

- p.1-7 フェロセン骨格を用いたミセル型超音波機能性分子の研究  
宗宮 創
- p.8-13 肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療の治療成績  
青木 健, 津川拓也, 河野直明, 村田喜代史
- p.14-20 高齢パーキンソン病患者とレジスタンス運動: 身体機能およびメンタルヘルス, 事象関連  
電位 P300 に対する影響: 予備研究  
園田悠馬
- p.21-26 分娩間近に診断され, 分娩時大量出血を来した急性前骨髄球性白血病(APL)合併妊娠  
久保卓郎, 井上貴至, 小野哲男, 四方寛子, 喜多伸幸, 三ツ浪真紀子, 林 香里,  
桂 大輔, 天野 創, 辻俊一郎, 脇ノ上史朗, 中川哲也, 石河顕子, 木村文則,  
高橋健太郎, 村上 節, 浅井 愛, 南口仁志, 木藤克之
- p.27-31 胃癌および大腸癌術後に発症した Clostridium difficile 感染症の検討 -関連病院における  
アンケート調査の結果から-  
太田裕之, 清水智治, 園田寛道, 植木智之, 三宅 亨, 目片英治, 遠藤善裕, 貝  
田佐知子, 山口 剛, 村田 聡, 山本 寛, 村上耕一郎, 赤堀浩也, 塩見尚礼,  
仲 成幸, 一瀬真澄, 川崎誠康, 中村一郎, 藤野光廣, 土橋洋史, 宇治祥隆, 安  
炳九, 池添清彦, 八木俊和, 龍田 健, 東田宏明, 井内武和, 神谷純広, 西村彰  
一, 籠 洋三, 長谷川均, 熊野公束, 横田 徹, 藤田益嗣, 林 直樹, 山口智弘,  
飯田洋也, 水野 文, 貝塚真知子, 柿原直樹, 佐藤浩一郎, 矢澤武史, 田中彰恵,  
小林知恵, 生内一夫, 谷 眞至
- p.32-35 異時性 4 重複悪性腫瘍 (男性乳癌、肺癌、結腸癌、胃間葉型腫瘍) の一例  
清水智治, 園田寛道, 太田裕之, 植木智之, 三宅 亨, 森 毅, 梅田朋子, 河合  
由紀, 富田 香, 谷 眞至
- p.36-39 特発性血小板減少性紫斑病患者に対し,  $\gamma$ -グロブリン大量療法施行後に抜歯を行った 1  
例  
稲葉有希, 香川智世, 高森翔子, 渋谷亜佑美, 野井将大, 足立 健, 村上拓也,  
越沼伸也, 肥後智樹, 山本 学
- p.40-45 当院における腹部緊急手術の現状  
北村直美, 清水智治, 坂井幸子, 三宅 亨, 赤堀浩也, 太田裕之, 園田寛道, 山  
口 剛, 森 毅, 田畑貴久, 江口 豊, 谷 眞至
- p.46-50 豊郷病院における腹腔鏡下大腸癌手術の現状と課題  
井内武和, 児玉泰一, 清水智治, 蔦本慶裕, 三宅 亨, 望月慶子, 佐藤浩一郎,  
東田宏明, 谷 眞至
- p.51-54 原発性胃癌に対する術後抗凝固療法 -関連病院におけるアンケート結果報告-  
貝田佐知子, 山口 剛, 大竹玲子, 村田 聡, 山本 寛, 植木智之, 三宅 亨,  
村上耕一郎, 赤堀浩也, 太田裕之, 園田寛道, 清水智治, 塩見尚礼, 目片英治,  
遠藤善裕, 仲 成幸, 安 炳九, 飯田洋也, 井内武和, 池添清彦, 一瀬真澄, 宇  
治祥隆, 籠 洋三, 貝塚真知子, 柿原直樹, 神谷純広, 川崎誠康, 熊野公束, 小

林知恵, 佐藤浩一郎, 龍田 健, 田中彰恵, 東田宏明, 土橋洋史, 中村一郎, 西村彰一, 生内一夫, 長谷川均, 林 直樹, 藤田益嗣, 藤野光廣, 水野 文, 八木俊和, 矢澤武史, 山口智弘, 横田 徹, 谷 眞至

p.55-58 滋賀医科大学医学部附属病院歯科口腔外科における OA 適応 OSAS 患者の臨床統計学的検討

山田 聡, 渋谷亜佑美, 村上拓也, 越沼伸也, 肥後智樹, 山本 学

p.59-63 抜歯後の止血に苦慮した重症血友病 B 患者の 1 例

香川智世, 肥後智樹, 足立 健, 渋谷亜佑美, 三宅真規子, 山本 学

p.64-67 当院における結腸癌に対する腹腔鏡手術の長期成績

三宅 亨, 清水智治, 園田寛道, 太田裕之, 植木智之, 目片英治, 井内武和, 東田宏明, 遠藤善裕, 谷 眞至

## New Development of A Micelle-type Sono-functional Molecule with Ferrocene Framework

Hajime SOHMIYA

Department of Fundamental Bioscience (Chemistry)

**Abstract** A "sono-functional molecule" offers new functions through the structural changes caused by ultrasonic cavitation. As a new type of "sono-functional molecule", micelle-type one with a ferrocenyl framework was developed. Ferrocenyl framework is known to be sensitive to the ultrasonic irradiation at relatively low pH and finally oxidized or degraded. The new sono-functional molecule can be expected to be used for new drug delivery system switched by ultrasound irradiation. In this study, (Ferrocenylmethyl)trimethylammonium Bromide (FcMTAB) was employed for ultrasonic degradation experiments of micelles as a model compound. Micelle of FcMTAB was degraded at relatively faster rate by ultrasonic irradiation comparing with the typical surface active agent, Cetyltrimethylammonium Bromide (CTAB) and Sodium Dodecyl Sulfate (SDS), though the reproducibility of micelle formation was not satisfactory. It was also shown that sonochemical degradation process of FcMTAB micelle depended on pH of the solution. UV-Vis spectra suggested that FcMTAB was oxidized to ferrocenium ion and the micelle was degraded at pH 2.1. On the other hand, at pH 4.8, ferrocene moiety of FcMTAB was cleaved to cyclo-pentadienes. The investigation on dependency of ultrasound frequency showed that the irradiation at 200 kHz was more effective for the degradation of micelles than the irradiation at 19.5 kHz.

**Keyword** Ultrasound, Ferrocene, Sono-functional Molecule, Micelle, Drug Delivery

### 1. はじめに

水及び有機溶媒中での比較的強い超音波の照射は、キャビテーション現象による各種活性種の発生や局所極限環境によ

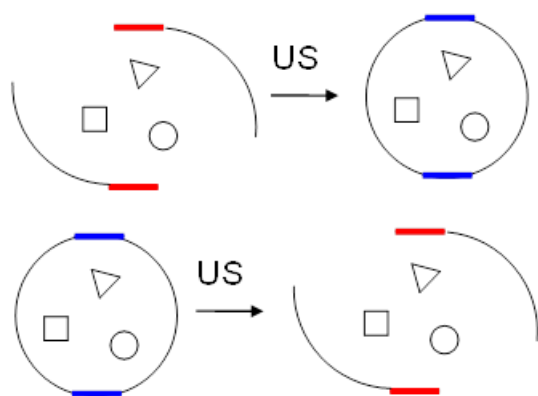


図1. 超音波照射により閉じる (上)・開く (下) 機能性分子

り、様々な化学反応や物理的作用を引き起こす。特に興味をひかれるのが、有機化学反応への応用である。たとえば酸化反応やハロゲン-炭素間の結合開裂、ベンゼン環の分解などへの促進効果が報告されている[1-7]。しかも、これらの反応は、特定の化学構造や官能基を持つ有機化合物に特に選択的に働く。このような超音波化学反応の特性を生かした分子設計を行うことにより、超音波照射を引き金として、分子構造の変化を制御できるように設計された機能性分子のコンセプトを発想し、これを「超音波機能性分子」(Sono-functional Molecule)と名づけた[8]。超音波照射による化学反応促進は、主に物理的な攪拌作用や不均一系における表面活性化の効果、局所高温の効果などによるものであるが、本研究の重要なコンセプトは、より精密に超音波の効果を応用するために、超音波照射により水中で発生する化学活性種、主に酸化種を活用することにある。その際、化学反応を分子構造の変化に応用した機能性コンセプトとして、図1のように、超音波照射により反応する化学構造を組み込まれた (図中の赤青の着色部分) 閉じる・開く分子構造変化を起こす分子設計を行った。その例として、著者は既に、「閉じる」超音波機能性分子であ

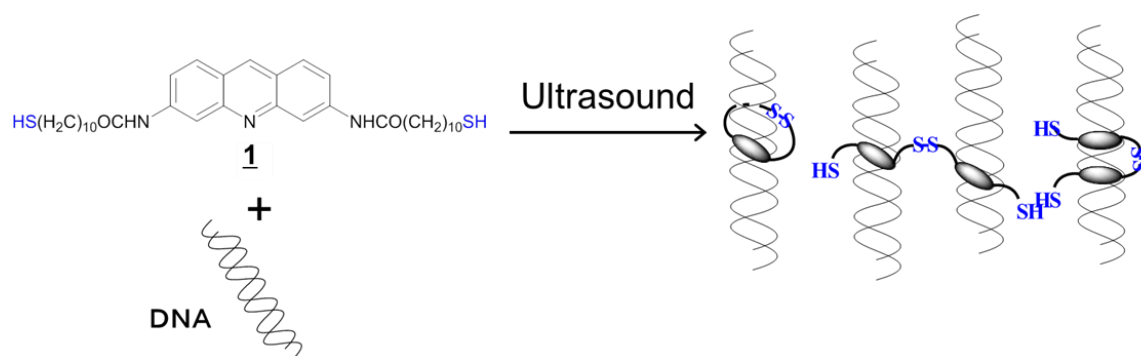


図2. アクリジンとチオールによる閉じる超音波機能性分子

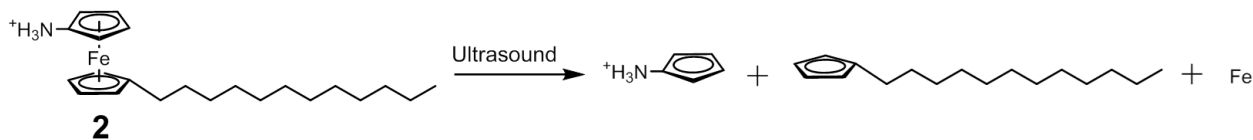


図3. フェロセン骨格を利用した「開く」超音波機能性分子の構造

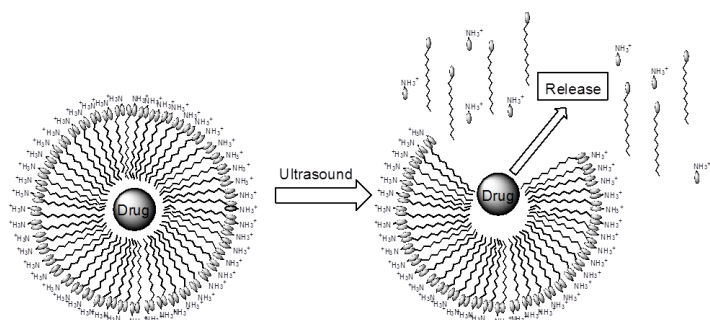


図4. 超音波照射による「開く」超音波機能性分子ミセルのドラッグリリースのコンセプト

る図2の **1** で示した新規分子を合成した。これはアクリジン骨格とし、その両端に末端にチオール基をもつアルキル長鎖を導入したもので、アクリジンのインターカレーターとしての性質と、末端チオール基の超音波照射によるジスルフィド結合への酸化を利用した。実際、DNA 共存下で超音波照射により DNA との不可逆な結合が観測された[9]。これは、**1** が DNA にインターカレートした後、超音波照射により発生した過酸化水素他の酸化活性種により、チオール基の酸化が起きたためであり、超音波機能性分子のコンセプトに基づく分子設計の有効性を示した。

本研究では、新たに図1(下)の「開く」超音波機能性分子として、フェロセン骨格を用いた分子デザインを行った。その機能コンセプトは、超音波照射によるフェロセン骨格の超音波化学反応を利用し、ミセル型分子集合体の超分子構造制御を行うことにある。フェロセン骨格は著者らの研究で、超音波照射により分解して二つのペンタジエン環を放出したり、酸化されてフェロセニウムイオンになることがわかっている[10]。そこで、フェロセン環のひとつに親水性基、もうひとつに疎水性基をもつ分子デザインを考え、図3の新規化合物 **2** のような超音波機能性分子を着想した。この新規分子は親水性基と疎水性基を同一分子内に持つため、界面活性剤として機能しミセル形成能を持つと考えられる。超音波照射によりフェロセン骨格が分解あるいは酸化されると、そのミセルが分解するようデザインされている。用途としては、図4のように、超音波照射をスイッチとしてミセルを形成する界面活性剤分子が分解してミセル形成能を失い、ミセルの崩壊とともに薬剤を放出する、というドラッグデリバリーへの応用が期待できる。このような新しい着想のもと、本研究を行った。

## 2. 方法・結果及び考察

### 2-1. ミセル型超音波機能性分子の合成の試み

まず、ミセル型超音波機能性分子として機能する新規化合物の分子構造とその合成経路について検討した。脂溶性と水溶

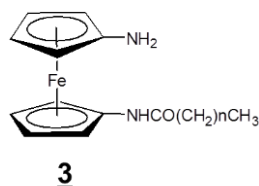
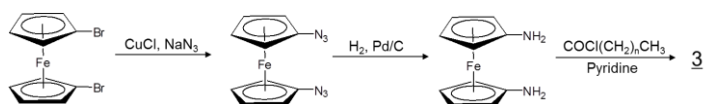


図5. ミセル型超音波機能性分子の合成目標化合物性のバランスを系統的に調整できる分子設計及び有機化学合

成の容易さを考慮した結果、実際の合成目標とするには図5の化合物 **3** が適当であると考え、その合成経路を検討した。その結果、市販品である 1,1'-dibromoferrocene から出発するスキーム1の合成経路が適当であると考え、合成を実施した。1,1'-dibromoferrocene から 1,1'-diaminoferrocene までの段階は既知であり[11]、文献通り進めたが、最後のアシル化の段階で多数の副生成物とともにフェロセン骨格の分解が認められ、反応条件の各種調整を行ったが、目標化合物は合成できなかった。代わりに mono-aminoferrocene を用いると、最後のアシル化が収率良く進行することは確認できたため、この反応条件下での 1,1'-diaminoferrocene 特有の不安定性の問題だと思われる。他の合成経路は格段に複雑さが増すことから、代替案として、ミセル形成能をもつ市販のフェロセン誘導体を探し、当面のモデル化合物として研究を進めることとし、合成経路の改良は随時検討することとした。



スキーム1. ミセル型超音波機能性分子の合成経路

### 2-2. ミセル型超音波機能性分子のモデル化合物による実証実験

2-1.の結果を踏まえ、代替モデル化合物として市販の (Ferrocenylmethyl)trimethylammonium Bromide (以下 FcMTAB と略す) を選択した (図6)。FcMTAB は疎水性である ferrocenylmethyl 部分と親水性である trimethylammonium 部分が分子内に共存しているため、両親媒性であり、水にも塩化メチレンにも良く溶解する。このため、界面活性として機能することが期待できる。対照化合物としては、代表的な界面活性剤である Cetyltrimethylammonium Bromide (CTAB) や Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) (図7) などを用いた。以下、FcMTAB を用い、ミセル型超音波機能性分子の機能コンセプトを実証するためのミセル崩壊実験を行った。

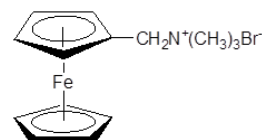


図6. (Ferrocenylmethyl)trimethylammonium Bromide (FcMTAB)

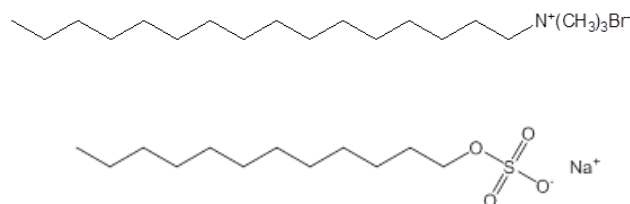


図7. Cetyltrimethylammonium Bromide (CTAB)(上)及び Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) (下)



### 2-2-1. 実験系とその手順

FcMTAB は界面活性剤としての分子構造の要件は一応満たしているが、疎水性部分については空間的な広がりはあるものの、一般的な界面活性剤の分子設計から考えると、いわゆる長さが相対的に短いため、ミセルを形成する能力を持つのかを実験的に確認する必要がある。実験系としては、最も一般的なもののひとつである、excimer complex の形成により特徴的な蛍光発光を示す pyrene をミセル形成の指標とする系を用いた[12-13]。

実験手順は、まず pyrene の固体 3.1 mg を入れた 30 ml 容量のバイアルに pH7.1 の緩衝溶液を 10 ml 加え、超音波洗浄器 (40 kHz、35 W) で 10 min. 照射した。その後、速やかに 335 nm の励起波長で蛍光発光スペクトルを測定 (日立 F-4500 掃引速度 1200 nm/min スリット幅 2.5 nm /2.5 nm 励起 335 nm ホトマル電圧 950 V レスポンス 0.1 sec) した。pyrene は大半が溶けずに残った。その後 49.9 mg の FcMTAB (東京化成) (CTAB の場合は 53.5 mg、SDS の場合は 37.5 mg) を加え、プローブ型超音波照射装置 (Astrason XL2020 20 kHz 550W) で超音波を 30 sec. 照射し、同様に蛍光発光スペクトルを測定した。この超音波照射では、FcMTAB、SDS、CTAB 及び pyrene はほとんど分解しなかった。SDS の CMC は 8.2 mM、CTAB は 0.92-1.0 mM。FcMTAB については不明である。実験は室温で行った。試薬類はいずれも市販品をそのまま用いた。また用いた緩衝溶液は、既知の方法に従い、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ - $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ - $\text{H}_3\text{PO}_4$ 系を用いて調製した。

図 8-10 は上記手順に従って測定した pyrene 単独および各

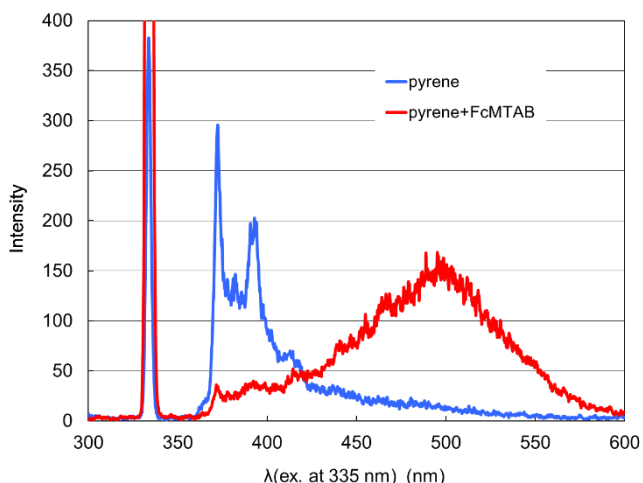


図 8. FcMTAB 共存及び非共存下での pyrene の蛍光スペクトル

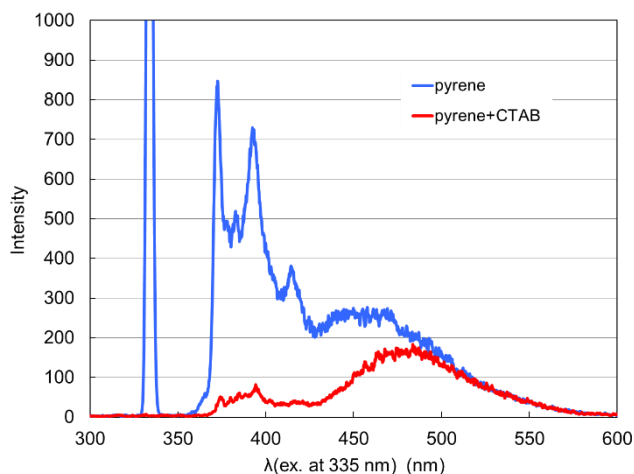


図 9. CTAB 共存及び非共存下での pyrene の蛍光スペクトル

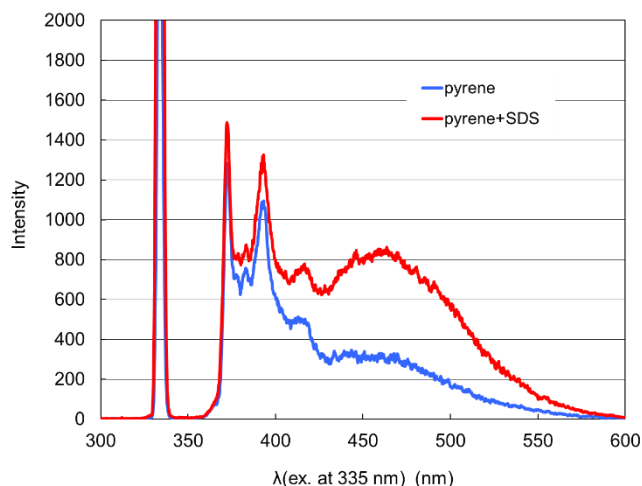


図 10. SDS 共存及び非共存下での pyrene の蛍光スペクトル

界面活性剤添加時の pyrene の蛍光スペクトルである。pyrene は超音波照射によりごく微量、緩衝溶液に溶解、単独では 335 nm 励起で 375、395 nm 付近に monomer 由来の蛍光発光帯を示し、500 nm 付近には発光帯はない。図 8 を見ると確かに単独では 500 nm 付近に発光はない。しかし FcMTAB を加えると、375、395 nm 付近の monomer の発光はほぼ消え、500 nm 付近をピークとする幅の広い特徴的な excimer 発光が観測された。これは pyrene が分子集合したことによる excimer complex の生成を示しており、通常は pyrene がミセルの中に取り込まれた状態であると解釈される現象である。したがって、FcMTAB は界面活性剤分子として機能してミセルを形成し、pyrene 分子をミセル内に取り込んだといえる。

一方、界面活性剤としてよく知られた CTAB でも、強度などが異なるものの、図 9 のように、基本的にほぼ FcMTAB と同様なスペクトルが得られた。図 8 と図 9 で界面活性剤なしでの pyrene のスペクトルに 450-500 nm 帯で大きな違いがあるが、これは pyrene の溶解性が低いため、固液の不均一系での超音波照射による溶解が均質ではなく、再現性にやや難があったためと考えられる。また、FcMTAB と CTAB を加えた時では約 20 nm ほど excimer 発光の  $\lambda_{\text{max}}$  が異なった。これはミセル内での pyrene どうしの分子間距離が異なったためと考えられる。また目視による観測であるが、CTAB 添加—超音波照射後の溶液は無色透明であるが、FcMTAB 添加—超音波照射後の溶液はややにごっていた。その様子は蛍光スペクトルの励起光の散乱光からもわかる。CTAB 添加時は散乱光がほぼ 0 であることは注意すべきである。陰イオン界面活性剤である SDS を用いた場合、図 10 のように、FcMTAB や CTAB と異なり、界面活性剤添加後も monomer 由来の発光が消えず、かつ excimer complex の蛍光発光は見えるものの、CTAB に比べさらにピーク波長は短く、460 nm 付近にあった。また励起光の散乱も強かった。改めて図 8-10 を見比べると、pyrene 単独での蛍光スペクトル強度やスペクトル自体に大きなばらつきがあることがわかる。難溶解性の有機化合物を扱う上での避けられない問題であると考えられる。

このように注意すべき実験上の問題があるものの、FcMTAB は、CTAB、SDS と同様に界面活性剤としての機能を持っていることが分かり、ミセル型超音波機能性分子の機能コンセプトの有効性を確認するための実験に用いることは適当であることが分かった。

### 2-2-2. 超音波照射によるミセル分解実験

2-2-1.の結果を踏まえ、超音波照射によるミセルの分解実験を行った。手順、試薬類、装置等は、3-2-1 と同様で、超音波照射装置には Kaijo TA-4021 を使い、 $25.0 \pm 1.0^\circ\text{C}$  に保たれた水槽で行った。緩衝溶液は pH4.8 または 2.1 のものを用いた。すでに著者らの研究で、pH4.8 ではフェロセン環は超音波照

射でフェロセニウムに酸化されず、一方 pH2.1 では酸化されることがわかっている[10]。

図 11-13 は 2-2-1 と同様の手順で形成した FcMTAB、CTAB 及び SDS と Pyrene のミセルに pH4.8 で 200 kHz の超音波を照射した場合の蛍光発光スペクトルの時間変化である。比べてみると 0 hr の時点から時間経過とともに 3 者ともに excimer complex の 450-500 nm 付近の蛍光発光強度は減少した。しかし、定量的な比較をするには、基準とすべき 0 hr の強度の再

この実験の対照として超音波照射なしでの蛍光スペクトルの時間変化を測定したのが図 14-16 である。SDS でやや異なる挙動がみられたものの、放置しておいても時間経過とともに蛍光発光は減少することがわかった。しかし、その減少量は超音波照射時より相対的に見て、明らかに少なく、超音波照射によりミセルが早く壊れていることは明らかであろう。ま

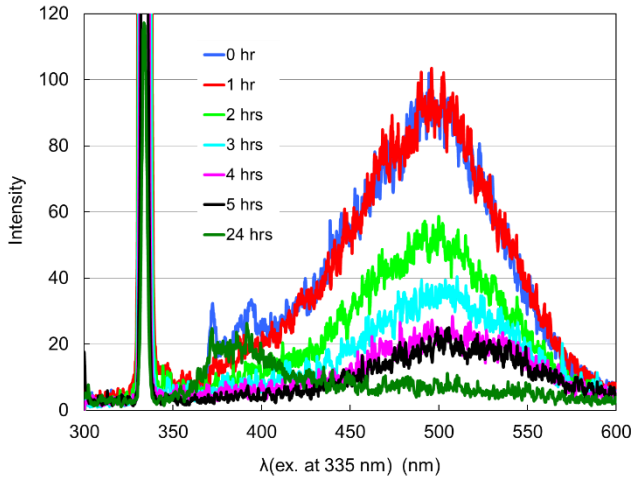


図 11. 超音波照射時の FcMTAB-Pyrene の蛍光スペクトルの時間変化 (200 kHz pH4.8)

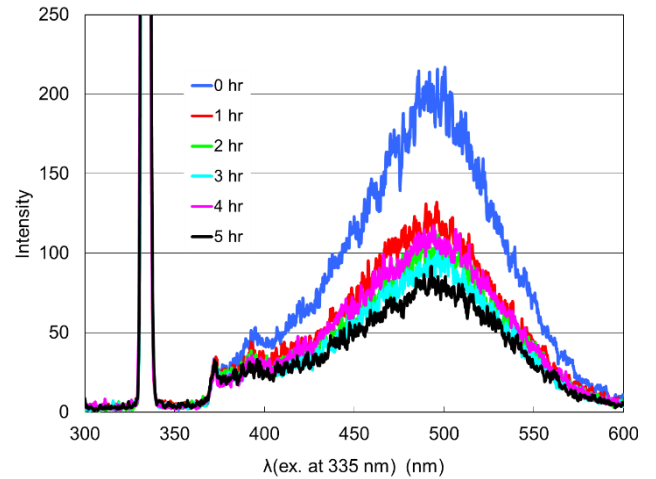


図 14. 超音波無しでの FcMTAB-Pyrene の蛍光スペクトルの時間変化 (US なし pH4.8)

現性が得られなかったため、減少割合を 0 hr の強度を基準に

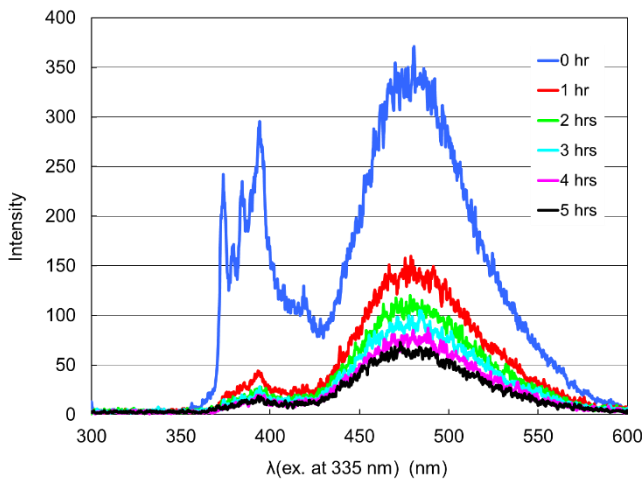


図 12. 超音波照射時の CTAB-Pyrene の蛍光スペクトルの時間変化 (200 kHz pH4.8)

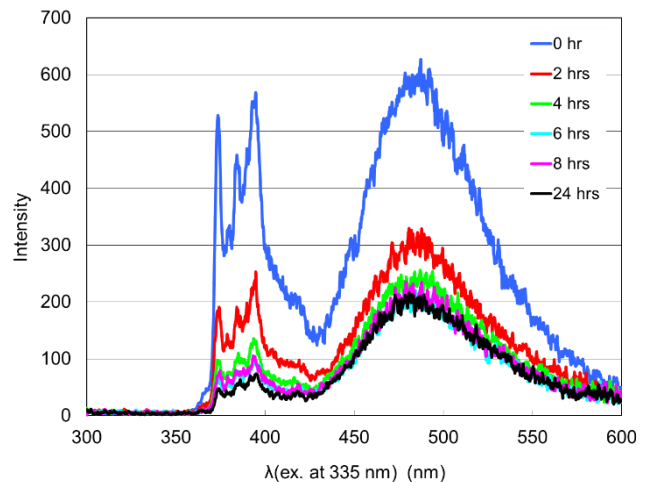


図 15. 超音波無しでの CTAB-Pyrene の蛍光スペクトルの時間変化 (US なし pH4.8)

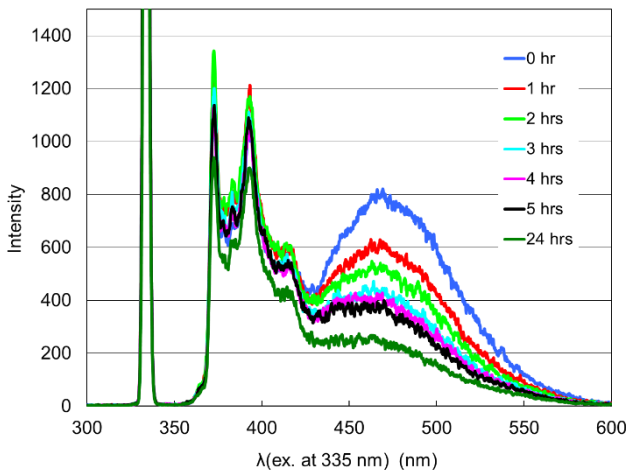


図 13. 超音波照射時の SDS-Pyrene の蛍光スペクトルの時間変化 (200 kHz pH4.8)

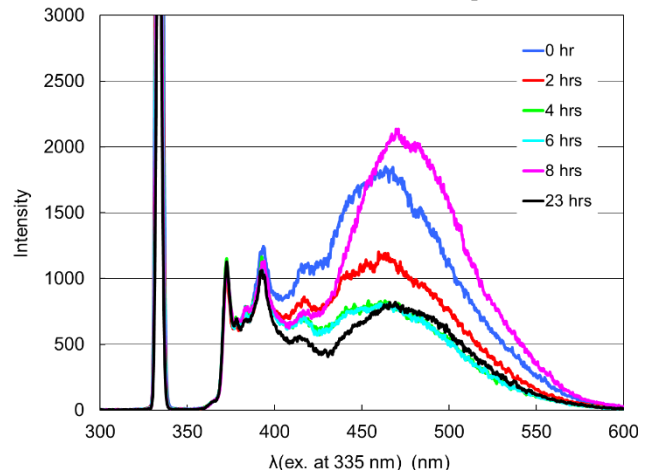


図 16. 超音波無しでの SDS-Pyrene の蛍光スペクトルの時間変化 (US なし pH4.8)

して算出することは適当ではないと考えられた。

た特徴的なのは、超音波ありなしにかかわらず 0 hr から 1-2 hrs にかけて急激に発光強度が減少する様子がみられることである。これは、溶液調製から 1-2 hrs ぐらいまでは、ミセルの生成と崩壊が繰り返され、平衡状態に達するまで時間が必要であることを示唆している。そこで、超音波照射前に一定時間静置し、その後超音波照射を開始した方が、より正確に超音波照射の効果を見積もれると考えられた。図 17、18 は、FcMTAB と CTAB について、ミセル溶液調製後 24 hrs 放置した時点から超音波照射を始めた結果である。明らかに FcMTAB の方が蛍光発光強度の減少が大きく早い。また、0 hr 時のスペクトルの再現性も改善される傾向にあった。したがって、この実験手順は有効な方法である。

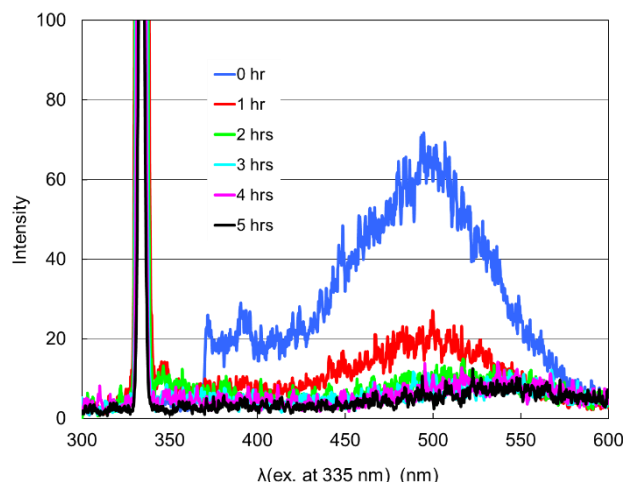


図 17. 24 hrs 放置処理後超音波照射時の FcMTAB-Pyrene の蛍光スペクトルの時間変化 (200 kHz pH4.8)

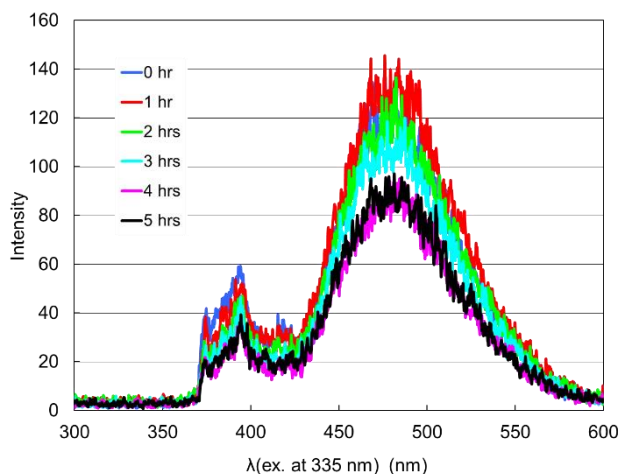


図 18. 24 hrs 放置処理後超音波照射時の CTAB-Pyrene の蛍光スペクトルの時間変化 (200 kHz pH4.8)

次に pH 依存性について検討を行った。緩衝溶液の pH を 2.1 に変えて測定した結果が図 19、20 である。これらの実験については、先の図 17、18 の測定のような調製後 24 hrs の放置や対照実験としての放置測定は、フェロセニウムへの酸化が起きてしまうため行わなかった。図 19、20 の結果を見ると、やはり 0 hr の値が大きく異なるが、傾向として FcMTAB の方が蛍光発光強度の減少が早く、大きいといえる。しかし、pH2.1 では、フェロセン環の超音波照射による酸化が加わり、pH4.8 時より大きな崩壊現象を期待したが、図 11、12、17、18 と比べてみる限り、大きな傾向の差はみられなかった。一方、UV-Vis スペクトルを測定すると大きな違いがみられた。図 21 は、FcMTAB 添加時、それぞれ pH4.8、pH2.1 での超音波照射後の溶液の UV-Vis スペクトルである。図 21 をみると、5 hrs 照射後に 625 nm 付近に、フェロセニウム環に由来する吸収がみら

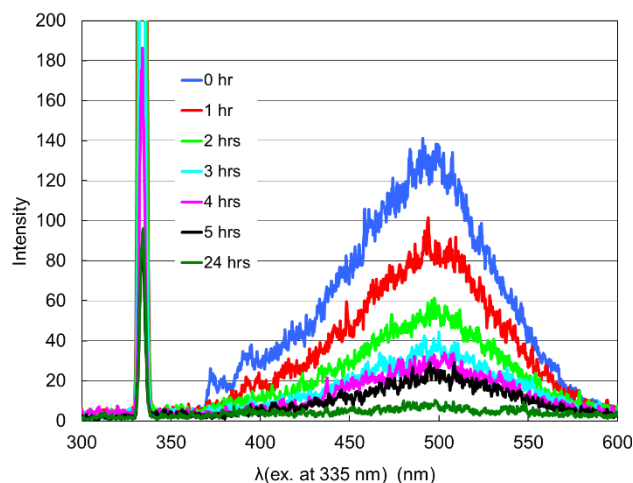


図 19. 超音波照射時の FcMTAB-Pyrene の蛍光スペクトルの時間変化 (200 kHz pH2.1)

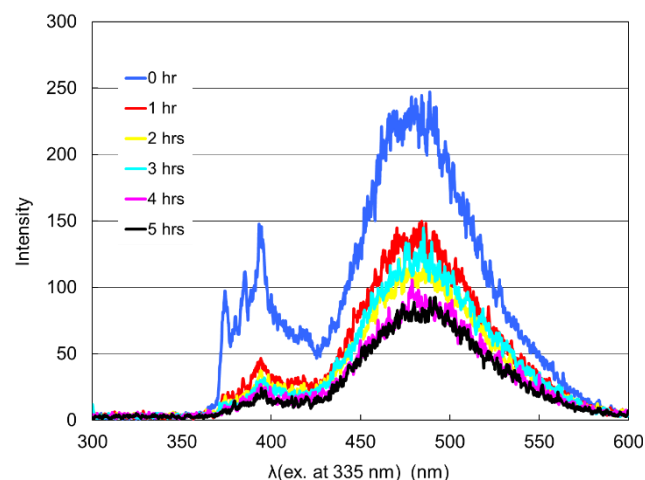


図 20. 超音波照射時の CTAB-Pyrene の蛍光スペクトルの時間変化 (200 kHz pH2.1)

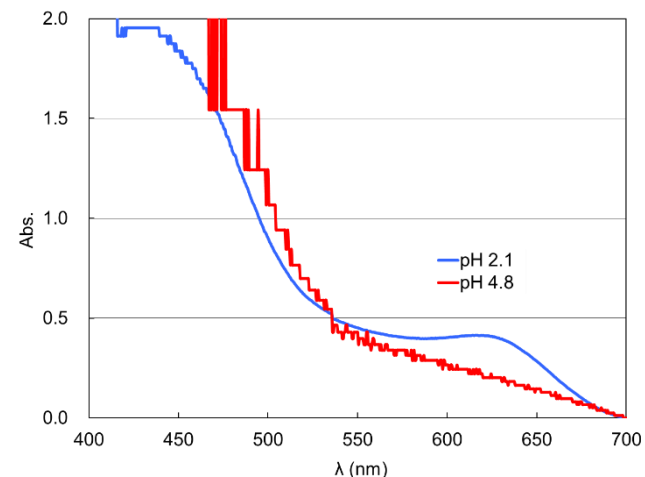


図 21. 超音波照射後の FcMTAB-Pyrene の UV-Vis スペクトルの pH による違い (200 kHz 5 hrs)

れており [14]、フェロセン骨格の酸化が起きている。一方で、pH4.8 のときはこの 625 nm 付近にはっきりした吸収ピークは見られず、溶液からはシクロペンタジエン臭がしていた。これはフェロセン骨格の分解を示唆している。これらの測定結果は pH の値により、ミセルの分解機構が異なっていることを示唆している。すなわち、pH4.8 のときはフェロセン骨格の分解、pH2.1 のときはフェロセニウムイオンへの酸化による脂溶性喪失という違いである。もちろん、両過程が同時に起



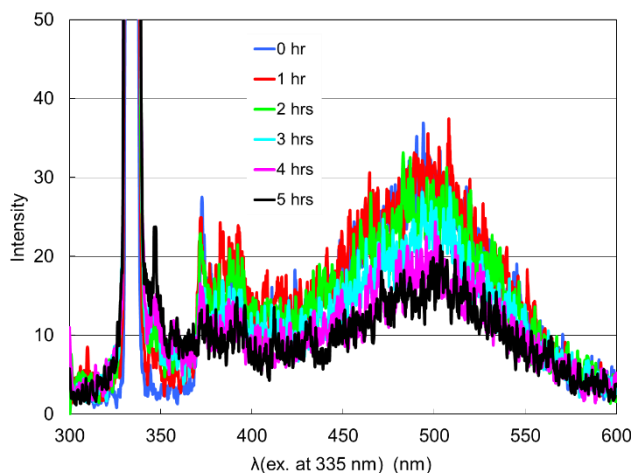


図 22. 超音波照射時の FcMTAB-Pyrene の蛍光スペクトルの時間変化 (19.5 kHz pH4.8)

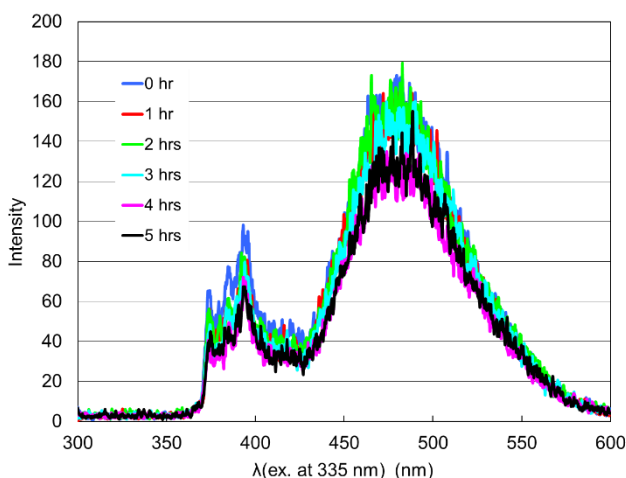


図 23. 超音波照射時の CTAB-Pyrene の蛍光スペクトルの時間変化 (19.5 kHz pH4.8)

きる、或いは酸化後分解するという過程が混在している可能性も十分考えられる

次に超音波の周波数の効果について検討した。図 22、23 は 19.5 kHz の超音波照射の結果である。両方ともに調製後 24 hrs 放置した後、超音波照射した。19.5 kHz の超音波は 200 kHz 時に比べて物理的作用は大きい、化学活性種の産生量は少ないのが一般的である。図 22、23 を見ると 200 kHz の時に比べて、明らかにミセルの崩壊量が遅いことが示唆された。少なくとも 19.5 kHz 時が 200 kHz よりも大きなミセル破壊作用はみられなかった。従って、本実験系では、超音波照射により発生した化学種による FcMTAB への化学的作用がミセル崩壊の主な原因過程であると考えられる。

以上の一連の FcMTAB を用いたミセル型超音波機能性分子の超音波によるミセル崩壊実験の結果、超音波照射によって化学構造が変化しにくいと考えられる CTAB や SDS に比べて、FcMTAB は分解されやすいことが示唆された。これは当初目的としたミセル型超音波機能性分子の機能設計が適当であることを示している。

ただ、実験上の問題点、すなわち、pyrene の蛍光スペクトルの再現性、及び界面活性剤の種類による蛍光スペクトルの違いという、二つのばらつきについての解釈あるいは実験上の解決策を与える必要も明らかとなった。

ばらつきの問題については、先の図 17、18 の実験のように 24 hrs 放置後に測定することである程度の解決策が得られた。

一方の界面活性剤の種類による pyrene の蛍光スペクトルの違いとは、図 8-10 の結果を見てわかるとおり、スペクトルの形状・強度、excimer complex の蛍光発光波長のピーク、などが界面活性剤の種類ごとに異なる問題である。excimer

complex の蛍光スペクトルはミセルに取り込まれた pyrene の分子集合状態を反映するはずであり、これは界面活性剤分子の疎水性による分子集合の強さやミセルの大きさの違いを反映している。これまでの実験でわかるとおり、同じ条件ならば FcMTAB が CTAB、SDS に比べて蛍光強度が低い傾向にある。もし、FcMTAB の方が疎水性部分の長さにより「ゆるい」ミセルを形成し、pyrene がゆるやかに包まれているなら、超音波によるミセル崩壊への化学的・物理的効果も FcMTAB の方が大きくて当然である可能性がある。しかし、一方で、FcMTAB、CTAB、SDS でそれぞれ excimer complex の蛍光発光波長のピークは明らかに異なっており、FcMTAB で約 500 nm、CTAB で約 480 nm、SDS で約 460 nm であった。一般的に、excimer complex 発光の長波長側へのシフトは、pyrene どうしのパッキングによるバンドギャップの低下によるものと考えられるので、この場合、蛍光発光波長のピーク値を考慮すると、FcMTAB > CTAB > SDS の順により強く密集したミセルを形成しているのではないかと推測できる。しかし、また一方で、蛍光強度から考えると、一個のミセルに取り込まれた pyrene の数または溶液中のミセルの数は FcMTAB < CTAB < SDS であるとも考えられる。さらに FcMTAB については、他の CTAB、SDS にない芳香環構造を持つことから、ミセル経由でなくフェロセン環とピレンの間の芳香族環どうしの相互作用による可溶性、錯体形成の可能性も考慮しておく必要がある。この場合も可溶性、excimer complex 形成の挙動が観測されると推定されるが、現在、根拠となる報告はない。以上のように複雑な過程のため、理論的解釈は現時点では困難であり、ミセル型超音波機能性分子の機能発現のメカニズムについては更なる検討を要する。

### 3. 結論

ミセル型超音波機能性分子の実証実験を行ったが、フェロセン環をもつモデル化合物での超音波分解実験の結果、総合的に見て、超音波照射によるミセル分解への有効性を示唆する結果が得られた。開くミセル型超音波機能性分子という新しいコンセプトの研究展開に期待できる結果であると考えられる。

### 4. 文献

- [1] a) T. J. Mason (Ed.) Sonochemistry: The Use of Ultrasound in Chemistry, RSC, UK, 1990. b) T. Ando, T. Kimura, Adv. in Sonochemistry, T. J. Mason (Ed), vol.2, JAI Press, (1991) 211.
- [2] K. S. Suslick (Ed.) Ultrasound, Its Chemical, Physical, and Biological Effects. VCH, Weinheim, 1989.
- [3] G. Siegel, G. Pfennigsdorf, H. Monig, Naturwissenschaften 45 (1958) 415.
- [4] D. Kessel, R. Jeffers, J. B. Fowlkes, C. Cain, J. Photochem. Photobiol., B, 32(1-2) (1996) 103.
- [5] V. Misik, N. Miyoshi, P. Riesz, Free Radical Biol. Med., 26(7/8) (1999) 961.
- [6] W. G. Dauben, D. P. Britton, B. A. Kowalczyk, J. Org. Chem. 55 (1990) 376.
- [7] K. S. Suslick, M. W. Grinstaff, J. Am. Chem. Soc. 112 (1990) 7807.
- [8] 宗宮創, 化学工業, 2005 年 2 月号 89-93.
- [9] H. Sohmiya, M. Fujita, T. Kimura, Ultras. Sonochem, 17, 633-636, 2010
- [10] 岡部育夫、龍谷大学理工学部卒業論文、2006 年
- [11] A. Shafir, M. P. Power, G. D. Whitener, and J. Arnold, Organometallics, 19, 3978-3982, 2000.
- [12] K. P. Ananthapadmanabham, E. D. Goddard, N. J. Turro, and P. L. Kuo, Langmuir, 1, 352-355, 1985.
- [13] 吉田秀幸, 薬学雑誌, 123(3), 691-696, 2003.
- [14] a) W. H. Huang and J. J. Jwo, J. Chin. Chem. Soc., 38, 343-350, 1991. b) C. Swearingen, J. Wu, J. Stucki, and A. Fitch, Environ. Sci. Technol. 38, 5598-5603, 2004.

## 和文抄録

新しい超音波機能性分子として、ドラッグ・デリバリーの機能を目指すミセル型超音波機能性分子を研究した。これは、界面活性剤としての機能を持ちながら、超音波照射をスイッチとしてその分子構造が変化し、その結果、形成したミセルを崩壊させ、内包した脂溶性有機分子を放出する機能性分子である。その実証実験として、モデル化合物に(Ferrocenylmethyl)trimethyl ammonium Bromide (FcMTAB) を用い、pyrene の excimer 発光を指標として、FcMTAB のミセルの 200 kHz 超音波照射による崩壊実験を試みた。その結果を代表的な界面活性剤である Cetyltrimethylammonium Bromide (CTAB) や Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) と比較した。諸条件から、定量的な評価は困難であったが、定性的には FcMTAB のミセルのほうが CTAB、SDS などよりも速やかに大きく崩壊する傾向が認められた。また、FcMTAB では、その超音波分解過程において pH 2.1 ではフェロセニウムへの酸化が認められ、pH4.8 ではそれ以外の崩壊過程を経ることが認められた。また、超音波の周波数は 19.5 kHz よりも 200 kHz の方がミセル崩壊への有効性が認められた。

キーワード：超音波、フェロセン、超音波機能性分子、ミセル、ドラッグ・デリバリー

## 肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療の治療成績

青木 健<sup>1)</sup>, 津川 拓也<sup>1)</sup>, 河野 直明<sup>1)</sup>, 村田 喜代史<sup>1)</sup>

1) 滋賀医科大学 放射線科

### The clinical outcome in stereotactic body radiation therapy for lung tumors

Ken AOKI<sup>1)</sup>, Takuya TSUGAWA<sup>1)</sup>, Naoaki KONO<sup>1)</sup>, Kiyoshi MURATA<sup>1)</sup>

1) Department of Radiology, Shiga University of Medical Science

**Abstract** Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung tumors has been performed in our hospital from February 2005. We discussed the treatment outcome and the future treatment subjects of SBRT for lung tumors. In 40 cases (43 lesions) confirmed survival after SBRT for lung tumors in our hospital from Feb 2005 to Jul 2015, the average follow-up duration and the overall survival at 3 years was 26.6 months and 68.1%, respectively. In addition, local recurrence is studied by 29 cases (31 lesions) taken follow-up for computed tomography (CT) after SBRT. Local recurrence was observed in 5 cases (5 lesions) at the average of 21.0 months after SBRT. Local recurrence free survival was the average of 72.5 months. SBRT cases to lung tumors in our hospital included a fewer candidate for surgery, but were mostly inoperable. In view of this fact, treatment outcome in our hospital was comparable to the previous published reports. On local recurrence group and the local control group, we compared the changes of the appearance over or around the original tumors on follow-up CT, and measured the ratio of maximum and minimum diameter of the appearance on follow-up CT. When this ratio suddenly decreased or approached to the nearby value 1 coincided roughly with the diagnosis of local recurrence. For this reason, the variation in the ratio of maximum and minimum diameter was considered to be an aid to suggest local recurrence. By accumulating SBRT cases for lung tumors, it is necessary to evaluate the correlation with local recurrence and this ratio trend.

**Keyword** Stereotactic body radiation therapy, lung tumor, local recurrence, volumetric modulated arc therapy

#### はじめに

定位放射線治療は、当初は頭蓋内病変に対して開発された治療方法で、病変を正確に固定し多方向からの照射を用いることで、病変への線量集中性を高め、線量を増加させるとともに、周囲の正常組織の障害軽減をはかる照射技術である。

1960年代に頭蓋内病変に対するガンマナイフが施行され<sup>1)</sup>、1980年代に直線加速器による脳定位放射線治療が行われるようになった<sup>2)</sup>。1990年代になって、体幹部病変に対して定位照射技術が応用され、1991年より Blomgren ら<sup>3)</sup>が体幹部定位放射線治療 (Stereotactic body radiation therapy、以後 SBRT) を開始し、日本では、1994年から、Uematsu ら<sup>4)</sup>が肺癌の定位照射について開始した。以後、肺癌に対する SBRT に対する報告が多数なされてきた。

当院では、2005年2月から肺癌に対する SBRT を開始して、現在に至っている。この間、当院の SBRT に使用する放射線治療装置は2010年に更新され、さらに2015年1月より呼吸同期下での強度変調回転放射線治

療 (Respiratory-gated volumetric modulated arc therapy、以後 gated-VMAT) が施行可能となった。当院での肺腫瘍に対する SBRT の治療成績について報告するとともに、今後の課題について考察する。

#### 方法

原発性肺癌の SBRT の対象病変は、腫瘍最大径 5cm 以内で、リンパ節転移や遠隔転移のない T1N0M0 及び T2N0M0 の症例とした。転移性肺癌の SBRT 対象病変は、腫瘍最大径が 5cm 以内、3 個以内、かつ原発巣が制御され、他臓器転移のない症例とした。2005年2月から2015年7月までに当院にて肺腫瘍に対する SBRT を施行した 53 症例 (57 病変) 中、転院などにより生存追跡できなかった 12 症例 (12 病変) を除く 41 症例 (45 病変) を本研究の対象とした。これら症例の内訳は、平均年齢 75.8±9.45 歳、男性 34 症例 (37 病変)、女性 7 症例 (8 病変) であった。40 症例 (43 病変) は原発性肺癌であり、その組織型は扁平上皮癌 (13 病変)、

Received: November 16, 2015. Accepted: December 18, 2015.

Correspondence: 滋賀医科大学放射線科 青木 健

〒520-2192 大津市瀬田月輪町

kaoki@belle.shiga-med.ac.jp



表 1. 生存追跡可能であった症例と CT 追跡可能であった症例の内訳。

	生存追跡可能症例			CT追跡可能症例		
	全症例	Clinac 21Ex治療群	Novalis NTx治療群	全症例	Clinac 21Ex治療群	Novalis NTx治療群
年齢[歳]	75.8±9.45	76.9±7.07	75.0±10.9	75.9±9.90	77.9±5.62	74.7±11.8
症例数(病変数)						
男	34症例 (37病変)	15症例 (17病変)	20症例 (20病変)	23症例 (24病変)	10症例 (10病変)	14症例 (14病変)
女	7症例 (8病変)	2症例 (2病変)	5症例 (6病変)	6症例 (7病変)	2症例 (2病変)	4症例 (5病変)
合計	41症例 (45病変)	17症例 (19病変)	25症例 (26病変)	29症例 (31病変)	12症例 (12病変)	18症例 (19病変)
肺腫瘍の組織型						
1. 原発性肺癌						
扁平上皮癌	13病変	9病変	4病変	9病変	5病変	4病変
腺癌	9病変	5病変	4病変	5病変	2病変	3病変
小細胞癌	2病変	2病変	0病変	1病変	1病変	0病変
組織未確定	19病変	3病変	16病変	14病変	4病変	10病変
合計	43病変	19病変	24病変	29病変	12病変	17病変
2. 転移性肺腫瘍						
子宮頸癌	2病変	0病変	2病変	2病変	0病変	2病変

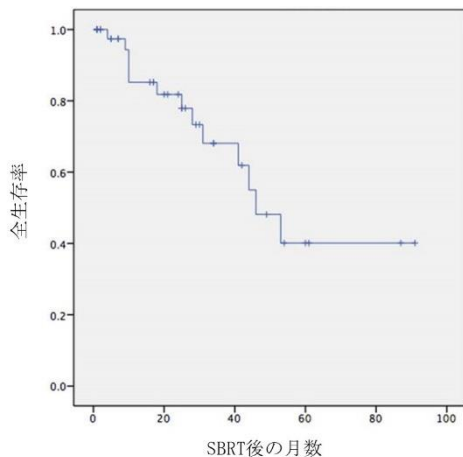


図1. 2005年2月から2015年7月までにSBRTを開始した肺腫瘍症例の全生存率。

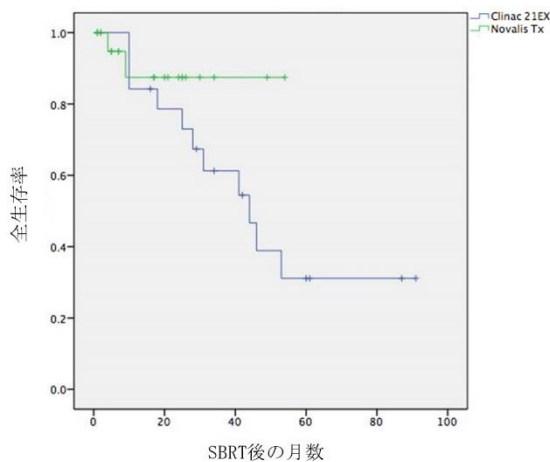


図2. 2005年2月から2015年7月までにSBRTを開始した肺腫瘍症例のうち、治療装置ごとの全生存率。

腺癌 (9 病変)、小細胞癌 (2 病変)、組織未確定 (19 病変) であった。1 症例 (2 病変) は転移性肺腫瘍であり、原発は子宮頸癌であった (表 1)。全症例の平均経過観察期間は  $25.9 \pm 21.8$  ヶ月 (原発性肺癌症例では  $26.6 \pm 22.1$  ヶ月) であった。SBRT 施行後の生存の評価は原発性肺癌と転移性肺腫瘍に分けて評価し、SBRT 後の画像での経時変化は原発性肺癌と転移性肺腫瘍を合わせて評価した。尚、SBRT 後の経過中、化学療法が施行されたのは全症例中 6 症例であった。

また、SBRT 後の経過観察中、当院にて computed tomography (以下、CT) での追跡が可能であった 29 症例 (31 病変) を対象に局所制御の評価を行った。CT 追跡可能症例の病変としては、原発性肺癌 29 病変 (扁平上皮癌 9 病変、腺癌 5 病変、小細胞癌 1 病変、組織未確定 14 病変)、転移性肺腫瘍 2 病変であった (表 1)。

SBRT に用いた放射線治療リニアックは、2005 年 2 月から 2010 年 4 月までは、Varian 社製 Clinac 21EX、2010 年 11 月以降は BrainLAB・Varian 社製 Novalis Tx を用いた。

放射線治療計画、及び照射時の体位は臥位かつ両側上肢挙上とした。この際、ビーズが充填された体幹部定位放射線治療用固定クッションを患者背側に敷き、クッション内の空気を抜くことで患者体型を型取り、照射期間中の患者体幹部の位置固定を行った。放射線治療計画では、自由呼吸下での 4 dimensional computed tomography (以下、4D-CT) を撮影することで全呼吸相のデータを取得した。4D-CT を撮影する際の呼吸のモニタリングは、時期により 2 通りの方法を用いた。2013 年以前は赤外線マーカーを患者腹部に直接固定し、赤外線検出器にてマーカーの変位を検知することにより呼吸波形を検出した。2013 年以降は、胸腹部 2 点測定式呼吸モニタリング装置 (エイペックスメディカル社製 Abches) を用いて呼吸波形を検出した。この 4D-CT のデータを用いて加算平均画像、最大値投影の変換処理を行った上で、この画像上にて肉眼的腫瘍体積を得るための輪郭描出やリスク臓器の同定のための臓器輪郭描出を行い、肉眼的腫瘍体積にマージンを設け計画標的体積を設定した。この計画標的体積に線量集中するよう照射野の角度、大きさを設定し、治療計画を行った。

SBRT の線量は 1 回 12Gy×4 回、1 回 12Gy×5 回、1 回 9Gy×6 回、1 回 8Gy×7 回、1 回 7.5Gy×8 回を用いた。SBRT の照射方法は、2005 年 2 月から 2015 年 3 月までは、4MV、6MV、10MV の高エネルギー X 線を用いて呼吸同期下 non-coplaner 3 次元固定多門照射を行った。2015 年 3 月以降は、6MV の高エネルギー X 線を用いて gated-VMAT を施行した。SBRT 施行時は、

毎回照射前に CT を施行し、標的体積の左右方向、頭尾方向、背腹方向への動きを確認し、必要に応じて照射野中心位置の調整を行った。この照射前の CT 撮影法は、放射線治療リニアックによって異なった方法をとった。Clinac 21EX では放射線治療室とは別室で患者の CT を撮影して標的体積の位置ずれを計測し、その後、放射線治療室に患者をベッド移動させ、位置ずれを解消するように照射野中心位置を調整した上で照射を行った。Novalis Tx では、治療装置に cone-beam CT が付属している為、患者を放射線治療装置天板にのせた状態で CT 撮影が可能であり、ベッド移動させる事なく、照射野中心位置を適した位置に調整し、照射を行った。尚、照射時は上記の呼吸モニタリングを施行しながら呼気終末相の前後 1/3 のときにだけ照射を行った。

SBRT 後の病変部位及び周囲組織には炎症や線維化などの変化が現れ、CT にてすりガラス影や consolidation などの照射後陰影として描出される。病変の SBRT 後変化を評価する為、経過観察中に撮影された CT 毎に、病変及び周囲組織に見られた照射後陰影最大水平断面の最長径と最短径を測定した。

局所再発の有無については、腫瘍マーカーや

Positron emission tomography (以下 PET) のデータ等をもとに臨床判断した。

統計処理は SPSS ver.22 を使用し、生存率、局所制御率について Kaplan-Meier 法を用いて評価した。SBRT 後に撮影された経過観察 CT での照射後陰影平均最長径を評価するために t 検定を用いた。

## 結果

2005 年 2 月から 2015 年 7 月までに当院にて SBRT を施行した 41 症例 (45 病変) 中、原発性肺癌 40 症例 (43 病変) について全生存率を Kaplan-Meier 法にて検討した結果、SBRT 後の平均生存期間、3 年生存率はそれぞれ  $55.3 \pm 6.90$  ヶ月 (95%信頼区間: 41.7~68.8)、 $68.1 \pm 9.2\%$  であった (図 1)。この原発性肺癌 40 症例 (43 病変) を、2005 年 2 月から 2010 年 4 月の Clinac 21EX にて SBRT を施行した 17 症例 (19 病変) (全症例中 Clinac 21EX 治療群) と、2010 年 11 月から 2015 年 7 月までに Novalis Tx にて SBRT を施行した 24 症例 (24 病変) (全症例中 Novalis Tx 治療群) に分けて、これら群間比較を行った (1 症例は 1 病変を Clinac 21EX で治療した後、新たに出現した 1 病変を Novalis Tx で治療を行った)。全症例中 Clinac 21EX 治療群と全症例中 Novalis Tx 治療群における SBRT 後の平均生存期間はそれぞれ  $49.7 \pm 7.59$  ヶ月 (95%信頼区間: 34.8~64.6)、 $48.1 \pm 3.95$  ヶ月 (95%信頼区間: 40.3~55.8)、3 年生存率はそれぞれ  $61.2 \pm 11.6\%$ 、 $87.4 \pm 8.40\%$  であり、これら両群での生存期間に有意差は認められなかった ( $p=0.20$ ) (図 2)。また、転移性肺腫瘍 2 病変は同一症例であり、この 2 病変に対して連続して SBRT を施行した。経過観察にて、SBRT 病変に局所再発は見られなかったが、SBRT 後 3 ヶ月で子宮頸癌再発し、その後肝転移が出現し、悪液質を起因とする尿毒症・急性腎不全にて SBRT 後 12 か月で死亡した。

SBRT 施行後、当院にて CT での病変の追跡可能であった 29 症例 (31 病変) を対象に、局所再発の有無について検討した。SBRT 後に局所再発と確認したのは 5 症例 (5 病変) (追跡可能症例中 16.1%) であった。再発時期は SBRT 後平均  $21.0 \pm 12.9$  ヶ月後であった。尚、再発後は症例に応じて化学療法が考慮され、局所再発症例 5 例中 4 例に化学療法が施行された。

SBRT 後に CT 追跡可能であった症例 29 症例 (31 病変) 中、原発性肺癌であった 28 症例 (29 病変) を対象に局所非再発率について検討した。局所非再発率曲線は図 3 となり、局所非再発期間は平均  $72.5 \pm 7.30$  ヶ月 (95%信頼区間: 58.2~86.8) であった。

この CT 追跡可能であった原発性肺癌 28 症例 (29 病変) を、Clinac 21EX にて SBRT を施行した 12 症例 (12 病変) (CT 追跡可能 Clinac 21EX 治療群) と、Novalis Tx にて SBRT を施行した 17 症例 (17 病変) (CT 追跡可能 Novalis Tx 治療群) に分けて、局所非再発率について群間比較を行った (1 症例は 1 病変を Clinac 21EX で治療した後、新たに出現した 1 病変を Novalis

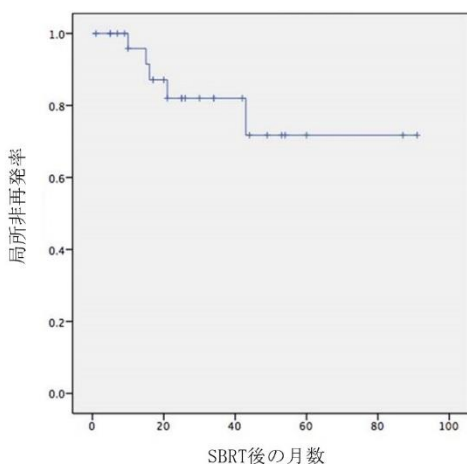


図 3. 2005 年 2 月から 2015 年 7 月までに SBRT を開始した肺腫瘍症例のうち、CT 追跡可能であった症例の局所非再発率。

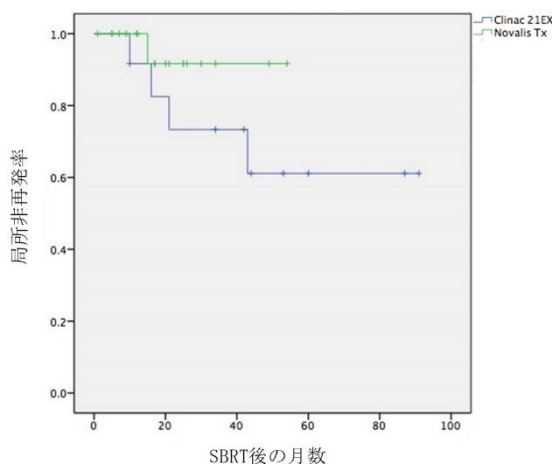


図 4. 2005 年 2 月から 2015 年 7 月までに SBRT を開始した肺腫瘍症例のうち、CT 追跡可能であった症例を治療装置ごとに分けた局所非再発率。

Tx で治療を行った)。CT 追跡可能 Clinac 21EX 治療群と CT 追跡可能 Novalis Tx 治療群における SBRT 後の平均非再発期間はそれぞれ  $65.1 \pm 10.4$  ヶ月 (95%信頼区間:  $44.8 \sim 85.4$ )、 $50.8 \pm 3.11$  ヶ月 (95%信頼区間:  $44.7 \sim 56.8$ )、3 年非再発率はそれぞれ  $73.3 \pm 13.2\%$ 、 $91.7 \pm 8.0\%$  であり、これら両群の局所非再発率に有意差は認められなかった ( $p=0.236$ ) (図 4)。

CT 追跡可能症例 (原発性肺癌症例、及び転移性肺腫瘍) では、SBRT 後の経過観察 CT にて、再発・非再発を問わず、病変部位及び周囲組織に照射後陰影を認め、この陰影の大きさ・形に経時的な変化が見られた。SBRT 後の照射後陰影変化を評価するため、SBRT 後に CT 追跡可能症例全体 (原発性肺癌症例、及び転移性肺腫瘍) の病変について、経過観察 CT 撮影毎に照射後陰影の水平断最長径を測定し、これを SBRT 前の病変の水平断最長径で除した比率を求めた。この比率を SBRT 後の照射後陰影の最長径変化率として検討した。CT 追跡可能症例中の局所非再発例 24 症例 (26 病変) (CT 追跡可能・局所非再発群) と、局所再発例 5 症例 (5 病変) (CT 追跡可能・局所再発群) に分けて群間比較を行った。照射後陰影の最長径変化率を経時的に見ると、CT 追跡可能・局所非再発群では図 5 の通りとなり、CT 追跡可能・局所再発群では図 6 の通りとなった。照射後陰影が最大となったときの平均最長径変化

率、及び平均月数は、CT 追跡可能・局所非再発群ではそれぞれ  $3.46 \pm 2.06$  倍、 $9.65 \pm 9.48$  ヶ月後であり、CT 追跡可能・局所再発群ではそれぞれ  $4.55 \pm 3.15$  倍、 $16.6 \pm 13.4$  ヶ月後であった。平均最長径変化率においては、これら群間に有意差は認められなかった ( $p=0.495$ 、95%信頼区間:  $-4.93 \sim 2.76$ )。また平均月数の群間比較でも有意差は認められなかった ( $p=0.32$ 、95%信頼区間:  $-23.2 \sim 9.35$ )。

## 考察

Onishi ら<sup>5</sup>は、日本国内の 13 施設の非小細胞肺癌 Stage I に対して SBRT 施行した症例をまとめ、3 年生存率、5 年生存率をそれぞれ 56%、47%と報告している。また、この 13 施設で施行された SBRT の 1 回線量・分割回数にばらつきがあり、線量と生存率を直接的には比較することができない。このため、linear-quadratic model<sup>6</sup>を用いて治療線量を biological effective dose (以下、BED) に変換することで、治療線量と生存率を比較検討している。BED $\geq 100$ Gy を照射された症例群の生存率は BED $< 100$ Gy の症例群と比較して有意に良好であり、BED $\geq 100$ Gy を照射された症例群のうち手術可能症例のみで検討すると、3 年生存率、5 年生存率ともに 88%であった。このため、SBRT の至適線量は BED  $> 100$ Gy となる線量が推奨されている。Nagata ら<sup>7</sup>は 2005 年時点での国内 94 施設で採用されている原発性肺癌 (Stage I, II) や転移性肺腫瘍に対する SBRT の処方線量を調査している。この調査の中で、88%の施設で、BED $> 100$ Gy を確保できる 7.5Gy $\times 8$  回、12Gy $\times 4$  回、10Gy $\times 5$  回が行われ、このうち 12Gy $\times 4$  回が最も多くの施設で採用されている。当院でも国内の他施設同様に、基本的には 12Gy $\times 4$  回を採用している。気管、主気管支、肺動脈、脊髄などのリスク臓器が比較的近い病変では晩期有害事象のリスク軽減のために 1 回線量は下げるが、BED $> 100$ Gy は確保する総線量とし、症例毎に線量を変えている。

当院での平均生存期間は  $55.3 \pm 6.90$  ヶ月 (95%信頼区間:  $41.7 \sim 68.8$ )、3 年生存率は  $68.1 \pm 9.2\%$  であった。Braumann ら<sup>8</sup>は Stage I の非小細胞肺癌に対する SBRT 後の 3 年生存率を 60%と報告している。また、日本臨床研究グループ (Japan Clinical Oncology Group) の臨床試験 JCOG0403 にて、手術適応症例に対する SBRT 後の 3 年生存率を 76%と報告している<sup>9</sup>。当院での肺腫瘍に対する SBRT 症例は手術可能 (拒否) 例も含んでいるが、原発性肺癌 40 症例中 30 症例が手術適応外の症例であり、このことを鑑みると、当院での肺腫瘍に対する SBRT の治療成績は諸家の報告と遜色ないものであり、特に手術不適応・不可能例に対する治療として有益な治療と考えられる。当院での SBRT は 2005 年から Clinac 21EX にて開始したが、2010 年に治療装置を変更し Novalis Tx にて施行している。Clinac 21EX、Novalis Tx での大きな違いは、照射野中心位置の確認

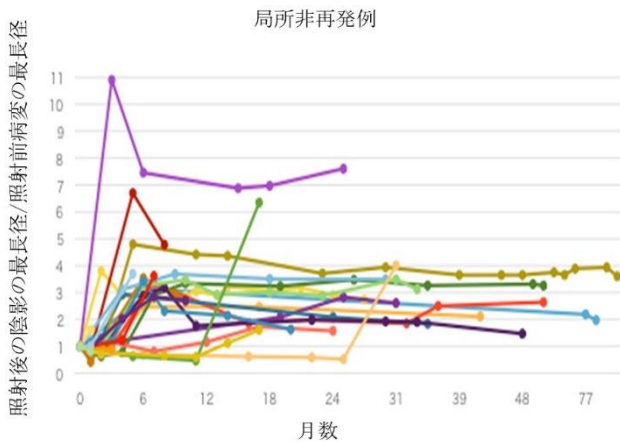


図5. 局所非再発例において、SBRT後CTの照射後陰影最長径をSBRT前の病変最長径で除した比率の経過。

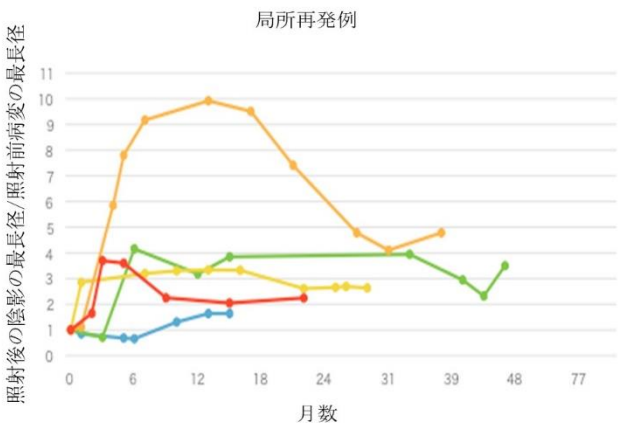


図6. 局所再発例において、SBRT後CTの照射後陰影最長径をSBRT前の病変最長径で除した比率の経過。



方法があげられる。Clinac 21EX では cone-beam CT が付属していない為、別室での CT 撮影及びベッド移動をする必要があり、Novalis Tx よりも照射毎のずれが大きくなりやすい。Clinac 21EX、Novalis Tx での SBRT 肺腫瘍症例において、全生存率、局所非再発率を検討したが、有意差は認めなかった。これより、当院での SBRT では cone-beam CT の有無に関わらず均質な治療を施行できていたものと考えられる。

非再発例と再発例において、経過観察中の CT にて照射後陰影の変化を検討した。照射後陰影は経過観察中に一旦大きくなって経時的に縮小に転じてくる症例が非再発、再発を問わずにしばしば認められ、陰影変化で再発と非再発を区別する方法は未だはっきりしておらず、SBRT 後の経過観察 CT では、しばしば局所再発か否かの判別に苦慮することが多い。当院での結果では、照射後陰影が最大径になったときの最長径変化率、及び最大径になる時期に明らかな差は認められなかった。Matuso ら<sup>10</sup>の報告では、SBRT 後再発例は 12 ヶ月以降に陰影拡大が見られ、一方、Dunlap ら<sup>11</sup>の報告では、SBRT 後 12 ヶ月までに陰影増大があるとし、様々なパターンが報告されており、再発例を陰影の最大径で議論するには限界があると考えられる。

そこで、CT 水平断像で照射後陰影の長径と短径の比率を経時的に検討した (図 7、図 8)。病変毎に様々で

あったが、急に長径/短径の比率が大きく (扁平状・楕円状) になることが多く認められた。その後は長径/短径の比率がほぼ変わらないパターン、比率低下の傾向に転じるパターンが見られた。局所再発例だけの検討では、局所再発の臨床診断がなされた時点は、長径/短径の比率が 1 (円形) に近づいた時点、または急激に長径/短径の比率が小さくなった時点と一致した (図 8、矢印)。照射後陰影の領域に再発結節が形成されると、その形状により照射後陰影としてみていた陰影が円形に変化してくるものと考えられる。本研究の結果、経時的な陰影変化では最大径の変化よりも、長径/短径の比率が 1 に近づく変化が見られたときに、局所再発の可能性を考慮に入れるのが良いと考えられ、可能であればこの時点で追加検査を施行することが望ましいと考えられる。Bollineni ら<sup>12</sup>は Stage I 非小細胞肺癌に対する SBRT 後 12 週目に PET-CT を施行し、再発リスクについて検討している。SBRT 後 12 週目の PET にて、maximum standardized uptake value (以下、SUVmax) が 5 以上となると局所再発のリスクが増大することを報告している。また、Dunlap ら<sup>11</sup>は、SBRT 前後に PET を施行し、局所再発について検討している。SUVmax の上昇が 20% 以上あった 10 症例のうち、生検実施可能な 5 症例で組織学的な再発確認ができたことを報告している。本研究での PET 施行は、全 41 症例中 10 症例であったが、SBRT 後の経過観察 CT にて、長径/短径の比率が急激に低下したり、または持続的な低下が見られた場合は、PET-CT を含む追加検査にて再発有無を確認することが重要と考える。この比率傾向と再発に相関関係があるか不明であるが、症例蓄積を行うことで検討していく必要があると考えられる。

SBRT で広く用いられている non-coplaner での 3 次元固定多門照射の問題点として、肺門部近傍の病変に SBRT を施行すると、気管、主気管支、食道、肺動脈、脊髄などのリスク臓器に高線量が投与されやすくなる。この場合、気管・気管支潰瘍や気管支閉塞、肺動脈損傷による大出血などの晩期有害事象の危険性が出てくる。これら晩期有害事象の発生を抑える目的で、1 回線量を低下させて照射することがなされるが、多門照射であるため、リスク臓器が照射野内に入ることは避けられない。当院で 2015 年 4 月から開始した gated-VMAT は、non-coplaner での 3 次元固定多門照射の問題点を改善できる可能性がある。gated-VMAT を用いて肺門部病変への SBRT を行うと、病変部位に十分な線量を投与しても、病変近傍のリスク臓器への線量を低下させることが可能となり、晩期有害事象のリスクが軽減されると期待される。一方、この方法では肺の比較的広い範囲に低線量が投与されるデメリットもある。SBRT にて、肺の低線量域の拡大が肺障害の増大につながるかどうかはわかっていない。当院にて 2015 年 1 月以降開始した gated-VMAT は 3 症例 (3 病変) と少ないが、いずれも経過観察 CT にて縮小が見られ、再発所見は認められていない。まだ観察期間が

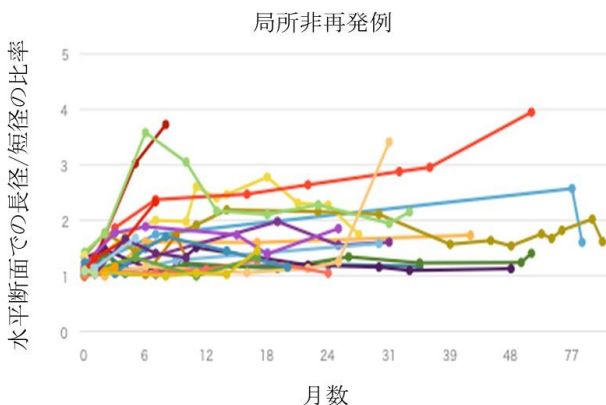


図7. 局所非再発症例において、SBRT後CTの水平断像での陰影長径と陰影短径の比率経過。

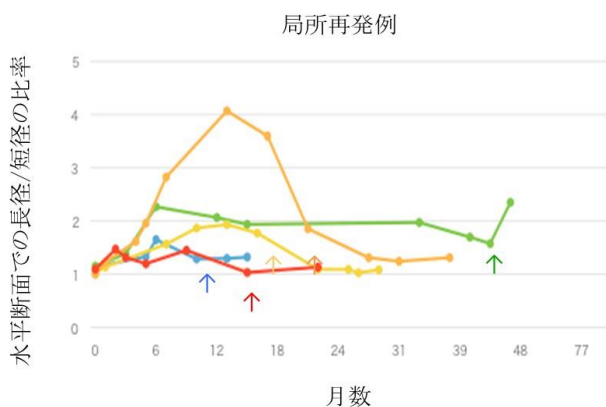


図8. 局所再発症例において、SBRT後CTの水平断像での陰影長径と陰影短径の比率経過。矢印は、局所再発の臨床診断がなされた時点を表す。

短く治療成績については検討できていない。

当院での gated-VMAT の症例は 3 症例と少なく、最長の経過観察期間は 5 ヶ月であり、症例数、観察期間とも不十分である。今後、肺門病変での SBRT を安全に施行するために、gated-VMAT の症例数増加、長期の経過観察が必要と考えられる。

## 結語

当院の肺腫瘍に対する SBRT 症例の治療成績は諸家の報告と遜色なく良好なものであった。今後は症例蓄積を行うことで、SBRT 後の再発評価法の検討、および新しい照射方法での治療成績をまとめていきたいと考えている。

## 文献

- [1] Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 46(9): 797-803, 1983.
- [2] Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Avanzo RC, Marchetti C, Chiarego G, Zanardo A. External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery*, 16(2):154-160, 1985.
- [3] Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol*, 34(6):861-870, 1995.
- [4] Uematsu M, Shioda A, Tahara K, Fukui T, Yamamoto F, Tsumatori G, Ozeki Y, Aoki T, Watanabe M, Kusano S. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer*, 82(6):1062-1070, 1998.
- [5] Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, Yamashita T, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Hirokawa Y, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J, Yamada K. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*, 101(7):1623-1631, 2004.
- [6] Yaes RJ, Patel P, Maruyama Y. On using the linear-quadratic model in daily clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 20:1353-1362, 1991.
- [7] Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, Narita Y, Matsuo Y, Norihisa Y, et al. Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75:343-347, 2009.
- [8] Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, Drugge N, Ekberg L, Friesland S, Johansson KA, Lund JA, Morhed E, Nilsson K, Levin N, Paludan M, Sederholm C, Traberg A, Wittgren L, Lewensohn R. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol*, 27(20):3290-3296, 2009.
- [9] Onishi H, Araki T. Stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer: a historical overview of clinical studies. *Jpn J Clin Oncol*, 43(4):345-350, 2013.
- [10] Matsuo Y, Nagata Y, Mizowaki T, Takayama K, Sakamoto T, Sakamoto M, Norihisa Y, Hiraoka M.

Evaluation of mass-like consolidation after stereotactic body radiation therapy for lung tumors. *Int J Clin Oncol*, 12(5):356-362, 2007.

- [11] Dunlap NE, Yang W, McIntosh A, Sheng K, Benedict SH, Read PW, Larner JM. Computed tomography-based anatomic assessment overestimates local tumor recurrence in patients with mass-like consolidation after stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 84(5):1071-1077, 2012.
- [12] Bollineni VR1, Widder J, Pruijm J, Langendijk JA, Wiegman EM. Residual <sup>18</sup>F-FDG-PET uptake 12 weeks after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer predicts local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83(4):e551-555, 2012.

## 和文抄録

当院では 2005 年 2 月から肺腫瘍に対する SBRT を開始している。当院での治療成績を報告するとともに、今後の課題について考察する。

2005 年 2 月から 2015 年 7 月までに当院にて肺腫瘍に対する SBRT を施行した症例中、生存追跡可能であった原発性肺癌 40 症例（43 病変）について生存率を検討した。平均経過観察期間は 26.6 ヶ月、3 年生存率は 68.1%であった。また、局所再発については、SBRT 後に CT 追跡可能であった原発性肺癌と転移性肺腫瘍の合計 29 症例（31 病変）を対象とした。SBRT 後に再発が確認されたのは 5 症例（5 病変）、再発時期は SBRT 後平均 21.0 ヶ月後であった。当院での肺腫瘍に対する SBRT 症例は手術可能（拒否）例も含んでいるが、多くは手術適応外の症例であり、このことを鑑みると、当院での SBRT の治療成績は諸家の報告と遜色ないものであった。さらに、局所再発群と局所非再発群にて CT での照射後陰影の変化を比較した。CT 水平断像で照射後陰影の長径と短径の比率を経時的に検討した結果、この比率が急激に低下または 1 に近づいた時期が、再発診断時期と一致した。このため、長径/短径の比率が局所再発を疑う一助になると考えられた。今後は症例蓄積を行い、この比率傾向と再発に相関関係があるか検討していく必要がある。

キーワード：体幹部定位放射線照射、肺腫瘍、局所再発、強度変調回転放射線治療。

## 高齢パーキンソン病患者とレジスタンス運動

身体機能およびメンタルヘルス, 事象関連電位 P300 に対する影響: 予備研究

園田 悠馬<sup>1)</sup>

1) 滋賀医科大学医学部附属病院リハビリテーション部

### Parkinson disease and impacts of resistance exercise on physical function, mental health, and P300 event-related brain potential in elderly patients: a pilot study

Yuma Sonoda (OT, PhD)<sup>1)</sup>

1) Rehabilitation Units, Shiga University of Medical Science Hospital

#### Abstract

Considering the aging population in Japan, an exercise program is recommended for the local elderly people. Of particular interest is the effect of muscle resistance exercise (RE) on physical and mental functions, especially in elderly patients with Parkinson disease (PD), which is characterized by the deterioration of the aforementioned functions. In a pilot study with elderly male PD patients ( $n = 6$ ; age,  $76.7 \pm 1.86$  years) at Hoehn-Yahr stage 2 or 3, we investigated the effects of an exercise program based on a BAB study design comprising muscle RE (twice a week) on motor skills, performance in activities of daily living (ADL), recognition ability, mood, and quality of life (QOL). To elucidate neurophysiological backgrounds, we analyzed changes in P300, which is a complex event-related potential induced in association with information processing. Nonparametric tests were used for statistical analysis of all data. The exercise program was shown to have selective benefits for balance ability by improving leg strength and Geriatric Depression Scale score (all  $p < 0.05$ ). No significant effects were demonstrated for other measurement items, including PD symptoms or performance in ADL (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), cognitive function (Mini Mental State Examination), health-related QOL (36-item short-form health survey), and P300 wave. Previous reviews and meta-analyses have presented data that provide evidence to imply exercises as being beneficial to physical functioning, concurring with our findings. However, according to recent studies, rehabilitation only with simple physiotherapy is insufficient for PD patients. PD patients reportedly require intervention to reverse their mental state and lifestyle. Although this study indicated no clear improvement in ADL, cognitive function, QOL, and P300 in the PD patients that can be attributed to the exercise program with RE, occupational therapy for PD patients is obviously important to mental and physical function.

**Keywords:** Parkinson disease, resistance exercise, physical function, mental health, P300 wave

#### Abbreviations:

AE, aerobic exercise; CT, concurrent training; ERP, event-related brain potential; FR, functional reach; GDS, geriatric depression scale; MMSE, mini-mental state examination; RE, resistance exercise; TUG, timed up and go; UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale

Received: October 20, 2015. Accepted: January 4, 2016.

Correspondence: 滋賀医科大学医学部附属病院リハビリテーション部 園田 悠馬  
〒520-2192 大津市瀬田月輪町 yuma@belle.shiga-med.ac.jp



## 緒言

パーキンソン病 (PD) は、運動機能障害 (歩行障害、姿勢反射障害と転倒、振戦、動作緩慢、無動、手の協調障害など)、認知機能障害 (認知症など)、精神機能障害 (うつ、不安、意欲低下、アパシーなど) といった多様な障害を引き起す [1]。そして、それらの障害は機能的能力の低下と自立した日常生活動作 (ADL) の喪失につながる [1-3]。過去 10 年間に、薬理的介入における多大な進歩にもかかわらず、根治的治療法や疾患プロセスの進行を遅らせるための治療法はまだ存在しない。近年では、PD 患者のリハビリテーション (リハ)、特に運動療法または理学療法 (PT) と作業療法 (OT) が運動障害の軽減および生活の質や健康感 (QOL) を向上させる上で重要との認識が高まっている [2-9]。ますます高齢化が進む日本では、地域高齢者に対する運動プログラムが推奨されており、運動耐容能や心血管機能に対する有益性に優れた有酸素運動 (AE) は特に、高齢者における神経可塑性の促進や脳血流の向上にも重要視されている [10]。また近年では、レジスタンス運動 (RE) も高齢者の筋力増強や歩行を主とする運動機能と精神機能の双方に効果があるとして注目されている [11]。したがって、高齢者層に多く、身体および精神の緩慢さが特徴である PD 患者に同様の効果が期待される [12-15]。しかしながら、PD における RE の研究は少なく、脳機能に対する影響を評価した研究は見当たらない。そこで本研究は予備研究として、RE プログラムにおける高齢 PD 患者の身体機能および精神機能、脳の神経生理学的な背景として事象関連電位 (ERP) への影響を検証した。

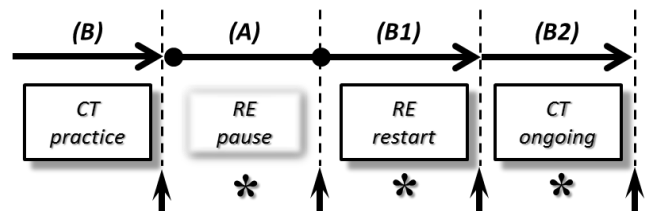
ERP の内因性成分は脳内情報処理過程を反映する生理学的指標とされ、選択的注意や認知機能を反映して変動することが知られている [16]。ERP のうちで陽性波には、頭頂部優位に発達する P3b (いわゆる P300) と前頭部優位に発達する P3a があり、その成分は前者が課題要請に応じて標的刺激を検出したときに出現するのに対し、後者が注意刺激のみならず無視刺激においても出現率が低頻度である刺激で出現する。P3a は外的刺激によって受動的に惹起される生来備わっている注意機構すなわち定位反射に関わる電位とされており、前頭葉の機能を反映するといわれている [17]。PD における bradyphrenia あるいは cognitive slowing が古くから指摘されているが、その評価については依然議論のあるところである。内因性 ERP の P300 成分は、その潜時が刺激評価時間を測定する指標、そして PD 病期の関連指標として応用されている [18]。したがって、P300 潜時を脳情報処理速度の指標として、PD の精神機能の緩慢さが評価される。そこで、本研究では P300 を用いて高齢 PD 患者に対する RE による脳機能への影響を検討することとした。

## 対象と方法

対象の PD 患者は、地域のリハ特化型デイサービス (利用者全員が同様の運動プログラムに参加している) でリクルートされた 10 名うち、次の除外基準によって選出された者である。(1) PD を除く筋骨格または神経学症状がある場合、(2) MMSE が 23 点以下、(3) Hoehn & Yahr (H-Y) ステージ IV 以上、(4) 半年以内に抗 PD 薬の調整された者である。なお、すべての対象者から、研究開始前にヘルシンキ宣言に基づく説明を行い、インフォームドコンセントを得た。

運動プログラムは、四肢・体幹筋力の強化を目的とした HUR rehab (HUR 社、フィンランド) を使用するレジスタンス運動 (RE) と、心肺持久力の向上を目的とした CORDLESS BIKE-V60Ri または NuStep (Senoh 社、アメリカ) を使用する有酸素運動 (AE) を組み合わせた concurrent training (CT)、バランス訓練、ストレッチが実施された。また、CT の運動強度は Borg スケールで 11「楽である」から 13「ややきつい」で設定された。トレーニングは週 2 から 3 回の頻度で行われ、各セッションはウォーミングアップの 5~10 分、主運動と調整の 40~50 分、クールダウンの 5 分で構成され、運動指導員による指導の下で実施された。

本研究のデザインは、ケーススタディーで一般的な BAB 法 (B は介入、A はベースライン) を用いて、RE 介入によって高齢 PD 患者の運動機能、ADL、認知機能、気分、QOL の改善、神経生理学的な背景として ERP の 1 つで情報処理に関連した複合電位である P300 の変化が生じるのか検証した。倫理的観点からトレーニングを完全に中止するベースラインを設けることが困難であった為、A: RE のみ中止、B: RE 実施 (CT) とした。また、持続効果も検証することを目的に、更に B を追加した変法である BABB 研究デザインとした。CT 介入期 (B)、RE 中止期 (A)、RE 再開期 (B1)、CT 継続期 (B2) としてそれぞれ 4 週間ずつのトレーニング期間を設けた。なお、対象者は研究開始時にはすでに 6 から 24 ヶ月 (中央値: 12 ヶ月) 間のトレーニングを実施していた (Figure 1)。



**Figure 1.** Trial design. B: The subjects had already continued participation in combined resistance and aerobic training (concurrent training [CT]) for well over 6 months (up to 24 months; median, 12 months) at the beginning of the present study. They discontinued (A), resumed (B1), and continued (B2) the resistance exercise (RE) for 4 weeks each term (asterisks). The arrows indicate the various parametric tests used in the assessments.

アウトカム指標として、PD 特異的な症状と ADL 障害に unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) part I-IV, 運動機能に timed up & go (TUG), functional reach (FR), 握力, 下肢筋力 (等尺性膝伸展力/体重比, HUR 付属の測定器を使用), 認知機能と抑うつに mini-mental state examination (MMSE) と 30 項目 geriatric depression scale (GDS), 健康関連 QOL に medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF-36) を用いて評価した。さらに, 2 種類の純音刺激によるオッドボール課題を用いて, 聴覚性 P300 と反応時間およびエラー数を測定した。音刺激は出現頻度が 20% の“rare target”と 80% の“non-target”の 2 種があり, それぞれ 700 Hz と 1200 Hz の純音を使用した (音圧 85 dB, 呈示間隔 1.5 秒)。対象者は rare target に対して, 右手で素早くボタンを押すように指示された。

ERP 脳波測定は 10-20 法に従い Fz, Cz, Pz とした。脳波解析は, サンプリング周波数 250 Hz, 音刺激の前 100 msec から後 900 msec までとし, rare target は 50 回が加算平均された。聴覚性 P300 は音刺激の開始後 300-600 msec に出現する大きな陽性波を同定した (Figure 2)。反応時間は音刺激開始からボタンが押されるまでの間隔である。なお, 全ての評価と測定は著者である OT にて行った。評価順序としては先に P300, MMSE, GDS, SF-36 および UPDRS を評価し, その後それら以外の運動機能評価を実施した。

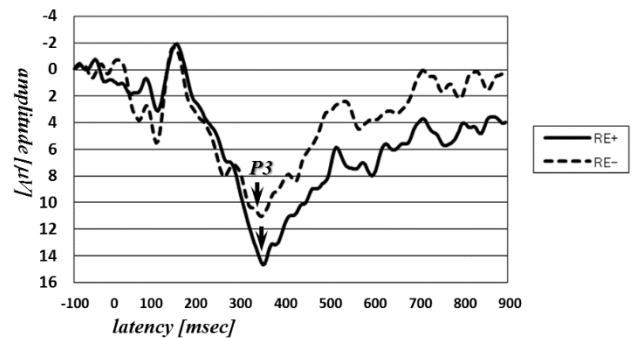
統計解析はすべてのデータに関してノンパラメトリック検定を用いた。反復測定の分析として, フリドマン検定と事後分析に総当たりのウィルコクソン符号順位検定およびボンフェローニ補正を行い比較した。また, UPDRS, MMSE, SF-36 に関してはドメインあるいは設問ごとにも同検定をした。なお, 解析には IBM SPSS v22.0 を使用し, すべての統計学的有意水準は 5% 未満とした。

## 結果

10 名の PD 患者のうち除外基準に従い 7 名が研究対象となった。研究期間中に 1 人が肺炎によって入院し研究から脱落し, 最終的に本研究の対象は 6 名となった。対象の平均年齢  $76.7 \pm 1.86$  歳, 身長  $168.1 \pm 8.2$  cm, 体重  $67.0 \pm 8.4$  kg, body mass index  $23.7 \pm 2.6$ , H-Y ステージ II-III, MMSE 総得点  $26.5 \pm 3.2$  であった。対象全例が男性, 右利き, 専門医により PD と診断され特定疾患の認定を受けている。また, 本対象者は PD 症状 (on-off) の日内変動が小さく, 研究期間中に抗 PD 薬および社会資源サービス内容や運動習慣といった交絡要因に変更はなかった。その他, 全ての対象者が抗うつ薬の内服はなかった。

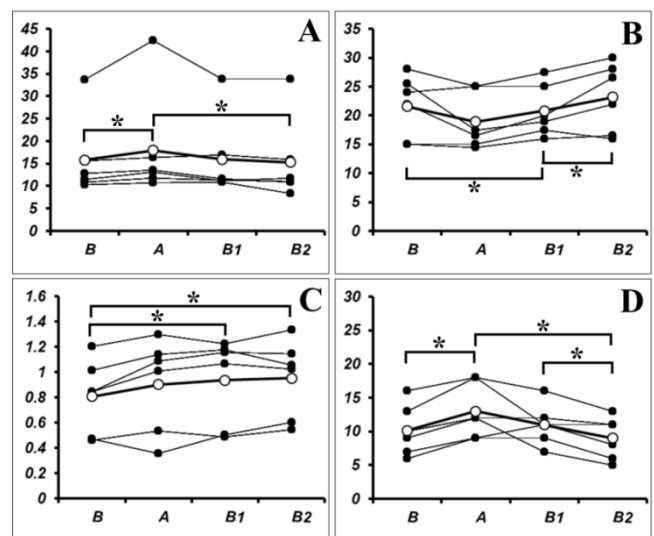
RE の効果に関しては, TUG, FR, 膝伸展筋力, GDS に有意な改善を認めたが (Figure 3, Table 1), その他の指標: UPDRS, 握力, MMSE, SF-36 に有意な改

善を認めなかった (Table 1)。また, UPDRS, MMSE, SF-36 はドメインあるいは設問ごとの検定においても有意差を認めなかった。



**Figure 2.** A case of auditory P300 wave in Pz by using an oddball task

In the pretest, if the target reverses low- and high-pitched sounds, a stable P300 wave was possible to obtain (arrows, P3). In addition, some cases showed positive changes in both latency and amplitude by resistance exercise intervention (solid line). The audio stimuli in the task were named “rare target” and “non-target” according to each pure sound of 700 and 1200 Hz, at a frequency of 20% and 80%, respectively. The sound pressure was set at 85 dB, and the presentation interval between each sound stimulus was 1.5 seconds. The subject was instructed to press a button with the right hand for “rare target.” To test for auditory event-related potential, electroencephalographic signals were recorded at the Fz, Cz, and Pz electrode sites of the 10-20 system. Electroencephalograms were analyzed 100 min before and 900 min after each sound presentation, and its sampling frequency was performed at 250 Hz. The trial included 50 stimuli for the rare target, and signal averaging was performed. Audio-P300 was identified as the largest positive wave at 300-600 min after the start of the stimulus (rare target).



**Figure 3.** Effect of resistance exercise

A: Timed up-and-go test (sec), B: functional reach test (cm), C: right knee extension (kg/kg), and D: Geriatric Depression Scale score. Line charts show mean scores (○: white) or each patient's levels (●: black). \*Effects of resistance exercise as determined by using a post hoc analysis ( $p < 0.05$ ).

ERP 測定における聴覚性 P300 に関して、すべての記録部位における潜時および振幅と反応速度およびエラー数に有意な改善を認めなかった (Table 2)。しかしながら、症例によっては RE により P300 においてポジティブな変化を認めた (Figure 2)。また、Fz では標準音刺激において P3a を認めた (Table 2)。

さらに、対象者に対するプレ実験にて周波数の高い音域の識別が困難との訴えが多く、ターゲットが高音では P300 波形が安定しなかったため、ターゲットを低音とした (低音と高音を逆転させた) ところ安定した P300 波形を得ることができた。

**Table 1.** Impact of overall function

(Aerobic and/or Resistance Exercise)	B (AE+RE)	A (AE)	B1 (AE+RE)	B2 (AE+RE)	p value
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
UPDRS					
part I	3.0 ± 1.7	3.0 ± 1.7	3.0 ± 1.7	3.0 ± 1.7	1.00
part II (on)	13.3 ± 7.3	13.7 ± 7.5	13.5 ± 7.5	13.5 ± 7.5	0.85
part II (off)	15.2 ± 9.4	15.3 ± 9.5	15.3 ± 9.5	15.3 ± 9.5	0.96
part III (on)	23.8 ± 10.8	25.2 ± 11.1	24.1 ± 11.2	24.2 ± 11.2	0.053
part IV	0.8 ± 0.8	0.8 ± 0.8	0.8 ± 0.8	0.8 ± 0.8	1.00
Timed up and go (sec)	15.8 ± 9.0	18.0 ± 12.1	16.0 ± 9.1	15.3 ± 9.4	0.024*
Functional reach (cm)	21.6 ± 5.5	18.9 ± 4.8	20.8 ± 4.5	23.2 ± 6.0	0.020*
Grips, right (kg)	24.1 ± 5.9	23.4 ± 4.7	24.3 ± 5.5	24.4 ± 5.7	0.45
Grips, left (kg)	22.1 ± 8.6	22.5 ± 8.4	21.1 ± 8.0	21.7 ± 7.9	0.71
Knee extension/weight, right (kg/kg)	0.81 ± 0.30	0.90 ± 0.37	0.94 ± 0.34	0.95 ± 0.31	0.033*
Knee extension/weight, left (kg/kg)	0.75 ± 0.30	0.82 ± 0.35	0.91 ± 0.29	0.87 ± 0.28	0.31
Total MMSE score	26.5 ± 3.2	26.2 ± 2.6	27.3 ± 2.3	27.8 ± 2.3	0.12
Total GDS score	10.2 ± 3.8	13.0 ± 4.1	11.0 ± 3.0	9.0 ± 3.2	0.015*
Raw SF-36 score					
physical functioning	40.8 ± 22.7	33.3 ± 21.1	32.5 ± 17.0	36.7 ± 6.6	0.62
role physical	39.6 ± 22.2	43.8 ± 10.5	41.7 ± 30.5	34.4 ± 24.0	0.99
bodily pain	58.3 ± 11.7	47.2 ± 19.9	53.5 ± 15.0	58.7 ± 17.1	0.89
general health	51.8 ± 12.4	55.7 ± 8.3	44.0 ± 18.9	49.8 ± 10.7	0.16
vitality	45.8 ± 22.9	53.1 ± 16.2	52.1 ± 18.0	43.8 ± 15.3	0.17
social functioning	47.9 ± 33.0	45.8 ± 31.3	60.4 ± 36.6	45.8 ± 25.8	0.79
role emotional	41.7 ± 13.9	58.3 ± 31.6	40.3 ± 26.0	43.1 ± 30.9	0.16
mental health	68.3 ± 23.4	65.0 ± 15.8	64.2 ± 13.6	70.0 ± 18.2	0.86

Abbreviations: **GDS** geriatric depression scale, **MMSE** mini-mental state examination, **SD** standard deviation, **SF-36** 36-item short-form health survey, **UPDRS** unified Parkinson's disease rating scale. \* $p < 0.05$  (using Friedman's test).

**Table 2.** Change in P300 and reaction

(Concurrent Training)	B (AE+RE)	A (AE)	B1 (AE+RE)	B2 (AE+RE)	p value
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
ERP, P300					
Fz, Amplitude (μV)	13.9 ± 15.3	16.8 ± 13.5	16.2 ± 13.0	12.5 ± 6.7	0.66
Latency (msec)	421.3 ± 46.8	426.0 ± 55.9	430.0 ± 104.3	439.3 ± 53.5	0.38
nFz <sup>†</sup> , Amplitude (μV)	6.5 ± 7.2	9.1 ± 6.7	7.1 ± 6.7	12.4 ± 7.1	0.39
Latency (msec)	402.7 ± 52.0	400.0 ± 49.0	432.7 ± 37.6	391.3 ± 51.0	0.42
Cz, Amplitude (μV)	9.1 ± 6.5	8.0 ± 7.7	9.8 ± 4.8	9.6 ± 3.5	0.90
Latency (msec)	417.3 ± 53.1	432.7 ± 57.4	451.3 ± 114.5	422.0 ± 86.6	0.57
Pz, Amplitude (μV)	- 0.04 ± 0.13	0.13 ± 0.25	0.12 ± 0.25	- 0.04 ± 0.3	0.26
Latency (msec)	416.7 ± 59.6	432.7 ± 60.2	416.7 ± 85.7	424.0 ± 81.0	0.63
Reaction time (msec)	339.1 ± 57.3	349.0 ± 47.6	337.5 ± 55.7	329.0 ± 62.9	0.53
Number of errors	1.5 ± 1.8	1.3 ± 2.4	1.5 ± 2.1	2.0 ± 2.1	0.60

**AE** aerobic exercise, **ERP** event-related brain potential, **RE** resistance exercise, **SD** standard deviation.

<sup>†</sup> P300 waveform of non-target stimuli observed in Fz (nFz).

## 考察

本研究は、高齢 PD 男性患者に対する RE の介入効果を検討した。その結果、TUG、FR、膝伸展筋力および GDS の有意な改善を示した。効果判定に関して、本研究の対象が高齢かつ PD 患者であるため、一次障害であるパーキンソニズムやサルコペニア等の加齢(老化)による虚弱、及びそれらに起因する二次障害(廃用性機能低下)といった複数の要因を考慮する必要がある。一般に、デイサービスを利用するほどの要介護認定者は基礎疾患と併存疾患に加え、運動不足などから廃用性機能低下の合併も有することが多いと予想される。しかし、本研究の対象者は、高齢障害者であるものの歩行可能なステージであり、かつ研究開始時には既に少なくとも半年以上 CT 運動プログラムを継続しており、RE 中止期も AE とバランス訓練やストレッチを実施していたことから廃用性機能低下はなかったものと考えられる。また RE 中止は 4 週間と短期間であり老化に起因する明らかな機能変化は考え難い。したがって、本研究は PD の中核症状、一次障害に対する RE の介入効果が検証し得たと考える。しかしながら、本研究結果では UPDRS には有意な変化はなく、RE のみでは PD 症状そのものに対する著明な効果が発現しにくい可能性が示唆される。一方で、TUG、FR、膝伸展筋力、GDS に有意な改善を認めており、RE は高齢 PD 患者の運動機能とうつ気分に対するリハとして有用性が高いと考える。

また本研究は、PD 患者の脳機能障害の生理学的側面を評価するために聴覚性 ERP を測定したが、UPDRS と同様に P300 に関しても期待される有益な効果を示さなかった。臨床症状に関して、Takeda ら[19]は本邦の PD 患者において、介護者の負担(経済費用)、視覚性 ERP と局所脳血流、認知機能障害(MMSE)、PD の運動機能障害と ADL 障害を調査し、ERP 及び脳血流と ADL には有意な相関関係を認めたと報告している。本研究の場合、ERP 測定条件(視覚性と聴覚性)の違いはあるが、RE によって UPDRS 下位項目の運動能力及び ADL スコアの低減を得ておらず、TUG、FR、膝伸展筋力の改善は PD 症状あるいは生活機能が大きく変化するほどの運動機能改善ではなかったため、P300 も有意な改善を示さなかった可能性が示唆される。さらに、AE は PD 患者においても運動のみならず認知、そして行動学的機能の向上をもたらすことが知られている[5,20]。著者[21]も高齢者に対する AE によって、先行研究と同様に運動耐容能とともに MMSE や Trail Making Test といった認知機能の成績が向上することを報告したが、本研究の高齢 PD 患者における MMSE や P300 の変化を認めなかった要因として、AE の継続によって改善効果がマスクされた可能性もある。

一方で、PD 患者に対する太極拳のベネフィットについての報告が近年では増えている[22]。Cheon ら[23]は、RE による筋力訓練とストレッチを組み合わせた

運動療法を対照とした太極拳との比較研究で、両群において運動介入によってフィットネス改善をもたらしたが、どちらの運動も UPDRS を用いた PD 症状の改善は認められなかった。しかしながら、介入後の QOL において太極拳群ではわずかに向上がみられたと報告している。これは、PD における RE などのリハに、スロートレーニングや瞑想を治療戦略に取り入れることで QOL 向上に貢献する可能性を示唆している。その他、PD に対する運動プログラムにおける QOL に関する研究では、Dereli ら[24]は PT 指導(supervised)とセルフトレーニングを比較して、PT 指導群の方が UPDRS、QOL 及びうつに関してホームエクササイズ群よりも改善を示したと報告しており、PD 症状および QOL 向上には指導者の存在が重要かもしれない。

他方で、高齢者における RE と AE を組み合わせて実施する CT の効果が多く報告され、エビデンスが明らかになってきている[25]。PD 患者における RE は有用性と高強度負荷での安全性の双方が確認されており[26,27]、AE によって最大酸素摂取量や運動耐容能の改善が知られている[12,28]。しかしながら、RE による mTORC1/p70S6K(筋タンパク質合成に関与)の活性を AE が AMPK の活性化を介して抑制する可能性がある[29]。両運動による分子応答の相互作用については不明な点が多いが、今後は健常高齢者をはじめ PD あるいは他疾病の患者での CT における RE と AE の実施順などの詳細な検討が望まれる。また、Cruise ら[1415]は PD 患者に対する CT 介入によって、遂行機能(前頭葉)といった一部の認知機能に改善を認めたが、疾患特異的 QOL と気分においては改善を示さなかったと報告している。反して、本研究では認知機能の改善は示さなかったが、うつ気分の改善を認めた。これらのことから、RE と AE では筋力増強と有酸素能力のような運動機能面での効果の違いだけでなく、認知機能面・気分や QOL に対する影響も異なる可能性があり、認知・気分の問題を合併している症例では OT のような専門職による(supervised)認知機能訓練や心的支持療法を並行して施行されるべきである。

本研究は男性 PD 患者において下肢筋力及びバランスと抑うつに改善を認めたが、パーキンソニズム、ADL、認知機能、QOL、ERP-P300 において変化を認めなかった。レビューとメタ解析で PD に対する運動療法の効果を支持するエビデンスが明らかになっており[3-7]、運動関連指標は本研究の結果と一致する。しかし最近の研究で、PD のリハとして単純な PT だけでは不十分でありメンタル面の変容を加味した介入が必要と指摘されており[30]、地域在住の PD 患者に対する OT 介入によってカナダ作業遂行測定(COPM: Canadian Occupational Performance Measure)を用いた評価において自己認識の ADL 遂行能力の改善が示されている[31]。したがって、ADL および QOL、そして高次脳機能の改善には PT の介入に加えて OT の介入の重要性が示唆される。

さらに、本研究結果から P300 が PD のリハにおける客観的指標ではない可能性も示唆される。ERP に関する過去の多くの報告では認知症を呈する PD では P300 潜時の延長はほぼ一致した成績であるが、認知症を伴わない PD の P300 潜時については一致した成績が得られていない[32]。Tachibana ら[32]によると PD 患者群のうち認知症を有する群では P3b 潜時の延長がみられたが、P3a 潜時は認知症の有無にかかわらず正常群と明らかな差はみられず、同時に測定した Alzheimer 病群では P3a, P3b 潜時とも延長していた。以上から PD では自動処理段階は障害されにくいことが示唆され、Alzheimer 病との認知機能障害の差が明らかにされている。今後、ある認知機能に対応する ERP 変化を特定し、その潜時や振幅、他の ERP 諸成分との時間的關係から PD の認知情報・処理過程を時系列的に明らかにすることができる可能性がある。さらに、ある特異な認知機能に応答する ERP 成分が特定され、その機能低下が PD の基本障害と考えられた時、病態論と治療論を進展させる上で、有用な客観的指標となり、リハ評価に応用されることが期待される。

## 結論

本研究は、高齢 PD 男性患者に対する RE 介入の多側面での効果を検討した。その結果、下肢筋力とバランス、うつ気分の改善を認めた。したがって、RE は高齢 PD 患者に対して身体及び精神の両機能に効果があることが示唆され、さらに転倒（TUG と FR 及び膝伸展筋力に関連）と抑うつ（GDS に関連）の合併頻度が高く、それらによって QOL が低下しやすい PD において、RE は有効な治療手段の一つと考える。しかし、本研究では RE によって PD 症状、ADL、認知機能、QOL、P300 において変化を認めなかった。したがって、PT による運動療法に加えて、OT による ADL 及び認知・高次脳機能面に対する介入の重要性が示唆された。

しかしながら、本研究の限界として、予備的実験であり症例数が少ないこと、無作為化あるいは盲検化した比較試験が行えていないこと等が挙げられ、今後はより詳細な研究が必要である。

## 文献

- [1] Fahn S: Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 991: 1-14, 2003
- [2] Den Oudsten BL, Van Heck GL, De Vries J: Quality of life and related concepts in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 22: 1528-1537, 2007
- [3] Gage H, Storey L: Rehabilitation for Parkinson's disease: a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil* 18: 463-482, 2004
- [4] Deane KH, Ellis-Hill C, Jones D, et al: Systematic review of paramedical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 17: 984-991, 2002
- [5] Tambosco L, Percebois-Macadré L, Rapin A, et al: Effort training in Parkinson's disease: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med* 57: 79-104, 2014
- [6] Tomlinson CL, Herd CP, Clarke CE, et al: Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD002815, 2014
- [7] Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al: Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD002817, 2013
- [8] Dixon L, Duncan D, Johnson P, et al: Occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD002813, 2007
- [9] Rao AK: Enabling functional independence in Parkinson's disease: update on occupational therapy intervention. *Mov Disord* 25: 146-151, 2010
- [10] Brehmer Y, Kalpouzos G, Wenger E, et al: Plasticity of brain and cognition in older adults. *Psychol Res* 78: 790-802, 2014
- [11] Fiatarone Singh MA, Gates N, Saigal N, et al: The Study of Mental and Resistance Training (SMART) study—resistance training and/or cognitive training in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, double-sham controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 15: 873-880, 2014
- [12] Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, et al: Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol* 70: 183-190, 2013
- [13] Ahlskog JE: Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology* 77: 288-294, 2011
- [14] Tanaka K, Quadros AC Jr, Santos RF, et al: Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. *Brain Cogn* 69: 435-441, 2009
- [15] Cruise KE, Bucks RS, Loftus AM, et al: Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurol Scand* 123: 13-19, 2011
- [16] Duncan-Johnson CC, Donchin E: The P300 component of the event-related brain potential as an index of information processing. *Biol Psychol* 14: 1-52, 1982
- [17] Knight RT: Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesion in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 59: 6-20, 1984
- [18] Silva Lopes Md, Souza Melo Ad, Nóbrega AC: Delayed latencies of auditory evoked potential P300 are associated with the severity of Parkinson's disease in older patients. *Arq Neuropsiquiatr* 72: 296-300, 2014
- [19] Takeda Y, Kuroiwa Y, Watabe S, et al: Relationships among impairment, disability, handicap, burden of care, economic expenses, event-related potentials and regional cerebral blood flow in Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int* 5: 189-201, 2005
- [20] Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, et al: Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 12: 716-726, 2013
- [21] 園田悠馬: 有酸素性持久運動プログラムが要介護認定者の脳機能に及ぼす影響. *滋賀医大雑誌* 28(1): 1-8, 2015

- [22] Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al: Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 366: 511–519, 2012
- [23] Cheon SM, Chae BK, Sung HR, et al: The Efficacy of Exercise Programs for Parkinson's Disease: Tai Chi versus Combined Exercise. *J Clin Neurol* 9: 237–243, 2013
- [24] Dereli EE, Yaliman A: Comparison of the effects of a physiotherapist-supervised exercise programme and a self-supervised exercise programme on quality of life in patients with Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 24:352–362, 2010
- [25] Cadore EL, Pinto RS, Bottaro M, et al: Strength and endurance training prescription in healthy and frail elderly. *Aging Dis* 5: 183–195, 2014
- [26] Dibble LE, Hale TF, Marcus RL, et al: High-intensity resistance training amplifies muscle hypertrophy and functional gains in persons with Parkinson's disease. *Mov Disord* 21: 1444–1452, 2006
- [27] Dibble LE, Hale T, Marcus RL, et al: The safety and feasibility of high-force eccentric resistance exercise in persons with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 87: 1280–1282, 2006
- [28] Schenkman M, Hall DA, Baro´n AE, et al: Exercise for people in early- or mid-stage Parkinson disease: a 16-month randomized controlled trial. *Phys Ther* 92: 1395–1410, 2012
- [29] Apró W, Moberg M, Hamilton DL, et al: Resistance exercise induced S6K1 kinase activity is not inhibited in human skeletal muscle despite prior activation of AMPK by high-intensity interval cycling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 20. doi: 10.1152/ajpendo.00486.2014, 2015
- [30] van Nimwegen M, Speelman AD, Overeem S, et al: Promotion of physical activity and fitness in sedentary patients with Parkinson's disease: randomised controlled trial. *BMJ* 346:f576. doi: 10.1136/bmj.f576, 2013
- [31] Sturkenboom IH, Graff MJ, Hendriks JC, et al: OTiP study group. Efficacy of occupational therapy for patients with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 13: 557–566, 2014
- [32] Tachibana H, Toda K, Sugita M: Actively and passively evoked P3 latency of event-related potentials in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 111: 134–142, 1992

必要とされ、ADL及びQOLと認知機能の改善には作業療法介入の必要性が示唆された。

**キーワード:**パーキンソン病, レジスタンス運動, 身体機能, メンタルヘルス, P300

## 和文抄録

高齢者に対するレジスタンス運動(RE)の効果は運動面に加え精神面にも及ぶと注目されている。そこで、身体及び精神の緩慢が特徴である高齢パーキンソン病(PD)患者に対するREの多側面での効果を検証した。男性PD患者(76.7±1.86歳; Hoehn-YahrステージⅡ～Ⅲ)において運動機能, ADL, 認知機能, 気分, QOL, 神経生理学的な背景として事象関連電位P300の変化を評価し, REによって下肢筋力及びバランスと抑うつに改善を認めたが, PD症状, ADL, 認知機能, QOL, P300において有意な変化は認めなかった。メタ解析でPDに対する運動療法の効果を支持するエビデンスが明らかになっており, 本研究結果と一致する。しかし最近の研究では, PDのリハビリテーションは単純な理学療法だけでは不十分で精神変容を加味した介入が



## 分娩間近に診断され，分娩時大量出血を来した 急性前骨髄球性白血病 (APL) 合併妊娠

久保卓郎<sup>1)</sup>，井上貴至<sup>2)</sup>，小野哲男<sup>1)</sup>，四方寛子<sup>3)</sup>，喜多伸幸<sup>3)</sup>，三ツ浪真紀子<sup>4)</sup>，林 香里<sup>1)</sup>，桂 大輔<sup>1)</sup>，  
天野 創<sup>1)</sup>，辻俊一郎<sup>1)</sup>，脇ノ上史朗<sup>1)</sup>，中川哲也<sup>1)</sup>，石河颯子<sup>1)</sup>，木村文則<sup>1)</sup>，高橋健太郎<sup>5)</sup>，村上 節<sup>1)</sup>，  
浅井 愛<sup>6)</sup> 南口仁志<sup>7)</sup> 木藤克之<sup>7)</sup>

1) 滋賀医科大学 産科学婦人科学講座，2) 国立病院機構東近江医療センター 産婦人科，3) 済生会滋賀県病院 産婦人科，  
4) 山王病院 産婦人科，5) 滋賀医科大学 地域周産期医療学講座，6) 彦根市立病院 血液内科，  
7) 滋賀医科大学 内科学講座 血液内科

## Massive postpartum hemorrhage in a patient with acute promyelocytic leukemia diagnosed directly before delivery

Takuro Kubo<sup>1)</sup>, Takashi Inoue<sup>2)</sup>, Tetsuo Ono<sup>1)</sup>, Hiroko Yomo<sup>3)</sup>, Nobuyuki Kita<sup>3)</sup>, Makiko Mitsunami<sup>4)</sup>,  
Kaori Hayashi<sup>1)</sup>, Daisuke Katsura<sup>1)</sup>, Syunichiro Tsuji<sup>1)</sup>, Tsukuru Amano<sup>1)</sup>, Shiro Wakinoue<sup>1)</sup>, Tetsuya Nakagawa<sup>1)</sup>, Akiko Ishiko<sup>1)</sup>,  
Fuminori Kimura<sup>1)</sup>, Kentaro Takahashi<sup>5)</sup>, Takashi Murakami<sup>1)</sup>, Ai Asai<sup>6)</sup>, Hitoshi Minamiguchi<sup>7)</sup>, Katsuyuki Kito<sup>7)</sup>

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Shiga University of Medical Science,

2) Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Higashi-Ohmi General Medical Center,

3) Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shigaken hospital, 4) Department of Obstetrics and Gynecology, Sanno hospital,

5) Department of Community Perinatal Medical Systems, Shiga University of Medical Science,

6) Department of Hematology, Hikone Municipal Hospital, 7) Department of Hematology, Shiga University of Medical Science

**Abstract** Acute promyelocytic leukemia (APL) occupies approximately about 10~15% of acute myeloblastic leukemia. After the introduction of all-trans retinoic acid (ATRA) therapy, the prognosis of APL has been dramatically improved. However, APL still remains life-threatening, because disseminated intravascular coagulation (DIC) occurs in large portions of patients with this disease. Here we report a case of the pregnant woman who was diagnosed with APL in the third trimester, and had no time to receive ATRA therapy before delivery. We managed this patient, although she suffered from massive post-partum hemorrhage due to severe hypo-fibrinogenaemia.

A pregnant woman noticed purpuras on the trunk and upper extremities after the gestational age of 30 weeks. At the gestational age of 37 weeks, she had severe nasal bleeding continuing for an hour, and the blood test revealed pancytopenia. When she was referred to our hospital, DIC was accompanied with pancytopenia. Bone marrow aspiration was performed to obtain diagnosis, and the result showed 88% abnormal promyelocytes with fine heavy granules and fagotts. The findings were compatible with APL. Immediately after the admission, spontaneous labor began and she delivered 2978 g of a male infant. After the delivery of the placenta and the suture of the vaginal laceration, massive post-partum hemorrhage continued and the vaginal wall hematoma developed. Severe hypo-fibrinogenaemia persisted despite FFP replacement. Two hours after the delivery, the amounts of bleeding reached to 3,200 g. With the use of 2 g of fibrinogen concentrate, we conducted suture under general anesthesia, and finally the bleeding decreased. Then, the patient was treated by ATRA therapy and chemo-therapy. Three months later she had gained complete remission from APL.

This case shows that fibrinogen concentrate is useful to control huge postpartum hemorrhage in APL patients with hypo-fibrinogenaemia due to DIC.

**Keyword** Acute promyelocytic leukemia, disseminated intravascular coagulation, Post-partum hemorrhage, fibrinogen concentrate, bone marrow aspiration

## はじめに

急性前骨髄球性白血病（以下 APL とする）は、高率に播種性血管内凝固症候群（以下 DIC とする）を併発する重篤な疾患である。APL の DIC では線溶系が亢進し、出血性の合併症は未だに死亡の最も頻度の高い原因となっている<sup>[1]</sup>。APL の凝固障害を改善する効果を有する全トランス型レチノイン酸（以下 ATRA とする）が治療として導入されて以来、APL 患者の予後は劇的に改善しているが<sup>[2]</sup>、ATRA により寛解に到達するには、少なくとも 1 週間以上を要するため<sup>[3]</sup>、妊娠後期に APL と診断され、ATRA による治療を施行するだけの時間的余裕が無い場合には、併発した DIC のため、分娩時の出血の対応に難渋することが少なくない<sup>[4-13]</sup>。

今回、分娩間近に初めて APL と診断され、分娩時の大量出血と低フィブリノゲン血症に対し濃縮フィブリノゲン製剤の投与により母児の生存を得た症例を経験したので報告する。

## 症例

症例：34 歳，1 経妊 1 経産

現病歴：近医で妊婦健診を受けていたが、妊娠 30 週頃から体幹と四肢に紫斑に気づき、妊娠 37 週に鼻出血が 1 時間止まらないエピソードがあり、前医の健診時 HB 9.0 g/dl，WBC 2,800 / $\mu$ l，PLT 2.6 万/ $\mu$ l の汎血球減少を認めたため、妊娠 37 週 6 日に精査加療目的で当院紹介受診した。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：身長 156.0cm，体重 66.0kg，体温 36.9 °C，血圧 122/74 mmHg，脈拍 70 bpm，左上腕内側などの四肢に出血斑を認めた。

入院後経過：末梢血で汎血球減少に加え、白血球分画では病的細胞が 25.5% を占めた（表 1）。直ちに血液内科で骨髄穿刺が施行され、peroxidase 2+，胞体に豊富な顆粒または fagotts を含有する異常な前骨髄球 promyelocyte 88.4% を占め、APL と診断された（図 1）。また、Fibrinogen 61mg/dl など凝固異常があり、厚生労働省の DIC 診断基準で 13 点と、DIC も認めた（表 1）。

表 1. 入院時の末梢血液検査

血算および白血球分画		凝固系	
HT	28.9 %	FIBG	61 mg/dl
HB	9.6g/dl	FDP	138.4 $\mu$ g/ml
PLTS	1.7 万/ $\mu$ l	PT-INR	1.39
WBC	3,000/ $\mu$ l	APTT	28.0 秒
SEG/NEUT	45.5 %	AT3	97 %
BAND	3.5 %	TAT	27.9 $\mu$ g/l
EOSIN	0.5 %	D-dimer	67.2 $\mu$ g/ml
LYMPH	21.0 %	SF	33.3 $\mu$ g/ml
MONO	0.5 %	PIC	9.2 $\mu$ g/ml
IMM-GR	2.5 %		
BLAST	1.0 %		
PATH	25.5 %		
NRBC	7.5 %		

超音波断層法や胎児心拍モニタリングで胎児の発育と状態は良好であった。Bishop score 2 点と子宮頸管熟化は未だ進んでいなかったが、痛みを伴わないものの子宮収縮を 10 分周期で認め、分娩の時期が近づいていることが予想されたので、赤血球，血小板と凝固因子の回復を図った後で分娩を試み、分娩後に血液内科で原疾患の治療に専念する方針とした。

抗 DIC 療法としてメシル酸ファモスタットを開始し、血小板濃厚液 Platelet Concentrate; PC（以下 PC とする）と新鮮凍結血漿 Fresh Frozen Plasma; FFP（以下 FFP とする）赤血球濃厚液 Red Cell Concentrate; RCC（以下 RCC とする）などの輸血療法も併用し、分娩待機した。

入院 2 日（妊娠 38 週 0 日）FFP 10 単位と PC 20 単位を投与後、WBC 2200/ $\mu$ l，HB 7.9g/dl，PLT 5.6 万/ $\mu$ l，Fibrinogen 75mg/dl であり、FFP 大量投与にもかかわらず、フィブリノゲンの回復効果は不十分であった。FFP と PC、また RCC を追加したが、同日の再検査で Fibrinogen 43mg/dl とさらに減少を認めた。その後自然陣痛が発来し、Oxytocin 点滴で陣痛促進したところ、入院 3 日（妊娠 38 週 1 日）経膈分娩に至り、2978g の男児を得て、Apgar 8/9，UmApH 7.237 であった。母体は、第 II 度の会陰裂傷の縫合修復後、膈壁に  $\phi$  5cm 大の血腫を認め、膈内にガーゼを充填して圧迫を試みたが、その後も非凝固性の出血が持続したため、大量輸液と FFP，PC，及び RCC の輸血を追加した。しかしながら、分娩後 40 分で血圧 71/31mmHg，脈拍 140bpm とショック状態となり、分娩後 1 時間で WBC 3000/ $\mu$ l，Hb 7.3g/dl，HT 21.1%，PLT 8.2 万/ $\mu$ l，Fibrinogen 30mg/dl と血液所見は改善せず、分娩後 2 時間の総出血は 3200g に達し、その後も出血が止まらなかった。濃縮フィブリノゲン製剤 2g 投与したところ、ようやく血餅形成を認め、手術室で全身麻酔下に血腫除去術と止血結紮を施行したうえで、膈内にガーゼを徹底的に充填した。

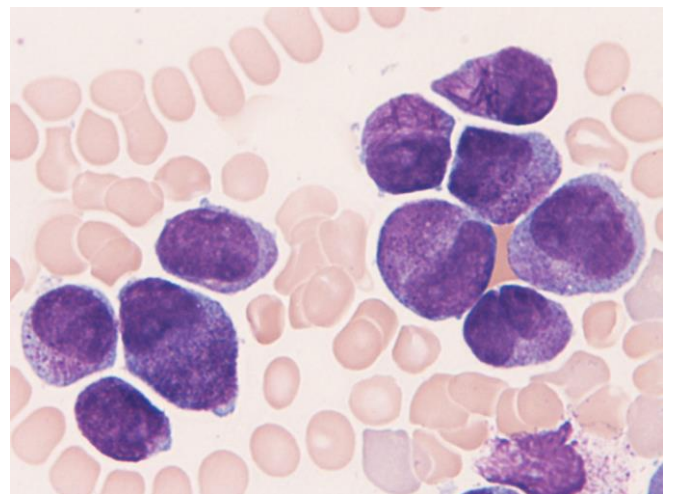


図 1. 骨髄標本（May-Giemsa 染色）

細胞質に顆粒球が豊富な異常な前骨髄球が増殖。

一部の細胞は Auer 小体が薪状の束になった fagotts を形成している。

術中出血量 1530g であり、術中も FFP, PC と RCC を追加し、術後の血液検査で WBC 1700/ $\mu$ l, HB 7.1g/dl, PLT 8.0 万/ $\mu$ l, Fibrinogen 104mg/dl と Fibrinogen 濃度の回復を確認し、集中治療室 Intensive Care Unit; ICU (以下 ICU とする)に入った。ICU 入室 2 時間で出血量 95g であり、漸く出血の減少を認め、入室 10 時間後の WBC 3200/ $\mu$ l, HB 8.7g/dl, PLT 5.2 万/ $\mu$ l, Fibrinogen 125mg/dl であり、Fibrinogen 濃度も維持されていることを確認後、血液内科に転科した。ICU での総出血量は 855g であった。

結局、分娩後から血液内科へ転科まで総出血量 5585g であり、入院後の総輸血量は FFP 24 単位, PC 60 単位, RCC 26 単位であった。

その後は、ATRA 内服と抗癌剤 DNR と Ara-C 点滴による寛解導入化学療法が開始された。また、染色体及び遺伝子の検査では、核型 46, XX, t(15;17)(q22;q21), FISH で PML/RAR  $\alpha$  陽性細胞 97.3% と判明し、15:17 転座を伴う急性前骨髄球性白血病 (M3), APL, t(15;17)(q22;q21) PML/RARA が証明された。完全寛解に達した後、地固め化学療法も行われたうえで、退院となった。現在、発症から 5 年が経過するが、APL の再発はなく、児も健常に発育している。

## 考察

本症例でみられた未治療の APL 合併妊娠の DIC, 低フィブリノゲン血症による制御不能の分娩時大量出血に対し、濃縮フィブリノゲン製剤が著明に有用であった。本症例では濃縮フィブリノゲン製剤の投与により、ようやく出血をコントロールして母体を救命することが出来たと考えられる。

厚生労働省の「血液製剤の使用指針」によると、止血に必要な Fibrinogen 濃度は 75~100mg/dl とされている<sup>[14]</sup>。表 2 に妊娠後期の 36 週以降、分娩前または分娩後に APL と診断された報告例をまとめたが<sup>[4-13]</sup>、分娩時または分娩後に大量出血を呈したという報告は症例 10 を除く 10 例であり、そのうち 6 例は母体死亡に至っている。生存した 4 例についてみると、入院時の Fibrinogen 濃度が分かっているものはいずれも 75mg/dl を下回るものは無く、FFP による治療が奏功し、症例 7 のみ FFP に加えてクリオプレシピテートが投与されていた。

本邦ではフィブリノゲン補充には FFP が用いられるのが一般的であり、我々の症例でも APL 診断時の Fibrinogen 濃度 61mg/dl のため、その後に FFP を大量投与した。しかしながら、分娩 1 日前 43mg/dl であり、さらに分娩後 1 時間 30mg/dl と FFP を合計 16 単位投与後も止血に必要な Fibrinogen 濃度に達せず進行性に低値を示し、強い出血が続いたため、濃縮フィブリノゲン製剤を使用したことでようやく出血を制御することができた。

諸外国に目を転ずれば、主にクリオプレシピテートと FFP が用いられる英国の DIC に対する治療ガイドラ

インでは、FFP 補充にもかかわらず、 $<1$  g/l ( $<100$  mg/dl) の重度の低フィブリノゲン血症が持続する場合、濃縮フィブリノゲン製剤またはクリオプレシピテートを使用することが推奨されている<sup>[15]</sup>。同様に米国においても、臨床的に重篤な出血があり、Fibrinogen 濃度  $<1.5\sim 2$  g/dl ( $<150\sim 200$  mg/dl) の場合、濃縮フィブリノゲン製剤またはクリオプレシピテートを使用するというフィブリノゲン補充法のアルゴリズムが提唱されている<sup>[16]</sup>。また、露国の報告によると、濃縮フィブリノゲン製剤はクリオプレシピテートと同等の効果を有しており、濃縮フィブリノゲン製剤に因る合併症の頻度は低いとされている<sup>[17]</sup>。

本邦においても以前は産科出血などに対して、止血剤としてフィブリノゲン製剤は汎用されていた。しかし、非加熱のフィブリノゲン製剤の使用で C 型肝炎が集団発生して以来、使用の見直しが行われたことは周知の事実である。現在ではフィブリノゲン製剤の適応は、先天性無フィブリノゲン血症の出血傾向に限定されている<sup>[14]</sup>。本邦でフィブリノゲン製剤の供給が十分でないのは、こうした歴史的、社会的な背景もあると察せられる。また、我が国ではクリオプレシピテート製剤も供給されていないため、厚生労働省の「血液製剤の使用指針」では、DIC などに伴う低フィブリノゲン血症(100mg/dl 未満)に対しては、フィブリノゲン補充には FFP が用いられるとされている<sup>[14]</sup>。

本症例では入院時点で血液の Fibrinogen 濃度は 61mg/dl であったが、これを 100mg/dl にするために必要であった FFP の量を理論的に計算すると、入院時の体重 66kg, HT 28.9% であり、まず循環血漿量 F(ml)は、

$$F(\text{ml}) = 70\text{ml/kg} \times \text{体重}(\text{kg}) \times (1 - \text{HT}/100) \quad (1)$$

の式を用いて<sup>[14]</sup>、約 3284ml であった。従って、血中 Fibrinogen 濃度を 40mg/dl (40mg/100ml) 上昇させるためには、

$$3284(\text{ml}) \times 40(\text{mg})/100(\text{ml}) \div 1313(\text{mg}) \quad (2)$$

の計算により、Fibrinogen を 1313mg 投与する必要がある。ここで、本邦における FFP の Fibrinogen 濃度は約 1g/600ml であり、FFP 1 単位 120ml には約 0.2g すなわち 200mg の Fibrinogen を含有していること、また、FFP 中の Fibrinogen の生体回収率は 50% であることを踏まえると<sup>[14]</sup>、理論的には、

$$1313(\text{mg}) \div 200(\text{mg}) \times 100/50 \div 13.13 \quad (3)$$

の計算により、約 13 単位の FFP を投与する必要があると考えられる。実際には、分娩までの間に FFP は 16 単位投与されていたが、多量の FFP 投与は時間を要するため、DIC により Fibrinogen が常に消費されている状態では、補充が追いつかず、さらに低下する事態となっていた。

一方、本邦の濃縮フィブリノゲン製剤 2g(100ml)は FFP10 単位(1200ml)に相当するので、短時間で一気に Fibrinogen 濃度を上昇させることが可能である。本症例で最も Fibrinogen 濃度が低下した分娩後 1 時間では Fibrinogen 30mg/dl, HT 21.1% であり、体重は入院時と

表 2. 妊娠 36 週以降, 分娩前または分娩後に APL と診断された報告例

症例	報告者	診断時期	分娩時期	分娩方法	分娩時出血量	Fibrinogen 濃度(入院時)	Fibrinogen 補充方法	母体の経過	児の予後
1	Ewing (1973) <sup>[4]</sup>	妊娠 37 週	妊娠 37 週	経膈分娩	2500 g	75mg %	不詳	化学療法. 大量出血, 肺炎を併発, 産後 33 日 死亡.	健常
2	Ewing (1973) <sup>[4]</sup>	分娩直後	妊娠 37 週	経膈分娩	不詳	205mg %	不詳	化学療法. 大量出血, 多臓器不全の診断で産後 30 日 死亡.	健常
3	田中 (1986) <sup>[5]</sup>	産後 6 日	妊娠 満期	経膈分娩	200g	88mg/dl	不詳	化学療法. DIC 増悪, 産後 76 日 死亡.	健常
4	Atkins (1989) <sup>[6]</sup>	産後 1 日	妊娠 38 週	経膈分娩	不詳	不詳	クリオプレシピテート	化学療法. ムコール感染を併発, 産後 7 ヶ月 死亡.	健常
5	青木 (1993) <sup>[7]</sup>	産後 2 日	妊娠 37 週	帝王切開	2262 g	89mg/dl	FFP	ATRA と化学療法. 寛解.	健常
6	島津 (2001) <sup>[8]</sup>	妊娠 36 週	妊娠 38 週	帝王切開	2099 g	98mg/dl	FFP	ATRA と化学療法. 寛解.	健常
7	Murrin (2004) <sup>[9]</sup>	産後 2 日	妊娠 39 週	経膈分娩	1500 g	105mg/dl	FFP, クリオプレシピテート	ATRA と化学療法. 寛解.	健常
8	JB.Sharma (2006) <sup>[10]</sup>	産後 8 日	不詳	経膈分娩	不詳	不詳	FFP	大量出血が持続. 産後 10 日 死亡.	健常
9	後藤 (2007) <sup>[11]</sup>	妊娠 37 週	妊娠 37 週	経膈分娩	168 g	308mg/dl	FFP	ATRA と化学療法. 寛解.	健常
10	Aoki (2011) <sup>[12]</sup>	妊娠 38 週	妊娠 38 週	経膈分娩	780 g	192mg/dl	FFP	ATRA と化学療法. 寛解.	健常
11	S.Sharma (2013) <sup>[13]</sup>	産後 9 日	不詳	経膈分娩	不詳	110mg/dl	全血輸血	大量出血が持続. 産後 9 日 死亡.	健常

DIC, disseminated intravascular coagulation ; FFP, fresh frozen plasma ; ATRA, all-trans retinoic acid.

同じ 66kg として, 上記(1)式を用いると, 同時点での有効循環血漿量は約 3645ml すなわち 36.45dl であった. 投与した濃縮フィブリノゲン製剤 2g すなわち 2000mg が 100% 生体内に回収されたとすると, 理論的には

$$2000(\text{mg}) \div 36.45(\text{dl}) \approx 54.9(\text{mg}/\text{dl}) \quad (4)$$

の計算により, 約 54.9mg/dl の Fibrinogen 濃度の上昇が得られたことになる. これに 30mg/dl を加えると, Fibrinogen 濃度の理論値 84.9mg/dl であり, 短時間で止血に必要な Fibrinogen 濃度 75~100mg/dl に達したことになる. 本症例では濃縮フィブリノゲン製剤の投与後に血餅形成を認め, また手術後の Fibrinogen 104mg/dl であったため, 同製剤を投与直後の Fibrinogen 濃度の実際値は上記の理論値と大差はなかったと推察される.

本症例で見られたように低フィブリノゲン血症における濃縮フィブリノゲン製剤の効果は確実かつ劇的であり, 適応外使用に関しては十分な慎重を要するものの, 使用すべき状況では躊躇せず使用すべきであると考えられる.

APL は急性前骨髄性白血病; acute myeloblastic leukemia(AML)の 10~15% を占め, APL 症例の 95% 以上に染色体の転座 t(15;17)(q22;q21)によって生じる

PML/RAR $\alpha$  融合遺伝子が検出される<sup>[12]</sup>. この遺伝子が顆粒球系の分化をブロックすることにより, 好中球分化の過程において前骨髄球の段階で分化が停止し, 異常な前骨髄球である腫瘍細胞が増殖する<sup>[2, 3, 11]</sup>. 腫瘍細胞は多数の粗大顆粒と異型性の核を有するが, この粗大顆粒に由来する組織トロンボプラスチンにより DIC が発生して消耗性凝固障害が起こるとともに, 腫瘍細胞より放出される plasminogen activator や elastase などの線溶活性物質により強い線溶亢進を伴い, 重症の出血症状を呈する<sup>[13]</sup>. APL 患者の治療において, 従来の抗腫瘍薬による化学療法が腫瘍細胞の崩壊に伴い, しばしば DIC 症状を悪化させたのに対し, ATRA は PML/RAR $\alpha$  を分解する作用などを有し, 腫瘍細胞の分化を促して好中球まで成熟させることで, 骨髄には次第に正常細胞が回復し, DIC を悪化させることなく, 完全寛解に至らしめる<sup>[2, 3]</sup>. 1980 年代後半に APL の治療に ATRA 療法が導入されて以来<sup>[18, 19]</sup>, その予後は改善され, 完全寛解率は文献によって異なるが 60~90% と報告されている<sup>[1, 2, 9, 11]</sup>. しかしながら, 現在でも APL 症例の約 10 分の 1 は, DIC による出血性素因のため致命的な結果となるとされている<sup>[9]</sup>.

急性白血病は進行が早く、無治療での生存期間は約2ヶ月程度とされており、救命のためには遅滞なく、積極的な治療を開始する必要がある<sup>[20]</sup>。その中でもAPLはDICを高頻度に合併するため、緊急性が高く、早期に診断し、速やかに治療を開始することが極めて重要である<sup>[20,21]</sup>。本症例のような入院時にDICを随伴していたうえに分娩が間近に迫っていた状況では、特に母体が危険であったため、APLの迅速な診断が求められた。白血病の初発症状は、妊娠に伴う悪阻、生理的貧血、妊娠中毒症などと症状が似ていることもあり、妊娠中に白血病と診断することは比較的難しいが<sup>[21]</sup>、出血斑などの出血傾向や汎血球減少などの異常を認める場合は血液疾患を疑い、早期診断のために積極的に骨髄穿刺を行うことが重要である<sup>[11, 20, 21]</sup>。

造血器腫瘍の診断は、末梢血および骨髄の細胞および組織形態学によって来た長い歴史があり、その主格たるものは白血病のFAB(French-American-British)分類である<sup>[2, 22]</sup>。その後、白血病の研究が染色体および遺伝子レベルで急速に進展するにつれ、特異的染色体、遺伝子変異を有した病型が存在することが明らかになり、形態診断に加えて染色体異常や遺伝子変異などを組み合わせて包括診断を行うWHO新分類が登場した<sup>[2, 22]</sup>。APLの最終診断においてもWHO分類に基づき、光学顕微鏡による形態診断に加えて、PML/RAR $\alpha$ 等の融合遺伝子の有無の確認が必要であるが、APLは白血病の中でも最も早期治療を必要とする緊急疾患の一つであり、形態診断でAPLが疑われる場合、遺伝子検査の結果を待つことなく、ATRAの投与などの治療介入をすべきとされている。本症例においても、入院時の骨髄標本の細胞診で細胞質の顆粒が豊富な異常前骨髄球が増加し、一部にはAuer小体が放射状の束をしたfaggot細胞を認める等、典型的なAPLの所見を認め、分娩後は染色体と遺伝子の検査結果を待たず、直ちにATRAと化学療法が開始された。

前出の表2において、産後にATRAが用いられていない症例1, 2, 3, 4はいずれも産後に母体は死亡している。ATRA療法が確立された1990年代以降であっても、症例8, 11は大量出血により死亡に至っている。分娩前からATRAを使用された症例6と9のうち、症例6は約2週間のATRA投与で分娩時にはDICが改善していたと報告されている<sup>[8]</sup>。

従って、妊娠中であっても早期にAPLと診断し、早期にATRAを含めた治療を開始することが、その生命予後の鍵を握ると考えられる<sup>[20, 21]</sup>。一般的に妊娠中における急性白血病の治療は非妊娠時と同様に行う<sup>[20,21]</sup>。化学療法による児の先天奇形の発症率は、器官形成期に抗腫瘍薬が投与された場合に高く、妊娠中期以降には正常妊娠例と比較して増加しないと報告されている<sup>[20, 21]</sup>。また、ATRAの妊娠第1三半期における使用は、神経系、心臓血管系の異常を含む再奇形性のリスクが非常に高いとされている<sup>[20]</sup>。以上のことから、APL合併妊娠では、妊娠初期の発症例では人

工妊娠中絶を行ってからのATRAおよび化学療法の施行が推奨され、妊娠中期から後期の発症例では胎児の状態を慎重に観察しながらのATRAおよび化学療法が行われている<sup>[8,11,20,21]</sup>。Consoli<sup>[23]</sup>らの報告によると、妊娠中にATRA単独療法またはATRA・化学療法併用療法が行われたAPL合併妊婦20例のうち、19例は完全寛解を得て、残る1例は分娩後にATRAの副作用であるATRA症候群で死亡したが、ATRAに因ると考えられる出生児の先天奇形は認められなかった。また、Sanz<sup>[24]</sup>らの報告では、APL合併妊娠14例のうち、第1三半期にAPLと診断された5例は、いずれも流産後(4例は人工妊娠中絶、1例は自然流産)ATRAと抗腫瘍剤Idarubicin(IDR)が投与されたが、そのうち4例は完全寛解に至り、残る1例はATRA症候群で死亡した。一方、第2三半期と第3三半期でAPLと診断された9例のうち2例は、APLの診断前から各々脳出血と肺出血を合併しており、分娩後に死亡したが、いずれも児は健常であった。残る7例は妊娠継続しながらATRAとIDRの投与が行われた後、完全寛解に至った。そのうち1例は妊娠26週で死産となったが、残る6例は経陰分娩または帝王切開で健児が得られた。

本症例でも、もっと早期にAPLの診断が得られたならば、分娩前からATRA療法を実施し、危機的な産後出血を避けられた可能性がある。しかし、実際にはAPLの診断直後に自然陣痛が発来して分娩が開始したため、ATRAを投与してDICの改善を図るだけの時間的余裕がなかった。

以上、APL合併妊娠のDICによる分娩時大量出血では、FFPによるフィブリノゲン補充だけでは対応困難なDICが起こりうる。そのような場合には濃縮フィブリノゲン製剤の使用も考慮すべきである。また、迅速に治療介入する必要に迫られるAPL合併妊娠では、妊娠週数にかかわらず、骨髄穿刺などを行って早期に診断するとともに、早期にATRAによる治療を開始することが重要であると考えられる。

## 文献

- [1] Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *British Journal of Haematology*, 156:24-36, 2011.
- [2] 杉本恒明, 矢崎義雄. 内科学. 第9版, 朝倉書店, 1634-1656, 2007.
- [3] 大野竜三. レチノイン酸による急性前骨髄球性白血病の分化誘導療法. *最新医学*, 48:230-234, 1993.
- [4] Ewing PA, Whittaker JA. Acute promyelocytic leukemia in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 42:245-251, 1973.
- [5] 田中 暁, 尼川龍一, 西村治男. 自然分娩を経過した急性前骨髄球性白血病の1例. *臨床血液*, 1904-1908, 1986.
- [6] Atkins H, Drouin J, Izaguirre CA, Sengar DS. Acute promyelocytic leukemia associated with a paraprotein that reacts with leukemic cells. *Cancer*, 63:1750-1751, 1989.

- [7] 青木 宏, 長竹弘子, 高木 剛, 伊吹令人, 檜原伸裕, 定方宏人, 村上博和. 産褥期に all-trans retinoic acid を使用し完全寛解を得た急性前骨髄球性白血病合併妊娠の 1 例. 産婦の実際, 9:1527-1531, 1993.
- [8] 島津由加里, 深田幸仁, 小川恵吾, 内田雄三, 和田麻美子, 平田修司, 星 和彦, 柳 光章, 三森徹. 急性前骨髄球性白血病合併妊娠の一症例. 日産婦新生児血会誌, 11:42-43, 2001.
- [9] Murrin RJ, Adjete V, Harrison P, Warwick A. Acute promyelocytic leukemia presenting as postpartum hemorrhage. Clin Lab Hematol, 26:233-237, 2004.
- [10] Sharma JB, Gupta N, Vimala N, Anand M, Deka D, Mittal S. Acute promyelocytic leukemia: an unusual cause of fatal secondary postpartum hemorrhage. Arch Gynecol Obstet, 273:310-311, 2006.
- [11] 後藤優美子, 内田能安, 三塚加奈子, 東郷敦子, 飯田哲士, 森 晃, 和泉俊一郎, 小西康博, 三上幹男. 急性前骨髄球性白血病(APL)合併妊娠の 1 例. 産婦の実際, 8:1279-1284, 2007.
- [12] Aoki A, Yoneda N, Yoneda S, T Miyazono, T Sugiyama, S Saito. Massive postpartum hemorrhage after chemotherapy in a patient with acute promyelocytic leukemia. J Obstet Gynecolo Res, 11:1759-1763, 2011.
- [13] Sharma S, Pujani M, Tejwani N. Acute promyelocytic leukemia with an unusual presentation of postpartum hemorrhage. Blood Res, 299-300, 2013.
- [14] 厚生労働省医薬血液対策課. 「輸血療法の実施に関する指針」(改訂版)および「血液製剤の使用指針」(改訂版). 日本赤十字社. 96-107, 平成 17 年 9 月(平成 24 年 3 月一部改正).
- [15] Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Journal of Haematology, 145:24-33, 2009.
- [16] Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. Blood, 125:1387-1393, 2015.
- [17] Galstian GM, Berkovskii AL, Zhuravlev VV, Polokhov DM, Savchenko VG. Anesteziol Reanimatol, 3:49-59, 2014.
- [18] Huang ME, Ye YC, Chen SR, Zhao JC, Gu LJ, Chai JR, Zhao L, Xie JX, Shen ZX, Wang ZY. All-trans retinoic acid with or without low dose cytarabine arabinoside in acute promyelocytic leukemia. Report of 6 cases. Chinese Medical Journal, 100:949-953, 1987.
- [19] Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhao L, Gu LJ, Shen ZX, Wang ZY. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood, 72:567-572, 1988.
- [20] 田丸俊輔, 板倉敦夫. 血液疾患合併妊娠 白血病とその類縁疾患. 周産期医学, 41:1049-1053, 2011.
- [21] 板倉 称, 金山尚裕. 妊娠と悪性造血器腫瘍. 周産期医学, 32:1043-1047, 2002.
- [22] 西 国広. 細胞診のすすめ方. 第 3 版, 近代出版, 235-249, 2012.
- [23] Consoli U, Figuera A, Milone G, Meli CR, Guido G, Indelicato F, Moschetti G, Leotta S, Tornello A, Poidomani M, Murgano P, Pinto V, Giustolisi R. Acute Promyelocytic Leukemia during Pregnancy: Report of 3 cases. Int J Hematology, 79:31-36, 2004.
- [24] Sanz MA, Montesinos P, Casale MF, Diaz-Mediavilla J, Jimenez S, Fernandez I, Fernandez P, Gonzalez-Campos J, Gonzalez JD, Herrera P, Lisa E, Olave T, Rojas R, Salamero O, Sayas MJ, Pellicer A, Perales A. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute promyelocytic leukemia. Ann Hematol, 94:1357-1361, 2015.

## 和文抄録

急性前骨髄球性白血病(APL)は急性骨髄性白血病全体の 10~15%を占め, 治療に全トランス酸レチノイン酸(ATRA)療法が導入されて以来, その予後は改善されているが, 早期に播種性血管内凝固症候群(DIC)を併発しやすい重篤な疾患である. 妊娠後期に APL と診断され, 分娩までに ATRA 療法によって DIC の改善を図る時間がなく, 低フィブリノゲン血症による分娩時大量出血を来した症例を経験した. 症例は 34 歳, 1 経妊 1 経産, 近医で妊婦健診を受けていたが, 妊娠 30 週頃から体幹と四肢に紫斑が出現し, 妊娠 37 週に鼻出血が 1 時間止まらず, 健診時に汎血球減少を認め, 妊娠 37 週 6 日に当院紹介受診. 末梢血液検査で病的白血球の出現と DIC を認め, 骨髄穿刺で APL と診断された. 妊娠 38 週 0 日に自然陣痛発来し, 妊娠 38 週 1 日に 2978g の男児を経膈分娩したが, 胎盤娩出して腔壁裂傷を縫合後, 腔壁血腫による大量出血が持続した. ガーゼ圧迫で止血が得られず, 分娩後 2 時間で出血量は 3200g に達した. FFP を 16 単位投与しても Fibrinogen 値は 30mg/dl と上昇せず, 濃縮フィブリノゲン製剤 2 g 投与後, 手術室で全身麻酔下に再縫合とガーゼ圧迫を行い, 最終的に出血が減少した. 分娩後早期より血液内科で ATRA および抗癌剤による治療が開始され, その後に完全寛解が得られた. 産後 5 年以上が経過するが, 現在のところ再発を認めていない.

## キーワード

急性前骨髄球性白血病, 播種性血管内凝固症候群, 産後出血, 濃縮フィブリノゲン製剤, 骨髄穿刺



# 胃癌および大腸癌術後に発症した *Clostridium difficile* 感染症の検討

## - 関連病院におけるアンケート調査の結果から -

太田裕之<sup>1)</sup>、清水智治<sup>1)</sup>、園田寛道<sup>1)</sup>、植木智之<sup>1)</sup>、三宅 亨<sup>1)</sup>、目片英治<sup>1)</sup>、遠藤善裕<sup>2)</sup>、貝田佐知子<sup>1)</sup>、山口 剛<sup>1)</sup>、村田 聡<sup>1)</sup>、山本 寛<sup>1)</sup>、村上耕一郎<sup>1)</sup>、赤堀浩也<sup>1)</sup>、塩見尚礼<sup>1)</sup>、仲 成幸<sup>1)</sup>、一瀬真澄、川崎誠康、中村一郎、藤野光廣、土橋洋史、宇治祥隆、安 炳九、池添清彦、八木俊和、龍田 健、東田宏明、井内武和、神谷純広、西村彰一、籠 洋三、長谷川 均、熊野公束、横田 徹、藤田益嗣、林 直樹、山口智弘、飯田洋也、水野 文、貝塚真知子、柿原直樹、佐藤浩一郎、矢澤武史、田中彰恵、小林知恵、生内一夫、谷 眞至<sup>1)</sup>

1) 滋賀医科大学 外科学講座

2) 臨床看護学講座

## Clinical analysis of *Clostridium difficile* infection after surgery for the gastric and colorectal cancer

### - from the survey for affiliated hospitals -

Hiroyuki OHTA<sup>1)</sup>, Tomoharu SHIMIZU<sup>1)</sup>, Hiromichi SONODA<sup>1)</sup>, Tomoyuki UEKI<sup>1)</sup>, Toru MIYAKE<sup>1)</sup>, Eiji MEKATA<sup>1)</sup>, Yoshihiro ENDO<sup>2)</sup>, Sachiko KAIDA<sup>1)</sup>, Tsuyoshi YAMAGUCHI<sup>1)</sup>, Satoshi MURATA<sup>1)</sup>, Hiroshi YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Koichiro MURAKAMI<sup>1)</sup>, Hiroya AKABORI<sup>1)</sup>, Hisanori SHIOMI<sup>1)</sup>, Shigeyuki NAKA<sup>1)</sup>, Masumi ICHINOSE, Masayasu KAWASAKI, Ichiro NAKAMURA, Mitsuhiro FUJINO, Hiroshi TSUCHIHASHI, Yoshitaka UJI, Byonggu An, Kiyohiko IKEZOE, Toshikazu YAGI, Takeshi TATSUTA, Hiroaki TSUKADA, Takekazu IUCHI, Sumihiro KAMITANI, Shoichi NISHIMURA, Yozo EBIRA, Hitoshi HASEGAWA, Kimitsuka KUMANO, Tohru YOKOTA, Masutsugu FUJITA, Naoki HAYASHI, Tomohiro YAMAGUCHI, Hiroya IIDA, Aya MIZUNO, Machiko KAIZUKA, Naoki KAKIHARA, Koichiro SATO, Takeshi YAZAWA, Akie TANAKA, Chie KOBAYASHI, Kazuo HAEUCHI and Masaji TANI<sup>1)</sup>

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Department of Clinical Nursing, Shiga University of Medical Science

**Abstract Objective:** Retrospectively, we evaluated clinical characteristics of *Clostridium difficile* infection (CDI) after surgery for the gastric and colorectal cancer. **Methods:** We surveyed the sum total of surgery for the gastric and colorectal cancer and picked out postoperative CDI in the Shiga University of Medical Science Hospital and affiliated hospitals in 2014. **Results:** The incidence of CDI after surgery for the gastric and colorectal cancer was 1.2%. In the Shiga University of Medical Science Hospital, CDI occurred in 27 inpatients in all wards, two of them affected CDI after gastrointestinal surgery. **Conclusions:** The incidence of CDI after gastrointestinal surgery in this study was low as well as past reports. In order to perceive precise incidence and clinical influence of CDI, we plan to conduct a perspective clinical trial in cooperation with affiliated hospitals.

Received: January 12, 2016. Accepted: February 23, 2016.

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 谷 眞至

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

**Keyword** *Clostridium difficile* infection, nosocomial infection, gastrointestinal surgery

## はじめに

*Clostridium difficile* (CD)を原因菌として発症するディフィシル菌感染症 (*Clostridium difficile* infection: CDI) は予防的抗菌薬の投与や消化器外科手術などを契機に発症し、集団発生や重症化することもあり院内感染対策が重要な感染症である[1, 2]。欧米では強毒株による高い死亡率が問題化しているが、本邦においても消化器癌の切除術後に CDI を発症して重篤化する症例が散見される[3, 4]。本邦における消化器外科手術後の CDI の発生状況については、まとまった報告は少なく[5]、サーベイランスもほとんど行われていないのが現状である。今回我々は関連施設と協同で術後 CDI の発生状況について調査を行った。

## 方法

滋賀医科大学消化器、乳腺・一般外科および関連施設において 2014 年 1 月から同年 12 月の 1 年間に施行した原発性胃癌および原発性大腸癌切除症例を対象とした。各施設での手術件数、術後 CDI の発生件数、予防的抗生剤の使用状況について郵送によるアンケート調査により結果を集計した。また院内感染としての側面から滋賀医大病院における 2014 年の CDI 発生状況を集計した。CDI の診断は下痢便の検体により CD トキシンが検出された症例とした。

## 結果

関連施設 36 施設にアンケート調査用紙を郵送し、うち 34 施設より回答用紙を回収した(回収率 94%)。うち解析可能であった 22 施設における 2014 年 1 年間に施行された胃癌手術症例は 538 件、大腸癌手術症例は 1088 件で合計 1626 件であった。CDI の発症は 6 施設(全体の 27.3%) から報告があり、合計 20 件で発生しており、発生割合は 1.2%であった(表 1)。CDI の報告がなかった施設では CDI の検査が行われていない可能性もあり、報告のあった 6 施設(施設 A, C, D, F, H, J) に限定して集計すると発生割合は 2.4% (20 / 844 件) であった。

表 1 関連施設での 2014 年の手術件数と CDI 件数

施設	胃癌手術件数	大腸癌手術件数	総手術件数	CDI 件数
A	42	175	217	2
B	79	122	201	0
C	-	169	169	10
D	61	96	157	2
E	63	82	145	0
F	65	77	142	2
G	53	80	133	0
H	44	50	94	1
I	31	40	71	0
J	24	41	65	3
K	17	35	52	0
L	11	35	46	0
M	16	21	37	0
N	9	15	24	0
O	9	10	19	0
P	5	12	17	0
Q	1	8	9	0
R	2	7	9	0
S	2	7	9	0
T	2	5	7	0
U	1	1	2	0
V	1	0	1	0
合計	538	1088	1626	20

CDI の一因とされる予防的抗生剤の使用状況については、記載回答のあった 21 施設で胃癌手術では第一世代セフェムであるセファゾリンが 10 施設(48%) と最多で、第二世代セフェムのセフォチアムが 5 施設(24%)、ペニシリン系とフロモキシセフ(第二世代セフェム)がそれぞれ 3 施設(14%) と続いた(図 1)。平均投与日数は術当日を含めて 3.3 日であった。

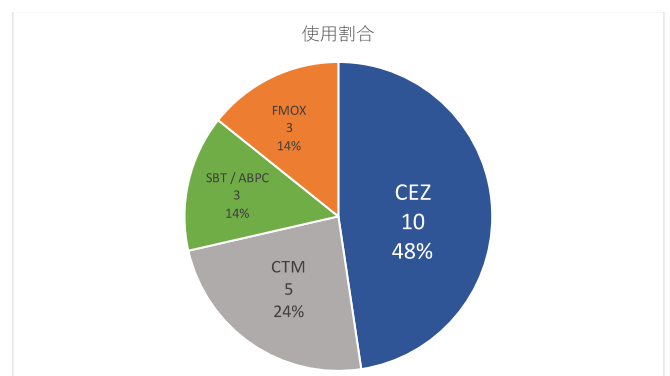


図 1 胃癌手術での予防的抗生剤の使用状況

大腸癌手術においては、第二世代セフェムのセフメタゾールが 15 施設(63%) と最多で、フロモキシセフが 4 施設(19%)、セフォチアムと第三世代セフェムがそれぞれ 2 施設(9.5%) と続いた(図 2)。平均投与日数は 3.5 日であった。

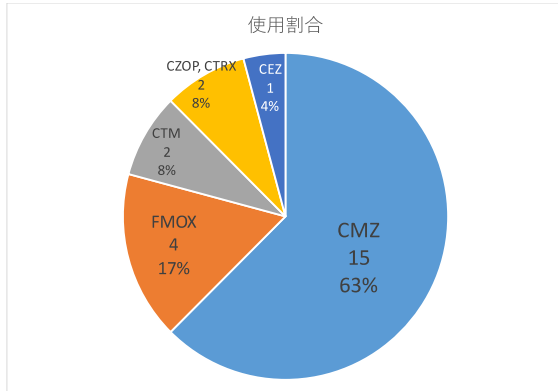


図2 大腸癌手術での予防的抗生剤の使用状況

CDI の報告のあった 6 病院での抗生剤の投与日数を見ると、胃癌手術では平均 2.2 日、大腸癌手術では平均 2.5 日でありともに短い傾向にあった。

滋賀医大病院における 2014 年の消化器癌術後の CDI 発生件数は 2 件であり、発生割合は 1.3% (2 / 157 件) であった。当科以外の診療科を含めた入院患者全体における新たな CDI 発症件数は 27 件 (重複症例なし) であり、消化器癌術後 CDI の割合は 7.4% (2/27) であった。

## 考察

*Clostridium difficile* はグラム陽性偏性嫌気性菌であるが、芽胞の形成により酸素存在下でも生存でき熱やアルコール系消毒薬に抵抗性を示す。通常保菌者は無症状であるが抗生剤の投与により正常腸内細菌叢が攪乱されると本菌の異常増殖と毒素産生が起りディフィシル菌感染 (*Clostridium difficile* infection) を発症する。CDI は院内発生の下痢症全体の約 30~40%、抗生剤関連下痢症の約 30% を占め、重症化して内視鏡検査で特徴的な黄白色のプラークを認める場合には偽膜性大腸炎と呼称される [6, 7]。

CDI の診断は便検体による迅速 CD トキシン検査と培養検査を組み合わせて行うことが一般的である。迅速診断では CD toxin A および B の検出をキットにより約 30 分で判定するが、感度は 60%~90% 程度と報告 [8] されており、迅速 CD トキシン検査の結果が陰性であっても臨床的に CDI が疑われる場合には速やかに治療と感染対策を開始する必要がある。また培養検査では健常成人の約 3~5%、入院患者の約 20% とされる無症候性キャリアを検出する可能性がある [1, 9]。

治療法は米国医療疫学学会 (SHEA) と米国感染症学会 (IDSA) が合同で発表しているガイドライン [10] が重症度に応じて記載されており参考になるが、使用中の抗生剤を可能であれば中止することに加えて

メトロニダゾールまたはバンコマイシンの内服が基本である。内服期間は 10 日から 14 日間が推奨されている。腸閉塞や巨大結腸症を伴う重症例ではメトロニダゾールの点滴を加えることが推奨されている。

周術期に手術創部感染 (surgical site infection: SSI) の予防に用いられる抗生剤については、近々日本外科感染症学会と日本化学療法学会が共同で作成する「術後感染予防抗生剤適正使用のための実践ガイドライン」が刊行予定である。ドラフト版によると対象臓器や術式によって抗生剤の種類や投与期間に差違を認めるが、SSI のリスクがない患者には上部消化管では CEZ 等の単回投与が、下部消化管では CMZ 等の術後 24 時間以内の投与が主に推奨されている。CDI をきたしやすい抗生剤としてセフェム系はハイリスクに分類されており [11, 12]、漫然と予防的抗生剤を使用することは CDI や MRSA 腸炎を含めた抗生剤関連下痢症および薬剤耐性菌の出現を招きかねない。

CDI の発生リスクとして高齢、長期入院、糖尿病罹患、抗生剤投与、制酸剤や化学療法の投与、経腸栄養チューブの使用などが報告されている [13, 14]。さらに病棟レベルでの発生リスクとして、抗生剤使用量が CDI 発生の強い因子であり、抗生剤使用の多い病棟では抗生剤投与を受けていなくても CDI 発生リスクが高いとの報告もある [15]。

今回のアンケート調査では術後 CDI の報告があった病院は全体の 27.3% にとどまっていたが、術後の下痢症は臨床症状が軽微であることが多く [16]、医療機関の現場によっては迅速 CD トキシン検査が行われていない実情も想起される。また今回の検討では CD トキシン陰性の CDI は含まれておらず、実際の CDI 発生割合は今回の結果よりも高率である可能性がある。院内感染の原因菌であることから医療従事者の意識向上を図り積極的に CD トキシン検査を行うことが重要といえる。今回のアンケート調査による術後 CDI の発生割合は海外の報告と同様に低率であったが、ひとたび発症すると重症化する可能性もあり得る。消化管吻合を伴う消化器癌手術とくに大腸癌手術においては術後の下痢が吻合部腸管の内圧上昇ひいては縫合不全を招く危険性があり得る [17]。

アンケート調査では CDI 発症例について使用した予防的抗生剤や術式、年齢、重症度などについて検討がなされておらず、今後は詳細な発生状況を把握するために大腸癌に対して切除術を受ける患者を対象として、多施設共同前向き観察研究を計画している。本研究では術後下痢症の発生割合、CDI の発生割合、縫合不全を含めた合併症との関連性を主要評価項目とし、リスク候補因子 (年齢、性別、制酸剤、

糖尿病、術前入院日数、抗生剤使用期間など）との  
 相関関係を副次的評価項目とする予定である。

## 結語

関連施設へのアンケート調査による消化管癌術後  
 CDI の発生割合は 1.2% であった。今後は多施設共同  
 前向き観察研究を計画して術後 CDI の発生状況を詳  
 細に検討予定である。

## 謝辞

アンケート調査に御協力いただきました下記の関連  
 施設の先生方および日頃より院内感染症のサーベイ  
 ランスに御尽力いただいている滋賀医大病院感染制  
 御部のスタッフに深謝いたします。

一瀬真澄：草津総合病院、川崎誠康：ベルランド病  
 院、中村一郎：長浜赤十字病院、藤野光廣：奈良市  
 立病院、土橋洋史：小松市民病院、宇治祥隆：新古  
 賀病院、安 炳九：赤穂市民病院、池添清彦：古賀  
 病院 21、八木俊和：JCHO 滋賀病院、龍田 健：啜生  
 会脳外科病院、東田宏明：日野記念病院、井内武和：  
 豊郷病院、神谷純広：甲南病院、西村彰一：野洲病  
 院、植木智之：京都第一赤十字病院、籠 洋三：湖  
 東記念病院、長谷川 均：琵琶湖大橋病院、熊野公東：  
 喜馬病院、横田 徹：西京都病院、藤田益嗣：マキ  
 ノ病院、林 直樹：紫香楽病院、山口智弘：静岡が  
 んセンター、飯田洋也：関西医大枚方病院、水野  
 文：虎の門病院、貝塚真知子：諏訪中央病院、柿原  
 直樹：京都第二赤十字病院、佐藤浩一郎：長浜市立  
 湖北病院、矢澤武史：滋賀県立成人病センター、田  
 中彰恵：沢井記念乳腺クリニック、小林知恵：生田  
 病院、生内一夫：はえうち診療所

## 文献

- [1] McFarland L V, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 1989;320(4):204-10.
- [2] Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg*. 2002;235(3):363-72.
- [3] 兼子晋, 松井郁一, 三木健司, 森田恒治, 照屋正則, 上西紀夫. 中毒性巨大結腸症を併発し劇症型を呈した *Clostridium difficile* colitis の 3 例. *日本消化器外科学会雑誌*. 2012;45(7):785-93.
- [4] 松隈聡, 原田俊夫, 河岡徹, 平木桜夫, 福田進太郎, 岡正朗. 結腸癌術後に劇症型 *Clostridium difficile* 腸炎と難治性感染症を伴った 1 例. *日本臨床外科学会雑誌*. 2012;73(6):1465-71.

[5] 田澤賢一, 土屋康紀, 新保雅宏, 山岸文範, 嶋田裕, 塚田一博. 術後に発症した *Clostridium difficile* 関連下痢症の検討. *外科*. 2013;75(1):75-8.

[6] Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2177-84.

[7] Wilcox MH. Gastrointestinal disorders and the critically ill. *Clostridium difficile* infection and pseudomembranous colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 ;17(3):475-93.

[8] Blossom DB, McDonald LC. The challenges posed by reemerging *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):222-7.

[9] Tonna I, Welsby PD. Pathogenesis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Postgrad Med J*. 2005;81(956):367-9.

[10] Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431-55.

[11] Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2326-32.

[12] 渡邊学, 草地信也, 浅井浩司, 松清大, 齋藤智明, 児玉肇, et al. *Clostridium difficile* 感染症を起しやすいたん菌薬とは. *日本外科感染症学会雑誌*. 2014;11(1):21-5.

[13] Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 1998;40(1):1-15.

[14] Yeom CH, Cho MM, Baek SK, Bae OS. Risk Factors for the Development of *Clostridium difficile*-associated Colitis after Colorectal Cancer Surgery. *J Korean Soc Coloproctol*. 2010;26(5):329-33.

[15] Brown K, Valenta K, Fisman D, Simor A, Daneman N. Hospital Ward Antibiotic Prescribing and the Risks of *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med*. American Medical Association; 2015;175(4):626-33.

[16] Gaertner WB, Madoff RD, Mellgren A, Kwaan MR, Melton GB. Postoperative diarrhea and high ostomy output impact postoperative outcomes after elective colon and rectal operations regardless of *Clostridium difficile* infection. *Am J Surg*. 2015;210(4):759-65.

[17] 成井一隆, 渡會伸治, 大田貢由, 清水哲也, 市川靖史, 嶋田紘. *Clostridium difficile* 感染が関与したと考えられた直腸癌術後縫合不全の 1 例. *日本外科感染症学会雑誌*. 2009;6(2):169-72.

## 和文抄録

【目的】消化器癌術後の CDI の発生状況について検討する。【対象と方法】滋賀医科大学消化器、乳腺・一般外科および関連施設において 2014 年の 1 年間に施行した原発性胃癌および原発性大腸癌切除症例を対象とした。各施設での手術件数、術後 CDI の発生件数、予防的抗生剤の使用状況について郵送によるアンケート調査により結果を集計した【結果】滋賀医大病院と関連施設における消化管癌術後 CDI

胃癌および大腸癌術後に発症した Clostridium difficile 感染症の検討 -関連病院におけるアンケート調査の結果から-  
の発症は集計可能な 22 施設のうち 6 施設 (27.3%)  
から報告があり、総手術件数 1626 件のうち CDI は 20  
件で発生しており発生割合は 1.2%であった。【結語】  
関連施設へのアンケート調査による消化管癌術後の  
CDI の発生割合は海外の報告と同様に低率であった。  
より詳細な発生状況を把握するために今後、多施設  
共同前向き観察研究を計画している。



## 異時性 4 重複悪性腫瘍 (男性乳癌、肺癌、結腸癌、胃間葉型腫瘍) の一例

清水智治<sup>1)</sup>, 園田寛道<sup>1)</sup>, 太田裕之<sup>1)</sup>, 植木智之<sup>1)</sup>, 三宅 亨<sup>1)</sup>, 森 毅<sup>1)</sup>, 梅田朋子<sup>1)</sup>,  
河合由紀<sup>2)</sup>, 富田 香<sup>1)</sup>, 谷 眞至<sup>1)</sup>

1) 滋賀医科大学 外科学講座 消化器外科 乳腺一般外科

2) 滋賀医科大学 腫瘍センター

### A case of quartette primary malignancies (male breast cancer, lung cancer, colon cancer and gastric gastrointestinal stromal tumor)

Tomoharu SHIMIZU<sup>1)</sup>, Hiromichi SONODA<sup>1)</sup>, Hiroyuki OHTA<sup>1)</sup>, Tomoyuki UEKI<sup>1)</sup>,  
Tohru MITAKE<sup>1)</sup>, Tsuyoshi MORI<sup>1)</sup>, Tomoko UMEDA<sup>1)</sup>, Yuki KAWAI<sup>2)</sup>, Kaori TOMIDA<sup>1)</sup>  
and Masaji TANI<sup>2)</sup>

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Cancer Center, Shiga University of Medical Science

**Abstract:** We encountered a case of quartette primary malignancies (lung cancer, male breast cancer, colon cancer and gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST)). We discussed this case and reviewed previous literatures. The case was 76 years-male with history of right lung cancer, prostatic hypertrophy, angina pectoris and right breast cancer. He complained stoit. Laboratory exam revealed progression of anemia and occult blood positive in stool. Colonoscopy revealed advance transverse colon cancer. The abdominal enhanced CT showed a tumor lesion in the extra-wall of stomach, which was diagnosed as GIST. Laparoscopic left hemi-colectomy and partial gastrectomy were performed. Adjuvant chemotherapy of colon cancer and gastric GIST were not elected for patient, since post-surgical diagnosis was fStage II in colon cancer and the recurrent risk of GIST was moderate risk by modified-Fletcher classification. Recently, we often encounter such cases with multiple primary malignancies along with aging Japanese population. This case suggested that we should pay attentions for multiple malignancies in the other organs when we plan surgical therapy for an advanced aged patient with malignant diseases.

**Keyword:** quartette primary cancer, multiple cancer, GIST, colorectal cancer, prostate cancer

### はじめに

高齢化に伴い、重複する悪性疾患を治療する機会に遭遇することが多くなってきた。外科的治療のみで悪性疾患の治療が完結する場合は、術後外来経過観察のみで良いが、単一診療科だけでなく、複数の診療科に渡る場合もあり、外科的治療の順序やバランスや術後補助化学療法についても選択に難渋する症例を時に経験する。今回、我々は、肺癌と男性乳癌の既往のある患者で、結腸癌と胃間葉型腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor; GIST) を合併した症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症例

患者：76歳男性、  
主訴：ふらつき  
家族歴：特記事項なし  
既往歴：45歳 発作性心房細動、61歳 右肺上葉肺癌  
に対して右上葉切除術＋リンパ節郭清 (pT1N0M0  
Stage IA 25×20×18mm, adenocarcinoma of  
bronchiolo-alveolar type)、64歳 前立腺肥大症；クロ  
ルマジノン内服 (73歳まで)、69歳 狭心症；バイア  
スピリン内服、72歳 大腸ポリープ内視鏡的切除、73  
歳 右乳癌にて右乳房全摘術＋センチネルリンパ節生  
検 (Invasive lobular carcinoma of the right breast, ER(+),  
PgR(-), HER2(1+), Ki-67 LI 10-13%, Sentinel lymph

nodes free from metastasis, T1N0M0 Stage I) タモキシフェン内服中。

現病歴：発作性心房細動、狭心症の治療で当院循環器内科入院中にふらつき、進行性貧血を認め、便潜血が陽性であった。下部消化管内視鏡検査にて左側横行結腸に進行癌を認め、手術目的に当科に入院となった。入院時現症：身長 169cm、体重 73.4kg、BMI 25.7、体温 36.8℃、血圧 126/79 mmHg、脈拍 80 bpm 不整あり。腹部圧痛などは認めず、腫瘍は触知しなかった。

入院時血液生化学検査：Hb 11.3mg/dL と低下を認め、白血球 6000 /mm<sup>3</sup>、CRP 0.12 mg/dL と炎症所見は認めず、HbA1c 6.2 と軽度上昇を認める以外には生化学検査に異常所見を認めなかった。

下部消化管内視鏡所見：横行結腸左側（肛門縁から 63cm）に 1/2 周性に潰瘍を伴う発赤調の隆起性病変を認めた（図 1）。生検にて well differentiated tubular adenocarcinoma を検出した。

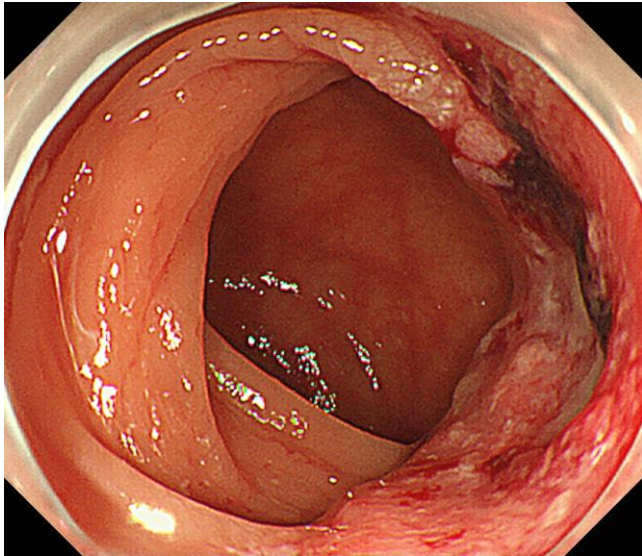


図 1. 下部消化管内視鏡検査所見

注腸検査：横行結腸左側に直径約 30mm の表面不整な腫瘍性病変を認め、側面像では孤状から台形状変形があり固有筋層から漿膜下層程度の深達度と診断した（図 2）。



図 2. 注腸造影検査所見

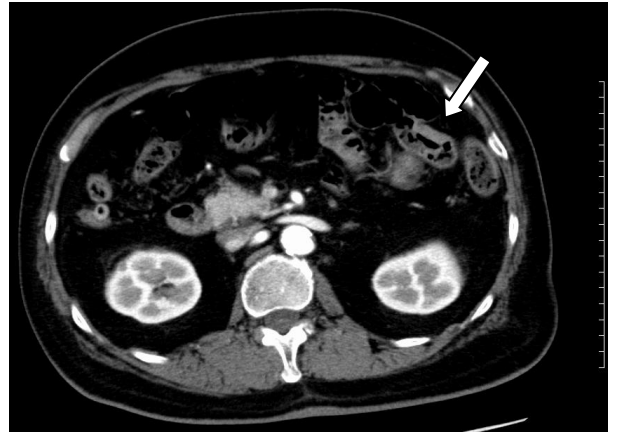


図 3[a]. 腹部造影 CT 検査所見



図 3[b]. 腹部造影 CT 検査所見

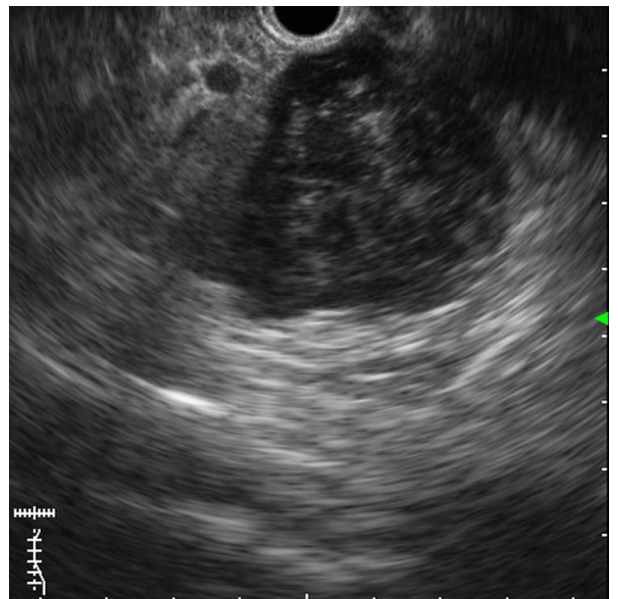


図 4. EUS 検査所見

腹部造影 CT：結腸脾彎曲部に限局性壁肥厚を認めた（図 3[a] 白矢印）。周囲リンパ節の腫大や遠隔転移は認めなかった。胃体上部より尾側へ垂れ下がるように 5×4cm の腫瘍性病変を認めた（図 3[b] 白矢印）。

上部内視鏡下超音波検査（EUS）：肉眼的には粘膜は腫瘍としては認識されなかったが、EUS にて胃弓隆部に第 4 層由来の 43mm の腫瘍性病変を認める。漿膜を引き延ばし管腔外へ突出している事が観察された（図 4）。超音波内視鏡下穿刺生検法にて GIST（c-kit(+)、CD34(+), S-100(-)の診断を得た。

術前診断：結腸癌 T, c30mm, c1/2Circ, cType2, cT3(SS), cN0, cM0, cH0, cP0, cStageII（大腸癌取扱い規約第 8 版）、胃 GIST にて腹腔鏡下左半結腸切除術＋胃部分切除術を予定した。

手術所見：全身麻酔下に腹腔鏡下手術を施行した。5 ポートにて手術操作を行った。結腸癌については、下腸管膜動脈から S 状結腸への血流は温存するように左結腸動脈を分岐根部で切離し、中結腸動脈左枝を分岐根部で切離し 2 群リンパ節郭清を行った。小開腹下にて結腸の血流が良好な部位で自動縫合器を用いて機能的端々吻合を行った。胃の病変については、胃体上部大弯に壁外突出性に約 2cm 程度の茎部を伴って存在していた。自動縫合器にて胃部分切除を行い摘出した。切除標本：結腸では 24mm×19mm の type2 腫瘍、Circ (2/5)を認めた。胃の腫瘍は 5.5cm であり、断面は充実性白色腫瘍であった。



図 5[a]. 結腸切除標本写真

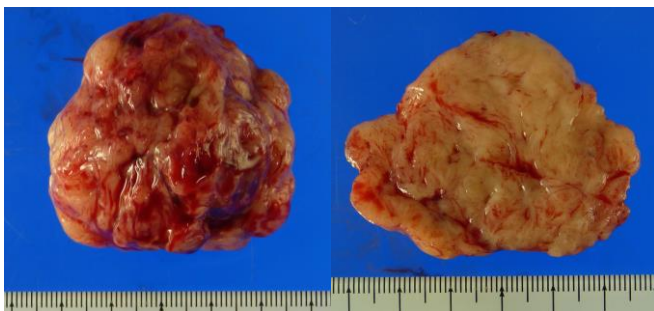


図 5[b]. 胃切除標本写真

術後診断：結腸 T, Type 2, 24mm×19mm, Circ(2/5), tub2>tub1, pT3(SS), int, INFb, ly0, v0, pN0, pStage II, DM0(88mm), PM0(260mm), pN0 (0/15), cM0, cH0, cP0, マイクロサテライト不安定性検査 (MSI) -Stable (MSS), fStage II、胃 GIST, 5.5cm, mitosis 3/50HPF, moderate risk(modified-Fletcher 分類)。

術後経過：術後 3 日目より腸炎に伴う麻痺性イレウスを合併した。絶食と高カロリー輸液にて経過観察を行ったが、術後 9 日目に突発的腹痛があり、腹部 CT 検

査にて吻合部周囲に遊離ガスを認め、縫合不全の疑いにて緊急手術を施行した。肛門側結腸の血流不全により縫合不全と判明し、開腹ドレナージ術、左側横行結腸から S 状結腸の切除、横行結腸永久人工肛門造設、胆嚢摘出術を施行した。2 回目の術後は 5 日目より食事摂取可能となり退院となった。退院後は、結腸癌および胃 GIST に対する術後補助化学療法は施行されず、心房細動と狭心症に対する薬剤、前立腺肥大による尿閉に対する薬剤、乳癌に対するタモキシフェンの内服にて経過観察をされている。

## 考察

今回、我々は肺癌、男性乳癌、結腸癌、胃 GIST の異時性 4 重複悪性腫瘍を経験した。肺癌の手術からは既に 15 年経過しており治癒しているものと考えられる。重複癌の診断については Warren と Gates らの基準が一般に用いられることが多い。①各腫瘍は明確な悪性像を認める、②お互いに離れた部位を占拠している、③一方は他方から転移でないことと定義される。発症時期に関しては、1 年以内に発見された場合に同時性と、それ以上を異時性として区別されている[1]。同時性の時期については、Fried らは 6 か月未満、米国 Surveillance, Epidemiology, and End Results program (SEER) 計画では 2 ヶ月以内に発見されたものを同時性と定義しており一定していない[2-3]。医学中央雑誌（「4 重複癌」、 「乳癌」をキーワードとして 1983 年 1 月から 2015 年 12 月までの期間で会議録を除き検索しえた範囲では、乳癌を含む 4 重複癌は 7 件の論文報告を認め、男性乳癌の症例は認めず、非常に稀な症例であった。

男性乳癌は全乳癌の約 1%と報告されており比較的稀な疾患である。ホルモンレセプターの発現は ER 80%, PgR 70%程度であると報告されており、ホルモン感受性良好である[4]。男性乳癌における重複癌の比率は 2.7%で、女性での頻度と差がないと報告されている[5]。男性乳癌の発生には、BRCA2 遺伝子変異、テストステロンとエストロゲンの不均衡、Klinefelter's syndrome や乳癌の家族歴など遺伝性背景因子など様々なリスク因子が報告されている。前立腺癌に対する多剤を使用するホルモン療法の経過中に両側乳癌が発生した症例が報告されており[6]、今回の症例では、前立腺肥大症の治療薬としてクロルマジノンが乳癌の発生に関与していた可能性がある。現在術後 3 年経過しているがタモキシフェンによるホルモン療法を継続中であり未だ経過観察が必要な状態である。当院外来での家族性腫瘍関連遺伝子検査（BRCA2 遺伝子変異の精査）の可能性について患者に説明したが、検査を受けることに同意を得られなかった。

今回、同時発症となった結腸癌と胃 GIST については、外科的に治癒切除が可能であった。当院では、現在、結腸癌初発癌においては約 90%の症例で腹腔鏡手術を施行しており定型の手術として施行することが可能であった。虚血性心疾患を合併し結腸の血流低下が



予想される症例であったので、下腸間膜動脈を温存して残存S結腸の血流を十分に確保するように努めたが、肛門側結腸の血流不全による縫合不全を来した。ハルトマン手術を初回手術から選択することも考慮すべきであったかもしれない。結腸癌の術後病期としてはfStage IIであり[7]、再発危険因子とされる郭清リンパ節個数12個以下、T4症例、穿孔症例、低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌症例、血管侵襲、リンパ管侵襲、傍神経浸潤、腸閉塞などの因子を認めないため術後補助化学療法は施行せずに経過観察を行う予定である[8]。男性乳癌とHereditary nonpolyposis colorectal cancer; HNPCC (Lynch症候群)との関連を示唆する症例報告されているが[9]、本症例では、MSI解析はMSSであり、ミスマッチ修復遺伝子の遺伝子異常の可能性は低く、病因としてLynch症候群の関与の可能性は低いと考えられた。

Pandurenganらの783例のGIST患者の検討では、GISTの既往のある患者で他の部位に2つ以上の癌が重複するのは3.1%と報告されているが、臨床的、疫学的関連についてはまだ明らかにはなっていない[10]。GISTの外科治療において、腹腔鏡下手術は開腹術と比較して短期成績では同等ないしはそれ以上の手術成績（出血量、手術合併症、入院期間、予後等々）をもつ可能性があるという研究が幾つか存在するとされており、腫瘍の大きさや形態、部位、手術チームの習熟度などを考慮して適応が決定される[11-12]。胃GISTについては、大きさやや大きかったが、壁外発育性の腫瘍であり、自動縫合器による切除が可能であったため結腸癌に引き続き腹腔鏡下手術で完遂が可能であった。術後補助化学療法については、modified-Fletcher分類にて中リスク群でありイマチニブ内服治療は行わずに経過観察することとなった[13]。

本症例については、乳癌の術後から前立腺肥大に対してクロルマジノン内服は中止されている。現在も乳癌に対するタモキシフェンは継続されているが、PSAが徐々に増加傾向にあり、今後、乳癌、結腸癌・胃GISTの再発の経過観察と伴に前立腺癌の発症について経過観察も行う必要があると考えられた。

高齢化に伴い、本症例のような重複悪性腫瘍を経験する機会が多くなってきている。高齢者の悪性腫瘍の治療の際には、他の臓器の悪性疾患の重複がないかどうか十分に注意して診療を行う必要があると考えられた。

## 文献

- [1] 土井英昭, 岡本恒之, 木村修・他:重複癌60例の臨床的検討. 癌の2臨7(7):693-697,1981.
- [2] Fried BM. Primary multiple cancers. *AMA Arch Surg.* 1958;77:730-41
- [3] Fritz A, Ries L. The SEER program code manual. third edition. Bethesda, MD: NIH; 1998. p. 8.
- [4] 辛栄成. 乳癌の治療と診断と治療 男性乳癌. 日本臨床 58:571-574, 2000.

- [5] Cutuli BF, Lacroze M, Dilhuydy JM, Florentz P, Velten M, Allavena C, De Lafontan B, Resbeut M, Campana F, Graic Y, et al: Breast cancer in men: incidence and types of associated previous synchronous and metachronous cancers. *Bull Cancer* 1992;79:689-696.
- [6] Kijima Y1, Yoshinaka H, Hirata M, Umekita Y, Matsukita S, Arima T, Nakagawa M, Kumemura H, Hamada N, Kaneko K, Funasako Y, Natsugoe S.: Synchronous bilateral breast cancer in a male patient following hormone therapy for prostate cancer. *Int J Clin Oncol*, 2009 ;14(3):249-53
- [7] 大腸癌研究会 編, 大腸癌取扱い規約 第8版, 東京, 金原出版株式会社, 2013年
- [8] 大腸癌研究会 編, 大腸癌治療ガイドライン 2014年版, 東京, 金原出版株式会社, 59-612014年
- [9] Boyd J1, Rhei E, Federici MG, Borgen PI, Watson P, Franklin B, Karr B, Lynch J, Lemon SJ, Lynch HT.: Male breast cancer in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;53(1):87-91.
- [10] Pandurengan RK1, Dumont AG, Araujo DM, Ludwig JA, Ravi V, Patel S, Garber J, Benjamin RS, Strom SS, Trent JC. : Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor. *Ann Oncol.* 2010 (10):2107-11
- [11] Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, et al : Operative indications for relatively small ( 2-5 cm ) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery*, 139 (4) : 484-492, 2006.
- [12] Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. : Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg*, 243 (6) : 738-745, 2006.
- [13] 日本癌治療学会ホームページ がん診療ガイドライン, GIST 診療ガイドライン, 術後補助化学療法 <http://www.jsco-cpg.jp/guideline/03.html#ge-09> (2016年1月6日にアクセス)

## 和文抄録

今回、我々は4重複悪性腫瘍（肺癌、男性乳癌、結腸癌と胃Gastrointestinal stromal tumor (GIST)）の症例を経験した。若干の文献的考察を加えて報告する。症例は右肺上葉肺癌、前立腺肥大症、狭心症、右乳癌の既往のある76歳男性。ふらつき、進行性貧血を認めた。便潜血が陽性であった。下部消化管内視鏡検査にて左側横行結腸に進行癌を認めた。腹部造影CTにて胃体上部に壁外性腫瘍性病変を認め、生検にてGISTの診断を得た。腹腔鏡下左半結腸切除術+胃部分切除術を施行した。術後診断では、結腸癌はfStage II、胃GISTはmodified-Fletcher分類にて中リスク群であり、術後補助化学療法は行わず経過観察となった。高齢化に伴い、本症例のような重複悪性腫瘍を経験する機会が多くなってきている。高齢者の悪性腫瘍の治療の際には、他の臓器の悪性疾患の重複がないかどうか十分に注意して診療を行う必要があると考えられた。

キーワード：4重複癌、多重癌、GIST、大腸癌、前立腺癌

特発性血小板減少性紫斑病患者に対し、  
γ-グロブリン大量療法施行後に抜歯を行った 1 例

稲葉有希, 香川智世, 高森翔子, 渋谷亜佑美, 野井将大,

足立 健, 村上拓也, 越沼伸也, 肥後智樹, 山本 学

滋賀医科大学医学部歯科口腔外科学講座 (主任: 山本 学 教授)

A case of tooth extraction under high-dose gamma-globulin therapy  
for patient with idiopathic thrombocytopenic purpura

Yuki INABA, Tomoyo KAGAWA, Syoko TAKAMORI, Ayumi SHIBUTANI, Masaharu NOI,

Takeshi ADACHI, Takuya MURAKAMI, Shinya KOSHINUMA, Tomoki HIGO, Gaku YAMAMOTO

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shiga University of Medical Science

(Chief : Prof. Gaku YAMAMOTO)

**Abstract** The idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) does not accept the clear underlying disease that can become the cause and the internal use of the drug, and the ingurgitation of the platelet aggravates it by an appearance of the antiplatelet autoantibody and is a disease to produce thrombopenia. Therefore the bloody measures of the patients with ITP are very likely to be the intraoperative and postoperative bleeding. We extracted teeth under high-dose gamma-globulin therapy for patient with ITP.

It was 39,000/ $\mu$ l, and, at the time of the first medical examination, the number of the platelets of the patient did not accept more than number of the platelets 50,000/ $\mu$ l recommended on the occasion of tooth extraction. Therefore, for five days from the first day after hospitalization to the fifth day, we gave an intravenous drip containing four bottles of Kenketu glovenin<sup>®</sup>-I for I.V. injection 5000mg infusions with 30 ml/h. At the time of tooth extraction, we made a hemostasis floor considering the possibility that it became hard to stop bleeding. Because the number of the platelets was 63,000/ $\mu$ l and became more than 50,000/ $\mu$ l, we extracted teeth after eight days of hospitalization.

In the case of the tooth extraction of the ITP patient, we think that it is important to consult doctors of hematology and to perform appropriate pre-treatment, to give local hemostasis treatment for possibility of the intraoperative and postoperative bleeding, to prepare for a suture and an electric scalpel, a gelatine sponge for hemostasis, a hemostasis floor appropriately.

**Keyword** idiopathic thrombocytopenic purpura, high-dose gamma-globulin therapy, tooth extraction

## 諸言

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, 以下 ITP) は, 原因となりうる明らかな基礎疾患や薬剤の内服を認めず, 抗血小板自己抗体の出現により血小板の貪食が亢進し, 血小板減少を生じる疾患である [1, 2]. そのため, 本疾患を有する患者の観血的処置は, 術中の出血量の増加や術後の止血に苦慮する可能性が高い. ITP 患者に対する治

療法には副腎皮質ステロイドホルモンなどの薬物療法や脾摘が挙げられる [2] が, 口腔外科手術の際には, γ-グロブリン大量療法が行われ, 良好な成績を収めている報告が多数ある [3].

今回われわれは, ITP 患者に対し入院下に γ-グロブリン大量療法を施行後, 抜歯を行った 1 例を経験したので報告する.

Received: December 22, 2015. Accepted: March 9, 2016.

Correspondence: 滋賀医科大学医学部歯科口腔外科学講座 稲葉 有希

〒520-2121 大津市瀬田月輪町 yuki714@belle.shiga-med.ac.jp



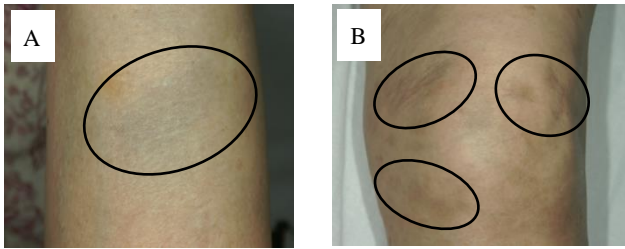


図 1. 四肢の紫斑 (A: 右側前腕, B: 右側膝関節部)

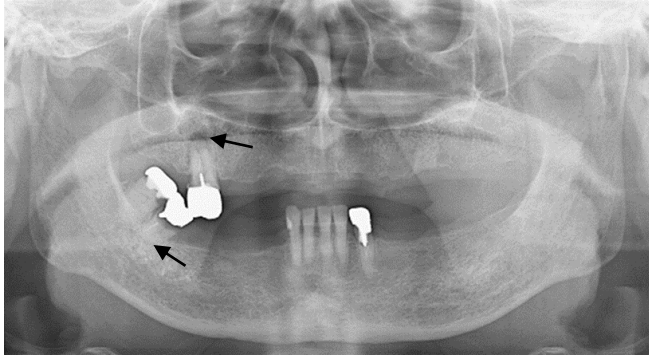


図 2. パノラマ X 線写真

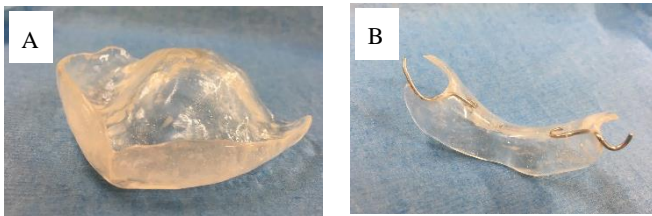


図 3. 止血床 (A: 上顎用, B: 下顎用)

## 症例

患者: 77 歳, 女性.

初診: 2014 年 5 月

主訴: 下顎右側第二大臼歯抜去依頼.

現病歴: 2014 年 5 月中旬, 下顎右側第二大臼歯の補綴物の脱離を主訴で紹介元歯科医院を受診した. 補綴物を再装着されるも歯肉膿瘍および打診痛が発現し, 同歯は保存不可能と判断された. 患者の既往歴に ITP があったため, 加療依頼にて当科を紹介され受診した.

既往歴: ITP (約 15 年前~), 高血圧症.

現症:

全身所見; 特記事項なし.

口腔外所見; 四肢に紫斑を多数認めた (図 1).

口腔内所見; 下顎右側第二大臼歯は自発痛や動揺は認めず, 打診痛のみ認めた. 周囲歯肉に炎症所見は認めなかった.

画像所見: パノラマ X 線写真において, 上下顎右側第二大臼歯の根尖部に透過像を認めた (図 2).

血液検査所見: 2014 年 6 月中旬時点での血小板数は, 39,000/ $\mu$ l であった.

臨床診断: 上下顎右側第二大臼歯 慢性根尖性歯周炎.

処置および経過: 2014 年 6 月中旬時点での血小板数は 39,000/ $\mu$ l で, 抜歯に際して推奨されている血小板数 50,000/ $\mu$ l 以上に達していなかった. そのため 2014 年 7 月中旬に当科入院下に, 血小板数を増加させる目的に  $\gamma$ -グロブリン大量療法を行った. その内容は, 入院 1 日目から 5 日目の 5 日間, 献血グロベニン<sup>®</sup>I 静注用 5000mg $\times$ 4 瓶/日を 30ml/h にて点滴投与した. 圧迫止血や縫合処置だけでは止血困難である可能性を考慮して止血床 (図 3) を作製した.  $\gamma$ -グロブリン大量療法施行後 4 日目の血小板数は 34,000/ $\mu$ l であったが, 6 日目には 61,000/ $\mu$ l, 抜歯予定日前日である 7 日目には 62,000/ $\mu$ l, 抜歯予定日当日である 8 日目には 63,000/ $\mu$ l と血小板数の上昇を認めた (図 4). 抜歯予定日前日ならびに当日の血液検査にて血小板数 50,000/ $\mu$ l 以上を認めていたため, 同日上下顎右側第二大臼歯抜去術を施行した. 確実に止血させるために抜歯窩にはスポンゼル<sup>®</sup>を挿入し, 4-0 ナイロン糸にて上顎右側第二大臼歯抜去部に 1 糸, 下顎右側第二大臼歯抜去部に 3 糸単純縫合を行い, 事前に作製しておいた止血床を装着した. その結果, 術後出血は認められなかった. 抜歯後, 2 日目の血液検査にて血小板数は 41,000/ $\mu$ l と減少を認めたが, 局所状態は安定しており同日退院した. 退院後, 抜歯後 6 日目の外来受診時には止血床に微量の血

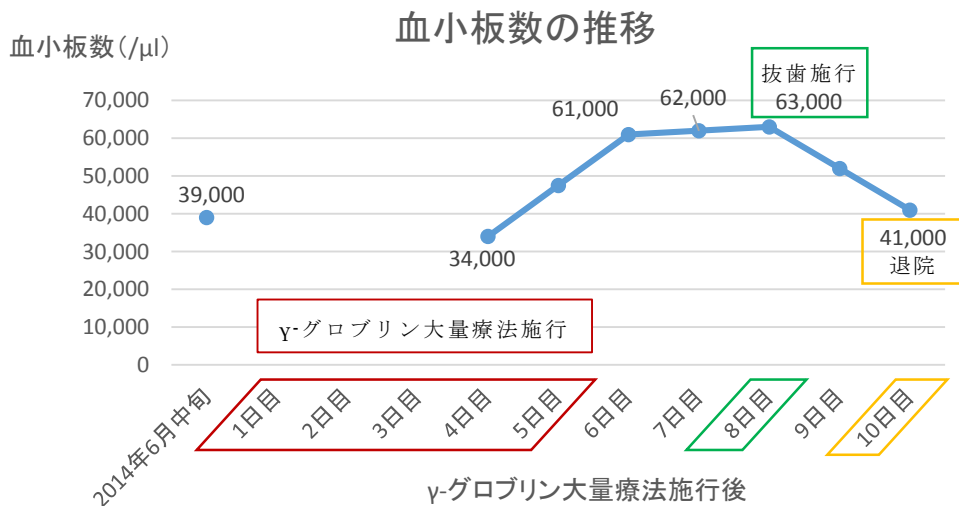


図 4.  $\gamma$ -グロブリン大量療法施行による血小板数の変化

液の付着を認めたが、抜歯後 14 日目の受診時には出血は認められなかったため、止血床の使用を終了した。

## 考察

ITP は、原因となりうる明らかな基礎疾患や薬剤の内服を認めず、血小板が減少する疾患である。また後天的な血小板減少症の中で最も頻度が高い疾患とされており、人口 10 万人あたり約 2.16 人、2012 年度での日本の総患者数は約 24,100 人とされている。ITP の発生機序としては、何らかの原因により抗血小板自己抗体が産生され、これが血小板に結合することで、マクロファージの Fc 受容体を介して血小板が貪食され、血小板減少が生じる[2]。そのため、血小板輸血を行っても抗血小板自己抗体により血小板は貪食されてしまうので、血小板の十分な増加は望めない。そこで、観血的処置が必要な場合は術前に血小板数を増加させることが必要となり、その手段の一つとして $\gamma$ -グロブリン大量療法が選択されることが多い。 $\gamma$ -グロブリン大量療法は、 $\gamma$ -グロブリン製剤を 5 日間連続して点滴静注することで血小板数の増加を促す治療法である。その機序は、抗血小板自己抗体を認識するマクロファージの Fc 受容体に $\gamma$ -グロブリンが結合することで、マクロファージの血小板貪食を抑制し、これにより血小板数が増加する。通常、 $\gamma$ -グロブリン大量療法施行後、約 3 日目から血小板は増加し始め、平均 7~10 日後にその数は一過性に最大値に達し、その後 2~6 週間で前値に戻るとされている。[2, 4]。

ITP の治療法としては、血小板数が 30,000/ $\mu$ l 以上認められ、出血症状もない場合は無治療経過観察とされ、血小板数が 20,000~30,000/ $\mu$ l で出血症状もない場合は注意深い経過観察とされる。血小板数が 20,000/ $\mu$ l 以下の場合、もしくは重篤な出血症状や多発する紫斑、点状出血、粘膜出血を認める場合は、副腎皮質ステロイドの投与や脾摘が選択される[5]。本症例は血小板数が 30,000/ $\mu$ l 以上あり、出血症状がないことから、血液内科では無治療経過観察とされていた。

ITP 患者に対する外科処置時に厚生労働省が推奨している血小板数は 50,000/ $\mu$ l 以上であり[5]、本症例では抜歯を行うにあたり血小板数が 50,000/ $\mu$ l 以下(2014 年 6 月中旬時点で 39,000/ $\mu$ l)であったため、術前に $\gamma$ -グロブリン大量療法を行い、血小板数を 50,000/ $\mu$ l 以上に増加させることが必要であった。

今回、血液内科にコンサルトし、入院下に $\gamma$ -グロブリン大量療法を施行することとなった。抜歯施行までの治療計画は以下の通りであった。

まず $\gamma$ -グロブリン製剤を 5 日間点滴静注する。そして抜歯予定日前日に血液検査を行い、血小板数が 50,000/ $\mu$ l 以下であった場合には血小板輸血 10 単位を行う。輸注された血小板の寿命は短い、緊急的に止血効果を得るには有用とされており、 $\gamma$ -グロブリン大量療法との併用で血小板増加効果が上がるとされている[6]。抜歯予定日当日、再度血液検査を行い、血小

板数が 50,000/ $\mu$ l 以上認められた場合には抜歯する。血小板数が 50,000/ $\mu$ l 以下であった場合にはさらに血小板輸血 10 単位を行い、輸血終了後 1 時間後の血液検査にて血小板数 50,000/ $\mu$ l 以上認められれば抜歯する。それでも血小板数が 50,000/ $\mu$ l 以下であった場合には $\gamma$ -グロブリン大量療法に対して抵抗性と考え、血小板を産生する細胞を増やすトロンボポエチン受容体作動薬による治療を行った後、後日抜歯予定とした。

過去 5 年間に当科を受診した ITP 患者は 87 人であり、このうち抜歯などの観血的処置を行った ITP 患者は 22 人であった。その中で 21 人は血小板数 50,000/ $\mu$ l 以上を認めており、観血的処置に際して前処置を必要としなかった。残りの 1 人は本症例の患者であり、血小板数 50,000/ $\mu$ l 以上を認めなかったため、入院下に $\gamma$ -グロブリン大量療法を施行後、抜歯を施行した。これは、ITP 患者で病状が安定していても、観血的処置をするにあたっては十分な血小板数を有しておらず、術前に $\gamma$ -グロブリン大量療法が必要となる患者が存在することを示している。

以上より、ITP 患者に対して観血的処置が必要となった際には、まず血液検査を行い血小板数を確認し、その値が 50,000/ $\mu$ l 以下の場合は血液内科へコンサルトし、適切な前処置を行うことが重要である。そして抜歯を行う際には、術中、術後の出血のリスクを考慮し、縫合、電気メス、止血用ゼラチンスポンジ、止血床を準備し、止血処置ができる万全の体制を整える必要があると考えられた。

## 結語

ITP 患者に対し、血液内科にコンサルトを行ったうえで、入院下に $\gamma$ -グロブリン大量療法を施行した。 $\gamma$ -グロブリン大量療法施行後、血小板数の増加を認め、入院 8 日目に抜歯を行った。術後問題となるような出血を認めず良好な経過を得た。

ITP 患者の抜歯に際しては、術前の前処置や術中、術後の出血に対する局所止血処置を適切に行うことが重要であると考えられる。

## 文献

- [1] 矢郷香, 臼田慎, 酒向淳, 他. 特発性血小板減少性紫斑病患者の抜歯における $\gamma$ -グロブリン大量療法の検討. 日本口腔外科学会雑誌, 52(11):629-633, 2006.
- [2] 桑名正隆. ITP の診断と治療. 日本血栓止血学会誌, 19(2):199-201, 2008
- [3] 小宮山和正, 玉繁雅之, 竹部幹浩, 他. 抗血小板抗体保有の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に対する $\gamma$ -グロブリン大量療法下での抜歯経験. 日本科学会雑誌, 42(2):379-384, 1993
- [4] 富山佳昭. 血液凝固因子製剤(免疫グロブリン). 日本血栓止血学会誌, 20(3):275-277, 2009
- [5] 藤村欣吾, 宮川義隆, 他. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 年版. 臨床血液, 53, 433-442, 2012

[6] 金倉謙, 木崎昌弘, 他.EBM 血液疾患の治療 2013-2014. 中外医学社. 422-426, 2012

## 和文抄録

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, 以下 ITP) は, 原因となりうる明らかな基礎疾患や薬剤の内服を認めず, 抗血小板自己抗体の出現により血小板の貪食が亢進し, 血小板減少を生じる疾患である. そのため, 本疾患を有する患者の観血的処置は, 術中の出血が多かったり, 術後の止血に苦慮する可能性が高い. 今回われわれは, ITP 患者に対し入院下に  $\gamma$ -グロブリン大量療法を施行し, 血小板数の増加を図ったうえで, 抜歯を行った 1 例を経験した.

初診時, 患者の血小板数は  $39,000/\mu\text{l}$  と, 抜歯に際して推奨されている血小板数  $50,000/\mu\text{l}$  未満であった. そのため当科入院下に, 入院 1 日目から 5 日目の 5 日間, 献血グロベニン<sup>®</sup>I 静注用  $5000\text{mg} \times 4$  瓶/日を  $30\text{ml/h}$  にて点滴投与を行った. 止血困難である可能性を考慮して止血床を作製後, 入院 8 日目に血小板数が  $63,000/\mu\text{l}$  と増加したため, 同日抜歯術を施行した. 術後異常出血を認めず, 良好な経過を得た.

ITP 患者の抜歯に際しては, 術前に血液内科へコンサルトを行い必要があれば適切な前処置を行うこと, 術中や術後の出血のリスクに対して縫合や電気メス, 止血用ゼラチンスポンジ, 止血床を準備するといった局所止血処置を適切に行うことが重要であると考えられた.

キーワード: 特発性血小板減少性紫斑病,  $\gamma$ -グロブリン大量療法, 抜歯

## 当院における腹部緊急手術の現状

北村直美<sup>1)2)</sup>、清水智治<sup>1)</sup>、坂井幸子<sup>1)</sup>、三宅 亨<sup>1)</sup>、赤堀浩也<sup>1)</sup>、太田裕之<sup>1)</sup>、  
園田寛道<sup>1)</sup>、山口 剛<sup>1)</sup>、森 毅<sup>1)</sup>、田畑貴久<sup>2)</sup>、江口 豊<sup>2)</sup>、谷 眞至<sup>1)</sup>

1) 滋賀医科大学 外科学講座

2) 救急集中治療医学講座

## Outcomes of emergency surgery for abdominal diseases in Shiga University of Medical Science Hospital

Naomi KITAMURA<sup>1)2)</sup>, Tomoharu SHIMIZU<sup>1)</sup>, Sachiko SAKAI<sup>1)</sup>, Toru MIYAKE<sup>1)</sup>,  
Hiroya AKABORI<sup>1)</sup>, Hiroyuki Ota<sup>1)</sup>, Hiromichi SONODA<sup>1)</sup>, Tsuyoshi YAMAGUCHI<sup>1)</sup>,  
Tsuyoshi MORI<sup>1)</sup>, Takahisa TABATA<sup>2)</sup>, Yutaka EGUCHI<sup>2)</sup> and Masaji TANI<sup>1)</sup>

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Department of Critical and Intensive Medicine, Shiga University of Medical Science

### Abstract

**Objective:** The purpose of this study was to evaluate the major types of abdominal diseases that require emergency surgery, route of transfer to the hospital, patient prognosis, and role of emergency room (ER) doctors in Shiga University of Medical Science Hospital. **Methods:** A total of 202 patients underwent emergency surgery for abdominal disease from January 2011 to May 2015. We examined data regarding the patient's course until hospitalization, ER visits, disease content, and prognoses. **Results:** Gall bladder disease (50 cases, 24.8%) was the most common abdominal disease that required emergency surgery, followed by bowel obstruction (43 cases, 21.3%) and acute appendicitis (42 cases, 20.8%). Moreover, we observed that the time from initial diagnosis to operation and the time from disease onset to the operation was shorter for ER doctors than other doctors (21 [2–70] h vs. 23 (2–170) h,  $p=0.043$ ) and 35 (7–127) h vs. 46.5 (15–307) h,  $p=0.043$ ). **Conclusions:** Successful abdominal emergency surgery requires a collaborative effort from various clinical departments. We recommend using a collaborative approach during emergency surgery in our hospital to safely achieve the best outcomes.

**Keyword:** emergency surgery, abdominal disease

### はじめに

わが国における救急医療システムは、「集中治療型 (critical care 型)」と「救急初期診療型」のふたつに大別される。さらに「救急初期診療型」は「ER(emergency room) 型」と「各科相乗り型」の二つに分けられる。当院の救急医療体制は、一部の科を除いてほとんどの科の初期診療を ER 担

当医師が行い、必要時にそれぞれの科に振り分けを行う、「救急初期診療型」の「ER 型」という形をとっている。初診時に緊急手術が必要であると判断された場合には、ER 担当医師から当該科に連絡され、当該科医師の判断によって緊急手術が計画、施行される。また、平日の外来診察時間内であれば患者は独歩で各診療科を受診の上、外来担当医師の判断によ

Received: January 12, 2016. Accepted: March 25, 2016.

Correspondence: 滋賀医科大学 外科学講座・救急集中治療医学講座 北村直美

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

て入院加療や緊急手術の要否が決定される。これらの経路の違いにより、発症から診察を受けるまでの時間や、診断がついてから手術が行われるまでの時間に差がある可能性がある。また、緊急手術の内容も地域や病院の規模によって異なることが報告されている<sup>[1][2]</sup>。これまでに当院において、どのような疾患の患者がどのような経路を経て緊急手術に至るのか、またそれぞれの経路によって予後等に違いがあるかどうかを検討されたことはない。今回われわれは、腹部疾患に関する緊急手術症例について検討を行ったので報告する。

## 方法

2011年1月1日から2015年5月31日までに当院で行われた腹部疾患に対する緊急手術は延べ358例であった。このうち院内発生症例と術後合併症に対する再手術、中心静脈ポート(CV)挿入および抜去術を除いた202例について、入院までの経路、ERの関与の有無、疾患内容およびそれらの予後について検討した。また特に症例数の多かった急性虫垂炎と急性胆嚢炎については、初診時の体温、White blood cell counts (WBC), C反応性蛋白(CRP)や発症から診察までの時間、診断から手術までの時間、発症から手術までの時間、術中出血量や手術時間、入院日数や術後合併症の有無について、救急搬送された群と独歩来院群に差があるか、またER担当医師の関与があった群と直接担当医師が診察した群の間に差があるかどうかを検討した。数値は、平均±標準偏差もしくは中央値(最小値-最大値)を用いて示し、統計学的有意差はFischer's exact testまたはStudent's t-testを行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。

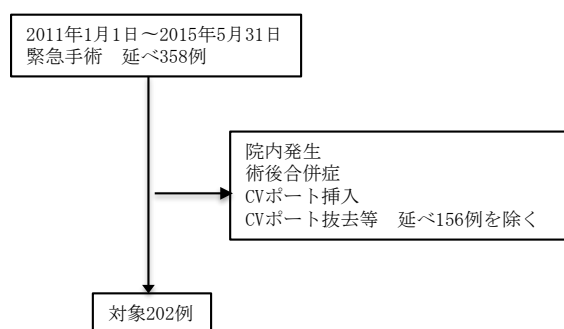


図1. 対象症例

## 結果

対象症例の平均年齢は  $61.5 \pm 19.2$  で、男女比は 113:89 と男性がやや多かった。また救急搬送された症例は 85 例(42.1%)で、独歩で来院する患者の方がやや多かった。他院からの紹介患者は 59 例(29.2%)で、ER 担当医師の関与があった症例は 73 例で全体の 36.1%であった。症例の内訳について表 1 に示す。当院で行われた腹部緊急手術の中で最も多かったのは胆嚢疾患に対する手術で、202 例中 50 例と、全体の 24.8% を占めていた。胆嚢疾患のうち、PTGBD や ENBD を行ってから緊急手術を行った症例は 7 例で、急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン<sup>[3]</sup>に基づいた重症度判定では、軽症 16 例/中等症 29 例/重症 5 例であった。次にイレウス 43 例(21.3%)、急性虫垂炎 42 例(20.8%)の順に多く、この 3 疾患で全体の 6 割以上を占めていることがわかった。救急搬送された患者の率が高かったのは、外傷(10/10 例)と腸管壊死・虚血性腸疾患(4/4 例)でそれぞれ 100%であった。次に上部消化管穿孔(8/11 例)72.7%、ヘルニア嵌頓(5/9 例)55.6%という結果であった。ER 担当医師が初診を担当した症例も同様に外傷と腸管壊死・虚血性腸疾患で 100%であり、次にヘルニア嵌頓(5/9 例)55.6%、上部消化管穿孔(4/11 例)45.5%という結果であった。術後合併症は、Clavien-Dindo 分類<sup>[4]</sup> II 度以上と定義し検索したところ、69 例(34.1%)に認めた。術後 30 日以内の死亡例は 7 例(3.5%)に認め、下部消化管穿孔 2 例(肺癌による原病死と大腸壊死)、上部消化管穿孔 2 例(ARDS と循環不全)、腸管壊死 1 例(敗血症)、外傷 2 例(術当日に死亡と術翌日に死亡)であった(表 1)。

表 1. 症例内訳

疾患名	症例数	救急搬送あり	紹介あり	ER関与あり	術後合併症あり	死亡
急性胆嚢炎	50	16(32.0%)	14(26.7%)	19(38.0%)	11(22.0%)	0
イレウス	43	22(51.2%)	10(23.3%)	13(24.5%)	18(41.9%)	0
急性虫垂炎	42	8(19.0%)	15(35.7%)	12(28.6%)	8(19.0%)	0
下部消化管穿孔	14	6(42.9%)	6(42.9%)	2(14.3%)	13(92.9%)	2(14.3%)
上部消化管穿孔	11	8(72.7%)	3(27.3%)	4(45.5%)	4(36.4%)	2(18.2%)
外傷	10	10(100%)	1(10.0%)	10(100%)	3(30.0%)	2(20.0%)
ヘルニア嵌頓	9	5(55.6%)	3(33.3%)	5(55.6%)	3(33.3%)	0
腸重積	8	4(50.0%)	2(25.0%)	2(25.0%)	3(37.5%)	0
癌性腹膜炎	6	1(16.7%)	1(16.7%)	1(33.3%)	2(33.3%)	0
腸管壊死・虚血性腸疾患	4	4(100%)	2(50.0%)	4(100%)	3(75.0%)	1(25.0%)
腹腔内出血	4	1(25.0%)	1(25.0%)	1(25.0%)	1(25.0%)	0
肛門周囲膿瘍	1	0	1(100%)	0	0	0
合計	202	85(42.1%)	59(29.2%)	73(36.1%)	69(34.2%)	7(3.5%)



急性虫垂炎について、救急搬送された群と救急搬送されていない群とを比較した結果を表 2-1 に示す。年齢、男女比、他院からの紹介の有無について有意差は認めなかったが、体温は救急搬送あり群で有意に高かった。逆に初診時の WBC は救急搬送されていない群で有意差に高かった。初診時の CRP は両群に差を認めなかった。発症から診察までの時間は両群に差を認めなかったが、診察から手術までの時間と、診断がついてから手術までの時間は有意差をもって救急搬送された群の方が短かった。発症から手術までの時間に両群差は認めなかった。出血量は有意差をもって救急搬送された群に多く、手術時間も救急搬送された群で長い傾向にあった。術後合併症率は両群に差を認めなかったが、入院日数は救急搬送された群が有意に長かった (表 2-1)。

表 2-1. 急性虫垂炎 (救急搬送の有無)

	救急搬送あり (8例)	救急搬送なし (34例)	P値
年齢	52±21.7	48.8±17.8	0.334
男女比	6:2	18:16	0.23
紹介あり	2(25%)	6(17.6%)	0.48
体温	38±0.91	37.2±0.74	0.031*
WBC	10550±4418	13667±4077	0.035*
CRP	6.52±6.33	5.94±7.69	0.424
発症から診察までの時間(hr)	11(4-48)	18.5(3-240)	0.167
診察から手術までの時間(hr)	3(1-108)	4(2-45)	0.0049*
診断から手術までの時間(hr)	2.5(1-96)	3(1-45)	0.0053*
発症から手術までの時間(hr)	50(6-120)	26(7-242)	0.426
出血量(ml)	124.6±40.3	91.8±34.1	0.013*
手術時間(分)	128.5±193.6	48.4±107.2	0.064
入院日数(日)	21.6±24.9	7.88±4.1	0.0024*
術後合併症あり	3(37.5%)	5(14.7%)	0.162

次に ER 担当医師が初診を担当した「ER 関与あり」群と各科担当医師が初診を担当した「ER 関与なし」群と同様に比較した (表 2-2)。平均年齢、男女比は両群に有意差を認めなかったが、救急搬送された症例は有意差をもって ER 関与群に多かった。各科担当医師が初診を行った、急性虫垂炎患者の

40%(12/30 例)が他院からの紹介患者であった。初診時の平均体温、平均 WBC、平均 CRP に有意差を認めなかった。平均出血量と平均入院日数は ER が関与している群でやや多い傾向にあるが、発症から診察までの時間、診察から手術までの時間、診断から手術までの時間や発症から手術までの時間に有意差は認めなかった。

表 2-2. 急性虫垂炎 (ER 関与の有無)

	ER関与あり (12例)	ER関与なし (30例)	P値
年齢	46.3±18.6	50.6±18.5	0.256
男女比	6:6	18:12	0.400
救急搬送あり	5(41.7%)	3(10.0%)	0.031*
紹介あり	3(25.0%)	12(40.0%)	0.292
体温	37.5±0.87	37.3±0.808	0.254
WBC	13466.7±6152	12916.7±3303	0.3913
CRP	7.27±8.56	5.55±6.88	0.28
発症から診察までの時間(hr)	18.5(4-240)	16(3-240)	0.451
診察から手術までの時間(hr)	2.5(1-108)	4(2-60)	0.119
診断から手術までの時間(hr)	2.5(1-60)	3.25(1-45)	0.112
発症から手術までの時間(hr)	29(6-241)	26(7-242)	0.266
出血量(ml)	112.5±40.5	92.3±34.9	0.081
手術時間(分)	103.9±134.0	47.5±127.7	0.122
入院日数(日)	17.1±21.4	7.87±4.16	0.092
術後合併症あり	4(33.3%)	4(12.5%)	0.146

胆嚢疾患について、救急搬送された群と救急搬送されていない群とを比較した結果を表 3-1 に示す。男女比や他院からの紹介の有無は両群に差を認めなかったが、年齢は救急搬送された群が有意に高かった。体温、WBC および CRP の値に両群差を認めなかった。発症から診察までの時間は救急搬送された群で有意に短く、診察から手術までの時間と診断から手術までの時間は両群に差を認めなかったが、発症から手術までの時間は救急搬送された群が短い傾向にあった。手術時間は両群間に差を認めなかったが、出血量は救急搬送された群で有意に少なかった。術後合併症発生率は両群に差を認めなかったが、入院日数は救急搬送された群で長い傾向にあった (表 3-1)。

当院における腹部緊急手術の現状

次に胆嚢疾患について ER 関与あり群と ER 関与なし群で同様に比較した(表 3-2)。年齢や男女比、救急搬送の割合に両群間で有意差を認めなかったが、体温は有意差をもって ER 関与群で高かった。WBC と CRP は両群に差を認めなかった。発症から診察までの時間も両群に有意差を認めなかったが、診察から手術までの時間、診断から手術までの時間と発症から手術までの時間は有意差をもって ER 関与群で短かった。出血量や手術時間、入院日数および術後合併症発生率は両群に有意差を認めなかった。

外傷については、10 例すべてが救急搬送されているが、うち 1 例は 5 日前に他院で入院しており、急に症状が増悪したため当院に転院搬送となった症例で、その症例を除いた 9 例で検討したところ、受傷から診察までの時間の中央値は 0.5 時間(0.5-0.6)であった。診断から手術までの時間の中央値は 2.75(1.5-72)時間で、受傷から手術までの時間の中央値は 4(2-73)時間であった。

表 3-1. 胆嚢疾患(救急搬送の有無)

	救急搬送あり (16例)	救急搬送なし (34例)	P値
年齢	68.8±14.4	60.7±16.2	0.046*
男女比	11:5	22:12	0.52
紹介あり	2(12.5%)	12(35.3%)	0.088
体温	36.9±1.43	36.9±0.82	0.445
WBC	13856±8270	12955±4804	0.349
CRP	9.28±10.64	10.44±10.04	0.362
発症から診察までの時間(hr)	4.5(1-120)	16(2-240)	0.014*
診察から手術までの時間(hr)	31.5(2-123)	24(2-170)	0.206
診断から手術までの時間(hr)	26.5(2-125)	22(2-170)	0.213
発症から手術までの時間(hr)	39.5(24-126)	47(7-307)	0.096
出血量(ml)	164.9±53.6	208.7±96.3	0.025*
手術時間(分)	492.3±1170	289.4±440.1	0.262
入院日数(日)	11.9±8.61	8.5±5.44	0.085
術後合併症あり	3(18.8%)	8(23.5%)	0.505

表 3-2. 胆嚢疾患(ER 関与の有無)

	ER関与あり (19例)	ER関与なし (31例)	P値
年齢	69.9±15.5	61.0±16.1	0.107
男女比	12:7	21:10	0.487
救急搬送あり	7(36.8%)	9(29.0%)	0.394
紹介あり	4(21.1%)	10(32.3%)	0.301
体温	37.3±1.30	36.6±0.77	0.035*
WBC	13263±5628	13232±6441	0.493
CRP	12.07±11.44	8.83±9.24	0.158
発症から診察までの時間(hr)	11(2-120)	11.5(1.5-240)	0.222
診察から手術までの時間(hr)	19(2-52)	29.5(2-170)	0.031*
診断から手術までの時間(hr)	21(2-70)	23(2-170)	0.043*
発症から手術までの時間(hr)	35(7-127)	46.5(15-307)	0.043*
出血量(ml)	180.7±61.7	203.3±99.0	0.167
手術時間(分)	468.3±1094.4	284.4±432.1	0.251
入院日数(日)	9.895±7.79	9.420±6.132	0.413
術後合併症あり	6(31.6%)	5(19.4%)	0.176

考察

当院において腹部疾患に対する緊急手術を行うまでの経路として、救急搬送される場合とされない場合の2つの経路がある。救急搬送される場合は、他院からの紹介や転院搬送を除くとまず ER 担当医師が患者を診察し、画像診断においては放射線科担当医師にコンサルトを行い、その後消化器内科担当医師へのコンサルトを経てあるいは直接消化器外科担当医師にコンサルトを行い、最終的に消化器外科担当医師が緊急手術の必要性を判断し、麻酔科担当医師や手術室リーダー看護師と相談の上、緊急手術の申し込みを行う。他院からの紹介や転院搬送の場合は直接当該科担当医師が診察を行う。他院からの紹介がなく救急搬送されない場合は、平日の外来診療時間内であれば多くは消化器内科担当医師の診察の後、手術が必要であると判断された時点で消化器外科担当医師へコンサルトされる。また、2015年10月より総合診療部が新たに開設されたため、平日の時間内診療であっても ER 担当医師や総合診療部担当医師が初診を担当する機会は今後増えるこ

とが予想される。初診が当該科で行われた場合、ER 担当医師の診察が行われないため、1 段階少ない発症から手術が行われるまでの時間が短くなる可能性が考えられる。しかし、急性虫垂炎症例では、ER 担当医師の関与の有無にかかわらず手術までにかかる時間は有意差を認めなかった。胆嚢疾患では、診察から手術までの時間はむしろ ER 担当医師の関与がある方が短かった。このことから、ER 担当医師が関与することにより診断から手術までの時間が余分にかかることがないことが判明した。

急性虫垂炎について、救急搬送された群と救急搬送されていない群とを比較したところ、体温が救急搬送された群で高く、WBC は救急搬送されていない群で高いことがわかった(表 2)。体温の高さが救急要請のきっかけのひとつになる可能性が示唆された。救急搬送された群は救急搬送されていない群に比べて出血量が多く、手術時間・入院期間も長いことより、より重症例が救急搬送されている可能性があることがわかった。

急性虫垂炎においては、初診時に既に穿孔し膿瘍を形成している場合に緊急手術を行うと回盲部切除術のように過大侵襲を余儀なくされたり、術後合併症の発生率が上昇することが報告されているため<sup>[5][6]</sup>、一度抗生剤で炎症を落ち着かせた後、およそ 3 ヶ月後に虫垂切除術を施行する Interval appendectomy を考慮した方がよい場合もある。今回検討した急性虫垂炎の症例の中では、Interval appendectomy を行った症例は 2 例のみであり、虫垂根部の炎症が強く回盲部切除術を行った症例が 3 例含まれていた。初診時に既に穿孔し膿瘍を形成している症例も多く含まれているため、今後 Interval appendectomy を行うことにより、出血量や手術時間、および術後合併症の発生率や入院期間を減らすことができるかもしれない。

胆嚢疾患については、年齢は有意差をもって救急搬送された群が高かった。発症から診察までの時間と発症から手術までの時間はいずれも有意差をもって救急搬送された群の方が短いにも関わらず、入院期間は救急搬送されていない群の方が短い理由としては、術後合併症の発生率に差がないことを考えると、救急搬送されていない群の年齢が若いことが最も大きな理由ではないかと考えられる。早期治療早期退院を目

標に掲げたとき、もちろん地域差による影響も大きいと思われるが、高齢であるということは大きな影響をもつことが示唆された。胆嚢疾患について ER 関与群と ER 非関与群を比較したところ、診察から手術までの時間、診断から手術までの時間と発症から手術までの時間は有意差をもって ER 関与群で短かった。胆嚢疾患については、ER 担当医師が消化器内科と消化器外科の両診療科にコンサルトを同時に行うことが多く、手術が必要となる症例の判断が ER 担当医師の関与しない場合に比べて早くなる可能性が考えられた。急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドラインによると、発症から 72 時間以内の軽症あるいは中等症急性胆嚢炎に対する第一の治療は早期の腹腔鏡下胆嚢摘出術である<sup>[3]</sup>。重症胆嚢炎では全身状態が著しく低下していることが多いため、まずは緊急胆嚢ドレナージを行い、全身状態が改善した後胆嚢摘出術を行う。今回検討した結果、発症から診察までの時間は救急搬送された群と救急搬送されていない群ともに 72 時間以内であるため、重症胆嚢炎を除いて多くの症例は早期の手術が望ましいと思われる。特に救急搬送された群は全例発症から 72 時間以内であるため、今後さらに積極的に緊急腹腔鏡下胆嚢摘出術を考慮してもよいのではないかと考える。

腹部外傷の緊急度については、ショックを伴う腹腔内出血の止血は受傷から 1 時間以内が理想であり、ショックを伴わない場合で持続する出血の止血は受傷より 2-4 時間以内、腹膜炎に対する治療は受傷後 6 時間以内に緊急開腹術が必要とされている<sup>[7]</sup>。当院の現状としては、受傷から手術までの時間は 4 時間と、日本外傷学会監修の外傷専門診療ガイドラインの示す「ショックを伴わない場合で持続する出血の止血」までの目標時間は達成できていることがわかった。今後はショックを伴う腹腔内出血に対し受傷から 1 時間以内に手術を行うべく検討が必要であると考えられる。

以上、当院における腹部疾患に対する緊急手術の現状について報告した。腹部緊急手術が行われるまでには、ER 担当医師・看護師、放射線科担当医師、放射線技師、検査技師、消化器内科担当医師、消化器外科担当医師、麻酔科医師および手術室担当看護師等、多部署にわたって様々な人々の協力が必須である。この協調あってこそ、組織としての最大の成果が発揮できるものと思われる。今後とも各部署のご協力を賜

りつつより安全に緊急手術を施行していきたいと考える。

## 文献

[1] 森脇義弘, 荒田慎寿, 加藤 真, 豊田 洋, 小菅宇之, 岩下眞之, 春成伸之, 田原良雄, 鈴木範行ら. 都市部での腹部救急患者受入状況の現状. 日本腹部救急医学会雑誌 31(5):739-744, 2011

[2] 上田純志, 内田英二. 当科における腹部緊急手術の現状-大学病院外科の立場から、大規模病院への集中-. 日本腹部救急医学会雑誌 31(5):733-737, 2011

[3] 高田忠敬. 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 第2版 東京, 医学図書出版株式会社, 163, 2013

[4] Daniel Dindo, MD, Nicolas Demartines, MD, Pierre-Alain Clavien, MD, PhD, Classification of Surgical Complications. Annals of Surgery 240(2):205-213, 2004

[5] 家入里志, 柳 佑典, 松浦俊治, 宗崎良太, 永田公二, 林田真, 木下義晶, 橋爪 誠, 田口智章. Interval appendectomy の適応と至適手術時期についての検討. 日本腹部救急医学会雑誌 32(4):771-774, 2012

[6] 村川力彦, 増山美紗, 山本高正, 山本和幸, 村上慶洋, 新関浩人, 北上英彦, 須永道明, 池田淳一. 虫垂膿瘍に対する保存的治療と interval appendectomy の検討. 日本臨床外科学会雑誌 71(9):2222-2226, 2010

[7] 一般社団法人日本外傷学会監修. 外傷専門診療ガイドライン JETEC 第1版 日本外傷学会外傷専門診療ガイドライン

## 和文抄録

当院の救急医療体制は、「救急初期診療型」の「ER 型」という形をとっている。これまでに当院においてどのような疾患の患者がどのような経路を経て緊急手術に至るのか、またそれぞれの経路によって予後等に違いがあるかどうかを検討されたことはない。今回われわれは、腹部疾患に関する緊急手術症例について検討を行ったので報告する。2011年1月1日から2015年5月31日までに当院で行われた腹部疾患に対する緊急手術のうち202例について、入院までの経路、ERの関与の有無、疾患内容およびそれらの予後について検討した。

最も多かったのは胆嚢疾患に対する手術で50例(24.8%)、次にイレウス43例(21.3%)、急性虫垂炎42例(20.8%)の順であった。胆嚢疾患についてER関与群とER非関与群を比較したところ、診察から手術までの時間、診断から手術までの時間と発症から手術までの時間は有意差をもってER関与群で短かった。これはER担当医師が消化器内科と消化器外科の両診療科にコンサルトを同時に行うことが多く、手術が必要となる症例の判断がER担当医師の関与しない場合に比べて早くなる可能性が考えられた。腹部緊急手術が行われるまでには多部署にわたって様々な人々の協力が必須である。組織としての最大の成果が発揮できるよう、今後も協調して安全に緊急手術を行いたいと考える。

キーワード：腹部緊急手術

## 豊郷病院における腹腔鏡下大腸癌手術の現状と課題

井内 武和<sup>1)</sup>, 児玉 泰一<sup>2)</sup>, 清水 智治<sup>2)</sup>, 葛本 慶裕<sup>3)</sup>, 三宅 亨<sup>2)</sup>,  
望月 慶子<sup>4)</sup>, 佐藤 浩一郎<sup>5)</sup>, 東田 宏明<sup>6)</sup>, 谷 眞至<sup>2)</sup>

1) 豊郷病院 外科 2) 滋賀医科大学 外科学講座 3) 守山市民病院 外科  
4) 小松市民病院 外科 5) 湖北病院 外科 6) 日野記念病院 外科

## Laparoscopic surgery for colorectal cancer in Toyosato hospital

Takekazu IUCHI<sup>1)</sup>, Yasukazu KODAMA<sup>2)</sup>, Tomoharu SHIMIZU<sup>2)</sup>, Yoshihiro TSUTAMOTO<sup>3)</sup>, Tohru MIYAKE<sup>2)</sup>, Keiko MOCHIZUKI<sup>4)</sup>, Koichiro SATO<sup>5)</sup>, Hiroaki TSUKADA<sup>6)</sup> and Masaji TANI<sup>2)</sup>

1) Department of Surgery, Toyosato hospital 2) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science  
3) Department of Surgery, Moriyama Municipal hospital 4) Department of Surgery, Komatsu municipal hospital  
5) Department of Surgery, Kohoku hospital 6) Department of Surgery, Hino Memorial hospital

**Abstract** Between April 2007 and September 2015, 95 patients received laparoscopic surgery for colorectal cancer resection. We compared age, clinical stage, operative time, and surgical complication in two groups (2007 to 2011 and 2012 to 2015). Though the operative time was longer in the latter group, the complication of anastomotic leakage and bladder disorder decreased. A qualified surgeon of endoscopic surgical skill qualification system began to participate in the operation from 2014 and operative time was shortened 60 minutes on average. We need to strengthen our clinical system to operate elder patients safe and influence our community to have an examination for colon cancer.

**Keyword** colon, rectum, laparoscopic

### はじめに

大腸癌に対する腹腔鏡下大腸切除術は、1991年に Jacobs[1]や Fowler[2]らに報告されて以後、腹腔鏡手術の開腹手術に対する同等性や有用性が数多く報告されてきた[3][4][5]。本邦においても急速に普及し、内視鏡外科学会のアンケート報告[6]によれば、大腸悪性腫瘍に対する腹腔鏡手術は2007年では年間1万症例弱であったものが2013年度の時点では2万症例を超え、大腸癌手術に占める腹腔鏡手術の割合は50%を超えた。当院では2006年から大腸癌に対する腹腔鏡手術を行っており、本稿では、当院での腹腔鏡下大腸癌切除症例の特徴を把握し今後の課題を検討する事を目的とした。

### 方法

豊郷病院で原発巣の切除が行われた大腸癌症例のうち、2007年4月以降に腹腔鏡で手術が開始された96症例を対象とし、年齢、臨床進行度、手術時間、術後合併症を検討した。集計は年度毎あるいは術者がほぼ同一であった2007年4月から2012年3月までを前期とし、2012年4月から2015年9月までの後期とに分けて集計した。

当院での腹腔鏡手術は、全身麻酔困難例のほか、合併切除が必要な他臓器浸潤、腹腔内での操作スペースの確保が困難な腸閉塞や手術操作部位に影響を及ぼす手術

Received: January 14, 2016. Accepted: March 29, 2016.

Correspondence: 豊郷病院 外科 井内 武和

〒520-2121 犬上郡豊郷町八目12番地



既往のないものを対象としている。

当院の標準的方法では臍を含む4から5ポートで手術を行い、剥離授動された腸管を体外で切除し吻合している。直腸で切離した症例では2014年までは下腹部小切開を追加し直視下で吻合しており、それ以後は腹腔内で鏡視下に吻合している。

手術時間は腹膜翻転部以下の操作を必要とする直腸 Ra よりも肛門側病変（前期 10 例、後期 6 例）と大腸全摘手術症例（後期 1 例）を除外した前期 45 例と後期 34 例を比較した。また、2014 年から内視鏡外科学会技術認定医が手術に参加しており、この前後での同一術者の手術時間を比較した。

有意差の検定は Mann-Whitney's U test, student t test, カイ二乗検定を行い  $p < 0.05$  を有意差ありと判定した。

## 結果

### 1. 年齢

2007 年から 2012 年の前期の症例数は 55 例、2012 年以後の後期は 41 例で、患者の年齢中央値はそれぞれ 73 歳と 77 歳であった、有意差は認めなかったが後期に高い傾向があった ( $p = 0.064$ ) (表 1)。

### 2. 深達度および進行度

術前の画像診断による臨床進行度には前期と後期とで有意な差を認めなかった ( $\chi^2 = 1.287, p > 0.05$ )。前後期とも術前にステージ II と診断された症例が最も多く 4 割前後で (前期 22 例 40%、後期 14 例 34%)、ステージ II 以上の進行した癌は 8 割近く (前期 81.8%、後期 78%) を占めていた。そのうち遠隔転移を有するステージ IV は前後期とも 1 割 (前期 10.9%、後期 7.3%) ほど含まれていた。

術前に診断された壁深達度も有意差は認めず ( $\chi^2 = 8.456, p > 0.05$ )、SS および SE が多く、SS 以深の局所高度進行大腸癌が前後期とも 7 割以上 (前期 72.7%、後期 78%) を占めた。

### 3. 手術時間

前期 45 例の平均手術時間は 157 分 ( $157 \pm 11.1$ )、後期が 202 分 ( $202.4 \pm 9.1$ ) と後期が 45 分手術時間が長かった ( $P = 0.03$ ) (表 1)。2014 年からの内視鏡外科学会の技術認定医が手術に参加する前後の同一術者の手術時間を図 1 に示す。図左から右へ経時的に 1 例ごとの手術時間を示し、破線から右が技術認定医参加後である。図右に向かうに従い手術時間が短縮する傾向がみられる。技術認定医参加前後の手術時間を比較すると、参加前の手術平均時間が 229 分 ( $n = 14, 229 \pm 14.2$ ) に対して参加後は 160 分 ( $n = 9, 160.4 \pm 9.9$ ) と約 1 時間の短縮がみられた ( $P = 0.0021$ )。また、S 状結腸と直腸 Rs の病変に限って検討しても有意に参加後の手術時間が短かった。(表 2)。

### 4. 手術関連合併症

手術関連合併症を表 1 に示す。SSI や腸閉塞は前後期でほぼ同様な発生頻度であったが、合併症発生数と縫合不全、術後排尿障害は、有意差は認めなかったが前期に多い傾向があった。排尿障害は全例泌尿器科専門医の診察のうえ内服治療を受けて症状が改善した。また、後期に脳梗塞と心筋梗塞が各 1 例発生した。

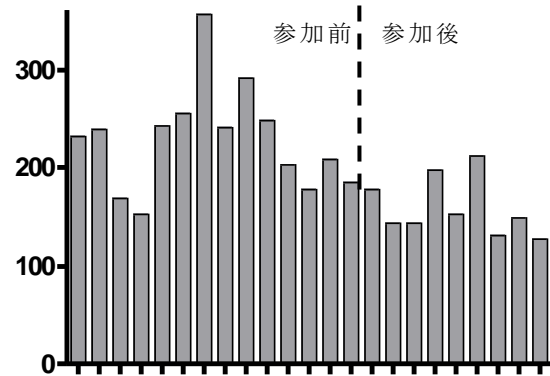


図 1. 技術認定医参加前後の手術時間

## 考察

腹腔鏡手術が普及するのに伴い、当院でも 2006 年から大腸癌に対する腹腔鏡手術を始め、腹腔鏡下大腸癌切除症例数は 100 例を超えた。

今回の検討により、当院で腹腔鏡切除を受けた後期の年齢中央値は 78 歳と高齢の患者が多く、前期と比べても患者の高齢化が進んでいる傾向がみられた。高齢者の治療方法を検討する際には、癌の根治性のみではなく身体能力や認知能力、余命、介護状況など総合的に勘案する必要がある。局所進行癌をそのまま放置すると腸閉塞をおこすため、いずれは何らかの処置が必要となる可能性が高い。侵襲の小さい処置としては、内視鏡下消化管ステント留置術があるが、ステント留置では癌からの出血など腫瘍随伴症状が続く。また、腸閉塞に対して人工肛門造設も一つの手段であるが、前述の消化管ステントと同様に出血等が続くことに加え、ボディーイメージの変化と人工肛門の管理が患者と家族の負担となる。これらの理由から、当院では命を脅かすような遠隔転移がなく耐術能がある局所進行癌は高齢者であっても原発巣の切除を優先する方針である。

高齢者に対する腹腔鏡下大腸癌切除手術は、過去の報告では比較的安全に手術が可能と報告されているが [7][8]、当院での後期のグループで心筋梗塞と脳梗塞が 1 例ずつ発症した。高齢者の手術に際しては、術前の検査など院内のルールを作っていたが、安全に手術を行うために必要な検査や周術期の管理方法などを再度検討する必要があると考える。

内視鏡外科学会の集計 [6] では、結腸癌内視鏡外科手術症例を早期癌と進行癌とに分類しているが、2013 年

は早期癌の割合が 29.9%であった。この集計には cStage0 と I のみを手術対象とする施設が 1 割含まれているため早期癌の割合が高くなる傾向があるが、同時期の開腹手術症例を全て進行癌としても早期癌の割合は 17%であり、それに比し当院における前期(5 例、9.1%)と後期(3 例、7.3%)の早期癌の割合は少ないと考えられる。当院の立地する豊郷町の 2013 年度大腸癌検診受診率は 5.2%で、県の平均 14.9%と比較しても非常に低い受診率であった[9]。より早い時期で大腸癌が発見されれば腹腔鏡手術による癌の根治性が改善するのみではなく、より侵襲の小さい治療法で済む可能性もあり、検診率の向上のためにどのような取り組みが可能かを今後検討したい。

手術時間を前期と後期で比較すると、病院として症例を蓄積しているにもかかわらず、後期のほうが平均手術時間が 45 分長くなっていた。後期の平均手術時間の 202 分は結腸癌手術としては十分に許容される手術時間であると考えられるが、長い手術では 5 時間ほどかかっている手術もあった。症例によっては手術時間が長くなるのがやむをえないこともあるが、定型的な手術であればできるだけ手術時間のブレを小さくすることが必要であると考えた。そのために 2014 年から内視外科学会技術認定医が助手として手術に参加し、術野の展開、手術の進行を定型化している。操作の順番、把持する部位、確認すべき事項を定型化することにより無駄な操作がなくなるとともに、良い視野により手術操作が容易になり平均手術時間が短縮されることを期待した。参加前後の比較では参加後の手術時間が有意に短縮されていた。この要因のひとつとして経験曲線効果が考えられる。手術における経験曲線効果の理由として、手術参加者の思考や技術の向上、手術進行方法の改善、作業の標準化等が考えられる。Luglio ら[10]は経験曲線効果の向上のためにはそれら標準化された技法に加え、習熟した外科医による指導が必要だと指摘している。今回の検討において、技術認定医の参加がどの程度効率化に寄与したかの同定は困難であるが、第三者による手術手技の検証と新しい考え方や方法の導入という点では、技術認定医の参加は合理的な方法と思われる。既に効率化した手法を導入することで、自施設のスタッフのみで効率化を進めるよりも早く効果が得られた可能性がある。

前後期の合併症を比較すると、後期では手術操作に起因した合併症と考えられる排尿障害や縫合不全は前期に比べて減少傾向であり、手術時間の延長と合併症との間には関連がなかった。前期に生じた排尿障害は直腸癌症例に発生しており、全例内服治療で改善した。排尿障害は左側結腸あるいは直腸手術の際の骨盤神経叢の術中の損傷により生じ得るが、近年は学会でも腹腔鏡手術操作に関する発表が増え、この部位の解剖や手術操作に関する外科医の認識が向上したことが合併症の減少に寄与したと推察する。

## まとめ

今回、当院における大腸癌に対する腹腔鏡手術症例を検討した。技術認定医の参加などで定型化した手技を導入することは、手術の効率化に要する期間を短縮させる可能性がある。また、高齢者が多く進行した癌が多いことから、高齢者を安全に手術するための体制を構築するとともに、大腸癌の早期発見につながる癌検診受診率向上に向けて病院として取り組んでいきたい。

## 文献

- [1] Jacobs M1, Verdeja JC, Goldstein HS.Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy).Surg Laparosc Endosc.Sep;1(3):144-50,1991
- [2] Fowler DL1, White SA.Laparoscopy-assisted sigmoid resection.Surg Laparosc Endosc. 1991 Sep;1(3):183-8.
- [3] Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. Lancet 2002; 359: 2224-2229
- [4] Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Bunnen M, Veldkamp R, Hop WC, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. Lancet Oncol 2009; 10: 44-52
- [5] Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. Br J Surg 2013; 100: 75-82
- [6] 内視鏡外科手術に関するアンケート調査-第 12 回集計結果報告 腹部外科領域日本内視鏡外科学会雑誌 19:541-546 2014
- [7] 永末 裕友、横溝 博、中寫 雅之 ほか 超高齢者(85 歳以上)における腹腔鏡下大腸切除の検討 日本内視鏡外科学会雑誌 18 巻 5 号 859-535 2013
- [8] 藤井 正一、石部敦士、大田貢由 ほか 高齢者(80 歳以上)大腸癌に対する手術成績の検討 日本大腸肛門病学会雑誌 66 巻 4 号 2013
- [9] 滋賀県健康づくり資料集(平成 26 年版)4.特定健診他・がん検診
- [10]Luligo G, De Palma GD, Tarquini R, et al. Laparoscopic colorectal surgery in learning curve: Role of implementation of a standardized technique and recovery protocol. Ann Med Surg. 2014; 4(2):89-94.

## 和文抄録

2007 年 4 月から 2015 年 9 月の間に 96 例の大腸癌患者に対して腹腔鏡手術での切除を行った。前期と後期の 2 群にわけ、年齢、臨床進行度、手術時間、合併症を検討した。後期では手術時間が前期に比べ長くなっていたが、合併症である縫合不全と排尿障害は減少傾

## 豊郷病院における腹腔鏡下大腸癌手術の現状と課題

向であった。内視鏡外科学会の技術認定医の参加前後で平均手術時間が約 60 分短縮され、技術認定医の参加が手術の効率化に寄与した可能性がある。

高齢者が多く進行した癌が多いことから、高齢者を安全に手術するための体制の構築とともに、大腸癌の早期発見につながる癌検診受診率向上が課題である。

キーワード：結腸、直腸、腹腔鏡手術

表 1. 腹腔鏡下大腸癌切除症例の前期 (2007.4-2012.3) と後期 (2012.4-2015.9) の比較

	前期 (2007.4-2012.3)	後期 (2012.4-2015.9)	
症例数	55	41	
年齢 中央値 (range)	73 (38-87)	77 (31-91)	p=0.064
部位 C/A/T/D/S/Rs	6/ 11/ 9/ 0/ 12/ 3	4/ 8/ 4/ 3/ 12/ 3	$\chi^2=5.189$ (p>0.05)
Ra/Rb	5/ 5	4/ 2	$\chi^2=0.017$ (p>0.05)
深達度 M/ SM/ MP/ SS/ SE/ SI	2/3/10/30/9/1	2/1/6/14/15/3	$\chi^2=8.456$ (p>0.05)
進行度 0/ I/ II/ IIIA/ IIIB/ IV	4/ 6/ 22/ 13/ 4/ 6	2/7/15/11/2/4	$\chi^2=1.287$ (p>0.05)
手術時間	157.3±11.06 (n=45)	202.4±9.173 (n=34)	p=0.03
合併症 (総数)	(18)	(9)	p>0.05
SSI	4 (7.2%)	4 (9.8%)	
縫合不全 Clavien-Dindo分類	5 (9.1%) II (3) IIIa (1) IIIb (1)	1 (2.4%) IIIb (1)	
梗塞性疾患	0	2 (4.9%)	
腸閉塞	3 (5.5%)	2 (4.9%)	
静脈血栓	1 (1.8%)	0	
排尿障害	4 (7.2%)	0	
出血	1 (1.8%)	0	

表 2. 技術認定医参加前後での手術時間の比較

	参加前	参加後	
手術時間			
大腸切除 (RaRb除く)	229.1±14.22 (N=14)	160.4±9.940 (N=9)	p=0.0021
S/Rs 切除	222.0±12.15 (N=6)	154.4±6.408 (N=5)	p=0.0013

## 原発性胃癌に対する術後抗凝固療法 -関連病院におけるアンケート結果報告-

貝田佐知子<sup>1)</sup>, 山口剛<sup>1)</sup>, 大竹玲子<sup>1)</sup>, 村田 聡<sup>1)</sup>, 山本 寛<sup>1)</sup>, 植木智之<sup>1)</sup>, 三宅 亨<sup>1)</sup>, 村上耕一郎<sup>1)</sup>, 赤堀浩也<sup>1)</sup>, 太田裕之<sup>1)</sup>, 園田寛道<sup>1)</sup>, 清水智治<sup>1)</sup>, 塩見尚礼<sup>1)</sup>, 目片英治<sup>1)</sup>, 遠藤善裕<sup>2)</sup>, 仲 成幸<sup>1)</sup>, 安 炳九, 飯田洋也, 井内武和, 池添清彦, 一瀬真澄, 宇治祥隆, 箆 洋三, 貝塚真知子, 柿原直樹, 神谷純広, 川崎誠康, 熊野公束, 小林知恵, 佐藤浩一郎, 龍田 健, 田中彰恵, 東田宏明, 土橋洋史, 中村一郎, 西村彰一, 生内一夫, 長谷川 均, 林 直樹, 藤田益嗣, 藤野光廣, 水野 文, 八木俊和, 矢澤武史, 山口智弘, 横田 徹, 谷 眞至<sup>1)</sup>

1) 滋賀医科大学 外科学講座

2) 同 臨床看護学講座

## Postoperative Anticoagulation Therapy for Gastric Cancer -Questionnaire Result Report of Associated Hospitals-

Sachiko KAIDA<sup>1)</sup>, Tsuyoshi YAMAGUCHI<sup>1)</sup>, Reiko OHTAKE<sup>1)</sup>, Satoshi MURATA<sup>1)</sup>, Hiroshi YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Tomoyuki UEKI<sup>1)</sup>, Toru MIYAKE<sup>1)</sup>, Koichiro MURAKAMI<sup>1)</sup>, Hiroya AKABORI<sup>1)</sup>, Hiroyuki OHTA<sup>1)</sup>, Hiromichi SONODA<sup>1)</sup>, Tomoharu SHIMIZU<sup>1)</sup>, Hisanori SHIOMI<sup>1)</sup>, Eiji MEKATA<sup>1)</sup>, Yoshihiro ENDO<sup>2)</sup>, Shigeyuki NAKA<sup>1)</sup>, Byonggu AN, Hiroya IIDA, Takekazu IUCHI, Kiyohiko IKEZOE, Masumi ICHINOSE, Yoshitaka UJI, Yozo EBIRA, Machiko KAIZUKA, Naoki KAKIHARA, Sumihiro KAMITANI, Masayasu KAWASAKI, Kimitsuka KUMANO, Chie KOBAYASHI, Koichiro SATO, Takeshi TATSUTA, Akie TANAKA, Hiroaki TSUKADA, Hiroshi TSUCHIHASHI, Ichiro NAKAMURA, Shoichi NISHIMURA, Kazuo HAEUCHI, Hitoshi HASEGAWA, Naoki HAYASHI, Masutsugu FUJITA, Mitsuhiro FUJINO, Aya MIZUNO, Toshikazu YAGI, Takeshi YAZAWA, Tomohiro YAMAGUCHI, Tohru YOKOTA, and Masaji TANI<sup>1)</sup>

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Department of Clinical Nursing, Shiga University of Medical Science

**Abstract** Surgery for gastric cancer is categorized as high risk group of venous thromboembolism (VTE) after surgery. There are several established guideline to prevent VTE. However, there is no consistent method for prophylaxis. **Objective:** Retrospectively, we evaluated the prophylactic way to prevent VTE and the rate of laparoscopic surgery for gastric cancer in the Shiga University of Medical Science Hospital and affiliated hospitals. **Methods:** We survey the number of surgery for the gastric cancer in 2014 by questionnaire. **Results:** The hospital which cooperated with a questionnaire was 34 in 36(93.5%). 24 hospitals answered the number of the operations for gastric cancer in 2014, and total number was 795 cases. In that cases, laparoscopic surgery were 306 cases (38.4%). For VTE prophylaxis, the hospitals which used stockings, the intermittent air pressure method (foot pump) for the postoperative period were 16 (55.2%), and which administered anticoagulants were

13 (44.8%), in which used heparin were 2, fondaparinux was 1, and enoxaparin was 10 hospitals. **Conclusions:** In our hospital, there were no VTE and bleeding cases. In order to perceive precise incidence and clinical influence of VTE, we plan to conduct a perspective clinical trial in cooperation with affiliated hospitals.

**Keyword** Gastric Cancer, Venous thromboembolism, Postoperative anticoagulation therapy, Questionnaire

## はじめに

腹部外科手術の中でも胃癌根治手術は侵襲が大きく、術後の静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism : VTE)予防ガイドラインでも 40 歳以上の癌の大手術として高リスク群に挙げられている<sup>1)</sup>。高リスク群に対する VTE の予防法として、ASCO ガイドラインでは heparin、fondaparinux、enoxaparin などが推奨されており<sup>2)</sup>、臨床現場では、2004 年に発行された「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン」によると「間欠的空気圧迫法あるいは低用量未分画ヘパリン」となっており、各病院でそれぞれ対策がなされていると推察される。黒岩らの報告では、術後理学予防法の施行率は 60%以上と報告されている<sup>3)</sup>。しかし実際に各施設でどの予防法が施行されているかを調査した試みはこれまでなく、それぞれの病院の方針に委ねられているのが現状である。今回我々は関連施設において、胃癌根治術施行症例数と各病院それぞれの VTE 予防法につきアンケート調査を施行したのでその結果を報告する。

## 目的

関連施設ごとの胃癌の根治術施行症例数と腹腔鏡手術の占める割合、および術後 VTE 予防法につき集計する。

## 対象と方法

滋賀医科大学消化器、乳腺・一般外科および関連施設において、2014 年 1 月から同年 12 月までに原発性胃癌に対して待機的手術を施行した症例数、うち腹腔鏡手術の占める割合を調査対象とし、郵送によるアンケート調査により結果を集計した。術後に抗凝固療法をとして薬剤投与を行った場合、その薬剤の種類を保険適応として認可されている低分子量ヘパリンの enoxaparin、合成第 X 因子 (Xa) 阻害剤である fondaparinux、未分画ヘパリンの 3 種類から選択する形

式とした。

## 結果

関連施設 36 施設のうち 34 病院から回答用紙を回収し、回収率は 93.5%であった。2014 年 1 年間の胃癌手術の手術数に回答のあった施設は 24 施設であり、総数は 795 例であった。このうち腹腔鏡手術症例は 306 例(38.4%)であった。VTE 予防法としては 29 施設から回答があり、周術期にストッキング、間欠的空気圧迫法(フットポンプ)を使用している施設は 18 施設(62.0%)であった。薬剤投与している施設は 13 施設(44.8%)であり、内訳は fondaparinux が 1 施設(3.4%)、enoxaparin が 10 施設(34.4%)、heparin が 2 施設(6.9%)であった(表 1)。ストッキング、間欠的空気圧迫法に薬剤投与を併用している施設は 2 施設(6.9%)であった。

	病院数(29病院)	胃癌 症例数/年
ストッキング、フットポンプ	18(62.0%)	420
薬剤投与	13(44.8%)	375
内訳		
フォンダパリヌクス	1(3.4%)	31
エノキサパリン	10(34.4%)	327
ヘパリン	2(6.9%)	82
うちストッキング、フットポンプ +薬剤投与の併用	2(6.9%)	126

表 1 アンケート結果集計：各施設における VTE 予防法（ご回答いただいた症例数のみ集計）

## 考察

腹部外科手術における術後 VTE は、ひとたび発症すると肺血栓塞栓症など重篤な転帰をたどることがあり、その予防対策は非常に重要である。2004 年に刊行された「肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン」では一般外科手術において「40

Received: January 12, 2016. Accepted: April 4, 2016.

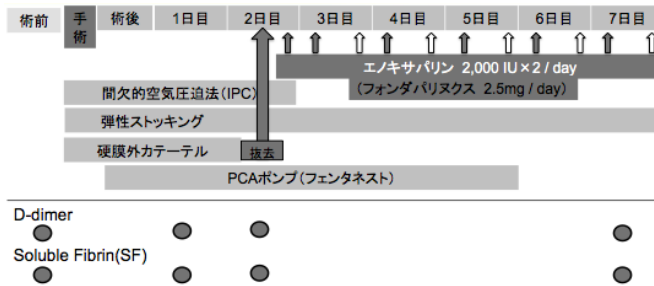
Correspondence: 滋賀医科大学 外科学講座 谷 眞至

〒520-2192 大津市瀬田月輪町

mtani@belle.shiga-med.ac.jp



歳以上の癌の大手術」は VTE 発症の高リスクと判定され、予防法として間欠的空気圧迫法あるいは低用量未分画ヘパリンの使用が推奨されており、医療現場ではこのガイドラインに基づいた予防策が取られていることと思われる。しかしながら本ガイドラインは 2004 年以降改定されておらず、各施設でもその対処法はそれぞれであることが推察される。腹部外科手術のなかでも胃癌手術では大半が高リスクと判定されるため予防策が重要であるが、近年は間欠的空気圧迫法をはじめとした理学療法に加えて抗凝固療法を行う施設が増加している<sup>4)</sup>。現在、本邦において腹部外科領域では従来使用されていた未分画ヘパリンに加えて、2008 年に合成 Xa 阻害剤である fondaparinux が、2009 年に低分子ヘパリンである enoxaparin が保険適応となり、腹腔鏡下消化管手術、肝胆膵手術においても臨床現場で使用される報告がみられる<sup>5,6)</sup>。当施設では原則として硬膜外麻酔を行い、その抜去時期を考慮して図 1 のような protocol で enoxaparin もしくは fondaparinux といった抗凝固剤を使用している。硬膜外カテーテルは術後 2 日目に抜去し、その後の鎮痛は必要に応じてフェンタニルを用いた intravenous patient control anesthesia: IV-PCA を調節することにより鎮痛管理を行っている。



今回の検討では抗凝固剤を使用する施設よりも使用せずに理学療法を中心に行う施設が過半数を占めた。当施設では胃癌に対する抗凝固療法としてストッキング+フットポンプに加え、薬物療法を併用しており、胃癌での 2014 年手術総数の 61 症例のうち、症候性、無症候性の血栓症ともに認めなかった。

抗凝固療法を施行する際には出血性の有害事象に留意しなければならず、大出血性の有害事象は認めなかったが、小出血として腸間膜内の出血 1 例と腹腔内血腫 1 例を認め、いずれも抗凝固剤を中止することで保存的に軽快した。現在当施設では enoxaparin が硫酸 protamin により拮抗されることも考慮して胃癌、大腸癌に対する術後の抗凝固療法で第一選択としている。

近年は胃癌に対する腹腔鏡手術が普及してきており、当施設では胃切除に占める腹腔鏡手術の割合は 41.5% であり、今回のアンケート調査でも 38.4% にのぼった。腹腔鏡手術の VTE 発症との関連性は今後の課題として、腹腔鏡下胃癌手術における抗凝固療法についてもその方法と効果、合併症につき検討が課題となる。

## 結語

胃癌に対する切除術において、36 施設の手術症例数、腹腔鏡手術の割合、および VTE 予防法につきアンケートを行い、34 施設より回答用紙を回収した。その結果、施設間において大きく差があることがわかった。今後は症例を積み重ねたうえでさらなる調査を行い、血栓症予防対策によって術後血栓症の発症率が異なるのか、について明らかにする必要があり、多施設での詳細な検討が必要であると思われる。

## 謝辞

アンケート調査結果にご協力いただきました下記の関連施設の先生方に深謝いたします

一瀬真澄：草津総合病院、川崎誠康：ベルランド病院、中村一郎：長浜赤十字病院、藤野光廣：奈良市立病院、土橋洋史：小松市民病院、宇治祥隆：新古賀病院、安 炳九：赤穂市民病院、池添清彦：古賀病院 21、八木俊和：JCHO 滋賀病院、龍田 健：啜生会脳外科病院、東田宏明：日野記念病院、井内武和：豊郷病院、神谷純広：甲南病院、西村彰一：野洲病院、植木智之：京都第一赤十字病院、籾 洋三：湖東記念病院、長谷川 均：琵琶湖大橋病院、熊野公東：喜馬病院、横田 徹：西京都病院、藤田益嗣：マキノ病院、林 直樹：紫香楽病院、山口智弘：静岡がんセンター、飯田洋也：関西医大枚方病院、水野 文：虎の門病院、貝塚真知子：諏訪中央病院、柿原直樹：京都第二赤十字病院、佐藤浩一郎：長浜市立湖北病院、矢澤武史：滋賀県立成人病センター、田中彰恵：沢井記念乳腺クリニック、小林知恵：生田病院、生内一夫：はえうち診療所

## 文献

- [1] 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会編：肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン. Medical Front International Limited : 2004.
- [2] Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 31(17):2189-2204, 2013
- [3] 黒岩政之. 周術期静脈血栓塞栓症における薬物予防～麻酔科医の立場から～＜日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査結果より＞. 日臨麻会誌, 30(7):996-1001, 2010.
- [4] Zhang Liu, Shengli Ji, Juzheng Sheng, Fengshan Wang. Pharmacological effects and clinical applications of ultra low molecular weight heparins: Drug Discoveries & Therapeutics. 8(1):1-10, 2014.
- [5] Yasue Kimura, Eiji Oki, Yoshihiko Maehara et al. Incidence of Venous Thromboembolism Following Laparoscopic Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Single-Center, Prospective Cohort Study. World J Surg. Aug 28. 2014.
- [6] 林洋毅、森川孝則、海野倫明ほか. 肝胆膵外科手術における VTE 予防薬の安全性、有効性の評価. 日本腹部救急医学会雑誌 33(7):1157-1164, 2013.

## 和文抄録

【目的】関連施設ごとの胃癌の根治術施行症例数と腹腔鏡手術の占める割合、および術後 VTE 予防法につき集計する。【対象と方法】関連施設 36 病院にアンケート調査を施行した。質問事項は 2014 年 1 月から 2014 年 12 月までに原発性胃癌に対して待機的手術を施行した症例数、うち腹腔鏡手術の占める割合。術後に抗凝固療法をとして薬剤投与を行った場合、その薬剤の種類。【結果】36 病院のうち 34 病院から回答用紙を回収し、回答率は 93.5%であった。2014 年 1 年間の胃癌手術の手術数の回答施設は 24 施設であり、総数は 795 例であった。このうち腹腔鏡手術症例は 306 例(38.4%)であった。VTE 予防法としては、周術期にストッキング、間欠的空気圧迫法(フットポンプ)を使用している施設は 16 施設(55.2%)であった。薬剤投与している施設は 13 施設(44.8%)であり、内訳は heparin が 2 施設、fondaparinux が 1 施設、enoxaparin が 10 施設であった。

【考察】抗凝固剤を使用する施設よりも使用せずに理学療法を中心に行う施設が過半数を占めた。当施設では胃癌に対する抗凝固療法としてストッキング+フットポンプに加え、薬物療法を併用しており、胃癌での 2014 年手術総数の 61 症例のうち、症候性、無症候性の血栓症ともに認めなかった。今後は多施設でさらに症例数を積み重ね検討する必要があると思われた。

キーワード：胃癌、肺血栓塞栓症、術後抗凝固療法、アンケート結果

# 滋賀医科大学医学部附属病院歯科口腔外科における OA 適応 OSAS 患者の臨床統計学的検討

山田 聡<sup>1)</sup>, 渋谷 亜佑美<sup>1)</sup>, 村上 拓也<sup>1)</sup>  
越沼 伸也<sup>1)</sup>, 肥後 智樹<sup>1)</sup>, 山本 学<sup>1)</sup>

1) 滋賀医科大学医学部附属病院歯科口腔外科学講座 (主任: 山本 学 教授)

## Statistical analysis of Oral Appliance treatment of Obstructive sleep apnea syndrome patients Department of oral and maxillofacial surgery, Shiga University of Medical Science

Satoshi YAMADA<sup>1)</sup>, Ayumi SHIBUTANI<sup>1)</sup>, Takuya MURAKAMI<sup>1)</sup>

Shinya KOSHINUMA<sup>1)</sup>, Tomoki HIGO<sup>1)</sup>, Gaku YAMAMOTO<sup>1)</sup>

1) Department of oral and maxillofacial surgery, Shiga University of Medical Science

### Abstract

[Purpose] Social attention to obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) has increased in recent years. Reportedly, an oral appliance (OA) is useful for OSAS treatment. The aim of this study was to analyze the efficacy of OA and identify other underlying medical conditions among OSAS patients who visited our department for OA treatment. [Methods] We investigated 94 patients who received OA treatment in our department from January 2013 to December 2014. We examined the treatment efficacy and investigated associations with other underlying disorders. [Results] We found that 75.0% of patients showed improved apnea-hypopnea index after the treatment. In addition, the most common underlying disorder was diabetes (25.5%), followed by mental illnesses such as depression (21.3%), and high blood pressure (21.3%). [Discussion] Our study indicated that OA is useful for treating OSAS patients.

**Keyword** obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), oral appliance (OA), Apnea Hypopnea Index(AHI)

### はじめに

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome 以下 OSAS) の治療における口腔内装置 (oral appliance 以下 OA) の作用機序は、下顎を前方に移動

させることで、舌が前方へ牽引され、気道が拡大することが考えられている。

OA の適応は無呼吸低呼吸指数 (Apnea Hypopnea Index 以下 AHI) が軽度～中等度の症例が推奨されて

Received: January 12, 2016. Accepted: April 5, 2016.

Correspondence: 滋賀医科大学医学部附属病院歯科口腔外科学講座 山田 聡

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

いるが、OSAS の標準的治療である経鼻的持続性陽圧呼吸療法（Continuous Positive Airway Pressure 以下 CPAP）の継続的治療の困難な症例においても、推奨されている。

OA の適応外としては、鼻呼吸が出来ない、残存歯数が少ない、顎関節症状の認める症例などが挙げられる。

また、OSAS は糖尿病、高血圧症、精神疾患等の基礎疾患とも密接に関係している。

今回、当科における OA 治療の有用性と基礎疾患との関連性について検討を行った。

## 方法

対象患者は、2013 年 1 月から 2014 年 12 月までの 2 年間に、当院精神科睡眠外来および他院睡眠外来にて OSAS の診断を受け、当科で OA を作製した患者 94 例とした。その患者の性別、年齢、Body Mass Index（以下 BMI）、基礎疾患の種類、治療前後の AHI の変化、日中の傾眠やいびき等の自覚・他覚症状の改善の有無について後ろ向き研究を行った。

## 結果

### 1. 年齢、性別

平均年齢±標準偏差は 55.44±12.93 歳で、最も多かったのは 60 歳代 29 例であり、40～70 歳代で全体の約 90%を占めるという結果となった（図 1）。性別は、男性 79 例、女性 15 例と男性に多く認められた。

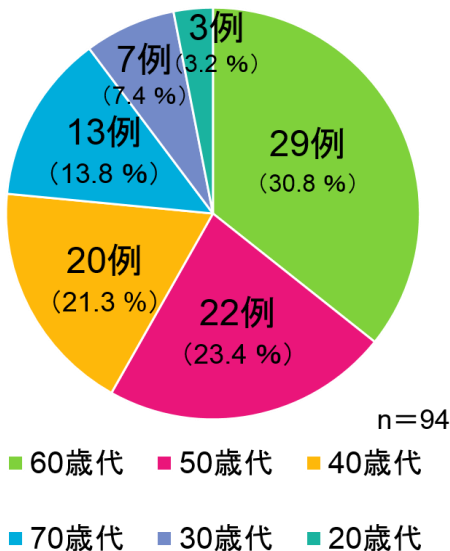


図 1 年齢分布

### 2. Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)

厚生労働省によると、BMI が 25 を超えると肥満と定められている[1]。今回 BMI が得られた症例は 57 例で、肥満症例は 23 例 40%で認められた。また、BMI を性別で分類すると、肥満症例は女性では認めず、すべ

て男性という結果となった。また、平均値±標準偏差は 24.12±3.03 であった。

### 3. Apnea Hypopnea Index (回/時)

AHI の重症度は  $5 \leq \text{AHI} < 15$  を軽度、 $15 \leq \text{AHI} < 30$  を中等度、 $30 \leq \text{AHI}$  を重度に分けられる[2]。

今回、治療後の AHI が得られた症例は 12 例であり、OA 治療により、AHI が 5 未満にまで減少した症例は 4 例、5 未満にはならなかったが、重症度が重度から軽度へと改善を認めた症例は 3 例、中等度から軽度へと改善を認めた症例は 2 例、AHI の減少を認めたが、重症度の分類では、変化を認めない、あるいは AHI が悪化した症例が 3 例であった(図 2)。

AHI が 5 未満にまで減少した症例（4 例）を著効、5 未満にはならなかったが、重症度が改善した症例（5 例）を有効としたとき、両者を合わせると 9 例（75%）という結果となった。

また、治療前の AHI の平均値±標準偏差は 23.90±17.23 であり、治療後では 9.38±4.98 であった。治療前の平均値と治療後の平均値の差が統計的に有意であることを確かめるために、有意水準 5% で両側検定の t 検定を行った所、 $t(11) = 2.66, p = 0.022$  であり、治療前後の平均値の差は有意であることがわかった。

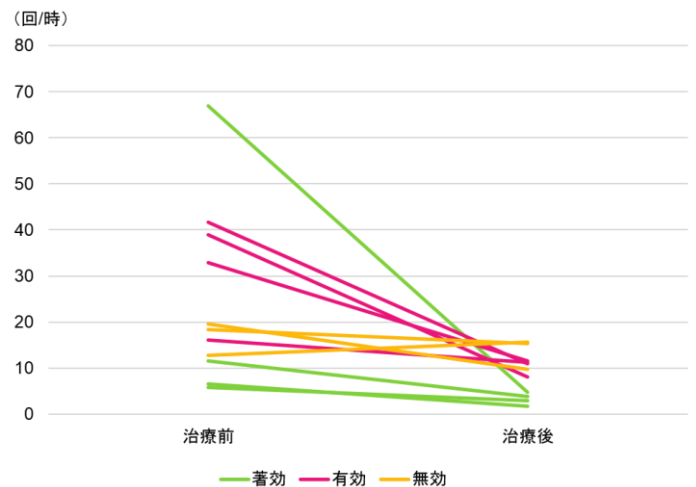


図 2 OA 治療前後の AHI の変化

### 4. OA 装着後の自覚他覚症状の変化

自覚他覚症状の変化は、

1. 日中の傾眠傾向の改善
2. 熟睡感の獲得
3. いびきの改善の他覚症状

この 3 つのうち、1 つ以上該当を認めれば、「効果あり」とした。

治療後の自覚他覚症状の改善についての結果を得られた症例は、46 例で、「効果あり」と判定された症例は、43 例（93.5%）であった。

## 5. 基礎疾患

基礎疾患を有した症例は 94 例中, 71 例であった. 最も多かった基礎疾患は, 糖尿病で 23 例であり, 続いてうつ病等の精神疾患が 20 例, 高血圧症が 20 例, 脂質異常症が 10 例, 心疾患が 9 例であった(重複症例あり)(図 3).

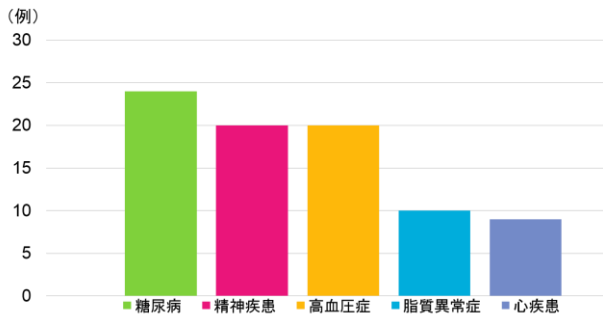


図 3 基礎疾患

## 考察

### 1. 年齢, 性別, BMI

年齢では, 40~70 歳代が全体の 90%を占めており, また特に今回, 性別は女性より男性が多く, BMI においては, 男性に肥満を多く認められ, 塚原ら[3]の報告と同様の結果となった. 以上のことより, 中年以降の男性では代謝の低下による肥満率の上昇が OSAS の一因であると考えられた. また, 女性においては, 肥満は認められず, 50 歳代以降で認められる閉経に伴うプロゲステロンの分泌停止による上気道筋開大作用の低下[4]が一因ではないかと考えられた.

### 2. 基礎疾患

本調査において, 多く認めた糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症を引き起こす過程は, 以下のように考えられる(図 4).

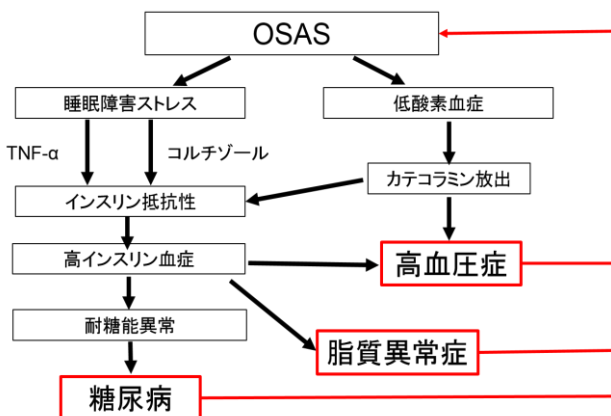


図 4 OSAS と基礎疾患との関連性

特に, 糖尿病に関しては, 年齢・性別・BMI と関係なく, OSAS が耐糖能異常, インスリン抵抗性と関連していることが報告されている[5].

OA 治療と糖尿病との関連性については, 1 例報告されており, 新庄ら[6]は, 食事療法・インスリン療法により, HbA1c が改善するも, その後横ばいで推移していた症例の AHI を測定したところ, 35.1 と重度の OSAS を認めたため, OSAS 治療を行った(CPAP を導入するも, 装着をしない日も多い等, コンプライアンス不良により, OA を適応した). その後, HbA1c が 5% 台, AHI が 7.5 と著明に改善し, また, インスリンの減量・中止後も HbA1c は 5.8~6.3% を推移し, 悪化を認めなかったとのことから, OA 治療により, 糖代謝改善を認めたことを報告している.

また, 同様に OSAS と高血圧症も単なる合併症ではなく, 糖尿病と同様に年齢や BMI と独立して, AHI の増加が高血圧の発症の原因となることが報告されている[7].

精神疾患と OSAS との関連性について, 本調査では, 精神疾患の併発頻度は 21.3% と高率であり, 内村ら[6]も, OSAS 患者 116 例における精神疾患の併発頻度は 27.6% であったと報告している.

その理由として, 活動低下・抗精神薬の副作用による肥満, 睡眠薬や抗不安薬による筋弛緩作用, うつ病によるセロトニン機能低下による筋緊張低下があげられる. また, 逆に長期間 OSAS が発症することで, 睡眠状態の劣化, 日中傾眠傾向の増加, QOL の低下などにより, うつ病が発現するとも考えられている. また, 内村ら[8]は, OSAS に対する適切な治療を行い, 睡眠を正常化させることで, 抑うつ症状が改善したと報告している.

以上のことから, 薬物療法により, 抑うつ症状が改善しない患者の中には OSAS の併発が存在している可能性があり, 積極的に OSAS の診断, 治療を行うべきであると考えられる.

また同時に, 肥満, 糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症などの併発も考慮すべきであることが示唆された.

## 結語

今回われわれは当科における OA 適応 OSAS 患者についての検討を行った. その結果, 75.0% で AHI の改善を認めたことより, OA 治療は, OSAS に対する治療として有用であることが示唆された. 今回また, OSAS と基礎疾患とが密接に関与していることが判明し, OA 治療を計画する上で, 他科との連携の必要性が強く示唆された.

## 文献

[1] 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会.新

しい肥満の判定と肥満症の診断基準.肥満研究, 6:18-28. 2000

[2] 睡眠呼吸障害研究会. 成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン 2005 (睡眠呼吸障害研究会編), 東京, 15-22, 2005

[3] 塚原 照臣 他. 呼吸障害指数と肥満度および眠気の自覚症状との関連 -職域における睡眠時無呼吸低呼吸症候群健康診断の結果から-. 信州公衆衛生雑誌, 5:105-109, 2011

[4] Popovic RM and White DP. Upeer airway muscle activity in normal women : influence of hormonal status. J Appl Physiol, 84:1055-1062,1998.

[5] Hesham A. Hassaballa. Aiman Tulaimat. James J. Herdegen. Babak Mokhles. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 9:176-180. 2005

[6] 新庄 忠 他. 睡眠の改善により著明な QOL 向上と糖代謝改善を認めた重症閉塞型睡眠時無呼吸症の 2 例. Diabetes Frontier, 23:343-346, 2012

[7] Peppard.P.E.et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med., 342:1378-1384. 2000

[8] 内村 直尚. 精神疾患と睡眠時無呼吸症候群. 精神経誌, 112: 906-911. 2010

## 和文抄録

【目的】近年、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）に対する社会的注目度が増加し、その治療にあたって口腔内装置（OA）の有用性が多く報告されている。今回、OSAS の診断を受け、OA 治療目的に当科を受診した患者の OA 治療の有用性および基礎疾患との関連性について、臨床統計学的検討を行った。【対象】当科において 2013 年 1 月から 2014 年 12 月の 2 年間に、OA を適応した患者 94 例を調査し、治療の効果の評価および基礎疾患との関連性について検討を行った。

【結果】治療後、Apnea Hypopnea Index（AHI）が改善した症例は 75.0%であった。また基礎疾患は、糖尿病が 23 例と最も多く、続いてうつ病等の精神疾患が 20 例、高血圧症が 20 例の順であった。【結語】本調査により、OA 治療は OSAS 患者に対する治療として有用であることが示唆された。

キーワード：OSAS, OA, AHI



## 抜歯後の止血に苦慮した重症血友病 B 患者の 1 例

香川 智世, 肥後 智樹, 足立 健, 渋谷 亜佑美, 三宅 真規子, 山本 学

滋賀医科大学医学部歯科口腔外科学講座 (主任: 山本 学 教授)

### A case of serious hemophilia B repeated bleeding after extraction

Tomoyo KAGAWA, Tomoki HIGO, Takeshi ADACHI,

Ayumi Shibutani, Makiko MIYAKE, and Gaku YAMAMOTO

Department of oral and maxillofacial surgery, Shiga University of Medical Science

: Hemophilia B is X-linked recessive heredity-related bleeding disorders by the factor IX lack. The number of patients of this country is approximately 1,000 and a rare disease. We report a case that had difficulty in hemostasis after the tooth extraction of the seriously ill hemophilia B patient with review of literature. A 4 years old boy came to our hospital for main complaint by majority tooth caries medical treatment under the general anesthesia. The past history included hemophilia B and he received two times a week of factor IX replacement therapy. We accepted caries as intraoral views in maxillary left B, mandibular right D, mandibular left D, E. We recognized two tooth-like non-transmitted images on a panoramic X ray and CT images in the maxillary both sides A apical area at the first medical examination. We judged that teeth extraction was necessary, because these disturb eruption of the maxillary both sides first. In cooperation with the pediatrics, we treated caries and extracted supernumerary teeth embedded in a maxillary midline under the general anesthesia. After surgery, he left the hospital without abnormal bleeding. But, he repeated bleeding for one and a half months and we had difficulty in hemostasis. Healing is good in acknowledgment of the epithelization of the wound now.

**Keyword** hemophilia B, supernumerary teeth, bleeding after extraction

#### 緒言

血友病 B は第 IX 因子欠乏による伴性劣性遺伝性の出血性疾患であり、本邦の患者数は約 1000 人と稀な疾患である。今回、我々は重症血友病 B 患者に上顎埋伏過剰歯抜去術を施行し、術後 1 ヶ月半に渡り出血を繰り返して止血に苦慮した 1 例を経験したので報告する。

#### 症例

患者: 4 歳 10 ヶ月 男児

既往歴: 血友病 B

生後 9 ヶ月に内出血斑を主訴に小児科を受診。APTT は 67.3 秒と延長を認め、第 IX 因子活性度は 0.4% であり、重症血友病 B と診断を受けた。その後近在病院にて第 IX 因子製剤 (ベネフィックス<sup>®</sup>) 補充療法 (2 回/

週) を受け、経過観察のため 1 ヶ月に一度の頻度で当院小児科を定期受診していた。

家族歴: 母方祖父に紫斑を認めた (血友病患者であるかは不明)。

現病歴: 2015 年 6 月中旬に歯痛の訴えが有り、紹介元歯科医院を受診した。う蝕処置が必要と診断されたが、治療への拒否が強く、局所麻酔下での処置は困難であった。全身麻酔下での処置を希望し、当科を紹介され受診した。

現症:

全身所見

身長 105.4cm, 体重 16.5kg. 栄養状態良好。

口腔外所見

左下腿に内出血斑を認めた (図 1)。

口腔内所見

Received: January 14, 2016. Accepted: April 5, 2016.

Correspondence: 滋賀医科大学歯科口腔外科学講座  
〒520-2192 大津市瀬田月輪町

香川 智世

u821306i@belle.shiga-med.ac.jp

上顎右側 B, 下顎右側 D, 下顎左側 D, E にう蝕を認めた。歯列不正や正中離開, 前歯部口蓋側歯肉に膨隆は認めなかった。

X線写真所見

パノラマ X線写真にて下顎左側 E 近心部に透過像を認め, 上顎両側 A 根尖部に歯様不透過像を認めた(図 2)。CT 画像矢状断にて上顎右側 A 根尖口蓋側に順生過剰歯 1 本, 上顎左側 A 根尖口蓋側に逆生過剰歯 1 本を認めた(図 3a, b)。埋伏過剰歯 2 歯と上顎両側 1 番歯冠との近接を認めた。上顎左側埋伏過剰歯は鼻口蓋管と近接しており, 一部骨の介在を認めなかった(図 3b:→)。



図 1 初診時の左下腿部写真

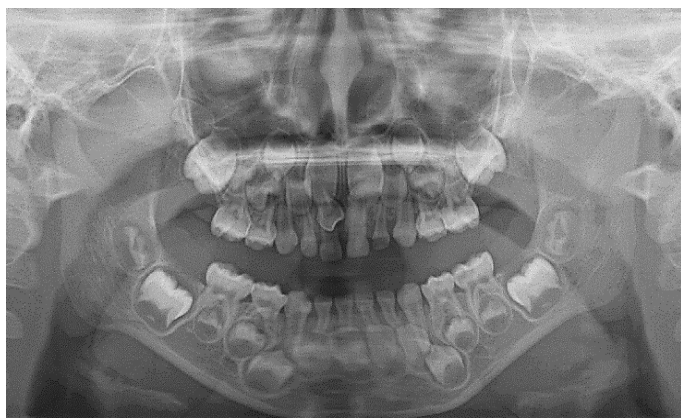


図 2 初診時のパノラマ X線写真

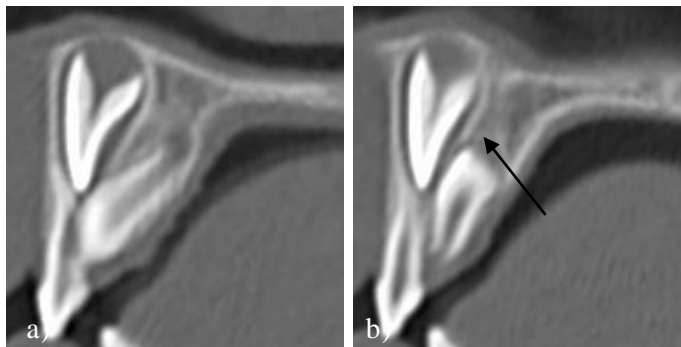


図 3 初診時の CT 画像

(a: 上顎右側 A 相当部 b: 上顎左側 A 相当部)

血液検査所見

血友病 B 患者の検査所見は出血時間やプロトロンビン時間(PT)は正常で, 活性型部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長を認める。今回の症例では, 診断時(生後 9 ヶ月)に APTT は 67.3 秒と延長を認め, 第 IX 因子活性度は 0.4% であり, 重症血友病 B と診断された。初診時は PT が 15.0 秒と軽度延長していたが, BT は 4.0 分, APTT は 35.6 秒であり基準値内であった(表 1)。

表 1 初診時および再検時の血液検査結果

	初診時	術後 2 日目
血液一般検査		
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	10.8	6.7
RBC (10 <sup>4</sup> /μL)	4.29	4.70
HB (g/dL)	11.5	12.2
Ht (%)	34.7	36.7
PLATS (10 <sup>3</sup> /μL)	370	466
凝固学的検査		
PT (秒)	15.0 H	14.2
BT (分)	4.0	
PT-INR	1.21	1.15
APTT (秒)	35.6	45.6 H
生化学検査		
AST (U/L)	23	24
ALT (U/L)	9	9
LDH (U/L)	230	181
γ-GTP (U/L)	9	8
TP (g/dL)	6.4	6.1
BUN (mg/dL)	8.5	8.9
Na (mmol/L)	139	134
K (mmol/L)	4.4	4.6
Cl (mmol/L)	103	100
CRP (mg/dL)	3.18 H	0.32 H

処置および経過:

全身麻酔下での上顎正中埋伏過剰歯(2 本)抜去術, 上顎右側 B, 下顎右側 D, 下顎左側 D, E のう蝕処置を予定した。血友病 B を認めたため, 当院小児科と連携し, 入院手術計画を立てた。入院期間は手術前日から術後 4 日までの 5 日間を予定し, 術後出血が継続するようであれば, 入院期間の延長を考慮することとした。第 IX 因子補充療法は術直前, 手術翌日および術後 3 日目に第 IX 因子製剤 1000U/日を投与し, 補助療法として術当日より退院日までトランネキサム酸(トランサミン®) 1g/日の経口投与を予定した。

2015 年 7 月に手術直前に第 IX 因子製剤 1000U 投与後, 全身麻酔下に上顎正中埋伏過剰歯抜去術, 上顎右側 B, 下顎右側 D, 下顎左側 D, E う蝕処置を施行した。術後, 止血床装着を試みたが, 患者の拒否が強く, 止血は得られていたため止血床は装着しなかった。同日はその後, 持続的な出血は認めなかった。

術後 2 日目、第 IX 因子製剤 1000U を投与した。上顎前歯部口蓋側創部に血餅の付着を認め、唾液中に混じる程度の軽度の出血を認めたが持続的な出血は認めなかった(図 4)。経口摂取が進まなかったため、トラネキサム酸 500mg/日を静注投与した。

術後 3 日目、第 IX 因子製剤の補充投与は行わなかった。創部に血餅の付着を認めたが、出血は認めなかった。依然として経口摂取が進まず、喉頭出血や血腫の有無精査目的に当院耳鼻咽喉科にて喉頭ファイバーを施行したが、異常は認めなかった。血液検査にて APTT 延長認めるが、軽度であり第 IX 因子製剤が奏功していると考えた(表 1)。

術後 4 日目、依然として創部に血餅の付着を認めるものの、出血は認めなかった(図 5)。第 IX 因子製剤投与後、退院となった。退院時にトラネキサム酸 500mg/日を 4 日分処方し、近在病院での週 2 回の第 IX 因子製剤の定期補充療法を継続した。



図 4 手術当日の口腔内写真



図 5 術後 4 日目の口腔内写真

術後 8 日目、創部からの出血を認め、第 IX 因子製剤補充療法を受けている近在病院を受診した。第 IX 因子製剤 1000U を投与され、当院に救急搬送された。口蓋全体に血餅の付着を認め、上顎右側 A 口蓋側創部から持続的な出血を認めた。当科にて電気焼灼止血処置を行い、当院小児科に観察入院した。トラネキサム酸投与量を 500mg/日から 1g/日に増量し、食事形態は全粥きざみ食より開始し、食事形態を徐々に変更した。

術後 9 日目、10 日目、12 日目に第 IX 因子製剤 1000U

を投与した。入院中、術後 10 日目に創部より軽度出血を認めたが、圧迫止血にて止血した。持続的な出血を認めることなく全身状態も良好であったため術後 12 日目にトラネキサム酸 1g/日を 7 日分処方し、退院とした。

術後 18 日目、経過観察のため受診した。上顎右側創部は上皮化傾向であり、左側創部は幼弱な血餅の付着を認めたが、出血は認めなかった。トラネキサム酸の追加処方を行わなかった。

その後、術後 21 日目、24 日目、25 日目に創部からの出血を認め、当科を救急受診した。電気焼灼止血を行い、ガーゼにて圧迫止血した。術後 25 日目に軟性止血床を装着した。

術後 30 日目、創部より出血を認めたため、救急受診した。上顎左側 B 口蓋側歯肉より出血を認め、ガーゼにて圧迫止血した。作製した止血床は持参されていなかったが、維持が弱いとの訴えがあり、再度歯の型取りをした。同日、硬性の止血床を装着し、上顎臼歯部歯冠と縫合固定した。

術後 31 日目、創部からの出血のため、救急受診した。止血床は前日夜に外したとのことだった。上顎右側 B～上顎左側 B の口蓋側に血餅の付着を認めたが、持続的な出血は認めなかった。ガーゼにて圧迫止血を行い、止血床の維持向上のためティッシュコンディショナーを用いて止血床の内面を調整した。

術後 32 日目、経過観察のため受診した。止血床を装着しており、創部からの出血は認めなかった。出血が頻回であるため、小児科担当医とも相談の上、トラネキサム酸 1g 分 3 投与を再開し、第 IX 因子製剤補充療法の定期投与を 2 回/週(月・木)から 3 回/週(月・木・土)に変更した。

術後 40 日目、創部からの出血のため救急受診した。上顎前歯創部より持続的な出血を認めた。電気焼灼止血を行い、サージセルを創部に填入し止血床を装着し止血した。

術後 40 日目以降は出血を認めていない。現在、1 ヶ月に一度の頻度で経過観察しているが、創部からの出血は認めず、上皮化を認めている。

## 考察

### 血友病 B について

血友病 B は血液凝固第 IX 因子の欠乏を本態とする遺伝性出血性疾患であり、本邦の患者数は 952 人と稀な疾患である。遺伝形式は伴性劣性遺伝性であり、患者の大多数が男性である<sup>2)</sup>。出血症状は皮下、関節内、筋肉内等の深部出血が多くみられ、この他口腔内出血や血尿も認められる。通常、血液凝固第 IX 因子活性は 100%前後であるが、血友病 B 患者では血液凝固第 IX 因子の活性が 40%以下に低下している。特に活性が 1%未満の場合は重症型であり、1 歳未満から様々な出血を起こすことが多い。検査所見としては出血時

間やプロトロンビン時間 (PT) は正常で、活性型部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長を認める。今回の症例では術前 (前日に第 IX 因子製剤投与) の第 IX 因子活性は 10% であった。

#### 第 IX 因子補充療法とインヒビターについて

血友病 B の治療には第 IX 因子製剤の補充療法が継続的に行われるが、治療経過においてこれら凝固因子製剤に対する抗体 (インヒビター) が産生され、製剤治療の効果が減弱することがある。インヒビター発現の頻度は血友病 B 患者の約 4~5% とされ、重症患者の方が軽症~中等症の患者よりも発現頻度が高い<sup>3)</sup>。今回の症例では、近在病院にて第 IX 因子製剤補充療法 (2 回/週) を受け、当院小児科にて定期的 (3~4 ヶ月に一度) にインヒビター発現の有無を精査しており、抜歯直前にも精査したところ、インヒビター発現は認めなかった。

#### 第 IX 因子目標値について

血友病 B 患者に第 IX 因子製剤を静脈投与した場合、投与後 10~15 分でピークレベルに達する。第 IX 因子製剤の半減期は 24 時間程度とされており、出血症状や重症度によって投与量を決定する。ベネフィックス<sup>®</sup> 必要投与量は下記の式をもとに計算することを推奨されている<sup>1)</sup>。

$$\text{必要投与量(単位)} = \text{体重(kg)} \times \text{目標ピークレベル}(\%) \times X^*$$

\*血漿由来製剤の場合は約 1、遺伝子組み換え第 IX 因子製剤 (ベネフィックス<sup>®</sup> を含む) は 1~1.4 とされるが、第 IX 因子製剤の上昇率は個人差が大きいとされるため個々に輸注試験を行い、回収率を測定することが望ましい<sup>1)</sup>。今回の症例では抜歯の 10 ヶ月前に回収率の測定を行っており、回収率は 56.7% と低値であり、上式の X 値は 1.76 であった。

『インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン』<sup>1)</sup> では歯科治療 (抜歯、切開を伴う) の場合、目標ピークレベルを 50~80% とし、処置直前に 1 回投与、以後経過に応じてピーク因子レベルを 20~30% となるように 1~3 日間追加投与することが推奨されている。また、5~10 日間のトラネキサム酸 (15~25mg/kg/回 2~3 回/日 経口 10mg/kg 2~3 回/日 静注) 投与による補助療法の併用も推されている。今回の症例では、小児科担当医と相談の上、第 IX 因子製剤投与量を決定した。投与量は 1000U/日 (目標ピークレベル 28.4% に相当) とし、手術直前、手術翌日、術後 3 日目の投与を予定した。1000U は術直前の目標ピークレベル 50~70% には達しないが、術野での焼灼止血により止血が得られると想定し増量は行わなかった。補助療法として、術後より 4 日間トラネキサム酸 500mg/日を静注投与し、退院日 (術後 3 日目) にトラネキサム酸 1g/日 4 日分を処方した。今回の症

例では、術後から退院まで異常出血を認めることはなく術直後の経過としては良好であった。

#### 血友病 B 患者の抜歯処置

中島ら<sup>4)</sup> の血友病 B 患者の抜歯に関する臨床研究において、血友病 B 患者での抜歯後出血日数は 1~8 日、平均出血日数 (乳歯 2.4±2.3 日、永久歯 1.6 日±0.5 日) であり、有意差はないものの、乳歯抜歯のほうが永久歯抜歯よりも平均出血日数が長かったと報告している。また、長期出血症例の 2 例 (6 日および 8 日間出血) は乳歯の 1~2 歯抜去であった。

今回の症例では抜歯後出血初発日より入院管理を行った際は持続的な出血を認めなかった。しかし、退院後に頻回に出血を認め、第 IX 因子の定期補充療法の増加、トラネキサム酸の投与、止血床の継続的装着によりようやく止血が得られた。入院中に止血が得られた理由は第 IX 因子製剤の頻回投与だけでなく、病院食での食事管理により創への食塊の刺激が軽減された結果と考える。平均出血日数が乳歯抜歯のほうが長いと報告されていることから、小児では口腔内の安静保持が困難なことが推察された。

上顎正中埋伏過剰歯の抜歯時期に関しては様々な意見があり統一見解はない。野田<sup>5)</sup> は埋伏過剰歯の存在による明らかな異常が認められない限り抜歯は永久歯歯根形成期を避け適切な時期まで延期可能としている。一方で岡本ら<sup>6)</sup> は早期抜歯の必要性を唱えており、黒須ら<sup>7)</sup> は乳歯列や永久歯列の萌出の如何に関わらず、不正や障害を伴う可能性がある場合は抜歯すべきであると述べている。また、上顎前歯部埋伏過剰歯の存在により後継永久歯の萌出障害、歯列不正、歯根圧迫による後継永久歯の転位や根吸収が起こることが報告されている<sup>8, 9)</sup>。今回の症例では血友病 B があり出血のリスクを考慮すると患者の協力が得られる年齢まで抜歯を延期すべきであった可能性もあるが、上顎正中埋伏過剰歯 2 歯がいずれも上顎両側 1 番歯冠に近接しており萌出の妨げとなること、全身麻酔での多数歯う蝕処置と同時に抜歯ができることから 4 歳 11 ヶ月という低年齢ではあったが早期の抜歯術を選択した。

血友病 B 患者の歯科治療では小児科もしくは血液内科担当医と連携し、病態の把握、適切な第 IX 因子の補充および止血処置を行うだけでなく、患者の年齢や性格を考慮し治療時期を決定すること、また術後に創部管理の指導を行うことも重要である。

#### 結語

今回、我々は重症血友病 B 患者に上顎埋伏過剰歯抜去術を施行し、術後 1 ヶ月半に渡り出血を繰り返し止血に苦慮した 1 例を経験したので報告した。

#### 引用文献

- 1) 藤井輝久, 天野景裕, 渥美達也, 石黒精, 太平勝

- 美, 他. 日本血栓止血学会 インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン:2013 年改訂版. 血栓止血誌 24(6):619-639, 2013
- 2) 武田純三, 田中健一. 麻酔科医, 集中治療医に必要な血液凝固, 抗凝固, 線溶系が分かる本 新興交易医書出版部.
- 3) 田中一郎, 中宏之, 嶋緑倫. 血友病インヒビター血栓止血誌. 2000 11(6):559-571
- 4) 中島信雄. 血友病 B 患者の抜歯に関する研究
- 5) 野田忠. 過剰歯, 上顎中切歯の埋伏. 野田忠, 佐々木隆二編. 小児歯科臨床プラクティス, 医学情報社. 東京 1996, pp.112-115
- 6) 岡本治, 小得静夫, 田中淳, 清水恒雄, 倉繁房吉, 上原正雄, 他. 上顎前歯部過剰歯 410 症例の分類観 (その 1, 完). 歯科学報. 63:850-856, 1963. 64:875-882, 1964.
- 7) 黒須一夫, 服部礼子, 片寄恒雄, 田中成子. 逆生理埋伏歯による上顎右側中切歯萌出遅延の一治験例. 日保歯誌. 5:121-130, 1964.
- 8) 駿河由利子, 野坂久美子. 上顎正中部に埋伏過剰歯 3 歯を有する症例の臨床的検討. 小児歯誌. 38:871-880. 2000.
- 9) 辻野啓一郎, 薬師寺仁. 上顎洞内に萌出した過剰歯の 1 例. 小児歯誌. 39:901-907. 2001.

## 和文抄録

血友病 B は第 IX 因子欠乏による伴性劣性遺伝性の出血性疾患であり, 本邦の患者数は約 1000 人と稀な疾患である. 今回, 我々は重症血友病 B 患者の抜歯後に止血が困難であった症例を経験したので, 若干の考察を加えて報告する.

患者は, 4 歳男児で, 2015 年 5 月下旬に全身麻酔下での多数歯う蝕加療を主訴に, 当科を受診した. 血友病 B があり, 週 2 回の第 IX 因子補充療法を受けていた. 口腔内所見として上顎左側 B, 下顎右側 D, 下顎左側 D, E にう蝕を認めた. 初診時パノラマ X 線写真および CT 画像上で上顎両側 A 根尖部に 2 つの歯様不透過像を認め, 上顎両側 1 番の萌出障害となる可能性が高いため, 抜歯が必要と判断した. かかりつけである当院小児科と連携の上, 全身麻酔下とう蝕処置ならびに上顎埋伏過剰歯抜去術を行った. 術後, 異常出血なく退院したが, その後, 1 ヶ月半に渡り出血を繰り返し止血に苦慮した. 現在は創部の上皮化を認め治癒良好である.

キーワード: 血友病 B, 過剰歯, 抜歯後出血

## 当院における結腸癌に対する腹腔鏡手術の長期成績

三宅 亨<sup>1)</sup>, 清水 智治<sup>1)</sup>, 園田 寛道<sup>1)</sup>, 太田 裕之<sup>1)</sup>, 植木 智之<sup>1)</sup>, 目片 英治<sup>2)</sup>,  
井内 武和<sup>1)</sup>, 東田 宏明<sup>1)</sup>, 遠藤 善裕<sup>3)</sup>, 谷 眞至<sup>1)</sup>

1) 滋賀医科大学 外科学講座

2) 滋賀医科大学 総合外科学講座

3) 滋賀医科大学 臨床看護学講座

## Long-term outcomes of laparoscopic surgery for colon cancer in Shiga University of Medical Science Hospital

Toru MIYAKE<sup>1)</sup>, Tomoharu SHIMIZU<sup>1)</sup>, Hiromichi SONODA<sup>1)</sup>, Hiroyuki OHTA<sup>1)</sup>, Tomoyuki UEKI<sup>1)</sup>,  
Takekazu IUCHI<sup>1)</sup>, Hiroaki TSUKADA<sup>1)</sup>, Eiji MEKATA<sup>2)</sup>, Yoshihiro ENDO<sup>3)</sup> and Masaji TANI<sup>1)</sup>

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Department of Comprehensive Surgery, Shiga University of Medical Science

3) Department of Clinical Nursing, Shiga University of Medical Science

**Abstract:** The aim of this study was to elucidate long-term outcomes of laparoscopic surgery for colon cancer in Shiga University of Medical Science retrospectively. We enrolled 142 patients who were performed laparoscopic surgery to primary colon cancer from 1998 to 2013. The average follow up period was 4.90 years. Tumor was located in Sigmoid colon in 58 patients of those 142 patients. Clinical stage of 103 patients (72%) were cStage I. Notably the accuracy of clinical stage compared to pathological stage was 80% in cStage I, but 45% in cStage II and 25% in cStage IIIa. Recurrences were occurred in 5 patients (Stage II 4 patients, Stage IIIa 1 patient). Primary recurrence site was peritoneal dissemination (1 patient), liver metastasis (2 patients), lung metastasis (1 patients) and local recurrence in retro peritoneum (1 patient). There was no recurrence in port sites. The average period of recurrence was 1.46 year. Five years disease free survival after surgery was 100% in Stage I and 76.1% in Stage II+III. Five year overall survival after surgery was 100% in Stage I and 81.9% in Stage II+III. Long-term outcome indicated that laparoscopic surgery for colon cancer in our hospital could be feasible with favorable long-term results, but it should be noted that high-risk stage II cases including with serosal invasion need intensive treatments including adjuvant chemotherapy. We will continue to perform laparoscopic surgery for colon cancer and monitor short and long-term outcome especially in Stage III advanced cases.

**Keyword** colon cancer, laparoscopy, long-term outcome

### はじめに

大腸癌に対する腹腔鏡手術は 1991 年に Jacobs ら [1] から報告されて以来、系統的な手術手技の確立とデバイスの進歩と相まって低侵襲手術として急速に普及してきた。早期癌から進行癌へと適応が拡大されるなか、

大腸癌に対する腹腔鏡手術の成績について海外で臨床試験が施行されている。その結果、術後合併症や入院期間の短縮などの短期成績と共に長期予後においても腹腔鏡手術で良好な成績が報告されている [2,3]。本邦の進行大腸癌に対する腹腔鏡手術に関して

Received: January 12, 2016. Accepted: April 14 2016.

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 三宅 亨

〒520-2192 大津市瀬田月輪町

myk@belle.shiga-med.ac.jp



JCOG0404 で大規模な臨床試験が施行され、腹腔鏡手術は開腹手術と比較して良好な短期成績を認めている [4]。2014 年版の大腸癌診療ガイドライン [5] においても腹腔鏡手術に言及されており、大腸における腹腔鏡手術の重要性は高まっている。当科は 1998 年より大腸癌に対し腹腔鏡手術を導入し、清水らが当院での大腸癌に対する腹腔鏡手術の短期成績は開腹手術と比較して遜色の無いことを報告している [6]。一方で、無再発生存率や全生存期間を含めた長期予後については明らかではなく、今回我々は当科で施行した原発性結腸癌に対する腹腔鏡手術の成績について長期予後を含めて検討を行ったので報告する。

## 方法

1998 年 11 月から 2013 年 6 月までに当科において腹腔鏡結腸切除術を施行した初発原発性結腸癌の 142 例を対象とした。当院での腹腔鏡手術の適応は清水らの報告 [6] と同様であり、1998 年から 2006 年までは原則として cStage I までの大腸癌とした。2008 年から cStage II、2011 年からは除外診断として①イレウス、②腫瘍径が 5cm 以上のもの、③広範囲リンパ節転移の存在、④他臓器浸潤とした。臨床病理学的特徴及び手術成績について後方視的に検討した。平均観察期間は 4.90 年であった。臨床病期分類の記載は大腸癌取り扱い規約第 8 版を採用した。統計は log-rank 検定を用いて、 $p < 0.05$  を有意差有りとした。

## 結果

患者の背景因子について表 1 に示す。男女比は男 93 例、女 49 例で男性が多く、平均年齢は 67.0 歳であった。全症例で ASA-PS が 1 もしくは 2 の患者であった。腫瘍の占拠部位は盲腸が 13 例、上行結腸 34 例、横行結腸 23 例、下行結腸 14 例、S 状結腸 58 例と S 状結腸を最も多く認め、横行結腸も 23 例含まれていた。臨床病期としては cStage I 103 例、cStage II 31 例、cStage IIIa 4 例、cStage IV 4 例で、約 70% が cStage I であった。術式は S 状結腸切除術が 51 例 (35.9%) と最も多く、右半結腸が 35 例 (24.6%) と 2 番目に多い術式であった。リンパ節郭清は D3 郭清が 75 例 (52.8%) と最も多く、郭清されたリンパ節の数は平均 13.3 個であった。

臨床病理学的因子については、深達度 m が 2 例、sm が 73 例、mp が 21 例、ss が 34 例、se が 12 例であり、sm が最も多い深達度であった。組織学的リンパ節転移を 28 例に認め、組織学的病期分類は pStage I が 86 例、pStage II が 25 例、pStage IIIa が 19 例、pStage IIIb が 5 例、pStage IV が 5 例であり、pStage 0 が 2 例あった (表 2)。臨床病期と組織学的病期分類を比較してみると cStage I の正診率は 80% であったが、cStage II は 45%、cStage IIIa は 25% と低い結果になった。cStage II、cStage IIIa の過大評価はそれぞれ 4 例、3 例を認めた。一方、cStage II の過小評価を 13 例認め、そのうち 1 例は腹膜

表 2 臨床病期(cStage)と病理学的分類(pStage)の比較

病理学的病期分類 (pStage)	臨床病期 (cStage)			
	cStage I	cStage II	cStage IIIa	cStage IV
pStage 0	2 (2%)			
pStage I	82 (80%)	4 (13%)		
pStage II	8 (8%)	14 (45%)	3 (75%)	
pStage IIIa	9 (9%)	9 (29%)	1 (25%)	
pStage IIIb	2 (2%)	3 (10%)		
pStage IV		1 (3%)		4 (100%)

播種のため pStage IV となった。pStage II、III の症例での深達度を検討したところ、se 症例は pStage II で 7 症例 (25%)、pStage III で 3 症例 (12.5%) と pStage II で多く認めた。(表 4)

5 年無再発生存率はそれぞれ pStage I が 100%、pStage II が 59.1%、pStage III が 92.3% であった。pStage II+III は 76.1% であった (図 1)。再発例は 5 例で認め、性別は男性 4 例、女性 1 例、pStage II が 4 例、pStage IIIa が 1 例であった。再発部位は腹膜播種が 1 例、肝転移が 2 例、肺転移が 1 例、後腹膜再発 1 例であり、ポートサイト再発は認めなかった。再発までの期間の平均は 1.46 年であった。5 年生存率はそれぞれ pStage I が 100%、pStage II が 62.8%、pStage III が 100%、pStage IV が 20.0% であった。pStage II+III では 81.9% であった。晩期合併症については、腸閉塞での入院が 7 症例、腹壁癒痕ヘルニアでの入院を 5 例認めた。

## 考察

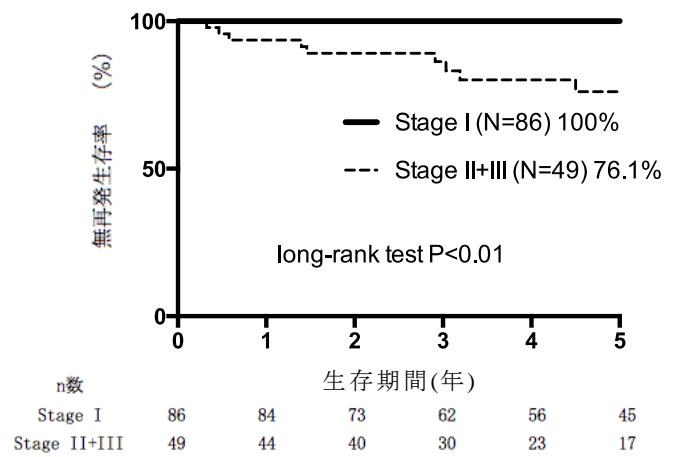
当科における腹腔鏡の適応については清水らの報告 [6] と同様に段階を経て手術適応を拡大しており、2006 年までは原則として結腸/直腸癌：cStage 0 および cStage I の症例に限定して行った。そのため、腹腔鏡手術を行った症例は cStage I が最も多い結果となった。現時点での当科における手術適応は 1) 腸閉塞を認めない、2) 明らかな多臓器浸潤を認めない、3) 広範囲なリンパ節転移を認めない症例としている。今回の検討では解剖学的理由により比較的難易度の高い横行結腸癌を 23 例含んでいた。2014 年版の大腸癌診療ガイドライン [5] で癌の部位や進行度などの腫瘍側要因および肥満、開腹歴などの患者側要因だけでなく、術者の経験、技量を考慮して決定すると記されている。当科では日本内視鏡外科学会の技術認定医 (大腸) が 2 名在籍しており、すべての腹腔鏡手術に関して、安全で根治性の高い手術を行うよう心がけている。

臨床病期と術後の病理学的病期を比較すると cStage I では正診率 80% と高率であったが、cStage II、IIIa ではそれぞれ 45%、25% と低い結果であった。深達度にかかわらずリンパ節転移を認めると病理分類が pStage III に分類されることから、画像診断からの術前のリンパ節転移の予測が困難であることを反映していると考えられた。当科のリンパ節転移の術前診断としては原則腹部 CT において 1cm で円形に腫脹したリンパ節を陽性としている。また、リンパ節転移診断率の向上を目的とした当科の取り組みとして術前診断の際に

PET-CTで集積の認めるリンパ節や、MRIのDiffusion Imageで高信号であるリンパ節を転移陽性として診断率の向上に努めている。cStage I症例の11%の症例でpStage IIIとリンパ節転移を認めた。リンパ節郭清に対する当科の方針としてはEMRやESDによる内視鏡的治療により術前深達度がsmと明らかである場合、約10%にリンパ節転移を認めること、中間リンパ節転移も少なくないことから大腸癌ガイドラインに沿って、D2郭清を施行している。EMR施行症例ではなく、内視鏡像と画像診断から術前深達度SM以深と考えられる場合に関しては深達度、リンパ節転移の術前診断の不正確性も考慮し、原則D3郭清としている。

腹腔鏡手術の普及と共に血管根部の郭清を含めた解剖に基づいた系統的なリンパ節郭清が可能となった。当院でのリンパ節郭清の平均郭清個数は13.3個であり、今までの報告と遜色なく[2-3,7]、腹腔鏡手術においてもリンパ節郭清については根治性を低下させることなく手術が行われていると考えられた。また、リンパ節転移のあるpStage IIIaでは5年生存率が100%であり、再発形式としてリンパ節再発を認めていないことから、長期予後の観点からも腹腔鏡手術で十分なリンパ節郭清は可能であると考えられた。一方でリンパ節転移の無いpStage IIの5年無再発生存率は59.1%であった。また、pStage IIのse症例が7症例(28%)あり、pStage IIIよりも多い結果であった(表4)。漿膜浸潤を認める症例がpStage IIIと比較してpStage IIで多いことが無再発生存率の低下に関与していると考えられた。また、再発症例の80%がse症例であり、今後開腹手術におけるse症例と比較検討を行う必要があると考えられた。pStage IIの中でも高い再発率を認める症例は再発高リスク群として術後補助化学療法を行うことが推奨され、郭清リンパ節個数12個未満、T4症例、穿孔例、低分化型癌もしくは未分化癌、印環細胞癌、粘液癌症例、脈管侵襲、リンパ管侵襲、傍神経浸潤、腸閉塞、郭清リンパ節12個未満が高再発リスク群とされている[5]。当科における術後補助化学療法は原則Stage II, Stage IIIの症例において5-FU系経口内服抗癌剤の投与を行っていた。2005年に大腸癌ガイドラインに高リスクStage IIが提示されたことから、高リスク症例とStage IIIにおいて原則術後補助化学療法を施行している。当院での再発症例は5例中4例がseであり、ハイリスク群に分類されることから、Stage IIの高再発リスク群にはD3郭清を含めた十分なリンパ節郭清と共に、FOLFOXなどを含めた十分な術後補助化学療法をおこなうことが必要と考えられた。長期成績はStage Iが5年生存率で100%、Stage II+IIIで81.9%であった。先日本邦で行われた大腸癌に対する腹腔鏡手術の大規模試験であるJCOG0404の長期成績がASCO2015で発表され、その結果によるとD3郭清を伴ったStage II+IIIの大腸癌の5年生存率は91.8%であった。当院でのStage II+IIIは81.9%とやや短い傾向にあったが、背景因子を見てみると平均年齢がJCOG0404では60歳と当院の症例より7歳若く、年齢

図1 結腸癌における無再発生存期間



を含む背景因子が予後に影響を及ぼしたと考えられた。一方でJCOG0404では全生存率が開腹で90.4%、腹腔鏡で91.8%とほぼ同等であるにもかかわらず、腹腔鏡手術は開腹手術に対しての非劣性を示すことはできなかった。原因の一つとして両群とも全生存率が90%以上と良好で両群間での非劣性を示すだけの十分なイベント数を確保できなかったことが考えられる。今後の本邦での腹腔鏡手術の適応としては開腹と腹腔鏡の全生存率が同等であったことから腹腔鏡手術は重要な選択肢の一つであると考えられる。一方で正確な術前診断と内視鏡技術認定医の指導の下での安全で系統的な手術も必要であり、安易な適応は慎むべきであると考えられた。今回の結腸癌に対する腹腔鏡手術について長期成績を中心に検討を行った。腹腔鏡でも十分な郭清を行うことが可能であり、5年生存率を含めた長期予後についても本邦での成績と比較し遜色のない結果であった。ただし、術前のstage分類が低く診断された症例も散見されることから、術中所見を含めてリンパ節転移が疑われた場合は十分なリンパ節郭清を含めた治療が必要と考えられた。また、Stage III以上の進行癌での症例数は少なく、症例の蓄積が必要と考えられた。

文献

- [1] Jacob M, Verdeja J.C et al. Minimally Invasive Colon Resection. Surg Laparosc Endosc 1:144,1991
- [2] The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Eng J Med 350: 2050-2059, 2004
- [3] Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al: Laparoscopy assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. Lancet 359: 2224-2229, 2002
- [4] Seiichiro Yamamoto, Masafumi Inomata et al, Short-Term Surgical Outcomes From a Randomized Controlled Trial to Evaluate Laparoscopic and Open D3 Dissection for Stage II/III Colon Cancer:Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404 Annal of Surg 260 (1) :23-30, 2014
- [5] 大腸癌研究会 編, 大腸癌治療ガイドライン 2014年版, 東京, 金原出版株式会社, 59-61, 2014.
- [6] 清水智治, 目片英治ら. 当院における大腸癌に対

する腹腔鏡手術. 滋賀医大雑誌, 23(1):1-7,2010.

- [7] 赤松大樹、上島成幸ら. 進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術-短期及び遠隔期手術成績の検討. 日本大腸肛門病会誌,62:133-138, 2009
- [8] Tomonori Akagi, Masafumi Inomata et al, A randomized controlled trial to evaluate laparoscopic versus open with Japanese D3 dissection for stage II,III colorectal cancer (CRC): First efficacy results from Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0404, ASCO Annual Meeting Abstract 3577, 2015
- [9] 太田裕之、清水智治ら. 当院における進行直腸癌に対する腹腔鏡手術の短期治療成績-開腹手術との比較-. 滋賀医大雑誌, 28(1):13-17,2015.

和文抄録

当院における原発結腸癌に対する腹腔鏡手術の長期成績を検討することを目的とした。1998年11月から2013年6月に当院で腹腔鏡下結腸切除術を施行した初発原発性結腸癌の142例を対象とした。平均年齢は67.0歳で全症例がASA-PSが1もしくは2の患者であった。腫瘍の占拠部位はS状結腸(58例)を最も多く認め、横行結腸(23例)含まれていた。臨床病期は72%が早期癌であるcStage Iであった。術式はS状結腸切除(51例)が最も多く、右半結腸切除術(35例)が次いで多い術式であった。郭清されたリンパ節の数は平均13.3個であった。組織学的病期分類はpStage Iが86例と最も多く、cStage Iの正診率は80%であったが、cStage IIは45%、cStage IIIaは25%と低い結果であった。5年無再発生存率はそれぞれStage I 100%、Stage II 59.1%、

表3 再発例における病理組織学的診断

症例	深達度	組織型	Ly	v	リンパ節転移
1	se	mod	ly2	v3	3個
2	se	well	ly1	v2	0
3	se	well	ly2	v2	0
4	ss	mod	ly1	v1	0
5	se	mod	ly1	v2	0

表4 pStageII、IIIにおける深達度

	sm	mp	ss	se
pStageII	0 (0%)	0 (0%)	18 (72%)	7 (28%)
pStageIII	3 (13%)	4 (16%)	14 (58%)	3 (13%)

Stage III 92.3%であった。再発例は5例でStage IIが4例、Stage IIIaが1例であった。再発部位は腹膜播種が1例、肝転移が2例、肺転移が1例、後腹膜再発1例であり、ポートサイト再発は認めなかった。再発までの期間の平均は1.46年であった。5年生存率はStage Iが100%、Stage II+IIIで81.9%であった。腹腔鏡でも十分な郭清を行うことが可能であり、5年生存率を含めた長期予後についても本邦での成績と比較し遜色のない結果であった。ただし、漿膜浸潤などハイリスクStageII症例で再発を認めることから、術後補助化学療法を含めた集学的治療が必要と考えられた。また、Stage III以上の進行癌での症例数は少なく、症例の蓄積が必要と考えられた。

キーワード：腹腔鏡手術、結腸癌、予後

表1 患者背景及び臨床病理学的因子

Characteristics (N=142)			術式	
年齢	67.0	±9.25	回盲部	17 11.9 (%)
性別 (男)	93	65 (%)	右半結腸切除	35 24.6 (%)
BMI	23.2	±3.0	左半結腸切除	22 15.4 (%)
ASA PS			横行結腸切除	14 9.8 (%)
1	72	50.7 (%)	S状結腸切除	51 35.9 (%)
2	70	49.3 (%)	結腸部分切除	3 2.1 (%)
3	0	0 (%)	手術時間 (min)	263.9 ±63.8
4	0	0 (%)	出血量 (ml)	105.4 ±125.7
5	0	0 (%)	開腹移行率	14/142 9.8 (%)
腫瘍占拠部位			リンパ節郭清	
C	13	9.1 (%)	D1	8 5.6 (%)
A	34	23.9 (%)	D2	59 41.5 (%)
T	23	16.1 (%)	D3	75 52.8 (%)
D	14	9.8 (%)	リンパ節郭清個数	13.3 ±9.0
S	58	40.8 (%)	深達度	
臨床病期			m	2 1.4 (%)
I	103	72.5 (%)	sm	73 51.4 (%)
II	31	21.8 (%)	mp	21 14.7 (%)
IIIa	4	2.8 (%)	ss	34 23.9 (%)
IV	4	2.8 (%)	se/si	12 8.4 (%)
			リンパ節転移	
			あり	28 19.7 (%)
			なし	114 80.2 (%)
			病理学的病期分類	
			0	2 1.4 (%)
			I	86 60.5 (%)
			II	25 17.6 (%)
			IIIa	19 13.3 (%)
			IIIb	5 3.5 (%)
			IV	5 3.5 (%)