査項目を、院内のオーダーリングシステムに掲載する。
5. PGx検査を外委託する際には、被検者（患者）氏名を匿名化しなくても良いことを原則とする。
6. 院内電子カルテへPGx検査の結果を掲載する。
7. オーダーリングシステムや電子カルテへのアクセス制限は原則設けない。
8. PGx検査の対象や運用は、臨床倫理委員会での承認を必須とする。

ただし、PGx検査の情報管理の安全管理措置として、9.に掲げる研修会の開催と受講を設定することにした。

9. 医療従事者は、1年に少なくとも1回は、医療倫理や電子カルテの守秘義務に関する研修会を受講しなければならない。

以上、本院におけるPGx検査の体制構築に向けた取組みとして、ガイドラインの作成を中心とした概略を記した。電子カルテへの実装等の具体的な取組みについては医療情報部や検査部等の関連部署と連携を取りながら進め、並行して薬剤部内でのPGx検査の運用指針を確立する。より安全で先進的な医療の提供には、基礎研究と日常診療の融合が求められるが、

PGx検査体制の構築により、シームレスな融合が可能となるものと期待している。

参考ガイドライン

- I. 日本医学会 『医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン』2011年2月
- II. 日本臨床検査医学会、日本人類遺伝学会、日本臨床検査標準協議会『ファーマコゲノミクス検査の運用指針』2012年7月2日改訂
- III. 日本人類遺伝学会、日本臨床検査医学会、日本臨床薬理学会、日本TDM学会、日本臨床検査標準協議会『ゲノム薬理学を適用する臨床研究と検査に関するガイドライン』2010年12月16日
- IV. 「日本の未来を拓く医療～治療医学から先制医療へ」、井村裕夫編集 第2章 1.ゲノム情報、鎌谷直之、pp48-55、診断と治療社、2012年12月

文献

- [1] M.A. Hamburg, F.S. Collins, The path to personalized medicine, N Engl J Med, 363 (2010) 301-304.
- [2] L. Wang, H.L. McLeod, R.M. Weinshilboum, Genomics and drug response, N Engl J Med, 364 (2011) 1144-1153.
- [3] E.G. Phimister, W.G. Feero, A.E. Guttmacher, Realizing genomic medicine, N Engl J Med, 366 (2012) 757-759.
- [4] E. Link, S. Parish, J. Armitage, L. Bowman, S. Heath, F. Matsuda, I. Gut, M. Lathrop, R. Collins, S.C. Group, SLC01B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study, N Engl J Med, 359 (2008) 789-799.
- [5] Y. Tanaka, N. Nishida, M. Sugiyama, M. Kurosaki, K. Matsuura, N. Sakamoto, M. Nakagawa, M. Korenaga, K. Hino, S. Hige, Y. Ito, E. Mita, E. Tanaka, S. Mochida, Y. Murawaki, M. Honda, A. Sakai, Y. Hiasa, S. Nishiguchi, A. Koike, I. Sakaida, M. Imamura, K. Ito, K. Yano, N. Masaki, F. Sugauchi, N. Izumi, K. Tokunaga, M. Mizokami, Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C, Nat Genet, 41 (2009) 1105-1109.
- [6] W.H. Chung, S.I. Hung, H.S. Hong, M.S. Hsih, L.C. Yang, H.C. Ho, J.Y. Wu, Y.T. Chen, Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome, Nature, 428 (2004) 486.
- [7] J.J. Swen, M. Nijenhuis, A. de Boer, L. Grandia, A.H. Maitland-van der Zee, H. Mulder, G.A. Rongen, R.H. van Schaik, T. Schalekamp, D.J. Touw, J. van der Weide, B. Wilffert, V.H. Deneer, H.J. Guchelaar, Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines, Clin Pharmacol Ther, 89 (2011) 662-673.