

南予医学雑誌

第1巻 第1号

卷頭言

「臨床医学の認識 evidence based medicine」

市立宇和島病院 院長 近藤 俊文……… (1)

トピックス

重症筋無力症の免疫学的な多様性：MG-susceptibility and resistance

市立宇和島病院 小児科 林 正俊……… (3)

経肛門的内視鏡下マイクロサージェリー（TEM）の現状と問題点

市立宇和島病院 外科 岩川 和秀、他……… (10)

原 著

高頻度抗原に対する抗体（抗Lan抗体）を検出した一症例

市立宇和島病院 検査科 宇都宮佳代、他……… (17)

胎内音CDが啼泣中の保育器内病的新生児に及ぼす鎮静効果

市立宇和島病院 55病棟（新生児） 宇都宮里美、他……… (23)

当院におけるHelicobacter Pylori除菌治療の検討

市立宇和島病院 内科 鈴木敬一朗、他……… (29)

潰瘍性大腸炎穿孔による敗血症性ショックに効果があったと思われる血液浄化法の経験

市立宇和島病院 麻酔科 山下 千鶴、他……… (37)

RSV抗原迅速検出キットを用いて診断したRSV感染症の臨床的検討

市立宇和島病院 小児科 真鍋 孝治、他……… (44)

雑 感

ネットワークシステム 市立宇和島病院 麻酔科 新田 賢治……… (53)

南予医学雑誌投稿規定

編集後記

1999年. 3月

南予医誌

Nan-yo Med. J.

卷頭言

臨床医学の認識 *evidence based medicine*

近藤俊文

市立宇和島病院 院長

Toshifumi Kondo

President, Uwajima City Hospital

現代生物科学が依って立つ認識の王道は、還元主義 reductionism である。生物科学分野におけるノーベル賞の栄誉も、一、二の例外を除けば、還元主義の精髓を極めた科学者の頭上に輝いてきたのだ。

実験医学の認識もまた還元主義の王道を走り続けてきた。

身体は臓器に解体され、臓器は組織に分割され、組織は細胞に細分化され、細胞は細胞内の小器官に置換され、細胞内オルガネラは分子レベルの構造として認識され、その果てに医学が見たものは、遺伝子の分子構造とその変異がもたらす生物の変容であった。この総体が、実験医学における事実 *evidence* なのだ。

生命という合目的的行動をする複雑な体系を细分する還元主義にたいする批判は、生気説 vitalism (生物圈、つまり生命をもった物質のなかでだけ明らかに働くと考え

られる合目的性の原理をみとめる理論) や物活論 animism (宇宙から生物、その頂点である人間にいたるまで、すべての实在に普遍的な合目的性の原理をみとめる説) の立場から、全体論者 wholist によって、尊厳ある生命を些細な分子に解体してしまう、と声高に繰り返されてきた。

この非難に対しては、1970年のパリで言表されたジャック・モノーの解答に加えることはないと思う。

微視的システムの研究によって、生物におけるサイバネティックなネットワークの複雑さと豊かさ、あるいは力強さが、生物の全体的な働きだけを研究していたのでは、とてもかいじ見ることもできないようなものであるということがやっとわかつてきたのである。(中略) 漠然とした《一般システム理論》によってではなく、以上のような基礎に立ってはじめて、生物体が物理学の法則に従いながら、なおかつ実際にこれを超越して、いまやそれ自信の目的を追求し達成しようとするものとなつたことの本当の意味をつかむことができるのである。^{*}

しかし、臨床医学の認識では、実験医学

受付日 平成11年3月8日

受領日 平成11年3月8日

連絡先 〒798-8510 愛媛県宇和島市御殿町1-1

市立宇和島病院 内科 近藤俊文

における捨象による単純化と理論化、つまり還元主義を徹底させることが事実上困難である。

生物学的事象は多因子的変動要因を豊に内蔵していて、認識過程はその変動に曝されることになる。ましてや、精神と身体の複雑な相互干渉の場である人間を対象とする臨床医学においては、多くの不確定要因によって認識の鏡が曇ることが避けられない。

そのために、意識するとしないとにかくわらず、臨床的認識における選択は確立論的思考に導かれる。臨床的意思決定 decision makingにおける確立論的処理は今後ますます精緻になって臨床の場を莊厳するだろう。

だが、臨床でいう確立論は、論理矛盾のようだが、決定論的確立論なのである。どこまでも、20世紀初頭の量子論の登場によって浸食され始めたデカルト・ニュートン・アインシュタイン的な決定論的因果律に根ざしているのだ。

その対極にあるボーア・ハイゼンベルク的な確立論、「神のサイコロあそびの世界」とアインシュタインが揶揄した量子世界の確立論とは、いまのところ^{*2}、無縁な世界だ。あくまでも、マクロ世界^{*3}の話なのだ。

臨床医学での確立論的思考は、医学認識における還元主義の不徹底によって強制されているにすぎない。医学認識がその還元主義的な十全度を深め、人間の微視的システムの認識をより完成度の高いものにして、把握した医学的事実 evidence が豊富になるにつれて、臨床における意思決定は完成に近づく。その課程をたどって臨床医学は進歩をするのだ。

最近、とみに evidence based medicine なる言葉を見聞きする機会が多くて、正直驚いている。これはまるで同義反復ではないか。evidenceに基づかない医学は、そもそも神話であり、呪術であり、因果関係を超越したドグマであって、科学ではない。

マクロの科学は、矛盾がなくて、再現性がある、普遍性のある evidence の総体と定義されるからだ。空海はかつて医術は「湯、散、丸、鍼、灸、呪、禁」といったが、まさかそこまでブレイ・バックしてはたまらない。

臨床の場での研究は、還元主義に根ざす実験室医学の果たせなかつた認識の総合化を試みることと、認識の確立性の精度を上げることに眼目をおくべきではないか。

臨床医学雑誌『南予医学』の発行に当たっていさかの感想を述べさせていただいた。本誌が末永くこの地方の臨床の光であり続けることを念願してやまない。

(南予医誌1:1-2, 1999)

*1 ジャック・モノー：『偶然と必然』渡辺格・村上光彦訳、みすず書房、昭和47年、93頁

*2 量子理論を医学に導入しようとして失敗し、ノーベル賞をとったデルブルリュックを思い起こして欲しい。エルンスト・P・フィッシャー、キャラル・リブソン：『分子生物学の誕生マックス・デルブルリュックの生涯』石館三枝子・石館康平訳、朝日新聞社、平成5年

*3 町田茂：『量子力学の反乱』学習研究社、平成6年、54-65頁

トピックス

重症筋無力症の免疫学的な多様性： *MG-susceptibility and resistance*

林 正俊

市立宇和島病院 小児科

重症筋無力症(MG)は神経筋接合部における化学的伝達機構が障害され、骨格筋の筋力低下を主症状とする疾患である。1973年 Jim Patrick ら¹⁾がウサギにMGの実験モデルを作成した研究を発表して以来、本症の病態は神経筋接合部の後シナプス膜に存在するアセチルコリン受容体(AChR)に対する自己免疫疾患であることが確立された。1976年 J. Lindstrom ら²⁾が本症患者で抗ACh R抗体が陽性になることを明らかにした。我々は、愛媛大学小児科で1977年からラット骨格筋を抗原として抗ACh R抗体を測定し始め、全国の施設から送られてきたMG患者血清の抗体を測定し、診療にフィードバックしてきたが、現在では本抗体の測定はコマーシャルベースでしかも保険診療で行えるようになっている。

MGにとって抗ACh R抗体は診断的にかつ治療経過を追う上で重要な検査情報であるが、本抗体価が必ずしも臨床症状と合致

しないことが指摘されてきた。明らかにMG症状を認めるにもかかわらず、約10%の患者には抗体が認められないことがある³⁾。反対に抗体価が高いにもかかわらず症状を認めない場合がある。たとえば、胸腺摘出後、症状は認められないが時間の経過と共に抗体価が次第に高値を示すことがあり⁴⁾、全身型の母親から生まれた新生児では全例胎盤を通して抗体は移行するが、そのうち一過性筋無力症を呈するのは12%にすぎない⁵⁾。MGは大きく眼筋型と全身型に分けられ、胸腺の組織分類でも胸腺腫や過形成などの多様性が認められる。それらは、同様の骨格筋の症状を持ちながらも各々異なる免疫学的発症機序に基づいている。罹患筋の特異性あるいは本症に特徴的な胸腺の異常と免疫応答との関係はこの領域に於ける大きなテーマの一つであるが、本稿では MG-susceptibility あるいは resistance をテーマに、MGの免疫学的多様性なかでも抗ACh R抗体ではその症状の発現を説明できない部分について論じてみたい。

ヒトは外界から侵入してきた異物に対して迅速に対応するメカニズムを持っており、同時に異物を異物として認識しないメ

受付日 平成10年10月1日

受領日 平成10年10月1日

連絡先 〒798-8510 愛媛県宇和島市御殿町1-1
市立宇和島病院 小児科 林 正俊

カニズムも持つていなければならぬ。我々ヒトを始めとする動物が成長し、発達し、活動するためには異物を食物として摂取することによってそのエネルギーを獲得する。0.1%が体内に吸収されるといわれている食物抗原は十分免疫反応を引き起こすに足る。日常的に摂取する食物抗原に対して免疫反応を引き起こさないためには、幾重にも張り巡らされた免疫寛容耐性獲得のメカニズムが働くなければならない。健康人の末梢血リンパ球を *in vitro* で培養し ACh R 抗原で刺激すると AChR-reactive clone が得られる。これは幾重もの免疫寛容耐性のメカニズムが完全ではなく、ある確率で apoptosis や anergy を免れる clone が存在することを物語っている。MG を代表とする自己免疫疾患の発症はこの免疫寛容耐性の不完全さから来るものであり、多くは確率の問題といえる。しかし後述するように、自己免疫疾患では HLA-A1, B8, DR3 の Haplotype をとることが多く自己免疫疾患 susceptible な群が存在することも明らかになっている。

1) MG-susceptible type の存在について

MG が発症するか否かが何によって規定されているかを明かにすることは、治療にも関係しており、MG の診療や研究に携わる者にとって大きな問題である。Jim Patrick らの動物実験モデルの仕事から、この領域ではラットやマウスに MG を発症させることによって様々な展開が見られた。MG を発症しやすいラットやマウスを見い出す事が重要であり、Berman ら⁶⁾ は様々な種類のマウスに Torpedo AChR を免疫することによってマウスの MG 発症率や血中抗 ACh R 抗体価を検討した。マウスは

Balb/c mouse に代表される MG-resistant group と C57 black / 6J mouse に代表される MG-susceptible group に分けられる。Balb / c mouse は抗体価が高値を示すにもかかわらず発症率は 7% と低く、C57 black / 6J mouse は抗体価はそれほど高くないが発症率は 71% と高値を示した。従って MG の実験モデル作成は専ら C57 black / 6J mouse が使われる。ラットは同様の理由で Wistar-Furth rat ではなく Lewis rat が使われる。マウス間の比較でも抗体価と症状発現が相関しないことが明らかである。この susceptibility が何故かは現在なお大きな問題として解決されていない。Graus ら⁷⁾ は pathogenic な idiotype Ab が Balb/c mouse より C57 black / 6J mouse で産成されやすいと報告している。これは両者の免疫学的な background の差異に基づくものかもしれない。即ち Balb / c mouse の H-2 haplotype は H-2^d で I-A と I-E の組織適合抗原分子 (MHC) あるいは T 細胞抗原は全て揃っているが、C57 black / 6J mouse は H-2^b で I-E が欠損しつつ T 細胞抗原 (TCR-V β) の約半分に deletion が見られる⁸⁾ ことに因るものかもしれない。

2) 組織適合抗原及び自己抗原ペプチドについて

ヒトに於いても MG-susceptibility が存在することが考えられる。一般に膠原病を代表とする自己免疫疾患は 20 代から 30 代の女性に発症しやすいことが知られている。MG でも同様のことが言われており、20 から 30 代の女性に多い “younger female type” と 50 から 60 代の男性に多い “older male type” の 2 つの好発グループが存在し、これは免疫遺伝学的背景に因ることが指摘さ

れている⁹⁾。さらに胸腺の異常についても“younger female type”では胸腺過形成の、“older male type”では胸腺腫の頻度が高いことが明らかになっている。我々は日本人でヒトのMHCであるHLAを検索し、MG患者では眼筋型にDRw9が、全身型にDRw8が相関することを報告している¹⁰⁾。また本症の臨床病型あるいは臨床経過に影響を及ぼす要素の中でも抗AChR抗体とHLAが最も影響が強い¹¹⁾。欧米ではHLA A1-B8-DR3のhaplotypeがMGには多いといわれている。

MHCは抗原提示細胞に取り込まれた抗原をT細胞に提示するために必要な分子で、その3次元構造が重要である。MG-susceptibleなC57 black / 6J mouseから突然変異でB6.C-H-2^{bm12} mouseが自然発生した¹²⁾。このbm12 mouseはMHCのI-A分子の構造上3個のアミノ酸が置換されているのみにもかかわらず¹³⁾、MG-susceptibilityが失われていること¹⁴⁾が明らかとなった。この3個のアミノ酸置換部位はMHC分子3次元構造の α -helixに相当し、抗原ペプチドが取

り込まれるためにも、またT細胞抗原と反応するためにも重要な部位である。

抗原ペプチドの研究は、将来のT細胞ワクチンや抗原特異的なB細胞エピトープを用いた自己抗体の除去を狙って、幾つかのグループが熱心に取り組んでいる。MGを惹起する抗原AChRは 2α , β , γ (ϵ), δ の4種類5個のサブユニットから構成されている。主な抗原部位の α -subunitは437個のアミノ酸から成り、筋細胞膜を5回貫通している。N末端から210個のアミノ酸は細胞外にあり、この部位が主たるimmuno-genic regionであると考えられている(図1)。我々はこの α -subunitのペプチドを約15アミノ酸の長さで合成し、MG患者の血清中の抗ペプチド抗体がどの抗原部位を認識しているかを検討した。12種類のペプチドでは11%から64%の高い頻度で抗体を認めた。特にN末端41から70番目(Ha41-70)及びN末端の304から322番目(Ha304-322)のペプチドに対する抗体は共に64%, 62%の高い頻度で検出され、47名中40名(85%)のMG患者でこの両ペプチドに対する抗体

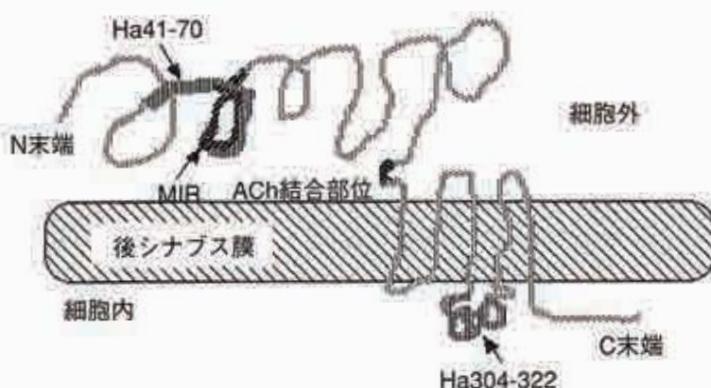


図1 アセチルコリン受容体 α -サブユニット

のいずれかが検出された（図2）。また抗AChR抗体陰性の13名中10名（77%）のMG患者でいずれかが検出された¹⁹。AChR α -subunitのN末端の67から76番目のペプチド構造はMain Immunogenic Regionと呼ばれ、in vitroの実験系で得られるモノクローナル抗体のはほとんどがこの領域に結合する²⁰。Ha41-70に対する抗ペプチド抗体はこの領域を認識する。Ha304-322に対する抗体は細胞内領域を認識しているが、それが高値を示す意味は明らかではない。

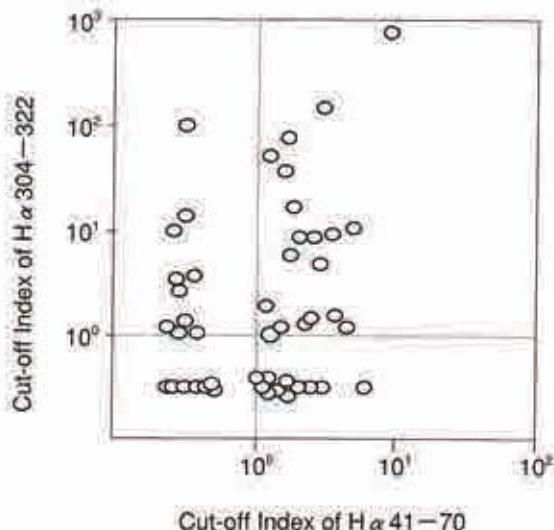


図2 重症筋無力症患者におけるHa41-70及びHa304-322に対する抗体値

3) Natural Autoantibodyについて

MGのみならず全身性エリテマトーデス(SLE)や自己免疫性溶血性貧血(AIHA)などの自己免疫疾患の多くでは自己抗体がその発症あるいは病態に密接に関連している事が知られている。自己免疫疾患はSelf Toleranceの破綻から生じるものであるが、そのSelf Toleranceの機序の1つにイディオタイプネットワークが提唱されている。

この理論は「免疫担当細胞は、その表面に特有のイディオタイプあるいはこれに相補的な構造を有する抗イディオタイプを表現する。各々の細胞はこれらの分子を内部抗原として相互に認識しあう事を通して刺激され互いのクローンを調節し免疫系の恒常性を維持する」ことを仮説として検証されてきた。SLEでAbdouらは患者血清中免疫グロブリンがin vitroでの抗DNA抗体産成を抑制することを報告し²¹、更に同様のことが関節リウマチでも報告され²²。抗イ

ディオタイプ抗体はイディオタイプ抗体産成クローンを抑制すると考えられている。又正常状態でも自己抗体産成クローンが存在し、Natural autoantibodyを産成することが明らかになってきている^{19, 20}。MGの領域でもLefvertはMGの発症がイディオタイプネットワークの乱れにあると提唱し、Natural autoantibodyとしての抗イディオタイプ抗体が減少してイディオタイプ抗体である抗AChR抗体が高値を示してくるとMGが発症すると報告した²³。またNatural autoantibodyを実験動物に移入することによってchicken²²

にもマウス²³にもMGの発症を抑制することが可能であった。最近CD 5陽性B細胞が種々の自己免疫疾患で注目されてきている。B細胞はB1タイプとB2タイプに分類され、B1タイプは非特異的な抗体産成に関係し、B2タイプは特異的でpathogenicな抗体産成に関係する。CD 5陽性B細胞はB1型B細胞に分類され、Natural antibodyを産成すると考えられている。我々はMG患者でCD 5陽性B細胞を

測定したが、胸腺過形成の摘出後年数と共にCD5陽性B細胞は増加し、この両者に有意の相関を認めた²⁴⁾(図3)。胸腺摘出後抗AChR抗体が高値を示すにもかかわらず寛解を維持する患者のメカニズムの1つはここにあるものと考えられる。

MGの患者は2~3万人に1人の頻度と考えられ、この患者に副作用や合併症の少ない特異的治療法が開発できないかと世界中の臨床家や研究者が努力を続けている²⁵⁾。MGのsusceptibilityを知ることあるいはその抵抗性のメカニズムを探ることは、それを応用して将来MGの特異的治療法につながる。本稿では、MGの免疫学的多様性なかでも抗AChR抗体ではその症状の発現を説明できない部分に焦点を当ててみた。抗体価が低いあるいは抗体陰性であるにもかかわらず明らかなMG症状を示す、所謂“low responder MG”や、抗体価が高値を示すにもかかわらず症状を呈さない症例では、抗AChR抗体以外のメカニズムが働いているに違いない²⁶⁾。これらを明らかにすることも特異的治療法の開発につながる。今後更にこの領域の研究進展が期待される処である。

(南予医誌1:3-9, 1999)

参考文献

- Patrick J, Lindstrom JM. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973; 180: 871-872.
- Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976; 26: 1054-1059.
- Hayashi M, Kida K, Yamada I, et al. Anti-acetylcholine receptor antibody in juvenile and adult myasthenia gravis. *Acta Paediatr Jpn* 1986; 28: 781-787.
- Hayashi M, Manabe K, Takaoka T, Yamada I, et al. Long-term change of anti-acetylcholine receptor antibody in patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 362-366.
- Namba T, Brown SB, Grob D. Neonatal myasthenia gravis: report of two cases and review of the literature. *Pediatrics* 1970; 43: 488-504.
- Berman PW, Patrick J, Heinemann S, et al. Factors affecting the susceptibility of different strains of mice to experimental

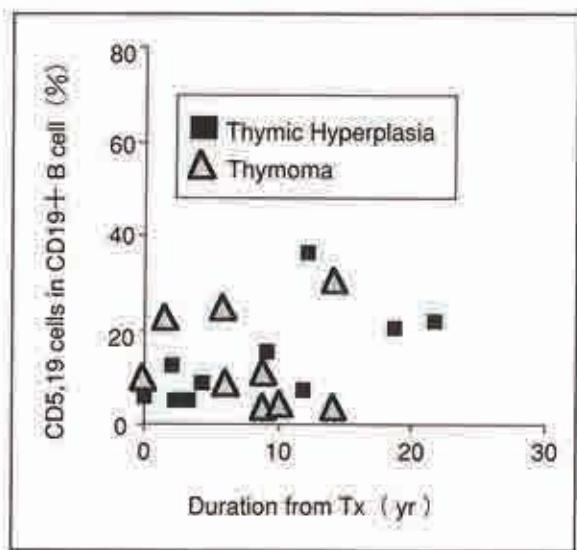


図3

- myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1981; 377: 237-257.
- 7) Graus YM, van Breda Vriesman DE, Baets MH. Characterization of anti-acetylcholine receptor (AChR) antibodies from mice differing in susceptibility for experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG). Clin Exp Immunol 1993; 92: 506-513.
 - 8) Behlke MA, Chou HS, Huppi K, Loh DY. Murine T-cell receptor mutants with deletions of β -chain variable region genes. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 767-771.
 - 9) Compston DAS, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. Brain 1980; 103: 579-601.
 - 10) Kida K, Hayashi M, Yamada I, Matsuda H, et al. Heterogeneity in myasthenia gravis: HLA phenotypes and autoantibody responses in ocular and generalized types. Ann Neurol 1987; 21: 274-278.
 - 11) Hayashi M, Kida K, Sonoda S, et al. Factors influencing the clinical type and course of myasthenia gravis. Brain and Development 1992; 14: 88-93.
 - 12) McKean DJ, Melvold RW, David C. Tryptic peptide comparison of Ia antigen a and b polypeptides from the I-A mutant B6. C-H-2^{bml12} and its congenic parental strain B6. Immunogenetics 1981; 14: 41-51.
 - 13) McIntyre KR, Seidman JG. Nucleotide sequence of mutant I-Ab bml12 gene is evidence for genetic exchange between mouse immune response genes. Nature 1984; 308: 551-553.
 - 14) Christadoss P, Lindstrom JM, Melvold RW, Talal N. Mutation at I-A beta chain prevents experimental autoimmune myasthenia gravis. Immunogenetics 1985; 21: 33-38.
 - 15) Hayashi N, Kohno T, Yoshinaga J, Kida K. Epitope analysis of AChR Ab in patients with myasthenia gravis using sensitive enzyme immunoassay. Ann N Y Acad Sci 1998; 841: 478-481.
 - 16) Tzartos SJ, Barkas T, Cung MT, Kordossi A, et al. The main immunogenic region of the acetylcholine receptor. Structure and role in myasthenia gravis. Autoimmunity 1991; 8: 259-270.
 - 17) Abdou NI, et al. Network theory in autoimmunity. In vitro suppression of serum anti-DNA antibody binding to DNA by antiidiotypic antibody in systemic lupus erythematosus. J Clin Invest 1981; 67: 1297-1304.
 - 18) Koopman WJ, et al. Suppression of in vitro monoclonal human rheumatoid factor synthesis by antiidiotypic antibody. J Clin Invest 1983; 72: 1410-1419.
 - 19) Sasaki T, Muryoi T, Takai O, et al. Binding specificity of anti-idiotypic antibodies to anti-DNA antibodies in humans. J Clin Invest 1988; 82: 748-754.
 - 20) Zoulai M, Eyquem A. Expression of anti-idiotypic clones against autoanti-DNA antibodies in normal individuals. Cell Immunol 1983; 76: 137-147.

- 21) Lefvert AK. The start of an autoimmune disease : Idiotypic network during early progression of myasthenia gravis. Ann Inst Pasteur 1988 ; 139 : 633-643.
- 22) Souroujon MC, Pachner AR, Fuchs S. The treatment of passively transferred experimental myasthenia with anti-idiotypic antibodies. Neurology 1986 ; 36 : 622-625.
- 23) Sundblad A, Hauser S, Holmberg D, et al. Suppression of antibody response to the acetylcholine receptor by natural antibodies. Eur J Immunol 1989 ; 19 : 1425-1430.
- 24) Hayashi M, Yoshinaga J, Wakamoto H, Manabe K. Increase of CD5-positive B cells in myasthenia gravis after thymectomy. J Neuroimmunology (Abstract) 1998 ; 90 : 9
- 25) 林 正俊, 重症筋無力症の免疫治療 1998 ; 81 : 241-248.
- 26) Hayashi M, Kida K, Yoshinaga S. Possible distinct pathogenesis in low responder myasthenia gravis; association of soluble interleukin-2 receptor with acetylcholine receptor antibody titre or abnormal thymus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996 ; 61 : 207-208.

Immunological heterogeneity in myasthenia gravis: MG-susceptibility and resistance

Masatoshi Hayashi

*Department of Pediatrics
Uwajima City Hospital, EHIME 798-8510, Japan*

Abstract

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder characterized by muscle weakness and easy fatigability. Recently tolerance mechanism has been well established in parallel to the development of immunology. The pathogenesis of autoimmune diseases has tendency to be elucidated. MG, which is representative in autoimmune diseases, is well known to be heterogeneous in its pathogenesis and clinical features, but it is controversial what decides the susceptibility of this disease. I focused on this susceptibility of MG in this paper.

(Nan-yo med. J. 1 : 3-9, 1999)

経肛門的内視鏡下マイクロサージェリー(TEM) の現状と問題点

岩川和秀、梶原伸介、角岡信男、今井良典
亀井義明、高井昭洋、池田房夫、岡田薰三
岡上豊猛、木下研二

市立宇和島病院 外科

要　　旨

経肛門的内視鏡下マイクロサージェリー(TEM)は、手術用直腸鏡を用いて拡大立体視のもとで直腸内で外科的腫瘍切除をおこなう術式である。TEMは肛門縁より5cm以上の高位の直腸病変にも到達でき、大きな病変も十分なmarginをつけて一括切除可能で、切除後の欠損部を縫合できる利点がある。適応は2cm以上の大きな広基性腺腫、sm1までの早期癌および1.5cm以下の分化型カルチノイド等である。適応を選択し手技を習得すれば、機能を温存した低侵襲の根治的直腸局所切除法であるTEMは、直腸の外科診療において重要な選択肢として位置づけられるものと思われる。

(南予医誌1:10-16, 1999)

Key word: 経肛門的内視鏡下マイクロサージェリー(TEM), 内視鏡的粘膜切除術(EMR), 早期直腸癌, 直腸局所切除術, 低侵襲手術

緒　　言

1990年に腹腔鏡下胆囊摘出術が開始されて以後、より低侵襲な治療をめざそうとする気運が高まり、内視鏡下外科手術は外科系領域に広く普及しつつある。直腸の腫瘍性病変に対しては、従来は経肛門的または

経仙骨的な局所切除が行われていたが、これらの適応は肛門縁からの距離に自ずと限界があり、それより口側は開腹による直視下の手術が選択されていた。経肛門的内視鏡下マイクロサージェリー(transanal endoscopic microsurgery: 以下、TEM)は手術用直腸鏡を経肛門的に挿入し、直腸鏡を通して鉗子類を直腸内に挿入し、双眼により良好な視野のもとで、直腸管腔内で腫瘍を切除する方法であり、1983年にBuess¹⁾により考案され、1992年に金平ら²⁾によりわが国に導入されて以後minimal invasive

受付日 平成10年10月1日

受領日 平成10年10月1日

連絡先 〒798-8510 愛媛県宇和島市御殿町1-1

市立宇和島病院 外科 岩川 和秀

surgeryとして広く施行されつつある。本治療法により経肛門的には困難であった肛門より5cm以上口側の病変にもアプローチ可能となっただけでなく、内視鏡的粘膜切除（以下、EMR）では困難である2cmを超える病変に対しても十分なsafety marginをついた状態で一括切除可能となった。しかもすべての手術操作を直腸内腔から行うため経肛門的切除術と同等の低侵襲かつ機能温存手術である。今回TEMの概略を紹介すると共に現状と問題点について検討した。

適 応

Buess式直腸鏡は肛門縁から20cmまで到達可能であり、また肛門縁から5cmまでの病変は従来の経肛門的切除術の方が簡便であるため、肛門縁から5~20cmの直腸に存在する以下の症例が適応となる。

- (1) 2cm以上の広基性腫瘍
- (2) 1.5cm以上の深達度sm 1³⁾までの早期癌
- (3) EMR断端陽性例の追加切除
- (4) 1.5cm以下のカルチノイド腫瘍
- (5) 良性または診断未確定の粘膜下腫瘍
- (6) Rb領域の進行癌に対する姑息的切除

手術の実際

詳しい手術手技については他誌に詳述されており、本稿ではTEMの特徴的な点を簡単に述べる。Buess式直腸鏡は金属製硬性鏡で、直径40mmであり、直腸内腔は炭酸ガス通気により拡張し（非通気法もある）、双眼・拡大内視鏡を通して立体視できる（図1）。

- 1) 術前に大腸内視鏡により環周方向の局在確認をおこない、手術時には腫瘍

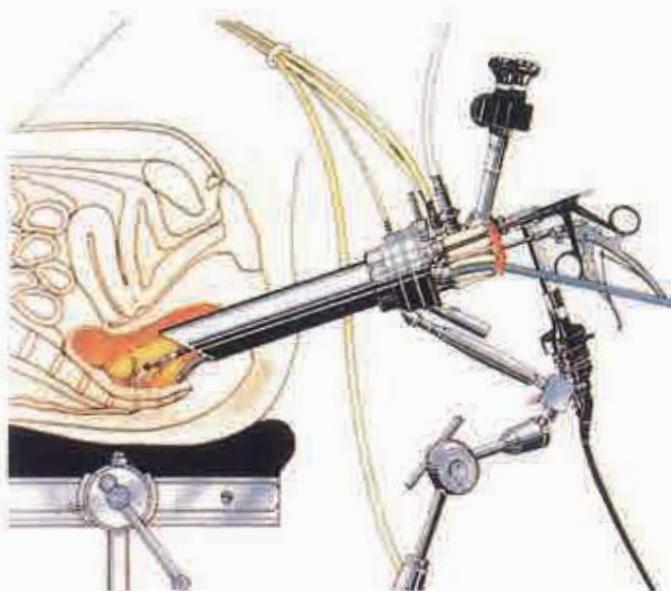


図1 Buess式直腸鏡は40mmの金属製硬性鏡で、直腸内腔は炭酸ガス通気により拡張し、拡大・立体視のもとに外科的腫瘍切除を行う。

の中心が5時方向に位置するように体位をとり、手術台のローテーションで微調整する。

- 2) 直腸鏡を愛護的に挿入し、直腸鏡固定装置（マーチンアーム）に固定する。観察用アダプターをワーキングインサートに交換し、スコープ、把持鉗子、高周波メス、吸引管を挿入する。炭酸ガスを送気し、直腸内圧を8~10mmHg前後に保つ。
- 3) 腫瘍よりsafety marginをとってマーキングを行い、粘膜下層に生理食塩水を注入し浮かせた後、マーキングに沿って高周波メスを用いて右手前から左奥へと切除する。
- 4) 欠損部を洗浄し、止血を確認後、3-0針付き吸収糸で腸管の環周方向に縫合閉鎖するが、縫合糸の最初と最後は

特殊な銀クリップをクリップアプライヤーで固定する。（図2）

固有筋層にかかる切除あるいは全層切除も可能ではあるが、遊離腹腔に位置する部位では縫合不全の危険性があり、全層切除は一般的ではない。

現状と問題点

近年、大腸内視鏡の進歩により、治療においてもEMRが急速に普及し、最も低侵襲性の治療としてクローズアップされるようになった。EMRは1973年にDeyhleら⁴⁾により報告され、多田ら⁵⁾により早期胃癌に対するstrip biopsyとして応用された。その後工藤ら⁶⁾の努力により早期大腸癌にも応用されるようになってきた。EMRは腫瘍径に関しては20mm前後が一括切除の限界であり、それ以上では必然的にpiecemealで

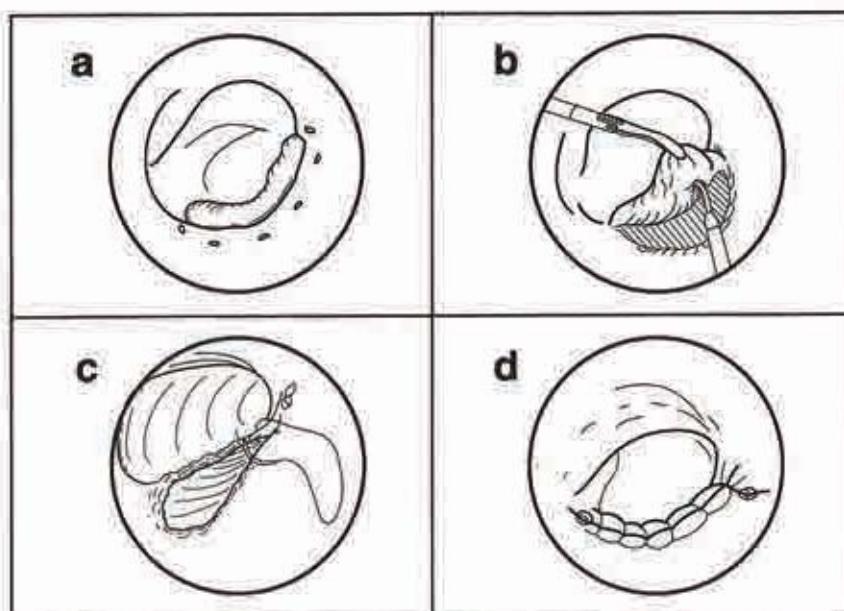


図2 a 腫瘍周囲の切除予定線に凝固でマーキングを行う
b 左把持鉗子にてトラクションをかけ高周波メスにて切除を行う
c 視野の右端から欠損部を縫合する
d 縫合の最初と最後を銀クリップで固定する

分割切除（以下、EPMR）となる。EPMRは止血クリップ等を使用し比較的安全に行えるようになったが、標本の再構築が難しく断端や深達度診断において正確さを欠くこと、癌にスネアで切り込むので癌散布を促す可能性があること、技術及び施設間格差があること等の問題点がある。EMRにより一括切除できない大きさの、扁平で大きな絨毛状腺腫やLaterally spreading tumor（以下、LST）⁷⁾は、腫瘍径が大きいというだけで直腸切除及び切断術が行われることがあったが、TEMは腫瘍の大きさにかかわらず、十分な安全域が確保できることからよい適応と思われる。断端に関しても、EMRは病変ぎりぎりで切除しており、しかも焼却効果により断端の評価が難しいことがあるが、TEMは5～10mmのsurgical marginをとっており確実に病理診断できる。EMRで断端陽性となった場合は、断端陽性の病理組織や範囲にもよるが、TEMの適応となる場合があろう。

TEMはリンパ節廓清ができないため、壁深達度における適応は深達度sm1まで、ly0という点でEMRと一致しており、10%前後のリンパ節転移を認めるsm2～sm3の早期癌は適応とならない。内視鏡による形態診断が進歩したとはいえ注腸及び超音波内視鏡検査を駆使しても術前に粘膜下への浸潤程度を診断することは困難である。また現時点では大腸sm癌のリンパ節転移の危険因子として①深達度②脈管侵襲③先進部組織型（中、低分化型）⁸⁾④簇出⁹⁾の他に、INF¹⁰⁾やmucinous component¹¹⁾等が一般的に受け入れられており、これら臨床病理学的事項を正確に診断する必要があるが、EMRは切除断端が焼却され粘膜下のどのレベルで切離されているか評価が難し

いだけでなく、脈管侵襲の判定も困難であり、確実に粘膜下層か筋層まで切除され、組織損傷も少ないTEMに比べて自ずと診断能が劣る。またTEMは筋層以深や部位によっては全層切除も可能であり、poor riskの患者にはたとえmpでも姑息的にTEMを選択することができる。切除した粘膜に対してもEMRは潰瘍形成するため治癒にかなりの期間を要するが、TEMは縫合するため早期に治癒し安全性及び確実性に優れている。以上のことからEMRは確実に粘膜内に限局した病変で、腺腫か低異型度の癌に限って行い、EMRできない大きい病変やsm浸潤が疑われる場合はTEMが適応されていくものと思われる。

一方直腸の大きな腺腫や早期癌には従来より経肛門的切除や経仙骨的切除が行われており、これらが困難な場合はRbでは主に直腸切断術が、Raより口側病変には低位前方切除術が行われてきた。経肛門的切除はTEMと同等で低侵襲であるが、肛門縁より距離に制限があり、病変が高位になるほど視野が不良になる。経仙骨的切除はいくらか侵襲があり、術野が狭く、肛門括約筋も一部切離され、十分な機能温存とはいせず、縫合不全などの合併症も多い。リンパ節郭清を伴う低位前方切除術では合併症や機能障害の発生が懸念され、手術侵襲においても明らかに差がある。TEMはこれら従来の外科的局所切除術の欠点を克服し、低侵襲性と根治性を兼備した機能温存手術であり、不必要的侵襲や負担を回避し、診断目的も兼ねてTEMを施行することは合理的であろう。

カルチノイド等の粘膜下腫瘍は、小さい病変を除いてEMRが困難であり、粘膜下以深までの切除が必要となるためTEMの

適応となる。しかしカルチノイドは1.5cm以上ではリンパ節転移の頻度が高くなり初回治療より根治的手術が必要となること¹²⁾から適応外となる。

本法は腰麻や硬膜外麻酔でも施行可能で、切除部位の縫合により術後出血は少なく、縫合不全や瘻孔形成の確率も低いため経口摂取も術後2日目より開始し、第5病日くらいには退院可能である。しかし、TEMの習熟には特殊な器具の扱いや縫合技術を含めたトレーニングが不可欠であり、手術セットも高額であり、症例も限られる等の問題もある。当院で過去3年間にTEMの対象となった症例を検討してみると、手術症例ではsm Iまでの早期癌に対して低位前方切除術を行った5例、sm深達度が不明である低位前方切除術1例、腹会陰式直腸切断術1例、RaからRbにかけての粘膜癌に対して経仙骨的切除術を行った2例、直腸絨毛腺腫に対して高齢のために開腹術を断念した1例、経肛門的にend-GIAで切除した1例等がある。また手術例以外にも結果的にEMRで終わっている症例も隠れているものと思われる。これらの患者が今後はTEMで低侵襲下に根治手術できれば多大な恩恵を受けるであろう。

展望

手術器具として前方開大型手術用スコープチューブの開発や手術手技の工夫としてハーモニック・スカルベルやエンドステッヂの併用等が行われている。前田ら¹³⁾は内視鏡的に一括切除が困難な症例に対して、新しい開肛器と腹腔鏡用自動吻合器を使って全層切除するminimally invasive transanal surgeryを行っている。今後適応が広がると

すればsm癌とpm癌⁴⁾であり、リンパ節転移を高率に予測する因子が発見されれば全層切除が可能であるTEMの適応はさらに拡大されるであろう。実際、prospective randomized studyにより、MP⁺、N0⁺の症例でTEMと前方切除術の比較試験を行い、生存率に有為差がないとする報告もみられる¹⁴⁾。また吻合部狭窄に対する拡張術、直腸内異物や炎症性腸疾患などへの応用も考えられる。開与する範囲は直腸のみで、基本的には局所切除術ではあるが、そこに含まれる疾患は頻度が多く、多彩であることを考えると低侵襲かつ機能温存手術であるTEMの果たす臨床的役割はますます大きくなるものと期待される。一方TEMの歴史はまだ浅く、合併症の集積や長期予後についても報告が待たれるところである。

文献

- 1) Buess G, Hutterer F, Theiss J, et al : Das System fur die transanale endoskopische Rektumoperation. Chirurg 1984 ; 55 : 677-680
- 2) 金平永二、木村健二、渡辺洋子：特殊な直腸鏡を用いた直腸腫瘍の治療。手術 1994 ; 48 : 1465-1471.
- 3) 工藤進英、蘇我淳、下田聰、他：大腸sm癌のsm浸潤の分析と治療方針。胃と腸 1984 ; 19 : 1349-1357.
- 4) Deyhle P, Seubert K, Jenny S, et al : Reports on new instruments and new methods, endoscopic polypectomy in the proximal colon. Endoscopy 1971 ; 3 : 103-105.
- 5) 多田正弘、嶋田正勝、柳井秀雄、他：新しい胃生検法“Strip biopsy”的開発。胃と腸 1984 ; 19 : 1107-1116.

- 6) Kudo S : Endoscopic mucosal resection of flat and depressed type of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 7: 455-461.
- 7) 工藤進英：早期大腸癌—平坦陥凹型へのアプローチ。医学書院、1993；pp42-44。
- 8) 望月英隆、長谷和生、柳生利彦、他：大腸sm癌における先進部組織異型度とリンパ節・遠隔転移、胃と腸 1994 ;29: 1143-1150.
- 9) 林田啓介、磯本浩晴、白水和雄、他：大腸sm癌の検討－特に脈管侵襲と簇出について－、日大腸肛門病会誌 1987; 40: 119-126.
- 10) Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, et al. The grading of rectal cancer : Histopathological perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986; 10: 437-441.
- 11) 河部聰：大腸sm癌の転移のリスクファクターに関する検討、日大腸肛門病会誌 1994; 47: 564-575.
- 12) 長谷川修三、岩下明徳、二見喜太郎、他：直腸カルチノイドの臨床病理学的研究 日大腸肛門病会誌 1997; 50 : 163-176.
- 13) 前田耕太郎、丸田守人、内海俊明、他：経肛門的局所切除術(perianal local excision)のストラテジー、臨床外科 1998; 53: 419-424.
- 14) 安井信隆、渡辺昌彦、寺本龍生、他：大腸mp癌に対するリンパ節廓清範囲の検討、日消化外会誌 1995; 28 : 1995-2001.
- 15) Winde G, Nottberg H, Keller R, et al : Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). *Dis Colon Rectum* 1996; 39 : 969-976.

Transanal endoscopic microsurgery

*Kazuhide Iwakawa, Shinsuke Kajiwara, Nobuo Tunooka, Yoshinori Imai
Yoshiaki Kamei, Akihiro Takai, Hisao Ikeda, Kunzo Okada
Toyotake Okanoue, Kenji Kinoshita*

*Department of Surgery
Uwajima City Hospital, EHIME 798-8510, Japan*

Abstract

Transanal endoscopic microsurgery (TEM) is an operative procedure in the rectum using an operating rectoscope under a magnifying and stereoscopic visual field. With the TEM technique, we can reach the upper rectum more than 5cm from the anal margin and resect large tumors with enough safety margin, and the defect in the rectal wall can be approximated. TEM is indicated for removing sessile adenomas exceeding 20mm in size, mucosal and subcutaneous cancers, and well differentiated carcinoid tumors with a diameter of 15mm or less. When the candidates are strictly selected and the surgeon has mastered the technique, TEM will play an important role in the treatment of rectal tumors for it is a minimally invasive local excision procedure which preserves the organic function.

(Nan-yo med. J. 1 : 10—16, 1999)

原 著

高頻度抗原に対する抗体(抗Lan抗体)を検出した一症例

宇都宮 佳代¹⁾, 後藤 妙子¹⁾, 久保田 典夫¹⁾
島山 隆雄²⁾, 御手洗 安興³⁾, 直木 恭子⁴⁾

市立宇和島病院 検査科¹⁾

市立宇和島病院 脳神経外科²⁾

愛媛県赤十字血液センター³⁾

岡山県赤十字血液センター⁴⁾

要 旨

抗Lan抗体は、高頻度抗原に対する抗体の一つで、1961年にHartらにより報告された。抗Lan抗体は、輸血による溶血性副作用を起こしたLan氏の血清中より発見された。今回、62歳の脳梗塞の患者血清中より抗Lan抗体を検出した。患者は30年前、胃の手術時に輸血歴がある。抗体は、間接抗グロブリン法でのみ3+の凝集を示し、50mMol DTT処理に抵抗性である。抗体の力値は256倍で、スコアは77である。家系調査の結果（妹と息子2人）Lan抗原が認められた。

（南予医誌1：17-22, 1999）

Key word : 抗Lan抗体, 高頻度抗原, 間接抗グロブリン法, DTT (Dithiothreitol) 処理, 家系調査

I. 序 言

大部分の人が持っている赤血球抗原を高頻度抗原というが、稀にその抗原を欠如し

受付日 平成10年9月16日

受領日 平成10年12月11日

連絡先 テ798-8510 愛媛県宇和島市御殿町1-1

市立宇和島病院 検査科 宇都宮佳代

ている人がいて、その抗原に対する抗体を持っていることで発見されることがある。このようなケースで輸血が必要になった場合、その抗原が陰性の供血者が得られる確率は非常に低くきわめて困難である。今回、その高頻度抗原の一つLan抗原に対する抗体、抗Lan抗体を経験し、若干の知見を得たので報告する。

抗Lan抗体は、1961年Hartらにより輸血

副作用を起こした男児の血清中より発見され、はじめて報告された。アメリカ、英国、オランダ（白系人）から無作為に約4万人のDonor血の抗原スクリーニングを行った結果Lan(+)は2人で、遺伝子頻度が0.9929であったとの報告がある¹⁾。また、黒人からは現在までにLan(+)の報告はない²⁾。この抗体は表(1)に示すような特徴を持っている³⁾。本邦では、1984年に大阪赤十字血液センターの大久保らにより報告されて以来、現在までに4例報告されているだけの非常に稀な抗体である⁴⁾。

II. 症 例

患者M. M, 62才、男性、1997年4月頸部内頸動脈閉塞による脳梗塞の治療目的のため当院脳神経外科入院。輸血歴があり、1967年胃潰瘍手術時一度輸血施行している。その時の輸血量、血液製剤の種類等の情報については不明である。入院時検査成績は、生化学、血算、出血素因、免疫グロブリン、補体について異常なし。直接クーモスはPolyspecificで陰性であった。表(2)

III. 検体及び方法

1. 血液型

Lan式血液型は、岡山・大阪赤十字血液センターにて、過去に同定されたヒト血清を使用して、間接抗グロブリン法で判定された。

2. 血清学的性状

抗体スクリーニング及び同定は、Ortho Surgiscreen, Di(a), PanelCにて実施した。また、10種類のA, Rh(D)陽性血球及び、プール血球は、当院で血液型依頼のあった検体を使用した。

表(1) 抗 Lan 抗体

*アロ抗体の特徴(試験管内)	
免疫抗体の種類	IgG
最適な検査法	IAT
補体結合性	時に有
*アロ抗体の臨床的意義	
輸血副作用	無～重篤(溶血性)
新生児溶血性疾病	無～軽度

IAT:間接抗グロブリン法

表(2) 入院時検査成績

[生化学]		[血算]	
T-Bil (mg/dl)	0.4	WBC (/ml)	8.0
D-Bil (mg/dl)	0.1	RBC (/ml)	4.11
GOT (U/l)	18	Hb (mg/dl)	12.7
GPT (U/l)	18	Ht (%)	38.2
ChE (Δ pH)	0.88	Plat (/ml)	39.6
LDH (U/l)	285	[出血素因]	
AlP (U/l)	186	出血時間(min)	2.5
LAP (G.R)	127	PT (sec)	10.9
γ -GTP (U/l)	18	PT (%)	93.8
BUN (mg/dl)	17	APTT (sec)	35.7
Cr (mg/dl)	0.8	APTT (%)	81.9
T.chol (mg/dl)	219	FIB (mg)	319
TP (g/dl)	7.8	[免疫グロブリン]	
Alb (g/dl)	4.4	IgG (mg/dl)	1750
Na (mEq/l)	140	IgA (mg/dl)	685
K (mEq/l)	4.2	IgM (mg/dl)	122
Cl (mEq/l)	102	C3 (mg/dl)	64
[直接抗グロブリン試験]		C4 (mg/dl)	22
Polyspecific (-)		対照 (-)	

高頻度抗原陰性血球との反応はすべて、岡山・大阪赤十字血液センターにて実施。

DTT処理は、和光純薬のDithiothreitolを50mMolに調整して使用した。

3. 家系調査

患者が稀な抗体を保有しており、適合血確保のために調査協力を主治医より家族にお願いした。

IV. 成 績

1. 血液型

A⁺, CCDee, Le(a-b-), I, non-P⁺, MMSs, Fy(a+b+), Jk(a+b+), kk, Kp(b+), Di(a-b+), Lan(-)

検出可能な高頻度抗原に対する抗体と間接抗グロブリン法で検査を行った。抗Ge, 抗DAF, 抗Wr^a, 抗Er^aとすべて陽性、4種類の抗Lanとは0~±を示している。ただし、抗Geについては室温直後判定。(いずれも岡山・大阪赤十字血液センター)

2. 血清学的性状

患者M.M血清中の抗体は、不規則抗体スクリーニングにおいて自己対照をのぞくすべての血球に間接抗グロブリン法で3+の凝集を認めた。各種クームス血清とは、Polyspecificと、IgGに3+の凝集を認め、補体には反応しなかった。

また、患者と同型のA型、Rh(D)陽性血球10種類に対して、間接抗グロブリン法でのみ、すべて3+の凝集を認めた。

抗体同定の結果においても、スクリーニングと同じように自己対照以外のすべての血球に間接抗グロブリン法で3+の凝集を認めた。

(抗体の吸収試験)

患者自己血球と、患者と同型のA型Rh(D)陽性プール血球双方で抗体の吸収試験を行った。その結果自己血球による吸収試験では抗体に変化はなく、プール血球による吸収試験では4°C一晩、その後37°C 2時間の2回の吸収で抗体が消失した。またこの時吸着された抗体の解離液は、自己対照以外のパネルセルに間接抗グロブリン法で1+~2+の凝集を認めた。

(高頻度抗原陰性血球との反応)

患者血清は、高頻度抗原陰性血球との反応において、Jr(a-), Di(b-), Rh_{mn}, K_o, In(Lu), M^b / M^aと間接抗グロブリン法ですべて陽性、3種類のLan抗原陰性血球とは反応を示さなかった。(いずれも岡山・大阪赤十字血液センター)

抗体価は256倍でスコア77を示した。
表(3)

抗体はD.T.T処理に抵抗性を示し、IgGタイプと考えられた。表(4)

表(3) 抗体価及びスコア

血清希釈	×1	×2	×4	×8	×16	×32	×64	×128	×256	×512	×1024	×2048	抗体価	スコア	
IAT	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	1+	W+	0	0	0	256	77

IAT:間接抗グロブリン法

表(4) 血清のDTT処理

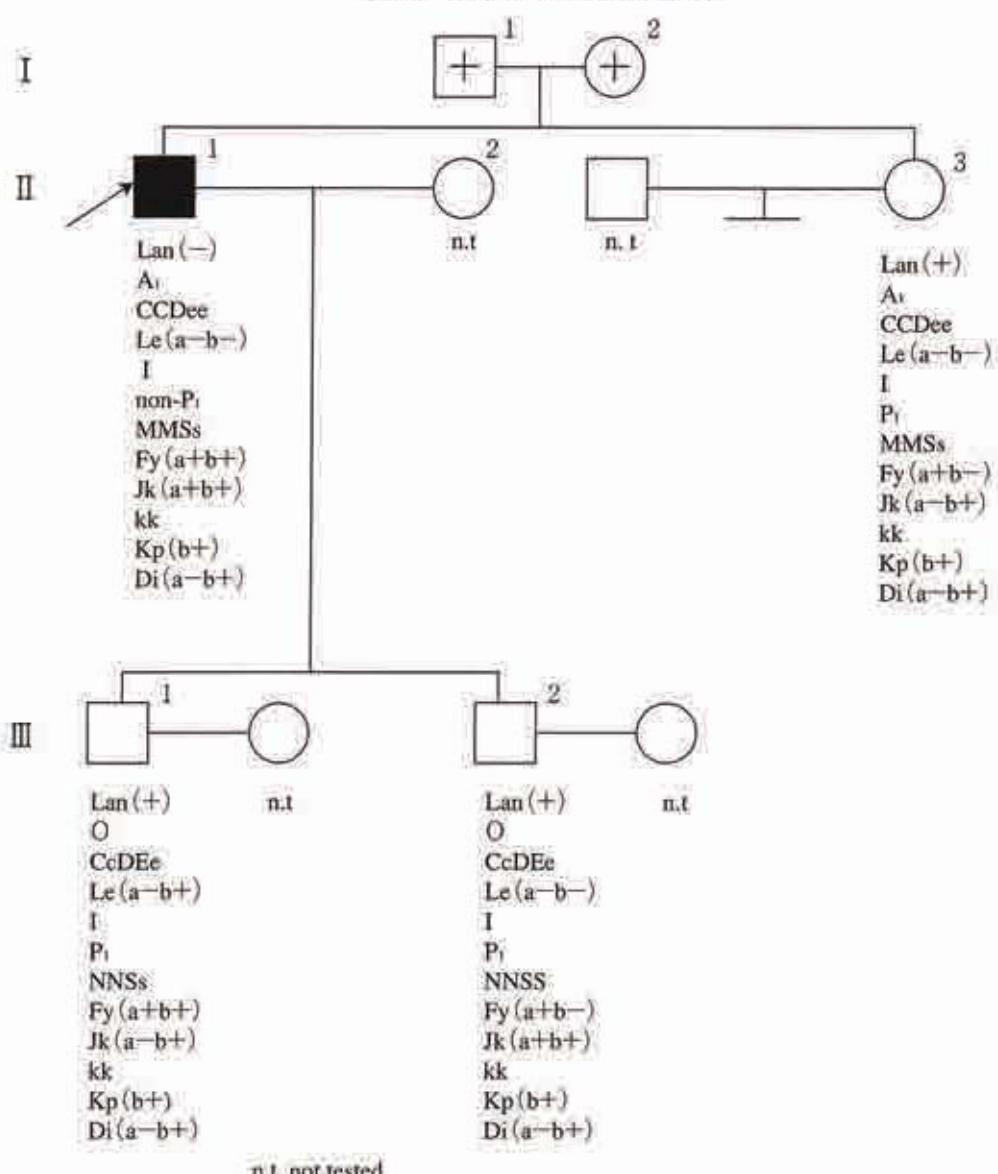
患 者	未 処 理	6 4
	DTT処理	3 2
対照抗A	未 処 理	2 5 6
	DTT処理	1 2 8

対照抗A：オーソモノクロナール
抗A血清使用

3. 家系調査

1997年7月手術施行予定で輸血予定があるため適合血確保目的で家系調査を行った。患者の両親はすでに死亡しており(近親婚ではない),妹と子供(男性2人)について調査した。その結果3人とも

表(5) M家系(1997年6月調査)



Lan抗原陽性であった。表(5)

V. 考 察

多種の赤血球高頻度抗原に対する抗体特異性の決定には、その高頻度抗原を欠いた赤血球を必要とする。そして、抗体の血清学的性状を把握することはさらに、特異性の決定を確実にする。また、Lan抗原をはじめ高頻度抗原が陰性の赤血球を確保することは非常に困難であり、抗体の臨床的意義を知ることは重要である。

抗Lan抗体はIgGタイプの抗体で、間接抗グロブリン法でのみ反応すると言われている。本抗体も間接抗グロブリン法でのみ反応し、プール血球による2回の吸収で抗体の消失を見たことより、30年前の輸血により產生された免疫抗体と考えられる。30年間再び輸血という免疫刺激を受ける事なく256倍の高力値、スコア77の強凝集を示すことは興味深い。またD.T.T処理に抵抗性であることよりIgGタイプの抗体特異性を示唆している。

輸血に際しては、抗Lan抗体は、時に補体結合性があり、溶血性の重篤な輸血副作用を起こすことが知られている。適合血確保目的で、家系調査を行ったが被検者はいずれもLan抗原陽性で、残念ながらDonorにはなり得なかった。これは、Lan(-)が劣性遺伝形質であるということを示唆している。今回は、大阪赤十字血液センターに若干の冷凍血の用意があると言うことだったが、患者の状態が比較的よく手術までの日程をある程度調節できたため自己血輸血を選択した。そのため手術に先立ち7月14日自己血200ml貯血を行い、術中自己血輸血施行した。

また文献からLan座位が、ABO、MNSs、

Rh、Kidd、X-連鎖、Pに対する座位に属しないことが示されていることも興味深い。

VI. 結 語

今回、我々は、患者血清中に市販血球やプール血球すべてに間接抗グロブリン法で強凝集を示し、プール血球による吸収で凝集が消失した抗体を発見した。後にこの抗体は、岡山県赤十字血液センターにおいて、抗Lan抗体であると同定された。抗Lan抗体は1961年に報告されて以来、数例の報告例があるだけの稀な抗体である。このような報告例の少ない症例では当然のことながら、文献などの情報は少なく検査を進めて行くうえで大変苦労した。また、輸血前に余裕をもって不規則抗体スクリーニングを行い、適合血の確保を行うことの必要性を改めて痛感した症例であった。

文 献

- Daniels G: Human blood groups. Oxford, Blackwell Science : 1995 ; 647-648.
- Lawrence D. Petz, M. D. Scott N. Swisher, M. D. : Clinical practice of blood transfusion : 1981 ; 113
- Marion E. Reid, Christine Lomas-Francis : The blood group antigen, Academic press Harcourt Brace & Company, Publishers : 1996 ; 374
- 大久保康人：血液型と輸血検査 医薬出版社株式会社 1991
- R. R. レース, ルスサンジャー: ヒトの 血液型 みすず書房 1981 ; 494-495

A case with anti-Lan antibody against high-frequency antigen

*Kayo Utsunomiya¹⁾, Taeko Goto¹⁾, Norio Kubota¹⁾
Takao Hatakeyama²⁾, Yasuoki Mitarai³⁾, Kyouko Naoki⁴⁾*

*Departments of Laboratory Medicine¹⁾ and Neurosurgery²⁾, Uwajima City Hospital,
EHIME 798-8510,*

*Ehime Prefecture Red Cross Blood Center³⁾, Ehime 791-8036 and
Okayama Prefecture Red Cross Blood Center⁴⁾, Okayama 700-0012, Japan*

abstract

A high-frequency antigen (Langeris), and its corresponding rare antibody were originally described by Van der Hart et al. in 1961. Anti-Lan antibody was first found in the serum of Mr. Lan, who suffered from a hemolytic transfusion reaction. Anti-Lan antibody was found in the serum of a patient (62 years old) with cerebral infarction. The patient had received a blood transfusion during stomach surgery 30 years ago. The reactions showed various levels from negative to 3+ according to the indirect antiglobulin test. The antibody was not denatured with 50 mMol DTT treatment. It was titrated to 256, and the score was 77. Family studies have proved that Lan-antigen was present in his sister and two sons.

(Nan-yo med. J. 1 : 17-22, 1999)

胎内音CDが啼泣中の保育器内病的新生児に及ぼす鎮静効果

宇都宮 里 美, 早 田 真理子
平 美 代, 山 田 八 重

市立宇和島病院 55病棟新生児看護婦

要 旨

保育器内に収容される病的新生児は、治療上の制限や閉鎖的な空間にいることから、不安やストレスのかかる状態にあると思われる。また、泣き続けることによりおこるエネルギーの消耗や無呼吸発作、激しい体動によるチューブ類の事故抜去などもおこりうる。当未熟児室では、それらの予防策として様々な鎮静手段を試みている。

以前より胎内音の鎮静効果は知られており、福田氏考案の胎内音CDにより、泣いている新生児の9割に鎮静効果が認められたと報告もされている¹⁾。そこで、保育器収容中の病的新生児にも胎内音CDを試み、プラゼルトン尺度²⁾により分析してみたところ啼泣状態の患児の6割から9割に鎮静効果が得られた。

(南予医誌1:23-28, 1999)

1. はじめに

新生児が泣いて伝えたいものには、生理的メッセージと、様々なストレスを訴える心の悲鳴に近いものの2通りあるといわれている。保育器内に収容される病的新生児は、治療上の制限や閉鎖的な空間にいることから、より不安やストレスのかかる状態にあると思われる。病的新生児が泣き続けると、必要以上にエネルギーを消耗し、無

呼吸発作を引き起こす。加えて激しい体動は、チューブ類の事故抜去につながる。

当未熟児室では、児のストレス軽減としてタッキング、おしゃぶり、腹臥位などの手段を試みてきた。しかし、タッキングは保育器を開放することにより器内温及び酸素濃度が低下する。おしゃぶりは吸啜しそぎると、血液酸素飽和度が低下することがある。又、臍静脈カテーテルを挿入している期間は腹臥位にできないといった問題点がある。以前から胎内音の新生児への鎮静効果は知られているが、最近、福田氏考案の胎内音を環境音楽にアレンジしたCDが発売された。このCDを用いて、泣いている新生児の9割に鎮静効果が認められたと

受付日 平成10年9月17日

受領日 平成10年12月8日

連絡先 〒798-8510 愛媛県宇和島市御殿町1-1
市立宇和島病院 小児科 林 正俊

報告されている⁵⁾。そこで我々は、保育器収容中の病的新生児にも、同様の効果があるのではないかと考えた。

胎児は30週頃には音に対して心拍数が増加するという確かな音反応を認めることから、対象を30週以降の保育器収容中の病的新生児とし、6名に試みたところ6割から9割の鎮静効果が得られたので報告する。

2. 研究の対象および方法目的

対象は、平成9年1月4日から平成9年3月31日までに市立宇和島病院55病棟未熟児室に入院した新生児のなかで、在胎週数

が30週以上で保育器に1週間以上収容されている病的新生児6名である（表1）。

病的新生児とは呼吸不全、心不全、出生時体重2500g未満、頻回の無呼吸発作、敗血症や髄膜炎などの重症感染症、痙攣、要治療の黄疸、外科手術前後の児のいずれかを満たす新生児と定義したが、本研究では心疾患あるいは先天異常のある新生児は除外した。

方法は、保育器内の新生児に胎内音CD音楽を聴かせプラゼルトン尺度及び患児の心拍数の変化を検討した（表2）。音楽は胎内音CD「ほーら泣きやんだ」クラシ

表1

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
在胎週数	35週5日	31週6日	37週4日	36週1日	35週6日	39週0日
出生時体重(g)	2142	1702	1430	2112	2830	2340
アブガースコア(1分/5分)	8/9	8/9	7/9	7/9	8/9	7/9
保育器収容期間	8日間	34日間	27日間	13日間	11日間	7日間
実験回数	18回	9回	18回	20回	18回	9回
付随疾患	(一)	呼吸窮迫症候群 細菌感染症	低血糖 血小板減少症	(一)	呼吸障害	無尿

表2 プラゼルトン尺度

状態1：自動的活動がなく、目を閉じ、規則正しい呼吸での深い眠り

状態2：目を閉じた浅い眠り

状態3：眠そうな半居眠り状態

状態4：輝きのある目つきをした敏活な状態、運動の活動は最少

状態5：目を開けている、四肢を突き出すような運動、短くぐずって声を出す

状態6：啼泣状態、刺激を受け付けないほどの強烈な啼泣によって特徴づけられる

（参考文献5より一部抜粋）

ック編（ピクターエンターテイメント）を選択し、これを15分間聴かせた。音楽開始後、5分、10分、15分で両者のレベルをチェックし、プラゼルトン尺度及び心拍数が音楽開始時と比べて上昇したレベル（+）、あるいは下降したレベル（-）を記録した。カセットプレイヤー（アイワHSPX550）を保育器の外に設置して操作し、スピーカーは保育器内の患児の耳元10cmの所へ置いた。事前に保育器内の新生児の啼泣時の音量と胎内音CDの音量を比較検討し、最初の音量をレベル4（55dB）で開始した後は看護婦が調節することとした。検討の開始は昼夜に関係なくプラゼルトン尺度の状態5あるいは6の啼泣時とし、検討中の体位はそのままの状態にした。おしゃぶりは使用せず、おむつは清潔な状態とし、検討中はタッピングをしないこととした。

3. 結果及び考察

結果は図1～図3で示した。図1より、全体的にプラゼルトン尺度は、マイナス傾向にある。その中でマイナス3、マイナス4が比較的目立つ。5分値は60～100%の低下があり、鎮静作用に速効性があった。しかし10分値は40～80%と5分値より低い数値となっている。これは5分で泣き止んだ時にボリュームを低くしたこと、再度啼泣が始まった為だと思われる。15分値は65～90%と、5分値とほぼ同様の低下率である。一方プラゼルトン尺度がプラス傾向にあるときは空腹時に多く、生理的欲求で泣いていたと考えられる。不安やストレスで泣いていると思われる時は、プラゼルトン尺度は下降していた。

6例の在胎週数は様々であるが、その違いによる鎮静作用への明らかな差異はみら

れなかった。

case 2の31週6日の児にも鎮静効果があったことから、この頃には音反応があることを裏付けることができると言える。

図2、図3よりプラゼルトン尺度と心拍数は時間経過とともに下降している。これは啼泣によって上昇した心拍数が鎮静に伴い安静時の値に近づいている状態であり、プラゼルトン尺度と心拍数は相関関係にあるといえる。

以上のことから、胎内音CDは保育器内の病的新生児が不安やストレスで泣いている場合、鎮静効果があることが明らかになった。また鎮静効果に速効性はあるが、安心して入眠するまでには15分程度音量を下げておくことが効果的であった。病的新生児の場合、授乳時間や経口摂取量に指示があり、空腹で泣いていてもその欲求を満たすことができない例もあり、胎内音CDの効果を期待したが、生理的欲求で泣いている場合には鎮静効果は認められなかつた。本研究において、症例数が6例と少なく充分な検討はできなかつたが正常新生児の9割に認められた鎮静効果とはほぼ等しい結果が得られた。

4. おわりに

胎内音CDを使用するかどうかは個々の新生児に応じてあるが、その時々の判断は看護婦に委ねられている。良い音環境に病的新生児をおくためにも、慎重に観察していくことが必要であると考える。閉鎖された保育器収容時期に、胎内で聞いていた音で音楽を聞くことは、新生児の感情や知能を心地よく刺激し感情の高ぶりを鎮静化させるだけでなく、情操の発達に役立つものと思われる。

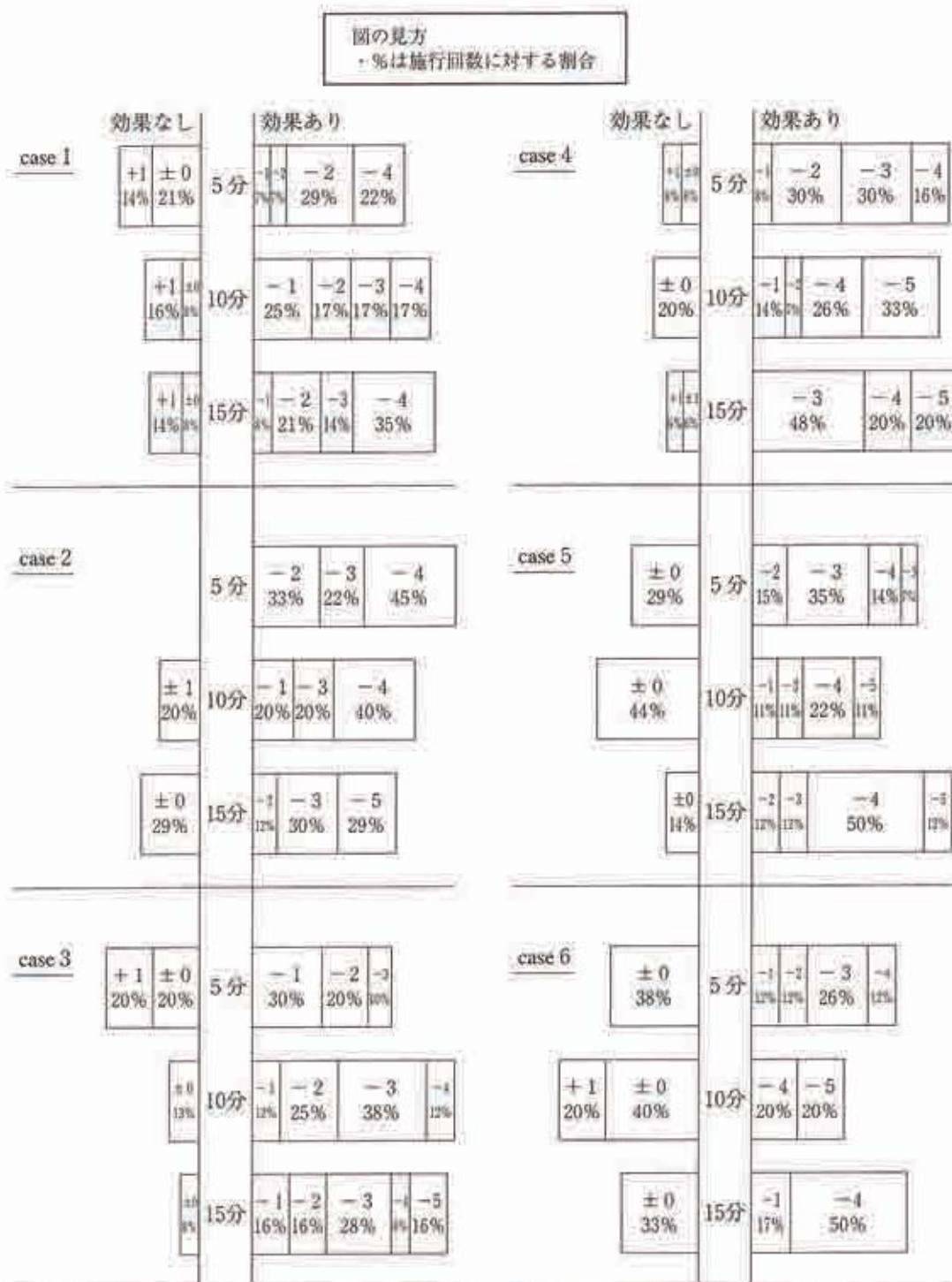


図1 ブラゼルトン尺度の時間的変化

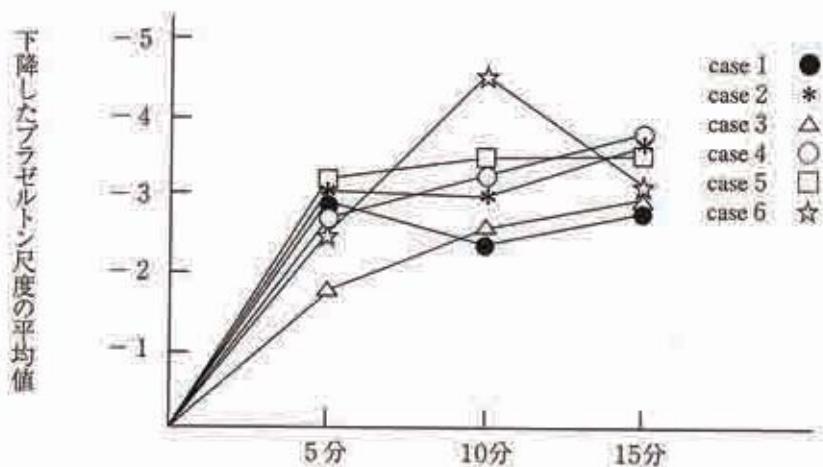


図2 下降したブラゼルトン尺度の平均値の推移

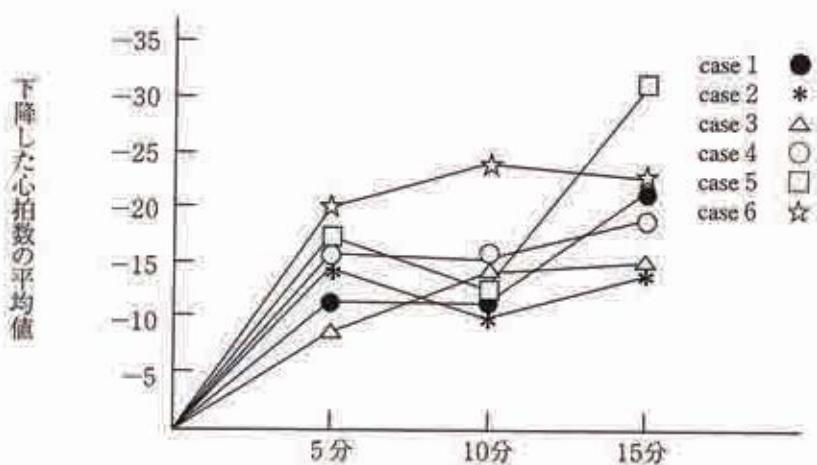


図3 下降した心拍数の平均値の推移

この研究を参考に、今後も胎内音CDを活用し、おしゃぶり、タッピングなどと併用して病的新生児の看護に効果をあげたい。

参考文献

- 1) 読売新聞：「家庭とくらし」赤ちゃんが泣きやむ胎内音CD 1995年11月29日分
- 2) 志村洋子：「胎教よりも胎響」 小児看護学 1996; 19: 631-635
- 3) 古賀慶次郎：小児耳鼻咽喉科学。新小児医学大系38、中山書店、東京、1983: p 91-92
- 4) 上田礼子：あすへの小児科展望。現代医学シリーズ73-74 金原出版、東京、1974 p 254-259
- 5) Brazelton TB (穂山富太郎 監訳) ブラゼルトン新生児行動評価 第2版 医歯薬出版、東京、1988

Calming effect of intra-fetal sound on a high-risk baby crying in the incubator

Satomi Utsunomiya, Mariko Souda
Miyo Taira, Yae Yamada

NICU Division, Department of Pediatrics, Uwajima City Hospital,
EHIME 798-8510, Japan

abstract

High-risk babies in incubators are well known to be in a stressful and anxious condition, because they have sometimes to undergo painful treatment or restriction of movement in the narrow closed space. Energy loss, apneic attacks and accidental taking-out of tubes may occur. We tested fetal sound for their prevention, using a CD of fetal sound which was made up by Fukuda. This CD was reported to calm 90% of healthy crying babies. We studied its effect on crying high-risk babies in the incubators according to Brazelton's neonatal behavioral assessment scale. The result indicated that CD fetal sound had a calming effect on 60 to 90 % of high-risk babies.

(Nan-yo med. J. 1: 23-28, 1999)

当院におけるHelicobacter Pylori除菌治療の検討

鈴木 敬一朗, 小林 雄一, 長谷部 昌
今峰 聰, 山下 善正, 市川 幹郎
近藤 俊文

市立宇和島病院 内科

要　旨

当院で施行したHelicobacter Pylori(以下H.Pylori)の除菌療法の成績について報告する。対象は1996年4月1日から1998年7月31日までに除菌療法と、除菌1ヶ月後の検討を行った30例。H.Pyloriの検出は迅速ウレアーゼテストと¹³C尿素呼気テストを施行した。除菌にはランソブテゾール60mg/day, アモキシシリソム4500mg/day, クラリスロマイシン600mg/dayを用い、7日間の内服とした。1ヶ月後に¹³C迅速ウレアーゼテストと尿素呼気テストを施行し除菌判定を行ったところ、除菌成功は23例(76.7%)、除菌不成功は7例(23.3%)であった。除菌1ヶ月後の検討で、胃潰瘍全10症例のうち3例より潰瘍再発を認め、内1例は除菌成功例であった。(南予医誌1:29-36, 1999)

Key word : Helicobacter pylori, 除菌治療

はじめに

H. Pyloriが発見、培養されてから、H. Pyloriと胃炎、消化性潰瘍、MALTomaなどとの関連が注目されており、中でもH. Pyloriの除菌により胃、十二指腸潰瘍の再発が有意に抑えられることが臨床的検討により示され¹⁾、除菌すべきであるとのコンセンサスが得られている²⁾。現在では消化

性潰瘍の治療は従来の酸抑制や粘膜防御因子の増強から、H. Pyloriの除菌へと大きく変化しようとしている。当院でも1996年よりH. Pyloriの診断および除菌治療を行っており、その成績について報告する。

対　象

1996年4月1日から1998年7月31日までに当院でH. Pyloriの除菌治療を施行し、除菌前と除菌後1ヶ月で検討し得た30例を対象とした。男性は19例、女性は11例で、年齢は16歳から75歳まで(平均48.6歳)であった。

上部消化管内視鏡による診断は以下の通りである。胃または十二指腸潰瘍22例(う

受付日 平成10年9月18日

受領日 平成10年12月8日

連絡先 〒798-8510 愛媛県宇和島市御殿町1-1
市立宇和島病院 内科 鈴木敬一朗

ち胃潰瘍単独10例、十二指腸潰瘍単独7例、胃・十二指腸潰瘍併発5例)、慢性胃炎3例、十二指腸炎2例、MALToma 2例、十二指腸腫瘍の疑い(病理にてbenign lymphoid hyperplasia)1例。以上の症例につき十分なインフォームド・コンセントを得た上で、迅速ウレアーゼテストと¹³C尿素呼気テストを施行し、原則的に両者が陽性のものを除菌対象としたが、例外的に1例は迅速ウレアーゼテストが陰性であった。(MALToma症例)

方 法

1. H. Pyloriの検出方法

(1)迅速ウレアーゼテスト

キットはMRウレアーゼ(特殊免疫研究所)を用いた。尿素37.5mgとフェノールレッド12.5μgからなる試薬を溶解液15mLで溶解して使用した。胃前庭部大弯、胃体部大弯より各1個組織を採取して上記試薬中に直接入れて、指示薬の色が赤く変色するものを陽性と判定した。判定は2時間後、24時間後で判定し、一方で陽性のものを最終的に陽性とした。

(2)¹³C尿素呼気テスト

まず¹³C尿素飲用前の呼気を採取し、次に¹³C尿素100mgを50mLの水に希釈して飲用後、体位変換をして15分後に呼気を採取する。カットオフ値を5%とし、5%以上を陽性、5%未満を陰性と判定した。

2. 除菌方法

ランソプラゾール60mg/day、アモキシリン1500mg/day、クラリスロマイシン600mg/dayの3剤併用にて7日間の内服を行った。ただし、ランソプラゾールに対しアレルギー反応を示した1症例(MALToma

症例)については塩酸ロキサチジンアセタート150mg/dayを用いた。

3. 除菌判定方法

除菌終了1ヶ月の時点で迅速ウレアーゼテストと¹³C尿素呼気テストを施行し、両者が共に陰性のものを除菌成功例、それ以外を除菌不成功例とした。

成 績

1. 除菌成績(表1)

検討した全30例中除菌成功例は23例で76.7%，除菌不成功例は7例で23.3%であった。

また、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の除菌成功率に若干の差を認めるが統計学的な有意差は認めなかった。

2. 除菌後1ヶ月後の経過

胃または十二指腸潰瘍症例については表2に示した。潰瘍再発が認められたのは胃潰瘍単独の症例のみで、1例は除菌成功例からの再発であった。潰瘍再発率は明らかに除菌不成功群で高く、胃潰瘍単独の群、胃または十二指腸潰瘍の群で統計学的に有意差を認めた。

潰瘍症例以外の症例、すなわち慢性胃炎、十二指腸炎、MALToma、Benign Lymphoid Hyperplasiaにおいては全症例改善を認めた。

考 察

H. Pyloriの除菌により消化性潰瘍の再発が有意に抑制されることが示されており¹¹現在では消化性潰瘍の治療は粘膜防護剤、酸分泌抑制剤によるものから、H. Pyloriの除菌治療へと大きく変化しようとしている。

表1 除菌成績

症例	除菌成功	除菌不成功	計
胃または十二指腸潰瘍	17 (77.3)	5 (22.7)	22 (100)
胃潰瘍単独	7 (70.0)	3 (30.0)	10 (100)
十二指腸潰瘍単独	6 (85.7)	1 (14.3)	7 (100)
胃・十二指腸潰瘍併発	4 (80.0)	1 (20.0)	5 (100)
慢性胃炎	2	1	3
十二指腸炎	2	0	2
MALToma	1	1	2
Benign Lymphoid Hyperplasia	1	0	1
計	23 (76.7)	7 (23.3)	30 (100)

() 内は%

表2 上部消化管潰瘍症例における再発率

	除菌の有無	再発率		計
		除菌成功例	除菌不成功例	
胃潰瘍単独	除菌成功例	1/7 (14.3) *—		7 (100)
	除菌不成功例	2/3 (66.7) *—		3 (100)
	計	3/10 (30.0)		10 (100)
十二指腸潰瘍単独	除菌成功例	0/6		6
	除菌不成功例	0/1		1
	計	0/7		7
胃・十二指腸潰瘍併発	除菌成功例	0/4		4
	除菌不成功例	0/1		1
	計	0/5		5
胃または十二指腸潰瘍	除菌成功例	1/17 (5.9) **—		17 (100)
	除菌不成功例	2/5 (40) **—		5 (100)
	計	3/22 (13.6)		22 (100)

() 内は%

* $\chi^2 = 26.36 > 3.84 \quad p < 0.05 \quad ** \chi^2 = 9.04 > 3.84 \quad p < 0.05$

る。当院では、H. Pyloriの関与が大きいと考えられる消化性潰瘍やMALToma等の症例を除菌治療の対象としている。1994年 National Institute of Healthより、「H. Pylori陽性の消化性潰瘍は、初発、再発を問わず、酸分泌抑制剤と抗菌薬による治療を要する」とのコンセンサスが発表されたが¹²⁾、これはとりもなおさず、「H. Pylori陽性の消化性潰瘍は全例除菌治療の対象である」

と言い換えられる。しかし、H. Pyloriの検査、除菌につき保険診療の認められていない現行の体制のもとでは全ての消化性潰瘍に対し除菌を実施するのは実際上困難であり、難治性、再発性潰瘍や、MALToma等のH. Pyloriの関与が大きいと考えられる症例にのみ適応が絞られるのは致し方ないことと思われる。

H. Pyloriの存在診断に関して日本消化器

病学会治験ガイドラインでは培養法を必須としているが³⁾、H.Pyloriの培養は困難であるので当院では現実的に、簡便に行える迅速ウレアーゼテストと、¹³C尿素呼気テストにて存在診断を行っている。しかし、ここで最大の問題となるのは耐性菌の問題である。1994年のMegraudによる報告では、メトロニダゾールに対する抗菌剤投与前の耐性菌（一次耐性菌）の頻度はヨーロッパ諸国で7～49%であり、抗菌薬投与後除菌不成功であった症例からの耐性菌（二次耐性菌）の頻度は3～89%とさまざまであった。また、クラリスロマイシンに対する一次耐性菌は0～14%，二次耐性菌は9～47%であった⁴⁾。本邦での報告でもメトロニダゾール耐性は少なくとも10%以上存在していると考えられる⁵⁾⁶⁾。（表3）従って薬剤感受性試験を行わずに除菌治療を行った場合、除菌成功率を悪くしたり、更なる耐性菌の増加に拍車をかける恐れがある。この観点から、当院でも培養法と薬剤感受性試験の施行を今後検討の必要がある。

除菌方法に関しては現在ではプロトンボ

ンブインヒビター（以下PPI）と抗生剤2剤の組み合わせによるnew triple therapyが一般的であり、抗生剤としては通常アモキシシリン、クラリスロマイシン、メトロニダゾールのうちから2剤を選択する。上述したようにメトロニダゾールに耐性を示す菌株が多い事から、我が国では、PPI、アモキシシリン、クラリスロマイシンの組み合わせが好まれており、投与期間としては1週間が一般的のようである⁷⁾。投与量としては上記の組み合わせの場合PPIが常用量の2倍、クラリスロマイシンが1000g～1500mg、アモキシシリンが2000mgというのがワシントンでの会議や、アジア、太平洋会議等でコンセンサスを得られているようである⁷⁾。しかし、諸外国での投与量を我が国でそのまま当てはめる事のできないのは当然の事であり、当院での投与量はこれらよりやや少ない量となっている。

除菌成績に関しては1995年に発表されたMACH1 study⁸⁾によると、オメプラゾール40mg/day、アモキシシリン2000mg/day、クラリスロマイシン500mg/dayの組み合わ

表3 本邦での薬剤耐性H.P.の状況

	メトロニダゾール	クラリスロマイシン	アモキシシリン
宮地ら ⁵⁾			
沖縄	29% (13/45)	9% (4/43)	0% (0/27)
福井	14% (9/65)	11% (10/95)	0% (0/103)
2次耐性	77% (10/13)	80% (8/10)	0%
藤岡ら ⁵⁾			
大分1995	12.5% (5/40)	10.8% (8/74)	0.14% (1/74)
青山ら ⁵⁾			
神戸1993	10% (5/50)	施行せず	0% (0/50)
神戸1996	0% (0/17)	0% (0/17)	0% (0/17)
佐藤ら ⁶⁾			
2次耐性	27.2% (73/268)	8.6% (23/268)	0.4% (1/268)
	37.5% (6/16)	42.1% (8/19)	0% (0/27)

文献5), 6) より引用、一部改変

せの一週間内服での除菌率は85.1%であった。また、van der Hulst等による成績では本レジメにて88.0%の除菌率であった⁹⁾。当院の除菌成功率は76.7%でありこれらに比較するとやや低い除菌率であるが、これから更なるデータの集積が必要である。

除菌判定については、当院では除菌終了後1ヶ月の時点で、迅速ウレアーゼテストと尿素呼気テストを実施しているが、迅速ウレアーゼテスト陽性で呼気テスト陰性のものは認められず、迅速ウレアーゼテストは実施しなくても影響がないと言える結果であった。尿素呼気テストの精度は高く、Slomianskiらによると除菌後1ヶ月での尿素呼気テストの感度は97%，特異性71%で3ヶ月後では感度、特異性とも100%と報告している¹⁰⁾。また、除菌判定時期に関して加藤らは、除菌後1ヶ月目に呼気テストが陰性でその後に陽性化していくものが約3%に認められ、除菌後3ヶ月以降の陰性例では再陽性化を認めていないと報告しており¹¹⁾、3ヶ月目以降の判定が最良である事を示唆している。以上より、当院での除菌判定には迅速ウレアーゼテストを廃止すること、3ヶ月後にも尿素呼気テストによる判定を必須とすること等を今後検討していく必要があろう。

除菌後の問題点の一つとして潰瘍の再発が挙げられるが、Labenzらは*H. Pylori*の除菌成功した胃潰瘍症例32例中再発は1例(3.1%)のみで、NSAIDを服用していた患者であったと報告している¹²⁾。当院では除菌後経過中、除菌成功胃潰瘍症例7例より潰瘍再発1例(14.3%)で、NSAIDの服用はしておらず、*H. Pylori*以外の因子については不明であり、3ヶ月後の評価が是非とも必要である。

また、*H. Pylori*の再感染も大きな問題であるが、ここでは再感染なのかそれとも再燃なのかという問題があり、厳密に区別する必要がある。RauwsらはClearance(排菌)とEradication(除菌)という概念を次のように説明している。すなわち、Clearanceとは*H. Pylori*が薬剤投与終了時、または直後に組織学的、細菌学的に証明されないことであり、Eradicationとは*H. Pylori*が薬剤投与終了後少なくとも1ヶ月後に組織学的、細菌学的に証明されないことである¹³⁾。上述したように除菌判定は3ヶ月後以降に行うのが最適であり、3ヶ月後に*H. Pylori*が陽性化してきたものも広義のClearanceと考え、除菌不成功例による再燃として取り扱った方が適切であると筆者は考えている。再感染に関しては欧米諸国では再感染率は1~3%と報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。また、Parsonnetらは成人が1年間に*H. Pylori*に感染する率は約0.49%であると報告しており¹⁷⁾、かなり低率である。以上より、除菌後3ヶ月以内の*H. Pylori*の再陽性化を見た場合には再燃と考えるのが自然であり、いわゆる再感染はほとんど問題にならないと考えて良いであろう。

もう一つの問題点として、Labenzらは除菌後に逆流性食道炎の発生率が高くなる事を報告しているが¹⁸⁾、当院では未だそのような症例は認めておらず今後追跡調査の必要があると考えられる。

*H. Pylori*除菌治療の今後の展望の一つとして消化性潰瘍治療の費用が大幅に軽減できることが予想されるが、当院でも今後の調査を期待したい。また、*H. Pylori*の除菌治療が保険適応となり、全ての消化性潰瘍患者が除菌治療を受けられるようになれば、今後除菌治療が消化性潰瘍治療のgold

standardとなるであろう。さらに、現在ではまだ十分な研究成果が現れていないが、ワクチン開発がヒトのレベルで成功し、実用化されれば、*H. Pylori*の撲滅と*H. Pylori*に関連した様々な疾患の大幅な減少も夢ではなく、今後のさらなる研究に期待したい。

最 後 に

当院における*H. Pylori*の除菌治療について文献的考察を加えて報告した。昨今の患者の*H. Pylori*の除菌治療に対する要望と期待は非常に大きく、その要望に応えるべく当院でも*H. Pylori*の除菌療法を開始してから、約2年半が経過したが、未だ症例数、観察期間が十分とはいえず、今後もさらなる追跡調査が必要である。また、上述した通り存在診断法、除菌方法、除菌判定法についてもさらに見直すべき点も多く、今後より良い除菌療法を目指して検討する必要がある。

文 献

- Graham DY, Lew GM, Klein OD, et al :Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric and duodenal ulcer. Ann Intern Med 1992; 116: 705-708
- NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. Development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272: 65-69
- Helicobacter pylori*治験検討委員会：
*Helicobacter pylori*治験ガイドライン。日本消化器病学会 1995 東京
- Megraud F : *H. pylori* resistance to antibiotics. Hunt RH and Tytgat GNJ, ed. *Helicobacter pylori-basic mechanism to clinical cure.* Kluwer academic publishers, Dordrecht, 1994 570
- 青山伸郎, 里中和廣, 吉田寛 :除菌方
法の変遷・歴史—古典的三剤併用療法
—. Medical Practice 1996; 13: 1895-1900
- 佐藤竜吾, 久保田利博, 村上和成,
他:*Helicobacter pylori*除菌後の問題点。
日内会誌 1998 87:881-885
- 青山伸郎：*Helicobacter pylori*除菌法と
その効果判定. 日内会誌 1998; 87: 868-880
- Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, et al : Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials : The MACH 1 Study. Helicobacter 1996; 138-144
- van der Hulst RWM, Keller JJ, Rauws EA, et al : Treatment of *Helicobacter pylori* infection : a review of world literature. Helicobacter 1996; 6-19
- Slomianski A, Schubert T, Cutler A F, et al : [13C] urea breath test to confirm eradication of *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterology 1995; 90: 224-226.
- 加藤元嗣, 片桐雅樹, 西川恵子, 他:
除菌判定：13C-尿素呼気試験Medical
Practice 1996; 13: 1871-1874
- Labenz J, Borsch G: Evidence for the
essential role of *Helicobacter pylori* in
gastric ulcer disease. Gut 1994; 35: 19-22
- Rauws EAJ: Therapeutic attempts at
eradication of *Campylobacter pylori*. Eur
J Gastroenterol Hepatol 1989; 34

- 14) Borody T, Andrews P, Mancuso N, et al: Helicobacter pylori reinfection 4 years post-eradication. *Lancet* 1992; 339: 1295 (letter)
- 15) Cutler AF, Schubert TT: Long-term Helicobacter pylori recurrence after successful eradication with triple therapy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1359-1361
- 16) Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJE, et al: Duodenal ulcer treated with Helicobacter pylori eradication: seven-year follow up. *Lancet* 1994; 343: 258-260
- 17) Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, et al: Symptoms and risk factors of Helicobacter pylori infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 1992; 102: 41
- 18) Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, et al: Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442

Eradication therapy of Helicobacter Pylori at our hospital

*Keiichiro Suzuki, Yuuichi Kobayashi, Aki Hasebe
Satoshi Imamine, Yoshimasa Yamashita, Miki Ichikawa
Toshifumi Kondo*

*Department of Internal Medicine
Uwajima City Hospital, Ehime 798-8510, Japan*

Abstract

We report the result of eradication therapy of Helicobacter Pylori (H.P.) at our hospital. The subjects are thirty patients who consulted us from April 1st, 1996 to July 31st, 1998, and received eradication therapy and clinical assessment one month later. Rapid urease test and ^{13}C urea breath test were performed to detect H.P.. The patients received Lansoprazole 60 mg/day, amoxicillin 1500 mg/day and clarithromycin 600 mg /day for seven days. One month later, the rapid urease test and ^{13}C urea breath test were performed again to draw the conclusion of eradication therapy. H.P. could not be detected in 23 cases (76.7%). At the time of clinical assessment after eradication therapy, gastric ulcer had recurred in 3 cases; two came from 3 patients in whom eradication had failed, and one from 7 patients in whom it had succeeded.

(Nan-yo med. J. 1 : 29-36, 1999)

Key Words : *Helicobacter pylori, eradication therapy*

潰瘍性大腸炎穿孔による敗血症性ショックに効果があったと思われる血液浄化法の経験

山下千鶴¹⁾、岡田憲三²⁾、三世敏彦¹⁾
仙波和記¹⁾、矢野雅起¹⁾、新田賢治¹⁾

市立宇和島病院 麻酔科¹⁾

市立宇和島病院 外科²⁾

要 約

潰瘍性大腸炎の多発穿孔から敗血症性脳症を伴う重症敗血症性ショックに陥った症例を経験した。患者は26歳、女性、妊娠6ヶ月であった。死亡胎児娩出、回腸・結腸全摘術後も腹腔内感染が持続したため、術直後からエンドトキシン吸着、および大孔径 polymethyl methacrylate 膜での持続血液濾過透析を併用した。経過中、大腿蜂窩織炎、直腸肛門の壊死・大量出血、呼吸不全などの合併症が見られ、長期にわたって全身炎症症候群¹⁾²⁾の状態が続いたが、救命する事ができた。意識も清明に回復し得た。手術による原因除去に加えて、集約的な血液浄化療法が救命および意識の回復に寄与した可能性が示唆された。

(南予医誌 1 : 37-43, 1999)

Key word: 持続血液濾過透析、エンドトキシン吸着、サイトカイン

序 言

近年、持続血液濾過透析(Continuous hemodiafiltration; CHDF)を始めとする持続血液浄化法によるhumoral mediatorの除去が、SIRS(systemic inflammatory response syndrome)から多臓器不全に陥った患者に対して有効な治療法であるといわれている³⁾。

受付日 平成10年10月8日

受領日 平成10年12月8日

連絡先 ☎798-8510 愛媛県宇和島市御殿町1-1
市立宇和島病院 麻酔科 山下千鶴

また、そのような患者に対するエンドトキシンの選択的吸着法の有効性も報告されている⁴⁾。今回我々は、敗血症性脳症を起こした重篤な敗血症性ショックの1症例を救命する事ができた。エンドトキシン吸着カラムによる血液吸着(Polymixin B immobilized fiber; PMX)、大孔径 polymethyl methacrylate (PMMA)膜を用いたCHDFによる集約的血液浄化法が有効であった可能性が示唆されたので報告する。

症例

症例: 26歳、女性。

主訴: 意識障害、ショック。

既往歴：平成5年末より潰瘍性大腸炎で他院通院中であった。

現病歴：平成7年末に潰瘍性大腸炎は寛解していた。平成8年6月、結婚、妊娠した。8月に入って、腹痛、1日20回を超す下痢、血便が出現した。潰瘍性大腸炎急性増悪と診断され某院へ入院したが、ステロイド治療を拒否し、対症療法のみを受けていた。9月6日頃より腹痛が増強し、10日、痙攣後意識レベルが低下、翌11日、ショック状態となり当院に搬送され、ICUに入室した。

入院時現症：意識はJCS (Japan Coma Scale) 300、瞳孔径は左右差なく2.5mm、眼球は上方固定し、対光反射はなかった。収縮期血圧40mmHg、脈拍数152min⁻¹、呼吸数38min⁻¹、体温39.1°Cで、四肢は冷感著明であった。6ヶ月の胎児の心音は聴取できなかった。

入院時検査成績：白血球数32500mm⁻³、C-reactive protein(CRP)35.1mg·dl⁻¹と強い炎症所見が見られた。血中エンドトキシン濃度(エンドスペシー法 正常<6pg·ml⁻¹)は14.0pg·ml⁻¹で、エンドトキシン血症を

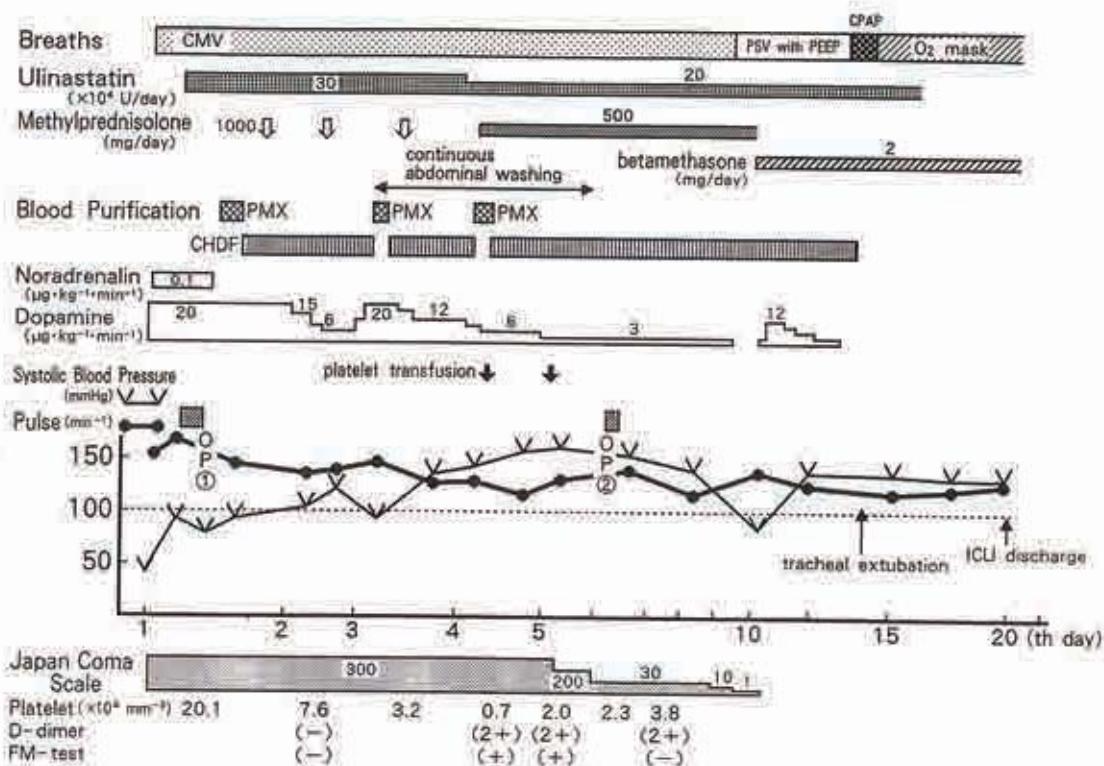


Fig. 1 Clinical course in ICU

CMV, controlled mechanical ventilation ; PSV, pressure support ventilation ; PEEP, positive end-expiratory pressure ; CPAP, continuous positive airway pressure ; PMX, endotoxin adsorption ; CHDF, continuous hemodiafiltration ; D-dimer, fibrin degradation product D-D dimer ; FM test, fibrin monomer test

呈していた。血清総蛋白 $4.1\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$ と長期の下痢による高度の低栄養を認めた。肝、腎機能は保たれていた。腹部レントゲン写真で遊離ガス像を認め、消化管穿孔と診断された。

経過(Fig.1)：ICU入室直後より汎発性腹膜炎によるSeptic shockの状態であり、ドバミン、ノルアドレナリンの投与を必要とした。

直ちに緊急手術を施行し、まず、死亡した胎児を娩出した。腹腔内に約3リットルの便汁と膿性腹水、無数の膿苔を認め、結腸全体に数十箇所の穿孔を認めた。穿孔後かなりの時間が経過している印象であった。回腸は虚血、壞死に陥っていた。そこで、直腸肛門部に穿孔がない事を確認し、直腸肛門を残して全結腸を切除し、空腸を

約1.5メートル残して回・空腸切除、腸懸造設、腹腔内洗浄、ドレナージ術を行った。

ICU帰室時は、ドバミン $20\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 投与下に血圧 $90/62\text{mmHg}$ 、脈拍数140/min⁻¹であった。術直後から、エンドトキシン血症に対して1度目のPMXを行った。カラムはトレミキシン®(PMX-20R, Toray, Co)を用い、血流量 $120\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 、抗凝固薬としてメシル酸ナファモスタットを $30\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$ で投与し、2時間施行した。PMX開始30分後には収縮期血圧が 100mmHg 台に上昇した(Fig.2)。

続いて、大孔径PMMA膜を用いてCHDF(大孔径PMMA-CHDF)を開始した。フィルターは 1.0m^2 の大孔径PMMA膜(孔径 100\AA)を用い、24時間毎に交換した。血流量 $80\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 、透析液(重炭酸液)流量

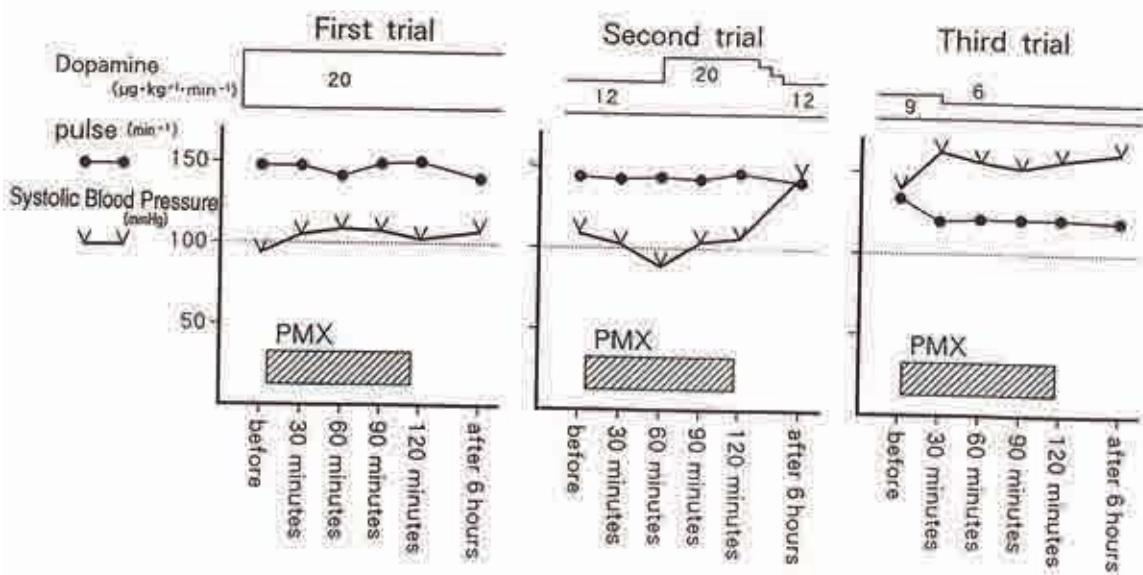


Fig. 2 Hemodynamic change during endotoxin adsorption.

PMX, endotoxin adsorption :

In the second trial, her blood pressure was decreased transiently and we needed to increase her dopamine dosage. However, in all our three trials, we could make her blood pressure higher and decrease her vasopressor dosage.

900ml·h⁻¹, 濾過液流量100ml·h⁻¹とした。抗凝固薬はメシル酸ナファモスタットを30mg·h⁻¹で投与した。また、第1病日よりウリナスタチン30万単位、メチルプレドニゾロン1gの投与を開始した。

CHDF開始後、第2病日にかけては徐々に血圧が上昇し、ドバミンを減量することができた。しかし、第3病日、両側大腿前面に発赤が出現すると血圧は再び低下し、ドバミンを增量しても血圧は上昇しなかった。骨盤内感染が残存し大腿へと波及したための蜂窩織炎を疑い、2度目のPMXを施行し、腹腔内持続洗浄を開始した。PMX開始後、一時的に血圧が低下し、ドバミンを增量する必要があったが、その後、徐々に血圧は回復した(Fig. 2)。腹腔内持続洗浄により一応の原因除去が出来たと考え、翌第4病日、残存しているエンドトキシンを除去するために3度目のPMXを施行した。しかし、骨盤内感染は治まらず、第4病日には播種性血管内凝固症候群(DIC)を併発、第5病日からは、術創やドレーンから出血が見られ始めたため、第6病日、これ以上の保存的療法は不可能と考え、緊急開腹術を施行した。子宮、直腸断端が壊死しており、臍上部切断、残存直腸部分切除を施行した。DICに対しては、CHDFに平行して低分子ヘパリンの投与、血小板、新鮮凍結血漿の輸血を行った。再手術後、大腿蜂窩織炎は治癒し、DICからも改善した。

来院前日より頻回に起こっていた全身の強直性痙攣は、来院当日、救急車の中とICU入室直後に一度ずつ起こったが、1度目の手術後には起らなくなってしまった。しかし、意識レベルはその後も深昏睡(JCS 300)が続いた。第3病日の脳波はほぼ平坦であ

った。が、第5病日、痛み刺激に対する反応が出現し、第6病日には開眼し、その後意識レベルは徐々に改善し、第11病日には清明となった。

循環動態が安定したため第13病日にCHDFを離脱したが、その後もドレーンからの膿排出、SIRS状態、CRP高値は持続した。第14病日に抜管し、第21病日にICUを退室した。

ICU退室後経過：第23病日、残存直腸から大量に出血し、収縮期血圧が40mmHgに低下したため、残存直腸切断術を施行した。開腹所見では、直腸断端は潰瘍性大腸炎のために再び壊死に陥り、腹腔内全体に多量の膿苔が存在し、腹膜炎が継続していた。この手術後も腹腔内ドレーンからの膿排出、熱発、頸脈が続いた。第39病日、横隔膜下膿瘍、多量の両側胸水、喀出困難な多量の粘稠痰が原因と考えられる呼吸停止を生じたため、再びICUへ入室した。呼吸不全から離脱するのに約20日、SIRS状態から離脱するのに約90日を要したが、徐々に全身状態は改善し、約6ヶ月の入院の後に独歩退院した。

考 察

潰瘍性大腸炎は20歳代の女性に好発する難治性疾患で、寛解再燃を繰り返すことが多い。寛解期に妊娠した場合の悪化率は30%前後とされ、妊娠初期及び産褥期に再燃する事が多い。その原因として、ホルモン動態の変化、免疫能の低下などが関与すると言われている⁵⁾。妊娠中においても、通常量のサラゾビリン、ステロイド剤であれば、ともに安全であるとする意見が多い⁶⁾。

本症例は、妊娠初期に潰瘍性大腸炎が再燃したが、薬物治療を拒んだため徐々に重

症化し、長期にわたって高度の腹痛、下痢に悩まされていた。そのため、結腸の多発穿孔による腹膜炎の診断が遅れたと考えられる。

腹膜炎の治療の基本は、言うまでもなく原因除去である。しかし、一旦 septic shock に陥った症例では、原因を除去しても多臓器不全の進行を抑えられない事も多い。最近では、このような症例に対し、血中のエンドトキシンの除去を目的としたPMX⁴⁾ や、血中のサイトカインの除去を目的としたCHDFが有効であると報告されている⁵⁾。

PMXは、1994年に保険適用となったエンドトキシン吸着カラムで、septic shock の原因となるエンドトキシンを除去する事によって多臓器不全への進行を阻止する目的で開発された治療法である。臨床効果としては、2時間の施行直後の血圧上昇、昇圧薬の減量効果⁷⁾、体血管抵抗係数の改善⁸⁾、左室仕事量係数の改善⁹⁾などの循環動態の改善効果や、組織酸素代謝の改善効果¹⁰⁾などが報告されている。また敗血症性脳症の改善を示唆する報告¹¹⁾もある。さらに、PMXにより、炎症惹起性CD16陽性単球の消失、免疫不全状態を反映するHLA-DR抗原発現減少からの回復¹²⁾、TNF- α 、IL-6、IL-10の血中濃度が2時間の施行で大きく低下する事¹³⁾も報告されている。本症例は入院時に高エンドトキシン血症を伴ったショックを呈しており、PMX療法のよい適応であると思われた。3度施行したPMX療法では、3度とも血圧の上昇、昇圧薬の減量効果が認められた。

一方、septic shockの病態でエンドトキシンとともに重要なメディエーターとして、炎症性サイトカインがある。エンドトキシンによって誘導された炎症性サイトカイン

は、ショックを引き起こし、ネットワークを形成し、相乗的に情報を增幅させながら、不可逆的多臓器不全をおこす顆粒球エラスターへと情報を伝えていく。

CHDFは代謝産物の除去、水分・電解質の補正、栄養管理のみならず、炎症性サイトカインなどのメディエーターを濾過、吸着すると言われる¹⁴⁾。中でも今回使用したPMMA膜は、炎症性サイトカインの吸着特性が高いため、効率よくサイトカインを除去し、生体適合性もよいと言われている¹⁵⁾¹⁶⁾。本症例で用いた大孔径PMMA膜は約100Åの孔径を持つ。従来の膜は50~70Åの孔径を持ち、分子量約20kDまでの分子物質を濾過、吸着する事が可能であったのに対し、大孔径化によってより大きな分子量の物質を除去できる可能性を持つと思われる。その一つに、分子量約30kD、final mediatorとして直接臓器を障害する顆粒球エラスターがある。

本症例は腹膜炎の経過が長く、来院時に既に著しいcold shockを呈し、しかも敗血症性脳症を伴っていた。手術によって原因病変は除去したが、腹腔内全体に広がる炎症が激烈であったため、不可逆的多臓器不全が進行しやすい状態であると考えられた。ウリナスタチンやステロイド剤、全身管理といった既存の治療のみでの救命は困難と考え、補助療法としてPMX、CHDFを施行した。さらに、顆粒球エラスターの関与も十分考えられたため、大孔径PMMA膜を選択した。

実際、手術後も腹腔内炎症は残存し、大腿蜂窩織炎を併発して一旦は全身状態が悪化したが、PMX、CHDF、腹腔内持続洗浄などによって循環動態は徐々に改善し、2度目の開腹手術につなぐ事が出来た。これ

らの集約的治療によって、一時的にサイトカインの悪循環を断ち、第二次サイトカインストームとなった大腿蜂窩織炎や直腸壞死を乗り越え、その結果不可逆的多臓器不全への進展を阻止する事につながったと考えられる。

また、本症例は、入院時に敗血症性脳症が疑われた。第3病日の脳波所見はほぼ平坦で、Hockaday分類のgrade Vに相当した。脳波所見と脳症の重症度および予後に相關があるといわれている事¹⁷⁾、深昏睡が継続したことから、きわめて予後不良の敗血症性脳症だと考えられた。結果的には、JCS 300が5日間継続した後順調に意識レベルが改善し、11日目には意識清明になったが、この意識レベルの改善にもPMXやCHDFが寄与した可能性が十分に考えられる。

以上のように、今回の症例では、血液浄化を適宜組み合わせたことが救命に大きく関与したことが十分に考えられる。従来救命不可能であった重症多臓器不全も、これらの血液浄化による補助療法をうまく組み合わせる事で、救命の可能性がでてくると考えられる。

文 献

- 1) Members of the American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies for sepsis. Crit. Care Med. 1992; 20: 864-874
- 2) 平澤博之 : SIRSの概念の提唱とその背景. 医学のあゆみ 1997; 181: 3-7
- 3) 松田兼一, 平澤博之 : 持続的血液濾過透析(CHDF)を用いたSIRSの病態の調節とMOFの予防. 医学のあゆみ 1997; 181: 113-117.
- 4) 谷徹, 花澤一芳, 遠藤善裕, 他 : エンドトキシン吸着器の有用性と限界. ICUとCCU 1995; 19: 797-804.
- 5) 川入豊, 吉川敏一, 内藤裕二, 他 : 潰瘍性大腸炎と妊娠. 京府医大誌 1990; 99: 695-702.
- 6) 小林清典, 勝又伴栄, 五十嵐正広, 他 : 潰瘍性大腸炎と妊娠についての臨床的検討. 日本消化器病学会雑誌 1991; 88: 1313-1318.
- 7) 今泉均, 吉田正志, 七戸康夫, 他 : 敗血症性ショックに対する新しい血液浄化法PMXの臨床的検討. 集中治療 1996; 9: S21-22.
- 8) 鶴岡英輝, 中田一夫, 安宅一晃, 他 : エンドトキシン吸着療法の有用性. ICUとCCU 1996; 20: 693-698.
- 9) 安宅一晃, 鶴岡英輝, 中田一夫, 他 : 敗血症性ショック管理における一考察. 集中治療 1997; 9: S31-32.
- 10) 中西加寿也, 平澤博之, 菅井桂雄, 他 : 腹部重症感染症に対するエンドトキシン吸着カラムの有効性. 腹部救急診療の進歩 1992; 12: 95-99.
- 11) 小形滋彦, 幡谷美明, 小林利成, 他 : エンドトキシン吸着療法で改善をみた敗血症性脳症の2例. 集中治療 1997; 9: S155-156.
- 12) 堀田修, 古田隆史, 遊佐なを子, 他 : エンドトキシン吸着(PMX)療法による単球上のCD16抗原およびHLA-DR抗原発現に対する影響. 集中治療 1998; 10: s145-146.
- 13) 藤田尚宏, 島田健, 山本巻一, 他 :

- endotoxin吸着の有効性と限界. 集中治療 1997; 9: 751-762.
- 14) 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 他: CHDFによるhumoral mediatorの除去は有効である. 集中治療 1997; 9: 786-796.
- 15) 坪敏仁, 荒木功, 北山真任, 他: CHDFのIL-6と顆粒球エラスターーゼに対する除去効果. 集中治療 1996; 8: S103-104.
- 16) A. Amore, R. Bonaldo, P. Cirina, et al: Enhanced production of nitric oxide by blood-dialysis membrane interaction. J. Am. Soc. Nephrol 1995; 6: 1278-1283.
- 17) 山本彩, 定光大海, 副島由行, 他: 敗血症性脳症. 集中治療 1994; 6: 217-226.

A Case in which blood purification appeared effective to septic shock due to perforations caused by ulcerative colitis

Chizuru Yamashita¹⁾, Kenzo Okada²⁾, Toshihiko Mitsuo¹⁾
Kazunori Senba¹⁾, Masayuki Yano¹⁾, Kenji Nitta¹⁾

Departments of Anesthesiology¹⁾ and Surgery²⁾
Uwajima City Hospital, Ehime 798-8510, Japan

Abstract

A 26-year-old female developed severe septic shock associated with septic encephalopathy, because of multiple perforations of the colon caused by ulcerative colitis. She was in the 6th month of pregnancy. Her fetus was dead, and after it was removed, she underwent panjejunocolectomy. Even after the surgery, intraperitoneal inflammation persisted, and there were various complications such as femoral cellulitis, disseminated intravascular coagulation, severe bleeding from the residual rectum, and respiratory failure. Immediately after the surgery we started endotoxin adsorption, using polymixin B immobilized fiber column, PMX and continuous hemodiafiltration and CHDF using a large-pore polymethyl methacrylate (PMMA) membrane. Despite persistence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), the patient was finally saved. We concluded that PMMA-CHDF may be efficacious as a method of blood purification for severe sepsis.

(Nan-yo med. J. 1: 37-43, 1999)

Respiratory syncytial virus抗原迅速検出キット (RSVテストパックTM) を用いて診断した RSV感染症の臨床的検討

真鍋 孝治, 若本 裕之, 林 正俊

市立宇和島病院 小児科

要 旨

RSVテストパックTMを用いてRSV感染症と診断した入院患児39名の臨床的検討を行った。全体の56%を生後3か月以下の患児が占めた。生後3か月以下では入院期間も長く、また細気管支炎の症例・呼吸管理を必要とした症例は全て生後3か月以下であった。このような重篤な経過をたどるにもかかわらず生後3か月以下の症例の68%は経過中に発熱を認めなかった。RSV感染症の早期診断にRSVテストパックTMは有用で、特に早期乳児にとっては福音となるであろう。今後は早期診断の結果を十分に生かせるような治療法・予防法の開発が必要である。
(南予医誌1:44-52, 1999)

Key word : RSウイルス, RSV抗原迅速検出キット, 早期診断, 早期乳児

はじめに

Respiratory syncytial virus(以下RSVと略す)は、パラミクソウイルス科に属する直径150~300nmの中型RNAウイルスである。冬季の乳幼児呼吸器感染症の主要な起因ウイルスであり、特に未熟な乳児や肺血流増加型の先天性心疾患児では肺炎や細気管支炎などの下気道感染を起こしやすく、しばしば重篤な経過をたどる。また無呼吸との

関連も指摘され、乳児突然死症候群との関連も報告¹⁾されている。従ってRSV感染症の早期診断は極めて重要である。

RSV感染症の診断法として、①血清学的診断、②ウイルス分離、③ウイルス抗原検出、の3つの方法が挙げられる。このうち迅速診断に有用なウイルス抗原検出法として、蛍光抗体直接法や酵素免疫法のキットがいくつか実用化されたが、これらは専門的な機器や技術を必要としたため一般に普及するには至らなかった。

最近米国ダイナポット社は、A群溶血性連鎖球菌やロタウイルスなどすでに実用化済みの「個別酵素免疫法キット」であるRSVテストパックTMを開発した。これは特

受付日 平成10年10月22日

受領日 平成10年12月10日

連絡先 〒798-8510 愛媛県宇和島市御殿町1-1

市立宇和島病院 小児科 真鍋 孝治

別な器具を必要とせず、ベッドサイドで簡単に施行でき、検体採取から20分余りで結果が判明するなど実用性が高く、また従来の方法と比較して特異性や感度はほぼ同等との結果²⁾³⁾⁴⁾も得られており、RSV感染症の早期診断に有効と思われる。

平成6年秋に当院にもRSVテストパックTMが導入され、実際に我々も臨床の場で活用している。今回我々は、RSVテストパックTMによりRSV感染症と診断した入院患者39名についての臨床的検討を行い報告する。

対象と方法

1994年11月から1998年5月の間に市立宇和島病院小児科に入院し、RSVテストパックTMによってRSV感染症と診断した39名を対象とした。対象症例の年齢は、生後20日から4歳6ヶ月、平均0歳8ヶ月であり、このうち生後3ヶ月以下の者が22名と過半

数を占めた。男女比は、男子24名(61.5%)、女子15名であった。

RSVテストパックTMを施行するか否かを決定する判断基準は、①呼吸器系のカタル症状、鼻汁や鼻閉症状・喘鳴が強い、②低酸素血症・呼吸障害がある、③胸部レントゲン上の気腫状変化・無気肺・浸潤影の存在、④2歳以下、のうち複数の条件を満たす事とした。これらの患児より鼻汁を採取し、原則として凍結保存せず直ちに市立宇和島病院検査科にてRSVテストパックTMを用いて判定を行った。

一部の症例は同時にRSV抗体価の測定も行った。抗体価は血清を検体としてルビー・エム・エルに依頼し、補体結合反応にて測定した。依頼から結果判明までには最低3~5日を必要とした。なお今回の症例はいずれもウイルス分離は提出していない。

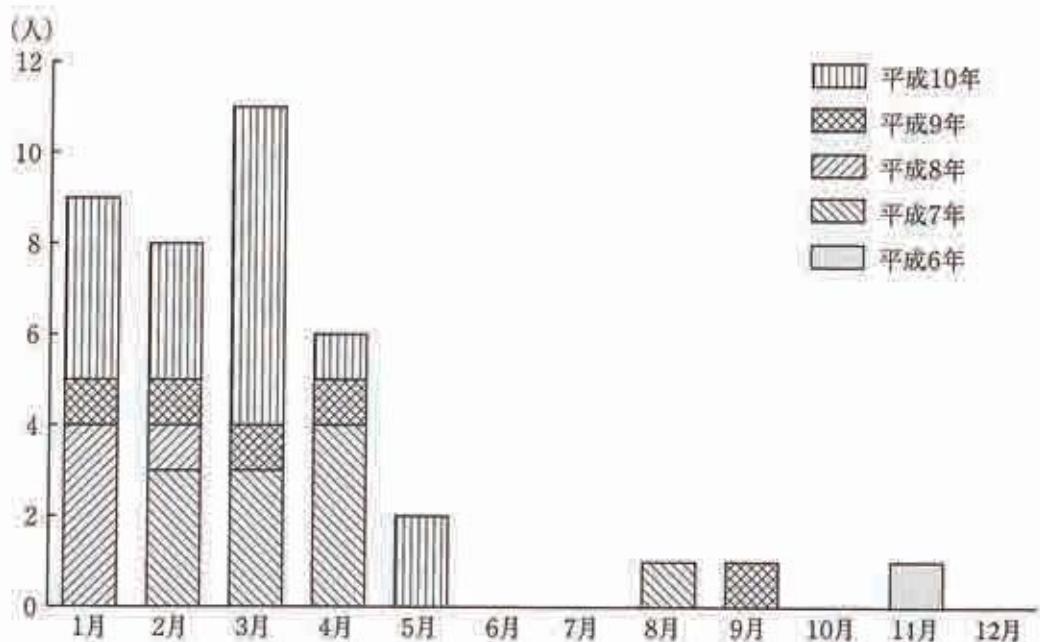


図1 RSV抗原陽性者の月別発生頻度

結 果

1) 月別の患者発生頻度 (図1)

RSVの流行は1月～4月にピークがあり、11月～12月は予想に反して患者発生が少なかった。また8月や9月にもRSV陽性患者の発生が、散発的ながら認められた。

2) 入院時診断名 (表1)

全年齢を通じて気管支肺炎と診断された者が最も多かった。生後3か月以下では喘息様気管支炎または急性細気管支炎の診断が多いのが特徴的であった。一方1歳以上では、気管支肺炎に序で急性喉頭炎が多くなった。

今回の症例の中に1例だけではあるが、カタル症状を全く示さず無呼吸のみで発症した生後2か月の女児が存在した事は特筆すべきである。

3) RSV感染者の経過中の発熱 (表2)

発症より退院までの間に37.5℃以上の発熱があったかどうかを調べた。生後4か月以上の患児では全例に発熱を認めたのに対し、生後3か月以下の患児では68%が経過中に発熱を認めず、年齢が幼若なほど発熱を認めにくい傾向があった。(p < 0.005, χ^2 検定)

表2 RSV感染者の経過中の発熱

	0～3か月	4～12か月	1歳以上
発熱あり	7名	7名	10名
発熱なし	15名*	0名*	0名*

* P < 0.005

4) 入院日数 (表3)

入院日数の全平均は15.4日(範囲6～51日)と小児の急性疾患としては比較的長期の入院が必要である。

表1 入院時診断名

診断名	0か月	4か月	1歳	合計
	～3か月	～12か月	以上	
気管支炎	8人	5人	4人	17人
喘息様気管支炎	8人	0人	1人	9人
急性細気管支炎	5人	0人	0人	5人
急性気管支炎	0人	2人	2人	4人
急性喉頭炎	0人	0人	3人	3人
無呼吸	1人	0人	0人	1人
合計	22人	7人	10人	39人

表3 入院日数

	全平均	15.4日(6～51日)
年齢別	0～3か月	18.5日(8～51日)
	4～12か月	13.5日(8～19日)
	1歳以上	11.2日(6～24日)

年齢別の入院日数は表3の通りである。年齢が小さいほど入院日数が長い傾向にはあったが、分散分析では統計学的な有意差を認めなかった。しかし、3か月以下と1歳以上の2群間に限って統計を行うと、3か月以下の群が1歳以上に比べて有意に入院期間が長かった。(p < 0.05)

5) 基礎疾患 (表4)

対象症例のうち、20名(51%)に何らか

表4 RSV抗原陽性者の基礎疾患

基礎疾患あり	20名 (51%)
<基礎疾患の内訳(複数例あり)>	
喘息様気管支炎	6名
低出生体重児	6名
(その内 RDS 1名・BPDなし)	
心室中隔欠損症	4名
(軽症2名・中等症1名・重症1名)	
気管支喘息	3名
アトピー性皮膚炎	1名
低酸素性脳症	1名
てんかん	1名
染色体異常	1名
腹壁破裂術後	1名
重症黄疸(交換輸血後)	1名

の基礎疾患を認めた。

喘息様気管支炎・気管支喘息・アトピー性皮膚炎など何らかのアレルギー体質を持つと思われる者は合わせて10名(25.6%)であった。本邦の一般乳幼児のアトピー性皮膚炎の有症率が3~8%, 気管支喘息の有症率が3~7%と推定されている⁵⁾⁶⁾事を考えると、明らかに高率である。

低出生体重児は6名(15.4%)でありこのうち呼吸窮迫症候群(RDSと略す)の既往を有する患児は1名と予想外に少なく、下気道感染の重要なリスク因子である気管支肺異形成症(BPDと略す)などの未熟児持続性呼吸障害の既往者は今回の対象症例には含まれていなかった。

6) RSV抗体価

対象症例のうち、20名(51%)で入院中にRSV抗体価の測定を行った。急性期の抗体価は全て陰性(<4倍)であった。

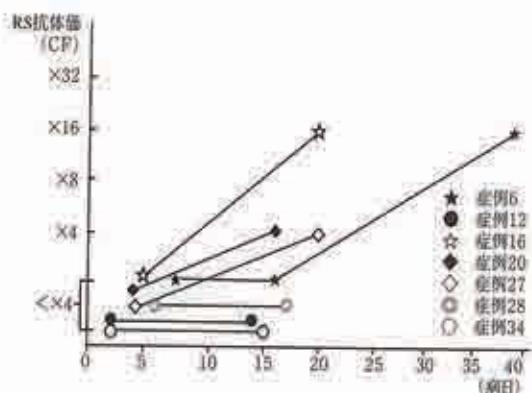


図2 ベアでRSV抗体価を測定した症例の抗体価の推移

表5 胸部レントゲン像

入院中に胸部レントゲン検査を行った者37名(95%)のうち

- 1) 正常 14名 (37.8%)
- 2) 気腫状変化のみ 4名 (11.0%)
- 3) 浸潤影・無気肺あり 19名 (51.2%)

3) のうち浸潤影・無気肺の部位

(3名は複数箇所あり)

- | | |
|-------|------------|
| 右上肺野 | 8名 (42.1%) |
| 左上肺野 | 1名 (5.3%) |
| 右中肺野 | 2名 (10.5%) |
| 左中肺野 | 0名 |
| 右下肺野 | 3名 (15.8%) |
| 左下肺野 | 2名 (10.5%) |
| 肺門部のみ | 6名 (31.6%) |

ベア血清で測定した者は7名であったが、このうちベアで陽性化した者はわずか2名であった。ベアで陽性化した者は、陽性化しなかった者に比べて測定間隔が長い傾向にあった。(図2)

7) 胸部レントゲン像(表5)

入院中に37名(95%)で胸部レントゲン

検査を施行した。このうち23名（62.2%）を見認めた。

浸潤影・無気肺を認めたのは19名（51.2%）であり、その部位としては右上肺野が最も多く、序で肺門部であった。なお右上肺野に陰影を認めた者は、全て生後3か月以下の乳児であった。

典型的な右上葉無気肺の胸部レントゲン写真を図3に示した。症例は生後1か月の女児で、体位ドレナージやタッピング・吸引など積極的に治療を行ったがなかなか改善せず治療に難渋した。



8) 治 療

薬物治療については表6にまとめた。ウイルス疾患ながら、抗生素は全員に使用されていた。また87%の患児は経静脈的に抗生素を投与されていた。気管支拡張剤については、一般的には使用されるべきでないとの記載⁹⁾もあるが、β刺激剤は内服で全員、吸入でも過半数の患児が投与を受けている。キサンチン系気管支拡張剤も、内服・静脈内投与併せて64%の者が投与されていた。ステロイド剤は6名、ガンマグロブリン製剤は7名に使用されており、これらは大半が長期入院を要する重症例であった。

入院経過中に酸素投与を要した者は25例

表6 薬 物 治 療

1) 抗生剤	
使用せず	0名
経口剤のみ	5名 (13%)
静脈注射剤のみ	11名 (28%)
経口剤+静脈注射剤	23名 (59%)
2) β刺激剤	
経口剤 (ツロブテロール)	39名 (100%)
吸入剤 (プロカテロール)	21名 (54%)
3) キサンチン系気管支拡張剤	
使用せず	14名 (36%)
テオフィリン内服のみ	2名 (5%)
アミノフィリン静脈内投与	23名 (59%)
4) ステロイド剤 (静脈内投与)	6名 (15%)
5) ガンマグロブリン製剤 (静脈内投与)	7名 (18%)

(全対象症例の64%) であった。そのうち気管内挿管を行って呼吸管理を施行した者は4名（全対象症例の10%）であり、この4名は全て生後3か月以下の乳児であった。

9) 長期予後

対象症例のうち28名（71%）は現在も当科で経過を観察している。このうち明らかな異常を認めない者が9名（全対象症例の23%）、気管支喘息と診断して治療を行っている者が4名（全対象症例の10%）、喘息様気管支炎として観察・治療を行っている者が15名（全対象症例の38%）である。

考 察

今回我々は、対象期間（43か月間）の入

院患児のうち、RSVテストパック™を施行し陽性となった者のみを対象として臨床的検討を行った。その症例の中には当初カタル症状を示さず無呼吸のみで発症した症例があり、同様の報告⁷⁾⁸⁾も散見している。またRSV感染症を乳児突然死症候群(sudden infant death syndrome, 以下SIDSと略す)の原因の1つとする報告もある¹⁾。SIDS及び乳幼児突発性危急事態(apparent life threatening event, 以下ALTEと略す、従来のニアミスSIDSと考えられた症例で死亡に至らなかった者)とRSV感染症との異同については未だ結論が出ていないが、これらの鑑別疾患としてRSV感染症は重要と思われる。今後はSIDSおよびALTE症例についてもRSVテストパック™の対象に加えたいと考えている。

今回の臨床的検討で我々が最も強く感じたのは、生後3か月以下の患児の特殊性である。列記すると ①経過中に発熱を伴わない事も多い、②入院期間が長い傾向にある、③細気管支炎を発症したのは全て生後3か月以下である、④右上葉の無気肺・浸潤影を呈したのは全て生後3か月以下であり、その頻度も高い、⑤気管内挿管を要したのは全て生後3か月以下である、⑥無呼吸のみで発症した1例は生後3か月以下の患児である、など同じRSV感染でありながらその臨床像は生後4か月以上の患児と比較して明らかに特殊であった。

RSV感染による細気管支炎がなぜ早期乳児に好発するのかはいまだ明らかではない。Chanockらは、早期乳児では母体からの移行抗体が存在する一方、ウイルスの侵入する気道局所の分泌型抗体は欠如しており、その免疫学的不均衡によってウイルス

抗原と血清抗体の免疫複合体が形成され、Ⅲ型アレルギーが起こり、これが細気管支炎の発症機序であるとする仮説を示し、早期乳児で細気管支炎発症が多い理由を説明した⁹⁾。しかし後程述べるようにヒト免疫グロブリンがRSV感染の治療や予防に有効であるとの報告が¹⁰⁾¹¹⁾多数なされるに至り、最近ではこの仮説は疑問視されている。Rossらはアレルギー反応よりも免疫学的未熟性と移行抗体の防御力の弱さが細気管支炎発症の原因と見ている¹²⁾。細気管支炎の発症のメカニズムについてはその他にも、RSV特異的CD8リンパ球による細胞性免疫反応である、RSV特異的IgEが関与する、感染局所において種々のサイトカインが関与する等多くの仮説があり未だ結論は得られていない。早期乳児と細気管支炎との関係を明らかにする為にはこの点が解明される必要がある。

右上葉の無気肺・浸潤影が特に生後3か月以下の患児で圧倒的に多かった事については、我々が検索し得た範囲で同様の報告を見出だし得なかった。ウイルス性肺炎では一般に肺門部に浸潤影を認める事が多く、また一般的な下気道感染症に伴う無気肺の好発部位は右中葉および左下葉であり、今回の対象患児でなぜ右上葉に無気肺や浸潤影を呈した者が圧倒的に多く、かつそれが全て生後3か月以下であったのかは、疑問のままである。

入院期間が長い点はRSV感染が生後3か月未満で重症化しやすい事を反映している。一方重症化しやすいにもかかわらず発熱を伴わない可能性がある事は十分に啓蒙される必要がある。なぜなら本邦では様々な臨床症状の中でも特に発熱を重視する傾向が強く、いくら全身症状が良くても発熱

があれば家族は患児を連れて、場合によつては時間に関係なく病院を受診するであろうし、逆に熱がなければなかなか病院を受診しない事もある。今回の症例の中にも発熱がなかった為に受診のタイミングが遅れて、初診時直ちに気管内挿管が必要であった症例も存在した。また医療者側も発熱がない為に状態を過小評価する可能性がある事は否定できない。

結局早期乳児のRSV感染における特殊性については十分に解明されていない事が多いのが現状である。しかしその特殊性によって生じる問題はかなり深刻で、時には患児の生命を脅かす事もあり得る。従ってRSV感染症の早期乳児患児の診療に当たっては、早期診断が重要な意味を持ち、その対応に当たっては、臨床家はより一層の慎重さが求められている。

最近静注用ヒト免疫グロブリン製剤をRSV感染患児に投与して有意の治療効果を得たとの報告¹⁰⁾¹¹⁾や、重症の心肺疾患児に静注用ヒト免疫グロブリンを投与しRSV関連の肺炎の発症を有意に抑制したとの報告¹²⁾がある。我々も呼吸状態の悪化した患児に対してヒト免疫グロブリン製剤を治療に使用しており、有効との印象がある。また今回の対象症例の中に品脱の3例があり、このうち発端者の第3子は偶然新生児期に低ガンマグロブリン血症のため静注用ヒト免疫グロブリン製剤の投与を受けており、その為かどうかは不明であるが、第1子・2子に比べて明らかに軽症であった。ヒト免疫グロブリン製剤がRSV感染の予防・軽症化・治療に使える可能性は高いと考えるが、副作用やコストの面からも今後十分に議論される必要がある。

浅村らはRSV感染における無呼吸発症のリスク因子として在胎週数+出生後の週数が44週未満であることを見出だし、無呼吸の予防および治療にアミノフィリンが有効と述べている⁸⁾。低出生体重児の無呼吸の治療にアミノフィリンが有効である事はよく知られており、一般的に新生児医療の現場ではよく用いられている。その機序として、脳内アデノシン受容体に本剤が拮抗し呼吸中枢を刺激する作用、呼吸筋の収縮力を増強する作用が知られている¹³⁾。気管支拡張剤としてのキサンチン製剤の乳児細気管支炎に対する治療効果については疑問であるとの記載¹⁴⁾が多いが、一般には使用される事が多く¹⁵⁾、我々もキサンチン製剤を64%の症例で使用していた。逆に気管内挿管を要した4例はいずれも挿管時にキサンチン製剤を使用していなかった。幼弱乳児ではキサンチン製剤の血中濃度のコントロールが難しい点など検討の必要な部分もあるが、我々の経験ではRSV感染症で呼吸管理を必要とする最大の要因は無呼吸であり、無呼吸予防という意味でのキサンチン製剤の投与は望ましいと考える。

その他RSV感染症の治療として、ステロイド剤は重症例で使用される事も多いが、有効性は証明されていない。予防法として期待されているRSVワクチンもいまだ実用化されていない。早期診断の結果を生かす為にも特異的治療法や予防法の開発は今後の重要な課題である。

RSV感染症とアレルギーとの関連についての検討では、RSV感染者の基礎疾患として何らかのアレルギーの存在を思わせる者が高率であつただけでなく、退院後も気管支喘息や喘息様気管支炎として経過観察が

必要な者が少なくなかった。本研究はあくまで入院患者を対象としており、その為対象症例はRSV感染症としては比較的重症である事を前提とすれば、少なくともアレルギーがRSV感染症の重症化の一因である事は異論ないであろう。細気管支炎罹患後の気管支喘息への移行については、多くの報告がなされているが、その移行率は報告により3%～56.5%までと様々である¹⁵⁾。我々の検討では、RSV感染後に気管支喘息ないし喘息様気管支炎を発症したと思われるものが39名中10名(26%)存在した。気管支喘息と喘息様気管支炎を実際の臨床の場において厳密に区別する事は、特に短期間の観察ではしばしば困難であり、単純にこの数字をRSV感染後の気管支喘息への移行率とする事は不可能である。今回データを示してはいないが、対象症例中20名で入院中に血清IgEを調べておりこのうち6名は明らかに高値と思われたが、IgE値の経過を追えた者はなく、この点も含めて今後の長期的な検討課題である。

RSVテストパックTMなどのRSV抗原測定は現在のところ2歳以下の入院児にのみ、保険上の適応がある。しかし、RSV感染はむしろ外来で主に急性上気道炎として診察される事が多く、そのような軽症例の中から高リスク者を選びだして重症化を防ぐ為の手段を講じる事が大切である。今後RSV抗原測定の外来症例への適応拡大が望まれる。また3歳以上の幼児においても、RSVは下気道感染の主因であり、抗生素の乱用を防ぐなどの意味もあり、年齢制限の点も再考が必要である。

本稿の要旨は、第58回日本小児科学会愛

媛地方会(1998年松山市)で発表した。

参考文献

- Williams AL, Uren EC, Bretherton I. Respiratory viruses and sudden infant death. *Br Med J* 1984; 288: 1491-1493.
- ダイナボット株式会社社内資料(RSVテストパックTM付属説明書), 1996.
- 目黒英典, 森淳夫, 牧野道子, 他. Respiratory syncytial virus迅速抗原検出キットRSVテストパックTMの有用性に関する検討. 小児科臨床 1990; 43: 2939-2942.
- 糸井和重, 堤裕幸, 山崎弘文, 他. RSVテストパックによるRespiratory syncytial virusの検出—ウイルス分離との比較. 日児誌 1991; 95: 949-954.
- 三河春樹. 小児アレルギー疾患とアレルギー学の現況. NEW MOOK 小児科7, 小児アレルギー疾患と抗アレルギー剤. 金原出版. 東京. 1994; pp 3.
- Kenneth McIntosh. Chapter218 Respiratory Syncytial Virus. Nelson Textbook of Pediatrics 15th Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, pp906.
- Bruhn FW, Mokrohisky ST, McIntosh K. Apnea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants. *J Pediatr* 1977; 90: 382-386.
- 浅村信二, 大波直子, 麻生泰二, 他. RSVウイルス感染症に伴う無呼吸の検討. 日児誌 1997; 101: 1578-1582.
- Chanoch RM, Parrott RH, Kim HW, et al. Possible role of immunological factors in pathogenesis of RSvirus. *Perspec. Virol.*

- 1968; 6: 125.
- 10) Hemming VG, Rodriguez W, Kim HW, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of RSV infections in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1982-1986.
- 11) 武内可尚, 服部春木, 管谷憲夫, 他. RSウイルス感染症に対する免疫グロブリン療法. *臨床とウイルス* 1992; 20: 277-285.
- 12) Ross CAC, Pinkerton IW, Assaad F. Pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in infancy. *Arch Dis Child*
- 1971; 46: 702.
- 13) Jessie R Groothuis, Eric AF Simoes, Myron J Levin, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *N Engl J Med* 1993; 329: 1524-1530.
- 14) 小川雄之亮. 無呼吸発作. *新生児学*. 株式会社メディカ出版. 大阪. 1995; pp485-487.
- 15) 船橋茂. 急性細気管支炎. *新小児医学* 体系 9 B, 小児呼吸器病学 II. 中山書店. 東京. 1980: pp90~98.

Clinical assessment of respiratory syncytial virus infection diagnosed by using RSV detection kit

Kohji Manabe, Hiroyuki Wakamoto, Masatoshi Hayashi

*Department of Pediatrics
Uwajima City Hospital, EHIME 798-8510, Japan*

Abstract

39 patients with respiratory syncytial virus (RSV) infection admitted to our department of Uwajima City Hospital were clinically assessed, after being diagnosed by using an RSV detection kit. Out of 39, 22 (56%) were younger than 3 months old. These infantile patients tended to have bronchiolitis and need respiratory control and longer admission. Despite the severity of their infection, 15 of 22 younger than 3 months did not have fever in their clinical course. RSV detection kit is useful for early diagnosis of RSV infection, especially in younger patients.
(Nan-yo med. J. 1: 44-52, 1999)

雜 感

一市中病院のインターネット史

新田 賢治

市立宇和島病院 麻酔科

平成4年4月、愛媛県南予救命救急センターが市立宇和島病院内に開設され、ICU、手術部、検査部間にLANケーブルが敷設された。当院はこのネットワークを使い、同年8月、JUNET (Japan Unix Network)へ参加した。トレールブレーザーという専用モードによるUUCPであった。接続先の愛媛大学情報センター、和田助教授にドメイン名Uwajima-mh.go.jpをJPNICに申請していただいた。病院は公共性があるから区分としてgoドメインでよからうということで申請したのだが、あっけなく認められてしまった。現在一般病院組織は、地域ドメインであるhospital.uwajima.ehime.jpのような形式以外は認められなくなってしまっており、goのついた当院はたいへん貴重な存在であるといえる。ちなみにuwajima-mhはUwajima Municipal Hospitalの略称である。当時外科部長をされていた大歳氏のUwajima City Hospitalよりもニュアンスに重みがあるか

らいいのではないかというご意見によった。

平成5年4月、JUNETの解散と全国的な地域ネットワークの立ち上げに伴い、当院の接続先は中国四国インターネット協議会(CSI)東広島NOCへと変更された。通信速度もアナログ9600bps UUCPからISDN非同期38400bps UUCPへと増速された。

平成8年3月、CSI高知NOCである高知大学への高速デジタル回線によるIP接続が実現し、当院は日本で最初の専用線で接続された公立病院となった。WWWサーバーが当院薬局竹内氏により整備されたおかげで、世界中に市立宇和島病院が認知されるようになった。

商用のサービスプロバイダによる事業展開が急速に進められ、だれもが自由にインターネットに参加できる下地が完成した平成9年3月、中国四国インターネット協議会も大学などのacドメインのみが接続できる組織に改変されることが決まった。そこで平成10年4月、当院はあらたな接続先である、四国情報通信ネットワーク(STNet)に再度接続変更を行った。STNetはKDD、IIJをバックボーンとしていることにより

受付日 平成10年10月1日

受領日 平成10年10月1日

連絡先 テレ798-8510 愛媛県宇和島市御殿町1-1
市立宇和島病院 麻酔科 新田 賢治

当院と海外との接続性は以前より飛躍的に向上し、現在に至っている。

さて、インターネットでは何でも出来るといわれるのは、それは文字だけでなく音声、画像、動画を自由に送ることが可能だからである。その代表的な試みがMbone (IP Multicast Backbone) である。当院は平成7年、愛媛大学との間にINS NET64によるポイントマルチポイント間欠IP接続実験に成功したことにより、同年9月13日、医学部麻酔・蘇生学教室との間で第1回遠隔医局症例検討会を開催した。おそらく日本で初めてのMBone医局会ではないかと考える。この方法が優れている点は手許に計算機があればすぐに利用可能な技術であり、会議のため特別な設備を用意する必要がないことであった。しかしながらマルチキャストツールはWindows95上でも動作するようになってきたがまだ一般的とは言い難かった。そこで、第2回症例検討会は平成8年9月25日、unicastで比較的容易に利用できるCU-SeeMeを用いて行った。CU-SeeMeもMBoneも使用する回線の帯域にたいへん影響される。できれば256kbps程度必要であることを痛感した。これらの経験をふまえ平成10年9月12日横浜で開催されたヘル

スケアインフォワールドの際、会場と当院をNTT Phoenixシステムで接続し遠隔会議を行った。会議では音声画像とも良好にやりとり可能で、今後遠隔医療に要求される技術的な裏づけを得ることができた。

インターネットの世界では矢のような速さで時がすぎていく。当院がインターネットの利用をはじめて高々6年であるが、その間インターネットの環境は大きな変化を遂げていった。現在ではインターネットは電話やファックスと同じような情報通信手段と認識されており、われわれ医療従事者もカルテの電子化をひかえて、電子メール、WWWといったネットワークツールを、好むと好まざるにかかわらず使わないといけない状況におかれている。インターネットは人ととのコミュニケーションを実現するための道具にすぎないが、その活用法が今後われわれにとって大変重要な課題となることであろう。高度な技術の枠を始めた仕組みであるから上手に利用したいものである。

(南予医誌1:53-55, 1999)

The Useful Internet

Kenji Nitta

*Department of Anesthesiology
Uwajima City Hospital, Ehime 798-8510, Japan*

Abstract

We have participated in the Internet community for 6 years using UUCP and TCP/IP. I found that E-mail, Network News and WWW are all very useful to medical personnels. Near future, real time communication tools such as Mbone utilities will soon become essential for telemedicine and medical conferences, too.

(Nan-yo med. J. 1 : 53-55, 1999)

「南予医学雑誌」投稿規定

1) 本誌は臨床医学に関する原稿で未発表の臨床研究あるいは症例報告に限ります。他誌に発表されたもの、または投稿中のものは御遠慮ください。また「雑感」としてエッセイを受け付けます。原稿の採否は編集委員会が決定します。その際編集方針に従って原稿の加筆、削除、訂正等をお願いすることがあります。筆者校正は原則として1回行いますが、共著の場合は筆頭著者に校正を依頼します。

2) 原稿について

- (1) 原稿送付の際、原稿（図、表、写真を含む）は正1部、副2部を御送りください。
- (2) 原稿枚数：本文は400字詰め横書き原稿用紙に20枚以内、図表を併せて6点以内とし、超過分については実費を請求します。
- (3) 論文原稿は第1項目に論文表題、著者の姓名、所属、職名、郵便用宛名を明記してください。

論文本文は平易な日本語でまとめ、外国語での表記は避けてください。但し文献、人名、薬品名、地名は原語を用います。度量衡の単位はmm, cm, m, ml, dl, µg, mg, kg, ℃等と記入してください。

ワードプロセッサーによる原稿は20字×20行に印字してください。

構成は下記の様にまとめること。

表紙（タイトルページ）…要旨…本文…（謝辞）…参考文献…図表…図の説明文…英文抄録

本文は内容が研究論文か症例報告かによって以下の様にまとめること。

研究論文：序言…対象及び方法…結果…考察

症例報告：序言…症例…（病理解剖所見）…考察

- (4) 要旨は、それだけで論文の本質的な内容が解るように、独立した原稿用紙に300字以内でまとめて下さい。要旨の後にキーワードを5個以内で付加のこと。要旨と同じ内容の「英文抄録」をダブルスペースでタイプしてください。英文抄録にはタイトルと著者の所属を英語で記載してください。

- (5) 図表、写真について：図表、写真は本文の原稿に張り付けないで必ず一枚ずつ別紙に張り付けて下さい。写真是手札以上の鮮明なもので、天と地を裏に明記し、写真も図として番号をつけること。原色刷りをご希望の際は実費を請求します。図表の挿入箇所を本文原稿用紙の欄外に朱書してください。図のタイトルと説明文は独立したページに記載してください。表はタイトルを表の上に、説明文は表の下にまとめてください。表には縦線はいれず、上縁と下縁を含め数本の横線のみでまとめてください。

- (6) 文献について：文献は主要なもののみ20点以内に限ります。著者4名以上のは“……他”，“……，et al.”としてください。文献の引用番号は本文の引用順とし、本文中の引用箇所には必ず右肩に番号を付してください。

文献の書き方（実例）

- …） Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, et al : Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar fiber system in the Marfan syndrome. New Engl J Med 1990 ; 323 : 152-159
- …） 奥野晃正、中山久美子、滝本昌俊、他：数式モデルを用いたTRH投与後の血漿TSH動態解析。日本内分泌会誌 1977 ; 53 : 1202-1210。
- …） Dodson WE. Pharmacology and therapeutics of epilepsy in childhood. In : Klawans HL, ed. Clinical neuropharmacology. Vol. 4. Raven Press, New York, 1979 : pp1-29.
- …） 金井好克：腎特異有機溶質トランスポーターの構造と機能。Annual Review 腎臓1995, 中外医学社, 東京, 1995 : pp91-100.

- 3) 別刷について：掲載論文には別刷30部及び掲載誌1部を無料進呈します。それ以上の別刷希望の際は校正刷返送時までにお申し込みください。

4) 原稿送付先

〒798-8510

愛媛県宇和島市御殿町1-1

市立宇和島病院生活協同組合内 南予医学雑誌編集事務局

林 正俊 TEL: 0895-25-1111

FAX: 0895-25-5334

編集後記

市立宇和島病院の設立90周年記念が昨年秋に挙行されました。南予医学雑誌はその記念式典に間に合うようにと準備を進めていたのですが、諸般の事情により今に至ってしまいました。折しも病院改築の話が進む時期、よりグレードアップした市立宇和島病院を目指したいとの我々の思いは、20数年前、2号発刊されたのみでそれ以来途絶えていた市立宇和島病院誌を復活させたい、更に南予の仲間に呼びかけ、南予全体の医療情報を医学雑誌としてまとめ流布していきたいという動きに繋がりました。本誌は国立国会図書館からISSN番号を頂き、原著として価値ある論文を掲載していく所存です。医療環境がさまざまに移り変わる中で先人の築いて来た医学に対する真摯な姿勢はしっかりと受け継いでいかなければならぬと考えています。この創刊号は時期的な制約もあり、必然的に市立宇和島病院からの投稿原稿になってしましましたが、次号以降からは南予全域あるいはそれ以外の地域からの投稿を是非掲載したいと思いますので、宜しくお願い致します。

(林 正俊)

編集委員

岩川和秀、塩出昌弘、新田賢治、畠山隆雄、林正俊、森敏裕

南予医学雑誌 第1巻 1号

平成11年3月25日 印刷

平成11年3月30日 発行

編集者：林 正俊

印刷所：佐川印刷株式会社

愛媛県北宇和郡吉田町北小路乙19-2

発行所：市立宇和島病院生活協同組合

愛媛県宇和島市御殿町1-1

TEL：(0895) 25-1111

FAX：(0895) 25-5334

NAN-YO MEDICAL JOURNAL

vol. 1 No. 1

March 1999.

Review

- What's clinical medicine:Evidence based medicine Toshifumi KONDOU (1)

Topics

- Immunological heterogeneity in myasphenia gravis:MG-susceptibility and resistance Masatoshi HAYASHI (3)

- Transanal endoscopic microsurgery Kazuhide IWAKAWA (10)

Original Article

- A case with anti-Lan antibody against high-frequency antigen Kayo UTSUNOMIYA (17)

- Calming effect of intra-fetal sound on a high risk baby crying in the incubator Satomi UTSUNOMIYA (23)

- Eradication therapy of Helicobacter Pylori at our hospital Keiichirou SUZUKI (29)

- A case in which blood purification appeared effective in septic shock due to perforations caused by ulcerative colitis Chizuru YAMASHITA (37)

- Clinical assessment of respiratory syncytial virus infection diagnosed by using RSV detection kit Kohji MANABE (44)

Commentary

- The Useful Internet Kenji NITTA (53)