

**Leiomyosarcoma involving the inferior vena cava in an elderly patient with reference to its operative modalities:
a case report**

**Hiroshi Ushida¹, Ryosuke Murai¹, Mitsuhiro Narita¹,
Fumiyoshi Kojima² and Yusaku Okada¹**

1) Department of Urology,

2) Department of Clinical Laboratory Medicine,

Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan.

Abstract

We report a case of primary pararenal leiomyosarcoma involving the inferior vena cava (IVC) in a 78-year-old woman with exertional dyspnea. In the present case, we performed the tumor resection with transient transection and primary repair of the IVC in order to avoid invasive surgery. Although the usual treatment for younger patients is complete tumor resection with wide margins (IVC and adjacent organs) to minimize relapse, this may be too invasive for aged patients. In this report, we discuss the importance of minimizing the risk of complications following treatments in aged patients.

Key words: Leiomyosarcoma, inferior vena cava, elderly patient

To whom correspondence should be addressed at: Hiroshi Ushida MD

Department of Urology, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga, 520- 2192, Japan.

Tel: +81-77-548-2273; Fax: +81-77-548-2400;

Email: ushida@belle.shiga-med.ac.jp

Introduction

Primary leiomyosarcoma involving the inferior vena cava (IVC) is a rare lesion with less than 300 cases reported. Due in part to the rarity of leiomyosarcoma of the IVC, the treatment regimen for elderly patients has not clearly established yet. In general, the usual treatment scheme for younger patients includes complete tumor resection with wide margins to minimize relapse. However, it may be too invasive for aged patients. Thus, the current report will focus on surgical management of the IVC to clarify this issue. Here we describe the way of management in a case of primary pararenal leiomyosarcoma involving the IVC in an elderly patient who was treated with transient transection and primary repair of the IVC in order to avoid invasive surgery. In this case, we describe our trial to transient transection of tumor bearing IVC segments for its reuse for vascular reconstruction.

Case report

A 78-year-old woman with exertional dyspnea visited local hospital where helical computed tomography (CT) of the abdomen showed an 8×7 cm heterogeneous mass in contact with the medial side of the right kidney and the posterior side of the IVC (Fig. 1-a). Magnetic resonance imaging (MRI) was carried out in order to evaluate the disease extension to the adjacent major vessels more precisely for the decision of the surgical approach. MRI showed blood flow impairment of the middle and lower segments of the IVC, which extended to the right renal vein. However, there was no thrombosis in these segments (Fig. 1-b).

In this condition, an *en-bloc* resection including the middle and lower segments of the IVC is usual indication. However, this type of surgery would be too invasive for an elderly patient and would carry a high risk for many complications after the treatment. Thus, we chose a less invasive surgical approach that would preserve the IVC. We transected the IVC at the infrarenal portion (Fig. 2-a, b) in order to extirpate the tumor in the free space. The tumor widely adhered to the IVC and right renal vein grossly, but the tumor was relatively easily teased off from the transected IVC. Following this procedure, the resected segment of the IVC was reused for the repair of the IVC. The operative time and amount of bleeding were 6 hours 31 minutes and 2560ml,

respectively. The clamped time of the IVC was 57 minutes. The resected tumor was $9.3 \times 8.4 \times 6.5$ cm in diameter and weighed 270 grams. Macrographic sections of the specimen appeared homogeneous without hemorrhage or necrosis. Her postoperative convalescence was uneventful without any complications. In particular, the patient did not require long-term anticoagulant treatment since she underwent primary repair instead of prosthetic graft replacement of the IVC.

The pathologic analyses showed that the tumor tissues comprised fascicles of eosinophilic fusiform cells with elongated nuclei with blunt ends. Sizes of the tumor cell nuclei vary mildly (Fig. 3 H.E.), and there were two mitoses per 10 high-power field (Inset). Immunohistochemical analyses revealed that caldesmon and smooth muscle actin (SMA) were positive, however s-100 protein was negative (Fig. 3). These findings were consistent with retroperitoneal leiomyosarcoma. The surgical margins were free of tumor. Although local recurrence occurred 12 months after the initial treatment, the patient is alive with disease 42 months postoperatively.

Discussion

Leiomyosarcoma involving the IVC arise from the smooth muscle cells of the vessel wall, either from IVC itself or its branches. Due to its rarity, optimal management and long-term outcomes are not yet well described. Aggressive surgical management should be attempted for complete excision whenever possible. However, leiomyosarcoma is reported to have a poor prognosis. The overall survival of patients with tumors in all segments of the IVC is 49.4% in 5 years and 29.5% in 10 years, despite complete resection of the tumors with wide free margins¹. Local recurrence occurred in 33% of the patients, and distant recurrence occurred in 48% of the patients². After aggressive surgical resection, the IVC could be managed using primary repair, ligation, or prosthetic graft. Each procedure has different merits and demerits. For patients of advanced age, the postoperative quality of life (QOL) is especially important since they carry a higher risk for major complications following the invasive surgery which may be lethal¹. When we choose operative procedures, the cases should be assessed individually to determine the best strategy to reconstruct the IVC for a better prognostic outcome in young patients and to lower the risk of complications in elderly patients.

In fact, there is considerable controversy about the type of caval reconstruction to perform as a treatment for leiomyosarcoma with reference to the patient's age, tumor

location and size, and involvement of adjacent organs. Several authors recommend prosthetic replacement, but others often perform cavoplasty or ligation of the IVC³⁻⁶.

The type of IVC resection should be tailored individually depending on the topographic tumor expansion. Circumferential IVC resection with graft replacement in particular requires long-term anticoagulant treatment for preventing thrombus formation. If good patency of the graft could not be maintained at the renal vein portion of the IVC, renal failure and leg edema would be induced¹. In our case, the elderly patient did not require long-term anticoagulant treatment due to the transient transection of the IVC at the infrarenal portion and primary repair instead of prosthetic graft replacement of the IVC.

Our report shows that it is important to minimize the risk of complications following treatments for leiomyosarcoma of the IVC in aged patients.

Figure legend

Figure 1-a :

The contrast enhanced CT of the abdomen showed an 8 × 7 cm heterogeneous mass which compressed the IVC toward to the anterior side.

Figure 1-b :

MRI did not show the disease extension to the adjacent major vessels and the intramural space of the IVC.

Figure 2-a : Intraoperative views

The IVC was compressed anteriorly. Dissection of the tumor from the IVC was deemed difficult, thus transient transection of the IVC was performed to remove the tumor.

Figure 2-b : Schematic presentation of the tumor resection.

Figure 3 : Histopathological findings (magnification of all pictures, ×100)

The tumor tissues showed eosinophilic fusiform cells forming fascicles. There were a few mitoses (Inset). Immunohistochemical stains for caldesmon and smooth muscle actin (SMA) were positive, however s-100 protein was negative.

References

- 1, Mingoli A, Cavallaro A, Sapienza P, Di Marzo L, Feldhaus RJ, Cavallari N. International registry of inferior vena cava leiomyosarcoma: analysis of a world series on 218 patients. *Anticancer Res.* Sep-Oct;16 (5B):3201-5, 1996.
- 2, Hollenbeck ST, Grobmyer SR, Kent KC, Brennan MF. Surgical treatment and outcomes of patients with primary inferior vena cava leiomyosarcoma. *J Am Coll Surg.* Oct;197 (4):575-9, 2003.
- 3, Alexander A, Rehders A, Raffel A, Poremba C, Knoefel WT, Eisenberger CF. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: radical surgery and vascular reconstruction. *World J Surg Oncol.* Jun 26; 7:56, 2009.
- 4, Cho SW, Marsh JW, Geller DA, Holtzman M, Zeh H 3rd, Bartlett DL, Gamblin TC. Surgical management of leiomyosarcoma of the inferior vena cava. *J Gastrointest Surg.* Dec;12(12):2141-8, 2008.
- 5, Ito H, Hornick JL, Bertagnolli MM, George S, Morgan JA, Baldini EH, Wagner AJ, Demetri GD, Raut CP. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: survival after aggressive management. *Ann Surg Oncol.* Dec;14(12):3534-41, 2007.
- 6, Kieffer E, Alaoui M, Piette JC, Cacoub P, Chiche L. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: experience in 22 cases. *Ann Surg.* Aug;244(2):289-95, 2006.

Fig.1-a

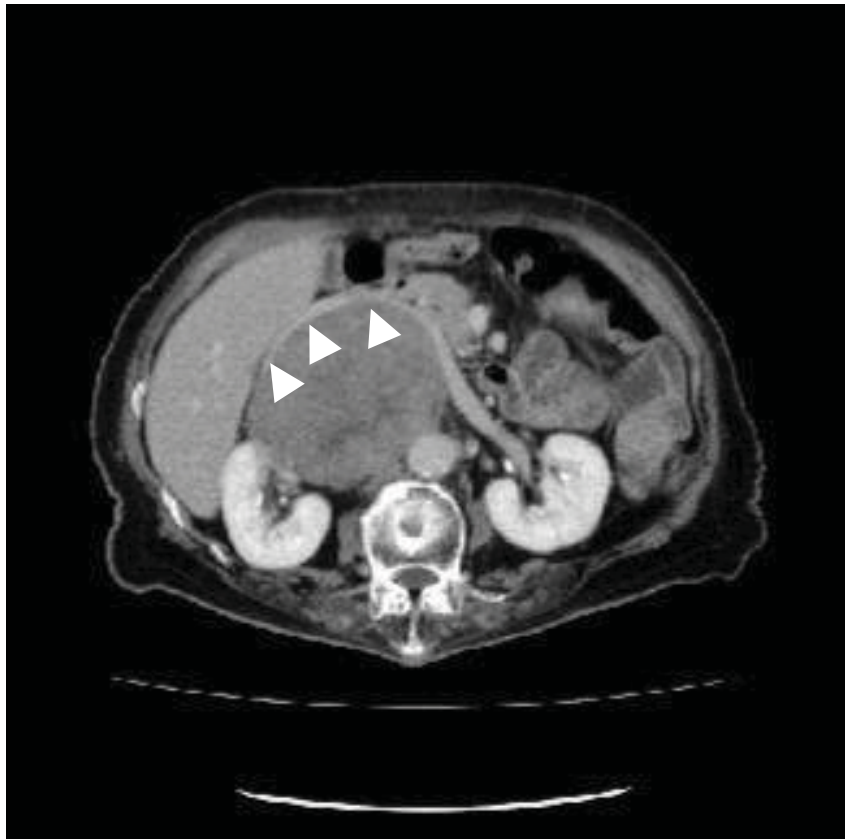


Fig.1-b



Fig.2-a

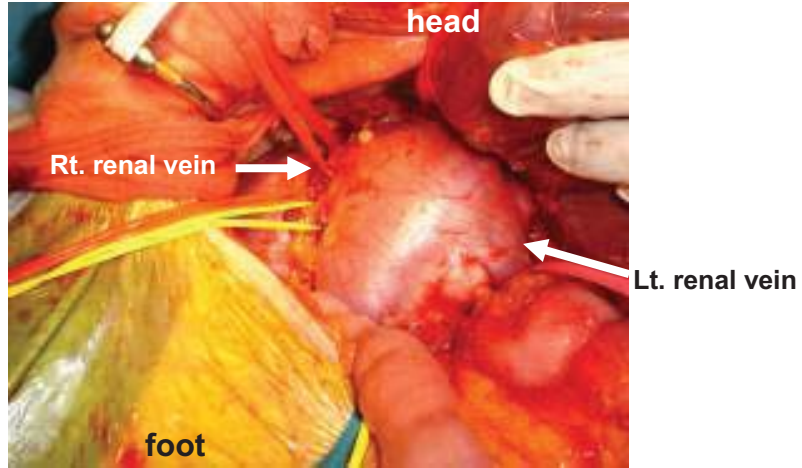


Fig.2-b

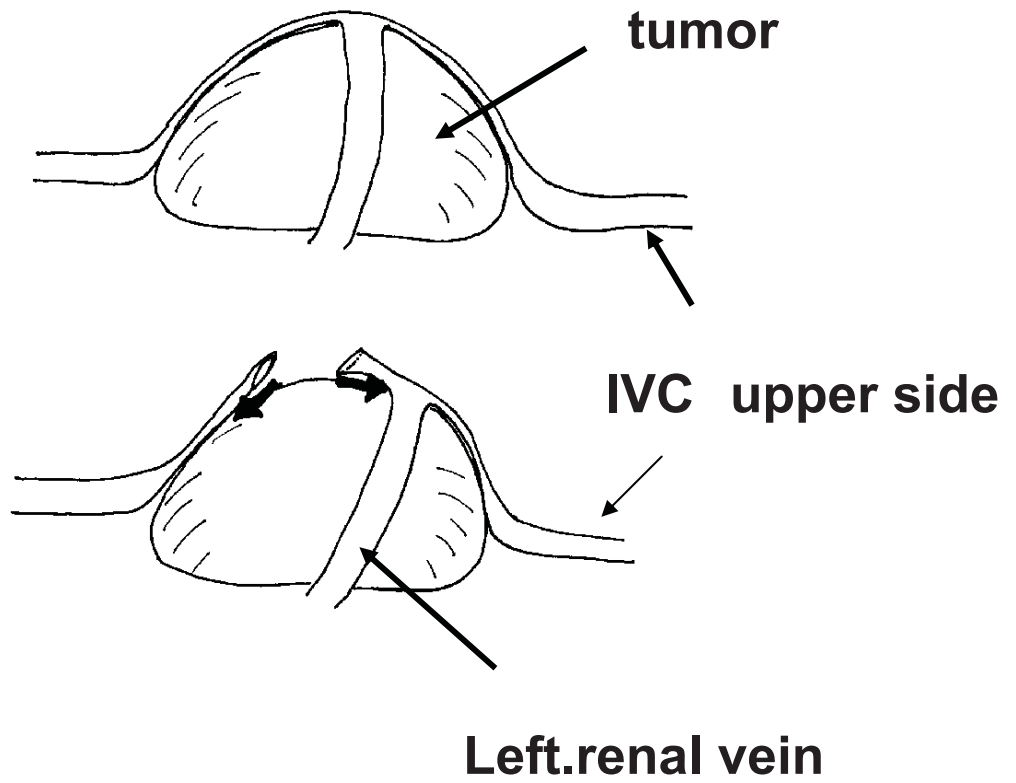
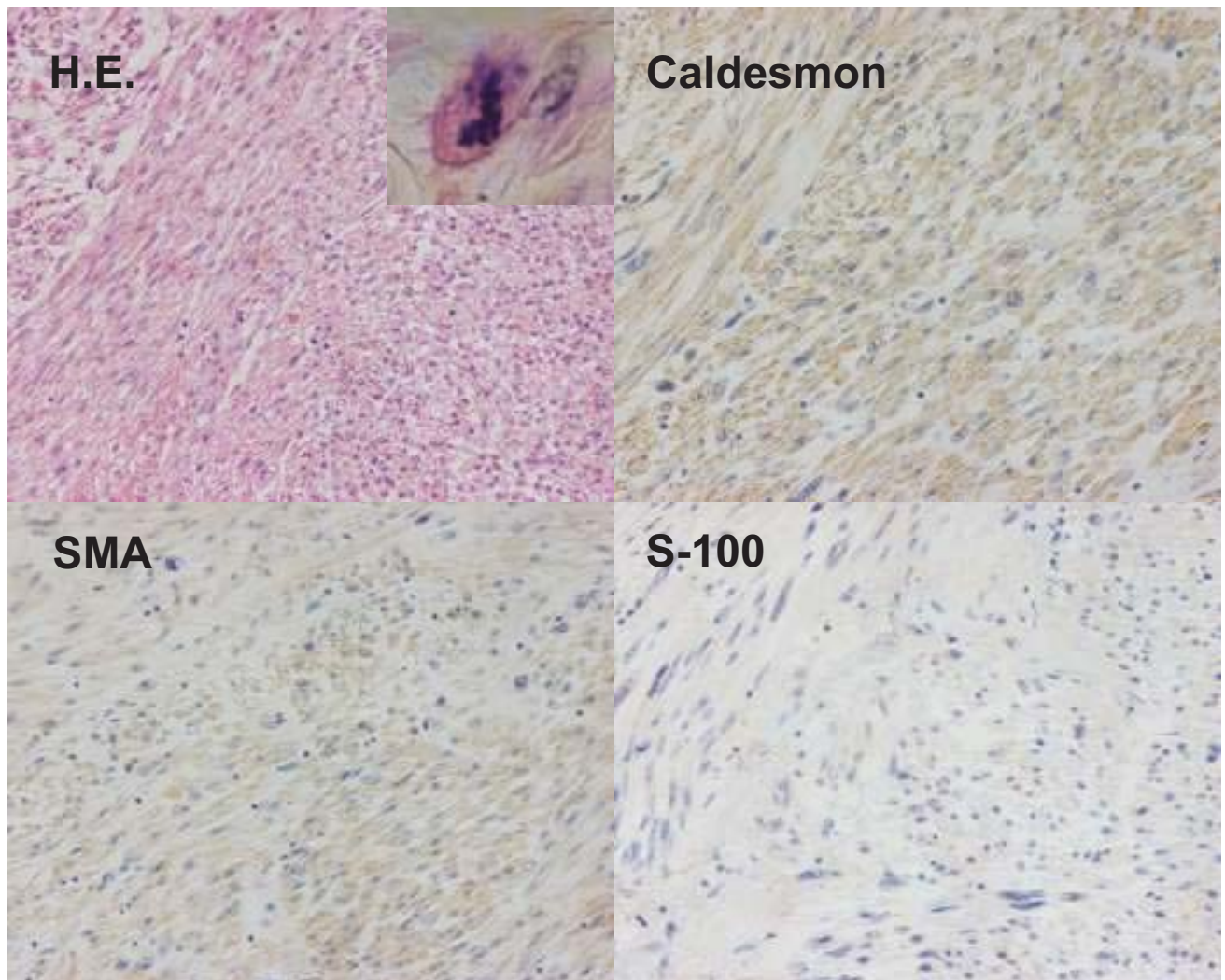


Fig.3



Enlargement of accessory spleen subsequent to splenectomy associated with gastrectomy can mimic a solitary tumor: Report of a case

Haruaki ISHIBASHI¹⁾, Ken-ichi MUKAISHO²⁾, Masato WAKABAYASHI³⁾, Takayuki TAKEUCHI⁴⁾, Hiroki ISHIKAWA⁴⁾

1) Department of Surgery, Higashi-Ohmi municipal Notogawa Hospital

2) Department of Pathology, Shiga University of Medical Science

3) Department of Surgery, Ohmi-Kusatsu Hospital

4) Department of Internal Medicine, Higashi-Ohmi municipal Notogawa Hospital

Abstract We report a case of a 65-year-old woman with an incidental about 20-mm solitary mass between the lateral segment of the left lobe of the liver and left kidney 5 years after splenectomy associated with total gastrectomy. The mass was surgically resected, and histological examination revealed it to be an accessory spleen. Small accessory spleens mostly located near the splenic hilus, but large accessory spleens are unusual after total gastrectomy with regional lymph nodes resection. The remaining accessory splenic tissue would undergo compensatory hypertrophy. Hence, the possibility of accessory spleens must be considered when an intra-abdominal mass is identified in a patient with splenectomy associated with gastrectomy.

Keyword splenectomy, accessory spleen, α -smooth muscle actin, splenosis, feeding artery

Introduction

Laparotomy sometimes reveals accessory spleens, and their incidence is reported to be about 10–30% on autopsy [1-3]. Most (about 80%) are frequently found at the splenic hilus, in the ligaments adjacent to the greater curvature of the stomach and the major omentum. Some accessory spleens are distinct from the native spleen in that they lack a hilus and have their own separate vascular supply [1]. Typically, accessory spleens appear on CT scans as well-margined, round masses that are smaller than 20 mm (transverse diameter ranged from 4 to 25 mm, with a mean diameter of 11.6 mm) and enhance homogeneously on contrast-enhanced images [1]. Further reports suggest that accessory spleens not identified at the time of splenectomy may subsequently undergo compensatory enlargement [4-6]. These cases are mostly due to hypersplenism caused by a hematological disorder and liver cirrhosis etc.

Here, we report the case of a 65-year-old woman with previous splenectomy associated with treatment

of advanced gastric cancer. She presented with an incidental about 20-mm, intra-abdominal mass mimicking a neoplastic lesion 5 years after the surgery. It was eventually diagnosed as an accessory spleen by postoperative histological examination.

Case report

A 65-year-old woman underwent curative total gastrectomy with D2 lymph nodes dissection and splenectomy for gastric cancer (U, post, pT2(subserosa)N0M0, and Stage IB,) in July 2002. She was followed-up once a month over the next 5 years after surgery. Computed tomography (CT) scans were performed twice a year during this follow-up period. In June 2007, the ninth CT scan after surgery showed an about 20 mm solitary mass between the lateral segment of the left lobe of the liver and left kidney (Fig. 1). The mass showed up as a high density lesion in the arterial phase of the contrast-enhanced CT image and washed out in the equilibrium phase. Ultrasonography (US) also showed an about 20-mm space occupied lesion consisting of homogeneous tissue in the same area (Fig. 2). Furthermore, angiography showed that the tumor-like

Correspondence: K. Mukaisho

Department of Pathology, Shiga University of Medical Science

Tel: +81 77 548 2167, Fax: +81 77 43 9880, e-mail: mukaisho@belle.shiga-med.ac.jp



Fig. 1 Computed tomography scan.

The contrast-enhanced CT scan revealed a solitary mass (arrow head) between the lateral segment of the left lobe of the liver and left kidney.

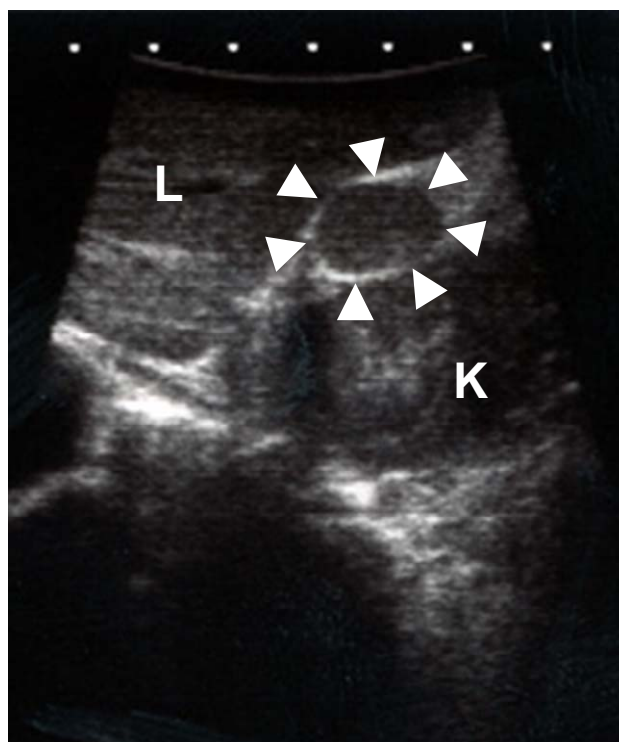


Fig. 2 Ultrasonography.

Tumor-like lesion size was about 20 mm in diameter (arrow head), encapsulated and homogenous echoic lesion. L: left lobe of the liver, K: left kidney.

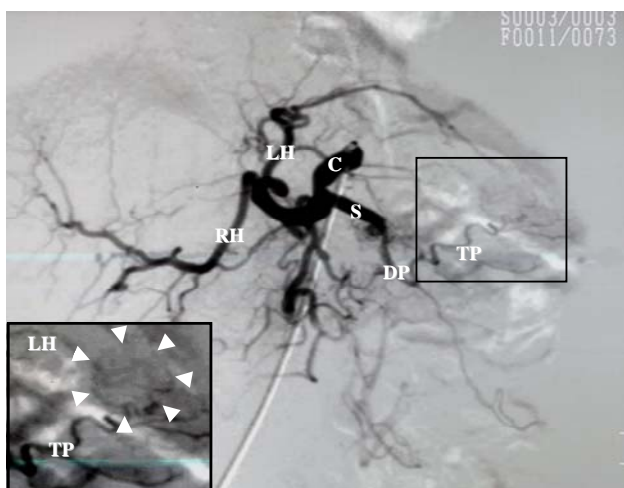


Fig. 3 Angiography.

Tumor stain (inset, arrow head) was noted, and possible feeding arteries were considered: left hepatic artery or transverse pancreatic artery. LH: left hepatic artery, RH: right hepatic artery, C: celiac artery, S: splenic artery, DP: dorsal pancreatic artery, TP: transverse pancreatic artery.

lesion was hypervascular and about 20-mm in maximum diameter. Analysing the angiography, two possible feeding arteries were considered: the left hepatic artery and a branch of the dorsal pancreatic artery (maybe the transverse pancreatic artery was also considered). Based on these radiographic and US findings, we strongly suspected the left hepatic artery to be the feeder (Fig. 3), and a diagnosis of hepatocellular carcinoma (protrude type) was made for the tumor-like lesion.

Surgery through a left subcostal approach was then performed in July 2007. The tumor-like lesion was detected by US because adhesion resulting from the

previous surgery made visual examinations difficult. Contrary to what we initially suspected, the tumor-like lesion was not connected to the liver; it was actually located on the upper posterior pancreas. The tumor-like lesion was revealed to be round, soft, and deep red–purple in color on separating from pancreas, and it was connected to the splenic vein by a thick (5 mm), but short (7 mm) blood vessel (Fig. 4).

Macroscopically, the inside of the resected specimen after it had been cut in two showed to be round, 17mm in diameter and consisting of blood rich spleen-like tissue (Fig. 5). The resected specimen was slightly smaller than 20 mm because that blood supply had been shut down in the surgery. Microscopic analyses showed normal splenic red and white pulp components, including lymphoid follicles with germinal center formation, and the specimen had a thick capsule with smooth muscle elements positive for α -smooth muscle actin (α -SMA) by immunohistochemical analysis (Fig. 6A-C). These findings confirmed the lesion to be an accessory spleen.

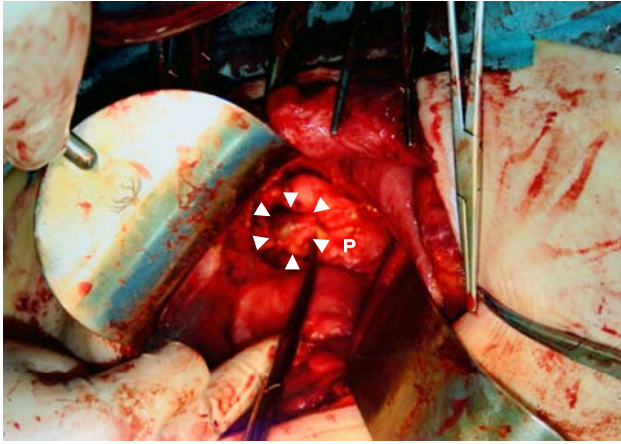


Fig. 4 Laparotomy findings.

Tumor-like lesion (arrow head) was located on the upper posterior pancreas. It was round, soft, and deep red–purple in color. P: pancreas.

Discussion

A 65-year-old woman carried an incidental about 20-mm solitary mass between the lateral segment of the left lobe of the liver and left kidney 5 years after splenectomy associated with total gastrectomy. We did not consider the possibility of the present tumor-like lesion being an accessory spleen while performing the surgery. The mass was surgically resected, and histological examination revealed it to be an accessory spleen.

It would be occasionally difficult to distinguish accessory spleen from splenosis. The possibility of splenosis must be acknowledged, even if splenosis is unusual after splenectomy without trauma. Splenosis is the autotransplantation of splenic tissue, and usually occurs following traumatic rupture of the spleen. The lesions can be multiple and very small, ranging from a few millimeters to several centimeters, and could enlarge after splenectomy [7-9]. Histologically, splenosis is not encapsulated nor does it usually present with smooth muscle elements and supply vascular branches arising from the splenic artery. In contrast, accessory spleens are encapsulated with the smooth muscle elements, which is similar structure of normal spleens [1, 10]. In this case, we identified smooth muscle elements in the capsule of the resected specimen using immunohistochemical staining of α -SMA. Furthermore, angiography indicated a feeding artery (TPA; one of the branches of splenic artery) in the intra-abdominal mass. These findings revealed the resected specimen to be accessory spleen rather than splenosis. We highly suspect the accessory spleen to have been extremely small at the time of the

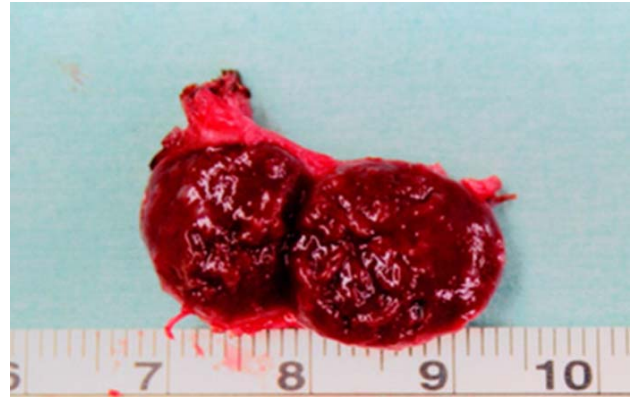


Fig. 5 Macroscopic findings of the inside of the resected specimen.

A round mass, 17 mm in maximum diameter, and consisting of blood rich spleen-like tissue was noted.

original surgery for the treatment of gastric cancer, and believed it to have enlarged due to compensatory hypertrophy after splenectomy.

We highly suspected hepatocellular carcinoma as well as islet cell tumor and carcinoid on preoperative differential diagnosis. Diagnosing accessory spleen with CT scans and US is feasible in cases where the spleen is still present because its margin and density can be evaluated. However, in this case, CT scan and US did not provide a conclusive diagnosis, and percutaneous tissue biopsy was deemed imprudent. It has been reported that radionuclide imaging with technetium sulfur colloid, which can identify accessory splenic tissue, is reasonable to perform in patients who have had previous splenectomy, and in instances where accessory spleen is suspected [11]. In addition, accessory spleen has been correctly diagnosed by noninvasive techniques such as ^{99m}Tc -heat-damaged red blood cell and single photon emission computed tomography [12]. However, these techniques

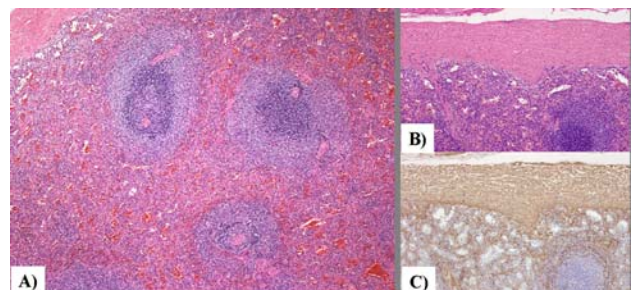


Fig. 6 Microscopic findings.

The nodule was composed of lymphoid follicles and splenic pulp (A, B), and it had a capsule with smooth muscle elements positive for α -SMA (C). A) Hematoxyline and eosin (HE) staining (lower magnification), B) HE staining (higher magnification), C) Immunohistochemical staining of α -SMA.

offer far inferior anatomic resolution compared with CT or MRI (magnetic resonance imaging), thus increasing the likelihood of misdiagnosis [13]. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI and Levovist-enhanced US, the mechanisms of which are theoretically similar to that of ^{99m}Tc scintigraphy, can also be used as alternative tools to confirm the diagnosis of accessory spleen [14, 15].

Taking all these findings into account, we present a case of accessory spleen, which was incidentally discovered during follow up after total gastrectomy due to gastric cancer. When an intra-abdominal mass is identified in a postsplenectomy patient, even if after lymph nodes dissection associated with gastric cancer, accessory spleen must be acknowledged as a differential diagnosis, and more specific examinations should be performed to obviate unnecessary laparotomy.

References

- [1] Mortelé KJ, Mortelé B, Silverman SG. CT features of the accessory spleen. *AJR*, 183: 1653-1657, 2004.
- [2] Zollinger R. Zollinger's Atlas of Surgical Operations 8th ed., New York, The McGraw Hill, 2003.
- [3] Freeman JL, Jafri SZ, Roberts JL, Mezwa DG, Shirkhoda A. CT of congenital and acquired abnormalities of the spleen. *Radiographics*, 13: 597-610, 1993.
- [4] Beahrs JR, Stephens DH. Enlarged accessory spleens. CT appearance in postsplenectomy patients. *AJR*, 135: 483-486, 1980.
- [5] Casaccia M, Torelli P, Squarcia S, Sormani MP, Savelli A, Troilo BM, Santori G, Valente U, Basso N, Silecchia G, Bresadola F, Terrosu G, Pietrabissa A, Valeri FM, Prosperi P, Saviano M, Gelmini R, Uggeri F, Caprotti R, Romano F, Logrieco G, Moraldini A, Dallatorre A, Rosati R, Bona S, Cavaliere P, Cavaliere D, Spinoglio G, Buccoliero F, Berta R, Pedrazzoli C, Bigi L, Barbieri IM, Donini I, Donini A, Colecchia G, Monteferrante E, Prete F, Memeo V, Puglisi F. The Italian Registry of Laparoscopic Surgery of the Spleen (IRLSS) A retrospective review of 379 patients undergoing laparoscopic splenectomy. *Chir Ital*, 58: 697-707, 2006.
- [6] Mishin I, Ghidirim G. Accessory splenectomy with gastroesophageal devascularization for recurrent hypersplenism and refractory bleeding varices in a patient with liver cirrhosis: report of a case. *Surg Today*, 34: 1044-1048, 2004.
- [7] Carr NJ, Turk EP. The histological features of splenosis. *Histopathology*, 21: 549-553, 1992.
- [8] Fleming CR, Dickson ER, Harrison EG Jr. Splenosis: autotransplantation of splenic tissue. *Am J Med*, 61: 414-419, 1976.
- [9] Livingston CD, Levine BA, Lecklitner ML, Sirinek KR. Incidence and function of residual splenic tissue following splenectomy for trauma in adults. *Arch Surg*, 118: 617-620, 1983.
- [10] Otubo T, Takasaki T, Yamamoto M. An ectopic spleen resected as a hepatocellular carcinoma. *Therapeutic Research*, 15: 226-239, 1994. (in Japanese)
- [11] Sty JR, Conway JJ. The spleen: development and functional evaluation. *Semin Nucl Med*, 15: 276-298, 1985.
- [12] Ota T, Tei M, Yoshioka A, Mizuno M, Watanabe S, Seki M, Nakata H, Yamamoto I, Morita R. Intrapancreatic accessory spleen diagnosed by technetium-99m heat-damaged red blood cell SPECT. *J Nucl Med*, 38: 494-495, 1997.
- [13] Sica GT, Reed MF. Case 27: intrapancreatic accessory spleen. *Radiology*, 217: 134- 137, 2000.
- [14] Kim SH, Lee JM, Han JK, Lee JY, Kim KW, Cho KC, Choi BI. Intrapancreatic accessory spleen: findings on MR Imaging, CT, US and scintigraphy, and the pathologic analysis. *Korean J Radiol*. 9: 162-174, 2008.
- [15] Herédia V, Altun E, Bilaj F, Ramalho M, Hyslop BW, Semelka RC Gadolinium- and superparamagnetic-iron-oxide-enhanced MR findings of intrapancreatic accessory spleen in five patients. *Magn Reson Imaging*, 26: 1273-1278, 2008.

透析患者に発生した乳癌の 1 例

北村 美奈, 阿部 元, 富田 香, 河合 由紀, 森 毅
張 弘富, 久保田 良浩, 梅田 朋子, 来見 良誠, 谷 徹
滋賀医科大学外科学講座 乳腺・一般外科

A Case of Breast Cancer on Hemodialysis

Mina KITAMURA, Hajime ABE, Kaori TOMIDA, Yuki KAWAI, Tsuyoshi MORI
Hirotomi CHO, Yoshihiro KUBOTA, Tomoko UMEDA, Yoshimasa KURUMI and Tohru TANI
Division of General Surgery, Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

Abstract It is reported that incidence of the malignant tumor is high in the patients treated by hemodialysis. Here, we report a case of breast cancer on a 65-years-old woman treated by hemodialysis for the chronic renal failure. Ultrasonography and mammography revealed a mass lesion with irregular shape. Cytological study suggested a malignancy. She was surgically treated by partial mastectomy and sentinel lymph node biopsy. Histological study revealed invasive ductal carcinoma, without estrogen receptor, progesterone receptor, or HER2. Following to the post-operative radiation therapy, the patient has been under oral chemotherapy of tegafur-uracil. No recurrent disease is detected during 16 months' post-operative follow-up period.

Keyword hemodialysis, breast cancer, chemotherapy

はじめに

一般に透析患者では悪性腫瘍の発生率が高いといわれている^[1,2]が,本邦で乳癌発生率の報告はまとまった報告が少ないため^[3,4],推測の域を出ていない。血液透析の普及に伴い慢性腎不全患者の予後が改善しており,それにより透析患者に発生する悪性腫瘍を治療する機会が増えている。また,透析患者に対する化学療法については確立されておらず,その体内動態を十分に把握して使用することが重要である。今回われわれは,血液透析患者に化学療法を施行し得た乳癌の1例を経験したので報告する。

症 例

症 例 : 65 歳, 女性。

主 訴 : 右乳房腫瘍。

現病歴 : 慢性腎炎のため, 9 年前より血液透析を受けていた。1 ヶ月前に右乳房外側に 1cm 大の腫瘍を触知し, 当科を紹介された。

既往歴 : 45 歳時に授乳時乳腺炎, 56 歳時に慢性腎不全と診断され, 血液透析導入。63 歳時に副甲状腺摘出術。

入院時現症 : 身長 160 cm, 体重 57kg。右乳房 C 領域に 1cm の不整な腫瘍を認め, 腋窩リンパ節は触知しなかった。

血液検査所見 : 軽度の貧血と腎機能低下を認めた。CEA, CA15-3 などの腫瘍マーカーは正常範囲内であった。

画像所見 : 乳房超音波検査では右 C 領域に不整形の

Received January 14, 2011

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 (乳腺・一般外科) 北村 美奈

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 kmina@belle.shiga-med.ac.jp

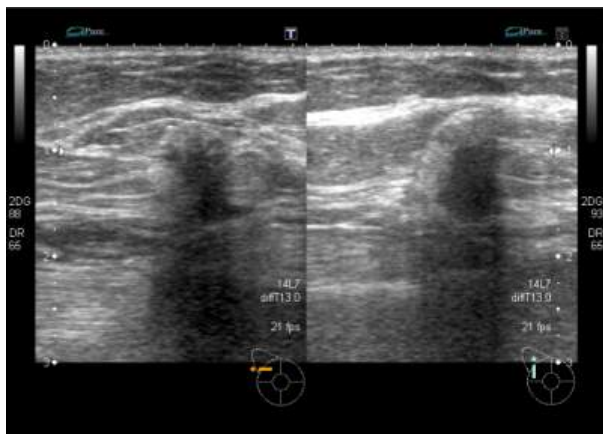


図1 超音波検査所見

右C領域に不整形,ハロー(+),前方境界線の断裂(+), D/W 比>1の腫瘍影を認める。

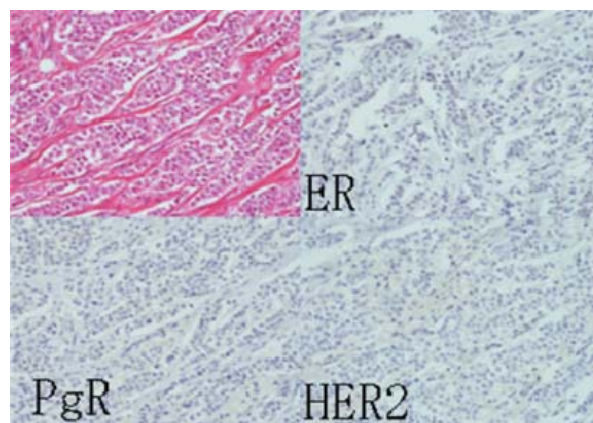


図3 病理組織学的所見

invasive ductal carcinoma (solid tubular type), ER(0%), PgR(0%), HER2(0)

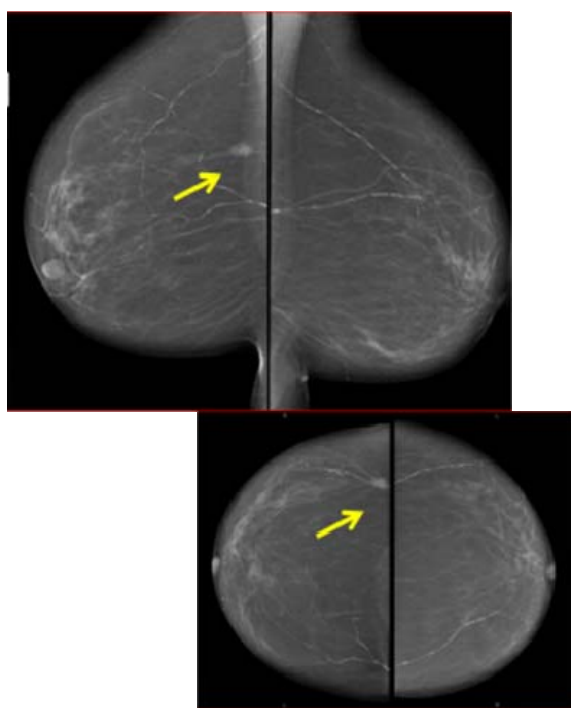


図2 マンモグラフィ

右UO領域にスピキュラを伴った腫瘍陰影を認める。

ハローを伴う, 大きさ 11.5×4mm で前方境界線の断裂した縦横比の大きい腫瘍影を認め, カテゴリー5 と判断した(図1)。マンモグラフィでは右UO領域にスピキュラを伴った腫瘍陰影を認め, カテゴリー5 と判断した(図2)。CTでは大胸筋浸潤や腋窩リンパ節の腫大は認めず, 明らかな遠隔転移も認めなかった。

手術: 穿刺吸引細胞診にて悪性と診断され, T1N0M0 Stage I の乳癌と診断し, 乳房円状部分切除術とセンチネルリンパ節生検を施行した。

病理組織学的所見: invasive ductal carcinoma (solid

tubular type)で, 周囲の脂肪組織に浸潤していたが, 明らかな脈管侵襲は認めなかった。リンパ節転移は陰性であった。Nuclear gradeは1で, ホルモンレセプター(ER, PgR)とHER2はともに陰性であった(図3)。

術後経過: 術後第2病日に血液透析を再開し, 合併症なく順調に経過した。残存乳房へ50Gyの放射線照射を行い, Tegafur・Uracil (UFT) 300mg/日の経口化学療法を施行しているが, 術後1年4カ月の現在, UFTによる副作用を認めず, 再発も認めていない。

考察

血液透析中患者の周術期管理では, 貧血, 易出血性, 創傷治癒遅延, 易感染性などの管理に十分な注意を払うことが必要である^[4]。本症例では手術前日と術後2日目に通常のヘパリン透析を施行したが, 術中出血量や術後合併症としての出血や血腫形成は認めなかった。また, 透析中症例の乳癌再発が内シヤント側であった場合, 腋窩リンパ節郭清を考慮する際, 術前に内シヤントを閉鎖したほうが無難^[5]という意見と, 閉鎖しなくても問題はない^[6]という意見がある。本症例では内シヤントは乳癌と反対側であったため, 特に考慮する必要はなかった。

血液透析患者であっても, 基礎疾患や出血に十分注意すれば一般の乳癌患者と同様に周術期管理を行うことが可能である。したがって適切な周術期管理が可能であれば, 積極的に外科的治療ならびに化学療法, 放射線治療を行うことを考えるべきである。

乳癌に対する補助薬物療法^[4]のうち, 薬物の慢性腎不全症例での適用について考察した(表1)。アンストラサイクリン, タキサン系は血液透析と投与のタイミングをはかれば問題ないと考えられる。5-FUは肝のDPD

(dihydropyrimidine dehydrogenase)によって代謝されるために問題は少ない。経口 FU 剤のうち、UFT と S-1 は 5-FU の代謝酵素である DPD の阻害剤が配合されている。しかし、S-1 には DPD 阻害活性がウラシルの 200 倍といわれているギメラシルが配合されており、骨髄毒性が現れる傾向が強い。カペシタピンは DPD 阻害によって神経毒性の強い F-β アラニンが蓄積され、手足症候群が起こりやすい。女性ホルモン拮抗剤であるタモキシフェン等は使用に問題はない。アロマターゼ阻害剤のうち、エキセメスタンの代謝は肝排泄型であるが、42%は尿中排泄であり、透析症例においては血漿蛋白と強く結合し、除去されないため、半量にすることが推奨されている。

本症例はリンパ節転移を認めなかったが、ER (-), PgR(-), HER2(0)の triple negative 乳癌症例であり、術後補助化学療法は必要と考えられた。本症例は他院で外来透析を行っており、透析時期を考慮してのアンスラサイクリン、タキサン系の投与も考えられたが、副作用によって通院が困難になる可能性も考慮された。血液透析中の癌患者に対する UFT の術後化学療法剤としての安全性と有用性を示す報告もあり^[7]、ご本人と相談の上、経口 FU 剤である UFT を選択した。

表 1 慢性腎不全の乳癌患者に対する補助薬物療法

| | 薬剤 | 慢性腎不全患者への使用 |
|---|-------------------------|-------------------|
| 1 | アンスラサイクリン、タキサン | 透析と投与のタイミングを図れば○ |
| 2 | UFT、5-FU | ○ |
| 3 | S-1、カペシタピン | ×(DPD 阻害で蓄積傾向が強い) |
| 4 | シクロフォスファミド | 出血性膀胱炎に注意 |
| 5 | シスプラチン | ×(腎排泄の為、不可) |
| 6 | タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール | ○ |
| 7 | エキセメスタン | 半量 |
| 8 | LH-RH agonist | ○ |
| 9 | トラスツズマブ | ○ |

※DPD：dihydropyrimidine dehydrogenase、肝臓で 5-FU を代謝する酵素。

まとめ

血液透析中に発症した乳癌の 1 例を経験した。本症例は ER(-), PgR(-), HER2(0)の triple negative 乳癌であり、補助化学療法が必要と考えられ、経口 FU 剤である UFT を選択した。血液透析中である本症例では、UFT は副作用を認めず、再発もみられていない。

血液透析患者に発生した乳癌に関しては、十分なりスクの説明と同意、嚴重な全身管理と選択すべき薬物療法の検討の上で、補助療法を施行すべきと考えた。

文献

- [1] 山崎親雄, 前田憲志. 透析患者の悪性腫瘍. 臨床透析, 10:747-752, 1994.
- [2] Metas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. Lancet 1: 883-886, 1975.
- [3] 堀井理恵, 福内 敦, 西常 博. 血液透析中の乳癌症例の臨床的検討. 日臨外会誌, 59:2972-2974, 1998.
- [4] 内藤明広, 服部浩次, 寺下幸夫, 森 亮太, 斎藤慎一郎, 岩田 宏. 血液透析施行患者の乳癌症例の検討. 腎と透析, 66(別冊腎不全外科'09): 30-32, 2009.
- [5] 佐藤馨, 高田秀司, 安田幸治, 大橋洋一, 熊谷暢夫, 岡崎 肇. 血液透析に発症した局所進行乳癌の 1 例. 外科, 68: 702-704, 2006.
- [6] 石崎 彰, 久木田和丘, 今 忠正, 高橋禎人, 柳田尚之, 岡野正裕, 高橋昌宏, 田中三津子, 玉置透, 目黒順一, 米川元樹, 川村明夫. 慢性腎不全に合併した乳癌 5 症例の経験. 腎と透析 45(別冊腎不全外科'97): 103-104, 1997.
- [7] 柳澤高道, 有本貴昌, 岸本裕充, 高橋由美子, 浦出雅裕, 吉岡 濟. 慢性腎不全を合併した舌癌患者における UFT の血中動態について. 癌と化学療法, 22: 553-556, 1995.

和文抄録

一般に血液透析中の患者は悪性腫瘍の発生率が高いと報告されている。今回、血液透析中に発生した乳癌の 1 例を経験したので報告する。症例は 65 歳、女性。9 年前より慢性腎炎のため近医で維持血液透析を受けていた。1 ヶ月前に右乳房外側に腫瘤を自覚し、当科紹介となった。右乳房 C 領域に 1cm の弾性硬の腫瘍を認め、超音波検査では大きさ 11.5×4mm、辺縁不整で後方エコーの減弱した腫瘍を認めた。マンモグラフィではスピキュラを伴っていた。細胞診にて悪性と診断され、T1N0M0 Stage I 乳癌と判断した。手術は乳房円状部分切除およびセンチネルリンパ節生検術を施行した。組織診断は invasive ductal carcinoma, solid tubular type, ly(-), v(-), NG1, n=0/1, ER(-), PgR(-), HER2(0)であった。術後に右残存乳房への放射線照射と経口化学療法を施行して、術後 1 年 4 ヶ月、再発徴候なく経過観察中である。

キーワード

血液透析, 乳癌, 化学療法

人体解剖学実習における客観的評価法「フラッグ型試問」導入の試み

松田 和郎¹⁾, 安原 治³⁾, 相見 良成²⁾, 瀧 公介²⁾, 本間 智²⁾, 菌村 貴弘⁴⁾, 工藤 基²⁾

1) 滋賀医科大学医学部解剖学講座・生体機能形態学部門

2) 滋賀医科大学医学部解剖学講座・神経形態学部門

3) 滋賀県立大学人間看護学部

4) 鹿児島大学大学院医歯学研究科・歯科機能形態学分野

Introduction for the objective evaluation in practice of human anatomy (flag based examination)

Wakoto MATSUDA¹⁾, Osamu YASUHARA³⁾, Yoshinari AIMI²⁾, Kousuke TAKI²⁾

Satoru HONMA²⁾, Takahiro SONOMURA⁴⁾, and Motoi KUDO²⁾

1) Division of Anatomy and Cell Biology, Shiga University of Medical Science

2) Division of Neuroanatomy, Shiga University of Medical Science

3) School of Human Nursing, The University of Shiga Prefecture

4) Department of Anatomy for Oral Sciences, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Advanced Therapeutic Course, Field of Neurology, Kagoshima University

Abstract

Objective method of evaluation in human anatomy is an important issue in all medical schools. In Shiga University of Medical Science, objective examinations (flag-based examination) in practice of human anatomy have been conducted instead of oral examinations (viva voce) since 2008. In this method, medical students are divided into two groups. The one group takes flag-based examination in the anatomical laboratory and the other takes written examination in lecture room. After finishing each examination, they exchange the rooms. In this technical note, we introduce the concrete method to conduct the flag-based examination and discuss its advantage and disadvantage of this new objective method of evaluation.

Keyword flag-based examination, oral examination, practice in human anatomy, objective method of evaluation

緒言

滋賀医科大学解剖学講座（以下、本講座）では昭和49年の開学より平成19年度まで、人体解剖学実習の成績評価方法としていわゆる「口頭試問」を行ってきた。口頭試問は周知の通り教員が学生と一対一で顔をつき合わせて学習達成度を評価する評価方法である。

各学生の学習到達度を押し量りながら評価できる反面、各実習班、学生ごとに異なる質問をすることになるため、「教員の主観的評価法である」、「各自で問題が違うため不公平」、「待ち時間が長い」、「実施に時間がかかり過ぎる」などの批判が学生・教員の双方からあった。

一方、「フラッグ型試問」は、ご遺体の特定の臓器・筋・骨格などに立てたフラッグを目印として受験者全

Received January 13, 2011

Correspondence: 滋賀医科大学医学部解剖学講座・生体機能形態学部門 松田 和郎

〒520-2121 大津市瀬田月輪町 matsuda2@belle.shiga-med.ac.jp

員に同じ問題を解答させる方法である。フラッグ型試問自体は新しいものではなく、京都大学、鹿児島大学などいくつかの大学で実施されているが¹⁾、実施方法の詳細を記載している文献はこれまで著者らの渉猟するかぎり見出されていない。

本講座では、口頭試問に対する先述の批判に応えるために、十分な事前調査と討議を経て平成20年度より実習評価の方法を全面的に変更し、フラッグ型試問を中心として独自の工夫を加えた新評価法（以下、新評価法）を導入した。

本稿は新評価法の実施方法を具体的に紹介することにより今後同様の評価法の導入を考慮されている他大学の解剖学教室にテクニカルノートとしてご参考にして頂くことを意図するものである。さらに、新たに導入される大学のみならず、すでに実施されている他大学も含めて新評価法に対する御批判を賜り、今後本法がより公正で合理的な評価法に発展するための叩き台となることが本稿の目的である。

新評価法の目標

新評価法は以下の6つの目標のもとに実施される。

1. 受験者全員が同じ条件（同一の時間と問題、同一採点基準）で公正に試問を受ける。
2. 必要最小限の試問実施時間で最大限にして十分量の課題に取り組ませる。
3. 結果を受験者に早期にフィードバックする。
4. 問題の難易度・適切性を問題毎に客観的に評価し、出題者にフィードバックする。
5. 少人数の教員でも実施できる形式とする。
6. 自班だけでなく他班のご遺体も積極的に観察する様に学生に動機づける。

新評価法の概要

試問を受験する学生を半分に分け、一方のグループが解剖実習室（図1）のご遺体を対象としてフラッグ型試験を受験し（これを「フラッグ関門」とする）、もう一方のグループが顕微鏡実習室（図1）にて知識を問う筆記試験を受験する（これを「筆答関門」とする）。それぞれの関門を終了後、各グループの接触を避けながら試験室を交換することによって、最終的に全員が両方の関門を受験する。このような仕組みによって、待ち時間を解消しつつ空間的に十分な余裕をもった試験会場を確保し、実習で得た知識・技能をより多角的に評価することを意図している。

本稿では便宜上、受験する学生数を100名、実習班は4名1組で25班と想定する。あらかじめ、同じ実習班の中で学生毎に1番から4番までの「試問番号」を与えて実習名簿で明示しておく。試問実施会場とし

て3つの教室（講義室、解剖学実習室、顕微鏡実習室）を用意する。必要な物品は次項（準備物）に示す通りである。なお、1回の試問実施に最低限必要な教員数は3名であるが、ここでは計4名の教員が各関門を2名ずつ担当すると想定する。フラッグ関門のテーブル数はご遺体（＝班）の数に相当する25台に加えて、骨学標本のテーブル5台を加えた30台とする。集合から解散・後片付けまでの所用時間は約3時間（90分授業2コマ分）である。

事前準備として、4名の教員は一人につき7～8台ずつ出題を担当するテーブルを決めておく。担当するテーブルの割出状況を実習中に確認しながら、1テーブル2問として14～16問のフラッグ問題および同数の筆答問題を作成しておく。試問直前の実習終了時以降は会場となる2つの教室（解剖学実習室、顕微鏡実習室）への学生の入室を禁止する。試問日の前日（午後実施の場合は当日午前中）に各々が作成した問題に基づいてフラッグ（写真1）を担当する班のご遺体に設置し、問題用紙を実習テーブルの所定の位置に貼り付ける（図2の問題位置）。セットアップにかかる時間は通常2～3時間程度である。

試問当日、学生はまず講義室に集合し、持ち物（筆記具・腕時計・貴重品）、服装（白衣・名札・上履き着用。キャップ・マスクは任意）の確認と簡単なガイダンスを受ける。指示された以外の持ち物は全て講義室に残し、試問番号に従って2つのグループに分かれ、各々の2つの関門（フラッグ関門・筆答関門）で試問を受験する。「フラッグ関門」（解剖実習室；図1, 2）では、ご遺体・骨標本に立てたマーキング（フラッグ）を観察してテーブルに貼付された問題に答える。「筆答関門」（顕微鏡実習室；図1）では、実習書²⁾・教科書³⁾の指定範囲の筆記試験を行なう。

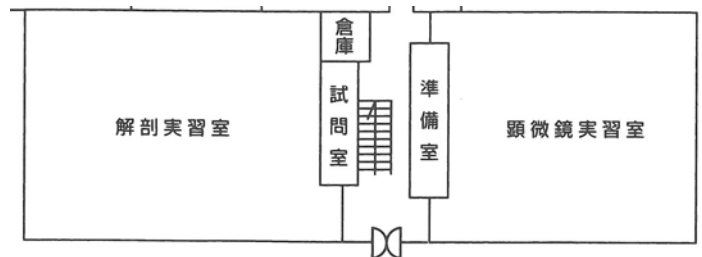


図1 フラッグ関門（解剖実習室）および筆答関門（顕微鏡実習室）の配置図。

各関門終了後は、お互いのグループが接触しないように配慮しながら教室を交換し、残りの関門を受験する。両関門とも学生は問題を持ち帰ることはできないが、両関門の終了後に設けられる「レビュータイム」で問題と正解を確認することができる。また、質問のある時はレビュータイム中か、所定の時刻までに質問

することができる。出題教員は質問の内容を踏まえて問題の適切性を判断し、必要に応じて問題を削除（あるいは全員に加点）したり、後日の実習中に全員に対して解説講義を行ったりすることで質問の結果を全員で共有する。

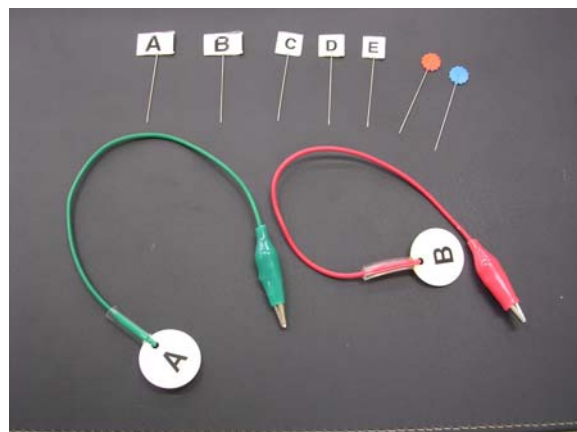


写真1 フラッグ関門のマーキングの例.

フラッグ関門の問題例

フラッグ関門における問題例と正解を以下に示す。

Table IV



問7 Aは脊髄の先端である。Aの名称は□である。

- a. 頸膨大 b. 腰膨大 c. 延髄 d. 脊髓円錐 e. 馬尾

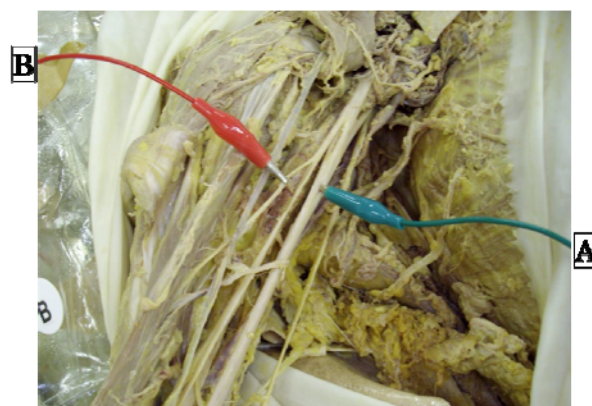
問8 Aは第□腰椎と第□腰椎の間に位置する。

(正解は2つ)

- a. 1 b. 2 c. 3 d. 4 e. 5

【正解】問7 d 問12 a, b

Table VI



問11 Aは□神経である。

問12 Bは□神経である。

- a. 正中 b. 尺骨 c. 筋皮 d. 腋窩 e. 橈骨
f. 肩甲上 g. 肩甲下 h. 長胸 i. 胸背 j. 正解なし

【正解】問11 a 問12 c

Table XXVI



問51 Aが通っている孔は何か。

- a. 椎孔 b. 椎間孔 c. 横突孔 d. 大後頭孔 e. 正解なし

問52 ここを通る構造物は、□arteryである。

- a. common carotid b. internal carotid
c. external carotid d. vertebral
e. inferior thyroid

【正解】問51 c 問52 d

準備物

- クリップボード 50 枚＋予備
 - ストップウォッチ 2 個
 - フラッグ各種 (写真 1) 計 30 本程度
 - シャーカステン (問題に X 線写真を用いる場合)
 - 骨学標本 適宜
 - 骨格標本 適宜
 - 実習テーブル＋ご遺体 25 台
 - 実習テーブル＋骨標本 5 台
 - タイムキープ用チャイム CD 1 枚
 - ラジカセ 1 台
 - フラッグ関門の問題用紙 各 2 題／枚×30
テーブル＝30 部
 - フラッグ関門の解答用紙 100 部＋予備
 - フラッグ関門のメモ用紙 100 部＋予備
 - フラッグ関門の正解 (掲示用) 各 2 題／枚×
30 テーブル＝30 部
 - 筆答関門の問題用紙 100 部＋予備
 - 筆答関門の解答用紙 100 部＋予備
 - 筆答関門の正解 (掲示用) 2 部
- (問題用紙・解答用紙は各々 50 部ずつに分けて準備しておく)

実施方法

時系列に沿って新評価法の詳細を述べる。

《試問 1 週間前～前日》

- (1) 第 1 回目の試問の 1 週間前の実習中に 20 分程度のガイダンスを行なう。この時フラッグ関門の移動順路 (図 2) も示してリハーサルを行なう。
- (2) 出題担当教員は試問前日までに所定の問題を作成し、フラッグ問題はプリントアウトしておく。筆答問題は試問当番 (=その回の試問統括者) が集めて必要部数 (100 部＋予備 5 部) を解答用紙 (マークシート用紙 100 部＋5 部を 2 セット) とともに準備しておく。
- (3) 試問開始前までに両関門のセットアップを済ませておく。

《試問当日》

集合：講義室 (所要時間 5～10 分)

- (4) 指定した講義室に集合し、全体的なガイダンスを行なう。
- (5) 試問番号にしたがって学生を 2 つのグループに分け、両関門に移動させる。まず、前半にフラッグ関門を受験する学生のグループ (例えば試問番号 1, 2 番の 50 名。以下同様) が解剖実習室 (図 1) に移動し、完了してからもう一方のグループ (試問番号 3, 4 番の 50 名) が顕微鏡実習室 (図 1) に移動する。

フラッグ関門：解剖実習室 (所要時間 65～70 分)

- (6) 実習室入口で受験者にクリップボード・解答用紙・メモ用紙を配布し、バインドさせる。解答用紙に氏名・日付・試問名・出席番号等を記入させる。
- (8) 半数 (試問番号 1 番の 25 名) が自分の班の実習台の問題位置に立ち (=解答者)、残りの半数 (試問番号 2 番の 25 名) は実習台を挟んで反対にある待機位置の椅子に着席する (=待機者) (図 2)。
- (9) タイムキープ用 CD を再生し、1 分毎にチャイムを鳴らす。解答者は 1 分間で 2 問のフラッグ問題 (フラッグ関門の問題例および補足事項 1 を参照) を解答する。解答者は実習台を回り込んでフラッグを観察してもよい。解答者・待機者共に答案を記入する時以外は「ニュートラル姿勢」(補足事項 3 を参照) をとる。

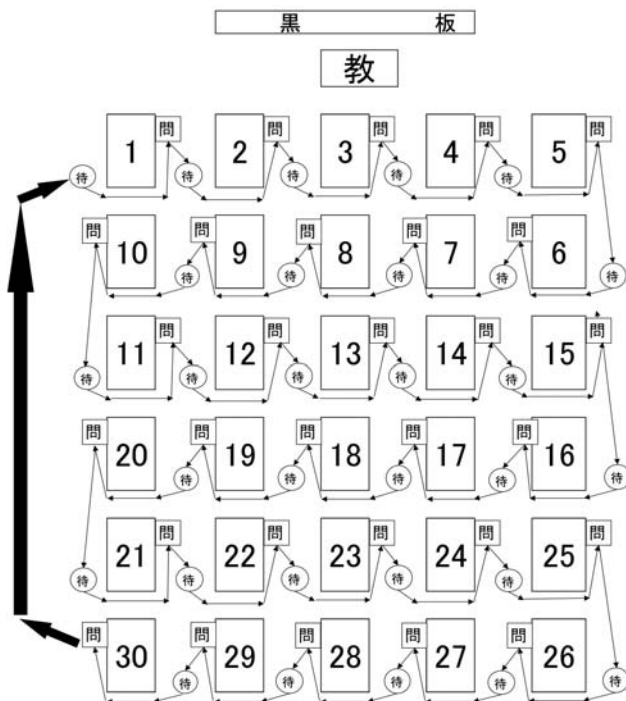


図 2 フラッグ関門における受験者の移動順路。枠内の番号はテーブル (1-25 は班) 番号を表す。
(教：教卓、問：問題位置、待：待機位置)

- (10) 1分毎に鳴るチャイムを合図に待機者は問題位置に進み、解答者となってフラッグを観察する。解答者は次のテーブルの待機位置に進む。待機位置では答案記入・修正を行ってもよい。
- (11) 以上を繰り返して、全30テーブルを計60分で巡回する。ただし、最初に待機者としてスタートした学生(試問番号2番の25名)は、最後に解答した問題の手直しをする時間を与えるため1分余分に必要である。したがって、フラッグ関門の所要時間は61分となる。
- (12) 終了したら直ちに解答用紙を回収し、次の関門に移動するまでその場で待機させる。

試験室のチェンジ(所要時間5分)

- (13) 前半の関門が終了したら、各々の関門の学生が接触しないように試験室を交換する。
- (14) 予定通りスケジュールが進行した場合、筆答関門の方が15分早く終了する。このため、前半に筆答関門を受験した学生(試問番号の3,4番の50名)は10分程度のトイレ休憩時間をとる。この後に一時待機場所(滋賀医科大学の場合、両関門の脇にある霊安室前の廊下)に移動する。
- (15) 前半にフラッグ関門を受験した学生(試問番号1,2番の50名)は、フラッグ関門終了後直ちにdoor to doorで筆答関門(顕微鏡実習室;図1)に移動する。完了したら、一時待機中の学生がフラッグ関門(解剖実習室;図1)に移動する。

筆答関門:顕微鏡実習室(所要時間60~65分)

- (16) 試験室のチェンジが完了したら、後半に筆答関門を受験する学生は10分程度のトイレ休憩時間をとる。
- (17) 試問再開後、問題用紙と解答用紙を配布し、問題用紙に氏名・日付・試問名・出席番号等を記入させる。
- (18) 次項に述べる通り(補足事項1)、フラッグ関門と同一の出題者によって出題内容の重複を避けて作成された多肢選択式問題60題を制限時間45分で解答させる。
- (19) 終了したら問題用紙と解答用紙は持ち帰らせず回収する。
- (20) 試問監督の合議でレビュータイムの開始予定時刻(終了の概ね20分後)を決めて学生にアナウンスし、一旦解散する。

レビュータイム:解剖実習室(所要時間20~30分)

- (21) 開始時刻までにフラッグ問題の正解は各実習テーブルの問題に赤字で記入する。筆答関門の問題は所定の位置(黒板など)に貼付する。必要なら試問終了後のフラッグ撮影を済ませる。
- (22) レビュータイムの開始時刻になったら解剖実習室を開放する。
- (23) 学生は入室したら、一旦自分の班のテーブルに集まり、説明を聞いた後自由に正解を確認する。問題についての討議や質問は自由である。ただし、教員はこの場での質問は所定の用紙の提出により受理するだけとし、出題者にフィードバックする。質問票を受けた出題者は回答を作成し、後日掲示する。また、問題を削除(全員加点)するかどうか判断し、必要に応じて後日の実習中に解説講義を行なって情報を受験者全員で共有させる。

各関門の後片付け(所要時間10分)

- (24) 最も注意すべき点は、フラッグ関門で使用したフラッグ、特にマチ針のついたものを決してご遺体内に残さないように徹底することである。

補足事項

ここでは新評価法の中で本講座において特に工夫している点について4点補足しておきたい。

1. 出題形式・採点基準

出題形式は両関門とも多肢選択式である。フラッグ関門の問題数/試問時間は60題/60分、筆答関門では60題/45分である。これを教員が手分けして問題を作成する。例えば、出題担当教員が5人であれば、両関門とも一人が12問を作成する。この時、両関門の問題の重複を避けるため、試問範囲全体を出題担当教員数分の領域に区分する。各出題領域は同じ教員が担当する。また、問題作成後に教員相互に問題を回覧することによって総合的な知識を問う問題が重複することが無い様にも配慮している。前項(実施方法(9)を参照)で述べた通り、フラッグ関門では、1テーブルに2題の問題が貼ってあるが、2つの問題を関連させるか、全く別のことを問うかは出題者に任されている(フラッグ関門の問題例を参照)。また、問題の難易度は大まかに1/4を易問、1/2を標準、1/4をやや難問として作成し、難易度については当該年度の全問題集に記載される正解率・識別指数などの指数と問題の重要性を考

慮して翌年度の問題の難易度配分を決めることにしている。また、国家試験への英語導入に対応して、2割程度の問題に重要な医学英語を含めることにしている。

2. 解答形式：マークシート形式

本講座においては、新評価法導入初年度は、フラッグ関門は記述式、筆答関門はマークシート形式で行なっていたが、現在は両関門ともに「マークシート形式」で行なっている。解答用紙は大学所定の2種類（5択または10択）のうち10択式のものを採用し、実際の選択肢数は5択1答を基本としているが、問題毎に出題者が個別に決定している（10択2答など）。

適切な解答形式については諸説あるものと思われる。記述式は文字通り学生の記述力を評価するのに適しているが、採点においてはばらつきのある答案に細かな採点基準を設ける必要があり、採点作業は手作業となるため採点結果のフィードバックまでに時間がかかる。マークシート方式は問題の作成にやや手間がかかる反面、採点基準のばらつきがなく、採点に労力と時間がかからないこと、そして、同時に算出される問題毎の「正解率」と「識別指数」を検討することによって問題の妥当性が客観的に評価できるため学生へのフィードバックも容易、などのメリットがある。

本講座ではマークシート形式を採用によるデメリットを補うため、毎回の実習開始時における班ごとの所見発表・スケッチレポートの提出などを通じて学生の表現力・記述力を評価している。

3. ニュートラル姿勢

前項（実施方法(9)を参照）にある「ニュートラル姿勢」とは、フラッグ関門において答案記入時以外に受験者が常時とる姿勢である。フラッグ関門の受験者は、試問中2つの立場（解答者・待機者）をとることになる。いずれの時も原則として受験者はクリップボードを両手で抱え込んだ姿勢をとる（写真2A, 2C）。これを「ニュートラル姿勢」とする。観察中と待機中のいずれにおいても答案を記入する時のみこの姿勢を解除することが出来る（写真2B, 2D）。また、待機中は視線を真っすぐ前方（図2の黒板の方向）に向けておくことになっている。

これらのルールは、単に他人の答案を覗き込むこと（カンニング）を防止するという受動的意義よりもむしろ、受験者の注意を目前の問題解決（フラッグと答案）に集中させ、適度な緊張感の中で公正な試問に挑んでいるという自覚を促す能動的な意義を意図したものである。

4. フラッグ問題の保存：写真撮影と問題集作成

フラッグ問題においてはご遺体に設置したフラッグが問題構成の上で重要であることは当然である。本講座では試問の前後にフラッグをデジタルカメラで写真撮影して記録を残している。この記録は、次のようなことに役立っている。第一に、試問前後に撮影することで、試問途中にフラッグが外れていたという可能性を否定できる（このようなケースは実際にはこれまでに経験されていないが）。第二に、撮影した写真は問題・正解・正解率・識別指数と共に当該年度の全問題集としてプールできる。この問題集は試問終了後の実習中に行なわれる解説講義の教材となる。第三に、この問題集は翌年度の解剖学の講義に使用することができる。例えば不適切問題を排し、正解率の悪かった重要問題などを講義で強調することで、年度を追う毎により明確な学習目標を学生に提示し得る。

なお、写真撮影に要する時間は30テーブルで15～20分程度である。また、全問題集は、問題作成時点であらかじめフォーマットを決めて集めておけば、試問当番の教員が正解率・識別指数・写真などをはめ込む作業時間は1時間程度である。



写真2 ニュートラル姿勢。

(A: フラッグを観察中のニュートラル姿勢、B: フラッグ観察中の答案記入姿勢、C: 待機位置のニュートラル姿勢、D: 待機位置の答案記入姿勢)

考察：口頭試問と新評価法の比較

新評価法は細かなルールが多く、一見すると口頭試問と比較して負担が増えてしまう様な印象があるかも知れない。しかし、これらのルールはシンプルかつ公正に試問を実施するためのものであり、1~2回実施して学生・教員とも慣れてくると簡潔で公正な評価法であることが判明してきた。

本法の導入によって、試問を短時間で実施することにより、貴重な実習時間を増加させることが出来た。平成19年度までは口頭試問は3コマ×6回=18コマ(=27時間。実際には追試問などでそれ以上)費やしていたが、現在は2コマ×3回=6コマ(=9時間)で完了している。すなわち、試問時間は3分の1に短縮できた。見方を変えれば同じ総実習時間内(滋賀医科大学の場合150時間)で実習時間を18時間余分に確保できたことになる。さらに受験者の立場から考えると、口頭試問で実際に一人の学生に費やされる時間は、一人1回の試問あたり10分として、6回の試問で計1時間程度であったと考えられるが、新評価法では、1回の試問で正味2時間全てが解答と解説に費やされるため、3回の試問で計6時間(6倍の時間)は問題解決に取り組んでいることになる。したがって、単純計算でも新評価法による学習効果の密度は3×6=18倍ということになる。

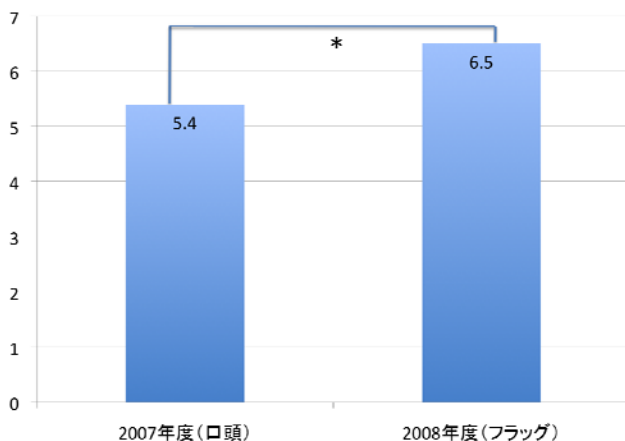


図3 試問方法の妥当性.

(試問方法が適切であるとの評価(9点満点)の平均値. 左:口頭試問(2007年度)、右:フラッグ型試問(2008年度) * $P < 0.01$ (Mann-Whitney's U test; $P = 0.00404$)

新評価法のもう一つの利点として、評価基準が統一されているため合否判定や成績評価における不平等感が大幅に減少したということも挙げられる。本講座では新評価法の導入前後で学生にアンケート調査を行った。その結果、本法は試験方法の公正性と効率性にお

いて優れているとの評価を得た(図3)^{4,5)}。

やや良い面ばかりを強調し過ぎたきらいがあるが、実施の細かな点については異論もあると思われる。本講座での実施方法も、教員間の討議、アンケート等を通じて収集した学生の意見・質問などを踏まえてこれまでに幾度も改善を重ねて来た。言うまでもなく、本稿で示した新評価法は本講座における実施の一例であり、実際の運用にあたっては各大学の実情に合わせたアレンジが必要となるであろう。

今後の課題としては、滋賀医科大学 e-Learning システムの応用を検討している。具体的には、筆頭関門(顕微鏡実習室)においてマークシート方式からコンピューター端末を利用したCBT型解答形式への変更や、フラッグ関門(解剖実習室)におけるiPadの利用も考慮している。

最後に

実習試問の形式として口頭型とフラッグ型のどちらが良いかについては一長一短であり、簡単に結論の出る問題ではない。しかし、学生の立場に立つと、近年においては奨学金の獲得や臨床研修病院のマッチングなど、在学中の成績評価内容を公式に問われる機会が増えてきている。したがって、解剖実習試問に限らず、教員の主観が入り込みやすい評価方法は今後何らかの改善が求められる可能性が高いと著者らは考えている。本稿が、新評価法の導入を検討されている大学医学部・歯学部の解剖学教室で、さらなる改善を経てより公正で合理的な評価法が実施される一助となれば幸いである。

なお、滋賀医科大学解剖学講座ではフラッグ型試問導入のためのより詳細な実施マニュアルを含むパッケージを用意している。導入にあたってご参考にされた方は著者にご一報頂ければ幸いである。

文献

- [1] Personal communication
- [2] P.W. Tank.、新井良八(監訳) グラント解剖学実習. 東京, 西村書店, 2009
- [3] 伊藤隆, 高野廣子. 解剖学講義. 改訂第2版, 東京, 南山堂, 2001
- [4] 松田和郎, 瀧公介, 相見良成, 安原治, 工藤基. 合理的な解剖実習と公正な評価法を目指して. 解剖誌, 85:suppl. 117, 2010
- [5] 松田和郎, 安原治, 瀧公介, 相見良成, 工藤基. 合理的な解剖実習と公正な評価法を目指して. 医学教育, 41:suppl. 109, 2010

乳癌術後放射線照射 10 年後に発症した 腋窩粘液線維肉腫(myxofibrosarcoma)の 1 例

白波瀬 歩¹⁾, 梅田 朋子¹⁾, 阿部 元¹⁾, 富田 香¹⁾, 北村 美奈¹⁾,
河合 由紀¹⁾, 森 毅¹⁾, 張 弘富¹⁾, 久保田 良浩¹⁾,
石田 光明²⁾, 岡部 英俊²⁾, 来見 良誠¹⁾, 谷 徹¹⁾
¹⁾滋賀医科大学乳腺・一般外科, ²⁾同 検査部・病理部

A Case of Myxofibrosarcoma Arising from the Axilla Ten Years after Radiation Therapy for Breast Cancer

Ayumi SHIRAHASE¹⁾, Tomoko UMEDA¹⁾, Hajime ABE¹⁾, Kaori TOMIDA¹⁾,
Mina KITAMURA¹⁾, Yuki KAWAI¹⁾, Tsuyoshi MORI¹⁾, Hirotoomi CHO¹⁾, Yoshihiro KUBOTA¹⁾,
Mitsuaki ISHIDA²⁾, Hidetoshi OKABE²⁾, Yoshimasa KURUMI¹⁾ and Tohru TANI¹⁾

1) Department of Surgery, Division of General Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Department of Clinical Laboratory Medicine and Division of Diagnostic Pathology,
Shiga University of Medical Science

Abstract Radiation therapy is an important modality for treatment of breast cancer, but its use has occasionally resulted in the development of secondary malignancies. A 57-year-old woman was referred to our hospital because of a left axillary tumor. She underwent partial mastectomy and radiation therapy 10 years previously. The tumor was originated from the soft tissue of the left axilla, and wide resection was carried out. On histological examination, myxofibrosarcoma was diagnosed. Myxofibrosarcoma is a highly rare complication of radiation therapy for breast cancer and patients have a poor prognosis. In this case, however, early detection and cureable resection might help patients achieve a better prognosis. The current study confirmed the rarity of radiation-induced sarcoma, though it showed the risk increase with time. In the course of observation after radiation therapy, it is necessary to take the secondary sarcoma into consideration and record the observations accordingly.

Keyword myxofibrosarcoma, breast cancer, radiation-induced sarcoma

はじめに

放射線治療を受けた場合、二次癌などの様々な続発症の可能性があり、注意深く経過観察を行う必要がある。特に放射線照射が一般化し、照射後長期生存例が多く存在する乳癌においては、関心が高い問題である。

肉腫のなかで約 10%をしめるといわれる、粘液線維肉腫は、従来悪性線維性組織球症(malignant fibrous histiocytoma)と呼ばれていたもの一部である。悪性線維性組織球症は 2002 年に発表された骨・軟部組織腫瘍の新 WHO 分類^[1]にて構成細胞と組織形態によって新たに分類され、そのうち粘液型を示すものが粘液線維肉腫とされている。今回、乳房温存術後放射線治療 10

Received January 14, 2011

Correspondence: 白波瀬 歩

〒520-2192 大津市瀬田月輪町

ayushira@belle.shiga-med.ac.jp

年後に粘液線維肉腫(myxofibrosarcoma)を発症し、早期に治癒切除を行い、良好な予後を得た1例を経験したので報告する。

症例

患者：57歳女性

主訴：左腋窩腫瘍

現病歴：左腋窩に大豆大の腫瘍を触れ、増大傾向を認めたため近医を受診した。摘出生検を施行され、病理学的に肉腫との診断されたため、加療目的に当科を紹介された。

既往歴：40歳時に胆石症，47歳時に左C領域の乳癌(T1N0M0 Stage I, scirrhous type)に対して乳房扇状部分切除術施行後，残存乳腺に50Gyの放射線照射を施行された。

入院時現症：身長146cm，体重47.5kg。左乳房に手術痕，左腋窩に生検痕を認め，明らかな腫瘍は認めなかった。鎖骨上窩，腋窩にリンパ節は触知せず，その他特記すべき所見は認めなかった(図1)。



図1

血液検査所見：CBC，生化学，凝固能についてはいずれも正常範囲内の値を示し，腫瘍マーカーの上昇や炎症所見も認められなかった。

画像所見：生検箇所と一致する領域に超音波検査にて低エコー帯を認め，MRI T2WIでは1cm大の高信号域を認めた(図2)。胸部X線撮影，超音波検査，CT，MRIのいずれにおいても，腋窩，縦隔，頸部リンパ節腫大を認めず，他臓器転移を疑う所見も認められなかった。

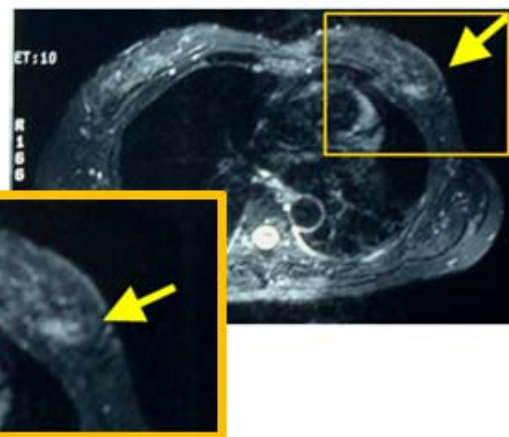


図2：Dynamic MRI, T2WI.

生検箇所と一致する1cm大の高信号域を認めた。

手術所見：左腋窩腫瘍生検痕から3cmのマーゼンをとった拡大切除術および全層皮膚移植術を施行した(図3a)。生検痕深層の前鋸筋筋膜部(図3a矢印部分，MRIで高信号部に一致した部分)に硬い組織を認めたため迅速病理診断を行ったところ，腫瘍細胞の遺残を確認し，筋層を含めて前鋸筋筋膜炎の合併切除を追加した。周囲皮膚には腫瘍の遺残を認めなかった。図3bに示すように皮膚はメッシュ状に形成し移植した。

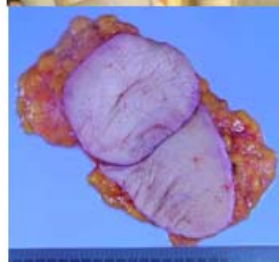


図3a(上・下)



図3b

病理組織学的所見：粘液腫状で豊富な毛細血管を有し，濃染した大型核を持つ小型紡錘形細胞の散在性増生と核分裂像を認めた(図4a矢印)。背景には脂肪隔壁沿いに浮腫，線維化とリンパ球やマクロファージの炎症細胞浸潤を伴っていた。アルシアンブルー染色は陽性で背景に豊富な粘液を認め(図4b)，免疫染色ではCD68(図4c)，S-100蛋白およびType4コラーゲンは陰性であった。乳癌の遺残はみとめなかった。前医に

おける生検時の肉眼所見が「皮膚に近い浅いところの寒天状結節」であったことと合わせて粘液線維肉腫と診断した。

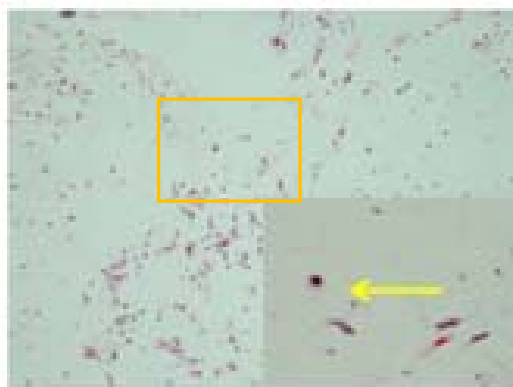


図 4a

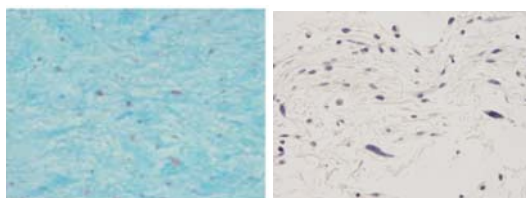


図 4b

図 4c

臨床経過: 現在術後 4 年経過し, 再発は認めていない。

考察

粘液線維肉腫の特徴としては好発年齢として 40 歳以上に多く, 人口 10~50 万人に 1~2 人の割合で発生する。全肉腫の約 10% を占め^[2], 初診時にすでに 5% の症例で転移を認める高悪性肉腫である^[3]。粘液線維肉腫の発生臓器は多岐にわたり, 特に骨軟部組織に発生する。好発部位は筋肉の深部組織で上肢に発生頻度が高く, 次いで下肢, 後腹膜, 胸壁の順に頻度は下がる。特に胸壁に生じる頻度は後腹膜と比較しても圧倒的に低いとされる^[3]。診断方法では, 画像上特徴的な所見が乏しく, 病理組織学的診断によって特徴的な紡錘形や多形性の腫瘍細胞および細胞分裂像を認め, 背景の粘液や炎症細胞浸潤などを確認し, 今回のように免疫組織染色で確定診断を行う。具体的には, アルシアンブルー染色や Vimentin 染色^[4-5] は陽性であるといわれる。CD68 染色は陽性であるという文献^[4-5]と, 陰性という文献^[1]があるが, 本症例では陰性であった。 α -SMA, desmin, S100, LCA, EMA, keratin 染色では陰性であるとされる^[3]^[6]。治療方法としては薬物治療, 放射線照射などの内科的治療には抵抗性を示すため^[6], 皮弁再建などを含めた治癒的広範切除が原則

とされる。

本症例を放射線照射の影響により生じた肉腫 (Radiation-Induced Sarcoma, RIS) として診断する根拠としては, Cahan らのクライテリア^[7-9] を挙げる。これは 1) 放射線照射歴がある, 2) 数年間は無症状の時期つまり潜伏期がある, 3) 以前に照射された範囲内に肉腫が発生する, 4) 照射後に病理組織的に肉腫の診断がなされる, という 4 項目を満たす場合に RIS と診断するものであり, 本症例はこれを満たしている。RIS の発生率はおよそ照射後 5 年, 10 年, 15 年でそれぞれ 0.07%, 0.27%, 0.48% とされ^[8], 平均 10 年程度で発生するが^[10], 照射後 20 年以上して発生する症例もみられる^[8]。さらに RIS 患者のうち粘液線維肉腫であった割合は調査施設により差異を認め, 3.7%~68% と様々な値が報告されている。フランスにおけるコホート研究では, 乳癌患者で放射線治療を受けた者の肉腫発生率は, 一般人の 10.2 倍, 乳癌患者で放射線照射を受けなかった者の 1.3 倍であったという調査結果がある^[8]。RIS 診断時点からの 5 年生存率は 36% 程度といわれ, また切除後の局所再発率は 44%, 遠隔転移率は 42% と高率で生じる^[7]。外科的処置を受けた胸壁粘液線維肉腫の平均生存期間は 23 カ月という報告もあり^[7], 予後不良の疾患と考えられる。本症例が術後 4 年間無再発である理由としては, 手術に際して, 生検後であり肉眼的には腫瘍の残存を確認し難い状態であったが, 術中迅速病理診断を行い残存病変を発見し, 治癒的切除を施行し得たことが影響するものと考えられた。放射線 2 次癌の発生を考慮した診療を行い, 早期に発見するとともに, 発見後は免疫組織染色による診断をして確実な治癒的切除を行うことが重要であり, それにより良好な予後を期待できる可能性があると考えられた。

結語

乳癌術後経過 10 年で発生した粘液線維肉腫の 1 例を経験した。本症例は Cahan らのクライテリアを満たし, 放射線治療に関連するものと考えられた。放射線治療を行った場合, 当疾患を念頭に置いた診療が必要で, 早期の発見, 診断と治癒的切除が重要であると考えられた。

文献

- [1] Christopher D.M. Fletcher, K. Krishnan Unni, Fredrik Mertens. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon, 2002
- [2] 山口 洋, 長谷川匡. 軟部肉腫の病理診断と治療.

Jpn J Cancer Chemother, 31:1340-1345, 2004

- [3] Bulent Kocer, Gultekin Gulbahar, Bulent Erdogan, Burcin Budakoglu, Selim Ereku, Koray Dural, Unal Sakinci. A case of radiation-induced sternal malignant fibrous histiocytoma treated with neoadjuvant chemotherapy and surgical resection. World Journal of Surgical Oncology, 6:138, 2008
- [4] Merck C, Hagmar B. Myxofibrosarcoma: a correlative cytologic and histologic study of 13 cases examined by fine needle aspiration cytology. Acta Cytol, 24:137-44, 1980
- [5] 徳安成郎, 森 淳, 庄盛浩平, 平松俊紀, 安達博信, 井藤久雄. 背部に生じた粘液線維肉腫 myxofibrosarcoma の 1 例. 診断病理, 24:130-133, 2007
- [6] 武田 健, 上原 満, 鄭 則秀, 志水清紀, 今津哲央, 吉村一宏, 清原久和, 竹内 真, 花田正人. 後腹膜 Myxofibrosarcoma の 1 例. 泌尿器科紀要, 55:711-714, 2009
- [7] Makoto Nonaka, Mitsutaka Kadokura, Fumio Ohkubo, Tamio Kushihashi, Toshiaki Kunimura, Daisuke Kataoka, Shigeru Yamamoto, Toshihito Takaba. Post Radiation Inflammatory Malignant Fibrous Histiocytoma Arising from the Chest Wall. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 7:371-4, 2001
- [8] Youlia M. Kirova, Jacques R. Vilcoq, Bernard Asselain, Xavier Sastre-Garau, Alain Fourquet. Radiation-Induced Sarcomas after Radiotherapy for Breast Carcinoma. Cancer, 104:856-862, 2005
- [9] Marlan R. Hansen, and J. Craig Moffat. Osteosarcoma of the Skull Base after Radiation Therapy in a Patient with McCune-Albright Syndrome: Case Report. Skull Base, 13:79-83, 2003
- [10] Saptarshi Biswas, Faruq Badiuddin. Radiation induced malignant histiocytoma of the contralateral breast following treatment of breast cancer: a case report and review of the literature. Cases Journal, 1:313-316, 2008

和文抄録

放射線治療は乳癌治療には重要な方法であるが、二次癌の発生という合併症が見られることがある。症例は57歳女性で、左腋窩腫瘍を主訴に当科を紹介された。10年前に乳房温存療法の既往を認めた。腫瘍は左腋窩の軟部組織から発生しており、皮膚移植を含めた広範切除術を施行した。病理組織学的には、特殊染色などから粘液線維肉腫と診断された。粘液線維肉腫は放射線治療後に発生する非常に稀な合併症であり、予後不良であるが、早期発見と治癒的切除により良好な予後が期待できる可能性がある。放射線治療後に発生する肉腫に関する研究は少ないが、時間が経過するとともに発生率が増加するとされている。放射線治療を行った後の診療においては、二次発生の肉腫を考慮に入れた注意深い観察が必要であると考えられる。

キーワード：粘液線維肉腫、乳癌、放射線関連肉腫

再発乳癌患者に対しパクリタキセルを投与した際に発症した Stevens-Johnson 症候群の一例

糸井 尚子¹⁾²⁾, 東口 貴之¹⁾²⁾, 李 哲柱¹⁾,
阿部 元²⁾, 来見 良誠²⁾, 谷 徹²⁾

1)京都第一赤十字病院 乳腺外科

2) 滋賀医科大学 外科学講座

Stevens-Johnson Syndrome Induced by Paclitaxel in a Patient with Metastatic Breast Cancer: A Case Report

Naoko ITOI¹⁾²⁾, Takayuki HIGASHIGUCHI¹⁾²⁾, Tecchuu Lee¹⁾,
Hajime ABE²⁾, Yoshimasa KURUMI²⁾ and Tohru TANI²⁾

1) Department of Breast Surgery, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

2) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

Abstract Paclitaxel is one of the most effective and well tolerated anti-cancer drugs used for advanced metastatic breast cancer treatment. We treated a 70-year-old woman with metastatic breast cancer who had developed Stevens-Johnson syndrome after intravenous administration of the first dose of paclitaxel. Stevens-Johnson syndrome is a rare, severe, immune-mediated cutaneous reaction to medication. Drug lymphocyte stimulation test was performed and Paclitaxel was likely to be a cause of this complication. The patient was treated with steroid pulse therapy with intravenous immunoglobulin. This case report serves as an alert for the need to observe patients carefully for potentially severe cutaneous reactions to paclitaxel.

Keyword Stevens-Johnson syndrome, paclitaxel, severe adverse drug reaction, case-report,

はじめに

パクリタキセルはタキサン系抗悪性腫瘍剤の一種で種々の悪性腫瘍に効果が認められ、広く使用されている。比較的忍容性が高いためアンスラサイクリン投与歴のある転移性乳癌に対する第一選択薬の一つであ

る。Stevens-Johnson 症候群(SJS)は高熱、粘膜病変、全身の多形性滲出性紅斑を特徴とする重篤な全身性皮膚疾患である。発症原因は医薬品が多いが、パクリタキセルによる SJS の発症報告例はきわめて少ない。今回乳癌肺転移患者に対しパクリタキセルを使用し、SJS を発症した症例を経験したので若干の文献的考察を加

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 糸井 尚子

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

えて報告する。

症例

70 歳、女性

主訴：咳嗽、全身倦怠感

既往歴：高血圧症、高脂血症、骨粗鬆症、薬剤アレルギーの既往なし

家族歴：特記事項なし

限病歴：2005 年 7 月右乳癌 pT1(15mm)pN1(3/12)M0 Stage II A に対し胸筋温存乳房切除術、腋窩リンパ節郭清(レベルⅢ)を施行した。ER(-),PgR(-),Her2(3+)で術後補助化学療法として CEF×6 クールを施行後、外来経過観察中であった。

2008 年 5 月より咳嗽・全身倦怠感が出現し、近医で投薬を受けたが軽快せず、7 月に病院を受診した。胸部レントゲンと胸部 CT で両側肺野に多発結節と胸水を認め乳癌多発肺転移と診断された。

パクリタキセル+トラスツズマブ療法を行う方針となり、まずトラスツズマブを導入し、次いでパクリタキセルを導入することとなった。

パクリタキセル投与 30 分前に前投薬としてデキサメタゾン 20mg、ファモチジン、*d*-クロルフェニラミンを静脈内投与したのち、パクリタキセル 60mg/m²を投与した。投与終了 18 時間後、発熱、口腔内違和感、眼痛・眼脂、皮膚の発赤が出現した。

身体所見：体温 38 度。口唇および口腔内にびらん(図 1)を認めた。両眼に結膜充血・眼脂を認めた(図 2)。背部を中心に多形性紅斑(図 3)および水疱とびらんを認めた。



図 1. 口唇のびらん

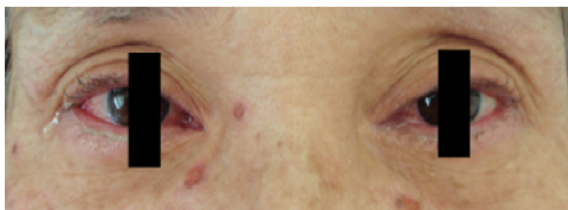


図 2. 眼所見

結膜充血、眼脂、流涙を認める

血液・生化学検査：白血球 11900/ μ l、ヘモグロビ

ン 14.1g/dl、ヘマトクリット 41%、血小板 21 万/ μ l、CRP 0.3 mg/dl、AST 62IU/l、ALT 35IU/l、LDH 475IU/ml、総ビリルビン 0.7mg/dl、BUN 17mg/dl、Cre 0.58mg/dl で、白血球と肝逸脱酵素の軽度上昇を認めた。

病理検査：皮膚科にて皮膚の迅速病理診断が行われた。表皮角化細胞の融合性壊死像と表皮真皮境界の液状変化を認め(図 4)、重症型滲出性紅斑と診断された。



図 3: 背部の滲出性紅斑

紅斑の中心は陥凹して特徴的な標的状の外観を呈している。一部の皮疹は拡大し癒合している。

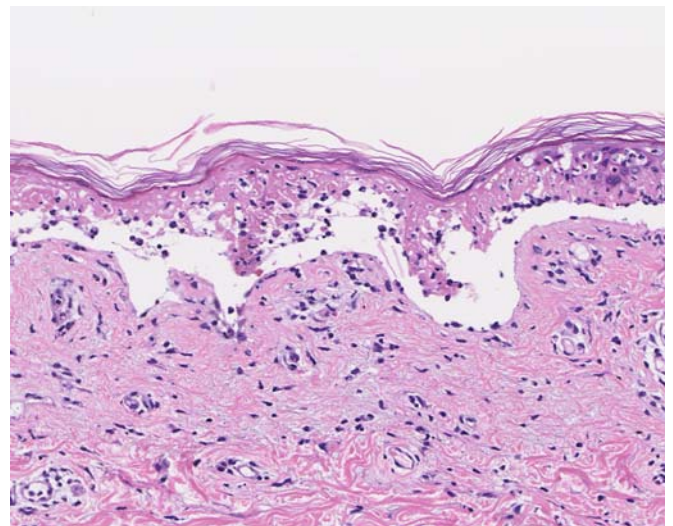


図 4. 皮膚病理所見

表皮角化細胞は壊死し、全層性に脱落を認める。炎症細胞の浸潤を認める。(HE 染色,100 倍)

経過：発症 1 日目よりメチルプレドニゾロン(mPSL)によるステロイドパルス療法を開始した。開始 2 日間は mPSL 500mg/day 投与したが、皮膚症状の悪化を認めたため、mPSL 1000mg/day へ増量した。また同時に

免疫グロブリン療法(γ -グロブリン 5g/day \times 3days)を併用した。

発症6日目より皮膚症状・口腔内びらんの改善傾向を認めた。以後ステロイドを漸減したが、症状の再燃はなく、発症27日目に皮疹はほぼ上皮化した。全経過を通じて、水疱・びらんの範囲は体表面積の10%未満であり、厚生労働省診断基準(表1)よりSJSと診断された。

SJS発症前に使用された医薬品に対して皮膚科にてパッチテストおよび薬剤性リンパ球幼弱試験(DLST)が施行された。パッチテストではいずれの薬剤も陰性であった。DLSTでは、シメチジンおよびファモチジンは陰性、パクリタキセルは陽性であり原因薬剤の可能性が示唆された。

その後乳癌多発肺転移に対してビノレルビン+トラスツズマブ療法、カペシタビン+ラパチニブ療法などを順次施行したが、肝転移・骨転移・脳転移をきたし、2010年5月原病死した。

表1. Stevens-Johnson症候群診断基準2005

(1) 概念

38℃以上の発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、医薬品である。

(2) 主要所見(必須)

1. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性)がみられる。
2. しばしば認められるびらん若しくは水疱は、体表面積の10%未満である。
3. 38℃以上の発熱がある。

(3) 副所見

4. 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑である。
 5. 角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎を認める。
 6. 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。
- ただし、ライエル症候群(Toxic epidermal necrolysis: TEN)への移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。

主要項目の3項目を全てみたす場合SJSと診断する。

(厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 橋本公二研究班より引用)

考察

Stevens-Johnson症候群(SJS)は38℃以上の発熱、口腔、眼結膜、外陰部などの重症粘膜病変および全身の紅斑・水疱・びらんを特徴とする重篤な全身性皮膚疾患であり^[1]、その本態は表皮および粘膜上皮の壊死性障害である。発生頻度は人口100万人当たり年間1~6人と極めて低いものの、重篤な皮膚障害に加え多臓器障害や感染症を伴い死に至ることもまれではない^[2,3,4]。

多くは医薬品を原因とする最重症型薬疹の一つと考えられ、SJSの59%は医薬品が原因と推定されたとの報告もある。原因と推定される医薬品は100種類以上の報告があるが、報告の多いものとしては抗生物質製剤、解熱鎮痛消炎剤、抗てんかん剤、総合感冒剤、痛風治療剤などがあげられる^[2]。

治療法は、原因と推定される医薬品の投与を直ちに中止することが最も優先される。中止のみで軽快しない場合には副腎皮質ホルモン剤の全身投与が行われる。重篤な場合には γ -グロブリン製剤の併用、さらには血漿交換療法を行う場合がある。さらに、脆弱化した皮膚からの二次感染予防の目的にて抗生剤の投与が行われる場合もある。

パクリタキセルはイチイ科の植物から抽出されたタキサン系抗悪性腫瘍剤の一種で乳癌をはじめ卵巣癌、非小細胞肺癌、胃癌、子宮癌と種々の悪性腫瘍に効果が認められ、広く使用されている。進行・転移性乳癌に対しては比較的忍容性が高いため、アンストラサイクリンの投与歴のある患者への第一選択薬の一つとなっている。

パクリタキセルの重大な副作用のうち非血液毒性としては過敏症、末梢神経障害などがあげられる^[5,6]が、SJSの発生頻度は明らかではない。検索しえた限りではパクリタキセル投与に関連するSJSは1例のみであった^[7]。一般的にパクリタキセル投与前には、重篤な過敏症を予防するため前投薬としてデキサメタゾン、ファモチジン、ジフェンヒドラミンの投与が行われている。本症例にも前投薬が投与されていたが、SJSの発症を予防しきれなかった。

パクリタキセルは外来化学療法で投与されている場合も多く、注意深い観察と、本症を疑った場合には速やかな対処が必要と考えられた。

文献

- [1] Stevens A, Johnson F. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: Report of two cases in children. *Am J Dis Child.* 24: 526-533. 1922
- [2] 厚生労働省 医薬品・医療安全情報 No261. 医薬品による重篤な皮膚障害について. 2009
- [3] 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎. 本邦における最近6年間のStevens-Johnson syndromeとToxic epidermal necrolysisの治療の現状と死亡例の検討. *日皮会誌*, 117(8):1315-1325. 2007
- [4] Lars E French. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens Johnson Syndrome: Our Current Understanding. *Allergol Int.* 55(1):9-16, 2006
- [5] Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, Baker JR Jr, Van Echo DA, Von Hoff DD, Leyland-Jones. Hypersensitivity

reactions from taxol. J Clin Oncol. 8(7):1263-8. 1990

[6] Charity D. Scripture, William D. Figg, Alex Sparreboom. Peripheral Neuropathy Induced by Paclitaxel: Recent Insights and Future Perspectives, Curr Neuropharmacol. 4(2):165-172, 2006

[7] Hiraki A, Aoe K, Murakami T, Maeda T, Eda R, Takeyama H. Stevens-Johnson Syndrome Induced by Paclitaxel in a Patient with Squamous Cell Carcinoma of the Lung. A Case Report. Anticancer Res 24(2C):1135-1138, 2004

抄録

パクリタキセルは進行・再発乳癌に対する第一選択薬の一つで忍容性も高く広く使用されている。我々は再発乳癌に対しパクリタキセルを初回投与した際、SJSを発症した一例を経験したのでこれを報告した。SJSはまれな疾患であるが、重篤となる可能性のある医薬品を原因とする重症型の薬疹の一つである。本症例ではリンパ球幼若化試験においてもパクリタキセルは原因薬剤であることが示唆された。ステロイドパルス療法と免疫グロブリン療法を行い軽快した。パクリタキセル投与時には本疾患を念頭におき注意深い観察が必要と考えられた。

Keyword Stevens-Johnson 症候群, パクリタキセル, 重症薬物有害反応, 症例報告

慢性椎間板性腰痛に対する椎間板内高周波熱凝固法

新田一仁¹⁾, 福井 弥己郎(聖)¹⁾, 岩下成人¹⁾, 岩本貴志¹⁾, 飯田温美¹⁾, 野坂修一²⁾

1) 滋賀医科大学附属病院 ペインクリニック科

2) 滋賀医科大学 麻酔学講座

Intradiscal Electrothermal Therapy for Chronic Discogenic Low Back Pain

Kazuhiro NITTA¹⁾, Mikio(Sei) FUKUI¹⁾, Narihito IWASHITA¹⁾, Takashi IWAMOTO¹⁾, Atsumi IIDA¹⁾,
and Shuichi NOSAKA²⁾

1) Shiga University of Medical Science Hospital Pain Management Clinic

2) Shiga University of Medical Science Department of Anesthesiology

Abstract The purpose of this study was to examine the clinical outcome of a group of fifteen patients with chronic discogenic low back pain who were treated with intradiscal electrothermal therapy (IDET). Method: The visual analogue pain scale (VAS), Roland-Morris Disability Questionnaire score, sitting tolerance times were assessed at pre-treatment and post-treatment. Result: At 6 months, VAS, Roland-Morris Disability Questionnaire score and sitting tolerance times improved. There were no complications. Conclusion: Our cases suggested that IDET appeared to be a safe, minimally invasive treatment option for patients with chronic discogenic low back pain.

Keyword intradiscal electrothermal therapy, chronic discogenic low back pain, Roland-Morris Disability Questionnaire score, visual analogue score, sitting tolerance times

はじめに

慢性腰痛は、日常生活や仕事に支障をきたし、社会的損失が大きな問題になっている。なかでも椎間板性腰痛は 45 歳までの年齢層で多く起こり、慢性腰痛の 40%程度に関与しているといわれている¹⁾。

椎間板内高周波熱凝固法 (Intradiscal electrothermal therapy, 以下 IDET) は、椎間板性腰痛の新しい低侵襲治療法として欧米で数多く施行されており、保存的治療によって改善しない慢性椎間板性腰痛に対して効果が期待できる可能性がある。

そこで慢性椎間板性腰痛と診断し適応基準を満たした 15 人に対して椎間板内高周波熱凝固法 (IDET) を施行し、治療効果を検討した。

対象と方法

2003 年 4 月から 2007 年 6 月までの期間連続性、滋賀医科大学ペインクリニック科において慢性椎間板

性腰痛と診断し IDET を施行した患者で、IDET 施行後 6 カ月から 12 カ月フォローアップできた 15 人を対象とした。患者個々から IDET の承諾を得て、滋賀医科大学倫理委員会の承認のもと施行した。当該期間において慢性椎間板性腰痛と診断した患者は 20 人であったが 5 人は NSAIDs や、抗うつ薬、抗痙れん薬などの鎮痛補助薬、硬膜外ブロックなどの神経ブロック療法で疼痛が軽減し IDET 施行の適応にはならなかった。残り 15 人は保存的治療に抵抗し少なくとも 6 カ月以上の経過をたどっていた。椎間板性腰痛の診断は座位や洗顔など椎間板内圧が上昇する姿勢で増強する腰痛を認め、また既往歴、理学的所見、単純 X 線や MRI (Magnetic Resonance Imaging) の画像所見で神経疾患、腫瘍、感染を否定でき、さらに椎間板造影を行い少量の造影剤の注入による再現痛が得られることにより行なった。

IDET 適応基準

われわれは過去の報告 1) , 2) より以下の基準を定めた。

1 鎮痛薬、神経ブロックなど通常の保存的治療に抵抗する、6 カ月以上持続している腰痛。

2 神経根障害など神経学的異常がない。

3 SLR (straight leg raise) テストが陰性である。

4 単純 X 線腰椎側面像で他の椎間板よりも 50% 以上の狭小化がない, 不安定性がない。

5 MRI 画像では椎間板線維輪の後方への膨隆がある。

6 椎間板造影にて少量の造影剤 (1.25ml 以下) の注入により再現痛が得られる。

IDET 適応外基準

- 1 MRI で後縦靭帯を穿破した椎間板ヘルニア。
- 2 画像上脊柱管狭窄、脊椎分離症が著明である。
- 3 感染症状, 腫瘍病変, 神経病変がある。

上記の適応基準を満たした 15 名に対し椎間板内高周波熱凝固法 (IDET) を施行した。

IDET の施行方法 (図 1-A, B)

IDET の施行方法は椎間板造影と同様の体位の腹臥位で施行した。X 線透視下に椎間板の中央やや後方部にガイド針が到達するように, 局所麻酔下に 17G ガイド針を刺入した。腰痛に左右差があるときや片側の症状のときは, 症状が軽度もしくは存在しない側からガイド針を刺入し目的部位に到達させた。これはガイド針内に通していく SpineCath カテーテル (スミスアンドネフュー社) が椎間板内部を円形に髄核の外縁に沿って回るように挿入しカテーテルのコイル部分を症状のある側の線維輪後方に留置させるためである。次にガイド針の先端より椎間板の髄核内でコイル状に髄核外縁に沿って回るように作製された高周波熱凝固用のコイル SpineCath カテーテルを円形に髄核の外縁に沿って回るように挿入した。カテーテルは折れ曲がらないように, 指で回転させながら, 強く押しこまないようにゆっくりと挿入し, 椎間板内でコイル状になっていることを X 線透視下で確認した。カテーテルのコイルの両端には X 線透視が可能ないようにマーカーが設置されており, これらによりカテーテルのコイル部が, 後方線維輪部に位置していることを確認した (図 1-A)。

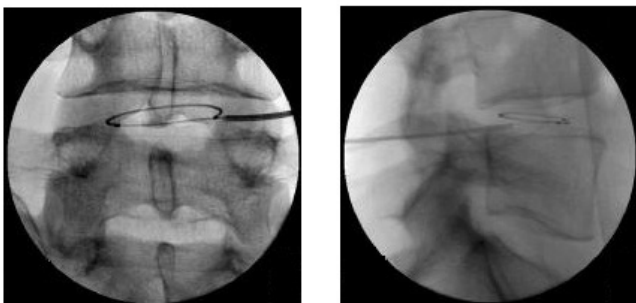


図 1-A

高周波熱凝固装置 (ORA-50 S Spine Generator : スミスアンドネフュー社, 米国製) を用いて, 60°C から 90°C

になるまで 12 分間患者の訴えを聞きながらゆっくりと温度を上昇させ, 最終的には 90°C で 4 分 30 秒 ~ 5 分間、高周波熱凝固を施行した (図 1-B)。

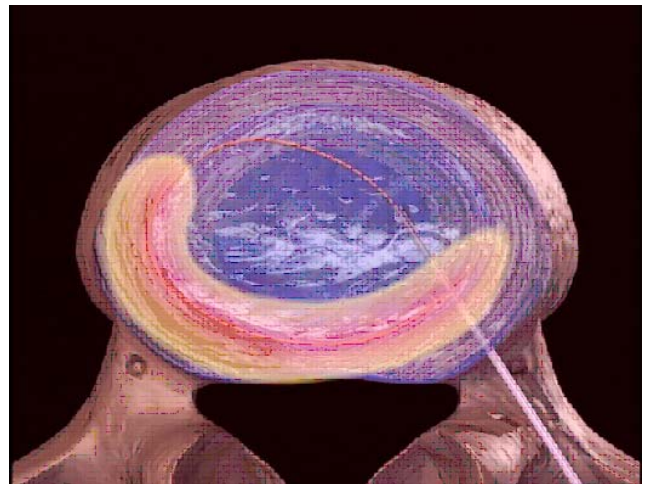


図 1-B

評価方法

IDET 施行前, 施行後 1, 3, 6, 12 カ月後に VAS (visual analogue scale), ローランド障害スコア (Roland-Morris Disability Questionnaire), 座位許容時間で治療の有効性について検討した。ローランド障害スコアとは, 腰痛のために, 立つ, 歩く, 座る, 服を着る仕事をするなどの日常生活行動が障害されるか否かを尋ねる 24 の項目からなる腰痛の国際的な評価法である。0~24 点の範囲で得点が低いほどより良い QOL を表す。座位許容時間とは患者が椅子に座り, その姿勢を保つことができる時間を示し, 座り始めてから腰痛が出現し座位を保持できなくなるまでの時間とした。

IDET 施行後

IDET 施行後 1 カ月間は原則として日常生活での必要最小限の行動に制限し, 3 カ月までは重いものを持ったり, 過度に腰を前後屈したり, 長時間座ることを避けることを推奨した。職場への復帰は症状の改善度に応じて決定した。施行後症状増悪した場合は NSAIDs, オピオイドなどの鎮痛剤投与, あるいは硬膜外ブロックなどの神経ブロック療法を行った。

結果

IDET を施行した 15 人は年齢 21 歳 ~ 53 歳, 男性 11 人, 女性 4 人であった。施行部位は椎間板造影で再現痛を認めた部位で, 1 椎間が 11 人 (L5/S1 : 7 人, L4/5 : 1 人, L2/3 : 3 人), 2 椎間が 4 人 (L4/5, L5/S1 : 2 人, L3/4, L4/5 : 2 人) であった。施行前の MRI 画像では腰痛の原因となる椎間板において 14 人は後方膨隆

型椎間板ヘルニア, 1 人は高度の椎間板変性がみられた. IDET 施行後 6 カ月までフォローできたのは 15 名, 12 カ月後までは 8 名であった.

IDET 施行後 1 カ月の時点で VAS が施行前に比較し 50%以上低下した症例 (以下 VAS_{50%-1} と表示) は 6 例に対し, 施行後 6 カ月の時点での VAS が施行前に比較し 50%以上低下した症例 (以下 VAS_{50%-6} と表示) は 9 例であった. VAS_{50%-1} においてローランド障害スコアは改善度が低く, 日常生活の改善度が低かった. しかし座位許容時間は施行前に比較し延長した. VAS_{50%-6} において, 1 例を除きローランド障害スコアは施行前に比較し 50%以上低下しており日常生活が改善された. 座位許容時間も施行前に比較し延長した. 施行後 6 カ月の時点での VAS を基準に 2 群に分類し, VAS_{50%-6} を 1 群, 治療 6 カ月後で VAS が術前より 50%以上低下しなかった症例を 2 群とした. この 2 つの群に関する IDET 施行後の成績について, VAS, ローランド障害スコア, 座位許容時間をグラフで示した (図 2, 3). 1 群の 9 症例において, 腰痛発症から IDET 施行までの期間は 6 カ月以上 1 年未満 2 例, 1 年以上 5 年未満 5 例, 5 年以上 2 例, 最長は 10 年であった. 施行前は痛みが徐々に増強し, 就労(家事も含む)不可能なほどに悪化しており, その期間は 1 カ月 2 例, 2 カ月 3 例, 3 カ月 1 例, 5 カ月 1 例, 6 カ月 1 例, 2 年間 1 例であった. 2 群は 6 症例で腰痛発症から IDET 施行までの期間は 6 カ月以上 1 年未満 1 例, 1 年以上 5 年未満 3 例, 5 年以上 2 例, 最長は 8 年であった. 就労(家事も含む)不可能であった期間は 1 カ月 1 例, 2 カ月 1 例, 6 カ月 2 例, 8 カ月 1 例, 2 年 1 例であった.

多くの症例は術後の数日間は腰痛の増強を訴え, IDET 施行後 2~12 週間程度を要して, 徐々に疼痛, 身体機能, QOL が改善した. 早期に疼痛に効果があった VAS_{50%-1} の症例中 3 例は施行 6 カ月後 VAS 値が逆にやや上昇しており, VAS_{50%-6} に含まれなかった.

IDET に伴う感染, 椎間板炎, 神経根障害, 神経障害などの重篤な合併症はなかった.

考察

椎間板性腰痛の原因は線維輪の断裂, 椎間板の変性により, 椎間板の内部, 椎間板の線維輪外層まで神経線維が侵入し, そこに加重が加わるにより痛覚線維が刺激され生じると考えられている³⁾. 椎間板性腰痛に対する IDET の奏効機序は 1. 椎間板性腰痛の原因となる椎間板内の神経を高周波熱凝固し変性させること, 2. 椎間板内に熱を加えることで膠原線維が収縮し, 椎間板が安定化すること, の 2 つが考えられている⁴⁾. 今回の結果において疼痛 (VAS), 身体機能 (ローラン

ド障害スコア, 座位許容時間), QOL の面から総合的に改善してくるのは治療 3 カ月後以降のことが多く, 3 カ月以内に即時効果が出る患者の割合が低かった. 今回の報告では IDET 施行後その椎間板安定化を評価していないが, IDET 施行後 MRI 上椎間板の変化があった報告⁴⁾もあり, 今後 MRI などで椎間板の変化と臨床症状との関連性を検討する必要があると考えられる.

早期に疼痛軽減された 6 例 (VAS_{50%-1}) のうち 3 例は施行後 6 カ月には VAS_{50%-6} に含まれずかえって VAS が悪化している. しかしローランド障害スコア, 座位許容時間は改善しており日常生活は改善していると考えられる.

今回施行後 6 カ月後の VAS を基準に 2 つの群に分類した. 1 群の 9 例中 8 例は IDET 施行 6 カ月後の時点でローランド障害スコアも, VAS 同様に初診時と比較するとスコアが半分以上低下し改善していた (図 2-A, B).

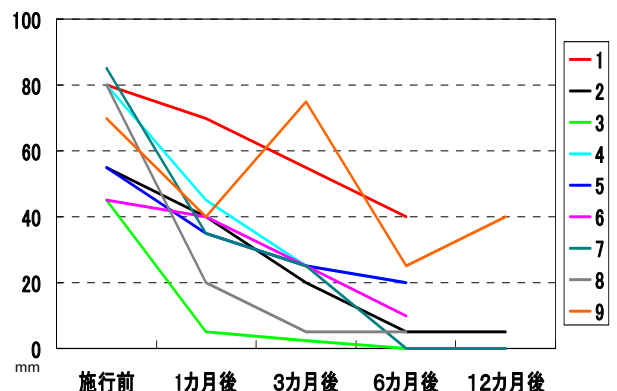


図 2-A : 1 群 VAS

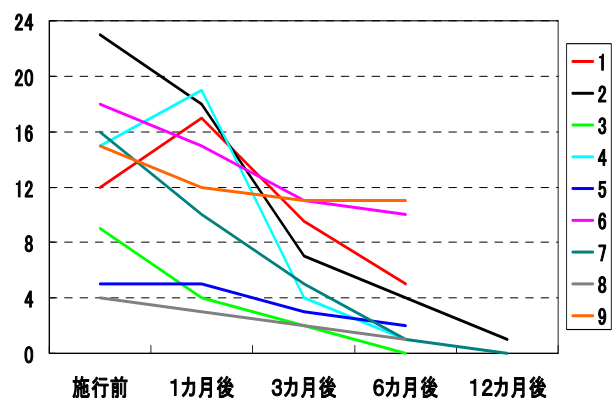


図 2-B : 1 群 ローランド障害スコア

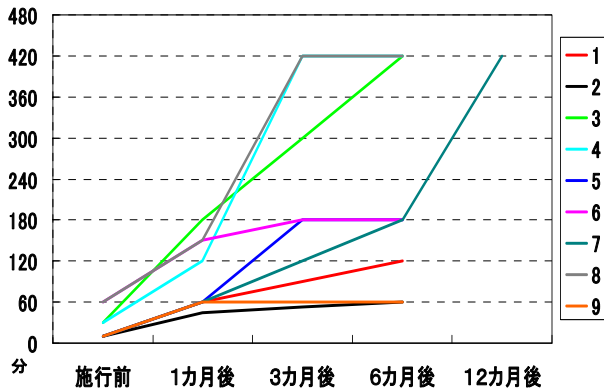


図 2-C : 1 群 座位許容時間

座位許容時間も初診時 60 分未満であったものが 2 例を除いて 120 分以上にまで改善した (図 2-C)。さらに 9 例のうち 8 例は IDET 施行 6 カ月後までに復職することができた。1 群は 1 例を除き、疼痛 (VAS)、身体機能 (ローランド障害スコア、座位許容時間)、QOL の面から総合的に判断し著明な効果があり著効群であると考えられる。除外した 1 例は施行後 1 カ月後に再発した症例であり、疼痛軽減のため神経ブロック療法を行っている。このため VAS が低下しているものと考えられ、IDET の効果としては無効であると考えられた (図 2 における 9)。2 群は IDET 施行後 VAS の改善が低かったが (図 3-A)、6 例中 5 例はローランド障害スコアが初診時のスコアに比較し半分以上低下し改善した (図 3-B)。座位許容時間も初診時 60 分以下であったものが 2 例を除いて 120 分以上にまで改善した (図 3-C)。IDET 施行後 6 カ月までに復職できたのは 3 例で 6 カ月以降に復職できたのは 2 例、1 例は復職不能の状態であった。2 群の症例は 1 例を除き IDET 施行により症状の改善を示しており有効群と考えられる。この除かれた 1 例は VAS、ローランド障害スコア、座位許容時間が経過の間まったく改善しなかったものでありこの症例は無効と考えられた (図 3 における 15)。

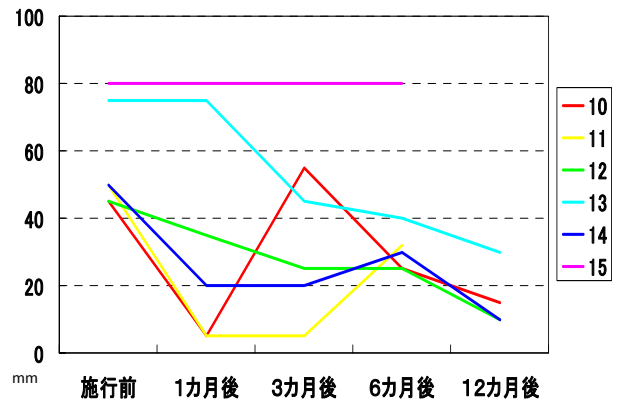


図 3-A : 2 群 VAS

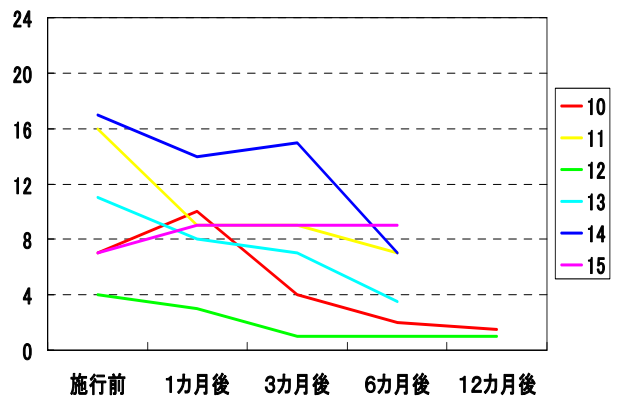


図 3-B : 2 群 ローランド障害スコア

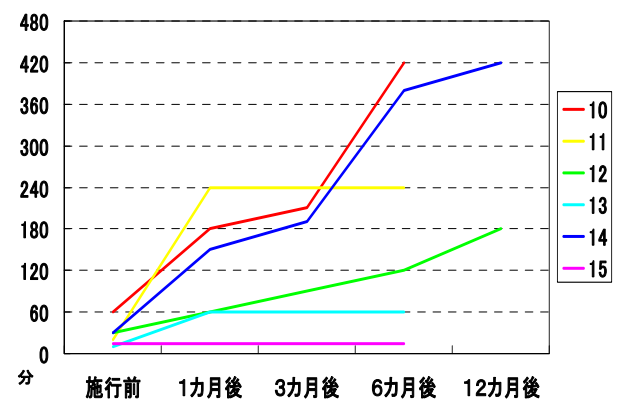


図 3-C : 2 群 座位許容時間

IDET 施行後の疼痛増強の原因に関しては、Karasek ら⁵⁾が IDET 施行後 1-4 週間、疼痛が増強することは、椎間板内の中に留置した長さ 5cm のカテーテルが神経の熱凝固だけではなく正常組織も熱凝固させ、正常組織の炎症反応が生じたためおこると報告している。われわれの結果と類似しており、施行後の疼痛の増強は正常組織の炎症反応によって生じた可能性があると考えられた。

これまで IDET による合併症の報告は多くはないが、神経根障害が出現したもの⁶⁾、カテーテル損傷に関連するもの⁶⁾、椎体骨壊死が生じた報告がある⁷⁾。今回我々が行った 15 人に関して感染、神経障害、神経根障害、カテーテル損傷などの合併症はなかったが、今後注意して施行する必要があると考えられる。また 6 カ月から 12 カ月のフォローにおいて IDET を施行した椎間板、椎体の変化もなく、この期間における安全性が認められる。しかし今後は長期の観察も必要なものと考えられる。

一般に脊椎手術後の症例は IDET の対象外としている^{1, 2, 8, 9)}。しかし脊椎手術後の腰痛の 20% 程度は椎間板性腰痛と考えられており^{10, 11)}、今回 2 人の脊髄手術後症例に対して IDET を施行し、1 人に対し効果がみられた(図 2 における 4)。手術によっては直接椎間板を操作せず椎間板内の神経走行が変わっていない可能性があり、脊椎手術後椎間板性腰痛の中でも IDET の適応となるものもあると考えられた。

IDET 術後 2 年の長期的な成績では、70~75% の患者で疼痛、身体機能、座位許容時間、QOL、復職できたかどうかなどの面から総合的に有効性が認められている^{1, 2, 8, 9)}。Pauza ら⁹⁾は 64 人の慢性椎間板性腰痛において IDET と Placebo の比較による Randomized and placebo-controlled trials (RCT) で、IDET の椎間板性腰痛に対する有効性を報告している。今回われわれは VAS、座位許容時間、ローランド障害スコア、復職ができたか否かの項目で IDET の効果を評価した。今後さらに症例数を増やし評価を行う必要があると考えられる。

結語

今回、難治性慢性椎間板性腰痛に対する IDET 施行後 6 カ月~1 年間経過を観察し、治療効果を疼痛、身体機能、座位許容時間、日常生活の QOL、復職できたかどうかの面から総合的に評価を行い、その有効性が示唆された。IDET は適応基準を守り、適切な手技で施行すれば、難治性慢性椎間板性腰痛に対する低侵襲的治療の 1 手段となると考えられる。

文献

- [1] Lutz C, Lutz GE. Treatment of chronic lumbar discogenic pain with intradiscal electrothermal therapy: A prospective outcome study. Arch Phys Med Rehabil, 84:23-28, 2003
- [2] Bogduk N, Karasek M. Two-year follow-up of a controlled trial of intradiscal electrothermal annuloplasty for chronic low back pain resulting from internal disc disruption. Spine Journal, 2:343-50, 2002
- [3] Rozen D. Discogenic Low Back Pain. Pain Practice, 1: 278-288, 2001
- [4] Fukui S. Changes on MRI in lumbar disc protrusions in two patients after intradiscal electrothermal therapy. Journal of Anesthesia, 20:132-4, 2006
- [5] Karasek M, Bogduk N. Intradiscal Electrothermal Annuloplasty: Percutaneous Treatment of Chronic Discogenic Low Back Pain. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management, 5:130-5, 2001
- [6] Derby R, Baker RM. Evidence-informed management of chronic low back pain with intradiscal electrothermal therapy. The Spine Journal, 8:80-95, 2008
- [7] Brain MS, Steven MT. Vertebral Osteonecrosis Related to Intradiscal Electrothermal Therapy A Case Report. Spine, 28:161-4, 2003
- [8] Saal JA, Saal JS. Intradiscal Electrothermal Treatment for Chronic Discogenic Low back Pain. Prospective outcome study with a minimum 2-year follow-up. Spine, 27:966-74, 2002
- [9] Pauza KJ, Howell S. A randomized, placebo-controlled trial of intradiscal electrothermal therapy for the treatment of discogenic low back pain. Spine J, 4:27-35, 2004
- [10] Schofferman J, Reynolds J. Failed back surgery: etiology and diagnostic evaluation. Spine J, 3:400-3, 2003
- [11] Waguespack A, Schofferman J. Etiology of long-term failures of lumbar spine surgery. Pain Medicine, 3:18-22, 2002

和文抄録

非侵襲的治療で疼痛が軽減しなかった慢性椎間板性腰痛の 15 名に対し椎間板内高周波熱凝固法 (IDET) を施行し、治療効果を検討した。方法:治療前、治療後に VAS、ローランド障害スコア、座位許容時間で治療効果を判定した。結果:施行後 6 カ月以降では改善度が高か

った. IDET に伴う重篤な合併症はなかった. 結論: 難治性慢性椎間板性腰痛に対する IDET は侵襲の少ない有効な治療の 1 手段となると考えられた.

キーワード: 椎間板内高周波熱凝固法 慢性椎間板性腰痛 ローランド障害スコア VAS 座位許容時間

即時荷重インプラントにより咬合機能回復を行った 1 例

西川 正典, 村上 拓也, 堀澤 建介, 久木 有加
越沼 伸也, 山元 貴弘, 西田 尚武, 山本 学
滋賀医科大学医学部歯科口腔外科学講座 (主任: 山本 学 教授)

A Case of Rehabilitation of Masticatory Function by Immediate Loading Implant Treatment

Masanori NISHIKAWA, Takuya MURAKAMI, Kensuke HORISAWA, Yuka HISAKI

Shinya KOSHINUMA, Takahiro YAMAMOTO, Naotake NISHIDA and Gaku YAMAMOTO

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shiga University of Medical Science (Chief: Gaku YAMAMOTO)

Abstract Recently, it is reported that the immediate loading implant treatment is comparable with the delayed loading implant treatment in terms of the success rate. The advantages of immediate loading implant treatment over delayed implant treatment are reduction of treatment period and high degree of patient satisfaction because patients are able to have temporary dental implant bridge on the day of surgery. We here report a case of a 59-year-old female patient who was treated by immediate loading implant treatment in the maxilla. The patient is greatly satisfied with the treatment, and the implant bridge is still in stable condition after 3 years after the surgical operation.

Keyword immediate loading implant treatment, delayed loading implant treatment

はじめに

従来、インプラント治療はインプラント体を顎骨に埋入後、3～6か月後に荷重をかける遅延荷重インプラント治療が標準であった[1]。しかし近年、インプラント体の形状・表面性状の改良により、インプラント手術後、短期間で荷重をかける試みがなされてきている。従来の遅延荷重インプラント治療では、手術後にインプラントの上部構造（暫間上部構造を含む：以後上部構造と記載）を装着するまで約4～7か月が必要であった。その間、義歯の装着を強いられることになるため、患者の負担が大きかった。そこでまず治療期間の短縮を目的に手術後約1～2か月で上部構造を装着する早期荷重インプラント治療が試みられた[2-3]。この早期荷重インプラント治療が成功すると、次に手術当日に上部構造を装着する即時荷重インプラント治療が試みられるようになり、現在ではその高い成功率が報告されている[4-5]。今回、我々は即時荷重インプラント治療を行い、約3年が経過した現在に至るまで良好な治療結果が得られている1例についてその概要を報告する。

症例

患者：59歳、女性

主訴：義歯ではよく咬めないためインプラント治療を希望

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：上顎多数歯欠損（残存歯 右側上顎側切歯、右側上顎中切歯、左側上顎第2小臼歯）に対して金属床義歯による補綴治療を歯科医院で受けたが、義歯の安定が得られず、よく咬めなかった。そのためインプラント治療の相談のため当科を受診した。

現症 全身所見：体格中等度、栄養状態良好

口腔内所見：上顎に金属床義歯が装着されているが、咬合状態は低位であった。また右側下顎側切歯、右側下顎中切歯、左側下顎中切歯、左側下顎側切歯の咬合面の咬耗を認めた（図1）。

パノラマX線写真所見：右側上顎側切歯、右側上顎中切歯、左側上顎第2小臼歯、左側下顎第1大臼歯の根尖部にX線透過像を認めた（図2）。



図1 初診時口腔内写真（正面および左右側面）



図2 術前パノラマ X 線写真

結果

右側上顎側切歯、右側上顎中切歯、左側上顎第2小臼歯、左側下顎第1大臼歯を抜歯後、上顎総義歯を装着した。また、右側下顎側切歯、右側下顎中切歯、左側下顎中切歯、左側下顎側切歯の咬合面の咬耗をコンポジットレジンにて修復し、左側下顎臼歯部にテンポラリーブリッジを装着し、咬合平面の修正、咬合の安定化を図った(図3)。

その後、上顎に4本のインプラントを埋入し、即時荷重を行った(図4)。

パノラマ X 線写真上インプラント周囲の骨吸収を認めず、またインプラント体に装着したアバットメントに規定のトルク値(35N)を加えてもインプラント体の動揺、疼痛などの症状を認めなかったため、インプラントのインテグレーションは良好と判断し、約6か月後に上部構造を装着した(図5)。現在、上部構造装着後3年が経過したが、上部構造は問題なく機能している。



図3 術前口腔内写真(正面および左右側面)

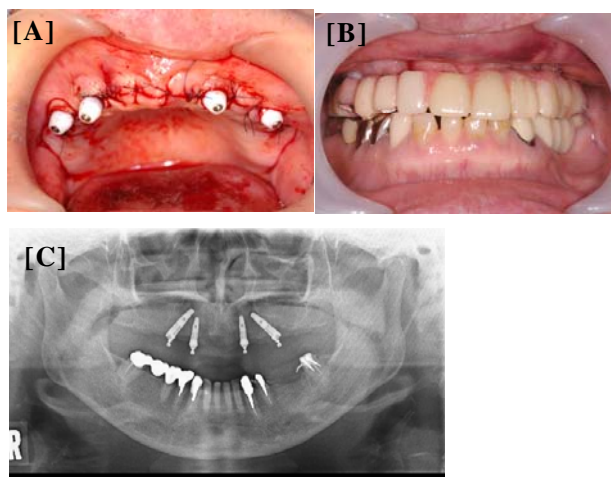


図4 手術直後の口腔内写真(手術終了時[A]、暫間補綴物装着時[B])、手術直後のパノラマ X 線写真[C]

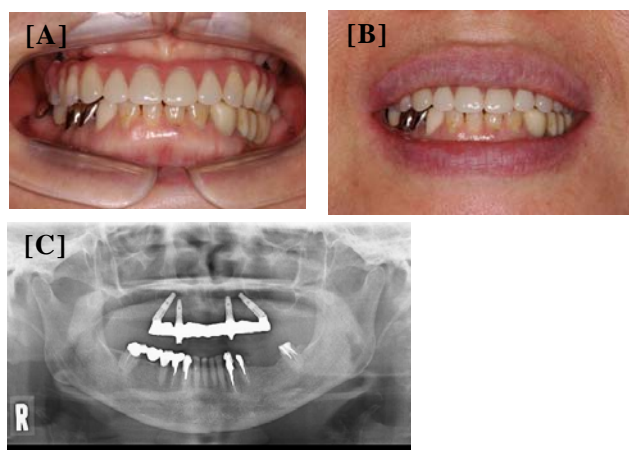


図5 上部構造装着後の口腔内写真(術後6か月)
(アングルワイダー装着時[A]・非装着時[B])
およびパノラマ X 線写真[C]

考察

即時荷重とはインプラント体の埋入後24時間以内に上部構造を連結する方法で以前は下顎骨に対してのみ試みられていた。Paulo Maloらによって "All-on-Four" immediate-function concept と呼ばれる4本のインプラントで無歯顎インプラント補綴治療を行う術式が開発されてから、上下顎どちらにも適応されるようになった[6-7]。

従来、上顎無歯顎患者に対してインプラント治療を行う場合、臼歯部に骨量不足を認めれば、まず骨移植術(上顎洞底挙上術など)を行ってからインプラント埋入術を行う必要があった。その場合、患者の手術侵襲は大きく、また暫間補綴物を装着するまで約9か月

から 1 年間を必要とした。"All-on-Four" immediate-function concept の術式は臼歯部のインプラント埋入において上顎洞を回避し前方に傾斜埋入する術式であるため、一般的に上顎洞底挙上術などの骨移植術を必要とせず、またインプラントの初期固定が良好なら即時荷重を行うことができる。そのためこの術式は患者にとっては手術侵襲が少なく、手術当日に上部構造（暫間補綴物）が装着されるため、非常に満足度の高い治療である。

"All-on-Four" immediate-function concept の術式は犬歯間の骨の幅が 5 mm 以上で高さが 10 mm 以上の上顎無歯顎およびオトガイ孔間の骨幅が 5 mm 以上で高さが 8 mm 以上の下顎無歯顎に適応可能である。また重度のパラファンクションがないことも適応の条件である。即時荷重を行うにはインプラントの初期固定を 35 ~ 45 Ncm の埋入トルクで行うことが必要である。

初期固定が 35 Ncm に満たない埋入トルクである場合は遅延荷重になり得る。その際は、骨移植の併用やインプラント埋入本数を増加する等の追加処置が必要となる。患者には、あらかじめ治療方針の変更もあり得ることに同意を得た上で、治療を開始することが必要である。

本症例においては上顎義歯の不快感、咬めないとの主訴のため患者がインプラント補綴治療を希望していた。同時に、骨移植等の侵襲的治療はできるかぎり避けたいとの意向であった。そこで CT 撮影し、インプラント埋入シミュレーションソフトで顎骨骨量の分析を行ったところ、インプラント埋入に必要な上顎犬歯間の骨幅、高さおよび上顎第二小臼歯から前方への傾斜埋入が可能な骨幅、高さがあったため、"All-on-Four" immediate-function concept の術式で治療を行った。

その結果、インプラントの初期固定は良好で、即時荷重を行うことができ、その後の経過も良好であったため、手術後 6 か月で上部構造の装着を行った。当科においては、本症例の他に 5 症例に対してこの術式で治療を行っている。術後 3 年未満ではあるが、全例インプラントの脱離等の不具合はなく、良好な治療成績が得られている。

Paulo Malo はこの術式による成功率が 97.6%と良好な治療成績を報告している[7]。国内においても多くの症例で即時荷重インプラント治療が行われているため、今後、国内においても、長期的な評価が必要と考える[8]。

この術式は上記の条件を満たした無歯顎患者に対して適応となる。現在、総義歯を装着している無歯顎患者でこの術式の適応となる患者は多い。しかしインプラント治療は健康保険適応外であるためこの術式での治療費は高額となり、治療を受ける患者はまだ少ない。

本症例のように義歯の不適合でうまく咬めない患者は多く、今後、そのような患者に対して、この治療法と治療費に対して同意が得られれば、この治療法は患者にとって大きな利点があるため積極的にこの治療法を適応していきたいと考えている。適応患者の選択は慎重に行う必要があるが、即時荷重インプラント治療は患者にとって治療期間が短縮され、また手術侵襲も低いため、インプラント治療における有用な選択肢の一つであると考えられた。

文献

- [1] Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 3(2): 81-100, 1969
- [2] Ericsson I, Randow K, Nilner K, Peterson A. Early functional loading of Brånemark dental implants: 5-year clinical follow-up study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2(2): 70-77, 2000
- [3] Friberg B, Henningsson C, Jemt T. Rehabilitation of edentulous mandibles by means of turned Brånemark System implants after one-stage surgery: a 1-year retrospective study of 152 patients. *Clin Implant Dent Relat Res.* 7(1): 1-9, 2005
- [4] Brånemark PI, Engstrand P, Öhrnell LO, Gröndahl K, Nilsson P, Hagberg K, Darle C, Lekholm U. Brånemark Novum: a new treatment concept for rehabilitation of the edentulous mandible. Preliminary results from a prospective clinical follow-up study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 1(1): 2-16, 1999
- [5] Fröberg KK, Lindh C, Ericsson I. Immediate loading of Brånemark System Implants: a comparison between TiUnite and turned implants. *Clin Implant Dent Relat Res.* 8(4):187-97, 2006
- [6] Maló P, Rangert B, Nobre M. "All-on-Four" immediate-function concept with Brånemark System implants for completely edentulous mandibles: a retrospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 5 Suppl 1:2-9, 2003
- [7] Maló P, Rangert B, Nobre M. All-on-4 immediate-function concept with Brånemark System implants for completely edentulous maxillae: a 1-year retrospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 7 Suppl 1:S88-94, 2005
- [8] 藤澤健司, 館原誠晃, 湯浅哲也, 桃田幸弘, 山内英嗣, 宮本洋二. 即時荷重インプラントに関する臨床的検討 3 年経過時の臨床成績. *日本口腔インプラント学会誌*, 21: 563-569, 2008

第1回 基礎・臨床融合の学内共同研究発表会

UDP-グルクロン酸転移酵素遺伝子多型による薬剤代謝への影響と副作用発現の予測のための研究

- ◆日 時 平成22年11月29日(月) 16時~18時
- ◆場 所 管理棟3階大会議室
- ◆研究責任者 佐藤 浩(生命科学講座)
丸尾良浩(小児科学講座)
- ◆司 会 小笠原一誠(病理学講座)

口演者と演題

1. 丸尾良浩(小児科学講座) UDP-グルクロン酸転移酵素ファミリーの遺伝子多型と薬剤副作用
2. 生城真一(生命科学講座客員) 薬物代謝酵素発現系を用いた薬物代謝予測
3. 寺田智祐(薬剤部) 遺伝子多型情報のがん薬物療法への応用

はじめに

佐藤 浩(生命科学講座)

研究活動推進室会議(服部隆則室長)において滋賀医科大学独自のプロジェクトとして、5大重点プロジェクトに続き基礎医学講座と臨床医学講座が融合した研究を、全学を挙げて推進することとなり、十数テーマが選出採択された。今年度のさきがけとして学内共同研究発表会を馬場忠雄学長の列席のもとで行ったので報告する。

「UDP-グルクロン酸転移酵素遺伝子多型による薬剤代謝への影響と副作用発現の予測」という研究テーマで生命科学講座の佐藤浩と小児科学講座の丸尾良浩が研究責任者となり、平成22年11月29日(月)16時より管理棟3階大会議室で、研究発表会が服部

隆則副学長の挨拶のあと病理学講座教授の小笠原一誠先生の司会で行われた。

初めに臨床から、小児科学講座講師の丸尾良浩先生による「UDP-グルクロン酸転移酵素ファミリーの遺伝子多型と薬剤副作用」、ついで基礎から、生命科学講座客員准教授の生城真一先生(富山県立大学准教授)による「薬物代謝酵素発現系を用いた薬物代謝予測」、そして臨床と基礎の両方の立場から、薬剤部長・教授の寺田智祐先生により「遺伝子多型情報のがん薬物療法への応用」の研究発表が行われた。

研究発表会は、臨床から40名、基礎医学および大学院生が27名、合わせて67名の出席者で行われた。内科学教授の安藤朗先生、精神医学講座講師の森田幸代先生などからアドバイスや質疑があり、このプロジェクトを今後推進していく上での貴重な手掛かりが得られた。

UDP-グルクロン酸転移酵素ファミリーの遺伝子多型と 薬剤副作用回避のための研究

丸尾良浩¹、生城真一^{2,3}、松井克之¹、三村由卯¹、太田依子¹、森麻美¹、佐藤浩³、竹内義博¹

¹滋賀医科大学 小児学講座

²富山県立大学 工学部 生物工学科

³滋賀医科大学 生命科学講座

Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase and side effect of drug

Yoshihiro Maruo¹, Shinichi Ikusiro^{2,3}, Katsuyuki Matsui¹, Yu Mimura¹, Yoriko Oota¹, Asami Mori¹,
Hiroshi Sato³ and Yoshihiro Takeuchi¹

¹Departments of Pediatrics and ³Bioscience, Shiga University of Medical Science

²Faculty of Engineering, Toyama Prefectural University

UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)ファミリーは薬剤代謝の第2相を担う主要な酵素であり17のアイソフォームが存在する。これら酵素により膨大な数の薬剤や、生体内物質の代謝・解毒が行われている。タンパク構造の類似性により1型(UGT1)と2型(UGT2)のサブファミリーに分けられる。私たちは、日本人における1型ファミリー(UGT1A1-UGT1A9)の多型を発見し、薬剤代謝への影響を明らかにしてきた。

UGT1A1は薬剤代謝のみならず、内因性物質であるビリルビンの唯一の代謝酵素であり、UGT1A1の多型および変異は遺伝性非抱合型高ビリルビン血症

(Crigler-Najjar症候群、Gilbert症候群、母乳性黄疸)をきたすだけでなく、イリノテカン(CPT-11)の活性型代謝産物(SN-38)の解毒にも関わる。UGT1A3, UGT1A4はアミンを中心とした薬剤の解毒を、UGT1A9はプロポフォール(Propofol)の解毒を行うなど、臨床現場で頻用

される薬剤との関係がある。今回、日本人の解析で見られたUGT1の遺伝子多型とその多型による酵素の変化がどのように代謝活性に影響するかについて報告する。

UGT1A3は肝臓に発現しており、1級アミン、一部の3級アミン、Opioids, Coumarins, Flavonoids: Naringenin, Anthraquinones, Estrone, 2-hydroxyestosterone, Carboxylic acids(NSAIDs: Ibuprofen など), Phenolic compounds, Aliphatic alcohols, ARBなどの解毒を行なう。日本人においてはQ6R、W11R、R45W、V47Aのvariantがみついている。なかでもR45Wは培養細胞を用いた発現実験で、estrone(E1)に対し野生型の70%に活性が低下、またW11R-V47Aを持つUGT1A3は野生型の369%に活性が上昇する。

UGT1A4も肝臓に発現するUGTで、基質特異性はUGT1A3に似るが、UGT1A3よりはるかに多くの薬剤

や生体内物質の解毒を行なっている(sapogenins (hecogenin, diosgenin, tigogenin), primary amines (aminofluorene, aminobiphenyl, benzidine), secondary amines(diphenylamine), tertiary amines (imipramine, diphenhydramine, amitriptyline, clozapine), estrogens (estradiol),androgens (androsterone, androstanediol), progestins (pregnandiol, progesterone)). 日本人において UGT1A4 には L48V の多型がみついている。これは、白人、黒人とも異なる多型である。培養細胞を用いた発現実験において、L48V を持つ UGT1A4 は様々な基質に対する活性を下げるため、临床上も重要な多型であると考えられた。

UGT1A9も肝臓に発現するUGTで、内因性物質 (estrone, 2-hydroestrone, 4-hydroestrone, 2-hydroxyestradiol, 4-hydroxyestradiol, retinoic acid) を始め、多数の薬剤や化学物質 (acetaminophen, 4-methylumbelliferone, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN- 38), propofol, eugenol, thymol, α -naphthol, β -naphthol, 4-hydroxybiphenyl, 4-nitrophenol, 7-hydroxyflavone, fisetin, naringenin, galagin, anthraflavic acid, alizarin, emodin, mycophenolic acid) の解毒を行なう。日本人のUGT1A9にはD256N変異が存在し、propofolを初めとする薬剤代謝の活性を大きく下げる。UDP-グルクロン酸転移酵素には多数の薬剤を解毒し、また多数の変異や多型が存在するため、総合的にUGTを解析する事が薬剤副作用を回避するための基礎的データとして必要であると考えられた。

文献

- [1] Matsui K, Maruo Y, Sato H, Takeuchi Y. Combined effect of regulatory polymorphisms on transcription of UGT1A1 as a cause of Gilbert syndrome. *BMC Gastroenterology*, **10**, 57, 2010.
- [2] Maruo Y, Iwai M, Mori A, Sato H, Takeuchi Y. Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase and drug metabolism. *Current Drug Metabolism*, **6**:91-9, 2005.
- [3] Takahashi H, Maruo Y, Mori A, Iwai M, Sato H, Takeuchi Y. Effect of D256N and Y483D on propofol glucuronidation by human uridine 5'-diphosphate glucuronosyl-transferase (UGT1A9). *Basic Clinical Pharmacology and Toxicology*, **103**, 131-6, 2008.
- [4] Maruo Y, Verma IC, Matsui K, Takahashi H, Mimura Y, Ota Y, Mori A, Maruo Y, Verma IC, Matsui K, Takahashi H, Mimura Y, Ota Y, Mori A, Saxena R, Sato H, Takeuchi Y. Conformational change of UGT1A1 by a novel missense mutation (p.L131P). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **46**, 308-11, 2008.
- [5] Mori A, Maruo Y, Iwai M, Sato H, Takeuchi Y, Saxena R, Sato H, Takeuchi Y. UDP-glucuronosyltransferase 1A4 polymorphisms in a Japanese population and kinetics of clozapine glucuronidation. *Drug Metabolism and Disposition*, **33**, 672-5, 2005.

薬物代謝酵素発現系を用いた薬物代謝予測

生城 真一

富山県立大学 工学部 生物工学科 准教授
滋賀医科大学 生命科学講座 客員准教授

Evaluation of drug metabolism using drug metabolizing enzymes expression system

Shinichi IKUSHIRO

Department of Biotechnology, Faculty of Engineering, Toyama Prefectural University

近年、薬効、副作用の遺伝的背景を把握して、遺伝子多型に基づく個人に最適化されたテーラーメイド治療の実現が期待されている。これまでにシトクロムP450、グルクロン酸転移酵素やトランスポーターなどの薬物代謝酵素系が薬剤への応答性に重大な影響を持つと考えられているが、これら酵素群は協調して機能していることから総合的な理解が必要とされている。このような背景から、我々は*in vitro*での薬効、副作用の予測可能な解析系の構築を目指し、酵母を宿主としてヒト及び実験動物由来薬物代謝酵素遺伝子を発現させることによりさまざまな薬物の代謝解析を可能にした[1]。とくにグルクロン酸転移酵素に関しては遺伝子ファミリーを形成しており、薬物のみならず広く生体異物代謝に関与することから食品成分との相互作用にも適応できるものである[2-4]。さらに、これら酵母発現菌体を用いて有機化学的に合成困難な抱合代謝物を容易に調製する技術にも発展できる可能性を示した(図1)。今後、これら酵母を含めた薬物代謝酵素発現システムを用いて遺伝子多型を有する複数の薬物代謝酵素による代謝予測をおこなうことにより、薬物治療におけるテーラーメイド医療に大きく貢献できるものと考えている。

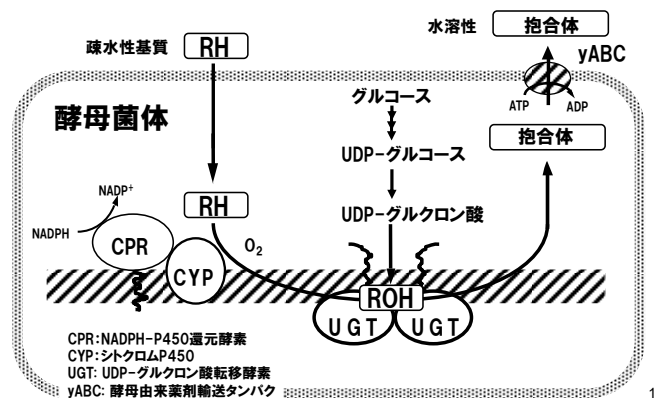


図1. 酵母発現系における薬物代謝酵素発現

文献

- [1] Ikushiro, S., Sahara, M., Emi, Y., Yabusaki, Y., and Iyanagi, T. Functional Coexpression of Xenobiotic Metabolizing Enzymes, Rat Cytochrome P4501A1 and UDP-Glucuronosyltransferase 1A6, in Yeast Microsomes. *Biochimica Biophysica Acta*, **1672**, 86-92, 2004.
- [2] Mackenzie, P.I., Walter Bock, K., Burchell, B., Guillemette, C., Ikushiro, S.I., Iyanagi, T., Miners, J.O., Owens, I.S., and Nebert, D.W. Nomenclature Update for the Mammalian UDP Glycosyltransferase (UGT) Gene Superfamily. *Pharmacogenetics and Genomics*, **10**, 677-685, 2005.
- [3] 生城真一、鎌倉昌樹、榊利之. ヒトグルクロン酸転移酵素分子種によるケルセチン抱合代謝, *ビタミン*, **83**, 351-358, 2009.
- [4] Ikushiro, S. Takashi Iyanagi: UGT1 gene complex (From Gunn rat to Human), *Drug Metabolism Review*. **42**, 14-22, 2010.

遺伝子多型情報のがん薬物療法への応用

寺田 智祐

滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部

Application of Genetic Polymorphism Information to Cancer Chemotherapy

Tomohiro TERADA

Department of Pharmacy, Shiga University of Medical Science Hospital

はじめに

ゲノム科学や分子生物学の進歩によって得られた技術や知見を臨床の現場に活用して、個々の患者の特性に応じた医療を提供する、いわゆるオーダーメイド医療が医学的並びに社会的に求められている。特に薬物療法に関わるこのようなアプローチは、**pharmacogenomics** と呼ばれ、臨床の場だけでなく、医薬品開発や毒性試験などの非臨床の分野でも応用が期待されている。具体的な例としては、以下のものが挙げられる。

1. 病態関連遺伝子の探索
2. 遺伝子多型と医薬品の反応性
3. 遺伝子検査による医薬品の有効性の予測

抗がん剤は有効域が狭く、副作用が起これば重篤になるケースが多いこと、また分子標的抗がん剤が続々と上市され、高額な医療費が患者の経済的負担増をもたらしていることなどから、がんの領域は個別化薬物療法の実践が盛んに検討されている分野である。上記項目の2と3は、がんの薬物治療に密接に関わる項目であり、特に3では既に診療報酬上認められているものも多い。例えば、遺伝子発現量の増大を指標とするものとして、乳がん治療における **HER2**、エストロゲンレセプター (**ER**)、プロゲステロンレセプター (**PR**) の検査、また遺伝子の変異を調べる検査として、**EGFR** の変異 (肺がん治療薬ゲフェチニブの有効性の指標) や、**K-ras** の変異 (大腸がん治療薬である抗 **EGFR** 抗体の有効性の指標) の同定などが挙げられる。一方、2に挙げた遺伝子多型と医薬品の反応性については、副作用の予測精度を向上させることが様々な臨床研究によって明らかにされてきたが、診療報酬上請求可能な検査は、グルクロン酸転移酵素 (**UGT1A1**) の遺伝子

多型解析のみである。本稿では、**UGT1A1** 遺伝子多型情報の活用を例にして、がん薬物療法を支える **pharmacokinetics (PK)/pharmacogenomics (PGx)** 研究の有用性について紹介する。

UGT1A1 の遺伝子多型解析

イリノテカン[®]は、肺がん、胃がん、大腸がん等の標準的治療薬の1つとして位置づけられており、下痢と好中球減少が主な副作用である。イリノテカンは肝臓のカルボキシルエステラーゼによって、活性代謝物である **SN-38** に変換され、その後 **UGT1A1** によりグルクロン酸抱合体である **SN-38G** となり、主に胆汁中から排泄される。2005年、米国においてイリノテカン添付文書の改訂が行われ、「**UGT1A1***28 ホモを有している患者は、好中球減少のリスクが高いことから、初回投与量を減量すべき」の文章が追記された。本邦でも、国内での臨床研究¹⁾に基づいて、2008年にイリノテカンの添付文書の改訂が行われた。興味深いことに、日本人を含む東アジア人の場合には **UGT1A1***28 よりも **UGT1A1***6 の頻度が高く、添付文書にはハイリスク遺伝子多型として、**UGT1A1***6/*6、**UGT1A1***28/*28、**UGT1A1***6/*28 が記載されている。著者も京大病院在籍中に133名を対象にした臨床研究によって、**UGT1A1***6/*6 を有する患者では、グレード3の好中球減少発現のオッズ比が約8倍大きいことを明らかにした²⁾。その後も **UGT1A1** 遺伝子多型の情報を継続的に収集し、ハイリスク遺伝子多型を有する患者の割合は、約1割であることが分かった (33名/400名)。

ハイリスク遺伝子多型を有する患者の典型的な経過を示す。胃がん手術後再発に対して、イリノテカン (60 mg/m²) + シスプラチン療法が開始された。**UGT1A1***6 の遺伝子多型解析結果がホモであったため、

患者の副作用状況の確認を行なったところ、Grade 4の好中球減少が認められていた。2回目以降の投与は外来化学療法部で行われることになっていたので、担当医に解析結果と副作用の発現状況について情報提供を行った。遺伝子多型解析結果と発現した副作用のGradeを考慮して、塩酸イリノテカンの投与量を80%に減量して投与することとなった。しかし、再度Grade 4の好中球減少が認められたため、3回目の投与は中止となり、70%投与量まで減量することとなった。その後も好中球数値は低値を示す傾向であったが、再発病巣は認められず、特に問題となる副作用は発現しなかったため、レジメン変更は行われずに継続して投与された。また、ハイリスク遺伝子多型を有する精巣腫瘍の患者に対して、200 mg/m²という高用量のイリノテカン投与した際も、事前に遺伝子多型情報を調べていたため、副作用対策が後手に回らず、2コース完遂できた例も経験した。

このように、UGT1A1遺伝子多型解析を実施することによって副作用の予測精度が向上し、イリノテカンによる治療を安心して実施することが可能になった。しかし、中には、UGT1A1のハイリスク遺伝子多型を有さずとも、重篤な有害事象を示す患者もおり、レジメンの種類、患者のPS、あるいはUGT1A7ならびにUGT1A9など他のUGT遺伝子の多型などが影響を及ぼしている可能性が考えられる。また、ハイリスク遺伝子多型患者への投与量設定についてもエビデンスが乏しく、今後の検討課題と考えられる。

経口分子標的抗がん剤スニチニブのファーマコゲノミクス解析

スニチニブは、経口のマルチキナーゼ阻害剤として2008年に本邦に導入された経口の分子標的抗がん剤であるが、厚生労働省の未承認使用問題検討会議で早期承認が必要と判断された薬剤であり、海外での用法・用量がそのまま国内に導入されている。好中球減少症や血小板減少症などの副作用が欧米人よりも日本人で高頻度に発現するため、標準投与量での治療継続が困難となる症例が多い。さらに、スニチニブでは投与を中止すると一気に病勢が進行するリバウンド現象も認められ、きめ細やかな投与量設定や副作用モニタリングが必要な薬剤である。著者が京大病院在籍中に、スニチニブ治療開始早期にグレード3-4の様々な副作用を呈した症例を経験した。当該患者(n=1)の服用後8日目の血中濃度を測定し、他の患者(n=4)の血中濃度プロファイルと比較したところ、スニチニブの最高血中濃度や薬物血中濃度-時間曲線下面積は約2.5倍大きかった。また、*in vitro*の輸送実験から、スニチニブは薬物排出ポンプBrest Cancer Resistant Protein (BCRP/ABCG2)の基質になることが判明した。BCRPは消化管上皮細胞の管腔側

に発現し、薬物排出ポンプとして機能している。そこで、スニチニブの血中濃度を測定した患者のBCRP遺伝子の多型解析を実施したところ、副作用の多く発現した患者はABCG2 421C>Aのホモ型であったが、他の患者は野生型(n=3)ならびにヘテロ型(n=1)であった。従って、ABCG2 421C>Aの遺伝子多型は、スニチニブの曝露量増加と関連していることが示唆された³⁾。興味深いことに、ABCG2 421C>Aの遺伝子多型の頻度は、欧米人よりも日本人の方が多いことが報告されており、スニチニブによる副作用発現の人種差にこの多型が一部関与している可能性が示唆された。

文献

- [1] Minami H, Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Suzuki K, Kaniwa N, Sawada J, Hamaguchi T, Yamamoto N, Shirao K, Yamada Y, Ohmatsu H, Kubota K, Yoshida T, Ohtsu A, Saijo N: Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28. *Pharmacogenet. Genomics*, 17(7), 497-504, 2007.
- [2] Onoue M, Terada T, Kobayashi M, Katsura T, Matsumoto S, Yanagihara K, Nishimura T, Kanai M, Teramukai S, Shimizu A, Fukushima M, Inui K: UGT1A1*6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients. *Int. J. Clin. Oncol.*, 14(2):136-142, 2009.
- [3] Mizuno T, Terada T, Kamba T, Fukudo M, Katsura T, Nakamura E, Ogawa O, Inui K: ABCG2 421C>A polymorphism and high exposure of sunitinib in a patient with renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.*, 21(6):1382-1383, 2010.

第2回 基礎・臨床融合の学内共同研究発表会

新しい高感度エンドトキシン測定法の開発—それで何がわかるのか—

- ◆ 日時 平成22年12月2日(木) 14時～16時
- ◆ 場所 基礎講義棟B講義室
- ◆ 研究責任者 谷 徹 (外科学講座)
- ◆ 司会 谷 徹

講演者と演題

小幡 徹 [(財)微生物化学研究会特定研究グループ]

新しい高感度エンドトキシン測定法の開発—それで何がわかるのか—

はじめに

安藤 朗 (大学院感染応答・免疫調節部門)

基礎医学講座と臨床医学講座が融合した学内共同研究プロジェクト(服部隆則 研究活動推進室会議室長)推進のための第2回学内講演会を開催したので報告する。

平成22年12月2日(木)14時より基礎講義棟B講義室で、外科学講座教授・谷徹先生の司会のもと「新しい高感度エンドトキシン測定法の開発—それで何がわかるのか—」というテーマで、(財)微生物化学研究会特定研究グループの小幡 徹先生に講演いただいた。講演の内容は、カプトガニ抽出液を用いた凝集法、比濁時間法による

従来のエンドトキシン測定法の問題点を呈示され、その発展・改良型として小幡先生らが開発されたレーザー散乱光で検出するエンドトキシン散乱測光法(Endotoxin Scattering Photometry; ESP法)を紹介された。検出範囲が0.001～100 pg/mlと広く、これまで測ることが出来なかった健常人レベルの血中エンドトキシン値の測定が可能になったことを示された。

馬場忠雄学長はじめ基礎・臨床あわせて25名の出席があり、柏木厚典附属病院長、産科学婦人科学講座教授の村上 節先生などから今後のさまざまな領域への応用の可能性が質疑され、新たな臨床研究への応用の手掛かりが得られた。

新しい高感度エンドトキシン測定法の開発 —それでなにが分かるのか?—

小幡 徹

財団法人微生物化学研究会特定研究推進グループ 客員研究員

Development of new and high sensitive endotoxin assay system. —What would we know in next?—

Toru OBATA

Microbial Chemistry Research Foundation, Specified Research Promoting Group,
Visiting Scientist

エンドトキシン (Lipopolysaccharide, LPS)の測定は、カブトガニ Amebocyte 抽出液中の凝集系が LPS 特異的に反応し、ゲル化することを利用して行われてきた。当初この抽出液 (Limulus Amebocyte Lysate, LAL 試薬) のゲル化を目視で観察し、ゲル化の有無を持って試料中のエンドトキシンを推定するという方法がとられてきた。そのため、その後の確立された測定法も全て、これを基礎とし、特に「静置して観察をすること」が“常識”となっていた。

我々は LAL 試薬の反応を、静置条件ではなく攪拌することで溶液全体のゲル化を阻害し、LAL 試薬のカスケード反応最終産物であるコアグリン分子を粒子として凝集させ、レーザー散乱光で検出するという測定方法を考案した。そしてさらに LAL カスケードを LPS の刺激が伝わる速度が、LPS の刺激 (濃度) 依存的である事を見いだした。

この原理によって従来法より 100 倍以上高感度でかつ迅速なエンドトキシン測定法 (Endotoxin Scattering Photometry (ESP) 法) が開発された。この ESP 法を用いると、従来法では検出率が悪かった臨床試料ばかりではなく、平均 0.107 pg/ml という健常人の血中エンドトキシンレベルも検出可能であった。

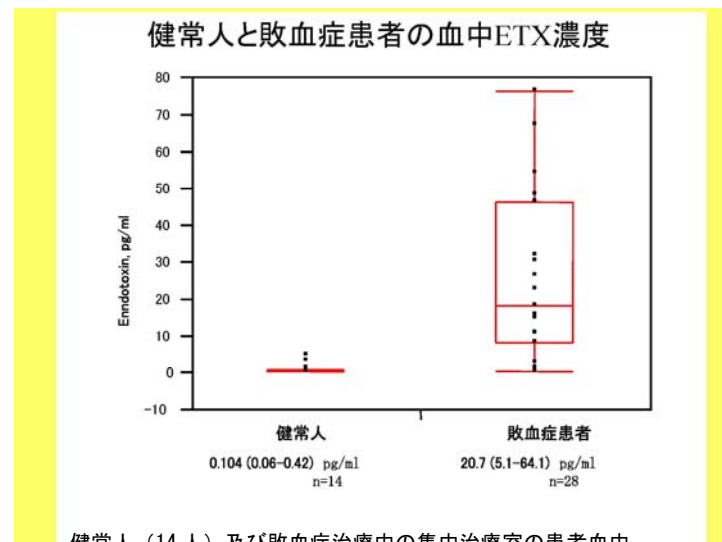
従来敗血症では、エンドトキシンが体内に入った場合に引き起こされると考えてきたが、敗血症患者の体内レベルは健常人平均値の約 200 倍であった。ではその症状を分ける閾値はどこに引かれるのだろうか?

また健常人の中にも、10 人中何人かの割合で高めの数値を持つヒトがいることがわかった。個別的には歯槽膿漏であったり、月経中であったという要因が認められるが、血液中のエンドトキシンが切っ掛けとなって起きる小さな炎症が原因となって発生するといわれている動脈硬化や塞栓症、心筋梗塞などにおいて、その検出が可能なのだろうか?

我々は新しい方法を見いだしたことで、新しい指標 (または従来の指標の再評価) を手に入れたのかもしれないと考えている。

“それでなにが分かるのか?”

我々は、この方法を用いて、ここから問いを始めなければならぬ。



健常人 (14 人) 及び敗血症治療中の集中治療室の患者血中のエンドトキシン濃度を ESP 法を用いて測った。

文献

- [1] Obata T, Nomura M, Kase Y, and Shirasawa Y. Early detection of the Limulus amebocyte lysate reaction evoked by endotoxins. *Anal. Biochem.*, 373, 281-286, 2008.
- [2] 小幡 徹. 臨床試料における高感度エンドトキシン測定法. *日本血栓止血学会誌* 20,66-71, 2009.
- [3] Terawaki H, Yokoyama K, Yamada Y, Maruyama Y, Iida R, Hanaoka K, Yamamoto H, Obata T, Hosoya T. Low-grade endotoxemia is contributing to chronic inflammation in hemodialysis patients: Examination with the novel LPS detection method (ESP method). *Therapeutic Apheresis and Dialysis* in press. 2010.

第3回 基礎・臨床融合の学内共同研究発表会

イオンチャネル研究の最前線-From Gene to Computer Simulation-

- ◆ 日 時 平成 23 年 2 月 2 日 (水) 16 時～18 時
- ◆ 場 所 大会議室 (管理棟 3 階)
- ◆ 研究責任者 堀江 稔 (内科学講座・循環器内科)
松浦 博 (生理学講座・細胞機能生理学)
- ◆ 司 会 堀江 稔 (内科学講座・循環器内科)

講演者

1. Wu Jie (内科学講座・循環器内科・特任助教)
2. 松浦 博 (生理学講座・細胞機能生理学部門・教授)
3. 芦原 貴司 (内科学講座・循環器内科・助教)
4. 野間 昭典 (立命館大学・生命科学部・教授)

はじめに

松浦 博 (生理学講座・細胞機能生理学部門)

基礎医学講座と臨床医学講座が融合した学内共同研究プロジェクト (服部隆則 研究活動推進室会議室長) 推進のための第 3 回学内講演会を開催したので報告する。

平成 23 年 2 月 2 日 (木) 16 時より大会議室 (管理棟 3 階) で、内学講座教授・堀江 稔先生の司会のもとで、『イオンチャネル研究の最前線-From Gene to Computer Simulation-』というテーマで、

Wu Jie 先生 (内科学講座・循環器内科・特任助教)、松浦 博 (生理学講座・細胞機能生理学・教授)、芦原 貴司先生 (内科学講座・循環器内科・助教)、野間 昭典先生 (立命館大学・生命科学部・教授) に講演いただいた。講演の内容は、各論文を参照されたい。

馬場忠雄学長はじめ基礎・臨床あわせて 39 名の出席があり、岡村富夫先生 (薬理学講座教授)、小笠原一誠先生 (病理学講座教授) などから活発な質疑がなされ、今後の新たな研究の展開や方向性についての手掛かりが得られた。

A weak dominant negative mutation of KCNQ1-G269S affects protein kinase A-mediated up-regulation of I_{Ks} channels and causes adrenergic triggered long QT syndrome

Wu Jie^{1,2}, Wei-Guang Ding², Nobu Naiki¹, Hiroshi Matsuura², Minoru Horie¹

Departments of Cardiovascular Medicine¹ and Physiology², Shiga University of Medical Science

Congenital Long QT syndrome (LQTS) is characterized by QT interval prolongation in the electrocardiogram (ECG) and syncope due to torsade de pointes and ventricular fibrillation. The syndrome is caused by at least 13 types of gene mutations, among which the KCNQ1 gene mutations are responsible for the LQT1 (often triggered by adrenergic stimulations such as physical or emotional stress) that can cause the loss-of-function of I_{Ks} channel encoded by KCNQ1 and thereby the prolongation of the QT interval. We identified a *KCNQ1*-G269S mutation in 11 patients from 4 families. Clinical data showed that most of patients were asymptomatic. However, when receiving exercise stress, QTc intervals of some patient's prolonged obviously. The aim of present study is to explore the possible mechanisms underlying the adrenergic-triggered LQTS associated with G269S mutation. Thus, the G269S mutation was made by using PCR based mutagenesis and transfected into CHO or HEK293 cells together with KCNE1 by using lipofectamine method. The whole cell I_{Ks} mutant currents were checked up using the patch-clamp technique. The results showed that the G269S mutation decreased I_{Ks} currents in a mutant concentration-

dependent manner, shifted the $I-V$ relationship of I_{Ks} currents to more depolarizing direction, and accelerated the deactivation time of the currents. In addition, we found that G269S was a trafficking-refractory mutation and that the I_{Ks} reconstituted by the G269S mutant or the co-expression of wild type (WT) + G269S mutant lost their response to β -adrenergic stimulation. The study results suggest that G269S mutation: (1) exerted weak dominant-negative suppression effects on KCNQ1 channel; (2) trapped KCNQ1 WT subunits to form tetramers and thereby altered their gating kinetics; (3) might be associated with exercise-dependent unmasking of QTc prolongation.

References

1. Roden DM. Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:169-176.
2. Fowler SJ, Cerrone M, Napolitano C, Priori SG. Genetic testing for inherited cardiac arrhythmias. *Hellenic J Cardiol*. 2010; 51: 92-103
- 3 Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson DL, Keating MT. Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks)

- potassium channel. *Nature*. 1996; 384: 80-83.
4. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N, Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation*. 2007; 115: 2481-2489.
 5. Marx SO, Kurokawa J, Reiken S, Motoike H, D'Armiento J, Marks AR, Kass RS. Requirement of a macromolecular signaling complex for beta adrenergic receptor modulation of the KCNQ1-KCNE1 potassium channel. *Science*. 2002; 295: 496-499.
 6. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001; 103: 89-95.

アンギオテンシン受容体による心筋カリウムチャネルの 調節機構

松浦 博¹, Dimitar P Zankov^{1,2}, 堀江 稔²

滋賀医科大学 生理学講座 細胞機能生理学部門¹, 呼吸循環器内科²

心房筋の高頻度（400–600 回／分）で不規則な収縮を特徴とする心房細動は、明らかな原因を欠く場合に加えて（孤立性心房細動）、心不全や高血圧性心疾患さらには甲状腺機能亢進症などにもしばしば合併し、最も頻度の高い心臓不整脈の一つである。加えて、心房細動をいったん発症すると心房筋自体に心房細動の持続もしくは再発が起こりやすくなるような機能的、組織学的変化が惹起されるため（電氣的、構造的リモデリング）[1]、心房細動は発作型から持続型へ移行しやすく治療に難渋することが多い。

心房細動の発生には心房筋の電気生理学的性質の変化が密接に関わっており、特にその活動電位持続時間（action potential duration, APD）およびそれに依存する有効不応期（atrial effective refractory period, AERP）の短縮は心房内に多発性のリエントリー回路の形成を可能にして心房細動の発生に第一義的に寄与すると考えられている[2]。ヒト心房筋細胞の活動電位に寄与するイオンチャネルとして、内向き電流を発生するナトリウムチャネル（ I_{Na} ）および L 型カルシウムチャネル（ $I_{Ca,L}$ ）、外向き電流を発生する一過性外向きカリウムチャネル（ I_{to} ）、超急速活性

型、急速活性型および緩徐活性型遅延整流性カリウムチャネル（それぞれ I_{Kur} , I_{Kr} , I_{Ks} ）等があげられる。

近年の家族性心房細動家系の遺伝子検索により、 I_{Ks} チャネルの pore-forming α -subunit（KvLQT1）の発現をコードする *KCNQ1* 遺伝子の機能獲得型（gain of function）のミスセンス変異（S140G）が見つかり [3]、 I_{Ks} チャネルの機能亢進（upregulation）が心房筋有効不応期（AERP）の短縮を介して心房細動の発症に結びつく可能性が考えられている [図 1] 。

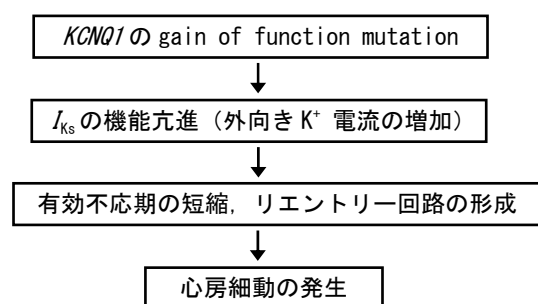


図 1 心筋 I_{Ks} チャネルの変異による心房細動の発生

一方、我々は最近、モルモット単離心房筋細胞にパッチクランプ法を適用した電気生理学的検討において、1) アンギオテンシン II（Ang II）およびそのアナログである

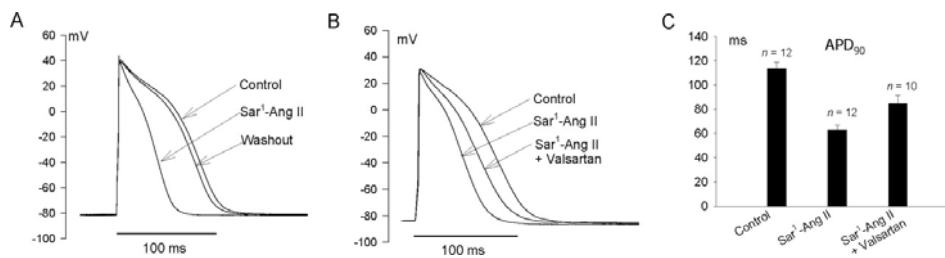


図 2 AT₁受容体による心房筋活動電位の調節

Sar¹-Ang II が 1 型 Ang II (AT₁) 受容体-Gq タンパク質-ホスホリパーゼ C (PLC) -プロテインキナーゼ C (PKC) 系を活性化して I_{Ks} を著明に増大すること、またそれに伴い 2) Ang II (および Sar¹-Ang II) は活動電位持続時間 (90%再分極時間として計測した APD₉₀) を短縮し (図 2A, C), AT₁受容体阻害剤 (valsartan) はそれを部分的であるが正常化すること (図 2B, C), を明らかにした [4].

これらの実験結果は、AT₁受容体阻害剤が心房細動の治療 (電氣的除細動後の再発予防) において有効であると報告されているが[5], その作用機構として、AT₁受容体阻害剤が Ang II による I_{Ks} の upregulation を介した APD (および AERP) 短縮作用に拮抗することにより抗心房細動作用を発揮する可能性を示唆したものである [図3].

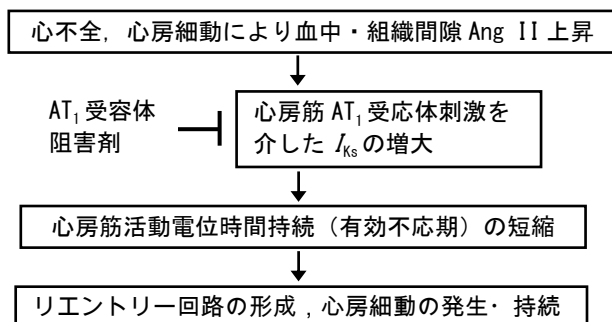


図 3 AT₁受容体阻害剤による心房細動の抑制

また、心房細動や心不全等の心房や心室壁の拡張を伴う病態においては、心筋細胞膜に機械的ストレスが加わることが知られている。この機械的ストレスに伴う細胞膜の伸展 (stretch) は種々のイオンチャネル活性に影響を与え、前述の I_{Ks} チャネルも細胞膜の伸展に伴い upregulation されることが知られている [6]. 一方、近年、細胞膜の伸展が Ang II 非存在下でも AT₁ 受容体を活性化するという興味深い報告もなされている [7, 8].

そこで、我々は心房筋細胞において、細胞膜の伸展に伴う I_{Ks} チャネル電流の増大に AT₁ 受容体の活性化が関わっているか否か、について検討を行った。モルモット心房筋細胞にパッチクランプ法を施行し、正常浸透圧溶液 (~290 mOsm) から低浸透圧溶液 (~200 mOsm) で灌流することにより、細胞の膨張 (hyposmotic cell swelling) ならびにそれに伴う細胞膜の伸展を誘発した。モルモット心房筋細胞を低浸透圧溶液 (~200 mOsm) で灌流することにより、I_{Ks} チャネル電流の大きさは 84% (n = 12) 増大したが、AT₁ 受容体阻害剤 (candesartan, 1 μM) 存在下ではその増大率が 47% (n = 9) となり有意に (P < 0.05) 減少した。さらに、心房筋細胞を低浸透圧溶液で灌流すると APD が 114 ms から 95 ms に約 17%

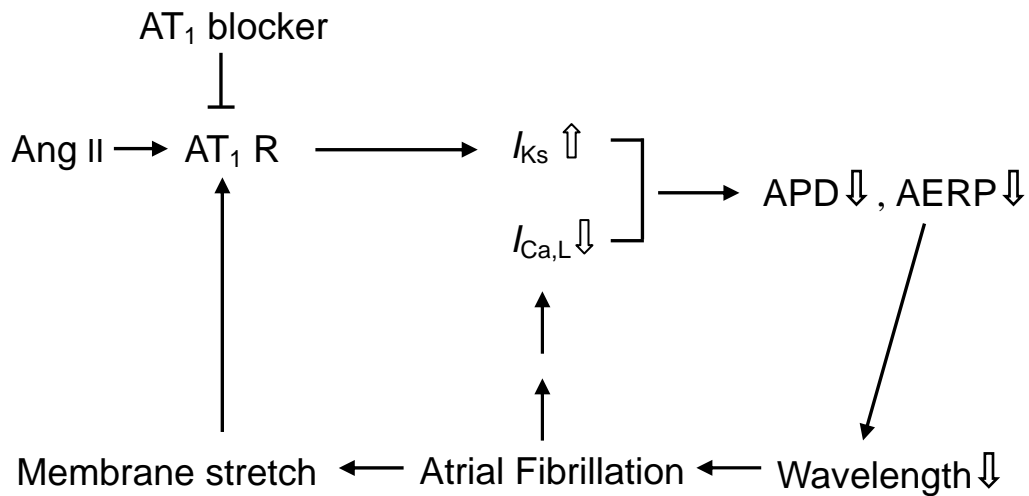


図4 心房細動と電气的リモデリング

短縮したが, candesartan存在下では, その短縮の程度が約9%に減弱した. これらの実験結果は, 細胞膜の伸展に伴う I_{Ks} チャンネル電流の増大とAPDの短縮に, 部分的にはあるがAT₁受容体の関与を示唆するものである.

心房細動に伴う電气的リモデリングは心房筋有効不応期 (AERP) の短縮を特徴とし, 発症後早期 (数分から数時間後以内) から出現する. その主なメカニズムとして $I_{Ca,L}$ チャンネルのdownregulation があげられている. 本実験で示された心房筋細胞膜の伸展によるAT₁受容体を介した I_{Ks} の増大ならびにAPDの短縮もまた, 心房筋電气的リモデリング (AERPの短縮) の1つのメカニズムとしてはたらいっていると考えられる (図4) .

[文献]

1. Allessie M, Ausma J, Schotten U. (2002) . Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 54:230-246.
2. Nattel S. (2002) . New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415:219-226.
3. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J, Huang W. (2003) . KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 299:251-254.
4. Zankov DP, Omatsu-Kanbe M, Isono T, Toyoda F, Ding WG, Matsuura H, Horie M. (2006) . Angiotensin II potentiates the slow component of delayed rectifier K^+ current via the AT1 receptor in guinea pig atrial myocytes. *Circulation* 113:1278-1286.
5. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I,

- Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. (2002) . Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 106:331-336.
6. Sasaki N, Mitsuiye T, Wang Z, Noma A. (1994) . Increase of the delayed rectifier K⁺ and Na⁺-K⁺ pump currents by hypotonic solutions in guinea pig cardiac myocytes. *Circ Res*;75:887-895.
 7. Zou Y, Akazawa H, Qin Y, Sano M, Takano H, Minamino T, Makita N, Iwanaga K, Zhu W, Kudoh S, Toko H, Tamura K, Kihara M, Nagai T, Fukamizu A, Umemura S, Iiri T, Fujita T, Komuro I. (2004) . Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. *Nat Cell Biol.* 6:499-506.
 8. Yasuda N, Miura S, Akazawa H, Tanaka T, Qin Y, Kiya Y, Imaizumi S, Fujino M, Ito K, Zou Y, Fukuhara S, Kunimoto S, Fukuzaki K, Sato T, Ge J, Mochizuki N, Nakaya H, Saku K, Komuro I. (2008) . Conformational switch of angiotensin II type 1 receptor underlying mechanical stress-induced activation. *EMBO Rep.* 9:179-186.

コンピュータシミュレーションの不整脈研究への応用

芦原 貴司

滋賀医科大学 循環器内科・不整脈センター

Application of Computer Simulations to the Studies of Cardiac Arrhythmias

Takashi ASHIHARA

Department of Cardiovascular Medicine, Heart Rhythm Center, Shiga University of Medical Science

1. はじめに

近年、心電学ならびに分子生物学の発展により、不整脈の電気生理的な解明が進み、分子・細胞レベルで膨大な研究成果が蓄積されたが、臨床に広く活用されてきたとは言えない。このような現状において、遺伝子から臓器まですべてのレベルをシステムとして見わたすことのできるコンピュータシミュレーション (in silico) が有用と考えられるようになってきた。

不整脈を治療するには、不整脈を知る必要がある。そのため、患者や動物で不整脈を調べるのが臨床医や実験医学者であるのに対し、理論でつくり出した仮想的な不整脈を調べるのが理論医学者と言える。

2. 不整脈シミュレーションの基礎

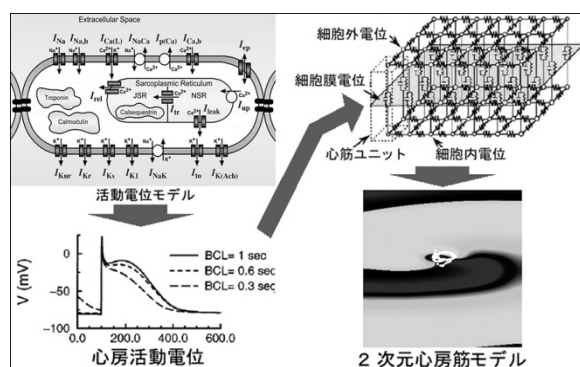


図1. 心筋組織モデルの構築

シミュレーションを行うには、まず、心筋細胞をモデル化する (図1)。コンピュータ上に構成された心筋細胞の細胞膜には、Na, Ca, K のイオンチャネルが多数存在し、各チャネルの開閉が複雑な微分方程式で記述されている。細胞内には筋小胞体を介する細胞内Ca動態も再現されている。次に、細胞の内側はギャップ結合で、外側は細胞外液を介して、周囲の心筋細胞と電気的に結合させることで、大規模な心筋組織モデ

ルを組み上げる (図1)。このような仮想心筋で不整脈を誘発し、興奮伝播解析や擬似心電図などから、そのメカニズムを解明することができる。

3. 不整脈シミュレーションの応用例

現在の不整脈治療は、臨床や動物実験における経験に依るところが大きい。シミュレーション研究は、不整脈の発生・治療メカニズムを解明する上で、理論的側面を補い、新たなヒントを与えてくれる。ここでは、我々の研究成果を中心に、コンピュータシミュレーションの不整脈研究への応用例について紹介する。

3-1. 遺伝性不整脈の遺伝子型から表現型へ

家族性心房細動の一因として、SCN5A 遺伝子の missense 変異 M1875T による Na チャネル電流 (I_{Na}) の gain-of-function が報告された[1]。しかし、この遺伝子異常 (遺伝子型) がどのように心房細動 (表現型) を発症するのかわを示した直接的証拠はない。そこで、M1875T により I_{Na} の steady-state inactivation の $V_{1/2}$ が脱分極側に 16.4 mV シフトするという実験的事実をコンピュータモデルに導入したところ、M1875T モデルでは野生型に比べ、興奮伝播速度の 11.3% 上昇と有効不応期の 18.8% 短縮があり、組織興奮性の亢進を認めた。2次元心房筋シートで、心房細動の基本メカニズムであるスパイラルリエントリーを誘発すると、M1875T モデルでは野生型よりもスパイラルリエントリーが持続しやすかった。本シミュレーション結果は、家族性心房細動の遺伝子型と表現型を繋ぐものであり、proband 患者で心房筋の興奮性が亢進し、心房細動が持続しやすかった事実と矛盾しない。

3-2. 抗不整脈薬の薬効評価

抗不整脈薬がどのイオンチャネルをどのくらい遮断するのかわを示す詳細なデータがあれば、それをモデルに組み込むことで、コンピュータ上で薬効評価を行える。実際、シングルチャネル遮断薬[2]のみならず、

近年、臨床で主流となりつつあるマルチチャネル遮断薬[3]についても、臨床に矛盾しない薬効を示せるようになった。これを未知の化合物に応用すれば、創薬の分野において有力なアプローチとなるであろう。

3-3. 電氣的除細動の未解決問題に迫る

心室細動に対し、体外式除細動器や植込み型除細動器 (ICD) が広く用いられているが、除細動メカニズムについては未だ不明な点が多い。古くは電気ショックで心臓全体を脱分極してリセットすると考えられたが、シミュレーションで描き出された心筋反応は、それとは異なっていた。電気ショックを再現するには、細胞内外の電位を別々に計算するバイドメインモデル環境[4,5]と、電気ショック下の膜電位反応を再現できる心筋細胞モデル[6]が必要である。

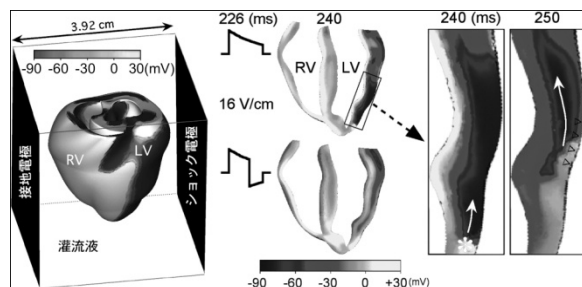


図2. バイドメインモデルとトンネル伝播仮説

我々は3次元心室筋バイドメインモデル (図2) から、除細動失敗はショック直後に生じた興奮波が、心室壁内で不応期領域のトンネルをくぐり抜け、新たな細動の火種となることが原因と特定した[7,8]。このトンネル伝播仮説に基づけば、最近、臨床で用いられるようになった二相性ショックの優位性も説明できる (図2)。これは、電氣的除細動のメカニズムを明らかにするだけでなく、新たな抗不整脈デバイスを開発する上でも、重要な概念と考えられる。

3-4. 慢性心房細動アブレーション

近年、発作性心房細動に対し、カテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術が行われるようになった。しかし、慢性心房細動のカテーテルアブレーションについては、CFAE (complex fractionated atrial electrogram) をはじめ、未解決の問題が多い。CFAE とは、心房細動中に心内で記録される分裂電位または短周期の連続興奮であり、近年 Nademanee ら[9]によって治療の標的となりうることが示唆された。その後、とくに慢性心房細動で標的として有用性の高いことが示された。

心房細動の慢性化には、心房の線維化による構造的リモデリングが関与していることから、我々は心筋細胞と電氣的結合を有する線維芽細胞が CFAE の成因に関わっているのではないかと仮説を立て、それをシミュレーションで検証した[10]。心不全下の電気特性を有する2次元心房筋シートで、局所的に線維芽細

胞を増生すると、スパイラルリエントリーは分裂と融合を繰り返し、双極電極で CFAE が記録された。この CFAE を標的にアブレーションすると、スパイラルリエントリーを停止できることも分かった。これは慢性心房細動に対する CFAE 標的アブレーションを、より効率的に行う上で、非常に重要な知見と考えられる。

4. さいごに

コンピュータシミュレーションによる心臓の電気生理・不整脈研究は、この15年で徐々に広がりを見せ、ポストゲノム戦略の一つとして重要と考えられるようになった。欧米のみならず日本でも政府主導のプロジェクトが立ち上がり、学会ではシミュレーション医学をテーマとして扱うことも多くなった。

不整脈シミュレーションの最大の特徴は、不整脈を細胞レベルのみならず、スケールの異なる遺伝子や臓器のレベルでも、同時に理解できることにある。また、シミュレーションを用いれば、3次元の不整脈現象を、心電図のように次元を落とした形ではなく、3次元のまま動画で直観的に理解することができる。さらに、ヒトで計測したデータを入力すれば、倫理的問題をクリアしながら仮想ヒト実験も可能となる。このような特徴を活かしながら、不整脈シミュレーションは、今後も一層、臨床応用の機会が増えることが予想される。

文献

- [1] Makiyama T, Akao M, Shizuta S, et al.: A novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1326-1334.
- [2] Ashihara T, Namba T, Ito M, et al.: The dynamics of vortex-like reentry wave filaments in three-dimensional computer models. *J Electrocardiol* 1999; 32: 129-138.
- [3] 芦原貴司ら: 心房筋リモデリングを考慮したヒト心房細動 in silico モデルにおけるアミオダロンの短期作用と長期作用. *Progress in Medicine* 2008; 28(Suppl.1): 562-567.
- [4] Ashihara T, Yao T, Namba T, et al.: Electroporation in a model of cardiac defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1393-1403.
- [5] Ashihara T, Namba T, Ikeda T, et al.: Mechanisms of myocardial capture and temporal excitable gap during spiral wave reentry in a bidomain model. *Circulation* 2004; 109: 920-925.
- [6] Ashihara T, Trayanova NA: Asymmetry in membrane responses to electric shocks: Insights from bidomain simulations. *Biophys J* 2004; 87: 2271-2282.
- [7] Ashihara T, Constantino J, Trayanova NA: Tunnel propagation of postshock activations as a unified hypothesis for fibrillation induction and isoelectric window. *Circ Res* 2008; 102: 737-745.
- [8] Constantino J, Long Y, Ashihara T, et al.: Tunnel propagation following defibrillation with ICD shocks: Hidden postshock activations in the left ventricular wall underlie isoelectric window. *Heart Rhythm* 2010; 7: 953-961.
- [9] Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al.: A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2044-2053.
- [10] Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, et al.: Roles of fibroblasts in the mechanism of complex fractionated atrial electrograms during chronic atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010; 7: S414-S415.

医学生理学におけるシミュレーション研究の展望と戦略；基礎

臨床の連携

野間昭典

立命館大学・生命科学部・生命情報学科

細胞機能の動作原理を明らかにする研究領域には **Mathematical Physiology** や **Computational Cell Biology** があり、いろいろな細胞の機能を数式によって明快に説明することに成功している。しかしながら、これら数学的な解法は分子実態をとりあえずほとんど無視し、きわめて簡略化したモデルに限って適用されていて、細胞を構成する各々の分子の役割に視点を置く医学生物学的考え方との間に深い溝があり、医学生理学における主な研究手段になり得なかった。近年、ポストゲノムの時代にあつて極めて広範囲の分子機能が明らかになったため、分子あるいは分子複合体で構成される機能単位の数学モデル開発が急速に進み、これら機能単位モデルを統合して細胞機能全体を包括的にシミュレーションできるようになってきた。しかし一方、細胞モデルはそれを構成する数百の変数が連立微分方程式の中で相互に依存関係を有する複雑系である。このため、実験室レベルで観察される細胞応答が正確に再現できるモデルが開発されても、その細胞数学モデル自身の複雑さ、すなわち計算式の多さ、変数やパラメータの多さ、複雑な変数の相互依存関係、計算アルゴリズムの複雑さなどのため、肝心の動作原理を明快に把握することが困難になりつつある。

そこで、我々は **Computational Cell Biology** の数学的手法と伝統的な生理学的思考法を、独

自に開発した心筋細胞や膵臓β細胞モデルに適用し、細胞機能動作原理と各機能分子の役割を明らかにしていくための努力を行っている。これまで、膵臓β細胞モデルに平衡点解析法（分岐解析法）と我々が開発したリードポテンシャル解析法を適用して、特に膵臓β細胞の電気的活動の動作原理を解析することができた [1, 2]。これによって、連続的に変化していく細胞の電気活動を異なる活動様式間の遷移としてとらえることに成功した。さらに、様式間遷移に寄与するそれぞれの要素の寄与度を求めることができた。

以上の細胞機能について数学的に活動様式を決定し、様式変化に関係する要素の寄与度を決定する手法は幅広い応用が期待できる。

文献

- [1] Cha CY, Nakamura Y, Himeno Y, Wang J, Fujimoto S, Inagaki N, Earm YE, Noma A. (2011). Ionic mechanisms and Ca^{2+} dynamics underlying the glucose response of pancreatic β cells: a simulation study. *J Gen Physiol* 138:21-37.
- [2] Cha CY, Santos E, Amano A, Shimayoshi T, Noma A (2011). Time-dependent changes in membrane excitability during glucose-induced bursting activity in pancreatic cells. *J. Gen Physiol* 138:39-47.