

# 56巻 4号

## 目次

原著：

<i>Helicobacter pylori</i> 感染の診断検査の有効性と費用 .....	楊新軍 ...	115
	久繁哲徳	
心臓移植の便益 - 支払意志による評価 - .....	楊新軍他...	127

総説：

中枢前庭系における平衡代償の分子機構 .....	武田憲昭 ...	132
進化する右心バイパス循環 .....	北川哲也他...	136

症例報告：

凍死の一例検例 .....	石上安希子他...	145
---------------	-----------	-----

投稿規定：

## Vol 56 , No 4

## Contents

Originals :

X. Yang, and A. Hisashige : Efficacy and costs of diagnostic tests for <i>Helicobacter pylori</i> infection .....		115
X. Yang, et al. : Benefits of heart transplantation -estimate by willingness to pay- .....		127

Reviews :

N. Takeda : Molecular mechanisms of vestibular compensation in the central vestibular system .....		132
T. Kitagawa, et al. : Evolving Fontan circulation .....		136

Case report :

A. Ishigami, et al. : One autopsy case of fatal hypothermia in Tokushima .....		145
--	--	-----

---

## 原 著

---

### *Helicobacter pylori* 感染の診断検査の有効性と費用

楊 新 軍, 久 繁 哲 徳

徳島大学医学部衛生学講座 (主任: 久繁哲徳教授)

(平成12年7月7日受付)

*Helicobacter pylori* の感染診断は、消化性潰瘍に対する除菌療法の基礎である。そこで、感染診断に用いる検査方法について、その有効性と費用、経済的効率の観点から、総合的な検討を行った。対象としては、消化性潰瘍と診断された患者、および消化性潰瘍疑いの消化不良の患者を設定した。検査方法としては、内視鏡を用いる(侵襲的)方法として培養法と組織学鏡検法を、用いない(非侵襲的)方法として<sup>13</sup>C-UBTを用いた。その結果、検査有効性のメタ・アナリシスにより、感度が最も高かったのは<sup>13</sup>C-UBT、特異度が最も高かったのは培養法であった。また、それらを統合する正確性が高かったのはUBTであった。また、安全性と侵襲性の面でも、UBTが優れていた。検査の費用はUBTが最も少なく、逆に鏡検法が最も多く、その2倍近くの値を示していた。経済的効率では、UBTが正確な診断数が最も多く、費用が最も少ないため、他の二つの検査法と比べて、費用が減少し効果が増加する、つまり優勢な種類に該当していた。したがって、UBTを積極的に利用する強い根拠が推定された。この結果は、感度分析の結果でも支持された。今後、さらに詳細な検討を実施し、臨床および医療政策の決定に利用することが必要と考えられる。

#### はじめに

消化性潰瘍の発症に *Helicobacter pylori* が深く関与していることが明らかにされており、国際的には除菌療法が標準的治療法として確立している<sup>1-3)</sup>。また、除菌療法の導入に際して、経済的評価がさまざまな形で実施され、その効率性が明らかにされている<sup>4-10)</sup>。わが国では、除菌療法は保険適用が行われていないが、すでに無作為比較試験によりその有効性が示唆されており<sup>11)</sup>、専門学会からも除菌ガイドラインが検討される<sup>12)</sup>など、国際的な基準に急速に追いつくものと考えられる。その意味

では、消化性潰瘍の治療については、種々の診断・治療戦略について、その利益と危険、費用を総合的に評価し、わが国における臨床および医療政策の決定が必要と考えられる。とくに、経済的評価については、社会文化的な状況に依存しているため、それぞれの地域で評価を行うことが求められる<sup>13,14)</sup>。

そこで本研究では、まず除菌療法の基礎となる、*H.pylori* の感染診断について焦点を当てて検討を行うこととした。感染診断の検査法は、内視鏡を用いる(侵襲的)方法と、内視鏡を用いない(非侵襲的)方法に分けられる<sup>15)</sup>。前者では、培養法、組織学鏡検法および迅速ウレアーゼ・テスト(Rapid Urease Test, RUT)の三者が、また後者では、尿素呼気試験(<sup>13</sup>C-Urea-Breath-Test,<sup>13</sup>C-UBT)と血清抗体検査の二者が広く利用されている。

これらの検査法は、それぞれ特徴があり単純に比較はできない。例えば、培養法は *H.pylori* を直接証明する特性上、特異度が優れているものの、偽陰性が多くなるため感度は低い<sup>16)</sup>。その意味では、検査法の選択の意思決定に際しては、検査有効性について系統的な評価を実施するとともに、安全性、侵襲性、費用の情報を総合して検討することが必要と考えられる。そこで、本研究では、これらの点について多角的な検討を行った。

#### 方 法

*H.pylori* の感染診断の状況として、まず消化性潰瘍とすでに診断され、しかも *H.pylori* の感染診断を受けていない者、つぎに第一線医療における新規の消化不良(dyspepsia)の受診者(45歳未満)で、警告症状(alarm reaction)の無い者を対象として想定した。

前に述べたように、現在、わが国では *H.pylori* の除菌療法に保険が適用されていないため、116万人(平成8年度患者調査)と推定される消化性潰瘍の患者の多くは、

感染診断が行われないうまま従来療法が継続されていると考えられる。その意味では、感染診断の標的として、これらの患者が最も重要な位置を占める。

また、新規の消化性潰瘍の患者は1ヶ月で8千人と推定されているが(平成8年度患者調査)、消化不良を主症状(とくに胃上部痛)として受診している<sup>17)</sup>。従来、こうした患者に対しては経験的治療が広く行われており、診断検査(内視鏡検査、X線検査)を実施した場合と比べて、どちらが優れているかは明確な根拠が確立していない<sup>17,18)</sup>。ただし、近年、*H.pylori* 感染の関与が認識されたため、ヨーロッパの合意会議を始めとして<sup>2,19,20)</sup>、45歳未満では、検査戦略として *H.pylori* 感染検査(非侵襲的)が第一選択として推奨されている。なお、ヨーロッパと異なり、わが国では第一線医療機関でも内視鏡検査が利用されているため、侵襲的検査も比較対象の一つと考えられる。

以上の事柄を前提として、今回、*H.pylori* の感染診断の検査法について、その検査有効性と費用、経済的効率の3つの観点から総合的な評価を行った。検査法としては、日本消化器病学会のガイドライン<sup>21)</sup>で言及されている検査法の中から、内視鏡を用いる培養法と組織学鏡検法、内視鏡を用いない<sup>13</sup>C-UBT を代表例として用いた。迅速ウレアーゼ・テストは、内視鏡を用いる検査の中では、相対的に検査有効性が低く<sup>22)</sup>、検査キット間のバラツキが大きいため除外した。また、内視鏡を用いない血清抗体法については、他の検査法と比べ特異度が10-20%近く低く<sup>22)</sup>、しかも検査キット間のバラツキが大きいため、今回は評価対象から除外した。具体的な評価方法については、以下に逐次的に述べた。

### 1) 検査有効性のメタ・アナリシス

培養法・組織学鏡検法および<sup>13</sup>C-UBT の検査有効性(感度、特異度、正確性)については、MEDLINE(英語論文)およびJAPICDOC(日本語論文)による検索を実施した。検索戦略としては、“*Helicobacter pylori*”および“diagnosis”、“sensitivity and specificity”、“accuracy”を用いた。また、その他にも、総説および教科書などを参考資料として、手作業の検索も行った。以上の検索により把握した論文の批判的吟味を行った後、メタ・アナリシス<sup>23,24)</sup>を実施した。

対象論文の選択基準としては、①消化性潰瘍など消化器症状を有する患者については、除菌治療を受けていない者を対象、②上記の3種類検査法を用い、感度・特異

度が評価可能、③gold standard を明示、④オリジナルなデータを提示、⑤公表期間が1988年-1999年、を用いた。ただし小児を対象とした論文は除外した。今回分析に用いた文献<sup>25-63)</sup>の一覧は、検査法別に、表1, 2, 3に示した。

なお、検査有効性に関連する要因として、それぞれの検査手技に関する問題がある。しかし、今回の分析では、その違いについてはとくに検討しなかった。例えば、<sup>13</sup>C-UBT の場合には、cut-off 値により変化するが、ここでは統一した値を設定せず、それぞれの論文に記載された任意の値とした。その範囲は、1% - 6%であり、多くは2.5% - 3.0%に分布している。また、観察時間も、10分 - 60分の範囲にばらついており、多くは15 - 30分に分布している。一方、培養法では、生検の場所(antrum and/or body)と採取サンプル数、組織学鏡検法では、染色法などが問題となるが、いずれも検討を行わなかった。

### 2) 検査の費用比較

それぞれの検査法の費用については、支払い者の立場<sup>13,14)</sup>から、検査に関連する機器、薬剤などの直接的な医療費のみを算出し、比較検討を行った。ただし、現在、わが国では、除菌療法そのものが保険適用となっていないため、それに関連した検査法についても保険は適用されない。そこで、培養法および組織学鏡検法については、現在保険適用を受けている検査方法の中から、もっとも類似した検査である内視鏡検査、組織採取、細菌培養同定検査、病理組織顕微鏡検査などの診療報酬点数を代用した。<sup>13</sup>C-UBT の場合は、呼気ガス分析と、呼吸機能検査判断料の点数を代用した。また、<sup>13</sup>C 尿素的薬剤費については、欧米の価格の平均値を用い、100mgあたり8,800円と設定した。なお、それぞれの検査について費用の一覧を表5に示した。

### 3) 検査法の経済的効率

経済的分析の立場としては支払者の立場を用い、費用効果分析を行った<sup>13,14)</sup>。費用については、上記の直接費用のみを用いた。また、効果としては、中間的な指標である正確に診断された患者数を用いた。効率の指標としての費用/効果比には、正確な診断当たりの費用を用いた。なお、検査は、いずれも一定の時期に実施されるため、割引は必要としない<sup>13,14)</sup>。

経済的効率には、*H.pylori* の感染率が重要な影響を及

ばす。消化性潰瘍の患者における感染率は、診断検査方法や疾患の特性により影響されるが、70%から90%までの範囲にあることが報告されている<sup>64-66</sup>。そこで、基礎的な分析としては、感染率を80%に設定し、検査受検者を100人として検討を行った。

今回の分析では、正確に診断された場合と、誤って診断された場合について、最終的な健康改善を指標として、経済的効率の検討を行っていない。したがって、最終的指標である QALY (生活の質を調整した生存年)、無疾患日 (disease free day) を用いて、診断から治療までを視野に入れた分析が望まれる。これについては、本論分に引き続き検討を行う予定である。

#### 4) 感度分析

経済的評価の安定性を検討するために、費用/効果比に最も影響を及ぼす要因として、検査の感度、総費用および感染率の3項目を選び感度分析を行った<sup>13,14</sup>。感度は95%信頼区間、費用は±10%、感染率は70%から90%の範囲で変化させ、分析結果への影響を検討した。

## 結 果

### 1) 検査法の有効性

<sup>13</sup>C-UBT の感度・特異度を表1に示した。感度は88%から100%、特異度は72%から100%の範囲にあった。ま

表1 <sup>13</sup>C-UBT の検査有効性と特徴

著者 (Ref#)	対象数	感 度		特異度		Cut-off ‰	観察 time min	Gold standard			
		% (T+/D+)	% (T-/D-)	% (T-/D)	% (T+/D)			Cul	His	RUT	Serol
Wang WM (25)	352	99.0 (197/199)	93.5 (143/153)	2.8	15						
		98.5 (196/199)	92.8 (142/153)	4.2	30						
Oksanen A (26)	91	91.8 (45/49)	95.2 (40/42)	3.5	30						
Ellenrieder V (27)	132	91.2 (52/57)	86.7 (65/75)	3	30						
		91.2 (52/57)	89.3 (67/75)	3.5	30						
Malaty HM (28)	65	96.0 (48/50)	100 (15/15)	2.4	20						
	66	94.1 (48/51)	100 (15/15)	2.36	30						
Epple HJ (29)	119	96.1 (74/77)	100 (42/42)	1.3	30						
Labenz J (30)	70	97.9 (46/47)	100 (23/23)	4	30						
Thijs WJ (31)	99	100 (56/56)	100 (43/43)	5	50						
		94.8 (55/58)	95.1 (39/41)	5	50						
Lotterer E (32)	41	100 (14/14)	85.2 (23/27)	1	30						
Dill S (33)	134	88.3 (53/60)	98.6 (73/74)	3	20						
Kasho VN (34)	34	93.8 (15/16)	94.4 (17/18)	6	20						
Kawai T (35)	66	94.7 (54/57)	100 (9/9)	5	15						
Ohara S (36)	213	98.2 (162/165)	97.9 (47/48)	2.5	20						
Takahashi S (37)	130	95.4 (62/65)	96.9 (63/65)	2.8	15						
Taniguchi Y (38)	256	96.9 (186/192)	71.9 (46/64)	1	15						
Sheu BS (39)	196	96.7 (88/91)	97.1 (102/105)	3.5	15						
		96.7 (88/91)	96.2 (101/105)	3.5	30						
Perri F (40)	172	96.0 (121/126)	93.5 (43/46)	3.3	30						
Minoli G (41)	84	100 (70/70)	85.7 (12/14)	4	60						
Tanahashi T (42)	134	98.0 (100/102)	100 (32/32)	2.5	3.0						
Mock T (43)	205	93.5 (86/92)	97.3 (110/113)	3	30						
Lee HS (44)	71	97.9 (46/47)	95.8 (23/24)	3	30						
Braden B (45)	142	97.9 (46/47)	98.9 (94/95)	5	30					IRMS-UBT	
Maconi G (46)	112	100 (81/81)	100 (31/31)	3.9	30						
Savarino V (47)	134	98.6 (73/74)	95.0 (57/60)	3	Mat 15						
		98.6 (73/74)	98.3 (59/60)	3	30						
		98.6 (73/74)	100 (60/60)	3	ABCA15						
		100 (74/74)	100 (60/60)	3	30						
		98.6 (73/74)	93.3 (56/60)	3	IRIS15						
		97.3 (72/74)	95.0 (57/60)	3	30						

た、標本数は34例から352例の範囲にあった。なお、検査の黄金律 (gold standard) は、3ないし2種類の検査を組み合わせたものが多かった。

培養法の検査の感度・特異度を表2に示した。感度は23%から98%の範囲にあった。特異度は全て100%であった。標本数は51例から733例までの範囲にあった。なお、検査の黄金律は、3ないし4種類の検査を組み合わせたものが多かった。

鏡検法の感度・特異度を表3に示した。感度は61%から100%、特異度は30%から100%の範囲にあった。標本数は38例から469例の範囲にあった。検査の黄金律は培養法と同じであり、3ないし4種類の検査を組み合わせたものが多かった。

これらの検査法の情報について、メタ・アナリシスを行った結果を表4に示した。検査有効性の点推定値 (95%信頼区間) は、<sup>13</sup>C-UBTでは、感度97% (96-98)、特異度95% (94-96)、正確性96% (95-97)であった。培養法では、感度78% (75-81)、特異度100% (NA)、正確性90% (88-91)。組織学鏡検法では、感度90% (89-91)、特異度96% (95-96)、正確性92% (91-93)であった。

感度が最も高かったのは<sup>13</sup>C-UBT、特異度が最も高かったのは培養法であった。また、正確性が最も高かったのは<sup>13</sup>C-UBTであった。

## 2) 検査の費用

検査の費用を表5に示した。<sup>13</sup>C-UBTの費用は11,200円であり、その大半を尿素の薬剤費が占めていた。培養法の費用は19,440円であり、検査手技 (とくに内視鏡検査) が大半を占めていた。鏡検法の費用は26,540円であり、検査手技 (内視鏡と顕微鏡) が大半を占めていた。

三者の中では、<sup>13</sup>C-UBTの費用が最も少なく、逆に鏡検法が最も多く、その2倍近くの値を示していた。

## 3) 経済的効率

検査法の経済的効率を表6に示した。正確に診断された患者一人あたりの費用は、<sup>13</sup>C-UBTが14,359円、培養法が31,355円、組織学鏡検法が36,861円であり、<sup>13</sup>C-UBTが最も低かった。正確な診断数の最も少ない培養法を基準として、増分分析を行うと、鏡検法の増分費用/効果比は71,000円であった。ただし、正確な診断数の最も多い<sup>13</sup>C-UBTは、他の二つの検査と比べて、費用が少なく効果が上がるため、優勢 (dominant) であった。

## 4) 感度分析

感度分析の変数として、感度を95%信頼区間で変化した場合の費用/効果比を図1に示した。いずれの場合にも、<sup>13</sup>C-UBTが他の検査法と比較して費用が少なく、最も効率な検査法であるという結論に変化は認められなかった。また、費用を±10% (図2)、感染率を70%から90%を変化させた場合 (図3) でも、同様に<sup>13</sup>C-UBTの費用が最も少なく、結果は安定していた。

## 考 察

消化性潰瘍 (*H.pylori* 陽性) の治療については、国際的に除菌療法が第一選択となっている<sup>3)</sup>。しかしながら、わが国では、除菌療法は保険適用となっておらず、従来の治療法しか利用できない状態である。その意味では、除菌療法による健康改善の利益が国民に保証されていない。ただし、現在、除菌療法のRCTが実施されており、

表2 培養法の検査有効性と特徴

著者 (Ref#)	対象数	感 度		特異度		Gold standard				
		%	(T+/D+)	%	(T-/D-)	Cul	His	RUT	Sero	UBT
Piccolomini R (48)	240	92.3	(120/130)	100	(110/110)					
Germani Y (49)	51	22.7	(5/22)	100	(29/29)					
Thijs JC (50)	105	98.4	(61/62)	100	(43/43)					
Goh KL (51)	274	80.8	(118/146)	100	(128/128)					
Kelkar R (52)	140	60.3	(35/58)	100	(82/82)					
Sheu BS (39)	196	79.1	(72/91)	100	(105/105)					
Perri F (40)	172	66.7	(84/126)	100	(46/46)					
Maconi G (46)	111	95.1	(77/81)	100	(33/33)					
Tokunaga Y (53)	64	75.0	(27/36)	100	(28/28)					
Grove DI (54)	733	73.2	(183/250)	100	(483/483)					

表3 組織学鏡検法の検査有効性と特徴

著者 (Ref#)	対象数	感 度		特異度		Gold standard				
		% (T+/D+)	% (T-/D-)	% (T-/D-)	% (T+/D+)	Cul	His	RUT	Sero	UBT
Laine L (55)	331	91.5 (173/189)	88.7 (126/142)	88.4 (167/189)	97.9 (139/142)					
Kassa E (56)	200	91.0 (172/189)	97.9 (139/142)	60.7 (85/140)	98.3 (59/60)					
		66.4 (93/140)	96.7 (58/60)	100 (140/140)	96.7 (58/60)					
		100 (140/140)	88.3 (53/60)	100 (23/24)	100 (26/26)					
		75.0 (18/24)	100 (26/26)	93.9 (62/66)	86.5 (45/52)					
Fallone CA (57)	50	95.8 (23/24)	100 (26/26)	75.0 (18/24)	100 (26/26)					
Kawanishi M (58)	118	93.9 (62/66)	86.5 (45/52)	92.3 (12/13)	100 (28/28)					
Resende LMH (59)	41	92.3 (12/13)	100 (28/28)	83.3 (50/60)	97.3 (72/74)					
Dill S (33)	134	83.3 (50/60)	97.3 (72/74)	98.5 (128/130)	96.4 (106/110)					
Piccolomini R (48)	240	96.9 (126/130)	98.2 (108/110)	96.8 (60/62)	97.7 (42/43)					
		96.8 (60/62)	97.7 (42/43)	99.3 (145/146)	95.3 (122/128)					
Thijs JC (50)	105	96.8 (60/62)	97.7 (42/43)	99.3 (145/146)	95.3 (122/128)					
Goh KL (51)	274	99.3 (145/146)	95.3 (122/128)	95.8 (23/24)	90.9 (20/22)					
Lin SK (60)	46	95.8 (23/24)	90.9 (20/22)	80.4 (54/56)	96.3 (79/82)					
Kelkar R (52)	138	80.4 (54/56)	96.3 (79/82)	90.3 (28/31)	100 (19/19)					
Kawabata H (61)	50	90.3 (28/31)	100 (19/19)	95.5 (21/22)	30.4 (7/23)					
Morshed MG (62)	45	95.5 (21/22)	30.4 (7/23)	99.2 (125/126)	100 (46/46)					
Perri F (40)	172	99.2 (125/126)	100 (46/46)	90.1 (73/81)	93.8 (30/32)					
Maconi G (46)	113	72.8 (59/81)	96.7 (29/30)	92.6 (75/81)	93.3 (28/30)					
		98.8 (80/81)	100 (32/32)	97.5 (78/80)	100 (30/30)					
Metz DC (63)	38	98.8 (80/81)	100 (32/32)	97.5 (78/80)	100 (30/30)					
		97.5 (78/80)	100 (30/30)	98.8 (79/80)	100 (30/30)					
		86.7 (13/15)	69.6 (16/23)	86.7 (13/15)	87.0 (20/23)					
Grove DI (54)	469	80.0 (12/15)	100 (23/23)	82.6 (19/23)	96.8 (30/31)					
		91.3 (21/23)	100 (31/31)	77.5 (124/160)	100 (309/309)					
		77.5 (124/160)	100 (309/309)							

その結果に基づき政策の転換が行われるものと考えられる。

したがって、わが国で除菌療法を導入するに当たって、その診断 - 治療戦略の臨床的有効性と経済的効率について総合的な評価を行い、適切な保健医療の資源配分を検討することが求められる。すでに諸外国では、さまざまな形で診断 - 治療戦略の経済的評価が行われているが<sup>4-10)</sup>、わが国では極めて限られている<sup>67)</sup>。とくに、経済的評価は、社会文化的な状況に依存しているため、それぞれの地域で独自の分析を行うことが求められる<sup>13,14)</sup>。

そこで、今回の研究では、診断 - 治療戦略の中から、その出発点となる感染診断について経済的評価を行った。

表4 検査法の感度、特異度、正確性のメタ・アナリシスの結果

検査法	論文数	対象数	感度		特異度		正確性	
			95%CI	95%CI	95%CI	95%CI		
<sup>13</sup> C-UBT	23	3118	97.0	94.9	96.0			
			96.0-98.0	93.9-95.9	94.5-96.6			
培養法	10	2086	78.0	100	89.5			
			75.4-80.6	NA	88.2-90.8			
組織学鏡検	17	2618	89.7	95.5	92.2			
			88.6-90.8	94.6-96.4	91.4-93.0			

注 論文数は重複計算がある

表 5 各検査法の推定費用（検査 1 件当たり）

検査法	検査項目および費用	薬剤種類および費用
<sup>13</sup> C-UBT	呼気ガス分析	1,000円
	呼吸機能検査判断料	1,400円
	合計	11,200円
培養法	胃・十二指腸	ブスコパン（2A） 128円
	ファイバースコーピー	11,400円
	組織採取（内視鏡下生検法）	3,000円
	細菌培養同定検査	1,900円
	微生物検査判断料	1,300円
	合計	19,440円
組織学鏡検法	胃・十二指腸	ブスコパン（2A） 128円
	ファイバースコーピー	11,400円
	組織採取（内視鏡下生検法）	3,000円
	病理組織顕微鏡検査	9,000円
	病理学的検査判断料	1,300円
	合計	26,540円

表 6 検査法の経済的効率（受検者100人当たり）

検査法	正確診断数	総費用（円）	費用/効果比	増分費用/効果比
<sup>13</sup> C-UBT	78	1,120,000	14,359	-51,500（優勢）
培養法	62	1,944,000	31,355	基準
組織学鏡検法	72	2,654,000	36,861	71,000

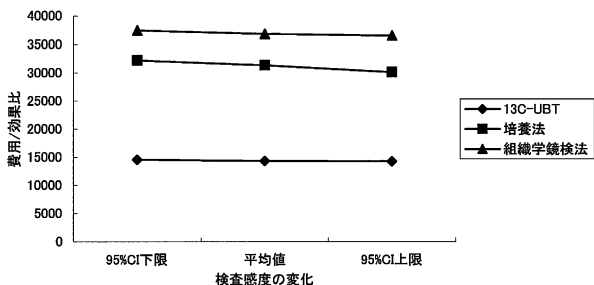


図 1 検査感度の感度分析

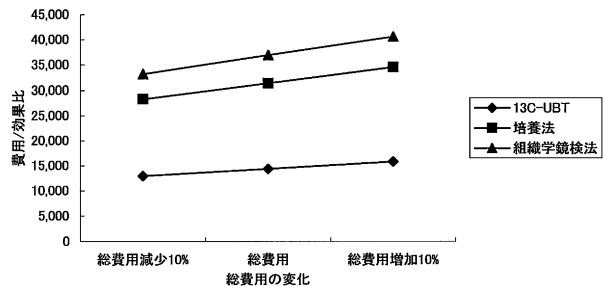


図 2 費用の感度分析

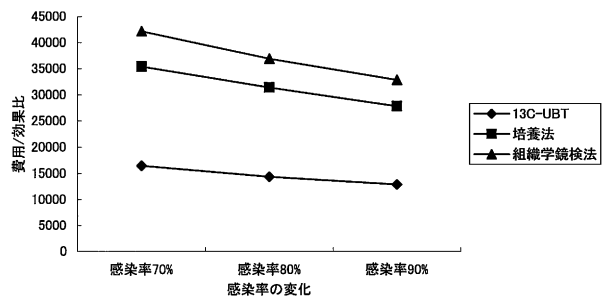


図 3 感染率の感度分析

出発点となる *H.pylori* の感染診断の主要な対象としては、消化性潰瘍とすでに診断され、しかも *H.pylori* の感染診断を受けていない者を想定した。また、新規の消化性潰瘍の患者としては、第一線医療における新規の消化不良（dyspepsia）の受診者（45歳未満）で、警告症状（alarm reaction）の無い者を想定した。後者については、ヨーロッパの合意会議を始めとし<sup>2,17-20</sup>、検査戦略として、45歳未満では *H.pylori* の感染診断が第一選択として推奨されている。

*H.pylori* の感染診断の検査法として、内視鏡的診断法

としての培養法、組織学鏡検法、迅速ウレアーゼ・テストが、広く用いられてきた<sup>15</sup>。しかし、最近、内視鏡を用いない非侵襲性の<sup>13</sup>C-UBTなどの検査法が開発され、その検査有効性が検討されている<sup>15</sup>。ところが、各種検査法の検査有効性について、系統的評価がほとんど実施されておらず、その結果の比較検討も行われていない<sup>22</sup>。

今回のメタ・アナリシスにより、検査有効性（感度・

特異度)は、<sup>13</sup>C-UBT(97%,95%),培養法(78%,100%),鏡検法(90%,96%)と推定され、感度では<sup>13</sup>C-UBT、特異度では培養法、正確性では<sup>13</sup>C-UBTが優れていることが示された。しかも、それぞれの信頼区間は比較的狭い範囲にあり、上記の推定値は安定したものであることが認められた。その意味では、感染診断の戦略としては、検査有効性の観点からは、治療前から積極的に<sup>13</sup>C-UBTを利用することが望ましいと考えられる。しかも、安全性および侵襲性の面から考えても、<sup>13</sup>C-UBTが望ましいのは自明である。

さらに、検査に要する費用の観点を追加した場合、<sup>13</sup>C-UBTは最も費用が少ないため、経済的効率は、他の検査と比較して、費用が減少し効果が増加するカテゴリーに分類され、積極的に利用する強い根拠がある<sup>14)</sup>。この結果は、感度分析により、安定性を示すことが認められた。したがって、臨床的および経済的の双方の観点から見て、これら3つの検査法の中では、<sup>13</sup>C-UBTの利用を促進すべきものと考えられる。なお、検査費用については、国際的にもまだ十分な検討が行われていないが、今回設定した費用は、フランスと同様な値を示しており、米国の1/2から1/5程度であった<sup>68)</sup>。

また、今回検討を行わなかったが、内視鏡を用いた迅速ウレアゼ・テストの感度と特異度は、鏡検法と培養法の間的な値であり、しかも内視鏡検査の費用を含めると、培養法を少し下回る程度と推定されるため、今回の結論に影響するとは考えられない。また、血清抗体法については、UBTに比べて、感度で5%、特異度で15%程度劣るものの、費用はUBTの1/5程度と推定される。その意味では、偽陽性および偽陰性の管理による健康・費用への負の影響と、検査費用の削減との得失を評価することが求められる。

なお、今回の経済的評価に関しては、つぎのような問題点がある。第一は、費用の評価の問題である。各検査の費用については、類似の検査の診療報酬の点数を用いている。支払い者の観点からは、今後、これらの検査の保険適用にともない点数が設定されるものと考えられる。したがって、その時点で費用と効率の再評価が必要であろう。ただし、費用の感度分析の結果から、点数の変動による結論への影響は少ないと予想される。また、<sup>13</sup>C-UBTの費用については、新規の検査技術であり、点数設定に際して原価計算などの評価が行われるものと考えられるが、さらに詳細な評価が必要と考えられる。

第二は、経済的評価の効果指標として、中間的な指標

である正確な診断数を用いている点である。したがって、検査後の治療判断とその長期結果については考慮していない。その意味では、今後、最終的指標であるQALYや、無疾患日などを用いた、本格的な費用・費用効果分析が望まれる。ただし、過去の*H.pylori*の除菌療法の経済的評価の結果を参照すると、従来療法に比べて、除菌療法の経済的効率(費用削減)が優れていることが報告されている<sup>4-10)</sup>。したがって、今回の検査有効性のメタ・アナリシスの結果を見る限り、その後の経過を考慮しても、<sup>13</sup>C-UBTの効率が優れているとの結論は、ほとんど変化しないことが予測される。しかしながら、最適な診断・治療戦略を検討するためには、実際の診療過程を反映するような選択肢を複数設定して、総合的な分析が行う必要と考えられる。その際には、検査有効性に問題があるため今回取り上げなかったが、迅速ウレアゼ・テストや血清抗体検査も含めた比較も意味があるものと思われる。とくに血清抗体検査の評価は不可欠であるが、これらの点についてはすでに分析を進めており、引き続き分析結果を報告する予定である。

第三は、上記とも関連するが、消化性潰瘍との鑑別診断を想定した評価モデルの設定である。とくに、胃癌の発生率は、絶対値では低いものの、欧米諸国と比較してわが国の相対値は高いため、その診断による治療戦略および健康への影響を検討することが必要と考えられる。ただし、除菌療法が無効な場合には、さらに詳細な検査が行われるため、診断の時間差はそれほど大きいものとは考えられない。ただし、こうした点を考慮するためには、複雑な選択肢を判断分析あるいはマルコフモデルなどにより検討することが求められる。しかも、さらに問題を複雑にするのは、*H.pylori*による胃癌発生危険が推定されていることである<sup>69)</sup>。したがって、上記の問題とともに、除菌療法による予防効果をさらに組み入れた検討が必要となるため、今後の重要な検討課題と考えられる。

## 結 論

*H.pylori*の感染診断に用いられる各種検査法について、検査有効性と費用、経済的効率の観点から総合的な検討を行った。対象としては、消化性潰瘍と診断された患者、および消化性潰瘍疑いの消化不良の患者を設定した。検査方法としては、内視鏡を用いる(侵襲的)方法として培養法と組織学鏡検法を、用いない(非侵襲的)方法と



して<sup>13</sup>C-UBT を用いた。その結果、つぎの結論を得た。

- 1) 検査有効性のメタ・アナリシスにより、感度が最も高かったのは<sup>13</sup>C-UBT (97%)、特異度が最も高かったのは培養法 (100%) であった。また、それらを統合する正確性が高かったのは<sup>13</sup>C-UBT (96%) であった。また、安全性と侵襲性の面でも、UBT が優れていた。
- 2) 検査の費用は<sup>13</sup>C-UBT が11,200円と最も少なく、逆に鏡検法が26,540円と最も多く、その2倍近くの値を示していた。
- 3) 経済的効率では、<sup>13</sup>C-UBT が正確な診断数が最も多く、費用が最も少ないため、他の二つの検査法と比べて、費用が減少し効果が増加した (つまり優勢であった)。したがって、これらの検査の中では、<sup>13</sup>C-UBT を積極的に利用する強い根拠が推定された。この結果は、感度分析の結果でも支持された。

## 文 献

- 1) The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG): Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. *Gut* 41 : 8-13, 1997
- 2) American Digestive Health Foundation: The report of the digestive health initiative<sup>SM</sup> international update conference on *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 113 (6 (suppl)): S4-S8, 1997
- 3) 渡辺一宏, 高橋信一, 斎藤昌三: 米・欧における *H. pylori* 除菌治療ガイドライン, *日本臨床* 57 : 61-66, 1999
- 4) Sonnenberg, A., Townsend, W.F.: Costs of duodenal ulcer therapy with antibiotics. *Arch. Intern. Med.*, 155 : 922-928, 1995
- 5) O'Brien, B., Goeree, R., Mohamed, A.H., Hunt, R.: Cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication for the long-term management of duodenal ulcer in Canada. *Arch. Intern. Med.*, 155 : 1958-1964, 1995
- 6) Imperale, T.F., Speroff, T., Cebull, R.D., McCullough, A.J.: A cost analysis of alternative treatment for duodenal ulcer. *Ann. Intern. Med.*, 123 : 665-672, 1995
- 7) Unge, P., Jonsson, B., Stalhammar, N.O.: The cost effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication versus maintenance and episodic treatment in duodenal ulcer patients in Sweden. *Pharmacoeconomics* 8 : 410-427, 1995
- 8) Taylor, J.L., Zagari, M., Murphy, K., Freston, J.W.: Pharmacoeconomic comparison of treatment for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch. Intern. Med.*, 157 : 87-97, 1997
- 9) Sonnenberg, A., Schwartz, J.S., Culter, A.F., Vakil, N., et al.: Cost savings in duodenal ulcer therapy through *Helicobacter pylori* eradication compared with conventional therapies. *Arch. Intern. Med.*, 158 : 852-860, 1998
- 10) Tennvall, G.R., Norinder, A., Ohlin, B.: Cost effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication therapies in patients with duodenal ulcer. *Pharmacoeconomics*, 16 : 297-306, 1999
- 11) Habu, Y., Mizuno, S., Hirano, S., Kiyota, K., et al.: Triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin is effective against *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer patients as well as in duodenal ulcer patients. *Digestion* 59 : 321-325, 1998
- 12) 杉山敏郎, 浅香正博: 我が国における *H. pylori* 除菌ガイドライン, 診断と治療 88 : 377-381, 2000
- 13) Drummond, M.F., O'Brien, B.J., Stoddart, G.L., Torrance, G.W.: Methods for the economic evaluation of health care programmes, 2nd ed, Oxford Univ Press, Oxford, 1997
- 14) 久繁哲徳: 最新医療経済学入門, 医学通信社, 東京, 1997
- 15) 中村直, 赤松泰次, 金子泰明, 藤沢亨 他: *Helicobacter pylori* の感染診断法, 診断と治療 88 : 383-386, 2000
- 16) 中村 健, 榊 信廣 編: *Helicobacter pylori* と胃炎・胃癌, 医学書院, 東京, 1996, pp. 7-18
- 17) Veldhuyzen van Zanten, S.J.O.: Functional dyspepsia: diagnosis and treatment. *In*: Evidence based gastroenterology and hepatology (McDonald, J.W.D., Burroughs, A.K., Feagan, B.G., eds) BMJ, London, 1999, pp. 140-150
- 18) Talley, N.J., Silverstein, M.C., Agreus, L., et al.: AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterol.* 114 : 582-595, 1998
- 19) The European *Helicobacter pylori* Study Group: Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consen-

- sus report. Gut 41 : 8 13 ,1997
- 20) Guidelines and Protocols Advisory Group : Protocol for detection and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults, the British Columbia Medical Association and the Government of British Columbia, Victoria 2000
- 21) 日本消化器病学会 Helicobacter Pylori 治験検討委員会 : Helicobacter Pylori 治験ガイドライン . 日本消化器病学会雑誌 96( 2 ) : 199 207 ,1998
- 22) Megraud, F. : Advantages and disadvantages of current diagnostic test for the detection of *Helicobacter pylori*. Scand. J. Gastroenterol., 31(suppl215) : 57 62 ,1996
- 23) 久繁哲徳 : 臨床情報のチェックポイント - ベッドサイドの医療評価学 - , 医歯薬出版 , 東京 ,1994 , pp 2 58
- 24) Oxman, A., Clarke, M. : Cochrane reviewers' handbook 4.0 ,The Cochrane Collaboration, Oxford ,1999
- 25) Wang, W.M., Lee, S.C., Ding, H.J., Jan, C.M., et al. : Quantification of *Helicobacter pylori* infection : Simple and rapid <sup>13</sup>C-urea breath test in Taiwan. J. Gastroenterol., 33 : 330 335 ,1998
- 26) Oksanen, A., Bergstrom, M., Sjostedt, S., Gad, A., et al. : Accurate detection of *Helicobacter pylori* infection with a simplified <sup>13</sup>C-urea breath test. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 57 : 689 694 ,1997
- 27) Ellenrieder, V., Glasbrenner, B., Stoffels, C., Weiler, S., et al. : Qualitative and semi-quantitative value of a modified <sup>13</sup>C-urea breath test for identification of *Helicobacter pylori* infection. Eur. J. Gastroenterol. & Hepatology 9 : 1085 1089 ,1997
- 28) Malaty, H.M., El-Zimaity, H.M.T., Genta, R.M., Klein, P.D., et al. : Twenty-minute fasting version of the US <sup>13</sup>C-urea breath test for the diagnosis of H. pylori Infection. Helicobacter 1( 3 ) : 165 167 ,1996
- 29) Eppele, H.J., Kirstein, F.W., Bojarski, C., Frege, J., et al. : <sup>13</sup>C-urea breath test in *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication. Scand. J. Gastroenterol., 32 : 308 314 ,1997
- 30) Labenz, J., Borsch, G., Peitz, U., Aygen, S., et al. : Validity of a novel biopsy urease test (HUT) and a simplified <sup>13</sup>C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and estimation of the severity of gastritis. Digestion 57 : 391 397 ,1996
- 31) Thijs, WJ., Thijs, JC., Kleibeuker, JH., Elzinga, H., et al. : Evaluation of clinical and home performance of the <sup>13</sup>C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. Eur. J. Gastroenterol. & Hepatology 7 : 603 607 ,1995
- 32) Lotterer, E., Ludtke, FE., Tegeler, R., Lepsien, G., et al. : The <sup>13</sup>C-urea breath test-detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy. Z. Gastroenterol., 31 : 115 119 ,1993
- 33) Dill, S., Payne-James, JJ., Misiewicz, JJ., Grimble, GK., et al. : Evaluation of <sup>13</sup>C-urea breath test in the detection of *Helicobacter pylori* and in monitoring the effect of tripotassium dicitratobismuthate in non-ulcer dyspepsia. Gut 31 : 1237 1241 ,1990
- 34) Kasho, V.N., Cheng, S., Jensen, D.M., Ajie, H., et al. : Feasibility of analysing [<sup>13</sup>C] urea breath tests for *Helicobacter pylori* by gas chromatography-mass spectrometry in the selected ion monitoring mode. Aliment Pharmacol. Ther., 10 : 985 995 ,1996
- 35) 河合 隆, 中村和人, 上田 剛, 六川博子 他 : 内視鏡的萎縮と<sup>13</sup>C 尿素呼気試験の検討 . Prog. Dig. Endosc., 5 : 63 66 ,1997
- 36) Ohara, S., Kato, M., Asaka, M., Toyota, T. : Studies of <sup>13</sup>C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Japan. J. Gastroenterol., 33 : 6 13 ,1998
- 37) 高橋 繁夫, 小嶋 修, 石倉宗浩, 野田八嗣 . : *Helicobacter pylori* 感染診断における<sup>13</sup>C-urea breath test の検討 - 培養法との比較検討 - . 医学検査 45 ( 12 ) : 1729 1733 ,1996
- 38) 谷口友志, 川田 浩, 佐藤貴一, 蘇原宏光 他 : 診断法の開発および普及 ? 3 <sup>13</sup>C 尿素呼気試験 . Prog. Med. 16 : 1579 1582 ,1996
- 39) Sheu, B.S., Lee, S.C., Yang, H.B., Lin, X.Z. : Quantitative result of <sup>13</sup>C-Urea breath test at 15 minutes may correlate with the bacterial density of *H. pylori* in the stomach. Hepato-Gastroenterology 46 : 2057 2062 ,1999
- 40) Perri, F., Clemente, R., Pastore, M., Quitadamo, M., et al. : The <sup>13</sup>C-urea breath test as a predictor of intragastric bacterial load and severity of *Helicobacter pylori* gastritis. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 58 : 19 28 ,1998
- 41) Minoli, G., Prada, A., Schuman, R., Murnick, D., et al. :

- A simplified urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection using the LARA system. *J. Clin. Gastroenterol.*, 26( 4 ): 264 266 ,1998
- 42 ) Tanahashi, T., Kodashi, T., Yamaoka, Y., Sawai, N., et al. : Analysis of the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection based on the kinetics of  $^{13}\text{CO}_2$  using laser spectroscopy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* ,13 : 732 737 ,1998
- 43 ) Mock, T., Yatscoff, R., Foster, R., Hyun, J.H., et al. : Clinical validation of the helikit<sup>TM</sup> : A  $^{13}\text{C}$  urea breath test used for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Biochemistry* 32( 1 ): 59 63 ,1999
- 44 ) Lee, H.S., Gwee, K.A., Teng, L.Y., Kang, J.Y., et al. : Validation of [ $^{13}\text{C}$ ]  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for *Helicobacter pylori* using a simple gas chromatograph-mass selective detector. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 10 : 569 572 ,1998
- 45 ) Braden, B., Caspary, W.F., Lembske, B. : Nondispersive infrared spectrometry for  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  measurements: A clinically feasible analyzer for stable isotope breath test in gastroenterology. *Z. Gastroenterol.*, 37 : 477 481 ,1999
- 46 ) Maconi, G., Vago, L., Galletta, G., Imbesi, V., et al. : Is routine histological evaluation an accurate test for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol. Ther.*, 13 : 327 331 ,1999
- 47 ) Savarino, V., Mela, G.S., Zentilin, P., Bisso, G., et al. : Comparison of isotope ration mass spectrometry and nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy for  $^{13}\text{C}$  urea breath test. *Am. J. Gastroenterology*, 94 : 1203 1208 ,1999
- 48 ) Piccolomini, R., Bonaventure, G.D., Neri, M., Girolamo, A.D., et al. : Usefulness of leifson staining method in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Clinical Microbiology* 37( 1 ): 199 201 ,1999
- 49 ) Germani, Y., Dauga, C., Duval, P., Huerre, M., et al. : Strategy for the detection of *Helicobacter* species by amplification of 16S rRNA genes and identification of *H.felis* in a human gastric biopsy. *Res. Microbiol.*, 148 : 315 326 ,1997
- 50 ) Thijs, J.C., Zwet, A.A., Thijs, W.J., Oey, H.B., et al. : Diagnostic tests for *Helicobacter pylori* : A prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *The American Journal of Gastroenterology* ,91( 10 ): 2125 2129 ,1996
- 51 ) Goh, K.L., Parasakthi, N., Peh, S.C., Puthucheary, S.D., et al. : The rapid urease test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Singapore. Med. J.*, 35 : 161 162 ,1994
- 52 ) Kelkar, R., Desai, D., Swaroop, V.S., Das, M., et al. : Comparison of sensitivity and specificity of three different methods for the detection of *Helicobacter pylori* infection . *The American Journal of Gastroenterology* 85 ( 12 ): 1654 ,1990
- 53 ) Tokunaga, Y., Shirahase, H., Yamamoto, E., Gouda, Y., et al. : Semiquantitative evaluation for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in to histological changes. *The American Journal of Gastroenterology* 93( 1 ): 26 29 ,1998
- 54 ) Grove, D.I., Koutsouridis, G., Cummins, A.G. : Comparison of culture, histopathology and urease testing for the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis and susceptibility to amoxicillin, clarithromycin, metronidazole and tetracycline. *Pathology* 30 : 183 187 ,1998
- 55 ) Laine, L., Lewin, D.N., Naritoku, W., Cohen, H. : Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest. Endosc.*, 45( 6 ): 463 467 ,1997
- 56 ) Kassa, E., Tsega, E., Gebre, W. : Comparison of diagnostic methods for detection of *Helicobacter pylori* . *East African Medical Journal* ,73( 4 ): 239 241 ,1996
- 57 ) Fallone, C.A., Mitchell ,A., Paterson ,W. : Determination of the test performance of less costly methods of *Helicobacter pylori* detection. *Clin. Intest. Med.*, 18( 3 ): 177 185 ,1995
- 58 ) Kawanishi ,M., Fukuda, S., Kawaguchi, H., Kohmoto, K., et al. : Significance of rapid urease test for identification of *Helicobacter pylori* in comparison with histological and culture studies. *J. Gastroenterol.*, 30 : 16 20 ,1995
- 59 ) Resende, L.M.H., Queiroz, D.M.M., Mendes, E.N., Rocha, G.A., et al. : Comparison of the urease test and of direct smear examination in the control of treatment of *Helicobacter pylori*-induced infection. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 26 : 699 702 ,1993
- 60 ) Lin, S.K., Lambert, J.R., Schembri, M., Nicholson, L., et al. : A compaision of diagnostic tests to determine

- Helicobacter pylori* infection. Journal of Gastroenterology and Hepatology 7 : 203-209, 1992
- 61) 川端英博, 内田善仁, 松田和也, 佐々原勝幸 他 : *Helicobacter pylori* の検出法について - CLOテストと組織検鏡法と培養法の比較 - . 消化管の臨床 1 : 63-67, 1995
- 62) Morshed, M.G., Jinnah, F., Islam, M.S., Rumi, M.A.K., et al. : Evaluation of culture, histological examination, serology and the rapid urease test for diagnosis of *Helicobacter pylori* in patients with dyspepsia in Bangladesh. Jpn. J. Med. Sci. Biol., 50 : 55-62, 1997
- 63) Metz, D.C., Furth, E.E., Faigel, D.O., Kroser, J.A., et al. : Realities of diagnosing *Helicobacter pylori* infection in clinical practice : A case for non-invasive indirect methodologies. Yale Journal of Biology and Medicine 71 : 81-90, 1998
- 64) 下山 孝 : *Helicobacter pylori* 感染の基礎と臨床 . 日本内科学会雑誌 83(9) : 41-58, 1994
- 65) 瀬戸恵一, 瀬戸雄一 : 本邦における胃・十二指腸疾患患者の *Helicobacter pylori* 感染率ならびにその除菌療法「Japanese Triple Therapy」の効果とその検討 J. New Remedies & Clinics 47(10) : 1556-1567, 1998
- 66) 時岡 聡 : *Helicobacter pylori* 感染に関する<sup>13</sup>C 尿素呼気試験を用いた疫学調査 大阪医大誌 57(2) : 20-32, 1998
- 67) Habu, Y., Inokuchi, H., Kiyota, K., Hayashi, K., et al. : Economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication for the treatment of duodenal ulcer disease in Japan : A decision analysis to assess eradication strategy in comparison with a conventional strategy. Journal of Gastroenterology and Hepatology 13 : 280-287, 1998
- 68) Megraud F : Diagnosis and candidates for treatment of *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterol. 113 : S93-S98, 1997
- 69) 上村直美, 向井俊一, 岡本土朗, 山口修司 他 : *Helicobacter pylori* 感染と胃癌, 岸清一郎, 高杉益充 編, ヘリコバクター・ピロリとその除菌, 72-81, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1997

## *Efficacy and costs of diagnostic tests for Helicobacter pylori infection*

*Xinjun Yang, and Akinori Hisashige*

*Department of Hygiene, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

*(Director : Prof. Akinori Hisashige)*

### SUMMARY

**Objective :** To evaluate and compare efficacy, costs and efficiency of three diagnostic tests for *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection among patients with peptic ulcer and dyspepsia patients.

**Methods :** All English and Japanese articles from 1988 to 1999 about diagnostic tests for *H.pylori* were identified by MEDLINE (for English) and JAPICDOC (for Japanese) search. They are complemented by manual search. As diagnostic tests, invasive (culture and histological detection) and non-invasive (<sup>13</sup>C-UBT) tests were used. Meta-analysis of sensitivity, specificity and accuracy of tests was done. Costs were identified and calculated from reimbursement rate in the National Health Insurance. Cost-effectiveness analysis from a perspective of the third party payer was done to evaluate efficiency of these tests. Sensitivity analysis was carried out to examine the stability of the results of economic evaluation.

**Results :** While <sup>13</sup>C-UBT had the highest sensitivity (97%), culture test had the highest specificity (100%). Accuracy was the highest in <sup>13</sup>C-UBT (96%). Direct costs were the lowest in <sup>13</sup>C-UBT (\$112). Cost-effectiveness analysis showed that <sup>13</sup>C-UBT was dominant among these tests. Sensitivity analysis of test sensitivity, costs and prevalence confirmed these results.

**Conclusion :** These results suggest that <sup>13</sup>C-UBT is an effective and efficient diagnostic test for *H.pylori* infection. <sup>13</sup>C-UBT may warrant wide utilization. Since there are several limitations in this study, further research should be done to confirm this study.

**Key words :** *Helicobacter pylori*, diagnostic test, sensitivity and specificity, meta-analysis, cost-effectiveness analysis,

---

## 原 著

---

### 心臓移植の便益

#### - 支払意志による評価 -

楊 新 軍, 久 繁 哲 徳, 三 笠 洋 明

徳島大学医学部衛生学講座 (主任: 久繁哲徳教授)

(平成12年7月10日受付)

わが国における心臓移植の経済的効率を評価するために、心臓移植の便益について、支払意志法による金銭的評価を行った。その結果、心臓移植の便益(支払意志額)は、直接法と競りゲーム法の平均値は、それぞれ4,517万円, 4,673万円であった。支払意志額と所得との間には、いずれの測定法でも相関は認められなかった。一方、支払意志額と移植前後の効用値の改善との関連は、相関係数は0.35と有意な相関が認められた。以上のように、心臓移植の便益が明らかとなったが、過去の費用を総合すると、費用-便益は正の純便益となり、効率的な医療であることが推定された。これらの結果は、支払意志法による心臓移植の便益評価が可能であることを示唆しており、さらに今後、地域住民を対象とした詳細な検討が必要と考えられる。

#### はじめに

心臓移植は、末期心不全に対する有効な治療法として、米国を中心として国際的に普及しており、年間の移植件数は4000近くにおよんでいる<sup>1,2)</sup>。しかしながら、心臓移植は、代表的な高度医療技術であり、費用も高額であるため限られた社会的資源の効率的利用についても評価することが重要な課題となっている<sup>3,4)</sup>。

わが国においては、1997年に臓器移植法が施行され、その後、1999年に初めての心臓移植が実施されたが、インフォームド・コンセントや情報公開、さらに費用の負担をめぐって論議が行われている<sup>5,6)</sup>。

そこで著者らは、わが国における心臓移植の臨床的有効性とそれに基づく経済的効率に関する評価について、系統的な評価を行ってきた<sup>7,8)</sup>。本研究では、心臓移植への資源配分が効率的かどうか、つまり金銭に見合う価値 (value for money) について検討を行ないたいと考

えた。今回はとくに、心臓移植の健康上の利益について、金銭単位の評価を行なう仮想評価法 (contingent valuation method) の適用を試みた。

#### 対象と方法

心臓移植の健康上の利益を、金銭単位 (つまり便益, benefit) により評価するために、医学部学生85名を対象として面接調査を行った。便益評価に際しては、心臓移植前後の健康状態について、移植の主な対象である拡張型心筋症を事例に用いシナリオを作成した。シナリオにより、心臓移植による生活の質および生存率の改善 (10年間) について、文章および図により説明を行った。そして、対象者自身が心筋症の状態にあり、心臓移植により健康改善が得られると仮定した場合、つまり補償変動 (compensate variation) に対して、金銭の支払意志 (willingness to pay, WTP) を尋ねた<sup>9,12)</sup>。支払意志については、直接金額を聞く直接法とともに、競りゲーム法の二つの測定方法を用いた。また、WTPには収入が影響する可能性が指摘されているため、対象者の所得 (家計) についても合わせて聞き取りを行った。

さらに WTP 評価の妥当性を検討するために、評価対象の量あるいは質の変化に対応して WTP が変化するかどうか評価することが重要であることが指摘されている<sup>12)</sup>。そこで、心臓移植による生活の質の改善と支払い意志額との間の相関について評価を行った。生活の質の健康改善について、移植前後の健康状態の効用 (utility)<sup>13,14)</sup> の評価を行った。効用の測定には、時間得失法 (time-trade off, TTO) を用いた。TTO の評価に際しては、生存期間として10年を設定した。評価判断を支援するために、視覚的補助<sup>13,14)</sup>として時間得失板を利用した。

有効回答者は100%であった。対象者の平均年齢（標準偏差）は22.4（3.5）歳，男性の割合は59%であった。こうして得られた情報について，支払意志額を算出するとともに，その額と所得および効用の改善との関連について検討を行った。

## 結 果

### 1) 心臓移植の便益（支払意志額）

心臓移植の便益について，支払意志額を表1に示した。直接法と競りゲーム法の平均値（標準偏差）は，それぞれ4,517万円（3890），4,673万円（4440）であった。また，中央値はいずれも2,000万円であった。また，直接法と競りゲーム法の値との相関係数は0.99と有意であった。

### 2) 所得と生活の質の改善

所得の平均値（標準偏差）は，955万円（412）であった。生活の質（効用）の心臓移植前後の値を表2に示した。移植前の0.52に比べて，移植後は0.79と有意に値は高かった。

### 3) 支払意志額と所得および生活の質の改善との関連

支払意志額と所得との相関を表3に示した。いずれの測定法でも，相関係数は0.1を下回り，相関は認められなかった。また，支払意志額と移植前後の効用値の改善との相関では（表3），相関係数はいずれも0.35であり，有意な相関が認められた。

表1 心臓移植の支払意志額

指 標	支払意志額（万円）	
	直 接 法	競りゲーム法
平均値（標準偏差）	4,517 (3890)	4,673 (4440)
中央値	2,000	2,000

表2 心臓移植前後の生活の質（効用）の状態

健康状態	効 用 値
移 植 前	0.52 (0.21)
移 植 後	0.79 (0.13)*

数値：平均値（標準偏差）

効用値：時間得失法（死亡0，健康1）

\*p < 0.001

表3 支払意志額と家計および生活の質の改善との相関

測 定 方 法	家 計	生活の質 改 善
直 接 法	0.06	0.35*
競りゲーム法	0.04	0.35*

\*p < 0.01

## 考 察

心臓移植は，末期心不全に対する効果的な治療法として，国際的に広く普及している<sup>1,2)</sup>。しかしわが国では，1997年に臓器移植法が成立し，その後，心臓移植は数例実施されたに過ぎない<sup>5,6)</sup>。その意味では，インフォームド・コンセント，移植の過程の情報開示，プライバシー保護を始めとして，今後，さまざまな課題について検討が求められる。さらに，それに加えて，高額な心臓移植費用についての負担に関しても論議が行なわれている。

心臓移植に関する経済的評価は，必ずしも十分に行われていないが，過去の報告<sup>4)</sup>によると，1生存年延長当り約300万円であり，比較的効率が優れていると考えられる。また，久繁ら<sup>8)</sup>の予測的経済的評価の結果でも，8年間の観察期間で，1生存年延長当り264万円，1QALY延長当り238万円，生涯の観察期間では，それぞれ136万円，121万円にまで低下し，極めて効率的であることが推定された。

今回，心臓移植による健康改善（生存年延長と生活の質の改善）について，仮想評価（contingent evaluation）の一つである支払意志法（WTP）によって<sup>9,12)</sup>，便益として金銭評価を行った。こうした便益評価は，厚生経済学の観点からは，従来の費用 - 効果分析（あるいは費用 - 効用分析）と比べて理論的に正当であることが指摘されており，近年，再評価が進んでいる。とくに問題となるのは，健康を金銭で評価する方法が，明確であり合意を得たものであるかどうかという点であった。この件に関しては，環境経済学における方法論的および経験的検討により<sup>11,12)</sup>，問題の整理が進み，その成果が保健医療分野にも適用されつつある<sup>9,10)</sup>。こうした背景を受け，今回，心臓移植の便益評価に適用が可能かどうか，探索的に評価を試みたものである。

心臓移植のWTPは，直接法により平均値が4,500万円と評価された。別の方法である競りゲームでも，同様の結果が得られた。中央値はいずれも2,000万円であっ

た。心臓移植の便益評価は、国際的にも実施されていないため、今回が初めての試みと言えよう。

この便益と費用を総合的に評価することにより、費用 - 便益分析 (cost-benefit analysis, CBA) が可能となる。心臓移植の費用は、日本臓器移植学会の算出によると<sup>15)</sup>、ドナーとレシピエント双方を合わせ888万円と推定されている。また、米国の DRG/PPS では心臓移植の費用は1,010万円と規定されている<sup>16)</sup>。これらは直接の医療費であり、その他の関連費用を含めると、その2倍を超えることが予測されている。なお、わが国の脳死からの心臓移植では、医療費とともに搬送費などを含めた費用として、2,418万円が推定されている<sup>6)</sup>。ただし、この半分近くが移植までの医療費であり、それを除くと約1,000万円と推定される。

現在、心臓移植には、必ずしも十分な費用分析は実施されていないため、今後、詳細な検討が求められる。とくに、移植時点だけでなく、移植後も含め、直接費用および間接費用を総合的に検討することが求められる。また、心臓移植と従来の内科的治療と比較するためには、内科的治療についても同様な評価が必要である。

これらの費用評価については、すでに久繁ら<sup>8)</sup>の心臓移植の費用 - 効用分析により推定が行われている。費用 (5%の割り引き) は、1,125万円 (8年間)、1,265万円 (生涯) であり、便益は、平均値および中央値ともにこれらの値を上回っているため、純便益は正となることが予測される。

また、支払意志額に所得が影響することが指摘されているが<sup>11,12)</sup>、今回は、両者の間に相関は認められなかった。その意味では、所得による影響はないものと考えられる。ただし、今回の対象は、被扶養者である学生のため、家計は所得の代理的な指標と考えられる。したがって、この影響については、実際に仕事を行い所得を得ている年齢階層を対象とした検討が必要と考えられる。

WTPの測定には、さまざまな偏りが存在することが指摘されている<sup>11,12)</sup>。その一つとして、測定方法による偏りがある。今回は、二つの測定法の比較検討を行ったが、測定値に差は認められず、有意な相関が認められた。その意味では、今回は測定法による偏りはなかったものと考えられる。ただし、対象者が限定されていること、またその他の有力な方法として二項選択法が挙げられているため、今後の検討が求められる。

さらに、WTPにより便益評価が可能かどうかを検討するために、範囲検査 (scope test) が推奨されている。

これは評価対象の量あるいは質の変化により、WTP額もそれに対応して変化するかどうかを検討するものである。今回、移植による生活の質の改善と支払い意志額との間には、有意な相関関係が認められた。したがって、支払意志が倫理的満足度 (moral satisfaction)<sup>2)</sup>によるものではないと考えられる。ただし相関は必ずしも高くないため、こうした満足度や生存期間など、他の要因が影響することが推定される。これらの点に関しては、今後の検討課題と考えられる。

これらの結果は、支払意志法による心臓移植の便益評価が可能であることを示唆している。さらに今後、この成果に基づき、地域住民を対象とした詳細な検討を行い、社会的な観点からみた便益評価が必要と考えられる。

## 結 論

わが国における心臓移植の経済的効率を評価するために、心臓移植の便益について、支払意志法による金銭的評価を行った。その結果、つぎのような結論を得た。

- 1) 心臓移植の便益 (支払意志額) は、直接法と競りゲーム法の平均値は、それぞれ4,517万円、4,673万円であった。また、中央値はいずれも2,000万円であった。両者の間には有意な相関が認められた。
- 2) 支払意志額と所得との間には、いずれの測定法でも相関は認められなかった。
- 3) 支払意志額と移植前後の効用値の改善との関連は、相関係数は0.35と有意な相関が認められた。

以上のように、心臓移植の便益が明らかとなったが、過去の費用を総合すると、費用 - 便益は正の純便益となり、効率的な医療であることが推定された。これらの結果は、支払意志法による心臓移植の便益評価が可能であることを示唆しており、さらに今後、地域住民を対象とした詳細な検討が必要と考えられる。

## 文 献

- 1) United Network for Organ Sharing: Annual report, 1998
- 2) Hunt, S.A.: Current status of cardiac transplantation. JAMA 280: 1692-1698, 1998
- 3) Stiller, C.R.: High-tech medicine and the control of health care costs. Am. J. Med., 84: 475-478, 1988
- 4) Evans, R.W.: Cost-effectiveness analysis of trans-



- plantation. Surg. Clin. North Am., 66 : 603 616 ,1986
- 5 ) 小柳仁 編：脳死臓器移植，Cardiovas. Med. Surg., 1(1) : 8 64 ,1999
- 6 ) いのちジャーナル：「脳死」ドナーカード持つべきか持たざるべきか，さいろ社，神戸，1999
- 7 ) 久繁哲徳，片山貴文，三笠洋明：心臓移植の費用 - 効果の予測的評価，平成9年度厚生科学：免疫・アレルギー等研究事業（臓器移植部門）238 241 ,1998
- 8 ) 久繁哲徳，片山貴文，八田光弘：心臓移植による健康改善とその経済的効率，医療のテクノロジー・アセスメントに関する研究，平成10年度厚生科学研究報告書 42 46 ,1999
- 9 ) Diener, A., O'Brien, B., Gafni, A. : Health care contingent valuation studies : a review and classification of the literature. Health Economics ,7 : 313 326 ,1998
- 10 ) O'Brien, B., Gafni, A. : When do the dollars make sense? Med. Dec. Making ,16 : 288 299 ,1996
- 11 ) Nationa Oceanic and Atmospheric Administration : Report of the NOAA panel on contingent valuation. Federal Register ,58 : 4607 4614 ,1993
- 12 ) 栗山浩一：公共事業と環境の価値，CVM ガイドブック，築地書館，東京，1997
- 13 ) Drummond, M.F., O'Brien, B., Stoddart, G.L., Torrance, G.W. : Methods for the economic evaluation of health care programmes 2nd ed, Oxford Univ Press, Oxford ,1997
- 14 ) 久繁哲徳：最新医療経済学入門，医学通信社，東京，1998
- 15 ) 日本胸部外科学会臓器移植問題特別委員会：心臓移植・肺移植，第3版，金芳堂，東京，1997
- 16 ) 川淵孝一：DRG/PPS の全貌と問題点，薬業時報社，東京，1997

## ***Benefits of heart transplantation***

***- estimate by willingness to pay -***

***Xinjun Yang, Akinori Hisashige, and Hiroaki Mikasa***

***Department of Preventive Medicine, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima Japan***

***(Director : Prof. Akinori Hisashige)***

### **SUMMARY**

**Objective :** Since heart transplantation (HT) is expensive high medical technology, its benefits and costs should be examined for appropriate utilization. In Japan, this issue has become more and more controversial. To estimate benefits of HT, economic evaluation using willingness to pay (WTP) carried out.

**Subjects and methods :** Subjects were 85 medical students in Japan. An interview survey was carried out to estimate the value of HT. Contingent valuation using WTP was done to value HT in monetary terms. As WTP, direct method (open-ended questions) and bidding games were used. Household income among the subjects and improvement of quality of life by HT were assessed. As scope tests, correlation between them and WTP was examined. The valid response (rate) was 85 (100). The average age (standard deviation) was 22.4 (2.5). The proportion of men was 59%.

**Results :** The average (standard deviation) WTP for HT by direct and bidding game methods were \$45,200 (38900) and \$46,700 (44400), respectively. They were higher than costs of HT reported in the published papers. There was no statistical significance in correlation between WTP and income. However, statistically significant correlation was observed between WTP and improvement of quality of life by HT.

**Conclusion :** This study shows that WTP is applicable to evaluate benefits of HT in monetary terms. WTP was higher than costs of HT reported. These results indicate that HT is cost-benefit. Based on this study, further research among patients with heart diseases and the general population should be done for healthcare policy decision.

**Key words :** heart transplantation, benefits, willingness to pay, economic evaluation, value for money

## 総 説

### 中枢前庭系における平衡代償の分子機構

武田 憲 昭

徳島大学医学部耳鼻咽喉科学講座

(平成12年7月10日受付)

#### 1. 平衡代償とは?

内耳は音を受容する蝸牛と、加速度を受容する前庭から構成される。前庭には、角加速度を受容する半規管と、直線加速度を受容する耳石器があり、体のバランス(平衡)の維持に重要な役割を担っている。そのため、メニエール病や前庭神経炎などの疾患により、内耳の前庭が障害されてその機能が低下すると、著しい平衡障害や眼振が生じる。しかし、このような平衡障害や眼振は、内耳の前庭機能が回復しなくても、中枢前庭神経系の機能代償により、時間の経過とともに、次第に軽減する。中枢神経系の可塑性に基づくこの現象は、平衡代償あるいは前庭代償(vestibular compensation)と呼ばれる(図1)。

#### 2. 前庭小脳 - 前庭神経核抑制系と前庭代償

一侧の内耳の前庭が障害されると、障害側の前庭神経核のニューロンの自発発火の減少と加速度刺激に対する反応性が低下し、前庭神経核間の活動性の左右差が生じ

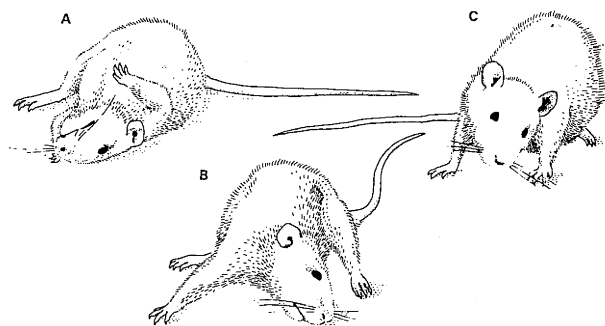


図1 前庭代償

左側の内耳を破壊すると、右向きの眼振と左向きの体のねじれが生じるが、前庭代償の進行に伴って、徐々に軽減する。

る。その結果、前庭 - 動眼反射を介して眼振が、前庭 - 脊髄反射を介して平衡障害が引き起こされる。前庭代償の初期過程では、前庭小脳から前庭神経核への抑制パターンが変化し、健側の前庭神経核を強く抑制することにより前庭神経核間の左右差を是正する。

ラットの一侧の内耳を破壊すると、電気生理学的には前庭神経核のニューロンの自発発火が低下する。しかし我々は、最初期遺伝子 c-fos の産物である Fos 蛋白を神経活性化のマーカーとして用いた免疫組織化学的研究により、障害側の内側前庭神経核に Fos 陽性、すなわち活性化されたニューロンが出現することを明らかにした<sup>1)</sup>。さらに、逆行性トレーサーを用いた研究を行い、この Fos 陽性ニューロンが同側の小脳片葉に投射することも明らかにした<sup>2)</sup>。

前庭神経核は、前庭小脳より抑制性のコントロールを受けている。小脳片葉を破壊することにより内側前庭神経核で出現する Fos 陽性ニューロンを小脳片葉により抑制を受けていたニューロンと考え、小脳片葉の内側前庭神経核への抑制パターンを検討して以下のことを明らかにした<sup>2)</sup>。正常のラットでは、小脳片葉は同側優位に内側前庭神経核を抑制している。ところが、一侧の内耳破壊を行うと、小脳片葉は内側前庭神経核への抑制パターンを変化させ、健側の内側前庭神経核をより強く抑制し、破壊側の内側前庭神経核への抑制を軽減させる。その結果、前庭神経核の活動性の左右差が是正され、前庭代償が進行することになる。

また、グルタミン酸作動性 NMDA レセプターの拮抗薬が前庭代償を障害すること<sup>3)</sup>、前庭片葉のプルキンエ細胞が GABA 作動性に内側前庭神経核を抑制することから、前庭代償の初期過程における前庭小脳 - 前庭神経核抑制系の役割を以下のように考えることができる<sup>4)</sup>。内耳が障害されると、障害側の前庭神経核に活性化されたニューロンが出現する。このニューロンが、同側の前

庭小脳へ NMDA レセプターを介して入力する。次に前庭小脳のプルキンエ細胞が、GABA 作動性に健側の前庭神経核を抑制することにより、内耳障害により生じた前庭神経核の活動性の左右差を是正する(図2)。

### 3. 前庭小脳プルキンエ細胞における細胞内シグナル伝達と前庭代償

前庭小脳のプルキンエ細胞が、前庭神経核への抑制効率を変化させることにより、前庭代償は進行する。その過程における、プルキンエ細胞内のシグナル伝達の変化が、最近の分子生物学的研究により明らかになってきた。すなわち我々は、内耳破壊により小脳片葉において、protein phosphatase 2A (PP2A) のβサブユニットの mRNA の発現が一過性に上昇することを見出した。PP2A は小脳の平行線維とプルキンエ細胞との間の長期抑制 (long term depression) に関与しており、PP2A の阻害により LTD が促進される。事実、ラットの小脳片葉に PP2A の阻害薬であるオカダ酸を投与すると、前庭代償が阻害される<sup>5)</sup>。一方、内耳破壊により小脳片葉において、グルタミン酸レセプターのδ2サブユニット (GluRδ2) の mRNA の発現が一過性に減少することも見出した。GluRδ2 も平行線維とプルキンエ細胞との間の伝達に関与しており、GluRδ2 が欠損するマウス

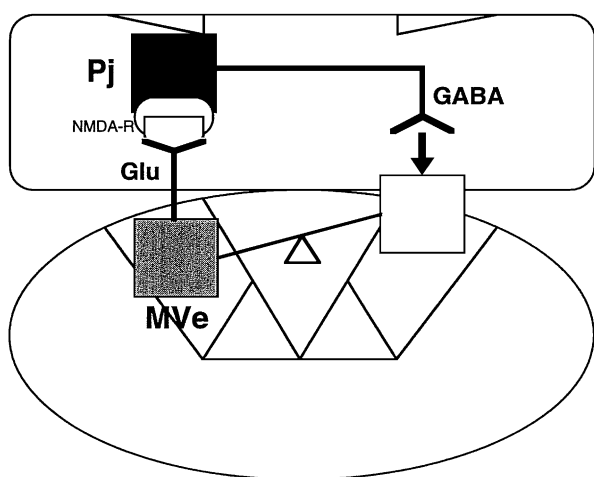


図2 前庭代償における前庭小脳 - 前庭神経核抑制系の関与  
一側の内耳が障害されると、障害側の前庭神経核 (MVe) に活性化されたニューロンが出現する。このニューロンが、同側の前庭小脳へ NMDA レセプターを介して入力する。次に前庭小脳のプルキンエ細胞 (Pj) が、GABA 作動性に健側の前庭神経核を抑制する。その結果、内耳障害により生じた前庭神経核の活動性の左右差が是正され、前庭代償が進行する。

では LTD がおこらない<sup>6)</sup>。しかし、GluRδ2 欠損が前庭代償に及ぼす影響については、報告により異なっている<sup>6,7)</sup>。また、小脳で LTD を誘導する protein kinase C (PKC) が、内耳破壊により一過性に減少することも報告された<sup>8)</sup>。これらの結果から、PP2A, GluRδ2, PKC などの LTD に関与した分子が、プルキンエ細胞における LTD を抑制し、前庭代償の初期過程における前庭小脳の前庭神経核への抑制パターンの変化に関与している可能性が考えられる (図3)。

### 4. 前庭小脳の NO 作動性 unipolar brush cell と前庭代償

一酸化窒素 (NO: nitric oxide) は拡散性の神経伝達部物質であり、海馬や小脳において神経の可塑性に関与している。Unipolar brush cell は、小脳片葉の granular cell layer に存在し、大きな細胞体と先がブラシ状に分

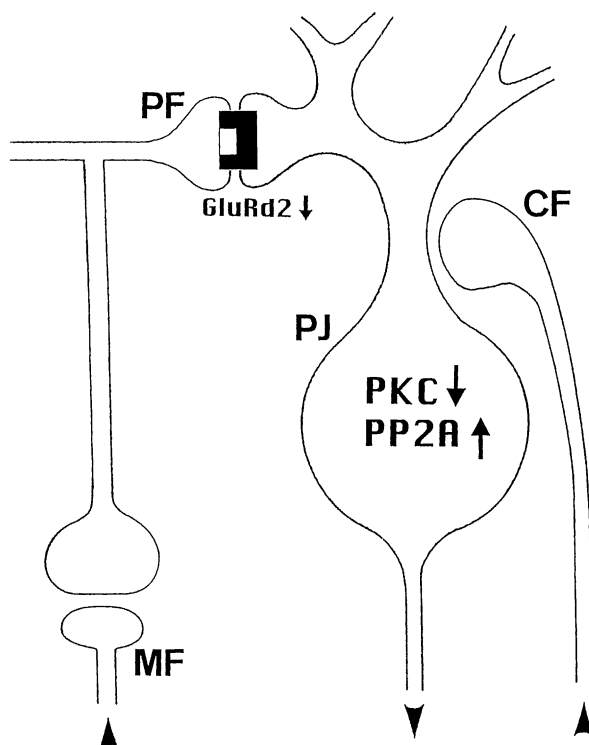


図3 前庭代償における前庭小脳プルキンエ細胞の細胞内シグナル伝達の変化  
PP2A, GluRδ2, PKC などの LTD に関与した分子が、プルキンエ細胞 (Pj) における LTD を抑制し、前庭代償の初期過程における前庭小脳の前庭神経核への抑制パターンの変化に関与している可能性が考えられる。MF: 苔状線維, PF: 平行線維, CF: 登状線維。

岐した樹状突起を持つことが特徴である。我々は、ラットの一側の内耳を破壊すると小脳片葉に NO の合成酵素 (NO synthase : NOS) を含有する Unipolar brush cell が一過性に出現すること、また、NOS の阻害薬である L-NAME を小脳片葉に投与すると、ラットの前庭代償が遅延することを明らかにした<sup>9)</sup>。このことから、小脳片葉の Unipolar brush cell における NO 伝達が、前庭代償に重要な役割を担っていると考えられる。

#### 5 . 前庭神経核のエンケファリン・ニューロンと前庭神経核

ラットの内側前庭神経核には、多くのエンケファリン陽性ニューロンが存在している。我々は、一側の内耳を破壊するとエンケファリンの前駆体のプレプロエンケファリンの mRNA の発現が、破壊側の内側前庭神経核において一過性に増加することを明らかにした<sup>10)</sup>。一方、エンケファリンの拮抗薬である naloxone の投与により、モルモットの前庭代償が促進されることも報告されている<sup>11)</sup>。このことから、前庭神経核のエンケファリン作動性神経系が、前庭代償に関与している可能性が考えられる。

#### 6 . 新しいシナプス形成と前庭代償

カエルの脳で、前庭代償の過程において MBP (myelin basic protein) や GAP 43 のリン酸化が亢進していることが報告されている<sup>12,13)</sup>。MBP はグリア由来の蛋白であり、神経軸索の発育に際して軸索の髄鞘化に関連してリン酸化される。また、GAP 43 は神経成長円錐に特異的な蛋白である。この結果は、カエルにおいてシナプス発芽が前庭代償に重要な役割を果たしている可能性を示唆する。しかし、哺乳類の速い前庭代償過程をシナプス発芽で説明することはできない。また、前庭神経核内の新しいシナプス形成は形態学的には証明されていない<sup>14)</sup>。

#### 7 . おわりに

前庭代償は脱落した一側の内耳前庭機能を完全に代償できるわけではないが、臨床的にはめまいや平衡障害の改善に重要な意味を持っている。前庭代償の分子機構の解明が、前庭代償が十分に進行せず、長く平衡障害に苦

しむめまい患者に対する新しい治療法の開発につながることを期待したい。

#### 文 献

- 1 . Kitahara, T., Saika, T., Takeda, N., Kiyama, H., et al. : Changes in Fos and Jun expression in the rat brainstem in the process of vestibular compensation. *Acta Otolaryngol., Suppl 520* : 401-404, 1995
- 2 . Kitahara, T., Takeda, N., Saika, T., Kubo, T., et al. : Role of the flocculus in the development of vestibular compensation : immunohistochemical studies with retrograde tracing and flocculectomy using Fos expression as a marker in the rat brain stem. *Neuroscience 76* : 571-580, 1997
- 3 . Smith, P.F., Darlington, C.L. : The NMDA antagonist MK801 and CPP disrupt compensation for unilateral labyrinthectomy in the guinea pig. *Neurosci. Lett.*, 94 : 309-313, 1988
- 4 . Kitahara, T., Takeda, N., Saika, T., Kubo, T., et al. : Effects of MK801 on Fos expression in the rats brainstem after unilateral labyrinthectomy. *Brain Res.*, 700 : 182-190, 1995
- 5 . Kitahara, T., Takeda, N., Kubo, T., Kiyama, H. : An implication of protein phosphatase 2A- $\beta$  in rat flocculus for lesion-induced vestibular plasticity. *Acta Otolaryngol.*, 118 : 685-691, 1998
- 6 . Kitahara, T., Takeda, N., Uno, A., Kubo, T., et al. : Unilateral labyrinthectomy downregulates glutamate receptor  $\delta 2$  expression in the rat vestibulocerebellum. *Mol. Brain Res.*, 61 : 170-178, 1998
- 7 . Funabiki, K., Mishina, M., Hirano, T. : Retarded vestibular compensation in mutant mice deficient in  $\delta 2$  glutamate receptor subunit. *Neuro Report* , 7 : 189-192, 1995
- 8 . Goto, M.M., Romero, G.G., Balaban, C.D. : Transient changes in flocculonodular protein kinase C expression during vestibular compensation. *J. Neurosci.*, 17 : 4367-4381, 1997
- 9 . Kitahara, T., Takeda, N., Emson, P.C., Kubo, T., et al. : Changes in nitric oxide synthase-like immunoreactivities in unipolar brush cells in the rat bilateral flocculus after unilateral labyrinthectomy. *Brain Res.*, 765 :

- 1 6 ,1997
- 10 . Saika, T., Takeda, N., Kiyama, H., Kubo, T., et al. : Changes in preproenkephalin mRNA after unilateral and bilateral labyrinthectomy in the rat medial vestibular nucleus. *Mol. Brain Res.*, 19 : 237-240 ,1993
- 11 . Gilchrist, D.P.D., Sanson, A.J., Dutia, M.B., Smith, P.F., et al. : Naloxone enhances ocular motor compensation after unilateral labyrinthectomy. *J. Vestib. Res.*, 6 : S86 ,1996
- 12 . Janssen, U., Richter-Landsberg, C., Flohr, H. : Vestibular compensation affects endogenous phosphorylation of frog brain proteins. *J. Neurochem.*, 58 : 65-71 ,1992
- 13 . Janssen, U., Richter-Landsberg, C., Oestreicher, A.B., De Graaf, P.N.E., et al. : Identification of a B 50 like protein in frog brain synaptosomes. *Brain Res.*, 570 : 21-26 ,1992
- 14 . Gacek, R.R., Lyon, M.J., Schoonmaker, J. : Ultrastructural changes in vestibulo-ocular neurons following vestibular neurectomy in the cat. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 97 : 42-51 ,1988

## *Molecular mechanisms of vestibular compensation in the central vestibular system*

*Noriaki Takeda*

*Department of Otolaryngology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The differential display method was applied to identify genes expression of which is up- or down-regulated in the flocculus after unilateral labyrinthectomy (UL) in rats. Total RNAs from sham operated flocculus and labyrinthectomized flocculus were isolated and amplified by PCR using arbitrary primer sets. PCR products the amounts of which were significantly higher or lower in samples from operated animals than those from controls, were cut out of the gel and sequenced. One of the higher expressed fragments showed 100% nucleotide sequence identify to protein phosphatase 2A (PP2A) beta catalytic subunit mRNA. In animals with continuous floccular infusion of okadaic acid, a potent inhibitor of PP 2 A, UL-induced spontaneous nystagmus (SN) lasted significantly longer. One of the lower expressed fragments showed 100% nucleotide sequence identify to glutamate receptor (GluR) delta-2 subunit mRNA. UL-induced SN in GluR delta-2 mutant mice was exacerbated at the initial stage. All these findings suggest that up-regulation of PP2A beta and down regulate GluR delta-2 in flocculus after UL is involved in lesion-induced vestibular plasticity.

Key words : vestibular compensation, cerebellum, protein phosphatase, glutamate receptor, neural plasticity

## 総 説

### 進化する右心バイパス循環

北川 哲也, 北市 隆, 筑後 文雄, 川人 智久

徳島大学医学部附属病院心臓血管外科

(平成12年7月11日受付)

#### はじめに

1968年4月25日, 12歳の三尖弁閉鎖症児に試行されたフォンタンの偉業達成以来, 単心室を主病変とする様々の複雑心奇形児に福音がもたらされた<sup>1)</sup>。右心バイパス循環(フォンタン循環)とは, 体静脈還流血を右室を経由せずに肺動脈に導く右室を必要としない夢のような循環である。その最終目標は, 機能的単心室の容量仕事を正常化することと, 正常の動脈血酸素飽和度を得ることにある。この治療概念の導入と絶え間ない独創的な戦略の開発により, 先天性心疾患を有する全ての患児を, 心室形態と機能を中心とする個々の潜在能力を考慮して, 2心室修復, 1心室修復あるいはその中間型と, 生直後より将来を見つめて治療戦略のプロトコールにのせることが可能になってきた<sup>2, 9)</sup>。今回, 我々の行ってきたフォンタン循環に関する基礎的, 臨床的研究を中心に述べることにする。

#### 1) フォンタン循環が成り立つには?

正常循環は左室が担う臓器循環(体循環)と右室が担う肺循環が直列につながれ, チアノーゼのない肺・体血流量比が1の効率のいい循環である。一方, 全ての単心室類似疾患では, 乳児期早期の生理的肺高血圧のために, 体循環と肺循環が並列につながれて生まれ, 動・静脈血がミキシングするためのチアノーゼと単心室に対する慢性的な容量負荷により, やがて心室機能低下を招く。そこで, チアノーゼをなくし, 単心室のボリュームワークを正常化するには, 単心室が担う体循環の後に肺循環を直列につなぎ, 右室を必要としないフォンタン循環につなぎかえる必要がある。この循環が安全に成立するには, 毛細管内圧が血液の通常の膠質浸透圧25mmHgをこえると血漿成分が血管外へ漏出して循環血液量を維持できな

いので, そうならないような中心静脈圧の低さ, 肺血管抵抗の低さ, 心室機能の良さ等の条件が必要である。そして生理的肺血管抵抗の経年的推移からすると, それは新生児期を過ぎて半年ほどの間にどんどんさがって成人のそれに近づくので, フォンタン循環は少なくとも生後半年以降に適応すべきといえる。

代表的なフォンタン循環適応例として, 左室の低形成と大動脈弁, 僧帽弁及び上行大動脈等の一連の左心系統の低形成を伴う左心低形成症候群がある。この疾患では, 唯一の機能心室である右室から起始する肺動脈(肺循環)につながる動脈管が流出路となって脳循環, 冠循環及び腹部循環等の体循環の全てが支えられている。つまり肺循環と体循環が並列で, 通常来るべき, 新生児期早期の生理的な動脈管の狭小化により体循環の虚脱と肺うっ血を来し, 生命の危機に陥り, ショック状態で来院し, なんらかの外科治療を必要とすることになる。この疾患の頻度は, 先天性心疾患の14-38%といわれ, 先天性心疾患患者の新生児期死亡の約1/4を占める比較的頻度の高いものである。

1983年に, この左心低形成症候群に対して, 乳児期早期に生存可能な並列循環をつくるNorwood手術が発表された<sup>2)</sup>。その骨子は(1)肺動脈を離断して大動脈とつなぎ, 憂いのない体循環流出路を作成する, (2)適切な体・肺動脈短絡術により肺血流量を規制する(3)十分な心房間交通を作成する3点からなる。そしてしかるべき後に二期的にフォンタン手術を施行することになるが, うち最難関のNorwood手術を乗り越えるには, 肺血流量の安全域が極めて狭く, 生理的及び人工心肺の影響から肺血管抵抗が急速に変動する術後早期にはその規制が最もやかかいで, 体・肺動脈短絡サイズが少し大きすぎると, 肺循環に血流量がシフトして体循環虚脱を招き, あるいは少し小さすぎると高度のチアノーゼを来し, 患者の将来をきめるkey pointになる。

## 2) 乳児期早期 Norwood 第 1 期手術における肺血流量規制について

### 臨床的検討<sup>10)</sup>

Norwood類似手術によってえられる並列循環 (Norwood 循環) における至適肺血流量とはどのような血流量であろうか。臨床で肺血流量を経過を追って実測するのは困難で、PaO<sub>2</sub>で代用し、人工心肺離脱後から術後15時間にいたる PaO<sub>2</sub>の推移を追跡した。Norwood 類似手術の人工心肺離脱時には通常100% O<sub>2</sub>で換気し、その時の PaO<sub>2</sub>が20 - 35mmHg の肺血流量が得られた症例が、その後、生理的あるいは人工心肺の影響の消失から急速に改善してゆく肺血管抵抗にもかかわらず、換気条件 (FiO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, PEEP, PIP 等) の細かな調節により生存することができたが、35mmHg 以上の症例は肺血流量過多となり、体循環が虚脱して死亡した。この事実は Norwood 類似手術で生存を得るには、必要最小限の肺血流量を得る小短絡でなければならないことを意味している。

また乳児期早期に肺血流量を動脈管に依存する肺動脈閉鎖を伴う他の疾患群において、Blalock-Taussig 短絡作成後に、術中肺血流量を電磁血流量計で実測した。短絡肺血流量が100ml/kg/min 以上では術後心不全のために人工呼吸管理が長く、多量のカテコールアミン投与を要して死亡することもあり、40ml/kg/min の症例は高度のチアノーゼにより短期間で再短絡を要し、その間の70 - 90ml/kg/min の短絡肺血流量が至適であろうと思われた (Fig. 1)<sup>1)</sup>。そこで Norwood 類似手術を要する新生児の体重を3kgとすると、約200 - 300ml/min の肺血流量を得る短絡法について Norwood 循環モデルを作成して検討することとした。

### Norwood 剛体手術モデルを用いて<sup>10)</sup>

Norwood 剛体手術モデルを塩化ビニール管で作成し、体循環と肺循環の間の短絡は2mm径から3mm径まで0.2mm間隔で正確に作成した hole, あるいは3.1mm径, 4.0mm径で各々20, 30, 40mmの長さを有する duct とし、肺循環末梢の抵抗を任意に変えて、得られる肺血流量を電磁流量計で測定した (Fig 2)。臨床に近づけるため、ローラーポンプ流量は2.4l/min/m<sup>2</sup>とし、体循環は70cmH<sub>2</sub>Oの落差をかけて短絡部分で60/40mmHgの血圧の拍動流、層流が得られるようにした。更に血液の粘性を考慮して、ヘマトクリット30%、温度を37℃とした。

### Relationship between shunt flow and duration of postoperative intubation

- modified B-T shunt for the ductus dependent CHD in early infancy -

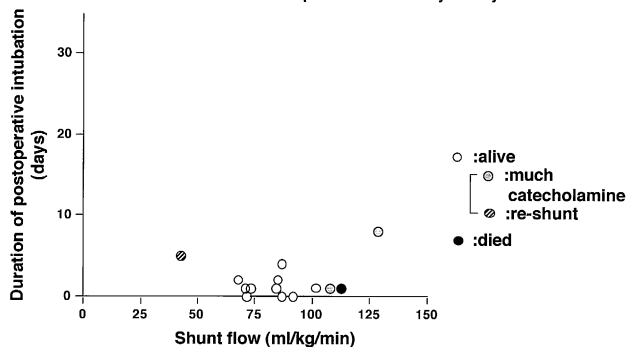


Fig. 1 Relationship between shunt flow and duration of postoperative intubation. The infants with duct-dependent congenital heart defects underwent the modified Blalock-Taussig shunt. The suitable flow is estimated to be 70-90ml/kg/min.

### Simplified rigid model of Norwood procedure

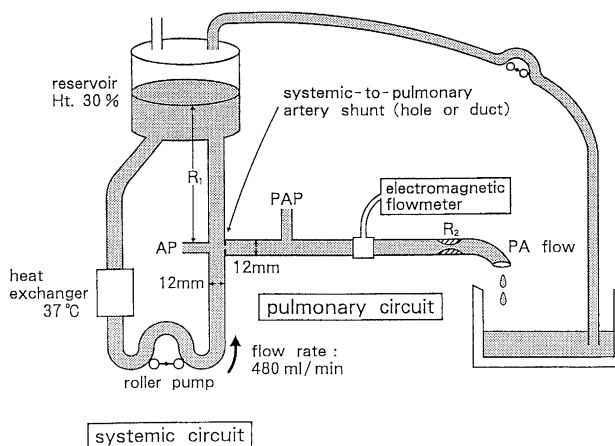


Fig 2 Simplified rigid model of Norwood procedure. R1 represents constant systemic vascular resistance, and R2 represents changeable pulmonary vascular resistance. AP: systemic arterial pressure; PAP: pulmonary arterial pressure.

人工心肺離脱直後を想定した時、体循環と肺循環の受当な圧較差20 - 40mmHgで、前述の至適と思われる200 - 300ml/minの肺血流量が得られるのは2.0mm径のholeで、他のhole及びductは3.1mm径にし、4.0mm径にする長さがいくらかであろうとも多すぎる短絡流量特性を示した (Fig 3)。

臨床的検討及び剛体実験を小括する。将来のフォンタン循環をめざす Norwood 類似手術において適正な体循環血流量を得るには、肺血流量を必要最小限の200 - 300ml/minに規制する必要がある、通常用いられている4



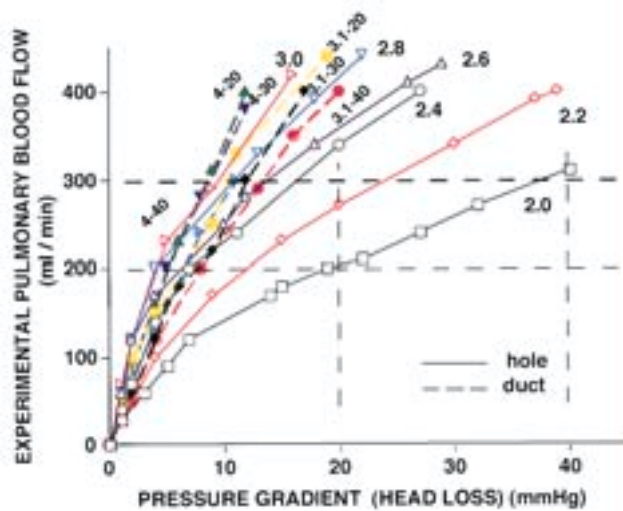


Fig 3 Relationship between the experimental pulmonary blood flow and pressure gradient : 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8 and 3.0 show the diameter of holes ; 3.1-20, 3.1-30, 3.1-40, 4-20, 4-30 and 4-40 show the diameter and the length of thin ducts.

mm径の人工血管による短絡よりも小さな短絡を作成すべきである。しかし、実験的に最も有利とされる2.0mmのholeによる短絡はフォンタン手術時の閉鎖が難しく、腕頭動脈からの人工血管による短絡が実験で検討した大動脈からの短絡より少ない流量特性を示すであろうことを考慮すると、3.0-3.5mm径の人工血管による腕頭動脈からの短絡が望ましいと思われる。現在、新生児のNorwood類似手術においては、この短絡が臨床で最も標準的なものとされている。

犬単心室モデルを用いて<sup>12)</sup>

次に生体の有する心機能の変化、血管の弾性を考慮して、犬単心室モデルを作成して、modified Blalock-Taussig短絡で得られる肺血流量を、血中炭酸ガス濃度、吸入酸素濃度等の生理的な肺血流量規制因子を調節することによって、安全範囲内にコントロール可能であるか否かが検討し、至適短絡サイズの決定指標を作成することとした。

3-7カ月齢、体重3-5kgのビーグル犬(n=8)を用い、人工心肺下に十分な心房間交通を作成し、三尖弁口をパッチ閉鎖して単心室と同じ血行動態を作成し、肺血流量は鎖骨下動脈から3.5mmまたは4mm径の人工血管による肺動脈へのmodified Blalock-Taussig短絡により得られるようにした(Fig 4)。復温、血行動態の安定した人工心肺離脱後30分後より、随時、吸入酸素濃度、

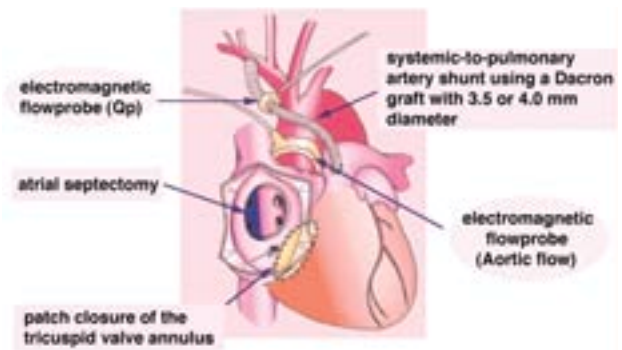


Fig 4 Preparation of a canine model of the univentricular heart. Atrial septectomy and patch closure of tricuspid valve annulus were done under 18 hypothermic cardiopulmonary bypass with circulatory arrest.

呼吸数、吸気圧等の呼吸条件を変化させ、電磁流量計による肺、上行大動脈血流量の計測を含めた循環動態の測定と動脈血ガス分析をおこなった。

人工心肺離脱後には血圧、血流量、抵抗とも妥当な循環動態が得られた。そこで、短絡人工血管径を犬体重で補正した値(SS/BW)は0.8-1.3の範囲にあったが、SS/BWが0.8-1.1のときには、PaCO<sub>2</sub>と肺血流量が相関し、PaCO<sub>2</sub>を30mmHg前後のhypocapneaとすると肺血流量増多の方へ、50mmHg前後のhypercapneaとすると肺血流量減少の方へ循環動態が崩壊しない範囲でコントロール可能であった。しかし、SS/BWが1.1-1.3のときには、もはやPaCO<sub>2</sub>ではコントロールできないほど循環血流量が肺循環にシフトし、十分な体循環血流量が得られなかった。最も循環動態を安全に制御できるSS/BWは1.0-1.1であった。

同様にSS/BWが0.8-1.1のときには、吸入酸素濃度を下げることで、肺血管抵抗をあげて安全な肺・体血流量比にコントロール可能であるが、SS/BWが1.1-1.3のときには、もはや吸入酸素濃度の調節ではコントロールできないほどの肺血流量過多の状態にあった。

結果として、SS/BWが0.8-1.1ではbase excess、肺・体血流量比とも循環動態が維持された範囲にあったが、SS/BWが1.1-1.3では肺血流量がコントロール不可能なまでに増加し、体循環虚脱をおこし、著明な代謝性アシドーシスに傾いていた。

小括すると、SS/BWが0.8-1.1のときPaCO<sub>2</sub>、FiO<sub>2</sub>を調節することにより肺血流量を必要最小限にコントロールでき、適正な体循環血流量を得ることができるが、SS/BWが1.1-1.3では、PaCO<sub>2</sub>、FiO<sub>2</sub>ではコントロー

ルできないほどの肺血流量過多となり、体循環が虚脱する。そして、将来のフォンタン循環を目的としたNorwood類似手術において、最も有利なmodified Blalock-Taussig短絡サイズは短絡人工血管径と体重比1.0 - 1.1で得られる。

### 3) 体循環流出路

将来、2心室修復が可能か否か、フォンタン循環をめざすべきか否かあるいはその中間型かについては(1)心室容積、(2)左室流出路形態とサイズ、(3)僧帽弁形態とサイズに基づいて決定されるべきである。それらのうち(2)に関しては、狭小上行大動脈を有する疾患の根治手術ならびに姑息手術の臨床経験から、正常体循環流出路の65%以上の体循環流出路を有する症例では、第一期手術時に新たに体循環流出路を作成せずとも体循環を維持できる(Fig 5)<sup>3,14)</sup>。患児の体重を3.0kgとすると、65% of normalは4.5mm径となる。大動脈弁下、大動脈弁輪部及び上行大動脈起始部径が、おおよそ4.0mm径以下の時にはNorwood手術等の何らかの体循環流出路再建術を第一期手術時に施行すべきである。

### 4) 心室機能改善のための段階的治療戦略について

つぎに現在臨床研究をすすめているフォンタン手術後の心室機能改善のための段階的治療戦略について話を進めたい。この約30年間におけるフォンタン循環をより安全に確立するための主たる進歩は、流体力学的にエネルギーロスの少ない手術法の開発と治療戦略の段階化である<sup>3,9)</sup>。

低年齢、心室肥大、収縮及び拡張機能低下、狭小で変形した肺動脈、高肺血管抵抗及び有意な房室弁逆流等の術前の危険因子だけでなく、理想的なフォンタン適応症例においても、術後の急激な心室容積仕事の減少に伴う心室容積の縮小と心室肥大、すなわちventricular mass-volume ratioの増大が、心室拡張機能の低下を来して心室拡張末期圧の上昇、中心静脈圧の上昇、低心拍出量を来して予後不良因子となる。慢性的容量負荷を早期に除去し、この急激な生理的变化を緩衝し、より安全なフォンタン循環を確立することを目的に、bidirectional Glenn shunt (BGS) が導入されて以来、80年代後半から90年代前半にかけてその理論的根拠と、それによって

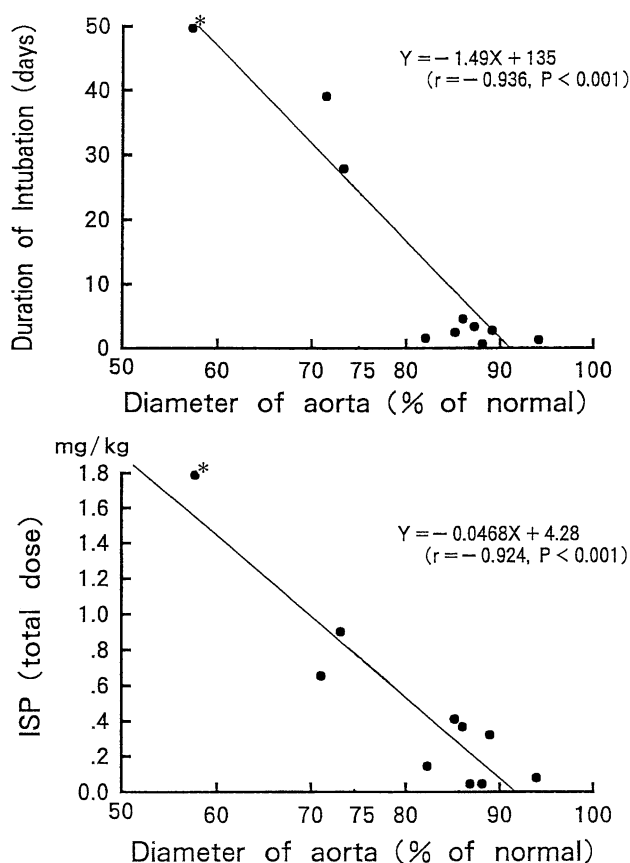


Fig 5 Relationship between the diameter of the small aortic root of the patients with interrupted aortic arch and ventricular septal defect and postoperative course after complete repair without a systemic outflow tract reconstruction. Only one patient (\*) with an aortic root with a diameter of less than 65% died due to low cardiac output syndrome. ISP: isoproterenol; diameter of aortic root =  $4.221 + 0.000915 \times \text{weight}$  : (Weight-dependent equation<sup>14)</sup>)

もたらされる様々な利点が明らかになってきた<sup>5,15)</sup>。BGSにおいては、フォンタン術後と異なり、下大静脈還流血の右・左短絡がもたらず酸素飽和度80-90%のチアノーゼとひきかえに、下大静脈還流血がスムーズに心室流入血となる故に、術直後から良好な心拍出量、腎血流量が得られる。その良好な術後経過を背景に、BGSを用いた段階的治療とフォンタン手術の適応拡大が押し進められてきた。

1993年にBGSのより洗練された進化型であるhemi-Fontan手術が導入された<sup>8)</sup>。hemi-Fontan手術の循環動態はこのBGSと全く同じであるが、フォンタン循環を確立する上で下記の点でBGSより優れたアプローチであると思われる。

(1) hemi-Fontan手術時にほとんどの体・肺動脈短絡を

除去し、フォンタン手術前に慢性的容量負荷の影響を完全に除いて、ventricular mass-volume ratioを正常化するという点で、個々の症例における最も有利なフォンタン手術前状態を作りあげることができる。

- (2) 左右肺動脈分枝の変形・狭窄，房室弁逆流，総肺静脈環流異常症といったフォンタン循環の古典的な予後不良因子を，前述の点でフォンタン手術より極めて安定した術後経過が期待できる hemi-Fontan 手術時に追加手術を行うことで，取り除くことができる。
- (3) BGS 術後のフォンタン手術では，下大静脈血を肺動脈へ導くために肺動脈の剥離，吻合手技が必要である。しかし，hemi-Fontan 手術後には，肺動脈剥離を要さず，右房内の上・下大静脈還流血を分離したパッチを除き，下大静脈血を lateral tunnel 法により hemi-Fontan 手術時に作成した心房・肺動脈吻合口に導くだけのより単純な定型的手術によりフォンタン循環を確立することが可能である。従って，人工心肺時間，手術時間を短くし，術後の肺血管抵抗の増大を可及的に抑え，より安定したフォンタン術後の循環動態を獲得できる。
- (4) 心耳・肺動脈吻合は幼小児でも狭窄を来す可能性は少なく，単心室を伴う複雑心奇形児においても，幼小児期に hemi-Fontan 手術を安全に適応できる。
- (5) hemi-Fontan 手術中に体・肺側副血行路による心内還流血流量を測定し，側副路が多ければ，最終フォンタン手術までの間に，それが安全に適応できるまでコイル塞栓術等で処置できる利点もある。

最近の hemi-Fontan 手術を仲介する段階的アプローチによるフォンタン手術の手術死亡に影響を与える術前因子の多変量解析による検討では，体心室拡張末期圧の高値と有意な房室弁逆流のみが予後不良因子とされている<sup>15)</sup>。

フォンタン手術後に心房粗動はしばしばみられ，術後経年的に増加するといわれるが，致死的不整脈としてその予防，治療が重要である<sup>13-15)</sup>。hemi-Fontan 手術を介したフォンタン手術では右房心筋に縫合を含む広範な手術操作がおよび，かつ通常の lateral tunnel 法によるフォンタン手術では，洞結節が高圧系に存在することになる。これらの点で，hemi-Fontan 手術を介したフォンタン手

術では，遠隔期の心房粗動発生頻度を増悪させる懸念がある。

また，上大静脈血を肺動脈に流入させるルートが，上大静脈から cavoatrial junction を越えて右房壁にいたる洞結節動脈を損傷する可能性の高い切開・総合線をとる original hemi-Fontan 手術を施行した症例においては，Mustard 手術後や Senning 手術後と同様に，高率に P 波の振幅が小さく，かつフラグメンテーションがみられたりと，洞機能不全が認められ，心房粗動への移行が危惧されている<sup>16-23)</sup>。実際，フォンタン術後に結節調律になると，atrial kick の欠如により肺静脈還流血流量が減少し，低心拍出量となることが報告されている<sup>24)</sup>。

我々の hemi-Fontan 手術は，ミシガン大学の Bove の hemi-Fontan 手術後の不整脈の検討から考案された洞結節動脈の損傷を避けるための切開・総合線を参考に，更に正常洞調律を温存するために工夫したものである<sup>15)</sup>。現時点でのホルター心電図等による検討では，それによる段階的治療後に増悪する心房性不整脈，洞機能不全の所見を認めず，洞結節を含む心筋筋を低圧系として遠隔期の致死的心房性不整脈の発生を抑制するために導入された，BGS と心外導管を用いた total cavopulmonary connection による段階的治療戦略に転換すべき所見は得られなかった<sup>4,6)</sup>。

もう一つの重要な治療戦略の進歩に fenestrated Fontan 手術がある<sup>7)</sup>。fenestration の大きさが 1 mm 違えば，短絡量が大きく異なり，酸素飽和度と心拍出量の不安定さの原因となることがあり，慎重に至適サイズを設定する必要がある<sup>25)</sup>。しかし，段階的アプローチによるフォンタン手術の適応も漸次拡大され，hemi-Fontan 手術後にも必ずしも理想的なフォンタン手術適応症例でないこともあって，最終フォンタン手術時には，この fenestrated Fontan 手術を選択することが良策と思われる。

現在の手術手技 (Fig 6)<sup>6)</sup>

hemi-Fontan 手術は十分な心房間交通の上縁で上・下大静脈還流血を仕切り (hemi-Fontan patch) し，上大静脈還流血のみ作成した右心耳・肺動脈吻合により肺へ導く。下大静脈血は肺へ導かずそのまま心室へ流入する。そして術後，心超音波検査で心室壁厚・容積比を follow-up し，心室拡張機能の改善後にフォンタン手術を行う。現在までは hemi-Fontan 術後 6 - 8 カ月後に

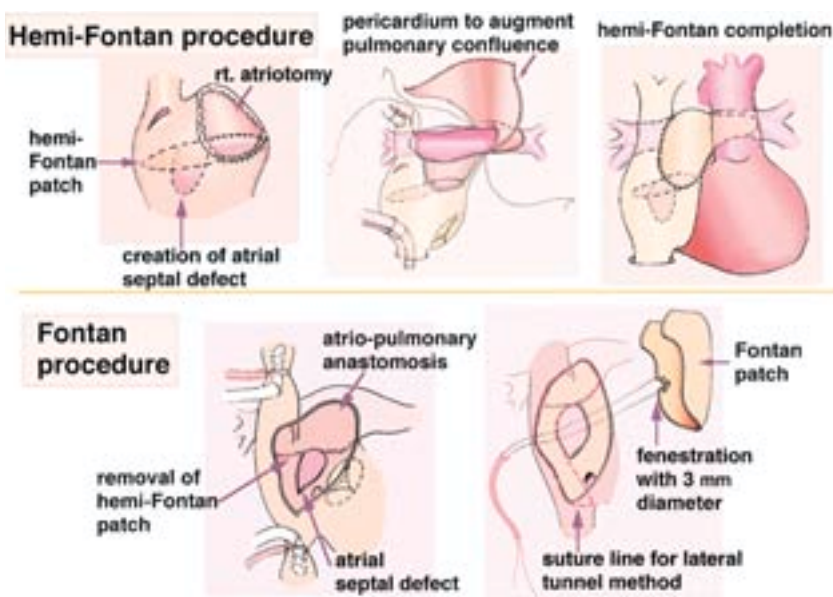


Fig 6 A hemi-Fontan procedure and consecutive Fontan procedure using lateral tunnel method are illustrated.

フォンタン手術をおこなってきた。フォンタン手術は、右房下部を切開して hemi-Fontan patch を除去し、下大静脈血を右心耳・肺動脈吻合口へ導くようにパッチをあてる (lateral tunnel 法) と簡単にフォンタン循環が完成する。右下肺静脈前方にて、パッチに予め 3 mm 径の fenestration を 1 個作成しておき、人工心肺離脱後から遠隔期の適当な時期に、必要に応じて fenestration を小さくするか閉鎖できるような adjustable fenestrated Fontan 手術とする。

心室壁厚・容積比の推移 (Fig 7)

hemi-Fontan 術後早期に増大した心室壁厚・容積比は、1 - 4 カ月後には徐々に前値レベルまで低下し、心室拡張機能が改善する。そして次のフォンタン術後にも心室壁厚・容積比はほぼ同様の経過をとって推移し、その変動域は個々の症例に特異的であった。いずれにしても hemi-Fontan 術後早期の心室拡張機能低下は危険域に達せず、1 - 4 カ月後には改善し、より安全なフォンタン手術適応症例へ推移する。心超音波検査によって確認したこの主心室の変化に基づく hemi-Fontan 手術を介在させた段階的治療戦略の理論的根拠を図に示す (Fig 8)<sup>7)</sup>。これらの主心室の変化はフォンタン手術の

適応を拡大し、その手術成績、遠隔予後を改善してゆく可能性があると思われる。

BGS または hemi-Fontan 手術は生後 2 カ月をすぎれば安全に適用できるとする報告もあるが、並列循環の容量・圧負荷により乳児期早期に機能的単心室の大動脈弁下狭窄、房室弁逆流が増悪しなければ、生理的肺血管抵抗の経年的推移からすると 6 カ月以降が、慢性的容量負荷とチアノーゼをもたらす二次臓器障害を考慮すると 12

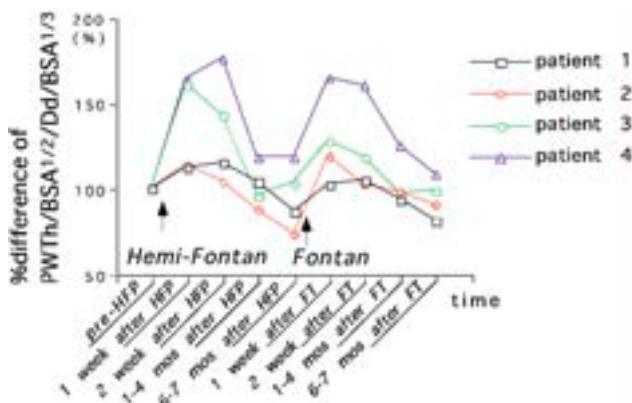


Fig 7 Changes in ventricular geometry (ventricular mass-to-volume ratio= $PWTh/Dd$ ) early after hemi-Fontan procedure and consecutive Fontan procedure are followed by echocardiography. PWTh: posterior wall thickness; BSA: body surface area; Dd: ventricular internal dimension at end-diastole, HFP: hemi-Fontan procedure; FT: Fontan procedure.

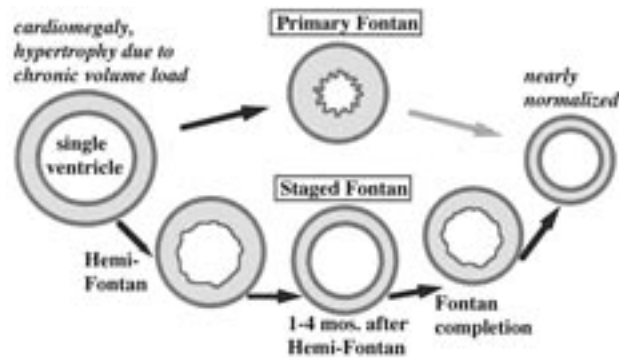


Fig 8 A simplified explanation of the rationale and potential benefit for the staged Fontan strategy using the interim hemi-Fontan procedure. Gray area means systemic ventricular wall in a short axis view. Acute changes of the ventricular geometry occur according to the degree of each volume reduction. Painted arrows mean moving easily, and a hatched arrow means moving with difficulty occasionally.

カ月未満が適当ではなかろうか<sup>28)</sup>。

一方、最近の著者の個人的な見解であるが、hemi-Fontan 手術を用いた段階的治療戦略によるフォンタン術後に、fenestration の自然閉鎖にもかかわらず、desaturation が持続、進行してゆく症例があり、段階的治療戦略によるフォンタン循環到達例の最終的な酸素飽和度が、一期的なフォンタン循環達成例のそれより低い印象を受ける。遠隔期の desaturation の原因として以前より、肺動静脈瘻の発生が指摘されているが<sup>29)</sup>、心耳を中心とする心房筋内の sinusoids を介する右・左短絡が関与している可能性も考えられる。hemi-Fontan 手術時に不要な櫛状筋の切離を避け、hemi-Fontan 手術からフォンタン手術にいたる間隔（現在 6 - 8 カ月）を 3 - 5 カ月ともっと短くするべきかもしれない。いずれにしても今後の詳細な検討を必要とする<sup>30, 31)</sup>。

最後に、すべてのフォンタン適応症例に対し、hemi-Fontan 手術による段階的アプローチを用いるべきか否かは今後の検討を要するところである。現時点では、hemi-Fontan 手術による段階的アプローチは、フォンタン手術の適応拡大とリスクを低下させるといった利点が遠隔期の致死的不整脈発生等の危惧される欠点を凌駕しているようであり、術前に何らかのリスクを認める症例では、本段階的治療戦略をとるのが現在の我々の治療方針である。

## おわりに

本稿では、フォンタン循環到達率と術後の QOL の改善を目的とした、我々の基礎的、臨床的研究を中心に、その進歩と将来について外科的観点から略説した。述べてきた以外に、後天性の凝固異常、自律神経障害、体静脈の側副路発生、潜在性の肝機能障害や蛋白漏出性胃腸症等についても言及すべきであるが、心臓内科医の立場から論述したほうがより質の高いものになると思われるので他稿にゆずることにする。今後、幼・小児期にフォンタン循環を獲得した症例もやがて青年期ならびに成人期に達し、その遠隔期の問題点が明らかになってくるであろう。その治療成績の向上に引き続き努めつつ、青年期・成人期に達した彼らの運動耐用能、心予備能等を検討し、更なる長期遠隔期の QOL の改善をめざして、より優れた治療戦略を確立したい。

## 文 献

- 1 . Fontan, F., Baudet, E. : Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* ,26 : 240 248 ,1971
- 2 . Norwood, W.I., Lang, P., Hansen, D.D. : Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 308 : 23 26 ,1983
- 3 . Jonas, A.R., Castaneda, A.R. : Modified Fontan procedure: atrial baffle and systemic venous to pulmonary artery anastomotic techniques. *J. Cardiac. Surg.*, 3 : 91 96 ,1988
- 4 . DeLeval, M.R., Kilner, P., Gewillig, M., Bull, C., McGoon, D.C. : Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 96 : 682 695 ,1988
- 5 . Bridges, N.D., Jonas, A.R., Mayer, J.E., Flanagan, M.F., et al. : Bidirectional cavopulmonary anastomosis as interim palliation for high-risk Fontan candidates: early results. *Circulation* ,82 (suppl IV) : IV 170 IV 176 ,1990
- 6 . Marcelletti, C., Corno, A., Giannico, S., Marino, B. : Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit: a new form of right heart bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 100 : 228 232 ,1990
- 7 . Bridges, N.D., Lock, J.E., Castaneda, A.R. : Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure: modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation* ,82 : 1681 1689 ,1990
- 8 . Douville, E.C., Sade, R.M., Fyfe, D.A. : Hemi-Fontan operation in surgery for single ventricle: a preliminary report. *Ann. Thorac. Surg.*, 51 : 893 900 ,1991
- 9 . Norwood, W.I. Jr., Jacobs, M.L., Murphy, J.D. : Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann. Thorac. Surg.*, 54 : 1025 1030 ,1992
- 10 . Kitagawa, T., Katoh, I., Fukumura, Y., Yoshizumi, M., et al. : Achieving optimal pulmonary blood flow in the first-stage of palliation in early infancy for complex cardiac defects with hypoplastic left ventricles. *Cardiol. Young* 5 : 21 27 ,1995
- 11 . 北川哲也, 加藤逸夫, 江川善康, 滝 浩樹 他 : Microknitted Dacron graft を用いた乳児期早期ファロー四徴症に対する modified Blalock-Taussig

- 手術の検討 . 日本胸部外科学会雑誌 ,39 : 2145  
2151 ,1991
- 12 . Kitaichi, T., Kitagawa, T., Chikugo, F., Kawahito, T., et al. : Suitable shunt size for regulation of pulmonary blood flow in a canine model of the univentricular heart. Annual Meeting of The International Society of Cardio-Thoracic Surgeons ,10 : 58 ,1997
- 13 . Kitagawa, T., Hori, T., Masuda, Y., Kawahito, T., et al. : Surgical management of infants with mitral valve stenosis or atresia without diminutive ascending aorta. J. Med. Invest., 46 : 59 65 ,1999
- 14 . Imai, T., Satomi, G., Yasukochi, S., Harada, Y., et al. : Normal values for cardiac and great arterial dimensions in premature infants by cross-sectional echocardiography. Cardiol. Young 5 : 319 325 ,1995
- 15 . Hopkins, R.A., Armstrong, B.E., Serwer, G.A., Perterson, R.J., et al. : Physiological rationale for a bidirectional cavopulmonary shunt : a versatile complement to the Fontan principle. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 90 : 391 398 ,1985
- 16 . Jacobs, M.L., Rychik, J., Rome, J.J., Apostolopoulou, S., et al. : Early reduction of the volume work of the single ventricle : the hemi-Fontan operation. Ann. Thorac. Surg., 62 : 456 462 ,1996
- 17 . Peters, N.S., Sommerville, J. : Arrhythmias after the Fontan procedure. Br. Heart J., 68 : 199 204 ,1992
- 18 . Fishberger, S.B., Welnovsky, G., Gentles, T.L., Gauvreau, K., et al. : Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 113 : 80 86 ,1997
- 19 . Balaji, S., Case, C.L., Sade, R.M., Gillette, P.C. : Arrhythmias and electrocardiographic changes after the hemi-Fontan procedure. Am. J. Cardiol., 73 : 828 829 ,1994
- 20 . Deanfield, J., Calm, J., Macartney, F., Cartwright, T., et al. : Arrhythmia and late mortality after Mustard and Senning operation for transposition of the great arteries : an eight year prospective study. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 96 : 569 576 ,1988
- 21 . Kurer, C.C., Tanner, C.S., Vetter, V.L. : Electrophysiologic findings after Fontan repair of functional single ventricle. J. Am. Coll. Cardiol., 17 : 174 181 ,1991
- 22 . Cohen, M.I., Welnovsky, G., Vetter, V.I., Wieland, T.S., et al. : Sinus node function after a systematically staged Fontan procedure. Circulation ,98 (suppl II) : II 352 II 359 ,1998
- 23 . Manning, P.B., Mayer, J.E. Jr., Welnovsky, G., Fishberger, S.B., et al. : Staged operation to Fontan increases the incidence of sinoatrial node dysfunction. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 111 : 833 840 ,1996
- 24 . Rychik, J., Fogel, N.A., Donofrio, M.T., Goldmuntz, E., et al. : Comparison of patterns of pulmonary venous blood flow in the functional single ventricle heart after operative aortopulmonary shunt versus superior cavopulmonary shunt. Am. J. Cardiol., 80 : 922 926 ,1997
- 25 . Pearl, J.M., Laks, H., Barthel, S.W., Kaczer, E.M., et al. : Quantification of flow through an interatrial communication : application to the partial Fontan procedure. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 104 : 1702 1708 ,1992
- 26 . 北川 哲也 : staged-repair としての hemi-Fontan 手術 . ビデオでみる胸部心臓血管外科手術の進歩 ( 加藤逸夫 編 ), 徳島教育印刷 ,徳島 ,1998 pp 47 53
- 27 . Kitagawa, T. : Evolving Fontan strategy : hemi-Fontan procedure and its clinical application. Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg., 6 : 213 215 ,2000
- 28 . Reddy, V.M., Mcelhinney, D.B., Moore, P., Haas, G.S., et al. : Outcomes after bidirectional cavopulmonary shunt in infants less than 6 months old. J. Am. Coll. Cardiol., 29 : 1365 1370 ,1997
- 29 . Kopf, G.S., Laks, H., Stansel, H.C., Hellenbrand, W.E., et al. : Thirty-year follow-up of superior vena cavopulmonary artery (Glenn) shunts. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 100 : 662 671 ,1990
- 30 . Ghandhi, S.K., Bromberg, B.I., Rodefild, M.D., Turken, B. J., et al. : Lateral tunnel suture line variation reduces atrial flutter after the modified Fontan operation. Ann. Thorac. Surg., 61 : 1299-1309 ,1996
- 31 . Gentles, T.L., Gauvreau, K., Mayer, J.E., Fishberger, S.B., et al. : Functional outcome after the Fontan operation : factors influencing late morbidity. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 114 : 392-403 ,1997

## *Evolving Fontan circulation*

*Tetsuya Kitagawa, Takashi Kitaichi, Fumio Chikugo, and Tomohisa Kawahito*

*Department of Cardiovascular Surgery, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Since Fontan's exploit over 30 years ago, a number of important advances relevant to the Fontan strategy could be achieved as being variations in the technique of anatomical connection of the systemic venous circulation to the pulmonary arteries and variations in staging of the Fontan procedure. Innovative Norwood procedure and its concept as a first stage of palliation to Fontan circulation have been equivalent to Fontan's exploit, and have produced the "current" philosophy of pushing patients into Fontan physiology early in life with hemi-Fontan procedure or bidirectional Glenn shunt.

The aim of the first half of our present study is to determine the optimal size and technique for construction of the systemic-to-pulmonary arterial shunt which will provide suitable pulmonary blood flow in first-stage Norwood palliation for hypoplastic left heart syndrome in neonates. A prosthesis of 3.0 or 3.5 mm in diameter arising from the brachiocephalic artery would be acceptable and can be recommended for first-stage Norwood palliation in small infants. Although many complicated factors are concerned in the regulation of pulmonary blood flow, the fundamental strategy is to create a necessary and minimal systemic-to-pulmonary arterial shunt in the first-stage Norwood palliation, and then to proceed swiftly with a second-stage hemi-Fontan procedure.

It remains to be determined whether all children should undergo an intermediate hemi-Fontan procedure or bidirectional Glenn shunt prior to their Fontan completion. In my personal opinion, the several advantages of the hemi-Fontan procedure seem to be weighed against its disadvantages. It is our current practice to perform an intermediate hemi-Fontan procedure in staging of the Fontan strategy of the patients with some risk factors. Although we generally have waited 6-8 months after a hemi-Fontan operation for a Fontan completion, we would like to perform an early Fontan completion a few months after hemi-Fontan procedure to shorten the period of partial Fontan circulation and get nearly normal oxygen saturation. Careful follow-up and further investigation will be necessary to determine the most optimal management guidelines for the Fontan circulation.

Key words : Norwood palliative surgery, pulmonary blood flow, staged Fontan strategy, ventricular geometry, normal oxygen saturation

## 症例報告

### 凍死の一部検例

石上 安希子, 後藤田 貴子, 北村  
徳島大学医学部法医学講座 (主任: 久保真一教授)  
(平成12年8月1日受付)

4月30日朝, 徳島市内の農道脇の草むらで72歳の男性が死亡しているのが発見された。本屍は「るいそう」著明で, 直腸温は22℃と死後経過時間に比し低温であった。剖検の結果, 右心房内血液は暗赤色, 左心房内血液は鮮紅色と色調差が顕著であった。また両肺は虚脱状を呈していた。以上の所見から, 本屍は「凍死」したものと考えられた。一方, 胃は全摘されており, 腹水, 胸水の貯留が認められ, 肉眼的に肝臓に腫瘍が認められた。病理学的に検索したところ, 肝臓, 膵臓に高分化腺癌が認められ, 右腎被膜下にも腺癌が認められた。本屍は前年6月に胃癌の手術を受けていたことから, これらの病変は転移性癌と考えられた。心嚢内にはやや多量の心嚢液を認め, 右室は弛緩・拡張していた。病理学的にも心筋線維は細く, 走行も一部で乱れており, 肺では心不全細胞が観察された。また, 生前の生活状況から低栄養状態にあった可能性が疑われた。以上のことから, 本屍は「転移性癌・低栄養状態・心不全」に陥っていたものと推定された。本屍の場合, このような身体状況が凍死への経過に大きく影響したものと考えた。

#### 症例報告

##### 事例の概要

72歳, 男性。4月30日早朝, 河川敷内の農道脇の雑草地内で死亡しているのを発見された。

##### 主要剖検所見

外表所見: 身長156cm, 体重56kgで, 「るいそう」著明 (図1)。全身の皮色は体黄色やや貧血性。肩甲間部並びに腰部に淡赤紫色死斑を認め, 圧によって僅かに退色した。眼瞼結膜も貧血性を呈していた。頸部では皮下の静脈が怒張しているように思われた。胸部では, 剣状突起部の直下から臍下部に亘り, 23.5cm長の手術痕を認め

修, 徳永逸夫, 久保真一

た。また, 右腹部にも陳旧性の手術痕を認めた。顔面, 剣状突起部周囲, 左手部, 左右膝蓋部, 右大腿に軽微な変色・表皮剥脱を認めた。両足関節, 足背部に軽度の浮腫を認めた。直腸温22℃。

内景所見: 皮下脂肪織の厚さ臍部において0.6cm。腹壁と腸管は, 手術痕部に一致してやや強く線維性に癒着していた。腹腔内に淡黄色軽度混濁腹水2700mlを容れていた (図2)。胸腔内に同様胸水を容れ (左700ml, 右50ml), 心嚢内にも心嚢液35mlを容れていた。右心房内血液は暗赤色, 左心房内血液は鮮紅色と色調差が著明であった (図3)。右心室は弛緩し, 拡大していた。肝



図1 るいそう著明で腹部は軽度に膨隆している



図2 腹水の貯留状況



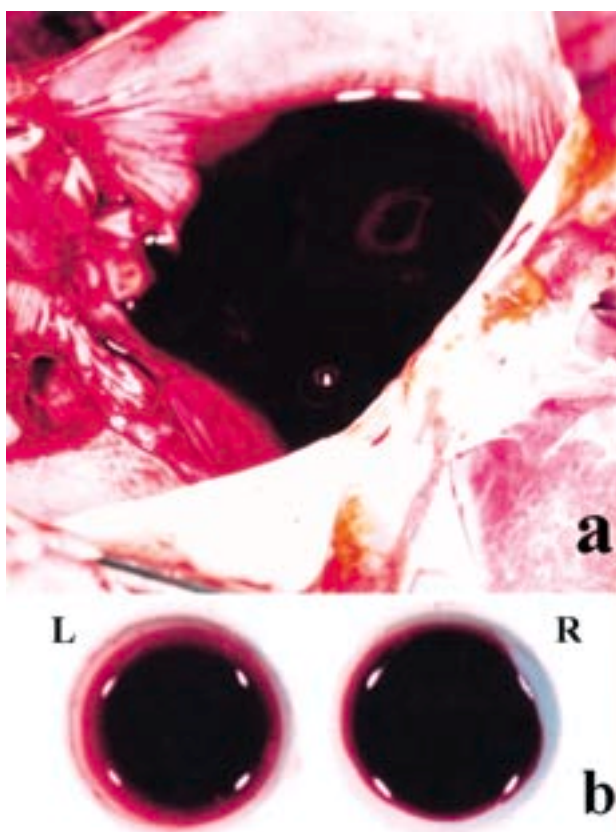


図3 大静脈から流出してきた血液（暗赤色）と肺静脈から流出してきた血液（鮮紅色）に色調の違いが認められる（a）。左は左心房血，右は右心房血（b）

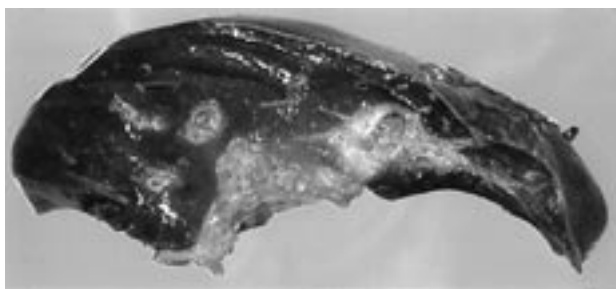


図4 肝臓の腫瘍

左葉内に小豆大内外の灰白色腫瘍が数個散在していた（図4）。膵臓では、頭部から体部ににかけて灰白色腫瘍を認めた。胃は手術により全摘されていた。

#### 病理組織所見

肝臓（図5）、膵臓に高分化腺癌が認められ、右腎被膜下にも腺癌が認められた。心筋線維は細く、走行も一部で乱れており（図6）、肺では心不全細胞（図7）が観察された。

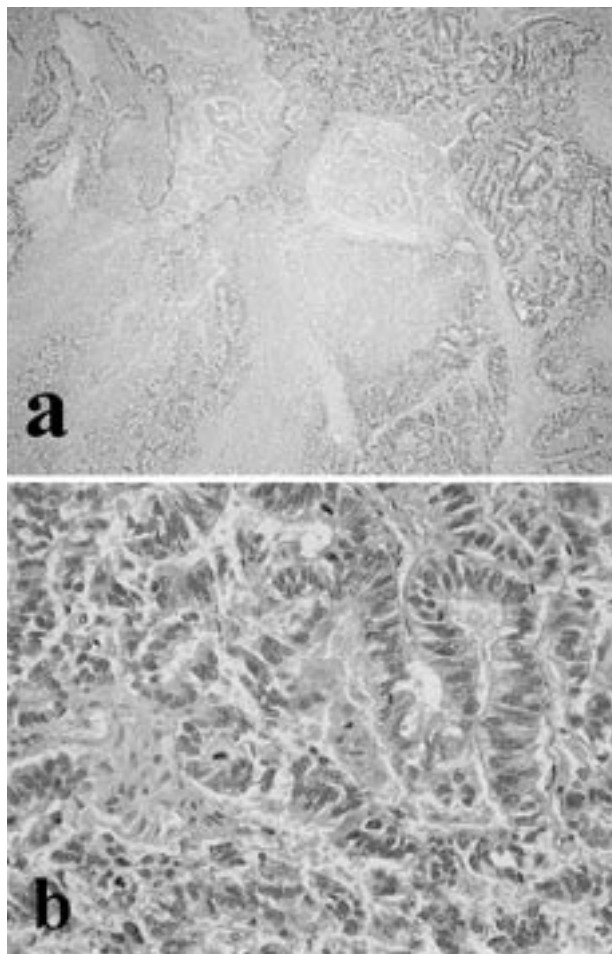


図5 肝腫瘍は高分化腺癌の特徴を示す（HE 染色，a；40倍，b；400倍）

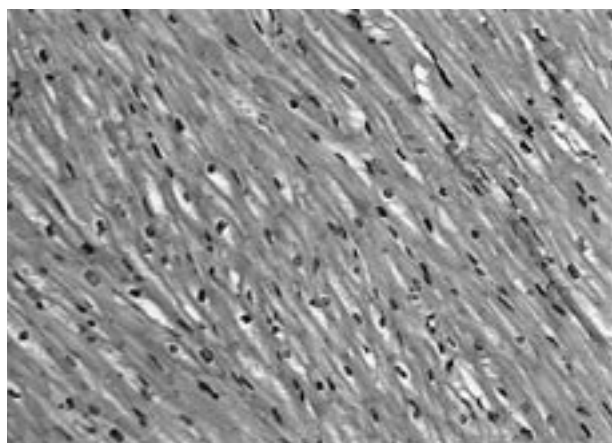


図6 心筋線維は細く、一部走行が乱れている（HE 染色，200倍）

#### 中毒学的検査所見

薬毒物スクリーニング検査陰性。アルコール検査陰性。

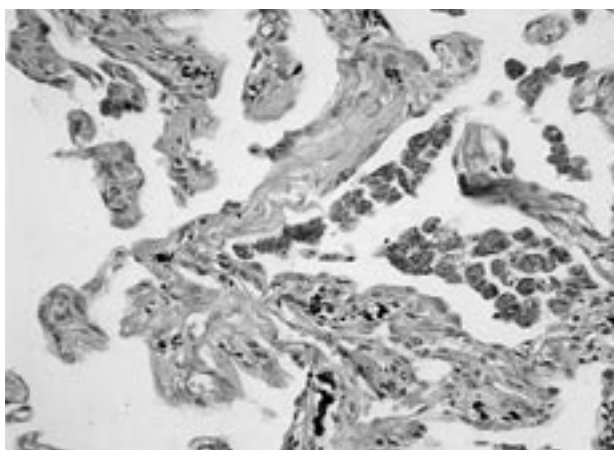


図7 肺に認められた心不全細胞 (HE 染色, 200倍)

## 考 察

異常低温環境下で、体温が調節機能の限界を超えて低下し、全身性機能障害に陥った状態を「凍死」といい、全身の機能障害がさらに進行し、死に至った場合を「凍死」という。低体温を来す要因として、体熱の著しい喪失と体熱産生の減少があり、具体的には表1のような条件が挙げられる<sup>1)</sup>。

凍死の死体所見として、一般的に鮮紅色調死斑、左右

表1 低体温を来す要因

- |  |
|--|
| I : 体温低下の促進因子  |
| i . 体熱喪失を促進する環境<br>気温が低い, 風がある, 体熱を奪う物体との接触, 身体・着衣の湿潤  |
| ii . 身体的体熱喪失促進因子<br>飲酒, るいそう, 高齢者・乳幼児など                |
| iii . 体熱産生の減少<br>低栄養・飢餓, 高齢者, 代謝性疾患など                  |
| iv . 体温調節機能異常<br>酩酊, 疲労, 薬物中毒, 頭部外傷などの中枢神経障害や高齢者       |
| II : 寒冷環境からの避難を妨げる因子                                   |
| i . 意識障害<br>頭部外傷, 脳血管障害, 代謝性昏睡, 老年性痴呆, 精神病, 酩酊, 薬物中毒など |
| ii . 衰弱, 疾病や外傷   |
| iii . 貧困   |
| iv . 遭難, 虐待(折檻)や遺棄・放置                                  |

心内血液の色調差が挙げられる。鮮紅色死斑は、低温環境下における酸素消費量の減少、死体皮膚の酸素透過性の亢進、ヘモグロビンの酸素親和性の増加(オキシヘモグロビン濃度の増加)によるものと考えられている<sup>12)</sup>。しかし、鮮紅色死斑は、死後に低温環境下に放置された場合にも、死因に関係なく観察されるので注意を要する。また、一酸化炭素中毒、青酸(ガス)中毒の場合にも観察される<sup>35)</sup>。次に、左右心内血液の色調差とは、右心内血液が暗赤色調であるのに、左心内血液が鮮紅色調を呈する所見である。この所見は、死亡前に肺内に吸入された低温の空気により、前述したように、左心内血液のオキシヘモグロビン濃度が高くなり色調が鮮紅色調となることによって生じる。その他、血液の凝固能の保持、胃粘膜の特徴的出血斑(Wischnewski斑)、腸腰筋の筋肉内出血等の所見も挙げられる<sup>12687)</sup>。しかし、以上の所見はいずれも凍死のみに特異的な所見というものはない。従って、凍死の診断は、他の死因となりうる傷病がないことを確認し、凍死の発生条件(気候、高齢者、疲労、飲酒、疾病や外傷等)を考慮し、総合的に行わなければならない<sup>12689)</sup>。

本屍の場合、胃は摘出されておりWischnewski斑を観察することはできず、腸腰筋の出血も認められなかったが、左右心内血液の色調差は顕著で(図3)、直腸内温度が低温であったことから凍死の可能性が疑われた。そこで、凍死の条件について検討を行った。死亡推定日の気候は「晴れ、風速4.5m/秒、最高気温19.8℃、最低気温7.2℃」であった。直腸温が30℃より低下すると不可逆的に体温が低下し凍死するといわれている<sup>12)</sup>。4月末という比較的温暖な時期であるが、最低気温7.2℃であったことから、気候条件としては凍死が発生しても矛盾はないものと考えられた。気候条件については、亜熱帯地方に位置する沖縄県においても凍死の報告例<sup>9)</sup>があり、温暖な環境下でも条件によっては十分に凍死する可能性のあることがうかがえる。そこで気候以外の条件について検討した。最近、睡眠薬等を服用させ、金品を強奪して放置し、凍死させる事件が発生し社会の耳目を集めたように、飲酒、睡眠薬を中心とする薬物の服用も凍死の条件として重要である。本例では、中毒学的検査所見に示したように酒、睡眠薬等は検出されなかった。本屍は高齢で、るいそう著明であった(図1)。本屍は前年6月に胃癌の摘出術を受けており、肝臓(図4, 5)、膵臓に高分化腺癌が認められ、右腎被膜下にも腺癌が認められた。これらは胃癌の転移巣であると考えられた。

腹膜播種は明らかではなかったが、淡黄色軽度混濁した腹水が認められた(図2)。本屍は術後適切な治療を受けておらず、また住所不定者であったため十分な食事が摂取されていなかった可能性が疑われた。さらに、心嚢内にやや多量の心嚢液を認め、胸水も容れ、右心室は弛緩、拡張しており、病理学的に心筋は細く走行も一部で乱れていた(図6)。肺では心不全細胞(図7)が観察されたことから、経過は明らかではなかったが心不全状態にあったものと考えられた。従って、本屍は「転移性癌・低栄養状態・心不全」に陥っていたものと推定された。これらの死亡前の身体状況は、体温の低下を促進する因子となったものと考えられた。以上のことから、死因を「凍死」と診断した。

凍死の診断は、特徴的死体所見のみで診断するのではなく、他の死因となりうる傷病がないことを確認し、凍死の発生条件を考慮し、総合的に行わなければならない。今回私達は、徳島市内で4月末の温暖な時期に発生した凍死症例を報告し、生前の全身状態・環境条件によっては十分凍死する可能性があることを明らかにした。

## 文 献

- 1) 前田 均：異常温度による外因死．エッセンシャル法医学(高取健彦 編)，第3版，医歯薬出版，東京，1997，pp145 154
- 2) 塩野 寛：低温による障害．現代の法医学(永野耐造，若杉長英 編)，第3版，金原出版，東京，1995，pp211 216
- 3) 中園一郎：死斑・血液就下．エッセンシャル法医学(高取健彦 編)，第3版，医歯薬出版，東京，1997，pp37 40
- 4) 若杉長英：死斑，血液就下．現代の法医学(永野耐造，若杉長英 編)，第3版，金原出版，東京，1995，pp27
- 5) 久保真一，折原義行，池松和哉，津田亮一 他：青酸ガス中毒死の1剖検例．四国医誌 55：131 135，1999
- 6) 舟山真人：寒冷死と腸腰筋出血．法医学の実際と研究 30：195 198，1987
- 7) 羽場喬一，山本秀孝，高田 実：寒冷死(凍死)における死体所見，とくに Wischnevsky 斑と局所損傷について．法医学の実際と研究 32：283 289，1989
- 8) 松田洋和，末富勝敏，湯川修弘，瀬尾泰久 他：寒冷死が疑われた1剖検例．法医学の実際と研究 35：285 289，1992
- 9) 梶原正弘，大野曜吉，内間栄行，永盛 肇 他：沖縄における凍死例．法医学の実際と研究 28：175 178，1985

## *One autopsy case of fatal hypothermia in Tokushima*

*Akiko Ishigami, Takako Gotohda, Osamu Kitamura, Itsuo Tokunaga and Shin-ichi Kubo*

*Department of Legal Medicine, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

*(Director : Prof. Shin-ichi Kubo)*

### SUMMARY

In 30<sup>th</sup> April, 72-years-old male was found dead in the grass near a farm road in Tokushima City. An autopsy revealed that he was very thin, and rectal temperature, 22°C, was relative low against other postmortem changes. Furthermore, the left cardiac blood was bright pink, so there was markedly different between the color of right and left cardiac blood. The lungs were collapse. From those autopsy findings, his cause of death was diagnosed the fatal hypothermia. Besides cause of death, autopsy also revealed ascites and liver tumor. Histopathologically, adenocarcinoma was observed in liver, pancreas and kidney. His heart was slackened. Myocardial fibers were thin and intricate, and heart failure cells were observed in lungs, histopathologically. He had been operated stomach cancer, so it seems that the cancer has spread to liver and other organs. Those findings suggested that he failed into cachexia with chronic heart failure and metastasis carcinoma. The cachexia strongly contributed his cause of death, fatal hypothermia.

Key words : cause of death, fatal hypothermia, cachexia, metastasis carcinoma

## 四国医学雑誌投稿規定

(1997年5月12日改訂)

本誌では会員および非会員からの原稿を歓迎いたします。なお、原稿は編集委員によって掲載前にレビューされることをご了承ください。原稿の種類として次のものを受け付けています。

1. 原著, 症例報告
2. 総説
3. その他

### 原稿の送付先

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15

徳島大学医学部内

四国医学雑誌編集部

(電話) 088-633-7104 (内線2617); (FAX) 088-633-7115 (内線2618)

e-mail: shikoku@basic.med.tokushima-u.ac.jp

### 原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
  1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
  2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

### 原稿作成上の注意

- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってフロッピーディスクも付けてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。図の大きさは原則として横幅が10cm(半ページ幅)または21cm(1ページ幅)になるように作成してください。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1, 3) ...]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。
- ・著者が5名以上のときは、4名を記載し、残りを[他(et al.)]としてください。

### 《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
- 著者多数
2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al.: Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
  3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨骨折の統計的観察並びに遠隔成績について. 四国医誌, 46: 330-343, 1980
- 単行本(一部)
4. 佐竹一夫: クロマトグラフィー. 化学実験操作法(緒方章, 野崎泰彦 編), 続1, 6版, 南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214



# 四国医学雑誌

編集委員長： 久 保 真 一

編集委員： 泉 啓 介                      伊 東 進  
齋 藤 晴比古                      武 田 英 二  
田 代 征 記                      福 井 義 浩  
馬 原 文 彦                      門 田 康 正

発行元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

## SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

*Editor-in-Chief* : Shin-ichi KUBO

*Editors* :              Keisuke IZUMI                      Susumu ITO  
                         Haruhiko SAITO                      Eiji TAKEDA  
                         Seiki TASHIRO                      Yoshihiro FUKUI  
                         Fumihiko MAHARA                      Yasumasa MONDEN

*Published by Tokushima Medical Association*  
*in The University of Tokushima School of Medicine,*  
Tokushima 770 8503, Japan

四国医学雑誌 第56巻 第4号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成12年8月15日 印刷

平成12年8月25日 発行

発行者：大西克成

編集者：久保真一

発行所：徳島医学会

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部内

電話：088 633 7104

FAX：088 633 7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部

印刷人：乾孝康

印刷所：教育出版センター

〒771 0138 徳島市川内町平石徳島流通団地27番地

電話：088 665 6060

FAX：088 665 6080