

日本医科大学医学雑誌

第15巻 2019年2月 第1号

目次

INDEX

- 橘桜だより
私の中の「働き方改革」 中井 章人 4
- グラビア
質量分析と免疫電顕により確定診断に至ったcryofibrinogen関連糸球体腎炎の1例 石川吾利美 他 6
- 原 著
エピナスチン塩酸塩点眼液0.05%の点眼回数軽減の有効性 小林 茂樹 8
- 綜 説
心房細動患者における高血圧の意義と抗凝固療法中の血圧管理の重要性 小谷英太郎 他 12
整形外科学領域における逆転写一定量 PCR (RT-qPCR) 法で使用する 渡部 寛 他 24
安定な参照遺伝子選択の重要性
- 症例報告
肝切除を含めた集学的治療により長期予後を得られた子宮体部癌肉腫の1例 上田 純志 他 32
- 看護師シリーズ
認定看護師の活動紹介：手術看護認定看護師 上村 明子 38
- 話 題
日本の心不全診療の現状と課題 佐藤 直樹 41
- JNMSのページ
Journal of Nippon Medical School Vol. 85, No. 3 Summary 42
- 会 報 44

2019 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者公募

2019 年 2 月 15 日

会 員 各 位

日本医科大学医学会
会 長 弦 間 昭 彦

下記のとおり、日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

- (1) 医学の進歩に寄与する独創的研究を最近数年間に発表し、将来の発展を期待しうる研究を対象とします。したがって、選考の対象となる研究は、応募者自身が計画し、遂行した研究に限ります。
- (2) 応募者（グループで応募する場合には研究代表者）は、応募締切日現在、本会会員歴 3 年以上、満 45 歳以下とし、個人またはグループとします。

2. 申込方法

応募者は、大学院教授、または本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学及び付置施設の専任の教授（臨床教授・診療教授を含む）からの推薦書を添え、所定の申請書類（電子データ*1を含む）に必要事項を記入のうえ、お申し込みください。

3. 締切期日 2019 年 5 月 15 日（水）

4. 申込先 〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号 日本医科大学医学会事務局*2

5. その他

- (1) 選考については、選考委員会を設けて選考をいたします。
（授賞内定期日は 2019 年 7 月下旬の予定です。）
- (2) 授賞者には、賞状・副賞及び記念品の贈呈がありますので、授賞式に出席のうえ授賞研究内容を講演いただきます。
（授賞式は、9 月上旬に開催される「第 87 回日本医科大学医学会総会」にて行なう予定です。）
- (3) 総会での記念講演の英文抄録は、本会機関誌「Journal of Nippon Medical School」に掲載いたします。ポイントとなる図表とともに後日提出してください。

*1 書類は、本会ホームページから出力してください。

(<https://www.nms.ac.jp/ma/>)

*2 原本は、日本医科大学医学会事務局（弥生 2 号館 3 階）までご提出ください。

上記お問い合わせ先 医学会事務局 小久保
電話 03-3822-2131（内線 5111）
FAX 03-3868-9141
E-mail manms@nms.ac.jp



私の中の「働き方改革」

中井章人

日本医科大学多摩永山病院 院長
日本医科大学 産婦人科学 教授

多摩永山病院は、職員 898 名の奮闘努力により昨年度過去最高の診療実績を残し、現在も 90% 前後の病床稼働率を保ち、東京都の南多摩二次医療圏において、その存在感を際立たせています。しかし、同時に昭和 52 年の診療開始以来 41 年が経過し、施設の老朽化に伴う不具合もしばしば発生し、施設の更新という課題も抱えています。

1. 医師の働き方改革と需給問題

そうした中で、目下の関心事は、医師の働き方改革と需給問題です。

2017 年 3 月、内閣府は「働き方改革実現会議」を通じ、医師が時間外労働規制の対象であり、応召義務などその特殊性を踏まえ、2 年を目途に検討し、その 5 年後から規制を適応することを閣議決定しました。これを受け、厚労省医政局では 2017 年 7 月に医師の働き方改革推進本部を立ち上げ、2018 年 2 月に「中間的な論点整理」と「医師の労働時間短縮に向けた緊急的な取組」をまとめました。

働き方改革の必要性について、「中間的な論点整理」では「これまで一人ひとりの医師の崇高な理念（長時間労働）により支えられてきた医療現場だが、魅力的な働き方を提示できなければ、優秀な若者が集まらなくなり、医療供給体制を損なうことになる」と解説しています。この指摘は確かに一理あります。また、医師の働き方は、国民の医療ニーズに応ずるもので、「住民・患者の健康や医療に関する意識の向上」などと一体化して検討しなければならないとしています。この指摘も重要で、医師の勤務負担の軽減には国民の理解が不可欠です。患者側の意識改革なく働き方改革が断行されれば、現場は果てしなく混乱します。

また、医師の働き方改革と並行し、厚労省では医師の需給問題を検討しています。医学部定員はじめ、地域の必要医師数を決定するこの検討会は、極めて重要で、まさに働き方改革の本丸と位置付けられます。実際、医師の需給に対し、現在のようにただ医学部定員を増やし、地域偏在を解消しようとする対応には違和感があります。限られた医療費予算の中で、医師の増員は給与の減少を招くだけで、その地位の低下に繋がりがかねません。これは、診療科偏在にも共通する問題です。

かつて教育現場で行われた労働改革は、聖職と言われた教師を一介の労働者にしました。同じ轍を踏むことなく、少ない人数でも効率よく働けるシステムの創造が求められています。



多摩永山病院は、本学付属病院の中で病床あたりの医師数が最も少なく、診療科の偏りもあり、まさに地域・診療科偏在モデルです。多職種によるチーム医療の構築、タスクシフティング、オープンシステムなど様々なシステム導入により、いかに職員が快適に、効率的に仕事ができるか全力で取り組みたいと考えています。

2. もうひとつのハードル

働き方改革の目的は、長時間労働を削減し、生産性を向上させ経済を発展させることにあるといわれています。医師の献身（長時間労働）を排除し、医療サービス（生産性）を向上させることが本当に可能なのか。課せられたハードルは極めて高いものです。

加えて、私たちには超えなければならないもう一つのハードルがあるように感じます。それは、私たち自身の中の「働き方改革」です。

かつて、多くの医師は大学医局でキャリアを開始しました。先輩達の知識や技術に憧れて、個人の時間は圧縮し、多くの時間を医局で費やし、人を助け、学び、仲間を作り、人生を豊かにしてきました。早く一人前になりたくて、求めがあれば、時間を忘れ働きました。それが、医師としての使命と信じ、応召義務など考えたこともありませんでした。大学当直の夜、電話の呼び出しに、眠い目をこすりながら診察室に向かい、「これが嫌なら、医者やめちゃえ！」と何度か心でつぶやきました。本当は働いていたのではなく、医局での暮らしを楽しんでいただけなのかもしれません。しかし、今、この考え方自体が改められようとしています。

時代の求めに応じ、人は変わります。また、人の変化に応じ、時代は流れてゆくものです。「生活と仕事のバランス」に対する考え方を見直しこそが、「働き方改革」の本質ではないでしょうか。甘美な過去を捨て、新しく生まれ変わるのだとすれば、「働き方改革」は、国の経済政策の上に成り立つのではなく、国民の意識の上に成り立たなければならないと思います。

少しずつですが、私の中の「働き方改革」も始まりだしています。

(受付：2018年11月20日)



—グラビア—

質量分析と免疫電顕により確定診断に至った cryofibrinogen 関連糸球体腎炎の 1 例

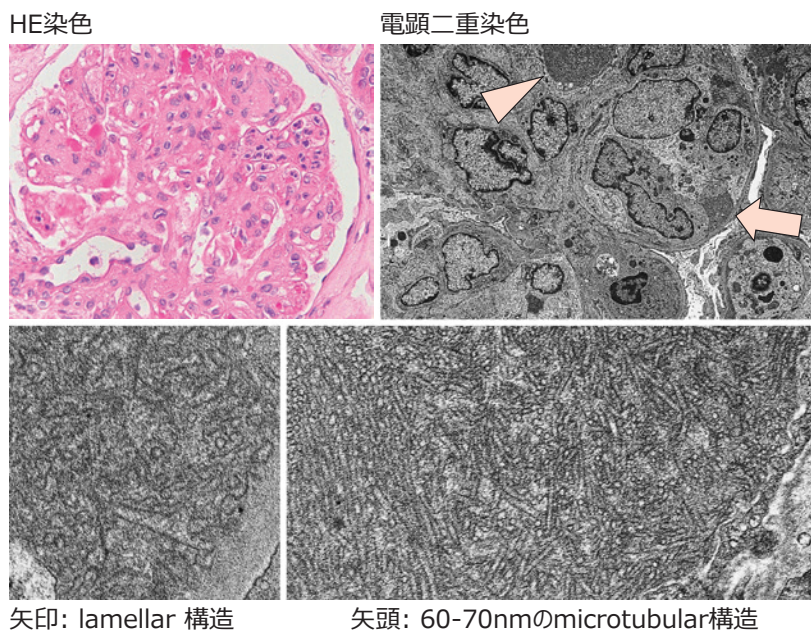
石川吾利美 桑原 尚美 清水 章

日本医科大学大学院医学研究科解析人体病理学

A Case of Cryofibrinogen Associated Glomerulonephritis

Arimi Ishikawa, Naomi Kuwahara and Akira Shimizu

Department of Analytic Human Pathology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School



矢印: lamellar 構造

矢頭: 60-70nmのmicrotubular構造

図 1

腎糸球体は、特異に分化した毛細血管網構造を呈し、血液から血球と蛋白成分を残して血漿成分を効率よく濾過し、原尿を産生している。その濾過機能に関連して、腎糸球体には種々の蛋白が蓄積し、糸球体沈着症 (glomerular deposition disease) と呼ばれる疾患群が発症する¹。アミロイドーシスや軽鎖沈着症などの異常免疫グロブリンが沈着する疾患やフィブロンネクチン腎症などの非免疫グロブリン蛋白が沈着する疾患が含まれている。糸球体沈着症では電子顕微鏡 (電顕) で認められる electron dense deposit (EDD) に特有な微細構造を伴うことが多い。本症例は 60 歳男性、臨床的に急速進行性糸球体腎炎と血栓性微小血管症を呈し腎生検が行われた。

腎生検の病理所見 (図 1) は、光顕 HE 染色では管内増殖性病変や膜性増殖性病変を呈し、電顕二重染色では、係蹄内皮下領域に不規則な lamellar 構造を有する EDD (矢印) や係蹄腔内に直径 60~70 nm の microtubular 構造を有する EDD (矢頭) が確認され糸球体沈着症と診断された。

蛍光抗体法の所見から異常免疫グロブリンに関連した糸

球体沈着症は否定的で、レーザーマイクロダイセクションで糸球体を単離し質量分析 (LC-MS/MS)² により沈着蛋白を解析したところ、fibrinogen α , β , γ 鎖の存在が確認された (図 2, 青矢頭)。凍結検体およびパラフィン包埋検体の免疫染色でも糸球体係蹄を主体に fibrinogen の陽性所見が得られた (橙矢頭)。

特異な構造を有する EDD が fibrinogen の沈着したものを確認するために免疫電顕を行なった (図 3)。パラフィン包埋検体を用いた pre-embedding 法の免疫電顕では、電顕二重染色での lamellar 構造を有する EDD (矢印) や microtubular 構造を有する EDD (矢頭) と同様部位に DAB の黒色陽性所見 (矢印, 矢頭) が得られたが、パラフィン固定の関係で EDD 内に特異な構造は確認できなかった。電顕検体を用いた post-embedding 法の免疫電顕では特異な構造を淡く認める EDD 内に fibrinogen に対する金コロイド陽性所見 (緑矢頭) を認め、cryofibrinogen 関連糸球体腎炎の確定診断に至った³。本症例のような原因蛋白不明の糸球体沈着症の確定診断には LC-MS/MS や²、免疫電顕が有効である。

連絡先: 清水 章 〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学大学院医学研究科解析人体病理学

E-mail: ashimizu@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

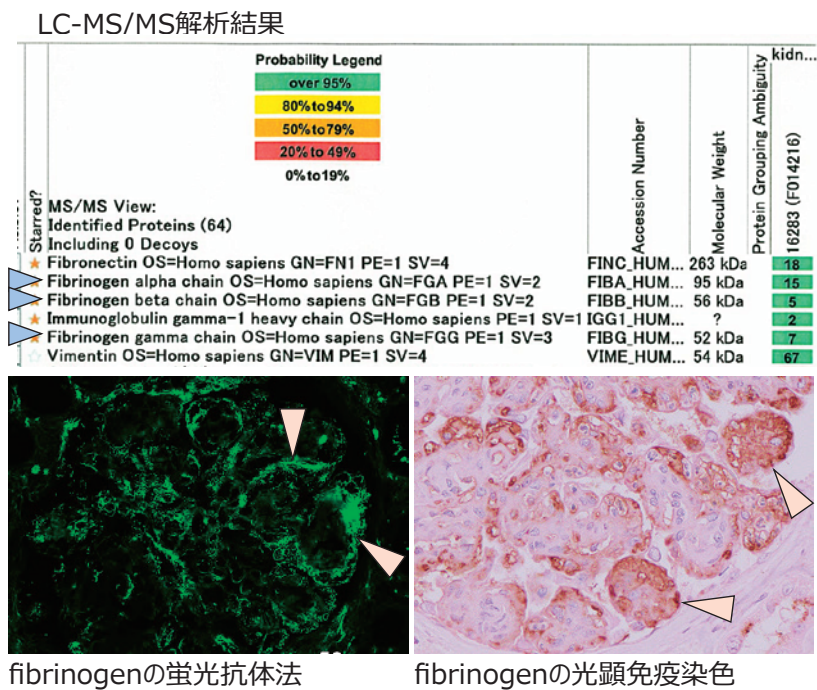


図 2

電顕二重染色

パラフィン検体のpre-embedding法

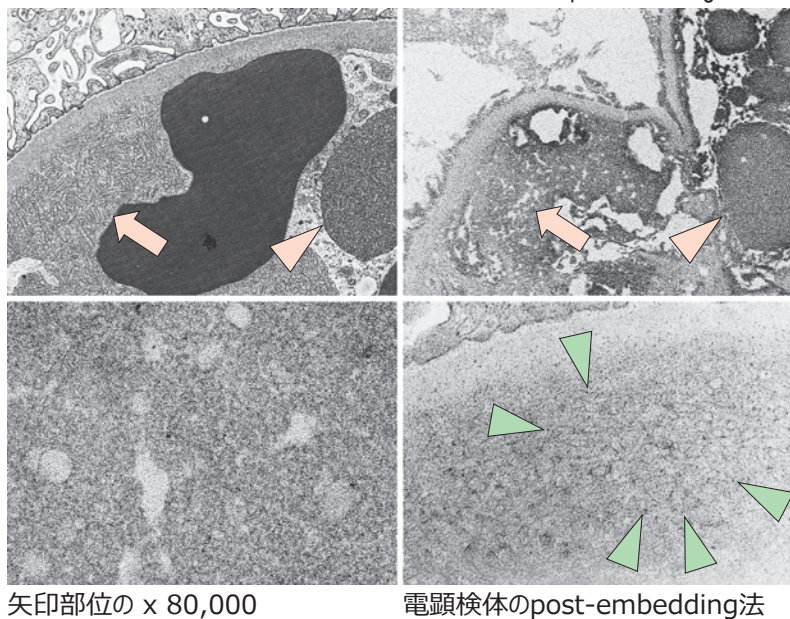


図 3

文 献

1. Kanzaki G, Okabayashi Y, Nagahama K, et al.: Monoclonal immunoglobuline deposition disease and related diseases. J Nippon Med Sch, in press
2. Aoki M, Kang D, Katayama A, et al.: Optimal conditions and the advantages of using laser microdissection and liquid chromatography tandem mass spectrometry for diagnosing renal amyloidosis. Clin Exp Nephrol 2018; 22: 871-880.
3. Sudo M, Sakamaki Y, Hosojima M, et al.: Cryofibrinogen-associated glomerulonephritis diagnosed by mass spectrometry and immunoelectron microscopy. Human Pathol: Case Reports 2019; 15: 83-87.

—原 著—

エピナスチン塩酸塩点眼液 0.05% の点眼回数軽減の有効性

小林 茂樹

小林眼科医院

Efficacy of Reduced-dose Epinastine Hydrochloride Ophthalmic Solution 0.05%

Shigeki Kobayashi

Kobayashi Eye Clinic

Abstract

Purpose: To evaluate the efficacy of using 1 drop twice daily of epinastine hydrochloride ophthalmic solution 0.05% (epinastine eye drops) instead of the recommended 1 drop 4 times daily in patients with allergic conjunctivitis.

Subjects and Methods: Thirteen patients with subjective symptoms of allergic conjunctivitis who had not used epinastine eye drops and who visited our clinic in March and April 2017 were included in this study; they were instructed to use 1 drop twice daily. The subjective symptoms and objective findings before and after therapy were quantified at follow-up and statistically analyzed using the Wilcoxon signed-rank test. If improvement was insufficient with twice-daily administration, the dosing regimen was changed to 4 times daily.

Results: Excluding 1 subject who did not appear for the follow-up after initiation of therapy, the dose remained at twice daily in all 12 subjects. Itching was the only subjective symptom in all subjects. A comparison of subjective symptoms before and after therapy showed significant improvement in subjective symptoms ($p < 0.002$) and objective findings ($p < 0.005$) after therapy.

Conclusions: Reduced-dose therapy resulted in medication compliance. Since most children are not administered eye drops by school staff, twice-daily instillation enables parents to provide treatment at home.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 8-11)

Key words: epinastine hydrochloride ophthalmic solution 0.05%, allergic conjunctivitis, reduced-dose therapy, dimple bottle

緒言

エピナスチン塩酸塩点眼液 0.05% (アレジオン[®]点眼液 0.05% : 参天製薬株式会社製) は 2013 年, アレルギー性結膜炎治療薬剤として発売された。インタビューフォームによればエピナスチン塩酸塩はヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用と肥満細胞からのヒスタミンなどのメディエーター遊離抑制作用の 2 つの作用を有することでアレルギー性結膜炎の眼掻痒感や充血などに対する治療効果があるとしている。用法・用量は通

常, 1 回 1 滴, 1 日 4 回点眼であるが, 当院を受診した初期療法を行っていないアレルギー性結膜炎の患者で眼掻痒感等の自覚症状がある患者はエピナスチン塩酸塩点眼液 0.05% を 1 回 1 滴, 1 日 2 回点眼で改善している印象が以前よりあった。そこで本研究では, 初期療法を行っていないアレルギー性結膜炎の自覚症状のある患者にエピナスチン塩酸塩点眼液 0.05% を単剤で 1 回 1 滴, 1 日 2 回点眼することで, 点眼治療前と比較し, 点眼治療後のエピナスチン塩酸塩点眼液 0.05% の有効性を評価したので報告する。

Correspondence to Shigeki Kobayashi, Kobayashi Eye Clinic, 1-28 Showa-machi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-0913, Japan

E-mail: kame42@herb.ocn.ne.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

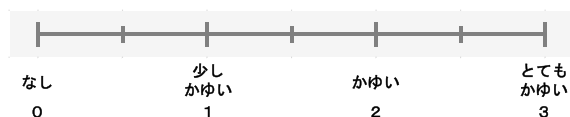


図1 自覚症状スケール

数値が大きくなるにつれ、自覚症状が強くなる。

対象および方法

仙台市では例年3月、4月がスギ花粉の飛散が多い。そこで対象は平成29年3月1日から4月28日までに当院を受診した初期療法を行っていないアレルギー性結膜炎の自覚症状がある患者13名とした。方法はこの13名に対し、エピナスチン塩酸塩点眼液0.05%を単剤で1日2回点眼させ、点眼液5mLを使い切る前に再受診するように指示した。再受診時に点眼治療前と治療後の自覚症状、他覚的所見を数値化し、点眼治療前と点眼治療後の数値を統計学的に比較検討した。ただし、1日2回点眼で自覚症状の改善が十分でない場合は1日4回点眼とした。しかし、この対象13名のうち1名は点眼治療後受診しなかったため追跡不能と考え除外し、12症例（男性7名、女性5名、平均 18.2 ± 22.4 歳）を対象とした。この点眼治療開始前から点眼治療後再受診するまでの日数は平均 8.6 ± 4.1 日であった。自覚症状の数値化は図1に示すようなスケールを使用し、患者に現在の自覚症状の強さの程度を7段階で選択させた。他覚所見の数値化は5-5-5方式重症度観察スケール¹（図2）を使用し評価した。統計学的解析はWilcoxonの符号順位検定を用いて行った。また、点眼治療後に点眼ボトルの使用感および点眼液の付け心地について聞き取りを行った。

尚、対象本人の自由意思による同意は本点眼液の本来の点眼回数や作用機序を十分に説明するとともに点眼回数を減じても有効である可能性があることを説明し、本人の自由意思をもって点眼回数を減じて点眼することの同意を得た。もし、点眼回数を減じて効果が十分でない場合は前述したように点眼回数を規定の回数とし、受診するよう指示した。

結果

点眼回数は12例全症例、1回1滴、1日2回であった。また、自覚症状は全症例、眼掻痒感のみであった。

1. 点眼治療前および治療後の自覚症状

点眼治療前 平均 2.17 ± 0.62 （平均 \pm 標準偏差）、点眼治療後 平均 0.17 ± 0.33 （ $n=12$, $p<0.002$ ）と点眼治療後、有意に減少した（図3）。また、点眼治療後の自覚症状が改善するまでの日数は 1.67 ± 0.99 日であった。

2. 点眼治療前および治療後の他覚所見

点眼治療前 平均 5.00 ± 5.38 、点眼治療後 平均 0.58 ± 0.79 （ $n=12$, $p<0.005$ ）と点眼治療後、有意に減少した（図4）。

尚、12症例中2症例が他科より処方されたアレルギー治療薬を内服しており、1名はフェキソフェナジン塩酸塩ドライシロップ5%（アレグラ®ドライシロップ5%）、プラナルカスト水和物ドライシロップ（プラナルカストドライシロップ）、もう1名はオロパタジン塩酸塩顆粒0.5%（アレロック®顆粒0.5%）、モンテルカストナトリウム錠5mg（シングレア®チュアブル錠5mg）が処方されていた。

点眼ボトルの使用感は12例全症例で良いと回答した。ただし、自分で点眼できない児童は保護者の申告を回答とした。点眼液の付け心地は12名中5名がしみると回答した。

考 按

今回、対象となった患者13名は患者総数としては少ないように思える。平成29年3月1日から4月28日までに眼掻痒感を訴えて当院を受診した患者総数は27名であり、その内、乾燥性角結膜炎による眼掻痒感を訴えた症例は14名であった。気象庁による過去の気象データによると平成29年の月別湿度は3月では平均60%、最小20%、4月の湿度は平均58%、最小15%であったため、乾燥性角結膜炎による掻痒感を訴える患者が多かったことが一因と考える。また、平成29年の仙台市のスギ花粉飛散量は環境省花粉観測システム（はなごさん）によれば3月は総計18,693個/ m^3 （平均603.0個/ m^3 ）、4月は総計19,607個/ m^3 （平均653.6個/ m^3 ）であった。橋口²はスギ花粉症患者を被験者として一定スギ花粉量の花粉曝露試験を行い、自覚症状の程度を比較した実験的な結果ではあるが飛散スギ花粉数が4,000個/ m^3 を中等量～大量、8,000～12,000個/ m^3 を大量～超大量と定義づけている。平成29年3月、4月の仙台市の平均スギ花粉飛散量は603.0個/ m^3 、653.6個/ m^3 であることからスギ花粉量は少なかつたと考えられ、この結果も当院を受診したスギ花

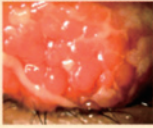


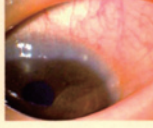
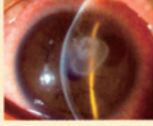



レベル	A項目	B項目	C項目
徴候	活動性巨大乳頭 	眼瞼皮膚炎 眼瞼炎 	瞼結膜乳頭 
	輪部堤防状隆起 	瞼結膜腫脹 ピロード状変化 	瞼結膜濾胞 
	落屑状 SPK 	Horner-Trantas 斑 	瞼結膜充血 赤点斑 
	Shield Ulcer 	球結膜浮腫・腫脹 	球結膜充血 
	下眼瞼乳頭 乳頭増殖 	点状表層角膜症 	涙液貯留 眼脂 
スコア	各 100 点 × 5 項目	各 10 点 × 5 項目	各 1 点 × 5 項目
レンジ	0 ~ 500 点	0 ~ 50 点	0 ~ 5 点
判定		A項目 + B項目 + C項目 = 0 ~ 555点	

図2 5-5-5方式重症度観察スケール

Shoji J et al. : Evaluation of novel scoring system named 5-5-5 exacerbation grading scale for allergic conjunctivitis disease, : Allergol Int 58 591 (2009) Fig. 1 ~ 3 より転載 : 参天製薬株式会社提供.

粉症患者が13名と少なかった要因と考える。

エピナスチン塩酸塩点眼液0.05%は前述したようにヒスタミンH₁受容体拮抗作用と肥満細胞のスタビライザーとしてヒスタミンなどのメディエーター遊離抑制作用の2つの作用を有するため初期療法の有効性を示唆する報告³や長期投与の安全性および有効性を示唆する報告⁴がなされているが、いずれも点眼方法はエピナスチン塩酸塩点眼液0.05%を1日4回である。初期療法を行っていないアレルギー性結膜炎患者に対するエピナスチン塩酸塩点眼液0.05%の1日2回点眼による効果についての報告はない。今回の結果より、初期療法を行わなくてもエピナスチン塩酸塩点

眼液0.05%の1日2回の点眼で自覚症状や他覚的所見が改善することが示唆された(図3, 図4)。しかし、今回の結果はスギ花粉の飛散量が少なかったため、3月、4月に当院を受診したアレルギー性結膜炎の患者の重症度は軽症であり、重症患者も1日2回の点眼で自覚症状や他覚的所見が改善するかは今後の検討課題となったことも事実である。

点眼ボトルの使い心地は全症例で良好であった。これは参天製薬株式会社が開発したディンプルボトルによるものと思われる。ディンプルボトルは点眼しやすいように設計されたボトルであり、現在、参天製薬株式会社製の医療用眼科薬のほとんどの製品に採用され

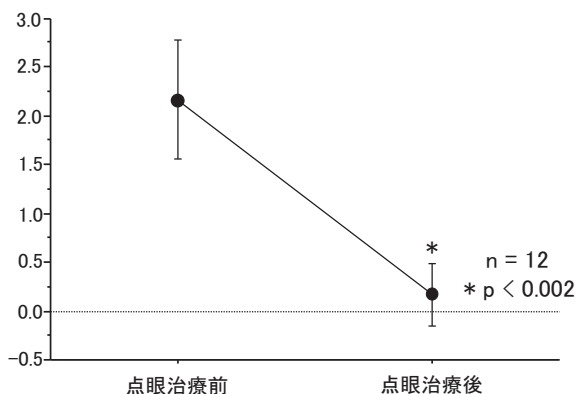


図3 点眼治療前後の自覚症状

点眼治療前と比較して点眼治療後はスケールの数値は有意に減少しており，点眼治療後，自覚症状が改善したことが示唆される。

(n=12, *p<0.002, Wilcoxon 符号順位検定)

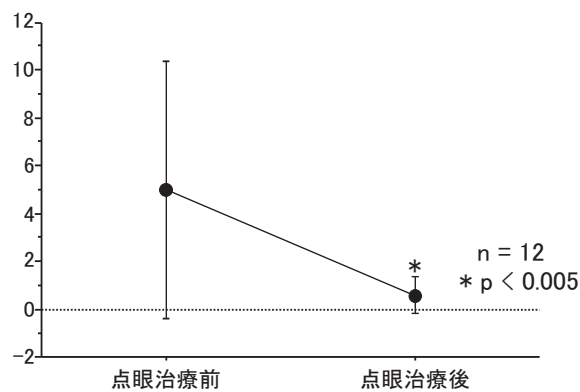


図4 点眼治療前後の他覚的所見

点眼治療前と比較して点眼治療後の数値は有意に減少しており，点眼治療後，他覚的所見が改善したことが示唆される。

(n=12, *p<0.005, Wilcoxon 符号順位検定)

ている⁵。デンプルボトルの最大の特徴は点眼液を入れるだけの容器ではなく，誰もが処方箋通りに適切に適量を点眼できるという点である。ボトルのくぼみと柔らかさによって，持ち易いだけでなく，誰でも弱い力で容易に点眼することができるため点眼ボトルの使い心地が良いという回答結果が得られたと考える。

点眼の差し心地は12例中5例で「しみる」と回答しているが点眼後2~3分以内であるため，問題になる事象ではないと考える。

点眼回数のコンプライアンス不良の原因として，指示された回数通り点眼できた患者は，1日1~2回の点眼回数であれば94%と高率であるのに対し，1日の点眼回数が3~5回になると56%に減少するという報告⁶がある。エピナスチン塩酸塩点眼液0.05%の点眼回数を1日2回と軽減して自覚症状および他覚的所見が改善すれば点眼回数のコンプライアンスに有効である。また，用法が1日4回の点眼であると幼児，児童は園や学校で少なくとも1回は点眼しなければならない。しかし，自分で点眼できない幼児，児童に対し，保育園，幼稚園，小学校では保育士，教諭が点眼をしないことが多く，帰宅後，保護者が時間をずらして点眼することになり，掻痒感等の自覚症状が再発する可能性がある。初期療法せずに1日2回の点眼回数であれば，家庭において保護者の管理のもと，保護者のみの点眼で済むため，点眼のできないアレルギー性結膜炎の幼児，児童には特に有効であると考えられる。

結論

1日2回のエピナスチン塩酸塩点眼液0.05%の点眼は点眼回数のコンプライアンスに有効であるだけでなく，幼児，児童に点眼する際に有効である。

尚，本論文の要旨は第42回日本角膜学会総会（広島）において発表した。

(Conflict of Interest : 利益相反公表基準に該当なし)

文献

- Shoji J, Inada N, Sawa M: Evaluation of novel scoring system named 5-5-5 exacerbation grading scale for allergic conjunctivitis disease. *Allergology International* 2009; 58: 591-597.
- 橋口一弘：花粉数と症状の関係。アレルギーの臨床 2008; 28: 34-39.
- 深川和己，藤島 浩，高村悦子，中川やよい，岩崎美紀，坂田実紀ほか：季節性アレルギー性結膜炎に対するエピナスチン塩酸塩点眼薬による初期療法の効果。アレルギー・免疫 2015; 22: 1270-1280.
- 中川やよい，大橋裕一，高村悦子，藤島 浩：アレルギー性結膜炎患者を対象とした0.05% エピナスチン点眼液のオープンラベル長期投与試験成績。あたらしい眼科 2014; 31: 97-104.
- 兵頭涼子，林 康人，鎌尾知行，溝上志朗，吉川啓司，大橋裕一：プロスタグランジン点眼容器の使用性の比較。あたらしい眼科 2010; 27: 1127-1132.
- 塚本秀利，三嶋 弘：緑内障治療とコンプライアンス。日本の眼科 2001; 72: 337.7.

(受付：2018年8月3日)

(受理：2018年9月27日)

心房細動患者における高血圧の意義と抗凝固療法中の血圧管理の重要性

小谷英太郎¹ 赤尾 昌治² 清水 渉³¹日本医科大学多摩永山病院内科・循環器内科²国立病院機構京都医療センター循環器内科³日本医科大学循環器内科学

Impact of Hypertension in Patients with Atrial Fibrillation and Importance of Blood Pressure Management during Anticoagulation Therapy

Eitaro Kodani¹, Masaharu Akao² and Wataru Shimizu³¹Department of Internal Medicine and Cardiology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, Tokyo, Japan²Department of Cardiology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan³Department of Cardiovascular Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

Abstract

Hypertension is a well-known risk factor for cardiovascular diseases. In addition, since hypertension is associated with the development of electrical and structural remodeling of atrial myocardium, control of blood pressure (BP) is important to prevent new-onset atrial fibrillation (AF). In patients presenting with AF during anticoagulation therapy, hypertension is a risk factor for both thromboembolism and hemorrhagic complications, especially intracranial hemorrhage (ICH). Therefore, strict BP control is required to reduce, or at least not to increase, the risk of both events. In the Japanese Guidelines for the Management of Hypertension 2014 (JSH2014), a BP of less than 130/80 mmHg is currently recommended to reduce the risk of ICH, based on the results of the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) study. However, because the BAT study was observational and included patients without AF, a true appropriate target BP for patients with AF during anticoagulation therapy remains uncertain. Therefore, we have reviewed the influence of hypertension and BP control on adverse outcomes in the subanalyses of the J-RHYTHM Registry, the Fushimi AF Registry, and the phase III clinical trials of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). In the J-RHYTHM Registry, hypertension was an independent risk factor for major hemorrhage (hazard ratio [HR] 1.52, 95% confidence interval [CI] 1.05~2.21). The BP at baseline was not associated with any event, whereas the highest quartile of systolic BP (≥ 136 mmHg) at the time closest to the event or at the end of the follow-up was significantly associated with the incidence of thromboembolism (odds ratio [OR] 2.88, 95% CI 1.75~4.74) and major hemorrhage (OR 1.61, 95% CI 1.02~2.53). In the Fushimi AF Registry, although hypertension was not a significant risk for any event, the incidence of stroke/systemic embolism (SE) and major bleeding was significantly higher in patients with uncontrolled hypertension (systolic BP ≥ 150 mmHg) than in those without hypertension (HR 1.74, 95% CI 1.08~2.53 for stroke/SE; HR 2.01, 95% CI 1.21~3.23 for major bleeding). In the phase III trials of NOACs, hypertension was significantly associated with major hemorrhage in the RE-LY trial and with stroke/SE in the ROCKET-AF and ARISTOTLE trials. Although no specific target BP could be determined from these studies, it is consistent that the incidence rates were higher in patients with uncontrolled hypertension than in those with controlled BP or without hypertension. A decrease in the risk of adverse events can be expected if BP is appropriately controlled in patients with AF during anticoagulation therapy.

(日本医科大学医学雑誌 2019; 15: 12-23)

Key words: hypertension, atrial fibrillation, anticoagulation, thromboembolism, hemorrhage

Correspondence to Eitaro Kodani, MD, PhD, Department of Internal Medicine and Cardiology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: kodani@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

はじめに

(心房細動の発症リスクとしての高血圧)

わが国の高血圧性疾患の総患者数（継続的な治療を受けていると推測される患者数）は、厚生労働省が3年ごとに実施している「患者調査」の平成26年調査¹によると、1,010万8,000人と報告されているが、未受診者も含めると4,000万人以上と推算されている。高血圧は、心血管疾患の危険因子として古くから知られており、わが国で、成人男性3,779例を対象に実施された疫学研究NIPPON DATA80では、全年齢層において、上昇した収縮期血圧が心血管死亡の独立危険因子であることが示されている²。一方、心房細動は、年齢とともにその発症率、有病率が上昇し、有病者数は、2050年にはわが国でも100万人以上に達すると推算されている³。高血圧は、心房細動の発症に関与するとされる交感神経過緊張、内皮機能障害、動脈ステイフネスと関連し⁴、心房筋の電気的あるいは構造的リモデリングを助長するため、心房細動の発症に対

する危険因子としても重要である。

米国のFramingham Heart Studyでは、心房細動がない男性2,090例、女性2,641例（55～94歳）のうち、38年の追跡期間に、男性226例、女性244例に心房細動が新規に発症し、その有意な危険因子として、年齢、高血圧、糖尿病、心不全、弁膜症、心筋梗塞（男性のみ）が検出されている（Fig.1）⁵。Women's Health Studyでは、34,221例の女性を12.4年間追跡し、644例に新規心房細動が発症し、収縮期血圧130 mmHg以上の群で有意に高頻度であった⁶。わが国の疫学研究のひとつである吹田研究においても、心房細動がない6,898例（30～79歳）で、観察期間（95,180人・年）に311例の新規心房細動発症があり、収縮期血圧 ≥ 140 mmHgが有意な危険因子として検出されている⁷。逆に、心房細動症例の側から見ると、約60%に高血圧の合併があり⁸、心房細動の背景因子としては最も多く重要である^{9,10}。降圧目標値を収縮期血圧140 mmHg未満、または130 mmHg未満に無作為に設定し、アウトカムを比較したCardio-Sis研究では、収縮期血圧130 mmHg未満の群で新規の心房細動発

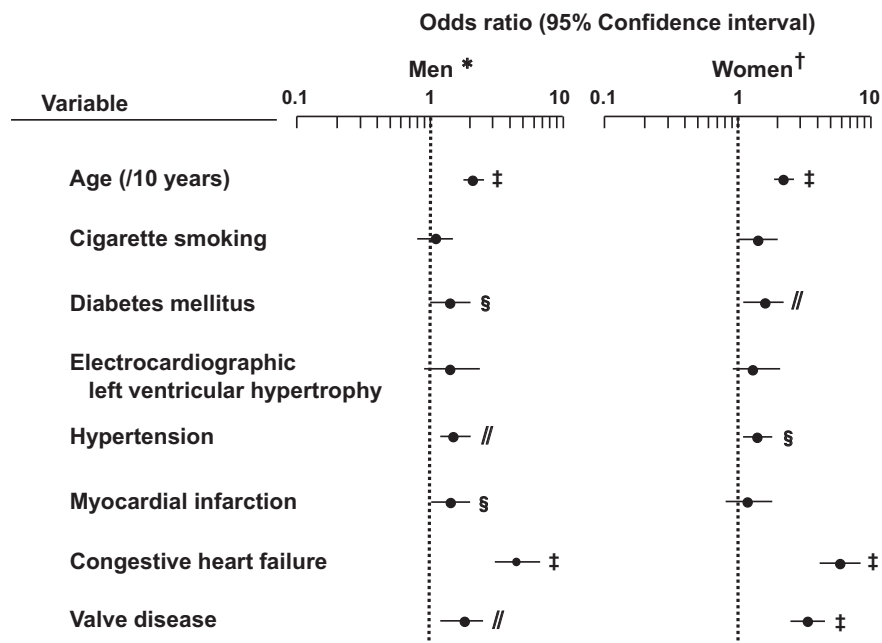


Fig. 1 Risk factors for new-onset atrial fibrillation (The Framingham Heart Study) Multivariable risk of developing incident atrial fibrillation (2-year pooled logistic regression)

* Atrial fibrillation was diagnosed in 226 men in 16,529 follow-up person-examinations.

† Atrial fibrillation was diagnosed in 244 women in 23,763 follow-up person-examinations.

§ P<0.05, // P<0.01, ‡ P<0.0001

(Produced from Benjamin et al. JAMA 271: 840-844, 1994)

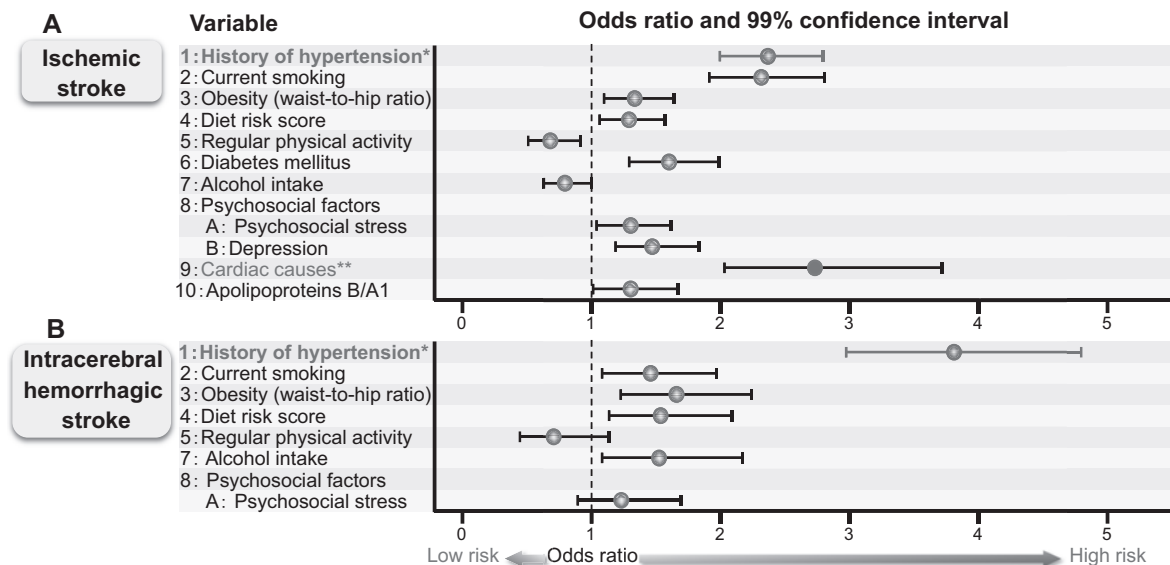


Fig. 2 Risk factors for stroke (The INTERSTROKE study)

A standardized case-control study in 22 countries worldwide. Cases were 3,000 patients with acute first stroke (within 5 days of symptoms onset and 72 h of hospital admission).

A: Ischemic stroke

B: Intracerebral hemorrhagic stroke

Variables 1 ~ 9 were selected by multivariate model using all variables.

* History of hypertension was self-reported.

** Cardiac causes included atrial fibrillation, atrial flutter, history of myocardial infarction, rheumatic valvular disease, and prosthetic valve.

(Produced from O'Donnell et al. Lancet 376: 112-123, 2010)

症率が有意に低率であった (ハザード比 [HR] 0.46, 95% 信頼区間 [CI] 0.22~0.98)¹¹. 一方, 一般住民 1,332 例を用いた症例対照研究では, 収縮期血圧 120 mmHg 未満の群は 120~129 mmHg の群に比べ心房細動発症率がむしろ高率 (オッズ比 [OR] 1.99, 95%CI 1.10~3.62) で J カーブを認めていた¹². しかし, 収縮期血圧 120 mmHg 以上の例では, 収縮期血圧 14 mmHg の上昇が 33% の心房細動発症リスク上昇に関与していた¹². これらより, 血圧の管理が心房細動発症予防の観点から重要であることは異論がないと思われるが, 血圧値が lower the better かははまだ議論の余地がある.

1. 心原性塞栓症の発症リスクとしての高血圧

高血圧が脳卒中の危険因子であることはよく知られている. 世界 22 カ国において初回脳卒中発症患者 (発症 5 日, 入院 72 時間以内) 3,000 名を対象にした INTERSTROKE 研究¹³では, 自己申告による高血圧の既往は, 全脳卒中 (脳梗塞および脳出血) に対する最も強力な危険因子であった (OR 2.64, 99%CI 2.26~3.08)¹³. 脳梗塞 (虚血性脳卒中) に限ると, 高血圧は,

心臓要因 (心房細動, 心房粗動, 心筋梗塞の既往, リウマチ性弁膜疾患, または人工心臓弁を含む; OR 2.74, 99%CI 2.03~3.72) に次いで強力な因子であった (OR 2.37, 99%CI 2.00~2.79) (Fig.2A)¹³. 自己申告の高血圧既往に血圧 >160/90 mmHg を加えると, 更に強力な危険因子であった (OR 2.64, 99%CI 2.26~3.08)¹³. 高血圧は, 非弁膜症性心房細動における心原性脳梗塞発症のリスク評価スコアのひとつである CHADS₂スコア¹⁴ (心不全, 高血圧, 年齢 ≥75 歳, 糖尿病 [各 1 点], 脳卒中または一過性脳虚血発作 [TIA] [2 点]) に構成因子として含まれており, CHADS₂スコアは, わが国の「心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013 年改訂版)」¹⁵ (以下ガイドライン) にも採用されている.

わが国の代表的な 3 つの心房細動レジストリ研究 (J-RHYTHM Registry, Fushimi AF Registry, Shinken Database) の統合解析¹⁶では, 日本人の抗凝固療法未施行例の虚血性脳卒中の発症リスクは, 年齢 ≥75 歳, 脳卒中/TIA の既往に加え, 高血圧が有意な因子として検出された (Table 1). 一方, 抗凝固薬 (ワルファリン) が 86.5% の例に投与されていた J-RHYTHM Registry (全国 158 の循環器基幹施設によ

る心房細動の登録研究¹⁷のサブ解析¹⁸では、高血圧(定義に既往や治療中を含む)および登録時血圧は血栓塞栓症の有意な危険因子とはならなかった(**Table 2**)。3レジストリの統合解析¹⁶とは一見異なる結果であるが、J-RHYTHM Registryでは、94.8%の症例に何らかの降圧薬(心不全予防目的も含む)が投与されており、登録時の収縮期血圧は、高血圧群においても130 mmHg未満にコントロールされていたことが一因と考えられる(**Table 3**)¹⁸。J-RHYTHM Registryのサブ解析¹⁸では、高血圧の有無、登録時血圧の4分位の

ほかに、イベント直近血圧の4分位によるイベント率評価を行っており、最大4分位(収縮期血圧 \geq 136 mmHg, 拡張期血圧 \geq 80 mmHg)の群では、血栓塞栓症は有意に高率であった(収縮期 OR 2.88, 95%CI 1.75~4.74 (**Fig.3**), 拡張期 OR 2.09, 95%CI 1.29~3.38)¹⁸。同様に、Fushimi AF Registry(京都市伏見区の一般医を含む心房細動症例の登録研究)¹⁹のサブ解析²⁰でも、登録時の平均血圧は高血圧群においても128.2/71.5 mmHgであり、高血圧(治療中を含む)は、血栓塞栓症の有意な危険因子とはならなかった。しかし、登録時収縮期血圧 \geq 150 mmHgのコントロール不良群では、脳卒中/全身塞栓症が有意に高率であり(**Fig.4A**)、高血圧群でも良好にコントロールされた例では高血圧がない群と比べイベント率は同等であったことが報告されている²⁰。これらは、介入可能な血圧を管理することにより血栓塞栓症のリスクを低減できる可能性を示唆しており、定義に既往や治療中を含む“高血圧”のリスク評価には、血圧のコントロール状況を考慮する必要があることを示している。

2. 出血合併症のリスクとしての高血圧

高血圧は出血性脳卒中の明らかな危険因子である²¹。INTERSTROKE研究¹³では、自己申告による高血圧の既往は、脳出血(出血性脳卒中)に対する最も強力な危険因子であった(OR 3.80, 99%CI 2.96~4.78) (**Fig.2B**)¹³。高血圧は、心房細動における出血合併症のリスク評価スコアのひとつであるHAS-BLEDスコア²²(高血圧[収縮期血圧 $>$ 160 mmHg], 肝・腎機能

Table 1 Risk factors for ischemic stroke (Multivariate Cox regression model)

Variable	HR	95% CI
Age		
<65 years	Reference	-
65 ~ 74 years	1.12	0.53 ~ 2.37
\geq 75 years	2.31	1.18 ~ 4.52
Women	1.07	0.65 ~ 1.76
Hypertension	1.69	1.01 ~ 2.86
Diabetes mellitus	1.18	0.64 ~ 2.15
Cerebral infarction or TIA	3.25	1.86 ~ 5.67
Heart failure	0.86	0.45 ~ 1.65
Coronary artery disease	0.52	0.45 ~ 1.65
Antiplatelet use	1.42	0.86 ~ 2.32

In 3,588 Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy in the pooled analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry.

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; TIA, transient ischemic attack.

(Cited from Suzuki et al. Circ J 79: 432-438, 2015)

Table 2 Risk factors for thromboembolism and major hemorrhage (Multivariate Cox proportional hazard model)

Variable	Thromboembolism		Major hemorrhage	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Heart failure	1.10 (0.75 ~ 1.63)	0.621	1.60 (1.14 ~ 2.26)	0.007
Hypertension	1.05 (0.73 ~ 1.52)	0.787	1.52 (1.05 ~ 2.21)	0.027
Age (\geq 75 years)	2.80 (1.69 ~ 4.64)	<0.001	2.52 (1.53 ~ 4.14)	<0.001
Diabetes mellitus	1.27 (0.83 ~ 1.95)	0.275	1.14 (0.76 ~ 1.70)	0.525
Stroke/TIA	1.82 (1.19 ~ 2.79)	0.006	1.49 (0.99 ~ 2.23)	0.055
Coronary artery disease	0.92 (0.52 ~ 1.63)	0.771	1.16 (0.71 ~ 1.90)	0.556
Age (65 ~ 74 years)	1.31 (0.76 ~ 2.26)	0.329	1.46 (0.87 ~ 2.46)	0.154
Sex, female	0.77 (0.52 ~ 1.16)	0.210	0.61 (0.40 ~ 0.91)	0.016
Warfarin use	0.44 (0.28 ~ 0.68)	<0.001	2.31 (1.11 ~ 4.82)	0.025
Antiplatelet use	1.08 (0.71 ~ 1.64)	0.720	1.32 (0.89 ~ 1.96)	0.167

In 7,406 Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in the J-RHYTHM Registry (86.5% of patients received anticoagulation therapy with warfarin).

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; TIA, transient ischemic attack.

(Cited from Kodani et al. J Am Heart Assoc. 2016; 5: e004075 doi: 10.1161/JAHA.116.004075)

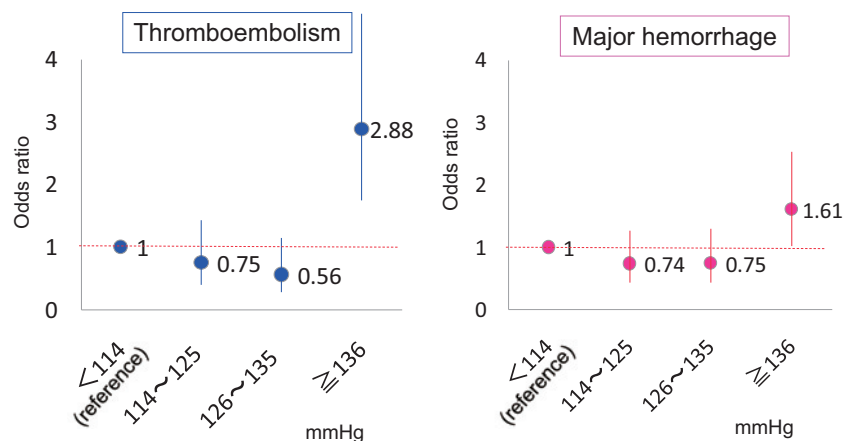


Fig. 3 Event risk in each quartile of systolic blood pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation (The J-RHYTHM Registry)

In 7,406 Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in the J-RHYTHM Registry (86.5% of patients received anticoagulation therapy with warfarin). Values of blood pressure were at the closest time of event or at the end of follow-up. Odds ratio were adjusted for the components of the CHA₂DS₂-VASc score, warfarin use, and antiplatelet use in multivariate logistic regression analysis.

(Produced from Kodani et al. J Am Heart Assoc 2016; 5: e004075 doi: 10.1161/JAHA.116.004075)

障害 [各1点], 脳卒中, 出血 [出血の既往, 出血性素因, 貧血], INRコントロール不良 [Time in therapeutic range²³<60%], 高齢者 [>65歳], 薬物/アルコール常用 [各1点]) に構成因子として含まれる。ただし, HAS-BLEDスコアにおける“高血圧”は血圧コントロール不良な高血圧(収縮期血圧>160 mmHg)を意味し, CHADS₂スコア¹⁴の高血圧とは定義が異なることは留意すべき点である。われわれが, 以前に調査した自施設の抗凝固薬(ワルファリン)使用例(非心房細動症例を含む)において, 出血合併症に対する有意な危険因子は, 女性(OR 3.51), アスピリンの併用(OR 3.38)に次いで高血圧(OR 2.74)であった²⁴。

抗血栓薬使用例において, 高血圧, あるいは血圧コントロール状況が脳出血に与える影響については, わが国のCilostazol Stroke Prevention Study 2 (CSPS 2)研究のサブ解析²⁵や, Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT)研究(脳血管疾患または心血管疾患のために抗血小板薬またはワルファリンを服用中の4,009例を対象とした多施設前向き研究)²⁶で示されている。CSPS 2研究では, 脳梗塞既往がある2,672例をシロスタゾール単剤群とアスピリン単剤群に無作為割り付けし, アスピリン単剤群の収縮期血圧140 mmHg以上の例で脳出血が増加傾向にあった(OR 1.44, 95%CI 0.92~2.25)²⁵。BAT研究で

は, 抗血栓薬療法中の血圧上昇は頭蓋内出血の発症と関連し, 登録時血圧より, 追跡期間中の平均血圧, および最終受診時の血圧でその関連が顕著であった(Fig.5)²⁶。また, 受信者操作特性(ROC)曲線を用いた解析から頭蓋内出血発症のカットオフ値は130/81 mmHgであった²⁶。これらの研究は心房細動ではない例も含まれていたが, 非弁膜症性心房細動を対象としたJ-RHYTHM Registryのサブ解析¹⁸では, 高血圧(既往や治療中を含む)は, 抗血栓薬の使用を含めた交絡因子を調整後も大出血に対する有意な危険因子であった(HR 1.52, 95%CI 1.05~2.21)。一方, 登録時血圧の4分位では, いずれの分位も大出血リスクの上昇を認めず, イベント直近血圧の4分位では, 最大分位(収縮期血圧≥136 mmHg)の群で, 大出血が有意に高率であった(OR 1.61, 95%CI 1.02~2.53)(Fig.3)。また, 頭蓋内出血は, 抗血小板薬の使用を含むHAS-BLEDスコアの構成因子で調整後も, 収縮期血圧≥136 mmHgの群で有意に高率であった(OR 4.55, 95%CI 1.89~10.96)¹⁸。登録時血圧が大きな影響を与えていないことは, BAT研究とも共通する結果である。Fushimi AF Registryのサブ解析²⁰では, 登録時血圧であっても収縮期血圧150 mmHg以上のコントロール不良例では, 大出血, および出血性脳卒中の発症が有意に高率であり, 良好にコントロールされた高血圧群では高血圧がない群と比べイベント率は同等であっ

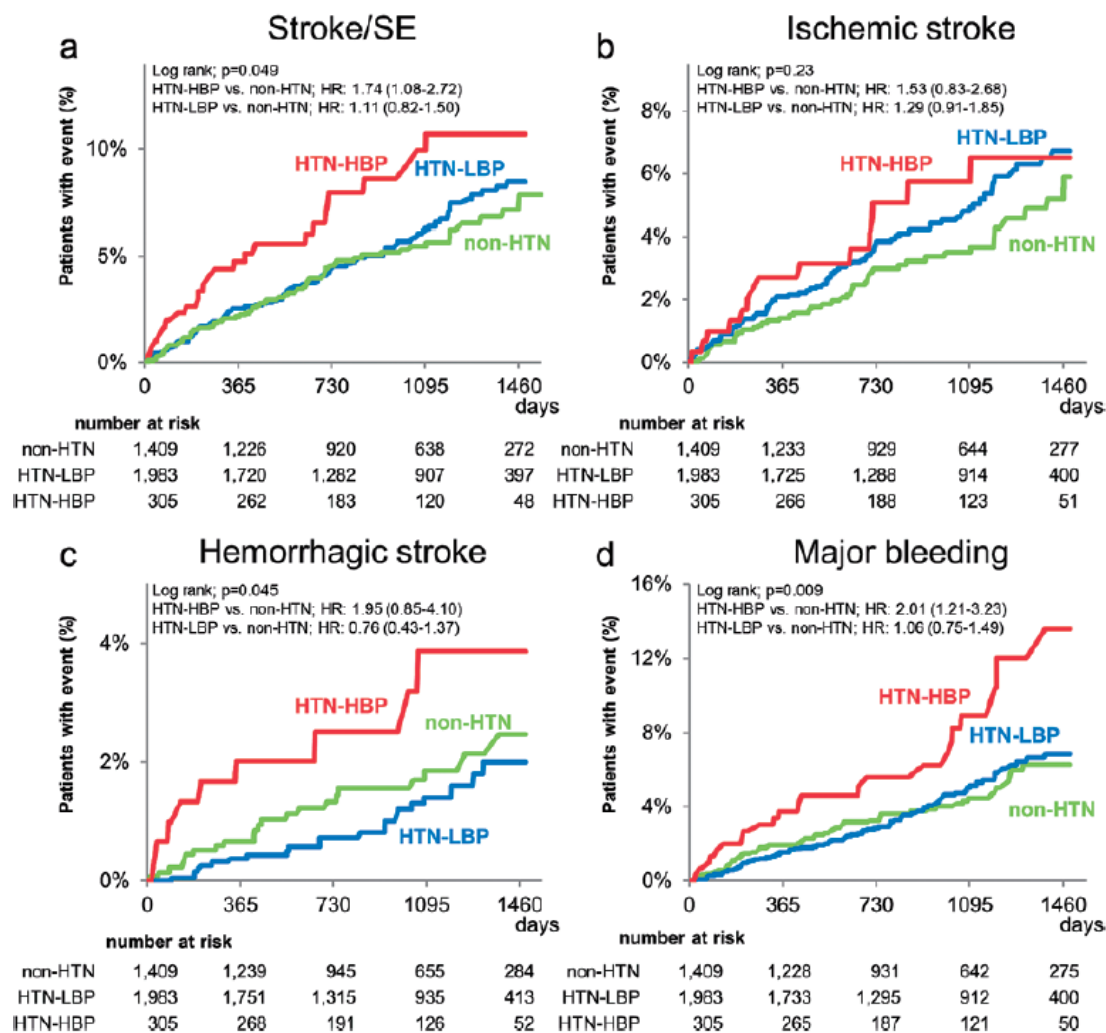


Fig. 4 Kaplan-Meier curves for cumulative event rates in each systolic blood pressure level in patients with atrial fibrillation (The Fushimi AF Registry)

In 3,713 Japanese patients with atrial fibrillation in the Fushimi AF Registry. Values of blood pressure were at the time of enrollment.

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; HTN-HBP, hypertension with high blood pressure (systolic blood pressure ≥ 150 mmHg); HTN-LBP, hypertension with low blood pressure (systolic blood pressure < 150 mmHg); non-HTN, absence of hypertension.

(Cited from Ishii et al. Am J Hypertens 30: 1073-1082, 2017)

たことが報告されている (Fig.4C, 4D)²⁰。これらは、コントロール不良な高血圧は、抗血栓薬の併用とともに独立した出血合併症の危険因子であり、介入可能な血圧を管理することにより大出血のリスクを低減できる可能性を示唆している。

わが国のガイドライン¹⁵においても、注目される重大な出血関連因子として、75歳以上の高齢、50kg以下の低体重、クレアチンクリアランス 50 mL/min以下の腎機能障害、および抗血小板薬の併用が挙げられており、さらに、頭蓋内出血を避けるために介入可能な方法として、頭蓋内出血発症率の低い非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬 (NOAC) の選択、血圧の十分なコントロール、血糖の十分なコントロール、禁煙、

アルコール摂取過多の回避、および抗血小板薬の併用を避けることが記されている。

3. 抗凝固療法中の心房細動症例の降圧目標値

心房細動症例では、心原性塞栓症の予防のために、血栓塞栓症のリスク (CHADS₂スコア¹⁴など) と出血のリスク (HAS-BLEDスコア²²など) を勘案して抗凝固療法が実施される。高血圧、とくにコントロール不良な高血圧は、抗凝固療法中の心房細動症例において、血栓塞栓症と大出血 (特に脳出血) の両者に対して危険因子となることから^{18,20}、厳格な血圧管理が求められる。その降圧目標値は、高血圧治療ガイドライ

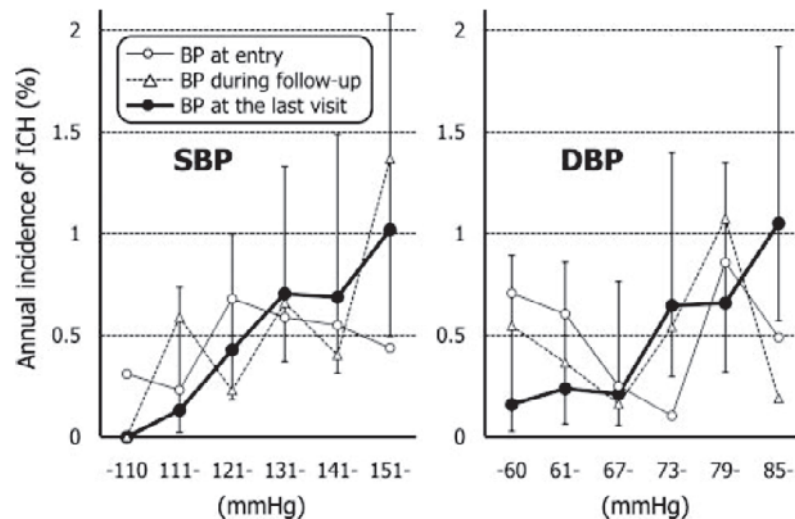


Fig. 5 Annual incidence of intracranial hemorrhage in each systolic blood pressure level (The BAT study)

In 4,009 Japanese patients receiving antithrombotic drugs (antiplatelet and/or warfarin). Bars indicate 95% confidence interval for BP at the last clinic visit. BP during follow-up means average BP levels of all the follow-up measurements except for the levels at entry and at the last visit.

ICH, intracranial hemorrhage; BP, blood pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

(Cited from Toyoda et al. Stroke 41: 1440-1444, 2010)

ン 2014 年版 (JSH2014)²⁷では、「可能であれば 130/80 mmHg 未満を目指して、慎重にさらなる降圧をはかることが望ましい。」と記載されている。この降圧目標値は、前述の BAT 研究²⁶の結果に基づいているが (Fig.5), BAT 研究は、対象が脳梗塞の二次予防例で心房細動以外の例も含まれること、観察研究でありランダム化比較試験 (RCT) がなされていないことから、この目標値 (130/80 mmHg 未満) が抗凝固療法中の心房細動症例に対しても適切であるかは現時点では明確な答えがない。

降圧目標値設定の一助となる情報として、海外からは、Ximelagatran (発売に至らなかった最初の NOAC) とワルファリンを用いた Stroke Prevention using an ORal Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation (SPORTIF) III/V の血圧サブ解析²⁸より、収縮期血圧 140 mmHg 以上で脳卒中/全身塞栓症の発症が増加することが示されている (HR 1.83, 95%CI 1.22~2.74) (Fig.6)。拡張期血圧に関しては、7つの前向き試験のメタ解析から、脳卒中発症リスクと正相関することが示されているが²⁹、SPORTIF III/V の血圧サブ解析²⁸では、有意なリスク上昇はなかった。降圧薬治療によるイベント抑制効果は、収縮期血圧の低下による影響が大きいとされている³⁰。その後、各 NOAC の第 III

相試験 (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) の血圧サブ解析³¹⁻³³が発表になっており (Table 3), 高血圧は、RE-LY³¹では大出血に対し、ROCKET-AF³²と ARISTOTLE³³では脳卒中/全身塞栓症に対し有意な因子であった (Table 4)。しかし、各試験の患者背景、血栓症および出血リスク、血圧値による群分けの方法が異なっており、降圧目標値までは言及されていない³¹⁻³³。わが国の J-RHYTHM Registry のサブ解析¹⁸では、イベント直近の収縮期血圧 ≥ 136 mmHg が、いずれのイベントに対しても有意な危険因子であった。また、ROC 曲線解析から求めた血栓塞栓症、大出血、頭蓋内出血発症に対する血圧のカットオフ値は、各々、137/79 mmHg, 130/73 mmHg, 138/78 mmHg であった¹⁸。一方、Fushimi AF Registry のサブ解析²⁰では、登録時収縮期血圧 ≥ 150 mmHg が有意な因子であった。両試験とも、血圧管理が良好な例のイベント発症は低率であり、改めて、抗凝固療法中の血圧管理の重要性が、わが国のデータからも示されている。

4. NOAC 第 III 相試験の血圧サブ解析

各 NOAC の第 III 相試験の血圧サブ解析^{28,31-33}、および、参考にわが国の J-RHYTHM Registry¹⁸と Fushimi

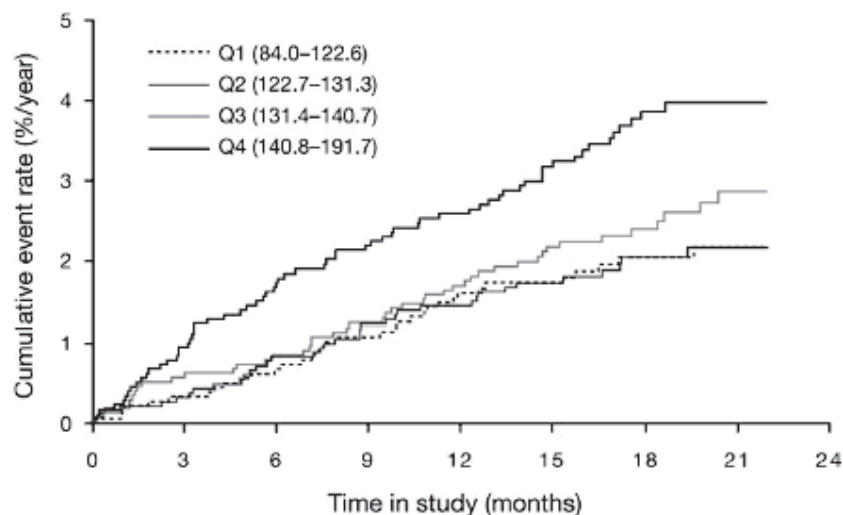


Fig. 6 Kaplan-Meier curves for cumulative event rates of stroke/systemic embolism in each quartile of mean systolic blood pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation (The SPORTIF III/V)

In 7,329 patients with non-valvular atrial fibrillation receiving ximelagatran or warfarin. Q1 ~ Q4 were quartiles of mean systolic blood pressure measured at 6.5 ± 1.5 times during the studies. Hazard ratio of Q4 was 1.83 (95% confidence interval 1.22 ~ 2.74).

(Cited from Lip et al: Eur Heart J: 28, 752-759, 2007)

AF Registry²⁰の血圧サブ解析の背景 (Table 3) と結果 (Table 4) を一覽に示す。いずれの試験も、平均的には血圧のコントロールが良好であったことは共通している。

(1) SPORTIF III/V (Ximelagatran)²⁸

このサブ解析では、血圧値に観察期間中の測定値 (6.5 ± 1.5 回) の平均値を採用しているのが特徴である。高血圧の有無による比較はなされておらず、血圧の4分位、および連続変数として、脳卒中/全身性塞栓症と大出血について評価が行われている。収縮期血圧の最大4分位 (140.7~191.7 mmHg) の群では、脳卒中/全身性塞栓症が有意に高率 (HR 1.83, 95%CI 1.22~2.74) であったが (Fig.7), 大出血に関しては有意なリスクの上昇は見られなかった²⁸。

(2) RE-LY (Dabigatran)³¹

このサブ解析では、登録時の血圧値のみを用いており、J-RHYTHM Registryのサブ解析¹⁸と同様、高血圧は、脳卒中/全身性塞栓症に対しては有意な因子にならず、大出血に対して有意な因子であった (HR 1.25, 95%CI 1.06~1.46)。血圧値を連続変数として解析した場合は、平均血圧あるいは収縮期血圧の10 mmHg上昇が、6~7%の脳卒中/全身性塞栓症のリスク上昇に関与していた³¹。

(3) ROCKET-AF (Rivaroxaban)³²

このサブ解析は、高血圧群をコントロール良好 (収縮期血圧 < 140 mmHg) 群と不良 (収縮期血圧 ≥ 140 mmHg) 群に分けていることが特徴で、コントロール不良群と高血圧がない群を比較すると、コントロール不良群の脳卒中/全身性塞栓症の発症は高率であった (HR 1.42, 95%CI 1.03~1.95)。大出血に対しては有意なリスクの上昇を認めなかったが、コントロール不良群から更に収縮期血圧 ≥ 160 mmHgの例を分けると、出血性脳卒中の発症が高率であった (Fig.7)³²。

(4) ARISTOTLE (Apixaban)³³

このサブ解析では、高血圧の既往と登録時の血圧 $\geq 140/90$ mmHgを別々に解析していることが特徴である。いずれも、脳卒中/全身性塞栓症に対して有意な因子となっていた。また、観察期間中のいずれかの時期に血圧 140/90 mmHg以上の上昇があった例では、脳卒中/全身性塞栓症 (HR 1.53, 95%CI 1.25~1.86)、出血性脳卒中 (HR 1.85, 95%CI 1.26~1.72) だけでなく、虚血性脳卒中 (HR 1.50, 95%CI 1.18~1.90) に対しても有意なリスクの上昇を認めた³³。

(5) ENGAGE-AF TIMI-48 (Edoxaban)

ENGAGE-AF TIMI-48では、約94%の症例に高血圧が併存しており³⁴、NOACの第III相試験の中では

Table 3 Characteristics of subanalyses on blood pressure in the phase III clinical trials of NOACs, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry

	SPORTIF III/V ²⁸⁾	RE-LY ³¹⁾	ROCKET-AF ³²⁾	ARISTOTLE ³³⁾	J-RHYTHM Registry ¹⁸⁾	Fushimi AF Registry ²⁰⁾
Publication (journal, year, volume, pages)	Eur Heart J 2007 28, 752-9	Am J Cardiol 2015 116, 1204-9	Am Heart J 2016 178, 74-84	JAHA 2016 4, e002015	JAHA 2016 5, e004075	Am J Hypertens 2007 30, 1073-82
Anticoagulants	Ximelagatran Warfarin	Dabigatran Warfarin	Rivaroxaban Warfarin	Apixaban Warfarin	Warfarin (86.5%)	Warfarin dominant A few NOACs
Number of subjects	7,329	18,113	14,256	18,201	7,406	3,713
Hypertension (HT), %	76.7%	78.9%	HT 90.5% HTc 55.8% HTuc 34.6%	hHT 87.5% bHT 43%	60.5%	62.1%
Evaluation of blood pressure (BP)	Mean BP of 6.5 ± 1.5 times during follow-up period	At enrollment	At enrollment	1) At enrollment 2) At any point during the trial	1) At enrollment 2) At event or end of follow-up	At enrollment
Systolic blood pressure (SBP), mmHg	131.8 ± 13.6	HT + : 132.6 ± 17.6 HT - : 124.8 ± 16.7	HTuc: 146 HTc: 125 HT - : 120	hHT + : 130 hHT - : 122	All: 126.0 ± 16.2 HT + : 129.8 ± 15.9 HT - : 120.1 ± 14.8	HT + : 128.2 ± 19.1 HT - : 119.0 ± 17.6
Diastolic blood pressure (DBP), mmHg	77.5 ± 7.9	HT + : 77.7 ± 10.6 HT - : 74.6 ± 10.0	HTuc: 86 HTc: 78 HT - : 76	hHT + : 80 hHT - : 75	All: 73.5 ± 17.0 HT + : 75.1 ± 19.9 HT - : 71.1 ± 10.5	HT + : 71.5 ± 12.9 HT - : 69.0 ± 12.5
Grouping	SBP quartiles, mmHg Q1: 84.0 ~ 122.6 Q2: 122.7 ~ 131.3 Q3: 131.4 ~ 140.7 Q4: 140.8 ~ 191.7	Presence of HT (HT + /HT -)	Presence and control of HT* (HTc/HTuc/HT -)	1) History of HT (hHT + /hHT -) 2) HBP at baseline** (bHBP + /bHBP -)	1) Presence of HT (HT + /HT -) 2) BP quartiles at enrollment (Q1 ~ Q4) 3) BP quartiles at event or end (Q1 ~ Q4)	Presence of HT (HT + /HT -) 2 subgroups of HT + *** (HT + HBP/HT + LBP)

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant

* HTc, controlled hypertension (SBP < 140 mmHg); HTuc, uncontrolled hypertension (SBP ≥ 140 mmHg)

** bHBP, high blood pressure at baseline (SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg at baseline)

*** HT + HBP, hypertension with high blood pressure (SBP ≥ 150 mmHg); HT + LBP, hypertension with low blood pressure (SBP < 150 mmHg)

Table 4 Results of subanalyses on blood pressure in the phase III clinical trials of NAOcs, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry

	SPORTIF III/V ²⁸⁾	RE-LY ³¹⁾	ROCKET-AF ³²⁾	ARISTOTLE ³³⁾	J-RHYTHM Registry ¹⁸⁾	Fushimi AF Registry ²⁰⁾
Endpoints	1) Stroke/SE 2) Major hemorrhage 3) All-cause death	1) Stroke/SE 2) Major hemorrhage 3) ICH 4) All-cause death	1) Stroke/SE 2) Major hemorrhage 3) ICH 4) All-cause death	1) Stroke/SE 2) Major hemorrhage 3) Hemorrhagic stroke 4) All-cause death	1) Thromboembolism (Ischemic stroke/TIA/SE) 2) Major hemorrhage 3) ICH	1) Stroke/SE 2) Ischemic stroke 3) Hemorrhagic stroke 4) Major hemorrhage
HR (95% CI) in the presence of HT	NE	(HT + vs. HT -) 1) 1.14 (0.92 ~ 1.42) 2) 1.25 (1.06 ~ 1.46) * 3) 1.46 (0.91 ~ 2.36) 4) 0.90 (0.79 ~ 1.02)	(HT ^{uc} vs. HT -) 1) 1.42 (1.03 ~ 1.95) * 2) 1.00 (0.77 ~ 1.30) 3) 1.34 (0.73 ~ 2.46) 4) 0.82 (0.66 ~ 1.02)	(hHT + vs. hHT -) 1) 1.33 (1.00 ~ 1.76) * 2) 0.82 (0.67 ~ 1.01) 3) 1.59 (0.87 ~ 2.91) 4) 0.73 (0.61 ~ 0.88)	(HT + vs. HT -) 1) 1.05 (0.73 ~ 1.52) 2) 1.52 (1.05 ~ 2.21) *	(HT + vs. HT -) 1) 1.19 (0.89 ~ 1.60) 2) 1.32 (0.94 ~ 1.89) 3) 0.91 (0.54 ~ 1.59) 4) 1.32 (0.94 ~ 1.89)
HR (95% CI) in groups	(Q4 vs. Q1) 1) 1.83 (1.22 ~ 2.74) * 2) 0.91 (0.63 ~ 1.32) 3) 0.64 (0.49 ~ 0.83) *	NE	(SBP ≥ 140/90 mmHg at any point) 1) 1.53 (1.25 ~ 1.86) * 2) 1.12 (0.95 ~ 1.33) 3) 1.85 (1.26 ~ 2.72) * 4) 0.99 (0.86 ~ 1.14)	(Q4 vs. Q1 at enrollment) 1) 0.86 (0.59 ~ 1.57) 2) 1.37 (0.87 ~ 2.18)	(Q4 vs. Q1 at event or end) 1) OR 2.88 (1.75 ~ 4.74) * 2) OR 1.61 (1.02 ~ 2.53) * 3) OR 4.55 (1.89 ~ 10.96) *	(HT + HBP vs. HT -) 1) 1.74 (1.08 ~ 2.72) * 2) 1.53 (0.83 ~ 2.68) 3) 1.95 (0.85 ~ 1.37) 4) 2.01 (1.21 ~ 3.23) *
HR (95% CI) in analysis as continuous variable	SBP /1 mmHg 1) 1.019 (1.009 ~ 1.030) * 2) 1.000 (0.990 ~ 1.011) 3) 1.017 (1.013 ~ 1.021) *	SBP /10 mmHg 1) 1.06 ~ 1.07 * 3) 0.98 (0.86 ~ 1.12)	SBP /10 mmHg 1) 1.07 (1.02 ~ 1.13) * 2) 1.00 (0.96 ~ 1.04) 3) 0.98 (0.86 ~ 1.12)	NE	SBP /10 mmHg 1) 1.02 (0.92 ~ 1.14) 2) 1.09 (0.98 ~ 1.21)	NE
Adjusting factors	unknown	unknown	multivariate	multivariate	multivariate	unadjusted

* P<0.05.

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; SE, systemic embolism; ICH, intracranial hemorrhage; TIA, transient ischemic attack; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; OR, odds ratio; NE, not evaluated; Q1, lowest quartile; Q4, highest quartile; SBP, systolic blood pressure; HT +, presence of hypertension; HT -, absence of hypertension; HT^{uc}, uncontrolled hypertension (SBP ≥ 140 mmHg); hHT, history of hypertension; hHBP, high blood pressure at baseline (SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg at baseline); HT + HBP, hypertension with high blood pressure (SBP ≥ 150 mmHg)

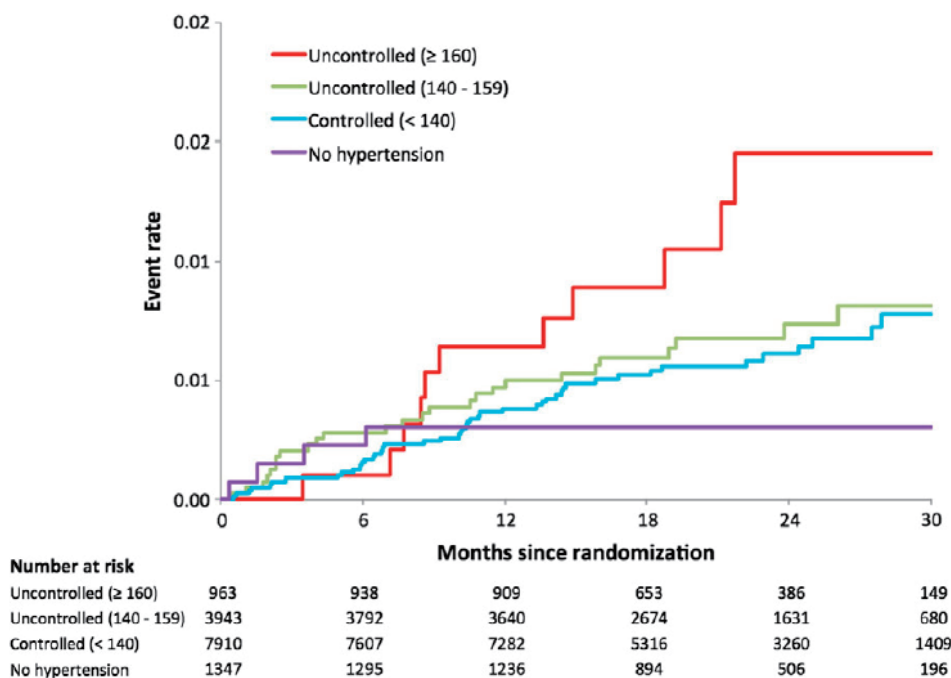


Fig. 7 Kaplan-Meier curves for cumulative event rates of hemorrhagic stroke in each blood pressure bracket in patients with non-valvular atrial fibrillation (The ROCKET AF)

In 14,256 patients with non-valvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban or warfarin. Event rate in patients with uncontrolled systolic blood pressure (≥ 160 mmHg) was higher than in the other brackets.

(Cited from Vemulapalli et al. *Am Heart J* 178: 74-84, 2016)

最も高率である。しかし、血圧サブ解析は実施されていない。

おわりに

高血圧治療は、心房細動の発症予防の上で重要であることに加え、抗凝固療法中の心房細動患者において、血栓塞栓症の発症および頭蓋内出血などの出血合併症を抑制するために（あるいは、少なくとも増加させないために）、重要な治療戦略の一つである。降圧目標値は明確ではないが、いずれの試験においても、コントロール不良例ではイベント発症が高率で、コントロール良好例では低率であることは共通しており、血圧への適切な介入により、心房細動患者のイベントリスクが低減されることが期待される。

文献

- 厚生労働省. 平成 26 年患者調査の概況. 2015 : <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/index.html>
- Okayama A, Kadowaki T, Okamura T, Hayakawa T, Ueshima H: Age-specific effects of systolic and diastolic blood pressures on mortality due to cardiovascular diseases among Japanese men (NIPPON DATA80). *J Hypertens* 2006; 24: 459-462.
- Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102-107.
- Shaikh AY, Wang N, Yin X, et al: Relations of arterial stiffness and brachial flow-mediated dilation with new-onset atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2016; 68: 590-596.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.
- Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM: Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation* 2009; 119: 2146-2152.
- Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kusano K, Miyamoto Y: Development of a basic risk score for incident atrial fibrillation in a Japanese general population- The Suita Study. *Circ J* 2017; 81: 1580-1588.
- Savelieva I, Camm AJ: Atrial pacing for the prevention and termination of atrial fibrillation. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 380-398.
- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022.

10. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE: The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-484.
11. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al.: Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 525-533.
12. Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, et al.: Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1111-1116.
13. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al.: Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112-123.
14. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
15. 井上 博, 新 博次, 奥村 謙ほか: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012年度合同研究班報告) 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013年改訂版). 2014 : http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf
16. Suzuki S, Yamashita T, Okumura K, et al.: Incidence of ischemic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy — pooled analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry. *Circ J* 2015; 79: 432-438.
17. Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Origasa H: Investigation of optimal anticoagulation strategy for stroke prevention in Japanese patients with atrial fibrillation -The J-RHYTHM Registry study design. *J Cardiol* 2011; 57: 95-99.
18. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, et al.: Impact of blood pressure control on thromboembolism and major hemorrhage in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e004075. doi: 10.1161/JAHA.116.004075.
19. Akao M, Chun YH, Wada H, et al.: Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. *J Cardiol* 2013; 61: 260-266.
20. Ishii M, Ogawa H, Unoki T, et al.: Relationship of hypertension and systolic blood pressure with the risk of stroke or bleeding in patients with atrial fibrillation: The Fushimi AF Registry. *Am J Hypertens* 2017; 30: 1073-1082.
21. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A: Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2060-2065.
22. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-1100.
23. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E: A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69: 236-239.
24. 小谷英太郎, 西端こずえ, 細川雄亮, 岡田 薫, 新博次: Warfarin と aspirin の併用—院内薬剤疫学的調査にみる特徴—. *Prog Med* 2007; 27: 1900-1903.
25. Uchiyama S, Shinohara Y, Katayama Y, et al.: Benefit of cilostazol in patients with high risk of bleeding: subanalysis of cilostazol stroke prevention study 2. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37: 296-303.
26. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al.: Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 2010; 41: 1440-1444.
27. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2014. 2014; 日本高血圧学会 東京.
28. Lip GY, Frison L, Grind M: Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28: 752-759.
29. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
30. Wang JG, Staessen JA, Franklin SS, Fagard R, Gueyffier F: Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 2005; 45: 907-913.
31. Nagarakanti R, Wallentin L, Noack H, et al.: Comparison of characteristics and outcomes of dabigatran versus warfarin in hypertensive patients with atrial fibrillation (from the RE-LY Trial). *Am J Cardiol* 2015; 116: 1204-1209.
32. Vemulapalli S, Hellkamp AS, Jones WS, et al.: Blood pressure control and stroke or bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: Results from the ROCKET AF Trial. *Am Heart J* 2016; 178: 74-84.
33. Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D, et al.: Blood pressure control and risk of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation: Results from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002015. doi: 10.1161/JAHA.115.002015.
34. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104.

(受付: 2018年8月23日)

(受理: 2018年10月5日)

— 綜 説 —

整形外科学領域における逆転写一定量 PCR (RT-qPCR) 法で使用する
安定な参照遺伝子選択の重要性渡部 寛^{1,2} 石井 寛高² 大島 康史¹ 高井 信朗¹ 小澤 一史²¹日本医科大学大学院医学研究科整形外科学分野²日本医科大学大学院医学研究科解剖学・神経生物学分野Stable Reference Gene Selection for Reverse Transcription-Quantitative PCR (RT-qPCR) Analyses in
Orthopaedic ResearchHiroshi Watanabe^{1,2}, Hiroataka Ishii², Yasushi Oshima¹,
Shinro Takai¹ and Hitoshi Ozawa²¹Department of Orthopaedic Surgery, Nippon Medical School²Department of Anatomy and Neurobiology, Nippon Medical School

Abstract

Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) is a simple and effective method to quantify RNA molecules. This technique has become an essential tool to determine gene expression profiles in target cells and tissues. Although RT-qPCR is highly sensitive and specific, it requires appropriate selection of optimal reference genes for normalization to assure accurate and reliable results. In our recent study, we assessed expression stability of the candidate reference genes for normalization in the synovium of knee osteoarthritis and evaluated the impacts of the reference gene choice on gene expression profiles. In the present manuscript, we will introduce our recent article, explain the way to select suitable reference genes for normalization of RT-qPCR data, and review the suitable reference genes for RT-qPCR analyses in orthopaedic research.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 24-31)

Key words: normalization, orthopaedic surgery, osteoarthritis, reference gene, synovium

緒 言

定量PCR(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)法は、簡便で正確かつ標的DNAを特異的に検出可能な定量法であり、すでに医学・生物学分野では広く普及している。さらに、逆転写反応を組み合わせた逆転写一定量PCR(reverse transcription-

qPCR, RT-qPCR)法は、簡便・正確かつ特異性の高いRNA定量法となり、遺伝子発現定量解析に欠かせない実験技術である。

遺伝子発現定量解析では、試料間のばらつきを補正するために組織・細胞間で発現が一定と考えられる参照遺伝子を選定する。そして、標的遺伝子と参照遺伝子との発現量比をとることで規格化を行う。RT-qPCR法を用いた遺伝子発現定量解析においても、細胞を構

Correspondence to Hiroataka Ishii, Department of Anatomy and Neurobiology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: hiroataka@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

成し、多くの組織や細胞で共通に一定量発現する「ハウスキーピング遺伝子」を参照遺伝子として用い、規格化を行うことが一般的である。

しかし、qPCR法を用いてさらに正確な定量が可能となったことで、RT-PCR法による半定量的解析で従来使用してきた参照遺伝子の発現が、実は組織・細胞間で異なり、刺激・処置・病態等により変動することが判明してきた。例えば、従来から「ハウスキーピング遺伝子」として広く使用されるGAPDHにおいても、発現量が一定でなく状況により参照遺伝子として使用できないと報告されている¹⁻³。そのため、RT-qPCR法を用いた信頼できる発現定量解析を行うには、対象となる組織・細胞、刺激・処置・病態等に応じた発現安定性を示す参照遺伝子の選択が必要となる。qPCR法の再現性を保証するMIQE (minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments) ガイドラインにおいても複数の候補遺伝子の中から発現安定性を示す参照遺伝子を慎重に選択することをRT-qPCR法における必須検討事項としている⁴⁵。さらに、発現安定性などの正当な根拠がない参照遺伝子を使用した発現定量データは受け付けずと投稿規定に明記する学術誌も増加している。そのため、RT-qPCR法を用いた発現定量解析において、発現安定性を示す参照遺伝子の選択は、データの取得・解析と論文投稿に必須の検討項目となりつつある。

近年、われわれはヒト変形性膝関節症滑膜を対象に安定な参照遺伝子の選定を行い、参照遺伝子選択が定量データの解析において非常に重要であることを報告した⁶。そこで、本論説では最適な参照遺伝子の選択方法を概説するとともに、ヒト変形性膝関節症滑膜を例に安定な参照遺伝子選択の重要性を論じ、さらに、整形外科学領域が対象とする組織・細胞における最適な参照遺伝子を紹介する。

1. 最適な参照遺伝子の選択法

発現の規格化に最適な参照遺伝子は、対象となる条件下および標的試料において発現のばらつきが少なく、発現安定性を示す遺伝子である。しかし、RT-qPCR法で得られた定量結果には、内因性の発現変動の他に試料採取からPCR反応までの実験過程で生じるばらつきが含まれる。試料採取時の組織・細胞の偏り、採取・保存および抽出時におけるRNAの分解、逆転写反応効率やPCR溶液調製・反応効率などのばらつきが、実験過程で発現データに含有される。そのため、

RT-qPCR法で得られた定量結果のばらつきから発現安定性を直接解析することはできず、実験過程で生じるばらつきを除外して発現安定性を評価する必要がある。

現在、参照遺伝子の発現安定性評価のため、2遺伝子間の発現のばらつきを評価する方法、モデルベースの評価法、便宜的な代表値を設定する方法などが考案されている。発現安定性評価のアルゴリズムとしてgeNorm⁷、Normfinder⁸、BestKeeper⁹が幅広く用いられている。多くの論文ではgeNorm、NormFinder、BestKeeperの3つのアルゴリズムを用いて発現安定性の順位をそれぞれ作成し、それら順位から総合的検討を行い、最適な参照遺伝子を選出している。geNormとNormfinderは解析に絶対定量値を必要とし、BestKeeperでは相対定量値のみでも評価可能である。相対定量結果から便宜的にgeNorm、Normfinder、BestKeeperを用いて安定性を評価するRefFinderソフトウェア¹⁰も知られている。

以下では発現安定性解析に広く使用されるgeNorm、Normfinder、BestKeeperの3つのアルゴリズムおよびRefFinderソフトウェアの特徴とその使用方法に関する注意点を概説する。

geNorm

geNormは、2つの参照遺伝子間の発現のばらつきを評価し、発現安定性の低いものを除外しながら安定な参照遺伝子を選択するアルゴリズムである。発現安定性測度Mは、発現のばらつきを反映し、測度の小さいものを安定な参照遺伝子として評価する。geNormでは、2つの参照遺伝子の比較を順に行うため、最終的に安定性の高い候補遺伝子が2つ選択される。さらに、複数の参照遺伝子を組み合わせることで安定性の評価が可能であり、その際は複数の参照遺伝子の幾何平均値を規格化に用いる。そのため、1参照遺伝子で十分な安定性を確保できない場合でも複数の参照遺伝子を組み合わせることで規格化因子の設定が可能である。

Normfinder

Normfinderは、群内・群間変動を評価するモデルを設定し、発現のばらつきを評価するアルゴリズムである。Normfinderで使用する安定性測度は群内・群間変動を反映し、測度が小さいものを安定な参照遺伝子として評価する。

Normfinder解析では、サンプルサイズが大きい必要があり、少なくとも1群あたり8サンプル以上、参照遺伝子候補として5-10遺伝子を使用して安定性を

Table 1 Expression stability and ranking of seven candidate reference genes, evaluated by geNorm, NormFinder, and BestKeeper algorithms

Reference gene	Comprehensive ranking		geNorm		NormFinder		BestKeeper		
	Geometric mean of ranks	Rank	M value	Rank	Stability value	Rank	SD	Coefficient of correlation	Rank
<i>HPRT1</i>	1.260	1	0.326	1	0.039	1	0.819	0.882	2
<i>GAPDH</i>	2.466	2	0.326	1	0.051	3	0.680	0.813	5
<i>YWHAZ</i>	2.885	3	0.388	3	0.043	2	0.775	0.839	4
<i>SDHA</i>	3.271	4	0.477	5	0.101	7	0.998	0.959	1
<i>ACTB</i>	3.634	5	0.433	4	0.089	4	0.877	0.850	3
<i>RPL13A</i>	6.000	6	0.519	6	0.098	6	0.801	0.803	6
<i>B2M</i>	6.257	7	0.555	7	0.094	5	0.984	0.766	7

(quoted from Ref. [6])

評価することが推奨される。

BestKeeper

BestKeeper は、2つの評価指標を用いる。まず、各参照遺伝子発現の C_q (quantification cycle) 値の標準偏差 (standard deviation, SD) を評価指標の1つとする。次に、各試料における参照遺伝子 C_q 値の幾何平均値を BestKeeper index として算出し、各参照遺伝子の C_q 値と BestKeeper index 間で評価した Pearson 相関係数をもう1つの指標とする。参照遺伝子の SD 値が大きい場合は、必然的に BestKeeper index のばらつきも大きくなる。その際は、 $SD > 1$ 以上を示す遺伝子は除外して再度 BestKeeper index を算出する。そして、 $SD < 1$ かつ相関係数が大きい遺伝子を安定な参照遺伝子として選出する。

geNorm と NormFinder は安定性測度が1つであるため、安定性の順位評価は容易であるが、BestKeeper では、順位評価に SD 値と相関係数の2値を勘案する必要がある。そのため、相関係数が大きく、SD 値も比較的大きい遺伝子では、容易に安定性評価を行えない場合もある。

RefFinder

RefFinder は、 C_q 値から便宜的に geNorm, Normfinder, BestKeeper を実行し、各アルゴリズムにおける安定性の順位を作成した後に、各安定性順位から安定性の総合順位も決定するソフトウェアである。しかし、PCR 法の増幅効率を考慮しないため、元の geNorm と Normfinder アルゴリズムとは異なる結果が出ることもある。さらに、BestKeeper では SD 値を考慮に入れながら相関係数で順位付けを行うべきであるが、RefFinder では SD 値のみから順位を算出

するため、BestKeeper による安定性評価が正しく行われていない。また、RefFinder では総合順位の決定方法が明示されていない。そのため、RefFinder の結果は参考にとどめるべきである¹¹。

2. 変形性膝関節症滑膜における安定な参照遺伝子選択

われわれは、変形性膝関節症滑膜を用い発現安定性を示す最適な参照遺伝子を選定した⁶。その過程と結果を以下で紹介する。

変形性膝関節症に対する人工膝関節置換術時に破棄される滑膜を採取した (本学倫理委員会承認番号: 26-01-418)。採取した滑膜から total RNA 抽出, cDNA 合成を行い、7個の参照遺伝子 (*ACTB*, *B2M*, *GAPDH*, *HPRT1*, *RPL13A*, *SDHA*, *YWHAZ*) 候補に対し、qPCR 法により、発現定量解析を行った。定量解析は絶対定量法で行い、定量結果を geNorm, NormFinder, BestKeeper の3つのアルゴリズムを用いて解析した (Table 1)。BestKeeper を用いた解析では、 $SD < 1$ を確認し、相関係数を評価指標とした。各アルゴリズムから算出された安定性測度から安定性順位を決定し、さらに、それら順位の幾何平均値から安定性の総合順位を決定した。

geNorm と NormFinder の結果ともほぼ同様の傾向を示した。BestKeeper では、*SDHA* の順位が高く見積もられている。これは、*SDHA* では相関係数と SD 値が高い値を示すからであり、本解析では BestKeeper による安定性順位を $SD < 1$ を確認後は相関係数のみから判断しているために生じる。geNorm と NormFinder では、SD 値と発現相関の双方を安定性測度に組み込んでおり、SD 値が高い *SDHA* の安定

性順位は geNorm と NormFinder では低く算出される。3つのアルゴリズムから決定された順位の幾何平均値から総合順位を決定すると変形性膝関節症滑膜で最も安定な参照遺伝子は *HPRT1* であり、一方、最も不安定な参照遺伝子は *B2M* であった。

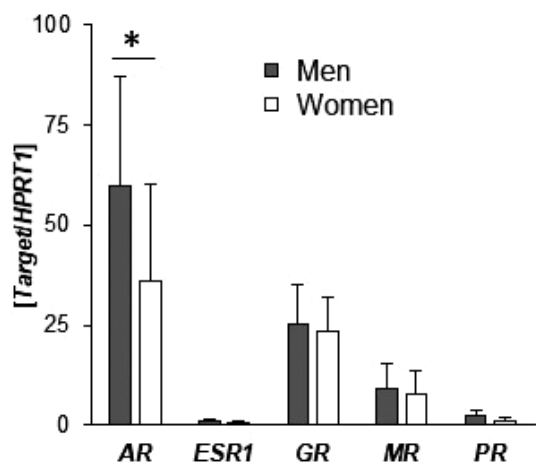


Fig. 1 Sexually dimorphic expression of the steroid receptor genes in the synovium
Expression of the *AR*, *ESR1*, *ESR2*, *GR*, *MR*, and *PR* genes in the knee osteoarthritis synovium was quantitatively analyzed by RT-qPCR. The expression level of the *ESR2* gene was below the quantification limit (100 copies/40 ng of total RNA). *HPRT1* was used for normalization. Data are presented as the mean ± SD. Student's *t*-test: *, $P < 0.05$. (quoted from Ref. [6])

3. 最適な参照遺伝子選択の重要性

変形性関節症は滑膜の炎症を伴い¹²⁻¹⁴、性（女性 > 男性）・肥満（高 BMI）・高齢が発症の危険因子である¹⁵⁻¹⁸。これらから、変形性膝関節症の発症に炎症性サイトカインや性・副腎皮質ステロイドホルモンの関与が想定される。そのため、変形性膝関節症滑膜に発現する炎症性サイトカイン (*IL1B*, *IL6*) およびステロイドホルモン受容体 (*AR*, *ESR1*, *ESR2*, *GR*, *MR*, *PR*) 遺伝子を対象に発現定量解析を行った。さらに、高い発現安定性を示す *HPRT1* と、不安定な *B2M* をそれぞれ参照遺伝子として規格化に用い、標的遺伝子の発現プロファイルを比較した。

変形性膝関節症滑膜では、ステロイドホルモン受容体遺伝子が $AR > GR > MR > PR > ESR1$ の順で発現しており、*AR* のみ男性優位な性差が確認された (Fig. 1)。これら発現量の順位および性差は参照遺伝子選択の影響を受けなかった。女性において *AR* および *PR* は BMI と正の相関を示した (Fig. 2)。変形性膝関節症滑膜においてステロイド受容体遺伝子の発現は互いに正の相関を持つが、これら相関は参照遺伝子選択の影響を受け、参照遺伝子が不安定なものほど乖離が大きくなることが判明した。

変形性膝関節症滑膜において炎症性サイトカイン遺伝子の発現は性差を示したが、不安定な参照遺伝子である *B2M* で規格化すると *IL6* 遺伝子発現で観察された性差が消失した (Fig. 3)。*IL6* 遺伝子は、*IL-1β* により誘導される¹⁹。男性では *IL1B* と *IL6* 遺伝子で正の相関が観察されたが、女性ではその相関が観察されな

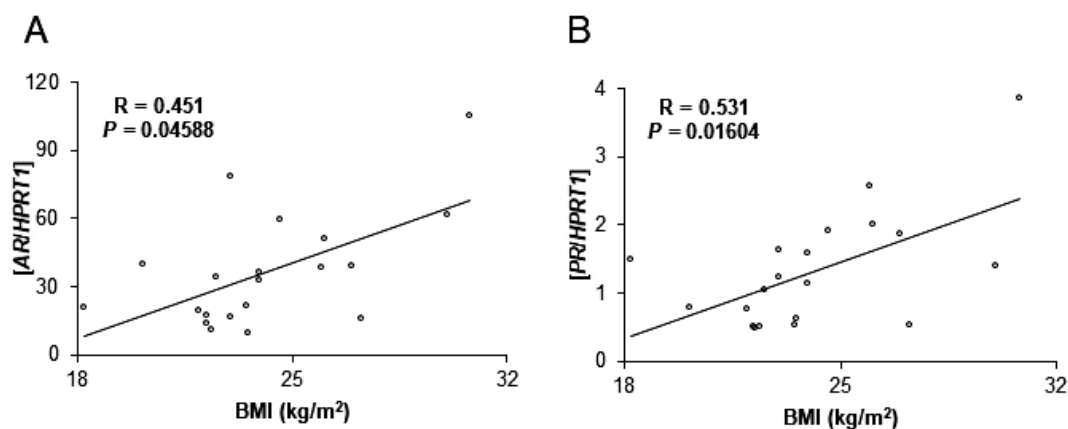


Fig. 2 Correlations between BMI and expression levels of the steroid receptor genes in the synovium
Correlations between BMI and expression levels of the steroid receptor genes were evaluated in the knee osteoarthritis synovium. Expression levels of the *AR* (A) and *PR* (B) genes in the synovium from women were positively correlated with BMI. (quoted from Ref. [6])

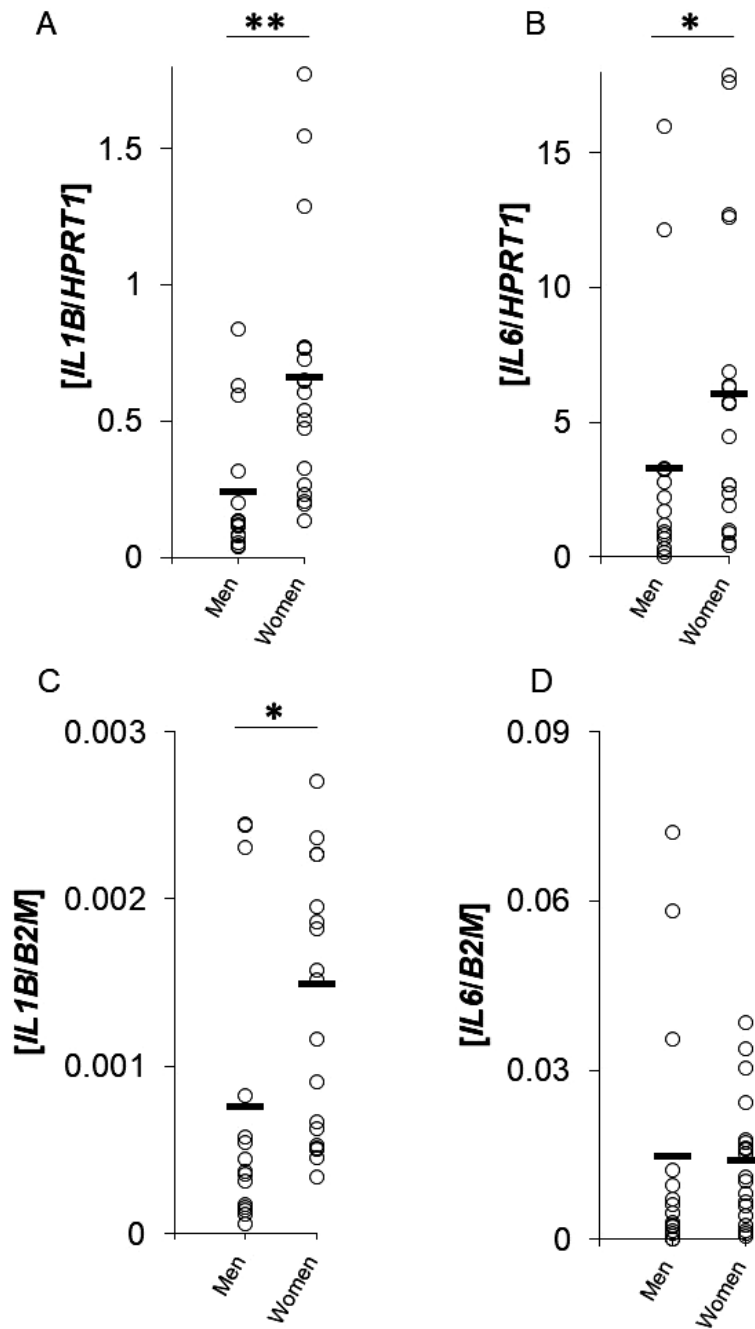


Fig. 3 Impacts of the reference gene selection on expression profiles of the inflammatory cytokine genes in the synovium
 Expression of the *IL1B* (A and C) and *IL6* (B and D) genes in the knee osteoarthritis synovium was quantitatively analyzed by RT-qPCR. The most suitable and unsuitable reference genes, *HPRT1* (A and B) and *B2M* (C and D), respectively, were used for normalization. Horizontal bars indicate mean. Student's *t*-test: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$. (quoted from Ref. [6])

かった。その一方で、女性特異的に *IL1B* と *IL6* 遺伝子とがステロイドホルモン遺伝子と負の発現相関を示した。これら相関を模式的に示すと Fig. 4A, 4C となり、これら相関は、他の細胞で解析されたステロイドホルモン作用の報告と一致する²⁰⁻²²。しかし、*B2M*

で規格化すると相関関係が Fig. 4B, 4D となり、プロゲステロンが示す抗炎症作用の報告²³と矛盾する。すなわち、不安定な参照遺伝子 *B2M* で規格化すると、女性優位な *IL6* 遺伝子発現が偽陰性を示し、さらに、遺伝子間の発現相関関係が攪乱される。そのため、

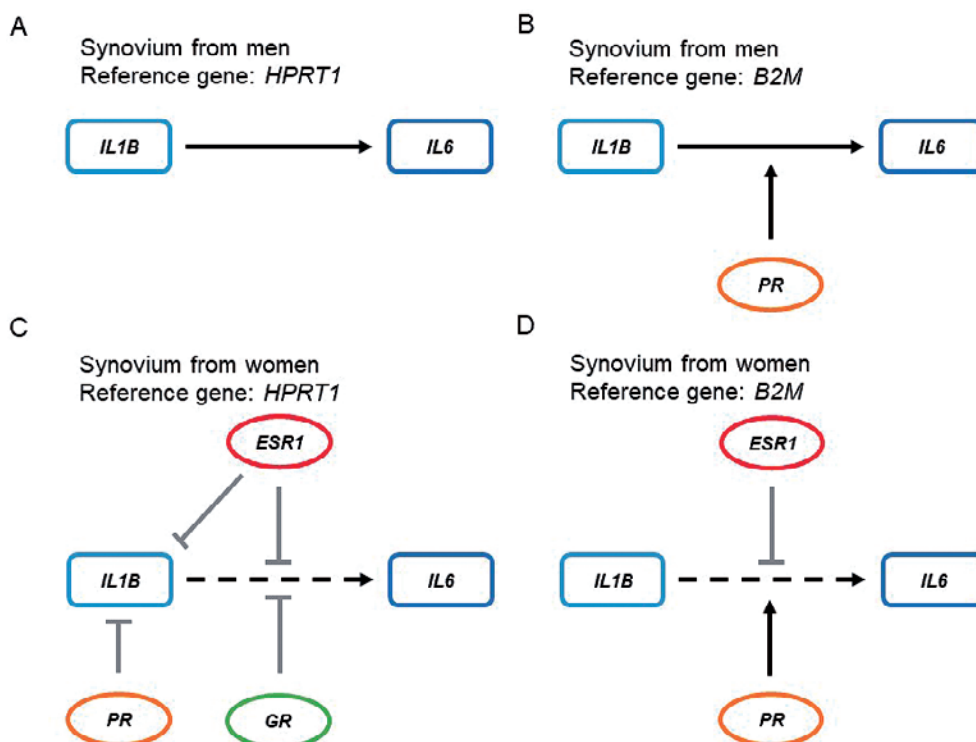


Fig. 4 Relations among the steroid receptor and inflammatory cytokine genes in the synovium

Relations among the steroid receptor and inflammatory cytokine genes in the knee osteoarthritis synovium were represented schematically. IL-1 β is known to induce expression of the *IL6* gene. Expression levels of the *IL1B* and *IL6* genes were positively correlated in the synovium from men (A and B) (solid arrows), while no correlation between expression levels of the genes was observed in the synovium from women (C and D) (dashed arrows). *HPRT1* was used for normalization in panels A and C, whereas *B2M* was used in panels B and D. Arrows and T-bars indicate induction and inhibition, respectively.

変形性膝関節症滑膜においても安定な参照遺伝子の選択が適切な定量解析を行う上で重要であり、誤った参照遺伝子選択は発現相関解析において重篤な攪乱を与える。

滑膜における遺伝子発現定量解析では、従来、*GAPDH*が参照遺伝子として用いられている。Table 1から*GAPDH*も十分な発現安定性を示すため、参照遺伝子として使用可能である。実際に*GAPDH*で規格化を行った場合でも*AR*、*IL1B*と*IL6*遺伝子の発現量の性差は保持された。その一方で、より安定した参照遺伝子である*HPRT1*で規格化した際に観察される女性滑膜での*AR*および*PR*遺伝子発現量とBMI間の相関関係が消失した。そのため、遺伝子発現の相関解析をより厳格に行う際は、*GAPDH*よりも安定な*HPRT1*を参照遺伝子として使用することが望ましい。

4. 整形外科学領域が対象とする組織・細胞に最適な参照遺伝子

発現安定性を示す参照遺伝子の選択には労力と費用がかかるため、対象とする組織・細胞、実験条件・病態においてすでに安定な参照遺伝子の報告がある場合は、それら報告を参照するのが現実的である。近年、整形外科学領域が対象とする組織・細胞において最適な参照遺伝子選択に関する報告が増加している。ヒトの関節包²⁴、腱²⁵、半月板²⁶、靭帯²⁷、関節軟骨²⁸、滑膜⁶で推奨される参照遺伝子をTable 2にまとめた。表中でA+Bと記載されているものはA遺伝子とB遺伝子の発現量の幾何平均値を規格化に用いることを意味する。

主に線維芽細胞で構成される組織では*HPRT1*が安定な参照遺伝子であることが多い。実際、線維芽細胞由来培養細胞株を用いたgeNorm解析では*HPRT1*と

Table 2 Recommended reference gene(s) for normalization of RT-qPCR data in orthopaedic research

Tissue	Location	Clinical presentation	Reference gene(s)	Reference
Articular capsule	Glenohumeral joint	Shoulder instability	<i>HPRT1</i> <i>HPRT1 + B2M</i>	Leal MF et al. [24]
Tendon	Rotator cuff	Rotator cuff tear	<i>HPRT1 + TBP + ACTB</i>	Leal MF et al. [25]
Meniscus	Knee joint	Meniscal tear and others	<i>HPRT1 + TBP + GAPDH</i>	Leal MF et al. [26]
Ligament	Anterior cruciate ligament	Anterior cruciate ligament tear and others	<i>ACTB + TBP + 18S + HPRT1</i>	Leal MF et al. [27]
Articular cartilage	Hip and knee joints	Osteoarthritis	<i>TBP + PRL13A + B2M</i>	Pombo-Suarez M et al. [28]
Synovium	Knee joint	Osteoarthritis	<i>HPRT1</i>	Watanabe H et al. [6]

GAPDH が発現安定性を示す参照遺伝子として選出される⁷.

おわりに

RT-qPCR法を用いた発現定量解析は、整形外科学領域でも病態発症・進行の分子機構解明に欠かせない研究手法となっている。しかし、定量解析結果が選択した参照遺伝子の発現変動の影響を受ける可能性もあり、安定な参照遺伝子選択は解析上の偽陰性・偽陽性を防ぐうえで重要である。特に遺伝子発現の相関解析では、参照遺伝子選択により結果が大幅に影響を受けることがあるため、注意を要する。さらに、参照遺伝子選定の根拠を論文中に記載するよう求める投稿規定を新たに追加する雑誌も増加している。実験の再現性を保証するうえでも参照遺伝子の選択は重要な検討過程である。そのため、RT-qPCR法を用いた遺伝子発現定量解析では、発現安定性を基準に参照遺伝子選択を慎重に行う必要がある。

文 献

- Barber RD, Harmer DW, Coleman RA, Clark BJ: GAPDH as a housekeeping gene: analysis of GAPDH mRNA expression in a panel of 72 human tissues. *Physiological Genomics* 2005; 21: 389-395.
- Glare EM, Divjak M, Bailey MJ, Walters EH: beta-Actin and GAPDH housekeeping gene expression in asthmatic airways is variable and not suitable for normalising mRNA levels. *Thorax* 2002; 57: 765-770.
- Radonić A, Thulke S, Mackay IM, Landt O, Siegert W, Nitsche A: Guideline to reference gene selection for quantitative real-time PCR. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 2004; 313: 856-862.
- Bustin SA, Benes V, Garson JA, et al.: The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clinical Chemistry* 2009; 55: 611-622.
- Bustin SA, Wittwer CT: MIQE: A Step Toward More Robust and Reproducible Quantitative PCR. *Clinical Chemistry* 2017; 63: 1537-1538.
- Watanabe H, Ishii H, Takahashi K, Takai S, Ozawa H: Suitable reference gene selection for gene expression studies in knee osteoarthritis synovium using quantitative PCR analysis. *Connective Tissue Research* 2018; 59: 356-368.
- Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, et al.: Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biology* 2002; 3: RESEARCH0034.
- Andersen CL, Jensen JL, Ørntoft TF: Normalization of real-time quantitative reverse transcription-PCR data: a model-based variance estimation approach to identify genes suited for normalization, applied to bladder and colon cancer data sets. *Cancer Research* 2004; 64: 5245-5250.
- Pfaffl MW, Tichopad A, Prgomet C, Neuvians TP: Determination of stable housekeeping genes, differentially regulated target genes and sample integrity: BestKeeper-Excel-based tool using pairwise correlations. *Biotechnology letters* 2004; 26: 509-515.
- Xie F, Xiao P, Chen D, Xu L, Zhang B: miRDeepFinder: a miRNA analysis tool for deep sequencing of plant small RNAs. *Plant Molecular Biology* 2012; 80: 75-84.
- De Spiegelaere W, Dern-Wieloch J, Weigel R, et al.: Reference gene validation for RT-qPCR, a note on different available software packages. *PLoS One* 2015; 10: e0122515.
- Berenbaum F: Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and Cartilage* 2013; 21: 16-21.
- Sellam J, Berenbaum F: The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2010; 6: 625-635.
- Wluka AE, Lombard CB, Cicuttini FM: Tackling obesity in knee osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2013; 9: 225-235.
- Leung YY, Allen JC Jr, Noviani M, et al.: Association between body mass index and risk of total knee replacement, the SingaporeChinese Health Study.

- Osteoarthritis and Cartilage 2015; 23: 41-47.
16. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP: Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2015; 23: 507-515.
 17. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G: A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2005; 13: 769-781.
 18. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al.: Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2009; 27: 620-628.
 19. Guerne PA, Zuraw BL, Vaughan JH, Carson DA, Lotz M: Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis. *Journal of Clinical Investigation* 1989; 83: 585-592.
 20. Morishita M, Miyagi M, Iwamoto Y: Effects of sex hormones on production of interleukin-1 by human peripheral monocytes. *Journal of Periodontology* 1990; 70: 757-760.
 21. Stein B, Yang MX: Repression of the interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF- κ B and C/EBP β . *Molecular and Cellular Biology* 1995; 15: 4971-4979.
 22. Waage A, Slupphaug G, Shalaby R: Glucocorticoids inhibit the production of IL6 from monocytes, endothelial cells and fibroblasts. *European Journal of Immunology* 1990; 20: 2439-2443.
 23. Cuchacovich M, Tchernitchin A, Gatica H, Wurgaft R, Valenzuela C, Cornejo E: Intraarticular progesterone: effects of a local treatment for rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 1988; 15: 561-565.
 24. Leal MF, Belangero PS, Cohen C, et al.: Identification of suitable reference genes for gene expression studies of shoulder instability. *PLoS One* 2014; 9: e105002.
 25. Leal MF, Belangero PS, Figueiredo EA, et al.: Identification of suitable reference genes for gene expression studies in tendons from patients with rotator cuff tear. *PLoS One* 2015; 10: e0118821.
 26. Leal MF, Arliani GG, Astur DC, et al.: Cohen M: Comprehensive selection of reference genes for expression studies in meniscus injury using quantitative real-time PCR. *Gene* 2016; 584: 60-68.
 27. Leal MF, Astur DC, Debieux P, et al.: Identification of Suitable Reference Genes for Investigating Gene Expression in Anterior Cruciate Ligament Injury by Using Reverse Transcription-Quantitative PCR. *PLoS One* 2015; 10: e0133323.
 28. Pombo-Suarez M, Calaza M, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A: Reference genes for normalization of gene expression studies in human osteoarthritic articular cartilage. *BMC Molecular Biology* 2008; 9: 17.

(受付 : 2018 年 8 月 31 日)

(受理 : 2018 年 10 月 25 日)

—症例報告—

肝切除を含めた集学的治療により長期予後を得られた
子宮体部癌肉腫の1例上田 純志¹ 牧野 浩司¹ 横山 正¹
平方 敦史¹ 関 奈紀¹ 吉田 寛²¹日本医科大学多摩永山病院外科²日本医科大学消化器外科学

A Successful Case of Long Time Management of a Uterine Carcinosarcoma with Liver Metastases

Junji Ueda¹, Hiroshi Makino¹, Tadashi Yokoyama¹,
Atsushi Hirakata¹, Natsuki Seki¹ and Hiroshi Yoshida²¹Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital²Department of Gastrointestinal and Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Nippon Medical School

Abstract

Carcinosarcoma of the uterine body is a rare mixed tumor composed of both carcinoma and sarcoma. The 5-year survival rate for this cancer is 33-39%. We present a case study of a woman treated with multidisciplinary therapy who survived carcinosarcoma of the uterine body with liver metastasis for over ten years. After she was diagnosed with carcinosarcoma of the uterine body at the age of 61 years, a hysterectomy was performed. Seven years later, she was diagnosed with cecal carcinoma, and ileocecal resection and tumorectomy were performed. Pathological findings revealed recurrence of the carcinosarcoma with cecal adenocarcinoma. After an additional 6 months, multiple liver metastases were also detected on abdominal enhanced computed tomography. We performed a partial hepatectomy. The patient survived for over ten years from the first operation. Therefore, a relatively long survival time can be expected for carcinosarcoma of the uterine body when treated with multidisciplinary therapy including surgery.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 32-37)

Key words: carcinosarcoma of the uterine body, metastatic liver tumor, hepatectomy

緒言

子宮体部癌肉腫は癌腫成分と肉腫成分が混在した悪性腫瘍である。その頻度は子宮悪性腫瘍の5%以下と報告され、比較的まれである¹⁻⁴。また子宮体部癌肉腫

は浸潤性が高く5年生存率が33~39%と予後不良で^{5,6}、子宮体部悪性腫瘍による死因の15%を占める⁷。さらに子宮癌肉腫の治療法は未だに確立されていない⁸。

今回、われわれは子宮体部癌肉腫の肝転移に対し肝切除を施行し長期予後を得られた1例を経験したので

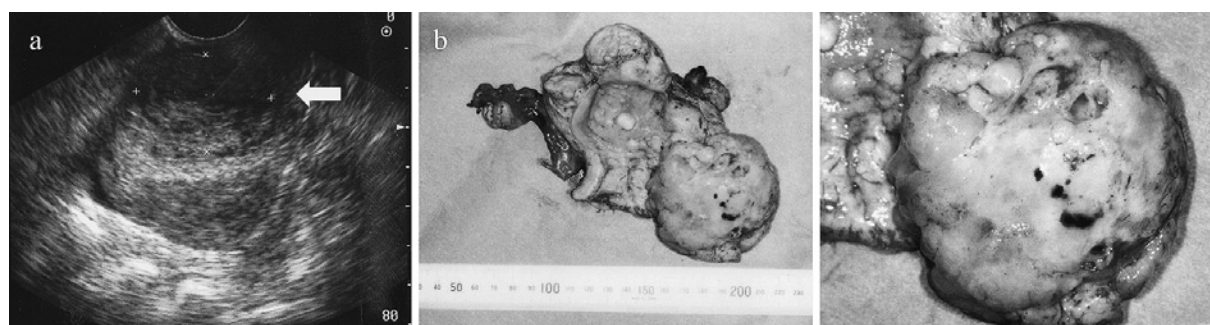


Fig. 1 Carcinosarcoma of uterine body
Ultrasonography revealed the tumor 35 mm×25 mm in uterine body (a). The resected specimen (b).

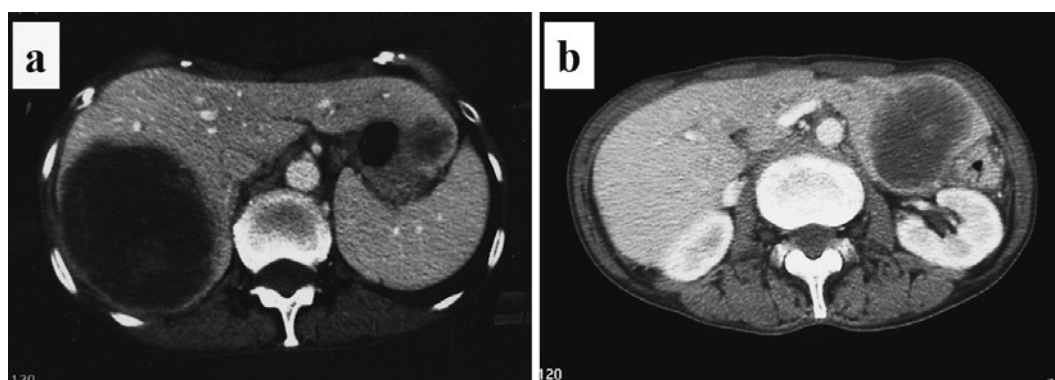


Fig. 2 Abdominal enhanced CT:
Small, heterogeneous enhanced tumors of 9 cm (a) and 5 cm (b) in diameter were detected in the liver.

報告する。

症 例

69歳，女性。

主訴：上腹部痛。

現病歴：子宮癌肉腫術後，腹腔内再発及び盲腸癌を認め，回盲部切除術，小腸部分切除術，腫瘍摘出術を施行されている。今回，腹部CT検査にて多発肝腫瘍を指摘され精査加療目的にて入院となる。

既往歴

55歳時，網膜色素変性症（盲目）。

61歳時，子宮体部癌の診断で子宮全摘術，両側付属器切除，骨盤内リンパ節郭清し，病理検査で癌肉腫と診断された（Fig. 1）。病期はpT1c N0(pStage Ic)。術後化学療法としてCAP（シクロホスファミド，ドキソルビシン，シスプラチン）を3クール施行した。

65歳時，腹水と右下腹部に腫瘤を認め，癌性腹膜炎と診断。DC（ドセタキセル，カルボプラチン）6クール施行した。

69歳時，便潜血を認め，腹部精査にて盲腸癌およ

び骨盤内腫瘍を指摘された。骨盤内腫瘍は子宮癌肉腫の再発と判断し手術を施行した。術中所見にて回腸に浸潤する腫瘍および骨盤内腫瘍を認め，回盲部切除術および骨盤内腫瘍摘出術を同時に施行した。病理検査結果は，盲腸癌はT2N0M0（pStage I），回腸に浸潤する腫瘍と骨盤内腫瘍は癌肉腫の再発と診断された。

入院時理学的所見：腹部所見は前回手術創を認めるのみで特記すべき所見なし。その他，頭頸部および胸部に特記すべき所見なし。

入院時検査所見：白血球数9,900/L，赤血球数 $483 \times 10^4/L$ ，血色素量13.1 g/dL，血小板数 $35.2 \times 10^4/L$ ，AST 67 IU/L，ALT 21 IU/L，LDH 911 IU/L，T-Bil 1.0 mg/dL，D-Bil 0.3 mg/dL， γ -GTP 76 IU/L，Alb 4.0 g/dL，HBs Ag（-），HCV Ab（-），PT（%）92.8%，ICG15R 6.7%，CEA 2.7 ng/mL，CA19-9 12.7 ng/mL，CA15-3 15.7 U/mL，CA125 53.7 U/mL，SCC 1.3 ng/mLであった。Child-Pugh分類はA（5），肝障害度Aであった。

腹部CT検査（Fig. 2）：

肝S2（径5 cm），S3（径4 cm），S6（径2 cm），S7（径9 cm）の内部不均一で辺縁軽度造影されるも内部

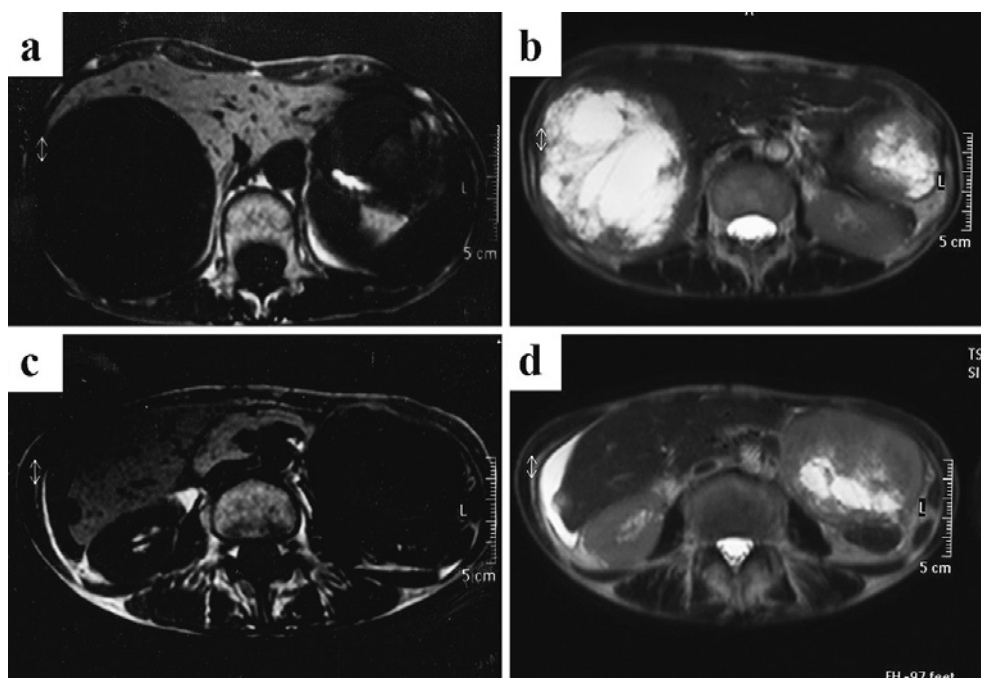


Fig. 3 Abdominal MRI: S7 tumor dual phase (a), T1 (b), S2 tumor dual phase (c), T2 (d)
The tumors included multilocular cystic lesions seen at low intensity in the T1-weighted image and at high intensity in the T2-weighted image.

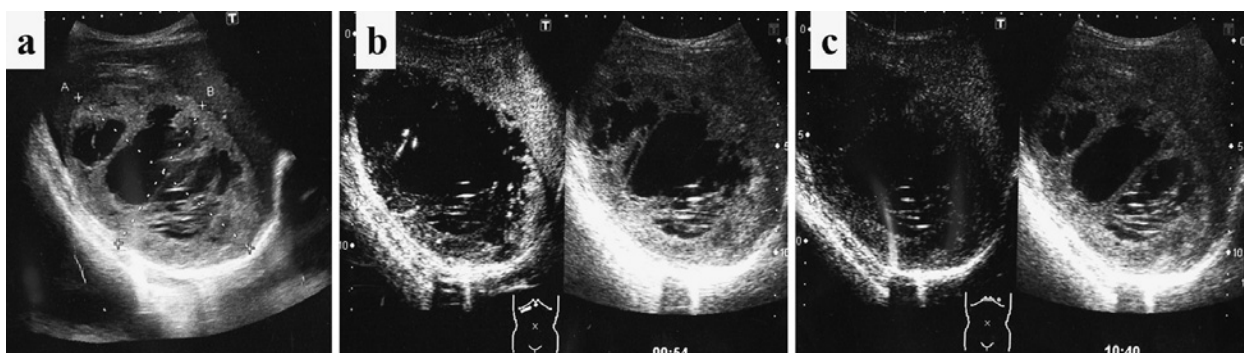


Fig. 4 Contrast-enhanced ultrasonography: (a) before injection, (b) 1 minute after injection, (c) Kupffer imaging
The tumors were composed of multilocular cysts with a septum. The surface of the tumor was enhanced in the early phase. The tumor was detected in Kupffer phase.

の造影効果の乏しい腫瘍を認めた。これらの腫瘍は5カ月前のCTでは認められなかった。

腹部MRI検査 (Fig. 3) :

腫瘍はT1で低信号, T2で高信号を有する境界明瞭な多房性嚢胞構造を呈した。

腹部超音波検査 (Fig. 4) :

ソナゾイド造影超音波ではS7の腫瘍は内部が隔壁を伴う嚢胞様構造を呈しており, 腫瘍辺縁での造影効果とクーパー相での欠損像であった。

これらの所見から子宮癌肉腫の肝転移と診断し, 他に再発部位は画像上認められなかったため肝切除術を施行した。

肝切除術 (Fig. 5) :

肝切除の方針はS7の腫瘍が最も大きく, S7グリソンに近接していたためS7グリソンを切離する必要があった。そのほかの腫瘍は肝表面に認めているため腫瘍核出術を行う方針とした。実際の手術は腫瘍核出術 (S2・3・6), 拡大S7亜区域切除術, 胆嚢摘出術を施行し, 手術時間は6時間28分, 出血量は520 mLであった。

肉眼所見 (Fig. 6) :

内部は嚢胞状で充実成分はほとんど認められなかった。

病理組織所見 (Fig. 7) :

HE 染色では円形の核を有する分化度の低い細胞が充実性に認められ高度の壊死を認めた。免疫染色は CK7 陽性, CK20 陰性, Vimentin 陽性であり, 子宮由来の癌肉腫と同様の組織像を呈しているが肉腫成分が大部分を占めていた。

以上から, 子宮癌肉腫の肝転移と診断された。

術後経過:

術後経過は良好で, 術後 15 日目に退院となった。3 カ月後, 腹部 CT および PET 検査にて骨盤内に再発所見を認めた。ドセタキセルを用いた化学療法を施行するが, 21 カ月後に腸閉塞を発症。緊急手術を施行した。術後経過良好で退院ののち, 再びカペシタビン, イリノテカン, ペバシズマズを用いた化学療法を行った。しかし, 腫瘍の縮小は認めなかった。新たな化学療法を提案するが, 本人が Best supportive care を選

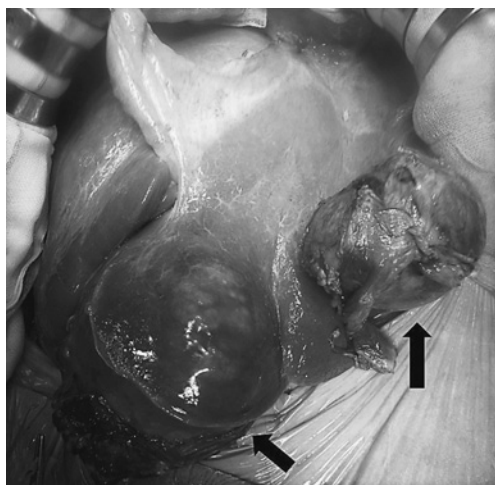


Fig. 5 Operative findings (S2, S3)
The surface of the tumor was smooth, and the tumor expanded out of the liver.

択された。緩和病棟を持つ病院に転院し, 肝切除術後 41 カ月後に永眠された。

考 察

子宮体部癌肉腫は従来, 悪性ミューラー管混合腫瘍と呼ばれていた腫瘍で, 同一腫瘍内に上皮性の成分と間葉性の成分を含み, そのいずれもが悪性とされる⁹。しかし, 日本産科婦人科学会, 日本婦人科腫瘍学会, 日本病理学会および米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインにおいて, その取り扱いは一貫していない⁸。また, 子宮体部癌肉腫は子宮体部悪性腫瘍の約 2~5% と非常にまれな腫瘍である。また発見時の進行度は I 期 54.0%, II 期 14.7%, III 期 20.4%, IV 期 10.9% であり, 子宮体癌と比較し進行癌で発見されることが多い⁹。

子宮癌肉腫の主な治療法は手術, 化学療法, 放射線治療であるが現在でも治療法は確立されていない⁸。高悪性度の子宮体癌に準じることが多く, 病期によらず治癒切除が可能と考えられる場合には, 単純子宮全摘出術および両側付属器 (卵巣) 摘出術を行う⁸。リンパ節郭清に関しても一定した見解はないが, リンパ節郭清が生存率, および再発率を有意に改善するという報告を認める^{3,10,11}。そのため, 骨盤・傍大動脈リンパ節郭清術および大網切除術の追加が推奨される^{3,10,11}。治癒切除が困難な場合であっても, 子宮からの出血に対し, 止血目的の子宮全摘出術が先行される例も多い⁸。

化学療法に関しても標準治療は認めないが, パクリタキセルとイホスファミドの投与が推奨されている¹²。また, パクリタキセルとカルボプラチンの併用療法 (TC 療法) に代表されるタキサン・プラチナ併

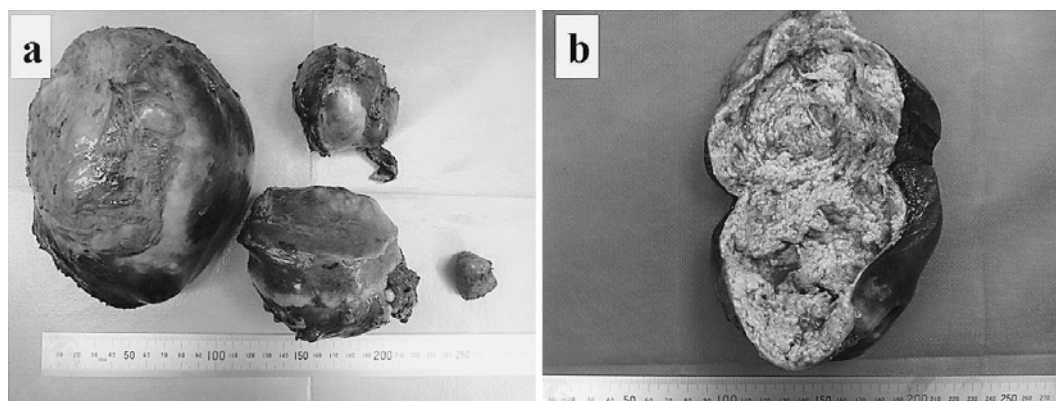


Fig. 6 Macroscopic findings
The tumor interior was solid with necrosis.

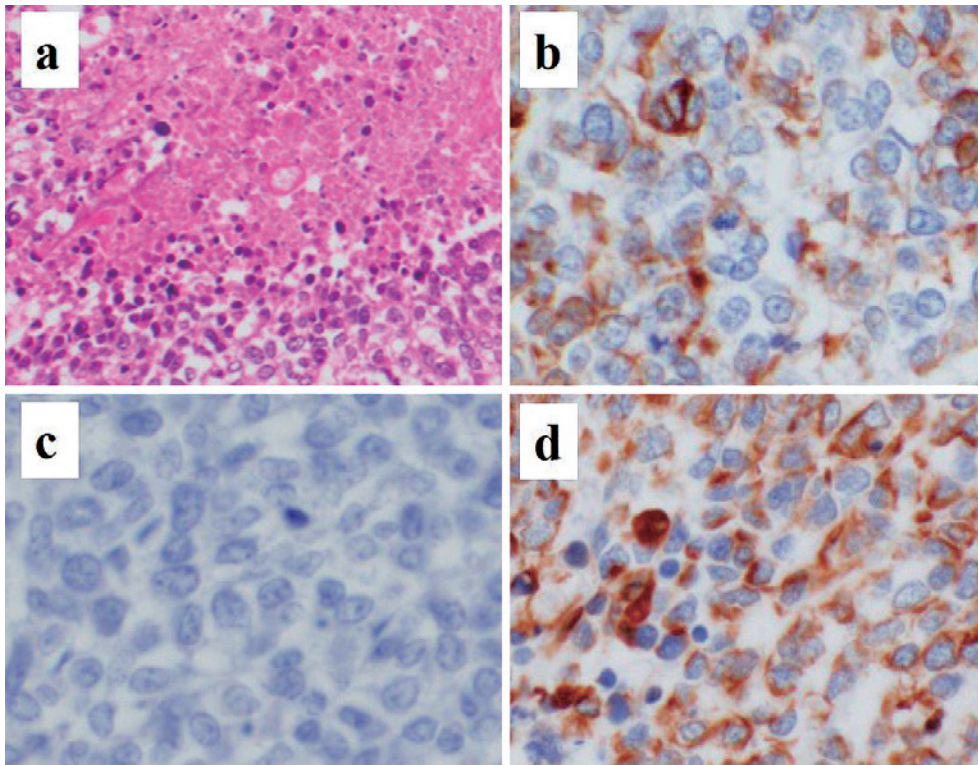


Fig. 7 Pathological findings: HE (a), CK7 (b), CK20 (c), Vimentin (d) (a: $\times 100$; b, c, d $\times 400$)
 Poorly differentiated round cells were mixed with necrosis in the tumor. In immunostaining, CK7 and vimentin were positive and CK20 was negative. We diagnosed the tumor as a metastatic liver tumor arising from carcinosarcoma of the uterine body.

用療法も施行される¹⁰。その他、パクリタキセル投与困難例にはドセタキセルとカルボプラチンの併用療法 (DC 療法) が実施される場合や、子宮体癌の治療法に準じてアドリアマイシンとシスプラチンの併用療法 (AP 療法)、ドセタキセルとシスプラチンの併用療法 (DP 療法) が投与される場合もある⁸。

放射線療法は NCCN ガイドラインでは推奨されている¹³。また、術後放射線治療は骨盤内リンパ再発を抑制し遠隔転移を遅らせるという報告も認めるが¹⁴、一方で大規模 RCT では予後の改善は認められないとの報告も認められる^{15,16}。放射線治療においても一定の見解は得られていないというのが現状である。

本症例の治療方針は、初回手術で子宮癌肉腫と診断され、リンパ節転移は認めなかったが高悪性腫瘍であることやリンパ節転移をきたす可能性が高いことから^{17,18} 補助化学療法を施行した。化学療法は子宮体癌のレジメに則って CAP 療法を施行した。その後再発を認めたため、子宮癌肉腫でも推奨されているタキサン、シスプラチン療法である DC 療法を施行した。肝切除後に再発を呈した際には同様にタキサン系の化学療法を施行した。その後、follow up の画像検査にて盲腸癌を認めたため、大腸癌に適応のあるカペシタビ

ン、イリノテカン、ペバシズマブの化学療法を行った。しかし病巣制御不能となり BSC の方針となった。

予後に関しては早期でも 5 年生存率が 50% 前後で、全症例の 5 年生存率は 30% 前後ときわめて予後は不良であり^{12,4}、再発症例に関しては化学療法・放射線療法いずれも十分な効果が期待できないため、許容できる侵襲の範囲で手術療法を考慮する。しかし予後が厳しく緩和医療に移行する場合も多い。

また、再発形式はリンパ行性が多く、ほかの子宮癌に比べ早期に傍大動脈リンパ節や骨盤内リンパ節に転移する^{17,18}。また、術前に子宮に限局していると考えられていても 15~40% に骨盤リンパ節転移が認められるとされる^{19,20}。腹膜播種も認めるが血行性転移による肝転移の報告は少なく、医学中央雑誌 (1977 年~2014 年) および PubMed (1950 年~2014 年) 「子宮癌肉腫」, 「肝転移」, 「肝切除術」 「Carcinosarcoma of the Uterus」, 「Liver metastasis」, 「Hepatectomy」で検索したところ (会議録除く)、肝切除を施行した報告は 1 例も認めなかった。

本症例で肝切除を施行したのは有効な化学療法を認めないことや、切除可能な病巣は積極的に切除を行った方が予後が良いとの報告も認めるためである¹⁰。今

回の症例において肝切除も長期予後を得られた要因の一助となったと考えられた。

結 論

本症例では、初回、子宮手術後に化学療法を施行し、4年後に腹腔内腫瘍と腹水を認め再度化学療法を施行し、さらにその3年後に盲腸癌手術時に腹腔内リンパ節再発を認め、その後肝転移が出現し切除後4年後に死亡した。初回手術から11年2カ月の生存を得られた。子宮癌肉腫の再発症例としては長期生存が得られたと考えられる。子宮体部癌肉腫は予後不良な悪性腫瘍であるが、転移巣に対して積極的な切除と化学療法を行うことで長期予後が得られると考えられた。

(Conflict of Interest : 利益相反なし)

文 献

1. Arrastia CD, Fruchter RG, Clark M, et al: Uterine carcinosarcomas: incidence and trends in management and survival. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 158-163.
2. Nordal RR, Thoresen SO: Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997; 33: 907-911.
3. Sukur YE, Taskin S, Varli B, Ates C, Gungor M, Ortac F: Prognostic factors for disease-free and overall survival of patients with uterine carcinosarcoma. *Int J Clin Oncol* 2018; 23: 114-120.
4. Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kohler MF, Monk BJ: Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 2000; 88: 2782-2786.
5. Schweizer W, Demopoulos R, Beller U, Dubin N: Prognostic factors for malignant mixed müllerian tumors of the uterus. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 129-136.
6. Vorgias G, Fotiou S: The role of lymphadenectomy in uterine carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumours): a critical literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282: 659-664.
7. Cimbalk D, Rotmensch J, Scudiere J, Gown A, Bitterman P: Uterine carcinosarcoma: immunohistochemical studies on tissue microarrays with focus on potential therapeutic targets. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 138-144.
8. Nishikawa T, Yonemori K, Hasegawa K, Fujiwara Y, Fujiwara K: [I. Clinical Development and Prospect of Chemotherapy for Uterine Carcinosarcoma]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2018; 45: 234-238.
9. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR: Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 204-208.
10. Harano K, Hirakawa A, Yunokawa M, et al: Prognostic factors in patients with uterine carcinosarcoma: a multi-institutional retrospective study from the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 168-176.
11. Nemani D, Mitra N, Guo M, Lin L: Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 82-88.
12. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, et al: A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 147-153.
13. Clayton Smith D, Kenneth Macdonald O, Gefney DK: The impact of adjuvant radiation therapy on survival in women with uterine carcinosarcoma. *Radiother Oncol* 2008; 88: 227-232.
14. Takano T, Otsuki T, Tokunaga H, et al: Paclitaxel-carboplatin for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus: the Japan Uterine Sarcoma Group and Tohoku Gynecologic Cancer Unit Study. *Int J Clin Oncol* 2014; 19: 1052-1058.
15. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, et al: A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 177-185.
16. Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, et al: European Organisation for, G. Treatment of Cancer Gynaecological Cancer: Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008; 44: 808-818.
17. Riopel J, Plante M, Renaud MC, Roy M, Tetu B: Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 402-406.
18. Leath CA 3rd, Huh WK, Hyde J Jr, et al: A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 630-634.
19. Temkin SM, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O: Early-stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 215-219.
20. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al: Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993; 71: 1702-1709.

(受付 : 2018 年 8 月 27 日)

(受理 : 2018 年 11 月 19 日)

認定看護師の活動紹介

手術看護認定看護師

上村 明子

日本医科大学付属病院中央手術室

The Role of the Certified Nurse in Perioperative Nursing

Akiko Kamimura

Department of Nursing Service, Nippon Medical School Hospital

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 38-40)

1. はじめに

手術看護認定看護師の役割は、手術を受ける患者の看護に関する最新の知識と技術を持ち、身体的・心理的・社会的な状態を総合的に判断し、外回り看護師として個別的なケアを計画、実施することである。また、術式により起こり得る事態を予測し、正確かつ迅速に器械、材料の受け渡しを行い、器械出し看護師として円滑な手術進行に貢献する。

術中の患者の急変および緊急事態が発生した場合には、的確に状況判断し迅速かつ確実に適切なケアを提供し、リスクを回避するための最新かつ的確な情報をチームに提供し、術中の安全管理における調整的役割を発揮する。そして、周術期にある患者・家族の権利を擁護し、自己決定を尊重した看護を実践し、周術期にある患者に関わるすべての医療スタッフが、それぞれの専門性を発揮し、より質の高い医療を推進するため、リーダーシップを発揮し、多職種と協働することであり、手術看護実践を通して役割モデルを示し、看護職者へ相談対応・支援を行うことである。

筆者は2006年に手術看護認定看護師の資格を取得し、現在、当院手術室で活動を行っている。

2. 院内における活動内容

(1) 実践

手術室看護師は、大きく外回り看護師と器械出し看護師に分けられる。

1) 外回り看護

手術は誰にとっても人生の中で大きなイベントであり、医師から術前に説明を受けていても、人それぞれの不安を抱えている。手術室は、非日常的な空間であり、できるだけ不安を軽減できるように手術前日の麻酔科医師による術前回診の後、手術室看護師から、手術室に入室してからのイメージができるように術前面接を行っている。その中で、疑問や不安が吐露されることもあり、医師や病棟看護師と情報の共有を行い、対応を図っている。

手術当日は、入室時に患者誤認防止のための患者確認や、安全のための術前準備の確認を行っている。安全確認において、2007年より手術開始直前に手術に関わる各職種のチームメンバーで、安全確認やプレゼンテーションを行うブリーフィングや、術中の振り返りに加え帰室後の注意事項の共有などを主とするデブリーフィングを開始した。その後、新棟開院に伴い、麻酔科医と協働しWHOの安全チェックリストを当院手術室の現状に合うように改訂を行い導入し、全患

者に実施し安全確認を行っている。

手術は患者にとって侵襲を与えるものであるが、術後の回復を妨げないために、手術中の褥瘡や神経障害の発生予防や体温管理などが大変重要になってくる。手術体位は術野の視野の確保および易操作性に加え、患者の褥瘡の発生や神経障害を起こさないように体位をとることが要求され、日常生活では行わない側臥位や腹臥位、パークベンチ体位など特殊な体位も多い。保険診療の改定に伴い2018年9月からは、ロボット支援下手術であるダヴィンチ手術が、前立腺摘出術に加え呼吸器外科、消化器外科でも開始されるようになった。ダヴィンチ手術は、超頭低位をとるため身体への影響も大きく、診療科ごとに、ロボットのセッティングが異なり、それに伴い身体への接触のリスクが生じるため、皮膚及び神経障害の防止が重要である。そのため体位ごとに、使用する除圧材の種類や使用方法を医師とともに検討し合併症予防に努めている。

また、手術中は体温変化が起こりやすい。手術用ドレープにより覆われたことによるうつ熱の発生や、反対に術野からの熱の喪失に加え、麻酔薬の影響による中枢神経の抑制や体温の再分布による低体温も起こりやすい。低体温は、シバリングなどの患者の不快感のみでなく、酸素消費量の増大・感染率の上昇・出血量の増加・麻酔からの覚醒遅延などを引き起こす。そのため、体温低下防止を目的として、入室前からの手術室及び手術台の加温や、冬季においてはできるだけ体温の喪失を防ぐため、プレウォーミングとして移動中の保温を促す場合もある。体温だけでなく術中の異常の早期発見のためバイタルサインなどのモニタリングも必要であり、同時に術野への器械や衛生材料の提供や、急変時や術式変更時など他職種・他部署とのマネジメントも行っている。手術終了後は、術後訪問を行い自身またはチームで行った看護の評価を行い必要時手術室スタッフと情報共有や援助方法の検討を行っている。

2) 器械出し

器械出し看護師は、術前に手術申し込みから手術に沿った器械・衛生材料の過不足のない準備の確認、術式変更の可能性の予測とその準備の確認を行う。手術当日は手術開始前に外回り看護師と協働し提供する器械や衛生材料のカウントを行い、術中は術野である清潔野の管理を行う。術野の管理とは器械を清潔に保つだけでなく、手術の進行に伴い、展開に沿った器械・衛生材料を提供することである。特に器械出し看護師には術野の展開を先読みし、準備を整える力が求められる。現在、自身では器械出し業務を行っていないが、

各診療科の指導内容の確認や指導を受けたスタッフの成熟度を検証しスタッフが器械出しとしての役割を果たしているか確認するよう努めている。

(2) 指導

当院の手術室では、手術看護学会から出されている手術看護師の「臨床実践能力の習熟度段階（クリニカルラダー）レベル1～4」をもとに教育担当チームと協働して教育計画を立案している。初めて手術用のガーゼや器械、縫合針を取り扱う新人看護師には、過去のアクシデント事例の内容やその要因を示しながら、体内遺残防止のための正確な器械・針・ガーゼカウントの実施の必要性や針刺しなどの事故防止の指導を行っている。また、これまで中堅の看護師に対しては看護部の育成コースのみであったが、今年度は3年目看護師を対象とし、術式における経験数の増加や技術習得のみではなく、アセスメント能力の向上や倫理的視点が持てるように教育計画を立案し進めている。

その他、診療科ごとに、手術展開の複雑さや器械の取り扱いの難易度に応じてA～Dの4段階に分けた経験表を作成しており、手術室全体でスタッフの技術取得の進捗状況が把握できる環境を整えている。また、各診療科の主な術式には技術評価チェックリストを作成しており指導者全員が統一した評価が行えるようにしている。

また、上述のWHO安全チェックリストに関して、年2回のモニターを行い、モニター結果から手術室看護師に指導を行うとともに、手術部委員会でも各診療科手術部委員の医師にフィードバックを行っている。タイムアウト実施状況を調査した結果を、診療科ごとに前回モニター結果と比較し、医局員への指導を依頼するとともに、注意喚起を行っている。

このように手術室看護師への指導とともに、必要時医師へも情報提供し、医局内への指導を依頼している。

(3) 相談

病棟看護師や医師からの相談の件数は多くはないが、「術前に指輪が外れない」といったものから、「不安が強く手術室に入れない可能性があるがどのような対応が可能か」など様々である。不安が強く、手術室に入れないといった場合は、病棟や外来看護師と相談し、年齢にかかわらず母児同伴入室の検討や、他患者と会わないように入室時間をずらすなどの検討を行い、少しでも安心して手術を受けられるように工夫をしている。

また、手術を1回だけでなく複数回受ける場合もあり、前回の手術で不快に感じたことや、不安を抱いたことなど、術前面接で得た情報は当日担当者に伝え一緒に対応の検討を行い、必要時は麻酔科医、診療科医師に協力の依頼を行っている。

他に、疾患により術式による特殊体位の確保が困難な可能性がある場合、病棟や外来看護師、または医師から、事前に相談を受けることがある。可能な場合、部屋に出向き、または手術室でシミュレーションを行い、手術操作を妨げず安全な体位が確保できるよう、除圧材の選択や患者と術式に合った関節の角度の確認を行う。

特に、患者自身が手術体位に不安を感じている場合、病棟看護師から、手術体位の実際の取り方や術後への影響などについて問合せを受ける場合があり、説明や情報提供を行っている。手術体位は、日常生活での自然な体位と異なり、麻酔薬や筋弛緩薬を用いるため、患者自身が安楽と感じる姿勢とは異なる。それに

加え、手術中は長時間同一体位であり、術後に創部以外に体位による疼痛を訴えることもある。このように、手術体位について、病棟や外来看護師に説明や情報提供を行い、術前の患者への説明や疑問の解決や、また術後では、患者にとっての苦痛の観察やその要因に対し最適な援助が行えるように努めている。

3. 今後の課題

当院の手術室では、毎年手術件数が増加しており、一昨年度から511件増加し、1万件を超え、昨年度は、11,158件に増加した。安全で患者の望む手術が行われるとともに、多職種からなる手術チーム全員がモチベーションを保ちながら、患者のために最善が尽くせるような環境を整えられるように努めていきたい。

(受付：2018年11月30日)

(受理：2019年1月10日)

一話 題一

日本の心不全診療の現状と課題

日本医科大学武蔵小杉病院循環器内科
佐藤 直樹

はじめに

本邦の心不全患者数は2025年にむけて増加の一途をたどっている。特に高齢者の心不全患者への対応やそれに費やされる医療費の問題など早急に対応をしなければならない多くの課題がある。超高齢社会である日本は、心不全の市民への啓発から急性心不全、重症心不全の対処に関し、早急に対応することが望まれている。

心不全診療が抱えている課題

2018年3月に日本循環器学会・日本心不全学会合同の急性・慢性心不全診療ガイドラインが公表された¹⁾。10の主な改訂ポイントがあるが、その中で、心不全診療が抱えている3つの課題について紹介する。

1. 心不全の認知不足

欧米では、10年以上前より心不全の啓発活動が盛んに行われるようになり普及しつつある。その最大の目的は、心不全症状・徴候を早期に見つけ、早期に介入することにより心不全の入院を減らし、予後改善に寄与することである。本邦では、2017年10月にマスメディアを通じて、一般向けの心不全の定義が提唱された。“心不全とは、心臓が悪いために息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気です”というものであり、これを利用して一人でも多くの国民が心不全を認知できるようにその啓発を進めていく必要がある。心不全の啓発活動は、日本心不全学会を中心に今後増々強化されると思われるが、各地域でこのような活動がより活発になるようにしていくことが重要である。

2. 急性心不全の初期対応

心不全の認知不足は、患者の医療機関受診の遅延につながる。また、病院到着後の治療においても医療側の早期治療に関する考えが共有されておらず、“時間軸”という観点からあまりにも多様であるという問題が浮き彫りになった。つまり、初期治療を始めるまでの対応時間が様々、治療後の治療の効果を判定するまでの時間も様々という具合に治療する医師によってその対応があまりにも多様であることが予後に関連しているのではないかというのである。この課題に関しては、疫学研究によって発症から病院到着

までの時間、患者を搬送する時間が院内死亡に影響を与えることが実際に検証された²³⁾。新しい心不全の診療ガイドラインでは、このような研究成果を踏まえて、初期対応に時間軸の目安が盛り込まれた。それは、日本中どこでも急性心不全治療をうけても同じような時間軸で治療がうけられるようにすることがその目的である。

3. 心不全緩和ケアにおけるアドバンス・ケア・プランニング

心不全の進展過程は、突然悪化したり、末期状態と思われても治療を駆使すると改善したりと終末期の判断がしばしば困難であると言われる。従って、終末期を含めた将来の状態変化に備えるためのアドバンス・ケア・プランニング(ACP)の早期導入が推奨される。ACPとは、意思決定能力が低下する前に、患者や家族が望む治療と生き方を医療者が共有し、事前に対話しながら計画することである。新しい心不全ガイドラインでは、症状増悪、QOLや運動耐容能の低下、心不全入院、利尿薬の頻回の増量、症候性低血圧や腎機能障害悪化、あるいは徐脈等により標準治療が充分に行えない、静注強心薬投与開始等認めた場合に、ACPの導入を考慮することが推奨されている¹⁾。しかしながら、実際どのようにACPを導入するかに関する実践的アプローチ法が十分に確立されているとはいえない。癌の領域から学び医師を含めた多職種で積極的に取り組む必要があり、地域包括ケアの促進に含める形で地域毎に地道な活動が求められる。

まとめ

心不全診療における3つの課題を紹介した。心不全は循環器内科医のみが対応するものではなく、今後患者数が増加し、common diseaseとして医療に携わるすべてのメディカルスタッフが現状と課題を把握し、しっかりと対応できる環境を早期に整備することが求められている。

文 献

1. 日本循環器学会・日本心不全学会合同ガイドライン。急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf
2. Takahashi M, Kohsaka S, Miyata H, et al.: Tokyo CCU Network Council. Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients. J Card Fail 2011; 17: 742-747.
3. Shiraishi Y, Kohsaka S, Harada K, et al.: Scientific Committee of Tokyo CCU Network. Time Interval from Symptom Onset to Hospital Care in Patients with Acute Heart Failure: A Report from the Tokyo Cardiac Care Unit Network Emergency Medical Service Database. PLoS One 2015; 10: e0142017.

(受付：2018年12月6日)

(受理：2019年1月31日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School に掲載した Original 論文の英文 Abstract を、著者自身が和文 Summary として簡潔にまとめたものです。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 85, No. 3 (2018 年 6 月発行) 掲載

Plasma Adsorption Membranes Are Able to Efficiently Remove High Mobility Group Box-1 (HMGB-1)

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 150-156)

血漿吸着療法カラムによる High Mobility Group Box-1 (HMGB-1) 除去の可能性

小野原貴之¹ 阪本雄一郎² 井上 聡³

¹国立病院機構嬉野医療センター救急科

²佐賀大学医学部救急医学講座

³佐賀大学医学部外傷先進治療学講座・外傷外科

目的：HMGB-1 は敗血症における致死のメディエーターであり、治療標的として認識されている。しかし HMGB-1 を標的とした急性血液浄化療法については一定の見解を得られていない。自己免疫疾患治療に臨床応用されている血漿吸着療法カラムを用いて HMGB-1 が除去されるかを明らかにするために本研究を実施した。

方法：血漿吸着療法に用いる 3 種類のカラム (IM-TR, IM-PH, BRS) の 1/350 スケールカラムを作成した。HMGB-1 を含有するとされるウシ胎児血清を用い、カラムに通した。実験開始後 25 分、50 分、75 分での HMGB-1 除去率を求め、総除去量を算出した。

結果：IM-TR で最も効率的に HMGB-1 を吸着し、25 分時点で約 90% の除去率であった。BRS はどの時相においても約 50% の除去率であり、IM-PH では 10% 以下であった。総除去量は 3 群間で有意差を認めた。

結語：血漿吸着療法に用いられるカラムの吸着リガンドは IM-TR がトリプトファン、IM-PH がフェニルアラニン、BRS は陰イオン交換樹脂である。血漿吸着療法では疎水相互作用、静電相互作用が関与し、疎水性の強さが HMGB-1 除去能に関与している可能性が考えられた。HMGB-1 は血漿吸着療法カラムにより吸着され、安全に敗血症治療に適応できる可能性を見出した。

Objective Colorimetric Evaluation of Aging-related Articular Cartilage Degeneration

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 157-165)

加齢に伴う関節軟骨変性の客観的色彩色度評価

佐竹美彦¹ 高橋謙治¹ 斎藤 充² 高井信朗¹

¹日本医科大学大学院医学研究科整形外科

²東京慈恵会医科大学整形外科

背景：加齢は変形性膝関節症 (OA) の主な危険因子である。近年、終末糖化産物 (Advanced Glycation End products: AGEs) と加齢や OA との関係が注目されている。OA 軟骨は褐色性を持つこと、AGEs の一部は褐色性を持つことが報告されているが、関節軟骨中の AGEs 量と褐色性の関連性は不明であった。本研究の目的は関節軟骨の褐色性を客観的に評価する装置の開発ならびに開発装置を用いて AGEs 量と褐色性の関連を調査することである。

研究デザイン：open-labeled, single center, prospective study

方法：2014 年 7 月から 12 月までに日本医科大学付属病院で人工膝関節置換術を行った 7 人の OA 患者 (男性 1 名、女性 6 名、平均年齢 74.4 歳) を対象とした。術中に大腿骨、脛骨の関節軟骨を採取し、軟骨の色彩色度を開発した装置を用いて測定した色度は CIE xyz 座標系で表示し、軟骨の褐色性を表す指標として褐色度 x/y を定義した。輝度を L=550 に調整することで光源の補正後に、検体を蒸留水に浸したまま一定条件下で色度を計測した。測定値は軟骨表面の 9 カ所の x, y を 3 回測定し、その平均値を採用した。軟骨中のペントシジン (代表的な AGE) 量を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。年齢、軟骨中の AGEs 量、褐色性の関連性をスピアマンの順位相関係数を用いて、肉眼的変性度と AGEs 量、軟骨変性度と軟骨の褐色性については一元配置分散分析を用いて統計学的分析を行った。

結果：加齢に伴い軟骨中の AGEs 量は加齢と弱い正の相関関係 ($r_s=0.322$) を認め、褐色性は加齢と弱い正の相関関係 ($r_s=0.261$) を認めた。しかし、関節軟骨の褐色性と AGEs 量は弱い逆相関 ($r_s=-0.564$, $p=0.004$) であり、可視光内では AGEs 量と褐色性は正の相関を認めなかった。

結論：本研究では高い信頼性を持って色彩色度を解析できる装置を開発した。軟骨の褐色性は加齢とともに増加し

たが、ペントシジンが褐色性の原因であるとは示せなかった。軟骨の褐色性に関連する因子を明らかにするためにさらなる研究が必要である。

Arthroscopic Coracoclavicular Ligament Reconstruction for Acromioclavicular Joint Dislocation

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 166-171)

肩鎖関節脱臼に対する関節鏡視下烏口鎖骨靭帯再建術

橋口 宏¹ 岩下 哲² 阿部一雅¹ 園木謙太郎¹
米田 稔² 高井信朗²

¹日本医科大学千葉北総病院整形外科

²日本医科大学整形外科学

目的：人工靭帯を用いた関節鏡視下烏口鎖骨靭帯再建術の中長期成績について検討を行ったので報告する。

方法：対象は Rockwood 分類 type III または V の肩鎖関節脱臼新鮮例 12 例である。性別は全例男性、年齢は平均 40.8 歳 (21~64 歳) であった。手術は関節鏡視下に Leeds-Keio 人工靭帯を用いて烏口鎖骨靭帯再建術を行った。烏口突起側はエンドボタン、鎖骨側はステープルまたはインターファレンススクリューにより固定を行った。術後は 4 週間の装具固定を行い、リハビリテーションは手術後 1 週から開始した。治療成績は日本肩関節学会肩鎖関節機能評価法 (The Japan Shoulder Society Acromioclavicular Joint Function Assessment: JSS-ACJ score) および最終経過観察時単純レントゲン撮影所見にて評価を行った。術後経過観察期間は平均 106.3 カ月 (62~128 カ月) であった。

結果：JSS-ACJ score は平均 97.2 点 (92~100 点) であった。スポーツを行っていた 7 例は全例で受傷前レベルでの競技復帰が可能であった。日常生活、就労、スポーツにおいて疼痛や機能障害などの愁訴を認める症例はなかった。人工靭帯の異物反応、感染や神経血管損傷などの合併症はなく、再手術例も認められなかった。最終経過観察時の単純レントゲン撮影では、亜脱臼を 2 例、関節症性変化を 2 例に認めたが、各例とも疼痛などの愁訴は認められなかった。

結論：肩鎖関節脱臼新鮮例に対する人工靭帯を用いた関節鏡視下烏口鎖骨靭帯再建術の中長期成績は、臨床および X 線学的評価ともに良好であった。烏口鎖骨靭帯再建術は垂直方向の肩鎖関節不安定性に対しては良好な制動効果を有するが、水平方向の不安定性を認める症例に対しては将来的な関節症性変化を防止するためにも、肩鎖靭帯再建術や他の追加手技を要すると考える。

— 会 報 —

定例（7月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 30 年 7 月 6 日（金）
午後 4 時～午後 4 時 25 分
場 所 第一会議室（橋桜会館 1 階）
出席者 弦間会長，鈴木（秀）副会長
高橋，竹下，岩切，猪口，杉原，小川，伊藤，
横田，吉田 各理事
田中監事
山口，松谷，横堀 各会務幹事
根本，岩崎，桑名，足立，鈴木（英），廣瀬，
藤森，中嶋 各施設幹事
委任出席者 新田理事
岡監事
新谷，石川，石井 各会務幹事
中村，藤崎，永山，東，宮内，福原 各施設幹事
事務局 青柳，下原，小久保

議事に先立ち，弦間会長から，議事録署名人として，竹下理事および猪口理事が指名された。

I. 確認事項

1. 定例（4月）医学会役員会の議事録確認
弦間会長から，標記議事録について内容の説明がされ，承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（高橋庶務担当理事）
(1) 会員数について

	A 会員	B 会員	名誉教授	学生会員	購買会員	合 計
平成 30 年 6 月 30 日現在	1,615 名	150 名	71 名	0 名	3 社	1,836 名
平成 29 年 6 月 30 日現在	1,539 名	150 名	70 名	1 名	3 社	1,763 名

- (2) 講師（連携講師を含む）以上の入会者について
去る 5 月 26 日に入会勧誘の案内を送付した。

- (3) 医学会理事の交代について

平成 30 年 7 月 1 日付で，伊藤会計担当理事が医学部長に就任したことにより，医学会副会長となり，理事選挙次点者の安武評議員が繰り上げて理事に選出された。なお，伊藤理事の後任として会計を担当し，次回の役員会より，参加いただくとした。

2. 学術関連報告（猪口学術担当理事）

- (1) 第 28 回公開「シンポジウム」について

平成 30 年 6 月 2 日（土）午後 2 時から，標記シンポジウムを主題「各種癌の分子標的療法の現状と展開」として行った。参加人数は約 60 名，学内から 4 講演および学外から順天堂大学血液内科学先任准教授の後藤明彦先生を招いての計 5 講演で開催した。

3. 会計関連報告（伊藤会計担当理事）

- (1) 平成 30 年度年会費 給与天引きについて

標記年会費を職員（621 名）には，6 月 22 日に給与より天引きを実施した。

なお，その他（約 900 名）に対しては，会費振込用紙の送付を 7 月中旬に予定している。

4. 編集関係（吉田編集担当理事）

- (1) 6 月下旬，最新版（2017 年）の JCR インパクト

ファクターが発表され，JNMS のインパクトファクターは，0.484（昨年 0.436），5 年インパクトファクターは，0.647（昨年 0.573）であった。

- (2) JNMS のインパクトファクターを上げる検討をするために，ワーキンググループを再編成した。横田編集主幹から被引用について先生方に協力を働きかけてくれるよう要請がなされた。
- (3) 定例（7 月）編集委員会において，オンライン投稿査読システムに，Copyright Transfer の機能を追加（共著者含め全著者からオンラインで回答を収集する機能）することが承認され，役員会に諮ることとした。

5. 平成 30 年度研究配属成果発表会開催について

杉原学術担当理事から，本学第 3 学年の研究配属成果発表会をより多くの方にご覧いただきたいとの意向で，医学会総会と同日の 9 月 1 日に教育棟で開催することが報告された。

III. 審議事項

1. 医学会会員における退会の取り扱いについて

高橋庶務担当理事から，資料に基づき，説明があり，退会届提出者 9 名の退会が認められた。

2. 第 86 回医学会総会次第について

杉原理事から，総会の次第について，それぞれの担当理事に協力を求めた。担当理事決定後，事務局に連絡することとした。

3. 平成 29 年度医学会収支決算報告について

伊藤前会計担当理事から，標記の収支決算報告があり，丹羽税理士が確認済みであることが報告された。田中監事の監査報告がなされた後，審議した結果，承認された。

4. 平成 31 年度医学会予算（案）について

伊藤前会計担当理事から，標記の予算案について説明があり，審議した結果，承認された。

なお，竹下理事から，経費節減のため，機関紙の発行を Web 公開のみに変更する等の提案があり，今後検討することとした。

5. オンライン投稿査読システムの設定変更について

吉田編集副主幹から，オンライン投稿査読システムに，Copyright Transfer の機能（共著者含め全著者からオンラインで回答を収集する機能）を追加することにより，筆頭著者が共著者の分まで自署の著作権委譲書を収集し提出していた労力が軽減されること，機能追加に必要な経費等の説明があり，審議の結果，機能追加を実施することが承認された。

IV. その他

1. 横田編集担当理事から，JNMS の査読について，講師以上に，割り振られたら承諾いただきたいことと査読は 2 週間以内に終了することを必要要件とすることが提案され，承認された。教授会でも同様に査読の協力を依頼することとした。

2. 次回役員会は 10 月 5 日（金）午後 4 時から開催することとした。

以上

議事録署名 竹下 俊行 ㊞

議事録署名 猪口 孝一 ㊞

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： _____ 投稿日：平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日
 著者名： _____ 所 属： _____
 表 題： _____

- 1. 日本医科大学医学会会員で会費が納入されている。
- 2. 著者数は 10 名以内である。
- 3. 投稿論文は 4 部で、原稿枚数は規程どおりである。

種 目	文字数	英文抄録	図表写真の点数
グラビア	700 字以内		
カラーアトラス	1,000 字以内		
原 著	16,000 字以内	400 語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000 字以内	400 語以内	12 点以内
臨床医のために	4,000 字以内	400 語以内	6 点以内
臨床および実験報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
症例報告	3,200 字以内	400 語以内	6 点以内
CPC・症例から学ぶ 基礎研究から学ぶ	6,400 字以内	400 語以内	原稿枚数に含む
話 題	2,200 字以内		

- 4. 原稿（文献も含む）にページを記載している。
- 5. 体裁が次の順に構成されている。
 ①表題 ②Title・著者名・所属（英文） ③Abstract（英文） ④Key Words（英文） ⑤緒言
 ⑥研究材料および方法 ⑦結果（成績） ⑧考察 ⑨結論 ⑩文献 ⑪Figure Legend
- 6. Abstract はネイティブチェックを受けている。
- 7. Abstract は double space で 400 語以内である。
- 8. Key Words は英語 5 語以内である。また、選択に際し、医学用語辞典（南山堂）・Medical Subject Heading を参考にしている。
- 9. 文献の記載が正しくされている。（投稿規程記載見本参照）
- 10. 文献の引用が本文中順番に引用されている。
- 11. (1) 表・図は英文で作成されている。
 (2) 表・図および写真は各 1 枚ずつ（A4）にされている。
 (3) 表・図および写真の数は規定内である。
 (4) 図表を電子媒体で作成する場合は、300dpi 以上で作成されている。また、査読者用に JPG で作成されているものを付加する。
 (5) 本文中の表・図の挿入位置が明示され、順番に出ている。
 (6) 表・図は査読しやすい大きさである。
 (7) 写真は 4 部とも鮮明である。
- 12. 誓約書・著作権委譲書がある。
- 13. 投稿者は、印刷経費の実費を負担する。

連絡先 希望する連絡先
 E-mail _____ @ _____

メモ：

誓約書・著作権委譲書

日本医科大学医学会雑誌に投稿した下記の論文は他誌に未発表であり、また投稿中でもありません。また、採択された場合にはこの論文の著作権を日本医科大学医学会に委譲することに同意いたします。なお、本論文の内容に関しては、著者（ら）が一切の責任を負います。

論文名

氏名（自署）

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者は原則的に日本医科大学医学会会員に限る。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。
3. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言、実験動物の飼養および保管等に関する基準（「日本医科大学動物実験規程」日医大医会誌2008; 4: 161-166参照）」、あるいは各専門分野で定められた実験指針および基準等を遵守して行われたものであること。
また、平成17年4月1日に施行された個人情報保護法を遵守したものであること。
4. 本誌には次のものを掲載する。
①原著、②綜説（論説）、③臨床医のために、④臨床および実験報告、⑤症例報告、⑥CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、⑦話題、⑧その他編集委員会が認めたもの。

種目	原稿	英文抄録	図表写真の点数
原著	16,000字以内	400語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000字以内	400語以内	12点以内
臨床医のために	4,000字以内	400語以内	6点以内
臨床および実験報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
症例報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ	6,400字以内*	400語以内	原稿枚数に含む
話題	2,200字以内		

*ただし、図・表・写真に関しては、400字に相当し、原稿用紙一枚と数える。

5. 投稿は原稿および図・表・写真ともにオリジナルに加え各3部が必要である。
6. 所定の論文投稿チェック表・誓約書・著作権委譲書を添付する。
7. 文章は現代かなづかいに従い、A4判の白紙に横書き（20字×20行の400字）で、上下を約2.5 cmずつ、左右を約3 cmずつあける。外国語の原語綴は行末で切れないようにする。
原稿の構成は、①表紙、②抄録、③Key words（英語）5語以内、④本文（緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献）、⑤図・表・写真とその説明、⑥その他とする。
8. 原稿の内容は、
1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax番号、またはe-mail address）。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。

2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名（6名以下は全員、7名以上は3名を記載し、4名からはほか、英文はet al. で記載する。）と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌ではIndex Medicusによる。

i. 雑誌の記載例
田尻 孝, 恩田昌彦, 秋丸琥甫ほか：成人に対する生体肝移植. J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 83.
Katoh T, Saitoh H, Ohno N et al.: Drug Interaction Between Mosapride and Erythromycin Without Electrocardiographic Changes. Japanese Heart Journal 44 (2003), 225-234.

ii. 単行書の記載例
荒木 勤：最新産科学—正常編。改訂第21版, 2002; pp 225-232. 文光堂 東京。
Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. In Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.

3) 図・表、写真：
表題、説明を含め英文で作製する。表はTable 1（表1）、Table 2（表2）…、図はFig. 1（図1）、Fig. 2（図2）…とし本文の欄外に挿入箇所を明示する。

表の上には必ず表題、図には図題をつける。また、本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を表の下に簡単に記載することが望ましい。

4) 見出し符号：
1, (1), 1), i, (i), i) を基本順位とする。ただし、緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論など論文項目の各項目には見出し符号は必要でない。

5) 原則として国際単位系（SI）を用いる。記号のあとにはピリオドを用いない。数字は算用数字を用いる。

9. 原稿採択後は、受理が決定した最終稿を入力した電子データを印字原稿と共に提出する。
10. 論文の採否は、編集委員会が決定する。
11. 投稿前に英文校閲を希望する場合は、事務局にご連絡下さい。（有料）
12. 投稿原稿は原則として返却しない。
13. 著者校正は原則として初校のみとし、指定期限以内に返却するものとする。校正は脱字、誤植のみとし、原文の変更、削除、挿入は認めない。
14. 投稿原稿は原則として、その印刷に要する実費の全額を著者が負担する。
15. 別刷を必要とする場合は、所要部数を原稿の表紙に明記する。別刷の費用は著者負担とする。ただし、依頼原稿は別刷50部を無料贈呈する。
16. 投稿論文の提出先

〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号
日本医科大学医学会事務局内
日医大医会誌編集委員会

（平成22年9月2日）