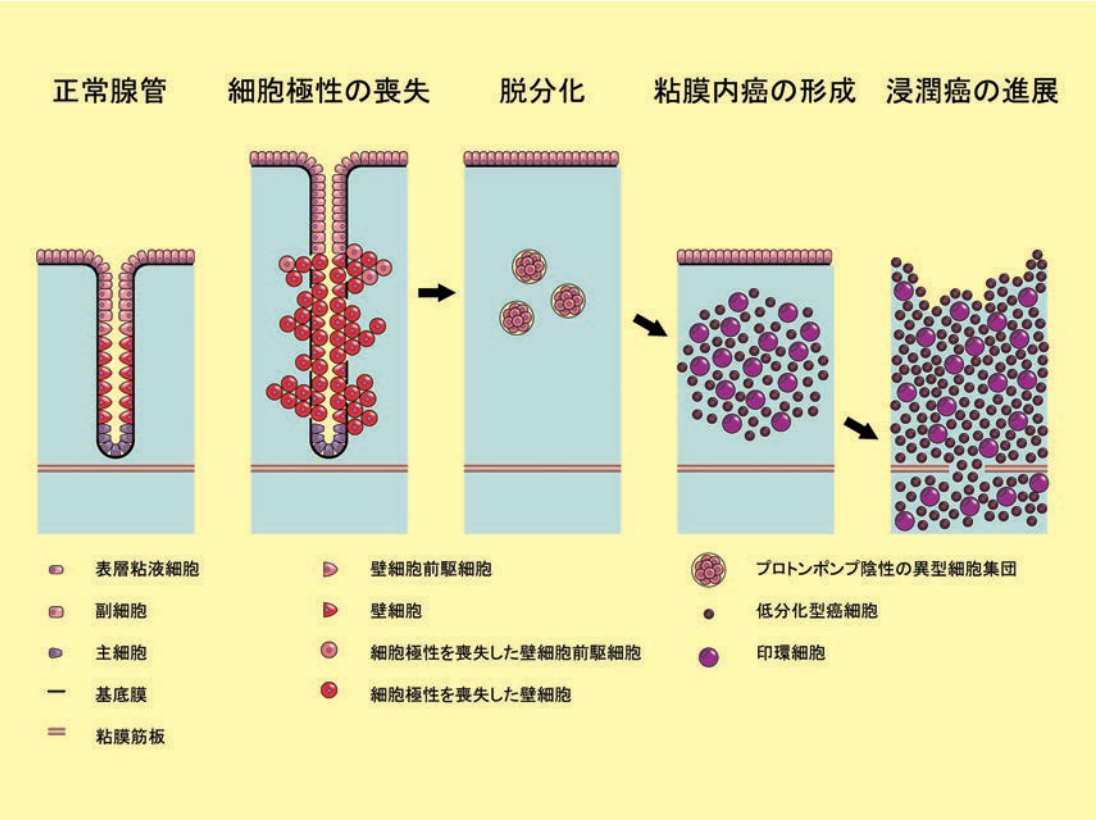
Vol.60

お茶の水醫學雜誌

Ochanomizu igaku zasshi

第 60 巻　第 4 号　2012 年



東京医科歯科大学
お茶の水医学会

目　次

総 説

進行肝細胞癌に対する外科治療 …… 有井　滋樹　257

新規抗癌薬と保険医療財政
——非小細胞肺癌に対して初回化学療法後に行われる
ペメトレキセドの維持療法に関する薬剤経済分析からの知見 …… 川渕　孝一　267

臨床技能修得におけるシミュレーション医学教育の有用性
——海外視察からの考察 …… 奈良　信雄，鈴木　利哉　275

プレスリリース研究

未分化型胃癌の分子機構と動物モデル …… 島田　　周，湯浅　保仁　285

レビュー論文

働く母親の就労に影響を及ぼす要因について
——乳・幼児を育児中の就労女性に関する研究の文献レビュー …… 山崎　恭子，大高のぶえ　297

原 著

回復期にある頸髄損傷患者の苦悩と看護師の揺らぎからみた援助関係の構造
——患者と看護師の感情に焦点を当てて …… 加藤　隆子　305

剖検症例紹介

剖検症例から学ぶ疾病の転帰と病態生理 …… 335

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医学博士学位論文紹介 …… 377

編集後記 …… 396

お茶の水醫學雑誌投稿規程 …… 397

Contents

Review article

Surgical strategies for advanced hepatocellular carcinoma …… Shigeki Arii　257

New anticancer drugs and finance of healthcare insurance
；fact-finding from pharmacoeconomic analysis of consolidation therapy with pemetrexed after first-line chemotherapy for non-small cell lung cancer …… Koichi Kawabuchi　267

The effectiveness of simulation-based medical education in the training of clinical skills；from the inspection of overseas medical schools …… Nobuo Nara，Toshiya Suzuki　275

Press release research

Molecular mechanism and animal model of diffuse-type gastric cancer …… Shu Shimada，Yasuhito Yuasa　285

A review of literature

Factors influencing working mothers
；A review of literature on working mothers caring for young children …… Kyoko Yamasaki，Nobue Otaka　297

Original article

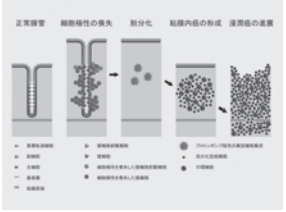
Structure of the supportive relationship between convalescing patients suffering from cervical cord injury and nurses experiencing flu ctuating emotions
；Focusing on the emotions of patients and nurses …… Ryuko Kato　305

Brief autopsy reports

New series: Clinical course and pathophysiology of diseases reviewed from autopsy cases …… 335

TMDU PhD Thesis from Graduate School of Medicine …… 377

表紙の図



胃の壁細胞で特異的に細胞接着分子 E-cadherin と癌抑制遺伝子 p53 の両方を欠損させた遺伝子改変マウスは，未分化型胃癌を発症する．この胃癌マウスモデルでは，ノックアウトされた壁細胞が，細胞極性の喪失，脱分化，粘膜内癌の形成，浸潤癌への進展の 4 段階を経て，癌化が進行していくと考えられる．

進行肝細胞癌に対する外科治療

有井　滋樹　　独立行政法人労働者健康福祉機構浜松労災病院

要旨：進行肝細胞癌に対する外科治療について東京医科歯科大学肝胆膵・総合外科の取り組みを述べた．進行肝癌に対して切除適応なしと判断すれば，肝動脈塞栓療法や薬物治療が主たる治療法となるが，その治療効果はきわめて限定的である．外科の重要な役割の一つがこのような進行肝癌に対して安全性を担保しつつ，血管合併切除，化学療法とのコンビネーション，門脈枝塞栓術併用肝切除などを駆使して切除適応の拡大を達成し，予後向上を図ることにある．しかしながら，ステージⅣの5年生存率は35%，1次分枝以上の門脈腫瘍栓症例では20% にすぎず，まだ満足できる治療成績とはいえない．今後さらなる技術の向上・工夫はもちろん，基礎的・臨床的研究を発展させて，この領域のブレークスルーを図らねばならない．

Key words：進行肝細胞癌，肝臓外科，血管合併切除，門脈枝塞栓術，化学療法，二段階肝切除，脾摘合併肝切除，鏡視下肝切除

Ⅰ．はじめに―肝臓外科の軌跡

肝細胞癌はわが国の5大癌の一つであり，男性の癌死亡の第4位で，世界的にみても年間50～100万人が死亡している．肝炎ウイルス感染がもっとも重要な発生要因であることから，中国，東南アジア，東アジア，東南アフリカに多発しているが，最近では米国でC型肝炎感染者が著しく増加し，そのため数年後にはわが国の発生数を凌駕すると予測されている．ヨーロッパではイタリア，スペイン，フランスなどが比較的多く，研究も積極的に行われている．

さて，本論に入る前にわが国の肝臓外科の歴史を簡単に述べる．

わが国の肝細胞癌の本格的な臨床，研究は1960年代から始まったといえるが，外科治療上の種々の試みはもう少し前である．筆者が入局したときの教授である本庄一夫先生が1949年，赴任先の小倉記念病院で卒後10年の若さで世界最初の系統的な肝右葉切除を行った．筆者の憧れの恩師であるが，その後1950年代には切除不能肝癌に対して肝動脈遮断術，1960年代には門脈枝結紮術を開発した．これらはインターベンション的手法が発達することにより，現在の肝動脈塞栓術，門脈枝塞栓術へと展開した．筆者が入局した1973年当時は，肝胆膵外科のパイオニア的教室とはいえ，診断は血管造影とシンチグラフィー，血清診断ではようやく研究室レベルでアルファフェト蛋白がオクタロニー法により，今の1/1,000の感度で測定できるといった程度であった．したがって，サブクリニカルなレベルで肝細胞癌が発見されることは皆無に近く，上腹部腫瘤触知，上腹部痛，黄疸などの有症状患者がそのほとんどであった．それでも治療法は外科切除しかなく，危険を承知で行われていた．まれにサブクリニカルな状態で小型肝癌が発見されても，超音波検査のない時代，肝臓の深部にあれば局在は術中といえども不明であり，血管造影と肝シンチグラフィーの所見を頼りに右葉か左葉かのみを判断して，肝葉切除するのが常であった．肝予備力の評価法も定まっておらず，手術器具もエネルギーデバイスといえば電気メスのみであり，今のような精緻な外科解剖的知識もなく，大出血と過大切除で術後肝不全が高頻度に生じた．表1と表2に当時の成績を示す．

1970年代後半に超音波検査，CTが一般臨床に導入され，肝臓外科が大きく変化・発展した．小型肝癌が高率に発見されるようになったためである．しかも術中の超音波検査が可能となり，小型肝癌といえども，その局在が把握できるようになった．そして，造影CTの進歩により肝の脈管走行の詳細な観察が可能と

連絡先：有井　滋樹　sh-arii@hamamatsuh.rofuku.go.jp

前　目次へ　次

表 1. Treatment in 1968～1977（4_{th} survey）
［日本肝癌研究会全国調査］

operation	no. of cases
resection	361（9.0%）*
ligation of hepatic artery	117
ligation of portal vein	33
procedure unclear	22
exploratory laparotomy	518
total	1,051（25.8%）*
total filed	4,031

*ratio to the total field

表 2. Surgical treatment in 1968～1977（4_{th} survey）［日本肝癌研究会全国調査］

cirrhosis or fibrosis	no. of cases	death within one month and（%）	no. of survival and（%）			longest survival（Mo）
			1year	3year	5year	
（＋）	53	6（11）	19（36）	11（31）	4（17）	92
（－）	130	23（18）	29（26）	10（14）	1（2）	116

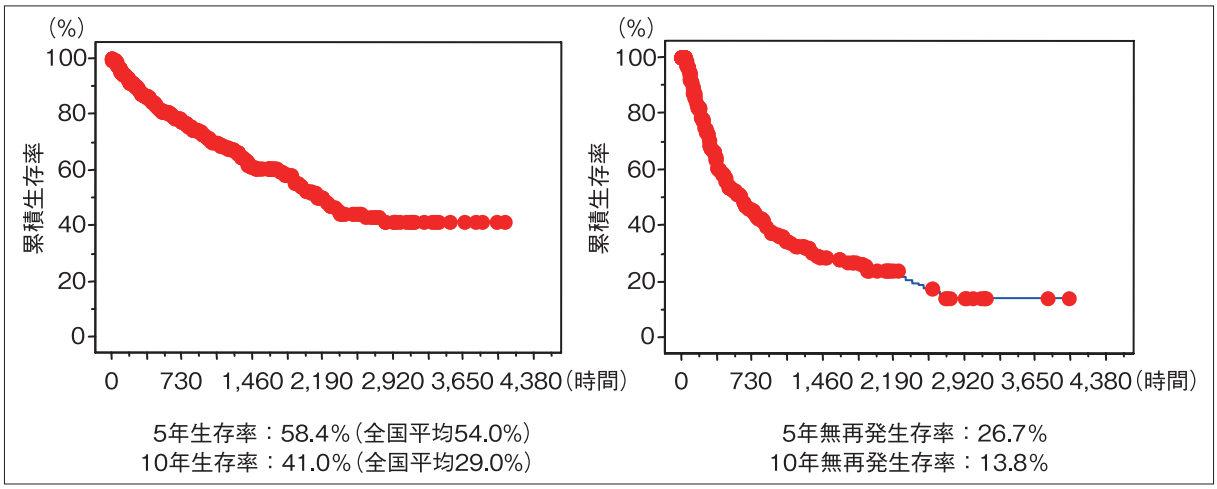


図 1. 肝細胞癌初回肝切除例の術後生存率，無再発生存率（2000 年 4 月～2012 年 1 月の自験例）

なり，外科的な立場からの肝の解剖が徐々に理解されることとなった．1980 年代に入り，画像診断機器の普及とともに，一気に切除症例が増加し，手術手技は大いに進歩したが，ヒトの肝臓がどの程度まで容積が減少しても生存が可能であるのかという点に関しては必ずしも明快ではなく，ましてや肝硬変などの障害肝ではいっそう，切除安全限界が不明であった．したがって，結果的に過大切除になり術後肝不全で死亡する症例も多く，それを克服するための肝予備力判定法に関する研究が盛んに行われた．一方，手術術式はさらに洗練され，小型肝癌に対しては脈管走行に応じた系統的な小範囲切除の工夫や，高度進行肝癌には体外循環，人工心肺を用いるような挑戦的な手術がなされた．生体肝移植が行われ出したのもちょうどこの頃，1989 年であった．1990 年代に入り，ほぼ現在の肝臓外科の形ができあがったといえる．

Ⅱ．肝癌に対する外科治療

東京医科歯科大学肝胆膵・総合外科における切除成績を中心に述べる．図 1 は，肝細胞癌患者の切除後の生存率，無再発生存率を示す．5 年生存率 58.4%，5 年無再発生存率 26.7% である．しばしば肝細胞癌は必ず再発するという見方もなされるが，進行癌を含めても，5 年でみる限り無再発も少なくない．ステージごとに算出した結果を図 2 に示す．ステージⅠ，Ⅱ，Ⅲ，Ⅳの 5 年生存率はそれぞれ 76.0（73.0）%，75.9（59.7）%，50.5（39.5）%，35.1（21.4）% である．参考までに全国調査の結果を括弧内に記す．教室の一つの特徴は進行肝癌の割合が高いことである．図 3 は日本

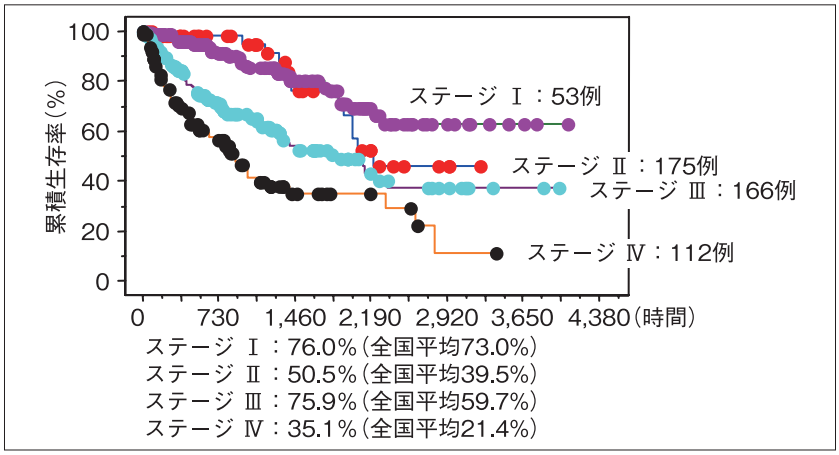


図 2. ステージ別術後 5 年生存率（2000 年 4 月～2012 年 1 月の自験例）

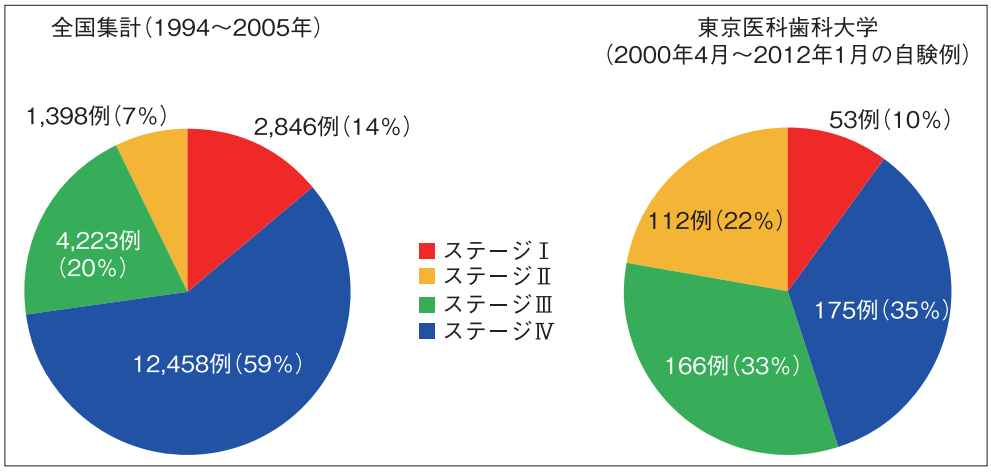


図 3. ステージ別症例数（2000 年 4 月～2012 年 1 月の自験例）
全国平均よりも東京医科歯科大学例ではステージⅢ，Ⅳの進行例が多い．

肝癌研究会による全国調査の結果との対比であり，その差は明らかである．小型肝癌とくに腫瘍サイズ 2 cm 以下程度の単純結節型ではラジオ波凝固療法も有効なことが多く，外科の最大の標的は進行肝癌と考えた結果である．消化器内科医が外科医に期待するところも，そこに存在すると考える．

1. 標準的術式について

他の消化器癌手術ではもちろん，心肺機能や全身状態を考慮して適応を決定するが，当該臓器の予備力を鑑みることよりも，腫瘍学的に適切な手術を行うことが優先され，全摘出術も術式として成立する．一方，肝切除では肝が生命に直結する臓器である故に，常に肝機能の制約から逃れられず，一定の肝容積を温存しなければならず，肝全摘出術は肝移植におけるレシピエント手術のみである（もちろん進行肝癌では移植の適応にはならない）．腫瘍の進展範囲から考えて，たとえ手技的に切除可能といえども，残存予定肝が過小と判断されれば，切除不能と判定される．正常肝（といっても，この正常という判定は厳密には困難である）では，一般に 70% 切除は許容されるが，障害肝では障害の程度によって個別に切除許容量を考えねばならない．ここに，肝臓外科最大の特殊性がある．それでは標準的手術としてわれわれはどのような肝切除を行うことが適切であろうか．

表 3 に切除後の再発にかかわる因子を解析した結果を示す．術前から門脈腫瘍栓が区域枝以上に存在する場合には，術式選択の余地があまりないので，術前に門脈腫瘍栓が観察することのできない Vpo-1 症例（門脈腫瘍栓がないか，あっても亜区域枝にとどまる）に限って解析したものである．その結果，有意な因子としては肝障害度，AFP，腫瘍数，サージカルマージン，系統的肝切除であった．この中で外科医がかかわることのできる因子はサージカルマージンと系統的切除（図 4）である．ただし，サージカルマージンについては 1 cm もとる必要はなく，癌が断端に遺残しないという意味である．1 cm のサージカルマージンは良好な肝機能や恵まれた癌の局在でない限り不可能

表 3. 再発危険因子の単変量解析（Vp0–1）

variables of primary HCC	number of cases	recurrence probability (3-year)	*p*-value*	variables of primary HCC	number of cases	recurrence probability (3-year)	*p*-value*
age			0.5453	tumor size			0.4625
≦65	87	0.633		≦3 cm	94	0.603	
＞65	145	0.617		＞3 cm	139	0.658	
gender			0.5909	pathological portal invasion			0.5220
male	173	0.620		negative	165	0.556	
female	60	0.661		positive	68	0.634	
hepatitis virus			0.2067	differentiation			0.1519
HBV	34	0.581		well	43	0.541	
HCV	120	0.676		mod/poor	180	0.645	
NBNC	78	0.584		surgical margin			0.0103
liver damage			0.0001	0 cm	51	0.775	
A	157	0.537		＞0 cm	182	0.571	
B/C	66	0.832		width of surgical margin			0.4557
AFP			0.0036	＜1 cm	170	0.605	
≦100 mAU/m*l*	155	0.522		≧1 cm	35	0.656	
＞100 mAU/m*l*	72	0.732		systematized hepatectomy			0.0179
PIVKA–II			0.7648	anatomical	140	0.546	
≦100 mAU/m*l*	122	0.631		non-anatomical	92	0.739	
＞100 mAU/m*l*	101	0.636					
tumor number			0.0003				
single	159	0.535					
multiple	74	0.821					

*logrank test

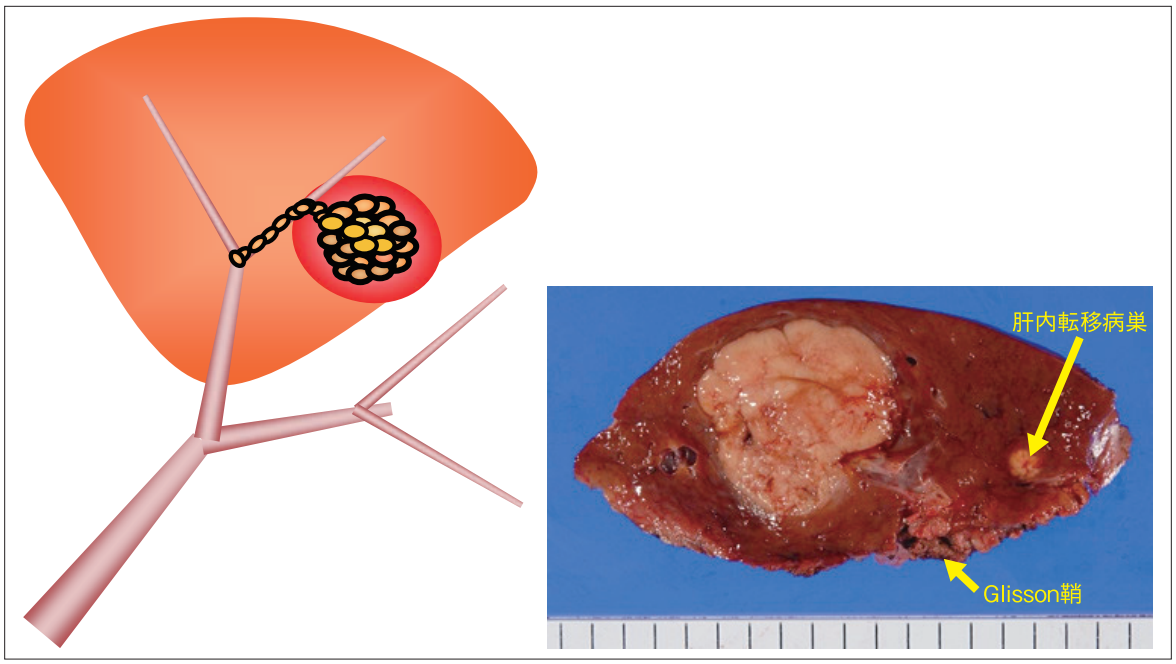


図 4. 系統的肝切除
肝細胞癌は経門脈的に進展し，肝内転移することから坦癌門脈領域を切除することを基本的術式とする．

なことも少なくなく，この解析結果は幸いであった．腫瘍数も再発にかかわり，単発例よりも複数個例の再発率が高く，これは容易に理解できることである．再発の場合，すでに存在している腫瘍結節を術前検査で小さいがゆえに見落とし，それが時を経てサイズが大きくなり再発と診断されることもあると考えられるが，とくに，すでに複数個の腫瘍がある症例では，このような再発が少なくないと推察される．したがって，複

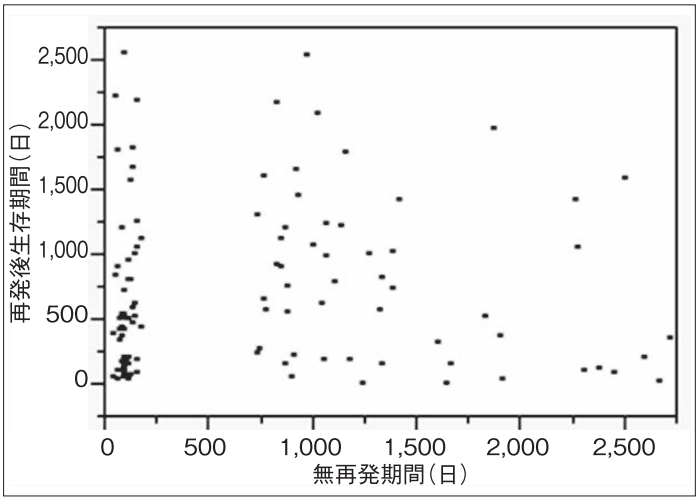


図 5. 再発時期と再発後の生存日数
両者に相関はない.

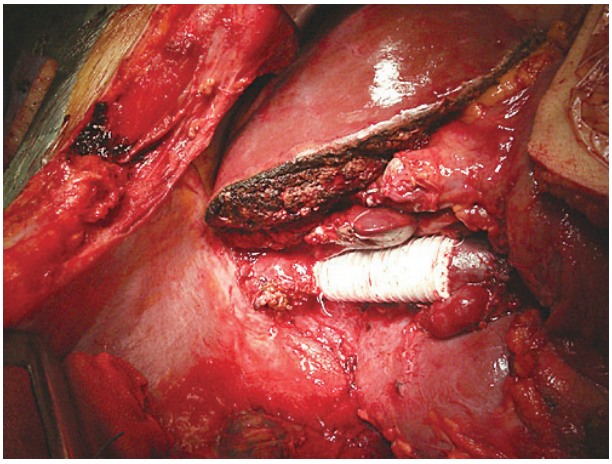


図 6. 下大静脈合併肝切除＋人工血管による再建

数個の腫瘍が存在する場合，手術という最後の段階で，もう一度術中検索を綿密に行うことも大切である．これには従来の術中超音波検査のみではなく，造影超音波検査が有用であることをいち早く報告したが，紙面の都合上，詳細は割愛する．

また，肝細胞癌の特殊性として再発治療，再発後の予後についてふれておきたい．一般に消化器癌が再発すると，その予後はきわめて限られた時間となる．しかし肝細胞癌では，図 5 に示すように再発形態によっては十分に効果的な対応が可能であり，その後の長期生存も可能な症例が少なくない．ここに無再発生存率の問題点がある．すなわち，再発といっても致命的な再発～軽微な再発まで存在するが，それらがすべて同一のイベントとして扱われる．“死亡”という均一なイベントに基づいている生存率とは，その意味するところは大きく異なる．

2. 高度進行肝癌に対して

高度進行肝癌に対して外科医が簡単に切除不能，あるいは切除適応なしと判定すると，治療法は通常，肝動脈塞栓療法，化学療法あるいは分子標的治療となる．肝動脈塞栓療法全体の 5 年生存率が 20% 程度であることを考えると，ステージⅣではさらに低率であろうし，化学療法，分子標的治療ではいっそう不良である．したがって，安全性を担保する形で，積極的に切除の適応を拡大することが患者予後の向上に貢献すると考える．以下に筆者らの取り組みについて述べる．

a. 血管合併切除・再建

肝細胞癌でみられる血管侵襲では動脈浸潤は少なく，門脈浸潤の形態をとることが多い．またしばしば下大静脈浸潤も生じる．それらの浸潤形態の多くは腫瘍栓という形で血管内に侵入し，胆管癌のように血管壁自体に浸潤することはまれである．しかもその支配領域の肝実質を切除することが多いため，たとえ門脈壁自体への浸潤があっても門脈再建を要することは比較的少ない．また反対側の門脈枝にまで及んでいる場合には，反対側門脈腫瘍栓に対しては腫瘍栓のみを摘出し，門脈は温存することが可能である．一方，下大静脈腫瘍栓に対しては，腫瘍栓のみを摘出することが一般的であるが，静脈壁への浸潤が認められるときには切除，そしてある程度（小指程度）の内腔が確保できれば単純閉鎖，狭窄が著しい場合には再建ということになる．再建法としてはパッチグラフト，人工血管（ゴアテックス ePTFE）による置換がある（図 6）．表 4 に症例一覧を示す．肝細胞癌よりも他の癌が多いが，症例によっては長期生存も可能である．

b. 化学療法との組み合わせ（術前化学療法，術後化学療法）

術前化学療法は切除不能な高度進行肝癌に対して行う場合と，たとえ切除可能であっても再発ハイリスク症例に対して，術後早期より再発予防をめざして行う場合がある．われわれは前者を意図することが多いが，後者の例としては，門脈本幹に及ぶ腫瘍栓が存在するような場合である．前述したように，各症例の肝予備能に応じた肝容積を温存することが術後肝不全回避の要諦である．癌の広がりから，生命維持に必要な肝容積を確保することが不可能な場合，あるいはそのような手術がきわめて危険と判断される場合，切除は断念される．このような症例には一般に化学療法が行われるが，時にこれが奏功し，切除可能となることがある．表 5 にその一覧を示す．比較的若年者に多いことがわかる．多くの症例は高度門脈侵襲例か激しい多発例である．図 7 は生存曲線である．適切な対照がないのでその良否は判断しがたいが，たとえば化学療法のみで

表 4. 下大静脈合併切除（転帰一覧）

症例	年齢（歳）・性	原疾患	補助循環	血行再建	転帰
1	51・男	転移性肝癌	サイドクランプ	縫合閉鎖	死亡（3 年 9 ヵ月）
2	42・女	後腹膜肉腫	施行せず	再建なし	死亡（7 年 8 ヵ月）
3	48・男	肝内胆管癌（再発）	大動脈クランプ	人工血管置換	死亡（1 年 10 ヵ月）
4	31・女	肝細胞癌	施行せず	人工血管置換	死亡（2 ヵ月）
5	43・女	後腹膜肉腫	施行せず	人工血管置換	死亡（7 年 8 ヵ月）
6	63・男	肝細胞癌（再発）	大動脈クランプ	縫合閉鎖	死亡（8 年 10 ヵ月）
7	73・男	肝細胞癌（再発）	大動脈クランプ	縫合閉鎖	死亡（6 ヵ月）
8	32・女	後腹膜肉腫	大動脈クランプ	縫合閉鎖	生存（7 年 5 ヵ月）
9	51・男	肝細胞癌	能動 V–V	パッチ形成	生存（5 年 3 ヵ月）
10	60・男	混合型肝癌	施行せず	パッチ形成	死亡（1 年 10 ヵ月）
11	62・女	後腹膜肉腫	施行せず	パッチ形成	生存（3 年 6 ヵ月）
12	35・女	後腹膜肉腫	施行せず	人工血管置換	生存（7 年 5 ヵ月）
13	54・男	肝細胞癌	施行せず	人工血管置換	生存（2 年 9 ヵ月）
14	42・女	後腹膜肉腫	施行せず	縫合閉鎖	生存（2 年 4 ヵ月）
15	72・女	副腎癌	施行せず	人工血管置換	死亡（10 ヵ月）
16	77・男	転移性肝癌	施行せず	人工血管置換	生存（1 年 9 ヵ月）
17	34・女	転移性肝癌	大動脈クランプ	人工血管置換	生存（1 年 8 ヵ月）
18	41・男	リンパ節転移	施行せず	縫合閉鎖	死亡（10 ヵ月）
19	68・女	肝内胆管癌	施行せず	人工血管置換	生存（1 年 2 ヵ月）
20	76・女	転移性肝癌	サイドクランプ	縫合閉鎖	生存（1 年 1 ヵ月）
21	69・男	転移性肝癌	サイドクランプ	縫合閉鎖	生存（9 ヵ月）

表 5. 化学療法後に切除しえた症例

症例	年齢（歳）・性	背景肝	主たる初回非切除理由	術前治療
1	51・男	HBV	Vv3	全身化学療法＋IFN
2	68・男	HBV	腫瘍径 >10 cm，多発	肝動脈内注入化学療法，TACE
3	67・男	HCV	Vp3	肝動脈内注入化学療法，TACE
4	40・男	HBV	Vp4	肝動脈内注入化学療法，TACE
5	60・男	Alcohol	Vp4	肝動脈内注入化学療法＋IFN，TACE
6	62・男	HCV	Vp3	肝動脈内注入化学療法＋IFN
7	62・男	HCV	Vp4	肝動脈内注入化学療法＋IFN，TACE
8	55・男	HCV	肝内多発	全身化学療法＋IFN，TACE，RFA
9	58・男	HCV	肝内多発	肝動脈内注入化学療法＋IFN
10	61・男	HBV	腫瘍径＞10 cm	TACE
11	66・女	HCV	Vp3	肝動脈内注入化学療法
12	60・男	HCV	Vp4	全身化学療法＋IFN
13	68・男	HBV	Vp4	肝動脈内注入化学療法＋IFN
14	63・男	HCV	Vp3	肝動脈内注入化学療法＋IFN
15	60・男	HCV	Vp3	肝動脈内注入化学療法＋IFN
16	54・男	HBV	Vp4	肝動脈内注入化学療法＋IFN，放射線治療
17	52・男	HBV	肝内多発	肝動脈内注入化学療法＋IFN
18	63・男	HBV	B2	肝動脈内注入化学療法，重粒子線治療
19	63・女	HBV	肝内多発	TACE
20	65・女	HCV	肝内多発	TACE，スニチニブ
21	70・男	alcohol	腫瘍径 >10 cm，Vp2，child B	肝動脈内注入化学療法
22	84・男	NBNC，NA	肝内多発，腫瘍径 >10 cm	ソラフェニブ
23	63・男	HCV	肝内多発，Vp3	重粒子線治療，TACE (RFA)
24	71・男	HBV	腫瘍径＞10 cm	ブリバニブ
25	72・男	HCV	肝内多発	TACE

INF：インターフェロン，TACE：肝動脈化学塞栓療法，RFA：ラジオ波焼灼術.

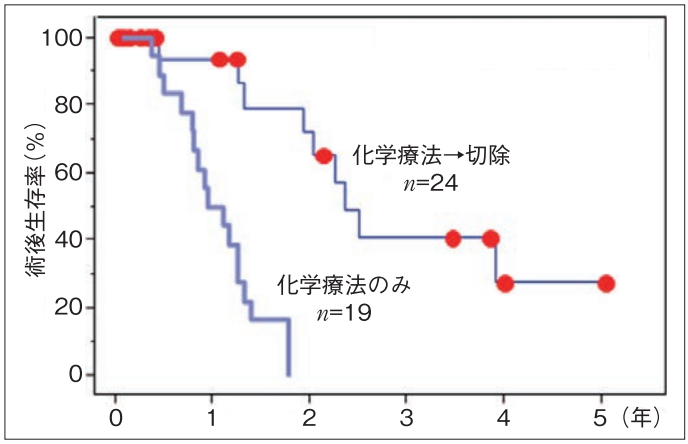


図 7. 化学療法後切除可能となり切除しえた症例の術後生存率（平均観察期間 22.4 ヵ月）.
参考として切除しえなかった症例の生存曲線を示す.

表 6. 門脈塞栓術施行症例（2000 年 9 月～2012 年 3 月）

症例数	43
年　齢（歳）	67.2（39～84）
性　別	
男	29
女	14
原疾患	
（肝門部）胆管癌	18
胆嚢癌	9
肝細胞癌	11
転移性肝癌	5

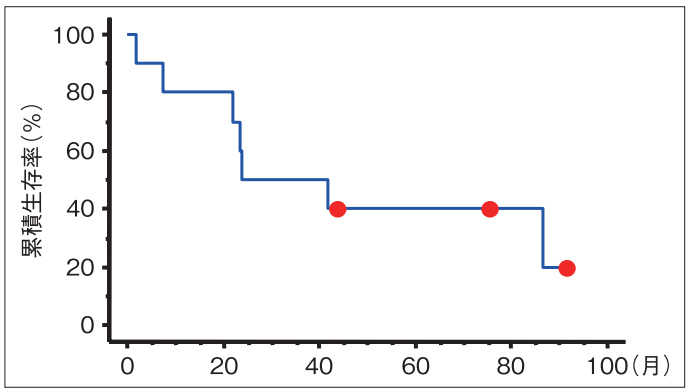


図 8. 門脈枝塞栓術後肝切除（肝細胞癌）［2000 年 4 月～2012 年 1 月，自験例］. 3 年生存率：50%，5 年生存率：40%.

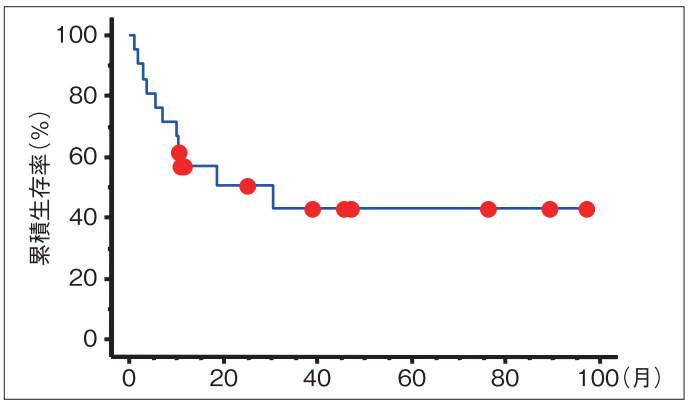


図 9. 門脈枝塞栓術後肝切除（肝門部胆管癌）（2000 年 4 月～2012 年 1 月，自験例）. 3 年生存率：43.2%，5 年生存率：43.2%.

終始した症例に比べると，明らかに切除しえた症例が良好である．前者の生存中央値は 12.4 ヵ月，後者では 29 ヵ月である．

術後化学療法は，高度門脈腫瘍栓例の肝切除後に行っているが，まだまとまったデータを出せていない．薬物治療の奏功率が高まることは外科にとっても福音であり，高度進行肝癌に対する切除と術後化学療法，分子標的治療の組み合わせは今後，積極的に展開したい方法である．

c. 門脈枝塞栓術併用肝切除

本法は一般には，片葉に癌腫が存在し葉切除が必要であるが，残肝容積が過小なため葉切除が不可能あるいは危険と判断される症例に行われる．切除の安全性や切除可能性を高める方法で，門脈枝の血流を途絶させると同部の肝が萎縮し，反対葉が再生肥大することを利用したものである。慣れた術者では非常に安全な手技であり，副作用もほとんどない．経皮的あるいは開腹による方法があるが，多くの場合，右葉切除が必要なときに用いられる．右門脈枝を塞栓物質で塞栓し，左葉の再生肥大を待って右葉切除を行う．通常は 2～3 週間後に肝切除を行うが，5～30% の残肝重量の増加が見込まれる．肝細胞癌に限らず，胆管癌，胆嚢癌，転移性肝癌などの際の肝切除が対象になる．表 6 に症例一覧を示す．図 8 が肝細胞癌症例の生存曲線である．3 年生存率 50%，5 年生存率 40% である．症例数が少ないので，まだ信頼に足るデータとはいえないが，切除できなければ，このような生存率は得られないと考える．参考までに肝門部胆管癌症例についても示すが（図 9），比較的良好な成績である．

d. 二段階肝切除

前項で述べた方法は肝の旺盛な再生能力を利用したものであるが，この二段階肝切除も同様である．

1 例を供覧する．図 10 のように肝癌が右葉と左外側区域に存在する．これを一期的に切除するとなると，右葉切除と左外区域切除（あるいは同部分切除）が必要である．このような場合，より安全性を確保した手術として二段階肝切除がある．本例では，まず左外区域の部分切除と右門脈枝塞栓術を同時に行い，3 週間

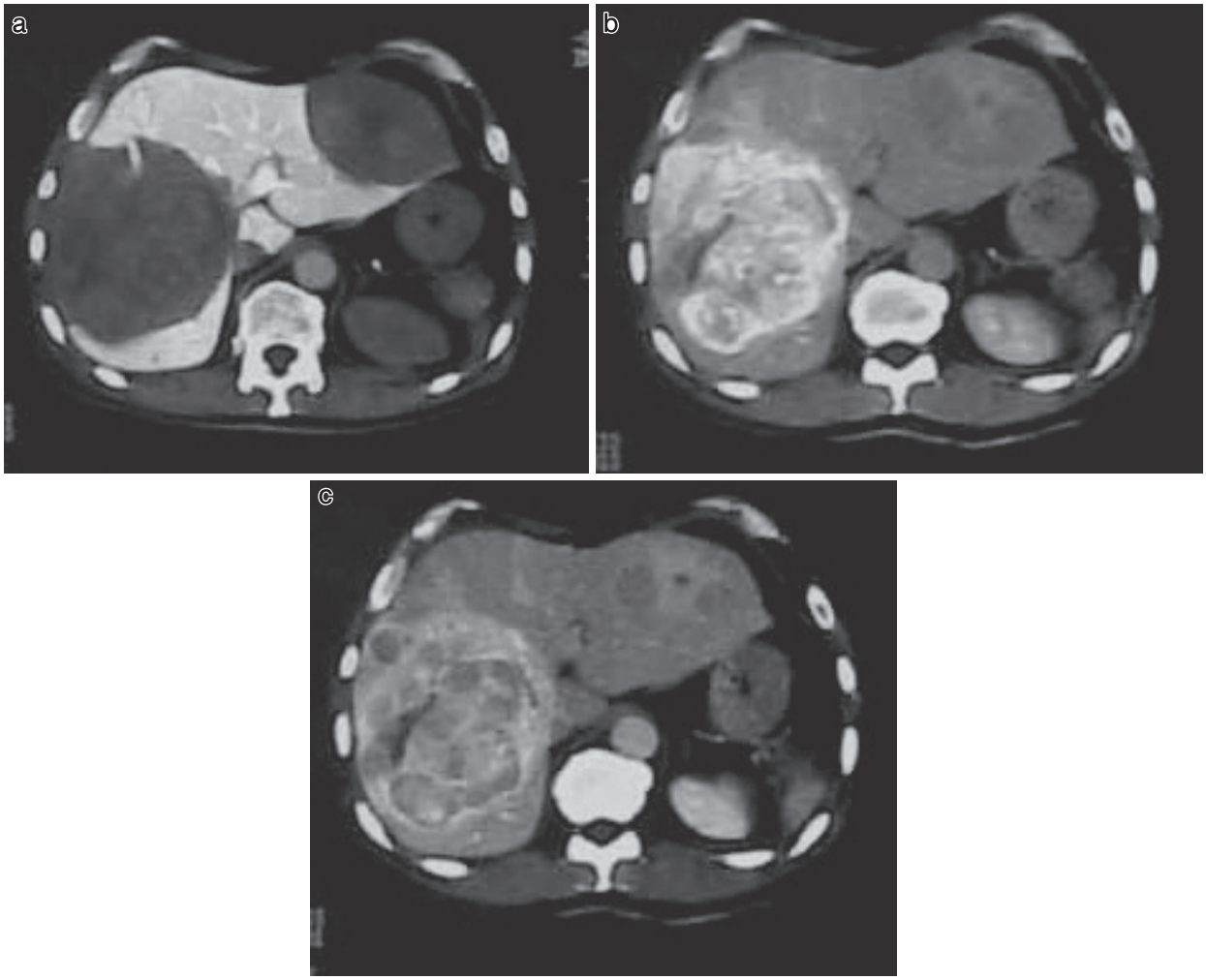


図 10. 二段階肝切除例の術前 CT
a. CTAP，b. 早期 CTHA，c. 晩期 CTHA.

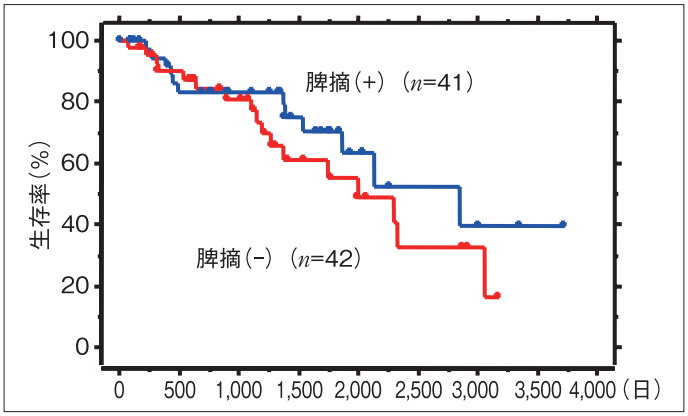


図 11. 脾摘合併肝切除後の 5 年生存率（2000 年 4 月～2012 年 1 月，自験例）
参考までに肝機能，癌のステージをマッチさせた症例野生存曲線を示す．脾摘合併群の 5 年生存率：70.1%，肝切除単独群の 5 年生存率：49.1%.

後に予定残肝の再生肥大の後に右葉切除を行った．最後は残肝再発により死亡したが，7 年 2 ヵ月生存した．この方法の適応例は少ないが，症例によっては有効である．

e. 脾摘合併肝切除

肝細胞癌では，その約 90% は背景に慢性肝障害を有する．したがって切除許容量は制限されることが多い．さらには凝固能の低下や血小板減少も加わり，切

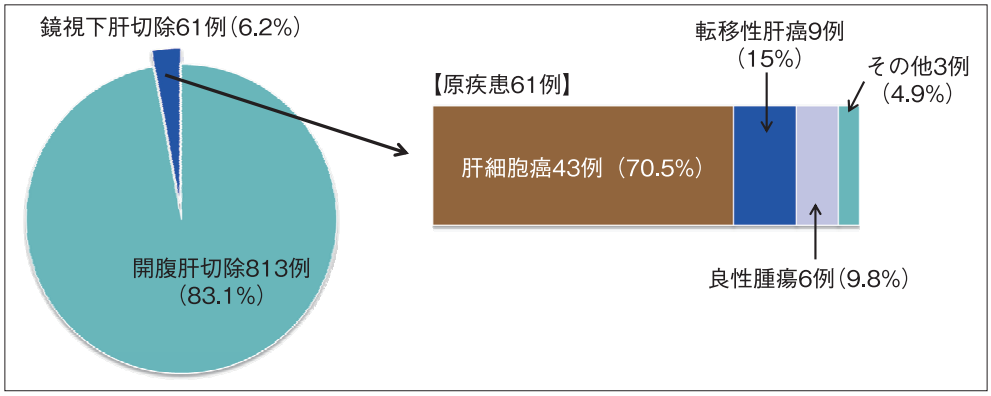


図 12. 鏡視下肝切除（2000 年 4 月～2011 年 10 月，自験例）

除をいっそう困難にする．そこでわれわれは，巨脾および血小板減少（約 8 万/μl）を有する患者には，安全性を高める一つの方法として肝切除に先立って脾摘出を行っている．術前には肺炎球菌ワクチンを投与し，脾摘により易感染性が高まることに対して対応している．

図 11 がその生存曲線である．癌のステージ，肝機能をマッチさせた対照と比べてやや良好のようにみえるが，少なくとも脾摘をすることによりマイナス効果を与えることはないと考えている．脾摘による血小板増加は年余にわたり維持され，ウイルス性の肝炎・肝硬変に対するインターフェロン治療に対する忍容性も高まる結果を得ている．

f. 鏡視下肝切除

本術式は，前述の各術式とはその意義が異なり，低侵襲性手術と位置づけられる．より正確にいうと，低疼痛手術である．術後の痛みはほとんどが皮膚切開部の痛みであり，これは切開範囲に依存する．したがって皮膚切開が小さいことは痛みが少ないことを意味する．痛みが軽いと離床が早く，肺合併症も少なく，何より気分が爽快であり，食欲の回復も早い．ついでに述べると，種々の除痛法が発達している現在，術後の患者に対して，「手術を受けたのだから痛いのは当然ですので，頑張って我慢してください」というのは医師の敗北である．痛みをとること，軽減させることは医療の根幹の一つである．その意味でも本手術法は優れている．

1 年前までの集計であるが，肝切除 978 例中，本法は 61 例と約 6.2% にすぎないが（図 12），現在，種々の手術器具の改良・開発と手技の向上により，適応が徐々に拡大している．術後の生存率も遜色はなく，今後ますます普及するであろう．われわれも積極的に行う立場をとっており，当初は部分切除のみであったが，最近では安全性を担保しながら，系統的切除に取り組んでいる．

Ⅲ．おわりに

筆者が着任させていただいた 2000 年 4 月～2012 年 3 月の退任までの間に教室で行った肝癌，とくに肝細胞癌に対する外科治療を中心に述べた．全国でも有数の切除例数を達成できたことは肝胆膵・総合外科教室員の努力の結果であるが，東京医科歯科大学およびその関連・協力病院の先生方のサポートの賜物でもあり，あらためて深謝する．

研究についてはふれなかったが，高度進行肝癌については，現行のあらゆる治療ではまったく不十分である．最近の傾向として，臨床医は専門医資格を取得することには熱心であるが，研究にはかつてのような熱意が低下しているように感じる．この領域のブレークスルーには研究が欠かせないことは自明である．若き外科医にはぜひリサーチマインドを発揮して，自分の個性に応じた研究を展開していただきたい．大学院大学としての使命でもあることを最後に強調したい．

Surgical strategies for advanced hepatocellular carcinoma

Shigeki Arii

Hamamatsu Rosai Hospital, Japan Labour Health and Welfare Organization

Summary

In this article, our surgical strategies for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) were described. The prognosis of the patients with advanced HCC who is not indicated to the hepatic resection is thought to be quite limited. To achieve the improvement in the prognosis of such advanced HCC patients we have extended the surgical indication by hepatic resection combined with vascular resection and reconstruction, hepatic resection after downsizing of HCC with preoperative chemotherapy, hepatic resection after portal vein embolization and so on. Nevertheless, 5 year-survival rate of Stage Ⅳ patients is 35%, and that of Vp3–4 is approximately 20%. Novel insights in hepatocarcinogenesis and pathophysiology of the liver as well as further innovation in the surgical techniques will be required to conquer the poor prognosis of the patients with advanced HCC.

Key words：advanced hepatocellular carcinoma, liver surgery, combined vascular resection, portal vein embolization, chemotherapy, two stage hepatectomy, hepatic resection combined with splenectomy, laparoscopic hepatectomy

新規抗癌薬と保険医療財政
――非小細胞肺癌に対して初回化学療法後に行われるペメトレキセドの維持療法に関する薬剤経済分析からの知見

川渕　孝一　　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科環境社会医歯学系専攻医療政策学講座教授

要旨：3人に1人が癌で死亡するわが国にあって，新規抗癌薬の上市と保険導入がすすんでいる．その背景には，当該製剤の延命効果がある．非扁平上皮癌に対する有効性が高いとして，新たに治療薬として加わったペメトレキセド（アリムタ®）はその一例である．しかしながら，新規抗癌薬は治療の選択肢を広げる一方で，高額のものが多く，医療費増加の一因と考えられている．こうした問題意識から，ペメトレキセドを用いた維持療法が，従来の治療方法に対して費用対効果に優れているかどうかについて，Markovモデルを構築し検討したところ，最小の値となった非扁平上皮癌でも，1生存年あたり約926万円という結果を得た．これは，わが国における許容範囲とされる閾値（1生存年あたり500～600万円）に照らすと，費用対効果に優れるとはいえない．わが国の保険医療財政が逼迫する中で，“高価でも効果に優れた薬”と“高価なのに効果に乏しい薬”を切り分ける薬剤経済分析の活用が求められる．

Key words：薬剤経済学，費用対効果分析，非小細胞肺癌，ペメトレキセド，エルロチニブ，維持療法

Ⅰ．はじめに

国民皆保険は50周年の節目を迎えた．わが国の健康保険は，ほとんどの医療をカバーし，国民生活にも医療提供者にも深く浸透している．反面，国民医療費は増加し続け，国家財政や家計をますます圧迫している．医療費増加の最大の要因は，高齢化に加えて医療の技術革新，すなわち新薬や新規の医療技術にあると多くの医療経済学者が指摘している．限りある医療費を有効利用するため，薬剤や医療技術の評価は喫緊の課題となっている．実際，英国をはじめとする諸外国では，すでに保険導入の可否や点数の決定に医療技術評価が応用されている．近年，わが国でも中央社会保険医療協議会（中医協）や社会保障に関する集中検討会議などにおいて，医療経済的な観点をふまえた医療技術評価の導入が提言されている．

たとえば，中医協・費用対効果評価専門部会は2012年6月，2014年度診療報酬改定での試行的導入をめざす医療技術の費用対効果評価制度について議論し，評価対象となる医療技術の条件や評価結果の活用原則など，制度の基本的考え方について合意した．

その合意内容によれば，評価対象については，①希少疾患を対象としない，②対象疾患に代替可能な他の医療技術がある，③代替医療技術と比べて有用性の観点から財政影響が大きい可能性がある，④安全性・有効性などが一定程度確立しているの4条件をすべて満たす医療技術とした．財政影響が大きい可能性がある医療技術とは，単価や使用頻度の増加により，代替医療技術と比べて財政影響が大きくなる技術などをさす．

また，評価結果の活用については，①さまざまな観点での評価を総合的に勘案しつつ，より妥当な医療技術の評価をめざす，②評価結果のみで保険収載の可否や償還価格を判定・評価しない（硬直的な運用は避ける），③費用の観点のみで評価をしない（費用・効果の双方から評価する）とする．

他方，新薬の開発や新規医療技術の発達など，医歯薬学の進歩により，心疾患や脳血管疾患の死亡率は減少し，かわって悪性腫瘍が死亡率の第1位となって久しい．2009年の人口動態統計によれば，悪性腫瘍の

連絡先：川渕　孝一　kawabuchi.hce@tmd.ac.jp

前　目次へ　次

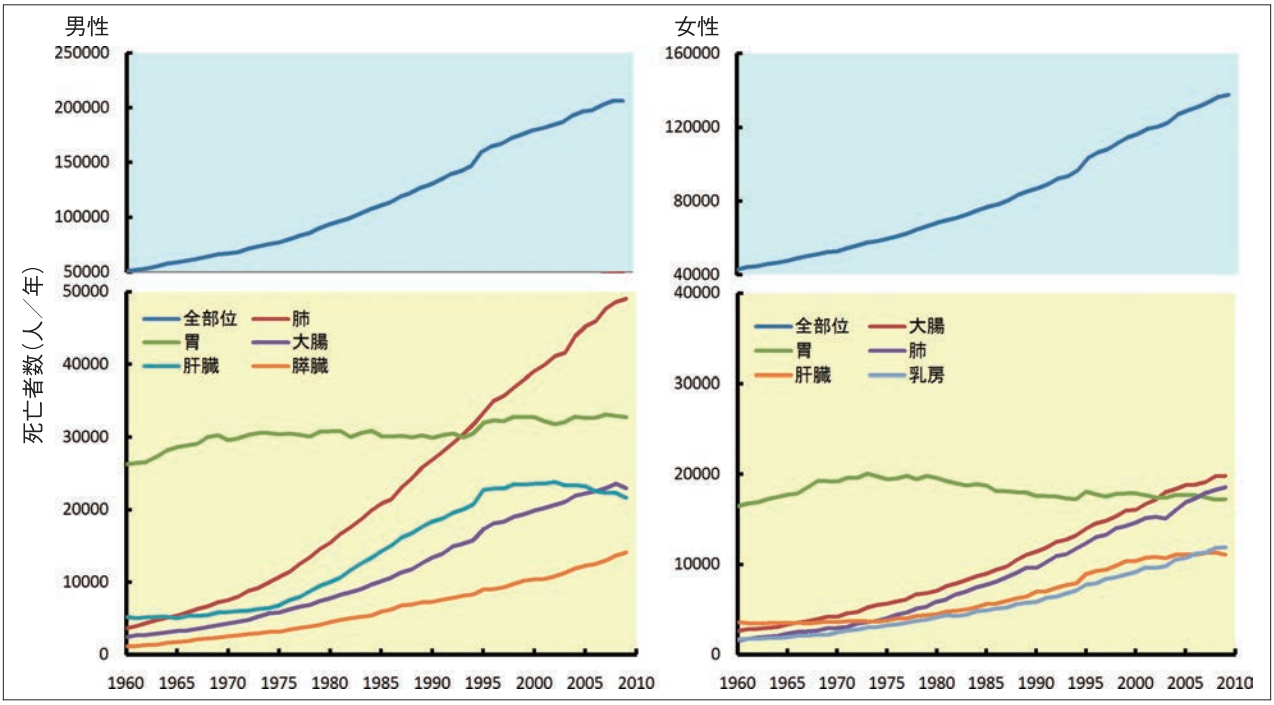


図 1．わが国における部位別癌死亡者数の推移（人口動態統計：厚生労働省より筆者作成）

死亡者数は 344,105 人であり，なかでも肺癌は 67,583 人を占め，悪性腫瘍の死因の第 1 位となっている（図 1）．さらに，組織型別では非小細胞肺癌が 80〜85% を占め，もっとも多い．事実，罹患率や死亡率は，1960 年代以降年々増加している[1]．2005 年に日本肺癌学会が発表した肺癌の診療ガイドラインによると，IIIb 期および IV 期の非小細胞肺癌に対しては，プラチナ製剤を含む 2 剤併用の化学療法が初回治療の標準治療として用いられ，初回治療および腫瘍の進行が認められた後に，二次治療としてドセタキセルが使用されている[2,3]．近年，ペメトレキセドやエルロチニブのような新規抗癌薬が承認され，治療の新たな選択肢として加わるようになってきた*1．とくに，ペメトレキセドは非扁平上皮癌に対する有効性が高く[4,5]，また従来の抗癌薬と比べ副作用の発現率が低く，その重症度も比較的軽度のものが多い．そのため，二次治療のみならずプラチナ製剤との併用で初回治療に使用されるなど，幅広く使用されるようになってきた．

一般に非小細胞肺癌の治療では，初回治療終了後，腫瘍の進行が認められてから二次治療が行われてきたが，最近になり，初回治療終了後ただちに次治療を開始する維持療法の試験成績が報告されるようになった[6〜8]．なかでも Ciuleanu らは，ペメトレキセドの維持療法により，維持療法未実施の群と比較して無増悪生存期間（progression free survival：PFS）や全生存期間（overall survival：OS）が 3〜5 ヵ月延長したと報告している[7]．一方で新規の抗癌薬の薬価は，これまで使用されてきた薬剤と比べ高価なものが多い．

表 1 は，抗癌薬 1 サイクルあたりの費用を第三世代の抗癌薬と比較したものであるが，新規の抗癌薬はかなり高額なことがわかる．しかしながら，これまでの維持療法の成績に関する報告は，有効性や安全性のもの

*1　2005 年に日本肺癌学会が発表した肺癌の診療ガイドラインによると，ⅢB 期，Ⅳ期の患者に対して，初回治療（1st line therapy）は，シスプラチンやカルボプラチンなどのプラチナ製剤と第三世代の抗癌薬との併用療法を 3〜6 コース行うことが推奨されている．二次治療（2st line therapy：初回の化学療法で無効もしくは初回治療後，休薬期間を経て再発した患者に対する治療）は，ドセタキセルの投与が推奨されている．近年，ベバシズマブのように，初回治療に用いた薬剤の一部を腫瘍進行まで継続して使用する方法，あるいはペメトレキセドやエルロチニブのように，初回治療とは異なる薬剤を初回治療終了後すぐに投与を開始するといった“維持療法”に関する報告がなされるようになり，従来の治療法と比べ有意な PFS/OS の延長が示されるようになってきた．なお，ここでペメトレキセドのみを分析対象としたのは，ベバシズマブは，二次治療の成績が報告されておらず，維持療法の評価を行うにはデータが不十分であったためである．また，エルロチニブについては，エルロチニブを初回化学療法後すぐに使用しても，従来の治療法と比較してわずか 1 週間しか PFS の延長がみられなかったことも関係している．さらにエルロチニブの維持療法を分析する場合，次治療としてペメトレキセドを考えたが，ペメトレキセドの三次治療の患者が含まれるフェーズⅢの試験成績がなく，モデルの構築ができないと判断したことも大きい．

表 1．非小細胞肺癌に使用される薬剤とその費用

抗癌薬	費　用（円）
第三世代抗癌薬	
paclitaxel（タキソール®）	143,833
Irinotecan（カンプト®）	79,071（3 回投与：28 日/1 サイクル）
gemcitabine（ジェムザール®）	94,442（2 回投与）
vinorelbine（ナベルビン®）	64,722（2 回投与）
docetaxel（タキソテール®）	107,810
新規抗癌薬	
bevacizumab（アバスチン®）	530,383
pemetrexed（アリムタ®）	469,732
gefitinib（イレッサ®）	137,771（連日経口投与）
erlotinib（タルセバ®）	217,287（連日経口投与）

薬価は 2008 年度のもので，21 日あたりの費用，投与量は体重 64.2 kg，体表面積 1.70 m^2 で算出．なお，近年承認された薬剤は薬価が高いものが多い．

のがほとんどであり，ペメトレキセドの維持療法については米国の医療環境下で経済評価を行った Klein らの報告に限られている[9]．限られた医療財源を効率的に分配するためにも，医療技術の有効性や安全性のみならず，効率性にも目を向けることが重要になってきている．実際，米国腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology：ASCO）も増大する抗癌薬治療費を懸念して，2009 年に “The Cost of Cancer Care” に関するガイダンスを出している．その中で，癌治療に関する費用対効果研究を推進すること．そして，研究結果の解釈や臨床への応用ができるように医師を教育することを学会としてすすめていくことが責務であると明示されている[10]．

そこで，われわれ医療経済学分野では既報告のデータを用いて，わが国の医療環境下におけるペメトレキセドの維持療法に関する薬剤経済分析[11]を行い，従来の治療に対する費用対効果の評価を行ったので，そこで得た知見を紹介する．

Ⅱ．薬剤経済分析の概要

1．方　　法

ペメトレキセドの維持療法の経済評価を行うために，ペメトレキセドの維持療法群と腫瘍進行後に二次治療としてペメトレキセドを使用する従来治療群のモデルを作成した．モデル作成に際しては，ペメトレキセド投与後の治療として，エルロチニブを使用することとし，それ以降の抗癌薬治療は行われないと仮定した．ペメトレキセドの投与スケジュールに合わせ，3 週間を 1 サイクルとする Markov モデルを構築し*2，開始後 3 年間での費用とアウトカムについて分析を行った．なお，各 Markov ステージ間の移行確率は，ペメトレキセドの維持療法については，Ciuleanu らの報告[8]を，ペメトレキセドの二次治療については，Hanna ら[4]，Scagliotti ら[5]の報告を元に算出し（図 2），効用値は，Nafees ら[12]の報告を用いた．ここで，効用値とは，完全な健康状態を 1，死亡を 0 とする生活の質（QOL）のスコアである．また，費用は保険者の立場から直接医療費（診察費用，薬剤費用，検査費用）のみを対象とし，それらの算出には 2008 年度の診療報酬点数表[13]および薬価基準[14]を用いて行った．さらに，本分析においては，分析にかかわる各種

*2　Markov モデルとは，患者の病態を複数のステージに分類し，それぞれのステージ間を一定の確率で患者が移動していくと考えるモデルのことである．ここでは，維持療法群では 5 つ，従来治療群では 7 つの Markov ステージを設定した．具体的には，維持療法（consolidation）群は，ペメトレキセドが投与されるステージ（cPem），ペメトレキセド投与終了後，腫瘍進行などによりエルロチニブが投与されるステージ（cErl），ペメトレキセド投与終了後，次治療に移ることができないステージ（cPD–1），エルロチニブ投与後のステージ（cPD–2），および死亡（death）の都合 5 つのステージを設定した．これに対して従来治療群は，抗癌薬治療を行わない無増悪のステージ（nBSC），そして次治療に移行できない腫瘍進行ステージ（nPD–1），腫瘍進行後二次治療としてペメトレキセドを投与するステージ（nPEM），維持療法のときと同様に，ペメトレキセド投与後エルロチニブの投与を行うステージ（nElr），ペメトレキセド投与後次治療に移ることができないステージ（nPD–2），エルロチニブ投与終了後のステージ（nPD–3）および死亡（death）の都合 7 つのステージを設定した．なお，図 2 で示した数値は，1 サイクル（21 日間）あたりの各ステージ間の移行確率およびあるステージにとどまる確率を示す．この数値は，先行研究の PFS，OS の中央値を用いて算出した．また，非扁平上皮癌，腺癌，扁平上皮癌についても同様の方法により，移行確率，ステージにとどまる確率を算出し，本分析に用いた．

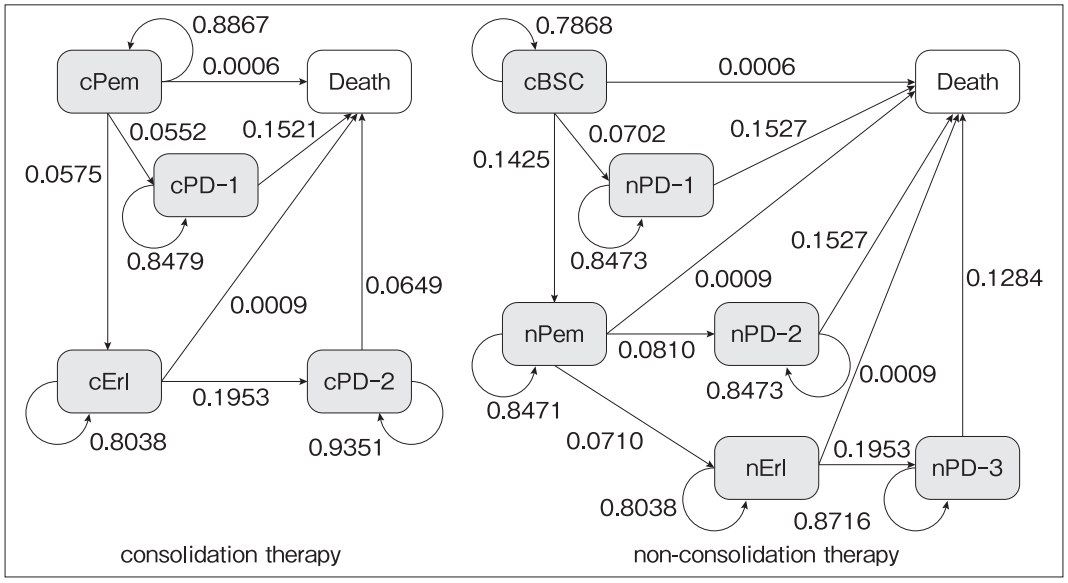


図 2. 構築した治療経過モデル（Markov モデル）：全組織型（非扁平上皮癌，腺癌，そして扁平上皮癌を含む）の例

表 2. 組織別型の Markov モデル分析結果

	OS（day）	QALY	cost（US$）	ICER US$/LYG [JPY/LYG]	ICER US$/QALY [JPY/QALY]
all histology					
consolidation therapy	451.8	0.6770	64,409	109,024	203,022
non-consolidation therapy	366.2	0.5511	38,843	[12,537,811]	[23,347,549]
non-squamous cell carcinoma					
consolidation therapy	489.4	0.7321	68,536	80,563	150,115
non-consolidation therapy	359.5	0.5411	39,872	[9,264,791]	[17,263,183]
adenocarcinoma					
consolidation therapy	509.0	0.7608	70,595	101,787	208,778
non-consolidation therapy	406.7	0.6241	42,070	[11,705,548]	[24,009,522]
squamous cell carcinoma					
consolidation therapy	355.9	0.5267	49,285	dominated	dominated
non-consolidation therapy	374.5	0.5640	35,452		

OS：overall survival，QALY：quality-adjusted life years，ICER：incremental cost-effectiveness ratio，LYG：life years gained.

パラメータ（PFS，OS），有害事象発現率，次治療移行率を一つずつ変動させて行う一元感度分析や，Monte-Calro シミュレーションを応用した確率的感度分析を実施し，結果の頑健性および不確実性を併せて評価した．なお，アウトカム指標には生存年数の延長（life year gained：LYG）および質調整生存年（quality adjusted life year：QALY）を，経済的効率性の指標には増分費用効果比（incremental cost-effectiveness ratio：ICER）を用いた．ここで，QALY とは，生存年数を前述の効用値（QOL のスコア）で重みづけした指標をいう．また ICER とは，ペメトレキセドの維持療法で増える医療費を延長された生存期間で除した比率のことである．

2. 結　　果

全組織型における ICER は約 1,254 万円/LYG（約 2,335 万円/QALY）であった．同様に非扁平上皮癌，および腺癌の ICER は，それぞれ約 926 万円/LYG（約 1,726 万円/QALY），約 1,171 万円/LYG（約 2,401 万円/QALY）であった．一方，扁平上皮癌については，維持療法により医療費は増えるものの期待生存期間は短くなるという結果であった（表 2）．また一元感度分析で PFS や OS などの各種パラメータを変動させても，組織型にかかわらず ICER は大きく変動することはなかった．さらに確率的感度分析を行ったところ，ICER が 500 万円/LYG を下回る可能性は，組織型によらず 0.1% 未満，1,000 万円/LYG を下回る可

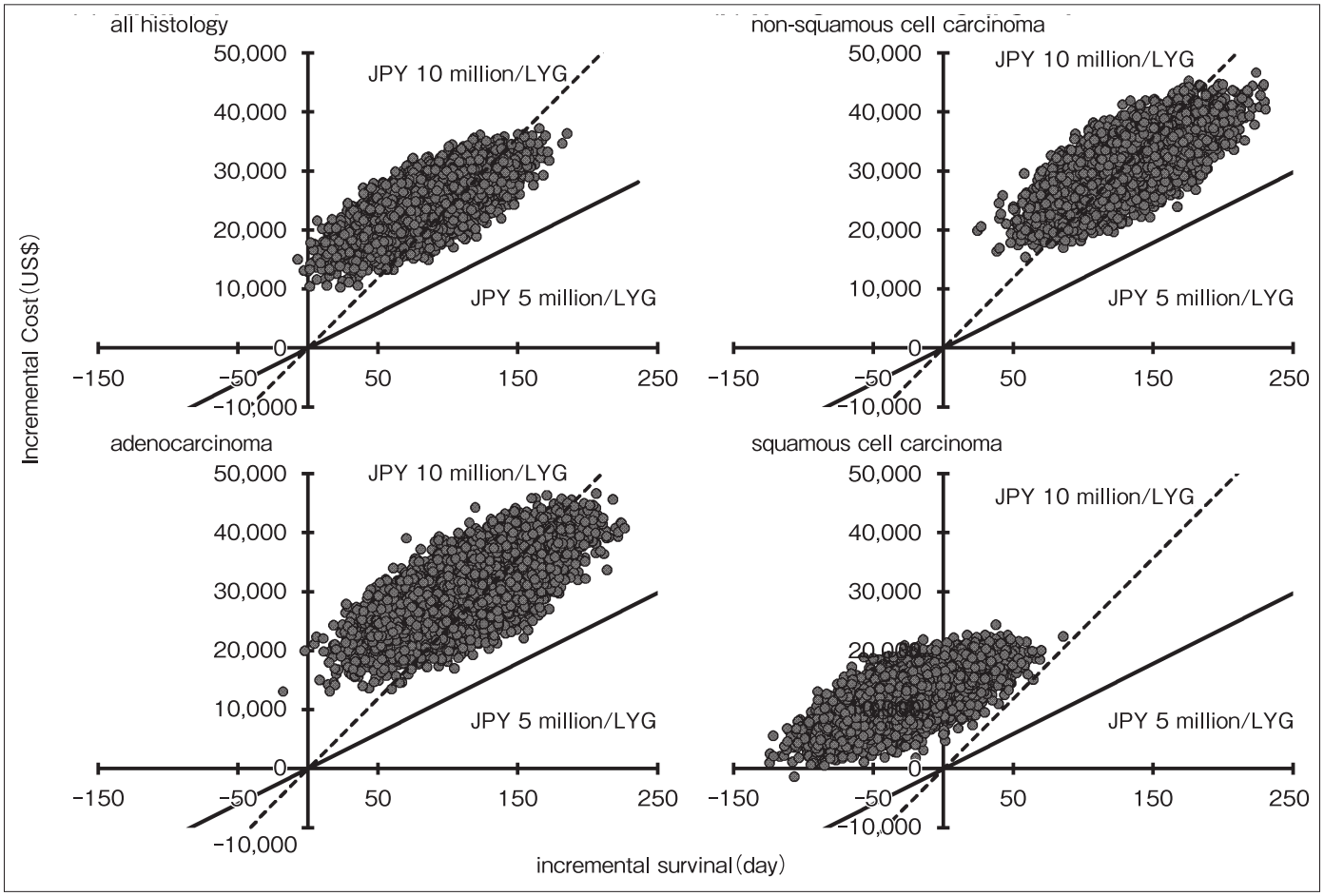


図 3. 組織型別 Monte-Calro シュミレーションの結果

能性は，全組織型で 17.7%，非扁平上皮癌で 54.7%，腺癌で 28.0% であった（図 3）．

3. 考　　察

本分析用に作成した Markov モデルにおける維持療法群，従来治療群の PFS は中央値でそれぞれ，約 4.0 ヵ月，約 2.0 ヵ月となった．他方，OS の中央値は約 13 ヵ月，約 10 ヵ月と，先行研究の報告と同様の数値であり，作成した Markov モデルは妥当なものであると考えられた．

近年，IIIb 期および IV 期の非小細胞肺癌に対する治療では，新しい薬剤が承認され，治療の選択肢が増えてきている．また休薬期間を設けず，同じ薬剤を継続使用もしくは異なる薬剤の投与を開始する維持療法の検討がすすめられている．その一方で，新規薬剤を使用した治療では，治療費が以前と比較して高額になり，患者の経済的理由により治療の変更や中止せざるをえない事例も発生しているといわれている．そこで本分析を行ったわけだが，その結果，ペメトレキセドによる維持療法を行った際の ICER の値は，もっとも小さい数値となった非扁平上皮癌においても約 926 万円/LYG（約 1,726 万円/QALY）であった．

諸外国では新しい治療法を導入するにあたり，医療費の増加が効果に見合うものかどうかを評価する際に ICER が指標として使われている．その許容範囲として，たとえば英国では，20,000～30,000 ポンド/QALY，米国では 50,000～100,000 ドル/QALY を設定している[15]．

これに対して，コンセンサスを得た許容限界値はわが国に存在しないものの，500～600 万円/QALY[16]が使用されることが多い．この許容範囲に当てはめると，本分析で行った初回治療後におけるペメトレキセドの維持治療は，組織型によらず効率性の面から推奨できるものではなかった．

さらに，参考とした Ciuleanu ら[7]の報告では，従来治療群の 18% の患者しか次治療としてペメトレキセドの投与を受けていないため，より多くの患者とくに非扁平上皮癌の患者が，次治療としてペメトレキセドの投与を受けていたならば，PFS や OS が延長し，結果的に ICER がよりいっそう大きくなる可能性も示唆された．

近年，英国の国立医療技術評価機構（National In-

stitute for Health and Clinical Excellence：NICE）では，終末期に使用される薬剤については，予後不良の疾患であり，生存期間の延長が認められるなどの一定の条件を満たした場合，増分費用の許容限界を超えるICERであっても，その治療を推奨するようになってきている[16,17]．本分析の対象となった非小細胞肺癌についても，予後不良の疾患であり，またCiuleanuら[8]の報告で，維持療法の実施により生存期間の有意な延長が示されていることを考慮すると，わが国において初回治療後のペメトレキセドによる維持療法を標準療法として適用するかどうかについては，さらなる検討が必要と思われる．

なお，本分析にはいくつかの限界が存在する．第一に，本分析は維持療法と従来療法を直接比較した試験結果ではなく，いくつかの先行研究の結果を組み合わせてモデル化したため，結果のより詳細な解釈は，今後のさらなる研究を待たなければならないことである．第二に，本分析は組織型別に行ったが，先行研究では副作用発現率が組織型別に提示されていないため，副作用発現率は，組織型によらず一定であると仮定したことである．

Ⅲ．結びにかえて

このようにいくつかの限界はあるものの，本研究では，本邦における非小細胞肺癌に対する初回治療後の維持療法の薬剤経済分析を行い，維持療法導入によるICERが926万円/LYG（1,726万円/QALY）以上であることが示された．維持療法は現在，健康保険でカバーされているが，費用対効果分析の本邦における許容限界値だとされる500万円[15]を超えていることから，ペメトレキセドによる維持療法を標準療法とすることは経済学的には支持できないことが示唆された．

実際，2010年発表の肺癌診療ガイドラインでは，維持療法に関して，“二次療法以降の化学療法の実施頻度などの医療環境の差も考慮する必要があり，現時点ではわが国おいては，推奨に足るだけのエビデンスが十分とはいえない．ただし，ベバシズマブについては，プラチナ併用療法終了後，病勢増悪もしくは毒性中止まで単剤投与を継続することで有効性が確認されている”と記されている．

なお最近，種類が増えている分子標的薬は肺癌の治療のみならず，各種固形癌（乳癌，大腸癌，腎癌など）や白血病，さらにはリウマチや加齢黄斑変性などの治療にも用いられている．こうした領域でも肺癌と同じような状況であり，たとえば転移性腎細胞癌は生命に関係する疾患であり，かつ満足できるような代替治療法が存在しないにもかかわらず，薬剤経済分析の結果から，スニチニブによる治療が推奨されず，肺癌よりもきびしい状況となった[18]．そのためか英国やオーストラリア，カナダのオンタリオ州では医薬品価格を下げることを条件に使用を推奨している．これに対して，オランダや日本は無条件に償還されているが，本当にこれでよいのか．

医療予算が無尽蔵にあるのなら，もっともよく効く薬を使えばよく，そこに費用対効果の概念が入り込む余地はない．医療費に限りがあるからこそ，どうすれば一定のコストから最大限の価値を生み出せるかを考えることになる．厚生労働省が中医協・費用対効果評価専門部会に行った報告によれば，2006～2011年度に薬価収載された新薬267成分のうち，収載を希望する際に，医療経済評価（費用対効果評価）に関する資料を提出したのが8成分（全体の約3%）しかなかったとされる．さらに驚いたことに，これらの資料は薬価にまったく反映されていない．国債と地方の借入金が970兆円（国民一人あたり約750万円）を超えたわが国にあって，薬剤経済分析を活用して医療資源の適正配分を実現することが求められる．

謝　辞

本稿は，「Tsuchiya T，Fukuda T，Furuiye M，Kawabuchi K：Pharmacoeconomic analysis of consolidation therapy with pemetrexed after first-line chemotherapy for non-small cell lung cancer．Lung Cancer **74**：521–528，2011」を要約したものなので，詳細な分析法については本論文を参照されたい．なお，本論文をまとめるにあたり，国立保健医療科学院の福田敬上席主任研究官にはMarkovモデルやMonte-Calroシミュレーションについて手解きいただいた．また，本学の統合呼吸器病学分野助教（当時）の古家　正先生には，Markovモデル構築時に，①日常診療との乖離がないかどうか，②Markovモデルから算出した有効性の指標が実臨床での数値とかけ離れていないかどうかなどについて，数々の助言をいただいた．この場を借りて深謝する．

文　献

1）Center for Cancer Control and Information Services：Cancer mortality（1958–2008）〈http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html［in Japanese］〉［Cited 1 June 2010］.
2）Pfister DG，Johnson DH，Azzoli CG，et al：American Society of Clinical Oncology；treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline；update2003．J Clin Oncol **22**：330–353，2004.
3）D'Addario G，Felip E：Non-small-cell lung cancer；ESMO clinical recommendations for diagnosis，treatment and follow-up．Ann Oncol **20**：iv68–70，2009.
4）Hanna N，Shepherd FA，Fossella FV et al：Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung can-

cer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol **22**：1589–1597，2004.
5) Scagliotti G，Hanna N，Fossella F et al：The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology；a review of two phase III studies. Oncologist **14**：253–263，2009.
6) Fedias PM，Dakhil SR，Lyss AP et al：Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol **27**：591–598，2009.
7) Ciuleanu T，Brodowicz T，Zielinski C et al：Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer；a randomized，double-blind，phase 3 study. Lancet **374**：1432–1440，2009.
8) Cappuzzo F，Ciuleanu T，Stelmakh L et al：Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer；a multicentre，randomized，placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol **11**：521–529，2010.
9) Klein R，Wielage R，Muehlenbein C et al：Cost-effectiveness of pemetrexed as first-line maintenance therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol **5**：1263–1272，2010.
10) Meropol NJ，Schrag D，Smith TJ et al：American Society of Clinical Oncology guidance statement；the cost of cancer care. J Clin Oncol **27**：3868–3874，2009.
11) Tsuchiya T，Fukuda T，Furuiye M et al：Pharmacoeconomic analysis of consolidation therapy with pemetrexed after first-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. Lung Cancer **74**：521–528，2011.
12) Nafees B，Stafford M，Gavriel S et al：Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes **6**，2008〈http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2579282/pdf/1477-7525-6-84.pdf.〉［Cited 4 Jul 2010］.
13) 診療点数早見表，2008年4月版，医学通信社，東京，2008.
14) 薬価基準点数早見表，平成20年4月版，じほう，東京，2008.
15) Shiroiwa T，Sung YK，Fukuda T et al：International survey on willingness-to-pay（WTP）for one additional QALY gained；what is the threshold of cost effectiveness? Health Econ **19**：422–437，2010.
16) National Institute for Health and Clinical Excellence（NICE）：National institute for health and clinical excellence appraising life-extending，end of life treatments，2009〈http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf.〉［Cited 1 Dec 2010］.
17) Mayor S：NICE recommends kidney cancer drug it previous rejected on cost grounds. Br Med J **338**：B499，2009.
18) Fukuda T，Shiroiwa T，Igarashi A et al：Comparative study on economic evaluation applied to decision-making in seven countries. Jpn J Health Econ Policy **23**：158，2012.

New anticancer drugs and finance of healthcare insurance ; fact-finding from pharmacoeconomic analysis of consolidation therapy with pemetrexed after first-line chemotherapy for non-small cell lung cancer

Koichi Kawabuchi

Professor, Department of Health Science Policies, Division of Public Health, Graduate School of Medical and Dental Sciences
Tokyo Medical and Dental University

Summary
In Japan, one in three dies of cancer. Newly developed anticancer drugs have shown effectiveness in prolongation of life, and more of them go on the market and some go even further to be approved for insurance coverage. Pemetrexed is one of the new anticancer drugs, shown to be more effective for non-squamous cell carcinoma than other existing drugs. As such, treatment options available for patients expand, but these new options tend to be more expensive, and are considered to be one the causes for increase in the healthcare cost.
With this kind of background, we performed a pharmacoeconomic analysis to assess the cost-effectiveness of consolidation therapy with pemetrexed compared with non-consolidation therapy. We used previous researches to construct a Markov model, and evaluated the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of consolidation therapy with pemetrexed compared to non-consolidation therapy for the four groups of different histological types. We also conducted a Monte-Carlo simulation to assess the uncertainty for our analysis model and the willingness to pay using thresholds.
As the result, the ICER of consolidation therapy with pemetrexed for non-squamous cell carcinoma was the least of the four with JPY 9.26 million/LYG. The number did not show significant change under sensitivity analysis, and the probability of the ICER falling below JPY 5.0～6.0 million, which is not a set but the often used threshold in Japan, was less than 0.1%. Thus, the result indicates the difficulty of using consolidation therapy as the standard of care in Japan.
With the strained finance of the health care insurance, careful and through pharmacoeconomic analyses should be conducted in order to differentiate drugs that are “expensive but effective”, from those that are “expensive and less effective”.

Key words：pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, non-small cell lung cancer, pemetrexed, erlotinib, consolidation therapy

臨床技能修得におけるシミュレーション医学教育の有用性
―― 海外視察からの考察

奈良信雄[1)]，鈴木利哉[2)]

東京医科歯科大学医歯学教育システム研究センター教授[1)]
新潟大学医学部総合医学教育センター准教授[2)]

要旨：シミュレーション教育は医学，歯学，薬学，看護学などあらゆる医療系分野で臨床技能を修得するのに有用である．海外におけるシミュレーション教育の現状をふまえ，充実させ，かつ普及させるための方策を考察する．

Key words：シミュレーション医学教育，臨床能力，臨床能力評価，スキルスラボ

Ⅰ．はじめに

医師をはじめ，あらゆる医療職にとって十分な臨床技能を修得しておくことは，安全で質の高い医療を国民に提供するうえで欠かせない．

臨床技能を修得するには，実際の患者を対象に，病棟なり外来などで実地訓練を受けるのが最良である．しかし，十分な技術をもたないままで臨床手技を実施するのは，患者への負担が大きいし，危険をはらむ．医療事故・過誤を回避するには，初心者がシミュレータを利用して実践さながらの訓練を積み，臨床技能を高めたうえで臨床手技を行うことが望まれよう．

シミュレーション教育がもっともすすんでいるのは，航空機パイロットの養成訓練課程である．好天候だけでなく，暴風雨や霧など悪天候や，エンジン故障，胴体着陸などのトラブルを想定し，航空機を安全に運航できるようシミュレーション訓練が定着している．実際，数年前にニューヨークで，鳥を吸い込んでエンジントラブルを起こした航空機が冬のハドソン川に緊急着陸した際，パイロットは，シミュレーション教育を受けているのでまったく動揺することがなかったとこともなげに語っていた．

連絡先：奈良　信雄　nara.mlab@tmd.ac.jp

わが国の医学教育を鑑みると，シミュレーション教育が十分に活用されているとはいいがたい．文部科学省の支援もあり，全国医学部のほとんどで，シミュレーション教育を行う施設としてのスキルスラボ（skills laboratory の公式略称）が設置はされている．しかし，現地視察を行ってみると，医学生なり研修医などに対して，臨床技能修得のためにスキルスラボが真に有効活用されている大学は決して多くない[1,2)]．

筆者らは文部科学省の委託事業により，海外 14 ヵ国の 35 医学校を視察する機会を得た．医学教育システムや医療体制を調査するとともに，海外で実際にどのように医学生を教育しているか見聞できた．その結果，先進各国では医学生に対する臨床技能教育が活発で，病棟や外来実習に入る前のシミュレーション教育が有効活用されていることが確認できた[3~5)]．

本稿では，海外諸国ならびに東京医科歯科大学医歯学教育システム研究センタースキルスラボでのシミュレーション教育を紹介し，わが国の医学教育におけるシミュレーション教育の充実と普及の必要性を訴えたい．

Ⅱ．海外におけるシミュレーション医学教育

海外でのシミュレーション医学教育の一例を示す．高性能シミュレータが急性心筋梗塞患者としてベッ

前　目次へ　次

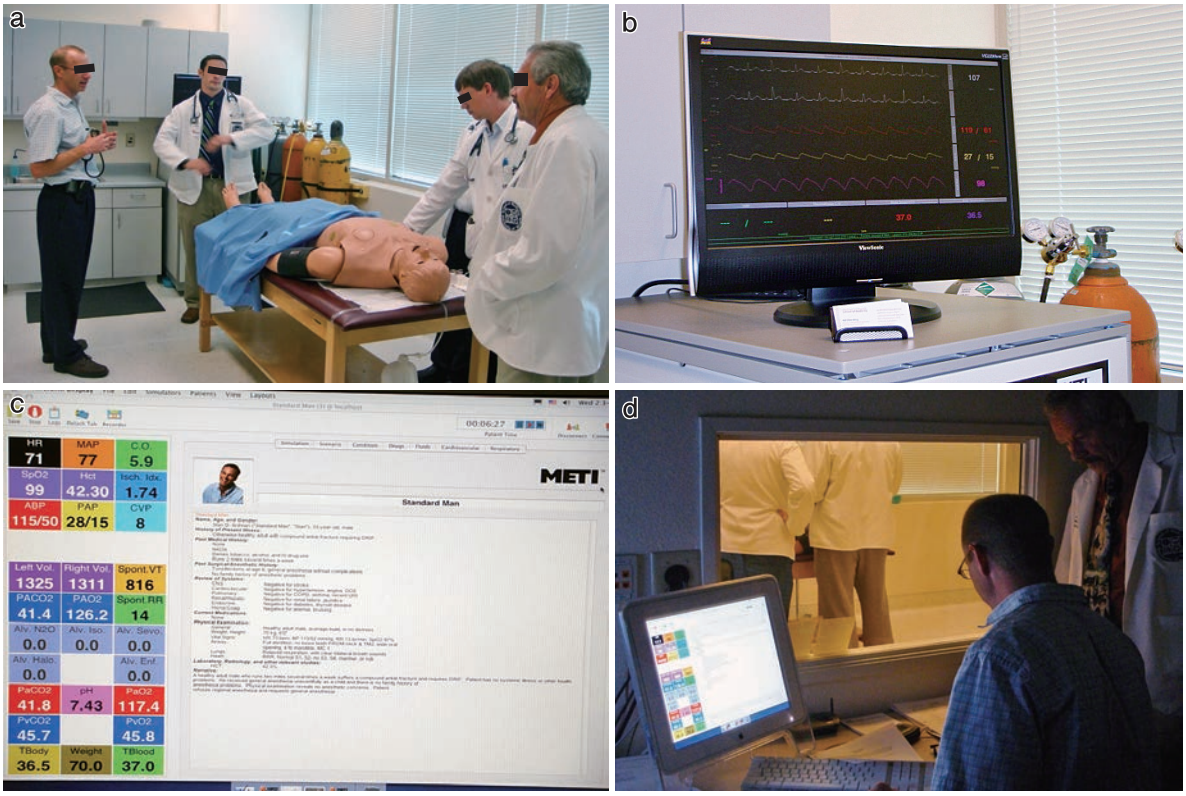


図 1．ネバダ大学におけるシミュレーション教育
a. シュミレータ（急性心筋梗塞患者）．医学生がシミュレータに向かい質問する．
b. シナリオの心機図データ
c. 患者の病態シナリオ
d. マジックミラー越しのインストラクター

ドに横たわっている（図 1）[3]．医学生がシミュレータに向かって質問を行い（図 1a），バイタルサインを確認した後，病態を解析して昇圧処置などを施す．言葉を発しないシミュレータにかわって，患者の病態シナリオ（図 1c）に沿ってうめき声を上げるのは，隣室にいるマジックミラー越しのインストラクターである（図 1d）．インストラクターは同時に上級医の役も演じ，学生から報告を受け，テキパキと指示を出す．血圧はどうか，呼吸状態はどうか，胸部 X 線所見はどうか，ECG 所見（図 1b）はどうかなど，矢継ぎ早に質問を浴びせる．そのたびに，学生は所見をテキパキと確認し，上級医役のインストラクターに報告する．適切な処置を受けて危機を脱することができたシミュレータは，心肺機能が安定する．逆に処置が適切でないと，シミュレータは危篤状態に陥る．処置に窮した学生が，やおら電話機をとって上級医の指示を仰ぐというシーンもあった．

こうした臨場感あふれる場面設定で，学生は医療面接技法，身体診察技法，臨床推論，医療処置を臨床現場に則して学んでいく．隣室のインストラクターは終了後に学生にフィードバックを行う．場合によっては，同級生や上級学生も同席し，ピアレビューを行う．

こうした教育は，米国，英国，ドイツなどの諸国で，医学生，研修医などを対象に活発に行われている [6~9]．また，臨床技能の修得だけでなく，学習到達度を評価するのにも応用されている．実習を受けた後の学生に聞くと，座学では得られない実践体験ができ，臨床技能を着実に修得できるとのことで，満足度はきわめて高い．

Ⅲ．シミュレーション医学教育の学習効果

人体の構造と機能を再現したモデルおよびコンピュータ技術の急速な開発・進歩に伴い，シミュレーション医学教育はさまざまな場面で応用可能になっている（図 2）．

1．シミュレーション学習で用いる対象

シミュレーション学習で用いる対象は，モデル人形だけに限らず，学生，模擬患者，動物資料，バーチャルソフトなども含められる．臨床技能を修得するには真の患者を対象にすることがもっとも効果的ではある．しかし，患者の立場に立てば，誰しも初学者にとっての第一号になりたくはあるまい．実際の患者に接する

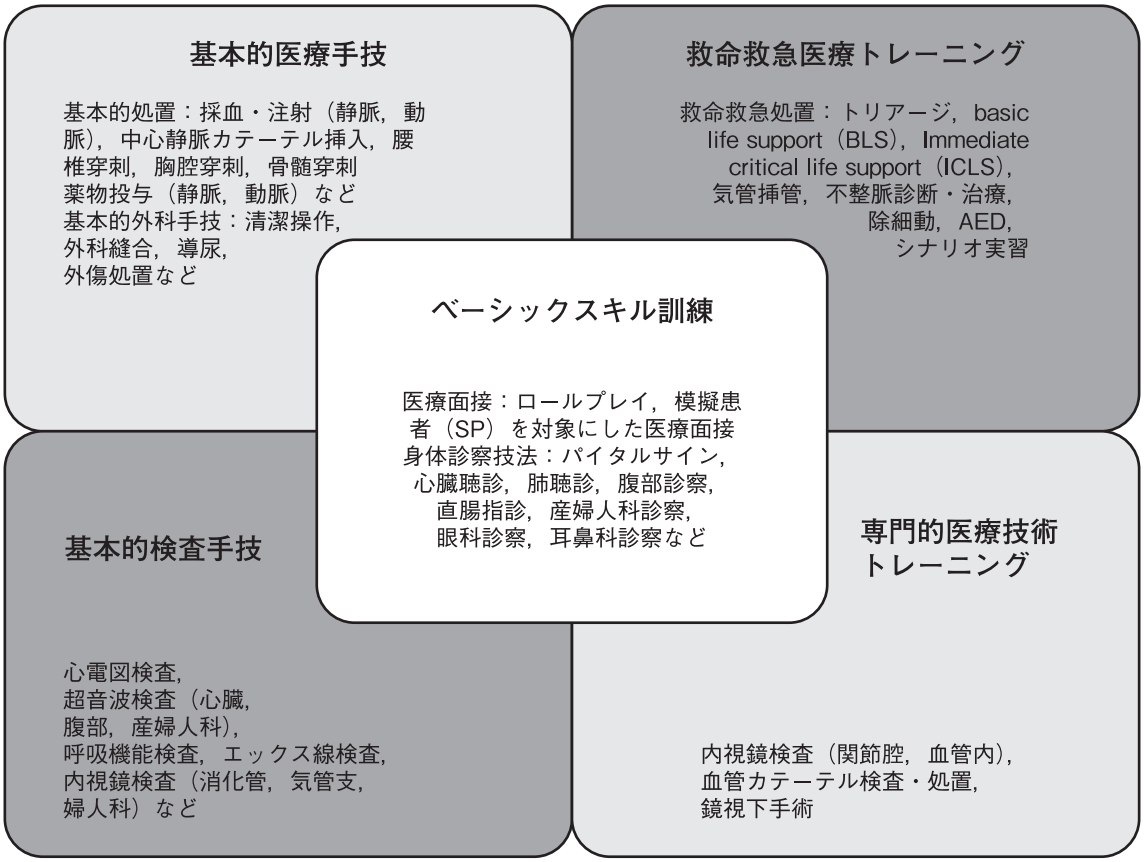


図 2. シミュレーション教育で実施可能な医療技術内容

前に，さまざまな機会を使ってトレーニングを十分に積んでおくことは，医療安全の観点からいっても，また，患者満足度からも重要である．学生同士での採血訓練，模擬患者を対象とした医療面接，動物資料を用いた手術手技訓練，バーチャルソフトを使った模擬訓練など，いずれも実際の患者に接する前の訓練として役立つ．

2. 人体の構造と機能の学習

人体の構造を学習するには，献体を用いた解剖学実習が基本である．しかし，解剖学実習期間以外に構造の再確認を行ったり，解剖学実習が十分に行えないような場合に，モデルを使って学習することは有用である（図 3）．バーチャルソフトを活用し，X 線像，CT，MRI などの画像と併せた学習も可能である．オーストラリアのメルボルン大学では，解剖学，放射線医学，内科学，外科学などを統合したバーチャルソフトを自分達で開発し，臨床に即応した構造の学習に供されていた．こうしたシミュレーション教育は，高学年の学生にも，また外科系専門医志向者にとっても有効な学習法となろう．

人体機能を学習するにあたっても，モデルやバーチャルソフトを使った教育が有効である．呼吸機能，循環機能など，シミュレータを活用して学習できる範囲は広い[9]．生理学の実習に応用されている海外の医学部もある．

3. 診察技法の学習

心音/心雑音，呼吸音/肺副雑音などの聴診，眼底検査，耳鏡検査，超音波検査，内視鏡検査などを目的とした学習用教材が数多く市販されており，これらの利用は初学者にとって有益である．病棟などの臨床実習で経験できなかった症例の所見も，シミュレータを利用すれば経験することができ，高学年の学生がより深く学習するのにも有効である．婦人科診察，直腸診察など，患者にとって羞恥的医行為を躊躇なく容易に学習することもできる[10]．

ドイツのミュンヘン工科大学医学部では，縫合の実習にブタの皮膚や腸を使ったユニークな実習が行われている（図 4）[11]．ホルマリンで固定すると組織が硬くなってしまうが，アルコールで固定した軟らかな皮膚や腸を使い（図 4a），学生が縫合実習のトレーニングを受けている（図 4b～d）．腸を縫合した後で水を注ぎ入れ，水が漏れなければ合格，水が漏れ出れば不合格と判定される．ソーセージの国ならではの教育かも知れない．

前 目次へ 次

図 3. 人体構造のシミュレーション教育（ハイデルベルク大学）
a. ベッドに座っているのがモデル
b. モデルの胸部構造
c. モデルを用いた胸部構造の説明
d. モデルのパーツ

4. 医療技術の修得

静脈採血，動脈採血，中心静脈穿刺，皮膚縫合，抜糸，腰椎穿刺，骨髄穿刺，胸腔穿刺などの基本的な医療技術から，内視鏡検査，鏡視下手術，血管カテーテル検査，血管内治療などの専門医研修にいたるまで，シミュレータを使った学習が可能になっている．スペインでは遺体を使った血管カテーテル検査の研修が専門医に対して行われていた[12]が，バーチャルソフトを使えば，臨場感満載で血管内カテーテル検査やインターベンション治療など高度技術のトレーニングを受けることができる（図 5a）．同様に，鏡視下手術のトレーニング（図 5b）も可能である．

5. 臨床技能の評価

臨床技能の修得では，到達度の評価を受け，振り返りながら技能を向上させることが大切である．共用試験 OSCE や臨床実習後 OSCE（アドバンスト OSCE）などではシミュレータを使った評価試験が行われている．総括試験としても使えるが，形成的評価として，学習者の技量を高めるにも効果がある[13]．

Ⅳ. シミュレーション教育の長所と短所

1. 長　　所

シミュレーション教育には数多くの利点がある．まず第一には，臨床技能を確実にトレーニングできることがあげられる．基本的なことから徐々に難易度を高めるなど，系統的に訓練できるのも特徴である．設備の条件さえ整えばいつでも，納得がいくまで何度でも練習できる．人体を使わないので，安全に訓練できるのも利点である．

また標準的な条件を設定できるので，臨床技能を評価することも可能である．学生同士によるピアレビュー，教員による評価，さらにビデオ撮影しておけば学

図 4.　ブタの皮膚・腸を用いた縫合実習（ミュンヘン工科大学医学部）
a.　材料をアルコールで固定
b.　固定した腸管材料（1）
c.　固定した腸管材料（2）
d.　皮膚縫合トレーニング

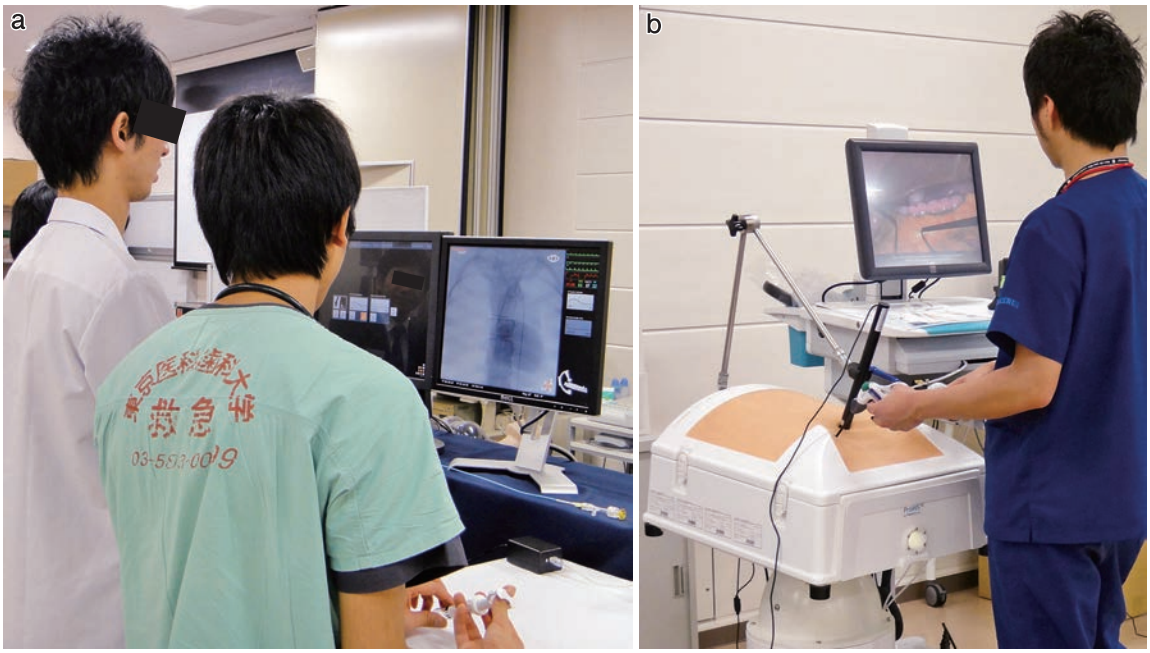


図 5.　血管内カテーテル検査，鏡視下手術のシミュレーション教育
a.　バーチャルソフトによる血管内カテーテル検査
b.　鏡視下手術のトレーニング

図 6. 東京医科歯科大学医歯学教育システム研究センタースキルスラボの概略
a. 学生実習
b. 研修医実習
c. 見取り図

習者自身が振り返ることも可能である.

2. 短　　所

シミュレーション教育の効果があるといっても，欠点も指摘される．まず，いくら性能がよくなったとはいえ，複雑な人体の構造と機能をそっくり再現したシミュレータは現時点では存在しない．動物資料にしても，人体と同じとはいえない.

シミュレーション教育を行う施設としてのスキルスラボを整備するには高額の経費が必要となる．モデル人形も精巧であればあるほど高額で，消耗品などの維持にも経費がかさむ.

経費面だけでなく，効果的にシミュレーション教育を実施するには，専任の教職員の配備が必要となる．維持管理は，シミュレーション教育を充実し普及させるうえで常に障壁となる課題である.

V．東京医科歯科大学医歯学教育システム研究センターでの教育例

医学部卒前および卒後教育にシミュレーション医学教育を積極的に応用して効果を上げている例として，東京医科歯科大学医歯学教育システム研究センターのスキルスラボを紹介したい（図 6）．スキルスラボとは，シミュレータを用いて clinical skills をトレーニングできる施設の公用語である．欧米では，skills laboratory，simulation center などと称される.

2010 年に東京医科歯科大学に M & D タワーが竣工したのに伴い，医科用スキルスラボ約 380 m^2 と歯科

前　目次へ　次

図 7. スキルスラボでの臨床実習前準備教育
a. 静脈採血の実習
b. 呼吸音・肺副雑音聴診の実習
c. 皮膚縫合の実習
d. 心肺蘇生実習

用スキルスラボ約 80 m^2 を装いも新たにオープンした．利用者の利便性を考え，24 時間いつでも利用できるようにし，入室は学生，教職員ともに ID カードで管理することとした[14]．自由入室にすると器材の紛失や破損などが懸念されるのが常であるが，現在にいたるまで大きな事故は起きていない．

1. 学生の臨床実習

東京医科歯科大学の現行カリキュラムでは，本格的なクリニカルクラークシップ（5 年次 7 月～6 年次 10 月）が開始される前に，プレクリニカルクラークシップとして 8～9 名の小人数グループの準備教育が 5 年次 4～6 月に行われる．ここでは，臨床推論，診察技法，検査法，基本的処置などが臓器別に 1～2 週間単位で実施される．外来や病棟などで，患者を対象にした医療面接や身体診察，症例検討も行われるが，スキルスラボでシミュレータを使って心音や呼吸音などの聴診（図 7a），乳房診察，直腸指診，超音波検査，採血（図 7b），皮膚縫合（図 7c），気管挿入，心肺蘇生（図 7d）などの実習を受けたり，血液塗抹検査，輸血検査，画像検査などの検査を中心にした実習が行われる．

この機会にスキルスラボの利用法を熟知した学生は，クリニカルクラークシップの病棟実習で理解できない心雑音に遭遇した場合に，スキルスラボにきて聴診所見を再確認するなど，自主的に学習している．この意味では 24 時間利用できることが学生にとっては好都合である．実際，夕方以降にスキルスラボで自主的に学習する医学生をしばしばみかける．

共用試験 OSCE ではガウンテクニックや皮膚縫合などの外科手技が出題されることもあり，その準備としての利用も多い．受験対策とみる向きもあろうが，学生が繰り返しトレーニングを積むことに異論を唱えることはあるまい．

2. 学生の自主的活動

多くの大学では，救命救急処置を学生自身が学びあうサークル活動がある．東京医科歯科大学でも TESSO（Tokyo Medical and Dental University Emergency Medicine Study Session Organized by Stu-

図 8. 学生の自主的救命救急処置サークル活動（TESSO）

dents）と称するサークル活動があり，1〜6 年生が授業時間外にスキルスラボでトレーニングを行っている（図 8）．上級生が下級生を指導しており，将来の“屋根瓦式教育”の屋根瓦を担う教育としても評価できる．

3. 研修医などのトレーニング

医療手技のトレーニングは，学生だけでなく研修医に対しても行われる．たとえば，気管挿管，心肺蘇生，中心静脈穿刺，胸腔穿刺，腰椎穿刺，骨髄穿刺などの手技を訓練する．とくに事故の起こりやすい中心静脈穿刺は，研修期間の早い段階でシミュレータでトレーニングを受けることが義務づけられている．

また，救命救急処置はすべての医療従事者にとって習熟しておくことが要求される．教職員などを対象に講習会が定期的に開催されている．

4. 専門医トレーニング

従来，専門医のトレーニングは現場で技能を修得する OJT（on the job training）が中心であった．もちろん今後も OJT は重要であり続けるであろう．しかし，血管カテーテル検査や血管内治療，鏡視下手術など，あらかじめバーチャルトレーニングを受けてから実践するほうがよい手技は数多くある．これらの手技をトレーニングできる装置は高額ではあるが，それだけに機能が充実しており，高度の臨床技能を磨くのに適している（図 9）．

スキルスラボは 24 時間開放しているので，業務の合間をぬって専門医を目指す医師が積極的にトレーニングを積んでいる（図 5a, b）．医歯学教育システム研究センターでは，文部科学省や厚生労働省の特別研究経費などの補助を受け，積極的にスキルスラボの整備に努めるようにしている．ぜひご利用いただき，臨床技能の修得ならびに向上をめざしてほしい．

Ⅵ. おわりに

シミュレーション医学教育が医療技術を修得する上で効果的なことは論を俟たない[3,6,8]．しかし，わが国の医学教育の現状をみると，必ずしも有効に機能しているとは思えない．人的資源，経費など課題は多いが，それらを凌駕して余りある効果がシミュレーション教育には期待される．現実的にシミュレーション医学教育が活発に応用され効果を上げている例として，海外先進諸国医学部と東京医科歯科大学医歯学教育システム研究センタースキルスラボでの活動を紹介した．安全な医療を実施し，医療レベルを向上させるために

図 9. 麻酔科専門医トレーニング（ヴュルツブルク大学）
a. トレーニング用シミュレータ
b. モニター室

も，シミュレーション医学教育が全国レベルで発展することを期待したい．

文　献

1) Suzuki T, Beppu M, Nara N：Emerging issues in clinical skills laboratories in Japan. Clin Teachers **6**：135–138, 2009.
2) 鈴木利哉，別府正志，奈良信雄：わが国の医学部におけるスキルスラボの整備状況及びスキルスラボにおけるシミュレーション講習会の現状調査．医学教育 **40**：361–365，2009.
3) Nara N, Beppu M, Suzuki T et al：The introduction and effectiveness of simulation-based learning in medical education. Intern Med **48**：1515–1519, 2009.
4) 奈良信雄：進化するシミュレーション教育．医学教育 **42**：163–164，2011.
5) Nara N, Suzuki T, Tohda S：The current medical education system in the world. J Med Dent Sci **58**：79–83, 2011.
6) Martin M, Scalabrini B, Rioux A et al：Training fourth-year medical students in critical invasive skills improves subsequent patient safety. Am Surg **69**：437–440, 2003.
7) McGaghie WC, Issenberg SB, Petrusa ER et al：A critical review of simulation-based medical education research；2003–2009. Med Educ **44**：50–63, 2010.
8) Curtin LB, Finn LA, Czosnowski QA et al：Computer-based simulation training to improved learning outcomes in mannequin-based simulation exercises. Am J Pharm Educ **75**：113–118, 2011.
9) Cendac JC, Johnson TR：Enhancing learning through optimal sequencing of web-based and manikin simulators to teach shock physiology in the medical curriculum. Adv Physiol Educ **35**：402–407, 2011.
10) 鈴木利哉，別府正志，田中雄二郎ほか：羞恥的医行為である直腸診のシミュレータを用いたスキル訓練とその評価．医学教育 **42**（suppl）：88，2011.
11) 東田修二，鈴木利哉，奈良信雄：ドイツにおける医学教育の改革．医学教育 **40**：317–321，2009.
12) 奈良信雄：スペインの医学教育．医学教育 **40**：308–310，2009.
13) 菅原亜紀子，小林　元，諸井達夫ほか：スキルラボ設置が医学生の臨床能力自己評価に与える影響．日本 M&S 医学研会誌 **4**：6–11，2011.
14) 別府正志，鈴木利哉，金子英司ほか：スキルスラボ管理の工夫―第 2 報．キオスク端末による備品と消耗品管理の工夫．医学教育 **42**（suppl）：91，2011.

The Effectiveness of Simulation-based Medical Education in the Training of Clinical Skills ; From the Inspection of Overseas Medical Schools

Nobuo Nara[1], Toshiya Suzuki[2]

[1]Professor, Center for Education Research in Medicine and Dentistry, Tokyo Medical and Dental University
[2]Associate Professor, Comprehensive Medical Education Center, Niigata University School of Medicine

Summary
Simulation-based education is effective to learn clinical skills in medicine. Medical students, residents and specialists can steadily and safely master not only basic skills but also advanced skills using sophisticated models and virtual simulation. The evaluation of clinical skills of learners is also feasible by simulated models. The enhancement and pervasiveness of simulation-based education is desired to step up clinical skills of physicians, dentists, pharmacists, nurses and all other healthcare professionals.

Key words：simulation-based medical education, clinical skills, clinical skills evaluation, skills laboratory

お茶の水醫學雜誌 60:285–296（2012）

未分化型胃癌の分子機構と動物モデル

島田　周，湯浅　保仁　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子腫瘍医学分野

要旨：胃癌は発症率と死亡率が高く，とくに未分化型胃癌（DGC）は予後がわるい．多くの研究報告により，細胞接着分子 E–cadherin と癌抑制遺伝子 p53 の異常がその発症に寄与し，上皮間葉転換をはじめさまざまなシグナル経路が関与していることがわかってきている．われわれは，DGC の分子機構の解明と新規治療法の確立のため，DGC のマウスモデルとして E–cadherin/p53 ダブルコンディショナルノックアウト（DCKO）マウスを作製した．DCKO マウスは，1 年以内に全例で，ヒトの DGC に組織学的にも分子生物学的にも類似した DGC を発症し，リンパ節転移も認められる，世界初の DGC のマウスモデルである．現在は，ヒト胃癌の早期診断マーカーとなりうる血清 microRNA の探索や，DGC で重要な働きをしているシグナル経路の同定と，それに対する分子標的薬の開発など，DCKO マウスを利用した臨床応用研究を発展させている．

Key words：胃癌，未分化型胃癌，E–cadherin，p53，上皮間葉転換，胃癌動物モデル，E–cadherin/p53 ダブルコンディショナルノックアウトマウス，血清 microRNA，分子標的治療

Ⅰ．はじめに

胃癌は世界的に癌死亡の中で 2 番目に多く，日本においても同様である[1]．胃癌は組織学的に明瞭な腺管構造をもつ分化型（intestinal-type gastric cancer：IGC）と，癌細胞が散在する未分化型（diffuse-type gastric cancer：DGC）に大別される[2,3]．IGC の発症にはピロリ菌感染とそれに伴う慢性炎症が関与しており，予後は比較的よい[4]．一方，スキルス胃癌に代表される DGC は，浸潤と転移が著しく，悪性度が高い癌として知られている．DGC の予後はわるいにもかかわらず，その発症機構の解明はすすんでおらず，有効な治療法も確立されていないのが現状である．

Ⅱ．未分化型胃癌における遺伝子異常

1．E–cadherin

DGC の原因として，細胞接着分子 E–cadherin の異常が最初にあげられる．E–cadherin はカルシウム依存性にアドヘレンスジャンクションを構成するカドヘリンファミリーの一つであり，細胞内ドメインでは α–catenin や β–catenin などと結合し，細胞骨格の維持にも寄与している[5]．また，E–cadherin の異常により癌の浸潤と転移が亢進することも報告され，癌抑制遺伝子としても注目されていた[6]．ニュージーランドのマオリ族に高頻度に DGC を発症する家系があり，遺伝子解析の結果，*CDH1* 遺伝子（E–cadherin をコードする）に生殖細胞変異があることがわかった[7]．その後，家族性 DGC の 1/3 以上で *CDH1* 遺伝子の生殖細胞変異が検出され，さらに，正常アレルの *CDH1* 遺伝子は，DNA メチル化により高頻度にサイレンシグンされていることが追加報告された[8,9]．ヒトの散発性 DGC においても，*CDH1* 遺伝子の突然変異[10] や DNA メチル化[11] が認められており，E–cadherin の異常が DGC の発症に強く関与していると考えられている．

2．p53

多くの癌でその異常が報告されている癌抑制遺伝子 *TP53*（p53 をコードする）は，細胞増殖抑制，細胞老化やアポトーシスの誘導，DNA 修復をはじめさまざまな機能を通じて，癌の発症と進展を抑制しており，“ゲノムの門番”とも呼ばれている[12,13]．Li–Fraumeni 症候群では *TP53* 遺伝子に生殖細胞変異が生じており，軟部腫瘍や乳癌などの発症リスクは高いが，胃

連絡先：島田　周　shimada.monc@tmd.ac.jp

前 目次へ 次

癌の発症は多くない[14,15]．しかし最近では，*TP53* 遺伝子に生殖細胞変異がある胃癌家系も報告されている[16,17]．孤発性胃癌では，進行例の約半数で *TP53* 遺伝子に突然変異や欠損が認められる[18,19]．以上より，DGC も含めた胃癌の発症と進展に p53 の異常が重要な役割をはたしていると考えられている．

3. ゲノム解析

近年，次世代シークエンサーの登場により，比較的安価かつ短時間に膨大な量の塩基解読を行うことができるようになり，癌の遺伝子異常をゲノムワイドに解析することが可能になった．このような網羅的な遺伝子異常解析の結果，膀胱癌や肝細胞癌では今まで解析されてこなかったような遺伝子に変異が発見された[20,21]．胃癌においても次世代シークエンサーを利用したエクソーム解析が行われ，あまり注目されていなかったクロマチンリモデリング因子 SWI–SNF 複合体を構成する *ARID1A* 遺伝子に機能喪失型変異が認められた[22,23]．しかし，両報告とも DGC の症例数が少なく（Wang ら：不明，Zang ら：3 例），DGC に特異的に生じている遺伝子異常の解析は依然としてすすんでおらず，さらなる大規模解析が期待される．

Ⅲ．未分化型胃癌におけるシグナル異常

脳腫瘍や大腸癌に対して行われた網羅的解析では，新規遺伝子異常が発見されただけではなく，特定のシグナル経路に関与する遺伝子群（モジュール）に遺伝子異常が集積することが示唆され，個々の遺伝子異常ではなく，シグナル経路異常が重要視されてきている[24,25]．近年では，細胞障害作用を利用した従来の抗癌薬ではなく，チロシンキナーゼ阻害薬のように，特定のシグナル経路を標的とした治療薬が注目されている．DGC において異常活性化しているシグナル経路を同定することができれば，その発症機構の解明のみならず，そのシグナル経路を標的とする新規治療薬の開発にも直結すると考えられる．

1. Wnt 経路

大腸癌においては，Wnt/β–catenin 経路の活性化が重要な働きをしていることが知られている．IGC では，*APC* 遺伝子や *CTNNB1* 遺伝子（β–catenin をコードする）に遺伝子異常が検出され，β–catenin の核内移行が観察されることが多いが，DGC では β–catenin は活性化していないことが多い[26]．DGC では，むしろ β–catenin 非依存性経路を活性化させる Wnt5a が過剰発現していることが多い[27]．胃癌や前立腺癌では，β–catenin の核内異常集積と Wnt5a の高発現が同時に認められる症例はほとんどなく，その相互排他性の意義の解明が急がれる．Kurayoshi らは，*in vitro* において，抗 Wnt5 抗体を胃癌細胞に処理すると運動能と浸潤能が低下することを報告している[27]．固形腫瘍と血液腫瘍の多くで，Wnt 経路の異常活性化が重要な働きをしていることがわかっており，Wnt 経路を標的とした抗癌薬開発が活発にすすめられている．

2. Stat3 経路

家族性 DGC の原因として *CDH1* 遺伝子の異常が多いことを報告した Guilford らのグループは，病理学的解析により家族性 DGC では腫瘍の浸潤に伴い Src/Stat3 経路が活性化していることを報告した[28]．しかし，なぜ E–cadherin の異常により Src が活性化されるのかについて分子生物学的解析はなされておらず，今後の詳細な解析が待たれる．Stat3 の活性化経路として，炎症性サイトカイン IL–6 とその受容体 gp130 を介した経路もある．ピロリ菌感染は IL–6 を含む炎症性サイトカインの分泌を引き起こすことが知られており，*gp130* 遺伝子に変異を有し Stat3 が異常活性化している遺伝子改変マウスは，IGC を発症することも考慮すると[29]，Stat3 の活性化は胃癌全般において重要な役割をはたしている可能性もある．実際，Stat3 経路の異常活性化は多くの固形腫瘍で報告されており，STA–21 や S3I–201 などの Stat3 阻害薬の開発がすすめられている[30,31]．

3. Hedgehog 経路

腺窩上皮細胞[32]や壁細胞[33]などの正常胃粘膜上皮細胞の分化に，Hedgehog 経路が関与していることが知られている．胃癌臨床検体の遺伝子発現解析により，DGC において Hedgehog 経路の活性化が認められた[32,34]．近年，癌組織は均一な細胞集団ではなく，癌幹細胞とそれ以外の細胞により構成されており，癌幹細胞が転移・再発などに重要な役割をはたしていることが解明されてきているが[35]，Hedgehog 経路は，乳癌[36]，膵臓癌[37]，膠芽腫[38]において癌幹細胞の自己複製能を維持しているという報告がある．現在，癌幹細胞を標的とした抗癌薬が期待されており，Hedgehog 経路の阻害薬がその候補として有望視されている．とくに GDC–0449，IPI–926，NVP–LDE225 などの Smo（Hedgehog 経路のシグナルアクチベーター）阻害薬の開発が先行しており，治験が進行中である．

表 1．胃癌マウスモデル

遺伝子改変マウスモデル	Laurén 分類	粘膜下浸潤	リンパ節転移	免疫不全マウス皮下移植	初代培養
Tff1$^{-/-}$（Lefebvre ら，Science，1996）	分化型胃癌	あり	なし	不可	不可
INS-GAS（Wang ら，Gastroenterology，2000）	分化型胃癌	なし	なし	不可	不可
gp130$^{757F/757F}$（Judd ら，Gastroenterology，2004）	分化型胃癌	あり	なし	不可	不可
Cdx2-transgenic（Mutoh ら，Cancer Research，2004）	分化型胃癌	あり	なし	不可	不可
K19-Wnt1/C2mE（Oshima ら，Gastroenterology，2006）	分化型胃癌	あり	なし	不可	不可
Atp4b-Cre^{+}；*Cdh1*$^{loxP/loxP}$；*Trp53*$^{loxP/loxP}$（Shimada ら，Gut，2012）	未分化型胃癌	あり	あり	可	可

4．上皮間葉転換（epithelial-mesenchymal transition：EMT）

EMT とは E-cadherin により相互に接着している上皮細胞が，運動性が高く細胞外マトリクスとの親和性が強い間葉系細胞に変化する現象であり，胎児発生期に観察される．癌細胞は EMT を利用して浸潤能や転移能を獲得していると考えられている[39]．近年では，EMT が癌幹細胞様形質の獲得にも寄与しているという多くの証拠が得られている[40,41]．Rosivatz らは，病理学的解析により DGC では EMT 制御因子の一つである Twist が高発現していることを報告した[42]．Ohta らは，DGC では Hedgehog 経路を介して EMT が誘導されると報告した[34]．

5．遺伝子発現解析

正常胃粘膜，IGC，DGC の遺伝子発現について複数の研究室がゲノムワイドに解析している[43~46]．Boussioutas ら[44]と Jinawath ら[46]は，IGC では細胞増殖に関与している遺伝子群の発現が上昇しており，DGC では細胞外基質に関連する遺伝子群の発現が上昇していると報告した．Hippo ら[43]と Chen ら[45]も，IGC と DGC では遺伝子発現パターンが大きく異なることを報告している．

これらの遺伝子発現解析についてメタ解析が行われ，IGC では細胞周期関連遺伝子群が，DGC では間葉系遺伝子群がおのおの高発現していることがわかった[47]．また DGC では，TGF-β経路が重要であることも示されている．TGF-β経路は EMT を誘導するシグナル経路の一つであり[39]，DGC の発症と進展に EMT が強く関与していることが再確認された．

Ⅳ．未分化型胃癌の動物モデルの作製

一般的に，疾患モデル動物は，その疾患の病態の解明という基礎研究だけでなく，早期診断法の確立や新規治療薬の開発などの臨床応用にも役立つ．ピロリ菌感染や慢性炎症といった発症機構の解明がすすんでいる IGC では，すでに多くの動物モデルが作製されているが，DGC にはよい動物モデルがなかった（表 1）．

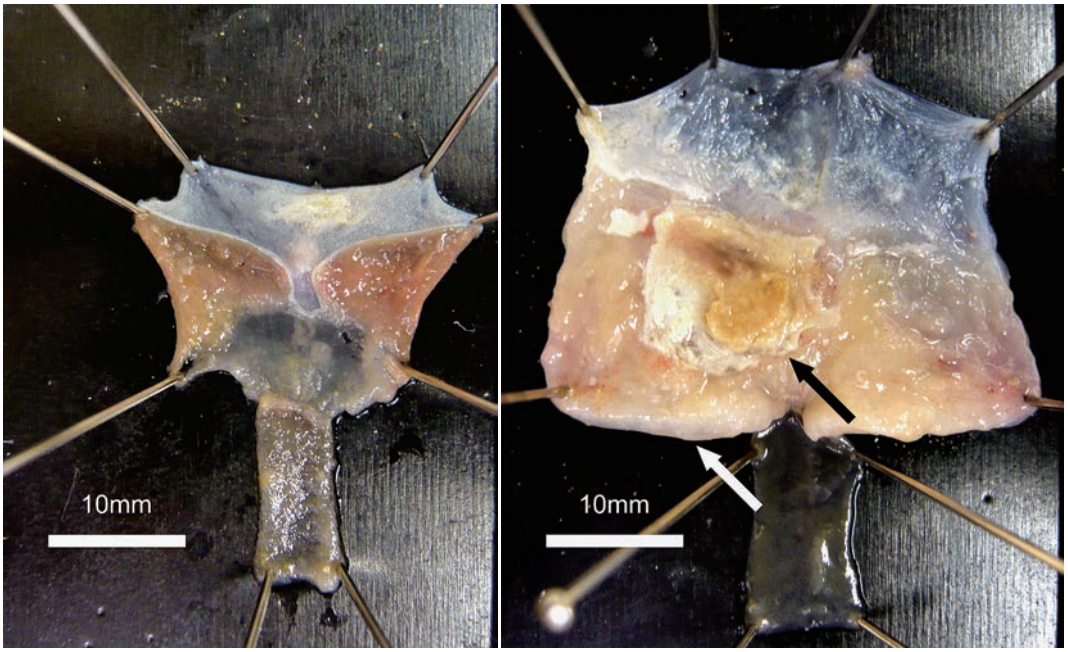
1．化学発癌動物モデル

DGC の発症に強く関与している E-cadherin と p53 のノックアウトマウスで，DGC が発症するか解析された．E-cadherin ホモノックアウトマウスでは，栄養外胚葉が形成されず，胎性致死となってしまい[48]，E-cadherin ヘテロノックアウトマウスでは癌が認められなかった．そこで，E-cadherin ヘテロノックアウトマウスに発癌薬 N-methyl-N-nitrosourea（MNU）を処理したところ，印環細胞癌（11/24 例）が生じた[9]．また，p53 ノックアウトマウスでは胃癌は認められないが，同様に MNU を処理すると印環細胞癌を含む DGC（51 例中，低分化腺癌 4 例，印環細胞癌 3 例）が認められた[49]．しかし，いずれのマウスモデルにおいても，発癌薬処理を必要とするうえに，DGC の発症率が低く，遺伝子改変のみにより高頻度に DGC が生じるマウスモデルが期待されていた．

2．遺伝子改変動物モデル

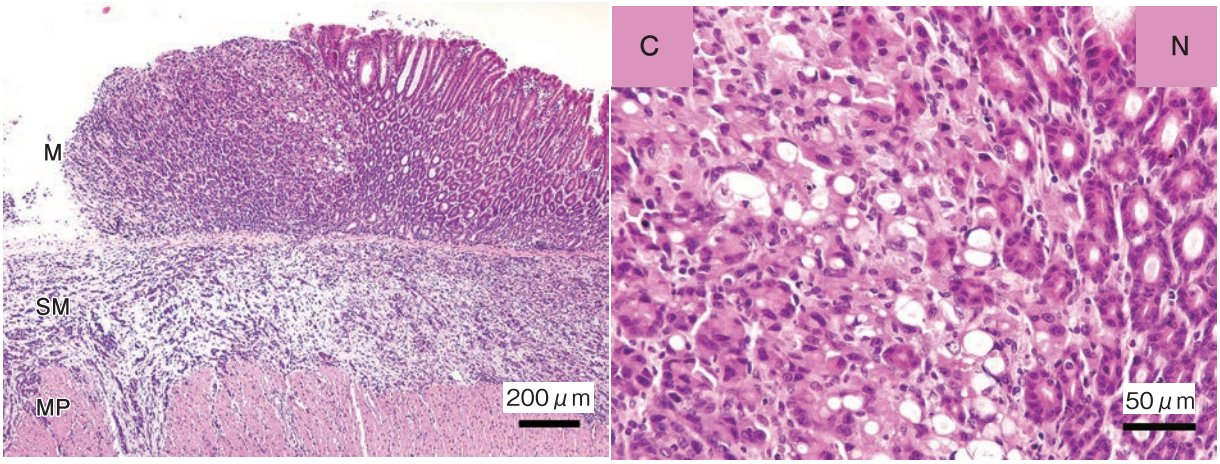
上述の E-cadherin のように，生殖細胞系列においてホモにノックアウトされると胎性致死となってしまう遺伝子は多い．このような問題点を解決するために Cre-loxP 系を利用して臓器特異的に遺伝子改変を行うマウスモデルが登場した．つまり，組換え酵素 Cre が loxP 配列と呼ばれる特定の DNA 配列を認識して組み換えを起こすことを利用して，臓器特異的に発現している遺伝子のプロモーターに，Cre 遺伝子を連結したマウスと欠損させたい遺伝子を loxP 配列で挟んだマウスを掛け合わせると，臓器特異的に標的遺伝子

前　目次へ　次



野生型マウス　　DCKO マウス

図 1．a. 胃肉眼所見



弱拡大　　強拡大

図 1．b. 原発巣の病理組織像

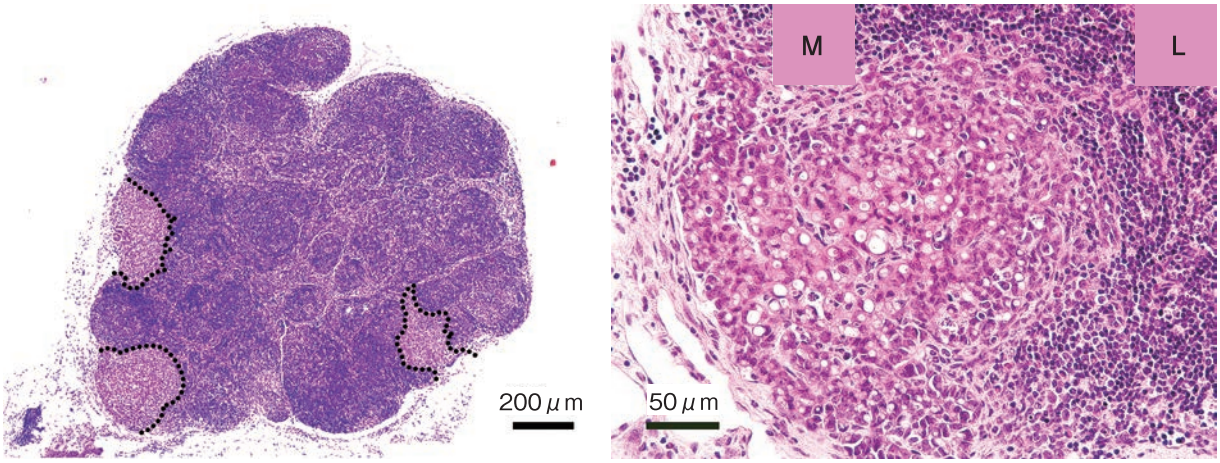


図 1．c. リンパ節転移巣の病理組織像

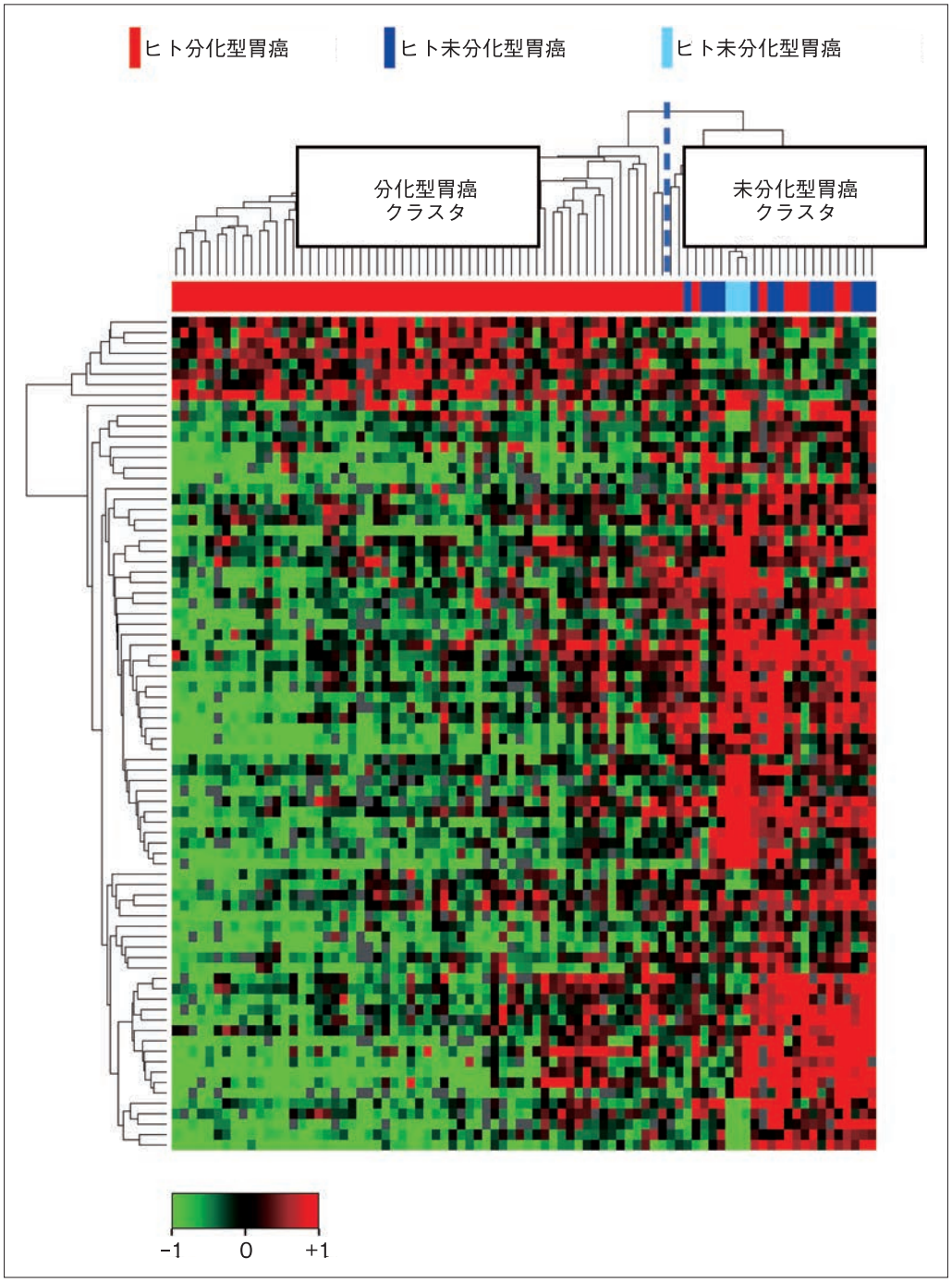


図 1. d. 遺伝子発現プロファイルのクラスタ分析

図 1. DCKO マウス

a. 胃肉眼所見. 野生型マウス（左）と DCKO マウス（右）. 癌性潰瘍（黒矢印），間質の肥厚（白矢印）

b. 原発巣の病理組織像（HE 染色）. 弱拡大（左）：粘膜層（M），粘膜下層（SM），筋層（MP），強拡大（右）：癌部（C），正常胃粘膜部（N）

c. リンパ節転移巣の病理組織像（HE 染色）. 弱拡大（左）：類洞部リンパ節転移巣（点線囲み），強拡大（右）：リンパ節転移巣（M），正常部位（L）

d. 遺伝子発現プロファイルのクラスタ分析. 左側はヒト分化型胃癌（赤）のみで構成されている（分化型胃癌）クラスタであり，右側はすべてのヒト未分化型胃癌（青）を含んでいる（未分化型胃癌）クラスタである. DCKO マウスの胃癌（水色）は 3 例すべて未分化型胃癌のクラスタに属している.

を操作することができる[50].

3. CKO マウス

われわれは Cre–loxP 系を利用して，胃特異的に E–cadherin を欠損させた（conditional knockout：CKO）マウスを作製した[51]．胃の壁細胞はプロトンポンプを介して塩酸を分泌しているが，プロトンポンプを構成する *Atp4b* 遺伝子は胃の壁細胞で特異的に発現することが知られており[52]，*Atp4b* 遺伝子と Cre を連結したマウス[52] と *Cdh1* 遺伝子を loxP 配列で挟んだマウス[53] を掛け合わせた．

CKO マウスでは，① E–cadherin がノックアウトされ細胞極性を喪失した壁細胞，②壁細胞の分化マーカーであるプロトンポンプを発現していない脱分化した異型細胞集団，③印環細胞様の細胞集団の 3 種類の異常病変が認められた．しかし，2 年齢においても浸潤癌は認められず，E–cadherin の異常単独では癌は生じないと考えられた．

4. DCKO マウス

われわれは，胃癌の進展に関与していると考えられるもう一つの癌抑制遺伝子 p53 にも注目し，CKO マウスと *Trp53* 遺伝子を loxP 配列で挟んだマウス[54] を掛け合わせ，胃特異的に E–cadherin と p53 の両方を欠損させた（double conditional knockout：DCKO）マウスを作製した[55]．DCKO マウスは，1 年以内に全例で DGC を発症し，約半数は消化管出血や幽門部狭窄などにより死亡した．DCKO マウスの DGC は，肉眼的には癌性潰瘍や間質の肥厚を伴っており，ヒトのスキルス胃癌に類似した所見を呈した（図 1a）．病理学的にも，ヒト DGC でよく認められる低分化型癌細胞と印環細胞から構成されており，癌細胞が粘膜層や筋層にまで浸潤している像が顕著に認められた（図 1b）．さらに，他の胃癌マウスモデルとは異なり，リンパ節転移を生じ（図 1c），ヌードマウス皮下移植が可能であるという特徴をもつきわめて悪性度が高い癌であった．マウスとヒトの胃癌の遺伝子発現プロファイルをクラスタ分析すると，DCKO マウスの DGC は，ヒト DGC と同一のクラスタに属していることもわかった（図 1d）．DCKO マウスの DGC では，間葉系マーカーである Vimentin（*Vim*）と N–cadherin（*Cdh2*），および EMT 制御因子である Twist（*Twist1*）と Snail（*Snai1*）が高発現しており，EMT が誘導されていると考えられた．以上の結果から，DCKO マウスは，ヒト DGC と形態学的にも分子生物学的にも類似した癌を生じる，世界初の DGC の遺伝子改変マウスモデルであることが示唆された[55]．

CKO マウスと同様に，DCKO マウスでも，3 ヵ月齢より①細胞極性を喪失した壁細胞が，6 ヵ月齢より②脱分化した異型細胞集団がおのおの観察された．そのため，われわれは DCKO マウスでは細胞極性の喪失，脱分化，粘膜内癌の形成，浸潤癌への進展の 4 段階を経て癌化が進行していくという仮説を提唱した（図 2）．さらに，DCKO マウスと CKO マウスの所見を比較することで，E–cadherin と p53 の異常がどのように作用しているのかについても検討した．つまり，①細胞極性を喪失した壁細胞については，その発生率は DCKO マウス，CKO マウス間で差はなく，細胞極性の喪失には E–cadherin の欠失のみが必要であり，p53 の発現の有無は関与していないと考えられた．一方，②脱分化した異型細胞集団については，単位面積あたりの病変の数は DCKO マウスが圧倒的に多く，病変内部の Ki67 labeling index も DCKO マウスが高かった．CKO マウスの病変では cleaved caspase–3 陽性の細胞が認められ，アポトーシスが誘導されており，病変内では一部の細胞が p53 陽性となっていた．これらの結果から，脱分化は E–cadherin の欠失のみでも生じるが，p53 の欠失により細胞増殖抑制やアポトーシス誘導が生じにくくなり，脱分化が促進されると考えられた．さらに，CKO マウスでは癌が認められないこと，p53 ノックアウトマウスでは異常病変が認められないことを考慮すると，癌化には E–cadherin と p53 の両方の異常が必要であることがわかった．

Ⅴ．未分化型胃癌の動物モデルの応用

現在までに，ほとんどの癌でマウスモデルが確立されている．従来，動物モデルに関する研究は動物モデルの作製自体と発症機構の解明が中心であったが，近年では，動物モデルを利用した臨床応用も模索されている[56]．われわれも DCKO マウスを利用した臨床研究への発展を考えている（図 3）．

1. 血清 microRNA（miRNA）の探索

欧米では，早期発見される胃癌は全体の 25% であり，胃癌全体の 5 年生存率は 24% しかないが，早期胃癌に限れば 5 年生存率は 60% 以上にまで改善することが報告されており[1]，胃癌の早期診断の重要性が示唆されている．日本では，早期診断法として上部消化管内視鏡が普及しているが，欧米では一般的ではなく，いずれにしても内視鏡検査は侵襲的であり忌避されがちである．現在，非侵襲的診断法として，CEA や CA19–9 などの血清腫瘍マーカーが利用されている

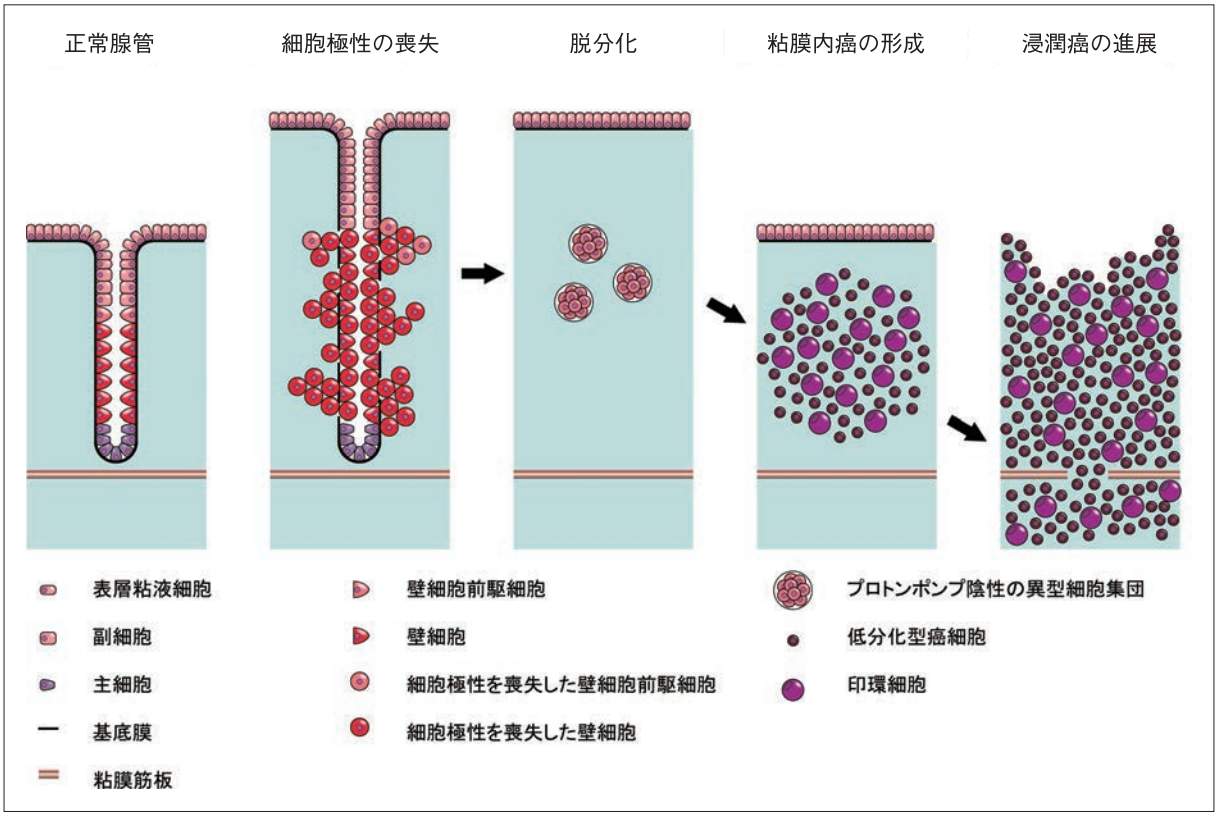


図 2. DCKO マウスの胃癌発症機構

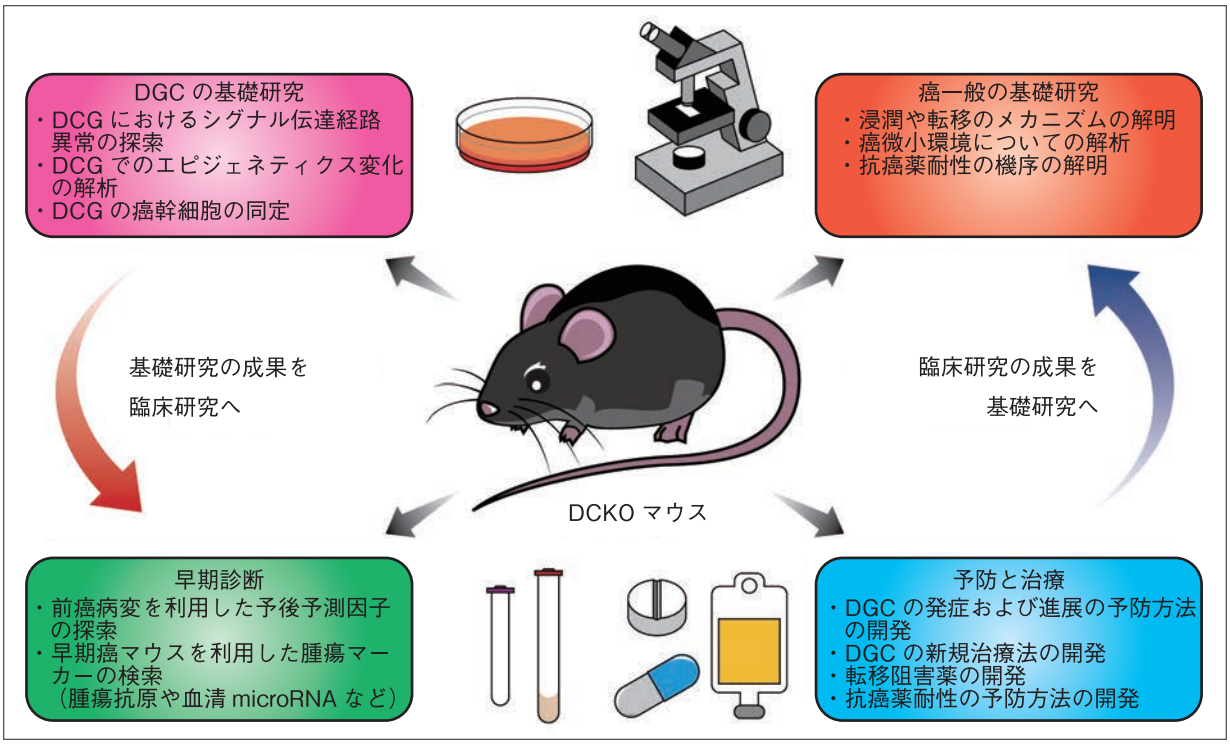


図 3. DCKO マウスを利用した基礎研究・臨床研究の展開

が，感度・特異度が低く，早期診断には向かないことが報告されている[57]．

最近，癌の早期診断法として血清 miRNA が注目されている[58,59]．癌では，早期から miRNA の発現異常が生じていることがわかってきており，その多くは臓器特異的である．miRNA は血清中で安定しており，マイクロアレイを利用して網羅的に発現解析を行うことができ，定量化も簡便である．

ヒトの検体を利用して早期診断法を探索する場合，患者間で遺伝子異常・環境などが大きく異なり，検体の入手方法が標準化されていないため，解析にばらつきが出てしまう[57,58,60,61]．そのため，癌マウスモデルを利用して，この問題を解決している報告も出てきている[62,63]．われわれは，DCKO マウスの胃癌の miRNA の発現パターンがヒトの胃癌のそれと類似していることに注目し（投稿中），DCKO マウスの血清 miRNA を解析して，ヒトの早期胃癌でも診断可能な血清 miRNA を探索している．

2. 新規抗癌薬の開発

切除不能な進行胃癌について，SPIRITS 試験[64]，JCOG9912 試験[65]，GC0301/TOP002 試験[66] などの抗癌薬治療の臨床試験が行われた．HER2 陽性進行胃癌に対する抗 HER2 抗体トラツズマブの有効性に関する臨床試験として ToGA 試験[67] も行われた．しかし，いずれの抗癌薬においても 2 年生存率は 20% 程度であり，依然として進行胃癌は治療困難な癌であることがわかる．

従来，抗癌薬の開発には，細胞株とその免疫不全マウス皮下移植腫瘍が利用されてきた．しかし，細胞株には，継代数が多くなると *in vivo* とは解離した形質を呈するようになるという問題点があり，一方，免疫不全マウス皮下移植には，原発巣・転移巣とは癌微小環境が異なり，免疫系の関与も無視されているという問題点がある．これらが，従来の手法で開発された抗癌薬が臨床では限定的にしか効果がない原因であるといわれている[68]．また，マウスモデルを主体とした抗癌薬開発には，時間やコストがかかることや，スクリーニング解析には向かないなどの欠点がある．

われわれは，DCKO マウスの DGC のヌードマウス皮下移植腫瘍株，リンパ節転移巣，原発巣の初代培養を行い，DGC 由来細胞株の樹立に成功した．そこで，DCKO マウスとその DGC 由来細胞株を利用して，*in vivo* と *in vitro* の両面から DCKO マウスの DGC が依存しているシグナル経路の探索と，そのシグナル経路に対する分子標的薬の開発を行っている．

Ⅵ. おわりに

次世代シークエンサーの登場により網羅的遺伝子異常解析が行われたが，新規に発見される遺伝子異常は意外に少ない．むしろ，Rb 経路や p53 経路といった特定のモジュールに遺伝子異常が集積していることが注目されている．つまり，癌化の原因となる遺伝子異常が異なっていても，その遺伝子が同一のモジュールに属していれば，同じ組織型や類似した遺伝子発現プロファイルを呈するのかもしれない．

DCKO マウスは，ヒトの DGC に形態学的にも分子生物学的にも類似した DGC を発症する．このことは，E-cadherin と p53 の異常により誘導されるシグナル異常が，ヒトの DGC でも普遍的に引き起こされている可能性を示唆している．DCKO マウスを利用して，そのようなシグナル経路を同定し，それに対する分子標的治療薬を開発することができれば，DGC の分子機構の解明だけでなく，DGC の新規治療法が確立ができるであろう．

文　献

1) American Cancer Society：Global Cancer；Facts & Figures；2nd Edition, American Canser Society, Atlanta, 2008.
2) Laurén P：The two histological main types of gastric carcinoma；diffuse and so-called intestinal-type carcinoma；an attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand **64**：31–49, 1965.
3) Japanese Gastric Cancer Association：Japanese classification of gastric carcinoma；2nd English edition. Gastric Cancer **1**：10–24, 1998.
4) Yuasa Y：Control of gut differentiation and intestinal-type gastric carcinogenesis. Nat Rev Cancer **3**：592–600, 2003.
5) Kemler R, Babinet C, Eisen H et al：Surface antigen in early differentiation. Proc Natl Acad Sci USA **74**：4449–4452, 1977.
6) Frixen UH, Behrens J, Sachs M et al：E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. J Cell Biol **113**：173–185, 1991.
7) Guilford P, Hopkins J, Harraway J et al：E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature **392**：402–405, 1998.
8) Grady WM, Willis J, Guilford PJ et al：Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. Nat Genet **26**：16–17, 2000.
9) Humar B, Blair V, Charlton A et al：E-cadherin deficiency initiates gastric signet-ring cell carcinoma in mice and man. Cancer Res **69**：2050–2056, 2009.
10) Becker KF, Atkinson MJ, Reich U et al：E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. Cancer Res **54**：3845–3852, 1994.
11) Tamura G, Yin J, Wang S et al：E-cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas. J Natl Cancer Inst **92**：569–573, 2000.
12) Levine AJ, Oren M：The first 30 years of p53；

growing ever more complex. Nat Rev Cancer **9**：749–758, 2009.
13) Donehower LA, Lozano G：20 years studying p53 functions in genetically engineered mice. Nat Rev Cancer **9**：831–841, 2009.
14) Malkin D, Li FP, Strong LC et al：Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science **250**：1233–1238, 1990.
15) Srivastava S, Zou ZQ, Pirollo K et al：Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. Nature **348**：747–749, 1990.
16) Keller G, Vogelsang H, Becker I et al：Germline mutations of the E-cadherin (CDH1) and TP53 genes, rather than of RUNX3 and HPP1, contribute to genetic predisposition in German gastric cancer patients. J Med Genet **41**：E89, 2004.
17) Kim IJ, Kang HC, Shin Y et al：A TP53-truncating germline mutation (E287X) in a family with characteristics of both hereditary diffuse gastric cancer and Li-Fraumeni syndrome. J Hum Genet **49**：591–595, 2004.
18) Uchino S, Noguchi M, Ochiai A et al：p53 Mutation in gastric cancer；a genetic model for carcinogenesis is common to gastric and colorectal cancer. Int J Cancer **54**：759–764, 1993.
19) Ranzani GN, Luinetti O, Padovan LS et al：p53 Gene mutations and protein nuclear accumulation are early events in intestinal type gastric cancer but late events in diffuse type. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **4**：223–231, 1995.
20) Gui Y, Guo G, Huang Y et al：Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. Nat Genet **43**：875–878, 2011.
21) Fujimoto A, Totoki Y, Abe T et al：Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. Nat Genet **44**：760–764, 2012.
22) Wang K, Kan J, Yuen ST et al：Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. Nat Genet **43**：1219–1223, 2011.
23) Zang ZJ, Cutcutache I, Poon SL et al：Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. Nat Genet **44**：570–574, 2012.
24) McLendon R, Friedman A, Bigner D et al：Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature **455**：1061–1068, 2008.
25) Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K et al：Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature **487**：330–337, 2012.
26) Ebert MP, Yu J, Hoffmann J et al：Loss of beta-catenin expression in metastatic gastric cancer. J Clin Oncol **21**：1708–1714, 2003.
27) Kurayoshi M, Oue N, Yamamoto H et al：Expression of Wnt-5a is correlated with aggressiveness of gastric cancer by stimulating cell migration and invasion. Cancer Res **66**：10439–10448, 2006.
28) Humar B, Fukuzawa R, Blair V et al：Destabilized adhesion in the gastric proliferative zone and c-Src kinase activation mark the development of early diffuse gastric cancer. Cancer Res **67**：2480–2489, 2007.
29) Judd LM, Alderman BM, Howlett M et al：Gastric cancer development in mice lacking the SHP2 binding site on the IL-6 family co-receptor gp130. Gastroenterology **126**：196–207, 2004.
30) Song H, Wang R, Wang S et al：A low-molecular-weight compound discovered through virtual database screening inhibits Stat3 function in breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA **102**：4700–4705, 2005.
31) Siddiquee K, Zhang S, Guida WC et al：Selective chemical probe inhibitor of Stat3, identified through structure-based virtual screening, induces antitumor activity. Proc Natl Acad Sci USA **104**：7391–7396, 2007.
32) Fukaya M, Isohata N, Ohta H et al：Hedgehog signal activation in gastric pit cell and in diffuse-type gastric cancer. Gastroenterology **131**：14–29, 2006.
33) van den Brink GR, Hardwick JC, Tytgat GN et al：Sonic hedgehog regulates gastric gland morphogenesis in man and mouse. Gastroenterology **121**：317–328, 2001.
34) Ohta H, Aoyagi K, Fukaya M et al：Cross talk between hedgehog and epithelial-mesenchymal transition pathways in gastric pit cells and in diffuse-type gastric cancers. Br J Cancer **100**：389–398, 2009.
35) Magee JA, Piskounova E, Morrison SJ：Cancer stem cells；impact, heterogeneity, and uncertainty. Cancer Cell **21**：283–296, 2012.
36) Liu S, Dontu G, Mantle ID et al：Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells. Cancer Res **66**：6063–6071, 2006.
37) Feldmann G, Dhara S, Fendrich V et al：Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastases；a new paradigm for combination therapy in solid cancers. Cancer Res **67**：2187–2196, 2007.
38) Bar EE, Chaudhry A, Lin A et al：Cyclopamine-mediated hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma. Stem Cells **25**：2524–2533, 2007.

39) Thiery JP：Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. Nat Rev Cancer **2**：442–454, 2002.
40) Mani SA, Guo W, Liao MJ et al：The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. Cell **133**：704–715, 2008.
41) Gupta PB, Onder TT, Jiang G et al：Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. Cell **138**：645–659, 2009.
42) Rosivatz E, Becker I, Specht K et al：Differential expression of the epithelial-mesenchymal transition regulators snail, SIP1, and twist in gastric cancer. Am J Pathol **161**：1881–1891, 2002.
43) Hippo Y, Taniguchi H, Tsutsumi S et al：Global gene expression analysis of gastric cancer by oligonucleotide microarrays. Cancer Res **62**：233–240, 2002.
44) Boussioutas A, Li H, Liu J et al：Distinctive patterns of gene expression in premalignant gastric mucosa and gastric cancer. Cancer Res **63**：2569–2577, 2003.
45) Chen X, Leung SY, Yuen ST et al：Variation in gene expression patterns in human gastric cancers. Mol Biol Cell **14**：3208–3215, 2003.
46) Jinawath N, Furukawa Y, Hasegawa S et al：Comparison of gene-expression profiles between diffuse- and intestinal-type gastric cancers using a genome-wide cDNA microarray. Oncogene **23**：6830–6844, 2004.
47) Wu Y, Grabsch H, Ivanova T et al：Comprehensive genomic meta-analysis identifies intra-tumoural stroma as a predictor of survival in patients with gastric cancer. Gut：2012（doi=10.1136/gutjnl–2011–301373.）.
48) Larue L, Ohsugi M, Hirchenhain J et al：E–cadherin null mutant embryos fail to form a trophectoderm epithelium. Proc Natl Acad Sci USA **91**：8263–8267, 1994.
49) Yamamoto M, Tsukamoto T, Sakai H et al：p53 Knockout mice(−/−) are more susceptible than (+/−)or(+/+)mice to N–methyl–N–nitrosourea stomach carcinogenesis. Carcinogenesis **21**：1891–1897, 2000.
50) Frese KK, Tuveson DA：Maximizing mouse cancer models. Nat Rev Cancer **7**：645–658, 2007.
51) Mimata A, Fukamachi H, Eishi Y et al：Loss of E–cadherin in mouse gastric epithelial cells induces signet ring-like cells, a possible precursor lesion of diffuse gastric cancer. Cancer Sci **102**：942–950, 2011.
52) Syder AJ, Karam SM, Mills JC et al：A transgenic mouse model of metastatic carcinoma involving transdifferentiation of a gastric epithelial lineage progenitor to a neuroendocrine phenotype. Proc Natl Acad Sci USA **101**：4471–4476, 2004.
53) Boussadia O, Kutsch S, Hierholzer A et al：E–cadherin is a survival factor for the lactating mouse mammary gland. Mech Dev **115**：53–62, 2002.
54) Jonkers J, Meuwissen R, van der Gulden H et al：Synergistic tumor suppressor activity of BRCA2 and p53 in a conditional mouse model for breast cancer. Nat Genet **29**：418–425, 2001.
55) Shimada S, Mimata A, Sekine M et al：Synergistic tumour suppressor activity of E–cadherin and p53 in a conditional mouse model for metastatic diffuse-type gastric cancer. Gut **61**：344–353, 2012.
56) Politi K, Pao W：How genetically engineered mouse tumor models provide insights into human cancers. J Clin Oncol **29**：2273–2281, 2011.
57) Liu R, Zhang C, Hu Z et al：A five-microRNA signature identified from genome-wide serum microRNA expression profiling serves as a fingerprint for gastric cancer diagnosis. Eur J Cancer **47**：784–791, 2011.
58) Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J et al：MicroRNAs in body fluids；the mix of hormones and biomarkers. Nat Rev Clin Oncol **8**：467–477, 2011.
59) Ichikawa D, Komatsu S, Konishi H et al：Circulating microRNA in digestive tract cancers. Gastroenterology **142**：1074–1078, 2012.
60) Liu H, Zhu L, Liu B et al：Genome-wide microRNA profiles identify miR–378 as a serum biomarker for early detection of gastric cancer. Cancer Lett **316**：196–203, 2012.
61) Konishi H, Ichikawa D, Komatsu S et al：Detection of gastric cancer-associated microRNAs on microRNA microarray comparing pre- and post-operative plasma. Br J Cancer **106**：740–747, 2012.
62) LaConti JJ, Shivapurkar N, Preet A et al：Tissue and serum microRNAs in the $Kras^{G12D}$ transgenic animal model and in patients with pancreatic cancer. PLoS One **6**：E20687, 2011.
63) Selth LA, Townley S, Gillis JL et al：Discovery of circulating microRNAs associated with human prostate cancer using a mouse model of disease. Int J Cancer **131**：652–661, 2012.
64) Koizumi W, Narahara H, Hara T et al：S–1 plus cisplatin versus S–1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial)；a phase III trial. Lancet Oncol **9**：215–221, 2008.
65) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H et al：Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S–1 in metastatic gastric cancer；a randomised phase 3 study. Lancet Oncol **10**：1063–1069, 2009.
66) Narahara H, Iishi H, Imamura H et al：Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S–1 with S–1 alone as

first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). Gastric Cancer **14**：72-80, 2011.
67) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al：Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA)；a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet **376**：687-697, 2010.
68) Sharpless NE, Depinho RA：The mighty mouse；genetically engineered mouse models in cancer drug development. Nat Rev Drug Discov **5**：741-754, 2006.

Molecular mechanism and animal model of diffuse-type gastric cancer

Shu Shimada, Yasuhito Yuasa

Division of Molecular Oncology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

Summary

Gastric cancer is the second most frequent cause of cancer-related death worldwide. Diffuse-type gastric cancer (DGC) paticularly exhibits a poor prognosis. Several studies have indicated that dysregulation of E-cadherin and p53 mainly contributes to the development of DGC and that some signaling pathways, like the Stat3 pathway, and epithelial-mesenchymal transition (EMT) are significantly associated with DGC formation. To further clarify the mechanism and provide a new approach to the prevention and treatment of DGC, we have established E-cadherin conditional knockout (CKO) and E-cadherin/p53 double conditional knockout (DCKO) mouse lines. In CKO mice, premalignant lesions were observed, but invasive gastric cancers were not induced. In DCKO mice, on the other hand, fatal DGC always developed within a year and frequently metastasized to lymph nodes. DGC in DCKO mice was composed of poorly differentiated carcinoma cells and signet ring cells, histologically very similar to DGC in humans. Gene expression profiles of mouse DGC also resembled those of human DGC, and mesenchymal markers and EMT-regulators were highly expressed in mouse DGC. We proposed a four step model of diffuse-type gastric carcinogenesis in DCKO mice, that is, non-polarized parietal cell lineage, dedifferentiated atypical foci, and intramucosal and invasive gastric cancer. The comparison between DCKO and CKO mice suggest that E-cadherin deficiency is sufficient for loss of cell polarity, that loss of E-cadherin and p53 can induce and promote dedifferentiation, respectively, and that loss of both E-cadherin and p53 can be necessary for DGC formation.

Since DCKO mouse line is the first genetically engineered mouse model of DGC which recapitulates human DGC morphologically and molecularly, we are trying to find new clinical applications on DGC by using DCKO mice. We are identifying circulating microRNA markers for early detection and are developing novel anti-cancer drugs by screening in mouse DGC cell lines and testing in DGC-bearing mice.

Key words : gastric cancer, diffuse-type gastric cancer, E-cadherin, p53, epithelial-mesenchymal transition, animal model of gastric cancer, E-cadherin/p53 double conditional knockout mouse line, circulating microRNA, molecularly targeted therapy

お茶の水醫學雑誌 60:297–303（2012）

働く母親の就労に影響を及ぼす要因について
―― 乳・幼児を育児中の就労女性に関する研究の文献レビュー

山崎恭子　大高のぶえ　東海大学健康科学部

要旨：働く母親の支援として育児休業制度やワーク・ライフ・バランス制度が導入されているが，仕事状況から取得しにくいなど，働く母親の仕事の継続にはさまざまなストレス要因が存在するのではないかと考えられる．そこで，文献レビューにより，女性の就業者が一番落ち込む時期である乳・幼児を育児中の母親に焦点をあて，就業に影響を及ぼす要因を検討した．1992～2012年の原著論文で“就労”，“女性”，“育児”をキーワードに，文献の表題および要旨から，働く一般の女性就労に影響を及ぼす要因について検討している文献8編を選定した．働く母親の就労に影響を与える要因として“個人的な要因”，“知人・地域の支援”，“家族の状況や家族からの支援”，“就労条件・環境”の4つが存在していることが示唆され，とくに個人的な要因には，家族の状況が強く影響を与えていることが推察された．

Key words：働く母親，育児，ワーク・ライフ・バランス，職場環境

Ⅰ．はじめに

日本女性の労働力人口比率は，結婚や出産によって就業を中断する30～34歳を底としたM字型であり，子どもの成長に合わせて再就職をする女性が多くなっている[1]．この女性の労働力人口のM字型は日本の特徴であり[2]，男女平等が世界的にすすむ中で，女性が仕事を継続するうえで日本の課題であるともいえる[3]．さらに，再就職する際，女性労働者の雇用形態の2/3が非正規雇用となっているのが現状である[1]．一方，ワーク・ライフ・バランスが政府の取り組みによって行われているが，内閣府の調査によると，育児のための短時間勤務制度の導入は約8割とされ，法定を上回る育児休業制度の導入は4割に届いていない[4]．その一方，ワーク・ライフ・バランス制度が導入されることにより，施策利用者以外のメンバーでは仕事の負担が増したとの報告もあり[4]，退職する母親の本当の理由は，育児休業制度があっても，職場の雰囲気や仕事状況から取得しにくいと感じている人が多い状況も考えられる[5]．また，女性が高学歴になるに従いキャリアアップを望むようになり，育児が仕事の妨げとなり，女性のキャリアアップに影響を及ぼしている可能性もある．さらに，内閣府の調査においても，“両立支援策利用者の仕事の意欲やキャリア意識を高める”ことに関しては，管理職の32%が必要と感じているのに対して，会社の取組み率はわずか9%にしかすぎない[4]．つまり，このような状況下では，働く母親にとって育児が仕事の継続ややりがいに影響を与えるとともに，育児しながら就労を継続するには，さまざまなストレス要因が存在している可能性が考えられる．さらに世界的にみても，日本では育児は女性が担うといわれている[2,3]ことから，育児をしながら就業することが困難であることが推察できる．

以上のことから，文献レビューにより，女性の就業者が一番落ち込む時期である乳・幼児を育児中の母親に焦点をあて，就業に影響を及ぼす要因を検討することで，ワーク・ライフ・バランスおよび企業内における母性健康管理体制について今後の課題を明らかにする．

連絡先：山崎　恭子　kyoko-y@tokai-u.jp

Ⅱ．研究方法

1．対象文献の選定

乳・幼児を育児中の働く日本国内の女性の就労に影響を及ぼす要因について検討している文献を検索する

前　目次へ　次

ため，医学中央雑誌 Web ver.5 を使用した．検索条件は，①キーワードは就労，女性，育児，②原著論文，③ 1992～2012 年とした．また該当文献の調査時期について，「育児休業，介護休業等育児又は家族介護を行う労働者の福祉に関する法律」（育児・介護休業法）が 1991 年に成立し，1992 年 4 月 1 日に施行され，就労女性の育児に関する状況が施行前後では異なる可能性があり，1992 年 4 月以降に調査された文献を検討の対象とした．

2. 分析方法

はじめに，検索された文献を概観し文献の表題および要旨より，乳・幼時期にある子どもをもちながら働く日本国内の女性の就労に影響を及ぼす要因について検討している文献を選定した．また，文献の表題および要旨では選定困難なものについては，本文を確認し選定し，それらの文献によって明らかにされた事項についてまとめ，分析した．

Ⅲ．結　　果

1. 検索された文献の概要

検索された文献は 204 件であった．そのうち，就業妊婦および子どもをもちながら働く女性を対象に，就労に影響を及ぼす要因について検討している文献は 24 件あり，そのうち看護師・助産師のみを対象にしているものが 16 件であった．一方，看護師の職務は特殊とされ，育児が就労に及ぼす影響も一般職と異なる[6]との報告もあることから，本研究では対象を看護師に限定した文献を除外したところ，一般の働く母親を対象に，就労に影響を及ぼす要因について検討した原著論文が 8 編確認された．分析対象となった文献の調査対象者，調査内容，調査方法，分析方法，結果は表 1 に示したとおりである．論文中で著者が独自に命名しているカテゴリーは〈　〉で表記した．

2. 就労に影響を及ぼす要因について

平岡らは，1～3 歳の子どもをもつ就労女性 253 名を対象に，育児ストレス，職業性ストレスの実態と影響要因について量的分析で検討している[7]．職業性ストレス得点[8]の結果に基づいて，対象をハイリスク群，ローリスク群に分け，χ^2 検定で比較した結果，職業性ストレスが高い背景として，正社員（$p<0.01$），交代勤務（$p<0.01$），週労働時間（$p<0.01$）があげられた．また，育児ストレスを育児困難感Ⅰ（育児の心配やとまどい），育児困難感Ⅱ（子どもへの否定的感情や衝動的で抑制の効かない攻撃性），抑うつの 3 領域から測定し[9]，職業性ストレスとの関係性を検討した．結果，職業性ストレスと育児ストレスの 3 領域について相関関係は認められなかった．

三橋ら[10]は，乳・幼児をもち就業している母親 218 名を対象に，働く母親のストレス状況への適応を疲労（蓄積的疲労徴候インデックス[11]），役割葛藤（interrole conflict questionnaire[12]），役割満足（satisfaction with the role of employed mother questionnaire[13]），育児不安（育児不安尺度[14]）の 4 指標でとらえ，関連する要因を検討している[10]．ストレス要因として，労働時間は役割葛藤得点と正の相関関係（$r=0.27$，$p<0.01$）があり，労働時間が長いと母親としての役割に葛藤を生じていた．また就業意欲の高い群は，そうでない群に比べて有意に役割葛藤得点，育児不安得点が低く，役割満足得点が高い（$p<0.01$）結果となり，就業意欲が葛藤や不安に影響を与えていた．さらに，House，Cronenwett によるソーシャル・サポートの 4 分類（物理的，情報的，情緒的，経験的）[15,16]を下位尺度とし，働く母親への家事・育児・仕事のサポート 12 項目から得られたソーシャル・サポート得点[10]と，精神的疲労得点，育児不安得点との間には有意な負の相関関係（$r=-0.22$，$r=-0.21$，$p<.01$）が認められ，ソーシャルサポートが不足すると精神的疲労や育児不安が高くなっていた．また，すべてをこなすために孤軍奮闘する，仕事を減らすなど，外的な構造をかえずに個人の役割を制限することにより，問題解決を試みる対処行動を評価した消極的問題中心対処得点[10]は，身体的疲労得点（$r=0.25$，$p<0.01$），育児不安得点（$r=0.26$，$p<0.05$）との間に正の相関関係が，役割満足得点（$r=-0.24$）との間に負の相関関係が認められ，仕事，育児をすべて一人で行うことで疲労，育児不安が高くなることが示唆されている．

山田ら[17]は，正規雇用の育児中の女性 18 名を対象に，働く母親の意識とそれを取り巻くソーシャル・サポート・ネットワークの実態について質的分析で検討している．その中から，働く目的として〈やりがい，自己成長，向上〉，〈気分転換，働かないと時間がもたない〉，〈経済的自立と収入を得る〉ことが抽出されている．また，仕事と家事・育児との両立に必要なことでは，家族，夫の理解・協力，会社や職場の理解といった〈周囲への理解や協力〉，〈自分，子ども，家族の健康〉，その他〈仕事のやりがい〉，〈自分の意思〉，〈社会的サービス〉，〈お金〉が抽出された．

藤本ら[18]は，子育て期に就業した経験のある女性 13 名を対象に，働く母親の子育てと仕事の両立に影響する要因について，質的分析で検討している．その

前 目次へ 次

表 1．就労に影響を及ぼす要因

文　献	分　類	著　者	論文タイトル	分析対象	分析方法	結果（働く母親の就労に影響を及ぼす要因）
1	研　究	平岡康子ら（2004）	乳幼児をもつ就労女性の育児ストレスと職業性ストレスの分析	1〜3 歳の子どもをもつ就労女性 253 名	量的分析	・職業性ストレス得点のハイリスク群，ローリスク群に二分し χ^2 検定で比較したところ職業性ストレスが高い背景には，正社員（$p<0.01$），交代勤務（$p<0.01$），週労働時間（$p<0.01$）があった ・育児ストレス得点と職業性ストレス得点には相関関係が認められなかった
2	原　著	三橋邦江ら（1999）	働く母親の適応に関連する要因の分析	乳・幼児をもち就業している母親 218 名	量的分析	・労働時間は役割葛藤得点 23）と正の相関関係（$r=0.27$，$p<0.01$）を認めた ・就業意欲の高い群は，そうでない群に比べて有意に役割葛藤得点，育児不安得点が低く，役割満足得点が高い（$p<0.01$） ・ソーシャル・サポート得点は，精神的疲労得点，育児不安得点 25）との間に有意な負の相関関係（$r=-0.22$，$r=-0.21$；$p<0.01$）が認められた ・消極的問題中心対処得点は身体的疲労得点（$r=0.25$，$p<0.01$），育児不安得点（$r=0.26$，$p<0.05$）との間に正の相関関係が，役割満足得点（$r=-0.24$）との間に負の相関関係が認められた
3	原　著	山田英津子ら（2005）	働く母親のソーシャル・サポート・ネットワークの実態	正規雇用の育児中の女性 18 名と男性 3 名	質的分析	・働く目的として〈やりがい，自己成長，向上〉，〈気分転換，働かないと時間がもたない〉，〈経済的自立と収入を得る〉ことが抽出されている ・仕事と家事・育児との両立に必要なことでは，家族や夫の理解・協力，会社や職場の理解といった〈周囲の理解や協力〉，自分，子ども，家族の〈健康〉，その他〈仕事のやりがい〉，〈自分の意思〉，〈社会的サービス〉，〈お金〉が抽出された
4	研　究	藤本美由紀ら（2011）	子育てと仕事の両立に影響する要因：子育て期に就業経験のある女性への面接データ分析から	子育て期に就業した経験のある女性 13 名	質的分析	・〈経済的状態〉，〈生活リズムの変化〉，〈時間的余裕不足〉，〈家族の協力〉，〈家族の両立に対する思い〉，〈家族の健康状態の悪化〉，〈職場の環境・配慮不足〉，〈手当や休暇，サービスなどの公的支援〉が子育てと仕事の両立に影響している要因として抽出された
5	原　著	山内葉月ら（1999）	働く女性の子育て支援に関する研究. 育児休業取得の実態と問題点	認可保育所に乳・幼児を預けている母親 1,201 名，および乳・幼児をもつ看護師 45 名の計 1,246 名	単純集計	・一般群 296 名から得られた育児休業に際して困ったこと（複数回答）の回答では，〈休業中は無給ないし減給のため経済的に苦しかった〉（63%），〈同僚の仕事量が増え迷惑がかかったように思う〉（22.0%）であった ・休業したかったができなかったと回答した一般群の 212 名から得られた育児休業ができなかった理由（複数回答）では，〈職場に無制度〉（58.5%），〈経済的問題〉（34.9%），〈同僚に迷惑〉（25.5%）であった
6	原　著	小坂千秋ら（2007）	育児期女性の就労継続・退職を規定する要因	保育園に在籍する 3，4 歳児をもつ夫婦 2,887 組	量的分析	・42 項目についての因子分析の結果，就労継続・退職の理由として，〈家庭優先〉，〈やりがいのある仕事〉，〈自立志向〉，〈夫や夫の親からの就労反対〉，〈夫の家事育児サポート〉，〈自分の親や周囲からの育児サポート〉の 6 要因が抽出された ・就労継続・退職に影響を及ぼす要因を明らかにするため，就労継続・退職理由を独立変数とし，退職経験の有無を従属変数とする判別分析を行った結果，影響力の強い順に〈夫や夫の親からの就労反対〉（標準化判別係数−0.503），〈自立志向〉（0.471），〈やりがいのある仕事〉（0.298）であった．〈夫の家事・育児サポート〉（0.228）は就労継続・退職の選択への影響力は低かった
7	原　著	中井芙美子ら（2010）	育児中の母親の家庭内および職場内における役割機能の変化と対処行動	子ども園に在籍する乳・幼児をもつ母親 35 名	質的分析	・仕事と育児の両立の中でのストレスとして，〈親の干渉により思うような育児ができない〉，〈育児専念時の苦痛〉，〈時間の余裕がなく自分の時間がもてない〉，〈睡眠不足に伴い疲労が蓄積する〉，〈子どもにあたる自分にストレス〉，〈子どものペースに合わせること〉，〈覚える仕事が多く，思うように仕事がすすまない〉，〈自分や子どものことで仕事を休むこと〉，〈子どもも私も残念な思い〉，〈仕事と家族の両立に対する社会の支援不足〉，〈身近な人のサポートを得られない〉，〈子育てに関する経済的支援の不足〉が抽出された．
8	原　著	日下知子ら（2007）	働く母親の不適応に関する研究：属性，性格要因とバーンアウトとの関連	認可保育所において 0〜6 歳までの健常児をもつ母親 150 名	量的分析	・バーンアウトを情緒的消耗感，脱人格化，個人的達成感から構成される尺度で測定し，母親の属性と性格要因がそれぞれの下位尺度に及ぼす影響について重回帰分析を行った結果，脱人格化では，平等主義的性役割態度（$\beta=0.21$，$p<0.05$）に有意な正の影響，育児相談者の無（$\beta=-0.28$，$p<0.01$）があった． ・個人的達成感の減退には，趣味の有無（$\beta=-0.28$，$p<0.01$）に有意な負の影響があった

結果，子育てと仕事の両立に影響する要因として，〈経済的状態〉，〈生活リズムの変化〉，〈時間的余裕不足〉，〈家族の協力〉，〈家族の両立に対する思い〉，〈家族の健康状態の悪化〉，〈職場の環境・配慮不足〉，〈手当や休暇，サービスなどの公的支援〉の要因が抽出された．

山内ら[19]は，認可保育所に乳・幼児を預けている母親1,201名（一般群），および乳・幼児を有する看護師45名の計1,246名を対象に，育児休業取得の実態と問題点を量的分析で検討している．その結果，一般群296名から得られた育児休業に際して困ったこと（複数回答）の回答では，〈休業中は無給ないし減給のため経済的に苦しかった〉（63%）がもっとも多く，次いで〈同僚の仕事量が増え迷惑がかかったように思う〉（22.0%）であった．さらに，休業したかったができなかったと回答した一般群の212名から得られた育児休業ができなかった理由（複数回答）として，〈職場に無制度〉（58.5%）がもっとも多く，次いで〈経済的問題〉（34.9%），〈同僚に迷惑〉（25.5%）であった．

小坂ら[20]は，保育園に在籍する3，4歳児をもつ夫婦2,887組を対象に，妻（働く母親）が就労を継続あるいは中断・断念した理由を明らかにし，その要因について検討している．就労継続・退職の理由を調査するにあたり，予備調査として育児期女性23名（継続2名，再就労2名，専業主婦19名）に就労の継続・退職の理由，就労に対する自身の考えや夫・親の就労や子育てに対する考えなどを面接・調査し，その内容から42項目を選定した．その42項目について調査を実施した．回収結果について因子分析を行ったところ，〈家庭優先〉，〈やりがいのある仕事〉，〈自立志向〉，〈夫や夫の親からの就労反対〉，〈夫の家事・育児サポート〉，〈自分の親や周囲からの育児サポート〉の6要因が抽出された．就労継続・退職に影響を及ぼす要因を明らかにするため，就労継続・退職理由を独立変数とし，退職経験の有無を従属変数とする判別分析の結果，影響力の強い順に，〈夫や夫の親からの就労反対〉（標準化判別係数−0.503），〈自立志向〉（0.471），〈やりがいのある仕事〉（0.298）であった．また，〈夫の家事・育児サポート〉（0.228）は就労継続・退職の選択への影響力は低かった．

中井ら[21]は，子ども園に在籍する乳・幼児をもつ母親35名を対象に，就労中の母親が仕事と育児を両立していくうえで引き起こされる問題と，その対処行動について，質的分析で検討している．その中から，仕事と育児の両立の中でのストレスとして，〈親の干渉により思うような育児ができない〉，〈育児専念時の苦痛〉，〈時間の余裕がなく自分の時間がもてない〉などが抽出された．

日下ら[22]は，仕事と家事・育児を両立をして働く母親の不適応状態をバーンアウトの概念でとらえ，母親の属性および性役割態度との関連について量的分析で検討している．バーンアウトを情緒的消耗感，脱人格化，個人的達成感から構成される尺度[23]で測定し，母親の属性と性格要因が，それぞれの下位尺度に及ぼす影響について重回帰分析を行った．その結果，脱人格化では，平等主義的性役割態度（$\beta=0.21$，$p<0.05$）と育児相談者の無（$\beta=-0.28$，$p<0.01$）が有意な相関があり，また個人的達成感の減退には，趣味の有無（$\beta=-0.28$，$p<0.01$）に相関があった．したがって，バーンアウトの要因には性的役割への態度が高いこと，育児相談者がいないこと，趣味がないことが影響していた．

Ⅳ．考　　察

レビューの結果から，乳・幼児をもつ母親の就労に影響を及ぼす要因には，個人的な要因，知人・地域の支援，家族の状況や家族からの支援，就労条件・環境の4つの側面に分類できると考えられたため，各側面について考察する．

1．個人的な要因

個人の要因として，職業への意欲[10,17,20]や経済的な状況[18]，時間的余裕不足[18,21]，家庭優先の価値観[20]，身体的疲労[21]，無趣味[22]といったものがあげられる．職業意欲が高い，家庭の経済的状況がきびしいことは就労継続を促進するが，時間的余裕が母親にないこと，家庭優先の価値観，身体的疲労や趣味がないことは，就労継続を困難にしていくことが示唆された．

2．知人・地域の支援

知人・地域の支援では，社会サービス[17]，子育てに関する経済的支援[21]があげられる．社会サービスに関連する内容として，保育施設に関連する母親の思いが明らかにされており[17]，その内容は，延長保育が短い，入所の申し込み時期が自分の都合に合わない，待機児童が多いなど，保育サービスが仕事の実情に合っていないことがあげられている．また，行政や地域のサービスに関することでは，ファミリー・サポート・センターを利用しない理由に，自宅の近くにない，預かる側の対応が気になった，預かる側の都合に合わせなければいけないなどがあり，社会サービスはある

前 目次へ 次

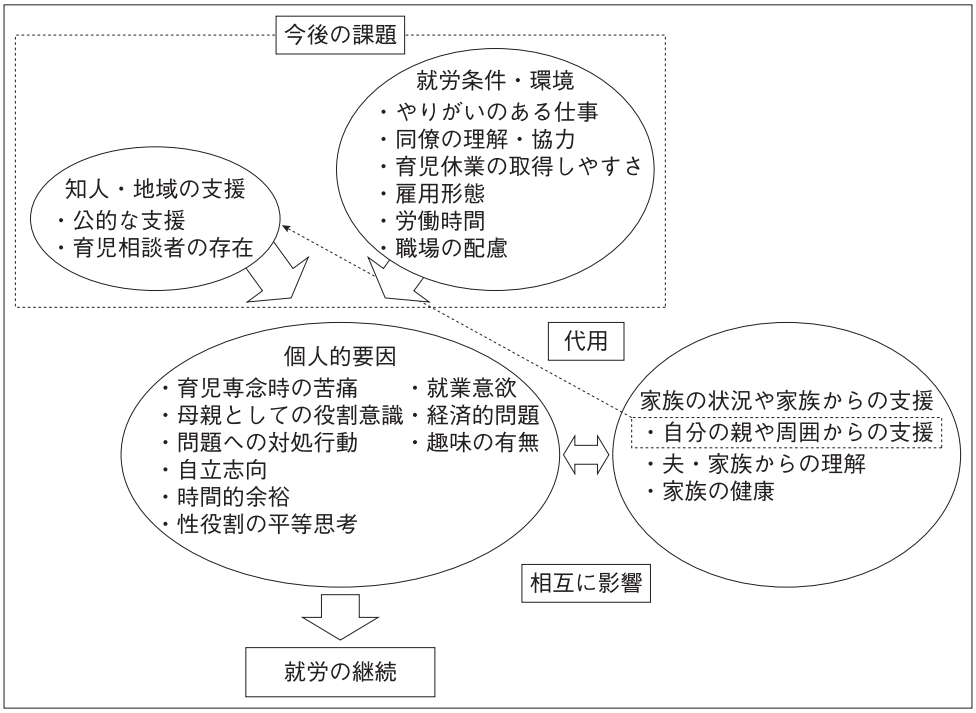


図 1．働く母親の就労に影響を与える要因の関連

が利用しにくい現状があげられた．したがって，これらから，社会サービスには柔軟かつ安心して利用できる体制が求められているといえ，その体制の整備は今後の課題といえる．子育てに関する経済的支援では，サポートを得るための経済的負担があげられており[21]，利用しやすい金額による社会サービスの検討も必要であるといえる．

3. 家族の状況や家族からの支援

家族の状況として，自分を含めた家族の健康状態[17,18]，家族の協力[17,18,20,21]，家族の就労や仕事と家庭との両立に対する思い[18,20]があげられる．また，自分を含めた家族の健康状態は，仕事と家事・育児との両立に必要なこととしてあげられており[17]，とくに，子供の急な発病や通院への対応と，それによって引き起こされる母親を含む保育者の精神的・身体的疲労など健康状態の悪化が，仕事と家事・育児を両立するうえでの困難として明らかにされている[18]．また，就労や仕事と家庭との両立に対する家族の思いとして，夫や夫の親からの就労反対がもっとも強く就業継続に影響を及ぼしており[20]，肯定的な思いは両立を促進し，否定的な思いは両立を阻害する要因となると考えられる[18]．このことから，就労女性は家族の思いに影響を受けながら就業を継続していることが考えられ，そのために支援する際は，家族の思いを考慮した精神面での支援が重要であるといえる．

家族からの支援は，親または夫からの協力があり，仕事と育児の両立の中で問題が生じたときにサポートを受けていた[21]．逆に家族の協力が得られなかったときは，それがストレスとなり[20]，就業継続を困難にしている．また，自分の親や周囲からの育児サポートは就労継続を促す要因となっているが，夫の家事・育児サポートは，就労継続への影響力は低いという結果になっている[18]．これらの結果から，家族の協力として，とくに親からの支援が就労継続に強く影響を及ぼしているといえる．この背景には，前述したが，柔軟かつ安心して利用できる社会サービスが不整備であることが考えられ，就労女性の家族全体を支える意味でも，社会サービスの充実は重要な課題であるといえる．

4. 就労条件・環境

就労条件・環境としては，労働時間[7,10,22]，雇用形態[7]，勤務形態[7]，手当や休暇[18]，所得保障[19]，会社・職場の理解や協力[17,21]，職場の環境や配慮不足[18]，仕事のやりがい[17,20]があげられる．過重な労働時間は職業性ストレス[7]や働く母親の役割葛藤[10]を高め，仕事と家事・育児の両立においてバーンアウトを引き起こす可能性が高いことが示唆されている[22]．雇用形態では，正職員で職業性ストレスが高いとされ[7]，その背景には労働時間や責任感，会社・職場の理解や協力，職場の環境や配慮不足などが考えられる．とくに，会社・職場の理解や協力，職場の環境や配慮不足は勤務形態による職業性ストレスにも影

響することが考えられ，改善に向けて取り組むべき課題といえる．そして，人的，物理的に職場の環境が整えば，その環境で働く母親は仕事へのやりがいを感じることができ，それが就業継続を促していくと考えられる．

文献検索の結果，乳・幼児をもつ母親の就労に影響を及ぼす要因を検討した文献が8件と少なく，十分な検討がされているとはいいがたい．しかし，働く母親の就労に影響を与える要因として，個人的な要因，知人・地域の支援，家族の状況や家族からの支援，就労条件・環境の4つの側面が存在していることが示唆され，とくに個人的な要因には，家族の状況が強く影響を与えていることが推察された．今後，働く母親の仕事と家事・育児の両立へのストレスを軽減していくためには，個人・家族への働きかけも必要であるが，家族の要因として自分の親や周囲のサポートがあげられていることから，その代用として知人・地域の支援を整えること，そして就労条件・環境の調整が企業内および地域に求められる優先課題ではないかと考えられる（図1）．

この研究は文部科学省基盤Cの助成を受けて行った研究の一部である．

文　献

1) 厚生労働統計協会：国民衛生の動向 2011/2012 版．厚生の指標増刊，厚生統計協会，東京，2011.
2) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局：平成16年版 働く女性の実情，2004.〈http://www.hakusyo.mhlw.go.jp/wpdocs/hpwj200401/body.html〉［Accsessd Oct 1 2012］
3) 武石恵美子：ワーク・ライフ・バランス実現への課題―国際比較調査からの示唆．RIETI Policy Discussion Paper Series 10，経済産業研究所，2010.〈http://www.rieti.go.jp/jp/publications/pdp/11p004.pdf〉［Accessed Oct 1 2012］
4) 経済社会総合研究所：平成20年度ワーク・ライフ・バランス社会の実現と生産性の関係に関する研究．内閣研究報告書，2010.〈http://www.esri.go.jp/archive/hou/hou050/hou042.html〉［Accessed Oct 1 2012］
5) 玉田太朗：すべての女性の幸せを願って―仕事と生活の調和（ワーク・ライフ・バランス：WLB）は定着するか？　女性心身医 **14**：158–167，2009.
6) 橋詰実千代，谷口明子：看護師として働く母親の育児不安―夫婦間コミュニケーションに着目して．長野看研会論集 **28**：34–36，2008.
7) 平岡康子，松浦和代，野村紀子：乳幼児をもつ就労女性の育児ストレスと職業性ストレスの分析．小児保健研 **63**：647–652，2004.
8) 原谷隆史：第8回 NIOSH 職業性ストレス調査票．産業衛誌 **40**：A31–A32，1998.
9) 川井　尚，庄司順一，千賀悠子：子ども総研式育児支援質問紙（ミレニアム版）の手引き作成．日子ども家庭研紀 **37**：159–180，2000.
10) 三橋邦江，森　恵美，前原澄子：働く母親の適応に関連する要因の分析．日看科会誌 **19**：1–10，1999.
11) 越河六郎，藤井　亀，平田敦子：労働負担の主観的評価法に関する研究（3）―年齢段階と特性別平均訴え率．労働科学 **69**：79–100，1993.
12) Kopelman REG，Jeffrey H：A model of work，family，and interrole conflict；a construct validation study. Organizational Behavior & Human Performance **32**：198–215，1983
13) Barling J，MaCewen KE：A multitrait-multimethod analysis of four maternal employment role experiences. J Organ Behav **9**：334–335，1998.
14) 牧野カツコ：乳幼児をもつ母親の生活と〈育児不安〉．家庭教育研紀 **3**：34–35，1982.
15) Cronenwett LR：Network structure，social support，and psychological outcomes of pregnancy. Nurs Res **34**：93–99，1985.
16) 喜多淳子：妊婦が認知するソーシャル・サポートとソーシャル・ネットワークの質についての検討（第1報）―ソーシャル・サポートのサポート源および下位概念（4種類の分類）を用いた検討．日看科会誌 **17**：8–21，1997.
17) 山田英津子，有吉浩美，堀川淳子ほか：働く母親のソーシャル・サポート・ネットワークの実態．産業医大誌 **27**：41–62，2005.
18) 藤本美由紀，木戸久美子，伊東美佐江：子育てと仕事の両立に影響する要因―子育て期に就業経験のある女性への面接データ分析から．母性衛生 **51**：704–710，2011.
19) 山内葉月，松崎久恵，涌井忠昭ほか：働く女性の子育て支援に関する研究―育児休業取得の実態と問題点．公衆衛生 **63**：590–593，1999.
20) 小坂千秋，柏木恵子：育児期女性の就労継続・退職を規定する要因．発達心理研 **18**：45–54，2007.
21) 中井芙美子，佐々木秀美，加藤重子：育児中の母親の家庭内及び職場内における役割機能の変化と対処行動．看統研 **12**：24–41，2010.
22) 日下知子，吉永茂美：働く母親の不適応に関する研究―属性，性格要因とバーンアウトとの関連．母性衛生 **48**：271–281，2007.
23) 久保真人：日本版バーンアウト尺度の因子的，構成概念妥当性の検証．労働科学 **83**：39–53，2007.

Factors influencing working mothers ; A review of literature on working mothers caring for young children

Kyoko Yamasaki, Nobue Otaka
School of health sciences, Tokai University

Summary
Childcare leave and “work-life balance” systems have been introduced to support working mothers. However, it may be difficult for mothers to actually use these systems at work, and working mothers may feel pressure to continue working for various reasons. A search was carried out using Japana Centra Revuo Medicina with “working”, “women” and “child care” as key words. Factors influencing both women in general and working mothers caring for 0- to 6-year-old children were identified in articles published between 1992 and 2012. A total of eight studies were included in the analysis. Four factors were found to affect working mothers : “personal factors”, “acquaintances or local support”, “support of the family and health of the family” and “working environment”. In particular, the health of the family was a strong factor in the decision of working mothers to continue working.

key words : working mothers, caring for young children, work-life balance, working environment

回復期にある頸髄損傷患者の苦悩と看護師の揺らぎからみた援助関係の構造
―― 患者と看護師の感情に焦点をあてて

加藤隆子

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科総合保健看護学専攻精神保健看護学分野

要旨：本研究の目的は，患者と看護師の感情体験に注目し，回復期にある頸髄損傷患者の入院体験プロセスを吟味することを通じて，患者と看護師との援助関係の全体構造を導き出すことである．患者 8 名と看護師 13 名を対象に，面接調査と参加観察を実施し，得られたデータを質的に分析した．その結果，患者は障害からくる苦悩を体験し，苦悩からの解放に向けて，共感的かかわり，痛みやしびれの緩和・管理，生活機能改善への支援を看護師に期待していた．一方，看護師は，患者の苦悩にふれて，苦情/暴言・拒否的態度による傷つき，痛みやしびれの対応への困難感，生活再建の支援にまつわる不全感からなる揺らぎを体験していた．両者とも否定的感情を抑圧的に管理しがちなため援助関係は停滞していた．リハビリテーションにおける援助関係の発展には，見通しや目標の共有が不可欠であり，そのためには感情活用に基づくコミュニケーションの実践と教育が重要である．

Key words：頸髄損傷，援助関係，感情活用能力，コミュニケーション，リハビリテーション看護

Ⅰ．はじめに

脊髄損傷の主な原因は外傷性であり，その約 8 割を占める頸髄損傷は，四肢麻痺や身体内部の機能障害をもたらす重度の身体障害である．受傷年齢の分布は 20 歳代と 60 歳代前後の二極化を示し，近年の傾向では，より高齢重度の脊髄損傷患者が増加している[1]．患者は突然のできごとにより，人生の途中で一瞬にして身体的にも社会的にも大きな喪失を体験し，回復への期待と障害という現実の間で揺らぎ，さまざまな苦悩を体験している[2]．この苦悩の中には，障害を負った現実に対する絶望や怒りだけではなく[3]，入院治療を受ける間に体験した，周囲から理解されないという失望感や落ち込み，人間関係における自尊感情の低下など，精神的ケアの不十分さに関連する否定的な感情も含まれていることが報告されている[4,5]．また受傷後の患者の心理的問題として，約 7 割に不安や抑うつがみられ，とくに高位の脊髄損傷患者には抑うつ傾向が強く[6]，このような状況にある患者は，みずから意欲を高めることや看護師に援助を求めることが困難であると推測される．看護師にとって，入院患者のこのような心理的傾向を理解することは，リハビリテーションを支援するうえで重要な課題となる．

しかし，実際の臨床現場において看護師は患者の精神的・身体的ニーズに応えようとしながらも，苦悩に沈む患者への対応に困惑し，不全感や自責感を味わっているという実態がある．脊髄損傷患者の看護に携わる看護師を対象とした研究の蓄積は少ないが，安済ら[7]の研究によれば，看護師のモチベーションを支える重要な要因はコミュニケーション能力であり，患者との関係性を築くために，その能力を高める必要性がある．また，堀[8]は，患者や家族とかかわる看護師は，多くのジレンマから援助への困難さを体験しているが，ジレンマへの注目は問題解決の糸口であり，患者や家族のニーズと看護師が体験するジレンマの関連について調査する必要性があると述べている．

筆者がこれまでに取り組んだ，重度の脊髄損傷患者の看護にかかわる看護師の感情体験に関する研究[9]では，看護師が患者の援助に困難さや不十分さを感じ，

連絡先：加藤　隆子　0105pn@tmd.ac.jp

前　目次へ　次

患者や自分自身に対して否定的な感情を体験しながらも，その感情を直視せず自分の中に抑え込んでしまい，そのことが患者とのコミュニケーションへの困難さを増強させがちであることが，徐々に明らかになってきた．これらの研究結果から，患者と看護師双方が，コミュニケーションの困難からくる援助関係形成の困難を抱えていると推測される．

援助関係は福祉職が用い始め，心理職，看護職にも定着しつつある概念であり，援助者が援助を目的としてクライエントとの間に形成する人間関係である[10]．援助関係は，援助の全過程において援助者とクライエントの間に生じている力動的相互作用であり，ニーズをもつクライエントに対する援助者の感受性と適切な反応によって構成されている[11]．

看護界ではPeplau[12]やTravelbee[13]らによって，看護実践の基盤は援助的なコミュニケーションの形成にあるとの見解が示されて久しい．コミュニケーション理論の先駆者であるMead[14]によると，コミュニケーションは他者の役割を取得する，つまり相手の視点をとることによって成立する．また，Bateson[15]は，相手とのずれを埋める相互作用がコミュニケーションであると述べている．このような視点からみると，援助関係を成立させるためには，患者と看護師間でお互いに相手の立場に立ちつつ，ずれを埋めていくための相互作用に基づいたコミュニケーションが不可欠である．そして，そのずれを察知するきっかけとなるのが感情の知覚である．

感情の意義や機能に関しては，さまざまな領域で研究がすすめられ明らかにされてきた．感情社会学の領域では，感情は自然発生的なものではなく，社会構造に影響されている[16]とされ，感情には“認知のずれ”，“欲求”，“コントロールの不可能性”という三つの要素があるといわれている[17]．また，感情心理学の領域では，EQ（emotional intelligence quotient）理論[18]やEI（emotional intelligence）理論[19]の普及によって，感情知性の重要性が認識されるようになった．感情知性は，情動を正確に知覚する能力，思考を促進するために情動を利用する能力，情動とその意味を理解する能力，情動を管理する能力によって構成され，患者と看護師間の援助関係を形成するうえでも必要な能力である．

さらに，看護師をはじめとする援助者の感情に関連して，看護学や心理学の領域では，率直かつ適切な感情表現の必要性が指摘されてきている[20~22]．援助者が被援助者との関係の中で抱く感情を自覚し，率直に表現する態度のことを自己一致といい，それが援助関係を成立させるための重要な条件であるといわれている．援助者がみずからの感情への注目を糸口とした内省に根ざす“気づき”を被援助者に伝え返すこと，すなわち自己一致に対する被援助者の反応を吟味することを通じて，被援助者のニーズを明確化するとともに，必要な援助を具体化することができる[23,24]．そして，感情の自覚のきっかけとなる揺らぎに関して，尾崎[25]は，人の変化・成長を導く契機であり，揺らぐことのできる余地や幅が不可欠であり，振幅性，幅の広さ，多様性の意味を含み，幅の広い見方や新たな考え方を創造する契機という意味をもつと述べている．

社会福祉学や障害学の領域では，1980年代から医療福祉専門職のパターナリズム批判を背景に，当事者の自己決定を尊重すべきであるとの問題提起[26]が行われ，自立生活をめざす障害者と介助者との介助関係について検討されてきた[27~29]．そして，障害者と介助者間で避けがたい意識のずれを埋めるためには，双方が自分の感情を開示するとともに，なぜそのように感じるのかを言語化することによって，感情の公共性を確立していく必要のあることが指摘されている[30,31]．このように，感情を自覚的に表現することを通じてコミュニケーションの成立を図ること，すなわち感情活用の重要性は，保健医療福祉などの広い領域で共通認識となりつつある．しかし，看護界では，精神科など一部の臨床現場を除いて，看護師に感情の抑制を求める慣例が根強く，そのことが援助関係の形成を阻害している疑いがある．したがって，身体疾患，身体障害を抱える患者の看護場面において，患者と看護師がどのような感情を体験し，はたして感情を活用できているのかを明確にすることは，重要な課題であると考える．

そこで本研究では，患者，看護師双方の感情体験に注目し，回復期にある頸髄損傷患者の入院体験プロセスを吟味することを通じて，患者とその看護にかかわる看護師との援助関係の全体構造を導き出すことを目的とする．さらには援助関係の形成を促進または阻害する要因を明らかにすることで，頸髄損傷患者と看護師との効果的なコミュニケーションや援助関係形成への示唆を得たいと考える．なお援助関係の全体構造とは，回復期にある頸髄損傷患者が，入院生活を通して障害とどのように向き合っているのかという入院体験プロセスと，患者と看護師の双方が体験した援助関係であり，援助関係の質に影響を与えた要因を含むものとする．

Ⅱ．用語の操作的定義

1．回復期

急性期を脱して積極的にリハビリテーションに取り組む段階から，受傷後約1年までの期間とした．

2．援助関係

患者の抱える問題解決のために，患者と看護師が協働して課題に取り組むことを前提とした人間関係である．援助関係は，双方向の問題志向的な相互作用を通じて形成され，援助の目的を達するための手段の一つである．

3．感情体験

感情は，一時的な強い感情である情動と持続的で弱い感情の気分を包括し，適応にとって必須のメカニズムである[32]．そして，感情体験とは，あるできごとに刺激されたことによる反応としての感覚と知覚に導かれて生じた感情が，思考の影響を受けて変化しながら行為するまでの一連のプロセスである．

Ⅲ．研 究 方 法

1．研究デザイン

本研究は，シンボリック相互作用論[33]を理論的な基盤とするグラウンデッドセオリーアプローチによる質的帰納的研究法である．シンボリック相互作用論は，人間は，ものごとに対して付与する意味に基づいて行為するものであり，ものごとの意味は社会的相互作用から導き出され，人間によって解釈され，自分自身の行為を修正するという考え方である．このような前提に立つと，患者と看護師は，援助関係の中でさまざまな状況に直面し，それぞれにみずからの体験の意味づけを行い，内省を通した新たな解釈に基づいて相互行為を持続していることになる．突然重度の障害を負った頸髄損傷患者（以下，患者）と看護師それぞれの感情体験，両者の間の援助関係という未解明なところの多い複雑なテーマを明らかにするためには，相互作用の中で，人間はどのように体験を意味づけるかの解明を目的とするグラウンデッドセオリーアプローチの適用が適切であると考えた．

2．調査対象

a．調査対象施設

調査対象施設は，首都圏にある地域の中核となるリハビリテーション専門病院で，対象病棟には脊髄損傷，神経難病，頭部外傷などにより重度の障害をもつ回復期，維持期の患者が入院しており，3〜5名が頸髄損傷患者である．看護基準は10対1で，脊髄損傷専門病棟ではないが，比較的積極的に頸髄損傷患者を受け入れていた．

b．対象者

対象者には，以下の条件を満たす患者と看護師を選定した．

1）患　者　　医師から障害の告知を受けている，言語的コミュニケーションがとれる，性別は問わないが成人に達している，回復期にある，完全四肢麻痺か不全四肢麻痺かは問わない．

2）看護師　　頸髄損傷患者の看護に携わったことのある看護師であれば，担当看護師か否かは問わない．性別，臨床経験年数，リハビリテーション看護経験年数は問わない．

c．リクルートの方法

1）患　者　　第一段階として，研究協力者募集のポスターを病棟内に掲示し協力者を公募した．第二段階として，主治医と看護師長，担当看護師の許可を得て，前記の条件を満たす患者に対し，研究者から患者へ研究の趣旨を直接説明し協力の意思を確認した．リクルートにあたっては公募であることを前提とし，対象者が入院中の患者であるため，圧力がかからないように十分配慮した．

2）看護師　　第一段階として，病棟内のカンファレンスで研究の概要について口頭で説明し，看護師に研究協力の依頼に関する文書を配付するとともに，研究協力者募集のポスターを掲示し協力者を公募した．第二段階として，対象者の属性に偏りがないように，研究者から直接看護師へ研究協力の意思を確認した．

3．調査期間

調査期間は2011年1月〜2012年3月であった．

4．調査方法と調査内容

調査方法には半構造化面接，参加観察，診療録調査を用いた．

a．半構造化面接

面接ではインタビューガイドに沿って，①看護師（または患者）とのかかわりで感情が動かされた場面，②生じた感情，③その感情が生じた理由，④その感情がたどった経過を中心に質問をした．研究者自身が感情の率直な表現を心がけ，対象者には入院体験や看護体験についても自由に語ってもらうよう促した．看護師が調査期間以前に接した入院患者との体験を語った場合，および患者が以前に入院していた病院での体験

前　目次へ　次

表 1．患者の概要

患　者	年齢（歳代）	性　別	麻　痺	FIM（入院～退院）	受傷原因	入院時期（受傷後月）	入院期間（月）
1	40	男	完全	61～61	打撲	9	7
2	30	女	完全	46～48	転落	7	3
3	50	男	完全	49～49	転落	4	6
4	60	男	不全	50～51	転倒	7	5
5	60	男	不全	53～100	転落	2	5
6	20	男	不全	116～119	交通事故	6	6
7	50	男	不全	60～103	転倒	2	5
8	60	男	不全	105～123	転倒	2	7

患者アンダーラインは全介助レベルの患者，FIM：functional independence measure（機能的自立度評価表）．

を語った場合も，今回の入院生活についての理解を深めるうえで必要と考えられる場合には分析の参考にした．面接は 30～60 分/1 回，1～3 回/1 人を目安とし，施設内のプライバシーの保てる部屋で実施した．面接の内容は同意を得て録音し，逐語録を作成した．

b．参加観察

参加観察では，長期間病棟で対象者と過ごすことで関係性の構築が可能であること，研究者の第三者の客観的な立場としてだけでなく，患者と看護師の双方の視点から現象をみつめることが可能であると考えたため“観察者としての参加者”の立場[34]をとった．

対象者の許可を得て，看護ケア，リハビリテーション，診療の場面などに同席し，対象者の反応や言動をていねいに観察し，その場を離れてフィールドノートにメモを残し，可能な限り早目に別室でパソコンに入力しデータとして整理した．また，参加観察の場面で気づいた点や疑問に感じたことを尋ね，状況の理解に努めた．調査中，常に患者の入院生活や看護師の看護業務の妨げにならないよう配慮をした．

c．診療録調査

診療録調査では許可を得て，患者の属性，経過，治療，リハビリテーション，看護実践，入院中の患者の情報を得た．

5．分析方法

調査によって得られたデータの分析は，木下[35]の修正版グラウンデッドセオリーアプローチ（M-GTA）を参考に質的帰納的に行った．本研究では，患者と看護師の相互作用のプロセスで生じる感情，臨床状況が援助関係に及ぼす影響に着目しているため M-GTA が適切であると考えた．

a．分析焦点者と分析テーマ

1）分析焦点者　患者側は，回復期にある入院中の頸髄損傷患者，看護師側は，回復期にある頸髄損傷患者の看護にかかわる看護師とした．

2）分析テーマ　患者側は入院体験プロセス，看護師との援助関係における感情体験，看護師側は患者との援助関係における感情体験とした．

b．分析手順

分析テーマに基づき，着目したデータから分析ワークシートを作成した．継続的比較分析を行い，データの類似性と相違性を検討しながら概念を生成した．概念間の関連性を検討し，カテゴリー化をすすめ，カテゴリー相互の関係から結果図を作成した．

データの信頼性は，複数回の面接を実施し可能な範囲で面接内容を対象者に確認することによって，分析の妥当性は，質的研究の経験のある研究者に定期的にスーパービジョンを受けることによって確保に努めた．

6．倫理的配慮

本研究は，調査対象施設（受付番号 411）と東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会（受付番号 886）の承認を得て実施した．対象者には口頭と文書で研究の概要，個人情報の保護に努めること，データとして入力する際には個人が特定されることのないよう ID 化すること，研究参加は自由意思によるものであり，いつでも辞退できること，研究参加を拒否した場合も不利益をこうむらないことなどを説明し，書面による同意を得た．書字が困難な患者からは，患者が指名した者の代筆によって同意を得た．また対象者には，同一の研究者が面接を行うことを説明した．

Ⅳ．結　　果

1．研究対象者の概要

a．患　者

対象者の選定条件に該当する患者 9 名に研究協力者募集について説明し，承諾を得た患者 8 名の概要を表 1 に示す．平均年齢は 49.1 歳（20～60 歳代），調査施設への入院時期は受傷後平均 5（約 2～9）ヵ月，平均在院日数は 174（約 100～230）日であった．男性 7 名，女性 1 名で，既婚者 5 名，未婚者 3 名であった．身体

前 目次へ 次

表 2. 看護師の概要

看護師	年齢（歳代）	性　別	臨床経験（年）	リハビリテーション経験（年）
1	40	女	15〜20	10〜15
2	40	女	15〜20	1〜5
3	30	女	15〜20	5〜10
4	30	女	10〜15	10〜15
5	30	女	10〜15	10〜15
6	30	女	10〜15	10〜15
7	30	男	10〜15	5〜10
8	30	男	10〜15	5〜10
9	30	女	10〜15	1〜5
10	30	女	5〜10	1〜5
11	30	女	5〜10	1〜5
12	20	女	5〜10	5〜10
13	20	女	1〜5	1〜5

機能の改善が望めないほぼ全介助の患者 4 名，身体機能の改善がすすみつつある患者 4 名であった．

b. 看護師

第一段階の調査依頼の後に，研究の協力を自発的に申し出た看護師 5 名，研究者からの研究協力依頼に応じた看護師 8 名の，計 13 名から研究協力の承諾が得られた．研究対象者の概要を表 2 に示す．平均年齢 34.0 歳（20〜40 歳代），臨床経験平均年数 11.4（約 1〜20）年，リハビリテーション看護平均経験年数 6.4（約 1〜15）年であった．

2. 面接と参加観察の概要

a. 患　者

面接回数 1〜4（平均 2.5）回/1 人，面接時間 30〜70（平均 39.5）分/1 回，全面接回数は 20 回，全面接時間は 790 分であった．逐語録に起こした文字数は約 159,500 字であった．

b. 看護師

面接回数は 1〜2（平均 1.84）回/1 人，面接時間 30〜120（平均 63.33）分/1 回，全面接回数は 24 回，全面接時間は 1,520 分であった．逐語録に起こした文字数は約 321,000 字であった．

c. 参加観察

参加観察は 1 週間に約 2 日，日勤の時間帯に合わせて行った．対象者の入院生活や看護ケア場面，臨床状況を観察した．参加観察の全時間数 670 時間，1 日平均 5.58 時間，記録は約 124,500 字であった．

3. 分析結果

面接と参加観察のデータに基づいて，回復期の頸髄損傷患者が障害を負ったことの困難と向き合いながら，どのような入院体験プロセスをたどり，また患者と看護師との間でどのような援助関係が形成されたかについて明確化を図ることができた．つまり，患者の入院体験プロセスから明らかになった患者の苦悩を起点として，患者は苦悩を緩和するために看護師に対する援助への期待を抱き，看護師は患者の苦悩にふれて揺らぎ，患者の期待と看護師の揺らぎから，双方が体験する援助関係の様相が全体構造で示された．

以下，回復期にある頸髄損傷患者の入院体験プロセス，ならびに回復期にある頸髄損傷患者と看護師の双方の視点からみた援助関係の構造について，明確になったことを順に詳述する．

生データを引用する際には，意味内容がかわらない範囲で個人や施設が特定できないように修正を加えた．また，生データのままでは内容がわかりにくい場合には（　）内に補足説明を加えた．文中の【　】はカテゴリー，〈　〉は概念，「　」は生データを示す．

1）回復期にある頸髄損傷患者の入院体験プロセス

患者は受傷後数ヵ月を経過していたものの，新しい環境と先のみえない不安の中で模索していた．患者は【障害からくる苦悩】を実感し，【周囲の人々からの支え】によって【自己のとらえ直し】を行い，【生活の見通しがつく】ことにより，障害をもって生きていく【覚悟】にいたっていた．入院から退院までの時間経過を横軸，苦悩と覚悟の分配比率を縦軸にとると，5 カテゴリーは重複し，関連し合いながら推移していた．すなわち，患者は，【周囲の人々からの支え】をベースに，さまざまな局面で【自己のとらえ直し】を行い【生活の見通しがつく】中で，【障害からくる苦悩】に少しずつ折り合いをつけ，【覚悟】を決めるにいたっていた（図 1）．

a）【障害からくる苦悩】

患者は突然のできごとで重度の身体障害を負うことにより，大きな喪失体験をしていた．患者は〈人手を

前 目次へ 次

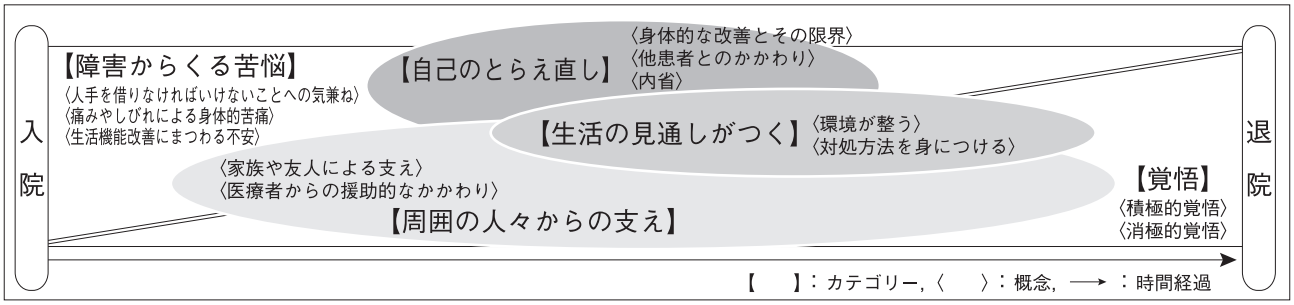


図 1．回復期にある頸髄損傷患者の入院体験プロセス

借りなければいけないことへの気兼ね〉や頸髄損傷特有の〈痛みやしびれによる身体的苦痛〉，先のみえない状況の中での〈生活機能改善にまつわる不安〉を抱いており，これらを【障害からくる苦悩】とした．

i)〈人手を借りなければいけないことへの気兼ね〉

重度の後遺症を残した患者は，自分で行っていたことができなくなり，排泄，食事，体位交換など多くの人の世話にならねばならないことに，申し訳なさや情けなさを感じていた．

「どれを優先的にいおうって，二ついおうとか，1個しかいえなくって，まあしょうがないかって」．

「歯がゆいですねー，みんな人にやってもらわないといけないですからね．（中略）情けなさとか…．最初，恥ずかしさもあったね．全部世話してもらわないといけない．上から下までねー」．

ii)〈痛みやしびれによる身体的苦痛〉

頸髄損傷による痛みやしびれは難治性のことが多く，鎮痛薬の効果はあまり期待できないため，患者は日々変化する激しい痛みやしびれと格闘していたが，苦しんでいることをわかってもらえないことにいらだっていた．

「脇の下にひいらぎの葉っぱを挟んでいるような感じで痛いんだよ．全身にガラスの破片をばらまかれたような感じになるときもある．頭は若いんだけど，身体は赤ちゃん，生まれかわったと思わないとだめだねー」．

iii)〈生活機能改善にまつわる不安〉

患者は，生活機能を少しでも改善したいと望みながらも，社会的役割や家族との生活も一変してしまい，先がみえない不安に苦悩していた．

「車椅子の生活になったら，施設に入ろうかなというなんともいえない…」．

「このまま一生足手まといになるのであれば，生きていないほうが面倒かけなくていいのかな，なんて考えちゃうときもあるよね」．

b)【周囲の人々からの支え】

患者は〈家族や友人による支え〉や〈医療者からの援助的なかかわり〉を得て，闘病生活に前向きに取り組んでおり，自分がここまでこられたのは支えてくれた人のおかげであると感謝の気持ちを抱いていた．これを【周囲の人々からの支え】と表した．

i)〈家族や友人による支え〉

患者は闘病生活を送る中で，家族や友人から精神的にも物質的にも助けられ，その支えによって苦難を乗り越えられたと実感し感謝していた．

「自分は人に対して自己中心的だった．それなのに（お見舞いに）くるし．（もしそうじゃなかったら）もうどうでもいいやってなっていた」．

「かみさんのほうが頑張ってくれてるんで．いつまでも落ち込んでいられない」．

ii)〈医療者からの援助的なかかわり〉

患者の心情をよく察した対応や，身体機能の向上に関連したかかわりは，患者の心を支え意欲を引き出していた．

「師長さんをはじめ他の看護師さんたちも，ああやってるねとか声かけてくださる．すごくこっちにしてみると心の支えになる．じゃあ，もういっちょやったろかという感じ」．

「字を書いてみるとね，ああ書けるんだなー，パソコンもそれなりにできる，できたということに対して，もうちょっと頑張れば，もうちょっとよくなるかなとかね．やってみなくちゃ，なんでもダメだよね．挑戦しなくちゃね．そういった意味では今回，よかったなと思います．皆さんの熱意，叱咤激励のおかげで」．

反対に，障害や今後の生活についてふれようとしない医療者の姿勢から，今後の悲観的な生活を再認識している者もいた．

「元気づけるということはなかったよね．それは私の将来がわかっているからでしょ．（中略）この病院を通過していく人なんだ，そう思

前　目次へ　次

われているだろうなーと．頑張っている人もいるよとか，（中略）なんにもなかったからね」．

c)【自己のとらえ直し】　患者はリハビリテーションの過程で〈身体的な改善とその限界〉を感じながらも，〈他患者とのかかわり〉によって視野が広がり，過去の自分や障害を負ってからの自分を振り返り〈内省〉していた．このような体験を【自己のとらえ直し】と表した．

i)〈身体的な改善とその限界〉

多くの患者は身体機能のわずかな改善を励みとする反面，改善の限界を感じると落胆し，諦めの心境に陥りがちだった．しかし，諦めは無力感とは違うと語り，今の身体でどう生きていくかを模索している患者もいた．

「できれば4点杖で歩ければなと思うけど，車椅子から，歩行器にかわれるということ自体でもいいこと」．

「やはり限界があるんだな，よくならないものはよくならない．多少手が動いても，それによってなにかができるわけでもないし，体自体は柔らかくなって，車椅子に乗るのは別に苦痛じゃないけど，それだけだなって自分で諦めちゃった」．

「自分の状態はもう，こうなんだから諦めとかはあっても，そこで無力感だとしたら，なにもしなくなっちゃう」．

ii)〈他患者とのかかわり〉

患者によっては，闘病生活を送っている他の患者と体験を共有することを通して，自己の生き方をみつめ直し，自分が体験してきたことを他者に伝えることを自分の役割と感じていた．

「患者の会で皆さんをみていると，不自由な体で，笑顔で明るくやっているから，大したものだなと思うよね．（省略）ああいう風になれたらなと思っているんです」．

「自分がやってきたこと（自主トレーニング）は皆に伝えたいし，そうやってきたつもり．体験した者じゃないとわからないからね．みんなに伝えていきたいと思ってね」．

iii)〈内　省〉

患者は受傷を契機に自分自身をみつめ直し，他者との関係性をとらえ直すことによって，前向きに生きようとしていた．

「プラスになっているんじゃない．多分まるっきり違うよね，事故前と事故後とね．一番違うのは体だよね．周りからみていたら体だけなんだけど．考え方とかも違うよね．自己中心的なところがすごくなくなった．友達の大切さとかがわかった．（中略）1年間で，自分みつめ直すことができた，時間があったから．今まではそんな暇ない，考えようと思ったことない」．

「気持ちのうえでやっぱり，こうフワフワしているようなときに，気持ちが落ち着かない状態のときに，気持ちを落ち着けてと．もう一回原点に返ってと．あのときはどうだったか，それに比べたらこうじゃないかとか」．

d)【生活の見通しがつく】

患者は突然の障害により人生設計の方向転換を強いられ，今後の方向性を見失いかけていたが，〈環境が整う〉ことや〈対処方法を身につける〉ことから，【生活の見通しがつく】ことで一歩前進しようとしていた．

i)〈環境が整う〉

患者は家族や医療スタッフの支援により，退院に向けて，住宅環境の調整や社会福祉サービスの導入検討がすすみ，今後の生活に気持ちが向き始めていた．

「デイサービスとヘルパーさんとを組み合わせていって，生活していこうということで」．

ii)〈対処方法を身につける〉

患者は，自分なりの工夫や医療スタッフからの助言により，障害によって生じた不自由さや苦痛への対処方法を身につけ実践していた．ただし，全介助レベルの患者の場合は，人の手を借りることが多いため，対処行動の実行にはためらいがあった．

「自分の体，ほかの人と違うんだというのをようやく今，気づきつつありますけど．（中略）ウォーミングアップしないと体は動かないんだよね．血液を頭の先から足の先まで全部動かして，はじめて動くようになる」．

e)【覚　悟】

患者は将来的な不確かさはあるものの，きびしい現実に向き合いやっていこうという〈積極的覚悟〉や，やっていくしかないという〈消極的覚悟〉を身につけており，このような心構えを【覚悟】と表した．

i)〈積極的覚悟〉

身体的，精神的にも生活機能の改善が少しずつすすみ，周囲の人々に感謝の気持ちを抱くとともに，自分が今までやってきたことに手応えを感じている患者には，障害をもった身体を受け入れながら，なんとかやっていこうという心構えがみられた．〈積極的覚悟〉へとすすんでいた患者は，全介助を必要としていても家族の支援を得ながら自分の役割を見出そうとしていた．

「随分，頑張ってきたっていうのはあるけど，

前　目次へ　次

100% 満足とはいかない（中略）．諦めないで，どこまで回復してくるか．この手と自分との格闘っていうか，そんな感じですね」．

「自分でできることはできるようにして，できないところは頼むしかない」．

「今は死にたいとは考えていないねー．なにしようかしか考えていない」．

ii）〈消極的覚悟〉

身体機能の回復に限界を覚えており，今後の生活に関しては諦めの気持ちが強く，現状をかえていこうという意欲が湧くまでにはいたっていないが，現状を受け入れなければならないという気持ちにはなりつつあった．〈消極的覚悟〉は全介助レベルの障害をもち，家族の支援を期待することがむずかしく，今後の生活設計が不確かな患者の特徴であった．

「（目標は）とくにはないけど，熱出るのだけは治してもらわないと困るよなと思って」．

「決して心境が穏やかになったわけではない．今後の不安はある．でも現実として受け入れないといけないという葛藤だよね，あきらめの心境…」．

2）苦悩する頸髄損傷患者が看護師によせる期待と援助関係の構造

回復期にある頸髄損傷患者は，〈人の手を借りなければいけないことへの気兼ね〉，〈痛みやしびれによる身体的苦痛〉，〈生活機能改善にまつわる不安〉からなる【障害からくる苦悩】を体験し，看護師に援助してほしいという欲求を意味する【苦悩からの解放に向けた援助への期待】を抱いていた．この【苦悩からの解放に向けた援助への期待】は〈共感的かかわりへの期待〉，〈痛みやしびれの緩和・管理への期待〉，〈生活機能改善への期待〉からなっており，これらの期待の三局面に応じて形成されている援助関係は，看護師と患者の相互作用が不活発な【共感的な援助関係の停滞】，【痛みやしびれの緩和・管理に向けた援助関係の停滞】，【生活機能改善に向けた援助関係の停滞】という援助関係の停滞にいたるパターンと相互作用が活発な【共感的な援助関係の発展】，【痛みやしびれの緩和・管理に向けた援助関係の発展】，【生活機能改善に向けた援助関係の発展】という援助関係の発展にいたるパターンに分かれ，前者のパターンから後者のパターンへの移行は困難な状況があった．また，援助関係の質に影響を与える要因は，【患者要因】，【看護師要因】，【環境要因】の三側面に分類することができた（図 2）．

以下，患者の期待の三局面に対応する援助関係のパターンを詳述する．患者の三つの異なる期待の概念の内容をより明確に示すため，期待に含まれる要素を［　］で示す．

a）【苦悩からの解放に向けた援助への期待】

このカテゴリーは〈共感的かかわりへの期待〉，〈痛みやしびれの緩和・管理への期待〉，〈生活機能改善への期待〉という概念から構成されていた．突然重度の障害を負った患者は，日常の入院生活の中で看護師の世話になる場面が多く，看護師の態度を敏感に感じとり〈共感的かかわりへの期待〉を抱いていた．また，痛みやしびれのある患者は，日常生活やリハビリテーションにも影響を及ぼし，〈痛みやしびれの緩和・管理への期待〉を抱いていた．そして身体の障害により身体機能だけでなく，社会・家庭生活にも影響を及ぼし，先のみえない状況の中で〈生活機能改善への期待〉を抱いていた．患者の苦悩は完全に解消されるものではないが，少しでも軽減されるよう看護師に対して抱いていた援助への期待であり，【苦悩からの解放に向けた援助への期待】と表した．

i）〈共感的かかわりへの期待〉に対応する援助関係

〈共感的かかわりへの期待〉では，［気にかけてくれる姿勢］，［頼みやすい雰囲気］，［統一した対応］という期待を抱いていた．この概念は，多くの介助依頼を必要とする重度の患者の特徴であった．

患者は看護師に，入院中の日常生活におけるなにげない気づかいや声掛けといった［気にかけてくれる姿勢］や，余裕があり安心して依頼ができる［頼みやすい雰囲気］を望んでいた．また，看護師間で患者の依頼したい内容の理解を共有して［統一した対応］をとり，同じことを何度もいわなくてもすむ状況を望んでいた．

「遠くにいても，おはようとか，大丈夫？とか，声をかけてくれるから，頼みやすい」．

「配膳終わって，余裕があるような人には，スープ飲ませて先にとか（頼む）」．

①〈共感的かかわりへの期待〉が【共感的な援助関係の停滞】につながる過程

〈共感的かかわりへの期待〉が満たされないことによる【共感的な援助関係の停滞】は，〈看護師本位の対応による驚きや落胆〉し，〈情けなさや不信から諦め〉を経て，〈求助行動への消極的姿勢〉にいたるという過程を示していた．

患者は，飲水や体位交換を依頼しようと思っても，看護師の冷たそうな態度や忙しそうな様子に接すると，〈看護師本位の対応による驚きや落胆〉を覚え，言葉を失うこともあった．そして，自分がいえないのだからしようがないとか，やらなくてはいけない看護の仕事なのにと，〈情けなさや不信から諦め〉にいたっていた．また，あまり依頼をすると看護師に嫌がられる

前 目次へ 次

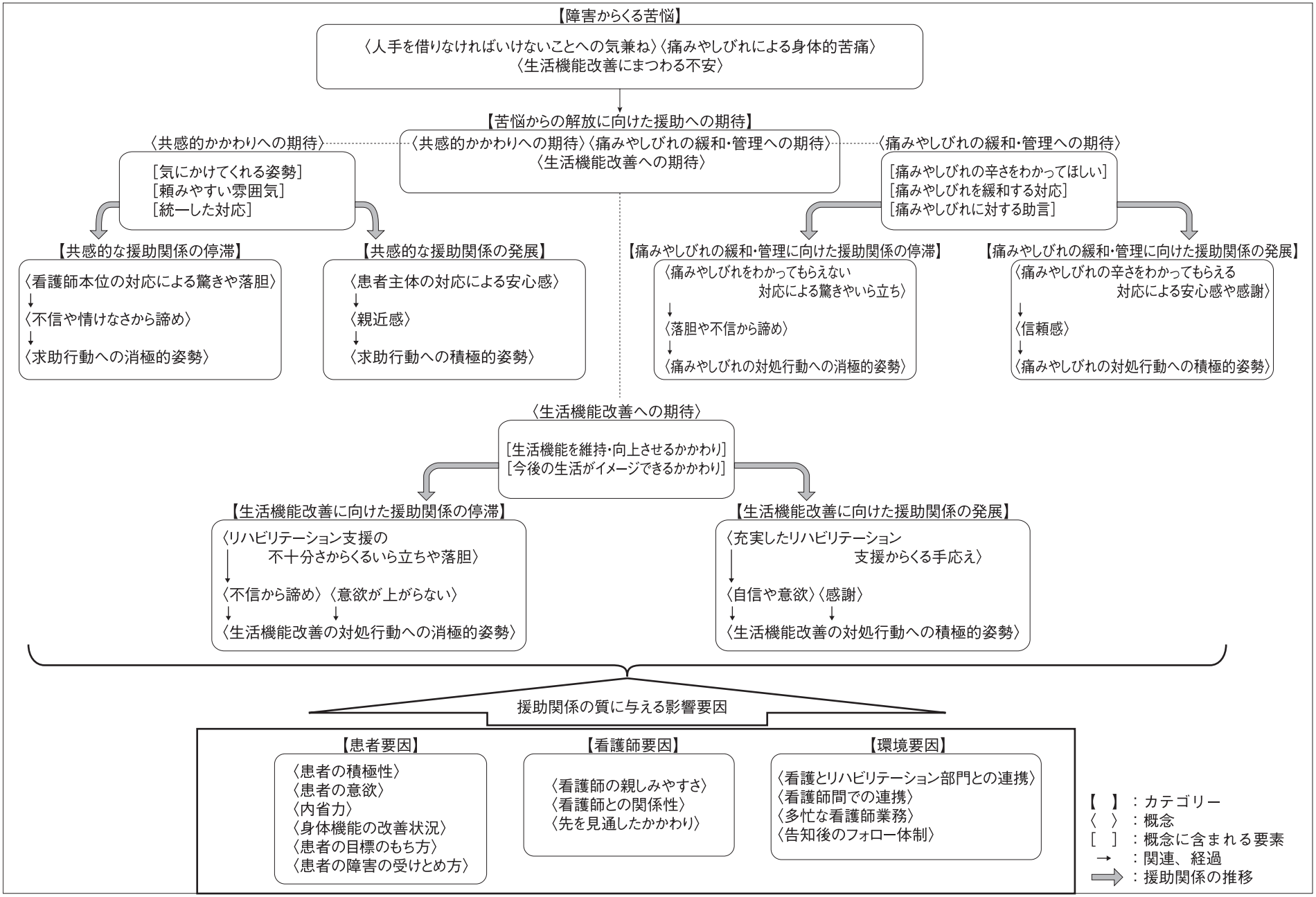


図 2. 苦悩する頸髄損傷患者が看護師によせる期待と援助関係の構造

かもしれない，看護師との関係をわるくしたくないと援助を求めることを控えるという〈求助行動への消極的姿勢〉をとる患者もいた．

このように〈求助行動への消極的姿勢〉にいたった患者は，看護師へ期待することを諦め，みずから看護師との援助関係を切り開くことは困難な状況となり，【共感的な援助関係の停滞】にとどまる傾向にあった．

「怒り，いら立ちよりも，落胆ですかね．看護師と患者ってこういう関係になっちゃうわけと．とくに私のような重症者ほど遠慮しちゃうんですよ．嫌われたくないとか，してくれないと困るから．してくれないと水さえ飲めないから，そういう風になると（その看護師には）なにも頼まないという風になる」．

②〈共感的かかわりへの期待〉が【共感的な援助関係の発展】につながる過程

〈共感的かかわりへの期待〉が満たされることによる【共感的な援助関係の発展】は，〈患者主体の対応による安心感〉，さらには〈親近感〉を抱くことで，〈求助行動への積極的姿勢〉にいたるという過程を示していた．

患者は看護師からのなにげない声かけに気づかいを感じ，自分のことをみてくれていると〈患者主体の対応による安心感〉を抱いていた．また，看護師が自分自身のことについて話してくれるなど，人間味ある自然な振る舞いに〈親近感〉をもっていた．〈患者主体の対応による安心感〉と〈親密感〉により看護師との関係性の形成が促進され，この人には頼みやすいと感じると，安心して援助の依頼ができる〈求助行動への積極的姿勢〉をとれるようになっていた．

「どう？っていってくるから，逆につき合いやすいっていうかね，いいやすいっていうか．結構いろいろ頼めるし．（中略）勤務のときには担当じゃなくても顔出してくれるし，それはやっぱり違う」．

「なんかある？って聞いてくれたり，頼みづらいことを看護師から声をかけてくれると，ああ，いいやすい人だなっていう感じはしますよね」．

ii）〈痛みやしびれの緩和・管理への期待〉に対応する援助関係

〈痛みやしびれの緩和・管理への期待〉では［痛みやしびれの辛さをわかって欲しい］，［痛みやしびれを緩和する対応］，［痛みやしびれに対する助言］という期待を抱いていた．

半数以上の患者が痛みやしびれからくる身体的苦痛を体験しており，苦痛の表現は，脚を鉄板で焼かれたような感じ，冷凍庫に入れられた感じ，身体にガラスの破片をまかれた感じ，灼熱感などさまざまであった．そのような苦痛を鎮痛薬で軽減することがむずかしい状況におかれ，患者は［痛みやしびれの辛さをわかってほしい］と切実に感じていた．痛みやしびれが増強するときには［痛みやしびれを緩和する対応］を望むとともに，痛みやしびれの軽減する見通しや対処方法など，［痛みやしびれに対する助言］を求めていた．痛みやしびれをなくすことはむずかしいと患者自身も感じ，自分なりの対処を身につけたいと考えていた．

「みんな忙しくて，次から次と動いているから，痛みを受けとめてくれる人はいないんだよね．（訴えを受けとめてほしい気持ちは？）ああ，ありますねー，強いですね」．

①〈痛みやしびれの緩和・管理への期待〉が【痛みやしびれの緩和・管理に向けた援助関係の停滞】につながる過程

〈痛みやしびれの緩和・管理への期待〉が満たされないことによる【痛みやしびれの緩和・管理に向けた援助関係の停滞】は，〈痛みやしびれをわかってもらえない対応による驚きやいら立ち〉，さらには〈落胆や不信から諦め〉を経て，〈痛みやしびれの対処行動への消極的姿勢〉にいたるという過程を示していた．

患者は，リハビリテーションのためとはいえ，冷えによって痛みが増強するような場所での食事摂取を促されたときや，導尿後の後始末も「できるよね？」の一言ですまされたときに，〈痛みやしびれをわかってもらえない対応による驚きやいら立ち〉を感じていた．看護師は医療者なのに，患者の痛みや，それに伴う内面の痛みをわかっているのだろうか，勉強しているのだろうかと，〈落胆や不信から諦め〉にいたっていた．そして，痛みがあっても自分のことだからと遠慮や我慢の気持ちが強くなり，いってもわかってもらえないと感じて，〈痛みやしびれの対処行動への消極的姿勢〉にいたっていた．

「どうせなにを期待したって，こっちからなにをいったって，こうしてあげようかとか，そうしたほうがいいかもっていう，そういう気持ちにはなってくれない．逆に諦めて，なにも，そういう面のお願いもしなかったっていうのが強かったかな．（中略）（相手に期待せず諦めたほうが）自分の気持ちがさっぱりしてね」．

「正直な話，（自分にはできないと）いえばいいんだよね．ただ，やっぱりなんでもない身体，自由にしているわけじゃないというのをわかってほしいな…」．

②〈痛みやしびれの緩和・管理への期待〉が【痛み

前 目次へ 次

やしびれの緩和・管理に向けた援助関係の発展】につながる過程

〈痛みやしびれの緩和・管理への期待〉が満たされることによる【痛みやしびれの緩和・管理に向けた援助関係の発展】は，〈痛みやしびれをわかってもらえる対応による安心感や感謝〉の気持ちが生じ，〈信頼感〉を抱くことで，〈痛みやしびれの対処行動への積極的姿勢〉にいたるという過程を示していた．

患者は，看護師による痛みやしびれの緩和に向けた統一的な対応や，痛みやしびれに心の準備ができるような助言に対して，〈痛みやしびれをわかってもらえる対応による安心感や感謝〉の気持ちを抱いていた．そして，痛みをなくすことはできなくとも，看護師の親身な姿勢に〈信頼感〉を抱いていた．このような関係性ができている場合には痛みの訴えを表現しやすく，また自分なりの対処を身につけようという〈痛みやしびれの対処行動への積極的姿勢〉がみられていた．

「寒さは辛いでしょとか，同じような患者さんから話を聞いてこうだったとか，季節によってとか，そういうふうに助言をいただけるとありがたいよね」．

「メンタル面で救われた．かわってあげたいけどねとか．かわってあげられないのが状況だしね．そういっていただけただけでもね，この人はプロフェッショナルの仕事をしているんだなと」．

iii)〈生活機能改善への期待〉に対応する援助関係

〈生活機能改善への期待〉では，［生活機能を維持・向上させるかかわり］，［今後の生活がイメージできるかかわり］への期待を抱いていた．この概念は，すべての患者が体験していた．

患者は，障害のレベルに応じた身体機能の維持・向上を望んでいた．身体回復がすすんでいる患者はさらなる機能改善によって，機能改善には限界がある患者も残された機能の維持・増進によって，少しでも快適な生活ができるように，［生活機能を維持・向上させるかかわり］を期待していた．また，患者は，生活スタイルが一変してしまい，今後の生活がどうなるのかについては考えることもできないという状況におかれているため，環境制御装置の検討など，［今後の生活をイメージできるかかわり］へ早期からの取り組みを期待していた．

「自分がそう（頸髄損傷）なった経験があるわけじゃないので，これはどうなの，これはどうなのっていう案が浮かばなかったので，いってくれないと，わかんないじゃないですか，どんなのがあるよっていってもらわないと．こういうのもあるよっていうのをいってもらわないとわかんなかった」．

①〈生活機能改善への期待〉が【生活機能改善に向けた援助関係の停滞】につながる過程

〈生活機能改善への期待〉が満たされないことによる【生活機能改善に向けた援助関係の停滞】は，〈リハビリテーション支援の不十分さからくるいら立ちや落胆〉し，〈不信から諦め〉の心境に，あるいは〈意欲が上がらない〉状況により〈生活機能改善の対処行動への消極的姿勢〉にいたるという過程を示していた．

患者は訓練室外でも，病棟生活に見合ったリハビリテーションを望んでいた．しかし，看護とリハビリテーション部門との連携の不十分さや，病棟内におけるリハビリテーション支援の不活発さからくる〈リハビリテーション支援の不十分さからくるいら立ちや落胆〉により，看護には期待できないと〈不信から諦め〉にいたっていた．自己対処能力のある患者は，自分でリハビリテーション部門と相談しながら，自分の状態に見合った自主トレーニングを行っていた．また，障害の重さから機能回復が困難で，諦めの心境にある患者は〈意欲が上がらない〉状況にあり，必要なことはスタッフがいってくれるであろうと依存的になったり，リハビリテーションの必要性を認識していても，みずから求助行動をとることが困難となり，〈生活機能改善の対処行動への消極的姿勢〉にいたっていた．また，身体機能が改善している患者ほどいら立ちを，改善が困難な患者ほど落胆を体験する傾向にあった．

「看護師は看護師のことしかやっていない，リハビリテーションにかかわってないと（思った）」．

「リハビリテーションとリハビリテーションの間があるから，本当は1時間やそれくらいは（車椅子に）乗れるんだけど，看護師さんが忙しいのかもしれないし，そのときは私自身も積極的にあんまり（苦笑）乗りたくない気持ちもあったんで，黙っていたというか，（中略）いいにくいというよりは自分でやめちゃった」．

「（自主トレーニングなど）すすめてくれればなと．そうしたらやったかもしれないというのはあったけどね」．

②〈生活機能改善への期待〉が【生活機能改善に向けた援助関係の発展】につながる過程

〈生活機能改善への期待〉が満たされることによる【生活機能改善に向けた援助関係の発展】は，〈充実したリハビリテーション支援からくる手応え〉から，〈自信や意欲〉が生まれ，〈感謝〉の気持を抱くことで，〈生活機能改善の対処行動への積極的姿勢〉にいたる

前　目次へ　次

という過程を示していた．

患者は日常生活への支援，日常生活動作（ADL）へのかかわり，車椅子乗車への声がけ，排泄管理など，〈充実したリハビリテーション支援からくる手応え〉を感じていた．一つひとつ目標に到達し，できることが増えていくと，それが〈自信や意欲〉につながっていた．また，熱心にかかわってくれる看護師の姿勢に〈感謝〉し，自分でも努力しなければいけないと〈生活機能改善の対処行動への積極的姿勢〉をとるにいたっていた．

「やっぱり（自主トレーニングなど具体的な提案について）意見をもらわないと，自分に甘えちゃうじゃないですか．これでいいのかなって．叱咤激励をしてもらったほうがいいんですよ．（中略）かえってそういう言葉もらうと，ああそうだよねーって自分にいい聞かせることできるよね」．

「予想していたよりもできるようになった．そういうのがやっぱり一つひとつ自分の心の支えになるというか．やっぱりあまり高い目標をやってもしょうがないんで，まずは一つひとつクリアしていくと．（中略）看護師さんとかリハビリテーションの方がおっしゃるように一つひとつ固めていけば，それができていけば，それが自信になっていくし，もう一歩さらにすすめる」．

b）患者からみた援助関係の質に影響を与える要因

【患者要因】，【看護師要因】，【環境要因】は複合的に援助関係の質に影響を与え，肯定的に働くか否かによって，援助関係形成への促進要因，阻害要因となっていた．以下，各カテゴリーについて詳述する．

i）【患者要因】

このカテゴリーは〈患者の積極性〉，〈患者の意欲〉，〈内省力〉，〈身体機能の改善状況〉，〈患者の目標のもち方〉，〈患者の障害の受けとめ方〉の概念から構成されていた．

①〈患者の積極性〉

依頼することが多い状況の中で，自己主張が苦手で遠慮や我慢に傾きがちな患者は，援助関係の停滞に陥りがちであった．一方，困難な状況を切り開いていこうという積極的な態度を示す患者には，援助関係の発展がもたらされた．

②〈患者の意欲〉

〈患者の意欲〉は〈身体機能の改善状況〉と関連の深い概念であった．身体機能の改善がすすみ，目標を順調に達成している場合に〈患者の意欲〉は高まり，対処行動を積極的に行うことで援助関係の発展がもたらされる傾向にあった．反対に，身体機能の改善が困難な患者は，先の見通しも立たず，〈患者の意欲〉は低下しがちであった．そのため，みずから積極的にリハビリテーションに取り組むことも，求助行動をとることもむずかしく，援助関係の停滞に陥る傾向にあった．

③〈内省力〉

〈内省力〉は患者にとって現状理解を助ける力となっていた．受傷を契機に，自分自身をみつめ直すことができたという患者は，他者に対して感謝の気持ちを抱くようになり，内省を通して前向きな姿勢になっていた．また，自分のおかれている状況を冷静に振り返ることで，今自分がなにをすべきか考えるにいたり，看護師に対して必要な援助を依頼することや助言を求めることができ，援助関係の発展がもたらされる傾向がみられた．反対に，今後の生活に希望が見出せず，内省が悲観的な方向に傾きがちな患者や，内省することそのものが困難な患者は，看護師に対する不満が強まって，援助関係の停滞に陥る傾向にあった．

④〈身体機能の改善状況〉

〈身体機能の改善状況〉は患者の精神面に大きく影響する．身体機能の改善がすすんでいる場合には気持ちの余裕がみられ，感謝の気持ちとともに看護師と良好な関係性を保ちやすく，援助関係の発展がもたらされる傾向にあった．反対に，身体機能の改善が困難な場合は，障害を受けとめられないままに，看護師から十分に援助してもらえていないという気持ちが強まり，援助関係の停滞に陥る傾向にあった．一方，身体機能の改善が困難な患者であっても，障害の受けとめがすすんできている患者は状況理解が深まり，援助関係の発展がもたらされる傾向にあった．

⑤〈患者の目標のもち方〉

〈患者の目標のもち方〉は〈身体機能の改善状況〉と密接に関連していた．患者は目標が明確化されているか，徐々に明確になりつつある場合，障害も人生の一部としてとらえ，援助関係の発展がもたらされる傾向にあった．反対に目標や先の見通しが定まらない場合，求助行動にいたらないため，援助関係の停滞に陥る傾向にあった．

⑥〈患者の障害の受けとめ方〉

障害の程度によらず，障害を自分の人生の一部ととらえている患者は，自分なりの目標を掲げ，生活するうえでの対処方法について看護師に相談するなど，援助関係の発展がもたらされていた．反対に，障害を受けとめることへの葛藤が強く，沈みがちな患者は援助を求める意欲も高まらず，援助関係の停滞がみられた．

前　目次へ　次

なかには，身体機能の改善は望めないが，無力感には陥っていないと思っている患者もいたが，求助行動については消極的な態度にとどまっていた．

ii)【看護師要因】

このカテゴリーは〈看護師の親しみやすさ〉，〈看護師との関係性〉，〈先を見通したかかわり〉の概念から構成されていた．

①〈看護師の親しみやすさ〉

〈看護師の親しみやすさ〉は，共感的かかわりへの期待にとくに大きく影響していた．患者は看護師の人間味ある，気さくな態度にふれて，援助を依頼しやすいと感じ援助関係の発展がもたらされる傾向にあった．反対に，冷たく，忙しそうな態度にも影響されやすく，容易に援助関係の停滞に陥る傾向にあり，看護師を選んで依頼するという対処をしていた．

②〈看護師との関係性〉

〈看護師との関係性〉はかかわりの一般的な傾向やつながりのことであり，援助関係の質に大きな影響をもたらす．看護師と話す機会が少なく，関係性が希薄だと感じている患者は看護師に相談しようという気持ちもなくなり，援助関係が停滞する傾向にあった．また看護師と相性のよさを感じる場合には，患者自身の気持も表出しやすく，援助関係が発展する傾向にあった．

③〈先を見通したかかわり〉

〈先を見通したかかわり〉とは，患者の身体的・精神的状況を理解したうえで，患者が今後の生活をみすえ，今やるべきことに取り組めるよう促す援助である．たとえば自己導尿については，今後の見通しや目的の説明を受け，納得して行っていた．痛みやしびれに関しても，今後どうなるかについての説明を受けることによって，受けとめ方も変化していた．このように，〈先を見通したかかわり〉によって看護師に対する信頼が高まり，援助関係の発展となる傾向にあった．離床の促しなど，〈先を見通したかかわり〉が少ない場合，患者の身体的・精神的変化も乏しく，状況の変化もみられないままに，感染症を起こすなど身体症状が悪化することもあった．また，体調不良からリハビリテーションもすすまず不満が募り，援助関係の停滞に陥る傾向もみられた．

iii)【環境要因】

このカテゴリーは〈看護とリハビリテーション部門との連携〉，〈看護師間での連携〉，〈多忙な看護師業務〉，〈告知後のフォロー体制〉の概念から構成されていた．

①〈看護とリハビリテーション部門との連携〉

患者は，看護師がリハビリテーションの内容や現在の状況を知らないことが多い場合には，〈看護とリハビリテーション部門との連携〉が十分できていないと感じていた．また患者は，リハビリテーション部門のスタッフも，患者の病棟での生活状況を知ったほうがよいと感じていた．看護とリハビリテーション部門の間に壁を感じ，相互の連携がうまくできていないと感じることからくる不信感は，援助関係の停滞を生じさせる傾向にあった．反対に，看護師とリハビリテーション部門のスタッフとの話し合いがもたれ，効果的なリハビリテーションについての提案が行われる機会が増えると患者も刺激を受け，援助関係の発展がもたらされる傾向にあった．

②〈看護師間での連携〉

患者は，〈看護師間での連携〉が十分になされているか否かを敏感に感じとっていた．看護師間で統一した対応には安心感を抱くとともに，援助関係の発展がもたらされる傾向にあった．反対に，看護師の行っていることに統一性がない場合は，〈看護師間での連携〉がなされていないと感じ，諦めの姿勢から援助関係の停滞に陥る傾向にあった．

③〈多忙な看護師業務〉

患者は看護師のことを忙しそうであると感じると，求助行動をためらうため，援助関係の停滞に陥る傾向にあった．患者の身体・精神の状態に応じて，看護師が行うべきことと，患者に任せることを整理したほうがよいと語る患者もいた．

④〈告知後のフォロー体制〉

患者は主治医から，障害について告知を受けていたが，その後は主治医と話す機会があまりないと語っていた．また医師や看護師は，退院後の環境調整や社会福祉の導入を大きな目標としてすすめていくが，患者が障害をどう受けとめて，どう生きていくのかについては患者が決めることと考え，どこまで，どのように介入することが望ましいのか，かかわりに躊躇していた．そのため看護師は，〈患者の意欲〉が上がらず，諦めの気持ちが強い場合には介入することにむずかしさを感じ，援助関係の停滞に陥る傾向にあった

3) 頸髄損傷患者の苦悩に向き合う看護師の揺らぎと援助関係の構造

看護師は，患者の入院生活を通して患者の苦悩に直面し，【患者の苦悩にふれての揺らぎ】を体験していた．看護師の【患者の苦悩にふれての揺らぎ】は〈苦情/暴言・拒否的態度による傷つき〉，〈痛みやしびれの対応への困難感〉，〈生活再建の支援にまつわる不全感〉からなっており，これらの揺らぎの三局面に応じて形成されている援助関係は，患者と看護師の相互作用が不活発な【受容的な援助関係の停滞】，【痛みやし

前　目次へ　次

びれの対応に向けた援助関係の停滞】，【生活再建の支援に向けた援助関係の停滞】という援助関係の停滞にいたるパターンと，相互作用が活発な【受容的な援助関係の発展】，【痛みやしびれの対応に向けた援助関係の発展】，【生活再建の支援に向けた援助関係の発展】という援助関係の発展にいたるパターンに分かれ，前者のパターンでとどまるか，前者を経過して後者のパターンへと移行していた．

援助関係の質に影響を与える要因は【看護師要因】，【患者要因】，【環境要因】の三側面に分類することができた（図3）．

以下，看護師の揺らぎの三局面に対応する援助関係のパターンを詳述する．看護師の三つの異なる揺らぎの概念の内容をより明確に示すため，揺らぎに含まれる要素を［　　］で示す．

a)【患者の苦悩にふれての揺らぎ】

このカテゴリーは，〈苦情/暴言・拒否的態度による傷つき〉，〈痛みやしびれの対応への困難感〉，〈生活再建の支援にまつわる不全感〉の概念から構成されていた．患者の日常生活を支える看護師は，患者の苦悩にまつわる感情の受け皿となる機会も多く，看護師としての自分を否定されるようなできごとから〈苦情/暴言・拒否的態度による傷つき〉を体験していた．また，痛みやしびれの状況は患者によってさまざまであり，患者の訴えに困惑し，対処方法も明確でない中で〈痛みやしびれの対応への困難感〉を抱いていた．そして，苦悩に沈む患者の状況を気がかりに感じながらも適切な援助の方向性を見出せず，〈生活再建の支援にまつわる不全感〉を抱いていた．これらの体験は，患者の苦悩の表出にふれて看護師としての自分を否定されるときや，患者の抱える問題の解決をうまく援助できないときに生じる心の動きであり，【患者の苦悩にふれての揺らぎ】と表した．

i)〈苦情/暴言・拒否的態度による傷つき〉に対応する援助関係

〈苦情/暴言・拒否的態度による傷つき〉では［援助を責められたことによる驚きや困惑］，［満足のいく援助ができなかったことへの自責や情けなさ］，［やりきれないいら立ちや怒り］，［患者に対する緊張感や恐れ］を体験していた．

看護師は体位交換，排泄管理，口腔ケア，食事介助など日々の援助を行っていたが，患者の期待に沿えなかった場合，患者から突然の苦情やあからさまに不機嫌な態度を向けられることがある．患者の舌打ちや，それでも看護師かといった言葉に，［援助を責められたことへの驚きや困惑］を覚えながら，とっさに謝罪の言葉を返す．一方で，看護師として［満足のいく援助ができなかったことへの自責や情けなさ］もあるが，一方的な患者の態度に納得できない状況に，［やりきれないいら立ちや怒り］を感じていた．このような気持ちが続き，患者との関係性が改善されない場合には［患者に対する緊張感や恐れ］を感じるにいたることもあった．

これまでの経験では，患者に感謝の言葉をかけてもらうことはあっても，このように否定されたことは少なく，脳外傷や認知の面で問題のある患者からいわれるのとは異なり，意識レベルがはっきりしている頸髄損傷患者からいわれることで自信低下にいたっていた．看護師は，このような体験から看護師としての自分を否定されたように感じており，〈苦情/暴言・拒否的態度による傷つき〉を体験していた．このような体験が整理できず，頸髄損傷患者に対する苦手意識が残る看護師もいた．

> 「看護師としてうまくできなかった悔しさ，情けなさ，自信の低下とか，最終的には落ち込みに」．
>
> 「自信低下の一言ですね．今までは割と普通，患者さんは，ありがとうっていってくれたりしていたが，認知症の方はそういうことをいっても病気だからなと思うんですが，頭のクリアな方からいわれて，全部否定されたような」．
>
> 「露骨に溜息つかれたり，舌打ちされちゃうと．最初は萎縮して，いやだ，いやだとなってきたけど，だんだん怒りになってきますよね．逆にいら立ちが出てきますよね．こっちも頑張っているんだからというところになりますね」．

①〈苦情/暴言・拒否的態度による傷つき〉が【受容的な援助関係の停滞】につながる過程

【受容的な援助関係の停滞】は，患者に対して〈距離感〉を抱き，〈仕事と割り切り援助〉しながらも，〈深まる溝に疲弊感と諦め〉にいたる，そのような状況で〈距離感〉が埋まらないという過程を示していた．

看護師は患者の否定的な態度からかかわりにくさを感じ，精神的にも物理的にも〈距離感〉を抱いていた．そして，飲水を促すこと，血圧を測ることなど最少限のかかわりを〈仕事と割り切り援助〉することで，患者とのかかわりを続けていた．しかし，患者のことをわかろうにもわかりえず，患者との関係性が膠着し改善されない状況が続くと，〈深まる溝に疲弊感と諦め〉を抱くにいたり，このような状況では〈距離感〉が埋まらないという悪循環となり，患者をありのままに受けとめることの困難さから【受容的な援助関係の停滞】が生じていた．この場合，看護師は患者の態度がかわらないので，状況をかえることがむずしいと感じ，

前 目次へ 次

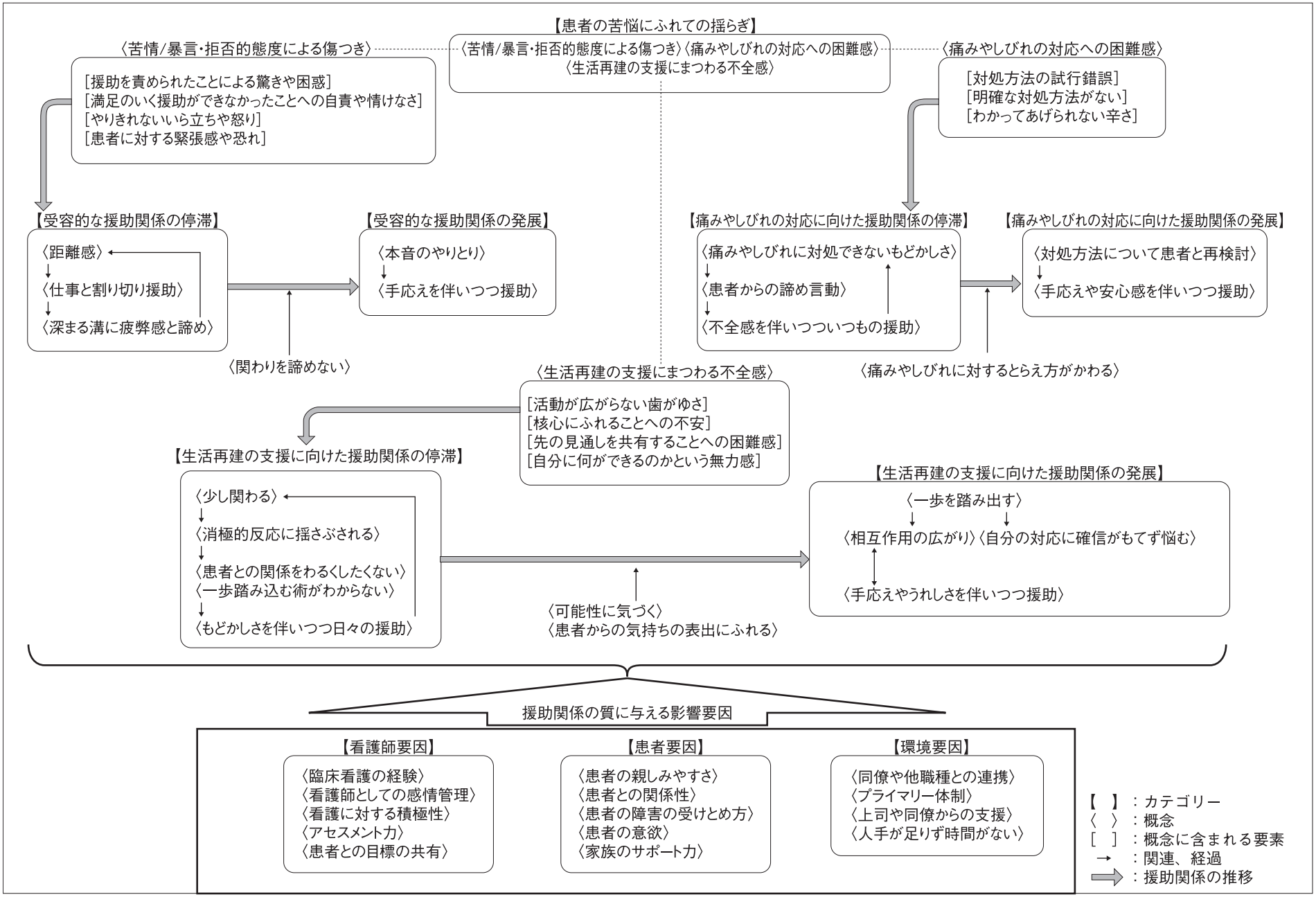


図 3. 頸髄損傷患者の苦悩に向き合う看護師の揺らぎと援助関係の構造

前 目次へ 次

【受容的な援助関係の停滞】にとどまる傾向にあった．

「露骨に態度に表されちゃうと，萎縮しちゃうんです．やってあげたくても，やってあげたい気持ちでいても，だんだんそういう気持ちもなくなっちゃう（そういう感じが続いていた）」．

「向きかえますねといって，舌打ちされて，すみませんといって引きあげちゃう」．

「いやだいやだという目でしかみていなかったので，患者さんがどう思っていたかとか，どう考えていたかとか，というのは（考えていない）」．

②〈苦情/暴言・拒否的態度による傷つき〉が【受容的な援助関係の発展】につながる過程

看護師の多くが援助関係の停滞にとどまるなか，〈かかわりを諦めない〉看護師は，患者との〈本音のやりとり〉により〈手応えを伴いつつ援助〉を実施するという【受容的な援助関係の発展】の過程を体験していた．

患者とのかかわりを諦める看護師がいる一方で，諦めかける自分と向き合いながら，自分にできることをやろうと〈かかわりを諦めない〉看護師もいた．患者の障害や家族背景をアセスメントして，患者の心情を思いながらかかわっていたが，患者の態度に納得できず困っていることを伝えることや，本音を漏らすことで，患者からも看護師に対する思いが表出され〈本音のやりとり〉ができていた．このようなやりとりの中で，患者への理解が深まり〈手応えを伴いつつ援助〉をしていた．

「プラスのフィードバックもしていましたけど，あまり効果的じゃないなと思ったので．ぶつかり合ったほうがうまくいくじゃないかなって思ったんです．退院のときに喧嘩できるのは私だけだっていってくれたときに，否定的な感情をうまく使っても，信頼関係って生まれるのかなっていうのはすごく勉強になりました」．

ii)〈痛みやしびれの対応への困難感〉に対応する援助関係

〈痛みやしびれの対応への困難感〉では，［対処方法の試行錯誤］，［明確な対処方法がない］，［わかってあげられない辛さ］を体験していた．

看護師は，リハビリテーション部門と連携をとり，患者に聞きながら，安楽な体位の工夫など［対処方法の試行錯誤］を行っていた．痙性のある患者の場合は，体位交換や移乗のときに，患者の身体にふれるだけで痙性を誘発することがあり，とくに夜勤帯など人手が少ない状況では，時間を十分にとれずに苦慮していた．患者によって痛みやしびれの質は異なり，完全に消失するものではなく，［明確な対処方法がない］状況だが，一生つき合っていかなくてはいけないことに患者は戸惑っていた．とくに看護師は，鎮痛薬の効果がない場合には，患者の訴えと医師の指示との板挟みになり［わかってあげられない辛さ］など，〈痛みやしびれの対応への困難感〉を抱いていた．

「しびれるといっても想像はできないですよね．それが辛い．辛いだろうなーって．結構辛いんだろうなとは思うけど，それをわかってあげられないけれど．いい解決方法があったら知りたいです」．

①〈痛みやしびれの対応への困難感〉が【痛みやしびれの対応に向けた援助関係の停滞】につながる過程

【痛みやしびれの対応に向けた援助関係の停滞】は，〈痛みやしびれに対処できないもどかしさ〉を抱きつつ，〈患者からの諦め言動〉にふれながら，〈不全感を伴いつついつもの援助〉を実施する過程を示していた．

看護師は，痛みへの対処を試みるものの緩和することができず，〈痛みやしびれに対処できないもどかしさ〉を感じていた．そして，もういいよ，というような〈患者からの諦め言動〉にふれても，足枕を使用して体位を工夫するなど〈不全感を伴いつついつもの援助〉を行う．こうして，患者の身体的苦痛は解決されず，状況も改善されないまま【痛みやしびれの対応に向けた援助関係の停滞】するという悪循環にいたっていた．

「もういいよ，みたいな感じで．多分これ（この体位）じゃあだめなんだろうけども，患者はいうことも疲れちゃったみたいな」．

「こういうふうにやりましょうか？，こんな感じですか？って（聞いても）．いいよって．いいっていわれて，でも，このほうが楽なんじゃないですか？っていっても…」

「どうしても（普段）やっていることをやってしまうので，膝の下に枕を入れてその場を立ち去るとか」．

②〈痛みやしびれの対応に困難感〉が【痛みやしびれの対応に向けた援助関係の発展】につながる過程

看護師の多くが援助関係の停滞にとどまる中で，〈痛みやしびれに対するとらえ方がかわる〉ことによって，〈患者と対処方法について再検討〉しながら，〈手応えと安心感を伴いつつ援助〉するという【痛みやしびれの対応に向けた援助関係の発展】の過程を体験していた看護師もいた．

看護師は，足を動かすと患者の痛みは増強するのではないかという固定観念から，はじめは患者の痛みを察知することができずにいる場合もあった．しかし，

前 目次へ 次

痛みを伴う頸髄損傷患者とのかかわりの経験に，患者からの訴えやスタッフからの情報を重ねることによって〈痛みやしびれに対するとらえ方がかわ〉り，〈患者と対処方法について再検討〉するようになっていた．このようなやりとりで疼痛緩和ができたときには，〈手応えと安心感を伴いつつ援助〉することができており，【痛みやしびれの対応に向けた援助関係の発展】がみられていた．

「膝を動かすと痛そうだったし，痛がっていたので，足は動かさないほうがいいんだと思っていた．でも，体交のとき足をゆっくりと動かすと眠りやすいとか，楽になると聞いたので，そうなのかと思った．患者とその方法について話し合ってスタッフにも統一してもらうようにしてみました」．

「患者さんにどうすれば痛くないっていう方法を聞き出しながらやっていましたよね．（そういうやりとりで）普段会話するところから，会話の量が（増えたり），会話が広がったり，少し信頼してくれるようになったのかな．（中略）ここまでくると，この人のケアが楽しくなってくる」．

iii）〈生活再建の支援にまつわる不全感〉に対応する援助関係

〈生活再建の支援にまつわる不全感〉では［活動が広がらない歯がゆさ］，［核心にふれることへの不安］，［先の見通しを共有することへの困難感］，［自分になにができるのかという無力感］を体験していた．この概念は，より重度の障害をもった患者とのかかわりに根ざすものであった．看護師には，精神的な落ち込みがあり，ADL の拡大がすすまない患者に［活動が広がらない歯がゆさ］を抱いていた．患者が障害をどう受けとめ，今後の生活をどのように考えているかなどについて話し合う必要を感じながらも，患者から返ってくる反応にどう対応できるのかと，［核心にふれることへの不安］を抱いていた．そして，身体機能の改善予測が不確かであることや，身体的な不自由さによりきびしい生活が予測される中で，［先の見通しを共有することへの困難感］や［自分になにができるのかという無力感］を抱いていた．これらの感情は，患者の自立を支援するための働きかけがうまくいっていないという感触であり，〈生活再建の支援にまつわる不全感〉と表した．

「もうちょっとやればできるんですよ．依存心がすごく強くて，やりたくない」．

「核心に迫るというか，そこにっていう風に思ってしまうと，ちょっと怖くなってしまう部分があるのかもしれない」．

「患者さんがなにもいえなくなる状況を自分からつくってしまっているなというのは，ここずっと感じています」．

「自分がこういう仕事なのに，どうしてあげたらいいのかっていうのがみえてこない，答えがみつからないっていうので，情けなさ，無力感，不全感を感じる」．

①〈生活再建の支援にまつわる不全感〉が【生活再建の支援に向けた援助関係の停滞】につながる過程

【生活再建の支援に向けた援助関係の停滞】は，〈少しかかわる〉ものの患者の〈消極的反応に揺さぶされ〉るという状況を示していた．〈患者との関係をわるくしたくない〉ため，〈一歩踏み込む術がわからない〉ことから，打開策を見出せず，〈もどかしさを抱えつつ日々の援助〉をするため，及び腰なかかわりから抜け出せないという過程が表されている．

看護師は病棟内でのリハビリテーション支援の必要性を感じ，離床を促すなどのかかわりをもっても，患者からの意思表示が少なく，消極的な様子を感じたときには，声がけを行うというように〈少しかかわる〉ものの，患者との会話はすすまず，患者と同じように落ち込む心境になっていた．患者からの反応が薄いと〈消極的な反応に揺さぶされ〉，それ以上かかわることをためらい，へたなことをいって〈患者との関係をわるくしたくない〉ため，どのように声をかけたらよいのか悩み，〈一歩踏み込む術がわからない〉状況になっていた．そして，看護師としての役割ははたしたいという葛藤が生じ，〈もどかしさを抱きつつ日々の援助〉を行うにとどまり，【生活再建の支援に向けた援助関係の停滞】に陥っていた．

「リハビリテーション病院っていうところにきたからには，停滞してはいけないとか，頑張れとはいわないけど，少しでも前進できる援助ができればいいのかなとは思いながらも，患者さんの心の中を出させるような対応の方法っていうのはわからない」．

「積極的じゃないのかな，気持ちが向いていないんじゃないのかなというような，そういった先入観から入ってしまうので，自分の中でいいにくいのかなという気がするのかな」．

「一緒にいってみましょうよとか，どのくらいできるようになったかみせてくださいよとかといえば，普通の流れなんですよね．その一歩が出てこないんですよね．ああそうなんですか，わかりましたといっていっちゃうんですよ」．

「促しても反応が薄い場合って，うーん，そ

前　目次へ　次

っかーってなってしまって．そこでもう一つ，もうひと押しというのが，ちょっと苦手なんですよね．また今度にしようかっていう感じになってしまうので」．

②〈生活再建の支援にまつわる不全感〉が【生活再建の支援に向けた援助関係の発展】につながる過程

看護師の多くが援助関係の停滞にとどまる中で，看護師は〈可能性に気づく〉，〈患者からの気持ちの表出にふれる〉ことを通して〈一歩を踏み出〉していた．そして〈相互作用の広がり〉から〈手応えやうれしさを伴いつつ援助〉に取り組み，〈自分の対応に確信がもてず悩み〉ながらも，【生活再建の支援に向けた援助関係の発展】という過程を体験していた．

看護師は，気持ちが沈み意思表示が少ないと思っていた患者が，ほかの看護師と明るくやりとりする場面から，患者のポジティブな側面に気づくことをきっかけに，患者と自然なコミュニケーションができるようになっていた．また，患者のこれまでの生活背景を知ったことや，他者からの後押しがあったことが，患者の〈可能性に気づく〉きっかけとなっていた．そして，患者の状況について気になっていることを伝え，患者と話し合い，具体的な提案をするなどの行動へと〈一歩を踏み出す〉ことによって，〈相互作用の広がり〉，患者への関心や理解が深まり，その結果〈手応えやうれしさを伴いつつ援助〉を実践していた．

このように看護師と患者の肯定的な相互作用を通じて，【生活再建の支援に向けた援助関係の発展】が形成されていた．一度【生活再建の支援に向けた援助関係の停滞】に陥っても，自己を振り返ること，患者の新たな面に気づくなどの視点の転換により，【生活再建の支援に向けた援助関係の発展】に移行することもあった．

また看護師は，患者のどう生きていったらいいのか，やる気を上げるにはどうしたらいいのかなどの言動を前向きな変化ととらえながらも，突然の気持ちの表出に困惑していた．そして〈患者からの気持ちの表出にふれる〉ことで，〈一歩を踏み出す〉という体験をしていた．そのような状況で看護師は，自分の考えを述べてはみたものの，後で振り返って患者の反応を確認せず一方的であったと感じ，〈自分の対応に確信がもてず悩む〉こともあった．

しかし，悩みながらもかかわりを諦めることなく，患者とともに過ごす時間をもつことによって〈手応えやうれしさを伴いつつ援助〉するまでにはいたらないまでも，【生活再建の支援に向けた援助関係の発展】がもたらされていた．

「（他の看護師が）おもしろおかしくいってくれて，それで笑っているのをみて，（患者が）一生懸命答えたりとか，ちゃんという人なんだとか，実は話をする人なんだと思ったときからですね」．

「なかなか一歩が踏み出せなかったけど，患者に自主トレーニングの提案をしていく中で，自分でもいろいろとアイディアが浮かんできたり，少し話し合うことができたかなと思います」．

b）看護師からみた援助関係の質に影響を与える要因

【看護師要因】，【患者要因】，【環境要因】は複合的に援助関係の質に影響を与え，肯定的に働くか否かによって，援助関係形成への促進要因，阻害要因となっていた．以下，各カテゴリーについて詳述する．

i）【看護師要因】

このカテゴリーは〈臨床看護の経験〉，〈看護師としての感情管理〉，〈看護に対する積極性〉，〈アセスメント力〉，〈患者との目標の共有〉の概念から構成されていた．

①〈臨床看護の経験〉

〈臨床看護の経験〉とは現在のリハビリテーション看護の経験を含む，これまでの臨床経験をいう．終末期看護の経験のある看護師は，終末期に比べると，リハビリテーション看護は患者の社会復帰をみすえてのかかわりなので，明るい気持ちでいられると語っていた．このような受けとめをしている看護師は，患者や患者の状況を肯定的にとらえることができ，援助関係の発展にいたる傾向があった．リハビリテーション看護，なかでも頸髄損傷患者の看護経験が少ない看護師は，痛みやしびれへの対応，今後の経過が予測できないことなどからかかわりに困惑していた．このような場合，一時的に援助関係の停滞に陥ることもあったが，経験を積むことや，同僚からの指導により援助関係の発展に変化していた．

②〈看護師としての感情管理〉

〈看護師としての感情管理〉とは，患者に否定的感情をもつのは未熟であるとか，表出してはいけないと思い，平静を装い患者とかかわることであるとされている．看護師は患者とのかかわりで，驚き，いら立ち，もどかしさ，情けなさ，困惑，無力感など抱きながら，自分の感情に蓋をしてかかわっていた．率直に感情を表現することで，患者と気まずい関係になるのではないかと危惧し，患者から返ってきた反応に自分自身が傷つくのではないかという不安を覚えていた．また，自分の感情を表現すると弱みをみせるような気がして抵抗を感じ，できるだけ感情は抑え，感情が動きそう

前 目次へ 次

な場面に出会わないようにしている場合もあった．

このような〈看護師としての感情管理〉が続くと患者の気持ちを確認することがなくなり，援助関係の停滞に陥ることになっていた．反対に，患者の言動に否定的な感情を抱いた際に，自分の看護を振り返る契機となったり，困ったな，気になっているなど思わず本音が出たり，患者を理解するためにあえて疑問を投げかけることによって患者の反応を引き出し，やりとりが広がり援助関係の発展がもたらされていた．

③〈看護に対する積極性〉

過去の看護経験が支えとなり，どのようなリハビリテーション看護をしたいかというイメージを明確にもっている看護師は，患者とのかかわりにおける否定的な体験も，今後の看護の糧になるように肯定的な体験にもっていくことができる傾向にあった．そして患者とのかかわりを諦めない姿勢をもち続けることで，援助関係の発展にいたる傾向にあった．反対に，理想とすべき看護はどのようなものかわかってはいても，傷つき体験を重ねるうちに，もう傷つきたくないと自分を守る姿勢となり，表面的なかかわりにとどまり，援助関係の停滞に陥っていた．また患者の主体性を尊重し患者の意思決定を待つという姿勢を大事にしようするあまり，消極的なかかわりとなり，援助関係の停滞に陥ることもあった．

④〈アセスメント力〉

患者を理解するうえで視野の狭さを感じている看護師は，患者とのかかわりが表面的であると感じていた．また，患者の気持ちに踏み込めないこと，決まりきったツールに沿ったアセスメント方法にどどまっていることから，患者の個別性に見合った理解に達していないことを痛感していた．このような状況から援助の方向性を見出せず，援助関係の停滞に陥る傾向にあった．反対に，患者とのかかわりを諦めない姿勢，患者の可能性を見出すこと，患者の気持ちにふれることで，患者理解が深まり援助関係の発展にいたっていた．

⑤〈患者との目標の共有〉

患者がどのように障害を受けとめているのか，今後の生活をどのようにイメージしているのかについて，踏み込んで話し合うことができない場合は，患者との目標共有の困難さから，援助関係の停滞にいたっていた．一方，わずかな身体機能の改善であっても，手応えを感じ，患者とともに目標を共有することで相互作用は活発化し，援助関係の発展がもたらされていた．

ii)【患者要因】

このカテゴリーは〈患者の親しみやすさ〉，〈患者との関係性〉，〈患者の障害の受けとめ方〉，〈患者の意欲〉，〈家族のサポート力〉の概念から構成されていた．

①〈患者の親しみやすさ〉

看護師は，不機嫌な態度や看護師をさげすんだような態度をとり，プライドが高そうな患者に親しみにくさを感じていた．このような患者に接すると気持ちが萎縮して，そこから一歩踏み込むことなく表面的なかかわりにとどまって，援助関係の停滞に陥る傾向にあった．反対に，温厚で親しみやすい患者や，求助行動をとってくれる患者には親しみやすさを感じ，援助関係の発展にいたる傾向にあった．

②〈患者との関係性〉

〈患者との関係性〉とは，患者とのかかわりやつながりの傾向のことである．〈患者の親しみやすさ〉と関連しており，患者としっくりいっていないと感じる場合にはかかわりを躊躇し，援助関係の停滞に陥る傾向にあった．反対に患者と相性がよく，安心感や信頼関係ができていると感じる場合には，思いを率直に表現でき，相互作用が促進されるため援助関係の発展がもたらされる傾向にあった．

③〈患者の障害の受けとめ方〉

後遺症が重度な患者の場合，当初は身体機能の改善に期待を抱くが，現実のきびしさを知り障害を受けとめていくにつれて，希望を失い無力感に陥って求助行動に消極的となりやすい．そのため，看護師も援助の方向性を見失って，援助関係の停滞に陥る傾向にあった．身体改善がある程度望める患者の場合は，障害を比較的受けとめやすいため，看護師は患者を励まし，障害の状況を本人と確認しながら支援できるため，援助関係の発展にいたる傾向にあった．

④〈患者の意欲〉

患者から主体的に行動する姿勢がみられず，意欲を高めることが困難な場合には，看護師はかかわりへのためらいを感じ，相互作用が乏しくなるため援助関係の停滞に陥る傾向にあった．反対に，熱心に自主的なリハビリテーションに取り組み，意欲がみられる患者へは，看護師は安心して患者を見守ることができ，激励もしやすく援助関係の発展がもたらされる傾向にあった．

⑤〈家族のサポート力〉

家族から十分なサポートが望めない場合，看護師は家族のためにも頑張ろうというような声かけはできず，退院調整に苦慮して援助関係の停滞の傾向に陥っていた．家族のサポートが不十分でも患者の自立心や対処能力が高い場合や，障害が重度であっても患者に家族内での役割があり，家族に理解や支援への行動力がある場合は看護師も積極的にかかわることができ，援助関係の発展がもたらされる傾向にあった．

iii)【環境要因】

このカテゴリーは〈同僚や他職種との連携〉,〈プライマリー体制〉,〈同僚や上司からの支援〉,〈人手が足りず時間がない〉の概念から構成されていた.

①〈同僚や他職種との連携〉

看護師は患者のニーズを取り入れ,支援を充実させたいと考えながらも,同僚や他職種に忙しい思いをさせることへの気兼ねから,情報の提供や共有を控えることがあった.その結果,患者の期待に応えることができず,援助関係の停滞に陥る傾向があった.反対にスタッフ間で情報の共有ができている場合は,患者理解が深まり,援助関係の発展にいたる傾向にあった.

②〈プライマリー体制〉

担当患者の看護計画は担当看護師に一任され,対応困難な患者であっても一人で抱え込む傾向にあった.また,他スタッフも担当看護師への気兼ねから,気軽に患者の情報や意見を伝えにくいと感じる場合,患者を取り巻く状況は解決されず,援助関係の停滞に陥る傾向にあった.反対に,担当看護師として他職種との調整や看護間でのケア方針の統一を図れたときには,患者との関係性も深まり,援助関係の発展にいたる傾向にあった.

③〈同僚や上司からの支援〉

ケア方針の立案は担当看護師に一任され,要請がなければ支援しがたいため,看護師が患者のことで問題を抱えていながら,十分な支援を受けられないと患者との関係性が膠着し,援助関係の停滞に陥る傾向にあった.反対に,行き詰っているときに,同僚や上司から情報提供や援助の方向性への後押しが得られると,看護師は一歩踏み込むことによって援助関係の発展がもたらされる傾向にあった.

④〈人手が足りず時間がない〉

〈人手が足りず時間がない〉という事情により,看護師は,日勤帯では患者と時間をとって話す時間がないと感じていた.また,重症患者が多い場合には,状態が安定している頸髄損傷患者は後回しになってしまいがちであることに申し訳なさを感じていた.そして,本来なら必要な病棟リハビリテーションが〈人手が足りず時間がない〉という理由によってむずかしいときには,患者の期待にうまく応えられていないという不全感を抱えながら,日々をなんとかこなすという状況になり,援助関係の停滞に陥る傾向にあった.

Ⅴ. 考　　察

1. 回復期にある頸髄損傷患者の苦悩と看護師の揺らぎからみた援助関係の構造

患者と看護師双方の感情に着目し,患者の入院体験プロセスを吟味することを通じて,両者の援助関係とその質に影響を及ぼす要因の解明を試みてきた.以下,患者と看護師の感情活用を通じて援助関係の発展を妨げる要因をどのように克服していくかという主題に沿って,考察をすすめていきたい.

a. 苦悩から覚悟に向かう入院体験プロセス

まず,【障害からくる苦悩】を体験した患者が,どのようなプロセスを経て【覚悟】という心構えにいたったかについて考察したい.

機能訓練回復期は,脊髄損傷患者にとって混乱と苦悩の時期であり,多くの患者に感情鈍麻,攻撃的反応,抑うつ反応がみられる[36]とされるが,本研究の患者にも【障害からくる苦悩】の多様性に見合う,これらの反応が生じていた.また,患者にとっては突然襲いかかった人生の危機を,どのように解決していくかが心理面での課題[36]であり,回復期に移行した本研究の患者も気持ちの整理はつかず,苦悩は続いていた.

患者は苦悩しながら【周囲の人々からの支え】を得て,【自己のとらえ直し】を試み【生活の見通しがつく】という過程を経て,【覚悟】にいたっていた.坂本ら[37]は,脊髄損傷者の意識が立ち直りに向けて変化していくプロセスに影響する要因を調査している.その結果,“身の回りの生活が整えられる”,“生活機能が拡大する”,“気持ちが満たされる”,“自己の存在が大事にされる”,“生活の見通しが描ける”,“自己を見つめ直すことができる”という6つの要因が明らかになった.本研究からも同様の結果が得られており,患者は周囲からの支援に支えられ新たな価値観を見出そうとしていた.

【障害からくる苦悩】を経て到達した【覚悟】は,〈積極的覚悟〉と〈消極的覚悟〉に分かれた.この違いには,患者が【周囲の人々からの支え】を得て,【自己のとらえ直し】を試み,【生活の見通しがつく】プロセスをどのように体験していたかが影響していたと考える.家族からの支えを期待することができず,退院後の生活の見通しが不安定である場合でも,【自己のとらえ直し】にどう取り組めるかが重要である.患者が医療者から勇気づけられるという経験に恵まれない場合には,相互作用も不活発であるため【自己のとらえ直し】がすすまず,〈消極的覚悟〉にとどまっていたと考えられる.清水[38]も,看護師が長期的な

前 目次へ 次

視点から患者の“今”を考えてケアにあたることが，将来的に患者の生活の質（QOL）に大きく影響するとしている．したがって，看護師は患者が【周囲の人々からの支え】を受け，【生活の見通しがつく】よう支援しつつ，【自己のとらえ直し】すなわち患者の直面化に寄り添えるように努める必要がある．

b. 援助関係をめぐる患者の感情体験

患者が体験していた【障害からくる苦悩】は，他者，自己，現実との関係のつまづきから生じているものと考えられる．そこから患者は，〈共感的かかわりへの期待〉，〈痛みやしびれの緩和・管理への期待〉，〈生活機能改善への期待〉からなる【苦悩からの解放に向けた援助への期待】を抱くようになる．

〈共感的かかわりへの期待〉は主に介助を必要とする患者の体験であった．この体験は患者を主体とした対応を望み，身体的・精神的状況をわかってほしいという気持ちの表れである．福田ら[39]は，患者が認知する看護師の共感的かかわりとは，人間らしさ，相互関係，患者への関心，気遣いであり，患者は看護師の人間的側面と看護師が寄せる患者への関心を認知し，相互関係を築きながら看護師との関係性の変化を経て，今後の生にポジティブな影響を受けていくと述べている．本研究の患者による〈共感的かかわりへの期待〉は，他疾患の患者とも共通する体験であるが，［頼みやすい雰囲気］は介助を依頼することが多い患者の特徴といえる．

Travelbee[13]は，共感を人間対人間の関係が確立するプロセスにおいて不可欠なものと位置づけ，相互理解のプロセスであり，共感には，他人の思考や感情を理解し行動を予測する能力という特徴があると述べている．患者は看護師に共感を求めているが，共感は相互理解のプロセスであるというように，患者も看護師に何を期待しているのかについて理解を求める行動が必要である．しかし，患者は〈人手を借りなければいけないことへの気兼ね〉から自己主張の希薄さがみられた．

患者が自分や看護師の立場，両者の関係性を理解したうえで，自覚的かつ限定的に援助の依頼ができれば，自立性の高い求助行動として看護師を活用できることになる．そのような状況をつくり出すために，患者と看護師はお互いの状況を理解し，感情の表出ができる援助関係の形成が必要となる．

〈痛みやしびれの緩和・管理への期待〉は，患者が快適な生活を維持するための基本的な欲求である．脊髄損傷患者の70%に慢性疼痛が生じ[40]，その痛みは患者の日常生活動作（ADL）やQOLを阻害し[41]，治療が困難なため患者にとっては深刻な問題である．熊谷は，不信や不安と慢性疼痛との悪循環[42]について論じているが，慢性疼痛は，看護師を含めた医療者からの納得のできない説明や対応があった場合には精神的苦痛を増強させる．患者は看護師に，痛みの緩和と併せて痛みを受けとめてくれる姿勢を望んでおり，痛みへの理解と支えがあってこそ，自己管理への意思が生まれてくると考える．

さらに長岡ら[43]は，痛みの出現に漠然と恐怖心や疑いを抱くのではなく，その理由を理解して，痛みの原因となりやすい強化因子を管理することにより，痛みの管理を日常生活活動の一部として行えるという体験を積み重ねることによって，自立した生活をめざすことが可能となると述べている．したがって，看護師には痛みやしびれの経過の予測や適切な助言を通じて，患者自身が痛みを自己管理できるような対処方法を患者とともに検討するという姿勢が必要である．

上田[44]は，生活機能とは人が生きることの生物的・個人的・社会的あり方のすべてを示すものと述べている．すなわち，〈生活機能改善への期待〉は身体的機能の改善だけではなく，精神的・社会的な機能の改善をめざした人生の再構築に向けた期待である．Pellatt[45]は，脊髄損傷のリハビリテーションにおける看護師の役割について，患者は，身体機能的なリハビリテーションよりも精神的ケアや排泄管理などの身体的ケアであるという認識をもっていたと報告している．しかし，本研究において患者は，病棟生活や退院後の生活に向けてリハビリテーションの視点をもった援助も期待していた．このような違いが生じた理由として以下のことが考えられる．Pellattが調査した施設は脊髄損傷患者のリハビリテーション専門病棟のため，環境が整っている可能性があり，また対象者には対麻痺の脊髄損傷患者や受傷後の経過が長い患者もおり，身体的なリハビリテーションに関しては自立がすすんでいることが考えられる．一方，本研究の患者は受傷後の期間が短く，四肢麻痺を伴う頸髄損傷患者であること，リハビリテーションスタッフによる休日のかかわりが限られているため，患者の看護師への期待が大きいことが考えられる．

また，本研究の患者は，看護師に対して病棟生活においても〈生活機能改善への期待〉をもっていたが，看護師は患者が病棟生活に見合ったリハビリテーションの視点をもった援助を望んでいることに対する認識は薄く，あるいは援助を意識していたとしても十分ではないと感じていた．その理由として，リハビリテーションの主な役割はリハビリテーション部門が担うという認識，リハビリテーションの視点をもった介入への自信のなさ，看護師間の気兼ね，時間的余裕のなさ

前　目次へ　次

から看護業務をこなすのに精一杯という看護師のおかれた状況が考えられた．施設のリハビリテーション体制によって患者や看護師に認識の違いが生じる可能性があるが，患者のニーズは多岐にわたっているため，患者の感情表出を促すことを通じた，こまやかなニーズのアセスメントとともに，目標の合意を得ること，リハビリテーション部門との密接な連携が必要である．

以下，患者の体験した援助関係の停滞と援助関係の発展について，患者の感情に着目しながら検討する．援助関係の停滞という状況で，患者は驚き，いら立ち，落胆，情けなさ，不信を体験していた．

驚きは，予想もしていなかった看護師の対応により期待が満たされなかったことで起きる初期感情であった．驚きの段階で感情の表出ができれば，看護師とも気まずくならず，両者のずれを埋めていくことができる．

いら立ち，落胆と情けなさの表出は障害の程度により差があった．いら立ちは身体機能に改善の可能性のある患者に，落胆と情けなさは全介助レベルの患者が主に体験していた．いら立ちは，身体改善への期待をもちながらも，思うようにならない身体に焦りを感じることから生じていた．そして，患者の焦りと看護師の対応の不十分さが重なり，看護師へのいら立ちの感情も強まっており，身体機能の改善にまつわる気持ちのもちようが援助関係にも影響していたことがわかる．

一方，身体改善が望めない患者が体験していた落胆や情けなさは，看護師の対応だけでなく，今後の生活に関する悲観的なイメージや，世話をしてもらわなければならないという状況によっても生じていたと考えられる．また，怒りやいら立ちよりも落胆していると語りながらも，不機嫌な態度を示す患者もいた．怒りやいら立ちがあったとしても，落胆によりコントロールの喪失感が強まり，怒りを表出し強く主張することは諦めながらも，不機嫌な態度で抵抗を示す傾向が，援助関係の停滞をもたらしていたと考えられる．

また，岡堂[46]は，中途障害者は否定的自己観を抱くことがあり，それは他者の評価や反応を通して学習されると述べている．頸髄損傷患者の場合も，看護師が患者の能力を過小評価することは，患者の自己観形成に否定的な影響を与える可能性が高いと考えられる．

不信は，患者が期待する看護師としての役割をはたしてもらえなかったときの感情である．宮本[47]は，不信を相手との関係へのつまづきによって生じる感情として位置づけている．患者は看護師本位の対応，痛みの辛さをわかってもらえないこと，不十分なリハビリテーション支援に不信を抱いていた．看護師なのにという思いから生じている感情であり，看護師への期待の表れでもあるが，根深い不信にいたる前に，不審に思ったできごとに関する率直な気持ちを伝えられるようになることが望ましい．

身体機能の改善が見込めず，将来に悲観的なイメージをもっている場合には意欲が上がらない患者もおり，諦めの心境に陥り，看護師に対しても適切に求助行動をとることが困難であった．このような状態の患者に対しては，看護師も消極的なかかわりとなるため，援助関係は停滞する．

一方で筆者は，「自分の身体の状態に諦めはあるが，無力感ではない」と語る患者の言葉に強く印象づけられた．これまで自分の力で生活を維持してきた患者が，重度の障害により自分でコントロールできない状況の中で無気力[48]に陥り，意欲が上がらないことは容易に推測される．しかし，「そこで無力感だったら何もしなくなってしまう」という言葉は，患者がすべてにおいて諦めを感じているわけではないという事実を示すものであった．患者は，身体的機能の面では改善の見込みはないと認識し諦めを感じているが，人生や生活の面で改善はあると期待し，希望をもちたかったと考えることができる．

患者は，援助関係の発展がもたらされた状況で，安心感，親近感，感謝，信頼感，手応えを体験しており，これらの感情は援助関係を成立させるための要件といえよう．患者はわかってもらえた，期待に応えてもらえたと実感したときに，これらの肯定的感情を抱いていた．とくに手応えは，患者自身が何かできるようになった進歩を実感できたときに生じており，この感情は自信や意欲を刺激しているため，リハビリテーション期には不可欠な感情の体験といえる．以上のような肯定的感情が看護師との援助関係の基盤となり，自己対処や求助行動などの適切な対処行動につながっていくと考える．

清水ら[49]は，入院中の患者と看護師の人間関係について，患者は依存的・消極的態度を示しながらも，受け入れてくれる，期待できそうな看護師を見極めて人間関係をつくっていくと述べている．つまり，患者は消極性と積極性のバランスをとりながら援助関係を形成しているということであり，本研究でも同様の結果が得られた．本研究の患者は，期待できない看護師へは援助の依頼を諦めるという消極性を示していたが，反対に，期待に応えてくれそうな看護師には，積極的に意思表示をして援助関係の発展がもたらされていた．人生の半ばで障害を負うということは，健常者への気負いや他者に頼ることへの抵抗があるといわれている[50]．看護師と患者の立場の違いを実感し，求助行動にまつわる自己主張の希薄さがみられ，看護師には

前 目次へ 次

期待できないと感じたときには，自分からは状況の改善には努めないという諦めの気持ちを抱き，援助を求めることに消極的になる．このようなことから，いったん援助関係の停滞に陥った場合には，患者の側から援助関係の発展へと状況を変化させていくことがきわめて困難になると考えられる．

また，障害の重篤さが感情や意志の表出を妨げ，主体的に援助関係をつくっていくことをより困難にしている状況があり，リハビリテーションが必要な患者との援助関係を発展させるためには，看護師が患者の感情表出と自己主張を助け，求助行動に動機づける必要があると考えられる．

c. 援助関係をめぐる看護師の感情体験

看護師は【患者の苦悩にふれての揺らぎ】を体験していたが，この揺らぎは患者の入院生活を支えるかかわりの中で，自己，他者，現実との関係をめぐるつまづきによって生じていたものと考えられる．本研究の結果からは，看護師は，援助者としての能力への自信のなさを感じる場面や，問題解決の困難な状況で，尾崎[51]のいう揺らぎ，つまり動揺，迷い，葛藤する事態を体験していた．また，揺らぎは相手の苦痛を感じ，さらなる苦境を危惧しているからであるというように，患者のニーズのアセスメントのきっかけとなる[52]．しかし看護師にとって，揺らぎが自己否定や自信喪失の体験として終わってしまった場合には，状況の理解を深めることや，変化の契機としてとらえることはむずしい．以下，揺らぎを変化の契機とすること，つまり援助関係の停滞から援助関係の発展へ移行させることがなぜ困難であったのか，どのようなときには援助関係の発展へとつながったのかについて検討をすすめる．

〈苦情/暴言・拒否的態度による傷つき〉は，自尊感情の低下による自信喪失の体験であった．それは，意識レベルが明瞭で，認知面で問題のない頸髄損傷患者から自己を否定されることに影響されている．リハビリテーション看護の中でも頸髄損傷患者との援助関係の形成は，看護師に困難さを感じさせる状況の一つであった．

驚きや困惑は，思いがけず責められることからくる，どうしてよいかわからない混乱状況を意味している．看護師としてうまくできなかったという思いから，自尊感情が低下し，自責感や情けなさが生じたと考えられる．そして怒りやいら立ちは患者の期待に沿った援助ができなかったとしながらも，一生懸命やっているのに報われないという思いがあり，その背景には患者から認められたいという思いがあると考えられる．しかし，問題解決ができず，患者とのかかわりに緊張や恐れにいたった場合には，看護師は精神的にも消耗し，患者への関心がもてなくなると考えられる．

これらの体験は，主に全介助レベルの患者とのかかわりで生じていた感情体験であり，人格を傷つけられる言動があっても，頸髄損傷という障害の重さを考えると仕方がないと看護師は受けとめていた．これは一見，患者への理解を示すものであるが，これ以上傷つきたくないという自己防衛や，かかわりへの回避の表れであると考えられる．このように，患者が不満や要求をぶつけ，看護師の態度が冷ややかとなり，患者はそれに反応して不機嫌な態度をとるという悪循環が援助関係の成立をより困難にさせていた．

〈痛みやしびれの対応への困難感〉は，試行錯誤によっても効果的な対処方法が見当たらず困惑し，わかってあげられない辛さや申し訳なさを体験していた．痛みやしびれの緩和には限界があるため，患者の訴えをていねいに傾聴し，患者自身でも管理していけるように協働による解決が必要である．

興味深いことに，患者の多くが痛みやしびれにまつわる苦悩を訴えているのと比較すると，〈痛みやしびれの対応への困難感〉を訴える看護師は限られていた．なかには痛みやしびれはどうすることもできないので，困難感はそれほど感じないと述べる看護師がいた．そのような看護師は，感情を揺らがないようにしていると語る傾向がみられた．その場合も，看護師は無力感や諦めを抱いていると考えられ，そのような姿勢が患者に，わかってもらえないという気持ちを生じさせる可能性がある．患者はそのような看護師には症状を訴えなくなり，看護師も患者のニーズを見過ごしてしまうということになりうる．このような過程が生じる背景には，慢性疼痛の病態について十分に解明されていないため，治療に関して確立されたものがないこと[53]，慢性疼痛患者の看護の方法も未確立であり，看護師が独自で取り組んでいる現状[54]が考えられる．これらの事情から，看護師は痛みやしびれへの対応にどうすることもできず，かかわりに戸惑いを感じ，感情を抑圧するという状況に追い込まれていると考えられる．

〈生活再建の支援にまつわる不全感〉は，主に全介助を必要とする患者とのかかわりの中で体験されていた．［活動が広がらない歯がゆさ］は患者への期待の表れであるが，その期待を患者に伝えることがむずしく，その背景には［核心にふれることへの不安］があると考えられる．ここで，核心にふれることとは，患者が障害をどのように受けとめ，障害をもってどのように生きようと考えているのかにふれることである．そこで看護師は，どのように核心にふれたらいいのか

前 目次へ 次

わからない，ふれることによって患者をさらに落ち込ませるのではないか，患者からの反応に自分が対応できるのか，患者だけでなく自分も傷つくのではないかという不安を抱いている．

小村[55]は筋ジストロフィー患者と看護師との相互作用の中では，互いに踏み込めない領域があり，核心にはふれないと報告している．また，坂下[56]は，終末期癌患者と看護師とのかかわりを検討し，看護師の踏み込めない，逃げ出したいという気持ちは，患者とのギャップから看護師がつくり出した壁によるものであると述べている．いずれも本研究の看護師の体験と類似しており，重度の障害や予後不良の患者とかかわる看護師が直面する共通した問題といえよう．

また，看護師は［自分に何ができるのかという無力感］を抱いていたが，寶田[57]によると，看護師もまた援助者としての限界や無力に気づくことが変化へのターニングになると述べている．無力を認めることは一見，自己否定のように感じるが，すべてを否定するのではなく“できない部分”を限定的に認めて，“できること”に気持ちを切りかえることで援助の方向性が導き出されると考えられる．

援助関係の停滞は，〈距離感〉，〈少しかかわる〉，〈患者の消極的反応に揺さぶられる〉というように，問題解決の困難さが予測される患者に対して，看護師が現実との対峙を避け，そのため問題の明確化が困難になっていることから生じていた．その結果，看護師は，疲弊感，諦め，不全感，もどかしさなどを抱えたまま援助関係の停滞に陥っていった．

不全感やもどかしさは，患者に対して何かできることがありそうだが，どうしたらよいかわからないときに生じている．これらの感情は看護師の向上心の表れでもあり，援助への動機づけになりうるので，その感情の背景にある状況や問題について患者に伝え，患者の感情表出を促しながら話し合っていく必要がある．しかし看護師は，患者の障害が今後の人生に及ぼす深刻な状況について，患者に直視を促すかかわりに伴うと予想される否定的感情の表出を抑制し，本音とは異なったかかわりを行っていることが，患者とのずれの解消を困難にさせている．

援助関係の発展にいたった者は〈かかわりを諦めない〉，〈痛みやしびれに対するとらえ方がかわる〉，〈可能性に気づく〉，〈患者からの気持ちの表出にふれる〉という体験から視点の転換が生じていた．水畑ら[58]は，可能性の発見は人間関係形成プロセスにおける転換点であると述べている．本研究からも，看護師はみずからの看護を振り返り，患者とのかかわりを諦めない姿勢をもつこと，経験を重ね知識を身につけること，情報の共有，支援を受けること，ロールモデルを得ることを通して，患者の新たな面や強みを見出していることがわかった．無力感，もどかしさ，不全感などの否定的感情を抱いていることに気づいた看護師は，内省が深まり，視野の転換が起きた結果，かかわりにうれしさや手応えを感じ，そのことが援助関係の質の向上につながっていた．

以上のことは，看護師が主に身体機能の改善が望めない全介助レベルの患者との援助関係の中で，感情が動かされる場面として語られたものである．看護師は，全介助レベルの患者とのかかわりで困難を体験していることがわかる．一方で，看護師は身体機能の改善がすすむ患者との援助関係においても否定的感情を体験していたが，全介助レベルの患者に比べると困難感は薄かった．その理由として，身体機能の改善がすすんでいることへの安心感，患者とのコミュニケーションのとりやすさなどが考えられる．肯定的感情は順調さの徴候である反面，問題解決への努力を阻害する可能性がある[59]といわれているように，この患者は大丈夫という思いは油断を引き起こし，問題に着目することへの思考を鈍らせる可能性があるので，全介助レベルの患者と同様に，こまやかなニーズのアセスメントが必要である．

本研究の対象となった看護師は，対応が困難な状況に直面すると，自尊感情の傷つきや問題解決の困難さから援助関係がいったん停滞しがちとなるが，そこにとどまらず，援助関係の発展へ移行するという場合がある点で，患者の視点からみた援助関係のパターンとは異っていた．

看護師は患者との関係性に変化がみられず，いつものケアを行う状況の中で援助関係の停滞にとどまることが多かった．稲岡[60]はバーンアウトについて，長期間，人を援助する過程で心的エネルギーを絶えず要求された結果，極度の心身の疲労と感情の枯渇を主とする症候群であり，卑下，仕事嫌悪，関心や思いやりの喪失を伴う状態と説明している．看護師は，患者から認められていないと感じ自信を喪失し，解決すべき課題の大きさから困惑，疲弊している状況がうかがえた．本研究の看護師もバーンアウトに近い体験を強いられる状況の中で，援助関係の停滞にとどまることが多かったと考えられる．

しかし，看護職は対象者の生活や療養の営みにかかわりながら課題をとらえ，対処していく特徴がある[61]といわれているように，本研究の看護師は，看護師としての自分自身を振り返り，看護師としての役割をはたしたいというニーズをもっていたと推察できる．看護師は，一歩が踏み込めない自分にもどかしさ

前 目次へ 次

や不全感を感じていた．そして，何かできることがあるはずという視点の転換とともに，看護師としての役割意識が高まり，援助関係の停滞から援助関係の発展に向けた行動に一歩踏み出したと考えられる．

一方で，患者の視点からは，援助関係の停滞から援助関係の発展にはいたりにくい傾向には，患者側の我慢や遠慮の気持からくる自己主張の希薄さや，期待に応えてくれそうな看護師を見出そうとする姿勢が影響していることがわかった．

患者と看護師の間のこのような違いには，援助される者と援助する者の立場からくる目的意識の差が影響していると考える．中西[62]は，日本の患者と看護師との関係性の特徴の一つに契約観念の希薄さをあげているが，本研究の結果からも契約観念の曖昧さによって目標の共有が困難となり，そのことが援助関係の発展をはばんでいたと考えることができる．患者と看護師双方がリハビリテーションにおける契約観念の意識を高めることによって，出会いの初期の段階から，援助関係の発展へと向かうことが可能であると考えられる．

2. 援助関係にまつわる課題と実践への示唆

a. 感情活用にまつわる課題

宮本[52]によれば，EQ 理論の中心概念であるエモーショナルリテラシー（感情活用能力）は自己一致と通じるところがあるという．感情活用能力とは，感情のもつ価値を意識的に活用する能力のことであり，具体的には，自分と相手の感情やその場の雰囲気を視野に入れながら，自分の感情を適切に表現しつつ生産的な人間関係を築く能力をさす．そのプロセスは，感情の察知，識別，理解，活用，表現という段階に分けられる．

本研究を通じて，看護師も患者も援助関係において，否定的感情の察知と識別までは体験していたが，感情の直視は回避しがちなため，感情の理解から表現にいたる感情の自覚的な活用は不十分であることがわかった．その理由として，自分の感情を伝えることによって，相手との関係がわるくなるのではないかという不安や，否定的感情は自分の未熟さの表れという思いから，感情を抑圧して揺らがないようにしていたと考えられる．看護師も含め医療職は全般に，患者には肯定的感情を抱くように努めるべきという教育訓練を受けてきた傾向があるため，否定的感情の扱いに戸惑うのは当然であろう．一方，患者は気兼ねや気力の低下から看護師にお任せという姿勢に傾き，自己主張をするのが困難な状況であったと考える．しかし，互いしっくりいっていないと感じてはいても，それを表現しなければ，ずれを埋めることはできない．

そのずれを埋める方法として，宮本[63]の提唱する他者との相互作用の中で生じた困難さを糸口にした問題解決の方法である異和感の対自化や，広瀬[64]のいう自己一致のステップに沿ったコミュニケーションがある．自己一致の重要性[20~22]については，すでに指摘されているが，広瀬はさらに自己一致のステップを明確化している．つまり，自己一致は，①自分自身を受容すること，②気持ちを患者に言葉で表現してみることの二つのステップに大別でき，その際，患者にレッテルを貼るようないい方ではなく，自分が経験していることを率直にいうことで，経験と認識とコニュニケーションの一致を心がけることと説明している．これらの方法は，自覚的な感情活用を促進するための手順を示すものであり，患者と看護師とのずれを埋めるためのコミュニケーションには不可欠である．

看護師は，患者との出会いの初期からさまざまな否定的感情を体験していたが，患者の主体性が出てくるのを待つという姿勢にとどまるうちに徐々に距離が広がり，かかわりへのためらいも大きくなることがわかった．ずれを埋めていくには，援助関係が始まる初期の段階，つまり苦悩や揺らぎを感じた時点から，自覚的な感情活用を心がけることが重要である．まずは看護師自身が自覚的な感情活用を行うことで，患者も率直に自分の気持ちを表出できると考える．実際の看護場面で患者に本音を伝えることで，患者も気持ちや意思を表現するというやりとりが生じる場合もあった．このようなやりとりを定着させるためには，EQ 理論や自己一致の視点を取り入れたコミュニケーションの実践，看護教育や臨床での実践的な継続教育が必要である．

白鳥[65]は，患者と看護師の関係には自他の同化が表れていることを指摘している．すなわち看護師は，患者が今このような状態にあるので，この援助を望んでいるはずだと，自己の思いが患者の思いであるとの思い込みから，患者の気持ちの確認を怠る場合が多いと述べており，本研究でも同様の傾向がみられた．重度の障害を突然負った患者の気持ちを思えば意欲的に行動できないのも仕方ないという推測は，自他の同化の表れといえよう．また，会田[66]が，日本人は相手の身になって考えるというように，“察しの文化”が根づいている．このような背景が逆効果となって，時に援助関係の成立をより困難にさせている．

患者も看護師も，それぞれの立場で感情を体験するのは当然のことである．それらの感情を突き合わせることによって自己と他者の感情を識別し，自他の同化を防ぎながら察する姿勢を生かすことができれば，共

前　目次へ　次

感的理解が深まると考えられる．看護場面においては察することも重要であるが，自立支援のためには，看護師は患者とは別人格であることを自覚して，患者の意思やニーズをていねいに確認していく必要がある．

b. 臨床状況をめぐる課題

援助関係の質には，患者や看護師という局面だけではなく，患者や看護師を取り巻く臨床状況という局面に含まれる要因も大きな影響を及ぼしていた．看護師は，自分自身の未熟さや不十分さを責める傾向にあるが，本研究の結果で示されたように，多くの要因が影響していることを理解し，援助関係の発展につながるよう努める必要がある．ここでは影響が大きいと考えられた主な要因について検討する．

第一に，〈告知後のフォロー体制〉の問題である．新舎[67]は，患者には正しい情報を伝えて，現実の直視に基づき早期リハビリテーションの重要性についての理解を求めながら，リハビリテーション期のゴールと将来的なビジョンをさし示す必要があると述べている．一方で，早期の告知は患者に衝撃を与える危険があるので慎重にすべきであり，患者はリハビリテーション期を通じて同様の障害をもつ他患者の姿を照らし合わせ，自然に認知，受容されることが多いという考え方も根強い．そこで，本人から説明を求められたら脊髄損傷の現実を説明する[68]と述べている医師もいるなど，告知の方針はさまざまである．調査施設では，患者は主治医から頸髄損傷に伴う後遺症について，ほぼ事実に即して説明されていた．しかし，全介助を必要とする頸髄損傷患者に対する援助目標は，環境調整と家族への介護指導が中心であり，将来的な生活のイメージや生き方を含めたビジョンをともに検討することは不十分な状況であった．そのため，患者と先の見通しや目標を共有できず，そのことが援助関係の停滞に影響を与えていたと考える．

上田[69]はインフォームドコオペレーションという概念を以下のように説明している．リハビリテーションの主目標は“どのような新しい人生をつくるか”であり，専門的な見地から実現可能な選択肢を提示し，患者に自己決定してもらうこと，プラス面の可能性を具体的に提示することが重要である．その過程において，患者自身が現実的で効果的な選択をする能力（自己決定能力，問題解決能力）を高めていくことができる．

さらにLohneら[70]は，希望は努力するためのエネルギーと力を与え，先にすすむことや個人的な成長のために必要であると述べている．看護師が患者のプラスの面に目を向け，患者とともに考えていくことで援助関係に発展がみられたように，看護師が患者にプラスの可能性を具体的に提示することはきわめて重要と考えられる．このような働きかけは看護師一人でできるものではなく，医師，リハビリテーションスタッフなどの他職種との連携が欠かせないが，看護師は患者のより身近な存在であり，多職種連携の調整役として重要な職種であると考える．

第二に，〈同僚や他職種との連携〉をめぐる問題がある．白鳥[59]は，日本の患者と看護師の関係について，個人よりも“場”を重視するという特徴があり，スタッフ間の“調和”を最優先することによって，患者の利益が守られない危険があるという．本研究では，スタッフへの気兼ねから〈同僚や他職種との連携〉がむずかしくなる場合があることがわかった．他職種との関係に限らず，看護職間であってもさまざまな考え方の不一致が生じるのは当然のことなので，それぞれの考えを明確にしたうえで，ずれがあるならば，それを埋めていくコミュニケーションが必要になる．

スタッフ間の感情のもち方が患者との援助関係に影響しており，その意味でも，スタッフ間のコミュニケーションにおける自覚的な感情活用はきわめて重要であると考えられる．スタッフはそれぞれの知識，経験，専門性に基づいてアセスメントを行い，援助方針を立案するが，その内容がすぐに一致する保障はない．むしろ，相互の認識にずれがあることに気づき，その原因を探り，ずれを埋めて合意をつくり出す必要があり，そのためにはスタッフと患者を含むチーム全員による感情活用が不可欠といえる．なぜならば，否定的感情に含まれている相手とのずれに関する情報を解読することによって，認識の共有と合意の形成が可能になるからである．将来的な見通しに関して，スタッフと患者が認識を共有したうえで，患者自身が目標設定を行い，それに沿った援助方針に医療チームが合意し，援助をすすめていくことによって，患者のニーズが充足される．看護師は，このような多職種連携による実践の調整役を担うことを通して，専門職としての自立を高めていくことができると考えられる．

Ⅵ. 研究の限界と今後の課題

本研究の新規性は，コミュニケーションがむずかしいとされてきた頸髄損傷患者と看護師との援助関係の構造を明らかにし，困難さが生じる背景と援助関係形成のための可能性を見出せたことにある．しかしながら，本研究では1施設を対象にしたものであり，調査施設の特徴が結果に反映しているのは否めない．また，研究者が長期にわたる参加観察や面接を通して患者と経験を共有できたことから，入院患者の本音を聞き出

しやすい状況をつくり，比較的信頼性の高いデータが得られたと考えられるが，一方で，本研究に参加することで援助関係に間接的に影響を及ぼした可能性がある．さらに本研究では対象者数が限られており，回復期にある頸髄損患者と看護師の体験を一般化するには限界があるため，今後は対象施設を拡大し，患者と看護師との援助関係の構造と問題を検証していく必要がある．また，感情活用のどの段階でつまづきが生じているのかについて精査し，望ましい働きかけを身につけるための学習支援について検討していきたい．そして，あらゆる障害や予後不良の疾患をもった患者と看護師との質の高い援助関係形成に向けた研究を継続していくことが課題である．

Ⅶ. 結　　論

1）患者は突然に重度の障害を負い【障害からくる苦悩】を体験していたが，周囲からの支援や患者が障害とどのように向き合うかによって，【覚悟】の質が異なっていた．

2）患者は看護師との援助関係において〈共感的かかわりへの期待〉，〈痛みやしびれの緩和・管理への期待〉，〈生活機能改善への期待〉からなる【苦悩からの解放に向けた援助への期待】を抱いていた．

3）看護師は患者との援助関係において，〈苦情/暴言・拒否的態度による傷つき〉，〈痛みやしびれの対応への困難感〉，〈生活再建の支援にまつわる不全感〉からなる【患者の苦悩にふれての揺らぎ】を体験していた．

4）看護師，患者ともに，否定的感情を抑圧的に管理し，本音をいわない傾向が強いことが，援助関係の停滞を招いていた．

5）リハビリテーションにおける援助関係の発展には，先の見通しや目標を共有することが必要であり，そのためには自覚的な感情活用が必要である．

6）援助関係をめぐる主な課題は，抑圧的な感情管理，告知後のフォロー体制の不十分さ，同僚や他職種との連携の不十分さの克服などである．

7）患者や看護師を取り巻く臨床状況への理解が質の高い看護につながるが，そのためには自分自身の感情の微視的な分析を通じて，臨床状況を巨視的に把握するという包括的なとらえ方が不可欠である．

8）援助関係の質を向上させるためには，感情活用能力を高めるための教育体制，患者との目標の共有と協働，同僚や他職種との連携が重要である．

謝　辞

本研究にご協力いただいた対象者の方々に感謝申し上げ，併せて本研究にあたり多大なるご理解とご尽力を賜った看護部や主治医の方々，常にご支援くださった病棟師長，病棟看護スタッフの方々，リハビリテーションスタッフの方々に深謝いたします．また，リハビリテーション看護の視点からご助言くださった茨城県立医療大学保健医療学部看護学科の髙村祐子講師に厚く御礼申し上げます．最後に，研究の全過程を通してご指導くださった東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 宮本真巳教授に心より感謝申し上げます．

文　献

1）加藤真介：本邦における脊椎・脊髄損傷の疫学．ペインクリニック **30**：609–615，2009.
2）金山正子，川口賀津子，山下千波ほか：患者・家族への心理的支援を考える―四肢麻痺のある脊髄損傷患者への不安への援助．臨床看護 **34**：735–741，2008.
3）平岡峰子：回復期リハビリテーション病棟に入院中の脊髄不全症患者の思い．第 39 回成人看護Ⅱ：92–94，2008.
4）松本浩子，泉キヨ子：脊髄損傷患者の急性期における体験．日看研会誌 **30**：77–85，2007.
5）田村珠美，安斉ノブ，堀　房子：患者の語りと現状分析を通して見た高位頸髄損傷者の看護．日リハ看会録 **18**：55–57，2006.
6）南雲直二，山田麗子，高山忠雄ほか：中途障害者の心理的問題の所在に関する調査報告．国リハ研紀 **10**：75–108，1989.
7）安済ノブ，田村玉美：高位頸髄損傷患者のケア―看護師のモーチベーションを支えるもの．日リハ看会録 **20**：28–30，2008.
8）堀　房子：リハビリテーションにおいて家族看護を行う看護師のジレンマ．家族看護 **5**：18–24，2007.
9）加藤隆子，渡邊尚子，堀内ふき：脊髄損傷患者の看護に関わる看護師の感情体験．日看科会誌 **31**：60–68，2011.
10）尾崎　新：ケースワークの臨床技法「援助関係」と「逆転移」の活用，精神書房，東京，1994.
11）Biestek FP：ケースワークの原則―援助を形成する技法，尾崎　新，原田和幸，福田俊子（訳），誠信書房，東京，1996.
12）Peplau HE：人間関係の看護論，稲田八重子，小林冨美栄，武山満智子ほか（訳），医学書院，東京，1973.
13）Travelbee J：人間対人間の看護，長谷川浩，藤枝知子（訳），医学書院，東京，1974.
14）Mead HG：精神・自我・社会，稲葉三千男，滝沢正樹，中野　収（訳），青木書店，東京，1973.
15）Bateson G：精神と自然―生きたの世界の認識論，第 2 版，佐藤良明（訳），新思索社，東京，2006.
16）崎山治男：「心の時代」と自己―感情社会学の視座，勁草書房，東京，2005.
17）岡原正幸，山田昌弘，安川　一ほか：感情の社会学―エモーションコーシャスな時代，世界思想社，京都，p56，1997.
18）Goleman D：EQ 心の知能指数，土屋京子（訳），

講談社，東京，1996.
19）Ciarrochi J，Forgas JP，Mayer JD：エモーショナル・インテリジェンス―日常生活における情動知能の科学的研究，中里浩明，島井哲志，大竹恵子ほか（訳），ナカニシヤ出版，京都，2005.
20）Orland IJ：看護の探求―ダイナミックな人間関係をもとにした方法，稲田八重子（訳），メジカルフレンド，東京，1964.
21）Rogers CR：人間関係論，ロジャーズ全集第6巻，畠瀬稔編（訳），岩崎学術出版，東京，1967.
22）宮本真巳：感情を「読み書き」する力―エモーショナル・リテラシー，自己一致，異和感の対自化．精神科看護 **32**：18–27，2005.
23）宮本真巳：看護場面の再構成による臨床指導―情動に埋め込まれた情報の解読に向けて．精神科看護 **37**：63–67，2010.
24）宮本真巳：看護場面の再構成による臨床指導―否定的感情の解読から自己一致へプロセスレコードの活用に向けて．精神科看護 **37**：68–73，2010.
25）尾崎　新：「ゆらぐ」ことのできる力―ゆらぎと社会福祉実践，誠信書房，東京，p19，1999.
26）深田耕一郎：自己決定と配慮の交わるところ―全身性障害者の自立生活における介助する/されることをめぐって．社会学研究科年報 **13**：141–153，2006.
27）岡原正幸，石川　准，好井裕明：障害者・介助者・オーディエンス―障害者の「自立生活」が抱える諸問題．解放社会学研究 **1**：25–41，1986.
28）山下幸子：障害者と健常者の関係から見えてくるもの―障害者役割についての考察から．社会問題研究 **50**：95–115，2000.
29）管由希子：重度身体障害者の自立生活における介助関係―感情労働の視点から．北星社会福祉研究 **21**：42–62，2006.
30）前田拓也：介助のリアリティへ―障害者の自己決定/介入する他者．社会学評論 **57**：456–475，2006.
31）石川　准：ケアとアシスト．北海道医療大学看護福祉学部学会誌 **1**：11–15，2005.
32）北村英哉，木村　晴：感情研究の新展開，ナカニシヤ出版，京都，2006.
33）Blumer H：シンボリック相互作用論―パースペティブと方法，後藤将之（訳），勁草書房，東京，p2，1991.
34）佐藤郁哉：フィールドワークの技法―問いを育てる，仮説をきたえる，新曜社，東京，p66，2002.
35）木下康仁：グラウンデッドセオリーアプローチの実践，弘文堂，東京，2006.
36）藤田和弘，福屋靖子：障害者の心理と援助，メジカルフレンド，東京，p120–128，1996.
37）坂本雅代，前田智子：脊髄損傷者の受傷による苦悩から立ち直りに向け意識が変化する要因．看護研究 **35**：63–73，2002.
38）清水昌美：脊髄損傷患者の情報収集ガイド．クリニカルスタディ **28**：62–66，2007.
39）福田和美，上野範江，分島るり子：乳がん患者が認知した看護師の共感的な関わりと共感的関わりから生じた患者の変化．日看科会誌 **30**：46–55，2010.
40）米国脊髄医学コンソーシアム（編）：脊髄損傷の初めの1年，赤十字語学奉仕団（訳），日本せきずい基金，東京，p37，2011.
41）芝啓一郎：脊椎脊髄損傷アドバンス―総合せき損センターの診断と治療の最前線，南江堂，東京，p156，2006.
42）熊谷晋一郎，綾屋紗月：痛みとアディクト．現代思想 **38**：80–96，2010.
43）長岡正範，林　康子：難治性疼痛に対する理学療法．脊損慢性期のマネジメントガイド，住田幹男（編），日本せきずい基金，東京，p79–83，2010.
44）上田　敏，鶴見和子：患者学のすすめ― “内発的” リハビリテーション，藤原書店，東京，p18–19，2003.
45）Pellatt GC：Perceptions of the nursing role in spinal cord injury rehabilitation．Br J Nurs **12**：292–299，2003.
46）岡堂哲雄：ナースのための心理学―患者の心理とケアの指針，金子書房，東京，p36–62，1997.
47）宮本真巳：心の動きをどう測れば援助は成立するか―ケアリング，自己一致，異和感の対自化．日本精神保健看護学学会誌 **20**：68–70，2011.
48）宮田加久子：無気力のメカニズム―その予防のためと克服のために，誠信書房，東京，p169–193，1991.
49）清水実重，松田ひとみ：臨床看護場面における看護者への患者の『期待』の構造．北大医療技短大紀 **10**：29–38，1997.
50）小嶋由香：人生の半ばで障害を持つこと（脊髄損傷者）の語りと臨床心理．広島大学大学院臨床心理教育研究センター紀要 **8**：7–11，2009.
51）尾崎　新：「ゆらぐ」ことのできる力―ゆらぎと社会福祉実践，誠信書房，東京，p18，1999.
52）宮本真巳：援助職の感情活用―感情労働の再構築に向けて．こころの健康 **25**：9–22，2010.
53）芝啓一郎：脊椎脊髄損傷アドバンス―総合せき損センターの診断と治療の最前線，南江堂，東京，p185，2006.
54）瓜﨑貴雄，荒木孝治：慢性疼痛患者の看護の方法に関する研究の動向．大阪医大看研誌 **2**：68–73，2012.
55）小村三千代：沈黙の底に沈む看護師と患者の相互作用―筋ジストロフィー病棟におけるエスノグラフィー．日看科会誌 **31**：3–11，2011.
56）坂下恵美子：終末期がん患者の看取り経験の中に存在する看護師の心の壁の検討．愛媛医療技大紀 **5**：25–31，2008.
57）寶田　穂：薬物依存症者への看護における無力感の意味―看護師の語りより．日本精神保健看護学会誌 **18**：10–19，2009.
58）水畑美穂，菊井和子：臨床実習における学生と患者の人間関係形成におけるプロセス―ベナー及びワトソン理論による分析．川崎医療福祉会誌 **15**：149–159，2005.
59）Cruso DR，Salovey P：EQ マネージャー リーダーに必要な4つの感情能力，渡辺　徹（訳），東洋経済新報社，東京，p176–201，2004.
60）稲岡文昭：Burnout 現象と Burnout スケールについて．看護研究 **21**：27–34，1998.

61）上田修代，宮崎美砂子：看護実践のリフレクションに関する国内文献の検討．千葉看会誌 **16**：61–68，2010.
62）中西睦子：日本における患者と看護婦関係．保健医療と行動科学 **2**：212–222，1987.
63）宮本真巳：援助技法としてのプロセスレコード―自己一致からエンパワーメントへ，精神看護出版，東京，p21，2003.
64）広瀬寛子：看護カウンセリング，第 2 版，医学書院，東京，p61–62，2003.
65）白鳥孝子：日本の医療現場における患者–看護師関係の特性―ケアリングの視点から．日大総合社会情報研紀 **4**：368–379，2003.
66）会田雄次：日本人の意識構造―風土，歴史，社会，講談社，東京，1972.
67）新舎規由：障害受容における相互作用―当事者の立場から．総合リハ **31**：815–820，2003.
68）芝啓一郎：脊椎脊髄損傷アドバンス―総合せき損センターの診断と治療の最前線．南江堂，東京，p3，2006.
69）上田　敏，鶴見和子：患者学のすすめ― “内発的” リハビリテーション，藤原書店，東京，p71–88，2003.
70）Lohne V，Severiness E：The power of hope；patients’experiences of hope a year after acute spinal cord injury. J Clin Nurs **15**：315–323，2006.

Structure of the supportive relationship between convalescing patients suffering from cervical cord injury and nurses experiencing fluctuating emotions ; Focusing on the emotions of patients and nurses

Ryuko Kato

Department of Mental Health and Psychiatric Nursing,
Graduate School of Health Care Sciences, Tokyo Medical and Dental University

Summary

The purpose of this study was to explore the general structure of the supportive relationship between patients with cervical cord injury undergoing rehabilitation during convalescence and their nurses by examining the hospitalization experiences of the patients, with particular focus on their emotions. Data were collected by using semi-structured interviews of 8 patients and 13 nurses and the participants' observations. The results were analyzed by using Modified Grounded Theory Approach. It was found that patients experienced suffering because of their physical disability, and to ameliorate their suffering they expected support from the nurses in the form of empathic engagement, relief and management of pain or numbness, and improvement of their functions of living. The nurses felt the patients' suffering and they experienced fluctuating emotions owing to emotional hurt as a result of complaints or abusive language and an attitude of rejection, feelings of difficulty in supporting patients experiencing pain or numbness, and feelings of inadequacy in their task of supporting the patients to reconstruct their lives. Supportive relationships can develop by conscious expression of emotions, but the supportive relationships tended to stagnate because the patients and nurses managed their negative feelings by repressing them. To develop a supportive relationship in rehabilitation, both parties will need to have common outlooks and goals. In order to do that, communication practices and education based on emotional utilization are needed.

Key words : cervical cord injury, supportive relationship, emotional literacy, communication, rehabilitation nursing

新企画にあたって：剖検症例から学ぶ疾病の転帰と病態生理

臨床現場で多くの患者さんを診断し治療する過程では，教科書だけでは学べない経験に基づく推論や知識も必要となります．若手医師は大学卒業後，研修病院で症例経験を重ねていきますが，患者さんが来院し種々の検査の後に診断を受けて治療が開始されるプロセスを経験するだけでは，最前線の病院で長く勤めてきたベテラン医師の臨床力にはなかなか到達できません．治療に伴う副作用や合併症あるいは病気の進行に伴って，種々の病態が引き起こされて患者さんが死にいたるまでの全過程を多く経験しているベテラン医師は，目の前にいる患者さんに起こりうるさまざまな病態の変化に対して，即座の推論のもとに検査を行い適切に対応しています．患者さんが診断・治療を受けた後，どのような経過をたどって最終的に死にいたるかという“疾病の転帰”を体験するためには，自分が診断した患者さんの，その後の経過を担当医としてすべて見届ける必要があります．しかしながら，そのような経験をできる環境は限られており，若い研修医時代においては，まず不可能に近いことだと思います．研修中には，患者の診断や治療にあたるか，治療後の病気の再発で来院した後を担当するか，死亡にいたる最終段階で患者さんを担当するかなど，“疾病の転帰”を部分的に経験するしかなく，多数の症例で部分的な経験を重ね合わせることにより“疾病の転帰”なるものを理解せざるをえないのが現状です．

研修期間中に自分が経験した病理解剖例の臨床経過と剖検所見をまとめることが義務づけられている大きな理由は，一人の患者さんが来院し死にいたるまでの全経過を俯瞰することで，“疾病の転帰”や病態生理を理解することにあります．しかしながら，研修医が経験できる症例は限られており，多種多様な疾病の転帰をこれからの診療に役立てるレベルにはなかなか達しないのが現状です．

今回，「お茶の水醫學雑誌」では，とくに若手医師への教育的な観点から，病理解剖症例の簡単なサマリーを紹介することにいたしました．日常診療の場で診断や治療に携わるような病気の患者さん達が，どのような経過をたどり死にいたったのか，経過中にどのような事態が発生したのかなどを，簡単に読み流す程度で理解できるような内容を掲載できないかとの方針のもと，今回第１回目として剖検症例集を紹介することになりました．通常作成されている病理解剖報告書ではなく，患者の臨床経過と病理所見との対応を意識して，豊富な画像所見を呈示しながら症例の概要を紹介します．

これまで本誌では，経験豊富な専門家からみてめずらしい症例などを症例報告として掲載してきていますが，本企画では，とくに若い先生方に通常経験する症例の全経過を紹介することで，一般的な病気の転帰を効率的に理解いただきたいと考えています．このような病気のときには，こういう事態が発生しうるとか，病気の進行につれてどのような展開がありうるのかなど，若い先生方がこれから診療を行ううえで必ずや参考になるものと信じております．最後に，本企画に協力していただいた病理部の先生方や病理学関連分野の先生方には紙面を借りて御礼申し上げます．

2012 年 11 月　編集長 江 石 義 信

剖検症例紹介　症例 No.1

左下肢急性動脈閉塞に対する左外腸骨動脈血栓除去術後，創部に MRSA 感染を生じ，出血性ショックをきたし死亡した症例

剖検依頼科：血管外科

【概　要】両側総腸骨動脈の動脈硬化性動脈瘤に対するステントグラフト内挿術を施行するも，血栓形成による左下肢急性動脈閉塞を発症．それに対し左鼠径部切開による血栓除去術が行われたが，MRSA 感染を伴った術創の破綻・出血が生じ，創部からの大量出血にて死亡した．剖検時，創部には炎症反応とともに Gram 陽性球菌の集塊があり，細菌（MRSA）感染に伴う左外腸骨動脈切開創の破綻と考えられた．左下肢急性動脈閉塞の原因として，グラフトの屈曲などが考えられたが，両側総腸骨動脈に留置したステントグラフトに屈曲・破綻はなかった．

【症例】90 歳，男性．

主　訴：なし（右鼠径ヘルニアの術前精査で両側総腸骨動脈瘤を指摘される）．

家族歴：特記事項なし．

既往歴：虫垂炎（40 歳頃，手術），鼠径ヘルニア（90 歳時，未治療）．

生活歴：喫煙歴 8 本/日を 50 年間，飲酒歴なし．

【臨床経過】

1 ヵ月前：右鼠径ヘルニアの術前精査で両側総腸骨動脈瘤を指摘され，当院血管外科を紹介され受診．

2 週前：両側総腸骨動脈瘤に対し，ステントグラフト内挿術，両側内腸骨動脈コイル塞栓術施行．

4 日前：経過良好にて退院．

入院時：左下肢冷感・疼痛出現し入院．血栓形成による左下肢急性動脈閉塞（グラフト左脚閉塞）の診断にて，左鼠径部を切開し左外腸骨動脈血栓除去術施行．

1 週後：左鼠径部手術創より出血．血栓除去術の際の動脈切開部位が破綻しており，静脈パッチにより閉鎖．左鼠径部切開創からの培養で MRSA 検出．

2 週後：左鼠径部術創より大量出血，永眠．

【検索希望事項】

感染のフォーカス，グラフト左脚閉塞の原因，心筋梗塞などの他の疾患の有無．

【剖検診断】

A. Hemorrhage, state after thrombectomy and patch closure for acute arterial occlusion.

B. Arteriosclerotic aneurysm of the bilateral common iliac artery, state after stent graft implantation.

C. Sepsis.

【剖検所見】

A．左外腸骨動脈血栓除去術・パッチ形成術後，感染を契機とする出血．

1．左鼠径部および外腸骨動脈の状態：左鼠径部に，浮腫状で色調不良の皮膚切開創あり．切開創深部の外腸骨動脈～大腿動脈の一部に，静脈パッチを認めるが，血管切開創縫合部が 1 cm 離開する．縫合部周囲結合織および血管壁離開部に，炎症性滲出物，壊死物，Gram 陽性球菌，Gram 陰性桿菌が付着する．

2．肝・腎の割面は貧血調．心腔内血液量は減少している．

B．左右総腸骨動脈・動脈硬化性動脈瘤，グラフト挿入後．

1．左右総腸骨動脈：総腸骨動脈分岐部口側から左右総腸骨動脈にかけて高度の粥状硬化を認め，左右総腸骨動脈は，径約 5 cm 大に拡張する．腹部大動脈下部～左右総腸骨動脈～外腸骨動脈にかけて Y 字ステントグラフトが挿入されている．左右内腸骨動脈分岐部に塞栓コイルあり．グラフトの破綻や屈曲なし．グラフトと血管壁の間に，器質化血栓あり．菌塊の付着なし．

2．前立腺巣状壊死：中心部の 1.5 cm 大の範囲に，血管拡張や出血を伴う凝固壊死を認める．

C．敗血症

1．感染脾（105 g）：軟化し，割面は粘稠．高度の好中球浸潤あり．

2．肝（830 g）：肝被膜および小葉内に好中球浸潤が散見される．胆汁うっ滞，壊死，線維化は目立たない．

3．剖検時血液培養：*E. coli*，*E. cloacae*，*P. mirabilis*，*Enterococcus sp.*，*S. aureus*（MRSA）が検出される．

【病理所見まとめ】

1．血栓除去術および静脈パッチ閉塞施行後の外腸骨動脈～大腿動脈は，パッチ縫合部の一部が離開しており，左鼠径部からの大量出血の出血源であると考えられる．また，左鼠径部切開創には，炎症反応や Gram 陽性球菌の集塊があり，細菌（MRSA）感染による創傷治癒遅延が，破綻の原因と考えられる．臨床的には，血管吻合術後の創感染合併例において，MRSA 感染例は非 MRSA 感染例と比較して，血管の術創の破綻が生じやすいことが知られている．

2．左下肢急性動脈閉塞（グラフト左脚閉塞）の原因として，左右総腸骨動脈瘤に対して留置したステントグラフトの屈曲などが考えられたが，剖検時，グラフトに破綻や屈曲はなかった．前立腺の巣状壊死は，内腸骨動脈のコイル閉塞によるものと考えられる．

3．敗血症の感染源は左鼠径部と考えられる．他臓器に重篤な感染源はなかった．

4．直接死因は，出血性ショックによる循環不全として矛盾しない．腎，肝の割面は貧血調を呈しており，心腔内血液量は減少していた．

臨床画像

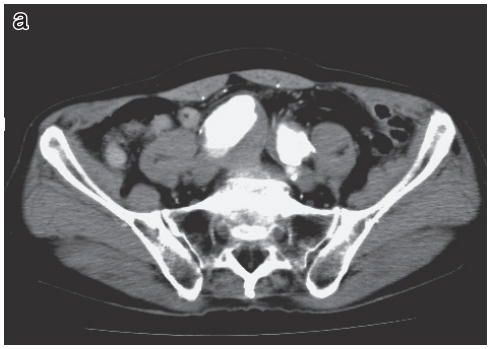


図 1．両側総腸骨動脈瘤に対するステント留置術術前の造影 CT（a）および 3D–CT（b）．両側総腸骨動脈に瘤の形成を認める．

図 2．左外腸骨動脈血栓除去術後の 3D–CT．左外腸骨動脈の閉塞はない．

病理画像

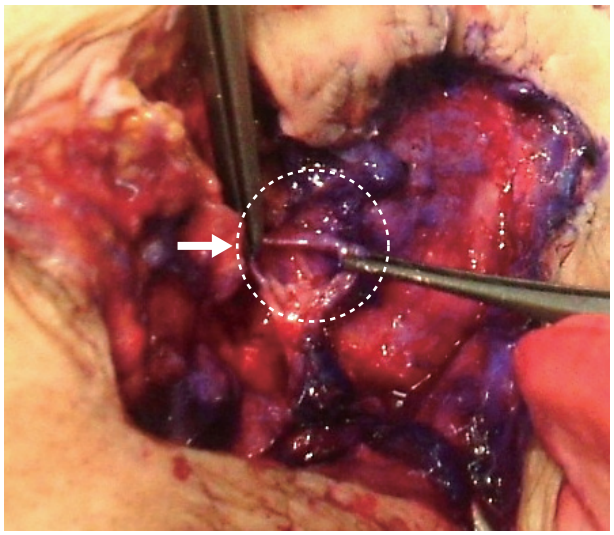


図 3．左外腸骨動脈血栓除去・パッチ形成術後．左外腸骨動脈縫合部に開窓あり（矢印）．

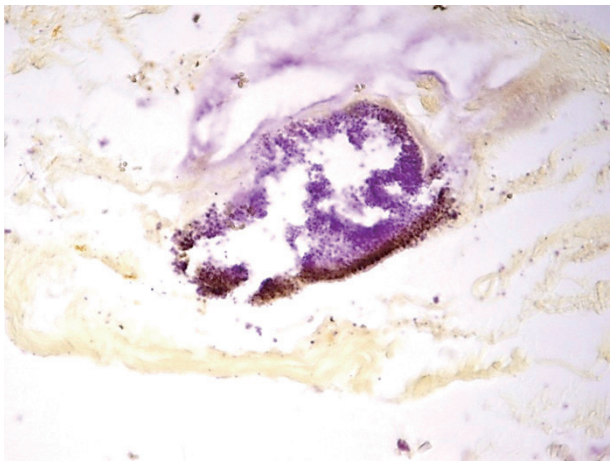


図 4．左鼠径部術創の Gram 染色．Gram 陽性球菌塊が認められる．

図 5．腹部大動脈～総腸骨動脈に挿入されたステントグラフト．屈曲・破綻はみられない．動脈壁内腔面には強い粥状硬化性変化を認める．

剖検症例紹介　症例 No.2

急性大動脈解離術後に重篤な肺炎から敗血症，汎血球減少を合併し死亡した症例

剖検依頼科：心臓血管外科

【概要】 急性大動脈解離に対する上行置換術後，良好な経過をたどったが，重篤な肺炎をきたし，敗血症性ショックに陥り死亡した症例．肺には著明な肺出血とともに，細菌塊・真菌塊が認められた．肺培養では生前に採取された血液培養と同様の菌が検出され，肺炎を契機として敗血症になったと考える．好中球減少の原因は敗血症である可能性が高いと考えられるが，抗生物質などの薬剤が関与した可能性も否定できない．敗血症の増悪により DIC となり，血小板減少や出血が引き起こされたと考える．死因は肺炎から敗血症となり，呼吸循環不全で死亡したと考えられる．

【症例】 78 歳，男性．
主訴：胸痛．
家族歴：不明．
既往歴：40 歳時，胃潰瘍（胃 3/4 切除），75 歳時，肺炎，高血圧，発作性心房細動．
生活歴：喫煙歴不明，飲酒歴不明．

【臨床経過】
発　症：胸痛にて近医受診．心電図で異常なく帰宅したが，増悪したため同日救急要請し，当院に搬送．来院時，ショック，心タンポナーデの状態であり，造影 CT にて大動脈解離 StanfordA 型と診断され，心臓血管外科転科（図 1，2）．
翌　日：上行置換術施行．術後経過は良好で，全身状態はリハビリテーションを行うまで改善した．
20 日後頃：この頃より白血球減少傾向あり．
24 日後：痰づまり，肺炎による呼吸不全のため再度気管挿管となる（図 3）．
40 日後：WBC1,200/*μl* であり，薬剤性（カルバペネム系抗生物質）が疑われたため，抗生物質をすべて変更．
46 日後：WBC200/*μl* 程度，好中球がほぼ 0 となる．薬剤性の骨髄抑制を疑い，抗生物質をすべて中止，G-CSF 投与．
53 日後：血液疾患を考慮し，骨髄穿刺施行．敗血症性ショックでカテコラミン使用するも状態は徐々に悪化．
56 日後：尿量低下のため CHDF 開始．エンドトキシン陽性のため PMX 開始．
57 日後：バイタル維持できず，CPA．死亡確認．

【検索希望事項】
敗血症の原因，汎血球減少の原因，上行置換術施行部位の状態

【剖検診断】
1. 急性大動脈解離，上行大動脈置換術後
2. 細菌性・真菌性肺炎，肺出血
3. 敗血症

【剖検所見】
A. 急性大動脈解離，上行大動脈置換術後（図 4，5）．
上行大動脈は，Valsalva 洞と上行大動脈起始部の分岐部から腕頭動脈に分枝する手前 2 cm の部位まで解離し，グラフトに置換される．弓部や下行大動脈，冠動脈には解離なし．組織学的に中膜に解離を認め，偽腔には器質化血栓（+）．グラフトと解離した大動脈壁との間には血塊がみられ，*Enterococcus sp* 1+，*A. xylosoxidans* 1+，*S. maltophilia* 1+．左心室の肥大あり．
B. 細菌性・真菌性肺炎，肺出血（780/1,460 g）（図 6）．
左肺は縦隔・前胸壁との癒着高度．背側下葉を主体に硬化し，割面は暗赤色調．組織学的に肺胞出血やフィブリン析出が認められ，胞隔には好中球・リンパ球浸潤を伴う．硬化した部位に器質化を伴う肺炎も混在する．肺毛細血管内や，肺胞出血の著しい部位に真菌塊や細菌塊を認める．培養：左下葉から *Enterococcus sp* 1+，*A. xylosoxidans* 1+，*S. maltophilia* 1+，*C. albicans* 2+，右下葉から *Enterococcus sp* 1+，*A. xylosoxidans* 30 コ，S. maltophilia <1+．
C. 敗血症
1. 脾臓，心臓，肝臓，腎臓に小真菌塊を認める．
2. 血液培養では *Enterococcus sp*，*Enterobacter sp*，*S. marcescens* が陽性．生前は *A. xylosoxidans*，*C. striatum* が陽性．
3. 骨髄（図 7）C：F＝1：1〜1：2 軽度低形成．M：E＝5：1．巨核球が著明に減少し，滲出目立つ．形質細胞，組織球の増加があり．血球貪食像を散見する．免疫染色にて*κ*，*λ*に偏りなし．
4. 脾臓（125 g）は軟化している．形質細胞浸潤が目立つ．

【病理所見まとめ】
1. 敗血症の原因
肺出血や肺炎が認められ，敗血症の原因臓器は肺がもっとも考えられる．
2. 汎血球減少の原因
形質細胞の増生があったが，異型はなく，クローナリティも明らかでないため，腫瘍性よりは感染に対する反応性の経過であったと考えられる．好中球減少の原因は敗血症である可能性が高いと考えられるが，薬剤が関与した可能性も否定できない．敗血症の増悪により DIC となり，血小板減少や出血が引き起こされたと考える．
3. 上行置換術施行部位の状態
解離部位は人工血管で置換されていた．偽腔は器質化していた．縫合不全なし．血管壁のコアグラからも同様の菌が培養されたが，組織学的所見は血管周囲に急性炎症の所見は乏しく，二次的な感染であり敗血症の原因とは考えにくい．
4. 死因は，肺炎から敗血症となり，呼吸循環不全で死亡したと考えられる．

臨床画像

図 1. 来院時の胸部単純線像

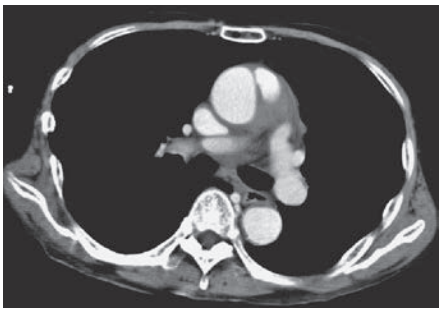


図 2. 来院時の造影 CT

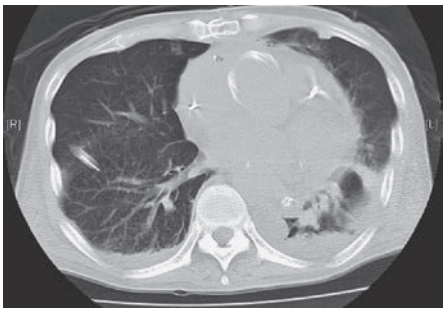


図 3. 病態が急変後の胸部 CT

病理画像

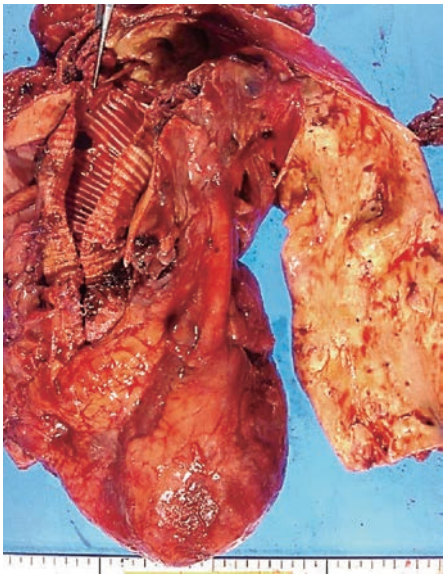


図 4. 摘出肉眼標本(1). 解離した上行大動脈内腔は人工血管で置換されている. 腕頭動脈分岐部より末梢の大動脈には解離は及んでいない. 大動脈の粥状硬化が強い.

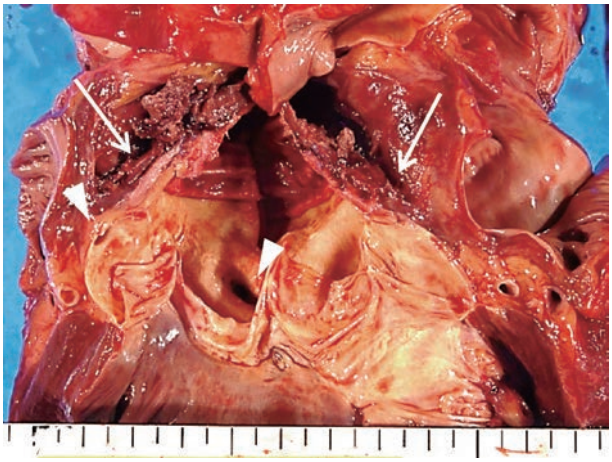


図 5. 摘出肉眼標本 (2). 解離は常考大動脈の Valsalva 洞近傍から始まっているが (矢印), 左右の冠動脈 (矢頭) には及ばない.

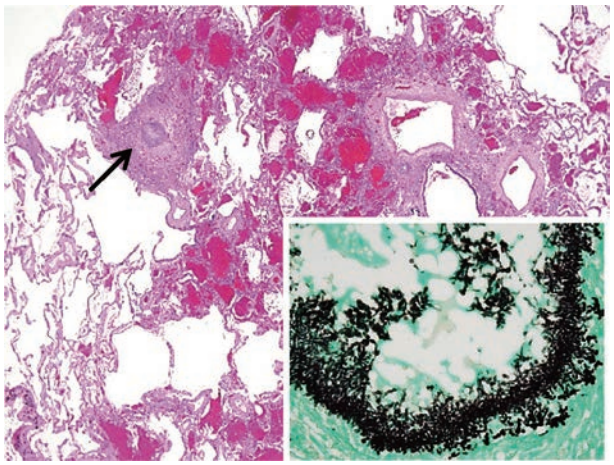


図 6. 右肺上葉の病理組織像 (HE 染色). 出血の強い部分に真菌塊があり (矢印), これは Grocott 染色で陽性となる (右下挿入).

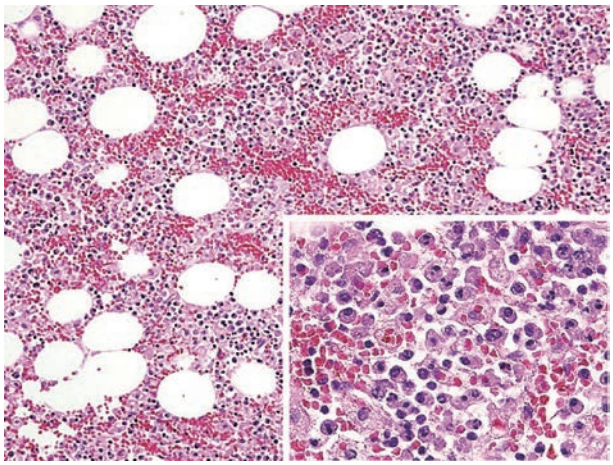


図 7. 骨髄の病理組織像 (HE 染色). 形質細胞の増生が目立つ.

剖検症例紹介　症例 No.3

低栄養性浮腫を背景に血管内脱水・凝固亢進を来たし多発脳梗塞を発症した症例

剖検依頼科：老年病内科

【概要】 胆管癌に対する膵頭十二指腸切除後，摂食不良による低栄養状態を背景とした下腿浮腫が出現．その後，転倒を契機としたADL・食思の低下に伴い全身性浮腫の出現にいたり入院となった．入院後は脳梗塞を繰り返し，嚥下障害が出現．ADL はさらに低下し，急性腎盂腎炎を合併して敗血症で死亡した．剖検時，脳には大脳皮質・基底核，小脳白質に小梗塞巣の多発があり，入院後の嚥下障害・ADL 低下の責任病巣と考えられた．るいそう，骨髄膠様変性，脂肪肝など低栄養の所見を認めるとともに，大動脈弁には脳梗塞の塞栓源と思われる新鮮血栓の付着があり，低栄養に伴った全身浮腫に続発して，血管内脱水・凝固亢進があった可能性が考えられた．直接死因は，低栄養に伴う全身状態の悪化に加え敗血症が考えられたが，治療の効果か，剖検時には腎盂腎炎および敗血症の所見に乏しかった．

【症例】 87 歳，女性．
主　訴：全身性浮腫
家族歴：両親ともに高血圧，糖尿病．
既往歴：76 歳時胆管癌（膵頭十二指腸切除後），86 歳時右大腿骨頸部骨折（大腿骨頭置換術後），甲状腺機能低下症，糖尿病（食事療法）．
生活歴：喫煙歴，飲酒歴ともにない．

【臨床経過】
3 年前から ：両下肢の浮腫，近医通院．
半年前：浮腫増悪，Alb 低下（2.2 g/dl）あり，低栄養性浮腫と診断，食事摂取で改善．
1 ヵ月前：転倒にて ADL 低下，浮腫増悪．
入院時：老年病内科受診．Alb 低下，右優位の胸水貯留，汎血球減少を認め入院．食事と利尿薬投与で改善．
1 週後：脳梗塞により ADL 低下．
1 ヵ月後：脳梗塞再発．意識レベル低下（JCS Ⅰ－3 からⅡ－20）．
3 ヵ月後：血便出現．全身不良のため，検査追加なし．
その 4 日後：発熱．尿路感染症性敗血症（尿培養，血液培養より *E. coli* 検出）．
その 4 日後：永眠．

【検索希望事項】
浮腫の原因，脳梗塞を起こしうる疾患，血便の原因，敗血症の所見，死因．

【剖検診断】
1. 胆管癌，膵頭十二指腸切除術後．
2. 非細菌性血栓性心内膜炎．
3. 栄養不良状態．
4. 多発脳梗塞．

【剖検所見】
A. 胆管癌，膵頭十二指腸切除術後．
　既往検体の詳細は不明．十二指腸切除され，Child 法により再建された状態．膵管空腸吻合部および胆管空腸吻合部は開存している．明らかな腫瘍の再発所見なし．
B. 非細菌性血栓性心内膜炎
　大動脈弁右冠尖および無冠尖には，7 mm 大の核破砕像に乏しい比較的新しい血栓の付着あり．菌塊なし．大動脈弁には線維性肥厚と変性があり，加齢性変化を伴うが，炎症細胞浸潤は目立たない．心内膜の線維性肥厚あり．
C. 栄養不良状態
　1. Steatohepatitis：肝臓は一様に黄色調を呈する．Zone2～3 を中心とした大小滴性の脂肪沈着あり（50% 程度）．門脈域の炎症細胞浸潤は軽度～中等度．
　2. 後腹膜の脂肪の変性．
　3. 大腿骨髄の膠様変性．
　4. るいそう著明．
D. 多発脳梗塞
　割面では，両側基底核，両側前頭葉皮質，両側小脳白質などに 10 mm 以下の小梗塞像が多発する．梗塞巣内の血管には硝子化あり．左頭頂葉皮質梗塞の血管内には血栓を確認．

【病理所見まとめ】
1. 浮腫の原因：るいそう著明であり，食思不振による低栄養性浮腫が主因として矛盾しない．
2. 脳梗塞を起こしうる疾患：皮質領域を含む多発微小脳梗塞であり，非細菌性血栓性心内膜炎の疣贅からの塞栓を考える．大動脈弁の血栓は新しく，初回の脳梗塞に関与したとは考えにくいが，弁部での血栓の形成と脱落（塞栓）を繰り返していた可能性がある．
3. 血便の原因：死戦期の血圧低下，灌流障害に伴う腸炎を考える．
4. 敗血症の所見：脾臓の好中球浸潤はあるものの，血液培養陰性かつ各臓器での敗血症の所見に乏しい．腎間質の炎症細胞浸潤は軽度．
5. 死因：高度の栄養不良，多臓器障害（脂肪肝炎，脳梗塞，陳旧性心筋梗塞）に加え，敗血症が関与したと考えられる．

前 目次へ 次

臨床画像

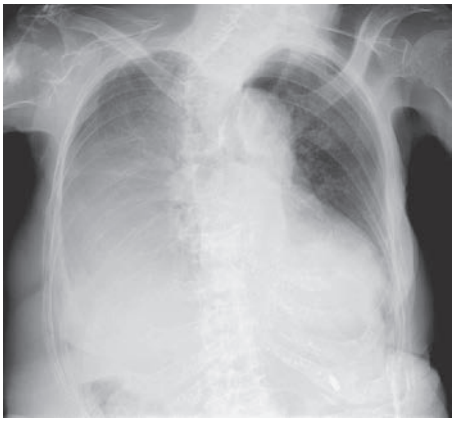


図 1. 入院中の胸部 X 線像. 右優位に胸水の貯留あり.

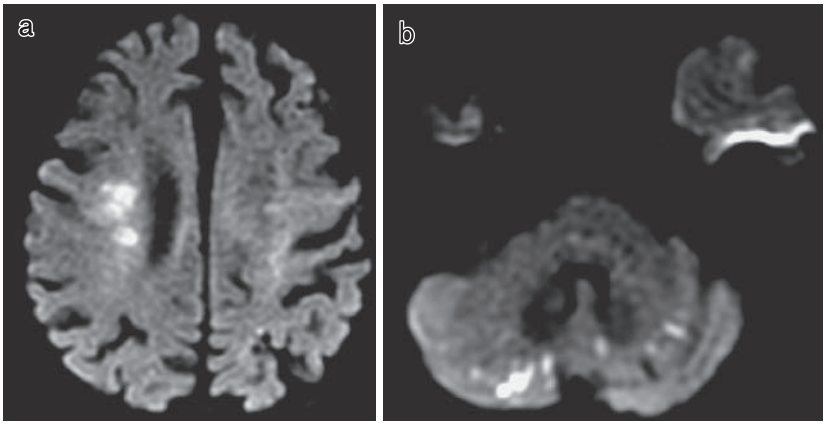


図 2. 入院後脳梗塞発症時の MRI 拡散強調画像. 右側脳室外側（a），小脳（b）に梗塞巣の多発を認める.

病理画像

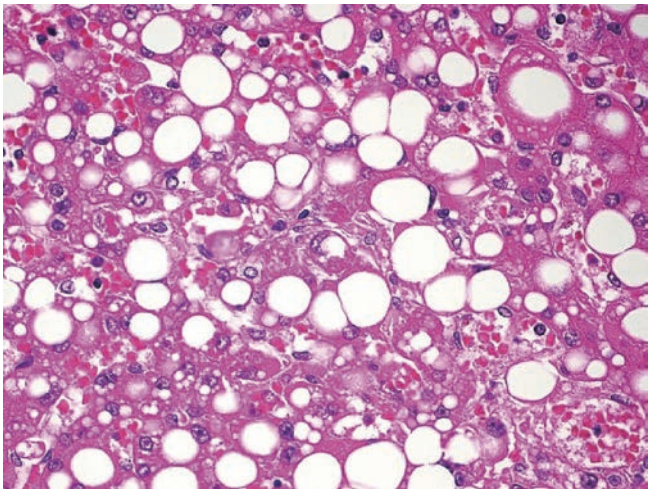


図 3. 脂肪肝の病理組織像（HE 染色）. 低栄養に伴うものとして矛盾しない.

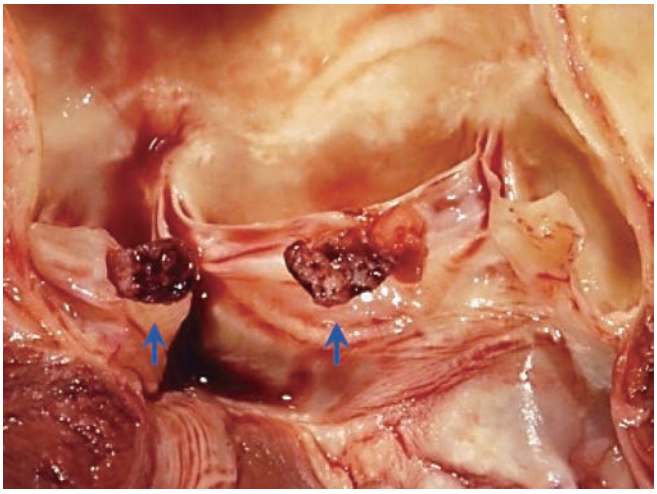


図 4. 摘出肉眼標本. 大動脈弁（右冠尖および無冠尖）に付着する血栓（矢印）.

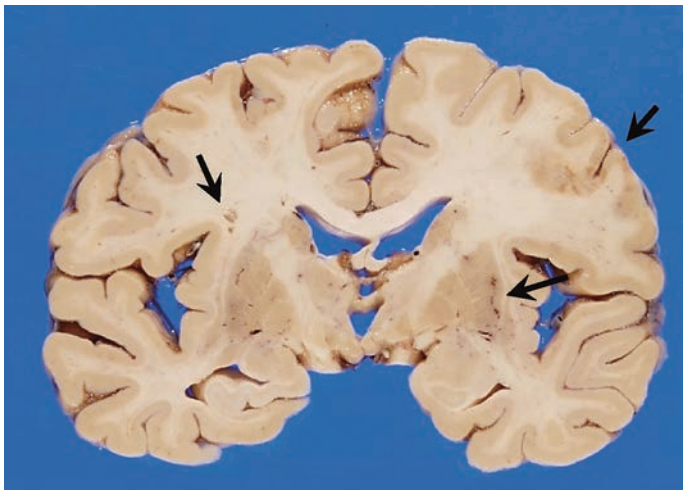


図 5. 摘出肉眼標本. 大脳皮質，深部白質，基底核に小梗塞巣の多発を認める（矢印）.

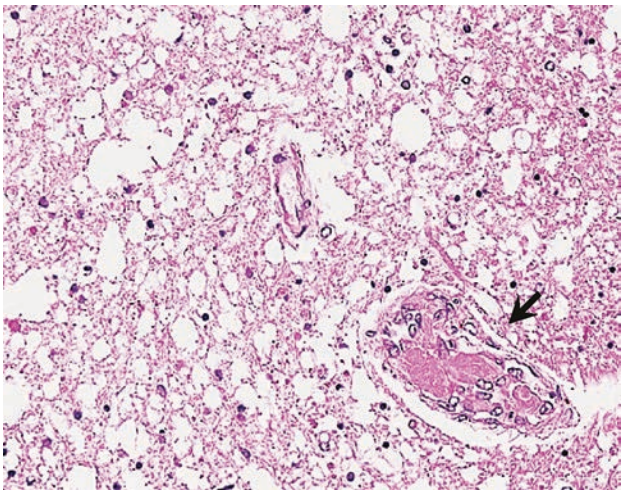


図 6. 脳梗塞巣の病理組織像（HE 染色）. 小血管内の血栓塞栓が確認された（矢印）.

剖検症例紹介　症例 No.4

初発痙攣重積発作および意識障害にて来院後，脳に多発軟化巣を認め，敗血症をきたし死亡した症例

剖検依頼科：神経内科

【概要】意識障害を伴う痙攣重積発作にて緊急搬送され，薬剤で痙攣のコントロールは良好であったが，突然の熱発を契機にショック状態となり，肝障害，腎障害を併発し死亡した症例．痙攣後に一過性の脳虚血状態を来す痙攣後脳症 postictal encephalopathy という病態が知られており，本例では臨床所見からこの病態が引き起こされた可能性が高い．剖検時に認められた左頭頂葉～側頭葉にかけて軟化巣が形成された原因には，病理学的に確定はできないものの痙攣後脳症による脳虚血状態が関与した可能性がある．

【症例】80 歳，男性．
主　訴：痙攣重積発作（初発）．
家族歴：孫が Down 症．
既往歴：肺気腫・気管支喘息，高コレステロール血症，糖尿病（食事・運動療法）．
生活歴：喫煙歴，飲酒歴ともにない．

【臨床経過】
発症：右上下肢が痙攣し意識レベルが低下しているところを発見され，救急科に緊急搬送となる．到着時，GCS：E1V1M4，右上下肢の強直性間代性痙攣を認めた．抗けいれん薬で痙攣消失したが，右上下肢の運動を認めず，麻痺が疑われた．
3 日後：MRI 拡散強調画像で左頭頂葉を中心とした皮質の高信号が顕在化（図 1）．
4 日後：痙攣の精査・治療目的で神経内科転科．血液の CMV-IgM，IgG の上昇あり．
12 日後：再度右上肢の間代性痙攣（最終痙攣発作）が起こるが抗てんかん薬でコントロール良好であった．意識状態は改善し会話可能，四肢の麻痺は改善傾向でリハビリテーション開始，食事摂取開始．
37 日後：38℃ の発熱あり．
38 日後：頻脈，頻呼吸，眼球異常運動，血圧測定不能のショック状態に急変．血液培養で敗血症，肝機能の異常を認めた．
43 日後：薬剤起因性と思われる白血球（好中球はほぼ 0）・血小板減少を認め，抗生物質を変更したが改善せず．意識レベルは回復せず．呼吸状態も徐々に悪化し敗血症に伴う ARDS が疑われた（図 2）．
52 日後：骨髄穿刺施行．血球貪食像なし．顆粒球をほとんど認めず．
55 日後：血圧，経皮的動脈血酸素飽和度の測定不能，徐々に血圧低下し，心肺停止となり，死亡確認．

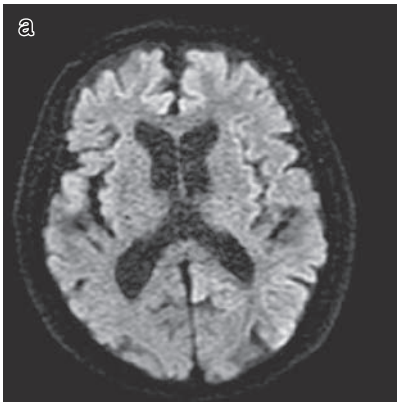
【検索希望事項】
痙攣重積脳症の状態，サイトメガロウイルス感染を示唆する所見の有無，腎不全・汎血球減少・肝機能障害など各種臓器の評価

【剖検診断】
1. 多発脳軟化巣（痙攣重積発作後）．
2. 敗血症．

【剖検所見】
A. 多発脳軟化巣（痙攣重積発作後）（1,210 g）（図 3，4）．
肉眼的に，左頭頂葉から側頭葉にかけて皮質主体に 4×3 cm 大，右後頭葉下面の皮質主体に 1×1 cm 大の黄疸色・緑色調を呈する軟化巣あり．組織学的には，神経細胞の好酸性変性や脱落，皮質の粗鬆化，少量の泡沫細胞の出現を認める．頭頂葉灰白質や尾状核や橋にも 2 mm 大のラクナ梗塞を認める．脳主幹動脈や内頸動脈には明らかな狭窄や動脈瘤の形成は認められない．心臓（330 g）に血栓や疣贅の付着なし．胸部～腹部大動脈の粥状硬化は中等度．
B. 敗血症
1. 剖検時の血液培養：*K. oxytoca*（+）．生前の血液培養：*S. epidermis*（+），*S. capitis*（+）
2. 敗血症性ショックに伴う変化
①ショック肝（1050 g）：中心静脈周囲に肝細胞の脱落，狭小化，変性を認める（図 5）．
②腎尿細管壊死（135 g/125 g）：尿細管上皮の扁平化，脱落，変性を認める．
C. その他の所見
1. 血球貪食像を伴う低形成性骨髄：PGM-1 陽性の組織球が血球を貪食する像が多数認められる（図 6）．EBV（−），CMV 封入体（−）．
2. 肺炎（525 g/455 g）：肺胞壁の軽度肥厚や肺胞内に線維化を伴った器質化肺炎を認める．炎症巣とその周囲に硝子膜形成を認める．

【病理所見まとめ】
1. 痙攣の原因，脳の状態に関して：痙攣の原因に関しては不明のままである． CMV 感染の所見は解剖時には認められないが，抗ウイルス薬の治療後の状態であり，組織での同定は困難である．髄膜炎の所見も解剖時にはなかった．
左頭頂葉～側頭葉にかけての脳梗塞様の軟化巣が存在したが，その原因としては，脳主幹動脈に目立った狭窄はなく，内頸動脈にも粥腫の形成は認められずアテローム血栓塞栓の可能性は低い．また心原性の可能性も否定的である．しかし，痙攣後に一過性の脳虚血状態を来す痙攣後脳症 postictal encephalopathy という病態が知られており，本症例では痙攣重責発作後の MRI にて血管支配領域と一致しない病変を認めたことからはこの病態が引き起こされた可能性は高い．脳軟化巣の原因は確定はできないものの，痙攣後脳症による脳虚血状態が関与した可能性がある．
2. 敗血症性ショックに伴う変化：ショック肝と腎尿細管壊死を認めた．菌の侵入路としては肺炎やカテーテル感染などが考えられる．
3. 汎血球減少の原因：骨髄の状態に関して剖検時の骨髄は低形成性であり，重症感染症による影響か，薬剤性の可能性が考えられるが確定にはいたらない．骨髄には著明な血球貪食像を認め，これも汎血球減少の原因の一つにはなりうる．血球貪食の原因としては，ウイルス感染の可能性，フェニトインなどの薬剤性の可能性が考えられる．

臨床画像



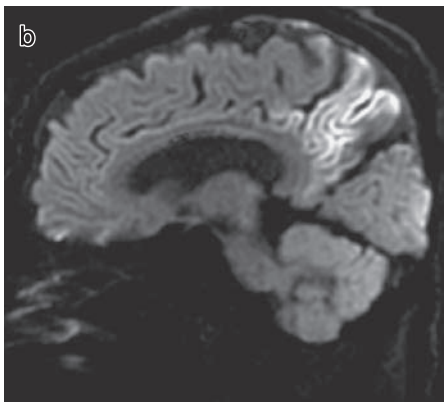


図 1. 来院時の頭部 MRI 拡散強調画像. a：水平断像 b：矢状断像

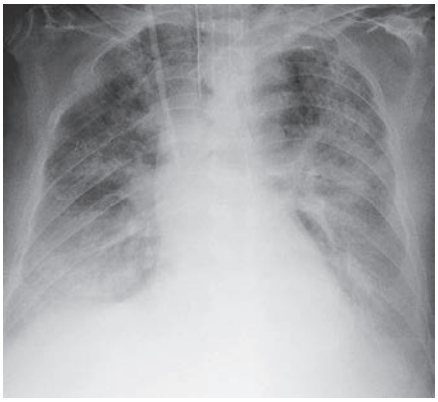


図 2. 病態が急変した後の胸部単純 X 線像

病理画像

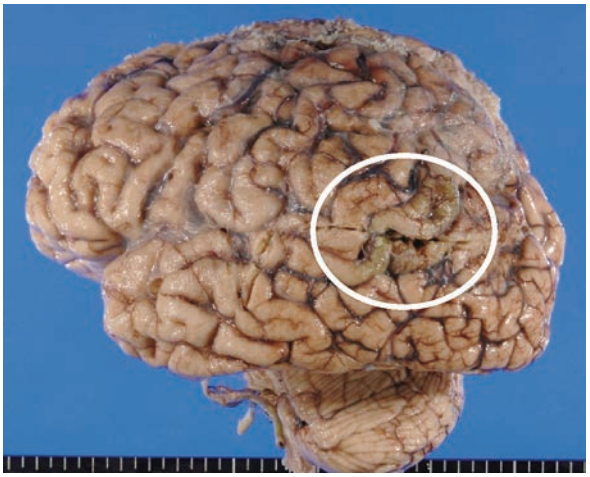


図 3. 脳の外観所見. 左頭頂葉～側頭葉にかけて，軟化巣あり（丸で示した範囲）. 大脳の萎縮は目立たず，出血や占拠性病変は認めない.

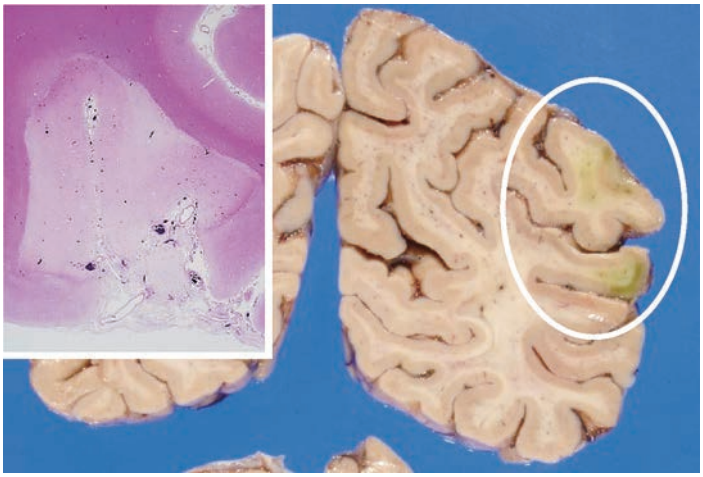
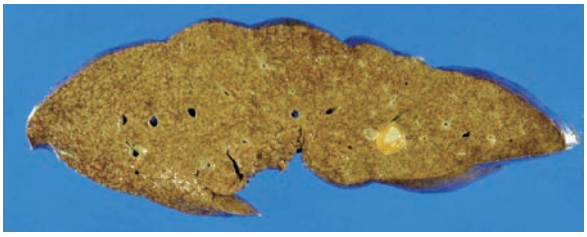


図 4. 脳の摘出肉眼標本と病理組織像. 左頭頂葉～側頭葉にかけて，緑色調の軟化巣あり（丸で示した範囲）. 組織像（左挿入図，HE 染色）で脳梗塞様の所見を呈する.



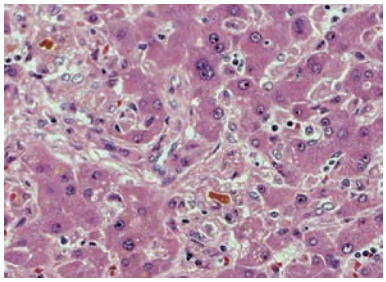


図 5. 肝の摘出肉眼標本と病理組織像（HE 染色）. 中心静脈周囲の肝細胞の変性・脱落を認め，ショック肝の所見. 胆汁うっ滞を伴う.

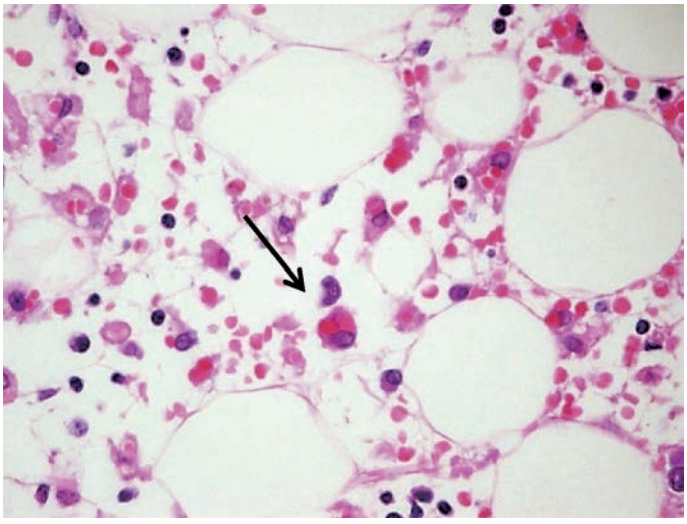


図 6. 骨髄の病理組織像（HE 染色）. 低形成性骨髄. 血球貪食を示す組織球が目立つ（矢印）.

剖検症例紹介　症例 No.5

肝硬変・びまん性肝細胞癌による全身状態の悪化，および肝不全で死亡した症例

剖検依頼科：肝胆膵外科

【概要】 死亡 9 年前から肝逸脱酵素高値を指摘されていた 60 歳，男性．死亡 2 年間の近医を受診し，肝硬変，多発肝腫瘤を指摘され，当院を紹介され入院．手術を行ったが，術後再発を繰り返し，癌の進展による全身状態の悪化や，もともと存在する肝硬変症による肝不全が加わって，死の転帰をとった．剖検では門脈本幹塞栓を伴ったびまん型の肝細胞癌を認めると同時に，生前には指摘されていなかった下咽頭の二重癌を確認した．臨床的にはアルコール性肝硬変症と診断されているが，剖検時にはすでに完成した肝硬変の状態であり，原因を特定するにはいたらなかった．

【症例】 60 歳，男性．

主　訴：意識障害．

家族歴：特記事項なし．

既往歴：アルコール性肝硬変，糖尿病，高血圧．

生活歴：喫煙歴 20 本/日を 40 年間，飲酒歴としては多飲時期あり．

【臨床経過】

6 年前：肝逸脱酵素高値を指摘されていた．

1 ヵ月前：近医受診時の血液検査で肝機能異常，腹部単純 CT で肝硬変，多発肝腫瘤を認め，当院消化器内科を受診．

入院時：当院消化器内科に精査・治療目的で入院し，アルコール性肝硬変，多発 HCC と診断された．

15 日後：当院で肝 S7，S8 切除術施行．

1 ヵ月後〜1 年後：術後再発のため，計 3 回 TACE 施行．

3 年後：自宅で意識障害で発見され，当院緊急入院．BS40 と低血糖を呈していた．入院後状態悪化し，同日死亡確認．

【検索希望事項】

直接死因，および癌の広がり．

【剖検診断】 三重癌．

1. 肝細胞癌＋肝硬変症
2. 下咽頭二重癌（①左披裂軟骨〜輪状後部，②左梨状陥凹）

【剖検所見】

A．中分化型肝細胞癌（肝 1,840g）

1. 既往標本（肝後区域切除）：多結節癒合型，HCC，mod，ig，fc（＋），fc–inf（＋），sf（−），s0，vp1，vv0，va，b0，im（＋），sm（−），LC

   解剖時の所見：肝臓は多結節性・分葉状であり，わずかな肝実質を残して大部分が腫瘍におきかわる．腫瘍は緑色ないし淡褐色調で壊死が散見している．索状ないし偽腺腔様の中分化型肝細胞癌の大小の胞巣が多発．部分的に壊死を認める．門脈本幹に壊死を伴う腫瘍塞栓あり．

［多臓器への進展］

左下葉肺動脈末梢に顕微鏡的腫瘍塞栓あり．

B．下咽頭二重癌

1. 左披裂軟骨〜輪状後部の扁平上皮癌：7 mm 大．上皮内癌主体であるが，一部上皮下間質への浸潤あり．
2. 左梨状陥凹部の扁平上皮癌：［原発巣］2.5 cm 大の潰瘍を伴う扁平上皮癌．筋層外脂肪織や甲状軟骨に浸潤．［転移］左頸動脈周囲リンパ節（18 mm 大）に転移あり．

【病理所見まとめ】

1. 肝臓の大部分を占めるびまん型の中分化型肝細胞癌を認め，門脈本幹の腫瘍栓と顕微鏡的な肺動脈末梢腫瘍塞栓を伴っていた．
2. 背景肝については，大小結節からなる肝硬変であり，アルコール性肝硬変としても矛盾はしないが，解剖時の所見からは脂肪化や Mallory body，pericellular fibrosis は目立たず原因の特定にはいたらない．
3. 下咽頭に二重の扁平上皮癌を認め，このうち左梨状陥凹部病変については甲状軟骨に浸潤する進行癌であり，左頸動脈周囲リンパ節に転移を認めた．
4. 死因は著明な癌進展に伴う全身状態の悪化や肝硬変症に伴った肝不全が関与したと．

臨床画像

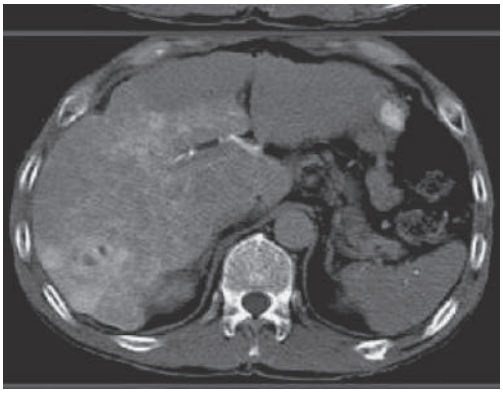


図 1. 術前の CTA（早期相）

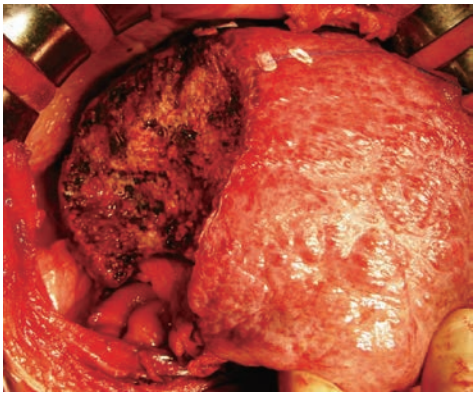


図 2. 手術所見

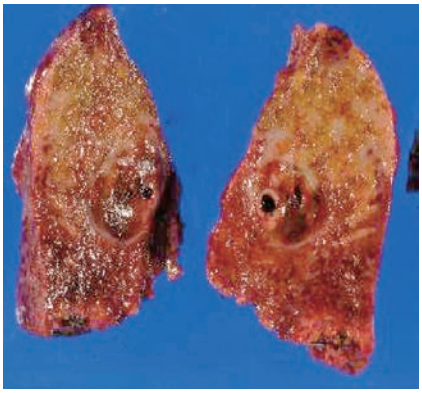


図 3. 摘出肉眼標本の割面

病理画像

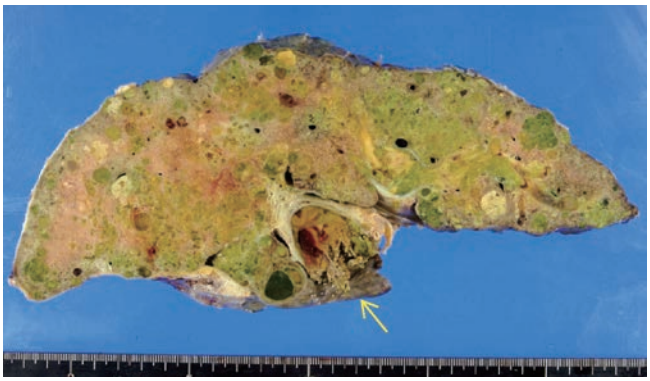


図 4. 肝摘出肉眼標本（割面）．門脈本幹への腫瘍塞栓（矢印）を伴ったびまん性の肝細胞癌を認める．

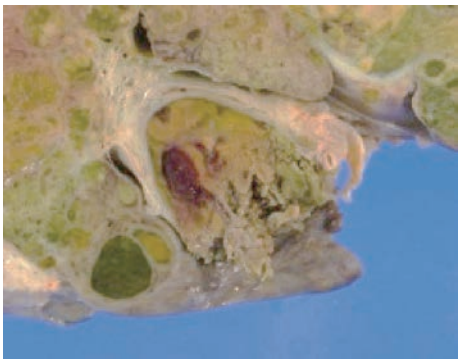


図 5. 摘出肉眼標本（2）．門脈塞栓の拡大

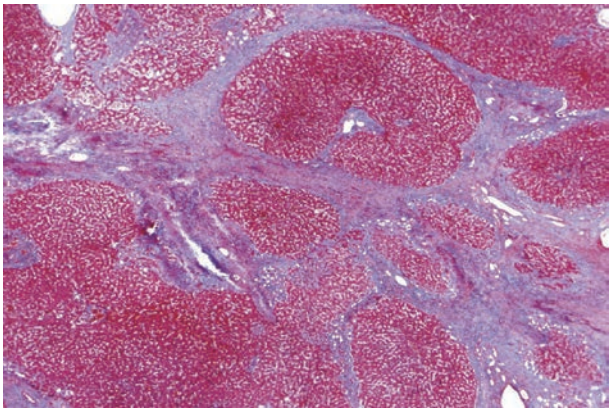


図 6. 背景肝（Masson trichrome 染色）．完成した肝硬変症の状態である．

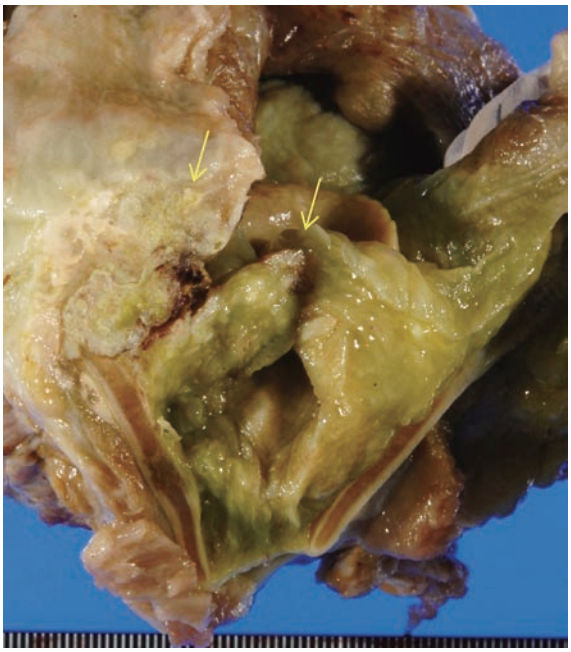


図 7. 下咽頭二重癌の摘出肉眼標本。矢印の位置に癌が認められる．

剖検症例紹介　症例 No.6

サルコイドーシス，肺線維症，肝硬変を背景にもち，脳膿瘍，腎膿瘍を発症し，治療中に多臓器不全により死亡した症例

剖検依頼科：神経内科

【概要】 サルコイドーシスに伴う肺線維症に対して副腎皮質ステロイド投与中であり，原因不明の肝硬変も存在していた高齢女性．免疫機能低下を背景として，脳膿瘍，腎膿瘍を発症し，こられに対する抗生物質治療中に，播種性血管内凝固症候群（DIC）や気管内出血，肝機能のさらなる悪化，腎機能障害，誤嚥性肺炎を発症する．それぞれ対処療法を行ったが，最終的には肝不全と腎不全をきたし，死亡にいたる．剖検にて，肝硬変とサルコイドーシスに加え，残存する細菌・真菌感染症が認められた．多彩で重篤な背景疾患がある状態における，治療の困難さを確認させられた症例であった．

【症例】 70 歳代，女性．

主　訴：右手指巧緻運動障害．

家族歴：母は糖尿病，高血圧症，大腸癌，父は脳梗塞，心筋症．

既往歴：サルコイドーシス（48 歳，肺線維症，ぶどう膜炎，ステロイド治療中），両側緑内障，白内障，Ⅱ型糖尿病（67 歳）．

生活歴：喫煙 20 本/日×30 年間，飲酒歴は焼酎ハイボール 1 缶/日．

【臨床経過】

数週間前：物忘れの多さを自覚．

数日前：昼食中，はしのもちずらさを自覚し，近医を受診．

入院時：神経内科を紹介され受診．MRI 拡散強調画像で左前頭葉に高信号域を認め，当科緊急入院．CT では左腎膿瘍を指摘される．入院後，抗菌治療を施行．経過中に DIC，気管内出血，肝機能障害，腎機能障害，誤嚥性肺炎を発症，対処療法を施行．

4 ヵ月後 ：肝不全，腎不全が進行し，血圧維持困難となり，改善なく死亡．

【検索希望事項】

脳膿瘍の状態，感染の有無，肝不全・腎不全の原因と増悪因子，サルコイドーシスの状態，死因

【剖検診断】

1. 肝硬変．
2. サルコイドーシス．
3. 細菌・真菌感染症（脳膿瘍，心筋膿瘍，腎膿瘍治療後，気管支肺炎）．

【剖検所見】

A．肝硬変．

1. 肝臓（735 g）：組織学的には完成した肝硬変の状態．胆汁うっ滞が目立つ．
2. 肝硬変の合併症：脾腫（190 g），食道・胃静脈瘤，消化管出血，腹水（4,700 m*l*），出血傾向．

B．サルコイドーシス．

1. 肺線維症（左 420 g/右 460 g）：底部・背側で硬度を増す．胞隔線維化，腔内器質化があり，底部主体に顕微鏡的蜂窩肺を伴う．
2. 肺門部のリンパ節は全体が硝子化に陥る．
3. 剖検時点では，類上皮細胞性肉芽腫は明らかには認められない．

C．細菌・真菌感染症

1. 脳膿瘍（1,070 g）：左後頭葉に 1 cm 大の膿瘍を 2 個所認める．一部は側脳室に破綻．病原体は明らかには認めない．
2. 心筋微小膿瘍：左室の心筋内に微小膿瘍あり．
3. 左腎膿瘍治療後の状態（左 150 g/右 155 g）：解剖時は瘢痕化した状態で，活動性炎症なし．
4. 気管支肺炎・誤嚥性肺炎：やや時間の経った炎症あり．
5. 剖検時血液培養：*C. albicans* を検出．

D．その他の所見

1. 心肥大（450 g），2. 急性膵炎（軽度），3. 縦隔・大動脈周囲リンパ節の硝子化，4. 軽度過形成性骨髄，5. 椎骨圧迫骨折（Th12 と L1），6. 中等度体格の女性屍．

【病理所見まとめ】

1. 脳膿瘍に関しては，依然として活動性の炎症は認められるが，周囲への炎症の波及の所見は乏しく，治療により改善中の状態として矛盾しない．脳のほかに腎に膿瘍後瘢痕あり．心筋内には微小膿瘍あり．菌血症の状態と考える．
2. 肝硬変に関しては，終末像の状態であり，肝不全をきたしたとして矛盾しない．組織学的には原因の特定は困難．胆汁うっ滞が目立つ点からは，死亡前には肝硬変に薬剤性の肝障害が加わっていた可能性を考える．サルコイドーシスを示唆する肉芽腫はない．腎機能障害に関しては，循環動態悪化に伴う腎前性の変化を考える．
3. 肺病変に関しては，リンパ節の硝子化や肺胞の線維化といった時相の古い変化はサルコイドーシスに伴う変化として矛盾しない．比較的新しい器質化や滲出，好中球浸潤が認められる部位もあり，脳膿瘍治療中の新たに出現した気管支肺炎もしくは誤嚥性肺炎がくわわった状態．臨床的に認められた気管内出血に関しては，剖検時には所見なし．
4. 死因は胆汁うっ滞を伴う肝硬変による肝不全，肺線維症・気管支肺炎に伴う呼吸状態の悪化，脳・真菌などの感染，上部消化管出血が複合し死亡にいたったと考える．

臨床画像

図 1. 入院時の胸部単純 X 線像

図 2. 入院時の脳 MRI. 脳膿瘍

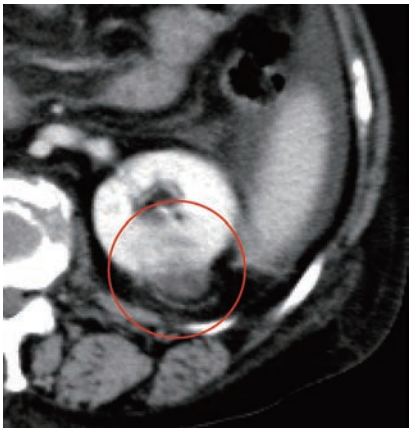


図 3. 入院時の腹部 CT. 腎膿瘍

病理画像

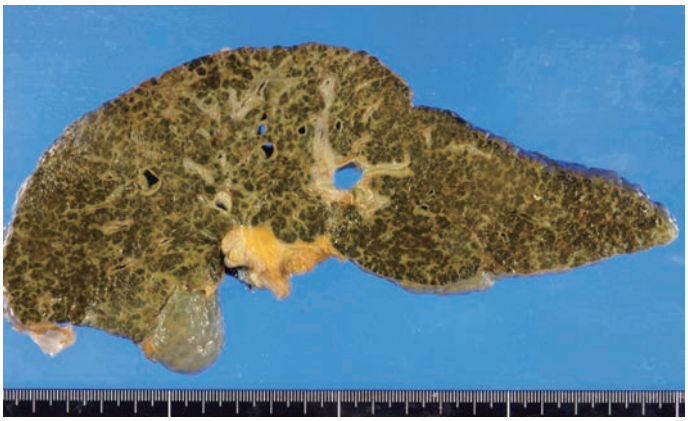


図 4. 肝臓摘出肉眼標本. 完成した肝硬変の状態で，黄疸が高度である.

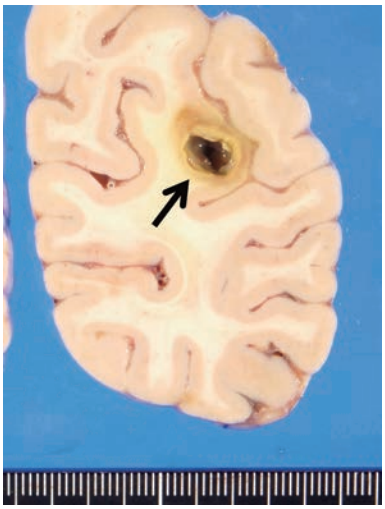


図 6. 脳膿瘍の摘出肉眼標本

図 5. 肺割面の摘出肉眼標本. 全体に硬度を増した肺線維症の状態.

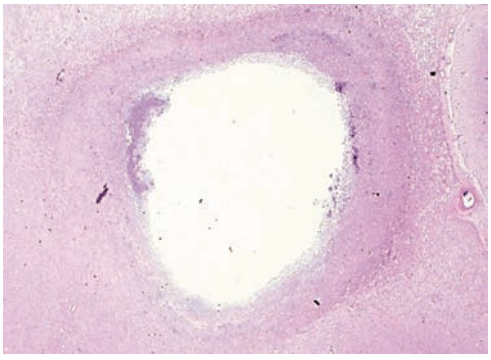


図 7. 脳膿瘍の病理組織像（HE 染色）

剖検症例紹介　症例 No.7

胃潰瘍からの出血による高度貧血にて入院後，ショック状態に陥り死亡した症例

剖検依頼科：消化器内科

【概要】 高度貧血にて入院直後，急激に血圧低下し死亡した症例．解剖時，高度貧血の原因と推察される多発胃潰瘍が認められ，その原因の一つとして NSAIDs 内服が疑われた．心肺停止の原因については，急変直後には胃管より血性排液が見られず，胃潰瘍による出血性ショックの可能性は低いと思われた．また，解剖時に広範な腸管壊死が指摘され，ショックによる二次的な虚血性変化のほか，高度貧血を背景とした循環障害による虚血性変化を見ている可能性も考えられ，腸管虚血がなんらかの形でショックに関与した可能性も否定できないと考えられた．

【症例】 87 歳，女性．
主　訴：呼吸困難感と胸痛．
家族歴：特記事項なし．
既往歴：房室ブロック，虚血性心疾患疑い，感覚性ニューロパチー．
生活歴：特記事項なし．

【臨床経過】
3 年前：狭心性様症状に対してクロピドグレル硫酸塩を処方される．
6 ヵ月前：感覚性ニューロパチーによる疼痛症状に対しロキソプロフェンナトリウムを処方される．
4 ヵ月前：上部内視鏡にて異常認めず．Hb 10.9 g/d*l*.
1 ヵ月前：タール便出現するも他の症状なく経過．
2 日前：四肢の痛みによる歩行困難感，倦怠感，食思不振出現．
入院時：呼吸困難感と胸痛が出現し救急搬送．心エコーに著変なく，腹痛も認められなかった．Hb 3.9 g/d*l* と高度貧血があったが，血圧は安定していた．輸血後に内視鏡検査施行予定であった．
1 日後：1 単位輸血後に意識不明，血圧触知不可の状態で発見．直後の胃管からは血性排液なし．蘇生措置により心拍再開，血圧は 130/60 mmHg と安定して経過．Hb 4.2 g/d*l*．同日再び血圧低下（50 mmHg）し，胃管から血性排出（+），徐々に血圧低下し死亡確認．

【検索希望事項】
ショックの原因，消化管出血の原因

【剖検診断】
1. 多発性胃潰瘍
2. 腸管虚血
3. 肝細胞壊死
4. 心内膜下梗塞

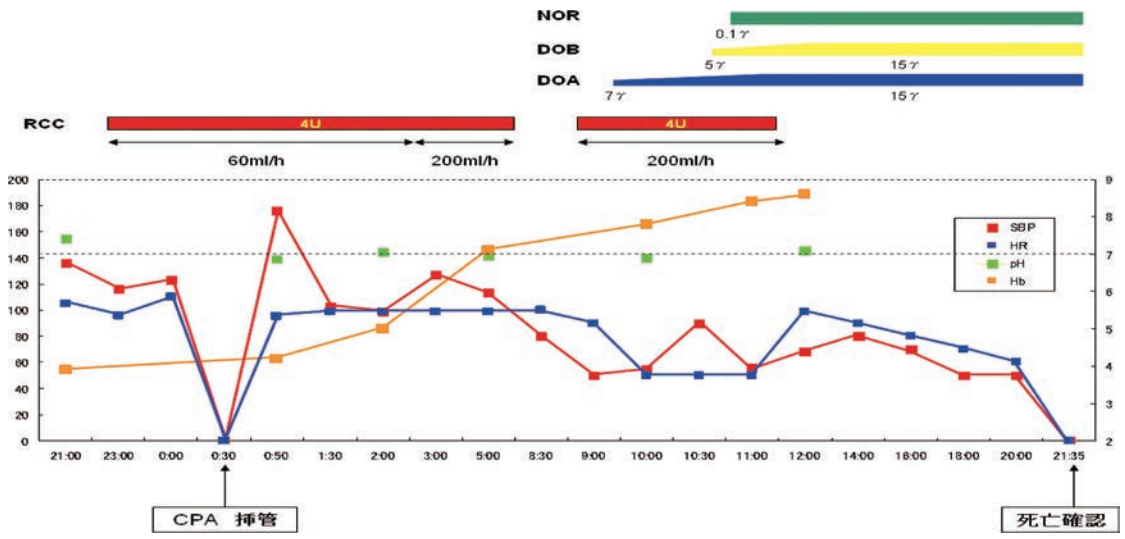
【剖検所見】
A. 多発性胃潰瘍：胃体中部前壁に 13 mm，後壁に 20 mm 大および 2 mm 大の潰瘍性病変（後壁病変がもっとも深く（UL−Ⅲ相当），潰瘍底に比較的太い動脈が露出．潰瘍表面に真菌（+）．胃内容物は褐色〜やや血性少量（図 1，2）．
B. 腸管虚血：小腸は粘膜暗調で出血，ヒダの平坦化を伴う．大腸粘膜は全体的に暗調．回盲部や横行結腸，下行結腸，直腸は黒色調で出血びらん目立つ．組織学的に小腸〜大腸で筋層にいたる凝固壊死と粘膜出血を認め，壁内/血管周囲に好中球浸潤あり．横行〜下行結腸内容は血性で 250 m*l*＋半固形の血便．（図 3，4）
C. 中心静脈周囲の肝細胞壊死（肝：1,060 g）：中心静脈周囲に肝細胞の変性/壊死とうっ血があり軽度好中球浸潤を伴う．門脈域に軽度の好中球浸潤（+）．
D. 左室心内膜下梗塞（心 365 g）：心内膜下に心筋凝固壊死と軽度好中球浸潤．
E. その他の所見
1. 腎臓（左 125 g/右 130 g）：被膜直下の糸球体硬化を散見．
2. 脾（95 g）：うっ血調，軽度の好中球浸潤（+）．
3. 肺うっ血/気腫性変化（左 455 g/右 590 g）
4. 大動脈粥状硬化：下腸間膜動脈起始部や両側内腸骨動脈に粥状硬化が強い．
5. 腰部後根神経節：炎症細胞浸潤や血管炎はなく，明らかな脱髄や神経線維脱落は指摘できない．神経細胞変性も明らかでない．アミロイド沈着（−）．

【病理所見まとめ】
解剖時多発性胃潰瘍と腸管壊死，肝細胞壊死，左室心内膜下梗塞を認めた．胃潰瘍は血管露出を伴っており，貧血の原因と推察される．肝細胞壊死，左室心内膜下梗塞は心肺停止による二次的な虚血性変化が疑われる．腸管壊死については心肺停止による二次的な虚血性変化のほか，高度貧血を背景とした循環障害による虚血性変化を見ている可能性も考えられる．心肺停止の原因については，急変直後には胃管より血性排液が見られず，蘇生直後の血圧が比較的保たれていたことから，胃潰瘍による出血性ショックとは考えにくい．解剖にて急変を起こしうる明らかな器質的変化は指摘できなかったが，腸管虚血がなんらかの形で循環動態の悪化に関与した可能性は否定できない．

死因としては，胃潰瘍あるいは腸管からの消化管出血に加え，心肺停止後の肝壊死・腸管壊死による影響が考えられる．

来院時のバイタルサイン，身体所見に大きな問題がなくとも，ご高齢＋虚血性心疾患のある患者に高度貧血が起こった場合様々な合併症のリスクがあり，十分な経過観察を行う必要がある．さらに，高齢者に対する NSAIDs（抗血小板薬を含む）長期処方の際には，出血性潰瘍などの致命的な合併症を来しうるため，PPI 等の併用を考慮することが望ましいと思われる．

臨床経過



病理画像

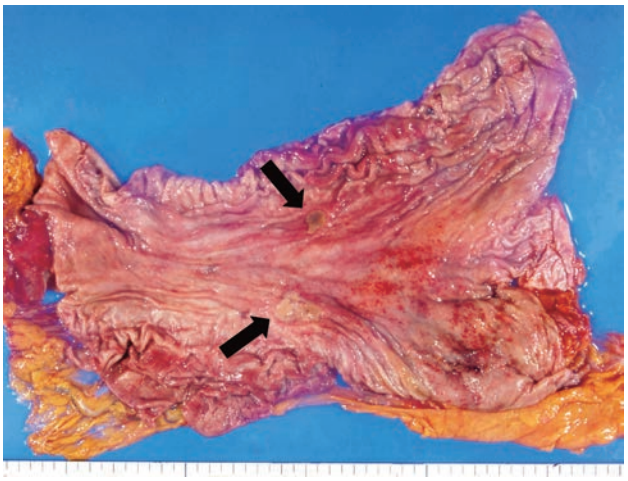


図 1. 胃摘出肉眼標本. 胃潰瘍が多発している.

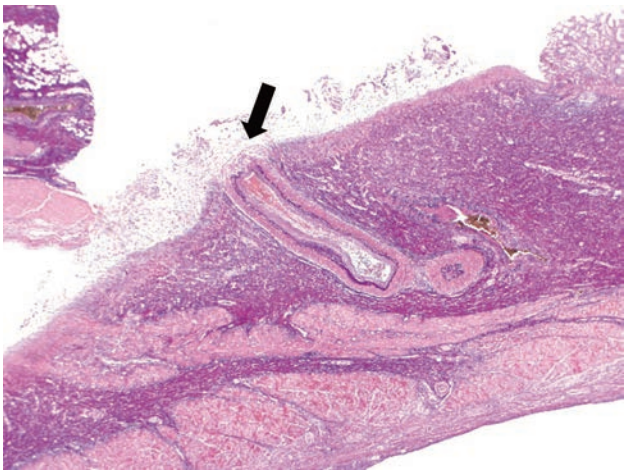


図 2. 病理組織像（EVG 染色）. 胃潰瘍面に露出する動脈.

図 3. 小腸摘出肉眼標本. 粘膜暗調で出血，ひだの平坦化を伴う.

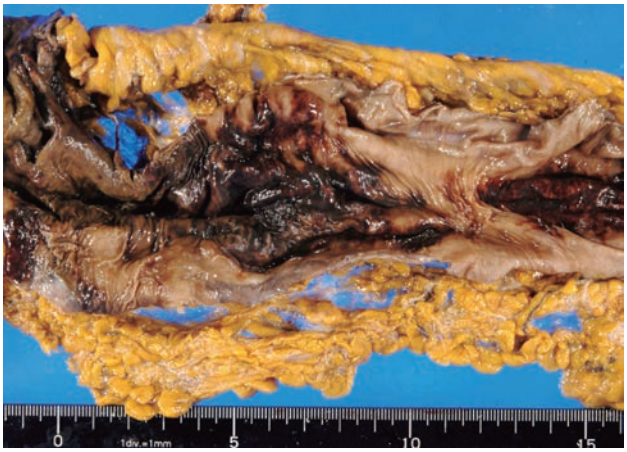


図 4. 横行結腸摘出肉眼標本. 黒色調で出血びらんが目立つ.

剖検症例紹介　症例 No.8

慢性持続性の結核感染が疑われ，回腸潰瘍からの感染と出血をきたし死亡した症例

剖検依頼科：老年病内科

【概要】

慢性持続性の結核感染が疑われ，回盲部潰瘍性病変を検索したが腸結核を確定できないまま，感染を契機として心不全が増悪し，大量胸水をきたして死亡した 1 例．解剖で肺には陳旧性肺結核の所見を認めたが，腸管には結核性病変は指摘できなかった．著明なるいそう，肺病変（肺結核，線維化），心機能低下，肝炎を背景に，回腸吻合部，回腸潰瘍からの感染および出血を契機とした，両側心不全の増悪，大量胸水，肺塞栓，気管支肺炎が複合的に呼吸状態を悪化させ死因となった可能性が高い．

【症例】 87 歳，男性．

主　訴：呼吸困難・発熱．

家族歴：特記事項なし．

既往歴：C 型肝炎（幼少期），肺結核（16 歳：無治療），胃潰瘍（36 歳時 3/4 胃切除術，虫垂粘液腫（69 歳時切除），炎症性腸炎（82 歳時結腸部分切除術），慢性硬膜下血腫（86 歳時穿頭洗浄術施行）．

生活歴：喫煙歴として 37 歳まで，飲酒歴は機会飲酒．

【臨床経過】 うっ血性心不全と腸結核疑いでかかりつけ．

7 年前：より微熱あり．

5 年前：下部消化管内視鏡検査で，腸結核の疑い．Quanti-feron（＋），抗結核療法を行ったが肝障害で中断．その後もツベルクリン反応中等度陽性で，発熱を繰り返す．

入院時：下腿浮腫と 39℃ の発熱で，老年病内科入院．血液培養で腸内細菌陽性，抗生物質で改善．

1 ヵ月後：胸痛あるも心電図で心筋梗塞は否定的．経過観察．

その 2 週間後：発熱．喀痰，尿培養にて緑膿菌検出．抗生物質治療．

その 2 週間後：意識レベル低下．うっ血性心不全増悪（図 1～3）．積極的治療を中止，死亡．

【検索希望事項】

死因，腸結核の所見，汎血球減少の原因，肝脾腫の状態

【剖検診断】

1. 陳旧性肺結核，肺線維化病変，心臓線維化病変，両側大量胸水．
2. 気管支肺炎．
3. 肺血栓塞栓症，肺梗塞．
4. 回盲部切除後，吻合部潰瘍，多発回腸潰瘍．

【剖検所見】

A. 1. 陳旧性肺結核：左上下間面，右肺門部リンパ節，右肺下葉に被包乾酪巣あり．BCG 免疫染色陰性（図 4，5）．
   2. 肺線維化病変：右肺中葉に，結節周囲の肺胞の虚脱癒痕，腔内器質化像あり．
   3. 心臓線維化病変：左室後壁の心筋束に膠原線維の形成あり．左室筋径は平均 16 μm に対し，右室筋径は 20 μm と肥大．
   4. 両側大量胸水黄色透明の胸水多量（左右ともに 1,400 m*l*）あり．

B. 気管支肺炎：右肺中葉の細気管支および肺胞腔内に好中球，泡沫細胞塊があり，腔内器質化あり．その他の肺葉に硝子膜形成，胸膜下および胞隔のリンパ球浸潤あり．

C. 肺血栓塞栓症，肺梗塞
   右下葉 A10 分枝内に疎通像，線維化を伴った比較的古い血栓があり，その末梢部では肺胞の凝固壊死，出血あり．

D. 回盲部切除後，吻合部潰瘍，多発回腸潰瘍
   1. 既往検体：Mucinous cystadenoma．ileocecal resection（Borrowed specimen），chronic ileitis with longitudinal ulcer formation，回腸 5 個生検 Ileal mucosa．いずれも Ziehl-Neelsen 染色で抗酸菌（－）．Crohn 病との鑑別を要する．
   2. 回盲部切除後，吻合部潰瘍，多発回腸潰瘍：回盲部切除後，回腸上行結腸吻合部粘膜に潰瘍形成あり．回腸では腸間膜付着側に，漿膜下脂肪組織に達する潰瘍形成があり，リンパ球，形質細胞浸潤が目立つ（図 6，7）．明らかな乾酪壊死巣，肉芽腫を認めない．BCG 免疫染色にて陰性．

E. 1. 慢性 C 型肝炎：新犬山分類 F3A1 の所見．
   2. 脾腫：重量増加あり．うっ血あり．
   3. 食道：静脈の拡張なし．

【病理所見まとめ】

1. 死因：著明なるいそう，肺病変（肺結核，線維化），心機能低下，肝炎を背景に，回腸吻合部，回腸潰瘍からの感染および出血を契機とした，両側心不全の増悪，大量胸水，肺塞栓，気管支肺炎が複合的に呼吸状態を悪化させた可能性が高い．
2. 腸結核の所見：既往検体を含め，結核性病変は指摘できなかった．腸間膜付着部を主体とした全層性潰瘍からは，結核以外に炎症性腸疾患（Crohn 病），simple ulcer syndrome などが鑑別にあがる．生前に認められた腸内細菌の侵入門戸として，回腸吻合部の潰瘍部の可能性があげられる．
3. 汎血球減少の原因：造血機能は保たれており，脾腫および慢性炎症に伴う消耗性炎症を考える．
4. 肝脾腫の状態：肝臓は前肝硬変の状態．脾腫はあるが，食道静脈瘤は認めない．

臨床画像

図 1. 入院時胸部単純 X 線像

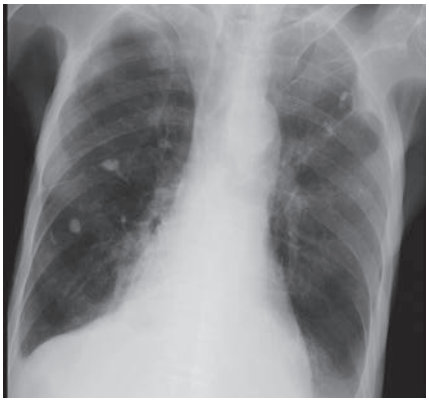


図 2. 入院後 2 週間の胸部単純 X 線像

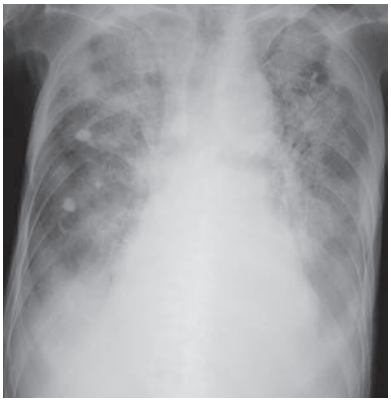


図 3. 入院後 2 ヵ月の胸部単純 X 線像. うっ血の進行がある.

病理画像

図 4. 陳旧性肺結核の摘出肉眼標本（黄矢印）

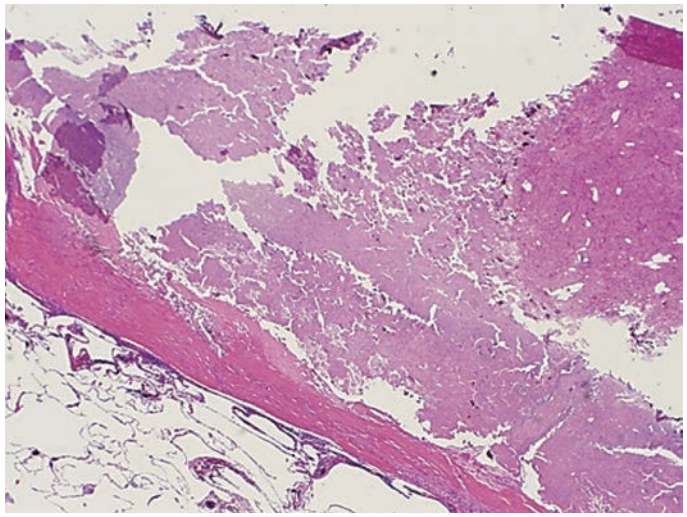


図 5. 陳旧性肺結核の病理組織像（HE 染色）：被包乾酪巣がある.

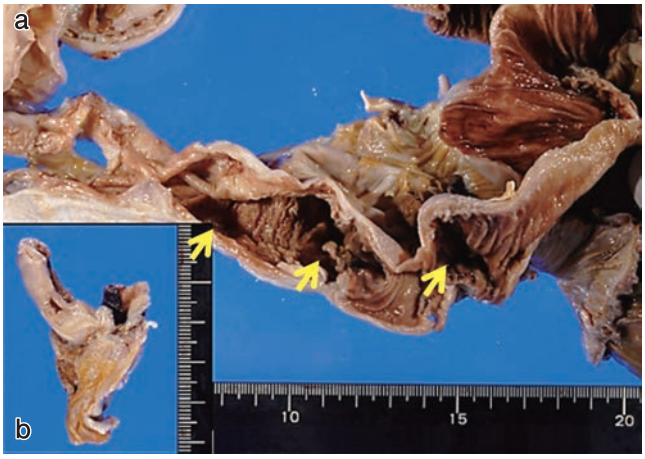


図 6. 腸潰瘍性病変の摘出肉眼標本（黄矢印）. b は潰瘍部の短軸割面.

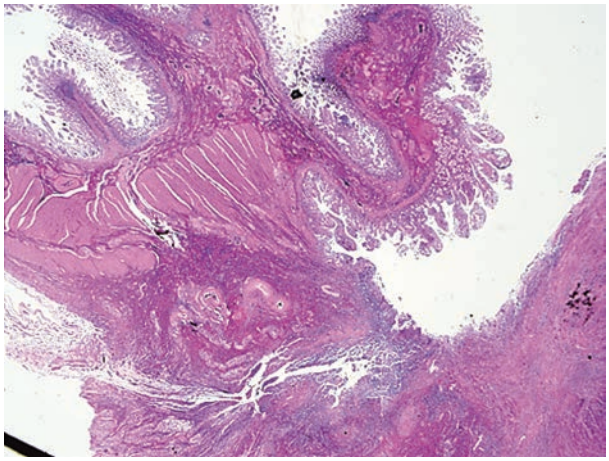


図 7. 腸潰瘍性病変の病理組織像（HE 染色）

剖検症例紹介　症例 No.9

血小板減少を伴い脳腫瘍生検後の脳内出血拡大に苦慮した症例

剖検依頼科：脳神経外科　　臨床担当医：河野能久

【概要】

頭痛により発症した脳腫瘍の症例．来院時より原因不明の血小板数の減少が見られた．脳腫瘍は生検により悪性リンパ腫（diffuse large cell lymphoma）と判明したが，一時的に回復していた血小板数が，術後 2 日目に再度低下し，脳内出血を合併した．血腫の増大に伴って，嘔吐などの症状が出現し誤嚥性肺炎をきたした．血小板減少なども伴っており，肺炎に加えて肺胞内出血も認められた．最終的に呼吸器不全をきたし死亡した．

【症例】 68 歳，男性．

主　訴：頭痛．

家族歴：父は心筋梗塞，母は高血圧．

既往歴：胃潰瘍（40 歳頃），多発性嚢胞腎（40 歳頃），未破裂脳動脈瘤（65 歳時，未治療），胸部大動脈瘤（67 歳時 CABG，大動脈弁置換術，胸部大動脈人工血管置換術，TEVAR 施行）．

生活歴：喫煙歴 67 歳まで，飲酒歴として 66 歳まで．

【臨床経過】

1 ヵ月前：歩行時ふらつきあり．

半月前：頭痛が持続．

入院時：頭痛と胸部圧迫感を主訴に当院へ救急搬送．頭部 CT で左多発性脳腫瘍あり（図 1）．血小板減少あり

2 日後：入院後内服していたアスピリンとワーファリンを休薬し，脳腫瘍生検を施行．血小板数も一時的に回復傾向あり．

7 日後：頭部 CT で脳生検部位周辺に血腫の拡大を認める（図 2）．再度血小板数の減少も見られる．

8 日後：血小板数減少．

20 日後：2 回嘔吐し，その後急速に呼吸状態が悪化，誤嚥性肺炎の診断で人工呼吸管理となったが呼吸状態は改善せず死亡（図 3）．

【検索希望事項】

死因，頭部内病変（悪性リンパ腫，血腫など）の検索，胸部大動脈瘤術後の評価．

【剖検診断】

1. 気管支肺炎および肺胞出血．
2. 脳悪性リンパ腫．
3. 胸部大動脈瘤術後．

【剖検所見】

A. 気管支肺炎および肺胞出血（図 4）：肺重量は増加し，上葉～下葉の背側領域は暗褐色で硬い（左 530 g/右 1,070 g）．組織学的に硬化部分には，肺胞腔内への高度の好中球浸潤とフィブリン析出を伴う水腫があり，高度の肺胞出血を伴う．肉眼的には気道内に喀痰や吐瀉物はないが，気道内に径 1.5 mm 前後の真菌と菌塊の付着するフィブリン析出を認める．

B. 脳悪性リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）および生検部周囲の血腫（図 5）：左内包後脚～左大脳脚外側部に DLBCL あり（図 6）．左前頭葉部に 6×5×2.5 cm 大の血腫を認め，血腫直下に 6×5×4.5 cm 大の左前頭葉～左側脳室に及ぶ組織欠損および周囲脳組織の軟化を伴う．右中大脳動脈の 1.2 cm 末梢側に径 7 mm 大の動脈瘤あり．

C. 胸部大動脈瘤：上行大動脈，弓部大動脈は人工血管に置換．残存する下行大動脈には高度な粥状硬化を認める．人工血管との吻合部から，30 cm にわたり最大径 6.5 cm に拡張した紡錘形の大動脈瘤あり．同部位は TEVAR 後で，35 cm にわたりステントグラフトが挿入されている．グラフト内腔に血栓形成なし．心臓は Bentall 手術，全弓部大動脈置換術，CABG および TEVAR（thoracic endovascular aortic repair）後．

【病理所見まとめ】

1. 肺塞栓の所見はなかったが，高度の肺胞出血と，気管支肺炎が認められた．肺炎は器質化を伴わない初期の病変で，死亡当日の誤嚥により生じたとして矛盾しない．高度な肺胞出血についても大部分はヘモジデリン沈着や器質化のない病初期の所見で，死亡当日の誤嚥（嘔吐）による肺炎を契機として生じたと考える．肺炎の程度に比べて出血の程度が強いのは，背景に Plt 低下があったため顕著に生じたと考えられる．脳や心血管系，その他の臓器に直接死因となりうる所見はなく，直接死因は呼吸不全と考える．
2. 生検部位の左前頭葉に血腫と，広範な脳実質組織欠損と周囲の軟化あり．治療前の画像診断で指摘されていた左内包後脚～左大脳脚外側部と左傍側脳室～尾状核体部の 2 個所のうち，前者にのみリンパ腫が残存していた．よってステロイド治療については，一定の効果があったと考えられる．
3. 胸部大動脈瘤に対する術後の状態は，明らかな縫合不全やステントグラフトの破綻，血栓はなかった．
4. 病理解剖から血小板減少の原因を直接示唆する所見は明らかでなかった．

臨床画像

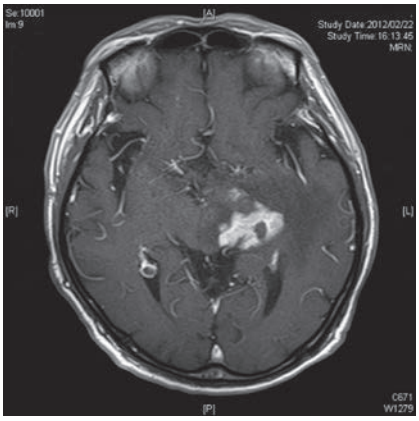


図 1. 来院時の頭部 CT

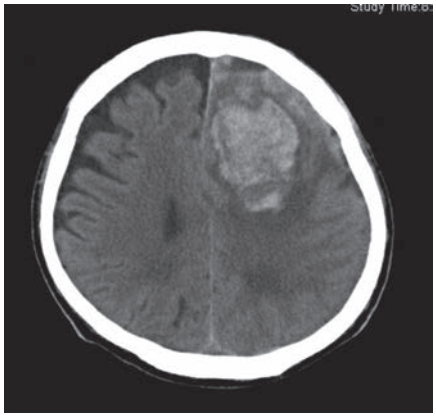


図 2. 頭部 MRI. 生検後血腫.

図 3. 病態急変時の肺単純 X 線像

病理画像

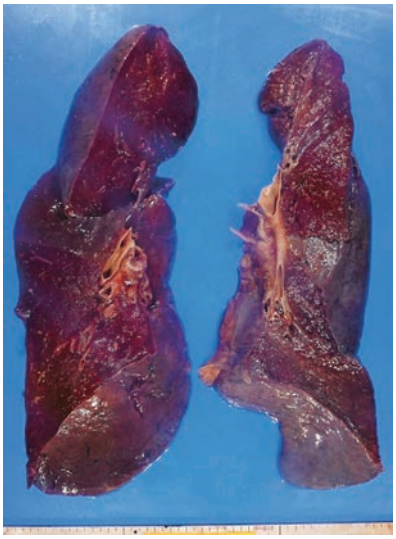


図 4. 肺肉眼所見. 両側肺は暗赤色調を呈する.

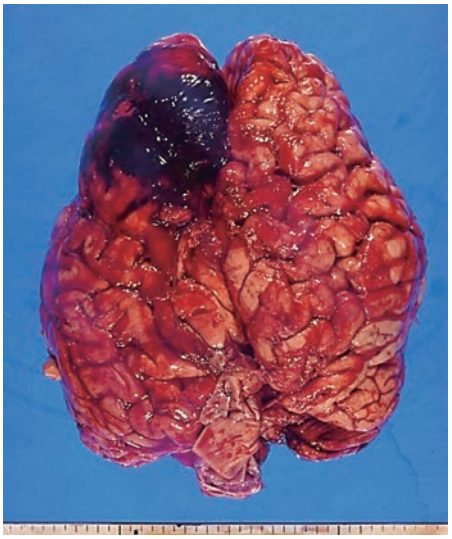


図 5. 脳肉眼所見. 左前頭葉に出血がみられる.

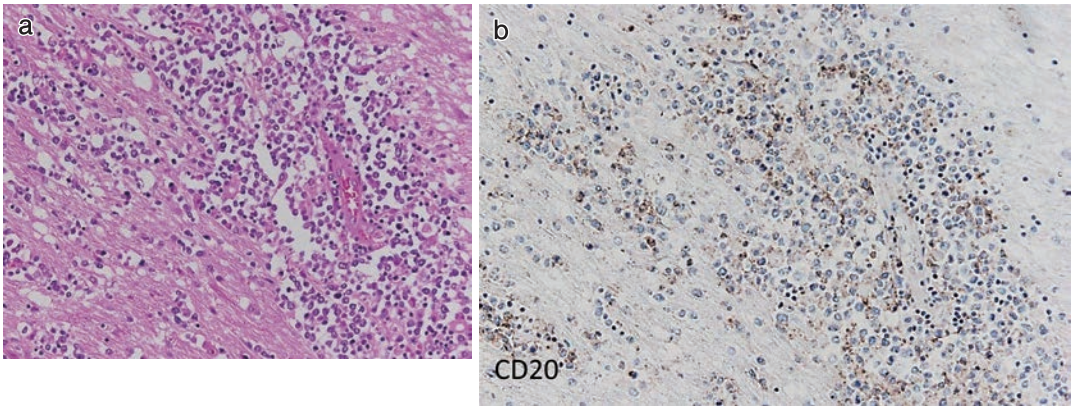


図 6. 病理組織像（HE 染色）. 中型のリンパ球様細胞のシート状の増殖がみられる（a）. CD20 陽性であり, diffuse large B-cell lymphoma の所見（b）.

剖検症例紹介　症例 No.10

意識障害で発症し，原因不明の胸腹水・下痢が持続，種々の検査で同定困難だった粟粒結核の症例

剖検依頼科：救命救急センター　　臨床担当医：小島 光暁

【概要】意識障害で発症し，原因不明の蛋白漏出，胸水・腹水貯留があり，全身コントロールが困難だった 1 例である．生前には画像所見で一酸化炭素中毒が疑われた．肺病変に関しては培養結果に合わせた抗菌薬による治療を行っていたが，胸水は持続した．結核も疑い培養や PCR を施行するも抗酸菌は同定できなかった．徐々に全身状態が悪化し，肺炎と敗血症をきたし死亡した．解剖では腹膜に著明な播種性結節を形成する結核性病変が確認され，肺と副腎にも肉芽腫形成が見られたことから，胸腹水や意識障害，下痢，副腎機能低下には粟粒結核が関与していたと考えられた．本例では種々の検査を行ったが把握できなかった粟粒結核があり，培養陰性の抗酸菌感染症を念頭においた包括的な全身管理が必要であると考える．また，抗酸菌染色（Ziehl–Neelsen 染色）が陰性となる結核病変の症例が最近増加傾向にあり，本例も病理学的に結核の確定診断には苦慮したが，このような病変に関しては結核菌の菌体成分を検出する抗体が有用であった．

【症例】72 歳，男性．

主　訴：意識障害．

家族歴：大腸癌（母）．

既往歴：高血圧症，糖尿病，高尿酸血症，虫垂炎，ウイルス性肝炎．

生活歴：喫煙歴 20 本/日 37 年間，飲酒（＋）詳細不明，簡易宿泊所で生活．

【臨床経過】

4 日前：近隣住民が奇異行動を目撃．

3 日前：腰痛増悪により寝たきり状態．

入院時：意識混濁で発見され，救急搬送．来院時，発熱を伴う意識障害で，左胸水・無気肺あり（図 1）．

2 週後：喀痰培養，胸水培養，胸水 PCR にて抗酸菌陰性．

1 ヵ月後：MRI で一酸化炭素中毒の疑い（図 2）．副腎機能の低下が疑われ（高カリウム，低ナトリウム血症の持続），造影 CT で両側副腎腫大．

2 ヵ月後：全身状態の悪化とともに徐々に意識レベル低下．

3 ヵ月後：肺炎による痰詰まりから酸素化悪化し，人工呼吸管理開始，呼吸不全により死亡．

【検索希望事項】

意識障害の原因，吸収不良・下痢・低栄養の原因，胸水貯留，呼吸不全の原因．

【剖検診断】

1. 粟粒結核
2. 肺炎
3. 敗血症

【剖検所見】

A. 粟粒結核：肺・両側副腎は上葉主体に粟粒大～米粒大の白色結節が多発（図 3）．腹膜（横隔膜，腸間膜，小腸・大腸の漿膜側，膀胱）は播種性白色結節が多発し（図 4），結核性腹膜炎の状態（腹水 3,000 m*l*）．組織学的には，Langhans 巨細胞と周囲に類上皮細胞を伴う肉芽腫を形成（図 5）．腸管粘膜面に潰瘍形成なし．抗酸菌染色は陰性，Grocott 染色は陰性，新規抗結核菌抗体（Tb1 抗体）による免疫染色は陽性（図 6）．

B. 肺炎：960 g/785 g と左右ともに重量増加．器質化を伴う比較的時間の経過した肺炎像と，急性炎症からなる新鮮肺炎像が混在．培養にて *S. marcescens*，*P aeruginosa* を検出．

C. 敗血症：脾炎，肝炎の状態．骨髄は過形成性．血液培養にて *C. albicans*，*Enterococcus sp.*，*S. marcescens*.

D. ラテント甲状腺乳頭癌：甲状腺右葉に 10 mm 大の石灰化結節．

E. 脳：淡蒼球の脱髄，白質に不規則斑状の脱髄斑を認め，一酸化炭素中毒脳症として矛盾しない所見．

F. アルコール性肝線維症：2,515 g と著明に腫大．軽度の大滴性脂肪沈着と線維化の架橋構造を認める．

【病理所見まとめ】

1. 意識障害の原因としては，一酸化炭素中毒による遅発性脳症と，結核・肺炎による全身状態の悪化によるものとの二つの可能性が考えられるが，病勢や臨床経過から後者の可能性がより高い．
2. 結核は臨床的に把握されていなかったが，とくに腹腔内に播種性の肉芽腫性炎症巣を無数に形成しており，著明な腹水から低蛋白血症をきたしていたと考えられる．
3. 肺の病変に関しては，敗血症による肺炎の可能性が考えられるが，誤嚥性肺炎が先行して敗血症を生じた可能性も否定できない．
4. 抗酸菌染色陰性の結核病変の診断には，現在本学病理部にて開発途上にある抗結核菌抗体が有用であることが示唆された．

臨床画像

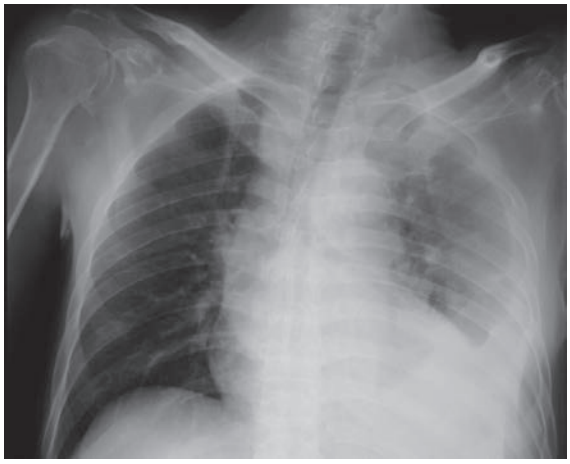


図 1. 来院時の胸部単純 X 線像

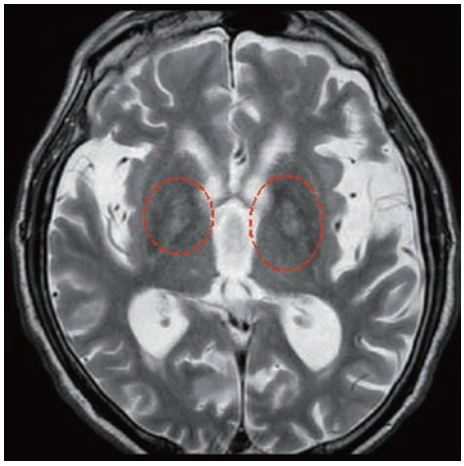


図 2. 入院後 1 ヵ月の MRI. 両側淡蒼球が T2 強調画像で淡い高信号を呈しており（点線部分），一酸化炭素中毒の可能性が示唆される.

病理画像

図 3. 肺割面の摘出肉眼標本（ホルマリン固定）

図 4. 腸間膜の摘出肉眼標本. 多発する播種性灰白色調小結節

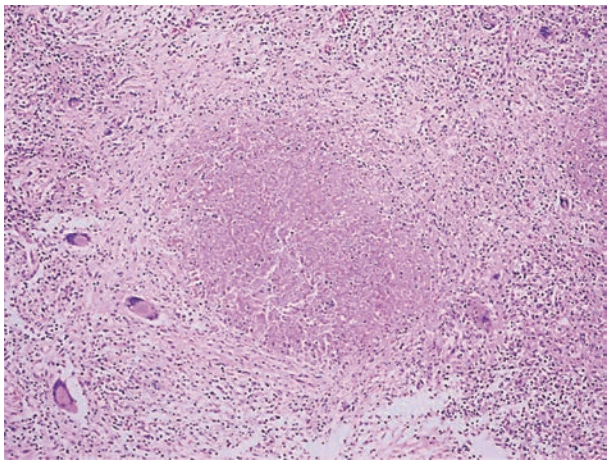


図 5. 腸間膜の結節部の病理組織像（HE 染色）多核巨細胞を伴う肉芽腫からなる.

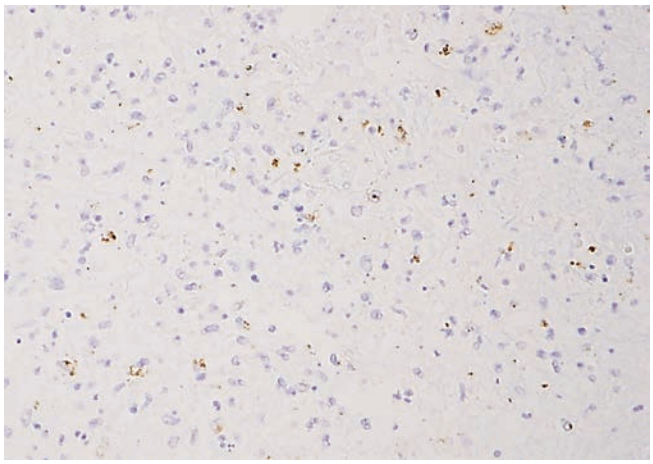


図 6. 肉芽腫部の Tb1 抗体免疫染色像. 菌体様あるいは顆粒状の陽性像（茶褐色）が肉芽腫内にみられる.

剖検症例紹介　症例 No.11

卵巣癌術後，腹腔内播種巣が増大し巨大腫瘤を形成し腫瘍内出血を伴って死亡した症例

剖検依頼科：周産女性科　　臨床担当医：須藤乃里子

【概要】腹部膨満感で発症した卵巣癌．一度は緩和医療の方針となったが，腹痛増強のために手術を行った．子宮，両側付属器切除術を行ったが，大網と結腸間膜の播種巣は癒着のため摘出困難だった．手術後，在宅緩和ケアを行い，3 ヵ月で死亡した．手術材料では，肉腫様成分を伴った粘液性嚢胞腺癌．解剖時に腹腔内は 24 cm 大の巨大な腫瘤が充満していた．被膜におおわれたように境界明瞭で，圧排性増殖しており，周囲臓器への浸潤傾向は乏しかった．組織像は手術材料と同様の肉腫様成分からなる．血行性転移やリンパ行性転移は認められない．腹腔内腫瘤は，非典型像だが，手術所見を勘案すると切除不能だった播種巣が増大したと考えられる．また，腫瘤の大きさに比して転移はみられず，組織型や進展様式が特徴的な卵巣癌であった．

【症例】78 歳，女性．

主　訴：腹部膨満感，腹痛．

家族歴：娘（乳癌，子宮癌，甲状腺癌），母（胃癌）．

既往歴：慢性腎臓病，大動脈閉鎖不全，右乳房腫瘤．

【臨床経過】

6 ヵ月前：腹部腫瘤を自覚した．腫瘤は増大傾向であった．

4 ヵ月前：造影 CT にて卵巣腫瘤を指摘．

3 ヵ月前：当院を紹介され受診．本人・家族の希望にて緩和医療の方針．

1 ヵ月前：腹痛増強のため手術希望．

入院時：子宮，両側付属器切除術を施行．右側大網～腹壁と結腸間膜の鶏卵大と 4 cm 大の播種巣は，剝離困難で摘出せず．以後，在宅で緩和ケアを行っていた．

3 ヵ月後：夜間 SpO_2 の低下があり救急搬送され，翌日死亡を確認．

【検索希望事項】

死因，癌の広がり，大動脈閉鎖不全症の状態．

【剖検診断】

卵巣癌術後残存播種巣の再増大．

【剖検所見】

A．卵巣癌術後（mucinous cystadenocarcinoma with mural nodules［anaplastic carcinoma component］）．

1．原発巣（死亡 3 か月前の手術検体）：左卵巣は黄白色調の充実性成分を伴う多房性病変，右付属器は破裂後で内面には黒色調の小塊物が付着（図 2）．両側の充実部は，組織学的に多形性の目立つ肉腫様．左付属器の嚢胞部は mucinous adenocarcinoma の浸潤あり，充実部と嚢胞部に移行像なし．肉腫様成分はサイトケラチン（CAM5.2）がびまん性陽性で，anaplastic carcinoma の所見（図 3）．

2．剖検時の所見：腹腔，骨盤腔内に充満する巨大な腫瘤（24×24×10 cm）と小腸腸間膜に茶褐色の腫瘤（3.7×3.7×2.0 cm），下行結腸腸間膜に 5 mm 大の小結節あり（図 4）．腫瘤は腸管と高度に癒着し，出血，壊死を伴う．組織学的には手術検体と同様に肉腫様の anaplastic carcinoma．癌は圧排性増殖しており，近接する腎臓や膀胱，多くの腸管に浸潤はみられないが，回盲部では腸管粘膜下層まで浸潤．血行性転移，リンパ行性転移なし．

B．甲状腺乳頭癌（オカルト癌）：0.3 cm 大の甲状腺乳頭癌．静脈侵襲，リンパ管侵襲，甲状腺外への浸潤なし．

C．その他の所見

1．左腎血管筋脂肪腫：左腎上極に 2 cm，0.5 cm の血管筋脂肪腫．

2．肝血管腫：右葉に径 1.5 cm の海綿状血管腫．

3．右乳腺線維腺腫：1 cm 程度の硝子化した古い線維腺腫．

4．心臓：大動脈弁の硬化は軽度で，弁輪の拡張なし．心筋に軽度の虚血性変化．左右冠動脈に有意狭窄なし．

【病理所見まとめ】

1．死因：死亡前日の採血で K 6.5 mEq/*l*，fibrinogen 213 mg/d*l*，FDP 238.6 μg/m*l*，D−dimer 92.43 μg/m*l* であった．死因を断定できる所見はみられないものの，剖検所見と合わせると腫瘍内の出血に伴う腎前性腎不全，電解質異常，凝固線溶系の異常などが死因として考えられる．心臓，肺，肝，腎臓に死に直結する病変はみられない．

2．癌の広がり：24 cm と巨大な一塊の腫瘤を形成しており，被膜におおわれたように，境界明瞭に周囲を圧排して増殖する形態は，腹腔播種巣の広がりとしては非典型的である．しかし，手術時に切除できなかった腹腔内播種巣の部位を勘案すると，解剖時の腫瘤は残存播種巣が増大したものと考えられる．膣断端再発はなく，血行性転移，リンパ行性転移も認められない．

臨床画像

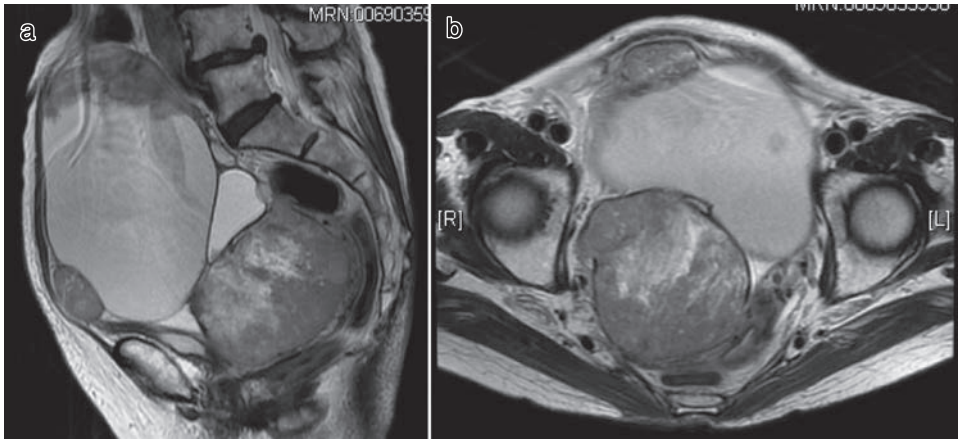


図 1. 入院時の腹部 MRI（a：矢状断像，b：水平断像）．骨盤内腹側部に 14 cm の嚢胞性腫瘤がある．頭側部分に充実性部分を認め，右側の壁外に浸潤し，この近傍に 35 mm と 33 mm の充実性腫瘤を認める．骨盤内右背側部に 9 cm，骨盤内腹側尾側に 36 mm，仙骨上部の腹側に 27 mm の充実性腫瘤がある．

病理画像

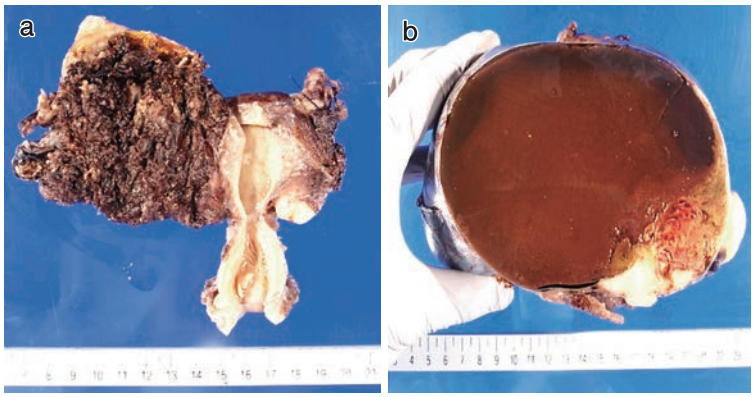


図 2. 手術時ホルマリン固定材料
a：子宮と右卵巣腫瘍（破裂後），b：左卵巣腫瘍の割面

図 4. 解剖時腹部臓器摘出材料．腸管（上）と境界明瞭な巨大腫瘤（下）

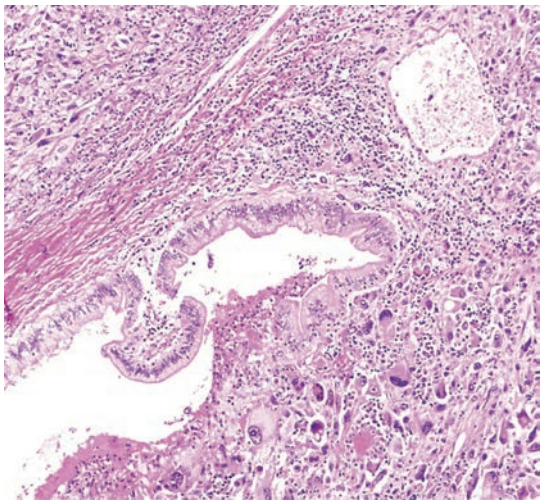


図 3. 手術時卵巣癌病理組織像（HE 染色）．嚢胞腺癌の成分（左下）と多形性の目立つ肉腫様成分が混在する．

剖検症例紹介　症例 No.12（脳局所解剖）

長期フォローアップ中に脳内出血を合併したもやもや病の症例

剖検依頼科：脳神経外科　　臨床担当医：河野能久　成相直

【概要】

20 年前にもやもや病として診断されていた．通常であれば，もやもや病は脳底部血管の狭搾が高度になり，手術が必要であるが，本例においては，手術を行わなくともフォローアップが可能な症例であった．病理解剖では，脳底部の紐状の血管が認められ，もやもや病の像に一致する．内頸動脈終末部～前大脳動脈，中大脳動脈，後交通動脈に狭窄を認めるが，高度な閉塞はなく，手術なしでも長期に血流は保たれていた可能性が高い．しかしながら，血管の脆弱性に起因すると思われる脳室内出血がみられ，respirator brain となり最終的に死に至った．

【症例】 32 歳，女性．

主　訴：頭痛，意識障害，痙攣．

家族歴：特記事項なし．

既往歴：なし．

生活歴：喫煙歴，飲酒歴ともなし．

【臨床経過】

20 年前：もやもや病と診断される（図 1）．その後は経過観察のみで手術は行われていない．

入院時：痙攣発作．両側脳室内出血（図 2）．

1 日後：穿頭術後の右室ドレナージを施行．脳幹部に LDA あり（図 3）．全脳腫脹による脳死状態．

7 日後：死亡確認．

【検索希望事項】

血管の病理，損傷，もやもや病の進展度について

【剖検診断】

1. もやもや病．
2. 脳室内出血．
3. Respirator brain.

【剖検所見】

脳局所解剖．

1. もやもや病：脳底の血管は，頭蓋内内頸動脈終末部から，前大脳動脈，中大脳動脈，後交通動脈が白く紐状に細くなり，そこから出る穿通枝（異常血管網）は拡張，蛇行する（図 4，5）．組織学的には，内弾性板の著明な蛇行を認める．血管の病変の進行は，Willis 動脈輪の一部で 25～50% 程度狭窄し，脳底部には異常血管網が広がる．血管の変化は，内頸動脈終末部や橈骨動脈では典型像を認めるものの，狭窄は目立たず，血管の構造は比較的保たれる．一方，分枝レベルの前大脳動脈，中大脳動脈で内弾性板の蛇行に加え，中膜の菲薄化が著明（図 6）．周囲にも異常血管網を伴う．肉眼的に，後交通動脈は著明に狭窄するが，脳底動脈は比較的保たれる．病理組織学的には典型的なもやもや病の像と考える．
2. 脳室内出血：脳室，側脳室，中脳水道に血腫を認める（図 7）．血管に小動脈瘤はなく，脳実質に梗塞巣は認められない．出血の原因血管の特定はむずかしいが，異常血管網を含むいずれかの血管の破綻により脳室への穿破をきたした可能性を考える．
3. Respirator brain：脳は中等度に軟化・融解する．ヘルニア圧痕は明らかではない．明らかな梗塞巣はなし．組織学的には神経細胞の変性や astrocyte の増殖を認め，グリオーシスを呈する．

【病理所見まとめ】

1. 肉眼的には脳底部血管が紐状となっており，典型的なもやもや病の所見がみられる．組織学的に，内弾性板の著明な蛇行がみられるが，狭搾は高度ではなく，血流は保たれていた可能性が高い．
2. 成人期のもやもや病の出血発症様式には，もやもや血管の破綻と，動脈硬化などの因子が誘因となって血管や miliary aneurysm（1 mm 以下の小動脈瘤）が破綻をきたす場合がある．本例では，小動脈瘤の有無に関しては肉眼的には明らかではなく，動脈硬化は目立たない．血管の状態は年齢相応であり，異常血管網による出血が致命傷となったと考えられる．

臨床画像

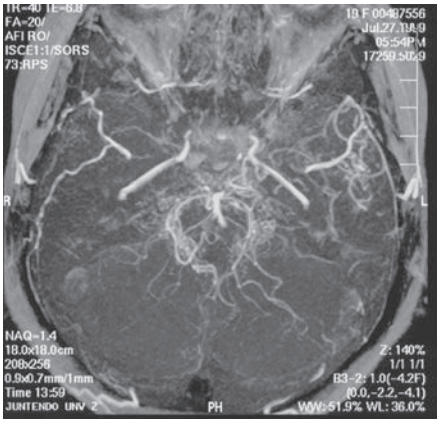


図 1. 20 年前 MRI. もやもや病と診断された.

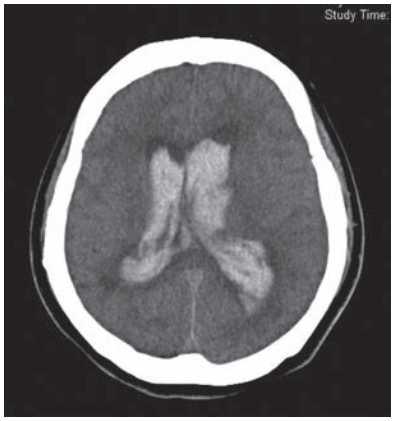


図 2. 入院時 CT. 脳室内に出血を認める.

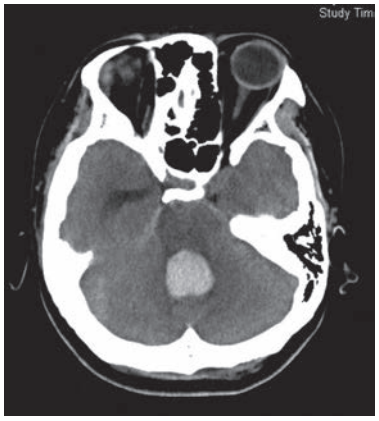


図 3. ドレナージ後 CT. 脳幹部に LDA がある.

病理画像

図 4. Willis 動脈輪は不明瞭で紐状の脳底部血管がみられる.

図 5. 脳底血管の拡大像

図 6. 中大脳動脈の病理組織像（EVG 染色）. 内弾性板の蛇行がみられる.

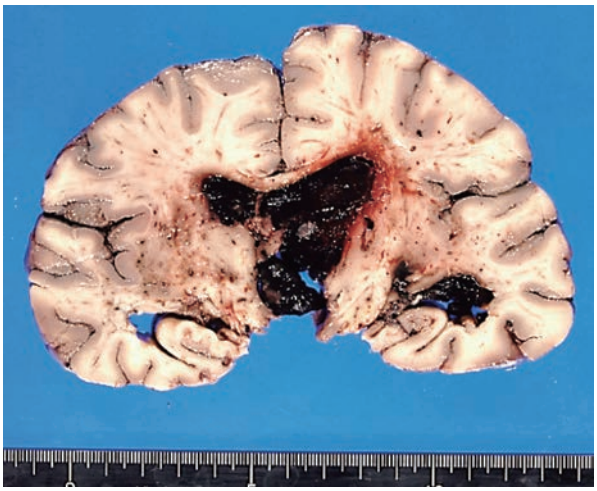


図 7. 脳室内出血の肉眼標本

剖検症例紹介　症例 No.13

膠原病に対する免疫抑制薬や副腎皮質ステロイド投与を背景に，全身性水痘帯状疱疹ウイルス感染症を発症し死亡した症例

剖検依頼科：膠原病リウマチ内科

【概要】 全身性エリテマトーデス，Sjøgren 症候群，関節リウマチ（RA）の治療のため，免疫抑制薬や副腎皮質ステロイドの長期間投与が行われていた 60 歳代の女性．経過中に日単位の急激な状態悪化をきたし，臨床的に原因の特定できないまま呼吸不全と肝不全により死亡した．剖検では，全身性水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）感染症の状態であり，びまん性肺胞障害，急性肝炎の状態をはじめ，全身諸臓器への水痘・帯状疱疹ウイルスの感染が認められた．免疫不全を背景とした全身性水痘帯状疱疹ウイルス感染症は，当院の剖検症例としても近年数例認められており，免疫不全状態にて注意されるべき疾患の一つである．

【症例】 60 歳代，女性．

主　訴：腰痛，尿閉．

家族歴：特記事項なし．

既往歴：全身性エリテマトーデス（20 歳頃），Sjøgren 症候群（40 歳頃），間質性肺炎（2 年前），RA（1 年前）．

生活歴：特記事項なし．

【臨床経過】

間質性肺炎に対して，副腎皮質ステロイド，免疫抑制剤にて治療していた．間質性肺炎は再燃を繰り返し，悪化傾向にあった．

1 ヵ月前：間質性肺炎悪化のため入院．副腎皮質ステロイド増量し，アザチオプリンからシクロスポリンへ変更した．

10 日前：症状，画像所見は改善し，副腎皮質ステロイド漸減後に退院．

入院時：腰痛と尿閉が出現，腰椎圧迫骨折を認めた．また採血上は急性肝障害と血小板減少，DIC 傾向が出現し緊急入院．

1 日後：呼吸状態の悪化をきたし，急性呼吸促迫症候群・DIC となり，数時間後に血圧低下と心室細動をきたし死亡．

【検索希望事項】

状態悪化の原因，肝不全の原因，呼吸不全の原因

【剖検診断】

1. 全身性水痘帯状疱疹ウイルス感染症．
2. 全身性エリテマトーデス，Sjøgren 症候群，RA，間質性肺炎に対する免疫抑制療法中の状態．

【剖検所見】

A. 全身性 VZV 感染症．

1. 多臓器（肺，肝，食道，脾臓，副腎，骨髄）のウイルス感染所見．
   ①びまん性肺胞障害（580 g/505 g）：2 型肺胞上皮や血管内皮に，封入体をもつ感染細胞多数あり．広範な硝子膜形成あり．
   ②急性肝炎（1,150 g）：肝細胞の変性と巣状壊死が目立つ．残存する肝細胞に封入体を散見する．線維化は目立たない．
   ③脾臓（65 g）：内皮細胞に封入体をもつ感染細胞が目立つ．
   ④食道炎：広範なびらんあり．扁平上皮に封入体をもつ感染細胞あり．多核巨細胞も散見される．
   ⑤副腎（5 g/3.5 g）：萎縮する．副腎皮質の細胞に封入体をもつ感染細胞を散見する．リンパ球主体の軽度炎症を伴う．
   ⑥骨髄：hypocellular bone marrow．封入体を疑う細胞あり．

B. 全身性エリテマトーデス，Sjøgren 症候群，RA，間質性肺炎に対する免疫抑制療法中の状態．

1）間質性肺炎：上記びまん性肺胞障害の背景に，虚脱・瘢痕化し，器質化を伴う．蜂巣肺の所見はなし．
2）唾液腺（顎下腺）：活動性のリンパ球や形質細胞浸潤は剖検時はなし．
3）滑膜（膝関節）：やや絨毛状となる．ごく軽度のフィブリン沈着あり．炎症細胞浸潤は剖検時ほとんど認めない．

C. その他の所見

1. 心臓（330 g）：線維化，炎症細胞浸潤ともに目立たない．冠状動脈に有意な狭窄は認められない．
2. 腎臓（145 g/140 g）：糸球体は保たれており，ループス腎炎の所見なし．
3. 皮膚，リンパ節：食道周囲，大動脈周囲のリンパ節に封入体は認められない．

【病理所見まとめ】

1. 全身性 VZV 感染が認められ，肺，肝臓，脾臓，食道，副腎，骨髄に核内封入体を認めた．免疫組織化学的に，VZV を染色した際陽性像を呈した．いずれも急性期の変化と考えられ，時期的にも急な状態悪化と対応する所見と考えられる．免疫低下状態に，VZV 感染を起こすとウイルス血症から皮膚の汎発性水痘や多臓器障害をきたし，致死的となる場合がある．まれに皮疹の出現を欠いたまま全身播種性の VZV 感染症をきたす例が存在することが文献でも報告されている．本例でも皮膚症状の出現がなかったために，早期に VZV 感染を示唆することが困難であったと考えられる．
2. 肝臓には急性肝炎の状態を認めた．
3. 肺にはびまん性肺胞障害の背景の状態を認め，呼吸状態の悪化と対応する所見．背景の間質性肺炎については，膠原病関連の間質性肺炎を考える所見．
4. 死因は，ウイルス感染に伴うびまん性肺胞障害，急性肝炎，ウイルス血症により，呼吸不全，肝不全，循環動態の悪化をきたし死亡にいたったと考える．

臨床画像

図 1．ARDS 発症時の胸部単純 X 線像

	入院日	1 日目		入院日	1 日目
WBC	13.5	8.8	TP	6.4	6.4
RBC	407	436	Alb	4.1	3.8
Hb	13.3	14.4	BUN	15	23.7
Ht	40.2	42.8	CPK	0.42	0.38
PLT	7.5		尿酸	3.4	
RET	14.9		Na	133	130
			K	3.6	3.9
PT	18.3	25.6	Cl	98	96
PT コントロール	10.1	10.2	Ca	8.8	
PT–INR	1.69	2.29	LDH	2277	6570
APTT	29.8	48.3	AST	348	1517
APTT コントロール	27	26.4	ALT	140	888
Fib	183	29	γ–GTP	72	207
D-dimer	101.9	600 以上	ALP	188	
			TB	1.4	2.4
			CK	224	243
			CRP	0.24	1.4

表 1．入院時と死亡日 (1 日目) の血液検査所見．肝機能障害と凝固障害が高度である

病理画像

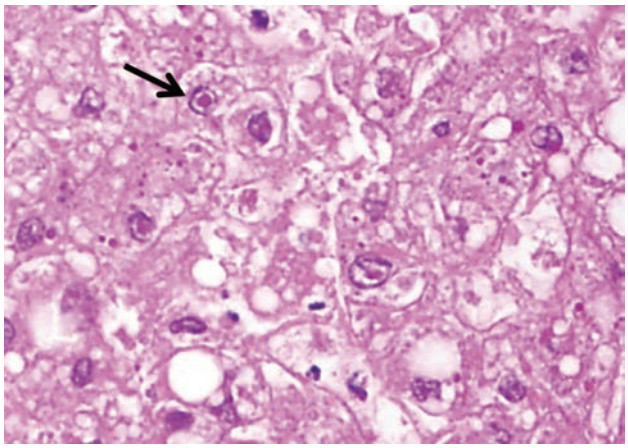


図 2．肝臓病理組織像（HE 染色）．肝細胞に核内封入体をもつ感染細胞を認める，巣状壊死を多数認める．

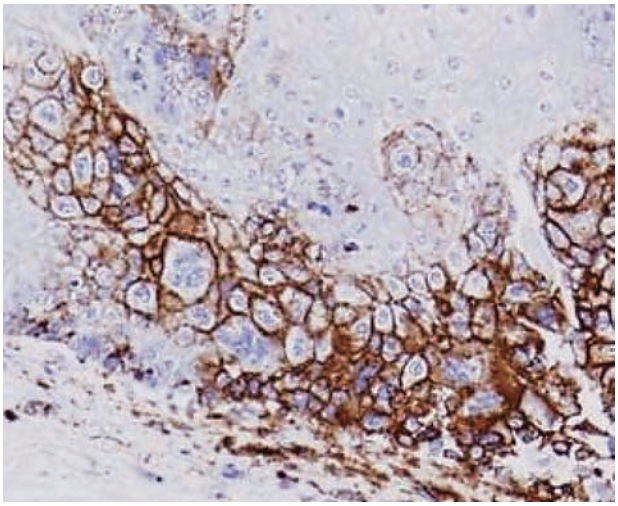


図 3．食道びらん部位の VZV 抗体を用いた免疫組織化学像．VZV の免疫組織化学は，通常の手法では核内封入体は染色されず，周囲間質のみが陽性となることがあり，本例でも，封入体をもつ上皮細胞の周囲間質に陽性となる．

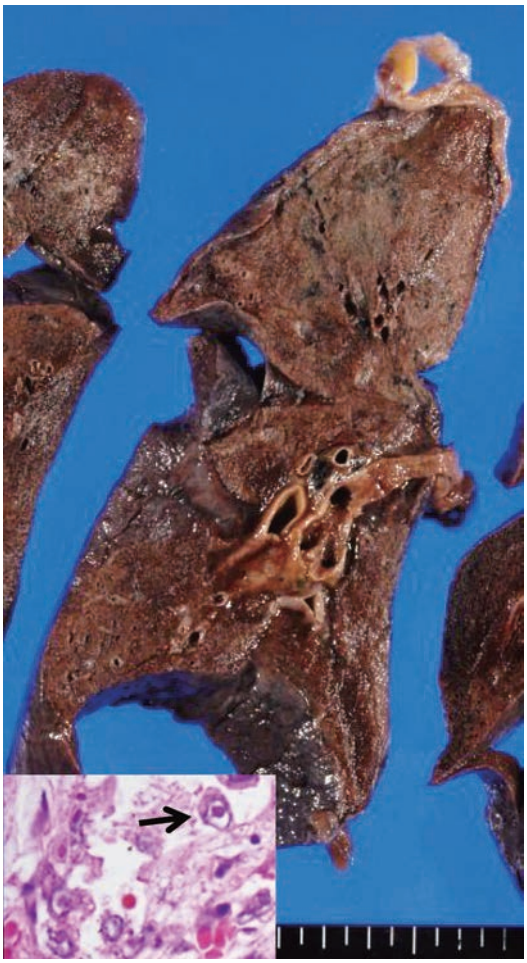


図 4．肺割面摘出肉眼標本と病理組織像（HE 染色）．全体に硬度を増した状態，発赤あり，蜂巣肺の所見はない．組織学的には，核内封入体をもつ感染細胞を多数伴う（挿入図），時相の新しいびまん性肺胞障害がある．また，時相の古い線維化を伴う間質性肺炎が混在して存在する．

剖検症例紹介　症例 No.14

多系統萎縮症により経過観察中に，異物による窒息で心肺停止に陥り死亡した症例

剖検依頼科：神経内科

【概要】 多系統萎縮症（MSA–P）により経過観察中に，突然心肺停止に陥った症例．中枢神経の所見として，線状体黒質，オリーブ橋小脳，視床下核など多系統にわたる萎縮・変性がみられ，組織学的にも glial cytoplasmic inclusion（GCI）という特徴的所見が確認され，多系統萎縮症として矛盾しない所見が認められた．また剖検時，喉頭入口部に食物残渣様異物が認められ，これによる窒息が心肺停止の原因と考えられた．

【症例】 78 歳，女性．

主　訴：歩行障害

家族歴：父（胃癌），母（狭心症），父の兄・姉・妹（脳出血），従兄弟（Parkinson 病）

既往歴：高血圧（60 歳頃），失神（75 歳），冠動脈硬化症（75 歳）．

生活歴：特記事項なし．

【臨床経過】

4 年前：いびき，睡眠時の異常行動を指摘される．

3 年前：睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診断にて CPAP 開始．繰り返す意識消失発作も見られるようになった．

2 年前：歩行障害，巧緻運動障害，筋強直などが出現．MSA–P の診断にて，L–Dopa，タルチレリン水和物（セレジスト）投与開始．

8 ヵ月前：効果が得られず，MSA–P に対する臨床試験を希望され参加した（図 1，2）．このとき，何とか立って，数歩歩ける状態．

入院時：定期評価目的にて当院入院．MSA–P の悪化が見られ，ほとんど自力での動作が見られないほど，寡動が悪化していた．起立時および食事での血圧低下が激しく，薬剤の調整などが行われた．誤嚥も見られたため経口摂取が危険であること，胃ろう造設の対策などを何度も説明したが，ご本人の強い希望があり，やむなく経口摂取を継続していた．

1 ヵ月後：早朝に心肺停止状態で発見され，死亡確認（図 3）．

【検索希望事項】

多系統萎縮症の状態，心肺停止の原因．

【剖検診断】

1. 多系統萎縮症．
2. 喉頭入口部の食物残渣様異物．
3. 左室肥大．

【剖検所見】

A. 多系統萎縮症（脳全体：1,140 g，左脳：570 g，左大脳：510 g，脳幹・小脳 60 g）［図 4，5］．

1. 線条体黒質変性
   ①線条体：被殻は褐色調の変色，萎縮が目立つ．GCI，神経細胞の小型化，グリアの増生あり．
   ②黒質：脱色素は軽度～中等度．青斑脱色素は高度で，黒質より強い．黒質の神経細胞の減少，脱色素が認められる．
2. オリーブ橋小脳萎縮
   ①下オリーブ核：膨らみの減少，輪郭の不明瞭化がみられ，変性，萎縮を呈する．
   ②橋：下方・側方に高度の萎縮あり．GCI が認められる．
   ③小脳：萎縮が目立ち，歯状核外側の白質容量の減少を伴う．GCI が確認される．
3. 視床下核の変性：視床下核は境界が不明瞭化している．神経細胞が脱落・減少・小型化がみられる．視床，海馬，扁桃体は著変なし．

B. 喉頭入口部の食物残渣様異物（図 6）

解剖時，喉頭入口部に食物残渣様の異物が認められた．後輪状披裂筋，外側輪状披裂筋，甲状喉頭蓋筋，横隔膜，腸腰筋に明らかな萎縮なし．右大腿筋に軽度の筋原性萎縮が認められる．

C. 左室肥大（心臓：375 g）［図 7］

重量増加あり．割面にて左室壁の著明な全周性肥厚を認める．心筋細胞に明らかな肥大はなく，心筋細胞の配列の乱れは目立たない．冠動脈の狭窄率は LAD50%，LCX70%，RCA30%．LAD に 20 mm 大のステント留置あり．

【病理所見まとめ】

1. 多系統萎縮症の状態：線状体黒質の変性，オリーブ橋小脳の萎縮，視床下核の変性など多系統にわたる萎縮・変性の所見が認められた．また組織学的にも GCI が多数認められ，多系統萎縮症として矛盾しない．
2. 心肺停止の原因：剖検時，喉頭入口部に食物残渣様異物が認められ，これによる窒息が直接死因と考える．異物が詰まった原因として，嚥下機能の低下や胃内容物の逆流が疑われる．肺には誤嚥のあとが認められ，生前より誤嚥を繰り返していたと推測される．中枢性の呼吸不全や声帯麻痺を積極的に示唆する所見は明らかには認められなかった．右大腿筋の萎縮は廃用性萎縮の可能性を考える．左室肥大の原因は高血圧を第一に考える．

臨床画像

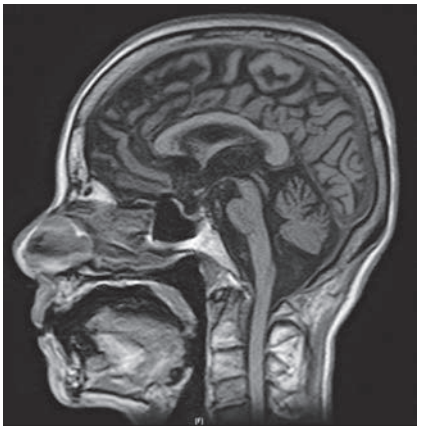


図 1. 入院 8 ヵ月前の頭部 MRI 矢状断像. 橋・小脳の萎縮を認める.

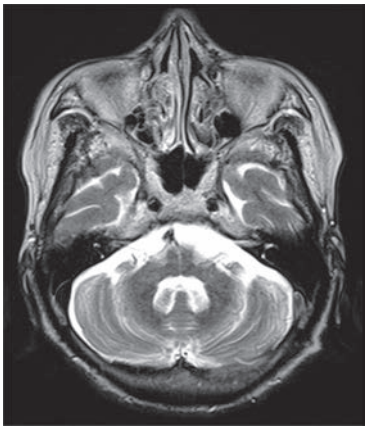


図 2. 入院 8 ヵ月前の頭部 MRI 冠状断像. 橋・小脳の萎縮がみられる.

図 3. 入院 1 ヵ月後の胸部単純 X 線像. 軽度の肺炎像, 心肥大がある.

病理画像

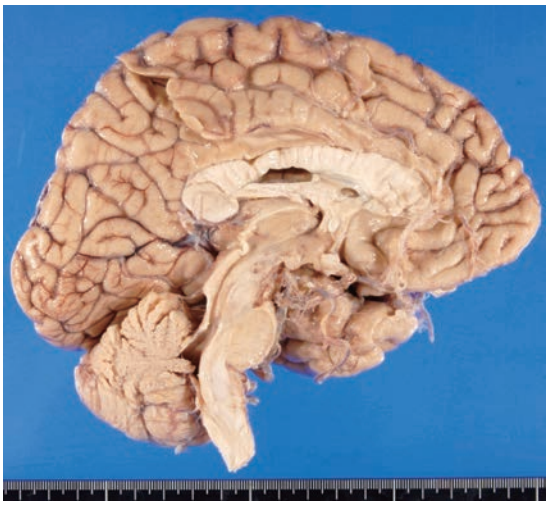


図 4. 左脳矢状断面摘出肉眼標本. 橋・小脳の萎縮が目立つ.

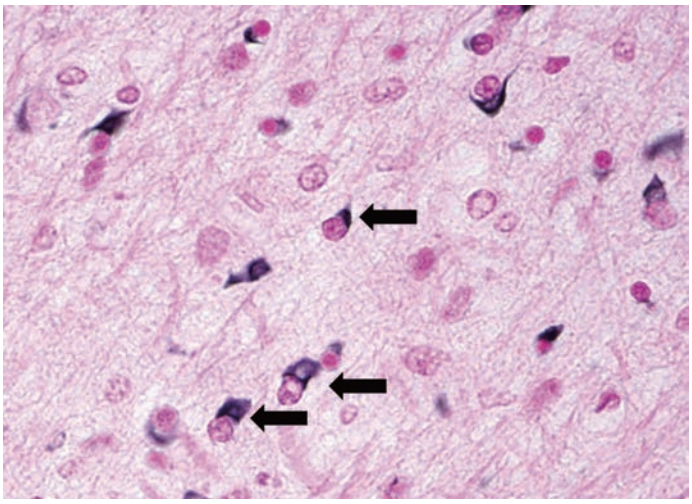


図 5. Gallyas 染色による病理組織像. 多系統萎縮症の特徴的所見である GCI が確認される.

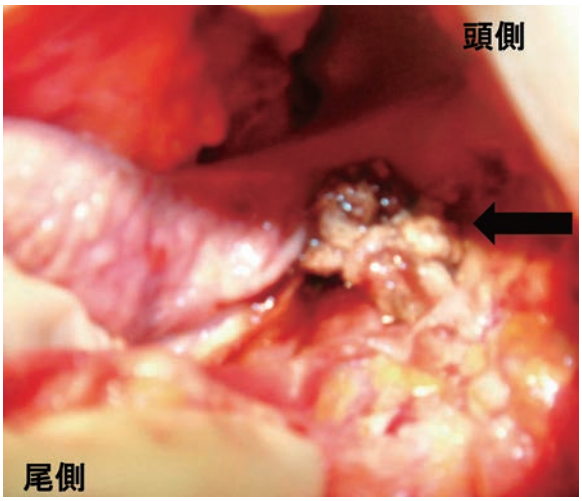


図 6. 喉頭入口部に認められた食物残渣様異物. 心肺停止の原因と思われる.

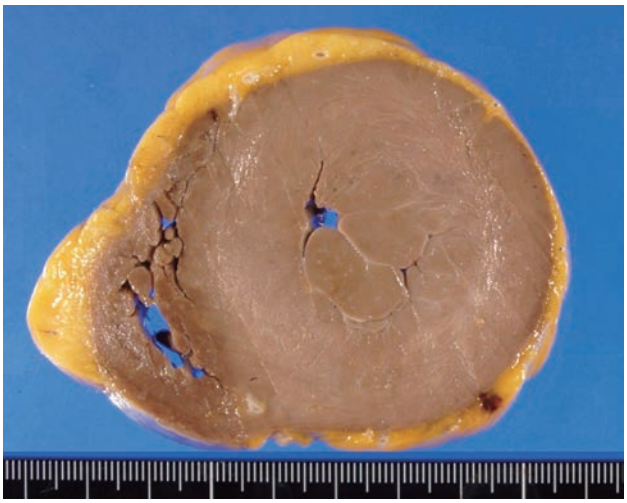


図 7. 心臓の摘出肉眼標本（割面）. 左室壁が全周性に肥厚している.

剖検症例紹介　症例 No.15

子宮内膜間質肉腫の右肺・縦隔への再発転移により呼吸不全を伴い死亡した症例

剖検依頼科：周産女性科

【概要】 20 年前に手術された子宮内膜間質肉腫の縦隔への転移再発巣が肺を圧排，また気管内に直接浸潤することにより気道を閉塞し，呼吸不全をきたし死の転帰をとった 1 剖検例．腫瘍細胞の形態は 20 年前とほぼ同様であったが，子宮内膜間質マーカーである CD10 の発現が減弱し，細胞増殖のマーカーである Ki–67 陽性率が 1% 以下から 70% と著明に上昇していた．再発巣が原発巣よりも悪性度をより増していたことを客観的に物語る興味深い症例であった．

【症例】 64 歳，女性．

主　訴：呼吸苦．

生活歴・家族歴：特記事項なし．

既往歴：子宮内膜間質肉腫．

【臨床経過】

20 年前：当院婦人科にて広汎子宮全摘術（low grade endometrial stromal sarcoma：ESS）を受ける．化学療法後，以後 1993 年まで経過観察されていた．

6 ヵ月前：咳嗽出現，近医を受診し縦隔腫瘍を指摘される．

4 ヵ月前：縦隔腫瘍摘出術（他院）．ESS の再発が疑われた．

入院時：当院婦人科を紹介され受診．MPA 療法を行ったが，腫瘍は急速に増大し，best supported care の方針となる．

1 ヵ月後：その後呼吸状態は徐々に悪化し，死の転帰をとった．

【検索希望事項】

縦隔腫瘍の組織学的診断，呼吸不全の原因，転移の有無．

【剖検診断】

子宮内膜間質肉腫・広汎子宮全摘術後，縦隔・肺転移．

【剖検所見】

［既往標本］（広汎子宮全摘材料，1992 年）

Endometrial stroma sarcoma of the uterus

［剖検時の所見］

A．子宮内膜間質肉腫の再発

1. 縦隔転移：腫瘍の局在は上縦隔～前縦隔が主体で，右側肺実質上葉に圧排性に広がる．右側主気管支周囲に腫瘍を認め，一部気管内に穿破，浸潤し，気道を閉塞するように腫瘍が突出する．組織学的には好酸性の乏しい細胞質を有し，紡錘形～類円形の細胞が比較的密に増殖する．免疫組織学的に腫瘍細胞の形態は 1992 年の既往標本とほぼ同様であるが，内膜間質細胞のマーカーである CD10 の染色性が低下していた．また，Ki–67 陽性率も 1% 以下であったものが，70% に上昇していた．
2. 左肺転移：左肺に紡錘形細胞の増殖からなる 1 mm 大の顕微鏡的な転移を認める．
3. 広汎子宮全摘後，局所再発なし．

【病理所見まとめ】

1. 20 年前に手術された ESS の縦隔，肺への再発・転移．
2. 縦隔転移巣：右側上・前縦隔主体に肺実質を圧排するように増殖し，右側主気管支に穿破・浸潤し，気道内に腫瘍が突出していた．
3. 肺転移：左肺に顕微鏡的な転移を少数認めるのみであった．
4. 広汎子宮全摘術後，局所再発は認められなかった．
5. 腫瘍細胞の形態は 20 年前とほぼ同様であるが，子宮内膜間質マーカーである CD10 が減弱し，細胞増殖のマーカーである Ki–67 陽性率が 1% 以下から 70% と著明に上昇し，再発巣のさらなる悪性転化が示唆された．
6. 腫瘍の直接浸潤による気道閉塞による呼吸不全が直接死因である．

臨床画像

図 1. 当院入院時の胸部造影 CT 前額断像.

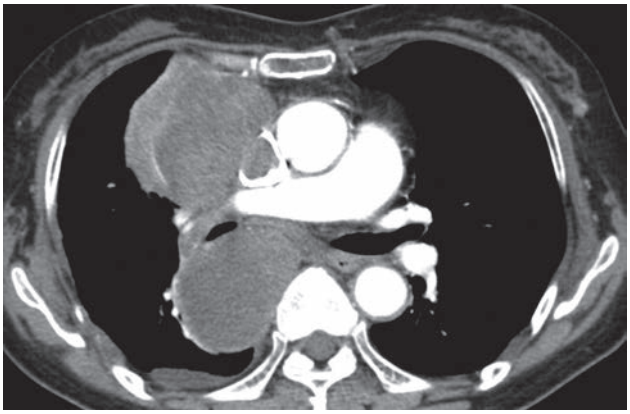


図 2. 当院入院時の胸部造影 CT 横断像

病理画像

図 3. 摘出肉眼標本. 縦隔腫瘍が気管に浸潤, 内腔に達している.

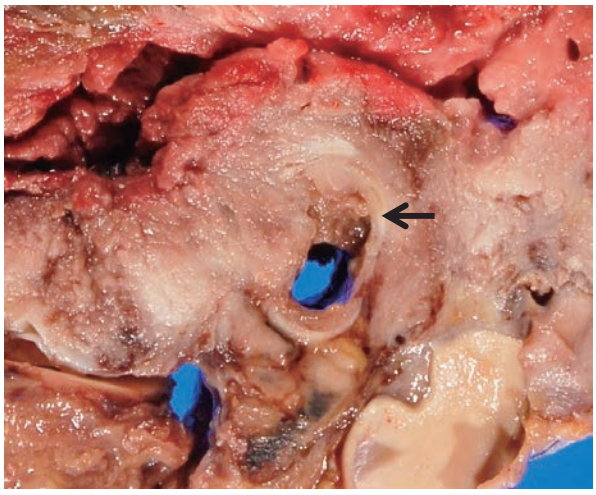


図 4. 摘出肉眼標本. 気管浸潤部の拡大

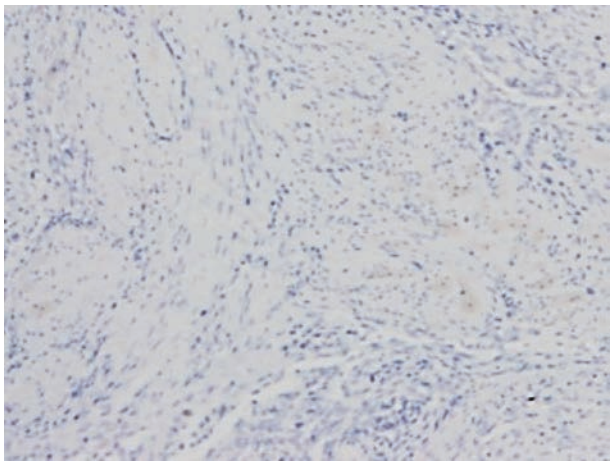


図 5. 20 年前の Ki-67 染色像（細胞増殖のマーカー）1% 未満.

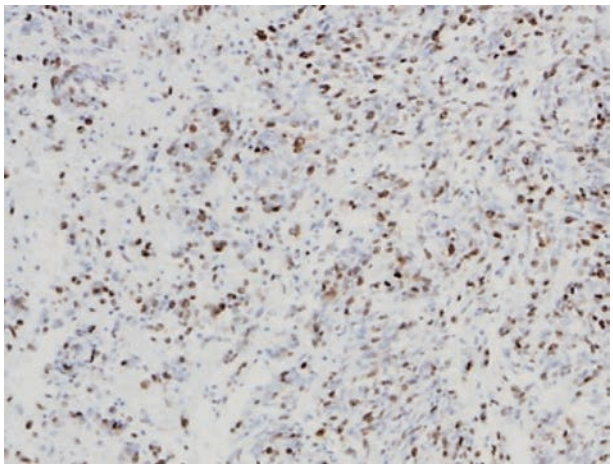


図 6. 剖検材料の Ki-67 染色像（細胞増殖のマーカー）70%.

剖検症例紹介　症例 No.16

陳旧性心筋梗塞による慢性心不全を背景として，前立腺癌放射線治療後に膀胱出血をきたし死亡した症例

担当者：循環器内科

【概要】陳旧性心筋梗塞を背景とした慢性心不全と，前立腺癌に対し放射線治療歴のある症例．剖検時，膀胱には出血性膀胱炎に相当する所見を認めた．一般に放射線晩期障害として出血性膀胱炎が起こることが知られており，本例の膀胱出血も放射線治療に起因すると考えて矛盾はない．本例では慢性心不全を背景として持続性の膀胱出血が合併し，心不全および腎不全の悪化をきたし死亡したものと考える．出血性膀胱炎は治療後 10 年経過して起こる例もあるとの報告があり，注意が必要である．

【症例】85 歳，男性．
主　訴：食事量低下，息苦しさ．
既往歴：糖尿病，高血圧，脂質異常症．
生活歴：喫煙歴あり．

【臨床経過】
18 年前：前壁中隔急性心筋梗塞を発症．
15 年前：CABG 施行（LITA–LAD，SVG–OM，SVG–D1，SVG–4PD2，GEA–4PD1）．
13 年前：TUR–P にて前立腺癌を指摘され，放射線治療歴あり．その後心不全増悪を繰り返し糖尿病性腎症も増悪．
1 ヵ月前：食事量低下，息苦しさを自覚．
入院時：当院受診．体重増加とうっ血（+），心不全悪化と診断し入院．血尿高度，貧血（Hb10 程度）あり．
1 週間後：WBC，CRP 上昇があり，呼吸機能低下，代謝性アシドーシス，腎不全悪化．
その 1 日後：徐脈となり PEA．蘇生するも再度全身状態が悪化し死亡．

【検索希望事項】
CABG 後の心臓の状態，糖尿病性腎症の状態，前立腺放射線後の状態および放射線性膀胱炎の有無．

【剖検診断】
1. 陳旧性心筋梗塞，CABG 後の状態
2. 二重癌：①前立腺癌 TUR–P＋放射線治療後，②左腎淡明細胞型腎細胞癌．
3. 出血性膀胱炎．
4. 左腎動脈狭窄に伴う左腎萎縮．
5. 肺うっ血，巣状肺炎．

【剖検所見】
A. 陳旧性心筋梗塞，CABG 後の状態
左室壁は内膜側主体に全周色調蒼白．著明な線維化があり，とくに前壁は菲薄化する（図 2，3）．グラフト血管，吻合部著変なし．
B. 二重癌
1. 前立腺癌 TUR–P＋放射線治療後．
①前立腺の状態：［既往検体］（TUR–P）adenocarcinoma，［剖検時の状態］残存癌は認めず．前立腺は萎縮調．
②治療に関連すると思われる所見
出血性膀胱炎：膀胱粘膜に部分的な点状出血，少量の凝血塊あり．上皮は剝離が目立ち，粘膜下層に線維化や出血・血管増生とうっ血を認める．粘膜下層の多核ないし紡錘形の間質細胞増生が目立つ（図 4）．
2. 左腎淡明細胞型腎細胞癌（左腎 100 g）：左腎下極に 23 mm 大．
C. 左腎動脈狭窄に伴う左腎萎縮（左 100 g/右 140 g）
両腎とも表面分葉状かつ細顆粒状．左腎は萎縮調で皮質は菲薄化（図 5）．右腎には糸球体硬化を被膜直下主体に認め，残存糸球体にはびまん性病変あり（図 6）．結節性病変疑わしい．細動脈硝子様変化を少数認める．一方，左腎は糸球体硬化や尿細管の変性・萎縮が，間質には線維化や単核球浸潤が目立ち，左腎動脈起始部は粥状硬化で内腔狭小化強い．
D. 肺うっ血，巣状肺炎（左 460 g/右 470 g）
両肺とも背側主体に暗赤色調で軽度の含気低下があり，うっ血が主体．左上葉に 20 mm 大の白色硬化部を認め，腔内の線維化やマクロファージ主体の炎症細胞浸潤からなる．少し時間の経った肺炎像と思われる．
〈肺培養：右 *Enterococcus sp.* 1 コ G. N. F. GNR2 コ，左 G. N. F. GNR1 コ〉

【病理所見まとめ】
1. 陳旧性心筋梗塞を背景とした慢性心不全と，前立腺癌に対し放射線治療歴のある症例．剖検時心臓には左室全周性の陳旧性線維化を認め，膀胱には肉眼的に出血はあまり目立たないものの，組織学的には出血性膀胱炎に相当する所見を認めた．
2. 一般に放射線晩期障害として出血性膀胱炎が起こることが知られており，治療後 10 年経過して起こる例もあるとの報告があるため本例の膀胱出血も放射線治療に起因すると考えて矛盾はない．なお腎については糖尿病性腎症の所見のほか，とくに左腎には腎硬化症の変化も認めた．
3. 死因としては脳以外の検索で，肺塞栓や急性心筋梗塞，動脈解離など急変をきたすような器質的変化は認められなかったため，慢性心不全を背景として持続性の膀胱出血が合併し，心不全および腎不全の悪化をきたし死亡したものと考える．

前 目次へ 次

臨床画像

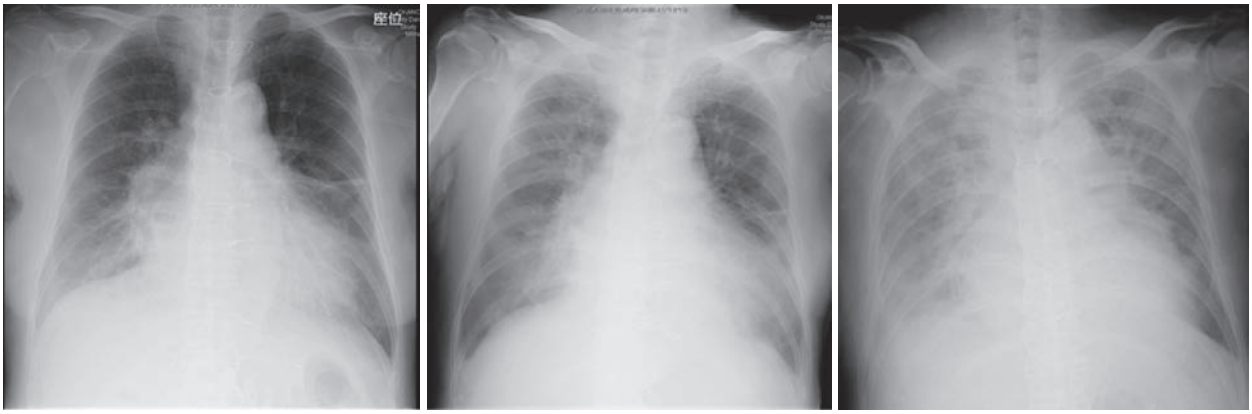


図 1. 入院後の胸部単純 X 線像の推移（左→右）. 心拡大や肺野透過性低下があり，うっ血の進行が考えられる.

病理画像

図 2. 心臓割面の摘出肉眼標本. 左室全周にわたる白色変化.

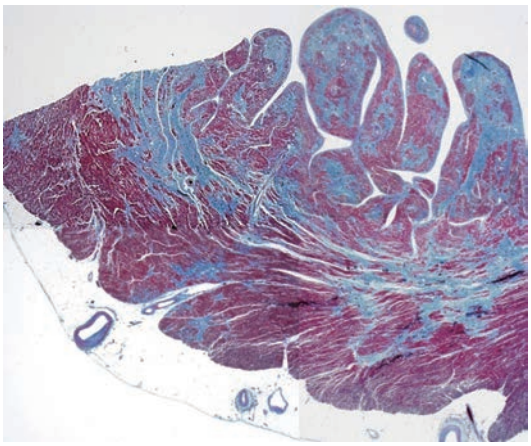


図 3. 心臓病理組織像.（Masson 染色）左室の線維化.

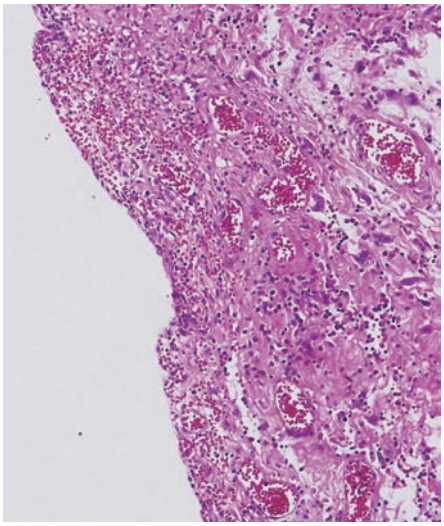


図 4. 膀胱粘膜出血部の病理組織像（HE 染色）

図 5. 腎臓の摘出肉眼標本（割面）. 皮質の萎縮がある. 左腎でとくに萎縮が強い.

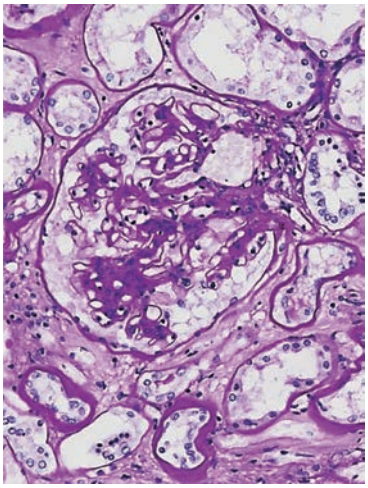


図 6. 糸球体 PAS 染色組織像. メサンギウムの増加がある.

剖検症例紹介　No.17

膵臓癌手術後に，局所再発による膵液漏から菌血症に陥り死亡した症例

剖検依頼科：肝胆膵外科

【概要】膵臓癌で膵頭十二指腸切除術を行ったが，再発をきたし死亡した症例．膵臓癌は肝門部を首座とし，肝，胃，残膵に浸潤する局所再発巣を形成していた．多発肝，肺転移も認められた．また，全身諸臓器に菌塊がみられ，菌血症の状態であった．侵入門戸としては，腫瘍浸潤により形成されたと思われる膵液漏部の可能性が高い．膵癌の再発や膵液漏による悪液質，巨大な転移巣に起因する肝不全，癌性リンパ管症および肺炎による呼吸障害が直接死因と思われる．

【症例】75 歳，男性．

主　訴：全身状態悪化．

家族歴：特記事項なし．

既往歴：胃潰瘍穿孔にて胃切除（B-Ⅰ再建）［49 歳］，脳梗塞（60 歳），潰瘍性大腸炎（70 歳，薬物治療）．

生活歴：喫煙歴 30 本/日×30 年，飲酒歴ビール 500 ml/日．

【臨床経過】

1 年前：食欲低下，黄疸を主訴に来院．膵頭部癌と診断され，膵頭十二指腸切除施行（図 1，2）．

11 ヵ月前：胃十二指腸動脈瘤からの出血あり．開腹止血，予防的総肝動脈塞栓施行．膵液漏あり．

5 ヵ月前：多発肝転移再発，肺転移の疑いで，化学療法（GEM）開始（図 3）．

4 ヵ月前：再度膵液漏出現し，ドレナージ施行．

入院時：全身状態悪化により入院後，膵液漏に伴う瘻孔出現．

1 ヵ月後：全身状態が悪化し死亡．

【検索希望事項】

浮腫の原因，脳梗塞を起こしうる疾患，血便の原因，敗血症の所見，直接死因．

【剖検診断】

1. 膵癌，膵頭十二指腸切除後再発，膵液漏，多発肺肝転移．
2. 予防的総肝動脈塞栓術後．
3. 気管支肺胞肺炎．
4. 菌血症の疑い．
5. 著明なるいそう．

【剖検所見】

A．膵癌，膵頭十二指腸切除後再発，膵液漏，多発肺肝転移

1. 原発巣（他院）：膵頭部癌，TS2（32×30×25 mm），浸潤型，T3，CH（+），DU（+），S（−），RP（−），PV（−），A（−），PL（−），OO（−），N1，M0，stage Ⅲ．
2. 膵癌再発：膵頭十二指腸切除および Child 法による再建後の状態．肝門部に低分化管状腺癌があり，肝実質，膵管空腸吻合部周囲，門脈本幹，横隔膜，胃を包含する 6×5 cm の一塊状腫瘤を形成する（図 4，7）．
3. 膵液漏：膵管空腸吻合部近傍で主膵管開口部が腹腔内に露出し，膵吻合部空腸は穿孔し，周囲に腸内容物と壊死物が充満する．上腹部正中に 4 cm 大の瘻孔を形成している．
4. 血行性転移：多発肝転移，肺転移あり（図 5，6）．
5. リンパ行性転移：腎動脈周囲，傍大動脈，気管支周囲，両側肺門．

B．予防的総肝動脈塞栓術後

総肝動脈起始部がコイル状の塞栓物で閉塞し，ゾンデが進行しない状態であった．総肝動脈周囲に腫瘍浸潤あり．

C．気管支肺胞肺炎

両肺ともに重量を増す．両肺下葉背側で，肺胞腔内に好中球浸潤と細菌，真菌を認める．器質化に乏しい．

D．菌血症の疑い

心筋筋束内，脾臓，両側副腎，肝臓内に細菌や真菌の顕微鏡的な増殖巣を認める．組織反応は乏しい．

【病理所見まとめ】

1. 膵癌は，肝門部を首座とし肝，胃，残膵に浸潤する局所再発巣と，多発肝転移，多発肺転移を形成する．死亡 5 ヵ月前に再度出現した膵液漏は，腫瘍再発の時期と部位が一致することより，腫瘍浸潤に伴う再発と考える．
2. 全身諸臓器に菌塊がみられ，菌血症の状態だったと考えられる．侵入門戸としては，膵液漏部からの可能性が高い．
3. 膵癌の再発や膵液漏による悪液質，巨大な転移巣に起因する肝不全，癌性リンパ管症および肺炎による呼吸障害が主要な直接死因である．

臨床画像

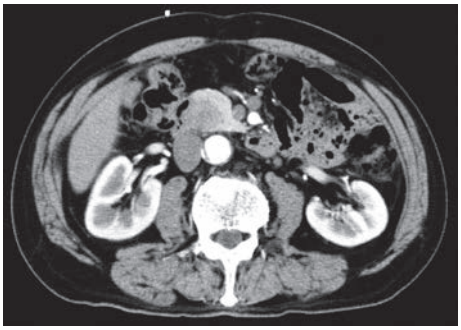


図 1. 入院 1 年前の腹部 CT 冠状断像．膵頭部に膵実質より弱い造影効果を伴った 16 mm 大の腫瘍性病変を認める．総胆管・主膵管合流部の上方にあり，総胆管を圧排している．

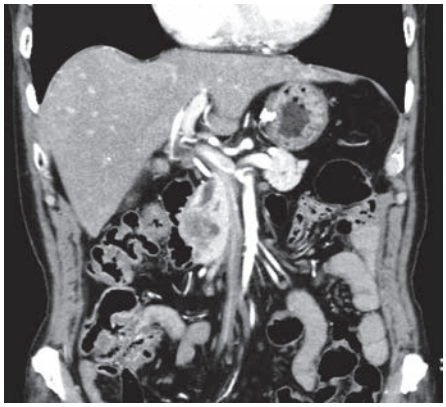


図 2. 入院 1 年前の腹部 CT 前額断像

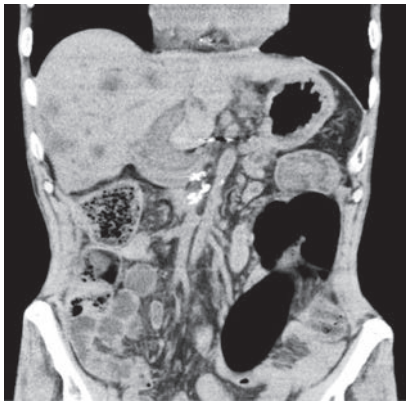


図 3. 入院 5 ヵ月前の腹部 CT 前額断像．多発肝転移がある．

病理画像

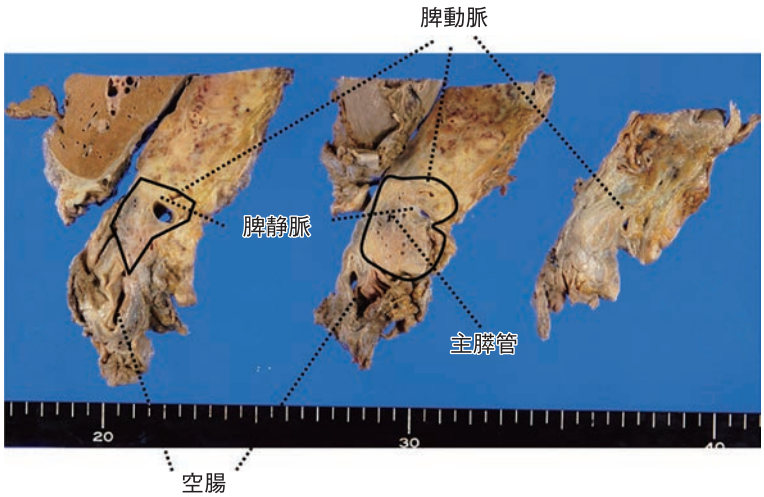


図 4. 摘出肉眼標本（膵癌再発巣の割面）．膵頭十二指腸切除，Child 法再建後である．再発巣は肝門部を主体に，肝実質，膵管空腸吻合部周囲，門脈本幹，横隔膜，胃を包含する 6×5 cm の一塊状腫瘤を形成している．

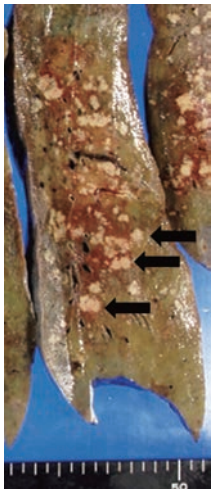


図 5. 肺の摘出肉眼標本（前額断面）．癌の転移巣を多数認める．

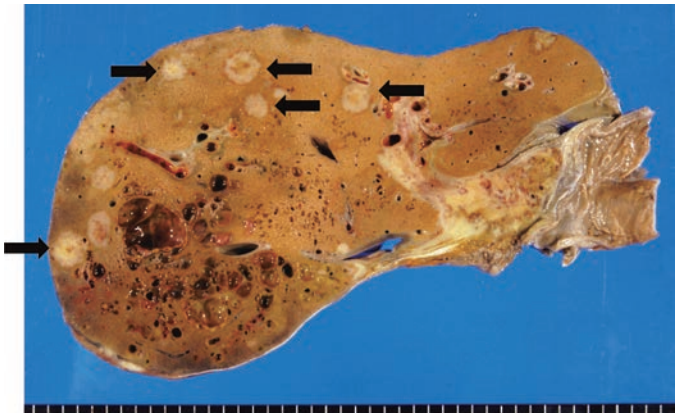


図 6. 肝臓の摘出肉眼標本（割面）．癌の多発転移を認める．

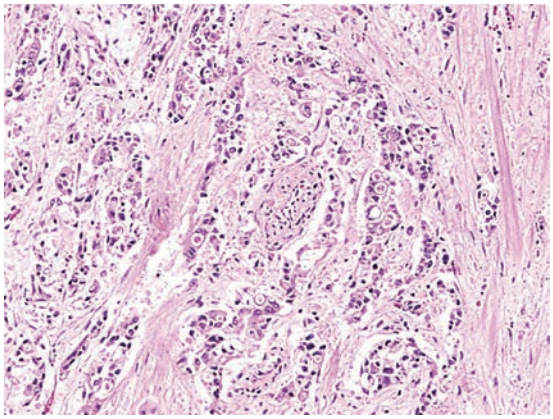


図 7. 病理組織像（HE 染色）．膵癌の組織型は低分化管状腺癌．

剖検症例紹介　No.18

リウマチ熱が原因と思われる僧帽弁狭窄による慢性心不全が増悪して死亡した症例

剖検依頼科：循環器内科

【概要】 リウマチ熱が疑われる症状から約 30 年経過の後，僧帽弁狭窄に伴う慢性心不全の症状が出現．心房細動の発症を伴って徐々に心不全が悪化し，さらに約 15 年経過した時点で呼吸困難により入院．高度の心不全に急性腎不全を合併し，内科的治療への反応が乏しくなり死亡にいたった．剖検所見では，リウマチ熱に特徴的といえる僧帽弁の形態変化がみられ，僧帽弁狭窄に起因するであろう三尖弁輪の拡張，心肥大，肺高血圧などの所見があった．腎臓・脾臓には多発梗塞巣がみられた．死因となった高度なうっ血性心不全や，多発梗塞巣の塞栓源となった左心房の血栓，続発性肺高血圧症など，高度の僧帽弁狭窄からさまざまな病態が派生した症例である．

【症例】 79 歳，女性．
主　訴：動悸，息切れ．
家族歴：特記事項なし．
既往歴：甲状腺機能低下症（79 歳）．
生活歴：喫煙歴，飲酒歴ともになし．

【臨床経過】
45 年前：原因不明の発熱で 40 日間入院．
30 年前：労作時息切れが出現，僧帽弁狭窄による慢性心不全と診断された．
時期不明：心房細動が出現し以後継続．
入院時：湿性咳嗽，呼吸困難により緊急入院．中等度の僧帽弁狭窄症，重度の三尖弁閉鎖不全症，心房細動（図 2）による心不全に対し，β 遮断薬，抗凝固薬を投与．右冠動脈に 90% 狭窄があり，経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention：PCI）を施行．CT で両側腎梗塞所見あり，急性腎不全のため透析開始．
3 ヵ月後：徐脈（房室ブロック，接合部補充調律），心原性ショックとなり ICU 転床．人工呼吸器，昇圧薬，一時的ペースメーカー，持続血液透析により管理を行った．以後もショックを繰り返し，内科的治療にて対処．
4 ヵ月後：昇圧薬への反応乏しく，血圧低下，意識低下し死亡．

【検索希望事項】
心臓の状態，腎臓の状態（腎不全の原因は腎梗塞でよいか），治療中みられた下血の原因，死因．

【剖検診断】
1. リウマチ熱による僧帽弁狭窄症．
2. 多発腎脾梗塞

【剖検所見】
A. リウマチ熱による僧帽弁狭窄症
1. 心疾患（僧帽弁狭窄，両房拡大，両室肥大）
①弁膜症（図 3〜5）：僧帽弁先端部は 5 mm と著明に肥厚し，石灰化を伴う．とくに前尖の肥厚が強い．腱索の肥厚と短縮あり．交連部の癒合なし．三尖弁輪は拡張するが，弁尖の肥厚なし．大動脈弁は軽度肥厚，石灰化あり．肺動脈弁に著変なし．
②心肥大（485 g）：左房は 80×60×50 mm 大，右房は 70×60×60 mm 大と拡大著明．左室は心筋径 18 mm，平均心筋横径 27.2 μm と中等度肥大．右室は心筋径 8 mm，平均心筋横径 18.7 μm と軽度肥大．左室前壁中隔および乳頭筋に線維化巣が散在．
③左心耳内血栓（18 mm 大）
i）多発腎梗塞（左 130 g/右 145 g）［図 6］：両腎表面は粗大顆粒状．左腎中〜下極主体に複数の白色陥凹部あり．組織学的には皮質主体の境界明瞭な壊死がみられる．糸球体はおおむね保たれる．葉間動脈〜弓状動脈に中等度の内膜肥厚．
ii）脾梗塞（95 g）：被膜直下に白色調で境界明瞭な梗塞巣あり．
2. 右冠動脈ステント留置状態：右冠動脈起始部から 6 cm に 1.5 cm 長の金属ステントあり．左冠動脈に有意狭窄なし．
3. 他臓器所見
①ショック肝（1,140 g）：中心静脈周囲を主体とする肝細胞の変性脱落と線維化．
②続発性肺高血圧症（左 275 g/右 425 g）：拡張した小血管の房状増生，肺動静脈の拡張．
③両下腿浮腫軽度
④甲状腺乳頭癌（ラテント癌）：峡部〜右葉に厚い被膜形成を伴う 4 mm 大の乳頭癌．

【病理所見まとめ】
1. 僧帽弁は弁尖を主体とする肥厚・硬化により狭窄しており，リウマチ熱に起因する変化として矛盾しない．僧帽弁狭窄症は，両房の拡大および三尖弁輪の拡大，閉鎖不全症を引き起こし，心房細動および高度なうっ血性心不全を引き起こしたものと考えられる．
2. 肝には急性の肝細胞脱落のほかに，慢性的なうっ血をうかがわせる線維化が認められた．肺には肺高血圧の所見があった．
3. 多発腎梗塞，脾梗塞は，左心耳内の血栓が塞栓源と考えられる．
4. 両腎に多発梗塞がみられたものの，梗塞を免れた部分に糸球体は十分保たれており，常時透析を必要とするほどの腎不全を説明するには不十分である．腎前性や腎後性の要素も複合的にかかわったのだろう．
5. 下部消化管には血性内容物がみられたが，粗大な潰瘍性病変はなかった．抗凝固療法に伴って結腸，直腸にびまん性に oozing が起きていた可能性は考えられる．
6. 死因としては，高度なうっ血性心不全がかかわった可能性が第一に考えられるが，肺や肝臓など諸臓器にうっ血が目立たない点は典型的とはいえない所見である．

臨床画像

図 1. 入院時の胸部単純 X 線像

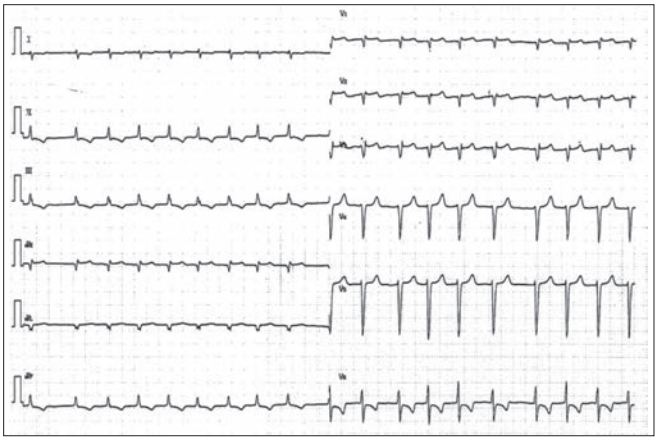


図 2. 入院時の心電図（心房細動）

病理画像

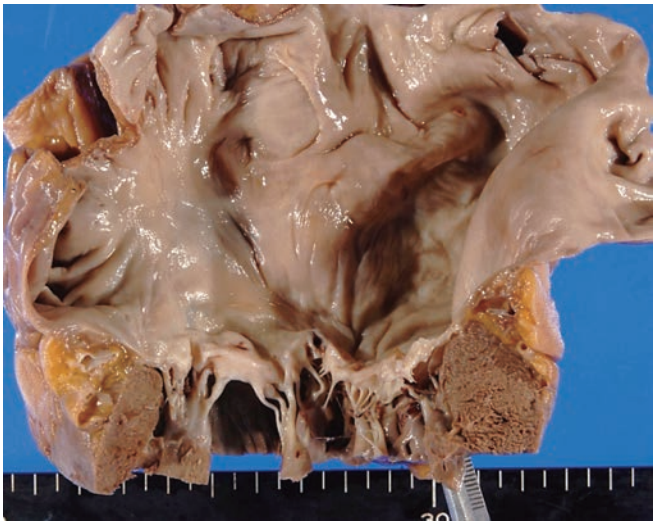


図 3. 摘出肉眼標本（1）．僧帽弁には弁尖を主体とする肥厚，石灰化がみられる．

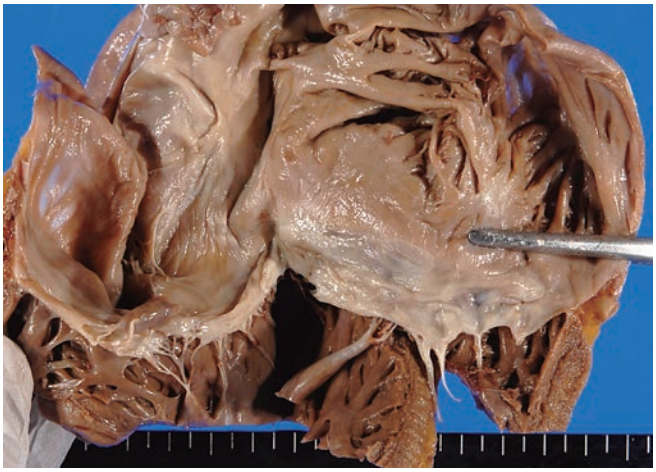


図 4. 摘出肉眼標本（2）．三尖弁輪は著明に拡張するも，弁自体に肥厚や石灰化はない．

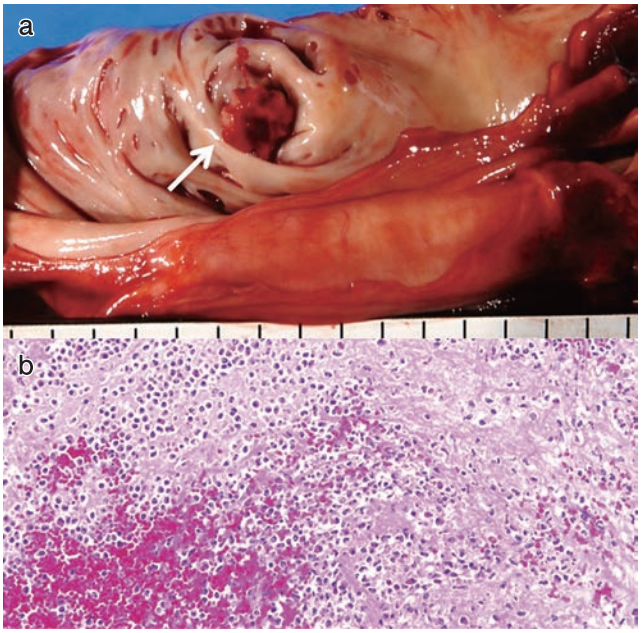


図 5. a：左心耳に血栓を認める（矢印）．b：血栓は器質化を伴っており，形成されてから日数が経過したものであろう．

図 6. 摘出肉眼標本（3）．両腎に多発梗塞がみられ，表面は凹凸を呈する．

剖検症例紹介　No.19（脳局所解剖）

上顎洞腺様嚢胞癌が術後 18 年に腫瘍の脱分化を疑う急速な全身転移をきたし死亡した症例

剖検依頼科：脳神経外科　　臨床担当医：河野　能久

【概要】

18 年前に上顎洞腺様嚢胞癌を発症．術後 10 年ほどしてから皮膚や肺転移が生じ，17 年後より多発脳転移を認めた．初発時は偽腺腔を多く形成し，一部に充実成分を伴うような癌であったが，再発時および解剖時にみられた多発脳転移巣についてはほとんどが充実成分からなり，強い核異型および凝固壊死を伴っていた．細胞の二相性は確認できなかった．Ki-67 の陽性率は初発時が 10% 程度に対し，再発時および剖検時は 50% を超えており，脱分化をきたし急速に全身転移を起こしたと考える．

【症例】 52 歳，男性．

主　訴：特になし．
家族歴：特記事項なし．
既往歴：特記事項なし．
生活歴：特記事項なし．

【臨床経過】

18 年前：上顎洞癌の診断で手術．病理組織像で腺様嚢胞癌の診断．
7 年前：眉間皮膚に転移，切除する．同年，肺に多発転移巣がみつかるが，経過観察の方針となる．
4 ヵ月前：右手麻痺出現，精査にて左頭頂葉の転移がみつかり手術施行．
3 ヵ月前：腫瘍からの出血があり，血腫除去術施行
1 ヵ月前：脳に多発転移が確認され，また，肺転移巣の増悪がみられた．
入院時：肺に加え，腰椎転移，全身リンパ節転移がみられた．当院入院（図 1〜3）．
1 ヵ月後：呼吸状態が悪化し，死にいたる．

【検索希望事項】

癌の性質，病変の広がり．

【剖検診断】

1. 左上顎洞腺様嚢胞癌多発転移
2. 錐体路 Waller 変性

【剖検所見】

A. 左上顎洞腺様嚢胞癌多発転移

1. 原発巣

既往標本にて粘液様基質を入れる偽腺腔を形成しながら増殖する腺様嚢胞癌（図 4）．一部に充実性増殖あり．
Ki-67 陽性率は 10% 以下（図 5）．
解剖時は外表および頭蓋底からの観察では原発部位周囲に局所再発を認めない．

2. 転移巣

①皮膚：肉眼的に頭皮に 9 mm 大および 7 mm 大の結節がみられ，転移と思われる．
②脳（1,590 g）：左優位に脳浮腫あり．最大の転移巣は左頭頂葉で 43×40×38 mm 大．周囲に出血と浮腫が目立つ．そのやや後方に黄色で空洞化を伴う箇所がみられ，治療後の変化と思われる．そのほか，肉眼的には左右後頭葉に各 1 個所，右側頭葉に 1 個所，左前頭葉に 1 個所，左右橋に 1 個所，小脳虫部に 1 個所，左右小脳半球に 1 個所の転移巣が，顕微鏡的にはさらに左島に 1 個所，左視床近傍にも 1 個所の転移巣が確認された．腫瘍の多くは充実性パターンをとり，ごくわずかに偽腺腔様構造がうかがわれる程度（図 6）．Ki-67 の陽性率は 50% 以上（図 7）．

2. 錐体路 Waller 変性

左頭頂葉より錐体で交差し，脊髄右側索を下降する経路，および錐体で交差せずそのまま左前索を下降する神経経路に脱髄所見がみられ，腫瘍による Waller 変性と思われる．

【病理所見まとめ】

初発時の上顎洞腺様嚢胞癌は偽腺腔を多く形成し，一部に充実成分を伴うような癌であったが，17 年後の再発時および解剖時にみられた多発脳転移巣についてはほとんどが充実成分からなり，強い核異型および凝固壊死を伴っていた．細胞の二相性は確認できなかった．Ki-67 の陽性率は初発時が 10% 程度に対し，再発時および剖検時は 50% を超えていた．以上の所見からは，脱分化をきたしたとして矛盾しないと考える．

臨床画像

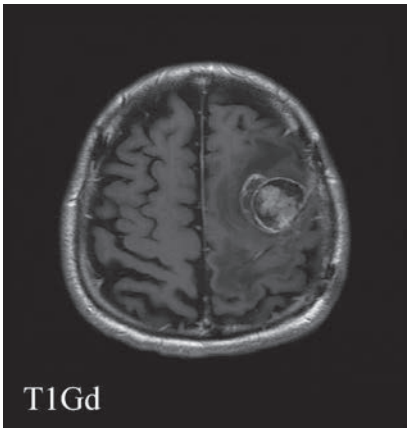


図 1. 入院時脳 MRI. 画像に示された左前頭葉の腫瘤のほか，20 個所以上の転移巣がある.

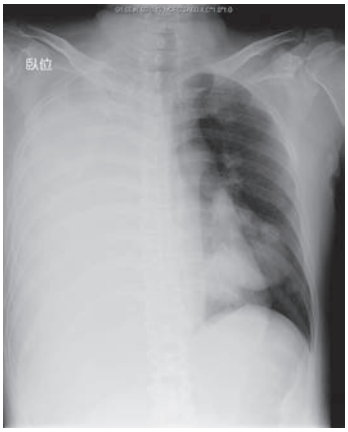


図 2. 入院時胸部単純 X 線像. 右肺の透過性の低下が目立つ.

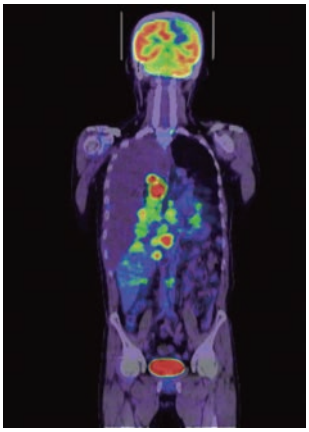


図 3. 入院時 PET. 脳，肺，胸膜，肝，右副腎，骨，右後頸部・右上内深頸リンパ節，甲状腺右葉に転移が疑われる.

病理画像

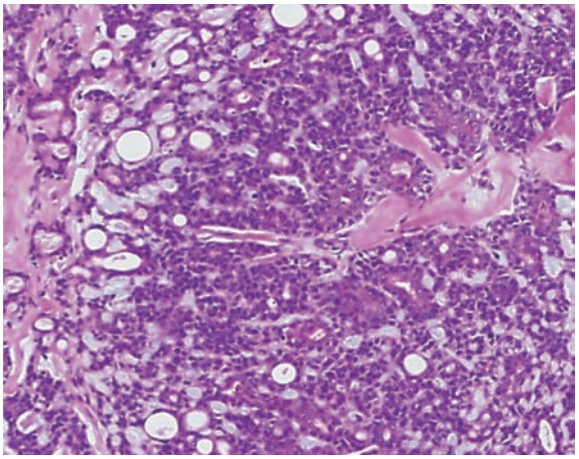


図 4. 初発時上顎洞原発巣の病理組織像（HE 染色）. 偽腺腔様構造がある.

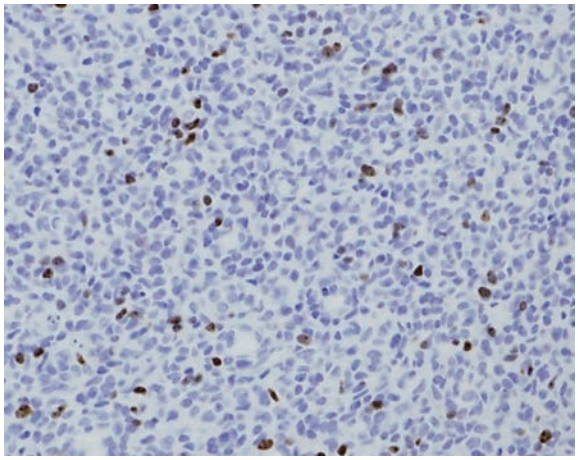


図 5. 初発時上顎洞原発巣の Ki-67 染色像. 陽性率 10% 以下

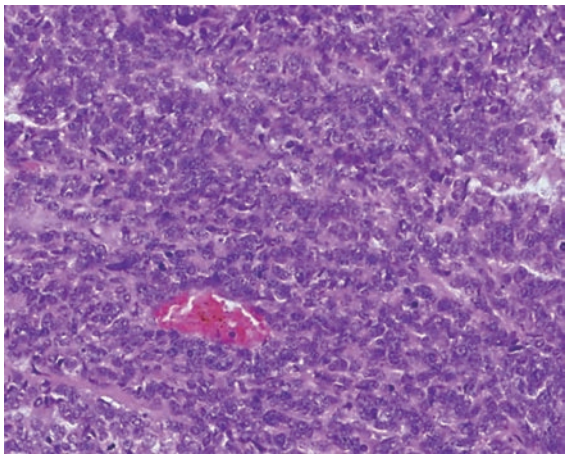


図 6. 再発時脳転移巣の病理組織像（HE 染色）. 偽腺腔様構造は不明瞭で充実性を呈する.

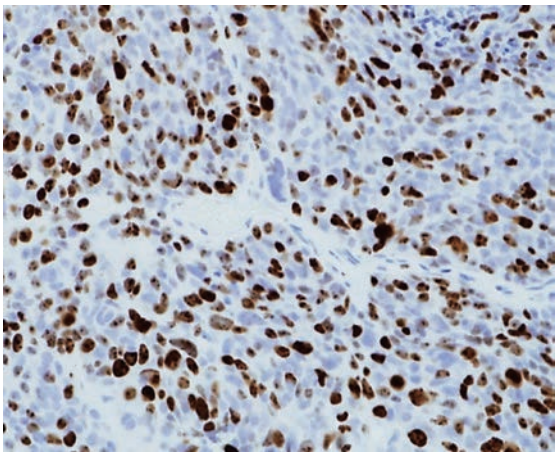


図 7. 再発時脳転移巣の Ki-67 染色像. 陽性率 50% 以上

剖検症例紹介　No.20

心臓手術後に発症したMRSA縦隔炎に対する抗生物質治療中に，真菌感染による敗血症を発症し死亡した症例

剖検依頼科：心臓血管外科

【概要】高度大動脈弁狭窄と不安定狭心症に対して，冠動脈バイパス術と大動脈弁置換術を行った80歳代女性．術後にMRSA感染による縦隔炎を発症し，創部のドレナージと抗生物質により，一時的には感染のコントロールがつくかにみえた．しかし，抗生物質治療中に真菌感染による敗血症を発症し，抗真菌薬治療も効果なく，急激な状態悪化をきたし死亡した．剖検では，真菌性感染性心内膜炎・縦隔炎の所見を認め，真菌性敗血症に矛盾しない状態であった．抗菌治療やドレナージにより感染のコントロールができている最中にも，薬剤のスペクトラムに入らない細菌や真菌への注意が重要であると再確認させられた症例であった．

【症例】80歳代，女性．

主　訴：胸部圧迫感

家族歴：特記事項なし．

既往歴：横断性脊椎炎（60歳頃），子宮全摘および右乳房切除（60歳頃，詳細不明），右大腿骨頸部骨折（2年前，人工骨頭置換）．

生活歴：喫煙歴はなし，飲酒歴は機会飲酒．

【臨床経過】

1ヵ月前：労作時胸部絞扼感を自覚，冠動脈造影で2枝の冠動脈に有意狭窄を指摘される．

入院時：安静時胸部絞扼感を自覚，左室造影により，高度大動脈狭窄を認め，手術の方針となり，当院へ転院搬送．

3日後：冠動脈バイパス術と大動脈弁置換術を施行．

2週間後：MRSA縦隔炎を発症，抗菌薬投与，ドレナージにて治療開始．

7週間後：上行大動脈穿孔があり上行大動脈置換，大網充填術を施行．

10週間後：真菌感染を発症，抗真菌薬を投与したが改善なく死亡．

【検索希望事項】

感染のフォーカスの検索，縦隔炎の程度，心臓の術後所見

【剖検診断】

1. *Candida albicans* 感染症，心臓術後

【剖検所見】

A. *C. albicans* 感染症，大動脈弁置換術，冠動脈バイパス術（CABG）および上行大動脈置換術後

1. 縦隔炎：胸部正中に，皮膚～皮下組織にかけて25 cm長の解放創あり．創内には大網が充填される．大網下には心臓表面あり．大網や心臓表面には，線維化，軽度炎症，真菌塊の付着あり．
2. 感染性心内膜炎：大動脈弁置換術（生体弁）および上行大動脈置換術後．大動脈生体弁に数mm大までの疣贅あり．疣贅は真菌の集塊よりなる．上行大動脈置換部には疣贅の付着なし．弁や血管に縫合不全なし．
3. 冠動脈の粥状硬化，CABG後：壁内に小線維化巣が散見される．広域の梗塞像は認めない．冠動脈は，LAD最大75%，LCX最大99%，RCA最大75%と有意に狭窄．心臓前面LADにほぼ並走し，心臓後面へ続くSVGが付着，#7と#15で冠動脈と吻合されている．SVG内部は中枢側～#7にかけて，器質化を伴う血栓が充満する．
4. 敗血症

①大動脈弁の疣贅からの培養検査で *C. albicans* を検出．

②全身所蔵器の真菌性膿瘍：数mm大までの真菌塊を含む膿瘍を心筋，腎臓，副腎，甲状腺，胃筋層内に認める．

③脾炎：脾臓重量75 g．著明に軟化する．組織学的に高度の好中球浸潤あり．

④真菌性の血栓：下大静脈に8 mm大の真菌塊を含み，一部器質化した血栓を複数認める．

⑤肺出血（左445 g/右835 g）：左胸腔に強固な癒着あり．末梢の肺動脈に真菌塊を含む血栓あり．同部の血管壁や周囲間質に好中球を伴う炎症・出血を認める．右下葉培養検査から *Penicillium sp.*，*C. albicans*，GNR，*B. cepacia*，*Capnocytophaga sp.* を検出．

【病理所見まとめ】

1. 縦隔に充填された大網に真菌塊の付着が多数認められた．Gram陰性菌もごく小数認められたが，主たる感染巣は真菌によるもので，死亡直前の縦隔炎については，*C. albicans* が原因と考えられる．また *C. albicans* による感染性心内膜炎および血管内血栓があり，真菌塊を実際に認める臓器は，心臓，腎臓，副腎，甲状腺，胃，空腸，肺と全身にわたっている．肺に関しては，血管内に真菌塊は散見されたが，明らかな大葉性肺炎やびまん性肺胞障害の所見を認めなかった．よって感染のフォーカスは縦隔・感染性心内膜炎で，それを元とし，全身性に広がったと思われる．
2. 直接死因に関しては，縦隔・感染性心内膜炎を契機とする敗血症を考える．また，心臓には心筋内に多数の真菌塊があり，大動脈弁（生体弁）に多数の疣贅の付着を認めたことから，心臓に機能的な障害が生じやすい状態であったことが予想される．
3. 心臓の術後の状態に関しては，明らかな縫合不全やグラフトの破綻，血栓は剖検時にはなかったが，置換した大動脈弁（生体弁）に多数の疣贅の付着を認めた．SVGについては，一部器質化した血栓が充満していた．SVGは上行大動脈置換術時に再建されていないため，血栓の所見はその臨床経過に矛盾しない．

臨床画像

図 1. 入院時の胸部単純 X 線像

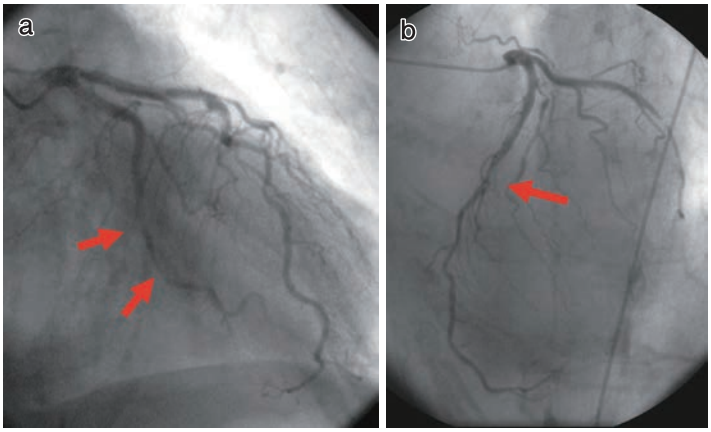


図 2. 冠動脈造影像. 2 枝病変, 矢印に狭窄部がある.

病理画像

図 3. 心臓術後の縦隔開放創術後所見. 内部に大網が充填された状態であり, 組織学的には真菌感染を伴う軽度炎症が残存する.

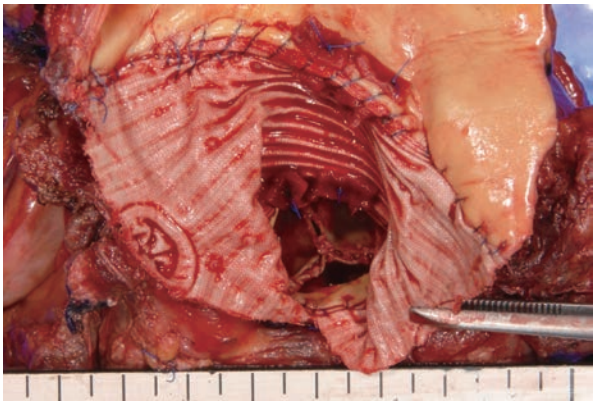


図 4. 大動脈弁置換後（生体弁）, 上行大動脈置換術後の術後所見. 生体弁には, 数 mm 大までの疣贅の付着を認める.

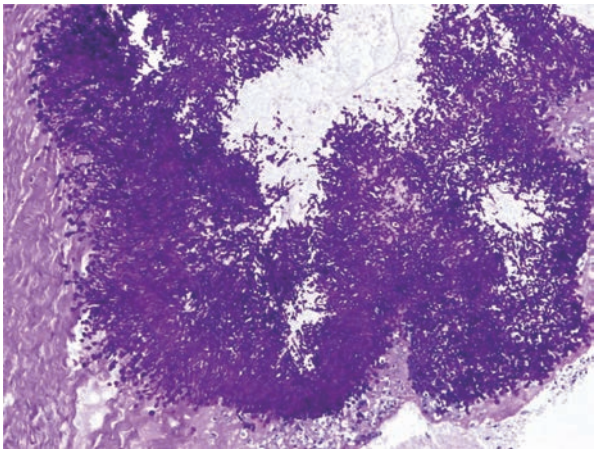


図 5. 病理組織像（PAS 染色）大動脈弁の疣贅. 多数のこん棒状真菌が認められる.

お茶の水醫學雑誌　60:377–394（2012）

髙村　聡人 博士（医学）　Akito Takamura

学位記番号　／乙第 1753 号　　学位授与　／平成 24 年 7 月 18 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

学位論文　／Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors（オートファジー欠損マウスは，多発肝腫瘍を形成する）
Genes & Development　第 25 巻第 8 号　795 頁～800 頁掲載　平成 23 年 4 月発行

論文審査委員／主査：教授　清水　重臣　　副査：教授　仁科　博史　　副査：准教授　明石　巧

〈論文要旨〉

オートファジーは細胞内のタンパク質やオルガネラの主要な分解経路の一つであり，腫瘍形成への抑制的機能を有すると考えられている．我々は，全身でモザイクに Atg5 を欠損するマウスと，肝臓特異的な Atg7 欠損マウスにおいて肝腫瘍が形成されることを見いだした．
この腫瘍はオートファジー欠損細胞に由来し，ミトコンドリアの膨潤化や p62 陽性の凝集体，酸化ストレス応答および DNA ダメージが認められた．
肝特異的 Atg7 欠損マウスの腫瘍サイズは p62 の欠損により縮小した．これらの結果から，オートファジーは特に肝において細胞内の腫瘍形成抑制に重要であり，また p62 の凝集は腫瘍の進行に寄与していることが示唆された．

〈緒言〉

マクロオートファジー（以下，オートファジー）は，ユビキチンプロテアソーム系と並ぶ細胞内タンパク質分解経路の一つである．オートファジーでは，始めに細胞内タンパク質がオートファゴソームと呼ばれる膜構造によって隔離され，その後に加水分解酵素を有するリソソームとオートファゴソームが融合することでタンパク質が分解を受ける．酵母を用いた遺伝学的研究により，これまでに 30 を超えるオートファジー関連遺伝子（ATG 遺伝子）が発見され，オートファジーに必須であることや高等脊椎動物にも保存されている．さらに今日では，飢餓応答や細胞内タンパク質・オルガネラの質的維持など，多くの哺乳動物におけるオートファジーの機能が明らかとなってきた．
さらに，オートファジーは腫瘍の抑制にも関与することが示唆されている．オートファジーの腫瘍抑制効果については，これまでに培養細胞や腫瘍移植モデルを用いた報告，オートファジーによる代謝ストレスや DNA ダメージの軽減効果の報告，p62 の分解に関する報告などを通して提示されてきた．しかしながら，*in vivo* の動物モデルを用いた解析は非常に限られている．酵母 Atg6 の哺乳動物ホモログである *Beclin 1* をヘテロに欠損したマウスでは，肺癌・肝細胞癌・リンパ腫などの出現頻度が増すことが報告されている．また，Beclin 1 の相互作用因子である Ambra 1，Bif-1，UVRAG についても同様に腫瘍抑制効果があることが示されている．しかし，これらの因子の機能はオートファジーに特異的ではなく，エンドサイトーシスを含む多機能を有することが明らかとなっている．従って，オートファジーによる *in vivo* における腫瘍抑制機能の解析には，よりオートファジーに特異的な別のモデルを用いた解析が必要である．しかし，*Atg3*，*Atg5*，*Atg7*，*Atg9*，*Atg16L1* など多くのオートファジー関連遺伝子の全身欠損モデルは胎生致死であり，オートファジー欠損状態の長期的な効果はこれまで明らかとなっていない．
そこで我々は，*Atg5* 遺伝子を全身の種々の臓器でモザイク状に欠損するマウスを作成して解析を行なった．その結果，多発する腫瘍形成が肝臓のみにおいて認められた．この肝腫瘍ではミトコンドリアの膨潤化や DNA ダメージ応答が認められた．また，肝特異的 Atg7 欠損マウスにおいても同様に肝腫瘍が認められ，そのサイズは p62 欠損によって縮小することが明らかとなった．我々の解析結果は，オートファジー - が，肝臓における腫瘍形成の抑制に重要であり，またオートファジー欠損でもたらされる p62 の凝集が腫瘍に促進的に機能することを示唆するものである．

〈方法〉

Atg5$^{flox/flox}$ マウスと，CAG（CMV enhancer and chicken b-actin）プロモーターによって Cre リコンビナーゼを発現するマウス（CAG-*Cre* マウス）を交配することで *Atg5*$^{flox/flox}$；CAG-*Cre* マウスを作成した．また，*Atg7*$^{flox/flox}$ マウスと肝臓特異的 Cre リコンビナーゼ発言マウス（Alb-*Cre* マウス）を交配して肝臓特異的 Atg7 欠損マウスを作成し，これと p62 欠損マウスを交配して解析に用いた．これらのマウスを経時的に肉眼的に解析し，腫瘍形成の有無を調べた．また，組織学的には H&E 染色や電子顕微鏡観察に加えて，抗 Ki67 抗体，抗 8-OHdG 抗体，抗 HistoneH2A.X 抗体，抗 GST 抗体を用いた免疫組織染色によって機能的解析を行なった．また，各臓器におけるオートファジー欠損の程度や，その経時変化については，各月例のマウス臓器から抽出したゲノム DNA を用いた Real-time PCR 解析により，flox アレルおよび recombinant アレルの定量評価を行なった．肝腫瘍の由来については，オートファジー欠損によって蓄積することが知られている Ubiquitin や p62 について，その蓄積をオートファジー欠損細胞のマーカーとしてもちいる事で腫瘍がオートファジー欠損細胞由来か否かを解析した．また，Laser capture microdissection によって腫瘍領域および正常領域の肝細胞を回収し，そこから抽出したゲノム DNA の解析によっても腫瘍細胞の由来を解析した．Atg7 欠損肝については，肝臓特異的 Atg7 欠損マウスの肝腫瘍数を 12 月齢，18 月齢時に解析し，これを Atg7 および p62 の二重欠損マウスと比較した．

〈結果〉

Atg5$^{flox/flox}$；CAG-*Cre* マウスは，全身の各種臓器でモザイクに Atg5 を欠損し，リアルタイム PCR による解析では，各臓器の Atg5 欠損率は 60–90% であった．このマウスは 19 ヶ月以上の生存が可能であり，オートファジー欠損細胞を有する個体の長期観察が可能であった．
Atg5$^{flox/flox}$；CAG-*Cre* マウスの肝では，生後 6 ヶ月頃までに著明な肝腫大が観察された．6–9 ヶ月後には小腫瘍が認められ，19 ヶ月後までに腫瘍の数・サイズが増大し肝全体を腫瘍が占拠するに至った．肝腫瘍は，生後 9 ヶ月以降に解析した全ての *Atg5*$^{flox/flox}$；CAG-*Cre* マウス（n＝17）で観察され，一報で *Atg5*$^{flox/+}$；CAG-*Cre* マウスでは認められなかった（n＝4）．また，腫瘍形成は肝臓のみで認

前　目次へ　次

められ，他の臓器では観察されなかった．
組織学的には，腫瘍領域では異常細胞が周囲の組織を圧排していた．強拡大観察では，生後 6 ヶ月の肝において肝細胞腫大が認められ，生後 9 ヶ月には軽度のリンパ球浸潤が認められた．生後 19 ヶ月の肝では，多くの肝細胞質内に脂肪滴と，少数の壊死細胞が認められた．しかしながら，明らかな悪性所見は認められず，良性腫瘍（アデノーマ）と診断した．一方，*Atg5*$^{flox/+}$；CAG-*Cre* マウスの肝では，これら組織学的異常は認められなかった．電子顕微鏡観察では，生後 19 ヶ月の *Atg5*$^{flox/flox}$；CAG-*Cre* マウスの肝細胞質内に膨潤化したミトコンドリアが多数認められた．他の臓器では，組織学的に異常は認められなかった．
レーザーキャプチャーマイクロダイセクションを用いて肝組織から異常細胞・正常細胞を抽出し，これらのサンプルから抽出した DNA を用いて PCR にて解析したところ，腫瘍領域の細胞からは recombinant アレルが，正常部分の細胞からは flox アレルが主に検出された．また，腫瘍部分において，オートファジー欠損マーカーである Ub や p62 の凝集体が多く観察されたことから，この腫瘍は Atg5 欠損細胞に由来するものであることが示唆された．また，オートファジー欠損によって凝集体を形成して蓄積することが知られているユビキチンおよび p62 について，腫瘍領域で正常領域に比べて高い陽性率を認めた．この結果も，肝腫瘍が Atg5 欠損細胞由来であることを支持するものである．
リアルタイム PCR を用いた経時的な検討においても，*Atg5*$^{flox/flox}$；CAG-*Cre* マウスの肝では加齢と共に flox アレルが減少し recombinant アレルが増加する傾向が認められた．また，*Atg5*$^{flox/flox}$；CAG-*Cre* 肝では，腫瘍領域において細胞増殖マーカーである Ki-67 陽性細胞が多く認められ，Atg5 欠損肝細胞が何らかの増殖活性を有することが示唆された．
他の臓器においては，生後 19 ヶ月の *Atg5*$^{flox/flox}$；CAG-*Cre* マウスの各種臓器において少数のユビキチン・p62 陽性細胞が認められた．これは，肝以外の臓器においても Atg5 欠損細胞が残存していることを示唆するものと考えられる．
次に，膨潤化したミトコンドリアの存在から，*Atg5*$^{flox/flox}$；CAG-*Cre* マウスの肝において何らかの酸化ストレスが生じている可能性を考え検討した．酸化ストレスマーカーである 8-OHdG や GST，DNA ダメージマーカーである Histone H2A.X の組織染色では，腫瘍領域において高い陽性率が認められ，肝細胞における酸化ストレス応答，DNA ダメージの存在が示唆された．
さらに，腫瘍抑制効果が Atg5 に特異的か否かを検討する目的にて，肝特異的 Atg7 欠損マウスを用いた解析を行なった．このマウスの肝では，やはり生後 1 年までに肝腫瘍が形成され，腫瘍形成は Atg5 欠損と Atg7 欠損に共通する表現形であることが明らかとなった．さらに，肝特異的 Atg7 欠損マウスと p62 欠損マウスを交配したところ，p62／Atg7 欠損マウスにおいて肝腫瘍の縮小傾向が見られた．p62 は様々な因子と相互作用するスカフォールドタンパク質であり，近年では酸化ストレスへの重要な防御システムである keap1-Nrf2 経路との相互作用が報告されている．このことから，特に腫瘍の増大においてオートファジー欠損に基づく p62 の蓄積が関与していることが示唆された．

〈結論〉
本研究において，*in vivo* における長期間のオートファジー欠損の影響を始めて明らかとした．Atg5 のモザイク欠損は臓器特異的な腫瘍形成を促し，オートファジーが少なくとも肝において腫瘍形成に抑制的に機能していることが明らかとなった．そのメカニズムについては，オルガネラの機能保持による酸化ストレスの軽減や，p62 の分解によるものが考えられる．しかし，オートファジーによる腫瘍抑制の詳細なメカニズムは明らかでなく，今後の更なる検討が必要と考えられる．

森下　幸治 博士（医学）　Koji Morishita

学位記番号　／甲第 1853 号　　学位授与　／平成 24 年 7 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）救急災害医学専攻

学位論文　／Lipidomics analysis of mesenteric lymph after trauma and hemorrhagic shock（外傷出血性ショック後の腸間膜リンパ液のリピドミック分析）
Journal of Trauma and Acute Care Surgery　第 72 巻第 6 号　1541 頁～1547 頁掲載　平成 24 年 6 月発行

論文審査委員／主査：教授　小川　佳宏　　副査：教授　槇田　浩史　　副査：教授　杉原　健一

〈論文要旨〉

腸管虚血再灌流後，腸管は様々な炎症性メディエーターを産生する．これらのメディエーターは腸間膜リンパ管を介し全身循環に入り，急性肺障害（以下，ALI）や多臓器障害（以下，MODS）を引き起こす．今までの研究で，出血性ショック後の腸間膜リンパ液（以下，PHSML）にはサイトカインなどの炎症性メディエーターが同定されているが，脂質のメディエーターに関する報告は皆無である．そこで，今回の研究の目的は，質量分析を用いたメタボローム解析を行い PHMSL に存在する脂質メディエーターを同定し，それらの生物活性を評価することである．雄性 Sprague-Dawley（以下，SD）ラットを麻酔し，腸間膜リンパ管，大腿動脈，静脈にカニュレーションした．外傷出血性ショック（以下，T/HS）群においては開腹（外傷）後，大腿静脈より平均血圧が 40mmHg になるまで脱血後 30 分間維持し，脱血した血液と生理食塩水で 2 時間かけて蘇生した．外傷シャムショック群（以下，T/SS）群は同様な処置を行うが，脱血および蘇生輸液は行わなかった．蘇生期の腸間膜リンパ液中の脂質は Bligh-Dyer 法で抽出され，質量分析が行われた．次に，同定された脂質を合成し，好中球に対する生物活性（活性酸素産生能，エラスターゼ放出能）を評価した．その結果，不飽和脂肪酸含有の lyso-phosphatidylcholine（以下，LPC）と lyso-phosphatidylethanolamine （以下，LPE）が T/HS 群の PHSML において有意に増加した．血漿では不飽和脂肪酸含有 LPC が有意に増加した．さらに，これらの不飽和脂肪酸含有の LPC，LPE は好中球の生物活性を誘導した．以上から，PHSML 中に存在するこれらの脂質のメディエーターは，T/HS に続発する ALI や MODS の発症に関与することが示唆される．

〈緒言〉

重症外傷，ショック，敗血症などの過大侵襲は，ALI や MODS などを引き起こす．20 年以上にわたる研究から MODS の発症における腸管の役割が明らかになりつつある．当初，腸管と遠隔臓器を結ぶ経路として門脈系が重要であると認識されていたが，緊急手術を要した重症外傷症例の門脈血から細菌やエンドトキシンを同定できなかったため，その経路として腸間膜リンパ管が着目されてきた．出血や熱傷性ショックモデルにおいて腸間膜リンパ管を離断あるいは結紮することによりショック後の肺傷害が抑制されるという事実や，T/HS 後の腸間膜リンパ液を健常ラットに静注することで T/HS と同様の肺障害が引き起こされるという結果から，腸間膜リンパ管が遠隔臓器障害をもたらすメディエーターの主要な経路であることが明らかになった．T/HS 後の腸間膜リンパ液は ALI や MODS の発症機序に関与する好中球，血管内皮細胞や赤血球に対して多彩な生物活性を示すことが知られている．さらに，出血性ショックモデルにおいて，腸間膜リンパ液の生物活性は非特異的な Phospholipase A_2（PLA_2）阻害剤によって軽減される．これらの背景に基づいて，ソフトイオン化型質量分析装置を用いて腸間膜リンパ液の脂質メタボローム解析およびそれらの生物活性の検討を行った．

〈方法〉

雄性 SD ラット（体重 310±30g）をケタミンとキシラジンの腹腔内投与で麻酔した．左大腿動脈および静脈をカニュレーションの後，腹部正中切開を行い，腸間膜リンパ管を露出後，腸間膜リンパ管にドレナージチューブを挿入し閉腹した．T/HS 群は，左大腿静脈より脱血し，平均血圧 40mmHg を 30 分間維持した．蘇生には脱血した血液とその 2 倍量の生理食塩水を加えたものを 2 時間かけて静脈内投与した．T/SS 群はショックおよび蘇生はなく，リンパ液ドレナージのみ施行した．リンパ液は氷上でショック期（30 分），蘇生期（60 分ごと）に採取された．その後，4℃，13,000rpm，5 分間の条件で遠心分離を行い，上清を－80℃ で凍結保存した．血漿は蘇生期終了時に採血を行い，4℃，3,000rpm，10 分間の条件で遠心分離し，上清を－80℃ で凍結保存した．
腸間膜リンパ液の分析には蘇生期 2 時間目のリンパ液を使用し，Bligh-Dyer 法で総脂質を抽出した．全脂質抽出液をそれぞれ，順相 Liquid chromatography/electrospray ionization-mass spectrometry（LC/ESI-MS/MS）で測定した．最初に，脂質全体の網羅的解析のために，ネガティブ分子量関連イオンをイオントラップで高感度にモニターする enhanced mass scan（EMS）モード分析を行った．さらに，特定リン脂質の定量分析に multiple reaction monitoring（MRM）モードで分析した．質量分析の結果，同定されたリゾリン脂質が生物活性を有するか否かを検討するため，不飽和脂肪酸であるリノール酸（C18：2）もしくはアラキドン酸（C20：4）含有 LPC と LPE を合成した後，ヒト好中球の活性化活性酸素産生能，エラスターゼ放出能について検討した．

〈結果〉

リンパ液中の各リン脂質の EMS マススペクトルを，T/HS 群と T/SS 群間で比較した．内部標準（I. S.）を基準に両群を比較すると，T/HS 群ではパルミチン酸（C16：0）やステアリン酸（C18：0）といった飽和脂肪酸を含む LPC は減少し，一方，リノール酸（C18：2），アラキドン酸（C20：4），および，ドコサヘキサエン酸（C22：6）などの高度不飽和脂肪酸を含む LPC が増加した．また，LPE においても同様に，高度不飽和脂肪酸含有 LPE が T/HS 群で増加していることが観察された．さらに各リン脂質分子種を定量するために MRM モードで測定した．腸間膜リンパ液は，腸管虚血再灌流による血管透過性亢進によって，腸間膜リンパ液量が増加し相対的にリンパ液中のリン脂質の濃度が低下する．従って，血液中に流入するリンパ液成分由来のリン脂質の絶対量を求めるため，リン脂質の濃度とリンパ液量から各分子種のリン脂質の総量を算出した．その結果，T/HS 群において，不飽和脂肪酸含有 LPC，LPE 量が有意に増加した．血漿では不飽和脂肪酸含有 LPC が上昇した．さらに不飽和脂肪酸（C18：2，C20：4）含有 LPC と LPE のヒト好中球に対する生物活性を測定した結果，コントロール群と比較し有意な活性酸素産生能およびエラスターゼ放出能の増加を認めた．

〈考察〉

過去の様々な実験により出血性ショックに続発する ALI や MODS の発症に腸間膜リンパ液が重要な役割を果たしていることは明確な事実であるものの，腸間膜リンパ液中の脂質メディエーターの役割に関してはまだ明らかでない．PHSML 中の脂質画分は，好中球に

対する活性酸素産生能を有するが，非特異的 PLA_2 阻害剤の投与によりその産生能は低下する事実から，PHSML 中の脂質のメディエーターの産生には PLA_2 が関与すると考えられている．そこで今回，PHSML 中のリン脂質群に注目して質量分析を行ったところ，T/HS にて不飽和脂肪酸含有 LPC，LPE が増加することが明らかとなった．さらにはこれらの脂質は活性酸素の産生能をはじめとした生物活性を有することから T/HS 後に続発する ALI や MODS に関与する可能性が示唆された．

近年，リゾリン脂質群である platelet activating factor，lyso-phosphatidic acid，sphingosine 1-phosphate，LPC は肺の炎症過程に関わることが知られている．その中でも LPC は活性酸素産生能をはじめとした様々な生物活性を有することが報告されている．LPC のプライミング（活性化準備状態）にする程度は，含有脂肪酸の種類によって異なるといわれており，不飽和脂肪酸含有 LPC は飽和脂肪酸含有 LPC と比べて活性酸素産生能が有意に高い．一方，LPE の炎症性メディエーターとしての作用に関する報告は皆無に等しい．われわれは C18：2，C20：4 含有 LPE の生物活性をはじめて報告した．

一般的に phosphatidylcholine（PC）や phosphatidylethanolamine（PE）などのグリセロリン脂質は，グリセロール骨格の *sn*-1 位に飽和脂肪酸を含有し，*sn*-2 位に不飽和脂肪酸を含有した構造である．われわれの結果では，不飽和脂肪酸含有 LPC や LPE が増加していることから，PC や PE の *sn*-1 位に結合している飽和脂肪酸が phospholipase A_1（PLA_1）作用にて加水分解されなければならない．しかしながら，PC や PE の *sn*-1 位に特異的に作用する PLA_1 についての報告はない．近年，group VIB Ca^{2+} independent phospholipase $A_2\gamma$ が，炎症超急性期に活性化することが報告されている．この酵素は，PLA_2 のサブタイプでありながら，基質の種類によって PLA_1 様作用を示し，不飽和脂肪酸含有 LPC を産生する．以上のことから，本酵素はリンパ液中の不飽和脂肪酸含有 LPC，LPE の増加への関与が推測された．今後，この酵素の役割を明らかにすることは，T/HS の新たな病態生理の解明につながるかもしれない．

〈結論〉

不飽和脂肪酸含有 LPC，LPE が増加した．さらにこれらの脂質は好中球に対する生物活性（活性酸素産生能，エラスターゼ放出能）を有することを明らかにした．

田邉　健吾 博士（医学）　Kengo Tanabe

学位記番号　／甲第 1854 号　　学位授与　／平成 24 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）循環制御内科学専攻

学位論文　／Impact of coronary calcium on outcome following sirolimus-eluting stent implantation（シロリムス溶出ステント植え込み後の効果に対する冠動脈石灰化の影響）
American Journal of Cardiology　第 108 巻 514 頁～517 頁掲載　平成 23 年 8 月発表

論文審査委員／主査：教授　下門　顯太郎　　副査：教授　小川　佳宏　　副査：教授　根本　繁

〈論文要旨〉

シロリムス溶出ステント（SES）植え込み後に再狭窄をきたす患者は多くはないものの，ある程度存在している．しかしながら，その再狭窄の機序については解明されていない．本研究では SES 植え込み前に，64 スライス CT にて冠動脈の評価を受けた患者 52 人（69 病変）を対象とした．CT では病変のアガットストン石灰化スコアが計測された．全患者にステント植え込み 8 ヶ月後に冠動脈造影を施行しており定量的解析が実施された．ステント近位部・ステント内・ステント遠位部の遠隔期損失径（late lumen loss）は，それぞれ 0.16mm，0.47mm，0.07mm であった．再狭窄をきたした病変の石灰化スコアは 629 で，再狭窄をきたさなかった病変のスコア（153）と比して高い傾向を示した（p＝0.08）．また，病変の石灰化スコアとステント内の late lumen loss は有意な正の相関を示した（r＝0.47，p＜0.01）．これらのことからマルチスライス CT にて病変の石灰化スコアを評価することは SES 植え込み後の予後の予測に有用である可能性が示唆される．

〈緒言〉

エレクトロンビーム CT の出現によりアガットストン石灰化スコアを用いることで CT にて冠動脈の石灰化を定量的に評価することが可能となった．以前の研究で，この石灰化スコアが高いとバルーンによる冠動脈の拡張後や金属ステント植え込み後の再狭窄率が高くなることが示唆されている．最近，マルチスライス CT（MDCT）が開発されたが，MDCT で計測した石灰化スコアはエレクトロンビーム CT の石灰化スコアに相当することが示されている．現在は，薬剤溶出ステント（DES）時代であるが，石灰化はステントから溶出する薬剤の拡散・浸透・活動性に影響を与える可能性がある．このため石灰化が薬剤の抗再狭窄作用に影響を与えるかどうかを検証することは重要と考えられる．

〈方法〉

2005 年 2 月から 2008 年 12 月に三井記念病院にて SES を用いた経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を行った患者で術前に 64 スライス CT による冠動脈評価を受けていた連続 52 症例（69 病変）を対象とした．全例に SES 植え込み後 8 ヶ月の冠動脈造影を実施している．冠動脈 CT 実施の 2 時間前にはアテノロール 50mg が経口で投与された．冠動脈 CT の解析は Wizard ワークステーションを用いて行われた．PCI 時の冠動脈造影を観察して側枝などをランドマークとしながら標的病変の場所を CT 上で同定している．石灰化スコアの解析は 8 ヶ月時点の冠動脈造影の結果を知らない循環器内科医が担当した．全患者はアスピリンを永久投与され，チクロピジン 200mg あるいはクロピドグレル 75mg が最低 12 ヶ月以上投与されている．SES のサイズは径が 2.5mm から 3.5mm まで，長さが 13mm から 33mm までであった．前拡張・後拡張の有無やロータブレーターの使用は術者の判断に任されたが，術者は病変の CT での石灰化スコアについては未知であった．再狭窄の要因の一つとして知られている geographic miss を避けるべくステント長より短いバルーンを用いることが術者には奨励されている．Baseline ならびに follow-up の冠動脈造影の定量解析には CMS6.0 が用いられ，石灰化スコアと冠動脈造影の解析から得られる各種パラメーターとの関係が評価された．解析には SPSS11.5 が使用された．本研究のプロトコールは三井記念病医の倫理委員会の承認を得られている．

〈結果〉

糖尿病患者が 57.7% と多く含まれていたことと，透析患者が 7.7% 含まれていたことが本研究の患者背景としては特徴的であった．標的病変ならびに標的血管の石灰化スコアは，それぞれ 214.7 と 346.1 であった．植え込まれた SES の平均の個数は 1.6 個でダイレクトステンティングは 8.7% に実施された．ロータブレーターは 7.2% で施行されている．8 ヶ月後の時点で 12% の患者が再血行再建を受けていた．ステント近位部・ステント内・ステント遠位部の late lumen loss は，それぞれ 0.16mm，0.47mm，0.07mm であり，冠動脈造影上の再狭窄率は 13% であった．再狭窄をきたした病変の石灰化スコアは 629 で，再狭窄を来さなかった病変のスコア（153）と比して高い傾向を示した（p＝0.08）．病変の石灰化スコアとステント内の late lumen loss は有意な正の相関を示した（r＝0.47，p＜0.01）．一方，標的血管の石灰化スコアとステント内の late lumen loss も有意な正の相関を示したが，相関の程度は低かった（r＝0.28，p＝0.02）．ステント近位部ならびに遠位部の late lumen loss は病変の石灰化スコアとは相関がなかった．

〈考察〉

再狭窄は PCI がはじまった 1978 年以来の大きな問題点であった．バルーンによる PCI 後の late lumen loss の主体は血管の陰性リモデリングであることが判明した．次のデバイスである金属ステントは，この陰性リモデリングを抑制したが，新たな問題を生じた．それがステント内再狭窄である．このステント内再狭窄の主体が新生内膜の増殖であったために，それを防ぐ薬剤をステント自体に塗布するという発想が生まれ開発されたものが DES である．DES は大規模臨床試験で素晴らしい成績を示したため，現在の PCI のゴールデンスタンダードとなっている．しかしながら DES が汎用されるにつれ DES を植え込んだ後で再狭窄を生ずる患者がある程度は存在することが分かってきた．更には，この DES 再狭窄病変に対する PCI の成績は想定していたより芳しくなく，再々血行再建率が 8～28% と高い．このため DES 再狭窄のメカニズムを解明することは重要である．

本研究によって石灰化スコアが高い病変は SES 留置後の late lumen loss が高いことが判明した．理由としては，石灰化がバリアーとなってステントから溶出する薬剤が拡散し抗再狭窄効果を発揮するのを邪魔する可能性が一つ挙げられる．また，石灰化自体がステントの拡張を不十分にし再狭窄をきたしやすくする可能性もあるであろう．解決策の一つとして考えられるのはロータブレーターの使用である．本研究では 5 病変にロータブレーターが実施されており，それらの病変の石灰化スコアは 1092 と高値であった．しかしながら，late lumen loss は 1.48mm と悪かったことを考えるとロータブレーターの使用だけでは不十分のように考えられる．もう一つの解

決策は，冠動脈に石灰化をおこさないようにするアプローチであるが，スタチンも石灰化の進行を抑えられなかったことが以前の臨床試験で判明しており，今のところ適した薬剤などはない．
金属ステントと比べ DES は近位部や遠位部において再狭窄を増加させないことが分かっており，かつ，遠位部においては再狭窄を抑える効果も示唆されている．本研究では病変の石灰化スコアと近位部・遠位部の late lumen loss とは相関がないことが示されたので，石灰化はステントの近位部や遠位部にまでは影響を及ばさないことが示唆された．
本研究の限界としては，症例数が比較的少ないこと・CT 検査と PCI の期間が平均 5 週間ひらいており，この間に病変の石灰化量が変化した可能性は否定できないこと・SES について調べた研究であり他の DES については不明であることなどが挙げられる．

〈結論〉
マルチスライス CT にて病変の石灰化スコアを評価することは SES 植え込み後の予後の予測に有用である可能性がある．

小川　学 博士（医学）　Manabu Ogawa

学位記番号　／甲第 1856 号　　学位授与　／平成 24 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）眼科学専攻

学位論文　／Novel diagnosis of fungal endophthalmitis by broad-range real-time PCR detection of fungal 28S ribosomal DNA
（真菌 28S リボゾーム DNA 領域ブロードレンジ定量 PCR による真菌性眼内炎の診断）
Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology　平成 24 年 4 月 online 発表

論文審査委員／主査：教授　奈良　信雄　　副査：教授　江石　義信　　副査：教授　太田　伸生

〈論文要旨〉

眼検体における真菌培養であれば真菌性眼内炎の診断に至るが，培養には陽性率が低く，時間がかかるといった欠点がある．一方 PCR 法も，真菌性眼内炎患者の眼内液における真菌 DNA の存在を証明でき診断に有用である．培養に比べた場合 PCR 法の利点は，検査に要する時間が短く，感度が高いことである．真菌性眼内炎診断において，PCR 法は培養に比べより優れた方法となりうる．そこで今回，真菌 28S rRNA 遺伝子（rDNA）をターゲットとした Broad range 定量 PCR の真菌性眼内炎診断における有効性を検討した．インフォームド・コンセント取得後，眼内炎およびぶどう膜炎が臨床的に疑われる 497 名の眼内液（前房水もしくは硝子体）を採取した．対照群は非炎症性疾患 40 例とし，真菌 28S リボゾーム DNA 領域ブロードレンジ定量 PCR を行った．PCR を施行した 497 例のうち真菌 28S rDNA Broad range 定量 PCR が陽性だった症例は 11 例（2.2%）であった．PCR 陽性症例の真菌 28SrDNA のコピー数は 1.7×10^3〜7.9×10^6copies/ml と高コピー数検出され真菌感染が示唆された．11 例中 10 例は最終的に真菌性眼内炎と診断されたが，1 例は非真菌性ぶどう膜炎であった．また PCR 陰性 486 例中 2 例は臨床的に真菌性眼内炎であった．その結果，感度は 10/12＝0.833，特異度は 484/485＝0.998 であった．真菌 28S rRNA Broad range 定量 PCR の感度，特異度は非常に高く真菌性眼内炎の診断において有効な手段の 1 つと考えられた．

〈諸言〉

真菌性眼内炎は，悪性腫瘍や糖尿病の罹患，抗生剤，抗がん剤，ステロイドなどの薬剤の使用，静脈内カテーテルの使用などにより発症する内因性と外傷後や術後に発症する外因性とがある．臨床所見としてカンジダ属による真菌性眼内炎では特徴的な硝子体混濁（fungal ball）がみられるが，他の真菌種による真菌性眼内炎の臨床所見は変化に富み臨床所見のみから診断することはしばしば難しい．眼検体において真菌培養陽性であれば真菌性眼内炎の確定診断に至るが，眼検体における真菌培養の問題点として培養陽性率が 50% 程度と低く，時間がかかるといった欠点がある．一方 PCR 法も，真菌性眼内炎患者の眼内液における真菌 DNA の存在を証明でき診断に有用である．培養に比べた場合 PCR 法の利点は，検査に要する時間が短く，感度が高いことである．真菌性眼内炎診断において，PCR 法は培養に比べより優れた方法となりうる．我々は以前 18SrDNA をターゲットとし *Candida* 属および *Aspergillus* 属を検出する PCR 法を確立し，その有効性を報告した．しかしこの PCR は *Candida* 属および *Aspergillus* 属以外の真菌属を検出できないという欠点があった．近年，*Candida* 属，*Aspergillus* 属，*Cryptococcus* 属，*Trichophyton* 属，*Mucor* 属，*Penicillium* 属および *Pichia* 属を検出できる，真菌 28S rRNA 遺伝子（rDNA）をターゲットとした Broad range 定量 PCR の報告がされており，この PCR の真菌性眼内炎診断における有用性を検討した．

〈方法〉

1．PCR 感度の測定

C. albicans（strain：ATCC 60193），*A. flavas*（strain：ATCC 22546），and *C. neoformans*（strain：ATCC 14116）からプラスミドを作成し，10^2，10^3，10^4，10^5copies/ml に希釈し PCR を施行した．PCR 装置は Light Cycler 2.0（Roche，Switzerland），プライマーは　F：5'-gcatatcaataagcggaggaaaag-3'，R：5'-ttagctttagatgRaRtttaccacc-3'，プローブ（TaqMan probe）は 5'-FAM-cggcgagtgaagc-ggSaaRagctc -iowaBK-3' を用いた．PCR 条件は 95℃0 秒，60℃20 秒を 50 サイクルとした．

2．臨床検体の解析

臨床的に感染性ぶどう膜炎もしくは感染性眼内炎が疑われた症例 497 例．検体の内訳は前房水 359 検体，硝子体 138 検体である．対照群は白内障，糖尿病網膜症，網膜剝離，網膜分子閉塞症などの非炎症性疾患 40 例（前房水 20 検体，硝子体 20 検体）とした．検体採取は清潔操作下で行った．前房水は 30G 針のついた前房ピペットを使用し 0.1ml 程度，硝子体は経毛様体扁平部硝子体手術中に 0.5ml〜1.0ml 程度採取した．検体の採取においてはヘルシンキ宣言を遵守し，倫理委員会の承認のもと，患者よりインフォームド・コンセントを得て施行した．

検体からの DNA 抽出には自動核酸抽出器 EZ-1 Advanced（Qiagen）を使用した．抽出プログラムカードには Virus Card v2.0（Qiagen），抽出キットには EZ1 Virus Mini Kit（Qiagen）を用いた．PCR 感度測定と同様の条件で PCR を行い，ポジティブコントロールとしてβ-グロビンを用いた．*C. albicans*（strain：ATCC 60193）から作成したプラスミドをスタンダードとし，検量線よりコピー数を算出した．28SrDNA コピー数 100copies/ml 以上を陽性と判定した．

〈結果〉

1．PCR 感度の測定

C. albicans（strain：ATCC 60193），*A. flavas*（strain：ATCC 22546），and *C. neoformans*（strain：ATCC 14116）から作成した 10^2，10^3，10^4，10^5copies/ml のプラスミドいずれも PCR で検出され，PCR 感度は 10^2copies/ml 以上であった．またネガティブコントロールは検出されなかった．

2．臨床検体の解析

PCR を施行した 497 例のうち真菌 28S rDNA Broad range 定量 PCR が陽性だった症例は 11 例（2.2%）であった．PCR 陽性症例の真菌 28SrDNA のコピー数は 1.7×10^3〜7.9×10^6copies/ml と高コピー数検出され真菌感染が示唆された．このうち 10 例は眼培養，血液培養，血清学的検査，治療（抗真菌薬）への反応より真菌性眼内炎と診断した．この 10 例は臨床経過より内因性真菌性眼内炎が 7 例（*Candida* 属：3 例，*Aspergillus* 属：1 例，*Cryptococcus* 属：1 例，不明：2 例），術後真菌性眼内炎が 3 例（*Candida* 属：2 例，不明：1 例）であった．PCR 陽性症例の残り 1 例は IgH 遺伝子再構成 PCR 陽性，IL-10 高値，病理診断 class V より眼内リンパ腫と診断

した．一方 PCR 陰性症例 486 例中 2 例が血液培養，血清学的検査，治療（抗真菌薬）への反応より真菌性眼内炎と診断した．PCR 陰性症例の残り 484 例は非真菌性の疾患であった．以上より感染性ぶどう膜炎症 497 例のうち PCR 陽性真菌性眼内炎が 10 例，PCR 陰性真菌性眼内炎が 2 例，PCR 陽性非真菌性ぶどう膜炎が 1 例，PCR 陰性非真菌性ぶどう膜炎が 484 例であった．その結果，感度は 10/12＝0.833，特異度は 484/485＝0.998，positive predictive value は 10/11＝0.909，negative predictive value は 484/486＝0.996% となった．非炎症性疾患 40 例は全て PCR 陰性であった．

〈考察〉

今回，真菌性眼内炎症例の前房水および硝子体より真菌 28S rDNA Broad range 定量 PCR にて真菌 28SrDNA が検出された．感染性ぶどう膜炎や非炎症性疾患 40 例は全て PCR 陰性であった．PCR 陽性症例のうち同じ検体で行った真菌培養の感度 50.0% と比べ，PCR 感度は 83.3% と高かった．PCR 陽性症例での検体量は前房水で 100μl 以下，硝子体液では 1000μl 程度で，特に前房水では微量であったが検査が可能であった．検査時間は DNA 抽出に約 1 時間，PCR に約 1 時間と培養に比べ迅速であった．PCR 法は非常に感度が高く，培養に比べ少量の検体で検査が可能で迅速に結果を出すことができ，真菌性眼内炎の診断に有用であった．我々は以前 18SrDNA をターゲットとし *Candida* 属および *Aspergillus* 属を検出する PCR 法を確立し，その有効性を報告した．しかしこの PCR は *Candida* 属および *Aspergillus* 属以外の真菌属を検出できないという欠点があった．そのため，今回 *Candida* 属，*Aspergillus* 属，*Cryptococcus* 属，*Trichophyton* 属，*Mucor* 属，*Penicillium* 属および *Pichia* 属を検出できる，真菌 28S rRNA 遺伝子をターゲットとした Broad range 定量 PCR 法の有効性を報告した．

臨床検体における PCR 検査では，真菌性眼内炎の診断だが PCR が陰性だった偽陰性症例は 2 例あった．この 2 例の共通点として，内因性真菌性眼内炎であったことと検体はいずれも前房水であったことが挙げられる．内因性真菌性眼内炎では血行性に眼内に真菌が移行するため，初期では脈絡膜，硝子体内に多くの真菌が存在する．PCR が陰性だった内因性真菌性眼内炎の検体は前房水であったため真菌 DNA が十分に採取できず偽陰性となった可能性が示唆され，検体採取の方法が重要と考えられた．真菌性眼内炎症例の眼培養においても前房水より硝子体の方がより正確であるように，PCR においても硝子体がより正確であった．

〈結論〉

真菌 28S rRNA Broad range 定量 PCR の感度，特異度は非常に高く真菌性眼内炎の診断において有効な手段の 1 つと考えられた．

酒井　良子 博士（医学）　Ryoko Sakai

学位記番号　／甲第 1857 号　　学位授与　／平成 24 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）膠原病・リウマチ内科学専攻

学位論文　／Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis（関節リウマチ患者における TNF 阻害薬の継続使用による重篤感染症発現リスクの増加に関する研究）
Arthritis Care & Research　第 64 巻第 8 号 1125 頁～1134 頁掲載　平成 24 年 8 月発表

論文審査委員／主査：教授　安原　眞人　　副査：教授　稲瀬　直彦　　副査：教授　渡辺　守

〈論文要旨〉

生物学的製剤の導入により，関節リウマチ（RA）の治療は劇的に進歩した．その一方で重篤な有害事象（SAE）の発現が危惧されている．我々は，tumor necrosis factor 阻害薬（TNFI）使用と重篤感染症（SIs）発現との関連性を明らかにするため，生物学的製剤使用 RA 患者登録システムを用いて，最長 3 年間の SAE の発現率，内容及び，SIs 発現リスク因子の同定を行った．解析対象は TNFI 使用群（TNFI 群）727 名，生物学的製剤非使用群（非使用群）571 名だった．非使用群と比較した使用群の粗発現率比（IRR）95% 信頼区間［CI］）は，SIs で 2.04（1.34–3.10）と有意に上昇していた．Poisson 回帰モデルを用いて，SIs の発現に関連し得る因子で調整し，SIs 発現に対する TNFI の相対危険度（RR［95%CI］）を算出したところ，3 年間（1.97［1.25–3.19］）および観察開始 1 年まで（2.40［1.20–5.30］）は有意に上昇し，2 年目以降は有意なリスクの上昇は認めなかった（1.38［0.80–2.43］）．RA 患者において TNFI の使用は SIs の発現リスクを有意に高め，そのリスクは TNFI 開始 1 年間で最も高いことが明らかになった．

〈緒言〉

RA は持続性で骨びらんを伴う滑膜炎を特徴とする疾患であり，メトトレキサート（MTX）を中心とする積極的な疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）による治療を早期から始めることが推奨されている．生物学的製剤は，従来の DMARDs では効果不十分な RA 患者に広く使用され，優れた関節破壊抑制効果を示す一方で SAE の発現が危惧されており，製薬企業が実施した観察期間が 6 か月間の全例市販後調査（PMS）において，最も多い有害事象は感染症であることが報告されている．RA 患者における感染症の発現率は一般人口と比較して高く，その発現は適切な治療の妨げになるだけでなく，しばしば患者の予後に影響する．したがって，RA 患者において感染症を予防することは適切な疾患コントロールを行う上で大変重要である．これまで，生物学的製剤と感染症との関連性は主に，欧米の大規模 RA 患者登録システムを用いて検討され，TNFI の開始早期の感染症リスクの増加が報告されている．我が国においては，TNFI 使用開始後 1 年間の SIs の頻度に関する解析により，TNFI の使用は SIs の発現リスクを約 2 倍増大させることが報告されている．実臨床では，TNFI による治療を長期に渡って続ける場合が多く，有害事象による一時休薬後に再開する場合もある．したがって，中・長期観察期間における TNFI による治療継続下で発現する全ての SAE を評価する疫学研究を行うことにより実臨床に則した意義深いエビデンスを提供することが可能となる．これまで，日本を含めアジアの国における生物学的製剤の中・長期安全性データは殆ど発表されておらず，人種や，医療環境といった様々な違いが薬剤の安全性に影響を与える可能性を考慮すると，様々な国におけるエビデンスを集積し比較することが重要である．そこで我々は生物学的製剤使用 RA 患者登録システム（REAL）を用いて，最長 3 年間の SAE の発現率，内容を生物学的製剤非使用患者と比較し，SIs 発現リスク因子の同定を行った．

〈方法〉

REAL データベースに登録され，フォローアップデータが得られた TNFI（インフリキシマブ［IFX］またはエタネルセプト［ETN］）群 727 名と非使用群 571 名を解析対象とした．観察期間は，最長 3 年間とし，REAL のフォローアップが中止した場合，TNFI 群において IFX 又は ETN の投与が中止になった場合，非使用群において生物学的製剤の投与が開始された場合に観察を終了した．SAE の発現頻度（IR），非使用群に対する IRR 及び TNFI 群における IFX に対する ETN の IRR を算出した．多変量解析（Poisson 回帰分析）により，患者背景因子や治療内容を調整し，3 年間の TNFI 使用が SIs 発現に及ぼす RR を算出した．また，SIs 発現に対する TNFI の RR の時間依存性を検討するため，観察開始 1 年間と 2 年目以降の RR を算出した．さらに，TNFI 間での SIs の発現リスクを比較するため，IFX に対する ETN の RR を算出した．

〈結果〉

TNFI 群（1480.0 患者・年［PY］）は非使用群（1104.1PY）と比較して，有意に若年で，罹病期間が長く，疾患活動性が高く，メトトレキサート（MTX）および副腎皮質ステロイド（prednisolone 換算量，以下 PSL）の投与量も有意に多い一方で，MTX 以外の免疫抑制薬の使用率が有意に低かった．ETN 使用群（ETN 群 392 名 787.9PY）は IFX 使用群（IFX 群 335 名 583.3PY）と比較して有意に高齢で罹病期間が長く，MTX 以外の免疫抑制薬の使用率および高用量の PSL の使用率も高かった．また，ETN 群における慢性肺疾患や糖尿病の合併率が IFX 群と比較して有意に高かった．非使用群と比較した TNFI 群の IRR（95% 信頼区間［CI］）は，SAE で 1.67（1.31–2.13），SIs で 2.04（1.34–3.10）であった．IFX 群と比較した ETN 群の IRR（95%CI）は，SAE で 1.49（1.10–2.03），SIs で 1.16（0.72–1.87）だった．Poisson 回帰分析の結果，TNFI 使用は非使用と比較して，3 年間および観察開始 1 年目の SIs 発現リスクを有意に増加させたが（3 年間の RR 1.97［1.25–3.19］，1 年目の RR 2.40［1.20–5.03］），2 年目以降では非使用と同等であった（RR 1.38［0.80–2.43］）．3 年間における SIs のその他の有意なリスク因子は，年齢（10 歳増加あたり）1.45（1.20–1.77），慢性肺疾患合併有（vs. 無）1.77（1.15–2.70），疾患活動性の平均値（1 増加あたり）1.33（1.05–1.66），平均 MTX 投与量＞8.0mg/週（vs. 0mg/週）2.14（1.15–3.87），平均 PSL≧10mg/日（vs. 0mg/週）2.49（1.08–5.50）だった．また，TNFI 群内における解析において，ETN の使用による SIs 発現リスクは IFX と同等であった（RR 1.32［0.65–2.66］）．

〈考察〉

今回我々は，RA 患者登録システムを用いて TNF 阻害薬と SIs の関連についてアジアで初めて詳細な解析を行った．その結果，次の 3 項目について明らかにした．①最長 3 年間の観察期間において，TNFI を使用することは非生物学的 DMARDs 使用と比較して SIs の発現リスクを有意に高めたが，2 年目以降はリスクの有意な上昇は認められなかった．② SIs の発現に関連する他のリスク因子とし

て，年齢，慢性肺疾患，平均の疾患活動性，平均 MTX 投与量＞8mg/週，平均 PSL 投与量≧10mg/日を同定した．③ IFX 使用と ETN 使用の SIs 発現リスクに有意な差は認められなかった．
TNFI 使用と感染症との関連については，複数の無作為化比較試験を解析したメタ解析により有意な関連性は否定されている一方，欧米の大規模レジストリーを用いた中・長期観察期間における解析では，TNFI は感染症の発現リスクを高めるという報告が多く存在する．その一部では TNFI の SIs 発現リスクは時間依存的であることが示されており，今回の我々の結果を支持する．SIs 発現リスクが 2 年目以降低下する理由として，SIs を発現した患者が TNFI を中止し，相対的に SIs 発現リスクの低い患者が TNFI 群に残ったことが考えられる．
本解析において，TNFI の使用に加えて同定された SIs 発現のリスク因子の中で，年齢，慢性肺疾患の合併，PSL の使用は TNFI 使用中の RA 患者における感染症のリスク因子であることが報告されているが，疾患活動性が感染症のリスク因子になるかどうかは未だ明確ではない．TNFI の使用により速やかに疾患活動性が低下するため，観察開始時の疾患活動性よりも観察期間の平均値の方がリスクの予測因子として妥当であると考え，本解析では疾患活動性の指標として観察期間における疾患活動性の平均値を用いた．
これまで，我が国における IFX 及び ETN の PMS の結果において肺炎，ニューモシスチス肺炎，結核の発現率は ETN と比較して IFX で高い傾向にあることが報告されている．一方，Listing らの報告やメタ解析によると IFX と ETN の SIs の RR は同等であった．本解析の結果，IFX と比較した ETN 使用の SIs 発現に対する日本人 RA 患者のリスクは，対象患者の背景因子を多変量解析で調整するとほぼ同等であることが明らかになった．
本解析の limitation として，次の 4 点を考慮しなければならない．①選択バイアスの可能性，②平均観察期間は約 2 年であったことから 2 年目以降の SIs を低く見積もっている可能性，③非使用群における登録前 DMARDs 開始症例の SIs 発現率に及ぼす影響，④ MTX の投与量が欧米と比較して低いことである．我が国の MTX の承認上限量は昨年 16mg/週に引き上げられため，今後は高用量の MTX 使用患者での SAE 発現リスクの検討が可能になるだろう．

〈結論〉
日本人 RA 患者において SIs 発現リスクは TNFI により有意に増加し，初めの 1 年間で最も高く，その後は低下することが明らかになった．適正な RA 治療を選択する上で生物学的製剤間の長期安全性の比較が今後も必要である．

石井　宣一 博士（医学）　Senichi Ishii

学位記番号　／甲第 1858 号　　学位授与　／平成 24 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）整形外科学専攻

学位論文　／Conductive neuromagnetic fields in the lumbar spinal canal（腰椎における伝導性神経誘発磁界）
Clinical Neurophysiology　第 123 巻第 8 号 1656 頁～1661 頁掲載　平成 24 年 8 月発表

論文審査委員／主査：教授　杉原　泉　　副査：教授　秋田　恵一　　副査：准教授　森田　定雄

〈論文要旨〉

腰部の詳細な神経誘発磁界計測を目的として，新たに開発した仰臥位型神経磁界測定装置を用い，健常者 5 名の脛骨神経を体表より電気刺激した後，腰部表面より誘発磁界を計測した．検証のため 2 名には硬膜外腔にカテーテル電極を挿入し，硬膜外電位を計測した．結果，神経の走行に沿って椎間孔から脊柱管内を伝搬する誘発磁界が計測され，硬膜外電位と潜時がほぼ一致した．腰椎部での神経根および脊柱管内を上行する馬尾神経の誘発磁界の伝搬を詳細にとらえることに成功した．腰椎部での神経誘発磁界測定は高い空間分解能を有する神経障害部位診断法となり得る．これまで困難であった腰部の詳細な伝導性神経誘発磁界計測に成功し，臨床応用の可能性を確立した．

〈緒言〉

腰部脊柱管狭窄症などの高齢者の腰椎疾患では，画像診断検査上，複数の椎間で馬尾が圧迫されていることがあり，真の神経障害部位を画像のみから診断することは難しく，空間分解能の高い神経機能診断検査法が必要とされている．
馬尾神経の神経機能診断法として，針電極を刺入して Cauda equina action potentials（CEAPs；馬尾神経活動電位）を計測し，障害部位診断が可能であることが報告されているが，侵襲性が高い．術前診断として非侵襲的な手技の開発が望まれている．馬尾神経・脊椎神経の活動電位を体表から評価した報告もいくつかあるが，詳細な障害部位診断は難しい．
神経の電気活動により発生する磁界は周囲の組織の影響を受けにくく，神経誘発磁界測定は電位測定に比べ理論的に高い空間分解能を有することが知られており，動物において神経磁界計測により脊髄障害を体表面から診断可能であることが報告されている．ヒトにおいても，頸椎では障害部位における伝導遅延やブロックが可視化され，障害部位診断が可能となりつつある．
腰部では脛骨神経刺激後に体表から腰部の伝導性の誘発磁界が検出可能である事が報告されており，腰部神経磁界測定の臨床応用の可能性が示されたが，詳細な磁界の波形が観察されたのは椎間孔までであり，馬尾神経の活動は捉えられていないと言える．腰椎神経磁界を臨床応用するためには，さらなる改善が必要であった．

〈対象と方法〉

磁気シールドルーム内において，五人の健常者を仰臥位とし，左右の脛骨神経をそれぞれ経皮的に足関節部で電気刺激した．脊髄誘発磁界測定のために新たに開発した 105–120 チャンネルの superconducting quantum interference device（SQUID；超伝導量子干渉素子）システムを用いて，Cauda Equina Action Fields（CEAFs；馬尾神経活動磁界）を腰背部の 105–120 箇所で測定した．軽度湾曲した測定面は L4 棘突起上を中心として，腰部に平行に設置された．4–6000 回のシグナルを測定し，左右それぞれ加算平均した．
電流源の推測のために，電流源推定を行う空間フィルター法の一つである Unit gain Normalized Minimum-norm filter（UGMN filter）method を適用した．推定した電流源の画像を，測定時に撮影した腰のレントゲン写真と重ね合わせた．
比較のため，同時に脛骨神経刺激後の Somatosensory Evoked Potentials（SEPs；体性感覚誘発電位）を測定した．また，脛骨神経刺激後の CEAPs を二人の被検者から，腰部硬膜外に設置したカテーテル電極を用いて測定した．

〈結果〉

全例で，脛骨神経刺激後の CEAFs が記録された．得られた磁界の波形は二相性であった．まず，腰椎の左側で噴き出す磁界，右側で吸い込まれる磁界が出現し，二つ目の相では極性が変わった．これらの波は尾側から頭側に伝搬し，ピーク潜時から計算した伝導速度は 43.2–69.6m/s であり，これは生理的神経伝導速度に一致する．等磁場線図は，伝導性神経誘発磁界に特徴的な四重極子パターンを呈した．この四重極子パターンは，尾側の刺激側より出現し，腰椎の正中に斜めに伝搬し，続いて，脊柱管に沿って頭側に伝搬した．四重極子パターンの正中は神経の通り道にほぼ一致した．
L5 棘突起上の電極で観察された SEPs は，潜時 14.9–19.1ms において陰性のピークを呈し，L3 では 17.4–21.0ms において陰性のピークを呈した．L3-L5 棘突起間でピーク潜時から計算された神経伝導速度は 33.3–284m/s であり，被検者間でぶれが大きかった．
硬膜外電極にて観測された CEAPs の波形は，尾側から頭側へ伝搬した．L3–5 の間でピーク潜時から計算された神経伝導速度は 42.9–66.7m/s であった．
計測した CEAFs から UGMN フィルターを用いて，CEAPs を記録した 5 か所において電流源を推定し，CEAPs と重ね合わせた．この二つの波形は CEAPs を計測した二人の被検者において，ほぼ一致した．

〈考察〉

本研究において，測定された磁界は，神経軸索活動に特徴的な四重極子パターンを呈したこと，磁界分布の中心が腰椎外側から椎間孔を経由して脊柱管上を上行したこと，さらに硬膜外電位と潜時が一致したことより，神経根及び脊柱管内の馬尾神経活動による磁界を捉えたと考えられる．
これまで，頸椎症性脊髄症や腰部脊柱管狭窄症などの神経障害に対する機能診断検査を目的として，神経誘発磁界計測を行う方法が報告されている．頸部脊髄の疾患に関しては，胸髄を電気的に刺激したのちの誘発磁界が報告され，障害部位診断装置の開発が進められている．
腰椎に関しても，ヒトの脛骨神経刺激後の腰部体表からの誘発磁界測定により，複合活動電位の伝導を視覚化できることがすでに報告されているが，脊柱管内を上行する信号の伝導を詳細には報告できていなかった．脊柱管中心部の狭窄を病態の主体とする腰部脊柱管狭窄症は多く，多椎間での脊柱管狭窄を有する症例において正確な障害部位診断をするためには，この脊柱管内を走行する馬尾神経の活動を測定する必要がある．臨床的には障害部位は L3/4,4/5 が多く，これらは，脛骨神経刺激後の馬尾神経の信号を観察することに

より障害レベル診断が可能である可能性があるが，今まで腰椎における神経誘発磁界の測定は困難であった．理由として，頸椎における脊髄に比べて，腰椎における馬尾は細く，かつ深い位置に存在することが考えられる．加えて，頸椎での SCEF の測定においては，硬膜外電極を用いて太い胸髄での刺激が行えるが，腰椎の測定においては，細い末梢神経を刺激することができるのみである．実際，胸髄刺激後の頸髄における Spinal cord evoked potential（SCEP）が 10μV 前後であるのに対して，足部における脛骨神経刺激後の CEAP は 2μV 程度であったことから，腰椎における誘発磁界も小さい事が示唆される．
しかし，今回の研究においては，脊柱管内の刺激側を上行する信号を検出し，視覚化することができた．今回，これまで測定が困難であった腰椎部馬尾神経の誘発磁界の測定が可能であった理由としては，以下のものがあげられる．
第一に，仰臥位での測定により被検者の姿勢が安定し安楽な状態を保つことができ，刺激による体動を減少させ，筋活動によるノイズを減少させることができた事である．
第二に，測定面を湾曲させたことにより腰椎の前弯とフィットし，神経とセンサーの距離を小さくできた事である．過去の報告では，センサーの測定面は平面であり，腰部とはフィットしていなかった．
さらに，我々は，空間フィルター法を用いて得られた信号を解析することにより，馬尾由来の信号源を再構成することができた．この方法を用いると，任意の点における電流を，空間フィルター法を用いて再構成する事ができる．今回は，硬膜外電極を用いた CEAP の観測点において，その観測点における電位計測データと，磁場データから神経走行と垂直な成分の電流を再構成したデータが正確に一致する事を示すことができ，計測及び解析の正確性を証明することができた．
磁場計測の精度の高さを実証する事ができたので，今後，障害部位診断を正確に行えることが期待できる．また，椎間孔付近の神経活動もとらえているので，診断の難しいとされる椎間孔障害の診断も可能かもしれない．

〈結論〉
脛骨神経の電気刺激後の腰椎誘発磁界計測を行い，詳細な記録を行なうことができ，その正確性を証明した．今後，腰椎疾患の障害部位診断を低侵襲かつ正確に行えることが期待できる．

平井　高志 博士（医学）　Takashi Hirai

学位記番号　／甲第 1860 号　　学位授与　／平成 24 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）整形外科学専攻

学位論文　／Intrathecal shRNA-AAV9 inhibits target protein expression in the spinal cord and dorsal root ganglia of adult mice
（shRNA AAV9 くも膜下腔投与は脊髄における標的分子の発現を低下させる）
Human Gene Therapy Methods　第 23 巻第 2 号 119 頁〜127 頁掲載　平成 24 年 4 月発表

論文審査委員／主査：教授　岡澤　均　　副査：教授　寺田　純雄　　副査：教授　木村　彰方

〈論文要旨〉

神経疾患に対する治療として，中枢神経および末梢神経をターゲットとした遺伝子治療は今後不可欠と考えられる．アデノ関連ウイルス（以下，AAV）は血液脳関門（以下，BBB）を透過し，中枢神経に到達することから遺伝子治療に用いることのできる有用なベクターといわれてきた．一方，新生マウスにおいて short hairpin RNA（以下，shRNA）を結合させた AAV serotype9（以下，shRNA-AAV9）の腹腔内投与を行うと副作用なく，心臓と骨格筋の標的分子の発現が抑制されることを以前我々のグループから発表した．本研究は，これと同じ shRNA-AAV9 を用いて上位腰椎レベルのくも膜下投与を行った．中枢神経系に広汎に存在する Superoxide dismutase1（以下，SOD1）をターゲットにした．結果として，このベクターの投与により，投与部位の脊髄並びに後根神経節（以下，DRG）の mRNA レベルとタンパクレベルの発現抑制が見られた．なお，肝臓，心臓，骨格筋における分子の抑制は見られなかった．このベクターを用いた手法は，脊髄や DRG の分子発現調節を介し，ニューロパシーや慢性神経因性疼痛への新しい治療法となる可能性がある．

〈諸言〉

脊髄は感覚運動のシグナル伝達に関与するもっとも重要な組織の一つであり，神経変性疾患，炎症性疾患，脱髄疾患，外傷や神経因性疼痛といった病態が生じる場所と考えられている．このため，脊髄がこれらの治療法のターゲットとなりうることは古くから唱えられてきたが，中枢神経系の血液脳関門（以下，BBB）の存在により薬剤の腹腔内投与や静脈投与といった全身投与法ではうまく到達せず，治療効果が期待できないことが知られている．しかしながら，近年パーキンソン病に対するウイルスベクターを用いた遺伝子治療が中枢神経系に奏功することがわかってきた．特に AAV は宿主側の免疫応答が弱く，中枢神経組織に感染し導入遺伝子が比較的長時間発現することが報告されている．中でも AAV の serotype のうち 9 が最も中枢神経系に感染しやすいことも示されており，脊髄を標的とした治療に期待されている．また一方で，組織に発現する分子を抑制させるため，RNA 干渉を用いた核酸医学が近年開発され，動物実験等に応用されてきている．small interfering RNA（以下，siRNA）と核酸をヘアピン状に配列した shRNA は in vivo でも一定の効果が知られているが，それら単体の投与で組織へのデリバリー効率や発現抑制効果が低いことも示されてきた．このため，shRNA をコードしたウイルスベクターを in vivo で使用し，発現抑制効果を高める研究も報告されているが，shRNA-AAV ウイルスベクターのくも膜下腔への投与によって中枢神経系における標的分子の発現抑制を示す研究はいまだかつて報告されていない．
今回我々は，中枢神経系に発現する標的分子として Superoxide dismutase1（以下，SOD1）をターゲットとし，shRNA 配列を導入した AAV9 を上位腰椎レベルのくも膜下腔に投与することで脊髄にこのウイルスベクターがデリバリーされ，結果として shRNA を介した RNA 干渉による標的分子の mRNA とタンパクの発現が抑制されるかを調査することを目的とした．

〈方法〉

ウイルスベクターの用意

以前我々のグループが報告した superoxide dismutase 1（以下，SOD1）に対する発現抑制効果のある shRNA-AAV9 を用いた．このウイルスベクターは in vitro において SOD1 の発現を 98.5% 抑制させることを確認しているものである．ウイルス濃度の計測は shRNA の下流側にヒト成長ホルモン poly A カセットを挿入し，PCR 法を用いて行った．

動物と手術（注射）

8 週齢 ICR マウスを用い，1 週間ケージ環境下で置いてから手術を行った．手術は腰背部正中に皮膚切開を加えたのち，第 2–3 腰椎椎弓の一部を切除．硬膜管を露出させ，硬膜切開ののちハミルトンシリンジにつけた PE-10 カテーテルをくも膜下腔内の尾側方向へ挿入した．PBS（PBS 群）もしくは 6×10^{12}/ml の shRNA-AAV9（AAV 群）の 2 群を作成し 10μl くも膜下腔に投与した．

標的分子の発現評価と shRNA AAV9 の感染評価

注射後 2 週，4 週でマウスから肝臓，心臓，骨格筋（大腿四頭筋），腰膨大部脊髄（以下，腰髄）と片側第 4–6 腰椎後根神経節（以下，腰部 DRG）を採取し，SOD1mRNA の発現を qRT-PCR で，タンパクの発現量を Western blot で評価した．また組織学的には腰髄と腰部 DRG の軸断面切片を SOD1 免疫染色，HE 染色，Nissl 染色で評価した．shRNA-AAV9 が脊髄に感染し，siRNA にプロセスされているかを Nothern blot にて検証した．また，導入 shRNA と内在 microRNA（以下 miRNA）細胞内で競合することが知られており，ベクター投与後に細胞内で miRNA が正常に発現しているか安全性を確かめるため miRNA を qRT-PCR で定量し評価をした．

shRNA AAV9 注射後のマウスの行動解析

注射後 4 週の時点で両群において，注射後の運動機能をロタロッドテストで，知覚機能を von Frey テスト，アセトンテスト，温熱テストで評価した．

〈結果〉

qRT-PCR において，AAV 群の肝臓，心臓，骨格筋における SOD1mRNA の発現は PBS 群と比べほぼ同等であった．しかし，腰髄と腰部 DRG において AAV 群の SOD1mRNA の発現は PBS 群に比べ，約 40% であり有意に低下していた．Western blot でも同様に AAV 群での SOD1 の発現は，腰髄で 28%，腰椎 DRG で 32% と減少しており，shRNA-AAV9 による標的分子の抑制効果が確認できた．組織学的評価では，AAV 群の腰髄および腰部 DRG において SOD1 の発現が低下していた．一方で HE 染色および Nissl 染色においては，両群の腰髄，腰部 DRG は炎症所見および解剖学的構造変化はなかった．Nothern blot では，AAV 群のみ腰髄および腰部 DRG で 21 塩基の siRNA が検出された．このことから shRNA-AAV9 が腰髄と腰椎 DRG にデリバリーされ，shRNA が Dicer によって siRNA にプロセスされた結果，SOD1mRNA とタンパクの発現が抑制されたことが示唆された．注射後のマウスの体重の推移は，

PBS 群 AAV 群ともにほぼ同等に変化はなかった．ロタロッドテストにおいても，両群で差は見られなかった．知覚検査は，von Frey テスト，アセトンテスト，温熱テストいずれにおいても両群で注射後，閾値の低下は見られなかった．

〈考察〉

今回 shRNA をコードした AAV9 ウイルスベクターをくも膜下腔に注射して，脊髄および DRG における標的分子の発現を抑制したことをはじめて示した．いままでの研究では脳や脊髄に直接 AAV を注射して，標的部位にデリバリーをしていたが，今回の結果はより侵襲の少ない方法で脊髄までウイルスが到達することが分かった．AAV1，6，8 といった他の serotype と比べて，AAV9 は神経組織により強く感染し，中枢神経系である脊髄にも広く分布することが知られている．このため，今回の研究でも脊髄や DRG に shRNA をコードした AAV9 が脊髄内の細胞に感染し，shRNA の作用により病態を引き起こす過剰分子を抑制する治療に有効であると考えられる．

一方，shRNA の RNA 干渉によって内在する miRNA pathway の障害が報告されているが，今回 SOD1 の発現抑制効果があった脊髄および DRG でも内在 miRNA の発現は抑制されなかった．また，体重の推移と後肢運動・知覚機能が PBS 群と比べてほぼ同等であることから，shRNA-AAV9 くも膜下腔注射による神経障害もなく，今回使用したウイルスベクターが比較的安全であることが分かった．しかしながら，今後，ヒトへの臨床応用に先立ち，霊長類であるサルを用いた実験等による更なる安全性の確認が必要である．

今回 shRNA-AAV9 投与後，標的分子の発現抑制効果を 4 週までみたが，それ以降の観察は行っていない．以前我々が報告した同様のコンストラクトを持つ shRNA トランスジェニックマウスでは 1 年以上の抑制効果が見られた．また，AAV による導入遺伝子の発現は中枢神経系において非常に長期間みられることが知られている．今後臨床応用された場合 shRNA-AAV9 の適応と考えられるのは，永続的に分子の過剰発現が生じていると考えられる病態で，慢性神経因性疼痛や癌性疼痛，筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患が候補となりうる．また一方で，導入遺伝子の発現調節や発現解消は現在のところ不可能であるため，一時的に過剰発現する場合や発現が不安定な病態では適応にならないと考えられる．

〈結論〉

shRNA-AAV9 の上位腰椎におけるくも膜下腔投与で，腰髄および腰部 DRG において標的分子の発現抑制が見られた．今後さらなる安全性と有効性を評価し，このベクターを用いて難治性疼痛や神経変性疾患等の臨床応用へ期待ができる．

樋口　晃司 博士（医学）　Koji Higuchi

学位記番号　／甲第 1862 号　　学位授与　／平成 25 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）循環制御内科学専攻

学位論文　／Superior vena cava as initiator of atrial fibrillation：factors related to its arrhythmogenicity（心房細動の発生と上大静脈の muscle sleeve の関係に関する研究）
Heart Rhythm　第 7 巻第 9 号 1186 頁～1191 頁掲載　平成 22 年 9 月発表

論文審査委員／主査：教授　古川　哲史　　副査：教授　荒井　裕国　　副査：教授　下門　顯太郎

〈論文要旨〉

上大静脈（SVC）は心房細動（AF）の発生源の一つとして重要であり，時にカテーテルアブレーション（CA）治療の際に肺静脈（PV）と共に治療が必要となるが，その適応については分かっていない．この研究において我々は，SVC が AF の起源である患者の SVC の解剖学的・電気生理学的特徴を検討した．60 人の AF 患者のうち，12 人が SVC 起源の AF を認め，その他の AF 患者（48 人）に比べて SVC の muscle sleeve がより長く（34.7 ± 4.4mm vs. 16.5 ± 11.4mm，$P<0.0001$），SVC 内の最大の電位がより大きかった（1.50 ± 0.43mV vs. 0.98 ± 0.60mV，$P=0.03$）．SVC muscle sleeve 長＞30mm，SVC 電位＞1.0mV をカットオフとすると 100% の感度と 94% の特異度で SVC 起源を示唆した．

〈諸言〉

PV は AF の主たる発生源として重要であり，発作性の AF の約 90% が PV 起源であると言われている．PV の電気的隔離術（PVI）は AF に対する CA 治療において必須である．一方，PV の他にも AF の起源が複数存在し，その中でも SVC は PV と同様に重要な起源であり，時に CA 治療が必要となる．しかしながら，SVC に対する治療として一般的な SVC の電気的隔離（SVCI）は横隔神経麻痺や SVC の狭窄などの合併症を伴うことがあるため，現在は AF が SVC から起こっていることが確認できた際にのみ，PVI に加えて SVCI を行うのが一般的である．しかし，仮に SVC が AF の起源であったとしても術中の誘発では SVC からの AF の発生を証明できないことがある．実際，初回の CA 治療で SVC からの AF の発生を認めず PVI のみ行った症例のうち，AF 再発後の 2 回目の CA 治療で初めて SVC 起源が判明することがある．本研究において我々は，SVC 起源の有無に伴う SVC の解剖学的・電気生理学的相違を検討した．

〈方法〉

この研究では，抗不整脈薬（AAD）無効の器質的心疾患の無い左房径が 50mm 以下の 60 人の心房細動患者（男性 46 人，女性 14 人，平均年齢 59 ± 10）が選ばれた．これら全ての患者に対し，静脈麻酔下に電気生理学的検査・CA 治療を行った．まず心房中隔穿刺を行って左房に到達した後に左上肺静脈・左下肺静脈・右上肺静脈に 10 極の電極カテーテルを，4 極の電極カテーテルを SVC に留置した．Isoproterenol 投与下にペーシングにより AF を誘発し電気的除細動を用いて洞調律に戻すと，AF を誘発する電気的興奮が PV もしくは SVC から確認できることが多い．SVC からの AF の誘発が認められた場合は SVC 群に，PV からの誘発が認められた場合もしくはどこからも認められない場合は control 群に割り振られた．SVC 群に対しては PVI に加え SVCI もしくは SVC 内の起源の focal ablation を，control 群に対しては PVI のみ行われた．全ての患者に対し，SVCI を行う前に SVC 造影と SVC の muscle sleeve 長の測定，SVC 電位の測定が行われた．SVC 造影により SVC の最大横径を測定し，また SVC の muscle sleeve 長は SVC と右房の境界（SVC-RA junction）から SVC distal において SVC 電位が測定できる部位までの距離とした．さらに，SVC 内における最大の電位を SVC maximum potential と定義した．

PVI は 10 極の circular mapping カテーテル（Lasso カテーテル）を PV に留置し，その電位を指標に PV の前庭部をアブレーションし，PV を左房から電気的に隔離を行う通常の方法で行った．SVC 内に起源があった場合は，起源に対する focal ablation もしくは SVCI を施行した．SVCI は SVC-RA junction の約 1cm 遠位で SVC 電位が大きく記録される部位で SVC を円周状に焼灼して行った．

〈結果〉

SVC を trigger とする AF が 60 人中 12 人に認められ，SVC 群に組み込まれた．そのうち 7 人の患者において，SVC からの AF の trigger が初回の CA 治療で認められたが，その他の 5 人の患者は 2 回目の CA 治療において初めて SVC からの trigger が認められた．残りの 48 人の患者からは SVC からの trigger が認められなかったため control 群に組み込まれた．そのうち 44 人には SVC muscle sleeve を認めたものの，4 人には全く sleeve を認めなかった．この両グループ間で，年齢，性別，AF の type（発作性，持続性），左房径，左室駆出率に差はなかった．AF の罹患期間は control 群が長かった．

SVC muscle sleeve 長は control 群と比較して SVC 群において有意に長く（34.7 ± 4.4 vs. 16.5 ± 11.4mm，$P<0.0001$），SVC maximum potential は control 群と比較して SVC 群において有意に大きかった（1.50 ± 0.43 vs. 0.98 ± 0.60mV，$P=0.03$）．SVC の最大横径については両群に差は無かった（22.5 ± 2.1 vs. 21.6 ± 2.8mm，$P=0.29$）．SVC 群の患者の全てにおいて，SVC muscle sleeve 長は 30mm 以上であったが，control 群では 3 人の患者のみであった．4 人の control 群の患者が SVC muscle sleeve を持たず，SVC muscle sleeve 長は 0mm であった．

SVC 群は全て 30mm 以上の SVC muscle sleeve 長を持ち，SVC maximum potential は 1mV 以上であった．48 人の control 群のうちこの範囲に入っている患者は 3 人のみであった（$P<0.01$）．SVC muscle sleeve 長が 30mm 以上，SVC maximum potential が 1mV 以上をカットオフとすると 100% の感度と 94% の特異度で SVC 群を示唆した．また，SVC muscle sleeve 長と SVC maximum potential には正の相関関係があった（$Y=0.0459X$，$R^2=0.319$，$P<0.0001$）．

SVC 内における AF の trigger の正確な場所については，SVC 群 12 人中 2 人において特定することができ，それぞれ SVC-RA junction から 25.4mm，32.2mm 上方の SVC の前側壁に存在した．その他の 10 人の患者については，SVC からの trigger を認めることは出来たが，正確な場所は特定できなかった．SVC 群 12 人の患者のうち，1 人は SVC 内の trigger の focal ablation のみを行い，その他 11 人の患者については SVCI が行われた．全ての患者において 8 ± 2 回の point-by-point アブレーションによって SVCI は成功し，SVCI による合併症については 1 人に一過性の右横隔神経麻痺を認めたのみであった．

12 人の SVC 群の患者のうち，2 人が CA 後に再発を認め抗不整脈薬を投与された．Control 群の患者については，初回の CA の後に

48 人中 15 人に AF の再発を認め，再度の CA が行われた．それら 15 人のうち 8 人がその後も再発を認め，抗不整脈薬を投与された．この研究に組み入れられた 60 人全ての患者は CA 後 12 ヶ月で抗不整脈薬無し，または投与下において洞調律を保っていた．

〈考察〉

PV は AF の主たる発生源であり，PVI は AF に対する CA 治療においてほぼ必ず行われる治療である．4 本の PV は必ず電気的隔離術が行われる．一方，PV の他にも AF の起源が複数存在し，その中でも SVC は特に重要な起源であり，時に CA 治療が必要となる．しかし，SVC に対する治療で一般的に行われる SVCI は PVI に比べて横隔神経麻痺や SVC 狭窄などの合併症を伴うことがあり，PVI のように予防的に行われるものではない．しかしながら時に，初回の CA では証明できなかった SVC からの AF の trigger を原因とし，AF が再発することがある．このことから我々は，SVC 起源の AF 患者を特定できるような SVC の解剖学的・電気生理学的特徴を検討することに至った．

本研究では，1）control 群と比較し SVC 群において SVC muscle sleeve 長は有意に長い．2）control 群と比較し SVC 群において SVC maximum potential は有意に大きい．3）SVC muscle sleeve 長と SVC maximum potential には正の比例関係がある．4）SVC muscle sleeve 長が 30mm 以上，SVC maximum potential が 1mV 以上をカットオフとすると強く SVC 群を特定する．5）SVC 内の AF の trigger は比較的 SVC の遠位部に存在する．という結果が得られた．

SVC-RA junction 付近での SVC 電位は非常に大きく，SVC 遠位に向かうに従い小さくなっていく．SVC の muscle sleeve は PV の muscle sleeve と同様に近位部から遠位部にかけて徐々に厚みが減少していくと考えられ，SVC potential が大きくかつ SVC muscle sleeve が長い場合は SVC 内の筋肉量が多いと考えられる．そのため，そのような患者は SVC 内に不整脈源性を有する可能性が示唆される．実際，AF の患者は PV 内への muscle sleeve の penetration が多く認められるという病理解剖の報告もある．

本研究において我々は，SVC の不整脈源性を決定する SVC の解剖学的・電気生理学的特徴についての結果を得た．SVC muscle sleeve 長が 30mm 以上，SVC maximum potential が 1mV 以上をカットオフとすると強く SVC 群を示唆することから，このような患者に対してのみ予防的な SVCI を行うことにより，不必要な SVCI に伴う合併症を予防し，さらに不整脈源の特定のための AF の誘発にかかる術時間を短縮することも可能と考えられる．

〈結語〉

AF 患者において，SVC muscle sleeve 長が 30mm 以上，SVC maximum potential が 1mV 以上の場合には SVC 起源の AF の発生を示唆する．

立石　祐子 博士（医学）　Yuko Tateishi

学位記番号　／甲第 1863 号　　学位授与　／平成 25 年 3 月 31 日

研究科専攻　／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）分子内分泌内科学専攻

学位論文　／Evaluation of salivary cortisol measurements for the diagnosis of subclinical Cushing's syndrome（サブクリニカルクッシング症候群の診断における唾液中コルチゾール測定の意義）
Endocrine Journal　第 59 巻第 4 号 283 頁～289 頁掲載　平成 24 年発表

論文審査委員／主査：教授　奈良　信雄　　副査：教授　木原　和徳　　副査：教授　赤澤　智宏

〈論文要旨〉

夜間唾液中コルチゾール（NSC）測定は簡便な為，クッシング症候群（CS）のスクリーニング法として欧米では汎用されている．しかしサブクリニカルクッシング症候群（SCS）での有用性については報告が少ない．本研究は SCS の診断における NSC と 1mg デキサメタゾン抑制試験（DST）後の唾液中コルチゾール（SC）の有用性について検討した．対象は副腎偶発腫（42 例），内訳は SCS16 例，非機能性副腎腫瘍（NFA）12 例，原発性アルドステロン症（PA）8 例，褐色細胞腫（Pheo）6 例．夜間血清コルチゾール（F）と NSC，DST 後の血清 F と SC を測定した．SC は ECLIA 法，血清 F は EIA 法で測定した．NSC は SCS 群（0.238±0.106μg/dL）が NFA 群（0.154±0.104μg/dL）より有意に高値であった．SCS の診断で NSC のカットオフ値（0.11μg/dl）での感度（100%），特異度（50%）であった．DST 後 SC は SCS 群（0.238±0.116μg/dL）が NFA 群（0.136±0.110μg/dL）より有意に高値であった．SCS の診断で DST 後 SC のカットオフ値（0.12μg/dl）での，感度（93.8%），特異度（58.3%）であった．NSC と DST 後 SC のいずれも NFA，PA，Pheo 間での差を認めなかった．SCS 診断における NSC および DST 後 SC は，感度は高いものの特異度は低い為，SC 測定は現行の SCS 診断基準の前の補助的なスクリーニング法として有用と考えられる．

〈緒言〉

近年，画像検査が広く行われるようになり，副腎偶発腫の発見頻度も増加している．
副腎偶発腫の中の機能性腺腫としては，クッシング症候群（CS），原発性アルドステロン症（PA），褐色細胞腫（Pheo）の鑑別に内分泌検査が必要である．副腎偶発腫の 5–30% は微量なコルチゾール分泌能を有するが，顕性の CS のような特別な兆候がなく，サブクリニカルクッシング症候群（SCS）と呼ばれる．SCS 患者では高血圧，糖尿病，肥満，脂質異常症，骨粗鬆症の頻度が非機能性副腎腫瘍より高いと報告されている．
夜間唾液中コルチゾール（NSC）は簡便で，近年欧米では顕性 CS の診断に頻用され，我々も先に日本人の CS の診断に NSC が有用であることを報告している．しかし NSC と DST 後 SC が SCS の診断に有用であるとの報告はまだ少ない．本研究では副腎偶発腫患者において NSC と DST 後 SC が SCS の診断に有用であるか否かを検討した．

〈方法〉

対象者：2009～2010 年の東京医科歯科大学医学部附属病院での 42 人の副腎偶発腫患者．内訳は SCS（16 例），PA（8 例），Pheo（6 例），NFA（12 例）．SCS の診断は日本の厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班の診断基準に基づいた．PA，Pheo の診断も本邦の診断基準に基づいた．本研究は東京医科歯科大学医学部附属病院の倫理審査委員会で承認され，また個々の患者から文章による同意を得た．
サンプル採取：唾液採取には Salivette®（Sarstedt，Germany）を用いた．筒状綿を舌下で 2–3 分静置後，チューブに入れ，−20℃ で保存した．唾液は 23 時と 1 ㎎デキサメタゾン内服翌朝 8 時の血清と同時に採取した．
測定：SC は電気化学発光免疫測定法（ECLIA）（®Elecsys，Roche）で測定した．検出限界（0.018μg/dL），同時再現性（1.5–6.1%），日差再現性（4.1–37.1%）．コルチゾール標準品との再現性は（89–111%）．血清 F は酵素免疫測定法（EIA）（東ソー）で測定した．検出限界（0.14μg/dL），同時再現性（2.36–3.58%），日差再現性（3.20–4.04%）．コルチゾール標準品との再現性（102.7%）．血漿 ACTH は RIA（ミツビシ），尿中遊離 F（UFC）は RIA（TFB）で測定した．
統計的解析：統計処理は GraphPad　Prism5.0 で行った．データは平均±標準偏差で表記．各群間の連続変数の比較は Mann-Whitney U-tests，カテゴリー変数の比較は chi square test，二つの変数の相関は Speaman の相関係数を用いた．SC の診断の正確性は ROC 解析で評価した（SCS vs NFA）．0.05 未満を統計的に有意とした．

〈結果〉

SCS 患者群（16 人）と NFA 患者群（12 人）の臨床的特徴では年齢，性別，BMI，CT での副腎腫瘍径，血圧，HbA1c，空腹時血漿血糖，総コレステロール，LDL コレステロール，HDL コレステロール，中性脂肪で両群間に有意な差は認めなかった．血漿 ACTH 値は SCS 群では NFA 群に比べて有意に低値であった．早朝血清 F と UFC は両群間で有意な差を認めなかった．
副腎偶発腫患者（42 人）における NSC と DST 後 SC の分布では SCS 患者の NSC（0.238±0.106μg/dL）は，NFA 患者（0.154±0.104μg/dL）よりも有意に（$P=0.047$）高値であった．また SCS 患者の DST 後 SC（0.238±0.116μg/dL）は NFA 患者（0.136±0.110μg/dL）よりも有意に（$P=0.0081$）高値であった．NSC と DST 後 SC は，NFA 患者，PA 患者（0.164±0.096/0.158±0.100μg/dL），Pheo 患者（0.113±0.065/0.088±0.082μg/dL）の間で差を認めなかった．血清 F と SC の間には有意な相関を認めた：NSC（$r=0.482$, $P=0.0094$，DST 後 SC（$r=0.687$，$P<0.0001$）．
SCS の診断で NSC のカットオフ値（0.11μg/dl）の感度（100%），特異度（50%），DST 後 SC のカットオフ値（0.12μg/dl）の，感度（93.8%），特異度（58.3%）であった．一方で夜間血清 F のカットオフ値（5.4μg/dL）は感度（93.8%），特異度（100%）であった．

〈考察〉

本研究は 42 人の副腎偶発腫患者を対象に，SCS 診断における夜間と DST 後の SC の有用性について評価を行った．NFA と SCS を診断するのに NSC（0.11μg/dL），DST 後 SC（0.12μg/dL）は感度（94–100%）と高いが，特異度（50–59%）と低い結果となった．
顕性 CS を診断するのに NSC のカットオフ値（0.13–0.55μg/dL）は感度（92–100%），特異度（93–100%）と報告されている．採血，検尿に比べ，唾液採取は非侵襲的で，自宅でも簡単に行える．しかし SCS 診断における NSC の有用性については意見が分かれる．

Masserini B らのカットオフ値（0.18μg/dL）は SCS の診断に，感度（22.7%），特異度（87.7%）であり，Nunes ML らはカットオフ値（0.17μg/dL）で感度（77%），特異度（69.1%）と報告している．これらの最近の研究では，その感度の低さから NSC はあまり有用でないと考えられている．それに対して本研究ではカットオフ値（0.11μg/dL）で感度は高く（100%），特異度は低い（50%）結果となった．我々と彼らの結果の相違については，採用している SCS の診断基準や測定方法の違いに起因するのかもしれない．実際，本邦の SCS の診断基準はこれまで報告されている中でも，最も厳格と言え，さらに本研究で採用した ECLIA 法は超微量の SC（0.018μg/dL）が検出可能である．
またコルチゾールは変動する事があり，それが本症の診断をより困難にさせている．Kidambi S らは SCS 患者（11 人）において最低 2 回 NSC を測定した場合に 5 人は正常 NSC も示したと報告している．変動または周期的なコルチゾール分泌の可能性を排除する為には連続した日で繰り返し NSC を測定する必要がある．
本研究では SC の測定に ECLIA 法を採用している．顕性 CS を診断する NSC のカットオフ値は検査方法によってかなり影響される．ECLIA 法ではカットオフ値（0.35μg/dL）の感度（100%），特異度（88%），RIA 法ではカットオフ値（0.29μg/dL）の感度（100%），特異度（71%）と報告されている．SC の測定は主に RIA 法や ELISA 法で行われていたが，最近 ECLIA 法または liquid chromatography tandem mass spectrometry（LC-MS）が用いられている．LC-MS 法は高価な装具と煩雑な手技が必要な事が難点である．一方，我々の使用した ECLIA 法は RIA 法や ELISA 法に比べて感度が高く，アイソトープを用いずに短時間（18 分）で測定できるという利点があり，通常の検査室で使用が可能である．
NSC に比べ，DST 後 SC については殆ど報告されていない．SCS の診断に DST 後 SC を評価したのは本研究が最初でそのカットオフ値（0.12μg/dL）で感度（93.8%），特異度（58.3%）であった．
本研究から SCS の診断で NSC と DST 後 SC は感度は高いが，特異度は低い事が示された．しかし SC，とりわけ NSC は簡便であり，現行の SCS の診断基準（夜間と DST 後の血清 F 測定）の前の補助的なスクリーニングとしては有用である．また NSC は外来での SCS や術後 CS の長期的なフォローアップにも有用と考えられる．

〈結論〉
副腎偶発腫患者の中で SCS を診断するのに NSC と DST 後 SC 測定は，感度は高く，
特異度は低かったが，本邦の現行の SCS 診断基準の前の補助的なスクリーニングとして有用と考えられる．

訂　正

本誌 60 巻 2 号（2012）「学位論文紹介」（170 頁）におきまして，論文審査委員に誤りがありました．お詫び申し上げるとともに訂正いたします．

訂正箇所：

氏名：山岸　浩史

博士の専攻分野：博士（医学）

学位記番号：甲第 1790 号

学位授与年月日：平成 24 年 3 月 22 日

研究科専攻：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（博士課程）免疫アレルギー学専攻

学位論文題目：Basophil-derived mouse mast cell protease 11 induces microvascular leakage and tissue edema in a mast cell-independent manner（好塩基球に発現するトリプターゼ mMCP–11 は肥満細胞非依存的に血管透過性を亢進させ，浮腫を引き起こす）

Biochemical and Biophysical Research Communications　第 415 巻第 4 号

709～713 頁掲載　平成 23 年 12 月発行

論文審査委員：主査：教授　喜多村健　→　横関博雄　に訂正

副査：教授　杉原　泉　→　東みゆき　に訂正

副査：教授　水澤英洋　→　太田伸生　に訂正

編集後記

本学の学園祭もにぎやかなうちに終わり秋が深まってきました．本誌もいよいよ第 4 号の発行となり，改訂版発行から一年目が終わろうとしています．編集作業は毎回のように予定通りには進まず，とくに症例報告投稿数の少なさには苦労していますが，ご批判を含む読者の皆さまからの反響が毎回背中を押してくれております．

本誌には症例報告の掲載が重要との観点から，今回は新企画として本学剖検症例の概要を簡単に紹介することにしました．特段珍しい症例でもなく，症例報告として掲載されるような内容でもないのですが，学生や若手医師の方々には，自分が知っている病気の患者さんや自分が担当している患者さん達が実際の現場ではどのような経過を辿って死に至りうるのかをその病態生理とともに理解できることは，今後の診療に必ずや役に立つものと信じて企画しました．現在みている患者さんにどのようなことが今後起こりうるのかを知っていることで，予期せぬ患者さんの急な病態の変化にも迅速に対応できる推察力が養われるものと考えています．

今回の総説では，臨床領域からの総説に加えて，遺伝子標的薬の保険適用に絡む医療経済面からの問題提起，学外関連病院の先生方に向けての本学スキルスラボの紹介やシミュレーション医学教育の重要性など，通常の臨床・基礎領域の総説とは少し雰囲気の異なる総説の投稿もいただきました．通常の学術雑誌とは異なり「お茶の水醫學雑誌」にはいろいろな領域の内容が多種類盛り込まれているのでなかなか面白いという読者からのご意見が多数ありましたので，今後もいろいろな観点からの総説を掲載したいと考えています．

プレスリリース研究論文は今回はじめての企画になります．通常プレスリリースに関してはその概要を本学広報からの情報などで耳にしてはいるものの，実際にはどのような内容なのかよくご存じない方々も多いと感じておりました．以前から近々でプレスリリースをやられた先生たちに論文紹介の投稿をお願いしておりましたが，今回はお茶の水医学会会長でもある湯浅教授のご協力もありはじめての掲載にこぎつけました．今後も同様な企画を継続予定でおりますので，関係者の皆様には投稿をよろしくお願いします．

前回の第 3 号から写真がきれいになったとのお褒めの言葉をいただいています．本誌では今年の改訂以来，多くのカラー写真を掲載してきており，今後もその方針でいます．カラー印刷を多用する雑誌の発行にあたり当初は資金面での心配もありましたが，お茶の水医科同窓会や本学和同会からのご支援のおかげで，このまま雑誌発行を継続することができそうです．紙面をお借りして御礼申し上げます．また，剖検症例シリーズの企画では，本学病理部および病理関連分野の先生方に多大な協力をいただきありがとうございました．評判が良ければ今後もこの企画は続ける所存ですので，この新企画についても，読者の方々からのご意見をお待ちしております．引き続き，症例報告論文の募集をしておりますので，ご投稿お願い致します．

2012 年 11 月　編集長　江石義信

お茶の水醫學雑誌投稿規程

1. 投稿は原則としてお茶の水医学会会員に限る．
2. 日本語で書かれた学位申請論文，および総説，原著論文，症例（事例）報告，資料，教室研究業績等を受け付ける．
3. 論文の採否は編集委員会が決定する．掲載は採択順とする．特別掲載については別途考慮する．
4. 原稿は，A4 の用紙を用い，ワードプロセッサーを用いて作成する．原文と複写 2 部，計 3 部を投稿する．原稿の構成は表紙，要旨，本文，引用文献表，図の説明，表，図の順序とする．
   1）表紙：分類，論文題名，著者名，所属，連絡先，別冊希望部数を明記する．
   2）和文要旨：400 字以内で作成し（ダブルスペース），下に 5 語以内の key word を日本語と英語で付記する．
   3）英文要旨：300 語以内で作成する（ダブルスペース）．これに英文題名，ローマ字による著者名および所属名を付記する．なお英文については，native speaker による校閲済の証明を必要とする．この証明が無い場合には編集委員会が校閲を依頼し，その費用を別途著者に請求する．
   4）本文：ダブルスペースで作成する．新かなづかい，横書で原稿サイズは A4 判，文字サイズは 12 ポイントとする．改行は 1 字下げ，大見出しは Ⅰ．Ⅱ．Ⅲ.‥‥，中見出しは 1. 2. 3. ‥‥，小見出しは ⅰ．ⅱ．ⅲ．‥‥，細見出しは a．b．c．‥‥とする．文中を欧文およびその仮名書きはできる限り避ける．
   なお省略語は初筆時に「正式名（省略語）」の形で記述することにより，それ以降用いても良い．
   5）文献表：引用文献は既刊あるいは掲載決定（要掲載証明）の著書，原著，総説に限る．本文中に引用順に 1），2），3）と番号を入れ，その順に整理する．
   ＊原著（雑誌名の省略は，医学中央雑誌および Index Medicus に準ずる．）
   例：1） 鈴木太郎，山田花子：糖尿病性神経障害の発生機序について．
   糖尿病 29：975–982,1986.
   2）Suzuki T, Yamada H: A study of mechanisms causing diabetic disorders of peripheral neurons. Diabetes 29：975–982, 1986.
   ＊著書（分担執筆）
   引用文献の著者に関しては，3 名まで記述する．
   和文では，4 名以下の方は，他．
   英文では，4 名以下の方は，et al と表記する．
   6）図，写真，表
   ①そのまま縮小して印刷できる大きさ・画質の原画または表を本文とは別に作成する．
   ②図については，その上に図の番号を「図 1」，「図 2」のように記載する．なお図の説明は別紙にまとめて記載することとし，図番号，図の表題，図の説明文を和文で記載する．
   ③写真については，縮小印刷にも耐える鮮明な写真（デジタル写真の場合は十分な解像度で撮影した写真）として作成する．なおカラー写真の場合は別途費用を請求する．
   ④表については表番号，表題をまず記し，その下に表，表の下に表の説明を入れる．
5. 費用
   ①掲載料は 1 頁 12000 円とする．ただし編集委員会から依頼した原稿については徴収しない．
   ②別刷代は実費を著者が負担する．
   ③カラー図版がある場合はその印刷にかかる実費を著者が負担する．
   ④英文要旨の校閲を編集委員会から依頼する場合には，その費用を別途著者が負担する．

6. 症例における患者情報保護に関する指針
   社団法人日本病理学会より症例報告における患者情報保護に関する指針が，診断病理 vol.29 No.1 January 2012 に公表される．
   従って，以下の基準を順守のこと．

   ①患者の氏名，イニシャル，雅号は記述しない．
   ②患者の人種，国籍，出身地，現住所，職業歴，既往歴，家族歴，宗教歴，生活習慣・嗜好は，報告対象疾患との関連性が薄い場合は記述しない．
   ③日付は，記述せず，第一病日，3 年後，10 日前といった記述法とする．
   ④診断科名は省略するか，おおまかな記述とする（たとえば，第一内科の代わりに内科）
   ⑤既に診断・資料を受けている場合，他病名やその所在地は記述しない．
   ⑥顔面写真を提示する際には目を隠す．眼疾患の場合は，眼球のみの拡大写真とする．
   ⑦症例を特定できる生検，剖検，画像情報の中に含まれる番号などは削除する．

7. 施設会員
   お茶の水医学会の施設会員となっている病院に勤務する職員による投稿は，原則これを無料とする．又，二人以上の投稿があった場合も追加で料金を請求することはない．

東京医科歯科大学
お茶の水医学会

The Ochanomizu Medical Society

Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine

Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo

Japan

編集委員会

委員長
江石 義信

委　員
河野 辰幸　　秋田 恵一
古川 哲史　　宮崎 泰成
明石　巧　　佐藤 千史
宮本 真巳

Editorial Committee

Editor in chief
Yoshinobu Eishi

Editors
Tatsuyuki Kawano
Keiichi Akita
Tetsushi Furukawa
Yasunari Miyazaki
Takumi Akashi
Chifumi Sato
Masami Miyamoto

お茶の水醫學雜誌　第 60 巻　第 4 号

発　行　　2012 年 11 月 20 日

編集権
発　行　　お茶の水医学会
会 長　湯浅 保仁

〒113-8519
東京都文京区湯島 1-5-45
人体病理研究室内
TEL:03-5803-5172
ochamed.aps@tmd.ac.jp

印　刷　　理想社

前　目次へ