報告

第90回北海道医学大会総会

常任理事・学術部長　渡邉　直樹

本年は、旭川医科大学の吉田晃敏学長を会頭とし、40分科会が参加して北海道医学大会が開催された。９月18日(土)の総会では、北海道医師会賞ならびに北海道知事賞贈呈式、各科トピックスや国立がん研究センター　嘉山孝正理事長による特別講演「日本の医学教育の問題点と展望」等があった。

今回は、各科トピックスの講師の諸先生にお願いし、寄稿していただいた。

◆各科トピックス

第１席　「消化器がんの分子標的治療」
札幌医科大学内科学第一講座
教授　篠村恭久
座長　旭川医科大学消化器病態外科学
教授　古川博之

第２席　「重症心不全の外科治療―左室形成術、人工心臓、心臓移植―」
北海道大学大学院医学研究科循環器外科学
教授　松居喜郎
座長　札幌医科大学外科学第二講座
教授　樋上哲哉

第３席　「非小細胞性肺癌のN stage－minimal N 2 diseaseの画像的考察－」
旭川医科大学病院放射線部
部長　高橋康二
座長　北海道大学大学院医学研究科放射線医学
教授　白土博樹

第４席　「慢性難治性疼痛にたちむかう」
札幌一条クリニック
院長　後藤康之
座長　北海道医師会
常任理事　渡邉直樹

消化器がんの分子標的治療

札幌医科大学医学部 内科学第一講座
教授　篠村　恭久

篠村教授

はじめに

近年、がんの分子標的治療薬が次々に開発され、実際の臨床に用いられるようになっている。がんの分子標的治療薬は、従来の抗がん剤よりも効果的でかつ副作用が少ない治療薬を目指して、がんの増殖や進展に関係した特定の分子に作用するように創られた薬である。

がんの分子標的治療薬には抗体医薬と低分子阻害薬がある（**表１、２**）。抗体医薬は、細胞外の増殖因子や細胞表面に存在する増殖因子受容体などの分子に対するモノクロナール抗体であり、標的分子に結合してその働きを抑制する。低分子阻害薬は小分子量化合物で、細胞内のチロシンキナーゼ型受容体やシグナル伝達分子に結合して、その働きを抑制する。低分子阻害薬は、その作用機序によりチロシンキナーゼ阻害薬あるいはシグナル伝達阻害薬とも呼ばれる。

消化器がんに用いられる分子標的治療薬には、消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor、GIST)に用いられるイマチニブとスニチニブ、肝細

表１．わが国でがんの標的治療に用いられる抗体医薬

一般名（商品名）	標的分子	適応腫瘍	日本での認可
トラスツズマブ（ハーセプチン）	HER2	乳がん	2001
リツキシマブ（リツキサン）	CD20	悪性リンパ腫	2001
ベバシズマブ（アバスチン）	VEGF	大腸がん 非小細胞肺がん	2007 2009
セツキシマブ（アービタックス）	EGFR	大腸がん	2008
パニツムマブ（ベクティビックス）	EGFR	大腸がん	2010

表２．わが国でがんの標的治療に用いられる低分子阻害薬

一般名（商品名）	標的分子	適応腫瘍	日本での認可
イマチニブ（グリベック）	BCR-ABL KIT, PDGFR	慢性骨髄性白血病	2001
		消化管間質腫瘍GIST	2003
		急性リンパ性白血病	2007
ゲフチニブ（イレッサ）	EGFR	非小細胞肺がん	2002
エルロチニブ（タルセバ）	EGFR	非小細胞肺がん	2007
スニチニブ（スーテント）	VEGFR, FLT3, KIT, PDGFR	腎細胞がん	2008
		消化管間質腫瘍GIST	2008
ソラフェニブ（ネクサバール）	B-Raf, VEGFR KIT, PDGFR	腎細胞がん	2008
		肝細胞がん	2009
ダサチニブ（スプリセル）	BCR-ABL, KIT, PDGFR	慢性骨髄性白血病	2009
		急性リンパ性白血病	2009
ニロチニブ（タシグナ）	BCR-ABL, KIT, PDGFR	慢性骨髄性白血病	2009
ラパチニブ（タイケルブ）	EGFR, HER2	乳がん	2009

胞癌に用いられるソラフェニブ、大腸癌に用いられるベバシズマブとセツキシマブ、パニツムマブがある（**図１**）。がんの分子標的治療薬は、従来の殺細胞性抗がん剤と効果や副作用が異なっている。本稿では、消化器がんの分子標的治療について概説する。

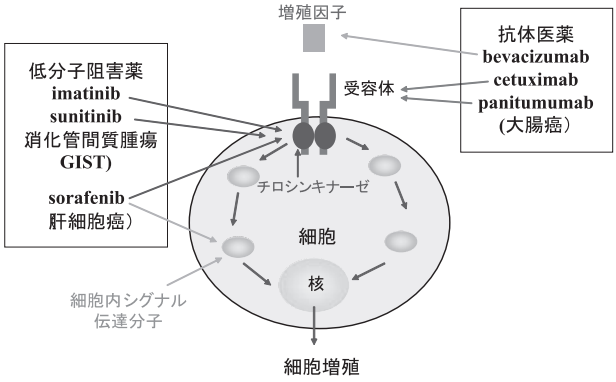


図１．消化器がんの分子標的治療薬の作用部位

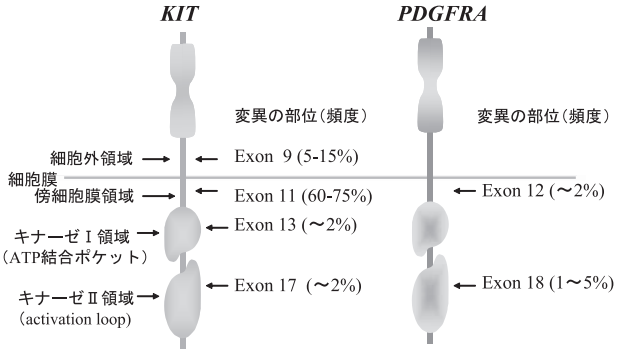
１．GISTの分子標的治療

GISTはおもに消化管の間質から発生する悪性のポテンシャルのある間葉系腫瘍である。私共の研究グループはGISTにKITが発現し、高頻度に遺伝子異常がみられることを明らかにした[1-3]。その後、KITを標的とした治療薬イマチニブがGISTに著効することが示され、固形がんの薬物治療を革新した。

KITは、チロシンキナーゼ型受容体の一種であり、リガンドが結合する細胞外ドメインと細胞膜貫通ドメイン、チロシンキナーゼ部をもつ細胞内ドメインからなる（**図２**）。

KITのリガンドはSCF（stem cell factor、幹細胞因子）であり、正常のKITにリガンドが結合すると２量体が形成され、ATP結合部位にATPが結合することによりチロシンキナーゼが活性化する。その結果、細胞内シグナル伝達系を介して細胞増殖の指令が核内に伝達される。

一方、GISTにみられる異常KIT蛋白は増殖因子の



*KIT*および*PDGFRA*遺伝子の突然変異なし：5～10%

図２．GISTにおけるKITおよびPDGFRA遺伝子変異の頻度

指令がなくても恒常的に活動して、増殖の指令を出し続ける。GISTにおいて*KIT*遺伝子変異は80～90％にみられ、傍細胞膜の変異が60～75％、細胞外領域の変異が５～15％、キナーゼ領域にもまれに変異がみられる[4-6]（**図２**）。

また、*KIT*遺伝子変異を認めないGISTに*KIT*遺伝子を相同性が高い遺伝子である*PDGFRA*（platelet-derived growth factor receptor α、血小板由来増殖因子受容体α）遺伝子の変異が全体の７％程度にみられる。*KIT*および*PDGFRA*遺伝子変異を認めないGISTが全体の５～10％存在する。

GISTの治療の第１選択は外科手術であるが、切除不能のGISTに対してイマチニブが用いられる。イマチニブは、慢性骨髄性白血病にみられるBCR-ABL蛋白の活性を抑制する薬剤として開発された薬剤であるが、BCR-ABL蛋白ばかりでなく、KITおよびPDGFR蛋白にも結合して活性を抑えることからGISTの治療にも用いられるようになった（**図３**）。イマチニブ400mg/日の１日一回の経口投与でGISTに対して優れた抗腫瘍効果を発揮する。

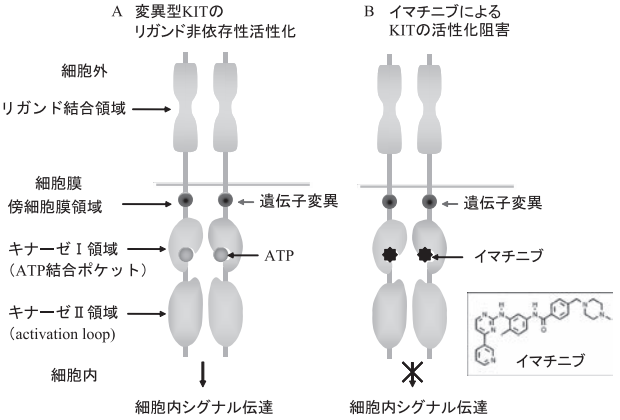


図３．イマチニブは変異型KITのリガンド非依存性活性化を阻害する

イマチニブ導入前ではGISTに有効な抗がん剤はなく、手術不能の再発・転移GIST症例の生存期間中央値は１年未満であったが、イマチニブ登場後、切除不能のGIST症例の生存期間の中央値は約５年と

表３．進行大腸がんに用いられる抗がん剤

	一般名（略語）	代表的な製品名
代謝拮抗薬	フルオロウラシル カペシタビン	5-FU ゼローダ錠
活性型葉酸製剤	レボホリナート (l-LV)	アイソボリン
植物アルカロイド	イリノテカン (CTP-11)	カンプト注 トポテシン
白金製剤	オキサリプラチン (L-OHP)	エルプラット
分子標的治療薬	ベバシズマブ セツキシマブ パニツムマブ	アバスチン アービタックス ベクティビックス

著明に生存期間の延長がみられている。

イマチニブの効果は、*KIT*遺伝子変異の有無および変異部位によって異なることが明らかになっている。*KIT*エクソン11変異例ではイマチニブの効果が高いが、*KIT*エクソン９変異例ではイマチニブの効果がやや劣り、*KIT*および*PDGFRA*遺伝子変異のない野生型例ではイマチニブの効果は非常に低いことが示されている。*KIT*遺伝子変異解析は保険適用となっており、GISTの予後予測あるいはイマチニブの効果予測に役立つ（**表３**）。

イマチニブの主な副作用は吐き気、下痢、浮腫、皮膚炎、好中球減少などがあるが、対症療法により多くはイマチニブの継続が可能である。重大な副作用としては出血、肝機能障害、好中球減少などがあるが頻度はまれである。

イマチニブがよく効いている例でも、長期間投与すると平均約２年で耐性が出現する。この原因の多くはKITのキナーゼ領域に新たに二次的変異が起こることである。

イマチニブが効かないGISTに対してはスニチニブが用いられる（**表１**）。スニチニブはKIT、PDGFR、VEGFR（vascular endothelial growth factor receptor、血管内皮増殖因子）、FLT3（Fms-like tyrosine kinase 3）など複数のキナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害薬である。スニチニブはイマチニブ耐性GIST症例における臨床試験においてGISTの生存期間を有意に延長することが示されている。

スニチニブはイマチニブ耐性のキナーゼⅠ領域（エクソン13、14）のKIT変異例に有効であるが、キナーゼⅡ領域（エクソン17、18）のKIT変異例には無効であることが示されている[7]。今後、キナーゼⅡ領域の変異型KITに有効なチロシンキナーゼ阻害薬など、新規治療薬の開発が必要である。

２．肝細胞癌の分子標的治療

肝細胞癌の治療は、肝切除や、ラジオ波焼灼療法（RFA）など局所治療法、動脈化学塞栓療法が中心であるが、切除不能の肝細胞癌に対してソラフェニブが用いられる。ソラフェニブはRAFやVEGFR、PDGFRに結合してその活性を阻害して、腫瘍細胞の増殖抑制ばかりでなく血管新生を抑制して抗腫瘍効果を発揮する。切除や局所療法の適応とならない高度進行肝細胞癌においてソラフェニブはプラセボに比較して有意に生存期間を延長させることが示されている。

ソラフェニブの副作用としては、リパーゼ上昇、手足症候群、アミラーゼ上昇、発疹、脱毛、下痢、高血圧などがある。重大な副作用としては、手足症候群や出血がある。手足症候群は、手足の負担を軽減する処置や角化治療外用剤などの使用により軽減することが可能である。肝機能の低下した症例では、慎重投与が必要である。ソラフェニブの効果を予測する分子マーカーは未だ明らかになっていない。

３．大腸癌の分子標的治療

大腸癌は、近年、わが国において男女とも年々増加している。大腸癌の治療の基本が外科切除あるいは内視鏡治療であるが、切除不能の大腸癌に対しては薬物治療が行われる。

大腸癌の薬物治療は、消化器がんの中では進歩しており、複数の抗がん剤が開発されている（**表３**）。5FUとレボホリナート、イリノテカンを組み合わせたFOLFILI療法が開発され、その後、5-FUとレボホリナート、オキサリプラチンを組み合わせたFOLFOX療法が登場し、生存期間が延長している。さらに、分子標的治療薬ベバシズマブとセツキシマブ、パニツムマブが開発され、FOLFILI療法、FOLFOX療法と併用することにより、さらに生存期間が延長している。

ベバシズマブは、VEGFに対するモノクロナール抗体であり、癌細胞が産生するVEGFに結合して血管新生を抑制する。ベバシズマブは２週間に１回程度静脈投与するが、単独では効果が弱いため従来の抗がん剤と併用が必要である。

ベバシズマブの副作用の頻度は少ないが、高血圧、出血、静脈血栓など血管系の副作用があるため、投与前に脳転移の有無、消化管穿孔のリスク（胃潰瘍、憩室など）、手術後の期間、高血圧、動脈硬化症の既往、静脈血栓症の既往、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の使用などを考慮する必要がある。

セツキシマブとパニツムマブはEGFR（epidermal growth factor receptor、上皮細胞増殖因子受容体）に対するモノクロナール抗体であり、EGFRに結合して抗がん作用を発揮する。大腸癌では、細胞増殖を指令するEGF系増殖因子が過剰に分泌されて、大腸癌細胞の表面に存在するEGFRに結合して増殖の指令が核内に伝達される。セツキシマブとパニツムマブはEGFRに結合することにより、この経路を遮断して抗腫瘍効果を発揮する。

大腸癌の30～40％に*KRAS*遺伝子変異を認められ、セツキシマブとパニツムマブは*KRAS*遺伝子変

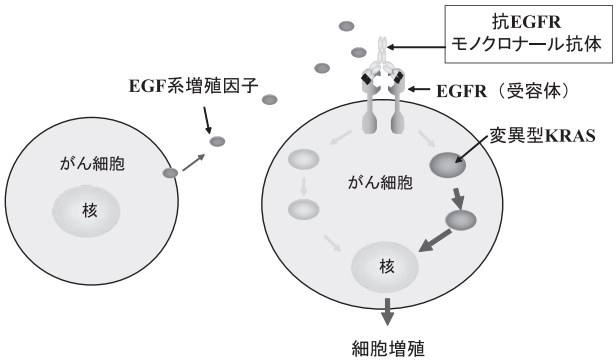


図４．抗EGFRモノクロナール抗体は変異型KRASをもつ大腸癌には無効である

異のある大腸癌では無効であることが示されている。*KRAS*遺伝子変異により産生される変異型KRAS蛋白は下流にシグナルを伝達するためにEGFRの活性化が抑制されても効果を発揮しない（**図４**）。したがって、投与前に*KRAS*遺伝子変異を解析し、変異のない大腸癌症例にセツキシマブあるいはパニツムマブを投与する。

セツキシマブおよびパニツムマブの副作用は、ざ瘡、発疹、食欲不振、皮膚乾燥、爪囲炎、下痢、口内炎、低マグネシウム血症などである。重大な副作用はまれであるがアナフィラキシーショックや間質性肺炎があり、注意が必要である。皮膚症状に対しては､外用剤の使用により症状の軽減が可能である。セツキシマブ有効例において、12～18ヵ月後には無効になる。二次耐性のメカニズムは未だ解明されていない。

大腸癌細胞は、EGFR以外にも、IGF-IR（insulin-like growth factor-I receptor、Ⅰ型インスリン様増殖因子受容体）やc-METなどの増殖因子の受容体も発現しており、私共の教室を含め多施設でこれら受容体を標的とした治療法の開発が行われている[8､9]。

おわりに

分子標的治療薬が臨床に登場して、消化器がんの薬物療法の成績が向上している。分子標的治療薬の副作用は個々の薬剤で異なっているが、適切に対処することにより薬剤の継続が可能な副作用が多い。分子標的治療薬は遺伝子異常のタイプにより効果が異なることが示されており、今後、投与前にがんの遺伝子異常を解析して効果を予測し分子標的治療薬を選択する、個別化治療が発達すると考えられる。

文　献

1．Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998; 279: 577-580.

2．Nakahara M, Isozaki K, Hirota S, Miyagawa J, Taniguchi M, Nishida T, Kanayama S, Kitamura Y, Shinomura Y, Matsuzawa Y: A novel gain-of-function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumor. Gastroenterology 1998; 115: 1090-1095.

3．Shinomura Y, Kinoshita K, Tsutsui S, Hirota S. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of gastrointestinal stromal tumors. J Gastroenterol 2005; 40 : 775-780.

4．Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, Van den Abbeele AD, Druker BJ, Kiese B, Eisenberg B, Roberts PJ, Singer S, Fletcher CD, Silberman S, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol. 2003, 21:4342-4349.

5．Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, Blay JY, Leyvraz S, Stul M, Casali PG, Zalcberg J, Verweij J, Van Glabbeke M, Hagemeijer A, Judson I; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; Italian Sarcoma Group; Australasian GastroIntestinal Trials Group. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. Eur J Cancer. 2006; 42:1093-103.

6．Heinrich, M. C. et al Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD, Ryan CW, von Mehren M, Blanke CD, Rankin C, Benjamin RS, Bramwell VH, Demetri GD, Bertagnolli MM, Fletcher JA. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. J Clin Oncol. 2008; 26:5360-7.

7．Gajiwala KS, Wu JC, Christensen J, Deshmukh GD, Diehl W, DiNitto JP, English JM, Greig MJ, He YA, Jacques SL, Lunney EA, McTigue M, Molina D, Quenzer T, Wells PA, Yu X, Zhang Y, Zou A, Emmett MR, Marshall AG, Zhang HM, Demetri GD. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib

in gastrointestinal stromal tumor patients. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 1542-1547.
8. Adachi Y, Li R, Yamamoto H, Min Y, Piao W, Wang Y, Imsumran A, Li H, Arimura Y, Lee CT, Imai K, Carbone DP, Shinomura Y. Insulin-like growth factor-I receptor blockade reduces the invasiveness of gastrointestinal cancers via blocking production of matrilysin. Carcinogenesis. 2009; 30:1305-1313.
9. Wang Y, Adachi Y, Imsumran A, Yamamoto H, Piao W, Li H, Ii M, Arimura Y, Park MY, Kim D, Lee CT, Carbone DP, Imai K, Shinomura Y. Targeting for insulin-like growth factor-I receptor with short hairpin RNA for human digestive/gastrointestinal cancers. J Gastroenterol. 2010; 45:159-170.

重症心不全の外科治療
－左室形成術、人工心臓、心臓移植－

北海道大学大学院 医学研究科 循環器外科
教授 松居 喜郎

松居教授

はじめに

難治性心不全に対する外科治療は、進化した内科的治療に抵抗性の、極めて難治性の重症低心機能例が対象となる。おもな疾患群である心筋症は心筋の疾患であり、合併する機能性僧帽弁逆流に対する手術や、左室形成術などの外科治療は、健常心筋の残存の程度により手術成績が依存し、その効果に限界はあるが、術後著明な改善を長期に示す例も多くみられ、手術適応や術式の検討が重要であると思われる。

最近冠動脈バイパス術単独群と左室形成合併手術群を比較した多施設無作為試験(Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH trial)) が行われ、冠動脈バイパス術単独と比較して左室形成術併施が無効であるという結論が報告された[1]。この報告に対して、術前の対象症例の左室容積が比較的小さいこと、左室縮小率が小さいこと、多くの施設が含まれ手術の均等性が不確実であることなど批判が多く、さらなる検討が必要であると考えられる。

一方、人工心臓の進歩も著しい。現在保険適応で実際に使用可能なのは東洋紡製体外式人工心臓であるが、血栓、感染などの問題から、移植後生存率は１年で50%、２年で30%程度との報告もあり必ずしも良好でない。しかも体外式であることから入院生活を余儀なくされ、社会的QOLは極めて悪い。そのため植え込み型人工心臓が開発され、本邦開発を含め数種類のデバイスが本邦での治験を終了し、本年度にも認可される方向であるとされている。現在まで、その成績は極めて良好であり、遠隔期成績を期待したい。

以上のような外科治療にも抵抗性の重症心不全症例に対しては、心臓移植が唯一の最終手段である。国際レジストリーで年間3,000例強の心臓移植がなされ生存率は５年で75%、10年で50%程度であり、術前状態を考慮すると良好である。本邦では2010年６月現在で69例の移植が行われたにすぎないが、10年生存率95%と極めて成績は良好である。2010年７月17日、脳死改正法案が施行され８月、９月で13例のドナー数が増加し10例の脳死心臓移植が施行されたが、今後、心臓移植数が増えるかについては予測しがたい。

現在心臓移植待機患者数は全国で169名(2010年５月）であり、平均２年をこえる待機期間を耐えている。何とか北海道地区でも心臓移植を根付かせる必要があり、北海道大学病院チームは、全国９施設の心臓移植施行施設のひとつに認定され、現在万全の準備を行っている。

１．種々の左室形成術（図１）

１．左室瘤に対する左室形成術

左室形成術は心筋梗塞後左室瘤に対する切除術式として開発されてきた。左室瘤切除術の術式としての基本であるlinear aneurysmectomyは、dyskinesisの大部分が左室自由壁に限局している場合に用いられる。しかし前下行枝領域の心筋梗塞では中隔も瘢痕化していることが多く、その対策としてendoventricular patch repairがJatene[2]、Dor[3]、Cooley[4]によりほぼ同時期に報告された。

２．虚血性心筋症（ischemic cardiomyopathy、ICM）に対する左室形成術

前述のように、左室形成術は心筋梗塞後瘢痕部を切除あるいは左室内腔からの排除（exclusion）することを目的に、左室瘤に対する切除術式として開発されてきた。ICMは左室瘤と異なり、虚血により

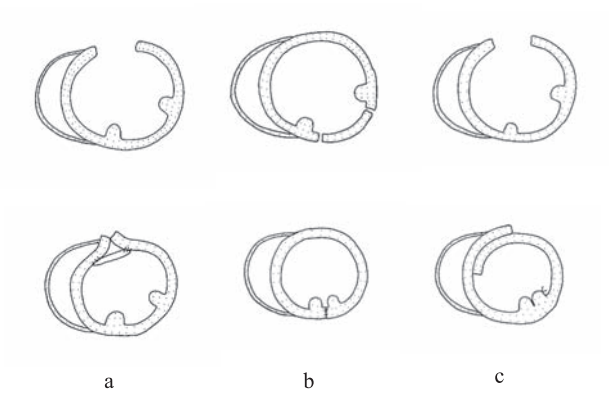


図１　Dor手術、Batista 手術、Overlapping型左室形成術のシェーマ

a:Dor手術:パッチにより前壁―中隔部で左室縮小を行う。基本的にはCooley手術、SAVE手術と同じコンセプト

b:Batista手術:側壁を広範に切除し直接閉鎖

c:Overlapping型左室形成術:前壁を切開するが心筋切除は行わず、心尖部を中心に巻き込む形をとる。症例により(原則乳頭筋間距離〉3 cm)前後乳頭筋接合術も施行する。図はNIDCMに対する術式

広範囲にわたるakinesis領域を有し拡張型心筋症様所見を呈する症例をさすが、その境界は明確ではない。Dor手術はこのようなICMに対しても有効であると報告されている[5]。

Dor手術は優れた術式であるが、術後心形態が球型を呈することがあり、心筋の収縮効率の低下や、遠隔期での僧帽弁逆流増悪がみられるとされる[6]。このことから心室形態を保つため、Isomura, Sumaらは楕円形のパッチを縦方向に用いるseptal anterior ventricular exclusion (SAVE)法を開発し、良好な成績を報告している[7]。

われわれのoverlapping型左室形成術(overlapping ventriculoplasty、OLVP) は、後述する非虚血性心筋症 (non-ischemic dilated cardiomyopathy、NIDCM)に対して開発された方法であるが、ICMにも応用している。主に前壁中隔梗塞病変をもつ症例にseptal exclusionをパッチを用いず直接閉鎖するが、独自の心室サイザーを用い心室形態が楕円となるように形成する。NIDCMに対する手術と異なり、瘢痕中隔は左室縫合部を覆い止血の目的で用い、前壁を広く覆う形態をとらない[8]。

３．非虚血性心筋症 (non - ischemic dilated cardiomyopathy、NIDCM)に対する左室形成術

1996年、Batistaらが左室縮小手術としてpartial left ventriculotomyを報告して以来[9]、多くの追試が行われているが、成績が不良であったことから欧米では否定的な意見が多い[10]。Isomura、SumaらはNIDCM症例でも病変の局在が存在することに注目し、特に側壁病変ではBatista手術、また前壁中隔病変ではSeptal anterior ventricular exclusion (SAVE) 手術を開発し応用している[11]。

われわれは左心室を切除せず心尖部を二重に巻き込む形態とするOLVPを開発しNIDCM症例に応用した[12]。さらに遠隔期の僧帽弁逆流などに対する術式として乳頭筋接合術 (papillary muscles approximation、PMA) を施行し、両者の組み合わせを症例に応じ応用している[13] (**図２**)。

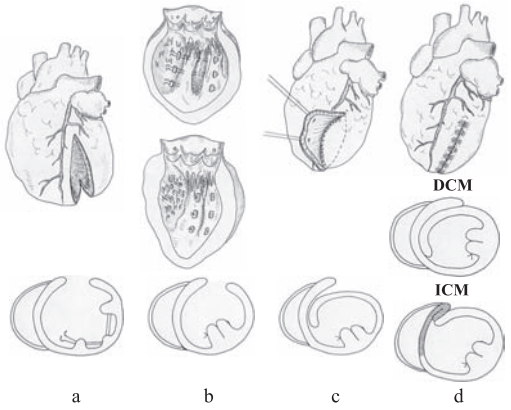


図２　Overlapping型左室形成術と乳頭筋接合術(PMA)

a:左前下行枝に沿って左室切開し、前後乳頭筋にプレジェット付マットレス縫合をおく。

b:乳頭筋は腱索付着部から心尖部まで接合する。

c:左室自由壁側断端をサイザーを用いて心室を楕円形化しつつ心室中隔に縫着する。

d:中隔側断端を左室自由壁に覆うように縫着する。NIDCMでは中段のように左室自由壁を広く覆うが、ICMではcでの縫合線を補強する形で覆う。

２．左室形成術のコンセプト

１．左室容積縮小

左室縮小手術のコンセプトはLaplaceの定理により説明される。すなわち壁応力は内径に比例し、壁厚に反比例することから、心筋切除による内径縮小による壁応力低下により心筋酸素消費量が低下する。

２．心筋線維走行のらせん構造

Torrent-Guasp、Buckbergらは心筋線維の走行の観点から楕円体の有利性を強調している[14]。一定の心筋収縮において心室は楕円形状がこの駆出流入の効率を最も高める形であり、リモデリングにより球体に近づくと効率は低下する。Newtonの物理定理からも楕円体の有効性が証明される。この考えに基づけば、左室形成においては左室容積の減少だけでなく、同時に形態を可能な限り楕円体にすることが心機能改善に重要である。

3．拡大心における僧帽弁逆流(mitral regurgitation、MR)

a) 機能性僧帽弁逆流（Functional MR、FMR）の成因と対策

左室のリモデリングは虚血性、非虚血性心筋症にかかわらず僧帽弁逆流を引き起こし、予後の重要な増悪因子となる。特に虚血性僧帽弁逆流(ischemic MR、IMR)では運動により誘発される逆流程度が予後に関係があり、必ずしも安静時逆流程度と一致しないとされるため、重症心不全治療においては程度にかかわらず積極的治療を考慮すべきと考える[15]。

左室拡大により前後乳頭筋は側方に偏位し乳頭筋付着部間の距離が広がり、さらに後壁の拡張により後方かつ心尖方向に牽引される。その結果、弁尖のtetheringが生じ、心尖側へ偏位するのがFMRの主な成因である[16]。すなわち弁下構造に対するアプローチを行わなければFMRの根本治療にはなりえない。Bollingらは僧帽弁輪過縫縮（reduction mitral annuloplasty、RMAP）を提唱したが[17]、逆流再発が多く報告され、後尖弁輪の前方偏位がtetheringを悪化させることがその主な原因と考えられている。また最近では過縫縮に伴う術後の機能的僧帽弁狭窄が報告され[18]、症状との関連が強いとする報告もある。

b) 僧帽弁形成術と僧帽弁置換術

僧帽弁形成術のほうが弁置換術よりも手術後の早期および遠隔期成績とも優れているとの報告が多いが、同等であるとする報告もある[19]。特に心機能低下の著しい例では腱索を切断することは心機能低下につながる可能性がある。

c) FMRに対する種々の形成術の工夫(**図３**)

①弁尖接合部へのアプローチ

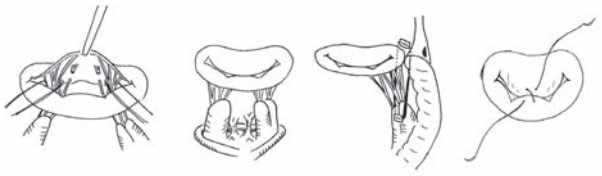
RMAPに加え、さらにcoaptation zoneの拡大をめざし、chordal cutting法[20]、弁尖延長法、弁輪形態に変形を加えたring、Edge-to-edge repairなどが応用されている。しかし僧帽弁複合体に対する本質的治療ではなく、遠隔期のMR再発あるいは心機能低下が懸念される。

② 乳頭筋へのアプローチ

乳頭筋偏位是正を目的としてpapillary muscles sling[21]、後乳頭筋relocation[22]などが行われている)。われわれは乳頭筋接合術（papillary muscles approximation、PMA）をOLVPと同時にあるいは単独で施行している[8)12)]。OLVPとの併用例では、心尖部の容積縮小効果に加え、より楕円体の左室形態形成が得られる利点がある。

③ 最近のわれわれの僧帽弁複合体形成術

PMAにより僧帽弁へのtethering改善効果は良好となったが、長期を考慮した場合、心臓の再拡大に伴い後壁の伸展によりtetheringは増悪することが懸念される。そこでわれわれは最近PMA後乳頭筋腱索付着部にEPTFE糸（CV４）をかけ、後尖あるいは前尖弁輪部中央を通し、さらに人工弁輪を通し水テストで前尖、後尖の接合部が弁輪平面と同等になるまで乳頭筋を引き上げる術式（papillary muscles suspension、PMS）を追加しており良好な中期成績を得ている[13]（**図４**）。



a　b　c　d

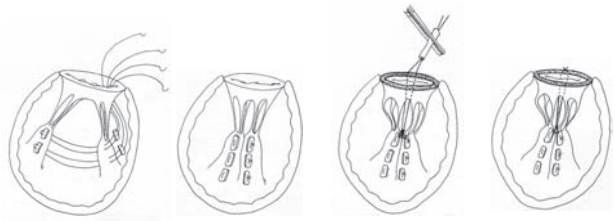
図３　機能性僧帽弁逆流に対する種々の術式

a：chordal cutting法：tetheringを生じているstrud chordaeを両側あるいは片側切断する。

b：papillary muscles sling：広がっている両側乳頭筋基部をEPTFE tubeで収束する。

c：後乳頭筋relocation：後乳頭筋頭をP３の弁輪にEPTFE糸で吊り上げる。

d：Edge-to-edge repair：前後弁尖中央部を縫合しdouble orificeとする。



a　b　c　d

図４　乳頭筋接合術、乳頭筋吊り上げ術

a：経僧帽弁、経大動脈弁あるいは経心室切開で前後乳頭筋にプレジェット付マットレス縫合を行う。

b：乳頭筋接合術(PMA)完成。

c：腱索付着部にEPTFE（CV4）糸を縫合し前尖（あるいは後尖）弁輪中央部を通し、さらに人工弁輪を通したのちsnareにて把持する。

d：水テストでやや心房側に弁腹が突出する位置でEPTFE糸を結紮し、乳頭筋吊り上げ術完成。

3．現時点での左室形成術の成績と評価

1．2006年度版ACC/AHA虚血性僧帽弁逆流(IMR)に対する治療指針[23]

mildからmoderate IMRを合併する症例に対するCABG単独では、特に一過性の逆流を呈する選択された症例のみIMRの改善が得られるが、多くは同時僧帽弁輪形成術が望ましいとされる。Severe IMRでは、急性期では手術療法が有効であることは当然であるが、慢性期ではどのような手術法が最善であるかは定まっておらず、人工弁輪による弁輪縫縮が

多くの症例では選択される。

2．2009年度版ACC/AHAの成人慢性心不全の診断と治療指針[24]

繰り返す末期心不全状態での二次的僧帽弁逆流に対する僧帽弁形成あるいは置換術は確立された治療法とされていない。また左室縮小手術としてのpartial left ventriculotomy（Batista手 術）は、心不全を繰り返す末期の非虚血性心筋症に対して短期成績が不良で、長期的にも臨床的改善が得られないとされ推奨されずclass IIIである。現時点では虚血性心筋症に対するさまざまな左室形成術の意義は確立されておらず、少なくとも"rescue therapy"にはならないとされている。

3．循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2004-2005年度合同研究報告）[25]

心筋梗塞後の左室リモデリングによる低左心機能症例に対するCABGに加えた左室形成術はClass IIa (evidence level B)であるが、多領域にわたる心筋梗塞後の高度低左心機能症例に対するCABG および左室形成術はclass IIb (evidence level C)とされている。

4．STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart failure)

最近Jonesらは多施設共同前向き研究で、低心機能を有する虚血性心筋症例に対する、CABG単独群とDor手術による左室形成合併施行例を比較し、5年間の追跡で両者に有意差はなく左室形成の意義を疑問視した[1]。しかしこの研究は対象心臓が比較的小さく、容量減少率も平均19％と従来の報告に比べ少なく、最も効果が期待できるより拡張した心臓に対するより縮小率の大きな手術の効果については不明である[26]。またそもそも難治性心不全患者に対する治療が無作為前向き比較研究で可能かどうかについても問題が残る。

おわりに

左室形成術は、適応、さまざまな術式の比較評価、長期予後などいまだ検討の余地が多く残されているが、著明な低心機能例でも術後症状が改善することが多く経験され、心拡大、特に球形の左室拡張を伴ったMRを呈するNIDCMあるいはICMに対して、左室の容積減少、機能・形態の改善が得られることから、少なくとも植え込み型人工心臓、心臓移植の前段階の重症心不全に対する有効な外科的アプローチと考えられる。

文　献

1）Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al : Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. N Engl J Med 23;360:1705-1717, 2009.

2）Cooley DA, Henly WS, Amad KH, et al: Ventricular aneurysm following myocardial infarction: results of surgical treatment. Ann Surg. 150:595-612, 1959.

3）Dor V, Saab M, Coste P, et al: Left ventricular aneurysm: a new surgical approach. Thorac Cardiovasc Surg. 37:11-19, 1989.

4）Cooley DA:Ventricular endoaneurysmorrhaphy : a simplified repair for extensive postinfarction aneurysm.. J Card Surg 4:200-205, 1989.

5）Dor V, Sabatier M, Di Donato M, et al: Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. J Thorac Cardiovasc Surg 116:50-59, 1998.

6）Di Donato M, Sabatier M, Dor V, et al: Effects of the Dor procedure on left ventricular dimension and shape and geometric correlates of mitral regurgitation one year after surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 121: 91-96, 2001.

7）Isomura T, Horii T, Suma H, et al : Septal anterior ventricular exclusion operation (Pacopexy)for ischemic dilated cardiomyopathy: treat form not disease. Eur J Cardio-thoac Surg 29S1:S245-250, 2006.

8）Matsui Y, Fukada Y, Suto Y, et al : Overlapping cardiac volume reduction operation. J Thorac Cardiovasc Surg 124: 395-397, 2002.

9）Batista RJ, Santos JL, Takeshita N, et al : Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function. J Card Surg 11:96-97, 1996.

10）McCarthy PM, Starling RC, Wong J, et al : Early results with partial left ventriculectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 114;755-765, 1997.

11）Isomura T, Suma H, Horii T, et al: Partial left ventriculectomy, ventriculolasty or valvular surgery for idiopathic dilated cardiomyopathy - the role of intra-operative echocardiography. Eur J Cardio-thoac Surg 17:239-245, 2000.

12）Matsui Y, Fukada Y, Naito Y, et al : Integrated overlapping ventriculoplasty combined with papillary muscle placation for severely dilated heart failure. J Thorac Cardiovasc Surg 127: 1221-1223, 2004.

13）Matsui Y：Overlapping left ventricular restoration. Surgical treatment for congestive heart failure 2009 overview. Circ J. 73SupplA: A13-A18, 2009.

14) Buckberg GD, Coghlan HC, Torrent-Guasp F :The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. VI. Geometric concepts of heart failure and use for structural correction. Semin Thorac Cardiovasc Surg 13: 386-401, 2001.
15) Lancelloti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, et al : Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. Circulation 108:1713-1717, 2003.
16) Otuiji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, et al: Insights from three-dimentional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation. Direct in vivo demonstration of alterd leaflet tethering geometry. Circulation 96: 1999-2008, 1997.
17) Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, et al: Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg 115: 381-386, 1998.
18) Magne J, Sénéchal M, Mathieu P, et al: Restrictive annuloplasty for ischemic mitral regurgitation may induce functional mitral stenosis. J Am Coll Cardiol 51:1692-1701, 2008.
19) Magne J, Girerd N, Sénéchal M, et al: Mitral repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation: comparison of short-term and long-term survival. Circulation. 15;120(11 Suppl):S104-11, 2009.
20) Borger MA, Murphy PM, Alam A, et al.: Initial results of the chordal-cutting operation for ischemic mitral regurgitation. 133:1483-1492, 2007.
21) Hvass U, Tapia M, Baron F, et al:Papillary muscle sling: a new functional approach to mitral repair in patients with ischemic left ventricular dysfunction and functional mitral regurgitation. Ann Thorac Surg 75: 809-811, 2003.
22) Kron IL, Green GR, Cope JT: Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. Ann Thorac Surg 74: 600-601, 2002 .
23) ACC/AHA 2006 guideline for the management of patients with valvular heart disease. Circulation 114:e84-e231、2006
24) 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management if heart failure in adults. Circulation 119:e391-e479、2009
25) 虚血性心疾患に対するバイパスグラフトと手術術式の選択ガイドライン、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2005－2005年度合同研究班報告）Cir J 70(suppl IV):1564, 2006
26) Buckberg GD, Athanasuleas CL. The STICH trial: misguided conclusions. J Thorac Cardiovasc Surg 138:1060-1064, 2009

非小細胞性肺癌のN stage
-minimal N２ diseaseの画像的考察-

旭川医科大学病院 放射線部
部長 高橋 康二

高橋部長

要旨

非小細胞性肺癌N２群の予後は一般的に不良であるも、肺門リンパ節転移を伴わない縦隔リンパ節転移と定義されるskip転移例では、単一縦隔リンパ節部位への転移が多くその予後は良好である。各肺葉により最初に到達する縦隔リンパ節は異なり、本稿では肺葉から縦隔へのリンパ経路を評価するため、非小細胞性肺癌N２群の根治切除例におけるリンパ節転移の分布、肺ヒストプラズマ症初感染群の分布、肺葉と縦隔を連続する解剖学的構造について画像所見をもとに概説する。

はじめに

非小細胞性肺癌の臨床病期において、リンパ節転移を示すN因子は重要な予後因子であり、治療方針の決定においても重要である[1)]。特に同側の縦隔リンパ節に転移のおよぶN２では、根治切除術の結果もさまざまであり、手術適応や切除術の際のリンパ節郭清の範囲などをはじめ、一定のコンセンサスはまだない。N２群の難しさの理由として、N２群が単一のグループではなくさまざまな進行度群を含ん

でいること、現在のN因子の決定に肺癌原発巣の部位が考慮されていないこと等がある。また、各肺葉から縦隔へのリンパ経路はいまだ完全には解明されておらず、肺癌の正確なN因子を評価するためにも、リンパ経路の理解は不可欠である。

本稿では、肺葉から縦隔へのリンパ経路に関して、非小細胞性肺癌N２群根治切除例におけるリンパ節転移の分布と肺ヒストプラズマ症初感染群の分布から考察し、次に肺上葉と縦隔を連続する解剖学的構造についてCT画像所見からの検討結果を述べる。

１．非小細胞性肺癌N２群根治切除例におけるリンパ節転移の分布

非小細胞性肺癌N２群の根治切除術の予後はさまざまであり、縦隔リンパ節転移の分布がその予後に大きく影響することが多数の論文により示されている[2-9]。N２群の中でも良好な予後を示す群として、単一縦隔リンパ節部位への転移例や肺門リンパ節転移を伴わない縦隔リンパ節転移と定義されるskip転移例があり、34～48％の５年生存率が得られている。一方、予後不良な転移パターンとして、複数の縦隔リンパ節部位への転移例、肺上葉から下部縦隔リンパ節への転移や肺下葉から上部縦隔リンパ節への転移などがあり、５年生存率も20％に達していない。

肺癌原発巣の部位を考慮した場合には、各肺葉から最初に到達すると思われる縦隔リンパ節が“minimal N２”として報告されており、右上葉肺癌の同側気管傍リンパ節転移、左上葉肺癌の大動脈下リンパ節転移、両側下葉肺癌の肺靭帯リンパ節転移では、予後が良好であり、また肺門リンパ節転移を伴わないskip転移の多いことが知られている。

２．肺ヒストプラズマ症初感染群のCT画像評価

肺ヒストプラズマ症は中部・東部北アメリカに流行する経気道真菌感染症であり、初感染例の90％で、肺の単発病変と局所の肺門・縦隔リンパ節浸潤を認める。健常者では、ヒストプラズマ症の肺とリンパ節病変はともに自然治癒し石灰化巣となるため[10]、CT画像において両病変の同定が可能となる（**図１**）。従って、肺病巣と浸潤された肺門・縦隔リンパ節の分布より、各肺葉から縦隔への生理的なリンパ経路を評価することが可能となる。われわれは400例の肺ヒストプラズマ症初感染群のCT画像を解析し、各肺葉のリンパ経路を評価した[11]。

右上葉においては、右気管傍リンパ節が最も高頻度に浸潤され、肺門を介さないskip浸潤がみられた（**図２**）。右中葉からは、肺門リンパ節を介して右気管傍リンパ節と気管分岐リンパ節への浸潤がみられた。右下葉では、肺門を介する気管分岐、右気管傍

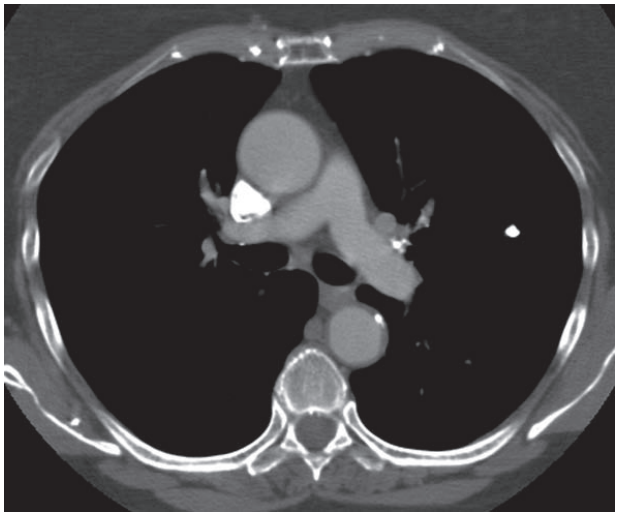


図１．肺ヒストプラズマ初感染群
左肺上葉に肺病変の石灰化があり、左肺門に石灰化リンパ節を認める。上大静脈内の高吸収は造影剤をみている。

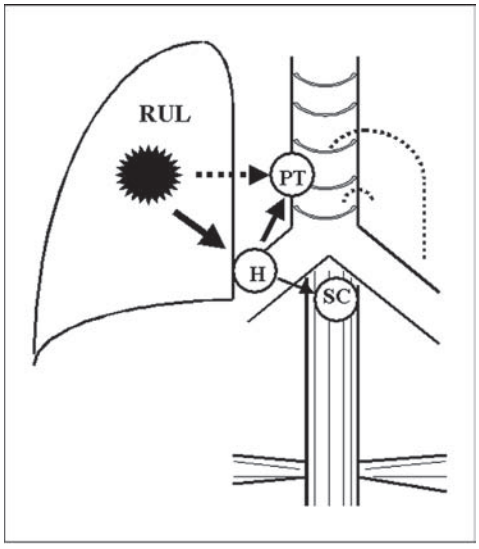


図２．右肺上葉から縦隔への主なリンパ経路
右上葉病変からは、気管傍リンパ節（PT）浸潤の頻度が最も多く、肺門（H）を介するルートと直接縦隔へ到達するルート（点線）がある。

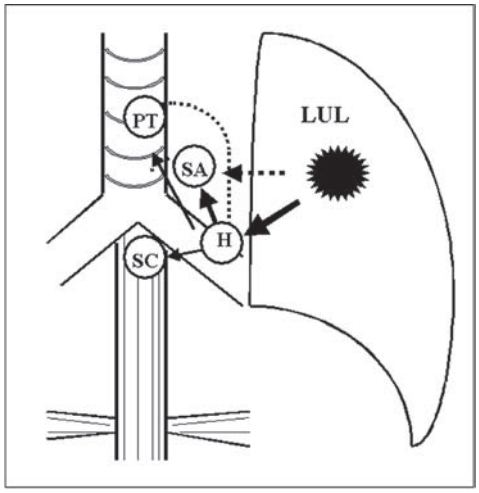


図３．左肺上葉から縦隔への主なリンパ経路
左上葉からは、大動脈下リンパ節（SA）浸潤の頻度が最も多く、肺門（H）を介するルートと直接縦隔へ到達するルート（点線）がある。

リンパ節への浸潤が高頻度にみられ、頻度は少ないも肺靭帯リンパ節へのskip浸潤もみられた。左上葉では、大動脈下リンパ節への浸潤が最も多く、skip浸潤もみられた（**図３**）。左下葉からは、肺門を介する気管分岐部リンパ節浸潤と肺門を介さない肺靭帯リンパ節浸潤が多くみられた。

肺ヒストプラズマ初感染群による各肺葉から縦隔へのリンパ節浸潤パターンは、非小細胞性肺癌Ｎ２群の転移分布と、skip転移の好発部位を含めてほぼ一致していた。肺癌のminimalＮ２と考えられている縦隔リンパ節は、感染症においても各肺葉から最初に浸潤される部位であり、一部は肺門を介さないskip浸潤であった。肺癌と感染症が同様なパターンを示すことからも、生理的なリンパ経路に沿って癌の転移が生じているものと考えられた。

３．肺葉と縦隔を結ぶ構造

skip転移の機序としては、肺葉から縦隔への直接経路の存在が従来考えられており、下葉においては肺靭帯が経路となっている。一方、上葉においては肺門以外の肺と縦隔を結ぶ連続構造は確認されていない。われわれは、健常者のCTで肺内静脈と縦隔との間にしばしばみられる隔壁構造（以下、静脈隔壁）と、気胸の際に肺と縦隔との間の胸膜腔を横断する索状構造に注目して、高空間分解能CT画像を評価検討した[12]。

60例の健常肺にける高空間分解能CTによる評価で、肺区域静脈と縦隔との間の隔壁構造は、右側ではｖ１の93％、ｖ３の32％、ｖ５の68％に、左側ではｖ１＋２の85％、ｖ３の60％、ｖ４の52％、ｖ５の88％にみられた。この隔壁構造が肺と縦隔とを直接つないでいることを示唆する所見として、縦隔脂肪が隔壁内へ進展し肺内静脈まで連続することがあり、同所見は、両側ともｖ３とｖ５に多く、20～40％の頻度でみられた（**図４**）。発生学的には、胎生期に肺内静脈は叢状の血管により大循環系静脈と連続しており、その後上下肺静脈の発達とともに叢状の血管は退縮する。われわれの観察した静脈隔壁は、退縮した叢状血管の遺残をみている可能性が考えられた。

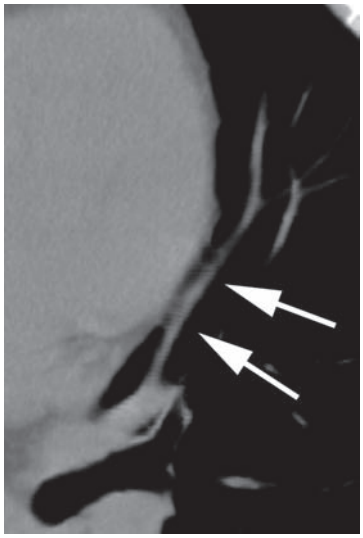


図４. 左舌区の静脈隔壁
左Ｖ５の末梢部分に縦隔脂肪が連続している（矢印）.

気胸の際に虚脱した肺と縦隔の間に索状構造を認めることがあり、われわれは前述した静脈隔壁の一部をみていると推測した。62例の気胸患者（右気胸39、左気胸26）のCT 画像において、右側で44％、左側で38％の頻度で胸膜腔を横断する索状構造がみられた。右側ではＳ３と前縦隔、Ｓ５と心右縁との間に、左側ではＳ１＋２と大動脈下、Ｓ５と心左縁との間に、高頻度に索状構造がみられた（**図５**）。

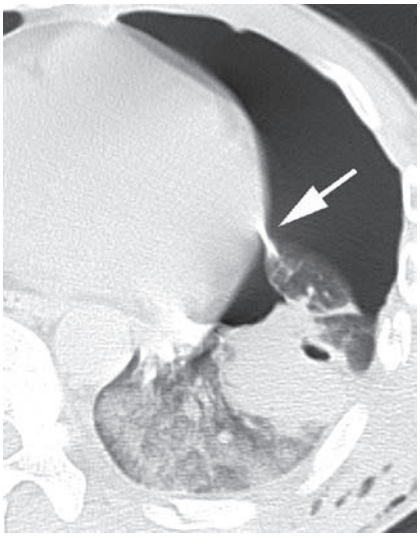


図５. 左気胸の索状構造
左舌区Ｓ５と心左縁との間に、胸膜腔を横断する索状構造を認める（矢印）。

静脈隔壁内への縦隔脂肪の進展と気胸の胸膜腔に認める索状構造の位置は、ほぼ一致しており、同一の解剖構造を見ていると考えられ、肺と縦隔とを連続する構造であることが示唆された。

まとめ

非小細胞性肺癌Ｎ２群のリンパ節転移の分布と肺ヒストプラズマ症初感染群の分布から、右上葉病巣にとって右気管傍リンパ節が、左上葉病巣にとって大動脈下リンパ節が、両側下葉病巣にとって肺靭帯リンパ節が最初に到達する縦隔リンパ節であり、一部は肺門を介さない進展によると考えられた。肺下葉は肺靭帯を介して縦隔へ連続しており、上葉においては静脈隔壁が縦隔と肺葉を連続している構造と考えられ、skip浸潤の経路である可能性が示唆された。肺葉と縦隔を連続する直接ルートを介する縦隔リンパ節転移が, 非小細胞性肺癌Ｎ２の予後良好群である、minimalＮ２となっていると考える。

文　献

1. Okada M, Sakamoto T, Yuki T, Mimura T, Nitanda H, Miyoshi K, Tsubota N. Border between N1 and N2 stations in lung carcinoma: Lessons from lymph node metastatic patterns of lower lobe tumors. J Thorac Cradiovas Surg 2005; 129: 825-830.
2. Casali C, Stefan A, Natali P, Rossi G, Morandi U. Prognostic factors in surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of patterns of mediastinal lymph nodes metastases. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28: 33-38.
3. Keller SM, Vangel MG, Wagner H, Schiller JH, Herskovic A, Komaki R, Marks RS, Perry MC, Livingston RB, Johnson DH. Prolonged survival in patients with resected non-small cell lung cancer and single level N2 disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128: 130-137.
4. Misthos P, Sepsas E, Martini N, Kokotsakis J, Slottis I, Lioulias A. The significance of one-station N2 disease in the prognosis of patients with nonsmall-cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2008; 86: 1626-1631.
5. Yoshino I, Yokoyama H, Yano T, Ueda T, Takai E, Mizutani K, Asoh H, Ichinose Y. Skip metastasis to the mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1996; 62: 1021-1025.
6. Gawrychowski J, Gabriel A, Lackowska B. Heterogeneity of stage IIIA non-small cell lung cancers (NSCLC) and evaluation of late results of surgical treatment. Eur J Surg Oncol 2003; 29: 178-184.
7. Riquet M, Assouad J, BaganP, Foucault C, Barthes FLP, Dujon A, DanelC. Skip mediastinal lymph node metastasis and lung cancer: A particular N2 subgroup with a better prognosis. Ann Thorac Surg 2005; 79: 225-233.
8. Fukui T, Mori S, Yokoi K, Mitsudomi T. Significance of the number of positive lymph nodes in resected non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2006; 1: 120-125.
9. Ohta Y, Shimizu Y, Minato H, Matsumoto I, Oda M, Watanabe G. Results of initial operations in non-small cell lung cancer patients with single-level N2 disease. Ann Thorac Surg 2006; 81: 427-433.
10. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD. Histoplasmosis. In: Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare P ed. Diagnosis of diseases of the chest. 4th edition. Philadelphia: Saunders 1999: 876-890.
11. Takahashi K, Stanford W, Van Beek E, Thompson B, Mullan B, Sato Y. Mediastinal lymphatic drainage from pulmonary lobe based on CT observations of histoplasmosis: implications for minimal N2 disease of non-small cell lung cancer. Radiat Med 2007; 25: 393-401.
12. Sasaki T, Takahasshi K, Aburano T. Potential direct communication of the lung to the mediastinum. J Thorac Radiol (in press)

慢性難治性疼痛にたちむかう

札幌一条クリニック

院長　後藤　康之

後藤院長

はじめに

痛みは古来、あらゆる疾病や心身の不調と共にあり、その征服は人類共通の願いであった。しかしその達成は、今なお容易ではない。とりわけ、慢性難治性疼痛というカテゴリーに位置する痛みに関しては、その感が強いのである。

わが国では昭和40年代に入り、ペインクリニックを中心とする疼痛医療の気運が高まり、有痛患者への総合的治療が徐々におこなわれるようになった。またこの20年来、生理学、解剖学、薬理学、さらには分子生物学などの専門家によって、疼痛機序の研究が活発に成されてきた。その結果、脳の構造や脳内物質に関する知見がつみ重ねられ、痛みという感覚が、脳の構築そのものにも影響を及ぼすことが解明されている。

1．難治性疼痛とは

多くの器質性疼痛や外傷などが原因で、通常の治療期間をはるかに過ぎてもなお続く痛みである。

痛みは発生機序により、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛に分けて考えることが多い。このように分ける意義は、治療法の選択にもかかわることである。

侵害受容性疼痛は、普段われわれが感ずる痛みの大部分がこれにあたるもので、比較的扱いやすく治療にもよく反応する。すなわち熱刺激や機械的刺激、あるいは化学的刺激などの組織を損傷するような刺激が生体に加わると、その部位に分布する求心線維の自由神経終末の侵害受容器が興奮して痛みを生ずる。生じた痛み刺激は脊髄後角へ伝えられ、２つの主要脊髄内上行路を経て脳へ達する。

一方、神経障害性疼痛とは、末梢神経であれ中枢神経であれ、痛みの求心路自体がどこかで損傷をうけると、その領域に激しい自発痛が生ずる。その機序は単純ではなく、神経組織にさまざまな形態的機能的異常が発生すると考えられる。さらに心因性の痛みが加わることがしばしばであることも、病態を複雑にしている。したがって治療も困難であることが多く、慢性難治性疼痛のかなりのものがこれに属する。

主な疾患としては、帯状疱疹後神経痛、症候性三叉神経痛、反射性交感神経委縮症、外傷性神経損傷などがあり、幻肢痛や視床痛なども加えられている。

2．神経障害性疼痛の治療法

表１のごときものがあり、適宜組み合わせて行われる。

薬物としては、抗うつ薬、抗不安薬は以前より用いられており、最近では抗けいれん薬あるいは抗てんかん薬が、特に欧米では汎用される。少量の麻薬も有用である。従来用いられてきた消炎鎮痛薬は、慢性痛に対しては効果が少なく、副作用の面からも治療の主役からははずれてきている。

神経ブロックでは、硬膜外ブロックと星状神経節ブロックの頻度が高い。これは知覚神経のみならず交感神経をブロックする必要が多いことによる。神経根ブロックも次第に普及しつつあるが、乱用を戒める意見も見られる。

表１　治療法

1．薬物療法
　抗うつ薬、抗不安薬
　抗けいれん薬、抗てんかん薬
　医療用麻薬
　漢方薬
2．神経ブロック療法
　硬膜外ブロック
　星状神経節ブロック
　神経根ブロック
3．インターベンション療法
　脊髄神経根高周波熱凝固法
　硬膜外脊髄刺激療法
　低反応レベルレザー照射療法

3．帯状疱疹後神経痛（Post-herpetic neuralgia、PHN）の治療に関する検討

PHNは神経障害性疼痛の代表的なものであり、今なお治療に難渋する疾患の一つである。急性期と異なって、神経ブロックの有効性のエビデンスは必ずしも多くはなく、むしろ薬物療法を主体とするむきもある[1),2)]。一方で、神経ブロックが有効であるとの報告もみられるが、いずれも症例数も少なく、その観察方法も綿密さを欠くものであった。そこで、どのように神経ブロックを行うと効果が得られるかについて検討した。

対象および方法

平成15年から５年間に、帯状疱疹を発症して６ヵ月以上を経過してから受診した40例を対象とした。硬膜外ブロック26例、星状神経節ブロック14例で、いずれも急性期の治療と同じように、初期には週２～３回、途中からは１～２回治療を行った。薬物投与およびレーザー照射も併用した。効果の判定は、初診時の痛みを10とし、その後の痛みの推移を本人の申告によって数字で示した。

なお、治療期間やブロック回数の目安などについては、本人にあらかじめ説明を行って同意を得た。さらに患者自らが、治療の継続を決めるものとした。

結　果[3)]

表２、３に示すごとくである。

硬膜外ブロック群（26例）では、著効（10→０，１，２，３）13例、有効（10→４，５，６）10例、無効３例であった。著効の13例中４例では、痛みは完全に消失した。そこまでのブロック回数は８～41回、治療期間は１ヵ月半から７ヵ月に及んだ。星状神経節ブロック群（14例）については、著効９

表２　硬膜外ブロック群（26例）

	年　令	発症から受診までの期間	ブロック回数	治療期間
著効（13例）	64～86（70）	６ヶ月～７年（２年１ヶ月）	８～50	３ヶ月～９ヶ月
有効（10例）	65～87（75）	６ヶ月～７年（１年７ヶ月）	８～54	１ヶ月半～２年
無効（３例）	63～80（73）	７ヶ月～２年（１年８ヶ月）	15～21	１ヶ月半～10ヶ月

表３　星状神経節ブロック群（14例）

	年　令	発症から受診までの期間	ブロック回数	治療期間
著効（９例）	43～93（73）	６ヶ月～６年（２年４ヶ月）	９～80	１ヶ月半～１年10ヶ月
有効（３例）	78～80（79）	１年８ヶ月～５年（３年５ヶ月）	17～21	２ヶ月～２ヶ月半
無効（２例）	74～81（78）	６年～８年（７年）	24～31	３ヶ月～６ヶ月

例、有効３例、無効が２例であった。

治療成績と、患者の年齢、発症してから治療開始までの期間、神経ブロックの回数などには、いずれの群においても一定の関連は認められなかった。

考　察

今回の結果では、40例中の約半数において10の痛みが３以下になり、ほぼ満足感が得られた。年余を得たPHNでも相当の好結果がもたらされることも判明した。しかし効果がほとんど見られぬ例も存在した。

それではどうして、このような有効例と無効例が生ずるのであろうか。はっきりした理由はいまだ示されていないが、可能性として、いくつかの説がある。

(1) PHNにおいても、急性期に類似する疼痛機構が残存する場合が少なくない。一般的に、急性期から慢性期疼痛への移行に明確な時間の区切りがあるわけではない。今回得られた結果においても、発症してから治療開始までの期間と治療効果には必ずしも関連は見られていない。

(2) 依存する皮膚の一次求心性線維の活性化あるいは感作の差によるとの説も有力ではある。しかしその差がなぜ起こるかについてははっきりしていない。

(3) 本人に備わる遺伝子の関与

PHN患者では、遺伝的素因の一つである特定のHLAタイプの頻度が高くみられ[4]、帯状疱疹からPHNへ移行する際に、HLA遺伝子複合体がかかわっていることが示唆されるという。これはまた、モデルマウスでも同様の現象がみられている。いまだ研究段階ではあるが、疑問の解明の一助になることも考えられる。

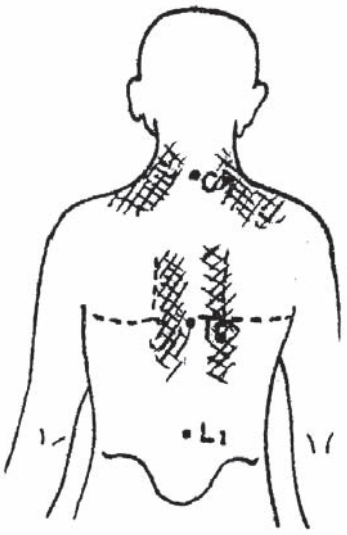


図１　疼痛部位

４．筋・筋膜性疼痛症候群とその対策

骨格筋と筋膜の持続的緊張と損傷により局所の循環障害をきたすと、その部位に発痛物質が蓄積して痛みを生ずる。しばしば難治性で長時間持続することが多く、日常生活に支障をきたしやすい[5]。**図１**にみるように、頚肩部から背部へと広い範囲に、痛みと凝りが生ずるのがほとんどである。

発症機序の詳細は、いまだ不明の点が多い。精神的あるいは身体的ストレスの関与については、広く認められているものの、ストレスがどの程度影響するかについては、明確な報告はない。

平成10年８月より15年10月までに当院を受診した、３ヵ月以上継続して原発性の筋・筋膜性疼痛を訴えた186名を対象とした。これらを病歴聴取を主体とし、簡単な心理テストを参考にして心理要因の関与の程度により、次の３群に分けた。

１群：心理要因の関与がはっきりしており本人もそれを自覚している。

２群：本人ははっきりとは意識していないが、経過などより心理要因が相当に関与している。

３群：心理要因関与が軽微であり、本人もほとんど気付いていない。

なお判定は、初診後１～２週間以内に行った。

186名をこの３群にあてはめると、**表４**のごとくであった。慢性期の筋・筋膜性疼痛症候群患者の約３割には、心理的要因が強くかかわっており、比較的軽度の関与にとどまるものを合わせると８割にも及んだ。一方、２割の症例では、器質的要因に比して心理的要因ははるかに小さいものと思われた。年齢は、いずれも10代から80歳近くにまで広く分布し、平均年齢は群間に有意差は認められなかった[6]。

表４　186名をこの３群にあてはめると

１群 55名 (29.6%)	男　24名 平均年齢	女　45名 53.1歳	(１：1.29) (16-79歳)
２群 92名 (49.5%)	男　47名 平均年齢	女　45名 51.5歳	(１：0.96) (13-83歳)
３群 39名 (20.9%)	男　17名 平均年齢	女　22名 56.9歳	(１：1.29) (16-79歳)

１群と３群を分ける因子は、職場や家庭における心身の疲労やストレスが大きく、それとともに当人の性格やストレスに対する感受性を無視できない。精神神経科学のテキストにも、“ストレス気分を増強する性格”の項がみられている。

治療は、まずトリガーポイント注射を繰り返し、効果が不十分のときは星状神経節ブロックを行なう。低周波治療法を併用することが多い。薬物療法としては、抗うつ薬や抗けいれん薬を第一選択とする。消炎鎮痛薬は初期のうちは効果を示すこともあ

るが、長期間続けることは好ましくない。麻薬の使用についてはまだ抵抗感があると思われるが、症例によってはある期間投与することにより、好結果が得られることがある。そのような症例を提示する。

（症例　82歳　男性）

初診の約１年前より背筋の張り、ヒリヒリ感が持続、特に日中につらく、夜間は比較的楽であった。諸種検査を行うも異常所見はみられなかった。整骨院で指圧をうけるも改善せず、最近は、ザワザワあるいはジリジリという痛みになってきた。

トリガーポイント注射を行うとともに、まずはアミトリプチリン30mg/日を投与。さらにノイロトロピンを追加するもほとんど満足感が得られないため、５週間を過ぎた頃に、りん酸コデイン60mgを分３で内服せしめたところ、２週間をすぎてより痛みの軽減がみられ、治療を開始して10週目には、痛みは10→２程度となった。りん酸コデインを中止してからも、痛みの増強はみられなかった（**図２**）。

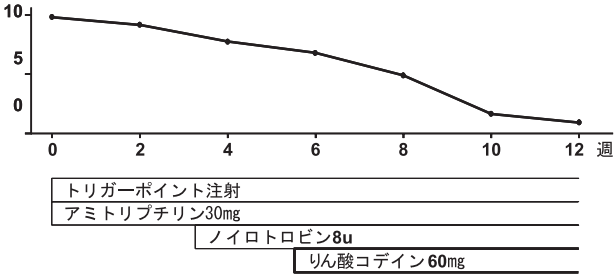


図２　症例の経過

５．疼痛医療の今後にむけて

1983年１月の日本医事新報に、今後30年間の技術予測（保健・医療・ライフサイエンス）が掲載された。それによると、2001年に“疼痛に対して無害で完全なコントロールが可能となる”と予測されている。惜しむらくはこの予測はやや外れたが、今後何年か後には、必ず達成されるものと思われる。ただそのためには、疼痛医療のための体制づくりが必要である。

アメリカでは21世紀初頭より、痛みの10年計画が発足した。これはアメリカにおける痛みの診療・研究・教育の遅れを取り戻す必要性が高まり、20世紀の終わりに痛みの10年宣言が出されたものである。これには、人口の約９％が深刻な慢性痛を有し、膨大な経済的損失との指摘もこれを後押ししたという。この計画の総括についての公表はもう少し先であろうが、いまだ十分な結果ではないものと思われる。それは2011年より、第二次10年計画が行われることが決定しているからである。日本でもこのような取り組みは無理なのであろうか。

体制づくりの一つは、ペインセンターの設立である。難治性疼痛の治療にあたっては各科の医師の連携はもちろんのこと、コメディカルやソーシャルワーカー、その他多くの分野の専門家が協力し合うことが重要である。そのためには、設備やスタッフの充実したペインセンターの設置が求められる。アメリカでは約10年前に、すでに3,000ヵ所にできているといわれていたのに対し、わが国では現在でも10ヵ所程度にすぎない。

もう一つは、疼痛医療の専門医の育成である。新しい世代の痛みの専門医には、それぞれの専門分野の枠をこえた教育が必要とされる。アメリカではすでに多くの大学で、学生に対する疼痛管理教育の時間数を増やし、また、医師の開業の資格条件にも、疼痛管理に関する教育実習を受けることを加える論議がされている。

おわりに

その昔、ヒポクラテスは、“痛みをとるのは神の技である”と述べたといわれる。確かに難治性疼痛患者に遭遇したとき、そのような思いをしたことは数えきれないほどであった。しかしようやくにして、極めて近い将来、われわれ人間の手で、難治性疼痛を征服できるものと確信するにいたった。

文　献

１）大瀬戸清茂：神経因性疼痛に対する神経ブロック療法、(2) 帯状疱疹後神経痛に対する神経ブロック療法、ペインクリニック28：別冊春号、S101－106, 2007

２）村川和重、前田茂夫、夫萬秀ら：陳旧性帯状疱疹後神経痛に神経ブロックは有効か、慢性疼痛20：20－23, 2001

３）後藤康之：帯状疱疹後神経痛に対して、神経ブロックは有効なのか、札医通信、増刊、No230 投稿中

４）武田晶子：帯状疱疹後神経痛の遺伝的素因と免疫学的機構の解析、ペインクリニック26:399－406, 2005

５）森本昌宏：筋・筋膜性疼痛の病態と治療：トリガーポイント注射による治療、ペインクリニック24：789－794, 2003

６）後藤康之：慢性期の筋・筋膜性疼痛症候群における心理要因の関与、札医通信、増刊No224、227－228, 2004