

子宮頸癌放射線治療における直腸・膀胱線量と晩期障害の関係

津川 拓也, 邵 啓全, 河野 直明, 村田 喜代史

滋賀医科大学 放射線科

The relationship between Late Complications and Dose- Volume Parameter of the Rectum and Bladder in Patients with Cervical Cancer Treated with High-Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy

Takuya TSUGAWA, Keizen SHO, Naoaki KONO, Kiyoshi MURATA

Department of Radiology, Shiga University of Medical Science

Abstract

This study evaluated the efficacy of computed tomography (CT)-based three-dimensional (3D) dose-volume parameters of the rectum and urinary bladder as predictor for late complication in cervical cancer patients treated with radiotherapy. Forty-two patients treated with a combination of external radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy between January 2002 and December 2008 were retrospectively analyzed. Brachytherapy was prescribed with standard 2D planning. Patients underwent pelvic CT at every brachytherapy. The external rectal wall and bladder wall were contoured on the CT images, and the minimum doses delivered to 0.1 cc, 1 cc, 2 cc and 5 cc of the most irradiated rectal and bladder volumes were calculated with dose-volume histograms. Total dose (external radiotherapy plus brachytherapy) to the rectum and the urinary bladder was transformed to the biologically equivalent dose in 2 Gy fractions with α / β of 3 Gy (D0.1cc, D1cc, D2cc and D5cc). The relationships between these dosimetric parameters and the incidence of late rectal complication (LRC) were analyzed. The values of D0.1cc, D1cc, and D2cc were significantly higher in patients with LRC than in those without ($p < 0.05$), but the difference in the values of D5cc was not statistically significant ($p = 0.092$). The rate of LRC is increased significantly with rectal D1cc higher than 90 Gy_{EQD2} ($p = 0.010$). This study has suggested that CT-based 3D dose- volume parameters of the rectum may be effective for predicting LRC.

Keyword Cervical cancer, High-dose-rate intracavitary brachytherapy, 3D image-based brachytherapy
Late rectal complication, Dose-volume histogram

Received: September 26, 2011 Accepted: November 29, 2011

Correspondence: 滋賀医科大学 放射線医学講座 津川 拓也

〒520-2121 大津市瀬田月輪町 taku1@belle.shiga-med.ac.jp

緒言

子宮頸癌放射線治療において腔内照射は重要な治療モダリティである。腔内照射を使用すれば急峻な勾配をもつ線量分布を子宮頸癌病巣部に作る事が出来るため、周囲にある正常臓器への照射線量を押さえながらも子宮頸癌病巣に高線量を投与することが可能である。しかしながら直腸や膀胱、S状結腸、小腸といった正常臓器(リスク臓器 organ at risk ; OAR)は子宮頸癌病巣に近接して存在するため、時に高線量がこれらのOARに照射されることも有り、OARの遅発性放射線障害(以下 晩期障害)が発生する場合がある^[1,2]。近年のコンピューターの進歩とともに、外部照射ではCTやMRIの画像を利用した三次元放射線治療が主流となっているが、腔内照射ではX線写真を利用した二次元治療が現在も広く行われている。漸く近年の小線源治療計画装置の進歩にともない、腔内照射でもCTやMRIを用いて治療計画や線量評価がされるようになってきたというのが日本での現状である。

2005年にGroup Européen de Curiethérapie - European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO)から、三次元画像を用いた子宮頸癌小線源治療の治療ターゲットや危険臓器の設定・線量評価などに関する勧告が出されている^[3,4]。子宮頸癌放射線治療における直腸や膀胱への照射線量・体積と晩期障害との関連について、Dose-Volume Histogram(DVH)を用いて調べた研究がGEC-ESTROの勧告が出された以降に増加してきているが、毎回の腔内照射時にCTやMRIを撮影して線量評価を行っている報告は少ない^[2,5-10]。これまでの報告では直腸線量の増加とともに直腸晩期障害の発生が増加することが報告されている^[5-10]。

当院では2002年より子宮頸癌腔内照射時に治療用アプリケーションを挿入した後に毎回CT撮影を行い、子宮頸癌病巣やOARの線量評価を行ってきた。しかし当院では、過去の治療経験より得られたデータに基づいて作成した当院独自の線量規定に従って外照射や腔内照射を行ってきたため、DVHより算出した直腸や膀胱の最も放射線の照射された2ccや1ccの体積中の最低線量(D2cc, D1cc)に基づく近年の報告^[8-10]と当院での照射線量の現状とを比較できていなかった。そこで今まで蓄積された治療計画時の画像やDVHを用いて、改めて近年の報告に基づくD2ccやD1ccといった方法で線量評価を行った上で、直腸や膀胱の照射線量と有害事象発生の関連についての検討を行った。

対象

対象は、2002年1月から2008年12月に根治的子宮頸癌放射線治療を行った症例で、腔内照射アプリケーション挿入時に毎回CT撮影し線量評価を行った43症例のうち、経過観察することができた42症例である。当院で外照射を含めた全ての放射線治療を施行した患者は14名しかおらず、残り28名は紹介元の他院で外照射を受け、腔内照射のみを当院で行った患者であった。病理組織型は全例とも扁平上皮癌であった。年齢は39歳～89歳(平均64.5歳)、子宮頸癌のステージはFIGO分類でIB期2例、IIA期4例、IIB期18例、IIIA期1例、IIIB期12例、IVA期3例、IVB期2例であった。照射線量については、外照射:45.0 Gy～60.0 Gy(中央値50.4 Gy)、全骨盤照射:30.0 Gy～50.4 Gy(中央値39.6 Gy)、中央遮蔽:0 Gy～19.8 Gy(中央値10.8 Gy)、腔内照射:A点線量 6.0 Gy/1回～36.0 Gy/6回(中央値24.0 Gy/4回)であった。観察期間は1ヶ月～92ヶ月(中央値24ヶ月)、化学放射線治療例は20症例、放射線単独治療例は22症例であった。

方法

子宮頸癌に対する放射線治療は、腫瘍の大きさによって外照射・腔内照射の線量を変更する当院独自のプロトコルを使用している。腫瘍の大きさを治療開始前の造影CTにおける腫瘍部最大軸位断面積(Cervical Area)で代用しており、その断面積の大きさによって全骨盤照射(Whole Pelvis Irradiation; WPI)、中央遮蔽(Central Shield; CS)、Narrow Beam Boost(NBB)、腔内照射(Intracavitary brachytherapy; ICBT)の線量配分を決定している(表1)。腫瘍サイズが大きいものでは腔内照射で腫瘍全体を根治線量域としてカバーできないため、膀胱・直腸を照射野から外し子宮頸癌病変を側方より照射するNBBが必要になる。ただし全骨盤照射終了時点で腫瘍縮小反応が良好な場合は、NBB線量やICBT線量の変更などを行う場合もあった。このプロトコルは当院での過去の治療成績や有害事象発生のデータを基に作成された。

表1 当院の子宮頸癌放射線治療線量プロトコル

Cervical Area (cm ²)	EBRT (Gy)			ICBT (Gy)	
	WPI	CS	NBB	Target Min. D	OAR Max. D
<20	30.6	19.8	0	>18	46<
20-25	39.6	10.8	0	>15	34<
26-35	39.6	10.8	12	>12	23<
35-50	39.6	10.8	18	>11	11<

腔内照射は中央遮蔽が挿入された週より、週1回のペースで行われた。腔内照射は microSelectron - HDR (Nucletron, Veenendaal, The Netherlands) を使用し、治療計画は plato BPS V13.0 を使用して行った。腔内照射時に子宮内腔および腔へ挿入する applicator は、当院で作成したオリジナル (SUMS type) を使用している^[11]。この applicator はマンチェスター法に則って設計されているが、オボイド間にタンデムを固定する spacer を使用することでガーゼ・パッキングを行うことなくタンデムを固定することが可能となっている。メーカーより市販されている applicator は日本人にはサイズがやや大きく、挿入やタンデムを固定する為のガーゼ・パッキング時に痛みが生じるため、強い鎮痛薬や麻酔薬を使用されていることが多い。しかし、この applicator では経口鎮痛薬を使用する程度で手技を行うことが可能である。spacer 先端には薄い金属リングを埋め込んでおり、X線写真で外子宮口の位置を確認しやすい工夫がなされている。また、spacer、オボイドともに線源からの距離を腹側で 10 mm、背側で 14 mm の距離をとっており、直腸線量をより低減するように設計されている (図 1)。

腔内照射治療室にある診察台上で碎石位をとり、放射線科医が子宮内腔及び腔内へ治療用 applicator を挿入後、applicator をテープなどで体幹に固定する。診察台上で仰臥位へ体位変換し、ストレッチャーで撮影室へ移動する。撮影室にて正面および側面の X線写真撮影と骨盤部 CT 撮影を毎回の腔内照射ごとに行う。CT 撮影は骨盤部を 5 mm 厚のスライスで行っている。腔内照射の治療計画自体は通常の正面・側面の X線写真を用いた二次元計画で行い、通常 A 点線量 6 Gy で治療を施行する。治療施行後に直腸や膀胱、腫瘍などの各構造の外輪郭を CT 画像に入力し、治療計画にて作成した線量分布と CT 画像とを重ね合わせることで直腸や膀胱の DVH を作成する。線量評価にて直腸・膀胱線量が高い場合には線源配置や照射線量を次回に変更する。

GEC-ESTRO の勧告^[3,4]に従い、腔内照射での直腸・膀胱の DVH から直腸・膀胱の最も強く照射されている 5 cc, 2 cc, 1 cc, 0.1 cc の内の最低線量 (D5cc, D2cc, D1cc, D0.1cc) を算出し、それぞれを 1 回 2 Gy の外照射へ換算した等価線量 (Normalized Total Dose; $NTD(Gy_{EQD2})$) を直線-二次曲線モデル (LQ model) に従って算出した。

中央遮蔽が挿入された後の外照射では腔内照射で高線量を受ける直腸や膀胱は遮蔽されているため、全ての放射線治療における直腸や膀胱の D5cc, D2cc, D1cc, D0.1cc は全骨盤照射と各腔内照射の等価線量の

累積と定義した^[9]。

$$Ex) NTD_{Rectum D5cc} = NTD_{WP} + \sum NTD_{RectumD5cc} \cdot ICBT$$

放射線治療後に治療効果の確認や晩期障害の有無を観察するために、数ヶ月間隔で放射線科外来に来院いただくことで経過観察を行った。遠隔地のため受診困難な場合や病気の悪化のため通院不可能な方は、紹介元の病院へ連絡し、その後の再発の有無や晩期障害の有無、現病死や他病死の日時などを確認した。膀胱や直腸の晩期障害は NCI-CTC Version 2.0 に従い表 2 の基準で評価した。

統計処理は SPSS v.19 を利用し、総生存率や無病生存率は Kaplan-Meier 法を使用した。直腸と膀胱の D5cc などの平均値の比較や、晩期障害の有無で層別化した直腸 D5cc などの平均値の比較には t 検定を用いた。その他、Pearson の積率相関係数や Pearson の χ^2 乗検定の手法を使用し、検定を行っている。

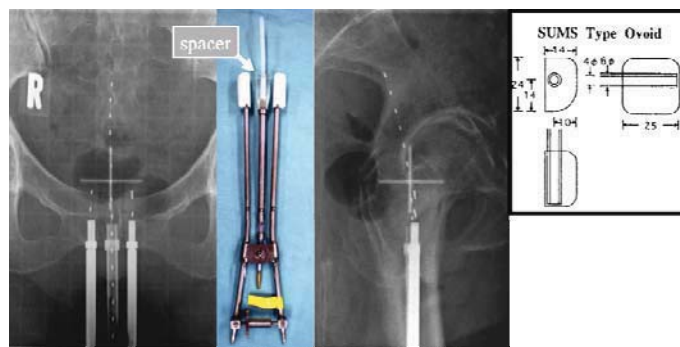


図 1 SUMS Type Applicator

子宮内腔に挿入するタンデムと腔内に留置するオボイドの間に spacer を挿入することにより、通常のマンチェスター法の applicator で必要な腔内のガーゼ・パッキング操作が不要となり患者の苦痛が軽減。また spacer とタンデム、spacer とオボイドを固定することにより体位変換時の applicator の移動を防ぐことが可能。

表 2. NCI-CTC version 2.0

有害事象	
Grade 0	治療前と変化なし
Grade 1	わずかな出血あり
Grade 2	間欠的な出血
Grade 3	手術や内視鏡的治療を要する
Grade 4	壊死/穿孔・瘻孔形成

結果

フォロー可能であった42名の総生存率および無病生存率をKaplan-Meier法で検討した。症例数が少ないため、FIGOステージのA, B群は合わせて1群として求めた。5年総生存率はI期 100%、II期 74.4%、III期 100%、IV期 40.0%であった。5年無病生存率はI期 100%、II期 81.0%、III期 60.2%、IV期 40.0%であった。Kaplan-Meier法で求めたグラフを図2に示す。

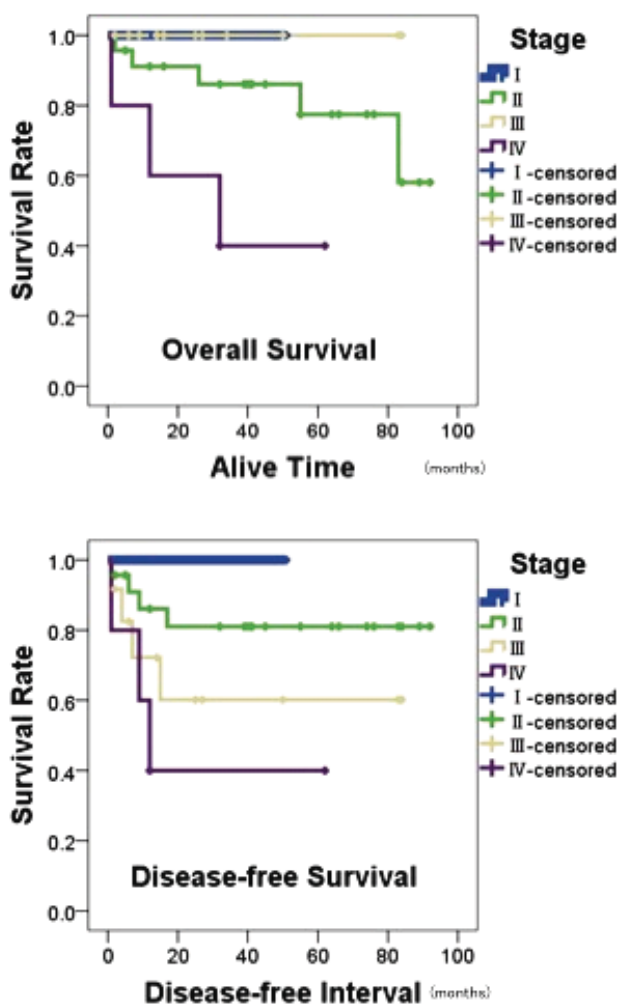


図2. 総生存率と無病生存率のグラフ

II期患者は他病死された症例もあり、総生存率ではIII期よりも悪い成績となった。III期患者は遠隔転移などの再発で無病生存率はII期よりも悪い成績だが、化学療法などの救済治療の効果もあり観察期間中に死亡例は認められなかった。II期とIII期患者の平均年齢には明らかな差は認められなかった(II期: 68.0歳、III期: 65.9歳、 $p=0.696$)。化学療法の有無では年齢の平

均値に有意差が認められ(化学療法 無: 71.1歳、有: 57.5歳、 $p=0.003$)、高齢者では放射線単独治療が選択された傾向が認められた。

2011年3月までに発生した直腸晩期障害は8症例(19.0%)、膀胱晩期障害は1症例(2.3%)であった。直腸晩期障害と膀胱晩期障害の発生した症例には重複は無かった。42名の直腸および膀胱D5cc, D2cc, D1cc, D0.1cc NTDの最小値、最大値、平均、標準偏差はそれぞれ表3のようであった。直腸線量よりも膀胱線量の方がいずれも高値を示しており直腸と膀胱のD5cc, D2cc, D1cc, D0.1ccの平均値の間には有意差が存在した(それぞれ $p=0.043, 0.011, 0.007, 0.012$)。これはアプリケーションの設計が膀胱側よりも直腸側に距離をとるようになっている影響もあると考えられる。膀胱晩期障害の発生が1例しかなかったため、直腸晩期障害についてのみ層別化して検討を行った。直腸晩期障害が発生した患者の直腸D5cc, D2cc, D1cc, D0.1cc NTDおよび晩期障害の程度は表4のようになった。

表3 直腸・膀胱のD5cc, D2cc, D1cc, D0.1cc (Gy_{EQD2})

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Rectum D5cc	46.1	89.2	66.8	9.45
Rectum D2cc	51.7	104.8	77.0	12.63
Rectum D1cc	52.8	118.2	84.5	15.51
Rectum D0.1cc	56.2	181.0	106.7	27.22
Bladder D5cc	43.2	106.1	71.1	12.53
Bladder D2cc	48.4	135.0	84.2	17.26
Bladder D1cc	51.7	160.2	93.8	21.92
Bladder D0.1cc	59.7	252.4	121.8	39.32
WP + point A	54.0	103.3	78.7	9.91

WP + point A: 全骨盤線量と各腔内照射A点線量のNTDの和

表4. 直腸晩期障害(LRC)発生患者の直腸線量(Gy_{EQD2})

Pt. No.	Rectum D5cc	Rectum D2cc	Rectum D1cc	Rectum D0.1cc	LRC (Grade)
1	59.4	70.7	79.6	101.8	G1
2	65.6	78.6	91.2	130.9	G1
3	66.1	84.1	98.4	152.5	G1
4	67.3	77.8	84.7	102.1	G1
5	76.6	87.1	94.7	116.2	G2
6	75.4	85.8	94.0	124.8	G2
7	79.3	96.6	108.0	141.8	G2
8	89.2	104.8	118.2	181.0	G3

直腸 D5cc, D2cc, D1cc, D0.1cc について直腸晩期障害の有無で層別化を行い、それぞれの平均値に有意差が存在するかを t 検定で検討した(図 3)。直腸 D5cc では有意差が認められなかったが(p=0.092)、直腸 D2cc, D1cc, D0.1cc では平均値に有意差を認めた(それぞれ p=0.030, 0.015, 0.015)。これより直腸晩期障害が発生した症例では直腸 D2cc, D1cc, D0.1cc の NTD が高い傾向であることが示唆された。

続いて直腸晩期障害の程度を NCI-CTC Version 2.0 に従い Grading を行った。結果は Grade 1 が 4 例、Grade 2 が 3 例、Grade 3 が 1 例であった。直腸線量と直腸晩期障害との相関を見るために晩期障害の程度を加味した散布図を作成した結果、図 4 のようになった。直腸 D5cc と D2cc, D1cc, D0.1cc には相関関係が示され、線量増加とともに直腸晩期障害の増悪がある可能性が示唆された。ここで直腸 D2cc と直腸 D1cc の散布図を作成したところ図 5 のように両者には非常に強い相関関係があることが示された。(Pearson の積率相関係数 = 0.989)

臨床上、経過観察や投薬治療のみで軽快する Grade 1 の直腸晩期障害はそれほど問題とならないため、Grade 2 以上の直腸晩期障害が発生する線量について更に検討した。Grade 2 以上の直腸晩期障害は D1cc で 90 Gy_{EQD2} 以上、D2cc で 85 Gy_{EQD2} 以上の線量で発生しているため、D1cc 90 Gy_{EQD2} 以上と以下でビン分割を行った。その場合、表 5 の分布に分割され、それに対して Pearson の χ^2 乗検定を行ったが有意差を持って直腸 D1cc 90 Gy_{EQD2} 以上の線量で高率に直腸晩期障害が発生することが示された(p = 0.010)。

化学療法の有無で直腸晩期障害発生に差があるかを検討したが、放射線単独治療 20 名中 4 症例、化学放射線治療 22 例中 4 症例に直腸晩期障害の発生を認め、Pearson の χ^2 乗検定にて両者の間には有意差は認めなかった(p=0.881)。

表 5. D1cc 90Gy でのビン分割表

		Rectum D1cc (Gy _{EQD2}) (Binned)	
		< 90Gy _{EQD2}	90Gy _{EQD2} <
LRC	NO	25	9
	YES	2	6

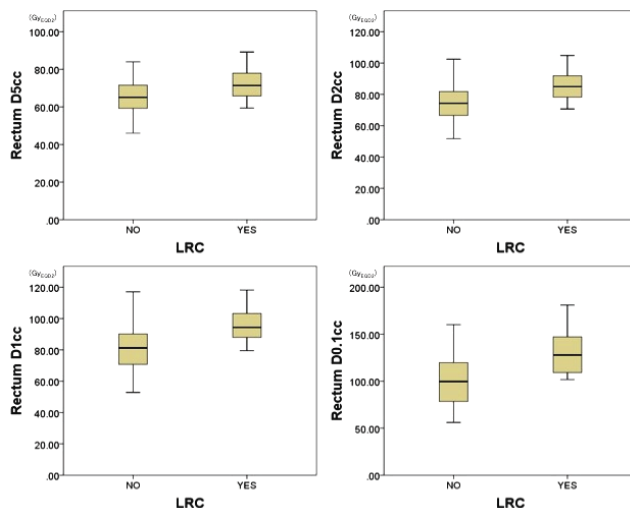


図 3. 直腸晩期障害(LRC)の有無で層別化した平均値

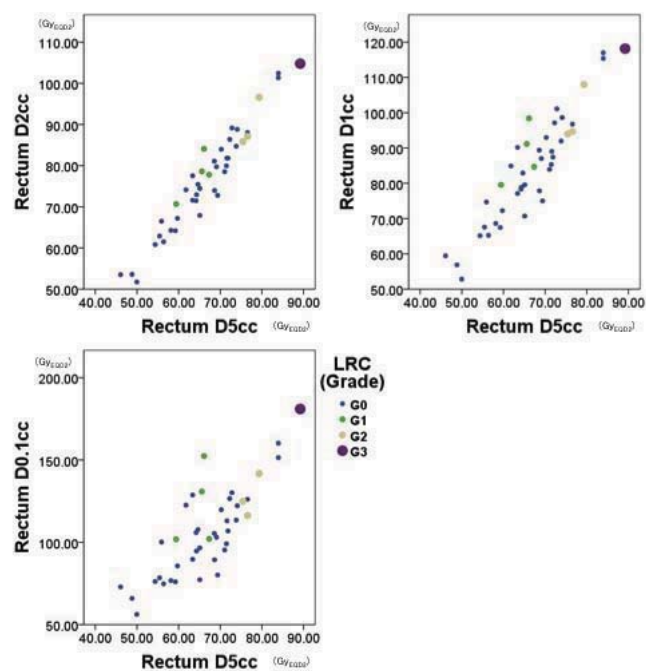
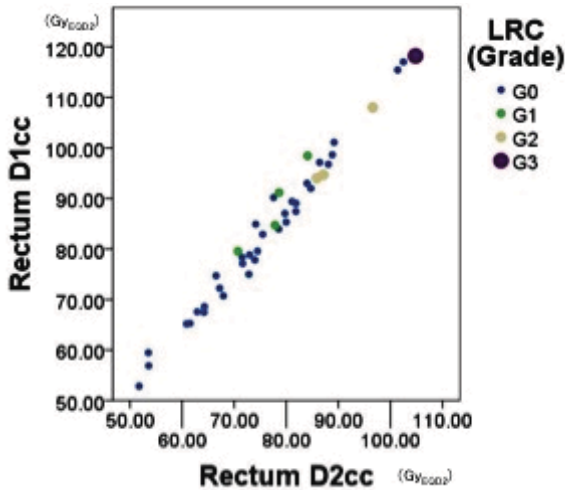


図 4. 直腸 D5cc と D2cc~D0.1cc の散布図



強い相関関係が存在 (Pearson の積率相関係数=0.989)

図 5. 直腸 D2cc と D1cc の散布図

考察

FIGO 病期別の放射線治療による標準的な 5 年生存率は、I 期:80~90 %, II 期:60~80 %, III 期:40~60 %, IVA 期:10~40 % と報告されている^[12]。当院での治療成績は他施設の治療成績と比較して同等以上と考える。治療線量についても標準的治療線量と同等かそれ以上と考えられ、子宮頸癌病変に高線量を投与しようと考えられた当院の線量規定により治療成績を向上させた可能性が考えられる。また Grade 3 以上の出血性直腸炎、出血性膀胱炎の頻度はそれぞれ 5~10 %、5 % 以下とされており^[12]、晩期障害の頻度は他施設の成績よりも低い可能性がある。各腔内照射時に CT を撮影し、DVH にて線量評価を行い、線源配置や照射線量を工夫することで晩期障害の発生を抑制出来たと考える。

今回の検討で高齢者は放射線単独治療を選択されている傾向がみられたが、最近では高齢者でも化学放射線治療が選択される症例が増加しており、治療成績の向上が期待される。

直腸線量の増加に従って直腸晩期障害の程度に増悪傾向が認められ、諸家の報告^[5-10]同様に直腸晩期障害と直腸線量には相関関係があることが今回の検討でも示された。また今回の検討では直腸 D2cc と直腸 D1cc の間には強い相関関係があることが示され、これは直腸晩期障害を予測する指標として直腸 D2cc や直腸 D1cc が有用であるとする報告^[5-10]を支持する結果と考える。腔内照射で高線量となる直腸の部分に線源配置やウェイトの条件を同一にして画像的に各症例で検討をおこなうと、高線量部の位置は毎回の CT でほぼ同一であり、直腸 D2cc や直腸 D1cc は直腸が高線量とな

る部位をよく反映しているものと考えられる。

直腸 D0.1cc の場合は、直腸ガスや便の状態によって高線量となる部位にばらつきが生じるため、直腸の高線量となる部分を代表する値ではない可能性があると考えられた。当院の線量規定は直腸最大点線量を使って評価してきたが、直腸最大点線量は直腸 D0.1cc とほぼ同じような値となっており、直腸最大点線量と直腸 D0.1cc はほぼ同じ意味を持っていると考えられる。このことから直腸の最大点線量で評価を行うよりも、直腸 D2cc や直腸 D1cc で評価を行う方が晩期障害の予測に有効であると考えられる。

直腸晩期障害の有無で層別化した直腸 D5cc の平均値に有意差が認められなかったのは、危険臓器としての直腸 Volume の設定に問題があると考えられる。今回の研究では直腸外周の輪郭描出を行い、その内部を直腸として容積計算を行っている。しかし直腸晩期障害に関与してくるのは実質的には直腸壁であり、直腸内に便やガスが存在した場合は直腸壁の線量を正確に評価していない可能性がある。これにより直腸晩期障害の有無で層別化した場合にそれらの平均値に差が出なかった可能性も考えられる。当院で使用している計画装置では直腸壁自体を輪郭描出することはできないが、治療計画装置が更新されたときに直腸壁を輪郭描出して検証したいと考えている。

子宮頸癌の三次元放射線治療計画に使用できる画像としては CT 以外に MRI も存在する。MRI は組織間コントラストがよいので子宮頸癌病変の輪郭描出では CT よりも正確に行うことが出来るが、膀胱や直腸周囲には脂肪組織が存在するため CT と MRI では OAR の輪郭描出について差はないとされており^[13]、OAR の設定自体に問題はなかったと考える。

今回、直腸 D2cc や直腸 D1cc が高線量になっているものの直腸晩期障害が発生していない症例が存在するが、これは各腔内照射の線量評価によって直腸線量が明らかに高い場合は、治療毎に線源の配置やウェイトの変更を行うことで同一部位が高線量にならないように工夫している影響の可能性がある。このような症例では、各治療での直腸 D2cc や直腸 D1cc は高いため NTD が高く評価されてしまうが、異なる位置で線量が高くなっているだけで、晩期障害に対する影響としては低減できていると考える。しかし今後、さらに経過観察を行っていく中で、D2cc や D1cc が高線量を示した患者で直腸晩期障害が発生してくる可能性は否定できない。

膀胱晩期障害は今回の観察期間中に 1 症例しか観察されなかった。膀胱晩期障害が出た症例の膀胱 D5cc, D2cc, D1cc, D0.1cc はいずれも平均値に近い値であった。そのため、膀胱線量と膀胱晩期障害の関係について

ては検討できなかった。膀胱線量が直腸線量よりも高値でありながら障害発生数が少なかったのは、膀胱の耐容線量が直腸よりも高いことも影響していると考えられる。しかしながら膀胱晩期障害は直腸晩期障害より遅れて発生する傾向に有り、今回の症例の平均観察期間である24ヶ月では膀胱晩期障害を観察するには不十分であった可能性がある。今後、膀胱晩期障害が観察される可能性は十分有ると考えている。

化学療法の有無と晩期障害の間には明らかな相関は認められなかった。しかし放射線単独症例は化学放射線治療例に比して明らかに高齢者が多く、年齢をマッチングしての検討が必要になると考えられる。今回の検討では貧血の有無や糖尿病などの既往症、ワーファリンなどの内服薬については検討できていないが、このような因子も晩期障害の発生に影響を及ぼしている可能性も考えられる。他院より紹介いただく症例が多い影響か、既往歴や内服薬に関する情報取得が不足していたと反省させられる点であり、今後の臨床において改善していきたい。

今回、子宮頸癌原発巣に対する照射線量のDVHと治療成績についての検討は行えなかった。これはGEC-ESTROの勧告^[3,4]が出るよりも前からの症例も含めての検討としたため、子宮頸癌病巣の輪郭描出についての定義でばらつきが生じているため評価が困難であったことが原因である。また、子宮頸癌病変はCTのみで輪郭描出を行った場合、MRIを使って輪郭描出をするよりも、特に側方の子宮傍組織まで含めて輪郭描出する傾向が見られ、大きく評価してしまう報告されており^[13]、その点も考慮して線量評価を行っていかなければならないと考える。

腔内照射を1回行った時点で直腸D2ccや直腸D1ccの値をある程度予測することが可能なので、D1ccが90 Gy_{EQD2}を超えることが予測される場合は線源配置やウェイトを変更することや場合によってはA点線量をおとして腔内照射を続けていくことが直腸晩期障害の低減に有効であると考えられる。

結語

当院で使用してきた線量規定による治療成績は良好で、晩期障害の頻度も許容内であると考えられた。今後は当院で使用している線量規定をGEC-ESTROから勧告されている、DVHを利用した線量指標へ変換することが重要と考える。

今回の検討では直腸晩期障害の予測因子として直腸D2ccや直腸D1ccがよい指標であると考えられた。特に直腸D1ccが90 Gy_{EQD2}以上の時に高率にGrade 2以上の障害が起こる危険性が示唆された。直腸の最大点線量で直腸線量の評価を行うよりも、直腸D2ccや直

腸D1ccといったDVHを用いた線量評価の方が直腸晩期障害の予測には適していると考えられ、当院の線量規定に取り入れなければならないと考える。

膀胱の遅発性放射線障害については発生数が少なく検討を行うことが出来なかったが、観察期間の短い症例が多く、障害が発生する時期まで経過観察が行えていない可能性が考えられた。また貧血の有無や既往歴、内服薬などについては今回検討出来ておらず、その他の因子も加えての検討がさらに必要であると考えられる。

さらに子宮頸癌病変のDVHと局所制御率の関係を含めた検討を今後行うことで、より有効で副作用の少ない線量規定を作成したいと考えている。

文献

1. Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, Oswald MJ. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32:1289-300, 1995
2. Nakano T, Kato S, Ohno T, Tsujii H, Sato S, Fukuhisa K, Arai T. Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*, 103:92-101, 2005
3. Potter R, Dimopoulos J, Kirisits C, Lang S, Haie-Meder C, Briot E, Dumas I, Van Limbergen E, De Brabandere M, Nulens A, Erickson B, Rownd J, Petrow P. Recommendations for image-based intracavitary brachytherapy of cervix cancer: the GYN GEC ESTRO Working Group point of view: in regard to Nag et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1160-1172). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62:293-5; author reply 5-6, 2005
4. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, Hellebust TP, Kirisits C, Lang S, Muschitz S, Nevinson J, Nulens A, Petrow P, Wachter-Gerstner N, Gynaecological GECEWG. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*, 74:235-45, 2005
5. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, Fellner C, Knocke TH, Wambersie A, Potter R. Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy: comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point. *Radiother Oncol*, 68:269-76, 2003

6. Hyun Kim T, Choi J, Park SY, Lee SH, Lee KC, Yang DS, Shin KH, Cho KH, Lim HS, Kim JY. Dosimetric parameters that predict late rectal complications after curative radiotherapy in patients with uterine cervical carcinoma. *Cancer*, 104:1304-11, 2005
7. Kirisits C, Potter R, Lang S, Dimopoulos J, Wachter-Gerstner N, Georg D. Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62:901-11, 2005
8. Koom WS, Sohn DK, Kim JY, Kim JW, Shin KH, Yoon SM, Kim DY, Yoon M, Shin D, Park SY, Cho KH. Computed tomography-based high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: preliminary demonstration of correlation between dose-volume parameters and rectal mucosal changes observed by flexible sigmoidoscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68:1446-54, 2007
9. Kato S, Tran DN, Ohno T, Nakano T, Kiyohara H, Ohkubo Y, Kamada T. CT-based 3D dose-volume parameter of the rectum and late rectal complication in patients with cervical cancer treated with high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *J Radiat Res (Tokyo)*, 51:215-21, 2010
10. Georg P, Lang S, Dimopoulos JC, Dorr W, Sturdza AE, Berger D, Georg D, Kirisits C, Potter R. Dose-volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image-guided adaptive cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79:356-62, 2011
11. Suyama S, Nakaguchi T, Kawakami K, Shou K, Fushiki M, Taneike M, Matsui A, Takahashi M, Morita R. Computed tomography analysis of causes of local failure in radiotherapy for cervical carcinoma. *Cancer*, 83:1956-65, 1998
12. 戸板孝文. 放射線治療ガイドライン・2008. 日本放射線専門医会・医会, 日本放射線腫瘍学会, 日本医学放射線学会編集, 東京, 217-224, 2008.
13. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Potter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68:491-8, 2007

和文抄録

当院で行われた子宮頸癌放射線治療における直腸・膀胱線量と晩期障害の関係について2002年1月から2008年12月に子宮頸癌に対する根治的放射線治療を行った症例で腔内照射時にアプリケーション挿入後、毎回CTを撮影し線量評価を行った43例のうち経過観察することができた42例で検討した。

病理組織形は全例とも扁平上皮癌であった。年齢は39歳から89歳(平均64.5歳)、子宮頸癌のステージはFIGO分類でIB期2例、IIA期4例、IIB期18例、IIIA期1例、IIIB期12例、IVA期3例、IVB期2例であった。外照射は45.0Gy~60.0Gy(中央値50.4Gy)、全骨盤照射30.0Gy~50.4Gy(中央値39.6Gy)、中央遮蔽0Gy~19.8Gy(中央値10.8Gy)、腔内照射はA点線量6.0Gy/1回~36.0Gy/6回、観察期間の中央値は24ヶ月であった。化学療法を併用されたのは20症例で、放射線治療単独は22症例であった。

各腔内照射治療による膀胱・直腸のD5cc~D1ccをDVHより算出し、全骨盤照射線量と合計し1回2Gyの外照射線量へ換算したものと膀胱・直腸晩期障害の程度を比較した。直腸晩期障害の有無で群分けすると、両者の間では直腸D2cc~D0.1ccの平均値に有意差が存在した。さらに直腸晩期障害のグレードで群分けを行い直腸線量との関係を見ると、直腸線量の増加とともに晩期障害のグレードが上昇する傾向が認められた。直腸D1ccが90Gy_{EQD2}以上の症例では有意差をもって直腸晩期障害の確率が上昇した。

今回の検討では直腸の遅発性放射線障害の予測因子として、直腸D2ccや直腸D1ccがよい指標であると考えられた。特に直腸D1ccが90Gy以上の時に高率にgrade2以上の障害が起こる危険性が示唆された。

和文キーワード

子宮頸癌、高線量率腔内照射、3次元計画小線源治療
直腸晩期障害、Dose-volume histogram

当院における随時尿から求めた一日推定塩分摂取量の有用性の検討

環愼二^{1),3)}, 金盛俊之¹⁾, 松井甚弥¹⁾ 平田邦夫¹⁾, 川嶋剛史²⁾, 堀江稔³⁾

1) 守山市民病院 内科, 2) 公立甲賀病院 循環器内科, 3) 滋賀医科大学 呼吸循環器内科

Usefulness of evaluating estimated dietary salt intake during a day using spot urine samples (with correction for creatinine) in our hospital

Shinji TAMAKI^{1),3)}, Toshiyuki KANAMORI¹⁾, Jinya MATSUI¹⁾, Kunio HIRATA¹⁾,
Takeshi KAWASHIMA²⁾, and Minoru HORIE³⁾

1) Department of Internal Medicine, Moriyama Municipal Hospital

2) Division of Cardiology, Department of Medicine, Kohka Public Hospital

3) Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science

Abstract

[Background] JSH2009 recommends that the target of salt restriction should be < 6 g/ day. However, it is very difficult for patients to carry out salt restriction in daily life. [Methods and subjects] We studied 315 hypertensive patients who attended our outpatient clinic between January and June 2010. All of these patients were evaluated for estimated dietary salt intake using spot urine samples (with correction for creatinine). To examine independent contributory factors affecting estimated dietary salt intake, linear regression analysis was performed. [Results] Men's and women's estimated dietary salt intakes during a day were 10.0±2.9g/day and 9.4±3.0g/day. Only 19 patients (6.0%) demonstrated the JSH2009 target level of salt restriction (< 6 g/ day). There were significant relationships between the estimated dietary salt intake and BMI, waist and metabolic syndrome (p=0.008, p=0.003 and p=0.033, respectively). However there was no relationship between estimated dietary salt intake and blood pressure (BP) either in the outpatient clinic or on Home BP. Linear regression analysis showed only BMI (waist) ($\beta=0.20$ ($\beta=0.06$); p=0.015 (p=0.039)) was an independent factors contributing to estimated dietary salt intake. Repeatedly guiding the salt restriction in outpatient clinic, it tended to decrease estimated dietary salt intake in the second time compared with the first time (p=0.050). [Conclusion] It is very difficult for patients to follow the salt intake restriction guidance given at the outpatient clinic. However, our findings show that simply recommending weight control easily promotes salt restriction. Repeatedly guiding the salt restriction in outpatient clinic becomes a salt restriction.

Keyword spot urine, estimated dietary salt intake during a day, JSH2009

Received

Correspondence: 守山市民病院 内科 (滋賀医科大学内科学講座 (循環器・呼吸器内科)) 環愼二

〒524-0022 滋賀県守山市守山4丁目14の1 shitamaki-circ@umin.ac.jp (stamaki@belle.shiga-med.ac.jp)

はじめに

国民の食塩摂取量の減少はその国民の血圧低下に影響を及ぼすという。INTERSALT 研究では集団の食塩摂取量が1日6g低下すれば30年後の収縮期血圧の上昇が9mmHg抑制されると推定しており、食塩の過剰摂取が血圧上昇と関連することが指摘されている^{【1】}。

減塩による降圧は明らかなエビデンスがある。TONE 研究では、食塩摂取量の平均値が8.5g/日の高齢高血圧患者に6.1g/日の減塩を行うと副作用なく有意な降圧を認めている^{【2】}。又、DASH-Sodium 研究では8.7g/日から3.0g/日までの食塩制限で、有意な降圧を認めている^{【3】}。さらに食塩摂取量3g/日以下の地域であるケニア、パプアニューギニア、ギニア、シグー、ヤノマミにおいては食塩摂取の多い地域で認められるような加齢に伴う血圧上昇を認めない^{【4】}。つまり塩分を摂らなければ加齢で血圧上昇を認めないのである。これら大規模臨床試験の成績を根拠に欧米のガイドラインでは6g/日未満の減塩を推奨している。本邦の高血圧治療ガイドライン2009（JSH2009）でも欧米のガイドラインに準拠して6g/日未満の減塩を推奨している^{【5】}。

減塩は高血圧患者のみならず社会全体でも推進されている。厚生労働省の「日本人の食事摂取基準」は平成22年に改訂され、食塩摂取目標量が男性では一日当たり10.0gから9.0gに、女性では1日当たり8.0gから7.5gに変更された^{【6】}。しかしながら、本邦の平均食塩摂取量は依然10g/日を超えている^{【7】}。

減塩指導においては各個人が実際に摂取している食塩量の評価が必要である。日本高血圧学会の減塩ワーキンググループの食塩摂取量評価のガイドラインによると、一般医療施設では随時尿を用いた推定式による排泄量の評価を推奨している^{【8】}。24時間蓄尿を用いる煩雑な評価よりは正確性を欠くが、一般医療施設では随時尿での評価が実際的である^{【9】}。今回の研究では、当院での治療中の高血圧患者の外来での随時尿から一日摂取塩分量を推定して、塩分制限の指導に用い、臨床の現場での塩分制限の実際について検討することを目的とした。

尚、この研究は公立甲賀病院倫理委員会（2009-120）、守山市民病院倫理委員会（2011-1）の承認を得てそれに沿って施行した。

方法

対象は当科を受診していてすでに投薬治療中の高血圧患者。当科では全員の高血圧患者に半年から1年

の間隔で採血と検尿を施行している。そこで平成22年1月から6月までの間に施行した定期的な検査の際に得られた随時尿から、同意を得た後に各患者の一日塩分摂取量を推定した。

患者個人の一日塩分摂取量を推定し“塩分制限”を指導した。“塩分制限”の方法は、外来での随時尿から推定した患者本人の推定塩分摂取量を患者自身に知らせ、この際に厚生労働省のホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/seikatu/kouketuatu/meal.html>）より「塩分を控えるための12か条」を引用説明して資料として手渡し生活習慣の修正を指導した。“塩分制限”の指導後、次、あるいは次々回の外来で塩分摂取量を再び推定し指導の効果を検討する。

推定食塩摂取量は $21.98 \times \{ \{ \text{随時尿 Na 濃度} / \text{随時尿 Cr 濃度} \} \times -2.04 \times \text{年齢} + 14.89 \times \text{体重} + 16.14 \times \text{身長} - 2244.45 \}^{0.392} \times 0.0585$ で計算した^{【10】}

さらに、随時尿から推定した一日塩分摂取量と自宅血圧、外来血圧、24時間血圧計（ABPM; Ambulatory Blood Pressure Monitoring）血圧との関連、その他のパラメーターとの関連を検討する。

24時間血圧計【ABPM（フクダ電子FB-250）】を全対象患者のうちで149人に装着することができた。血圧の測定間隔は30分毎とした。ABPMを装着した患者の起床から就寝までを昼間、就寝から起床までを夜間として各々の平均血圧値を昼間血圧、夜間血圧とした。

推定塩分摂取量を規定するものを性、年齢、BMI（腹囲）、飲酒、喫煙、ABPMによる夜間収縮期血圧を独立変数としてlinear regression analysisを施行して検討する。この際に独立変数にmodel1としてBMIを用い、model2として腹囲を用いて解析した。

早朝高血圧は起床時の自宅での収縮期血圧が135mmHg以上とした。

平成23年1月から6月まで当院に入院したADLが自立していて蓄尿することが出来る入院患者で（肺炎、不整脈、脳梗塞、心不全等で入院の患者）24時間蓄尿より求めた一日塩分排泄量と、同日の随時尿から求めた推定塩分摂取量を比較検討する。

統計解析データは平均値±SDで表示した。平均値の比較はstudentのt検定を用いp<0.05を有意とした。群間の頻度の比較には χ^2 検定を用いた。

結果

表1に対象患者315人の背景因子を示す。男性164人、女性151人で検討できた。

図1に随時尿から推定した一日塩分摂取量と人数

の度数分布を示す。当院の外来患者の一日推定塩分摂取平均は 9.7 ± 3.0 g/日であった。JSH2009 の目標である一日塩分摂取平均の 6.0g 未満が達成できている者は 315 人中 19 人の 6% であった。

表1 対象患者の背景因子

	男性	女性
N (315)	164	151
年齢, 才	68.4 ± 10.0	68.4 ± 10.3
BMI, kg/m ²	23.9 ± 3.2	23.8 ± 4.2
腹囲, cm	87.0 ± 8.8	83.6 ± 10.9
<外来血圧>		
収縮期血圧, mmHg	124.0 ± 14.6	126.2 ± 13.7
拡張期血圧, mmHg	68.3 ± 10.4	68.0 ± 10.2
<自宅血圧(起床時)>		
収縮期血圧, mmHg	131.1 ± 19.0	127.8 ± 14.1
拡張期血圧, mmHg	79.4 ± 11.4	75.9 ± 9.3
推定塩分摂取量, g/日	10.0 ± 2.9	9.4 ± 3.0
eGFR, ml/min/1.73m ²	66.2 ± 17.0	69.6 ± 18.7
早朝高血圧, 陽性 %	37.0%	24.0%
飲酒, 陽性 %	53.8%	4.6%
喫煙, 陽性 %	28.8%	8.6%
投与薬剤数, 剤	1.9 ± 0.8	1.8 ± 0.6

BMI: body mass index, eGFR: estimated glomerular filtration rate

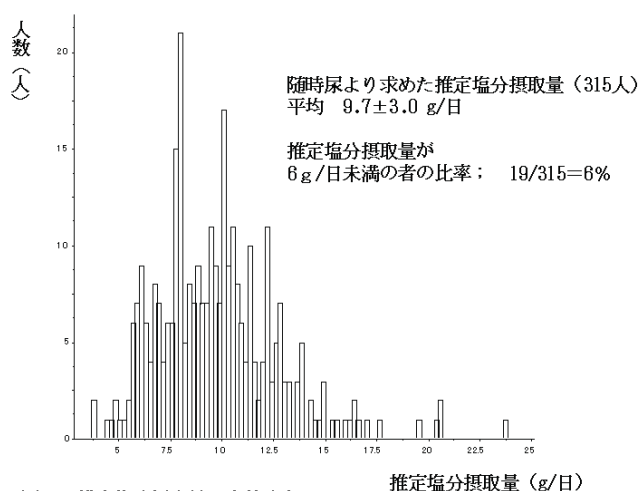


図1 推定塩分摂取量の人数分布

表2 に塩分が 2 回測定できた 67 人の患者背景を示す。

表2 推定塩分摂取量が2回測定できた患者の背景因子

	男性	女性
N (67)	32	35
年齢, 才	69.9 ± 10.4	70.2 ± 10.7
BMI, kg/m ²	23.0 ± 3.2	24.5 ± 5.2
腹囲, cm	85.3 ± 8.0	84.3 ± 11.7
<外来血圧>		
収縮期血圧, mmHg	126.8 ± 17.7	124.6 ± 13.0
拡張期血圧, mmHg	69.7 ± 12.2	65.8 ± 8.6
<自宅血圧(起床時)>		
収縮期血圧, mmHg	135.8 ± 21.6	128.5 ± 20.1
拡張期血圧, mmHg	80.6 ± 14.3	74.4 ± 10.2
推定塩分摂取量, g/日	10.3 ± 2.7	10.6 ± 3.4
eGFR, ml/min/1.73m ²	60.5 ± 21.0	69.9 ± 17.0
早朝高血圧, 陽性 %	45.8%	17.9%
飲酒, 陽性 %	50.0%	2.9%
喫煙, 陽性 %	43.3%	5.7%
投与薬剤数, 剤	2.0 ± 1.0	1.9 ± 0.8

図2 に推定塩分摂取量を 2 回測定できた 67 人の 1 日推定塩分摂取量と人数の度数分布を示す。67 人の 1 回目の一日推定塩分摂取平均は 10.5 ± 3.1 g/日であった。二回目の一日推定塩分摂取平均は 9.6 ± 3.0 g/日であった。JSH2009 の目標である一日 6.0g 未満が達成できている者は一回目では 4.5% であったが、二回目では 11.9% であった。二回目の一日推定塩分摂取平均が一回目より減少する傾向にあった ($p=0.050$)。

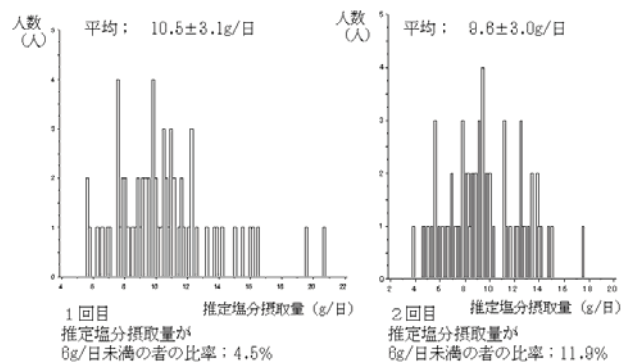


図2 減塩指導による推定塩分摂取量の変化 (67人) t 検定 $p=0.050$

図3 に対象全体での年齢と推定塩分摂取量の関係を示す。年齢と推定塩分摂取量の間には有意な関連は認めなかった ($p=0.959$)。

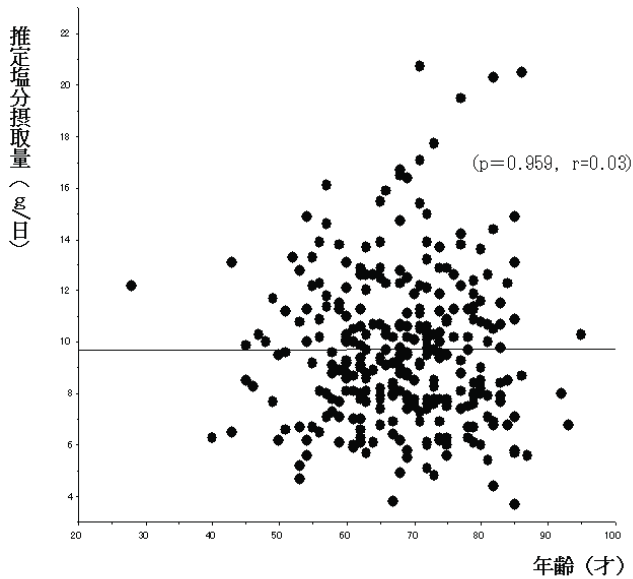


図3 年齢と推定塩分摂取量 r; correlation coefficient

図4に外来血圧と推定塩分摂取量の関連を示す。収縮期血圧 (p=0.654)、拡張期血圧 (p=0.834) とともに推定塩分摂取量との関連は認めなかった。

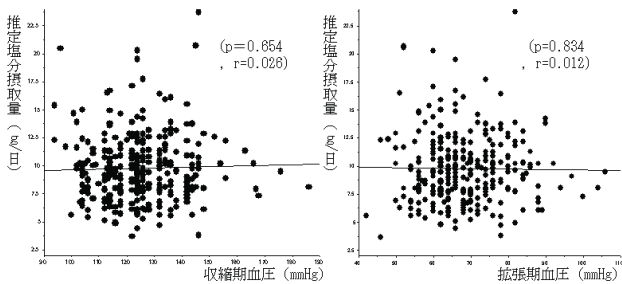


図4 外来血圧と推定塩分摂取量

図5に自宅血圧(起床時)と推定塩分摂取量との関連を示す。収縮期血圧(p=0.540)、拡張期血圧(p=0.748)とともに推定塩分摂取量と関連は認めなかった。

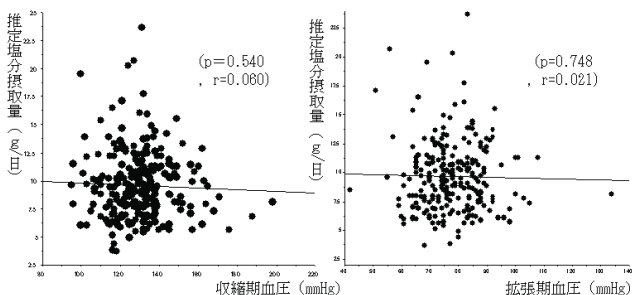


図5 自宅血圧(起床時)と推定塩分摂取量 (n=247)

図6に自宅血圧(就寝時)と推定塩分摂取量との関連を示す。収縮期血圧(p=0.825)、拡張期血圧(p=0.947)とともに推定塩分摂取量との関連は認めなかった。

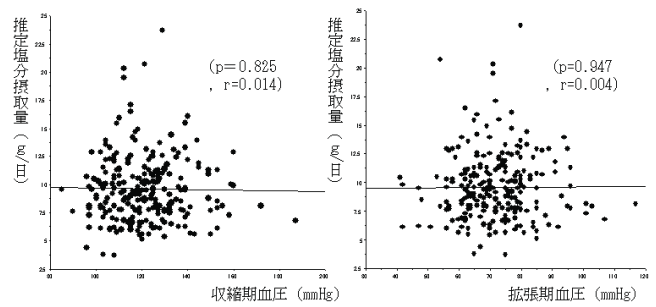


図6 自宅血圧(就寝時)と推定塩分摂取量 (n=238)

表3にABPM装着ができた149人の患者背景を示す。

表3 ABPMが装着できた患者の背景因子

	男性	女性
N (149)	70	79
年齢, 才	69.9±9.5	69.3±9.5
BMI, kg/m ²	24.1±2.9	23.9±3.2
腹囲, cm	87.4±8.4	83.3±9.8
<外来血圧>		
収縮期血圧, mmHg	122.3±11.5	125.4±13.9
拡張期血圧, mmHg	67.9±9.6	66.7±8.9
<自宅血圧(起床時)>		
収縮期血圧, mmHg	129.3±15.2	125.9±12.8
拡張期血圧, mmHg	77.9±10.0	74.9±9.3
推定塩分摂取量, g/日	9.9±3.0	9.4±3.0
eGFR, ml/min/1.73m ²	65.6±13.7	72.0±18.4
早朝高血圧, 陽性 %	30.6%	16.9%
飲酒, 陽性 %	54.3%	2.5%
喫煙, 陽性 %	27.1%	5.0%
投与薬数錠, 剤	2.0±0.9	2.0±0.7

図7、図8、図9に各々ABPMによる平均血圧、昼間血圧、就寝時血圧と推定塩分摂取量の関係を示す。ABPMによる平均血圧、昼間血圧、就寝時血圧と推定塩分摂取量には各々収縮期、拡張期血圧とともに有意な関連は認めなかった。

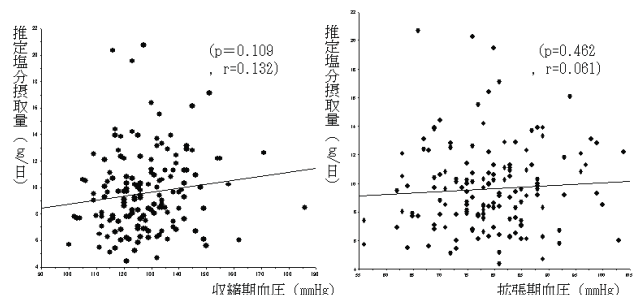


図7 ABPM平均血圧と推定塩分摂取量 (n=148)

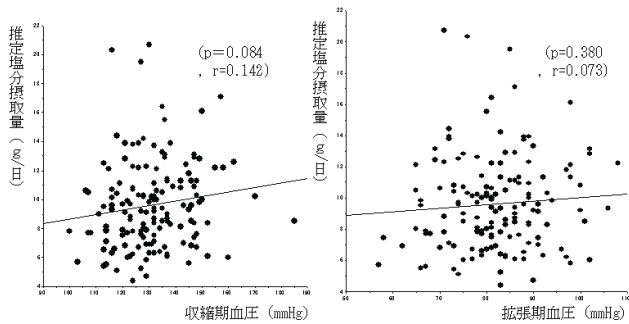


図8 ABPM昼間血圧と推定塩分摂取量 (n=148)

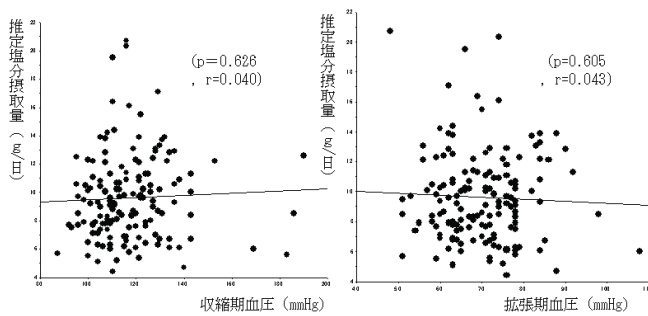


図9 ABPM夜間血圧と推定塩分摂取量 (n=148)

図 10 に腹囲 と推定塩分摂取量の関連を示す。腹囲が大きい者では有意に推定塩分摂取量が多かった ($p=0.003$)。

図 11 に BMI と推定塩分摂取量の関連を示す。BMI が大きい者では有意に推定塩分摂取量が多かった ($p=0.008$)。

表 4 には linear regression analysis の結果を示す。BMI(腹囲)が推定塩分摂取量を規定していた ($\beta=0.20$ ($\beta=0.06$) ; $p=0.015$ ($p=0.039$))。

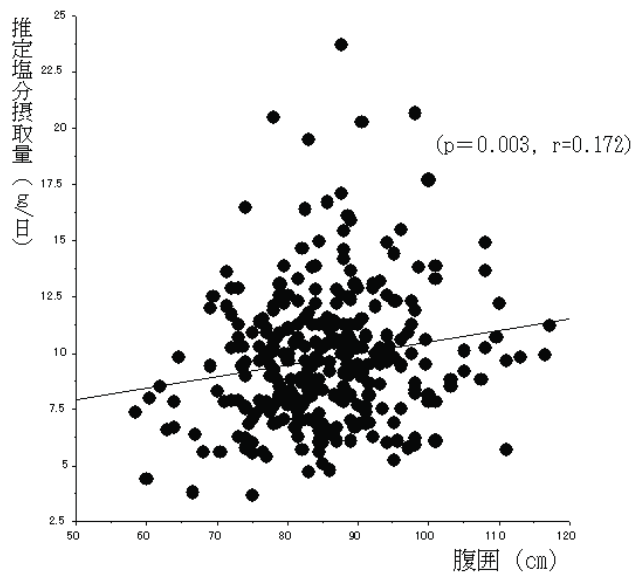


図10 腹囲と推定塩分摂取量

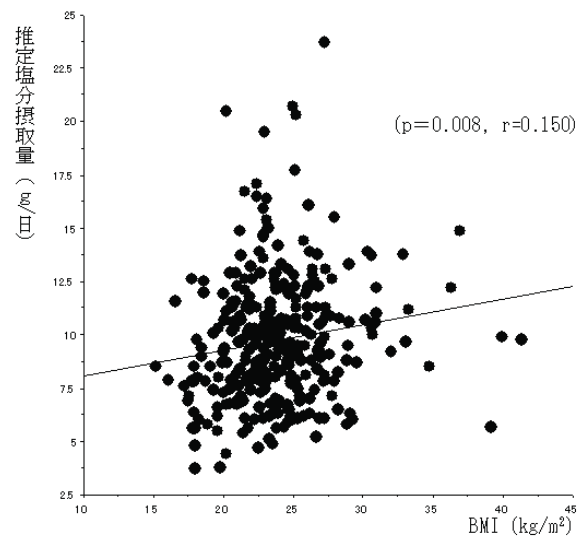


図11 BMIと推定塩分摂取量

表4 推定食塩摂取量を規定する因子

従属変数	独立変数	β	p-value
model 1 推定食塩摂取量	性 (男=1, 女=0)	0.39	0.538
	年齢	0.01	0.617
	BMI	0.20	0.015
	飲酒 (飲酒=1, 非飲酒=0)	-0.38	0.572
	喫煙 (喫煙=1, 非喫煙=0)	0.72	0.339
	ABPMによる夜間収縮期血圧	0.01	0.428
model 2 推定食塩摂取量	性 (男=1, 女=0)	0.24	0.709
	年齢	< 0.01	0.963
	腹囲	0.06	0.039
	飲酒 (飲酒=1, 非飲酒=0)	-0.43	0.532
	喫煙 (喫煙=1, 非喫煙=0)	0.72	0.343
	ABPMによる夜間収縮期血圧	0.01	0.496

β ; regression coefficient

表 5 にメタボリックシンドローム患者と推定塩分摂取量との関係を示す。メタボリックシンドローム患者では有意に塩分を多く摂取していた ($p=0.033$)。

表5 メタボリックシンドローム患者と推定塩分摂取量の関係

メタボリックSyndの有無	人数 (人)	推定塩分摂取量 (g/日)
メタボリックSynd患者である	76	10.6±3.0
メタボリックSynd患者でない	163	9.7±3.1

($p=0.033$)

図 12 に 24 時間蓄尿から求めた一日塩分摂取量と随時尿から求めた推定塩分摂取量の関係を示す。24 時間蓄尿から求めた一日塩分摂取量と随時尿から求めた一日推定塩分摂取量は関連を認めた ($p=0.029$)。

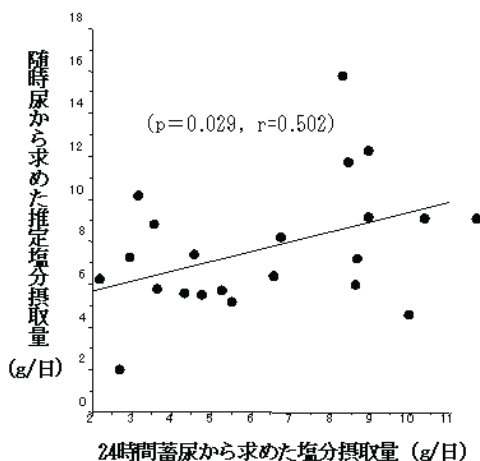


図 12 24時間蓄尿から求めた塩分摂取量と随時尿から求めた推定塩分摂取量の関係

考察

日本人は外国人に比べ食塩を多く摂る食習慣があるといわれている^{〔1〕}。しかも食塩感受性に関しては黒人>黄色人>白人の順に強いといわれている。従って日本人の高血圧患者への減塩指導は重要である。ここで食塩制限の指導には、各個人の一日常塩分摂取量を評価する事が基本と考えられる。個人の実際の塩分摂取量を知ることで塩分の6g/日未満の具体的な指導ができ、繰り返し摂取量を測定する事で指導効果の評価ができる。しかしながら、実際に患者の食塩摂取を栄養調査ないし尿検査で評価してから治療、指導をしている医師は、日本高血圧学会生涯教育講演会に参加した医師へのアンケート調査からさえ12%と少ないことが報告されている^{〔11〕}。

今回の我々の検討では降圧薬がすでに投与されて治療中の高血圧患者において、JSH2009の目標である食塩摂取が一日6.0g未満を達成できていた者は315人中19人の6%であった。ここでOhta等の報告では24時間家庭蓄尿による評価で1年以上の観察期間で3回以上蓄尿を行って検討できたもので全蓄尿の平均値が6g/日未満であった者は10.3%であり、全ての測定値が6g/日未満であった者は2.3%であったという^{〔12〕}。このことより個人栄養指導を繰り返し受けても塩分摂取が6g/日未満を達成するのは極めて難しい事が分かる。

減塩や減量等の血圧や高血圧発症への効果を調べたTOHP(Trials of Hypertension Prevention)では10~15年後の心血管死亡は食塩制限介入群が約30%少ないという報告がある^{〔13〕}。すなわち減塩は循環器疾

患の予防に極めて効果的と考えられる。しかし、減塩の長期間の維持や効果については限界が示されている。軽症高血圧を対象としたTOMHS(Treatment of Mild Hypertension Study)では生活習慣指導による減塩は初めの1年間は2~3g/日であったが、4年後には1g未満となっている^{〔14〕}。今回の我々の推定塩分摂取評価の2回目の推定塩分摂取量は塩分制限の指導前に比べて約1g/日減少する傾向にあった(p=0.050)。他の研究でも同様に高血圧外来患者360人を対象にアンケート調査で「減塩を意識している」と回答した群と「減塩を意識していない」と回答した群では実際の食塩摂取の差は1g/日程度^{〔15〕}あった。我々の減塩指導後の2回目の検討で推定塩分摂取が6g/日未満を達成できている者の頻度は一回目測定時の4.5%から11.9%に増加した。ここで減塩を意識している患者には6g/日未満を達成できている者が2割存在する^{〔15〕}という報告があり、減塩を意識するという行動意識の変容が減塩に繋がっていたものと思われる。本邦の平均食塩摂取量は依然10g/日を超えている^{〔7〕}。ところが、実際に減塩している者の減塩の程度は1日あたり1~2g程度であることがINTERMAP研究でも観察されている^{〔16〕}。このように実際には多くの患者でJSH2009の目標である塩分6g/日未満の達成は困難であると思われる。

正常血圧者と高血圧を含む無作為介入試験のメタ解析では減塩の程度は平均2.1g/日で降圧度は1.1/0.6mmHgであった^{〔17〕}という。又、He等の解析では78mmol(4.6g/日)の減塩で-5.0/-2.7mmHgの降圧を認めており1g/日の減塩で収縮期血圧が1mmHgの低下が期待できる^{〔18〕}。以上のことより意識の変容で食塩摂取が1g/日程度減塩できるならば、収縮期血圧は1mmHg/日の低下が期待できることになる。ここで、国民の血圧水準が平均1~2mmHg低下すると脳卒中や心筋梗塞の罹患率や死亡率に大きな影響があることが知られている。「健康日本21」によると国民の収縮期血圧2mmHgの低下で脳卒中罹患率は年間6.4%の低下、虚血性心疾患罹患率は5.4%の低下が期待できる。また、脳卒中死亡者数は年間9000人程度減少し、日常生活動作(ADL)低下者は3500人程度減少する。虚血性心疾患死亡者数の減少は約4000人となる^{〔19〕}。減塩は心血管病の長期的リスクを減らすことが、TOHPの追跡研究で報告されている^{〔13〕}。すなわち、減塩を意識することで一日塩分摂取量が1g減ることは大きな意味があると思われる。

今回の我々の検討では推定食塩摂取量とBMI、腹囲、メタボリックシンドロームが有意に関連していた。しかしながら推定食塩摂取量と外来血圧、自宅血圧、ABPMを用いた血圧との間には関連を認めなかった。これは

対象がすでに降圧薬が投与されている集団であったためと考えられる。重回帰分析の結果、推定食塩摂取量はBMI（腹囲）が規定していた。ここでTONE^{【2】}では減塩と減量を組み合わせると血圧管理ならびに心血管予防に有用である事が示唆されている。食塩排泄量が体重と強い相関を示す^{【20】}といわれているが今回の我々の研究でも推定食塩摂取量の大きな規定要因は体重であった。つまり「減塩醤油」を使っても摂取量が多ければ「減塩」にはならない。肥満者にカロリー制限による減量を指導すれば、おのずと食塩摂取は減る。ここでメタボリック症候群の合併高血圧患者には食塩感受性が多い事がいわれているので^{【21】}、減塩することで降圧はより期待できると考えられる。さらにメタボリックシンドロームの人では、メタボリックシンドロームで無い人よりも食塩摂取が血圧に及ぼす影響が大きいことが示されている。これはメタボリックシンドロームようなハイリスク患者にとって、塩分摂取の制限は特に重要であることを意味している^{【22】}。又、肥満正常血圧者ではインスリン抵抗性により血管拡張作用が低下しているためNa貯留が起こることが報告されている^{【23】}。このように肥満者での塩分制限の重要性が示されている。

今回の我々の検討では年齢と推定塩分摂取との間に関連は認めなかったが、食塩制限における血圧低下作用は年齢が高くなる程大きい^{【24】}といわれている。このことよりからも減塩は加齢に対する血圧上昇に対しても有効である。

減塩運動に対しては逆に、反減塩論もある。つまり減塩することで交感神経活性やレニン、アンジオテンシン系亢進を介し一部の患者ではむしろ血圧上昇を来し、睡眠障害、栄養障害、抵抗力を下げる^{【25】}と減塩による悪影響が報告されている。いかなる栄養素も単独で摂取する事はなく、総摂取エネルギーを制限する減塩は食塩摂取の減少と同じであるというのである。しかし減塩することで降圧するという明らかなエビデンス^{【2-3】}がある以上、減塩運動は社会全体で推し進めていくべきであると思われる。

さらに、食塩の過剰摂取で心肥大や血管肥厚が生じる。これは血圧とは独立して認められ、喘息との関係も示唆されている^{【26】}。他に食塩の過剰摂取は他の疾患とも関連しており^{【27】}、減塩は高血圧患者のみならず、血圧が正常の者でも減塩を行う事で、胃ガン^{【8】}、尿管結石^{【29】}、骨粗鬆症^{【30】}、などの予防ができるという報告もある。従って高血圧患者のみならず家族で減塩することは有用と思われる。

今回の我々の研究の限界として、一日塩分摂取量を随時尿から推定して検討した。随時尿からの検討では簡便に患者の一日塩分摂取量を推定できるものの正確

性に欠く。又、随時尿Na排泄量と24時間尿Na排泄量の相関は少ないともいわれている^{【31】}。しかし、Tanaka等の報告では随時尿のCrあたりのNa排泄量は、24時間尿CrあたりのNa排泄量との相関はあり、24時間蓄尿と随時尿から得られた1日推定塩分摂取量の検討では良好な相関を認めたという^{【10】}。実際に我々の検討でも、図12に示すように24時間蓄尿から求めた一日塩分摂取量と随時尿からも求めた推定塩分排泄量は良好な相関を認めた。食塩摂取は特に個人間変動、日間変動が大きいとも考えられ、一日だけの計測では不十分とも考えられる。随時尿に限らず、個人の摂取塩分の評価は難しい。しかしながら随時尿による検討でも同じ採尿条件なら指導効果の確認に使う事は可能と考える。

終わりに

食塩制限の指導の第一歩は、患者個人の一日塩分摂取量を評価する事が基本と考える。

個人の実際の塩分摂取量を推定して知った上で塩分の6g/日未満達成への具体的な指導と、繰り返し摂取量を測定する事で減塩に対する意識の変容をきたし指導効果が得られるものと考えられる。

随時尿から患者の一日塩分摂取量を推定して、摂取カロリーの制限、つまりダイエットを勧めて減塩指導に努めていきたい。

文献

- 【1】 Intersalt cooperative research group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 297:319-328, 1988
- 【2】 Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. A randomized controlled trial of nonpharmacologic intervention in the elderly (TONE). *JAMA* 279:839-846, 1998
- 【3】 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group.

- Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 344:3-10, 2001
- 【4】 Stamler J, Rose G, Elliott P, Dyer A, Marmot M, Kesteloot H, Stamler R. Findings of the International Cooperative INTERSALT Study. *Hypertension* 17: 19-15, 1991
- 【5】 JSH2009 ; 高血圧治療ガイドライン 2009 ; 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会, 2009
- 【6】 厚生労働省、健康局総務課生活習慣病対策室、「日本人の食事摂取基準について」平成 22 年度
- 【7】 平成 20 年国民健康、栄養調査結果の概要
- 【8】 日本高血圧学会:減塩ワーキンググループ報告。日本高血圧学会、2006
- 【9】 Kawano Y, Tsuchihashi T, Matsuura H, Ando K, Fujita T, Ueshima H, ;Working group for dietary salt reduction of the Japanese Society of Hypertension. Report of the Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese Society of Hypertension : Assessment of salt intake in the management of hypertension. *Hypertens Res* 30: 887-893, 2007
- 【10】 Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, Hashimoto T. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens* 16:97-103, 2002
- 【11】 江藤胤尚 ; 日本高血圧学会会報 29 : 8、2006
- 【12】 Ohta Y, Tsuchihashi T, Onaka U, Eto K, Tominaga M, Ueno M. Long-term compliance with salt restriction in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 28:953-957, 2005
- 【13】 Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes; observational follow-up of the trials of hypertension prevention(TOHP). *BMJ* 334:885-888, 2007
- 【14】 Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, Cutler JA, Flack JM, Schoenberger JA, McDonald R, Lewis CE, Liebson PR. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 11;270:713-724, 1993
- 【15】 Ohta Y, Tsuchihashi T, Ueno M, Kajioka T, Onaka U, Tominaga M, Eto K. Relationship between the awareness of salt restriction and the actual salt intake in hypertensive patients. *Hypertens Res* 27:243-246, 2004
- 【16】 常松典子、上島弘嗣、奥田奈賀子、由田克士、岡山 明、斎藤重幸、坂田清美、岡村智教、ソヘル・レザ・チュウドリ、門脇 崇、喜多義邦、中川秀昭 INTERMAP 日本研究班。減塩食実施者は通常の食生活の人に比べ食塩摂取量がどの程度少ないか？ *日循予防誌* 39:149-155, 2004
- 【17】 Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ* 21;325:628, 2002
- 【18】 He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 16:761-770, 2002
- 【19】 健康日本 2 1 企画検討会、健康日本 2 1 計画策定検討会、健康日本 2 1 : 2 1 世紀における国民健康づくり運動について;健康日本 2 1 企画検討会、健康日本 2 1 計画策定検討会報告書、健康、体力づくり事業財団、177p, 2000
- 【20】 Ohta Y, Tsuchihashi T, Miyata E, Onaka U. Usefulness of self-monitoring of urinary salt excretion in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 31:690-697, 2009
- 【21】 Uzu T, Kimura G, Yamauchi A, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Nishio Y, Maegawa H, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A. Enhanced sodium sensitivity and disturbed circadian rhythm of blood pressure in essential hypertension. *J Hypertens* 24:1627-1632, 2006
- 【22】 Chen J, Gu D, Huang J, Rao DC, Jaquish CE, Hixson JE, Chen CS, Chen J, Lu F, Hu D, Rice T, Kelly TN, Hamm LL, Whelton PK, He J; GenSalt Collaborative Research Group. Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non-diabetic people in China: a dietary intervention study. *Lancet* 7;373:829-835, 2009
- 【23】 Shimamoto K, Nakagawa M, Higashiura K, Miyazaki Y, Shiiki M, Masuda A, Iimura O. Insulin sensitivity and renal sodium-water metabolism in obese normotensive subjects.

Ann N Y Acad Sci. 676:345-347, 1993

- 【24】 Bray GA, Vollmer WM, Sacks FM, Obarzanek E, Svetkey LP, Appel LJ; DASH Collaborative Research Group. A further subgroup analysis of the effects of the DASH diet and three dietary sodium levels on blood pressure: results of the DASH-Sodium Trial. *Am J Cardiol* 15; 94: 222-227, 2004
- 【25】 Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Lancet* 14;351:781-785, 1998
- 【26】 de Wardener HE, MacGregor GA. Harmful effects of dietary salt in addition to hypertension. *J Hum Hypertens* 16:213-223. Review, 2002
- 【27】 Stamler J, Rose G, Elliott P, Dyer A, Marmot M, Kesteloot H, Stamler R. Findings of the international cooperative INTERSALT study. *Hypertension* 17: I-9-I-15, 1991
- 【28】 Tsugane S, Akabane M, Inami T, Matsushima S, Ishibashi T, Ichinowatari Y, Miyajima Y, Watanabe S. Urinary salt excretion and stomach cancer mortality among four Japanese populations. *Cancer Causes Control* 2:165-168, 1991
- 【29】 Silver J, Rubinger D, Friedlaender MM, Popovtzer MM. Sodium-dependent idiopathic hypercalciuria in renal-stone formers. *Lancet* 2; 484-486, 1983
- 【30】 Itoh R, Suyama Y. Sodium excretion in relation to calcium and hydroxyproline excretion in a healthy Japanese population. *Am J Clin Nutr* 63:735-740, 1996
- 【31】 Milne FJ, Gear JS, Laidley L, Ritchie M, Schultz E. Spot urinary electrolyte concentrations and 24 hour excretion. *Lancet* 22;2:1135, 1980

一日推定塩分摂取量が6 g未満であった。推定塩分摂取量とBMI ($p=0.008$)、腹囲 ($p=0.003$)、メタボリックシンドロームであること ($p=0.033$)が有意に関連していた。外来血圧、自宅血圧、ABPM血圧は推定食塩摂取量とは関連を認めなかった。重回帰分析の結果、推定食塩摂取量はBMI (腹囲)が規定していた ($\beta=0.20$ ($\beta=0.06$) ; $p=0.015$ ($p=0.039$))。繰り返しの塩分制限指導によって、2度の一日推定塩分摂取量が推定できている者では1回目に比べ2回目が推定塩分摂取量が減少する傾向にあった ($p=0.050$)

[総括]外来診療で食塩制限の指導は難しいが、体重を制限することを指導することが食塩制限の指導になる。さらに繰り返し塩分制限を指導することが塩分制限になる。

Key words: 随時尿、一日推定塩分摂取量、JSH2009

要旨

[背景]高血圧治療ガイドライン (JSH2009)において生活習慣の修正で食塩摂取は一日に6 g未満を推奨されている。日常生活で塩分制限をすることは非常に難しい。[方法と対象]対象は平成22年1月から6月までの間に当科で投薬治療中の315人の高血圧患者。外来における随時尿を用いて一日塩分摂取量を推定し塩分制限について指導した。塩分摂取量を規定する因子を重回帰分析を用いて検討した。[結果]男性、女性の一日推定塩分摂取量は各々 10.0 ± 2.9 g/日、 9.4 ± 3.0 g/日であった。19人(6%)がJSH2009の目標値である

胃・直腸重複癌に対して一期的に腹腔鏡下手術を施行した1例

園田 寛道¹⁾, 清水 智治¹⁾, 目片英治²⁾
遠藤 善裕³⁾, 村田 聡¹⁾, 山本 寛¹⁾, 谷 徹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
3) 滋賀医科大学 臨床看護学講座

Laparoscopy assisted curative resection for synchronous gastric and rectal cancer : report of a case

Hiromichi SONODA¹⁾, Tomoharu SHIMIZU¹⁾, Eiji MEKATA²⁾, Yoshihiro ENDO³⁾, Satoshi MURATA¹⁾, Hiroshi YAMAMOTO¹⁾, Tohru TANI¹⁾

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science
2) Oncology Center, Shiga University of Medical Science
3) Department of Clinical nursing, Shiga University of Medical Science

Abstract The operation for synchronous gastric and rectal cancer conventionally requires a large incision. On the other hand, laparoscopic surgery allows it with small cosmetic incisions. We performed laparoscopic radical operation for gastric and rectal cancer patient. He received laparoscopic distal gastrectomy (LADG) and high anterior resection of the rectum. We used 5 ports for high anterior resection and added two ports for gastrectomy. We used small vertical incision on the epigastric region for retrieval of the surgical specimens and gastro-duodenostomy. He had no remarkable complications. Laparoscopic approach for synchronous gastric and rectal cancer is feasible as minimally invasive surgery with better cosmetic results.

Keywords synchronous cancer, laparoscopic surgery, gastric cancer, rectal cancer

はじめに

胃癌手術の術前検査として下部消化管内視鏡検査をスクリーニングとして行うと4%に大腸癌が発見されるという報告がある^[1]。

従来、胃・直腸重複癌に対する根治手術には上腹部から下腹部にかけての大切開が必要であった。しかし、近年胃癌、大腸癌に対する腹腔鏡下手術件数は飛躍的に増加し、その手術手技の多くは定型化され、

適応拡大も徐々に行われようとしている^[2-4]。

今回われわれは腹腔鏡下に根治手術を施行し得た1例を経験したので、文献的考察を加え、報告する。

症例

患者：50歳代、男性。
主訴：心窩部不快感

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 園田 寛道

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

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：虫垂切除術（42年前）

現病歴：約4ヶ月前から心窩部不快感を認め、近医にて上部消化管内視鏡検査を施行したところ、胃前庭部小弯に0-IIc病変を認め、生検にて胃癌と診断された。内視鏡下粘膜下層切開剥離術(Endoscopic submucosal dissection: ESD)による治療目的に当院消化器内科紹介受診となった。しかし、当院での精査にて胃では低分化腺癌を検出したためESD適応外と判断された。またさらに、スクリーニングの大腸内視鏡検査で直腸癌も指摘されたため、同時手術目的に当科紹介となった。

上部消化管内視鏡検査：胃前庭部小弯に径20mm大の0-IIc病変を認めた(図.1)。生検にて tubular adenocarcinoma(tub2>por)と診断された。



図1. 胃前庭部小弯の0-IIc病変

上部消化管造影検査：胃前庭部小弯後壁寄りに径20mm大の辺縁隆起を伴う浅い陥凹性病変を認めた(図.2)。

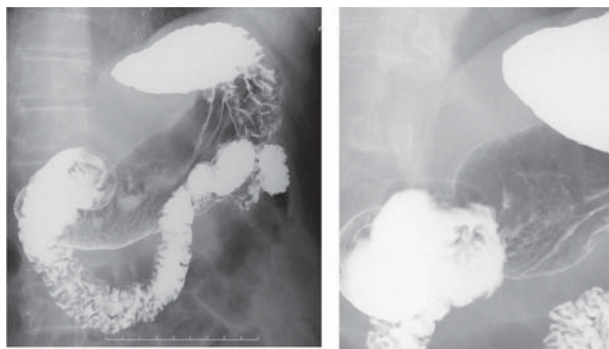


図2. 胃前庭部小弯後壁寄りに径20mm大の辺縁隆起を伴う浅い陥凹性病変を認めた。

下部消化管内視鏡検査：直腸S状部(RS)に2型病変を認めた(図.3)。生検にて tubular adenocarcinoma (tub2)と診断された。

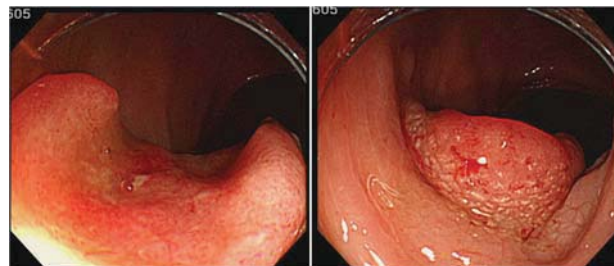


図3. 直腸S状部(RS)に2型病変を認めた

注腸造影検査:RSに15x15mm大の表面に淡くバリウムが貯留する平皿状の隆起性病変を認めた(図.4)。深達度SM~MPと診断された。



図4. RSに15x15mm大の表面に淡くバリウムが貯留する平皿状の隆起性病変を認めた

胸腹部造影CT検査(図.5)：原発巣は胃癌、直腸癌ともにCT上指摘できなかった。所属リンパ節転移、遠隔転移所見も認めなかった。

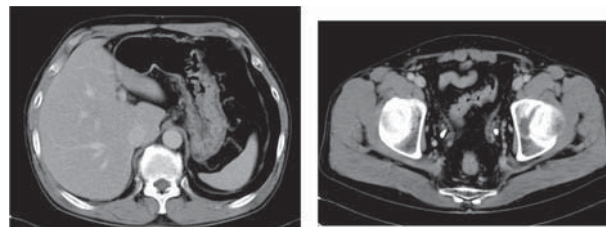


図5. リンパ節転移、遠隔転移を認めなかった。

以上より、胃癌(L, less, 0-IIc, cT1b(SM), cN0, cH0, cP0, cM0, cStage IA)、直腸癌(RS, cType2, cMP, cN0, cH0, cP0, cM0, cStage I)の重複癌と診断し、いずれも手術適応と診断し、2010年12月、同時手術を施行した。

手術所見：当科ではグループ診療を行っており、上部、下部消化管ともスタッフ2名を固定し腹腔鏡下での手術手順も定型化している。幽門側胃切除術(LAG)では、術者は患者の左側、あるいは脚間に立ち、再建は心窩部を縦に小開腹し、直視下に行っている。また、直腸切除(LAR)では、術者は患者の右側に立ち、臍部創を小開腹している。本症例では、まず臍部よりスコープを挿入し腹腔内を観察し、左右の中腹部のポートはLARのポート位置でLAGの

施行は十分可能であると判断し、LARのポートにLAGで通常用いる左右の肋弓下のポートを追加する形(図6)で手術を行った。手術は直腸切除から開始した。通常通り内側アプローチから開始し、外側アプローチ、直腸周囲の処理をすすめ、直腸洗浄の後、直腸を自動縫合器にて切離した。臍部延長創より口側腸管を創外へ脱転し切離した後、肛門より自動吻合器を挿入し、double stapling technique(DST)にて再建した。次いで、幽門側胃切除、D1+郭清を行った。上腹部正中に65mmの小開腹創をおき、胃を体外に脱転し、直視下に十二指腸断端にアンビルヘッドを挿入し、Billroth I法にて再建した。手術時間は467分、出血量は460mlであった。

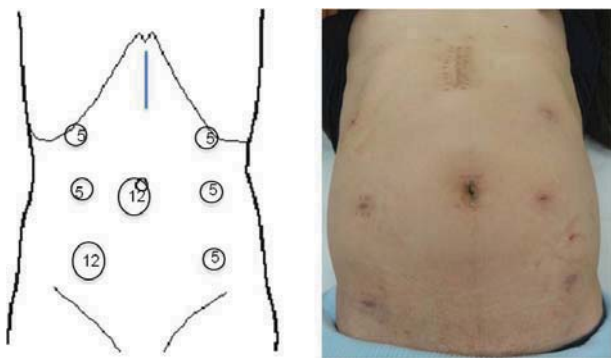


図6. ポート位置、及び上腹部の小開腹創

病理組織学的所見：胃病変は tub2>por2, muc, pT1b(sm massive), pN0, INFb, ly1, v1, H0, P0, M0, Stage IA, D2, Cur A、直腸病変は tub1, pSM, pN0, INFγ, ly1, v1, Stage I, D2, Cur A)であった。

術後経過：術後3日目より飲水、術後4日目より食事を開始した。術後合併症なく術後12日目に退院した。術後1年経過しているが、再発を認めていない。

考察

従来、胃・直腸癌同時手術では上腹部から下腹部にかけての大きな皮膚切開を必要とし、患者には大きな侵襲を伴う手術であったが、今回われわれは低侵襲の腹腔鏡下手術で根治手術を施行することができた。

近年、大腸癌に対する腹腔鏡下手術は本邦でも幅広く行われてきており、複数のランダム化比較試験にて進行癌においても腫瘍学的にも開腹術と遜色ない結果が示され^[5, 6]、今や標準手術の一つとなりつつある。また、早期胃癌においても後ろ向きでの解析ではあるが、開腹術と比較して低侵襲であり、かつ5年生存率に差はみられなかったとの報告もなされている^[7]。しかし、胃・直腸重複癌に対する腹

腔鏡下手術の報告は少なく^[8-10]、症例数が少ないことや各施設での適応の問題もあり、現在まで十分な検討がなされているとは言い難い。考察すべき点として、ポートの位置、根治性を担保した安全な手術手技(手術時間、出血量、術後経過)が挙げられる。ポート配置に関しては、共有できるポート、小切開創の位置をあらかじめ想定しておくことが肝要である。まず、対象となる臓器を十分観察することで、症例に応じた小開腹創の位置を決定することが可能となる。本症例では左右の中腹部のポートを共有することによりポート数を減らすことができた。また、近年ではLAGでも体内吻合を行い、臍部創から胃を摘出することにより上腹部の小開腹創を省略するという試みもなされてきており^[11]、今後同法を取り入れることによりさらなる創の縮小も可能となるであろう。また、大腸癌手術において単孔式腹腔鏡手術(Single incision laparoscopic surgery:SILS)の導入が進んでおり^[12]、このような手術手技の工夫、進歩により、たとえ重複癌であっても最小限のポートと開腹創での腹腔鏡下手術が可能となると考えられる。

近年、胃・大腸癌に対する腹腔鏡下手術手技は多くの施設で定型化され^[13]、より安全に施行されると同時に症例数も増加している。腹腔鏡下手術の最大の利点はその低侵襲にあるが、腹腔鏡で観察することにより、より正確かつ繊細な手技が可能であることも示されている^[14-15]。したがって、腹腔鏡下手術では開腹術と同等、あるいはそれ以上に正確なリンパ節郭清をなし得る可能性さえあると考える。内視鏡手術には直接の触覚がないという欠点もあるが、腹腔内を隈なく観察できるという大きな利点がある^[16]。また、診断から治療に移行することも可能であり、消化管の重複癌^[17]、あるいは転移巣に対する治療も同時に行える^[18]。これらの利点から、病変部位が複数にわたる病態において腹腔鏡下手術は有用な選択肢の一つになる可能性があると考えている。

結語

今回われわれは、胃・直腸重複癌に対し、一期的に低侵襲な腹腔鏡手術を施行した1例を経験した。重複癌に対する腹腔鏡下手術の有用性を明らかにするため、今後さらに症例を重ねて検討したいと考えている。

文献

- [1] Saito S, Hosoya Y, Togoshi K, et al. Prevalence of synchronous colorectal neoplasms detected by colonoscopy in patients with gastric cancer. Surg

- Today 38:20-25, 2008
- [2] Ng KH, Ng DC, Cheun HY, et al. Laparoscopic resection for rectal cancers: Lessons learned from 579 cases. *Ann Surg* 249:82-86, 2009
- [3] Hoon H, Hae M, Wook K. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for T2b advanced gastric cancers: Three years' experience. *J Surg Oncol* 98:515-519, 2009
- [4] Tokunaga M, Hiki N, Fukunaga T, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection following standardization- A preliminary study. *J Gastrointest Surg* 13:1058-1063, 2009
- [5] Law WL, Lee YM, Choi HK, et al. Impact of laparoscopic resection for colorectal cancer on operative outcomes and survival. *Ann Surg* 245:1-7, 2007
- [6] Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 246:655-662:discussion 62-64, 2007
- [7] Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, et al. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg* 245:68-72, 2007
- [8] Tessier DJ, Harord KL. Combined laparoscopic near-total gastrectomy and colectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 15:290-293, 2005
- [9] Matsui H, Okamoto Y, Ishii A, et al. Laparoscopy-assisted combined resection for synchronous gastric and colorectal cancer: Report of three cases. *Surg Today* 39:434-439, 2009
- [10] 野口浩平、白井康嗣、東郷直希、他：胃・直腸重複癌に対して一期的に腹腔鏡補助下根治術を施行した3例の検討。 *日鏡外会誌* 16:237-243, 2011
- [11] Noshiro H, Ohuchida K, Kawamoto M, et al. Intraabdominal Roux-en-Y reconstruction with a novel stapling technique after laparoscopic distal gastrectomy. *Gastric cancer* 12:164-169, 2009
- [12] Katsuno G, Fukunaga M, Nagakari K, et al. Single-incision laparoscopic colectomy for colon cancer: early experiences with 31 cases. *Dis Colon Rectum* 54(6):705-710, 2011
- [13] Hiki N, Fukunaga T, Yamaguchi T, et al. The benefits of standardizing the operative procedure for the assistant in laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 393:963-971, 2008
- [14] Shinohara T, Kanaya S, Taniguchi K, et al. Laparoscopic total gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer. *Arch Surg* 144:1138-1142, 2009
- [15] Prasad LM, deSouza AL, Marecik SJ, et al. Robotic pursestring technique in low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 53:230-234, 2010
- [16] 加納幹浩、栗栖佳宏、赤城真治、他：腹腔鏡下手術が有効であった小腸型クローン病の1例。 *日腹部救急医会* 27:973-976, 2007
- [17] Nishiyama N, Yamamoto S, Matsuoka N, et al. Simultaneous laparoscopic descending colectomy and nephroureterectomy for descending colon carcinoma and left ureteral carcinoma : Report of a case. *Surg Today* 39:728-732, 2009
- [18] Akiyoshi T, Kuroyanagi M, Oya M, et al. Laparoscopic rectal resection for primary rectal cancer combined with open upper major abdominal surgery : Initial experience. *Hepato-Gastroenterol* 56:571-574, 2009

滋賀医科大学附属病院地域医療連携システムを利用して
先天性歯の欠損症例にインプラント治療を応用し、歯列と咬合を
審美的および機能的に回復した1症例

越沼伸也, 堀澤建介, 村上拓也, 大上啓輔, 西川正典, 山本学

滋賀医科大学医学部歯科口腔外科学講座 (主任: 山本学 教授)

Occlusion recovery and an esthetic and functional restoration by dental implant
treatment for congenitally missing teeth through community partnership with
the attached hospital of the Shiga University of Medical Science.

Shinya KOSHINUMA, Kensuke HORISAWA, Takuya MURAKAMI, Keisuke OUE, Masanori
NISHIKAWA, Gaku YAMAMOTO

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

Abstract

Oral cavity treatments comprising several fields such as prosthetic, preservation, periodontal, orthodontic, and surgical treatment can be used for the correction of various conditions. The oral cavity can assume complete functionality through restoration of each function and harmonizing. By cooperating with the department of family medicine, or registration medicine, we were able to completely resolve these problems occurring in the oral cavity. Through this cooperation oral cavity function was restored by the administration of comprehensive treatment; particularly, surgical implant treatment was performed through community partnership with the attached hospital of the Shiga University of Medical Science. Thus good progress was obtained after completion of treatment.

Key word implant treatment, comprehensive treatment

はじめに

2006年から当科では、「滋賀医科大学医学部附属病院地域連携インプラントシステム」の稼働を開始した。これは本システムへ登録した一般歯科診療所の歯科医師(以下「登録医」と当科が連携し、インプラントに関する外科処置に関しては当科が、その後の補綴治療については登録医で行うものである。

今回、乳歯の晩期残存と永久歯の先天性欠如による審美障害および機能障害を持つ患者に対して、本システムを利用した連携治療を行った結果、良好な審美的・機能的回復を得た1例を経験したので報告する。

症例

- ・患者: 23歳、女性。
- ・初診日: 平成18年4月初旬。
- ・主訴: 欠損部インプラント治療に対する精査希望。
- ・既往歴: 小児喘息・アトピー性皮膚炎。
- ・家族歴: 特記事項なし。
- ・現病歴: 平成10年4月上旬、17本の永久歯が先天的に欠如しており、成長とともに歯列不正が顕著となってきたため、審美障害及び機能障害を主訴に連携登録医を受診(写真1)、矯正治療が開始された。



写真1 連携登録医における初診時の口腔内写真

平成18年4月
インプラント治療に対する精査加療を目的に当科を紹介され受診した。

平成18年5月
地域連携インプラントシステムに登録し、同システムの利用を開始した。

現症

全身所見：体格中等度、栄養状態良好

局所所見

口腔内所見：

75432	23457
742	2347

に欠損を認める(写真2)。



写真2 当科初診時の口腔内写真

パノラマ X 線写真所見：

EOG	GDE
G	BGO
75432	23457
742	2347

に後継永久歯を認めず、

は欠損している(写真3)。



写真3 当科へ紹介時のパノラマ X 線写真

処置および経過

登録医と合同カンファレンスを行い、治療計画を立案した。その結果、術前に登録医にて矯正治療を行い、当科では

- ① \overline{C} 抜歯
- ② $\overline{4\ 2\ 1}$ 欠損部 骨増生手術
- ③ $\overline{4\ 2\ 1}$ 欠損部 インプラント埋入手術
- ④ プロビジョナルレストレーション装着
- ⑤ 最終補綴
- ⑥ メンテナンス

の順に治療を行うことになった(図1)。

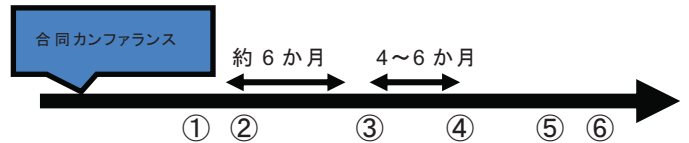


図1 治療経過

・結果

下顎右側前歯部の骨欠損部に対し、平成18年9月初旬、骨増生手術(ベニアグラフト)を行った(写真4)。

その後、骨の形成を7か月待機した後、平成19年4月初旬、インプラント埋入手術を施行した。埋入したインプラントは埋入トルク値が35Ncm以上を得ることができたため1回法とし、ヒーリングアバットメントを装着した(写真5)。

平成19年12月初旬、インプラント体に動揺、疼痛などの症状を認めず、インプラントのオステオインテグレーションは良好と判断し、プロビジョナルレストレーションを装着した(写真6)。平成20年1月初旬に最終補綴物装着し(写真7)、約3年経過した現在良好な経過を得ている(写真8)。

②：骨増生手術(ベニアグラフト)



写真4 骨増生術中・術後の口腔内写真
(平成18年9月中旬)

③：インプラント埋入手術



5 3 間 φ = 3.2mm、L=10mm 1 本
 3~1 間 φ = 3.2mm、L=12mm 2 本

写真 5 インプラント埋入手術(平成 19 年 4 月初旬)

④：プロビジョナルレストレーション装着



写真 6 プロビジョナルレストレーション装着
 (平成 19 年 12 月初旬)

⑤：最終補綴物装着



写真 7 最終補綴物装着後の口腔内写真
 (平成 20 年 1 月初旬)



写真 8 最終補綴物の装着から 2 年 3 か月後のパノラマ X 線写真(平成 22 年 4 月初旬)

・考察

口腔は歯列不正、不良補綴物、歯周病、歯の欠損など何らかの問題が生じると、摂食や発音・構音など様々

な機能が失われる。そのうち歯の欠損に対するインプラント治療は広く患者に認知され、治療を希望する患者は増加傾向にある¹⁾。しかしインプラント治療は本症例のように、骨量が少ない症例においては、骨増生手術といった侵襲の大きな複雑な外科的手術が必要になる²⁻⁴⁾。そのため滋賀医科大学医学部附属病院歯科口腔外科では、包括的治療を行う環境を整備することを目的として「滋賀医科大学医学部附属病院地域連携インプラントシステム（以下、地域連携インプラントシステム）」を開始した。

この地域連携インプラントシステムは、地域の診療所が必要に応じて滋賀県の中核病院である当科へ患者を紹介し、インプラント治療における外科的手術の提供を行う医療連携をいい、当科での外科的手術後は元の診療所で以後の診療を継続する連携の仕組みである。

本症例では地域連携インプラントシステムを利用し、術前の矯正治療、補綴治療は登録医で行い、骨増生手術やインプラント埋入手術といった複雑な外科的手術は当科で行った。

このように地域診療所と病院が連携して安全で、包括的な治療を行うことで、口腔機能が回復し、より快適な口腔内環境が得られ、患者の「生活の質」の向上につながると考えられた。

・結論

本症例では、矯正、補綴治療に関しては登録医、インプラントに関する外科処置に関しては当科で行うという包括的な治療を行った。地域に密着した本地域連携システムを用いることで、今後もさらに様々な症例に対して治療を行うことができると考えられた。

文献

- [1] 比嘉輝夫, 鍋島弘充, 樋口拓哉中島克仁, 水野真木, 脇田壮, 中野雅哉, 黒岩裕一朗, 矢島哲弥, 伊藤康弘, 加藤日義, 栗田賢一. 愛知学院大学歯学部口腔外科学第一診療部におけるインプラント治療の臨床統計— 2002 年より 4 年間の検討—; 愛院大歯誌, 43: 663-668, 2005.
- [2] 佐藤豊彦, 河奈裕正. 口腔インプラントとは? 糖尿病患者でもできるのか?. プラクティス, 26: 171-176, 2009.
- [3] 細川隆司, 正木千尋, 牧野路子, 中本哲自. 上顎インプラント治療における診断と術式選択-口腔インプラント科歯科補綴専門医の立場から-. 補綴臨床, 43: 302-308, 2010.
- [4] 仲貴之, 松永興昌, 片淵三千綱, 新田悟, 松浦尚志, 佐藤博信. 下顎無歯顎患者に対し最終補綴物を考慮しインプラント即時負荷を行った症例. 福岡歯科大学学会雑誌. 36: 28-28, 2010.

交通外傷による上顎前歯および歯槽骨欠損症例に対し 骨増生術を併用してインプラント治療を行った 1 例

越沼伸也¹⁾、猪田浩理²⁾、佐藤翔¹⁾、村上拓也¹⁾、堀澤建介¹⁾、西川正典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) 京都第二赤十字病院 歯科口腔外科

A case of implant treatment of maxillary front tooth and alveolar bone loss due to traffic injury

Shinya KOSHINUMA¹⁾, Hirosato INODA²⁾, Sho SATOU¹⁾, Takuya MURAKAMI,

Kensuke HORISAWA¹⁾, Masanori NISHIKAWA¹⁾, Gaku YAMAMOTO¹⁾

1) Department of Oral and Maxillofacial Surgery at Shiga Medical University of Medical Science

2) Department of Oral and Maxillofacial Surgery at Kyoto Second Red Cross Hospital

Abstract

A young patient with maxillary front tooth and alveolar bone loss in the portion of the maxillary front tooth due to a traffic injury, underwent self-bone graft from the mentum and the mandibular ramus. Thus, good alveolar ridge form was restored in the portion of the maxillary front tooth. Subsequently, following implant treatment in the maxillary front tooth portion functional and aesthetic recovery was achieved.

Keyword maxillary front tooth and alveolar bone loss, self-bone graft, implant treatment,

はじめに

交通外傷などによる顔面の受傷により、上顎前歯の喪失と同時に上顎前歯部歯槽骨の欠損を併発する例が多い。上顎前歯の喪失は発語、咀嚼などの機能障害の発生はもちろん、審美面においても多大な影響を与える。そのため上顎前歯部の欠損に対し、義歯やブリッジによる補綴治療よりもインプラントによる補綴治療を希望する患者が多い。しかし、インプラント治療ではインプラント体を顎骨内に埋入し固定を得たのち、上部構造を装着するため、交通外傷による歯槽骨の欠損はインプラント治療の条件を不利にし、そのままではインプラント治療ができないこともある。そのような症例では、骨移植により歯槽骨の骨量不足を回復した上でインプラント体の埋入を行う必要がある。

今回、われわれは外傷により上顎前歯および上顎前歯部歯槽骨が欠損した症例に対し、オトガイ部および下顎枝から自家骨移植を行うことで、良好な歯槽骨の形態が回復でき、またさらに上顎前歯部にインプラント治療を施行することで審美的、機能的に良好な経過を得た 1 例を経験したのでここに報告する。

症例

症例：20 歳、男性

主訴：上顎前歯部欠損の対する審美的、機能的回復。

初診日：2002 年 6 月下旬。

現病歴：2002 年 6 月に自転車走行中に転倒し、顔面を受傷した。321 | 123 に歯の喪失を認め、上顎前歯部歯槽骨骨折および上下顎骨骨折を認め当院に緊急入院した(写真 1)。

当科での骨折治療が終了し救急科を退院後、上顎前歯欠損に対するインプラント治療を希望し当科外来を受診した。

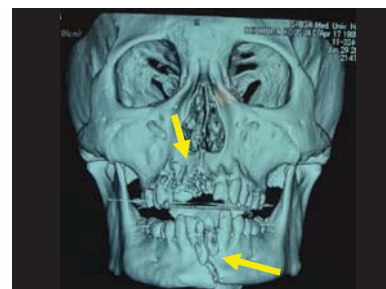


写真 1 初診時頭部 3D-CT 画像(2003 年 6 月下旬)
既往歴、家族歴：特記事項なし。

現症

局所所見)

321 | 123 に欠損を認め、上顎前歯部の歯槽骨は垂直的、水平的に骨量不足を認めた(写真 2)。



写真 2 退院後、当科受診時口腔内写真

(2004 年 6 月下旬)

処置および経過

2005 年 4 月上旬、全身麻酔下に上顎歯槽骨欠損部の 321 | 123 相当部歯槽骨に歯槽骨増生術を施行した。

手術は 3 から 2 まで歯槽頂切開を加え、粘膜骨膜弁を剥離し歯槽骨を明示した。明示した歯槽骨に骨孔を形成した。次に下顎枝頬棚部よりベニア状に骨片を採取し、上顎前歯部歯槽骨の唇側にチタン性マイクロスクリューを用いて固定を行った(写真 3)。またオトガイ部から採取した骨は粉碎して粉末状にし、先に固定したベニア状骨周囲に補填した(写真 3)。歯肉粘膜骨膜弁を復位し、縫合し手術を終了した。

手術より 6 か月経過後の 2005 年 10 月中旬、CT 撮影を行い、骨量の増大を確認した(写真 4)。

2006 年 1 月下旬、31 および 2 にインプラント埋入術を実施した(写真 5)。

2011 年 12 月下旬、メンテナンスのため近歯科医院に通院しており、電話で確認したところ現在動揺などなく良好な経過を得ている。

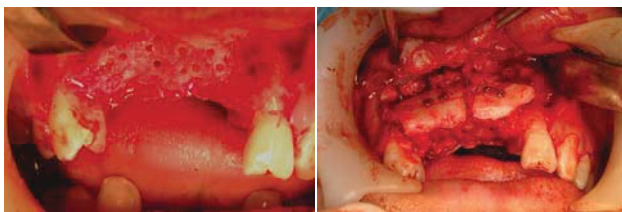


写真 3 術中写真：骨増生手術 (2005 年 4 月上旬)



写真 4 術後 6 か月経過後 CT 写真

(2005 年 10 月中旬)



写真 5 インプラント埋入後のパノラマ X 線写真

(2006 年 1 月下旬)

考察

近年、インプラント治療はすでに歯の欠損に対する処置の選択肢として一般的になった。インプラントとは、歯が欠損している部分の顎骨にインプラント体を埋入し、人工の歯を装着して補綴を行う治療である。しかし、外傷による顎骨骨折では歯のみならず歯槽骨までも欠損し、インプラント体を埋入するための骨量が不足している例が多い。

年代別に顔面外傷による顎骨骨折は 10 代が最も多く、次いで 20 代、30 代の順であり、特に外傷による上顎前歯の欠損および歯槽骨欠損は若年者に多いと考えられる¹⁻³⁾。

そのため、上顎前歯の欠損部に対する補綴治療は義歯ではなく、審美性と機能性に優れたインプラント治療を希望するものが多い。しかし、外傷により上顎前歯歯槽骨が欠損した症例では、インプラント埋入に必要な骨量の不足や、歯槽骨の陥凹といった審美的障害からインプラント埋入前に骨増生術を施行する必要がある⁴⁾。

近年では自家骨移植による骨増生術は良好な治療成績をもたらすものとして頻用されており、採取部位は口腔外では腸骨、脛骨、口腔内では下顎枝部、オトガイ部、筋突起部などがある。

口腔内から自家骨を採取する最大の利点は、外科的

侵襲を口腔内のみにとどめられることである。またさらに、口腔内から採取した移植骨を用いると、移植骨への再微小血液循環の回復が早く、移植床の骨との生体親和性が優れるとの報告^{5, 6)}もあり、口腔内に移植骨の採取部位を選択する利点は多い。

本症例も、患者は 20 歳と若年であったことからインプラント治療を希望した。CT による検討で上顎前歯部歯槽骨の骨量不足を認めたため、骨増生手術を施行した後にインプラント埋入術を施行した。

その結果、埋入したインプラント体は術後 7 年経過した現在、動揺などを認めず良好な経過を得ている。

結論

交通外傷により上顎前歯および上顎前歯部歯槽骨を欠損した若年者に対し、歯槽骨増生術を施行することによりインプラント埋入が可能となった。そして増生された骨に植立されたインプラントは、その後も審美的、機能的に良好な状態を維持することができた。

文献

- [1] 市川健司, 吉賀浩二, 小松大造: 顎顔面骨骨折 855 例の臨床統計的検討, 日本口腔外科学会誌 42 巻 12 号 p1218-1220, 1996
- [2] 大塚和久, 荒木康裕, 可知直紀: 顎顔面骨折の臨床統計的観察: 日本口腔外科学会雑誌: 38 巻 12 号 p1903-1904, 1992
- [3] 平賀三嗣, 上橋陸海, 増田敏雄: 当科における過去 6 年間の顎顔面骨骨折の臨床統計的観察: 日本口腔外科学会誌: 38 巻 4 号 p656-657, 1992
- [4] 濱野徹, 鎌下祐次, 長岡英一: 交通外傷による上顎前歯部歯槽骨欠損に対してインプラント治療を行った 1 症例, 日本口腔インプラント学会誌: 20 巻 3 号 p510-511, 1992
- [5] Perikllis, P. Jaime, L. Alejandro k. Michael, DR. : The use of ramus autogenous block grafts for vertical alveolar ridge augmentation and implant placement: a pilot study ; Int J Oral Maxillofac Implants., 17: 238-247, 2002.
- [6] Isaksson, S. Alberius P. : Maxillary alveolar ridge augmentation with onlay bone grafts and immediate endosseous implants. ; J Cranomaxillofac Surg., 20 : 2-7, 1992.

第6回 基礎・臨床融合の学内共同研究発表会

薬効・薬物動態研究の最前線 ～シトクローム P450 と

UDP-グルクロン酸転移酵素発現系を用いた迅速な薬物代謝解析の臨床応用～

日時 平成 23 年 11 月 14 日 (月曜) 16 時 30 分～18 時
場所 管理棟 3 階 大会議室
研究責任者 佐藤 浩
丸尾良浩
司会 佐藤 浩

口演者と演題

1. 丸尾良浩 (小児科学講座)
グルクロン酸転移酵素ファミリーの
共通エクソン変異が薬剤のグルクロン酸抱合に及ぼす影響
2. 寺田智祐 (薬剤部)
個の薬物療法を目指した臨床薬理学アプローチ
3. 生城真一 (生命科学講座客員)
シトクローム P450 と UDP-グルクロン酸転移酵素発現系を用いた
迅速な薬物代謝解析の臨床応用

はじめに

服部副学長の開会の挨拶があり、臨床から 27 名、基礎医学と大学院生など 17 名、合わせて 44 名の参加のもとに研究発表会が開催された。本会は昨年 11 月 29 日に開催された第 1 回の「UDP-グルクロン酸転移酵素多型による薬剤代謝への影響と副作用発現の予測の研究」に続く、第 2 回の発表会であり、その後の 1 年間の新たな研究成果が報告された。

薬剤部の寺田教授から、副作用を十分に検討していない新薬が、ドラッグラグ解消のために承認されており、その有効性と安全性が販売後の調査に委ねられている現状が報告された。今後のオーダーメイド薬物療法実施には、基礎と臨床が協力した薬の血中濃度や遺伝子解析による基本データの蓄積が必須であることを、腎がんと糖尿病治療薬で得られた研究から具体的に指摘された。小児科学講座の丸尾講師からは、グル

クロン酸転移酵素 UGT1 の遺伝子の共通エクソンに見いだされた変異が、臨床でよく使われる acetaminophen など、主に UGT1 で抱合される薬の代謝に及ぼす影響を調べた結果が報告された。多くの薬は UGT1 の複数のアイソフォームの共通基質になっていること、そして、今回見つかった共通エクソンの変異が全アイソフォームの活性を低下させることが示された。個々の患者の遺伝的特性に合った治療を実現するには、現在行われている個々のアイソフォームでの検討ではなくて、投与する薬の代謝に関わる全アイソフォームを含め網羅的に検討することの重要性が指摘された。生命科学講座の生城客員准教授は、丸尾らが日本人に見いだした UGT1A5 の新規遺伝子多型による変異酵素は、薬物によっては野生型酵素の数十倍の活性を示すことが分かり、十分に研究されていない UGT1A5 が、UGT1A3 や UGT1A4 とともに薬物代謝に寄与してい

ることを明らかにした。また、UGT 発現系を用いて、新規に開発された尿酸生成抑制剤のフェブキソスタットが、UGT1A1, 1A8 及び 1A9 により抱合を受けることを明らかにした。両研究で、これまでに生城客員准教授が融合研究のために作製したヒト UGT 発現系が著しく有効であることが実証された。一方、UGT 発現酵母菌体を用い安定、かつ簡便なアシル抱合体が合成できることを示し、この系は臨床での薬物濃度測定の基本となる標準物質作成に有用であることも報告された。

討論では本研究による特許取得の可能性と今後の製薬会社との共同研究のあり方について質問があり、討議が行われた。

UDP-グルクロン酸転移酵素 1 型ファミリー共通エクソン変異 (p. 364L) の薬剤代謝に及ぼす影響

丸尾良浩、三村由卯

滋賀医科大学小児科

Effect of a mutation in the common exon (p.P364L) of the human UDP-glucuronosyltransferase 1 family on drug metabolism

Yoshihihiro Maruo, Yu Mimura

Departments of Pediatrics' Shiga University of Medical Science

はじめに

UDP-グルクロン酸転移酵素ファミリーは薬剤代謝の第2相を担う主要な酵素である。これまでに私たちはこの酵素群の多型を発見し、薬剤代謝への影響を明らかにしてきた[1]。UGT1 サブファミリーの薬剤代謝に影響を及ぼす遺伝子多型・変異のこれまでの研究はUGT1 のエクソン1 についてのみであった。しかし、UGT1 においては、共通エクソンの多型・変異が薬剤代謝に大きな影響をおよぼすと考えられる。今回、私たちはUGT1 共通エクソンの p. P364L 変異が薬剤代謝に及ぼす影響を検討した[2]。

UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) ファミリーには17 のアイソフォームが存在する。これら酵素により膨大な数の薬剤や、生体内物質の代謝・解毒が行われている。タンパク構造の類似性により1 型 (UGT1) と2 型 (UGT2) のサブファミリーに分けられる。なかでもUGT1 には UGT1A1-UGT1A10 の九つのアイソフォームが属する。UGT1 はユニークな遺伝子構造をもち、基質特異性を決めるエクソン1 が各アイソフォームの数だけ存在し、選択的スプライシングにより、共通エクソン2-5 と mRNA レベルでつなぎ合わせることで生成される (図1)。

これまで私たちは、日本人における1 型ファミリー (UGT1A1-UGT1A9) の多型を発見し、薬剤代謝への影響を明らかにしてきた。我々の研究を含め、UGT1 の多型の研究は各エクソン1 に存在するものに限られることが多く、共通エクソンにおける変異がUGT1 全体にどの

ような影響を与えるかについての検討はほとんどされていなかった。今回、私たちグループがこれまでに発見報告してきた、UGT1 の共通エクソン4 に存在する c. 1091C>T:p. P364L 変異について検討した。

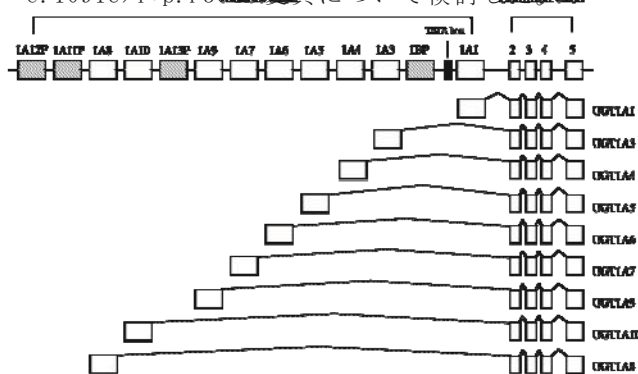


図1 UGT1 の選択的スプライシング

UGT1 共通エクソンの多型解析

健康ボランティア 187 人の末梢血リンパ球より、PCR 法にてUGT1 の共通エクソン2-4 を増幅、ダイレクトシーケンス法にて塩基配列を決定した。187 人中2 人に p. P364L 変異を同定した。ヘテロ接合体であった。これより日本人における p. P364L の頻度は0. 0053 であることが明らかになった。p. P364L は遺伝子多型ではな

かったが、比較的頻度の高い変異であることが明らかになった。

p. P364L をもつ UGT1 アイソフォームの薬

剤代謝に及ぼす影響の検討

UGT1 各アイソフォームの発現臓器の cDNA より PCR 法で増幅し、p. CR3.1 にライゲーションし野生型の発現ベクターを作成した。Mutan Km kit を用い site directed mutagenesis 法で、各野生型 UGT1 の発現ベクターに p. P364L 変異 (1091C>T) を導入した。

リポフェクション法で作成した発現ベクターを COS7 細胞に取り込ませ、すべての UGT1 アイソフォームにおいて野生型と変異型 (p. P364L) を発現させた。

発現させた各 UGT1 に β -estradiol、acetaminophen、propofol、lamotrigine など、臨床現場で頻用され、かつ UGT1 により主として代謝・解毒される薬剤を反応させ、高速液体クロマトグラフィー並びに薄層クロマトグラフィーを用いグルクロン酸抱合された薬剤を測定し、代謝活性の変化を検討した。

β -estradiol は UGT1A1、1A3、1A7、1A8、1A10 で代謝された。p. P364L により 1A1、1A7、1A8、1A10 の活性が 26.5%~42% に酵素活性が低下した。一方で 1A3 においては酵素活性の低下を認めなかった。acetaminophen においては、1A1、1A6、1A9 に P364L 変異が存在すると 5%~50% に酵素活性が低下した。Propofol においては 1A7、1A8、1A9、1A10 において 21.9~71.2% に酵素活性が低下した。Lamotrigine は 1A4 のみ代謝され、野生型で認めていた UGT1 A4 の基質阻害が解除された。この現象は imipramine、cyproheptadine でも同様に基質阻害の解除が認められた。

p. P364L は健康日本人において遺伝子頻度が 0.0053 であり比較的頻度の高い変異であり、ほとんどのアイソフォームで酵素活性の低下を招いた。UGT1A ファミリーは非常に多くの薬剤、内因性ホルモン、植物性フラボノイドや発がん物質などを代謝しており、副作用や疾病の発現を考えるにあたり重要な変異である。この結果は共通エクソンに存在する変異の重要性をも示している。個々の患者の遺伝的特性に合った治療を実現化するには UGT1 共通エクソンを含めて薬剤代謝に関わる全てのアイソフォームを総合して検討し臨床と関連した更なる研究を行うことが必要である。

文献

- [1] Maruo Y, Takahashi H, Matsui K, Sato H, Takeuchi Y. Phase II drug metabolism and individualized drug therapy: a focus on functional genetic variation in UDP-glucuronosyltransferases. *Current Pharmacogenet Personal Med*, 8: 146-166, 2010.
- [2] Mimura Y, Maruo Y, Ohta Y, Sato H, Takeuchi Y. Effect of common exon Variant (p. P364L) on drug glucuronidation by the human UDP-glucuronosyl transferase 1 family. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*.

個の薬物療法を目指した臨床薬理学的アプローチ

寺田 智祐

滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部

Clinical Pharmacological Approaches toward the Personalized Pharmacotherapy

Tomohiro TERADA

Department of Pharmacy, Shiga University of Medical Science Hospital

近年、がん領域を始めとする様々な疾患領域で、切れ味は鋭いが有害事象の発現頻度も大きい新薬が続々と上市されている。またその中には、ドラッグラグ解消のために早期に日本で承認され、日本人のデータが乏しい医薬品も少なくない。これら医薬品の有効性や安全性の担保は、主に製造販売後調査や特定使用成績調査に委ねられているのが現状であり、特にハイリスク医薬品については薬物間相互作用や遺伝子多型の影響を精査するなど、実地臨床におけるエビデンス作りが重要である。その実現のためには、「臨床薬理学」を基軸にした、基礎と臨床研究のシームレスな相互乗り入れによるハイリスク医薬品の個別化薬物療法の確立、並びに薬物血中濃度解析や遺伝子多型解析を日常診療の一環として実践できるオーダーメイド薬物療法実施の院内基盤整備が重要である。本研究では、腎がん治療薬として使用されている経口分子標的抗がん剤スニチニブと、ビッグアナイド系糖尿病治療薬であるメトホルミンの成果について紹介する。

昨年度の発表会において、薬物排出ポンプ BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, ABCG2 で、多様な抗癌剤を輸送し、薬剤耐性に極めて重要と考えられる ABC トランスポーター) の機能低下を引き起こす遺伝子多型によって、スニチニブの血中濃度が著しく上昇することを報告した。そこで、Bcrp 遺伝子欠損動物を用いて、スニチニブ体内動態特性を精査した。その結果、スニチニブを経口投与した場合の濃度曲線下面積 AUC は、欠損型マウスで野生型マウスの約 4 倍大きかった。一方、静脈内投与では AUC (濃度曲線下面積) に差が認められなかった。従って、Bcrp の機能低下による血中濃度の上昇は、消化管における吸収促進が大きく関与していることが判明した。また、透析施行中の患者に、スニチニブが投与された症例を経験した。透析日と非透析日でスニチニブの体内動態パラメータを算

出したところ、両者に有意な差は認められなかった。さらに外来受診時に定期的に血中濃度を測定したところ、動物実験で示されている有効血中濃度範囲を安定して維持していることが分かった。スニチニブ治療を 2 サイクル行った後の画像評価では、肺転移巣が部分奏効 (PR) と評価された。このように、血中濃度測定を実施することによって、透析患者においてもスニチニブの治療を安全に施行できることが示された。

メトホルミンは腎排泄型の薬物であり、有機カチオントランスポーター群 (側底膜の膜電位依存性有機カチオントランスポータ、OCT (Organic Cation Transporter) と刷子縁膜の H⁺/有機カチオントランスポータ、MATE (Multidrug And Toxin Extrusion)) によって尿細管分泌が媒介されている。これまで OCT の遺伝子多型によってメトホルミンの血中濃度が影響を受けることが報告されていたが、MATE の影響については不明であった。そこで、48 名の糖尿病患者を対象にして、ファーマコゲノミクス解析を行った。その結果、MATE の遺伝子多型とメトホルミン経口クリアランスの間には、有意な相関は認められなかった。これは MATE の遺伝子多型をホモで有する患者は少なく、ほとんどがヘテロ患者であったことが原因として考えられた。そこで、Mate1 遺伝子欠損マウスを用いて薬物動態解析を行ったところ、欠損型では著しい血中濃度の上昇が認められたが、ヘテロ型と野生型マウスはほぼ同一の血中濃度プロファイルを示した。従って、メトホルミンの血中濃度の個体差には、MATE の遺伝子多型は大きく寄与しないことが推察された。

文献

- [1] Mizuno T, Terada T, Kamba T, Fukudo M, Katsura T, Nakamura E, Ogawa O, Inui K: ABCG2 421C>A polymorphism and high exposure of sunitinib in a patient with renal cell carcinoma. Ann. Oncol.,

21(6):1382-1383, 2010.

- [2] Toyama K, Yonezawa A, Tsuda M, Masuda S, Yano I, Terada T, Osawa R, Katsura T, Hosokawa M, Fujimoto S, Inagaki N, Inui K: Heterozygous variants of multidrug and toxin extrusions (MATE1 and MATE2-K) have little influence on the disposition of metformin in diabetic patients. *Pharmacogenetics*, 20(2):135-138, 2010.

シトクロムP450とUDP-グルクロン酸転移酵素発現系を用いた迅速な薬物代謝解析の臨床応用

生城 真一

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

Application of a co-expression system of cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase to rapid analysis of drug metabolism

Shinichi IKUSHIRO

Department of Biotechnology, Faculty of Engineering, Toyama Prefectural University

はじめに

医薬品の薬効、副作用発現に対する遺伝的背景を把握して、薬物動態関連酵素における遺伝子多型に基づいたテーラーメイド医療の実現が期待されている。特に代謝に関わるシトクロムP450 (P450)、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) や吸収排泄に関わるトランスポーターなどが薬剤への応答性に重大な影響を持つと考えられているが、これら酵素群は協調して機能していることからヒトでの代謝様式を予測するためには総合的な理解が必要である。このような背景から、*in vitro*での薬効、副作用の予測可能な解析系の構築を目指し、酵母をはじめとした各種発現系を用いてヒト及び実験動物由来薬物代謝酵素遺伝子を発現させることによりさまざまな薬物の迅速な代謝解析を可能にしてきた [1]。特に複数の薬物代謝酵素を導入した遺伝子改変酵母による薬物代謝測定系は、新規医薬品の代謝様式解明や代謝物調製に有用であることが示されている [2]。本報告では、現在進行中である2つの共同研究 (1.

活性亢進を示すUGT1A5の新規遺伝子多型の機能解析、2. 痛風・高尿酸血漿治療薬の抱合代謝解析) について報告する。

活性亢進を示す UGT1A5 の新規遺伝子多型の機能解析

ヒトUGT1A5はUGT1遺伝子ファミリーに属する分子種であり、UGT1遺伝子複合体より選択的スプライシングにより作り出される。ヒトにおいてはUGT1分子種は多くの薬物代謝に関与しており、その遺伝子多型は薬効、副作用発現に影響を及ぼすことが指摘されてきた。近年、UGT1A5は主に腸管に発現することが明らかにされたが、アミノ酸相同性の高いUGT1A3やUGT1A4が多くの薬物代謝に寄与しているのに対して、その機能については不明な点が多い。最近、丸尾らは日本人におけるUGT1A5の新規遺伝子多型を見いだした [3]。本多型はUGT1A5前半領域に複数のアミノ酸置換を伴う変異が生じており、本酵素の活性変動が予想された。動物細胞を用いた変異UGT1A5遺伝子の発現系を構築してその抱

合活性の評価を行ったところ、野生型と比較しておよそ数十倍の活性亢進を示し、UGT1A3と同程度の活性を有することが明らかとなった。これまでに知られているハプロタイプの遺伝子型をもつ分子種との比較より、4つのアミノ酸変異が活性亢進に寄与していることが推定された。また、UGTの立体構造予測より、これらアミノ酸残基は触媒ドメインのUDP-グルクロン酸結合に関与する領域に位置すると予想される。本新規遺伝子多型を有するUGT1A5は、その活性亢進よりUGT1A3やUGT1A4とともに薬物代謝に寄与している可能性が示唆された。

痛風・高尿酸血症治療薬の抱合代謝解析

近年開発されたフェブキシostat (FXS)は、非プリン骨格の新規尿酸生成抑制剤であり、従来の治療薬よりも有効性、安全性、使用性の点で優れている。高尿酸血症は多くの生活習慣病との関連性が報告されており、今後FXSは生活習慣病治療薬との併用が大幅に増加すると予想される。本剤はグルクロン酸抱合が主代謝経路であるが、分子種の同定、薬物相互作用の有無、薬物動態に関する情報が乏しく、きめ細やかな薬物療法の確立のためにはこれらの情報収集が必須である。そこで、本研究ではFXSによる安全な痛風治療法の確立を目的として、グルクロン酸抱合代謝に焦点をしばって解析をおこなっている。ヒト肝臓ミクロソームにおけるFXS抱合代謝物を解析したところ、カルボキシル基がエステル型抱合をうけるアシル抱合の生成が見られた。ヒトUGT発現系を用いた代謝解析よりUGT1A1, 1A8及び1A9の複数の分子種により抱合化を受けることが示された。さらに肝臓ミクロソームにおけるUGTタンパク発現及び活性相関よりFXS抱合にはUGT1A1の寄与が大きいことが示唆された。さらにUGT1A1における遺伝子多型 (UGT1A1*6, 1A1*28) が及ぼすFXS代謝能の解析

をおこなう予定である。また、FXSのアシル抱合体はその特性よりグルクロン酸が分子内転位をおこなうなど不安定であり、複数の異性体に変換される。それゆえ血中代謝物測定に必要とされる標準品の合成が困難であるが、UGT発現酵母菌体を用いることにより安定にかつ簡便にアシル抱合体を合成することが可能であり、臨床現場での薬物濃度測定に有用な技術であると考えている [4, 5]。

今後、真の意味で基礎と臨床の融合を目指して、薬物代謝酵素発現系を用いたヒト薬物代謝過程の分子基盤の解明を通して、医薬品の適正使用のための情報支援や個体差を考慮したテーラーメイド医療の確立に貢献していきたい。

文献

- [1] Uchihashi, S., Fukumoto, H., Onoda, M., Hayakawa, H., Ikushiro, S., and Sakaki, T., Multiple isoform dependent glucuronidation of a selective c-Fos/activator protein-1 inhibitor T-5224. *Drug Metabolism and Disposition*, 39:803-813, 2011
- [2] 生城真一. バイオメディア「酵母でヒト代謝物をつくる」*生物工学誌*, 89:p342, 2011
- [3] 日置菜月、岩田有吾、丸尾良浩、佐藤浩、榊利之、生城真一. ヒトUGT1A5における遺伝子多型とその機能解析第84回日本生化学大会要旨集, p134, 2011
- [4] 増山優香、安田佳織、鎌倉昌樹、榊利之、生城真一. 酵母を用いたグルクロン酸抱合体調製システムの構築, *日本農芸化学会 2011 年度大会講演要旨集*, p222, 2010
- [5] Nishikawa, M., Masuyama, Y., Hasegawa, T., Kamakura, M., Sakaki, T., and Ikushiro, S., Whole cell-dependent production of acyl glucuronide using genetically engineered budding yeast. 第26回日本薬物動態学会年会講演要旨集, p250, 2011

第5回 基礎・臨床融合の学内共同研究発表会

動脈硬化に関する共同研究と今後の展開

日時： 平成23年10月24日(月)16時～18時まで
場所： 大会議室(管理棟3階)
研究責任者： 三浦克之(社会医学講座公衆衛生学部門)
村田喜代史(放射線医学講座)
司会： 三浦克之(社会医学講座公衆衛生学部門)

講演者：

1. 藤吉 朗(社会医学講座公衆衛生学部門・特任助教)
2. 永谷幸裕(放射線医学講座・助教)
3. 横井俊宏(脳神経外科学講座・助教)

はじめに

動脈硬化は心疾患・脳血管疾患の主要な原因であるが、近年の画像診断技術の急速な進歩により、疾患発症前の潜在性動脈硬化の精密な評価が可能になってきた。潜在性動脈硬化に関する研究は、動脈硬化の原因探索のみならず、臨床現場における将来予測・早期介入の手法開発のための大きな可能性を秘めている。

2002年に日米の潜在性動脈硬化比較研究(ERA-JUMP)から始まった草津市住民における疫学研究は、その後、滋賀動脈硬化疫学研究(SESSA)に発展し、社会医学講座、生活習慣病予防センター、放射線医学講座、内科学講座など学内の基礎医学・臨床医学講座が協力して研究を推進してきた。研究はさらに脳動脈硬化、認知症をターゲットに含むことになり、脳神経外科学講座、MR医学総合研究センターを含め、学内11部門が共同で進めている。

本発表会では、本研究の経過と研究成果、および、近年の冠動脈硬化および脳動脈硬化の研究の進歩と今後の展望について、社会医学講座公衆衛生学部門、放射線医学講座、脳神経外科学講座の3人の若手研究者から報告がなされた。発表会には学長、副学長をはじめ計35名の出席があり、研究の今後の方向性などについて活発な討論がなされた。

A Series of Population-based Epidemiological Studies on Subclinical Atherosclerosis in Shiga, Japan : outline, findings, and future directions

藤吉 朗¹⁾, 三浦克之¹⁾, 上島弘嗣^{1,2)}

ERA JUMP Research Group, ACCESS Research Group, SESSA Research Group

1) 滋賀医科大学公衆衛生学部門

2) 滋賀医科大学生活習慣病予防センター

Akira FUJIYOSHI¹⁾, Katsuyuki MIURA¹⁾, and Hirotsugu UESHIMA^{1,2)}

1) Division of Health Science, Department of Health Science, Shiga University of Medical Science

2) Lifestyle-Related Disease Prevention Center, Shiga University of Medical Science

Abstract The population trend in cardiovascular risks in Japan has changed remarkably over the past few decades. To examine whether such trend has been translated in subclinical atherosclerosis, we have been conducting series of population-based epidemiological study on subclinical atherosclerosis in Shiga, Japan. We will briefly describe the outline of those epidemiological studies and some of our notable published findings as well as future direction of those studies.

Keyword population-based, epidemiology, cardiovascular, coronary artery calcification, intima-media thickness

INTRODUCTION

Scope of the epidemiological study

To conduct our research, we have made use of epidemiological studies. *Epidemiology* is often defined as “the study of the distribution and determinants of health-related states or events in specified populations and the application of this study to control of health problem.”[1] Not surprisingly, the scope of epidemiological studies differs from that of clinical trials. In general, the target populations for clinical trials are groups of patients with certain pre-determined features that are characteristic of the disease or disorder of interest. The main purpose of a clinical trial is to evaluate the efficacy, as well as the adverse effects of the administered intervention, such as pharmaceutical treatment or surgery. Typically, the ultimate goal in conducting such trials is to establish an effective *treatment* for the ailing patient.

In contrast, the main objective of epidemiological

studies is “to identify the etiology or the cause of disease and the risk factors—that is, factors that increase a person’s risk for a disease,”[2] usually by observing the frequency and the distribution of the disease at a population level. This is carried out by evaluating effects of certain *exposures* (smoking, alcohol drinking, and diet, for example) over *outcomes* (death, disease, or other endpoints such as weight change, etc) and determining if there is a causal relationship between the two. Its ultimate goal is to bring about *prevention* of a disease and improve the overall *health* at a population level. Epidemiologists often study a “sample” (i.e. a group of people) from a general population (i.e. a population-based study) in order to ensure the study findings are applicable to “ordinary” people rather than being exclusive to “patients”.

Within this frame of mind, our department has been conducting multiple population-based epidemiological studies in the subject of cardiovascular disease prevention.

Received May 23, 2012

Correspondence: Akira Fujiyoshi, MD, PhD.

Address: Department of Health Science, Shiga University of Medical Science.
Seta-tsukinowa cho, Otsu, Shiga, 520-2192 Japan.

The Seven Countries Study and more recent trends

The Seven Countries Study is a milestone of epidemiological studies in the field of cardiovascular disease. Ancel Keys at the University of Minnesota, and his colleagues in seven countries, posed the hypothesis that differences among populations in the frequency of heart attacks and stroke would occur in some orderly relation to lifestyle, particularly composition of the diet, and especially fat content within the diet. To test this theory, surveys were carried out from 1958 to 1964 in populations of men aged 40-59 years in eighteen populations in seven different countries. A follow-up of deaths in the cohort has been maintained to the present day.[3] This study was the first to explore associations among diet and risk; clearly demonstrating the causal relationship between serum cholesterol level and risk of coronary heart disease, even among different ethnic groups.[4]

Among the Seven Countries Study populations, aged 40-59 years in the late 1950s to the early 1960s, the mean cholesterol level for the Japanese sample was around 165 mg/dL and the mean for the United States (US) sample was 240 mg/dL[4]- a difference of about 75 mg/dL between these two populations. However, when the post World War II generation aged, the differences in cholesterol levels between Japan and US has diminished: the levels being increased in Japan, and decreased in US.[5] Some other cardiovascular risk factors, such as smoking and high blood pressure, have remained less favorable in Japan compared to US, although these two particular risk factors among Japanese population have improved over the past few decades. **Figure 1** shows more recent results of the two national surveys, one conducted in Japan and the other in US. It illustrates how the levels of some cardiovascular risk factors are close or even less favorable in Japan compared to US.

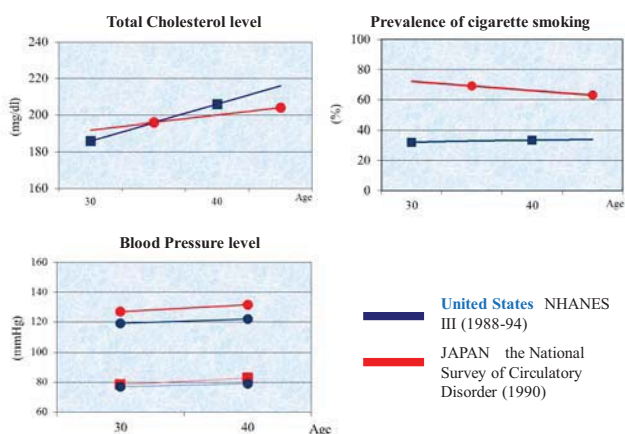


Figure 1. Comparison of Cardiovascular Risk Factors among those aged 30 to 40s between US and Japan.

Despite such trends in risk factors between the two

countries, actual coronary heart disease (CHD) mortality has remained lower in Japanese populations compared to US populations.[6] This gap of a similar CHD risk profile with less actual CHD mortality in Japan, has drawn the attention and interest of many research groups. This gap is sometimes call the “Japanese paradox”. [5] In order to examine whether similar gap is observed in subclinical atherosclerosis among middle-aged adults in Japan and US, we began the first set of our cardiovascular epidemiological studies: “the ERA JUMP (*E*lectron-*B*eam *T*omography and *R*isk *A*ssessment among *J*apanese and *U*S *M*en in the *P*ost World War II Birth Cohort) study.”

STUDY OUTLINES

Figure 2 is an outline for the progression of our cardiovascular epidemiological studies, beginning with the ERA JUMP study and leading to the combined studies.

ERA JUMP

In brief, ERA JUMP is an international collaborative study, modeled after the Seven Countries Study, where the sample population was 40 to 49 year-old men. Our group at Shiga University of Medical Science (SUMS) has served as a Japanese Center for the study and enrolled 300 men aged 40 to 49 years by random selection from the residents registry in Kusatsu City, Shiga, Japan. The registry contained information on name, birth date, and address of all residents in the city. Commencement of the survey at our site was in 2002 and its completion was in 2004. Further details of the ERA JUMP study will be discussed later.

ACCESS

In the following year (2005), our group alone expanded the ERA JUMP study to include those in their 50s. Shortly afterwards, a contract research study on LpPLA₂ (lipoprotein-associated phospholipase A₂) with a pharmaceutical company had come into fruition. The target population of this contract study was similar to the expanded study, and we were thus able to integrate both studies into one population study. The integrated research was named “*A*therosclerosis *C*ase-*C*ontrol and *E*pidemiology of *S*ubclinical *S*tate” (ACCESS) Study. As the name indicates, this study population consists of approximately 600 cases (i.e. those with CHD), and 1200 controls (those without CHD), both groups aged 40-79 years, a much wider age range than the ERA JUMP study. These two populations were surveyed from 2005 through 2008 with almost the exact same methods as used in the ERA JUMP study.

Follow-up Studies

In 2008, we started the follow-up survey for ERA JUMP,

and completed it in 2009. The follow-up survey for the control participants of ACCESS has been initiated in 2009 and is presently ongoing. We have renamed the study on this particular subgroup (approximately 1200 control participants of the ACCESS study) as *Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA)*. Recently, we have added a cognitive function test (*Cognitive Assessment Screening Instrument: CASI* [7]) to our survey. Furthermore, we have started including brain magnetic resonance imaging (MRI) in this study through collaborations with the Department of neurosurgery and the Molecular Neuroscience Center at SUMS. Ageing is one of the major recent trends seen worldwide.[8] Without doubt, cognitive decline will become more prevalent as our population ages. Increasing evidence has shown that cognitive decline and atherosclerosis are more closely related than previously thought.[9,10] CASI is shown to capture the early phase of cognitive decline.[11] MRI can detect subclinical atherosclerosis as well as other degenerative changes in the brain. By adding these two modalities to our initial measures of subclinical atherosclerosis, we will obtain more methods in assessing pathophysiology of cognitive decline. Thus, we aim to elucidate links between *sub-clinical atherosclerosis* and *mild cognitive impairment* in order to understand factors that influence cognitive decline.

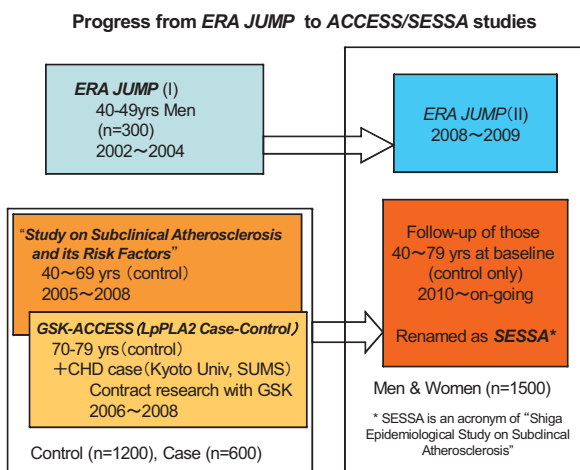


Figure 2. Outline of the series of epidemiological studies and their progression.

FINDINGS

Key findings ERA JUMP

The ERA JUMP study was the first international epidemiological study to assess measures of subclinical atherosclerosis in population-based cohorts using standardized methods. Primary aims of this study are: (1) to test the null hypotheses that there are no differences in the prevalence of coronary artery calcification (CAC) and

levels of carotid intima-media thickness (IMT) among men aged 40 to 49 years, sampled from general populations with different CHD mortality risk despite very similar traditional risk factor profiles. Population-based samples of Caucasians in Allegheny County, Pennsylvania, U.S. and of Japanese in Kusatsu, Shiga, Japan, as well as of Japanese Americans (the offspring of the participants in the Honolulu Heart Program) were obtained. The ERA JUMP Study has also examined population-based samples of 302 Korean men aged 40-49 in Ansan, South Korea,[12,13] and 107 African American men aged 40-49 in Allegheny County, Pennsylvania, U.S.[14]

The distribution patterns of cardiovascular risk factor observed in the ERA JUMP study were consistent with those found in the two National Surveys, as mentioned earlier. Both US-Caucasians and Japanese in Japan had similar levels of mean LDL-cholesterol: 134 mg/dL for the Japanese sample and 135mg/dL for the US-Caucasian sample. Except for levels of obesity and HDL-cholesterol, the Japanese sample population had less favorable CHD risk factor profiles compared to US-Caucasians: prevalence of hypertension (24% versus 15% for Japanese versus US-Caucasian samples, respectively), prevalence in current smoking (47 % versus 7%), fasting glucose level (106 mg/dL versus 101 mg/dL), prevalence of diabetes mellitus (5.0% versus 3.2%).[15] Interestingly, however, our study shows lower level of coronary artery calcification (CAC), a good measure of atherosclerotic burden of coronary artery, in Japanese compared to US-Caucasians (**Figure 3**).[16] This parallels the “Japanese paradox”: Japanese in Japan having significantly lower levels of CAC than US-Caucasians despite similar or even less favorable risk factor levels with US-Caucasian.

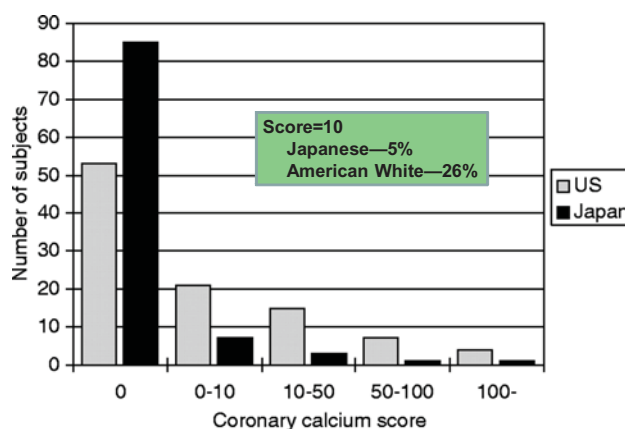


Figure 3. The distribution of coronary calcium score (Agatston score) in US-Caucasian men and Japanese men in Japan of the ERA JUMP study in 2002-2004 (adopted from *Sekikawa A et al. Int. J. Epidemiol. 2005;34:173-179*)

As a next step, we compared the prevalence of CAC (defined as Agatston score ≥ 10) and carotid IMT, both of which are measures of subclinical atherosclerosis, among the three groups: Japanese in Japan, US-Caucasians, and Japanese-Americans in Honolulu.

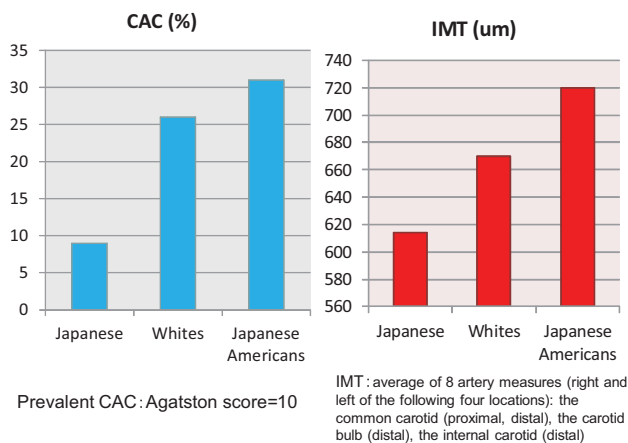


Figure 4. Prevalence of coronary artery calcification (CAC) and carotid intima-media thickness (IMT) among three sample populations in ERA JUMP: Japanese, US-Caucasians, and Japanese Americans (adopted from Sekikawa et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:417)

In an attempt to uncover the possibility of genetic factors contributing to the Japanese paradox, we have included Japanese Americans in Hawaii. These individuals should have a similar genetic background with Japanese in Japan as they are offspring of second or third generation of the Japanese who migrated to Hawaii. In **Figure 4**, Japanese in Japan have significantly lower levels of atherosclerosis in the coronary artery and in the carotid arteries (as measured by CAC and IMT, respectively) than US-Caucasians or Japanese Americans. It is unlikely that the Japanese paradox is a result of genetic factors as Japanese Americans have higher CAC and IMT levels than Japanese in Japan. In another attempt to explain this paradox, we have explored both conventional and novel risk factors in the ERA JUMP study, such as C-reactive protein, fibrinogen, PAI-1, cytokines (IL-4, IL-8, IL-10, TNF-alpha) and so on.[17-25] Based on our analyses, none of these factors so far were able to explain the difference in atherosclerosis between Japanese in Japan and U.S. populations. The results strongly suggest that it is unlikely that the differences in atherosclerosis between Japan and the U.S. are primarily a function of genetic differences, especially given the observed differences between the Japanese in Japan and Japanese Americans in Honolulu.

One strong candidate we are currently considering is the dietary intake of marine-derived n-3 fatty acid. Japan is known as a country where its rate of fish consumption is one of the highest in the world.[26] Recent studies in Japan have revealed that pharmaceutical supplementation or dietary intake of marine-derived n-3 fatty acids is significantly associated with a reduced risk of nonfatal coronary events.[27,28] Furthermore, multi-levels of evidence suggest a cardio-protective effect of serum n-3 fatty acids.[29] Thus, we evaluated serum marine n-3 fatty acids and their association with subclinical atherosclerosis. We have found that: serum levels of marine n-3 fatty acids are much higher in Japanese than in Caucasians and Japanese Americans; the

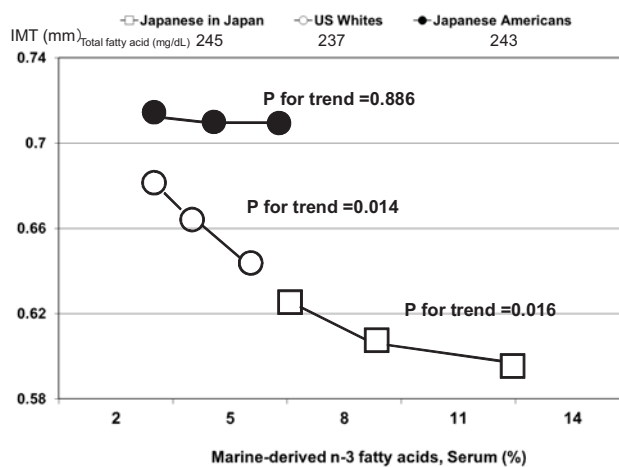


Figure 5. Cross-sectional association between intima-media thickness (IMT) of carotid artery and serum level of marine-derived n-3 fatty acid (constructed from Sekikawa et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:417)

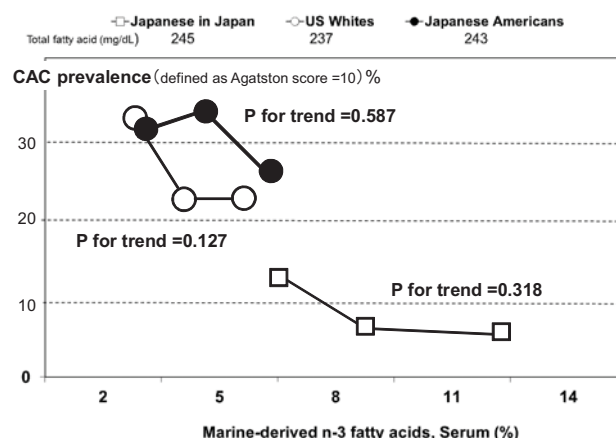


Figure 6. Cross-sectional association between coronary artery calcification (CAC) and serum level of marine-derived n-3 fatty acid (constructed from Sekikawa et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:417)

higher levels of marine n-3 fatty acids in Japanese in Japan significantly contribute to the differences in the

levels of subclinical atherosclerosis between Japanese in Japan and Caucasians (Figures 5, 6.)[15]

Other findings from ERA JUMP

The ERA JUMP study has led to many other important findings. To give some brief examples, we have found that: Japanese men, on average, have larger area of visceral adipose tissue than US Caucasian men, even in the cases of same waist circumference level.[17] This observation may support the hypothesis that East Asians are more vulnerable to diabetes mellitus compared to Caucasians, when gaining weight, due to their stronger tendency to accumulate ectopic visceral fat[30] (known as “adipose tissue overflow hypothesis”[31]). In other study, we have first reported that the Japanese had a J-shaped association with CAC,[32] which is parallel to risk of CHD. Furthermore, we have observed a positive association between CAC and serum level of cholesteryl ester transfer protein (CETP),[33] a key protein in the reverse-cholesterol transport.

FUTURE DIRECTION

The ACCESS/SESSA study is an extension of the ERA JUMP study. We have recently started reporting the findings from the cohort study (SESSA). We will continue to work on elucidating the factors that influence prevention and progression of subclinical atherosclerosis by exploring nutritional factors, including alcohol consumption, dietary fatty acids intake, presence of biomarkers (including CAC, IMT, and ectopic fat tissues), anthropometric measures, as well as genetic factors. Furthermore, because stroke remains more prevalent than CHD in Japan, we will extend our focus to atherosclerotic and degenerative changes in the brain, allowing for a broad range of cardiovascular disease study. The collection of data on cognitive function tests and brain MRI is ongoing. Long term follow-up studies that ascertain the “hard” endpoints, such as CVD events and death, will be in our scope in the near future.

Acknowledgements

We could not accomplish our studies without collaboration with many departments of SUMS (the Departments of Internal Medicine, Radiology, Family Medicine, Neurosurgery, Urology, Biochemistry and Molecular Biology, Clinical Nursing, and the Molecular Neuroscience Center) as well as our collaborators abroad, particularly: Akira Sekikawa, MD, in Pittsburgh, J David Curb, MD (diseased in January 2012 while this manuscript was in preparation), in Honolulu, both in US and Chol Shin, MD, in Republic of Korea. We

acknowledge all the other members of the ACCESS/SESSA Research Group and their contributions to the studies, particularly Takashi Kadowaki, MD, PhD for his passionate contribution to these studies. We all deeply appreciate their warm-hearted assistance and help given to us. We also acknowledge Maryam Zaid, MSc for her invaluable suggestions for the early version of the manuscript and assistance in English editing.

REFERENCES

- [1] Last JM. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
- [2] Gordis L. Epidemiology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004.
- [3] Blackburn H. Overview: The Seven Countries Study in Brief <http://www.sph.umn.edu/epi/history/overview.asp>.
- [4] Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA*, 274(2):131-136,1995.
- [5] Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb*, 14(6):278-286,2007.
- [6] Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation*, 118(25):2702-2709,2008.
- [7] Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology*, 52(5):971-975,1999.
- [8] United Nations. World Population Ageing:1950-2050. In: Division Department of Economic and Social Affairs United Nations P, ed. the 2002 World Assembly on Ageing. New York: United Nations Publications; 2001.
- [9] DeBette S, Seshadri S, Beiser A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*, 77(5):461-468,2011.
- [10] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42(9):2672-2713,2011.
- [11] Cullen B, O'Neill B, Evans JJ, Coen RF, Lawlor BA. A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(8):790-799,2007.
- [12] Choo J, Ueshima H, Curb JD, et al. Serum n-6 fatty acids and lipoprotein subclasses in middle-aged men: the population-based cross-sectional ERA-JUMP study. *Am J Clin Nutr*, 91(5):1195-1203,2010.
- [13] Choo J, Ueshima H, Jang Y, et al. Difference in carotid intima-media thickness between Korean and Japanese men. *Ann Epidemiol*, 18(4):310-315,2008.
- [14] El-Saed A, Sekikawa A, Edmundowicz D, et al. Coronary calcification is more predictive of carotid intimal medial thickness in black compared to white middle aged men. *Atherosclerosis*, 196(2):913-918,2008.
- [15] Sekikawa A, Curb JD, Ueshima H, et al. Marine-derived n-3 fatty acids and atherosclerosis in Japanese, Japanese-American, and white men: a

cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol*, 52(6):417-424,2008.

- [16] Sekikawa A, Ueshima H, Zaky WR, et al. Much lower prevalence of coronary calcium detected by electron-beam computed tomography among men aged 40-49 in Japan than in the US, despite a less favorable profile of major risk factors. *Int J Epidemiol*, 34(1):173-179,2005.
- [17] Kadowaki T, Sekikawa A, Murata K, et al. Japanese men have larger areas of visceral adipose tissue than Caucasian men in the same levels of waist circumference in a population-based study. *Int J Obes (Lond)*, 30(7):1163-1165,2006.
- [18] Kadowaki T, Sekikawa A, Okamura T, et al. Higher levels of adiponectin in American than in Japanese men despite obesity. *Metabolism*, 55(12):1561-1563,2006.
- [19] Takamiya T, Kadowaki T, Zaky WR, et al. The determinants of plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels differ for American and Japanese men aged 40-49. *Diabetes Res Clin Pract*, 72(2):176-182,2006.
- [20] El-Saed A, Sekikawa A, Zaky RW, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 with coronary calcification among American and Japanese men. *J Epidemiol*, 17(6):179-185,2007.
- [21] Matsunaga-Irie S, Ueshima H, Zaky WR, et al. Serum ghrelin levels are higher in Caucasian men than Japanese men aged 40-49 years. *Diabetes Obes Metab*, 9(4):591-593,2007.
- [22] Azuma K, Kadowaki T, Cetinel C, et al. Higher liver fat content among Japanese in Japan compared with non-Hispanic whites in the United States. *Metabolism*, 58(8):1200-1207,2009.
- [23] Sekikawa A, Ueshima H, Sutton-Tyrrell K, et al. Intima-media thickness of the carotid artery and the distribution of lipoprotein subclasses in men aged 40 to 49 years between whites in the United States and the Japanese in Japan for the ERA JUMP study. *Metabolism*, 57(2):177-182,2008.
- [24] Sekikawa A, Kadowaki T, Curb JD, et al. Circulating levels of 8 cytokines and marine n-3 fatty acids and indices of obesity in Japanese, white, and Japanese American middle-aged men. *J Interferon Cytokine Res*, 30(7):541-548,2010.
- [25] Azuma RW, Kadowaki T, El-Saed A, et al. Associations of D-dimer and von Willebrand factor with atherosclerosis in Japanese and white men. *Acta Cardiol*, 65(4):449-456,2010.
- [26] Zhang J, Sasaki S, Amano K, Kesteloot H. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. *Prev Med*, 28(5):520-529,1999.
- [27] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 369(9567):1090-1098,2007.
- [28] Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, et al. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation*, 113(2):195-202,2006.
- [29] De Caterina R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 364(25):2439-2450,2011.
- [30] Tanaka S, Horimai C, Katsukawa F. Ethnic differences in abdominal visceral fat accumulation between Japanese, African-Americans, and Caucasians: a meta-analysis. *Acta Diabetol*, 40 Suppl 1:S302-304,2003.
- [31] Sniderman AD, Bhopal R, Prabhakaran D,

Sarrafadegan N, Tchernof A. Why might South Asians be so susceptible to central obesity and its atherogenic consequences? The adipose tissue overflow hypothesis. *Int J Epidemiol*, 36(1):220-225,2007.

- [32] Okamura T, Kadowaki T, Sekikawa A, et al. Alcohol consumption and coronary artery calcium in middle-aged Japanese men. *Am J Cardiol*, 98(2):141-144,2006.
- [33] Okamura T, Sekikawa A, Kadowaki T, et al. Cholesteryl ester transfer protein, coronary calcium, and intima-media thickness of the carotid artery in middle-age Japanese men. *Am J Cardiol*, 104(6):818-822,2009.

和文抄録

日本における心血管疾患の危険因子は、過去数十年間で顕著に変化してきた。これらの変化が潜在性動脈硬化に影響を及ぼしているか否かを検証するため、我々は一般集団を対象にした潜在性動脈硬化の疫学研究を行ってきた。本稿では、それらの研究の概要、結果の一部、そして今後の展望を紹介する。

キーワード：一般集団対象、疫学、心血管、冠動脈石灰化、内膜中膜複合体厚

冠動脈硬化性病変の画像評価

永谷 幸裕 村田 喜代史
滋賀医科大学 放射線医学講座

Image assessment of coronary atherosclerotic lesions

Yukihiro Nagatani and Kiyoshi Murata

Department of Radiology, Shiga University of Medical Science

1. はじめに

心臓冠血管の硬化性変化は、非石灰化プラークや石灰化病変に代表される粥状硬化性病変等の形態的变化と血管反応性や動脈壁弾性低下等の機能的変化に大別することができる。冠動脈硬化性変化に関して、CTやMRIを用いた客観的な画像評価の現在までの進展や現状を簡単に概説する。

2. 石灰化病変の形態的評価

冠動脈石灰化の定量は、従来電子ビームCTを用いて行われてきた。石灰化定量は、100msecの間にスライス厚およびスライス間隔ともに3mmで撮影を行い、心電図同期下にR波とR波の間隔の80%を開始点として画像データの収集する方法を用いて行われた。スライスごとに冠動脈石灰化を含む範囲に、関心領域を設定、CT値が130 Hounsfield Unit (HU)を超えるピクセル数を自動的に算出させ、各石灰化病変のピークのCT値で定義された重み付け係数を、各石灰化面積に掛け合わせた数値を合計したAgatston scoreは、虚血性心疾患や心筋梗塞発症の危険度の増加と関連することが示されており、予後因子として重要な指標であると考えられている。又、Agatston scoreは中等度の危険因子を有する無症候性の冠動脈疾患患者群において一時予防が必要な患者群を精度よくスクリーニングできるとされる。電子ビームCTによる石灰化定量では、noisyな画質のため、ノイズと石灰化の鑑別困難が困難となり、定量性や再現性に影響する等の問題点がある。近年、CTの多列化に伴い、より短時間に、より広い範囲を、より高分解能に撮影することが可能となった。電子ビームCTと比較し、ノイズが少なく、微小石灰化を検出しようが、基本的にガントリー半回転程度の

データを画像再構成に用いるので、時間分解能は制限され、心拍動に起因するmotion artifactを受けやすくなるという欠点があるものの、prospective ECG gatingを用い、R-R間隔の50%を撮影データ収集の開始点とすることで、motion artifactの軽減が可能になるとされる。石灰化指数の再現性をMDCTと電子ビームCTで検討した研究では、MDCTのノイズは圧倒的に電子ビームCTと比較して少なく、かつmotion artifactに関しても、CT機種により多少のばらつきがあるものの、全体的にみれば電子ビームCTと差がなく、再現性に関してもほぼ同様であるという結果が示されており、MDCTを用いて撮影されたCT画像による石灰化定量が妥当であるといえる。(1) しかしながら、MDCTによる被曝線量の増加は解決すべき課題として残されている。石灰化指数を用いたAgatston scoreのrisk category分類に関しては、90%の症例で、低線量心電図非同期CTによる評価が通常線量の心電図同期CTの評価と一致したとされるものの(2)、こうした低線量非心電図同期CT撮影による、石灰化病変の定量的評価は困難であるのが現状である。

3. プラークの形態的評価

血管内超音波検査では、カテーテルの先端に取り付けられた超音波トランスデューサーによる血管内部の360度の断層画像により冠動脈プラークを評価することができる。100 μ mより小さなピクセルごとに、エコー信号の総パワーエネルギー値を求める方法で、プラーク内部の組成を4つの色調でカラー表示するvirtual histologyという方法を用いれば、プラーク組成を定量的に評価することが可能である。冠動脈CTAでは、検出器の多列化やデータスライス厚の最小化等により、空間分解能(ピクセルサイズ最小0.375mm)や時間分

解能の向上（最短 90msec : dual energy CT）が実現され、冠動脈プラークの陰性的中率は患者別、冠動脈セグメント別でも十分に高く、CT で病変が検出されなければ、冠動脈狭窄病変がないと評価できる一方で、依然として陽性的中率は低く、冠動脈プラークが存在する場合には、狭窄率の正確な評価に空間分解能は十分ではないのが現状である。

プラーク内の平均 CT 値により、脂質に富むプラークと線維が豊富なプラークの鑑別が可能であるかに関しては、可能であるとする報告が存在する一方で、これら二種類のプラークの CT 値には、オーバーラップが存在するとの研究結果がある。性状の異なるプラークで、平均 CT が同様になる理由としては、冠動脈は小さい（直径 3-4mm）、CT の空間分解能は十分とはいえず、部分容積効果の影響を受ける或いは冠動脈の motion artifact が無視できない点が挙げられる。又冠動脈内腔の吸収値が上昇するにつれて、プラーク内の吸収値が増加するという報告もあり(3)、プラーク内の CT 値をプラーク性状の識別に利用するには、造影剤濃度の影響を含めた多くの課題が残されている。

破綻しやすいプラークの組織学的特徴には、薄い線維性被膜や erosion が挙げられるが、現状の CT の空間分解能では検出できない。他の特徴である、病変部の血管径が近位部の病変のない領域の血管径よりも大きい (positive remodeling) や脂質に富む領域の存在や斑状の小石灰化等に関しては、CT で検出する可能性がある。病変部の血管径が近位の正常の血管径の 1.1 倍以上の場合、positive remodeling あり、又プラーク内に CT 値が 30 未満のピクセルが存在している場合、低吸収域ありとそれぞれ定義した場合、これら二つの特徴を有したプラークはそうでないものと比べ圧倒的に急性冠症候群の頻度が高かったという研究結果が示されており、実際に急性冠症候群を呈したプラークはそうでないものよりも、リモデリング指数や低吸収域容積が優位に大きいという結果も提示され(4)、CT で評価可能なこれらの特徴は、予後予測に有用となる可能性がある。

4. 血管反応性や動脈壁弾性低下の評価

血管壁の弾性は、血管内超音波を用いて、血管内圧の変化から生じる歪みの程度を RF 信号から得られるストレイン値として定量的に評価することができる。最近 CT を用いた冠動脈伸展性の評価の妥当性に関する研究結果が報告されている。この研究では、64 列 MDCT を用いて、冠動脈伸展性が（拡張中期断面積-拡張早期断面積）/（拡張中期断面積×脈圧を 100 倍した数値として計測され、冠動脈狭窄度により分類された 4 つのサブグループ間で比較されている。拡張早期

(RR45%)と拡張中期(RR75%)で再構成された画像を用いて、Window 幅 800HU、window レベル 300HU の条件のもとで、LAD 起始部で血管断面積は手動と自動で計測されているが、冠動脈の狭窄度が増すにつれて、伸展度が低下していく傾向が呈示されている。(5)この結果は過去の知見と矛盾せず、CT での冠動脈伸展性評価の妥当性を示すものと考えられる。

MRI を用いて、RCA, LMT, LAD の三か所で同様に冠動脈伸展性を算出した研究では、高齢者の糖尿病のグループの伸展性が同様の年齢の対照群よりも有意に、低下したと報告されており(6)、MRI を使用した評価は COPD 等の他の疾患群でも応用できる可能性がある。

5. CT 撮影における画質を損なうことなく、被曝線量低下を実現する試み

CT 撮影における被曝線量増加に対処する方法の一つとして、逐次近似法等の新たな再構成法が注目されている。統計学的ノイズモデル、スキャナーモデルから、複数種のノイズモデルを考慮、収集された投影データ上で 3 次元アナトミカルモデルを用いそれぞれの部位に合わせ効果的にノイズを低減できるという逐次近似法を用いれば、被曝低減ならびに、飛躍的なノイズ低減と画質向上が可能となる可能性がある。

文献

- [1] Budoff MJ, McClelland RL, Chung H et al. Reproducibility of coronary artery calcified plaque with cardiac 64-MDCT: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *AJR*. 192(3):613-617 2009
- [2] Wu MT, Yang P, Huang YL et al. Coronary artery calcification on low-dose ungated MDCT for lung cancer screening: concordance study with dedicated cardiac CT. *AJR* 190(4):923-928 2008
- [3] Cademartiri F, Mollet NR, Runza G, et al. Influence of intracoronary attenuation on coronary plaque measurements using multislice computed tomography: observations in ex vivo model of coronary computed tomography angiography. *Eur Radiol* 15(7). 1426-1431. 2005
- [4] Motoyama S, Sarai M, Harigaya H et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 54(1): 49-57. 2009
- [5] Ahmadi N, Shavelle D, Nabavi V et al. Coronary distensibility index measured by computed tomography is associated with the severity of coronary artery disease. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 4(2): 119-126.2011
- [6] Lin K, Lloyd-Jones DM, Liu Y et al. Non invasive evaluation of coronary distensibility in older adults:

a feasibility study with MR angiography. Radiology
261(3). 771-778.2011

動脈硬化に関する研究と今後の展開 脳動脈瘤研究と薬物治療

横井 俊浩, 齊藤 実, 吉村 弥生, 野崎 和彦

滋賀医科大学 脳神経外科学講座

Clinical research for atherosclerotic disease and the further progress Basic research for cerebral aneurysm and medical treatment

Toshihiro YOKOI, Makoto SAITO, Yayoi YOSHIMURA and Kazuhiko NOZAKI

Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science

Abstract Cerebral aneurysmal subarachnoid hemorrhage is devastating disease for human living, however, effective medical treatment has not been established. Recent reports have shown that regression of some inflammation related mediator have protective effects in experimental cerebral aneurysm models. We corroborated the effectiveness of some pleiotrophic effect that downregulate inflammation related mediator mandate to form cerebral aneurysm. We show here mainly laboratory investigation which is deeply related to clinical research for atherosclerotic disease.

Keyword atherosclerotic disease, cerebral aneurysm, subarachnoid hemorrhage, pleiotrophic effect and laboratory investigation

1. はじめに

破裂脳動脈瘤は年間、人口 100,000 人に 10 人の割合で発症し、この内 26-42%は死亡する、予後が非常に不良な疾患の一つである。そのため、近年 MR angiography (MRA)、CT angiography (CTA) などの普及に伴い、未破裂脳動脈瘤の発見と破裂前の予防的治療が行われている。一方、未破裂脳動脈瘤の年間破裂率は 1~2.3%程度と報告されているが、外科的な治療法以外に、脳動脈瘤増大、破裂を予防する方法は確立されていない。

破裂危険因子としては、動脈瘤の大きさ、高血圧、喫煙、多発例や家族歴などが挙げられており、脳動脈瘤の発生には環境因子だけでなく、遺伝的な要素も関与していることが示唆されている。近年では遺伝子の解析やそれに伴う病理学的な検討、コンピューターシミュレーションによる血流の解析等により、動脈瘤の発生の原因や増大、破裂のメカニズムの解析が試みられている。現時点では、脳動脈瘤破裂の危険性を予測

する因子として、大きさ、形状や動脈瘤の家族歴などが指標となっているが、将来的に動脈瘤壁の安定性を評価する方法が開発されれば、より正確な情報を患者に提供することが可能になると期待される。本稿では、脳動脈瘤発生の機序、動脈瘤を抑制させることを意図した薬物治療に対する研究等を中心に、脳血管動脈硬化性変化に関する研究につき、いくつかの文献を踏まえて紹介する。

2. 実験的脳動脈瘤モデルの開発

ヒト脳動脈瘤手術標本を用いた研究では、病理学的特徴が明らかにされてきたが、その知見は完成された脳動脈瘤の病理組織所見にとどまり、脳動脈瘤形成初期における変化を観察することは不可能である。また、ヒト脳動脈瘤標本は様々な遺伝的背景や後天的要素が入り混じったヘテロな集団となるため、遺伝子レベルでの解析は困難である。これらの限界を打破して、脳動脈瘤形成、増大、破裂に至る分子メカニズムを解

Received May 23, 2012

Correspondence: 滋賀医科大学脳神経学講座 横井俊浩
〒520-2121 大津市瀬田月輪町

析するために開発されたのが、実験的脳動脈瘤モデルである。このモデルは、閉塞内頸動脈の対側脳血管に脳動脈瘤が生じやすく、脳動脈瘤患者に高血圧の合併が多いという疫学的データを根拠として考案された

(1)。このモデルによって誘発された脳動脈瘤は、発生部位、病理組織学的所見などにおいてヒト脳動脈瘤と酷似している。またこの誘発脳動脈瘤は実際にくも膜下出血を起こすことが確認されている。脳血管に直接的処置を加えることなしに慢性的に脳動脈瘤が誘発され、かつ破裂するこの動物モデルは、ヒト脳動脈瘤およびその破裂によるくも膜下出血の経過との類似性が極めて高い。ラットを用いた最初の報告以来、サル(2)、マウス(3)においても同様な方法で脳動脈瘤誘発が報告されている。特に、マウスモデルは遺伝子改変動物を用いることにより、単一遺伝子の脳動脈瘤形成、増大過程における役割を解析する際に利用される。

3. 脳動脈瘤の病理

脳動脈瘤は neck、dome に分けられる嚢状動脈瘤が大部分を占めている。破裂脳動脈瘤の破裂部分の検討では、動脈瘤壁の薄い部分で破裂しており、破裂部位はその多くが dome の部分である。

脳動脈瘤の病理所見としてよく知られているのは、内弾性板の消失や中膜平滑筋細胞消失といった血管壁の退行変性である。また、破裂部分は壁の最も薄い部分でありフィブリン栓子によりカバーされている。動脈瘤の外膜では、マクロ形態学的には正常であるが、リンパ球やマクロファージなどの炎症細胞の浸潤がみられ、外膜から中膜にかけて補体や免疫グロブリンの沈着がみられる(4)。内膜を覆う一層の内皮細胞を電子顕微鏡で観察すると ballooning や vacuole formation などの形態学的変化がみられ、脳動脈瘤壁では内皮細胞の機能障害が起こっていることが示唆される。細胞外基質の変化は著明で、内弾性板は光学顕微鏡レベルでは完全に消失し、電子顕微鏡でみると弾性繊維は断裂し繊維状の構造を失っている。動脈瘤壁では tissue plasminogen activator(t-PA)や matrix metalloproteinase(MMP)-2,9 といったプロテアーゼの発現が亢進しており、細胞外膜の分解を促進していると思われる(5)。

4. 脳動脈瘤の形成機序

実際にこれまでラットおよびマウスの実験的脳動脈瘤モデルにより、脳動脈瘤形成、増大過程の分子メカニズムの一端が解明されてきた。ラットに誘発された実験的脳動脈瘤壁の検討から、脳動脈瘤壁の中膜平

滑筋細胞がアポトーシスを起こしていることが明らかにされた(6)。アポトーシスを誘導する因子として注目されているのが、inducible nitric oxide synthase(iNOS)と interleukin-1 β (IL-1 β)である。iNOS は血管壁の恒常性の維持や炎症反応にかかわる重要な因子である一酸化窒素(NO)を合成する酵素であり、主としてマクロファージなどの炎症細胞で発現して、血管壁を傷害する作用やアポトーシス誘導作用があることが知られている。マウスモデルの検討からは、iNOS の発現は初期変化の中膜、外膜において亢進しており、iNOS ノックアウトマウスではコントロールマウスと比較して、形成された動脈瘤のサイズが有意に小さくなることが報告された(7)。また、iNOS ノックアウトマウスでは、一本鎖 DNA(ssDNA)陽性のアポトーシス細胞の数が減少している。このことは iNOS が中膜平滑筋細胞のアポトーシスを促進することによって、脳動脈瘤増大に寄与していることを示唆している。

IL-1 β は炎症性サイトカインであり、caspase-1 により切断されて活性型となる。IL-1 β もまた、脳動脈瘤形成初期病変において主として中膜平滑筋細胞により産生され、そのノックアウトマウスでは、advanced stage の大きな動脈瘤は少なくなる傾向があった(8)。このことは、脳動脈瘤壁での炎症反応が脳動脈瘤増大を促進しており、IL-1 β がその主要な mediator の一つであることを示している。脳動脈瘤はヒトにおいても動物モデルにおいても血行力学的負荷がかかる部位に生じることから、血行力学的負荷が脳動脈瘤形成のきっかけになることが予想される。脳動脈瘤は血行力学的負荷に対する血管 remodeling が障害され、何らかの理由で退行変化が増殖性変化を上回ったときに生じると考えられている。この過程の中で、炎症や apoptosis と並んで細胞外基質の分解や血管内皮細胞の機能障害が大きな役割を果たしていることが予想される。

また、いくつかの inflammation に関与する因子が脳動脈瘤形成に重要な役割を果たしているとの報告がある(9)。実際、ヒトにおいて macrophages などの inflammatory cells が破裂脳動脈瘤および未破裂脳動脈瘤の両者における脳動脈壁に発現していることが報告されている(4,10)。白血球の浸潤が平滑筋細胞層や collagen fibers の障害や消失に関連し、また、脳動脈瘤患者における血清中の cytokines、collagenase、elastase の濃度に変化が見られる(11,12)。inflammation に関与する因子として、Nuclear factor κ B (NF κ B)、Tumor necrosis factor- α (TNF- α)などが挙げられる。

5. 脳動脈瘤に関する薬物治療

近年、HMG-CoA還元酵素阻害薬服用によりヒトの腹部大動脈瘤の増大抑制、破裂による死亡率の軽減効果が得られたとの報告をもとに、小さな腹部大動脈瘤に対するHMG-CoA還元酵素阻害薬を用いた薬物治療が推奨されている(13)。脳動脈瘤に関しては、実験的脳動脈瘤の動物モデルにおいて、HMG-CoA還元酵素阻害薬などの薬剤の投与により、動脈瘤の増大が抑制されたという報告がなされた(14)。また、脳動脈瘤を有する家系の解析から、脳動脈瘤の発現が特定の遺伝子領域に連鎖することが報告されつつあり、さらに腹部大動脈瘤などと同じ遺伝子領域に連鎖することも報告されている(15)。これらの臨床データをもとに、今後、脳動脈瘤の発生や増大に関わる因子を抑制する新たな治療法が開発される可能性がある。

6. 結語

脳動脈瘤は、ヒト、動物モデル双方において、血行力学的負荷のかかるところに生じることから、血行力学的負荷が脳動脈瘤形成に関与している可能性が高い。脳動脈瘤は血行力学的負荷により血管のremodelingが障害され、何らかの理由で退行性変化が過度に進んだ際に生じると考えられる。この過程の中で、炎症や、apoptosis、細胞外基質の分解、血管内皮細胞の機能障害などの過程が関わっている可能性がある。今後の研究により、分子メカニズムの解明が進み、脳動脈瘤増大、破裂を予防する治療法が確立されることが期待される。

文献

- [1] Hashimoto N, Handa H, Hazama F. Experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Surg Neurol* 1978 July;10(1):3-8.
- [2] Hashimoto N, Kim C, Kikuchi H, Kojima M, Kang Y, Hazama F. Experimental induction of cerebral aneurysms in monkeys. *J Neurosurg* 1987 December;67(6):903-5.
- [3] Morimoto M, Miyamoto S, Mizoguchi A, Kume N, Kita T, Hashimoto N. Mouse model of cerebral aneurysm: experimental induction by renal hypertension and local hemodynamic changes. *Stroke* 2002 July;33(7):1911-5.
- [4] Chyatte D, Bruno G, Desai S, Todor DR.

Inflammation and intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1999 November;45(5):1137-46.

- [5] Pope FM, Kendall BE, Slapak GI, Kapoor R, McDonald WI, Compston DA, Mitchell R, Hope DT, Millar-Craig MW, Dean JC, . Type III collagen mutations cause fragile cerebral arteries. *Br J Neurosurg* 1991;5(6):551-74.
- [6]Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, Hazama F, Nagata I, Kataoka H. Apoptosis of medial smooth muscle cells in the development of saccular cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 1998 January;29(1):181-8.
- [7]Sadamasu N, Nozaki K, Hashimoto N. Disruption of gene for inducible nitric oxide synthase reduces progression of cerebral aneurysms. *Stroke* 2003 December;34(12):2980-4.
- [8]Moriwaki T, Takagi Y, Sadamasu N, Aoki T, Nozaki K, Hashimoto N. Impaired progression of cerebral aneurysms in interleukin-1beta-deficient mice. *Stroke* 2006 March;37(3):900-5.
- [9]Hashimoto T, Meng H, Young WL. Intracranial aneurysms: links among inflammation, hemodynamics and vascular remodeling. *Neurol Res* 2006 June;28(4):372-80.
- [10]Kataoka K, Taneda M, Asai T, Kinoshita A, Ito M, Kuroda R. Structural fragility and inflammatory response of ruptured cerebral aneurysms. A comparative study between ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Stroke* 1999 July;30(7):1396-401.
- [11]Gaetani P, Grazioli V, Tancioni F, Casari E, Tartara F, Baena R. Abnormalities of collagen cross-linkage in posterior communicating artery aneurysms: a preliminary study. *Neurol Res* 1996 December;18(6):541-5.
- [12]Bruce AJ, Boling W, Kindy MS, Peschon J, Kraemer PJ, Carpenter MK, Holtsberg FW, Mattson MP. Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. *Nat Med* 1996 July;2(7):788-94.
- [13]Baxter BT, Terrin MC, Dalman RL. Medical management of small abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2008 April 8;117(14):1883-9.
- [14]Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Hashimoto N. Simvastatin suppresses the

Received May 23, 2012

Correspondence: 滋賀医科大学脳神経学講座 横井俊浩
〒520-2121 大津市瀬田月輪町

progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 2008 April;39(4):1276-85.

[15]Ruigrok YM, Elias R, Wijmenga C, Rinkel GJ. A comparison of genetic chromosomal loci for intracranial, thoracic aortic, and abdominal aortic aneurysms in search of common genetic risk factors. *Cardiovasc Pathol* 2008 January;17(1):40-7.