

地域との連携を図り具体的な援助をおこなうアドバイザー派遣事業や、在宅緩和ケアを推進するための「デイホスピス」事業などをおこなっています。

少し長期的な展望で、地域の在宅緩和ケアを中心とした緩和ケアの推進に取り組んでいく予定です。

おわりに

緩和医療は医療の分野ではいぜんとしてマイナーな分野で、決して十分な理解が得られているとはいえない状況にあります。しかし、徐々に関心が高まっていることも事実です。今後とも、一人ひとりの患者さんを苦痛から解放することを積み重ねながら、緩和医療の重要性について啓発活動をつづけていきます。

■報告

家族歴調査のシステム化による家族性腫瘍相談室の運営

那須淳一郎* 平家勇司** 谷水正人* 佐々木晴子*
 山田純子* 福岡しのぶ* 大住省三* 久保義郎*
 青儀健二郎* 新海 哲* 高嶋成光*

当院では、入院患者を対象とした家族歴調査をシステム化し、そのデータに基づき家族性腫瘍相談室を運営している。家族性腫瘍の診断基準にあてはまる症例、強く疑う症例は、相談室内のデータベースに入力すると共に、外来・入院主治医を通じて家族性腫瘍相談外来を紹介する。その後、患者の希望に応じて家族性腫瘍相談外来にて相談医がカウンセリングを行っている。必要に応じ遺伝子診断を行う体制を整え、診断後の発端者の精神的支援、近親者への医療的配慮にも努力している。2000年11月から2004年1月までに行った家系調査は2,448件であり、家族性腫瘍と考えられたのは59人であった。カウンセリングは25人、遺伝子診断は10人に行われ、そのうち5人に病的変異を確認した。また、パンフレットやインターネットを利用した情報発信・啓蒙活動にも尽力している。こうした取り組みは将来、家族性腫瘍の診療・研究の中心になってゆくと思われる。

キーワード：家族性腫瘍、家族歴、情報管理、カウンセリング、遺伝子診断

I. はじめに

家族性腫瘍の診療において、家族歴の調査は重要である。家族歴は特定の疾患に対する家系のリスクを示すものであり、家系構成員の疾患に対する易罹患性を推測する医療情報として重要である。一方で、遺伝性疾患に対する偏見、差別を受けることがないように個人情報としての慎重な取り扱いが必要である。過去にはこういった家族性腫瘍に関する家族歴の聴取と管理は主治医の個人的努力にゆだねられていた。そのため、担当医の転出に伴い引き継いだ担当医に家族歴情報が正確に伝達されないなどの問題が生じていた。家族歴情報に基づいた診療は、患者本人だけでなくその血縁者が対象となることから、地域に根ざして経時的に行う必要がある。よって個人情報保護の観点からも家族性腫瘍の診療記録は、個々の患者の主治医レベルではなく、厳重な管理の下に医療機関の責任下で管理・保管することが望ましいと考える。

当院では2000年11月から入院患者を対象とした家族歴調査を病院全体で行い、その情報を家族性腫瘍相談室が一元管理している。このことによって、主治医の転出に伴う家族歴情報の喪失を防ぎ、また十分な安全管理下に家系情

報を扱うことができるようになっていく。本報告では、このような四国がんセンター家族性腫瘍相談室における家族歴管理システムに関し、報告する。

II. 方法

1. 家族性腫瘍相談室

当院では既報¹⁾のごとく、2000年11月に家族性腫瘍相談室を立ち上げた。2004年1月現在の運営者は、医師5名、病歴管理者2名である。医師は消化器内科、消化器外科、乳腺外科の医師で構成され、一般診療を兼任している。病歴管理者の1名は家族歴の管理を行い、1名はホームページの管理・作成を行っている。当相談室では、月1回の定期カンファレンスを行い、症例検討を行っている。また、各種セミナーに参加し、家族性腫瘍に関するホームページの作成、パンフレット作成などによる啓蒙活動を積極的に行っている。

2. 家族歴調査

当院では、入院患者全員を対象とした家族歴調査を行っている。調査は本人および第一度および第二度近親者を対象に行う。家族歴調査票はあらかじめ入院カルテにはさみこんでいる。家族歴の聴取は各診療科の主治医が行う。家族歴調査票は2枚複写になっており、1枚は一般診療カルテ用、1枚は家族性腫瘍相談室用である。家族性腫瘍相談室用の家族歴調査票は各病棟詰所の回収箱に提出され、病歴管理者が定期的に回収している。

3. 家族歴調査票の管理

病歴管理者は回収した家族歴調査票に記入項目の漏れ、

* 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター家族性腫瘍相談室

** 国立がんセンター研究所薬効試験部、国立がんセンター中央病院血液幹細胞移植療法部

連絡先：那須淳一郎 〒790-0007 愛媛県松山市堀之内13

独立行政法人国立病院機構四国がんセンター

Tel: 089-932-1111 Fax: 089-931-2428

E-mail: family@shikoku-cc.go.jp

2004年3月10日受付 2004年11月11日受理

家族性腫瘍 第5巻 第1号 (2005年) p.57-60

Table 1. 当院の家族性腫瘍の拾い上げ基準

<p>家族性乳癌</p> <p>A 第1度近親者に発端者を認め、3人以上の乳癌患者がいる場合</p> <p>B 第1度近親者に発端者を認め、2人以上の乳癌患者があり、いずれかの乳癌が次のいずれかを満たす場合</p> <p>1) 40歳未満の若年性乳癌</p> <p>2) 同時性あるいは異時性両側乳癌</p> <p>3) 同時性あるいは異時性多臓器重複癌</p> <p>C 第1度近親者に乳癌患者と卵巣癌患者がそれぞれ1人以上いる。</p> <p>D 患者が1人っ子あるいは同胞がすべて男性であり、かつ母親が乳癌と診断されている。</p>
<p>遺伝性非ポリポージス大腸癌</p> <p>【古典的 Amsterdam 診断基準】(ICG-HNPNN in 1990)</p> <p>1 第一度近親者(親・子・同胞)を含む3名以上の血縁者が大腸癌である(FAP除く)</p> <p>2 少なくとも継続する2世代にわたり罹患者がいる</p> <p>3 罹患者の1名は50歳以下で診断されている</p> <p>の3項目を満たすもの。</p> <p>【改訂 Amsterdam 診断基準】(ICG-HNPCC in 1999)</p> <p>3名以上の血縁者がHNPCC関連癌(大腸癌・子宮内臓癌・小腸癌・腎盂癌・尿管癌)に罹患しており、かつ以下の全ての条件に合致する</p> <p>1) 罹患者の1名は他の2名の第1度近親者である</p> <p>2) 少なくとも継続する2世代にわたり罹患者がいる</p> <p>3) 罹患者の1名は50歳未満で診断されている</p> <p>4) FAPが除外されている</p> <p>5) 癌の診断が組織学的に確認されている</p> <p>【Japanese Clinical Criteria】(日本大腸癌研究会, 1991)</p> <p>A群 第一度近親者(親子同胞)に発端者を含む3例以上の大腸癌患者を認める大腸癌</p> <p>あるいは</p> <p>B群 第一度近親者に発端者を含む2例以上の大腸癌患者を認め、なおかつ</p> <p>a 50歳以下の若年性大腸癌</p> <p>b 脾胃曲部より近位の右側大腸癌</p> <p>c 同時性あるいは異時性大腸癌</p> <p>d 同時性あるいは異時性の他臓器重複癌、いずれかの条件を満たす。</p> <p>【HNPCC-variant】</p> <p>1 40歳以下の若年発症大腸癌である。</p> <p>2 大腸癌を含む胃、子宮体癌、卵巣癌などの多臓器多発である。</p>

不備がないかをチェックする。患者氏名、ID番号、患者の主病名や年齢などの単純な記載漏れは病歴管理者が補足する。これを毎月当番医師が目を通し、当院の拾い上げ基準(Table 1)に照合して、家族性腫瘍の可能性のあるものとそうでないものに分類する。追加調査、追加聴取が必要な場合は当番医師が調査あるいは主治医に依頼する。家族歴調査票は、G (gene counseling) : 家族性腫瘍と考えられ相談医によるカウンセリングが必要と判断されるもの、P (progeny) : 確定的ではないが家族性腫瘍の可能性があるため、データベースへの登録を行うもの、C

(check) : 調査時点において家族性腫瘍の可能性がないことをチェックしたものの、3つのカテゴリーに分類している。カテゴリーGとPの家族歴調査票は定期カンファレンスで提示、確認し、家系図作成ソフト Progeny (Progeny Software, LLC) に入力する。家族歴調査票はカテゴリー別にファイルし、鍵がかかるロッカーに保管する。家族歴を入力したコンピューターはネットワークに接続せず、パスワード管理し、鍵のかかる部屋に設置している。

4. カウンセリング

カテゴリーGの患者に対し、一般診療の主治医からカウンセリング受診を勧めもらう。カウンセリング担当医はあらかじめカンファレンスにおいて決めておく。これは相談室を運営している医師は、一般診療と遺伝カウンセリングを兼任しているの、主治医と遺伝カウンセリング担当医が重複することを避けるためである。カウンセリングは5人の医師で分担して行い、全員が家族性腫瘍研究会などの主催する研修会に参加した経験を持つ。カウンセリングルームは外来診療部門とは独立した個室を設けて、原則として予約制で行っている。遺伝子診断は必要に応じて行っている。家族性大腸癌の遺伝子診断は、厚生労働省がん研究助成金による研究班に参加して行っている。同意が得られた患者については、大腸癌研究会の遺伝性非ポリポージス大腸癌の全国調査に情報を登録している。また、入院を介さない、カウンセリング外来も行っている。カウンセリング受診以降の記録は別カルテを作り、鍵がかかるロッカーに保管している。

5. ホームページとパンフレット作成

米国国立癌研究所 (National Cancer Institute : NCI) で作製された小冊子「遺伝子診断の理解のために (Understanding Gene Testing)」を米国国立癌研究所の許可を得て翻訳し、日本語版の小冊子を作成した。これは家族性腫瘍相談室の紹介のパンフレットとともに院内の総合受付に設置している。また、当院のホームページ内に当相談室のホームページを設置し、一般に公開している (http://ky.ws5.arena.ne.jp/NSCC_HP/kazoku/)。ここに上述の「遺伝子診断の理解のために」も掲載している。ホームページの作成、運営は厚生労働科学研究費補助金・がん予防等健康科学総合研究事業の支援を受けて行っている。

III. 成績

1. 入院患者

2000年11月から2004年1月までに回収した入院患者の家族歴調査票は、2,448件であり、そのうち悪性疾患は2,117名であった。罹患疾患は大腸癌252名、乳癌610名であった。このうち家族性大腸腺腫症は2人、遺伝性非ポリポージス大腸癌は17人、当院の家族性乳癌の拾い上げ基準を満たすものは30人、合計49人であった。これらのうち15人に対して家族性腫瘍カウンセリングが行われた

Table 2. 家族歴からピックアップされた家族性腫瘍とカウンセリングの件数

疾患クライテリア	拾い上げ	カウンセリング	遺伝子診断	病的変異
家族性大腸腺腫症	9	9	4	2
未発症者	3	3	2	0
既発症者	6	6	2	2
遺伝性非ポリポージス大腸癌	19	12	6	3
Amsterdam criteria	6	6	4	2
revised Amsterdam criteria	1	0	0	0
JCC-A	4	2	1	1
JCC-B	0	0	0	0
Variant	8	4	1	0
家族性乳癌	30	3	0	0
多発性内分泌腫瘍症 1 型	1	1	0	0
計	59	25	10	5

JCC-A, JCC-B 日本大腸癌研究会の遺伝性非ポリポージス大腸癌診断基準 A 群、B 群

(家族性大腸腺腫症 2 人、遺伝性非ポリポージス大腸癌 10 人、家族性乳癌 3 人)。これらのうち 6 人に対して遺伝子診断が行われ (家族性大腸腺腫症 1 人、遺伝性非ポリポージス大腸癌 5 人)、病的変異は 3 人で検出された (遺伝性非ポリポージス大腸癌 3 人) (Table 2)。

2. 外来患者

同期間にカウンセリング外来に 19 人の受診があり、家族性腫瘍あるいは家族性腫瘍の未発症者の可能性があるかと判断された症例は 11 人であった (家族性大腸腺腫症 3 人、家族性大腸腺腫症の未発症者の可能性がある者 5 人、遺伝性非ポリポージス大腸癌 1 人、家族性乳癌 2 人)。

遺伝子診断は家族性大腸腺腫症 3 人、遺伝性非ポリポージス大腸癌 1 人で行われた。病的変異は家族性大腸腺腫症の 2 人で検出された (Table 2)。家族性大腸腺腫症の未発症者の可能性がある者 5 人のうち 3 人は、当相談室を受診した発症者に勧められたことがカウンセリング受診の動機であった。その他の動機は、新聞・テレビのローカルニュース報道 3 名、当院の一般診療外来経由 2 名、他院からの紹介 2 名であった。

IV. 考 察

家族性腫瘍相談室の運営の目的は、臨床的目的と研究的目的に分けられる。臨床的には癌罹患の高危険群を効率良く抽出し、発端者本人とその近親者に注意喚起を行い、精神的支援をすることである。研究的には、検体を家族性腫瘍の分子生物学的研究に役立て、データを疫学研究に用いることなどである。我々は前者を出発点とし、両者を円滑に連携させることに視点を置いている。当院では家族歴調査をシステム化することにより、家族性腫瘍相談室の運営は現在順調に行われている。

当院で入院患者の悪性腫瘍の家族歴調査 2,117 件から家族性腫瘍として拾い上げられたのは 49 人であり、2.3 パーセントに相当した。家族性腫瘍が悪性腫瘍全体に占める割合として妥当な値と考えられる。我々のシステムは全診療

科で家族歴を調査しているため、多臓器に悪性腫瘍が発生する疾患の拾い上げにおいて有用である。その例として、婦人科疾患から拾い上げる遺伝性非ポリポージス大腸癌や、家族性乳癌がある。阪埜らの調査によると子宮内膜癌における改訂 Amsterdam criteria を満たす症例は 0.6% であったという^{2,3)}。我々の家系調査でも、子宮内膜癌を発端者とする改訂 Amsterdam criteria を満たす症例が 1 例存在する。しかし、いくつかの改善を要する点があるので、以下に述べる。

1. 家族歴調査票の記入

当院の家族歴調査は一般診療の主治医が行っている。疾患の発症年齢あるいは死亡年齢などの情報の欠落は完全には防げていないが、年々減少している。人事異動があるため医師間でも家族歴調査票記入の知識に差がある。また、診療科によって家族歴への関心の程度に差がある。これらを解決するために、機会があれば相談室から各診療科に家族歴調査票の記載の説明を行い、協力を要請している。また、院内発表会などで当相談室の活動内容を発表している。

2. カウンセリングの体制と診療報酬

当相談室の専属医師はなく、病歴管理者も他の業務を兼任している。専属担当者が常在する事は諸事情により困難である。医師も一般診療の合間をカウンセリングにあてているのが現状である。家族性腫瘍カウンセリングには 1 面接あたり 1 時間程度を費やしているが、現行の保険診療報酬制度では指導管理料の算定は設けられていない。外来カウンセリングでは一般診療として算定しているが、入院中の患者のカウンセリングでは追加算定はしていない。日本では、家族性腫瘍相談自体が臨床研究的な扱いである。米国臨床癌学会は家族性腫瘍に対する遺伝子診断の分類を提言しており、責任遺伝子が明確に同定されており検査の結果によって医療方針を決めることができるような疾患を Group 1 として、家族性大腸腺腫症や網膜芽細胞腫などを挙げている⁴⁾。遺伝子の解析が進むと Group 1 と認識される疾患は今後増える可能性があり、マンパワーの面か

らも認定施設での臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーなどを行う診療行為が将来診療報酬制度に盛り込まれることが望まれる。

3. 受動的カウンセリングと能動的カウンセリング

当相談室のカウンセリング経路は2つあり、大部分を占める入院経由と少数の外來経由である。前者は受動的なカウンセリング、後者は能動的なカウンセリングといえる。受動的カウンセリングでは、拾い上げられた患者全員がカウンセリングを受けていない。その理由は調査できていないが、家族歴調査や家族性腫瘍に対する否定的な考えの影響が少なからずあると考えられる。家族歴の聴取を拒否する患者も存在する。相談室側は、患者からの情報により近親者に福音がもたらされるゆえ、家族歴聴取に協力的であって当然と考えがちであるが、患者の受けとめかたは必ずしもそうではないことを想定しなくてはならない。

V. 結 語

現時点での当相談室の目的は、癌の高危険群を効率よく抽出し、対象者に情報提供を行うことである。ポストゲノム時代、オーダーメイド医療、遺伝子治療などといった華やかな言葉は流布しているが、遺伝子と癌の関係を正しく理解できる病院受診者は稀有であり、ともすると遺伝子という言葉自体が差別的に受け止められる。今後の医療・科学において遺伝子情報を扱う分野は非常に重要であるのは間違いない。文部科学省、厚生労働省、経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」にも遺伝カウンセリングの必要性が述べられている^{5, 6)}。しかし、実際の医療の現場でリスクのある患者が遺伝子に関する知識を理解し、恩恵を受ける体制は日本では未発達である。当相談室の取り組みが将来の遺伝子医療の一助になれば幸いである。

本研究は、厚生労働省がん研究助成金「遺伝性腫瘍の遺伝子診断の実施の方法と評価に関する研究」(吉田輝彦班)ならびに厚生労働省科学研究費補助金・がん予防等健康科学総合研究事業「患者の視点を重視したネットワークによる在宅がん患者支援システムの開発」(谷水正人班)の援助を受けて行った。

本稿の要旨は第41回日本癌治療学会総会(札幌)にて発表した。

文 献

- 1) 平家勇司, 佐々木晴子, 福岡しのぶ, 他: 家族歴調査のシステム化・家系情報を含む医療情報データベースの構築. 家族性腫瘍 2002; 2: 37-44.

- 2) 阪埜浩司, 進伸幸, 平尾健, 他: 遺伝性非腫瘍性大腸癌と子宮内腺癌. 家族性腫瘍 2003; 3: 62-67.
- 3) 宇田川康博: 婦人科癌患者家系内における癌集積性一子宮体癌を中心に一. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 1999; 17: 109-115.
- 4) Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. Adopted on February 20, 1996. J Clin Oncol 1996; 14: 1730-1736.
- 5) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省: ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針. 2001: <http://www.mhlw.go.jp/houdou/0103/h0329-3.html>
- 6) 玉田愛子, 小杉真司: ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針と倫理審査. 日本遺伝カウンセリング学会誌 2003; 23: 205-207.

The Management of Familial Tumors: a Counseling Service Based on a Systematized Surveillance of Family History

Junichirou Nasu*, Yuji Heike**, Masahito Tanimizu*, Haruko Sasaki*, Sumiko Yamada*, Shinobu Fukuoka*, Syozo Osumi*, Yoshiro Kubo*, Kenjiro Aogi*, Tetsu Shinkai*, Shigemitsu Takashima*

* Familial Tumor Counseling Service, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

** Pharmacology Division, National Cancer Center Research Institute

We developed a systematized surveillance system of family history for every inpatient. Physicians obtain a family history from all inpatients. Investigators in the familial tumor counseling service review survey sheets of family history. Patients who meet the diagnostic criteria for familial tumors are registered in the database. They are then referred to our service and provided with familial tumor counseling. We carry out gene testing if necessary. Between November 2000 and January 2004, we obtained 2,448 pedigrees and recorded 59 cases. In these 59 cases, counseling was performed in 25 cases, and gene testing was performed in 10 cases. Mutations were detected in 5 cases. We are also managing a web page at the National Shikoku Cancer Center, and we have created a patient brochure that address familial tumors. We hope this new system will contribute to the development of services for patients with familial tumors.

Key words: familial tumor counseling service, family history, counseling, gene test

(J Fam Tumor 2005; 5: 57-60)

—症例報告—

潰瘍性大腸炎術後に門脈血栓症を合併し低用量
ワーファリン内服が奏効した1例

富田 淳子 ¹⁾²⁾	岡田 裕之	水野 元夫
那須 淳一郎	西村 守	中村 進一郎
小林 功幸	河本 博文	能祖 一裕
岩崎 良章	坂口 孝作	白鳥 康史 ¹⁾
岩垣 博巳	守本 芳典 ³⁾	

要旨：症例は37歳男性。平成元年1月発症の再燃緩解型の全大腸炎型潰瘍性大腸炎。ステロイド減量中に症状の増悪を認め手術を施行。術後肝機能異常を認め、腹部超音波検査で門脈左枝の部分閉塞を認めた。ワーファリン1日2mgの内服を開始し、2週間後の腹部超音波検査では門脈血栓は消失した。炎症性腸疾患における門脈血栓症の合併はまれであり、低用量ワーファリン内服が有効であった貴重な症例と考え報告した。

索引用語：潰瘍性大腸炎、門脈血栓症、低用量ワーファリン内服

はじめに

潰瘍性大腸炎(以下UC)における腸管外合併症はさまざまであり、まれに静脈血栓症を来すことがあるが¹⁾、門脈血栓症を来すことは極めてまれである。今回われわれは潰瘍性大腸炎の術後に門脈血栓症を認め、低用量ワーファリン内服が奏効した1例を経験したので報告する。

1 症 例

患者：37歳，男性。
主訴：鮮血便，下痢。
既往歴：18歳 十二指腸潰瘍。
家族歴：特記すべきことなし。
現病歴：平成元年1月鮮血便，下痢を認め，近
医にて全大腸炎型潰瘍性大腸炎と診断され，以降

年に1~2回程度の再燃を来し，ステロイド剤の内服のみで緩解が得られていた。平成10年5月の再燃時，ステロイド剤を内服するも症状が改善せず当科紹介となる。平成10年5月および平成11年10月に遠心分離式白血球除去療法を施行し緩解となり，以後経過良好にて外来でステロイド減量中であったが，平成12年10月上旬より再燃し，粘血下痢便が1日7~8行続いたため，平成12年10月13日精査加療目的で当科再入院となる。

入院時現症：身長174.5cm，体重61.6kg，体温36.4℃，血圧105/64mmHg，脈拍74/分，整。眼瞼結膜に軽度の貧血あり。また腹部全体に軽度圧痛を認めた。

入院時検査所見：赤血球375万/ μ l，ヘモグロビ

1) 岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・肝臓・感染症内科学 2) 星総合病院消化器科 3) 岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・腫瘍外科学

A case of ulcerative colitis successfully treated with low-dose warfarin for portal vein thrombosis after colectomy
Junko TOMITA¹⁾²⁾, Hiroyuki OKADA, Motowo MIZUNO, Junichiro NASU, Mamoru NISHIMURA, Shinichiro NAKAMURA, Yoshiyuki KOBAYASHI, Hirofumi KAWAMOTO, Kazuhiro NOUSO, Yoshiaki IWASAKI, Kosaku SAKAGUCHI, Yasushi SHIRATORI¹⁾, Hiromi IWAGAKI and Yoshinori MORIMOTO³⁾

1) Department of Medicine and Medical Sciences, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, 2) Department of Gastroenterology, Hoshi General Hospital, 3) Department of Gastroenterological Surgery and Transplant, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry

Table 1. 入院時検査所見

[血液検査]		[生化学検査]		LDH	283 IU/l
WBC	5300 / μ l	TP	6.55 g/dl	AMY	48 IU/l
RBC	375 万 / μ l	Alb	3.76 g/dl	Na	139 mEq/l
Hb	12.4 g/dl	T. Bil	0.38 mg/dl	K	4.2 mEq/l
Ht	36.5 %	D. Bil	0.13 mg/dl	Cl	102 mEq/l
Plt	28 万 / μ l	AST	13 IU/l	BUN	8.3 mg/dl
[凝固系検査]		ALT	7 IU/l	Cr	0.64 mg/dl
PT	103 %	ALP	87 IU/l	T. Cho	149 mg/dl
APTT	37.6 sec	LAP	40 IU/l	[血清学検査]	
Fib	443 mg/dl	γ -GTP	23 IU/l	CRP	1.1 mg/dl
HPT	71 %	CHE	170 IU/l	ESR	11 mm/hr

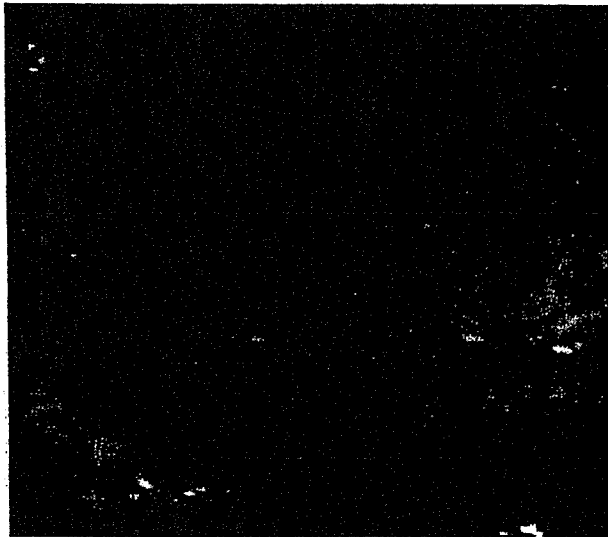


Figure 1. 下部消化管内視鏡所見：S状結腸に数条の縦走する潰瘍を形成し易出血性であった。

ン 12.4g/dl と軽度の正球性貧血を認めた。生化学検査ではアルブミンの軽度低値を認めた。血清学的検査では CRP 1.1mg/dl と炎症反応が軽度陽性であった。肝機能異常は認めなかった (Table 1)。

入院時下部消化管内視鏡所見：盲腸から直腸にかけて粘膜の血管透見低下，発赤，およびびらんを認めた。炎症の最強部は S 状結腸で，数条の縦走する潰瘍を形成し易出血性であった (Figure 1)。なお病理組織所見では虚血性変化やサイトメガロウイルスを含む感染性腸炎は否定し得た。

臨床経過：入院時よりベタメサゾン 6mg 静注を開始した。次第に排便回数，血便および腹痛は軽快したが，治療開始約 1 カ月後の下部消化管内

視鏡所見では，臨床症状に比して改善傾向に乏しく，S 状結腸には潰瘍が残存していた。今までに大量のステロイドが投与されていること (プレドニゾン換算で 30g 以上)，また再燃のため頻回に入退院を繰り返していることから社会的適応も考慮し，さらに本人の希望もあり，平成 12 年 12 月 21 日当院外科にて全結腸切除，回腸瘻造設術，J 型回腸囊肛門管吻合術を施行した。術後より連日 38 度以上の発熱を認め，また術後 8 日目には AST 60IU/l，ALT 79IU/l，ALP 187IU/l と肝機能異常を認めた。血小板は正常，凝固系検査では fibrinogen，FDP，AT III は正常であったが，D-dimer の軽度上昇を認めた。また protein C，protein S 活性は正常で，抗カルジオリピン抗体キループス抗凝固因子も陰性であった (Table 2)。その際施行した腹部超音波検査 (Figure 2) では，門脈左枝臍部から左枝横行部にかけて血栓を認めた。カラードプラ法では血流は門脈壁と血栓との間を求肝性にわずかに認められた。その他，上腸間膜静脈や脾静脈には血栓を認めなかった。また腹部 MR angiography (Figure 3) でも，門脈左枝臍部から左枝横行部にかけて血栓を認めた。なお MRCP では胆道系に異常を認めなかった。また下部消化管内視鏡検査では食道胃静脈瘤を認めなかった。

以上より潰瘍性大腸炎に合併した門脈血栓症と診断し，平成 13 年 1 月 31 日より抗凝固療法として低用量ワーファリン 1 日 2mg を内服開始した。その後肝機能は次第に改善を認めた (Figure 4)。

Table 2. 術後検査所見

[血液検査]		[生化学検査]		[凝固系および血清検査]	
WBC	4000 / μ l	TP	6.55 g/dl	PT	101 %
RBC	449 万 / μ l	Alb	4.70 g/dl	APTT	35.0 sec
Hb	14.2 g/dl	T. Bil	1.17 mg/dl	Fib	338 mg/dl
Ht	41.3 %	D. Bil	0.54 mg/dl	HPT	96 %
Plt	26 万 / μ l	AST	60 IU/l	AT III	109 %
		ALT	79 IU/l	FDP	1.9 μ g/ml
		ALP	187 IU/l	D タイマー	3.7 μ g/ml
		γ -GTP	214 IU/l	抗カルジオリピン抗体	2.1 U/ml
		CHE	124 IU/l	ループス抗凝固因子	1.3
		LDH	628 IU/l	Protein S	81 %
		CRP	11.0 mg/dl	Protein C	162 %



Figure 2. 腹部超音波検査：門脈左枝臍部から左枝横行部にかけて血栓を認め、カラードプラ法では血流は門脈壁と血栓との間を求肝性にわずかに認められた。

治療開始約 2 週間後の腹部超音波検査 (Figure 5) では、前回認められた門脈の血栓は完全に消失しており、カラードプラ法でも血流は求肝性に良好であった。なお患者は現在も外来通院中であるが、以降肝機能異常や血栓の再発を認めていない。

II 考 察

炎症性腸疾患 (以下 IBD) における血栓症の合併は、Mayo clinic の検討では 1.3%¹⁾と報告されており、そのうち上腸間膜動静脈あるいは門脈に血栓を認めたものは 0.1%¹⁾とまれである。また UC

に合併する血栓症の頻度については Bargen ら²⁾ や Edwards ら³⁾によると、それぞれ 1.2%、6.4%と報告されている。その予後については致死率 25%~50%^{11,12)}に及ぶという報告もある。欧米では、UC に門脈血栓症を合併した症例報告は散見される^{4)~8)}、本邦における報告は動静脈血栓症がほとんどであり⁹⁾、門脈血栓症を合併した報告は少ない^{10)~12)}。

UC における血栓症の合併は活動期や重症例に多く認められ、またその原因としては血液凝固能

の亢進¹⁾⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾や血小板増多症⁶⁾¹⁴⁾、門脈の菌血症⁶⁾¹⁵⁾などが示唆されている。Lamら¹⁶⁾は潰瘍性大腸炎の患者での第V因子や第VIII因子活性の亢進、ATIII活性の低下を報告している。またEadeら¹⁵⁾は腐食された大腸粘膜を介して細菌などが門脈へ流入し、門脈の菌血症を引き起こし、その頻度は腸炎の重症度に相関すると述べてい



Figure 3. 腹部MRA：門脈左枝臍部から左枝横行部にかけて血栓を認めた。

る。手術の影響については、Hagimotoら¹¹⁾は活動期のUCに対して大腸切除術を行い、門脈血栓症が消失した1例を報告しているが、一方でTalbotら¹¹⁾は上腸間膜静脈あるいは門脈血栓症を併発したIBD 8例中6例は手術後に発症していたと報告しており、血栓症の発症における手術の影響も示唆している。本症例は全大腸炎型のUCで、内視鏡所見では潰瘍病変の残存した活動期の症例であり、門脈菌血症を併発しやすい状態であったと考えられる。また血小板数や血液凝固能に異常はなかったが、術後約1週間の高熱を認めたことから手術を契機に門脈菌血症を来し、門脈血栓を生じた可能性も考えられた。

本症例のように血栓形成が急速であっても門脈血流が保たれる場合には、全く無症状であったり軽度の肝機能異常を認めるのみである。一方、血栓形成が急速で門脈が完全閉塞した場合には肝不全を来したり、また血栓が上腸間膜静脈に及べば腸管の壊死などを来す^{17)~19)}。腹部超音波検査は簡便で迅速に診断可能であるため、UCの患者において肝機能異常を認める場合には門脈血栓の併発も念頭において検査をすすめていく必要が

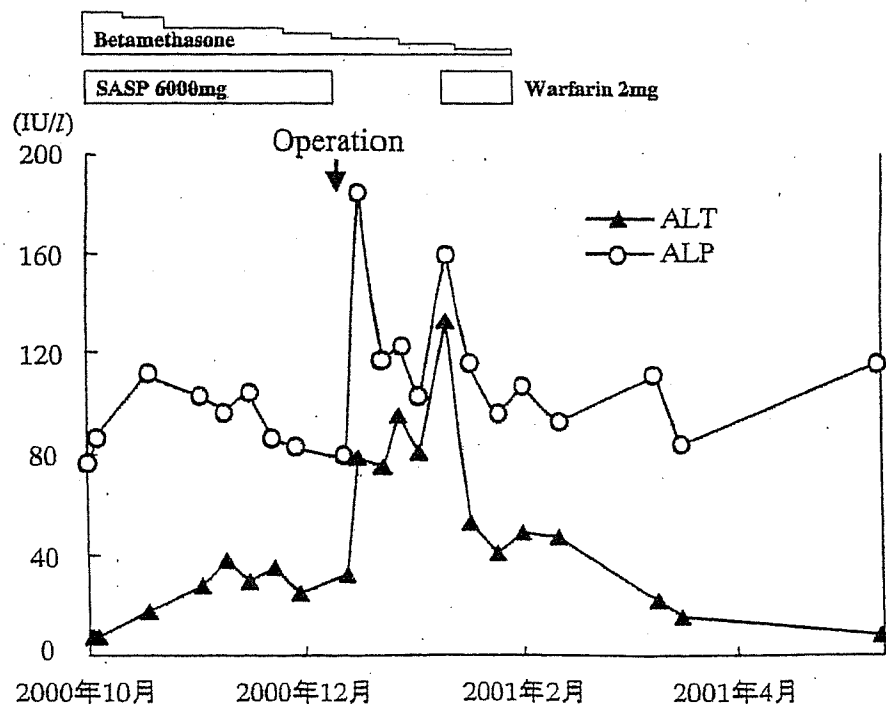


Figure 4. 臨床経過

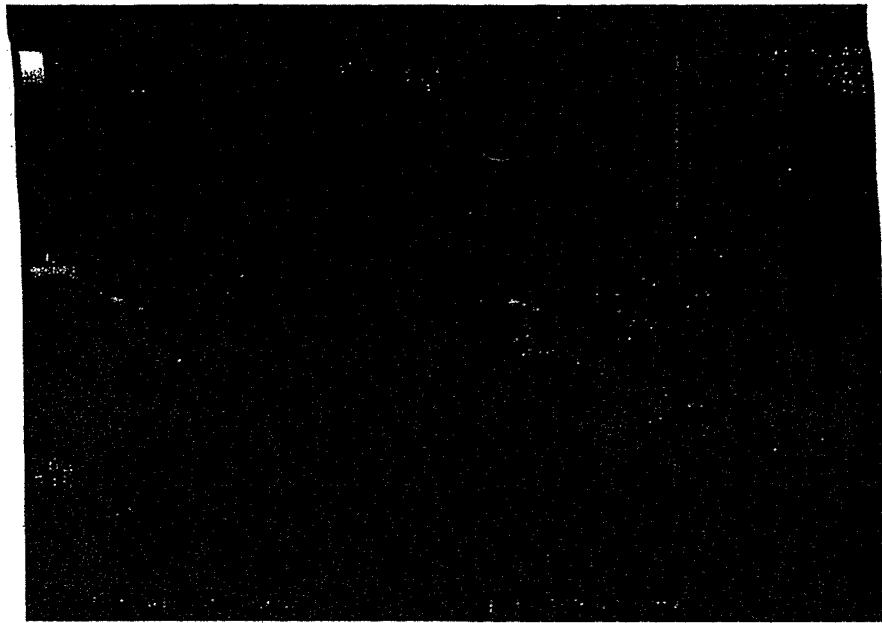


Figure 5. 腹部超音波検査（治療後）：以前認められた門脈の血栓は完全に消失し、カラードブラ法では血流は求肝性に良好であった。

ある。

門脈血栓症の治療成績や予後についてはまとまった報告がほとんどなく、また原因となる疾患や血栓形成までの時期によっても大きく異なると思われる。潰瘍性大腸炎に合併した門脈血栓症の治療については、経皮経肝的に血栓溶解療法を行った症例¹⁰⁾や、大腸切除術により血栓が消失した症例¹¹⁾などが散見されるが、いずれも急性期の血栓溶解剤による静脈投与では奏効しなかったと述べている。また抗凝固療法を6カ月間経口投与を行い奏効した症例⁴⁾も認められるが、現在のところ確立された治療方法や治療期間はない。潰瘍性大腸炎に合併した門脈血栓症の治療については今後の症例の集積を待つてさらに検討を重ねる必要がある。本症例は術後早期で創部出血も持続していたため侵襲的な治療は行わず、ワーファリン[®]を低用量2mg内服として様子を見たところ、2週間で奏効し血栓は完全に消失した。

結 語

潰瘍性大腸炎の術後に門脈血栓症を合併し、低用量ワーファリン内服が奏功した1例を経験した。炎症性腸疾患の経過中に肝障害を認める場合には門脈血栓症も念頭に置く必要がある。

なお本稿の要旨は第75回日本消化器病学会中国支部例会において発表した。

文 献

- 1) Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, et al: Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140-145
- 2) Bargen JA, Barker NW: Extensive arterial and Venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1936; 58: 17-31
- 3) Edwards FC, Truelove SC: The course and prognosis of ulcerative colitis. Part III. Complications. *Gut* 1964; 5: 1-22
- 4) Farkas LM, Nelson RL, Abcarian H: A case of portal venous system thrombosis in ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 94
- 5) Aronson AR, Steinheber FU: Portal vein thrombosis in ulcerative colitis. *N Y State J Med* 1971; 71: 2310-2311
- 6) Capron J-P, Remond A, Lebec D, et al: Gastrointestinal bleeding due to chronic portal vein thrombosis in ulcerative colitis. *Dig Dis Science* 1979; 24: 232-235
- 7) Reh TE, Srivisal S, Schmidt EH III: Portal venous thrombosis in ulcerative colitis: CT diagnosis with angiographic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4: 545-547
- 8) Parker RGF, Kendall EJ: The liver in ulcerative

- colitis. *BMJ* 1954; 2: 1030-1033
- 9) 松崎 達, 中澤 敦, 大塚征爾, 他: 深部静脈血栓症を合併し, ヘパリンが有効であった直腸炎型潰瘍性大腸炎の1例. *日消誌* 2001; 98: 300-306
 - 10) Miyazaki Y, Shinomura Y, Kitamura S, et al: Portal vein thrombosis associated with active ulcerative colitis: percutaneous transhepatic recanalization. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1533-1534
 - 11) Hagimoto T, Seo M, Okada M, et al: Portal vein thrombosis successfully treated with a colectomy in active ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 587-590
 - 12) 大橋勝彦, 楊 博嗣, 藤村宜憲, 他: 潰瘍性大腸炎に伴う門脈内血栓症の超音波診断. *J Med Ultrasonics* 1997; 24: 1859
 - 13) Lee JCL, Spittel JA, Sauer WG, et al: Hypercoagulability associated with chronic ulcerative colitis: Changes in blood coagulation factors. *Gastroenterology* 1968; 54: 76-85
 - 14) 森 和夫, 樋渡信夫, 鈴木宗三, 他: 潰瘍性大腸炎およびクローン病の凝血能に関する研究—特に活動期と緩解期の相違について. *臨床血液* 1983; 23: 1540-1548
 - 15) Eade MN, Brooke BN: Portal bacteraemia in cases of ulcerative colitis submitted to colectomy. *Lancet* 1969; 1: 1008-1009
 - 16) Lam A, Borda IT, Inwood MJ, et al: Coagulation studies in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology* 1975; 68: 245-251
 - 17) 梶川真樹, 野浪敏明, 高木 弘: 門脈血栓症. 別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No. 8, 肝・胆道系症候群 肝臓編(下巻), 日本臨牀社, 大阪, 1995; 239-241
 - 18) 藤原有史, 田中 宏, 大杉治司, 他: 小腸壊死をきたした門脈血栓症の1例. *日本腹部救急医学会雑誌* 2000; 20: 931
 - 19) 塩澤邦久, 澤崎邦広, 田島秀浩, 他: 上腸間膜静脈門脈血栓症による広範囲小腸壊死をきたした1例. *日本消化器外科学会雑誌* 1999; 32: 655

(論文受領, 平成15年11月27日)
受理, 平成16年6月8日)

■ 解 説

遺伝相談のカルテ

那須淳一郎* 平家勇司*,** 谷水正人*

遺伝相談のカルテに記載された家族歴や遺伝子診断の結果は、患者のみでなくその血縁者にも関わる重要な診療情報である。遺伝相談のカルテは一般診療のカルテとは独立した別カルテが望ましい。遺伝相談のカルテには、カウンセリング日時と同席者、クライアントの連絡先、背景、カウンセリング内容などを記載する。遺伝子診断に関する書類もあわせて管理する。カウンセリング終了後には、サマリーを記載し、カウンセリングによってクライアントのQOLが向上したかなどを検証している。

キーワード：遺伝相談、遺伝子診断、個人情報保護、家族性腫瘍

I. はじめに

家族歴調査は、一般診療で用いられるカルテの多くに記載欄がもうけられているものの、その重要性は長い間省みられず、その記録状態は不完全な場合が多かった。一方、家族性腫瘍の診療では家族歴調査は最も重要な診療情報であり、この情報が正確であれば、受診患者の診断のみならず、血縁者の未発症者の発症の危険性まで予測できる場合もある。さらに近年では、疾患発症に関わる遺伝子とその変異が特定されるようになり、遺伝子診断に用いられるようになってきた。それによって、それまで確率でしか論じることができなかった変異遺伝子の遺伝について、発症前診断ができるようになった。家族性腫瘍は、遺伝性要因と環境因子が複雑に関わる多因子遺伝であるものが多いが、家族歴はこの遺伝性要因を大きく反映し、遺伝子診断はその明確な結論となる。これらの情報は、過去の家系図のみならず、その家系の未来においても反映される可能性が高いため、これらの情報の取り扱いには患者個人の診療情報以上の慎重な取り扱いが必要となる。

遺伝相談のカルテに記載された家族歴や遺伝子診断の結果は、患者のみでなくその血縁者にも関わる重要な診療情報である。一方、診療カルテは患者に属するものと考えられ、今後、求めに応じて開示することが前提となっていくことが予想される。この相反する2つの点を考慮し、個人情報の管理と円滑なカウンセリングを行うために、四国がんセンターでは遺伝相談のカルテを一般診療のカルテとは独立した別カルテとしてカウンセラーが厳重に管理してい

る¹⁾。2003年8月に遺伝医学関連10学会が出した「遺伝学的検査に関するガイドライン」においても、遺伝カウンセリングの内容は、一般病歴簿とは別の遺伝カウンセリング記録簿に記載し、一定期間保存する、としている²⁾。こうすることによって、個人情報の管理をより厳重に行うと共に、通常のカルテ管理を超えた特別な取り扱い、たとえば一般診療のカルテが5年間の保管が義務付けられているが、別カルテを作成することによって、5年を超えた保管が診療科として可能となる。

今回、四国がんセンターで行っている、遺伝相談カルテの特徴を紹介すると共に、今後の問題点を解説する。

II. 四国がんセンターにおける家族性腫瘍相談室専用カルテの管理

四国がんセンターでは、主に成人の家族性腫瘍に対するカウンセリングを行っている。家族性腫瘍相談室の専用カルテは、一般診療のカルテとは独立して作成され、これをカウンセラーが鍵のかかる部屋の中の鍵のかかるロッカーに厳重に保管している。この鍵はカウンセリングの関係者以外は開けることはできない。

III. 四国がんセンターにおける専用カルテ記載内容 (Fig.1)

1. カウンセリング前

- (1) カルテ番号
- (2) クライアントの氏名・性・年齢・住所・連絡先
- (3) 申し込み経路と紹介者

クライアント自身が直接カウンセリングを申し込む場合と、他の医療機関から紹介される場合がありうる。事前にカウンセリングの目的がはっきりしている場合は、カウンセリング当日にそれに対応できるような準備が必要である。問題となる疾患の病態や遺伝形式、診断方法、治療、予後などについてはあらかじめ確認しておく。クライアントが遺伝性疾患の既発症者なのか、未発症者なのか、ある

* 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 内科、家族性腫瘍相談室

** 国立がんセンター研究所 薬効試験部、国立がんセンター中央病院 血液幹細胞移植療法部

連絡先：那須淳一郎 〒790-0007 愛媛県松山市堀之内13

独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 内科

Tel: 098-032-1111 Fax: 089-931-2428

E-mail: family@shikoku-cc.go.jp

2005年1月27日受理

家族性腫瘍 第5巻 第2号 (2005年) p.105-108

家族性腫瘍相談受付		家族性腫瘍相談申込み	
受付番号 _____ 患者番号 _____		受付番号 _____ 患者番号 _____	
受付年月日: 平成 年 月 日 時 分		ふりがな氏名: _____ 男・女	
初診予約日時: 平成 年 月 日 時 分		生年月日: 大正 昭和 平成 年 月 日 ()歳	
氏名: _____ 年齢 歳 男・女 未婚・既婚		現住所: (〒 _____)	
住所: _____ TEL: _____		TEL: _____	
申込種類: 来訪 主治医電話 主治医手紙 本人電話 本人手紙 本人電子メール		本籍地: _____	
紹介者氏名: _____		出生地: _____	
機関名: _____		職業: _____	
		ふりがな配偶者氏名: _____ 男・女	
		生年月日: 大正 昭和 平成 年 月 日 ()歳	
		現住所: (〒 _____)	
		TEL: _____	
		本籍地: _____	
		出生地: _____	
		職業: _____	
		夫婦間の血縁関係: 他人 いとこ いとこ半 ふたいとこ その他()	
		連絡方法: 連絡方法で構わないものに丸をつけてください。 (電話、手紙、電子メール、その他)	
		電話: 曜日、時間の指定を希望される方は記入をしてください。 (曜日 時)	
		自宅以外に郵送を希望される方は記入をしてください。 住所(〒 _____) 個人名を記入して頂いて下さい。 (よい・いけない)	
		電子メールを希望される方は、アドレスを載せてください。 ()	
		独立行政法人国立病院機構四国がんセンター	

Fig.1. A sample of the record of gene counseling

いは配偶者などの非血縁者なのかなど、事前に知りうる情報があれば整理しておく。

(4) カウンセリング日時予約

長時間になることは避け、1時間程度を目安に予約することが望ましい。

2. カウンセリング

(1) カウンセリング日時と同席者

配偶者などが同席する場合、同席者を記録する。

(2) クライアントの希望する連絡先

初回カウンセリングにおいて、郵便・電話・電子メールなどのうちクライアントが希望する連絡方法を記載する。郵便物に差出人(病院名や担当医氏名など)の記載をしてよいかも確認する。これはカウンセリング受診していることを同居者に打ち明けていないクライアントが居ることを考慮してのことである。これらの連絡方法は面会の打ち合わせなどの事務連絡に用いるのが目的であり、具体的な相談は必ず面接で行うことを確認する。

(3) クライアントの背景

- ・問題となる疾患
- ・既往歴
- ・職業歴
- ・婚姻歴
- ・カウンセリングに訪れた理由や心理状態
- ・家族や社会からの支援の状態

などを把握する。疾患に関する情報以外に、職業や結婚に関する情報もあることが望ましい。聞き出すことが必ずしも必要でない場合や、クライアントのストレスになる場合もあるので配慮が必要である。

(4) 家族歴

当然のことながら、初回のカウンセリングで確認する。四国がんセンターでは、入院患者全員を対象に家族歴調査を行っており、既に家族歴が得られている場合が多いが、念のため再確認する。カウンセリングの導入において、家族歴の聴取はいわばウォーミングアップであり、その後のコミュニケーションを円滑にするのに重要である。はじめからきれいな家系図をかこうとせず、あとで清書するとよい。可能であれば家系構成員の固有名詞や居住地を付記する。しかし詳細に聴取をするとかなりの時間を要し、肝心のカウンセリングの時間が削られてしまうのでバランスを考えることも必要である。また、家族構成員の関係が悪い場合、家族歴聴取がストレスになることも想定しなくてはならない。カウンセリングが長い期間にわたる時は、経時的に更新することが必要である。

(5) カウンセリング内容

- ・疾患の知識について
- ・治療と経過観察に関する問題
- ・スクリーニングに関する問題
- ・社会的・経済的な問題

など。カウンセリング中はメモをとる程度にして、終了後

に整理して記載するのが望ましい。事実と心情は混同しないように注意する。医学的な情報をクライアントが理解できたかどうかの確認も重要である。種々の対処法がある場合、それぞれについてのクライアントの受け止め方を記録する。遺伝子診断を行う場合は、その目的をはっきりさせ、メリットとデメリットをあらかじめ想定する。また、遺伝子診断を行わない場合の想定も行う。

(6) 臨床診断に関する資料

疾患名、発症年齢、臨床像、治療と経過、病理組織学的検査などの一般診療の資料があれば整理しておく。クライアント以外の罹患者に関しても、病理組織学的検査結果を含む診療情報提供書を入手することが望ましい。

(7) 遺伝子診断に関する書類

遺伝子診断は必ずインフォームドコンセントを得る必要がある。説明した内容を記録し、同意書とともに保管する。採血検体の匿名化に関する書類、診断結果など。これらの保管には細心の注意を払う。検体の採取日と提出日、結果の受領日と開示日も明記する。

(8) 転帰

終了、継続、紹介など。継続の場合は、次回カウンセリングで相談する事項を明確にしてからカウンセリングを終了することが望ましい。

3. カウンセリング終了後

カウンセリングが終了したら、カウンセラーはサマリーを記載し、カウンセリングによってクライアントのQOLが向上したかなどを検証する。また、貴重なカウンセリング記録はカウンセラーが引き継ぐことも想定して第三者にも分かりやすいようにまとめておく。

IV. 患者情報の取り扱いに関する規制等について

現在、遺伝子診断は遺伝性疾患や一部の家族性腫瘍領域で行われている。しかし近い将来その対象は、個別化医療の臨床現場への導入により、薬物代謝酵素の遺伝子多型検査による薬剤感受性診断や、多因子疾患の易罹患性検査にまで広がっていくことが予想される。そうなれば、小児科や産婦人科が中心となって行っている遺伝カウンセリングに対するニーズは、一般成人の領域で急速に広がっていくことになる。

米国では2000年2月に、公務員の雇用に関して遺伝子情報による差別を禁止するアメリカ合衆国大統領令が出された。しかし、日本では医療における個人情報の保護の具体的な方法や遺伝子情報による差別を禁止する法律はまだない。

2001年3月に出された文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」³⁾ (いわゆる「三省指針」) は記憶に新しいところである。この指針では、研究責任者は、遺伝子解析検体の提供者本人の同意がない場合には、提供者の遺伝情報を、提供者本人以外の人に対し、原則として開示してはならないと

している。この原則に従った場合、提供者の同意がないが倫理的に血縁者への開示が望ましい場合の対応が問題となる。同指針では提供者本人の遺伝情報が、提供者の血縁者の生命に重大な影響を与える可能性が高いことが判明し、かつ、有効な対処方法がある場合、研究機関の長が倫理審査委員会の意見を求めて、賛同が得られたなら守秘義務とはかかれるとしている。

三省指針が遺伝子解析研究に着目した指針であったのに対し、診療カルテ一般に関しては2003年5月30日に公布された「個人情報の保護に関する法律」⁴⁾ の影響が大きいと予想される。この法律で「個人情報」は生存する個人に関する情報と定義されており、「個人情報取扱事業者」は本人から、該当本人が識別される保有個人データの開示を求められたときは、遅滞なく該当保有個人データを開示しなければならないとしている。診療カルテもこの法律に準じるものと考えられる。秘密保持と該当本人へのカルテ開示は至極当然であるが、遺伝相談カルテにおいて問題となるのは、遺伝相談において血縁者の発症予防につながる情報が得られた場合の取り扱いであろう。この場合、発症者などの遺伝相談で得られた情報を元に血縁者の診療を行う必要が生じるが、個人情報保護法は遺族や血縁者に対するカルテの開示を明確に定めていない。同法律内には、人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるときは除外されたとの記載がある(23条2項)。また、診療情報の提供などに関して各医療機関が則るべき具体的運用指針については、現在厚生労働省の「医療機関等における個人情報保護のあり方に関する検討会」で議論されており、ガイドラインが策定される方針である。

遺伝性疾患をめぐる情報は個人の貴重な情報であると同時に、血縁者の貴重な情報でもあることは、生物学的に避けて通れない事実である。個人情報保護法は2005年4月1日に全面施行される。医療機関に対しても一般の事業者と同様に適用されることになっており、その運用には十分な配慮が必要と考えられる。今後、遺伝性疾患だけでなく、いわゆるオーダーメイド治療と呼ばれる個別化医療においても患者の遺伝情報を含むカルテが必要となる。そうした場合、ますます遺伝相談カルテに準じた診療録の取り扱いが要求されると思われる。

文 献

- 1) 平家勇司, 佐々木晴子, 福岡しのぶ, 他: 家族歴調査のシステム化・家系情報を含む医療情報データベースの構築. 家族性腫瘍 2002; 2: 37-44.
- 2) 遺伝医学関連10学会: 遺伝学的検査に関するガイドライン. 2003年8月 <http://www6.plala.or.jp/jshg/Mein%20Page/middle/sankosiryu/10gakkai.pdf>
- 3) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省: ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針. 2001年3月 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/0103/h0329-3.html>
- 4) 内閣府国民生活局企画課個人情報保護推進室: 個人情報の保護に関する法律. 2003年5月 <http://www5.cao.go.jp/seikatsu/kojin/houritsu/index.html>

A Record of Gene Counseling

Junichirou Nasu *, Yuji Heike **, Masahito Tanimizu *

** Internal Medicine / Familial Tumor Counseling Service,
National Hospital Organization Shikoku Cancer Center**** Pharmacology Division, National Cancer Center
Research Institute***Key words:** gene counseling, gene testing, preservation
of private information, familial tumor

(J Fam Tumor 2005 ; 5 : 105-108)

がん疼痛マネジメントにおける オキシコドン

—オキシコドン徐放錠の臨床的特性と使用法の実際

小原弘之 広島県立広島病院緩和ケア科医長

本家好文 広島県立広島病院緩和ケア科部長

Key Words

オキシコドン,
モルヒネ,
薬理作用,
使用法,
副作用

2003年にオキシコドン徐放性製剤であるオキシコンチン[®]錠がわが国で発売された。既存のモルヒネ徐放性製剤より低用量の経口徐放性製剤であるオキシコンチン[®]錠が使用可能になったことで、この薬剤がWHOの3段階除痛ラダーで第3段階だけでなく第2段階で最初に使用されるオピオイドになっている。本稿では、オキシコンチン[®]錠の特性を理解したうえで、臨床の現場で現在推奨されている使用方法、注意すべき点などをモルヒネと対比させながら概説した。モルヒネではない強オピオイドが選択可能になり、今後がん疼痛治療の質がさらに向上することが期待される。

はじめに

がん疼痛治療を実践するうえでは、強オピオイドを上手に使いこなすことが求められるが、従来のモルヒネのみでは10~30%のがん患者では十分な疼痛効果が得られず、薬剤の変更が必要になることが報告されている¹⁾。わが国では何らかの原因によってモルヒネで疼痛コントロールが不十分になった症例では、使用可能な鎮痛薬の選択肢が少なく、対応に苦慮することが多かったが、2003年7月にオキシコドン徐放錠(オキシコンチン[®]錠)が使用可能になり、先に発売されたフェンタニル

パッチと合わせて、複数の強オピオイドが選択できるようになった。

特にオキシコンチン[®]錠はモルヒネ以外では初の経口強オピオイドであり、腎機能障害でモルヒネが使用しにくい症例においても比較的使用しやすいことや、モルヒネ徐放錠の最小量より少ない量で投与開始が可能であることなどの利点がある。さらに日本では一部のがん患者やがん診療に携わる医療者にあるモルヒネに対する誤解や偏見により、オピオイドが必要な時期にもかかわらずモルヒネの投与が躊躇される症例で、モルヒネではない強オピオイドが選択可能になったことで、今後

Oxycodone in the management of cancer pain

Hiroyuki Kohara, Yoshifumi Honke

がん疼痛治療の質がさらに向上することが期待される。

本稿では、オキシコンチン[®]錠の臨床的特性と使用法の実際について述べる。

1 オキシコンチン[®]錠の特性

オキシコドン[®]は、モルヒネと同じ μ オピオイド受容体アゴニストのオピオイド鎮痛薬で、中枢神経系、平滑筋組織に作用する。その薬理作用は、鎮痛作用以外に消化管運動低下、鎮静作用、催吐作用、縮瞳作用などが知られている²⁾。日本で発売されているオキシコンチン[®]錠は、アスピリンやアセトアミノフェンが配合されていないため、鎮痛効果には有効限界 (ceiling effect) はないと考えられている³⁾。オキシコドンの経口バイオアベイラビリティは60~80%とされ、モルヒネの20%と比べてかなり高い⁴⁾⁵⁾。

オキシコンチン[®]錠は、アクロコンチン[®]システムの採用で半減期0.6時間の速放相と半減期が6.9時間の徐放相の2相に分かれてオキシコドンが溶出される。そのため、オキシコンチン[®]錠服用後1時間以内に放出される速放相のオキシコドンが速やかに鎮痛効果を示し、続いて徐放相からの放出で12時間以上鎮痛効果を示し、1日2回の内服で十分な効果を示す⁶⁾。

オキシコドンはほとんどが肝臓で代謝され、主にチトクローム P450 (CYP) 3A4 と CYP2D6 によりノルオキシコドンとオキシモルフォンに代謝される。活性代謝産物であるオキシモルフォンはオキシコドンの14倍の鎮痛作用があるとされているが、濃度がきわめて低く、実際の鎮痛効果には影響を与えないとされる⁷⁾。

2 オキシコンチン[®]錠の適応と位置づけ

オキシコドンは WHO がん疼痛治療法の第 3

段階の強オピオイドに位置づけられている。わが国では、10mg錠、20mg錠、40mg錠に加えて 5 mg錠が発売され、中等度から高度の疼痛を伴うがんの鎮痛が適応となっている。低用量のオキシコンチン[®]錠が使用可能になったことで、オキシコンチン[®]錠は非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) や鎮痛補助薬のみで疼痛コントロールが困難になった場合やコデインの服用のみで疼痛管理が難しい症例のように第 2 段階 (弱オピオイド) と第 3 段階 (強オピオイド) の両方の役割を担う薬剤と期待されている。

市田らは国立がんセンター中央病院におけるオピオイドの使用状況を調査して、オキシコンチン[®]錠の処方急激に増えて相対的にモルヒネ徐放錠 (MS コンチン[®]錠) の処方が減少したことを報告している⁸⁾。さらにオキシコンチン[®]錠投与前の鎮痛薬の処方を分析した結果で、NSAIDs のみの使用が36%、24%がモルヒネ徐放性製剤、8%がコデインからの変更であったことを明らかにした。この結果は、WHO の第 2 段階で最初に投与するオピオイドとしてオキシコンチン[®]錠が選択される場合が多いことを示唆している。またモルヒネ徐放性製剤やコデインからオキシコンチン[®]錠への変更は、最初に投与したオピオイドから別のオピオイドに変更するオピオイドローテーションにおいて、オキシコンチン[®]錠が重要な役割を果たしていることを示している。さらにコデインからの変更は、速放性製剤から徐放性製剤に変更して服薬上の利便性を高めるという理由からオキシコンチン[®]錠が優先的に選択されたためと推察される。

3 オキシコンチン[®]錠の実際の使い方

オキシコンチン[®]錠をはじめて使用する場合は、1錠 5 mgを12時間ごとに1日2回、10mg/日の内服から開始する。わが国で実施された第Ⅲ相試験

の結果ではオキシコンチン[®]錠20mgはMSコンチン[®]錠30mgに相当する鎮痛効果が得られることが明らかになっており、オキシコンチン[®]錠と経口モルヒネの換算比は1:1.5とされている⁹⁾。この結果からオキシコンチン[®]錠10mg/日はモルヒネ換算量で15mg/日となる。レスキューの設定はモルヒネの1日量の6分の1を目安にすると、1回量はモルヒネ3mgに相当する。現在オキシコンチン[®]錠には速放錠がないため、モルヒネの速放性製剤が代用されている。われわれの施設では速放性塩酸モルヒネ（オプソ[®]5mg）で代用することが多いが、細かい調整が必要な症例ではモルヒネ水を処方して、1回3mgをレスキューとして投与している。

オキシコンチン[®]錠の増量方法として確立されたものはないが、モルヒネと同様に行うのが一般的である。モルヒネの場合は1日120mgまでは50%ずつ増量し、それ以上の量では20~30%ずつ増量するのが基本とされており、当院では、モルヒネの120mg/日に相当するオキシコンチン[®]錠80mg/日までは図1のような増量方法をとっている。80mg/日以上になったときもモルヒネの増量方法に準じてオキシコンチン[®]錠を増量している。

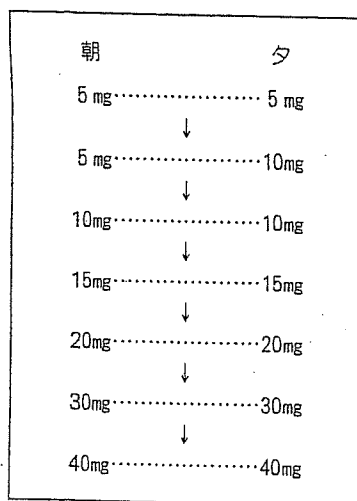


図1. オキシコンチン[®]錠の増量方法

4 神経因性疼痛に対する鎮痛効果

神経因性疼痛は、異常な神経興奮伝導により二次的に生じた疼痛であり、通常は末梢神経の損傷により誘発されると考えられている。神経因性疼痛は、がん性疼痛を有する患者の40%と高頻度に混在していることが先行研究で報告されている¹⁰⁾。がん患者に出現する神経因性疼痛は、腫瘍自体が神経叢や神経根を圧迫もしくは浸潤してモルヒネに抵抗性の痛みになることが多い。痛みの性状として「焼けるような痛み」「刺すような痛み」「電気が走るような痛み」などと異常感覚として表現されることが多い¹¹⁾。治療は鎮痛補助薬と呼ばれる抗うつ薬、抗けいれん薬、抗不整脈薬などが一般に用いられるが、その適応と薬剤の選択に関する標準的な方法はいまだ確立されていない。神経因性疼痛でもオピオイドは中心的な薬剤の1つと考えられている¹²⁾。

オキシコンチン[®]錠は、最近帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチーの患者を対象に行った無作為化比較試験の結果から、有意に疼痛スコアを改善したことが報告されて、がん患者の神経因性疼痛にも効果が期待されている¹³⁾⁻¹⁵⁾。一方神経因性疼痛の治療としてオキシコドンより三環系抗うつ薬を推奨している報告もあり¹⁶⁾、現時点では神経因性疼痛に対するオキシコンチン[®]錠の評価は定まっていない。がん患者の神経因性疼痛に対して、オキシコンチン[®]錠はモルヒネよりは高い効果を示す症例があるかもしれないが、今後がん患者の神経因性疼痛の病態の解明と、神経因性疼痛の背景因子が統一されたがん患者を対象にした臨床試験が必要である。

5 副作用対策

オキシコンチン[®]錠の副作用は臨床試験の結果から、モルヒネとほぼ同等で眠気、便秘、嘔気・

嘔吐が起こることが明らかになっている⁹⁾。欧米で実施されたモルヒネとオキシコドンの比較試験の結果では、便秘の頻度は同等もしくはオキシコドンで増加したとする報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。当院では、便秘の対策はモルヒネと同様に、酸化マグネシウム、ピコスルファートナトリウム（ラキソベロン[®]）などをオキシコンチン[®]錠の開始時から処方している。

嘔気・嘔吐に関しては、日本の臨床試験の結果と異なり、オキシコドンのほうがモルヒネより軽度であるとする報告がなされている¹⁹⁾。さらにモルヒネからオキシコドンにオピオイドを変更した結果、嘔気や嘔吐が減少したとの報告があり²⁰⁾、消化器症状に関してはオキシコドンのほうが軽いかもしれない。当院では嘔気予防としてオキシコンチン[®]錠をはじめて内服する場合にはプロクロペラジン（ノバミン[®]）を1日3錠分3で処方し、モルヒネと同等の副作用対策を行っている。

今後オキシコンチン[®]錠とモルヒネを比較してどの程度の副作用対策が必要かを明らかにすることは、医療経済の面からも重要である。

6 慎重投与が必要とされる場合

1. 肝機能障害

軽～中等度の肝機能障害をもった症例に対するオキシコドンの薬物動態に関する先行研究の結果から、20mgの速放性オキシコンチン[®]錠投与で、正常患者群と比べて最高血中濃度（ C_{max} ）が40%、濃度時間曲線下面積（AUC）が90%高くなり、半減期が2時間遅れたことが明らかになっている²¹⁾。さらに肝硬変で肝移植を受けた患者が移植の前後でオキシコドンの半減期が短縮したことが報告されており²²⁾、肝機能障害の程度によっては、効果の増強や予想以上に効果が遅延する可能性がある。

2. 腎機能障害

対象10名のクレアチニン平均値が7.2mg/dLの腎機能障害の患者にオキシコドン投与した研究で、腎機能が正常であった患者群の半減期が2.3時間であったのに対し、腎機能障害群では3.9時間と有意に延長しており、また腎機能障害群では半減期が1.8～25.7時間と個人差が大きくなることが報告されている²³⁾。中等度以上の腎機能障害を有する患者では、作用が遅延する可能性を念頭に置いておく必要がある。

3. 薬物相互作用

オキシコドンと他の薬物との相互作用は添付文書で確認しておきたい。緩和領域でよく用いられる薬剤の1つである選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）抗うつ薬であるパロキセチン（パキシル[®]）は強力なCYP2D6阻害薬として知られており、オキシコドンの代謝が阻害されて、血中濃度が高まり効果が増強する可能性があるため注意が必要である²⁴⁾。

7 モルヒネかオキシコドンか

モルヒネとオキシコドンは急性、慢性の疼痛に対していずれも有効な鎮痛効果をもっている。薬物動態的にオキシコドンが優れている点は、経口剤の生体内活性が高いため、薬剤活性や血清中の薬物濃度に関して個人差が少なく薬剤の効果が安定していることである。両薬剤ともオピオイドに関連する副作用が出現するが、幻覚症状はモルヒネと比較してオキシコドンのほうが少ないとされている²⁵⁾²⁶⁾。またオキシコドンはモルヒネよりヒスタミン遊離作用が少ないためかゆみが少ない。そのほか、注射剤のモルヒネの硬膜外投与法が有効であるのに対し、オキシコドンは無効とされている²⁷⁾。

おわりに

オキシコンチン[®]錠がわが国で発売されて、WHOの3段階除痛ラダーの中で使用されてきた薬剤の位置づけが大きく変わろうとしている。特にモルヒネではないオピオイド徐放性製剤が使用可能になったことで、オピオイドを必要とする患者により早期にまた容易にオピオイドを処方できるようになったと考えられる。速放性の経口オキシコドンが発売になれば、さらにオキシコドンの需要が増していくと思われる。

文献

- 1) Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al : Strategies to manage the adverse effects of oral morphine ; An evidence-based report. *J Clin Oncol* 19 : 2542-2554, 2001
- 2) Poyhia R, Vainio A, Kalso E : A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* 8 : 63-67, 1993
- 3) Kalso E, Vainio A, Mattila MJ, et al : Morphine and oxycodone in the management of cancer pain ; Plasma levels determined by chemical and radioreceptor assays. *Pharmacol Toxicol* 67 : 322-328, 1990
- 4) Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, et al : The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 33 : 617-621, 1992
- 5) Leow KP, Smith MT, Williams B, et al : Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 52 : 487-495, 1992
- 6) Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, et al : Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *Br J Clin Pharmacol* 42 : 747-756, 1996
- 7) Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E : Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 64 : 603-611, 1998
- 8) 市田智彦, 高橋秀徳, 下山直人 : WHOラダー第2段階としての役割. *緩和医療学* 7 : 32-38, 2005
- 9) 塩野義製薬社内資料 : 第Ⅲ相試験, MSコンチン[®]錠との交差比較試験. 2000
- 10) Caraceni A, Portenoy RK : An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. *Pain* 82 : 263-274, 1999
- 11) Galer BS, Jensen MP : Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain ; The Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 48 : 332-338, 1997
- 12) Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al : Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 79 : 15-20, 1999
- 13) Watson CP, Babul N : Efficacy of oxycodone in neuropathic pain ; A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 50 : 1837-1841, 1998
- 14) Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al : Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain ; A randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 105 : 71-78, 2003
- 15) Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy ; A randomized controlled trial. *Neurology* 60 : 927-934, 2003
- 16) Sindrup SH, Jensen TS : Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain ; An update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 83 : 389-400, 1999
- 17) Heiskanen T, Kalso E : Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 73 : 37-45, 1997
- 18) Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al : Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in