

[滋賀医科大学雑誌第30巻 全]

雑誌名	滋賀医科大学雑誌
巻	30
号	1
ページ	1-159
発行年	2017
URL	http://hdl.handle.net/10422/00012319



No.1 医学編

- p.1-5 狭窄部背側にリンパ節様の結節を認めた良性胆管狭窄の1例
前平博充, 塩見尚礼, 村上耕一郎, 北村直美, 飯田洋也, 赤堀浩也, 新田信人, 生田大二, 貝田佐知子, 三宅 亨, 山口剛, 清水智治, 仲 成幸, 石田光明, 谷 眞至
- p.6-12 虫垂癌の播種, 転移が疑われた癌性腹膜炎の1例
久保卓郎, 田口一也, 岡本恵子, 高橋良樹, 柳橋健, 松本尚之, 市場文功, 藤田健司, 濱田新七, 喜多伸幸, 村上節, 高橋健太郎
- p.13-17 妊娠女性に対する腹腔鏡手術の安全性について—卵巣腫瘍合併妊娠 16週に対し皮下鋼線吊り上げ法に低圧気腹を併用して腹腔鏡手術を施行した一例
西村宙起, 山中章義, 菅田佳奈, 山田一貴, 桂 大輔, 笠原恭子, 喜多伸幸, 村上節
- p.18-21 腹腔鏡下大腸癌手術に日本内視鏡外科学会技術認定医の指導が及ぼす影響
生田大二, 西村彰一, 園田寛道, 清水智治, 渡邊信介, 谷 眞至
- p.22-26 治癒切除後6年を経過して肝転移を来した内分泌細胞への分化を伴う Stage I 大腸癌の1例
徳田彩, 内藤弘之, 東田宏明, 向所賢一, 花澤一芳
- p.27-32 Reelin-Dab1 シグナルのアルツハイマー病発症抑制機能
勝山裕, 遠山育夫
- p.33-37 滋賀医科大学医学部附属病院における口腔ケアシステムについて
森敏雄, 越沼伸也, 山田聡, 渡邊裕加, 村上翔子, 野井将大, 足立健, 渋谷亜佑美, 堀澤建介, 服部愛彦, 山本学
- p.38-41 Lung metastasis from breast cancer combined with primary lung cancer: Report of a case
Hajime ABE, Atsuko TERAMOTO, Keiichi YAMASAKI, Tsuyoshi MORI, Yuki KAWAI, Mitsuaki ISIDA and Masaji TANI

- p.42-45 当院における 80 歳以上の高齢者乳癌手術症例の検討
寺田好孝, 森毅, 北村美奈, 冨田香, 河合由紀, 加藤久尚, 坂井幸子, 梅田朋子, 竹林克士, 植木智之, 三宅亨, 飯田洋也, 貝田佐知子, 赤堀浩也, 山口剛, 園田寛道, 清水智治, 谷眞至
- p.46-49 滋賀ヘルニア研究会のあゆみ
森毅, 清水智治, 寺田好孝, 加藤久尚, 坂井幸子, 竹林克士, 植木智之, 三宅亨, 飯田洋也, 貝田佐知子, 赤堀浩也, 山口剛, 園田寛道, 来見良誠, 花澤一芳, 谷眞至
- p.50-54 当院にて経験した巨大後腹膜脂肪肉腫の 3 例
東口貴之, 長門優, 谷口正展, 丹後泰久, 張弘富, 中村一郎, 中村誠昌, 塩見尚礼, 下松谷匠
- p.55-59 超高齢者の胃潰瘍による穿孔性腹膜炎に対し, 腹腔鏡下大網充填術を行った 1 例
村本圭史, 三宅亨, 清水智治, 園田寛道, 植木智之, 貝田佐知子, 山口剛, 飯田洋也, 谷眞至
- p.60-65 滋賀県におけるドクターズクラークの現況
西島節子, 有田泉, 梅田朋子, 洲崎聡, 奥川郁, 馬場真奈美, 卜部優子, 樋口明日香
- p.66-71 滋賀医科大学医学部附属病院における緩和ケア介入の動向に関する後方視的解析
住本秀敏, 林駒紀, 服部聖子, 長谷川千晶, 森井博朗, 森田幸代, 高野淳, 寺本晃治, 遠藤善裕, 醍醐弥太郎
- p.72-75 回収可能型下大静脈フィルターが抜去不能になった大腸癌術後静脈血栓塞栓症の 1 例
徳田彩, 清水智治, 三宅亨, 植木智之, 園田寛道, 飯田洋也, 山口剛, 貝田佐知子, 竹林克士, 大田信一, 新田哲久, 谷眞至
- p.76-80 直腸脱を合併した骨盤臓器脱 (脛断端脱, 直腸瘤) に対して一期的に腹腔鏡下仙骨脛固定術および直腸固定術を施行した 1 例
太田裕之, 園田寛道, 清水智治, 水流輝彦, 吉田哲也, 西田将成, 成田充弘, 河内明宏, 植木智之, 三宅亨, 生田大二, 目片英治, 遠藤善裕, 谷眞至

- p.81-84 食道胃接合部癌術後にイレウスを契機に発見された転移性大腸癌の1例
森治樹, 三宅亨, 園田寛道, 清水智治, 植木智之, 飯田洋也, 山口剛, 貝田佐知子, 谷眞至
- p.85-89 乳腺アポクリン癌15例の臨床病理学的検討
北村美奈, 森毅, 梅田朋子, 河合由紀, 富田香, 清水智治, 谷眞至
- p.90-92 腹腔鏡・内視鏡合同手術(LECS)を施行した胃粘膜下腫瘍5症例の初期成績
貝田佐知子, 山口剛, 伴宏充, 大竹玲子, 竹林克士, 植木智之, 三宅亨, 飯田洋也, 赤堀 浩也, 園田寛道, 清水智治, 仲成幸, 杉本光繁, 安藤朗, 谷眞至
- p.93-96 当院における内視鏡手術支援ロボット(ダ・ヴィンチ)を用いた腹腔鏡下結腸・直腸切除術の有用性と安全性の検討
園田寛道, 清水智治, 太田裕之, 三宅亨, 植木智之, 貝田佐知子, 飯田洋也, 赤堀浩也, 山口剛, 森毅, 谷眞至
- p.97-101 当院の下咽頭喉頭食道切除術における遊離空腸再建24症例の検討
大竹玲子, 山口剛, 貝田佐知子, 竹林克士, 村田聡, 清水智治, 仲成幸, 中多祐介, 大脇成広, 桑原理充, 清水猛史, 谷眞至
- p.102-107 滋賀医科大学医学部附属病院腫瘍センターにおけるがん薬物療法のレジメン審査と適正管理の動向に関する考察
高野淳, 住本秀敏, 寺本晃治, 醍醐弥太郎
- p.108-111 口腔がん切除創部に対するポリグリコール酸シートとフィブリン糊スプレーとの併用被覆法(MCFP法)の有用性の検討
弘部悠, 越沼伸也, 藤居孝文, 山田聡, 渋谷亜佑美, 堀澤建介, 服部愛彦, 野井将大, 山本学
- p.112-115 ヒト脳の中脳・橋断面における神経構造可視化のための簡便染色法
生野泰彬, 周明, 鈴木良地, 勝山裕, 瀧公介
- p.116-118 滋賀医科大学外科の関連病院における食道癌手術の現況—アンケート結果報告
竹林克士, 山口剛, 貝田佐知子, 村田聡, 大竹玲子, 三宅亨, 園田寛道, 清水智治, 飯田洋也, 北村直美, 仲成幸, 太田裕之, 一瀬真澄, 東田宏明,

中村一郎, 川崎誠康, 小林知恵, 井内武和, 熊野公束, 佐藤浩一郎, 横田徹, 長谷川均, 若林正人, 八木俊和, 藤田益嗣, 林直樹, 龍田健, 谷眞至

p.119-123 当院での腭手術症例における術前細胞診・組織診の現状

赤堀浩也, 飯田洋也, 北村直美, 清水智治, 仲成幸, 稲富理, 馬場重樹, 安藤朗, 九嶋亮治, 谷眞至

No.2 看護学編

p.1-5 NICU を退院した子どもの子育てに関する両親へのアンケート調査

白坂真紀, 越田繁樹, 桑田弘美

p.6-12 精神科病棟における PNS 運用の実際と工夫

井上愛子, 菅原章栄, 中園麻友, 俵怜奈, 中原有里, 桑田弘美

p.13-16 「在宅療養支援のための多職種連携研修」の検討—研修受講者の多職種連携の現状から—

多川晴美, 小野幸子, 平岡葉子

p.17-24 Community Health System Assessment for Noncommunicable Disease Prevention and Health Promotion in Indonesia: A Nursing Perspective

Mayumi MIZUTANI, Junko TASHIRO, MAFTUHAH

p.25-30 臨床教育看護師・助産師育成プログラム 受講後とプレ活動後の評価 ～「自身の看護実践の質」が向上できているかを評価する～

小野幸子, 多川晴美, 平岡葉子

p.31-36 NICU/GCU の看護師が行うポジショニング技術に関する実態調査

稲田静香, 高橋早智, 川端笑奈, 西村舞衣, 北川有紀, 白坂真紀

— 症例報告 —

狭窄部背側にリンパ節様の結節を認めた良性胆管狭窄の 1 例

前平 博充¹⁾, 塩見 尚礼¹⁾, 村上 耕一郎¹⁾, 北村 直美¹⁾, 飯田 洋也¹⁾, 赤堀 浩也¹⁾,
新田 信人¹⁾, 生田 大二¹⁾, 貝田 佐知子¹⁾, 三宅 亨¹⁾, 山口 剛¹⁾, 清水 智治¹⁾,
仲 成幸¹⁾, 石田 光明²⁾, 谷 眞至¹⁾

1) 滋賀医科大学 外科学講座

2) 関西医科大学 病態検査学講座

Benign biliary stricture with a dorsal nodular lesion resembling a lymph node;
A case report

Hiromitsu MAEHIRA¹⁾, Hisanori SHIOMI¹⁾, Koichiro MURAKAMI¹⁾, Naomi KITAMURA¹⁾, Hiroya IIDA¹⁾, Hiroya AKABORI¹⁾, Nobuhito NITTA¹⁾, Daiji IKUTA¹⁾, Sachiko KAIDA¹⁾, Tohru MIYAKE¹⁾, Tsuyoshi YAMAGUCHI¹⁾, Tomoharu SHIMIZU¹⁾, Shigeyuki NAKA¹⁾, Mitsuaki ISHIDA²⁾ and Masaji TANI¹⁾

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Department of Pathology and Clinical Laboratory, Kansai Medical University

Abstract A 74-year-old woman was hospitalized with a liver abscess that was discovered during follow-up for biliary dilation and pancreaticobiliary maljunction. Abdominal computed tomography revealed a middle biliary stricture with a dorsal nodular lesion resembling a lymph node; we planned resection of the extrahepatic bile duct. However, subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy was performed because the dilated intra-pancreatic biliary duct could not be peeled from the pancreas. The resected specimen revealed that the form of the dilated biliary duct was multi-diverticular, and there was no mucosal change at the biliary stricture. Furthermore, fibrotic change was noted at the dorsal part of the biliary stricture. Histopathological assessment of the nodular lesion revealed inflammatory granulation, but malignancy was not evident in the resected specimens. In this case, the multi-diverticular form, the biliary stricture, and the nodular lesion developed because of repeated cholangitis. It was difficult to determine whether the biliary stricture in this patient was benign or malignant preoperatively, because of the appearance of the nodular lesion and the complications of congenital biliary dilatation and pancreaticobiliary maljunction.

Keyword benign biliary stricture, congenital biliary dilatation, pancreaticobiliary maljunction

はじめに

胆管狭窄の原因に関しては良悪性の鑑別が重要となる。切除された胆管狭窄の 8~43%が良性胆管狭窄であったとされているが^[1], 画像診断の進歩した現在でも術前に良性胆管狭窄の性格な質的診断は非常に困難である。今回われわれは, 診断および切除に苦慮し

た先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常を合併した良性胆管狭窄の 1 例を経験したので報告する。

症例

患者: 74 歳, 女性。

主訴: 発熱, 全身倦怠感。

既往歴: 高血圧, 高脂血症。

Received: December 12, 2016. Accepted: December 14, 2016.

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 前平 博充

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 hiro0103@belle.shiga-med.ac.jp

現病歴：2年前に総胆管結石に対して、Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography (ERCP) 検査，内視鏡的乳頭切開術を施行した．その際に総胆管および肝内胆管の嚢胞状拡張と膵・胆管合流異常を認め（図1 白矢印），ガイドワイヤー操作困難のために採石できずに終了した．その後は患者希望で，腹部超音波検査と Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP) 検査で経過フォローされていた．今回，発熱および全身倦怠感を自覚したため当院を受診し，緊急入院した．

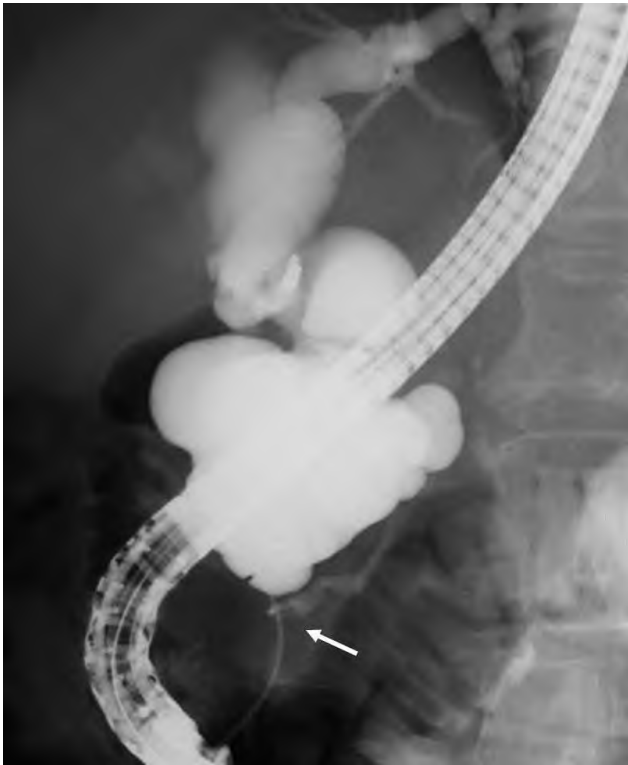


図1. 2年前 ERCP 検査所見.

初診時現症：身長 159cm，体重 55kg，体温 38.1℃．腹部は平坦，軟で圧痛は認めず，Murphy 徴候は陰性であった．

血液生化学検査所見：緊急入院時は WBC 16400 / μ l，CRP 4.47 mg/dl と炎症反応の上昇を認め，AST 352 U/l，ALT 286 U/l，ALP 1251 U/l， γ GTP 906 U/l，T-Bil 4.36 mg/dl，D-Bil 2.44 mg/dl と肝胆道系酵素の上昇を認めた．腫瘍マーカーは CEA 1.4 ng/dl，CA19-9 12 U/ml いずれも正常範囲内であった．また IgG4 64.5 mg/dl，C-ANCA 1.0 U/ml，P-ANCA 1.0 U/ml と正常範囲内であった．

入院時腹部造影 CT 検査所見：緊急入院時の腹部造影 CT 検査で，肝 S6 に ring enhancement を呈する占拠性病変を認め，さらに中部胆管の全周性の造影効果を伴う全周性の壁肥厚および同部位の胆管狭窄を認めた（図 2A, B 白矢印）．狭窄部胆管壁は比較的平滑であった．また，胆管壁外の胆管狭窄部背側には 18 mm 大の遷延性造影効果を受ける結節性病変を認めた（図 2A 白矢頭）．結節性病変は No.12b リンパ節である可能性があったが，確定はできなかった．胆管狭窄部の下流

側に嚢胞状拡張と，内部に結石を認めた（図 2C 白矢印）．

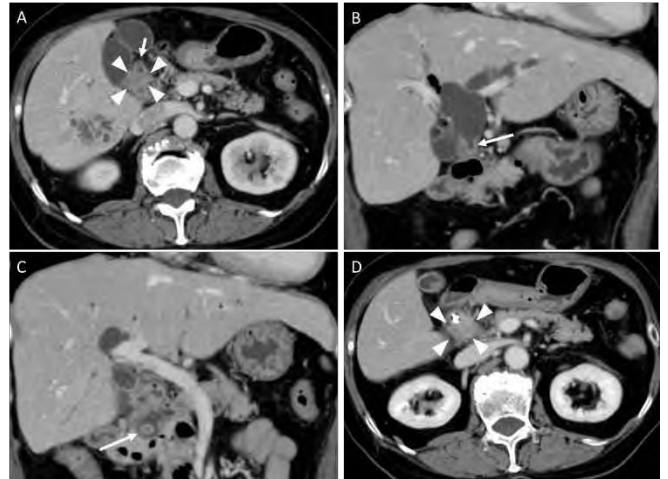


図2. 腹部造影 CT 検査所見.

胆管狭窄に伴う胆管炎および肝膿瘍と診断し，Endoscopic nasobiliary drainage (ENBD) チューブを留置し抗菌薬投与を開始した．しかし肝膿瘍の増大，およびそれに伴う意識レベル低下を認めたため，経皮的肝膿瘍ドレナージを追加した．全身状態が安定した後に，胆管狭窄について精査を施行した．

腹部 MRI 検査所見：胆管狭窄部背側に T1 強調画像でやや低信号，T2 強調画像でやや高信号，拡散強調画像で淡い高信号を呈する結節性病変を認めた（図 3A-C 白矢印）．周囲に明らかなリンパ節腫大は認めなかった．MRCP 検査では，中部胆管の急峻な狭窄とその上流胆管の紡錘状拡張，および狭窄部より下流の胆管の多発嚢胞状拡張を認めた（図 3D）．

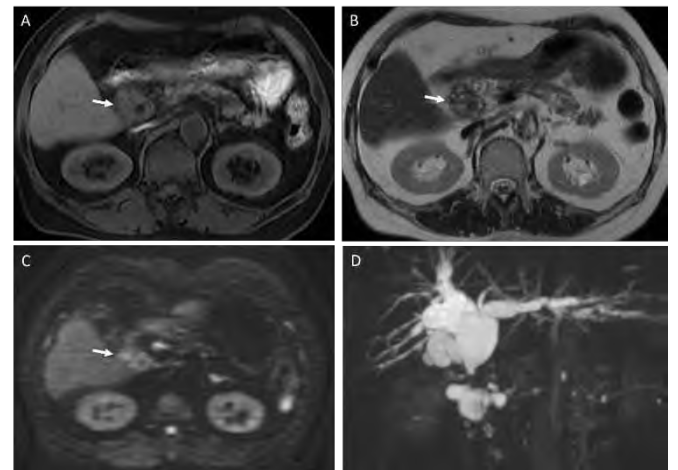


図3. 腹部 MRI 検査所見.

PET-CT 検査所見：中部胆管狭窄部背側に SUV max 5.67 の FDG 集積を認めた（図 4 白矢印）．

ENBD チューブ造影検査所見：中部胆管に急峻で粘膜面平滑な狭窄を認め（図 5 白矢印），その下流胆管の多発性嚢胞状拡張を認めた（図 5 白矢頭）．狭窄部の距離は 5mm であった．Intraductal Ultrasonography (IDUS) では，狭窄部に全周性の辺縁整で均一な壁肥厚を認めた（図 6 白矢頭）．狭窄部は生検やブラシ後細



図 4. PET-CT 検査所見.

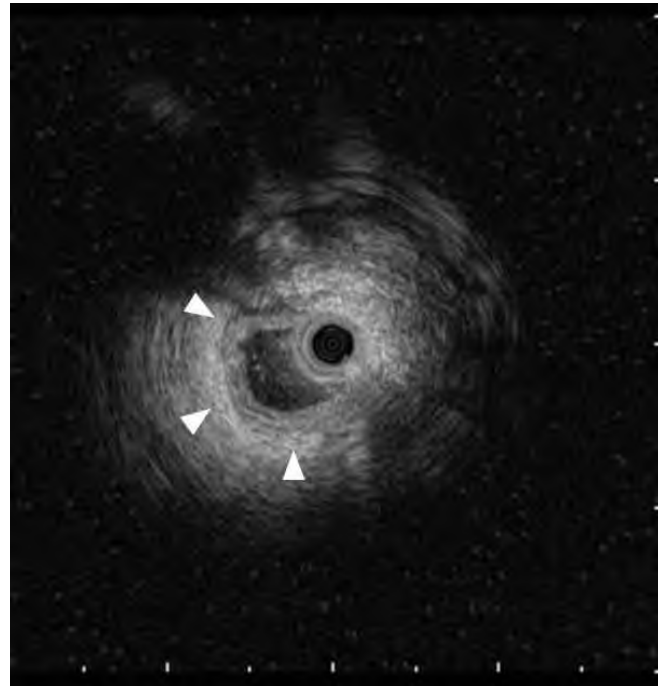


図 6. IDUS 所見.



図 5. ENBD チューブ造影検査所見.

胞診を施行したが、いずれも悪性所見を認めなかった。

入院 2 か月後腹部造影 CT 検査：中部胆管狭窄部の背側に認めていた結節性病変が、径 18mm 大から径 25mm 大へと増大していた（図 2D 白矢頭）。

以上より、先天性胆道拡張症と膵胆管合流異常を伴った中部胆管狭窄と診断した。ENBD チューブ造影や細胞診の所見から胆管癌の可能性は低いと考えたが、胆管壁外の結節性病変の増大を認めたことから、術式はまず狭窄部背側の結節性病変を術中迅速病理検査へ提出し、悪性所見のないことを確認の後、拡張胆管の完全切除を目的とした分流手術の方針とした。

手術所見：中部胆管背側に硬い結節性病変を認めた。結節性病変は胆管に強固に癒着し胆管からの剥離ができなかったため、結節の一部を術中迅速病理検査へ提出したところ癌陰性であった。当初は肝外胆管切除術

を施行する予定であったが、膵内胆管が膵実質へ炎症性に癒着し剥離困難であり、さらに剥離過程で主膵管を損傷したため、亜全胃温存膵頭十二指腸切除術を施行した。

摘出標本：下部から中部胆管に多発憩室状拡張を認め（図 7A 白矢頭）、同部に混合石を認めた。また、中部胆管で狭窄を認め（図 7A 白矢印）、狭窄部背側は線維性変化を認めた（図 7B 白矢印）。狭窄部および憩室様拡張胆管の粘膜面に明らかな腫瘍性病変や壊死性変化は認められなかった。

病理組織学的検査所見：胆管狭窄部の胆管粘膜にはびらんが生じていたが、壊死性変化は認められなかった。また、狭窄部背側には炎症性肉芽組織が形成されていたが（図 8A 矢頭）、リンパ濾胞構造は認められなかった（図 8B 矢印）。胆管拡張部では、筋層は著明に萎縮し、線維組織で置換され（図 8C 矢頭）、膵実質まで連続的に線維化が広がっていた（図 8D 矢印）。切除標本は全割して検索したが、いずれの部位にも悪性所見は認められなかった。また、形質細胞の浸潤は乏しかった。

術後経過：術後 6 日目に創部感染を認めたため開放ドレナージを行い、術後 29 日目に退院した。術後 2 年現在、肝膿瘍の再発や新たな結節性病変の出現、胆管癌の出現などは認めていない。

考察

胆管狭窄の原因に関してはその良悪性の鑑別が重要となるが、切除された胆管狭窄の 8~43%は良性胆管狭窄であったと報告されている^[1]。良性胆管狭窄をきたす原因として、IgG4 関連硬化性胆管炎や原発性硬化性胆管炎といった自己免疫性疾患、胆管結石などによる炎症性胆管狭窄、術後胆管狭窄、胆道外傷後の胆

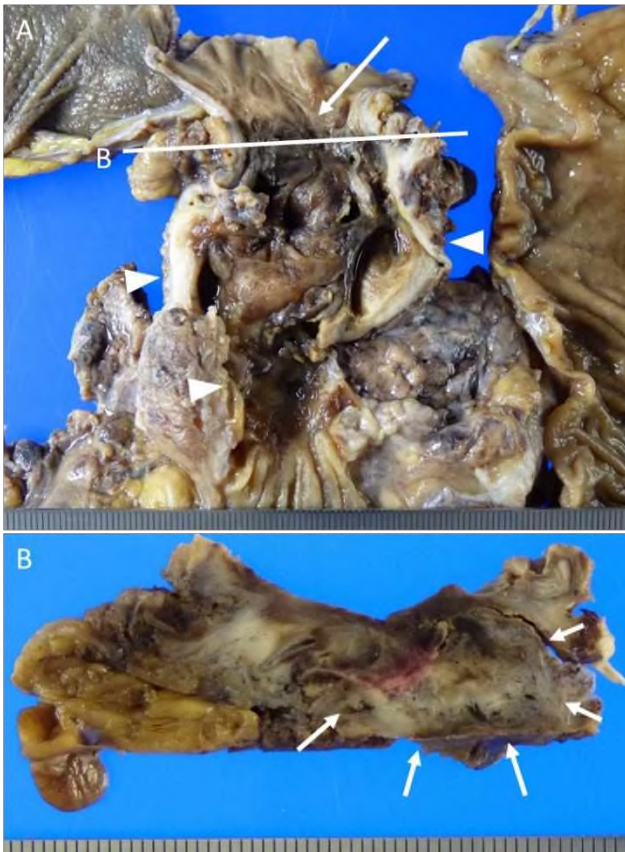


図 7. 摘出標本（固定後）.

管狭窄などが挙げられる。近年、超音波検査や CT 検査、MRI 検査、ERCP 検査などの診断技術が著しく向上したにもかかわらず、これらの中には良悪性を鑑別することが困難な症例が少なからず存在する。胆管狭窄の良悪性の鑑別のための画像所見として、CT や MRI では狭窄部が平滑か不整か、全周性か偏在性か、壁外浸潤の有無など、ERCP 検査では狭窄範囲の広さ、粘膜面の不整や変形の有無など、EUS や IDUS では悪性腫瘍は低エコーに描出され、外側高エコー層の連続性が断たれることなどが挙げられる^[2]。しかし粘膜下層を進展するびまん浸潤型胆管癌では明らかな粘膜不整を伴わないことがあり、注意を要する。また FDG-PET 検査における FDG の集積の程度も良悪性を鑑別することは難しく^[3]、画像診断のみでの鑑別は困難であると考えられる。胆汁細胞診や胆管生検も良悪性の診断に広く施行されているが、胆汁細胞診における問題点は、炎症の強い症例では細胞変性が強いため偽陽性率が高くなり、また胆管生検で良性症例を良性と確定診断することは容易ではない^[4]。以上より、術前に良性胆管狭窄を正確に診断することは極めて困難であると考えられる。

本症例の胆道拡張症は術前画像では総胆管の多発嚢胞状拡張に見え、切除標本では多発している憩室が連なって嚢胞状拡張しているように観察されたことから、戸谷 II 型の先天性胆道拡張症の可能性も考えられた。本症例では膵・胆管合流異常を合併していたが、通常戸谷 II 型先天性胆道拡張症では膵・胆管合流異常

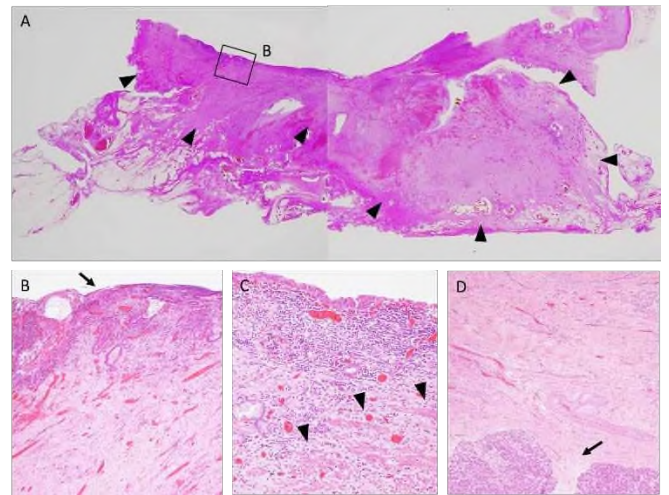


図 8. 病理組織学的検査所見.

は伴わない。本邦における戸谷 II 型先天性胆道拡張症の成人報告例を、医学中央雑誌で 1983 年から 2016 年でキーワード「先天性胆道拡張症」、「II 型」、「憩室」、PubMed で 1983 年から 2016 年でキーワード「congenital biliary dilatation」、「Alonso-Lej type II」、「diverticulum」で検索したところ、過去に 14 例認め、その中で膵・胆管合流異常を合併したものを 4 例認めた^[5-8]。これらの症例を分析したが、藪下ら^[5]は戸谷 I 型胆道拡張症の胆管壁が胆管炎などの影響を受けて憩室様になったと思われ、後天性要因に修飾されている可能性も考慮せねばならないとしている。また橋本ら^[6]は、戸谷 I 型と II 型の合併としているが、われわれは戸谷 IV-A 型と考えたい。原ら^[7]は、憩室形成型先天性胆道拡張としていることが、先天性胆道拡張症が後天的に憩室を形成したと考えていると思われる。渡辺ら^[8]は憩室状の胆道拡張の原因として胆管壁の筋層形成不全に、膵・胆管合流異常や 2 次的な結石の合併など複合した要因で多発憩室状変化をきたした可能性があると考えられている。すなわち、上記 4 例のいずれも本来の戸谷 II 型先天性胆道拡張症とは診断しがたいと考える。本症例においても、2 年前の ERCP 検査所見では憩室状拡張ではなく総胆管および肝内胆管の嚢腫状拡張であったこと、膵・胆管合流異常を合併していること、および総胆管結石も存在しており継続的な胆管壁障害が生じていたことを踏まえると、本症例の胆道拡張症は戸谷 II 型先天性胆道拡張症ではなく、戸谷 IV-A 型先天性胆道拡張症に膵・胆管合流異常や総胆管結石による炎症の繰り返しにより後天的に多発憩室状変化が形成されたと推察された。

本症例の胆管狭窄は、狭窄部胆管壁の性状や細胞診および胆管生検の結果から良性胆管狭窄が疑われたが、先天性胆道拡張症および膵・胆管合流異常を伴っていたこと、さらに狭窄部背側のリンパ節と思われる結節性病変が増大を認めたため、術前に悪性胆管狭窄を否定することができなかった。狭窄部背側の結節性病変は術中迅速病理検査で悪性所見を認めなかったが、膵内胆管周囲の線維化が強いために拡張胆管の膵からの

剥離が困難であり、亜全胃温存膵頭十二指腸切除術を施行せざるを得なかった。病理組織学的検査所見から想定するに、本症例では胆管憩室内に存在した結石による胆管炎の繰り返しにより形成された炎症性肉芽組織が結節性病変として描出され、さらに胆管炎の繰り返しにより形成された線維化が膵実質内まで及び、胆管周囲の剥離が困難になったと考えられた。また、先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常を合併していたために診断がさらに難渋することとなり、先天性胆道拡張症および膵・胆管合流異常を診断した時点で分流通手術を患者に強く勧めるべきであったと反省している。

結語

今回、われわれは診断ならびに切除に苦慮した先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常を伴った良性胆管狭窄の1例を経験した。胆管炎を繰り返すことにより、胆管の憩室状変化や胆管狭窄をきたしたり、転移リンパ節と鑑別困難な炎症性肉芽組織を形成することがあり、先天性胆道拡張症に併発することでその質的診断に苦慮するだけでなく、切除の難易度も高くなる可能性があることを認識しておく必要があると思われた。

利益相反：なし

文献

- [1] Buc E, Lesurtel M, and Berghiti J. Is preoperative histological diagnosis necessary before referral to major surgery for cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*, 10(2):98-105, 2008
- [2] 村上冨, 味木徹夫, 岡崎太郎, ほか. 胆管癌と鑑別困難であった良性胆管狭窄の臨床病理学的特徴. *胆と膵*, 35:255-261, 2014
- [3] 古川敬芳. 胆道癌の FDG-PET 診断. *胆道*, 23:775-782, 2009
- [4] 川嶋啓揮, 廣岡芳樹, 伊藤彰浩, ほか. 良性胆管狭窄診断に対する経乳頭的胆管生検の有用性. *胆と膵*, 30:849-853, 2009
- [5] 藪下和久, 小西孝司, 泉良平. 胆管膵管合流異常と胆嚢癌を合併した Alonso-Lej 2 型 (憩室型) の先天性胆道拡張症の 1 症例. *胆と膵*, 7:1071-1076, 1986
- [6] 橋本琢生, 林裕之, 竜沢泰彦. 総肝管憩室を伴った先天性胆道拡張症の 1 例. *北陸外科学会雑誌*, 11:85-88, 1992
- [7] 原隆宏, 吉村信幸, 山科明夫, ほか. 膵管胆道合流異常, 総胆管結石を合併した憩室形成型先天性胆管拡張症の 1 例. *消化器外科*, 19:377-381, 1996
- [8] 渡辺雅男, 三浦紗智子, 寺下勝己, ほか. 膵胆管合流異常と胆管結石を合併した Alonso-Lej II 型先天性胆道拡張症の 1 例. *日本消化器病学会雑誌*, 105:1384-1389, 2008

和文抄録

症例は 74 歳, 女性. 膵・胆管合流異常および総胆管拡張に対して経過観察中に肝膿瘍を発症し入院した. 腹部 CT 検査で, 中部胆管狭窄と狭窄部背側にリンパ節様の結節性病変の出現を認めた. 肝外胆管切除術を予定したが, 拡張した膵内胆管と膵との剥離が炎症性癒着により困難で亜全胃温存膵頭十二指腸切除術を施

行した. 拡張胆管は多発憩室状拡張の形態をとり, 胆管狭窄部の粘膜変化は認めず, 背側には線維性変化を認めた. 病理組織学的検査所見では, 結節性病変は炎症性肉芽組織で切除標本に悪性所見は認めなかった. 本症例は繰り返す胆管炎により胆管の憩室状変化, 胆管狭窄, および胆管狭窄部背側に結節性病変が出現したと考えられた. 結節性病変の出現および先天性胆道拡張症と膵・胆管合流異常を合併していたことから胆管狭窄の良悪性の鑑別が困難となった症例と考えられた.

キーワード：良性胆管狭窄, 先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常

— 症例報告 —

虫垂癌の播種，転移が疑われた癌性腹膜炎の1例

久保 卓郎^{1,2)}，田口 一也³⁾，岡本 恵子³⁾，高橋 良樹²⁾，柳橋 健⁴⁾，松本 尚之⁵⁾，市場 文功⁶⁾，
藤田 健司⁷⁾，濱田 新七⁸⁾，喜多 伸幸¹⁾，村上 節¹⁾，高橋 健太郎¹⁾

1) 滋賀医科大学医学部附属病院母子女性診療科，2) 大津市民病院産婦人科，3) 同臨床検査部，4) 同外科，
5) 同消化器科，6) 同放射線科，7) 同緩和ケア科，8) 同病理診断科

A case of peritonitis carcinomatosa suspected for dissemination and metastasis of appendiceal cancer

Takuro Kubo^{1,2)}，Kazuya Taguchi³⁾，Keiko Okamoto³⁾，Yoshiki Takahashi²⁾，Ken Yanagihashi⁴⁾，Naoyuki Matsumoto⁵⁾，
Noriatsu Ichiba⁶⁾，Kenji Fujita⁷⁾，Shinshichi Hamada⁸⁾，Nobuyuki Kita¹⁾，Takashi Murakami¹⁾，Kentarō Takahashi¹⁾

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

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Otsu municipal hospital,

3) Department of Clinical Examination, Otsu municipal hospital, 4) Department of Surgery, Otsu municipal hospital,

5) Department of Gastroenterology, Otsu municipal hospital, 6) Department of Radiology, Otsu municipal hospital,

7) Department of Palliative Care, Otsu municipal hospital, 8) Department of Pathology, Otsu municipal hospital

Abstract A 44 year-old woman, who had the past history of cesarean section and appendectomy, was admitted to our hospital because of constipation and abdominal distension. She was diagnosed with ileus, but plain computed tomography revealed no mass in the abdomen. Ultrasonography detected a little ascites. Gastric and colon fiber was performed, but no mass was detected. Gastrografin enema also revealed no abnormal findings. She had defecation, and recovered from ileus with conservative therapy. Then she discharged.

One month later, she was suffering from abdominal distension and was admitted to our hospital. Computed tomography showed ileus and massive ascites. Cytology of ascites revealed mucinous adenocarcinoma, and she was diagnosed peritonitis carcinomatosa. Cytology of the cervix and the endometrium of the uterus revealed no malignancy. Magnetic resonance imaging detected no mass in the bilateral ovaries. Dynamic computed tomography revealed the edematous area around the cecum, and the irregular regions above the sigmoid colon in the Douglas' pouch.

Laparotomy was performed, and the multiple disseminated regions were found in the abdomen. However, no tumor was detected. Biopsy of the disseminated regions was conducted. Pathology of the dissemination of the mesentery revealed intestinal-type adeno-carcinoma. Immunohistochemically, the antigen expression profile of the adenocarcinoma was positive for cytokeratin 20, cytokeratin 903(34βE2), and MUC-2, but was negative for cytokeratin 7, MUC5AC, and MUC6. The immunohistochemistry suggested that the origin of the adenocarcinoma was colon, but no tumor was detected in the residual colon after appendectomy. Finally, we suspected of metastasis and dissemination of the appendiceal cancer.

Keyword peritonitis carcinomatosa, mucinous adenocarcinoma, immunohistochemistry, appendectomy, appendiceal cancer

はじめに

一般的に体腔液細胞診の約70%は悪性腫瘍が対象であるとされており，体腔液中の悪性細胞は種々の臓器に原発した腫瘍細胞が漿膜に浸潤転移したものが多い^{1,2)}。組織型別にみると，上皮性腫瘍では腺癌が最も多く，扁平上皮癌や未分化癌は少ない^{1,2)}。今回我々

は，腹水中に粘液産生性の腺癌細胞を認め，虫垂切除術の病歴や腹腔内の播種病変の免疫組織化学染色の結果から，虫垂癌の播種・転移と考えられた癌性腹膜炎の1症例を経験したので，若干の文献学的考察を加えて報告する。

Received: December 26, 2016. Accepted: January 16, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学医学部附属病院母子女性診療科 久保 卓郎

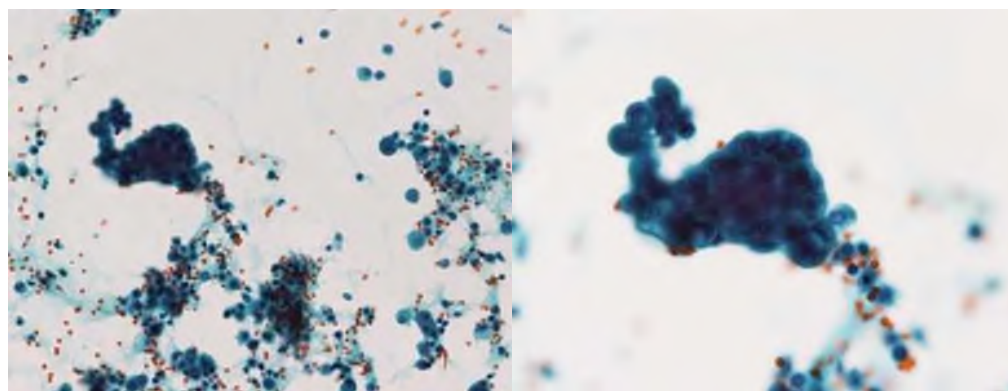
〒520-2192 大津市瀬田月輪町 takempo@belle.shiga-med.ac.jp

症例

44歳，女性．2回の帝王切開術と5年前の虫垂切除術の既往がある．便秘と腹部膨満を主訴に近医受診後，精査加療目的で紹介受診し，腸閉塞の診断で緊急入院．絶食で点滴が開始され，入院翌日に座薬と浣腸により排便が得られた．CTでは腹腔内に明らかな腫瘍性病変を認めなかった．超音波では少量の腹水を認めるが，肝胆膵に異常所見なく，消化管に腫瘍性病変を認めなかった．上部消化管内視鏡でも異常所見を認めず，下部消化管内視鏡では癒着が強く，直腸までの観察とされ，それより口側の大腸はガストログラフィン注腸(gastro-grafin enema)で評価されたが特記すべき異常所見を認めなかった．婦人科の診察では子宮や両側卵巣に異常所見を認めなかった．以上の精査の結果，手術後の癒着性腸閉塞と判断した．その後、経口摂取が再開され，症状軽快し，退院となった．

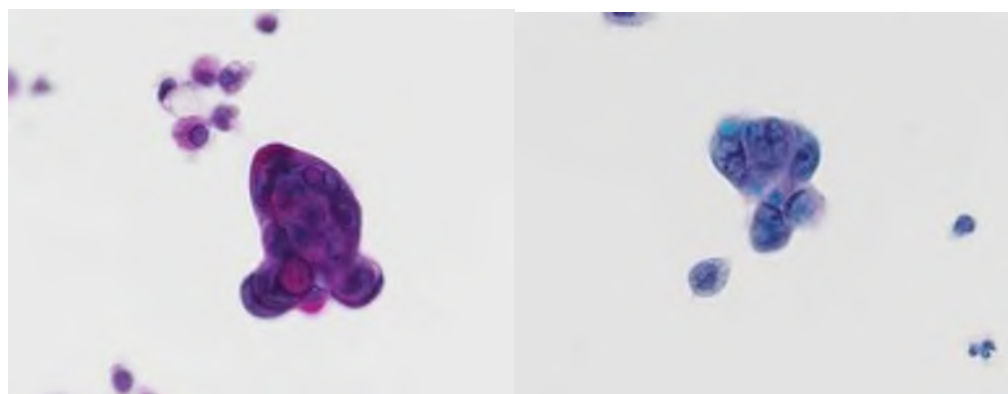
退院1ヶ月後に腹部膨満が再び強くなり，CTで腸閉塞と多量の腹水貯留を認め，再入院．血液検査で腫瘍

マーカーはCA19-9 356 U/ml，CA125 186.9 U/ml，CEA 1.9 ng/ml，Span-1 50.4 U/ml，DuPAN-2 27 U/mlであり，CA19-9とCA125とSpan-1の有意な上昇を認めた．腹腔穿刺が施行され，黄色の混濁した腹水が約1000ml採取された．腹水の細胞診では大小不同の核を有する異型細胞を孤在性または集塊で認めた(図1.a-1, a-2)．異型細胞の細胞質は，PAS染色やアルシアンブルー染色で滴状に染まり，陽性であった(図1.b, c)．粘液を有する腺癌細胞と判断され，診断はAdenocarcinoma, Class Vであった．婦人科も再診したが，子宮頸部の細胞診では明らかな異型細胞を認めなかった(図2.a)．また，子宮内膜の細胞診では一部に密な腺構造を示す細胞集団が観察されたが，核の腫大や大小不同はなく，明らかな異型細胞を認めなかった(図2.b)．以上の細胞診の結果からは子宮癌の可能性は低いと考えられた．超音波やMRIで両側卵巣に明らかな腫瘍性病変を認めなかった．



a-1.Papanicolaou ×200

a-2.Papanicolaou ×400



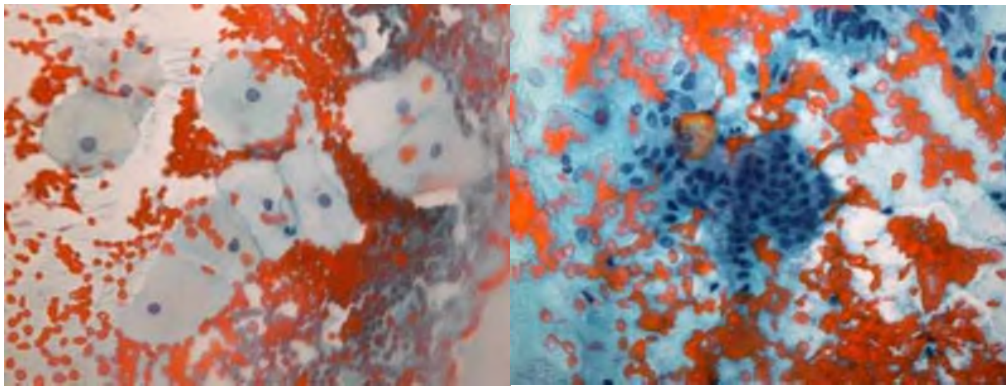
b.Periodic acid-Schiff (PAS) ×600

c. Alcian Blue (ALB) ×600

図1. 腹水の細胞診

a-1, a-2 : Papanicolaou 染色 : 大小不同の核を有する異型細胞を孤在性または集塊で認める．

b : PAS 染色 : 異型細胞の細胞質は滴状に染まる． c : ALB 染色 : 異型細胞の細胞質は滴状に染まる．



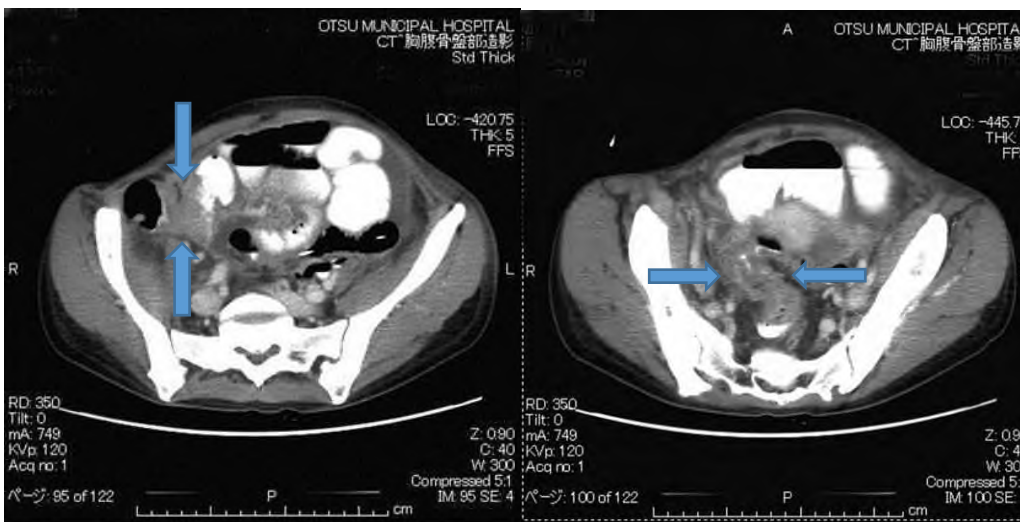
a. Papanicolaou ×400

b. Papanicolaou ×400

図 2. 子宮の細胞診

a : 子宮頸部, Papanicolaou 染色 : 正常な扁平上皮細胞が主体, 明らかな異型細胞を認めない.

b : 子宮内膜, Papanicolaou 染色 : 一部に密な腺構造を示す細胞集団があるが明らかな異型細胞を認めない.



a.

b.

図 3. 造影 CT

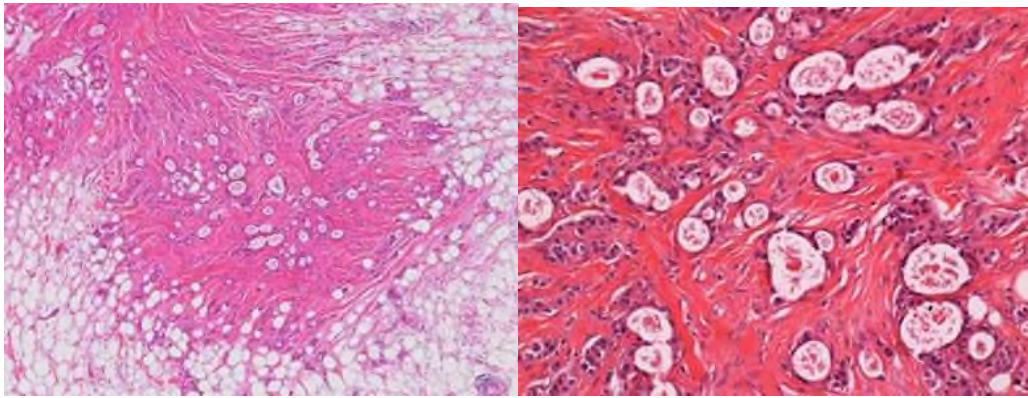
a : 盲腸に接して軟部組織濃度の領域を認める (矢印). 腸管内の造影剤は, 前日イレウス管から投与されたもの.

b : ダグラス窩の S 状結腸の漿膜面に不整を認める (矢印).

腸閉塞の改善を認めず, 透視下でイレウス管が挿入され, イレウス管からの小腸造影では小腸の狭窄部位が多発している可能性が考えられた. その翌日に胸腹骨盤部造影 CT が施行され, 盲腸に接して軟部組織濃度の領域を認め(図 3.a), ダグラス窩の S 状結腸の漿膜面の不整を認めた(図 3.b). 大腸癌が疑われたが, 1ヶ月前の下部消化管内視鏡やガストログラフィン注腸, CT 等で大腸の粘膜面に異常所見を認めなかったことから, その可能性は低いと考えられた. その他の鑑別疾患として, 小腸に多発性の狭窄を指摘され, また盲腸近傍や S 状結腸などに多発性に病変を認めることから, Crohn 病などの炎症性腸疾患が挙げられたが, 発熱や下痢, 軟便, 体重減少などの臨床症状がないため, その可能性も低いと考えられた. 腹水細胞診で粘液性腺癌を検出したこと, 5 年前に虫垂切除術を受けたことを併せると, 盲腸に接した軟部組織濃度の領域は虫

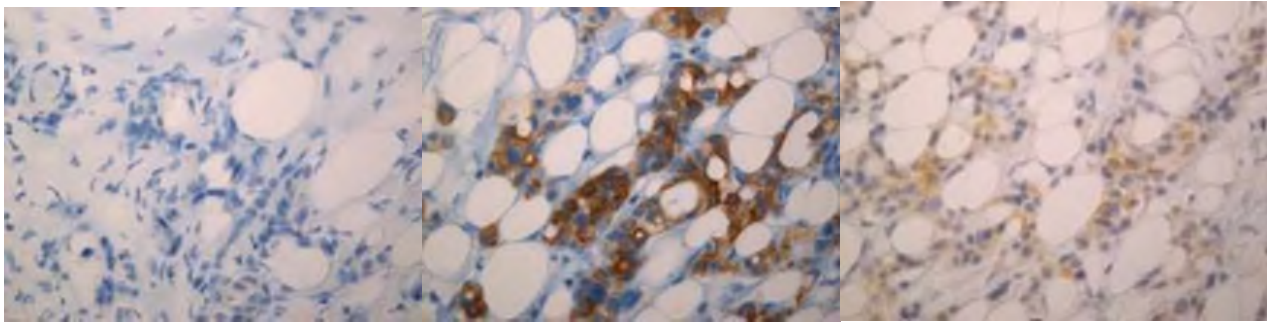
垂切除後の部位に一致すると考えられ, 虫垂粘液性腺癌の播種による癌性腹膜炎が疑われた. 患者が虫垂切除術を受けた県外の実施設に問い合わせたところ, 5 年前に右下腹部痛を主訴に救急受診し, 急性虫垂炎の診断で虫垂切除術が施行されたが, 術中所見として虫垂の腫大は軽度であったため, その病理組織学的検査は行っていなかったという情報を得た.

原発巣の同定のため外科で開腹手術が施行された. 腹腔内所見として黄色腹水が貯留していたが, 腹膜偽粘液種の状態ではなかった. 小さな結節状の播種病変が無数に存在したが, 消化管に明らかな腫瘤を認めず, 原発巣は不明であり, 腸間膜の播種病変の生検が施行された. その後, CDDP 100mg と MMC 50mg が腹腔内投与され, 42℃, 30 分間の条件で腹腔内温熱化学療法が施行された. イレウス管が抜去され, 消化管の減圧目的で胃瘻造設を施行後, 手術終了となった.



a-1. Hematoxylin and eosin (HE) ×400

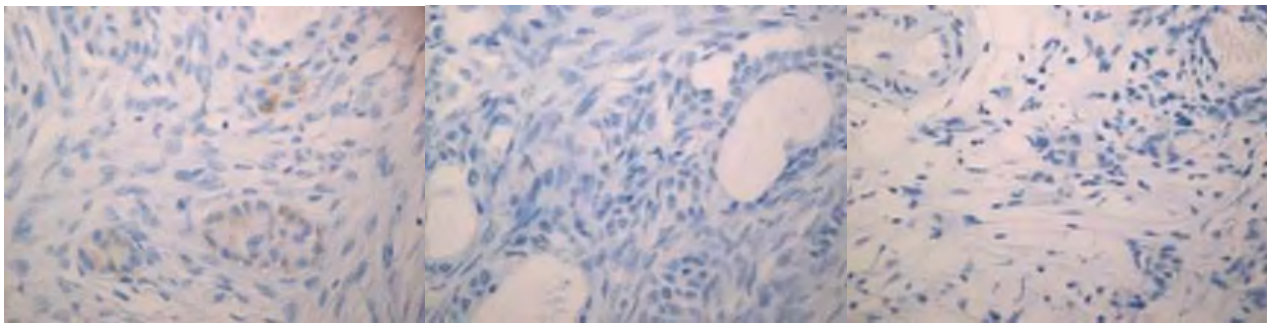
a-2. Hematoxylin and eosin (HE) ×400



b. cytokeratin7 (CK7) ×400

c. cytokeratin20 (CK20) ×400

d. cytokeratin903 (34βE12) ×400



e. MUC2 ×400

f. MUC5AC ×400

g. MUC6 ×400

図4. 腸間膜の播種病変の組織診

a-1, a-2: HE染色: 異型細胞が管状, 索状に配列しながら, 浸潤性に増大している.

b: 免疫組織化学染色 CK7: 異型組織は染まらない.

c: 免疫組織化学染色 CK20: 異型組織は瀰漫性に濃染される.

d: 免疫組織化学染色 34βE2: 異型組織は瀰漫性に淡く染まる.

e: 免疫組織化学染色 MUC2: 異型組織の一部が淡く染まる.

f: 免疫組織化学染色 MUC5AC: 異型組織は染まらない.

g: 免疫組織化学染色 MUC6: 異型組織は染まらない.

播種病変の組織所見では, 異型細胞が管状, 篩状, 索状に配列しながら, 浸潤性に増大しており, 腸管型の腺癌と診断された(図4.a-1,a-2). 免疫組織化学染色では, CK20(+), CK7(-), 34βE12(+), MUC2(+), MUC5AC(-), MUC6(-)であり, 腸由来の癌の腹膜播種と診断されたが(図4.b,c,d,e,f,g), 手術時に虫垂切除後の大腸や小腸に腫瘤を認めなかったことから, 虫垂癌の播種・転移が最も疑われた. 術後 FOLFOX 化学療法が選択され, L-OHP 100mg + l-LV 300mg + 5-FU 3500mg の静脈点滴が1回行われたが, 奏功せず, 緩和ケアの方針となり, 術後3ヶ月に永眠された.

考察

癌性腹膜炎の原因が粘液性腺癌である場合, 原発巣として胃癌や大腸癌などの消化管, 膵癌などの膵胆道系, 卵巣癌や子宮癌などの婦人科系, あるいは尿管癌など泌尿器系の可能性が疑われる^[1-3]. 消化管における粘液性腺癌の頻度は比較的稀であり, 胃では5.7%, 大腸では6~11.4%と報告されているのに対して, 虫垂はその解剖学的特徴から内腔に粘液が貯留しやすく, 虫垂原発の腫瘍の25~37%が粘液性腺腫, 2~8%が粘液性腺癌とされている^[4]. 本症例では, 腹水細胞診で

表 1. 癌における CK7 と CK20 の発現性^[11]

CK7+/CK20+	卵巣粘液性腺癌, 胃癌 (1/3), 胆・膵臓系癌, 尿路上皮癌(膀胱癌)
CK7+/CK20-	消化管以外の多くの腺癌 (肺癌, 乳癌, Paget 病, 卵巣漿液性腺癌, 子宮内膜癌, 甲状腺癌, 胆管細胞癌など), 胃癌 (1/3), 中皮腫, 子宮頸部扁平上皮癌, 神経内分泌系腫瘍
CK7-/CK20+	胃癌 (1/3), 小腸癌, 大腸癌, Merkel 細胞癌
CK7-/CK20-	肝細胞癌, 腎癌, 前立腺癌, 扁平上皮癌, 胸腺腫

表 2. 主なムチンの消化管の正常組織における存在部位^[14,15]

MUC2	小腸, 大腸 (特に杯細胞),
MUC5AC	胃表層粘液細胞 (被覆上皮)
MUC6	胃底腺, 胃幽門腺, 十二指腸 Brunner 腺

粘液性腺癌が検出されたが, 超音波や CT, 上部と下部の消化管内視鏡, 注腸造影などで明らかな腫瘍性病変を指摘されず, 癌性腹膜炎の原発巣の推定が困難であった. CT で盲腸に接して軟部組織濃度の領域を認めたこと, また虫垂切除術の既往があることから, 虫垂粘液性腺癌の再発が疑われて手術が施行されたが, 術中所見として盲腸をはじめとする消化管に腫瘍性病変を認めなかった. 腸間膜の播種病変の生検が施行され, その免疫組織化学染色の結果から, 最終的に虫垂粘液性腺癌の播種・転移であると推定された.

なお, 粘液産生性腫瘍の原発巣が虫垂である場合, しばしば腹膜偽粘液腫を合併することがある. 腹膜偽粘液腫とは粘液産生腫瘍が腹腔内に播種することにより多量の粘液が貯留した状態であり^[4-9], 主に虫垂または卵巣の粘液性腫瘍の破綻, こぼれ, 漏れ, または転移によるとされて来た^[4-9]. 最近の分子生物学的な研究から腹膜偽粘液腫は大部分が虫垂原発であって, 卵巣病変は二次的な転移であるという^[9]. 腹膜偽粘液腫の粘液はゼリー様であることが一般的であるが, 本症例の粘液は粘稠度が低く, ゼリー様ではなかったため, 臨床的には腹膜偽粘液腫ではないと判断された.

免疫組織学染色は癌の原発巣の鑑別に有用であるが, 本症例での鑑別の要点をまとめる. まず, 上皮細胞の主たるマーカーであるサイトケラチン cytokeratin(CK) は頻用されており, CK7 と CK20 を用いた免疫組織化学染色による癌の鑑別は広く普及している^[1,9,10,11](表 1). 本症例では CK7-/CK20+であったことから, 大腸癌, 小腸癌, 胃癌などの消化器の腫瘍が疑われた. その他のサイトケラチンとして, 34βE12 が用いられることがあり^[11], 尿膜管癌など尿路上皮系の腺癌で 34βE12+となる^[11-13]. 本症例では 34βE12+であったが, CK7 と CK20 の染色性から尿路上皮系の腺癌ではないと判断された.

次にムチンも免疫組織化学染色に汎用されているが^[3,14,15,16,17,18], その中で腸型ムチンである MUC2(腸型分泌ムチン)と, 胃型ムチンである MUC5AC(胃表層粘液型ムチン)と MUC6(胃幽門腺型ムチン)は消化器腫瘍の鑑別において重要であり^[3,14,15]. 各々のムチンの

正常組織における存在部位から^[3,14,15,16](表 2), 腫瘍の発生部位が推察される. 本症例では, MUC2+/MUC5AC-/MUC6-であったことから, 粘液性腺癌の原発巣が小腸または大腸であると考えられた. なお, MUC2 は大腸癌の抑制に働いているという報告があり, 予後良好因子であるとされている^[15]. 中等度異型以上の腺腫や癌では, 軽度異型の腺腫に比べて MUC-2 の発現は低くなるとされている^[15]. 本症例は MUC2 が弱陽性であるため, 悪性度の高い腫瘍であることが示唆された.

さらに, 本症例では腹腔内の実質臓器に腫瘍性病変を認めなかったことから, 原発性腹膜癌の可能性も検討する必要があるが, 悪性中皮腫を除くと, 腹膜原発の悪性腫瘍の組織型は主に漿液性腺癌である^[19,20]. その他の組織型に関してはいくつかの報告があるが(粘液性腺癌, 類内膜腺癌, 明細胞腺癌, 移行上皮癌, 扁平上皮癌, 明細胞腺癌など), いずれも極めて稀であるとされている^[20]. 本邦と海外に後腹膜原発の粘液性腺癌の報告例があるが^[21,22], その中で Roma^[21]らの報告では後腹膜原発の粘液性腺癌 6 例に対して免疫組織化学染色が施行され, その所見は CK7+(6 例中 6 例が陽性), CK20-~+ (6 例中 4 例が陽性)であった. 竹内^[22]らの 1 例報告では CK7+/CK20-であった. 本症例では CK7-/CK20+であったことを踏まえると, 原発性腹膜癌ではないと考えられた.

大腸から発生する悪性腫瘍の中で虫垂癌は比較的稀な疾患であり, 虫垂癌は全大腸癌の約 0.2%と報告されている^[7,23]. 切除虫垂における虫垂癌の発見頻度は 0.08%という報告もある^[23,24]. 虫垂は大腸の中で唯一, 大腸内視鏡検査で内視できない部位であること等から, 虫垂癌の術前診断は困難とされ, 術前正診率は 14~22%と低いとされている^[24,25]. 特に急性虫垂炎の症状で発症し, 手術を施行された結果, 術後に虫垂癌と診断される症例が多いと報告されている^[24-26].

本症例の患者は, 5 年前に県外の他施設で虫垂切除術を受けた既往があり, 同施設に問い合わせた. その結果, 患者は急性虫垂炎の診断で虫垂切除術を施行されたが, 術中所見として虫垂腫大は軽度であったため,

病理組織学的検査は行われていなかった。里見^[25]らは、肉眼的に虫垂癌が疑われなくとも術後病理検査で癌と診断されることもあり、癌を疑わない症例でも虫垂炎術後に病理組織学的検査を行うことが望ましいと報告している。著者の施設では、本症例を経験する以前から虫垂炎術後の虫垂は全例、病理組織学的検査に提出されていたが、今後もその方針を継続することが大切であると考えられた。

他方、本邦において虫垂切除後に数年以上が経過してから、遺残虫垂に粘液嚢胞腫や癌が発生したという報告例も複数あり^[27-30]、本症例も遺残虫垂癌の可能性も疑われた。これらの報告例では造影CTで盲腸に壁肥厚像や腫瘍像を指摘されており^[27-30]、本症例も術前の造影CTで盲腸に接する病変が指摘されていたが、手術所見として盲腸に明らかな異常は認めなかった。虫垂の病理組織学的所見が不明であったため、虫垂癌の5年後の再発であるのか、それとも遺残虫垂癌であるのかを断定できなかった。それを断定する最終的な方法は剖検しかなかったが、本症例では剖検を施行できず確定診断に至らなかった。

教訓として、先人の報告をそのまま繰り返すが^[25]、虫垂炎術後の虫垂は癌を疑わない症例であっても、病理学的検査を行うことが望ましいと考えられた。

結語

今回、腹水中に粘液産生性の腺癌細胞を認め、原発巣の推定に苦慮したが、既往歴と腹腔内の播種病変の免疫組織化学染色検査の結果から、虫垂癌の転移・播種と考えられた癌性腹膜炎の1症例を経験した。教訓として、手術で切除された虫垂は、癌を疑わない症例であっても病理学的検査を行うことが望ましいと考えられた。

この論文は、日本臨床細胞学会滋賀県支部研修会(2012年3月, 大津)で検討された症例を、第55回日本臨床細胞学会秋季大会(2016年11月, 大分)の地域推薦演題で改めて報告し、その後若干の文献学的考察を行ったものである。

文献

- [1] 西 国広. 細胞診のすすめ方. 第3版, 近代出版, 235-249, 2012.
- [2] 佐々木寛, 黒田浩. 細胞診 3) 体腔液(胸水, 腹水), 産科と婦人科, 77(増刊):307-312, 2004
- [3] 新井富生, 櫻井うらら, 沢辺元司, 本間尚子, 相田順子, 田久保海誉. 粘液産生性腫瘍の病理. 臨床画像, 27(11):1294-1305, 2011
- [4] 中村利夫, 倉地清隆, 中村光一, 原田岳, 原竜平, 間浩之, 石松久人, 今野弘之. 消化管の粘液産生腫瘍 特に虫垂粘液嚢胞を中心に. 臨床画像, 27(11):1328-1336, 2011
- [5] 石井恵子, 本田孝行, 小林幸弘, 堀川美栄子, 塩沢丹里. 胃型粘液を発現する腫瘍 — 子宮・肺・卵巣・胆道系—. 日本臨床細胞学会雑誌, 46:274-279, 2007
- [6] 飯島宗一. 組織病理アトラス. 第4版, 文光堂, 110,
- [7] 小柳仁, 松野正紀, 北島政樹. 標準外科学. 第9版, 194, 273
- [8] 矢野秀朗, 合田良政, 須田竜一郎, 猪狩 亨. 虫垂病変の臨床 腹膜偽粘液腫の診断および治療方針. 胃と腸, 49(4):520-526, 2014
- [9] 南 恩姫, 信川文誠, 福村由紀, 柏木聡子, 園上浩司, 平井 周, 松本俊治, 須田耕一. 腹膜偽粘液腫の原発部位同定に関する免疫組織化学的検討. 診断病理, 24(2):184-190, 2007
- [10] Ji H, Isacson C, Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Cytokeratins 7 and 20, Dpc4, and MUC5AC in the distinction of metastatic mucinous carcinomas in the ovary from primary ovarian mucinous tumors: Dpc4 assists in identifying metastatic pancreatic carcinomas. *Int J Gynecology Pathol*, 21:391-400, 2002
- [11] 泉 美貴. 病理診断におけるサイトケラチンの免疫染色の評価. 日本組織細胞化学会編 組織細胞化学, 213-224, 2009
- [12] 西村 拓, 井上 亮, 近藤潤也, 長島由紀子, 岡田敏正, 中邑光夫, 坂田晃一郎, 山口史朗, 瀬戸口美保子. 尿管癌との鑑別が困難であった横行結腸癌の1例. 癌と化学療法, 40(12):2065-2067, 2013
- [13] Curtis MW, Evans AJ, Srigley JR. Mucin-producing urothelial-type adenocarcinoma of prostate: report of two cases of a rare and diagnostically challenging entity. *Modern pathology*, 18:585-590, 2005
- [14] 米澤 傑, 東美智代, 山田宗茂, 堀之内道子, 野元三治, 後藤正道. 上皮性腫瘍の粘液細胞形質診断 免疫染色(1): ムチンの概説と、消化器腫瘍の新しい予後因子としての MUC1, MUC2, MUC4 の発現とその意義について. 胃と腸, 44(3):417-424, 2009
- [15] 米澤 傑, 東美智代, 山田宗茂, 堀之内道子, 野元三治, 後藤正道. 上皮性腫瘍の粘液細胞形質診断 免疫染色(2): ムチン発現の遺伝子機構の解明と、胃と大腸の腫瘍における胃型ムチン(MUC5AC, MUC6)と腸型ムチン(MUC2)の発現について. 胃と腸, 44(5):916-922, 2009
- [16] O'Connell JT, Tomlinson JS, Robert AA, McGonigle KF, Barsky SH. Pseudomyxoma peritonei is a disease of MUC2-expressing goblet cells. *Am J Pathol*, 161:551-564, 2002
- [17] Wang J, El-Bahrawy M. Expression profile of mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) in ovarian mucinous tumors: changes in expression from benign

- to malignant tumors. *Histopathology*, 66(4):529-535, 2015
- [18] Wang J, El-Bahrawy M. Expression profile of mucins in ovarian mucinous tumors: distinguishing primary ovarian from metastatic tumors. *Int J Gynecol Pathol*, 33(2):166-175, 2014
- [19] 日本産科婦人科学会・日本病理学会編. 総説. 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌・取り扱い規約 臨床編 第1版, 金原出版, 1-2, 2015
- [20] 日本婦人科腫瘍学会/編. 第5章 腹膜癌・卵管癌. 卵巣がん治療ガイドライン 2010年版, 金原出版, 109-111, 2010
- [21] Roma AA, Malpica A. Primary retroperitoneal mucinous tumors: a clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol*, 33(4):526-533, 2009
- [22] 竹内正久, 大石善丈, 村上知彦, 仲池隆史, 小田義直. 後腹膜を原発とする粘液性腺癌の1例. *診断病理*, 28(4):257-260, 2011
- [23] 小澤平太, 森谷弘乃介, 和田治, 藤田伸, 固武健二郎. 虫垂腫瘍の臨床統計. *胃と腸*, 49(4):495-499, 2014
- [24] 松田圭二, 塚本充雄, 福島義久, 赤羽根拓弥, 堀内敦, 島田竜, 中村圭介, 土屋剛史, 端山軍, 山田英樹, 田村純子, 飯沼久恵, 藤井正一, 野澤慶次郎, 橋口陽二郎. 虫垂病変の臨床 虫垂癌の臨床的特徴と治療方針. *胃と腸*, 49(4):509-519, 2014
- [25] 里見大介, 森嶋友一, 豊田康義, 山本海介, 守正浩, 小林純. 原発性虫垂癌の10例. *日臨外会誌*, 70(2):435-439, 2009
- [26] 北川浩, 鮫島隆一郎, 湯ノ谷誠二. 虫垂炎で発症し腹腔鏡下ドレナージ後に待機的根治術を行った虫垂癌の1例. *日臨外会誌*, 75(8):2243-2247, 2014
- [27] 梅本岳宏, 松本匡史, 横溝和晃, 日比健志, 真田裕. 遺残虫垂に発生した虫垂癌の1例. *昭和医会誌*, 68(1):71-76, 2008
- [28] 石原博雅, 片岡政人, 長谷川和也, 中山裕史, 竹田伸, 近藤健. 術後遺残虫垂に発生した粘液嚢胞腺腫の1例. *日臨外会誌*, 74(11):3073-3076, 2013
- [29] 岡田学, 小林裕之, 梅田晋一, 清水稔, 野寄英樹. 虫垂切除20年後に虫垂根部から発生した粘液嚢胞腺癌の1例. *臨床外科*, 69(9):1148-1152, 2014
- [30] 島卓史, 山本誠士, 近藤圭策, 田中慶太郎, 里見英俊, 奥田準二, 廣瀬善信, 内山和久. 虫垂切除後12年で発症した遺残虫垂癌の1例. *日臨外会誌*, 76(1):67-73, 2015

垂切除術の既往がある。便秘と腹部膨満を主訴に受診し、腸閉塞の診断で緊急入院。CTで腹腔内に明らかな腫瘍性病変を認めず、超音波で少量の腹水を認めた。上部消化管内視鏡では特に異常所見なく、下部消化管内視鏡は癒着が強く直腸までの観察とされ、それより口側の大腸はガストログラフィン注腸造影で評価されたが特に異常所見を認めなかった。精査の結果、術後の癒着性腸閉塞と診断され、保存的治療で腸閉塞は改善し退院となった。

退院1ヶ月後に再び腹部膨満が強くなり、再入院。CTで腸閉塞と多量の腹水を認めた。腹水細胞診では粘液産生性の腺癌細胞を認め、癌性腹膜炎と診断された。子宮頸部と子宮内膜の細胞診は異常所見を認めず、MRIで両側卵巣に明らかな腫瘍を認めなかった。造影CTで盲腸に接して軟部組織濃度の領域を認め、ダグラス窩のS状結腸に不整な凹凸を認めた。外科で開腹手術が施行され、腹腔内に無数の播種病変が散在していたが、原発巣の同定は困難であり、腸間膜の播種病変の生検のみが施行された。生検組織の病理組織学所見と免疫組織化学染色の所見から腸由来の癌と診断されたが、虫垂切除後に残存する大腸と小腸に腫瘍を認めなかったことから、虫垂癌の播種・転移が疑われた。

キーワード：癌性腹膜炎，粘液産生性腺癌，免疫組織化学染色，虫垂切除術，虫垂癌

和文抄録

症例は44歳、女性。2回の帝王切開術と5年前の虫

— 症例報告 —

妊娠女性に対する腹腔鏡手術の安全性について — 卵巣腫瘍合併妊娠 16 週に対し皮下鋼線吊り上げ法に低圧気腹を併用して腹腔鏡手術を施行した一例

西村 宙起¹⁾, 山中 章義¹⁾, 菅田 佳奈¹⁾, 山田 一貴¹⁾, 桂 大輔¹⁾, 笠原 恭子¹⁾,
喜多 伸幸²⁾, 村上 節¹⁾

1) 滋賀医科大学産婦人科

2) 済生会滋賀県病院産婦人科

要旨

腹腔鏡手術には様々な利点があり、良性卵巣腫瘍の手術には広く用いられているが、妊娠女性に対しては妊娠中の気腹による子宮および胎児循環への一時的な影響など特別な配慮が必要である。

今回、卵巣腫瘍合併妊娠 16 週の患者に対し皮下鋼線吊り上げ法に気腹法を併用し 6 mmHg の低圧で安全に腹腔鏡手術を完遂した。さらに本症例においては子宮動脈血流への影響が認められず、本法では子宮循環に対する影響が少ない可能性が示唆された。

また、PubMed を用いて文献をレビューし、妊娠中の手術においては腹腔鏡手術と開腹術の合併症率や産科的予後については差がないことを確認した。

妊娠女性に対する腹腔鏡手術は基本的に安全であり、皮下鋼線吊り上げ法に低圧気腹を併用することにより、より妊娠子宮への影響を低減できる可能性が示唆された。

キーワード

妊娠 腹腔鏡 皮下鋼線吊り上げ法 気腹法

緒言

腹腔鏡手術は開腹手術に比べ入院期間が短く社会復帰が早い、術後疼痛が軽度であるなど多くのメリットがあり、良性卵巣腫瘍に対しては標準的に用いられている。しかし妊娠女性に対する腹腔鏡手術に関しては、増大した子宮体積により特に骨盤内の手術においては術野の展開に支障があることなど技術的な難度が高いことや気腹などの腹腔鏡特有の環境による妊娠子宮および胎児への影響を危惧せざるを得ないこと、合併症が胎児の予後に直結することなどから、非妊娠時に比べて特別な配慮が必要となる。

今回、両側卵巣腫瘍を合併した 16 週妊婦に対し皮下鋼線吊

り上げ法に低圧気腹を併用し、卵巣腫瘍核出術を完遂した。

併せて子宮動脈血流抵抗指数 (resistance index; RI) を計測したので報告する。

また妊娠女性に対する腹腔鏡手術の安全性および、妊娠子宮・胎児への影響について、PubMed において 'laparoscopy, pregnancy, complication' のキーワードで検索された論文の中で、妊娠中の腹腔鏡の安全性や合併症について検討された論文を選択し検討を行ったので併せて報告する。

症例

36 歳 1 経妊 0 経産、自然妊娠成立、妊娠初期から左側 6 cm

Received: January 13, 2017. Accepted: January 30, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学産科婦人科学講座 西村 宙起

〒520-2192 大津市瀬田月輪町

cnishimu@belle.shiga-med.ac.jp

表 1. 気腹による胎児・子宮への影響

筆頭著者 [引用番号]	年	対象	気腹方法	結果
Reedy [1]	1995	ヒヒ 4 頭	CO2 10 mmHg、20 mmHg 各 20 分	20 mmHg にて 母体肺動脈楔入圧、肺動脈圧、中心静脈圧上昇、 心拍出量減少 4 頭中 3 頭で呼吸性アシドーシス
Hunter [2]	1995	羊 8 頭	CO2 15 mmHg N2O 15 mmHg 各 90-120 分	CO2 では胎児アシドーシス N2O では胎児アシドーシスなし CO2 で胎児頻脈多い
Barnard [3]	1995	羊 5 頭	CO2 20 mmHg	母体側胎盤血流低下、 胎児側胎盤灌流圧、pH、酸素分圧は変化なし
Curet [4]	1996	羊 12 頭	CO2 10 mmHg、15 mmHg 各 30 分	15 mmHg にて 子宮内圧上昇、子宮血流低下 母体・胎児アシドーシス 長期的な well being には影響しない
Curet [5]	2001	羊 6 頭	ヘリウムガス 10 mmHg、15 mmHg 各 30 分	母体および胎児のアシドーシスなし 子宮動脈血流低下と胎児高血圧は CO2 気腹と同様に認めた
Oria [6]	2001	モルモット 30 匹 胎児 83 匹	CO2 5 mmHg	CO2 気腹は母児の罹患率を上昇させない brain injury なし
高木 [7]	2010	ヒト	CO2 12 mmHg	臍帯動脈 RI 上昇 両側子宮動脈 RI 上昇
笠井 [8]	2015	ヒト	CO2 8 mmHg	臍帯動脈 RI 有意差はないが気腹により上昇した 子宮動脈 RI 有意差はないが気腹により上昇した

右側 5 cm 大の卵巣腫瘍を指摘されていた。超音波・MRI より成熟嚢胞性奇形腫が疑われ、妊娠中の卵巣腫瘍捻転や破裂のリスクを考慮して待機的に 2nd trimester での腹腔鏡下手術を行う方針となった。妊娠 16 週 3 日、入院時の診察においても左側 6 cm、右側 5 cm 大の卵巣嚢腫を認め、妊娠 16 週 4 日、腹腔鏡下に手術を施行した。

患者を砕石位とし、臍上縁から頭側へ 3 cm の縦切開を加え開腹、ラッププロテクターミニ®および EZ アクセス®を装着した。腹腔内に到達していること、子宮損傷のないことを確認し 4 mmHg で気腹して腹壁を挙上し安全を確保したのち、皮下に Kirschner 鋼線を穿刺して吊り上げ法を併用した。気腹を併用しないと十分な視野確保は困難であり、気腹を追加したが、6 mmHg の低圧気腹により良好な視野を得ることができた(図 1)。

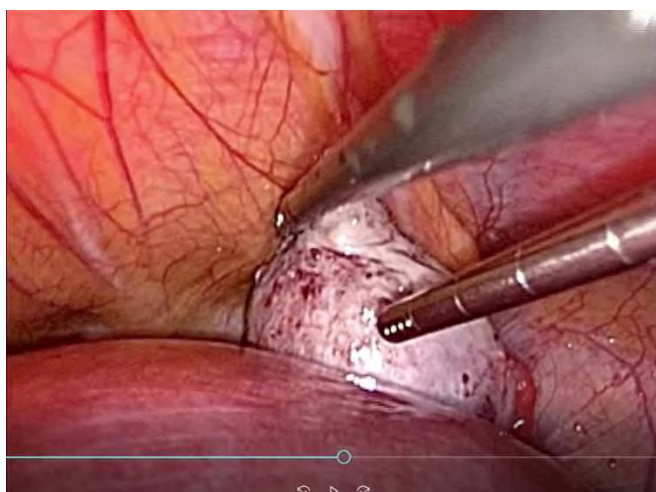


図 1. 子宮前方に挙上した右卵巣腫瘍

EZ アクセスにカメラ用と操作用鉗子 2 本の計 3 本のトロッカーを挿入し、さらに左右側腹部に 5 mm トロッカーを穿刺した。これにより術者は単孔式の要領で子宮頭側からダグラス窩方向へ 2 本の鉗子を挿入または左手は側腹部のトロッカーを利用でき、助手はカメラおよび右側腹部から操作できる形とした。

まず手術台を左下にローテートすることにより妊娠子宮を左へ傾け、右卵巣を確認した。右卵巣はダグラス窩腹膜と癒着していたため剥離して膀胱子宮窩へ持ち上げ、嚢腫核出を行った。嚢腫破綻なくメモバッグ®で回収した。

続いて右下にローテートし、左卵巣を確認した。左卵巣はダグラス窩に強固に癒着しており、剥離の際に被膜破綻し内容物が漏出したため、嚢腫核出後に止血確認とともに腹腔内を生理食塩水 2000 ml で十分に洗浄した。両側卵巣にはインターシード®を貼付し、ダグラス窩に 8 mm ペンローズドレーンを留置して終了とした。

手術時間 3 時間 52 分、出血量は 75 ml であった。

手術前、手術中に気腹による妊娠子宮への影響を評価するために経腔超音波を用いて子宮動脈血流を測定した。手術開始前と、4 mmHg 気腹併用時、6 mmHg 気腹併用時の各状態において子宮動脈 RI を比較した。平均子宮動脈 RI 値は手術前 0.79、4 mmHg 気腹時 0.83、6 mmHg 気腹時 0.80 と 6 mmHg までの低圧気腹では RI の上昇は認めなかった。

術後は頻回の子宮収縮を認め、塩酸リトドリンの投与を行った。その後子宮収縮は改善し、術後 9 日目退院となった。その後妊娠 40 週 5 日 3021 g(AFD)の女児を経腔分娩した。出

妊娠女性に対する腹腔鏡手術の安全性について

生児にも異常所見は認めなかった。

考察

緒言のごとく Pub Med にて検索した論文のうち、CO₂による気腹環境が子宮および胎児の血行動態などへ与える影響については8論文が該当した(表1)^[1-8]。

動物実験において、15 mmHg または 20 mmHg の気腹圧による CO₂ 気腹では母体および胎児のアシドーシスを認め^[1-2]、20 mmHg の気腹下では母体側の胎盤血流低下が認められた^[3]と報告されている。また、Curet らによると、15 mmHg の気腹により子宮内圧の上昇、子宮血流の低下を認め、母体・胎児のアシドーシスを誘発した^[4]。いずれも 10 mmHg の気腹圧では影響はなかったとされている。CO₂ の代替として N₂O やヘリウムを用いた報告では、アシドーシスは誘発しなかったが、子宮血流への影響は CO₂ と同様であった^[2,5]。長期予後への影響に関しては、Curet らおよび Oria らにより、母児の長期予後への影響はないと報告されている^[4,6]。

ヒトを対象とした研究としては本邦の高木らおよび笠井らが気腹中の子宮動脈および臍帯動脈の血流について検討している。高木らは 12 mmHg の気腹圧にて臍帯動脈および子宮動脈の RI が上昇することを示し^[7]、笠井らは 8 mmHg の気腹圧

においても有意差はないものの臍帯動脈および子宮動脈の RI が上昇傾向を示したことを報告している^[8]。

以上を纏めると、妊娠中の気腹による母児の長期予後への影響は認められていない。しかしながら、手術中の胎児胎盤循環、子宮血流は、15 mmHg 以上の気腹圧では胎児アシドーシスを認め、8 mmHg の気腹圧でも子宮動脈の RI 値の上昇傾向を認めており、術中の気腹圧は低い方が望ましいと考えられる。しかし、皮下鋼線吊り上げ法単独による腹壁の挙上は気腹法と比較すると不十分となりやすく、特に腫大した妊娠子宮存在下では骨盤方向の視野確保が困難である。今回当科で施行した、皮下鋼線吊り上げ法に 6 mmHg までの低圧気腹を併用した腹腔鏡では骨盤内の視野も十分に確保でき、子宮血流への影響を認めない安全性が高い術式であると考えられた。

続いて、妊娠中の腹腔鏡手術に伴う合併症や妊娠予後に与える影響について、8 論文を抽出し、検討した(表2)^[9-16]。

このうち腹腔鏡手術と開腹手術の比較をおこなっているものは5論文あり、周術期合併症については、5 論文中 3 論文では合併症率に差はないとし、1 論文では腹腔鏡で合併症率が低いとしている。Lemieux らおよび Buser らの報告において腹腔鏡手術の合併症として子宮穿孔が認められている^[11,12]。

表 2. 合併症および妊娠予後に与える影響

筆頭著者 [引用番号]	年	腹腔鏡 症例数	Trimester 1st/2nd/3rd	手術内容	開腹との比較	合併症	産科的予後・備考
Steinbrook [9]	1996	10 例	3/6/1	胆嚢摘出	なし	なし	7人フォロー 全員生産
Reedy [10]	1997	2181 例	4~20 週	胆嚢摘出 虫垂切除 付属器	開腹 1522 例 妊娠予後に有意差なし	記載なし	妊娠中手術群 低出生体重、早産、FGR 多い
Lemieux [11]	2009	45 例	15/22/8	虫垂切除	なし	子宮穿孔、イレウス、 膀胱炎、膿瘍各 1 例	早産 7 例 trimester による合併症率の 差なし
Buser [12]	2009	36 例	8/22/7	胆嚢摘出 27 虫垂切除 9 その他 1	なし	子宮穿孔 1 例	全員生産
Eom [13]	2012	15 例	記載なし	虫垂切除	開腹 28 例 合併症率、分娩週数、出 生体重差なし 腹腔鏡は手術時間短く 術後鎮痛薬使用少ない	子宮収縮 4 膿瘍 1 発熱 3 術後切迫症状 6 (開腹 5 腹腔鏡 1)	早産 3 例
Koo [14]	2013	10 例	記載なし	卵巣腫瘍	開腹 40 例	なし	早産なし
Chung [15]	2013	22 例	6/13/3	虫垂切除	開腹 39 例 手術時間、合併症、 分娩週数、出生体重 差なし 腹腔鏡は入院期間短く 腸管回復早い	術後感染： 開腹 2、ラバロ 1	異常なし
Segev [16]	2016	50 例	全体の比率 26/45/21 (開腹含む)	虫垂切除	開腹 42 例 早産率、アプガー値、 胎児死亡 差なし 腹腔鏡は入院期間短く 合併症少ない	fatal loss： 開腹 2 腹腔鏡 2 創部感染： 開腹 4 腹腔鏡 0 子宮収縮 開腹 5 腹腔鏡 4	

報告された症例ではどちらも胎児損傷はなく、後に生産に至っているが、そのほかにも稀な合併症として、Holzer らは妊娠 33 週での虫垂切除の際に怒張した子宮静脈叢を損傷し、緊急開腹止血術および帝王切開を行ったと報告しており^[17]、手術中は妊娠中柔らかくなっている子宮や周囲の怒張した血管群などに十分な注意が必要である。

産科的予後については、Reedy らは腹腔鏡手術か開腹手術かによらず、妊娠中に手術を施行した群では、手術を施行しなかった群に比べ出生体重の減少や早産、子宮内胎児発育不全の増加を報告している^[10]。しかしながら、腹腔鏡手術と開腹手術との比較を行った 5 論文いずれにおいても分娩週数、出生体重、新生児死亡については有意な差は指摘されていない。さらに腹腔鏡下手術において、手術時間の短縮、入院期間の短縮、鎮痛薬使用量の低下、早期の腸管回復などが指摘されており、妊婦にとっても腹腔鏡手術はメリットがあると考えられる。

一般に、妊娠中に最も多く施行されている術式は胆嚢摘出や虫垂切除などの外科手術であり、これらは主として緊急手術である。一方、子宮付属器の手術はそれらに比べると少ないが、茎捻転等に対する緊急手術に加え、妊娠中の捻転や破裂、あるいは分娩障害などのトラブルを予防するために行う手術が含まれる。緊急手術では手術時期を選択することはできないが、予防的手術は手術時期を選択することができる。手術を施行する時期として Stany らは early 2nd trimester での手術が最適としている^[18]。trimester による合併症発生率には差は認められないが、1st trimester では催奇形性の危険があることや、自然流産が起こりやすい時期であること、3rd trimester では子宮が大きく技術的に難度が高いことがその理由である。当科でも 14~16 週で手術を施行するように心がけているが、今回吊り上げ腹腔鏡手術に気腹法を併用することにより、妊娠により子宮が増大していても 6 mmHg の低圧で十分な手術が可能であった。

周術期の予防的な子宮収縮抑制剤の投与については、Stany らはエビデンスがないとしており^[18]、本症例でも術中からの予防的子宮収縮抑制は行わなかった。本症例においては卵巣が両側とも腫大した子宮背面に癒着しており、特に左側は癒着が高度であったため通常の手術より手術時間を要した。術後に子宮収縮を認め子宮収縮抑制剤の使用を要したことは、手術時間が長く侵襲が大きくなった事も一因と考えられた。

結語

妊娠女性に対する腹腔鏡手術は多くの施設で行われており、基本的に安全と考えられるが、皮下鋼線吊り上げ法に低圧気腹を併用することにより妊娠子宮への影響をさらに低減できることが示唆された。

文献

- [1] Mark BR, Henry LG, Jolene DB, Alisa C, Alfred BK, Thomas JK. Maternal and Fetal Effects of Laparoscopic Insufflation in the Gravid Baboon. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2(4): 399-406, 1995
- [2] Hunter JG, Swanstrom L, Thornburg K. Carbon dioxide pneumoperitoneum induces fetal acidosis in a pregnant ewe model. *Surg Endosc*, 9: 272-279, 1995
- [3] Jerald MB, David C, Sabine D, Adam T, Terrance P. Fetal Response to Carbon Dioxide Pneumoperitoneum in the Pregnant Ewe. *Obstet Gynecol*, 85(5 Pt 1): 669-674, 1995
- [4] Mariam JC, Diana AV, Othmar S, Clifford Q, Luis AI, Karl AZ. Effects of CO₂ Pneumoperitoneum in Pregnant Ewes. *J Surg Res*, 63: 339-344, 1996
- [5] Curet MJ, Webew DM, Sae A, Lopez J. Effects of helium pneumoperitoneum in pregnant ewes. *Surgical Endoscopy*, 15: 710-714, 2001
- [6] Garcia-Oria M, Ali A, Reynolds JD, Clary E, Gandsas A, Cummings T, McMahan RL, Bruch S, Fina M, Ko A, Eubanks S. Histologic evaluation of fetal brains following maternal pneumoperitoneum. *Surg Endosc*, 15: 1294-1298, 2001
- [7] 高木香津子、横山幹文、東篠伸平、弓削乃利人、坂口健一郎、大下裕子、妹尾大作、本田直利、矢野明、宮本克利、田丁貴俊、藤井元廣、清水一郎. 腹腔鏡下左腎摘出術を施行した腎細胞癌合併妊娠の 1 例：術中の気腹圧と子宮・胎児血流動態に関する考察. *日産婦内視鏡会誌*、第 26 巻 2 号：363-369、2010
- [8] 笠井真理、康文豪、英久仁子、中村哲生. 妊娠中の腹腔鏡下手術の胎児への影響. *日産婦内視鏡会誌* 第 30 巻 2 号：391-395、2015
- [9] Steinbrook RA, Brooks DC, Datta S. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. *Surg Endosc*, 10: 511-515, 1996
- [10] Mark BR, Bengt K, Thomas JK. Laparoscopy during

pregnancy: A study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish Health Registry. *Am J Obstet Gynecol*, 177(3): 673-679, 1997

- [11] Patrice L, Pascal R, Isabelle L, Emmanuel B, Gaetan B. Laparoscopic appendectomy in pregnant patients: a review of 45 cases. *Surg Endosc*, 23: 1701-1705, 2009
- [12] Buster KB. Laparoscopic Surgery in the Pregnant Patient: Results and Recommendations. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 13: 32-35, 2009
- [13] Eom JM, Hong JH, Jeon SW, Choi JS, Lee JH, Kim HO, Kim H, Choi PC, Han SK. Safty and Clinical Efficacy of Laparoscopic Appendectomy for Pregnant Women with Acute Appendicitis. *Ann Acad Med Singapole*, 41: 82-86, 2012
- [14] Koo FH, Wang KC, Chen CY, Chang WH, Yeh CC, Yang MJ, Yen MS, Wang PH. An 11-yaer experience with ovarian surgery during pregnancy. *J Chin Med Assoc*, 76: 452-457, 2013
- [15] Chung JC, Cho GS, Shin EJ, Song OP. Clinical outcomes compared between laparoscopic and open appendectomy in pregnant women. *Can J Surg*, 56(5): 341-346, 2013
- [16] Segev L, Segev Y, Rayman S, Shapiro R, Nissan A, Sadot E. Appendectomy in Pregnancy: Appraisal of the Minimally Invasive Approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 26(11): 893-897, 2016
- [17] Holzer T, Pellegrinelli G, Morel P, Toso C. Appendectomy during the third trimester of pregnancy in a 27-year old patient: case report of a “near miss” complication. *Patient Saf Surg*, 5(1), 2011
- [18] Stany MP, Elkas JC. Laparoscopic surgery in pregnancy. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017

— 原著論文 —

腹腔鏡下大腸癌手術に
日本内視鏡外科学会技術認定医の指導が及ぼす影響

生田 大二^{1,2)}, 西村 彰一¹⁾, 園田 寛道²⁾,
清水 智治²⁾, 渡邊 信介¹⁾, 谷 眞至²⁾

1) 野洲病院外科
2) 滋賀医科大学外科学講座

The influence of coaching for laparoscopic colorectal cancer surgery
by qualified surgeons of Endoscopic Surgical Skill Qualification System

Daiji IKUTA^{1,2)}, Shoichi NISHIMURA¹⁾, Hiromichi SONODA²⁾,
Tomoharu SHIMIZU²⁾, Shinsuke WATANABE¹⁾ and Masaji TANI²⁾

1) Department of Surgery, Yasu Hospital
2) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

Abstract We evaluated the influence of coaching for laparoscopic colorectal cancer surgery by qualified surgeons of Endoscopic Surgical Skill Qualification System (qualified surgeons) in Yasu Hospital. A total of 55 patients underwent elective surgery for the primary colorectal cancer from November 2010 to March 2016. One of the two qualified surgeons began to coach in the operation from June 2014. In order to make background factors uniform, 43 patients of Stage I / II were targeted. 36 patients who underwent surgery without qualified surgeon and seven patients who underwent surgery with qualified surgeon. The degree of lymphadenectomy was higher ($p=0.046$) and amount of bleeding was lower ($p=0.002$) in the group with qualified surgeon. Furthermore, four patients (11.1%) were converted to open surgery in the group without qualified surgeon, but no patient was converted to open surgery in the group with qualified surgeon. This study suggested that the intra-operative coaching by qualified surgeons were associated with the better surgical outcomes as a result of trainee's surgical skills improvement.

Keyword colon, rectum, laparoscopic surgery, colorectal cancer, qualified surgeon of endoscopic surgical skill qualification system.

はじめに

日本内視鏡外科学会は世界に先駆けて 2001 年に内視鏡外科技術認定制度を立ち上げ、2004 年から消化器一般外科で技術認定審査を開始した¹⁾。この制度は、申請者の提出する未編集の手術ビデオにより技術を評価するもので、世界に類をみない手術手技の技術認定制度である²⁾。

野洲病院では、2010 年 11 月より大腸癌に対する腹腔鏡手術を導入し、2016 年 3 月までに 55 例を経験し

た。2014 年 6 月より滋賀医科大学外科学講座より 2 名の内視鏡外科技術認定医(大腸)(以下、技術認定医と略す)のいずれかが指導的助手を務め、非技術認定医が執刀を行う症例が増加した。

今回われわれは、技術認定医が指導的助手を務めることにより、手術および術後短期成績に差があるのかについて後方視的に検討を行った。

Received: December 27, 2016. Accepted: February 1, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 生田 大二

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

方法

2010年11月から2016年3月までに野洲病院で機械的に施行された腹腔鏡下大腸癌手術の55例のうち、背景因子を揃えるためにStage I・II症例の43例を後方視的に検討した。技術認定医が指導的助手を務めた7症例(P群)と務めなかった36症例(N群)の臨床的特徴、手術因子および術後短期治療成績について検討した。臨床病期分類の記載は、大腸癌取扱い規約第8版^[3]に準拠した。

術者は、P群は1例が卒後20年目の消化器外科専門医と残りの6例は著者である卒後8年目の外科専門医が執刀した。また、N群が卒後10年目以降の消化器外科専門医の4名が均等に執刀した。いずれも技術認定医は取得していない。

有意差の検定はMann-Whitney's U test, Student's t-test, Chi-square test, Fischer's exact testを用い、数値は全て平均±標準誤差で表記した。p<0.05を有意差ありと判定した。

結果

1. 患者背景

対象患者の背景因子をTable1に示す。

Table1. 患者背景

臨床病理学的因子	技術認定医指導なし N群 (n=36)	技術認定医指導あり P群 (n=7)	p-value
年齢	74.6±1.3	74.3±3.2	p=0.935
性別(男性/女性)	27/9	1/6	p=0.005*
腫瘍占拠部位 (右側C,A,T/左側D,S,RS,Ra,Rb,P) C/A/T/D/S/RS/Ra/Rb/P	17/19 6/8/3/2/6/3/5/2/1	3/4 0/1/2/0/3/1/0/0/0	p=1.000
T因子(T1/T2/T3/T4)	14/5/15/2	4/0/3/0	p=0.609
Stage I / II	19/17	4/3	p=1.000

患者の平均年齢は、N群で74.6±1.3歳とP群で74.3±3.2歳で有意差は認めなかった(p=0.935)。性別はN群で男性が多く、P群で女性が多かった(男/女=N群:27/9, P群:1/6; p=0.005)。

腫瘍占拠部位に関しては、N群とP群で有意差は認めなかった(右側C,A,T/左側D,S,RS,Ra,Rb,P=N群:17/19, P群:3/4; p=1.000)。

病理学的腫瘍深達度に関しては、N群とP群で有意差は認めなかった(T1/2/3/4=N群:14/5/15/2, P群:4/0/3/0; p=0.609)。臨床病期も、N群とP群に有意差を認めなかった(Stage I / II=N群:19/17, P群:4/3;

p=1.000)。

2. 手術および術後短期治療成績

手術因子および術後短期治療成績の比較をTable2に示す。

Table2. 手術および術後短期治療成績

臨床病理学的因子	技術認定医指導なし N群 (n=36)	技術認定医指導あり P群 (n=7)	p-value
術式 回盲部切除,結腸右半側切除,横行結腸切除 結腸左半側切除,S状結腸切除,高位前方切除 低位前方切除,腹会陰式直腸切断	17 11 6	3 4 0	p=0.429
開腹移行症例	4 (11.1%)	0 (0%)	p=0.484
郭清度(D1,2/D3)	21/15	1/6	p=0.046*
手術時間(分)	233.6±15.3	218.3±15.1	p=0.484
出血量(g)	105.4±30.1	6.1±3.3	p=0.002*
術後在院日数(日)	32.6±6.8	24.6±8.6	p=0.620
合併症 Clavien-Dindo分類 Grade(I / II / III / IV / V)	10 (27.8%) 1/5/3/1/0	1 (14.3%) 0/0/1/0/0	p=0.656

術式では、N群とP群で有意差は認めなかった(p=0.429)。

開腹移行症例は、N群で4例(11.1%)認め、その内訳は術中出血が3例、腫瘍の高度多臓器浸潤が1例であった。P群では開腹移行症例を認めなかった。

郭清度に関しては、P群のほうがより郭清度の高い手術を施行していた(D1,2/3=N群:21/15, P群:1/6; p=0.046)。

手術時間は、N群は233.6±15.3分、P群は218.3±15.1分であり、有意差は認めなかった(p=0.484)。

出血量は、N群は105.4±30.1g、P群は24.6±8.6gであり、P群のほうが有意に少なかった(p=0.002)。

術後在院日数に関しては、N群は32.6±6.8日、P群は24.6±8.6日であり、有意差は認めなかった(p=0.620)。

術後合併症に関しては、N群が10/36例(27.8%)、P群が1/7例(14.3%)で有意差は認めなかった(p=0.656)。Clavien-Dindo分類ではGrade I / II / III / IV / VがN群で1/5/3/1/0、P群で0/0/1/0/0であった。合併症の内訳は、N群で縫合不全3例(8.3%)、イレウス4例(11.1%)、SSI2例(5.6%)、急性腎不全1例(2.8%)、Clostridium difficile腸炎1例(2.8%)、糖尿病悪化1例(2.8%)であり、P群で、イレウス1例(14.3%)であった(重複あり)。

考察

本検討により、技術認定医が指導的助手を務めた症

例(P群)のほうが、務めなかった症例(N群)よりも、リンパ節郭清度が高く、出血量が少ないという結果が得られ、技術認定医が参加することによる腹腔鏡下大腸癌手術の有益性が認められた。

腹腔鏡下大腸切除術は1991年にJacobs^[4]により世界で初めて報告され急速に普及し、腹腔鏡手術の有用性が多数報告されてきた^[5-7]。日本内視鏡外科学会は2001年に内視鏡外科技術認定制度を立ち上げ、2004年から消化器一般外科で技術認定審査を開始した^[1]。その後も技術の発展や手術器具の進歩により、国内の多くの施設で施行されるようになり、2013年には年間2万症例を超え、大腸癌手術に占める腹腔鏡手術の割合は50%を超えた^[8]。技術認定医が常在する大学病院などの大規模な施設では、術式の標準化が進み、手術時間の短縮や合併症の減少が認められる^[9-10]。その一方で、それ以外の関連病院においては、人員的・設備的問題があるものの、術式の標準化がなかなか進まず、大規模施設と同様の手術が施行されている施設が少ないのが現状である。腹腔鏡手術症例数が増加している昨今、関連施設での腹腔鏡手術症例の増加が必須といえるだろう。そのためにも、関連施設での技術認定医の指導が重要である。

医学中央雑誌で「技術認定医」、PubMedで「qualified surgeon of endoscopic surgical skill qualification system」をキーワードに検索したところ、消化器外科領域で、技術認定医の指導による手術成績の比較に関する文献は数件のみであった。本検討では技術認定医の参加によりリンパ節郭清度の上昇と出血量の減少を認め、市川ら^[11]は出血量と手術時間の減少、井内ら^[12]は手術時間の減少を認め、技術認定医の指導下に良好な手術成績を得たという内容である。また、病院規模や技術認定医の有無による、技術認定医の取得率に関する文献は認めなかった。

滋賀医科大学外科学講座の関連施設である野洲病院では、2010年11月より大腸癌に対する腹腔鏡手術を導入し、2014年6月より滋賀医科大学外科学講座より2名の技術認定医の指導のもと手術の標準化を図った。野洲病院で2010年に腹腔鏡手術を導入した段階では、腹腔鏡の適応を比較的難易度の低いリンパ節転移および遠隔転移のない症例に限定していたこともあり、技術認定医が参加していない症例ではStage I・IIが36/41例(88%)であった。その後徐々に適応をリンパ節転移や遠隔転移のある症例に拡大していき、技術認定医参加症例ではStage III・IVが7/14例と半数を占めた。これは、技術認定医の指導のもと、適応を上げられたことを反映している。

手術および術後短期治療成績においては、手術時間、術後在院日数、術後合併症率では有意差は認めなかったものの、リンパ節郭清度、術中出血量においては、N群に比べP群のほうが有意に良好な成績を得た。さらに、N群では4例(11.1%)の開腹移行症例があったの

に対して、P群はすべての症例で腹腔鏡手術を完遂することが可能であった。これらの成績は、N群に比べP群でより有益な手術が施行できたといえる。P群では技術認定医の指導により、思考の統一化、良好な視野展開、術者の操作技術の向上が見込め、余計な出血や臓器の損傷を防ぎ、その結果腹腔内でのリンパ節郭清や血管処理といった微細な操作を、開腹に移行することなく完遂することができた。また、リンパ節郭清度に有意差があったので、長期予後についても今後引き続き経過観察する必要がある。

術者に関する検討では、N群は卒後10年目、16年目、23年目といった消化器外科専門医が執刀を行っており、対してP群は著者である卒後8年目の外科専門医が主に執刀を行っていた。外科専門医とは、日本外科学会に属し、カリキュラムに沿って5年以上の修練を積んで試験に合格した医師を指す。一方、消化器外科専門医とは、日本消化器外科学会に所属し、外科専門医を取得したのち、消化器外科を専門とし、さらに数年間症例経験を積み重ね試験に合格した医師を指す。消化器外科領域の腹腔鏡手術の成績と卒後年数に関する報告は認めていないが、経験の豊富な消化器外科専門医が執刀に携わることや、著者のような腹腔鏡手術経験が浅い医師が修練を積むことにより、手術時間の短縮や術後合併症の抑制、より有益な手術の提供が見込める。

腹腔鏡手術導入の倫理的問題に関して小島ら^[13]は、領域は異なり腹腔鏡下幽門側胃切除に関する報告だが、腹腔鏡手術導入初期の10例に関しては技術認定医の指導下に手術を行い、その後技術認定医が参加しない状態でも手術成績の低下は認めなかったと報告している。技術認定医が参加しない手術であっても、技術認定医の指導を受けた医師が執刀を行うことにより手術の質を落とさず患者に有益な手術が提供できるだろう。

本検討には制限がいくつかあり、まず症例数が少ないことが挙げられる。次に、術者が一定ではないことが挙げられる。

今回の検討により、関連病院における技術認定医の手術指導は、手術参加者の思考や技術の向上をもたらし、より患者に有益な手術が提供可能であることが示唆された。

結語

関連施設での技術認定医の手術指導により、腹腔鏡の手術成績の向上が見込めることが示唆された。今後、さらなる症例の蓄積と、長期成績の検討が必要である。

文献

- [1] 山川達郎. 「日本内視鏡外科学会技術認定制度規則」について. 日内視鏡外会誌, 9:125-130,2004

- [2] 小西文雄, 木村泰三, 森俊幸, 松田公志. 日本内視鏡外科学会技術認定制度の現況; 消化器・一般外科領域. 消化器外科, 34:87-91,2011
- [3] 大腸癌研究会 大腸癌取扱い規約第8版. 金原出版,東京,2013
- [4] Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). Surg Laparosc Endosc, 1(3):144-150,1991
- [5] Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM, Visa J. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. Lancet, 359:2224-2229,2002
- [6] Bunnen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A, Bonjer HJ. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomized clinical trial. Lancet Oncol, 10:44-52,2009
- [7] Green BL, Marshall HC, Collison F, Quirke P, Guillou P, Jayne DG, Brown JM. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. Br J Surg, 100:75-82,2013
- [8] 内視鏡外科手術に関するアンケート調査ー第12回集計結果報告 腹部外科領域. 日内視鏡外会誌, 19:541-546,2014
- [9] 太田裕之, 清水智治, 園田寛道, 目片英治, 遠藤善裕, 谷眞至. 当院における進行直腸癌に対する腹腔鏡手術の短期治療成績ー開腹手術との比較ー. 滋賀医大誌, 28(1):13-17,2015
- [10] 清水智治, 目片英治, 龍田健, 山口智弘, 山本寛, 仲成幸, 村田聡, 塩見尚礼, 来見良誠, 遠藤善裕, 谷徹. 当院における大腸癌に対する腹腔鏡手術. 滋賀医大誌, 23(1):1-7,2010
- [11] 市川伸樹, 本間重紀, 中西一彰, 数井啓蔵, 脇坂和貴, 武富紹信. 腹腔鏡下大腸切除術における内視鏡外科技術認定取得者介入による指導システム導入効果の検討. 北外誌, 60(2):26-30,2015
- [12] 井内武和, 児玉泰一, 清水智治, 薦本慶裕, 三宅亨, 望月慶子, 佐藤浩一郎, 束田宏明, 谷眞至. 豊郷病院における腹腔鏡下大腸癌手術の現状と課題. 滋賀医大誌, 29(1):46-50,2016
- [13] 小島泰樹, 松井隆則, 小島宏, 藤原道隆. 当院における腹腔鏡補助下幽門側胃切除術の導入ー倫理的問題に対する配慮および導入初期成績と後期成績の比較ー. 日外科系連会誌, 33(6):837-841,2008

少量であった(N群:105.4±30.1g, P群:24.6±8.6g; p=0.002). さらに, N群では4例(11.1%)の開腹移行症例があったのに対して, P群は全症例で腹腔鏡手術を完遂できた.

今回の検討により, 関連病院における技術認定医の手術指導は, 手術参加者の思考や技術の向上をもたらし, より患者に有益な手術が提供可能であることが示唆された.

キーワード: 結腸, 直腸, 腹腔鏡下大腸切除術, 大腸癌, 内視鏡外科技術認定医

和文抄録

野洲病院では2010年11月より大腸癌に対する腹腔鏡手術を導入しており, 2016年3月までに55例を経験した. 2014年6月より滋賀医科大学外科学講座より2名の日本内視鏡外科技術認定医(大腸)(以下, 技術認定医)のいずれかが指導的助手を務める症例が増加した. 今回われわれは, 技術認定医が指導的助手を務めることによる影響について後方視的に検討した.

55例のうち, 背景因子を揃えるために Stage I・II の43例を対象とした. 技術認定医が指導的助手を務めた症例は7例(P群), 務めなかった症例は36例(N群)であった. P群のほうが, リンパ節郭清度が高く(D1,2/3=N群:21/15, P群:1/6; p=0.046), 術中出血量が

— 症例報告 —

治癒切除術後 6 年が経過して肝転移を来した 内分泌細胞への分化を伴う Stage I 大腸癌の 1 例

徳田 彩¹⁾, 内藤 弘之¹⁾, 東田 宏明¹⁾, 向所 賢一²⁾, 花澤 一芳¹⁾

1) 日野記念病院外科

2) 滋賀医科大学病理学講座分子診断病理学部門

A case of liver metastasis of colorectal cancer with neuroendocrine cell differentiation 6 years after curative resection

Aya Tokuda¹⁾, Hiroyuki NAITOH¹⁾, Hiroaki TSUKADA¹⁾, Ken-ichi MUKAISHO²⁾ and
Kazuyoshi HANASAWA¹⁾

1) Department of Surgery, Hino Memorial Hospital

2) Department of Pathology, Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Shiga University of Medical Science

要旨 症例は 71 歳男性。64 歳時に直腸 S 状部癌 Stage I に対して手術を施行している。無再発で術後 6 年が経過していたが、定期検査のために施行した腹部 CT にて肝 S3 に 5 cm 大の多結節状の腫瘤を認め、転移性肝癌または肝内胆管癌の術前診断のもと切除術を行った。病理学的検討により内分泌細胞への分化を伴う腺癌と診断され、広範な壊死を伴っていたことから大腸癌からの転移が疑われた。6 年前の大腸癌切除標本の再評価により、腫瘍の一部に内分泌細胞への分化が認められたため、大腸癌由来の転移性肝癌と診断された。大腸癌の治癒切除後 5 年を超えての肝転移再発は稀であることに加えて、原発巣での神経内分泌細胞への分化の同定が最終診断に役立った希少な症例と思われる、若干の文献的考察を加え報告する。

キーワード 大腸癌, 肝転移, 遠隔期再発

はじめに

大腸癌において肝転移は最も多い再発形式であるが、そのほとんどが原発巣切除後の 5 年以内に認められ、術後 5 年を超えての再発は比較的稀である^[1]。今回われわれは、大腸癌術後 6 年が経過して出現した肝腫瘍を切除し、神経内分泌細胞への分化の同定により転移性肝癌と診断した 1 例を経験したので報告する。

症例

患者：71 歳，男性

主訴：なし

既往歴：

59 歳 慢性膵炎

64 歳 直腸癌 (RS, type2, T2(MP), adenocarcinoma, tub2>tub1, INFb, int, ly0, v0, N0, H0, M0, P0, Stage I)

に対し、直腸低位前方切除術を施行

68 歳 前立腺癌に対し、小線源療法、外部照射を施行

40 歳代より高血圧症に対し、内服加療中

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：2008 年の大腸癌術後、無再発で術後 5 年が経過したが、その後も当院外科外来通院中であった。2014 年 9 月定期検査のため施行した CT にて、肝 S3 を中心に約 5 cm の多結節状腫瘍の出現を認め、精査加療となった。

入院時現症：腹部は平坦、軟で肝臓は触知せず。眼球結膜に黄染を認めず。表在リンパ節は触知せず。

入院時血液検査所見：ALP の軽度上昇以外、肝胆道系酵素の異常を認めず。Hb8.2g/dl 貧血を認め、Alb3.1g/dl と低アルブミン血症を呈していた。ICG 停滞率は 6% で、肝障害度 A であった。腫瘍マーカーは CEA 4.4ng/ml、AFP 9.0ng/ml と上昇を認めなかったが、CA19-9 55U/ml、PIVKA-II 47mAU/ml と軽度上昇を認めた。

Received: January 10, 2017. Accepted: February 27, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 徳田 彩

〒520-2192 大津市瀬田月輪町

tokuda@belle.shiga-med.ac.jp

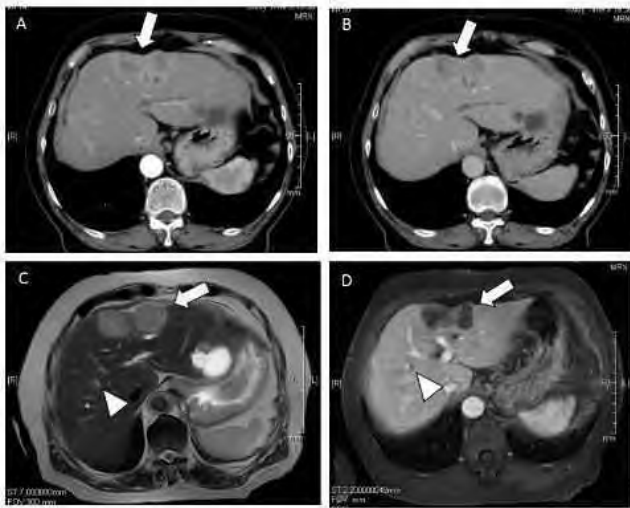


図 1.
腹部造影 CT : (A)造影早期相, (B)後期相
腹部 MRI : (C)造影早期相, (D)肝細胞相
矢印は肝 S3 の腫瘍, 矢頭は肝 S8 の結節を示す

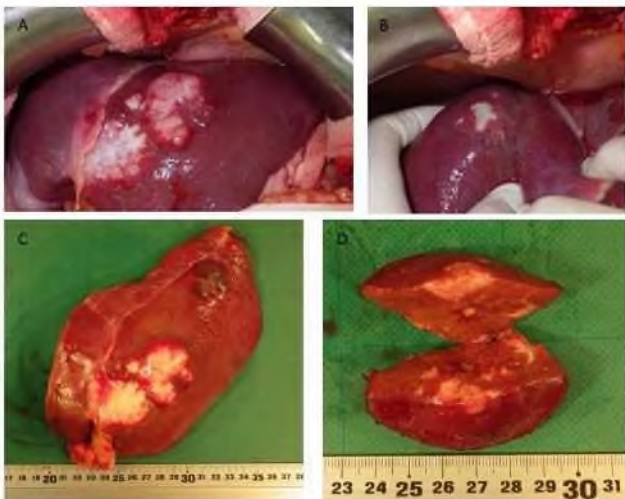


図 2.
術中写真 : (A)肝左葉 S3, (B)右葉 S8 腫瘍
切除標本 : (C)肝左葉, (D)肝 S8

腹部超音波 : 肝 S3 に 71×40 mm の腫瘍を認め, 辺縁は分葉状であった。辺縁部は低輝度に対し, 内部は高輝度不均一であった。

腹部造影 CT : 肝 S3 に 52×32 mm の多結節状の腫瘍を認めた。腫瘍は造影早期相で辺縁に造影効果を認め, 後期相では中心部も不整に淡く造影され, 肝実質より低濃度を呈した。肝右葉には多数の小結節状の低吸収域がみられたが, 腫瘍と嚢胞の判別は困難であった。(図 1.A,B)

腹部 MRI (EOB) : 肝 S3 の 78×32 mm の腫瘍は造影早期相で一部が淡く造影され, 肝細胞相で欠損像として認められた。DWI にて強い高信号を呈し, 消化管由来の転移性肝癌が疑われた。肝 S8 にも遅延相で欠損像を示す楕円形の結節を認め, DWI でも部分的に軽度の高信号を呈したことから, 腫瘍の可能性が疑われた。(図 1.C,D)

MRCP : 肝内胆管の拡張を伴わない著明な総胆管の拡張を認めたが, 明らかな膵管・胆道合流異常は認めなかった。

PET-CT : 肝左葉 S3 の 7 cm 大の腫瘍に一致して FDG 集積を認めた (SUVmax17.04-19.41)。FDG 集積が強いため, 肝細胞癌は否定的で, 肝内胆管癌または転移性肝癌が疑われた。他臓器に原発巣または転移を疑う集積は認めなかった。

上部・下部消化管内視鏡検査 : 明らかな腫瘍性病変は認めなかった。

以上より, 大腸癌術後の転移性肝癌または肝内胆管癌の診断にて, 2014 年 10 月開腹手術を施行した。

手術所見 : 肝左葉 S3 に約 8 cm, 右葉 S8 に約 2 cm の硬い腫瘍を触知し, 白色の腫瘍が肝表面に露出していた (図 2.A,B)。横隔膜や他臓器への浸潤はなく, 肝左葉切除, 肝 S8 核出術を施行した。

切除標本 : 肝左葉は被膜形成のない 80×60 mm の白色の充実性腫瘍で, 浸潤性増殖を示した (図 2.C)。肝 S8 の 20×20 mm の腫瘍も, 同様に白色で浸潤性増殖が見られた (図 2.D)。

病理組織診断 : 肝左葉の腫瘍は充実性巣状構造や小腺管構造を形成し, 中等度の核の多形性を示す腫瘍細胞の増生であった (図 3.A,B)。S8 の腫瘍は乳頭腺管構造も形成していた。左葉の腫瘍内にも乳頭腺管構造を呈する部分が認められ, 同一病変と考えられた。また腫瘍内には比較的大きな壊死を伴っていた。

免疫染色を行ったところ, 肝腫瘍は, クロモグラニン A にはごく一部に陽性を示すのみだったが, シナプトフィジンと CD56 は陽性であった。陽性細胞の割合はいずれも腫瘍全体の約 50% であり, 内分泌細胞への分化を伴う腺癌と診断された。Ki-67 指数は Hot spots で約 80% であった。(図 3.C-E)

6 年前の大腸癌切除標本を再評価したところ, 腫瘍細胞の一部はクロモグラニン A, シナプトフィジン, CD56 に陽性を示した (図 4)。このことから, 内分泌細胞への分化を伴う大腸癌からの転移性肝癌と診断した。

術後経過 : 術後経過良好で, 術後 14 日目に自宅退院した。術後化学療法を開始したが PS (performance Status) の悪化により中止した。肝切除から 1 年後の 2015 年 10 月残肝再発を来したが, 化学療法は行わず, 2016 年 11 月肝不全により永眠された。

考察

大腸癌全体の 5 年生存率は 72.1%, Stage I 大腸癌においては 91.6% とされており, 術後 5 年を超えての再発率は全体の 0.15% である^[1]。また治癒切除後の初発再発部位として肝臓は 7.1% と最も多いが, そのうち 87.9% が 3 年以内, 98.7% が 5 年以内の再発であり, 術後 5 年を超えての再発は全患者の 0.10% と稀である^[1]。医学中央雑誌で 1983~2016 年において「大腸癌」「再発」, あるいは「大腸癌」「肝転移」に加えて年次年数

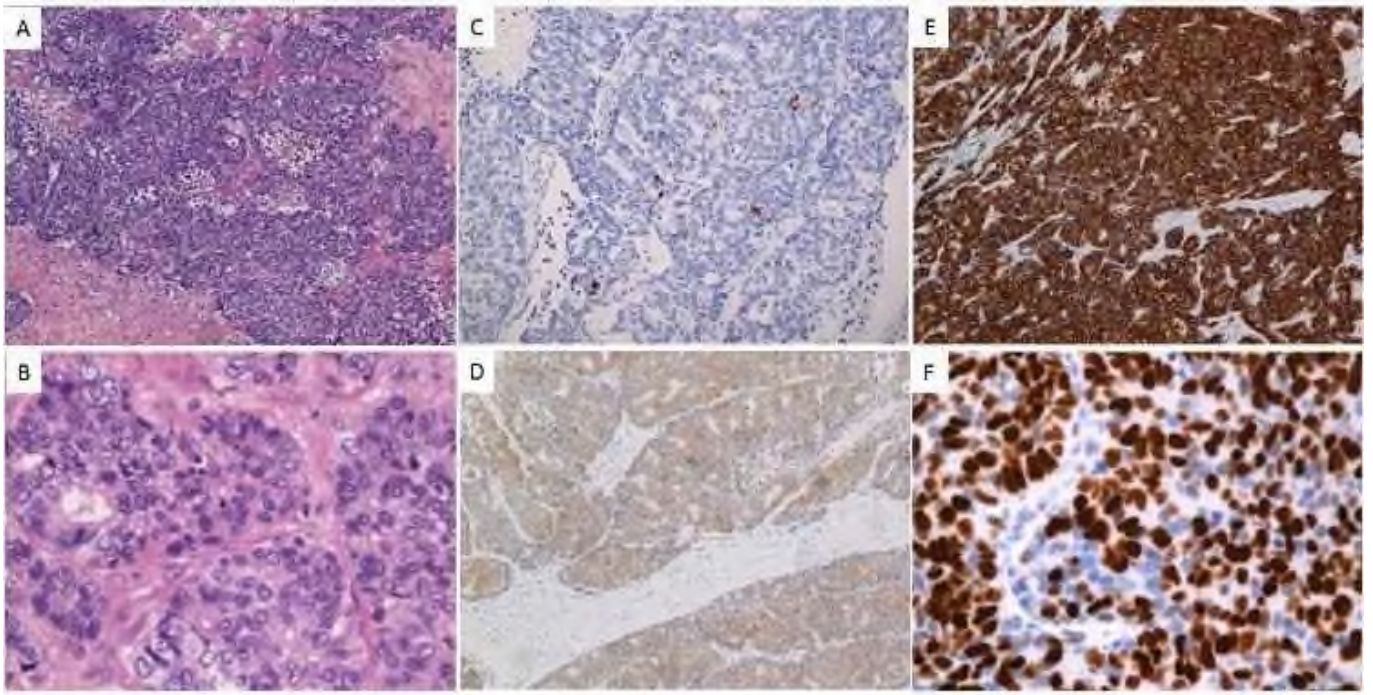


図 3. 肝腫瘍の病理組織写真

(A)H.E 染色×100, (B)H.E 染色×400, (C)クロモグラニン A 染色×200, (D)シナプトフィジン染色×100, (E)CD56 染色×100, (F)Ki67 染色×400

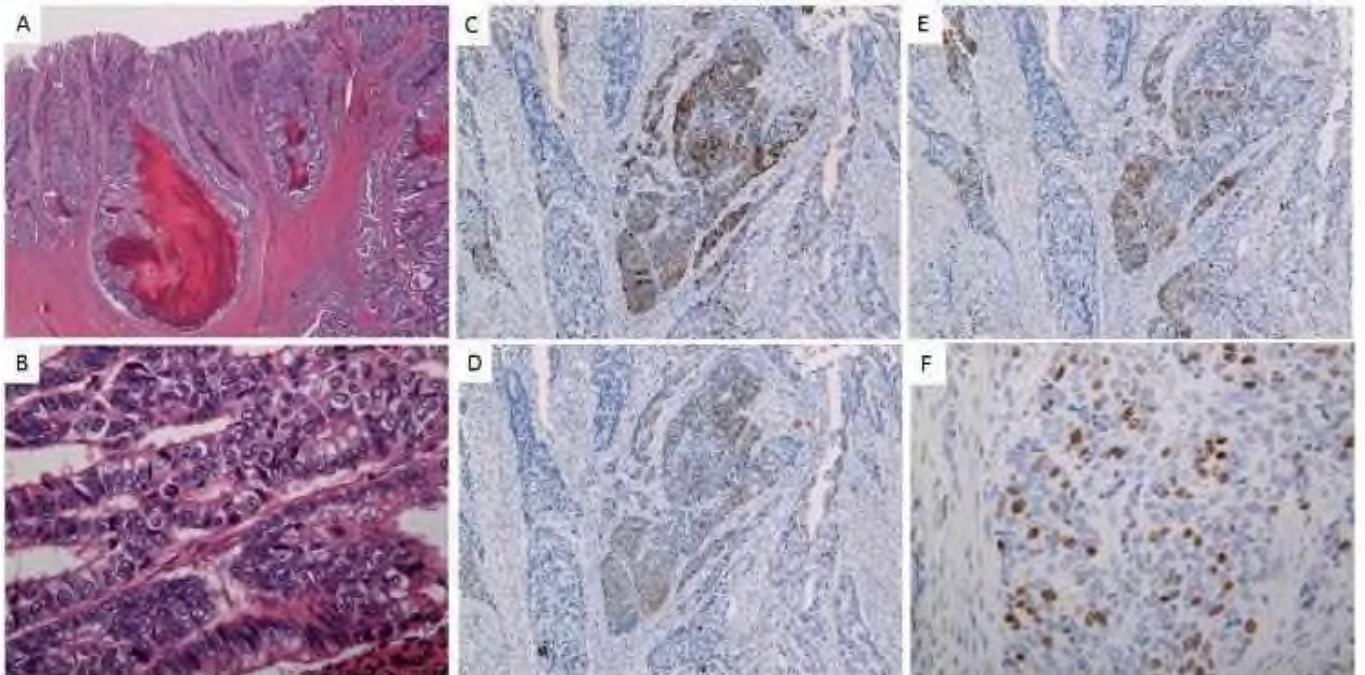


図 4. 大腸原発巣の病理組織写真

(A)H.E 染色×20, (B)H.E 染色×400, (C)クロモグラニン A 染色×100, (D)シナプトフィジン染色×100, (E)CD56 染色×100, (F)Ki67 染色×400

「5年」から「20年」までをキーワードに検索（会議録除く）すると、根治度 A の大腸癌手術後に 5 年以降の遠隔期に初めて肝転移再発を認めた症例は自験例を含めて 12 例だった（表 1）^[2-12]。これらの症例において年齢、進行度に特徴的な傾向は見られなかったが、男性に多く（12 例中 11 例）、原発巣の組織型は記載のあるものは全て分化型腺癌だった。

自験例は MRI での DWI の高信号の強さから転移性

肝癌が疑われたが、初回手術時の大腸癌が Stage I であり、さらに術後 6 年が経過していたという臨床経過を考慮して術前には確定診断には至らなかった。腫瘍形成型の肝内胆管癌と転移性肝癌はいずれも腺癌であることから画像所見での鑑別が問題となることが多く^[13]、本邦報告例 12 症例では術前に転移性肝癌と診断した症例も 3 例あったが、いずれも病理組織像の類似性や CK7, CK20 の免疫染色結果を根拠に最終診断が

表 1. 大腸癌手術後に5年以降に肝転移再発を来した本邦報告例

著者	年号	年齢	性別	Stage	原発巣組織型	深達度	再発まで	術前診断	治療	転帰
小木曾	1992	60	男	ⅢA	tub2	SS	8年6ヶ月	転移性肝癌	肝切除	1年3ヶ月無再発生存
矢野	1995	65	男	I	tub1	SM	10年	転移性肝癌	肝切除	7ヶ月後残肝再発, 1年6ヶ月後局所再発
河崎	1998	56	女	ND	tub1-tub2	ND	10年	不詳	肝切除	同時骨(肋骨)転移
栗原	2000	50	男	Ⅱ	tub1	SS	9年8ヶ月	不詳	肝切除	無再発
鷺田	2002	56	男	Ⅱ	ND	SS	9年4ヶ月	肝腫瘍	肝切除	2年3ヶ月無再発生存
高林	2007	76	男	I	tub1	SM	8年	転移性肝癌または肝内胆管癌	肝切除	無再発
中崎	2008	54	男	ⅢA	tub2	SS	10年6ヶ月	転移性肝癌または胆管細胞癌	肝切除	10ヶ月無再発生存
湯川	2012	80	男	ⅢA	tub1	SS	5年	転移性肝癌	肝切除	無再発, 9ヶ月後くも膜下出血で死亡
小倉	2015	58	男	Ⅱ	tub2	SS	7年	大腸癌または甲状腺癌の転移性肝癌	肝切除	2年無再発生存
鹿股	2015	77	男	Ⅱ	tub2	SS	11年	肝内胆管癌	肝切除	1年6ヶ月無再発生存
朴	2016	69	男	I	tub1	SM	5年	不詳	肝切除	3年後肺臓転移, 切除後無再発
自験例		71	男	I	tub2	MP	6年	転移性肝癌または肝内胆管癌	肝切除	1年後残肝再発, 2年1ヶ月後死亡

なされていた。自験例はMRIで検出されていたS8の結節が開腹時に腫瘍であることが判明した。病変が多発していたことから転移性肝癌の可能性が高いと考えられた。術後の病理組織学的検討の際の免疫染色にて初めて内分泌細胞への分化が示唆された。乳頭状構造を含んでいたことに加え、広範な壊死を伴っていたことから大腸癌の肝転移が疑われた。改めて原発巣の免疫染色を行ったところ、クロモグラニンA, シナプトフィジン, CD56に一部陽性となり、肝腫瘍は6年前に切除された大腸癌からの肝転移として矛盾しない所見であった。

消化管の内分泌腫瘍の発生機序としては、消化管上皮に散在性に存在する内分泌細胞由来の経路と、腺癌・腺腫細胞の分化により出現する内分泌細胞に由来する経路があるが、内分泌癌(NEC; neuroendocrine carcinoma)は、分化型腺癌が先行発生し、腺癌細胞の分化により出現する増殖能の高い腫瘍性内分泌細胞が腺癌粘膜深部に塊状増殖することで、腺内分泌細胞癌を経て形成される機序が最も多いとされている^[14,15]。自験例でも原発巣で内分泌細胞の混在が認められ、腺癌からの発生が考えられた。2010年WHO分類では同一癌巣に腺癌とNECがそれぞれ30%以上混在するものをMANEC(mixed adenoneuroendocrine carcinoma)と定義しているが^[16]、自験例では腺癌が大部分を占め、内分泌細胞の割合は全腫瘍の30%未満であった。

遠隔期再発はslowly growingで生物学的悪性度の低い腫瘍に生じやすいとする報告が散見され^[5,6,18]、Seoらは、原発巣がBormann1型、高分化型腺癌、リンパ節転移がなく、術前CEAが低値のものを予測因子として挙げている^[17]。遠隔期に肝転移を生じた本邦報告例12例では、1例で3年後に肺・肺転移を来し切除したがその後再発を認めず^[12]、また7ヶ月後に残肝再発を来した1例も肝動注が奏効し^[3]、自験例以外は観察期間中に原病死を認めていない。自験例と他症例の予後の違いの一因としてtumor dormancy説が考えられる。tumor dormancyは腫瘍細胞全体または個々の細胞が一

時的に増殖、成長を休止した状態であり、Holmgren^[19]は経過の長い症例は長期に癌細胞の増殖とアポトーシスのバランスが保たれているとしている。自験例の肝転移巣はKi-67指数約80%と高い増殖能を示し、内分泌細胞の割合も約50%と高かった。術後5年まで血液検査、画像検査共に再発徴候が認められなかったにもかかわらず、肝病変発見時から手術までの1ヶ月間に急激な腫瘍の増大を認めた。さらに残肝再発も肝切除後から1年で1度目の再発と比較して急速であったことから、何らかの要因で腫瘍がdormant stateから再活動期に入ったものと推測される。MANECの5年生存率60.5%で腺癌と比較して予後が悪く^[20]、NEC成分が早期に転移を起こすことがその一因とされており^[21]、自験例の転帰は腫瘍が再活動期に入ったことでMANECと同様の悪性度を示すようになった結果と考えられる。

結語

治癒切除術後6年経過して肝転移を来した内分泌細胞への分化を伴うStage I大腸癌の1例を経験した。組織から内分泌細胞への分化が検出された場合にはStage Iであっても、再発を念頭に置いた慎重な術後フォローが必要と思われた。

文献

- [1] 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン. 医師用2016年版. 東京, 金原出版, 2016.
- [2] 小木曾清二, 山瀬博史, 所昌彦, 駒田康成, 洪洋史, 岡本好史, 宋敏鎬, 浅野英一, 岡本一男. 術後8年6ヵ月目に発見され, 切除し得た大腸癌肝転移の1例. 日臨外会誌 52(5):1101-1105, 1991.
- [3] 矢野秀朗, 小西富夫, 根岸征示, 渡辺春子, 寺島裕夫, 渡辺俊之. 大腸sm癌術後10年目に肝転移を来した1例. 手術 49(5):719-723, 1995 河崎雄司, 安田和人, 三上真頭, 松本慎吾, 星野映治, 櫃田豊, 松本行雄, 佐々木孝夫. 術後10年で肋骨へ転移し骨破壊像と硬化像の混合像を呈した直腸癌再発の1例. 日本胸部臨床 57(9):742-746, 1998.
- [4] 河崎雄司, 安田和人, 三上真頭, 松本慎吾, 星野

- 映治, 櫃田豊, 松本行雄, 佐々木孝夫. 術後 10 年で肋骨へ転移し骨破壊像と硬化像の混合像を呈した直腸癌再発の 1 例. 日本胸部臨床 57(9):742-746, 1998.
- [5] 栗原毅, 江藤高陽, 倉吉学, 徳本憲昭, 今岡泰博, 先本秀人, 住元了, 高橋信. 原発巣切除後 9 年 8 カ月を経過して肝転移をきたした S 状結腸癌の 1 例. 日臨外会誌 61(12):3285-3290, 2000.
- [6] 鷺田昌信, 西平友彦, 金子猛, 石井隆道, 岩井輝, 井上章. 原発巣切除 9 年 4 カ月後に腸閉塞で発症した大腸癌肝転移の 1 例. 日臨外会誌 63(2):426-429, 2002.
- [7] 高林一浩, 炭山嘉伸, 渡邊学, 浅井浩司, 齊田芳久, 高橋啓. 術後 8 年経過し転移性肝癌を認めた大腸 SM 癌の 1 例. 日臨外会誌 68(9):2288-2292, 2007.
- [8] 中崎隆行, 濱崎景子, 清水香里, 進藤久和, 田村和貴, 谷口英樹, 高原耕. 結腸癌原発巣切除後 10 年 6 カ月後に出現した肝転移の 1 例. 日臨外会誌 69(4):883-885, 2008.
- [9] 湯川寛夫, 利野靖, 菅野伸洋, 山田六平, 佐藤勉, 稲垣大輔, 藤川寛人, 山奥公一朗, 森永総一郎, 益田宗孝. 術後 5 年で肝転移をきたし腹腔鏡下肝切除術を施行した高齢者直腸癌の 1 例. 日外科系連会誌 37(5):990-996, 2012.
- [10] 小倉俊郎, 坂本裕彦, 菊地功, 八岡利昌, 網倉克己, 大庭華子, 田中洋一. 術後 7 年目に孤立性肝転移をきたした S 状結腸癌の 1 例. 日臨外会誌 76(3):577-582, 2015.
- [11] 鹿股宏之, 牛窓かおり, 立川伸雄, 清水芳政, 捨田利外茂夫, 古内孝幸. 直腸 S 状部癌術後 11 年目に肝転移再発を認め切除した 1 例. 臨外 70(9):1151-1155, 2015.
- [12] 朴聖愛, 富丸慶人, 島野尚典, 足立史朗, 堂野恵三. 直腸癌異時性膵転移の 1 例. 日臨外会誌 77(3):597-602, 2016.
- [13] 矢永勝彦. 原発性肝悪性腫瘍の鑑別診断と病理. <http://www.jsjgs.or.jp/cgi-html/edudb/pdf/20080027.pdf>
- [14] 岩淵三哉, 渡辺徹, 本間陽奈, 山貝悠, 小菅優子, 田中雄也, 須貝美佳. 消化管内分泌腫瘍の日本の分類と 2010 年 WHO 分類との対比. 胃と腸 48(7):941-955, 2013.
- [15] 原岡誠司, 岩下明德. 消化管内分泌腫瘍の病理学的特徴. 胃と腸 48(7):971-980, 2013.
- [16] D.S. Klimstra, R. Arnold, C. Capella, G. Kloppel, P. Kolmminoth, E. Solcia, G. Rindi. WHO classification of tumor of the digestive system. 4th edition, Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, Lyon, IARC Press, 174-177, 2010.
- [17] Seo SI, Lim SB, Yoon YS, Kin CW, Yu CS, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and > 5 years after curative operations in colorectal cancer patients. J Surg Oncol 108:9-13, 2013.
- [18] 梶野真吾, 渋谷雅常, 前田清, 八代正和, 永原央, 大谷博, 櫻井克宣, 山添定明, 木村健二郎, 豊川貴弘, 天野良亮, 久保尚士, 田中浩明, 六車一哉, 大平雅一, 平川弘聖. 術後 9 年目に局所リンパ節再発を来した S 状結腸癌の 1 例. 癌と化学療法 41(12):1613-1616, 2014.
- [19] Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. Nat Med. 1(2):149-153, 1995.
- [20] Watanabe J, Suwa Y, Ota M, Ishibe A, Masui H, Nagahori K, Tsuura Y, Endo I. Clinicopathological and prognostic evaluations of mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the colon and rectum: A case-matched study. Dis Colon Rectum 59:1160-1167, 2016.
- [21] 立野正敏, 米森敦也, 田中敏, 柳内充, 青木直子. 大腸原発腺内分泌細胞癌の 1 例. 病理診断 29(2):172-175, 2012.

— 総説 —

Reelin-Dab1 シグナルのアルツハイマー病発症抑制機能

勝山 裕¹⁾, 遠山 育夫²⁾

1) 滋賀医科大学解剖学講座神経形態学部門

2) 滋賀医科大学神経難病研究センター神経診断治療学部門

Possible function of Reelin-Dab1 signal to mitigate Alzheimer's disease

Yu KATSUYAMA¹⁾, and Ikuo TOOYAMA²⁾

1) Department of Developmental Neuroscience, Shiga University of Medical Science

2) Department of Diagnostics and Therapeutics for Brain Diseases, Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science

Abstract Accumulation of amyloid- β peptides ($A\beta$) proteolytically produced from amyloid precursor protein is the strong candidate of pathological cause of Alzheimer's disease (AD). Recent studies suggest that soluble $A\beta$ including oligomers affect synaptic function of neurons in AD pathogenesis. Although Reelin-Dab1 signal has been well studied in the context of brain morphogenesis during development, its involvement in psychiatric diseases was recently suggested from human genome studies as well as animal and biochemical experimental studies. Especially, it has been reported that the molecules of Reelin-Dab1 signal are involved in AD pathogenesis. Here, we review these studies and discuss Reelin-Dab1 signal as a possible therapeutic target of AD.

Keyword Reelin-Dab1 signal, Alzheimer's disease, amyloid peptide β , aging, model mouse

はじめに

アルツハイマー病(AD)は認知症の中で患者数ももっとも多く、有効な診断方法や治療法の開発と改良が期待される。ADは進行性に認知機能が低下し、最終的には、大脳皮質などでの広範な神経細胞死を引き起こす神経変性疾患である。2010年には世界で3650万人の患者がいるとされている^[1]。AD患者脳では神経病理学的所見として老人斑と神経原線維(NFT)変化が観察される^[2,3]。老人斑の主成分は、高度に凝集したアミロイド β ペプチド($A\beta$)であり、NFTの主成分は、凝集したリン酸化tauタンパク質である。分子遺伝学的研究から、 $A\beta$ の脳内産生が増加するとADが発症することが分かっているが、AD発症に至る $A\beta$ の作用機序についてはいくつかの仮説がある^[4,5]。初期の研究では老人斑やNFTが神経変性を起こし、脳の認知機能の低

下を招くとされていたが、このような病理学的所見とAD症状との間には矛盾が指摘されてきた^[6,7]。 $A\beta$ が神経細胞に対してもつ機能について多くの研究が行われ、 $A\beta$ 分子の凝集・沈着を起こす前の可溶性 $A\beta$ オリゴマーが、ニューロン機能に対して影響を与えることが明らかになった。近年では、可溶性 $A\beta$ オリゴマーが、AD発症機構に関わっている可能性が多く支持されている^[8,9]。

近年、マウスを用いた実験によってReelin-Dab1シグナルが老化によるADの発症を抑える内在的機能をもっていることが我々を含む多数の研究グループから報告されている。本総説では、Reelin-Dab1シグナルとAD発症分子機構の相互作用について述べ、Reelin-Dab1シグナルがADの治療法の開発につながる可能性を考察する。

Received: January 10, 2017. Accepted: February 27, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学医学部解剖学講座神経形態学部門 勝山 裕

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

ADの発症へのAβの関与

Aβは膜貫通型タンパク質 APP (amyloid precursor protein)がβ-およびγ-セクレターゼによる分解を受けて生じるペプチドである^[18,19]. Aβの神経細胞への沈着と, tauタンパク質のリン酸化の関連はまだよく分かっていないが, tauのリン酸化を担う酵素のひとつとして, GSK-3βが指摘されている^[20-23]. Aβ蓄積などの病理所見とADとの関係にはいまだ議論があるが, Aβペプチド, tau, GSK3βがADの発症機構に関わっていることはAD患者の脳の解析やモデル動物の実験などによって極めて多くの証拠がある.

Aβに関してAD研究の初期には蓄積したAβ凝集体の毒性による神経変性が原因と考えられていたが, Aβがニューロン機能において様々な働きを持つことが示され, 近年では病理学的手法で確認できる現象以外のAβの作用機序でAD発症に関わる可能性が示されている. APP強制発現マウスではアミロイド斑が生じる前にシナプス終末の減少が観察された^[24]. 実際, Aβ凝集体にはオリゴマーと呼ばれる可溶性分画があり, AD患者でAβの含有量とシナプス減少に相関があることが報告されている^[25]. また, この実験結果は, 実際AD患者で老人斑の数よりもAβ含有量が発症との関連性を示すという報告と一致する^[26]. 可溶性のAβオリゴマーがPSD95と隣接して後シナプスに存在することから, Aβオリゴマーがシナプス機能を障害することが示唆された^[27]. この観察を支持する実験結果として, 皮質ニューロンの培養液にAβを添加するとNMDA受容体のシナプス後膜への発現が低下することや^[28], AMPA受容体のエンドサイトシスによる取り込みがAβによって促進されることが実験的に示されている^[29].

Reelin-Dab1シグナル経路

小脳性運動失調(reeling gait)の表現型によって見出された自然発症変異マウス *reeler* は脳に形態異常を持つ変異モデルとして小脳や大脳皮質の発生機序の解明のために, 長く組織学的, 実験発生学的な研究が行われてきた^[34]. *reeler* 変異の原因遺伝子は2つの研究グループによって, ほぼ同時期にクローニングされ *Reelin* と命名された^[35,36]. *Reelin* は巨大な細胞外糖タンパク質をコードする遺伝子である. またトランスジェニックマウスの作成時に偶然に *Dab1* 遺伝子に外来DNA配列が挿入されて機能欠損が起こった変異マウスが得られた. この *yotari/scrambler* と命名された *Reelin* 欠損マウス同様の小脳性運動失調変異は *reeler* 様の大脳皮質形態異常を示した^[37]. さらに詳細な組織学的比較を行った結果においても, *reeler* と *yotari/scrambler* は区別がつかない脳形態異常をもつことがわかった^[38]. よって *Reelin* と *Dab1* は直線状に1つのシグナル伝達経路で働く分子であることと, *Reelin-Dab1* シグナルは哺乳類の大脳皮質発生に重要な分子機構であることが示された. *Reelin* の受容体は

Lrp8(ApoER2)とVldlrであり, *Reelin* が細胞外でこれら受容体に結合すると, 細胞内では Src ファミリーキナーゼ(SFK)によって *Dab1* がリン酸化される. *Dab1* はスカフォールド(足場)タンパク質であり自身は酵素活性を持たないが, *Dab1* のリン酸化は SFK のリン酸化(活性化)を促進するので, これらの分子はポジティブなフィードバックループを作る(図1). また *Dab1* のリン酸化によってその下流では *Lis1*, *PI3* キナーゼ, *Crk*, *tau*, *Nckβ*, *N-WASP* など多くのタンパク質が機能制御を受けていることが報告されている^[34]. これらのタンパク質はアクチン線維や微小管の働きに影響を与えることから, *Reelin-Dab1* シグナルが脳の発生過程で幹細胞から新規に生じたニューロンが放射線維にそって移動するための細胞骨格の変化などを起こさせると考えられている^[39].

Reelin-Dab1シグナルは記憶学習に関与する

脳の発生過程では *Reelin* は Cajal-Retzius 細胞や Cajal-Retzius 類似細胞, 小脳顆粒細胞などに発現しており^[34], 脳形態形成を制御しているが, 成体の脳では, GABA 作動性介在ニューロンに強く発現するようになる. 介在ニューロンが発現する *Reelin* は興奮性ニューロンに発現する受容体に結合すると, ここでも *Dab1* リン酸化を介して SFK を活性化する. SFK は NMDA 受容体のサブユニット NR2 のリン酸化によって活性を強化することが報告されており^[40,41], *Reelin* シグナルが SFK を経由して NMDA 受容体の制御に関わっていると考えられる. 実際に, *reeler* マウスの海馬では LTP が低下しており^[42], 逆に海馬スライス培養に *Reelin* タンパク質を添加すると LTP は増強する^[43]. つまり *Reelin* は成体脳ではシナプス機能を制御していることが示唆されている. しかし, *Reelin* 欠損変異では小脳性運動失調が顕著なため, この変異マウスを用いて *Reelin* のシナプスでの働きが動物の行動や記憶にどのような影響を与えるか確かめることは不可能であった.

最初のヒントは *Lrp8* のエクソン 19 のみを欠損した変異マウス (*Lrp8Δ19*) から得られた^[44]. *Lrp8* は免疫沈降法で PSD95 との結合が示されるが, *Lrp8Δ19* タンパク質は PSD95 に結合できない. PSD95 は後シナプスでの正常な NMDA 受容体の局在に必須である. このマウスで, *Vldlr* 遺伝子欠損の二重変異は脳の形態には明らかかな異常は見出せないが, 海馬における LTP が顕著に低下する. 恐怖条件付け試験では恐怖刺激に関連させた合図に対する記憶には顕著な影響はみられないものの, 文脈依存的な記憶は大きく低下した^[44]. よって *Lrp8* が海馬による LTP 依存的記憶学習に必要な分子であることが示されたが, *Lrp8* は ApoE 受容体と呼ばれるように *Reelin* シグナルのみで働く分子ではないため, *Reelin-Dab1* シグナルが NMDA 受容体機能に影響を与えるかどうかの証明は, この実験のみでは不十分であるが, *Reelin* 欠損変異の海馬スライスで LTP が低下していることが示されている^[42]. NMDA による

EPSC の増加が Reelin タンパク質の添加によってさらに増強されること^[44]は、生体内でも Reelin が Lrp8/PSD95 複合体を介して NMDA 受容体に影響を与えていることを示唆している。一方で、のちに Lrp8 と Vldlr のいずれかのみを欠損した場合にも軽微な脳の形態異常が生じることが報告され^[45]、Lrp8 Δ 19 マウスによる解析は Reelin-Dab1 シグナルの成体脳でのシナプス機能に関与した記憶における役割について十分な証明とはいえなくなった。

Reelin-Dab1 シグナルの低下は老化に伴い記憶低下の表現型を示す

我々は脳皮質のみで *Dab1* を欠損する遺伝子改変 (*Dab1* cKO) マウスを作成した^[46]。*Dab1* cKO マウスは小脳が全く正常なため、我々が解析した限り、運動機能には全く異常はみられなかった。ホモの *Dab1* cKO では脳皮質の層構造が乱れているが、ヘテロ *Dab1* cKO では組織学的な観察によっては正常なマウスの脳と全く違いがみられなかった。恐怖条件づけ試験では Lrp8 Δ 19 マウス^[44]の行動実験の結果と同様に恐怖に関連させた合図の記憶(cue dependent)は正常であった。本研究で興味深いことは文脈依存的記憶に関して脳の形態異常がないヘテロ *Dab1* cKO で、若齢(生後 8 週間)では正常であったが、老齢になると正常(コントロール)マウスよりも低下する点である^[46]。同様に T 字迷路試験でも若齢ではヘテロ *Dab1* cKO と対照実験マウスとで差がないが、老齢になるとヘテロ *Dab1* cKO で顕著に記憶の低下がみられた。このことは、Reelin-Dab1 シグナルが低下することで、老化による記憶力の低下がより早く起こることを示唆している。

Lane-Donovan ら^[47]は成体になってからタモキシフェンの投与によって Reelin 欠損を誘導できるコンディショナルノックアウト(*Rln* cKO)マウスを作成した。生後 2 ヶ月でタモキシフェンをマウスに投与し Reelin 遺伝子の欠損を起こし、さらに 1 ヶ月後に海馬スライスを用いて LTP を記録すると、予想に反して、この *Rln* cKO では LTP が増強していた。このことは *reeler* マウスの海馬で LTP が低下していたことや、海馬スライス培養への Reelin タンパク質添加によって LTP が増強されるという過去の報告とは全く相いれないが、成体になってからの Reelin 欠損は Reelin-Dab1 シグナルに依存しない LTP 制御機構の亢進を誘導するのかも知れない^[47]。タモキシフェン投与開始から 3 ヶ月後のマウスではオープンフィールド試験によって不安情動が軽微に低下していることが示された。しかし、恐怖条件づけ試験と水迷路試験では記憶・学習について対照実験マウスとの違いはみられなかった。以上の結果から Reelin を成体になってから欠損しても脳形態にはなんら影響を与えず、行動においても軽微な情動への影響のみが観察され、ここまでの実験では GABA 作動性ニューロンで発現している Reelin がグルタミン酸作動性ニューロンの機能を通して記憶に影響を与えるかどう

かは明確にはならなかった。

Lane-Donovan ら^[47]は、アミロイド斑を形成しないタイプの A β 過剰発現トランスジェニックマウス(Tg2576)で、成体になってから Reelin を欠損させた。このマウスで A β の発現量が増加する生後 7 ヶ月で調べたところ、Reelin を欠損させても可溶性、不溶性の A β の含有量に変化はなかった。しかし、Reelin をタモキシフェン投与によって欠損させたトランスジェニックマウスでは、水迷路実験で顕著に記憶能力の低下がみられた。生後 7 ヶ月の Reelin 欠損マウスでは水迷路実験で記憶力の低下はみられなかったことから、A β の過剰発現と Reelin の欠損が同時に起こることで、記憶の低下が起こるといえる。つまり Reelin はアルツハイマー病でみられる A β の増加の効果を抑える脳の保護機能があるのではないかと考えられる。

AD 患者にみられる Reelin-Dab1 シグナル異常

AD では遺伝的要因が示唆されているが、多くの研究グループによってなされた genome-wide association studies(GWAS)で AD との関連が指摘される遺伝子には、Reelin シグナルに関わる REELIN そのものや *DAB1*, *APOE*, *tau* などが含まれている^[10-15]。

ゲノムデータの解析に加え、AD 患者の脳脊髄液で REELIN タンパク質 N 末側断片の糖修飾の異常が報告されている^[16,17,30]。いったん分泌された REELIN 全長タンパク質がエンドゾームに再び取り込まれて N 末側断片が作られることから、一部の AD 患者ではエンドゾームサイクリング機構になんらかの障害が起きている可能性が示唆されている^[31]。また、AD モデルマウスと AD 患者の前頭野、嗅内野、海馬で Reelin 発現の減少も報告されている^[32,33]。ニューロプラスターマ細胞の培養液への A β 添加による Reelin 発現の増加と Reelin タンパク質の糖修飾への変化が報告されており^[17]、過剰な A β による神経細胞機能の低下を補う Reelin 発現制御機構が存在する可能性が考えられる。これらの報告は Reelin 発現の変化と AD 発症機構になんらかの関係があることを示唆している。

Reelin-Dab1 シグナルは AD 関連分子と相互作用する

軸索伸長の実験系で Reelin が直接アミロイド前駆体タンパク質に結合することが報告されている^[48]。Reelin 欠損マウスと Vldlr/Lrp8 二重欠損マウスの生後 3 週齢の脳で tau の過剰なリン酸化が起きていることが報告されており、AD 発症に関連する tau と Reelin-Dab1 シグナルの関連が示唆されている^[41]。実際、Reelin が Vldlr/Lrp8 受容体に結合し Dab1 リン酸化が起きると、tau リン酸化酵素 GSK-3 β が抑制されていることが生化学的に示されている^[49]。また老化したラット[50]や AD モデルとされる APP/PS-1 トランスジェニックマウスにおいて、免疫組織学的に Reelin タンパク

質がアミロイド斑に検出されている^[51]. 合成タンパク質どうしを反応させた実験では, Reelin は A β (A β 42) 線維化を阻害する^[52]. ヒト脳でも Reelin と A β が結合していることが免疫沈降法で示されている^[53]. AD 患者脳では Dab1 リン酸化が低下しており, これは A β が Reelin の結合による Lrp8 のタンパク質分解を阻害することが原因と考えられる^[53]. 以上の研究結果は Reelin と A β が直接に結合し, Reelin の受容体 Vldlr/Lrp8 への作用が阻害されることで, Reelin-Dab1 シグナルと, その下流で制御されるグルタミン酸受容体タンパク質の発現制御が影響を受けていることを示唆している. 先に述べた研究にとって示されている, これら分子のシナプス伝達における相互作用と AD の症状との関係について図 1 に模式的に示した. このような A β の働きは, 神経変性などの不可逆な脳への影響を与える以前に, AD 発症機構の分子機序として, Reelin-Dab1 シグナルと関連してシナプス機能を障害していることを強く示唆している. この仮説が正しければ, Reelin-Dab1 シグナルやその下流で働くシグナル分子の薬理的な制御によって AD 発症を抑えることができる可能性がある.

今後は実際に Reelin タンパク質の投与や, その他の手段による Reelin-Dab1 シグナルの強化が AD の発症を抑えたり, 遅延する効果を持つかを, まずモデル動物や高齢動物を用いた実験によって実際に確認する必要がある. 期待される結果が得られた場合に, このシ

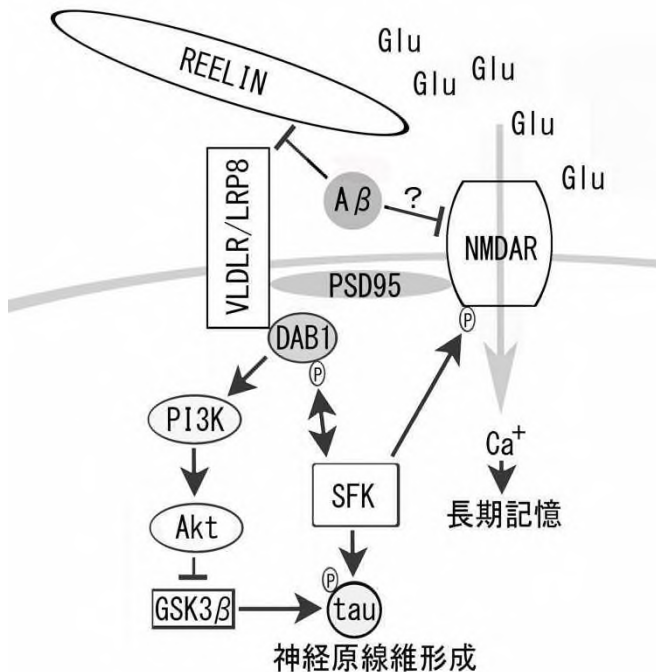


図 1. 神経細胞における Reelin-Dab1 シグナルと A β の相互作用がアルツハイマー病の症状へ与える影響の模式図

Glu: グルタミン酸

NMDAR : NMDA 型グルタミン酸受容体

P: リン酸基

SFK:Src ファミリーキナーゼ

グナルの活性化をもっとも効率良く起こし, AD 発症に影響を与える臨床応用可能な方法の開発, 例えば Reelin-Dab1 シグナルを活性化する薬の開発が期待される. Reelin-Dab1 シグナル欠損マウスにおいて, 顕著な異常は胚期における脳形態形成であり, これまでの研究からは成人になってから Reelin-Dab1 シグナル活性を増幅したとしても副作用が起こる可能性は低いと考えられる. 以上のことから, Reelin-Dab1 シグナルは今後の AD 治療法の研究において優れたターゲット分子機構ということができる.

文献

- [1] Wortmann M. Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimers Res Ther*, 4:40, 2012
- [2] Price DL, Whitehouse PJ, Struble RG. Cellular pathology in Alzheimer's and Parkinson's diseases *Trends in Neurosci*, 9:29-33, 1986
- [3] Jack CR, Holtzman DM. Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease. *Neuron*, 80:1347-1358, 2013
- [4] Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 120:885-890, 1984.
- [5] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297:353-356, 2002
- [6] Zaks KR, Ashe KH. 'Too much good news' - are Alzheimer mouse models trying to tell us how to prevent, not cure, Alzheimer's disease? *Trends in Neurosci*, 33:381-389, 2010
- [7] Huang Y, Mucke L. Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies *Cell*, 148:1204-1222, 2012
- [8] Hefti F, Goure WF, Jerecic J, Iverson KS, Walicke PA, Krafft GA. The case for soluble A β oligomers as a drug target in Alzheimer's disease. *Trends in Pharm Sci*, 34:261-266, 2013
- [9] Spires-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron*, 82:756-771, 2014
- [10] Kramer PL, Xu H, Woltjer RL, Westaway SK, Clark D, Erten-Lyons D, Kaye JA, Welsh-Bohmer KA, Troncoso JC, Markesbery WR, Petersen RC, Turner RS, Kukull WA, Bennett DA, Galasko D, Morris JC, Ott J. Alzheimer disease pathology in cognitively healthy elderly: a genome-wide study. *Neurobiol Aging*, 32:2113-2122, 2011
- [11] Kamboh, MI, Barmada, MM, Demirci, FY., Minster, RL, Carrasquillo, MM, Pankratz, VS, Younkin, SG, Saykin, AJ, Genome-wide association analysis of age-at-onset in Alzheimer's disease *Mol Psychiatry*, 17:1340-1346, 2012.
- [12] Ramanan VK, Saykin AJ. Pathways to neurodegeneration: mechanistic insights from GWAS in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and related disorders. *Am J Neurodegener Dis*, 2:145-175, 2013.
- [13] Seripa D, Matera MG, Franceschi M, Daniele A, Bizzarro A, Rinaldi M, Panza F, Fazio VM, Gravina C, D'Onofrio G, Solfrizzi V, Masullo C, Pilotto A. The RELN locus in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 14:335-344, 2008
- [14] Escott-Price V, Bellenguez C, Wang LS, Choi SH, Harold D, Jones L, Holmans P, Gerrish A, Vedernikov

- A, Richards A, DeStefano AL, Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Naj AC, Sims R, Jun G, Bis JC, Beecham GW, Grenier-Boley B, Russo G, Thornton-Wells TA, Denning N, Smith AV, Chouraki V, Thomas C, Ikram MA, Zelenika D, Vardarajan BN, Kamatani Y, Lin CF, Schmidt H, Kunkle B, Dunstan ML, Vronskaya M; United Kingdom Brain Expression Consortium, Johnson AD, Ruiz A, Bihoreau MT, Reitz C, Pasquier F, Hollingworth P, Hanon O, Fitzpatrick AL, Buxbaum JD, Campion D, Crane PK, Baldwin C, Becker T, Gudnason V, Cruchaga C, Craig D, Amin N, Berr C, Lopez OL, De Jager PL, Deramecourt V, Johnston JA, Evans D, Lovestone S, Letenneur L, Hernández I, Rubinsztein DC, Eiriksdottir G, Sleegers K, Goate AM, Fiévet N, Huentelman MJ, Gill M, Brown K, Kamboh MI, Keller L, Barberger-Gateau P, McGuinness B, Larson EB, Myers AJ, Dufouil C, Todd S, Wallon D, Love S, Rogaeva E, Gallacher J, George-Hyslop PS, Clarimon J, Lleó A, Bayer A, Tsuang DW, Yu L, Tsolaki M, Bossù P, Spalletta G, Proitsi P, Collinge J, Sorbi S, Garcia FS, Fox NC, Hardy J, Naranjo MC, Bosco P, Clarke R, Brayne C, Galimberti D, Scarpini E, Bonuccelli U, Mancuso M, Siciliano G, Moebus S, Mecocci P, Zompo MD, Maier W, Hampel H, Pilotto A, Frank-García A, Panza F, Solfrizzi V, Caffarra P, Nacmias B, Perry W, Mayhaus M, Lannfelt L, Hakonarson H, Pichler S, Carrasquillo MM, Ingelsson M, Beekly D, Alvarez V, Zou F, Valladares O, Younkin SG, Coto E, Hamilton-Nelson KL, Gu W, Razquin C, Pastor P, Mateo I, Owen MJ, Faber KM, Jonsson PV, Combarros O, O'Donovan MC, Cantwell LB, Soininen H, Blacker D, Mead S, Mosley TH Jr, Bennett DA, Harris TB, Fratiglioni L, Holmes C, de Bruijn RF, Passmore P, Montine TJ, Bettens K, Rotter JJ, Brice A, Morgan K, Foroud TM, Kukull WA, Hannequin D, Powell JF, Nalls MA, Ritchie K, Lunetta KL, Kauwe JS, Boerwinkle E, Riemenschneider M, Boada M, Hiltunen M, Martin ER, Schmidt R, Rujescu D, Dartigues JF, Mayeux R, Tzourio C, Hofman A, Nöthen MM, Graff C, Psaty BM, Haines JL, Lathrop M, Pericak-Vance MA, Launer LJ, Van Broeckhoven C, Farrer LA, van Duijn CM, Ramirez A, Seshadri S, Schellenberg GD, Amouyel P, Williams J; Cardiovascular Health Study (CHS) 2014. Gene-wide analysis detects two new susceptibility genes for Alzheimer's disease. *PLoS One*, 9(6):e94661, 2014
- [15] Jun G, Ibrahim-Verbaas CA, Vronskaya M, Lambert JC, Chung J, Naj AC, Kunkle BW, Wang LiSan, Bis JC, Bellenguez C, Harold D, Lunetta KL, Destefano AL, Grenier-Boley B, Sims R, Morgan K. A novel Alzheimer disease locus located near the gene encoding tau protein. *Mol Psychiatry*, 21:108-117, 2015
- [16] Saez-Valero J, Costell M, Sjogren M, Andreasen N, Blennow K, Luque JM. Altered levels of cerebrospinal fluid reelin in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 72:132-136, 2003
- [17] Botella-Lopez A, Cuchillo-Ibanez I, Cotrufo T, Mok SS, Li QX, Barquero MS, Dierssen M, Soriano E, Saez-Valero J. Beta-amyloid controls altered Reelin expression and processing in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 37:682-691, 2010
- [18] Estus S, Golde TE, Kunishita T, Blades D, Lowery D, Eisen M, Usiak M, Qu XM, Tabira T, Greenberg BD, Younkin SG. Potentially amyloidogenic, carboxyl-terminal derivatives of the amyloid protein precursor. *Science*, 255:726-728, 1992
- [19] Haass C, Koo EH, Mellon A, Hung AY, Selkoe DJ. Targeting of cell-surface beta-amyloid precursor protein to lysosomes: alternative processing into amyloid-bearing fragments. *Nature*, 357:500-503, 1992
- [20] Alvarez G, Munoz-Montano JR, Satrustegui J, Avila J, Bogonez E, Diaz-Nido J. Lithium protects cultured neurons against beta-amyloid-induced neurodegeneration. *FEBS Lett*, 453:260-264, 1999
- [21] Takashima A, Noguchi K, Sato K, Hoshino T, Imahori K. Tau protein kinase I is essential for amyloid beta-protein-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci*, 90:7789-7793, 1993
- [22] Ishiguro K, Shiratsuchi A, Sato S, Omori A, Arioka M, Kobayashi S, Uchida T, Imahori K. Glycogen synthase kinase 3 beta is identical to tau protein kinase I generating several epitopes of paired helical filaments. *FEBS Lett*, 325:167-172, 1993
- [23] Lovestone S, Reynolds CH, Latimer D, Davis DR, Anderson BH, Gallo JM, Hanger D, Mulot S, Marquardt B, Stabel S, Woodgett JR, Miller CCJ. Alzheimer's disease-like phosphorylation of the microtubule-associated protein tau by glycogen synthase kinase-3 in transfected mammalian cells. *Curr Biol*, 4:1077-1086, 1994
- [24] Mucke L, Masliah E, Yu GQ, Mallory M, Rockenstein EM, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Johnson-Wood K, McConlogue L. High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotox. *J Neurosci*, 20:4050-4058, 2000
- [25] Lue LF, Kuo YM, Roher AE, Brachova L, Shen Y, Sue L, Beach T, Kurth JH, Rydel RE, Rogers J. Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 155:853-862, 1999
- [26] Näslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, Buxbaum JD. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA*. 283:1571-1577, 2000
- [27] Lacor PN, Buniel MC, Chang L, Fernandez SJ, Gong Y, Viola KL, Lambert MP, Velasco PT, Bigio EH, Finch CE, Krafft GA, Klein WL. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid beta oligomers. *J Neurosci*, 24:10191-10200, 2004
- [28] Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, Paul S, Moran T, Choi EY, Nairn AC, Salter MW, Lombroso PJ, Gouras GK, Greengard P. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nat Neurosci*, 8:1051-1058, 2005
- [29] Hsieh H, Boehm J, Sato C, Iwatsubo T, Tomita T, Sisodia S, Malinow R. AMPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron*, 52:831-843, 2006
- [30] Botella-Lopez A, Burgaya F, Gavin R, Garcia-Ayllon MS, Gomez-Tortosa E, Pena-Casanova J, Urena JM, Del Rio JA, Blesa R, Soriano E, Saez-Valero J. Reelin expression and glycosylation patterns are altered in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*, 103:5573-5578, 2006
- [31] Hibi T, Hattori M. The N-terminal fragment of Reelin is generated after endocytosis and released through the pathway regulated by Rab11. *FEBS Lett*, 583:1299-1303, 2009
- [32] Chin J, Massaro CM, Palop JJ, Thwin MT, Yu GQ, Bien-Ly N, Bender A, Mucke L. Reelin depletion in the entorhinal cortex of human amyloid precursor protein transgenic mice and humans with Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 27:2727-2733, 2007
- [33] Herring A, Donath A, Steiner KM, Widera MP, Hamzehian S, Kanakis D, Kolble K, ElAli A, Hermann DM, Paulus W, Keyvani K. Reelin depletion is an early phenomenon of Alzheimer's pathology. *J Alzheimers Dis*, 30:963-979, 2012

- [34] Katsuyama Y, Terashima T. Developmental anatomy of reeler mutant mouse. *Dev Growth Differ*, 51:271-286, 2009
- [35] D'Arcangelo G, Miao GG, Chen SC, Soares HD, Morgan JI, Curran T. A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature*, 374:719-723, 1995
- [36] Hirotsune S, Takahara T, Sasaki N, Hirose K, Yoshiki A, Ohashi T, Kusakabe M, Murakami Y, Muramatsu M, Watanabe S, Nakao K, Katsuki M, Hayashizaki Y. The reeler gene encodes a protein with an EGF-like motif expressed by pioneer neurons. *Nat Genet*, 10:77-83, 1995
- [37] Sheldon M, Rice DS, D'Arcangelo G, Yoneshima H, Nakajima K, Mikoshiba K, Howell BW, Cooper JA, Goldowitz D, Curran T. Scrambler and yotari disrupt the disabled gene and produce a reeler-like phenotype in mice. *Nature*, 389:730-733, 1997
- [38] Yamamoto T, Setsu T, Okuyama-Yamamoto A, Terashima T. Histological study in the brain of the reelin/Dab1-compound mutant mouse. *Anat Sci Int*, 84:200-209, 2009
- [39] Sekine K, Kubo K, Nakajima K. How does Reelin control neuronal migration and layer formation in the developing mammalian neocortex? *Neurosci Res*, 86:50-58, 2014
- [40] Salter MW, Kalia LV. Src kinases: a hub for NMDA receptor regulation. *Nature Reviews Neurosci*, 5:317-328, 2004
- [41] Hiesberger T, Trommsdorff M, Howell BW, Goffinet A, Mumby MC, Cooper JA, Herz J. Direct binding of Reelin to VLDL receptor and ApoE receptor 2 induces tyrosine phosphorylation of disabled-1 and modulates tau phosphorylation. *Neuron*, 24:481-489, 1999
- [42] Ishida A, Shimazaki K, Terashima T, Kawai N. An electrophysiological and immunohistochemical study of the hippocampus of the reeler mutant mouse. *Brain Res*, 662:60-68, 1994
- [43] Weeber EJ, Beffert U, Jones C, Christian JM, Forster E, Sweatt JD, Herz J. Reelin and ApoE receptors cooperate to enhance hippocampal synaptic plasticity and learning. *J Biol Chem*, 277:39944-39952, 2002
- [44] Beffert U, Weeber EJ, Durudas A, Qiu S, Masiulis I, Sweatt JD, Li WP, Adelman G, Frotscher M, Hammer RE, Herz J. Modulation of synaptic plasticity and memory by Reelin involves differential splicing of the lipoprotein receptor Apoer2. *Neuron*, 47:567-579, 2005
- [45] Hack I, Hellwig S, Junghans D, Brunne B, Bock HH, Zhao S, Frotscher M. Divergent roles of ApoER2 and Vldlr in the migration of cortical neurons. *Development*. 134:3883-3891, 2007
- [46] Imai H, Shoji H, Ogata M, Kagawa Y, Owada Y, Miyakawa T, Sakimura K, Terashima T, Katsuyama Y. Dorsal forebrain-specific deficiency of Reelin-Dab1 signal causes behavioral abnormalities related to psychiatric disorders. *Cereb Cortex*, pii: bhv334, in press.
- [47] Lane-Donovan C, Philips GT, Wasser CR, Durakoglugil MS, Masiulis I, Upadhya A, Pohlkamp T, Coskun C, Kotti T, Steller L, Hammer RE, Frotscher M, Bock HH, Herz J. Reelin protects against amyloid β toxicity in vivo. *Sci Signal*, 8(384):ra67, 2015
- [48] Hoe HS, Lee KJ, Carney RS, Lee J, Markova A, Lee JY, Howell BW, Hyman BT, Pak DT, Bu G, Rebeck GW. Interaction of reelin with amyloid precursor protein promotes neurite outgrowth. *J Neurosci*, 29:7459-7473, 2009
- [49] Beffert U, Morfini G, Bock HH, Reyna H, Brady ST, Herz J. Reelin-mediated signalling locally regulates protein kinase B/Akt and glycogen synthase kinase 3beta. *J Biol Chem*, 277:49958-49964, 2002
- [50] Knuesel I, Nyffeler M, Mormede C, Muhia M, Meyer U, Pietropaolo S, Yee BK, Pryce CR, LaFerla FM, Marighetto A, Feldon J. Age-related accumulation of Reelin in amyloid-like deposits. *Neurobiol Aging*, 30:697-716, 2009
- [51] Wirths O, Multhaup G, Czech C, Blanchard V, Tremp G, Pradier L, Beyreuther K, Bayer TA. Reelin in plaques of beta-amyloid precursor protein and presenilin-1 double-transgenic mice. *Neurosci Lett*, 316:145-148, 2001
- [52] Pujadas L, Rossi D, Andrés R, Teixeira CM, Serra-Vidal B, Parcerisas A, Maldonado R, Giralt E, Carulla N, Soriano E. Reelin delays amyloid-beta fibril formation and rescues cognitive deficits in a model of Alzheimer's disease. *Nat Commun*, 5:3443, 2014
- [53] Cuchillo-Ibañez I, Mata-Balaguer T, Balmaceda V, Arranz JJ, Nimpf J, Sáez-Valero J. The β -amyloid peptide compromises Reelin signaling in Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 6:31646, 2016.

和文抄録

アルツハイマー病にはアミロイド前駆体タンパク質の分解によって生じる β -アロイドペプチド ($A\beta$) が関与していると考えられている。近年では加齢にともなう $A\beta$ 増加の脳機能への作用機序として、可溶性 $A\beta$ オリゴマーがシナプス機能に影響を与えている可能性が強く指摘されている。一方、Reelin-Dab1 シグナルは脳の形態形成に関わる因子として同定され研究が行われてきたが、ヒトのゲノム解析や動物実験の結果はヒト精神疾患に関与している可能性が極めて高いことを示唆する。特に近年アルツハイマー病との関連を示す研究が多く報告され、それを裏付ける動物実験や生化学的実験結果が得られている。本総説では、それらを紹介するとともに、アルツハイマー病の治療法、診断法の開発のために Reelin-Dab1 シグナルがターゲットとなりうる可能性について考察する。

キーワード: Reelin-Dab1 シグナル, アルツハイマー病, アミロイドペプチド β , 加齢, モデルマウス

— 原著論文 —

滋賀医科大学医学部附属病院における 口腔ケアシステムについて

森 敏雄¹⁾, 越沼 伸也¹⁾, 山田 聡¹⁾, 渡邊 裕加¹⁾, 村上 翔子¹⁾,
野井 将大¹⁾, 足立 健¹⁾, 渋谷 亜佑美¹⁾, 堀澤 建介²⁾, 服部 愛彦³⁾, 山本 学¹⁾

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

2) 独立行政法人 地域医療機能推進機構 滋賀病院 歯科口腔外科

3) 医療法人社団 日野記念病院 歯科口腔外科

Characteristics of Oral Care System in Shiga University of Medical Science Hospital

Toshio MORI¹⁾, Shinya KOSHINUMA¹⁾, Satoshi YAMADA¹⁾, Yuka WATANABE¹⁾

Shoko MURAKAMI¹⁾, Masahiro NOI¹⁾, Takeshi ADACHI¹⁾, Ayumi SHIBUTANI¹⁾

Kensuke HORISAWA²⁾, Yoshihiko HATTORI³⁾, Gaku YAMAMOTO¹⁾

1) Department of oral and maxillofacial surgery, Shiga University of Medical Science (Chief: Prof. Gaku YAMAMOTO)

2) Department of oral and maxillofacial surgery, Japan Community Health care Organization Shiga Hospital

3) Department of oral and maxillofacial surgery, Hino Memorial Hospital

Abstract

Since 2009, the Department of Oral and Maxillofacial Surgery at the Shiga University of Medical Science Hospital has implemented a dental support system in cooperation with various departments to offer oral care for all inpatients. Following the new establishment of items for oral function management during the perioperative period in the revision of dental care fees in Japan in 2012, we newly established a perioperative oral management system specialized for the perioperative period to offer perioperative oral function management.

In the present study, we examined the characteristics and issues of 1,665 patients who received oral care during an eight-year period (June 2009 to September 2016) and 1,692 patients who received perioperative oral function during a two-year period (October 2014 to September 2016) under the perioperative oral management system.

A comparison of the number of cases and treatments related to oral care and perioperative oral function management that were performed revealed that there remain many patients who actually require oral care and perioperative oral function management but have not been identified. The results of the present study revealed that there is currently an imbalance in referring departments and that there is a need to collaborate with more clinical departments in the future and raise awareness concerning the importance of perioperative oral cavity management.

Keyword : oral care, perioperative period in the revision of dental care, dental support system

はじめに

滋賀医科大学医学部附属病院歯科口腔外科では、

2009年6月より他科と連携した「デンタルサポートシステム」を稼働させ、全入院患者を対象とした口腔

Received: January 10, 2017. Accepted: February 27, 2017.

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

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

管理を行ってきた。また、2012年4月より歯科診療報酬改訂において「周術期の口腔機能管理」という項目で、周術期の口腔ケアに特化した診療報酬が導入された。当科においても2014年10月よりデンタルサポートシステムのうち、周術期に特化した「周術期オーラルマネジメントシステム」を新設し周術期口腔機能管理を行っている。2009年6月～2016年9月の「デンタルサポートシステム」および2014年10月～2016年9月の「周術期オーラルマネジメントシステム」の患者数の変遷、および依頼状況について実態の把握目的に調査を行ったため、若干の検討を加えここに報告する。

「デンタルサポートシステム」の概要

デンタルサポートシステムについて説明する[1]。当院の各病棟では、看護師が日常的口腔ケアを実施しているが、日常的口腔ケアのみでは口腔内環境を良好に保つことが困難であると判断された患者に対し、デンタルサポートチームへ往診依頼が出される。依頼を受けデンタルサポートチームが往診し、口腔内の診査および専門的口腔ケアを行い口腔ケア方法を立案し、担当の看護師に口腔ケア方法の指導を行う。担当看護師による日常的口腔ケアを継続してもらい、1週間後にデンタルサポートチームが再度往診し、口腔清掃状態の再評価を行う。清掃状態が良好であれば、病棟看護師による日常的口腔ケアの継続・評価に移行する。しかし、清掃状態がまだ不十分であると判断された場合には、往診を継続する(図1)。デンタルサポートチームによる専門的口腔ケアと看護師による日常的口腔ケアをシステム化し、病棟看護師と歯科口腔外科スタッフが連携し全入院患者の口腔管理を行っている。

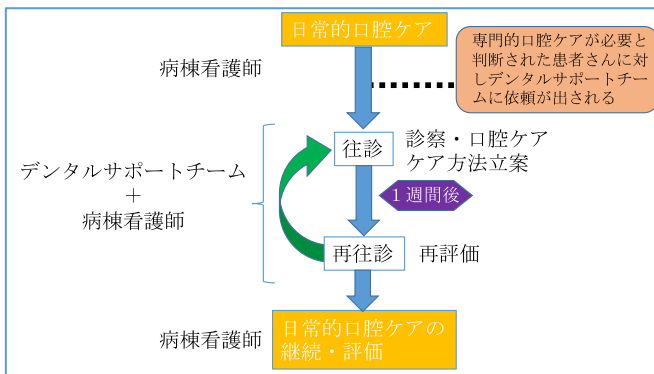


図1 デンタルサポートシステム

「周術期オーラルマネジメントシステム」の概要

周術期管理が必要な患者(全身麻酔下の手術前後、化学療法前後、放射線治療前後)の口腔内管理を行う周術期オーラルマネジメントシステムを2014年10月より新設した[2]。システムの流れとして、全身麻酔下の手術や化学療法、放射線療法が決定した患者に各科の外来にて口腔ケアの重要性について記載されたリーフレットを渡し、受診前に重要性を周知する。対

象となる患者が受診した際は、①パノラマX線写真撮影 ②歯周検査・感染源の有無の精査・歯の動揺の有無(挿管時の歯の破折や脱落の防止のため)を診査 ③歯科衛生士による口腔内清掃および清掃指導を行う。また、抜去が必要な歯が存在する場合は抜歯またはマウスガード作製を行うこととしている。さらに、手術翌日に訪室し、口腔ケアを行い、挿管による歯の損傷の有無を診査し、口腔機能の管理・計画の策定を再度評価する。状態が良好な患者は終診とし、口腔内の治療、継続した口腔ケアが必要と判断された患者は、外来受診が可能であれば歯科口腔外科外来にて治療を行い、外来受診困難であれば当科の口腔ケアチームの往診にてフォローを行う(図2)。

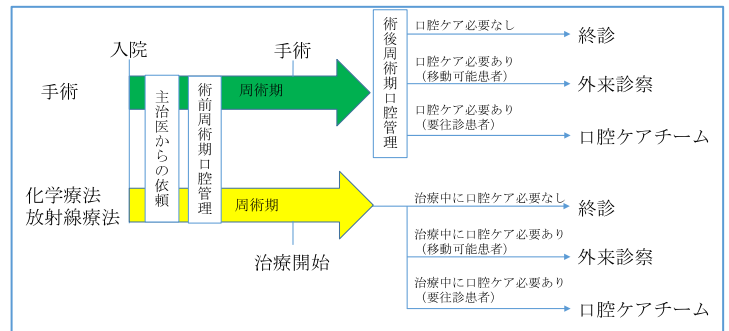


図2 周術期オーラルマネジメントシステム

方法

対象患者は「デンタルサポートシステム」にて2009年6月～2016年9月までの8年間に滋賀医科大学医学部附属病院に入院している患者で往診による口腔ケアを行った1,656名を対象とした。

「周術期オーラルマネジメントシステム」は2014年10月～2016年9月までの2年間に滋賀医科大学医学部附属病院にて全身麻酔下の手術、放射線治療や化学療法を予定された患者のうち、周術期口腔機能管理料を当科が算定した1,692名(歯科口腔外科患者を除く)を対象とした。

結果

(1) 「デンタルサポートシステム」

1. 性別と年齢

対象は1,656名で、性別は男性1,020名、女性636名で、男女比は1.6:1で男性が多くを占めた。年齢分布は生後1週間～101歳で平均63.6歳、中央値70歳であった。

2. 年別患者数と紹介元診療科

稼働当初の患者数は2009年6月～12月までで60人であったが年々増加傾向にあり、2012年には286人と2009年の約4倍以上に増加し、その後2016年まで同程度の人数で推移している(図3)。

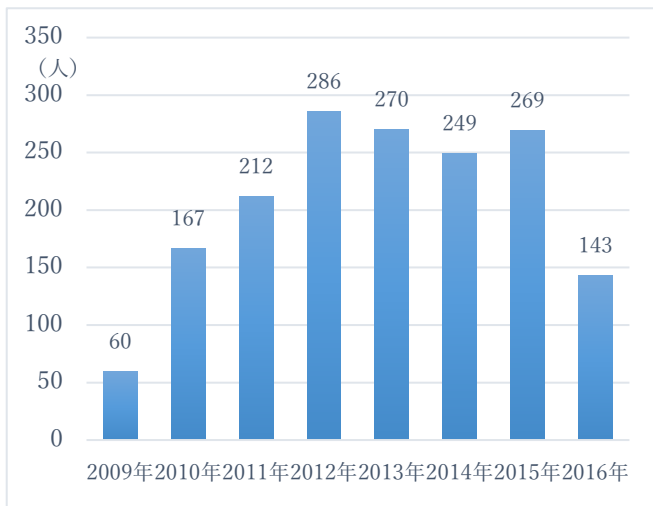


図3 デンタルサポートシステム 年別患者数 (2016年は1月～9月まで)

管理を依頼された紹介元診療科はICUが最も多く469人、次に血液内科179人、神経内科104人、呼吸器内科97人、小児科82人と続く。先に挙げた5科を合計すると全体の60%を超えている(図4)。

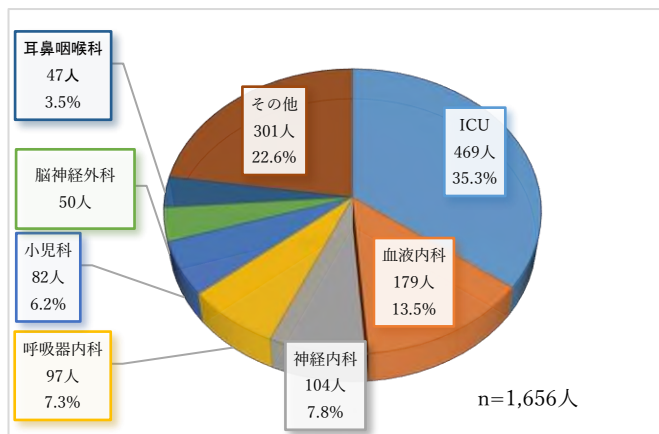


図4 デンタルサポートシステム 紹介元診療科内訳

2009年度～2015年度の滋賀医科大学医学部附属病院における入院患者数は83,655名であるので、50人に1人の割合で「デンタルサポートシステム」にて口腔ケアを行っている。

(2) 「周術期オーラルマネージメントシステム」

1. 性別と年齢

対象は1,692名で性別は男性1,026名、女性666名で、男女比は1.5:1で男性が多くを占めた。年齢分布は生後3週間～95歳で平均63.9歳、中央値68歳であった。1,692名の内訳は、全身麻酔下の手術が施行された者が1,517名、化学療法・放射線療法を施行した者が150名、残り25名に関しては当科に周術期口腔機能管理を依頼された時点では手術・化学療法・放射線療法の施行が予定されていたが、その後、転院・手術中止等の理由により中止されていた。

2. 月別患者数と紹介元診療科

「周術期オーラルマネージメントシステム」を新設した後の月別患者数は2015年4月頃より増加し、月あたり平均69.5名で、中央値は76.5名であった(図5)。

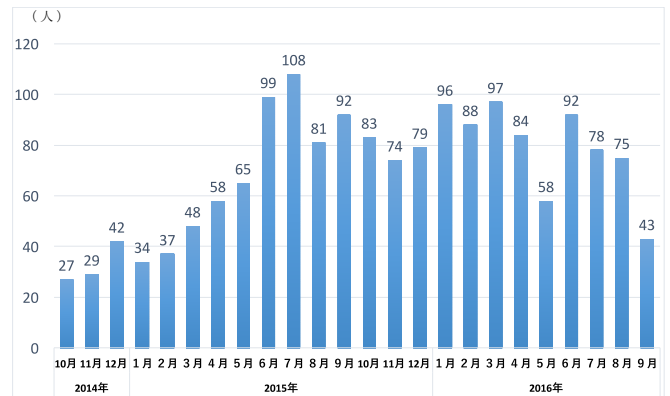


図5 周術期口腔機能管理 月別患者数

まず、心臓血管外科、消化器外科、乳腺・一般外科、耳鼻咽喉科を対象として開始し、2015年3月より全科への説明会開催したことにより2015年4月以降に依頼件数が増加したと考えられる。管理を依頼された紹介元診療科は心臓血管外科が最も多く497人、次に消化器外科250人、耳鼻咽喉科220人、泌尿器科179人、脳神経外科155人と続く。先に挙げた5科を合計すると全体の75%を超えている(図6)。

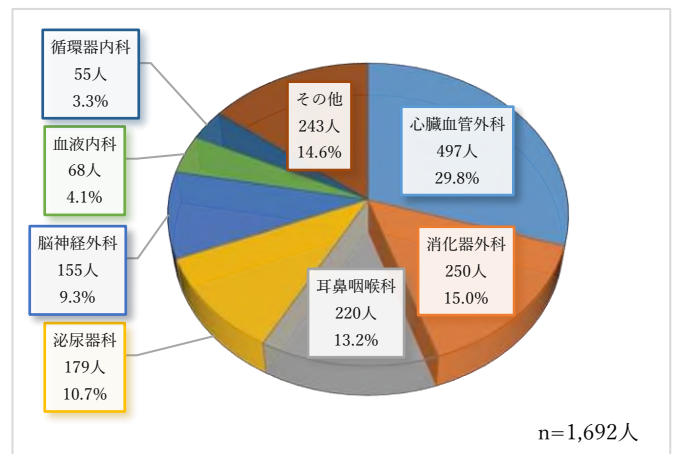


図6 周術期口腔機能管理 紹介元診療科内訳

3. 紹介元診療科の管理依頼および治療開始の時期

① 全身麻酔下の手術

周術期口腔機能管理を依頼され全身麻酔下で手術が施行された1,517名については、紹介元診療科は心臓血管外科が497人と最も多く、次に消化器外科240人、耳鼻咽喉科194人、泌尿器科174人、脳神経外科154人と続いた(図7)。

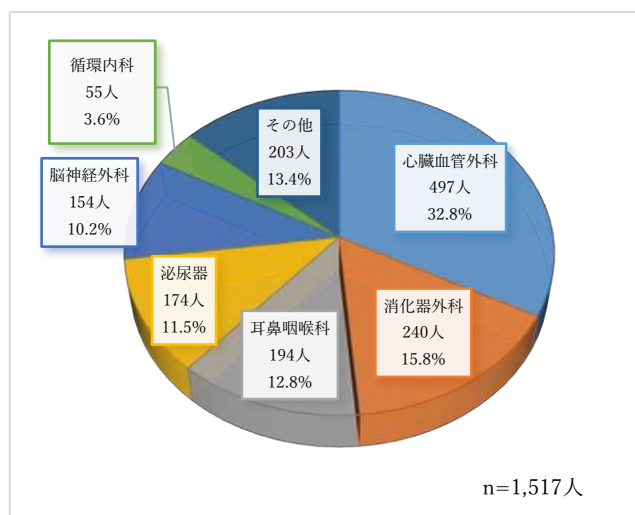


図 7 全身麻酔下の手術に対する依頼内訳

2014年10月～2016年9月までの2年間に滋賀医科大学医学附属病院にて全身麻酔下の手術件数は7,945件であるので、全身麻酔下の手術を施行された5人に1人の割合で周術期口腔機能管理を行っている。依頼のタイミングをみると、手術前に管理依頼があったのが1,325名(84.8%)、手術後に管理依頼があったのが238名(15.2%)と手術前に管理を依頼される患者が多くを占めていた。

②放射線療法・化学療法

周術期口腔機能管理を依頼され、化学療法または放射線療法を施行された150名について、化学療法患者は139名、放射線療法患者は29名であった(化学併用放射線療法を施行した18名は重複)。紹介元診療科は血液内科が最も多く57人、次に耳鼻咽喉科26人、消化器内科16人、呼吸器外科12人、呼吸器内科が12人と続く(図8)。

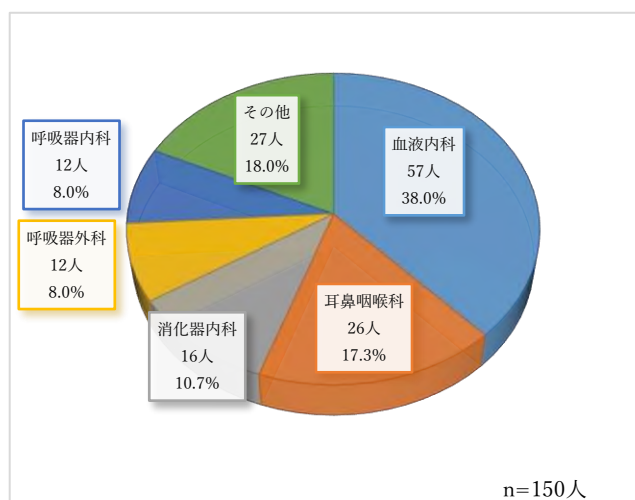


図 8 化学療法・放射線療法に対する依頼内訳

2014年10月～2016年9月までの2年間に滋賀医科大学医学附属病院にて化学療法を施行された件数は1,219件であり、2014年と2015年の2年間に滋賀医

科大学医学附属病院にて放射線治療の件数は763件であった。

依頼のタイミングをみると、化学療法または放射線療法開始前の管理依頼が95名(63.3%)、治療開始後が55名(36.7%)と治療開始後に管理を依頼される患者の割合が、全身麻酔下の手術に対する依頼と比較し高い。

考察

滋賀医科大学医学部附属病院では2009年より、病棟看護師のみでは口腔ケアが困難な入院患者に口腔ケアを行う「デンタルサポートシステム」を発足させた。また、2014年10月より周術期管理が必要な患者(全身麻酔下での手術前後、化学療法前後、放射線治療前後)の口腔内管理を行う「周術期オーラルマネジメントシステム」を新設した。これは周術期口腔機能管理が全身麻酔下での手術や化学療法、放射線療法に対する合併症予防に有効であることが背景にある[3]。

「デンタルサポートシステム」の対象患者数は年々増加しており、口腔ケア依頼数は2009年と比較して2015年の患者数は約3倍に増加している。2014年より「周術期オーラルマネジメントシステム」を稼働させ、初年度である2014年の月平均患者数が36人であったが、2016年には月平均患者数が79人に増加している。これは専門的口腔ケアの重要性が各紹介元診療科に浸透してきたためであると考えられた。

今回、周術期口腔機能管理を依頼された患者数は2年間で1,692名で、当院における2年間の全身麻酔手術症例数(7,945件)・化学療法症例数(1,219件)・放射線症例数(763件)と比較すると少ない。周術期口腔機能管理を実際に行っている件数と治療数を比較すると、口腔ケアおよび周術期口腔機能管理を必要とする患者がまだまだ潜在的に存在するのがわかる。また、紹介元診療科は心臓血管外科が最も多く、消化器外科、耳鼻咽喉科、泌尿器科、脳神経外科の5診療科で75%を占めており、紹介元の診療科に偏りがみられた。2015年3月より全科への説明会開催を行っているが、口腔機能管理の必要性・重要性に対し医科各科の認識に差がある。周術期口腔機能管理を行う場合、医科から歯科へ紹介が必要であることから、医科歯科連携を行うとともに、院内での周術期口腔機能管理についての啓発が必要である。

周術期口腔機能管理の依頼のタイミングであるが、全身麻酔下での手術に対する周術期口腔機能管理は80%以上が術前に依頼される(緊急手術後に周術期口腔機能管理の依頼をされるケースもあるため、それを除外すると、術前に依頼される割合はさらに上昇する)。手術前の当科受診時には全身麻酔時の気管内挿管の際に問題となる前歯の脱臼、破折、補綴物破損による誤飲・誤嚥の予防として歯の固定や抜歯などを行っている。一方、化学療法・放射線療法においては36.7%が治療開始後の紹介となっており、歯の動揺・口内炎の出現など口腔内に障害が起きてからの受診や口腔ケア

が困難になってからの紹介が多くみられた。紹介元診療科での治療前の当科受診が理想的であり、必要なことであるので、今後、院内で化学療法または放射線療法施行前における周術期口腔機能管理の重要性の啓蒙が必要である。

全入院患者に口腔機能管理を行うには、現状では人員および設備が不足している。そのためには口腔機能管理の主軸となる衛生士の増員、また、より効率の良いシステムへの改善を行い、全身麻酔下で手術・化学療法・放射線療法を施行される全患者に対応できることを目標とする。本システムが稼動してから間もないが、受診者の数は確実に増加している。より多くの周術期患者が術前術後で高い口腔機能を保ち、QOLの向上に繋がるよう、医科歯科での連携をより一層強め、周術期管理を取り組んでいかなければならない。

結語

今回われわれは「デンタルサポートシステム」および「周術期オーラルマネージメントシステム」を通じて口腔ケアおよび周術期口腔機能管理の依頼があった患者について調査・検討を行った。

「周術期オーラルマネージメントシステム」が稼動して以来、口腔ケアおよび周術期口腔機能管理の依頼はさらに増加している。口腔ケアおよび周術期口腔機能管理を実際に行っている件数と治療数を比較すると、口腔ケアおよび周術期口腔機能管理を必要とする患者がまだまだ潜在的に存在するのがわかる。現在、紹介元診療科に偏りがあり、今後さらに多くの診療科との連携するために周術期口腔管理の重要性を啓発する必要があることがわかった。

文献

- [1] 渋谷亜佑美：滋賀医科大学医学部附属病院における口腔ケアの現状と展望。滋賀医科大学雑誌，28巻1号 Page50-54，2015.05
- [2] 小佐々康：滋賀医科大学医学部附属病院歯科口腔外科における周術期口腔機能管理の現状と展望。滋賀医科大学雑誌，28巻1号 Page45-49，2015.05
- [3] 曾我賢彦：周術期の感染予防に歯科の専門性はどうか。医学のあゆみ，243(8)：651-655，2012

和文抄録

滋賀医科大学医学部附属病院歯科口腔外科において2009年より各科と連携した「デンタルサポートシステム」を発足し、全入院患者を対象とした口腔管理を行ってきた。2012年度の歯科診療報酬改訂において周術期の口腔機能管理に対する項目が新設されたことに伴い、周術期に特化した「周術期オーラルマネージメントシステム」を新設し周術期口腔機能管理を行っ

ている。

今回、「デンタルサポートシステム」にて2009年6月～2016年8月までの8年間口腔ケアを行った1,665名および「周術期オーラルマネージメントシステム」にて2014年10月～2016年8月までの2年間に周術期口腔機能管理を行った1,692名の患者を対象とし、その特徴と問題点について考察した。

口腔ケアおよび周術期口腔機能管理を実際に行っている件数と治療数を比較すると、口腔ケアおよび周術期口腔機能管理を必要とする患者がまだまだ潜在的に存在する。現在、紹介元診療科に偏りがあり、今後さらに多くの診療科との連携するとともに、周術期口腔管理の重要性を啓発する必要がある。

キーワード：口腔ケア，周術期オーラルマネージメントシステム，デンタルサポートシステム

- Case Report -

Lung metastasis from breast cancer combined with primary lung cancer: Report of a case

Hajime ABE¹⁾, Atsuko TERAMOTO¹⁾, Keiichi YAMASAKI¹⁾, Tsuyoshi MORI²⁾,
Yuki KAWAI²⁾, Mitsuaki ISIDA³⁾ and Masaji TANI⁴⁾

1) Breast Center, Bell Land General Hospital

2) Division of Breast and General Surgery, Shiga University of Medical Science Hospital

3) Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kansai Medical University

4) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

Abstract We herein report a case of lung metastasis from breast cancer combined with primary lung cancer. A 59-year-old female had received mastectomy 5 years ago, and underwent adjuvant chemotherapy with trastuzumab and anastrozole. Chest computed tomography revealed nodules in right lobe of lung. She underwent partial resection through video-assisted thoracoscopic surgery, and metastatic breast cancer and primary lung cancer were recognized on pathological diagnosis. Two years later after chemotherapy and exemestane with trastuzumab, she was pointed out lung cancer recurrence and has been receiving chemotherapy. When nodules are removed and diagnosed as lung metastasis combined with primary lung cancer, additional treatment should be considered depending on the prognosis of each disease.

Keyword breast cancer, lung metastasis, lung cancer, VATS

Introduction

Pulmonary nodules that appear in a patient with prior malignancy may be a metastasis or a second primary lung cancer [1]. Advances in computed tomography (CT) have made it possible to detect small tumors of the lung [2], however, the differential diagnosis of metastasis or primary lung cancer is usually difficult for such small nodules. The lung is a common site of metastasis in patients with breast cancer, with 12 % of breast cancer patients found to have metastatic lesions in the lung [3]. Treatment strategies for the pulmonary nodules vary depending on their diagnosis. Differential diagnosis of metastasis and primary lung cancer is therefore crucial for the planning of optimal treatment of patient with a history of breast cancer. We report a case of lung metastasis of breast cancer combined

with primary lung cancer.

Case report

A 59-year-old non-smoking Japanese woman had received modified radical mastectomy for her left breast carcinoma 5 years ago. No sentinel nodal metastasis (0/1) was noted. The estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR) are positive, and human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) shows over-expression (3+) on the resected specimen. She underwent adjuvant chemotherapy with 3 courses of intravenous epirubicin, cyclophosphamide and fluorouracil followed by 3 courses of docetaxel with trastuzumab and anastrozole, an aromatase inhibitor. No local irradiation was administered before. The clinical course was smooth postoperatively, until pulmonary

Received: January 15, 2017. Accepted: March 3, 2017.

Correspondence: Hajime ABE Breast Center, Bell Land General Hospital,

500-3 Higashiyama, Naka-ku, Sakai, Osaka 599-8247 e-mail: abe@belle.shiga-med.ac.jp

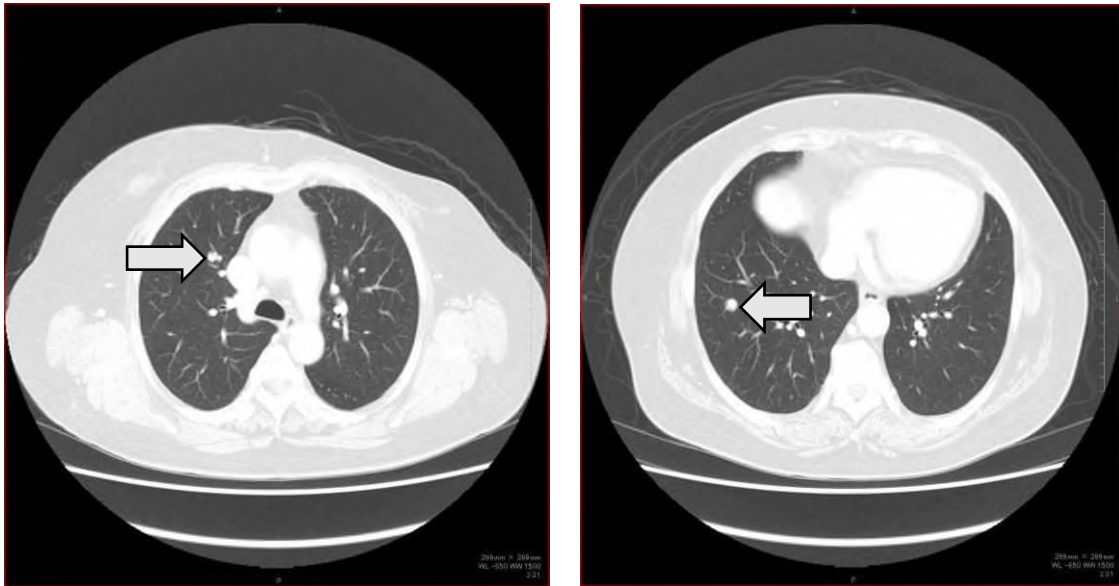


Fig. 1 Computed tomography of the chest showed tumors

There in the right lobe measuring 0.7 cm and 0.8 cm, respectively (left; S3, right; S8)

nodules were accidentally found on the chest CT. Chest CT revealed 0.8 cm nodule with smooth margin in anterior segment of right lower lobe of lung (S8) and 0.7 cm nodule in the anterior segment of right upper lobe (S3) (Fig.1). The carcino-embryonic antigen (CEA) and neuron specific enolase (NSE) levels were within normal range. Pulmonary primary carcinoma or metastasis is highly suspected and thus she underwent partial resection through video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) and open. Metastatic breast cancer on S8 and primary lung cancer (small cell carcinoma) on S3 were recognized on intraoperative pathological diagnosis, and she underwent right S3 segmentectomy and mediastinal lymph nodes dissection. The immunohistological staining showed that the tumor of S8 was positive gross cystic disease fluid protein-15 (GCFD-15) positive, ER positive, PgR negative and HER2 positive (Fig.2), the tumor of S3 was thyroid transcription factor-1 (TTF-1) and neural cell adhesion molecule (NCAM) positive (Fig.3). She underwent postoperatively chemotherapy with 4 courses of cisplatin and etoposide, and received exemestane and trastuzumab treatment. Two years later of re-operation, she was pointed out lung cancer recurrence and has been receiving chemotherapy of cisplatin and irinotecan, and she was transferred to palliative care due to the disease progression after 2 years later of lung cancer recurrence.

Discussion

The histological identity of pulmonary lesions in breast cancer patients has major therapeutic implications, since the appropriate oncologic treatment differs significantly depending on the possibilities. Biological characteristics of ER, PgR and HER2 are very important for predicting the efficacy of therapy and patients' prognosis. Biopsy for the reassessment of these markers at the time of disease recurrence is strongly recommended [4]. Certain radiographic or clinical characteristics have also been proposed in the literature to help distinguish metastatic lesion from primary lung tumor. Metastatic lung nodules are often described as spheric or ovoid, well circumscribed, and located in the periphery [5,6], while primary lung cancer is more commonly associated with irregular borders and associated linear densities [7].

Pulmonary nodules that appear in patients who underwent mastectomy for the breast cancer may not always be pulmonary metastases, several studies reported the probability of having primary lung cancer among all solitary nodules appearing after mastectomy to range between 12 % and 48 % [8, 9]. The decision-making in the treatment should be made only after the pathologic diagnosis is confirmed. When nonsurgical diagnosis such as transbronchial biopsy and needle biopsy through the guidance of CT fails to reveal a pathological diagnosis, VATS should be considered as an option for the diagnosis [8, 9]. VATS has been demonstrated to be a useful procedure in peripheral pulmonary nodules, but in quite 20% of cases the deep location of the nodule in the

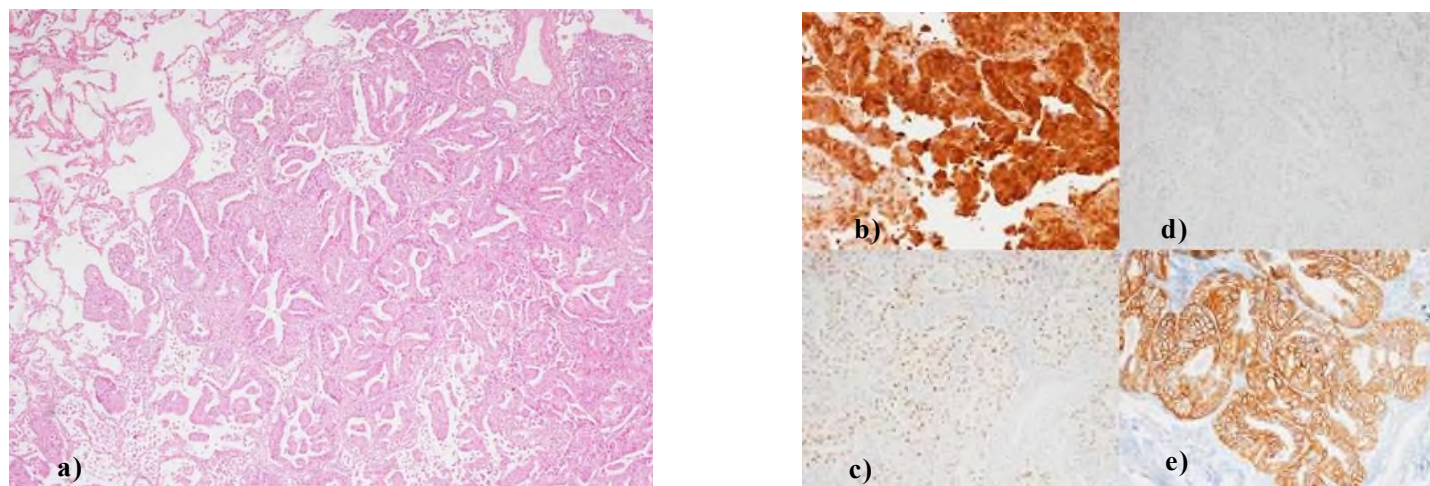


Fig. 2 The pathological findings of the tumor of S8. The immunohistological staining showed that the cells were GCFD-15 positive, ER positive, PgR negative and HER2 positive.

a) H & E stain ($\times 40$), b) GCFD-15 ($\times 200$), c) ER ($\times 200$), d) PgR ($\times 200$), e) HER2 ($\times 200$)

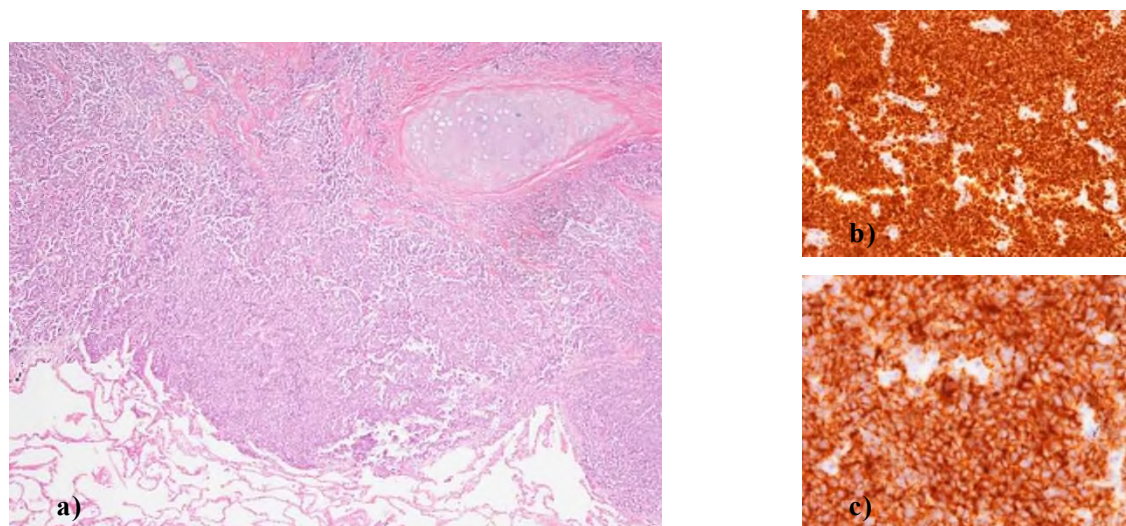


Fig. 3 The pathological findings of the tumor of S3. The immunohistological staining showed that the cells were TTF-1 and NCAM positive.

a) H & E stain ($\times 40$), b) TTF-1 ($\times 200$), c) NCAM ($\times 200$)

parenchyma requires open procedure for its localization and complete resection [10]. The distinction of a primary lung cancer from a metastatic lesion is important, because the treatment and prognosis differ for patients with these malignancies. In histological sections, the existence of acini, lepidic growth, nuclear pseudo-inclusions, and scar favor the diagnosis of primary lung adenocarcinoma; on the other hand, comedo-necrosis, solid nests, trabecular architecture, and cribriform growth can be identified in metastatic breast carcinoma [11]. Such a distinction can also

be achieved by detection of special markers on the histological specimens, such as GCDFP-15 or TTF-1. GCDFP-15 is a marker for breast carcinoma [12, 13]. Overall, 55-72% of breast carcinoma studied stained positively for GCDFP-15. TTF-1 protein that regulates transcription of genes, and thus it is used as a marker to determine if a tumor arises from the lung or thyroid [14]. TTF-1 is usually positive in pulmonary adenocarcinoma or small cell carcinoma. NCAM is a cell-surface sialoglycoprotein of the immunoglobulin family involved in cell-to-cell interactions during neural development [15]. NCAM

is expressed in natural killer (NK) cells and NK-derived malignant neoplasms, but it also is found in many neural and neuroendocrine tissues and in several neuroendocrine tumors (carcinoid tumors, paragangliomas, small cell carcinomas) [16].

Pulmonary nodules in patients with prior breast cancer were usually regarded as metastatic lesions. However the possibility of primary lung cancer still cannot be excluded. When nodules are removed and diagnosed as lung metastasis combined with primary lung cancer, additional treatment should be considered following careful reassessment of CT images and the size and pathological features of the tumor.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- [1] Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Mentzer SJ, Lukanich JM, Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT. Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest*. 125:2175-2181, 2004.
- [2] Yankelevitz D, Henschke CI. State-of-the-art screening for lung cancer. Part 2. CT screening. *Thoracic Surg Clin*. 14:53-59, 2004.
- [3] Kreisman H, Wolkove N, Finkelstein HS, Cohen C, Margolese R, Frank H. Breast cancer and thoracic metastases: review of 119 patients. *Thorax*. 38:175-179, 1983.
- [4] Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM. Clinical used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol*. 30:2601-2608, 2012.
- [5] Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics*. 21:403-417, 2001.
- [6] Connolly JE, Erasmus JJ, Patz EF Jr. Thoracic manifestations of breast carcinoma: metastatic disease and complications of treatment. *Clin Radiol*. 54:487-494, 1999.
- [7] Crow J, Slavin G, Kneel L. Pulmonary metastasis: a pathologic and radiologic study. *Cancer*. 46: 2595-2602, 1981.
- [8] Rena O, Papalia E, Ruffini E, Filosso PL, Oliaro A, Maggi G, Casadio C. The role of surgery in the management of solitary pulmonary nodule in the breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 33:546-550, 2007.
- [9] Tanaka F, Li M, Hanaoka N, Bando T, Fukuse T, Hasegawa S, Wada H. Surgery for pulmonary nodules in breast cancer patients. *Ann Thorac Surg*. 79:1711-1715, 2005.
- [10] Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S, Baas P, Hart AA, Rutgers EJ. Outcome of thoracoscopic pulmonary metastasectomy evaluated by confirmatory thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 72:230-233, 2001.
- [11] Herbst J, Jenders R, McKenna R. Evidence-based criteria to help distinguish metastatic breast cancer from primary lung adenocarcinoma on thoracic frozen section. *Am J Clin Pathol*. 131:122-128, 2009.
- [12] Wick MR, Lillemoe TJ, Copland GT, Swanson PE, Manivel JC, Kiang DT. Gross cystic disease fluid protein-15 as a marker for breast cancer immunohistochemical analysis of 690 human neoplasms and comparison with alpha-lactalbumin. *Hum pathol*. 20:281-287, 1989.
- [13] Mazoujian G, Bodian C, Haagensen DE Jr. Expression of GCDFP-15 in breast carcinoma; Relationship to pathologic and clinical factors. *Cancer*. 63:2156-2161, 1989.
- [14] Yatabe Y, Misudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 26:767-773, 2002.
- [15] Kaufmann O, Georgi T, Dietel M. Utility of 123C3 monoclonal antibody against CD56 (NCAM) for the diagnosis of small cell carcinomas on paraffin sections. *Hum Pathol*. 28:1373-1378, 1997.
- [16] Lantuejoul S, Moro D, Michalides RJ, Brambilla C, Brambilla E. Neural cell adhesion molecules (NCAM) and NCAM-PSA expression in neuroendocrine lung tumors. *Am J Surg Pathol*. 22:1267-1276, 1998.

— 原著論文 —

当院における 80 歳以上の高齢者乳癌手術症例の検討

寺田 好孝, 森 毅, 北村 美奈, 富田 香, 河合 由紀, 加藤 久尚, 坂井 幸子,
梅田 朋子, 竹林 克士, 植木 智之, 三宅 亨, 飯田 洋也, 貝田 佐知子, 赤堀 浩也,
山口 剛, 園田 寛道, 清水 智治, 谷 眞至

滋賀医科大学 消化器・乳腺一般外科

An analysis of surgical intervention for elderly breast cancer patients

Yoshitaka TERADA, Tsuyoshi MORI, Mina KITAMURA, Kaori TOMITA, Yuki KAWAI, Hisataka KATO, Sachiko SAKAI, Tomoko UMEDA, Katsushi TAKEBAYASHI, Tomoyuki UEKI, Toru MIYAKE, Hiroya IIDA, Sachiko KAIDA, Hiroya AKABORI, Tsuyoshi YAMAGUCHI, Hiromichi SONODA, Tomoharu SHIMIZU, Masaji TANI

Division of Gastrointestinal, Breast and General Surgery, Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

Abstract Breast cancer is the most common cancer in women in Japan, and it has been on the rise for several years. Elderly breast cancer patients have also been increasing. Surgical treatment is recommended for elderly breast cancer patients without metastases as applied in younger age groups in the clinical practice guidelines of Japanese Breast Cancer Society, however elderly breast cancer patients are frequently undertreated. We reviewed 19 primary breast cancer patients at age 80 over who underwent surgical treatment at our hospital from 2011 to 2015. The median age of at diagnosis was 82 years. Breast-conserving surgery was performed in 10 patients (without postoperative radiation therapy in all cases), mastectomy was performed in 9 patients. Fourteen patients had sentinel lymph node biopsy, and 5 patients had axillary lymph node dissection (including 2 patients of sentinel lymph node positive cases). Three patients had stage 0, 8 stage I, 4 stage IIA, 1 stage IIB, 1 stage IIIC, and 2 stage IV. There were 10 luminal A-like, 2 luminal B-like(HER2 negative), 2 luminal B-like(HER2 positive), 4 HER2 positive(non-luminal), and 1 TN (triple negative) in molecular subtypes. Seventeen patients had co-morbidities and 2 patients had a history of other cancers. Postoperative complications were 1 pneumothorax and 1 urinary tract infection. Regarding postoperative adjuvant therapy, 11 of 12 hormone receptor positive patients received hormone therapy, 2 of the 6 HER2 positive patients received anti-HER2 therapy, and 5 patients received adjuvant chemotherapy (oral anticancer agents were used in all cases), but 4 patients required dose reduction or discontinuation. Four patients were observed without treatment. Elderly people breast cancer patients often had co-morbidities, however standard surgical treatment was performed safely. It is difficult for elderly breast cancer patients to receive standard adjuvant chemotherapy in some cases, therefore important to undergo standard surgical treatment.

Keyword elderly breast cancer, surgical treatment, postoperative adjuvant therapy

はじめに

近年乳癌は増加傾向にあり、また人口の高齢化に伴い高齢者乳癌も増加傾向にある。乳癌診療ガイドライ

ン^[1](以下ガイドライン)では高齢者乳癌に対しても手術療法が勧められているが、高齢者では、併存疾患などから標準的な治療を遂行できないことも多い。今回

Received: January 13, 2017. Accepted: March 3, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 消化器一般外科 寺田 好孝

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

80歳以上の高齢者乳癌手術症例に関して検討したので報告する。

方法

2011年1月から2015年12月までに当院で乳癌手術施行した480例のうち、80歳以上の原発性乳癌19症例を対象として、手術方法、病理組織検査や術後補助療法を検討した。病理組織検査では、エストロゲンレセプター(ER)およびプロゲステロンレセプター(PgR)は、いずれかが病理組織標本の免疫染色検査で1%以上陽性細胞がみられたときに陽性、HER2はImmunohistochemistry(IHC)法で0または1+は陰性、3+は陽性、2+の場合はFluorescence In Situ Hybridization(FISH)法を追加して判定し、Ki67のカットオフ値は20%として採用した。サブタイプは、2013年のザンクトガレンコンセンサス会議での、代替的intrinstic subtype分類を用いた。

結果(表)

年齢の中央値は82歳(80-87歳)であった。主な併存疾患(重複あり)は、高血圧8例(42%)、糖尿病7例(37%)、脂質異常症5例(26%)、心不全4例(21%)、認知症4例(21%)、脳梗塞3例(16%)、狭心症2例(10.5%)であった。手術は全例全身麻酔下に行った。手術術式は、乳房部分切除10例、乳房切除9例(再建症例なし)、センチネルリンパ節生検14例、腋窩リンパ節郭清5例(センチネルリンパ節陽性例2例含む)であった。Stageは、0:3例(16%)、I:8例(42%)、II A:4例(21%)、II B:1例(5%)、

III C:1例(5%)、IV:2例(10.5%)であった。サブタイプは、luminal A-like:10例(53%)、luminal B-like(HER2陰性):2例(10.5%)、luminal B-like(HER2陽性):2例(10.5%)、HER2陽性(非luminal):4例(21%)、Triple negative(以下TN):1例(5%)であった。術後合併症として気胸が1例(5%)、尿路感染症が1例(5%)あったのみで、その他重篤な合併症は認めなかった。気胸の発生については、乳房部分切除時のマーキング時の胸腔内誤穿刺が原因であった。術後放射線治療を施行した症例はなかった。術後補助療法に関しては、ホルモン陽性(luminal type)14例中12例がホルモン療法施行、HER2陽性(luminal B-like(HER2陽性)・HER2陽性(非luminal))6例中2例に抗Her2療法を施行した。補助化学療法は5例に施行されたが、全例経口抗癌剤が使用されており、4例で倦怠感の増強を理由に投与量の減量や中断を必要とした。経過観察のみは4例であったが、3例はStage 0であり、1例は基礎疾患のため療養施設転院となった症例であった。

考察

全国乳がん患者登録調査報告によれば、1975年に80歳以上の乳癌の割合は2.8%であったのに対し、2014年には8.2%と増加している^[2]。高齢者乳癌は日常臨床において遭遇する機会が多くなっているが、高齢者では、様々な併存疾患を有していることが多い。80歳以上ではおおむね20%以上に認知症が合併するとされており^[3]、進行した認知症や脳梗塞によって自己のみで意思決定することが難しく、家人との話し合いの中で治療方針

表 高齢者乳癌症例の病理組織診断・手術術式・術後補助療法・並存疾患・予後。

症例	年齢	病理組織	手術術式	病期	分類	補助療法	並存疾患	予後(術後)
1	80	硬癌	Bt+SN→AX II	II A	luminal A-like	AI	HT, DM	2年4か月 無再発
2	80	乳頭線管癌	Bp+SN	I	luminal A-like	AI	認知症、心不全	1年半 無再発
3	81	硬癌	Bp+SN→AX I	II B	luminal B-like(HER2陰性)	UFT+TAM	脳梗塞、横行結腸癌術後	9ヶ月再発、3年癌死
4	81	硬癌	Bp+AX II	IV	TN	UFT+CPA	HT, DM, HL	1年8ヶ月癌死
5	81	浸潤性小葉癌	Bt+SN	II A	luminal B-like(HER2陰性)	AI	認知症、心不全	1年 無再発
6	81	充実線管癌	Bp+SN	I	luminal A-like	AI	HT, HL, 大腸癌術後	4年4か月 無再発
7	81	乳頭線管癌	Bt+SN	II A	HER2陽性(非luminal)	UFT+HER	慢性胃炎	5年 無再発
8	82	充実線管癌	Bt+SN	II A	luminal B-like(HER2陽性)	UFT+HER	なし	4年6か月 無再発
9	82	Paget病	Bt+SN	0	HER2陽性(非luminal)	なし	甲状腺機能低下症	1年6か月 無再発
10	82	充実線管癌	Bp+SN	I	luminal A-like	AI	脳梗塞、狭心症、HT, DM, HL	4年9か月 無再発
11	83	アポクリン癌	Bt+SN	0	HER陽性(非luminal)	なし	HT, DM	1年6か月 無再発
12	83	乳頭線管癌	Bp+SN	I	luminal A-like	AI	認知症、うつ病	1年3ヶ月 無再発
13	83	IMPC	Bt+AX III	IV	luminal A-like	Cape+AI	DM, HL, 心不全	5年生存 肺転移増悪
14	83	乳頭線管癌	Bp+SN	I	luminal B-like(HER2陽性)	AI	なし	不明
15	84	充実線管癌	Bt+AX I	III C	HER2陽性(非luminal)	なし	心不全、脳出血、てんかん	不明
16	84	充実線管癌	Bp+SN	I	luminal A-like	AI	HT, DM, 狭心症	4年 無再発
17	84	乳頭線管癌	Bp+SN	I	luminal A-like	AI	HT	2年11か月 無再発
18	85	充実線管癌	Bp	I	luminal A-like	AI	認知症	不明
19	87	非浸潤性乳管癌	Bt	0	Luminal [®]	なし	脳梗塞、HT, DM, HL	2年6か月 無再発

IMPC:invasive micropapillary carcinoma, AI:aromatase inhibitor, TAM:tamoxifen, Cape:capecitabine, CPA:cyclophosphamide

HT:hypertension, DM:diabetes mellitus, HL: hyperlipidemia

※Ki67 未検査

を決定しなければならないこともある。ガイドラインでは、高齢者の乳癌に対して、手術療法が強く勧められており、術式も、原発巣切除＋センチネルリンパ節生検が標準と考えられている。また、術後補助療法に関して、ホルモン受容体陽性乳癌に対して、内分泌療法が強く勧められているが、化学療法に関しては、効果と副作用のバランスを考慮した上で行うことが勧められている^[1]。

当院での 80 歳以上の高齢者乳癌の治療を検討すると、手術術式に関しては、標準手術方法に準じて、原発巣切除に加え、cN0 症例ではセンチネルリンパ節生検を行い、陽性例や cN1 症例には積極的に腋窩郭清を行っている。ただし、85 歳以上の 2 症例では、cN0 であったこと、患者の Performance Status(PS)・併存疾患による今後の管理方法を考慮し、センチネルリンパ節を省略している。また、乳房部分切除術では術中迅速病理診断による断端陰性を全例で確認するようにしている。手術に関連した合併症では、1 例で気胸があり、胸腔ドレナージを必要とした(Clavien-Dindo 分類 III a)が、マーキング時の胸腔内誤穿刺によるもので、年齢に関与したものではなかった。その他に、尿路感染症を 1 例に認めた以外には周術期合併症はなかった。Chatzidaki らの報告でも、高齢者乳癌手術の合併症は軽微で、そのほとんどが創部に関するものであった^[4]。高齢者に対する術式は縮小手術を行う傾向があるという報告^[5]が見られるが、乳癌手術は基本的に体表の手術であり、手術侵襲に大差はなく、年齢による術式の縮小化する必要はないとする考えが一般的^[6]であり、積極的な標準手術の推奨は妥当と判断できる。今回の検討した症例中 85 歳以上の 2 症例では、患者背景を考慮しセンチネルリンパ節生検を省略したが、妥当かどうかについてはさらなる症例の検討が必要と思われる。

術後補助療法に関して、当院では、ホルモン受容体陽性例では、内分泌療法を第一選択にしている。ホルモン受容体陽性で化学療法を施行した症例が 3 例あるが、1 例は luminal B-like(HER 陽性) type であり、抗 HER2 療法と併用して化学療法を行い、2 例は luminal B-like(HER2 陰性) type で化学療法を行っていた。TN および HER2 陽性 type では、化学療法が標準治療となり、5 例のうち 2 例で化学療法を行っていたが、3 例は Stage 0(2 例)、PS 不良(1 例)を理由に経過観察としている。今回の検討では、化学療法施行例全例、心機能低下や認知症などの基礎疾患と通院や身体的負担の少なさから、経口抗癌剤を選択している。経口抗癌剤の安全性の報告はあるが^[7]、当院で経口抗癌剤を投与された 5 例中 4 例で、副作用による減量・中止を余儀なくされていた。高齢者では基礎疾患や、内臓機能低下による耐薬能の低下が示唆され、化学療法の選択はより慎重に行う必要があると思われる。ガイドラインで推奨されているアンスラサイクリン系やタキサン系薬剤の使用に関しては、高齢者にとっては忍容性が低

下することを考慮し、術後補助療法薬としては使用していなかった。抗 HER2 薬に関して、高齢者では潜在的に心機能低下があり、投与時の検討は慎重にすべきだが、投与した 2 例では、術後 1 年間の投与が完遂できていた。豊島らは、高齢者へのトラスツズマブの安全性と有効性を報告している^[8]。現時点では抗 HER2 薬は化学療法との併用が必要であるが、化学療法に関しては、使用を躊躇する患者でも、抗 HER2 薬であれば投与できうる患者も多いと推定される。現在、高齢者、術後 HER2 陽性乳癌患者に対するトラスツズマブ単独と化学療法併用のランダム化試験がされており、結果が待たれるところである。

ガイドラインでは、乳房温存手術後の残存乳房への照射は、強く勧められているが、ホルモン受容体陽性的高齢者では照射の有無での乳房内再発の差はわずかであり、省略は容認できるとの報告もある^[9]。また、DCIS での検討であるが、腫瘍からマージンが確保されている場合、残存乳房への術後放射線照射の有無と局所再発に差がないとの報告もある^[10]。当院での今回の検討では、頻繁な通院困難な背景や、認知機能・心肺機能の低下を認めていることなどにより、80 歳以上の乳房温存術後の残存乳房への放射線照射を省略していたが、手術にて十分な腫瘍とのマージンが確保され、全例で断端陰性を確認していることから、局所再発例は認めていない。

今回の検討では、Stage IV を除く、17 症例で、転移再発を確認できたのはわずかに 1 例であった。また、手術によって PS の悪化をきたした症例はなく、QOL を損なうことなく経過している一方、術後補助療法としては、標準的な放射線療法や化学療法を行えないことが多い。乳癌の進行による皮膚浸潤・自壊は、患者の QOL を著しく低下させ、介護者の負担を大きくするため、積極的にセンチネルリンパ節生検、腋窩郭清を行い、根治的な手術を選択することが必要と思われる。術後観察期間が短い症例もあり、生存率や無再発生存期間の評価はできておらず、引き続き、経過観察・症例の積み重ねが必要である。

結語

当院における 80 歳以上の高齢者乳癌手術症例を検討した。80 歳以上の高齢者乳癌患者は併存疾患を有することが多いが、標準的な手術療法で重篤な術後合併症や周術期死亡例は認めておらず、比較的安全に手術を施行できた。高齢者では標準的な術後補助化学療法が困難な症例もあり、根治的な手術治療を行うことが重要と考えられた。

文献

- [1] 日本乳癌学会編. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編 (2015 年版). 東京: 金原出版, 2015.
- [2] 全国乳がん患者登録調査報告 2014 年次症例. 日本乳癌学会. (参照 2016-12-1)

- [3] 明智龍男：認知機能に障害がある Over80 歳のがん診療の諸問題とその実際. *Cancer Board Square*. 2016 ; 2(2) : 267-272.
- [4] Chatzidaki P, Mellos C, Briese V, Mylonas I. Perioperative complications of breast cancer surgery in elderly women (\geq /80 years) . *Ann Surg Oncol*. 2011 ; 18 (4) : 923-31.
- [5] 岡 忠之, 成松元治, 渡辺良子, 三根義和, 中村 徹, 仲野裕輔, 辻 博治, 田代 光, 梶原啓司, 川原克信, 綾部公懿, 富田正雄:高齢者乳癌の特異性に関する臨床的検討. *外科治療* 29:1353-1357, 1987.
- [6] 岩瀬拓士, 吉本賢隆, 渡辺 進, 霞富士雄, 西 満正:高齢者乳癌—その疾患の特徴と外科治療. *外科診療* 32:1529-1535,1990.
- [7] 西澤昌子, 神尾孝子, 青山 圭, 大地哲也, 亀岡信悟. 高齢者乳癌に対する経口内分泌・化学療法の有効性についての検討. *癌と化学療法* 2011;38(7):1119-1122
- [8] 豊島千絵子, 山田 舞, 波戸ゆかり, 堀尾章代, 林 裕倫, 藤田崇史, 安藤由明, 岩田広治. 高齢者 HER2 陽性乳癌に対する trastuzumab の容認性の検討. *乳癌の臨床* 2010;25(3):321-325.
- [9] Kevin S. Hughes, M.D., Lauren A. Schnaper, M.D., Donald Berry, Ph.D., Constance Cirrincione, M.S., Beryl McCormick, M.D., Brenda Shank, M.D., Ph.D., Judith Wheeler, B.A., Lorraine A. Champion, M.B., Ch.B., Thomas J. Smith, M.D., Barbara L. Smith, M.D., Ph.D., Charles Shapiro, M.D., Hyman B. Muss, M.D., Eric Winer, M.D., Clifford Hudis, M.D., William Wood, M.D., David Sugarbaker, M.D., I. Craig Henderson, M.D., and Larry Norton, M.D., for the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 351(10) : 971-977.
- [10] Kimberly J. Van Zee, MS, MD, FACS, Preeti Subhedar, MD, Cristina Olcese, BS, Sujata Patil, PhD, and Monica Morrow, MD, FACS. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg* 2015;262(4):623-631.

抗癌剤が使用されたが、4 例で投与量の減量や中断を必要とした。経過観察のみは 4 例であった。80 歳以上の高齢者乳癌患者は併存疾患を有することが多いが、手術については標準的な治療を行い、比較的安全に手術を施行できた。高齢者では標準的な術後補助化学療法が困難な症例もあり、手術治療は定型的に行うことが重要ではないかと考えられた。

キーワード：高齢者乳癌、手術、補助療法

和文抄録

近年乳癌は増加傾向にあり、また人口の高齢化に伴い高齢者乳癌も増加傾向にある。乳癌診療ガイドラインでは高齢者乳癌に対して手術療法が勧められているが、高齢者では標準的な治療を遂行できないことも多い。今回我々は、2011 年 1 月から 2015 年 12 月までに当院で手術施行した 80 歳以上の原発性乳癌 19 症例を対象に検討した。年齢の中央値 82 歳。術式は、乳房部分切除 10 例(全例で術後放射線治療なし)、乳房切除 9 例、センチネルリンパ節生検 14 例、腋窩リンパ節郭清 5 例(センチネルリンパ節陽性例 2 例含む)であった。Stage は、0 : 3 例、I : 8 例、II A:4 例、II B:1 例、III C:1 例、IV:2 例。サブタイプは、luminal A-like:10 例、luminal B-like(HER2 陰性):2 例、luminal B-like(HER2 陽性):2 例、HER2 陽性:4 例、TN:1 例であった。17 例に併存疾患を持ち、2 例に他癌の既往があった。術後合併症として気胸 1 例、尿路感染症 1 例認めた。術後補助薬物療法に関しては、ホルモン受容体陽性 12 例中 11 例がホルモン療法施行、HER2 陽性 6 例中 2 例に抗 Her2 療法を施行、補助化学療法は 5 例に施行され、全例経口

— 実践報告 —

滋賀ヘルニア研究会のあゆみ

森 毅¹⁾、清水智治¹⁾、寺田好孝¹⁾、加藤久尚¹⁾、坂井幸子¹⁾、竹林克士¹⁾、植木智之¹⁾、三宅亨¹⁾、飯田洋也¹⁾、貝田佐知子¹⁾、赤堀浩也¹⁾、山口剛¹⁾、園田寛道¹⁾、来見良誠²⁾、花澤一芳³⁾、谷眞至¹⁾

- 1) 滋賀医科大学 外科学講座 消化器・乳腺・一般外科、
2) 地域医療機能推進機構 滋賀病院、 3) 日野記念病院

The history of Shiga Hernia Society

Tsuyoshi MORI¹⁾, Tomoharu SHIMIZU¹⁾, Yhoshitaka TERADA¹⁾, Hisataka KATO¹⁾, Sachiko SAKAI¹⁾, Katsushi TAKEBAYASHI¹⁾, Tomoyuki UEKI¹⁾, Toru MIYAKE¹⁾, Hiroya IIDA¹⁾, Sachiko KAIDA¹⁾, Hiroya AKABORI¹⁾, Tsuyoshi YAMAGUCHI¹⁾, Hiromichi SONODA¹⁾, Yoshimasa KURUMI²⁾, Kazuyoshi HANASAWA³⁾ and Masaji TANI¹⁾

- 1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science,
2) Japan Community Health care Organization Shiga Hospital, 3) Hino memorial Hospital

要旨 近年、鼠径部のヘルニアの手術は、多種多様なメッシュの開発により複雑になってきている。このような状況で鼠径部ヘルニア疾患に関する診療の充実・研究の進歩発展と普及させるため、2003年に日本ヘルニア研究会（2008年にヘルニア学会として再編）が発足した。滋賀県内でも、ヘルニア診療に特化した研究会の設立が企画され、県内の外科医有志により、県内のヘルニア診療の充実を目的とし2007年に滋賀ヘルニア研究会が設立された。

滋賀ヘルニア研究会では、年1回、講演会と参加施設からヘルニア診療に関する一般演題を募り、ヘルニア診療について発表・意見交換を行っている。昨年までに16回の研究会の開催を重ね、参加施設は滋賀県内26施設まで増加している。2009年4月からは、参加施設にデータ登録を依頼し、解析を行っており、2016年までで約5300例のデータが集積されている。これらのデータをもとに県内のヘルニア診療の特長や各施設間のヘルニア診療の違いなどを全国規模の学会などで発表している。今後も年1回の予定で開催し、エキスパートによる講演会と演題発表の形式で継続予定であるが、現在のデータベースで評価できていない再発や慢性疼痛などの合併症のデータ収集できないか模索中である。ネガティブなデータを含めて、各施設にフィードバックする事でより充実した質の高いヘルニア診療が行なっていけるのではないかと考えられる。

キーワード 滋賀ヘルニア研究会 鼠径ヘルニア ヘルニア手術

はじめに

鼠径部のヘルニアの手術は古くより行われてきた手術であり、その術式は、ヘルニア門の閉鎖と脆弱化した組織の補強が最も重要なところである。従来は、

ヘルニア修復術として、自身の組織を用いた修復が定型的な術式であった。1956年に初めてポリエステルを用いてヘルニア修復を行う術式が施行され、1959年にはポリプロピレンメッシュを用いた術式も施行された

Received: January 13, 2017. Accepted: March 6, 2017

Correspondence: 滋賀医科大学 外科学講座 消化器・乳腺・一般外科 森 毅

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 t252m@belle.shiga-med.ac.jp

表 1. 滋賀ヘルニアセミナー、滋賀ヘルニア研究会の過去の開催実績

第1回 滋賀ヘルニアセミナー (2006年3月4日) 講師：聖路加国際病院外科 柵瀬信太郎先生	第10回 滋賀ヘルニア研究会 (2010年7月3日) 当番世話人：公立甲賀病院 岡本正吾先生 特別講演：東京慈恵会医科大学第三病院 諏訪 勝仁 先生
第2回 滋賀ヘルニアセミナー (2006年6月17日) 講師：みやざき外科・ヘルニアクリニック 宮崎恭介先生	第11回 滋賀ヘルニア研究会 (2011年7月23日) 当番世話人：草津総合病院 平野正満先生 特別講演：原三信病院 副院長・外科主任部長・日帰り手術センター長 江口 徹 先生
第3回 滋賀ヘルニアセミナー (2006年9月9日) 講師：神鋼病院外科 岡本正吾先生	第12回 滋賀ヘルニア研究会 (2012年6月30日) 当番世話人：済生会滋賀県病院 増山 守先生 特別講演：市立四日市病院 外科・手術部長 蜂須賀丈博 先生
第4回 滋賀ヘルニアセミナー (2006年12月9日) 講師：NTT 東日本関東病院外科 伊藤 契先生	第13回 滋賀ヘルニア研究会 (2013年7月13日) 当番世話人：彦根市立病院 安田誠一先生 特別講演：聖路加国際病院 外科医長・ヘルニアセンター部長 柵瀬 信太郎 先生
第5回 滋賀ヘルニア研究会 (2007年7月7日) 講師：帝京大学医学部教授 沖永功太先生	第14回 滋賀ヘルニア研究会 (2014年6月28日) 当番世話人：東近江医療センター 外科 岡内 博先生 特別講演：九州大学大学院 消化器・総合外科 外科集学的治療学准教授 川中 博文 先生
第6回 滋賀ヘルニア研究会 (2008年3月1日) 当番世話人：豊郷病院 外科 花澤一芳 講師：涼友会執行クリニック 執行友成先生	第15回 滋賀ヘルニア研究会 (2015年6月27日) 当番世話人：野洲病院 西村彰一先生 特別講演：西陣病院 外科 高木 剛 先生
第7回 滋賀ヘルニア研究会 (2008年9月20日) 当番世話人：市立長浜病院 外科 東出俊一 講師：聖路加国際病院外科 柵瀬信太郎先生	第16回 滋賀ヘルニア研究会 (2016年6月25日) 当番世話人：独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院 八木俊和先生 特別講演：京都市立病院 外科 副部長 小濱 和真 先生
第8回 滋賀ヘルニア研究会 (2009年3月7日) 当番世話人：近江草津病院 横田 徹 特別講演：東京慈恵会医科大学講師 三澤 健之 先生 健之 先生	
第9回 滋賀ヘルニア研究会 (2009年12月12日) 当番世話人：大津市民病院 柳橋 健先生 特別講演：NTT 東日本関東病院 外科 主任医長 伊藤 契 先生	

1)。1970年代に入り Lichtenstein によってポリプロピレンメッシュを用いた術式が積極的に導入され”tension-free repair”として報告された2)。その後、メッシュを用いた術式は全世界に広がり、現在では標準術式となっている。多くの外科医にとって鼠径ヘルニア手術は外科医の登竜門的な手術と認識されており、ほとんどの外科医が初めて執刀する手術のひとつでもある。しかしながら、現在では多種多様なメッシュが開発・使用されるようになり、前方アプローチと呼ばれる鼠径部の皮膚側から修復する術式だけでなく、腹腔鏡下に腹腔内から修復する術式も増えてきており、ヘルニアの手術も複雑になってきている。このような状況でヘルニア手術のエキスパートらが中心となり日本の腹部のヘルニア疾患に関する診療の充実・研究の進歩発展と普及させるため、2003年に日本

ヘルニア研究会が発足した。2008年には日本ヘルニア学会 (Japanese Hernia Society ; JHS) として再編され、現在、会員数も 1000 名を超える規模となってきている。日本国内のヘルニア診療状況の変遷にともない、滋賀県内でも、ヘルニア診療に特化した研究会の設立が企画されるようになった。

滋賀ヘルニア研究会のたちあげ

滋賀県内の外科医有志により、滋賀県内におけるヘルニア診療の充実を目的とした研究会の設立が企画された。その設立に先立ち、まずは滋賀県内のヘルニア診療の意識を高めるために、2006年3月からヘルニアセミナーとして、国内のヘルニア診療に関する著名な講師を招聘し、講演会・勉強会が企画された(表1)。その後、セミナー参加者を中心に、2007年7月7日に正式に研究会として設立される

表 2. 現在の滋賀ヘルニア研究会参加施設と世話人一覧

日野記念病院	東田 宏明	豊郷病院	藤野 光廣
能登川病院	内藤 弘之		井 武和
市立長浜病院	神田 雄史	長浜赤十字病院	下松谷 匠
	東出 俊一		丹後 泰久
	矢田 善弘	彦根中央病院	都築 英之
近江八幡市立総合医療センター	中野 且敬	琵琶湖大橋病院	長谷川 均
大津市民病院	橘 強	守山市民病院	河崎 千尋
大津赤十字病院	吉川 明		蔦本 慶裕
草津総合病院	平野 正満	野洲病院	渡邊 信介
	一瀬 真澄		西村 彰一
甲南病院	田中 久富	高島市民病院	岡内 博夫
	神谷 純広	独立行政法人国立病院機構崇善楽病院	伊藤 鉄直
公立甲賀病院	井田 健治	東近江市立蒲生病院	林 大樹
東近江市立総合医療センター	目片 英洋	彦根市立病院	生駒 誠一
湖東記念病院	籠山 三守		安田 正煜
済生会滋賀県病院	藤山 真樹	独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院	李 見良
	原田 英樹	長浜市立湖北病院	来八木 俊和
滋賀県立成人病センター		滋賀医科大学外科	佐藤 浩一郎
			清水 智治
			森 毅

(代表世話人)

ことになった。参加施設は滋賀県内でヘルニア診療を行っている主だった病院 20 施設で、その後少しずつ参加施設は増加していった。代表世話人を豊郷病院の花澤一芳先生にお願いし、滋賀医科大学外科学講座に事務局を置くことになった。2008 年からは当番世話人を決め、年 1 回、講演会と参加施設からヘルニア診療に関する一般演題を募り、ヘルニア診療について発表・意見交換を行うようになった（表 1）。

滋賀ヘルニア研究会の発足以降、本研究会のような地域的活動が活発化され、日本各地で地域単位の研究会が発足してきた。現在では、都道府県単位以上規模の地域的研究会が、先に述べた日本ヘルニア学会の地方支部として 18 の団体が認定され、日本ヘルニア学会を中心とした活動を行われるようになってきている。この中で、滋賀ヘルニア研究会は、最も創立が早かった地方支部のひとつである。

滋賀ヘルニア研究会の現状

昨年までに 16 回の研究会の開催を重ね、参加施設は滋賀県内 26 施設まで増加している（表 2）。2009 年 4 月からは、参加施設に鼠径ヘルニアの分類、麻酔方法、術式、手術時間、入院期間などのデータ登録を依頼し、後方視的に解析を行っている。ID、氏名などの個人情報データ登録に含めず、解析もインターネットの接続のないパソコンで処理し、データは特定の USB でのみ保存するなど、データの取り扱いには細心の注意を払っており、2016 年までで約 5300 例のデー

タが集積されている。これらのデータをもとに滋賀県内のヘルニア診療の特長や各施設間のヘルニア診療の違いなどを検討し、全国規模の学会などで成果を発表している（表 3）。

滋賀ヘルニア研究会からの成果報告の紹介

表 3 に示すように、多くの成果発表を行ってきている。2010 年には、2009 年より集計した 300 例のデータを分析し、県内ではダイレクターゲル法が全国平均と比較して多い傾向にあることや、ヘルニア分類によって術式を変えている事などを報告した。また、2014 年には、125 例の再発鼠径ヘルニアに対する手術症例について検討し、初発症例と比較し手術時間が長い事や術式として、プラグメッシュ法が多く採用されていることなどを発表した。さらに、2016 年には、消化器外科学会のディベートセッションで、7 年間、4700 症例を検討し、最近全国的に増加している腹腔鏡下ヘルニア修復術が滋賀県内においても、2009 年の 10%程度から 2015 年 20%まで増加していることや、前方アプローチ手術と腹腔鏡下手術とを比較し、腹腔鏡下手術は有意に手術時間が長い事などについて報告している。

滋賀ヘルニア研究会の今後

今後も年 1 回の予定で開催し、エキスパートによる講演会と演題発表の形式で継続予定である。また、データ登録では参加施設の術前・術中のデータは十分に集積できている。ここ数年、腹腔鏡下手術が増加しており、今後もさらに増えることが予想され、症例を蓄

表 3. 滋賀ヘルニア研究会からの成果報告一覧

(学会発表)	
1. 第 9 回滋賀ヘルニア研究会 (平成 2010 年 12 月 12 日) 「滋賀ヘルニア研究会参加施設におけるヘルニア分類改訂後のヘルニア手術症例の検討」 滋賀ヘルニア研究会 森 毅 (滋賀医科大学外科学講座)	6. 第 9 回日本ヘルニア学会学術集会 (平成 2011 年 8 月 1 日) 滋賀ヘルニア研究会における日本ヘルニア学会・鼠径ヘルニア分類 2009 年版と術式の検討 滋賀ヘルニア研究会 (滋賀医科大学 外科学講座) 清水智治、森 毅、岡本 正吾、柳橋 健、下松谷 匠、田村 淳、横田 徹、平野正満、内藤弘之、渡邊 信介、東出俊一、山本 明、林 直樹、花澤一芳、来見良誠、谷 徹
2. 第 8 回日本ヘルニア学会学術集会 (平成 2010 年 4 月 17 日) ハイブリッドポスター (HP-057) 滋賀ヘルニア研究会参加施設におけるヘルニア分類改訂後の成人鼠径ヘルニア手術症例の検討 滋賀ヘルニア研究会 (滋賀医科大学 外科学講座) 清水智治、柳橋 健、岡本正吾、林直樹、辻雅衛、庄林智、岡内博、森毅、内藤弘之、横田徹、眞本慶裕、西村彰一、花澤一芳、来見良誠、谷 徹	7. 第 9 回日本ヘルニア学会学術集会 (平成 2011 年 8 月 2 日) 共通シンポジウム 滋賀ヘルニア研究会および当院での鼠径ヘルニア手術の麻酔法の検討 滋賀医科大学 外科学講座、滋賀ヘルニア研究会 森 毅、来見良誠、張 弘富、清水智治、久保田良浩、阿部 元、岡本 正吾、柳橋 健、下松谷 匠、田村 淳、横田 徹、平野正満、内藤弘之、花澤一芳、谷 徹
3. 第 35 回 日本外科学系連合学会 (平成 2010 年 6 月 18 日) ワークショップ 9 (WS-9) 「ヘルニア分類に基づく成人鼠径ヘルニアの手術術式の検討」 滋賀ヘルニア研究会 (滋賀医科大学 外科学講座) 清水智治、下松谷 匠、眞本慶裕、内藤弘之、横田 徹、渡邊信介、川口 晃、東出俊一、田村 淳、平野正満、増山 守、豊田英治、花澤一芳、来見良誠、谷 徹	8. 第 11 回日本ヘルニア学会学術集会 (平成 2013 年 5 月 10 日) 滋賀ヘルニア研究会における再発鼠径ヘルニアに対する手術症例の検討 森 毅、清水智治、柳橋 健、増山 守、下松谷 匠、東出俊一、吉川 明、安田 誠一、横田 徹、眞本 慶裕、来見良誠、花澤一芳、谷 徹
4. 第 65 回日本消化器外科学会総会 (平成 2010 年 7 月 16 日) 滋賀ヘルニア研究会参加施設におけるヘルニア分類改訂後の成人ヘルニア手術症例の検討 森 毅、柳橋 健、岡本 正吾、林直樹、辻雅衛、庄林智、清水智治、花澤一芳、来見良誠、谷 徹	9. 第 38 回 日本外科学系連合学会 (平成 2013 年 6 月 6 日) 滋賀ヘルニア研究会における再発鼠径ヘルニアに対する手術症例の検討 森 毅、清水智治、柳橋 健、増山 守、下松谷 匠、東出俊一、吉川 明、安田 誠一、横田 徹、眞本 慶裕、来見良誠、花澤一芳、谷 徹
5. 第 72 回日本臨床外科学会総会 (平成 2010 年 11 月) 「成人鼠径部ヘルニア分類改訂版の検証と手術術式の検討」 滋賀ヘルニア研究会 (滋賀医科大学 外科学講座) 清水智治、来見良誠、花澤一芳、森 毅、柳橋 健、岡本正吾、下松谷 匠、眞本慶裕、内藤弘之、林 直樹、横田 徹、渡邊信介、川口 晃、川崎千尋、谷 徹	10. 第 65 回日本消化器外科学会総会 (平成 2014 年 7 月 18 日) 滋賀ヘルニア研究会における再発鼠径ヘルニア手術症例の検討 森 毅、清水智治、柳橋 健、増山 守、下松谷 匠、東出俊一、吉川 明、安田 誠一、横田 徹、眞本 慶裕、来見良誠、花澤一芳、谷 徹

(論文発表)

「日本ヘルニア学会「鼠径部ヘルニアの分類 (改訂版)」と手術術式の検討」
滋賀ヘルニア研究会
清水智治、来見良誠、花澤一芳、森 毅、村田 聡、柳橋 健、岡本正吾、下松谷 匠、眞本慶裕、内藤弘之、林 直樹、横田 徹、渡邊信介、川口 晃、藤 洋三、神谷純広、都築英之、庄林 智、川崎千尋、鈴木雅之、谷 徹

積していくことにより手術術式の変遷などヘルニア診療の歴史を見ていくことが出来ると考え、今後も集積を続けていく予定である。一方、腹腔鏡下手術の増加により、前方アプローチに比べ、再発が増えていることが報告されている³⁾。現在のデータベースでは、ヘルニア手術の結果やヘルニア診療の質については評価できていない。鼠径ヘルニアは良性疾患であるため、第一に再発させないこと、さらに術後の慢性疼痛などの合併症を少なくする事が重要である。今後、現在行っているデータ集積で調査できていない、術後の再発、合併症などを参加施設からデータ収集できないか模索中である。これらのデータは、術後にある程度観察期間が必要なため、データ収集が煩雑になることと、再発・合併症は各施設にとってはあまり表に出したくないデータであるため、十分なデータが集まらない可能性がある。Webでの匿名のデータ登録のような、簡便でアクセスしやすいデータ登録を工夫していく必要がある。ネガティブなデータを含めて、各施設にフィードバックする事でより充実した質の高いヘルニア診療がおこなっていただけるのではないかと考えられる。

文献

- [1] DeBord, JR : The historical development of prosthesis in hernia surgery. Surg Clin North Am. ;78(6):973-1006,1998
- [2] Lichtenstein IL Hernia repair without disability. 1st ed C.V. Mosby, St Louis, 1970
- [3] 北野 正剛, 山下 裕一. 内視鏡外科手術に関するアンケート調査-第12回集計結果報告-. 日本内視鏡外科学会雑誌, 19:495-640, 2014

— 症例報告 —

当院にて経験した巨大後腹膜脂肪肉腫の3例

東口貴之, 長門優, 谷口正展, 丹後泰久, 張弘富, 中村一郎, 中村誠昌, 塩見尚礼, 下松谷匠
長浜赤十字病院 外科

Three cases of giant retroperitoneal liposarcoma

Takayuki HIGASHIGUCHI, Masaru NAGATO, Masanobu TANIGUCHI, Yasuhisa TANGO, Hirotomi CHO, Ichiro NAKAMURA, Tomoaki NAKAMURA, Hisanori SHIOMI, and Takumi SHIMOMATUYA

Department of Surgery, Nagahama Red Cross Hospital

Abstract Three cases of retroperitoneal liposarcoma are reported with review of several papers in the Japanese literature. The first case, a 65-year-old woman, underwent four exploratory laparotomies and is alive for 3 years. The second case, a 76-year-old man, developed a recurrent retroperitoneal liposarcoma 2 years after initial surgery, and underwent re-laparotomy with a rectal cancer resection. The third case, an 85-year-old man, has been followed up as for 6 months after initial laparotomy. Some reviews of the literature revealed that there is no characteristic symptom even in the advantaged stage of retroperitoneal liposarcoma, and so most tumors grow huge at the diagnosis. Complete resection is the only effective treatment for peritoneal liposarcoma with combined resection of adjacent organs. Local recurrence frequently occurred with high probability. However, the patients with recurrent tumor that had been resected curatively showed similar survival rate compared to that of those with curatively resected tumor at initial operation. In order to improve the therapeutic results of retroperitoneal liposarcomas, early detection of postoperative recurrence and repeated curative operations have to be performed.

Keyword retroperitoneal liposarcoma, surgery, dedifferentiation, recurrence

はじめに

後腹膜脂肪肉腫は比較的希な疾患ではあるが後腹膜に発症する軟部悪性腫瘍としては最多である。一般に自覚症状に乏しく、巨大腫瘍として発見されることが珍しくなく局所再発率が高く、複数回の切除術を要する症例も少なくない。今回、当院にて巨大な後腹膜脂肪肉腫を3例、経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

症例1：患者65歳、女性。

主訴：腹部膨満感

既往歴：左卵巣嚢腫 48歳

現病歴：初診日の3ヶ月前より腹部の膨隆を自覚していたが放置していた。次第に膨隆が増大してきたため、近医を受診し、精査加療目的に当院を紹介受診さ

れた。

身体所見：上腹部から下腹部まで腹部全体が膨隆していた。触知する腫瘍は表面平滑で弾性軟であった。

血液検査所見：特記すべき異常所見を認めず。

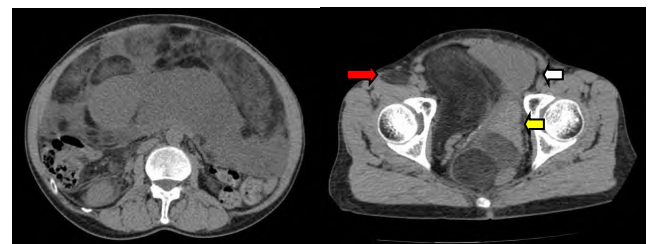


図1.腹部CT検査

画像所見：腹部CTでは、右側は肝下面に頭側境界を認め、骨盤内で膀胱(図1.白矢印)と子宮(図1.黄矢印)

Received: January 11, 2017. Accepted: March 6, 2017

Correspondence: 長浜赤十字病院 外科 東口 貴之

〒526-8585 滋賀県長浜市宮前町14番7号 th568712@me.com

当院にて経験した巨大後腹膜脂肪肉腫の3例

を左側に圧排しつつ、右大腿輪を通過して鼠径部(図1.赤矢印)まで至り、左側は左側腎門部の高さから骨盤内に至る充実性の腫瘤を認めた。腫瘤の内部は不均一な低吸収域であった(図1)。MRIではT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を呈していた(図2)。

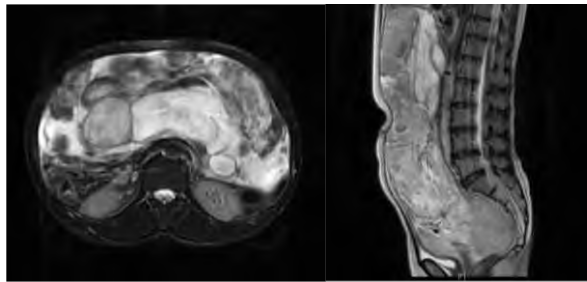


図2.腹部MRI検査(T2強調画像)

術前診断：当初、卵巣腫瘍や奇形腫を疑われたが、鼠径部の腫瘤への超音波ガイド下針生検の結果、高分化型脂肪肉腫と診断された。

予定術式：生検の結果、後腹膜脂肪肉腫と診断されていたので、根治切除のため右腎や上行結腸の合併切除を要する後腹膜腫瘍摘出術が必要と判断された。

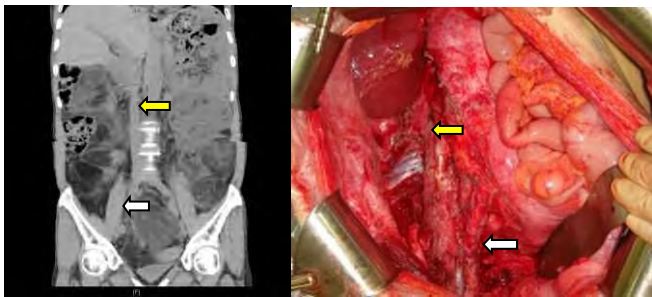


図3.術前CTと手術所見の比較

手術所見：胸骨下縁から恥骨上縁に至る腹部正中切開にて手術を開始し鼠径部の脂肪肉腫まで en bloc に腫瘍を摘出した。右大腿神経が強く腫瘍に癒着していたため右大腿神経を切離した。神経の再建は整形外科に依頼した。腫瘍は右腎を巻き込み、子宮、上行結腸に強く癒着していたため、右腎摘出、右半結腸切除、子宮全摘および両側付属器の合併切除を行った。肉眼的には腫瘍の露出は認めなかった。腫瘍の切除後は下大静脈(図3.黄矢印)、総腸骨動脈(図2.白矢印)が露出していた(図3)。

手術時間；8時間03分、出血；5,805ml、輸血；濃厚赤血球14単位,新鮮凍結血漿8単位。



図4.摘出標本

摘出標本：腫瘍径は33×28×17cm。重量は6,800gであった(図4)。

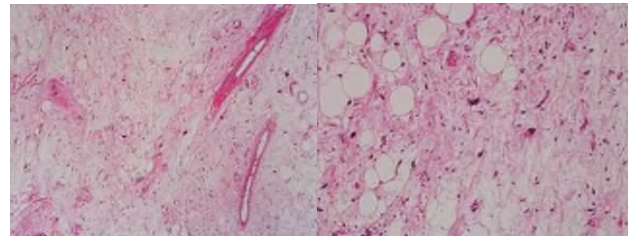


図5.病理組織標本(左：弱拡大)

病理組織所見：異型の乏しい脂肪織に大小様々な濃染性の不整核を持つ異型細胞が散在する高分化型に核異型を伴う脂肪芽細胞を認める粘液型が混在した。切除断端は陰性であった(図5)。

術後経過：初回術後2年後に腓頭部と下大静脈の間と左側腸骨腹側に再発し切除した。初回術後2年9ヶ月後には空腸間膜に再発し切除し、さらに初回術後3年6ヶ月後に大網に再発し、これも切除した。合計4回、手術を行った。各々の手術における病理組織診断の結果は、初回手術時は高分化型と粘液型が同等に混在していたが、2回目と4回目の手術時は粘液型であり、3回目の手術時は高分化型であった。経過中、核分裂像に差は無く脱分化の傾向は認めなかった。現在、初回手術より3年7ヶ月を経過して無再発生存中である。

症例2：患者；76歳、男性。

主訴：腹部膨満感

既往歴：特記事項無し。

現病歴：2ヶ月前から認める食後の腹部膨満感を主訴に近医を受診し、当院に精査加療目的に紹介受診となった。CT検査にて脂肪肉腫と診断され手術を勧められたが拒否された。その後、腫瘍の増大を認め、初診から5ヶ月後に手術を行った。



図6.身体所見

身体所見：上腹部から下腹部まで腹部全体が膨隆していた(図6)。

血液検査所見：特に異常所見無し。

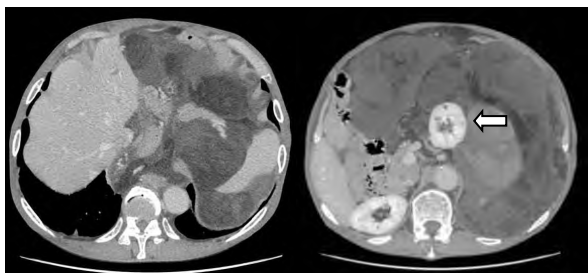


図 7.腹部 CT 検査

画像所見：左側後腹膜に腫瘍が存在し左横隔膜直下から骨盤底にまで及んでいた。腹腔内の臓器は右側に圧排され左腎(図 7.白矢印)は正中に偏位していた。腫瘍の内部は不均一な低吸収域であった。造影効果はあまり認めなかった(図 7)。

予定術式：CT 検査上、膵尾部、脾臓および左腎が腫瘍に内包されていたため、これらの臓器の合併切除を伴う後腹膜腫瘍摘出術を行う方針となった。



図 8.開腹所見と摘出標本

手術所見：胸骨下縁から恥骨上縁に至る腹部正中切開にて手術を開始した。腫瘍は脾臓と膵尾部、左腎を内包していた。左横隔膜の一部にも浸潤していた。下行結腸、膵体尾部、脾臓、左腎および横隔膜の一部を合併切除して en bloc に腫瘍を摘出した。

時間；5 時間 15 分、出血；3,780ml、輸血；濃厚赤血球 6 単位,新鮮凍結血漿 8 単位。

摘出標本：腫瘍径は 16×15×14cm であった(図 8)。

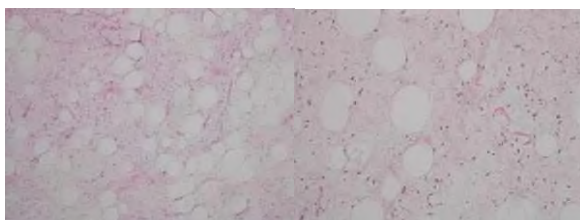


図 9.病理組織標本(左：弱拡大)

病理組織所見：高分化型脂肪肉腫で、大小様々な不整核を持つ脂肪芽細胞が存在。高悪性度の円形細胞型や多形型、脱分化型などは含まれておらず。切除断端は陰性であった(図 9)。免疫染色の結果は C-kit 3+, S100p focal+, CD34 1+, SMA 2+, Ki-67 2.2%であった。

術後経過：術後 2 年目に左大腰筋前面に再発し新たに診断された直腸癌の手術の際に切除した。初回手術後 2 年 4 ヶ月を経過して現在、再発無く経過中である。

症例 3:患者 85 歳、男性。

主訴：下血

既往歴：狭心症 65 歳 直腸癌 78 歳

現病歴：下血を主訴に来院し精査を行った結果、直腸粘膜のびらんからの出血と診断されたが、その際に施行した CT 検査にて巨大後腹膜腫瘍を指摘され、後腹膜脂肪肉腫の診断にて手術目的に入院された。

血液検査所見：Hb 12.5g/dl、Ht 37.8%と軽度の貧血と BUN 30.3mg/dL、Cre 1.60mg/dL といった軽度の腎機能障害を認めること以外は異常所見を認めなかった。

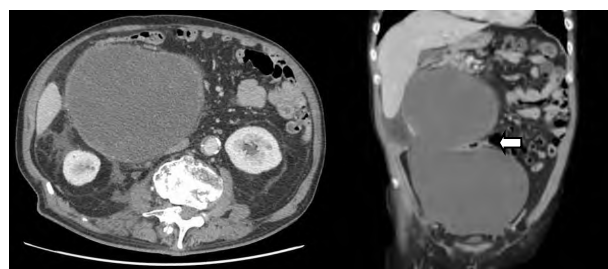


図 10.腹部 CT 検査

画像所見：腫瘍は 2 つ存在した。一方は十二指腸水平脚腹側から尾側に向かって存在し上行結腸(図 9.白矢印)を左側に圧排していた。もう一方は回盲部から骨盤内に充満して存在した。腫瘍の内部は不均一な低吸収域であった。造影効果はあまり認めなかった(図 10)。

予定術式：頭側の腫瘍と骨盤内腫瘍に上行結腸が挟まれるように存在していたため、上行結腸の合併切除を伴う後腹膜腫瘍摘出術を予定して手術を施行した。

手術所見：胸骨下縁から恥骨上縁に至る腹部正中切開にて手術を開始した。おのおの右腎および上行結腸に強固に癒着していたため合併切除し、双方とも en bloc に腫瘍を摘出した。

時間；6 時間 11 分、出血；1,153ml、輸血；濃厚赤血球 0 単位,新鮮凍結血漿 0 単位。

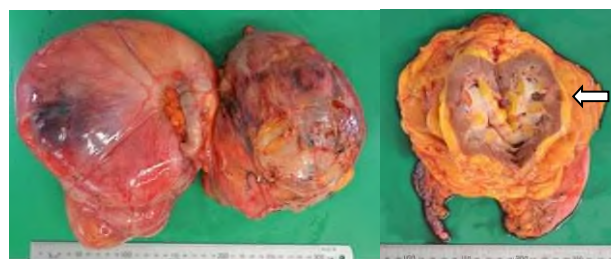


図 11.摘出標本

摘出標本：腫瘍径は 19×17×13cm と 26×21×15cm であった。腫瘍に内包された右腎(図 11.白矢印)(図 11)。

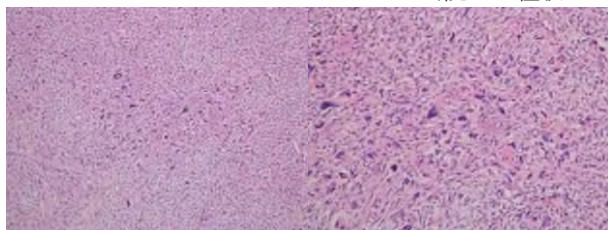


図 12.病理組織標本(左：弱拡大)

病理組織所見：粘液型を中心に、高分化型と多形型や脱分化型の腫瘍細胞が混在し、部分的に壊死や出血、炎症細胞の浸潤を認め、切除断端は陽性であった(図 12)。

術後経過：組織学的切除断端陽性ではあったが、術後半年間経過して再発所見は認めていない。

考察

後腹膜悪性腫瘍自体は発生頻度が全悪性腫瘍中の0.2%と稀な疾患ではあるが、後腹膜腫瘍は悪性腫瘍が占める割合が高いことが知られている[1-3]。その中でも後腹膜脂肪肉腫が14.7%と最も高い頻度を占めている[4]。後腹膜脂肪肉腫の好発年齢は50~60歳代といわれ、男女差はないとされている。好発部位は腎臓周囲の後腹膜や骨盤腔であるため、症状が出現した時点では20cm以上の巨大腫瘍として発見されることが多い[5-7]。病理組織学型分類は2013年のWHO分類により異型脂肪腫様腫瘍/高分化型、粘液型、多形型、脱分化型の4種類に分類されている[8]。予後は組織型により異なると言われ、異型脂肪腫様腫瘍/高分化型や粘液型は他臓器浸潤や遠隔転移が比較的小さいため5年生存率は75~90%と高いが、脱分化型は5年生存率30%と予後不良である[9]。多形型においては半数以上に肺や肝臓への遠隔転移を認め5年生存率が20~40%と予後不良と言われている[10]。治療法としては陽子線を用いた放射線治療[11]や化学療法[12,13]の報告もあるが、ともに効果について確立された見解は得られていない。Singer[5]らの報告によると肉眼的組織学的切除断端陰性(R0)、組織学的切除断端陽性(R1)、肉眼的切除断端陽性(R2)における3年疾患特異的生存率は、それぞれ87%、70%、43%であり、外科的完全切除のみが予後に寄与する治療の第一選択と考えられている。自験例においても術前診断にて後腹膜脂肪肉腫と診断されていたため、複数におよぶ臓器の合併切除もやむなしと判断していた。3症例全て複数臓器の合併切除を伴っているが、特に症例1では右大腿神経の切離と再建術を行い、完全切除を目指した手術を行った。しかし、一般に後腹膜脂肪肉腫は局所再発率が高いことが知られている。後腹膜脂肪肉腫の高い局所再発率の理由は肉眼的に被膜に覆われているように見えるが、いわゆる「偽被膜」であり腫瘍細胞が扁平化しただけのものであるため容易に被膜外浸潤を来すからである。骨・軟部肉腫切除縁評価法[14]によれば治療切除縁は腫瘍の反応層(肉眼的変色部)からの距離が5cm以上あ

るいは、それに相当する厚さのmarginであると定義されている。2~3cmでよいとの報告[15]もあるが、いずれにしても後腹膜腔や腹腔内では隣接臓器や大血管の存在により脂肪組織だけでsafety marginを確保することは難しい。診断された際にはすでに巨大腫瘍であり、かつ、再発率の高い本疾患ではあるが、Neuhaus[6]によると後腹膜脂肪肉腫119例のうち47例の再発症例に対して積極的に切除を行うことで初回切除と同等の予後が得られると報告されている。合計4回の腫瘍切除術を行った症例1においても初回手術より3年7ヶ月を経過して生存中である。

今回報告した3症例の組織型の内訳は、2例が高分化型であり1例が粘液型であったが粘液型である症例3については脱分化型の成分も含んでいた。高分化型や粘液型の局所再発率は3年で約40%と高率ではあるが、遠隔転移はまれであり、一方、多形型は遠隔転移が多く、脱分化型は3年で83%に局所再発を認め、30%に遠隔転移を認めるとされている。[5,7,16]。医学中央雑誌(2006年~2016年まで)にて「後腹膜脂肪肉腫」、「手術」、「再発」をキーワードに検索をすると28編(会議録を除く)の症例報告が存在したが、死亡例の報告は9例存在し、その組織型は1例のみ高分化型で、他は全て脱分化型であった。また、いずれの死亡症例も切除不能と診断されたのちの死亡であったが、それらの再発様式は1例のみ局所再発で、他は多発肺転移、多発肝転移、もしくは、びまん性の腹膜播種を伴う症例であった。局所再発率の高い本疾患ではあるが、積極的な再切除を繰り返すことで予後を延長することができ、一方で、切除不能に至ると予後不良となることが示唆される。

高分化型は、再発率が高いことに反して、根治切除率が脱分化型より良いとされているが、再発と切除を繰り返す経過のなかで1回以上再発した高分化型脂肪肉腫に平均7.7年の経過で脱分化するとされている。言い換えれば、脱分化型の約90%は原発性であるが、約20%は高分化型からの移行と考えられている[17]。したがって、根治切除された高分化型であっても術後の十分な経過観察期間を要すると考える。再切除においても完全切除が目的であり、画像診断による術後再発の早期発見が望ましいが、一般的に行われるCT検査、MRI検査では限界がある。ともに、脂肪肉腫中の脂肪成分の量に応じてCT検査では低吸収にMRI検査ではT1強調画像、T2強調画像ともに高信号に描出されるが、脂肪肉腫に特異的な画像所見ではない。CT検査やMRI検査以外の画像診断としてBuck[18]らFLT(¹⁸F-fluorodeoxythymidine)-PETの骨・軟部腫瘍における検出能について報告している。すなわち、17例の悪性病変には全て集積し、5例の良性病変には1例のenchondroma以外の全てに集積したと報告している。また、組織学的悪性度にも関連し、悪性度が高くなるにつれてSUVmax(最高集積値)が有意に増加すると報告している。しかし、FLT-PETはどの施設でも行えるような

一般的な画像検査ではない。今後、脂肪肉腫に特異的なマーカーの出現が待たれるところである。

今回、当院で経験した3例の後腹膜脂肪肉腫の症例を報告した。複数臓器の合併切除を要することが多いにも関わらず局所再発率の高い疾患ではあるが、切除不能と診断されるまでは積極的に切除を繰り返すことで予後を延長することができ、そのためにも、根治切除後も慎重な経過観察を行い、術後再発を早期に発見することが肝要な疾患であると言える。

文献

- [1] Jaques DP, Coit DG, Hajdu SI, et al: Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg*, 212:51-59, 1990
- [2] Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, et al: Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg*, 228:355-365, 1998
- [3] Ardoino I, Miceli R, Berselli M, et al: histology-specific nomogram for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer* 116:2429-2436, 2010
- [4] Marinello P, Montresor E, Iacono C, et al: Long-term results of aggressive surgical treatment of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Chir Ital*, 53:149-157, 2001
- [5] Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al: Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg*, 238:358-370, 2003
- [6] Neuhaus SJ, Barry P, Clark MA, et al: Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Br J Surg*, 92:246-252, 2005
- [7] Lee SY, Goh BK, Teo MC, et al: Retroperitoneal liposarcoma: the experience of a tertiary Asian center. *World J Surg Oncol*, 9:12, 2011
- [8] Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, et al: WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. World Health Organization Classification of Tumours. IARC press, Lyon, 2013
- [9] 宮本茂樹, 秦史壮, 池田慎一郎他: 後腹膜脱分化型脂肪肉腫2例の経験-免疫組織化学的検討を加えて-. *日外科系連会誌* 34:283-289, 2009
- [10] 岩崎宏: 脂肪性腫瘍-特に異型脂肪腫様腫瘍と脱分化脂肪肉腫の多様性について-. *病理と臨* 22:120-126, 2004
- [11] 岩崎寿光, 福本巧, 出水祐介他: 後腹膜脂肪肉腫に対してスペーサー手術および陽子線照射による2段階治療が奏功した1例. *日消外会誌*. 47:403-409, 2014
- [12] 桜井経徳, 武田圭佐, 伊藤浩二他: 化学療法が奏効した後腹膜脂肪肉腫の1例. *日臨外会誌*. 58:910-915, 1997
- [13] 山口龍志郎, 中川裕司, 佐藤宗勝他: Bevacizumabにより無再発長期生存が得られた脂肪肉腫の1例. *Jpn J Chemother*, 41:1183-1185, 2014
- [14] 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会/編: 骨・軟部肉腫切除縁評価法. 金原出版, 東京, 1989
- [15] 山下亮, 村岡研太郎, 松寄理登他: 後腹膜軟部肉腫の臨床病理学的検討. *日泌会誌*, 102:628-632, 2011
- [16] Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, et al: Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg*, 244:381-391. 2006
- [17] Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, et al: Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol*, 21:271-281, 1997
- [18] Buck AK, Herrmann K, Buschenfelde CM, et al: Imaging bone and soft tissue tumors with the proliferation marker [18F]Fluorodeoxythymidine. *Clin Cancer Res*, 14:2970-2977, 2008

和文抄録

当科にて経験した後腹膜脂肪肉腫の3例を若干の文献的考察を加えて報告する。症例1は65歳の女性で6,800gに及ぶ巨大な腫瘤を根治切除したが、以後、局所再発を繰り返し、合計4回の手術を行い経過観察中である。症例2は76歳の男性で初回手術より2年後に局所再発し、別に診断された直腸癌の手術の際に同時に切除した。症例3は、85歳の男性で術後半年間、再発なく経過中である。治療の第1選択は完全切除であり、そのためには複数臓器の合併切除も積極的に行うべきである。再発率は高いが、再切除が可能であれば無再発症例に劣らない予後が期待できるとされている。以上から、後腹膜脂肪肉腫の予後を延長させるには術後再発の早期発見と積極的な再切除が行われるべきである。

キーワード: 後腹膜脂肪肉腫、手術、脱分化型、再発

— 症例報告 —

超高齢者の胃潰瘍による穿孔性腹膜炎に対し、
腹腔鏡下大網充填術を行った 1 例

村本 圭史¹⁾, 三宅 亨²⁾, 清水智治²⁾, 園田寛道²⁾, 植木智之²⁾,

貝田 佐知子²⁾, 山口 剛²⁾, 飯田 洋也²⁾, 谷 眞至²⁾

1) 滋賀医科大学 医師臨床教育センター

2) 滋賀医科大学 外科学講座

Laparoscopic Omental Patch Closure For Very Elderly Patient with Perforative
Peritonitis Due To Gastric Ulcer.

Keiji MURAMOTO¹⁾, Toru MIYAKE²⁾, Tomoharu SHIMIZU²⁾, Hiromichi SONODA²⁾,

Tomoyuki UEKI²⁾, Sachiko KAIDA²⁾, Tsuyoshi YAMAGUCHI²⁾, Hiroya IIDA²⁾ and Masaji TANI²⁾

1) Clinical Education Center for Physicians, Shiga University of Medical Science

2) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

要旨 高齢化と共に超高齢者に対する手術症例も増加している。今回我々は超高齢者の穿孔性腹膜炎に対し、腹腔鏡下に手術を行った 1 例を経験したので報告する。症例は 97 歳、女性。主訴は心窩部痛。昼食を摂取後、強い心窩部痛を認め、当院救急外来受診となった。既往歴は大動脈弁狭窄症、狭心症で低用量アスピリン内服中であった。来院時現症は意識清明で、体温は 38.1℃、腹部は膨満し、心窩部から上腹部中心に自発痛と圧痛を認め、腹部全体に筋性防御を認め、腸蠕動音は亢進していた。血液検査所見は WBC 8300/ μ l, CRP 2mg/dl と軽度の炎症反応の上昇を認めた。腹部単純 X 線写真、右側臥位正面像で腹腔内遊離ガスを認めた。腹部単純 CT 検査所見では腹腔内遊離ガスと腹水、胃噴門部から胃体上部の壁肥厚を認めた。以上より上部消化管穿孔、汎発性腹膜炎の診断で腹腔鏡下に手術を行った。術中所見では上腹部を中心に混濁した腹水を認め、小腸、大腸、十二指腸に明らかな穿孔部位を認めなかった。胃体上部前壁小弯側に胃壁の肥厚とその中心に pin hole 大の小孔を認めた。腹腔鏡下に大網充填術を行った。術後経過は術後 3 日目からリハビリテーションを開始し、術後 5 日目より経口摂取を始めた。経過良好で術後 23 日目に退院となった。本症例では超高齢者の上部消化管穿孔性腹膜炎に対し腹腔鏡下に緊急手術を施行し、術後合併症を認めなかった。積極的な術後リハビリテーションにより ADL の低下を認めること無く退院が可能であった。

キーワード：汎発性腹膜炎、腹腔鏡手術、超高齢者

はじめに

高齢化に伴い、高齢者の緊急手術が増加することが予想される。高齢者は併存症が多く、また、加齢による生理機能の低下や臓器予備能の低下から耐術能の低下が予想される。このことから、術後合併症や活動性

低下の危険性も高く、慎重な周術期管理が必要である。今回、我々は超高齢者の穿孔性腹膜炎に対し、腹腔鏡下に大網充填術を施行したので、若干の文献的考察と共に報告する。

Received: January 14, 2017. Accepted: March 7, 2017

Correspondence: 滋賀医科大学 医師臨床教育センター 村本 圭史

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

症例

患者: 97 歳 女性

主訴: 心窩部痛

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 大動脈弁狭窄症、狭心症 (96 歳時に#13 の 90%狭窄に対し、ステント留置)、高血圧、脂質異常症
 常用薬: プラバスタチンナトリウム 10mg、ロサルタンカリウム 25mg、アスピリン 100mg、ランソプラゾール 15mg、フロセミド 10mg、酸化マグネシウム 660mg

生活歴: 機会飲酒、Activity of Daily Living (ADL) 自立、ECOG Performance Status (PS) 0

アレルギー: 特記すべきものなし

現病歴: 昼食を摂取後に心窩部痛を自覚し、当院救急受診となった。

入院時現症: 身長 130.2cm、体重 33.1kg、意識清明で Glasgow Come Scale (GCS) スコア (E4V5M6) であった。体温 38.1℃、脈拍 106 回/分、血圧 146/92 mmHg、呼吸数は 22 回/分で SpO₂ 98% (room air) であった。

入院時身体所見: 眼瞼結膜は蒼白認めず、眼球結膜に黄染を認めなかった。心音は整で、収縮期雑音を聴取した。呼吸音は清で肺雑音を認めなかった。腹部は膨満し、心窩部から上腹部中心に自発痛と圧痛を認めた。腹部全体に筋性防御を認めた。反跳痛は陽性、腸蠕動音は亢進していた。四肢に浮腫を認めなかった。

入院時血液生化学検査: Hb 9.7 mg/dl の貧血を認めた。白血球 8300/μL、CRP 2mg/dl と炎症反応の上昇を認め、BUN 26.2 mg/dl、CRE 1.11mg/dl と腎機能の悪化を認めた。静脈血中の Lactate 22 mg/dl であった(表 1)。

表 1 入院時血液検査所見

RBC	2.85	×10 ⁶ /μl	AST	21	IU/l
Hb	9.7	g/dl	ALT	35	IU/l
Ht	28.6	%	LDH	309	IU/l
WBC	8.3	×10 ³ /μl	pH	7.458	
PLT	163	×10 ³ /μl	pCO ₂	36	mmHg
CRP	2	mg/dl	pO ₂	69.2	mmHg
BUN	28.2	mg/dl	HCO ₃ ⁻	25.1	mmol/L
CRE	1.11	mg/dl	B.E.	1.8	mmol/L
Na	139	mEq/l	Lac(V)	22	mg/dL
K	4.4	mEq/l			
Ca	9.1	mg/dl			

腹部 X 線検査: 臥位で小腸ガス像と、腹腔内透過性の亢進を認め(図 1)、右側臥位で腹腔内遊離ガスを認めた(図 2)。



図 1. 腹部レントゲン所見



図 2. 腹部レントゲン所見

胸腹部単純 CT 検査: 上腹部を中心に腹腔内遊離ガスを認めた(図 3)。胃噴門部から胃体上部にかけて壁肥厚を認め、Douglas 窩に腹水貯留を認めた(図 4)。

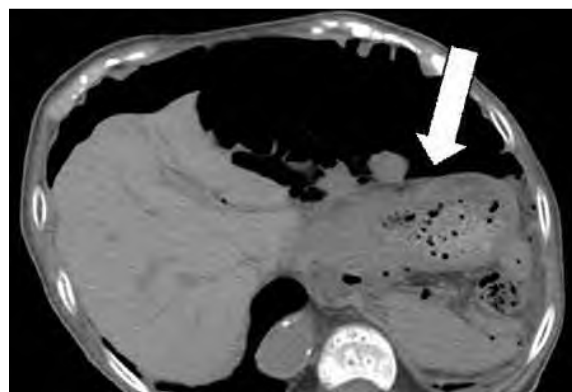


図 3. 腹部単純 CT 検査所見



図 4. 腹部単純 CT 検査所見

以上より穿孔性腹膜炎、上部消化管穿孔疑いで緊急手術を行った。

手術所見:全身麻酔下に腹腔鏡下手術を行った。臍部から 12mm のポートを、臍レベルの左右鎖骨中線上に 5mm のポートをそれぞれ挿入した。腹腔内を観察すると上腹部を中心に混濁した腹水を認め (図 5)、胃体上部前壁小弯側に胃壁の肥厚と pin hole 大の小孔を認めた (図 6)。小腸、大腸、十二指腸に明らかな穿孔部位を認めなかった。術中上部消化管内視鏡を行い、胃内腔側から潰瘍性病変と中心に穿孔部位を確認した。腹腔鏡下に大網充填術を施行し、腹腔内を温生理食塩水 5L で洗浄を行い、左右横隔膜下と Douglas 窩にドレーンを留置し、手術を終了した (図 7)。

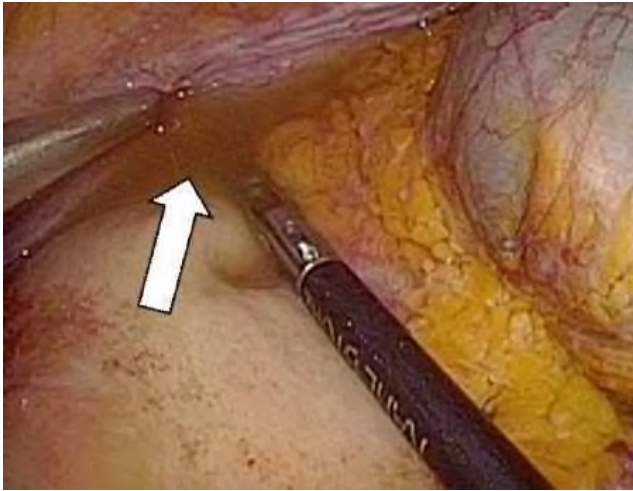


図 5. 手術所見



図 7. 手術所見

術後経過:超高齢者の緊急手術であることから術後 ICU 管理とした。術後出血を認めず、術翌日に ICU 退出となった。術後プロトンポンプインヒビターの投与を行い、抗菌薬はセフメタゾールナトリウム 1g/日、10 日間の投与を行った。術中、術後の腹水培養は陰性であった。早期離床を促す目的で、術後 3 日目からリハビリテーションを開始した。術後 5 日目から食事開始となった。術後 12 日目に上部消化管内視鏡施行し、治癒過程にある A2 の胃潰瘍を認めた (図 8)。

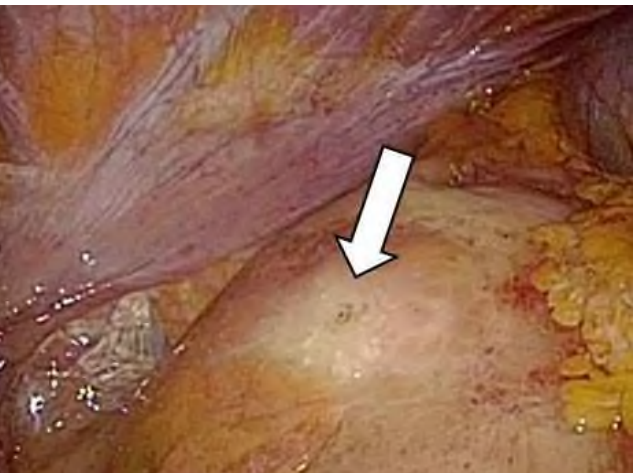


図 6. 手術所見



図 8. 術後内視鏡所見

術後 23 日目に術後経過良好で退院となった。退院時 PS は 0 であった。

考察

日本の総人口は 1 億 2711 万人であり、60 歳以上の高齢者は 3392 万人(26.7%)と年々上昇を続けている [1]。75 歳以上は後期高齢者と区分され、その中でも 85 歳以上の超高齢者は 515 万人(平成 28 年 7 月 1 日現在)である [2]。今後、高齢者の人口増加に伴い、85 歳を超える超高齢者に対する緊急手術も増加すると考えられる。超高齢者は加齢に伴う併存症の増加や、心肺機能、免疫機能の低下、また、緊急手術では十分な術前検査を行うことが難しいことから、高齢者の緊急手術におけ

る周術期リスクは高いと考えられる。

胃潰瘍の好発年齢は 40～50 歳代の中老年層であるが、十二指腸潰瘍は 10～20 歳代の若年者に多い[3]。高齢者潰瘍では女性の比率が高く、NSAIDs 潰瘍の発症リスクが若年者に比して著明に高いとされている[4]。

超高齢者（85 歳以上）における消化管穿孔について医中誌で「超高齢者」「消化管穿孔」をキーワードとして検索したところ、1992 年 8 月から 2015 年 12 月まで 22 症例の報告があった(会議録除く)。平均年齢は 94.5 歳で、男性 6 例 (27%)、女性 16 例 (73%) であり、平均寿命の長さを反映し、女性に多く、本例も女性であった。併存症としては高血圧、心房細動、虚血性心疾患など心血管系の報告を多く認めた。本症例でも狭心症に対するステント治療、高血圧、大動脈弁狭窄症と、心血管系の既往歴があり、100mg の低用量アスピリンを投与中であった。75mg の低用量アスピリン内服でもオッズ比で 2.3 の消化管出血のリスク上昇があるが、一方で、急性心筋梗塞患者の再梗塞の発生を 49%低下させるため、低用量アスピリン内服は急性心筋梗塞既往のある患者には必要であると考えられる[5]。本症例ではプロトンポンプインヒビターの併用下において、胃潰瘍の穿孔を認めた。低用量アスピリン投与中は抗潰瘍薬を投与中であっても、胃穿孔のリスクを考慮する必要があると考えられた。穿孔部位別は大腸 12 例 (55%)、小腸 5 例 (23%)、胃 3 例 (14%)、食道 1 例 (4%)、十二指腸 1 例 (4%) と大腸穿孔が多く、胃穿孔は 14%と 3 番目であった。本症例では疼痛部位が上腹部中心であったこと、また、腹部 CT で上腹部中心に腹腔内遊離ガスを認めたこと、胃壁の肥厚を認めたことから、高齢者では稀ではあるが、術前診断として上部消化管穿孔を第一に考えた。穿孔の原因は特発性 8 例 (36%)、腫瘍 4 例 (18%)、憩室炎 3 例 (14%)、薬剤性 3 例 (14%)、GERD 1 例 (4%)、気腫性胆嚢炎 1 例 (4%)、PTP シート誤飲 1 例 (4%)、イレウス 1 例 (4%) であった。特発性が最も多く、高齢者の組織の脆弱性を反映したものと考えられた。腫瘍による穿孔が 18%と多く、胃潰瘍穿孔は 1 例(4%)と高齢者では稀であった。本症例では胃癌の穿孔も考慮し、術中内視鏡を行うことで、胃癌による穿孔を除外することが可能であった。治療方法は外科手術が 19 例 (86%)、保存的加療が 3 例 (13%) であり、多くで外科手術がなされており、保存的加療は少数であった。

「消化性潰瘍診療ガイドライン 2015」では外科的治療の適応は発症後時間経過が長い、腹膜炎が上腹部に限局しない、腹水が多量、胃内容物が大量、年齢が 70 歳以上[6]、重篤な併存疾患がある、血行動態が安定しない場合とされている[7]。本症例は 97 歳であり、汎発性腹膜炎であったことからガイドラインに準じた治療であった。超高齢者であることから、周術期リスクが高いことが予想され、汎発性腹膜炎であること、加齢による創傷治癒遅延、免疫能の低下により穿孔部の

閉鎖遅延、膿瘍形成などの重症化の危険性、プロトンポンプインヒビター投与中の発症であることを考慮し、早期に手術加療を行った。結果的に穿孔部は pin hole 大の小孔であったことから、胃管によるドレナージと絶飲食、抗潰瘍薬、抗菌薬の投与による保存的加療も考えられるが、治療期間の遷延、膿瘍形成や状態悪化による急変の可能性もあり、保存的治療下では慎重な経過観察ともに、改善が認められない場合は速やかに外科的治療を行う必要があると考えられた。消化性潰瘍に対する術式は腹腔洗浄ドレナージ、穿孔部閉鎖、大網被覆であり[6]、本症例も同術式を施行した。

高齢者に対する外科手術は外科侵襲からの回復遅延により、術後合併症や退院時の ADL の低下、入院期間の遷延となる可能性がある。遠藤らは超高齢者に対し、術後早期からの理学療法をおこない、呼吸器合併症を予防することが重要であるとしている[8]。本症例においても術後 3 日目からリハビリテーションを開始することで、PS が低下すること無く、術後 23 日目に退院が可能であった。

今回我々は超高齢者の胃穿孔に対し、腹腔鏡手術を行った 1 例を経験した。超高齢者の汎発性腹膜炎であったが腹腔鏡による低侵襲手術と積極的なリハビリテーションを含む術後管理により、合併症無く退院することが可能であった。

文献

- [1] 内閣府政策統括官：平成 27 年年度 高齢化の現状と将来像。平成 28 年版高齢者社会白書。東京
- [2] 「人口推計」(総務省統計局)
- [3] 浅香 正博, 菅野 健太郎, 千葉 勉. カラー版消化器病学 基礎と臨床 初版. 西村書店. 658-665, 2013
- [4] 溝上 裕士, 岩本 淳一. 高齢者胃潰瘍の疫学. 日本臨床 68 巻 11 号 Page1973-1977(2010.11).
- [5] 辻 晋吾. 高齢者の消化性潰瘍. 医学のあゆみ (0039-2359)210 巻 5 号 Page495-499(2004.07)
- [6] Trevor J. Crofts, M.S., Kenneth G.M. Park, M.B., Ch.B., Robert J.C. Steele, M.D., Sydney S.C. Chung, M.D., and Arthur K.C. Li, M.D. A Randomized Trial of Nonoperative Treatment for Perforated Peptic Ulcer. N Engl J Med 1989; 320:970-973 April 13, 1989.
- [7] 日本消化器病学会. 消化性潰瘍診療ガイドライン 改定第 2 版. 南江堂. 166-167,170-172,182-184, 2015.
- [8] 遠藤 千穂, 南 裕太, 渡邊 純・他:救急手術で救命した 99 歳大腸穿孔の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌 75 巻 4 号 Page987-991, 2016.
- [9] 鎌田 順道, 小泉 正樹, 加納 恒久・他. Calcium polystyrene sulfonate が原因となった超高齢者 S 状結腸穿孔の 1 例. 外科 77(13): 1575-1578, 2015.
- [10] 福山 充俊, 黒田 武志, 木下 貴史・他: 90 歳代超高齢者に対して腹部緊急手術を施行した 2 例. 四国医学雑誌 65 巻 1-2 号 Page34-38, 2009.
- [11] 藤田 敏忠, 生田 肇, 明松 智俊. 超高齢者に発症した特発性小腸穿孔の 1 例. 日本腹部救急医学会雑誌 29 巻 4 号 Page671-674, 2009.
- [12] 平井 栄一, 瀬下 明良, 曾我 直弘・他: 十二指腸潰瘍穿孔と気腫性胆嚢炎穿孔を併発した超高齢者の 1 例. 臨床と研究 85 巻 7 号 Page1030-1032, 2008.

- [13] 永生 高広, 高橋 学, 小笠原 和宏・他: 超高齢者大腸穿孔の1例. 臨床外科 (0386-9857) 63 卷 1 号 Page139-141, 2008.
- [14] 藤原 理朗, 中林 愛晶, 前田 肇. Press-through-package 包装誤飲による超高齢者小腸穿孔の1例. 日本臨床外科学会雑誌 66 卷 11 号 Page2716-2720, 2005
- [15] 日江井 賢, 松崎 安孝, 弥政 晋輔・他: 100 歳女性の特発性直腸穿孔緊急手術の1例. 日本臨床外科学会雑誌 58 卷 9 号 Page2099-2101, 1997.
- [16] 神崎 雅樹, 武藤 雄太, 吉野内 聡・他: 超高齢者(104 歳女性)大腸穿孔の1手術例, 同愛医学雑誌, 26(1): 71-73, 2010.
- [17] 遠近 直成, 上地 一平, 北村 宗生・他: 保存的に治療し得た超高齢者消化管穿孔(胃および結腸)の2例, 高知市雑誌, 15(1): 172-176, 2010.
- [18] 山本 武司, 森田 晋介, 高田 孝好・他: 超高齢者の特発性大腸穿孔の一例. 兵庫県全外科医会会誌 41 卷 3 号 Page18-20, 2007.
- [19] 石川 忠雄, 田上 廣一郎, 吉田 典正・他: 小腸穿孔にて緊急開腹術を施行した回腸 malignant lymphoma の1例. 東三医学会誌 20 号 Page32-33, 1998.
- [20] 田中 稔, 蔵屋敷 隆二, 西田 保二・他: 心不全及び腎不全を伴う超高齢者結腸穿孔の一治験例, 群馬医学 56 号 Page252-256, 1992.
- [21] 米沢 圭, 下松谷 匠. 超高齢者にみられた早期胃癌穿孔の1例. 兵庫県全外科医会会誌 41 卷 3 号 Page18-20, 2007.
- [22] 藤田 知之, 望月 靖弘, 牛山 俊樹・他: 保存的治療で治癒した逆流性食道炎による食道穿孔の1例. 日本臨床外科学会雑誌 61 卷 2 号 Page352-355, 2002.
- [23] 奈良 岳志. 超高齢者での小腸穿孔緊急手術後の全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害にシベレスタットナトリウムが奏効した1例. 新薬と臨床 55 卷 12 号 Page1918-1921, 2006.
- [24] 島山 悟, 親松 学, 佐藤 賢治・他: 非ステロイド系抗炎症剤が原因と考えられた大腸穿孔の1例. 日本臨床外科学会雑誌 65 卷 2 号 Page424-428, 2004.
- [25] 中島 弘樹, 根本 雅明, 前田 光久・他: 100 歳男性に発症した回腸憩室穿孔性腹膜炎の1治験例. 手術 54 卷 6 号 Page855-858, 2000.
- [26] 三木 章大, 湯浅 康弘, 増田 有理・他: 97 歳女性、大腸穿孔の1救命例. 徳島赤十字病院医学雑誌 18 卷 1 号 Page84-87, 2013.
- [27] 高橋 英幸, 栗栖 茂, 八田 健・他: 超高齢者(100 歳以上)3 例に対する手術経験. 四国医学雑誌 68 卷 1-2 号 Page45-52, 2013.
- [28] Hanazaki Kazuhiro, Makiuchi Akiko, Igarashi Jun, et al. 特発性直腸穿孔による糞便性腹膜炎 93 歳女子の外科的治療. 長野赤十字病院医誌 11 卷 Page24-27, 1997.

— 原著論文 —

滋賀県におけるドクターズクラークの現況

西島 節子^{1) 2)}、有田 泉^{1) 3)}、梅田 朋子^{1) 4)}、洲崎 聡^{1) 5)}、
奥川 郁^{1) 6)}、馬場 真奈美^{1) 7)}、卜部 優子^{1) 8)}、樋口 明日香^{1) 9)}

- 1) 滋賀県女性医師ネットワーク会議 2) 彦根市立病院小児科
3) 高島市民病院小児科 4) 滋賀医科大学外科 5) 大津市民病院外科
6) 近江八幡市立総合医療センター外科 7) 甲南病院内科
8) 草津総合病院産婦人科 9) 市立長浜病院産婦人科

Current Status of the Doctor's Clerk in Shiga Prefecture

Setsuko NISHIJIMA^{1) 2)}, Izumi ARITA^{1) 3)}, Tomoko UMEDA^{1) 4)},
Sato SUZAKI^{1) 3)}, Kaori OKUGAWA^{1) 6)}, Manami BANBA^{1) 7)},
Yuuko URABE^{1) 8)} and Asuka HIGUCHI^{1) 9)}

- 1) The network for female physicians in Shiga,
2) Department of pediatrics, Hikone Municipal Hospital,
3) Department of pediatrics, Takashima Municipal Hospital,
4) Department of surgery, Shiga University of Medical Science,
5) Department of surgery, Otsu Municipal Hospital,
6) Department of surgery, Omihachiman Community Medical Center,
7) Department of internal medicine, Kohnan Hospital,
8) Department of Gynecology and Obstetrics, Kusatsu General Hospital,
9) Department of Gynecology and Obstetrics, Nagahama City Hospital

Abstract: To create of comfortable environment including work-life balance, a various plan to reduce physician's work load is suggested. The utilization of doctors' clerk (DC), which is called medical office assistant, medical clerk or medical coordinator is effective to support of the doctor's office work. To access current status of DCs, a questionnaire was send to 57 medical facilities in Shiga prefecture by the network for female physicians in Shiga. DCs had been assigned to 26 of 50 facilities (52%). The number of DCs was one to 34 per one facility. The facilities where DCs was placed in all departments were five (19.2%). The main work content of DCs was preparation of medical certificates (88.5%) and input substitution of medical record (76.9%). There were few DCs who engaged in work about healthcare quality improvement (30.8%) and output of administration record (3.8%). 32.8% of DCs was regular employer and 67.2% was irregular-employed. The medical training for DCs was held in 12 facilities (46.4%). To achieve more effect from the utilization of DCs, the review of duties contents and the system propelling the eager participation of DCs are necessary.

Keywords: physician's work load, doctor's clerk, medical office assistant, work-life balance,

Received: January 13, 2017. Accepted: March 7, 2017.

Correspondence: 彦根市立病院小児科 西島 節子

〒522-8539 彦根市八坂町 1882 番地 setsukot@belle.shiga-med.ac.jp

はじめに

近年、日本の医師国家試験合格者の3分の1は女性である。女性医師の大半は、卒後10年前後に研究、専門医研修などと結婚、出産、育児など大きなライフイベントが重なり、離職を余儀なくされるか短時間就労などへの変更が必要となる。また、指導医や管理職になる時期には親の介護などの負担がかかってくることが多い。ほとんどの女性医師はこのような状況の中でも働き続けることを望んでいる。このような女性医師同士のネットワーク構成や交流、女性医師の相談窓口の効果的な在り方を検討する目的で平成24年5月31日に滋賀県医師会、滋賀県病院協会、滋賀医科大学の三者で構成される滋賀県女性医師ネットワーク会議が発足した。この会議が主催となって女性医師交流会を開催し、平成26年11月には女性医師の就業とキャリア形成のための提言^[1]を行った。平成28年度から、滋賀県医師キャリアサポートセンター運営事業に統合されて活動している。

女性医師の働きやすい環境を整えていくためには男性医師も含めた医師全体の働き方を見直しワークライフバランスの実現できる職場を築く必要がある。医師の負担軽減策として、多様な勤務形態の導入や、チーム医療などが挙げられるが、今回は医師事務作業補助者の活用について検討を行った。

最近、医師が医療業務のほかに書類作成に時間を取られ負担が大きくなっている状況の対策として、診断書作成補助や電子カルテの代行入力などを行う事務作業を導入する施設が出始めてきた。さらに、平成20年の診療報酬改定で「医師事務作業補助体制加算」が新設されてから医師事務作業補助者はより広く導入されるようになってきた。この加算体制における医師事務作業補助者の業務は、図1に挙げた4種類の業務（①医療文書の作成、②診療録への代行入力、③医療の質の向上に資する事務作業、④行政上の業務）である。一方、診療報酬上、兼ねることのできない業務もある。

医師事務作業補助者は、各施設によってドクターズクラーク、メディカルクラーク、メディカルコーディネーターなど様々な名称で呼ばれている。今回、滋賀県内の病院において医師事務作業補助者（本稿ではドクターズクラーク：DCと略す）をどのように活用して医師の業務軽減を図っているかを明らかにする目的で調査を行った。

方法 調査対象は滋賀県病院協会に所属している県内すべ

ての病院（57施設）とし、病院協会から調査の趣旨を説明し調査票を送付した。質問項目は、診療報酬上の加算の有無に關係な

- | |
|--|
| <p>1. DCの業務：医師または歯科医師の指示のもとに行う下記の業務</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 診断書などの文書作成の補助 (2) 診療録への代行入力 (3) 医療の質の向上に資する事務作業 <ul style="list-style-type: none"> ①診療に関するデータ整理 ②院内がん登録等の統計・調査 ③医師の教育や臨床研修のカンファレンスのための準備作業等 (4) 行政上の業務 <ul style="list-style-type: none"> 救急医療情報システムへの入力 感染症サーベイランス事業に係る入力等 <p>2. DCの業務としないもの</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 医師以外の職種の指示のもとに行う業務 (2) 診療報酬の請求事務（DPCコーディングに関わる業務を含む） (3) 窓口・受付業務 (4) 医療機関の経営・運営のためのデータ収集業務 (5) 看護業務の補助 (6) 物品搬送業務 |
|--|

図1 医師事務作業補助者体制加算を算定できるDCの業務

くDCを配置しているか、配置している場合はその業務内容、成果や課題についてなどの14項目である。調査期間は平成27年7月1日から17日までとし、郵送で回収した。

結果

1. 調査票の背景

調査票は57施設中50施設（87.8%）から回収され、これらを本調査の対象とした。50施設の内訳は、病床数50床未満が4施設、51床以上100床未満が4施設、101床以上200床未満が22施設、201床以上300床未満が4施設、301床以上500床未満が9施設、501床以上が7施設であった（図2）。回答のあった病院の総病床数は13022床であり滋賀県全体の

病床 14492 床の 89.8%を占めていた。

2. 配置の有無

滋賀県内における DC の総数は 268.4 人であった。小数点以下の数字になったのは、短時間勤務の職員を 1 人未満で計算して記載した病院があったためである。DC を配置している病院は、50 床未満が 0 施設 (0%)、51 床以上 100 床未満が 2 施設

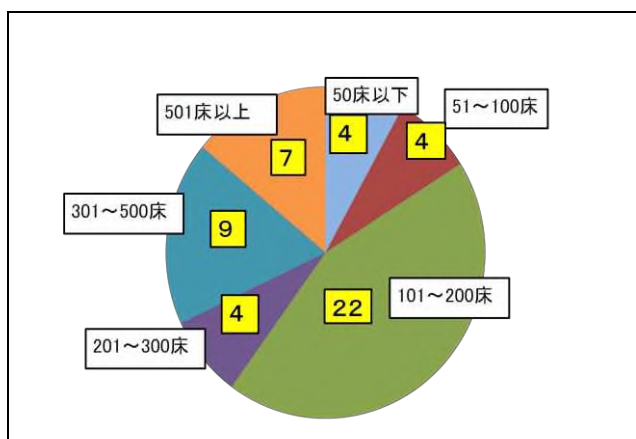


図 2. 回答のあった 50 施設の内訳

設 (50.0%)、101 床以上 200 床未満が 11 施設 (50.0%)、201 床以上 300 床未満が 0 施設 (0%)、301 床以上 500 床未満が 6 施設 (66.7%)、501 床以上が 7 施設 (100%) の計 26 施設 (52.0%) であった (図 3)。病床規模の大きい病院ほど DC を配置している傾向にあった。また 3 施設は「医師事務作業補助加算」の届出をしていなかった。理由は、特定機能病院または、申請準備中とのことであった。

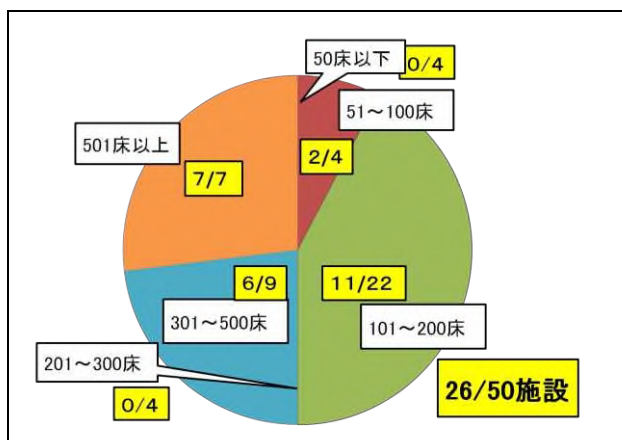


図 3. DC 配置の有無

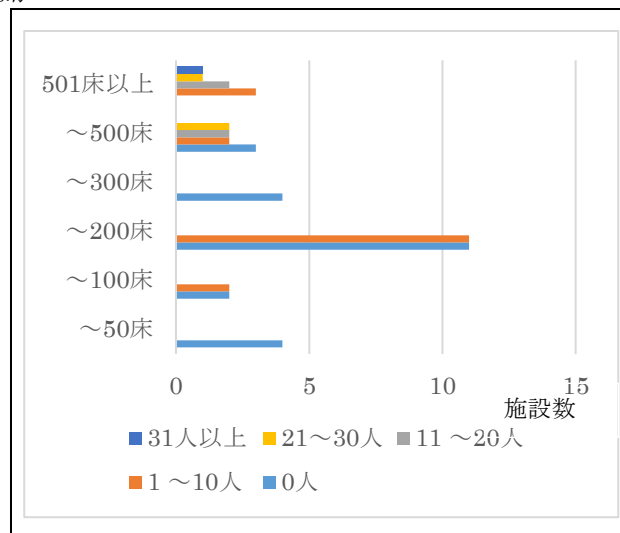


図 4. DC の配置数

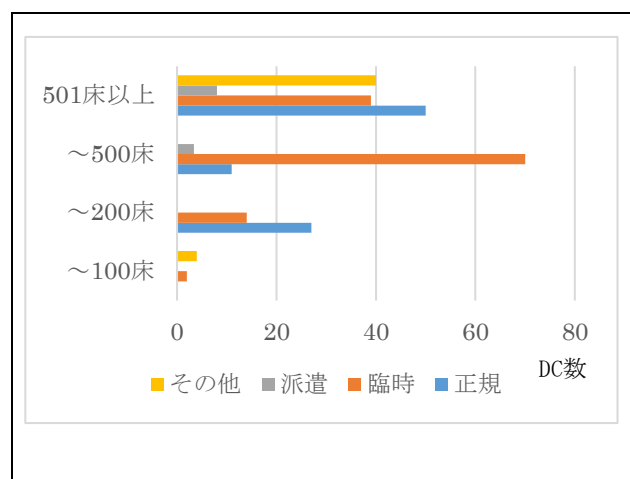


図 5. DC の雇用形態

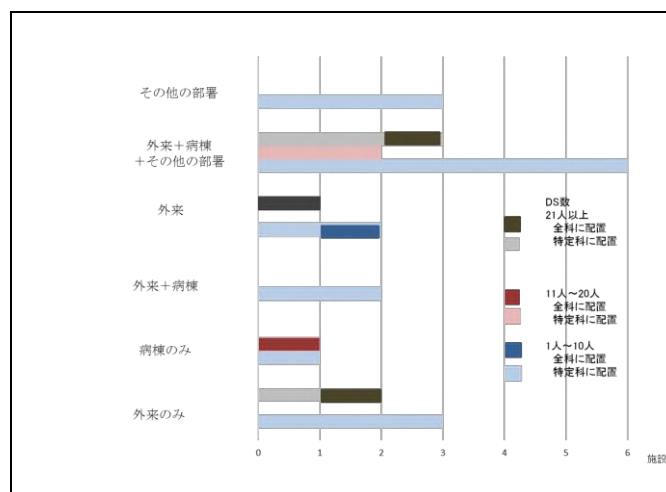


図 6. DC の配置および所属部署

3. DC の配置数

DC の 1 施設当たりの配置数は、1 人から 34 人であり、病床規模数の大きい施設ほど DC 数も多い傾向にあった。(図 4)

4. DCの雇用形態

滋賀県内のDC総数268.4人のうち正規職員は88人(32.8%)、臨時職員は125人(46.6%)、派遣職員が11.4人(4.2%)、その他(嘱託職員やパートを含む)が44人(16.4%)であり、多くの施設は複数の雇用形態を組み合わせてDCを確保していることがわかった(図5)。

5. DCの配置および所属部署

全診療科にDCを配置できていたのは5施設(19.2%)であり、診療科数の少ない施設またはDC数の多い施設であった。残り(80.8%)は、特定の診療科または医師に配置していることが明らかになった(図6)。またDCの主な所属部署は、様々であった(図6)。「医師事務作業補助体制加算」を算定するためにはDCの延べ勤務時間の8割以上の時間を病棟または外来において行われていることが条件であるため、所属部署を病棟または外来としている施設が多かった。DCの所属をその他の部署として、医局や特定の部署(医師支援室、医療秘書課など)としている施設もあった。比較的DC数の多い施設では、独立した所属部署をつくっている傾向にあった。

6. 業務内容

図7に示すように、DCの業務内容は、医療文書の作成が23施設(88.5%)、診療録への代行入力に20施設(76.9%)と多かった。一方、医療の質の向上に資する事務作業に従事させている施設は8施設(30.8%)、行政上の業務は1施設(3.8%)のみが従事させていた。DC数の多い施設ほど多様な業務に関わることができていた。また、DC導入に積極的な医師がいたりDCの所属する部署に医師が関与したりする場合には多様な業務に関わっている傾向があった。

7. DCの研修の有無

調査時に、採用後のDCに対して研修を実施していたのは12施設(46.2%)であったが、DC数が10人以下の施設では研修を実施できていない割合が70.6%に上った(図8)。

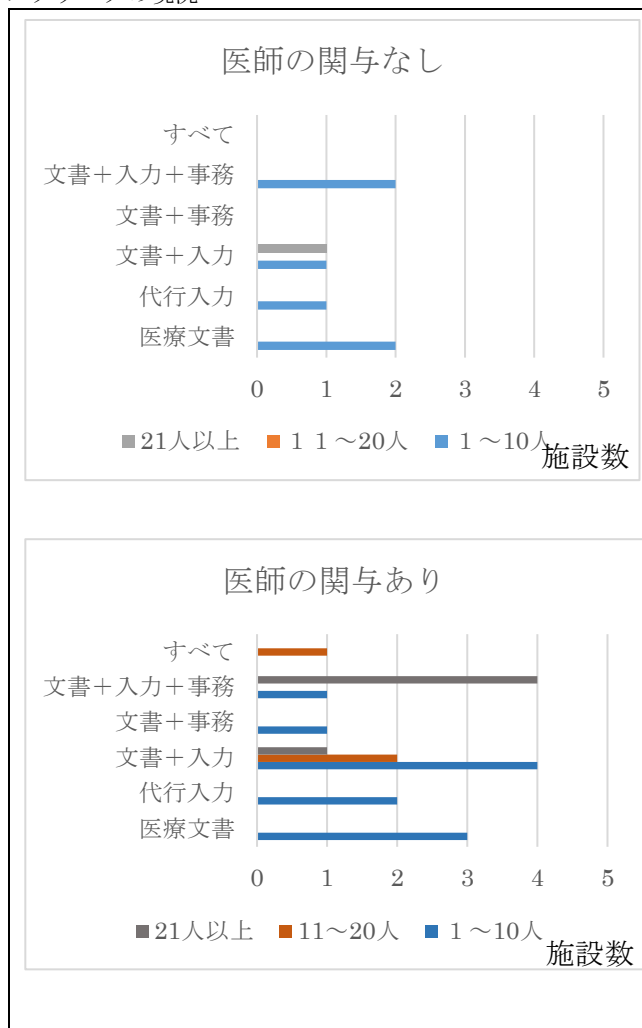


図7. DCの業務内容

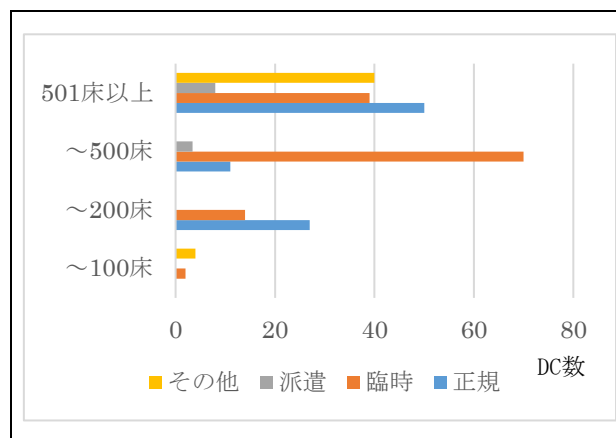


図8. DCの研修の有無

8. DC配置の成果と課題

DC採用とその活用について自由に成果や課題を挙げてもらったところ、多くの施設から医師業務の軽減に役立っており医師からも評価されていると記載があった。しかし、特定機能病院では加算が取れず人件費が持ち出しになっているとの

記載もあった。また DC を増やしたいが、不安定な身分や育成に時間のかかることが、人員不足の一要因であるとも指摘された。

考察

医師の業務軽減目的のために事務的な業務を補助する職種として DC がある。この職種は平成 20 年に「医師事務作業補助体制加算」が新設されてから、まず大規模な病院から配置が始まり、徐々に多くの施設が配置を試みるようになった^[2]。DC の業務は医療文書作成と診療録への代行入力から始まったが、現在では多様化して他の業務にも関わるようになって来ており医師の業務負担軽減に効果が上がってきている^[3]。大学病院のような特定機能病院では加算が取れないが、医師の事務作業軽減のために採用している施設^[4]も出て来ている。また加算が取れないが故に業務内容の縛りが少なく柔軟な対応ができてきている場合がある。

今回の調査で、平成 27 年 7 月時点では滋賀県の約半数の病院に DC が配置されていることが明らかになった。業務内容は医療文書作成と診療録への代行入力を中心であるが、複数の業務を行う体制が徐々に構築されてきており、医師からは医療の質の向上に資する事務作業の要望も増加している。またこのような専門的な業務に関与することで DC 自身の責任感や意欲が向上するとの報告^[3]もされている。多くの業務を行うためには DC の配置数が多いほどよいが、経営上の観点から人員は制限されざるを得ない。効率のよいシステムやテンプレート作成などが必要になると考えられる。

質の高い DC の確保は簡単なことではないと考えられている。その原因のひとつとして DC を対象として必要な知識を系統立てて教育するシステムが不十分であることが考えられる。この対策として施設独自に教育マニュアルを作成^[5]したり、特定非営利活動法人日本医師事務作業時補助者研究会が立ち上げられたりと多くの試みが始まっている。また DC は正規職員以外の雇用が多く不安定な身分であることもひとつの要因であり安定雇用の確立が望まれる。DC の定義上、医師また歯科医師の指示のもとに業務を行うことになっており特に看護師との間に軋轢を生むことがあると言われている。また DC の離職理由を調査すると DC 同士または DC と他職種との人間関係、配偶者の転勤、本人の転職などが挙げられており、コミュニケーション能力の研修やグループディスカッションなどを通じて離職率を減らす取り組み^[6]が求められる。

医師の業務軽減のためには看護師や医療技師、事務職員など多職種との連携が必要と考えられる。その中でも事務作業に関する DC の活用は新しい分野であり、今後、業務内容の多様化や見直しに加えて、DC 自身の意欲的な参画を推進するような病院経営システムの構築が必要と考えられる。

本稿の要旨は第 4 回滋賀県女性医師交流会（平成 27 年 12 月 5 日、大津市）で発表した。

謝辞 調査及び結果解析にあたり滋賀県病院協会事務局の皆様へ深謝いたします。

文献

- [1] 奥川郁, 有田泉, 洲崎聡, 梅田朋子, 古倉みのり, 西島節子, 長尾由里, 馬場真奈美, 大澤涼子. 女性医師が就業を継続していくための提言「女性医師の就業とキャリアのためのアンケート」集計結果から見えてきた現状と就業継続のために今から必要なこと. 滋賀医科大学雑誌. 28 : 9-12. 2015
- [2] 厚生労働省. 病院勤務医の負担軽減の実態調査報告. 中央社会保険医療協議会. 平成 21 年 5 月 20 日. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/d1/s0520-4b.pdf>. アクセス 2016 年 12 月 20 日
- [3] 中村隆志, 古川佳英子, 杉本徹. 医師支援室の開設効果 : 医師事務作業補助から医療の質向上に向けての取り組み. 日本医療マネジメント学会雑誌. 12 : 14-18
- [4] 林美和, 佐藤加奈子, 松本伸幸, 信岡祐彦. 聖マリアンナ医科大学病院におけるメディカルコーディネーターによる医師業務負担軽減の現状. 聖マリアンナ医科大学雑誌. 43 : 275-279, 2016
- [5] 柳野真佑, 小島園子. 電子カルテ入力における医師事務作業補助者の人材育成の取り組みと設置効果の検証. 医療秘書実務論集. 6 : 43-49, 2016
- [6] 竹下喜代美, 片渕茂, 園田美樹, 山下直美, 宮本雅子, 原向見, 渡邊健次郎. 医師事務作業補助者が長期勤務するために必要な能力と職場環境. 医療秘書実務論集. 6 : 51-58, 2016

和文抄録

最近になって医師の働き方を見直し、ワークライフバランスの実現できる働きやすい職場をつくるためにいくつかの負担軽減策が提案されている。滋賀県女性医師ネットワーク会議では、その中の医師事務作業補助者（ドクターズクラーク、

DC) について滋賀県の全医療施設にアンケートを送付して活用状況を検討した。

全 57 施設中 50 施設から回答があり、DC は 52% に当たる 26 施設に配置されており、1 施設当たり 1~34 人だった。雇用形態は正規職員が 32.8% に対して非正規職員（臨時職員や派遣職員など）が 67.2% であった。DC が全診療科に配置できていたのは 5 施設（19.2%）であり残りは特定の診療科や医師に対して配置されていた。所属部署は外来や病棟など様々であった。業務内容は医療文書の作成が 23 施設（88.5%）、診療録への代行入力が 20 施設（76.9%）に比べて、医療の質の向上に資する事務作業は 8 施設（30.8%）、行政上の業務は 1 施設（3.8%）と偏りがあった。採用後の DC の研修は 12 施設（46.2%）でしか行われていなかった。

DC の活用は医師の業務負担軽減に効果が上がっているが、今後は業務内容の見直しや効率のよいシステム、DC 自身の積極的な参画を推進するシステム構築が必要である。

キーワード：医師の業務負担軽減、医師事務作業補助者、ドクターズクラーク、ワークライフバランス

—原著論文—

滋賀医科大学医学部附属病院における緩和ケア介入の

動向に関する後方視的解析

住本 秀敏¹⁾²⁾³⁾、林 駒紀³⁾、服部 聖子³⁾、長谷川 千晶³⁾、森井 博朗³⁾、森田 幸代³⁾、
高野 淳¹⁾²⁾³⁾、寺本 晃治¹⁾²⁾³⁾、遠藤 善裕³⁾、醍醐 弥太郎¹⁾²⁾³⁾

1) 滋賀医科大学医学部臨床腫瘍学講座

2) 滋賀医科大学医学部附属病院腫瘍内科・腫瘍センター

3) 滋賀医科大学医学部附属病院緩和ケアチーム

Retrospective analysis about trends of palliative care service at Shiga

University Medical Science Hospital

Hidetoshi SUMIMOTO¹⁾²⁾³⁾, Komaki HAYASHI³⁾, Seiko HATTORI³⁾, Chiaki HASEGAWA³⁾, Hiroaki MORII³⁾, Sachiyo MORITA³⁾, Atsushi TAKANO¹⁾²⁾³⁾, Koji TERAMOTO¹⁾²⁾³⁾, Yoshihiro ENDO³⁾ and Yataro DAIGO¹⁾²⁾³⁾

¹⁾Department of Medical Oncology, Shiga University Medical Science, ²⁾Cancer Center, Shiga University Medical Science Hospital, ³⁾Palliative Care Team, Shiga University Medical Science Hospital

Abstract [Object] We compiled the details of palliative care service (PCS) provided for in-patients with cancer at Shiga University Medical Science Hospital to analyze the trends and problems of PCS retrospectively. [Methods] We analyzed the details of PCS, which was provided by palliative care team (PCT) for cancer patients since April 2012 to November 2016. [Results] The number of patients for whom PCS was provided during these periods was 623, age distributed from 10 to 93 years old (median 66), the numbers of cases with PS of 0, 1, 2, 3 and 4 were 19, 135, 134, 204 and 131, respectively. The proportion of cases with PS 3 and 4 was decreased since 2015. PCS was requested from various departments, mostly from those treating so-called five big cancers (77%). PCS was requested for pain (n=467, 25%), anxiety/depression (n=319, 17%), fatigue (n=225, 12%), family care (n=197, 10%), insomnia (n=149, 8%), regional alliances/support of discharge (n=148, 8%), dyspnea (n=137, 7%), nausea/vomiting (n=117, 6%), delirium (n=65, 4%), and constipation (n=57, 3%), respectively. The proportion of regional alliances/support of discharge was increased since 2015. Outcomes of PCS were, leave hospital mortality (n=233, 40%), discharge (n=209, 35%), changing to palliative care hospital (n=64, 11%), home care (n=45, 8%), and others (n=38, 6%). Durations of PCS intervention ranged from 1 to 181 days (median 16). [Discussion] Although some subtle changes were found recently in the trends of PCS needs, leave hospital mortality has been the most frequent outcome, while

Received: January 13, 2017. Accepted: March 7, 2017

Correspondence: 滋賀医科大学 医学部臨床腫瘍学講座・腫瘍内科・腫瘍センター 醍醐 弥太郎

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

only small populations have chosen changing to palliative care hospital or home care, suggesting some hurdles inhibiting the transit from a university hospital to other resources, which will require further investigations.

Keyword palliative care service, cancer patients, palliative care hospital, home care

はじめに

2012年6月のがん対策推進基本計画で「がん診療に携わる全ての医療従事者が基本的な緩和ケアを理解し、知識と技術を習得する」ことが目標に掲げられた[1]。特にがん拠点病院では、自施設のがん診療に携わる全ての医師が緩和ケア研修会を終了することを目標とされた。この様に社会におけるがん緩和ケアニーズの高まりを背景として、2012年以降、当院の緩和ケアチームによる入院がん患者を対象とする介入に対して緩和ケア加算が開始された。院内緩和ケアチームは、医師、薬剤師、看護師、Medical Social Worker (MSW)、理学療法士など多職種で構成され、担当医師または看護師の依頼に応じてがん患者の身体症状、精神症状、社会的問題やスピリチュアルな苦痛などに対してチームアプローチにより包括的な評価と対応を行う。本稿では、2012年4月から2016年11月までの4年8か月の期間に介入依頼を受けた入院がん患者623名の背景、介入内容や転帰などのデータ解析を通じて、医療ニーズの動向と当院における緩和ケア医療の問題点を考察する。なお、この期間は当院を含め全国的に大学病院における緩和ケア研修の医師受講率が低い時期に相当するため、過渡期における医療ニーズであり、本考察を踏まえ、受講率目標をほぼ達成しつつある最新の当院内の医療体制の変化も見据えた動向の注視も今後必要である。

方法

- 対象**：2012年4月1日から2016年11月30日までの期間に、当院の各診療科から緩和ケア介入依頼を受けた入院がん患者623名を解析対象とした。
- 解析項目**：介入時の年齢、Performance Status (PS)、依頼診療科、介入依頼項目、介入期間、介入後の転帰の統計を年度ごとに調べて、同期間における緩和ケアニーズの動向を解析した。
- 倫理的配慮**：本研究計画は当院倫理委員会の承認を受け（整理番号 27-141）、院内ホームページの掲示を通して患者・家族への説明を行った。

結果

2012年4月1日から2016年11月30日までの期間に介入依頼を受けた入院がん患者の総数（緩和ケア加算を算定した件数）は延べ623名で、年齢は10歳から93歳（中央値66歳）、介入期間は1-181日（中央値16日）であった。表1に示すように各年度における各値は概ね一定していたが、2015年度の介入件数のみ186件と他年度の120件前後と比べて多かった。

表1 緩和ケア介入依頼件数、年齢分布、介入期間

年度	緩和ケア介入件数	年齢分布 (歳)	中央値 (歳)	介入期間 (日)	中央値 (日)
2012	120	10-87	62	1-156	15
2013	129	16-89	68	1-181	19
2014	114	32-91	69	1-139	16
2015	186	11-92	66	1-84	14
2016 (11月まで)	74	38-93	66	1-147	19
合計	623	10-93	66	1-181	16

介入時の患者のPS分布（全期間）は、PS 0 19件（3%）、PS 1 135件（22%）、PS 2 134件（21%）、PS 3 204件（33%）、PS 4 131件（21%）であった。年度ごとに比較すると、PS 3/4の全体に占める比率は、2012年度62%、2013年度54%、2014年度63%、2015年度45%、2016年度48%と推移しており、PS不良例の介入依頼が2015年以降減少に転じている傾向が認められた（図1）。特に2015年度は介入依頼件数が他年度より多かったにも関わらずPS不良例が減少したことは、より早期からの介入依頼が増加したことを示唆する。（ただし介入時PS4の絶対数は2015年度では減少していなかった）

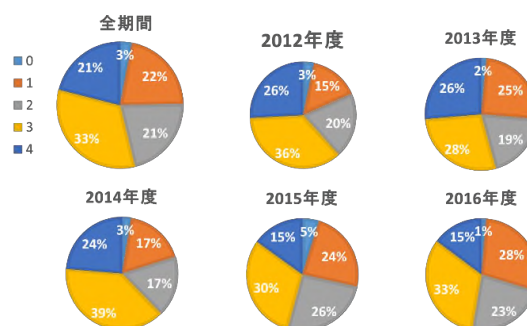


図1 介入時のPS分布

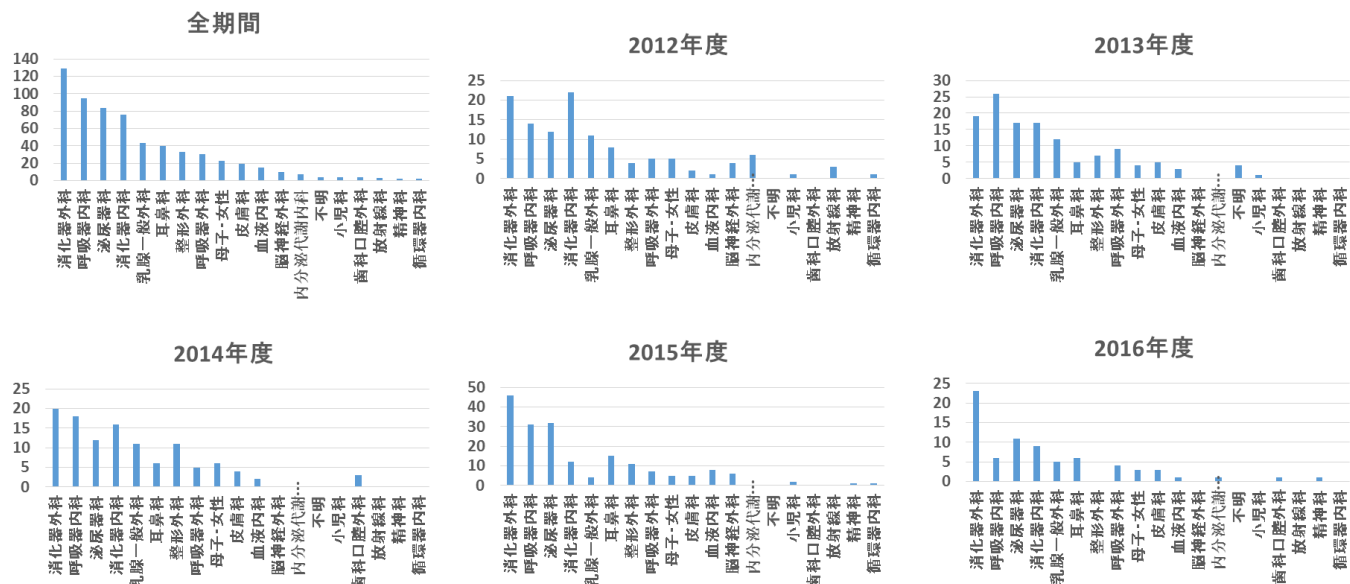


図 2 診療科別介入依頼件数

診療科別の介入依頼件数（全期間）は、消化器外科 129 件（20.7%）、呼吸器内科 95 件（15.2%）、泌尿器科 84 件（13.5%）、消化器内科 76 件（12.2%）、乳癌一般外科 43 件（6.9%）、耳鼻咽喉科 40 件（6.4%）、整形外科 33 件（5.3%）、呼吸器外科 30 件（4.8%）、母子・女性科 23 件（3.7%）、皮膚科 19 件（3.0%）、血液内科 15 件（2.4%）、脳神経外科 10 件（1.6%）、その他 26 件（4.2%）であった。我が国の五大がんを担当する診療科の占める割合が多く（77%）、それ以外では泌尿器科、耳鼻咽喉科と整形外科からの依頼件数が多い傾向を認めた。年度別の診療科別介入依頼件数は概ね同じ傾向を認めた（図 2）。

介入依頼項目（全期間）に関しては、癌性疼痛 25%、不安・抑うつ 17%、倦怠感 12%、家族ケア 10%、不眠 8%、地域との連携・退院支援 8%、呼吸困難感 7%、嘔気・嘔吐 6%、せん妄 4%、排便コントロール 3%の順番であった。年度別の介入依頼項目の頻度も概ね同じ傾向を認めたが、2015 年度の地域との連携・退院支援の頻度が 12%と、2013 年度の 5%および 2014 年度の 4%と比べて上昇に転じている点が注目される（図 3）。なお、介入依頼項目中最も頻度の高い癌性疼痛に関してオピオイドが先行使用されていた割合は、2014 年 4 月～2016 年 9 月までの期間に限ると介入依頼を受けた 250 名中 182 件(72.8%)であった。

転帰（全期間）は、死亡退院 40%、退院（外来移行）35%、緩和ケア病棟転院 11%、在宅ケア導入 8%、その他の転院 6%と、死亡退院が最も多く、緩和ケア病棟への転院や在宅ケア導入の頻度が少ない点が特徴的である。年度別転帰の推移を見ると、在宅ケア導入は 2012 年度のみが 22%と高く、それ以外の年

度は 2-7%であった。緩和ケア病棟への転院は 2012～

2015 年度までは 9～13%で推移していたが、2016 年度は 11 月の時点で 18%と高い傾向を認める。2015 年度以降は死亡退院の緩やかな減少傾向を認める（図 4）。

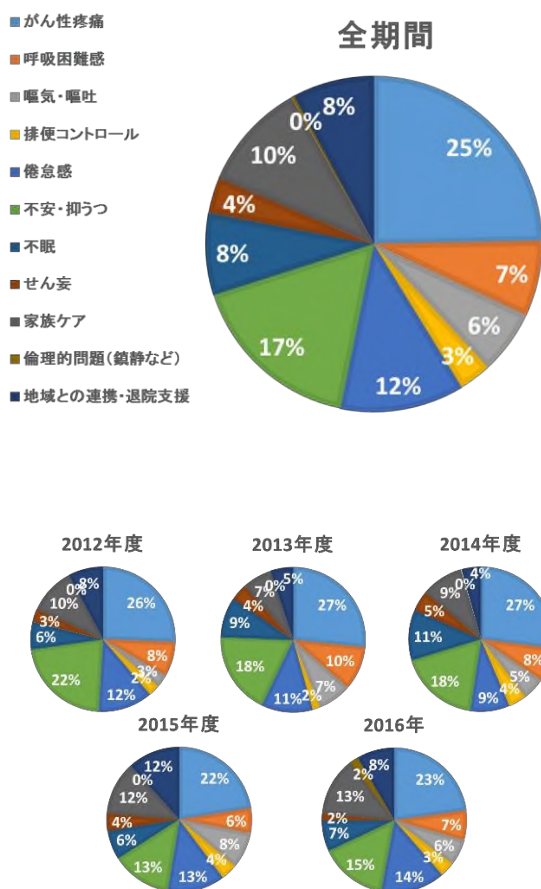


図 3 介入依頼項目の分布

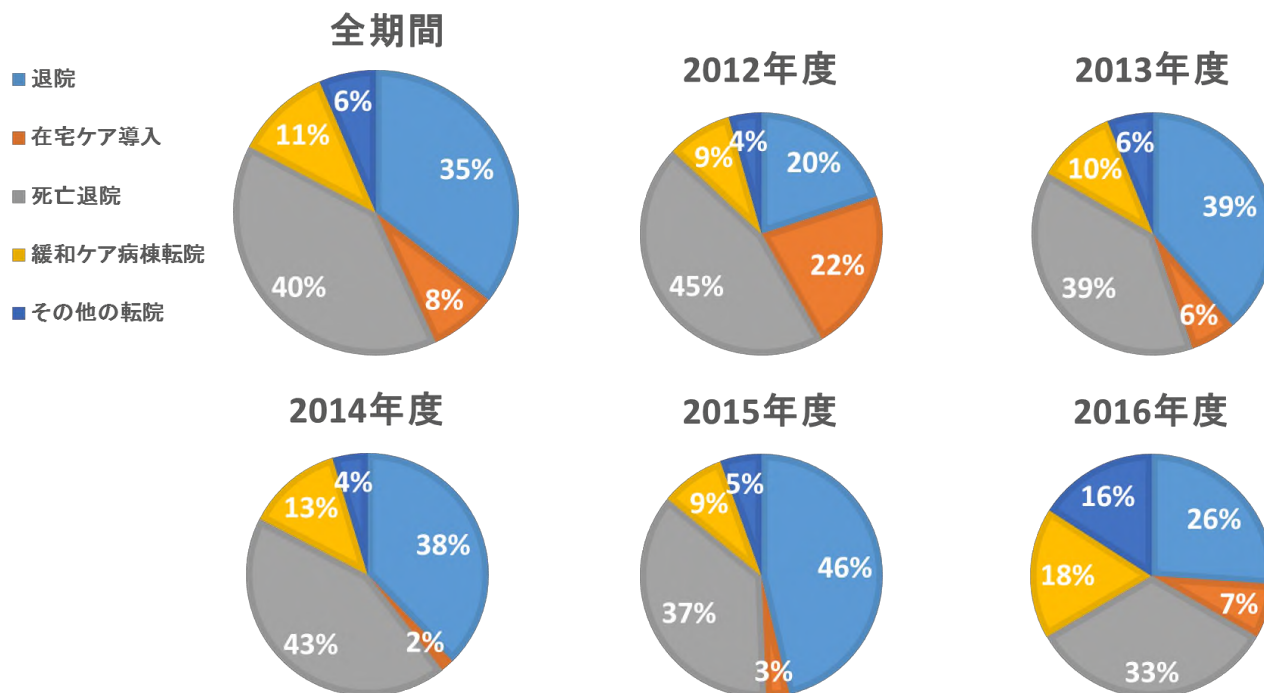


図4 介入後の転帰の分布

考察

2012年度から2016年度の緩和ケア介入動向を概観すると、2015年度以降で介入時のPS不良例（PS 3/4）の頻度が減少に転じており、早期からの緩和ケア導入の必要性がより広く認識されてきた可能性が考えられる。また、介入依頼項目においては、身体症状や精神症状に対する介入依頼は依然として上位を占めるものの、2015年度以降で「地域との連携・退院支援」の依頼件数が増えてきていることは、急性期病院としての大学病院と緩和ケア病棟や在宅診療との役割分担を意識する医師が増えてきていることを示唆しているのかもしれない。それにも関わらず、転帰として死亡退院するケースが4割を占めている一方で、在宅ケアや緩和ケア病棟転院の頻度が2割未満という現状であり、急性期病院としての役割以上の負担が大学病院にかかっていることが示唆されている。すなわち、積極的な治療の適応が無くなった時点で、在宅ケア移行や緩和ケア病棟への転院が進まない点が問題点として指摘できる。ただし、2016年度の前中期の転帰を見る限り在宅ケア導入7%、緩和ケア病棟転院18%と増加傾向にあるため、今後の動向に関しては更に経過を見る必要がある。

滋賀医科大学附属病院でがん患者の在宅ケア移行や緩和ケア病棟への転院が進まない原因として、以下の3点を考察する。

1) 地域の在宅ケアの環境体制；

地域の在宅ケアの環境に関しては在宅診療を担う病院、診療所、保険薬局、訪問看護ステーション、ケアマネージャーの数や連携体制などが充足しているか否かが問題となるが、地域緩和ケア供給体制の実態に

関する統計資料が存在しないため把握が困難である。厚労省の第5回「緩和ケアの更なる推進に関する検討会」（2016年11月29日開催）では、「地域緩和ケアを担う施設に関する情報が医療機関間で十分に集約・共有されておらず、また患者・家族のみならず、医療従事者に対しても情報提供が十分になされていない」、「地域緩和ケアを担うスタッフ（地域の医師、歯科医師、薬剤師、訪問看護師等の医療従事者、社会福祉士、介護・福祉従事者等）の人員が不足しており、また、診療・ケアの質が十分に担保されていない」などの現状認識が示されている[2]。特に地域を名指していないため全国的な傾向と解釈され、滋賀県の医療圏においても同じ現状が少なからず存在するものと想像できる。今後、行政や地域医師会等による実態調査と現状に即した改善の取り組みが望まれるが、拠点病院にも地域緩和ケア体制の中心として地域連携の促進や緩和ケアの普及啓発の役割が求められるようになると思われる[2]。

2) 緩和ケア病棟に対する誤解や紹介のタイミングの問題；

緩和ケア病棟・ホスピスに対して悪いイメージ（「死ぬために行く場所」、「一度入院したら退院できない」、「何も治療をしない」、「高額な医療費がかかる」など）を持つ患者や家族がいる場合はその誤解を解く必要がある。また、病状が進行してから緩和ケア病棟の紹介をした場合、病状の変化に気持ちが追いつかず希望する療養場所を選択することが困難になることが考えられる。ホスピス・緩和ケア病棟で患者を看取った遺族を対象に、緩和ケア病棟へ紹介された時期を評価した研究では、遺族の半数が緩和ケア病棟への紹介が遅かったと評価しており、紹介が遅かった要因

として①緩和ケアを受けることで寿命が短くなるという誤解、②将来希望する終末期ケアについて主治医と早期の段階で相談できていなかった、③状態の悪化に気持ちが追い付かなかった、の3つが有意な要因として抽出された[3]。②の主治医と相談ができていなかった理由として「主治医が話題にしなかった」

(59%)ことが最も多く挙げられた。また、がんの終末期医療に関して事前に主治医と話し合う(end of life discussions)機会を持ったケースでは持たなかったケースに比べて、終末期ケアを受け入れた頻度が有意に高かった(オッズ比 2.26, $p < 0.0001$)ことや[4]、終末期に侵襲的な医療行為(人工呼吸器装着、蘇生術、ICU入院)を受けた頻度が低く、早期にホスピス転院を果たした割合が高く、かつ患者と死別後の家族の生活の質(QOL)が有意に良好であったことが報告されている[5]。一方、終末期医療における延命処置[4]やICU入院[5,6]は、患者のQOLの低下と死別後の家族の抑うつ感情に結びついた。これらの報告は、患者・家族と医療者間における end of life discussion の重要性を強く示唆しており、がん拠点病院が中心となって広く啓発普及すべき事項であると考えられる。森田らは、患者に緩和ケア病棟を紹介する際に留意する点として、①患者と家族が希望する療養場所を確認すること、②緩和ケア病棟に関する正確な情報を十分伝えて誤解を解くこと、③病状が落ち着いている早期から将来の選択肢の一つとして伝えること、④紹介後も継続的なフォローを行い、「見放された感」を与えないこと、の4点を挙げている[7]。早期からの紹介に関しては、主治医からの提示が重要であるが、当院で緩和ケア病棟や在宅緩和ケアの紹介時期が適切に行われているか否かについての実態調査を通じて、問題点の把握と対策が可能になると思われる。

3) 大学病院志向など患者側の意識；

患者・家族の価値観や社会的要因などのために当院を最後の療養場所として希望する患者や家族の頻度は不明であるが、一定の頻度で存在する可能性が考えられる。今後アンケート調査などを通じて患者・家族の医療ニーズへの対応の可能性を検討する必要がある。

平成27年9月1日時点におけるがん診療拠点病院緩和ケア研修会受講率の全国集計が厚生労働省のホームページに掲載されており、滋賀医科大学附属病院の受講率は31.5%と低値であった[8]。平成27年度より腫瘍センターによる戦略的な受講奨励強化や年2回の緩和ケア研修会の開催等の効果もあり、平成28年9月時点での受講率は76.2%まで向上して(最新の滋賀県発表データ)[9]、当面の目標である受講率90%以上達成までの目途が立ちつつある。研修修了者の増加に伴い基本的緩和ケアの提供はより充実してくることが期待される。実際に、2015年度以降に見られる介入時のPS分布、介入依頼項目や転帰などの変化は

緩和ケアニーズの変化の徴候を見ている可能性を示唆している。一方で基本的緩和ケアでは難渋する問題に対する専門的緩和ケアが緩和ケアチームに求められる機会が増えることが今後予想されるが、現状では依然として基本的緩和ケアのレベルでの介入案件が少なくないため、今後の動向に注意を払い基本的緩和ケアの提供体制の確立が必要である。そのためには、院内の緩和ケア提供体制を管理するシステムの構築とそれを外部評価などにより定期的に正確に評価することが必要であるが、現状では確立されていないため実効性のある体制作りが必要である。また、がん拠点病院は院内のみならず地域における緩和ケア提供の中心として機能することが望まれているが[10]、加えて、大学病院のような医育機関では緩和ケアを含むがん専門医療人の育成や先進的医療も踏まえた地域における最後の医療の砦としての役割も期待されており、診断時からの希望の切れ目のない医療提供体制作りも今後更なる強化が求められる点と考えられる。

・謝辞

当院緩和ケアチームの新旧メンバーに心から深謝申し上げます。

文献

- [1] 緩和ケア研修会参加者ハンドブック、特定非営利活動法人 日本緩和治療学会 委託事業委員会 緩和ケア研修 WPG 編、第28版、2015年
- [2] 厚生労働省ホームページ 第5回がん等における緩和ケアの更なる推進に関する検討会(資料)平成28年11月29日 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000144803.html>
- [3] Morita T, Akechi T, Ikenaga M, Kizawa Y, Kohara H, Mukaiyama T, Nakaho T, Nakashima N, Shima Y, Matsubara T, Uchitomi Y. Later referrals to specialized palliative care service in Japan. *J Clin Oncol* 23: 2637-2644, 2005.
- [4] Mack JW, Weeks JC, Wright AA, Block SD, Prigerson HG. End-of-life discussions, goal attainment, and distress at the end of life: Predictions and outcomes of receipt of care consistent with preferences. *J Clin Oncol* 28: 1203-1208, 2010.
- [5] Wright AA, Zhang B, Ray A, Mack JW, Trice E, Balboni T, Mitchell SL, Jackson VA, Block SD, Maciejewski PK, Prigerson HG. Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *JAMA* 300: 1665-1673, 2008
- [6] Wright AA, Keating NL, Balboni TA, Matulonis UA, Block SD, Prigerson HG. Place of death: Correlations with quality of life of patients with cancer and

predictions of bereaved caregivers' mental health. J

Clin Oncol 28: 4457-4464, 2010.

- [7] 森田達也、木澤義之、新城拓也編 「エビデンスで解決！緩和医療ケースファイル」南江堂、p103-107, 2011.
- [8] 厚生労働省ホームページ がん診療連携拠点病院緩和ケア研修会受講率一覧（平成27年9月1日時点）<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000125250.pdf>
- [9] がん診療に携わる医師に対する緩和ケア研修会の受講率について（滋が疾対第206号平成28年12月28日）https://sumsdoc.shiga-med.ac.jp/ASTRUX2/ID_guest.aspx?did=107278
- [10] 厚生労働省ホームページ 参考資料5 拠点病院の緩和ケア提供体制における実地調査に関するワーキンググループ報告書
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000130545.pdf>

和文抄録

【目的】当院の緩和ケアチームが介入依頼を受けた症例を後方視的に解析し、院内緩和ケアの現状と課題を考察する。【方法】2012年4月から2016年11月の期間に、当院の各診療科から介入依頼を受けた症例の介入内容を解析する。【結果】同期間内に介入依頼を受けた患者数は623名で、年齢は10～93歳（中央値66歳）、PSは0/1/2/3/4が19/135/134/204/131名、依頼診療科の上位は、消化器外科129件、呼吸器内科95件、泌尿器科84件、消化器内科76件、乳腺一般外科43件、耳鼻科40件であった。介入依頼項目は、疼痛467件、不安・抑うつ319件、倦怠感225件、家族ケア197件、不眠149件、地域連携・退院支援148件、呼吸困難137件、嘔気・嘔吐117件、せん妄65件、排便コントロール59件であった。介入後の転帰は、死亡退院233件、退院（外来移行）209件、緩和ケア病棟転院64件、在宅ケア導入45件、その他の転院38件であった。介入期間は1～181日（中央値16日）であった。【考察】緩和ケア介入依頼は五大癌の診療科が多く、依頼項目は身体症状、精神症状、家族ケアや退院支援等多岐に及んだ。死亡退院が4割を占める一方で、在宅ケアや緩和ケア病棟転院の頻度が2割未満であり、在宅ケア移行や緩和ケア病棟への転院が進まない点が問題点として指摘できる。

キーワード：緩和ケア、がん患者、緩和ケア病棟、在宅ケア

—症例報告—

回収可能型下大静脈フィルターが抜去不能になった 大腸癌術後静脈血栓塞栓症の1例

徳田 彩¹⁾, 清水 智治¹⁾, 三宅 亨¹⁾, 植木 智之¹⁾, 園田 寛道¹⁾, 飯田 洋也¹⁾,
山口 剛¹⁾, 貝田 佐知子¹⁾, 竹林 克士¹⁾, 大田 信一²⁾, 新田 哲久²⁾, 谷 眞至¹⁾

1)滋賀医科大学外科学講座

2)滋賀医科大学放射線医学講座

A case of failure in removal of retrievable inferior vena cava filter which was indwelled for venous thromboembolism after resection for colon cancer

Aya TOKUDA¹⁾, Tomoharu SHIMIZU¹⁾, Tohru MIYAKE¹⁾, Tomoyuki UEKI¹⁾,

Hiromichi SONODA¹⁾, Hiroya IIDA¹⁾, Tsuyoshi YAMAGUCHI¹⁾, Sachiko KAIDA¹⁾,

Katsushi TAKEBAYASHI¹⁾, Shinichi OHTA²⁾, Norihisa NITTA²⁾ and Masaji TANI¹⁾

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Department of Radiology, Shiga University of Medical Science

要旨 症例は68歳女性。上行結腸癌に対し、腹腔鏡下結腸右半切除術を施行した。術後深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis ; DVT) 予防にエノキサパリンを7日間投与したが、退院予定日の前日 (術後11日目) より左下肢の疼痛と腫脹が出現し、術後12日目に施行した造影CTにて左総腸骨静脈から下腿静脈にかけての静脈血栓を認めた。右肺動脈にも微小な塞栓を認め、肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism : PTE) を伴うDVTと診断し、抗凝固療法を開始するとともに、術後13日目に右頸静脈からALN下大静脈フィルター (inferior vena cava filter ; IVCF) を留置した。その後の造影CTにて肺動脈内の塞栓は消失したが左腸骨静脈から下腿静脈の血栓は残存していたため、術後31日目に交換を試みた。しかし、フィルターの捕捉時に左腰腹部の強い疼痛を認め、回収困難だったため、永久留置となった。経過問題なく、ワーファリンの投与量を調整し、入院第42日に退院となった。6年5ヶ月が経過した現在、大腸癌、DVTともに再発の徴候を認めていない。エノキサパリン投与にもかかわらず術後静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism : VTE) を発症し、回収可能型のIVCFが静脈壁と癒着し回収不能となる合併症を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

キーワード 大腸癌、術後深部静脈血栓症、下大静脈フィルター、回収不能

はじめに

肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン[1]において、40歳以上の大腸癌手術は高リスクと判定され、術後静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism : VTE) は消化器外科領域でも注意しなければならない術後合併症の1つである。中でも深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT) に続発する肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism : PTE) は時に生命予後に影響を及ぼす重篤な合併症で

ある。今回我々は、術後予防的抗凝固薬 (エノキサパリン) の投与を行ったにもかかわらず、大腸癌術後に発症したDVTに対して回収可能型下大静脈フィルター (inferior vena cava filter ; IVCF) を留置したが、血栓により生じた下大静脈との癒着のために抜去不能となった1例を経験したので報告する。

症例

患者：68歳、女性

Received: January 12, 2017. Accepted: March 8, 2017

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 徳田 彩

〒520-2192 大津市瀬田月輪町

tokuda@belle.shiga-med.ac.jp

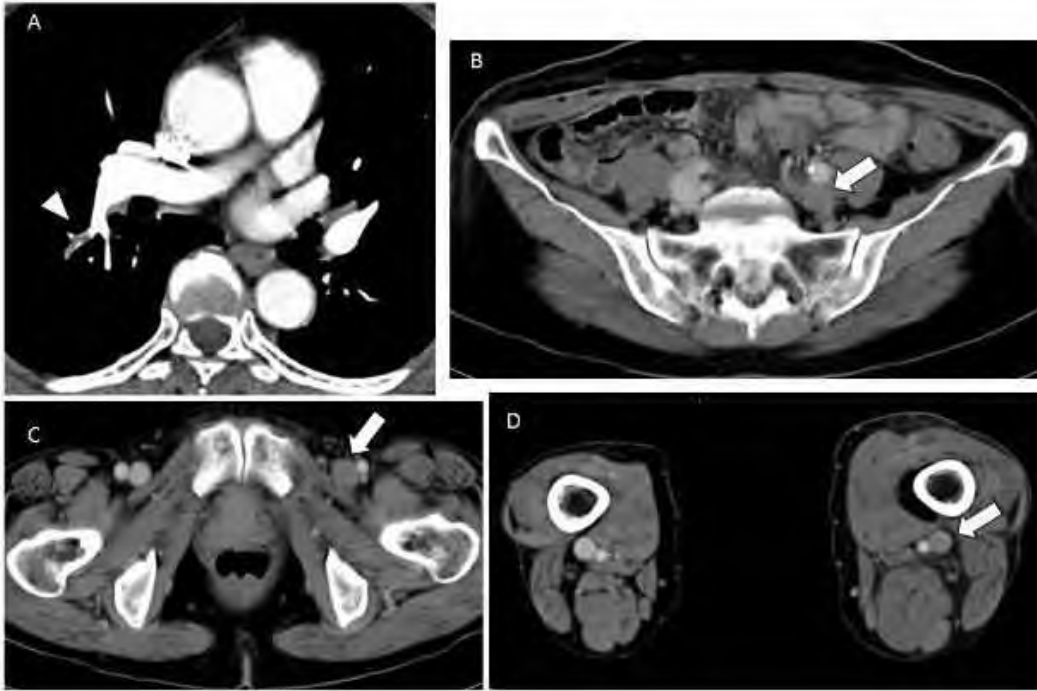


図 1. 造影 CT 所見

A : 右肺動脈内の微小塞栓 (矢頭)

B-D : 下大静脈分岐直下の左総腸骨静脈から下腿静脈にかけての静脈内血栓 (矢印)

201X 年 4 月当院内科で下部消化管内視鏡検査を施行した。上行結腸肝彎曲部に 2 型腫瘍を認め、生検にて大腸癌と診断されたため、6 月手術目的に入院となった。

入院時現症：腹部は平坦、軟で肝臓は触知せず。

入院時血液検査所見：

HbA1C は 7.7% だった。腫瘍マーカーは CEA 2.9ng/ml, CA19-9 19U/ml と正常範囲だった。他、血液検査で異常は認めなかった。

入院後経過：

201X 年 6 月、入院第 5 日に上行結腸癌 (type2, tub1, ly1, v1, T2(MP), N1, H0, P0, M0, Stage III A) に対し、腹腔鏡下結腸右半切除、D3 リンパ節郭清、機能的端端吻合術を施行した。手術時間 231 分、出血量 10ml だった。術中術後に硬膜外麻酔を併用しており、術後 1 日目に硬膜外麻酔ルートを抜去し、術後深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis ; DVT) 予防に術後 2 日目よりエノキサパリン 2000 単位 1 日 2 回の皮下注射を 7 日間投与した。退院予定日の前日 (術後 11 日目) の夜より左下肢の疼痛と腫脹が出現したため、術後 12 日目に造影 CT を施行したところ左総腸骨静脈から下腿静脈にかけての静脈血栓を認め、右肺動脈内にも末梢

に微小な塞栓を認めた (図 1)。D ダイマーは 83.2ng/ml と上昇していた。肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism : PTE) を伴う DVT と診断し、ヘパリ

主訴：なし

既往歴：

20 歳, 21 歳 虫垂炎手術

59 歳 S 状結腸癌に対し内視鏡的粘膜切除術

61 歳 左鼠径ヘルニア手術

40 歳から糖尿病で加療中 (64 歳時にインスリン導入)

65 歳から高脂血症で内服加療中

家族歴：父；胃癌、母；糖尿病

現病歴：



図 2. IVCF 留置時の下大静脈造影

A : 下大静脈分岐直下の左総腸骨静脈で血栓による造影の欠損像を認めた。

B : 腎静脈分岐部より足側の L2-4 の高さに IVCF を留置した。

ン 1 万 5000 単位/日の持続投与を開始するとともに、術後 13 日目に右内頸静脈から ALN 下大静脈フィルター (inferior vena cava filter ; IVCF) を留置した。造影にて左総腸骨静脈の血栓を認めた (図 2)。同日よりウロキナーゼ全身投与 24 万単位/日を 4 日間行い、続いて 12 万単位/日を 2 日間投与した。同時にワーファリンの内服を開始した。その後の造影 CT にて肺動脈内の塞栓は消失したが左総腸骨静脈から下肢静脈の血栓は残存していたため、IVCF 挿入後 18 日目 (術後 31 日目) に交換を試みた。しかし、フィルターの捕捉時に左腰腹部の強い疼痛を認め、回収困難だったため、永久留置の方針となった。経過問題なく、ワーファリンの投与量を調整し、入院第 42 日に退院となった。

IVCF 留置後 1 ヶ月で血中 D ダイマー値は正常化し、11 ヶ月後の CT で下腿の血栓の消失を確認した。6 年 5 ヶ月が経過した現在、大腸癌、DVT とともに再発の徴候を認めず、IVCF による合併症は認めていない。

考察

静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) は、生活様式の欧米化、高齢者の増加、本疾患に対する認識および各種診断法の向上に伴い近年増加している救急疾患であり、消化器外科や産婦人科、整形外科などの術後に安静臥床が長くなった患者では注意しなければならない術後合併症の 1 つでもある [1]。腹部外科手術における VTE の発生頻度は 24% と報告があり [2]、その予防が重要である。肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン [1] では、発症のリスクを階層化して分類しており、予防法として術後早期離床、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法、低用量未分画ヘパリン、用量調節未分画ヘパリン、用量調節ワーファリン、低分子量ヘパリンおよび Xa 阻害薬などの使用が推奨されている。40 歳以上の大腸癌手術は高リスクと判定され、当院では DVT への予防策として弾性ストッキングの着用と間欠的空気圧迫法の施行に加え、抗凝固療法として低分子ヘパリンであるエノキサパリンを導入してきた [3]。エノキサパリンの投与については、1 回 2000 単位を 12 時間毎に 1 日 2 回最長で 14 日間まで連日皮下注射する [4]。当院では通常、腹腔鏡下大腸切除の場合は 14 日以内に退院することがほとんどであり、退院前日までの投与となる。原則として、術後 24~36 時間に手術創などからの出血がないことを確認してから開始することとされており、初回投与開始 2 時間前までに硬膜外カテーテルを抜去しておくことが推奨される [4]。当院では硬膜外麻酔との併用による硬膜外血腫の合併を回避するために硬膜外カテーテル抜去後にエノキサパリンの投与を開始し、疼痛対策として術直後よりフェンタニルを用いた経静脈的自己調節鎮痛法 (Intravenous patient-controlled analgesia; IV-PCA) を併用することで術後 1~2 日目の離床を図っている [3]。Sakon らは、理学療法単独群の VTE 発症率が 19.4% であったのに対し

て、エノキサパリン併用群での VTE 発症率は 1.2% であったと報告している [5]。その反面、術前術後に FDP (fibrin degradation product) と D ダイマーの採血および下肢静脈超音波検査でスクリーニングを施行した中村らの報告では、理学・薬物抗凝固療法施行下でも 9.7% に術後 DVT が発生したとされており [6]、無症候性 VTE の症例が含まれている可能性を考慮すると、その予防効果は十分とは言えないのかもしれない。活性化凝固時間 (activated clotting time; ACT)、プロトロンビン時間 (prothrombin time; PT) や活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time; APTT) 等の通常の凝固能検査はエノキサパリンに対する感度が低く、薬効の指標とならないため評価は困難だが [4]、これらの VTE 発症例では作用が不十分であった可能性もある。実際、本症例のエノキサパリン投与 6 日目の PT は 12.1 秒、APTT 26.9 秒と延長を認めなかった。また本症例では、IV-PCA 併用下に硬膜外カテーテル抜去後エノキサパリンを 7 日間投与したが、疼痛の訴えが強く離床が不十分であったことも DVT 発生を回避できなかった要因と考えられる。VTE 予防には、十分な理学・薬物抗凝固療法を行える適切な鎮痛法も必要である。

これらの予防策にもかかわらず DVT を発症した場合、PTE の予防として IVCF が有用とされている。IVCF には、挿入後に抜去不能な永久留置型、2~4 週間以内の短期間のみ使用する一時留置型、留置後 10~12 日以内であれば抜去が可能で永久留置型としても使用できる回収可能型がある。本症例のような骨盤腔内静脈の静脈血栓症は、永久留置型 IVCF が適応となる (Class II a) が、この永久留置型の適応のうち数週間の急性 PTE が予防できれば良い病態については一時留置型・回収可能型も適応とされている (Class II a) [1]。永久留置型は急性期の致死性 PTE 発生を有意に抑えたが、慢性期の VTE 発症数は非留置型と差を認めず、DVT 再発は逆に増加することが報告されており [7,8]、そのため IVCF は極力永久留置しないことが推奨される。数週間経過後フィルターが不要になると考えられる場合では、非永久留置型である一時留置型や回収可能型を使用するのが望ましいとされ、管理の簡便性から回収可能型 IVCF の使用が増えている [1]。本症例で使用した ALN IVCF は、血管径 16mm から 28mm の下大静脈を適応とした回収可能型であり、IVCF 留置後 10 日以内に限り体内から回収することができる [9]。ALN IVCF を使用した試験で 3 ヶ月時点での回収率が 93.3% だったとの報告もあるが [10]、脚部フックが下大静脈壁に癒着し、無理に回収するとフィルターや血管壁を損傷する可能性があるため、原則として留置後 11 日以上経過した IVCF の回収は行わないこととされている [9]。回収不能の主な原因としてはフィルターの傾斜やフィルター内血栓がある。本症例では VTE 診断後抗凝固療法を開始しており、血栓の溶解を期待して ALN IVCF を留置したが、ウロキナーゼ投与後も左総

腸骨静脈から下肢静脈に多量の血栓が残存した。回収可能型 IVCF の永久留置については現時点では十分例の長期成績はなく、ガイドラインにおいても、有用性・有効性は確立されていない (Class II b) とされているため [1]、本症例でも永久留置型への変更が妥当と判断し、IVCF 留置から 18 日目に回収を試みた。回収時にはフィルターが傾斜して頭部が下大静脈前壁に接しており、頭部の捕捉は可能であったが、左腰腹部の強い疼痛が惹起され、わずかな移動も困難だった。処置中の CT では血管外逸脱の所見は認めず、フィルターが静脈壁に癒着して回収不能に陥ったものと思われた。

IVCF 長期留置の合併症として DVT の再発、フィルターの移動や破損、静脈壁の閉塞や穿孔などが挙げられ、またフィルターへの血栓付着を避けるため永続的な抗凝固療法が必要となる。本症例でも IVCF 留置後ワーファリンを内服し、現在のところ出血や IVFC に関わる合併症は認めていないが、今後も定期的なフォローの継続が必要である。

本症例を経験したことから、消化器外科術後の患者に対して、個々の症例に応じた VTE 予防策を講じると共に、VTE が発症した際に回収型 IVCF を用いる症例では、癒着による回収不能が合併症にあることを外科医は留意し、放射線科医師と十分に回収のタイミングについて討議すべきであると考えられた。

文献

- [1] 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン（2009 年改訂版）：http://www.jcirc.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf
- [2] Sakon M, Maehara Y, Yoshikawa H, Akaza H. Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. *J Thromb Haemost.* 4(3):581-586, 2006.
- [3] 村上耕一郎，清水智治，園田寛道，目片英治，赤堀浩也，山口剛，森毅，仲成幸，村田聡，谷徹. 大腸癌周術期におけるエノキサパリン投与の経験. *日外科系連会誌* 38(6):1159-1165, 2013.
- [4] クレキササン皮下注キット 2000IU 添付文書. 2014.
- [5] Sakon M, Kobayashi T, Shimazui T. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: results from a multicenter, randomized, open-label study. *Thromb Res* 125 (3):e65-70, 2010.
- [6] 中村慶史，藤田秀人，渡邊利史，伏田幸夫，藤村隆，太田哲生. 大腸癌周術期における深部静脈血栓症の頻度とリスク因子. *日本腹部救急医学会雑誌* 33(7):1145-1152, 2013.
- [7] Decoscos H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patient with proximal deep-vein thrombosis. *Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group.* *N Engl J Med.* 338(7):409-415, 1998.
- [8] PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 112(3):416-422, 2005.

[9] ALN 下大静脈フィルター添付文書. 2014.

[10] Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, Falvo N, Meneveau N, Quere I, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Seinturier C, Sevestre MA, Beregi JP, Tardy B, Lacroix P, Presles E, Leizorovicz A, Decousus H, Barral FG, Mayer G, PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA.* 313(16):1627-1635, 2015.

— 症例報告 —

直腸脱を合併した骨盤臓器脱（膣断端脱、直腸瘤）に対して
一期的に腹腔鏡下仙骨膣固定術および直腸固定術を施行した 1 例

太田裕之¹⁾、園田寛道²⁾、清水智治²⁾、水流輝彦³⁾、吉田哲也³⁾、西田将成³⁾、成田充弘³⁾
河内明宏³⁾、植木智之²⁾、三宅 亨²⁾、生田大二²⁾、目片英治¹⁾、遠藤善裕⁴⁾、谷 眞至²⁾

1) 滋賀医科大学 総合外科学講座

2) 滋賀医科大学 外科学講座 消化器外科

3) 滋賀医科大学 泌尿器科学講座

4) 滋賀医科大学 臨床看護学講座

A successful simultaneous laparoscopic repair for post-hysterectomy
vaginal vault prolapse and rectocele with rectal prolapse

Hiroyuki OHTA¹⁾, Hiromichi SONODA²⁾, Tomoharu SHIMIZU²⁾, Teruhiko TSURU³⁾, Tetsuya
YOSHIDA³⁾, Masanari NISHIDA³⁾, Mitsuhiro NARITA³⁾, Akihiro KAWAUCHI³⁾, Tomoyuki UEKI²⁾,
Toru MIYAKE²⁾, Daiji IKUTA²⁾, Eiji MEKATA¹⁾, Yoshihiro ENDO⁴⁾, and Masaji TANI²⁾

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

2) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

3) Department of Urology, Shiga University of Medical Science

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

はじめに

骨盤臓器脱(Pelvic organ prolapse: POP)は高齢女性にみられ、子宮を中心として周囲の支持組織の脆弱化により、骨盤内臓器が本来の位置よりも下垂して膣内や会陰を超えて脱出した状態の総称である[1-4]。脱出臓器により膀胱瘤、子宮脱（子宮摘出後の際には膣断端脱）、直腸瘤に分類される。一方、直腸脱は慢性便秘や排便時のいきみが原因とされ、直腸が全周性に全層に渡って重積して肛門外に脱出する病態である。今回我々は直腸脱を合併した膣断端脱、直腸瘤に対して泌尿器科、消化器外科と合同で腹腔鏡下に一期的修復術を施行した 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：75 歳、女性

主訴：会陰部の違和感

家族歴：特記事項なし

分娩歴：3 経産

既往歴：47 歳 虫垂切除術、60 歳 子宮脱に対して腔式子宮全摘術、66 歳 高血圧・糖尿病・高脂血症、75 歳 早期胃癌に対して内視鏡的切除術、便秘のため下剤を常用

現病歴：約 4 ヶ月前より会陰部の違和感、臓器脱出感を自覚するため当院泌尿器科を受診した。

身体所見：身長 150 cm, 体重 58.2 kg, BMI 26

Received: January 13, 2017. Accepted: March 9, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学 総合外科学講座 太田裕之

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

直腸脱を合併した骨盤臓器脱（膣断端脱、直腸瘤）に対して一期的に腹腔鏡下仙骨脛固定術および直腸固定術を施行した1例
 会陰部の所見：膣後壁および膣断端部が会陰外へ脱出しており、さらに直腸壁が全層性に約4cmに渡って肛門外へ脱出していた（図1）。



図1 術前の会陰部所見

骨盤MRI検査：矢状断面において基準線（恥骨下縁と尾骨下端を結んだ線；図2破線）に対して、膀胱下端（A）は18mm頭側、膣下端（B）は25mm下方、直腸端（C）は44mm下方に位置していた（図2）。また直腸前壁が膣側に突出する所見を認めた（図2矢印）。

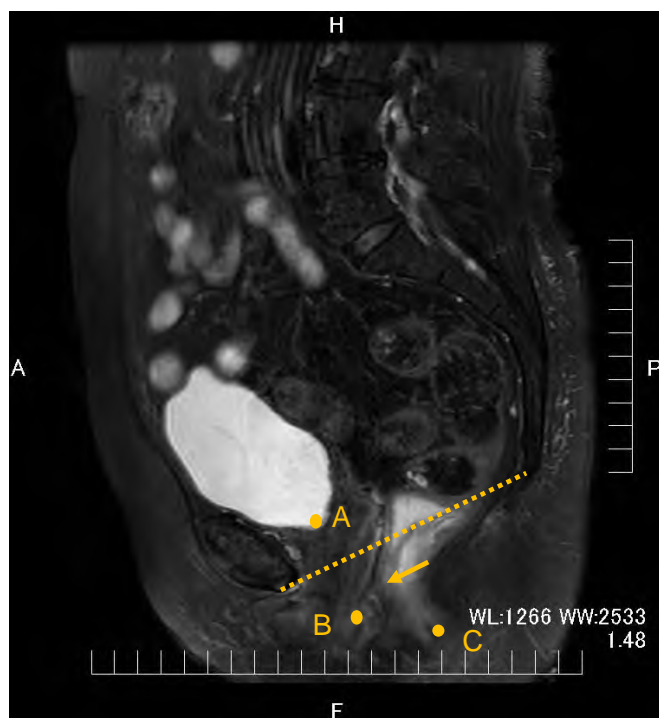


図2 骨盤MRI T2強調（矢状断面: sagittal slice）

以上の所見より骨盤臓器脱の進行度分類である Pelvic organ prolapse quantification (POP-Q) system（表1）[5]に基づいて膀胱瘤（Stage I）、膣断端脱（Stage III）、直腸瘤（Stage II）および直腸脱と診断した。

Stage	Definition
0	No prolapse
I	The most distal portion of the prolapse is > 1 cm above the level of the hymen
II	The most distal portion of the prolapse is ≤ 1 cm proximal or distal to the hymen
III	The most distal portion of the prolapse is > 1 cm below the hymen but protrudes no further than 2 cm less than the total vaginal length
IV	Complete eversion of the total length of the vagina

表1 POP-Q system

一期的に根治手術を行う方針となり、泌尿器科、消化器外科と合同で、腹腔鏡下仙骨脛固定術および直腸固定術（Laparoscopic sacral colpopexy and rectopexy）を2015年に施行した。

手順として、①泌尿器科において図3の如くポート孔を作成し、膣断端周囲において前方は膀胱尿道移行部まで、後方では直腸膣中隔を肛門挙筋のレベルまで剥離した。Y字型のメッシュを、膣壁を覆うようにまず膣後面に2-0非吸収糸で縫合固定し、次いで膣前面および膣断端尖部にメッシュを3-0非吸収糸で縫合固定しておいた。②引き続いて消化器外科において図4の通りに左上に助手用ポートを追加して直腸周囲において両側の側方靭帯を切離して後方では挙筋上腔のレベルまで十分に剥離した。恥骨上にポートを追加してタッカーを挿入し、仙骨前面に9cm四方にトリミングした正方形のメッシュを4カ所タッキングした後に、メッシュを頭側に牽引した直腸の後面に約半周性に巻き付けて3-0吸収糸で4針縫合固定した

（Wells変法）。③最後に泌尿器科で膣断端をY字型メッシュのアームで牽引して岬角右側、仙骨前面の前縦靭帯に固定した。余剰のメッシュは切除して、メッシュが直接露出しないように切開した後腹膜を縫合して閉鎖した。ドレーンは留置せずに手術を終了した。手術時間は8時間14分で出血量は200gであった。

術後経過は良好で術後第6病日に退院した。術後1年半を経過した時点で骨盤臓器脱の再発徴候や排泄障害は認めなかった。

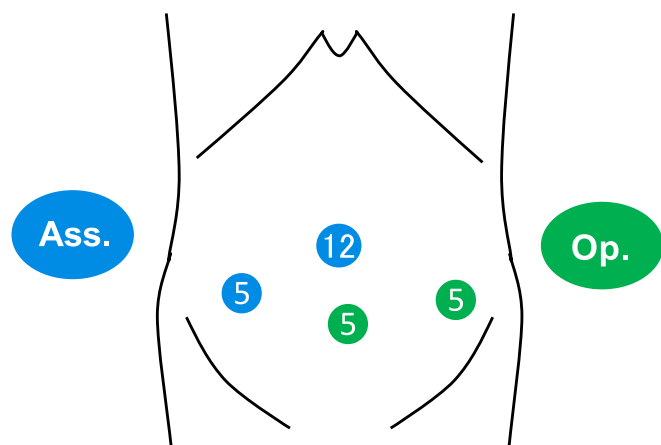


図3 仙骨脛固定術の際のポート配置
Op.:術者、Ass.:助手（臍部よりカメラを挿入）

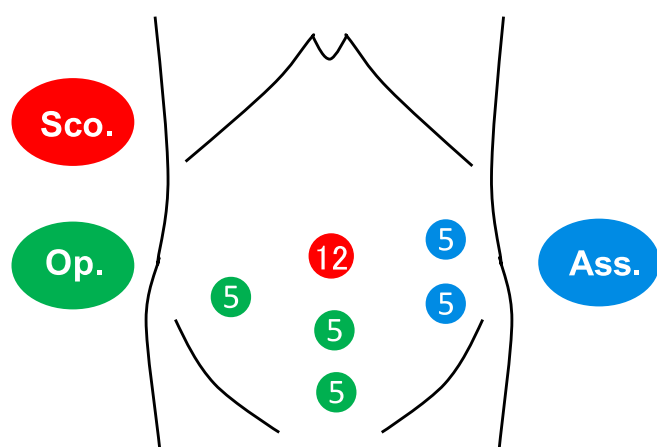


図4 直腸固定術の際のポート配置
Op.:術者、Ass.:助手、Sco.:腹腔鏡医

考察

骨盤臓器脱と直腸脱に対する外科的治療はそれぞれアプローチ別に経会陰手術と経腹手術に大別され、これまでに種々の術式が報告されてきている。

骨盤臓器脱に対しては経会陰手術である脛壁形成術、子宮全摘出術、Manchester手術、経脛的メッシュ手術（Tension-free vaginal mesh: TVM）に加えて、経腹手術である仙骨脛固定術が施行されている。近年はより低侵襲な術式である腹腔鏡下仙骨脛固定術

（Laparoscopic sacral colpopexy : LSC）が普及しており、MaherらはTVMとのランダム化比較試験において術後2年での成功率が、LSC 77% に対して TVM 43%であり、再手術率は、LSC 5%に対して TVM 22%であったとして、TVM に比して有意に優れていたと報告している[6]。また Campbell らは開腹手術との比

較において、LSC は再手術率に違いはなく手術時間は要するものの出血量が少なく在院日数が短く術後のイレウスが少ないとするメタ解析の結果を報告している[7]。2011年に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration : FDA）より TVM で用いられるメッシュの有害事象（疼痛、性交痛、感染、出血、臓器穿孔、排尿障害）に関して警告が出され、2016年1月にはメッシュが中間リスク医療器機(class II)から市販前承認申請を要する高リスク医療器機(class III)に変更となり、今後は LSC が主流になる可能性がある。本邦では経脛骨盤臓器脱に対する LSC は2014年4月に保険収載され、当院においては2015年3月より導入し現在までに30例が施行され、良好な結果を得ている。

一方、直腸脱の手術法に関しては、手術侵襲が少なく腰椎麻酔で施行可能な経肛門手術（Gant-Miwa法、Delorme法、Altemeier法）と侵襲が大きく全身麻酔を要するが再発率が低い経腹手術である直腸固定術（rectopexy）があるが、高齢で種々の合併症を有する症例では術式選択に苦慮する場合もある。腹腔鏡下直腸固定術は、1993年に Munro らにより初めて報告[8]されて以来、鏡視下手術の発展に伴い様々な施設から良好な手術成績が報告されている[9-12]。直腸固定術における開腹手術と腹腔鏡手術とのメタ解析では腹腔鏡群では開腹群に比して手術時間が長くなるものの在院日数が短く有害事象において同等であったとしている[13]。本邦では直腸脱に対する腹腔鏡下直腸固定術は、2012年4月に保険収載され、当院では2013年9月より導入し、現在までに8例が施行され、良好な結果を得ている。

直腸脱を合併する骨盤臓器脱に対して同時に仙骨脛固定術および直腸固定術を施行することに関しては、2007年に Lim らが開腹手術29症例について、2008年には Sagar らが腹腔鏡下での同時修復術10症例についてそれぞれ良好な治療成績を報告している[14,15]。本邦では医学中央雑誌で検索した限り、中西らによる報告[16]のみ認めた。本報告では腹腔鏡下に直腸後方固定術を行った後に仙骨脛固定術（手術時間7時間20分、出血量380g）を施行し術後1年を経過して無再発であったとしている。二期的に経腹手術を行う場合には、剥離対象臓器である脛と直腸が隣接しているため、二期目の手術の際に初回手術の癒着のために難度が高くなり剥離が不十分となる可能性が懸念される。そのため本術式は手術時間を要するものの一期的に腹腔鏡下で同時修復することにより、低侵襲で

直腸脱を合併した骨盤臓器脱（腔断端脱、直腸瘤）に対して一期的に腹腔鏡下仙骨腔固定術および直腸固定術を施行した1例高い根治性が得られる有用な術式であると考えられる。

手術操作においてメッシュを仙骨部前面にタッキングや縫合により固定する際には正中仙骨静脈や尿管、下腹神経の損傷に留意する必要がある。仙骨腔固定術における再手術を要するメッシュ関連の合併症に関して、Arseneらは27症例を検討し、再手術の原因はメッシュの腔内への露出が19例と最多でメッシュの膀胱内迷入が4例と続いており、初回手術から中央値3.9年で再手術が行われたと報告した[17]。また非常に稀ではあるがメッシュの固定に関連する重篤な術後合併症として化膿性脊椎椎間板炎が報告されており、防止策としてS1椎体を確実に同定して椎間板や直腸を損傷することのないようにメッシュを固定することが肝要とされる[18]。また術後に発熱や背部痛を認めた場合には、感度が高いCRP測定やMRI検査を行い早期診断につなげることが重要である。

高齢化社会を迎えて骨盤臓器脱に対する手術は増加傾向が予想されるが、対象臓器や病態に応じて各科（泌尿器科、婦人科、消化器外科）で連携を図り低侵襲で安全、確実な術式を選択することが重要である。

結語

直腸脱を合併した腔断端脱、直腸瘤に対して一期的な腹腔鏡下修復術を施行した1例を経験した。本術式は直腸脱を伴う骨盤臓器脱に対して、低侵襲で高い根治性が期待できる有用な術式であると考えられる。

文献

- [1] Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Gynecology A. Pelvic organ prolapse. *Lancet*. 2007;369:1027-38.
- [2] Doshani A, Teo R, Tincello D. Uterine prolapse. *BMJ*. 2007;335(7624):819-23.
- [3] DeLancey JO. Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(6):1717-28.
- [4] 加藤久美子,鈴木省治,鈴木弘一,服部良平.女性高齢者における骨盤臓器脱 POP と排尿機能障害. *日本老年医学*. 2013;50:453-457
- [5] Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JOL, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(1):10-7.
- [6] Maher CF, Feiner B, DeCuyper EM, Nichlos CJ, Hickey K V, O'Rourke P. Laparoscopic sacral colpopexy versus total vaginal mesh for vaginal vault prolapse: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4):360.e1-7.
- [7] Campbell P, Cloney L, Jha S. Abdominal Versus Laparoscopic Sacrocolpopexy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(7):435-442.
- [8] Munro W, Avramovic J, Roney W. Laparoscopic rectopexy. *J Laparoendosc Surg*. 1993;3(1):55-8.

- [9] Dulucq J-L, Wintringer P, Mahajna A. Clinical and functional outcome of laparoscopic posterior rectopexy (Wells) for full-thickness rectal prolapse. A prospective study. *Surg Endosc*. 2007;21(12):2226-30.
- [10] Sileri P, Franceschilli L, de Luca E, Lazzaro S, Angelucci GP, Fiaschetti V, et al. Laparoscopic Ventral Rectopexy for Internal Rectal Prolapse Using Biological Mesh: Postoperative and Short-Term Functional Results. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(3):622-8.
- [11] 小出欣和,前田耕太郎,花井恒一,佐藤美信,升森宏次,松岡宏,他.【直腸脱の診断と治療】直腸脱に対する直腸固定術の手技と成績. *日本大腸肛門病学会雑誌*. 2012;65(10):840-6.
- [12] 大塚幸喜,佐々木章,板橋哲也,木村聡元,箱崎将規,木村祐輔,他.完全直腸脱に対する腹腔鏡下 Wells 変法直腸固定術. *外科治療*. 2010;103(6):613-8.
- [13] Sajid MS, Siddiqui MRS, Baig MK. Open vs laparoscopic repair of full-thickness rectal prolapse: a re-meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2010;12(6):515-25.
- [14] Lim M, Sagar PM, Gonsalves S, Thekkinkattil D, Landon C. Surgical Management of Pelvic Organ Prolapse in Females: Functional Outcome of Mesh Sacrocolpopexy and Rectopexy as a Combined Procedure. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(9).
- [15] Sagar PM, Thekkinkattil DK, Heath RM, Woodfield J, Gonsalves S, Landon CR. Feasibility and Functional Outcome of Laparoscopic Sacrocolpoporectomy for Combined Vaginal and Rectal Prolapse. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(9).
- [16] 中西一步,市川雅男,明楽重夫,竹下俊行,鈴木英之.腹腔鏡下に一期的に治療し得た直腸脱合併直腸瘤の一例. *日産婦関東連会誌*. 2010;47:451-455
- [17] Arsene E, Giraudet G, Lucot J-P, Rubod C, Cosson M. Sacral colpopexy: long-term mesh complications requiring reoperation(s). *Int Urogynecol J*. 2015;26(3):353-8.
- [18] Propst K, Tunitsky-Bitton E, Schimpf MO, Ridgeway B. Pyogenic spondylodiscitis associated with sacral colpopexy and rectopexy: report of two cases and evaluation of the literature. *Int Urogynecol J*. 2014;25(1):21-31.

和文抄録

要旨：我々は直腸脱を合併した子宮摘出後の腔断端脱、直腸瘤に対して腹腔鏡下に一期的修復術を施行した1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。症例は75歳3回経産婦。会陰部の臓器脱出感を主訴に当院泌尿器科を受診。子宮脱に対して腔式子宮全摘術の既往歴がある。身体所見より膀胱瘤（Stage I）腔断端脱（Stage III）、直腸瘤（Stage II）および直腸脱と診断した。一期的に修復術を行う方針のもと2015年に腹腔鏡下に仙骨腔固定術および直腸固定術を施行した。手順として、まず腔断端周囲を十分に剥離してY字型メッシュを腔に固定しておいた。次いで直腸周囲を十分に剥離した後に仙骨前面に固定した正方形メッシュを直腸後壁に巻き付けて縫合固定した。最後に腔断端をY字型メッシュのアームで牽引して仙骨岬角右側に固定した。手術時間は8時間14

分で、出血量は 200g であった。術後経過は良好で術後 6 日に退院した。術後 1 年半を経過した時点では再発徴候や排泄障害は認めていない。直腸脱を合併した腔断端脱、直腸瘤に対して腹腔鏡下に仙骨腔固定術および直腸固定術を行うことは低侵襲で一期的に修復できる有用な術式であると考えられる。

キーワード：骨盤臓器脱、直腸脱、腹腔鏡手術、仙骨腔固定術、直腸固定術

—症例報告—

食道胃接合部癌術後にイレウスを契機に発見された転移性大腸癌の1例

森 治樹¹⁾, 三宅 亨¹⁾, 園田 寛道¹⁾, 清水 智治¹⁾, 植木 智之¹⁾, 飯田 洋也¹⁾,
山口 剛¹⁾, 貝田 佐知子¹⁾, 谷 眞至¹⁾

1) 滋賀医科大学 外科学講座 消化器外科 乳腺一般外科

A case of metastatic colon cancer detected due to a bowel obstruction following surgery for esophagogastric junction cancer

Haruki MORI¹⁾, Toru MIYAKE¹⁾, Hiromichi SONODA¹⁾, Tomoharu SHIMIZU¹⁾, Tomoyuki UEKI¹⁾,
Hiroya IIDA¹⁾, Tsuyoshi YAMAGUCHI¹⁾, Sachiko KAIDA¹⁾, and Masaji TANI¹⁾

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

要旨

今回、我々は食道胃接合部癌術後にイレウスを契機に発見された転移性大腸癌の症例を経験した。症例は63歳男性。食道胃接合部癌術後の経過観察中にイレウスを発症し、入院加療となった。保存的加療で軽快を認めず、精査で下行結腸狭窄に伴うイレウスと判明し、生検組織診で食道胃接合部癌の腫瘍組織に類似した腫瘍細胞が検出された。胸腹部造影CT検査で、他に遠隔転移・再発を疑う所見は認めず、開腹下行結腸部分切除術を施行した。病理組織学的に粘膜下層から筋層を主体に中分化管状腺癌が増生しており、食道胃接合部癌の病理組織と比較して類似の組織像を認め、食道胃接合部癌の転移性大腸癌と診断した。

転移性大腸癌は大腸癌全体の0.1~1%に認め、比較的にまれな疾患である。転移性大腸癌は原発性大腸癌との鑑別が問題になることがあり、定まった治療方針が無いのが現状である。自験例のようにイレウスを発症する場合もあり、腫瘍の病勢、患者の状態を把握しながら手術のみならず、化学療法を含めた集学的治療を行うことが肝要と思われる。

キーワード：転移性大腸癌、胃癌、イレウス

はじめに

胃癌の腹膜播種や直接浸潤が結腸を侵すことはしばしば経験するが、血行性、リンパ行性による胃癌の大腸転移は珍しい。転移性大腸癌は大腸癌全体の0.1~1%とされており、転移性大腸癌は内視鏡下生検での病理診断陽性率は低く、原発性大腸癌との鑑別が問題になる[1]。転移形式も不明なことが多く、手術適応も含めて定まった治療方針が無いのが現状である。今回、食道胃接合部癌術後にイレウスを契機に発見された転移性大腸癌を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：63歳，男性

主訴：腹痛，嘔気

既往歴：心筋梗塞，糖尿病

現病歴：食道胃接合部癌(61歳時)に対して、胃全摘+脾摘+D2 リンパ節郭清+腹腔内温熱化学療法(Hyperthermic Intraperitoneal chemotherapy:HIPEC) (pT4aN3M0 Stage III C 90×90mm Type4 moderately differentiated tubular adenocarcinoma) (術後補助化学療法 TS-1(80mg/day) 2年間内服)。術後2年2ヶ月後の経過観察中、腹痛と嘔気を認め当科外来受診した。精査の腹部CT検査で小腸拡張を認め、イレウスの診断

Received: January 13, 2017. Accepted: March 9, 2017

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 森 治樹

〒520-2192 大津市瀬田月輪町

hmori@belle.shiga-med.ac.jp

で保存的加療目的に入院となった。

入院時現症：身長 175.8cm, 体重 68.5kg, BMI 22.1, 体温 35.9℃, 血圧 110/45mmHg, 脈拍 57bpm 整。腹部膨満を認めたが, 明らかな腫瘤等は触知しなかった。

入院時血液検査所見：白血球 8800/mm³, CRP 0.86mg/dL と軽度炎症所見を認める以外には生化学検査に異常所見を認めなかった。腫瘍マーカー (CEA 2.6ng/ml, CA19-9 11U/mL) も正常範囲内であった。

入院後経過：イレウスに対して絶飲食で経過観察を行い, 症状の改善を一時認めたため飲食を開始した。食事開始 7 日目に, 再度腹部膨満, 腹痛症状の再燃を認めた。腹部レントゲン写真で下行結腸に便塊貯留を認めたため, 器質的疾患を疑い精査方針となった。

下部消化管内視鏡検査：下行結腸に発赤を伴う狭窄所見を認め, 内視鏡の通過は困難であった (図 1)。

下部消化管内視鏡 生検結果：粘膜層に軽度の虚血性障害を認めた。粘膜固有層に異型腺管を認め, 食道胃接合部癌の腫瘍組織に類似していた。

内視鏡下逆行性造影検査：下行結腸に 38mm にわたる病変を認め, 全周性の狭窄を呈していた (図 2)。

腹部 CT 検査：下行結腸に造影効果を示す全周性壁肥厚が認められた (図 3, 図 4)。周囲リンパ節腫脹は認めず, 他に明らかな遠隔転移・再発を疑う所見は認めなかった。また臍上部に 100×75mm の腹壁癒痕ヘルニアを認めた。



図 1. 下部消化管内視鏡検査所見



図 2. 内視鏡下逆行性造影検査所見



図 3. 腹部造影 CT 検査所見 (水平断)

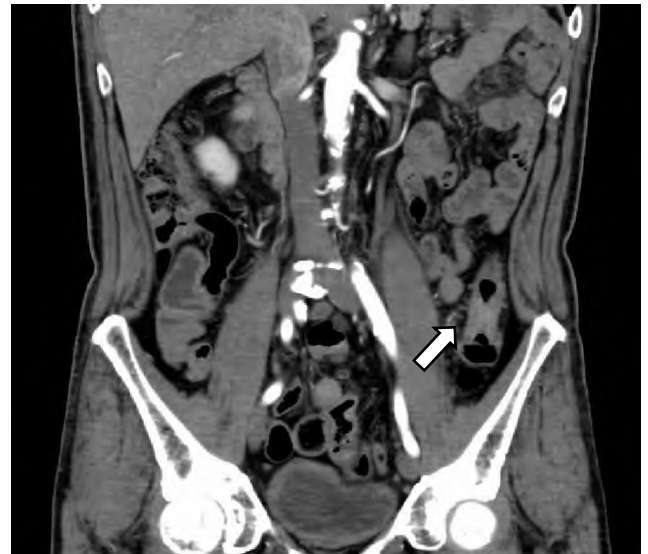


図 4. 腹部造影 CT 検査所見 (冠状断)

以上より胃癌術後の転移性大腸癌による下行結腸狭窄と診断し, 他臓器転移も認めないことより下行結腸部分切除術を行うこととした。

手術所見：全身麻酔下, 仰臥位で手術を開始した。前回の手術創に沿って皮膚切開を加えた。横行結腸と腹壁の線維性癒着を軽度認めた。腹腔内を観察したが, 明らかな腹膜播種, 肝転移は認めず, 術中迅速腹水細胞診を提出したが陰性であった。下行結腸に狭窄部位と思われる硬い腫瘤を触知した。上部直腸から脾弯曲部まで尿管, 性腺動静脈を温存しながら, 外側より下行結腸授動を行った。リンパ節郭清は行わず, 結腸の血流が良好な部位で線状自動縫合器を用いて機能的端々吻合を行った。腹壁癒痕ヘルニアに対しては Components separation 法を行い, 癒痕ヘルニア部の両側外腹斜筋内側縁の腱膜部に減張切開を加え, 単純閉鎖を行い閉腹した。手術時間は 159 分, 出血量は 40ml であった。

切除標本：下行結腸に壁肥厚を伴う全周性の 38×30mm の腫瘤を認めた。粘膜面は発赤し潰瘍形成を伴っていた (図 5)。

病理組織学的検査所見：(colon, partial resection – Tubular adenocarcinoma, metastatic, compatible with

食道胃接合部癌術後にイレウスを契機に発見された転移性大腸癌の1例

esophagogastric junction origin.) 病変は粘膜下層から筋層を主体に中分化管状腺癌が増生しており漿膜面への浸潤を認め、脈管侵襲、神経侵襲を伴っていた。大腸粘膜には癌細胞は認められず、原発性大腸癌は否定的であった。腫瘍形態は既往の食道胃接合部癌の病理組織と比較して類似の組織像を認め、転移性大腸癌と診断した(図6, 図7)。

術後経過：術後合併症無く経過し、術後12日目に退院となった。



図5. 結腸切除標本写真

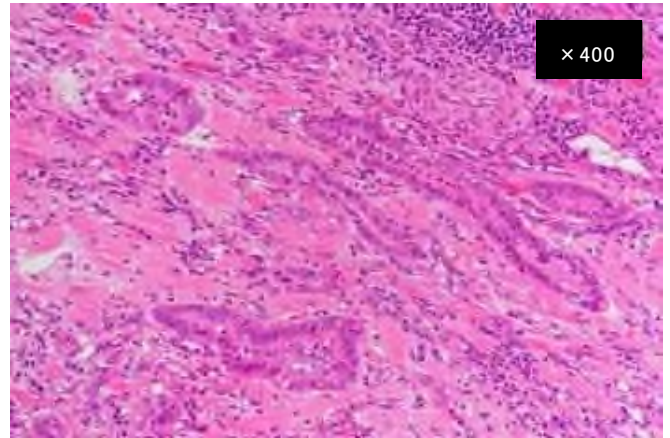
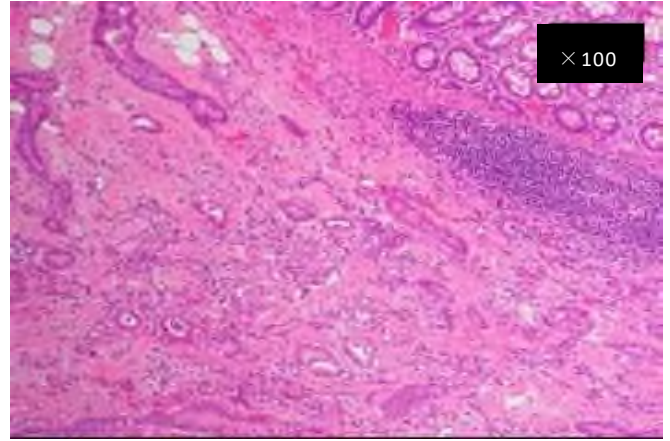


図7. 切除結腸(HE染色)

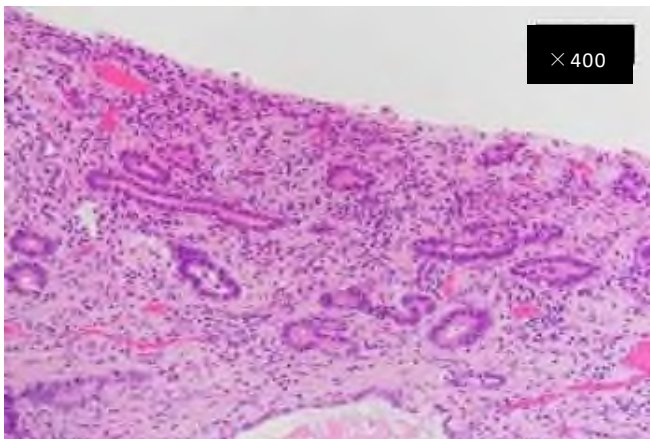
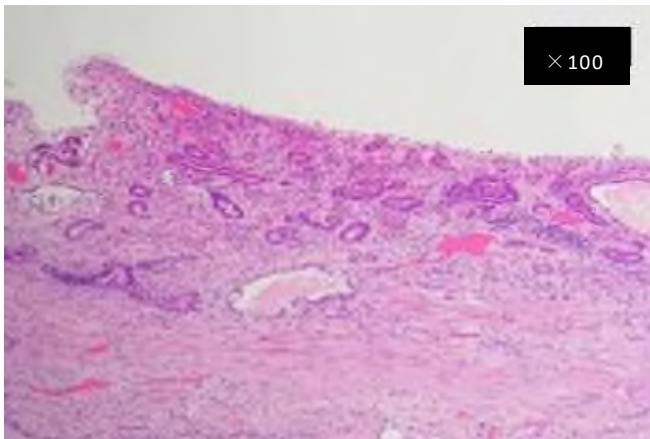


図7. 切除胃(HE染色)

考察

今回、我々は食道胃接合部癌術後にイレウスを契機に発見された転移性大腸癌を経験した。本邦では転移性大腸癌の原発巣は胃癌が最も多いといわれ、他にも子宮、卵巣、膵臓、乳腺、腎臓、肺、前立腺などの報告も散見されている[2][3]。転移性大腸癌を認める胃原発巣の病理組織学的特徴として、深達度がSS以深、組織型は低分化型腺癌、印環細胞癌が多く、転移再発部位は横行結腸、S状結腸、直腸、下行結腸、上行結腸の順に多いとされている[3][4]。本症例では食道胃接合部癌の組織型は中分化型腺癌であったが、深達度はSEであった。過去の報告例をみても、本症例のように原発癌か転移性大腸癌か鑑別に苦慮する 경우가少なくなく、術前の生検による病理学的所見は重要であると考えられる。しかし、内視鏡検査は多彩な所見を呈するが特異的なものはなく、大腸壁外からの転移巣が粘膜面近くにまで浸潤して初めて病理診断が下されることが、生検組織診による正診率がわずか20%程度とする理由であるという報告[5]もある。自験例は生検組織診で転移性大腸癌が疑われたが、確定診断を得ないまま治療に踏み切るかどうか判断に苦慮する場合や、生検組織診で腫瘍細胞が検出されず治療介入が遅れる症例も報告されている[6]。転移性大腸癌の確定診断は病理学的所見が最も有用であり、自験例は免疫染色を施行しておらず、免疫染色による粘液形質が胃型であることの証明は出来ていないが、以前の食道胃接

合部癌細胞と形態的に類似していること、大腸粘膜に明らかな腫瘍細胞が認められず、粘膜下層から筋層を主体に腫瘍細胞の増殖像を呈することから、転移性大腸癌と診断した。

転移性大腸癌の形態的注腸像に関して、管腔内 implantation や壁内転移を除いては、大腸壁外の漿膜側から逆行性に粘膜面に増殖してくること[2]より、粘膜より発生する原発大腸癌とは大きく異なる[6]。石川ら[5]は注腸像の形態的特徴により、収束型・圧排型・びまん型の3型に分類した。腸管の長軸方向の平衡したひだの集合像である収束型が70%と最も多く、腸管外からの圧排型、原発性びまん浸潤癌に相当するびまん型と続くとしており、病勢が進行するに従い、収束型、収束型+圧排型、びまん型に変化すると報告している。自験例はびまん型による全周性狭窄を来しており、腸管狭窄によるイレウスで発症したのも病勢進行の結果と考えられた。

転移再発までの期間は、癌の遺残量、遺残した癌の部位とその環境、癌の進行速度、宿主の抵抗性などの因子が関与しているとされている[7]。大田らは再発までの期間を2年未満までの早期転移再発、2年以上5年未満の中期転移再発、5年以上の晩期転移再発に区切り、早期転移再発では再手術率が15.8%で予後不良であり、晩期転移再発では再手術率100%で予後も比較的良好と報告している[3]。予後については、再発後の平均生存期間が早期転移再発5.7ヶ月、中期転移再発19.7ヶ月、晩期転移再発15.3ヶ月と、再発までの期間が長いと切除率は高く、生存期間の延長が期待されると言われている[4]。

転移機序についても不明なことが多く、統一した見解がないのが現状で、血行性、リンパ行性、腹膜播種巣からの転移、腸管膜を介しての連続性進展による結腸壁への浸潤が考えられている。三輪ら[8]は腹膜播種のみられない Krukenberg 腫瘍と同じ、腹膜播種の一表現型であると述べており、さらに力武ら[9]は手術操作中のリンパ管切断によるリンパ管内癌細胞の implantation による転移機序について報告しているが、いずれも推察の域を出ない。

自験例は胃癌術後2年2ヶ月での再発であり、太田ら[3]の分類に当てはめると中期転移再発となる。手術でR0切除を行えたとしても、早期に腹膜播種再発を来し急な転帰を取った報告[10]もあれば、術後5年以上の長期生存例も報告[11][12]されており、転移性大腸癌に対する手術適応について定まった見解が無いのが現状である。しかし、消化管転移は自験例の如くイレウスや、出血を起こす可能性がある以上、患者の全身状態、臨床症状を考慮して手術適応を考慮する必要がある。手術を含めた集学的治療を視野に入れた治療戦略を立てることが重要であると思われる。

文献

- [1] Balthazar EJ, Rosenberg HD, Davidian MM : Primary and metastatic scirrhus carcinoma of the rectum. AJR Am J Roentgenol, 132:711-715,1979
- [2] 小林広幸, 瀧上忠彦, 堺 勇二, 他 : 転移性大腸癌の形態学的特徴. 胃と腸, 38:1815-1830,2003
- [3] 大田博俊, 畦倉 薫, 関 誠, 他 : 転移性大腸癌の臨床病理. 胃と腸, 23:633-643,1988
- [4] 紙谷直毅, 頼木 領, 大住周司, 他 : 胃癌術後8年目に再発した linitis plastica 型大腸転移の1例. 日臨外会誌, 74(12):3398-3404,2013
- [5] 石川 勉, 縄野 繁, 水口安則, 他 : 転移性大腸癌の形態診断 X 線像の解析を中心に. 胃と腸, 23:617-630,1988
- [6] 村上博史 : 転移性大腸癌 2 例の経験. 日本大腸肛門病会誌, 64:492-499,2011
- [7] 岩永 剛, 田中 元, 小山博記, 他 : 胃癌晩期再発例の検討 - 外科臨床の立場から. 胃と腸, 23:633-643,1988
- [8] 三輪晃一, 山口明夫, 喜多一郎, 他 : 胃癌の結腸再発. 消化器外科, 6:751-756,1983
- [9] 力武 浩, 納富昌徳, 平木幹久, 他 : 胃癌治癒切除後の転移性大腸癌の2手術例. 日臨外医会誌, 53:405-410,1992
- [10] 木村洋平 : 胃癌術後異時性回盲部転移の1例. 日外科系連会誌, 39(4):691-696, 2014
- [11] 高久秀哉, 福田喜一, 角南栄二, 他 : 胃癌からの転移性大腸癌の1例. 新潟医会誌, 122:636-641,2008
- [12] 岩川和秀, 井上 仁, 清池秀典, 他 : 胃癌治癒切除後の転移性大腸癌切除例の検討. 日本大腸肛門病会誌, 63:191-196,2010

— 原著論文 —

乳腺アポクリン癌 15 例の臨床病理学的検討

北村 美奈¹⁾, 森 毅¹⁾, 梅田 朋子²⁾, 河合 由紀³⁾, 富田 香¹⁾, 清水 智治¹⁾,
谷 眞至¹⁾

1) 滋賀医科大学 外科学講座 消化器・乳腺一般外科

2) 滋賀医科大学 地域医療教育研究拠点

3) 滋賀医科大学 腫瘍センター

A clinicopathological study of 15 cases of Apocrine breast cancer

Mina KITAMURA, Tsuyoshi MORI, Tomoko UMEDA, Yuki KAWAI, Kaori TOMIDA,
Tomoharu SHIMIZU and Masaji TANI

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Community medicine education study base, Shiga University of Medical Science

3) Cancer Center, Shiga University of Medical Science

Abstract Objective: The clinicopathological features of apocrine carcinoma (AC) have not been fully characterized till date owing to its rare occurrence. We retrospectively reviewed data from 15 AC cases.

Materials: Of 817 patients treated for primary breast carcinoma, we reviewed the data of 15 patients, who had been histologically diagnosed as AC. The expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) as well as Ki67 index were immunohistochemically evaluated. Fluorescence in situ hybridization was conducted for cases with equivocal immunohistochemical findings.

Results: Of the 15 AC patients, 13 were menopausal, and the average age of the patients was 63.7 years. Two cases involved sequential or simultaneous bilateral development of breast cancer. Review of staging data revealed that stage 0 was 2 cases, I was seven and II was six, respectively. According to intrinsic subtype classification, one lesion was classified as luminal A, one as HER2-positive, and 13 as triple-negative lesions. Lymphatic and venous invasion were observed in eight and five cases, respectively. Among 7 patients who measured Ki67 labeling index, one case was strongly positive. As for adjuvant postoperative treatment, hormone therapy was administered in one case, anti-HER2 therapy in one case, and chemotherapy in 11 cases. No case received neo-adjuvant chemotherapy. Radiation therapy was performed in all cases after partial mastectomy. No recurrence was observed in any case with a mean follow-up period of 67.4 months.

Conclusions: AC is a rare primary breast cancer characterized by an ER- and PgR-negative profile, with infrequent overexpression of HER2 protein. Although associated with a good prognosis in the present series, AC appears to be overtreated. Because AC may develop bilaterally more frequently than general invasive ductal carcinomas, particular care needs to be taken in continued monitoring of AC and other malignant lesions..

Keyword breast cancer, apocrine carcinoma

はじめに

乳腺アポクリン癌 (apocrine carcinoma (AC)) は、乳癌全体の約 0.4% から 1% と報告されており比較的稀な組織型であり、その臨床病理学的な特徴については十分には解明されていない。[1-3].

当院にて経験した AC について臨床的・病理学的特徴について検討を行ったので若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

2002 年 1 月から 2014 年 12 月までに滋賀医科大学乳癌一般外科で手術を施行した原発乳癌患者 817 例のうち、病理組織学的に証明された AC の 15 例を対象とした。年齢などの背景因子、画像検査所見、病理組織学的因子、治療、両側発生の有無、予後について検討した。

AC の診断は手術検体の標本をヘマトキシリン-エオジン染色にて検討し、乳癌取扱い規約に準じて病理学的にアポクリン化生部分が優位を占めるものとした。間質浸潤を有するものを AC、間質浸潤のないものは非浸潤性 AC とした。

ホルモン受容体に関しては、estrogen receptor (ER) と progesterone receptor (PgR) を免疫組織化学法 (immunohistochemistry (IHC)) にて評価を行い、陽性細胞の割合が 10% 以上を陽性と判定した。Human epidermal growth factor receptor type2 (HER2) は IHC 法で評価を行い、3+ を陽性と判定し、2+ の場合は fluorescence in situ hybridization (FISH) 法を行い、シグナル比 > 2.2 を陽性とした。2011 年以降の症例には Ki-67 の評価を行い、腫瘍細胞数中の陽性細胞数の割合をパーセンテージ (Labeling index (LI)) で表した。

両側乳癌例に関しては管内成分の存在および臨床像から総合して転移ではないことを確認した。

原発巣の大きさは超音波検査 (ultrasonography (US)) にて測定した。

結果

結果を表 1 に示す。平均年齢は 63.7 (±10.6) 歳で、同時期に当科で行った乳癌手術症例全体の平均年齢 57 歳より高かった。15 症例とも女性であった。2 症例 (13.3%) が閉経前で 13 症例 (86.7%) が閉経後であった。主訴は腫瘍自覚 (46.7%) が多く、自覚症状を認めなかった症例は 7 例 (46.7%) であった。自覚症状のない 7 例のうち、検診要精査が 4 例、偶然の画像検査にて指摘されたものが 3 例あった。

マンモグラフィの 카테고리分類で C3 以上の診断がされたものは 84.6% であった。US では 15 症例全例で低エコー腫瘍を認め (1 例は他院で切除生検をされた後に紹介されたため、当院での US 所見なし)、最大腫瘍径は 0.9cm から 8cm であり、平均は 2.2cm であった。細胞診を施行されたのが 5 症例のうち 4 症例で悪性と診断され、さらに AC と診断されたのは 1 症例

であった。針生検及びマンモトーム生検を施行された 10 症例で AC と診断されたのは 6 症例であった。

ER および PgR は 1 症例が陽性で 14 症例が陰性、HER2 は陽性が 1 症例で陰性が 14 症例であった。15 症例のうち手術標本切片に adenosis が併存していたのが 1 症例と周囲にアポクリン化生を伴うものが 1 症例であった。両側乳癌は 2 症例 (13.3%) に認め、同時性が 1 症例 (症例 13) で対側は乳頭腺管癌、異時性の 1 症例 (症例 9) は 8 年前に対側の乳頭腺管癌を認めた。Iy は 8 症例が + で、v は 5 例が + であった。核グレードは 3 が 3 症例、2 が 5 症例、1 が 7 症例であった。組織では浸潤癌が 13 症例で非浸潤癌が 2 症例であった。術式は乳房切除術が 6 症例で乳房部分切除術が 9 症例あり、13 症例でセンチネルリンパ節生検を行い 2 症例 (15.4%) で陽性であったため腋窩リンパ節郭清を追加した。2 症例とも他のリンパ節には転移を認めなかった。2 症例がセンチネルリンパ節生検は行わず腋窩リンパ節郭清を施行されていたが、いずれも陰性であった。Ki67 を測定した 8 症例のうち 15% 以上の症例が 1 例で 15% 未満の症例が 7 例であった。リンパ節転移を認めた症例は 2 例であった。

術後補助療法は化学療法を施行した症例が 11 例、抗 HER2 療法を施行した症例が 1 例、ホルモン療法を施行した症例が 2 例 (1 例 (症例 13) は両側乳癌の対側が Luminal type で原発 AC は TN) であった。術前化学療法を施行した症例はなかった。2016 年 11 月現在までに (平均観察期間 67.4 ヶ月)、全例が無再発生存中である。

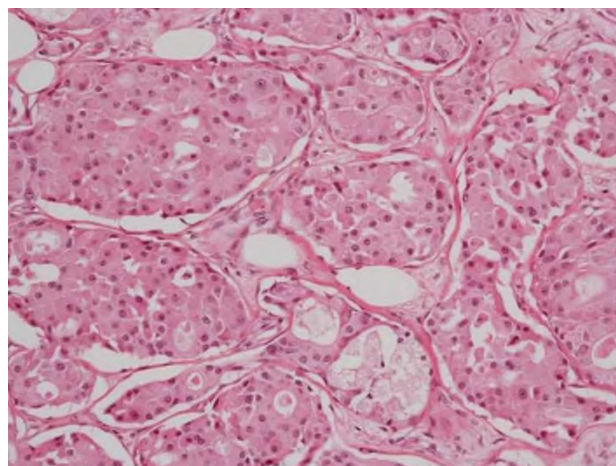


図 1. 豊かな好酸性の細胞質を有するアポクリン化生腫瘍細胞を認める。(症例 13)

乳腺アポクリン癌 15 例の臨床病理学的検討

表 1. 当科で経験した 15 症例の概要

	年齢	閉経	主訴	MMG	pT/N/M	腫瘍径(cm)	術式
1	35	前	腫瘍	C5	1/0/0	1.2	Bp+Ax
2	53	前	腫瘍	なし	1/0/0	不明	Bp+Ax
3	63	後	なし	C4	1/0/0	1.7	Bp+SN
4	60	後	腫瘍	C4	1/0/0	2.2	Bp+SN
5	73	後	腫瘍	C4	3/0/0	8	Bt+Ax
6	62	後	違和感	C4	2/0/0	2.6	Bp+Ax
7	78	後	なし	C3	Tis/0/0	1.1	Bp+SN
8	64	後	なし	C4	1/0/0	0.9	Bp+SN
9	70	後	なし	C4	1/0/0	2	Bp+SN
10	55	後	腫瘍	C4	2/0/0	2.5	Bt+SN
11	65	後	なし	C1	1/1/0	0.9	Bp+Ax
12	66	後	なし	C3	2/0/0	2.5	NSM+SN
13	64	後	なし	C1	1/0/0	1.5	NSM+SN
14	71	後	腫瘍	なし	2/1/0	2.3	Bt+Ax
15	76	後	硬結	C3	Tis/0/0	1.3	Bt+SN

Bp: 乳房部分切除術, Bt: 乳房切除術, NSM: 乳輪乳頭温存乳房切除術, Ax: 腋窩リンパ節郭清, SN: センチネルリンパ節生検

病理組織所見では癌細胞は豊富な胞体内にアポク

表 2. 当科で経験した 15 例のサブタイプと経過

	intrinsic subtype	Ki67	nuclear grade	ly	v	術後補助療法	術後観察期間/再発
1	TN	不明	2	+	-	CMF	13年6カ月/なし
2	TN	不明	3	+	+	EC→GOS→TOR	12年11カ月/なし
3	TN	不明	2	+	-	EC	11年8カ月/なし
4	TN	不明	2	+	+	DOC	11年11カ月/なし
5	TN	不明	2	+	+	5DFUR, CPA, MPA	2年5カ月/なし
6	Luminal	不明	2	+	-	ANA	10年2カ月/なし
7	TN	不明	2	-	-	TS-1	4年6カ月/なし
8	HER2-enrich	低	2	-	-	TC+Her	1年6カ月/なし
9	TN	低	2	-	-	UFT	4年7カ月/なし
10	TN	高	3	-	-	なし	1カ月/なし
11	TN	低	2	+	+	TC	3年5カ月/なし
12	TN	低	1	-	-	TC	3年6カ月/なし
13	TN	低	2	-	-	ANA	0.5カ月
14	TN	低	2	+	+	FEC→DOC	2年6カ月/なし
15	TN	低	3	-	-	なし	1年6カ月/なし

MF:シクロフォスファミド、メトレキセート、フルオロウラシル, EC:エピルビシン、シクロフォスファミド, GOS:ゴセレリン, TOR:トレミフェン, DOC:ドセタキセル, 5DFUR:ドキシフルリジン, CPA:シクロフォスファミド, MPA:酢酸メドロキシプロゲステロン, ANA:アナストロゾール, TS-1:テガフル・ギメラシル・オテラシル, TC:ドセタキセル、シクロフォスファミド, Her:トラスツズマブ, UFT:テガフル・ウラシル, FEC:エピルビシン、シクロフォスファミド、5-FU:フルオロウラシル

考察

ACは乳癌取扱い規約では浸潤癌特殊型に分類され、アポクリン化生が優位なものと定義されている[4]。本邦での発生頻度は1%未満と考えられていたが、1991年以降から増加傾向を認めている[1]。当科でのACは1.8%であった。発症年齢は閉経後で高齢者に多いといわれているが、自験例でも平均年齢は63歳で同様の傾向であった。

USの所見ではACに特徴的な所見はないとされている[5]。自験例ではいずれも充実性パターンの低エコー腫瘍所見を認め、特徴は見いだせなかった。

リン顆粒を有し、エオジン好性で分泌傾向を示し、核腫大や核小体出現などの核異型度が目立つことが多い[6]。

subtype分類ではTriple negative (TN)の例が多いとされるが、HER2陽性率に関しては14~33%と通常の浸潤性乳管癌と同様である。自験例でもTNの症例は13例(86.7%)であり、最も多いsubtypeであった。

一般的に予後は良好で補助療法が不要との報告が多い。一方で、Ki67が高値の症例を認め悪性度の高いACも存在するとの報告もある[7]。

2009年のSt.Gallen consensus MeetingではACも含

めた比較的予後良好と考えられている特殊型に関して、TN であっても腋窩リンパ節転移がなく、サイズが小さなものであれば化学療法を省略できるとしている[8]。自験例では十分な補助化学療法が施行されており、Tis 症例などのリスクが低い症例に関しては過剰治療であったと考えられる。しかし、2011 年からはホルモン受容体陰性の特殊型において化学療法を推奨した内容に変更となっている[9]。

AC の組織発生に関しては、アポクリン化生細胞が癌化した説[10]と癌細胞がアポクリン化生を起こしたという説[11]があるが、一定の見解は得られていない。Yates [12]らは、非浸潤性 AC の大部分の症例でアポクリン化生を伴っていることより、アポクリン化生細胞が癌化・増殖を来すと述べている。

アポクリン癌との鑑別が問題となる症例が存在するものとして、アポクリン化生細胞のみからなる硬化性腺症（アポクリン硬化性腺症）が知られている。アポクリン硬化性腺症自体は癌化しなくても比較的高率に周囲に癌を合併しやすいという報告がある[13]。自験例では硬化性腺症やアポクリン化生を示す乳腺症を伴う症例は2症例あった。一般に浸潤性乳癌罹患の危険因子として異型のない増殖性病変には軽度のリスク（相対危険度；1.5-2.0）、異型乳管過形成（atypical ductal hyperplasia (ADH)）や異型小葉過形成（atypical lobular hyperplasia (ALH)）などの異型を伴う増殖性病変ないし境界病変には中等度のリスク（相対危険度；4-5）DCIS（ductal carcinoma in situ）では高度のリスク（8-10）といわれている[14]。アポクリン化生自体にはリスクはないとされている。しかしながら、核異型度が軽く壊死を欠く非浸潤性 AC を、異型アポクリン化生や通常のアポクリン化生から区別するのは容易ではない[15]。

また、両側 AC は稀ではないとの報告があり[16]、自験例でも2例（13.3%）が両側症例であった。同時・異時両側乳癌は本邦の2011年の乳癌登録調査では8.0%であり、今回のAC症例では若干ではあるが一般的な乳癌よりも高かった。乳房は1対の器官であり、両側で同様の腫瘍性・非腫瘍性変化が生じ得ると考えられ、通常の乳癌よりもACに両側乳癌が多いとすれば何らかの背景リスクがある可能性がある。

今後、症例数と観察期間を延長して検討していく必要がある。

結語

当院で経験したアポクリン癌15例の検討を行った。

今回の報告からはAC自体は予後良好な経過をたどるものが多く、一般的なTNに準じた治療では過剰治療になりうると示唆される。しかし、背景乳腺組織の細胞環境から他病変が発生しやすい可能性があり経過に注意が必要である。

文献

- [1] 澤木正孝. 坂元吾偉. 秋山太. 霞富士雄. 乳腺のアポクリン癌の臨床病理組織学的検討. 乳癌の臨床, 18(4):332-339, 2003.
- [2] Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. Am J Clin Pathol, 94:371-377, 1990.
- [3] Tanaka K. Imoto S. Wada N. et al. Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 57 patients. Breast J, 14(2):164-168, 2008.
- [4] 日本乳癌学会編. 臨床・病理 乳癌取扱い規約第17版腫瘍の臨床的記載法 乳腺腫瘍の組織学的分類, 東京, 金原出版, 22-63, 2012
- [5] 平野美穂. 草野由美. 長澤准一. 他. 乳腺アポクリン癌 29 例の超音波所見の検討. 乳癌の臨床, 29(3):267-273, 2014.
- [6] Eusebi V, Damiani S, Losi L, Millis RR. Apocrine differentiation in breast epithelium. Adv Anat Pathol, 4:139-155, 1997.
- [7] 阿部郁子. 荒川敦. 安田純. 他. 乳腺アポクリン癌 32 例の臨床病理学的検討. 順天堂医学, 58:311-318, 2012.
- [8] Goldhirsch A. Ingle JN. Gelber RD. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol, 20(8):1319-1329, 1990.
- [9] Goldhirsch A. Wood WC. Coates AS. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol, 22(8):1736-1747, 2011.
- [10] Jones C, Damiani S, Wells D, Chaggar R, Lakhani SR, Eusebi V. Molecular cytogenetic comparison of apocrine hyperplasia and apocrine carcinoma of the breast. Am J Pathol, 158(1):207-214, 2001.
- [11] 山下巖. 広川慎一郎. 唐木芳昭. 他. 非浸潤性乳腺アポクリン癌の1例. 乳癌の臨床, 11:357-360, 1996.
- [12] Yates AJ. Ahmed A. Apocrine carcinoma and apocrine metaplasia. Histopathology, 13(2):228-231, 1988.
- [13] 吉川朱実. 福島亘. 齋藤裕人. 他. 乳腺アポクリン癌/非浸潤性アポクリン癌 23 例 (25 病変) 検討. 乳癌の臨床, 29(2):159-167, 2013.
- [14] Page DL. Jensen RA. Evaluation and management of high risk and premalignant lesions of the breast. World J Surg, 18(1):32-38, 1994.
- [15] O'Malley FP. Bane AL. The spectrum of apocrine lesions of the breast. Adv Anat Pathol, 11(1):1-9, 2004.
- [16] 森谷卓也. 真鍋俊明. 三上芳喜. 他. アポクリン硬化性腺症の臨床病理学的検討. 乳癌の臨床, 8(3):397-402, 1993.

和文抄録

目的：当科で経験したアポクリン癌（apocrine carcinoma (AC)）15例の臨床病理学的検討を行った。

対象：2002年1月から2014年12月までに当院で手術を施行した15症例。

結果：平均年齢は63.7歳（35-78歳）で閉経前症例は2例。乳癌発症では同時両側1例、異時両側1例であった。両側症例はいずれも対側はACではなかった。

病期は Stage0 が 2 症例，StageI が 7 症例，StageII が 6 症例であった．Luminal A が 1 症例，HER2 enrich が 1 症例で，Triple negative (TN) は 13 症例であった．リンパ管侵襲は 8 症例，脈管侵襲は 5 症例で認めた．Ki-67 を測定できた 7 症例中 14%以上を示したものは 1 症例であった．術後補助療法は化学療法が 11 例，抗 HER2 療法が 1 例，ホルモン療法が 1 例であった．術前化学療法を行った症例はなかった．乳房部分切除術後の症例の全てで放射線照射を行った．平均観察期間は 67.4 ヶ月で経過中に再発を認めた症例はなかった．

結論：当科で経験した症例では，比較的高齢な発症で，ホルモン感受性陰性で Ki-67 発現の低い症例が多かった．今回の検討では予後良好な経過を示したが，やや過剰な治療を行っていた傾向があった．一般的な乳管癌に比べて両側症例の割合が多い印象であり他病変の発生も含めて経過に注意が必要である．

キーワード：乳癌，アポクリン癌

— 原著論文 —

腹腔鏡・内視鏡合同手術(LECS)を施行した
胃粘膜下腫瘍 5 症例の初期成績

貝田 佐知子¹⁾, 山口 剛¹⁾, 伴 宏充²⁾, 大竹 玲子¹⁾, 竹林克士¹⁾, 植木智之¹⁾, 三宅 亨¹⁾,
飯田 洋也¹⁾, 赤堀 浩也¹⁾, 園田 寛道¹⁾, 清水 智治¹⁾, 仲 成幸¹⁾,
杉本 光繁²⁾, 安藤 朗³⁾, 谷 眞至¹⁾

1) 滋賀医科大学 外科学講座

2) 滋賀医科大学 光学医療診療部

3) 滋賀医科大学 内科学講座

Laparoscopy endoscopy cooperative surgery (LECS) for gastric submucosal
tumors: a case series of 5 patients

Sachiko KAIDA¹⁾, Tsuyoshi YAMAGUCHI¹⁾, Hiromitsu Ban²⁾, Reiko OHTAKE¹⁾, Tomoyuki UEKI¹⁾,
Toru MIYAKE¹⁾, Hiroya IIDA¹⁾, Hiroya AKABORI¹⁾, Hiromichi SONODA¹⁾, Tomoharu SHIMIZU¹⁾,
Shigeyuki NAKA¹⁾, Mitsusige SUGIMOTO²⁾, Akira ANDOH³⁾ and Masaji TANI¹⁾

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Department of Digestive Endoscopy, Shiga University of Medical Science

3) Department of Gastroenterology, Shiga University of Medical Science

Background: Laparoscopy endoscopy cooperative surgery (LECS) for gastric submucosal tumor is an established technique.

Method: Between 2012 and 2016, 18 consecutive patients with submucosal tumor of the stomach underwent surgery in our institute. Surgical approach for LECS was performed as following criteria: the longer diameter of the tumor was less than 5cm, no ulceration and no invasion for other organs. **Results:** LECS was performed for 5 cases, laparoscopic partial gastrectomy (LPG) was for 4 cases and open partial gastrectomy (OPG) was for 7 cases. Patients undergoing LECS had significantly small tumor size compared with LPG and OPG cases (median 30 mm, 47.5 mm and 70 mm). For LECS cases, tumor pathology included GIST in 3 patients, schwannoma in one and adenoma in one. Four tumors were located in the body of stomach, one in the cardia. The mean operating time was 214.4 (156-248) minutes, median intraoperative blood loss was 0 (0-0) ml and median postoperative length of stay was 8 (7-9) days. In these items, there were no significant differences between three groups. There were no postoperative complications (Clavien-Dindo classification v2.0, Grade II or higher) in three groups. **Conclusions:** It is suggested that LECS is as feasible and safe procedure for gastric submucosal tumor as conventional methods.

Keywords: LECS, Gastric submucosal tumors, GIST, partial gastrectomy

Received: January 5, 2017. Accepted: March 10, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学 外科学講座 谷 眞至

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

はじめに

胃粘膜下腫瘍に対する胃局所切除術式としては従来より楔状切除術が行われてきたが、最近の腹腔鏡手術の普及に伴い腹腔鏡下胃楔状切除術が行われている。しかしながらこれらの従来法では切除範囲が必要以上に大きくなり、胃の変形や噴門部の機能障害を来すことが危惧されている。近年、切除範囲を最小限にする方法として腹腔鏡・内視鏡合同手術(Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery: LECS)が広く行われるようになってきている。当院でも 2014 年 9 月から胃粘膜下腫瘍に対する切除法として LECS を導入している。今回我々は当院において施行した LECS 症例 5 例についての初期成績について報告するとともに、2012 年から 2016 年の 5 年間で胃粘膜下腫瘍に対して施行された従来法（開腹および腹腔鏡下胃局所切除術）についても連続する 11 例について同様の検討を行ったので報告する。

対象と方法

滋賀医科大学 消化器外科において、2014 年 9 月から 2016 年 4 月までに以下の適応を満たす 5 症例に LECS を施行した。1.長径 5cm 未満の胃粘膜下腫瘍、2.腔内あるいは壁内壁外発育型で漿膜側から腫瘍全貌の同定が困難なもの、3.腫瘍の露出や潰瘍形成を伴わないもの、4.食道および十二指腸浸潤を認めないもの。これら 5 症例について、連続する過去 5 年間の胃粘膜下腫瘍切除症例における従来法との比較検討を行った。LECS の手術手技は全身麻酔下に図 1a のように左右季肋部、左右側腹部にそれぞれ 5-12 mm、臍部に 12 mm カメラポートを挿入し、内視鏡下に粘膜下腫瘍に対し腫瘍周囲の粘膜および粘膜下層を IT-2 ナイフで切開する(図 1b)。その後筋層切開から全層切開を行い、腹腔内に腫瘍を反転させて腹腔側より腫瘍を取り出し腹腔鏡用組織回収袋に収め、体外へ摘出する。胃局所切除後の欠損部は支持糸を全層性にかけて自動縫合器で閉鎖する(図 1d,e)。

統計学的解析は Pearson のカイ二乗検定および一元配置分散分析にて行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。全ての解析は SPSS version 22(IBM, Japan)にて行った。



結果

5 例の性別は男:女=1:4、平均年齢 60.4 歳、平均手術

時間は 214.4 分（うち胆嚢摘出術併施症例 1 例を含む）、出血量中央値は 0 ml、術後在院日数中央値は 8 日であった(表 1)。腫瘍の局在は噴門部が 1 例、体上部 1 例、体中部 3 例であった。発育形式は腔内発育型が 2 例、壁内壁外発育型が 3 例であった。最終病理診断は GIST 3 例、Schwannoma 2 例であった。従来法との比較として 2012 年～2016 年における連続した胃局所切除術施行症例 11 例(腹腔鏡下(laparoscopic partial gastrectomy: LPG)4 例、開腹(open partial gastrectomy: OPG) 7 例)についても検討を行ったところ、年齢では LECS 症例が他の 2 群と比較して有意に若く($p=0.04$)、腫瘍系は小さい($p=0.038$)という結果であった。手術時間の比較では、LECS では 214.4 分であったのに対し、腹腔鏡下手術では 294.8 分、開腹手術では 216.1 分と有意差を

表 1 LECS 症例と従来法との比較

認めなかった。また LECS 症例では出血量中央値は 0(0-0)ml、術後在院日数中央値は 8(7-9)日であり、これらも従来法と比較して有意差を認めなかった。なお、全例切除断端は陰性であり、Clavien-Dindo v2.0 Grade II 以上の術後合併症は認めず、現在再発も認めていない。

	LECS (n=5)	LPG (n=4)	OPG (n=7)	p value
男/女	1 / 4	4 / 0	4 / 3	0.054
年齢(歳)	60.4 (48-83)	70.3 (65-82)	78.6 (60-89)	0.04
管内/壁内/管外	2 / 3 / 0	0 / 2 / 2	0 / 3 / 4	0.818
腫瘍径(mm)	23.8 (5-37)	43.7 (25-55)	73.3 (18-135)	0.038
手術時間(min)	214.4 (156-248)	294.75 (122-387)	216 (130-366)	0.302
出血量(ml)	0 (0-0)	29.5 (0-100)	223.7 (0-1065)	0.393
術後在院日数(日)	8.0 (7-9)	18.7 (7-47)	23.4 (10-100)	0.557

考察

2006 年、Hiki らにより開発された LECS²⁾は、従来法では腫瘍の辺縁の同定が難しいため切除範囲が不必要に大きくなり残胃の変形が懸念される症例でも、内視鏡下に腫瘍辺縁に沿った粘膜切開をおき、そのラインに沿って全層切開を進めることで、過不足なく術後も胃の変形を最小限に留める胃局所切除が可能であるとされる。しかし本法は胃を開放する手技であることから胃液による腹腔内汚染や腫瘍細胞が露出している場合の腹腔内散布・播種の可能性があるため、潰瘍を形成する腫瘍の場合は従来法も依然として必要な術式である。今回開腹で行った症例のように、腫瘍径が最大 135mm と大きいものは、被膜を損傷せず切除するために開腹手術が必要となる。実際に今回、開腹で行った症例は平均腫瘍径が大きく、また平均年齢も有意に高い結果となった。ただし今後、5cm 以下の腫瘍で腫瘍の露出、潰瘍形成を伴う胃粘膜下腫瘍に対しても腫瘍を腹腔内に露出することなく切除できれば LECS の適応は拡大していくと思われる。

粘膜面の露出を行わずに局所切除を行う方法としては近年いくつかの方法が提唱されている。例えば 2011 年に Goto らにより開発された non-exposed endoscopic wall-inversion surgery(NEWS)³⁾は胃内に腫瘍を内翻させて口から取り出す方法であるが、3cm 以上の場合摘出が困難になる欠点がある。また 2012 年に Inoue らにより発表された CLEAN-NET⁴⁾も胃を開放せずに胃局所切除を行う手法であるが、大型の腫瘍の場合、漿膜が破れて開放性の手技となることがある。これら新技術も、消化器内科、光学医療診療部との連携を密にして慎重に導入していくことを視野に入れて、今後もさらなる症例の積み重ねと検討が必要であると思われた。

腫瘍の局在は胃噴門部が 1 例、胃体上部 1 例、胃体中部 3 例であった。発育形式は腔内発育型が 2 例、壁内壁外発育型が 3 例であった。最終病理診断は胃 GIST 3 例、胃 Schwannoma 2 例であった。従来法である開腹および腹腔鏡下胃局所切除術でも過去 5 年間の連続する 11 症例について出血量、手術時間、在院日数などを検討したが、有意差を認めなかった。胃粘膜下腫瘍に対する LECS は有用である可能性が示唆されたが、まだ s 症例数が少なく、今後さらに症例を積み重ねて検討する必要があると思われた。

キーワード：LECS、胃粘膜下腫瘍、GIST、胃局所切除術

結語

胃粘膜下腫瘍に対する LECS 5 例について従来法と比較して検討した。術中および術後の合併症はなく、従来法と比較して手術時間、出血量、術後在院日数に差を認めなかった。ただし现阶段ではまだ症例数が少なく、今回の有意差検定も今後さらに症例を積み重ねて検討することで、より信頼性のある結果となると思われる。

文献

- [1] 比企直樹：GIST に対する過剰な胃切除を防ぐ内視・腹腔鏡併用手術- Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS)-癌と化療 38：728-732, 2011
- [2] Hiki N, et al. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. Surg. Endosc 22：1729-1735. 2008.
- [3] Goto O. et al;New method of endoscopic full thickness resection：a pilot study of non-exposed endoscopic wall-invasion surgery in an ex vivo porcine model. Gastric Cancer 14：183-187, 2011
- [4] Inoue H. et al. Endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, and beyond：full-layer resection for gastric cancer with non-exposure technique (CLEAN-NET). Surg Oncol Clin N Am 21：129-140. 2012

和文抄録

胃粘膜下腫瘍に対する胃局所切除術として、近年腹腔鏡・内視鏡合同局所切除（laparoscopy endoscopy cooperative surgery;以下 LECS）が開発され、当院においても 2014 年 9 月より 2016 年 4 月までに以下の適応を満たす 5 症例に LECS を施行した。1.長径 5cm 未満の胃粘膜下腫瘍、2.腔内あるいは壁内壁外発育型で漿膜側から腫瘍全貌の同定が困難なもの、3.潰瘍形成を伴わないもの、4.食道、十二指腸を含む他臓器浸潤を認めないもの。5 例の平均手術時間は 214 分（うち胆嚢摘出術併施症例 1 例を含む）、出血量中央値は 0 ml、術後在院日数中央値は 8 日であった。いずれの症例も Clavien-Dindo v2.0 Grade II 以上の術後合併症を認めな

— 原著論文 —

当院における内視鏡手術支援ロボット（ダ・ヴィンチ）を用いた腹腔鏡下結腸・直腸切除術の有用性と安全性の検討

園田 寛道¹⁾, 清水 智治¹⁾, 太田 裕之²⁾ 三宅 亨¹⁾, 植木 智之¹⁾, 貝田佐知子¹⁾,
飯田 洋也¹⁾, 赤堀 浩也¹⁾, 山口 剛¹⁾, 森 毅¹⁾, 谷 眞至¹⁾

1) 滋賀医科大学外科学講座
2) 滋賀医科大学総合外科学講座

Clinical study of robot assisted laparoscopic colorectal surgery

Hiomichi SONODA¹⁾, Tomoharu SHIMIZU¹⁾, Hiroyuki OHTA²⁾, Toru MIYAKE¹⁾, Tomoyuki UEKI¹⁾,
Sachiko KAIDA¹⁾, Hiroya IIDA¹⁾, Hiroya AKABORI¹⁾, Tsuyoshi YAMAGUCHI¹⁾, Tsuyoshi MORI¹⁾, and
Masaji TANI¹⁾

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

Abstract

【Introduction】 There are many reports on the utilities of robotic surgery for colorectal cancer using da Vinci Surgical System® from overseas mainly from Korea, Europe and the United States. However, robotic colorectal surgery has not been approved not only by Japanese Health Insurance System but also by Advanced Medical Technology in Japan.

【Objective】 We aimed to confirm the safety and effectiveness of robotic colorectal surgery.

【Method】 We examined the results of 5 patients who underwent robotic colorectal surgery in Shiga University of Medical Science hospital.

【Results】 : All five cases were rectal malignancies and were performed low anterior resection. The median operation time was 402 minutes (range: 387-565 minutes). Intraoperative blood loss was uncountable in 3 of 5 cases, and intraoperative blood loss of the other 2 cases were 30ml and 50ml, respectively. The adverse events occurred in 2 cases (40%). However, there were not any postoperative complications considered to be caused by da Vinci Surgical System®. All cases are still alive without any recurrence (median follow-up periods: 26 months (range: 7-31 months). All cases were completed by robotic surgery without conversion.

【Conclusion】 Robot assisted laparoscopic colorectal surgery at our hospital has been safely performed.

Keyword Laparoscopic coloproctectomy, robotic surgery, da Vinci Surgical System®

はじめに

大腸癌の手術治療として近年、従来の開腹手術と比較し低侵襲で整容性に優れていると期待されている腹腔鏡下手術が急速に普及している。海外での臨床試験では、開腹手術と比較して安全性と予後に関して差はないとされている[1-3]。本邦での後方視的な検討でも生存に関して開腹手術と差がなく、安全性に関しても

術中、術後合併症の頻度は低いとの結果であった[4]。2002年4月よりわが国では腹腔鏡下手術の保険適用が大腸癌全体に拡大されたこともあり、現在では欧米と同様に本邦においても進行大腸癌に対しても適応される場合が多くなってきている。日本内視鏡外科学会の2015年のアンケート調査で[5]は、大腸癌手術の72.0%が腹腔鏡手術で行われており、本学でも現在は大腸癌

症例の約 90%を腹腔鏡下手術にて施行している。

内視鏡手術支援ロボット(ダ・ヴィンチ)は、1999年1月に上市され、2014年6月30日時点で約3100台(米国2153台、欧州499台、アジア322台)が稼働し、前立腺癌をはじめとする泌尿器科領域、消化器、婦人科領域などでダ・ヴィンチを用いたロボット支援手術が行われている。本邦においても腹腔鏡手術支援機器として前立腺癌手術に対して**保険適用**が認められてから急速に広まり、2016年9月現在237台が稼働しており、本学でも**2013年4月**から導入されている。

ダ・ヴィンチを用いた大腸癌手術は海外では、韓国などで多数行われており、2012年のメタアナリシスでは従来の腹腔鏡下手術に比較して、手術時間は延長するが、出血量、術後在院期間、開腹への移行率は少なくなると報告されている[6]。国内では、胃癌で多数例の経験が報告されており[7]、大腸癌でも邦文での報告が2011年以降認められるようになった[8]。本邦におけるダ・ヴィンチの導入施設の増加に伴い、大腸疾患での施行症例数も増加しており、2012年11月末で18施設216例施行されたと報告されているが、現時点でダ・ヴィンチの腹腔鏡手術支援機器としての大腸疾患に対する先進医療はまだ国内のどの施設も採用されていない。

今回われわれは、将来の先進医療承認を目指して、結腸癌・直腸癌に対する腹腔鏡下手術の手術支援機器としてのダ・ヴィンチの安全性と有効性を確認することを目的として本試験を計画した。

対象

結腸、直腸悪性腫瘍で腹腔鏡下手術の適応となる5症例を対象とした。適格基準は以下の通りである。

- 1、組織学的に大腸悪性腫瘍と診断されている
 - 2、根治切除可能である。
 - 3、減圧不能な腸閉塞がない。
 - 4、広範な他臓器浸潤(SI)がない。
 - 5、20歳以上80歳以下である。
 - 6、PS(ECOG)が0または1である。
 - 7、BMI(body mass index)が30未満である。
 - 8、手術の既往(虫垂切除術を除く)がない。
 - 9、化学療法(内分泌療法を含む)や放射線治療の既往がない。
 - 10、重篤な血液凝固異常、臓器障害を認めない。
 - 11、患者本人から文書で同意が得られている。
- また、以下の除外基準をひとつでも該当する症例は除外症例とした。
- 1、重篤な合併症(治療を要する虚血性心疾患・不整脈、6ヶ月以内に発症した心筋梗塞、肝不全、コントロール不良の糖尿病、出血傾向の発現等)を有する症例
 - 2、感染症を合併している症例、および、発熱を有し、感染が疑われる症例
 - 3、以下の条件を満たす

- ①白血球数 $<3,000/\text{mm}^3$
- ②血小板数 $<100,000/\text{mm}^3$
- ③血中AST $>100\text{ IU/L}$ 、ALT $>100\text{ IU/L}$
- ④血清総ビリルビン $>2.0\text{ g/dl}$
- ⑤血清クレアチニン $>1.5\text{ mg/dl}$

試験方法

術者は日本内視鏡外科学会が統括する技術認定取得医(消化器一般外科領域)である清水智治、園田寛道(大腸)が担当した。術者はダ・ヴィンチサージカルシステム製造販売業者および販売会社主導のトレーニングコースを受講し内視鏡手術支援ロボット使用に関する certification を取得して手術を施行した。第1例目施行以前に、術者、助手、手術室看護師を含めた医療チームとして、十分な(計3回)手術の臨床見学を行った。また、最初の3例は同手術の経験豊富な指導者を招聘し、その指導下に手術を施行した。

術中に内視鏡手術支援ロボット(ダ・ヴィンチ)が安全に運用できること、および腹腔鏡下大腸手術と術後経過が同等かどうか検討を行うこととし、主要評価項目は有害事象発生割合、副次評価項目は全生存期間、無再発生存期間、ロボット支援手術完遂割合とした。本研究は滋賀医科大学倫理審査委員会で承認を受け(承認番号:25-71)、UMIN登録を行った上で施行した(UMIN ID:000015365)。

手術術式

直腸手術の手技は腹腔鏡下直腸切除術に準じて行った。手術は本邦で最も多くの症例を経験している静岡県立静岡がんセンターに倣い[9]、patient cartを患者の左下に配置するsingle docking法で行い、ポート配置は腹部操作時と骨盤操作時とで入れ替えた(図1)。リンパ節郭清、血管処理、腸管授動をロボット支援下に行い、腸管切除、吻合はpatient cartをundockingさせ、腹腔鏡下に行った。

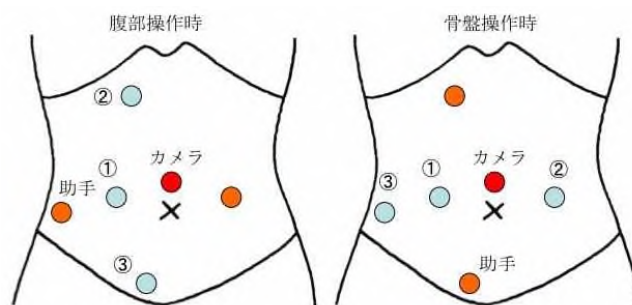


図1. ポート配置

- ①ダ・ヴィンチ1番アーム
- ②ダ・ヴィンチ2番アーム
- ③ダ・ヴィンチ3番アーム

結果

5症例の一覧を表1に示す。全症例の腫瘍占拠部位は直腸であり、術式は全例低位前方切除であった。一

時的回腸ストマ造設を2例に行った。疾患は4例が直腸癌であり、1例は直腸神経内分泌腫瘍であった。年齢中央値は67歳で、全員男性であった。手術時間中央値は402分(387-565分)、術中出血量は3例で測定不能であり、その他の2例では30ml、50mlであった。主要評価項目である有害事象発生割合は2例(40%)に発生し、内訳はストマ排泄過多、イレウスであった。これらはいずれも一時的回腸ストマ造設に伴う合併症であり、ダ・ヴィンチが原因と考えられる術中、術後合併症は認めなかった。術後在院日数中央値は9日(8-33日)であった。また、副次評価項目である全生存期間、無再発生存期間については、全例無再発生存中であり(追跡期間中央値：26ヶ月(7-31ヶ月)、ロボット支援手術完遂割合は100%であった。

考察

直腸癌に対する腹腔鏡手術は、骨盤腔という限られた空間で、直線状の手術器具を用いて手術を行わなければならないという制限から手術操作が骨盤深部に至るほど難しく、わが国の最新のガイドライン[10]でも「直腸癌に対する腹腔鏡下手術の安全性と有効性は十分に確立されていない。適正に計画された臨床試験として実施するのが望ましい」とされている。

ダ・ヴィンチは、先端が人間の手指や手関節の動きを模倣する7自由度の可動域をもつ手術器具を用いること、手ぶれ防止機能を有すること、3次元高解像度カメラにより鮮明な画像が得られること、により鏡視下手術でありながら、あたかも開腹手術を目の前の術野で行っているかのごとく手術ができるというこれまでの腹腔鏡下手術の技術的困難性を克服すべく開発された手術機器である。

ダ・ヴィンチを用いた直腸手術に関する報告は韓国、

性は明らかではない。しかし、これらの研究は骨盤深部の操作をあまり必要としない上部直腸の病変も含まれた研究であることが、腹腔鏡手術との差がみられない原因と考えられる。最近では、中下部直腸癌の肥満症例に限って検討するとダ・ヴィンチ手術の腹腔鏡手術に対する優位性が示されたとの報告[12]もあり、より難易度の高い手術を安全に行うために有用な手術機器と言えるかもしれない。

ここで、今回当院で経験した5例と一昨年に当科で報告した進行直腸癌に対する腹腔鏡手術の成績[13]とを比較してみる。腹腔鏡手術の症例には上部直腸の症例が48例中14例(29.2%)含まれ、またダ・ヴィンチ手術は5例にすぎなく、単純な比較はできないが、手術時間はダ・ヴィンチ手術の方が約1時間長い(402分 vs 336分、中央値)、出血量は少なかった(0 ml vs 100ml、中央値)。Clavien-Dindo分類[14]Grade II以上の術後合併症はダ・ヴィンチ手術の方が多かった(40% vs 23%)が、直腸癌手術の致命的合併症である縫合不全は腹腔鏡手術で11%みられたが、ダ・ヴィンチ手術ではより技術的に難しい中下部直腸癌を対象としているにも関わらず1例も認めなかった。ダ・ヴィンチ手術では、従来の腹腔鏡手術と比べてより繊細な手術操作が可能となっており、直腸の授動、直腸間膜の処理が正確な剥離層で行え、また直腸切除、吻合操作がより簡単、安全に行えるようになった[9]ことが一因ではないかと考えられる。手術時間に関して、ダ・ヴィンチ手術は腹腔鏡手術より約1時間長くかかっているが、ダ・ヴィンチ手術の learning curve は15-25例とされている[15-16]ことより、今後症例を積み重ねることにより短縮していくものと考えられる。予後については、観察期間中央値が26ヶ月と短いため、明確な評価はできないが、現時点で全例無再発生存中であり短期予後は良好である。

症例	年齢(歳)	性別	腫瘍占拠部位	術式	ストマ	手術時間	出血量	術後合併症	術後在院日数(日)
1	81	男	Ra	Lap-LAR	なし	402分	測定不能	なし	9
2	66	男	Ra	Lap-LAR	回腸	565分	30ml	ストマ排泄過多	17
3	62	男	Rb	Lap-LAR	なし	480分	測定不能	なし	8
4	71	男	Ra	Lap-LAR	なし	387分	測定不能	なし	9
5	67	男	Rb	Lap-LAR	回腸	390分	50ml	イレウス	33

表1 ロボット支援手術5症例の詳細

Lap-LAR：腹腔鏡下直腸低位前方切除術

欧米を中心として多く見られるが、メタアナリシス[11]においても腹腔鏡手術と比較して術後成績や腫瘍学的成績に差はないとされ、腹腔鏡手術に対する優位

しかし、ダ・ヴィンチ手術にはいくつかの問題点も存在する。なかでも最も大きな問題点は高コストである。現在ロボット支援大腸癌手術に保険適応はなく、高額

な自費診療となっている。特に難易度の高い中下部直腸癌に対するダ・ヴィンチ手術が保険適応となれば多くの患者にとって福音となることは疑いないことであり、保険承認の前段階として先進医療 B へ早期承認されることを願ってやまない。

結語

当院における内視鏡手術支援ロボット(ダ・ヴィンチ)を用いた腹腔鏡下直腸切除術は安全に施行された。有効性に関してはさらなる症例を積み重ねた検討が必要である。

文献

- [1] Weeks JC, Nelson H, Gelber S, Sargent D, Schroeder G; Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group: Short-term Quality-of-life Outcomes Following Laparoscopic-Assisted Colectomy vs Open Colectomy for Colon Cancer. *JAMA* 287(3): 321-328, 2002
- [2] Tang CL, Eu KW, Tai BC, Soh JG, MacHin D, Seow-Choen F: Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopically assisted colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 88:801-807, 2001
- [3] Hazebroek EJ: Color-A randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Surg Endosc* 16:949-953, 2002
- [4] Kitano S, Kitajima M, Konishi F, Kondo H, Satomi S, Shimizu N; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group: Japanese Laparoscopic Surgery Group. A multicenter study on laparoscopic surgery for colorectal cancer in Japan. *Surg Endosc* 20:1348-52, 2006
- [5] 内視鏡外科手術に関するアンケート調査 -第 13 回集計結果報告-. *日鏡外会誌* 21(6):655-810, 2016
- [6] Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H, Ma Y: Robot-assisted versus conventional laparoscopic surgery for colorectal disease, focusing on rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 19:3727-3736, 2012
- [7] Isogaki J, Haruta S, Man-I M, Suda K, Kawamura Y, Yoshimura F, Kawabata T, Inaba K, Ishikawa K, Ishida Y, Taniguchi K, Sato S, Kanaya S, Uyama I: Robot-assisted surgery for gastric cancer: experience at our institute. *Pathobiology*. 78(6): 328-333, 2011
- [8] 勝野秀稔, 前田耕太郎, 花井恒一, 佐藤美信, 升森宏次, 小出欣和, 松岡 宏, 野呂智仁, 本多克行, 塩田規帆, 遠藤智美, 松岡伸司, 遠山邦宏: 直腸癌に対するロボット手術～da Vinci S Surgical System®を使用した内括約筋切除 (ISR) 3 例を経験して～ *日本大腸肛門病会誌* 65: 328-334, 2012
- [9] Shiomi A, Kinugasa Y, Yamaguchi T, Tomioka H, Kagawa H: Robotic-assisted rectal cancer surgery: short-term outcomes for 113 consecutive patients. *Int J Colorectal Dis.* 29:1105-1111, 2014
- [10] 大腸癌研究会. 大腸癌治療ガイドライン 2016 年版. 東京, 金原出版株式会社
- [11] Trastulli S, Farinella E, Cirocchi R, Cavaliere D, Avenia N, Sciannameo F, Gullà N, Noya G, Boselli C: Robotic resection compared with laparoscopic rectal resection for cancer: systematic review and meta-analysis of short-term outcome. *Colorectal Dis.* 14(4): e134-56, 2012.
- [12] Shiomi A, Kinugasa Y, Yamaguchi T, Kagawa H, Yamakawa Y: Robot-assisted versus laparoscopic surgery for lower rectal cancer: the impact of visceral obesity on surgical outcomes. *Int J Colorectal Dis.* 31(10): 1701-10, 2016.
- [13] 太田裕之, 清水智治, 園田寛道, 目片英治, 遠藤善裕, 谷 眞至: 当院における進行直腸癌に対する腹腔鏡手術の短期治療成績: 開腹手術との比較 *滋賀医大誌* 28(1), 13-17, 2015
- [14] Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205-213, 2004
- [15] Bokhari MB, Patel CB, Ramos-Valadez DI, Ragupathi M, Haas EM: Learning curve for robotic-assisted laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 25(3): 855-60, 2011.
- [16] Yamaguchi T, Kinugasa Y, Shiomi A, Sato S, Yamakawa Y, Kagawa H, Tomioka H, Mori K: Learning curve for robotic-assisted surgery for rectal cancer: use of the cumulative sum method. *Surg Endosc.* 29(7): 1679-85, 2015.

和文抄録

【はじめに】内視鏡手術支援ロボット(ダ・ヴィンチ)を用いた大腸癌手術は韓国や欧米を中心とした海外からの有用性に関する報告は多くみられるが、本邦では保険承認はおろか、先進医療としても承認されていない。

【目的】将来の先進医療承認を目指して、結腸癌・直腸癌に対する腹腔鏡下手術の手術支援機器としてのダ・ヴィンチの安全性と有効性を確認することを目的とした。

【方法】ダ・ヴィンチ手術を行った 5 症例の手術成績を検討した。

【結果】病変は全て直腸であり、術式は全例低位前方切除術を行った。手術時間は中央値 402 分(387-565 分)、出血量は 3 例で測定不能であり、残りの 2 例では 30ml、50ml であった。主要評価項目である有害事象発生割合は 2 例(40%)に発生したが、ダ・ヴィンチが原因と考えられる術中、術後合併症は認めなかった。副次評価項目である全生存期間、無再発生存期間については、全例無再発生存中であり(追跡期間中央値: 26 ヶ月(7-31 ヶ月)、ロボット支援手術完遂割合は 100%であった。

【結語】当院における内視鏡手術支援ロボット(ダ・ヴィンチ)を用いた腹腔鏡下直腸切除術は安全に施行された。

キーワード: 腹腔鏡下大腸切除術、ロボット支援手術、ダ・ヴィンチ

— 原著論文 —

当院の下咽頭喉頭食道切除術における遊離空腸再建 24 症例の検討

大竹 玲子¹⁾, 山口 剛¹⁾, 貝田 佐知子¹⁾, 竹林 克士¹⁾, 村田 聡³⁾, 清水 智治¹⁾,
仲 成幸¹⁾, 中多 祐介²⁾, 大脇 成広²⁾, 桑原 理充⁴⁾, 清水 猛史²⁾, 谷 眞至¹⁾

1) 滋賀医科大学 外科学講座

2) 滋賀医科大学 耳鼻咽喉科学講座

3) 滋賀医科大学医学部附属病院 腫瘍センター

4) 奈良県立医科大学 形成外科

An institutional analysis of reconstruction with free jejunal autograft after pharyngolaryngoesophagectomy

Reiko OHTAKE¹⁾, Tsuyoshi YAMAGUCHI¹⁾, Sachiko KAIDA¹⁾, Katsushi TAKEBAYASHI¹⁾,
Satoshi MURATA³⁾, Tomoharu SHIMIZU¹⁾, Shigeyuki NAKA¹⁾, Yusuke NAKATA²⁾,
Shigehiro OHWAKI²⁾, Masamitsu KUWAHARA⁴⁾, Takeshi SHIMIZU²⁾, Masaji TANI¹⁾

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Department of Otorhinolaryngology, Shiga University of Medical Science

3) Tumor Center, Shiga University of Medical Science Hospital

4) Plastic Surgery, Nara Medical University

Abstract: The aim of this study is to evaluate outcomes of free jejunal autograft after pharyngolaryngoesophagectomy in Shiga University of Medical Science. We have performed free jejunal autograft since 1999. In this study, we enrolled 24 patients who were performed free jejunal autograft after pharyngolaryngoesophagectomy from 2010 to 2016. Twenty-two patients were diagnosed as hypopharynx cancer, one as thyroid cancer, and one as laryngeal cancer. Clinical stages of 19 patients were cStage IV. Twenty patients had neoadjuvant chemotherapy. The end-to-end pharynx-jejunum anastomosis was performed in 12 patients and the end-to-side pharynx-jejunum anastomosis was performed in 12 patients. Oral intake started on postoperative day 12.5 ± 3.6 . Four patients (16.7%) had postoperative complication, which were stenosis, wound dehiscence, embolism and minor leak. There was a significant difference in postoperative complication between end-to-end and end-to-side pharynx-jejunum anastomosis. Twenty two patients (91.7%) had enough oral intake at discharge day. These results were comparatively better outcomes in free jejunal autograft after pharyngolaryngoesophagectomy.

Keyword: free jejunal autograft, pharyngolaryngoesophagectomy

はじめに

下咽頭喉頭食道切除術における遊離空腸再建術は

多くの施設で標準的に施行される術式である。腹部より動静脈を含む腸間膜と共に空腸を数 10cm 採取し、

Received: January 12, 2017. Accepted: March 27, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 大竹 玲子

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

頸部で血管吻合の後、咽頭空腸吻合・空腸食道吻合を行う術式であり、高度な消化管吻合技術だけでなく血管吻合の技術も要する。当院では 1999 年より遊離空腸再建術を施行しており、症例数も蓄積されてきた。

今回我々は当院での下咽頭喉頭食道切除術における遊離空腸再建術の成績について検討し報告する。

方法

当院では 1999 年より下咽頭喉頭食道切除術に対し遊離空腸再建術を 34 例施行しているが、今回は電子カルテ上検証可能であった 2010 年 1 月から 2016 年 12 月までの 24 例について、疾患名、術前病期、術前治療の有無、術式、吻合法、術後合併症、経口摂取開始時期、退院時経口摂取カロリー(退院時に経腸栄養併用症例は経腸栄養分のカロリーを含まない)、退院時経腸栄養併用の有無、術後在院日数について検討した。

遊離空腸再建術は、下咽頭喉頭と頸部食道を摘出し頸部リンパ節郭清後に、中腹部正中切開で開腹し、Treitz 靭帯から 20-30cm の位置から、腸間膜の血管走行・腸管の血流を考慮し 30-40cm の空腸を栄養血管と共に腸間膜ごと採取した。この際栄養血管を可能な限り中枢側まで追って動脈を切離した。切除後の腹腔内の空腸断端は機能的端端吻合を行い、腸間膜を縫合閉鎖した。吻合部より肛門側空腸に腸瘻を造設した。採取した遊離空腸は、形成外科医によって頸部で血管吻合された後、消化器外科医によって咽頭空腸吻合、空腸食道吻合を行った。血管吻合は、顕微鏡下で、動脈は遊離空腸の流入動脈と顔面動脈または上甲状腺動脈や外頸動脈を還流動脈として吻合し、静脈は遊離空腸の流出静脈と外頸静脈または上甲状腺静脈や顔面静脈を還流静脈として吻合した。血管吻合は、8-0 または 9-0 非吸収糸を用いて全層 1 層の結節縫合で行った。咽頭空腸吻合・空腸食道吻合では、咽頭から食道まで内腔が直線化するように遊離空腸をトリミングし、吻合部に緊張や腸管のたわみがないように注意して吻合を行った。咽頭空腸吻合において、端端吻合か端側吻合の選択は執刀医各々の判断に任された。空腸食道吻合は全例端端吻合で行った。吻合後の遊離空腸の長さは 15-20cm であった。

また咽頭空腸吻合の端端吻合群と端側吻合群の 2 群間において、経口摂取開始時期、退院時経口摂取カロリー、退院時経腸栄養併用の有無、術後合併症の頻度について統計学的に比較検討した(t 検定)。

結果

2010 年 1 月から 2016 年 12 月に施行した下咽頭喉頭食道切除術における遊離空腸再建術 24 例は全て男性であり、平均年齢 68.1±7 歳であった。疾患名は、下咽頭癌 22 例(91.7%)、甲状腺癌 1 例、喉頭癌 1 例であった。術前病期は、下咽頭癌は Stage IVA が最も多く 17 例(77.3%)、Stage III が 2 例、Stage II が 2 例、Stage I が 1 例であった。喉頭癌が Stage IVA、甲状腺癌が

Stage IV であった。術前治療は 24 例中 20 例(83.3%)に施行され、化学療法のみが 18 例、放射線化学療法が 2 例であった(表 1)。

術式は全て下咽頭喉頭頸部食道切除術を施行、リンパ節郭清範囲は下咽頭癌放射線化学療法後の 1 例は片側(左側)の頸部郭清、他 23 例は両側頸部郭清を施行されていた。遊離空腸再建法は、口側が咽頭空腸吻合、肛門側が空腸食道吻合であり、咽頭空腸吻合は端端吻合が 12 例、端側吻合が 12 例、空腸食道吻合は全例端端吻合であった。遊離空腸再建の吻合は全吻合を 3-0 吸収糸による Gambee 縫合で行った。

表 1. 症例背景

平均年齢(歳)	68.1±7
性別(男/女)	24/0
疾患名	
下咽頭癌	22(91.7%)
喉頭癌	1
甲状腺癌	1
病期	
下咽頭癌	I: 1, II: 2, III: 2, IVA:17(77.3%)
喉頭癌	IVA
甲状腺癌	IV
術前治療	20(83.3%)
化学療法	18
放射線化学療法	2

術後経過について表 2 に示す(表 2)。経口摂取は全例透視検査後に開始しており、時期は平均術後 12.5 日目、最短で術後 7 日目、最長で咽頭空腸吻合部狭窄のあった症例の術後 24 日目であった。

退院時に経口摂取が全くできなかった症例はなかった。経口摂取が不十分な症例は退院時にも経腸栄養を併用していたが、「退院時経口摂取カロリー」の項目は、退院時経腸栄養併用の有無に関わらず、経口で摂取可能であったカロリーを計上した。退院時の経口摂取カロリーの平均は全例で 1655.0±300.4kcal/日、吻合部狭窄のなかった 23 例では 1696.6±229.8kcal/日であった。吻合部狭窄のあった 1 例は退院時に経口摂取で 700kcal/日、経腸栄養で 1000kcal/日であった。退院時に経腸栄養を併用していたのは 24 例中 2 例であり、術後吻合部狭窄を起こした 1 例と消化管狭窄等はないが食思不振を認めた 1 例であった。術後治療は 17 例に施行されており、放射線療法が 15 例、放射線化学療法が 1 例、放射性ヨード内服が 1 例であった。

術後合併症は、Clavien-Dindo 分類[1]Grade III 以上が 2 例(8.3%)あり、咽頭空腸吻合部狭窄が 1 例、腹部正中創の哆開が 1 例であった。Grade II が 1 例で左下顎下静脈血栓、Grade I が 1 例で minor leakage であった(表 3)。合併症のあった 4 例はいずれも術前化学療法が行われていた。咽頭空腸吻合部狭窄の 1 例は術後 3 週間目に内視鏡的拡張術を施行して改善し、流動食(700kcal/day)の摂取が可能になった。腹部正中創哆開

の 1 例は術後 11 日目に全身麻酔下で創閉鎖術を施行した。左下顎下静脈血栓の 1 例は抗凝固療法を行い、血栓が消失し軽快した。minor leak の 1 例は経過観察のみで軽快し、退院時には十分な経口摂取が可能であった。なお、吻合部狭窄・minor leak の起きた部位はいずれも咽頭空腸吻合部であった。手術関連死亡は認めなかった。

術後合併症のあった 4 例のうち、放射線療法等の術後治療を行ったのは 2 例で、左下顎下静脈血栓の 1 例(術後治療開始は術後 37 日目、術後在院日数 76 日)と正中創し開の 1 例(術後治療開始は術後 42 日目、術後在院日数は 93 日)であった。術後合併症のため術後治療開始時期が比較的遅くなっていた。術後合併症のあった 4 例のうち 2 例は放射線療法等の術後治療を行わなかった。1 例は吻合部狭窄、1 例は吻合部 minor leakage であったが、行わなかった理由は、合併症の有無とは直接関係なく、前者は全身のリスクを考慮して、後者は放射線療法等の術後治療を拒否されたためであった。

術後在院日数および術後治療開始日について表 4 に示す(表 4)。術後、入院継続のまま放射線療法等の術後治療を行ったのは 17 例中 15 例であった。放射性ヨード内服の 1 例は術後合併症なく術後 35 日目に退院後外来にて加療されており、術後放射線療法症例のうち 1 例は術後合併症なく術後 26 日目に退院後、自宅近くの他院外来で治療されていた。術後治療を行わなかった症例は平均術後 53.1 日目で退院しており、術後治療を行った症例は、術後平均 32.1 日目で治療開始し、平均術後 85.7 日目で退院していた。放射線療法等の術後治療を行わなかった 7 例には、術後合併症のあった 2 例が含まれており、合併症治療のため術後在院日数が 70 日、57 日と比較的長期になっていた。放射線療法等の術後治療を行わず術後合併症もなかった 5 例の術後在院日数は平均 49.0±6.4 日であった。

表 2. 術後経過

経口摂取開始時期(術後日)	12.5±3.6
退院時経口摂取(kcal/日)	1655.0±300.4
退院時経腸栄養併用(例)	2(8.3%)
術後治療(例)	17
放射線療法	15
放射線化学療法	1
放射性ヨード内服	1
術後合併症(例)	4 (16.7%)

表 3. 術後合併症

術後合併症	症例数
Clavien-Dindo 分類 Grade III 以上	2(8.3%)
吻合部狭窄	1
腹部正中創し開	1
左下顎下静脈血栓	1
Minor leakage	1

表 4. 術後在院日数

	術後在院日数 (日)	治療開始日 (術後日)
全 24 症例	71.6 ± 22.8	
術後治療なし(7 例)	53.1 ± 9.5	
術後治療あり(15 例)	85.7 ± 15.0	32.1 ± 6.4

空腸食道吻合は全例端端吻合であり、術後吻合部狭窄や縫合不全等の吻合部に関する合併症は起こらなかった。口側の咽頭空腸吻合部は、端端吻合が 12 例、端側吻合が 12 例であり割合は同等であった(表 5)。

咽頭空腸吻合部の端端吻合群と端側吻合群に分類し、術後経過および合併症について検討した。各群の症例背景が表 5 であり、結果が表 6 である(表 5, 表 6)。症例背景に有意差は認めなかった。経口摂取開始時期、退院時経口摂取カロリー、退院時経腸栄養併用の有無については有意な差は認めなかったが、術後合併症については端端吻合群で有意に多かった。

また、2010 年 1 月から 2016 年 12 月までの 24 症例を前期 12 例、後期 12 例に分けて術後経過および合併症について検討した(表 7)。症例背景に有意差はなく、経口摂取開始時期、退院時経口摂取カロリー、退院時経腸栄養併用の有無、術後合併症に有意な差は認めなかった。

表 5. 咽頭空腸吻合法別の症例背景

	端-端 群	端-側 群	t
症例数	12	12	n.s.
性別	男 12, 女 0	男 12, 女 0	n.s.
年齢(歳)	70.8 ± 5.6	65.5 ± 8.3	n.s.
疾患(症例)	下咽頭癌:11	下咽頭癌:11	n.s.
病期	IV:10, I-III:2	IV:9, I-III:3	n.s.
術前治療(症例)	11	9	n.s.

考察

下咽頭喉頭食道切除術における遊離空腸再建術は多くの施設で標準的に施行される術式であるが、遊離空腸再建術の術後経過や合併症に関するまとまった報告は少ないものの、合併症発生率は 12.3%-49.0%といわれている[2-4]。合併症の内容は頻度の高い順に、瘻孔(縫合不全)、狭窄、腸閉塞(空腸採取部)、空腸壊死、吻合部潰瘍等が挙げられる[2,4]。経口摂取開始時期に関しては、中溝らの報告では平均術後 15.1 日であり[2]、退院時に経口摂取のみで必要カロリーを摂取できているのは 83.0-86.5%といわれている[3-4]。術前治療の有無に関して記載されている文献は 1 つしかなく、山田らの報告[3]では 57.1%に術前治療が行われていた。

咽頭空腸吻合部における端端吻合と端側吻合の比較において、山田らの報告[3]では、咽頭空腸吻合部において端端吻合で 5.6%に瘻孔(縫合不全)が生じているのに対し、端側吻合では瘻孔発生率は 0%であり、退院時経口摂取カロリーは端端吻合群の方が高かったが統計的有意差はなかったと報告されている。

表 6. 吻合法による比較

	端-端 群 (12 例)	端-側 群 (12 例)	t
経口摂取開始(術後日)	13.9 ± 4.6	12.3 ± 1.9	n.s.
退院時経口摂取量(kcal/日)	1668.0 ± 305.1	1577.1 ± 149.0	n.s.
退院時経腸栄養併用(例)	2	0	n.s.
術後合併症(例)	4 (33.3%)	0	0.02

表 7. 前期症例・後期症例の比較

	前期 (12 例)	後期 (12 例)	t
咽頭空腸吻合法			
端-端	7	5	n.s.
端-側	5	7	n.s.
経口摂取開始(術後日)	13.3 ± 4.5	11.8 ± 2.8	n.s.
退院時経口摂取量(kcal/日)	1664.5 ± 288.7	1725.9 ± 180.7	n.s.
退院時経腸栄養併用(例)	2	0	n.s.
術後合併症(例)	2	2	n.s.

当院での下咽頭喉頭食道切除術の適応は、頭頸部癌診療ガイドライン 2009 年版および 2013 年版[5]に則って決められており、進行例が手術治療となることが多かった。また、頸部血管吻合のできる形成外科医が常勤でいないという施設環境から、手術予定を立てる調整期間の間に術前治療を行うことが多かった。このような理由から、当院での遊離空腸再建術は、原疾患の病期の進んだ症例が比較的多く、80%に術前治療が行われていた。

遊離空腸再建口側の咽頭空腸吻合は、当院では端端か端側かの選択は断端の口径差や血流・吻合血管との位置関係、内腔が直線的になること等を考慮して執刀医が術中に決定するが、端端吻合 12 例、端側吻合 12 例と症例数に差は認めず、端端吻合群と端側吻合群の間に症例背景の差はなく、経口摂取開始時期、退院時経口摂取カロリー、退院時経腸栄養併用の有無について有意な差は認めなかった。術後合併症は端端吻合群で有意に多く、術後合併症 4 例とも端端吻合群であった。吻合と直接関係すると考えられた合併症は吻合部狭窄 1 例と minor leakage 1 例であったが、端端吻合に起因するものであったかは今後の検討課題である。また、左下顎下静脈血栓や腹部正中創哆開と吻合法との関係性についても今後の検討課題である。

24 症例を前期 12 例、後期 12 例で比較した結果では経口摂取開始時期、退院時経口摂取カロリー、退院時経腸栄養併用の有無、術後合併症に有意な差は認めなかったが、比較的、後期で咽頭空腸吻合部の端端吻合が少なく、経口摂取開始時期が早く、経口摂取カロリーが多かった。術後合併症は前期 2 例、後期 2 例と同等であったが、吻合と直接関係すると考えられた狭窄 1 例と minor leakage 1 例はともに前期の症例であった。症例蓄積が後期症例の成績に良い影響を与えた可能性も考えられたが今後さらに症例を蓄積して検討すべき課題である。

当院の症例では、Clavien-Dindo 分類[1]Grade III 以上の合併症は 24 例中 2 例(8.3%)、Grade II 以上で 3 例(12.5%)であり、手術関連死亡はなく、91.7%の症例が

退院時に十分な経口摂取ができ経腸栄養併用の必要がなく、これまでの報告と比較し、比較的高い周術期リスクを有しながらも良好な成績をおさめていると考えられた。

文献

- [1] Japan Clinical Oncology Group. JCOG 術後合併症基準(Clavien-Dindo 分類) ver2.0, 2013 年 4 月 11 日承認.
- [2] 中溝宗永, 横島一彦, 稲井俊太, 酒主敦子, 八木聡明. 下咽頭・頸部食道癌における否定形的遊離空腸再建の信頼性. 頭頸部外科, 18(1):39-43,2008.
- [3] 山田和之, 福田諭, 八木克憲, 目須田康, 横浜優樹, 本間明宏, 永橋立望, 古田康, 佐藤信清, 犬山征夫, 山本有平, 大野耕一, 奥芝俊一. 頭頸部癌に対する遊離空腸による再建. 日耳鼻, 102:1279-1286,1999.
- [4] Coleman JJ 3rd¹, Tan KC, Searles JM, Hester TR, Nahai F. Jejunal free autograft: analysis of complications and their resolution. Plast Reconstr Surg 84(4):589-595,1989.
- [5] 日本頭頸部癌学会 編. 頭頸部癌 診療ガイドライン 2013 年版 第 2 版. 金原出版株式会社, 2013.

和文抄録

当院では 1999 年より遊離空腸再建術を 37 例施行しており、今回は電子カルテ上検証可能であった 2010 年 1 月から 2016 年 12 月までの 27 症例のうち、下咽頭喉頭食道切除術における遊離空腸再建術を施行した 24 症例について、疾患名、術前病期、術前治療の有無、術式、吻合法、術後合併症、経口摂取開始時期、退院時経口摂取カロリー、退院時経腸栄養併用の有無、術後在院日数について検討した。症例は全て男性で、平均年齢 68.1 ± 7 歳であった。疾患は、下咽頭癌 22 例、甲状腺癌 1 例、喉頭癌 1 例であった。術前病期は、下咽頭癌は Stage IVA が最も多く 17 例、Stage III が 2 例、Stage II が 2 例、Stage I が 1 例、甲状腺癌が Stage IV、喉頭癌が Stage IVA であった。術前治療が 24 例中 20

当院の下咽頭喉頭食道切除術における遊離空腸再建 24 症例の検討

例に施行され、化学療法のみが 18 例、放射線化学療法が 2 例であった。咽頭空腸吻合は、端端吻合が 12 例、端側吻合が 12 例で同等の割合であった。経口摂取は全例透視検査後に開始しており、時期は平均術後 12.5 日目、最短で術後 7 日目、最長で術後 24 日目であった。術後合併症は 24 例中 4 例に認め、吻合部狭窄が 1 例、腹部正中創の哆開が 1 例、左下顎下静脈血栓が 1 例、minor leak が 1 例であった。再手術が必要であったのは腹部正中創哆開の 1 例のみであり、吻合部狭窄の 1 例は内視鏡的拡張術を施行し改善、minor leak に関しては経過観察のみで軽快した。咽頭空腸吻合部の端端吻合群と端側吻合群の比較では、端端吻合群に有意に術後合併症が多かった。当院での遊離空腸再建術は比較的良好な成績をおさめていると考えられた。

キーワード：遊離空腸再建，下咽頭喉頭食道切除術

— 原著論文 —

滋賀医科大学医学部附属病院腫瘍センターにおける がん薬物療法のレジメン審査と適正管理の動向に関する考察

高野 淳^{1) 2)}, 住本 秀敏^{1) 2)}, 寺本 晃治^{1) 2)}, 醍醐 弥太郎^{1) 2)}

1) 滋賀医科大学医学部 臨床腫瘍学講座

2) 滋賀医科大学医学部附属病院 腫瘍内科・腫瘍センター

Recent management of Cancer Chemotherapy and its Regimen Registration at Shiga University of Medical Science Hospital

Atsushi Takano^{1) 2)}, Hidetoshi Sumimoto^{1) 2)}, Koji Teramoto^{1) 2)} and Yataro Daigo^{1) 2)}

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

2) Cancer Center, Shiga University of Medical Science Hospital

Abstract

The use of anti-cancer drugs and their combinations are becoming complex, because various new regimens for treating different types of cancer have been developed. As demonstrated by the approval of immune check point inhibitors, the regimens for cancer chemotherapy at Shiga University of Medical Science (SUMS) Hospital are becoming more diverse. In this manuscript, we evaluated the regimens approved by the chemotherapy regimen committee at SUMS Hospital before and after 2014 and discussed the roles of chemotherapy regimen registration system for the appropriate use of new anti-cancer drugs including immune check point inhibitors.

Keyword Chemotherapy, regimen

はじめに

従来の抗がん薬と異なる作用の免疫チェックポイント阻害薬、発がん原因分子を阻害する分子標的薬の承認に伴い、レジメン運用の複雑化と副作用の多様化が進んでいる。当院では適切ながん薬物療法の実施に向けたレジメン審査を行っており、昨今のがん薬物療法の趨勢を踏まえたレジメン運用体制の構築を目指している。これまで、我々は、2014年度の本誌にて、2014年1月までに当院でプロトコール審査委員会が審査したレジメンにつき、調査報告した¹⁾。当時、レジメン登録が多い診療科、がん種においては特に複雑なレジメンの管理面で、一方、レジメン登録が少ない診療科やがん種では、慣れないレジメン作成・運用の円滑化

と標準化の面で、レジメン審査は有効であると考えられた。そして、抗がん薬から支持療法に至るまでエビデンスと医療安全を常に心掛けたレジメン作成と運用の意識が院内のがん医療従事者に徹底されたことは重要な点であることを報告した。前回の報告以降も本委員会ではレジメン審査を行い、2010年4月～2016年12月までに累計546件の新規レジメンが登録された。最近のレジメン登録におけるトピックスとしては、免疫チェックポイント阻害剤が2014年に薬事承認されたことや、白金製剤のショートハイドレーション法等が導入されてがん薬物療法の管理が大きく変わってきたことがあげられる。そのため、2010年4月～2014年3月(2013年度まで)の210レジメンと2014年4月～2016年12月(2014年度以降)の336レジメンをこ

Received: January 13, 2017. Accepted: March 30, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学 臨床腫瘍学講座・腫瘍内科・腫瘍センター 醍醐 弥太郎

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

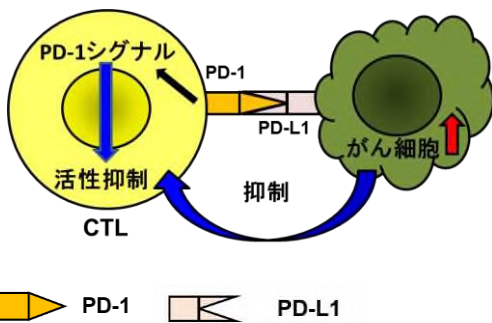
これまでのレジメン管理体制も踏まえて比較し、がん薬物療法の適正管理に向けたレジメン審査の観点から考察を行った。

2014 年度以降に登場したレジメン

滋賀医科大学医学部附属病院において、入院および外来での抗がん薬を主体とした化学療法は、外来で年間約 5000 件、入院で約 4500 件程度行われている。入院・外来化学療法において、新規の細胞毒性抗がん薬や分子標的治療薬に加えて、免疫チェックポイント阻害剤の登場や投与時間の短縮化も加わり、これまで以上に、がん薬物療法を適切かつ安全に行うために、がん薬物療法の適正管理が必須となっている。

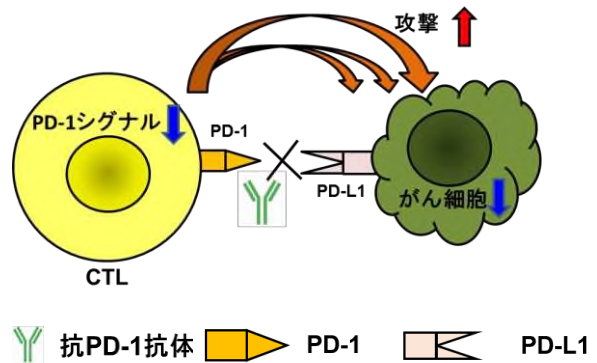
免疫チェックポイント阻害剤の登場

免疫療法は外科手術、抗がん薬などによる薬物療法、放射線療法に続く第 4 の治療法と期待され、1970 年代から数多くの研究がなされてきた。その一つであるニボルマブは 2014 年 7 月に国内初のがんに対する免疫チェックポイント阻害剤として悪性黒色腫への適用が承認された。ニボルマブは、がんが免疫から逃れるためのチェックポイントシグナル分子となっている細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 表面の PD-1 (Programmed Death 1) を抑制する抗体薬であり、CTL によるがん細胞への攻撃を促進する (図 1、2)。



(図 1) PD-1 と PD-L1 の相互作用

がん細胞表面の PD-L1 が、CTL 細胞表面の PD-1 と相互作用することにより PD-1 シグナルが活性化される。PD-1 シグナルの活性化により T 細胞受容体の腫瘍抗原ペプチド-HLA-Class I 分子複合体の認識を介した CTL の抗腫瘍活性が抑制される²⁾。その結果、がん細胞は、T 細胞からの攻撃を免れる。



(図 2) 抗 PD-1 抗体 (ニボルマブ) の作用機序

抗 PD-1 抗体が T 細胞表面の PD-1 とがん細胞の PD-L1 の結合を阻害する結果、T 細胞の PD-1 シグナルが低下し、T 細胞が活性化してがん細胞を攻撃する。

免疫チェックポイント阻害剤は新しい機序に基づく抗がん薬であるために、数多くの固形がんや血液系腫瘍 (白血病、悪性リンパ腫) について、その効果と安全性が研究されている。ニボルマブの奏効率は、悪性黒色腫 (28%, 26/94)、非小細胞肺癌 (18%, 14/76)、腎細胞がん (27%, 9/33) で固形がんにおいてその効果は限定的である。ただし、効果を認めた 31 症例のうち、20 症例で 1 年以上の奏功を認めている³⁾。一方、重篤な有害事象も報告されており、特に、間質性肺炎、甲状腺機能異常、劇症 1 型糖尿病、自己免疫性腸炎、重症筋無力症などは約 10% で認められ、死亡例の報告もある。

そのため、国内では施設要件 (適正な使用が可能な施設体制)、医師要件 (適正な使用が可能な医師配置) を厳格に定めて薬剤供給が行われている。今後、免疫チェックポイント阻害剤と化学療法を合わせた併用療法、複数の免疫チェックポイント阻害剤での適応拡大も期待されており、レジメン審査段階での十分な安全性対策が必須と考えられる。

また、表 1 に示すように 2016 年 12 月時点で使用可能ながんに対する免疫チェックポイント阻害剤のレジメンは 6 件ある。今後、更に別のがん種での適用拡大や新薬の登場が想定されており、免疫チェックポイント阻害剤のレジメン申請が増えるものと考えられる。

	薬剤名	適応疾患	承認日
抗 PD-1 抗体	ニボルマブ	悪性黒色腫	2014年7月
		非小細胞肺癌	2015年12月
		ホジキンリンパ腫	2016年3月
		腎細胞がん	2016年8月
	ペムブロリズマブ	悪性黒色腫	2016年9月
抗 CTLA-4 抗体	イビリムマブ	悪性黒色腫	2015年7月

(表 1) 我が国で承認された免疫チェックポイント阻害剤

ショートハイドレーション法レジメンの運用

シスプラチン承認当時、腎毒性の予防のため2.5L～3L以上の補液が約10時間以上かけて行われていたが、それよりも少量かつ短時間の補液法がショートハイドレーション法と定義される。腎機能が十分に維持され、飲水指示に対して十分な理解力を有し、心機能が保持され、全身状態が良好である症例に限って、1L以上飲水で補給することで補液を1.6～2.5L、4～4.5時間に短縮することが可能となっている。これは治療を受ける患者の時間的負担軽減のみならず、化学療法を行う医療施設の円滑な運用の面でもメリットは大きい。当院では、EBM (evidence-based medicine) に基づくがん薬物療法の標準化を進め、各ガイドラインに沿った安全性の向上を図り、抗がん薬の適正使用を推進する目的で化学療法プロトコル審査委員会が腫瘍センターによって運営されている。種々のがん診療科からのがんを中心とする薬物療法レジメンの登録申請を審査し、院内スタッフによる安全で円滑ながん薬物療法の実施につなげている。

方法

2010年度～2013年度に化学療法プロトコル審査委員会で承認した210レジメンと2014年度～2016年度(2016年度は、12月までの集計)で承認した336レジメンを比較し、文献的考察も含めて調査した。

結果

化学療法プロトコル審査委員会の活動

委員会は、腫瘍センター長(委員長、医師)、外来化学療法室専従医師(副委員長)、各診療科の医師(腫瘍内科、腫瘍センター、消化器内科、血液内科、消化器外科、乳腺外科、女性診療科、泌尿器科、小児科等)、がん化学療法専門薬剤師、がん専門認定看護師等で構成されている(表2)。本委員会は、高度に専門化、多様化するがん薬物療法の審査に対応するため、各診療科・部門長から推薦された各領域の専門家からなる少数精鋭でプロトコルの審査を行っている。2016年度は、2013年度と比較して、3名委員を増員した体制で審査を行っている。

2013年度	(人)	2016年度	(人)
看護師	1	看護師	2
血液内科	2	血液内科	1
外来化学療法室 専従医師	1	外来化学療法室専 従医師	1
腫瘍内科	3	腫瘍内科	4
		消化器外科	1
消化器内科	1	消化器内科	2
小児科	1	小児科	1
女性診療科	1	女性診療科	1
乳腺外科	1	乳腺外科	1
泌尿器科	1	泌尿器科	1
薬剤師	1	薬剤師	1
合計	13	合計	16

(表2) プロトコル審査委員の主なメンバー

レジメン審査の流れ

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

申請医師により提出されたレジメン登録票とレジメンの妥当性を示す参考文献にもとづき、レジメンのエビデンスレベル、各抗がん薬の適切性(保険適用、投与量、投与方法、配合変化、安定性)、医療安全管理上の問題点、倫理審査の有無及び必要性などが各領域の専門家により検討される。修正・承認後は、薬剤部で、電子カルテにレジメン登録がされて運用が可能となる。

2014年以降のレジメンの動向について

2013年度までに210件が承認され、2014年度以降は、336レジメンが登録された。15科からレジメン登録依頼があり、2014年以降は、小児科(139件)、血液内科(77件)のレジメン登録が顕著であった。整形外科(20件)、消化器内科(18件)、脳神経外科(13件)もレジメン登録が多い傾向にあった(表3)。また、同一腫瘍に対して異なる診療科から個別にレジメン申請される場合があり、これらについては各診療科の了解のもと、レジメンの統一化を図った(2件)(悪性軟部腫瘍に対するエリブリン、非小細胞肺癌に対するニボルマブは、3診療科合同でレジメンが作成された)。

2010～2013 年度		2014～2016 年度	
診療科	件数	診療科	件数
血液内科	39	小児科	139
呼吸器内科	38	血液内科	77
乳腺外科	33	整形外科	20
小児科	33	消化器内科	18
消化器外科	10	脳神経外科	13
消化器内科	9	耳鼻咽喉科	11
耳鼻咽喉科	7	消化器外科	11
呼吸器外科	7	皮膚科	8
整形外科	7	乳腺外科	13
女性診療科	10	泌尿器科	6
泌尿器科	10	女性診療科	11
腫瘍内科	4	呼吸器内科	4
皮膚科	1	呼吸器外科	3
歯科・口腔外科	1	呼吸器内科・呼吸器外科・腫瘍内科	1
脳神経外科	1	乳腺外科・消化器内科・皮膚科	1
合計	210	合計	336

(表 3) 診療科別登録件数：2013 年度までと 2014 年度以降の比較

続いて、がん種類別の登録件数（表 4）をみると、成人の造血器腫瘍（39 件→78 件）、小児造血器腫瘍（20 件→111 件）成人骨軟部腫瘍（7 件→17 件）、皮膚腫瘍（1 件→5 件）、脳腫瘍（1 件→13 件）、非腫瘍疾患（9 件→23 件）の増加が顕著であった。成人造血器腫瘍のレジメンは、65 件が、多施設共同の臨床試験であった。小児造血器腫瘍のレジメンのうち 110 件が、多施設共同の臨床試験で、1 件が特殊症例のためのレジメンであった。成人骨軟部腫瘍のレジメンのうち、14 件が多施設共同の臨床試験、2 件が特殊症例のためのレジメンであった。がん以外の疾患においても生物製剤を使用する際には、レジメン登録が必要であり、関節リウマチまたは、炎症性腸疾患が 18 件、乾癬が 3 件、強直性脊椎炎に対するレジメンが 1 件登録された。

	2010～2013 年度 件数 210 件	2014～2016 年度 件数 336 件
がん種分類		
成人		
呼吸器系腫瘍	45	8
造血器腫瘍	39	78
乳腺系腫瘍	32	13
消化管腫瘍	12	24
泌尿器系腫瘍	10	6
婦人科腫瘍	8	11
頭頸部腫瘍	8	11
骨軟部腫瘍	7	17
肝胆膵腫瘍	6	2
皮膚腫瘍	1	5
脳腫瘍	1	13
小児		
造血器腫瘍	20	111
固形腫瘍	8	6
骨軟部腫瘍	4	8
非腫瘍疾患	9	23

(表 4) がん種別登録プロトコール数：2013 年度までと 2014 年度以降の比較

レジメン登録の主な目的としては、①新規登録、②臨床試験としての登録、③特殊な事例に分類された(表 5)。2013 年度までと異なる点としては、臨床試験、特殊症例に関するレジメンが多い傾向にあった。また、免疫チェックポイント阻害剤、ショートハイドレーションに関するレジメンが登場し、分子標的治療薬に関するレジメンは、32→38 件と増加傾向にあった。

	2010～2013 年度 件数 210 件	2014～2016 年度 件数 336 件
新規レジメン (EBM あり)	165	107
臨床試験	35	211
特殊症例 (限定使用)	10	18
詳細		
分子標的治療薬	32	38
免疫チェックポイント阻害剤	0	4
ショートハイドレーション	0	11

(表 5) プロトコール登録状況の比較：2013 年度までと 2014 年度以降の比較

考察

2010 年度より新しい腫瘍センターの体制がスター

トし、2013年度までのレジメン登録状況について、前回、筆者らは本誌で報告を行った。当院は大学病院、がん拠点病院であり、臨床試験の登録や、他院からの希少がん・難治がん症例や機能の低下した症例に対してのレジメン登録が特徴的であった。当施設のように高度に専門化・細分化された大学病院においては、臨床試験としてのがん薬物療法も多い。それぞれの施設のおかれた環境によりレジメン管理の役割は異なっている。

2014年度以降は、2013年度までと比較して、多施設共同の臨床試験でのレジメン登録が多く、レジメンが複雑化する傾向が認められた。今回登録した臨床試験に関わるレジメンでは、1つの臨床試験で細かくレジメンが細分化されており(多いものでは33レジメンで構成)、レジメン登録件数が増えたと考えられる。機能低下症例や、エビデンスのない希少がん症例に対するレジメンも18件と一定数登録され、今後も当院では他院での治療が困難な症例に対するがん薬物療法の要請に応じていく必要性が示唆された。

化学療法プロトコル審査委員会では、医療者(各診療科の医師、薬剤師、看護師)の高い専門性ととともに、多職種で連携し、質と安全性の高いレジメンを登録し、腫瘍センター化学療法室や薬剤調整室と連携して院内での運用を適宜改善している。

新たに使用可能となった免疫チェックポイント阻害剤は、4レジメンが登録されたが、その特徴としては、奏功例の一部で効果が長期に認められる場合もあり、長期投与が必要となってくる。一過性に腫瘍増大をきたした後、腫瘍縮小を認める場合もあり、RECIST以外の評価判定が必要であり、そのため従来のRECIST基準やWHO基準の評価ではなく、免疫療法の新たな効果評価基準として immunerelated response criteria (irRC) による効果判定が必要であった^{4), 5)}。「病勢増悪」においては、直近の評価時点と比較して25%以上の腫瘍量の増大を見た場合とし、新規病変も腫瘍量の一部として含め(新規病変出現を即「病勢増悪」とは判定しない)、複数回(少なくとも二回)の効果判定で確認されなければならないとなっており、病勢増悪の判断を、かなり慎重に行う必要がある。従来の細胞傷害性抗がん剤とは異なる副作用(血圧上昇、手足症候群、間質性肺炎、甲状腺炎、下垂体炎、1型糖尿病等)にも注意が必要である。また、新規に承認された薬剤では、一定の安全性、有効性が確認されているが、限られた期間、限られた症例での検討であり、今後、使用例の累積と共に治験で得られた情報から予測できない有害事象が起こる可能性がある。当院でも、上記を考慮して、承認した免疫チェックポイント阻害剤のレジメンについても、運用上の修正がなされ、間質性

肺炎、甲状腺機能について注意書きがなされた。また、投与中止基準として、irPDを用いることも徹底した。副作用はいつどの患者に起きるか予測が難しく、早期対応が最重要になるため、コメント欄を活用することで副作用の発症予測と早期発見の重要性を喚起している。こういった試みが今後増えてくる免疫チェックポイント阻害剤等の新薬の適正使用に寄与することを期待しているが、今後その効果についても検証が必要である。

一方、2015年より、各学会から白金製剤を使用したショートハイドレーション法のガイドラインが提示され、安全性が確保された白金製剤の外来化学療法も可能となりつつある。当院においても、ショートハイドレーション法を用いたレジメンは、11レジメンが申請、承認された。白金製剤を用いた化学療法を行う際にも、入院から外来化学療法へ移行することが可能となっており、ショートハイドレーション法の適正使用は入院期間短縮にもつながり有用であると考えられた。また、共通の薬剤を用いたレジメンが複数の診療科で運用される場合は、診療科の合意の下、可能な範囲で統一レジメンとする方向で審査が行われている。

2013年度以前と2014年度以降を比較することで、当院でのレジメン審査の動向について検討を行った。当院では、難治・希少がんも幅広く受け入れ、多施設臨床試験に参加するなど、滋賀県のがん拠点病院、大学病院として、多種多様な対応が必要であることに変わりはないが、更に、2014年以降、免疫チェックポイント阻害剤、白金製剤のショートハイドレーション法が導入され、レジメン登録申請は、これまで以上に複雑になってきていると考えられた。今後も、レジメン審査を行う委員会として、新規抗がん剤の導入や臨床試験参加時のサポート、抗がん剤、制吐薬の使用に慣れていない診療科への助言、希少がん症例、機能低下症例のレジメン作成支援、各専門領域の特性を踏まえた医療者間連携を構築することで、適切ながん薬物療法の管理と運用を目指している。

文献

- [1] 高野淳、醍醐弥太郎 滋賀医科大学医学部附属病院腫瘍センターにおけるがん薬物療法管理とレジメン審査についての考察. 滋賀医大誌 27(1), 4-8, 2014
- [2] Okazaki, T., Chikuma, S., Iwai, Y. et al.: A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat. Immunol.*, 14, 1212-1218, 2013.
- [3] Suzanne L. Topalian, M.D., F. Stephen Hodi, M.D., et al, *N Engl J Med* 2012; 366:2443-2454.
- [4] 高遼、宿谷威仁、高橋和久. 変化する肺癌治療. 日

呼吸誌 3 (1), 43-49, 2014.

- [5] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immunerelated response criteria. Clin Cancer Res 15: 7412-20, 2009.

和文抄録

2013年度以前、2014年度以降とも、高い専門性を持った他科の医師、薬剤師、看護師と連携することで、汎用性、安全性の高いレジメン登録がなされていることが確認できた。

キーワード：化学療法、レジメン、免疫チェックポイント阻害剤

— 症例報告 —

口腔がん切除創部に対する

ポリグリコール酸シートとフィブリン糊スプレーとの併用被覆法(MCFP法)の有用性の検討

弘部 悠¹⁾, 越沼 伸也¹⁾, 藤居 孝文¹⁾, 山田 聡¹⁾,
渋谷 亜佑美¹⁾, 堀澤 建介²⁾, 服部 愛彦³⁾, 野井 将大¹⁾, 山本 学¹⁾

1. 滋賀医科大学医学部歯科口腔外科学講座
2. 独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院歯科口腔外科
3. 医療法人社団昂会日野記念病院歯科口腔外科

Investigation of healing in oral cavity cancer resection wounds by covering the wound with polyglycolic acid sheet and fibrin glue spray

Yu HIROBE¹⁾, Shinya KOSHINUMA¹⁾, Takafumi FUJII¹⁾, Satoshi YAMADA¹⁾, Ayumi SHIBUTANI¹⁾, Kensuke HORISAWA²⁾, Yoshihiko HATTORI³⁾, Masaharu NOI¹⁾, Gaku YAMAMOTO¹⁾

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

2) Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shiga Hospital, Japan Community Healthcare Organization

3) Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hino Memorial Hospital, Subarukai Medical Group

Abstract

[Introduction] The use of polyglycolic acid (PGA) sheet and fibrin glue spray in covering resection wounds from oral surgeries have increasingly been reported. We examined the prognostic effectiveness of this treatment in our department. [Subjects and Methods] From 1 November 2010 to 31 December 2015, we investigated 26 cases in 27 sites, from the following aspects - gender, age, staging, site of the case, days to detachment of the sheet, days in use of analgesics, epithelization of wound after 30 days from surgery, postoperative bleeding, postoperative infection, and functional disorder. [Result] We examined 14 male cases, 13 female cases, and the average age of patients was 69.9 years old, with youngest patient at 48 years and the oldest at 87. Ten of the 27 cases were at Tis, 11 at Stage I, and six at Stage II. Sites of the wounds counted 22 on the tongue, two on the mandibular gingiva, one on the maxillary gingiva, one on the buccal mucosa and the last one on the floor of the mouth. In all cases the sheet became detached, on the 20.6th day on average. Analgesics were in use for the average of 13 days. All of the wounds in the 27 cases showed epithelization after 30 days from surgery. Postoperative bleeding occurred in four cases. Postoperative infection and functional disorder occurred in no cases. [Conclusion] This investigation suggests that covering resection wounds from oral surgeries with PGA sheet and fibrin glue spray is effective for soft tissue in preventing postoperative infection and functional disorder, and also in epithelization of such wounds. But We need to further investigation in regards to hard tissue. **Keyword** polyglycolic acid sheet (PGA sheet), MCFP, fibrin glue spray, oral cancer

Received: January 14, 2017. Accepted: April 4, 2017.

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

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

はじめに

口腔内の外科手術ではポリグリコール酸(polyglycolic acid: 以下 PGA)シートで創面を被覆しフィブリン糊を噴霧して創面を固定する方法(mucosal defect covered with fibrin glue and polyglycolic acid sheet: 以下 MCFP法)が報告されており、良好な治療成績が認められている。今回われわれは、口腔がん切除創部に本法を施行した症例の治療効果について臨床的検討を行った。

対象と方法

2010年11月1日から2015年12月31日までの5年2ヶ月間に滋賀医科大学医学部附属病院歯科口腔外科で手術治療を施行した口腔がん症例のうち、MCFP法を用いた26例27部位を対象とした。MCFP法は徳島¹⁾による刷り込みスプレー法に基づいて行い、PGAシート及び、フィブリン糊はそれぞれネオベール®(グンゼ株式会社製)、ボルヒール®(化学及血清療法研究所製)を用いた。粘膜欠損部に対し、フィブリノゲン液(A液)を手指にて刷り込み、PGAシートを創面の辺縁に合わせ整形後、創面に留置し、フィブリノゲン・トロンビン混合液(A液+B液)を噴霧した。また、余剰なフィブリン糊は除去し、必要に応じてPGAシート辺縁を創部周囲の軟組織と縫合した。手術後は全例が経管栄養法で栄養摂取し、経口摂取開始時期を手術48時間後からとした。PGAシートを接着後は周囲より上皮が再生されるにしたがいPGAシートが剥離し、余剰部は剪刀で除去した。

調査項目は、PGAシートの剥離開始時期、鎮痛剤服用日数、術後30日目における創部上皮化の状態、術後出血の有無、術後感染の有無、機能障害の有無、引きつれの有無とし、軟組織に適用した24部位(舌がん22部位、頬粘膜がん1部位、口底がん1部位)と硬組織適用例3部位(上顎歯肉がん1部位、下顎歯肉がん2部位)に分けて比較検討を行った。術後出血は電気メスによる焼灼止血や縫縮処置による止血等の具体的処置を行った症例を算出した。また、引きつれに関しては、患者の自覚症状と主治医の評価による主観的な評価とした。

結果

年齢は48歳から87歳で平均69.9歳であり、性別は男性14名、女性12名であった。症例は舌がん22部位、頬粘膜がん1部位、口底がん1部位、上顎歯肉がん1部位、下顎歯肉がん2部位であった。各症例のT Stageは、舌がんはTis7部位、T110部位、T25部位、頬粘膜がんはTis1部位、口底がんはT11部位、上顎歯肉がんはTis1部位、下顎歯肉がんはTis1部位、T21部位であった(表1)。

	軟組織 (24 部位)	硬組織 (3 部位)	合計 (27 部位)
年齢	平均69.3歳 (48~87歳)	平均74.7歳 (70~78歳)	平均69.9歳 (48~87歳)
男:女	12:12	2:1	14:13
使用部位	舌がん22部位 頬粘膜がん1部位 口底がん1部位	上顎歯肉がん1部位 下顎歯肉がん2部位	
T Stage			
Tis	8部位	2部位	10部位
T1	11部位	0部位	11部位
T2	5部位	1部位	6部位

表1 症例の内訳

1. PGAシート剥離開始時期

MCFP法適用例の26例27部位中、手術後のPGAシート剥離開始時期は、軟組織適用例は6日から32日、平均20.8日であった。また硬組織適用例は、11日から31日で平均22.0日であった。全体では、6日から32日で平均20.6日であった(表2)。また、Tis症例のPGAシート剥離開始時期は平均24.9日、T1症例で平均18.9日、T2症例で平均17.0日であった。

2. 鎮痛剤服用日数

術後の鎮痛剤服用日数は、軟組織症例は5日から51日、平均13.1日であり、硬組織症例は13日から32日、平均20.3日であった。全体では5日から51日で平均13.0日であった(表2)。また、Tis症例での鎮痛剤服用日数は平均17.3日、T1症例で平均13.5日、T2症例で17.3日であった。

3. 術後30日目における創部上皮化の状態

全例で上皮化を認めた。

4. 術後出血の有無

術後出血を認めた症例は27部位中4部位(T13例、T21例)で、全て舌がんであった。術後出血を認めた時期と処置内容はそれぞれ、術後5日目で出血した症例はT1で焼灼止血、術後8日目で出血した症例はT2で焼灼止血及び縫縮処置、術後10日目で出血した症例はT1で焼灼止血、術後13日目で出血した症例はT1症例で焼灼止血であった。

5. 術後感染・機能障害の有無

全27部位中、術後に感染した症例は認めなかった。

6. 引きつれの有無

全27部位中、5部位で引きつれを認めた。軟組織症例は舌がんの3部位に認めた。硬組織症例は歯肉がんの2部位で認めた。また、引きつれを認めた症例はTis症例で1部位、T1症例で2部位、T2症例で2部位であった。

	軟組織 (24 部位)	硬組織 (3 部位)	合計(27 部位)
PGAシート剥離開始時期	平均20.8日 (6~32日)	平均22.0日 (11~31日)	平均20.6日 (6~32日)
鎮痛剤服用日数	平均13.1日 (5~51日)	平均20.3日 (13~32日)	平均13.0日 (5~51日)
術後30日目の上皮化	24部位で上皮化良好	3部位で上皮化良好	27部位で上皮化良好
術後出血	4部位 (5, 8, 10, 13日目)	0 部位	4部位 (5, 8, 10, 13日目)
術後感染	0 部位	0 部位	0 部位
機能障害	0 部位	0 部位	0 部位
引きつれ	3 部位	2 部位	5 部位

表 2 MCFP 法適用例

考察

MCFP 法は軟組織に適応すると、疼痛緩和、上皮化促進、出血防止、感染防止、機能障害発生の防止に有効であると、臨床的にも病理組織学的にも報告があり、多くの施設で使用されている方法である[1~4]。そしてさらに近年では、硬組織に適応した臨床報告も散見されるようになってきた[5]。そのため当科における手術症例で硬組織の術後創部に対し MCFP 法を使用した。しかし、軟組織と硬組織は創部の性質が違うことから、MCFP 法を用いた結果に違いがあるものと考えられ、今回われわれは、当科における口腔外科手術で作成された軟組織および硬組織の創部に対し、MCFP 法を用いた症例について調査・検討を行った。

1. PGA シート剥離開始時期について

MCFP 法は、創部に PGA シートを成形し貼付した後、PGA シートの上からフィブリノゲンとトロンビンを混和したフィブリン糊を噴霧する。このフィブリン糊は約 1 分間で硬化することから、術中簡便に PGA シートを固定でき、そして 36~48 時間で強固に固まる性質がある [6]。

そのため当科ではフィブリン糊が固まる術後 48 時間、患者の経口摂取を禁止した。その結果、PGA シートの剥離開始時期は合計平均 20.6 日と、術直後から経口摂取を開始した報告の平均 4.9 日と比較すると剥離開始までの期間は長くなっていった[3]。

本調査における PGA シート剥離開始時期は軟組織で平均 20.8 日、硬組織で 22.0 日であった。これは、軟組織は可動性であるが硬組織は非可動性であることから、非可動部位に使用された硬組織の PGA シートにおいて剥離開始時期が遅くなったと考えられた。

2. 鎮痛剤服用日数と術後 30 日目の上皮化

創部に接着した PGA シートは、創部を保護することで接触痛を緩和する方法として多数の臨床的報告がある[2][3]。そして、PGA シートは吸収に 15 週間かかることから、長期にわたり創部を保護することができる材料である[6]。

しかし一方で、組織学的に軟組織の創部は術後 2 週で基底層を形成し、術後 4 週までに上皮化が完了する

とされ[7][8]、吸収まで 15 週間かかる PGA シートが創部に長期に残存することは、上皮化を妨げると考えられる。このことからわれわれは、創部の疼痛を緩和しつつ上皮化を阻害しないためには、創部辺縁の上皮化が進行する術後 2 週から 3 週に PGA シートが剥離する、もしくは除去することが軟組織創部の疼痛を緩和し、上皮化を阻害しない方法であると考えた [5][7]。

そしてまた、硬組織創部に関して越沼らは、病理組織学的に硬組織の表面は PGA シートの長期残存により創傷治癒が遅延することを報告した[5]。

鎮痛剤服用日数を確認してみると、軟組織適用例は平均 13.1 日と硬組織適用例の平均 20.3 日と比較すると短く、軟組織適用例における疼痛緩和効果が高かった。

しかし、PGA シートの剥離開始時期は軟組織適用例よりも硬組織適用例において遅かった。これは硬組織に適用した PGA シートが長期に残存し創部の上皮化を遅らせた結果、鎮痛剤の服用日数が軟組織適用例よりも硬組織適用例で長期になったと考えられた。

本調査では術後 30 日における上皮化について確認した、しかし軟組織および硬組織ともに全例で上皮化を認め、創傷治癒速度について比較検討することはできなかった。

3. 術後出血・術後感の有無

術後出血を認めた症例は、4 部位全例において舌がん術後創部であり、術後 2 週間以内に出血を認めた。

舌は骨に裏打ちされない組織で、会話、食事などにより多様な動きをする。そのため、基底層の形成や上皮化が完了していない術後 2 週までの時期に創部が頻繁に動くことから、術後に出血したものと考えられた。

このことから術後 2 週までに PGA シートが剥離することは、術後出血をきたす可能性を高くするものであるとと考えられた[2]。

術後感染について、フィブリン糊により PGA シートが創面に強固に接着することは、創面を口腔内細菌から守り感染予防に有効であると報告されている[1]。そして本調査では術後感染は全例に認めなかった。これは PGA シートの剥離開始時期が平均 20.8 日と約 2 週間で、全例基底層を形成し創部が時期と重なったため術後感染を起こさなかったと考えられた [8]。

4. 機能障害・引きつれの有無

創傷治癒過程の炎症期、止血期 (3 日まで)、増殖期 (2 週間まで)、成熟期 (2 週間以降) の 4 期のうち、成熟期において創縁は収縮する。そのため、PGA シートを長期に残存させることで、MCFP 法は癒痕組織の形成を阻害し、創部の収縮すなわち引きつれを緩和する方法として、多くの良好な結果が得られたと臨床的にも病理組織学的にも報告されている[3][10]。

本調査では、引きつれは軟組織で少なく、硬組織適用例で高い割合で認めた。これは非可動部である硬組織

腔がん切除創部に対するポリグリコール酸シートとフィブリン糊スプレーとの併用被覆法(MCFP法)の有用性の検討
と可動部である周囲軟組織の間に瘢痕が形成しつな
ることで、高頻度に引きつれを生じたと考えられた。
の開放創におけるポリグリコール酸シート(ネオ
ベール®)およびフィブリン糊スプレー(ボル
ヒール®)の使用経験. 口科誌 60:232-239,2011

しかし、硬組織に適応した症例数は少なく、症例を集積し検討する必要があると考えられた。

結語

今回われわれは、口腔がん切除創部へ MCFP 法を適用した 26 例 27 部位の軟組織と硬組織における治療効果を検討した。その結果、当科における PGA シートの周囲組織との縫合や、術後 48 時間の経口摂取禁止は、早期剥離の予防に有効で、PGA シートが 2,3 週間剥離せずに貼付していることは疼痛緩和、上皮化促進、出血防止、感染抑止、機能障害発生の防止に有効であると考えられた。

しかし、本法の硬組織への適用は、軟組織と異なり、引きつれを生じる可能性が高く、今後、硬組織への適用には症例を集積し、さらなる臨床統計学的検討が必要であると考えられた。

文献

- [1] 寺沢 史誉 他 . 口腔外科手術における吸収性ポリグリコール酸シートとフィブリン糊スプレー被覆による創部の治癒に関する臨床統計的研究 口科誌 J Jpn Stomatol Soc, 62(1):5~10, January, 2013
- [2] 鈴木 健介 他 . 口腔・咽頭癌切除後に対する MCFP 法の検討 日本頭頸部外科学会誌 25(1):35~41, 2015
- [3] 野上 晋之介 他 . 口腔粘膜組織欠損部修復におけるポリグリコール酸フェルトおよびフィブリン糊スプレーの使用経験 九州歯会誌, 66(6):198~203, 2013
- [4] 山城 正司 他 . 可動部舌切除の術後機能 構音障害と舌運動 口腫瘍 27 巻 4 号 88~94 2015
- [5] Koshinuma S, Murakami S, et al: Comparison of the wound healing efficacy of polyglycolic acid sheets with fibrin glue and geratin sponge dressings in a rat cranial periosteal defect model. Exp Anim.1;65(4):473~483, 2016
- [6] 板野 秀樹:肺瘻に対するフィブリン糊と polyglycolic acid felt の至適併用法に関する実験的検討.日呼外会誌 21:762~769, 2007
- [7] Kawamura M, Gika M, et al.:The sealing effect of fibrin glue against alveolar air leakage evaluated up to 48 h; comparison between different methods of application. Eur J Cardio-thoracic Surg 28:39-42, 2005
- [8] Yonezawa H, Ymada S, Yanamoto S, et al :Effect of polyglycolic acid sheets with fibrin glue (MCFP technique) on the healing of wounds after partial resection of the border of the tongue in rabbits:a preliminary study. Br J Oral Maxillofac Surg 50:459-463, 2012
- [9] Yokoya S, Mochizuki Y, et al:Tendonbone insertion repair and regeneration using polyglycolic acid sheet in the rabbit rotator cuff injury model. Am J Sports Med 36:1298-1309, 2008
- [10] 村田 真穂, 梅田 正博, 他 . 口腔外科手術

和文抄録

【緒言】口腔内の外科手術ではポリグリコール酸シートとフィブリン糊を噴霧する創面被覆法が報告されている。今回われわれは、当科で本法を施行した症例の予後に対する検討を行った。

【対象と方法】2010年11月1日から2015年12月31日までの26例27部位。調査項目は、性別、年齢、使用部位、T Stage 分類、PGA シート剥離開始時期、鎮痛剤服用日数、術後30日目の上皮化、術後出血の有無、術後感染の有無、機能障害の有無、引きつれの有無とした。

【結果】男性14例、女性13例。48歳から87歳で平均年齢70歳。Tis10例、Stage I 11例、Stage II 6例であった。舌22部位、下顎歯肉2部位、上顎歯肉1部位、頬粘膜1部位、口底1部位であった。シートの脱落は全例で認め、平均20.6日であった。鎮痛剤服用日数は平均13日。術後30日で全例上皮化を認めた。術後出血は4例、術後感染は0例、機能障害の有無は0例であった。

【結語】本法は軟組織に対し有効であるが、硬組織への適応については症例を集積し、臨床的検討を行う必要があると考えられた。

キーワード: PGA シート, MCFP 法, フィブリン糊, 口腔がん

— 原著論文 —

ヒト脳の中脳・橋断面における神経構造可視化のための簡便染色法

生野 泰彬¹⁾, 周 明²⁾, 鈴木 良地²⁾, 勝山 裕¹⁾, 瀧 公介¹⁾

1) 滋賀医科大学解剖学講座神経形態学部門

2) 秋田大学大学院医学研究科形態解析学・器官構造学講座

A simple method for visualization of neural structures in the cut surfaces of the human midbrain and pons

Yasuaki IKUNO¹⁾, Ming Zhou²⁾, Ryoji SUZUKI²⁾, Yu KATSUYAMA¹⁾, and Kousuke TAKI¹⁾

1) Department of Developmental Neuroscience, Shiga University of Medical Science

2) Department of Anatomy, Akita University Graduate School of Medicine

Abstract In brain anatomy lab (dissection training) in medical schools, it is essential to learn localization and shape of neural structures, such as fiber bundles and neuronal nuclei. Students learn these from not only text books, but also from observations of real human brain dissected from cadavers. Although some textbooks recommend to carry out these observations just in the cutting surface of the brainstem, discrimination of white and gray matter is difficult, especially when the size of the neural structures is between macroscopic and microscopic levels.

A staining method invented by Mulligan stains cerebral cortex of the human brain for macroscopic observations, and clearly distinguishes it from the white matter. However, reproducible results of staining were not obtained by the original protocol, when brain stem regions were examined. Here, we propose improvements in Mulligan staining method to be applicable to cross sections of the brain stem regions. Because we aim to use the method in training of macroscopic brain anatomy in medical schools, we made efforts to reduce steps and time for this staining. The images obtained by our modified Mulligan staining and Klüver-Barrera staining were compared in the midbrain and pons, and found that our method can identify some neural structures, which were difficult to identify without staining. Because our method use only three solutions and comprised by 6 steps, this method is useful for the training of macroscopic brain anatomy for undergraduate students.

Keyword Mulligan staining, macroscopic brain anatomy, brainstem, Klüver-Barrera staining

はじめに

ヒトの脳幹は錐体路を始めとする様々な神経路の通り道になっており、脳神経核やその他の機能的に重要な神経構造が多数存在する[1]。それら神経構造の理解は脳幹を灌流する動脈の閉塞・損傷時の症状を理解する上で臨床的な重要性を持ち、基礎医学科目である神経解剖学の学習においても重要である。

医学部・医科大学の学生が行う脳解剖実習における脳幹断面の観察では様々な神経核や神経路を同定することが望ましいが、切断面の微細な構造を染色などの処理を行わずに見分けることは難しい。神経細胞体と神経線維を染め分ける方法としては Klüver-Barrera 染色[2]が最も代表的である。Klüver-Barrera 法ではニュー

ロン¹⁾の細胞質(ニッスル物質)がクレシルバイオレットで、髄鞘化された神経軸索がルクソールファストブルーで染色され可視化できる。しかし、Klüver-Barrera 染色のような本格的な組織染色を行うには脳の固定、包埋、ミクロトームを用いた薄切を行うため、技術の習得が必要である。またルクソールファストブルーによる染色を再現性よく行うためには経験が必要とされる。そのため、学生による解剖実習の限られた時間の中で行うことは現実的ではない。本研究では、簡便かつ明確に白質・灰白質を染め分ける方法を開発することを目的とした。

我々は学生実習室内の設備だけで短時間のうちに白質・灰白質の染め分けを行う手法として、Mulligan が

Received: January 11, 2017. Accepted: April 12, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学医学部解剖学講座神経形態学部門 瀧 公介

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

1925年に報告した手法[3]に注目した。この染色法はタンニン酸と鉄ミョウバンによる反応を利用し、適当な前処理を行うことで灰白質のみを青黒く染める。原著では大脳皮質の白質と灰白質が良好なコントラストで染め分けられているが、脳幹部についてはここでは検討されていない。Mulligan法はしばしば学生実習用の染色法としての使用可能性を検討されてきた[4]。近年ではプラスチックと併用して観察に適した耐久性のある脳標本を作製するための染色法としてヒトまたは動物の脳で適用候補にあげられており[5-7]、肉眼観察に適した標本の作製において有用な選択肢となっているが、やはり脳幹部の染色状態については十分な検討がなされていないとは言えない。原法では再固定や高温での反応を行う煩雑なステップがあるが、1分ずつ浸潤するだけの簡便法で良好な分別像が得られるとする報告もある[8]。そこで我々は簡便法を基本として脳幹部の良好な分別像を得られる条件を探索し、Mulligan法の改良を試みた。本研究では中脳と橋の断面でのMulligan法を行い染色像を撮影したのちに、同じ組織断片で行ったKlüver-Barrera法の染色像と比較し、我々のプロトコルの評価を行った。

方法

1. 組織固定法

ヒト遺体は、36% ethanol (v/v), 6.5% formalin (v/v), 13.5% glycerol (v/v), 7.5%, phenol(w/v)を20リットル用いて大腿動脈から環流する一方で、頭蓋内には、上矢状静脈洞直上の皮膚から経頭蓋的に硬膜下に達する穿孔を作成し10%formalinを頭蓋内に注入した。固定から抜脳までの遺体の保存期間は10ヶ月以上26ヶ月以内である。脳は系統解剖実習の一環として頭蓋内より摘出され、まず流水中で3日以上留置し、固定液成分を除去した。

2. 染色法

Mulligan法改良のための条件検討については他で報告する(Taki et al., in preparation)。染色に用いる液の組成は文献[3]に従い、4%フェノール、0.5%硫酸銅、0.125%塩酸(A液)、2%タンニン酸(B液)、2%硫酸第二鉄アンモニウム(C液)を作製した。

摘出脳から脳幹部を切り分け、脳刀で2~3mm厚の中脳と橋のレベルで横断面の切片を作製した。

Mulligan染色の変更法1：室温で中脳もしくは橋の切片の切断面をA液に1分間浸した後、流水中で1分間洗浄した。次にB液に切断面を1分間浸し、ふたたび流水中で1分間の洗浄を行った。最後にC液に切断面を浸し、発色させた。C液に浸漬している間は発色が進行し、最終的には組織の切断面の全体が黒く染まってしまうため、適当な濃さの発色が得られた時点で反応を停止した。具体的には、期待される濃さの発色を得る手前で流水中に組織を移し、流水洗浄中に若干発色が進み良好なコントラストもった染色を得た時点で観察を行った。

Mulligan染色の改良法2：断面標本の流水洗浄を一晚行った。断面標本を10%ホルマリン溶液に8時間以上浸漬し再固定した。前もってA液を60℃にしておき、ここに組織片を浸した。B液に1分間浸漬後の流水洗浄を1分間行った。最後にC液に切断面を浸した。発色が適当な濃度になるまで浸漬した。

良好なコントラストの結果が得られた切片については、PBSに30%ショ糖を溶かした液で置換し、凍結薄切法で25 μ mの薄切切片を作成した。切片をスライドグラスに貼り付けてから、乾燥、エタノール系列での脱水、キシレンでの透徹を行い、さらにエタノール系列を逆に進めて70%エタノールの段階まで進め、再親水化した。95%エタノールに5分浸漬した後、ルクソール・ファストブルー溶液(武藤化学株式会社)に浸漬して60℃で12時間保温した後に空冷して室温になるまで放置した。95%エタノールですすぎ、蒸留水と0.05%炭酸リチウム液に交互につけて分別した。ルクソールファストブルーでの染色が理想のコントラストをみせるのを顕微鏡で確認した後に70%エタノールに10分浸漬、蒸留水で5分浸漬し、0.1%クレシルバイオレット液(武藤化学株式会社、使用前に酢酸添加)中で37℃15分保温し、95%エタノール(200mlに10%酢酸2滴添加)で分別した。その後通常の脱水・透徹・封入作業を行った。Klüver-Barrera染色像とMulligan法による染色像の写真を比較し、脳幹部構造の同定を行ってMulligan法染色の有効性を評価した。

結果

1. 染色法に関して

簡便なMulligan染色変更法1での染色では、報告されていたように大脳皮質では灰白質と白質の分別が明瞭であったが、同一検体の中での不均一な染色も多く見られた(data not shown)。このような染色像となる原因として脳の固定とその後の水洗における不均一性をまず考慮する必要がある。そのためMulligan法の原著[3]においても染色する断面を作成後に再固定することが推奨されている。そこで、条件検討を行った結果、一晚の再固定、60℃でのA液浸漬、B液浸漬後の流水洗浄時間10分という条件のMulligan染色変更法2を見だし、このプロトコルで最も良好なコントラストが得られることが分かった(図1B, 図2B)。次にMulligan染色変更法2を行った標本を用いて薄切切片を作成しKlüver-Barrera法で染色したところ、Mulligan染色変更法2において得られた染色のコントラストが実際の神経構造を示していることが確認できた(図1C, 図2C)。

2. 切断面の解剖学的観察

(1) 下丘レベル

下丘レベルの中脳の切断面の改良Mulligan染色像(図1B)では中心灰白質と脚間核がはっきりした境界をもって強く染まっていた。脚間核と上小脳脚線維領域の境界は染色を行わない断端でもわかりやすい(図

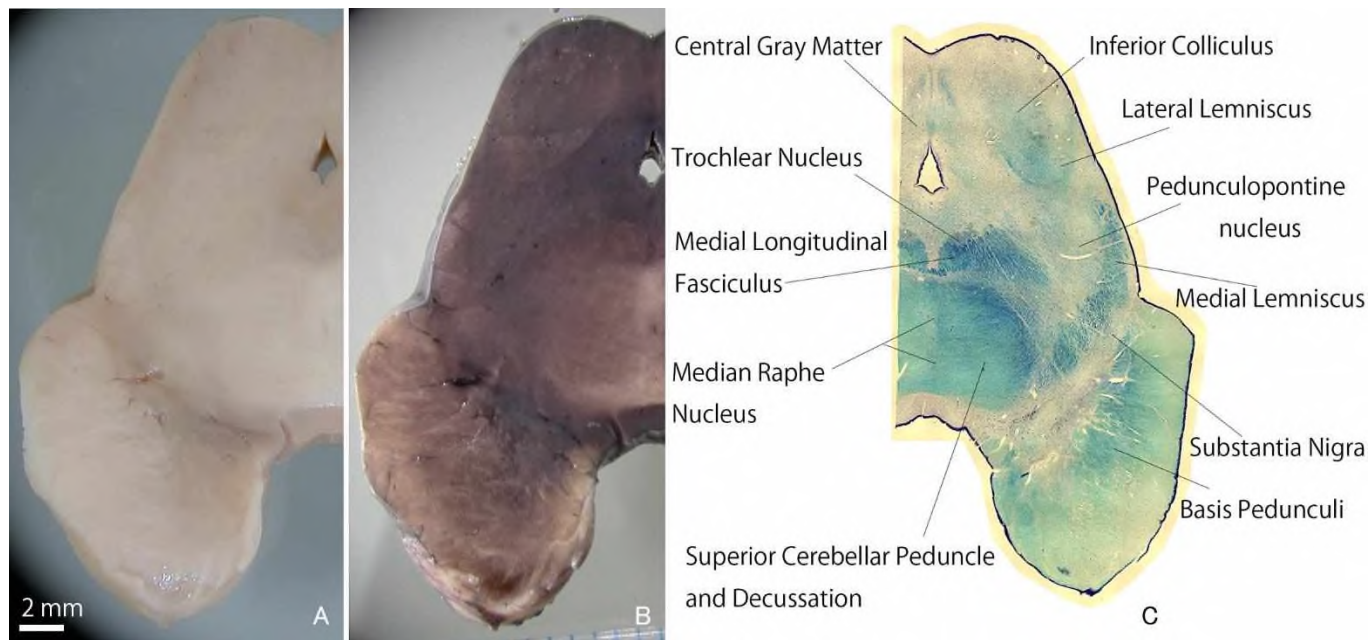
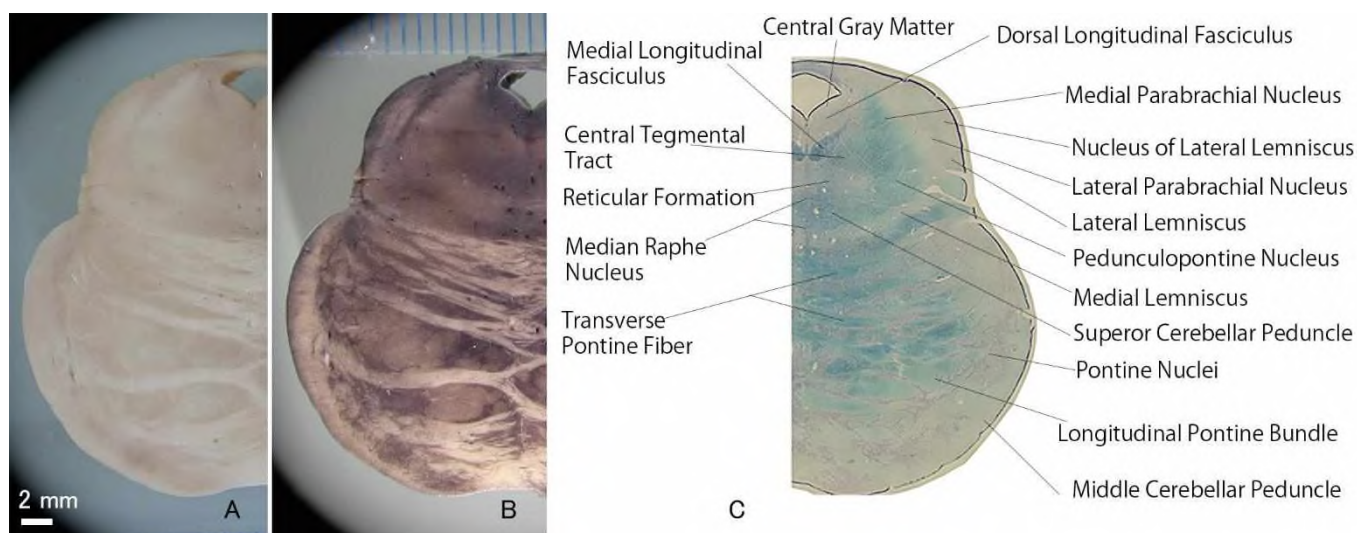


図 1. 中脳下丘レベルでの横断面. A: 染色前, B: Mulligan 法 (改良法 2) 染色後, C: 同じ標本の断面付近から作成した Klüver-Barrera 染色薄切切片. 各神経構造はクリューバー・バレラ染色像を基準に同定した



1A). しかし, 中心灰白質の外周境界の特に背側縁は染 (図 1B). 内側毛帯や三叉神経毛帯, 内側縦束, 中心被

図 2. 橋 (上部) レベルでの横断面. A: 染色前, B: Mulligan 法 (改良法 2) 染色後, C: 同じ標本の断面付近から作成したクリューバー・バレラ染色薄切切片. 各神経構造の同定については図 1 と同様にを行った.

色を行わない断端では明瞭に識別することができない. 中心灰白質の腹側に有対性により濃く染まる小領域が見られたが, Klüver-Barrera 染色像(図 1C)と比較すると, ここが滑車神経核であることがわかる. 下丘核と黒質は中程度の染色がみられた. 下丘核の外側に染色性が比較的弱い背腹軸にそって細長い領域が視認できたが, ここは外側毛帯であることが示唆される.

黒質は緻密部だけでなく網様部までよく染色された(図 1B). 下丘は腹外側から入る外側毛帯とともに線維を多く含むため隣接する中心灰白質の領域などに比較してやや白く抜ける傾向があった(図 1B). 白質では大脳脚, 上小脳脚交差などの大きな構造物がもっとも染色性が弱く明瞭に神経構造を同定することができた

蓋路も周囲との染色性の差が観察され同定することができた(図 1B). 内側毛帯の背側に比較的強く染色された小領域が見られたが, ここは二丘傍核(parabigeminal nucleus)であると考えられる. また動眼神経核と思われる構造物も観察可能であった.

(2) 橋レベル

橋レベルの断面においては, 腹側部では横橋線維と中小脳橋がほとんど染まらず(図 2B), 染色を行う前の断面(図 2A)と比べて, さらに構造を明確にすることができた. 縦橋線維は横橋線維に比べると濃く染まったが, より濃く染色された橋核とは明確に区別が可能であった(図 2B). 背側部では神経路である内側縦束, 内側毛帯, 外側毛帯の染色性の弱さが明確に白質である

ことを示唆している(図 2B)。中心灰白質, 内側結合腕傍核, 外側結合腕傍核, 外側毛帯核や脚橋被蓋核は強く染まり同定可能であった(図 2B)。正中縫線核を含む内側部分の橋網様体については染色性が弱い周囲の白質から良好に区別できた。一方, 青斑も弱い染色が観察されたが, 明瞭ではなかった。内側縦束や内側毛帯, 外側毛帯, 中心被蓋路といった比較的小さい領域を占める神経路や網様体と脚橋被蓋核は我々の改良 Mulligan 染色がない切断面(図 2A)では観察がであったものが改善されている。このように中脳下丘レベル, 橋レベルの脳幹切断面で, 染色前でも同定可能な神経構造(図 1A,2A)は改良 Mulligan 法(図 1B,2B)によって, さらに明瞭に観察できただけでなく, 小さい構造の多くが染色の濃淡の違いはあるもののはっきりと同定できるようになった。

考察

本研究は, 解剖実習用に固定した遺体から摘出した脳組織を一晩流水洗浄した後に再固定するという前処理を行うことにより, 簡便 Mulligan 法を用いた白質と灰白質の明瞭な染め分けが可能になることを明らかにした。このように, 脳刀による脳の切断面を 3 種類の溶液に順番に浸していくだけの簡便な染色方法は, 解剖実習において学部学生自身が実施できる手技であると考えられる。脳解剖実習は多くの場合, 数日をかけて行う。広く採用されている脳解剖実習手引書 [9,10] では, 中脳で切断し, 脳幹を大脳部分から分ける。このステップの後に大脳の観察を行っている間に, 脳幹部の洗浄と再固定を行えば, 次回の脳解剖の時には我々が作成した簡便な Mulligan 染色を行うことができ, 既存の実習書のスケジュールを乱すことはない。

これらのことから, 本研究によって作成された染色プロトコルを解剖学学生実習に導入することにより, あらかじめ用意されていた脳のプレパラートを顕微鏡で観察するといった実習の不連続性を回避することができる。本染色法を用いてマクロ解剖的な観察を行った後に, 顕微鏡を用いて Klüver-Barrera 法などによって染色された脳プレパラートを観察することによって, さらに脳解剖の理解が深まることが期待される。今後は, より小さく重要な働きをもつ神経構造が多く含まれる延髄や多数の神経核によって構成される視床, 視床下部においても本染色法を試み, どの程度の神経構造の同定に汎用性があるかを確かめる必要がある。

謝辞

この研究を遂行するにあたって, 脳標本を採取した献体の固定と保存を担当した解剖技術職員, 柏原市朗氏と木村隆宏氏に謝意を表します。

文献

[1] Ghez C, Krakauer J. The organization of movement. Principles of neural science, 4/e (Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM ed), New York, USA,

McGraw-Hill, 663-668, 2000.

- [2] Klüver H, Barrera E. A method for the combined staining of cells and fibers in the Nervous system. J Neuropath Exp Neurol, 12:400-403, 1953.
- [3] Mulligan JH. A method of staining the brain for macroscopic study. J Anatomy, 65(4):468-472, 1931.
- [4] Meneses MS, Montano Pedroso JC, Fuzza RF, Milano JB. Comparative analysis of human brain slices with three different staining techniques. Arq Neuropsiquiatr, 62(2A):276-81, 2004.
- [5] Baeres FM, Möller M. Plastination of dissected brain specimens and Mulligan-stained sections of the human brain. Eur J Morphol, 39(5):307-11, 2001.
- [6] Vibulchan P, Cheunsuang O. Comparison of Mulligan's, Alston's and Prussian Blue Reaction's Methods for Staining Dog Brain Slices Prior to Plastination. Thai J Vet Med. 44(4): 547-551, 2014.
- [7] Mumtaz SN, Sagoo MG. Comparative staining methods with room temperature plastination (15 - 18°C) of brain specimens, using Biodur™ S10 / S3. J Plast. 26(2):21-29, 2014.
- [8] 山田 致知, 萬年 甫. 実習解剖学. 東京, 南江堂, 634-635, 1985
- [9] 寺田 春水, 藤田 恒夫. 解剖実習の手びき. 改訂 11 版, 東京, 南山堂, 342-385, 2004.
- [10] 千田 隆夫, 小村 一也. プラクティカル解剖実習脳. 東京, 丸善出版, 2012

和文抄録

医学部, 医科大学の神経解剖学教育では脳の様々なレベルの断面でみられる神経構造を教科書のみでなく実際のヒト脳を用いた解剖実習でも学ぶ必要がある。ヒト脳の断面で白質と灰白質の区別を要求されるが, 実際には脳幹の神経核などの小さな構造を神経解剖実習で同定するのは極めて難しい。

タンニン酸を使った古典的な染色の一つである Mulligan 法はヒト脳の断面で大脳皮質の灰白質を極めて明瞭に染め, 内部の白質と明確な区別を可能にする。我々はこの染色法の改良プロトコルを作成し, 染色にかかる時間と手数を大幅に少なくした。興味深いことに我々のプロトコルは大脳皮質のみならず脳幹の断面でも白質と灰白質の区別もより明瞭にすることができることがわかった。ここでは中脳と橋の染色像を報告する。Mulligan 染色を行った組織片を薄切し作成したプレパラートの Klüver-Barrera 染色像と対比することで, 神経構造を同定し, それらが今回提案した Mulligan 変法で識別可能であることを示した。この染色法は極めて簡便であるので, 学生のための脳解剖実習での利用が期待できる。

キーワード: Mulligan 法, マクロ脳解剖, 脳幹, Klüver-Barrera 染色

— 実践報告 —

滋賀医科大学外科の関連病院における食道癌手術の現況

— アンケート結果報告 —

竹林 克士¹⁾, 山口 剛¹⁾, 貝田 佐知子¹⁾, 村田 聡²⁾, 大竹 玲子¹⁾, 三宅 亨¹⁾,
園田寛道¹⁾, 清水 智治¹⁾, 飯田 洋也¹⁾, 北村 直美¹⁾, 仲 成幸¹⁾, 太田 裕之, 一瀬 真
澄, 束田 宏明, 中村 一郎, 川崎 誠康, 小林 知恵, 井内 武和, 熊野 公東, 佐藤 浩一郎,
横田 徹, 長谷川 均, 若林 正人, 八木 俊和, 藤田 益嗣, 林 直樹, 龍田 健, 谷 眞至¹⁾

1) 滋賀医科大学 外科学講座

2) 滋賀医科大学 腫瘍センター

Esophageal cancer surgery at Associated Hospitals

-Questionnaire Result Report-

Katsushi TAKEBAYASHI¹⁾, Tsuyoshi YAMAGUCHI¹⁾, Sachiko KAIDA¹⁾, Satoshi MURATA²⁾, Reiko OHTAKE¹⁾, Toru MIYAKE¹⁾, Hiromichi SONODA¹⁾, Tomoharu SHIMIZU¹⁾, Hiroya IIDA¹⁾, Naomi KITAMURA¹⁾, Shigeyuki NAKA¹⁾, Hiroyuki OHTA, Masumi ICHINOSE, Hiroaki TSUKADA, Ichiro NAKAMURA, Masayasu Kawasaki, Chie KOBAYASHI, Takekazu IUCHI, Kimitsuka KUMANO, Koichiro SATO, Tohru YOKOTA, Hitoshi HASEGAWA, Masato WAKABAYASHI, Toshikazu YAGI, Matsugu FUJITA, Naoki HAYASHI, Takeshi TATSUTA, and Masaji TANI¹⁾

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Division of Cancer Center, Shiga University of Medical Science

Abstract Objective: Retrospectively, we evaluated esophageal cancer surgery cases in the affiliated hospitals.

Methods: We survey the number of surgery, surgical procedure, and pathological type for esophageal cancer between January 2011 and December 2015 by questionnaire. **Results:** The hospital which cooperated with a questionnaire was 16 in 19 (84.2%). Sixteen hospitals answered the number of esophageal cancer surgery, and total number was 68 cases. In these cases, surgical procedure was observed as follows; Sixty-two right thoracotomy (91.2%), 1 left thoraco-abdominal approach (1.5%), 4 transhiatal approach (5.8%), and 1 cervical esophagectomy (1.5%). Pathological type was observed as follows; Sixty-four squamous cell carcinomas (94.2%) and 4 adenocarcinomas (5.8%). **Conclusions:** Right thoracotomy was most frequent approach for esophageal cancer surgery in this study. Additional data collection is required in order to evaluate the factors related to clinical course and treatment strategy. Therefore, we plan to conduct a perspective clinical trial in cooperation with affiliated hospitals.

Keyword: Esophageal Cancer, Surgery, Questionnaire

はじめに

食道癌治療ガイドラインにおいて、食道癌の治療

法は Stage によって異なり、深達度が T1a にとどまる病変では内視鏡治療が選択されるが、それが困難

Received: January 13, 2017. Accepted: April 25, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 谷 眞至

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

な深達度であれば手術療法あるいは化学療法、化学放射線療法が選択される。その中でも、食道癌根治手術は頸部・胸部・腹部にわたる侵襲の高い手術である [1-3]。根治切除のためには気管周囲をはじめ難度の高いリンパ節郭清が必要である。また、呼吸器合併症や縫合不全など重篤な合併症の危険性が高く、治療適応の選択や周術期管理が重要である。

今回我々は関連病院における食道癌手術の現況に関してアンケート調査を施行したので、その結果を報告する。

目的

関連病院における食道癌手術の現況を調査する。

対象と方法

関連病院において、2011年1月から2015年12月までに原発性食道癌に対して待機的手術を施行した症例数とそれぞれの組織型、施行術式について、郵送によるアンケート調査を行った。

結果

関連病院 19 施設のうち 16 施設から回答用紙を回収し、回収率は 84.2%であった。16 施設のうち食道癌手術を施行していた施設は 6 施設であり、総数は 68 例であり、施設ごとの症例数は 0-21 例であった (表 1)。術式の内訳は右開胸食道亜全摘 62 例 (91.2%)、左開胸開腹食道亜全摘 1 例 (1.5%)、頸部食道切除 1 例 (1.5%)、経裂孔的食道切除 4 例 (5.8%) であった。組織型の内訳としては扁平上皮癌 64 例 (94.2%)、腺癌 4 例 (5.8%) であった。腺癌に対しては左開胸と経裂孔アプローチのみであり、腹部操作を中心に行われていた (表 2)。

表 1 アンケート結果集計： 各施設における手術症例数

施設	計/5年 (右開胸)
A	6 (6)
B	6 (2)
C	14 (14)
D	2 (2)
E	21 (19)
F	19 (19)
G	0 (0)
H	0 (0)
I	0 (0)
J	0 (0)
K	0 (0)
L	0 (0)
M	0 (0)
N	0 (0)
O	0 (0)
P	0 (0)

表 2 アンケート結果集計： 組織型と術式の内訳

術式	扁平上皮癌	腺癌	計
右開胸	62	0	62
左開胸	0	1	1
経裂孔	0	4	4
頸部食道癌手術	1	0	1

考察

食道癌は、日本の癌死亡の第 6 位で、年間死亡数は約 1 万人と報告されており、罹患率も徐々に増加傾向である。全世界的にも癌死亡の第 6 位であり、一般的に予後不良な疾患として考えられている [1]。男性に圧倒的に多く、40 歳代後半以降に罹患することが多い。遠隔転移のない症例においては治療法としては手術あるいは化学放射線療法が選択されることが多い。これまで、本邦で行われた臨床試験の結果から、いずれの病期においても手術と化学放射線療法のどちらも一定の有用性をもつことが証明されている [2-4]。特に JCOG9907 で示された術前化学療法と手術の治療選択は、Stage II, III の食道癌において 5 年生存率が 55%であった [4]。しかし、食道癌は進行すると周囲に気管や大動脈が隣接しているため、非切除と判断される場合も多い。また、切除可能病変であっても耐術能がなく手術適応外と判断される場合には個々の症例に応じて化学放射線療法や緩和的治療も含めた代替治療が選択される。このように、手術加療が選択されない症例も多く症例集積や解析が困難であるため、今回われわれは関連病院からアンケート調査によりまずは手術症例数を調査した。食道癌手術は集学的治療や周術期管理の進歩により生存率は向上しているが、依然侵襲の高い手術である [4]。気管周囲のリンパ節郭清や消化管再建に関連する周術期合併症の危険性も高い [5]。さらに、術後の経口摂取不良や栄養不良に伴う Quality of life の低下などもしばしば見受けられる。治療法の開発とともに、どのような因子が合併症の発生率や予後と関連するのかを検証するのは、喫緊の課題であると考えられる。今回の調査結果において半数以上の施設では食道癌手術は行われていなかった。食道癌そのものの症例数が少ないこともあるが、特に外科医が 3 人以下の施設においては行われておらず、頸部・胸部・腹部の 3 領域にわたる手術を行うには人的要素も不可欠であると考えられる。また、食道癌手術施行施設の集約化によるものも考えられ、食

道癌手術の侵襲度から High volume 施設での管理が望ましいことも報告されている [6]。また、組織型に関して、腺癌は一部の稀な症例を除いてほとんどが食道胃接合部に発生するため、本検証の中で腺癌に対する術式選択は経裂孔アプローチによる食道切除が主であった [7]。また、右開胸アプローチは侵襲が高いため、経裂孔アプローチで可能な症例に対する手術であれば行っている施設もあった。また、本調査結果において頸部食道癌に対する手術が 1 例行われていた。頸部食道癌は全食道癌の 5% 以下で食道癌の中でも頻度の低い領域であるとともに、治療として手術あるいは化学放射線療法が選択される。両者の生命予後は同等という報告もあるが、手術により失声という機能喪失が伴うため、標準治療としては定まっていない [8, 9]。治療選択が難しい領域でもあり今後さらなる集積を行い、検証が必要であると考えられた [8]。

結語

食道癌手術において、16 施設の手術症例数、組織型、術式につきアンケートを行い、回答用紙を回収した。その結果、症例数においては施設間において大きく差があることがわかった。今後は症例を積み重ねたうえでさらなる調査を行い、どのような因子が食道癌手術の周術期および予後に関連しているかを明らかにするために、多施設での詳細な検討が必要であると考えられた。

謝辞

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

一瀬真澄：草津総合病院、川崎誠康：ベルランド病院、中村一郎：長浜赤十字病院、八木俊和：地域医療機能推進機構滋賀病院、龍田 健：啜生会脳外科病院、東田宏明：日野記念病院、井内武和：豊郷病院、長谷川均：琵琶湖大橋病院、熊野公東：喜馬病院、横田徹：西京都病院、藤田益嗣：マキノ病院、林 直樹：紫香楽病院、佐藤浩一郎：長浜市立湖北病院、小林知恵：生田病院、長岡京病院：若林正人、東近江総合医療センター：太田裕之

文献

- [1] Jenmal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, *Ca Cancer J Clin*. 2009; 59: 225-249, 2009.
- [2] Shinoda M, Ando N, Kato K, et al. Randomized study of low-dose versus standard-dose chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma (JCOG0303). *Cancer Sci*. 106(4):407-412, 2015.
- [3] Sasaki Y, Kato K. Chemoradiotherapy for esophageal squamous cell cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 46(9):805-810, 2016.
- [4] Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative

chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol*. 19(1):68-74, 2012.

- [5] Booka E, Takeuchi H, Nishi T, et al. The Impact of Postoperative Complications on Survivals After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Medicine*. 94(33):e1369, 2015.
- [6] Dikken JL, Dassen AE, Lemmens VE, et al. Effect of hospital volume on postoperative mortality and survival after oesophageal and gastric cancer surgery in the Netherlands between 1989 and 2009. *Eur J Cancer*. 48(7):1004-1013, 2012.
- [7] Takebayashi K, Yamamoto H, Murata S, et al. Cervical Esophageal Adenocarcinoma Originating from the Esophageal Gland. *日本外科系連合学会雑誌*. 39(2):187-192, 2014.
- [8] Mendenhall WM, Sombeck MD, Parsons JT, et al. Management of cervical esophageal carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 4:179-91, 1994.
- [9] Takebayashi K, Tsubosa Y, Matsuda S, et al. Comparison of curative surgery and definitive chemoradiotherapy as initial treatment for patients with cervical esophageal cancer. *Dis Esophagus* 30:1-5, 2017.

和文抄録

【目的】関連病院における食道癌手術症例数、組織型、施行術式について集計する。【対象と方法】関連病院において、2011 年 1 月から 2015 年 12 月までに原発性食道癌に対して待機的手術を施行した症例数とそれぞれの組織型、施行術式をアンケートにて調査し結果を集計する。【結果】関連病院 19 施設のうち 16 施設から回答用紙を回収し、回収率は 84.2%であった。16 施設のうち食道癌手術を施行していた施設は 6 施設であり、総数は 68 例であった。術式の内訳は右開胸 62 例 (91.2%)、左開胸 1 例 (1.5%)、頸部食道切除 1 例 (1.5%)、経裂孔 4 例 (5.8%) であった。組織型の内訳としては扁平上皮癌 63 例 (94.2%)、腺癌 4 例 (5.8%) であった。【考察】今回の調査結果において、右開胸アプローチが食道癌の手術で最も多い結果であった。合併症の発生や予後と関連する因子の同定などについて、今後多施設でさらに症例数を積み重ね検討することが必要と考えられた。

キーワード：食道癌、手術、アンケート結果

— 原著論文 —

当院での膵手術症例における術前細胞診・組織診の現状

赤堀 浩也¹⁾, 飯田 洋也¹⁾, 北村直美¹⁾, 清水智治¹⁾, 仲 成幸¹⁾,
稲富 理²⁾, 馬場 重樹²⁾, 安藤 朗²⁾, 九嶋亮治³⁾, 谷 眞至¹⁾

- 1) 滋賀医科大学 外科学講座,
- 2) 滋賀医科大学 内科学講座,
- 3) 滋賀医科大学 臨床検査医学講座

The clinical study of preoperative cytological and tissue diagnosis in our patients with pancreatic solid neoplasm

Hiroya AKABORI¹⁾, Hiroya IIDA¹⁾, Naomi KITAMURA¹⁾, Tomoharu Shimizu¹⁾, Shigeyuki NAKA¹⁾,
Osamu INATOMI²⁾, Shigeki BAMBA²⁾, Akira ANDOH²⁾, Ryoji KUSHIMA³⁾ and Masaji TANI¹⁾

- 1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science,
- 2) Department of Internal Medicine,
- 3) Department of Clinical Laboratory Medicine

Abstract Early and accurate diagnosis is essential for improving the efficacy of treatment in patients with pancreatic cancer. The aim of this study was to evaluate the usefulness of cytological examination during retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and tissue diagnosis by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in our hospital. Between April 2011 and April 2016, 70 patients (58 cases in invasive ductal carcinoma) were performed pancreatic surgery for pancreatic solid tumor. Sensitivity and specificity were 89 and 67% of the ERCP cytology, 80% and 75% of the EUS-FNA, respectively. Post-ERCP pancreatitis occurred in 2 of 33 (6%) patients. The tumors less than 2cm in diameter accounted for 12% of the invasive ductal carcinomas examined, and all of them were greater than 10 mm in diameter. In the present study, high-sensitivity cancer detection was limited to larger-sized, advanced-stage cancers in ERCP cytology, whereas the sensitivity was commonly high irrespective of tumor sizes or stages in EUS-FNA method. In conclusion, preoperative cytological and histological diagnosis using ERCP and EUS were performed safety and effectively in our hospital. Higher-sensitivity diagnosis of small pancreatic cancer, especially of less than 10 mm in diameter may be a future challenge.

Keyword Pancreatic cancer, preoperative diagnosis, early detection, tissue diagnosis, cytological diagnosis

はじめに

難治がんである膵癌は、本邦において年間死亡者数が年々増加しており、予後は不良である[1]。予後改善には、進行癌に対する集学的治療成績を改善する一方で、根治を目指した小径での早期診断・治療が極めて重要であるが、診断困難なケースも多い。膵がんの質的診断には、各種画像検査(CTや超音波検査、MRI)のほか、病理組織学的診断が求められる。通常型膵癌が膵管上皮から発症するという観点からいけば経乳頭の膵液細胞診として、内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)下膵液細胞診は理にかなった診断法である。腫

瘍を形成しない主膵管狭窄の鑑別や、内視鏡的減黄術を行う必要がある『主膵管閉塞や主膵管内病変が存在する』症例が、ERCP下膵液細胞診の良い適応と考えられている。しかし、ERCP下膵液細胞診を行う上での問題点として、①明確な適応基準がない、②膵炎などの偶発症を起こす可能性、③十分な陽性率を得られていない等の課題がある。

一方、2010年4月の保険収載を機に、EUS-FNAの臨床的な重要性、特にERCPを用いた検体採取が困難な病変に対する術前診断が増加し、近年急速に普及してきている。しかし、EUS-FNAにおける検体量は微量

なことが多く、慎重な検体処理を行う必要があるが現状は、施設ごとに異なる方法で行われているため適切な検体処理の確立が診断率向上には求められる。

日本膵臓学会が行った膵がん登録の成績によると、従来、膵癌早期発見の腫瘍径(Tumor Size; TS)は2cm以下(TS1)が一つの目安とされてきたが、TS1症例がStage Iに相当する割合は低率である。一方、TS1症例のうち腫瘍径が10mm未満の浸潤性膵がんに限局した5年生存率は良好であり、今後10mm未満の膵癌を適切に診断することが必要である[2,3]。

本稿では、当院での膵腫瘍性病変に対し膵切除術施行した症例の術前診断<細胞診・組織診>の現状に関して報告を行い、今後の課題について検討することを目的とした。

方法

2011年4月から2016年4月までに、当院で嚢胞性疾患を除く膵腫瘍に対し、膵切除術を施行された70例の医療記録を後ろ向きに調査した。対象を1)膵腫瘍、2)浸潤性膵管癌に大別し、検査手段として1)経乳頭的アプローチによるERCP下細胞診(膵液・胆汁細胞診、擦過細胞診)と2)EUS-FNAによる穿刺吸引組織診(検体処理;採取材料全量を速やかにホルマリン固定し、cell-block法を採用。細胞診は当院では施行せず)の術前診断能に関して比較検討した。膵癌の陽性率の検討には、EUS-FNAでadenocarcinomaの診断が得られた症例、細胞診はclass III以上を陽性とした。膵癌の病期分類は膵癌取扱い規約(第6版)に準じて行った[4]。

結果

対象症例と、術式別検査(①ERCP下細胞診:膵液や胆汁細胞診と擦過細胞診の併用例含む、②EUS-FNA:以下EUS組織診)結果の内訳をTable.1に示す。

Table 1-1. Clinicopathological background

Gender (Male)	45 (64%)
Age (median)	66
Disease	
Invasive ductal carcinoma	58
NET	8
AIP	2
Mass forming pancreatitis	2
Total	70

Table 1-2. Preoperative examination of surgical excision types

Area of the tumor (n)	Surgical excision		ERCP		EUS
	Brush	Pancreatic juice	Bile	FNA	
Ph (42)	18	9	9	17	
Pb+Pt (28)	5	6	1	13	

男性が64%を占め、年齢中央値は66歳(46-82)であった。疾患としては浸潤性膵管癌(Invasive ductal carcinoma)が58例(82.9%)で最多、続いて神経内分泌腫瘍(Neuroendocrine tumor; NET)が8例(11.4%)、自己免疫性膵炎(Auto immune pancreatitis; AIP)、腫瘍形成性膵炎(Mass forming pancreatitis)がそれぞれ2例ずつ(2.9%)であった。腫瘍の局在別では、膵頭部(Pancreatic head; Ph)が42例(60%)、膵体尾部(Pancreatic body and tail; Pb+Pt)が28例(40%)であ

った。ERCP下細胞診は、Ph病変で45.2%(19/42例)、Pb+Pt病変では21.4%(6/28例)とPh症例で有意に施行率が高かった($p=0.04$)のに対し、EUS組織診の施行率は、Ph病変が40.4%(17/42例)、Pb+Pt病変は46.4%(13/28例)と有意差を認めなかった($p=0.62$)。

Table 2. Concordance of preoperative diagnosis with final histopathology of surgical specimens

	ERCP	EUS-FNA
Diagnosis of cytology agreements with final pathology	82.1%	86.7%
Sensitivity	80.0%	88.9%
Specificity	75.0%	66.7%
PPV (positive predictive value)	95.2%	96.0%
NPV (negative predictive value)	37.5%	40.0%

ERCP下細胞診施行例の正診率は82.1%(23/28例)、EUS組織診施行例の正診率は86.7%(26/30例)であり、両者に有意差を認めなかった($p=0.91$)。それぞれの検査における感度、特異度、陽性反応予測値(Positive predictive value; PPV)、陰性反応予測値(Negative predictive value; NPV)は、ERCP下細胞診で、80%、75%、95.2%、37.5%、EUS組織診では、88.9%、66.7%、96%、40%であった。

腫瘍局在別に、ERCP下細胞診(擦過細胞診と吸引細胞診)およびEUS-FNAの感度に関して検討(Table. 3)を行った。

Table 3. Cytological examination in ERCP

	Brushing	Aspiration		EUS-FNA	
		Pancreatic juice		Bile	
Ph	67%	25%	67%	81%	
Pb+Pt	60%	80%	0%	89%	
p value	0.79	0.17	0.83	0.95	

腫瘍局在によるERCP下擦過細胞診の感度に差異認めなかった($p=0.79$)。一方ERCP下吸引細胞診(膵液採取)に関しては、膵頭部病変(25%)よりも膵体尾部病変(80%)で高感度を示す傾向($p=0.17$)を認めた。EUS-FNAに関しては局在問わず80%以上の感度を示し有意差を認めなかった($p=0.95$)。

腫瘍サイズ(Tumor size; TS)と膵癌取扱い規約による病期別の内訳(Table. 4)を示す。

Table 4. Relationship between tumor size (TS) and stage

TS (mm)	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IVa	Stage IVb	Total
1 (0<TS≤20mm)	1	1	3	2	0	12%
2 (20<TS≤40mm)	0	1	17	9	6	57%
3 (40<TS≤60mm)	0	0	7	3	2	21%
4 (TS>60mm)	0	0	2	3	1	10%
Total	1	2	29	17	9	100%

TS1症例は全て腫瘍の大きさが10mm以上で、そのうち71.4%(5/7例)はStage IIIまたはIVであった。またTS2が全体の半数以上(57%)を占めていた。

TS別、Stage別のERCP下細胞診/EUS-FNAの感度に関する結果(Table. 5)を示す。ERCP(68%)よりもEUS-FNA(84%)のほうがやや感度が良い傾向を認めた($p=0.30$)

が、TS4 と stage IVa のみ、ERCP 細胞診のほうが EUS 組織診と比べて高い感度を示した。

Table 5. Comparison of cancer detection sensitivity between ERCP cytology and EUS-FNA

TS	ERCP	EUS-FNA	p value	Stage	ERCP	EUS-FNA	p value
1	75%	100%	1.00	I	-	100%	-
2	56%	77%	0.44	II	0%	100%	-
3	83%	100%	0.92	III	64%	92%	0.26
4	100%	67%	0.82	IVa	82%	71%	0.95
				IVb	60%	75%	0.81
Total	68%	84%	0.30				

考察

膵癌は“早期膵癌”の概念が確立されておらず、画像検査や内視鏡診断が進歩した現在でも、早期発見が非常に困難な症例が多い。また、国内での膵癌罹患率は10位であるが、年間死亡者数は男性5位、女性4位を占めており、予後不良な疾患と言える[1]。

2016年10月に改訂された膵癌診療ガイドラインによると、細胞診、組織診は感度、特異度とも高く、膵癌と他の膵疾患との鑑別に有用であり行うことを提案する(推奨の強さ:2、エビデンスレベル C)とされ[4]、診断法として超音波ガイド下穿刺吸引細胞診・組織診、CTガイド下穿刺吸引細胞診・組織診、EUS-FNA、ERCP下膵液細胞診・組織診などがあげられる。当院でもTable 2に示すように、正診率はじめ感度、PPV、NPVにおいて、ERCP下細胞診とEUS-FNA組織診に大きな違いを認めなかった。

“細胞診、組織診”に関して、①偽陰性率の高さ、②FNAによる播種リスク、③偶発症によって手術時期が遅れるリスク等、今後解決されるべき課題もあるが、『術前に種々の画像診断により膵癌と診断された病変において良性疾患が5~10%存在すること』、『膵癌根治術の手術侵襲が大きいこと』を考慮すると、患者の病態を考慮して最も安全で確実な組織採取法を選択したうえで術前生検を行うことが肝要である。今回の検討では、ERCP下細胞診の施行率は腫瘍局在問わずほぼ一定(40~45%)であり、さらに膵体尾部病変に対するEUS-FNA施行率も46%とほぼ同等だった。一方で膵頭部病変はERCP細胞診と比べ、施行率は21%と低かった(Table 1)が高い感度を示した(Table 3)。エコーで病変を描出できることと、胃壁から病変部までの穿刺経路に介在物(血管等)がないことがEUS-FNAを行う上で必要である。今後、いかにEUS-FNAの施行率を上げられるかが課題である。

ERCP下膵液細胞診による膵癌診断は、1974年にEndoら[5]が報告して以来、数多くの報告が見られる。膵液細胞診の診断能は施設間によって大きな差があり、有用性が一定していない[6]が、一般的な膵液細胞診陽性率は30~50%程度であり、60%前後が限界である[7]。良好な細胞診検体を得るためには十分量の膵液を採取することが不可欠であるが、国内でセクレチン製剤が入手できなくなったこともあって、満足いく陽性率が得られていない。当院では、病変部位や膵管狭窄の程度に応じて、膵液のみならず胆汁も併せ

て採取することによって術前診断能の向上を目指している。実際、膵頭部病変におけるERCP下細胞診は、膵液検体よりも胆汁検体のほうが高い感度を示した(Table 3)。さらにENPD留置下の複数回膵液細胞診の有用性が報告[8]されており、当院でも膵上皮内癌症例などに対して行っている。その他の工夫としては、EUS検査により画像検査では検出できないような小低エコー腫瘍が検出できれば積極的にEUS-FNAを行うことで特に膵頭部疾患の根治可能膵癌の診断につながることを期待できる。EUS-FNAは腫瘍さえ十分に確認できれば、複数回穿刺が可能であり十分な検体を採取することができる。花田らは、CTガイド下またはERCPにより膵液細胞診で病理学的に陰性であった症例において、EUS-FNAでは93.5%と高い陽性率を示す[16]ことを明らかにした。

また、TS1症例に対する膵液細胞診の診断率が通常は44~70%程度[9, 10]だが、当院の感度は75% (2例がClass III、1例がClass IV)であった。さらに浸潤性膵管癌全体の感度、特異度はともに、ERCP下細胞診はEUS-FNAと同等の結果(Table 2)を得た。通常は、Class IIIBまたはIV以上を陽性とすることが多いが、①当院での細胞診結果の多くがClass IIIのみ(IIIaまたはIIIbの評価なし)であること、②Class IV以上を陽性とする、陽性症例数が少なく解析が困難、といった理由から、今回はClass III以上を陽性とした。その結果、膵液細胞診における感度ならびに特異度がEUS-FNAと同等となったものと考えられた。今後は、Class IV以上を陽性とした解析を行うことで、ERCP下細胞診とEUS-FNAの診断能評価を行う必要がある。

膵液細胞診の一般的な適応は、1) EUSで腫瘍が確認できない、または腫瘍が確認できるが穿刺経路に血管や主膵管が介在するため穿刺困難、2) 抗凝固薬休薬困難、つまりはEUS-FNAの適応外症例ということになる。しかし近年、小膵癌であるほど膵液細胞診の陽性率が高いという報告[11, 12]が注目されている。腫瘍径の大きな膵癌ほど癌周囲に線維化と外分泌機能の廃絶を来し、癌細胞が主膵管のカニューレまで到達しないため、細胞診の陽性率が低下すると考えられている[11]。

CT画像で腫瘍像として確認できず確定診断不能であった膵癌に対するEUS-FNAの診断能は、感度(87.3%)・特異度(98.3%)・正診率(92.1%)と良好である[13]。また、膵液細胞診の合併症であるERCP後膵炎が6%程度に対し、EUS-FNAの合併症は一般的に1%程度[14, 15]と低いことから、EUS-FNA施行可能な病変であれば、まずはEUS-FNAを選択肢し、条件によって膵液細胞診を選択・併用することで、正診率の向上を目指す必要がある。当院でも、EUS-FNAはERCP下細胞診よりも同等もしくはそれ以上の成績を得られており、今後もEUS-FNAを用いた診断を積極的にを行い、術前診断の向上につなげたい。

従来、膵癌は早期診断の目標として、腫瘍径 2cm (TS1)が一つの目安であったが、TS1 症例の多くは Stage I に該当せず、治療成績が必ずしも満足しうるものではない[16]。当科でも TS1 症例のうち Stage III 以上が 71% を占めており、Egawa らの報告[2]とほぼ同等であった (Table 4)。また腫瘍径別の予後曲線に関して『腫瘍径 3~10mm』の 5 年生存率が 80.4% に対し、『腫瘍径 10~20mm』の 5 年生存率は 50.0%と著明に低下しており、近年早期診断の目標として腫瘍径 1cm が妥当と報告[17]されている。

ただし、腫瘍径 10mm 未満で診断される症例は 0.8% と非常に少ない[2]。主たる原因としては、無症状症例が多く、腫瘍マーカーの上昇が低率 (CEA; 15%, CA19-9; 39%) であることが挙げられる[18]。一方、画像検査に関しては 1) 腫瘍径 10mm 未満症例であってもほぼ全例で間接所見 (膵管拡張など) が描出されること、2) 腫瘍描出率は、US が 17~70%, CT が 33~75% であるのに対し、EUS は良好な成績 (正診率 92~96%, 感度 75~95%, 特異度 98~100%) [19, 20] であること、さらに 3) 2010 年に保険収載された EUS-FNA の正診率も 92~96% と満足いく成績が報告されている [21, 22]。以上の事実から、特に 10mm 未満の小膵癌で、US や CT で腫瘍の直接的な描出が得られない場合でも、EUS を積極的に導入することで早期膵がんの発見につながる可能性がある。

膵癌を早期診断するためには、医療体系の構築も必要不可欠であり、疫学・画像診断・医療体制整備・膵癌に関する情報ネットワークの構築など、さまざまな面からのアプローチが国内で進められている。現在までに、A) 家族性膵がんの啓発と検診の体制作り；並行して膵がん患者家族の登録制度が開始予定。B) 腹部超音波検査を基軸とした検診の普及；膵管拡張および膵嚢胞性病変などの軽度の異常を検出する方法として、感度・特異度ともに CT と比較して優れている [23]。C) メタボロミクスを用いた試み；代謝物を網羅的に解析するメタボロミクスを用いることで、膵癌スクリーニングに有用なバイオマーカーの探索および病態解析に有用である可能性が示唆 [24] された。今後、院内関係科 (代謝内分泌内科、放射線科等) との連携のほか、地域中核施設や健診施設、医師会および診療所との病診連携を図ることで、膵癌の早期発見につなげたい。

まとめ

当院における膵切除術施行した膵腫瘍性疾患に対する術前細胞診・組織診の実情に関して検討を行った。ERCP 下細胞診ならびに EUS-FNA の安全性と感度/特異度は、まずまず良好な成績を得られている。今後は、院内の関係科 (代謝内分泌内科、放射線科) のみならず地域医療機関とも連携して、より早期の膵癌症例 (腫瘍サイズが 1cm 以下) の診断能を向上させる必要がある。

文献

- [1] 下瀬川徹：膵腫瘍診療の動向．日本内科学会雑誌 101：1-3：2012.
- [2] Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry ; 30th year anniversary : Japan Pancreas Society. *Pancreas* 41:985-992, 2012.
- [3] 江川新一、水間正道、濱田 晋、他：疫学からみた膵癌の高危険群と早期診断．肝・胆・膵 66:251-259, 2013.
- [4] 膵癌診療ガイドライン 2016 年版．日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編、金原出版、東京、2016.
- [5] Endo Y, Morii T, Tamura H, et al. Cytodiagnosis of pancreatic malignant tumors by aspiration, under direct vision, using a duodenal fibroscope. *Gastroenterology* 67:944-951, 1974.
- [6] 岡部義信、内藤嘉紀、河原明彦、他．ERP 下膵液細胞診とブラッシング細胞診の最近の工夫．胆と膵 27:157-161, 2006.
- [7] Yamaguchi T, Shirai Y, Nakamura N, et al. Usefulness of brush cytology combined with pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic cancer: significance of pancreatic juice cytology after brushing. *Pancreas* 41:1225-1229, 2012.
- [8] Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma in situ. *Pancreas* 41:523-529, 2012.
- [9] 高木忠之、入澤篤志、澤木明、他．早期膵癌発見への新たなアプローチ - 組織診断：EUS-FNA. 肝胆膵画像 10:569-576, 2008.
- [10] Takasawa O, Fujita N, Noda Y et al. Clinicopathological study on the intraductal spread of small pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 42:957-961, 2007.
- [11] 中泉明彦、高野保名、竹中明美、他：膵液細胞診で診断された 1cm 以下の膵癌．胆と膵 30:325-334, 2009.
- [12] 飯星知博、花田敬士、平野巨通、他．膵上皮内癌の拾い上げにおける画像診断の手がかり．消化器内科 55:116-123, 2012.
- [13] Wang W, Shpaner A, Krishna SG, et al : Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT. *Gastrointest Endosc* 78:73-80, 2013.
- [14] Itoi T, Tsuchiya T, Itokawa F et al: Histological diagnosis by EUS-guided fine-needle aspiration biopsy in pancreatic solid masses without on-site cytopathologist: a single-center experience. *Dig Endosc* 23:34-38, 2011.
- [15] Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L et al: EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasm: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 75:319-331, 2012.
- [16] 日本膵臓学会．膵癌登録報告 2007. *膵臓* 22:447-453, 2007.
- [17] 花田敬士、飯星知博：膵がん早期診断の新たな展開：日消誌 110:2015-2059, 2013.
- [18] 江川新一：膵癌登録された 1cm 以下の小膵癌の解析．胆と膵 30:311-316, 2009.
- [19] 坂本洋城、北野雅之、竹山宜典、他：1cm 以下小膵癌のためのアプローチ - 各画像診断の比較 - . 胆と膵 30:335-341, 2009.
- [20] 朝倉徹、西野徳之、下瀬川徹：Stage I 膵癌の拾い上げと画像診断の現状 - 各施設の提示症例を示して - 肝胆膵画像 10:545-550, 2008.
- [21] 高木忠之、入澤篤志、澤木明、他：10mm 以下の小膵癌の診断における EUS-FNA の意義の有用性．胆

と膵 30:361-367, 2009

- [22] Uehara H, Ikezawa K, Kawada N, et al: Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic malignancy in relation to the size of lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 26:1256-1261, 2011.
- [23] 田中幸子、高倉玲奈、井岡達也、他：健診における膵癌高危険因子(膵嚢胞・膵管拡張)の検出能：超音波検査と低線量非造影 CT との比較。超音波医学 39, 2012.
- [24] Kobayashi T, Nishiumi S, Ikeda A, et al : A novel serum metabolomics-based diagnostic approach to pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22:571-579, 2013.

和文抄録

予後不良な膵癌の早期発見が求められており、当院で施行した膵切除症例における、術前細胞診・組織診(ERCP, EUS-FNA)の現状を検討する。70例(男性45例、年齢中央値66歳)の膵切除症例のうち、浸潤性膵管癌を58例に認めた。EUS-FNAの感度は89%、特異度は67%、ERCP用いた経乳頭的細胞診は感度80%、特異度75%だった。ERCP後膵炎を6%に認めた。浸潤性膵管癌(58例)での検討では、腫瘍サイズ(TS; tumor size)が2cm以下(TS1)症例は12%で、全例10mm以上であった。TSが大きく進行度が進んだ症例ほど、ERCP下細胞診の感度は高い傾向を示したのに対し、EUS-FNAはTSや進行度に関わらず高い感度を示した。当院での膵癌手術症例における術前細胞診・組織診は、比較的安全かつ良好な成績を得られている。今後はTSが10mm以下の早期膵癌症例に対する診断能を上げる必要がある。

キーワード：膵癌、術前診断、早期発見、組織細胞診