

Medical Journal of Aizawa Hospital

相澤病院医学雑誌

第11巻



Medical Journal of Aizawa Hospital
相澤病院医学雑誌

第11巻

相澤病院医学雑誌

Medical Journal of Aizawa Hospital

第11巻

目 次

巻頭言.....相澤孝夫

総説

アセチルコリンによる気道炎症の制御.....小山関哉 1

ORIGINAL ARTICLE

Protective Effect of Aprepitant on Gastrointestinal Toxicity in Patients with Advanced
and Recurrent Gastric Cancer Receiving S-1 Plus CDDP TherapyRyosuke HIRANO 他 15

原著

進行再発大腸癌に対する cetuximab 療法における皮膚障害に対する
セラミドクリームの有効性および安全性の検討上川晴己 他 21
頸動脈 Black Blood Imaging における T1 Flair-SPACE の基礎的検討深澤大樹 他 29
くも膜下出血における320列 Area Detector CT の有用性上沢一夫 他 33
脳卒中片麻痺患者の上肢機能障害に対する低頻度反復性経頭蓋磁気刺激と
集中的作業療法の併用療法における治療成績の報告安藤道彦 他 37

症例報告

腸重積をきたした盲腸リンパ管腫の1例西 智史 他 43
頭部外傷直後により発症した外傷性内頸動脈閉塞の1例白戸康介 他 49
Merkel 細胞癌発症5年後に腹腔内リンパ節に再発を来した1例.....二川隼人 他 53
意識障害患者の意思表出への関わり櫻田 浩 他 57
集団発生した急性一酸化炭素中毒の治療経験五味 卓 他 61
胃に腫瘤形成をきたした plasmablastic type lymphoma の一剖検例田中正明 他 65
肝外胆管に腫瘤性病変を認めた肝細胞癌の1例小林美佳 他 71

CASE REPORT

A case of multiple intracranial aneurysms with undetermined source of subarachnoid hemorrhage
successfully managed by combined surgical and endovascular treatment ...Tamer Ibrahim 他 77

活動報告

PET サマーセミナー2012 in 信州 開催記小口和浩 83
相澤病院図書室から図書情報センターへの道のり：情報の電子化を中心に新明香恵 他 87

研修記録

A Step Forward in Young Neurosurgeon LifeTamer Ibrahim Metwaly 93
My Experience with Neurosurgery and Culture of Matsumoto, JapanMoneet Agarwal 97

編集後記

巻頭言

社会医療法人財団慈泉会理事長 相澤 孝夫

皆さんご存じの福沢諭吉の「学問のすすめ」は十七編からなっているが、最も有名なくだりは「天は人の上に人を造らず人の下に人を造らず」であろう。その初編の一部に、「実学教」に「人学ばざれば智なし，智なき者は愚人なり」とあり。されば賢人と愚人との別は，学ぶと学ばざるとに由って出来るものなり。（中略）すべて心を用い心配する仕事はむつかしくして，手足を用いる力役はやすし。故に医学，学者，政府の役人・・・などは，身分重くして尊き者というべし。（中略）されば今かかる実なき学問は先ず次にし，専ら勤むべきは人間普通日用に近き実学なり。との記述がある。

我々臨床医は臨床という実学を通じて学問をなし，智を身につけた賢人でなければならない。であるからこそ人にも尊敬され，質の高い医療を行うことも出来るのであろう。医師という社会的地位に甘んじて自らを律することが出来ていないのではなかろうか？真摯に自らを顧みることも必要である。明治時代の偉人が我々に医師の有り様を問うていると私には思える。昨今では，医師だけではなく，役割分担とチーム医療の流れの中で，臨床の場に従事する全ての医療従事者が心しなければならないことであろう。

総 説

アセチルコリンによる気道炎症の制御

小山 関 哉

抄 録

アセチルコリンは気管支収縮と粘液分泌を制御する主な副交感神経の神経伝達物質である。最近、アセチルコリンは種々の炎症性気道疾患において気道の炎症と remodeling を含めた炎症の制御にも関与することが示唆された。さらに、アセチルコリンが炎症細胞や組織を構成する細胞からも生成されることが明らかになってきた。本稿では気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患の呼吸器疾患における気管支の炎症、remodeling において気管支上皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞、炎症細胞の果たす役割をアセチルコリンとの関連性を踏まえて説明する。

1. 緒 言

アセチルコリンは脳、自律神経節伝達、副交感神経節後の神経伝達物質として広く知られている。気管支においては、アセチルコリンは主に副交感神経の神経伝達物質として気管支の収縮と粘液腺からの粘液の分泌を促進している¹⁾。最近になって、アセチルコリンは炎症性気道疾患において気道の炎症と remodeling を制御することが示唆されてきた²⁻⁴⁾。さらに、アセチルコリンは気管支上皮細胞や炎症細胞から生成されることも明らかとなった⁵⁻⁷⁾。気管支上皮細胞や炎症細胞はこれらの炎症反応を惹起装飾するムスカリン、ニコチンの一方または両レセプターをも発現している^{2,6)}。これらの知見はアセチルコリンの生理的病理的なこれまでの認識を覆すような知見であり、呼吸器疾患におけるアセチルコリンをターゲットとしたあらたな治療の可能性を示唆している。本稿では気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患などの気管支疾患で観察される炎症、remodeling における気管支上皮細胞、線維芽細胞、平滑筋細胞、炎症細胞の果たす役割がアセチルコリンによって多彩に増悪、装飾される事をレビューする (Figure-1)。

2. 気管支構成細胞からのアセチルコリンの産生放出そして代謝

アセチルコリンの産生に関しては、気道系の多くの細胞、すなわちマクロファージ、肥満細胞、線維芽細胞、平滑筋細胞、気管支上皮細胞、リンパ球、顆粒球において choline acetyltransferase (ChAT) または carnitine acetyltransferase が発現しており、これらの酵素によって choline と acetyl-CoA からアセチルコリンが生合成される事が報告されている⁶⁾。アセチルコリンは G-protein-coupled receptor subtypes の一つあるムスカリン受容体, ligand-gated cation channels を制御するニコチン受容体を介して作用を発揮する⁸⁾が、マクロファージ、肥満細胞、線維芽細胞、平滑筋細胞、気管支上皮細胞、リンパ球、顆粒球などの呼吸器系を形成する細胞や炎症細胞もムスカリン受容体、ニコチン受容体の両者もしくは一方を発現している^{2,6)}。つまり、上記の非神経細胞での ChAT のようなアセチルコリン合成酵素の発現、それらの細胞でのムスカリン、ニコチン受容体の発現、更に非神経組織の培養細胞からのアセチルコリンの放出の HPLC での確認の一連の報告は、気道系非神経組織におけるパラクライン、オートクラインなコリン作動性調節機構の存在を示す強力な証拠である。

非神経細胞や組織でのアセチルコリンの産生放出機構は十分に明らかになっていない。しかしながら、気管支上皮細胞においては産生及び放出機序が報告されている。気管支上皮細胞は organic cation transporter subtypes 1, 2 と共にコリンの輸送に関与する高親和性 choline transporter (CHT1) を発現し、発現された CHT1 がアセチルコリンの放出の主な役割を担っている^{9,10)}。さらに、気管支上皮細胞には vesicular acetylcholine transporter の発現も報告されていて、ニューロンと同じく、濾胞におけるアセチルコリンの保存と細胞膜と濾胞との融合によるアセチルコリンの放出、が起こっていることも示唆される^{9,10)}。これらの報告は非神経細胞におけるアセチルコリン放出機序を説明していると思われる。

アセチルコリンは acetylcholinesterase (AChE) と偽コリンエステラーゼとして知られる butyrylcholinesterase によって酢酸とコリンへと分解される。培養気管支上皮細胞の AChE 活性を neostigmine で阻害すると、上清中のアセチルコリンの濃度が上昇することから、気管支上皮細胞では AChE が実際に活性を持つ酵素として発現していることが推定される⁵⁾。以上のことを総合してみると、呼吸器系の細胞、組織は神経組織同様にアセチルコリンを産生、放出、分解することが示唆される。この産生放出されたアセチルコリンは気管支平滑筋の収縮を引き起こし、粘液の分泌を促進し^{11,12)}、さらに気管支の炎症を惹起、線維芽細胞、気管支平滑筋の成長を制御することによって気道過敏性や気道の remodeling を装飾する事が推察される。

3. ムスカリン受容体：気道炎症, remodeling の Mediator としてのアセチルコリン

ムスカリン受容体は気管支平滑筋や炎症細胞などを含めて気管支壁の大抵の構成細胞には発現されていて、気管支喘息や COPD を始めとする疾患の発症、進展に強く関与していることが推定される²⁾。これらの疾患ではムスカリン受容体の阻害が抗炎症作用を発揮するので、ムスカリン受容体の刺激は気管支組織での炎症作用を促進すると考えられる。興味深いことに、M1, M3 ムスカリン受容体の発現の増強が COPD 患者の喀痰細胞、気管支壁細胞で観察される^{13,14)}。これとは対照的にアセチルコリン作用を抑制する M2 ムスカリン受容体の発現の低下が気管支喘息患者の気管支神経で報告されてい

る¹⁾。これらの観察は気管支喘息や COPD ではアセチルコリンの効果が増強されていることが示唆される。

3.1. 気管支平滑筋へのアセチルコリンの直接作用

気管支平滑筋は概ね 4 : 1 の割合で M2 と M3 ムスカリン受容体を発現する¹⁵⁾。M3 ムスカリン受容体を発現する気管支平滑筋は、気管支攣縮を惹起するアセチルコリンの第一の標的細胞である¹⁵⁻¹⁸⁾。さらにムスカリン受容体は気管支平滑筋の増殖および炎症に関する機能をも制御する (Figure-1)。ムスカリン受容体 agonists と epidermal growth factor (EGF) で気管支平滑筋を同時に刺激すると p70 S6 kinase の持続的活性化をもたらす。両者は相乗的に平滑筋増殖を増強する^{19,20)}。p70 S6 kinase の持続的活性化は、EGF 受容体刺激と共同して phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) を活性化させる Gq-derived subunits によって起こされているとされる^{19,21)}。この EGF との相乗的平滑筋増殖効果と同様に、ムスカリン受容体 agonists と platelet-derived growth factor (PDGF) の併存も気管支平滑筋の増殖を誘導することが知られている。これは G-蛋白にカップルした M3 ムスカリン受容体を介しており、ムスカリン受容体 agonists と PDGF は相乗的に glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) リン酸化の抑制を引き起こすとされる²³⁾。GSK-3 は気管支平滑筋の収縮蛋白の発現、細胞増殖を始め多くのシグナル蛋白、転写活性を制御する多機能を有する酵素でもある²³⁻²⁶⁾。

気管支平滑筋の収縮が気管支上皮細胞の圧縮、および気管支上皮細胞内の EGF 受容体のリン酸化を引き起こすように²⁷⁾、ムスカリン受容体による気管支の remodeling は機械的刺激によることが大きいとされる。実際、臨床的には度重なる methacholine の吸入は collagen の沈着と transforming growth factor (TGF)- β 1 の発現の増加をもたらす²⁸⁾。今のところ、このような刺激による気管支平滑筋の収縮が直接気管支の構造 remodeling を制御するとは断言できないものの、methacholine によるような気管支平滑筋の収縮が平滑筋細胞の増殖と収縮蛋白の発現を制御することは明らかである¹⁹⁻³¹⁾。この反応は carbachol によって増強される³²⁾。

気管支平滑筋に発現されるムスカリン受容体は気管支の免疫反応にも重要な役割を果たしている^{33,34)}。ムスカリン受容体刺激剤である carbachol

は平滑筋の規則的な収縮伸展と協働して interleukin (IL)-6, IL-8, cyclo-oxygenase (COX) 1 と 2, urokinase-type plasminogen activator (PLAU) の発現を相乗的に増強する³⁵⁾。また最近 methacholine による M3 ムスカリン受容体の刺激は種々の気管支喘息や COPD などにおける発病, 病気進行の重要な因子であるサイトカインや成長因子, 特に tumor necrosis factor (TNF)- α , PDGF-AB の産生を促し, 喫煙注出物質などと交差反応して IL-6, IL-8 の産生, 放出を促進して気管支平滑筋の炎症反応を増強することが証明された³⁶⁾。これらの反応は protein kinase C (PKC) の下流のシグナルである I κ B α /NF- κ B と MEK/ERK1/2 を活性化することによって惹起される³⁷⁾。以上のことはアセチルコリンが直接, 間接的に気管支平滑筋細胞を刺激し気管支炎症を引き起こし, 増強させることを示している。

In vitro の細胞実験での結果から推定されるように, long-acting muscarinic antagonist (LAMA) である tiotropium bromide が気管支の remodeling を抑制保護することが in vivo の試験によっても証明されている。12週間連続して抗原刺激を guinea pig に与えると気管支平滑筋量, 平滑筋収縮蛋白の発現, 平滑筋の収縮性の増強をもたらすが, tiotropium bromide は部分的に, もしくは完全にそれらを抑制した³⁸⁾。この実験で, 抗原刺激によって起こる好酸球の増多が tiotropium bromide によって完全に抑制されたことから, tiotropium bromide の作用の一部は抗炎症作用を介したことも考えられる³⁹⁾。またこの実験では, tiotropium bromide は粘液線の増加, MUC5A/C の過分泌も抑制した³⁹⁾。これらの結果は, 気管支平滑筋がアセチルコリンによって促進される気管支壁の炎症, remodeling において重要な役割を果たしていることを示唆している。

3.2. アセチルコリンの線維芽細胞に及ぼす組織 remodeling への影響

気管支を構成する線維芽細胞, 気管支上皮細胞および平滑筋はそれらを取り巻く基質蛋白によって囲まれている。線維芽細胞の構造的, 位置的な情報伝達が閉塞性肺疾患におけるこれらの細胞の方向性を決める鍵となる⁴⁰⁾。線維芽細胞は気管支壁の外膜と粘膜下組織において平滑筋を取り囲んで細胞外気質や蛋白を産生している⁴¹⁾。線維芽細胞は機能的に働

くムスカリン M2 受容体を M3 受容体より多く発現している⁴¹⁾。細胞実験ではムスカリン受容体刺激剤 carbachol, oxotremorine はヒト肺線維芽細胞の cell lines およびヒト肺から取り出した線維芽細胞に (³H)-thymidine の取り込みを促進させる。この取り込みの促進は M2 受容体を介して MEK/ERK1/2 によって制御されている^{42, 43)}。しかしながら M3 受容体拮抗剤である tiotropium bromide は濃度依存的にアセチルコリンによるヒト肺線維症の患者から得られた線維芽細胞とその細胞から誘導された筋線維芽細胞の増殖を抑制した⁴⁴⁾。さらにムスカリン受容体刺激剤はヒト肺線維芽細胞の cell lines およびヒト肺から取り出した線維芽細胞においてコラーゲンの合成の指標としての ³H-proline の細胞蛋白としての取り込みを促進させた⁴⁵⁾。また, tiotropium bromide は lipopolysaccharide (LPS) に繰り返し暴露された guinea pigs の肺および細気管支でのコラーゲンの発現を抑制した⁴⁶⁾。これらの実験結果はアセチルコリンが線維芽細胞の増殖, コラーゲン線維の産生を促し, 組織 remodeling に寄与していることを示している (Figure-1)。

アセチルコリンの線維芽細胞に及ぼす炎症作用は最近ではあまり肯定されていない。なぜなら線維芽細胞は M3 受容体の発現がそれほど認められずアセチルコリンによる遊走因子の産生放出が誘導されないとの報告がなされているからである⁴⁷⁾。しかし, COPD 患者の外科切除肺から得られた線維芽細胞の細胞培養ではアセチルコリンは IL-8 と matrix metalloproteinase-2 の産生を増強しており, この作用は M3 受容体によって引き起こされていた¹⁴⁾。Tiotropium bromide は炎症刺激によって誘導される metalloproteinase-2 の産生を減少させた⁴⁸⁾。これら二つの報告^{14, 17)}からムスカリン M3 受容体の発現が COPD 患者の外科切除肺から得られた線維芽細胞では増強されている可能性を示唆する。実際, Profita らは, M1, M3 受容体は ChAT の発現と同様に COPD 患者の外科切除肺から得られた線維芽細胞では増強されていることを示している⁴⁹⁾。さらに健常人と COPD 患者との間ではムスカリン受容体が機能的に異なることも報告されていて, アセチルコリンは COPD 患者から得られた線維芽細胞において ERK1/2 と NF κ B の活性化を健常人の線維芽細胞より強く引き起こし, 細胞増殖をもたらした¹⁴⁾。これらの知見は線維芽細胞が特に慢性炎症性気道疾患において組織改築に重要な機能的

役割を果たしていることを示している。しかし、線維芽細胞の気管支での炎症に関する役割については更なる検討を要する。

3.3. アセチルコリンの気管支上皮細胞に及ぼす作用と気管支炎症性疾患

気管支上皮細胞は吸入されたアレルゲンに最初にさらされるバリアーであり、種々のサイトカインの産生放出を司っている細胞であるため、気管支の炎症、それに続く組織 remodeling の伸展をコントロールする鍵となる細胞である。アレルギー性気管支炎症で生ずる気管支上皮細胞の障害は気管支喘息におけるきわめて重要な役割を果たしている。なぜなら、そうした気管支上皮細胞の障害は粘膜下にある感覚神経終末を気管支腔にさらすことになり、迷走神経からのアセチルコリンの放出を促進し、反射機構を増強するからである⁴⁰⁾。さらに気管支上皮細胞は ChAT を強く発現しており非神経組織でありながらアセチルコリンの直接的な供給源と思われる⁵⁾。

アセチルコリンは M1 ムスカリン受容体を介して細胞培養系では気管支上皮細胞の増殖の刺激となっている^{50,51)}。気管支上皮細胞は種々の刺激に対

して、好中球、単球、リンパ球、好酸球の遊走因子を産生する細胞であり、気道炎症の中心的な役割を果たしている (Figure-1)。1992年に我々はアセチルコリンがウシ気管支上皮細胞を刺激して好中球、単球の遊走因子を放出することを報告した⁵²⁾ (Figure-2)。このアセチルコリンのウシ気管支上皮細胞への刺激は M1 ムスカリン受容体によることが推定され、leukotriene B₄ (LTB₄) の産生放出を増強させ、この LTB₄ が好中球、単球、好酸球などの炎症細胞の遊走因子活性を有している^{52,53)}。しかしながら、この報告がなされた1992年頃にはまだ M3, M4, M5 ムスカリン受容体の存在は知られていなかった。現在では気管支上皮細胞は M3 ムスカリン受容体を発現し、M3 刺激剤は気管支上皮細胞から prostanoids の産生を誘導することがわかっている。つまり、M3 ムスカリン受容体刺激は phospholipase A2 を活性化することにより気管組織からの PGE₂ 放出を促した⁵⁴⁾。さらに最近、ヒト気管支上皮細胞でアセチルコリンが IL-8 の産生を、ムスカリン受容体を介して PKC, ERK1/2, NFκB を活性化させて、増加させることが示されている⁵⁵⁾。しかしながらこの気管支上皮細胞からのアセチルコリンによる IL-8 の産生は一部の cell line によって産生され

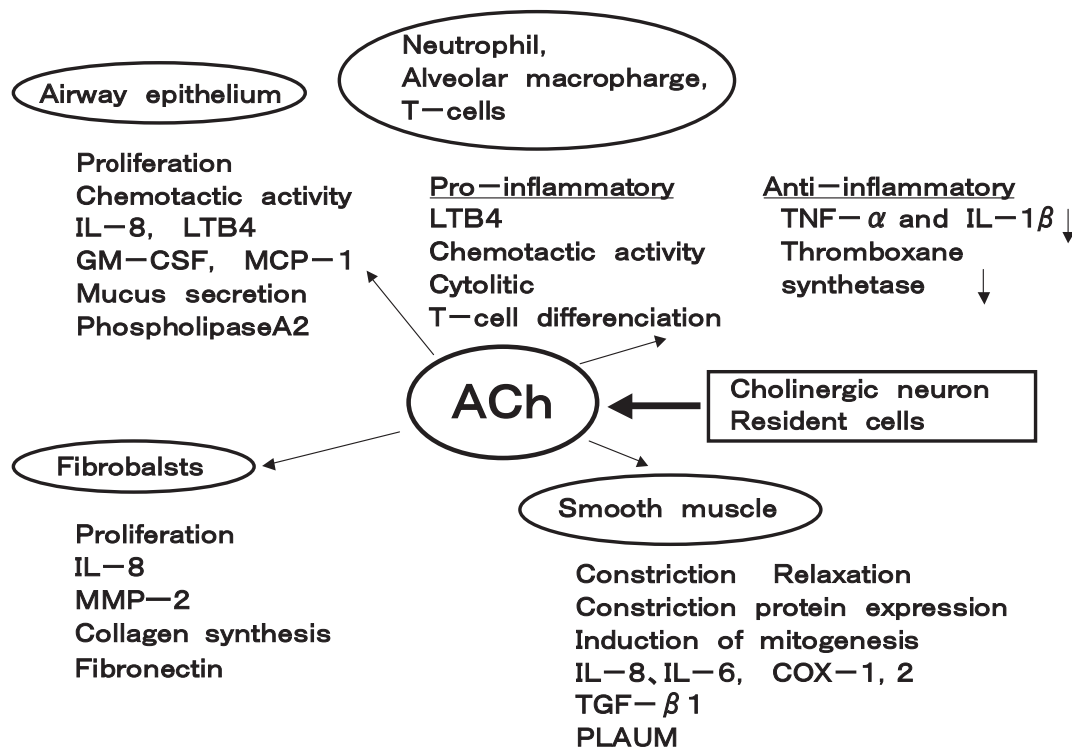


Figure-1 Spectrum of actions of acetylcholine (ACh) in the airways. In healthy airways, ACh release from neuronal and nonneuronal release is limited. However, in response to environmental factors such as allergens or smoke, ACh release is enhanced. In cases where ACh may cause opposing effects, dependent on receptor subtype being involved.

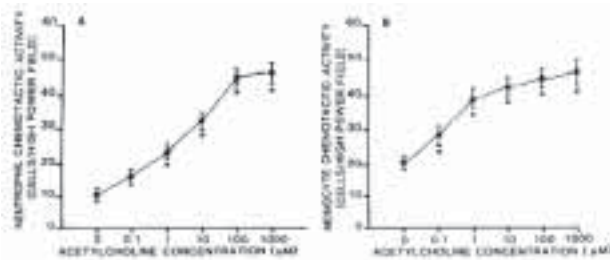


Figure-2 ACh stimulated bovine bronchial epithelial cells to release neutrophil (panel A) and monocyte (panel B) chemotactic activity after 72 hour exposure. Horizontal axis expresses neutrophil or monocyte chemotactic activity. Vertical axis expresses acetylcholine concentration. (n=6)
Values were expressed as means $\pm$ SEM.
*: $p < 0.05$ compared with control.

るのみで (Koyama et al. unpublished data), さらなる研究が必要である。

3.4. アセチルコリンの炎症性作動物質としての関接作用

気管支喘息やCOPDで観察される気管支の炎症は、気管支壁の構造的変化の進展や気道過敏性の発現に重要な役割を果たしている。炎症細胞はサイトカインや線維芽細胞、平滑筋の増殖を促進する種々の成長因子 (例えばEGF, PDGF, TGF- β など) を分泌する⁵⁶⁾。さらに神経細胞や非神経細胞で作られ放出されるアセチルコリンはこれらの疾患での炎症細胞の反応を増強している。従って抗コリン剤の有効性がこれらの側面からも期待される²⁾。

抗コリン剤として最も高頻度で使用されている tiotropium bromide は guinea pig でアレルゲン誘発による気管支への好酸球の浸潤を抑制したことから、気管支壁での好酸球増多にはムスカリン受容体のシグナリングが関与していることが示された³⁹⁾。ヒトおよび guinea pig の好酸球でのムスカリン M3, M4 の受容体の発現、またヒト好酸球でのムスカリン M5 受容体の発現も報告されている⁵⁷⁾。これら M4, M5 受容体の機能は明らかではないものの Verboort らは好酸球の活性化に関してはこれらのムスカリン受容体は抑制的に働くことを報告している⁵⁸⁾。非選択的ムスカリン受容体拮抗薬である atropine は抗原刺激による気管支への major basic protein の沈着の増加による気道過敏性の亢進と好酸球の活性化を優位に抑制した⁵⁸⁾。抗原刺激による動物での好酸球の活性化におけるムスカリン受容体

の抑制的な働きは興奮系 nerve growth factor によって媒介されている⁵⁹⁾。既述したように気管支壁を構成する気管支上皮細胞、線維芽細胞、気管支平滑筋におけるムスカリン受容体の炎症効果は、ムスカリン受容体の好酸球での抗炎症効果という相反する効果を打ち消してくれる。なぜならこれらの細胞はムスカリン受容体を介して好酸球のみならず、好中球、単球遊走因子を放出し、更に多くの炎症性サイトカインを産生しているからである。

ムスカリン受容体は単球、好中球にも発現されこれらの細胞でも重要な炎症作用制御の役割を果たしている。アセチルコリンは好中球、単球においてはそれぞれの遊走因子に対する遊走活性を濃度依存的に高める事が報告された (Figure-3)。そしてこの遊走活性のアセチルコリンによる増強は M3 ムスカリン受容体拮抗剤、および tiotropium bromide によって阻止された^{60,61)}。一方、アセチルコリンは好中球、単球において G 蛋白を介して ERK1/2 の活性を増強し、炎症細胞の遊走活性を増強し、M3 ムスカリン受容体拮抗剤 tiotropium bromide は ERK1/2 の活性化を阻止した⁶⁰⁾ (Figure-4 A, B)。単球にはムスカリン M3, M5 受容体が発現しており、ムスカリン受容体刺激剤の carbachol は、単球の遊走を促進させ、細胞内カルシウム濃度を増加

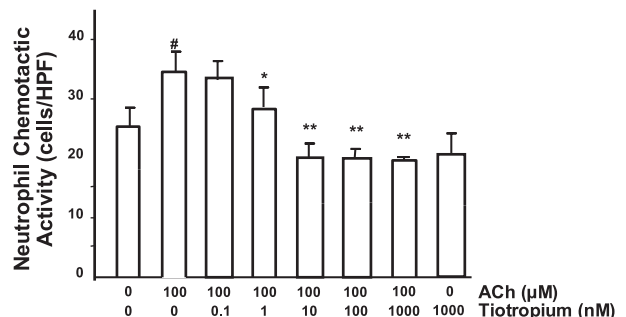


Figure-3 The effect of tiotropium on ACh-stimulated neutrophil chemotaxis.

Neutrophils were treated with tiotropium at various concentrations (0.1-1000nM) for 30 min prior to treatment to ACh for an additional 60 min exposure to rhIL-8 as the chemoattractant. Values were expressed as means $\pm$ SEM. A treatment effect was demonstrated by one-way ANOVA ($p < 0.0001$) for three independent experiments. #: $p < 0.01$ means differed compared with non-treated controls.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ mean differed compared with those from ACh-stimulated neutrophils.

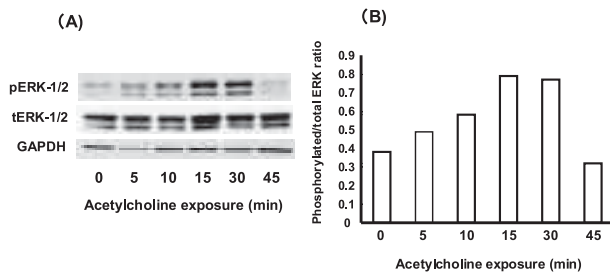


Figure-4 The effect of time dependent ACh exposure on ERK1/2 protein activation in neutrophils. Cells were treated with 100 microM ACh for various times from 0 through 45 min exposure. Total cell proteins were isolated and examined for phosphorylated (p) and total (t) ERK 1/2 expression assessed by Western-blot (Figure A). Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) was assessed as a loading control. The corresponding mean ratio of pERK1/2 : tERK1/2 resulting from densitometric scans is demonstrated in Figure B.

させる⁶²⁾。また、肺胞マクロファージもムスカリン M1, M2, M3 受容体を発現する¹³⁾。このことは1998年の我々の報告、すなわちウシの肺胞マクロファージをアセチルコリンで刺激すると M3 受容体を介して LTB4 を放出が増加し、それが好中球、単球、好酸球の有遊走因子として働くとする報告と一致する⁶³⁾。その後アセチルコリンでヒト肺胞マクロファージを刺激すると LTB4 を放出させるという報告もなされた¹³⁾ (Figure-1)。さらに最近、ヒト肺胞マクロファージはアセチルコリンによる刺激で LTB4 を含んだ好中球遊走因子を放出し、tiotropium bromide はアセチルコリンの刺激による LTB4 の放出を70%抑制したとする報告がなされた⁴⁷⁾。

Tiotropium bromide の投与は急性、慢性の気管支喘息実験では bronchoalveolar lavage fluid (BALF) への Th2 サイトカインの産生と気管支炎症を優位に抑制した。BALF 中の TGF- β 1 の濃度、goblet cell metaplasia、気管支壁の線維化の程度、平滑筋の肥厚などは tiotropium bromide を投与された実験群で優位に抑制された⁶⁴⁾。Tiotropium bromide はさらに喫煙による好中球の肺への集積を濃度依存的に抑制し、さらに LTB4, IL-6, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, keratinocyte-derived chemokine, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-2, TNF- α などの BALF への放出を抑制した⁶⁵⁾。好中球 elastase による goblet cell

hyperplasia や胃食道からの逆流による肺での炎症も tiotropium bromide によって抑制された^{66, 67)}。

以上のことをまとめてみると、迷走神経終末、非神経組織である気管支上皮細胞などから放出されたアセチルコリンはパラクライン、オートクラインに気管支を構成する細胞、気管支上皮細胞、線維芽細胞、平滑筋を刺激して炎症性サイトカインの放出を誘導し、気管支壁の構造改築に関与していると理解できる。このメカニズムが原疾患による気管支壁の炎症と改築を促進することが推定される。

4. ニコチン受容体を介したアセチルコリンの抗炎症作用

気管支においては、ニコチン受容体は副交感神経、マクロファージ、好酸球、好中球、肥満細胞⁶⁸⁻⁷²⁾、リンパ球⁷³⁻⁷⁵⁾、気管支平滑筋⁷⁶⁾、気管支上皮細胞⁷⁷⁾、線維芽細胞⁷⁸⁾で発現されることが知られている。気管支構成細胞は $\alpha 3$ と $\alpha 7$ を含めたニコチン受容体の subtype を発現する⁶⁾。ニコチン受容体の役割はまだ完全には明らかにされていないものの、ムスカリン受容体の刺激が炎症反応へと向かう事とは反対に、抗炎症作用を発揮することがいくつかの細胞、組織で報告されている。神経及び非神経組織から放出されるアセチルコリンはいくつかの急性炎症モデルで、 $\alpha 7$ を介して抗炎症作用を発揮する^{79, 80)}。このことはマウスを用いた肺での過敏性肺臓炎⁸¹⁾、気管支喘息^{82, 83)}、インフルエンザ virus 感染後の炎症反応でも明かにされている^{84, 85)}。これらの in vivo の所見を裏付ける様に $\alpha 7$ ニコチン受容体の刺激はマウスのマクロファージを LPS で刺激したさいに産生される TNF- α と high mobility group box 1 (HMGB1) の産生を抑制した⁸⁶⁻⁸⁸⁾。更にニコチン受容体刺激剤は抗炎症サイトカインの産生によることなく(わずかに IL-10 の産生増強のみられたものもあるが) TNF- α やその他の炎症性サイトカインである IL-6, IL-1 β , IL-12, IL-18, interferon (IFN)- γ の放出を抑制した^{81, 89-91)}。ニコチン受容体のこの抗炎症作用は $\alpha 7$ ニコチン受容体をノックアウトしたマウスのマクロファージでは TNF- α の放出抑制が起こらないことから $\alpha 7$ ニコチン受容体によると考えられる。また局所での GTS-21 (選択的 $\alpha 7$ 受容体刺激剤) はマウスの肺での LPS 刺激による TNF- α の放出を抑制した⁹²⁾。マクロファージへの抗炎症作用に加えて $\alpha 7$ ニコチン受容体の活性化は血管内皮細胞での TNF- α による in-

tercellular adhesion molecule-1, IL-8, RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), MCP-1の発現を抑制した⁹³⁾。従って血液から組織への炎症細胞の遊走を阻止することが示唆される。またラットでの選択的 $\alpha 7$ 刺激剤の全身投与は塩酸による肺障害をTNF- α , MIP-2の濃度上昇を抑え、肺への炎症細胞の集簇を抑制し、肺障害、肺水腫の発生を抑制した⁶⁹⁾。これらの報告とは逆説的にニコチンは線維芽細胞でのfibronectinの蓄積を増強させた⁹⁴⁾。結論として、多くの報告は $\alpha 7$ ニコチン受容体刺激による抗炎症作用と抗組織remodeling作用を指摘している。最近 $\alpha 7$ 刺激剤がマウスの肺胞マクロファージ、好中球からのMIP-2、好中球の遊走、E.coliから得られたLPSによる急性肺障害を抑制することが示された⁶⁹⁾。従って、ニコチン受容体刺激剤はアセチルコリンを含めて $\alpha 7$ 受容体を介して、サイトカイン、組織炎症を抑える事が期待される。

5. 結 語

アセチルコリンは気道では主に副交感神経から分泌される神経伝達物質であるが、多くの呼吸器組織を構成する細胞、特に気管支上皮細胞、炎症細胞はアセチルコリンを産生・分泌し、そのアセチルコリンはムスカリン受容体、ニコチン受容体を介してautocrineまたはparacrineホルモンとして作用を発揮する。アセチルコリンはムスカリン受容体を介して線維芽細胞や気管支上皮細胞の炎症惹起反応、組織改築を制御し、マクロファージや気管支上皮細胞から好酸球、好中球、単球に対してLTB₄や種々の遊走活性因子の産生放出を引き起こす。更にアセチルコリンは好中球や単球の遊走因子に対する遊走をも制御している。気道平滑筋はアセチルコリンの生理的病理的作用を発現する重要な細胞であり、気管支攣縮、気管支平滑筋の肥厚、サイトカイン、ケモカインの産生を促す。

一方、これらの炎症反応を惹起するムスカリン受容体の作用に反して、炎症細胞や気管支上皮細胞に発現されるニコチン受容体は抗炎症作用を発揮する。その作用は $\alpha 7$ ニコチン受容体によって発揮される。この受容体は神経系、非神経系から放出されるアセチルコリンによっても活性化され、 $\alpha 7$ ニコチン受容体の活性化は気管支喘息、COPDの治療に役立つ可能性がある。この $\alpha 7$ ニコチン受容体の気管支喘息やCOPDにおける気管支の炎症および

remodelingにおける役割が将来明らかにされる事が期待される。更にムスカリン受容体とニコチン受容体の気管支の炎症、remodelingにおける生理病態的なこれらの受容体の役割分担が明らかにされる事が重要である。

気管支壁におけるアセチルコリンによる炎症、remodelingの阻害は明らかに非常に有用な治療手段となっている。M₃ムスカリン受容体アンタゴニストはCOPDの治療に気管支拡張剤として広く使用され、さらに有用な抗炎症作用、抗組織改築作用を見せている。抗コリン剤であるtiotropium bromideはCOPD患者において急性増悪の頻度を減少させ、ステージII期のCOPD患者においては呼吸機能の低下を抑制した^{95, 96)}。これらの臨床知見はtiotropium bromideの抗炎症、抗改築効果と一致するが、更にそれらの機序解明が必要である事は言うまでもない。それに加えて、 $\alpha 7$ ニコチン受容体の抗炎症作用は気管支喘息、COPDの治療においては、その受容体の刺激剤が開発されることが期待される。

References

- 1) Belmonte KE: Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2: 297-304, 2005
- 2) R. Gosens, J. Zaagsma, H. Meurs, A. J. Halayko: Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respiratory Research* 7: 73, 2006
- 3) K. Racké, S. Matthiesen: The airway cholinergic system: physiology and pharmacology. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 17: 181-194, 2004
- 4) K. Racké, U. R. Juergens, S. Matthiesen: Control by cholinergic mechanisms. *European Journal of Pharmacology* 533: 57-68, 2006
- 5) Proskocil BJ, Sekhon HS, Jia Y, Savchenko V, Blakely RD, Lindstrom J, Spindel ER: Acetylcholine is an autocrine or paracrine hormone synthesized and secreted by airway bronchial epithelial cells. *Endocrinology* 145: 2498-2506, 2004.
- 6) I. Wessler, C. J. Kirkpatrick: Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *British Journal of Pharmacology* 154: 1558-1571, 2008.
- 7) I. K. Wessler, C. J. Kirkpatrick: The non-neuronal

- cholinergic system: an emerging drug target in the airways. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 14: 423–434, 2001.
- 8) J. Wess, R. M. Eglen, and D. Gautam: Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nature Reviews Drug Discovery* 6: 721–733, 2007.
 - 9) W. Kummer, K. S. Lips, and U. Pfeil: The epithelial cholinergic system of the airways. *Histochemistry and Cell Biology* 130: 219–234, 2008.
 - 10) Lips KS, Volk C, Schmitt BM, Pfeil U, Arndt P, Miska D, Ermert L, Kummer W, Koepsell H.: Polyspecific cation transporters mediate luminal release of acetylcholine from bronchial epithelium. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 33: 79–88, 2005.
 - 11) Kummer W, Wiegand S, Akinci S, Wessler I, Schinkel AH, Wess J, Koepsell H, Haberberger RV, Lips KS: Role of acetylcholine and polyspecific cation transporters in serotonin-induced bronchoconstriction in the mouse. *Respiratory Research*: 65, 2006.
 - 12) Kummer W, Wiegand S, Akinci S, Schinkel AH, Wess J, Koepsell H, Haberberger RV, Lips KS: Role of acetylcholine and muscarinic receptors in serotonin-induced bronchoconstriction in the mouse. *Journal of Molecular Neuroscience* 30: 67–68, 2006.
 - 13) Profita M, Giorgi RD, Sala A, Bonanno A, Riccobono L, Mirabella F, Gjomarkaj M, Bonsignore G, Bousquet J, Vignola AM: Muscarinic receptors, leukotriene B₄ production and neutrophilic inflammation in COPD patients. *Allergy* 60: 1361–1369, 2005.
 - 14) Profita M, Bonanno A, Siena L, Bruno A, Ferraro M, Montalbano AM, Albano GD, Riccobono L, Casarosa P, Pieper MP, Gjomarkaj M: Smoke, choline acetyltransferase, muscarinic receptors, and fibroblast proliferation in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 329: 753–763, 2009.
 - 15) A. F. Roffel, C. R. S. Elzinga, R. G. M. van Amsterdam, R. A. de Zeeuw, and J. Zaagsma: Muscarinic M₂ receptor in bovine tracheal smooth muscle: discrepancies between binding and function. *European Journal of Pharmacology* 153: 73–82, 1988.
 - 16) Meurs H, Roffel AF, Postema JB, Timmermans A, Elzinga CR, Kauffman HF, Zaagsma J: Evidence for a direct relationship between phosphoinositide metabolism and airway smooth muscle contraction induced by muscarinic agonists. *European Journal of Pharmacology* 156: 271–274, 1988.
 - 17) A. F. Roffel, H. Meurs, C. R. S. Elzinga, and J. Zaagsma: Characterization of the muscarinic receptor subtype involved in phosphoinositide metabolism in bovine tracheal smooth muscle. *British Journal of Pharmacology* 99: 293–296, 1990.
 - 18) J. T. Fisher, S. G. Vincent, J. Gomez, M. Yamada, and J. Wess: Loss of vagally mediated bradycardia and bronchoconstriction in mice lacking M₂ or M₃ muscarinic acetylcholine receptors. *The FASEB Journal* 18: 711–713, 2004.
 - 19) Billington CK, Kong KC, Bhattacharyya R, Wedegaertner PB, Panettieri RA Jr, Chan TO, Penn RB: Cooperative regulation of p70 S6 kinase by receptor tyrosine kinases and G protein-coupled receptors augments airway smooth muscle growth. *Biochemistry* 44: 14595–14605, 2005.
 - 20) Krymskaya VP, Orsini MJ, Eszterhas AJ, Brodbeck KC, Benovic JL, Panettieri RA Jr, Penn RB: Mechanisms of proliferation synergy by receptor tyrosine kinase and G protein-coupled receptor activation in human airway smooth muscle. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 23: 546–554, 2000.
 - 21) K. C. Kong, C. K. Billington, U. Gandhi, R. A. Panettieri, and R. B. Penn: Cooperative mitogenic signaling by G protein-coupled receptors and growth factors is dependent on Gq/11. *The FASEB Journal* 20: 1558–1560, 2006.
 - 22) R. Gosens, S. A. Nelemans, M. M. Grootte Bromhaar, S. McKay, J. Zaagsma, and H. Meurs: Muscarinic M₃-receptors mediate cholinergic synergism of mitogenesis in airway smooth muscle. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 28: 257–262, 2003.
 - 23) Gosens R, Dueck G, Rector E, Nunes RO, Gerthoffer WT, Unruh H, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ: Cooperative regulation of GSK-3 by muscarinic and PDGF receptors is associated with airway myocyte proliferation. *American Journal of Physiology* 293: L1348–L1358, 2007.
 - 24) Bentley JK, Deng H, Linn MJ, Lei J, Dokshin GA, Fingar DC, Bitar KN, Henderson WR Jr, Hershenov MB: Airway smooth muscle hyperplasia and hypertrophy correlate with glycogen synthase kinase-3 (beta) phosphorylation in a mouse model

- of asthma. *American Journal of Physiology* 296 : L176–L184, 2009.
- 25) Deng H, Dokshin GA, Lei J, Goldsmith AM, Bitar KN, Fingar DC, Hershenov MB, Bentley JK : Inhibition of glycogen synthase kinase-3 β is sufficient for airway smooth muscle hypertrophy. *Journal of Biological Chemistry* 283 : 10198–10207, 2008.
- 26) Nunes RO, Schmidt M, Dueck G, Baarsma H, Halayko AJ, Kerstjens HA, Meurs H, Gosens R : GSK-3/ β -catenin signaling axis in airway smooth muscle : role in mitogenic signaling. *American Journal of Physiology* 294 : L1110–L1118, 2008.
- 27) Tschumperlin DJ, Dai G, Maly IV, Kikuchi T, Laiho LH, McVittie AK, Haley KJ, Lilly CM, So PT, Lauffenburger DA, Kamm RD, Drazen JM : Mechanotransduction through growth-factor shedding into the extracellular space. *Nature* 429 : 83–86, 2004.
- 28) Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, Holgate S, Davies DE, Howarth PH : Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *The New England Journal of Medicine* 364 : 2006–2015, 2011.
- 29) N. A. Hasaneen, S. Zucker, J. Cao, C. Chiarelli, R. A. Panettieri, and H. D. Foda : Cyclic mechanical strain-induced proliferation and migration of human airway smooth muscle cells : role of EMMPRIN and MMPs. *The FASEB Journal* 19 : 1507–1509, 2005.
- 30) P. G. Smith, K. E. Janiga, and M. C. Bruce : Strain increases airway smooth muscle cell proliferation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 10 : 85–90, 1994.
- 31) P. G. Smith, T. Tokui, and M. Ikebe : Mechanical strain increases contractile enzyme activity in cultured airway smooth muscle cells. *American Journal of Physiology* 268 : L999–L1005, 1995.
- 32) N. J. Fairbank, S. C. Connolly, J. D. MacKinnon, K. Wehry, L. Deng, and G. N. Maksym : Airway smooth muscle cell tone amplifies contractile function in the presence of chronic cyclic strain. *American Journal of Physiology* 295 : L479–L488, 2008.
- 33) O. Tliba and R. A. Panettieri : Noncontractile functions of airway smooth muscle cells in asthma. *Annual Review of Physiology* 71 : 509–535, 2009.
- 34) S. Zuyderduyn, M. B. Sukkar, A. Fust, S. Dhaliwal, and J. K. Burgess : Treating asthma means treating airway smooth muscle cells. *European Respiratory Journal* 32 : 265–274, 2008.
- 35) J. Kanefsky, M. Lenburg, and C. M. Hai : Cholinergic receptor and cyclic stretch-mediated inflammatory gene expression in intact ASM, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 34 : 417–425, 2006.
- 36) Gosens R, Rieks D, Meurs H, Ninaber DK, Rabe KF, Nanninga J, Kolahian S, Halayko AJ, Hiemstra PS, Zuyderduyn S : Muscarinic M3 receptor stimulation increases cigarette smoke-induced IL-8 secretion by human airway smooth muscle cells. *European Respiratory Journal* 34 : 1436–1443, 2009.
- 37) Oenema TA, Kolahian S, Nanninga JE, Rieks D, Hiemstra PS, Zuyderduyn S, Halayko AJ, Meurs H, Gosens R : Pro-inflammatory mechanisms of muscarinic receptor stimulation in airway smooth muscle. *Respiratory Research* 11 : 130, 2010.
- 38) R. Gosens, I. S. T. Bos, J. Zaagsma, and H. Meurs : Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 171 : 1096–1102, 2005.
- 39) Bos IS, Gosens R, Zuidhof AB, Schaafsma D, Halayko AJ, Meurs H, Zaagsma J : Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide : a comparison. *European Respiratory Journal* 30 : 653–661, 2007.
- 40) B. G. J. Dekkers, H. Maarsingh, H. Meurs, and R. Gosens : Airway structural components drive airway smooth muscle remodeling in asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society* 6 : 683–692, 2009.
- 41) D. S. Postma and W. Timens : Remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 : 434–439, 2006.
- 42) Matthiesen S, Bahulayan A, Kempkens S, Haag S, Fuhrmann M, Stichnote C, Juergens UR, Racke K : Muscarinic receptors mediate stimulation of human lung fibroblast proliferation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 35 : 621–627, 2006.
- 43) S. Matthiesen, A. Bahulayan, O. Holz, and K. Racke : MAPK pathway mediates muscarinic receptor-induced human lung fibroblast proliferation. *Life Sciences* 80 : 2259–2262, 2007.
- 44) M. P. Pieper, N. I. Chaudhary, and J. E. Park : Acetylcholine-induced proliferation of fibroblasts

- and myofibroblasts in vitro is inhibited by tiotropium bromide. *Life Sciences* 80 : 2270–2273, 2007.
- 45) S. Haag, S. Matthiesen, U. R. Juergens, and K. Racké : Muscarinic receptors mediate stimulation of collagen synthesis in human lung fibroblasts. *European Respiratory Journal* 32 : 555–562, 2008.
 - 46) Pera T, Zuidhof A, Valadas J, Smit M, Schoemaker RG, Gosens R, Maarsingh H, Zaagsma J, Meurs H : Tiotropium inhibits pulmonary inflammation and remodelling in a guinea pig model of COPD. *European Respiratory Journal* 38 : 789–796, 2011.
 - 47) F. Bühlung, N. Lieder, U. C. Köhlmann, N. Waldburg, and T. Welte : Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro. *Respiratory Medicine* 101 : 2386–2394, 2007.
 - 48) Asano K, Shikama Y, Shibuya Y, Nakajima H, Kanai K, Yamada N, Suzuki H : Suppressive activity of tiotropium bromide on matrix metalloproteinase production from lung fibroblasts in vitro. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 3 : 781–790, 2008.
 - 49) G. Jositsch, T. Papadakis, R. V. Haberberger, M. Wolff, J. Wess, and W. Kummer : Suitability of muscarinic acetylcholine receptor antibodies for immunohistochemistry evaluated on tissue sections of receptor gene-deficient mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 379 : 389–395, 2009.
 - 50) Klapproth H, Reinheimer T, Metzen J, Münch M, Bittinger F, Kirkpatrick CJ, Höhle KD, Schemann M, Racké K, Wessler I : Non-neuronal acetylcholine, a signalling molecule synthesized by surface cells of rat and man. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 355 : 515–523, 1997.
 - 51) J. Metzen, F. Bittinger, C. J. Kirkpatrick, H. Kilbinger, and I. Wessler : Proliferative effect of acetylcholine on rat trachea epithelial cells is mediated by nicotinic receptors and muscarinic receptors of the M1-subtype. *Life Sciences* 72 : 2075–2080, 2003.
 - 52) S. Koyama, S. I. Rennard, and R. A. Robbins : Acetylcholine stimulates bronchial epithelial cells to release neutrophil and monocyte chemotactic activity. *American Journal of Physiology* 262 : L466–L471, 1992.
 - 53) S. Koyama, E. Sato, H. Nomura, K. Kubo, S. Nagai, and T. Izumi : Acetylcholine and substance P stimulate bronchial epithelial cells to release eosinophil chemotactic activity. *Journal of Applied Physiology* 84 : 1528–1534, 1998.
 - 54) G. Brunn, I. Wessler, and K. Racké : Mucosa-dependent muscarinic liberation of prostaglandins from rat isolated trachea. *British Journal of Pharmacology* 116 : 1991–1998, 1995.
 - 55) Profita M, Bonanno A, Siena L, Ferraro M, Montalbano AM, Pompeo F, Riccobono L, Pieper MP, Gjomarkaj M : Acetylcholine mediates the release of IL-8 in human bronchial epithelial cells by a NFkB/ERK-dependent mechanism. *European Journal of Pharmacology* 582 : 145–153, 2008.
 - 56) Gosens R, Roscioni SS, Dekkers BG, Pera T, Schmidt M, Schaafsma D, Zaagsma J, Meurs H : Pharmacology of airway smooth muscle proliferation. *European Journal of Pharmacology* 585 : 385–397, 2008.
 - 57) N. G. Verbout, J. K. Lorton, D. B. Jacoby, and A. D. Fryer : A functional role for muscarinic receptors on eosinophils in the airways, *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 : A587, 2006.
 - 58) N. G. Verbout, J. K. Lorton, D. B. Jacoby, and A. D. Fryer : Atropine pretreatment enhances airway hyperreactivity in antigen-challenged guinea pigs through an eosinophil-dependent mechanism. *American Journal of Physiology* 292 : L1126–L1135, 2007.
 - 59) N. G. Verbout, D. B. Jacoby, G. J. Gleich, and A. D. Fryer : Atropine-enhanced, antigen challenge-induced airway hyperreactivity in guinea pigs is mediated by eosinophils and nerve growth factor. *American Journal of Physiology* 297 : L228–L237, 2009.
 - 60) M. Kurai, R.A. Robbins, S. Koyama, J. Amano, J.M. Hyden : Acetylcholine stimulation of human neutrophil chemotactic activity is directly inhibited by tiotropium involving Gp-protein and ERK-1/2 regulation. *Southwest J Pul Crit Care* 5 : 152–168, 2012.
 - 61) M. Kurai, R.A. Robbins, S. Koyama, J. Amano, J.M. Hyden : Tiotropium directly inhibits human monocyte chemotaxis. *Southwest J Pul Crit Care* 5 : 86–99, 2012.
 - 62) Y. Mita, K. Dobashi, K. Suzuki, M. Mori, and T. Nakazawa : Induction of muscarinic receptor subtypes in monocytic/macrophagic cells differentiated from EoL-1 cells. *European Journal of Pharmacology* 297 : 121–127, 1996.
 - 63) E. Sato, S. Koyama, Y. Okubo, K. Kubo, and M.

- Sekiguchi : Acetylcholine stimulates alveolar macrophages to release inflammatory cell chemotactic activity. *American Journal of Physiology* 274:L970-L979, 1998.
- 64) Ohta S, Oda N, Yokoe T, Tanaka A, Yamamoto Y, Watanabe Y, Minoguchi K, Ohnishi T, Hirose T, Nagase H, Ohta K, Adachi M : Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 40 : 1266-1275, 2010.
 - 65) L. Wollin and M. P. Pieper : Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 23 : 345-354, 2010.
 - 66) N. Arai, M. Kondo, T. Izumo, J. Tamaoki, and A. Nagai : Inhibition of neutrophil elastase-induced goblet cell metaplasia by tiotropium in mice. *European Respiratory Journal*. 35 : 1164-1171, 2010.
 - 67) Cui Y, Devillier P, Kuang X, Wang H, Zhu L, Xu Z, Xia Z, Zemoura L, Advenier C, Chen H : Tiotropium reduction of lung inflammation in a model of chronic gastro-oesophageal reflux. *European Respiratory Journal* 35 : 1370-1376, 2010.
 - 68) Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Wang H, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ : Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 421 : 384-388, 2003.
 - 69) Su X, Lee JW, Matthay ZA, Mednick G, Uchida T, Fang X, Gupta N, Matthay MA : Activation of the $\alpha 7$ nAChR reduces acid-induced acute lung injury in mice and rats. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 37 : 186-192, 2007.
 - 70) Blanchet MR, Langlois A, Israël-Assayag E, Beaulieu MJ, Ferland C, Laviolette M, Cormier Y : Modulation of eosinophil activation in vitro by a nicotinic receptor agonist. *Journal of Leukocyte Biology* 81 : 1245-1251, 2007.
 - 71) Iho S, Tanaka Y, Takauji R, Kobayashi C, Muramatsu I, Iwasaki H, Nakamura K, Sasaki Y, Nakao K, Takahashi T : Nicotine induces human neutrophils to produce IL-8 through the generation of peroxynitrite and subsequent activation of NF- κ B. *Journal of Leukocyte Biology* 74 : 942-951, 2003.
 - 72) P. S. Sudheer, J. E. Hall, R. Donev, G. Read, A. Rowbottom, and P. E. Williams : Nicotinic acetylcholine receptors on basophils and mast cells. *Anaesthesia* 61 : 1170-1174, 2006.
 - 73) Sekhon HS, Jia Y, Raab R, Kuryatov A, Pankow JF, Whitsett JA, Lindstrom J, Spindel ER : Prenatal nicotine increases pulmonary $\alpha 7$ nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *Journal of Clinical Investigation* 103 : 637-647, 1999.
 - 74) E. Battaglioli, C. Gotti, S. Terzano, A. Flora, F. Clementi, and D. Fornasari : Expression and transcriptional regulation of the human $\alpha 3$ neuronal nicotinic receptor subunit in T lymphocyte cell lines. *Journal of Neurochemistry* 71 : 1261-1270, 1998.
 - 75) K. Kawashima and T. Fujii : Extraneuronal cholinergic system in lymphocyte. *Pharmacology and Therapeutics* 86 : 29-48, 2000.
 - 76) G. Dorion, E. Israël-Assayag, M. J. Beaulieu, and Y. Cormier : Effect of 1, 1-dimethylphenyl 1, 4-piperazinium on mouse tracheal smooth muscle responsiveness. *American Journal of Physiology* 288 : L1139-L1145, 2005.
 - 77) Maus AD, Pereira EF, Karachunski PI, Horton RM, Navaneetham D, Macklin K, Cortes WS, Albuquerque EX, Conti-Fine BM : Human and rodent bronchial epithelial cells express functional nicotinic acetylcholine receptors. *Molecular Pharmacology* 54 : 779-788, 1998.
 - 78) Lahmouzi J, Simain-Sato F, Defresne MP, De Pauw MC, Heinen E, Grisar T, Legros JJ, Legrand R : Effect of nicotine on rat gingival fibroblasts in vitro. *Connective Tissue Research* 41 : 69-80, 2000.
 - 79) V. A. Pavlov and K. J. Tracey : The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain, Behavior, and Immunity* 19 : 493-499, 2005.
 - 80) W. J. de Jonge and L. Ulloa : The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor as a pharmacological target for inflammation. *British Journal of Pharmacology* 151 : 915-929, 2007.
 - 81) M. R. Blanchet, E. Israël-Assayag, and Y. Cormier : Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 169 : 903-909, 2004.
 - 82) M. R. Blanchet, E. Israel-Assayag, and Y. Cormier : Modulation of airway inflammation and resistance in mice by a nicotinic receptor agonist. *European Respiratory Journal* 26 : 21-27, 2005.
 - 83) Mishra NC, Rir-Sima-Ah J, Langley RJ, Singh SP,

- Peña-Philippides JC, Koga T, Razani-Boroujerdi S, Hutt J, Campen M, Kim KC, Tesfaigzi Y, Sopori ML: Nicotine primarily suppresses lung Th2 but not goblet cell and muscle cell responses to allergens. *Journal of Immunology* 180:7655-7663, 2008.
- 84) R. Kalra, S. P. Singh, J. C. Pena-Philippides, R. J. Langley, S. Razani-Boroujerdi, and M. L. Sopori: Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of nicotine administered by patch in an animal model. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 11:563-568, 2004.
- 85) Razani-Boroujerdi S, Singh SP, Knall C, Hahn FF, Peña-Philippides JC, Kalra R, Langley RJ, Sopori ML: Chronic nicotine inhibits inflammation and promotes influenza infection. *Cellular Immunology* 230:1-9, 2004.
- 86) Wang H, Liao H, Ochani M, Justiniani M, Lin X, Yang L, Al-Abed Y, Wang H, Metz C, Miller EJ, Tracey KJ, Ulloa L: Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nature Medicine* 10:1216-1221, 2004.
- 87) Pavlov VA, Ochani M, Yang LH, Gallowitsch-Puerta M, Ochani K, Lin X, Levi J, Parrish WR, Rosas-Ballina M, Czura CJ, Larosa GJ, Miller EJ, Tracey KJ, Al-Abed Y: Selective $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis. *Critical Care Medicine* 35:1139-1144, 2007.
- 88) Parrish WR, Rosas-Ballina M, Gallowitsch-Puerta M, Ochani M, Ochani K, Yang LH, Hudson L, Lin X, Patel N, Johnson SM, Chavan S, Goldstein RS, Czura CJ, Miller EJ, Al-Abed Y, Tracey KJ, Pavlov VA: Modulation of TNF release by choline requires $\alpha 7$ subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling. *Molecular Medicine* 14:567-574, 2008.
- 89) Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ: Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 405:458-462, 2000.
- 90) K. Matsunaga, T. W. Klein, H. Friedman, and Y. Yamamoto: Involvement of nicotinic acetylcholine receptors in suppression of antimicrobial activity and cytokine responses of alveolar macrophages to *Legionella pneumophila* infection by nicotine. *Journal of Immunology* 167:6518-6524, 2001.
- 91) A. Chernyavsky, J. Arredondo, M. Skok, and S. A. Grando: Auto/paracrine control of inflammatory cytokines by acetylcholine in macrophage-like U 937 cells through nicotinic receptors. *International Immunopharmacology* 10:308-315, 2010.
- 92) I. A. J. Giebelen, D. J. van Westerloo, G. J. LaRosa, A. F. de Vos, and T. van der Poll: Local stimulation of $\alpha 7$ cholinergic receptors inhibits LPS-induced TNF- α release in the mouse lung. *Shock* 28:700-703, 2007.
- 93) daSaeed RW, Varma S, Peng-Nemeroff T, Sherry B, Balakhaneh D, Huston J, Tracey KJ, Al-Abed Y, Metz CN: Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation. *Journal of Experimental Medicine* 201:1113-1123, 2005.
- 94) J. Roman, J. D. Ritzenthaler, A. Gil-Acosta, H. N. Rivera, and S. Roser-Page: Nicotine and fibronectin, expression in lung fibroblasts: implications for tobacco-related lung tissue remodeling. *The FASEB Journal* 18:1436-1438, 2004.
- 95) M. Decramer, B. Celli, S. Kesten, T. Lystig, S. Mehra, and D. P. Tashkin: Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a pre-specified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet* 374:1171-1178, 2009.
- 96) Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M; UPLIFT Study Investigators: A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine* 359:1543-1554, 2008.

Original

Cholinergic Regulation of Airway Inflammation

Sekiya KOYAMA

Abstract

Acetylcholine is the predominant parasympathetic neurotransmitter in the airways that regulates bronchoconstriction and mucus secretion. Recent findings suggest that acetylcholine regulates additional functions in the airways, including acceleration of inflammation and remodeling during inflammatory airway diseases. Moreover, it has become apparent that acetylcholine is synthesized by nonneuronal cells and tissues, including inflammatory cells and structural cells. In this paper, we will discuss the regulatory role of acetylcholine in inflammation and remodeling in an autocrine and paracrine fashion. Furthermore, we will focus on the role of the airway epithelial cells, smooth muscle cells, fibroblasts, and inflammatory cells as target cells for acetylcholine that modulates inflammation and remodeling during respiratory diseases such as asthma and COPD.

ORIGINAL ARTICLE

Protective Effect of Aprepitant on Gastrointestinal Toxicity in Patients with Advanced and Recurrent Gastric Cancer Receiving S-1 Plus CDDP Therapy

Ryosuke HIRANO*, Masato NAKAMURA**, Seijiro YOSHIFUKU*,
Noriaki OTAGIRI*, Kotaro SASAHARA*, Hirofumi KISHIMOTO*,
Yoshiaki KARAKI**, Katsunori TAUCHI*

Abstract

Objective: S-1 and cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum: CDDP) are used as first-line therapy in patients with advanced and recurrent gastric cancer, but gastrointestinal (GI) toxicities frequently occur and require appropriate management for continuation and completion of the chemotherapy. Aprepitant, a neurokinin 1 (NK1) antagonist, is a novel antiemetic that has recently been introduced in Japan and is recommended in the American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines. In this study, the protective effect of aprepitant against GI toxicity was evaluated.

Methods: Fifty-five patients with advanced and recurrent gastric cancer who were receiving S-1 plus CDDP therapy (a total of 131 courses) were treated with no antiemetic agent or conventional antiemetics only (Group 1, 26 patients, 67 courses of chemotherapy); a 5-hydroxytryptamine 3 receptor (5-HT₃) antagonist and/or dexamethasone (Group 2, 18 patients, 37 courses), and aprepitant in combination with a 5-HT₃ antagonist and dexamethasone (Group 3, 11 patients, 27 courses). GI toxicities were compared among the three groups.

Results: The frequencies of nausea, vomiting and anorexia were 35%, 16% and 68%, respectively, in Group 1; and 29%, 5% and 64%, respectively, in Group 2. In contrast, no GI toxicities except for a few events of grade 1 anorexia (11%) were observed in Group 3. The frequencies of rehospitalization or postponed discharge due to GI toxicities were 6% in Group 1 and 3% in Group 2.

Conclusion: Aprepitant significantly reduced the frequency and severity of GI toxicities in patients with advanced and recurrent gastric cancer receiving S-1/ CDDP therapy, compared to conventional antiemetics or a 5-HT₃ antagonist and/or dexamethasone. Management of GI toxicities by aprepitant is likely to enable longer continuation of S-1/CDDP therapy, resulting in better therapeutic outcomes.

Introduction

Gastric cancer is the second most common

cause of cancer death. The incidence of gastric cancer is especially high in Eastern Asia, South America, Eastern Europe and Japan, and annually

* Department of Surgery, Aizawa Hospital

** Aizawa Comprehensive Cancer Center, Aizawa Hospital

more than 700,000 people die from gastric cancer worldwide.^{1,2)} Complete resection is the only curative treatment, but chemotherapy is commonly used after metastasis or recurrence since best supportive care (BSC) has a very poor prognosis, with survival of only 3 to 5 months.^{3,4)}

Several recent randomized Phase-III clinical trials (Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 9205, JCOG 9921 and S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for the first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS) trial) in patients with advanced and recurrent gastric cancer⁵⁻⁷⁾ have supported use of S-1 plus CDDP as a first-line combination therapy. However, this therapy causes frequent gastrointestinal (GI) toxicities such as anorexia (72%), nausea (67%) and vomiting (36%), and appropriate management of these toxicities is necessary for continuation and completion of S-1/CDDP therapy. Prophylaxis and management of chemotherapy-induced GI toxicities requires development of new antiemetics with novel mechanisms, in addition to new coverage systems of medical insurance.

Aprepitant (Emend® capsule) is a neurokinin 1 (NK1) antagonist that is recommended as an antiemetic agent in the ASCO guidelines.⁸⁾ Aprepitant has been available for use in Japan since December 11, 2009. We evaluated the protective effect of aprepitant against GI toxicity.

Methods

The subjects were 55 patients with advanced and recurrent gastric cancer who were receiving S-1/CDDP combination therapy (a total of 131 courses), including 26 who received no antiemetic agent or only conventional antiemetics (Group 1), 18 who received a 5-HT₃ antagonist (granisetron) and/or dexamethasone (Group 2), and 11 who received aprepitant in combination with a 5-HT₃ antagonist (granisetron) and dexamethasone (Group 3). Patient background (age, sex, comorbidities, advanced or recurrent status, type of recurrence, and histology) and GI toxicities (nausea, vomiting, anorexia and rehospitalization) were analyzed retrospectively and compared among the three

groups.

Conventional antiemetics included metoclopramide (Primperan®), domperidone (Nauzerin®) and prochlorperazine maleate (Novamin®). Nausea, vomiting and anorexia were assessed based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v3.0).⁹⁾ Patient inclusion criteria, the S-1/CDDP therapy regimen, and the detailed schedule for treatment with CDDP and antiemetics in Group 3 are shown in Tables 1, 2 and 3, respectively.

The definition of rehospitalization in this study was re-entry to hospital due to GI toxicities them-

Table 1

• Patients with a radiological or histopathological diagnosis of advanced gastric cancer • Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) ≤2 • Life expectancy ≥12 weeks • Adequate bone marrow function (hemoglobin ≥ 8.0 g/dl, WBCs 2,500 - 12,000/μl, platelets ≥ 80,000 /μl) • Adequate liver function (total bilirubin ≤ 1.5 mg/dl, AST and ALT ≤100 IU/l) • Adequate renal function (BUN ≤ 30 mg/dl, serum creatinine ≤ 1.5 mg/dl)

Table 2

TS-1: 80 mg/m ² * 21 days	drug holidays 14 days
day 8 CDDP 60 mg/m² intravenously	
*Three initial doses of TS-1 were established according to body surface area (BSA): BSA < 1.25 m ² : 80 mg/day BSA 1.25 m ² to < 1.5 m ² : 100 mg/day BSA ≥ 1.5 m ² : 120 mg/day	

Table 3

	Inpatient Treatment	Outpatient Treatment
Day 1	Aprepitant (125 mg) oral dose 1 hr before CDDP Granisetron (1 mg) + dexamethasone (13.2 mg) intravenous infusion 30 min before CDDP	Aprepitant (125 mg) oral dose 1 hr before CDDP Granisetron (1 mg) + dexamethasone (13.2 mg) intravenous infusion 30 min before CDDP
Day 2	In hospital Dexamethasone (8.25 mg) intravenous infusion, 8:00 AM Aprepitant (80 mg) oral dose, similar time to Day 1	Aprepitant (80 mg) oral dose, similar time to Day 1 Dexamethasone (8 mg/m ² dose/day), after breakfast and lunch
Day 3	Dexamethasone (8.25 mg) intravenous infusion, 8:00 AM Aprepitant (80 mg) oral dose, similar time to Days 1 and 2	Aprepitant (80 mg) oral dose, similar time to Day 1 Dexamethasone (8 mg/m ² dose/day), after breakfast and lunch
Day 4	Dexamethasone (5 mg/m ² dose/day) after breakfast and lunch	Dexamethasone (8 mg/m ² dose/day), after breakfast and lunch
Day 5	Dexamethasone (5 mg/m ² dose/day) after breakfast and lunch	Dexamethasone (8 mg/m ² dose/day), after breakfast and lunch
Day 6	Dexamethasone (5 mg/m ² dose/day) after breakfast and lunch	

selves and to any secondary effects related to GI toxicities (such as dehydration and fatigue). The definition included rehospitalization for outpatients and postponed discharge due to GI toxicities and secondary effects for inpatients. The need for rehospitalization was determined by care doctors and primary doctors.

Results

In Group 1, 26 patients received 67 courses of S-1/CDDP therapy, mainly from November 2006 to July 2009. In Group 2, 18 patients received 37 courses of S-1/CDDP therapy, mainly from July 2009 to January 2010. Of the patients in Group 2, 2 (4 courses of therapy) received a 5-HT₃ antagonist alone without dexamethasone. Grade 1 anorexia was observed once in each of these 2 patients. In Group 3, 11 patients received 27 courses of S-1/CDDP therapy from January to April 2010. The patient background (Table 4) did not differ among the three groups.

In Groups 1, 2 and 3, anorexia was observed in 46 (68%), 24 (64%), and 3 (11%) courses, respec-

tively; nausea occurred in 24 (35%), 11 (29%) and 0 courses, respectively, and vomiting occurred in 11 (16%), 2 (5%), and 0 courses, respectively. Thus, neither nausea nor vomiting was observed in Group 3. Comparisons of the frequency and grade (CTCAE v3.0) of anorexia, nausea and vomiting among the three groups are shown in Figures 1, 2 and 3, respectively. Rehospitalization or postponed discharge due to GI toxicities occurred in 4 courses (6%) in Group 1 and in 1 (3%) in Group 2, but in none in Group 3 (Figure 4).

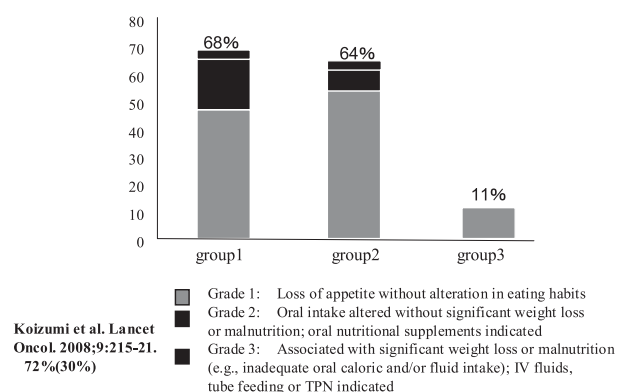


Figure-1

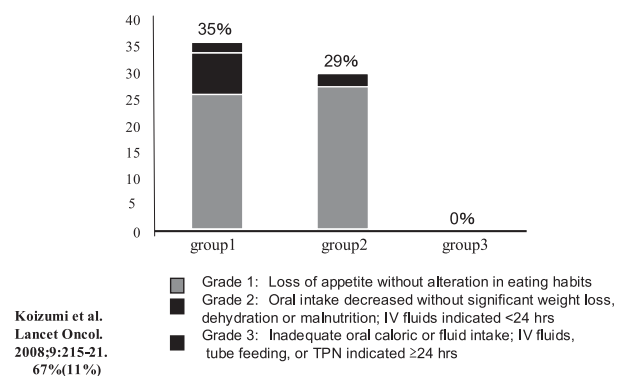


Figure-2

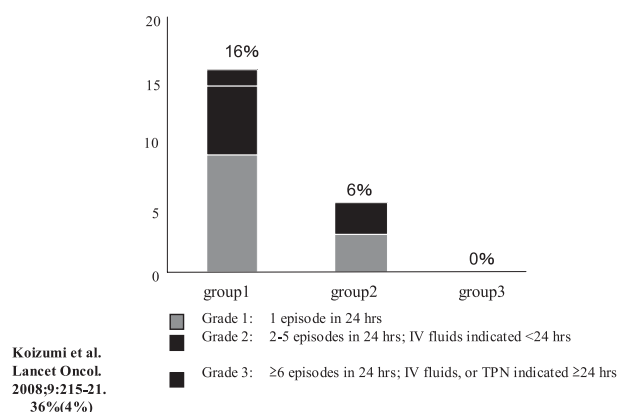
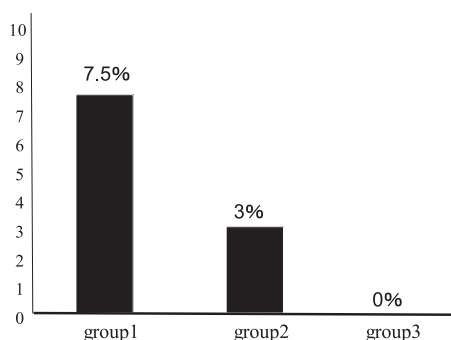


Figure-3

Table 4

	Group1	Group2	Group3
Age	67.7(51-84)	62.8(38-79)	57.4(27-74)
Sex			
Male	50(74%)	26(70%)	14(51%)
Female	17(26%)	11(30%)	13(48%)
Comorbidity			
Cardiovascular diseases	6(9%)	5(13%)	1(3%)
Respiratory diseases	-	-	-
Renal diseases	-	-	-
Other gastrointestinal diseases	-	-	-
Otolaryngological diseases	3(4%)	3(8%)	-
Neuropsychiatric diseases	10(14%)	4(10%)	2(7%)
Advanced cancer	60(89%)	29(78%)	23(85%)
Recurrent cancer	7(11%)	8(21%)	4(14%)
Type of recurrence			
Local recurrence	-	-	-
Lymph node metastasis	5(7%)	2(5%)	2(7.4%)
Liver metastasis	2(3%)	3(8%)	2(7.4%)
Lung metastasis	-	-	-
Peritoneal metastasis	-	3(8%)	-
Others	-	-	-
Histology			
Pap (papillary)	5(7%)	3(8%)	-
Tub (tubular)	22(32%)	10(27%)	4(14%)
Por (poorly differentiated)	30(44%)	17(45%)	14(51%)
Sig (signet-ring cell)	4(6%)	3(8%)	2(7%)
Muc (mucinous)	3(4%)	-	-
Unknown/others	3(4%)	4(10%)	7(25%)



Frequency of rehospitalization due to reasons related to GI toxicities after discharge (%) (including postponed discharge due to reasons related to GI toxicities for inpatients)

Figure-4

Compared to Group 1, antiemetic treatment protected against vomiting in Group 2, but failed to prevent milder GI toxicities characterized by nausea and anorexia. In contrast, combination treatment with aprepitant prevented GI toxicity completely, except for 3 cases of anorexia (11%).

Discussion

Nausea and vomiting are induced by stimulation of the vomiting center (VC) located in the medulla oblongata. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is thought to involve four main stimulation pathways: 1) anticancer drugs or their metabolites in the circulating blood or cerebrospinal fluid directly stimulate the chemoreceptor trigger zone (CTZ) as emetogenic substances, leading to VC stimulation; 2) 5-HT₃ receptors or dopamine D₂ receptors in the upper GI tract mediate activation of the VC through the afferent vagus nerves; 3) serotonin or substance P released into the circulating blood binds to receptors located in the CTZ, leading to VC stimulation, and 4) sensory or psychogenic factors stimulate VC through the cerebral cortex pathway (Figure 5).¹⁰⁾

CINV is classified into the following three types based on the onset: 1) acute nausea and vomiting that occur a few minutes or a few hours after the initiation of anticancer drug treatment and usually disappear within 24 hours; 2) delayed nausea and vomiting that occur more than 24 hours later; and 3) psychogenic (pretreatment) nausea and vomiting that occur even prior to chemotherapy due to the memory of previous vomiting or anxiety.¹⁰⁾

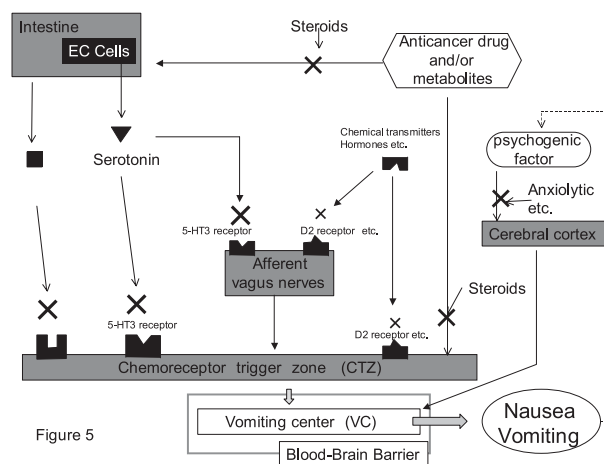


Figure 5

Figure-5

The mechanism of delayed nausea and vomiting is not fully understood, but binding of substance P to the NK-1 receptor is considered to have an important role in the pathogenesis.^{11,12)} The antiemetic effect of aprepitant through blocking of binding of substance P to the NK-1 receptor has been shown in several studies, including Phase-III randomized control trials.^{13,14)} Our results are supportive of these previous findings.

The frequency of acute nausea and vomiting is significantly reduced by 5-HT₃ antagonists, but amelioration of delayed nausea and vomiting has not been achieved.¹⁵⁾ Acute nausea and vomiting has the most significant impact on quality of life in patients treated with anticancer drugs such as CDDP,¹⁶⁾ but the frequency of delayed nausea and vomiting observed more than 24 hours later is greater than that of acute events.¹⁷⁾ In this study, vomiting was significantly ameliorated with the 5-HT₃ antagonist. However, the frequency of nausea or anorexia was not reduced, and these are the most common adverse events that affect medication compliance.¹⁸⁾ Therefore, appropriate care not only for vomiting but also for nausea and anorexia may enable longer continuation of chemotherapy, resulting in more favorable therapeutic outcomes.¹⁹⁾ Strategies to reduce CINV in the delayed phase may also reduce healthcare utilization and costs.²⁰⁾

The 2006 ASCO guidelines recommend use of aprepitant with chemotherapy agents with a high risk for vomiting, such as CDDP (Tables 5 and 6).⁸⁾ The Multinational Association of Supportive Care

Table 5

Emetic Risk	Agent
High (>90%)	Carmustine CisplatinCyclophosphamide ≥ 1500 mg/m ² Dacarbazine DactinomycinMethotrexamine Streptozotocin
Moderate (30-90%)	Carboplatin Cyclophosphamide < 1500 mg/m ² Cytarabine > 1g/m ² Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Ifosfamide Irinotecan Oxaliplatin
Low (10-30%)	Bortezomib Cetuximab Cytarabine ≤ 1000 mg/m ² Docetaxel Etoposide Fluorouracil Gemcitabine Methotrexate Mitomycin Mitoxantrone Paclitaxel Pemetrexed Topotecan Trastuzumab
Minimal (<10%)	2-Chlorodeoxyadenosine Bevacizumab Bleomycin Busulfan Fludarabine Rituximab Vinblastine Vincristine Vinorelbine

ASCO2006

Emetic Risk of Intravenously Administered Antineoplastic Agents

Kris et al. American Society of Clinical Oncology Guidelines for Antiemetics in Oncology: Update 2006. J Clin Oncol 2006.

Table 6

Emetic Risk	Antiemetic Regimens and Schedules	
High (>90%)	5-HT ₃ serotonin receptor antagonist Dexamethasone 12 mg <u>Aprepitant 125 mg</u>	
Moderate (30-90%)	5-HT ₃ serotonin receptor antagonist Dexamethasone 12 mg <u>Aprepitant 125 mg</u> *	5-HT ₃ serotonin receptor antagonist or Dexamethasone 8 mg
Low (10-30%)	Dexamethasone 8 mg	
Minimal (<10%)	Prescribe as needed	

* For patients receiving a combination of an anthracycline and cyclophosphamide

ASCO2006

Drug regimens for the prevention of chemotherapy-induced emesis by emetic risk category (see Table 5)

Kris et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. J Clin Oncol 2006.

in Cancer (MASCC) and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) have issued similar guidelines recommending aprepitant for antiemetic treatment.²¹⁾ This study supports the antiemetic effect of aprepitant recommended in guidelines published outside Japan.

A weakness of the study was our inability to perform rigorous statistical analysis because of the retrospective nature of the study. Since the Cancer Therapy Center at our hospital was established on May 1, 2006, the chemotherapy regimen, treatment and evaluation have been well controlled in terms of consistency. However, prior to this date, there was some inter-individual variability in these factors among GI doctors, GI surgeons and primary doctors. Even given this weakness, the results of the study strongly demonstrate the

antiemetic effect of aprepitant.

In conclusion, aprepitant in combination with a 5-HT₃ antagonist and dexamethasone significantly ameliorated GI toxicity in patients with advanced and recurrent gastric cancer receiving S-1/CDDP therapy, compared with use of conventional antiemetics or a 5-HT₃ antagonist and dexamethasone. Appropriate management of GI toxicity with aprepitant may enable longer continuation of chemotherapy, resulting in greater efficacy of the therapy.

Note

An abstract of this study was presented at the 48th Annual Meeting of the Japanese Society of Clinical Oncology in 2010.

References

- 1) Parki DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statics, 2002. CA Cancer J Clin 55: 74–108, 2005
- 2) Statistics and information Department, Ministry of Health, Labor and Welfare. Vital statics in 2007 (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/>.
- 3) Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M: Randomized comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. Br J Cancer 71: 587–91, 1995
- 4) Glimelius B, Hoffman K, Haglund U, Nyren O, Sjoeden PO: Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 5: 189–90, 1994
- 5) Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, Yamamichi N, Miyata Y, Ikeda N, Yamamoto S, Fukuda H, Yoshida S; Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205): Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). J Clin Oncol Jan 1; 21(1): 54–9, 2003
- 6) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology

- Group: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* Nov; 10(11): 1063–9, 2009 Epub 2009 Oct 7
- 7) Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for the first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncology* 9:215–221, 2008
 - 8) American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM: American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 24(18):2932–47, 2006 Epub 2006 May 22
 - 9) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Ver3.0 http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
 - 10) M. Tsukuda: Mechanism of nausea/vomiting in cancer chemotherapy and latest antiemetic drugs. *Practice of Clinical Oncology* 6(1): 92–98, 2010
 - 11) Bergström M, Hargreaves RJ, Burns HD, Goldberg MR, Sciberras D, Reines SA, Petty KJ, Ogren M, Antoni G, Långström B, Eskola O, Scheinin M, Solin O, Majumdar AK, Constanzer ML, Battisti WP, Bradstreet TE, Gargano C, Hietala J: Human positron emission tomography studies of brain neurokinin 1 receptor occupancy by aprepitant. *Biol Psychiatry* 55(10): 1007–12, 2004
 - 12) Diemunsch P, Grelot L: Potential of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs* 60: 533–46, 2000
 - 13) Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Ianus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, Horgan KJ: The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol*. 21(22): 4112–9, 2003 Epub 2003 Oct 14
 - 14) de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Guoguang-Ma J, Elmer M, Schmidt C, Evans JK, Horgan KJ: The oral NK(1) antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. *Eur J Cancer*. 2004 40(3): 403–10, 2004
 - 15) Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, Daniele B, De Pouvourville G, Rubenstein EB, Daugaard G: Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*. 100(10): 2261–8, 2004
 - 16) Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, Betti M, Sarti S, Soru G, Cruciani G, Di Maio M, Andrea B, Deuson RR: The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. *Support Care Cancer* 15(2): 179–85, 2007 Epub 2006 Aug 29
 - 17) Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J: Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 24(27): 4472–8, 2006
 - 18) Richardson JL, Marks G, Levine A: The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy. *J Clin Oncol* 6(11): 1746–52, 1988
 - 19) S. Sakuramoto: Adjuvant chemotherapy after D2 removal of Stage II–III gastric cancer. *Journal of the Japan Society for Cancer Therapy* 43: 321, 2008
 - 20) Burke TA, Wisniewski T, Ernst FR: Resource utilization and costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) following highly or moderately emetogenic chemotherapy administered in the US outpatient hospital setting. *Support Care Cancer* 19(1): 131–40, 2011 Epub 2010 Jan 26
 - 21) MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines 2010 © 2010 MASCC™ All rights reserved worldwide. Organizing and Overall Meeting Chairs: Richard J. Gralla, MD Fausto Roila, MD Maurizio Tonato, MD Jørn Herstedt, MD

原 著

進行再発大腸癌に対する cetuximab 療法における
皮膚障害に対するセラミドクリーム の有用性
および安全性の検討

上川晴己, 中村将人, 五十嵐和枝, 木村純子, 佐々木明美, 今井栄美子, 塩原麻衣

要 旨

背景：セツキシマブは抗 EGFR キメラ抗体であり KRAS 遺伝子野生型の進行再発大腸癌に対して使用され抗腫瘍効果、患者生存予後改善に効果が示されている。しかしながらセツキシマブには90%の症例で特徴的な皮膚症状が出現することが知られている。皮膚症状は患者の生活の質（QOL）に影響し、治療へのモチベーションを低下させ、それらが治療効果へも影響しうる。予防的な皮膚ケアにより皮膚症状の改善はみられるが、それでも一定の症例においては、皮膚症状によりセツキシマブの投与自体を中止せざるをえない場合がある。セラミドは皮膚に存在する脂質の複合体であり、皮膚の保湿、保水力に重要な役割を担っており、皮膚バリア機能の低下においてセラミドの補充が有効であることが報告されている。セツキシマブによる皮膚症状においても、このセラミドの補充が症状を改善する可能性が考えられ探索的なパイロット試験を計画した。

方法：進行再発大腸癌に対してセツキシマブを使用し予防的皮膚ケア（予防的抗生剤投与、保湿クリーム、局所のステロイド塗布）を行っても皮膚症状が見られる症例を適格とした。セラミドクリームは1日2回洗顔時の皮膚ケアに使用した。皮膚症状はセラミドクリーム開始時、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後にそれぞれVASスケールを含んだ患者アンケートにより評価を行った。統計学的解析は paired t test を用いて行なった。

結果：10症例が試験に登録された。爪囲炎の増悪にて2症例が継続できなかった。予期せぬ有害事象は認めなかった。VASの中央値は開始時1, 2, 3, 4週間後でそれぞれ34, 52.5, 37.0, 35.0, 21皮膚症状全体 ($p=0.051$) ; 39.5, 59.5, 41.5, 43.0, 28.0ざ瘡様皮疹 ($p=n.s.$) ; 46.0, 47.5, 29.0, 27.0, 19.5皮膚乾燥 ($p=0.03$) ; 9.0, 15.5, 17.5, 11.0, 8.0掻痒感 ($p=n.s.$) という結果であり、皮膚乾燥において統計学的有意差を認めた。

結語：セラミドクリームは安全に使用可能であり、セツキシマブによる皮膚症状に対して良好な治療効果を示した。

Key words : 大腸癌, cetuximab, 皮膚障害, セラミドクリーム

はじめに

近年、本邦における癌罹患者は増加傾向にあり、1995年には479,117人であったのが2005年には

676,075人と10年で1.4倍に増加し、死亡数でも1999年は290,556人であったのに対して最新の2009年には344,105人と増加している¹⁾。特に結腸癌、直腸癌をあわせた大腸癌は2005年の罹患率では2

位、2009年の死亡率では3位と本邦において対策が必要とされる癌腫の一つである。大腸癌の治療法としては手術による治癒切除が勧められるが、切除不能な転移巣、再発巣を有する場合、腫瘍増大を遅延させて延命と症状コントロールを行なうこととして全身化学療法による治療が勧められる²⁾。

cetuximab（アービタックス）は世界初のEGFR（表皮増殖因子受容体）を標的とするIgG1サブクラスのヒト／マウスキメラ型モノクローナル抗体であり、1次、2次、3次治療において単剤あるいはFOLFOX、FOLFIRIなどの殺細胞薬との併用治療において奏効率や無増悪生存期間の改善がしめされている^{3)~7)}。本邦におけるガイドラインでも1次、2次、3次治療いずれの治療時期においても使用が推奨されている²⁾。

Cetuximabでみられる有害事象として主な毒性は、ざ瘡、乾皮症、発疹などの皮膚障害、infusion reactionなどが報告されている。特に皮膚症状については国内第Ⅱ相試験では97.4%で発現がみられ、そのうちgrade 3以上の重篤な症例は5.1%であった⁴⁾。皮膚症状は生命に対する直接的な影響は少ないが外見的变化による心理的苦痛、不眠の原因となる激しい掻痒感などは治療期間中へのQOLへ大きく影響するだけでなく、治療意欲を減退させることにより治療継続性、ひいては治療中止による生命予後への影響もあると考えられる。それゆえcetuximab使用時の皮膚症状のマネジメントはきわめて重要な課題である。cetuximabによる皮膚症状に対する処置として皮膚乾燥には保湿剤、ざ瘡様皮疹や脂漏性皮膚炎にはステロイド外用が行なわれている。またcetuximabを含む抗EGFR抗体使用時の皮膚症状に対しては抗EGFR抗体の開始と同時に毎朝の保湿剤、外出時の日焼け止めクリーム、就寝時のステロイド外用薬の塗布、および抗生剤内服を予防的におこなうことにより、皮膚症状が出現した後にスキンケアを開始するより皮膚症状が少ないことが示され、予防的スキンケアが勧められている⁸⁾。しかし治療継続により薬剤持続的に被曝することにより皮膚症状の増悪がみられることがあり、ステロイドをmediumからstrong, very strong, strongestと強力にしても改善が得られない場合は心理的苦痛、QOLへの影響から休薬・減量などで対応することもある。セラミドは皮膚に存在する角質細胞間脂質であり、皮膚の水分保持機能、バリアー機能の役割を担っている。セラミドクリームは

炎症などで侵害された皮膚角層の機能異常をセラミドを供給することにより改善する効果がアトピー性皮膚炎にて示されている^{9)~11)}。Cetuximab使用時にも皮膚乾燥により水分保持機能およびバリアー機能が低下し、乾燥落屑性変化やバリアー機能の低下による外来刺激物質の容易な侵入、刺激性皮膚炎をおこしている可能性がありセラミドクリームによる改善効果は期待される。

上述のようにcetuximab使用時の皮膚症状は患者のQOLを低下させるだけでなく、治療継続性を低下させ、ひいては予後にも影響する。セラミドクリームは安全性が高く、簡便であり、セラミドクリームが皮膚障害を改善させることができればがん患者のQOLや予後にも貢献できる可能性があるため、セラミドクリームによる皮膚症状に対する効果を検証することとした。本研究については既知の報告がないため、まず少数例によるpilot studyとしておこなう方針とした。本研究は、社会医療法人財団慈泉会相澤病院臨床試験倫理審査委員会においてその治療計画の検討、承認を受けた上で、その指導に従い施行された。

対 象

以下の症例を適格とした。1) 進行再発大腸癌に対するcetuximabを含む治療中で皮膚症状のコントロールが不良の症例。2) PS (ECOG) が0あるいは1の症例。3) 自己によりセラミドクリームの使用が可能な症例。4) 自己でのアンケートへの記入、もしくは補助者のもとでアンケートへの返事が可能な症例。5) 皮膚障害の写真撮影に同意する症例。6) 3ヶ月以上の生存が期待される症例。7) 患者本人から文書による同意が得られている症例。

また、以下の症例を除外とした。1) cetuximab以外に皮膚症状の原因となる病態を有する症例。2) 担当医が本試験の参加に不適と考える症例。

方 法

1. 評価項目

進行再発大腸癌に対するcetuximab療法における皮膚障害に対するセラミドクリームの有用性および安全性を検討するため主要評価項目を皮膚症状の改善率 (response rate) とし、副次評価項目を有害事象の発現頻度と程度 (safety)、および皮膚症状の改善時期とした。アンケート用紙は症状全体、ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、掻痒感の4項目につきそれ

表 1 試験開始時被験者アンケート用紙
Curel（化粧水・洗顔料）に関するアンケート（初回）

当てはまる回答をご選択・ご記入下さい。

- ① 現在、化粧水・洗顔料をお使いでしょうか？
1. はい 2. いいえ
- ② ①ではいとお答えの方のうち、現在、何という化粧水をお使いでしょうか？
()
- ③ 今までに Curel・洗顔料の化粧水のご使用経験はありますか？
1. ある 2. ない
- ④ 現在の皮膚症状全体につきご自身が思う位置に | 線を引いて下さい。
辛くない 辛い
0 10
- ⑤ 現在の皮膚症状のうち皮疹につきご自身が思う位置に | 線を引いて下さい。
辛くない 辛い
0 10
- ⑥ 現在の皮膚症状のうち皮膚乾燥につきご自身が思う位置に | 線を引いて下さい。
辛くない 辛い
0 10
- ⑦ 現在の皮膚症状のうちかゆみにつきご自身が思う位置に | 線を引いて下さい。
辛くない 辛い
0 10

ぞれ VAS スケールにて記入する部分と症状と効果を確認するための選択肢、自由記載の部分から構成された（表 1，2）。VAS スケールは全く症状がない状態を 0，想像しうる中でもっとも辛い症状を 10 とした無段階のスケールを準備し当てはまる位置に印を付けていただき、0 からの距離を測定し記録した。

2. 治療方法

本研究で使用するセラミドクリーム（商品名：キュレル泡洗顔料，キュレル化粧水Ⅲ：花王株式会社）は研究者より提供された。キュレル泡洗顔料は顔をぬらし適量（ポンプ 2 押し分約 2 ml）を手に

表 2 試験治療期間中被験者アンケート用紙
Curel（化粧水・洗顔料）に関するアンケート（2 回目以後）

当てはまる回答をご選択・ご記入下さい。

- 1) 皮膚症状の程度につきお伺いします。
- ① 現在の皮膚症状全体につきご自身が思う位置に | 線を引いて下さい。
辛くない 辛い
0 10
- ② 現在の皮膚症状のうち皮疹につきご自身が思う位置に | 線を引いて下さい。
辛くない 辛い
0 10
- ③ 現在の皮膚症状のうち皮膚乾燥につきご自身が思う位置に | 線を引いて下さい。
辛くない 辛い
0 10
- ④ 現在の皮膚症状のうちかゆみにつきご自身が思う位置に | 線を引いて下さい。
辛くない 辛い
0 10
- 2) Curel の使用感につきお伺いします。
- ① 今回 Curel をご使用になられてみて、従来のご使用品との違いを感じていますか？
1. かなり感じている 2. 少し違うような感じ
3. 従来品と同じ 4. 従来品の方が良い
- ② 質問①で 1. 2. 4. と回答された方で、どの点でそのように感じましたか？
()
- ③ 皮疹・皮膚乾燥が改善したとお感じですか？
1. すごく感じた 2. 少し感じた
3. 全く感じなかった
- ④ ③で 1. すごく感じた，2. 少し感じたとご回答された方にお聞きします。Curel を使い始めてどのくらいで効果がありましたか？
1. 使い始めたその日から 2. 3 日目くらいから
3. 5 日目くらいから 4. 一週間以上経ってから
- ⑤ （4 週間の使用終了時のみ）
これからも Curel を継続してお使いになりたいと思いますか？
1. 思う 2. 思わない
- ⑥ その他、使い勝手やご感想など何でもお聞かせください。

とり、泡立てずそのまま顔になじませてやさしく包み込むように洗い、その後肌がすっきりするまで洗い流すよう指導をおこなった。キュレル化粧水Ⅲは朝晩の洗顔後に適量を取り、やさしく顔全体になじませるよう指導をおこなった。

適格条件をみたす患者は医師による説明と同意取得の後、アンケート用紙（表1）を用いてベースラインの主観的な皮膚症状の程度の評価をおこなった。評価は皮膚症状につき写真撮影、保存し二名以上の看護師により CTC-AE version 4.0に基づき grade 判定をおこなった。その後セラミドクリームを被験者に渡し使用方法について指導を行い、1～4週目の化学療法施行の来院時毎にアンケート用紙（表2）、皮膚症状につき写真撮影、保存し二名以上の看護師により CTC-AE version 4.0に基づき grade 評価をおこないセラミドクリームの効果判定をおこなった。

3. 統計学的解析

本研究は有効性、安全性を確認するための pilot study としておこなったが、効果確認のため unpaired-t test を用いて統計学的解析をおこなった。

結 果

2011年11月から2012年11月の間に10症例が登録された。症例のうちわけは男性7人、女性3人。年齢中央値は62歳（49～83歳）。全例が進行・再発大腸癌に対して cetuximab 投与中であつた。本試験登録前の Cetuximab 投与回数中央値は8回（2～18回）であつた。

1. 安全性

セラミドクリームを開始した10例中1例で cetuximab による全身のざ瘡様皮疹が増悪し、別の1例で cetuximab から他レジメへ治療の変更がありいずれもセラミドクリーム塗布を中止した。いずれもセラミドクリームとの因果関係はないと考えられた。残る8症例では有害事象を認めず治療を終了し安全性に問題はないと考えられた。

2. 有効性

有効性は患者記載のアンケート用紙を用いて「皮膚症状全体」、「ざ瘡様皮疹」、「皮膚乾燥」、「掻痒感」の4項目に分けて検討をおこなった。VAS スケールのスコアは治療開始時、1週目、2週目、3週目、4週目で皮膚症状全体では中央値で34, 52.5, 37.0, 35.0, 21.0, ざ瘡様皮疹では中央値39.5, 59.5, 41.5, 43.0, 28.0, 皮膚乾燥では中央

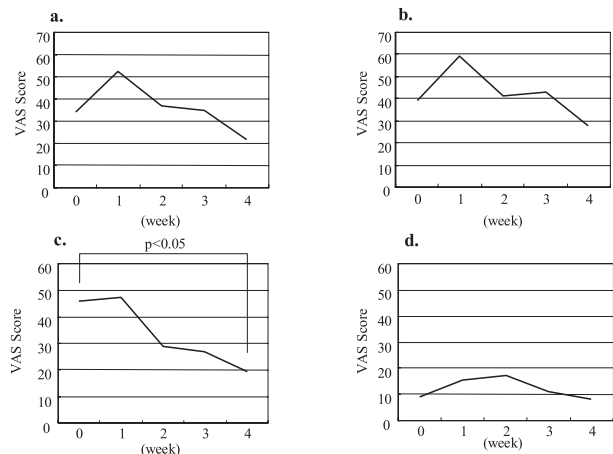


図1 VAS スコアの推移

a. 皮膚症状全体, b. ざ瘡様皮疹, c. 皮膚乾燥, d. 掻痒感. いずれの項目においても治療開始1週目は増悪し2週目から改善する傾向がみられた. a. 皮膚症状全体では4週目に改善する傾向がみられ ($p=0.051$), 皮膚乾燥では統計学的に有意な改善がみられた ($p=0.03$).

値46.0, 47.5, 29.0, 27.0, 19.5, 掻痒感では9.0, 15.5, 17.5, 11.0, 8.0という結果であつた. いずれの項目でも4週目に最も値が低下しており治療開始時との比較で統計学的解析をおこなったところ p 値はそれぞれ皮膚症状全体 ($p=0.051$), ざ瘡様皮疹 ($p=0.11$), 皮膚乾燥 ($p=0.03$), 掻痒感 ($p=0.84$) であり, 皮膚乾燥では有意な低下をみとめ皮膚症状全体としても低下する傾向をみとめた (図1).

考 察

進行再発大腸癌にたいしてこの10年で新規分子標的治療薬が相次いで使用可能となり, 治療効果が上昇し全生存率の著明な改善が報告されている^{12)–14)}. 進行・再発症例の全生存期間が延長したことは患者, 家族にとって大きな福音だが, 長期生存することにより様々な問題に直面することとなった. その一つが有害事象の管理である. がん細胞の分裂過程に影響をおよぼし細胞分裂を阻害することにより腫瘍増殖をさまたげる従来の殺細胞性の抗がん剤は, その作用機序から正常細胞にも影響を及ぼし様々な有害事象の原因となる. それに対して分子標的治療薬は分子遺伝学の発展にともない, “がん特異的な標的分子に対する特異的な作用”を指標に開発されており, 薬剤のコンセプトが従来の殺細胞性抗がん剤と大きく異なっている. 分子標的治療薬の特徴として, がん細胞の増殖や浸潤・転移などに

関連する特定の分子に選択的に作用することが挙げられ、当初“正常細胞に影響を及ぼさずがん細胞だけを障害する薬剤”と期待されたが、実際にはいくつかの有害事象がおこることが分かってきた。

Cetuximab でみられるぞ瘡、皮膚乾燥、掻痒感などの皮膚症状は、従来の殺細胞性抗がん剤でみられた嘔気嘔吐や倦怠感と比較し直接的に生活の質を下げないものの、外見の変化や掻痒感によるストレスから間接的に患者の生活の質を下げることにつながる。有害事象が強い場合原因となる薬剤の減量、休薬が症状コントロールの一つの方法としてあげられるが、cetuximab の場合皮膚症状の強さは治療効果の強さと相関することが知られている¹³⁾。つまり、皮膚症状の出現した患者では抗腫瘍効果が大きく期待されるため減量、休薬することはそれらの治療効果の減弱につながることになる。そのため、臨床現場としては cetuximab をできるだけ減量、休薬せず皮膚症状をいかにコントロールするか、が重要となる。

本臨床試験ではアトピー性皮膚炎などで使用されるセラミドクリームを cetuximab の皮膚症状に対して使用した。治療効果については症状全体、ぞ瘡様皮疹、皮膚乾燥、掻痒感の4項目について検討したが、いずれの項目においても治療開始から1週間目はVASスコアが悪化し、その後2週目から改善していることが特徴的であった。このことはセラミドクリームがステロイド剤のように急性の効果を示すのではなく使用を続けることにより皮膚の保湿、バリア機能を改善しそのことによりそれぞれの症状が改善してくるためと考えられた。セラミドクリームを使用していくにあたっては継続することが重要と考えられた。本臨床試験ではアンケートにVASスケール以外に自由記載の欄を設けた。その結果「皮疹が少なくなった」、「さっぱりした」、「肌がしっとりした」などの良い反応がえられたが、逆に「痒みにはあまり効果なかった」、「あまり変化を感じなかった」などの記載もみられた。Cetuximab の皮膚症状と一言でいってもその内容はぞ瘡様皮疹、皮膚発赤、皮膚乾燥、掻痒感と多岐にわたっており、どのような症例にセラミドクリームが最も効果があるかの検討を行なっていく必要が有ると考えられた。

本臨床研究をおこなった最大の理由は皮膚症状のコントロールを改善することで治療コンプライアンスをあげ、生活の質を維持しながら良好な治療効果

を獲得することにある。上記のように近年がん種ごとに多くの新規分子標的治療薬が開発され臨床で使用される機会が多くなった。それぞれの有害事象をあらかじめ十分に把握し、患者毎の症状を聴きとり次の治療マネジメントに生かしていくためにはチーム医療が不可欠である。

がん化学療法を含めたがん治療におけるチーム医療の中での看護師の役割としては、患者・家族の心理的状況や社会的背景を理解した上で、タイミングを逃さず有害事象や心身の苦痛に気づき、個々のライフスタイルに合わせたセルフマネジメント支援を行う事が重要である。また、生活の質を維持しながら治療効果を最大限に活かせるよう、目的と情報の共有化を促進し、患者・家族を中心としたチーム医療が円滑に進むようコーディネートする役割を果たす事が求められる。

結 語

進行・再発大腸癌にたいする cetuximab 治療における皮膚症状に対してセラミドクリームは安全に施行可能であり、特に皮膚乾燥に対して有意に良好な治療効果をえられた。本 pilot study の結果をもとに現在、症例数を増やし患者の生活の質を主要評価項目とした第Ⅱ相臨床試験を開始している。

参考文献

- 1) 公益財団法人がん研究進行財団。“がんの統計’12 CANCER STATISTICS IN JAPAN-2012”. がん情報サービス. 2012-01-29. http://ganjoho.jp/public/statistics/backnumber/2012_jp.html
- 2) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用 2010年版. pp24-29. 金原出版株式会社, 東京, 2010
- 3) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351(4): 337-345, 2004
- 4) Tahara M, Shirao K, Boku N, Yamaguchi K, Komatsu Y, Inaba Y, Arai T, Mizunuma N, Satoh T, Takiuchi H, Nishina T, Sakata Y: Multicenter Phase II Study of Cetuximab Plus Irinotecan in Metastatic Colorectal Carcinoma Refractory to Irinotecan, Oxaliplatin and Fluoropyrimidines. *Jpn J Clin Oncol* 38(11): 762-769, 2008

- 5) Derek J. Jonker, Chris J. O'Callaghan, Christos S. Karapetis, John R. Zalcberg, Dongsheng Tu, Heather-Jane Au, Scott R. Berry, Marianne Krahn, Timothy Price, R. John Simes, Niall C. Tebbutt, Guy van Hazel, Rafal Wierzbicki, Christiane Langer, Malcolm J. Moore: Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 357 (20): 2040–2048, 2007
- 6) Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, Vega-Villegas ME, Eng C, Steinhauer EU, Prausova J, Lenz HJ, Borg C, Middleton G, Kröning H, Luppi G, Kisker O, Zubel A, Langer C, Kopit J, Burris HA 3rd: EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 26(14): 2311–2319, 2008
- 7) Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, Celik I, Schlichting M, Koralewski P: Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22: 1535–46, 2011
- 8) Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, Xu F, Yassine M: Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 28(8): 1351–7, 2010
- 9) 中村哲史, 本間大, 柏木孝行, 坂井博之, 橋本喜夫, 飯塚一: アトピー性皮膚炎に対する合成疑似セラミドクリームの有効性および安全性の検討
ヘパリン類似物質含有軟膏との比較. *西日本皮膚科* 61(5): 671–681, 1999
- 10) 木村光利, 石田耕一: 「アレルギー疾患の疫学とナチュラル・ヒストリー」に寄せる アトピー性皮膚炎におけるセラミドケアの重要性. *アレルギーの臨床* 30(13): 1180–5, 2010
- 11) 木村光利, 石田耕一: 「アレルギー疾患の疫学とナチュラル・ヒストリー」に寄せる アトピー性皮膚炎におけるセラミドケアの重要性 2. *アレルギーの臨床* 31(2): 150–6, 2011
- 12) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26(12): 2013–9, 2008
- 13) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360 (14): 1408–17, 2009
- 14) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J: Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28(31): 4697–705, 2010

Original

Efficacy and safety of Ceramide Cream for Skin Toxicity of Cetuximab with Advanced Colorectal Cancer

Harumi Kamikawa, Masato Nakamura, Kazue Igarashi, Junko Kimura,
Akemi Sasaki, Emiko Imai, Mai Shiohara

Abstract

Background : Cetuximab, a chimeric anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) antibody has shown efficacy for KRAS wild type Advanced Colorectal Cancer (CRC) regarding tumor control and patient survival. However the use of Cetuximab has been hampered by dermatologic toxicities in more than 90% of patients. Skin toxicities impact quality of life (QOL) and decrease patient motivation for continuation of treatment, both of which may affect clinical outcomes. Although pre-emptive skin treatment helped prevent skin toxicities, a significant proportion of patients needed to stop Cetuximab due to skin toxicities. Management of skin toxicities is essential to ensure dose intensity and maintain QOL. Ceramides, a complex group of lipids present in the stratum corneum, play an important role in the regulation of skin water barrier homeostasis and water-holding capacity. It is reported that skin disorders which have a diminished barrier function present a decrease in total ceramide content, and formulations containing some ceramide supplementation could improve disturbed skin conditions. In the case of Cetuximab, we suspect the decrease of ceramides may be the cause of the skin disorders. We conducted a pilot study to investigate the effects of ceramide cream on skin toxicity due to Cetuximab.

Methods : Eligible patients had CRC and uncontrollable dermatological symptoms in their faces caused by Cetuximab, in spite of pre-emptive skin treatment (prophylactic antibiotics, skin moisturizer, sunscreen and topical steroids). Ceramide cream was applied twice daily to the face when they were washing. Patients filled out a questionnaire with a Visual Analog Scale (VAS). They were asked to judge the severity of dermatitis acneiform, dry skin and pruritus at the point of baseline, 1, 2, 3 and 4 weeks after treatment. Statistical analyses were performed by paired t test.

Results : Ten patients with skin toxicity caused by Cetuximab were enrolled in this trial. Two patients could not continue Cetuximab due to aggravation of paronychia. Severe adverse events due to ceramide cream were not observed. Median scores of VAS of baseline, 1, 2, 3, and 4 weeks were 34, 52.5, 37.0, 35.0 and 21 in overall skin symptom ($p = 0.051$); 39.5, 59.5, 41.5, 43.0 and 28.0 in dermatitis acneiform ($p = \text{n.s.}$); 46.0, 47.5, 29.0, 27.0 and 19.5 in dry skin ($p = 0.03$); and 9.0, 15.5, 17.5, 11.0 and 8.0 in pruritus ($p = \text{n.s.}$) respectively.

Conclusions : Ceramide cream was well tolerated and demonstrated a tendency for therapeutic effect, especially for dry skin.

原 著

頸動脈 Black Blood Imaging における
T1 Flair-SPACE の基礎的検討

深澤大樹, 滝沢宏匡, 藤倉栄二, 林 正樹, 菅沼敏充, 柳澤直樹, 小口和浩

要 旨

頸動脈プラークのMRI検査において、3Dシーケンス(MP-RAGE, SPACE)はボリュームデータ収集が可能で、多断面の再構成によりプラークの情報を入手することができる。しかし、MP-RAGEは血管内腔信号が残存し、T1-SPACEはコントラスト低下という問題があった。これらの改善を測る図るためにT1 Flair-SPACEを用い撮影条件の検討を試みた。

至適TR, TI, TEでT1コントラストをつけ、Flip angle modeをPDvar, Constant 60, 100, 140degと変化させ、ファントム画像からSNR, CNRを測定した。前記のFlip angle modeに健常ボランティアとファントムをETPS 2, 3と変化させた撮影を行い、健常ボランティアによる画像からは視覚によるblurringの評価と血管内腔と筋組織とのコントラスト比によるBB効果の評価、ファントム画像からは信号強度プロファイルカーブによるblurringの評価を行った。

PDvarとConstantの至適条件を比較すると、SNR・CNRはConstantが高いが、BB効果、blurringの抑制はPDvarの方が高く、ETPS 2にすることで、さらにBB効果が高くなり、また撮影時間の短縮が図れるため、PDvar ETPS 2は、T1 Flair-SPACEにおける至適撮影条件となった。T1 Flair-SPACEは、頸動脈プラークのMRI診断において有用な撮像法と考えられた。

Key words : SPACE (3次元高速スピネコー法), PDvar (プロトン可変), Constant (フリップ角を徐々に減らし設定角に固定), Variable Refocus Flip Angle (可変型再収束フリップ角), Black Blood 効果 (血液信号抑制効果)

はじめに

頸動脈狭窄症例の頸動脈プラークは、血管内腔の狭窄や閉塞をきたすだけでなく、その脆弱性から動脈塞栓による脳梗塞を発症する要因となる。この際、MRI脂肪抑制併用T1強調画像で高信号を示す頸動脈プラークは、動脈塞栓による脳虚血症候を合併する危険性が高いことが報告されており¹⁾、MRI検査による頸動脈プラークの評価は臨床上重要である²⁾³⁾。

頸動脈狭窄例に対するMRI検査においては、血管内腔の血液信号を低下させるBlack Blood Imaging (BBI) 法を併用した2D撮像が一般的であるが、3D撮像法(MP-RAGE⁴⁾、T1-SPACE⁵⁾⁶⁾を用いると、ボリュームデータ収集による多断面再構成の観察によるより詳細なプラークの形態診断が可能となる。しかし、従来の2D Spin Echo法の撮像と比較して、MP-RAGEは血管内腔の信号が残存することがあり、T1-SPACEはT1コントラストが低いという問題点があった (Fig. 1 A, B)。

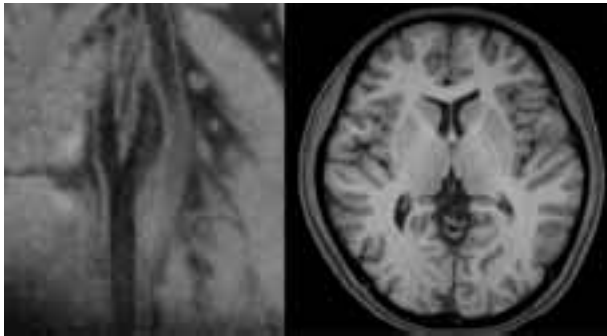


Fig. 1 A MPRAGE のコントラストと BB 効果

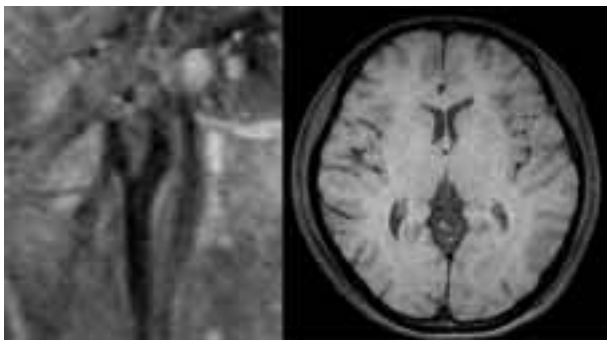


Fig. 1 B T1 SPACE のコントラストと BB 効果

今回我々は、これらの問題点を改善し、頸動脈プラークの正確な診断を行うために、3D撮像法のT1 Flair^{注1)}-SPACEを用いることでT1コントラストを向上させ、Variable Refocus Flip Angle (VRFA) や Turbo factor といった撮像パラメータの違いによる血管内腔信号の低下 (Black Blood 効果) や、ぼけ (blurring) を比較して、頸動脈プラーク MRI 検査の至適撮像条件を検討したので報告する。

注1) T1 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery). SE 法の T1 WI に比べ、SNR (信号雑音比) および CNR (コントラスト雑音比) を高めることを目的としたシーケンス。

対象・方法

SIEMENS 社製 Magnetom Avanto 1.5T Head, Neck Matrix Coil と日興ファインズ社製90-401型ファントムを使用した。TR:1400ms, TI:580ms, TE:21ms, Bw:592Hz/Px, Ave:1.4, 周波数選択的脂肪抑制併用, FoV:240mm, resolution:256×210, Excitation:Slab-sel の撮像条件で、Flip angle mode を PDvar^{7)注2)}, Constant^{注3)}60 (最低角)100, 140deg と変化させたファントム画像か

ら SNR, CNR を測定した。ファントム撮影と同条件で健常ボランティアを echo trains per slice (ETPS) 2, 3 と変化させて撮影を行い、視覚による blurring の評価 (症例 5 例, 診療放射線技師 5 名で 3 段階評価 ○:目立たない △:やや目立つ ×:明らかに目立つ) と血管内腔と筋組織とのコントラスト比による BB 効果の評価を行なった。ファントム画像からは信号強度プロファイルカーブによる blurring の評価を行なった。

注2) T1 WI 用に最適化された full automatic Variable Refocus Flip Angle.

注3) Variable Refocus Flip Angle を徐々に減らして印加し、その後設定した FA に固定。

結果

ファントム撮影による SNR 測定では (Fig. 2 A), PDvar は Constant と比較し、SNR が低く、ETPS の増加に伴い高い SNR を示した。Constant は、VRFA を上げるほど高い SNR を示し、ETPS の増加に対する SNR 上昇は少なかった。

ファントム撮影による CNR 測定では (Fig. 2 B), SNR と同様に PD var が低く、Constant は RFA を上げることで CNR も増加した。

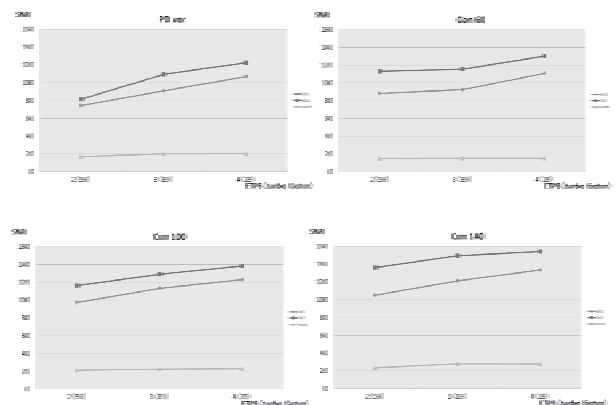


Fig. 2 A ファントム撮影による SNR 測定結果

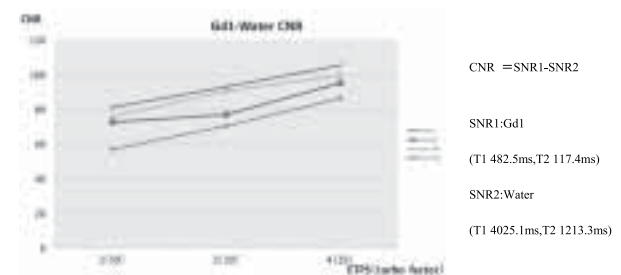


Fig. 2 B ファントム撮影による CNR 測定結果

Table 1 視覚による blurring の評価

	PD ver		Con 60		con 100		Con 140	
症例 1	○	○	△	○	×	△	×	×
症例 2	○	○	△	○	×	△	×	×
症例 3	○	○	○	○	△	△	×	×
症例 4	○	○	○	○	△	△	×	×
症例 5	○	○	△	○	△	△	×	×

視覚による blurring の評価では (Table 1), PDvar は ETPS 2, 3 が Con60 では ETPS 3 で blurring が目立たなかった. Constant 100, 140 では ETPS 2, 3 共に blurring が目立った.

血管内腔と筋組織とのコントラスト比による BB 効果では (Fig. 3), PDvar は Constant と比べ高い血液 BB 効果を示し, Constant は VRFA を下げることで BB 効果が増した.

信号強度プロファイルカーブによる blurring の評価では (Fig. 4), 溶液内の信号強度は, PDvar < Constant 60 < Constant 100 < Constant 140 の順で高く, Constant では ETPS 2 が 3 より信号強度がやや高いが, PD は 3 のほうが大きく上昇した. 縁の信号強度は (Fig. 5),

ETPS 2 では, Constant 60 < PDvar < Constant 100 < Constant 140, ETPS 3 では, PDvar < Constant 60 < Constant 100 < Constant 140 の順で, ETPS の変化に伴い PDvar はほぼ変化ないが,

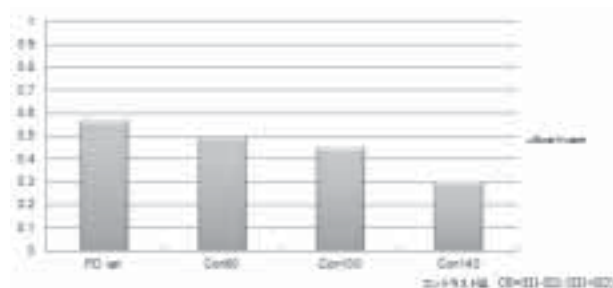


Fig. 3 血管内腔と筋組織とのコントラスト比による BB 効果

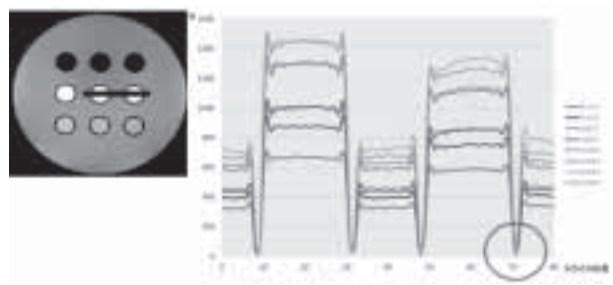


Fig. 4 信号強度プロファイルカーブによる blurring の評価

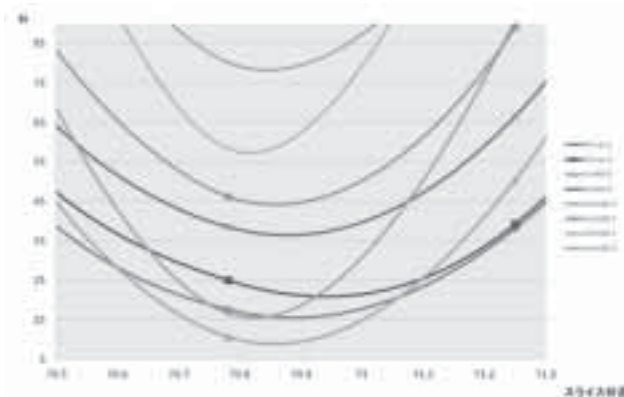


Fig. 5 信号強度プロファイルカーブによる blurring の評価 (Table 5 の丸拡大)

Constant は溶液内と比べて信号強度が 3 より 2 ほうが低下した.

考 察

Constant は, 高い SNR・CNR を呈し, VRFA を 60deg にすることで, T1 コントラストは低下するが, BB 効果が高くなった. 設定角を低くすることにより, Pseudo Steady State (PSS) (Fig. 6) となり, ETPS 3 にすることにより blurring が抑制されるため, Constant では 60deg, ETPS 3 が至適条件となった.

PDvar は SNR・CNR がやや低い, PSS となり信号強度を VRFA に追従するような変化をしてい

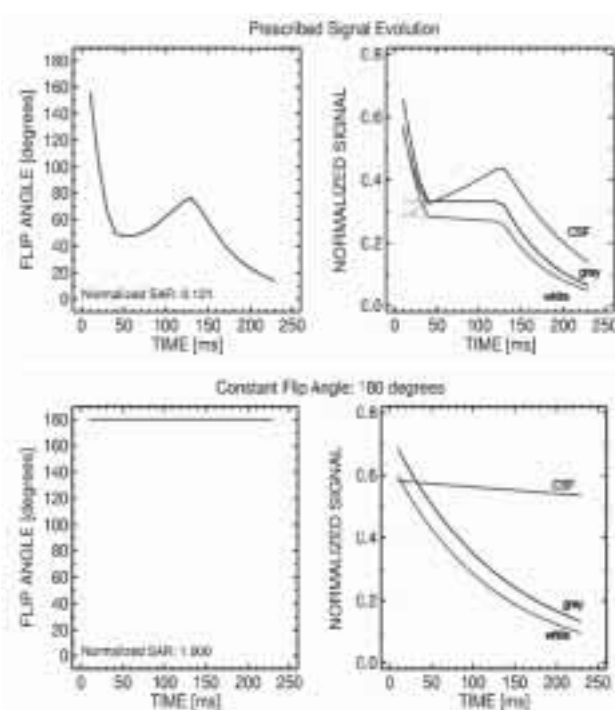


Fig. 6 Flip angle mode の経時変化

るため、ETPSの変化に伴い blurring はあまり変化なく、目立たなかった。

また、BB効果は、VRFAの急激な低下により高まり、turbo factorが多いほど上昇するため、PDvarではETPS 2が至適条件となった。

PDvarとConstantの至適条件を比較すると、SNR・CNRはConstantが高いが、BB効果、blurringの抑制はPDvarの方が高く、ETPS 2にすることで、さらにBB効果が高くなり、また撮影時間が約3分短縮されるため、PDvar ETPS 3はT1 Flair-SPACEにおける至適撮影条件となった。

結 語

T1 Flair-SPACEを用い、良好なT1コントラスト、良好な血管内信号抑制効果、およびぼけの抑制を得ることができる至適撮像条件を検討した。本法は、頸動脈プラークのMRI診断において有用な撮像法と考えられた。

引用文献

- 1) 山田直明, 東将浩, 長束一行, 飯原弘二, 由谷親夫, 植田初江: 脈管疾患と画像診断の進歩 動脈硬化性疾患を対象として MRIによる不安定プラークの描出の現状について 頸動脈を中心に. 脈管学 46(5):523-529, 2006
- 2) 飯原弘二, 菱川朋人, 長束一行, 豊田一則, 山田直明, 高橋淳, 中畠教夫, 下出淳子, 永田泉, 宮本享: 頸部頸動脈狭窄症に対する治療戦略 不安定プラークを有する内頸動脈狭窄症に対する急性期頸動脈内膜剥離術 (CEA). 脈管学 48(1):61-65, 2008
- 3) 石橋敏寛, 村山雄一, 佐口隆之, 荏原正幸, 荒川秀樹, 入江是明, 高尾洋之, 阿部俊昭: 頸動脈ステント留置術での血栓塞栓症; MRIによるプラーク性状評価と distal protection device との関連. JNET:Journal of Neuroendovascular Therapy 3(1):3-9, 2009
- 4) Mugler JP 3rd, Brookeman JR: Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo image (3D MPRAGE), Magn Reson Med 15(1):152-157, 1990
- 5) JP Mugler III, B Kiefer, JR Brookeman: Three-Dimensional T2-Weighted Imaging of Brain Using Very Long Spin-Echo Trains. ISMRM 687, 2000
- 6) Tomohiro KOMADA, Shinji NAGANAWA, Hiroshi OGAWA, Masaya MATSUSHIMA, Seiji KUBOTA, Hisashi KAWAI, Hiroshi FUKATSU, Mitsuru IKEDA, Minako KAWAMURA, Yasuko SAKURAI, and Katsuya MARUYAMA: Contrast-enhanced MR Imaging of Metastasis Brain Tumor at 3Tesla: Utility of T1-weighted SPACE Compared with 2D Spin Echo and 3D Gradient Echo Sequence. Magn Reson Med Sci 7:13-21, 2008
- 7) Katherine T. Scott, Ph. D. & Stuart H. Schmeets, BSRT (MR), Siemens Medical Solutions, USA: SPACE: An Innovative Solution to Rapid, Low SAR, T2-Weighted Contrast in 3D Spin Echo Imaging. MAGNETOM Flash No. 2 92-95, 2005

原 著

くも膜下出血における320列 Area Detector CT の有用性

上沢一夫*, 佐藤大輔**, 佐々木哲郎**, 小口和浩*, 柳澤直樹*

要 旨

【はじめに】2009年、当院に320列 Area Detector CT (ADCT) が導入され、くも膜下出血 (SAH) 患者の初期評価が血管撮影から CT-Angio (CTA) に置き換わりつつある。今回、当院での SAH 術前検査における320列 ADCT の有用性を検討した。

【対象・方法】2007～2011年における SAH 患者231例のうち血管撮影或いは CTA が行われた全192例。血管撮影と CTA との比率と各々の利点・問題点を検討した。また血管内治療時のワーキングアングル (WA) を CTA で予想可能か評価した。

【結果】ADCT 導入以前では、CTA で初期評価した症例は2007年：2 / 35名、2008年：4 / 31名であったが、導入以降は2009年：10 / 42名、2010年：38 / 47名、2011年：36 / 37名で、年々比率が上昇し現在では殆ど CTA を用いていた。CTA で評価困難な症例に血管撮影を追加すること、撮影タイミング不良で2回 CTA を施行する事による造影剤量の増加が CTA の問題点と考えられた。CTA で予想される WA と実際の血管内治療時の WA に大差は無かった。WA 確保困難と考えられた症例でも肩枕を敷き頭部後屈させ治療を行った症例もあった。

【考察・結論】ADCT 導入以降は CTA の件数が増え2011年では97%であった。CTA にも問題点はあるが SAH 患者の初期評価は CTA で代替可能と考えられた。

Key words：くも膜下出血，320列 ADCT，ワーキングアングル，血管撮影，CT-Angio

はじめに

くも膜下出血の原因の8～9割は脳動脈瘤破裂によるものと言われており¹⁾、発症直後では再破裂の可能性も高い²⁾。そのため、再破裂に伴う症状の悪化を防ぐために開頭手術によるクリッピング・血管内手術によるコイルリングが選択・施行される¹⁾。CT-Angio がくも膜下出血の術前検査に有用であるとする報告がなされている³⁾が、当院には2009年に320列 Area Detector CT (ADCT) が導入され各種診断を行っており、破裂脳動脈瘤検索のための初期評

価が現在、脳血管撮影から CT-Angio に置き換わりつつある。今回、当院におけるくも膜下出血患者の術前検査としての脳血管撮影と CT-Angio との比率とそれぞれの検査の利点・問題点を検討した。また、実際の血管内治療時のワーキングアングル (WA) を CT-Angio にて予測可能かどうか評価も行った。

対象と方法

2007年～2011年におけるくも膜下出血患者231例のうち血管撮影あるいは CT-Angio が行われた全

* 社会医療法人財団慈泉会相澤病院 放射線画像診断センター：Kazuo KAMISAWA, Kazuhiro OGUCHI, Naoki YANAGISAWA, Radiology and Diagnostic Imaging Center, Aizawa Hospital

** 社会医療法人財団慈泉会相澤病院 脳血管内治療センター：Daisuke SATO, Tetsuo SASAKI, Interventional Neuroradiology Center, Aizawa Hospital

192例で後ろ向きに検討した。撮影機種はCT-Angioは、2007年から2008年はSIEMENS社製EMOTION 6で2009年から東芝社製Aquilion Oneである。撮影条件はスライス厚0.5mm（東芝）、1.0mm（SIEMENS）、管電圧は120kV、管電流は270mA（自動変化）、回転速度は1.5秒（東芝、Volume撮影）、0.8秒（SIEMENS、Helical撮影）。撮影範囲は全脳とした。右肘正中静脈に20Gの静脈血管を確保し造影剤はオイパロミン370^Rを用い自動注入器を用いた。撮影タイミングはWillis動脈輪のレベルでボラストラッキング法により造影剤到着を確認後撮影した。ZIO社製workstationを使用し元画像及びVolume Renderingにより診断を行った。一方、血管撮影装置はSIEMENS社製Artis BA（Artis dFA）で造影剤はオイパロミン300^Rを用いた。SIEMENS社製Syngo Workplaceで3D-Angiography画像を構築した。

結 果

1) (Fig. 1)

ADCT導入以前では、破裂脳動脈瘤検索のための初期評価としてCT-Angioが選択された症例は2007年：35名中2名（5.7%）、2008年：31名中4名（13%）であったが、ADCT導入以降は2009年：42名中10名（24%）、2010年：47名中38名（81%）、2011年：37名中36名（97%）であった。

2) CT-Angioと脳血管撮影を両方施行した症例は28名であった。内訳としては解離性動脈瘤が疑われたもの（fig. 2）、出血原因が不明なもの、穿通枝の評価を要するもの、血管内治療が可能か判断のために行われたもの等が多かった。

3) WAについてはほとんどの症例で、CT-Angioにおいて予想される角度と実際の血管内治療時の角

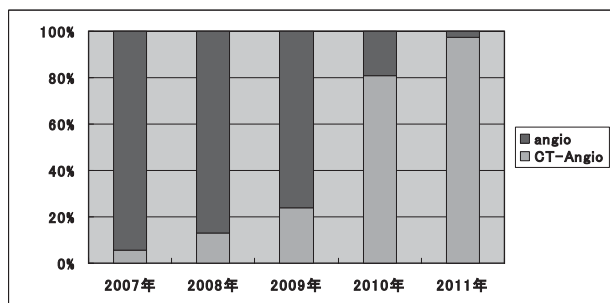


Fig. 1 CT-Angio 件数の推移

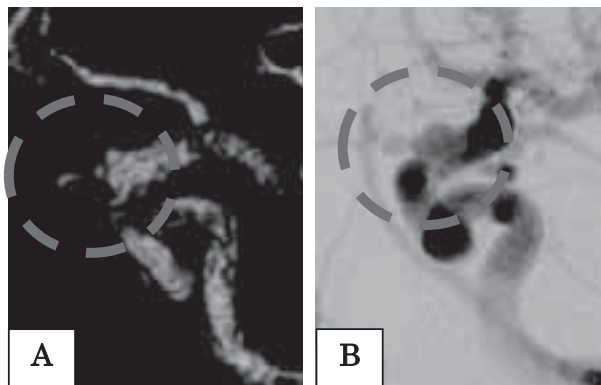


Fig. 2 CT-Angioにて（A）動脈瘤と血管の壁不整があり解離性動脈瘤が疑われ血管撮影が行われた。血管撮影（B）で解離性動脈瘤と診断された。

度での大きな差は無く血管内治療の術前にWAが予想できた。

考 察

術前検査としてCT-Angioが施行された比率は2007年5.7%、2008年13%であった。これはADCTが導入される以前は6列のMDCTで検査を行っており診断精度に欠ける点があり血管撮影を行っていたと考えられる。しかし、ADCT導入後は2009年24%、2010年81%、2011年97%と年々比率が上昇し現在では殆どの症例でCT-Angioにて初期評価していることが判明した。

問題点としてCT-Angioで評価できなかった症例が血管撮影をすることによる造影剤量の増加や、血管撮影中の再破裂の危険性、撮影タイミング不良による2回CT-Angioを施行した症例等があった。

また、CT-Angioと脳血管撮影を両方施行した症例は28名であった。内訳としては解離性動脈瘤が疑われたもの（fig. 2）、出血原因が不明なもの、穿通枝の評価を要するもの、血管内治療が可能か判断のために行われたもの等が多かった。CT-Angioによる穿通枝・静脈の評価はある程度可能という報告もある⁴⁾が現時点では血管撮影に匹敵する情報は得られない。

撮影範囲がWillis動脈輪近傍とした場合の撮影範囲外脳動脈瘤の検出や脳動脈瘤多発例における問題は全脳撮影することで解消される。Martinらは前大脳動脈遠位部動脈瘤が頭蓋内脳動脈瘤の6%に存在すると報告している⁵⁾が自施設においても192名中9名（4.7%）に存在した。またくも膜下出血患者の約20%に多発脳動脈瘤が報告されている⁶⁾がこ

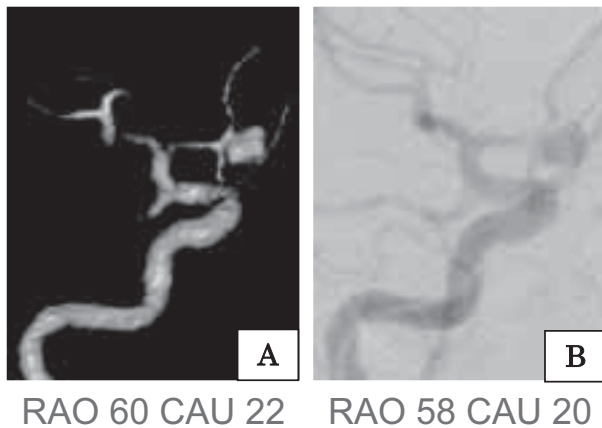


Fig. 3 CT-Angio で のWA はRAO60° CAUDAL22°であった。血管撮影ではRAO58° CAUDAL 20° で同等の画像が描出され治療が行われた。

れも全脳撮影することにより見落としが軽減されると思われる。

(fig. 3) WA に関してはほとんどの症例でCT-Angio との角度と大きな相違はなく血管内治療前に予想可能であり有用であったが、尾側方向に深く管球の角度が必要で、血管撮影でポジショニング不可能と思われた症例はあらかじめ肩の下にタオルを敷くなどして頭部後屈させ治療に望んだ症例もあった。

結 語

くも膜下出血患者に対する破裂脳動脈瘤検索のための初期評価がCT-Angio に置き換わりつつある。CT-Angio の問題点もあるがWA の相似、検査時間の短縮、低侵襲性からすると初期評価はCT-Angio で代替可能と思われる。

文献

- 1) 脳卒中治療ガイドライン2009 日本脳卒中学会.
“くも膜下出血の発症予防.” 脳卒中治療ガイドライン2009. http://www.jsts.gr.jp/guideline/185_186.pdf, (参照2012-1-10)
- 2) Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R: Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 84(1): 35-42, 1996
- 3) Yoon DY, Choi CS, Kim KH, Cho BM: Multidetector-Row CT Angiography of Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Comparison of Volume-Rendered Images and Digital Subtraction Angiography. *Am J Neuroradiology* 27(2): 370-377, 2006
- 4) Kaminogo M, Hayashi H, Ishimaru H, Morikawa M, Kitagawa N, Matsuo Y, Hayashi K, Yoshioka T, Shibata S: Depicting cerebral veins by three-dimensional CT angiography before surgical clipping of aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 23(1): 85-91, 2002
- 5) Lehecka M, Dashti R, Lehto H, Kivisaari R, Niemela M, Hernesniemi J: Distal anterior cerebral artery aneurysms. *Acta Neurochir Suppl* 107: 15-26, 2010
- 6) Hoh BL, Cheung AC, Rabinov JD, Pryor JC, Carter BS, Ogilvy CS: Results of a prospective protocol of computed tomographic angiography in place of catheter angiography as the only diagnostic and pretreatment planning study for cerebral aneurysms by a combined neurovascular team. *Neurosurgery* 54(6): 1329-1342, 2004

原 著

脳卒中片麻痺患者の上肢機能障害に対する 低頻度反復性経頭蓋磁気刺激と 集中的作業療法の併用療法における治療成績の報告

安藤道彦*, 原 寛美**, 並木幸司*

要 旨

【目的】機能的な改善が難しいといわれている慢性期の脳卒中片麻痺患者の上肢機能に対して、経頭蓋磁気刺激（TMS）と集中的作業療法による15日間の入院プログラムを実施し、その長期的治療効果を明らかにする。

【対象と方法】2010年8月から2012年3月までに本治療目的で当院に入院した慢性期の脳卒中患者138名を対象とした。方法は低頻度（1 Hz）のTMSを健側大脳半球に20分施行後、60分の作業療法、60分の自主訓練からなる治療を1セッションとして、15日間の入院期間中に入退院日と日曜を除く毎日午前、午後にそれぞれ行った。治療前後に上肢機能、日常生活での麻痺手の使用頻度、生活の質（QOL）の変化を評価した。治療終了6ヵ月後まで外来にて同様の機能評価を実施した。

【結果】全例が治療プログラムを有害事象なく終了し、治療終了6ヵ月後までフォロー可能だった者は91名（66%）だった。上肢機能ではFMA, WMFT, STEF, 握力で治療終了後に優位な改善を認め（ $P<0.01$ ）、その効果は治療終了6ヵ月後まで持続した（ $P<0.01$ ）。麻痺手の使用頻度を示すMAL, JASPID, VASそしてQOLを示すEuro-QolのScore項目にて退院時に優位な改善（ともに $P<0.01$ ）を認め、治療終了後6ヵ月後まで改善は持続した（ともに $P<0.01$ ）。

【考察】慢性期脳卒中片麻痺患者の上肢機能障害を改善させる新しい治療方法として本治療の可能性の高さが示された。また麻痺手の不使用改善によるADLの質改善、QOL向上に対しても効果を有していることが示された。

Key words: 脳卒中, 上肢機能障害, 経頭蓋磁気刺激, 作業療法, リハビリテーション

はじめに

日本人の死亡原因の中で脳卒中は減少傾向にあるが、その後遺症により要介護状態になる確率は他と比較して最も高い¹⁾。また脳卒中により生じた麻痺の回復は、発症6ヵ月までにプラトーになるといった報告もあり²⁾、脳卒中慢性期のリハでは機能改善よりもADLの維持やQOLの向上といった維持的

介入を重視する傾向があった。一方、近年のニューロリハビリテーションの知見により、エビデンスに基づいたリハ介入により機能的な改善をあきらめてしまった発症6ヵ月経過後の脳卒中片麻痺患者に対する上肢麻痺改善の報告がされている³⁾。その中でも、大脳皮質に対して磁気刺激波を与える経頭蓋磁気刺激（以下TMS）は、リハと併用することで脳の機能的再構築を促進し、麻痺の改善に寄与する機

* 社会医療法人財団慈泉会相澤病院 リハセラピスト部門：Michihiko ANDO, Koji NAMIKI, Rehabilitation Division, Aizawa Hospital

** 社会医療法人財団慈泉会相澤病院 脳卒中神経センターリハビリテーション科：Hiroyoshi HARA, Center of Stroke and Neurology, Aizawa Hospital

器として最近注目されつつある^{4~6)}。本治療の治療原理としては、健側大脳に低頻度の TMS を反復的に実施することで、病側大脳半球へかかる半球間抑制を減弱させ、脳の可塑性や機能的代償を活性化する効果があるといわれている。磁気刺激は、無痛性かつ感覚刺激の閾値以下であるため、対象者への負担はほとんどない。TMS により脳が機能改善に適したコンディションになった直後に、マンツーマンによる集中的な作業療法を実施し、麻痺側の上肢機能改善をはかることが、本治療の概要である。

当院では平成22年8月より東京慈恵医科大学の安保教授らが開発した低頻度反復性 TMS と集中的作業療法による15日間の入院プログラム⁷⁾（以下 NEURO-15）の共同研究施設として当院の倫理委員会の承認を得て慢性期脳卒中患者に実施してきた。本プログラムは、当院を含む全国8カ所の医療機関で現在も継続されており、甲信越地域では当院のみが、その治療にあたっている。また治療参加者は県外からが4割を占め、この治療に対する期待が高いことが示されている。治療開始して2年半が経過したが、NEURO-15が片麻痺患者の上肢機能障害の改善のみならず QOL 向上等で良好な治療成績を残してきたのでここで報告する。

対 象

2010年8月から2012年3月までに NEURO-15で当院に入院した慢性期の脳卒中片麻痺患者138名（男性88名、女性50名、年齢 64.9 ± 10.4 歳（22~84歳））を対象とした。発症後の経過年数は 5.2 ± 4.3 年。全例が歩行と ADL が自立していた。脳卒中の病型、麻痺側の分類（利き手麻痺、非利き手麻痺）、Brunnstrom stage（以下 Br-stage）と12段階片麻痺機能テスト（以下12grade）による上肢、手指の麻痺重症度の臨床データを表1に示した。本治療の適応基準としては、①脳卒中発症後1年以上経過して

いる、②麻痺側手指の Br-stage がⅢ~Ⅳ以上、③運動機能回復がプラトーに達したと判断されていること、④片麻痺であること（脳卒中病変が一側性）、⑤既往に痙攣発作がないこと、⑥明らかな認知障害がないこと（Mini-Mental State Examination で26点以上）、⑦リハに対する意欲があること、⑧本研究の理論・内容を十分理解していること、⑨ ADL が自立、⑩TMS の禁忌を認めないこと（例：心臓にペースメーカーが挿入されている、頭蓋内金属の存在）が掲げられている。発症後1年以内の症例が10人いた以外は、全例がこの基準に該当した。治療開始に当たっては、全症例に対して主治医よりインフォームドコンセントを行ったうえで同意を得ている。

方 法

治療方法は東京慈恵医科大学のリハビリテーション医学講座の安保、角田による NEURO-15 の治療プロトコルに準じた。低頻度（1 Hz）の TMS を20分施行後（計1200発）、60分の作業療法、60分の自主訓練からなる治療を1セッションとした。15日間の入院期間中に入退院日と日曜を除く毎日午前、午後にそれぞれ行うことで、合計22セッションを対象者に実施した。図1にその治療スケジュールを示す。TMS は、MagVenture 社の MagPro R 30 を用いた。刺激部位は、非麻痺側手指の第一背側骨間筋の Motor evoked potential (MEP) を最大限に誘発できる健側大脳半球の一次運動野とした。刺激強度は、運動閾値（刺激部位において MEP を誘発できる最小の刺激強度）の90%とした。

上肢機能訓練の内容は、入院時に対象者から聴取したニード（例、箸を右手で使用して食事をした）に即した動作獲得を目的に、課題指向型訓練、低周波等による治療的電気刺激、バイラテラルムーブメントトレーニング等を行った。作業療法による上肢機能改善以外に、必要によって理学療法士も介入し、歩行動作の改善や運動量維持に対するアプローチも実施した。そのため当院においては個別リハにかかる時間は一日合計3時間となった。自主トレーニングは、個別リハ以外に対象者が専用の個室で作業療法士の随伴なく実施した。自主トレーニングの内容は、担当療法士が対象者の目標や能力に応じて個別に設定し、退院後のホームエクササイズへ汎化できるように配慮した。自主トレーニングの時間は、一日合計2時間となるが、対象者のコンディ

表1 治療参加者の臨床的背景

年齢（歳）	64.9 ± 10.4
性別、男／女（%）	64／36
発症からの期間（年）	5.16 ± 4.33
病型別、脳梗塞／脳出血／他（%）	53／46／1
麻痺側、利き手／非利き手（%）	59／41
Br-stage 上肢	4.55 ± 0.80
手指	4.49 ± 0.85
12grade 上肢	9.50 ± 1.51
手指	7.90 ± 2.31

値の表記は平均±標準偏差。

	1日目	2～3日目	4日目	5～10日目	11日目	12～13日目	14日目	15日目
曜日	木	金～土	日	月～土	日	月～火	水	木
午前	入院	TMS 個別リハ 自主訓練	休み	TMS 個別リハ 自主訓練	休み	TMS 個別リハ 自主訓練	TMS 個別リハ 自主訓練	退院時指導 →退院
午後	治療前評価	TMS 個別リハ 自主訓練		TMS 個別リハ 自主訓練		TMS 個別リハ 自主訓練	TMS 個別リハ 退院時評価	

図1 低頻度反復性 TMS と集中的リハの治療スケジュール（木曜入院の場合）

15日間の入院中に低頻度（1 Hz）の TMS 治療を20分施行後、60分の作業療法、60分の自主訓練からなる治療を1セッションとして午前、午後にそれぞれ行うことで、合計22セッション実施した。入院時、退院時に機能評価を実施。日曜日は休みとした。

セッションや疲労に応じて時間は個別に調整した。

治療の効果判定として入院時と退院時、治療終了1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後に麻痺側の上肢機能、麻痺側上肢の使用頻度、QOL の変化を評価した。上肢機能評価として、麻痺の重症度を示す指標として、Fugl-Meyer Assessment の上肢項目（以下 FMA）、簡易上肢機能検査（以下 STEF）、握力、Wolf Motor Function Test（以下 WMFT）、10秒テストを採用した。麻痺側上肢の使用度については、アンケート方式で主観的に使用頻度を評価する Motor Activity Log（以下 MAL）、Jikei Assess-

ment Scale for Motor Impairment in Daily Living（JAS MID）、Visual Analogue Scale（以下 VAS）を実施した。これらの機能評価の概要を表2に示した。また入院目的であるニードについては、入院時に聴取し、退院時の達成率について調査した。

自宅退院後のリハについては、自主トレの継続と麻痺手の使用頻度向上、獲得されたニード動作の生活場面での使用を指導した。また他院や他施設で何らかのリハビリテーションを受けている場合は、そのセラピストに対して情報提供を行った。当院への定期的な外来受診時（退院の1ヵ月後、3ヵ月後、

表2 機能評価の概要

Fugl-Meyer Assessment. (FMA)	脳卒中患者の運動機能の回復を評価。上肢に関する33項目をそれぞれ3段階で採点する。最高点は66点。
Wolf Motor Function Test (WMFT) ・遂行時間の対数 ・FAS	上肢に関する15の課題（運動項目6項目、物品操作9項目）から構成されており、各課題の遂行時間の合計が最終得点となる。他にその動作の質（FAS）を6段階で判定。
Simple Test for Evaluation hand function (STEF)	上肢の巧緻性、スピードを10種類のサブテストで評価。最高点は100点
握力	両上肢の握力を3回ずつ実施し、その平均値を記録する。
10秒テスト ・手指屈伸 ・指折り ・前腕の回内外 ・タッピング	手指機能に関する4つの動作をできるだけ速く行わせ、10秒間に何回行えたか計測。
Motor Activity Log (MAL) ・使用頻度 ・動作の質	欧米における上肢麻痺の主観的評価スケール。日常生活における麻痺側上肢の使用頻度と動作の質をそれぞれ6段階でアンケート方式にて評価する。70点満点。
Jikei Assessment Scale for Motor Impairment in Daily living (JAS MID) ・使用頻度 ・動作の質	MAL と同様に麻痺側上肢の使用頻度と動作の質を主観的に評価するが、こちらは日本の生活により即した内容となっている。6段階で評価し、100点満点。
Visual Analogue Scale (VAS)	麻痺側上肢機能に関する5項目（持久力、スピードなど）を10点満点で主観的に記録し、その合計を得点化する。合計50点。
Euro Qol ・Score ・VAS	QOL 評価尺度であり、5項目法（Score）と視覚評価法（VAS）の2部から構成。

表3 低頻度反復性 TMS と集中的リハの治療成績

	入院時	退院時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
FMA	50.5±9.4	53.9±9.3**	52.8±9.8**	53.2±9.4**	53.5±9.9**
WMFT					
遂行時間の対数	4.55±1.15	4.24±1.12**	4.26±1.17**	4.19±1.10**	4.13±1.10**
FAS	50.7±12.2	54.5±11.5**	54.6±12.9**	55.5±11.8**	55.2±13.2**
STEF	40.5±29.4	45.4±29.7**	46.3±29.9**	47.0±29.9**	47.5±29.9**
握力 (麻痺側)	13.6±7.0	14.5±7.2*	14.4±8.0*	14.9±7.7**	15.2±8.5**
10秒テスト					
手指屈伸	8.7±5.8	9.9±6.2**	9.8±6.2**	10.6±6.6**	10.3±6.5**
指折り	17.5±14.5	20.7±18.8**	19.6±17.5*	22.2±19.9**	23.7±21.2**
前腕の回内外	14.9±7.2	17.3±7.7**	16.8±8.0**	17.2±7.8**	17.4±8.9**
タッピング	9.5±9.2	11.8±10.9**	10.7±10.5*	11.0±10.6*	11.2±11.0*
MAL					
使用頻度	22.8±13.8	29.7±14.9**	30.0±15.3**	31.0±16.3**	32.6±16.5**
動作の質	21.6±13.6	27.9±14.7**	29.2±16.4**	29.4±15.8**	29.9±25.4**
JASMID					
使用頻度	31.2±22.0	40.7±23.8**	42.2±24.5**	44.3±24.0**	43.2±23.6**
動作の質	34.5±18.4	42.9±20.4**	43.2±21.3**	44.3±21.4**	44.1±20.7**
VAS	15.5±9.9	21.9±9.8**	21.2±10.1**	22.5±10.2**	21.9±9.3**
Euro Qol					
Score	0.658±0.284	0.770±0.188**	0.770±0.184**	0.761±0.175**	0.737±0.223**
VAS	69.7±18.1	75.9±17.2*	71.7±19.1	74.3±15.9	72.4±19.5

統計解析は Wilcoxon t-test. *P<0.05, **P<0.01

FMA: Fugl-Meyer Assessment, WMFT: Wolf Motor Function Test, STEF: 簡易上肢機能検査, MAL: Motor Activity Log, JASMID: Jikei Assessment Scale for Motor Impairment in Daily Living, VAS: Visual Analogue Scale.

6 ヶ月後) には, 機能評価以外にも, 必要に応じて自主訓練の変更や生活指導を実施して, 生活状況や上肢機能の変化に対応した。

結 果

138名の全員が治療プログラムを有害事象なく終了し, 治療終了後6 ヶ月後までフォロー可能だった者は, そのうち91名 (66%) であった。6 ヶ月後までフォローできなかった原因としては, 遠方で来院困難, 入院, 体調不良等が挙げられた。機能評価の経時的変化を表3に示す。退院時のFMA, WMFT (課題遂行時間, FAS), STEF, 握力, 10秒テスト (手指屈伸, 指折り, 前腕の回内外, タッピング) のすべての項目について入院時と比して優位な改善を認め (P<0.01), その改善効果は治療終了後の6 ヶ月まで持続していた (P<0.01)。麻痺側上肢の使用頻度を主観的に評価する項目においては, MAL, JASMID, VAS のすべてのにおいて同様の結果となった (ともに P<0.01)。QOL に関する項目では, Euro Qol (Score 項目) で退院時に優位な改善を認め (P<0.01), 治療終了後6 ヶ月までその効果は持続した (P<0.01)。一方 Euro Qol (VAS) では, 退院時のみに優位な改善 (P<0.05) を認めた。

対象者の入院時のニードを麻痺側別に分類すると, 利き手麻痺は, 全体の60%が「箸」に関する項目を挙げ, 44%の「書字」が続いた。非利き手麻痺でのニードは, 全体の34%が「茶碗把持」, 22%の「洗顔」と続いた。退院時のニード達成率は, 実用レベルでの獲得群が全体の54%, 実用性は不十分だが訓練レベルでの獲得群は21%, 未獲得群が25%であった。また手指機能が良好だと, ニード達成率は高い傾向を示した (図2)。

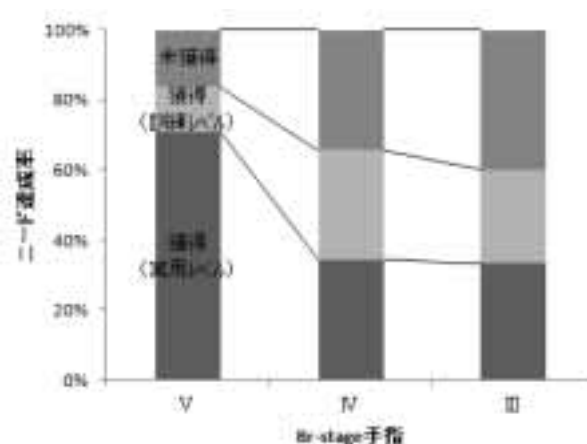


図2 手指機能別の退院時ニード達成率
手指の随意性が高いケース (Br-stage がV) は実用レベルでのニード達成率が高い。

考 察

TMSと集中的リハの併用療法であるNEURO-15を91名の脳卒中片麻痺患者に対して施行した結果、多くの項目でその上肢機能を改善させた。またその改善効果が治療終了半年後も持続していたことから、本治療の高い有効性と安全性が示された。一般的に慢性期の片麻痺患者は、不便な麻痺側上肢を使用するよりも使いやすい非麻痺側上肢を日常生活の中で使用する傾向が高く、その結果、能動的な麻痺側上肢の使用機会は減少し、不使用による機能低下を生じやすい⁸⁾。本治療は、15日間の入院プログラムによって、リハに専念できる環境下で集中的に麻痺側上肢をADLで使用させ、麻痺側上肢の不使用といった生活習慣を変容させることも目的としている。また本治療では自主トレーニングを重視しているが、訓練量の確保以外にも、退院後も自主トレーニングを継続していただくことで麻痺側上肢の不使用による機能低下の防止をはかっている。本治療によって、麻痺側上肢の使用頻度や使いやすさは向上し、さらに自宅退院後もその効果は持続したことから、こうした学習性不使用の改善に対しても本治療は効果があったことが示された。本治療では治療参加者のQOLの変化についても経時的に評価している。在宅脳卒中患者のQOLの過去の報告では、QOLは退院後の機能変化に強く影響を受けたとされている⁹⁾。本治療により上肢機能障害が改善したこと、箸や書字獲得等の目標であるニードが達成されたことが、QOL指標を向上させたと考えられる。

上肢機能障害に対するリハビリテーションの報告では、麻痺側上肢を抑制し、生活の中で麻痺側上肢を強制的に使用させる療法（CI療法）が、慢性期におけるエビデンスを有した治療方法としてグレードBとして推奨されている。一方、過去のTMSによる上肢機能改善の報告では、症例が少ない、刺激条件や刺激部位が一定していないといった課題があった¹⁰⁾。本治療は、全国8カ所の医療機関において同一の刺激条件、リハプログラムで現在も継続中である。その治療参加人数は1000例を超え、退院4週間後の治療成績の報告では、FMA,WMFT（課題遂行時間、FAS）において優位な改善（ $p<0.001$ ）を認めたと報告されている¹¹⁾。別の研究では、一光子放射断層撮影（SPECT）を用いて本治療による脳血流の影響について検証した報告もある¹²⁾。ここ

では、治療後に脳血流の優位な増加が患側島皮質（BA13）、患側中心前回（BA4）、患側小脳、健側舌状回、健側小脳で、優位な減少が健側中前頭回（BA6）、健側中心前回（BA4）、健側中心後回（BA3）で認められたとされている。これらの報告からも、本治療が慢性期の上肢・手指機能障害を改善させる新しい治療方法としての可能性の高さが示されたと考えられる。

本治療の課題は、手指の随意性が低いケース（Br-stage手指がⅣ以下）では、高いケース（同Ⅴ以上）と比較してニード達成率で低い数値を示したことである。すなわち急性期から回復期にかけて手指の麻痺改善が遅延し、握り、つまみ動作といった巧緻動作の遂行が困難な場合、利き手麻痺であれば箸の使用や書字、非利き手麻痺であれば茶碗把持等の目的動作が、本治療によっても訓練レベルでの獲得、または未獲得にとどまる傾向にあった。本治療の適応患者は、急性期から回復期を終了した慢性期の患者がほとんどであるが、本治療開始までのリハビリテーションの経過や内容は患者によって異なっていた。そのなかには急性期に十分なリハビリテーションを享受することが出来なかったケースも散見された。原の報告によると、急性期からの早期リハビリテーション介入が必須であること、さらに急性期から慢性期にかけてのステージ理論に依拠したりリハビリテーションプログラムを選択し継続することができるとされている。つまり急性期に効果的なリハビリテーションの介入が遅延した場合、脳の可塑性変化を阻害するような痙縮の悪化や錐体路のワーラー変性を引き起こし、それ以降の回復期から慢性期においての良好な帰結はありえないとされている¹³⁾。一方、本治療は慢性期における治療的介入であるが、急性期の脳卒中患者に対して高頻度の反復性TMSを患側の脳半球に与えて、上肢機能改善がはかれたとする近年の報告がある¹⁴⁾。慢性期以外に急性期においてもTMSの適応範囲が拡大することで、すべてのステージにおいて効果的なリハビリテーション介入手段としてのTMSの有用性が今後とも期待できると思われる。

結 語

機能的な改善が難しいといわれている慢性期の脳卒中片麻痺患者の上肢機能に対して、TMSと集中的作業療法による15日間の入院プログラムを実施し

た。本治療によって上肢機能障害の改善や QOL の向上が認められ、その効果は治療終了 6 ヶ月後まで持続した。慢性期脳卒中片麻痺患者の上肢機能障害を改善させる新しい治療方法として本治療の可能性の高さが示された。

最後に

本研究の報告にあたり、ご指導いただいた東京慈恵医科大学のリハビリテーション医学講座の安保雅博教授に深く感謝申し上げます。

本治療に参加した当院作業療法士：村山幸照，貝梅由恵，吉澤久美，中山一平，小林巳希子，花岡瑞枝，岩久新，田中楓，宮澤美佳，児玉有希，佐原友里，柴博之，塚原千恵，萱津愛，中村洋一，三村祐太，清水真菜加，飯塚晴子，林部生弥，加々井佑太，中田佳佑，遠山雅俊，中三川希，岩井岳彦，遠山真理恵，有賀健太，百瀬亨。

文献

- 1) 大臣官房統計情報部. “平成22年国民生活基礎調査の概況”. 厚生労働省. 2011-7-12 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa10/dl/gaikyou.pdf>
- 2) Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J: Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke* 23(8): 1084-9, 1992
- 3) Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D; EXCITE Investigators. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 296(17): 2095-105, 2006
- 4) Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, Wagner T, Rigonatti SP, Marcolin MA, Pascual-Leone A: A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 64(10): 1802-4, 2005
- 5) Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, Wagner T, Fecteau S, Rigonatti SP, Riberto M, Freedman SD, Pascual-Leone A: A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 37(8): 2115-22, 2006
- 6) 横井安芸，角田亘，福田明子，伊東寛史，富永あゆ美，梅森拓磨，亀田有美，石川篤，安保雅博：脳卒中後上肢麻痺に対する低頻度経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法の併用療法—NEURO-15の実績と治療成績—. 東京慈恵会医科大学雑誌 126(2): 79-89, 2011
- 7) 安保雅博，角田亘，横井安芸：rTMSと集中的作業療法による手指機能回復へのアプローチ—脳卒中上肢麻痺の最新リハビリテーション. pp50-69, 三輪書店，東京，2010
- 8) Nudo RJ, Plautz EJ, Frost SB: Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle Nerve* 24(8): 1000-19, 2001
- 9) 桑野美鳥，神田直，清水和彦，浅井憲義：EuroQolを用いて検討した在宅脳卒中患者の健康関連 QOL. 日本老年医学会雑誌 38(6): 831-833, 2001
- 10) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中ガイドライン2009. pp305, 協和企画，2010
- 11) 角田亘，安保雅博，清水正人，笹沼仁一，岡本隆嗣，原寛美，木村知行，武居光雄：脳卒中後上肢麻痺に対する低頻度反復性経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法の併用療法～1000人超の患者に対する治療経験，投稿中
- 12) 原貴敏，角田亘，小林一成，百崎良，新見昌央，安保雅博：脳卒中上肢麻痺に対する低頻度反復性経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法の併用療法が脳血流に及ぼす影響について. リハビリテーション医学 50, pp36-42, 2013
- 13) 原寛美：脳卒中運動麻痺可塑性理論とステージ理論に依拠したリハビリテーション. 脳神経外科ジャーナル 21: 516-526, 2012
- 14) Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, Abo M: Comparison of the Effects of High- and Low-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper Limb Hemiparesis in the Early Phase of Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* Dec 14: 1-6, 2011

症例報告

腸重積をきたした盲腸リンパ管腫の1例

西 智史*, 小田切範晃*, 田内克典*, 樋口佳代子**

要 旨

成人の腸重積は比較的まれである。リンパ管腫は良性腫瘍でありほとんどは幼少期に頭頸部、腋窩に発症し、腹腔内、特に大腸に発症するものは極めてまれである。盲腸リンパ管腫のまれな1例を経験したので報告する。症例は77歳女性、一週間前より軽度の心窩部痛を自覚し、腹痛が増悪したため当院救急外来を受診した。触診上、右下腹部に腫瘤を触知し同部位に圧痛を認めた。腹部・骨盤部造影CTにて右下腹部にターゲットサインおよび低濃度の腫瘤を認めた。腫瘍性病変を先進部とした腸重積と診断し緊急手術を施行した。開腹すると盲腸と終末回腸が上行結腸に陥入し腸重積の状態であった。Hutchinson 手技にて腸重積を整復し、盲腸に5 cm 大の腫瘤を触知し、回盲部切除術を施行した。病理診断は嚢胞状リンパ管腫であった。術後14病日に退院となった。

Key words：腸重積，リンパ管腫，結腸

緒 言

リンパ管腫は、多くは先天的にみられ、リンパ管系の組織奇形と考えられる代表的な良性疾患の一つである。消化管に発生することは極めてまれであり、リンパ管腫全体の0.1%以下とされる¹⁾。成人の腸重積は比較的まれで、腸重積症全体の5%とされている²⁾。今回、盲腸リンパ管腫を先進部とする成人腸重積症のまれな1例を経験したので報告する。

症 例

症例：77歳、女性

主訴：腹痛

既往歴：高血圧、胃ポリープ

現病歴：一週間前に軽度の心窩部痛を自覚したが様子をみていた。昼食後に激しい腹痛が出現し、当院救急外来を受診した。

入院時現症：血圧145/76mmHg、体温36.0℃、心拍数66bpm、呼吸数26/分、右下腹部に腫瘤を触知し、同部位に圧痛を認めた。反跳痛、筋性防御は認めなかった。

入院時検査所見：血液生化学検査では白血球数11800/mm³、好中球90.7%と上昇を認めた以外に特記すべき所見は認めなかった。

腹部単純X線：臥位で拡張した小腸ガス像を少量認めた。

腹部造影CT：右下腹部に低濃度の腫瘤とtarget signを伴った結腸を認めた (Fig. 1, 2)。

以上より腫瘍を先進部とした腸重積と診断し、緊急開腹手術を施行した。

手術所見：少量の漿液性腹水を認めた。虫垂は虚血性変化を呈し、盲腸と終末回腸が上行結腸に陥入し腸重積を来していた。Hutchinson 手技にて腸重積を整復した。盲腸に5 cm 程度の腫瘍を触知し回盲部切除術を施行した。

* 社会医療法人財団慈泉相澤病院 外科：Satoshi NISHI, Noriaki OTAGIRI, Katsunori TAUCHI, Department of Surgery, Aizawa Hospital

** 社会医療法人財団慈泉相澤病院 病理科：Kayoko HIGUCHI, Department of Pathology, Aizawa Hospital



Fig. 1 Enhanced abdominal CT showing the target sign and low density mass in the right lower abdomen.

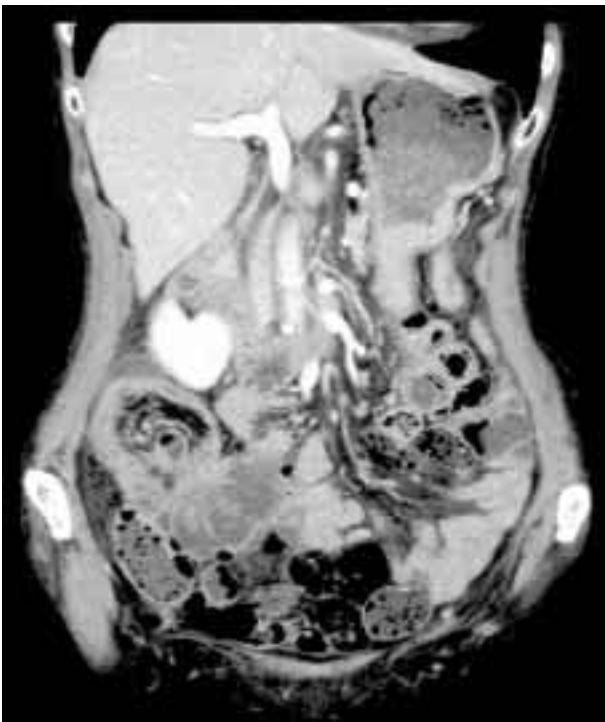


Fig. 2 Coronal CT showing the intestine within the intestine.

摘出標本：盲腸に表面平滑な55mm 大の粘膜下腫瘍を認めた。腫瘍内容は漿液で、隔壁を有した多房性の嚢胞であった (Fig. 3, 4)。

病理組織学的所見：腫瘍は粘膜下組織に形成された多房性の嚢胞からなり、嚢胞壁には拡張したリン

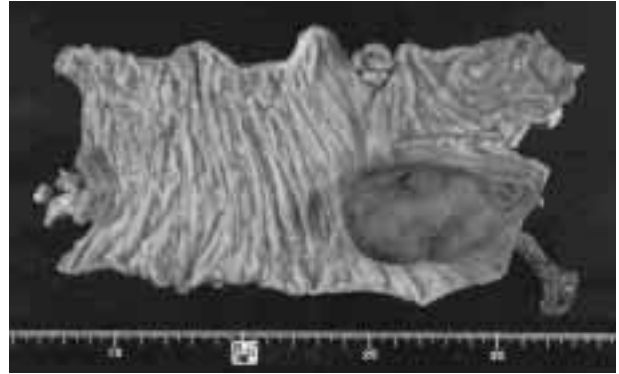


Fig. 3 Resected specimen showing tumor 5.5 cm at the cecum.

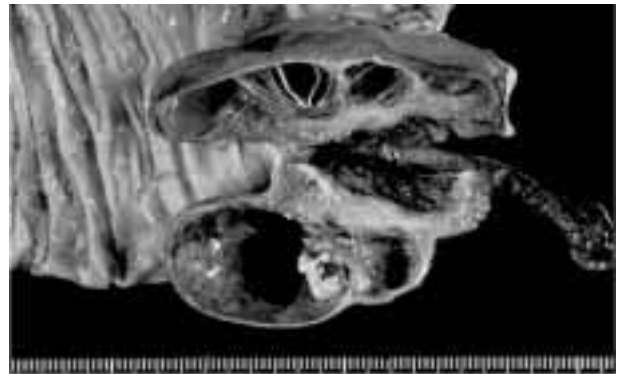


Fig. 4 Resected specimen showing multiple septa inside the tumor.

パ管が多数認められた。免疫染色の結果、病変内の脈管はD2-40陽性でリンパ管であった。以上より cystic lymphangioma と診断した (Fig. 5)。

術後経過：術後14日目退院となった。



Fig. 5 Histopathological findings showing dilated vessels in the wall of the tumor cyst (HE stain X5).

考 察

リンパ管腫は幼少期に好発し、頭頸部、腋窩が好発部位であり腹腔内に生じるのは5%に過ぎない³⁾。

大腸リンパ管腫は1932年に Chisholm と Hillkow-

itzにより初めて報告された⁴⁾。本邦では1965年の吉利らの報告が最初である⁵⁾。大腸リンパ管腫の頻度は、adenomaとcarcinomaを除いた大腸腫瘍の0.3%である⁶⁾。病理組織学的にはWegnerにより単純性リンパ管腫、海綿状リンパ管腫、嚢胞状リンパ管腫の3型に分類されている⁷⁾。

成人の腸重積は比較的まれで、腸重積症全体の5%とされている²⁾。成人腸重積症の特徴としては84.5%の症例が器質的疾患を原因とし、そのうち大腸においては悪性腫瘍を原因とするものが72.4%を占める⁸⁾。大腸リンパ管腫の診断には下部消化管内視鏡検査が有用である。特徴的な内視鏡所見は、表面平滑、境界明瞭、広基性、ピンク色を呈し、波動性、透光性があり、腸蠕動や体位によって変形し、生検鉗子で圧迫すると容易に変形をきたすCushion sign陽性を示すことである。また超音波内視鏡検査では全例が嚢胞状無エコー腫瘍であり、粘膜下層に病変が存在し内部エコーはモザイク状で多数のecho free spaceが認められ、リンパ管腫の診断に超音波内視鏡検査が有効との報告がある⁹⁾。

医学中央雑誌にて1983年～2010年12月までに「腸重積」と「リンパ管腫」をキーワードに会議録を除き検索し、またPubMedにてintussusceptionとlymphangiomaをキーワードに検索したところ腸重積をきたした大腸リンパ管腫の英語と日本語の症例報告は自験例を含め16例であった (Table 1)。平均年齢は33.8歳 (13～77歳) であり、本症例が最も高齢であった。男女比は1:3と女性に優位であった。16例のうちNagleとLamらの報告を除く14例は東洋 (日本、韓国、台湾) の報告であった。1例を除く15例で腹痛を認め、血便を認めた症例は2例あった。発症部位は盲腸が11例、上行結腸が2例、盲腸と上行結腸の両方が1例、横行結腸が1例、下行結腸が1例で、右側結腸に優位であった。腫瘍が多発したものが2例あった。腫瘍が単発で記載のあった13例の最大腫瘍径の平均値は6.1cm (3～9cm) であった。腫瘍径が3cmを超えると腸重積のリスクがあるとされているが、腫瘍径が3cm以下であっても多発する場合は腸重積をきたす可能性がある。16例中1例は腹腔鏡下で腸重積を整復し、小開腹で切除が行われているが16例すべて開腹による切除が行われている。Huguetらは1931年～2004年に英語で報告された大腸リンパ管腫331例を集計し、全報告の95%が東洋の報告で、85%が日本の報告であったと述べている。男女比は1:1.39で男性

Table 1 Reported cases of intussusception due to lymphangioma of the colon in the world

Author	Year	Age	Sex	Symptom	Location	Size of tumor	Technique	Histopathology
Nagle ¹⁰⁾	1968	43	F	Severe colicky abdominal pain	C	4 × 2.5cm	RHC	Lymphangiomatous hamartoma
Lam ¹¹⁾	1975	13	M	Crampy abdominal pain and vomiting	C	8 × 5 cm	RHC	Cystic lymphangioma
Matsui ¹²⁾	1986	40	F	Colicky right flank pain	C	7 × 5 × 4 cm	ICR	Cavernous lymphangioma
Kubo ¹³⁾	1988	30	F	Lower abdominal pain	T	4 × 3 cm	WR	Cystic lymphangioma
Wan ¹⁴⁾	1998	28	F	Abdominal pain, nausea and vomiting	C	7 cm	RHC	Cystic lymphangioma
Matsuba ¹⁵⁾	2003	39	F	Right lower abdominal pain	C	9 × 6 cm	ICR	Cystic lymphangioma
Sato ¹⁶⁾	2004	53	F	Abdominal pain and hematemesis	C	6 × 5.5cm	ICR	Cavernous lymphangioma
Kitagawa ¹⁷⁾	2004	24	F	Abdominal pain and vomiting	A	6.5 × 5 × 4 cm	WR	Cystic lymphangioma
Kunimura ¹⁸⁾	2005	16	M	Abdominal pain and bloody stool	A and C	3 to 6 cm	RHC	Multiple cystic lymphangiomas
Nakagawa I ⁹⁾	2006	24	M	Right flank pain	C	5.5 × 4.5 × 3.0cm	ICR	Lymphangioma
Kim TO ²⁰⁾	2006	32	F	Bloody stool	D	2.5 × 3.5 × 5 cm	PR	Cystic lymphangioma
Yoshioka ²¹⁾	2007	30	F	Epigastric pain and diarrhea	C	3 cm	ICR	Cystic lymphangioma
Chen ²²⁾	2009	45	M	Watery diarrhea and intermittent abdominal pain	C	Not described	RHC	Lymphangioma
Izawa ²³⁾	2010	17	F	Right lower abdominal pain	A	2 cm	RHC	Multiple cystic lymphangiomas
Kim DJ ²⁴⁾	2011	30	F	Right lower abdominal pain	C	9 cm	ICR	Cystic lymphangioma
Our case	2012	77	F	abdominal pain	C	5.5cm	ICR	Cystic lymphangioma

C = Cecum, A = Ascending colon, T = Transverse colon, D = Descending colon

RHC = Right hemicolectomy, ICR = Ileocecal resection, WR = Wedge resection, PR = Partial resection

に優位で好発部位は多い順に横行結腸，上行結腸，盲腸，下行結腸であったと報告している³⁾。腸重積をきたした結腸リンパ管腫は女性に優位であり，好発部位は盲腸で次に上行結腸である。Huguëtらは2.5cm以下の大腸リンパ管腫は内視鏡的切除の適応と述べている³⁾。大腸リンパ管腫は良性疾患であるが，腸閉塞，腸重積，コントロール困難な出血をきたす場合は切除の適応となる。今後は腹腔鏡下の切除も期待される。

結 語

成人の腸重積をきたした盲腸リンパ管腫のまれな1例を経験したので報告した。

文献

- 1) 木村哲夫，高山哲治：【消化管症候群（第2版）その他の消化管疾患を含めて】空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸 腫瘍 大腸腫瘍 リンパ腫 腸リンパ管腫（解説／特集）．日本臨床 別冊消化管症候群（下）：190-191, 2009
- 2) Azar T and Berger DL: Adult intussusception. *Ann Surg* 226(2): 134-138, 1997
- 3) Huguët KL, Metzger PP, Menke DM: Colorectal lymphangioma. *Am Surg* 73(4): 414-416, 2007
- 4) Chisholm AJ and Hillkowitz P: Lymphangioma of the rectum. *Am J Surg* 17: 281-282, 1932
- 5) 吉利和，織田敏次，内海胖：上行結腸リンパ管腫の1例．日本臨床 11: 2264-2267, 1965
- 6) Stout AP: Tumors of the colon and rectum (excluding carcinoma and adenoma). *Surg Clin North Am* 35: 1283-1288, 1955
- 7) Wegner G: Über lymphangioma. *Arch Klin Chir* 20: 641, 1877
- 8) 堀公行：成人腸重積症．外科：692-698, 1976
- 9) 古賀秀樹，清水香代子，垂水謙一，藤田穰，長嶋雄一，武田昌治，松本啓志，飯田三雄，定平吉都，春間賢：消化管脈管系腫瘍（血管腫・リンパ管腫）の診断と治療．胃と腸 39(4): 612-627, 2004
- 10) Nagle R: Lymphangiomatous hamartoma with intussusception of caput caeci. *Br J Surg* 55(11): 879-880, 1968
- 11) Lam A, Ternberg JL: Cystic lymphangioma of the cecum with ileocecal intussusception: case report. *Am Surg* 41(10): 648-649, 1975
- 12) 松井昭彦，岡島邦雄，石井正則，浪尾博志，川西瑞哉，藤井康宏，新垣有正，豊田博：腸重積を合併した盲腸リンパ管腫の1例．日本臨床外科医学会雑誌 47(2): 234-239, 1986
- 13) 久保修一，工藤節，荻原泰，石井耕司，岡島存男，羽鳥知樹，古河一男，杉本元信，安部井徹，渡辺聖：腸重積をきたした横行結腸リンパ管腫の1例．日本消化器病学会雑誌 85(9): 1686-1689, 1988
- 14) Wan YL, Lee TY, Hung CF, Ng KK: Ultrasound and CT findings of a cecal lymphangioma presenting with intussusception. *Eur J Radiol* 27(1): 77-79, 1998
- 15) Matsuba Y, Mizuiri H, Murata T, Niimi K: Adult intussusception due to lymphangioma of colon. *J Gastroenterol* 38(2): 181-185, 2003
- 16) 佐藤龍，竹村清一，中村茂人，西川智哉，伊東誠：リンパ管腫による成人大腸腸重積の1例．日本大腸肛門病会誌 57(3): 145-149, 2004
- 17) 北川一智，岩瀬豪，金城信雄，吉岡裕司，白数積雄，菊岡範一：成人腸重積を合併した上行結腸リンパ管腫の1例．京都府立医科大学雑誌 113(5): 279-284, 2004
- 18) Kunimura T, Inagaki T, Hayashi R, Katou H, Iwaku K, Morohashi T: A case of multiple colonic lymphangiomas causing intussusception. *J Gastroenterol* 40(3): 316-319, 2005
- 19) 中川国利，白相悟，村上泰介，遠藤公人，鈴木幸正，桃野哲：腹腔鏡下に腸重積の整復を行った盲腸リンパ管腫の1例．手術 30(3): 377-380, 2006
- 20) Kim TO, Lee JH, Kim GH, Heo J, Kang DH, Song GA, Cho M: Adult intussusception caused by cystic lymphangioma of the colon: A rare case report. *World J Gastroenterol* 12(13): 2130-2132, 2006
- 21) 吉岡宏，金治新悟，倉吉和夫，河野菊弘，金山博友，井上淳，吉田学：腸重積をきたした盲腸リンパ管腫の1例．日本臨床外科学会雑誌 68(3): 607-611, 2007
- 22) Chen CF, Chuang CH, Lu CY, Hu C, Kuo TL, Hsieh JS: Adult intussusception secondary to lymphangioma of the cecum: A rare case report. *Kaohsiung J Med Sci* 25(6): 347-352, 2009
- 23) 井澤伸一郎，三村耕作，松田啓，丸山敦，藤井秀樹，河野哲夫：多発性大腸リンパ管腫による腸重積の1例．日本臨床外科学会雑誌 71(12): 3166-3170, 2010
- 24) Kim DI, Seo HI, Kim JH, Jo HJ: Adult intussusception due to cecal lymphangioma: A case report. *J Korean Soc Coloproctol* 27(2): 94-98, 2011

Case Report

**A CASE OF ADULT INTUSSUSCEPTION DUE TO
LYMPHANGIOMA OF THE CECUM**

Satoshi Nishi, Noriaki Otagiri, Katsunori Tauchi, Kayoko Higuchi

Abstract

Adult intussusception is a relatively rare condition. Lymphangiomas are benign tumors most commonly found in the head, neck, and axillae in childhood, while intra-abdominal lymphangioma is rare. Colorectal lymphangiomas are extremely rare. We report a case of adult intussusception due to lymphangioma of the cecum. A 77-year-old woman who had a preceding mild abdominal pain of a week duration was admitted to our hospital with intensive abdominal pain. Abdominal examination revealed a mass with tenderness in the right lower abdomen. Enhanced abdominal and pelvic CT showed target sign with a low density mass in the right lower abdomen. Under the diagnosis of intussusception with a mass lesion as the leading point, emergency operation was undertaken. At operation, normograde ileocecal intussusception was found. As the intussusception was reduced by the Hutchinson maneuver, a 5.5 cm mass was palpated in the cecum. Ileocecal resection was performed. Pathological diagnosis was cystic lymphangioma. The patient was discharged on the post-operative day 14.

Key words Intussusception, Lymphangioma, Colon

症例報告

頭部外傷直後により発症した外傷性内頸動脈閉塞の1例

白戸康介*, 小山 徹**, 池田武史**, 藤本和法**,
山ノ井一裕***, 樋口佳代子***

抄 録

頭部外傷により発症したと思われる外傷性頭蓋内内頸動脈閉塞症の1例を報告する。症例は60歳代男性、交通事故にて右前頭部を強打し、両側脛骨・腓骨骨折が疑われ救急搬送された。来院時左片麻痺、右への共同偏視があった。頭部単純CTで右大脳に広範な虚血性変化がみられ、造影胸部CTでStanford B型の大動脈解離が認められた。救急外来で待機中ショック状態となり、輸血などで改善したが、ICU入院後3日後に脳ヘルニアが原因で死亡した。剖検では、大動脈解離はStanford B型のままで、腕頭動脈より頭側の解離は認められず、臨床経過も含め、頭部外傷直後に発症した、頭蓋内での外傷性右内頸動脈閉塞症と診断した。頭部外傷患者の急性期治療に際しては、まれではあるが、外傷性内頸動脈閉塞による脳虚血性病変を念頭におくべきである。

Key words：内頸動脈、外傷、脳梗塞、内頸動脈閉塞、大動脈解離

はじめに

頭部外傷により意識障害や麻痺などの神経症状を呈する場合には、脳挫傷や血腫などに起因することが多く、脳血管の狭窄や閉塞による虚血症状は比較的稀である^{1,2,3)}。外傷による頸動脈損傷・閉塞の報告はいくつかあるが、今回頭部外傷直後より頭蓋内内頸動脈損傷によって引き起こされたと思われる脳虚血症状を呈した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は60歳代男性。道路を横断中に時速60Km/時ほどで走行中の軽トラックにはねられ、頭部などを受傷しドクターヘリで搬送され、受傷1時間後に当院に到着した。到着時は、血圧139/77mmHg、脈拍67回/分、酸素飽和度100% (10L/分リザー

バーマスク)、E3V2M4-5、瞳孔3.0/3.0mm、対光反射+/+、また来院時左片麻痺と右への共同偏視を認めた。右前額部に裂傷と活動性の出血ありステープルで縫合したが、右前頭部の皮下血腫は増大傾向だった。肺音清明、胸腹部の圧痛なし、骨盤の動揺なし、両側膝下の変形あり。末梢静脈から点滴を施行し、単純レントゲン写真・全身のCT検査を施行した。頭部単純CTでは出血はないものの、右前大脳動脈と中大脳動脈領域に早期虚血性変化が疑われた(図1)。なおこの時点では内頸動脈閉塞を疑っておらず、頭頸部の造影CTは撮影しなかった。単純レントゲン写真で両側脛骨腓骨骨折が認められ(図2)、胸腹部造影CTでは大動脈弓遠位から両側総腸骨動脈までのStanford B型の大動脈解離が認められ(図3)、その他、多発肋骨骨折(左5-9)、軽度の腸間膜血腫が認められた。血液検査でHb 15.3g/dlだった。

* 社会医療法人財団慈泉会相澤病院 医学研究研修センター：Kosuke SHIROTO, Medical Research and Education Center, Aizawa Hospital

** 同 救急科：Toru KOYAMA, Takeshi IKEDA, Kazuhiro FUJIMOTO, Department of Emergency and Critical Care Medicine, Aizawa Hospital

***同 病理科：Kazuhiro YAMANOI, Kayoko HIGUCHI, Department of Pathology, Aizawa Hospital



図1 搬送時頭部CT



図2 両側大腿骨単純写真

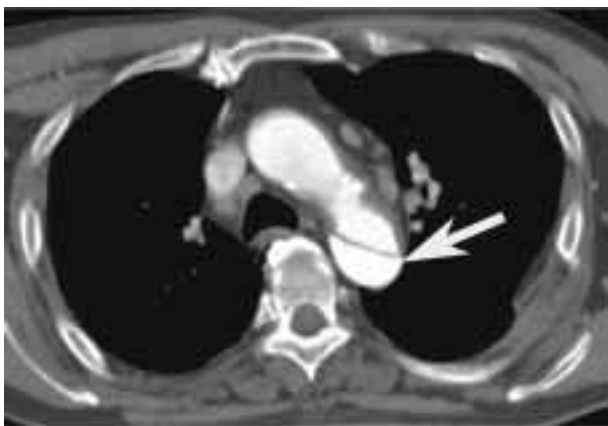


図3 胸部造影CT

救急外来で待機中，病着より約2時間後にショック状態となり，頸動脈は触知できる程度に血圧は保たれたが，12誘導心電図にて心拍数40回／分台の洞性徐脈，ⅡⅢaVFのST上昇が認められた．また心エコーにて明らかな局所壁運動異常や心嚢水は認め

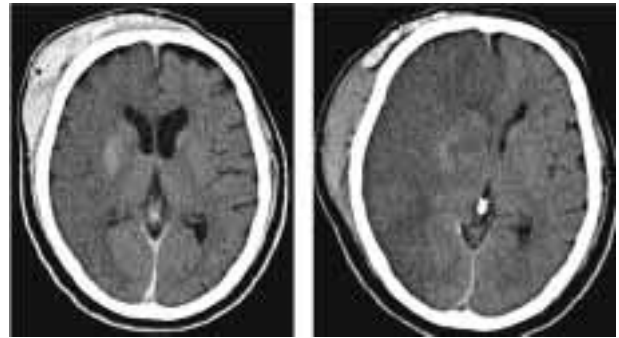


図4 頭部CT，左：搬送5時間後，右：翌日

なかった．ショックに陥る直前の検査でHb 12g/dl 台であり，来院時より著明に低下しており，出血性ショックを疑い，輸血治療を行った．濃厚赤血球8単位，新鮮凍結血漿8単位の輸血などで血圧は90mmHg 台になった．病着より5時間後に2回目の全身単純CTを検査したところ，頭部CTで右前大脳動脈と中大脳動脈領域の虚血性変化は明らかとなったが（図4左），胸腹部単純CTにて肺挫傷，少量の血性胸水をみとめるのみで，心タンポナーデや，出血性ショックの原因となりうる体幹部の多量出血は認められなかった．血圧は不安定で，両下肢の手術や頭部MRIは施行せず，両下肢の骨折をシーネで固定しICUで入院のうえ経過観察となった．翌日の頭部CTで，右半球の脳浮腫は顕著となり（図4右），受傷より3日後に脳ヘルニアが原因で死亡した．

剖検が行なわれ，下行大動脈から総腸骨動脈分岐部まで広く中膜の解離を認めたが，頸動脈分岐部まで検索したところ腕頭動脈より頭側の解離は認められず，臨床経過も含め，頭部外傷直後に発症した，頭蓋内での外傷性右内頸動脈閉塞症と診断した．また陳旧性梗塞と思われる心筋の小巣状線維化は認めたが，冠動脈の狭窄はなく急性心筋梗塞を示唆する心筋の虚血所見は認められなかった．腹部臓器損傷に関してだが，横行結腸血腫，右肺周囲血腫，血性心嚢水（50ml），右副腎出血，肝実質内微小血腫，胃粘膜点状出血などの外傷性損傷は認めたが出血性ショックの原因となりうるような多量出血は認めなかった．両下腿骨折による出血性ショックの可能性は否定できなかった．

考 察

外傷性脳血管閉塞はその大部分が内頸動脈に発症するが，中大脳動脈，前大脳動脈，椎骨・脳底動脈の症例報告もされている²⁾．Gleaveの頭頸部外傷

10000例の検討によれば、非開放性頭頸部外傷後に内頸動脈閉塞症の起る頻度は0.2%にすぎず、頭頸部外傷の発生頻度から考慮すれば稀な合併症と考えられる⁴⁾。非開放性頭頸部外傷による頸動脈閉塞は何らかの内膜損傷に伴う事が多く、外傷により頸動脈の内膜や弾性板の損傷が生じ、さらには血流負荷により内膜剥離が進むなどして、この部分に血栓が形成されてゆくものと考えられる³⁾。頸動脈壁損傷の原因としては直達損傷、頸部過伸展、後屈に伴う内頸動脈の牽引損傷、後咽頭部損傷に伴うもの、頭蓋底骨折に伴う内頸動脈損傷や閉塞が報告されている³⁾。また外傷をきっかけに胸部大動脈解離が起き^{5,6)}、意識障害や片麻痺などの脳梗塞による症状が出現することがあるため^{7,8)}、特に重症多発外傷では頭頸部や胸部を迅速に総合的に評価する必要がある。

今回の症例では頭部外傷後、搬送後診察により左片麻痺と右への共同偏視を認め、頭部単純CTでは脳挫傷などはなく、胸部造影CTでstanford B型の大動脈解離が認められた。鈍的な胸部外傷によって大動脈損傷が生じることが報告されており⁹⁾、本例も状況からは外傷性大動脈解離と判断した。また救急外来で経過観察中、Ⅱ、Ⅲ、aVFでSTが上昇したが、剖検では心筋梗塞の所見は認めなかった。外傷性心筋挫傷によって心電図上、ST上昇を認めたとの報告があり⁶⁾、本例も心筋挫傷による所見であったと考えている。今回の症例ではバイタルサインの安定後即座にICUに入室したため、頭頸部のMRIは撮影できなかったが、経時的な頭部単純CTで右半球の広範な脳虚血の所見を認め、右内頸動脈閉塞と診断した。剖検でstanford B型の大動脈解離は確認できたが、頸動脈分岐部まで検索したところ腕頭動脈より頭側の解離は認められなかったもので、右内頸動脈閉塞は大動脈解離によるものではないと判断した。最終的に臨床経過も含め、頭部外傷直後に発症した、頭蓋内での右内頸動脈閉塞と診断した。

結 語

頭部外傷直後に発症したと思われる頭蓋内、外傷性内頸動脈閉塞症のまれな1例を経験した。頭部外傷後に血管閉塞の神経症状が疑われる場合、多発外傷に対する治療により血圧が安定していれば、外傷による内頸動脈閉塞による虚血性病変を念頭におき、早期に頭頸部造影CTやMR angiographyを用

いて脳血管外傷の有無を評価する必要があるものと思われた。

文献

- 1) 辻上智史, 出井勝, 三原千恵, 島 健, 横田晃: 頭部外傷により遅発性頭蓋内内頸動脈解離を呈した症例. 日職災医誌 52:52-57, 2004
- 2) 小山徹, 大塚顕, 市川昭道, 中川忠, 長崎悦: 頸部絞扼後に発症した中大脳動脈閉塞症の1例. 長野赤十字病院医誌 3:153-56, 1989
- 3) 蛭名国彦, 宮本誠一: 外傷性内頸動脈閉塞症の1例. Neurol Med Chir (Tokyo) 27:308-12, 1987
- 4) Gleave JRW: Thrombosis of the carotid artery in the neck in association with head injury. Third International Congress of Neurological Surgery: International Congress Series 110. pp200-206, Excerpta Medica, Amsterdam, 1966
- 5) 上松正久, 岡田昌義, 芳村直樹, 安宅啓二, 山下長司郎: 鈍的胸部外傷によるStanford A型大動脈解離に対する1手術治療例. 日本胸部外科学会雑誌 43:928-933, 1995
- 6) 豊田洋, 近藤治郎, 井元清隆, 戸部道雄, 坂本哲, 内田敬二, 松本昭彦: 外傷性急性心筋梗塞の1手術治療例. 薬理と臨床 6:2397-2402, 1996
- 7) 植草英恵, 寺沢秀一, 田中國義, 木村哲也, 森岡浩一, 山田就久, 大滝典夫, 和田嗣業, 高森督: 左片麻痺を呈した急性胸部大動脈解離の1例. 日臨床医誌 (JJSEM) 5:512-5, 2002
- 8) 前田亘一郎, 矢坂正弘, 湧川佳幸, 緒方利安, 岡田靖: 胸背部痛のない胸部大動脈解離の頸動脈進展にともなう脳梗塞の病態評価に頸部血管エコー検査が有用であった1例. 臨床神経学 49:2/3, 2009
- 9) Claire U. Plautz MD, Andrew D. Perron MD, William J. Brady MD: Electrocardiographic ST-segment elevation in the trauma patient: acute myocardial infarction vs myocardial contusion. American Journal of Emergency Medicine 23, 510-516, 2005

症例報告

Merkel 細胞癌発症 5 年後に腹腔内リンパ節に再発を来した 1 例

二川隼人*, 山本智清**, 樋口佳代子***

要 旨

《緒言》5 年間の追跡が終了した Merkel 細胞癌患者で腹腔内リンパ節再発を来した非常に稀な 1 例を報告する。

《症例》76 歳男性。71 歳時左前額部 Merkel 細胞癌に対する外科的摘出術を施行され、当院受診前日に 5 年間のフォローが終了していた。受診 2 週間ほど前から左腰背部痛が増強しており、同時に食欲の低下も自覚していたため、平成 23 年 8 月 X 日、当院救急外来を受診した。腹部造影 CT にて胃小弯側、肝十二指腸間膜沿い、腹腔動脈周囲～傍大動脈領域～両総腸骨動脈領域に多数のリンパ節腫大を認め、悪性リンパ腫が疑われ、同日当院消化器内科入院となった。入院数日後に超音波内視鏡下吸引生検（以下 EUS-FNA）にて採取した組織片の病理像はヘマトキシリン・エオジン染色（以下 HE 染色）にて核細胞質比の高い小細胞腫瘍塊が認められ、小細胞性悪性腫瘍の所見であった。免疫染色では、腫瘍細胞はサイトケラチン 20（以下 CK 20）陰性、pancytokeratin（AE 1 / AE 3）、c-kit、Chromogranin A、神経特異エノラーゼ（以下 NSE）陽性であり、神経内分泌癌と診断された。Merkel 細胞癌の既往があることから、同癌の再発と診断した。第 23 病日よりイリノテカン（以下 CPT11）＋シスプラチン（以下 CDDP）による化学療法を開始し、LDH や NSE の低下は得られたが、骨髄抑制などの副作用が強く、2 クール目以降の治療は中止し、緩和治療の方針となった。その後は悪液質が進行し、同年 12 月 X 日に死亡した。

《考察》Merkel 細胞癌の正確な起源・機能については未だに研究段階であるが、上皮と神経内分泌の両方の起源の特徴を持ち、触覚感度機能を有する細胞に発生する。Merkel 細胞癌は皮膚悪性腫瘍の中では近年増加傾向にあるが、米国全体での新規発症例も年間約 1500 例と非常に稀な悪性腫瘍である。Merkel 細胞癌のリンパ節転移は半数に生じると言われているが、診断から 2 年以内に生じることがほとんどとされる。今回 5 年間の追跡が終了した Merkel 細胞癌患者で腹腔内リンパ節再発を来した非常に稀な 1 例を経験したので報告する。

Key words : Merkel 細胞癌, EUS-FNA, CK20, NSE

はじめに

Merkel 細胞癌は真皮表皮接合部に存在する Merkel 細胞から発生する悪性腫瘍である。Merkel 細胞の正確な起源・機能は不明だが、上皮・神経内分泌両方の起源の性質を持ち、触覚感度機能を有する細胞に発生する。米国での発生率は 0.15～0.44 人／

人口 10 万人と 1986 年から 2001 年で 3 倍に上昇している¹⁾。60 歳以上の高齢男性に好発し、白人に多く日本では稀、日光露光部、特に頭頸部に好発するなどの特徴を持つ。

今回我々は、5 年間の追跡が終了した Merkel 細胞癌患者で腹腔内リンパ節再発を来した非常に稀な 1 例を経験したので報告する。

* 相澤病院医学研究研修センター：Hayato FUTAKAWA, Medical Research and Education Center, Aizawa Hospital

** 同消化器内科：Tomokiyo YAMAMOTO, Department of Gastroenterology, Aizawa Hospital

*** 同病理科：Kayoko HIGUCHI, Department of Pathology, Aizawa Hospital

症例

症例：76歳男性

主訴：腰痛，食欲低下

既往歴：Merkel 細胞癌（左前額部），十二指腸潰瘍（胃幽門側亜全摘術）

内服薬：アムロジピン，ファモチジン，テプレノン，ロキソプロフェン

家族歴：特記事項なし

嗜好歴 飲酒：ビール大瓶1本／日，喫煙：5年前まで20本×50年（5年前より喫煙）

現病歴：71歳時左前額部 Merkel 細胞癌に罹患し，他院にて局所切除術・放射線治療を施行され，その後5年間フォローされていた．フォロー終了直後より左腰背部痛と食思不振を自覚し始め，平成23年X月に当院救急外来受診となった．

来院時現症

意識レベル：E 4 V 5 M 6，血圧：142／84mmHg，

脈拍：68回／分，体温：36.3℃

経皮的血中酸素飽和度：97%（room air）

眼瞼結膜：蒼白なし，眼球結膜：黄染なし

胸部：呼吸音清，心雑音なし

腹部：平坦・軟，左側腹部～腰部に圧痛あり，筋性防御・反跳痛なし

四肢：下腿浮腫なし，皮疹なし

入院時血液検査（表1）

表1 入院時血液検査

〈CBC〉	
WBC	49.1x100/ μ l
RBC	460x10000/ μ l
HGB	11.3g/dl
HCT	35.4%
PLT	15.7x10000/ μ l
〈生化学〉	
総タンパク	7.0g/dl
アルブミン	3.6g/dl
総ビリルビン	0.5mg/dl
AST (GOT)	30U/L
ALT (GPT)	16U/L
ALP	313U/L
LDH	790U/L
γ -GTP	30U/L
リパーゼ	16 IU/L
CK	53 IU/L
BUN	13.2 mg/dl
Cre	0.72 mg/dl
Na	132mEq/l
K	4.2mEq/l
Cl	97mEq/l
Ca	9.0 mg/dl
CRP 定量	1.2 mg/dl
〈凝固機能〉	
PT-INR	1.10INR
APTT	36.4second

可溶性 IL-2R 595 U/ML

WBC：49.1×100/ μ l,CRP：1.2mg/dl,Hb：11.3g/dl, LDH：790U/L

可溶性 IL-2 受容体：595U/ML

画像検査

腹部造影 CT（図1）：胃小弯側，肝十二指腸間膜沿い，腹腔動脈周囲～傍大動脈周囲～両総腸骨動脈領域に多数の著明なリンパ節腫大を認める．

FDG-PET/CT（図2）：腹部腫瘍に一致した集積を認める（SUV-max：10.6）

組織細胞診（図3）

入院後超音波内視鏡下吸引生検（FUS-ENA）で得られた組織の HE 染色は小型で N/C 比の高い異型細胞が集塊として認められる．

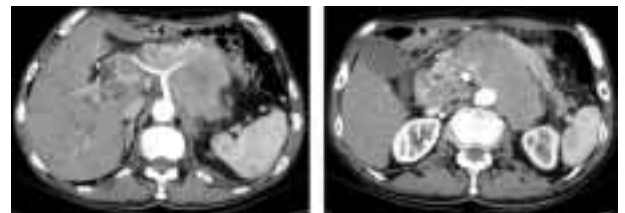


図1 腹部造影 CT

胃小弯側，肝十二指腸間膜沿い，腹腔動脈周囲～傍大動脈周囲～両総腸骨動脈領域に多くのリンパ節腫大を認める．腹腔動脈は腫瘍を貫通しており，腫瘍と脾との連続性はなく，脾は腹側に圧排されている．



図2 FDG-PET/CT

腹部腫瘍に一致した集積を認める．悪性リンパ腫として矛盾しない所見ではあるが，SUV-max：10.6と悪性リンパ腫としては集積は強くない．

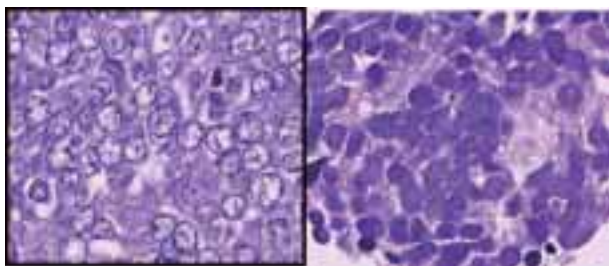


図3 病理組織像 (HE 染色)

左：5 年前に罹患した左前額部 Merkel 細胞癌の原発巣から採取したもの。

右：今回入院後に FUS-ENA にて腹腔内腫瘍から採取したもの。

いずれも小型で N/C 比の高い異型細胞が集塊として認められ、小細胞癌が疑われる。

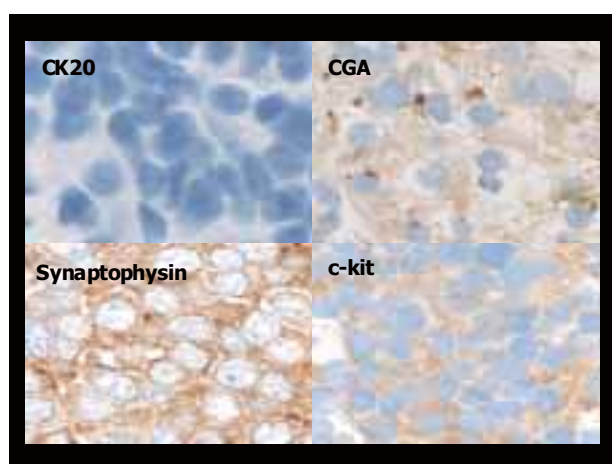


図4 免疫染色

CK20 (-), NSE (+), Chromogranin A (+), synaptophysin (+), c-kit (+) であり、5 年前に罹患した Merkel 細胞癌とは CK20 の結果のみが不一致であった。

免疫染色 (図4)

CK20 (-), NSE (+), Chromogranin A (+), synaptophysin (+), c-kit (+)。

入院後経過

臨床的に悪性リンパ腫を疑い、確定診断を得るための組織生検として、第2病日に上部消化管内視鏡検査施行した。内視鏡では胃体上部小弯後壁に粘膜下腫瘍を認める以外は異常く、内視鏡下に粘膜下腫瘍表層から検体を採取するも、腫瘍細胞は発見されなかった。第8病日に EUS-FNA を施行した。EUS-FNA により腹腔動脈動脈周囲の腫大したリンパ節から検体を採取、組織像は小細胞性悪性腫瘍の所見であり、免疫染色の結果が CK20 陰性である以外は 5 年前に罹患した Merkel 細胞癌の結果と一致して

いた。

病変の部位は腹腔動脈周囲リンパ節と考えられたこと、及び EUS-FNA 検体の組織像及び免疫染色結果が 5 年前に罹患した Merkel 細胞癌の所見と酷似していたことにより、Merkel 細胞癌の腹腔内リンパ節再発と診断した。

治療は肺小細胞癌の治療に沿って、第23病日に化学療法 (CDDP+CPT11) を開始した。

投与後一時的に LDH の減少を認め、病態としては改善したもの、血球減少や嘔気・下痢などの副作用がかなり強く出たため、2クール目以降の治療は中止し、退院・自宅療養の方針とした。その後は LDH も再度上昇し、悪液質も徐々に進行して、来院3ヶ月後に永眠された。

考 察

CK20は分子量46kDのTypeIケラチンの一種で、成熟 enterocyte と goblet 細胞に発現している。抗CK20抗体は、正常細胞では消化管小窩上皮、腸管上皮、胃幽門上部の内分泌細胞、移行上皮、Merkel細胞に発現されている。悪性細胞では、胃癌・大腸癌・直腸癌・膵癌・胆道系癌・卵巣粘液性癌・移行上皮癌・Merkel細胞癌に発現が見られる。また大腸癌・直腸癌では高発現するのに対し、その他の悪性腫瘍では発現率が低くなることも知られている²⁾。一方で、扁平上皮癌・乳癌・肺癌・子宮癌・卵巣非粘液性腫瘍・小細胞癌には発現を認めない。Merkel細胞癌の免疫組織染色については、CK20については陰性例も稀にみられる。JohnらはMerkel細胞癌34例を検討し、1例はCK20陰性、2例は腫瘍細胞の10~30%のみ陽性と報告している³⁾。その他、Scottらによる陰性例の報告がある⁴⁾。

本症例ではEUS-FNAにて採取した検体の免疫染色結果は、CK20陰性であり、Merkel細胞癌としては非典型的であった。その他の鑑別として悪性リンパ腫や小細胞癌の転移などが考えられたが、免疫染色にて神経内分泌癌と判明したこと、全身の造影CTや内視鏡にて原発巣が発見されなかったこと、病理組織の所見が5年前に罹患したMerkel細胞癌の所見に酷似していたことより、Merkel細胞癌の腹腔内リンパ節再発と診断した。免疫染色におけるCK20の結果が原発巣と本症例で異なっているが、本症例においては採取できた組織量も多くなく、偽陰性である可能性も考慮された。なお、我々の知る

限りでは、再発 Merkel 細胞癌の病理組織像を原発巣と比較した報告はない。

Merkel 細胞癌は予後の悪い悪性腫瘍で、本邦においては非常に稀である。

Merkel 細胞癌の原発巣に対しては手術及び放射線療法の併用が推奨されるが、再発・遠隔転移に対する化学療法のレジメンは未だに確立されておらず、小細胞癌に準じた治療が行なわれることが多い⁵⁾。また、悪性度は高いが、自然退行も報告されている^{6,7)}。

リンパ節転移は約半数に生じると言われているが、診断から2年以内に生じることがほとんどである¹⁾。今回5年間のフォローが終了し、再発を認めなかった Merkel 細胞癌患者で腹腔内リンパ節に再発を来した非常に稀な1例を経験したので報告した。

文献

- 1) 米国国立がん研究所. “メルケル細胞癌の治療.” がん情報要約. http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000062884, (参照2013-01-10)
- 2) Moll R, Löwe A, Laufer J, Franke WW: Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *AMJ Pathol* 140(2): 427-42, 1992
- 3) John KC Chan et al: Cytokeratin 20 immunoreactivity distinguishes merkel cell(primary cutaneous neuroendocrine)carcinomas and salivary gland small cell carcinomas and salivary gland small cell carcinomas from small cell carcinomas of various sites. *AMJ Surg* 207: 201-207, 1987
- 4) Scott MP Helm KF: Cytokeratin20: A marker for diagnosing Merkel cell carcinoma, *AMJ Dermatol* 21(21): 16-20, 1999.
- 5) 畠山真弓: 3通りのレジメンによる抗癌剤治療を行ったメルケル細胞癌の1例. *Skin Cancer* 26: 179-183, 2011
- 6) Kubo Hidemichi: Spontaneous regression of recurrent and metastatic Merkel cell carcinoma. *The Journal of Dermatology* 34(11): 773-777, 2007
- 7) 伊藤圭: 生検後消退した Merkel 細胞癌の1例 本邦における自然消退例のまとめ. *臨床皮膚科* 57(8): 737-740, 2003

症例報告

意識障害患者の意思表出への関わり

櫻田 浩*, 齊藤 泉**

抄 録

意識障害とは脳幹網様体から上行性網様体賦活系の経路になんらかの障害が及ぶことで起こるとされる。今回、右中大脳動脈閉塞により右基底核から放線冠にかけて脳梗塞を発症し意識障害となった患者を3病日目から受け持った。患者は指示動作に反応がみられたが、今後の展望について確認した際、意思表出はなかった。患者の意思を確認するため、覚醒を促す関わりを行った。クローズドクエスチョン方式を用いて意思の疎通を図った。その結果、患者の意識レベルは改善し頷き・筆談にて意思表示をすることができるようになった。

今回の事例を通じて、覚醒援助から患者の意思表出への関わりの意義を見出すことができた。

Key words：意識障害、背面解放座位、クローズドクエスチョン方式

I はじめに

私は今回、右中大脳動脈閉塞による脳梗塞に対してtissue-plasminogen activator (t-PA) 治療を施行した患者を入院3日目より受け持った。患者の意識レベルはGlasgow Coma Scale (GCS) 10点 (E2 V2M6) であった。患者に今後の展望について確認するも意思表出はなかった。妻は「また家で一緒に暮らしたい」という思いがあった。私は患者の意思を確認するため、覚醒を促す関わりを行った。クローズドクエスチョン方式を用いて意思の疎通を図った。その結果、患者の意識レベルは改善し頷き・筆談にて意思表示をすることができるようになった。意識障害のある患者に対する介入を振り返り、意思表出が可能となったことを考察し報告する。

II 倫理的配慮

本事例は愛知県看護協会認定教育課程において受け持ちとなり、患者、家族に目的、内容、個人情報

の保護、拒否権について

文面で説明し、患者の署名にて同意を得た。実習で得た情報は本事例報告の目的以外には用いず、事例報告内容は個人、施設を特定できないものとする。

III 目 的

臨地実習において、担当した患者に対し、実践した看護を振り返り、脳卒中リハビリテーション看護認定看護師として覚醒援助、意思疎通方法について考察する。さらに今後の看護に生かしていく。

IV 事例紹介

患者：82歳、男性、右利き

診断名：右中大脳動脈閉塞による心原性脳塞栓症

現病歴：自宅にて朝食摂取後倒れている姿を妻が発見し、救急車を要請し病院に搬送される。

画像所見：頭部MRI (拡散強調画像) において右大脳基底核から放線冠にかけて高信号を認めた。

MRA において右中大脳動脈 (M1～2) 閉塞所見

* 社会医療法人財団慈泉会 相澤病院 SCU 病棟：Hiroshi SAKURADA, Division of Nursing, SCU, Aizawa Hospital

** 公益社団法人 愛知県看護協会 脳卒中リハビリテーション看護認定看護師教育課程 専任教員：Izumi SAITO, Nonprofit foundation, Aichi nursing society, Stroke rehabilitation nursing Curriculum, Exclusive duty teacher

を認めた。

障害：左上下肢片麻痺，左半側空間無視，右共同偏視，左顔面麻痺がみられた。

既往歴：狭心症，心筋梗塞を発症し，冠動脈形成術を施行した。7年前に右内頸動脈閉塞を発症し血管内治療を施行した。6年前に左中大脳動脈閉塞を発症しt-PA治療を施行した。後遺症を残すことなく自宅退院され日常生活は自立していた。

家族構成：妻，県内に長男，次男夫婦在住
フィジカルアセスメント

- ・Brunnstrom stage (Brs)
左上肢Ⅱ 左手指Ⅰ 左下肢Ⅲ
- ・Manual Muscle Testing
右上肢4／5 右下肢3／5
左上肢2／5 左下肢3／5
- ・National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 22点

V アセスメント

患者は既往に脳梗塞を2回発症しており，その際心原性脳塞栓症の診断がされていた，ワーファリンによる抗凝固療法を行っていたが，入院時の血液データよりPT-INRが1.57と抗凝固療法が効域に達していなかった。ワーファリンによる抗凝固療法が不十分であったことから心原性脳塞栓症の診断がされた。

上行性網様体賦活系の中心は中脳に存在する巨大細胞性網様体であり，ここは視床髄板内核群と脊髓前角に投射する。髄板内核群に投射された興奮は大脳皮質全野へと投射され，覚醒に関与するといわれている。そのため，脳幹部，視床，大脳皮質が何らかの障害が及ぶことで意識障害となる。患者は右大脳皮質下に脳梗塞を認めたため，意識障害となった。

皮質脊髓路とは大脳皮質（ブロードマン4.6野），内包後脚，中脳大脳脚，橋，延髄で交叉し対側の脊髓前角に繋がっている。皮質脊髓路に障害が及ぶことで運動麻痺が出現する。患者は右基底核から放線冠，大脳皮質（ブロードマン4.6野）に脳梗塞所見を認めたため，左上下肢に運動麻痺が出現した。またコーティカルマップにおいて肩から手指，顔面にかけて障害されていた。そのため，上肢に強い麻痺が認められた。また下肢，口唇，発声，舌，唾液分泌などの部位には障害を認めなかった。残存機能に働きかけることで意識の回復が期待できると考え

た。

VI 援助方法

看護計画

- #1 非効果的脳組織循環リスク状態
- #2 身体可動性障害
- #3 片側無視
- #4 言語的コミュニケーション障害
- #5 嚥下障害

今回は#5について述べる。長期目標として自力歩行を獲得し自宅退院することができる。短期目標として端座位の自力保持ができるとした。リハビリプログラムを作成し介入した。

発症6病日目から8病日目にかけ，ベッド上で1日2回午前と午後に四肢の関節可動域訓練を30分間行なった。その後頸部の筋緊張をとるため，手動的微振動を15分間行なった。1日2回午前，午後に背面開放座位を30分間ずつ行なった。端座位になった際に起立訓練を1～3回行なった。1時間ほどギッチアップ80度程度まで上げ，座位姿勢とした。その際，鏡を設置し口腔ケアや髭剃りを患者とともに行なった。8病日目には上記内容に加え，車椅子による離床を30分間行なった。

ケアやリハビリを実施する前に，患者に内容を伝えてから行なった。病棟スタッフ，リハセラピスト，家族に対し患者の現在の状態について説明した。患者に関わるスタッフ，家族がクローズドクエスチョン方式，ジェスチャー，左側からの声掛けを行い，統一した介入を行なった。

VII 結 果

意識レベルはGCS 12～13点（E3～4V3M6），NIHSSは21点となった。

7病日目の端座位時，自発開眼を認め，患者自らベッド柵を掴み3分間自力座位保持が可能となった。

立位訓練では，患者は声掛けに体を前に乗り出そうとする動きがみられたが，下肢に力を入れることができず全介助であった。

患者に声掛けをした際，「はい」，「おはよう」という発語が聞かれた。クローズドクエスチョン方式で質問すると，頷き・首振りにて意思表示をすることができた。

患者は車椅子離床時，鏡をみながら髭剃り，口腔ケアを行うことができた。患者は車椅子離床した

際、名前や住所を声掛けで書くことができた。車椅子離床時、妻の顔をみて笑顔、泣くという表情の変化を認めた。患者に食事希望や家に帰りたいか確認したが、頷き・首振りはみられず、筆談でも意思表示することがなかった。（図1）

図1 患者の変化

病日	GCS	表情
3 病日	E2V2M6	声掛けに開眼
6 病日	E3V3M6	自発開眼 頷き・首振り
7 病日	E3V3M6	自発開眼 頷き・首振り
8 病日	E4V3M6	頷き・首振り 筆談（名前・住所）

VIII 考 察

患者は上行性網様体賦活系である右大脳皮質が脳梗塞により障害を受けたため、意識障害が出現したと考える。徳重¹⁾は「仰臥位から座位姿勢への姿勢変化は脳を活性化させる。座位姿勢への効果を利用するタイミングは、仰臥位から座位に姿勢を変化させた直後が有効でありその時間は10分間である」と述べている。また小澤²⁾は「上位脳（特に大脳）の神経活動の全体的なレベルは、脳幹によって制御されている。その代表的なものは、睡眠と覚醒である。脳幹は、注意、思考、運動の準備など一般に脳の高次機能といわれているものに対しても大きな影響を与える。」と述べている。背面を解放した端座位を取り入れたことで、中枢神経に刺激が加わり、大脳が活性化され意識レベルの向上に繋がったと考える。また端座位姿勢の保持をしたことで脳幹が活動し覚醒に繋がったと考える。また端座位姿勢にした直後から声掛け、立位訓練など残存機能に対し働きかけたことで覚醒が促されたと考える。

森田³⁾は口腔へのブラシ刺激が、脳血流にどのように影響するか前頭前野における脳血流の測定を行った結果、「すべての研究協力者において上顎硬口蓋のブラッシング時、oxyHbの脳血流が多く観察された。次いで舌、上顎中側切歯根部の順であった。日常のケアにブラシ刺激を取り入れることで、脳の活性が期待できると考える」と述べている。ギャッチアップ80度にして体を起こした際に歯ブラシを使用したブラッシングを継続して行ったことで覚醒に繋がったと考える。

鈴木⁴⁾は「脳梗塞により活動性が低下し臥床傾向

であった患者対し、身体機能が改善するとともに環境からの感覚情報処理が円滑になることで、非言語的コミュニケーションによる他者との意思疎通の向上に繋がる」と述べている。今回の事例において覚醒を促す関わりと同時に患者にかかわるスタッフ、家族がクローズドクエスション方式、左側から声掛けを行う、患者の顔をみて話しかける、ジェスチャーを交えてかかわるなど統一した介入をしたことで頷き、首振りといった意思の表出が可能となったと考える。

患者は右利きであったこと、右中大脳動脈灌流の障害であったこと、頭部MRI画像所見より左大脳半球に障害を認めなかったより、言語中枢は保たれていたと考える。覚醒度が向上したことで、言語中枢が温存されていたことにより筆談にて意思の表出が可能となったと考える。

酒井⁵⁾は「認知や言語障害により周囲に自分の意思をうまく表現できず、答えられないかもしれない。それでも、周囲が自分に感心を寄せ、自分らしさを尊重しようと努めてくれることは患者にとって心強いことだと思われる。患者の可能性を信じて、かわりを続けていくことが大切である」と述べている。今回実習期間中には今後の展望についての意思表出はみられなかった。私が言葉や文字による意思の表出を期待していたため、表情や仕草などサインを発していたかもしれない患者に対し気づくことができなかったのかもしれない。今後患者とかかわる上で患者が思いや希望などを意思表出できるように体作りを行い、尊重した関わりを行っていくことが重要である。また患者が発するサインや仕草など非言語的コミュニケーションを見逃さないようにしていくことも重要であると考え。

IX おわりに

画像所見から患者の病態を予測し、フィジカルアセスメントにて患者の状態を評価する。覚醒援助において早期離床、Out of Bedを行っていくことで覚醒が促される。残存機能を生かした介入、可塑性を高めるような個別のアプローチ、統一した介入をしていくことが重要であることを学んだ。

脳卒中リハビリテーション看護認定看護師としてそれぞれの職種をコーディネートし、患者・家族が主体性を持ち、その人らしく生きていけるように介入していくことが役割であり今後の私の課題である。

文献

- 1) 徳重あつ子, 阿曾洋子, 伊部亜季, 岡みゆき, 片山恵: 脳波計測に基づく仰臥位から座位への姿勢変化がもたらす脳活性についての研究, 生体医工学 47(1): 15-27, 2009
- 2) 小澤瀨司: 標準生理学. 343, 医学書院, 東京, 2010
- 3) 森田婦美子: 脳の活性化が促す口腔内刺激 近赤外光イメージング装置を用いた脳血流量の側生を行って, 大成学院大学紀要 14: 149-154, 2012
- 4) 鈴木里実: 失語症患者に対する作業療法の工夫～身体機能の改善による非言語的コミュニケーションの変化. 北海道作業療法 28(1): 23-32, 2011
- 5) 酒井郁子: 超リハ学 264, 文光堂, 東京, 2005

症例報告

集団発生した急性一酸化炭素中毒の治療経験

五味 卓*, 小山 徹**, 松原千登勢**, 北澤和夫***

要 旨

二つの家族が、自宅の室内で豆炭を使って焼き肉をした後に、同時に8人が急性一酸化炭素中毒を疑う症状で救急外来を受診した際の治療経験について報告する。一酸化炭素の血中濃度測定には、Masimo CO-Oximeter Rad 57, パルス CO オキシメトリを使用し、延べ30回測定し、検討の結果全員救急外来で酸素投与を行ない翌日帰宅となった。1ヵ月後の追跡調査で全員神経症状は認められなかった。一酸化炭素中毒の集団発生例などで、パルス CO オキシメトリは、小児を含む多数回の一酸化炭素の血中濃度測定に対し CO 中毒のスクリーニングとして簡便で有用であるが、CO 中毒が疑われた場合は血液ガス分析を行い、診断を確定させる必要がある。

Key words : 急性一酸化炭素中毒, CO ヘモグロビン濃度, 重症度因子

はじめに

急性一酸化炭素中毒において、血中一酸化炭素濃度が10%前後まではほとんど無症状だが、10%を超えると頭重感・頭痛が出現し、30%で嘔吐・運動失調、50%でけいれん・意識障害、70%で呼吸停止・心停止をきたすと言われている。重症化すると頭部MRIで早期に淡蒼球や広範な灰白質の異常を認めることもあり、その場合は予後が悪い。間歇型は、急性期症状がいったん改善した1週間から1ヵ月後に症状が再燃・増悪する病型であり、予測が困難なこともあり、間欠型中毒の発症に関してはあらかじめ患者・家族に十分説明する必要がある。

今回、二つの家族が、自宅の室内で豆炭を使って焼き肉をした後に、同時に8人が急性一酸化炭素中毒疑いの症状で救急外来を受診したため、その治療経験について文献的考察を加えて報告する。

症 例

1月〇日昼頃、二つの家族が自宅の室内で豆炭で焼き肉を約3時間していた。最初の一時間位は換気をしていたがその後はせず、14時ごろから複数名が頭痛・嘔気などを訴え、当院の救急外来を受診した。最初の患者受付は17時34分で、21時27分までに8人が救急外来を受診した(表1)。一酸化炭素の血中濃度測定には、Masimo CO-Oximeter Rad 57, パルス CO オキシメトリ(図1)を使用し、経時的に延べ30回検査した。受診した8人に対し高気圧酸素治療の絶対適応はなく、全員救急外来で酸素投与を行ない翌日帰宅となった。1ヵ月後の追跡調査で全員神経症状は認められなかった。

考 察

急性一酸化炭素中毒において、血中一酸化炭素濃

* 社会医療法人財団慈恵会相澤病院 医学研究研修センター：Suguru GOMI, Medizal Research and Education Center, Aizawa Hospital

** 社会医療法人財団慈恵会相澤病院 救命救急センター救急科：Toru KOYAMA, Chitose MATSUBARA, Department of Emergency and Critical Care Medicine, Aizawa Hospital

*** 社会医療法人財団慈恵会相澤病院 脳卒中・脳神経センター：Kazuo KITAZAWA, Stroke and Brain Center, Aizawa Hospital

表 1 8人の患者の概要、一酸化炭素濃度の経時的測定値

No.	年齢／性	受付時間	症状	一酸化炭素濃度, mmHg	治療
1	15 女	17:34	頭痛	11(18), 10(19), 2(21), 3(23), 0(7)	10L リザーバーマスク酸素投与
2	39 女	18:02	頭痛, 動悸	15(18), 18→9(19), 7(21), 4(23), 4(7)	同上
3	64 女	19:10	頭痛, 嘔気	8(21), 3(23), 0(7)	同上
4	65 男	21:27	頭痛	5(21), 3(23), 0(7)	同上
5	35 男	19:08	頭痛	5(19), 2(21), 1(23), 3(7)	10L リザーバーマスク酸素投与
6	35 女	19:13	頭痛, 嘔吐	10(19), 8(21), 2(23), 1(7)	同上
7	5 女	19:10	ふらつき	6(21), 3(23), 4(7)	5L リザーバーマスク酸素投与
8	3 女	21:00	なし	0(21), 2(23), 0(7)	同上

()内は測定時刻



図 1 Masimo CO-Oximeter Rad 57, パルス CO オキシメトリ

度が10%前後まではほとんど無症状だが、10%を超えると頭重感・頭痛が出現し、30%で嘔吐・運動失調、50%でけいれん・意識障害、70%で呼吸停止・心停止をきたすと言われている。治療としては十分な酸素投与が基本的で、重症例には高気圧酸素治療を行なうことが多く、その治療適応と方法に関してはさまざまな意見がある。

これまでに CO 中毒の重症度との関連が予想される様々な因子が報告されている。その因子の一つである COHb は血液ガス分析検査で簡便に測定が可能である。しかし、発生現場に医師がいることはほとんどなく、現場で血液ガス分析を行うことは実際困難である。また発生現場からの避難と救急隊による酸素投与により、COHb は経時的に低下するため、実際の障害を直接に反映しているとはいえない。そのほか発見時の意識障害例や意識消失時間の

長い症例では遅発性脳症 (delayed neuropsychiatric sequelae; DNS) に進行しやすいことや、搬送時間が長時間であれば予後不良となる報告がある。小野寺らは CT/MRI で異常を認めた症例の多くが長時間の CO ガス暴露症例であったことに注目し、発生現場における曝露時間が重症度と関連するとの仮説を立て、検討を行った。その結果、CT/MRI 異常所見の発生予測に関する receiver operating characteristic (ROC) 曲線では、曲線下面積は0.759で至適カットオフ値は570分 (9 時間30分) であった¹⁾。

急性一酸化炭素中毒に対する高気圧酸素療法 (hyperbaric oxygen therapy: HBO) は、高度の意識障害や COHb が30%以上、妊婦などでは HBO の絶対的適応とされるが、COHb が10%以下でも、あるいは頭痛や軽度の精神神経症状のみでも HBO が行われない場合は間歇型 CO 中毒 (以下、間歇型) が発現することがある。Weaver らは (2002 年), RCT (ランダム化比較試験) により24時間以内に HBO を 3 回まで行うことで精神神経症状の発現が 6 週から12ヶ月後の評価で有意に抑えられることを報告した²⁾。また本邦では、間歇型に対する HBO の有効例の報告や調査から急性期における HBO の重要性が報告されている³⁾。

高気圧酸素療法は Colignon & Lamy による判断基準, すなわち搬送時の CO ヘモグロビン (COHb) 値が25%以上, もしくは COHb 値が25%以下であっても症状がある症例, 他施設において搬送時の COHb 値が40%以上, もしくは COHb 値が40%以下で症状がある症例に対して行うことが推奨されている⁵⁾⁶⁾。本邦での急性期一酸化炭素中毒に対する高気圧治療のガイドラインでは絶対的適応として、高度の意識障害, COHb が30%以上, 一般的適応として意識障害や頭痛などの症候性急性一酸化炭素中毒症例, COHb が10%以上, 相対的適応

としてCOHbが10%以下、頭痛や軽度の精神症状のみ、などが挙げられている。これらの基準を瞬時に判断するために、集団発生した現場ではパルスCOオキシメトリによるCOHbの測定が迅速でより効果的である。しかし、MustaphaらによるCOHb濃度とSpCO濃度の相関を検討したところ、 $-0.2\% \pm 3.3\%$ の解離があり、COHb濃度6%とSpCO濃度9%が相関するという研究成果も発表されており議論が分かれている。

今回の症例ではCOHb濃度が10%をこえることはあったがHBOの絶対適応ではなかった。当初症例2に関し高気圧酸素療法を検討したが、爪にマニキュアがあり、除光液にて除去後にCOHb9~7%程度だったため、検討の結果翌朝まで酸素投与を行ない経過観察となり、その他全員についても同様な治療後、帰宅となった。パルスCOオキシメトリと血液ガスで得られたCOHbの値の誤差は $\pm 3\%$ の範囲であり、小児に使用する場合は小児用ディスプレイの使用が推奨されている⁷⁾。

一酸化炭素中毒の集団発生例などで、従来では動脈血からの頻回採血が必要であり医療者の負担も大きく、現場での測定は困難である。パルスCOオキシメトリを使用すれば血液検査の必要はなく、侵襲性もないため、小児を含む多数回の一酸化炭素の血中濃度測定に対し簡便で有用である。火災現場などで現場活動を行なった消防士や救急隊員でも簡便に検査ができ、集団災害に対処すべき救命救急センターには必須である。しかしパルスCOオキシメトリは血液ガス分析でのCOHb濃度より高値にでることがあるため、パルスCOオキシメトリでCO中毒が疑われた場合は血液ガス分析による計測が必要である。

結 語

二つの家族が、自宅の室内で豆炭を使って焼き肉をした後に、同時に8人が急性一酸化炭素中毒疑い

の症状で救急外来を受診した際の治療経験について報告した。一酸化炭素中毒の集団発生例などで、パルスCOオキシメトリは、小児を含む多数回の一酸化炭素の血中濃度測定に対しCO中毒のスクリーニングとして簡便で有用であるが、CO中毒が疑われた場合は血液ガス分析を行い、診断を確定させる必要がある。

文献

- 1) 小野寺誠, 藤野靖久, 井上義博, 菊池哲, 及川博隆, 別府高明, 遠藤重厚: 急性一酸化炭素 (CO) 中毒における CO ガスの暴露時間と頭部 CT/MRI 異常所見の関連性. 日本救急医学会雑誌 21(12): 951-955, 2010
- 2) Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, Orme JF Jr, Thomas FO, Morris AH: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 347(14): 1057-1067, 2002
- 3) 井上治, 山本五十年, 合志清隆, 四ノ宮成祥, 久木田一朗: 急性一酸化炭素中毒に対する高気圧酸素療法 (HBO) 国内外の主要な文献から. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 44(2): 82-93, 2009
- 4) Buckley NA, Juurlick DN, Isbister G, Bennett MH, Lavonas EJ: Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. Cochrane Database Syst Rev [serial on the Internet]. 2011 [accessed October 2012]; 4: CD002041. Available from: <http://summaries.cochrane.org/>
- 5) Mathieu D: Handbook on Hyperbaric Medicine. pp 239-261, Springer, New York, 2006
- 6) Colignon M, Lamy M: Carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy. In Schmutz J (ed), Proceedings of the 1st Swiss symposium on hyperbaric medicine. p51-68 Foundation for Hyperbaric Medicine, Basel, 1986
- 7) Masimo, <http://www.masimo.co.jp/>

症例報告

胃に腫瘍形成をきたした plasmablastic type lymphoma の
一剖検例

田中正明*, 樋口佳代子**, 山ノ井一裕**, 須藤素弘**

要 旨

【緒言】形質芽細胞性腫瘍は稀であり、鑑別が難しい疾患である。今回我々は診断に苦慮する胃形質芽細胞性腫瘍を経験したため報告する。【症例】76歳女性。1ヶ月前からの食思不振にて受診。腹部CTにて胃壁全体の肥厚と小弯側を中心に胃周囲、傍大動脈リンパ節の多発性腫大を認めた。上部消化管内視鏡では胃の穹隆部から体下部にかけて全周性に腫瘍があり生検が施行され、小体の明瞭な核細胞質比の増大した異型細胞がシート状に増生していた。免疫染色と形態より plasmablastic type lymphoma と考えたが亜型分類は困難であった。化学療法を開始し一旦奏功したものの再び悪化、118病日目に死亡され病理解剖が実施された。解剖所見では胃および周囲浸潤、多発リンパ節転移、骨髄浸潤が確認され、最終的に髄外形質細胞腫、形質芽細胞型が最も疑われた。鑑別について若干の文献的考察を加えて報告する。

Key words : 形質芽細胞性腫瘍, plasmablastic lymphoma, multiple myeloma, plasmacytoma

はじめに

形質芽細胞が出現する腫瘍には Plasmablastic lymphoma（以下 PBL）、Plasmablastic multiple myeloma, Plasmablastic plasmacytoma, ALK-positive large B-cell lymphoma, Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease, Primary effusion lymphoma などがありそれぞれ特徴的な臨床像を呈する。今回我々は胃に腫瘍形成をきたした形質芽細胞性腫瘍性腫瘍で亜型分類について苦慮した症例を経験したので報告する。

症 例

76歳：女性

主訴：食思不振

既往歴：くも膜下出血にてクリッピング(61歳時)

家族歴：特記事項なし

生活歴：ADLは自立していた

現病歴：1ヶ月ほど前より食思不振が出現し持続するため、当院の救急外来を受診した。軽度の貧血を指摘され、CTでは腹部に巨大な腫瘍性病変を認め精査・加療目的に入院となった。また、1年間で5kgの体重減少も自覚していた。

入院時現症：意識清明で血圧155/72mmHg、脈拍72回/分、体温37.1℃。身体所見では心窩部に軽度圧痛を伴う10cm大の腫瘍を触知する以外異常所見を認めなかった。眼瞼結膜の貧血や体表リンパ節腫大も認めない。

入院時検査結果：血液検査 総蛋白TP5.7g/dl, ALB2.6g/dl, A/G比0.84, AST(GOT)18U/l, ALT(GPT)9U/l, LDH412U/l, CK57IU/l, 尿素窒素11.5mg/dl, クレアチニン0.76mg/dl, ナトリウム139mEq/l, カリウム4.1mEq/l, WBC51.1×100/μl, RBC346×10000/μl, HGB10.8g/dl,

* 社会医療法人財団慈泉会相澤病院 医学研究研修センター：Masaaki TANAKA, Medical Research and Education Center, Aizawa Hospital

** 社会医療法人財団慈泉会相澤病院 病理科：Kayoko HIGUCHI, Kazuhiro YAMANOI, Motohiro SUDO, Department of Pathology, Aizawa Hospital

HCT 31.5% , PLT $35.1 \times 10000 / \mu\text{l}$, NEUT % 81.4% , CRP 定 量7.3mg/dl , CEA0.5ng/ml , CA 19-9 2.8U/ml と低蛋白血症 , LDH 上昇 , 軽度腎機能障害 , Ca 低下 , CRP 上昇 , 貧血を認め , CEA , CA19-9は上昇していなかった。

腹部 CT : 腹水を伴う胃壁全体の著名な肥厚あり , 胃周囲や傍大動脈に多数の腫瘤を認めた (図 1)。

入院後経過 : CT からは胃癌のリンパ節転移 , あるいは悪性リンパ腫が疑われたため , 上部内視鏡検



図 1 腹部 CT 腹水を伴う胃壁全体の腫脹を認める。



図 2 上部消化管内視鏡 胃体部の大彎から後壁中心に巨大な腫瘤を認める。

査が施行された。内視鏡所見では胃壁全体が粘膜下腫瘍様に肥厚し著明な内腔狭小化を認めた (図 2) 。粘膜の一部には潰瘍状陥凹が認められた。胃の病変部より生検が施行されたが , 生検時腫瘤は軟であった。

組織所見では著明に腫大した核小体を複数持つ異型細胞がシート状に増生していた (図 3) 。低分化型腺癌 , 悪性リンパ腫 , 悪性黒色腫などを考えて免疫染色を行った。

胃腫瘤免疫染色の結果を以下に示す。

AE1/AE3(-) , EMA(+), Vimentin(+), S100(-) , HMB45(-) , TdT(-) , LCA(-) , PAX5(-) , CD3(-) , CD4(-) , CD5(-) , CD8(-) , CD10(-) , CD20(-) , CD30(-) , ALD-p(-) , CD38(+), CD56(-) , CD79a(-) , CD138(+),

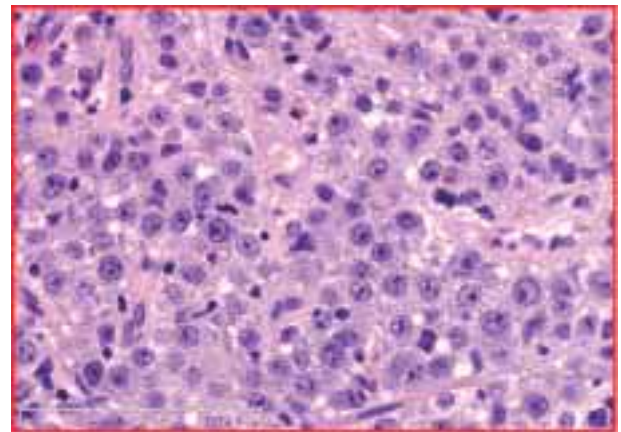


図 3 胃生検 (HEX40) 著明に腫大した核小体を有する異型細胞がシート状に増生している。



EMA	CD20	CD38
CD56	CD79	CD138
MUM 1	Ki67	EBER

図 4 胃生検の免疫染色 形質細胞マーカーが陽性である。

MUM1 (+), bcl6 (-), EBER (-), Ki67-index 82%, AE1/AE3 (-), Vimentin (+) より上皮性腫瘍は否定的, S100 (-), HMB45 (-) より悪性黒色腫も否定的で, CD20, CD79a などの B リンパ球マーカーは陰性, EMA, CD38, CD138 など形質細胞性のマーカーのみ陽性となる結果で (図 4), 核小体の著明な腫大などを呈することより形質芽細胞性腫瘍と考えられたため, 当初は胃原発の Plasmablastic lymphoma (以下 PBL) と診断した。

その後骨髄生検でも胃と同様の腫瘍細胞の高度の浸潤・増殖を認めた。

しかし骨髄スミア中の形質細胞は12%と、組織像との間に差があり、骨髄液の染色体分析では明らかな異常は認められなかった。病期診断のために行った PET-CT では胃腫瘍部に SUV max33.7 の強い集積を認め、その他胃周囲リンパ節、頭蓋骨、椎体など骨にも強い集積を認め Stage IV と考えられた。CT では骨内に腫瘍性の病変は明らかなではなく、骨溶解像も指摘できなかった。

当初 PBL と診断したため CHOP 療法を 2 クール行ったところ CT, 内視鏡にて腫瘍の著明な縮小が得られた。しかし、更なる精査にて HIV 陰性、尿中 BJP 陽性、Ig-M- λ 型 M 蛋白血症 (IgM1110mg/dl 基準値: 35~220), 骨髄内腫瘍細胞浸潤が判明したため骨髄腫に準じボルテゾミブ 2 クール施行したが加療中に骨髄抑制が出現し中断。その後は対症療法にて経過観察したところ118病日に亡くなり、死因究明、腫瘍の診断や範囲確定のため病理解剖を行った。

主な解剖所見

身長147cm, 体重52kg. 死後3時間25分にて解剖。

胸腔については開胸時黄色透明な胸水が右70cc 左400cc あり、肺に鬱血および肺内出血がみられた。

組織所見では右肺に好中球浸潤をともなう肺炎像、左肺では気管支炎がみられた。肺組織には腫瘍細胞は存在しないが、胸水中には腫瘍細胞が多数認められた。

腹腔では胃体部を中心に径15cm 大の全周性、全層性の腫瘍があり (図 5), 十二指腸にもポリープ状の粘膜下腫瘍として浸潤していた。また胃周辺から大動脈周囲のリンパ節が一塊となり径 8 cm の腫瘍を形成し腫瘍内を大動脈および下大静脈が貫通し

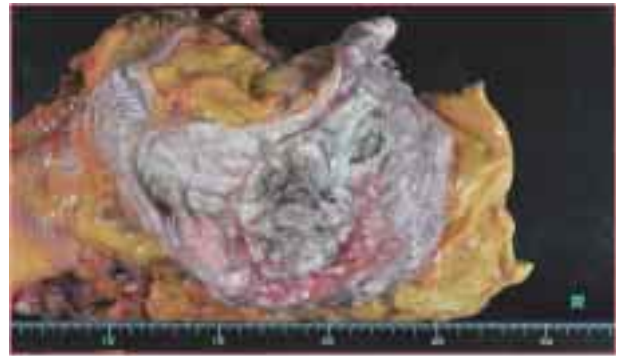


図 5 胃の肉眼所見 胃体部を中心に経15cmの全周性・全層性の腫瘍を認める。

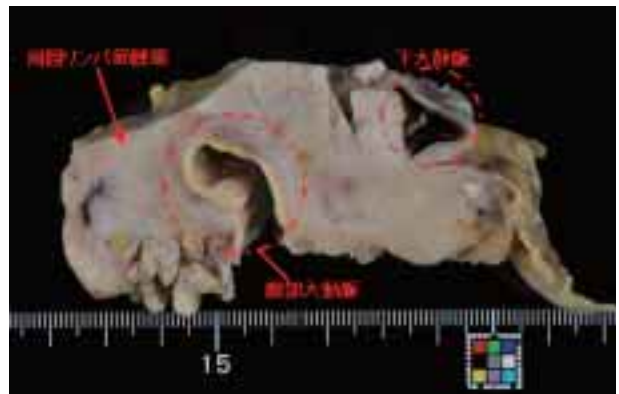


図 6 大動脈周囲に腫瘍の浸潤を認める。

ていた (図 6)。

組織所見では腫瘍細胞が胃粘膜下層から漿膜面にかけて全層性に浸潤し、また大動脈周囲リンパ節から下大静脈壁、副腎周囲後腹膜脂肪組織内、子宮底部に接する脂肪組織内まで広範に浸潤していた。骨髄内にも腫瘍細胞が多数浸潤していた。

大腸には多数の腺腫を認めたが悪性所見はみられなかった。

以上より剖検診断は以下の通りとした。最終死因は腫瘍による悪液質と考えられた。

最終剖検診断

主所見

1. 胃原発形質芽細胞性形質細胞腫 (IgM- λ 型)
 - ・胃体部中心の径15cmの全周性、全層性腫瘍形成し、脾実質、十二指腸粘膜、後腹膜脂肪組織、大動脈周囲リンパ節および周囲組織、下大静脈壁内に連続性に浸潤する。
 - ・子宮腹膜直下脂肪組織に浸潤あり。
 - ・胸水 (左胸水400ml) 中に腫瘍細胞多数。
 - ・骨髄進展をともなう (血中 M 蛋白, 尿中 BJ

蛋白出現).

副所見

1. 出血傾向
2. 左下肺気管支炎, 右下肺気管支肺炎
3. 悪液質
4. 脂肪肝 (Zone 1 門脈域周囲中心)
5. 粥状動脈硬化
6. 良性腎硬化症
7. 陳旧性心筋梗塞
8. 大腸腺腫
9. 子宮腺筋症

考 察

本例では胃原発の腫瘍と考えられたことより PBL を疑い治療を開始したが, その後の追加検査により典型的な PBL と矛盾する結果がでてきたため他の形質芽細胞性腫瘍との鑑別が問題となった. 一方骨髓腫や髄外形質細胞腫においても形質芽細胞が出現することがあり, 予後が悪いとされている¹⁾. 本症例では臨床像より以下の重型の可能性があると考えられる.

- ①胃原発の Plasmablastic Lymphoma が骨髓浸潤を来した可能性,
- ②骨髓原発の Plasmablastic Myeloma が髄外進展を来した可能性,
- ③胃原発の Plasmablastic Plasmacytoma が骨髓浸潤を来した可能性,

①の PBL は非常に稀な腫瘍で HIV など免疫不全を持つ患者の口腔内に多く発生し予後不良なりンパ腫である. 腫瘍細胞は核小体著明で異型が強く, 形質細胞への分化を示す形質芽細胞よりなる. 高率に

EBER 陽性所見を示し, Ki-67 index が高く, 血中 M 蛋白の出現頻度は低い²⁾³⁾.

②の骨髓腫とは形質細胞が骨髓で単クローン性に増殖している腫瘍性疾患である. 診断には米国 Southwest Oncology Group (SWOG) 診断基準が用いられており, 生検像, 骨髓形質細胞の割合 (> 10%), M 蛋白量 (> 3 g/dl), 溶骨性骨腫瘍性病変, 正常グロブリン抑制の項目がある.

③の髄外性 Plasmablastic Plasmacytoma は骨髓腫同様に形質細胞が単クローン性に増殖している腫瘍性疾患であるが髄外に腫瘍形成するのが特徴である.

PBL と Plasmablastic myeloma, 髄外性の Plasmablastic Plasmacytoma と本例の臨床的特徴を比較した表を記載する (表 1)³⁾⁴⁾⁵⁾. いずれにも形態的・免疫形質的には類似した腫瘍細胞が出現するが, 臨床的事項も考慮すると髄外性の Plasmablastic Plasmacytoma に方が当てはまる項目が多いことがわかる. また, 最近, Peroxiredoxin I は unfolded protein response (UPR) に関わる酵素で免疫グロブリンの血中への放出に関係していると考えられているが, PBL では活性が低下しており, 他形質芽細胞腫との鑑別に有用と報告されている⁶⁾. 本例では陽性となり, この所見からも PBL は否定的と考えられた. myeloma としても主病変は胃にあり, 溶骨性骨腫瘍がないことから典型的ではない.

以上すべてを考慮すると, ①は患者背景や検査所見, Peroxiredoxin I の染色結果から否定的であり, ②は典型的な臨床症状・画像上の骨病変の欠如・主腫瘍の局在などからは考えにくく, 矛盾が少なく病態を説明できるのは③であると考えた.

表 1 本例と PBL, Plasmablastic myeloma の比較

	PBL	This case	Plasmablastic plasmacytoma	Plasmablastic myeloma
HIV infection	+	—	—	—
M-protein	—	+	+ / —	+
Site	Oral cavity	Stomach	Extramedullary	Bone marrow
Lytic bone lesion	—	—	—	+
EBER	+	—	—	—
Ki67 index	87	82	high	79
CD20	—	—	—	—
CD38	+	+	+	+
CD138	+	+	+	+
Prdx I*	—	+	+	+

*Prdx I: Peroxiredoxin I

結 語

本例は胃に巨大腫瘍が見つかり、その後死亡し病理解剖した1例であった。我々は稀とされる形質芽細胞性腫瘍を経験し、本例は形質芽細胞性腫瘍の分類の鑑別に特に苦慮した症例であった。

文献

- 1) Murakami H, Nemoto K, Sawamura M, Tamura J, Matsushima T, Naruse T, Tsuchiya J, Sato S, Shiamano S, Shinonome S, Nogiwa E, Iyawaki S: Prognostic relevance of morphological classification in multiple myeloma. *Acta Haematol* 87(3): 113–120, 1992
- 2) Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, Huhn D, Schmidt-Westhausen A, Reichart PA, Gross U, Stein H: Plasmablastic Lymphomas of the Oral Cavity: A New Entity Associated With the Human Immunodeficiency Virus Infection. *Blood* 89(4): 1413–1420, 1997
- 3) Steven H. Swerdlow, et al. Plasmablastic lymphoma. In WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 256–257, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008
- 4) Greipp PR, Leong T, Bennett JM, Gaillard JP, Klein B, Stewart JA, Oken MM, Kay NE, Van Ness B, Kyle RA: Plasmablastic Morphology- An Independent Prognostic Factor With Clinical and Laboratory Correlates. *Blood* 91(7): 2501–2507, 1998
- 5) Vega F, Chang CC, Medeiros LJ, Udden MM, Cho-Vega JH, Lau CC, Finch CJ, Vilchez RA, McGregor D, Jorgensen JL: Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. *Modern Pathology* 18(6): 806–815, 2005
- 6) Peroxiredoxin I is differentially expressed in multiple myelomas and in plasmablastic lymphomas. *Oral Diseases*, 2008; 14: 741–746
- 7) Demasi AP, Magalhães MH, Furuse C, Araújo NS, Junqueira JL, Araújo VC: Peroxiredoxin I is differentially expressed in multiple myelomas and in plasmablastic lymphomas. *Oral Diseases* 14(8): 741–746, 2008

症例報告

肝外胆管に腫瘍性病変を認めた肝細胞癌の1例

小林美佳*, 樋口佳代子**, 上野里奈*, 三村隆典*, 竹淵智弥*,
上田明希子*, 忠地花代*

抄 録

肝細胞癌が非連続性に肝外胆管に着床し、発育したと考えられた稀な一例を経験したので文献的考察を加えて報告する。症例は88歳の女性。黄疸を主訴に来院した。腹部超音波検査で肝右葉前上区域（S8）に低エコー腫瘤を、総胆管上部に瘤状の拡張を認め、拡張した胆管内には充実性のエコー像がみられた。腹部CT・MRI・ERCPを施行し、画像診断では胆管癌が疑われた。肝腫瘍は転移、または肝細胞癌が鑑別として挙げられた。肝腫瘍の生検及び胆管内腫瘍の生検組織を用いた免疫染色によりいずれもHepatocyte陽性となり、肝細胞癌及び肝細胞癌の胆管壁への転移と診断された。今回の症例では、腫大した胆管内に充実性のエコー像を認めたことと、胆管壁が保持されていたことが超音波検査上の特徴であったが、画像診断のみで本症を確定することは困難であった。

Key words：胆管（bile duct）、肝細胞癌（hepatocellular carcinoma）、腫瘍栓（tumor embolism）

《はじめに》

肝細胞癌が門脈や静脈に浸潤して、腫瘍塞栓を形成することはしばしば経験されるが、胆管内に浸潤・発育することは稀である¹⁾。胆管内発育型肝細胞癌は特異な発育形式を示し、胆管癌との鑑別が難しいといわれている。画像診断上、胆管癌との鑑別に苦慮した胆管内発育型肝細胞癌の1例を経験したので報告する。

《症例》

88歳、女性。

既往歴：C型肝炎、高血圧、認知症。

現病歴：デイサービスで黄疸を指摘され、近医より精査・治療目的にて当院紹介となった。吐気や嘔吐はなく、食欲低下もなし。

血液データ：来院時血液検査では、胆道系酵素の上

昇を認め（T.Bil 1.6 mg/dl, ALP 1114 U/l, γ-GTP 383 U/l）HCV抗体陽性であった。腫瘍マーカーはAFP, CEA, CA19-9いずれも正常範囲内であった。

腹部超音波検査：

総胆管上部に11.2mmの瘤状拡張を認め、拡張した胆管内には充実性エコー像がみられた。胆管壁は保持されていた。瘤状に拡張した胆管上流の胆管壁はやや肥厚してみられたが、肝内胆管の明らかな拡張はみられなかった（図1）。

肝の辺縁は鈍化、慢性肝疾患を疑うエコー像であった（図2a）。肝右葉前上区域（S8）に61×46×59mmの低エコー腫瘤を認めた。腫瘍境界は一部不明瞭、内部エコー不均一、腫瘍は肝から一部突出してみられた（図2b）。ドップラーにて腫瘍辺縁に一部血流が認められた（図2c）。

* 社会医療法人財団慈泉会相澤病院 臨床検査センター検査科：Mika KOBAYASHI, Rina UENO, Takanori MIMURA, Tomoyo TAKEBUCHI, Akiko UEDA, Hanayo TADACHI, Center of Clinical Laboratory, Aizawa Hospital

** 同 病理科：Kayoko HIGUCHI, Department of Pathology, Aizawa Hospital



図1：来院時超音波像（胆管）

上部胆管に11.2mmの瘤状拡張がみられ、充実性のエコー像（矢印）を認めた。胆管壁は保持されており、明らかな浸潤は認められなかった。

造影CTおよびMRI：

4日後に行われた造影CTでは肝両葉で肝内胆管の拡張がみられ、肝管合流部やや下流で内腔に突出する腫瘍がみられた。肝S8にみられた腫瘍は、典型的な肝細胞癌としての早期濃染を認めなかった（図3a）。プリモビストMRIでも肝S8の腫瘍性

病変は肝細胞癌として典型的ではなく、転移性肝腫瘍も疑われた（図3b）。

内視鏡的逆行性胆管造影（ERCP）所見：

初診時より約1ヶ月後に行われたERCPでは、凝血塊と考えられる陰影欠損が総胆管内にみられ（図4a）、凝血塊の排出後の三管合流部に腫瘍と思われる陰影欠損が認められた（図4b）。

各種画像診断所見からは胆管癌が最も疑われ、肝臓の腫瘍は転移あるいは肝細胞癌が鑑別に挙げられた。

病理組織：

胆汁細胞診、及び胆管組織生検では低分化腺癌が疑われた。その後行われた肝腫瘍の生検では肝硬変を背景とした肝細胞癌が疑われたため（図5a）、胆管生検と共に免疫染色にて検討した結果いずれもHepatocyte陽性となり（図5b）、肝細胞癌と肝細胞癌の胆管転移と診断された。

経過：

ステントトラブルを繰り返したが、高齢のため積極的な治療ができず、内視鏡的治療による対症療法

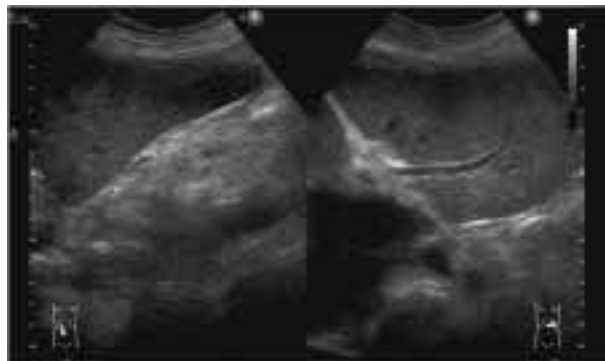


図2a

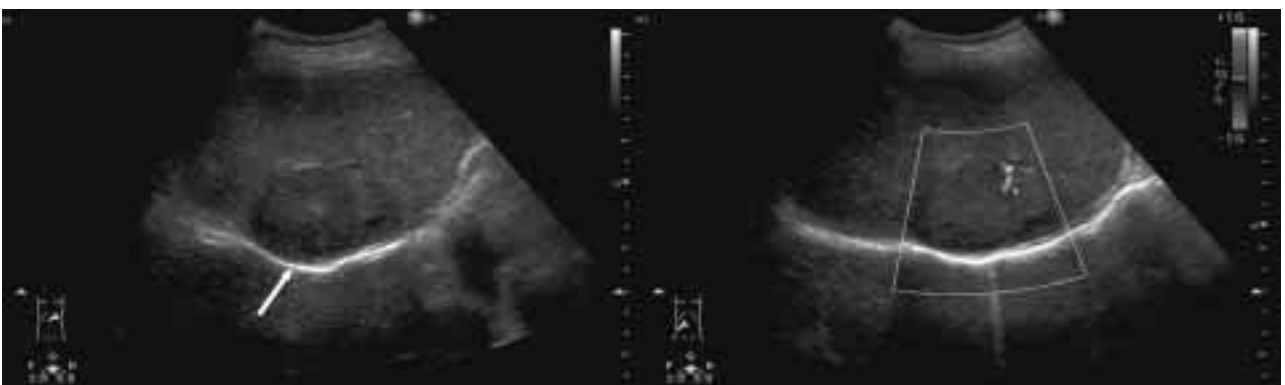


図2b

図2c

図2：来院時超音波像（肝臓）

- 肝左葉。辺縁は鈍化、慢性肝炎を疑うエコー像であった。
- 肝S8に最大径60mmの低エコー腫瘍（矢印）がみられた。
- カラードップラーで肝腫瘍の辺縁に血流がみられた。

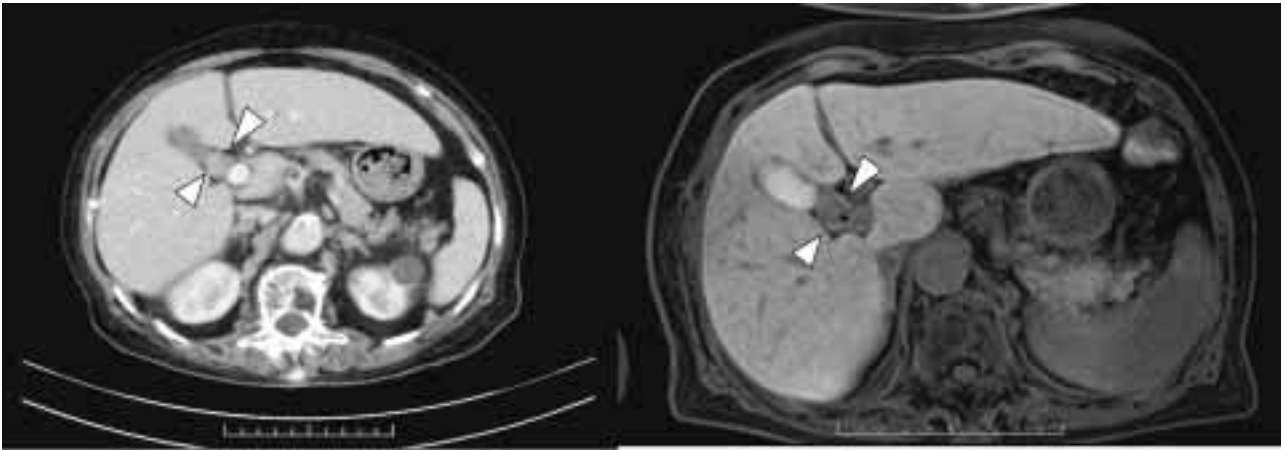


図 3 a

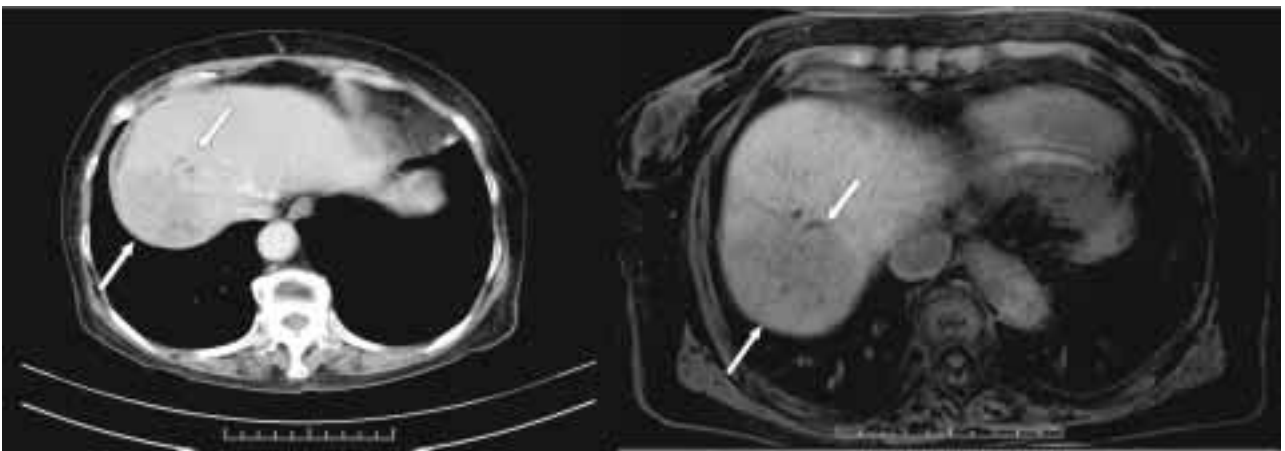


図 3 b

- 図 3 : (左) 造影 CT 像, (右) プリモビスト MRI 像
 a. 両側肝管合流部下流で内腔に突出する腫瘍 (矢頭印) がみられた.
 b. 肝 S 8 の腫瘍 (矢印) は肝細胞癌として典型的ではなかった.



図 4 a



図 4 b

- 図 4 : 内視鏡的逆行性胆管造影像 (ERCP)
 a. 凝血塊を疑う陰影欠損 (矢印) がみられた.
 b. 凝血塊排出後, 三管合流部に腫瘍と思われる陰影欠損 (矢印) を認めた.

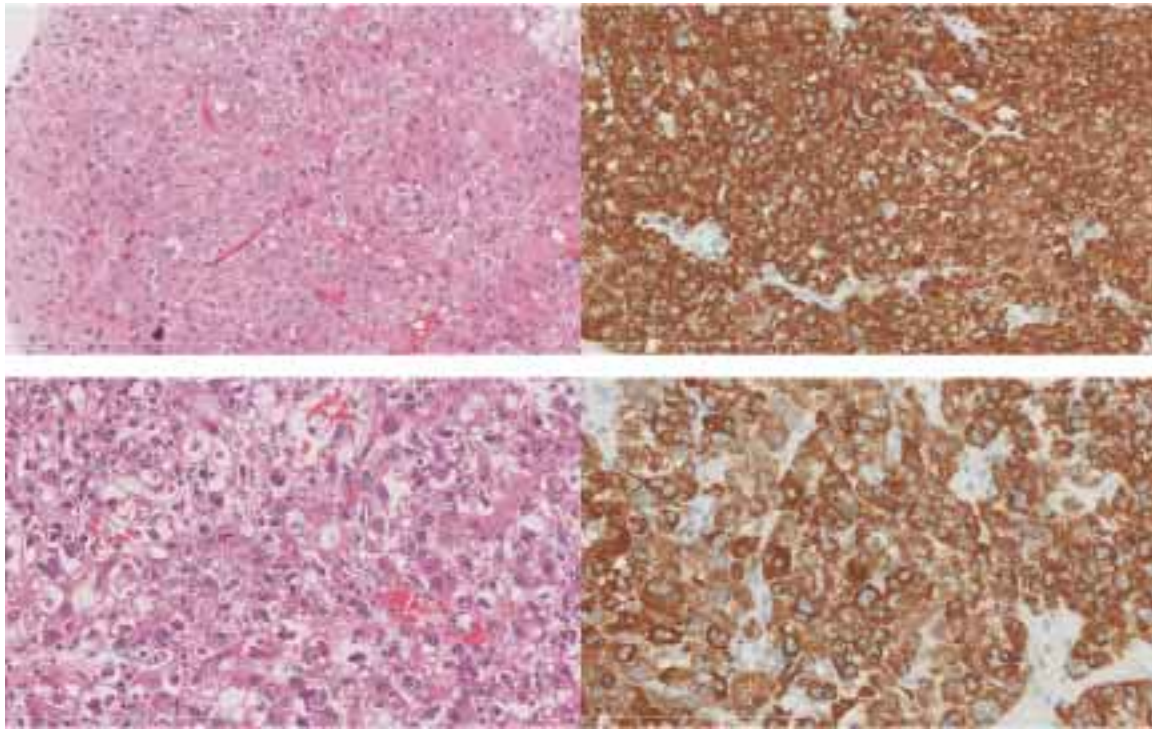


図5：生検病理組織像（20倍）

（上）肝腫瘍生検組織像 （下）胆管腫瘍生検組織像

a. HE 染色 肝硬変を背景とした肝細胞癌。

b. 免疫染色 Hepatocyte 陽性。

を繰り返し行った。発症から1年3ヶ月後に黄疸が進行し、死亡され、病理解剖が施行された。

病理解剖所見：

肝臓では右葉に径6 cm の多結節融合型の腫瘍を、胆管内には最大5.5cm の隆起性腫瘍を認めた。肝臓の原発巣では腫瘍の胆管内への発育が高度であり、原発巣と胆管内腫瘍は肝内胆管・右肝管を通じて連続していた。胆管内腫瘍は胆管壁からポリープ状に発育し、腫瘍付着部位の粘膜には腫瘍の浸潤は認めなかった（図6）。組織型は肝内成分では高分化型肝細胞癌であったが、胆管内発育成分は低分化型肝細胞癌を示した。

《考察》

胆管内発育型肝細胞癌は全肝細胞癌の0.2～4.9%と比較的稀と言われている²⁾。男女比は男性に多く、平均年齢58.5歳。初発症状としては黄疸が多く、胆管内腫瘍栓に伴う胆石様発作や胆管炎の症状を呈すると報告されている^{3,4)}。ウイルス性肝炎合併の割合は57%と原発性肝癌の場合と比べて低いのが特徴である⁵⁾。腫瘍マーカーではAFP 陽性率が68.5%と一般の肝細胞癌と比べやや低値であるが、PIVKA IIが高値を示すことが報告されており、重

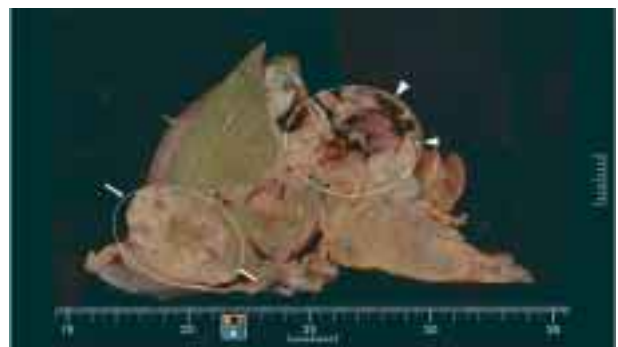


図6：肝臓剖面像

右葉に径6 cm の多結節融合型腫瘍（矢印）胆管内に径5.5cm の隆起性腫瘍（矢頭印）を認めた。腫瘍は肝内胆管・右肝管を通じて連続していた。

要な指標になるといえる^{3,6,7)}。本例は他の報告に比して高齢の女性患者で、初発症状は黄疸のみを呈し、胆石様発作や炎症所見はあきらかでなかった。C型慢性肝炎が背景にあったが、画像検査で肝臓内にみられた腫瘍は肝細胞癌として典型的ではなかった。胆管内発育型肝細胞癌では胆管内に浸潤性に発育することが多いとされているが、原発巣が不明で胆管腫瘍栓のみを認めた報告もある^{2,5)}。原発巣は肝門部を占拠する率が高いが、腫瘍が肝門部近傍に存在するとは限らず、末梢から発育した症例もあ

る^{4,6)}。

本例では肝腫瘍が末梢に存在し、胆管内直接浸潤が確認されなかったことと、AFPが低値であったことが、胆管内発育型肝細胞癌を強く疑わなかった要因であったと考えられる。

閉塞性黄疸をおこす機序としては、①腫瘍の胆管への直接浸潤による閉塞、②肝門部付近での腫瘍による胆管圧排による閉塞、③腫瘍からの出血に基づく壊死物質や凝血塊による胆管の閉塞によるものという3つの機序が挙げられる^{8,9)}。今回の症例の初診時は、腫瘍が出血壊死を起こし、胆管内に凝血塊が充満したために閉塞性黄疸が出現したと思われる。

なぜ腫瘍が原発巣と離れた肝外胆管内に発生・増殖したかについては、いくつかの仮説が考えられる⁸⁾。①肝内胆管内腫瘍栓が肝外胆管内まで連続性に増殖し、胆管内粘膜に腫瘍を形成した。②血行性あるいはリンパ行性に転移し、腫瘍を形成した。③胆管内に脱落した腫瘍塊が胆管粘膜に着床し増殖した。解剖所見からは①のような発育を示したとも考

えられるが、初発時より経過がかなり進んでおり、初回のERCPで肝内胆管に明らかな腫瘍がみられていない点から、稀ではあるが③の可能性が考えられる。②の仮説は解剖所見より、粘膜内に腫瘍が局限していて浸潤がなかった点から可能性は低いと思われる。

今回の症例では胆管内に腫大した充実性のエコー像を認めたこと、胆管壁が保持されていたことが超音波上の特徴であった。本症との鑑別に胆管癌（結節型）が挙げられるが、超音波画像のみで両者を鑑別するのは困難であり、各種画像検査や腫瘍マーカーを考慮しなければならないと思われる。超音波検査は、肝外胆管における胆管内腫瘍の診断に有用な画像検査であるが¹⁰⁾、肝外胆管に腫瘍がみられた場合は、腫瘍像と胆管壁構造に不整像や断裂所見がないか、胆管の壁肥厚や粘膜面の不整がないかを十分に観察することが重要である。また、超音波でより詳細な胆管の画像情報を得るためには、画像の拡大や高周波探触子への切替えを積極的に行い、カラードプラを併用することが必要と考えられる。

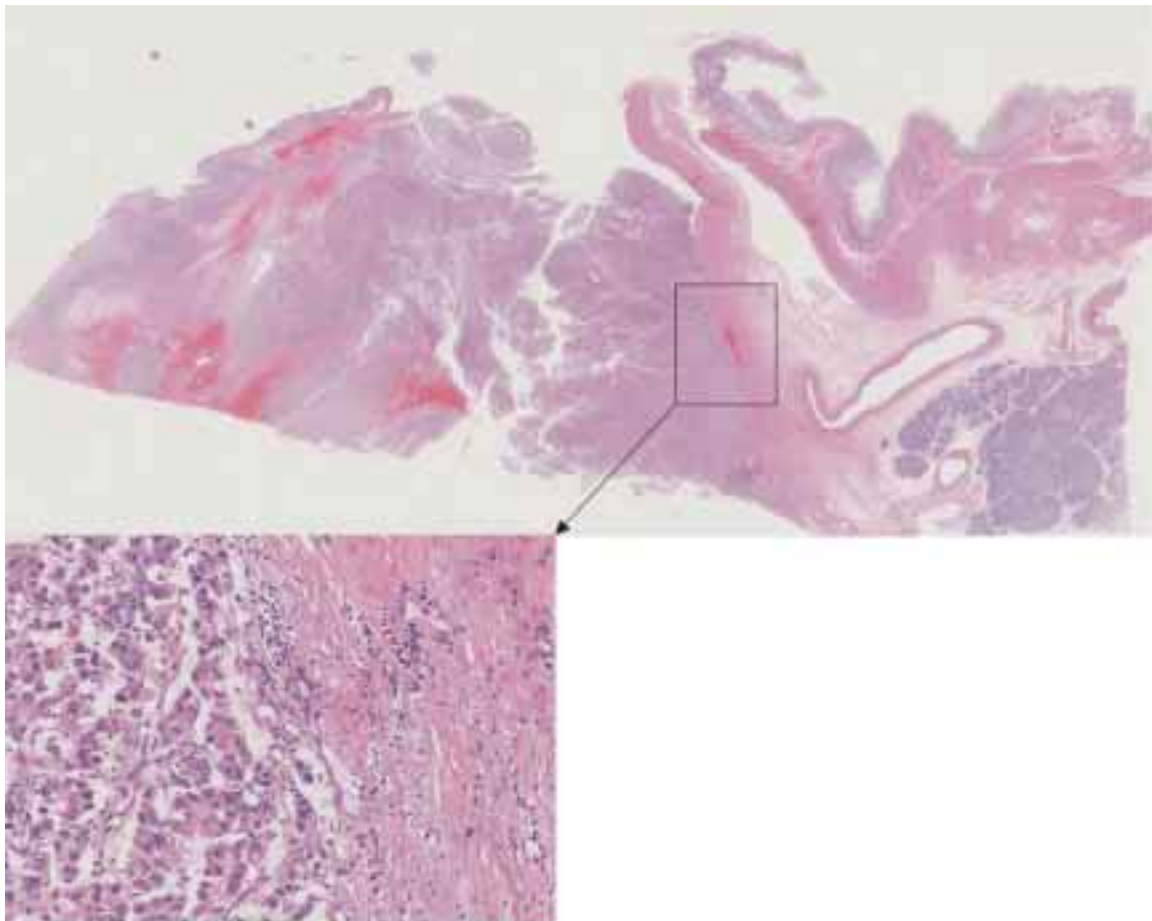


図7：剖検病理組織像（拡大像10倍）
胆管腫瘍から胆管壁への浸潤はみられなかった。

《結語》

肝細胞癌が非連続性に肝外胆管に着床し、発育したと考える稀な一例を提示した。超音波画像診断で本症を確定することは困難であったが、今後、胆管内充実性腫瘍を認めた際には、胆管内発育型肝細胞癌を鑑別の一つとして念頭におくべきと考える。

参考文献

- 1) 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 小俣政男, 神代正道, 坂本亨宇, 高安賢一, 林 紀夫, 幕内雅俊, 松山 裕, 門田 守: 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004~2005). 肝臓 51(8): 460-484, 2010
- 2) 久野壽也, 竿尾光祐, 横平政直, 白井高利, 岩井純子, 木田孝志, 今井田克美: 胆石様胆道閉塞像を呈した原発巣不明胆管内発育型肝細胞癌の1例. 診断病理 28(3): 186-189, 2011
- 3) 長佐古良英, 三澤一仁, 渡辺正明, 大黒聖二, 長谷川公治, 小橋重親, 大川由美, 佐野秀一: 閉塞性黄疸で発症した胆管内発育型肝細胞癌の1例 - 最近の切除報告19例の検討 -. 日消外会誌 37(5): 533-538, 2004
- 4) 土屋泰夫, 佐野佳彦, 中村利夫, 梅原靖彦, 大久保忠俊, 中村 達: 胆管内発育型肝細胞癌の1例 - 本邦報告例の臨床的検討 -. 日消外会誌 32(9): 2258-2262, 1999
- 5) 八木 洋, Alejandro Soto-Gutierrez, 筒井りな, 青柳賀子, 櫻井忠之, 森 克昭, 堂脇昌一, 石川啓一, 三上修治, 菊永裕行, 熊井浩一郎: 胆管内発育型細小肝細胞癌 - 最近の切除症例28例の臨床病理学的予後規定因子の検討 -. 肝臓 52(5): 280-286, 2011
- 6) 加藤健太郎, 森田高行, 長岡央樹, 仙丸直人, 宮坂祐司, 藤田美芳, 近藤 哲, 加藤紘之: 胆管内発育型肝細胞癌の3切除例. 日消外会誌 34(6): 595-599, 2001
- 7) 金澤寛之, 猪飼伊和夫, 尾池文隆, 坂本靖介, 波田野悦郎, 上本伸二, 川上 史: 肝外胆管に2度の孤立性再発を来した胆管腫瘍栓合併肝細胞癌の1例. 日消外会誌 42(9): 1478-1483, 2009
- 8) 近藤元洋, 寛光 章, 一瀬真澄, 余みんてつ, 熊野公東, 高野秀典, 横山 正, 吉田圭介, 邊見公雄: 総胆管に孤立性に転移をきたした肝細胞癌の1切除例. 日消外会誌 31(11): 2245~2249, 1998
- 9) 高山博夫, 大場範行, 小里俊幸, 高木正和, 中上和彦, 伊関丈治, 遠山和成, 伊東和樹, 室 博之: 胆管内発育型肝細胞癌の3切除例. 日消外会誌 33(12): 1910-1914, 2000
- 10) 小西 大, 高安賢一, 森山紀之, 村松幸男, 松江寛人, 山田達哉, 長谷川博, 岡崎伸生, 広橋説雄: 胆管内発育型肝細胞癌6例の臨床放射線学的検討. 日消外会誌 22(9): 2269-2274, 1989

CASE REPORT

A case of multiple intracranial aneurysms with undetermined source of subarachnoid hemorrhage successfully managed by combined surgical and endovascular treatment

Tamer Ibrahim*, Kazuo Kitazawa*, Takehiro Yako*, Daisuke Sato**,
Tetsuro Sasaki**, Shigeaki Kobayashi***

Abstract

We report a case of multiple intracranial aneurysms located at the left posterior cerebral (P1), left anterior cerebral (A1-A2), basilar fenestration (fBA) and left middle cerebral (MCA) arteries. A 58-year-old woman presented with subarachnoid hemorrhage, the source of which could not be determined from the preoperative images. The left P1, left A1-A2 and left MCA aneurysms were managed surgically through cranio-orbito-zygomatic approach; they were found to be unruptured. Because the remaining fBA aneurysm was strongly suspected to have ruptured, we decided to treat it by endovascular route without delay. Post-operative course was uneventful.

Key words : multiple aneurysms, P1 aneurysm, basilar fenestration aneurysm, combined surgical and endovascular treatment, undetermined source of subarachnoid hemorrhage

Introduction

Multiple intracranial aneurysms are present in 5-33% of cases with subarachnoid hemorrhage (SAH); hypertension was found to be the most important risk factor for multiplicity. Clues as to which aneurysm has bled include the epicenter of blood on CT or MRI, area of vasospasm on angiogram, irregularity of the aneurysm shape and if none of mentioned, the largest one¹⁵⁾. It is not uncommon to fail to determine the source of SAH in multiple aneurysms, and the combined surgical and endovascular treatment is well documented in many centers¹²⁾. We report a case of multiple

aneurysms that presented with subarachnoid hemorrhage (SAH). With the source of bleeding undetermined on the preoperative images, the case was managed by combined surgical and endovascular treatment.

Case report

A 58-year woman developed sudden onset of headache with transient loss of consciousness and was transferred to Aizawa Hospital. On examination she was graded as Hunt and Hess Grade II. Brain CT showed SAH in the basal cisterns and Sylvian fissure with clots in the Lt. lateral ventricle (Fisher Grade IV) and CT angiogram revealed

* Department of Neurosurgery, Stroke and Brain Center, Aizawa Hospital

** Interventional Neuroradiology Center, Aizawa Hospital

***Stroke and Brain Center, Aizawa Hospital

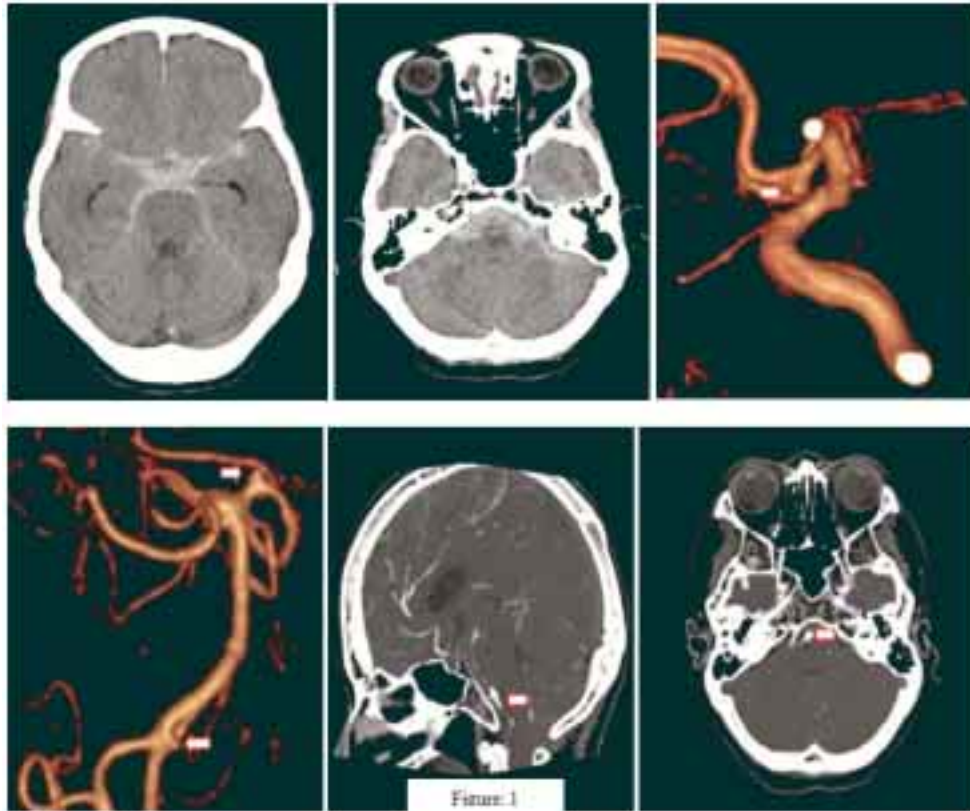


Figure 1 : Preoperative images (Arrows indicate aneurysms)

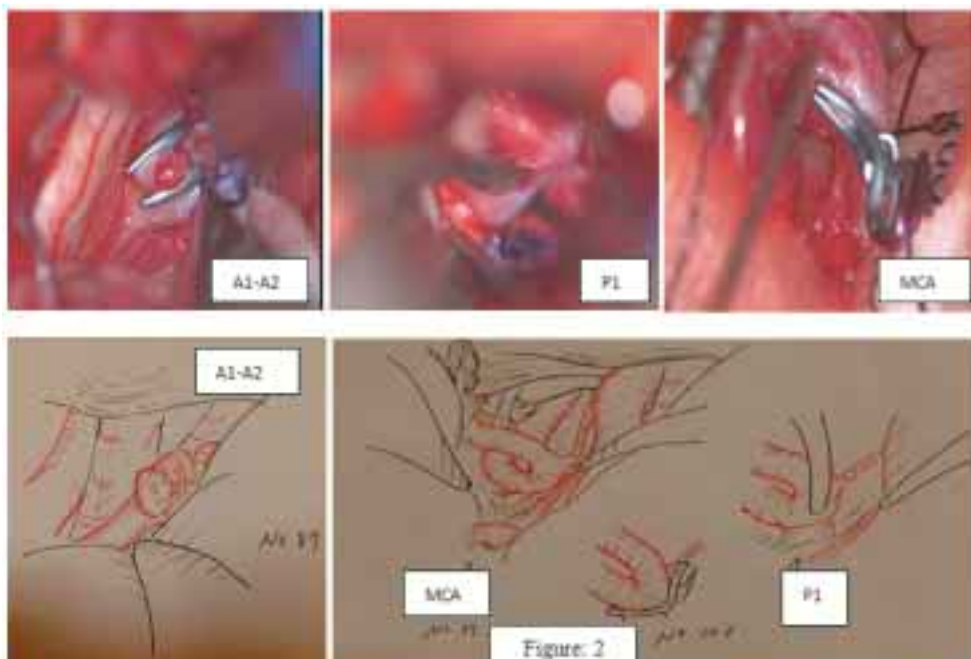


Figure 2 : Operative photos and sketches (MCA : middle cerebral artery)

multiple intracranial aneurysms: Lt. anterior cerebral artery (A1-A2), Lt. posterior cerebral artery (P1), and fenestrated basilar artery (fBA) aneurysms (Figure 1). Studying of the CT images failed to determine the source of bleeding, so we decided

to attack the Lt. A1-A2 and Lt. P1 aneurysms through Lt. cranio-orbito-zygomatic approach. A spinal drain was inserted to drain hemorrhagic cerebrospinal fluid and to control intracranial pressure. The Lt. A1-A2 aneurysm was clipped

through the usual trans-sylvian fissure approach, sparing nearby perforators, while the Lt. P1 aneurysm was clipped through the temporo-polar approach safely. A small Lt. middle cerebral artery (MCA) aneurysm was incidentally found and was clipped during the course. Adequate blood flow in relevant vessels was confirmed by microdoppler flowmeter (Figure 2). Because these aneurysms were judged to be unruptured in the operative field, we strongly suspected that the fBA aneurysm would be the one that had ruptured. The patient was kept on sedation for fear of rerupture which would carry the risk of high morbidity and

mortality. On the following day, the aneurysm was coiled using a single coil (Target coil ; Stryker Co. Boston Sci; Ultrasoft 360 ; 2 mm x 3 cm). A balloon (Hyperform 4 x 7 mm : Medtronic) was inserted in the Lt. vertebral artery for proximal control. The coiling was completed safely by the endovascular team in a 2 hour procedure (Figure 3). The patient was maintained on Aspirin and Cilostazol postoperatively. The postoperative course was uneventful without developing new neurological deficits. After a period of about one month hospital stay, the patient was discharged home in a good neurological condition. (Figure 4)

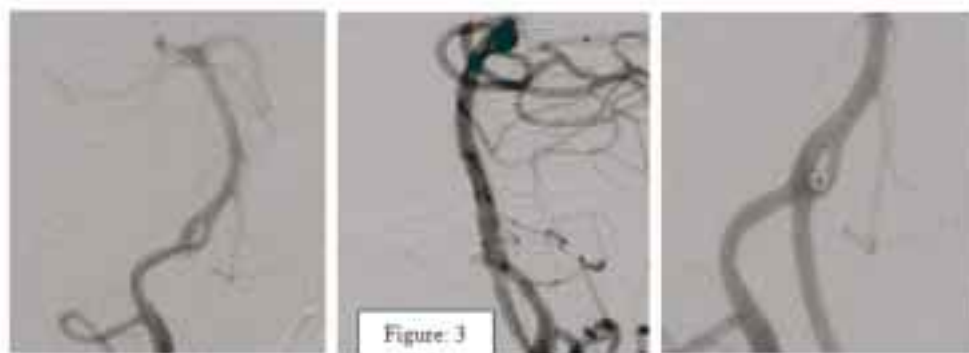


Figure 3 : Endovascular coiling of the 1.5mm fBA aneurysm

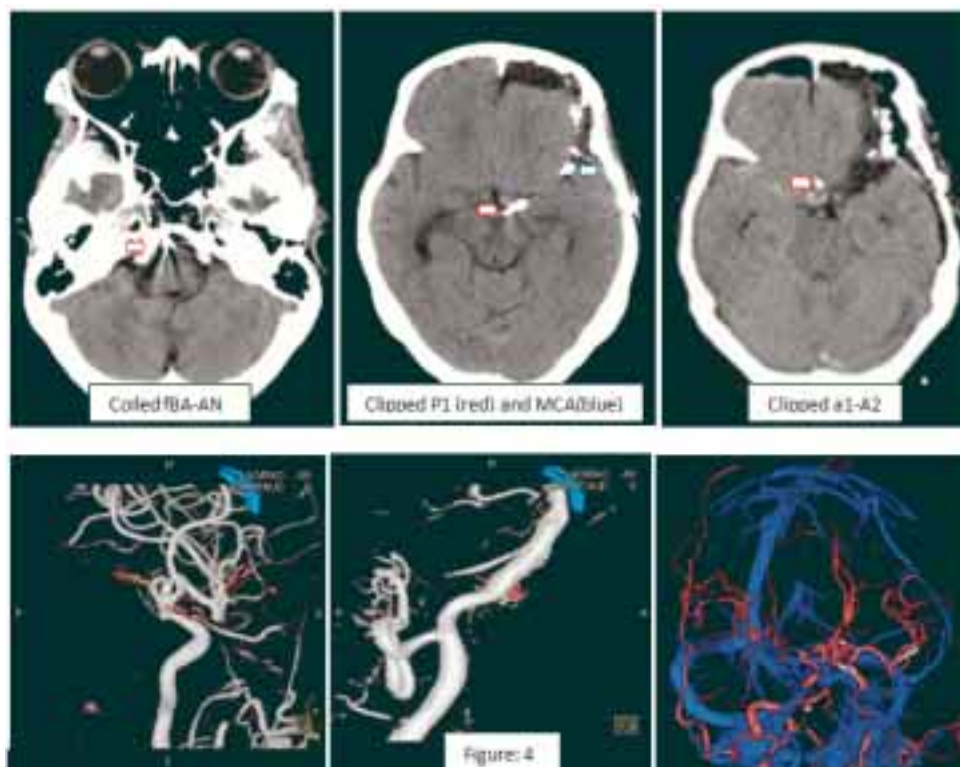


Figure 4 : Follow-up images (CT, 3D-DSA and CT Angiogram ; fBA-AN : basilar fenestration aneurysm ; arrows indicate clips)

Discussion

CT images sometimes cannot determine the source of bleeding in cases of multiple aneurysms with SAH and an integrated surgical and endovascular intervention is often an efficient and safe approach to manage these challenging cases.

Cranio-orbito-zygomatic approach was chosen in the present case to enable clipping of the high-positioned Lt. P1 aneurysm as well as Lt.A1-A2 aneurysm, and at the same time we hoped to secure the source of bleeding as they were larger than the remaining fBA aneurysm. Taking endovascular treatment as the first choice was considered to be difficult because small and wide-neck aneurysms were included and there was the potential need for anticoagulation therapy during and after procedure, making surgical option dangerous afterward.

Clipping of the P1 aneurysm was challenging in the present case, as it was rare, located close to the midline and high positioned, requiring an excessive temporal lobe retraction. Placing a clip was difficult in the presence of nearby perforators and its cephalic projection, but with meticulous dissection under an adequate brain relaxation and gentle brain retraction, clipping was effected successfully. These technical difficulties are in agreement with Muzii V et al and Zhao J et al^(17, 23).

Skull base options for approaching fBA aneurysms include far-lateral suboccipital, presigmoid and Kawase approaches. Its surgical clipping would be difficult and dangerous, because of the aneurysm being anteriorly directed, complex in anatomy (fenestration of the parent artery), and close to small perforating arteries to the brainstem and multiple cranial nerves. There would be difficulties in obtaining an adequate surgical exposure and proximal control, and in addition, another craniotomy would be required. Surgical difficulties with this type of aneurysm were reported by Batjer H et al, Besser M et al, Tsuei Y et al and Yasui N et al^(2, 4, 20, 21). Twenty fBA-ANs were surgically treated in Campus et al study; 17 aneurysms could be clipped with total occlusion in 14 (70%)

and incomplete clipping in 3 (15%). In 13 cases (65%), the patients had postoperative transient lower cranial nerve paresis; one had permanent severe neurologic deficits, and one patient died⁽⁵⁾.

We chose endovascular treatment for the remaining fBA aneurysm following the first craniotomy. The endovascular option was challenging because of the small size, wide neck, location at the fenestration point and potential need for anticoagulation during and after embolization, which would increase the risk of postoperative hemorrhage. Endovascular treatment of such a small 1.5 mm ruptured fBA aneurysm was the most challenging, as according to our knowledge it is the smallest reported one (smallest one reported thus far was 2mm in literatures^(3, 6, 11, 13, 14, 16, 18, 19)). These technical difficulties and also special difficulty with kissing aneurysms was encountered by Fujimura M et al, Islak C et al, Yoon S et al, Kai Y et al, Albenese E et al and Saatci I et al^(1, 8, 12, 13, 18, 22).

The fBA aneurysms are rare (0.33% of all intracranial aneurysms). Since 1980, 73 patients have been reported to our knowledge. Endovascular coiling offers a viable treatment alternative for such complex fBA aneurysms. Thirty-nine cases of fBA aneurysm treated by endovascular embolization have been reported so far; 15 were located at the vertebrobasilar junction^(3, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 18, 19, 22).

In the present case, with the application of advanced imaging techniques, successful integration between the vascular and endovascular teams and logical discussion regarding management modalities including advantages and disadvantages of each procedure, we were able to successfully manage the complicated case with safety.

Conclusion

A case with four multiple intracranial aneurysms with undetermined source of SAH was successfully treated with good results. The combined surgical and endovascular treatment proved safe and effective in this case. It is stressed that integration between surgical and endovascular teams, and rapid and precise decision making are helpful in managing such challenging cases.

References :

- 1) Albanese E, Russo A, Ulm AJ : Fenestrated vertebrobasilar junction aneurysm: diagnostic and therapeutic considerations. *J Neurosurg* 110:525–9, 2009
- 2) Batjer H : Surgical treatment of posterior circulation aneurysms. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 6: 237–9, 1997
- 3) Bayrak A, Senturk S, Akay H, Ozmena C, Buktea Y, Nazaroğlu H : The frequency of intracranial arterial fenestrations: A study with 64-detector CT-angiography. *Eur J Radiol* 77: 392–6, 2011
- 4) Besser M, McKechnie S : Surgical management of vertebrobasilar aneurysms. *J Clin Neurosci* 4: 39–46, 1997
- 5) Campos J, Fox AJ, Viñuela F, Lylyk P, Ferguson GG, Drake CG, Peerless SJ : Saccular aneurysms in basilar artery fenestration. *Am J Neuroradiol* 8:233–6, 1987
- 6) Ezaki Y, Kazekawa K, Tsutsumi K, Yagi N, Mori K, Kawakubo J, Shibayama A, Miyakazi H : A vertebrobasilar junction aneurysm associated with fenestration treated by intra-aneurysmal embolization. *Acta Neurochir (Wien)* 145: 807–809, 2003
- 7) Fujimoto K, Kawai S, Yonezawa T, Masui K, Nishi N, Maekawa M, Uranishi R . Basilar trunk aneurysms with associated fenestration treated by using Guglielmi detachable coils: Two cases reports. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007, 16: 84–87
- 8) Fujimura M, Sugawara T, Higuchi H, Oku T, Seki H : A rupture aneurysm at the distal end of basilar artery fenestration associated with multiple fenestrations of the vertebrobasilar system: case report. *Surg Neurol* 47: 469–72, 1997
- 9) Graves V, Strother C, Weir B, Duff T : Vertebrobasilar junction aneurysms associated with fenestration: Treatment with Guglielmi detachable coils. *Am J Neuroradiol* 17: 35–40, 1996
- 10) Horowitz M, Levy E, Koebbe C, Jungreis C. Transluminal stent-assisted coil embolization of a vertebral confluence aneurysm: technique report. *Surg Neurol* 55: 291–6, 2001
- 11) Im S, Kwon B, Jung C, Seo H, Lee D, Han M : Coil embolization of “kissing aneurysms” associated with distal basilar artery fenestration: case report. *Clin Neurol Neurosurg* 109 : 210–13, 2007
- 12) Islak C, Kocer N, Kantarci F, Saatci I, Uzma O, Canbaz B : Endovascular management of basilar artery aneurysms associated with fenestrations. *Am J Neuroradiol* 23: 958–64, 2002
- 13) Kai Y, Hamada J, Morioka M, Yano S, Fujioka S, Kurastu J : Endovascular treatment of ruptured aneurysms associated with fenestrated basilar artery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 46: 244–7, 2006
- 14) Konishi Y, Sato E, Shiokawa Y, Yazaki H, Hara M, Saito I : A combined surgical and endovascular treatment for a case with five vertebrobasilar aneurysms and bilateral carotid occlusions. *Surg Neurol* 50: 363–6, 1998
- 15) Ling A, Steven P, Madan A : Simultaneous microsurgical and endovascular management of multiple cerebral aneurysms in acute subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci* 13: 784–8, 2006
- 16) Mordasini P, Remonda L, Lukes A, Seiler R, Schroth G : Growth, rupture and endovascular treatment of a vertebrobasilar junction aneurysm associated with a basilar fenestration. *European Journal of Radiology Extra* 59: 93–5, 2006
- 17) Muzii V, Dashti R, Toninelli S, Hernesniemi J : Complete loop of the posterior cerebral artery with ruptured aneurysm at the origin of the medial posterior choroidal artery: A case report. *Surgical Neurology* 72: 403–5, 2009
- 18) Saatci I, Cekirge H, Karcaaltincaba M, Berker M, Timurkaynak E, Ozcan O : Endovascular treatment of kissing aneurysms at fenestrated basilar artery: case report with literature review. *Surg Neurol* 58: 54–8, 2002
- 19) Tanaka S, Tokimura H, Makiuchi T, Nagayama T, Takasaki K, Tomosugi T, Hirahara K, Yamahata H, Campos F, Nishizawa T, Arita K : Clinical presentation and treatment of aneurysms associated with basilar artery fenestration. *J Clin Neurosci* 19: 394–401, 2012
- 20) Tsuei Y, Matsumoto Y, Ohta M, Nakayama T, Ezura M, Takahashi A : Vertebrobasilar junction fenestration with dumbbell-shaped aneurysms formation: computational fluid dynamics analysis. *Surg Neurol* 72: 11–9, 2009
- 21) Yasui N, Hadeishi H, Suzuki A, Kamiyama K : Lateral suboccipital approach and utility of lateral arched skin incision in the treatment of vertebral and lower basilar artery aneurysm. *International Congress Series* 1247: 411–18, 2002
- 22) Yoon S, Chun Y, Kwon Y, Kwun B : Vertebrobasilar junction aneurysms associated with fenestration.

tration : experience of five cases treated with Guglielmi detachable coils. Surg Neurol 61 : 248-54, 2004

23) Zhao J, Wang S, Yang L, Zhao Y : Clinical experience of 153 patients with posterior circulation aneurysms. J Clin Neurosci 12 : 17-20, 2005

PET サマーセミナー2012 in 信州 開催記

相澤病院ポジトロン断層撮影センター
小口和浩

今回大会長として、2012年8月31日から9月2日にかけて長野県松本市ホテル翔峰において「PET サマーセミナー2012 in 信州」を開催させて頂いたので概要を報告する。

PET サマーセミナーは、毎年1回夏の終わりに開催されている PET に関する国内最大の学術集会である。本会は、PET に関わる医師、研究者、薬剤師、放射線技師、看護師といった医療関係者に加え、技術者、事務職、経営者ほか、サイクロトロンや PET カメラメーカー、製薬会社、測定機器などの企業関係者まで、PET に関わるあらゆる職種が一堂に会して、勉強、情報交換、親交を深めるもので、最近では毎回500名前後の参加がある。もともと本会は「サイクロトロン夏の学校」と称した有志が集まる勉強会で、1979年に第1回が白馬の民宿で開催されたそうである。PET の普及により規模が拡大し、2008年からは日本核医学会 PET 核医学分科会の活動として全国各地で開催されている。

本会は創設当初の様式を踏襲し現在も「学会らしくない」スタイルで開催されており、ラフな服装での参加、夕食後にビールやお酒を片手に熱気ある議論を交わす「夜の学校」、企業の方々も交えて深夜まで意見交換や親睦を図る等が特徴で、おのずと会場のホテルに泊まり込みの合宿形式で開催されることが多かった。しかし、最近では宿泊は別とした学会形式の開催が多くなり、また厳しい時代の流れにより年々企業からの参加が減ってきている。

3年前に大会長をやらないかと PET 核医学分科会会長の先生からお声がけを頂き、相澤院長ともご相談の上で、無理を承知でお引き受けすることとなった。

今回、初回サイクロトロン夏の学校が行われた信州の開催でもあり「PET サマーセミナー2012 in 信州 Return and Forever ～手を携えて未来へ～」というテーマを掲げた。そして、この会に伝統的な「温泉ホテル泊まり込み」というスタイルで、わかりやすく臨床現場に役立つ内容を中心に企画した。

サマーセミナー開催前日の8月30日木曜日の夜には、市民向け公開講座「狙って治す！～放射線による癌の診断と治療～」を開催し、仙台厚生病院の山口慶一郎先生に FDG-PET/CT による癌の診断、山梨大学の太西洋先生に、陽子線治療を含めた新しい放射線治療についてお話を頂いた。

サマーセミナーは、8月31日金曜日午後3時半よりスタートし、1日目はワークインプログレス、化学薬学シンポジウム、夜の学校が行われた。ワークインプログレスは最近臨床使用が可能となった PET/MRI についてと、各社の PET/CT 装置の最新技術について紹介して頂いた。化学薬学シンポジウムは「PET 薬剤の理解のために—PET 医師のための化学・薬学の時間—」と題して、薬学の専門家のみならず、医師や初心者にもわかりやすい内容を企画して頂き、大変盛況であった。夜の学校は、臨床、看護、化学薬学、技術の4つの分野に分かれて、それぞれでビール片手に熱い議論が交わされた。

2 日目は朝の PET 核医学分科会の会議に続いて、一般演題：臨床、スペシャルシンポジウム「合成装置：FDG 以外の薬剤を使いたい」、技術系シンポジウム「PET 撮像の標準化と施設認証」、臨床シンポジウム「心筋 PET を実践するための基礎知識～検査準備から画像評価まで～」が行われた。

合成装置新規導入に関するシンポジウムは、メチオニンや PIB など FDG 以外の薬剤が注目される中、実際に導入するにはどうしたらよいか「ボクにもやらせてアミロイド」と特にお願ひして企画した。私が今回のセミナーで自ら最も勉強したいセッションであったが、会場運営等に追われ、結局ほとんど聞くことができなかった。

昼は2つのランチョンセミナー、午後は臨床講座「IgG 4 関連疾患」として信州大学 川茂幸先生にご講演を頂き、引き続いて「炎症診断への FDG-PET/CT の利用」のセッションを行った。第2会場では、施設管理シンポジウムで「放射化物について考えましょう」として法改正が行われた放射線管理に関する情報交換、看護系シンポジウムでは、忘れてはならない被曝防護について医師、看護師、事務それぞれの立場からご講演を頂いた。同時に第3会場で行った施設連絡会議は予想以上の参加を頂いたため、椅子を撤去し車座形式となり、期せずしてまさにサマーセミナーらしいセッションとなった。

2 日目夕方は、自由行動の3時間として、松本城と、草間彌生展が開催中であった松本市美術館に、希望者をバスでご案内した。その後、盛況のうちに懇親会が行われた。懇親会では、地元の太鼓グループ「和太鼓 わをん」に演奏をお願いした。会場全体が食い入るようにパフォーマンスに見入っており、大きなブレッシャーであった「懇親会の余興」も大受けのうちにクリアできた（ちなみに昨年の余興は、あの「すし三昧」の社長によるマグロ解体ショー）。その後の二次会は大いに盛り上がり、盛り上がり過ぎて急性アルコール中毒で救急外来にお世話になる始末であった。

3 日目午前中は臨床講座「アミロイドシスの病態と画像診断」として信州大学 池田修一教授にご講演を頂いた。第1会場最後のセッションは「フィルムリーディング東西対抗 バトル・ザ川中島」と称して、クイズ形式で6題の症例について東軍西軍に分かれて正解を競い合った。第2会場では、看護や技術の一般演題、その後の最後のセッションは「メディカルツーリズム：世界の中の日本」と称して日本のメディカルツーリズムを考えるセッションを行った。この中で、私の大学の同級生である在バングラデシュ日本大使館の先生にインターネットの Skype を介してバングラデシュからご講演して頂いた。前日のリハーサルでは先方が停電になるなど、最もヒヤヒヤする企画であったが、なんとか無事に海を越えた講演を終了できた。

会期を通して、メイン会場前のブースで企業の展示、およびポスター発表7題を展示した。ポスター発表では、犬の PET 検診で発見、治療された悪性腫瘍の症例報告があり印象的であった。

以上、461名の参加、大盛況の中、全てのプログラムを無事終了することができた。今回、スタッフのほとんどを慈泉会職員にお願ひし、また、いつもお付き合いのある企業の方々には、協賛に関しても当日のお手伝いについても多大なご協力を頂いた。病院スタッフのみならず関連企業の方々には、本当に感謝するとともに、日々の誠意あるお付き合いの大切さを改めて実感した。会終了後には、病院スタッフの働きや、ホテル翔峰のおもてなしについて「最高のホスピタリティだった」と多数のお褒めの言葉を頂き、嬉しい限りであった。

特に研究業績もなく、ひたすら PET の臨床診断に全力を注いできた私にとって、本会の大会長の大役はこれ以上なく光栄であり、また相澤病院が PET 施設を導入してちょうど10年目、私が放射線科医として医師になって25年の節目の年に、生まれ育った松本でこのような会を開催できる機会を頂いたことはこの上ない喜びであった。

最後に、企画運営をお願いした株式会社サングラフィックス池田順子氏、メディネット山梨有限会社、株式会社 JTB 中部松本支店、そして準備や当日運営にご協力頂いた放射線科、本部、病院事務、PET センターのスタッフ、特に事務仕事を一手に引き受けてくれた総務部の石川千裕さんにもう一度お礼を申し上げて開催報告としたい。



相澤病院図書室から図書情報センターへの道のり： 情報の電子化を中心に

社会医療法人財団慈泉会相澤病院 図書情報センター
新明香恵，相澤 徹，伊沢翔子

抄 録

相澤病院組織改編に伴う図書情報センターの設置を契機に，2006年，相澤病院図書室の電子化への取り組みがスタートした。電子化1年目の2007年は，電子ジャーナル収載誌数27誌であったが，電子化7年目の2013年は48誌に増加している。また，電子化はジャーナルにとどまらず，電子化された各種データベースも提供するようになった。とりわけ認証方式をIPアドレス認証としたことは，全職員が院内各所で簡便・迅速に利用できるシステムを実現し，極めて有効であった。また当センターが全国の病院図書室担当で構成される「日本病院ライブラリー協会」，長野県内の病院・医療系施設図書室担当で構成される「長野県医学図書ネットワーク」などの構成員となり，司書機能もレベルアップした。更に，富山大学医薬学図書館とのメディカルオンラインのコンソーシアム，信州大学附属図書館医学部図書館とのJDreamⅢコンソーシアム及び医学関係文献複写サービスの利用を通して，利用者へのサービスが向上された。今後の課題として，図書情報センターサービスの院内への啓発・広報活動の充実，利用率の向上が挙げられる。これまで以上に病院職員の学術支援の一端を担ってゆけるよう活動したい。

Key words：病院図書室，電子ジャーナル，メディカルオンライン

1. はじめに

医学領域では，情報を的確に把握し，必要に応じてそれを取捨選択して有効活用することが，医療の質の向上に欠かせない。近年のinformation technologyの革命的進化によって，医学情報処理の現場でも電子化が飛躍的に進んでいる。本稿ではそうした流れの中で，地域基幹病院たる相澤病院図書情報センターの発足以来の状況を電子化を中心に概観し，今後の発展に求められる事項を検討する。

2. 沿革：「医局図書室」から「図書情報センター」へ

・医局図書室の誕生

1996年6月，総合医局が新設され，院内スタッフへの医療情報発信基地として，医局秘書が図書管理を行う医局図書室が初めて発足した。

・図書情報センターの設置

2006年12月，医局図書室を発展的に解消し，医療関係図書及び医療関係情報の利用の更なる充実を図る目的で，慈泉会医学研究研修センター内に図書情報センターが設置された。本稿では，この電子化への取り組み

みを国内の医療系ジャーナル電子配信（文献 PDF）サービスであるメディカルオンライン¹⁾の利用状況と共に報告する。

3. 情報管理電子化への道のり

・電子化以前

電子化以前、つまり医局図書館の時代には、情報はほとんど印刷体で扱われていた。主な内容は、冊子体雑誌53件、蔵書412冊などであった。ただし、2005年、研修医教育を目的として UpToDate（CD-ROM 版）の契約を開始し、卒後臨床研修医および後期研修医を対象に CD-ROM を配布し利用環境を整えた。

・電子化初年度2007年から2012年まで

2007年1月より、年間定期購読医学雑誌の一部として、外国雑誌電子ジャーナル27誌を導入した。この時点での冊子体での購入は外国雑誌11誌、国内雑誌78誌であった。2006年4月の図書室移転を契機に、紙媒体の蔵書から情報の電子化への流れが加速した。すなわち、多くの雑誌や情報が電子媒体で閲覧できる ScienceDirect, EBMReviews, メディカルオンライン, 医学中央雑誌, 今日の診療, などを導入した。同時期に、これらの電子ジャーナル等への入りを兼ねた、図書情報センターホームページをイントラネット内に開設した。また、CD-ROM 版での契約であった UpToDate を2008年8月より、全病院職員が利用できるようアクセス数無制限・IP アドレス認証方式の web 版へ更新した。データベースでは、同年から JDream II の導入を開始した。

・2013年の現況

電子化7年目となる2013年の契約状況は、外国雑誌電子ジャーナル47誌、冊子体0誌、国内雑誌電子ジャーナル1誌、冊子体68誌であり、電子化が広く浸透している。これは、後述する信州大学による医学関係文献複写サービスおよび信州大学コンソーシアムに関連する。

・メディカルオンライン

メディカルオンラインは医療関係者のための医療情報の総合 Web サイトであり、当院でも使用頻度が高いため、現況を調査した。

メディカルオンラインは、学会誌・学術専門誌を統合し、文献検索、アブストラクト閲覧、文献の全文を提供する会員制の医学・医療の総合サイトである²⁾。収載誌数は、2012年12月現在933誌であり、日本国内の学会・出版社発行の雑誌に掲載された医学、薬学、看護学、医療技術などあらゆる医学関連分野の「医学文献」から検索し、必要な文献を入手することのできるサービスである。Web ページからのダウンロードのほか、利用者の指定する FAX に送信するサービスもある。また、当院医学雑誌編集委員会発刊の「相澤病院医学雑誌」も2010年よりメディカルオンラインに収載されている。

当院での利用状況は、導入時の平成19年は年間7,542件であったが、2012年は年間28,224件であり、3倍を超える利用状況となった。直近の3年間を検証しても、緩やかに年間利用率が5～6%上昇している。（図

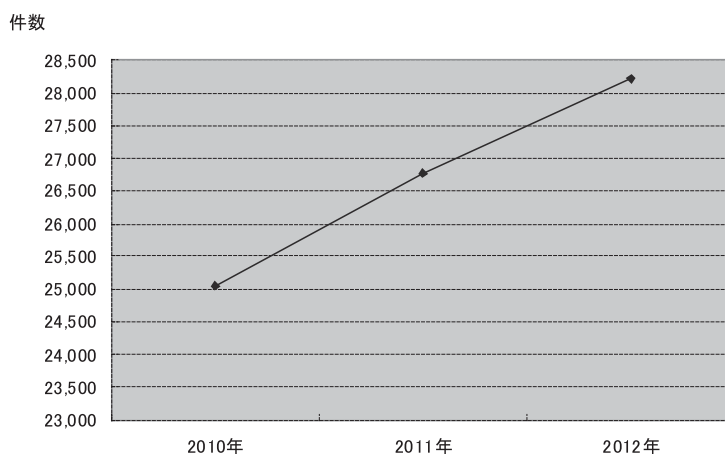


図1 メディカルオンラインの年間利用件数の伸び。

1)

3年間を鳥瞰すると、利用の多い月は6月、10月と11月であり、学会発表や論文作成時期などの理由で文献の需要が多いことが考えられる。(図2) 信州大学附属医学部図書館の月別利用件数の傾向として、小島は³⁾、年間を通しては10月と12月の利用件数が特に多い。文献複写件数については、依頼・受付ともにピークは11月であり、10月から12月にかけての利用が多いと報告しており、当院も同様の傾向が窺える。

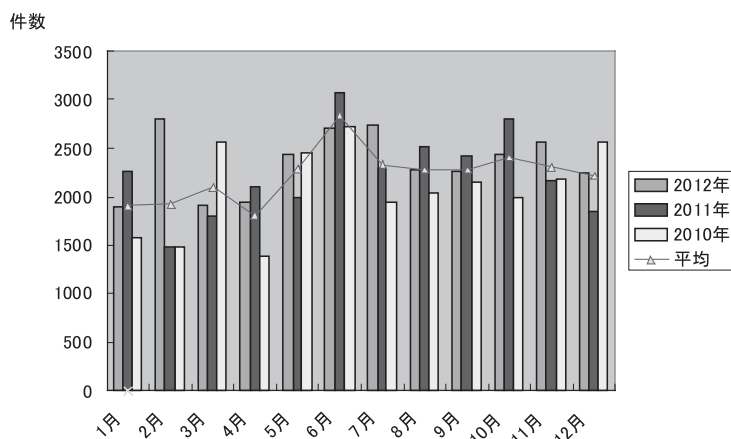


図2 メディカルオンラインの月別利用件数と平均。6月、10月、11月の利用が顕著

4. ハード面での充実

2008年4月、病院S棟にあった図書室をE棟へ移転した。従来40.5m²であった面積を53.7m²に拡張し、パソコン閲覧席を充実させたレイアウトとした。同年5月には、閲覧用パソコン3台を追加し合計8台設置した。また、VTR一体型DVDレコーダー1台、VTR・DVD閲覧用テレビ1台を追加し、冊子体書籍の保存庫のイメージから情報センターとしての役割を強化した。書籍の管理面では、書架を2台購入した。

5. 司書機能の強化

2007年に、相澤病院図書情報センターは全国の病院図書室担当者によって構成される「日本病院ライブラリー協会」へ入会した。本協会は、図書情報センター利用サービスの向上ならびに図書の相互貸借・情報交換を目的とした組織であり、これへの入会により研修会への参加・機関誌からの情報収集等を行うことができるようになった。また、2008年からは信州大学附属図書館医学部図書館をはじめとする、長野県内の病院・医療系施設図書室担当者から成る「長野県医学図書ネットワーク」⁴⁾⁵⁾へも参加している。長野県医学図書ネットワークは、平成17年12月に、会員相互の緊密な連絡と協力、研鑽により、病院図書室等の充実と向上に努め、医療情報活動を通じて地域医療の発展に献身することを目的に発足した団体である⁶⁾。

日本病院ライブラリー協会での情報交換を契機に、2008年1月から蔵書管理・蔵書検索のツールとして、病院図書室専用図書管理ソフト「司書アシスト」の導入に到った。

6. 他施設及び他の組織との連携

・信州大学とのJDreamⅢコンソーシアム

2008年より、信州大学附属図書館医学部図書館との間で、JST（独立行政法人科学技術振興機構）が提供する検索システムJDreamⅡのコンソーシアムが開始された。JDreamⅡの利用講習会への参加、関連病院が参加できるコンソーシアム価格での購入などのメリットを享受している。なお、JDreamⅡは2013年4月よりJDreamⅢとして新サービスを提供している。

・信州大学附属図書館医学部図書館の医学関係文献複写サービス

このサービスは、信州大学附属図書館医学部図書館所蔵の文献に加え、同図書館未所蔵の文献の複写依頼にも応えるサービスで、信州大学が研修医・研修生を派遣している病院を対象に2008年6月より開始され

た。信州大学附属図書館医学部図書館の石坂らによると⁴⁾⁶⁾、実際の文献複写処理が発生した2008年7月から2009年3月の間、6病院が参加し、自館所蔵による処理件数が268件、他館依頼による処理件数が258件、合計526件発生した。同時期に当院から信州大学附属図書館医学部図書館への複写依頼は510件であり、本サービスを利用した複写の96.9%を占めている。当院では県内他病院・他施設にさきがけて本サービスを導入し、利用者へより速く・より安価で文献を提供することが可能となった。

・ILL (Inter Library Loan) 文献相互貸借サービス

信州大学附属図書館医学部図書館の提供する医学関係文献複写サービスにて入手不可能な文献は、文献複写サービス業者から購入している。文献複写依頼件数は、2009年の年間730件をピークに、現在は減少傾向であるが、文献複写依頼数が減少していることは、必ずしも職員の利用が減少していることとは結びつかないと考えられる。具体的には、雑誌が冊子体として病院図書室に配架済となったり、独立行政法人科学技術振興機構の運営する J-STAGE などのウェブサイトからの無料ダウンロードが可能となったりしているケースが考えられる。利用者自身が必要な情報を検索し、入手するスキルが向上しているとも言える。(図3)

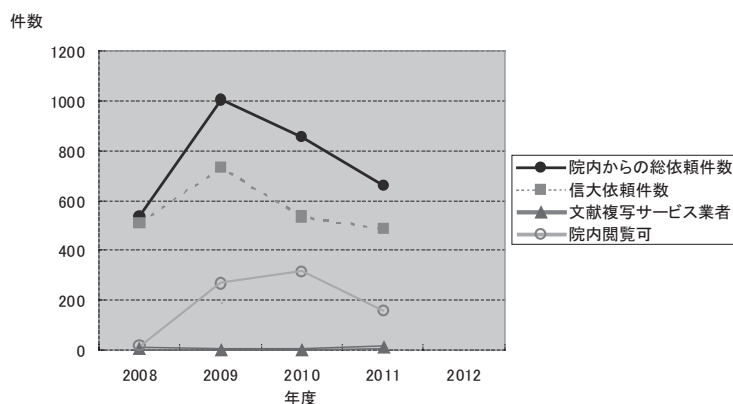


図2 文献複写依頼件数の推移。2009年度がピーク

・富山大学とのMOLコンソーシアム

2011年、富山大学医薬学図書館からの提案により、富山大学連携病院を対象とした、メディカルオンラインのコンソーシアムへの参加を開始した。富山大学医薬学図書館と当院図書室との相互の連携・協力関係の促進と、当院の図書情報センター利用者へのサービス向上に加え、メディカルオンラインをコンソーシアム価格にて購入することができることになった。本コンソーシアムは富山大学連携病院の電子ジャーナル閲覧環境整備支援を目的に、富山県内の病院を中心に、岐阜県内、新潟県内の病院など全18の連携病院合同でのスタートであった。

7. 結果, 考察, 結論

2006年から7年をかけて行ってきた当院図書室の電子化であるが、当初電子ジャーナルは英文の文献をメインに導入してきたため、一般的に医師が利用者の多くを占める傾向があった。しかし近年、メディカルオンラインをはじめとする、和文文献の電子化が進み、電子ジャーナル利用者の幅が広がっている。当院でも、他職種の利用を視野におき、更なる利用率の向上を目指し、利用環境を整えたい。

この取り組みの一つとして、2013年1月には、イントラネット内の図書情報センターホームページのリニューアルを行った。見やすさ、使いやすさの向上に加え、利用者への情報提供面では、データ更新をブログ形式で管理者自らが行うことができるため、伝えたい情報を迅速に発信することが可能となった。

今後は、新入職員へのオリエンテーション時の導入研修や、出版社等から専門家を招いての利用講習会などを開催し、電子ジャーナルを含む情報ツールの啓発・広報活動を通して利用率向上に力を注ぎたいと考える。

またこれまで以上に、信州大学附属図書館医学部図書館や日本病院ライブラリー協会などのネットワーク

を駆使し連携を深めてゆきたい。これは、図書館サービスの充実とともに、毎年10～15%程度上昇してゆく英文雑誌の価格に対し、コンソーシアム購入を行うなどの対抗策を講じる上でも、重要であると考える。

図書情報センターを取り巻く環境も変化している。医学界全体としては、EBMを重要視する流れがある一方、それへの過度な傾斜を戒める動きもある。また、系統だった知的体系の集大成としての教科書も次々と電子化されている。当院としても、研修医数の増加に加え、基幹病院としての役割が増大し続けている。いずれにしても、司書機能をさらに充実させて、当センター利用者の有効な情報収集、利用を促進していく努力を継続したい。

引用文献

- 1) 原嶋貴信：メディカルオンラインリニューアル．病院図書館 31(1):17-22, 2012
- 2) 大井陽子：電子資料解題 メディカルオンライン．病院図書館 28(1):36-38, 2008
- 3) 小島浩子：信州大学医学部図書館におけるメディカルオンラインの利用動向と効果．医学図書館 54(4):375-379, 2007
- 4) 石坂憲司：信州大学附属図書館医学部図書館の地域医療支援活動について 情報管理．52(4):207-215, 2009
- 5) 前澤好広：長野県でのネットワーク活動について．病院図書館 26(2):54-55, 2006
- 6) 石坂憲司，折井匡：信州大学附属図書館医学部図書館の地域関連病院への新サービスの取り組み．医学図書館 56(2):151-155, 2009

A Step Forward in Young Neurosurgeon Life

Aizawa Hospital

Neurosurgery fellowship from April to September 2012

Tamer Ibrahim Metwaly

In my institute we care about large number of neurosurgery patients, with a high rate of trauma patients, but to some extent the lack of resources and facilities may affect the total outcome of the health care system.

My main interest is in vascular and skull base surgeries, so I was eager to improve my practice in that I wanted to update myself about latest technology and new techniques, So I always dreamt to come to Japan, the medical school that we all in Egypt like and respect. I started to search how to achieve that dream, till a golden chance came to me; fellowship in Aizawa Hospital and Shinshu University Hospital and after many communications and arrangements with Prof. Kobayashi, I finally got that great chance.

Attending in Aizawa Hospital and Shinshu University has given me a great experience in neurosurgery, training under world class professors such as Prof. Kobayashi, Prof. Hongo and many of highly skilled well educated surgeons was great chance for me

Up-to-date operative theater was amazing and well equipped with instruments such as Olympus microscope, Mizuho operative table, Mizuho chair, Sugita frame and Sugita clips, the pneumatic arm for fixed endoscope, intra operative CT, Doppler, Sonopet, Ultrasound and neuronavigation are amazing tools to give the best outcome to the patient



Solid well organized weekly training program :

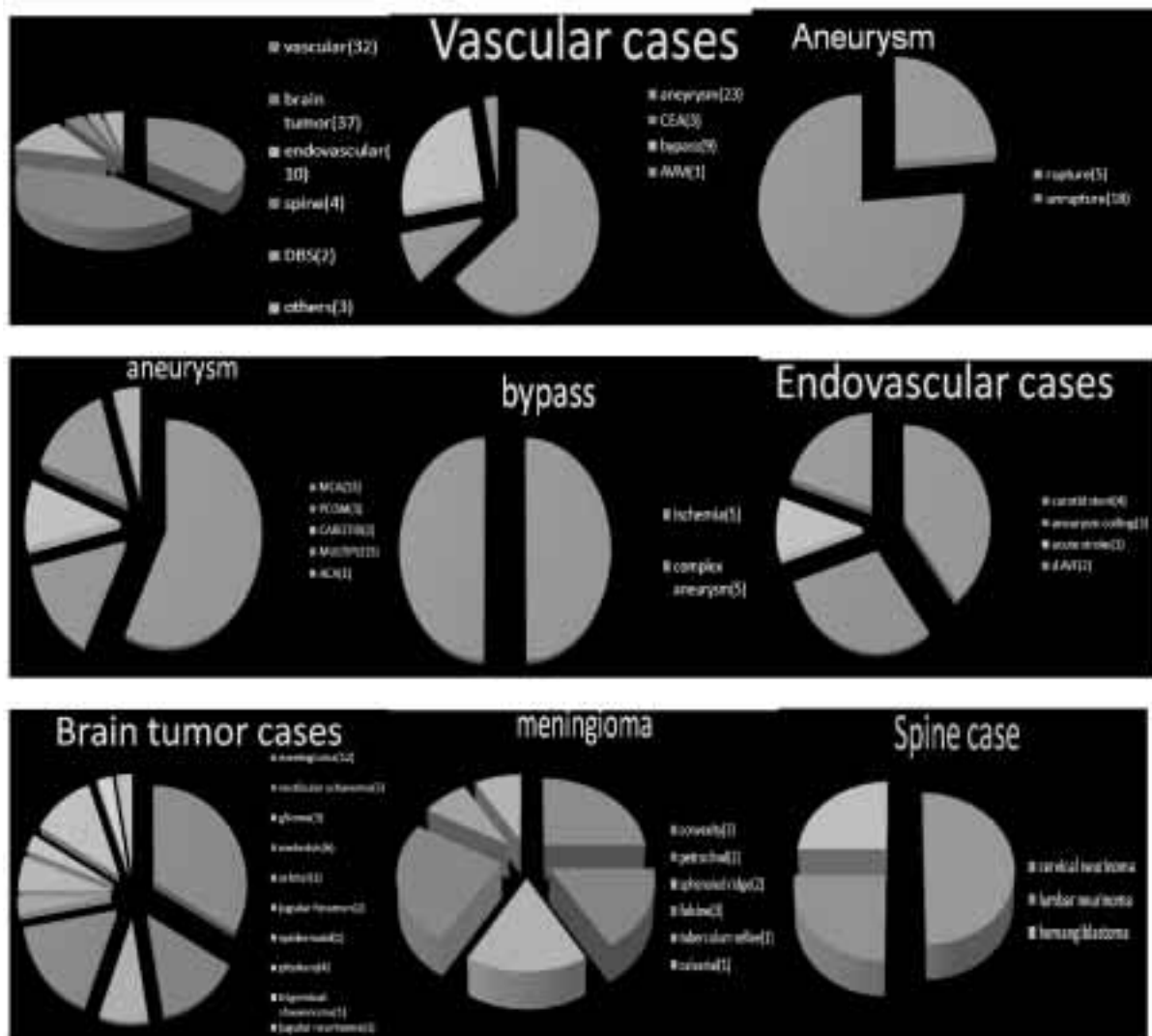
Monday morning's meeting starts at 8:15 am; where we discuss the scheduled cases to be operated on or any events taking place in the department. After that I can go to university to attend a surgical

case.

On Tuesday; it starts 8:30 am then we usually have a surgical case in Aizawa. On Wednesday; it starts at 8:30 am then I can go to University to attend surgical case. On Thursday; 8:15 am I present an interesting case from University which was discussed by Aizawa team then I have chance go to University where an endovascular cases operated then I can attend grand round meeting; after that University team make round to see the patients.

On Friday; 8:15 am; the journal club at the Aizawa morning meeting; then we usually have surgical case in Aizawa. After every morning meeting, Aizawa team rotate SCU to check the patients. Preoperative meeting held on Monday evening at Aizawa was very useful and informative.

During my stay I attended 88 cases in both Aizawa and Shinshu University Hospitals :



The training program offers many facilities to teach the fellow on the refined techniques of neurosurgery, where Aizawa hospital offers a great deal of interaction and knowledge.

The head of the training program at Aizawa Hospital is Professor Kobayashi and the Neurosurgical Department consists of four board certified doctors formed of two teams vascular team (headed by Dr Kitazawa, and Dr Yako) and the endovascular team (headed by Dr Sato and Dr Sasaki) and Dr Kobayashi as a resident

In Shinshu University Neurosurgery Department is headed by Professor Hongo and the department

has many highly skilled board certified doctors in the field of Skull base (Dr Kakizawa and Dr Goto), vascular such as Dr Horiuchi, endovascular (Dr Nagashima and Dr Kusano), and spinal surgery (Dr ITO) . Dr Goto also specialized in neurophysiological monitoring and DBS

Through my experience in Or, I learned a lot about various cases and advanced surgical facilities and instruments, and also importance of team work.

Prof. Kobayashi encouraged me to write my first paper in my life, that was a great experience for me. I promised him to write more papers

Amazing simulation center which constitutes of two rooms :

The first room has the micro-lab for micro-vascular repair, I have performed many end to side and side to side anastomoses with the help of Dr Yako, which has markedly improved my skills. The second room contains `EVE`doll ; a device with plastic tubes representing blood vessels identical to the body for endovascular intervention, I really liked it

I have attended many scientific meetings during my stay : that was very useful and informative and updated my knoweldge



I have attended many social gatherings and events that have been organized by both Aizawa Hospital and Shinshu University that creates a very good spirit between the doctors and creates the best working environment with clear mind.



Cultural impact : Japanese people are kind, helpful and friendly. I honestly learned form them to be more patient, meticulous, perfect, times and dates respecting, early waking up, hard workings, and many other things

Health impact : Japanese food is healthy and delicious ; frequent riding bicycle, physical activities and longer working hours lead to weight loss and better physical fitness

My deepest and most sincere gratitude to Professor Shigeaki Kobayashi, Director of the Medical Research and Education Center, Stroke and Brain Center, who gave me this opportunity to participate in such a great program that is given to selected young neurosurgeons all around the world. You are truly Sir ; the Father of neurosurgery, I have really benefited a lot from your sincere guidance and directions in medicine and personal fields

I would also like to extend warmest thanks to Dr Takao Aizawa, CEO of Aizawa Hospital who has accepted me in such great establishment, and fully funding my fellowship financially during my stay in Japan

I would also like to express my greatest respect and appreciation to Professor Kazuhiro Hongo for all his support to me during my stay and his endless skill and knowledge ; he is truly a great mind and a fearless leader.

I would also like to express my sincerest gratitude to Aizawa Hospital Neurosurgery Staff :

- Dr Kazuo Kitazawa for his kind guidance and support.
- Dr. Takehiro Yako for his extensive support and help in everything.
- Dr. Daisuke Sato and Dr. Tetsuro Sasaki for their help and extensive explanation of endo-vascular surgery.
- Dr Kobayashi for his kindness and co-operation.
- Special thanks to Dr. Hashimoto who really helped me to understand basics of DBS

My great respect and appreciation to the Shinshu University staff :

- Dr Hoiriuchi, Dr Kakizawa for their kindness and support.
- Dr Nagashima for explaining endovascular procedures to me.
- Dr Goto for his kind help and his support and helping me to understand the basics of neurophysiology.
- Dr Taka. For his sincere support and guidance
- Special thanks to all Shinshu Hospital residents, who helped me in translation, transportation and material getting

I would like to thank all the staff of the Medical Research and Education Center

- Dr Kozo Kanai and Miss Shoko Izawa for their repeated help and support.
- Special thanks for Miss Kae Shimmei for her un-doubtful support, her extensive care and support to me in all my daily needs and in everything else.

Finally I would like to thank all the technicians, workers, nurses who were always kind to me and for their beautiful smiles and greetings

My Experience with Neurosurgery and Culture of Matsumoto, Japan

Fellow, Vascular and Endovascular
Neurosurgery, Brain and Stroke Center
Moneet Agarwal

It is my great pleasure to do my fellowship in Aizawa Hospital, Matsumoto, Japan. Japan is famous for its warmness and kind heartedness. All this I could see and feel here in this hospital. For me it was not only the learning of medical science but also learning of human values and culture.

While coming from India I was bit apprehensive, new place, new people and different food but all of it was gone within few days. Everybody took care of me very much.

On my first day Professor Shigeaki Kobayashi himself took me to the conference room and introduced me to the team of doctors of Brain and Stroke Center. He then introduced me to the whole staff of the hospital and the staff of the doctor's office. Everyone welcomed me with great smile.

Morning in Matsumoto was always great. From my apartment room I could see the mountains and in winters snow covers it. Even in this severe cold for me Ohayogozaimasu with a warm smile by anyone and everyone in the campus makes my morning different. Morning conference session on Monday, Thursday and Friday starts at 8.15 am. Probably by 8.10 am no one will be there in the conference room but everyone is there by 8.15 am. What a punctuality and time management. This meeting is usually attended by neurosurgeons and endovascular neurosurgeons. On Monday, weekly schedule was usually discussed. On Thursday I had to present a case from Shinshu University Hospital. Friday used to be Journal club. From 8.30 am new cases admitted and the condition of the patients already admitted in the ward used to be discussed. This meeting was also attended by neurologists of the hospital. Meeting was conducted by the neurosurgeon/ neurologist present on the duty on previous day. Professor Kobayashi chairs the session. This session used to be very interactive. Everyone was allowed to put his views or comments. As we were the part of Brain and Stroke Center the interaction of neurosurgeons, endovascular neurosurgeons and neurologists in a stroke patient was commendable. After the morning conference everybody together used to go for morning rounds in SCU and ICU. Professor Kobayashi himself used to examine every patient.

In the morning I could see the personnel in the rehabilitation center working very hard with the patients and at the same time very polite. Early management and early rehabilitation is a key factor in improving the functional ability of the stroke patients and that could be seen here.

Tuesday and Friday used to be scheduled surgeries in Aizawa hospital. We usually used to have preoperative meetings in the conference room in the evening before surgery. Every surgeon including a OR nursing staff participates in such meetings. Surgery scheduled for the next day had to be discussed. Its

approach, possible complications and its management used to be discussed at length. Everyone equally participates in it. After this whole team goes to OR and arrange for the equipments for the surgery with the help of nursing staff.

Whole of the operating team, anesthesiologists and nursing staff used to be present before the arrival of the patient and used to greet him or her. Surgery here was a pure team work. Everybody is master of his or her work and carried it out with perfection. I never heard any loose talk or odd discussions in OR.

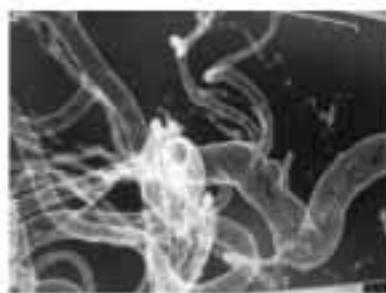
There is one OR assigned to neurosurgery i.e. OR 5. This is a world class OR with all the high tech equipments of neurosurgery. The contribution of Professor Sugita to neurosurgery can be easily seen in this OR. The operating chair, operating microscope with port for second assistant, Head holder, Operating table and bed, aneurysmal clips, stereotactic frame were all designed by Professor Sugita. This in a way is also a tribute to this great man who was also the head of department of Shinshu university Hospital in Matsumoto.

Here I witnessed many great surgeries. All the surgeries used to be carried out very patiently with

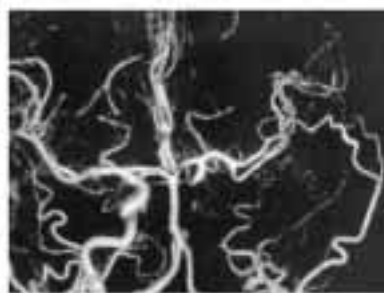


very 'meticulous' dissection and great tissue respect. I had been part of many such great surgeries with the chance to scrub and assist them. It was really a great experience. The use of neuronavigation, intraoperative Doppler, intraoperative ultrasonography and electrophysiology monitoring for precision and to avoid complications were worth experiencing. After surgery CT scan of the patient was must to look for any hemorrhagic or ischemic changes. The operating team, anesthesiologist and OR nursing staff then handover the patient to the concern nursing staff in the SCU / ICU. Detailing of the surgery is done after this to the family.

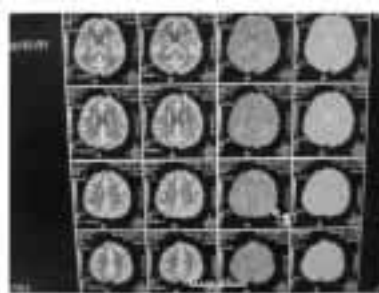
I would like to mention one surgical case which interests me most. A 57 year male presented with sudden severe headache and drowsiness in emergency room. CT scan showed mild SAH. CT angiography and DSA showed ICA ventral dissecting small aneurysm. He was immediately taken up for emergency surgery. Cervical ICA control was taken. Left fronto- temporal craniotomy was done. Trapping of left ICA with occlusion of Left ICA along with left STA — M4 bypass was done. Only single bypass was done as there was good collateral flow through Acom and Pcom. Post operatively he had no neurological



Pre- operative



Post - operative



deficit and was later discharged.

There are two angiography rooms one with a latest Philips angiography machine with 3D angiography.



All the vascular cases were discussed here among the neuro and endovascular surgeons and best option was chosen for the patient. I had been the part of many endovascular cases here. Most important was the planning before starting the procedure. The catheters, coils and stents used to be very decisively chosen. Lumbar drain was always put post procedure in SAH patients. Post procedure CT scan of every patient was must. I learned many different techniques of endovascular surgery.

The case which was very interesting in endovascular surgery was of a 91year old female who presented with aphasia, severe right hemiparesis and right spatial disorientation since last 3.5 hours. Immediately MRA was done which revealed left ICA occlusion. She was immediately taken up for endovascular recanalization after the consent of family. As a protocol in our hospital endovascular recanalization with Merci is the first choice. Within 4 hours 15 minutes the procedure was complete with full recanalization.

The result was dramatic and all her symptoms improved within next few hours. The emergency procedure not only saved her life but also her functional ability.

On Monday and Wednesday I was allowed to visit nearby Shinshu University Hospital for the operative cases as a curriculum of my fellowship. After the morning conference and rounds in Aizawa Hospital I had to go to the operation theatre of Shinshu University Hospital by bicycle. There also I witnessed many wonderful surgeries. Surgeries including vascular, skull base, endoscopic etc were very meticulously performed.

Electrophysiological monitoring was usually done in every case if possible, therefore the results were highly satisfying. Residents there are very hard working. They use to prepare the whole case with drawings of the operation and technical notes with the help of their teacher.

CT scan was available in the operation room, therefore there was no need to shift the patient outside OR. Residents themselves know how to operate CT scan so there was no dependency on radiologists for that. All the equipments were taken care by the residents and instruments by the nursing staff.

I also had the opportunity to visit angiography room of Shinshu University. The procedures were well planned and meticulously performed. I could enhance much of my knowledge there in the field of endovascular surgery.

On every Thursday there was grand round in Shinshu University Hospital from 3.30 PM. Professor Kazuhiro Hongo chairs the session and residents presents the operative videos of that week and the post operative radiology. Condition of all the patients admitted in the wards was discussed and the case presentations of the coming scheduled surgeries were done. After this all the surgeons go to the ward for the rounds. Professor Hongo himself used to examine every patient and give necessary instructions. He was very kind to detail me also about the patients on rounds.

The thing which interests me most there was the scientific session after the rounds. The development in the research work of the department was then presented and discussed. Constructive ideas were

shared. I could really see some latest developments there. If any of them has to present paper or poster in any scientific meeting then first they present and rehearse there. Corrections and refinement if necessary were made.

During my fellowship I had the golden opportunity to practice on the simulators. I spend long hours practicing on endovascular stimulators with different type of catheters and guide wires. I could also do very good practice of microvascular anastomosis with small tubes and 10-0 sutures. All this help me very much to improve my skills.

I spent rest of my time in doctor's office and its library. Library is full of Journals and books ; I could read few of them. With internet facility on my desk I could use my Laptop and wrote few articles. Doctor's office was a very good place as I could discuss about many cases with other neurosurgeons here in their free time. The best part was that it was opened 24 hours and has no restrictions.

During my fellowship I was allowed to attend conferences. I attended Annual Japan Neurosurgery Society Meeting and Japan- India friendship Conference in Osaka, Annual Endovascular Conference and Japan — Korea Endovascular Conference in Sendai and Shinshu Neurosurgical Conference in Nagano.

Here I had a chance to hear many international speakers. These meetings were the feast of knowledge and I gained a lot from these meetings. In this way I could also go different cities and the places nearby as a tourist and had a chance to see Japanese culture. I will always be thankful for this to Professor Kobayashi and Aizawa Hospital.

I will treasure this fellowship for my life and will try to implement in my future the things I learnt here. I think this fellowship will not only improve my surgical techniques but will improve me as a person.

相澤病院医学雑誌 Medical Journal of Aizawa Hospital 投稿規程

(記載内容等)

- 第1条 相澤病院医学雑誌(以下「本誌」という)は医学・医療に関する総説, 原著論文, 症例報告, 短報, 業績記録, 院内学会セミナー等の報告などを掲載する。
- 2 本雑誌は毎年1回3月に発行し, 原稿締め切りは前年12月末とする。

(投稿資格)

- 第2条 本誌への投稿は社会医療法人財団慈泉会の職員であることを原則とし, 編集委員会から投稿を依頼することができる。

(倫理的配慮)

- 第3条 患者情報の記載のある論文については, 患者のプライバシーに十分配慮した上で執筆する。また, 症例報告は原則として対象者の同意を得て執筆・投稿する。

(著作権等)

- 第4条 著者の論文への責任および著作権譲渡の確認のため, 別紙の投稿承諾書に必要事項を記入し自筆による署名をして投稿論文に添付する。
- 2 本誌に掲載された論文の著作権は, 社会医療法人財団慈泉会相澤病院に帰属する。また, 本誌に掲載された論文はオンライン公開される。

(投稿内容)

- 第5条 社会医療法人財団慈泉会相澤病院において行われた医学研究・医療・看護・講演会ならびに病院運営等に関する研究を対象とする。

- 1) 総説
- 2) 原著論文(医学・医療上の諸テーマに関する論文)
- 3) 症例報告(臨床上興味ある症例や事例, 研修医論文)
- 4) 短報(学会発表を論文様式で報告したもの等)
- 5) 業績記録(他雑誌への掲載論文等はタイトルと抄録のみ)
- 6) 学会・講演・セミナー等の報告(イエローページ: 話題トビックス, 書評, 学会参加印象記等)
- 7) その他, CPC 報告, 病院の運営, 活動紹介など編集委員が掲載に値すると認める論文
- 8) 編集委員会は必要に応じて, 著者に慈泉会の臨床研究倫理審査委員会あるいは所属施設の倫理委員会に諮問することを要請することができる

(執筆様式)

- 第6条 原稿の形式は, 表紙, 抄録(英文400 words 以内, 和文600字以内), 本文, 引用文献, 表, 図の説明, 図の順とする。表紙から図まで, 全てを通じた通しの頁番号を, 中央下に記入する。短報(組み上がり2頁)の場合, 1600字程度で図表1つにつき400字換算とする。
- 2 原稿は, A4 版用紙を用い, 出力紙とともに電子媒体で提出する。電子メールによる投稿も可とする。
 - 3 表紙の記載順序は, 題名, 著者名, 所属名, 責任著者とその連絡先, Key words (5個以内)。これらは, 和文と英文を併記する。
 - 4 原著論文の本文の構成は「目的」または「はじめに」, 「対象」, 「方法」, 「結果」, 「考察」, 「結語」とする。「症例報告」においては, 「対象」「方法」「結果」をまとめて「症例」とする。略語は本文初出時に, 正式名称(略語)の形で記載する。
 - 5 書体と用語は, 口語体, 当用漢字, 現代かなづかい, ひらがな文, 横書きとする。
- ・欧文, 数字, 小数点は半角を使用し, 句読点はコンマ「,」とピリオド「.」を使用する。単位はCGS単位(例: m mm kg mg/dl °C)を用いる。
 - ・欧文で記載される原語は欧文フォントで記入する。

・外国の人名, 文献, 薬品名は必ず原語, 文字は活字体を用いる。

- 6 図・表は, 各1枚につきA4用紙1枚とし, 明瞭なものとする。番号(図1, 図2, …… 表1, 表2, …… Fig. 1, Fig. 2, …… Table 1, Table 2, ……)をつけ, この番号に従って本文中で引用する。図の説明は別紙にまとめて記載する。
 - 7 図として顔や身体の一部等の写真を使用する場合は, 個人情報保護に十分な配慮を行うと共に, 文書による同意を得ることを原則とする。
 - 8 引用文献は, 主要なもののみとし, 本文には引用箇所の文末に肩付きで通し番号をつける。記載は, 引用順に一括し, 下記形式に従う。
- 欧文雑誌の略称は Index Medicus に従い, 和文雑誌は公式の略称を用いる。(http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng)
- 雑誌……………引用番号) 著者名(全員): 題名, 雑誌名
巻: 頁-頁, 発行年(西暦)
- 単行本……………引用番号) 著者名(全員): 書名, 第何版,
引用頁(pp 頁-頁), 発行所, その所在地, 発行年(西暦)
- 分担執筆……………引用番号) 著者名(全員): 章の表題. 編集者名, 書名, 第何版, 章の頁-頁, 発行所, その所在地, 発行年(西暦)

記載例:

- 1) 今泉均, 金子光治, 丹野克利: 津波災害による負傷者の神経内分泌学的ストレス分析. 日本救急医学会雑誌 6: 689-694, 1995
- 2) 田中潔: 医学論文の書き方. pp1-20, 医学書院, 東京, 1968
- 3) 鶴飼卓: 阪神・淡路大震災. 鶴飼卓(編). 事例から学ぶ災害医療, pp35-48, 南江堂, 東京, 1995
- 4) Sheahan DG, Jervis HR: Comparative histochemistry of gastrointestinal mucosubstances. Am J Anat 146: 130-132, 1976
- 5) Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology. 10th ed, pp 179-227, Saunders Co, Philadelphia, 1975
- 6) Berl S, Nicklas WJ, Clarke DD: Coupling of catecholamines and amino acid metabolism in the nervous system. In: Santini M (ed), Golgi Centennial Symposium: Perspectives in Neurobiology. pp 465-471, Raven Press, New York, 1975

(編集)

- 第7条 編集は相澤病院医学雑誌編集委員会で行う。

- 2 原稿は編集体裁を統一するため, 編集委員会で一部変更することができる。

(事務局)

- 第8条 投稿原稿は以下の事務局へ郵送または電子メールで送付する。

〒390-8510 松本市本庄2-5-1

社会医療法人財団慈泉会 医学研究研修センター 相澤病院医学雑誌事務局

電子メールによる投稿

e-mail: kensyuu1@ai-hosp.or.jp

本規程は平成18年12月1日より実施する

平成22年10月1日改定

平成24年9月1日改定

平成24年12月1日改定

平成25年6月20日改定

「相澤病院医学雑誌 Medical Journal of Aizawa Hospital」投稿承諾書

下記論文を「相澤病院医学雑誌 Medical Journal of Aizawa Hospital」へ投稿します。本論文は、他誌に掲載済みあるいは掲載予定のものではありません。また「相澤病院医学雑誌 Medical Journal of Aizawa Hospital」に掲載後の本論文の著作権は、社会医療法人財団慈泉会相澤病院に帰属し、電子媒体を問わず公開方法について、その権利を委譲することを了承いたします。

また、共著者がいる場合は、共著者として本論文内容に責任を持ち、同意していることを確認いたします。

論文タイトル：

筆頭著者名：
(所属)

(自筆署名)

年 月 日 提出

編集後記

相澤病院はこの冬、JCI (Joint Commission International) の本審査を受けた。昨年に受けた模擬審査では、合格圏外だった。それなりに準備したつもりだったが現実には厳しく、逆に膨大な数の不備を指摘されてしまった。あと1年では時間が足りず、とても間に合わないと不安になった。しかし、諦めずに急ピッチで準備をして課題を克服し、ついに本審査の日を迎えた。自分の部署にサーベイヤーがいつ回ってくるのか、そしてどんな調査と質問をしていくのか、緊張の5日間だった。

審査終了後、サーベイヤーのモーリン氏が話す総括を、職員が大勢集まって聴いた。

“It really has been a privilege to survey your hospital...I would really like to thank Dr. Aizawa, and his leaders for being so courageous for inviting us and exposing yourself to the survey...This is a tremendous project and you are all parts of the success of this project. Each one of you contributes to the success of the safety of this hospital. And without you, I am sure hospital would not have been able to do this...Our conclusion is that we should recommend you for the accreditation. Congratulations.” (通訳)「この病院をサーベイさせていただきまして本当に光栄でございました(中略)そして今回、相澤先生をはじめ、リーダーの皆様には勇敢にも我々を受け入れていただき、全てをさらけ出していただきましたことに感謝申し上げます(中略)これは大変大きなプロジェクトであります。そして皆様がこのプロジェクトの成功に寄与しています。おひとりおひとりがこの病院の安全に貢献されています。皆様の存在がなければ病院はこれを達成できなかったと思います(中略)我々の総括ですけれども、我々はこの病院に対しましては認定の推奨をさせていただくということでございます。おめでとうございます。」

正式な可否の発表は、後日になることは承知していたが、合格したと受け取れる嬉しい言葉を聞いて、職員から歓声と拍手がおこり、会場が沸いた。

厳しい質問をされるので、怖くて近づきたい人達と思っていたサーベイヤーが、私たちを成長させてくれた感謝すべき指導者にみえた。サーベイヤーが自分の部署に回ってきたときは焦ってしまい、予想していた範囲の質問ですら、うまく答えることができなかった。この数年間、あんなに準備してきたのに、自分の失敗で不合格になるのではと心配だった。嬉しくて涙している職員もいた。私たちひとりひとりの努力がサーベイヤーに認めてもらえたのだ。

それから5日後、正式にJCI認証授与の通知が相澤病院に届いた。3年後にまた、更新のため審査を受けることになる。今回、合格したといっても、まだ充分でない点も指摘されている。新たな課題に向けて、職員の力をあわせて取り組んでいきたい。

JCIのような、外部組織の審査を受けることはやはり重要だ。内部の人間だけで仕事していると、どうしても独善的になりやすい。考えてみれば論文執筆も同じこと。自分の考えを論文として発表すると、査読者や外部からの評価をうける。賛同ばかりでなく、批判もあるかもしれない。しかし、この繰り返し執筆者の進歩はもちろんのこと、医学全体が発展していくために必要なのである。相澤病院医学雑誌が、すこしでも医学の進歩に貢献できることを願っている。

相澤病院医学雑誌 編集委員長
小口 智雅

相澤病院医学雑誌 第11巻

2013年 3 月31日 発行

発行者 社会医療法人財団慈泉会相澤病院
〒390-8510 松本市本庄 2-5-1
TEL 0263-33-8600 FAX 0263-33-8716
URL <http://www.ai-hosp.or.jp/>
E-mail igakuken@ai-hosp.or.jp

編 集 相澤病院医学雑誌編集委員会

印 刷 電算印刷株式会社
〒390-0821 松本市筑摩 1-11-30
TEL 0263-25-4329/FAX 0263-25-9849

無断転載・複製を禁じます

