

巻頭言	松居喜郎	1	
特集	新しい肝予備能評価とPVEによる肝切除治療戦略	島田慎吾ほか	2
	肝後上区域の腫瘍に対する肋間ポートを使用した腹腔鏡下肝切除術	永山稔ほか	8
	肝切除と新たなイメージング技術の進歩	横尾英樹ほか	13
カレントトピックス	画像診断の理解を深めるために -誰も言わないが本当は大事なこと-	島中正光	19
	心臓核医学を用いた心筋虚血へのアプローチ	沖崎貴琢	23
	がんゲノム医療: パネル検査から全エクソン解析へ	西原広史	27
	病理診断技術の進歩 -Rapid IHCとAI病理診断-	田中伸哉	32
原著	重度認知症を伴う高齢者乳癌の治療経験	田口和典ほか	36
	肺移植未認定施設における肺移植トレーニングプログラムの有用性の検討 ～北海道での肺移植施設認定への取り組み～	加藤達哉ほか	43
症例報告	胆石イレウスに対して二期的に腹腔鏡下手術を行った一例	横田良一ほか	51
	胃癌卵巣転移の7例	坂下啓太ほか	55
	腹腔鏡下低位前方切除術後に発症した5mmポートサイトヘルニアの2例	松井博紀ほか	60
	膵頭十二指腸切除後の完全膵液外瘻に対し瘻孔空腸吻合が奏功した1例	深作慶友ほか	66
	腹腔鏡下に診断治療した特徴的なCT所見を認めた虫垂粘液囊腫軸捻転の1例	武田智宏ほか	71
	僧帽弁機械弁置換術後に長期間ワルファリン未投与で経過した1症例	鎌田啓輔ほか	75
	パンス形成により術後早期に生体弁機能不全を呈した一例	村上遥ほか	79
	皮膚潰瘍からの出血のため緊急で腫瘍摘出術を施行した巨大葉状腫瘍の1例	東山結美ほか	84
	Publication Report	直腸切除術後の主観的排便機能評価としての日本語版 LARS score の信頼性と妥当性の検証	秋月恵美ほか
	術前化学放射線療法が膵癌微小環境にもたらす免疫学的効果についての検討	栗原尚太ほか	94
	uncomplicated typeB に対する楕円フーリエ法を用いた形態解析・拡大予測の検討: 偽腔開存型80例のデータ集積	佐藤宏ほか	97
学会	第31回代用臓器・再生医学研究会	100
	北海道外科学会会則	103
	投稿規定	107
編集後記	武富紹信	114	

退官のご挨拶

松 居 喜 郎

2019年3月末で北海道大学教授を退官しました。北海道外科雑誌では本当に長くお世話になりました。在任中は日本外科学会理事を経験させていただき外科医労働環境改善委員会委員長、指定施設指定委員会/指導医選定委員会委員長などを拝命しました。現在日本胸部外科学会では理事の後監事を仰せつかっており、2017年には日本胸部外科学会定期学術集会を札幌で開催しました。今回の巻頭言では私の拙い経歴をご紹介します皆様へのお礼としたいと思います。

私は1980年北海道大学医学部第二外科に入局し心臓血管外科を専門としました。1985年にはフランス・パリ第12大学留学、1992年には米国メイヨークリニックに留学させていただきました。関連病院を経て、2006年に北海道大学教授として戻りました。

私の主な研究

- a. 脊髄虚血モニターとしての脊髄誘発電位 (1994年)
胸腹部大動脈手術時の脊髄虚血による術後対麻痺は重篤な合併症で、現在でも完全には回避できていません。当時整形外科で使用されていた硬膜外電極による脊髄誘発電位を血管外科では世界で初めて応用しました。
- b. 移植心保存法の開発 (1988年)
パリ大学留学中は恩師 Loisanche 教授の指導で、半分臨床で、1日に縦3例の心臓手術に入っていました。週の半分は実験を行い、移植心拍動下保存法を研究し拍動下24時間心保存に成功しました。一人でボルドーまで運転しフランス語で国内発表したのを思い出します。
- c. 代用心筋 (1997年)
メイヨークリニックでは、preload recruitable stroke work index (PRSWI)を応用した研究に参加しました。帰国した後同じシステムを自前で作り、成犬を用いて研究を続けました。有茎広背筋では圧倒的にパワーが

少なく、遊離広背筋とし電気刺激を早期から続けることで十分なパワーを得ることができました。

d. M-tube technique (2011年)

僧帽弁形成術で人工腱索再建時、腱索長を簡単に決定し結紮できるチューブ法を開発し、コーダライザーというピールアウェイ機構の手術道具へと進化させ現在市販されています。

e. 熱可塑性樹脂を用いた人工弁輪 (2019年)

僧帽弁形成で弁輪形成術時、手術中変形・固定可能な人工弁輪をポリカプロラクトンで作成しました。特許申請中です。

f. 重症心不全外科

高頻度ベisingで拡大させた成犬心臓を使い、独自の左室形成術(オーバーラッピング手術)を前述のPRSWIで評価しました。市中病院に赴任した時、重症心不全の患者様に対しこの手術を初めて行い良好な結果を得ました。

しかし心筋の病気である心筋症の直達手術には限界があり、心臓移植や人工心臓が必要ですが、適応とならない患者様でも何とか助けられないかという思いで、左室形成術に組み合わせて乳頭筋接合術兼吊り上げ術を施行してきました。極めて重症心不全患者様には弁置換術に乳頭筋接合術兼吊り上げ術を行う手術を考案し(PMTA手術)、極めて良い感触を得ています。その間2014年1月には北海道での心臓移植再開をはたせ在任中5例施行しました。

教授を退官するにあたり出来たことより出来なかったことばかり思い浮かびます。確かに言えることは、良き先輩・後輩に恵まれ、実力以上の仕事ができただかなと思うことです。北海道の外科の皆様には本当にお世話になりました。

新しい肝予備能評価とPVEによる肝切除治療戦略

島田 慎吾¹⁾ 神山 俊哉¹⁾ 折茂 達也¹⁾ 長津 明久¹⁾
旭 火華¹⁾ 若山 顕治²⁾ 敦賀 陽介³⁾ 横尾 英樹⁴⁾
 蒲池 浩文¹⁾ 武富 紹信¹⁾

要 旨

肝胆道悪性腫瘍に対する大量肝切除を安全に施行するために門脈塞栓術 (PVE) は有用な方法である。PVEはMakuuchiらやKinoshitaらが臨床応用し、今や広く普及している。肝切除においては肝予備能で決まる切除量の安全限界内での過不足ない肝切除が求められる。しかしながら、PVEを施行しても十分に予定残肝の肥大が得られない症例も存在する。また、PVE後に肝体積の変化のみならず肝臓の「機能」が非塞栓葉にシフトすることも注目されている。

当科では安全な肝切除を行うために、大量肝切除の際には積極的にPVEを用いている。また、これまでPVEにおける門脈血流変化と非塞栓葉の体積変化について評価を行ってきた。

当科における肝予備能評価とPVEを用いた肝切除戦略、PVE後の変化および非塞栓葉増大に関わる因子について述べる。

Key Words: 肝切除, 肝予備能, 門脈塞栓術, 機能的切除率, 門脈血流

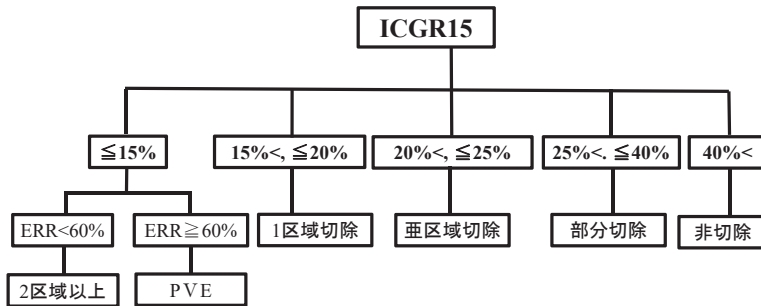
はじめに

肝切除においては腫瘍の進展範囲(腫瘍径、個数、脈管への浸潤)を考慮した肝切除量と肝予備能のバランスが非常に重要となる^[1]。すなわち、肝予備能で決まる切除量の安全限界内での過不足ない肝切除が求

められる。したがって、正確な肝予備能評価は安全な肝切除に必須である。肝予備能に適合する予定残肝量を残せない場合には非切除となる。門脈塞栓術 (PVE) は切除予定葉の門脈を塞栓し、切除葉の萎縮および残肝の肥大を引き起こすことで切除率の低下と残肝量の増大を目的とした手技であり^[2,3]、そのような際に非常に有用な方法であり日常臨床で用いられている。しかしながら、PVEを施行しても十分に予定残肝の肥大が得られない症例も存在する。さらに、近年ではPVE後に肝体積の変化のみならず肝臓の「機能」が非塞栓葉にシフトすることも注目されている^[4]。

北海道大学大学院医学研究院 消化器外科学教室I¹⁾
札幌厚生病院 外科²⁾
JCHO北海道病院 外科³⁾
旭川医科大学 大学院医学系研究科 肝胆膵・移植外科学分野⁴⁾

表1 当科における肝切除基準



ERR: 有効肝切除率

Kamiyama T, et al. Am J Surg 2010
より改変

本稿では、当科における肝予備能評価とPVEを用いた肝切除戦略、PVE後の変化および非塞栓葉増大に関わる因子について述べる。

1. 当科における肝切除の適応と肝予備能評価

当科における肝切除の適応の判断は、コントロール不可能な腹水を認めず、総ビリルビン値が2.0mg/dl未満の症例であり、ICG15分値を用いて行っている^[5] (表1)。ICG不耐症の症例ではGSAシンチグラフィを用いたICG15分値への換算式も併用している (Liver damage A; $87.0 - 79.6 \times \text{LHL15}$, Liver damage B; $-23.3 + 72.4 \times \text{HH15}$)^[6]。肝切除量について、CT-volumetryで (切除肝容積 - 腫瘍容積) / (全肝容積 - 腫瘍容積) $\times 100$ で定義される有効肝切除率が60%以下かつ予定残肝容積が400ml以上としている。有効肝切除率が60%を超えるもの、もしくは予定残肝容積が400mlを下回るものについては、術前にPVEを施行している。また、CT-volumetryとGSAシンチグラフィをfusionして機能的残肝率を評価している。図1の症例はvp3を伴う肝細胞癌であるが、CT-volumetryによる予測残肝率が32.6%に対して、機能的残肝率は49.4%であり、PVEを施行せずに肝右葉切除を行い合併症は認めなかった。通常は、予定残肝率と機能的残肝率は相関することが多いが、本症例のように肉眼的脈管侵襲がある場合や術前加療歴のある症例、腫瘍体積が1000mlを超える症例では予定残肝率と機能的残肝率が乖離することがある。このような症例では特に機能的残肝率の評価がより重要な意味をもつ^[7]。

2. 当科におけるPVE

エコーガイド下に18ゲージ針を用いて肝内門脈を穿刺し、5.5 Frenchシースイントロデューサーを挿入して、門脈を造影し、門脈圧を測定する。

次に、バルーン付きカテーテルを用いて選択的門脈造影を行い、無水エタノールを用いて門脈塞栓している。目的とする領域の肝実質の造影が消失するまで無水エタノールを注入した後、門脈直接造影を行い確認する。PVE後の門脈圧を測定し、穿刺経路を碎片ゼラチンスポンジで塞栓してシースイントロデューサーを抜去している^[8]。

PVEの評価としてPVE前、PVE1週目および2週目にCT-volumetryとGSAシンチグラフィのfusionを作成している (図2)。PVE後に予定残肝体積のみならず“機能”が予定残肝側へシフトしていることがわかる。

また、PVE前、PVE後1、3、5、7日目にエコーによる非塞栓葉の門脈血流評価を行っている。

3. 当科におけるPVEの成績

PVEによる予定残肝容積の増加率は28.8%-43%と報告されている^[9,10]。

予定残肝容積の増加が足りずに肝切除に至らない症例も2.8%-4.5%存在する^[11,12]。PVEの合併症率は12.8%-14.9%^[13,14]であり、出血や胆汁漏などを認めることがある。塞栓部位の再開通の頻度については、7.1%-33%^[15,16]と報告されている。当科において2004年1月～2015年11月に施行した58例の成績はPVEから手術までの平均待機期間が26 (14-96) 日、

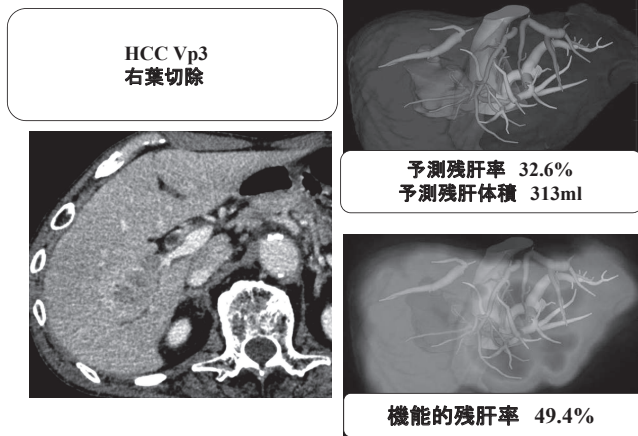


図1 CT-volumetryとGSAによるfusion

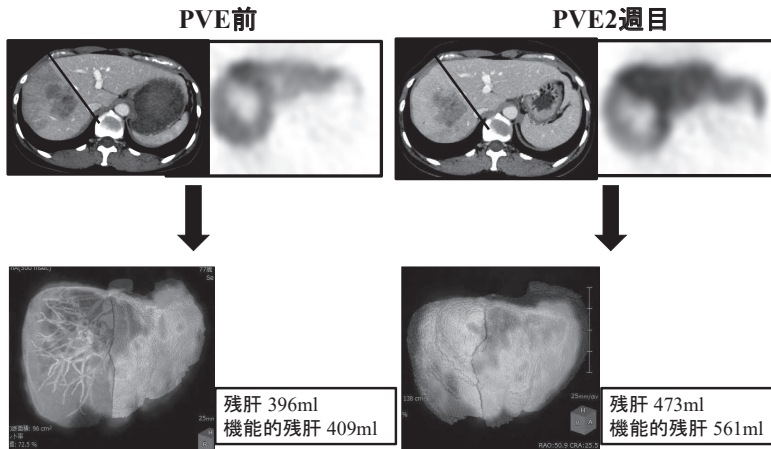


図2 PVE前後の評価

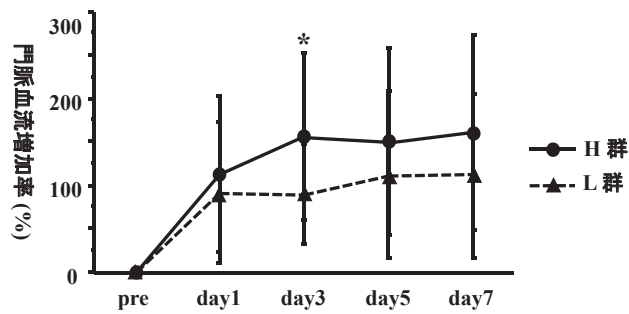


図3 PVE後の経時的門脈血流増加率

PVE前の残肝体積平均値は 438.6 ± 106 ml, PVE後の残肝体積平均値は 558.8 ± 99.9 mlであった。残肝体積増大率の平均値は30.9%であった。合併症については胆道出血を1例認めた。塞栓葉の再開通を10例(17.2%)認めたが、1次分枝もしくは2次分枝が再開通した症例は認めなかった。10例中2例に再PVEを要した。肝切除症例において肝不全は認めなかった。

4. PVE後の変化

当科の症例で門脈血流増加率の経時的変化を評価した。残肝体積増加率40%以上の症例(H群)と40%未満の症例(L群)で比較すると、H群ではPVE後3日目まで増加率が上昇するのに対してL群ではPVE後1日目の上昇からはほぼ変化がなかった。PVE後3日目の非塞栓葉門脈血流増加率はH群155%に対してL群90%であった^[17](図3)。また、残肝予定体積増加率と門脈血流増加率の相関であるがPVE後1日目の相関係数は0.4613, 3日目は0.7542, 5日目は0.6272, 7日目で0.5735と3日目で強い相関を認めた^[17]。

5. 非塞栓葉増大に関わる因子

当科の検討では背景肝線維化による非塞栓葉体積増大率はF0 42.2%, F1 28.7%, F2 25.1%, F3 14.5%であった。また、非塞栓葉増大因子に関して単変量解析を行ったところ白血球、総ビリルビン値、ICG15分値、F2以上の線維化、PVE後3日目の非塞栓葉門脈血流増加率、PTPE後門脈圧で有意差を認め、多変量解析ではICG15分値、PVE後3日目の非塞栓葉門脈血流増加率が有意な増大因子であった。さらに、ICG15分値15%未満かつ3日目の非塞栓葉門脈血流増加率100%以上の症例において残肝体積増大率は50%を超えていた^[17]。肝切除モデルを用いた動物実験では門脈血流増加によるシェアストレスの増大がウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター増加を介した肝細胞増殖因子(HGF)活性化^[18,19]や一酸化窒素(NO)産生を介して^[20,21]肝再生を促進することが、また、PVE後の非塞栓葉増大に関する因子として年齢、性別、BMI、栄養状態、化学療法の既往、糖尿病、ICG15分値、総ビリルビン値などが報告されている^[10,22-24]。特に、慢性肝障害や肝硬変、門脈圧亢進、門脈-体循環シャントは増大不良因子であるとされる^[25,26]。一般的に、PVE後の非塞栓葉の門脈圧は上昇することが多い。Chenらは門脈圧16mmH₂O以

下では肝切除後肝不全の頻度は低下し、20 mmH₂O以上の症例ではGrade B, Cの肝切除後肝不全の頻度が上昇すると報告している^[27]。さらに、Allardらは門脈圧21mmH₂O以上と90日死亡の関連を報告している^[28]。よって、PVE後に門脈圧が著しくに高値になることが予測される症例は、PVEの適応外と考えられる。

Takamuraらはラット門脈結紮モデルを用いて、非塞栓葉の増大率は結紮後2~3日目がピークとなることを報告している^[29]。また、PVE後3日目の血中胆汁酸レベルが非塞栓葉増大の良好因子であるとの報告もあり^[30]、前述した当科の検討によるPVE後3日目の非塞栓葉門脈血流増加率が増大良好因子であるという結果とあわせてPVE後3日目という時期が肝再生に重要な鍵になっている可能性が示唆された。これは今後のさらなる詳細な検討が必要である。

おわりに

肝予備能評価およびPVEを念頭に置いた肝切除戦略について述べた。

ほとんどの症例は機能的残肝が残肝体積よりも増大するが、まれに残肝体積を下回る症例があり注意を要する。肝線維化や肝予備能のみならず門脈塞栓術後の門脈血流動態変化は良好なPVE成績に重要である可能性が示唆される。

文 献

- 1) Taketomi A, Kitagawa D, Itoh S, et al. Trends in morbidity and mortality after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: an institute's experience with 625 patients. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 580-587
- 2) Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521-527
- 3) Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, et al. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1986;10: 803-808.
- 4) Beppu T, Hayashi H, Okabe H, et al. Liver functional volumetry for portal vein embolization using a newly developed 99mTc-galactosyl human serum albumin scintigraphy SPECT-computed tomography fusion

- system. *J Gastroenterol* 2011; 46: 938-943
- 5) Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, et al. Perioperative management of hepatic resection toward zero mortality and morbidity: analysis of 793 consecutive cases in a single institution. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 443-449
 - 6) Kawamura H, Kamiyama T, Nakagawa T, et al. Preoperative evaluation of hepatic functional reserve by converted ICGR15 calculated from Tc-GSA scintigraphy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1235-1241
 - 7) Tsuruga Y, Kamiyama T, Kamachi H, et al. Significance of functional hepatic resection rate calculated using 3D CT/(99m)Tc-galactosyl human serum albumin single-photon emission computed tomography fusion imaging. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4373-4379
 - 8) Sakuhara Y, Abo D, Hasegawa Y, et al. Preoperative percutaneous transhepatic portal vein embolization with ethanol injection. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: 914-922
 - 9) Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000; 231: 480-486
 - 10) Kasai Y, Hatano E, Iguchi K, et al. Prediction of the remnant liver hypertrophy ratio after preoperative portal vein embolization. *Eur Surg Res* 2013; 51: 129-137
 - 11) van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36: 25-34
 - 12) Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, et al. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg* 2007; 94: 1386-1394
 - 13) Kodama Y, Shimizu T, Endo H, et al. Complications of percutaneous transhepatic portal vein embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 1233-1237
 - 14) Di Stefano DR, de Baere T, Denys A, et al. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients. *Radiology* 2005; 234: 625-630
 - 15) van Lienden KP, Hoekstra LT, Bennink RJ, et al. Intrahepatic left to right portoportal venous collateral vascular formation in patients undergoing right portal vein ligation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36:1572-1579
 - 16) Malinowski M, Stary V, Lock JF, et al. Factors influencing hypertrophy of the left lateral liver lobe after portal vein embolization. *Langenbeck's Arch Surg* 2015; 400:237-246
 - 17) Shimada S, Kamiyama T, Yokoo H, et al. Hepatic hypertrophy and hemodynamics of portal venous flow after percutaneous transhepatic portal embolization. *BMC Surg* 2019; 19: 23
 - 18) Mars WM, Liu ML, Kitson RP, et al. Immediate early detection of urokinase receptor after partial hepatectomy and its implications for initiation of liver regeneration. *Hepatology* 1995; 21: 1695-1701
 - 19) Sokabe T, Yamamoto K, Ohura N, et al. Differential regulation of urokinase-type plasminogen activator expression by fluid shear stress in human coronary artery endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2027-2034
 - 20) Hori N, Wiest R, Groszmann RJ. Enhanced release of nitric oxide in response to changes in flow and shear stress in the superior mesenteric arteries of portal hypertensive rats. *Hepatology* 1998; 28: 1467-1473
 - 21) Rai RM, Lee FY, Rosen A, et al. Impaired liver regeneration in inducible nitric oxide synthase deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 13829-13834
 - 22) Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y. Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review. *World J Surg* 2007; 31: 367-374
 - 23) Mihara K, Sugiura T, Okamura Y, et al. A predictive factor of insufficient liver regeneration after preoperative portal vein embolization. *Eur Surg Res* 2013; 51: 118-128
 - 24) Kageyama Y, Kokudo T, Amikura K, et al. Impaired liver function attenuates liver regeneration and hypertrophy after portal vein embolization. *World J Hepatol* 2016; 8: 1200-1204

- 25) Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003; 237: 208-217
- 26) Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-1022
- 27) Chen X, Zhai J, Cai X, et al. Severity of portal hypertension and prediction of postoperative liver failure after liver resection in patients with child-Pugh grade a cirrhosis. *Br J Surg* 2012; 99: 1701-1710
- 28) Allard MA, Adam R, Bucur PO, et al. Posthepatectomy portal vein pressure predicts liver failure and mortality after major liver resection on noncirrhotic liver. *Ann Surg* 2013; 258: 822-829
- 29) Takamura K, Tsuchida K, Miyake H, et al. Activin and activin receptor expression changes in liver regeneration in rat. *J Surg Res* 2005; 126: 3-11
- 30) Hayashi H, Beppu T, Sugita H, et al. Increase in the serum bile acid level predicts the effective hypertrophy of the nonembolized hepatic lobe after right portal vein embolization. *World J Surg* 2009; 33: 1933-1940

Summary

Strategy for liver surgery in consideration of novel evaluation of liver function and PVE

Shingo Shimada¹⁾, Toshiya Kamiyama¹⁾,
 Tatsuya Orimo¹⁾, Akihisa Nagatsu¹⁾, Yoh Asahi¹⁾,
 Kenji Wakayama²⁾, Yosuke Tsuruga³⁾, Hideki Yokoo⁴⁾,
 Hirofumi Kamachi¹⁾, Akinobu Taketomi¹⁾

¹⁾ Department of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University Graduate of Medicine

²⁾ Department of Surgery, Sapporo Kousei Hospital

³⁾ Department of Surgery, JCHO Hokkaido Hospital

⁴⁾ Department of Surgery, Asahikawa Medical University

Portal vein embolization (PVE) is a useful method to safely perform massive hepatectomy for hepatobiliary malignancies. PVE was first clinically employed by Makuuchi et al. and Kinoshita et al. and has since spread worldwide. When conducting it, it is essential to limit the

amount of resection to within the safety limit determined by the reserved liver function. However, there are cases where even if PVE is performed, sufficient planned enlargement of the remnant liver cannot be obtained. It should also be noted that, in addition to changes in liver volume after PVE, the “function” of the liver shifts to the non-embolized lobe. In our department, PVE is actively used in massive hepatectomy in order to perform the hepatectomy safely. We have also evaluated the relationships between the portal vein blood flow change and non-embolized lobe volume change, and the liver volume change and “functional” change after PVE.

Here we describe our evaluation of the reserved liver function and the strategy considering PVE for liver surgery, changes after PVE, and factors related to non-embolized lobe enlargement.

肝後上区域の腫瘍に対する肋間ポートを使用した腹腔鏡下肝切除術

永山 稔 木村 康利 今村 将史 山口 洋志
村上 武志 水口 徹 竹政伊知朗

要 旨

肝後上区域に存在する腫瘍への腹腔鏡下肝切除は、肝後上区域が横隔膜下腔の最深部にあることから、腹壁から挿入した鉗子による操作だけでは術野展開が不良となりやすく、技術的に難しい。これらの肝切除を安全に定型化するための工夫のひとつが、肋間ポートの使用である。肋間から5mmポートを1本追加することで、肝切除面のカウンタートラクションが容易となり、術野展開は格段に向上する。安定した手技を目指した肝後上区域の腫瘍に対する腹腔鏡下肝切除術について、当科で行っている手術手技と留意すべき点について述べる。

Key Words: 腹腔鏡下肝切除, 肝後上区域, 肋間ポート

はじめに

腹腔鏡下肝切除術は、肝腫瘍に対して根治性を維持しながら、低侵襲性と優れた整容性を提供し得る外科的選択肢として普及しつつある¹⁾。

腹腔鏡下肝切除術を安全に施行するうえで、腫瘍の大きさと形態にくわえ、腫瘍局在が重要となる²⁾。一般的に肝下領域の表面や辺縁、あるいは外側区域に局在する腫瘍が腹腔鏡下肝切除の良い適応とされる³⁾。一方、腹腔鏡下肝切除が難しい部位として、肝後上区域に局在する腫瘍の切除があげられる⁴⁾。肝後上区域の腫瘍に対する肝切除は、大きな右葉が狭い横隔膜下に存在することから、開腹手術でも肝離断面の展開が

不良となり易く、出血や腫瘍露出の危険性が高くなる。特に腹腔鏡下では、腫瘍が解剖学的に腹壁から最も遠く離れて位置するため、腹壁から挿入された鉗子はすべて離断面に対して同じ向きへ導かれることになり、この問題が顕著となる。後上区域の腫瘍に対する腹腔鏡下肝切除を安全に定型化するためには、良好で安定した術野展開の工夫が必要となる。

この問題を解決する一つの方法として近年用いられるのが、肋間ポートである⁵⁾。肋間ポートからの鉗子操作により、離断面の術野展開は格段に向上する。本稿では、当科で行っている肝後上区域の腫瘍に対する腹腔鏡下肝切除術について解説する。

適 応

肝後上区域の腫瘍に対する腹腔鏡下肝切除術の適応

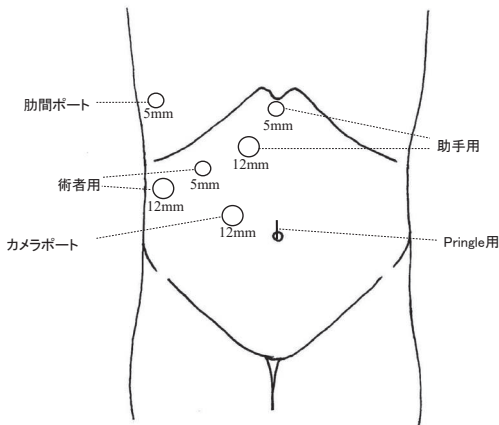


図1 ポート配置

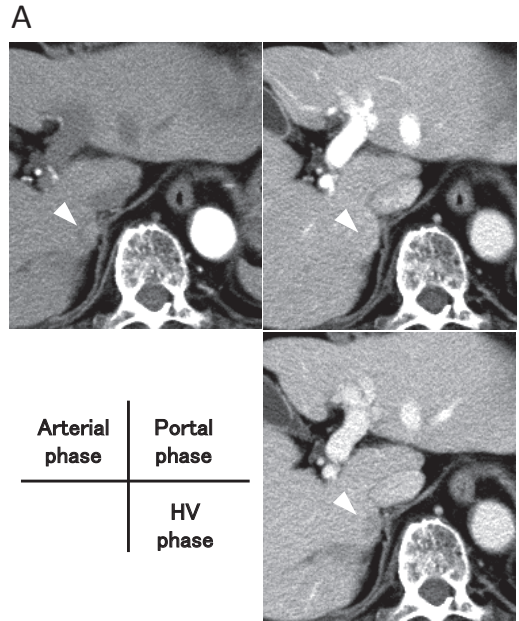
心窩部に5mm、右肋弓下に12mmと5mm、右側腹部に12mmのポートを挿入する。カメラ用12mmポートは臍右やや頭側、Pringle用ネラトンは臍部から体外へ誘導する。肝右葉授動後のワーキングスペースを確認したのちに、5mm肋間ポートを挿入する。

疾患は、開腹下肝切除と同様であるが、腹腔鏡による動作制限、及び出血に対する緊急対応や空気塞栓への配慮から、右肝静脈基部～下大静脈に腫瘍が接する症例では適応としていない。根治性が損なわれないことにくわえて、安全性が開腹下と同様に担保されることが適応判断に重要である。

体位とポートセッティング

体位とポート位置を適切にとることは、腹腔鏡下肝切除の最初のポイントである。肝後上区域切除においては他の右葉系腹腔鏡下肝切除と同様に左半側臥位とし、ケント鉤は支柱のみ設置して緊急開腹時に備える。左半側臥位の目標は、右側に手術台をフルローテーションした際に、患者体位が仰臥位となるように設定する。完全左側臥位や半腹臥位で施行する報告もあるが⁶⁾、緊急開腹移行の際に体位変換を必要とし、迅速な対応への障害となる懸念がある。

ポートは、カメラ用、左右のカウンタートラクション用、切離デバイス用と焼灼デバイス用にPringle管を加えた5+1ポートで開始する(図1)。ファーストポートは臍部をオプティカルビュー方式で挿入している。臍部をカメラポートとした場合、体格によっては最深部である肝断面の終盤で視野確保が困難となることがあり、その際はカメラポートをやや右頭側へ



B

a



b



図2 80歳男性、HCV陽性の肝細胞癌術前評価としての造影3 phase CT画像(A)。Zaiostation®による3D画像(B)：頭側からの見下ろし像(a)と右前斜位(b)。腫瘍は右肝静脈の背側(後上区域)に存在する。

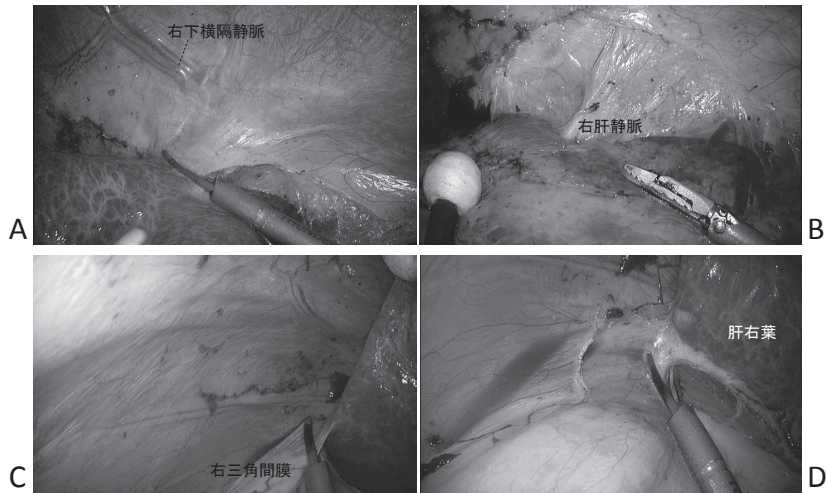


図3 肝右葉授動操作の基本

右冠状間膜の切開は、確実に漿膜のみ切離し、終点を右下横隔静脈の右肝静脈流入部を超える位置とする (A)。頭側からの授動終了時 (B)。右三角間膜・肝腎間膜切開には、左側へのローテーションを強めることで、リトラクター1本でも視野を確保可能である (C、D)。

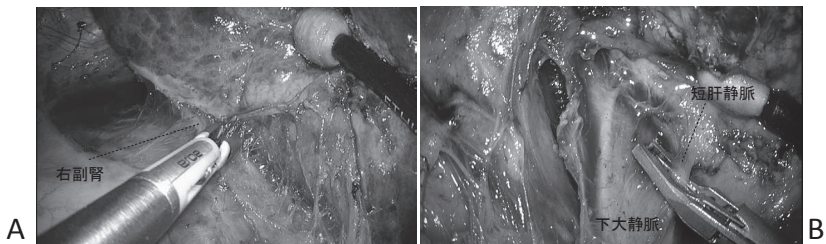


図4 右副腎剥離と短肝静脈処理

右副腎前面剥離時は、BiClamp®で前凝固後にUSADsで切離する (A)。短肝静脈はクリップを用いて処理する (B)。

移動させる。心窩部 (5mm) と右肋弓下左側 (12mm) に助手用ポート、右肋弓下右側 (5mm) と右側腹部に12mmポートを術者用として挿入する。肝右葉授動終盤ないし終了後、ワーキングスペースを確認してから術者用として5mmバルーン付きポートの適切な位置を決定する。肋間ポート挿入にあたっては、挿入時の肺損傷と肋間動静脈損傷に留意する必要がある。麻酔科医に用手換気を依頼し、肺を虚脱させてから肋骨上縁に沿ってポートを挿入する。

肝離断中のGlissonからの出血制御を目的としたPringle法は、スネークリトラクターの先端にポリエステルテープを巻いて挿入する。臍部のポートからポリエステルテープを引き抜き、Pringle用シリコンチュー

ブの外套をポート越しに挿入する。臍部からのPringle法は他のどのワーキングポートよりも背側に位置することになり、操作の妨げにならない利点がある。

肝 授 動

頭側からの授動は、肝鎌状間膜から右冠状間膜へ切離をすすめる (図3)。右下横隔静脈の流入部が右肝静脈外縁であることを指標とし、これを超える位置まで行う。尾側からの肝腎間膜・右三角間膜の切離前には必ず左側へのローテーションを強める。こうすることで、リトラクターによる右葉把持が容易となる。肝硬変症例では、この部位に側副血行路が発達していることがあり、注意を要する。下大静脈側壁や右肝静脈基

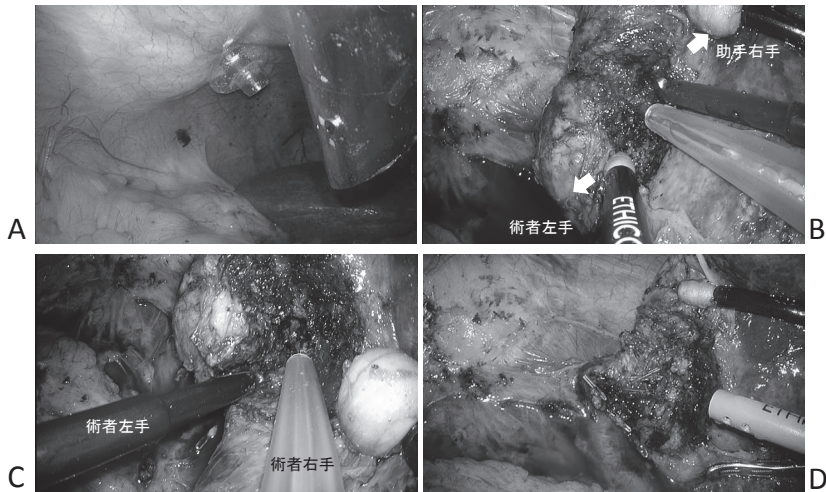


図5 肋間ポート挿入と肝離断

肝授動終了後、肋間バルーンポート (5mm) を挿入する (A)。肋間ポートからの術者左手と助手右手でカウンタートラクションをかけ、術野を展開する (B)。視野確保が難しい場合は、助手は術野展開に専念し、術者が左手に止血用デバイス、右手にCUSA[®]を持って切離を進めることもある (C)。肝切離後 (D)。

部の損傷に留意しつつ肝授動をすすめ、副腎前面の剥離の際にはBiClamp[®]による前凝固後に超音波凝固切開装置 (ultrasonically activated devices; USADs) を用いて切離する (図4)。短肝静脈処理の時点から麻酔科に依頼して中心静脈圧を下げ、下大静脈の緊張を調整することも安全確保のポイントのひとつである。

肝実質切離

肝実質切離に我々は、肝実質破碎用デバイスとしてCUSA[®]、止血用デバイスにIO電極ヘラ型モノポーラを使用している。

超音波で腫瘍を確認し、切離線を設定後に肝切離操作を開始する。術者左手鉗子と助手左手鉗子の協力により展開した術野において、術者右手のCUSA[®]により肝実質切離を行い、助手の右手はIO電極モノポーラにて止血操作を行っていく。肝切離操作で最も重要なことは、ラジアルワーキングによるカウンタートラクションであり、これには離断面に対して放射状にポートを配置する必要がある⁷⁾。肝後上区域は横隔膜下腔の最深部に位置することから、肋間ポートの併用が適切なカウンタートラクションによる術野展開に有用である (図5)。

肝実質切離は切離ラインの尾側から開始するが、リ

トラクターで肝切離線手前の肝臓を内側へ圧排することで肝切離ラインをスコープの目線と一致させる。実質切離開始後は、まず切離予定底面に到達し、Glissonの処理を目標とすることが出血量減少に有効である。出血時には、Glissonからの出血へはPringle法を行い、肝静脈系の出血には腹腔内圧を上昇させることで対応する。

止血と標本回収、閉創

肝切離後には、十分に止血状態を確認する。特に肝静脈系の出血は、気腹下に見落とされる可能性がある。標本はプラスチックバックに収納して臍部の創から回収するが、その際に腹腔内圧を大気圧として、約5分間待機する。この間に麻酔科医に血管内脱水補正を依頼し、再度気腹して止血が得られていることを確認する。12mmポート抜去部の腹壁は、ヘルニア予防にEndoClose[®]と2-0非吸収糸を用いて全層で閉鎖するが、5mmポート抜去部は肋間ポート部を含め、閉鎖処置を行っていない。

おわりに

肝後上区域切除では、その局在から術野展開に工夫を要する。常に良好な視野を確保しながら肝実質を切

離し、出血を最低限とする安定した手技のために「肝後上区域の腫瘍に対する肋間ポートを使用した腹腔鏡下肝切除術」について述べた。

文 献

- 1) Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg* 2015; 261: 619-629
- 2) Nagayama M, Mizuguchi T, Yamaguchi H, et al. Technical aspects and surgical complications of laparoscopic liver resection. *Ann Laparosc Endosc Surg* 2017; 2: 61-68
- 3) Are C, Fong Y, Geller DA. Laparoscopic liver resection. *Adv Surg* 2005; 39: 57-75
- 4) Arai K, Kubo N, Wakabayashi A, et al. Systematic review of the feasibility and future of laparoscopic liver resection for difficult lesions. *Surg Today* 2018; 48: 659-66
- 5) Lee W, Han HS, Yoon YS, et al. Role of intercostal trocars on laparoscopic liver resection for tumors in segment 7 and 8. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: E65-E68
- 6) Ikeda T, Mano Y, Morita K, et al. Laparoscopic major liver resection Pure laparoscopic hepatectomy in semiprone position for right hepatic major resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 145-50
- 7) 水口徹, 木村康利. 腹腔鏡下肝部分切除術. *消化器外科* 2016 ; 39 : 773-781

Summary

Laparoscopic liver resection with intercostal trocars for tumors in postero-superior segments.

Minoru Nagayama, Yasutoshi Kimura,
Masafumi Imamura, Hiroshi Yamaguchi,
Takeshi Murakami, and Ichiro Takemasa

Department of Surgery, Surgical Oncology, and Science,
Sapporo Medical University School of Medicine

Performing laparoscopic liver resection for lesions

located in postero-superior segments is technically difficult. The reason for the difficulty is the poor operative field, resulting in problems in obtaining safe tumor margins and bleeding control. Because the operative field is far from the trocar site through the abdominal wall, the laparoscopic instrument needs to be advanced over a long distance and the motion is impeded in a confined space. Inserting an additional trocar through the intercostal space can provide a better operative field and may be helpful to secure liver resection for these lesions. In this article, we present the technique of laparoscopic resection with an intercostal trocar for tumors located in postero-superior segments of the liver.

肝切除と新たなイメージング技術の進歩

横尾 英樹 萩原 正弘 高橋 裕之 齋藤 善也
今井 浩二 松野 直徒 古川 博之

要 旨

肝切除において、切除領域を正確に決定し安全な手術を行うために切除領域の脈管支配を把握するための術前プランニングが重要となる。これによりシミュレーションが可能となり安全性が増したが、あくまで術前の画像から作成した仮想モデルであり術中のリアルタイムの情報を反映したものではない。そこで術中のナビゲーションが必要となり、従来の術中超音波検査以外に腫瘍同定や区域同定にはICG蛍光法が有用なツールとして用いられてきた。さらに近年では仮想現実、拡張現実、複合現実による空間的手術支援やプロジェクションマッピングを用いた肝切除などナビゲーション技術の進歩が著しく今後の発展が期待される。

Key Words : 肝切除, イメージング, 術前シミュレーション, 術中ナビゲーション

はじめに

肝癌、特に肝細胞癌は経門脈的に肝内転移する特徴があることから、肝切除において門脈領域を考慮した解剖学的肝切除が推奨されている^[1]。しかしながら、術前肝機能評価によって責任グリソンの末梢枝のみを処理する縮小手術や切除領域辺縁にある肝静脈をしっかりと露出するいわゆる系統的切除など症例に応じて選択する必要がある。

近年の医療用画像診断技術は非常に進歩しており、SYNAPSE VINCENT®などの3D画像システムを用いて複雑な脈管構築を有した肝臓の脈管解剖や腫瘍と脈管の立体的位置関係を把握することで術前のシミュ

レーションを行うことが容易となってきた^[2]。さらに、術前にシミュレーションしたイメージを術中に反映させるためには適切なナビゲーションが必要になる。

ナビゲーションとしては従来のエコー診断に加え、ソナゾイド造影剤を使用したエコー診断、ICG蛍光法を使用した腫瘍同定や肝区域の同定、そして近年では仮想現実、拡張現実、複合現実による空間的手術支援^[3]やプロジェクションマッピングを用いた肝切除^[4]など画像技術の進歩が著しい。

3D画像支援システムを用いた術前シミュレーション

肝癌に対する肝切除を施行するにあたり、術前肝予備能評価に基づく肝切除領域の決定は非常に重要である。また、門脈支配領域のみでなく、肝静脈灌流領域

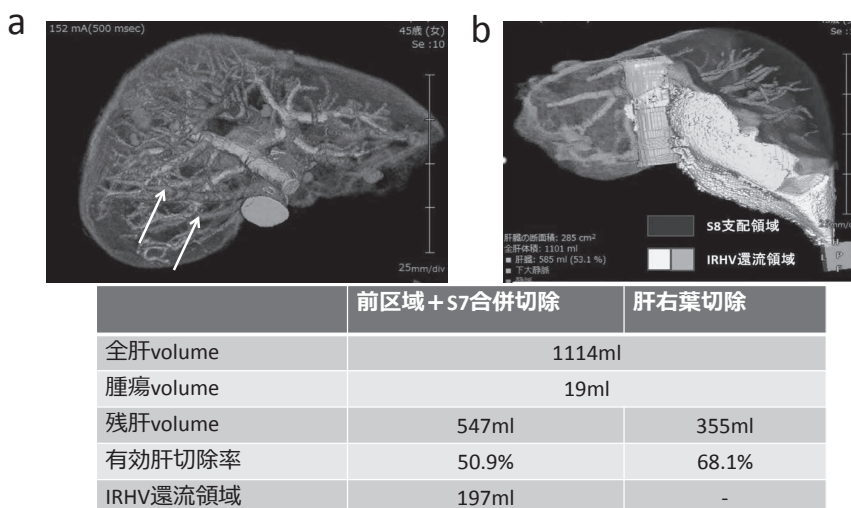


図1 SYNAPSE VINCENT®による術前シミュレーション
 a: 下右肝静脈2本の立体的、解剖学的位置関係(矢印)
 b: 下右肝静脈の還流領域は197mlと算出

も考慮した過不足のない肝切除が理想的であり、視覚的、立体的に手術プランニングを立てるにあたり3D画像処理技術の有用性が評価されている。

各種3Dソフトの中でも特にSYNAPSE VINCENT®(富士フィルム)は肝内脈管や腫瘍の3D化が簡便かつ高速に自動描出できることが他のソフトウェアに比べて優れている^[2]。

実際の下右肝静脈を考慮した肝切除のシミュレーション

下右肝静脈は17%の割合で存在するとされ^[5]、肝予備能と有効肝切除率を考慮して右肝静脈を合併切除し下右肝静脈還流領域を温存する術式を選択する場合がある。その際に3D-CTを行うことによって腫瘍と血管との解剖学的位置関係を立体的視覚的に捉えることが容易となる^[6]。

例えば、図1に示すような多発転移性肝癌の症例に対して肝右葉切除を選択した場合には有効肝切除率が68.1%、残肝volumeが355mlとなるため耐術しない可能性があるが、下右肝静脈が存在しその還流領域を測定すると197mlであることがわかり右肝静脈切除の前区域+S7切除を選択すると有効肝切除率が50.9%であることが術前シミュレーションから算出可能となる。このように過不足のない正確な肝切除のプランニングをする際に3D画像支援システムは非常に有用なツールであると考えられる。

術中超音波検査

術前シミュレーションを術中に反映させるためには肝表面から肝の脈管構造を把握する必要がある。そのためのツールとして古くから術中超音波検査が用いられてきた^[1]。術者は肝内の脈管構造や肝離断中の離断面の方向や深度の確認にも用いることが出来る。さらに近年、超音波造影剤であるSonazoidを用いると従来の超音波検査では同定困難であった転移性肝癌や低分化型の肝細胞癌などの病変検出の精度を増すことが可能となった(図2)。

さらに造影超音波検査で肝区域の同定も可能である。Sonazoidが肝のKupper細胞内に貪食されて取り込まれる性質があることから門脈を穿刺してSonazoidを直接注入するとSonazoidが長時間停留するため、門脈枝の支配領域の境界を超音波で確認できる。また後に述べるICG蛍光法を併用することで術中に境界を確認しながら肝切除を行うことが可能である^[7]。

ICG蛍光法を用いたナビゲーション肝切除

Indocyanine green (ICG)は古くから肝機能評価の検査薬として広く使用されてきた一方、血清中のタンパクと結合したICGは760nmの励起光を照射すると830nmをピークとする蛍光を発する性質もある。この性質を利用すると近赤外線領域を検出するカメラ

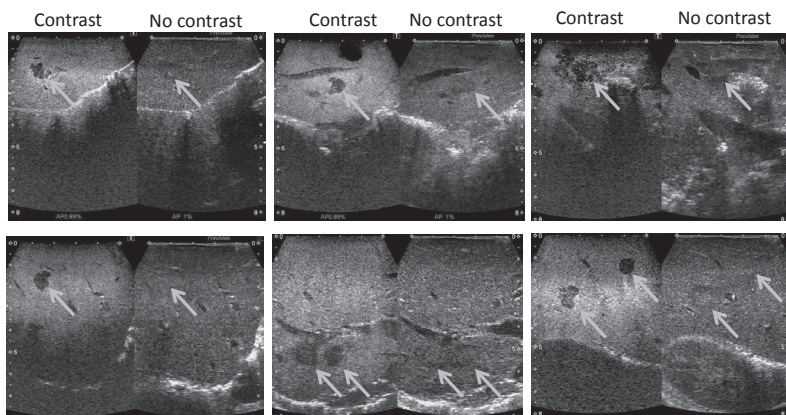


図2 術中造影超音波検査

通常エコーで描出不良な場合でも造影超音波のPostvascular phaseで明瞭に描出可能である(多発大腸癌肝転移症例)

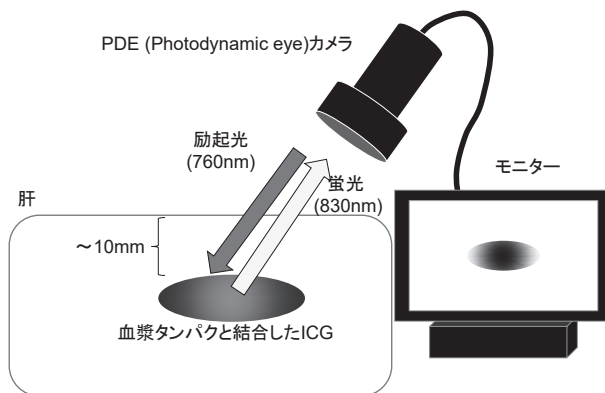


図3 ICG 蛍光法の原理

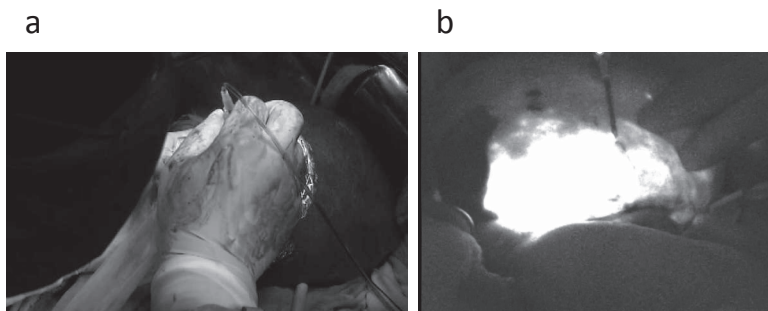


図4 ICG 蛍光法の手技の実際

- a: 術中エコーで目的のグリソンに穿刺しICGを注入
- b: PDEカメラで肝亜区域(S7)を同定

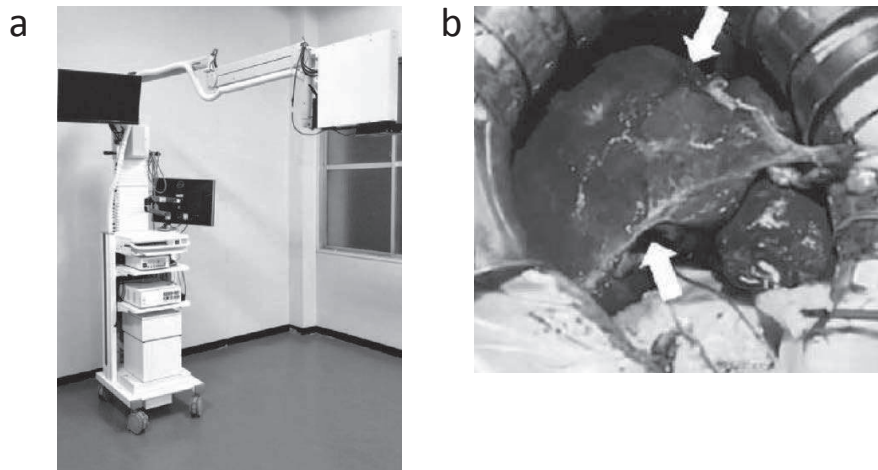


図5 Medical Imaging Projection System(MIPS) (文献4より引用)

a : MIPSの外観

b : negative stainingでの境界線描出 (矢印)

(PDE: Photodynamic eye) で検知することでICGを取り込んだ部分が蛍光を発することから認識することが出来る(図3)。

Ishizawaら^[8]は、分化度の高い肝細胞癌では腫瘍内部に蛍光が発せられ、低分化では腫瘍周囲に蛍光が発せられる傾向にあることを報告した。大腸癌肝転移や肝内胆管癌ではリング状の蛍光パターンになっている。その機序として分化度の高い肝細胞癌ではICGの取り込みに関与するトランスポーターであるNa+/taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) とorganic aniontransporting polypeptide 8 (OATP8) の発現は保たれているが、ICGの胆汁排泄過程に機能的、形態的な異常があるためICGが腫瘍組織内に停滞する。一方、低分化の肝細胞癌組織ではこれらのトランスポーターが発現していないが、周囲の肝実質細胞に取り込まれ、排泄障害をきたしているためリング状に染まるとされている^[9]。

背景肝が肝硬変の場合、表層にある腫瘍は肉眼やエコーで同定しにくいこともありICG蛍光法は有用である^[10]。

肝区域境界の描出にもICG蛍光法は有用である。2008年にAokiら^[11]はICG溶液を門脈枝に注入することで肝区域境界を蛍光イメージングで同定できることを報告した。肝細胞に取り込まれたICGが発する蛍光は数時間持続するので肝表面のみならず、肝離断面を確認することもでき、切除ラインのチェックにも有用である(図4)。

仮想現実 (VR)・拡張現実 (AR)・複合現実 (MR)によるシミュレーションとナビゲーション

肝癌治療の革新的技術として、平面モニタから実空間認識を可能とするvirtual reality (VR), augmented reality (AR), mixed reality (MR)による空間認識シミュレーション、ナビゲーションが実際の臨床現場に導入されはじめてきている^[12]。

VRとは現実世界と本質的機能が同じ環境をユーザーの感覚を刺激して理工学的に作り出す技術である。ARはさらに周囲の現実環境に情報を付加あるいは削除、強調、減衰させ、ユーザーから見える現実世界を拡張するもの、MRとは現実と仮想がリアルタイムに影響しながら新たな空間を構築し、現実空間と仮想空間を複合する技術である。このMRデバイスを使うと半透明なディスプレイ越しに現実空間を直視しながら、ジェスチャーで入力操作が可能となる。そうすることで従来不可能であった医療行為での失敗や危機感を事前に繰り返し体験でき、患者個別医療や医療技術の習熟に大きく貢献できる。

プロジェクションマッピングを用いたナビゲーション肝切除

これまで述べたように3D画像支援システムを使ったシミュレーションは肝切除には必須の技術となっているが、あくまで術前の画像から作成した仮想モデル

であり術中のリアルタイムの情報を反映したものではない。これまでリアルタイムの情報は術中超音波検査を使って行うことが主流であり、今後も必須のアイテムとして使用され続けるであろう。また、先に述べたICG蛍光法はナビゲーションとして有用であるが、モニターに写った蛍光画像をみるために術野とモニターの間で頻回の視線移動が必要になること、カメラの手ぶれにより画像に揺れが生じる点が難点である。

これらの問題点に対し、Nishino, Hatanoら^[4]は、プロジェクションマッピングの技術を応用し、既存のカメラで撮像した画像を直接患者の臓器に投影するシステムMedical Imaging Projection System (MIPS)を考案し発表した。この機器ではカメラとプロジェクターの光学系の軸を合わせてあり、また蛍光発光から投影までの時間を0.1秒未満にまで短縮できたことで、肝臓の動きや変形に対してもICG蛍光画像がほぼリアルタイムで追従することが出来る(図5)。切除域と温存域の境界がICG蛍光の有無の境界として、肝表面のみならず切離面も持続的に投影される利点があるため切離面がガイドされた状態で肝切離を行うことができ、まさにリアルタイムナビゲーション手術が現実のものになったといえる。

おわりに

ここ数年で肝切除におけるイメージング技術が急速に進歩し、実臨床で応用されつつある。これらの技術がより簡便となり広く浸透することで初心者でも容易に肝切除に取り組むことができるようになる時代がもうすぐそこまで来ている。

文 献

- 1) Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993; 9: 298-304
- 2) Takamoto T, Hashimoto T, Ogata S, et al. Planning of anatomical liver segmentectomy and subsegmentectomy with 3-dimensional simulation software. *Am J Surg* 2013; 206: 530-538
- 3) Oshiro Y, Yano H, Mitani J, et al. Novel 3-dimensional virtual hepatectomy simulation combined with real-time deformation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9982-9992,
- 4) Nishino H, Hatano E, Seo S, et al. Real-time navigation for liver surgery using projection mapping with indocyanine green fluorescence: development of the novel Medical Imaging Projection System. *Ann Surg* 2018; 267:1134-1140
- 5) Uchida K, Taniguchi M, Shimamura S et al. Three-dimensional computed tomography scan analysis of hepatic vasculatures in the donor liver for living donor liver transplantation. *Liver transpl* 2010; 16: 1062-1068,
- 6) Kamiyama T, Nakagawa T, Nakanishi K, et al. Preoperative evaluation of hepatic vasculature by three-dimensional computed tomography in patients undergoing hepatectomy. *World J Surg*, 2006; 30:400-409
- 7) Inoue Y, Arita J, Sakamoto T, et al. Anatomical Liver Resections Guided by 3-Dimensional Parenchymal Staining Using Fusion Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 27-36
- 8) Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, et al. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer* 2009; 115: 2491-2504
- 9) Ishizawa T, Matsuda K, Urano Y, et al. Mechanistic Background and Clinical Applications of Indocyanine Green Fluorescence Imaging of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 440-448
- 10) 横尾英樹, 中西一彰, 柿坂達彦, 他、肝細胞癌再切除における術中ICG蛍光法の有用性, 癌と化学療法2011, 38: 2481-2483
- 11) Aoki T, Yasuda D, Shimizu Y, et al. Image-guided liver mapping using fluorescence navigation system with indocyanine green for anatomical hepatic resection. *World J Surg* 2008; 32: 1763-1767
- 12) 杉本真樹, 東 健. 仮想現実VR, 拡張現実AR, プロジェクションマッピング, ホログラフィーによる人間中心設計HCDに基づく肝胆膵手術支援, 手術2016; 70 : 169 - 175

Summary

Liver resection and progress of new imaging technology

Hideki Yokoo, Masahiro Hagiwara, Hiroyuki Takahashi,
Yoshinari Saito, Koji Imai, Naoto Matsuno,
Hiroyuki Furukawa

Division of Hepato-Biliary-Pancreatic and Transplant Surgery,
Department of Surgery, Asahikawa Medical University

For hepatic resection it is necessary to accurately remove the abnormally vascularized area. For this purpose, preoperative planning is important. Therefore, a 3D image is constructed from ordinary CT images to determine the vascular anatomy of the liver and the three-dimensional positional relationship between the tumor and vasculature, and support systems that have developed. This makes simulation possible and increases safety, but it is only a virtual model created from the preoperative image and does not reflect real-time intraoperative information. Therefore, intraoperative navigation is required. ICG fluorescence is a useful tool for tumor identification and area identification in addition to conventional intraoperative ultrasonography. Furthermore, the advancement of navigation techniques such as virtual reality, augmented reality, spatial surgery support by mixed reality and liver resection using projection mapping is anticipated in the future.

画像診断の理解を深めるために —誰も言わないが本当は大事なこと—

畠中 正光

要 旨

近年の画像診断の進歩は余りに急速であり、新たな技術の長所・短所を過不足なく理解することは容易ではない。画像診断領域ではいつの間にか当たり前にならされているが、見落とされやすい、誤解されやすい事項について解説を加え、臨床の諸先生方の画像診断に対する理解の一助となることを願っている。

Key Words: エックス線, Gy(グレイ), PACS, MRI

基礎編 1 (胸部レントゲン)

「胸部のレントゲンを撮ってきてください」。「胸部レントゲンでは特に異常はありません」。日常臨床でよく耳にする言葉ではないだろうか。私のように医育大学に勤務していると、医師国家試験の合格者数・合格率は大きな関心事であるが、その国家試験では「レントゲン」と言う言葉はかなり前から使われていない。国家試験では、「胸部エックス線写真」と表記されている。医師国家試験結果に大きな関心を払う医育大学は言うに及ばず、医療機関では「エックス線写真」との用語を用いる方が適切であろう。「写真」と言っても、最近ではコンピュータ端末のモニターに表示されるので、個人的には「エックス線画像」の方がしっくりくるのではないかと考えている。今の学生はエック

ス線フィルムを見たことがない。勿論、自動現像機など言葉自体を知らない。

まずは、院内表示やHIS内の用語を国家試験に準じて整備されては如何だろう。恥ずかしながら、私の勤務先では「レントゲン」が大活躍しているので本稿を機会に外科の皆様方の賛同を得たいと考えている。

基礎編 2 (エックス線って痛くないんですか)

放射線治療を専門とする医師以外は、「放射線って痛くないんですか」と尋ねられることはあまりないだろう。まして、「何故痛くないのですか?」と聞かれることはまずないと思うが、もし聞かれたらどのようにお答えされるだろう。

臨床医学でよく使われる放射線の単位に吸収線量 (グレイ (Gy)) がある。これは1kgの物質に1Jのエネルギーを与える放射線の量を指す。「J」だと実感が湧きにくい、熱の単位である「cal」で考えてみると少し分かりやすい。1Gyの放射線のエネルギーが全て熱になったとすると温度はどの程度上昇するだろうか。人体が水と同じ比熱と仮定すると、1kgの人体を

札幌医科大学医学部放射線診断学

本論文要旨は、平成31年1月12日に行われた第26回日本外科学会生涯教育セミナー(北海道地区)において講演されたものであり、日本外科学会雑誌第120巻第3号(2019年5月1日発行)にも掲載されている。

1度上昇させるエネルギーは1,000cal (1kcal) である。何度から1度上昇させるかによっても多少異なるが、1,000calはほぼ4,200Jである。4,200J/kg (4,200Gy) のエネルギーで1度上昇するのであるから、1Gyでは、全て熱になったとしても温度は1/4,200度程度しか上昇しない、つまり、一般に放射線治療で使用する放射線は非常に小さなエネルギーなので感知できない。胸部エックス線検査やCT検査の場合の吸収線量はmGy単位なので、さらに小さく、1/4,200,000度程度の温度上昇を生じるエネルギーレベルである。因みに、放射線防護で用いられるシーベルト (Sv) はGyに1以上の係数を乗じた値であり、エックス線の場合、係数は1なのでSv=Gyとなる。エックス線での年間1mSvと言うのは、吸収物が水の場合、年間に1/4,200,000度程度の温度上昇を生じる程度のエネルギーを意味する。係数が10の場合は、Sv=10×Gyなので、1mSvなら1/10mGyと言うことになり、熱に換算すると1/42,000,000度程度の温度上昇をもたらすエネルギー言うことになる。放射線防護の厳格さが分かって頂けるのではないだろうか。

基礎編3 (エックス線は骨に吸収されやすい)

放射線に関して誤解しそうな事項として、エックス線は骨に吸収されやすいとの概念がある。これは間違っているわけではないが、診断領域ではカルシウムなどの原子に対して光電効果が生じて効率よく吸収されるエネルギー分布を有するエックス線を使っている(態々骨に吸収されやすいエックス線を作って使っている)と言うほうが正確である。放射線治療の場合には、100倍程度の高いエネルギー分布のエックス線を用いるのでコンプトン散乱が多くなり、頭蓋骨に囲まれた脳内の病変や骨盤内病変の治療も可能である。

臨床編1 (PACSはどこまで信用できるか)

今日の臨床医学でPicture Archiving and Communication Systems (PACS) を使って患者の画像を評価しない日はないといっても過言ではない。しかし、学生時代にPACSの特性に関して授業を受けた方は非常に少ないのではないだろうか。CTやMRIは勿論、PACSで扱われる画像はご存知のようにデジタル化されている。Voxel (画素) と呼ばれる最小画像単位を、CTでは縦512個×横512個 (matrix)、MRIでは主として縦256個×横256個、タイルのように並べたキャンバスを

設定し、各voxelに白～黒の濃度を付けて画像として表現したものが、我々が毎日観察しているデジタル画像の正体である。ゴッホ、モネやスーラの作品を思い浮かべて頂くと分かりやすいのではないだろうか。ここで注意頂きたいのは、CTやMRIが扱う人体断面の大きさは350-400×350-400mm程度なので、matrixの多いCTでもvoxelの大きさは350/512≒0.7mm程度ということである。これより小さいものはvoxel以下の大きさであり、通常デジタル画像では区別できない。しかし、ほとんどのPACSで病変の大きさを計測すると14.63mmといったように0.01mm単位の数値が表示され、計測線分をずらすとほぼ0.01mm単位で数値が増減する。厄介なのは補間・スムージングと称して、本来凸凹の画像をきれいに加工して表示しているので気づき難く、デジタル特性に不慣れだと、0.01mm単位まで正確に計測されていると錯覚してしまう。Voxelの大きさとモニターの解像度の比から計算される値を0.01mm単位で取って表示させているのである。(この表示方法は誤解が生じやすいのでvoxel単位の不連続の値として表示すべきとメーカーに申し入れてきたが聴き入れられていない。是非、外科の先生方にも後押し願いたい。) まして、CTやMRIは通常5mm程度の厚みの平均であり、こんな細かな分解能は有していない。放射線や抗がん剤の治療効果評価などでリンパ節以外の病変の大きさを計測する際には、スライス厚の2倍以上 (5mm厚スライス画像であれば10mm以上) の大きさ (長径) の病変を標的病変とすべきと記載されてもいる。リンパ節はさらに注意が必要で、通常の病変と異なり5mm厚スライスCTでも「短径15mm以上」を標的病変にすべきと定義されている。勿論、転移リンパ節がもっと小さい場合も珍しくないが、Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) ではこう定義されているのでご注意ください。丁度この講演を行った直後に、内容自体は素晴らしいが、どうもデジタル技術の陥穽にはまっているのではないかと危惧される論文を読んだので、European Journal of Surgical OncologyのCorrespondenceに投稿させて頂いた。興味がある方はご一読頂きたい。

臨床編 2

(MRIの weighted image ってどういう意味?)

MRIでは良く proton density weighted image (PDWI)、T1 weighted image (T1WI)、T2 weighted image (T2WI)、diffusion weighted image (DWI) などと言う言葉が出てくる。態々、「weighted」なる言葉をつけているのは何故だろう。

一般に臨床で用いられているMRIは、特定周波数の電磁波を印加し、共鳴現象によって水素原子核から放出される電磁波の強弱を白～黒に変換してデジタル画像を作成している。この電磁波の強さは、水素原子密度、T1緩和時間、T2緩和時間、DWIでは拡散係数などのすべての要素が関連する中で、proton densityの影響が強いものをPDWI、T1緩和時間の影響が強いものをT1WI、T2緩和時間の影響が強いものをT2WIなどと呼称しているのである。因みに、クライオサージェリーの際に凍結部が低信号となるのは、氷のT2緩和時間が短く、現在のMRIで検知する前に信号が減衰してしまうからである。

臨床編 3

(拡散強調画像って本当に拡散を見ているのか)

水素原子核の拡散に関連する現象を計測してるが、拡散を見ているとは言い難い。前項でDWIについてやや曖昧な記述をしているのはこのためである。

拡散に関して有名なStokes-Einstein equation ($D=kT/6\pi\eta r$) と言うのがある。Dは拡散係数、kはボルツマン定数、Tは絶対温度、 η は粘性、rは拡散する粒子の径を表す。臨床用MRIは水素原子核を対象としておりrは一定なので、温度が高いほど拡散は大きく、粘性が高いと拡散は低下することになる。何やら人間関係にも似ている。春になってポカポカしてくると外に出て活動が高まるし、周りの人間関係がドロドロしていると自由な活動はしにくい。話を元に戻して、臨床の現場では、癌はDWIで高信号と言った「都市伝説」めいた話をよく耳にするが、「癌」や「細胞密度」などの概念はこの式には含まれていない。では、癌組織はDWIで高信号を呈することが多いのは何故だろう。DWIの信号強度に対しDは $\exp(-b \cdot D)$ で効いてくる。bはb-valueと呼ばれ、臨床では800～1500 s/mm²の値が良く用いられる。温度が低く粘性が高いとDが低値となり、DWIでは高信号となるが、癌は

このような特徴を有しているのだろうか。

お気付きの方も多いと思うが、上記の式には時間の概念がない。細胞膜や隔壁等に邪魔されることなく自由に拡散した場合の拡散のしやすさ、生体内であればこのような構造が存在したとしても拡散が制限されない(膜や隔壁にぶつからない)程の短時間内での拡散のしやすさ(拡散係数)を表しているのである。MRI装置では計測に数十msレベルの時間が必要なので、膜や隔壁による拡散制限を受けることになり、一般にDWIと称しているのは制限拡散(拡散制限構造の密度)に重きを置いた画像になっている。私は以前からrestricted-diffusion weighted imageにすべきと主張してきたが、ずっとdiffusion weighted imageのままであった。しかし、いつの間にかMRIマニアの間ではhindered diffusionと呼称され始めている。話がそれてしまったが、癌のように(脾臓・リンパ節なども)細胞密度が高く、自由に水素原子核が拡散できにくい組織では拡散に伴う信号減衰が少なく、結果として高信号に描出されることになる。

細くなってしまうが、DWIにも水素原子密度、T1緩和時間、T2緩和時間は影響してくる。十分なb-valueを与えるためにはある程度の時間がかかるので、たとえ拡散制限が強くても、特にT2緩和時間が短い組織はT2の影響が強くて出て信号が低くなってしまふ。こういった他の因子の影響を少なくするために用いられるのがADCmap等の計算画像であるが、mapの元となる見かけの拡散値(ADC)を計算するために十分な信号強度が得られない程に、例えばT2緩和時間が短ければ正確なADCは計算できない。また、DWIは歪みが大きくvoxel単位のデータ再現性は十分とは言えないため、位置ずれによって計測したADCがマイナスになるような場合もある。最近では、マイナス値になった場合は「0」と表示させているようではあるが、何れにせよ正確ではない。ここにもデジタル技術の陥穽が潜んでいるのでご注意ください。

おわりに

エックス線に関する基本知識およびデジタル画像、MRIの誤解されやすい特性について概説した。本稿が、少しでも明日からの診療の役に立てばこれ以上の幸せはない。

Summary

Understanding diagnostic radiology correctly

Masamitsu Hatakenaka

Department of Diagnostic Radiology, Sapporo Medical University

Diagnostic imaging has developed so rapidly that clinicians may become confused regarding the characteristics of X-rays, digital imaging and magnetic resonance imaging. I would like to elaborate on those issues related to diagnostic radiology that are easy to misunderstand. I hope that this article will provide the readers with a better understanding of diagnostic radiology.

心臓核医学を用いた心筋虚血へのアプローチ

沖崎 貴琢

要 旨

心筋虚血の最初のステップは血流の低下である。比較的多くの施設で利用可能な γ カメラ製剤で血流値の指標を算出する事が可能であれば、3枝病変の評価や治療前後の予後予測に有用であると考えられる。

コンパートメントモデル解析が動態解析の手法として用いられることが多い。パラメータの推定には非線形最小2乗法が一般に良く用いられる。心臓領域においては、拍動・呼吸による影響、横隔膜・breastによる吸収・散乱などが誤差要因となるので注意が必要である。

我々はRatにTc-99m MIBIを投与し、Time-to-peak Mapを用いて解析する事で非侵襲的に血流推定値を得られることを報告した。また、グラフプロット法の応用が可能であることも明らかにした。今後はより精度の高い血流推定が可能となるように努力したいと考えている。

定量精度の向上が期待される半導体素子を用いたカメラシステムによる研究も進行中である。今後も核医学の立場から努力したいと考えている。

Key Words: 心筋血流量定量, 心筋虚血評価, コンパートメントモデル解析, Time to peak map, グラフプロット法

1. はじめに

心筋虚血の最初のステップは血流の低下である。この検出にはO-15 waterやN-13アンモニアなどのPET製剤を用いたアプローチが、血流絶対値の定量が可能であるという点で優れているが、高価なサイクロトロンを必要とするために、現状では限られた施設でのみ

施行可能である。保険適応があり、またサイクロトロンを必要とせず、心臓PETと比較して普及している γ カメラ製剤(Tl-201, Tc-99m TF, Tc-99m MIBI)を用いた心臓核医学検査は多くの施設で行われているが、従来の専門医の視覚的評価による診断法では、主観的に相対的な集積の程度を基準として診断が為されることから、正常部位が残存していない3枝病変では正診率が低下することが知られている。しかしながら、これらの γ カメラ製剤を用いた検査においても血流値の指標を算出する事が可能であれば、3枝病変の評価や治療前後の予後予測に有用であると考えられる。今回の講演ではTc-99m MIBIを用いた動物実験を通して、

旭川医科大学 放射線医学講座

本論文要旨は、平成31年1月12日に行われた第26回日本外科学会生涯教育セミナー(北海道地区)において講演されたものであり、日本外科学会雑誌第120巻第3号(2019年5月1日発行)にも掲載されている。

γ カメラ製剤を用いた血流測定の可能性について触れる。

2. 定量解析法

核医学分野においては、動態解析法としてコンパートメントモデル解析、生理学的モデル解析、モーメント解析などが用いられる。このうち、コンパートメントモデル解析は(1)解析・予測が比較的容易、(2)微分方程式の形でモデルを表現する事が可能で、数学的に処理しやすい、(3)モデル内で定義されたパラメータを推定する事により、測定結果に生理学的な解釈を与える事が可能、といったメリットがあり、比較的良く用いられている。しかしながら、(1)生体を必ずしも反映しない、(2)モデルが複雑すぎる(パラメータが多すぎる)とcurve fittingの際にパラメータが有限確定値に収束しない事がある、というデメリットも有しており、解析に当たっては注意が必要である。

コンパートメントモデル解析は(1)モデル候補の考案、(2)パラメータの推定、(3)最適モデルの検討、(4)パラメータの解釈、の順で進められる。パラメータの推定には非線形最小2乗法が一般に良く用いられ、解法アルゴリズムとしてはGauss-Newton法、Damping Gauss-Newton法、Modified Marquardt法、Simplex法などが選択される。最適モデルの検討に際しては赤池の情報量基準などを用いてモデルの評価が行われる。オーバーフィッティングを避け、かつ十分に実測値と推定値が近づくようなパラメータを得ることが重要である。これらの一般的な事項に加えて心臓領域においては、拍動による影響、呼吸による移動、横隔膜・breastによる吸収・散乱なども誤差要因となる。

3. Ratを用いた γ カメラ製剤による心筋血流推定

我々はRatに尾静脈からTc-99m MIBIを投与し、動物用の γ カメラシステムでダイナミック収集を行い、そのデータをTime-to-peak Mapを用いて解析する事で、マイクロスフェア法によって求められたgold standardに対して、非侵襲的に核医学的手法によって得られた血流推定値が有意な相関を示すことを報告した¹⁾。従来、resolutionとsignal noise ratioがPETと比較して劣る γ カメラによるデータの解析に当たっては、入力関数を再現性良く、かつ適切に得ることが困難であり、これがコンパートメントモデルを用いた定量解析に際しては大きなハードルとなっていた。また、Tc-99m MIBIに関しては、心臓や下大静脈の近傍に存

在し、生理的集積部位である肝臓や腎臓の集積の影響も誤差要因の一つと考えられる。入力関数として我々がこのstudyで選択したのは、心臓よりも早いフェーズでトレーサが流入する下大静脈で、トレーサ濃度のピークは心臓のそれよりも早いフェーズで認められる。データを時系列で観察し、ピクセル毎にトレーサ投与からピークを示すまでの時間をパラメータとして画像化し、最終的に関心領域の設定を自作の解析ソフトウェアに実装することで、入力関数をコンピュータ・アルゴリズムによって得ることに成功した。このprocedureによって入力関数として下大静脈のトレーサを反映したピクセルが得られるのみに留まらず、肝臓や腎臓といった、心臓よりも遅いフェーズにピークを有する近接する生理的集積を同定することも可能となった。オペレータによる人為的な操作が不要であることから、入力関数の関心領域設定に関する再現性は100%であり、またマイクロスフェア法による血流測定値とも有意な相関が認められたことから、このアプローチは有用と考えられる。しかしながら、今回入力関数として採用した下大静脈内のトレーサは、その後右室系を経て肺を経由し、その後左室系に戻ってくることから、生理的には左室内のトレーサ濃度が入力関数としてはより理想に近いと考えられる。実際にPETの解析では左室内のトレーサ濃度が入力関数として用いられるケースが多く、この点に関しては、技術的な困難を克服した上で、将来的に更に検討を要する部分である。なお、コンパートメントモデル解析で得られた血流に相関する速度定数(K1)に関して、トレーサの特性の差による測定値の変化を最小化する目的でRenkin-Crone modelを更に適応して血流値を推定している。Renkin-Crone model内のパラメータは先行論文によって実証されているデータを用いた^{2,3)}。

また、コンパートメントモデルの解法には、非線形の演算が必須であり、計算コストがかなり必要である。また解法アルゴリズムの実装もそれなりのコード量を要する。そこで、我々はこの手法にグラフプロット法(Patlak Plot Method)を応用し、コンパートメントモデルを解析的に解く計算コストを削減した手法も検討している。グラフプロット法によっても、同様に非侵襲的に核医学的手法によって得られた血流推定値がgold standardに対して有意な相関を示すことを明らかにし、いくつかの国際学会で発表した。この手法が確立できれば、比較的簡単な演算によって血流絶対値

のインデックスを得ることが可能となるかも知れない。

今後、より適切なトレーサ濃度の評価が可能となるように、数学的な演算を含めて様々な解析技術を開発し、より精度の高い血流推定が可能となるように努力したいと考えている。

4. 半導体検出器によるアプローチ

本学では日本で2台目となる半導体素子を搭載した全身型 γ カメラシステムを導入している。コリメータが物理的に回転する必要があるために、時定数は心臓専用半導体 γ カメラシステム(530CやD-SPECTなど)と比較して長めで、このために得られるTime-activity curveのピークは心臓専用機と比較してややシャープさに欠けるが、CTを用いた吸収・散乱補正が可能で、汎用性が高いというメリットも有する。エネルギーに関してはTc-99mのphoto peakを含んだ範囲で最適化が為されており、大変良好な画質が得られる。このシステムを活用することによって、高感度、高解像度、高分解能、高エネルギー分解能の撮像が可能となり、結果として定量精度の向上も期待されるものと思われる。現在、半導体 γ カメラシステムによる臨床データを収集中であり、本格的な解析に近い将来開始したいと考えている。前述したような動物実験で得られた知見を活用して、実臨床でも心筋血流量に際し、有用な指標を提供することが可能となり、臨床のドクターと患者に有益な情報を提供できれば幸いである。

5. おわりに

今後、循環器領域に対しては、(1) Computer technologyの進化、(2) 吸収散乱補正の向上、(3) 半導体カメラの導入、(4) F-18 Furupiridazの利用開始などの技術革新が近い将来期待されており、ひいては(1) 3VDの評価、(2) 虚血後のdamageの評価、(3) PCIの適応決定に有用な情報を循環器核医学は提供できるものと推測される。特にF-18 FurupiridazはF-18によって標識されていることから、理論上はサイクロトロンを保有しない施設にも既に全国に数カ所設置されている薬剤メーカーの製造工場からのデリバリが可能であり、現在F-18 FDGによる診療を行っている施設では比較的容易に利用可能となる可能性が高いと考えられる。

今後も外科医の皆様にとって有用な情報を提供し、最終的には治療を受ける患者にメリットがあるよう

に、核医学を専門とした放射線科医の立場から努力を継続したいと考えている。

文 献

- 1) Okizaki A, Nakayama M, Nakajima K, et al. : Noninvasive estimation of quantitative myocardial blood flow with Tc-99m MIBI by a compartment model analysis in rat. J Nucl Cardiol. Apr 13. doi: 10.1007/s12350-018-1274-z. [Epub ahead of print] 2018
- 2) Hsu B, Hu LH, Yang BH, Chen LC, Chen YK, Ting CH et al. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: a comparative study with ^{13}N -Ammonia PET myocardial blood flow quantitation. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2017;44:117-28.
- 3) Crone C. THE PERMEABILITY OF CAPILLARIES IN VARIOUS ORGANS AS DETERMINED BY USE OF THE 'INDICATOR DIFFUSION' METHOD. Acta physiologica Scandinavica 1963;58:292-305.

Summary

An approach for detecting myocardial ischemia with cardiac nuclear medicine

Atsutaka Okizaki

Department of Radiology, Asahikawa Medical University

The first step of myocardial ischemia is a decrease of myocardial blood flow. An index of myocardial blood flow might be useful for evaluation of 3-vessel disease or estimation of the prognostic value by using gamma camera systems, which are available in many institutions.

Compartment model analysis is widely used for pharmacokinetics. Generally, the nonlinear least squares method is used to assess the parameters. Cardiac beating, breathing, photon attenuation and scatter derived from the diaphragm and breast might be error factors.

We reported that a time-to-peak map was useful in Tc-99m MIBI myocardial scintigraphy to noninvasively estimate myocardial blood flow in rat experiments. We also showed that a graph plot method was also useful for

myocardial blood flow estimation.

We are currently making efforts to more precisely estimate myocardial blood flow, and conducting a study that might facilitate more accurate quantitative estimation with a semiconductor dedicated gamma camera system. We plan to continue to do our best to improve the field of nuclear medicine.

がんゲノム医療：パネル検査から全エクソン解析へ

西原 広史

要 旨

「がん」は様々な遺伝子の異常が積み重なることで発症する、いわば「遺伝子病」であり、そのドライバー遺伝子の異常を標的とした治療薬を用いて個別化治療を行うことを、「がんゲノム医療」と呼ぶ。一度に選択された複数の遺伝子を調べることを、「遺伝子パネル検査」と呼び、FFPEから抽出されたDNAを用いて日常臨床検査として2019年度中にも保険診療下で実施される見込みである。こうした検査は、特定の薬剤の有効性に関わる情報が得られるとともに、遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子の特定が可能な場合もある。さらに今後は、全遺伝子を調べる全エクソン解析の導入が進むであろう。ただ、こうしたゲノム医療の実践においては、薬剤の適応外使用の体制構築がまだ整っていない等、治療体制の構築が急務の課題である。

Key Words : Precision Medicine, がんゲノム医療, 遺伝子パネル検査, 次世代シーケンサー

I. はじめに

「がん」は様々な遺伝子の異常が積み重なることで発症する、いわば「遺伝子病」であることがわかってきた^{1,2)}。その遺伝子の異常の中には、がん細胞の生存に重要な特定の遺伝子(ドライバー遺伝子)が存在することが知られるようになり、その特定の遺伝子の異常を標的とした治療薬を用いて個別化治療を行うことを、「がんゲノム医療」、あるいは「プレジジョンメディシン(精密医療)」と呼ぶ^{3,4,5)}(図1)。実はこうした考え方に基づくゲノム医療として、既にHER2

陽性乳がんに対する抗HER2薬であるtrastuzumabや、EGFR変異陽性肺腺癌に対する分子標的薬gefitinibがコンパニオン診断薬として使われている。しかし、治療薬と標的遺伝子が増えてきたことにより、一度に複数の遺伝子を調べる検査法の開発が進んでいる。

II. がん遺伝子パネル検査のシステム

がん認められる遺伝子異常には、変異・挿入・欠失・増幅に加えて、染色体レベルで発生する転座などが含まれる。日常検査としてこれらの遺伝子の異常を調べることをクリニカルシーケンスと呼ぶ。とくに、一度に選択された複数の遺伝子を調べることを、「遺伝子パネル検査」と呼び、全ゲノム解析や全エクソン解析などと区別されている。近年では核酸抽出技術の進歩とショートリード解析に優れた次世代シーケンサーの登場によりFFPE(ホルマリン固定パラフィン

慶應義塾大学 医学部腫瘍センター ゲノム医療ユニット
本論文要旨は、平成31年1月12日に行われた第26回日本外科学会生涯教育セミナー(北海道地区)において講演されたものであり、日本外科学会雑誌第120巻第3号(2019年5月1日発行)にも掲載されている。

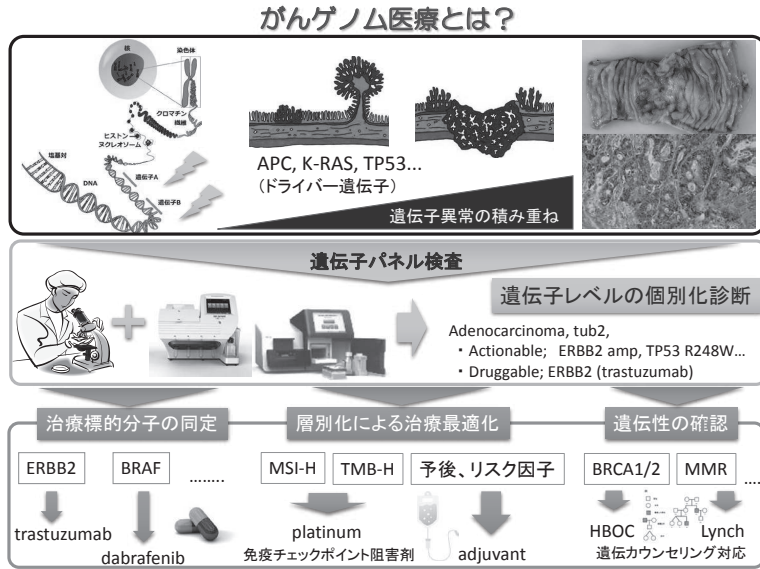


図1 がんゲノム医療とは、複数の遺伝子を同時に検査し、個々の症例において特徴的な遺伝子以上（ドライバー遺伝子異常）を解明して個別化診断を行い、その結果に基づいて個別化治療を行うことである。

包埋) 検体を用いてのクリニカルシーケンスが主流となりつつある^{6,7)} (図2)。しかし、核酸品質がシーケンス成功の最大の要因となっていることは変わっておらず、ホルマリン濃度や切り出しまでの時間、固定時間などの条件により抽出核酸の品質に大きな差異がみられるため、解析方法に応じた適切な検体処理が重要となる。日本病理学会では、ゲノム解析に適した病理標本作製するために、ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程^{8,9)}を発行しており、全ての外科医並びに病理医、病理技師はこの内容を勉強し、遵守することが望まれる。基本的には、固定には10%中性緩衝ホルマリンを用い、臓器摘出後2時間以内の固定処理が望まれる。固定時間は3日以内を遵守することで、3-5年前の保管FFPEブロックでもゲノム解析が可能となる。

FFPEから抽出されたDNAを用いて、標的遺伝子のライブラリを作成し、次世代シーケンサーを用いてその核酸断片の塩基配列を読み取る。MiSeq (イリミナ社)ではフローセルと呼ばれる基盤上で解析が行われる。通常、このステップは4-5日程度で完了する¹⁰⁾。

III. シーケンスデータの解析と解釈

解析にて得られたリード (核酸断片) は、既に構築されているヒトゲノム配列 (リファレンス配列) と照らし合わせるマッピングと呼ばれる過程を行う。このマッピング情報が付加されたデータを解析ソフトにかけると、SNV (single nucleotide variation) や挿入 (insertion)、欠失 (deletion) といった遺伝子変異を検出し (キュレーション)、それをCOSMIC, ClinVarといったデータベースを参照することで、その臨床的あるいは生物学的な意義についての注釈付記 (アノテーション) を行う。さらに、マイクロサテライト不安定性 (MSI) 及び変異率 (Mutation rate) についても、一定の基準値を用いた計算式により算出し、免疫チェックポイント阻害剤の有効性の指標を示すことが可能である¹⁰⁾。

IV. 遺伝性疾患への対応

遺伝子パネル検査の過程で、二次的所見として生殖細胞系列変異が同定される可能性がある。その中には遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子が含まれており、もし病的変異が検出された場合には、患者には遺伝カウンセリングを行った上で適切に開示しなければなら

がん遺伝子パネル検査の概要

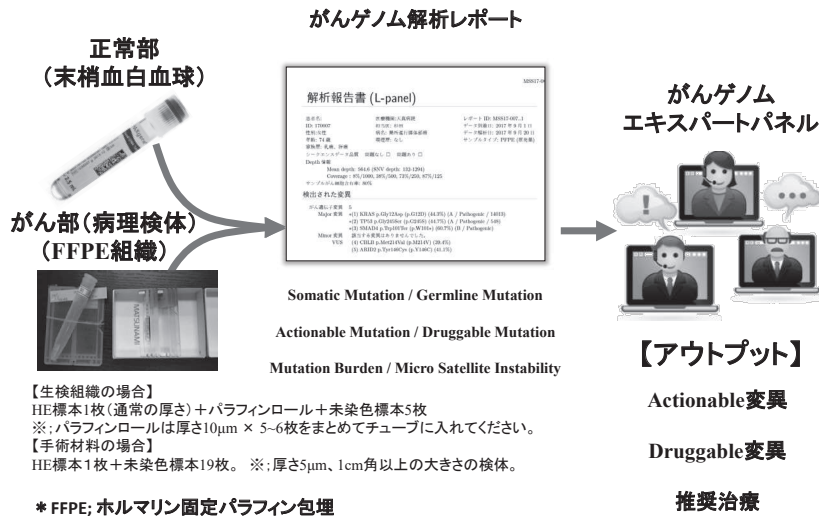


図2 がん遺伝子パネル検査は、一般的に、がん細胞由来の遺伝子を病理残余組織から、正常遺伝子を末梢白血球から抽出し、標的遺伝子 (数十~数百) の解析を行う。得られた解析報告書をもとに、エキスパートパネル (専門家会議) にて推奨治療を決定する。

ゲノム医療が普及すれば、がん医療が変わる

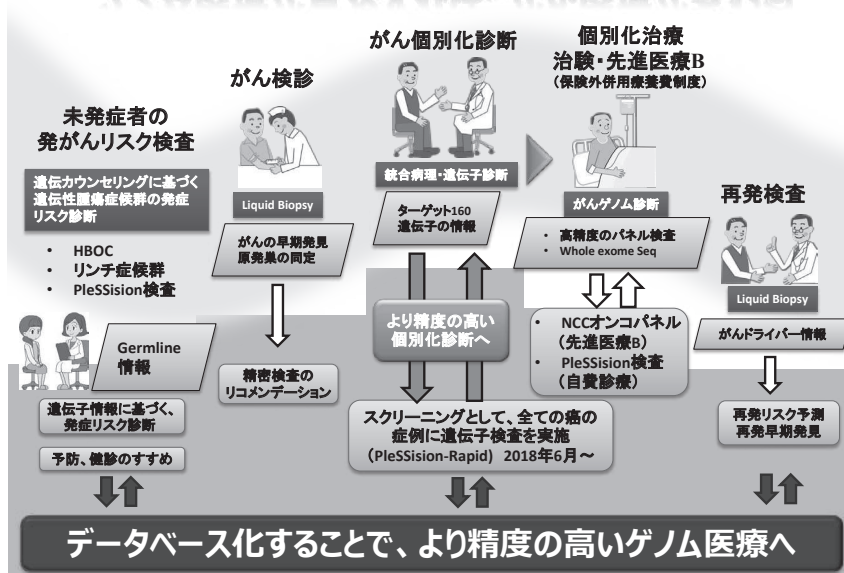


図3 がんゲノム医療の将来像。予防から治療まで、すべてのフェーズで遺伝子検査に基づく個別化治療を実施する。また、そうしたデータを集約してデータベース化することによって、より高精度のゲノム医療を実現することが可能となる。

ない。例えば、我々が実施しているPleSSision検査では末梢白血球由来のDNAを用いて胚細胞遺伝子との比較を行っている。したがって、*BRCA1/2*や*PTEN*、*STK11*などの遺伝性乳がんに関連する遺伝子異常が二次的所見として生殖細胞系列変異として同定される場合があり、その検出頻度は概ね、10%前後と報告されている。

V. おわりに

我が国においては、2018年2月にがんゲノム医療中核拠点病院が11施設、4月以降にがんゲノム医療連携病院が135施設選定され、同月より先進医療として遺伝子パネル検査（NCCオンコパネル）が開始され、がんゲノム医療の臨床実装がいよいよ本格化してきた^{11,12,13}。また、筆者らのPleSSisionグループでは、2019年3月より、ヒトのほぼ全遺伝子に相当する約2万遺伝子を調べる全エクソン検査を開始した。今後は、さらに全ゲノム解析をがんゲノム医療に導入する日も来るであろう。しかし、現在の我が国におけるゲノム医療の体制構築は、「ゲノム検査の体制を整えること」、「ゲノムデータを集約しデータベースを作成する」に重点が置かれており、肝心の治療体制構築については、あまり議論が進んでいない。米国では、Phase 2レベルでバスケット型試験を実施し、一つのアームで高い奏効率が認められたら、その段階で承認することが検討されている。こうした考え方は、統計学的に有意な母数を集めることが困難な疾患に対する治療薬の承認において、特に重要である。従来の臓器別の薬剤選択からゲノムバイオマーカーに基づいた臓器横断的な治療選択が可能となる時代が到来することが期待される（図3）。

文 献

- 1) Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden *Genome Med.* 2017; 9: 34.
- 2) Mutational Landscape of Metastatic Cancer Revealed from Prospective Clinical Sequencing of 10,000 Patients *Nat Med.* 2017 Jun; 23(6): 703–713.
- 3) Comprehensive detection of germline variants by MSK-IMPACT, a clinical diagnostic platform for solid tumor molecular oncology and concurrent cancer predisposition testing *BMC Med Genomics.* 2017; 10: 33.
- 4) Clinical sequencing using a next - generation sequencing - based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors *Cancer Sci.* 2017 Jul; 108(7): 1440–1446.
- 5) 「がんゲノム医療」 月刊「細胞」 2018年10月号 (特集)
- 6) 西原広史,赤羽俊章,毛利普美: FFPE検体を利用した次世代シーケンサーによるクリニカルシーケンス.検査と技術, 2015, 43(6):458-463
- 7) Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients. Cree IA, Deans Z, Ligtenberg MJ, Normanno N, Edsjö A, Rouleau E, Solé F, Thunnissen E, Timens W, Schuurin E, Dequeker E, Murray S, Dietel M, Groenen P, Van Krieken JH; European Society of Pathology Task Force on Quality Assurance in Molecular Pathology; Royal College of Pathologists. *J Clin Pathol.* 2014 Nov;67(11):923-31. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202404.
- 8) ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本の作製・一般社団法人病理学会. ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程. 東京, 2016, p69-92.
- 9) 西原広史、柳田絵美衣、松岡亮介 特集／パラフィン包埋標本でできる分子病理解析 Up To Date 「ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いたターゲットシーケンス解析」 病理と臨床 2017年7月号 Vo. 35 No.7
- 10) 林秀幸、小松嘉人、秋田弘俊、西原広史 「がん遺伝子診断外来一院内完結型網羅的がん遺伝子検査 (CLHURC検査) を用いたクリニカルシーケンスの臨床応用」,最新医学,72(3),2017;381-387.
- 11) ゲノム医療実現推進協議会 中間とりまとめ 参考資料2 (2015年7月 厚生労働省)
- 12) ゲノム医療等の実現・発展のための具体的方策について(意見とりまとめ) (2016年10月19日ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース 厚生労働省)
- 13) ゲノム医療実現推進協議会 平成28年度報告書 参考資料1(2017年7月31日 厚生労働省)

Summary

Future Direction of Cancer Precision Medicine

Hiroshi Nishihara

Genomics Unit, Keio Cancer Center, Keio University
School of Medicine

The accumulation of gene alteration is the major pathogenicity of any types of cancer. The concept of cancer precision medicine is therefore the individualized treatment based on the driver gene alteration in each case. The Cancer Gene Profiling (CGP) test, so called Gene Panel Test, will be the major examination to identify the driver gene alteration usually using the FFPE tissue from the surgically resected pathological archives, and government insurance system will cover the examination fee for limited number of cancer patients since 2019 in Japan. The CGP test enable us to obtain the drug information for the molecular targeted drugs, the sensitivity against chemotherapy and sometime the germline gene alteration associated with hereditary cancer syndrome. In addition, more expanded genetic testing such as whole exome sequence or even whole genome sequence might be started as a clinical laboratory examination in near future. However, we must establish the practical treatment system of precision medicine, such as the way for off-label use of the anti-cancer agents as soon as possible.

病理診断技術の進歩-Rapid IHC と AI 病理診断

田中 伸哉

要 旨

病理学の領域には様々な新しい手法が登場してきているが、本稿では最近注目されている2つの診断方法を紹介したい。1つは、迅速免疫染色 (rapid immunohistochemistry, R-IHC) 法である。免疫染色の行程を20分で完了することができるため、手術中に免疫染色を行うことでより正確な病理診断が可能となる。また常勤病理医が不在で、出張病理医が診断を行なっている場合に免疫染色の依頼が20分で完了することは、確定病理診断ができるまでのTATの短縮につながり、治療方針決定に大きく貢献する。もう1つは人工知能 (artificial intelligence, AI) 病理診断である。AIは医学に限らず社会の様々な分野に浸透してきているが、医学では、画像を取り扱う放射線・核医学の画像診断、内視鏡画像診断、病理診断の分野での活用に力が注がれている。その中でAI病理診断の現況について概説したい。

Key Words : Rapid IHC, AI, pathology

はじめに

(1) 外科医の発想：免疫染色を20分で可能にする迅速免疫染色R-IHC法

①R-IHC法の原理と開発：本方法は秋田県産業技術センターの赤上陽一博士が開発した電界攪拌法（現在精密機器用の水晶の研磨に使用され、日本の主要輸出品）を見た、秋田大学呼吸器外科の南谷佳弘教授が、「この技術は免疫染色で使えるのではないか？」と思い

ついたのが発端である。外科医の発想が臨床病理診断の発展に直結した。免疫染色の原理は抗原抗体反応であり、抗体の抗原に対する高い親和性と特異性が染色の決め手となる。組織切片上の数百マイクロリットルの反応液の中で、抗体は水分子のブラウン運動によってランダムに動き、抗原と会合し結合する。R-IHCの原理は、組織切片上の抗体反応液に断続的に電界をかけることで微量な液体を超高速でかき回す電界攪拌（かくはん）法である（図1）。攪拌時の液体内の流速は微粒子の動きで約1,200倍となる。人工的にブラウン運動を促進させて抗体と抗原の会合する頻度を増加させるため短時間で反応が終了する。1次抗体の反応時間は3分で、検体を受け取ってから20分以内に免疫染色標本が完成する。現在サクラファインテックジャパン社よりR-IHCラピートが発売されている（図1）。

北海道大学大学院 医学研究院腫瘍病理学教室
北海道大学 化学反応創成研究拠点 WPI-ICReDD
北海道大学 国際連携教育研究センター GI-CoRE

本論文要旨は、平成31年1月12日に行われた第26回日本外科学会生涯教育セミナー（北海道地区）において講演されたものであり、日本外科学会雑誌第120巻第3号（2019年5月1日発行）にも掲載されている。

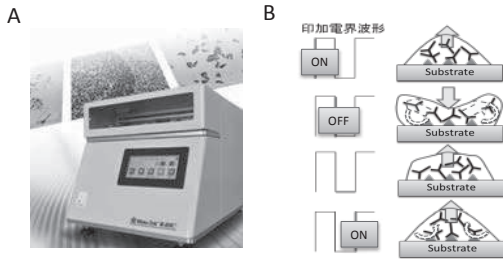


図1 図1 A. R-IHC機器ラポート B. R-IHCの原理：電界攪拌法。微量な液体に電界をかけることで液体の形を変化させて攪拌する。

② R-IHCによる術中免疫染色：術中迅速診断は、HE染色の形態診断でのみ行われるため、良悪性の判定、原発性悪性腫瘍か転移かの違いについて、また原発であっても低分化型腺癌か悪性リンパ腫か、判断が難しい場合が少なくない。また原発性の腫瘍であっても良性か悪性かの判定になるとより難しい。R-IHCは原発と転移の区別、リンパ節転移の有無の判定などで力を発揮する。質的診断では、特に脳腫瘍のグリオーマのGrade決定で価値が高い。術中の病理診断でGrade3以上であることが、手術中の抗癌剤の留置が保険適応の条件であるため厳格な判断が求められる。その際R-IHCによるMIB1インデックスが診断のサポートとなる(図2)^{1,2)}。

③ワンデイパソロジー：常勤病理医不在病院での活用。出張病理医が週1回派遣されて1週間分の診断を行っている場合がある。このような病院では免疫染色をオーダーするとその結果は翌週となり検体採取から診断確定まで3週間以上かかり患者にとってはデメリットが大きい。R-IHCを用いると、その日に免疫染色の結果が分かるため、確定診断までの時間短縮として有用である。

(2) AI病理診断

人工知能は社会の多くの分野に進出し始めているが、医学もその1つであり、中でも病理診断は、画像認識の発達により実用化を目指した検討が世界中で始まっている。AIの原理は深層学習ディープ・ラーニング (deep learning, DL) であるが、画像処理の中心となるステップは畳み込みニューラルネットワーク (convoluted neural network, CNN) と呼ばれる。生物の神経回路を模倣した計算システムで、入力(画像の各画素)から何回もシナプス結合を介して出力(診断名)

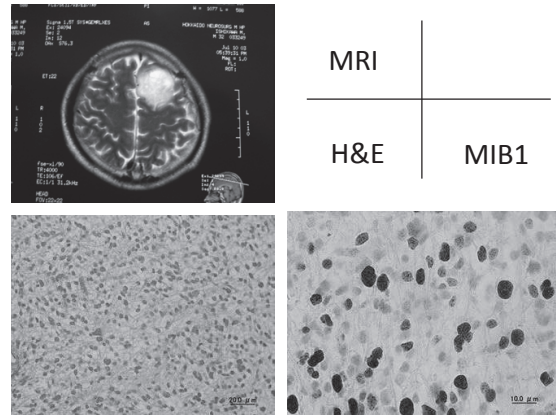


図2 術中迅速診断での活用。臨床的に良性が疑われた脳腫瘍。HE染色にて細胞異型が疑われ、核分裂像は明瞭にはみられず、Grade IIとGrade IIIの鑑別が問題となった。ラポートでMIB1インデックスが高値となりGrade IIIの悪性グリオーマと診断された。

を得る。教師データ(診断名付きの画像)を用いて、正解が得られるようにトレーニングする。トレーニング過程では、自ら検証を行いながら正解に到達するようにシナプス結合の強さを調整、最適化する。トレーニングが終わると、新規画像を与えることで診断名を予測することができる。従ってどのような教師データを与えるか、課題解決に適した最適な教師データをつくるのがAI病理診断にとってのポイントとなる。

画像認識の複雑なCNNの原理であるパーセプトロン(1つのニューロンのような単位)の開発は1950年代に遡る。ニューロンのON/OFFは多数のニューロンからの投射の荷重の平均で現されるため、計算は n 次元行列の積で行われる。通常のCPUに行列演算をさせると、行列の各要素の計算を逐次行うため、行列が大きくなるとそれに比例して膨大な計算時間がかかる。そこでCNNの計算は3次元グラフィックスを高速描画するためにコンピュータに備わっている基盤のGraphics Processing Unit (GPU) が処理する。DLまわりのソフトウェア環境も充実しており、Pythonを使えばTensorFlowやKerasといったパッケージが無料で使える。またDIGITSを使えばプログラミングなしでもAIをトレーニングして、画像診断をさせることができる。

当北大腫瘍病理学教室では、GPUとしてnVidia Geforce GTX1080Tiを約10万円で2枚購入してAI病理診断用パソコンを組み立てた。HE染色スライドを

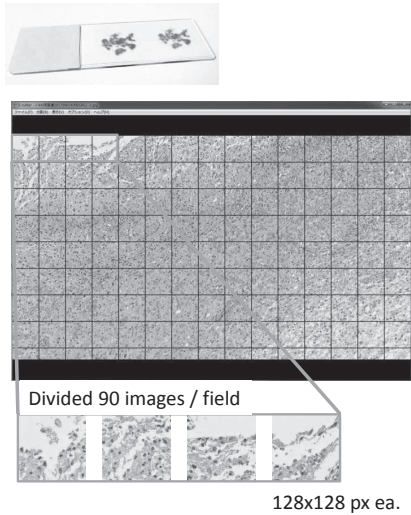


図3 WSI (Whole slide imaging) によるデジタル画像解析。HE染色プレパラートをデジタル化し、128から256ピクセルの画像パッチに分割して学習データを準備する。

バーチャルスライドとしてデジタル画像化し (WSI, whole slide imaging)、パッチにカットして (図3) AIに学習させる。AIシステムの概要を図4に示す。脳腫瘍の病理診断の中でも難しいグリオーマと悪性リンパ腫について学習させた。DIGITSを用いてGoogle CNNに3例のグリオーマと3例の悪性リンパ腫の画2000枚を読み込ませたところ収束率が98%となり、テスト症例12例の問いに対して10例の正解 (正答率83%) を得た。今後は不正解の画像を更に学習させることで診断率を上げていき実用化を目指したい。内視鏡画像を用いて胃癌の判別³⁾やピロリ菌の有無の判定⁴⁾も報告されている。MRIとPET画像から悪性グリオーマのIDH遺伝子変異の有無を判定できるAIの報告もある⁵⁾。我が国もAMEDが中心となり研究が進んでおり、日本病理学会、日本放射線学会、日本消化器内視鏡学会、日本眼科学会と連携して共同研究を開始しており、国立情報研究所を中心として診断エンジンの開発が進んでいる。病理診断の部分では東大病理学教室を中心に診断エンジンの開発が進んでおり胃癌の生検病理診断で高い診断率を得ている。

おわりに

臨床病理学的にコンパニオン診断や疾患の個別化医療が発展する中で、免疫染色の重要性が増すと同時に

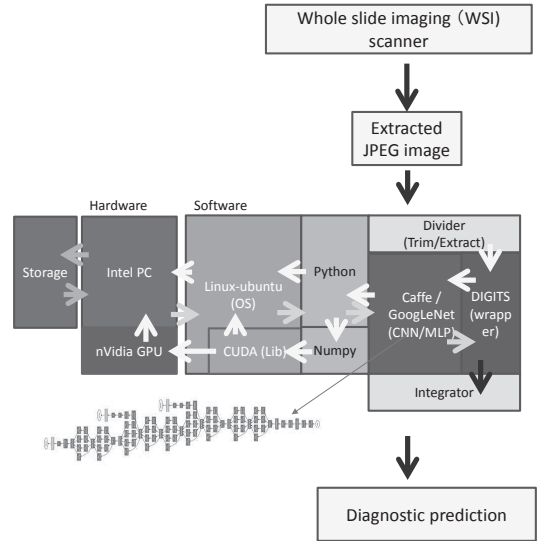


図4 DIGITSを活用したAI病理診断システムの概要。nVidiaのGPUを2台搭載している。

R-IHCの可能性は益々広がっていくと思われる。またAI病理診断は次世代の病理診断のツールとして期待されており、ある特定の検体診断においては、一人病理医のダブルチェックなどが実用として期待される。

文 献

- 1) Tanino, M., Sasajima, T., Nanjo, H., et al.: Rapid immunohistochemistry based on alternating current electric field for intraoperative diagnosis of brain tumors. *Brain Tumor Pathol* 2014,
- 2) Moriya, J., Tanino, M.A., Takenami, T., et al.: Rapid immunocytochemistry based on alternating current electric field using squash smear preparation of central nervous system tumors. *Brain Tumor Pathol* 2016, 33: 13-8
- 3) Hirasawa, T., Aoyama, K., Tanimoto, T., et al.: Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images. *Gastric Cancer* 2018,
- 4) Shichijo, S., Nomura, S., Aoyama, K., et al.: Application of Convolutional Neural Networks in the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection Based on Endoscopic Images. *EBioMedicine* 2017, 25: 106-111

- 5) Li, Z., Wang, Y., Yu, J., et al.: Deep Learning based Radiomics (DLR) and its usage in noninvasive IDH1 prediction for low grade glioma. *Sci Rep* 2017, 7: 5467

Summary

Advancement of diagnostic tools for surgical pathology —Rapid IHC and AI diagnosis

Shinya Tanaka

Department of Cancer Pathology, WPI-ICReDD, and GI-CoRE GSS, Hokkaido University

Various new methods have appeared in the field of pathology, and this article will introduce two pathological diagnostic methods that have been drawing attention recently. One is the rapid immunohistochemistry (R-IHC) method. By using R-IHC, the immunostaining process can be completed within 20 minutes, so immunostaining during surgery enables more accurate pathological diagnosis. In addition, if there is no full-time pathologist in the hospital, a visiting pathologist will conduct the diagnosis, and completion of the request for immunostaining within 20 minutes leads to shortening of the turnaround time for the definitive pathological diagnosis. The other new method is artificial intelligence (AI)-based pathological diagnosis. AI has penetrated into various fields of society and is not limited to medicine, but in the medical field AI can be used for radiological diagnosis, endoscopic image diagnosis, and pathological diagnosis. In this report, an outline of the current status of AI for pathological diagnosis will be presented.

重度認知症を伴う高齢者乳癌の治療経験

田口 和典¹⁾ 中島誠一郎²⁾ 瀧川 拓人²⁾ 宮坂 祐司²⁾

要 旨

術前から重度認知症を伴う高齢者乳癌の治療は難渋することが多い。今回、2016年から2017年までに当院で診断および治療を開始した重度認知症を伴う高齢者乳癌7例を対象に臨床所見、手術、病理組織検査結果や薬物療法などについて検討した。診断時年齢は77～92歳(中央値:90歳)であった。6例に手術を行ない、手術を行わなかった1例は、アロマトーゼ阻害剤の投与によりPRを保っている。手術の際には、認知症の重症度や日常生活動作に関する術前評価を充分に行い、手術前後の環境変化をできるだけ軽減するように努めることで安全な手術と術後管理が可能であった。薬物療法を行う場合には、患者の臓器機能や併存疾患を定期的に評価し、QOLが低下しない治療を心がけるべきである。

Key Words: 乳癌, 高齢者, 認知症, MMSE, ADL

緒 言

近年の老年人口増加に伴い、高齢者乳癌を治療する機会が増えている^[1,2]。高齢者乳癌では種々の併存疾患のみならず、術前から認知症を有することも多く、画一化した治療では対処しがたいことがある。特に、重度認知症を伴う乳癌患者の場合には、治療方針の決定や術後管理に難渋することが予想される。

今回、当院で経験した重度認知症を伴う高齢者乳癌について検討した。

対象と方法

対象は、精神科・神経内科などの専門医により重度のアルツハイマー型認知症と診断されており、2016年から2017年までに当院で診断および治療を開始した女性高齢者乳癌7例である(表1)。高齢者乳癌は、老年医学で後期高齢者と定義されている75歳以上の乳癌とした。なお、認知症は経時的に重症度が変化することがあるため、乳癌の確定診断後に認知症重症度

を再判定した。専門医による詳細な認知症の重症度判定には臨床認知症尺度 (clinical dementia rating : CDR)^[3]を用いることが多いが、今回の診断ツールには臨床上簡便に使用可能なMini-Mental State Examination (MMSE)^[4](表2)を用いた。MMSEは感度、特異度、簡便さ、過去データの蓄積量から国際的に最も広く用いられており、総得点30点で、見当識、記銘力、注意・計算、言語機能、口頭命令動作、図形模写など複数の認知機能を簡便に評価可能である。MMSEスコアが低いほど重症であり、21-25点は軽度認知症、11-20点は中等度認知症、0-10点の場合には重度認知症と判定される^[5]。また、認知症高齢者の状態を具体的に把握し、術前・術後あるいは外来治療中に起こりうる異常行動を予測するために「認知症高齢者の日常生活自立度 (activities of daily living : ADL) 判定基準」^[6]を用いて認知症レベルを確認した(表3)。これらの症例について、臨床所見、手術、病理組織検査結果や薬物療法などについて検討した。術前病理組織診断は超音波ガイド下針生検 (US guided core needle biopsy : US-CNB) を用いて行ない、エストロゲンレセプター

小笠原記念外来プラザ乳腺外科¹⁾

小笠原記念札幌病院外科²⁾

表1 重度認知症高齢者乳癌症例

症例 (年齢)	MMSE (点)	ADL ランク	PS	併存疾患	病期	術式	術後夜間 せん妄	病理組織検査結果 (全例浸潤性乳管癌)				薬物 療法	予後
								転移 リンパ節 個数	核Grade	ER/PgR (%)	HER2		
1 (80)	4	4	4	高血圧症、気管支喘息、骨粗鬆症、腰椎圧迫骨折、甲状腺癌術後	IIB	Bt + Ax	あり	1	2	0/0	陽性	なし	術後2年8ヶ月 無再発生存
2 (90)	6	4	4	脳梗塞、高血圧症、慢性腎不全、骨粗鬆症、腰椎圧迫骨折	IIB	Bt + Ax	なし	2	2	98/5	陰性	AI	術後2年1ヶ月 無再発生存
3 (90)	0	4	3	狭心症、高血圧症、骨粗鬆症、夜間無呼吸症候群	IIIA	Bt + Ax	なし	1	2	98/82	陰性	なし	術後2年1ヶ月 無再発生存
4 (90)	5	M	3	糖尿病、高血圧症、骨粗鬆症	IIIB	なし	/	/	/	94/9	陰性	AI	治療開始後 1年6ヶ月 無再発生存
5 (85)	10	4	2	心房細動、骨粗鬆症	IIA	Bt + SN	あり	0	1	72/24	陰性	AI	術後1年5ヶ月 無再発生存
6 (92)	6	4	3	脳梗塞、骨粗鬆症	I	Bt	あり	/	2	97/38	陰性	なし	術後1年3ヶ月 無再発生存
7 (77)	6	4	3	高血圧症、骨粗鬆症、大腿骨骨折	IIIB	Bt + Ax	あり	1	2	98/2	陰性	TAM	術後1年 無再発生存

Bt:乳房全切除術 Ax:腋窩リンパ節郭清 SN:センチネルリンパ節生検 AI:アロマターゼ阻害剤 TAM:タモキシフェン

(ER) / プロゲステロンレセプター (PgR), HER2蛋白は免疫組織化学染色法にて検索した。ERおよびPgRは1%以上の陽性細胞がみられた場合を陽性とし、HER2は0または1+は陰性、3+は陽性、2+の場合はFluorescence In Situ Hybridization (FISH) 法を追加して判定した。

結 果

各症例の臨床所見、手術、病理結果、薬物療法、予後を表1に示す。

1. 患者背景、臨床所見

7例の診断時年齢は77～92歳(平均:86.3歳,中央値:90歳)であった。全例が介護施設に入所中で、いずれも入浴時や清拭時に介護職員が乳房の腫瘍に偶然気づいたことが受診動機である。MMSEスコアは0点:1例,4点:1例,5点:1例,6点:3例,10点:1例で、いずれも重度認知症と判定された。ADLランクは1例がランクMで「著しい精神症状や周辺症状あるいは重篤な身体疾患が見られ、専門医療を必要とする」状態で、他の6例はいずれもランク4で「日常生活に支障を来すような症状・行動や意思疎通の困難さが頻繁に見られ、常に介護を必要とする」状態である。performance status (PS) は2:1例,3:4例,4:2例,臨床病期はI:1例,IIA:1例,IIB:2例,IIIA:1例,IIIB:2例であり、全て触知乳癌であった。いずれもなんらかの併存症を有し、心血管系疾患と骨粗鬆症は全例に認められた。

2. 手術

対象症例7例のうち6例に手術を行った。著しい心肺機能低下や肝・腎機能障害例を認めず、全例全身麻酔下に手術可能であった。平均手術時間は55分(36分～72分)、出血量はいずれも少量(50ml以下)であった。術式は全て乳房全切除術であった。臨床的に腋窩リンパ節転移陽性(cN1)の4症例に対しては腋窩郭清を施行した。臨床的に腋窩リンパ節転移陰性(cN0)の症例5にはインジゴカルミンを用いた色素法によるセンチネルリンパ節生検を施行し、センチネルリンパ節に転移を認めないため腋窩郭清を省略した。cN0で超高齢者の症例6は腋窩郭清を省略した。手術を行った6症例のADLはいずれもランク4であり、術後せん妄は4例に発症したが2例には認められなかった。また、MMSEが10点の症例5を除いた5症例はいずれも手術翌日には手術を受けたことを忘失していた。他に特記すべき術後合併症はみられなかった。

3. 病理結果

病理組織診断は全て浸潤性乳管癌であり、手術症例の切除断端は全例で陰性であった。腋窩郭清を行った4症例にはいずれも病理学的腋窩リンパ節転移を認めた。手術症例の核Gradeは1:1例,2:5例であった。ホルモンレセプターの発現(ER/PgR)は陽性6例,陰性1例であり、陽性例のER陽性細胞占有率はいずれも50%以上であった。HER2は陽性1例,陰性5例である。

表2 Mini-Mental State Examination (MMSE)


	質問	注意点
1. 時間の見当識 (5点)	今年は何年ですか？ 今の季節は何ですか？ 今日は何曜日ですか？ 今日は何月ですか？ 今日は何日ですか？	正答1つにつき1点。 合計5点満点。
2. 場所の見当識 (5点)	この都道府県は何ですか？ ここは何市ですか？ ここは何病院ですか？ ここは何階ですか？ ここは何地方ですか？	正答1つにつき1点。 合計5点満点。
3. 即時想起 (3点)	相互に無関係な言葉3個(例:桜、猫、電車)を聞かせ、そのまま復唱させる。 最後に「いまの言葉は後で聞くので覚えておいてください」と伝える。	正答1個につき1点。3個すべて復唱できるまで繰り返し(6回まで)。
4. 計算 (5点)	「100から順番に7を繰り返し引いてください」 正答例: 93, 86, 79, 72, 65	5回繰り返し7を引かせ、正答1個につき1点。合計5点満点。 間違えた時点で打ち切り。
5. 遅延再生 (3点)	「さっき私が言った3つの言葉は何でしたか」	質問3で提示した3つの言葉を再度復唱させる。正答1つにつき1点。合計3点満点。
6. 物品呼称 (2点)	(時計を見せながら)名称を答えさせる。 次に(鉛筆を見せながら)名称を答えさせる。	正答1つにつき1点。 合計2点満点。
7. 文の復唱 (1点)	「今から私が言う文を覚えて繰り返し言ってください」 『みんなで、力を合わせて綱を引きます』	口頭でゆっくり、はっきりと言い、繰り返しさせる。1回で正答した場合に1点。
8. 口頭指示 (3点)	次の3つの命令を口頭で伝え、すべて聞き終わってから実行させる。 「右手にこの紙を持ってください」 「それを半分に折りたたんでください」 「机の上に置いてください」	紙を机に置いた状態で始める。 1つの命令を正しく実行すれば1点。合計3点満点。
9. 書字指示 (1点)	次の文章を読ませて実行させる。 「目を閉じなさい」	被験者は音読でも黙読でもかまわない。目を閉じれば1点。
10. 自発書字 (1点)	何か文章を書いてください。	意味のある文章なら正答。名詞のみは誤答。状態などを示す四字熟語は正答。
11. 図形模写 (1点)	次の図形を書き写してください。 	模写は角が10個あり、2つの五角形が交差していることが正答の条件。

表3 認知症高齢者の日常生活自立度判定基準 (抜粋)

ランク	判断基準	見られる症状・行動の例
I	何らかの認知症を有するが、日常生活は家庭内及び社会的にほぼ自立している。	
II	日常生活に支障を来たすような症状・行動や意思疎通の困難さが多少見られても、誰かが注意していれば自立できる。	
IIa	家庭外で上記IIの状態がみられる。	たびたび道に迷うとか、買物や事務、金銭管理等それまでできたことにミスが目立つ等
IIb	家庭内でも上記IIの状態がみられる。	服薬管理ができない、電話の応対や訪問者との対応等一人で留守番ができない等
III	日常生活に支障を来たすような症状・行動や意思疎通の困難さが見られ、介護を必要とする。	
IIIa	日中を中心として上記IIIの状態が見られる。	着替え、食事、排便、排尿が上手にできない、時間がかかる。やたらに物を口に入れる、物を拾い集める、徘徊、失禁、大声、奇声をあげる、火の不始末、不潔行為、性的異常行為等
IIIb	夜間を中心として上記IIIの状態が見られる。	ランクIIIaに同じ
IV	日常生活に支障を来たすような症状・行動や意思疎通の困難さが頻繁に見られ、常に介護を必要とする。	ランクIIIaに同じ
M	著しい精神症状や周辺症状あるいは重篤な身体疾患が見られ、専門医療を必要とする。	せん妄、妄想、興奮、自傷・他害等の精神症状や精神症状に起因する周辺症状が継続する状態等

4. 薬物療法, 予後

ホルモンレセプター陰性でHER2陽性の症例1はトラスツマブと化学療法の適応であったが、PS 4のため薬物療法を断念した。ホルモンレセプター陽性の症例2, 4, 5, 7に対してはホルモン療法を行ない、症例2, 4, 5にはアロマターゼ阻害剤を投与中である。骨粗鬆症が高度の症例7は、退院後に骨粗鬆症が原因の大腿骨骨折を起こしたため、アロマターゼ阻害剤を使わずにタモキシフェンを投与中である。症例3は重度狭心症、症例6は脳梗塞後のいずれも90歳以上の超高齢者である。2症例ともホルモン感受性乳癌であるが、手術のみ行い、ホルモン剤を投与していない。手術を行わずにアロマターゼ阻害剤単独投与中の症例4は部分奏効 (partial response: PR) を維持して経過中である。現在まで、全例が無再発生存中である。

考 察

認知症とは、後天的な中枢神経疾患による脳神経細胞の変性・脱落が原因で正常に発達していた認知機能 (知的機能) が病的に低下し、その結果日常生活や社会生活に支障をきたす状態である。したがって、脳の生理的老化による「物忘れ」などの知的機能低下は認知症とは区別される。認知症の大部分はアルツハイマー型認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症に分類される^[7]が、日本人の全認知症のおよそ70%はアルツハイマー型認知症である^[8]。女性の場合には、前頭葉白質におけるエストロゲンの作用低下がアルツハイマー病発症に関与する^[9]ことが報告されている。このため、エストロゲン低下が著しい閉経後高齢女性にアルツハイマー型認知症が発症しやすくなると考えられ、今回検討した症例も全てアルツハイマー型認知症であった。認知症の頻度は加齢とともに増加し、75～79歳10.9%、80～84歳24.4%、85歳以上55.5%の人が罹患すると推計されている^[10]。認知症の重症度は軽度、中等度、重度に分類されるが、加齢とともに重症化する傾向がみられ、高齢者認知症のおよそ1/3は重度と診断されている^[8]。このため、重度認知症を有する高齢者乳癌患者も増加していると推測される。高齢者の乳癌検診受診率は極めて低く、75～79歳9.9%、80～84歳5.2%、85歳以上1.9%と報告されているが^[11]、重度認知症患者の乳癌検診受診率はさらに低いと思われる。今回検討した症例は全て乳癌検診未受診であり、入浴時や清拭時に介護職員により乳房の腫瘍が偶然発見されたことが受診動機であった。これらの乳房腫瘍はいずれも触診、マンモグラフィおよび超音波検査にて乳癌を強く疑う所見であり、全例がUS-CNBにより乳癌と診断された。なお、重度認知症を伴う高齢者のマンモグラフィ撮影に際しては、患者の筋力低下のために適切な撮影体位を保ち

にくいことや転倒の危険があるため、医療スタッフによる介助が不可欠であった。超音波検査やUS-CNBは一般乳癌患者と同様に問題なく施行可能であった。

乳癌と診断されても、重度認知症の高齢患者自身が治療法に関する意思決定をすることは難しい。このため、治療方針決定にはキーパーソンとなる家族を交えた十分な話し合いが必須である。その際には認知症発症前の患者の性格や人生観なども参考にし、認知症患者が状況にある程度理解することができる場合には現在の気持ちも尊重して症例ごとに適切な治療法を選択することが求められる。

乳癌手術は基本的に低侵襲手術であり、高齢者乳癌治療の基本は認知症合併の有無を問わず手術療法である^[2] [12-14]。対象の7症例中6例に手術を行ったが、症例4は手術に関する家族の同意が得られず、アロマターゼ阻害剤単独投与による治療を行っている。高齢者乳癌ではホルモンレセプター陽性例が多いため^[14,15]、手術を行わずにホルモン療法単独で奏効したとする報告もあるが、ホルモン療法単独で奏効した症例の約60%は腫瘍の再増悪を認めて結局外科治療が必要になる^[16]。70歳以上の高齢者乳がんに関するランダム化比較試験でもホルモン療法単独では長期の局所制御率が不良になる場合が多く^[17]、局所進行するにつれてますます加齢がすすみ併存疾患も増加する可能性があることを考えると、余命が2年以上望める場合にはホルモン療法単独の治療は避けるのが望ましい^[18]。ただし、これらの報告やランダム化比較試験のほとんどはタモキシフェンによるホルモン療法であるため、今後、より抗腫瘍効果の高いアロマターゼ阻害剤による単独治療については検証が必要である。手術を行わずにアロマターゼ阻害剤単独投与中の症例4は投与開始後1年6ヶ月の現在まで、PRを維持して経過中である。

高齢者乳癌における乳房部分切除術の適応については基本的に他の年齢層と同様であるが、部分切除術により上肢の運動機能が良好に保たれることは、美容的な側面以上に高齢者の術後QOL確保に有用である。高齢患者は若年者と同様に、乳房や局所の照射に耐えられることが示されているので、放射線治療の禁忌となるような併存症のない健康な高齢患者には、部分切除後の乳房照射が推奨される^[19]。しかし、ホルモンレセプター陽性的高齢者に適切なホルモン療法を行った場合には照射の有無による乳房内再発の差はわずかであり^[20]、照射を省略できる可能性がある。重度認知症高齢者の場合には、照射のための長期通院あるいは長期入院が困難なことが予想されるので、ホルモン療法の適応例では部分切除後の照射省略も検討可能であろう。手術を行なった6症例の術式はすべて乳房全切除術であった。皮膚切開の際には、腫瘍占拠部位と

乳頭の位置関係を考慮して切除皮膚範囲が狭くなるように横切開、縦切開、斜切開、逆斜切開を使い分けることにより術後上肢の運動機能はいずれも良好に保たれている。症例2と症例6はそれぞれ90歳、92歳の超高齢者であるが、乳房部分切除術の適応もあった。症例2はPS4のために術後照射は不可能であると判断し、術後にホルモン剤を投与することを前提に乳房部分切除術を行うことも検討したが、家族の希望により全乳房切除術を行なった。また、症例6も家族と相談した結果、全乳房切除術を行なうことになった。このように、重度認知症高齢者乳癌の術式選択にあたっては、術後照射の可否やホルモン感受性の有無を確認したうえで患者家族の希望も取り入れて決定すべきである。低侵襲の乳癌手術において侵襲の比較的大きな操作は、腋窩リンパ節郭清であるが、広範囲のリンパ節郭清により術後リンパ浮腫や上肢の運動機能障害が発生し、高齢者のQOLが著しく低下することもある。臨床的に腋窩リンパ節転移陰性的高齢者乳癌症例ではセンチネルリンパ節生検などの低侵襲操作が勧められ、患者の状態によっては腋窩郭清省略も検討すべきである^[13]。今回手術を行なった6症例のうち症例5と症例6を除く4症例は術前の画像診断でcN1であったため、腋窩郭清を行ない、いずれも病理学的腋窩リンパ節転移を認めた。症例5はcN0のためセンチネルリンパ節生検を行い、センチネルリンパ節に転移を認めないため郭清を省略した。症例6は脳梗塞後遺症により上肢機能低下のある超高齢者である。cN0であり、当初はセンチネルリンパ節生検を予定した。しかし、できるだけ上肢機能を維持したいという家族の希望もあるため腋窩操作を省略した。

認知症患者が入院した場合、術後せん妄の発症が一般の高齢者に比べて著しく高率である^[21]。MMSEを術後せん妄予測のスクリーニングとして用いた研究では、術前のMMSEスコアが低い場合に術後せん妄を発症しやすいことが報告されており^[22]、認知症の重症度が高くなるにつれて術後せん妄の発症頻度が増すと考えられる。今回手術を行った6症例はいずれもMMSEで重度認知症と判定されたため、術前には全例に術後せん妄の発症が懸念された。また、認知症患者の術後には行動異常・心理状態悪化など認知症の増悪がみられることも少なくない^[23]。これは、急な環境変化や手術侵襲が原因である^[23]。乳癌手術は低侵襲であるが、せん妄の発症や認知症の増悪を最小限にするためには手術前後の環境変化をできるだけ軽減する必要がある。今回検討した手術症例はいずれも重度認知症患者で、ADLランクが4であったため入院中の管理には特に注意を払い、手術を午前中に短時間で終了させること、術後は家族にも協力してもらい日中覚醒を促し、手術翌日から早期離床させるようにし

て環境変化ができるだけ小さくなるように努めた。症例1と症例6には手術翌日に認知症の一時的増悪を認めたが退院前には軽快した。術後せん妄は症例2と症例3にはみられず、術後せん妄を発症した残り4症例も夜間を除き投薬による鎮静は不要であった。MMSE低スコアは術後せん妄発症のリスク要因であるが、症例3はMMSEスコアが0点でも術後せん妄を認めず、MMSEスコアが10点の症例5は術後せん妄を発症した。せん妄の発症には、MMSE低スコア以外にも周術期の身体的・精神的ストレスなどさまざまな要因が複雑に関与する^[24]。したがって、MMSEスコアのみで術後せん妄発症を正確に予測することは困難であるが、術前評価としてのMMSEが低スコアの場合には高頻度のせん妄発症を想定して、術前後の環境変化が小さくなるような管理が必要である。

70歳未満の年齢層の乳癌薬物治療は、各種臨床試験結果の分析により発展してきた。一方、高齢者の薬物治療に関しては、大規模臨床試験のサブグループ解析による報告が多く、薬剤の適応や治療選択肢は基本的には他の年齢層と同様とされる。しかし、臨床試験に参加可能な高齢者は全身状態が比較的良好で併存症も少なく、臨床試験の除外基準に抵触しない患者に限られている。このため、高齢者を対象とした臨床試験結果の解釈には注意が必要である。高齢者には臓器機能低下や神経学的機能低下による身体の脆弱性が認められることも多く、非高齢患者と安全性が同等でない可能性もある。特に重度認知症を有する高齢者の場合には、一般高齢者に比べて併存症が多く、脆弱性がより顕著であるため^[21]、薬物療法を行う場合には益である「効果」と害となる「副作用」について症例ごとに慎重な検討を要する。

ホルモン療法は副作用が比較的軽微であり、ホルモン感受性高齢者乳癌に対して推奨される治療である^[2]^[15]。術後補助療法としてのアロマトーゼ阻害剤とタモキシフェンを比較した場合、高齢者でもアロマトーゼ阻害剤がタモキシフェンよりも有効であることが示されている^[25]のでアロマトーゼ阻害剤が高齢者ホルモン療法的第一選択である。高齢者にアロマトーゼ阻害剤を使用する場合は骨粗鬆症やそれに伴う脆弱性骨折などの骨関連事象には特に注意を要し、投与前、投与中の骨密度測定を定期的に行うことが必須であり、必要に応じてビスホスホネート剤などを併用する。今回検討した症例は全て骨粗鬆症と診断されており、ビスホスホネート剤が投与されている。高度の骨粗鬆症が原因でホルモン療法開始前に大腿骨骨折を起こした症例7に対してはアロマトーゼ阻害剤を使用せずにタモキシフェンを投与中である。高齢者にタモキシフェンを使用する場合には、血栓症の発現に留意すべきである。血栓症はADL低下時に発症頻度が増す

[2] ので、ADL低下をきたしやすい重度認知症のある高齢者の場合には、特に注意が必要である。なお、高齢認知症患者では加齢や周辺症状による拒薬や嚥下困難による服薬困難例が増加することがあるが、そのような場合には、ゼリー製剤を併用するとホルモン剤の内服が容易になる [26]。

複数のランダム化比較試験のサブグループ解析によれば高齢者の場合でも標準的な術後静注化学療法の有効性と意義が示されている [27] が、術後静注化学療法の有害事象は脆弱な高齢者の場合には重篤化するおそれがあるので、適応の決定には症例ごとに慎重に判断する。「2018年版乳癌診療ガイドライン」 [28] によれば、経口フッ化ピリミジン系薬剤に関しては「原発乳癌の術後薬物療法として投与しないことを弱く推奨する」とある。しかし、経口フッ化ピリミジン系薬剤は静注化学療法に比べて患者負担が少ないため、身体の脆弱性により静注化学療法を行えず、かつホルモン非感受性であるような高齢者乳癌患者の場合には検討の余地があると思われる。

分子標的治療薬トラスツマブは有害事象が比較的少なく、高齢者にとっても有用である。HER2受容体は心筋にも存在し、HER2シグナル伝達は心筋細胞障害の修復にも関与しているため、トラスツマブ投与によりHER2シグナル伝達が阻害されて心筋細胞が障害を受ける可能性がある [29]。特に高齢者では若年者と比較して心不全のリスクが高まるので、治療中は注意深い心機能モニタリングが必須である [30]。

高齢者乳癌患者に薬物療法を行う場合でも治療選択肢は非高齢者と同じであるが、高齢者の状態を考慮して個々の症例ごとに検討しなくてはならない。特に、重度認知症のある高齢者の大部分は何らかの併存症や既往歴を有することや身体の脆弱性が著しいことがある [21] ので、慎重に薬物療法を選択する必要がある。また、乳癌薬物療法は長期に渡るため、投与中も余命に影響を及ぼすような新規併存疾患の発症や臓器機能低下がすすむことによる新たな副作用の出現には常に留意すべきである。さらに、重度認知症を伴う高齢者乳癌の治療を行う場合には、手術前はもちろん、乳癌薬物療法中にも併存疾患を担当する主治医と密接に連携をとることが大切である。

結 語

術前より重度認知症を伴う高齢乳癌患者に対する手術の際には、認知症の重症度や日常生活動作に関する術前評価を充分に行い、手術前後の環境変化をできるだけ軽減するように努めれば安全な手術と術後管理が可能である。薬物療法を行う場合には、患者の臓器機能や併存疾患を定期的に評価し、QOLが低下しない治療を心がけるべきである。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」 (https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html)
- 2) 田口和典 高齢者乳がん. ベストナース 2016; Vol 27 (4): 48-51
- 3) 目黒謙一. 認知症早期発見のためのCDR判定ハンドブック. 東京: 医学書院; 2008: 1-89
- 4) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Min-Mental State. A practical method for grading the cognitive state for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12 (3): 189-198
- 5) Perneckzy R, Wagenpfeil S, Komossa K, et al. Mapping scores onto stages: mini-mental state examination and clinical dementia rating. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14: 139-144
- 6) 「認知症高齢者の日常生活自立度判定基準」の活用について(平成18年4月3日老発0403003号)厚生省老人保健福祉局長通知. (<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001hi4o-att/2r9852000001hi8n.pdf>)
- 7) 日本神経学会「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会, 認知症疾患診療ガイドライン2017. 東京: 医学書院; 2017: 1-17
- 8) 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業. 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応.平成23年度～24年度総合研究報告書; 2013. (http://www.tsukuba-psychiatry.com/wp-content/uploads/2013/06/H24Report_Part1.pdf)
- 9) Honma N, Saji S, Mikami T, et al. Estrogen-Related Factors in the Frontal Lobe of Alzheimer's Disease Patients and Importance of Body Mass Index. *Sci Rep*. 2017; 7: 726. Published online 2017 Apr 7. doi: 10.1038/s41598-017-00815-3.
- 10) 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業. 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究. 平成26年度総括・分担研究報告書. 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究班; 2015. (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201405037A>)
- 11) 平成22年国民生活基礎調査: 性・年齢階級別がん検診受診率の推移. (<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001igt0-att/2r9852000001iguh.pdf>)
- 12) 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン①治療編

- (2018年版). 東京: 金原出版; 2018: 297-298
- 13) 田口和典. 高齢者乳癌の治療. 戸井雅和編集, みんなに役立つ乳癌の基礎と臨床. 東京: 医業ジャーナル; 2009: 745-751
 - 14) 森田翠, 福田賢一郎, 中島晋, 他. 当院における高齢者乳癌の臨床病理学的検討. 京府医大誌 2015; 124: 751-757
 - 15) Malik MK, Tartter PI, Belfer R. Undertreated breast cancer in the elderly. *J Cancer Epidemiol* 2013; 2013: 893104.
 - 16) Kimmick GG, Muss HB. Breast cancer in special populations. In: Harris JR, ed. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:945-954.
 - 17) Hind D, Wyld L, Beverley CB, et al. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD004272
 - 18) Macaskill EJ, Renshaw L, Dixon JM. Neoadjuvant use of hormone therapy in elderly patients with early or locally advanced hormone receptor-positive breast cancer. *Oncologist* 2006; 11: 1081-1088
 - 19) Ballard-Barbash R, Potosky AL, Harlan LC, et al. Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older woman. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 716-726
 - 20) Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 266-273.
 - 21) 北川雄一, 深田伸二, 川端康次, 他. 認知症を有する高齢患者に対する全身麻酔下消化器外科手術. 日臨外会誌 2005; 66: 2099-2102
 - 22) Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012; 367: 30-39
 - 23) 中村重信, 寺田博. 急性期病院における認知症の人の医療. 洛和会病院医学雑誌 2014; 25: 7-13
 - 24) Robinson TN, Eiseman B. Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging*. 2008;3:351-355
 - 25) Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. ATAC Trialists' Group. : Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62
 - 26) 原田努, 安岡光一, 櫻井真帆, 他. 高齢者のための内服ゼリー剤の開発. *YAKUGAKU ZASSHI* 2015; 135: 249-254
 - 27) Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1073-1081
 - 28) 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン①治療編 (2018年版). 東京: 金原出版; 2018: 44-46
 - 29) Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. Erbb2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002; 8:459-465
 - 30) Chen J, Long JB, Hurria A, et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2504-2512

Summary

A study of treatment for elderly breast cancer patients with severe dementia

Kazunori TAGUCHI ¹, Seiichiro NAKAJIMA ²,
Hiroto TAKIKAWA ², and Yuji MIYASAKA ²

¹ Department of Breast Surgery, Ogasawara Memorial Out-patient Plaza

² Department of Surgery, Ogasawara Memorial Sapporo Hospital

It is often difficult to treat elderly breast cancer patients with severe dementia before surgery. We reviewed the cases of 7 elderly breast cancer patients with severe dementia who underwent treatment at our hospital from 2016 to 2017 and report the results of a study with regard to preoperative examinations, operative procedures, histopathological examinations and adjuvant therapies. The median age at diagnosis was 90 years.

Surgery was performed in 6 cases. One patient who did not undergo surgery maintained PR via administration of an aromatase inhibitor. We evaluated the preoperative severity of dementia and activities of daily living. Thereafter surgical treatment and postoperative management were performed safely because we reduced the environmental differences between before and after surgery as much as possible.

To conduct medication therapy, we have to periodically assess organ function and comorbidities of patients with severe dementia, and carry out treatments that do not reduce quality of life.

肺移植未認定施設における 肺移植トレーニングプログラムの有用性の検討 ～北海道での肺移植施設認定への取り組み～

加藤 達哉¹⁾ 新垣 雅人¹⁾ 長 靖²⁾ 道免 寛充³⁾
樋田 泰浩¹⁾ 七戸 俊明⁴⁾ 加賀基知三¹⁾ 平野 聡⁴⁾
松居 喜郎¹⁾

要 旨

肺移植未認定施設において移植手術手技の修練は課題の一つである。大動物を使った修練は実践的であるものの、倫理的な問題や解剖がヒトと異なるという欠点は否めない。我々はシール法固定献体を用いたカダバートレーニングを併用することによる肺移植シミュレーションとしての有用性を検討した。いずれもドナーより両肺を摘出し、レシピエントに片肺移植を行った。各々の講習前後でトレーニング効果を受講者のアンケートにて分析した。ブタ生体では心拍下の肺動脈カニューレションや血管吻合が可能となる。シール法固定献体では組織の状態は生体に近く、手技は実際の手術に近い感覚で行える。この2つを組み合わせることで、参加者の肺移植の各行程に対する理解と手術スキルが向上した。献体とブタ生体を組み合わせた肺移植手術トレーニングは肺移植未認定施設におけるトレーニングプログラムとして有用と考えられた。

Key Words: 肺移植, 手術手技トレーニングプログラム, カダバートレーニング

はじめに

1997年に臓器移植法が制定され、日本で肺移植が可能になってから約20年が経過した。日本の肺移植の成績は、脳死肺移植で5年/10年生存率＝71.7%/55.7%、生体肺移植で73.4%/64.1%と欧米に比して良好であるといえる（日本肺および心肺移植研究会 <http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/>

北海道大学大学院医学研究院循環器呼吸器外科¹⁾
札幌南三条病院呼吸器外科²⁾
NTT東日本札幌病院呼吸器外科³⁾
北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室Ⅱ⁴⁾

pg185.html レジストリーレポート2018)。しかし、2010年の臓器移植法改正を経て脳死ドナー数は増加傾向にあるものの、臓器提供不足の問題は解消されていないため、現在の平均肺移植待機期間は約2年5か月と長く（公益社団法人日本臓器移植ネットワーク HP https://www.jotnw.or.jp/transplant/about_lungs.html）、肺移植は未だ選択困難な治療法であるといえる。しかしながら、肺移植は重症呼吸不全患者における最終治療手段として、最後の砦と言っても過言ではない。北海道内の患者はその地理的特殊性から地域内での治療と復職・復学を希望されることが多い。しかし、現状では北海道には肺移植認定施設がないため、レシピエ

ントは本州の移植認定施設で肺移植手術を受けざるを得ない状況にある。現在日本にある肺移植実施施設は9施設であるが、地理的な条件を考慮すると北海道での肺移植実施施設の設立は必須と考えられ、そのニーズは高まっている。我々は2012年より肺移植認定施設となるべくその準備を開始しており、その一環として肺移植手術シミュレーションは重要な位置を占める。

肺移植実施施設認定へ向けた取り組みにおいて、外科チームとしての手術手技修練は、移植を成功させるための重要な要素の一つであると考えられる。しかし、ドナーの肺摘出手術における教育目的のビデオ撮影は、倫理的な問題、ドナー家族からの許可や個人情報保護の観点から現実的には困難である。したがって胸腔鏡手術のように録画画像を繰り返し閲覧することは困難で、実際に見学・体験する以外には手術手技の習得は難しいにも関わらず、そのような機会は依然として少ないままである。さらに、日本で有数の肺移植実施施設でさえ、特に摘出手術は臓器の虚血時間や搬送までの時間短縮の観点と、手術時間の遅れは他臓器チームを含めて移植成績に大きな影響を及ぼす可能性があるため、極めて厳格な時間設定で行われる。そのため修練医を指導しつつ摘出手術をすすめる時間的余裕がないことが多い。また、肺移植の実施は不定期のため、普段の臨床を行いつつ遠方の施設へ見学に行くのは難しいのが実情である。このように未認定施設においては、実践的なトレーニングの場を設け移植手術手技を習得することは難しいのが現状といえる。

わが国では、これまで学生の教育や病理・法医学以外にヒト献体を用いた臨床教育および研究は困難であったが、2012年に「臨床医学の教育研究における死体解剖ガイドライン」が法的に整備され、その道が開かれた（日本外科学会「臨床医学の教育及び研究における死体解剖のガイドライン」について<http://www.jssoc.or.jp/other/info/info20120620.html>）^[1]。献体を用いたトレーニング（cadaver training）は着々とその成果が報告され^[2]、北海道大学でも手術手技研修や先進的医療の研究でその成果を上げている^[3]。カダバートレーニングを大きく推進し得る遺体保存法としてシール法の普及がある。シール法は1992年にW. Thielによって報告された献体保存法で、固定液はホルマリン含有量（3～6%）が従来のホルマリン固定液（8～10%）よりも低く抑えられており、プロピレングリコール、亜硫酸ナトリウムなどの食品添加物

が含まれていることが特徴である^[4,5]。通常ホルマリン固定では組織の柔軟性が損なわれてしまうのに対し、シール法では関節・筋肉・血管・臓器などの各組織は生体に非常に近い柔軟性を保つことができるという物理的性質を有している^[6]。また、ホルマリンに比べるとコストが約4～7倍と高いものの、低濃度ホルマリンを用いることでホルマリン臭がほとんどしない、ホルマリン同様に保存液の還流により常温での保存が可能であるため高価な保管庫は必要なく、かつ献体にカビが生えにくい、などの優れた特徴がある。さらに、既知の病原菌、ウイルスによる感染の危険性もないため、外科手術トレーニングには適しており、医療技術向上につながる^[6]。

本稿では、大動物（ブタ生体）を用いた肺移植トレーニング講習会の経験をもとに、新たな取り組みとして今回施行した献体を用いたトレーニングの肺移植シミュレーションとしての有用性と問題点について報告する。

1. 対象および方法

肺移植手術トレーニング～北海道肺移植検討会の実施～

われわれは、肺移植実施施設以外では習得することができない解剖学的知識や手術手技に加え、手順の確認およびその教育を目的として、北海道肺移植検討会および肺移植セミナーを実施してきた。肺移植検討会では全国の肺移植実施施設より講師を招聘し、肺移植の実際について様々なテーマで講義をしていただいた。また、当科で行った肺移植セミナーは以下のごとく開催はすでに12回を数えている。

①ブタ心肺ブロックを用いたex vivo肺移植トレーニング

2014～2017年までに計10回にわたり、ブタ心肺ブロックを用いて気管支、肺動脈、肺静脈吻合のトレーニングを行った。

②ブタ生体を用いたin vivo肺移植トレーニング

北海道大学医学研究院附属動物実験施設の協力の下に、3頭の小型ブタ（30kg以上）を用いて、ドナー（1頭）から心拍下で肺動脈カニューレから肺灌流（灌流液は生理食塩水を代用）を行ったのちに両肺を摘出し、バックテーブルでsplitした左右の肺を、2頭のレシピエントの左右に各々片肺移植を施行した（図1）。

③ヒト献体を用いた肺移植トレーニング

北海道大学医学研究院解剖学教室の協力のもと、遺体を使用した外科解剖・手術手技研修（Cadaveric

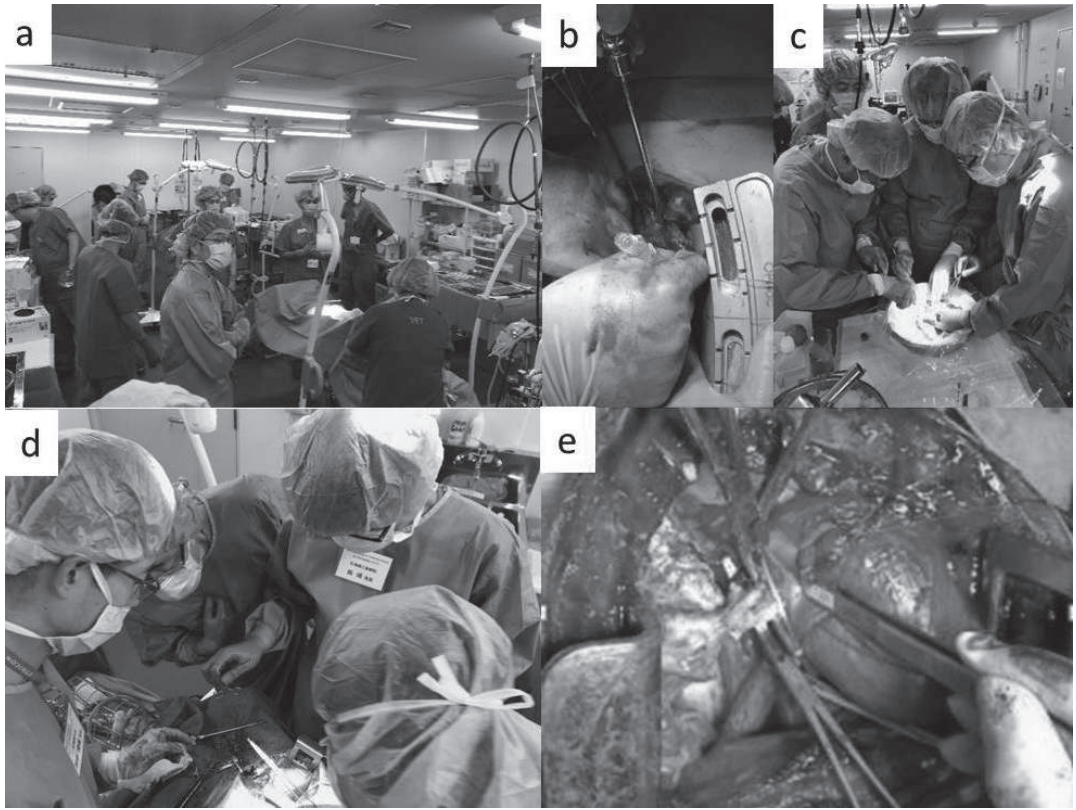


図1 プタ生体を用いた肺移植トレーニング

1頭のドナーから左右の肺それぞれを2頭のブタへ片肺移植を行った。

- a) セミナーの風景
- b) 心拍動下での肺動脈カニューレーション
- c) バックテーブルにおける左右片肺への分割
- d) レシピエントへの片肺移植の実際(右片肺移植)
- e) すべての吻合終了後(クランプ解除前)の術野風景

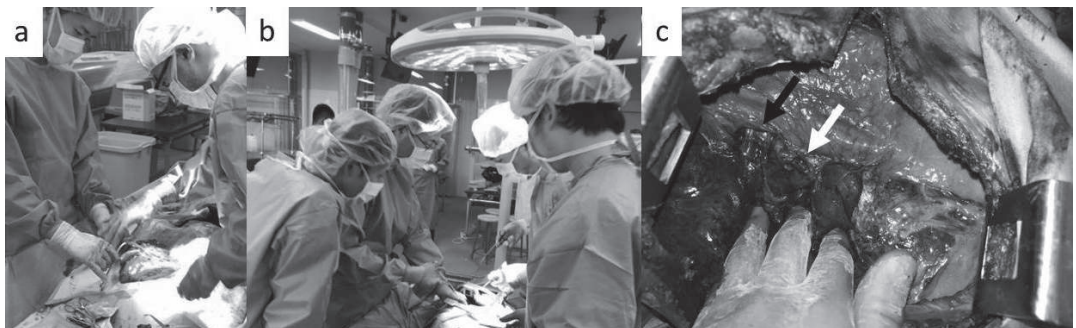


図2 献体を用いたトレーニング

- a) ドナーチームによる両肺摘出
- b) レシピエントチームによる片肺移植の実際(右片肺移植の例)
- c) 移植された右肺を示す。
黒矢印=肺動脈吻合(その奥に気管支吻合) 白矢印=肺静脈-左房吻合部。

表1 ヒト献体とブタ生体を用いたトレーニングの長所・短所

	長所	短所
ヒト献体	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトの解剖学的構造を理解、利用できる ・ヒト生体とほぼ同じ組織の構造・感触を体験できる 	<ul style="list-style-type: none"> ・保存液により肺水腫の状態であり操作が若干難しい ・肺灌流は行えない ・吻合が非心拍下である
ブタ生体	<ul style="list-style-type: none"> ・心拍下の緊張感・臨場感あるトレーニングが行える (特に肺動脈灌流, 血管吻合) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトと異なる解剖(気管気管支, 左房の大きさ, 肺静脈の位置, 気管に膜様部が存在しないetc.) ・ヒトより組織が脆い ・生体の使用という倫理的な問題がある

Anatomy and Surgical Training：以下CAST) 実施運営委員会の承認を得た上で、解剖実習室において行った。シール法によって固定された3体の御献体を用いて、ドナー(1体)から両肺を摘出し、レシピエント(2体)に各々左右の片肺移植を施行した(図2)。

参加者の対象は上記②③とも呼吸器外科専門医6名としたが、術者としての肺移植経験者は1名、他施設で肺移植手術を見学してきたものが2名、残り3名はいずれの経験もない参加者であった。手術手技には時間設定はせず、手技の理解と完遂を第一の目標とした。また、本講習のフィードバックとしてセミナー終了後、参加者全員に本トレーニング法の利点や問題点についてのアンケート調査を行い、その回答を集計、解析した。

II. 結 果

参加者から回答のあったそれぞれのトレーニング法の長所・短所を表1にまとめた。

ヒト献体(カダバー)を用いた肺移植トレーニングについて

カダバートレーニングでは生体では見ることができない左房内の解剖学的構造を確認できた。組織の感触や血管の剥離操作などは実際の手術と何ら遜色は無く、ブタ生体を使ったセミナーよりも実際に近い感覚でのトレーニングが可能であった。しかし、心拍動や出血がないため臨場感・緊迫感に欠けるのは否めな

い。また、臓器保存のためのシール法の固定液により肺組織が満たされているため、肺が重く展開しにくいという問題がある。

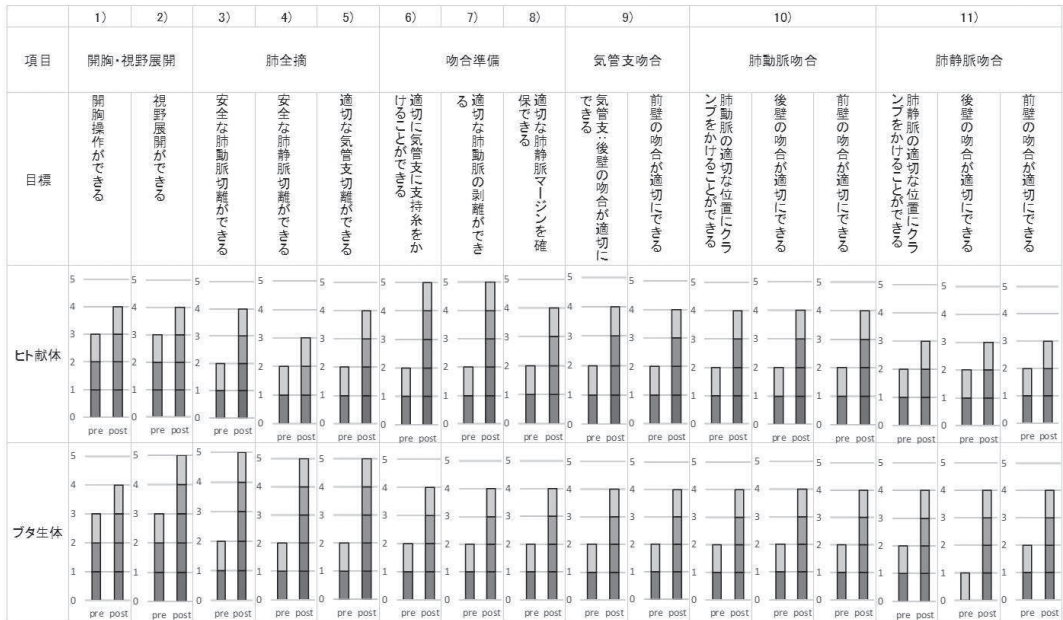
ブタ生体を用いた肺移植トレーニングについて

ブタの右肺は、副葉の存在や気管気管支(tracheal bronchus)などヒトと解剖学的な相違があり、通常は左片肺が移植トレーニングの対象とされる。今回、右側肺は気管より直接分岐した前葉を切除の上、ヒトにおける中間気管支幹レベルで吻合した。そのため肺動脈の距離が短くなるため、心膜パッチで導管を作製し対処した。気管支そのものの組織学的構造も、ブタは軟骨輪の遊離端が重なり合い、軟骨の欠けた膜性壁(ヒトにおける膜様部に相当)が存在しないこと、また、軟骨部がヒトより脆くいわゆるcuttingを起こしやすいなどの問題点があった。さらに、ブタの左房は極めて小さいため、ドナーより両肺を心臓毎摘出したとしても左右のカフを両側とも十分に確保することが困難であった。特に、右側の上下肺静脈の距離がかなり離れているため、いわゆる「泣き別れ」の状態となったが、両肺静脈の根部での縫合と心膜パッチを追加し、血管形成を付加しつつ肺静脈-左房吻合を行った。

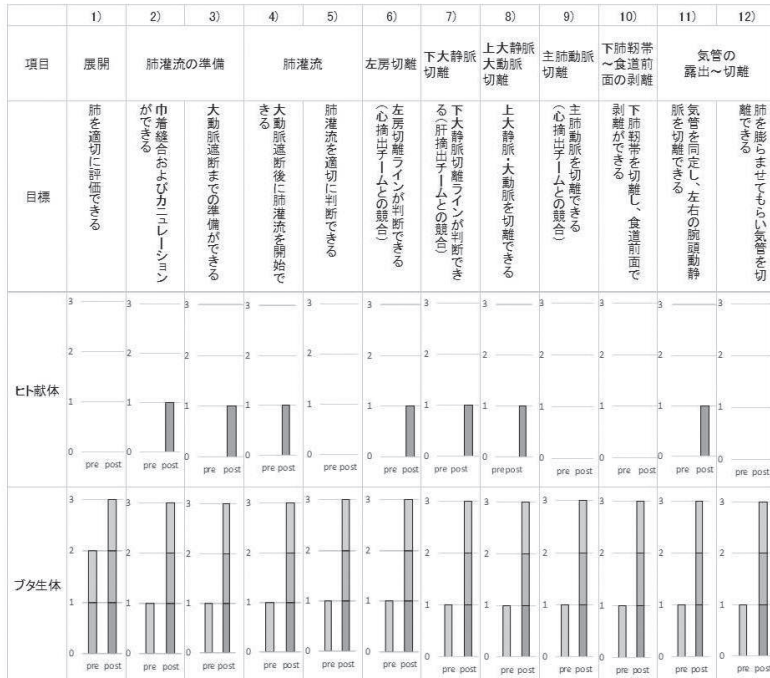
研修後に行ったアンケートの分析

それぞれの研修後に参加者に肺移植手術の各行程の理解と手術手技の能否などに関する自己評価アンケートを行い、その有用性を検討した。各種手技で若干バ

a



b



c

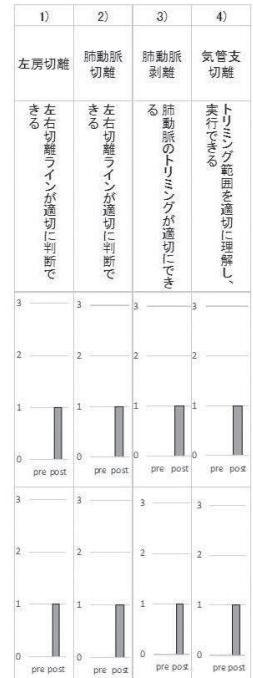


図3 セミナー前後でのトレーニング効果の比較

- a) レシピエント手術
- b) ドナー手術
- c) バックテーブル操作を示す。pre=セミナー施行前；post=セミナー施行後

d

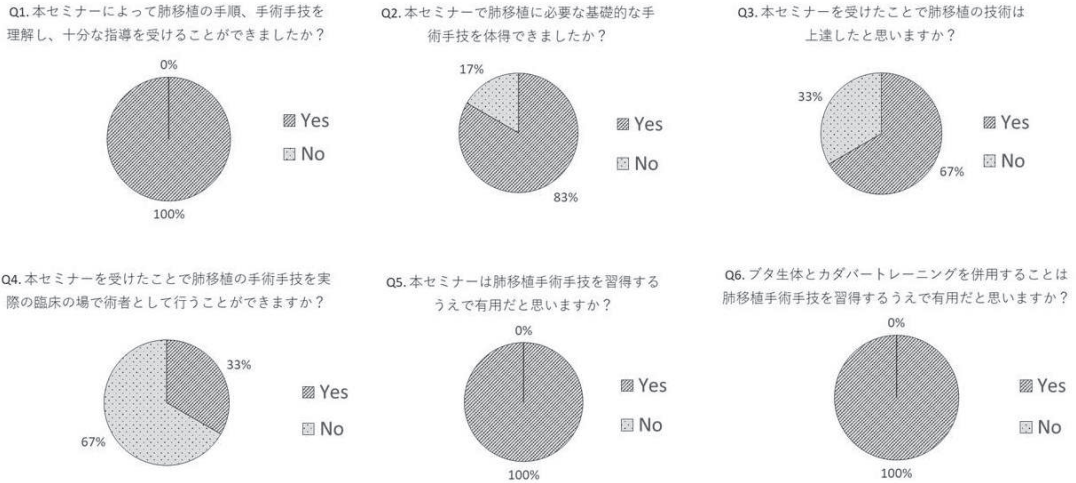


図3 セミナー前後でのトレーニング効果の比較
d) 参加者によるアンケート結果

ラツキはあるものの、2つのトレーニングいずれにおいても、トレーニング前後で理解・習得できるようになった手技が多数の項目で増えていた(図3a-c)。未経験者ではできるようにならなかった項目も複数あったが、今回のトレーニングでは参加者を術者と助手に割り当てたため、助手を担当しただけでは術者としての手技が習得できない結果と考えられ、役割を代えて複数回のトレーニングをすることが肝心と考えられる。

全体として参加者全員が「肺移植の手順、手術手技を理解し、十分な指導を受けることができた」、また、3分の2の参加者が「今回のトレーニングで肺移植の技術は上達した」と答えてはいるものの、「1～2回の研修では術者として手術をするのは難しい」と答えており、今後も本トレーニングを繰り返し継続する必要があると考える(図3d)。

III. 考 察

ヒト献体とブタ生体を用いた肺移植手技トレーニングの有用性の比較

高い技術を要する肺移植手術を安全に施行するには、解剖学的知識の習得、手術手技の修練および外科チーム全体としての手順の把握が必須である。肺移植の一連の手術手技は、日常経験する開胸手術、胸腔鏡手術とはかなり異質なものであるため、外科医にとって術者でなければ得られない感覚や手技を事前にト

レーニングとして経験することは極めて重要なことである。そこで、当施設では肺移植施設としての認定を未だ受けていないが、肺移植の各行程の共通の認識と基本的な手術手技の修練を目的として、ヒト献体とブタ生体を用いた肺移植トレーニングを行い、その有用性を検討した。

ドナー手術において、血液循環が保たれているブタ生体では、特に肺動脈へのカニューレション、肺灌流の手技は実際の手術に近い臨場感があり、質の高いトレーニングであった。一方、カダバートレーニングのメリットとしては、心摘出チームとの間で問題となることの多い左房の切離ラインに関して理解を深めることができた。先述のようにブタは左房が小さく、形状もヒトとは明らかに異なるため、ブタ心肺でヒトの解剖を把握する事は実際には難しい。今回、心摘出チームのいない状態で、ヒト献体を用いて切離ラインを再確認できたことはチームとして大きな収穫であった。

レシピエント手術における気管支の吻合は、ブタ生体では気管軟骨が融合していたり、膜様部が存在しないなどの問題があるため、ヒト献体の方が実際の臨床に近い。一方、ブタ生体では心拍動下の血管吻合ができるため、緊迫感のある有効なトレーニングが可能である。しかし、肺動脈吻合においてブタの血管壁はヒトより薄かったのに対し、シール法によるヒト献体での肺動脈の保存状態は非常に良好であり、実際の生体

の血管にかなり近いものであった。肺移植での左房-肺静脈の吻合も解剖学的理由からヒト献体の方が有用と考えられた。

諸 経 費

今回のトレーニングにおいて、ブタ生体を用いたトレーニングでは企業の援助のほか、参加費も徴収した。これらは講義料や麻酔をかけていただいた獣医師への謝礼として使用された。カダバートレーニングに関しては、献体という観点から参加費は無料とした。しかし、今後規模の拡大や定期的な開催のためには、諸経費を参加者から徴収する必要があると考える。

受講対象の設定

本セミナーの受講対象は、今回は医師経験年数10年目以上の呼吸器外科医師で、将来的に肺移植医療に従事する可能性のある医師に限定した。本肺移植セミナーに関しては献体を使わせて頂く、あるいはブタの尊い生命を犠牲とするため、本来の意義に従い参加者がある程度限定して行うべきと考える。

教育効果

本セミナーにより、日常的に肺移植医療に携わることのないわれわれにとって、特に血管吻合、左房-肺静脈吻合などの修練は良好な教育効果が得られたと考える。ある程度の経験年数を積んだ外科医であれば基本的な技術は有しているため、実際の肺移植と同様の状況を設定し専門的な解剖的理解と吻合の手技を提示するだけで、その後の履修は比較的容易であると考えられる。しかし、一回のトレーニングで準備できるご献体やブタの数は限られており、ビデオなどで術野を共有できるようにするなどの工夫が望ましい。この2つトレーニングは、相互の弱点を補うことができると考えられ、将来的には呼吸器外科チームのみならず、手術室看護師、移植コーディネーターも含めて、肺移植認定施設申請へ向け実践に沿ったシミュレーションを行っていきたいと考えている。

お わ り に

われわれは北海道における肺移植実施施設の認定を取得し、地域に根差した特徴ある治療体系を構築することで、北海道での肺移植医療の基幹施設を目指している。そのため今後ワーキンググループを結成し、多

職種で構成される医療チームを編成し、各部署また部署間での必要事項を確認して、認定取得への取り組みを開始する予定である。是非とも肺移植実施施設の認定を経て、北海道地区での重症呼吸不全の治療成績を向上させたいと考えている。

謝 辞

北海道大学におけるCAST事業に協力頂いた、『白菊会』ご献体の方々ならびにご遺族に、感謝の念と敬意を表します。

安福和弘氏(トロント総合病院胸部外科)、大藤剛宏氏(岡山大学病院臓器移植センター)、星川康氏(藤田医科大学呼吸器外科)と松田安史氏(東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野)、河野光智氏(東海大学医学部付属病院呼吸器外科)、安樂真樹氏(東京大学大学院医学研究科呼吸器外科学)には、北海道肺移植検討会の講師としてご講演を頂きました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 七戸俊明, 近藤哲, 井出千束, 他. 平成22年度厚生労働科学研究「サージカルトレーニングのあり方に検する研究班」:「臨床医学の教育研究における死体解剖のガイドライン案」とその解説. 日本外科学会雑誌 2011;112:267-72
- 2) 本間宙, 織田順, 佐野秀史, 他. 外科専門医のための外傷外科手術 off-the-job training (OFF-JT) 6. 献体による外傷手術臨床解剖学的研究会. 日本外科学会雑誌 2018;118(5):532-8
- 3) 七戸俊明, 村上壮一, 倉島庸, 他. 外科専門医のための外傷外科手術 off-the-job training (OFF-JT) 7. 遺体による手術手技研修の現状. 日本外科学会雑誌 2017;118(5):539-43
- 4) Thiel W. [The preservation of the whole corpse with natural color]. Annals of anatomy 1992;174(3):185-95
- 5) Thiel W. [Supplement to the conservation of an entire cadaver according to W. Thiel]. Annals of anatomy 2002;184(3):267-9
- 6) 岡田隆平, 角田篤信, 靱山直子, 他. Thiel 法による解剖体固定法とその有用性についての検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2012;115(8):791-4

Summary

The usefulness of lung transplantation surgical training programs at a non-certified institution
-Approach to certification of lung transplant facilities in the Hokkaido area-

Tatsuya Kato¹⁾, Masato Aragaki¹⁾, Yasushi Cho²⁾,
Hiromitsu Dohmen³⁾, Yasuhiro Hida¹⁾,
Toshiaki Sichinohe⁴⁾, Kichizo Kaga¹⁾, Satoshi Hirano⁴⁾,
and Yoshiro Matsui¹⁾

¹⁾ Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Hokkaido University Faculty of Medicine, Sapporo, Hokkaido, Japan

²⁾ Department of Thoracic Surgery, Sapporo Minami-San-jo Hospital, Sapporo, Hokkaido, Japan

³⁾ Department of Thoracic Surgery, NTT East Japan Sapporo Hospital, Sapporo, Hokkaido, Japan

⁴⁾ Department of Gastroenterological Surgery II, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Hokkaido, Japan

Provision of surgical training for lung transplantation (LTx) is an important task at non-LTx certified institutions. Although using large animals for training purposes is more practical, ethical issues and anatomical differences serve as drawbacks limiting their use. We examined the usefulness of LTx simulation using a cadaveric surgical training (CST) modality combined with in vivo training using a porcine model. The same techniques were used for both models in that the bilateral lungs were extracted from the donor and were split into a left and right lung, and unilateral LTx was performed in 2 recipients. We analyzed the effects of training using a questionnaire. Training using a living porcine model allows cannulation of the pulmonary artery, and vascular anastomoses can be performed under a “beating-heart” situation. The tissue worked upon in the CST model closely resembles living human tissue, and the procedure mimics actual LTx surgery. A combination of both training modules was highly effective because participants could gain a better understanding of surgical techniques. Thus, we propose that a combination of the CST

and living porcine models is useful as a training program at non-LTx certified institutes.

胆石イレウスに対して二期的に腹腔鏡下手術を行った一例

横田 良一¹⁾ 舘 弘之²⁾ 白川 智沙斗²⁾ 近藤 亨史¹⁾
加藤 紘一¹⁾ 廣方 玄太郎¹⁾ 田口 宏一¹⁾

要 旨

症例は75歳、女性。腹痛と嘔気にて、前医受診し腹部X線検査を施行し鏡面像を認め、イレウス疑いで当院内科紹介となった。当院内科にて施行した腹部単純CTにて胆嚢十二指腸瘻・胆石イレウスと診断され入院し、イレウス管を留置するも胆石が大きく保存的治療は困難と判断され当科に転科した。腹腔鏡の観察にて回腸内に結石を認め、回腸を縦切開し結石を摘出し手術を終了した。経過良好であり術後5日目に退院した。手術後の経過観察を行い、瘻孔の縮小はみられたが自然閉鎖せず、胆道系の炎症や腫瘍の発生を考慮して、二期的に腹腔鏡下胆嚢摘出術および瘻孔閉鎖術を行った。胆石イレウスは比較的稀な疾患であり、二期的に腹腔鏡下手術を行った一例について、文献的考察を交えて報告する。

Key Words: 胆石イレウス, 腹腔鏡下手術

はじめに

胆石イレウスは小腸閉塞のうち、1-3%を占める疾患で小腸閉塞の原因としては比較的稀な疾患である。今回、術前CT検査で胆嚢および胆管気腫像と腸管内の結石、口側の腸管拡張から胆石イレウスと診断し、腹腔鏡を用いた小腸結石摘出術および二期的に腹腔鏡下胆嚢摘出および瘻孔閉鎖術を行った一例について、文献的考察を交え報告する。

症 例

患者: 75歳、女性

主訴: 腹痛、嘔気

既往歴: 高血圧、胆石症、脳梗塞後遺症。胆石症は指

摘されていたが、胆嚢炎の既往はなかった。

現病歴: 2015年4月、臍部から下腹部にかけての腹痛を認め近医を受診し、胃腸炎と診断された。4日後、腹痛の程度は変わらず新たに嘔気が出現したため前医を再受診し腹部X線検査にて鏡面像を認め、イレウス疑いで当院内科紹介となった。CT検査にて回腸に結石と考える石灰化像を認め、胆嚢と肝内胆管に気腫があり、胆嚢十二指腸瘻・胆石イレウスの診断で入院となった。X線透視下に小腸内にイレウス管を留置してドレナージを行った。胆石が大きいため、保存的治療は困難と判断され当科紹介となった。

入院時現症: 身長154cm、体重57kg。胸部は肺音清、心音整、イレウスではあったが腹部は平坦、軟であり臍周囲に軽度の圧痛あり、腸蠕動音は充進していた。入院時血液検査所見: 白血球数 $5.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ であり上昇はなく、血色素量11.3g/dlと貧血も認めなかった。CRPは5.09mg/dlと軽度上昇していた。肝胆道系

砂川市立病院 消化器外科・乳腺外科・緩和ケア外科¹⁾
研修医²⁾



図1 腹部X線所見
鏡面像が小腸にみられる。

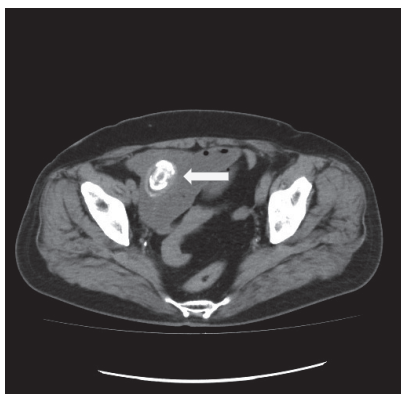


図2 腹部単純CT検査
回腸末端付近に40mmの結石を認めた。

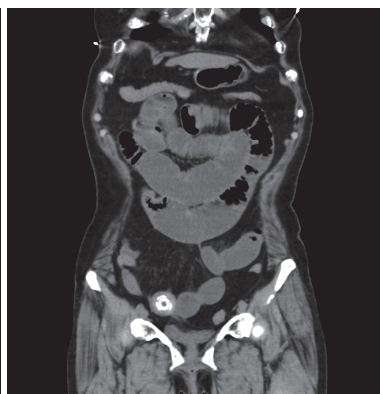


図3 腹部単純CT検査
回腸末端に結石および小腸拡張を認めた。

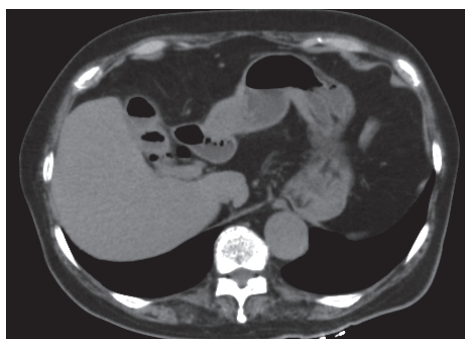


図4 腹部単純CT検査
胆嚢気腫像を認めた。

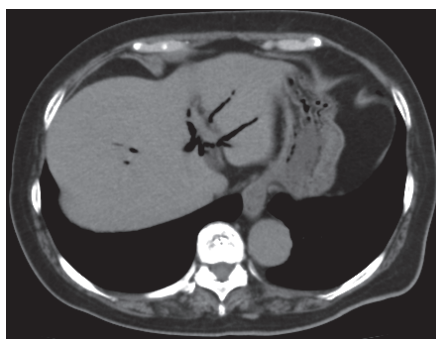


図5 腹部単純CT検査
胆管気腫像を認めた。

酵素に関しては、ASTが24IU/L、ALTが26 IU/LとT-Bilは0.58mg/dlと全て正常範囲であった。

腹部X線所見：鏡面像を伴う小腸ガスを認めた(図1)。腹部CT所見：回腸に結石とその口側腸管の拡張を認め(図2・3)、また胆嚢と肝内胆管に気腫があり、胆嚢十二指腸瘻が疑われた(図4・5)。胆嚢、胆道に遺残結石は認めなかった。

以上から胆石イレウスと診断し当科転科1日後、腹腔鏡補助下に手術を施行した。

手術所見：臍部と右側腹部にポートを挿入し腹腔内を観察した。術前のイレウス管留置により腸管内は減圧されており、視野の確保が可能であり胆石が嵌頓していると思われる回腸を同定した(図6)。胆嚢と十二指腸の高度癒着も同時に観察された。臍のポート部位を小開腹し、把持鉗子にて小腸を腹腔外に出し縦切開後、内部から40mm×40mm×26mmの混合石を取り出した(図7)。その後切開した小腸を縫合し、ドレーンを留置せずに閉腹し手術終了とした。

術後は経過良好であり、5日目に退院した。術後1ヶ月後のMRI検査で、瘻孔の遺残を認めたが(図8)、胆石の遺残、胆道内腫瘍の発生もなく胆石イレウスの再発もなかった。さらに1年8か月後のMRIでは瘻孔の縮小を確認した(図9)。

胆道系の炎症や腫瘍の発生を考慮して、2017年2月二期的に腹腔鏡下胆嚢摘出術およびエンドループでの瘻孔結紮術を行い、胆嚢周囲に癒着を認めたが安全に施行可能であった。

考 察

胆石イレウスは全小腸閉塞のうち、1-3%を占める疾患で小腸閉塞の原因としては比較的稀な疾患である¹⁾。排石経路に関しては96.5%とほとんど胆嚢十二指腸瘻であり、胆嚢結腸瘻や胆嚢胃瘻、十二指腸左肝内胆管瘻等も一部報告されている²⁾。

病因としては胆石胆嚢炎による炎症が腸管内に広がる、あるいは癒着するなどして胆管と腸管との瘻孔を

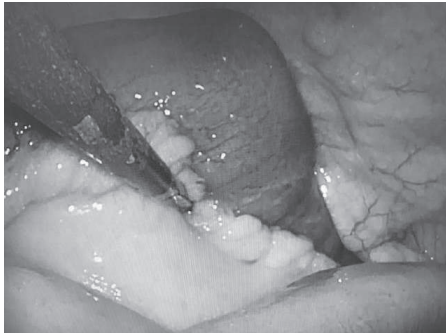


図6 術中写真
胆石が嵌頓している回腸末端部位。

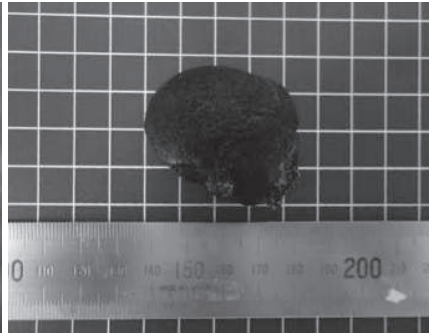


図7 40×40×26mmの混合石を摘出した。

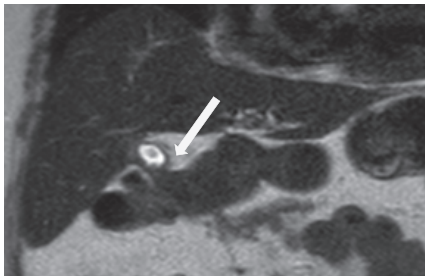


図8 MRI 胆嚢十二指腸瘻の残存を認めた。

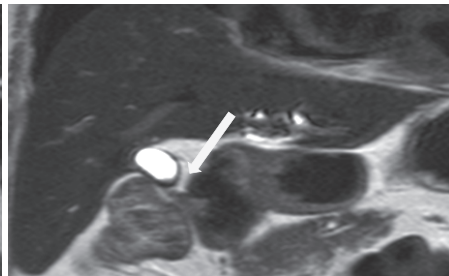


図9 MRI 胆嚢十二指腸瘻の縮小傾向を認めた。

形成することによるものが多い。胆石イレウスを起こした患者のうち約50%で胆嚢炎や胆石症などの胆嚢疾患の既往があると報告もなされている³⁾。自験例では胆石症の既往があるが胆嚢炎の既往はなかった。

嵌頓を生じやすい部位として、空腸が半分近くを占めており、35%を回腸、10%近くを十二指腸が占めており、その他では大腸や胃などに嵌頓するという報告もなされている。

胆石イレウスの症状として特異的なものはないが、腹痛が91.5%、腹部膨満が84.7%、嘔吐が59.7%、38℃以上の発熱が40.3%、黄疸が7.3%であり²⁾、自験例では腹痛、嘔気を主訴としていた。

胆石イレウスには腹部X線や腹部単純CT所見が有用であり、腹部X線所見では89%に腸管拡張像、78%にニポー像、33%に異所性胆石、37%に胆道気腫、3.7%に胆嚢気腫が認められるとの報告がある⁴⁾。CTでは胆石がビリルビンを含有する場合は高吸収域として描出されることが多く、本症例でも回腸内に結石と思われる高吸収域を認め、胆嚢、胆管気腫像を認め術前診断が可能であった。

胆石イレウスを生じた症例における胆石の大きさは報告によると平均4.3cmであり²⁾、2cmから10cmと

幅がある。直径2.5cm以上では小腸閉塞の原因となり⁵⁾、2cm以下では自然排石がのぞめるために経過観察を行うと報告されている⁵⁾。そのため胆石イレウスの治療方針は、胆石の直径により手術で腸管内の胆石を摘出する場合と経過観察により自然排石を待つ選択肢がある。本症例では、回腸に4cmの胆石があり自然排石を望めないために、イレウス管による腸管内容のドレナージ後に手術を施行した。

手術術式では、腸管内の胆石摘出のみとする手術と摘出の他に胆嚢腸管瘻の瘻孔閉鎖術を追加するものがある。報告によると胆石の摘出術のみが42%の症例で行われ、腸管内の胆石摘出と瘻孔閉鎖術を一期的に行うものが25%、瘻孔閉鎖を二期的に行ったものが12%あったとされている²⁾。二期的手術では結石除去によるイレウス解除を先行することで全身状態の改善を図り、詳細な胆道系精査を行ってから瘻孔を閉鎖できるという安全面での利点がある¹²⁾。他の結石摘出方法としては内視鏡的摘出術が十二指腸、胃、大腸内にあるときに限られて施行されるが⁶⁻⁹⁾成功率は6.2%と低値である¹⁰⁾。体外衝撃波破碎療法(extracorporeal shock wave lithotripsy:ESWL)や電気水圧衝撃波結石破碎術を行ったという報告もなされてい

る⁶⁻⁹⁾。

胆嚢と消化管の瘻孔に対しては、瘻孔閉鎖を行わない例では内胆汁漏を引き起こすことによる逆流性胆道炎や胆道腫瘍が10%程度の頻度で生じるという報告もあるが¹⁰⁾、瘻孔を閉鎖しない胆石イレウス治療例でも61.5%で瘻孔の自然閉鎖を認めたという報告もある³⁾。本症例では一期目には腹腔鏡下回腸切開結石摘出術のみを施行し、二期的に腹腔鏡下胆嚢摘出術および瘻孔閉鎖術を安全に施行しえた。

結 語

今回、胆石イレウスに対して、はじめに腹腔鏡を用いて結石を摘出のみを行い、二期的に腹腔鏡下胆嚢摘出術および瘻孔閉鎖術を行った1例について、文献的考察を交え報告した。

文 献

- 1) Kirchmayr W, Mühlmann G, Zitt M, et al. Gallstone ileus: rare and still controversial. ANZ J Surg 2005;234-238
- 2) Nakano A, Okamoto Y, Sunami M, et al. The Oldest Patient with Gallstone Ileus: Report of a Case and Review of 176 Cases in Japan. Kurume medical Journal, 2008, 55, 29-33
- 3) Reisner RM, Cohen JR. Gallstone ileus: a review of 1001 reported cases. Am J Surg 1994;60:441-446
- 4) Lassandro F, Gagliardi N, Scuderi M, et al. Gallstone ileus analysis of radiological findings in 27 patients. Eur J Radiol 2004;50:23-29
- 5) Ihara E, Ochiai T, Yamamoto K, et al. A case of gallstone ileus with a spontaneous evacuation. Am J Gastroenterol 2002;97:1259-1260
- 6) Sackmann M, Holl J, Haerlin M, et al. Gallstone ileus successfully treated by shock-wave lithotripsy. Dig Dis Sci 1991;36:1794-1795
- 7) Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, et al. Gallstone ileus treated by electrohydraulic lithotripsy. Gastrointest Endosc 1992;38:617-619
- 8) Bourke MJ, Scheider DM, Haber GB. Electrohydraulic lithotripsy of a gallstone causing gallstone ileus. Gastrointest Endosc 1997;45:521-523
- 9) Meyenberger C, Michel C, Metzger U, et al. Gallstone ileus treated by extracorporeal shockwave lithotripsy. Gastrointest Endosc 1996;43:508-511
- 10) Berliner SD, Burson LC. One-stage Repair for Cholecyst-duodenal Fistula and Gallstone Ileus. Arch Surg 1965;90:313-316
- 11) Miyasaka T, Yoshida H, Makino H, et al. Response of Gallstone Ileus to Conservative Therapy. J Nippon Med Sch 2014;81:388-391
- 12) 岡崎慎史, 大西啓祐, 熊田博之, 他. 胆嚢十二指腸瘻に伴う胆石イレウスに対して腹腔鏡下二期的手術を行った1例 日消外会誌 2015;48:761-768

Summary

A case report of a patient who underwent a two-stage operation for gallstone ileus.

Ryoichi YOKOTA¹⁾, Hiroyuki TACHI²⁾,
Chisato SHIRAKAWA²⁾, Takafumi KONDO¹⁾,
Koichi KATO¹⁾, Gentaro HIROKATA¹⁾,
Koichi TAGUCHI¹⁾

¹⁾ Sunagawa city medical center, gastroenterological surgery

²⁾ Junior resident

On the recommendation of a local doctor, a 75-year-old female was admitted to our hospital due to nausea and abdominal pain under the X-ray diagnosis of ileus. Abdominal computed tomography revealed a stone-like foreign body in the distal ileum and a fistula between the duodenum and gall bladder. The diagnosis was gallstone ileus and cholecystoduodenal fistula and we inserted a long intestinal tube into the patient. We performed laparoscopic surgery without improving the intestinal obstruction. We could identify the gallstone at the terminal ileum and removed it from the ileum without cholecystectomy or closure of the fistula. The patient left our hospital five days after surgery without any postoperative complication. The patient safely underwent laparoscopic cholecystectomy and the ligation of the fistula after one year and ten months of follow-up.

胃癌卵巢転移の7例

坂下 啓太 西田 靖仙 大川 裕貴 山田 徹
澄川 宗祐 山口 晃司 吉川 智宏 佐々木邦明
 北上 英彦 久須美貴哉 細川 正夫

要 旨

胃癌治療の経過中に卵巢転移を認めた症例に関し、臨床的経過を検討し報告する。症例は2007年1月から2016年9月の間に卵巢転移を認め、切除した7例を対象とした。同時性は3例、異時性は4例であった。同時性卵巢転移を認めた3例の組織型は、いずれも低分化腺癌であった。全例卵巢切除し補助化学療法を施行している。異時性卵巢転移を認めた4例は、術後20ヶ月から107ヶ月でCTによって発見された。組織型はいずれも低分化腺癌であった。すべての症例で卵巢以外に他臓器転移を認めず、卵巢切除を行った。術後は補助化学療法を施行している。観察期間2ヶ月から111ヶ月で全例生存中であり、同時切除3例と異時性切除2例は無再発生存中である。卵巢転移に関してはStageに関わりなく、骨盤CTによる検索が必要である。卵巢単独転移は、両側卵巢切除と術後補助化学療法により予後が期待できる。

Key Words: 胃癌, 卵巢転移, 卵巢切除, Krukenberg

はじめに

胃癌の卵巢転移は、一般に予後は不良であるとされる^[1,2]。近年、化学療法の進歩により、予後の改善がえられた症例や、根治切除にて予後の改善が期待できるという報告がある^[3]。今回我々は胃癌卵巢転移症例を7例経験したため、診断と治療の選択肢を提示することを目的とし、臨床的経過の特徴を検討し若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

対象は2007年1月から2016年9月までに、当院で治療した胃癌の症例の中で、同時性または異時性に卵

巢転移を認めた7例である。これらの症例の臨床経過の特徴を後方視的に検討した。患者の年齢は原発巣の切除時の年齢とし、生存期間の起点は卵巢転移の診断時とした。

結 果

7例を表に示し、以下に同時性卵巢転移切除後に長期生存が得られた症例とPseudo-Meigs症候群を呈した症例という、興味深い経過をとった2症例を提示する。(表1)

症例1: 46歳。上腹部不快感で上部消化管内視鏡検査施行され、体中部大弯に0-II c病変を認めた。組織検査で印環細胞癌の診断となった。術前検査のCT検査にて左卵巢に50mm大の腫大を認めた。生化学検

表1 当院における胃癌卵巣転移症例

No.	年齢	同時性 or 異時性 (期間)	病理診断	病理組織	術後補助 化学療法	発見 手段	卵巣長径 (CT) 右/左(mm)	治療	卵巣切除後 の追加治療	生存期 間(月)
1	46	同時性	T3(SS),ly3,v1,N1,CYX,M1(OTH) StageIV	por12>tub2 >tub1			腫大なし/50	切除 (両側)	S-1	111
2	37	同時性	T4a(SE),ly2,v2,N0,CYX,M1(OTH) Stage IV	por2>>tub2> tub1			95/105	切除 (両側)	G-SOX	7
3	54	同時性	M-7-A,T3(SS),ly2,v1,N2,CY0,M1 (OTH) StageIV	por2>sig			65/50	切除 (両側)	S-1	9
4	69	異時性 (41か月)	T1b(SM), ly2,v0,N1,CYX, M1 (PER) StageIV	por1,sig,por2 >muc	S-1	CT	51/130	切除 (両側)	S-1	7
5	45	異時性 (39か月)	T4a(SE),ly2,v1,N2,CY0,M0 StageⅢB	por2>tub2>sig	S-1	CT	150/45	切除 (両側)	CapeOX	10
6	63	異時性 (20か月)	T4a,ly2,v1,N3a,CY0,M0 StageⅢC	por2>tub2 >tub1	S-1	CT	35/ 腫大なし	切除 (右)	CapeOX	2
7	63	異時性 (107ヶ月)	T1a(M),ly1,v0,N0,CYX,M0 Stage I A	sig>por1>por2 >tub2	なし	CT	腫大なし/44	切除 (両側)	S-1	2

G-SOX:S-1 + Oxaliplatin CapeOX : Capecitabine + Oxaliplatin

査には異常を認めず、腫瘍マーカーはCEA1.1ng/ml, CA125 10U/ml, CA15-3 4U/mlと基準範囲内であった。画像検査では原発と転移の鑑別は困難であったが、悪性を疑い胃切除と同時に卵巣切除し良悪性の診断をすることとなった。術中迅速病理診断にて卵巣腫瘍は低分化腺癌の転移との診断となった。播種など他の非治癒因子は認めず、幽門側胃切除に加え両側卵巣切除術を施行した。病理診断は低分化腺癌で、T3 (SS), ly3, v1, N1, M1 (OTH), CYX, Stage IVであった。

術後補助化学療法としてS-1療法を1年間施行した。術後111ヶ月間無再発生存中である。

症例4：69歳。高脂血症で定期通院中に検診として上部消化管内視鏡検査施行され、胃体上部～下部の小弯に潰瘍を伴う0-IIc型進行癌(SS)を認めた。組織検査で低分化腺癌の診断となった。CT検査上、遠隔転移やリンパ節転移を認めず、腫瘍マーカーはCEA2.9 ng/ml, CA19-9 7U/mlと基準範囲内であった。術中所見では腹水や播種を認めず胃全摘術を施行した。病理組織診断にて主病変の深達度はT1b (SM)であったが、近傍の胃壁の漿膜面に1カ所、主病変と不連続に癌組織を認め、播種と診断した。このため、病理診断は、T1b (SM), ly2, v0, N1, M1 (PER), CYX, Stage IVであった。術後補助化学療法としてS-1療法を開始したが、脱力感を認め1コースで中止となった。術後40ヶ月後に呼吸苦と右側優位の難治性胸水貯留認め、

またCT検査で両側卵巣腫大(右51mm, 左130mm)を認めた。両側卵巣腫瘍と胸腹水については卵巣悪性腫瘍による、癌性胸腹膜炎、Pseudo-Meigs症候群と診断した。腫瘍マーカーはCEA58 ng/ml, CA19-9 79U/mlと上昇を認めた。画像検査で他臓器への転移を認めず、両側卵巣切除術施行した。病理診断では異時性胃癌両側卵巣転移の診断となった。術後胸水は自然に軽快した。術後補助化学療法を強く勧めるも、希望されなかったが、術後4ヶ月後に皮膚転移を認めたため、S-1療法を開始した。卵巣切除後7ヶ月間生存中である。

7例のまとめ

患者の年齢は37歳から69歳で、同時性転移は3例、異時性転移は4例であった。同時性に卵巣転移を認めた3例の組織型はいずれも低分化腺癌で、他に遠隔転移を認めず、両側卵巣切除した。原発の深達度はT3 (SS) 2例, T4a (SE) 1例であった。異時性に卵巣転移を認めた4例は術後20ヶ月から107ヶ月で、6ヶ月毎または1年毎の定期検査のCT検査によって発見され、卵巣の径は35-150mmであった。原発の組織型は低分化腺癌で、深達度はT1a (M) 1例, T1b (SM) 1例, T4a (SE) 2例であった。4例ともに明らかな他臓器転移を認めず、卵巣切除の方針とした。当院外科では3例に両側卵巣切除施行し、CT上片側の腫大の

み指摘されていた2例も含め、3例とも両側卵巣転移を認めた。婦人科に依頼した1例では、手術中に所見のあった片側の卵巣切除を施行し卵巣転移を認めた。

術後は化学療法を施行している。化学療法はS-1療法を1年間施行してきたが、Oxaliplatinが胃癌の適応となつてからは、同時性で1例G-SOX療法(S-1 + Oxaliplatin)を6ヶ月間の予定で施行開始しており、異時性で2例CapeOX療法(Capecitabine + Oxaliplatin)を6ヶ月間の予定で施行開始している。

卵巣切除後の観察期間は2ヶ月から111ヶ月で全例生存中である。同時切除3例と異時性切除2例は無再発生存中である。2例の再発症例について、症例4では卵巣切除後4ヶ月で皮膚転移再発し、症例5では卵巣切除後2ヶ月で左水腎症が出現し腹膜播種転移再発の診断となった。

考 察

転移性卵巣悪性腫瘍の原発巣は、本邦では胃癌が最も多く^[4]、胃癌卵巣転移では、生存期間の中央値は10ヶ月^[1]、5年生存率は1-5%^[2]と、その予後は不良とされる。大部分は進行癌からの転移であるが、頻度は少ないものの早期胃癌からの転移の報告も認めている^[5]。

胃癌の卵巣への転移の様式として、リンパ行性転移、血行性転移、播種性転移の3経路の可能性が示されており^[6]、進行癌の漿膜浸潤例の多くは播種性転移と考えられてきた。しかし、早期胃癌でもm癌2.2%、sm癌16.3%と一定のリンパ節転移は認めるため^[7]、早期胃癌であってもリンパ行性に卵巣転移を来しうることを十分に念頭におく必要がある。

自験例においては、同時性転移症例では、組織型は低分化腺癌で原発巣の深達度はT3(SS)2例、T4a(SE)1例といずれも進行癌であった。全例無再発生存中であり、観察期間が長い症例は111ヶ月を経過している。異時性転移症例では組織型はいずれも低分化腺癌であった。原発巣の深達度は、T4a(SE)2例、T1a(M)1例、T1b(SM)1例であった。早期癌からの転移例は、リンパ管侵襲を伴っていた。また異時性転移までの期間は、107ヶ月、41ヶ月と進行癌からの転移例よりも長かった。

術前より卵巣腫大を認める場合には、同時性卵巣転移を疑い、術中迅速診断を施行することで、卵巣転移の診断と治療が可能である。また術後には早期癌から

の卵巣転移も念頭におき、病期によらず骨盤まで含めたCT検査による検索が必要である。

卵巣転移の発症部位として、81%(17例/21例)が両側性で、正常に見える卵巣の半数にも卵巣転移を認めたと報告されている^[8,9]。自験例でも切除卵巣にはすべて転移を認めており、片側のみ腫大している場合でも、迅速診断にて卵巣転移と診断されれば、両側卵巣切除が必要である。

Stage IVの胃癌の予後は一般に不良であり、化学療法のみによる予後の改善には限界があり、手術や化学療法による集学的治療による予後の改善因子として、R0手術を行うことが重要と報告されている^[3]。また胃癌肝転移においても、他の遠隔転移がなく、個数が少ないものであれば肝切除により長期生存が期待できる場合があるとされる^[10]。卵巣転移の場合でも播種転移や他臓器転移など他の非治療因子を認めない場合には、両側卵巣切除によりR0手術を期待できると考える。卵巣転移を伴う胃癌216例の検討で同時性、異時性ともに化学療法単独よりも、化学療法と卵巣切除を施行した方が予後良好であるとされ^[11]、自験例1は同時性の卵巣転移の切除により、R0手術となり、術後補助化学療法の施行の後、長期生存が得られた症例といえる。術後化学療法についてはS-1単剤療法に加え、Oxaliplatinが適応となり、G-SOX療法やCapeOX療法などの選択肢が可能となっており、今後の治療効果の評価が期待される。

自験例では胃癌術後7年で残胃癌、同時性卵巣転移を生じた症例3や、早期癌術後107ヶ月で異時性卵巣転移を生じた症例7の様に、長期間の経過をへて発症する症例も認めている。ガイドラインでは胃癌のフォローアップ期間として術後5年間を原則としているが、転移巣や残胃癌の検索や、胃切除後症候群への対応のため、年に1、2回の定期検査を継続することが有効と考える。

また自験例4の様に、卵巣転移例には多量の胸腹水を呈し、Pseudo-Meigs症候群となる症例がある。Meigs症候群は、一般に原発腫瘍が卵巣腫瘍(線維腫、莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫、Brenner腫瘍)で、胸腹水を合併し、卵巣切除により胸腹水が消失するものと定義されており、原発腫瘍が上記の4疾患以外の卵巣腫瘍を認め、同様の経過を呈するものがPseudo-Meigs症候群とされる^[12]。報告例では原因となる腫瘍として婦人科腫瘍が多く、消化器癌転移の報告は少ない。

表2 本邦における胃癌卵巣転移によるPseud-Meigs症候群の報告例(1977-2015年 会議録は除く)

報告者/ 報告年	年齢	主訴	組織型	Stage	原発巣 切除	腹水	胸水 細胞診	転移	卵巣腫瘍 (cm)
1 宮田量平ら 2004年	76	咳嗽	mod.sig. (卵巣)	pT2N1M0 Stage II	あり	あり	両側 class II	異時性	右側(左側は既切除) 25×20×15
2 安西範晃ら 2004年	32	下腹部腫 瘤	sig.(卵巣)	記載なし	なし	中等量	両側 記載なし	同時性	右側 20
3 Ceten Bahdir et al 2005年	47	体重減少 呼吸困難 便秘	por.(胃) sig.(卵巣)	記載なし	あり	大量	右側 悪性所見な し	異時性	両側 約10
4 岡崎裕二ら 2009年	50	下腹部腫 瘤 咳嗽	por.sig. (胃・卵巣)	pT4N3M1 StageIV	あり	200ml	両側 class III b	同時性	右:14×12×7 左:10×8×3.5
5 Takahiro Horimastu 2015年	54	腹部膨満 感 呼吸困難	por. (胃・卵巣)	StageIV	なし	大量	記載なし	同時性	記載なし
6 自験例	69	呼吸苦	por.sig. (胃・卵巣)	pT1bN1 M1(PER) StageIV	あり	少量	右 class II b	異時性	右:6.5×4.5×3.0 左:17.5×12.0×9.7 (CT 右5.1 左13)

婦人科の良悪性腫瘍，他悪性腫瘍の転移においても，切除により胸水が改善するという同様の経過をとり，原発や組織型によらず大部分の症例で腫瘍径が大きいことから，腫瘍の大きさによる影響が胸腹水貯留の原因となっていると推察されている。

医学中央雑誌で「胃癌」「Meigs」をキーワードに，1977年から2015年まで検索を行うと，会議録を除き5例の報告があった^[13-17](表2)。比較的年代ではあるものの，近年その病態が知られるようになってきている。組織型は低分化腺癌が多く，すべての症例で卵巣は10cm以上に腫大していた。自験例においては，両側卵巣切除術後に胸水は自然消失した。癌性胸膜炎であれば，その予後やQOLの改善は困難である。しかしPseudo-Meigs症候群であれば，卵巣切除により胸水は軽快しQOLを改善させうること，また切除後に長期生存が得られた報告もなされており，胃癌術後に胸水貯留を認めた場合には，卵巣転移の検索と切除を考慮すべきと考えた。

結 語

卵巣転移を伴う胃癌の症例を7例経験したため報告した。卵巣切除は比較的容易で，他臓器転移がない場合，R0手術を行うことができる。胃癌症例において，骨盤CTでの卵巣転移の検索の継続と，両側卵巣切除

と化学療法を施行することは，患者の予後改善に寄与すると考えられる。

文 献

- 1) Kobayashi O, Sugiyama Y, Cho H, et al. Clinical and pathological study of gastric cancer with ovarian metastasis. *Int J Clin Oncol* 2003;8:67-71
- 2) 室岡一, 越野立夫, 西島重光, 他. Krukenberg 腫瘍の診療. 産と婦 1985;52:302-305
- 3) 谷澤豊, 寺島雅典, 徳永正則, 他. Stage IV 胃癌におけるConversion therapy. 癌と化学療法 2012;39:2469-2473
- 4) 渡部洋, 野田起一郎. Krukenberg 腫瘍の近況. 産と婦 1988;55:881-885
- 5) 岡澤美佳, 松崎慎哉, 光田信明, 他. Krukenberg 腫瘍を契機として発見された胃微小印鑑細胞癌の1例. 産婦の進歩 2008;60:219-223
- 6) 落合正宏, 今津浩喜, 船曳孝彦, 他. 両側卵巣転移術後に発見された早期胃癌の1例. 日消外会誌 1992;25:2794-2798
- 7) Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3:219-225

- 8) 佐藤有規,中嶋聡,西光正,他.Krukenberg腫瘍21例の検討. *Oncologia* 1988;21:122-127
- 9) 白水健士,川名尚,管生元康,他. 転移性卵巢腫瘍の臨床. *産と婦* 1989;56:76-80
- 10) 小寺泰弘,田中千恵. 胃癌肝転移に対する治療戦略. *消化器外科* 2016;39 : 1405-1411
- 11) Cho JH, Lim JY, Choi AR, et al. Comparison of Surgery Plus Chemotherapy and Palliative Chemotherapy Alone for Advanced Gastric Cancer with Krukenberg Tumor. *Cancer Research and Treatment* 2015;47:697-705
- 12) Meigs JV. Pelvic tumors other than fibromas of the ovary with ascites and hydrothorax. *Obstet Gynecol* 1954;3:471-486
- 13) 宮田量平,細田洋一郎,橋本光正,他. 胃癌術後にPseudo-Meigs症候群を呈した1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2004;65:507-513
- 14) 安西範晃,茂木真,青木宏明,他. 術前診断が困難であった転移性卵巢腫瘍の一例. *日本産科婦人科学会東京地方部会誌* 2004;53:243-246
- 15) Cetin Bahadir, Aslan Sabahattin, Akinci Melih, et al. A Long Surviving Case of Pseudomeigs' Syndrome Caused by Krukenberg Tumor of Stomach. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:221-223
- 16) 岡崎裕二,米沢圭,下松谷匠,他. 胃癌の両側卵巢転移によりPseudo-Meigs症候群を呈した1例. *日本消化器病学会雑誌* 2009;106:529-535
- 17) Horimatsu Takahiro, Miyamoto Shinichi, Mashimo Yoko, et al. Pseudo-Meigs' Syndrome Caused by a Krukenberg Tumor of Gastric Cancer. *Internal Medicine*. 2015;54:2595-2597

Summary

7 Cases of Gastric Cancer Ovarian Metastasis

Keita SAKASHITA, Yasunori NISHIDA, Yuuki OKAWA,
 Tooru YAMADA, Sosuke SUMIKAWA,
 Kouji YAMAGUCHI, Tomohiro KIKKAWA,
 Kuniaki SASAKI, Hidehiko KITAGAMI,
 Takaya KUSUMI, Masao HOSOKAWA

Department of Surgery, Keiyukai Sapporo Hospital

In this report, we will review the clinical progress of cases in which ovarian metastasis was observed during the course of gastric cancer treatment. We report the cases of 7 patients in whom ovarian metastasis was detected and ovariectomy was carried out between January 2007 and September 2016. Three cases were synchronous and 4 were metachronous. The histological type in all cases was poorly differentiated adenocarcinoma. In the 3 synchronous cases, ovariectomy was performed, followed by adjuvant chemotherapy. In the other 4 cases, metachronous ovarian metastasis was detected in a CT scan 20 months to 107 months after surgery. In the latter 4 cases, metastasis was observed in no areas other than the ovaries, and ovariectomy was performed. The patients received adjuvant chemotherapy after surgery. All patients were still alive during the observation period, which ranged from 2 months to 111 months, and all 3 of the patients with synchronous disease who underwent resection and 2 of those with metachronous disease are still alive and have experienced no relapse to date.

For cases of gastric cancer, it is necessary to carry out a pelvic CT scan examination, regardless of the stage. With single organ metastasis to the ovaries, bilateral ovariectomy and postoperative adjuvant chemotherapy may improve the prognosis.

腹腔鏡下低位前方切除術後に発症した 5mmポートサイトヘルニアの2例

松井 博紀 横田 良一 河北 一誠 本間 友樹
細田 充主 田口 宏一

要 旨

腹腔鏡下手術の普及に伴いポートサイトヘルニアの報告は散見されるが5mmポートサイトでの発症は稀である。腹腔鏡下低位前方切除術後に5mmポートに発症したポートサイトヘルニアを2例経験した。その危険因子は、患者側因子としては腹壁が脆弱な高齢、女性、やせ型が、手術因子としては腹壁損傷の原因になり得る長時間手術、ポートサイトを利用したドレーン挿入、筋層が薄く腹圧のかかる下腹部や臍部周囲のポート位置が挙げられた。本症例を経験後当科で施行しているポートサイトヘルニア予防策も併せて報告する。

Key Words: ポートサイトヘルニア, 5mmポート

緒 言

腹腔鏡下手術の普及に伴いポートサイトヘルニアの報告は散見されるが、その多くは10mmもしくは12mmポートに生じている。今回腹腔鏡下低位前方切除術後に5mmポートに生じたポートサイトヘルニアを2例経験した。本邦で報告されている5mmポートサイトヘルニアについて検討するとともに、本症例を経験後当科で施行しているポートサイトヘルニア予防策について報告する。

症 例

症例1

患者: 83歳, 女性。
主訴: 黒色便
既往歴: 特記事項なし

現病歴: 黒色便を契機に下部消化管内視鏡検査を施行、上部直腸(Ra)に2型病変を認め、生検で高分化型腺癌の診断となった。

現症: 身長145cm, 体重38.2kg, BMI18.2。その他特記事項なし。

術前診断: 直腸癌(Ra, 2型, 40mm, cT3N0M0, cStageII(大腸癌規約・第8版))。

初回手術所見: 碎石位, 5ポートで腹腔鏡下低位前方切除術, D3郭清, 回腸双孔式ストーマ造設術を施行した。左下腹部の5mmポートから6.5mmマルチチャンネルドレーンを挿入しダグラス窩に留置した(図1)。手術時間は5時間42分であった。

術後経過: 術後4日目にダグラス窩ドレーンを抜去したが、その12時間後に左下腹部の疼痛と膨隆を認めた。造影CT検査を施行したところ左下腹部の5mmポートサイトから皮下へ小腸の脱出を認め(図2a)、ポートサイトヘルニアによる小腸嵌頓と診断して同日緊

砂川市立病院 消化器外科・乳腺外科・緩和ケア外科

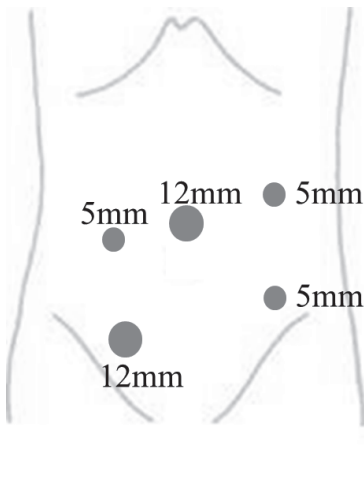


図1 腹腔鏡下低位前方切除術におけるポート配置
2症例ともに閉創時に左下腹部の5mmポート
からドレーンを挿入した。

急手術を施行した。

再手術所見：左下腹部のポートサイトの創を内側・外側へ延長すると暗赤色に変色した小腸が脱出していた。筋膜を切開して絞扼を解除後、壊死小腸を部分切除して再建し、層々に閉腹して手術を終了した。その後の経過は問題なく、ストーマ交換の手技を獲得し、初回手術後23日目、再手術後19日目に退院した。

症例2

患者：79歳、女性。

主訴：下血

既往歴：特記事項なし

現病歴：下血を契機に下部消化管内視鏡検査を施行、上部直腸(Ra)に0-IIa+IIc型病変を認め、生検で高分化型腺癌の診断となった。

現症：身長 156cm、体重 52.0kg、BMI 21.4。その他特記事項なし。

術前診断：直腸癌 (Ra, 0-II a+ II c, 20mm, cT1N0M0, cStageI (大腸癌規約・第8版))。

初回手術所見：砕石位、5ポートで腹腔鏡下低位前方切除術、D2郭清を施行、5mmポートから8mmマルチドレーンを挿入しダグラス窩に留置した(図1)。手術時間は3時間11分であった。

術後経過：術後6日目にダグラス窩ドレーンを抜去したがその際に大網が脱出したため手動的に還納した。

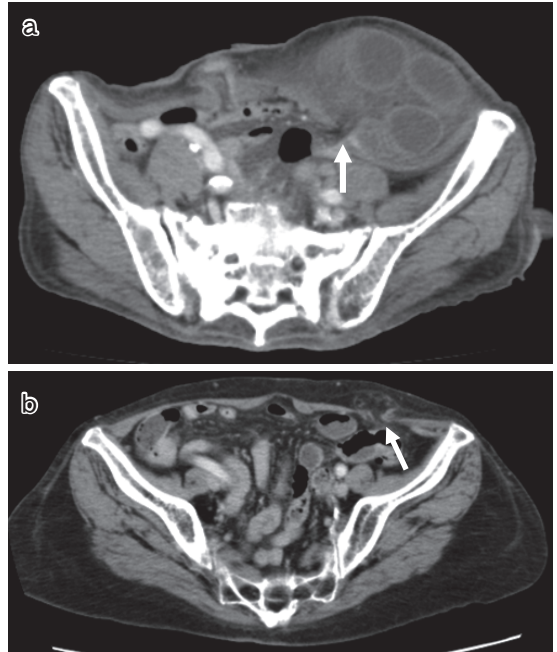


図2 造影CT所見

a) 症例1

左下腹部の5mmポートサイトから皮下へ小腸が脱出した(矢印)。

b) 症例2

左下腹部の5mmポートサイトから大網が脱出した(矢印)。

その後の経過は問題なく術後13日目に退院した。しかし退院後間欠的な下腹部痛が継続したため造影CT検査を施行したところ左下腹部の5mmポートサイトから皮下へ大網の脱出を認め(図2b)、ポートサイトヘルニアと診断してヘルニア修復術を施行した。

再手術所見：左下腹部のポートサイトの創を内側・外側へ延長してヘルニア門とヘルニア内容を同定した。ヘルニアの周囲を剥離して、大網を腹腔内へ還納、筋膜を縫合閉鎖した。術後経過は良好で術後4日目に退院した。退院後は腹痛の再燃なく経過している。

考 察

ポートサイトヘルニアの頻度は0.5～0.7%と比較的稀な合併症であるが、腹腔鏡手術の普及に伴いポートサイトヘルニアの報告例は散見される。しかしその大多数は10mmもしくは12mmポートに発症しており^[1,2]、5mmポートについてはポートサイトヘルニアの報告は少なく、5mmポート抜去部位の筋膜閉鎖は一

表1 5mmポートサイトヘルニア報告例のまとめ

著者	報告年	年齢	性別	BMI	術式	手術時間(分)	ポート位置	ドレーン
金光ら	2009	71	女	-	腹腔鏡下S状結腸切除術	-	左下腹部	有
王ら ^[8]	2009	68	女	17.8	腹腔鏡下低位前方切除術	-	左中腹部	無
玉木ら	2010	69	女	-	腹腔鏡下低位前方切除術	-	左下腹部	無
富永ら	2010	78	女	-	腹腔鏡下低位前方切除術	-	-	-
高橋ら ^[4]	2010	70	女	24.5	腹腔鏡下付属器摘出術	148	右下腹部	無
三上ら	2011	75	男	-	腹腔鏡下回盲部切除術	-	右下腹部	有
兵頭ら	2011	38	女	-	腹腔鏡下子宮筋腫核出術	221	右下腹部	有
大谷ら ^[5]	2011	86	女	21.1	腹腔鏡下右結腸切除術	-	右下腹部	有
井手ら ^[6]	2011	81	男	-	腹腔鏡下回盲部切除術	-	右側腹部	有
文元ら ^[7]	2012	91	女	-	腹腔鏡下S状結腸切除術	-	左下腹部	-
久保ら ^[8]	2012	63	女	18.4	腹腔鏡下横行結腸切除術	260	右下腹部	有
濱崎ら ^[9]	2012	64	女	-	腹腔鏡下S状結腸切除術	-	左下腹部	有
長谷川ら ^[10]	2014	76	男	-	腹腔鏡下回盲部切除術	-	左下腹部	-
若林ら ^[11]	2014	75	女	14.8	腹腔鏡下右半結腸切除術	161	右下腹部	有
永井ら ^[12]	2015	46	女	-	腹腔鏡下子宮全摘術	-	-	-
中堀ら ^[13]	2015	5か月	男	17.1	腹腔鏡下高位鎖肛根治術	135	左側腹部	無
赤澤ら ^[14]	2015	53	女	22.6	腹腔鏡下子宮全摘術	330	左下腹部	無
山口ら	2015	42	女	19	腹腔鏡下子宮筋腫・卵巣嚢腫摘出術	231	左下腹部	無
細野ら	2015	68	女	22.3	腹腔鏡下子宮全摘術	500	右下腹部	無
荻原ら ^[15]	2015	44	女	19.1	腹腔鏡下付属器摘出術	40	臍部	無
症例1	2017	83	女	18.2	腹腔鏡下低位前方切除術	342	左下腹部	有
症例2	2017	79	女	21.4	腹腔鏡下低位前方切除術	191	左下腹部	有

- : 報告なし

般的に施行されていない。

当科で2010年から2016年までに約1000例の腹腔鏡手術を施行し、2例のポートサイトヘルニアを経験したが、それらはいずれも直腸癌手術で5mmポートサイトが原因となっていた。また、医中誌で2009年から2016年の期間で「ポートサイトヘルニア」「5mmポート」で検索したところ会議録を含めて27例の報告があった^[3-15]。その報告の中で、年齢、性別、術式等の情報が得られたものおよび今回経験した2症例について表1にまとめた。

今回経験した2症例の共通点として、大腸癌手術、高齢女性、下腹部ポート、5mmポートからのドレーン留置などが挙げられる。表1から5mmポートサイトヘルニアの患者側危険因子としては、年齢、性別、BMIが挙げられる。年齢については22例中14例が65歳以上で、性別については22例中18例が女性であった。BMIについては12例のみ報告があったが、やせ型の症例が多い傾向であった。以上からは、高齢、女性、やせ型が患者側での危険因子と挙げられ、その原因は腹壁の脆弱性によるものと考えられた。手術危険因子としては、手術時間、ポート位置、ドレーン挿入の有無が挙げられる。手術時間については11例のみ明らかであるが、その中で10例が120分以上の比

較的長時間の手術であった。手術時間が長くなると手術操作による筋膜損傷が大きくなり、筋膜は徐々に開大して実際には5mmより大きな筋膜欠損となっていることが推測された。またポートサイトヘルニアが生じたポート位置については20例で報告があり、16例が下腹部から、残り4例が臍部周囲からの発症であった。腹圧がかかりやすい上に比較的筋層の薄い下腹部、臍部周囲が好発部位になりやすいと考えられた。ドレーン挿入の有無については18例で報告が得られ、10例にドレーン挿入がなされていた。その10例は今回報告した2例と同様にドレーンを挿入したポートサイトからドレーン抜去後にポートサイトヘルニアを認めた。ドレーン挿入によりポートサイトの筋膜欠損が開大するため、ポートサイトヘルニアの危険因子になると推測された。

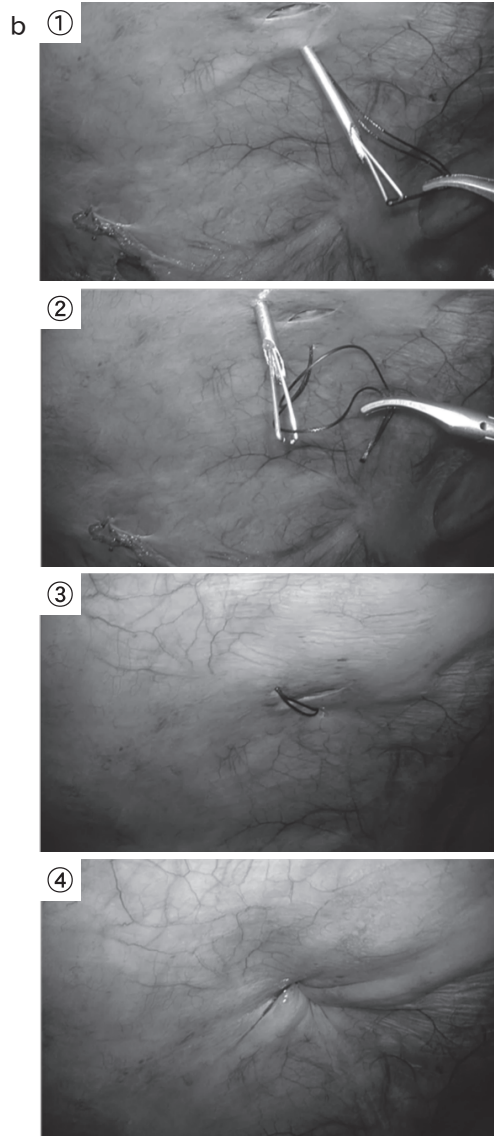
5mmポートサイトヘルニアは頻度としては低いものであるが、発症すると再手術を要する可能性が高く、腹腔鏡手術のメリットである低侵襲性を著しく損なうものであり、予防策を講じることが重要である。今回の症例を経験後に5mmポートサイトヘルニアの危険因子を検討し、高齢者、やせ型、女性、長時間(概ね2時間以上の)手術の症例については下腹部および臍部周囲の5mmポートサイトも筋膜、腹膜を一



図3 予防策

- a) スーチャングラスパー
 b) スーチャングラスパーを用いた5mmポートサイト閉鎖2-0吸収糸を把持したスーチャングラスパーでポートサイト近傍の筋膜および腹膜を穿刺し2-0吸収糸を腹腔内に留置する。スーチャングラスパーで先に穿刺した部位の対側で筋膜および腹膜を穿刺し腹腔内に留置した2-0吸収糸を回収する。2-0吸収糸を皮下で結紮してポートサイトを閉鎖する。

層に皮下で縫合閉鎖することを当科での基本方針とした。12mmポートサイトは以前より直視下に縫合していたが、5mmポート創は視野が悪く直視下での縫合閉鎖は困難である。その工夫については直針を用いる方法、サーフロー針とループ針糸を用いた方法^[3,10]、エンドクローズ™(コヴィディエン)やデシャンという器具を使用した方法^[4,14]などがある。以上の方法の中で直針を用いる方法が最も安価であるが、腹腔内へ直針を挿入する際はその挿入長が長く副損傷の危険性が高い。また腹腔内から外へ直針を出す際はその取り回しに技術を要する。そのため当科では、より操作が簡便なスーチャングラスパー™(JSS)と2-0吸収糸を用いて筋膜と腹膜を縫合閉鎖している。この方法では腹腔内への針の挿入長が短く副損傷の危険性が低い。注意点としては縫合する組織量が多いと術後疼痛が強くなるため、片側約1cm以内に止めるようにしている(図3)。先に述べたようにドレーン挿入もポートサイトヘルニアの危険因子になると推測される。今回報告した2例を含め従来のドレーン挿入は左下腹部の5mmポートから鉗子を挿入して先端を右下腹部の12mmポートから出し、その鉗子でドレーンを把持して腹腔内に誘導するという方法で行っていた。ポートは腹壁に対して垂直に挿入しているため、この方法だとドレーンが筋膜を貫通する部位と腹膜を貫通する部位が垂直の関係となる。そこでドレーンを挿入する場



合は上記の方法でポートサイトの筋膜、腹膜を閉鎖した後、留置方向へ腹壁を斜めに穿刺してドレーンを挿入している(図4)。この方法ではドレーンが筋膜を貫通する部位と腹膜を貫通する部位にずれが生じるため、ポートサイトヘルニアは起こりにくくなると予想される。これらの方法を用いて以後は、今のところポートサイトヘルニアの発症は認めていない。

腹腔鏡下低位前方切除術後に5mmポートに発症したポートサイトヘルニアを2例経験した。その危険因子は、患者側因子としては腹壁が脆弱な高齢、女性、やせ型が、手術因子としては腹壁損傷の原因になり得る長時間手術、ポートサイトを利用したドレーン挿

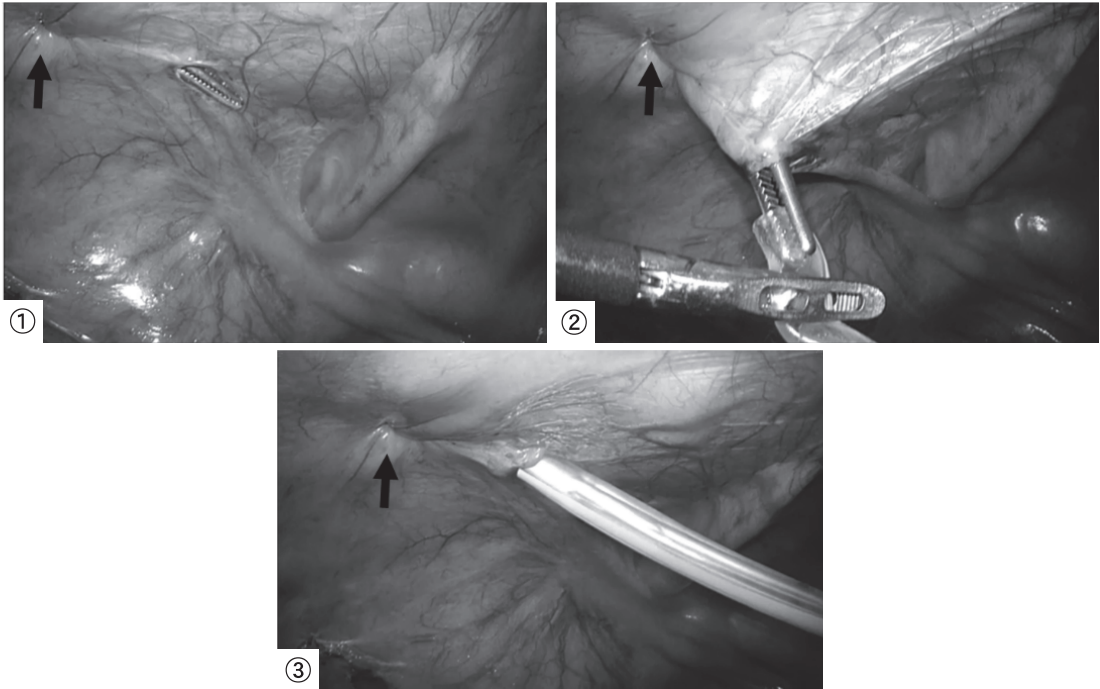


図4 ドレーン挿入法

黒矢印：左下腹部5mmポートサイト閉鎖部位。5mmポートサイトを閉鎖後、別のルートで筋膜および腹膜をペアン鉗子で穿破した後に右下腹部12mmポートサイトから挿入したドレーンを回収する。

入、筋層が薄く腹圧のかかる下腹部や臍部周囲のポート位置が挙げられた。これらの危険因子に対して複合的な予防策を講じることでポートサイトヘルニアは予防しうる合併症であると考えられた。

文 献

- 1) Swank HA, Mulder IM, la Chapelle CF, et al. Systematic review of trocar-site hernia. Br J Surg 2012 ; 99 : 315-323
- 2) Owens M, Barry M, Janjua AZ, et al. A systematic review of laparoscopic port site hernias in gastrointestinal surgery. Surgeon 2011 ; 9 : 218-224
- 3) 王 孔志, 岡田敏弘, 鈴木和夫, 他. 腹腔鏡補助下低位前方切除術後に発症した5mmポートサイトヘルニアの1例. 日臨外会誌 2009 ; 70 : 1884-1889
- 4) 高橋知昭, 大隅大介, 岡本修平, 他. 腹腔鏡下付属器摘出術後に発症した5mmポートサイトヘルニアの1例. 日産婦内視鏡会誌 2010 ; 26 : 378-382
- 5) 大谷 剛, 石村 健, 若林久男. 腹腔鏡下結腸切除術後に5mmポート孔より生じたポートサイトヘルニアの1例. 日臨外会誌 2011 ; 72 : 2964-2967
- 6) 井出貴雄, 鮫島隆一郎, 酒井 正, 他. 腹腔鏡下手術後ドレーン抜去孔に発生した5mmポートサイトヘルニア嵌頓の1例. 外科 2011 ; 73 : 1237-1240
- 7) 文元雄一, 五味久仁子, 中川 朋, 他. 腹腔鏡補助下S状結腸切除術後に発症した5mmポートサイトヘルニアの1例. 手術 2012 ; 66 : 237-240
- 8) 久保孝文, 岡 智, 佃 和憲, 他. 腹腔鏡下結腸切除術後の細径ポートサイトにヘルニア嵌頓を発症した1例. 日腹部救急医会誌 2012 ; 32 : 827-831
- 9) 濱崎景子, 福岡秀敏, 石川 啓, 他. 腹腔鏡下S状結腸切除後に発症した5mmポートサイトヘル

ニアの1例. 佐世保病紀 2012 ; 38 : 21-24

- 10) 長谷川寛. 腹腔鏡補助下結腸切除術後に発症したポートサイトヘルニアの3例. 日外科系連会誌 2014 ; 39 : 144-150
- 11) 若林正和, 河野 悟, 相崎一雄. 腹腔鏡下結腸切除後に腹壁外に腸管脱出嵌頓をきたした5mmポートサイトヘルニアの1例. 日腹部救急医学会誌 2014 ; 34 : 1241-1244
- 12) 永井 崇, 佐柄祐介, 田中幸子, 他. 腹腔鏡下子宮全摘術(TLH)後に5mmポート孔に発症したポートサイトヘルニアの1例. 神奈川産婦会誌 2015 ; 51 : 186-189
- 13) 中堀亮一, 岩中 剛, 伊崎智子, 他. 腹腔鏡補助下高位鎖肛根治手術時の5mmポートサイトヘルニアの1乳児例. 日小外会誌 2015 ; 51 : 87-90
- 14) 赤澤宗俊, 横山幹文, 妹尾大作, 他. 腹腔鏡下子宮全摘術の術後3日目に発症した5mmポートサイトヘルニアの1例. 現代産婦人科 2015 ; 63 : 287-290
- 15) 荻原聖子, 由井瞳子, 小堀宏之. 腹腔鏡下付属器摘出術後に発症した臍部5mmポートサイト大網ヘルニアの1例. 日産婦内視鏡会誌 2015 ; 31 : 214-217

Summary

RISK FACTORS AND METHODS FOR PREVENTION OF 5mm PORT-SITE HERNIA AFTER LAPAROSCOPIC LOW ANTERIOR RESECTION.

Hiroki MATSUI, Ryoichi YOKOTA, Issei KAWAKITA,
Tomoki HOMMA, Mitsuchika HOSODA
and Koichi TAGUCHI.

Department of Gastroenterological Surgery, Breast Surgery,
Palliative Care Surgery, Sunagawa City Medical Center.

Although several cases of port-site hernia have been reported with the increase in laparoscopic surgery, occurrence at the 5mm port site is rare. Case 1: An 83-year-old female had a laparoscopic low anterior resection. A drain was inserted through the left lower 5mm port site. She complained of left lower abdominal swelling

and pain 12 hours after drain removal. CT revealed an incarcerated hernia of the small intestine and emergency surgery was performed. Case 2: A 79-year-old female had a laparoscopic low anterior resection. She had intermittent pain in the left lower abdominal quadrant after discharge. CT revealed a 5mm port-site hernia and surgery was performed. We examine the risk factors and report a new suturing method to prevent 5mm port-site hernia.

膵頭十二指腸切除後の完全膵液外瘻に対し 瘻孔空腸吻合が奏功した1例

深作 慶友 福島 剛 安念 和哉 許 理威

要 旨

膵頭十二指腸切除後の膵液瘻発症率は19～27%と高く、多くは保存的治療により治癒するが、難治性膵液瘻は外科的再建が必要となることもある。症例は69歳、女性。十二指腸乳頭部癌の診断で亜全胃温存膵頭十二指腸切除を施行した。再建はChild変法で施行し、5fr膵管チューブを胆管空腸吻合部より経肝的に腹腔外に誘導し完全外瘻とした。術後6日目より発熱を認め、CTで膵液瘻と診断した。保存的治療に反応し、ドレーンからの排液減少を認めたため、膵液瘻は改善傾向と判断し、術後21日目に膵管チューブを抜去した。術後26日目、ドレーン排液の性状が透明となり、ドレーン造影では膵管が明瞭に造影されるも消化管が造影されず完全膵液外瘻が形成されていた。完全な瘻孔形成を待って術後150日目に瘻孔空腸吻合を施行し治癒を得た。膵頭十二指腸切除後の完全膵液外瘻に対する瘻孔空腸吻合は、術中・術後合併症が少なく有用である。

Key Words：膵頭十二指腸切除，膵液瘻，瘻孔空腸吻合

緒 言

膵頭十二指腸切除後の膵液瘻の多くは保存的治療により治癒が期待できるが、難治性膵液瘻となった場合は治療に苦慮する。今回、術後完全膵液外瘻を発症した症例に対し、カテーテルを主膵管内に留置し、膵管経皮外瘻化した後に瘻孔空腸吻合を施行し内瘻化に成功した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：69歳、女性
主訴：上腹部痛
既往歴：子宮筋腫、虫垂炎、高血圧
現病歴：上記主訴で近医を受診し、腹部エコー検査で

胆管拡張を認め当院紹介、精査で十二指腸乳頭部癌の診断となり、手術目的に当科紹介となった。

治療経過：亜全胃温存膵頭十二指腸切除を施行した。再建はChild変法で行い、膵空腸吻合は膵管空腸全層縫合+柿田式膵空腸密着縫合を施行、5fr膵管チューブと膵管を結紮した完全外瘻として胆管空腸吻合部より経肝的に腹腔外へ誘導した。病理結果はA, exposed protruded type, 30×22mm, tub1-tub2, pT1b, int, INF β, ly2, v0, ne0, pN0, pHM0, pPM0, pEM0, pPV0, pA0, pStage IA (胆道癌取扱い規約 第6版)であった。術後6日目、発熱とともに膵空腸吻合部前面に留置したペンローズドレーンより粘稠な膿性排液を認め、造影CTで膵空腸吻合部背側の膿瘍形成を確認し膵液瘻 (ISGPF Grade B) と診断した (図1)。膵管チューブからの膵液流出は150～200ml/日であり膵液ドレナー

市立千歳市民病院 外科

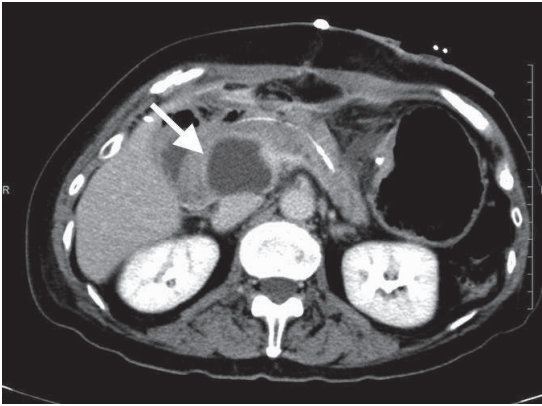


図1 術後6日目腹部造影CT
膵空腸吻合部背側に膿瘍(矢印)を認める。

ジは良好と判断し、膿瘍に対して保存的抗菌療法を開始した。解熱傾向、炎症反応低下を認め、術後13日目に吻合部前面に留置したドレーンをネラトンカテーテルに入れ替え洗浄を開始した。以後、全身状態は良好に経過し、血液検査上も白血球の増多・左方移動の所見は認めず、炎症所見も改善した。ネラトンカテーテルからの排膿も減少し、膵液瘻は改善傾向と判断し、術後21日目に膵管チューブを抜去した。その後、カテーテルを徐々に浅くしたところ、術後26日目よりカテーテルからの排液が透明に変化し、排液内アミラーゼは70877IU/Lと高値であった。同日施行した造影CTでは、膵空腸吻合部背側の膿瘍は縮小・改善を認めた(図2a)が、その後に施行したネラトンカテーテルからのX線透視下造影では主膵管が描出されるも挙上空腸は一切描出されず、完全膵液外瘻が形成されていた(図2b)。全身状態は安定しており、カテーテルからの膵液ドレナージも250～300ml/日と良好であったため、再建は瘻孔の完全な形成を待ち行う方針として、カテーテル刺入部周囲の皮膚保護目的にフランジによるパウチングを開始した。経過中に肝機能障害を認めたが、保存的に寛解し、術後58日目に一時退院となった。術後78日目にネラトンカテーテルを8fr尿管皮膚瘻カテーテルに入れ替え、主膵管へのチューピングに成功した。瘻孔の完全な形成を待ち、術後150日目に再建手術を施行した。

再手術所見：初回手術創に沿って開腹し、癒着を剥離、8fr尿管皮膚瘻カテーテルによる瘻孔を確認した。瘻孔を全周性に剥離、血管テープで確保した後、腹壁直下で瘻孔を切離した。膵空腸吻合部への到達は困難

であり、膵管に挿入されたカテーテルを瘻孔切離部より3cmで切離し、小孔を開けロストチューブとして利用した。初回手術時のBraun吻合部より30cm肛門側の空腸を挙上し、5mmの小孔を開け、カテーテルを挿入した後、瘻孔と空腸全層を全周性に4-0PDSで8針縫合(図3a)、さらに瘻孔周囲の結合織と空腸漿膜を6針縫合して終了した(図3b)。手術時間81分、出血10ml。

術後経過：術後創感染を認めたが保存的に軽快した。術後13日目の腹部X線写真でロストチューブの逸脱を確認でき、術後28日目に退院となった。現在、術後1年を経過し膵液瘻再発なく、残膵萎縮・残膵主膵管の拡張も認めず経過しており、瘻孔は良好に開存していると判断している。

考 察

本邦における膵頭十二指腸切除後の在院死亡率は2.88%と低値であるが、合併症率は41.56%と依然として高値である^[1]。特に膵液瘻の発症頻度は19～27%と依然として高く^[1-3]、多くは保存的治療により治癒が期待できるが、仮性動脈瘤破裂など致命的な合併症をきたす可能性もある。また、膵液の流出経路が瘻孔以外にない完全膵液外瘻となった場合、保存的治療による治癒は困難であり、観血的治療の適応となる^[4]。また、近年ではinterventional radiology (IVR) による治療報告も多く認められている^[5,6]。

完全膵液外瘻の発症原因は、膵管チューブ抜去時の腸管吻合部の破綻、吻合部腸管側の粘膜増生による流出路閉鎖が考えられる^[5]。本症例でも、吻合部背側の膵液瘻に起因した膿瘍形成による炎症で、膵管空腸吻合部の瘻孔形成が不十分であったと考えられる。その状態で膵管チューブを抜去したため本来の空腸への流出経路が完全閉鎖してしまい、膿瘍腔からの完全膵液外瘻が形成されたものと考えられた。

完全膵液外瘻に対する観血的治療法として、①内瘻造設術(瘻孔胃、瘻孔空腸吻合)②膵管消化管吻合術(膵管空腸吻合)③膵切除術がある。①は手術手技が他の2つに比べ簡便であるものの、瘻孔内腔には上皮が存在しないため癒痕狭窄を来す可能性あり、瘻孔が脆弱であれば瘻孔の破綻をきたし再発の可能性もある。②は膵管と腸管を再度吻合するため再発や狭窄の可能性は①に比べ低いものの高度癒着に伴う手術手技の高度化が考えられ手術侵襲が大きくなる可能性も

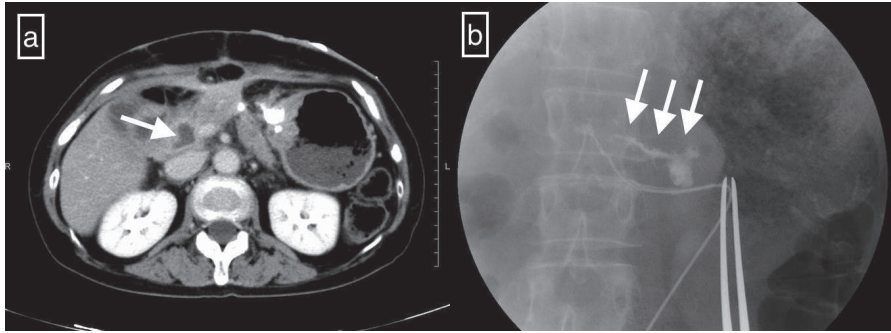


図2 術後26日目画像所見

- a. 腹部造影CT：空空腸吻合部背側の膿瘍（矢印）は縮小している。
- b. ドレーン造影：主膵管が造影される（矢印）が、挙上空腸管内は描出されず。

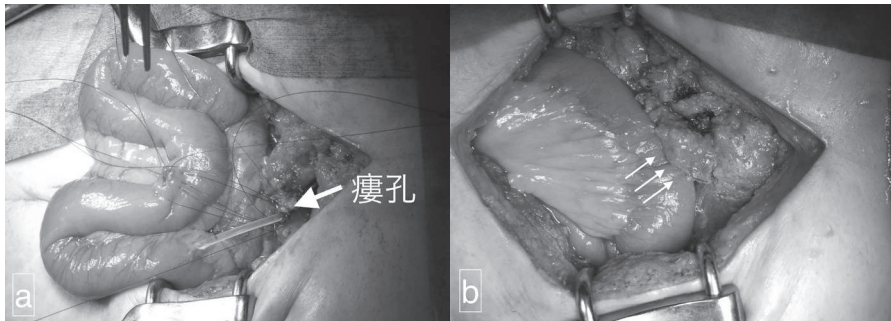


図3 再手術所見

- a. 瘻孔空腸吻合前。腹壁直下でチューブを切離し、瘻孔と再建空腸に縫糸系をかけた状態。
- b. 瘻孔空腸吻合後。矢印：瘻孔空腸吻合部。

ある。③は膵全摘に伴う患者ADL低下や、近年の膵液瘻に対する治療法の改善を考慮すると実際的ではないと考える [7]。また④IVRによる治療法は、X線透視下、超音波内視鏡下、エコー下による膵瘻管からドレナージ腸管への穿刺が必要であり、瘻孔に接している腸管の確認が必須で、観血的治療に比べ低侵襲ではあるものの誤穿刺による腸管穿孔や血管損傷、瘻孔の破綻などの合併症が起きる可能性もある [5]。本症例ではエコー下でのドレナージ腸管の把握が困難であったこと、瘻孔直下に門脈が存在していたこと、IVRの設備や経験が乏しかったことからIVRは困難と判断、また、患者本人の当院での治療希望もあったため観血的治療の中でも安全性の高い瘻孔空腸吻合を選択した。その場合でも腹腔内癒着の程度や瘻孔の脆弱性を見極めつつ手術法を検討していくことが肝要である。術式として①を選択した場合、Shibuyaらは瘻孔と空腸を皮下レベルで吻合し比較的容易に手術を施行できたことを報告している [8] が、瘻孔が膵断端から皮下まで

と長い場合、前述の狭窄や再燃の可能性があり、本来的には可能な限り周囲組織の癒着を切除し瘻孔を短く切除することで狭窄や再燃を予防する必要がある [9]。本症例では、手術の安全性を考慮し、できる限り癒着剥離を簡便にするために腹壁直下で瘻孔を切離し再建しているが、術中の他臓器損傷もなく、術後経過の中でも狭窄や再燃を来さずに経過しており、必ずしも瘻孔を短くする必要はないものと考えられた。観血的治療の至適時期に関しては、少なくとも瘻孔が消化管との吻合に耐え得るほど線維性に完成されていることが必要のため、膵液瘻発症から1～7ヶ月程度の間隔をあけると報告が散見され [10-12]、本症例では、全身状態・栄養状態が改善を待って、瘻孔が完全に形成されたと判断された初回手術後5ヶ月で再建手術を施行した。

膵頭十二指腸切除後の難治性膵液瘻に対する観血的治療の報告は少なく、医学中央雑誌で「難治性」「膵液瘻」「膵頭十二指腸切除」をキーワードとして1990

表1 本邦での膵頭十二指腸切除術後の完全膵液外瘻に対する治療報告

Author	Year	Age	Sex	Primary disease	Reconstruction	Time to reconstruction
渋谷	2016	65	女	下部胆管癌	超音波内視鏡下	4ヶ月
井上	2015	65	男	膵癌	超音波内視鏡下	1ヶ月
濱	2011	80	女	下部胆管癌	減圧チューブ挿入	1ヶ月
清田	2010	80	女	十二指腸乳頭部癌	超音波下	9ヶ月
渋谷	2010	77	女	膵IPMN	X線透視下	不明
皆川	2009	62	男	十二指腸癌	内視鏡下	6ヶ月
塚原	2008	71	男	胆管細胞癌	膵空腸吻合	7ヶ月
塚原	2008	65	男	胆嚢癌	膵空腸吻合	5ヶ月
瀬尾	2005	64	女	十二指腸乳頭部癌	ドレナージのみ	再建なし
清水	2005	78	女	胆管癌	超音波下	3ヶ月
清水	2005	62	男	胆管癌	超音波下	3ヶ月
Shibuya	2004	74	男	十二指腸乳頭部癌	瘻孔空腸吻合	5ヶ月
Shibuya	2004	74	女	下部胆管癌	瘻孔空腸吻合	12ヶ月
鬼頭	2002	54	男	下部胆管癌	内視鏡下	不明
児玉	2001	43	男	膵IPMN	内視鏡下	不明
太田	1999	55	男	胆嚢癌	X線透視下	不明
塩竈	1995	50	男	中部胆管癌	瘻孔空腸吻合	2ヶ月
山本	1993	76	男	下部胆管癌	瘻孔空腸吻合	2ヶ月
太田	1990	39	女	膵内分泌腫瘍	X線透視下	不明
自験例	2018	69	女	十二指腸乳頭部癌	瘻孔空腸吻合	5ヶ月

年より2018年まで検索すると膵頭十二指腸切除後の完全膵液外瘻に対する治療例は19例で観血的治療報告は7例(36.6%)であった。そのうち4例が瘻孔空腸吻合による再建を施行されて治癒している(表1)^{[8][12-15]}。

結 語

膵液瘻の多くは保存的治療が可能であるが、消化管との交通が途絶した完全膵液外瘻に対しては、観血的治療やIVRが必要となることがある。瘻孔が完全に形成された状態での瘻孔空腸吻合は他臓器損傷の可能性も少なく比較的安全に施行でき、治療法の一つとして有用である。

文 献

- 1) Aoki S, Miyata H, Konno H, et al: Risk factors of serious postoperative complications after pancreaticoduodenectomy and risk calculators for predicting postoperative complications: a nationwide study of 17,564 patients in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 243-251
- 2) Pulvirenti A, Marchegiani G, Pea A, et al: Clinical Implications of the 2016 International Study Group on Pancreatic Surgery Definition and Grading of Postoperative Pancreatic Fistula on 775 Consecutive Pancreatic Resections. *Ann Surg* 2017
- 3) Umezaki N, Hashimoto D, Nakagawa S, et al: Number of acinar cells at the pancreatic stump predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surg Today* 2018; 48: 790-795
- 4) Howard T. J, Stonerock C. E, Sarkar J, et al: Contemporary treatment strategies for external pancreatic fistulas. *Surgery* 1998; 124: 627-632; discussion 632-623
- 5) 清水 貞利, 堀井 勝彦, 松山 光春他: 超音波誘導下内瘻術が奏効した膵頭十二指腸切除後の膵液瘻の2例. *日臨外会誌* 2005; 66: 182-186
- 6) 井上 立崇, 仲程 純, 岩井 輝他: 超音波内視鏡下に胃との内瘻術を行った術後膵瘻の1例. *日臨外会誌* 2015; 76: 1182-1186
- 7) Buchler M. W, Wagner M, Schmied B. M, et al 他: Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003; 138: 1310-1314; discussion 1315
- 8) Shibuya Tetsuo, Shioya Takeshi, Kokuma Masayuki, et al: Cure of intractable pancreatic fistula by subcutaneous fistulojejunostomy. *Journal of Gastroenterology* 2004; 39: 162-167
- 9) 宮崎 耕治: 難治性膵瘻の外科治療. *臨外* 1997; 52: 483-486
- 10) Alexakis N, Sutton R, Neoptolemos J. P.: Surgical

treatment of pancreatic fistula. Dig Surg 2004; 21: 262-274

- 11) Bassi C, Butturini G, Salvia R, et al: A single-institution experience with fistulojejunostomy for external pancreatic fistulas. Am J Surg 2000; 179: 203-206
- 12) 塚原 哲夫, 磯谷 正敏, 原田 徹他: 手術にて治癒した術後難治性膵液瘻の4例. 日臨外会誌 2008; 69: 2975-2979
- 13) 濱 直樹, 柏崎 正樹, 飛鳥井 慶他: 難治性膵液瘻に局所麻酔下挙上空腸内減圧チューブ挿入が著効した1例. 癌と化療 2011; 38: 2027-2029
- 14) 塩竈 利昭, 福井 洋, 鶴長 泰隆他: 膵瘻管空腸吻合術により治癒した膵頭十二指腸切除術後難治性膵液瘻の1例. 日消外会誌 1995; 28: 1858-1861
- 15) 山本 宏明, 雄谷 義太郎, 佐藤 有三他: 瘻管空腸吻合物にて治癒せしめた膵頭十二指腸切除後の難治性膵液瘻の1例. 日臨外会誌 1993; 54: 761-765

after the initial surgery due to the need to wait for complete fistula formation, and the patient was cured. Postoperative pancreatic fistula with PD remains a common complication (the incidence rate is 19~27%) and some cases require surgical treatment. Reconstruction by fistulojejunostomy as in this case is useful because there are few intraoperative and postoperative complications.

Summary

Treatment of intractable external pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy by fistulojejunostomy.

Yasutomo Fukasaku, Tsuyoshi Fukushima, Kazuya Annen,
Khor Lee Wee

Department of Surgery, Chitose City Hospital

A 69-year-old female diagnosed with ampullary adenocarcinoma and underwent subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy (PD) in which the reconstructive procedure of Child was used and an external pancreatic stent was placed. On postoperative day 6, she developed a pancreatic fistula with an intraperitoneal abscess revealed by CT scan. She responded to conservative antimicrobial therapy and percutaneous drainage and her general condition improved. The external pancreatic stent was removed on the 21st postoperative day. Five days after the external stent removal, discharge of the intraperitoneal drain became transparent and percutaneous fistulography revealed an external pancreatic fistula. We performed reconstructive surgery by fistulojejunostomy 150 days

腹腔鏡下に診断治療した 特徴的なCT所見を認めた虫垂粘液囊腫軸捻転の1例

武田 智宏¹⁾ 齊藤 琢巳¹⁾ 室田 千晶¹⁾ 長尾 知哉²⁾
城田 誠¹⁾ 紀野 泰久¹⁾ 小谷 裕美³⁾

要 旨

虫垂粘液囊腫軸捻転は稀な疾患である。今回、腹腔鏡下に診断し手術を行った1例を経験した。症例は45歳、女性。心窩部痛を主訴に受診し、精査で虫垂腫瘍が疑われ入院となった。入院後、右下腹部痛が出現し増悪したため、緊急手術を施行した。腹腔鏡下に観察すると著明に腫大した虫垂を認め、虫垂は根部で軸捻転していた。腫大した虫垂を体腔外へ誘導し、軸捻転を解除した後に虫垂を切除した。摘出標本では虫垂内腔は黄色透明ゼリー状の粘液が充満しており、粘膜は壊死していた。病理組織学的所見は虫垂捻転症による循環障害を呈していた。腫瘍性ないし悪性所見は認めず、虫垂粘液囊腫軸捻転と診断した。腹部造影CT検査での特徴的所見は術前診断に有用となり得ると考えられた。

Key Words: 虫垂粘液囊腫, 虫垂捻転症, 腹腔鏡手術

はじめに

虫垂粘液囊腫軸捻転は稀な疾患であり、術前診断は困難とされている。今回、腹部CT検査で特徴的画像所見を呈し、腹腔鏡下に診断し手術を行った虫垂粘液囊腫軸捻転の1例を経験したので報告する。

症 例

45歳、女性

主訴：心窩部痛

既往歴：特記なし

現病歴：2日前からの心窩部痛で当院受診。腹部CT

札幌徳洲会病院 外科¹⁾

札幌徳洲会病院 外科・乳腺外科²⁾

新札幌豊和会病院 総合診療科³⁾

検査で嚢胞性に腫大した虫垂を認め、虫垂腫瘍を疑い精査加療目的に入院となった。

現症：発熱なし。心窩部に圧痛を認めたが右下腹部に圧痛は認めなかった。

血液生化学検査：WBC 8300/μl, CRP 0.43mg/dlと軽度の炎症反応高値を認めるのみであった。CEAとCA19-9の上昇は認めなかった。

腹部超音波検査：子宮右側に嚢胞性病変(37×98mm)を認めた。

腹部造影CT検査：骨盤内に液体貯留を伴う嚢胞性病変を認めた。虫垂は根部付近で渦巻き状の像を呈しており、嚢胞性病変に連続していた。虫垂壁の造影不良所見は認めなかった(図1)。

下部消化管内視鏡検査：虫垂入口部の粘膜面に有意な所見は認めなかった。

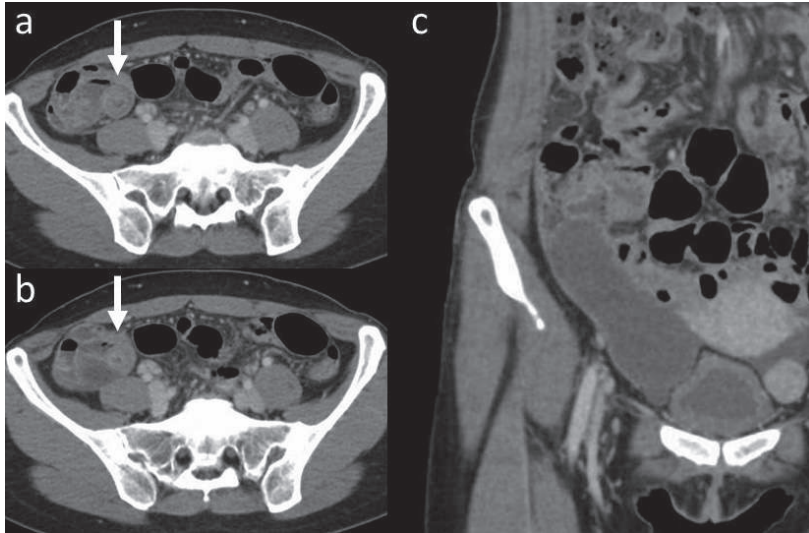


図1 腹部CT

- a) b) 虫垂は嚢胞性に腫大し、根部付近で渦巻き状を呈していた(矢印)。
c) 骨盤内に内腔に液体貯留を伴う嚢胞性病変を認めた。

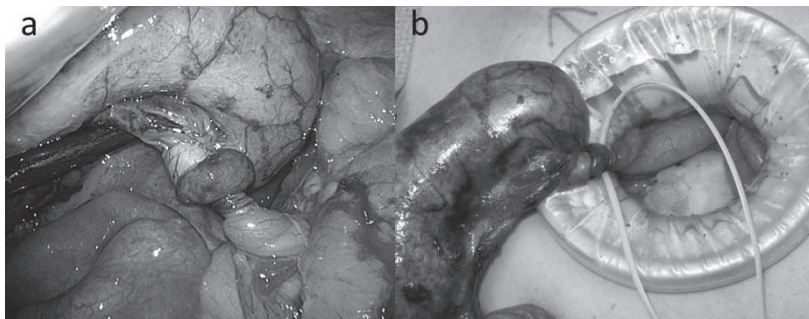


図2 術中所見

- a) 虫垂根部は虫垂間膜を巻き込んで捻転していた。
b) 虫垂は著明に腫大し根部は時計回りに1440°捻転していた。

入院後経過：第2病日に右下腹部痛が出現し増悪したため、第3病日に緊急手術を施行した。

手術所見：臍部を小切開し気腹。腹腔内を観察すると右下腹部に鬱血し腫大した虫垂を確認、周囲との膜性癒着を認めた。恥骨上と左下腹部にそれぞれ5mmポートを挿入し癒着を剥離しさらに観察すると、虫垂は根部で軸捻転していた。虫垂腫瘍の可能性も考え体腔外で虫垂を切除する方針とし、臍小切開を広げmoving window法にて虫垂を体外に授動した。虫垂は時計回りに1440°軸捻転しており、軸捻転を解除した後に虫垂切除術を行った(図2)。

摘出標本所見：虫垂内腔は黄色透明ゼリー状の粘液が

充満していた。粘膜は変色し壊死所見を呈していた(図3)。

病理組織学的所見：上皮成分は脱落し、虫垂捻転による循環障害を呈していた。腫瘍性ないし悪性所見は認めず、虫垂粘液嚢腫(過形成)の診断であった(図4)。術後経過：経過問題なく術後3日目に退院となった。

考 察

虫垂粘液嚢腫は虫垂の内腔が粘液貯留により拡張し、腫瘤を形成した状態であり、本邦において虫垂切除例の0.08-4.1%と比較的稀な疾患である^[1]。病理組織学的には非腫瘍性の粘液貯留と腫瘍性の粘液嚢

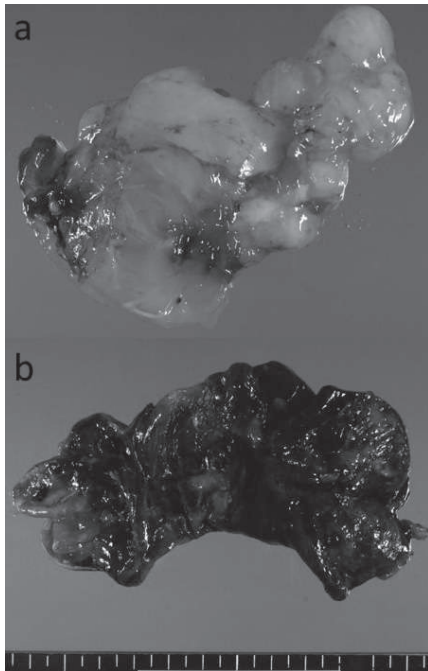


図3 摘出標本

- a) 虫垂内腔は黄色透明ゼリー状の粘液が充満していた。
b) 虫垂粘膜は変色し、壊死所見を認めた。

胞腺腫および粘液嚢胞腺癌に分類されていたが、大腸癌取扱い規約第8版において低異型度虫垂粘液性腫瘍 (Low-grade appendiceal mucinous neoplasm, 以下LAMN) が新たに分類された。LAMNは、粘液嚢胞腺腫の大部分と粘液嚢胞腺癌の一部が該当するとされ^[2]、腹膜偽粘液腫の原因となりうることからborderline malignancyに相当する腫瘍と認識されつつある^[3,4]。

虫垂粘液嚢腫軸捻転は虫垂粘液嚢腫と虫垂捻転症が併存した極めて稀な疾患で、本邦では1957年に椎谷らによって初めて報告された^[5]。青木らによる会議録を除く本邦16症例の集計では、術前に軸捻転を診断できていたのは16症例中1症例のみであり、超音波カラードップラーによる病変部の血流不全を根拠に軸捻転を診断していた^[6,7]。医学中央雑誌webで「虫垂粘液嚢腫」「捻転」をキーワードに検索すると、青木らの報告後では会議録を除き3例の報告例があったが、いずれも術前診断には至っていなかった^[4,8,9]。虫垂捻転症ではCT検査における虫垂の拡張所見とそれに続く嚢状の像が診断に有用との報告もあるが^[10]、術前診断は困難であると言えるだろう。本症例でも術

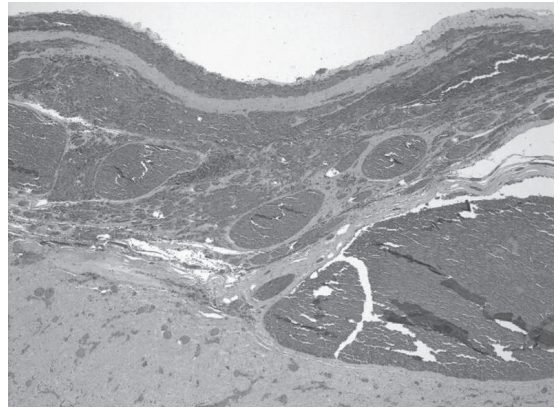


図4 病理組織所見 (HE×20)

上皮成分は脱落し、虫垂捻転による循環障害を呈していた。腫瘍性ないし悪性所見は認めず、虫垂粘液嚢腫と診断した。

前に診断することはできなかったが、CT検査で虫垂が根部で渦巻き状の像を呈していた。これは術中所見で虫垂根部が1440°捻転していた所見と一致していたと考えられる。CT検査での虫垂に連続する渦巻き状の像は虫垂捻転症の術前診断に非常に有用な所見と考えた。

本症例では腹腔鏡下に診断および手術を行った。軸捻転の診断は腹腔鏡下に可能であったが、背景に虫垂腫瘍が存在すると考え、術中損傷や穿孔などを避けるため愛護的に手術操作を行う必要から体腔外で残りの手術操作を施行した。近年、虫垂腫瘍に対する腹腔鏡下手術の報告も増加しており、虫垂粘液嚢腫軸捻転に対しても腹腔鏡下手術が増加することが予想される。利点としては、従来の開腹手術に比べ虫垂を含めた広い範囲の観察が可能で、右付属器など他臓器の疾患との鑑別を行える点がある^[11]。しかし、腹膜偽粘液腫の原因となり得るかどうかは摘出後の病理組織所見によることから、手術操作では体腔内での虫垂穿孔をきたさないことが最も重要である。

結 語

虫垂粘液嚢腫軸捻転の1例を経験した。CT検査での虫垂に連続する渦巻き状の像は虫垂捻転症の診断に有用であると思われた。また、腹腔鏡手術は有用であるが、虫垂穿孔をきたさないような愛護的操作や配慮が重要である。

文 献

- 1) 綿貫 詰, 虫垂. 現代外科学大系 36B, 東京: 中山書店; 1970: 212-293
- 2) 大腸癌研究会 編: 大腸癌取扱い規約. 第8版, 東京: 金原出版; 2013: 61
- 3) 代市拓也, 奥野厚志, 若林康夫, 他. Low-grade appendiceal mucinous neoplasm の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2014; 75: 707-710
- 4) 牛田雄太, 平松聖史, 関 崇, 他. 捻転をきたしたLow-grade appendiceal mucinous neoplasm の1例. 日本腹部救急医学会雑誌 2016; 36: 1103-1106
- 5) 椎谷龍彦, 勝井哲三, 平田保. 粘液嚢腫を伴える虫垂軸捻転症の1例. 臨床外科 1957; 12: 529-533
- 6) 青木裕一, 栗原克己, 芝雅美, 他. 急性腹症で発症した虫垂粘液嚢腫軸捻の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2016; 77: 2743-2747
- 7) 楊知明, 岡村隆仁, 東山元臣, 他. 妊娠中に発症した虫垂粘液嚢腫軸捻の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2011; 72: 1479-1483
- 8) 野々村遼, 木戸川秀生, 上原智仁, 他. 捻転を契機に診断された低異型度虫垂粘液性腫瘍の1例. 日本腹部救急医学会雑誌 2017; 37: 667-671
- 9) 清田裕美, 杉田洋佑, 松井遼子, 他. 妊娠中に発症した虫垂粘液嚢腫軸捻の1例. 東京産科婦人科学会誌 2018; 67: 731-735
- 10) 伊藤慶則, 神谷保廣. 虫垂粘液嚢腫軸捻症の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2000; 61: 1807-1811
- 11) 平野恵美子, 藤田麻美, 村上明弘, 他. 卵巣腫瘍と鑑別を要した低異型度虫垂粘液性腫瘍の一例. 現代産婦人科 2017; 66: 185-189

Summary

A case of torsion of an appendiceal mucocele with significant computed tomography findings

Tomohiro Takeda¹⁾, Takumi Saito¹⁾, Chiaki Murota¹⁾,
Tomoya Nagao²⁾, Makoto Shirota¹⁾, Yasuhisa Kino¹⁾,
Hiromi Kotani³⁾

- ¹⁾ Department of Surgery, Sapporo Tokushukai Hospital
- ²⁾ Department of Surgery, Breast Oncology, Sapporo Tokushukai Hospital
- ³⁾ Department of Primary Care, Shin-Sapporo Houwakai Hospital

Torsion of an appendiceal mucocele is rare, so preoperative diagnosis is difficult. We report a case that was diagnosed under laparoscopy followed by laparoscopic appendectomy. The patient was a 45-year-old woman complaining of upper abdominal pain. Computed tomography (CT) showed cystic formation in the appendix, which was swollen, and the appendix root had a whorl-like appearance. We diagnosed an appendiceal tumor and performed further examination. During examination, right lower abdominal pain appeared so we performed an emergency operation. Laparoscopy showed the swollen appendix with 1440 degree clockwise torsion at its root and we performed an appendectomy. Macroscopic findings showed that the appendiceal lumen was filled with mucus and the pathological finding was ischemic necrosis of the appendix. The CT findings of the swollen appendix with a whorl-like root were significant, and such findings may be useful for preoperative diagnosis.

僧帽弁機械弁置換術後に長期間 ワルファリン未投与で経過した1症例

鎌田 啓輔 小市 裕太 若林 尚宏 伊勢 隼人
田中 千陽 中西仙太郎 石川成津矢 紙谷 寛之

要 旨

症例は50歳、男性。42歳時に感染性心内膜炎に対して当科で機械弁を用いた僧帽弁置換術(MVR)を施行されていた。数日來の発熱及び呼吸困難のため当院へ救急搬送され、うっ血性心不全で入院となった。入院後の心臓超音波検査では機械弁の一葉は動いておらず、何らかの付着物による重症僧帽弁狭窄症の状態であった。少なくとも5年前からワルファリンを自己中断しており、血栓または疣贅付着による人工弁機能不全と判断し再MVRの方針とした。手術は胸骨正中切開アプローチで右側左房切開にて僧帽弁へ到達し、弁を置換した。弁は一葉が固着しており可動性が無い状態であった。術後経過は良好で術後13日目に自宅退院となった。摘出した弁の病理所見では感染所見は無く、血栓と診断された。文献上、同様の症例は散見されるも、抗凝固療法を行わないことによる弊害が多く、ガイドラインに基づき抗凝固療法を継続することが推奨される。

Key Words : 機械弁, ワルファリン未投与, 血栓弁, 僧帽弁, 再手術

はじめに

機械弁による弁置換術後ではワルファリンによる抗凝固療法が推奨されている。僧帽弁位の機械弁置換術後にワルファリンを自己中断していたが、5年後に再手術となるまで無症状で経過した1例を経験したため報告する。

症 例

症例：50歳、男性

既往歴：感染性心内膜炎(42歳時に当科で機械弁による僧帽弁置換術(MVR)を施行)、ラクナ梗塞(47歳時)

旭川医科大学 外科学講座 心臓大血管外科学分野

現病歴：42歳時に感染性心内膜炎のため当科で機械弁によるMVRが施行された。47歳時にラクナ梗塞のため当院脳神経外科を受診した際は、凝固系検査は施行されていなかったが、心臓超音波検査は特に問題ない所見であった。今回、来院数日前より発熱及び呼吸困難感を自覚しており、増悪傾向となったため救急要請し当院へ搬送された。胸部X線写真で心拡大及びbutterfly shadowを認めており、うっ血性心不全の診断で入院となった。

入院時現症：身長165 cm、体重66 kg、BMI 24.2、血圧130/80 mmHg、心拍数140/分、SpO₂ 93% (room air)、両肺野でcoarse cracklesを聴取。

血液検査所見：WBC 14970/μL (好中球84.2%、リンパ球9.4%)、Hb 15.4 g/dL、Ht 46.5%、Plt 28.4

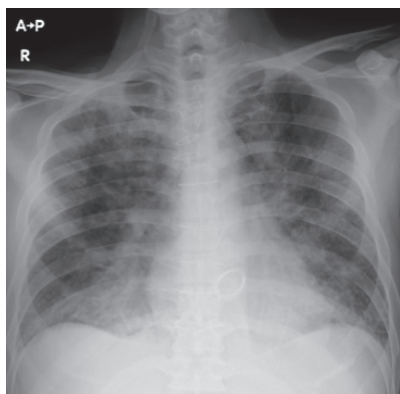


図1 胸部X線写真
心拡大および両肺野にbutterfly shadowを認める。

$\times 10^4 / \mu\text{L}$, AST 23 IU/L, ALT 16 IU/L, BUN 24.5 mg/dL, Cre 1.03 mg/dL, Na 138 mEq/L, K 4.1 mEq/L, Cl 103 mEq/L, NT-proBNP 2402 pg/mL, BNP 441 pg/mL, CRP 3.53 mg/dL, PCT 0.23 ng/mL, β -Dグルカール < 6.0 pg/mL, PT-INR 1.15, APTT 33.8 sec, D-dimer $2.5 \mu\text{g/mL}$

血液培養検査：陰性

心電図：心拍数 93/分，整，V1で陰性T波を認める。

胸部X線写真：CTR 54%，CP angle 両側dull，両肺野にbutterfly shadowを認める（図1）。

胸部単純CT：両側胸水貯留を認める。

経胸壁心臓超音波検査：EF 60%，局所壁運動異常なし，LAD 45 mm，LAV 66 mL，LAVI 38 mL/m²，僧帽弁位人工弁はpeak V 3.5 m/s，mean PG 39 mmHg，内側の弁葉に可動性なく，明らかな疣贅を認めなかった。入院後経過：本人に病歴を聴取すると少なくとも5年前からワルファリンを自己中断していると考えられた。入院後に施行した心臓超音波検査ではワルファリン中断による血栓付着または感染性心内膜炎による疣贅付着のための人工弁機能不全と診断された。利尿薬と抗生剤投与を開始し，準緊急で再MVRの方針となった。

手術所見：胸骨正中切開アプローチ。縦隔は高度に癒着しており癒着剥離に難渋した。上行大動脈送血，上下大静脈脱血で体外循環を確立し，右側左房切開にて僧帽弁に到達した。機械弁には血栓と思われる構造物が付着しており，肉眼的に感染性心内膜炎は否定的と考えられた。機械弁は弁葉の1枚が閉鎖位で固定されている状態であった（図2）。付着した血栓は容易に

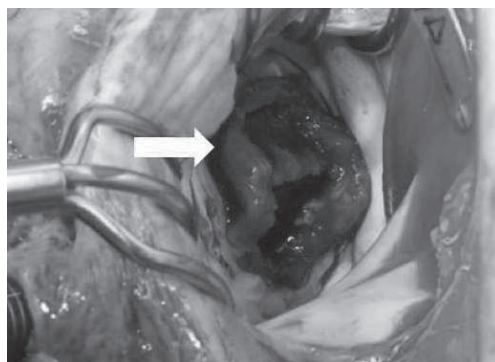


図2 手術所見
弁葉に血栓様の構造物（矢印）が付着し，閉鎖位で固定されていた。

剥がれ落ちると思われたため，血栓には直接触れず，弁座を周囲組織から丁寧に剥離する形で弁を摘出し，SJM 27mmをintraannular positionに縫着した。手術時間は242分，体外循環時間は128分，大動脈遮断時間は97分，術中出血量は3717mL（回収血を含む），術中輸血はRBC 10単位，FFP 6単位，PC 20単位であった。

病理結果：機械弁の付着物は線維化した組織と血腫であり，細菌や真菌を認めなかった。

術後経過：病理結果からも感染性心内膜炎は否定され，血栓弁の診断となった。術後は良好に経過し，術後13日目にワルファリン内服を確約させた上で独歩退院となった。

考 察

一般的に機械弁による弁置換術後には生涯にわたる抗凝固療法が必要である。機械弁でのMVR術後ではワルファリン療法によってPT-INRを2.0～3.0でコントロールすることが推奨される^[1]。本症例では，少なくとも5年間にわたりワルファリンを含む全ての内服薬を自己中断していたが，今回の再手術に至るまで無症状で経過していた。3年前にラクナ梗塞のため当院脳神経外科を受診しており，その際に心臓超音波検査を施行されていたが，弁機能に問題がなかったことから比較的最近になりイベントが生じていたと考えられる。

本症例と同様に長期間抗凝固療法なく経過した報告が散見されている。僧帽弁位機械弁における抗凝固療法をしなかった場合の経過についてはほとんど報告が

ないが、Björk VOらは機械弁でのMVR術後に抗凝固療法なく8年間のフォローアップで合併症なく経過した症例を報告している^[2]。一方、大動脈弁位においては、易血栓性が僧帽弁位よりも低いせいか、複数の報告が存在する。LeNoir Bらは機械弁での大動脈弁置換術(AVR)術後に24年間抗凝固療法なしで、機械弁の器質的变化なく経過した症例を報告している^[3]。また、Andersen PVらは機械弁でのAVR術後に抗凝固療法なしで経過した43症例について検討しており、血栓塞栓イベントが5.2%/pt-yr、弁関連のイベントが6.2%/pt-yrと報告している。これらは弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドラインで示されている機械弁関連の合併症頻度と比較しても高率であり、Andersen PVらも機械弁でのAVR術後では抗凝固療法は重要と結論付けている^[4]。僧帽弁位では大動脈弁位よりも易血栓性が高いと考えられ、本症例でも抗凝固療法なしで症状なく長期間経過はしたが最終的に血栓弁を生じていることから、抗凝固療法の重要性がうかがえる。

ワルファリン投与における問題点としては出血合併症や治療域の狭さ、食事制限の必要性、服薬アドヒアランス等が挙げられ、特に本症例においては服薬アドヒアランスの悪さがイベントと大きく関連している。ワルファリン内服中の患者におけるアドヒアランス不良のリスク因子を調べた論文では、「教育レベル」「精神的健康状態」「認知機能」を増悪因子として挙げている^[5]。本患者は数年前に離婚を経験しており、生活環境や精神的健康状態の変化がアドヒアランス悪化に影響していたと考えられる。本症例ではワルファリン内服を自己中断していた背景から生体弁での弁置換も検討されたが、年齢を考慮すると機械弁が理想的であった。服薬アドヒアランスが問題となるが、現在母親と同居中であるということと、ワルファリン内服を確約させ本人にも強固な意志がみられたことから機械弁を選択し手術を施行した。

直接経口抗凝固薬(DOAC)は治療域のモニタリングの必要がなく、食事の影響を受けないため、上記の問題点を解決しうる薬剤である。しかし、機械弁術後の抗凝固薬としてDOAC(ダビガトラン)とワルファリンを比較した研究では、DOAC群で有意に脳梗塞、血栓弁、血栓塞栓関連合併症、出血合併症が多く、DOACはワルファリンの代替薬とは成り得ないと結論付けられている^[6]。

結 語

機械弁によるMVR術後に抗凝固療法なしで症状なく5年間経過した1例を経験した。同様の症例はごく稀にみられるも、抗凝固療法を行わないことで合併症は有意に多くなるため、ガイドラインに準じワルファリン内服を継続することが望ましい。アドヒアランスの問題もあり、患者ごとに的確な対応を行う必要がある。

文 献

- 1) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン
- 2) Björk VO, Ribeiro A, Canetti M, et al. Mitral mechanical valve without long-term anticoagulation. Eight-year follow-up. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;28(1):19-24
- 3) LeNoir B, Sbrocchi A, DeNino WF, et al. Mechanical aortic valve without anticoagulation or mechanical failure for 24 year. *Ann Thorac Surg* 2016;102:e13-14
- 4) Andersen PV, Alstrup P. Long-term survival and complication in patients with mechanical aortic valves without anticoagulation. A follow-up study from 1 to 15 years. *Eur Cardiothorac Surg* 1992;6(2):62-65
- 5) Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: result from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(9): 853-860
- 6) Shazly A, Afifi A. RE-ALIGN: First trial of novel oral anticoagulant in patients with mechanical heart valves-The search continues. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014;2014(1):88-89

Summary

Mechanical mitral valve without long-term warfarin:
A case report.

Keisuke Kamada, Yuta Koichi, Naohiro Wakabayashi,
Hayato Ise, Chiharu Tanaka, Sentaro Nakanishi,
Natsuya Ishikawa, Hiroyuki Kamiya

Department of Cardiovascular Surgery, Asahikawa Medical
University

A 50-year-old male had undergone mechanical mitral valve replacement due to infectious endocarditis (IE) 8 years earlier, but he was out of follow-up for at least 5 years without any medication. He had fever and dyspnea and was transferred to our hospital with a diagnosis of congestive heart failure and admitted to the ICU. A transthoracic echocardiogram showed severe mitral valve stenosis due to a fixed leaflet. We suspected that blood clots or IE caused valve failure, and performed re-MVR via full sternotomy and a right-side left-atrial approach. The mechanical valve was covered with a massive thrombus. His postoperative course was uneventful and he was discharged on POD 13. Anticoagulation therapy after mechanical valve replacement is a must. In the present case, the patient with a mechanical mitral valve lived for at least 5 years without such therapy; however, he developed a dangerous valve thrombus. This case suggests that proper anticoagulation must be done in patients having a mechanical valve prosthesis.

パ Nusantara 形成により術後早期に生体弁機能不全を呈した一例

村上 遥¹⁾ 鎌田 啓輔²⁾ 小市 裕太²⁾ 若林 尚宏²⁾
伊勢 隼人²⁾ 田中 千陽²⁾ 中西仙太郎²⁾ 石川成津矢²⁾
紙谷 寛之²⁾

要 旨

術後早期の Nusantara 形成による生体弁機能不全の頻度は少ない。今回、僧帽弁位生体弁置換術後1年3ヵ月という早期に Nusantara 形成による弁機能不全を呈した症例を経験した。症例は75歳女性。虚血性心筋症、重症僧帽弁・三尖弁閉鎖不全症に対して、冠動脈バイパス術、生体弁を用いた僧帽弁置換術、三尖弁輪形成術が施行された。1年3ヵ月後の心エコーで僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症を呈し、機械弁で僧帽弁再置換術が行われた。僧帽弁位生体弁の左房側には、中央に直径8mm程度の穴が開いたドーナツ状の著明な Nusantara 形成を認めた。Nusantara 形成にはいくつかのリスク因子が報告されており、それらを有する患者の場合には、術後早期に Nusantara 形成による生体弁機能不全を生じ得ることを考慮する必要がある。

Key Words: Nusantara, 生体弁機能不全, 僧帽弁置換術, 僧帽弁狭窄症, 僧帽弁閉鎖不全症

術後早期の Nusantara 形成による生体弁機能不全の頻度は少ない。今回、僧帽弁位生体弁置換術後1年3ヵ月という早期に Nusantara 形成による生体弁機能不全を生じ、再手術を行った一例を経験した。

症 例

症例：75歳女性

主訴：労作時呼吸困難

既往歴：高血圧、2型糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病
アレルギー：なし

現病歴：2017年3月、虚血性心筋症、重症僧帽弁・三尖弁閉鎖不全症に対して、冠動脈バイパス術（左内

胸動脈－左前下行枝、大伏在静脈－第1鈍角枝－第2鈍角枝－房室結節枝－後下行枝）、29 mmの生体弁での僧帽弁置換術（Epic: St. Jude Medical, Minn, U.S.A.）、26 mmのリングを用いた三尖弁輪形成術（Carpentier - Edwards Physio Tricuspid annuloplasty ring: Edwards Lifesciences, Irvine, CA, U.S.A.）を施行した。その後外来で経過観察していたが、2018年6月、僧帽弁に重度の弁逆流を認め、精査加療目的で入院した。

入院時現症：身長 151.4 cm, 体重 68.4 Kg, body mass index 29.8 Kg/m², 体温 36.6 °C, 脈拍 44 /分・整, 血圧 96/44 mmHg, 呼吸数 15 /minであった。心尖部でLevine分類Ⅲ/Ⅵ度の全収縮期雑音, 拡張期ランブルを聴取した。四肢には冷感, 浮腫を認めた。

血液検査所見：NT-pro BNP 10,855 pg/mLと著明に上昇していた。ALP 517 U/L, AST 58 U/L, ALT 42 U/L,

旭川医科大学医学部医学科¹⁾

旭川医科大学外科学講座 心臓大血管外科学分野²⁾



図1 胸部単純X線写真

心胸郭比70%，肋骨横隔膜角右sharp，左dullであった。右第1弓，左第3弓，第4弓の突出を認めた。

LD 268 U/L， γ GT 193 U/Lと肝胆道系酵素が上昇し，肝うっ血が示唆された。BUN 48 mg/dL，Cre 2.26 mg/dL，eGFR 17.0 mL/min/1.73m²であった。

胸部X線所見：心胸郭比70%，肋骨横隔膜角右sharp，左dullであった。右第1弓，左第3弓，第4弓の突出を認めた（図1）。

心電図所見：心拍数44/分。洞性徐脈，一度房室ブロックを認めた（図2）。

胸腹部CT所見：僧帽弁位生体弁に石灰化は認められなかった。左側優位に胸水が貯留していた。

冠動脈造影所見：冠動脈バイパス術施行後で，バイパスの開存は保たれていた。

右心カテーテル検査所見：右房平均圧13 mmHg，右室収縮期圧/拡張末期圧66/15 mmHg，肺動脈収縮期圧/拡張期圧/平均圧66/24/40 mmHgであり，肺高血圧の状態であった。肺動脈楔入圧31 mmHg，心係数2.0 L/min/m²で，Forrester分類IV群であった。

経胸壁心エコー所見（1年3ヵ月前の術後1週間経過時）：左房径49 mm，左室拡張末期径/収縮末期径58/52 mm，左室駆出率32%を示し，術前に比べて左房，左室は縮小したものの拡大は依然として認められ，左室駆出率は術前と変わりなかった。僧帽弁位生体弁にleakはなく，三尖弁の状態に関しても特に問題は認められなかった。

経胸壁心エコー所見（今回再手術前）：左房径67 mm，左室拡張末期径/収縮末期径67/60 mm，左室駆出率39%であった。僧帽弁位生体弁のtransvalvular leakage

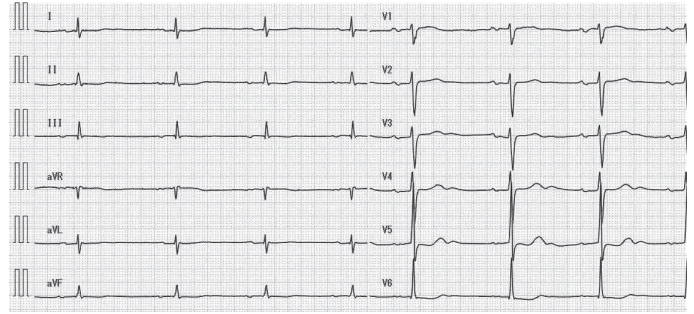


図2 心電図

心拍数44/分。洞性徐脈，一度房室ブロックを認めた。

はⅢ°/Ⅳ°，逆流弁口面積は0.36 cm²で，重度の弁逆流を認めた。また，弁開放は保たれているものの，最大血流通過速度2.7 m/s，平均圧較差16 mmHg，僧帽弁口面積0.63 cm²であり，高度狭窄の状態であった。なお，三尖弁に関しては，軽度の閉鎖不全が認められた。

経食道心エコー所見：僧帽弁位生体弁に関して，後方の弁尖に可動性が認められず，この弁尖が内側前方の弁尖と接合していないために，中央にgapを作り，接合面に沿うような逆流の吹き出しが認められた。また，後方外側の弁尖は肥厚し可動性がなく，後方内側の弁尖は可動性が乏しい状態で，開放制限が認められた。手術所見：再胸骨正中切開した。心嚢内は高度に癒着し，癒着剥離には難渋した。心臓は拡大し，収縮能は低下していた。上行大動脈は正常径で，石灰化は認められなかった。上行大動脈送血，上下大静脈脱血で体外循環を確立した。左内胸動脈-左前下行枝バイパスを遮断後，上行大動脈を遮断し，順行性に心筋保護液を注入して心停止を得た。前回と同様に右側左房切開で僧帽弁に到達した。僧帽弁位生体弁の左房側には，生体弁を覆うように著明なパンヌス形成を認めた。引き続きパンヌスを剥離し生体弁を摘出したが，その操作時にパンヌスは弁座から容易にはがれた。パンヌス・生体弁摘出後，左房から左室側へプレジェット付きの糸を13対かけ，27 mmの機械弁（St. Jude Medical, Minn, U.S.A.）を縫着した。左房を閉鎖後，大動脈遮断解除し，自然な心拍再開を認めた。経食道心エコーで弁周囲逆流がないことを確認し，体外循環から問題なく離脱した。閉胸し手術を終了した。総手術時間は3時間56分であった。

切除標本所見：生体弁の弁尖は術前診断通り，ひとつ

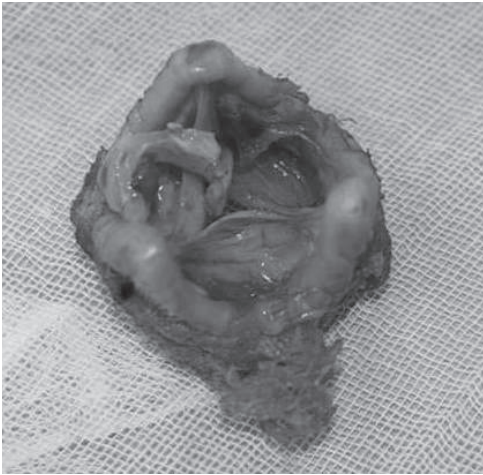


図3 摘出された生体弁

生体弁の弁尖は術前診断通り、ひとつの弁尖がやや短縮した状態であったが、どの弁尖でも可動性は保たれていた。

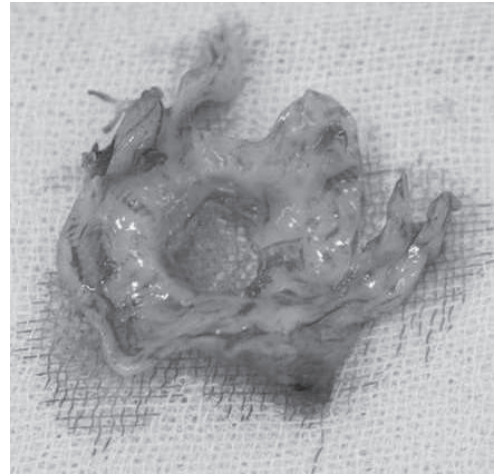


図4 左房側に形成されたパックス

パックスはドーナツ状で中央に直径8 mm程度の穴が開いているのみであった。

の弁尖がやや短縮した状態であったが、どの弁尖でも可動性は保たれていた(図3)。左房側に形成されたパックスは、ドーナツ状で中央に直径8 mm程度の穴が開いているのみであった(図4)。

病理組織所見：HE染色では、リンパ球や形質細胞および組織球や好中球を混じる炎症細胞浸潤と、線維芽細胞増生、密な膠原線維を伴う肉芽組織が認められた。それに加え、縫合糸に対する異物反応も確認された。術後経過：経過は良好で、術翌日には抜管した。術後2日目に機械弁のためワーファリン内服を開始し、術後18日目に独歩で退院した。

考 察

本症例でパックス形成による生体弁機能不全は術後1年3ヵ月という早期に生じ得ることが示された。本患者に使用されたSJM Epic 生体弁の僧帽弁位における術後5年での弁関連再手術および生体弁の構造的劣化回避率はそれぞれ89%、93%であることが報告されている^[1]。他の報告では、761人の大動脈弁位、僧帽弁位および両方に使用され、一患者あたり平均2.2年の観察期間内で2人がパックス形成により再手術された^[2]。このことから、今回使用されたSJM Epic 生体弁での術後早期のパックス形成による弁機能不全はまれではあるが、起こりうる合併症といえる。また、SJM Epic 生体弁に限らず、パックス形成による術後早期の生体弁機能不全は他の生体弁でも散見される^[3]。

Cremerらは、術後4ヵ月で生体弁周囲にパックスと血栓形成を認め再手術された例や、術後7ヵ月でパックス形成による生体弁尖の可動性低下のため再手術された例を報告している^[3]。

パックスは、縫合部位での慢性的な創傷治癒反応や人工物に対する異物反応により、線維芽細胞やその活性化した筋線維芽細胞が浸潤し、コラーゲンや弾性線維といった間質組織が内腔側に集積して形成されること、そして、その形成にはTGF- β 1の発現を介した創傷治癒が関係することが報告されている^[4,5]。パックス形成のリスク因子には大きく分けて、手技的因子、人工弁因子、患者側因子が挙げられる^[6]。本症例では手術手技や使用した生体弁は他の多くの患者に適応されており、今回の早期のパックス形成には患者側因子の関与が大きいことが示唆される。

パックス形成の患者側因子としては、若年者、女性、妊娠、感染性心内膜炎の合併、リウマチ熱の既往、低心拍出量状態、心房細動、狭小弁輪、不適切な抗凝固療法が報告されている^[3,6-8]。本症例では1年3ヵ月前の手術後、炎症反応に術後として大きな異常は認めず、本患者に当てはまる因子は、女性、低心拍出量状態と最終的に考えられた。本患者は、左室駆出率が1年5ヵ月前の当科紹介当初14%、その後内科的治療により1年3ヵ月前の術前後で32%、今回再手術前39%を示した。右心カテーテル検査での再手術前の心係数は2.0 L/min/m²であった。このことから、1年

3 ヶ月前の手術後、心機能は改善したものの十分な回復は難しく、慢性的な低心機能状態が継続した傾向にあったことが示唆される。この状態は、パヌス形成につながる心臓内での血液のうっ滞や乱流^[8]を招き、パヌス形成の促進因子のひとつになり得たと推察される。生体弁におけるパヌス形成頻度は少ないものの、その形成による生体弁機能不全は術後数ヶ月でも起こる可能性があり、先程挙げたようなリスク因子が当てはまる患者の場合には、早期にパヌス形成に至る可能性があることが示唆された。

再手術時の弁選択に関しては、パヌス形成例がまれであることから、その明確な判断基準は定められていない^[3]。本症例では、パヌス形成は術前の心エコーでは指摘できず、患者の内服コンプライアンスが良好であったこと、かつ、今後人工弁の耐久性を重視したいという患者の強い希望もあり、術前の話し合いの中で機械弁を選択した。しかしながら、機械弁においてもパヌスは形成され得る^[9]。そのため、今後も引き続きパヌス形成に留意し、きめ細かくフォローしていく必要がある。

本症例では、術後1年3 ヶ月という早期に、パヌス形成による生体弁機能不全に至った。パヌス形成にはいくつかのリスク因子があり、それが当てはまる患者の場合には術後早期にパヌス形成に至る可能性があることを考慮に入れ、診療に当たるべきである。

文 献

- 1) Nakazato T, Hata H, Toda K et al. Midterm Clinical Outcomes of the St Jude Medical Epic Porcine Bioprosthesis in the Mitral Position. *Circ J* 2018;83(1):110-116
- 2) Jamieson WR, Lewis CT, Sakwa MP et al. St Jude Medical Epic porcine bioprosthesis: results of the regulatory evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(6):1449-1454
- 3) Cremer PC, Rodriguez LL, Griffin BP et al. Early Bioprosthetic Valve Failure: Mechanistic Insights via Correlation between Echocardiographic and Operative Findings. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(10):1131-1148
- 4) Vitale N, Renzulli A, Agozzino L et al. Obstruction of mechanical mitral prostheses: analysis of pathologic findings. *Ann Thorac Surg* 1997;63(4):1101-1106
- 5) Teshima H, Hayashida N, Yano H et al. Obstruction of St Jude Medical valves in the aortic position: histology and immunohistochemistry of pannus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(2):401-407
- 6) 福田宏嗣. 常深論文に対する Editorial Comment. *心臓* 2012;44(12):1520
- 7) Shi J, Bai ZX, Hu J et al. Rare early prosthesis obstruction after mitral valve replacement: a case report and literature review. *J Cardiothorac Surg* 2012;7:64-67
- 8) Hurwitz SE, Waxman D, Hecht S. Acute failure of a St. Jude's prosthetic aortic valve: large pannus formation masked by a small thrombus. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(9):1086-1088
- 9) Misawa Y. Valve-related complications after mechanical heart valve implantation. *Surg Today* 2015;45(10):1205-1209

Summary

Early bioprosthetic mitral valve failure due to excessive pannus formation

Haruka Murakami¹⁾, Keisuke Kamada²⁾, Yuta Koichi²⁾, Naohiro Wakabayashi²⁾, Hayato Ise²⁾, Chiharu Tanaka²⁾, Sentaro Nakanishi²⁾, Natsuya Ishikawa²⁾, Hiroyuki Kamiya²⁾

¹⁾ School of Medicine, Asahikawa Medical University

²⁾ Department of Cardiovascular Surgery, Asahikawa Medical University

Bioprosthetic valves rarely fail within a few years after the initial surgery. However, if they do, excessive pannus formation is one of the less common pathophysiologies of early failure. We report a case of early bioprosthetic mitral valve failure 15 months postoperatively. A 75-year-old woman underwent coronary artery bypass grafting, mitral valve replacement with a 29-mm bioprosthetic valve (Epic: St. Jude Medical, Minn, U.S.A.) and tricuspid annuloplasty. Fifteen months later, echocardiography revealed mitral valve stenosis and regurgitation. Re-replacement of the mitral bioprosthetic valve with a 27-mm mechanical valve (St. Jude Medical, Minn, U.S.A.) was performed. We found

donut-shaped excessive pannus formation on the left atrial side of the valve. The pannus had a hole with a diameter of only 8 mm. Several risk factors for pannus formation have been reported. We should consider early bioprosthetic valve failure due to excessive pannus formation if the patient has such risk factors. Considering this complication, careful follow-up is mandatory for all patients receiving prosthetic valve replacement.

皮膚潰瘍からの出血のため緊急で腫瘍摘出術を施行した 巨大葉状腫瘍の1例

東山 結美¹⁾ 石田 直子¹⁾ 市之川一臣²⁾ 馬場 基¹⁾
萩尾加奈子¹⁾ 山下 啓子¹⁾

要 旨

症例は44歳女性。20歳代から右乳房腫瘍を自覚していた。43歳頃より腫瘍が急速増大し、皮膚潰瘍が出現した。当科初診時、右乳房は30cm大に緊満し腫瘍の一部に壊死を認めた。葉状腫瘍を第一に疑い針生検を施行。病理診断後の手術を予定したが、腫瘍からの出血の制御が難しく、翌日、緊急で摘出術を施行した。腫瘍は周囲との剥離は容易であったが易出血性であり、術中に輸血を要した。病理診断は境界悪性葉状腫瘍、断端陰性(1cm以内の近接あり)であった。術後1年の定期受診時に右乳房外下部の乳腺内に長径3.9cmの楕円形腫瘍を認めた。針生検で葉状腫瘍再発と診断され、右乳房全切除術を施行した。最終病理診断は悪性葉状腫瘍であった。右乳房内局所再発の診断から現在まで2年経つが、再発兆候なく経過している。今後、局所再発、遠隔転移をきたす可能性があり注意深く経過観察をしていく予定である。

Key Words : 巨大乳腺腫瘍, 葉状腫瘍, 出血, 緊急手術

緒 言

乳腺葉状腫瘍は良性、境界悪性、悪性の3種に区別され、しばしば急速増大を来す。治療の基本は切除であり、腫瘍周囲の正常組織を含む安全域をとった切除が勧められている^[1]。今回我々は、皮膚潰瘍からの持続的出血を伴う巨大葉状腫瘍に対し緊急で摘出術を施行し、術後1年で局所再発を来したため、乳房全切除術を施行した1例を経験した。

症 例

患者：44歳女性

北海道大学病院 乳腺外科¹⁾
NTT東日本札幌病院 外科²⁾

主訴：右乳房腫瘍

既往歴・家族歴：特記事項なし

生活歴：飲酒なし、喫煙なし、初潮14歳、妊娠・出産歴なし

現病歴：20歳代から右乳房腫瘍を自覚していた。43歳頃より腫瘍が急速に増大、皮膚に潰瘍も出現した。前医を受診し悪性葉状腫瘍が疑われ、当科紹介受診となった。右乳房は30cm大に緊満し、腫瘍中央部の皮膚に5cm大の潰瘍が形成され、腫瘍の壊死による浸出液と出血、臭気を伴っていた(図1)。右乳腺は下方に偏位していた。皮膚潰瘍部から腫瘍の一部を生検し病理診断後の手術を予定したが、腫瘍からの出血の制御が困難であったため、緊急で摘出術を施行した。

入院時血液検査所見：WBC $14.6 \times 10^3/\mu\text{l}$, CRP 4.58 mg/dlと炎症反応の上昇とRBC $3.61 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hb



図1 初回診察時 肉眼所見

右乳房は30cm大に緊満し、腫瘍中央部の皮膚に5cm大の潰瘍が形成され、腫瘍壊死による浸出液と出血、悪臭を伴っていた。

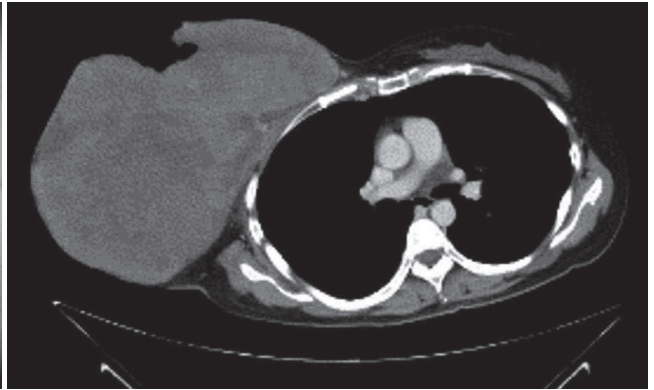


図2 初回手術前 造影CT所見

腫大した右乳房内に24cm大の腫瘍を認め、皮膚・胸筋と広範囲に接し浸潤が疑われた。リンパ節の腫大や明らかな遠隔転移は認めなかった。

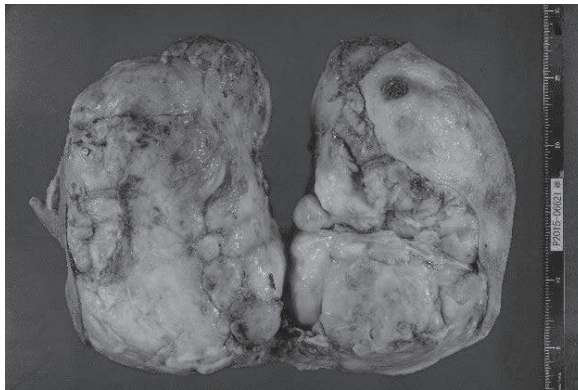


図3 初回手術時 摘出標本所見

腫瘍は最大径24cm、3.7kgであった。断面は白色調で分葉状、一部壊死を伴っていた。

9.8g/dl, Hct 30.0%と貧血を認めた。また低アルブミン血症、低蛋白血症 (Alb 2.2g/dl, TP 6.1mg/dl) を認めた。造影CT所見：腫大した右乳房内に24cm大の腫瘍を認め、皮膚・胸筋と広範囲に接し浸潤が疑われた(図2)。リンパ節の腫大や明らかな遠隔転移は認めなかった。

手術所見：皮膚潰瘍部は切除し、健常皮膚は可能な限り残すように皮切をおいた。止血を行いながら腫瘍を周囲より剥離した。腫瘍は比較的容易に剥離することができたが、栄養血管が豊富で易出血性(出血量1470ml)であり、輸血を要した(RCC 4単位)。正常乳腺および乳頭は下方に萎縮した状態で、腫瘍と接していなかったため温存した。腫瘍摘出後、余剰皮膚をトリミング、皮膚は移植することなく創閉鎖した。乳

頭は頭側に偏位した。

摘出標本所見：腫瘍は最大径24cm、3.7kgであった。断面は白色調で分葉状、一部壊死を伴っていた(図3)。病理組織学的所見：上皮と間質の増殖を認め、全体として葉状構造を呈していた。上皮細胞は異型に乏しく、間質細胞の大部分に異型を認めた。腫瘍細胞の密度は高いところと低いところが混在していた。大部分は圧排性の増殖を示すが、一部で浸潤性の増殖もみられた。断端陰性(1cm以内の近接あり)、Ki67標識率10%(図4)。以上より、境界悪性葉状腫瘍と診断された。術後経過：術後は貧血の進行なく、創部経過も良好で第8病日に退院となった。

退院後経過：外来で3か月ごとに定期診察を行っていたところ、術後1年目の定期受診時に右乳房外下部の

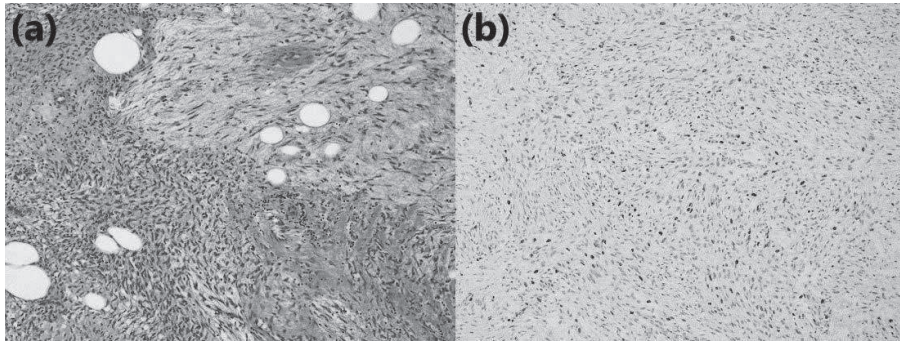


図4 初回手術時 病理組織学的所見 (境界悪性葉状腫瘍)

- a) 上皮と間質の増殖を認め、全体として葉状構造を呈していた。上皮細胞は異型に乏しく、間質細胞の大部分に異型を認めた。腫瘍細胞の密度は高いところと低いところが混在。腫瘍成分の大部分は異型間質細胞の増殖からなる。大部分は圧排性の増殖を示すが、一部で浸潤性の増殖を認めた。断端陰性 (1cm以内の近接あり) (H.E.染色, $\times 100$)。
- b) Ki67 標識率 10% ($\times 100$)。

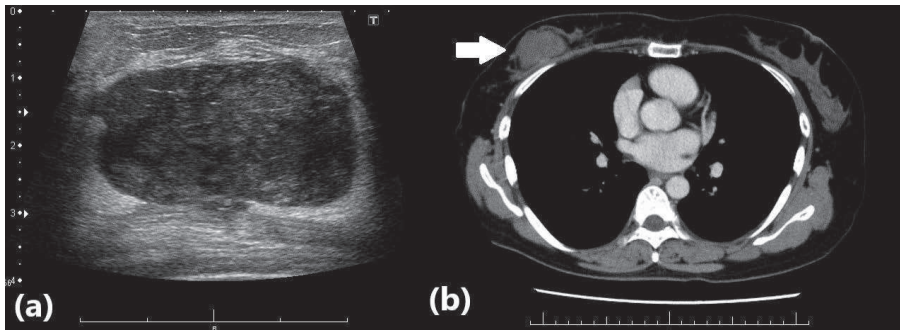


図5 再発時 US, 造影CT所見

右乳房外下部乳腺内に長径3.9cmの楕円形腫瘍を認めた

- a) US
b) 造影CT (矢印)。

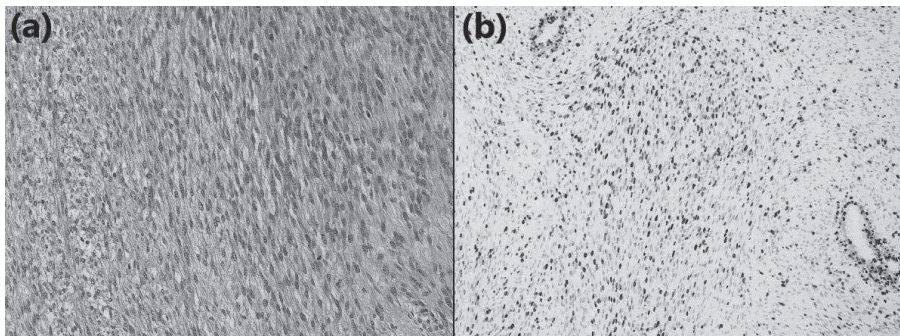


図6 再発時 病理組織学的所見 (悪性葉状腫瘍)

- a) 間質成分の増殖によって葉状構造を形成する腫瘍であり、辺縁では周囲脂肪組織への浸潤像を多数認めた。間質細胞は小型だが、核不整を認め、核分裂像も多数みられた。断端陰性 (H.E.染色, $\times 200$)。
- b) Ki67 標識率 40% ($\times 100$)。

表1 本邦における緊急手術を行った葉状腫瘍の症例報告9例

症例	年齢	腫瘍径 (cm)	手術理由	悪性度	術式
1	44	12	出血	悪性	Bt
2	66	16	貧血、低蛋白血症	境界悪性	Bt+Ax
3	53	13	貧血、全身倦怠感	良性	Bt
4	59	25	潰瘍の増悪	境界悪性	Bt+Mj
5	52	50	出血、低蛋白血症	悪性	Bt+Mj
6	50	20	潰瘍、感染	境界悪性	Bt
7	52	12	出血、疼痛	境界悪性	Bt
8	63	30	貧血、低アルブミン血症	良性	Bt+Ax
9	44	24	貧血、低アルブミン血症	境界悪性	Tm

乳腺内に長径3.9cmの楕円形腫瘤を認めた(図5)。同部位に針生検を施行し、生検結果は葉状腫瘍再発、悪性度は境界悪性～悪性であった。遠隔転移は認めなかった。今後局所再発を来すことのないよう、腫瘍近傍の皮膚と乳頭を含め、右乳房全切除術を施行した。最終病理診断は悪性葉状腫瘍、断端陰性であった。Ki67標識率は40%であった(図6)。右乳房内局所再発の診断から現在まで2年経つが、再発兆候なく経過している。

考 察

葉状腫瘍は乳腺腫瘍の1%未満と頻度の少ない腫瘍である^[1]。発症年齢は若年者に多い傾向があり、40歳代が最も多いとされる^[2]。葉状腫瘍は上皮成分と間質成分の両者が増殖する腫瘍で、乳癌取扱い規約では結合織性および上皮性混合腫瘍に分類される^[3]。組織学的に良性、境界悪性、悪性に分類され、病理学的には線維腺腫に類似したものから肉腫に類似した高異型度のものまで様々であり、針生検では線維腺腫や肉腫との鑑別が難しいことがある^[1]。良悪性の判定は、間質細胞の細胞密度、核分裂の頻度、腫瘍辺縁での周囲組織への浸潤性、間質細胞の増殖能などにより総合的に判断される^[3,4]。

皮膚潰瘍を伴う葉状腫瘍は巨大例では比較的多く認められる。皮膚潰瘍の原因は、腫瘍組織の皮膚への直接浸潤によって生じるのは稀で、腫瘍の急速増大に皮膚の進展が追いつかなくなり皮膚が圧迫され壊死に陥ることによって潰瘍が形成される^[5]。皮膚潰瘍を伴う場合、腫瘍からの出血、滲出液が持続することにより、貧血や低蛋白血症を引き起こす。本症例の皮膚

潰瘍も急速増大による皮膚の血流障害に伴うものであり、腫瘍からの出血の制御が困難となった。

葉状腫瘍と緊急手術をキーワードに医学中央誌で1983年から2018年で検索したところ、本邦報告例は本症例を含めて9例であった(表1)^[6-12]。平均年齢は53.7歳で、平均腫瘍径は22.4cmであった。緊急手術の理由としては、病変からの出血または貧血によるものが7例で、残りの2例は潰瘍であった。全例に潰瘍形成を認めていた。また本症例を含め4例に低アルブミン血症または低蛋白血症を認めた。潰瘍を伴う巨大葉状腫瘍は、出血やそれに伴う貧血の進行、浸出液の漏出による低アルブミン血症や低蛋白血症により全身状態不良を来す場合があり、緊急手術の可能性を十分に念頭におく必要があると考えられた。

葉状腫瘍の治療は外科手術での完全切除である。腫瘍が大きい場合は乳房全切除が必要となる場合もある。リンパ節転移は稀であり、術前に転移を疑う所見がなければリンパ節郭清は不要とされている^[2]。葉状腫瘍の切除症例の平均観察期間5年における局所再発率は良性5.0%、境界病変13.1%、悪性18.0%と報告されている。局所再発のリスク因子は断端、腫瘍径、悪性度などが挙げられ、特に断端が重要とされる。切除断端陽性は約4倍の再発リスク因子とされている。切除マージンが1cm以下の腫瘍摘出術後の再発率は、1cm以上の場合と比べ有意に高いことが報告されており、腫瘍辺縁から少なくとも1cmの正常組織まで含めた切除が推奨されている。初回切除時に切除マージンが近い場合は追加切除を考慮する必要がある^[1]。局所再発に対する治療は腫瘍の再切除であり、NCCNガイドラインでは術後放射線療法も考慮するとしてい

る^[13]。葉状腫瘍は局所再発する度に病理組織学的悪性度が増すとされており^[14]、その点からも切除時には十分なマージンを確保し、再発の可能性を低くするよう努めることが重要である。

悪性葉状腫瘍報告例のKi67標識率にはばらつきがあり、その原因は本邦では測定している症例が少なく、施設間で固定法・染色法・評価法に多少の相違があるためと考えられる。葉状腫瘍における良悪性の診断においてKi67標識率の基準を決定するには、今後の症例蓄積が必要である^[15]。

本症例において、初回切除時は腫瘍が正常乳腺と接しておらず、周囲との剥離は比較的容易であった。腫瘍摘出後、正常乳腺の大部分は残存していたが、術前CTにて乳腺内に明らかな腫瘍を認めなかったこと、また残存乳腺内に腫瘍を触知しなかったため、残存乳腺はそのまま温存した。病理診断では断端陰性であったものの、一部に切除マージンが1cm以内に近接している所見を認めていたが、追加切除は施行しなかった。その後、術後1年で局所再発し、病理組織学的悪性度も増していた。後方視的にみると、初回切除後の追加切除の適応を熟考する必要があったと考えられ、反省すべき点であった。また、本症例の再切除時、腫瘍は乳腺内に存在しており乳房全切除術を施行した。術後放射線療法も検討したが、患者の希望もあり施行しなかった。

乳腺良性腫瘍で巨大化するものとして、葉状腫瘍や線維腺腫が挙げられる。原則、組織学的な診断を得てから手術を行うべきだが、本症例のように出血の制御が難しく貧血の進行を伴うなど、全身状態への影響が懸念される場合、外科的処置を優先する場合も考えられる。外科的切除を行う場合は、悪性の可能性を考慮し十分なマージンを確保した上で腫瘍の完全切除を行うことが望ましい。マージンの確保が困難な場合は、一期的に腫瘍切除を行い、病理診断が葉状腫瘍の場合で、切除断端陽性または1cm以内に近接している症例では追加切除を検討する必要があると考えられる。

結 語

今回我々は潰瘍からの出血を伴う巨大乳腺腫瘍に対し、緊急で腫瘍摘出術を行った。境界悪性葉状腫瘍と診断され、術後1年で局所再発を来し、乳房全切除術を施行した1例を経験した。

文 献

- 1) 日本乳癌学会/編：乳癌診療ガイドライン 治療編 2018年版，東京，金原出版，2018，p299-301
- 2) 森口喜生，三瀬圭一，菅典道他：乳腺葉状腫瘍122例の臨床病理学的検討。日臨外会誌 2006；67：561-567
- 3) 日本乳癌学会/編：臨床・病理 乳癌取り扱い規約。第18版，東京，金原出版，2018，p32-33
- 4) Yoshihisa U, Hiroki Y：Immunohistochemical study of MIB1 expression in phyllodes tumor and fibroadenoma. Pathol Int 1999；49：807-810
- 5) 林健一，清藤大，盛田真伸他：潰瘍化した巨大乳腺葉状囊胞腺腫の1例。日臨外会誌 1986；41：1471-1474
- 6) 樫村弘隆，小野敏孝，平井勝也他：出血により緊急手術を施行した乳腺悪性葉状腫瘍の1例。日臨外会誌 1995；56：2331-2335
- 7) 岩田広治，岩瀬弘敬，遠山竜也他：緊急手術を施行した乳腺葉状腫瘍の1例。日臨外会誌 1997；58：543-546
- 8) 井上慎吾，名取 宏，松川哲之助：緊急手術を施行した乳腺葉状腫瘍の1例。日臨外会誌 1997；58：1218-1221
- 9) 佃 和憲，中原早紀，辻 尚志他：自壊したため緊急手術を行った巨大乳腺葉状腫瘍の1例。日臨外会誌 2009；64：1617-1621
- 10) 濱口冴香，長谷川聡，千島隆司他：12kgに及ぶ巨大な乳腺悪性葉状腫瘍の1例。日臨外会誌 2010；71：1132-1136
- 11) 宮里恵子，蔵下 要，川崎朋範他：巨大葉状腫瘍の2例。乳癌の臨床 2012；27：217-222
- 12) 福山充俊，小笠原卓，大塚敏広他：高度貧血をきたし緊急手術を施行した巨大乳腺良性葉状腫瘍の1例。日外科系連会誌 2016；41(2)：167-171
- 13) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer：V.3.2015，(Accessed September 9, 2018, at <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/japanese/breast.pdf>)
- 14) 松岡孝紀，遠藤清次，大藤高志他：悪性再発をきたした乳腺葉状腫瘍の1例。医療 2000；54：457-461

- 15) 川路万理, 玉置剛司: 乳腺巨大葉状腫瘍の1例.
和歌山医 2015; 66(1): 10-13

Summary

A case of a gigantic phyllodes tumor requiring emergency surgery due to uncontrolled bleeding from a skin ulcer

Yumi HIGASHIYAMA¹⁾, Naoko ISHIDA¹⁾,
Kazuomi ICHINOKAWA²⁾, Motoi BABA¹⁾,
Kanako HAGIO¹⁾ and Hiroko YAMASHITA¹⁾

¹⁾ Department of Breast Surgery, Hokkaido University Hospital

²⁾ Department of Surgery, NTT East Sapporo Hospital

A 44-year-old woman with a rapidly growing lump (>30 cm in diameter) in the right breast was referred to our hospital. A firm, elastic, well-defined tumor with skin ulceration occupied the entire right breast, and a phyllodes tumor was strongly suspected. Uncontrolled bleeding from a skin ulcer due to the tumor and anemia resulted in emergency surgical excision of the tumor. The pathological diagnosis was an intermediate-type phyllodes tumor, margin negative (with a proximity within 1 cm). One year after surgery, a tumor (3.9 cm) appeared in the right breast. Vacuum-assisted core biopsy revealed a relapse of the phyllodes tumor. Total mastectomy of the right breast was performed, and the final pathological diagnosis was a malignant phyllodes tumor.

直腸切除術後の主観的排便機能評価としての 日本語版LARS scoreの信頼性と妥当性の検証

秋月 恵美 里吉 哲太 石井 雅之 碓井 彰大
植木 知身 西舘 敏彦 沖田 憲司 竹政伊知朗

Validation of the Japanese version of the Low Anterior Resection Syndrome Score.

Emi Akizuki, Tetsuta Satoyoshi, Masayuki Ishii, Akihiro Usui, Tomomi Ueki, Toshihiko Nishidate, Kenji Okita, Ichiro Takemasa

World J Surg. 2018 Aug;42(8):2660-2667. doi: 10.1007/s00268-018-4519-8.

背 景

近年、直腸癌に対する括約筋温存手術 (Sphincter Preserving Surgery : SPS) は増加している。これは癌のbiology解明と手術手技の進歩、そして永久人工肛門を回避しよりよい術後Quality of Life (QoL) を得たいという患者の願いによるものである。しかし一方で、SPS術後は90%の患者に頻便、便失禁、排便困難、便意切迫感などの排便障害を生じ患者の術後QoLに大きく関わる。SPS術後に生じるこれらの排便障害はLow Anterior Resection Syndrome (LARS) と呼ばれる。

これまで直腸切除術後排便障害の評価には排便回数や症状、Wexner scoreなどの便失禁スコアが使用されてきたが、LARSは多くの症状を呈する症候群であるために包括的な評価を行うことが困難であった。2012年にEmmertsenより報告されたLow Anterior Resection Syndrome Score (LARS score) は直腸切除術後患者の主観的排便機能評価を目的に開発された指標である。LARS scoreはLARSの主な5つの症状(便失

禁、ガス失禁、頻便、分割便、便意切迫)の頻度をそれぞれの症状がQoLに与える影響度に応じてスコアリングし、その合計点数からLARSの診断および重度分類を行う。すでに英語版から16言語に翻訳され、7つの言語(デンマーク語、英語、スイス語、スペイン語、ドイツ語、中国語、リトアニア語)のValidation reportが報告されている。各国の言語に翻訳され使用されることでLARS scoreは母国語に関わらず使用可能となり、より多くの直腸切除術後患者の術後排便機能評価が可能となった。

今回我々は国際基準に則して日本語翻訳を行い日本語版LARS scoreを作成した。さらにこの日本語版LARS scoreを使用して直腸癌術後患者にアンケート調査を実施し日本語版LARS scoreの信頼性と妥当性を検証した。

方 法

翻訳

LARS scoreの著者であるEmmertsenに日本語訳を作成の許可を得て、翻訳はWHOとEORTCの推奨に則して施行した。英語版LARS scoreを母語が日本語で

Table 1 日本語版LARS score

このアンケートはあなたの排便機能の評価することを目的としています。それぞれの質問に対して、チェックボックス1つだけにチェックをしてください。症状が日によって変化する場合、答えを1つにしぼることが難しいかもしれませんが、そのような場合でも普段の排便状況に最も当てはまる答えを1つだけ選んでください。排便機能に影響を与えるような感染症に最近かかっていた場合でも、そのことは考慮せずに普段の排便機能に当てはまる答えを選んでください。

1. ガス(おなら)をうまく我慢できないことはありますか?	点数
<input type="checkbox"/> 全くない	0
<input type="checkbox"/> 1週間に1回未満	4
<input type="checkbox"/> 1週間に少なくとも1回	7
2. 水様性の便が漏れてしまうことはありますか?	
<input type="checkbox"/> 全くない	0
<input type="checkbox"/> 1週間に1回未満	3
<input type="checkbox"/> 1週間に少なくとも1回	3
3. どのくらいの頻度で排便のためにトイレに行きますか?	
<input type="checkbox"/> 1日(24時間)に7回より多い	4
<input type="checkbox"/> 1日(24時間)に4~7回	2
<input type="checkbox"/> 1日(24時間)に1~3回	0
<input type="checkbox"/> 1日(24時間)に1回未満	5
4. 排便後1時間以内に再度排便のためトイレに行くことはありますか?	
<input type="checkbox"/> 全くない	0
<input type="checkbox"/> 1週間に1回未満	9
<input type="checkbox"/> 1週間に少なくとも1回	11
5. 排便のためトイレに駆け込まないといけなような衝動に駆られることはありますか?	
<input type="checkbox"/> 全くない	0
<input type="checkbox"/> 1週間に1回未満	11
<input type="checkbox"/> 1週間に少なくとも1回	16
<hr/>	
合計スコア	0-20 No LARS
	21-29 Minor LARS
	30-42 Major LARS

ある2名の翻訳者が各々日本語に翻訳し、2つの日本語訳から共通の日本語版を作成した。日本語版は母語が英語であり英語版LARS scoreを知らない3人目の翻訳者によって英語訳され、もとの英語版LARS scoreの意図が保たれていることを確認した。

対象

〈適応基準〉治療切除が可能であった直腸癌SPS症例で手術(一時的人工肛門造設症例では人工肛門閉鎖術)から1年以上経過している症例。〈除外基準〉術後再発例、手術時年齢が20歳未満、PS(ECOG)3-4、認知障害や日本語の読み書きができない、研究参加について患者本人から同意が得られない症例。

調査方法

2010~2013年に直腸癌手術を受けた連続321例の患者のうち、適応基準を満たした196例に対して本研究の説明文書・同意書およびアンケートを送付し

た。アンケートの回収および患者データ収集はデータセンターにて施行した。

使用したアンケート

日本語版LARS score (Table1)；各質問の点数は Emmertsen の論文に則してスコアリング、合計点が高いほど術後排便障害が強いと判断する。点数に応じて重症度はNo LARS/ Minor LARS/ Major LARSの3群に分類される。

術後排便状況がQoLに与える影響度に関する質問 (Impact on QoL)；「手術後の排便状況は、あなたの生活の満足度にどの程度悪い影響を与えていますか？」に対し「全く影響はない/ほとんどない/時々ある/よくある」のいずれかを選択する

Test-retest

アンケートの回答に再現性があることを確認するために、初回アンケートを回収できた患者に1-2週間後

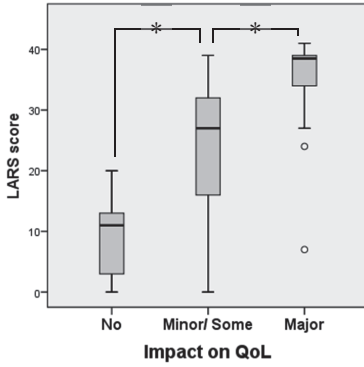


Fig. 1 LARS score versus Impact on QoL
Impact on QoLの3群間でLARS scoreは有意差を認めた。(* $p < 0.001$, Mann-Whitney U test)

	Group		LARS score		p
		n (%)	median	(range)	
Sex	Male	94 (63)	29	(0-41)	0.08
	Female	55 (37)	23	(0-39)	
Age (years)	<70	111 (74)	27	(0-41)	0.34
	≥70	38 (26)	24	(0-41)	
Tumor stage	T0-T2	96 (64)	26	(0-41)	0.11
	T3-T4	53 (36)	29	(0-41)	
Tumor level (cm)	≤8	61 (41)	32	(4-41)	<0.001
	>8	88 (59)	22	(0-41)	
Type of surgery	ISR	10 (7)	38	(25-41)	<0.001
	ULAR	33 (22)	31	(4-41)	
	LAR	67 (45)	27	(0-41)	
	AR	39 (26)	17	(0-36)	
Time since surgery (years)	<2.5	39 (26)	32	(7-41)	0.001
	≥2.5	110 (74)	23	(0-41)	

Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test

Table 2 Discriminative validity of the LARS score

に再度同じアンケートを送付した。初回と2回目の回答期間が1-8週間のものを解析対象とした。

解析項目

Convergent validity (信頼性の検証) ; Impact on QoLとLARS scoreの関連、Discriminative validity (妥当性の検証) ; 術後排便機能に影響が予測される因子とLARS scoreの関連、Test-retest reliability ; 初回と2回目のLARS scoreの再現性の評価、を解析した。

結 果

アンケートを送付した196例のうち153例が返答、うち適正に回答された149例を解析した。

Convergent validity

Impact on QoLをno, little/some, majorの3段階に分けた各群のLARS scoreの中央値は11,27,38であり、Impact on QoLが大きくなるほどLARS scoreは有意に高値となった (Fig. 1)。また、major impact on QoLに

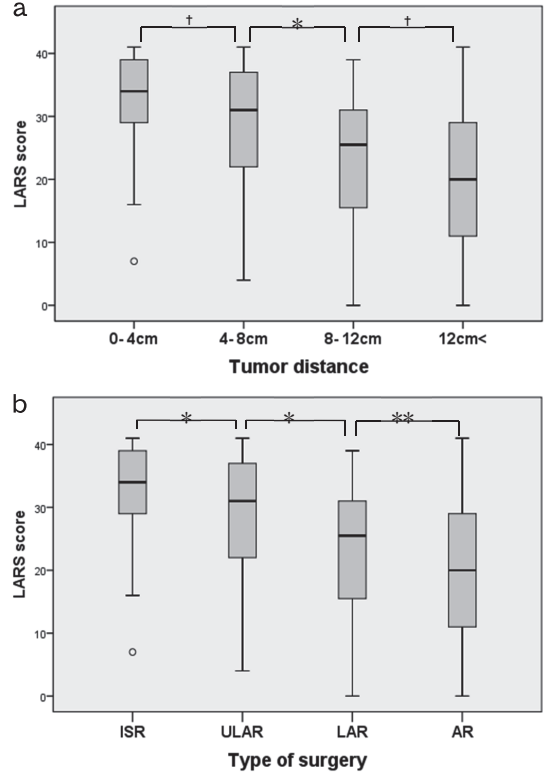


Fig. 2 Comparison of the LARS score and (a) tumor distance to anal verge (* $p = 0.018$, + $p > 0.005$, Mann-Whitney U test) and (b) type of surgery (* $P = 0.005$, ** $p = 0.045$, *** $p = 0.004$, Mann-Whitney U test)

対するMajor LARSの感度は86%、特異度は73%、ROC曲線でのAUC0.89と良好な結果であった。LARS scoreによる重症度分類 (No LARS, Minor LARS, Major LARS) とImpact on QoLの3群の比較では各群の一致率はPerfect fit 53%, moderate fit 46.3%, no fit 0.7%であり高い一致率を認めた。

Discriminative Validity (Table 2)

術後排便機能に影響を及ぼすと予想される因子とLARS scoreの比較では腫瘍位置 (Fig. 2a)、術式 (Fig. 2b)、術後経過年数によってLARS scoreに有意差を認めた。

Test-retest reliability

136例でLARS scoreを2回回収可能であった。初回と2回目のLARS scoreに有意差を認めず ($p = 0.11$, paired t test)、intraclass correlation は0.87 (95%CI 0.81-0.91) と良好な信頼性を示した。

考 察

LARS scoreの日本語訳に際しては、英語版LARS scoreが平易な表現であったことにより3名の翻訳者による翻訳に乖離を生じることなく日本語版LARS scoreを作成することができた。

日本語版LARS scoreは信頼性もあり、臨床的妥当性も認めた。

本研究のLimitationはConvergent validityの検証に使用したImpact on QoLがValidateされたQoL指標ではない点である。英語版LARS scoreにはEORTC QLQ-C30というValidateされたQoL指標を使用した報告がある。日本語であればMedical Outcomes Study Short Form (MOS-SF36) がValidateされており、このスコアとの比較はLARS scoreのさらなる信頼性の検証に有用であると考えられる。

結 語

日本語版LARS scoreは直腸癌術後排便障害を評価する有用な主観的評価指標である。LARS scoreは直腸切除術後排便障害によるQoL障害度を反映する信頼性および腫瘍位置や術式、術後経過年数による差を反映する臨床的な妥当性も有する。

LARS scoreを使用することで国際的に統一された指標によるLARSの評価・フォローアップが可能となる。また、今後LARS scoreがさらに多くの言語に翻訳されることでLARS scoreは術後排便障害の評価指標として国際的に定着していくことが期待される。

術前化学放射線療法が膵癌微小環境にもたらす 免疫学的効果についての検討

栞原 尚太¹⁾ 土川 貴裕¹⁾ 中村 透¹⁾ 畑中 豊²⁾
畑中佳奈子³⁾ 佐々木勝則¹⁾ 小野 雅人¹⁾ 梅本 一史¹⁾
鈴木 友啓¹⁾ 佐藤 理¹⁾ 羽根 佑真¹⁾ 中西 喜嗣¹⁾
浅野 賢道¹⁾ 海老原裕磨¹⁾ 倉島 庸¹⁾ 野路 武寛¹⁾
村上 壮一¹⁾ 岡村 圭祐¹⁾ 七戸 俊明¹⁾ 平野 聡¹⁾

Prognostic Relevance of Tertiary Lymphoid Organs Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.

Shota Kuwabara¹⁾, Takahiro Tsuchikawa¹⁾, Toru Nakamura¹⁾, Yutaka Hatanaka²⁾, Kanako C Hatanaka³⁾,
Katsunori Sasaki¹⁾, Masato Ono¹⁾, Kazufumi Umemoto¹⁾, Tomohiro Suzuki¹⁾, Osamu Sato¹⁾,
Yuma Hane¹⁾, Yoshitsugu Nakanishi¹⁾, Toshimichi Asano¹⁾, Yuma Ebihara¹⁾, Yo Kurashima¹⁾,
Takehiro Noji¹⁾, Soichi Murakami¹⁾, Keisuke Okamura¹⁾, Toshiaki Shichinohe¹⁾, and Satoshi Hirano¹⁾

Cancer Science 2019 Jun;110(6):1853-1862.

Introduction

膵癌は、極めて予後不良の疾患であるが、近年術前化学放射線療法の有効性が報告されてきている。さらなる集学的治療成績向上のためには、術前治療効果判定のためのバイオマーカーの探索が課題の一つである。我々は膵癌微小環境に発現するTertiary Lymphoid Organs (TLOs)に着目し、その臨床病理学的意義と患者治療成績に与える影響について検討した。

Materials and Methods

対象

2009年1月～2015年12月の期間に、当科で根治

切除が施行された膵癌140例を、術前化学放射線療法 (Neoadjuvant chemoradiotherapy; 以下NAC) 群47例と、手術先行 (Surgery First; 以下SF) 群93例に群分けした。

方法

ホルマリン包埋標本を用いて腫瘍微小環境に発現するTLOsの発現量、腫瘍組織に対するTLOsの占有率 (以下TLO/ tumor ratio) を両群において評価した。さらに、免疫組織化学染色法を用いてTLOsを構成する免疫学的因子 (T細胞, 制御性T細胞, B細胞, PD-1陽性リンパ球, マクロファージ, 高内皮細静脈) の発現程度とTLOsに占める割合について画像解析ソフトを用いて評価した。最後に生存解析を行い、腫瘍微小環境に発現するTLOsが患者治療成績に及ぼす影響について検討した。統計学的比較検討に際し、2群間検定ではMan-Whitney U test, 相関分析には χ^2 乗検定, Fisherの直接検定, 生存分析にはKaplan-Meier法,

北海道大学大学院医科学院 消化器外科学教室II¹⁾
北海道大学病院 ゲノム・コンパニオン診断研究部門²⁾
北海道大学病院 臨床研究開発センター³⁾

Log rank検定, Cox 比例ハザードモデルをそれぞれ使用した。p<0.05を統計学的有意差ありと判定した。

Results

NAC群とSF群の2群間の患者背景の比較では年齢, 性別, 腫瘍局在, 腫瘍因子, リンパ節転移の有無, 遠隔転移の有無, 病理学的ステージ, 組織学的分類, 術後補助療法施行の有無において有意差を認めなかった(表1)。免疫組織化学染色法を用いた解析では, NAC群においてTLOs内に占めるCD8陽性Tリンパ球, PNA陽性高内皮細静脈, CD163陽性マクロファージ, Ki-67陽性リンパ球の割合が有意に高値であった。一方, PD-1陽性免疫抑制性リンパ球の割合は有意に低値であった。(表2)。生存解析ではNAC群患者がSF群患者に比較して予後良好であること示された(図1A)。またサブグループ解析においてNAC群患者ではTLO/ tumor ratio高値群が低値群に比べて予後良好であることが示された(図1B)。臨床病理学的因子にTLO/ tumor ratioを加えて全生存期間に対する多変量解析を施行したところ, リンパ節転移の有無(HR 0.029, 95%CI 0.003-0.163, p<0.001), TLO/ tumor ratio(HR 0.056, 95%CI 0.006-0.297, p<0.001)が独立した予後良好因子であることが示された(表3)。

Discussion

化学放射線療法施行後の腫瘍微小環境内に浸潤するTリンパ球に関する研究は多く報告されているが, TLOs構築に関する免疫学的メカニズムやTLOsの機能の詳細についてはいまだ解明されていない。術前化学放射線療法が抑制性T細胞を減少させ, CD4・CD8陽性T細胞を誘導させるという報告や, 膀胱癌においてCD8陽性T細胞の高発現が予後良好因子になり得るといふ報告がある。本研究結果からは術前化学放射線療法による腫瘍崩壊に伴い, 腫瘍関連抗原が腫瘍微小環境内に放出されることでマクロファージによる抗原提示, 免疫担当細胞の増殖能の増加, CD8陽性細胞傷害性T細胞の活性化, リンパ球遊走のための高内皮細静脈の誘導が活性化される一方で, 免疫逃避機構に関与するPD-1陽性リンパ球が抑制され, NAC群患者における腫瘍微小環境を予後良好な方向に変化させる可能性があることが示唆された。

表1 臨床病理学的背景因子

Characteristics	No. of patients	SF	NAC	p-value
All cases	140	93	47	
Age				
<60	29	19	10	
≥60	111	74	37	0.9071
Sex				
male	83	60	23	
female	57	33	24	0.0764
Tumour located area				
Ph	90	55	35	
Pbt	50	38	12	0.0739
Tumour status				
Tis	1	0	1	
T1	11	6	5	
T2	3	3	0	
T3	125	84	41	
T4	0	0	0	0.2426
Node status				
N0	53	31	22	
N1	87	62	25	0.1206
Metastasis status				
M0	137	92	45	
M1	3	1	2	0.2608
Stage				
0	1	0	1	
IA	7	4	3	
IB	1	1	0	
IIA	45	27	18	
IIB	83	60	23	
III	0	0	0	
IV	3	1	2	0.2055
Histological grade				
G1	49	31	18	
G2	84	56	28	
G3	7	6	1	0.5349
Adjuvant therapy				
+	111	76	35	
-	29	17	12	0.3173

Conclusion

膀胱癌術前化学放射線療法により腫瘍局所環境が免疫促進方向に変化し, 良好な予後をもたらす可能性が考えられた。

表2 NAC群, SF群におけるTLOsに発現する免疫担当細胞の割合の比較

	SF (n=88)	NAC (n=40)	p-value*
CD4	20.0 (3.3-45.2)	23.4 (0.7-59.3)	0.3738
CD8	12.4 (3.0-47.5)	21.7 (3.4-52.6)	0.0046
CD20	43.7 (3.5-71.4)	38.1 (0.1-69.9)	0.3015
Foxp3	3.9 (0.6-12.2)	4.0 (0.3-28.7)	0.9754
PD-1	4.6 (0.3-19.1)	2.2 (0.2-16.7)	0.0004
PNAd	1.7 (0.4-4.7)	2.9 (0.3-12.0)	0.0149
Ki-67	2.4 (0.3-14.0)	4.7 (0.8-23.9)	0.0003
CD80	0.37 (0.02-3.72)	0.54 (0.04-15.2)	0.0532
CD163	1.9 (0.2-7.3)	3.7 (0.7-11.7)	<0.0001

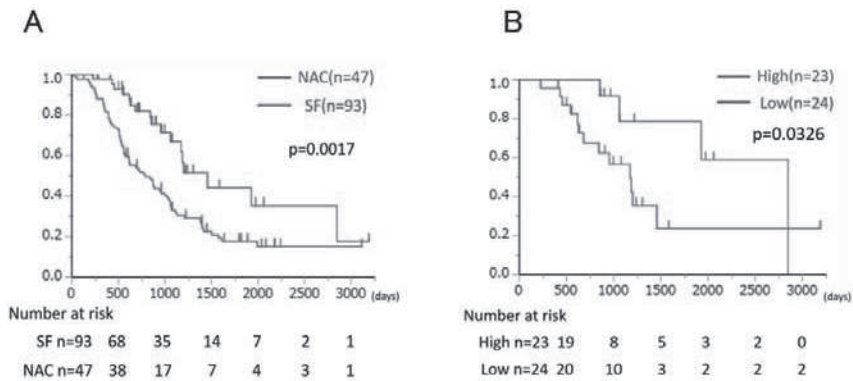


図1 (A) NAC群, SF群における全生存期間の比較
(B) NAC群におけるTLO/ tumor ratio high群とlow群の全生存期間に関する比較

表3 NAC群における全生存期間に対する臨床病理学的因子の多変量解析

N=47	Univariate Analysis*		Multivariate Analysis*	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
Age (>60/≤60)	1.530 (0.486-6.738)	0.493		
Gender (M/F)	2.539 (0.952-7.476)	0.063		
Location (Ph/Pbt)	3.527 (1.077-16.095)	0.036	1.375 (0.358-6.782)	0.656
Tumor size (>2.0sm/≤2.0cm)	4.019 (1.416-14.310)	0.008	1.017 (0.280-4.258)	0.981
Pathologic node status (N0/N1)	0.152 (0.041-0.457)	<0.001	0.029 (0.003-0.163)	<0.001
Histological grade (G1/G2,G3)	0.633 (0.200-1.719)	0.381		
Evans classification (1,2a/2b,3)	2.160 (0.746-7.766)	0.162		
Lymphatic invasion (+/-)	1.042 (0.322-2.901)	0.94		
Venous invasion (+/-)	1.161 (0.420-3.700)	0.782		
Neural invasion (+/-)	1.794 (0.610-6.501)	0.3		
TLO/tumour (high/low)	0.306 (0.085-0.884)	0.028	0.056 (0.006-0.297)	<0.001

uncomplicated typeB に対する楕円フーリエ法を用いた形態解析・ 拡大予測の検討：偽腔開存型 80 例のデータ集積

佐藤 宏 伊藤 寿朗 黒田 洋介 内山 博貴
渡邊 俊貴 安田 尚美 仲澤 順次 原田 亮
川原田修義

New predictor of aortic enlargement in uncomplicated type B aortic dissection based on elliptic Fourier analysis.

Hiroshi Sato, Toshiro Ito, Yosuke Kuroda, Hiroki Uchiyama, Toshitaka Watanabe, Naomi Yasuda,
Junji Nakazawa, Ryo Harada, Nobuyoshi Kawaharada

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Volume 52, Issue 6, December 2017, Pages 1118–1124

研究目的

合併症を有さない急性B型大動脈解離に対しては保存療法が第1選択となるが、慢性期に瘤径拡大をきたし外科治療介入が必要と成る症例も存在する。早期に正確な拡大予測が可能となれば、より有用な治療が可能となる。今回、楕円フーリエ解析法を用いて大動脈解離の真腔に対し形態解析を行い、形態的要素が拡大予測因子と成りうるかを検討した。

方法

合併症を有さずかつ偽腔開存型の急性B型大動脈解離症例80例を、遠隔期に拡大を来たした拡大群と拡大しなかった非拡大群の2群に分類した。80例の真腔形態をCT画像から抽出し、楕円フーリエ解析を行い、得られた形態要素を示す数値が拡大群・非拡大群の2群間で差があるかどうか比較検討した。同時に、従来から拡大予測因子として使用されている解離発症

時の大動脈最大径・偽腔最大径も拡大予測因子として有用かどうか検討した。

結果

大動脈径・偽腔径は拡大群において有意に高値であった(39.3mm vs 35.9mm P値:0.006)(23.5mm vs 18.2mm P<0.001)。楕円フーリエ解析による解析値である主成分は拡大群において有意に低値であった(0.020 vs -0.072 P<0.0001)。ROCカーブから算出されたカットオフ値を境界に80症例を2群に分類し、Kaplan-Meier曲線を描いてLog-Rank検定を行った。3項目とも有意に2群を分類した結果であった(P値:0.0338, 0.0040, 0.0009)。大動脈径・偽腔径・主成分1をCox比例ハザードモデルに投入し多変量解析を行った。結果は主成分におけるハザード比が大動脈径・偽腔径と比較して有意であった(ハザード比:0.320, P値:0.048)。

考察

楕円フーリエ解析により得られた数値から、拡大群

の真腔形態は非拡大群と比較して有意に低値をしめし、これはより真腔がつぶれた形態を示す数値と解釈された。また多変量解析より、楕円フーリエ解析による解析値は、大動脈最大径・偽腔最大径よりもより有用な拡大予測因子と成りうる結果であった。

結 語

楕円フーリエ解析を用いて急性B型大動脈解離の真腔形態を解析・数値化することで、形態要素がより有用な拡大予測因子と成りうる結果となった。

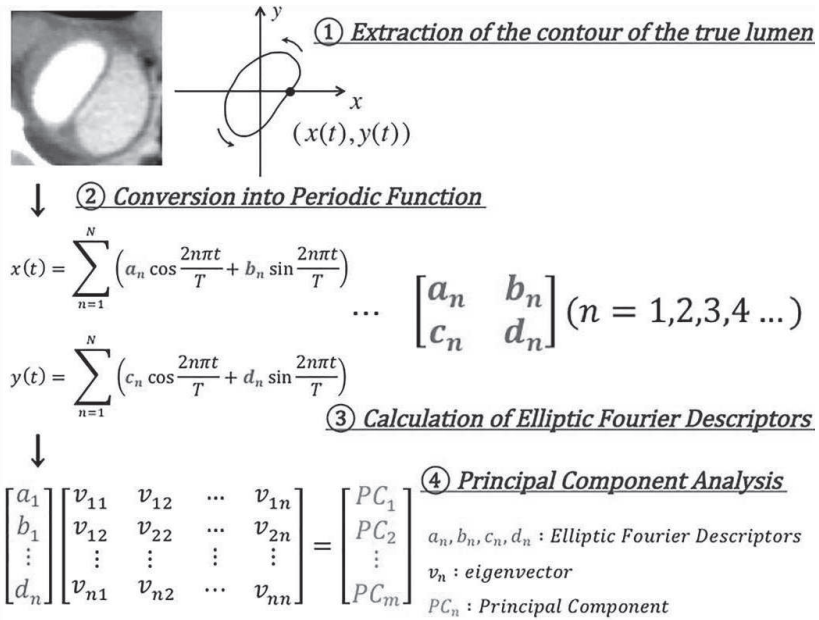


図1 楕円フーリエ解析法概要

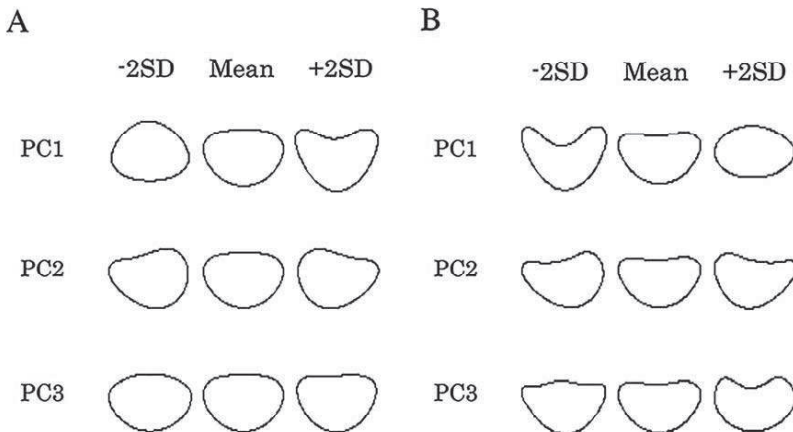


図2 楕円フーリエ解析法結果

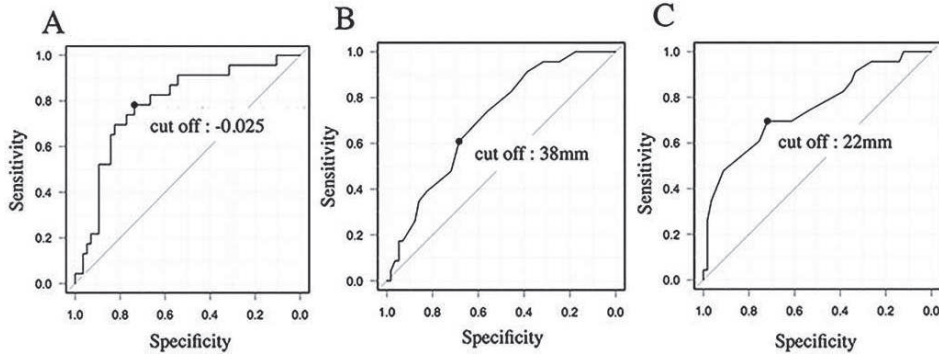


図3 ROC曲線（主成分1，大動脈最大径，偽腔最大径）

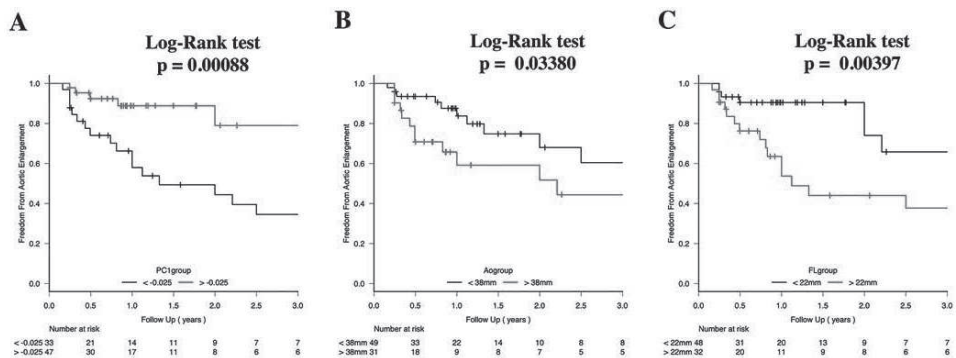


図4 Log-Rank検定（主成分1，大動脈最大径，偽腔最大径）

表1 解析結果

Variables	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
Mean sBP \geq 130mmHg	1.22	0.45-3.32	0.69	1.06	0.35-3.21	0.91
PC1 $>$ -0.025	0.22	0.08-0.59	0.0026	0.32	0.10-0.99	0.048
Maximum Ao $>$ 38mm	2.38	1.20-8.45	0.041	2.04	0.82-5.06	0.24
Maximum FL $>$ 22mm	3.39	1.39-8.24	0.0071	1.86	0.67-5.17	0.12

OR: Odds Ratio, sBP: systolic Blood Pressure, PC: Principal Component, Ao: Aortic diameter,

FL: False Lumen diameter

学会抄録

第31回 代用臓器・再生医学研究会

日時：2019年2月16日(土)13:30～16:30

会場：札幌医科大学 記念ホール (大ホール)

会長：川原田修義 (札幌医科大学 心臓血管外科学講座)

1. メチル化ヒストン修飾による心筋細胞分裂の抑制制御

旭川医科大学 外科学講座 心臓大血管外科学分野
小山 恭平 紙谷 寛之

【目的】心筋細胞は出生後すぐに分裂しなくなるため心臓は自己再生能力を失ってしまうが、このメカニズムは明らかとなっていない。本研究では、抑制性のメチル化ヒストン修飾H3K9me3が、心筋細胞の分裂抑制に関与するか検討した。

【方法】心筋細胞特異的にH3K9me3を脱メチル化できるマウス(BiTgマウス)を作成し、心筋細胞の分裂に与える影響を観察した。

【結果】BiTgマウスの心筋細胞では、細胞分裂に関わる遺伝子の優位な発現上昇が観察された。また、野生型マウスの心臓では、心筋細胞の分裂はほとんど検出されないのに対し、BiTgマウスの心臓では心筋細胞の分裂が観察され、心筋細胞の数が優位に増加していた。

【結語】H3K9me3が心筋細胞の分裂抑制に関与していることが明らかとなった。H3K9me3の脱メチル化を介した心筋細胞分裂の誘導は、心臓の再生へ応用できるかもしれない。

2. 卵巣摘出閉経後骨粗鬆症モデルラットに対する賦活化骨髄間葉系幹細胞治療の有効性と機序解析

札幌医科大学医学部解剖学第二講座
永石 敏和 藤宮 峯子
留萌市立病院整形外科
齋藤 憲
札幌医科大学整形外科学講座
射場 浩介 山下 敏彦

【背景・目的】閉経後骨粗鬆症では骨吸収が亢進する。骨髄間葉系幹細胞(BM-MSCs)は骨芽細胞の前駆細胞であり、また破骨細胞制御を介した骨粗鬆症の治療効果が期待される。そこで卵巣摘出(OVX)閉経後骨粗鬆症モデルラットを用いて、BM-MSCsの細胞治療効果を検証した。【方法】OVXラット由来BM-MSCs(OVX-MSCs)を経静脈投与し、骨量の改善効果を評価した。OVX-MSCsに細胞賦活剤(WJ)を添加し、細胞機能の改善とOVXラットに対する細胞治療効果を評価した。【結果】OVX-MSCsはOVXラットの骨量を改善しなかった。WJで賦活化した細胞(OVX-MSC-WJ)は、増殖能、骨形成・骨吸収関連因子、破骨細胞活性制御能が改善し、さらにOVXラットの骨量低下やTRACPの上昇を抑制した。OVX-MSC-WJはin vitroで破骨細胞の成熟・活性化を抑制した。【結語】OVX-MSC-WJは破骨細胞制御を介して骨量低下を抑制した。

3. 新生仔低酸素性虚血性脳症ラットモデルに対する骨髄間葉系幹細胞の経静脈的移植による機能回復

札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所
神経再生医療学部門

坂井 拓朗 佐々木 祐典
佐々木 優子 岡 真一
中崎 公仁 福村 忍
本望 修

札幌医科大学 小児科学講座

坂井 拓朗 福村 忍
小林 正樹 堤 裕幸

【目的】低酸素性虚血性脳症(HIE)は脳性麻痺の大きな原因の一つであるが、治療法は限られている。本研究では、

HIEモデルラットに骨髄間葉系幹細胞(MSC)を静脈内投与し、その治療効果を検討した。【方法】HIEモデルラットにMSCを静脈内投与し、行動学的、画像診断学的、組織学的に評価した。【結果】MSC群はvehicle群に比較して、行動学的解析では運動機能の改善を認め、MRIでは脳体積が増大していた。組織学的解析では、HE染色により皮質厚、脳梁厚がMSC群で増大していることを確認した。免疫組織学的解析では、健側脳においてNeuN陽性細胞数とSynaptophysin発現の密度が、MSC群で高いことを認めた。【結論】HIEモデルラットに対するMSCの静脈内投与は運動機能を改善し、脳体積の増大を誘導した。その改善には、神経可塑性の亢進と神経回路の再構築が関与していると考えられた。

4. EphA7陽性周細胞=毛細血管幹細胞(Capillary Stem Cells, CapSCs)の同定とその下肢虚血改善効果の検討

旭川医科大学 心血管再生・先端医療開発講座

吉田 有里 鹿原 真樹
鹿野 耕平 早坂 太希
富田 唯 堀内 至
竹原 有史 長谷部 直幸
川辺 淳一

旭川医科大学 外科学講座 血管・呼吸・腫瘍病態外科学分野

吉田 有里 東 信良

旭川医科大学 内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野

簗島 暁帆 長谷部 直幸

旭川医科大学 放射線医学講座

富田 唯

旭川医科大学 教育研究推進センター

齊藤 幸裕

【目的】毛細血管の構成細胞である周細胞(PCs)の一部に多分化能をもつ周幹細胞の存在が示されたが、これを明確に同定する方法がなく機能や生体での役割は不明である。我々は周幹細胞の特異的マーカーを同定・単離し、その機能解析を行った。【方法・結果】多分化能を有する不死化PCs細胞株を用いたアレイ解析から選定した多分化能と関連する候補因子の中からEphA7に着目し、マウスやヒト皮下脂肪組織の毛細血管からEphA7陽性PCs(CapSCs)を分離した。CapSCsは対照群と比較して内皮細胞にも分化し自ら毛細血管様構造を構築し、また間葉系・神経系細胞への分化能を示した。マウス下肢虚血モデルへ導入すると、対照群と比較し優れた虚血改善効果を認めた。【結論】新規マ-

ーカーにより同定したCapSCsは、組織再生やモデリングにおける病態解明の研究標的として、また再生医療における応用に有用と考えられた。

5. マイクロ・ナノパターン表面構造における細胞応答

福岡歯科大学 咬合修復学講座

加我 公行

北海道大学 大学院歯学研究院 生体材料工学教室

赤坂 司 吉田 靖弘

北海道大学 大学院歯学研究院 口腔機能補綴学教室

横山 敦郎

【背景】インプラント治療においてインプラント体の表面性状が重要であることは知られており、我が国においても様々な表面性状を持つインプラント体が臨床で使用されている。本研究では、マイクロ・ナノパターン構造を持つチタンシートを製作し、骨芽細胞及び上皮系細胞の付着挙動と骨親和性の検討を行った。

【方法と結果】ナノインプリント法を用いて、Groove構造とPillar構造を持つチタンシートを製作し、骨芽細胞様細胞(Saos-2)及びヒト歯肉上皮系細胞(Ca9-22)の細胞応答を検索した。Saos-2では、Groove構造上で有意な細胞増殖を認めた。一方で、Ca9-22では、Pillar構造上で細胞接着数が有意に少なく、細胞の増殖も少なかった。免疫染色によるVinculinの観察では、各パターン形状に一致した細胞の仮足が観察され、細胞接着にVinculinの関与が示唆された。

【結論】Groove上では、骨芽細胞の細胞接着・増殖が有意に大きいことが示された。また、Pillar上で、上皮細胞はSmoothと比べ優位に細胞接着数が少なく、増殖抑制されることが示唆された。

6. ナノポーラスシリカを用いた新規な薬剤徐放能性歯科材料の開発

北海道大学大学院歯学研究院

江良 裕子 成徳 英理

中西 康 坂東 洋祐

阿部 薫明 吉田 靖弘

埼玉県立大学保健医療福祉学部健康開発学

江良 裕子

【背景】ナノポーラス構造を持つシリカ(NPMS)は、ナノサイズの空隙による膨大な表面積と、負に帯電した表面電荷を持つため、金属イオンやカチオン分子を内包し、それらを水中へと徐放する事が期待される。我々は、ナノポーラス物質を歯科材料へと混合し、薬剤モデルの徐放特性を追跡した。

【方法】NPMS(Sigma)を歯科用セメント(GIC)へと混和し、

$\phi = 10 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ に成形した。得られた試料を色素溶液へと浸漬し、その後蒸留水へと浸漬、溶出量を紫外-可視分光法により、観測した。抗菌剤溶液へと浸漬した試料片からの徐放挙動も追跡した。

【結果】NPMS含有試料からは、カチオン性分子が徐放されることが示された。一方、アニオン性分子の保持・徐放は確認されなかった。シリカの表面は負に帯電しているため、ナノ構造を持つNPMSでは、カチオン性分子のみが選択的に保持され、水中へと徐放されたと考えられる。

7. 大動脈弁位置設置式軸流型補助人工心臓 trans-valve axial flow blood pumpの基礎開発

東海大学札幌教養教育センター

岡 本 英 治

弘前大学大学院理工学研究科

矢 野 哲 也

東北大学加齢医学研究所心臓病電子医学分野

井 上 雄 介 白 石 泰 之

山 家 智 之

北海道大学

三田村 好 矩

【目的】我々は従来より大動脈弁位置に設置し循環補助を行う軸流型補助人工心臓の開発を行ってきた。本研究では、外径が大動脈弁の約半分の大きさの小型軸流血液ポンプ trans-valve axial flow blood pumpの開発を行ったので報告する。

【方法】開発中の軸流型補助人工心臓は外形12mm×長さ63mmで、左心室内にモータ部(長さ43mm)を設置、大動脈弁位置にインペラを置く。モータ後部に設置するインペラは3枚羽根で、その前後に案内羽根が設置されている。

【結果】開発した小型軸流血液ポンプを、33%グリセリン溶液を用いた in vitro 実験で評価したところ、インペラ回転速度19600rpmでポンプヘッド100mmHgに対し3L/分の血液拍出量を得た

【結論】trans-valve axial flow blood pumpは新しいスタイルの補助人工心臓であるが設置法が課題である。そこで東京大学が考案したJelly-fish弁と合体させ弁置換術と同様に設置することを検討している。今後はJelly-fish 弁と同構造の弁と本ポンプを組み合わせた場合の流体力学的特性について研究を進める予定である。

「北海道外科学会」会則

(名称)

第1条 本会は北海道外科学会と称する。事務局を北海道大学大学院医学研究院外科学講座消化器外科学教室Ⅰにおく。

(目的)

第2条 本会は外科学の進歩並びに普及を図り、併せて会員の親睦を図ることを目的とする。

(会員)

第3条 本会の会員は、次のとおりとする。

(1) 正会員

正会員は医師並びに医学研究者であって本会の目的に賛同する者とする。

(2) 名誉会員

北海道外科学会の進歩発展に多大な寄与をした者の中から会長が理事会及び評議員会の議を経て推薦した者とする。

(3) 特別会員

本会对して、特別の功労があった者の中から会長が理事会及び評議員会の議を経て推薦した者とする。

(4) 賛助会員

賛助会員は本会の目的に賛同する個人又は団体とする。

(入会)

第4条 入会を希望するものは、氏名、現住所、勤務先を入会申込書に記入の上会費を添えて本会事務局に申し込むものとする。

(異動)

第5条 住所、勤務先等に変更があったとき、または退会を希望するものは、その旨を速やかに事務局へ届け出るものとする。

(役員)

第6条 本会に下記の役員を置き、任期は各1年とする。ただし再任を妨げない。

会長 1名、副会長 1名、理事 若干名、評議員 若干名、幹事 若干名、監事 2名

(1) 会長は理事会及び評議員会の議を経て定められ、会務を統括する。また、秋季研究集会を開催する。

(2) 副会長は理事会及び評議員会の議を経て定められ、会長を補佐し、次期会長となる資格をもつ。

(3) 理事、評議員、幹事及び監事は共に会長の委嘱によって定められ、理事及び評議員は重要な件を議し、幹事は会務を分掌し、監事は会計を監査する。

(役員の辞任、解任)

第7条 役員を辞任しようとする者は、書面にて、その旨を会長に届け出なければならない。

(1) 会長は、拡大理事会の決議を経て、評議員総会の出席者の3分の2以上の賛成により辞任の届け出を受理する。

第8条 役員が次の各号のいずれかに該当するときは、拡大理事会の議を経て、評議員総会の出席者の3分の2以上の賛成により、当該役員を解任することができる。

(1) 心身の故障のため職務の執行に堪えないと認められるとき。

(2) 職務上の義務違反その他役員としてふさわしくない行為があると認められたとき。

前項の規定により解任する場合は、当該役員にあらかじめ通知するとともに、解任の議決を行う前に、本人が希望すれば当該役員に弁明の機会を与えなければならない。

(集会及び事業)

第9条 本会は年に1回研究集会を開催し、その他の事業を行う。

(会計)

第10条 本会の経費は正会員及び賛助会員の会費並びに寄付金を以て当てる。会計年度は1月1日より12月31日

までとする。

(会費)

第11条 本会正会員及び賛助会員は、所定の会費を納入しなければならない。2年以上会費未納の場合は退会とみなす。但し退会しても既納の会費を返付しない。

(会誌)

第12条 本会は別に定めるところにより会誌を発行する。

(議決機関)

第13条 評議員会を最高議決機関とする。会員は評議員会に出席して意見を述べるができる。

(会則変更)

第14条 本会会則は評議員会の議を経て変更することができる。

細則

- (1) 集会開催の細目については、会員多数の賛同を得て、会長あるいは春季集會会頭がこれを決定する。
- (2) 集会において演説する者は、会長あるいは会頭の指示に従い、会員以外の者も会長あるいは会頭の承認があるときは演説することができる。
- (3) 評議員は67歳(年度始め)を越えて再任されない。
- (4) 本会の会費は、下記の通りとし事務局に納入するものとする。
正会員：年額 5,000円 賛助会員：年額 個人5,000円 団体10,000円
- (5) 学術集会発表での演者は、北海道外科学会会員でなければならない。
- (6) 評議員の会費は7,000円とする。
- (7) 名誉会員並びに特別会員は会費納入の義務を負わない。
- (8) 特別な理由(道外(国内・国外)留学生)がある場合、その期間の学会費を免除する。

付則

- (1) 本規則は昭和45年1月1日より施行する。
- (2) 本規則(改正)は平成5年1月23日より施行する。
- (3) 本会則(改正)は平成10年2月28日より施行する。
- (4) 本会則(改正)は平成11年1月23日より施行する。
- (5) 本会則(改正)は平成12年2月12日より施行する。
- (6) 本会則(改正)は平成14年2月2日より施行する。
- (7) 本会則(改正)は平成14年9月14日より施行する。
- (8) 本会則(改正)は平成15年2月1日より施行する。
- (9) 本会則(改正)は平成22年10月9日より施行する。
- (10) 本会則(改正)は平成24年9月1日より施行する。
- (11) 本会則(改正)は平成28年2月28日より施行する。
- (12) 本会則(改正)は平成29年9月16日より施行する。
- (13) 本会則(改正)は平成30年9月15日より施行する。

北海道外科学会申し合わせ事項

1. 名誉会員，特別会員，について

- 1) 名誉会員は，会長を務め，本会理事を通算6年以上務め現役を退いた方。
- 2) 特別会員は，評議員を通算10年以上継続している会員が67歳になった時点で推薦する。
- 3) 特別会員は，評議員を通算10年以上務め，それ以降，一般会員として継続した会員が67歳になった時点で推薦をする。

付則

- (1) 本規則(改正)は，1998年9月5日より施行する
- (2) 本規則(改正)は，2017年9月16日より施行する
- (3) 本規則(改正)は，2018年9月15日より施行する

2. 評議員推薦について

- 1) 大学医学部及び医科大学では講師以上。(1998/9/5)
- 2) 市中病院では副院長クラス又は部長，主任医長，外科のトップ。(1998/9/5)
- 3) 新たな評議員推薦においては，原則として外科医が5～6名以下の施設では評議員1名，7名以上の施設では評議員2名とするが，複数の診療科を有する施設においてはこの限りではない。(2002/2/2)
- 4) 本会の5年以上の入会者であること。(2003/2/1)
- 5) 例外においては理事会にて承認。(2003/2/1)

3. 評議員について

- 1) 評議員は，4回連続して評議員会を欠席した場合は，評議員の資格を失う。(1999/9/4)
但し，理事会，評議員会でやむを得ない事情と判断された場合は，この限りではない。(2002/2/2)
- 2) 評議員の交代は認めない。継続の意思がない場合は辞退し，新規に推薦の手続きをすること。(2008/2/23)

4. 演者について

- 1) 演者は本学会会員でなければ発表できない。但し，他科の演者は必ずしも会員でなくても良い。(2002/9/14)
- 2) 研修医が発表する際には会員登録なしで会費も無料で発表させる。プログラム内，研修医には* (アスタリスク) をつけ研修医であることを明示する。(2008/2/23)

5. 一般会員(正会員)について

- 1) 一般会員(正会員)は，70歳以降については，本人の申し出により会費を免除することができる。(2018/9/15)

評議員に関する細則

(2007/ 2/10)

1. 評議員となり得るものは次の全ての資格を満たすものとする。
 - 1) 正会員
 - 2) 評議員になる時点で医学部卒業後10年以上であり、連続5年以上の会員歴を有し、会費を完納しているもの。
 - 3) 大学医学部及び医科大学では講師以上。市中病院では副院長クラス又は部長、主任医長、外科の長。
 - 4) 新たな評議員推薦においては、原則として外科医が5～6名以下の施設では評議員1名、7名以上の施設では評議員2名とするが、複数の診療科を有する施設においてはこの限りではない。
 - 5) 評議員3名の推薦を得たもの。
 - 6) 評議員新規申請時の学会活動業績基準として以下のいずれかを満たす。

主要論文

申請前5年間に北海道外科学会雑誌に掲載された論文(原著、症例報告など問わず)が筆頭著者、共著者を問わず1編以上あること。

主要学会発表

申請前5年間に北海道外科学会総会で最低5回は筆頭演者、共同演者として発表しているか、あるいは司会、座長、コメンテーターをつとめていること。

2. 評議員は理由なく連続して4回評議員会を欠席した場合その資格を失う。但し、理事会、評議員会でやむを得ない事情と判断された場合は、この限りではない。一度、資格を失った評議員に対しては、本人が任期更新手続きの書式に則って再申請書類を提出し、理事会、評議員会で審査して資格を有すると承認されれば、評議員としての資格を再交付する。
3. 評議員の任期は1年とし、再任をさまたげない。
4. 評議員の資格更新手続きは4年毎(承認された理事会の4年後の理事会で審査)に行う。(2009/10/3改正)
5. 評議員の資格更新を希望するものは所定の書類を理事会に提出しなければならない。
評議員資格更新時の学会活動業績基準として以下のいずれかを満たす。
 - 1) 前回更新後の4年間、あるいは新規評議員は更新期限前の4年間に筆頭著者、共著者を問わず外科に関する論文が最低1編はあること。
 - 2) 前回更新後の4年間、あるいは新規評議員は更新期限前の4年間に筆頭演者、共同演者問わず、北海道外科学会で最低4回は発表しているかあるいは司会、座長、コメンテーターをつとめていること。
6. 評議員になることを希望するものは所定の書類と推薦状を理事会に提出しなければならない。
7. 理事はその任期中は評議員の資格を有するものとする。
8. 評議員は67歳(年度始め)を越えて再任されない。
9. 評議員の会費は7,000円とする。

北海道外科雑誌投稿規定

2012年12月改訂

一般事項：

1. 投稿原稿は原著論文、症例報告、Publication Report、特集、カレントトピックスとする。
 - (1) 原著論文、症例報告に関しては年に一度優秀演題を選出し、北海道外科学会にて表彰することとする。
 - (2) 特集、カレントトピックスに関しては依頼原稿とする。
 - (3) Publication Report は、過去数年以内に執筆し公表された英文論文一編（原著・症例報告を問わない）に関して著者自身が日本語要旨を作成し紹介するものである。その際図表を転載するには著者本人が初出雑誌等に転載許可をとることとする。
2. 著者ならびに共著者は原則として本会会員に限る。非会員でも投稿は可能であるが、非会員の場合はその旨を明記し、本会会員の推薦を得ること。
3. 原稿は他の雑誌に未掲載のものとし、他誌との二重投稿は認めないものとする。
4. 投稿論文は編集委員長が選任した査読員2名による査読を受け、採否が決定される。採用原稿は毎年6月と12月に発行される本誌に掲載する。
5. 著者校正は1回とする（原則として字句の訂正のみとし、大きな変更をしないこと）。
6. 英文抄録については、原則として事務局が専門家に依頼して英文の文法についてのみ校正を行う。
7. 原稿体裁・投稿料：原著論文は本文・図・表を含めた刷り上がり4頁、症例報告は3頁、Publication Report は2頁まで無料とし、超過分は1頁につき7千円を著者負担とする（依頼原稿はこの限りではないが、原著論文と同程度の枚数を目安に作成すること）。上記頁数を著しく超過する場合には、著者負担の有無にかかわらず原稿は受理出来ない場合がある。図・表は4枚まで無料とし、超過分は実費を著者負担とする（依頼原稿はこの限りでない）。

	刷り上がり 頁数	総文字数 (目安)	要旨	英文抄録	文献数
原著論文	4頁	6,000字 程度	400字以内	200語以内	30以内
症例報告	3頁	4,000字 程度	400字以内	200語以内	15以内
Publication Report	2頁	3,200字 程度以内	なし	なし	なし
	1頁	1,200字 程度以内	なし	なし	なし

※刷り上がり頁数は題名・要旨・本文・文献・図表・および図の説明を含めたものである。

※目安として、テキストのみの場合1頁2,000文字、一般的な大きさの図表は360文字と換算される（但し文字数の多い

表や縦長のものはその限りではない）。

※総文字数は、本文と文献を指す。

※依頼原稿：特集、カレントトピックスの原稿体裁は原著論文を目安とする。

8. 別刷は30部を無料進呈し、これを超える別刷はその実費を別途請求する。

9. 別頁に定める「患者プライバシー保護に関する指針」を遵守し、原稿（図表を含む）に患者個人を特定できる情報が掲載されていないことを確認しなければならない。

10. 掲載後の全ての資料の著作権は北海道外科学会に帰属するものとし、他誌などに使用する場合は本編集委員会の同意を必要とする。

11. Secondary Publication について

本誌は International Committee of Medical Journal Editors の “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication” <http://www.icmje.org/index.html> の III.D.3. Acceptable Secondary Publication を遵守した場合にこれを認める。本誌に掲載された和文論著を外国語に直して別の雑誌に投稿したい際は、Secondary publication 許可申請書に両原稿を添えて申請すること。別の雑誌に掲載された外国語論著を和文に直して本誌に掲載希望の場合には、両原稿に先方の編集委員長の交付した Secondary publication 許可書を添えて投稿すること。（元の原稿が既に掲載されている場合には、その頁のコピーまたは抜き刷り、別刷りで代用可。）

原稿作成上の注意事項：

投稿原稿は、原則として印刷物ではなくデジタルデータのみとする。本文を Microsoft Word ファイル形式あるいはテキストファイル形式で作成し、図・写真は Microsoft PowerPoint ファイルあるいは JPEG ファイル、TIFF ファイルで作成すること。

原稿の形式は以下の通りとし、各項目（1～7）の順に改頁し、通し頁番号を付ける。文字数は左表を参照のこと。

1. 表紙

(1) 表題

(2) 著者名

（複数施設の場合は右肩に1), 2) …で区別する）

(3) 所属施設名・科名

（省略しないこと。複数施設の場合は右肩に1), 2) …で区別する）

(4) Publication Report の場合

原題, 著者名, 出典雑誌, 巻, 号, 頁

(5) Corresponding author

氏名, 住所, 電話番号, FAX 番号, e-mail アドレス

(6) 別刷所要数

を記載すること。

2. 論文要旨

400字以内の要旨にキーワード(5つ以内, 日本語・英語どちらでも可)および欄外見出し(running title, 15字以内)を付すこと。

3. 本 文

(1) 原稿は当用漢字および新かなづかいで分かり易く記載する。学術用語は日本医学会医学用語委員会編「医学用語辞典」による。外人名, 雑誌名などは原語を用いるが, 日本語化した外国語はカタカナを用い, 無用な外国語の使用は避ける。

(2) テキストファイルはA4サイズで作成し, 文字サイズは12ポイント, 1ページ30行, 1行35文字とする。

(3) 外国語および数字は半角文字とする。固有名詞以外で文中にある場合は小文字始まりとする。

(4) 句読点にはコンマ(,) 句点(.)を用いる。

(5) 引用文献は引用順に番号をつけ, 本文中の引用箇所には角括弧([1], [2,3], [4-6]等)で記す。

(6) 図1, 図2のように挿入順にアラビア数字で番号を付し, 本文にはその挿入箇所を指定すること(括弧で括る)。

4. 英文抄録

日本語要旨に合致した英文抄録を, 表題, 著者名, 所属, 要旨の順に200語以内で作成する。

5. 文 献

本文中に付した引用番号順に配列する。著者名は3名まで列記し, それ以上は, 邦文では「他」, 英文では「et al.」と記載する。

(1) 雑誌の場合

著者名, 論文題名, 雑誌名, 西暦年: 巻: 最初頁-最後頁

例1) 角浜孝行, 赤坂伸之, 熱田義頭, 他. 小児開心術における陰圧吸引補助脱血法の無輸血手術に与える効果. 北外誌 2007; 52: 17-21

例2) Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, et al. Effect of body mass index on short-term outcomes after colectomy for cancer. J Am Coll Surg 2009; 208: 53-61

(2) 単行本の場合

著者名, 題名, 編集者, 書名, (必要あれば版数), 発行地: 発行所: 西暦年: 最初頁-最後頁

例1) 福田篤志, 岡留健一郎. 胸郭出口症候群と鎖骨

下動脈盗血症候群. 龍野勝彦, 他編集, 心臓血管外科テキスト. 東京: 中外医学社; 2007; 504-507

例2) Costanza MJ, Strilka RJ, Edwards MS et al. Endovascular treatment of renovascular disease. In: Rutherford RB, ed. Vascular Surgery. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005; 1825-1846

6. 表

本文中に挿入された順に表1, 表2のようにアラビア数字で番号を付し, それぞれの表にタイトルをつけること。改行した後に表本体を記載, 表中で使用した略語は表の下に説明を記載すること。

7. 図(絵・写真)

本文中に挿入された順に図1, 図2のようにアラビア数字で番号を付し, それぞれの図にタイトルをつけること。1行改行し図の説明を簡潔に記載すること。

原稿送付と必要書類:

1. 投稿に際しては作成した原稿データをCD-R, DVD-R, あるいはUSBフラッシュメモリに保存して事務局宛に郵送すること(返却はしないこととする)。

2. 原稿本文はMicrosoft Word書類あるいはテキスト書類で作成する。

3. 図のファイル形式はJPEGあるいはTIFFとし, ファイル本体あるいはPowerPoint書類で提出する。画像ファイルの大きさは最低B7サイズ(91mm×128mm)とし, 解像度は写真およびグレースケールの図は300dpi以上, 絵(ラインアート)は600dpi以上とする。PowerPointで作成した図表はPowerPointファイルで提出してもかまわない。

4. 二重投稿および著作権誓約書

巻末の誓約書に著者および共著者全員が自筆署名した上で提出する。

5. 利益相反宣誓書

臨床研究に関する論文は, 利益相反関係(例: 研究費や特許取得を含む企業との財政的関係, 当該株式の保有など)の有無を巻末の宣誓書に署名の上, 提出すること。利益相反関係がある場合には, 関係する企業・団体名を論本文の最後に明記すること。

6. 投稿論文チェックリスト

論文を上記の要領で作成し, かつ, 巻末のチェックリストに従って確認してから投稿すること。

宛先: 〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学医学部 消化器・総合・乳腺・内分泌外科学講座
北海道外科雑誌編集委員会事務局

メールアドレス: hokkaido-j-surg@sapmed.ac.jp

誓 約 書

北海道外科雑誌

編集委員会御中

令和 年 月 日

著者名（共著者全員自筆署名）

.....

.....

.....

.....

下記投稿論文は，その内容が他誌に掲載されたり，現在も他誌に投稿中でないことを誓約いたします。また掲載後のすべての資料の著作権は北海道外科学会に属し，他誌への無断掲載は致しません。

記

<論文名> _____

利益相反（Conflict of Interests）に関する情報公開について

下段の括弧のいずれかに丸印をつけ、共著者を含め、著者全員が署名した上で、提出してください。

北海道外科雑誌へ投稿した下記論文の利益相反の可能性のある金銭的・個人的関係（例：研究費・特許取得を含む企業との財政的關係，当該株式の保有など）については，次の通りであることを宣誓いたします。

論文題名：

- () 利益相反の可能性のある金銭的・個人的関係はない。
 () 利益相反の可能性のある金銭的・個人的関係がある（ある場合は，関係した企業・団体名の全てを以下に宣誓・公開してください。紙面が不足する場合は裏面に記入してください）。

筆頭著者署名 _____

共著者署名 _____

共著者署名 _____

共著者署名 _____

共著者署名 _____

共著者署名 _____

共著者署名 _____

共著者署名 _____

「北海道外科雑誌」論文投稿チェックリスト

【各項目を確認し、チェックマークを入れてください】

- 共著者を含め北海道外科学会の会員ですか（非会員の方が含まれている場合は氏名を明記してください）
-

- 非会員には本会会員の推薦が必要です。どなたの推薦ですか（推薦者自署）
-

- 論文形態は何ですか
○ 原著 ○ 症例報告 ○ その他

- 要旨字数は規定内ですか（400字以内，Publication Reportを除く）

- キーワードは5個以内ですか

- 欄外見出しは15字以内ですか

- 英文抄録は200語以内ですか

- 原稿枚数は規定内ですか

- 冗長でなく，簡潔な文章になっていますか

- 引用文献の書式および論文数は規定に沿っていますか（原著30箇以内，症例15箇以内）

- 頁番号を付していますか

- 患者プライバシー保護の指針を厳正に遵守していますか

- 必要書類はそろっていますか
○ 誓約書 ○ 利益相反宣誓書

*このリストも原稿とともに郵送願います

患者プライバシー保護について

日本外科学会を含める外科系学会より症例報告を含む医学論文における患者プライバシー保護に関する指針が提示されております。本誌へ投稿の際には下記の「症例報告を含む医学論文及び学会研究発表における患者プライバシー保護に関する指針」を遵守する様、お願い致します。

「症例報告を含む医学論文及び学会研究発表における患者プライバシー保護に関する指針」

医療を実施するに際して患者のプライバシー保護は医療者に求められる重要な責務である。一方、医学研究において症例報告は医学・医療の進歩に貢献してきており、国民の健康、福祉の向上に重要な役割を果たしている。医学論文あるいは学会・研究会において発表される症例報告では、特定の患者の疾患や治療内容に関する情報が記載されることが多い。その際、プライバシー保護に配慮し、患者が特定されないよう留意しなければならない。

以下は外科関連学会協議会において採択された、症例報告を含む医学論文・学会研究会における学術発表における患者プライバシー保護に関する指針である。

- 1) 患者個人の特定可能な氏名、入院番号、イニシャルまたは「呼び名」は記載しない。
- 2) 患者の住所は記載しない。但し、疾患の発生場所が病態等に関与する場合は区域までに限定して記載することを可とする。(神奈川県、横浜市など)。
- 3) 日付は、臨床経過を知る上で必要となることが多いので、個人が特定できないと判断される場合は年月までを記載してよい。
- 4) 他の情報と診療科名を照合することにより患者が特定され得る場合、診療科名は記載しない。
- 5) 既に他院などで診断・治療を受けている場合、その施設名ならびに所在地を記載しない。但し、救急医療などで搬送元の記載が不可欠の場合はこの限りではない。
- 6) 顔写真を提示する際には目を隠す。眼疾患の場合は、顔全体が分からないよう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、画像情報に含まれる番号などは削除する。
- 8) 以上の配慮をしても個人が特定化される可能性のある場合は、発表に関する同意を患者自身（または遺族か代理人、小児では保護者）から得るか、倫理委員会の承認を得る。
- 9) 遺伝性疾患やヒトゲノム・遺伝子解析を伴う症例報告では「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省及び経済産業省）（平成13年3月29日、平成16年12月全部改正、平成17年6月29日一部改正、平成20年12月1日一部改正）による規定を遵守する。

北海道外科学会学会賞・奨励賞のご案内

北海道外科学会は、対象論文を北海道外科雑誌第47巻以後の投稿論文に限って、北海道外科学会学会賞、奨励賞を授与することとなっております。選考の概要に関しては下記の通りです。

会員の皆様には今後とも当雑誌に奮ってご投稿をお待ちしております。

編集委員会

1. 選考対象論文と選考対象者

選考対象論文については各巻ごとの1および2号に掲載された論文の中から特集などの依頼論文を除いた投稿論文のすべてとして、学会賞、奨励賞を選考する。

選考対象者となりうる著者とは、1各論文の筆頭著者であること、2北海道外科学会会員として登録されていること、3受賞年度まで年会費を完納しかつ表彰式に出席できること、を原則とする。

2. 選考過程および表彰

各巻2号が発刊された後に最初に開催される編集委員会の7日前までに、すべての対象論文に対し編集委員および編集幹事の投票による評価を行い、上位高得点の論文を候補論文とする。

編集委員会にて被推薦論文内容を検討した後に、賞の対象とする論文を承認し、北海道外科学会理事会へ推薦する。同理事会は各賞の該当論文を決定し、会長が理事会開催後の評議員会にて表彰するとともに次号の本誌にて受賞者を紹介(筆頭著者名、論文発表時所属施設名、論文題目名、発表巻号頁、発表年)する。

3. 受賞の内訳とその対象数

各巻の論文の中から、原則として、学会賞については原著あるいはこれに準ずる論文から1編、奨励賞については症例報告あるいはこれに準ずる論文から1編の計2編が選択される。

4. 問い合わせ先

北海道外科雑誌編集委員会

委員長 竹政 伊知朗

事務局幹事 信岡 隆幸

事務局 札幌医科大学 消化器・総合、乳腺・内分泌外科学講座

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

TEL：011-611-2111 (内線32810)

FAX：011-613-1678

編 集 後 記

この度、北海道外科雑誌64巻1号誌を発刊することができました。これもひとえに北海道外科雑誌編集委員会の委員長 竹政伊知朗先生および幹事の信岡隆幸先生をはじめ、編集委員会の先生方、査読をお引き受けいただいた北海道外科学会評議員の皆様のおかげと、この場をおかりしまして厚く御礼申し上げます。

本号は「肝臓外科の最近の進歩に関わる特集」3編、「2018年度の日本外科学会生涯教育セミナー北海道支部でご発表頂きましたご寄稿カレントトピックス」4編に加え、原著2編、症例報告8編、Publication Report3編のとても充実した内容となっております。是非、会員の皆様方には診療の傍ら本号を熟読していただき、明日からの診療にお役立ていただけましたら幸いです。

2020年度から日本外科学会生涯教育セミナーがe-learning化されるのに伴いカレントトピックスの誌上報告は来年度限りになります。また、学会自体も地方会の集約を目的としたHOPESが順調に発展し本年度から日本臨床外科学会北海道支部も加わりました。今後、北海道外科学会および北海道外科雑誌がどのような活動をしていくのか大きな変革期に差しかかっております。北海道の外科医療発展のため、北海道外科学会がどのような役割を果たしていくべきか、是非会員の皆様の声をお聞かせ願えましたら幸いです。 (A.T)

編 集 委 員

東 信良, 紙谷 寛之, 川原田修義, 角 泰雄,
武富 紹信, 竹政伊知朗, 平野 聡, 古川 博之,
松居 喜郎, 山下 啓子, 渡辺 敦

(五十音順)

編 集 顧 問

安倍十三夫, 葛西 眞一, 加藤 紘之, 久保 良彦,
小松 作蔵, 佐々木文章, 笹嶋 唯博, 佐野 文男,
鮫島 夏樹, 田辺 達三, 藤堂 省, 平田 公一,
水戸 廻郎

(五十音順)

令和元年6月20日印刷

令和元年6月20日発行

北 海 道 外 科 雑 誌

第 64 巻 1 号

発 行 北海道外科学会

編 集 北海道外科雑誌編集委員会

(委 員 長 竹 政 伊 知 朗)

(事 務 局 札幌医科大学 消化器・総合、乳腺・内分泌外科学講座)

(事務局幹事 信 岡 隆 幸)

印 刷 所 有限会社たけはらプリントメディカアート

札幌市中央区南12条西13丁目2-10

TEL 011-561-9305

保険適用 外皮用殺菌消毒剤(オラネキシジングルコン酸塩液)

オラネジ[®] 消毒液1.5%

オラネジ[®] 液1.5%消毒用アプ[®]リケー[®]タ10mL

オラネジ[®] 液1.5%消毒用アプ[®]リケー[®]タ25mL

オラネジ[®] 消毒液1.5% OR

オラネジ[®] 液1.5% OR 消毒用アプ[®]リケー[®]タ10mL

オラネジ[®] 液1.5% OR 消毒用アプ[®]リケー[®]タ25mL

Olanedine Antiseptic Solution 1.5%
Olanedine Solution 1.5% Antiseptic Applicator 10mL・25mL

Olanedine Antiseptic Solution 1.5% OR
Olanedine Solution 1.5% OR Antiseptic Applicator 10mL・25mL



◆効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等は、製品添付文書をご参照ください。



製造販売元
株式会社大塚製薬工場
徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

販売提携
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

資料請求先
株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター
〒101-0048 東京都千代田区神田司町2-2 (‘18.05作成)

What science can do

AstraZeneca 

オンコロジー併用療法

アストラゼネカは、バイオ医薬品と低分子医薬品を併用することで、がん細胞を直接攻撃すると同時に、身体の自己免疫システムを活性化することにより、がん細胞の細胞死を誘発する治療法の開発に取り組んでいます。

免疫細胞への腫瘍の抑制シグナルを阻害することで抗腫瘍免疫を増強する抗体

アストラゼネカ株式会社

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号 グランフロント大阪タワーB
www.astrazeneca.co.jp/



hvc
human health care

患者様の想いを見つめて、 薬は生まれる。

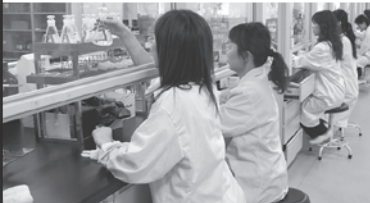
顕微鏡を覗く日も、薬をお届けする日も、見つめています。
病気とたたかう人の、言葉にできない痛みや不安。生きることへの希望。
私たちは、医師のように普段からお会いすることはできませんが、
そのぶん、患者様の想いにまっすぐ向き合っていたいと思います。
治療を続けるその人を、勇気づける存在であるために。
病気を見つめるだけでなく、想いを見つめて、薬は生まれる。
「ヒューマン・ヘルスケア」。それが、私たちの原点です。

ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ



エーザイはWHOのリンパ系フィラリア病制圧活動を支援しています。

漢方医学と西洋医学の融合により 世界で類のない最高の医療提供に貢献します



自然と健康を科学する

漢方の **ツムラ**

<http://www.tsumura.co.jp/>

●お問い合わせは、お客様相談窓口まで。

【医療関係者の皆様】Tel.0120-329-970 【患者様・一般のお客様】Tel.0120-329-930

人も地球も健康に Yakult



薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤(イリノテカン塩酸塩水和物)
創薬・処方箋医薬品※

カンプト®点滴静注 40mg
100mg

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤(ゲムシタピン塩酸塩)
創薬・処方箋医薬品※

ゲムシタピン点滴静注用 200mg「ヤクルト」
1g

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼインヒター(イマチニブメシル酸塩)
創薬・処方箋医薬品※

イマチニブ錠 100mg
200mg「ヤクルト」

活性型葉酸製剤(レボホリナートカルシウム)
処方箋医薬品※

レボホリナート点滴静注用 150mg「ヤクルト」

抗悪性腫瘍剤(オキサリプラチン)
毒薬・処方箋医薬品※

エルプラット®点滴静注液 50mg
100mg
200mg

タキソイド系抗悪性腫瘍剤(ドセタキセル)
毒薬・処方箋医薬品※

ドセタキセル点滴静注 20mg/1mL
80mg/4mL「ヤクルト」

アロマターゼ阻害剤、閉経後乳癌治療剤(レトロゾール)
創薬・処方箋医薬品※

レトロゾール錠 2.5mg「ヤクルト」

前立腺癌治療剤(フルタミド)
創薬・処方箋医薬品※

フルタミド錠 125「KN」

遺伝子組換えヒトG-CSF誘導体製剤(ナルトグラスチム(遺伝子組換え))
処方箋医薬品※

ノイアップ®注 25 100
50 250

抗悪性腫瘍剤(シスプラチン)
毒薬・処方箋医薬品※

シスプラチン点滴静注 10mg
25mg「マルコ」
50mg

骨吸収抑制剤(ゾレドロン酸水和物)
創薬・処方箋医薬品※

ゾレドロン酸 4mg/100mLパウチ
点滴静注 4mg/5mL「ヤクルト」

副腎癌化学療法剤、副腎皮質ホルモン合成阻害剤(ミトタン)
創薬・処方箋医薬品※

オペプリム®

※注意—医師等の処方箋により使用すること

●「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については添付文書をご参照ください。

〈資料請求先〉

株式会社ヤクルト本社

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル

☎ 0120-589601 (医薬学術部 くすり相談室)

2017年7月作成

ロックアームF-X

- ◆ 任意の形状に固定できるフレキシブルなアーム
- ◆ ボールジョイントなど様々な調整機構により自由なポジショニングを実現
- ◆ 手術台のサイドレールに取付けが可能なコンパクトデザイン
- ◆ フットスイッチによる簡単な操作
- ◆ アタッチメントを選択して様々な器具の保持が可能

販売名: ロックアームF-X
医療機器届出番号: 13B1X00172SJ0001



株式会社メディカルリーダース

第一種医療機器製造販売業許可番号: 13B1X00172

■ 本社

〒113-0034 東京都文京区湯島4-2-1杏林ビル
TEL:03-5803-9271 FAX:03-5803-9275
www.leaders.co.jp




抗悪性腫瘍剤 抗ヒトEGFR²⁷² モノクローナル抗体 薬価基準収載

アービタックス[®] 注射液 100mg

セツキシマブ(遺伝子組換え)製剤
【生物由来製剤】新薬 処方箋医薬品^{※1)}
注1) 通常二週間毎の処方箋により使用する。注2) EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (L.皮膚癌増殖因子受容体)

ERBITUX[®] CETUXIMAB

●効能又は効果、用法及び用量、警告、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元 **メルクバイオファーマ株式会社**
 〒153-8926 東京都目黒区下目黒1-8-1アルコタワー 4F
 [資料請求先] メディカルインフォメーション(TEL)0120-870-088
 アービタックスおよびERBITUXはイムクロンエルエルシーの商標です。

2019年4月作成 ERB-0419-0011






スプレーなら、狙いやすい

癒着防止 吸収性バリア

Ad: Spray

一般的名称: 癒着防止吸収性バリア 販売名: アドスプレー 医療機器承認番号: 22800B2X00234

製造販売業者 **テルモ株式会社** 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2-44-1 www.terumo.co.jp

TERUMO Ad: Sprayはテルモ株式会社の商標です。テルモ、アドスプレーはテルモ株式会社の登録商標です。©テルモ株式会社 2016年5月



高度管理医療機器 保険適用

sepra/film®
ADHESION BARRIER

癒着防止吸収性バリア
セプラ/フィルム®

ヒアルロン酸ナトリウム/カルボキシメチルセルロース癒着防止吸収性バリア

- 禁忌・禁止を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元(輸入) サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号 SAJP,SEP.16.03.0570


発売元
[資料請求先]  科研製薬株式会社

〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目23-8
医薬品情報サービス室

SPF03DP
(2016年4月作成)

すべての革新は患者さんのために

 **中外製薬**

 A member of the Roche group


at the Front Line
CHUGAI ONCOLOGY

 **AVASTIN®**
bevacizumab



日本標準高品分類番号 874291

抗悪性腫瘍剤 抗VEGF^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体
生物由来製品、創薬、処方箋医薬品^{注2)}

薬価基準収載

アバスタチン® 点滴静注用 100mg/4mL
400mg/16mL

 **AVASTIN®**
bevacizumab

ベ(バ)ンスマブ(遺伝子組換え) 注
注1) VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor(血管内皮増殖因子)
注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

[資料請求先]

製造販売元 中外製薬株式会社 〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

※効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意等は製品添付文書をご参照ください。

ホームページで中外製薬の企業・製品情報をご覧ください。
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

2017年11月作成

Trastuzumab BS



NK
Specialty, Biomimic & Generics

抗HER2ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤 生物由来製品・処方箋医薬品* 薬価基準収載

トラスツズマブ[®] BS点滴静注用 60 mg「NK」 トラスツズマブ[®] BS点滴静注用 150 mg「NK」

トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1]製剤

Trastuzumab BS for I.V. Infusion 60mg・150mg「NK」 *注意-医師等の処方箋により使用すること

日本化薬医薬品情報センター
0120-505-282 (フリーダイヤル)
日本化薬 医療従事者向け情報サイト
<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>

製造販売 (資料請求先) 日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

18.3 作成

※効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

心のかよう医療器ハッコー

承認番号: 21900BZX00940000
LAFFROTECTOR[®]

届出番号: 20B1X00005000030
E-Zアクセス

<患者さんの QOL 向上と安全で高度な医療の発展>
<一人ひとりの品質保証で信頼される製品作り>
<より正確な情報をいち早く>

これが私たちの使命です

承認番号: 225ADBZX00051000
E-Zドロツカ^{6mm} スマートインサージョン

届出番号: 20B1X00005000001
Vagi-パイプ

hako 株式会社 八光

〒113-0033 東京都文京区本郷三丁目42-6 NKDビル5階 ☎(03)5804-8500

ホームページ <http://www.hako-medical.co.jp/>

札幌 ☎(011)611-8820 | 横浜 ☎(045)954-2111 | 名古屋 ☎(052)914-8500 | 福岡 ☎(092)411-4100
仙台 ☎(022)257-8502 | 長野 ☎(026)276-3059 | 大阪 ☎(06)9453-9102 | 熊本 ☎(096)379-5806
和歌山 ☎(041)7147-8500 | 金沢 ☎(076)253-3500 | 岡山 ☎(086)243-3885 | 本郷商品管理センター
本郷 ☎(03)6804-8500 | 静岡 ☎(054)282-4185 | 松山 ☎(099)936-8517 | 新潟 ☎(025)640-8502

物質併用型電気手術器



erbe VIO3

エルベ VIO3 / APC3

プラグ & オペレート

VIO3は「プラグ&オペレートで」使いやすいデザインを重視。各モードは25,000,000回/秒のメス先抵抗計測によりさらに進化しました。メス先の情報をいち早く反映させることにより、ソフトコアグ、ドライカットモードはより素早い反応が可能になりました。又、新たなモードとしてプレサイスセクトが搭載されたVIO3は様々な分野において優れたパフォーマンスを実現します。

特徴

- 毎秒25,000,000回のメス先抵抗フィードバックを実現
- 多様な手術に対応するマルチコネクション (最大6回路*APC3搭載時)
- インstrument主導のインターフェイス
- エルベサポートアプリによる保守管理のサポート

水圧式ナイフ

erbe JET2

エルベ JET2 / ESM2

ウォータージェット手術

ウォータージェット手術は、細かく調節された水圧を組織にあてることによって、弾力性や固さの異なる組織を分離していくことができ、ウォータージェットが脈管・神経の裏まで回り込むため、それらを取り囲む組織は選択的に剥離され、脈管や神経は温存されます。

ウォータージェット手術の利点

- 手術時間の短縮
- 血管、神経、臓器の温存
- 出血量の軽減
- 組織層の剥離時の高い組織選択性
- 熱による壊死のない剥離/切離ラインに沿った正確なマージン
- 灌流と吸引によるクリアな術野確保



株式会社

アムコ

www.amco.co.jp

本社 〒102-0072 東京都千代田区飯田橋4-8-7 TEL. 03 (3265) 4263 FAX. 03 (3265) 2796



CYRAMZA®
(ramucirumab)

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗VEGFR-2^注モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

サイラムザ® 点滴静注液 100mg
点滴静注液 500mg

CYRAMZA® Injection ラムシルマブ(遺伝子組換え)注射液

注) VEGFR-2: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2(血管内皮増殖因子受容体2)

*注意-医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

「効能・効果」、「用法・用量」、「警告、禁忌を含む使用上の注意」等については
添付文書をご参照ください。

製造販売元〈資料請求先〉

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605(医療関係者向け)

受付時間: 月～金 8:45～17:30



RAM-A023(R1)
2015年12月作成

stryker

1588 AIM

Clinically differentiated
visualization

これまでの高精細画像を凌駕する映像モダリティ
～鏡視下映像は新たなレベルへ～



製造販売業者

日本ストライカー株式会社

112-0004 東京都文京区後楽2-6-1 飯田橋ファーストタワー

P 03 6894 0000

www.stryker.co.jp

医療従事者向けサイト: Stryker medical professional site

www.stryker.co.jp/mp2/

※本製品に関するお問い合わせは弊社営業までお願い致します。



HOKUYAKU
TAKEYAMA
HOLDINGS

株式会社ほくやく・竹山ホールディングス

Medical Support Service Provider

生命と健康への貢献

「医師、医療スタッフとともに人々の生命と健康を守る」
という創業以来の使命感のもと
社会貢献度の高い仕事と誇りを持ち、日々努力を続けております。



血液浄化

低侵襲機器

内視鏡

整形外科

「専門領域に特化した支援・サポート」
ニーズにお応えするため、それぞれの診療・治療に
特化した専門担当部門を設けています。

眼科

脳神経外科

テクニカルサポート

循環器

画像診断機器

RTK 株式会社 **竹山**

代表取締役社長 土田 拓也

本社 / 〒060-0006 札幌市中央区北6条西16丁目1番地5

●ほくたけメディカルトレーニングセンター「ヴィレッジプラス」/札幌市中央区北11条西14丁目番1号(ほくやくビル4F)・☎011-700-5833 <http://www.takeyama.co.jp/villageplus/>

充実した拠点網によるきめ細やかな営業体制

札幌圏	中央支店: ☎011-859-8714	北支店: ☎011-859-8715	新札幌支店: ☎011-859-8717
	北大営業支店: ☎011-859-8712	札幌営業支店: ☎011-859-8713	市内営業支店: ☎011-859-8716
	札幌業務センター: ☎011-859-8711	商品管理センター: ☎011-826-5161	石狩商品管理センター: ☎0133-77-5205
道央・道南圏	室蘭支店: ☎0143-45-1221	苫小牧支店: ☎0144-53-2101	小樽支店: ☎0134-29-4524
	岩見沢支店: ☎0126-25-6992	函館支店: ☎0138-83-5000	
道東・道北圏	釧路支店: ☎0154-25-2241	北見支店: ☎0157-31-3224	帯広支店: ☎0155-35-5800
	旭川支店: ☎0166-73-3011	空知支店: ☎0125-54-3465	道北支店: ☎01654-3-9955
首都圏	東京支店: ☎03-3814-0103	横浜営業所: ☎045-232-3310	

☎011-611-0100(代表) <http://www.takeyama.co.jp>

The Hokkaido Journal of Surgery

Volume 64 June 2019 Number 1

Preface	Yoshiro MATSUI	1
Topics		
Strategy for liver surgery in consideration of novel evaluation of liver function and PVE	Shingo SHIMADA et al	2
Laparoscopic liver resection with intercostal trocars for tumors in postero-superior segments.	Minoru NAGAYAMA et al	8
Liver resection and progress of new imaging technology	Hideki YOKOO et al	13
Current Topics		
Understanding diagnostic radiology correctly	Masamitsu HATAKENAKA	19
An approach for detecting myocardial ischemia with cardiac nuclear medicine	Atsutaka OKIZAKI	23
Future Direction of Cancer Precision Medicine	Hiroshi NISHIHARA	27
Advancement of diagnostic tools for surgical pathology —Rapid IHC and AI diagnosis	Shinya TANAKA	32
Original Articles		
A study of treatment for elderly breast cancer patients with severe dementia	Kazunori TAGUCHI et al	36
The usefulness of lung transplantation surgical training programs at a non-certified institution		
-Approach to certification of lung transplant facilities in the Hokkaido area-	Tatsuya KATO et al	43
Case Reports		
A case report of a patient who underwent a two-stage operation for gallstone ileus.	Ryoichi YOKOTA et al	51
7 Cases of Gastric Cancer Ovarian Metastasis	Keita SAKASHITA et al	55
RISK FACTORS AND METHODS FOR PREVENTION OF 5mm PORT-SITE HERNIA AFTER LAPAROSCOPIC LOW ANTERIOR RESECTION.	Hiroki MATSUI et al	60
Treatment of intractable external pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy by fistulojejunostomy.	Yasutomo FUKASAKU et al	66
A case of torsion of an appendiceal mucocele with significant computed tomography findings	Tomohiro TAKEDA et al	71
Mechanical mitral valve without long-term warfarin: A case report.	Keisuke KAMADA et al	75
Early bioprosthetic mitral valve failure due to excessive pannus formation	Haruka MURAKAMI et al	79
A case of a gigantic phyllodes tumor requiring emergency surgery due to uncontrolled bleeding from a skin ulcer	Yumi HIGASHIYAMA et al	84
Publication Reports		
Validation of the Japanese version of the Low Anterior Resection Syndrome Score.	Emi AKIZUKI et al	90
Prognostic Relevance of Tertiary Lymphoid Organs Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.	Shota KUWABARA et al	94
New predictor of aortic enlargement in uncomplicated type B aortic dissection based on elliptic Fourier analysis.	Hiroshi SATO et al	97
Proceedings		
The 31th Meeting of Society of Organ Substitution and Regeneration Medicine		100
Postscript	Akinobu TAKETOMI	114
