

15-6 がん患者に対する周術期及び各種治療前後における集中治療の確立に関する研究

主任研究者 国立がんセンター 本田完

本研究の成果については、臨床面ではがん重症患者の栄養管理を様々な観点から横断的考察を加えた。本田らは、がん重症患者における系統的栄養管理の確立のためにがん専門病院における栄養サポートチーム（NST）の稼働の意義と問題点を解析した。川崎は、がんと集中治療という二つの疾患を病む集中治療室のがん患者家族に対する支援のあり方を検討する目的で、患者家族に対するアンケート調査を計画した。岡元らは前年に続き重症敗血症例における血中チトクローム c 濃度の測定とマイクロビーズ法による各種サイトカイン測定での重症敗血症の早期発見の可能性を探るとともに本法を利用した迅速なサイトカイン測定が重症患者における栄養管理を効率化できるかを検討した。東口はがん手術・抗癌剤治療による生体侵襲の代謝学的解析をがん手術後の患者と抗がん剤投与患者、がん終末期患者の3者において行った。中川は小児悪性腫瘍疾患に対する集中治療の現状と問題点を明確にした。基礎的研究では布宮が敗血症性急性呼吸促迫症候群におけるエンドトキシン吸着療法の意義をブタ実験モデルにおいて解析した。

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
本田 完	国立がんセンター中央病院 医長 財団法人厚生会仙台厚生病院 医師	重症患者の栄養管理及び精神機能障害の予防と治療
川崎 純忠	千葉県がんセンター 診療部長	集中治療を必要とするがん患者の疾患背景と患者家族の心理的問題点
岡元 和文	信州大学医学部 教授	静脈・経腸栄養選択によるがん患者のサイトカイン・ネットワークに対する効果の判定
東口高志	藤田保健衛生大学医学部 教授	がん手術・抗癌剤治療による生体侵襲の代謝学的解析と終末期の栄養管理
布宮伸	自治医科大学医学部 教授	敗血症性急性呼吸促迫症候群に対するエンドトキシン吸着療法の意義
中川聡	国立生育医療センター 医長	小児悪性腫瘍疾患に対する集中治療の現状と積極的呼吸補助と腎補助が予後に及ぼす可能性
総括研究報告		担癌患者での集中治療は原疾患の予後、治療過程でのDNRの判断、医療経済的問題など問題が多い。本研究の目的は、前年度研究事項に対して追加研究を行いつつ
1 研究目的		(1) がん専門病院における栄養サポートチーム（NST）の立ち上げと今後の課題および大手術後の精神機能障害

の予防策の確立 (2) 集中治療を必要とするがん患者の疾患背景と患者家族の心理的問題点の解析 (3) 静脈・経腸栄養選択によるがん患者のサイトカイン・ネットワークに対する効果の判定 (4) がん治療に伴う代謝・栄養学的変動と栄養管理との関連の解析 (5) 敗血症性急性呼吸促進症候群に対するエンドトキシン吸着療法の意義の検討 (6) 小児悪性腫瘍疾患に対する集中治療の現状と積極的呼吸補助と腎補助が予後に及ぼす可能性の解析である。

2 研究成果

A. 重症患者の栄養管理及び精神機能障害の予防と治療

栄養管理の重要性が強調され、効率的な栄養管理のため栄養サポートチーム（以下 NST）の稼働が本邦においても急速に広がっている。がん専門病院における NST の稼働の意義と問題点を解析した。＜対象・結果＞2005. 4. 1～2005. 10. 31 間に国立がんセンター中央病院 NST が介入した 42 例。内訳は内科系症例 21 例、外科系症例 14 例、小児 7 例。介入した栄養投与経路別で見ると、経口＋経静脈ルート 18 例、経口ルート 11 例、経腸ルート 8 例、経口＋経腸ルート 2 例、経腸＋経静脈ルート 1 例、経静脈ルート 2 例であった。詳細に解析すると、経口による食事摂取不足を末梢静脈栄養（PPN）や中心静脈栄養（IVH）で補うという形態が最多であり、生理的栄養投与ルートとして推奨される経腸ルートによる介入は 8 例と少数である。外科経症例のうち 6 例が食道癌手術後例であるが、術直後症例は 1 例のみで術直後から経腸栄養をルチンとする他施設での栄養管理とは大きく異なっていた。内科系症例中、8 例は幹細胞移植後例であったが、移植治療経過中に生じた口内炎による栄養摂取不良と消化管 GVHD による腸管障害が誘因となった栄養不足が中心であった。NST への介入依頼は NST 発足後、内科系を中心に漸増しているが、反面、食道癌根治術症例や肝胆膵系外科手術例からの介入依頼が多いとは言えない。＜考察＞がん病院における栄養管理についての体系的報告は本邦では少数である。国立がんセンター中央病院 NST 介入症例の解析と NST 立ち上げ経過から示唆され得る、がん患者での NST 介入の意義は、①抗癌剤による味覚変化によると思われる食物摂取不良の改善、②拡大手術症例における術後早期からの積極的栄養管理による感染を含めた術後合併症の軽減、③腸管 GVHD から重篤な敗血症を発症し易い幹細胞移植例における腸管保護、

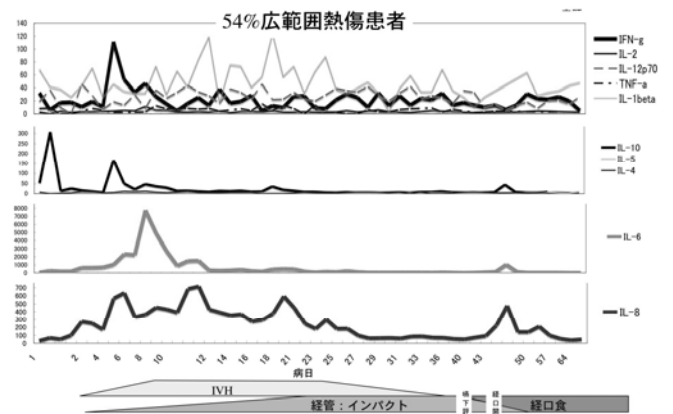
④終末期患者における水分・栄養管理など数多い。しかし、NST の概念ばかりでなく栄養管理の重要性が十分に普及しているとは限らないこともあり、がん病院における NST の役割は今後、重要性を増すことは明らかである。但し NST は単独の組織として稼働するのではなく、院内感染症コントロールチーム（ICT）といった院内組織とともに補完し合いながらの活動が必要と思われる。さらに癌患者管理における栄養管理の重要性を普及させるための医師・コメディカルへの啓蒙活動も NST 活動の大きな柱である。（本田）

B 静脈・経腸栄養選択によるがん患者のサイトカイン・ネットワークに対する効果の判定

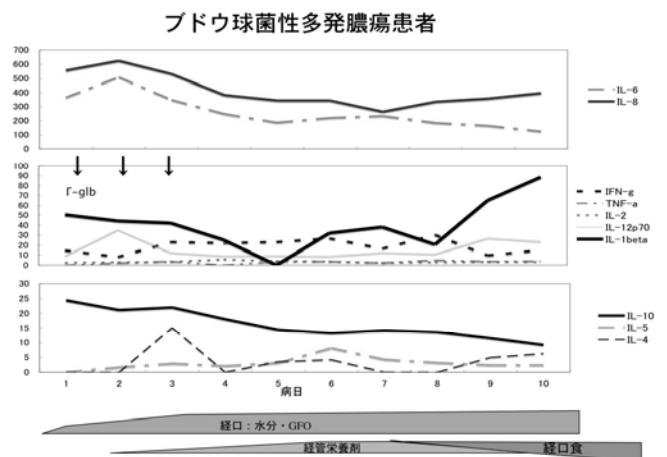
医療における栄養法の評価が深まり、より生理的に近い栄養法を用いることが患者予後につながるということが明らかになっている。A.S.P.E.N ガイドライン（1993）が公表されて以来、日本でも 2000 年頃から栄養サポートチーム（NST）の必要性が認められてきている。がん治療においては、化学療法による副作用もあり、生理的な投与よりも、栄養状態の改善が優先され中心静脈栄養（TPN）の使用が優先されることが多い。このような患者での栄養補充方法や補充内容による血中サイトカインの変動をマルチサイトカイン評価により行うことが出来れば、栄養療法の免疫系への関与が評価できるとともに、効率の良い栄養療法の確立からがん患者の予後に寄与することができると考えられる。＜対象・方法＞信州大学医学部付属病院救命救急センターで治療を行った重症患者の生体資料を用いた。検体は日常検査の残渣を当院臨床検査部で分離・冷却・凍結保存されており、連日の検体を後日に測定可能である。検体測定に関して、主治医から説明を行い、文書により同意を得た。1. マルチ・サイトカイン測定：Cytometric Bead Array (CBA) Kit (BD PharMingen, CA, USA) を用いて短時間で IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12 の同時測定を行った。測定キット説明書に従い 50 μ l の患者血清、上記サイトカイン 1 次抗体固着ビーズ、蛍光ラベルした二次抗体を混和し、室温でのインキュベート後に、フローサイトメトリー測定装置である FACScan (BD, CA, USA) を用いて計測を行った。計測データは、Macintosh 製コンピュータ上で、CBA 解析ソフトウェア (BD PharMigen, CA, USA) と Microsoft Excel 2001 for Mac (Microsoft, USA) を用いて、標準直線から血清中サイトカイン濃度を算出した。各サイトカイン

ンの測定範囲は 20-5000 pg/ml であったが、標準検体の追加により一部で 10-5000 pg/ml が可能であった。検体は日常検査の残渣を当院臨床検査部で分離・冷却・凍結保存されており、連日の検体を後日に一括測定した。測定した病態は、①広範囲熱傷、②感染症（多発膿瘍）、③骨髄移植後を対象にした。入院管理中に、グルタミン-食物繊維-オリゴ糖配合の飲料を可及的早期に経口または経管で投与開始し、その後に液体栄養剤に移行後、出来る限り早期に経口摂取の確立を試みている。液体栄養剤は通常型を基本にしているが、感染症の合併症例ではグルタミン強化型の液体栄養剤も用いた。腸管栄養法が確立困難な場合には中心静脈栄養法を開始した。測定として（1）血清マルチサイトカインの変化を、ほぼ連日の検体で測定した。（2）積極的な栄養管理を導入した場合とこれまでの中心静脈栄養中心の栄養投与において、血清サイトカイン値、血液検査データ、患者データと栄養摂取に関係があるかどうかを検討した。〈結果および考察〉 1. サイトカイン値と栄養投与法の関係を経時的に評価した（図1～3）。サイトカイン値は病態の推移と相関して連続的に変化しており、この測定の正確性を示すとともに、多項目で連日に測定を行うことは、病態の解析につながると考えられた。2. 広範囲熱傷患者と多発膿瘍患者では、中心静脈栄養を使用中の方が IL-6 と IL-8 は高く、腸管栄養開始後に低下する傾向が見られた。この変化が、病態が改善することにより腸管栄養が可能になったのか、栄養を積極的にすすめたから病態が改善したのかを示すには、症例が少ない。今後症例を増やしながらか解析を深め、栄養が免疫系に及ぼす影響を明らかにしてゆく必要があると考えられる。3. 骨髄移植後の患者では様々な病態が絡んでおり、栄養投与方法より病態の影響が強いと考えられた（図3）。骨髄移植は血液系の腫瘍に対する治療法として用いられている。合併症が多く、特に消化器系の副作用から経腸栄養は不可能なことが多かった。この骨髄移植後の症例では栄養投与を中心静脈栄養に頼らざるを得なかった。このような栄養投与方法が病態の回復を阻害したとも考えられる。今日ではより合併症が少ない同種骨髄非破壊性造血幹細胞移植 Non-Myeloablative Transplantation(ミニ移植, Mini Transplant)なども用いられ、良好な治療経過がみられている。このような症例では、経腸栄養への復帰も早く、良好な治療経過への一要素とな

っているとも考えられる。今後、これまでに行われた骨髄移植患者と、新しい同種骨髄非破壊性造血幹細胞移植の患者の治療と栄養の評価も追加してゆくことにより、骨髄移植と栄養の関連も深められるのではないかと考察された。〈結語〉栄養は治療に欠かせない手技として認識されてきており、より生理的な栄養投与が推奨されている。しかし、栄養投与が免疫系に及ぼす影響は不明確な部分が多い。がんの治療においては、免疫系の関与が大きい上に、治療による免疫系への影響が大きいという矛盾をはらんだ治療を行わざるを得ない。このような病態へ



の治療において、栄養という補助治療手段が免疫系に与える影響を示せるならば、よりよい患者予後に役立てることができると考えられる。連日の血清サ



イトカイン評価は、患者状態や管理の変化によるサイトカイン変動を把握しやすい評価手段である。まだ症例が少ないが、コントロール症例との比較を深め、特に骨髄移植での症例の蓄積が重要と考えられる。

(岡元)

(図1) 広範囲熱傷患者におけるサイトカン値と栄養投与法

(図2) 多発膿瘍患者におけるサイトカン値と栄養投与法

した。＜対象と方法＞2004年4月～2005年9月の1年6ヶ月間に藤田保健衛生大学医学部外科学・緩和ケア講座で治療を行った成人がん患者187例を対象として、①がん外科的治療周術期(消化器外科手術症例：23例)、②抗がん治療時(消化器がん症例：18例)、③終末期治療時(末期がん症例：146例)の代謝・栄養学的変動と栄養管理法について検討した。症例個々に対する栄養管理はNST (Nutrition Support Team：栄養サポートチーム)によって厳密に行われ、症例の病態や個人の意思、あるいはその他の倫理的配慮によって適切な検索ができなかった症例は対象から除外した。＜結果＞

1. がん外科治療周術期の栄養管理の効果

①超早期経口・経腸栄養群：術後24時間以内に経口・経腸栄養を開始した12例、②コントロール群：術後72時間以降に経口・経腸栄養を開始した11例の計23例を対象とした(患者背景や術式、手術時間、出血量に両群間に差を認めなかった)。超早期経口・経腸栄養群では術後早期(3日目)の血中IL-6はコントロール群に比して明らかに低値であり、手術による生体侵襲に差が認められた。術後合併症の発生率も超早期経口・経腸栄養群では16.7%とコントロール群の27.3%に比べて低率であったが有意の差は得られなかった。投与カロリーや成分は両群間に差を認めなかったが、術後7日目までのプレアルブミン、レチノール結合蛋白、トランスフェリンなどのrapid turnover protein(RTP)の推移は明らかに超早期経口・経腸栄養群で高値を維持することができた。

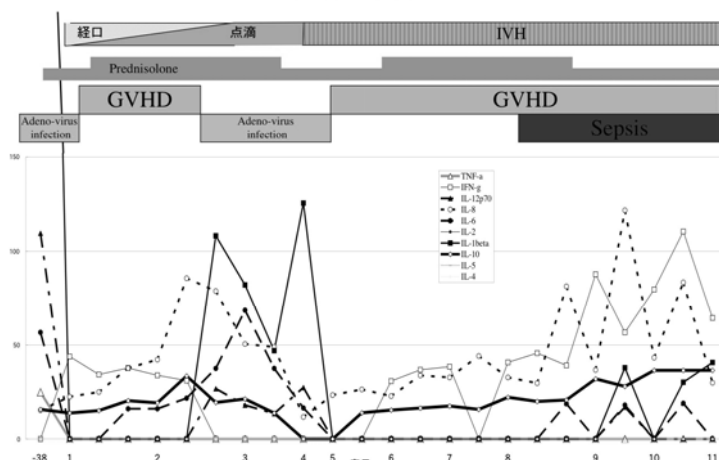
2. 抗がん治療時の栄養管理と代謝変動

抗がん剤投与時の栄養管理は原則として経口投与を主に実施したが、経腸栄養あるいは経静脈栄養で投与エネルギーの40%以上を補助栄養療法として投与した①経腸栄養群：7例、②経腸栄養群：11例の計18例を対象にした。投与中、投与後の副作用発生率は、経腸栄養群で28.6%、経静脈栄養群では36.4%と経腸栄養群でやや少ない傾向を示した。栄養学的指標としては、末梢血中総リンパ球数は経腸栄養群では治療中85.7%が1000/mm³以上で経過したのに対して、経静脈栄養群では45.5%にとどまった。また、RTPでは全経過を通して経腸栄養群では経静脈栄養群に比べて高値に維持された。

3. 末期がん患者の代謝変動とその制御

入院中に実施した栄養管理法として①経口・経腸栄養群：65例、②経口・経静脈栄養群：81例の計146例を対象とした。定期的に臨床症状の推移や栄養状態のほかサイトカインネットワークの変動なども検索した。TNF-

白血病骨髄移植後



(図3) 骨髄移植後患者におけるサイトカイン値と栄養投与法

C. がん手術・抗癌剤治療による生体侵襲の代謝学的解析と終末期の栄養管理

＜目的＞一般に根治性の高いがん治療を実施するためには、手術や化学療法ならび放射線療法などのやむを得ず健全組織への損傷を余儀なくされる治療法が選択される。したがって、これらの治療法は種々の生体侵襲を伴い、また損傷組織の修復機転によって生体の代謝動態は大きく変動する。しかもこの代謝動態は各症例の栄養状態や侵襲度に応じて異なっており、その変動の度合やその反応の違いによって治療効果やoutcomeに大きく影響する。そこで、本研究ではがん治療の治療成績の向上やトータルケアの確立を目指して、各治療による生体侵襲と代謝変動を解析し、それを制御するより効果的な栄養管理法を追求した。また、がん終末期の代謝動態とそれに対する栄養管理法については、現在までほとんど明確な研究はなされておらず、本研究では末期がん患者の代謝動態を解析するとともに適性栄養管理法についても検討

α や IL-1 などの血液中のサイトカイン濃度と予後との間には明確な相関は得られなかったが、むしろ臨床症状と予後との間には有意の相関が得られた。経口・経腸栄養群と経口・経静脈栄養群との間に予後に関する明確な差は認められなかったが、経口摂取期間あるいは経腸栄養実施期間が長いものほど臨床症状の増悪が遷延する傾向にあり、予後の延長も得られた。RTP は経口・経腸栄養群の方が明らかに高値を維持したが、栄養管理によっても RTP の上昇が得られない症例は早期に死亡した。

<結語> 1. がん外科治療の周術期における超早期経口・経腸栄養は、生体侵襲を軽減し代謝・栄養学的にも良好な成績が期待できた。術後合併症の発生率には有意の差は得られなかった。2. 抗がん剤投与中の補助栄養療法としては、経静脈栄養よりも経腸栄養を用いる方が、末梢血中総リンパ球数の低下や副作用の発生が抑制される傾向にあった。また、栄養学的にも良好な状態が維持し得た。3. 末期がん患者の予後とサイトカインの間には明確な相関は得られず、むしろ臨床症状の増悪を抑制することが予後の延長につながった。また、栄養管理の面では、経口摂取期間や経腸栄養実施期間が長いもの、すなわち腸管を介した栄養管理を実施したものほど臨床症状の増悪が遷延する傾向にあった。(東口)

D. 集中治療を必要とするがん患者の疾患背景と患者家族の心理的問題点

(1) がん患者の ICU における終末期医療の調査

がん患者に対する集中治療の問題点を明らかにするために、集中治療がん患者の ICU における終末期医療の現状を調査した。<対象及び方法> 千葉県がんセンター ICU に入室し死亡した集中治療がん患者 116 例を対象に、ICU における終末期医療を診療録と ICU 経過表を用いて調査した。調査項目は、患者背景、ICU 死亡率、ICU 死因、家族への患者終末期の告知、患者死亡時の家族の臨席、蘇生処置、死亡前 3 日間のカテコールアミンと鎮痛・鎮静処置である。<結果> ① ICU 死亡がん患者の特徴：造血管腫瘍、脳腫瘍の ICU 死亡率が高く (64.3%, 53.7%), ICU 入室理由別では、化学療法後合併症の ICU 死亡率が高い (52.7%)。ICU 入室がん患者のがん病期分布 (非上皮性腫瘍を除く) は、進行がん患者が過半数を占め (病期Ⅲ期 22.7%, 病期Ⅳ期 33.8%), 病期Ⅳ期の ICU 死亡率が最も高い (22.7%)。ICU 入室優先順位 (米国集中治療医学会の順位判定基準) の患者分布は、順位の低い 3 位が 12.6%, 入室適応のない 4 位が 5.8% であったが、ICU 死亡率は順位 3 位が 60.8%, 順位 4 位が 88.2% と著しく高い。② ICU におけるがん患者の終

末期医療：ICU で死亡した 116 例中 68 例 (58.6%) が敗血症を合併し、52 例 (44.8%) が敗血症性多臓器不全で死亡した。ICU におけるがん死も 13 例 (11.2%) にみられた。このことは、化学療法後合併症の死亡率が高いこと、がん病期Ⅳ期の入室例が多いことと関連する。ICU 死亡例の 88.8% に人工的気道が設置され、その 97% に機械的人工呼吸がおこなわれていた。従って、大多数の死亡例で会話による意思疎通ははかられていない。死亡例の 3 分の 2 (77 例) に循環作動薬が投与されていたが、終末期の意図的な漸減または中止が 18 件あった。オピオイドを中心とする鎮痛・鎮静処置は 55.2% に施行されたが、脳腫瘍例や代謝性意識障害例では無処置のものが少なくない。予期せぬ急性循環不全などで急性死した 15 例を除いて、救命困難が明白となった終末期に患者家族に対して救命が困難であることの告知がおこなわれていた。臨終の時において、ICU 死亡患者の 94% に家族が臨席し、116 例中 91 例 (78.4%) は心肺蘇生処置がおこなわれることなく静かな死を迎えた。<結語> がん患者の集中治療では、がん治療やがん進行に起因する合併症が多く、難治がんや進行がんに対するより毒性の強い、より拡大した治療が ICU 入室の契機となっている。つまり、医学的合理性をもっては決定しがたい ICU 入室適応の問題がある。ICU で終末期を迎えると、積極的に転棟させることはなく、終末期であることの告知、治療の縮小がおこなわれ、その多くは蘇生処置が回避されていた。② 集中治療室のがん患者家族がかかえるニーズに関する調査がんと集中治療という二つの疾患を病む患者の家族に対する心のケアが必要で、患者家族に対する心理的サポートを図るために、集中治療がん患者の家族が抱えるニーズに関する調査をおこなった。

<対象と方法> 人工呼吸管理を要した ICU 在室期間 3 日間以上の成人患者の家族を対象に、回答選択方式の質問票を作成して、無記名のアンケート調査をおこなった。質問票は、辰巳が報告 (日集中医雑誌 2005;12:111) した「ICU 患者家族のニーズの抽出」を参照し、④ 医療情報を得ることのニーズ (設問①, ②, ③), ⑤ 医療スタッフからのサポートに関するニーズ (設問④, ⑤, ⑥), ⑦ 経済的問題の有無 (設問⑦), ⑧ 医療環境に関するニーズ (設問⑧, ⑨, ⑩), ⑩ 医療参加に関するニーズ (設問⑪), ⑫ 終末期医療に関する意見 (設問⑫, ⑬) について質問した。回答数は 13 件 (2006 年 3 月 31 日現在), 回収率は 65.0% である。なお、質問票の一部 (設問⑧-⑬) を医療スタッフ (医師, 看護師, 薬剤師, 診療放射線技師, 臨床検査技師) を対象に調査し、108 名から回答を得た

(回収率 90.0%)。〈結果〉

④医療情報を得ることのニーズ

提供した医療情報が理解されていない場合や情報提供が不十分であるという意見があること、忙しそうで訊ねにくいと評価されていることを認識し、患者家族との密なる人間関係を短期間に構築する必要がある。

⑤医療スタッフからのサポートに関するニーズ

家族に対する精神的サポートの評価は高いと判断する。

⑥経済的問題の発生

高額医療費に伴う経済的問題は確認されていない。

⑦医療環境に関するニーズ

患者家族の評価と病院職員の評価は対照的で、患者家族は ICU の医療環境を肯定的に捕らえているが、病院職員の評価は否定的であった。アンケートの調査対象患者が個室に収容されていたことが、患者家族の評価の背景にあるのではないかと考える。

⑧医療参加（看護，介護）に関するニーズ

家族の医療参加希望は病院職員ほど強いものではない。病院職員の中でも女性看護師が医療参加に積極的であった。

⑨終末期医療に関する意見

家族の意見には一定の傾向はみられないが、病院職員では一般病棟への転棟を希望する回答者が多数を占めていた。このことは、ICU の終末期患者の大多数に人工呼吸がおこなわれ、かつ、一般病棟で人工呼吸管理をおこなうことの困難さが知られていない、理解されていないことを示唆している。〈結語〉患者家族からの回答数が少ない状況での評価は不適切であるが、病院職員との間の意見の相違が確認された。その違いは回答者の性差の影響を否定できない。(河崎)

E. 敗血症性急性呼吸促迫症候群に対するエンドトキシン吸着療法の意義

〈目的〉グラム陰性菌敗血症に対するポリミキシン B 固定化ファイバーによる血液吸着療法 (PMX-DHP) は、1990 年前半から臨床応用が開始され、現在では臨床的に敗血症性ショック時の循環動態安定化作用を中心として、その有用性が広く評価されている。近年では敗血症を原因とする急性呼吸窮迫症候群 (敗血症性 ARDS) に対して、PMX-DHP による肺酸素化能改善効果が報告されてきており、最近では PMX-DHP の長時間施行が有効との報告もあるなど、PMX-DHP の幅広い適応の可能性が注目されてきているが、その詳細な機序は未だ解明されておらず、PMX-DHP の開始基準・有効判定の指標も定まっていない。

本研究では、実験動物を用いたエンドトキシン惹起

ARDS モデルに対する PMX-DHP による肺酸素化能改善機序を白血球活性酸素産生能と血中炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカイン濃度の推移の点から解析することを目的とした。〈対象・方法〉ミニブタ 6 頭 (生後 6-11 ヶ月齢、体重 18-40kg) を用いた。実験方法は、以下の通りである。

1. 5% sevoflurane と純酸素にて麻酔導入し、気管挿管後、人工呼吸管理を開始 (1 回換気量 10 mL/kg、呼吸数 20-25 回/分)。
2. 耳静脈に静脈ラインを確保し、pentobarbiturate (1-2 mg/kg/時)、pancuronium bromide (0.1 mg/kg/時) の持続静注により麻酔維持。
3. 体外循環回路 (extracorporeal circulation : ECC) のブラッドアクセスとして 10.5 Fr ダブルルーメンカテーテルを右内頸静脈から挿入。右大腿動脈より観血的動脈ラインを挿入。モニターとして、心電図、心拍数、観血的動脈圧測定を行い、保温式ベッドにて体温を 36-37°C に維持した。
4. 循環動態の安定を確認後、採血施行 (Baseline)。
5. エンドトキシン (ETX) 0.1 mg/kg/時 を 1 時間持続注入し、ARDS モデルを作成。ARDS の発現は、経時的な血液ガス分析により、動脈血酸素分圧・吸入気酸素濃度比 (P/F ratio) が Baseline 時の約 70% に低下した時点とした。
6. 無作為に PMX-DHP 施行群 (PMX 群、n=3) と対照群 (CTRL 群、n=3) に分け、ともに 4 時間の ECC を施行。
7. ETX 投与前 (Baseline)、ECC 施行直前 (T0)、および ECC 後 4 時間まで 1 時間ごと (T1、T2、T3、T4) に採血を行い、以下の項目の測定を行った。
 - 1) 動脈血ガス分析
 - 2) 末梢血白血球数
 - 3) 化学発光を用いた白血球活性酸素産生能
 - 4) 血中サイトカイン (IL-1 β 、IL-8、IL-10)

〈結果〉実験は計 6 頭、PMX 群と CTRL 群を組み合わせ 3 回行った。1 回目の実験は ECC3 時間後に両群とも死亡したが、他の 2 回は ECC 施行 4 時間以上、両群とも生存した。肺酸素化能の指標である P/F ratio は、時間経過とともに対照群で大きく低下。2、3 回目の PMX 群では T2 以降で改善の傾向が見られた。①末梢血白血球数は両群とも急速に低下し、PMX 群でも ECC 4 時間では回復は見られない。②平均動脈圧は両群とも低下し、PMX 群でも ECC 4 時間では回復は見られない。③血中サイトカインのうち、IL-1 β は毎回異なった傾向を示した。IL-8 は 3 回

とも PMX 群が CTRL 群に比し高値であった。IL-10 は CTRL 群が PMX 群に比し高値となった。④化学発光による白血球活性酸素産生能について、FMLP、A23187 両試薬での 3 回の測定値の平均をグラフ化した。FMLP では、CTRL 群が T2 以降も再上昇を続け、PMX 群では白血球活性酸素産生能は抑制される傾向にあった。A23187 では、CTRL 群が T1 以降も再上昇を続け、PMX 群では白血球活性酸素産生能は T3 以降で低下傾向があった。〈考察〉今回の実験では、循環動態や末梢白血球数には PMX-DHP による改善効果が見られていない。一方、肺酸素化能は、3 例中 2 例で PMX-DHP による改善が見られているが、血中サイトカイン濃度の変動はこれと一致していなかった。敗血症性 ARDS 時における PMX-DHP による肺酸素化能改善機序は、肺毛細血管の血管透過性の制御による肺間質水分量の減少や、炎症性サイトカイン産生の抑制などが想定されている。本来 IL-8 は、好中球に対する濃度勾配に応じた遊走・活性化を促して血管外へ好中球を導く走化性因子であり、また IL-10 は重要な抗炎症性サイトカインであるため、PMX-DHP によって IL-8 の産生は抑制、IL-10 は上昇することが予想されていた。このことから本実験は致死モデルであった可能性が予測できる。PMX-DHP 試行時にもサイトカインの上昇など炎症状態は進行しているが、肺酸素化能自体は改善を示し、白血球活性酸素産生能も全体として抑制されていることなどから、敗血症性ショック急性期に対する PMX-DHP の効果に cytokine modulation が関与する可能性は小さく、その効果判定の指標として血中サイトカイン濃度の変動は適当ではないと考えられる。今後 ETX の注入量の調整によって非致死モデルを作成し、24、48 時間とより長期間のサイトカインの変動の観察を行えば、指標となりうるかもしれない。

また、致死モデルのような最重症状態であっても肺酸素化能は改善が見られていることから、敗血症性 ARDS に対する PMX-DHP の臨床的効果は確認できたと考えられる。〈結語〉敗血症性 ARDS に対する PMX-DHP により、肺酸素化能の改善が認められた。その機序に活性化好中球に対する機能抑制効果が関与することが示唆されるが、致死モデルにおける急性期の cytokine modulation の関与の可能性は小さいと考えられた。(布宮)

F. 小児悪性腫瘍疾患に対する集中治療の現状と積極的呼吸補助と腎補助が予後に及ぼす可能性

国立成育医療センターにおける悪性腫瘍疾患に対する集中治療の現状を分析した。対象は 2004 年に国立成育医療センターで ICU 管理を必要とした小児悪性腫瘍患者 38 名 (全 ICU 入院の 5.5%) の診療録を後方視

的に検討した。検討項目は、原疾患、術後と非術後の別、転帰、死亡症例ではその原因である。〈結果〉当該患者 38 名の疾患別の内訳は、脳腫瘍 14 名、神経芽細胞腫 9 名、白血病/悪性リンパ腫 8 名、肝芽腫 4 名、ハーラー病 (骨髄移植後) 1 名、網膜芽細胞腫 1 名、肺芽腫 1 名。手術直後に ICU に入院した症例が 27 名 (うち脳神経外科 14 名、小児外科 13 名)、血液腫瘍科入院中患者の急性増悪 11 名。転帰は、死亡は 3 名で、残り 35 名が生存退出した。周術期に直接起因する死亡症例はなく、死亡例 3 例の原疾患と死亡原因は、網膜芽細胞腫症例の肝不全と頭蓋内出血が 1 例、ハーラー病に対して骨髄移植後の急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; ARDS) が 1 例、単球性白血病での発症時の白血球増多、血小板減少、頭蓋内出血が 1 例であった。〈考察〉小児の悪性腫瘍患者は、その治療の過程で、集中治療管理を必要とすることが多い。従来、悪性腫瘍患者が、その治療の経過中に合併する急性呼吸不全で人工呼吸管理が必要なものは、死亡率が高いとされているが、今回の検討では、骨髄移植後 ARDS で 1 例を失ったが、それ以外の患者では一般病棟に退出しているものも多い。欧米でも骨髄移植後の急性呼吸不全の予後は十分に改善されていないが、それ以外の悪性腫瘍疾患症例で原疾患がコントロールされている患者での急性呼吸不全は、かなり予後が改善されている。1 年間で 3 例の死亡症例を経験したが、当 ICU での年間の死亡症例は 2004 年は 20 例であり、全入院患者の 2.9% が死亡退院している。本来、ICU は看取りに適した環境ではないものの、重症患者の管理に関与する ICU では死亡患者が存在しうるのも事実である。〈結論〉小児専門医療施設における悪性腫瘍患者の集中治療の現状を分析した。周術期に起因する死亡は当該期間中には経験しなかった。一方、今回の検討から、積極的な集中治療管理の恩恵を受ける小児悪性腫瘍患者が存在することは明らかであった。(中川)

3 倫理面への配慮

倫理面への配慮については、患者を対象とした研究を行う場合にはすべての施設での倫理審査委員会承認のもとに行っている。患者に対しては研究の目的、方法を十分に説明し了解を得た後に書面によるインフォームドコンセントを得てから研究へ参加していただいている。

15-6 がん患者に対する周術期及び各種治療前後における集中治療の確立に関する研究

研究成果の刊行発表

外国語論文

- ① Shirakawa H, Honda, O. et al Effects of a preoperative immune-enhancing oral nutritional supplement on patients following esophageal resection for cancer Clinical Nutrition 24:671 P274 2005
- ② Matsuo K Honda O. Transoesophageal Echocardiography for Perioperative Haemodynamic Monitoring of Breast Carcinoma Patients with Neoadjuvant Chemotherapy. JMAJ 49(5.5):224-227, 2006/07/09
- ③ Adachi N, Okamoto K. et al Serum cytochrome c level as a prognostic indicator in patients with systemic inflammatory response syndrome. Clinica Chimica Acta 342:127-136, 2004
- ④ Trachsel D, Nakagawa S. et al Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxic respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 172:206-211, 2005

日本語

- ① 岡元和文：機械的人工呼吸法. 山口 徹、北原光夫 総編集、今日の治療指針、医学書院、東京、pp78-79, 2005
- ② 岩下具美、岡元和文 たこつぼ型心筋症を合併したクモ膜下出血患者の管理 日本神経救急学会雑誌 18:34-38, 2005
- ③ 合志清隆、岡元和文 各国の高気圧酸素治療の費用 日本高気圧環境医学会雑誌 40(1):3-10, 2005
- ④ 伊藤彰博、東口高志 消化器外科の手術別経口摂取の進め方：膵臓・十二指腸の手術編消化器外科 NURSING 9:29-31 2004
- ⑤ 伊藤彰博、東口高志 栄養管理と感染症 救急・集中治療 16:1063-1066 2004
- ⑥ 伊藤彰博、東口高志 術後感染と栄養 日本外科感染症学会雑誌 印刷中
- ⑦ 伊藤彰博、東口高志 術後感染と栄養 日本外科感染症学会雑誌 印刷中
- ⑧ 伊藤彰博、東口高志 肝疾患栄養管理における Nutrition Support Team (NST) の意義

栄養-評価と治療 22(3):43-46 2005

- ⑨ 伊藤彰博、東口高志 周術期栄養管理における栄養サポートチーム (NST)の役割 外科 67(11):1248-1254 2005
- ⑩ 小山寛介、布宮 伸 自治医科大学ICUにおいて Sivelestat sodium hydrateが投与された症例の検討. 臨床呼吸生理 37:9-13, 2005.
- ⑪ 布宮 伸：〈overview〉クリティカルケアで不穏・せん妄、鎮痛・鎮静、抑制をどのように考えるか. 看護技術 51(1):11-14, 2005.

書籍

日本語

- ① 本田完、麻酔・術中管理 新癌の外科—手術手技シリーズ 9 肺癌 メジカルビュー 東京 2005 11月