

表2. 日本 Wilms 腫瘍スタディグループの治療方針

病期, 組織分類	放射線	化学療法	投与期間
病期 I, II, FH	なし	EE-4A	18週
病期 I, focal or diffuse anaplasia	なし	EE-4A	18週
病期 III, IV, FH および病期 II-IV, focal anaplasia	1,080 cGy	DD-4A	24週
病期 II-IV, diffuse anaplasia および CCSK	1,080 cGy	I	24週
病期 I, II, RTK	なし	RTK	24週
病期 III, IV, RTK	1,080 cGy	RTK	24週

EMG 症候群 (Beckwith-Wiedemann 症候群) を合併することがある。最近の研究により、これらの症例に 11 番染色体の短腕の欠損が報告されており、さらに癌抑制遺伝子 WT1 が発見され、本腫瘍の発生に強く関与していることが明らかになっている²⁴⁾。また、本腫瘍は血行性に肺転移をきたしやすいことが特徴である。

本腫瘍の治療成績は 1969 年に開始された米国の National Wilms Tumor Study (NWTS) で化学療法として actinomycin-D (AMD) および放射線療法の導入によりその治療成績は著しく改善した^{25,26)}。そして、本来の腎芽腫は化学療法により予後良好 (favorable type: FH) であるのに対し、unfavorable type (UH) として anaplasia を伴う anaplastic subtype は予後不良であり、さらにそれらと明らかに組織型が異なる malignant rhabdoid tumor of the kidney (MRTK), clear cell sarcoma of the kidney (CCSK) も予後不良であることが明らかとなった。NWTS-3 (1979~1985 年) の成績では、病期 III および UF 症例に adriamycin (ADR) を導入することにより全体の 2 年生存率は 90% に向上している²⁷⁾。

病期別では、FH の I 期 (2 年生存率 90%)、II 期 (2 年生存率 90%) と予後良好で、化学療法は vincristine sulfate (VCR) + AMD のみ (レジメン EE) で、放射線療法は省略できることが明らかとなった。FH の III 期 (2 年生存率 85%)、IV 期 (2 年生存率 80%) も予後良好で、VCR + AMD + ADR (レジメン DD) の化学療法と 1,080 cGy の放射線療法で十分で、cyclophosphamide (CPM) を加える必要がないことが明らかとなった。FH の

V 期 (両側性) も 2 年生存率は 87% と良好であった。UH の I~III 期 (2 年生存率 70%)、IV 期 (2 年生存率 58%) の予後は CPM を加えた VCR + AMD + ADR + CPM の化学療法 + 放射線療法で改善している²⁸⁾。

NWTS-4 は 1986 年より 1994 年に施行され、NWTS-3 では 5 日間投与の AMD および 3 日間投与の ADR の投与を 1 日の静注に変更して、治療効果を維持しながら入院期間および副作用の軽減を図ろうとした。その結果、low risk patient (I-II 期, FH, I 期 anaplasia) の 2 年無再発生存率 (2 年 RFS) 91%、high risk patient (III-IV 期 FH) の 2 年 RFS 90% と良好であり、骨髄抑制も少なく、入院期間の短縮が可能になった²⁹⁾。

また、anaplasia を focal anaplasia と diffuse anaplasia に新分類し、focal anaplasia の 4 年 RFS は 80% 以上であるのに対し、diffuse anaplasia の 4 年 RFS は 50% 以下と、diffuse anaplasia は予後不良であることが明らかとなった³⁰⁾。Stage I に関しては、focal と diffuse は生存率に差がなく予後良好である。以上の治療成績をふまえて、NWTS-5 では UH のうちで II 期以上の diffuse anaplasia に対してレジメン I (VCR + ADR + VP-16 + CPM) が開始され、本邦でも 1996 年より NWTS-5 に則ったプロトコルで全国的なグループスタディが開始されている (表 2)³¹⁾。CCSK は比較的まれな組織型を呈する腎腫瘍で、骨、脳、軟部組織への転移をきたしやすく FH に比べ予後不良である。NWTS-3 にて VCR, AMD に ADR を加えることで 2 年 RFS は 68% に改善している²⁷⁾。NWTS-5 ではレジメン I の治療が行われて

表3. 化学療法(JPLT-2プロトコル)

プロトコル名	low-CITA		
day 1	CDDP	40 mg/m ² /日	24時間 静注
day 2	THP-ADR	30 mg/m ² /日	1時間 静注
プロトコル名	CITA		
day 1	CDDP	80 mg/m ² /日	24時間 静注
day 2, 3	THP-ADR	30 mg/m ² /日×2	1時間 静注 (計60 mg)
プロトコル名	CITA-L (TACE)		
	carboplatin (200 mg/m ²)		
	THP-ADR (30 mg/m ²) + リピオドール		
	slow transarterial injection		
プロトコル名	ITEC		
day 1, 2	IFO	3.0 g/m ² /日×2	2時間 静注 (計6.0 g)
day 3	carboplatin	400 mg/m ² /日	24時間 静注
day 4, 5	THP-ADR	30 mg/m ² /日×2	1時間 静注 (計60 mg)
day 1, 2, 3, 4, 5	etoposide (VP16)	100 mg/m ² /日×5	1時間 静注 (計500 mg)

いる。

MRTKは1歳以下の乳児に多くみられ、その予後はきわめて不良である。また、未分化神経外胚葉性腫瘍(PNET)などの中枢神経腫瘍の合併が10%みられる。NWTS-3ではレジメンDDとレジメンJのあいだで比較が行われたが、4年RFSはそれぞれ23.1%、26.7%と不良であった。NWTS-5ではレジメンRTK(CPM+VP16+carboplatin)が試みられている。これまでの日本Wilms腫瘍スタディ(JWiTS)の成績では依然予後不良であり、さらに強力な治療法の導入が必要と考えられる。

また予後不良因子として、16q, 1pのloss of heterozygosity(LOH)が再発率、死亡率が高いことが報告され、腫瘍増殖や転移能などに関する遺伝子の存在が疑われる。NWTS-5でのpreliminary resultsでは、それぞれのLOHと予後との相関はみられないが、1pと16qがともにLOHである症例は予後不良である結果が得られている。今後、予後因子として治療の層別化に有用である可能性がある³²⁻³⁵⁾。また、術前化学療法についてはヨーロッパを中心としたInternational Society of Pediatric Oncology(SIOP)のスタディ³⁶⁾が行われているが、その適応として、摘出不能症例、下

大静脈内伸展症例、bilateral tumorがあげられる。下大静脈内伸展症例は術前化学療法により手術の合併症を防ぐことができるし、bilateral tumorでは両側腎を部分切除のみで温存できる可能性がある³⁷⁾。また、aniridia, Beckwith-Wiedemann症候群で経過観察中に発見した症例も、将来反対側に腫瘍が発生する可能性があるので腎部分切除を心がける必要がある。

III. 肝芽腫(hepatoblastoma)

小児肝癌の約80%を占める肝芽腫は、その根治療法は肝切除しかない³⁸⁾。以前は肝切除術がただちに施行されてきたが、肝切除が困難な症例も多く、術中・術後出血による死亡する症例も散見された。また肝芽腫は以前、化学療法が奏功しないとされていたが、CDDPおよびADRが有効であることが明らかとなり³⁹⁾、1991年より2区域以上を占める症例に対して、術前に化学療法を導入する日本独自のグループスタディ(JPLT)が開始された⁴⁰⁾。そのプロトコルは病期別にCDDP, pirarubicin hydrochloride(THP)-ADRの投与量、術前における化学療法および動注化学療法の有用性を中心に作成された。その結果、1991～1995年に103例の悪性腫瘍が登録され、うち95

例が肝芽腫であった。その結果、病期別2年生存率はI期100%、II期95.5%、IIIA期88.5%、IIIB期58.3%、IV期55.6%と治療成績は向上している⁴¹⁾。われわれは1990年より術前肝動注化学療法および塞栓療法(TACE)を施行し、良好な治療成績を得ている⁴²⁾。TACEは原則として腫瘍の栄養動脈に選択的にカテーテルを挿入し、リピオドールに懸濁したTHP-ADRおよびCDDPを注入後、gelformにて塞栓術を施行する。TACE直後は短期間の発熱、CRPの上昇がみられたが、骨髄抑制は軽度であり腫瘍の縮小およびalpha-fetoprotein(AFP)値の低下がみられ、安全かつ早期に肝切除が可能であった。11例に施行したが、10例が無再発で生存中である。また、1999年11月より治療抵抗例や再発症例に対して幹細胞移植を併用した超大量療法化学療法を組みこんだJPLT-2プロトコルが開始された⁴³⁾(表3)。われわれは肺転移症例に対して、早期よりの幹細胞移植を併用した超大量療法化学療法を施行後に肝切除、転移巣切除を行ってCRを得ており、その有効性が期待される⁴⁴⁾。また、肝芽腫におけるβカテニン異常が高率にあることが明らかになっている⁴⁵⁾。

おわりに

小児悪性固形腫瘍における治療成績の進歩の概略について述べた。10年以上前では予後不良であったこれらの腫瘍の治療成績は、グループスタディーによる集学的治療の導入により改善してきている。今後は分子生物学的解析により予後不良因子をより明確にし、それらの因子に基づいたrisk-based treatmentを導入することにより、小児癌患児のQOLの向上が期待される。

◆ ◆ ◆ 文献 ◆ ◆ ◆

- 1) Gurney JG, Severson RK, David S et al: Incidence of cancer in children in the United States. *Cancer* 75: 2186-2190, 1995
- 2) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 小児の外科的悪性腫瘍, 2001年登録症例の全国集計結果の報告. *日小児外会誌* 39: 109-136, 2003
- 3) Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A et al:

Surgical treatment of neuroblastomas in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg* 33: 1246-1250, 1998

- 4) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会: 小児悪性固形腫瘍5腫瘍の予後追跡調査結果の報告. *日小児外会誌* 33: 79-153, 1997
- 5) 澤口重徳, 金子道夫, 中條俊夫ほか: 統一治療プロトコルによる進行神経芽腫の治療. *日小児外会誌* 26: 121-127, 1990
- 6) 福澤正洋, 大植孝治, 草深竹志ほか: 自家骨髄移植を用いた進行神経芽腫治療における外科療法の意義. *日小児外会誌* 32: 877-883, 1996
- 7) Kaneko M, Nishihira H, Mugishima H et al: Stratification of treatment of stage 4 neuroblastoma patients based on N-myc amplification status. *Med Pediatr Oncol* 31: 1-7, 1998
- 8) Iwafuchi M, Utsumi J, Tsuchida Y et al: Evaluation of patients with advanced neuroblastoma surviving more than 5 years after initiation of an intensive Japanese protocol; a report from the study group of Japan for treatment of advanced neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 27: 515-520, 1996
- 9) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H et al: Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with myc amplification. *J Pediatr Hematol Ocol* 24: 613-621, 2002
- 10) Sawada T, Sugimoto T, Tanaka T et al: Number and cure rate of neuroblastoma cases detected by the mass screening program in Japan. *Med Pediatr Oncol* 15: 14-17, 1987
- 11) 神経芽腫委員会: 神経芽腫マス・スクリーニングの全国集計結果. *小児がん* 40: 286-298, 1999
- 12) 福澤正洋, 大植孝治, 河本陽介ほか: 神経芽腫マススクリーニング症例に対する治療法の検討. *小児がん* 33: 29-33, 1996
- 13) Nakajima K, Fukuzawa M, Fukui Y et al: Laparoscopic resection of mass-screened adrenal neuroblastoma in an 8-month-old infant. *Surg Laparosc Endosc* 7: 498-500, 1997
- 14) 神経芽腫委員会: マスクリーニングで発見され無治療で経過観察された神経芽腫82例. *小児がん* 39: 131-136, 2002
- 15) 水田祥代, 澤田 淳, 金子道夫ほか: 平成10年日本小児がん学会神経芽腫委員会報告. *小児*

がん 36 : 107-117, 1999

- 16) Brodeur GM, Nakagawara A : Molecular basis of clinical heterogeneity in neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 14 : 111-116, 1992
- 17) Seeger RC, Brodeur GM, Sather H et al : Association of multiple copies of neuroblastomas. *N Engl J Med* 313 : 111-116, 1985
- 18) Kusafuka T, Nagahara N, Oue T et al : Unfavorable DNA ploidy and Ha-ras p21 findings in neuroblastoma detected through mass screening. *Cancer* 76 : 695-699, 1995
- 19) Fukuzawa M, Sugiura H, Koshinaga T et al : Expression of vascular endothelial factor and its receptor Flk-1 in human neuroblastoma using *in situ* hybridization. *J Pediatr Surg* 37 : 1747-1750, 2002
- 20) Azuhata T, Scott D, Takamizawa S et al : The inhibitor of apoptosis protein surviving is associated with high-risk behavior of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 37 : 1747-1750, 2002
- 21) Tanaka T, Sugimoto T, Sawada T : Prognostic discrimination among neuroblastomas according to Ha-ras/trk A gene expression. *Cancer* 83 : 1626-1633, 1998
- 22) Comito MA, Savell VH, Cohen MB : CD44 expression in neuroblastoma and related tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 19 : 292-296, 1997
- 23) Altura RA, Maris JM, Li H et al : Novel regions of chromosomal loss in familial neuroblastoma by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosom Cancer* 19 : 176-184, 1997
- 24) Call KM, Glaser T, Ito CY et al : Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 60 : 509-520, 1990
- 25) D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N et al : The treatment of Wilms' tumor ; results of the national Wilms' tumor study. *Cancer* 38 : 633-646, 1976
- 26) D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N et al : The treatment of Wilms' tumor ; results of the second national Wilms' tumor study. *Cancer* 47 : 2302-2311, 1981
- 27) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith B et al : Treatment of Wilms' tumor, results of the third national Wilms' tumor study. *Cancer* 64 : 349-360, 1989
- 28) Levien MG, Bringelsen KA : Postoperative chemotherapy in the national Wilms' tumor studies. *Semin Urol Oncol* 17 : 40-45, 1999
- 29) Green DM, Norman EB, Evans I et al : The effect of chemotherapy dose intensity on the hematological toxicity of the treatment for Wilms' tumor. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 16 : 207-212, 1994
- 30) Green DM, Beckwith B, Breslow NE et al : Treatment of children with stages II to IV anaplastic Wilms' tumor ; a report from the national Wilms' tumor study group. *J Clin Oncol* 12 : 2126-2131, 1994
- 31) 岩川真由実, 大川治夫, 大橋靖雄ほか : 腎芽腫の病期・年齢による治療戦略と予後. *小児外科* 34 : 1174-1179, 2002
- 32) Grundy PE, Telzerow PE, Breslow N et al : Loss of heterozygosity for chromosome 16q and 1p in Wilms' tumor predicts an adverse outcome. *Cancer Res* 54 : 2331-2333, 1994
- 33) Fong CT, White PS, Peterson JK et al : Loss of heterozygosity for chromosomes 1 and 14 defines subsets of advanced neuroblastomas. *Cancer Res* 52 : 1780-1785, 1992
- 34) Koufos A, Hansen MF, Lampkin BC et al : Loss of alleles of loci on human chromosome 11 during genesis of Wilms' tumor. *Nature* 309 : 170-172, 1984
- 35) Barrantes JC, Muir KR, Toyn CE et al : Thirty year population based review of childhood renal tumors with an assessment of prognostic factors including tumor DNA characteristics. *Med Pediatr Oncol* 21 : 24-30, 1993
- 36) Godzinski J, Tournade MF, Kraker JD et al : The role of preoperative chemotherapy in the treatment of nephroblastoma ; the SIOP experience. *Semin Urol Oncol* 17 : 28-32, 1999
- 37) Ross JH, Kay R : Surgical consideration for Patients with Wilms' tumor. *Semin Urol Oncol* 17 : 33-39, 1999
- 38) Okada A, Fukuzawa M, Oue T et al : Thirty-eight years experience of malignant hepatic tumors in infants and childhood. *Eur J Pediatr Surg* 8 : 17-22, 1998
- 39) Godzinski J, Tournade MF, Kraker JD et al :

The role of preoperative chemotherapy in the treatment of nephroblastoma; the SIOP experience. Semin Urol Oncol 17: 28-32, 1999

- 40) 日本小児肝癌スタディグループ: グループスタディによる小児肝癌の治療—治療効果について. 小児がん 31: 367-371, 1994
- 41) 日本小児肝癌スタディグループ: グループスタディによる小児肝癌の治療—治療成績について. 小児がん 32: 121-124, 1995
- 42) Oue T, Fukuzawa M, Kusafuka T et al: Transcatheter arterial chemoembolization in

the treatment of hepatoblastoma. J Pediatr Surg 33: 1771-1775, 1998

- 43) 大沼直躬, 松永正訓, 佐々木文章ほか: 小児がんのグループスタディをめぐって—日本小児肝癌グループスタディ. 小児外科 32: 798-805, 2000
- 44) 草深竹志, 米田光宏, 繆江永ほか: 両肺転移を伴う進行肝芽腫に対し集学的治療を施しCRを得た1治療例. 小児がん 39: 51-56, 2002
- 45) 高安 肇: 肝芽腫と β カテニン異常. 小児外科 35: 522-527, 2003

お知らせ

◆第19回国際消化器外科会議

- 会 期: 2004年12月8日(水)~11日(土)
会 場: パシフィコ横浜(横浜国際会議場)
会 長: 嶋田 紘(横浜市立大学大学院医学研究科消化器病態外科学)
主 催: 第19回国際消化器外科会議組織委員会
ISDS日本部会
後 援: 文部科学省, 厚生労働省, 日本学術会議, 神奈川県, 横浜市
日本医師会, 神奈川県医師会, 横浜市医師会
SSAT, ISDE, SAGES, ASCRS他
日本消化器外科学会, 日本外科学会, 日本臨床外科学会, 日本癌治療学会,
日本食道学会, 日本肝胆膵外科学会, 日本大腸肛門病学会, 日本内視鏡外科学会
日本消化器病学会, 日本消化器内視鏡外科学会, 日本胆道学会, 日本膵臓学会

今回の会議はメインテーマとして「21世紀のEBMとグローバルスタンダード」を、シンポジウム、パネルディスカッションのテーマとしては、各国の医学教育と医療制度の問題点、癌各種悪性度診断、食道癌の至適郭清、Barrett食道癌、センチネルナビゲーションサージャリー、EMR、ITメス、HCCの各種治療法、HCCに対する肝移植、CCCの病態に基づく治療法、肝門部肝胆癌の画像と局所解剖、胆嚢癌外科治療の限界、膵癌の早期発見、膵炎、大腸ポリープの扱い、直腸癌術式、肝肺転移の治療法などを予定しています。

学会主催事務局: ☎236-0004 横浜市金沢区福浦3-9
横浜市立大学大学院医学研究科消化器病態外科学
担当: 渡合伸治
TEL: 045-787-2650/FAX: 045-782-9161
E-mail: 19isds@med.yokohama-cu.ac.jp

問い合わせ先: ☎100-0013 東京都千代田区霞が関1-4-2大同生命霞が関ビル18階
日本コンベンションサービス株式会社内
担当: 加藤直樹
TEL: 03-3508-1304/FAX: 03-3508-1305
<http://www.19isds.com>

混合病棟と一般病棟の 看護の質の差異を評価する

混合病棟で充実感のある看護を行なうために

新潟大学医歯学総合病院看護部

富所直子 高橋泰子 関口由紀子 瀬賀裕子

同院医療情報部

曹 鵬宇 鳥谷部真一 赤澤宏平

混合病棟と、単科から成る一般病棟の看護の質の差異を評価する目的で、両病棟に勤務する看護師194名に対して、アンケート調査を行った。アンケートの実施期間は2002年6月1日から同月21日までで、一般病棟126名、混合病棟60名の計186名から回答を得た(回収率95.9%)。その結果、混合病棟は、一般病棟よりも以下の点で有意に劣っていた。

患者の状態把握、他スタッフとの話し合い、毎日の患者アセスメント、定期的なケア計画の評価、ケアマニュアルの存在、関連分野の書籍や資料の存在、看護独自の機能の遂行、インシデントレポートに基づいたカンファレンス開催、看護の充実感は混合病棟(38.0%)が一般病棟(51.4%)よりも低かった。

以上から、混合病棟における看護の充実感を改善するには、煩雑な業務を簡素化すること、看護業務に集中できる体制をつくること、カンファレンスなどを通じて医療スタッフの協力体制を構築することが必要である。

はじめに

混合病棟は、運営方法によっては効率的なベッ

ドの確保が可能になり、病床利用率の上昇、在院日数の短縮という、病院経営上の利点がある¹⁾。一方、看護スタッフにとっては、単科からなる一般病棟(以下、一般病棟)と比べて多種多様な患者を担当することになる。その結果、看護業務が煩雑になり、業務量が増える可能性がある。実際、混合病棟に勤務する看護師の準夜から深夜にかけてのエネルギー消費量は、一般病棟よりも高いと報告されている²⁾。混合病棟では、看護業務の増加によって、看護の質が低下し、患者が満足する看護の提供が難しくなる³⁾。また、一般病棟と比べて多様な業務を担当することになるため、各々の看護スタッフが自らの役割を十分に把握していない、看護に対する責任感が薄い、という指摘がある⁴⁾。このような混合病棟がもつ問題点を背景に、混合病棟では一般病棟よりも看護師による医療事故の頻度が高い、と報告されている⁵⁾。

混合病棟と一般病棟との間の看護業務の差異は、看護スタッフの仕事に対する満足度にも影響する可能性がある。宮脇らは、混合病棟の看護師の充実感は一般病棟に比べて、低い傾向にあると報告している⁶⁾。逆に、混合病棟での看護師の満足度は、一般病棟に比べて著しく高い、という報告も

あり、必ずしも一定していない。

看護業務に対する看護師の満足感や達成感は、看護の質を向上させる⁹⁾。看護の質とは、個々の患者に対してどれだけ適切な看護を供給できるかということであり⁹⁾、質のよい看護は患者の予後を改善させる¹⁰⁾。したがって、混合病棟特有の問題点を明らかにして改善することは、そこで勤務する看護師の満足度を改善するだけでなく、混合病棟の入院患者に対する医療の質にもよい影響を与えるだろう。

そこで、筆者らは、混合病棟の看護業務が一般病棟よりも煩雑なため、看護師の負担が大きいという仮説を立てた。この仮説を検証するために、混合病棟と一般病棟との間での看護の質を検討した。具体的には、いくつかの指標を設定して^{11,12)}、両病棟に勤務する看護師にアンケート調査を行った。また、両病棟の間で看護師の満足度に差異があるかどうかを検討した。

以上の結果を踏まえて、混合病棟における看護業務をどのように改善するべきかを考察した。



対象および方法

研究対象

本院では、2001年3月に8病棟が入った入院棟が新築された。完成した8病棟のうち、3病棟は混合病棟、残り5病棟は単科からなる一般病棟である。この西館に勤務する看護師194名を対象として、アンケート調査を行った。アンケートへの協力はアンケート対象者の自由意思に委ねた。アンケートの回収数は186(回収率95.9%)であった。186名の内訳は、混合病棟に勤務する看護師が60名(回収率95.4%)、一般病棟が126名(回収率96.8%)であった。

表1 混合病棟、一般病棟別のアンケート結果

質問内容	混合病棟 (%)	一般病棟 (%)	p 値 (χ ² 検定)
1 受け持ち患者の状態把握ができています	13.6	29.8	0.018
2 他スタッフとの話し合いができています	50.0	69.7	0.011
3 毎日、患者のアセスメントを行なっています	44.8	63.6	0.017
4-1 ケア計画の評価を定期的に行なっています	33.3	72.7	<0.001
4-2 看護師間のカンファレンスを定期的に行なっています	58.6	52.8	0.343
5 リーダーは業務の調整を行なっています	67.3	76.4	0.234
6 協力し合えるスタッフ間の関係ができています	86.7	94.2	0.086
7-1 ケアマニュアルがある	23.3	54.2	<0.001
7-2 関連分野の書籍、資料がある	64.4	90.4	<0.001
8 看護独自の機能が十分できています	11.3	26.9	0.025
9 ADL 援助計画が予定として組まれています	70.2	64.0	0.421
10 病棟の今年度目標を意識してケアに当たっています	43.1	57.5	0.071
11 インシデントレポートをもとにカンファレンスを行なっています	48.3	77.3	<0.001
12 看護を行なっていて充実感を感じる	38.0	51.4	0.123

方法

看護の質は、看護ケアの質評価研究会による看護ケア構造指標に基づき評価した^{11,12)}。アンケート項目(表1)は、看護業務の完成度に関する項目と満足度に関する項目を含む。各質問は多肢選択式であり、分析に際して肯定的および否定的に二分した。アンケート用紙は記入後、記入者によって封筒に入れられ、その状態で回収された。アンケートの実施時期は2002年6月である。混合病棟と一般病棟の回答の差異について、 χ^2 検定による統計学的検討を行ない、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

各アンケート項目における、混合病棟、一般病棟の各看護師からの回答の集計結果と、 χ^2 検定の結果は表1のとおりである。

この結果から、混合病棟の看護師のうち、13.6%が受け持ち患者の把握が十分にできている、86.4%ができていないと考えており、11.3%が看護独自の機能が十分にできており、88.7%ができていないと考えていた。これらの割合は、一般病棟よりも高率であったが、一般病棟においても、過半数の看護師が受け持ち患者の把握や看護独自の機能が十分に発揮できていないと考えていた。

一方、混合病棟の看護師のうち、33.3%が患者のケア計画の評価が定期的に行なわれており、66.7%が行なわれていないと回答しており、23.3%がケアマニュアルがある、76.7%が不足していると考えていた。また、48.3%の看護師がインシデントレポートをもとにしたカンファレンスが十分に行なわれている、51.7%が行なわれていないと回答していた。これらの比率は、それぞれ一般病棟の看護師からの回答の約2倍であり、2種類の病棟の間で顕著な差が見られた。

さらに、混合病棟の看護師は一般病棟と比較して、他のスタッフとの話し合いが十分にできておらず、患者の状態に対するアセスメントが毎日実行できていないと考えていることがわかった。また、患者の病態に関連した書籍や資料が、一般病棟よりも混合病棟では不足していると感じていた。

また、看護の充実感を感じているのは、混合病棟の看護師のうち38.0%で、一般病棟の51.4%に対して統計学的に有意差はないものの、混合病棟のほうが劣っていた。

両群間に有意差が見られた設問のうち、他のスタッフとの話し合い、看護独自の機能の実施、そ

表2 回答理由の内訳に関する集計

●問2 「必要に応じて他のスタッフと話し合いが行なわれていますか」 (%)

	内訳	混合病棟	一般病棟
「はい」	定期的なカンファレンス	7名 (25.0)	45名 (54.2)
	必要時カンファレンス	18名 (64.3)	29名 (34.9)
「いいえ」	話し合う体制がない	10名 (35.7)	18名 (50.0)
	話し合う機会がない	16名 (57.1)	16名 (44.4)

●問8 「看護独自の機能が十分にできていますか」(複数回答可) (%)

	内訳	混合病棟	一般病棟
「いいえ」	事務的	41名 (87.2)	69名 (87.0)
	医師不在時の対応	25名 (53.2)	29名 (36.7)
	移送	22名 (46.8)	28名 (35.4)
	コンピュータのトラブル	20名 (42.6)	30名 (38.0)

れぞれについて詳細な回答理由の内訳を表2に示した。

考察

冒頭で述べたように、筆者らは、混合病棟では看護業務が複雑となり、看護師の負担が増えているのではないかと仮説を立てた。全数調査に近いアンケートの集計結果から、受け持ち患者の状態把握、毎日の患者アセスメント、定期的なケア計画作成という点で、一般病棟よりも混合病棟が劣っていたことは、この仮説を裏付けている。特に、混合病棟では、患者の状態を把握し看護計画を作成するという、基本的な業務にも支障が生じていると考えられた。

また、混合病棟では一般病棟と比べて、看護以外の業務に時間を取られ、看護独自の機能が発揮



しにくいということが明らかになった。看護以外の業務として、混合病棟で多かったのは、医師不在時の対応であった。これは、混合病棟では複数診療科の医師が診療に携わるため、医師への対応が煩雑であることを反映していると考えられる。その結果、混合病棟では「看護独自の機能が十分できている」と答えたものは、わずか11.3%にとどまった。

看護師は、患者からの評価や仕事の達成感など、本来の看護業務を行なっているときに最もやりがいを感じる¹³⁾。逆に、仕事が達成されないときに意欲を失う¹⁴⁾。今回、看護の充実感が一般病棟よりも混合病棟で低かった理由の一つとして、看護本来の仕事が十分にできていないことが考えられた。

患者に関する情報が、看護師に不足している混合病棟の現状では、看護業務に伴う医療事故の発生が危惧される⁵⁾。この点でインシデントレポートに基づく医療スタッフ同士のカンファレンスは有用である。インシデントの経験がある人は、経験がない人よりもリスクに対して認知度が高い¹⁵⁾。インシデントレポートに基づいたカンファレンスは、インシデントを追体験することになり、リスクの回避に有用であると考えられる。しかしながら、今回のアンケートでは、インシデントレポートに基づくカンファレンスの開催が、一般病棟に比し、混合病棟では有意に低かった。混合病棟こそ、このようなカンファレンスを積極的に開催すべきであると考えられる。

また、混合病棟における看護業務の複雑化に対応するには、基本的な業務をマニュアル化することで、経験が浅いスタッフにも理解しやすい形にする必要がある。業務のマニュアル化という点では、クリニカルパスの導入が有効である。クリニカルパスは、医療スタッフのケア介入を必要最小限にまとめ経時的に示しているため、経験が浅いスタッフでも一定のケアを行なうことができ、事

故の防止に有効である³⁾。

混合病棟では、看護師同士でのカンファレンスは行なわれているが、医師など他のスタッフとのカンファレンスの開催に関しては劣っていた。そのカンファレンスも現状では必要時に開催することが多く、一般病棟で定期的なカンファレンス開催のほうが多いのとは対照的であった。したがって、混合病棟では、患者に関する医療スタッフ内での情報の共有が不足していると考えられる。医療スタッフ同士で患者情報を共有し、良好なチームワークを組むことは、看護の充実感も改善させる^{14,16-21)}。

逆に、集団としてのまとまりやチームワークが欠如していれば、看護師は仕事に対する意欲を失う^{14,16)}。今回のアンケート調査で、混合病棟では看護の充実感を感じるものが少なかった理由として、混合病棟では看護本来の仕事に集中し難いという点に加えて、医療スタッフ同士の交流が希薄であることが挙げられる。看護の質を評価する尺度はさまざまであるが^{11,12)}、最終的には個々の患者に対してどれだけ適切な看護を供給できるかということであり⁹⁾、質のよい看護は患者の予後も改善すると報告されている¹⁰⁾。

今回の結果から、医療スタッフの協力体制を築くことによって、看護師の看護に対する満足感や充実感を改善する必要があると考えられた。

おわりに

今回のアンケート調査の結果から、混合病棟における、以下のような問題点を改善していく必要があると考える。

混合病棟では、多種多様な疾患をもった患者が入院してくるため、カンファレンスを通して患者情報を共有し、ケアマニュアルやクリニカルパスなどの情報共有ツールを活用する。

混合病棟では医療事故が起こる危険性が高い。積極的にインシデントレポートに基づいたカンファレンスを開催し、事故予防に対する意識を共有する。

混合病棟では看護の充実感が低い。看護の充実感を向上させるには、煩雑な業務を簡素化し、患者との関わりなど看護本来の業務を増やすこと。そして、カンファレンス等を通して医療スタッフ間の良好な関係を築くことである。

●引用・参考文献

- 1) 山本加枝子：系統別傾斜配置方式による病床管理と経済効果について。全国自治体病院協議会雑誌, 388(1), 1425-1428, 2000.
- 2) 入間川清子, 今宮俊一郎, 久保田満子, 他：看護業務の労働衛生学的研究(1)。産業医学, 33(5), 372-387, 1991.
- 3) 吉野美伸, 砂川裕子, 松田明美, 他：クリティカルパス使用の有用性について。苫小牧市立病院医誌, 12(1), 61-66, 1999.
- 4) 加川真弓, 北條敬, 高橋法人, 他：当院看護職におけるストレス過程の検討。青森労災病院医誌, 11(1), 19-27, 2001.
- 5) 成味純, 宮澤総介, 宮田晴夫, 他：看護業務における事故分析。聖隷クリストファー看護大学紀要, 6(1), 17-21, 1998.
- 6) 宮脇敏代, 西迫富士子, 鈴木真栄, 他：看護職に対する満足度とそれに影響する要因。日本看護学会22回集録(看護管理), 18-20, 1991.
- 7) 関屋智子, 竹花加奈子, 中澤美穂, 他：当院看護婦の職務満足度。長野赤十字病院医誌, 10(1), 45-49, 1996.
- 8) Rafferty AM, Ball J, Aiken LH: Are teamwork and professional autonomy compatible, and do they result in improved hospital care? *Qual Health Care*, 10, Suppl 2, 32-37, 2001.
- 9) Bostick JE, Riggs CJ, Rantz MJ: Quality measurement in nursing: An update of where we are now. *J Nurs*

Care Qual, 18, 94-104, 2003.

- 10) Aiken LH, Smith HL, Lake ET: Lower Medicare mortality among a set of hospitals known for good nursing care. *Med Care*, 32(8), 771-787, 1994.
- 11) 内布敦子, 河野文子, 高谷裕紀子, 他：看護ケア構造指標の開発と検討——試案作成まで。看護研究, 31(2), 105-116, 1998.
- 12) 内布敦子, 河野文子, 高谷裕紀子, 他：看護ケア構造指標の試用と検討——試案のプレテスト結果から。看護研究, 31(2), 117-124, 1998.
- 13) 中村あや子, 尾崎フサ子, 川崎久子, 他：看護婦の仕事意欲に関する研究。新潟大学医学部保健学科紀要, 7(3), 309-313, 2001.
- 14) 川崎久子, 尾崎フサ子, 二瓶恵子, 他：看護婦の仕事意欲に関する研究。新潟大学医学部保健学科紀要, 7(3), 303-308, 2001.
- 15) 安部啓子：看護婦のインシデントに対するリスクの認知度。神奈川県立看護教育大学校看護教育研究集録, 26(1), 229-235, 2001.
- 16) 川崎久子, 二瓶恵子, 中村あや子, 他：看護婦の仕事意欲に関する研究。新潟大学医学部保健学科紀要, 7(2), 163-167, 2000.
- 17) 長谷川ハヤ, 相馬久子, 石田雪江, 他：仕事及び看護実践に関する満足度調査からみたプライマリーナーシングの評価。日本看護学会論文集 30 回(看護管理), 36-38, 2000.
- 18) 友松諄子, 長崎由紀子, 田中道子, 他：N大学病院における看護職員の職務満足度の検討。名古屋市立大学病院看護研究集録, 2000(1), 139-144, 2001.
- 19) 岩本幹子：看護婦の職務満足。北海道大学医療技術短期大学部紀要, 11(1), 69-77, 1998.
- 20) Kalliath T, Morris R: Job satisfaction among nurses. *J Nurs Adm*, 32(12), 648-654, 2002.
- 21) Adams A, Bond S: Hospital nurses' job satisfaction, individual and organizational characteristics. *J Adv Nurs*, 32(3), 536-543, 2000.

とやべしんいち◎新潟大学医歯学総合病院
〒951-8520 新潟市旭町通1番町754番地

NURSING BOOK INFORMATION

医学書院

急性期・慢性期のフォローアップ検査ガイド

編集 北村 聖・大西 真・三村俊英

「フォローアップ検査ガイド」から急性期・慢性期に必要な検査一覧を抜粋し、コンパクト版として再構成。主要疾患の急性期・慢性期における適正な測定頻度、意義、重要度を一覧表掲載し、外来・病棟・実習などで役立つよう目でわかるレイアウトに。幅広い視野が必要なフォローアップ検査のエッセンスをポケットに。

◎B6 頁356 2003年
定価2,100円(本体2,000円+税5%)
[ISBN4-260-10286-9]

心臓カテーテル検査における 仙骨部圧迫予防効果の検討

——透視台マットの改良——

池田由紀子* 上杉雅子* 鳥谷部真一** 吉村秀太郎*** 倉島幸子**** 赤澤宏平**** 瀬賀裕子****

*新潟大学医歯学総合病院 放射線部・看護師 **同 医療情報部・助教授 ***同 診療支援部放射線部門・技師

****新潟大学医学部保健学科基礎看護学・助手 *****新潟大学医歯学総合病院医療情報部・教授 *****同看護部・部長

要約

心臓カテーテル検査は、検査中だけでなく検査後も長時間の仰臥位安静が必要である。被検者はしばしば腰痛を訴えるが、局所に加わる体圧の程度や除圧の必要性について検討した報告は少ない。今回、10人の健常者を対象に、心臓カテーテル検査と同じ条件で仙骨部体圧を測定した。その結果、従来の透視台マットを用いた場合の仙骨部体圧はきわめて高く、局所の組織障害を起こす危険性があることがわかっ

た。局所の除圧を図るために、材質を改良した透視台マットを使用したところ、仙骨部体圧を有意に低下させることができた。また、この新型マットを使用した場合、従来のマットよりも仙骨部疼痛を訴え始めるのが遅れ、痛みも弱い傾向がみられた。心臓カテーテル検査中から行える除圧の方法として、新型マットの使用は容易かつ実用的であると考えられる。

はじめに

心臓カテーテル検査は、検査時間が2～4時間に及び、その間仰臥位保持を強いられる。しかも、検査が終了して病棟に帰室してからも長時間の安静が必要である^{1)~4)}。仙骨部の長時間の圧迫により、患者はしばしば腰痛を訴えるため、様々な対策が考えられている^{5)~7)}。しかし、検査中に仙骨部局所にかかる圧力はどの程度なのか、また除圧の必要性について検討した報告は少ない⁸⁾。

一般に、局所の除圧には体位変換や除圧用具の使用が有効である⁹⁾。しかし、心臓カテーテル検査中は体位変換ができず、またX線透過性の問題があるため通常の除圧用具も使用できない。除圧用具を使用するとすれば、このような問題点を解決する必要がある。

今回、健常人を被検者として、心臓カテーテル検査と同じ状況下で仙骨部にかかる体圧¹⁰⁾を測定した。

さらに、透視台マットの改良が、除圧と疼痛軽減に有用かどうかを検討した。

I 研究方法

1. 研究対象

本研究の主旨を説明し、同意を得られた医療従事者10名で、腰痛を伴う疾患に罹患していない者を対象とした。10名の内訳は女性7名、男性3名で、年齢は23～53歳（平均33.0歳）である。

2. 研究方法

心血管撮影室（室温 $24.0 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 、湿度 $35.0 \pm 2.1\%$ ）において、各群で使用するマットを検査台に設置しラミシートを敷いた。被験者は下着と検査着のみ着用し、仙骨部の皮膚面とラミシートが接するように検査台に仰臥した。上掛けに布シート1枚を用いた。対照群には従来の透視台マット（PHILIPS社製）を使用

し、同マットを改良した新型マット（PHILIPS社製）を実験群に用いた。新型マットは、体温と体圧に関して感度が良く、低反発性のポリエチレンフォーム（密度 57kg/m^3 ）に替えたものである（図1）。材質の変更に伴い、厚さが3 cmから5 cmになった。

体圧は、体圧計（帝国臓器製RB体圧計）のセンサーを仙骨部皮膚に直接装着し、臥床直後から5分ごとに120分間測定した。また、体圧測定時に改変型日本語マギル痛み質問表に基づいて、疼痛の有無と程度を聞き取り調査した。5段階の評価を以下のように点数化して使用した¹¹⁾。0：痛みがない、1：意識すれば感じる、2：熱中していると忘れる、3：何とか我慢できる、4：絶えず気になる、5：我慢できない。

以上の検討を、両群とも同一の10名を対象として行った。

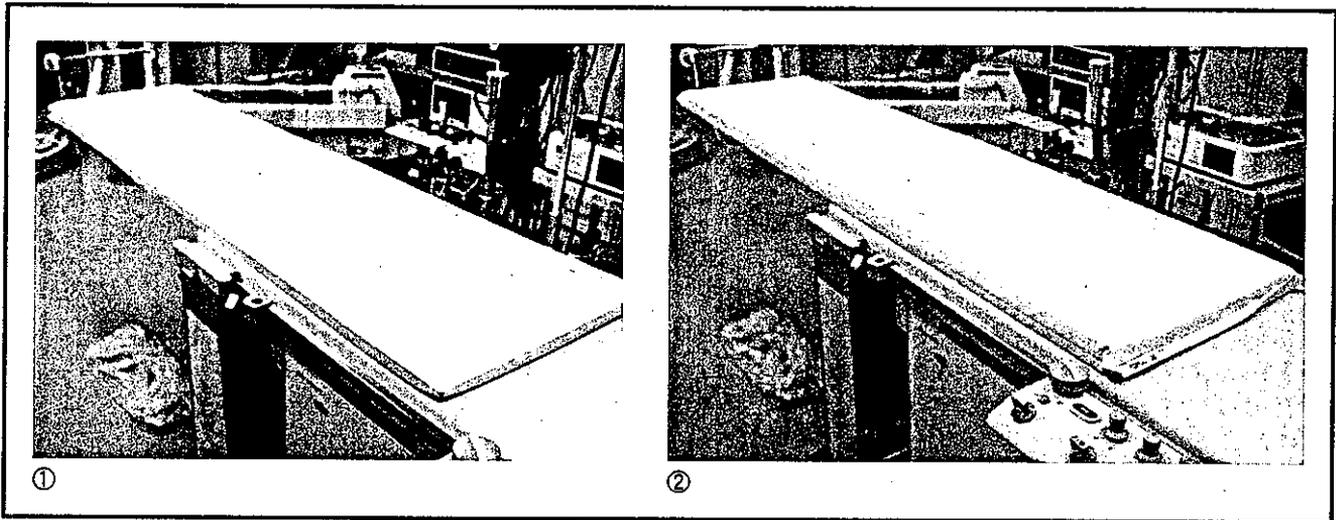


図1 従来のマット (①) と新型マット (②)

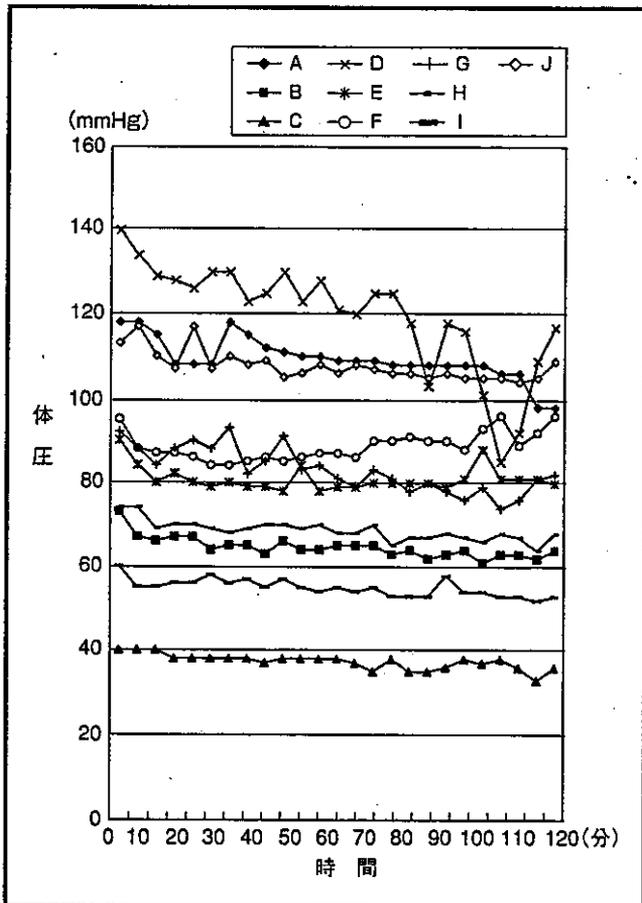


図2 対照群における仙骨部体圧の経時的変化

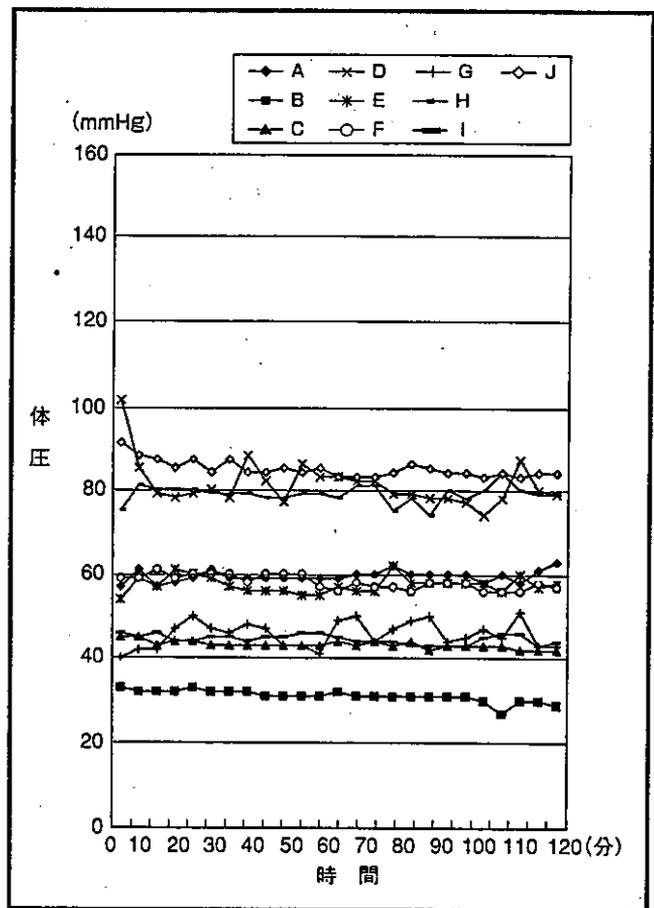


図3 実験群における仙骨部体圧の経時的変化

II 結果

1. 仙骨部体圧の経時的変化

従来のマットを使用した場合 (図

2) と、新型マットを使用した場合 (図3) の各被検者の仙骨部体圧の経時的変化を示した。平均体圧は、対照群では81.5mmHg、実験群では59.5mmHgであった。各時間の平均

体圧についてWilcoxonの符号付順位和検定を行った結果、両群間に $p < 0.01$ で有意差が認められた (図4)。

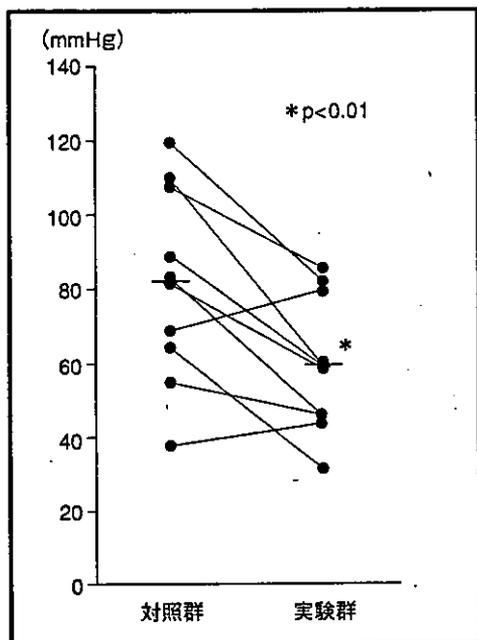


図4 平均仙骨部体圧の比較

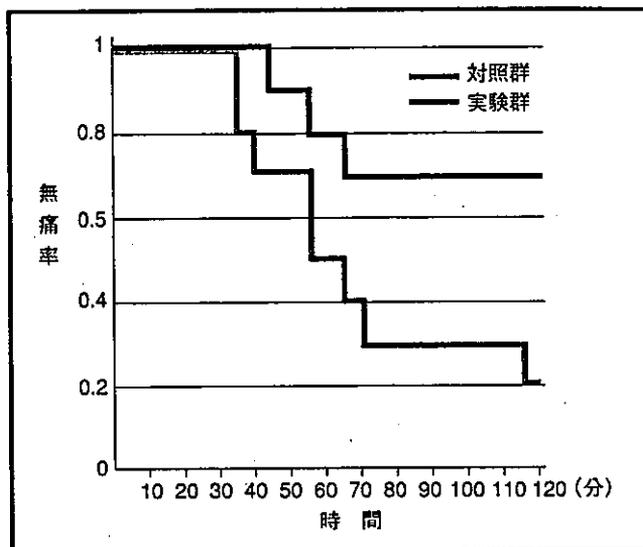


図5 仙骨部痛の出現時間の比較

2. 仙骨部痛出現時間の比較 (図5)

対照群と実験群それぞれについて、疼痛の出現する時間をKaplan-Meier法で推定した。対照群では35分、実験群では45分で疼痛が出現し、実験群の出現時間分布は対照群より上方を推移していた。しかし、ログランク検定では、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.051$)。

3. 被検者の仙骨部痛に対する評価の比較

各被検者の平均体圧と、疼痛に対する評価点数の関係を図6に示した。実験群では、対照群よりも分布が左下方に偏っている傾向がみられた。Spearmanの順位相関分析では、対照群 $r=0.583$ 、実験群 $r=0.410$ であった。

III 考察

心臓カテーテル検査中に、仙骨部にどの程度の体圧がかかっているかを調べた報告は少ない⁹⁾。今回、心臓カテーテル検査と同じ状況下で健常人を被検者として検討したところ、平均体圧は81.5mmHgに達し

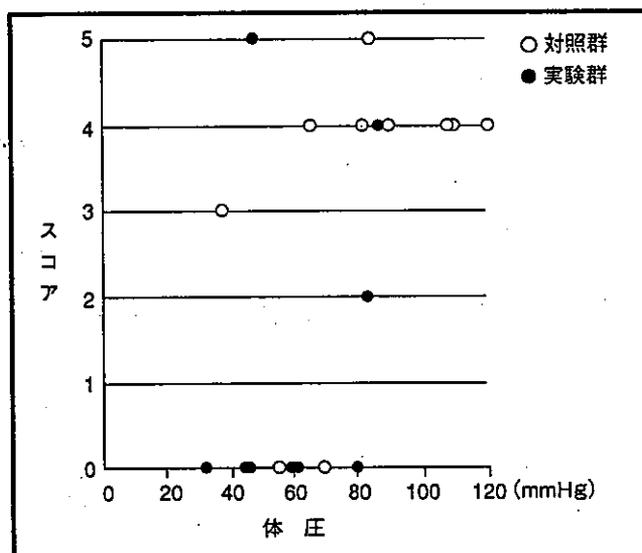


図6 仙骨部痛に対する評価と体圧の相関

た。体圧による組織変化に関しては、70mmHgの体圧で2～3時間経過すると組織変化を起こすと報告されている^{9), 12)~14)}。また、代表的な褥瘡発生予測スケールであるK式スケールでは、仙骨部体圧40mmHg以上を褥瘡の前段階要因の一つにあげている^{15), 16)}。今回の結果では、10名の被検者のうち6名が持続的に70mmHgを超えており、10名中9名までが持続的に40mmHgを超えていた。したがって、現状の心臓カテーテル検査では、たとえ健常者が

対象であっても、体圧による組織変化を起こす危険性があることが立証された。

さらに、実際の心臓カテーテル検査では、検査中だけでなく、帰室してから最低でも3時間以上の仰臥位安静が必要になる^{11)~14)}。その結果、検査中からの安静時間は少なくとも5時間にも及ぶ。低い体圧でも長時間負荷がかかれば組織変化を起こすると報告されており^{12)~14)}、体圧による組織変化のリスクはさらに高いものと考えられる。このような状

態は、褥瘡の発生予測スケールであるBradenスケールにおいて、活動性または可動性が低下している状況に当てはまる^{17),18)}。Bradenスケールでは、栄養状態や知覚認知の低下は体圧による組織変化の危険をさらに高めるとしている。すなわち、心臓カテーテル検査を受ける患者に、もし栄養状態や知覚の問題があれば、褥瘡につながる組織変化を起こす危険性が非常に高いと考えられる。以上から、現状の心臓カテーテル検査では、局所の除圧が必要であることが明らかになった。

今回、われわれは透視台マットの改善により仙骨部体圧を有意に下げることが立証した。通常の褥瘡予防では、体圧を下げるための対策として、体位変換と除圧用具の使用が行われている⁹⁾。しかし、心臓カテーテル検査中に体位変換はできず、検査終了後も穿刺部の再出血を防止するために安静が強制される。また検査中は随時透視を行っているため、除圧用具にはX線透過性が要求される。このような特殊な状況下でも、われわれが用いた新型マットは問題なく使用できる。新型マットでは、内部の材質が低反発性のものに替わったことによって、被検者とマットとの接触面積が増加し、体圧が分散する。しかし、この新型マットを使用しても、健常被検者10名のうち3名において持続的に仙骨部体圧が70mmHgを超えていた。得られたデータから、3名の体格上の特徴は把握できなかった。

新型マットの使用によって、仙骨部体圧の低下とともに、局所の疼痛が軽減される傾向がみられた。また、疼痛が出現するまでの時間も短縮する傾向がみられた。心臓カテーテル検査後の腰痛に対する対策としては、これまで術後の安静時間の短縮^{1)~3)}、除圧用具^{6),7)}、低周波治療⁵⁾

などが行われてきた。検査後の穿刺部再出血を防止するためには、最低限の抑制が必要であり、術後安静時間の短縮には限界がある。また、これらの対策の多くは検査中からではなく、検査終了後から行う処置である。今回の結果から、従来のマットを使用した場合には、10人中8人までが2時間以内に局所の疼痛を訴えていた。すなわち、ほとんどの患者は心臓カテーテル検査中から痛みを感じていることになる。したがって、心臓カテーテル検査終了後からではなく、検査中からの疼痛対策が重要である。今回、われわれが用いた新型マットは心臓カテーテル検査中から容易に使用でき、実用であると考えられる。

IV まとめ

- ①従来の透視台マットを使用した心臓カテーテル検査では、仙骨部体圧が高いために局所の組織障害を起こす危険性が高い。
- ②改良した新型マットの使用によって、仙骨部体圧を有意に下げることができた。
- ③新型マットでは、仙骨部痛の出現が遅れ減弱する傾向がみられた。

引用・参考文献

- 1) 石崎朋子：心臓カテーテル検査後の安静時間見直し—5時間安静の安全性について、ハートナーシング, 12(2)：143-147, 1999.
- 2) 大西彰見：心臓カテーテル検査後の絶対安静時間の短縮と安全性、三豊総合病院雑誌, 16(1)：33-36, 1995.
- 3) 黒川和枝：心臓カテーテル検査後の安静時間の再評価、ICUとCCU, 11(4)：399-401, 1987.
- 4) 伊集院則子：心臓カテーテル検査後の腰痛緩和をめざして—一床上安静8時間から5時間へ、臨牀看護, 20(8)：1263-1269, 1994.
- 5) 大谷淳子：心臓カテーテル検査後の腰痛緩和への検討—バスタオルの挿入と低周波治療器を用いて、鳥根県立

中央病院医学雑誌, 26(1-2)：79-82, 1999.

6) 内山明香：心臓カテーテル検査後の腰痛の緩和に有効なポリウレタンフォーム製マットの挿入—予防的ケアとしてのクリティカルパスへの組み込み、臨床看護研究の進歩, 12(1)：149-153, 2001.

7) 原 祥子：心臓カテーテル検査後の安静中の腰背部痛対策—エアマットと血圧測定用マンシエットを使用して、松江市立病院医学雑誌, 1(1)：23-26, 1997.

8) 南石裕美：心臓カテーテル検査後の腰痛緩和の検討—体圧の変化を測定して、大阪警察病院医学雑誌, 14(1)：157-160, 1990.

9) Champion, R. H.: Text of Dermatology, 6th ed., Blackwell Science, London, 1998, p.897-902.

10) Schubert, V.: Evaluation of the dynamic cutaneous post-ischaemic hyperaemia and thermal response in elderly subjects and in an area at risk for pressure sores, Clin Physiol, 11(2)：169-182, 1991.

11) 阪本志奈子：改変型日本語マギル痛み質問表の作成とその使用、ペインクリニック, 13(6)：828-834, 1992.

12) Kosiak, M.: Evaluation of pressure as factor in production of ischial ulcers, Arch Phys Med Rehabil, 36(9)：623-629, 1958.

13) Kosiak, M.: Etiology and pathology of ischaemic ulcer, Arch Phys Med Rehabil, 42(2)：62-68, 1959.

14) Kosiak, M.: Etiology of decubitus ulcers, Arch Phys Med Rehabil, 42(1)：19-29, 1961.

15) 大桑麻由美：褥瘡スクリーニングのために、月刊ナーシング, 23(5)：6-17, 2003.

16) 真田弘美：褥瘡発生予測試作スケール(K式スケール)の信頼性と妥当性の検討、日本創傷・オストミー・失禁ケア研究会誌, 2(1)：11-18, 1998.

17) Braden, B. J.: Clinical utility of the Braden scale for Predicting Pressure Sore Risk, Decubitus, 2(3)：44-46, 50-51, 1989.

18) 真田弘美：日本語版Braden Scaleの使い方とその研究、ナースデータ, 13(4)：70-74, 1992.

TELOMERASE AND LUNG CANCER

JERRY W. SHAY
KEIKO HIYAMA
EISO HIYAMA

One of the distinguishing features of all cancers, including lung cancer, is the unlimited proliferation of cells. The discovery that telomerase activity is silenced in normal human tissues but is activated in approximately 85%–90% of all human cancers has drawn increasing interest in the role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of lung cancer, as a diagnostic marker of lung disease, as well as a potential novel target for therapy. This overview will provide some background into the biology of telomeres and telomerase as they relate to aging and cancer, and then cover some of the diagnostic and therapeutic opportunities that are in development.

TELOMERES AND AGING

Human telomeric DNA is comprised of duplex repetitive TTAGGG tracts followed by a single-strand overhang on the 3' G-rich strand. Telomere-specific proteins bind directly to the single- and double-strand regions and form a complex providing a protective cap over the ends of the chromosomes that protects chromosome termini from degradation, recombination and end-joining reactions.^{1–6} In addition, telomeres provide a means for complete replication of chromosomes and contribute to the functional organization of chromosomes within the nucleus. Finally, telomeres serve as a molecular clock that controls the replicative capacity of human cells and their entry into senescence.^{7–15}

Functional telomeres are essential for continued cell proliferation. There is mounting evidence that the telomere ends loop into a lariat-like structure termed a T-loop (Figure 12.1) that is stabilized by telomeric-binding proteins,^{16–18} and this structure may switch from a folded to an unfolded state to permit telomerase access for telomere maintenance during each round of replication. When the telomeric DNA sequence or structure is altered, or telomere proteins are mutated or depleted, cells undergo chromosome end associations and fusions leading to growth arrest or apoptosis.^{19–25}

In addition to progressive telomere shortening, telomere dysfunction can be caused by a change of state ("uncapping") that leads to a rapid induction of growth arrest or apoptosis.^{18,23,26–29} The limited proliferative potential of normal human primary cells is caused by the lack of detectable or sufficient telomerase activity, and this leads to progressive telomere erosion with each replication (end-replication problem) and to the eventual loss of the telomere cap. The molecular mechanism(s) by which a single or a few short telomeres signal the growth arrest caused by replicative aging is starting to emerge.^{11,13,30–31} In addition, in cells that have bypassed the "Hayflick limit" as a result of loss of p53 function, there is a clearer understanding of how cells deal with the shortest telomeres during the extended lifespan period before telomerase is reactivated when cells enter crisis. It is known in cells that reach telomere-based growth limits that ectopic expression of telomerase is sufficient to bypass both the senescence and crisis growth arrest signals, indicating that telomeres are directly involved in both processes.^{32–36} It is now believed that rather than having a single limiting chromosome, human cells use roughly 10% of their ends to monitor telomere length and that short ends preferentially form end-associations with other short ends leading to telomere associations and eventually a growth arrest when perhaps only one dicentric end fusion occurs (unpublished observations). Cells that have alterations in other key cell cycle and signal transduction pathways (e.g., p53, pRb) may divide in the presence of some dicentrics (end-associations with a detectable structural abnormality) and the frequency of dicentrics correlate strongly with progressively increasing cell doubling times eventually leading to a second growth arrest state called crisis. Depending on the constellation of other alterations that may be present when telomeres are critically short, there may be a triggering of a growth arrest program or an activation of a programmed cell death cascade. In rare cells that have cycles of chromosome fusion-bridge breakage that leads to the formation of complex non-reciprocal translocations there may be cancer progression.^{37–43}

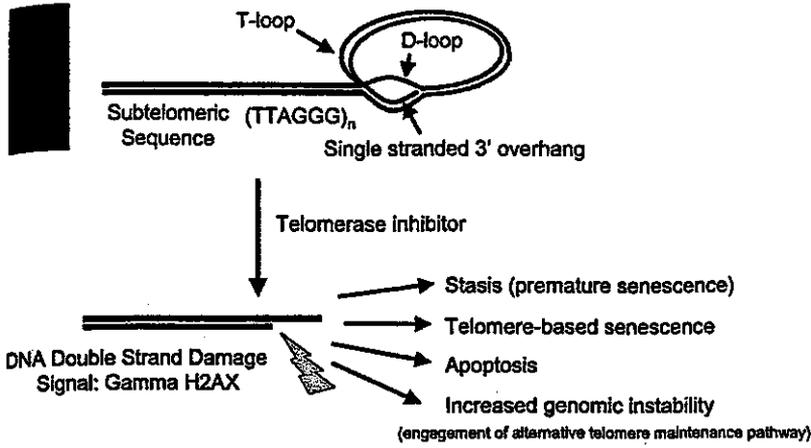


FIGURE 12.1. A model supported by electron microscopic observations demonstrates a lariat structure at each telomere end. The telomeres are protected by telomere binding proteins. In the presence of inhibitors that rapidly uncap telomeres in normal or cancer cells, there is a rapid growth arrest leading to apoptosis. When telomerase is inhibited in cancer cells there can be a period of cell growth with progressive telomere shortening eventually leading to a growth arrest or apoptosis. While it has not been demonstrated experimentally in human telomerase expressing cancer cells, inhibiting telomerase as part of cancer therapy could lead to an increased genomic instability and engagement of an alternative telomere maintenance mechanism.

GENETIC AND ENVIRONMENTAL EFFECTS ON TELOMERES

To investigate telomere dynamics and its role in cancer risk variations, telomere length in peripheral blood lymphocytes (PBLs) of monozygotic ($n = 52$) versus dizygotic ($n = 26$) twins was determined.⁴³ The heritability estimated as measured by the maximum likelihood estimates is approximately 90% for the monozygotic twins but is not significant for the dizygotic twins. These results indicate that telomere length is in part a heritable trait. Thus, while there is genetic heterogeneity of telomere length within matched age groups, there is a progressive loss of telomeres throughout life (Figure 12.2).

There are important connections between chronic inflammation and progressive carcinogenesis leading to neoplastic transformation. During inflammation (which can be caused by tobacco smoke and other pathological conditions), infiltrating neutrophils and macrophages can elicit a repertoire of cytokine signals that are critical for the repair and proper functioning of tissues. While the immediate targets of this signaling are likely to be the epithelial cells lining the nasal and bronchial passageways, the inflammation that occurs may also affect immune cell telomeres. Chronic exposure to tobacco smoke may result in increased cell divisions and turnover of immune cells resulting in enhanced telomere shortening. Since telomeres progressively shorten with each cell division and with increased age (Fig. 12.2), even in immune cells, a smoke-associated field effect can occur outside the airway passages. Because DNA damage caused by smoking is reflected in immune cells, such as lymphocytes, a molecular epidemiological approach using quantitative fluorescent *in situ* hybridization (Q-FISH) was undertaken (Figure 12.3). This study showed that individuals with short telomeres had a 6-fold significantly elevated risk for bladder cancer and similar findings were observed for lung, renal and head and neck cancers in ongoing case-control studies.⁴³

These findings illustrate the genetic contribution of te-

lomere variations and provide suggestive evidence that telomere dysfunction may be a predisposing factor for cancer. Telomere dysfunction associated with cancer predisposition is evident with advanced age. The ability to demonstrate that shortened telomeres in immune cells can be predictive for the onset of cancer should permit better identification of those at risk for smoke-related cancers, improve early

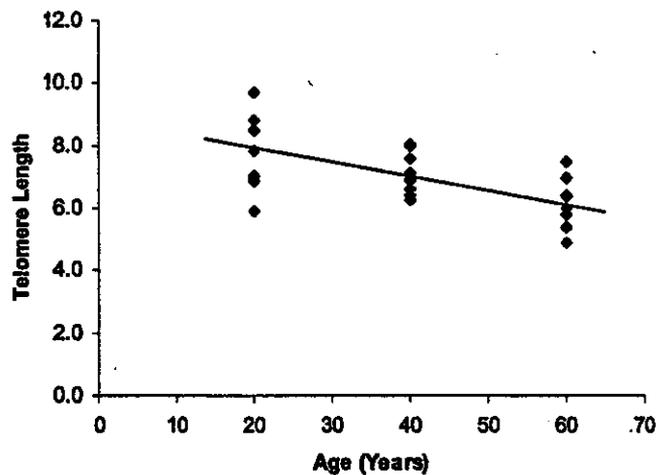


FIGURE 12.2. Telomere length measurement of peripheral blood mononuclear cells of normal volunteers of various ages. The measurement of telomere length relies on the absence of restriction enzyme recognition sites within the TTAGGG tandem repeat sequences. The length of telomeric repeats can be measured by analyzing the length of the "terminal restriction fragment" (TRF), the large DNA fragments remaining after the rest of the genomic DNA has been reduced to small sizes by digestion with frequent cutters (restriction enzymes with 4-base recognition sequences such as *HinfI*). There is also a region of mostly repetitive subtelomeric DNA, probably ranging from 2–5 kb in length in humans, that lacks functional restriction sites and which contributes to the measured size of telomeres on gels. The DNA is probed with a labeled oligonucleotide containing TTAGGG repeats. The measured size of the TRF corresponds to the sum of the sizes of the subtelomeric DNA that lacks functional restriction sites and the length of the telomere repeats. Since small oligonucleotides easily penetrate dried agarose gels, it is more rapid and convenient to perform TRFs using "in gel hybridization" rather than Southern transfers.

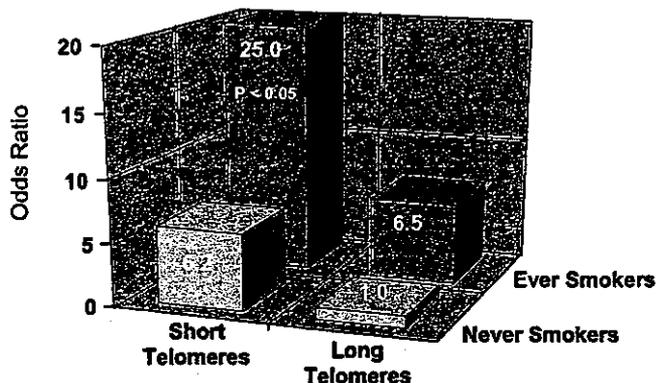


FIGURE 12.3. Smokers with short telomeres are at increased risk for smoke-associated cancer development compared to non smokers. In this study, lymphocyte telomere length was measured using quantitative fluorescent *in situ* hybridization laser scanning cytometry (Q-FISHLSC) using a fluorescent-labeled peptide nucleic acid (PNA) probe.⁴³ The fluorescent signal was measured by the laser scanning cytometry (LSC, CompuCyte, Cambridge, MA)TM. When telomere length was analyzed as a categorical variable using the 25th percentile in the controls as the cutoff, individuals with shorter telomeres had a significantly increased risk of bladder cancer with an OR of 6.20 (95% CI, 2.40,16.05) in unconditional logistic regression analysis with multiple covariates to remove the confounding effects of age, sex, and smoking status. When subjects were categorized into quartiles of telomere length based on the distribution in the controls (with 3rd and 4th quartiles as the referent category), there was a dose-response relationship between bladder cancer risk and the degree of telomere shortening.⁴³ Similar results are noted in other smoke-associated cancers such as head and neck, lung, and renal cancer.

detection methods, and perhaps even impact the radiotherapeutic and chemotherapeutic treatments of airway passage disease.

CELL CULTURE (IN VITRO) MODELS

Telomere shortening in the absence of telomerase has been shown to be the fundamental mechanism by which cultured human cells "count" cell divisions and ultimately growth arrest.⁸ There is compelling evidence that telomere shortening occurs *in vivo*, that telomere shortening is the mechanism by which cells "count" the number of times they have divided, and that too-short telomeres ultimately induce cellular senescence. A large number of strains of human skin fibroblasts from both normal donors and those with various genetic syndromes have all been immortalized following the introduction of telomerase. WI-38 fetal human lung fibroblasts have been a key reference cell strain for the study of cellular aging since Hayflick used them to demonstrate the limited proliferative capacity of normal diploid cells almost 40 years ago. Initial attempts to immortalize WI-38 cells using human telomerase reverse transcriptase (hTERT) to prevent telomere shortening failed.⁴⁴ However, WI-38 fibroblasts were successfully immortalized when grown in low (3%–5%) oxygen in medium supplemented with several micronutrients and antioxidants.

The role of ambient (21%) and physiological oxygen (2%–5%) on the ability to immortalize fetal versus adult human lung fibroblasts reveal that growth in low oxygen and antioxidants extends the lifespan of both fetal and adult strains. Since the ectopic expression of telomerase immortalizes adult lung fibroblasts cultured in normal atmospheric oxygen, the effects of oxygen must be largely limited to telomeres. In contrast, fetal lung fibroblasts (WI-38 and IMR-90) do not immortalize in ambient oxygen in spite of telomere elongation by telomerase, suggesting more widespread oxidative damage. The long-term culture requirements for the immortalization of WI-38 fetal lung fibroblasts included supplementation with N-(*tert*)butyl hydroxylamine, dexamethasone, zinc, and B12 in addition to growth in physiologic oxygen. These results suggest that both end-replication and oxidative damage events contribute to lung fibroblast telomere shortening *in vitro*. These observations emphasize the need for better analytic techniques to distinguish whether the correlation of short telomeres with disease and mortality in humans reflects the consequences of increased proliferation, telomere shortening due to oxidative damage, or some combination of these processes. These results show that WI-38 cells grown under conventional cell culture conditions do not reach telomere-based replicative senescence but prematurely growth arrest with increasing levels of p16ink4a due to the chronic stress of exposure to an inadequate culture environment (stress or aberrant signaling senescent-like arrest; "stasis"), primarily due to oxygen toxicity.

Knowledge of the DNA damage signaling pathways in cell culture has recently permitted the immortalization of human bronchial epithelial cells using viral oncoproteins,⁴⁵ hTERT and Ras (Figure 12.4). By over-expressing the cell cycle gene, cdk4, to overcome the p16 stress response of growing human epithelial cells in plastic dishes, in combination with hTERT, we have recently determined that human bronchial epithelial cells can immortalize with a high frequency (unpublished results). This is particularly useful since it avoids the use of SV40 early genes that cause many unknown effects including genomic instability. The cells expressing CDK4 and hTERT retain a normal diploid karyotype and undergo normal differentiation into goblet and ciliated cells when placed in organotypic culture conditions (unpublished results). This provides, for the first time, a method for examining in living cells early events in that may occur as part of lung cancer progression. In addition, these cells should have utility in developing *in vitro* models for lung carcinogenesis, to provide markers of smoking and carcinogen exposure (risk assessment), as well as for monitoring smoking cessation and chemoprevention efficacy. These cells may also provide makers for diagnostic classification and as well as a prognostic indicator and signature for directing therapy selection.

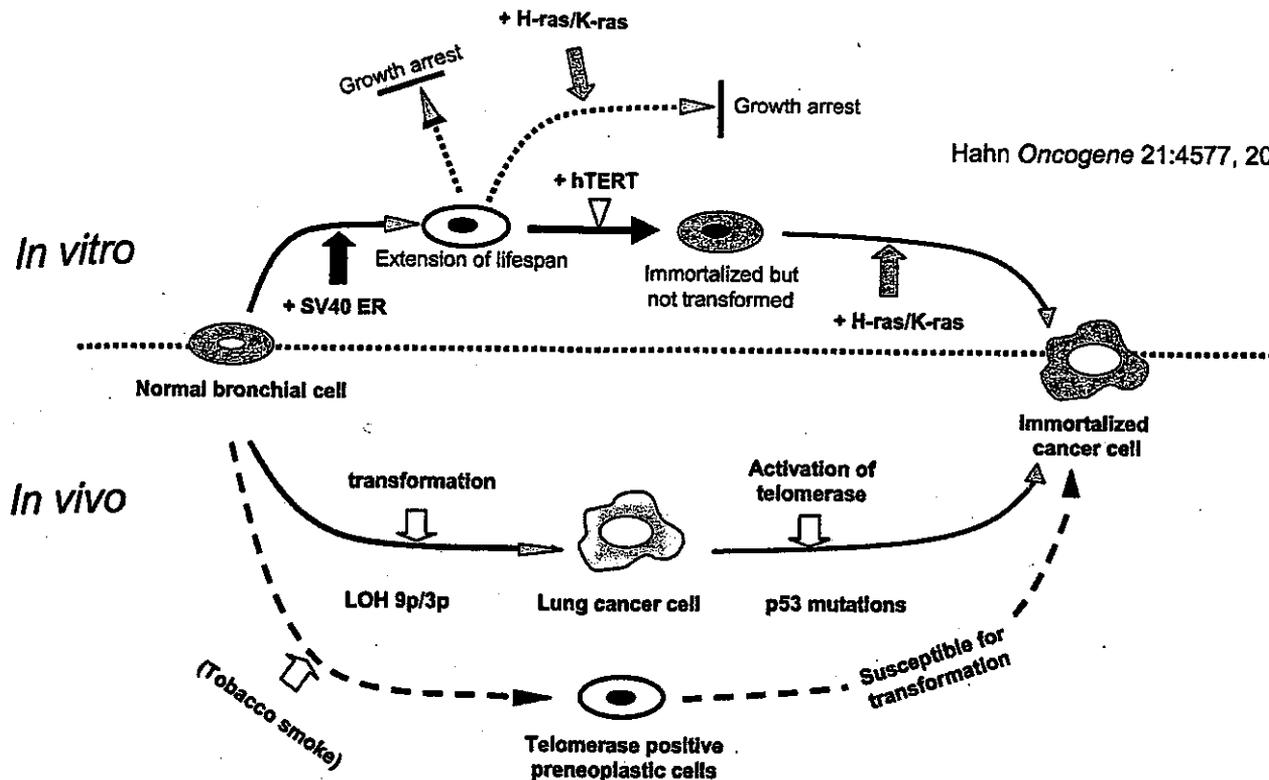
Hahn *Oncogene* 21:4577, 2002

FIGURE 12.4. Cancer progression models of bronchial epithelial cells *in vitro* and *in vivo*. **Upper half:** illustrates the critical steps in lung carcinogenesis *in vitro* using the early region (ER) of the SV40 genome, the hTERT gene, and an oncogenic allele of H-ras/K-ras gene.⁴⁵ Expression of SV40 ER alone extended the lifespan of the bronchial cell by eight additional population doublings and induction of H-ras/K-ras (without hTERT) did not affect replicative lifespan. In contrast, both expression of SV40 ER and hTERT lead to the immortalization of cells but the morphological findings were unchanged. Additional expression of H-ras/K-ras morphologically changed the cells to squamous cell carcinomas. **Lower half:** models of lung carcinogenesis *in vivo*. Many lung cancer cells have overcome the first stage of senescence but are still mortal and then gradually acquire immortality concomitant with activation of telomerase during multi-step progression. In some instances, immortalization (i.e., activation of telomerase) may precede morphological changes in bronchial cells. The activation of telomerase in a field without morphological changes, which we propose to term "field immortalization", is considered to be susceptible to subsequent morphological changes. This condition is likely to occur in heavy smokers and thus telomerase expression in bronchial epithelia may become a useful marker for high-risk patients of developing lung cancer.

ROLE OF TELOMERASE IN CANCER

Diagnostic Potential

Lung cancer remains the leading cause of cancer related death in men and women. Even with modern diagnostic and therapeutic advances, the 5-year survival rate following surgery and combinatorial adjuvant therapy has only been improved in patients with early stages of disease. Significant efforts have focused on early detection and intervention at an earlier stage to help decrease the high mortality of lung cancer. The development, evaluation, and validation of biomarkers for earlier cancer detection and risk assessment are needed for both current and former smokers. Biomarkers such as telomerase⁴⁶⁻⁶³ are alterations that permit one to recognize or monitor a biologic process. Biomarkers are measurable in biological media, such as in tissues, cells, or

fluids. With improved methods of bronchoscopy, and the use of bronchial brushings and bronchial lavage, specimens from current and former smokers can be obtained for either histological or cytological analysis. To elucidate the role of telomere and telomerase in human lung cancer biogenesis,⁶⁴⁻¹¹¹ various molecular changes including telomere length and telomerase activity in lung cancer tissues have been analyzed and the relationship between them and patient prognosis conducted (see Tables 12.1-12.3). In general, most small cell lung cancer cells uniformly express telomerase activity and have shortened telomeres. In these cases detection of telomerase activity is more useful for cancer diagnosis rather than as a marker for prognosis. In contrast, telomerase activity levels in non-small cell lung cancer varies from none to high and correlates with various biological or clinical features, such as pathological stage, lymph

TABLE 12.1. CHARACTERISTICS OF SMALL CELL (SCLC) AND NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)

	SCLC	NSCLC
Telomere length ^{106,110}	Most cases shortened	70% no alteration from noncancerous tissue 25% shortened, < 5% elongated
Primary lesion		Alteration correlates with <i>TP53/RB1</i> LOH
Metastatic lesion	Most cases shortened A few cases elongated	Alteration correlates with poor prognosis Increase of alteration
Telomerase activity*		
Activity level	Most cases high ^{70,71} LD < ED ⁷¹	30% high, ⁷⁰ SqCC > adenocarcinoma ^{72, 84} Correlates with TNM stage, LN metastasis, Ki-67 staining, grade of differentiation, mutant p53, bcl2 expression; inversely with age ^{72,74,75,77,79,81,84,89,90}
	SCLC > Large cell ⁷²	No/low activity correlates with good prognosis in stage I adenocarcinoma, stage I-III NSCLC, stage I NSCLC ^{72,77,82,83,86,89,95}
Prognosis		Correlates with recurrence ⁷⁶ Increase of positive cases ⁷⁰
Metastatic lesion		Metaplasia < Dysplasia < SqCC ^{64,66}
Precancerous lesion	Most cases high ⁷⁰ No precancerous lesion	Low-grade AAH < High-grade AAH < NMBAC ⁹⁶

* Including reports on hTERT mRNA expression representing telomerase activity.

ED, extensive disease; LD, limited disease; SqCC, squamous cell carcinoma; LN, lymph node; AAH, atypical adenomatous hyperplasia; NMBAC, nonmucinous bronchioloalveolar carcinomas.

node metastasis, and grade of differentiation (Table 12.1), providing clinically useful information on malignant potentials. Among the other genetic aberrations or biological characteristics, loss of heterozygosity (LOH) of *RB1* and high telomerase activity are associated with poor prognosis in lung cancer patients.¹⁰⁶ Aberrant length of telomeres, aneuploidy, LOH at *RB1* or 1p34 locus, and a high percent S-phase fraction are associated with high telomerase activity. Accumulation of genetic aberrations, especially allelic loss of *RB1* and/or *TP53*, resulting in the activation of telomerase seems to be associated with poor prognosis in lung cancer patients. High telomerase activity and LOH of *RB1* and/or *TP53* may thus be clinically useful indicators for prognosis and biologically malignant potential in lung cancer.¹⁰⁶

Telomerase activity or hTERT mRNA has been compared in noncancerous lung tissue, precancerous lesions and in both non small cell and small cell lung cancer specimens. In what appears to be histologically normal bronchial epithelial tissues, telomerase activity is detected into approximately 15% of specimens, suggesting upregulation or reactivation of telomerase might be a very early event. In some cases associated with smoke-related lung diseases, there may be false-positives with telomerase activity due to infiltrated lymphocytes in the inflammatory lesions. This suggests that hTERT protein distribution by immunohistochemistry may have some advantages (see next section). Interestingly, approximately 50% of preneoplastic lesions (dysplasia and carcinoma *in situ*) are telomerase positive (Table 12.2). In malignant disease telomerase is almost universally detected

TABLE 12.2. TELOMERASE ACTIVITY AND HTERT MRNA EXPRESSION IN LUNG TISSUES

	Telomerase Activity	hTERT mRNA
Noncancerous lung tissue	11/72 (15.3%) ⁶⁴⁻⁶⁸	1/15 (6.7%) ⁶⁹
Precancerous lesion*	37/71 (52.1%) ^{64,66,68}	13/35 (37.1%) ⁶⁴ [47/57 (82.5%) ^{69†}]
Lung cancer		
Small cell	48/52 (92.3%) ^{64,70-72}	3 3/ 4 (75.0%) ⁶⁵
Non-small cell	1,265/1,724 (73.4%) ^{65-67,70-92}	632 / 880 (51.8%) ^{64,65,69,77,78,83,88,93-98‡}

* Including bronchial metaplasia and dysplasia tissues.^{64,66,68}

† Bronchial biopsy tissues derived from heavy smokers.⁶⁹

‡ Including 187 samples analyzed by hTERT mRNA *in situ* hybridization.^{94,96}

TABLE 12.3. TELOMERASE ACTIVITY IN CELLS DERIVED FROM LUNG

	Telomerase Activity
Noncancerous lung disease	9/148 (6.1%) ⁹⁹⁻¹⁰¹
Lung cancer	114 / 164 (69.5%) ^{64,68,99-103}

in small cell carcinoma but is only detected in about 75% of non-small cell lung tumors. This suggests that a substantial portion of non-small cell lung cancers have either engaged an alternative telomere maintenance pathway or that a subset may tumors that have not immortalized. However, since no cases without detectable telomerase activity show elongated

telomeres, the latter possibility seems more plausible. In general, telomerase activity is a more accurate marker of cancer cells than hTERT mRNA, which has several, splice variants that can lead to inaccurate diagnoses. Even though pleural fluid cells are almost always telomerase positive,¹⁰⁴ other cells obtained from lung (bronchial washings, sputum) are less frequently telomerase positive¹⁰¹ (Table 12.3).

We have also examined hTERT protein distribution by immunohistochemistry in tissue sections (Figure 12.5). In most normal epithelial tissues, hTERT expression is not detected but in both squamous cell carcinoma and adenocarcinoma hTERT protein was prominent in the nucleus of almost all neoplastic cells and correlated with telomerase activity levels in tissue extracts. While there is still a shortage

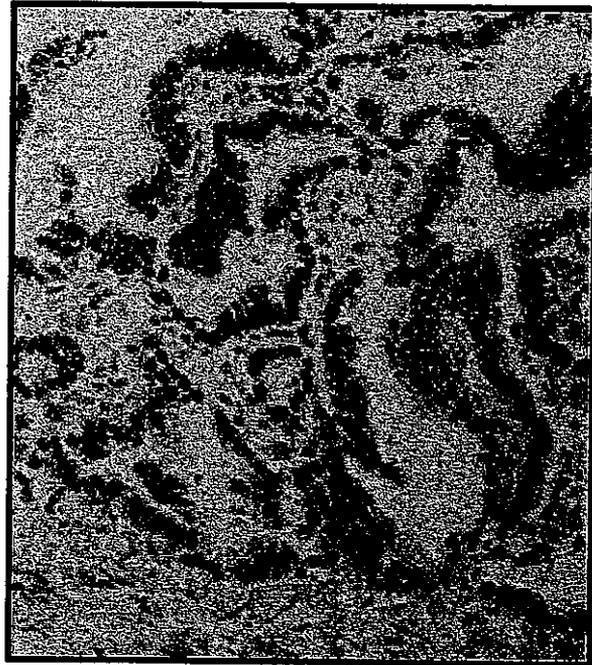
**Squamous cell carcinoma****Adenocarcinoma**

FIGURE 12.5. hTERT immunohistochemistry demonstrating nuclear localization of telomerase in squamous cell lung carcinoma and lung adenocarcinoma but not in adjacent non cancerous cells. *Antibodies.* An affinity-purified polyclonal rabbit antibody against hTERT (EST21A™) was raised against a 16 amino acids peptide sequence mapping in the middle of hTERT (Alpha Diagnostic International Inc., San Antonio, TX)™ and used at 5–10 μg/ml. *Tissue preparation.* The tissues were cut at 6 μm serial sections. Sections were deparaffinized and rehydrated through ascending grades of alcohol to Tris-buffered saline (TBS), pH 7.4. Heat-based antigen retrieval was performed as follows: sections were treated for 15 min. in 0.01 M citric acid buffer, pH 6.0 in 2 atmosphere 120°C using an autoclave. After decreasing the pressure, sections were removed and permitted to cool for approximately 30 min. before being washed in 3 times for 5 min. in TBS. *Immunohistochemistry.* Endogenous peroxidase was quenched in 3% H₂O₂. After washing 3 times for 5 min. in TBS, nonspecific antibody binding was blocked by incubating the sections in Protein Blocking Solution (DAKO Corp., Carpinteria, CA)™ for 30 min. Sections were then transferred to a humidified chamber and incubated in antibody solution overnight. Following this and subsequent incubations, sections were thoroughly washed in 3 changes of TBS for 5 min each. For hTERT immunohistochemical staining, sections were incubated in the labeled streptavidin biotin polymer (Envision Plus, DAKO Corp.)™, followed by 0.05% 3,3'-diaminobenzidine (DAB) in TBS with H₂O₂ as a substrate. Sections were lightly counterstained with Mayer's hematoxylin, and then mounted. The intensity of the immunostaining was evaluated by light microscopy and the software Image-Pro Plus ver. 4 (Media Cybernetics, Silver Spring, MD)™. (See color plate.)