

日本医科大学医学会

第17回公開「シンポジウム」の開催について

平成19年4月15日

各 位

日本医科大学医学会
会 長 荒 木 勤

謹啓、時下ますますご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、日本医科大学医学会では、第17回公開「シンポジウム」を日本医科大学医師会、同窓会の協力を得て、社会的にも関心が高いテーマ「表在癌（乳腺・皮膚・甲状腺）の診断と治療 update—外来診療における診断のキーポイントと治療の最前線—」を主題として、下記のように開催いたします。

ご多忙のこととは存じますが万障お繰り合わせのうえ、ご来聴いただきたくご案内申し上げます。

記

日 時 平成19年6月2日（土）15:00～18:05
会 場 日本医科大学橘桜会館橘桜ホール（2F）
入場料 無料
後 援 日本医科大学医師会・日本医科大学同窓会
主 題 「表在癌（乳腺・皮膚・甲状腺）の診断と治療 update
—外来診療における診断のキーポイントと治療の最前線—」

総司会 高橋 秀実 先生（本学・微生物学・免疫学 教授）

開会挨拶（15:00～15:05）

日本医科大学医学会会長 荒木 勤

I. 乳腺（15:05～16:05）

1) 診断

筑波大学臨床医学系放射線科

准教授 東野英利子 先生

2) 治療

本学・外科学（消化器・一般・乳腺・移植部門）

教授 古川 清憲 先生

II. 皮膚（16:05～17:05）

1) 診断

本学・皮膚科学 准教授 三石 剛 先生

2) 治療

東京大学皮膚科学 講師 門野 岳史 先生

III. 甲状腺（17:05～18:05）

1) 診断

本学・外科学（内分泌・心臓血管・呼吸器部門）

助教・医員 石川 久美 先生

2) 治療

伊藤病院外科 部長 杉野 公則 先生

本公開「シンポジウム」は、日本医師会生涯教育制度による講演会として認定されております。受講者には、東京都医師会認定の「生涯教育講座参加証（5単位）」を交付します。

お問合せ：日本医科大学医学会事務局

〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号

TEL 03-3822-2131（内線5314） FAX 03-3822-3759

交通機関：東京メトロ南北線東大前駅下車徒歩10分

東京メトロ千代田線千駄木駅・根津駅下車徒歩10分

都営地下鉄三田線白山駅下車徒歩10分

平成 19 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者募集

平成 19 年 4 月 15 日

会 員 各 位

日本医科大学医学会
会 長 荒 木 勤

下記により日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

- 1) 医学の進歩に寄与する独創的研究を最近数年間に発表し、将来の発展を期待しうる研究を対象とします。したがって、選考の対象となる研究は、応募者自身が計画し、遂行した研究に限ります。
- 2) 応募者(グループで応募する場合には研究代表者)は、応募締切日現在、原則として本会会員歴 3 年以上、満 45 歳以下とし、個人またはグループ¹⁾とします。
- 3) 授賞件数は 3 件以内とします。

2. 申込方法

応募者は、本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学および付置施設の専任の教授（診療教授を含む）からの推薦書を添え、所定の申請用紙²⁾に記入のうえ、お申し込み下さい。なお、申請書、推薦書、履歴書³⁾、主要論文⁴⁾(3 篇以内)のコピーを 12 部添付して下さい。

3. 締切期日：平成 19 年 5 月 15 日

4. 申込先：〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号 日本医科大学事務局学事部大学院課内 日本医科大学医学会事務局

5. 賞の選考は、本医学会内に選考委員会を設けて行います。
 - (1) 一次選考は、書類により審査し、5 名以内を選考する。
 - (2) 二次選考は、6 月下旬に一次選考を通過した応募者が 10 分程度のプレゼンテーションを行い、その後選考委員会において選考する。
6. 授賞内定期日：平成 19 年 7 月下旬の予定
7. 授賞式は、第 75 回日本医科大学医学会総会において行います。受賞者には、賞状、副賞および記念品が贈られます。また、当日、受賞研究内容を講演していただきます。
8. 平成 19 年度に同様の内容での学内の他の賞へ応募されている方はご遠慮ください。
9. 奨学賞を受賞された場合は、Journal of Nippon Medical School に掲載いたします医学会総会での記念講演の英文抄録とポイントとなる図表を後日提出して下さい。

¹⁾1 名が研究代表者となり、数名(8 名以内)を研究協力者(原則として満 45 歳以下)とする場合です。

²⁾用紙は本医学会事務局にお申し込み下さい。(E-mail: jnms@nms.ac.jp)

³⁾研究協力者も提出して下さい。

⁴⁾最近の数年間に発表した研究課題に関する論文。



日本医科大学の海外医療活動の歴史を 新入生に

山本保博

日本医科大学学生部長
大学院医学研究科/医学部 教授（侵襲生体管理学）

日本医科大学は、今年で131年の伝統を誇る日本で最も古い私立医科大学である。この長い歴史の中で、本学の特徴のひとつは、明治時代から多くの先輩がどんどん外国に出て活躍していたことだ。アメリカやアフリカで活躍した野口英世先生、吉岡弥生先生やヨーロッパで活躍した肥沼信次先生はもとより、第二次世界大戦後でもトーマス野口先生、丘正道先生など数えだしたら名前だけでページが終わってしまう。

これは35年以上も昔の話である。公衆衛生学の乗木秀夫先生が学長をなさっていた時、日本医科大学の若い先生方や多数の医学生は、昭和の初期から満州や南洋において、公衆衛生面や疫学分野で多くの業績をあげたと話してくださった。特に飲料用井戸水の汚染、下肥使用による寄生虫問題等に対し精力的に調査、指導したとのことである。

また本学学生が中心となり東南アジア医学研究会が発足した。第1回タイ国調査を派遣したのは昭和41年であり、その後毎年、調査団派遣が続けられ、今年もタイ国北部のチェンマイを中心とした第41回目の医療調査が8月中旬から計画されている。

私は、外務省とJICAで、平成16年12月26日に発生したスマトラ島沖地震・インド洋津波災害に対する医療支援の中心的組織である国際緊急援助隊支援委員長として、スリランカ、モルジブ、タイ、インドネシアの4ヶ国に合計7チームの派遣を調整していた。私自身も翌年の1月18日からスマトラ島バンダアチェで被災者の治療にあたった。

帰国してほっとしていた2月の下旬、本学学生達がやってきて、春休みにこの津波災害の被災者に対するボランティア活動を行いたい、と目を輝かせて希望を述べた。彼らの安全性のことを考えながら、私は、スリランカなら何とかなるのではと思った。その理由は、安全性もさることながら、スリランカに派遣された国際緊急援助隊の医療支援を引き継いだのは日本の医療ボランティアNPO団体HuMAだったからである。HuMAの理事長は鶴飼卓先生で、本学医学生のボランティア活動を歓迎し、可能な応援を約束してくれた。

彼らの活動が日本医科大学の伝統に少しでも色を添えることができたのではないかとほっとしたことを覚えている。

新入生諸君は、今日から日本医科大学の学生として医師を目指す6年間の学生生活がスタートした。諸君には、本学での勉学は当然として、日本医科大学の歴史である海外医療活動やボランティア活動にも耳を傾け、積極的に諸外国に出て見聞を広げることも重要であろう。

学生部は、諸君が日本医科大学の学生として有意義な学生生活を送ることができるよう最善の努力を惜しまない。

小脳皮質における GABA 作動性シナプス伝達

齋藤 文仁 鈴木 秀典

日本医科大学薬理学

GABAergic Synaptic Transmission in the Cerebellar Cortex

Fumihito Saitow and Hidenori Suzuki

Department of Pharmacology, Nippon Medical School

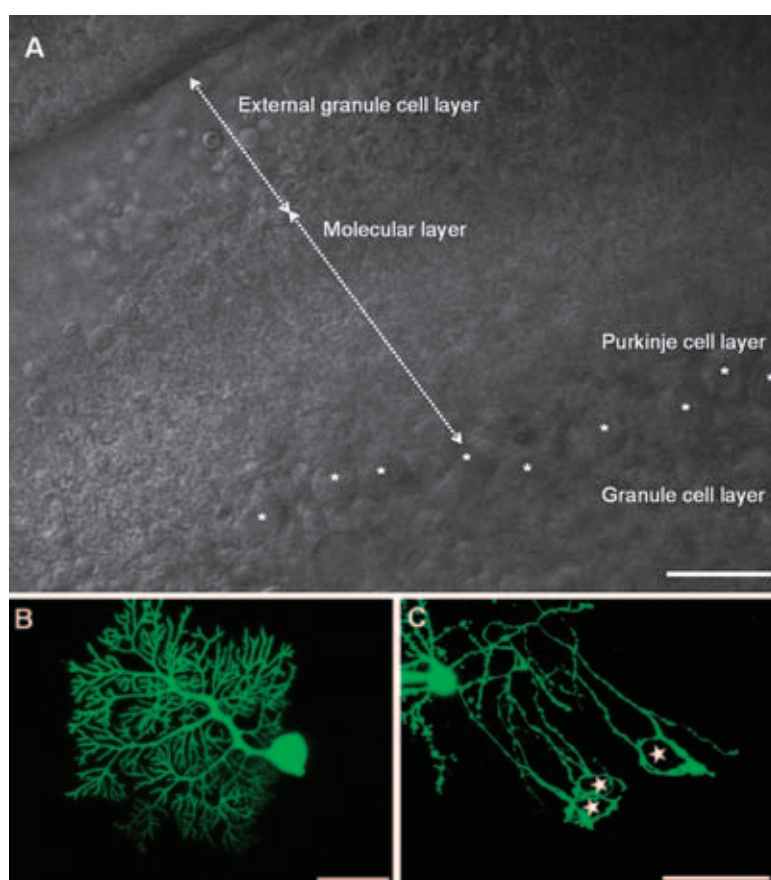


Fig. 1

神経細胞が約 20 nm の空間を隔てた次の標的細胞に対して情報伝達をおこなうことをシナプス伝達と呼び、その情報伝達はアミノ酸などの化学物質が担っている。とくに中枢神経系での情報伝達様式は、グルタミン酸をおもな情報伝達物質とする興奮性伝達と γ -アミノ酪酸 (GABA) を主要な情報伝達物質とする抑制性伝達に分けることができる。抑制性シナプスの活動レベルは脳神経機構に著しい影響を及ぼすことに疑いの余地は無いが、興奮性シナプス研究に比べるとシナプス修飾機構などの分子基盤の研究は遅れているのが現状である。著者らは小脳の GABA 作動性シナプスに着目して、その修飾機構や生理的役割について研究を行っている。われわれの扱う小脳皮質は他の中枢神経系に比べて、基本的な神経回路や神経細胞の解剖学的特徴の知見に比較的富んでいる。また、小脳は運動に関連した計画、遂行や知覚統合などに関わるのみならず、最近の研究からは注意や言語処理などの認知機能にも重要な役割を持つことが示唆されている。本稿では小脳皮質からの唯一の出力細胞であるプルキンエ細胞 (Purkinje cell) とその細胞の活動を強く抑制していると考えられる籠細胞 (basket cell) の形態と、2つの細胞間のシナプス伝達に関わるシナプス前終末での光学的 Ca^{2+} 測定のを示す。

連絡先：齋藤文仁 〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学薬理学

E-mail: f-saitow@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

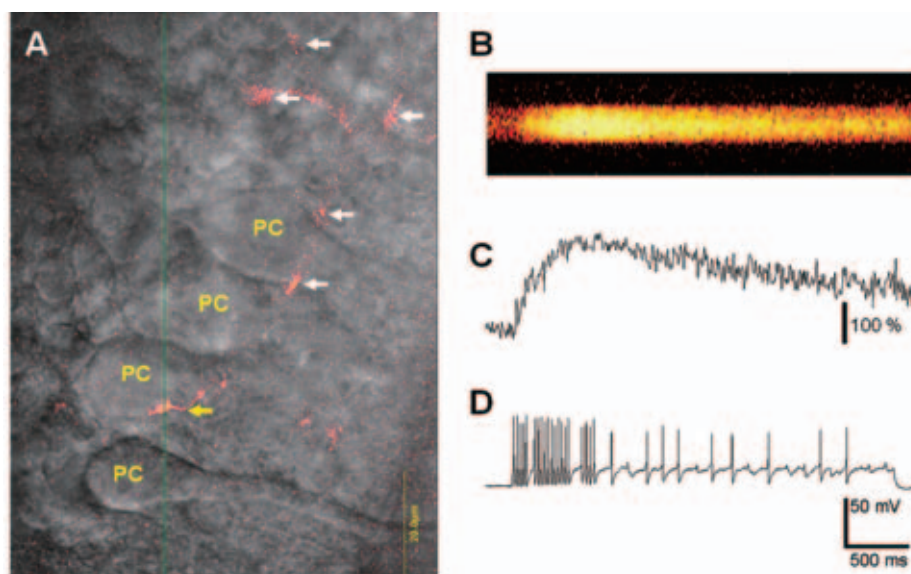


Fig. 2

Fig. 1 (A) 生後10日齢のラット小脳を矢状断面に厚さ250 μm でスライスした小脳皮質を微分干渉コントラスト法により見た画像。幼若動物の小脳皮質なので外顆粒細胞層 (External granule cell layer) が厚い。ここにある細胞はやがて分子層 (Molecular layer) を通過して顆粒細胞層 (Granule cell layer) へと移動してゆく。アスタリスク (*) はプルキンエ細胞の細胞体を示す。(B) プルキンエ細胞の形態 (生後15日齢のラット)。特徴的な樹状突起を分子層内に広げている。細胞は電気生理学的記録用のガラス電極より蛍光色素 Alexa Fluor 488 を細胞内に導入し、共焦点レーザー顕微鏡により10枚のスライス像 (厚さ: 約20 μm) を積算した。(C) 籠細胞の形態 (生後28日齢のマウス)。およそ70 μm の厚さの積算画像を示す。細胞体からガラス電極を通じて蛍光色素を導入した。籠細胞の神経軸索はプルキンエ細胞層に平行に走行し、側枝を形成しつつ複数のプルキンエ細胞の細胞体 (星印: ★) や軸索起始部を取り囲んでいる。この籠細胞で産生される神経伝達物質のGABAによりプルキンエ細胞の活動を強力に抑制すると考えられる。それぞれのスケールは50 μm 。

Fig. 2 籠細胞神経軸索における Ca^{2+} イメージング実験。(A) Ca^{2+} 感受性色素 (Oregon Green 488 BAPTA-1) を籠細胞の細胞体より拡散により導入して、神経軸索の走行をプルキンエ細胞 (PC) 層で観察した。透過微分干渉像と蛍光像の積算像を示す。この場合、籠細胞の細胞体はフレーム外にある。(B~D) 籠細胞の膜電位変化とシナプス終末の蛍光強度同時計測を行った。時間軸をそろえて表示してある。蛍光強度は共焦点レーザー顕微鏡装置を用いて掃引速度の速い (500 Hz) ラインスキャンにより測定した (Fig. 2B)。Fig. 2Aの薄緑色の線はスキャンした軌跡を示す。白い矢印で示すように籠細胞の神経終末部位や軸索瘤と呼ばれる Ca^{2+} 流入のホットスポットがプルキンエ細胞の細胞体と接して見える。黄色の矢印はスキャン軌道上にある籠細胞の神経終末部を示し、Fig. 2Bの蛍光像はこの部分のものである。デジタル化した蛍光強度変化 (Fig. 2C) を静止状態の蛍光強度に対する変化率で示す (100% = 2倍の変化)。 Ca^{2+} 流入を引き起こす活動電位の発生には100 pAの電流パルスを用いた (Fig. 2D)。

2. 臨床における FDG-PET 検査 (III)

陳旧性心筋梗塞における心筋 viability 診断

福嶋 善光 鳥羽 正浩 石原 圭一 汲田伸一郎

日本医科大学放射線医学教室

2. Clinical Application of FDG-PET (III)

Diagnosis of Myocardial Viability for Old Myocardial Infarction

Yoshimitsu Fukushima, Masahiro Toba, Keiichi Ishihara and Shin-ichiro Kumita

Department of Radiology, Nippon Medical School

陳旧性心筋梗塞 (図 1, 2, 3, 4)

77 歳, 男性. 7 年前に前壁中隔に心筋梗塞を発症. 同部の心筋 viability 診断を目的に FDG (2-deoxy-¹⁸F-fluoro-D-glucose)-PET (Positron Emission Tomography) 検査を施行した. FDG の心筋への集積は個人差があり, 安定した心筋集積を得るためには FDG 投与前に薬剤負荷を必要とする. 当院ではブドウ糖負荷法 (経口) を用いているが, 糖尿病や耐糖能異常症例ではブドウ糖負荷のみでは心筋集積が得られないため, インスリン投与で対応している. ブドウ糖負荷 1 時間後に FDG (2.96 MBq/kg) を静注し, さらに 50 分後に撮像する. 心筋 FDG-PET 検査の保険適応は「虚血性心疾患による心不全患者で, 心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされる患者に使用する. ただし通常の心筋シンチグラフィで判定困難な場合に限るとする」とされている. FDG-PET は MIBI+BMIPP 法とともに心筋 viability 評価に用いられ, 心筋梗塞域の局所 FDG 集積を正常領域と比較し, その相対的集積値が 50%~60% 以上の場合 viability ありと診断される. また, 心筋血流 SPECT で集積低下を認める領域においても, 心筋血流/糖代謝ミスマッチがみられる場合には viability ありとされる.

本症例では ^{99m}Tc-MIBI を用いた心筋血流 SPECT にて前壁から心尖部に高度の集積低下を認め, この部位における心筋 viability 診断が困難であった (図 1). 心筋 FDG-PET 検査では心尖部のみ高度集積低下がみられ, 前壁においては血流/代謝ミスマッチがあることから viability ありと診断された (図 2). また, 当院では同時に冠動脈 CT angiography (CTA) も施行しており, 本症例では, 左前下行枝起始部にステントが留置されているものの, その末梢にびまん性の狭窄がみられた (図 3). Heart Fusion™ (Emory University) を用いた PET/CTA 融合画像では, 狭窄病変の支配領域に一致した高度集積低下がみられた (図 4).

陳旧性心筋梗塞 (図 5, 6, 7, 8)

67 歳, 女性. 大動脈弁狭窄症術後に心筋逸脱酵素の上昇と心臓超音波検査にて後壁に壁運動異常がみられ心筋梗塞と診断. Viability 診断目的に心筋 PET 検査を施行した. ^{99m}Tc-MIBI を用いた心筋 SPECT 検査では後壁に高度集積低下ないし集積欠損を認めた (図 5). 心筋 PET 検査では中等度集積低下にとどまり viability ありと診断された (図 6). Heart Fusion™ を用いた PET/CTA 融合画像にて, 糖代謝低下領域は右冠動脈支配領域と一致するものの, 狭窄病変はなく冠攣縮の関与も考えられた (図 7, 8). 早期に再灌流が得られたため viability が保たれたものと判断された. Viability 診断における gold standard のひとつである心筋 FDG-PET と優れた空間分解能を有する冠動脈 CTA の融合画像を作成することで, 冠動脈支配領域ごとの viability 評価, プラークの性状など冠血管内の情報と梗塞部代謝情報の統合が得られることから, 臨床上, きわめて有用な検査法であると考えられる.

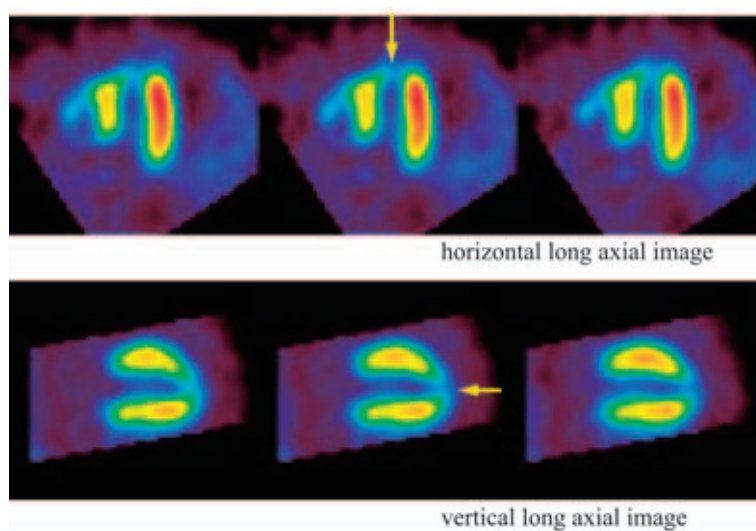


図 1

心筋血流 SPECT 像。前壁から心尖部に高度の集積低下を認め、この部位における心筋 viability 診断が困難である。

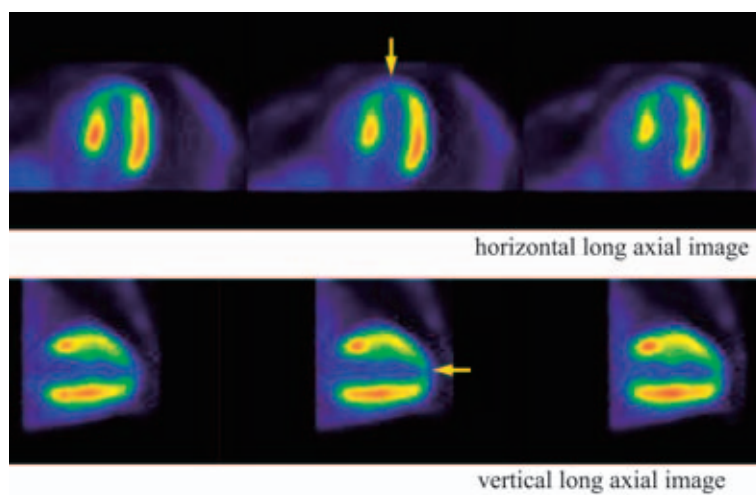


図 2

心筋 FDG-PET 像。心尖部のみ高度集積低下がみられ、前壁においては血流/代謝ミスマッチを認め viability ありと診断される。

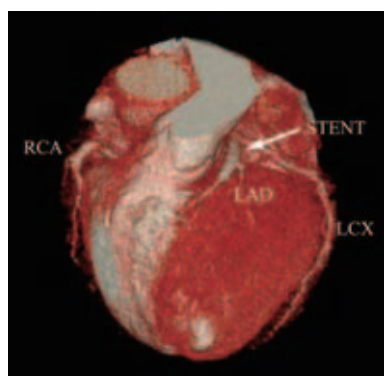


図 3

冠動脈 CTA. 左前下降枝起始部ステントが留置されているものの、その末梢にびまん性の狭窄がみられる。

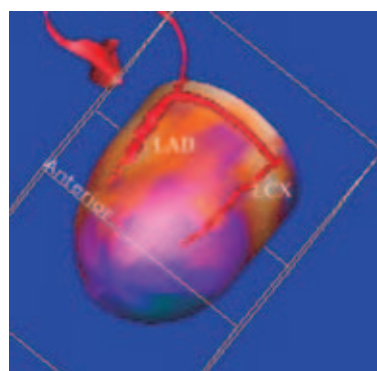


図 4

Heart Fusion™ を用いた PET/CTA 融合画像。左前下降枝における狭窄病変の支配領域に一致した心尖部の高度集積低下がみられる。

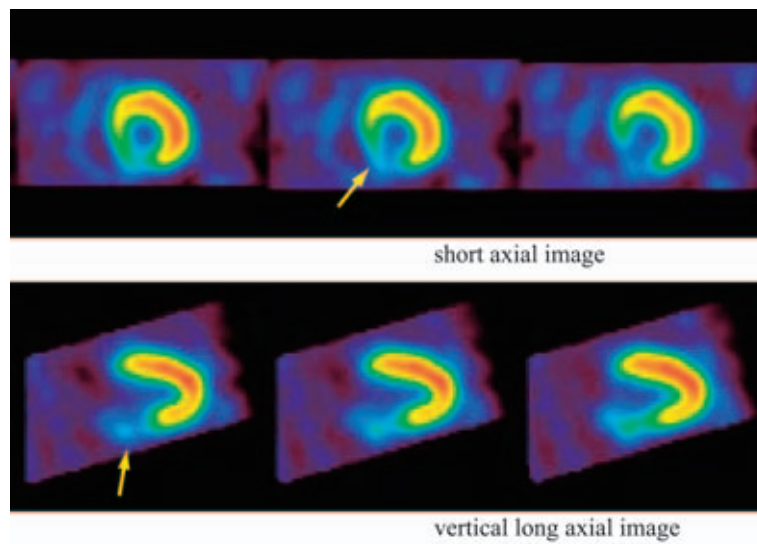


図 5

心筋血流 SPECT 像. 後壁に高度集積低下ないし集積欠損を認める.

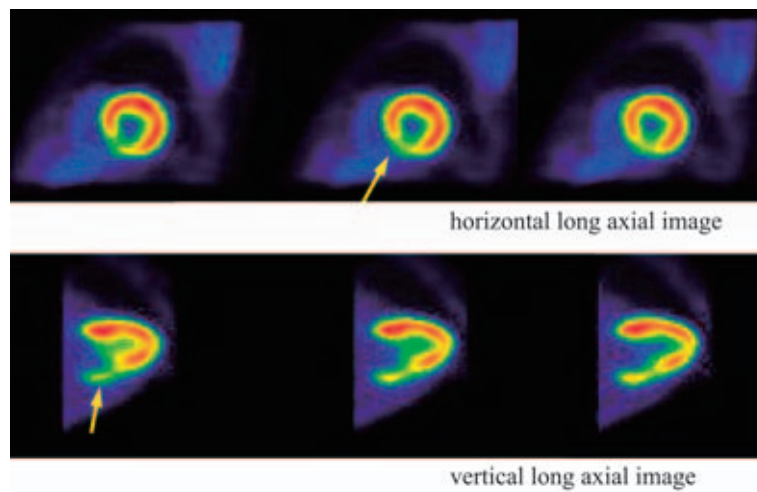


図 6

心筋 FDG-PET 像. 後壁は中等度集積低下にとどまり viability ありと診断される.

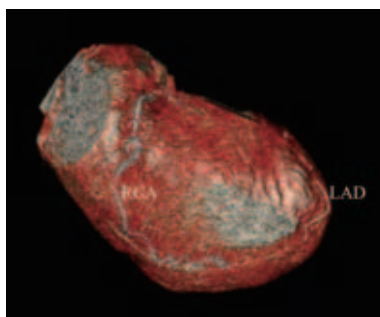


図 7

冠動脈 CTA. 右冠動脈には狭窄病変を認めない.

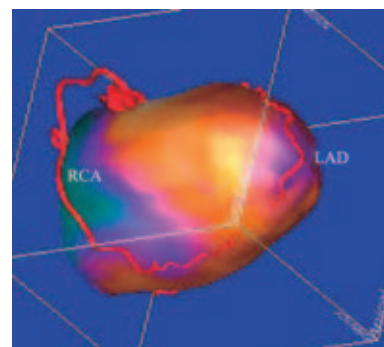


図 8

Heart Fusion™ を用いた PET/CTA 融合画像. 糖代謝低下領域は右冠動脈支配領域と一致するものの, 狭窄病変はなく冠攣縮の関与が考えられる.



杉崎 祐一 教授

略 歴

- | | | | |
|-------------|--|-------------|---------------------------|
| 1968 年 3 月 | 日本医科大学医学部卒業 | 1987 年 10 月 | 日本医科大学助教授・第一病理学教室
復帰 |
| 1968 年 4 月 | 日本医科大学大学院医学研究科入学
病理系第一病理学専攻 | 1993 年 4 月 | 日本医科大学付属病院病理部部长 |
| 1968 年 5 月 | 第 45 回医師国家試験合格 | 1996 年 10 月 | 日本医科大学教授・病理学第一教室兼務 |
| 1970 年 12 月 | 死体解剖資格認定 | 2000 年 10 月 | 中央電子顕微鏡研究施設施設長兼任 |
| 1973 年 7 月 | 日本医科大学大学院医学研究科修了・
医学博士
日本医科大学助手（第一病理学） | 2001 年 4 月 | 日本医科大学病理学第一教室
主任教授代行兼任 |
| 1975 年 2 月 | 病理認定医 | 2002 年 4 月 | 日本医科大学病理学第二教室主任教授
代行兼任 |
| 1975 年 10 月 | 日本医科大学講師
臨床病理学教室出向 | 2003 年 5 月 | |
| 1976 年 1 月 | 日本医科大学中央検査室兼務 | 2007 年 3 月 | 日本医科大学定年退職 |
| 1984 年 7 月 | Freiburg 大学留学（Arnold Vogt 教授） | | |
| 1986 年 9 月 | | | |

所属学会

日本病理学会	日本臨床細胞学会
日本腎臓学会	オートプシー・イメージング学会
日本リンパ網内系学会	日本肺癌学会
血液病理研究会	日本脈管学会
日本臨床血液学会	日本結合組織学会
日本臨床分子形態学会（旧臨床電子顕微鏡学会）	日本外科学会

役 職

日本病理学会評議員	東京腎生検カンファランス世話人・並びに 2006 年度
日本腎臓学会学術・法人評議員	会長
オートプシー・イメージング学会理事	ネフローゼ研究会世話人
「腎臓」編集委員	第一回腎病理夏の学校（信州）校長
腎病理研究会代表世話人	第二回腎病理夏の学校（札幌）校長
東京リンパ腫研究会代表世話人	

記念講演会要旨

病理医としての三十九年史
「外科病理学」への思いと腎病理への夢

杉崎 祐一

日本医科大学付属病院病理部・病理学第一・中央電子顕微鏡研究施設

はじめに

大学を卒業した昭和43年に、腎臓病理の勉強をしようと矢島権八先生の門をたたいてから39年経つが、ドイツのフライブルク大学における2年余りの留学期間を除き、37年間は千駄木の地で病理診断と研究に携わってきた。卒業以来ライフワークとしての腎臓病理に対するスタンスは変わることがないが、臨床病理学教室への出向期間を含め、27年間は病院の職員として、そして最後の14年間は病院病理の責任者として、臨床医と共に患者の診療に役立つ外科病理の体系化を考えてきた。

I. 外科病理学への思い—治療に活かされる病理診断へ—

病理学の根幹は総論に在るといわれるように、形態学を方法論の中心に据えながら、普遍的な理論により病変を読み解き明かしていくことが病理診断学の本筋である。臨床においても広い視野から病気を見ることのできる病理医は貴重であるが、近年は、臓器を中心とした細分化・専門化に伴い、臨床に呼応できる専門領域のより深い知識を兼ね備えることも求められている。演者が病理部長に就いた当時（1993年）、本学には腎、呼吸器、消化器、脳神経系、軟部組織など、それぞれを専門領域とする病理医が揃っていたが、血液を専門とする臨床がありながら、血液病理を専門とする病理医が付属病院にはいなかった。リンパ腫の治療方針決定のためには、組織形態学を基盤とした病理診断が不可欠であるが、病理部の診断がどの程度活用されているか把握していなかった。病理診断に対する問い合わせなど皆無であったように記憶している。部長就任後1年ほど経った1994年、研修医が特殊染色標本を借りて来たことから、血液内科の症例は、東京大学医科学研究所・病理研究部門の森茂郎教授にconsultationを依頼していることを知り、専門家の意見を聞きに同道することにした。それを機に、病理が主体的にconsultをお願いすることにし、演者の東大医科研通いが始まった。以来、演者の記録によると、1994年11月から1998年12月まで、森先生のコメントが記載された資料が残されている。この間、森研究室で開かれていたリンパ腫勉強会に参加することになったが、森先生の協力で1998年4月から隔月、2000年4月からは毎月付属病院でもリンパ腫の勉強会が開かれるようになった。この3月には86回目を迎える。

悪性リンパ腫の診断には、HE染色による形態像の他に、腫瘍であるか否かの診断、治療戦略の選択等、腫瘍の性格を知るためのマーカー、染色体の異常、症例によって分子生物学的検索を必要とする。従来「診断に適した形態を保持するため、検体は可及的に速やかに、然るべき固定液で固定するよう」と指導してきた方法ではこれらの必要な情報を得られない。マーカー検索に必要なflow cytometry (FCM)、遺伝子検索、さらに将来開発されるかもしれない新しい解析法に対応するために、未固定の「生」検体が欠かせない。腫瘍の採取を担当する外科医、届けられた検体をチェックし検体を振り分ける病理医、さらに振り分けられた生検体を処理する内科医が協力する体制を立ち上げた。予定の時間通りにことが進まないのは日常茶飯事、内科医のストレスが溜まった時期もあったが、外部委託の検査については、病理部が検体の処理をすることで内科医の負担を減らし、内科医には、自分たちが治療を担当することになる患者さんの検体であることを再認識してもらうことで、現在もこのシステムを保持している。比較的早期からこのシステムに適応してくれた頭頸部外科の医師たちに続いて、最近では、他の外科系の医師たちも馴染んでくれたようで、ホルマリン固定液に丸ごと漬けられた検体が出され、診断に難渋、「できることならば再手術による再検査が必要」と患者の負担が増す例も減少してきている。リンパ腫の診断に取り組んで約10年余が経った。この間の付属病院における悪性リンパ腫の動向を見てみると、1994年から1999年までの6年間に比して2000年から2005年までの6年間では、検体が1.5倍に増加している。悪性リンパ腫の患者数が高齢

化社会に伴って増加していることもあろうが、臨床と病理による診療体制の強化が作用している面もあるかに見える。

血液内科医・病理医との交流を通して多くを学ぶことになった。内科医の独壇場と思っていたFCMが、極めて病理医向きの情報であること、リンパ腫の病理診断に極めて有効な武器であることに気づかされ、解析の結果を、病理にも直接提供して貰うことにした。このシステムを利用すると、治療に役立つ病理診断を、最短3日で報告することができる。

此処まで確立できたシステムであるが、HE染色標本とFCMの解析結果のみでは、最終診断に至らない症例、あるいは、時にpitfallに落ちることもある。近年の分子標的治療の流れの中で、B細胞リンパ腫の場合は、腫瘍細胞が表出しているCD20を対象とした分子標的治療と化学療法を併用するのが標準的治療になっているが、“生”検体が手に入らないこともまれではない。この時に力を発揮するのが免疫組織化学法である。種々の組織反応を含む変化を捉えることでより確かな情報量を得ることができるからでもある。しかし、固定による抗原性の低下を避けられない。このため、固定によって失われた抗原性を賦活するための工夫が試みられている。それぞれの抗原に対して最適な賦活法が試みられているが、日常的に多数の免疫染色をこなさなければならない病理部としては、共用性の高い賦活法で対応したい。並松茂樹技師らと試行錯誤を繰り返していた。目的とした分野では良い結果を出さなかった試薬が思わぬ領域で活きることは、時として起こるものである。今回の方法の開発にはこれにやや似た面があるが、いずれにしても、電気ポットで一度に多くの検体を処理でき、今まで試みた抗体のうち数種のものを除き賦活できた。citraconic anhydride (CCA)である。この賦活法は、光学顕微鏡標本の固定に使用されるホルマリンだけでなく、電子顕微鏡の資料の固定に使用されるグルタルアルデヒド (aldehyde 基を持ち、数時間の固定でも免疫抗体法は無理とされる) で処理された資料でも、固定時間が3日までであれば免疫染色が可能であることを見出した。さらに、免疫染色がうまく行かず、諦めることの多かった解剖例等を念頭に、4週間、3カ月、6カ月、12カ月の長時間ホルマリン固定についても検討した。12カ月間固定で核の抗原性にやや減弱を認めたが、予想を超える効果であった。グルタルの3日固定に関しては解剖の大先生より、ホルマリンの長期間固定についてもその道の大家から“ナンセンス”の類の反応を受けたが、日常の診断業務の中から貴重な情報を得るために、ナンセンスと言われようとも、創意工夫・努力は欠かせない。

II. 腎病理への夢—3次元解析から腎病変を学ぶ—

昨年亡くなられた馬杉洋三名誉教授が4号館の地下で腎生検の診断を始めて以来、病理には4,800余症例がfileされている。演者が山中宣昭名誉教授の下で腎生検の診断に関わってから15年、2,800余症例を数える。腎臓の予後を決定する因子の一つに糸球体病変の広がりがある。腎臓内に占める傷害糸球体の広がり (diffuse vs focal) と糸球体内の病変の広がり (global vs segmental) である。5年前、山中教授が退職講演“糖尿病性腎病変とmicroangiopathy”の中で糸球体病変と糸球体構造の特異性-無吻合分葉について述べているが、それは、連続切片から一枚一枚画像を作成して作り上げた超大作3次元像の解析結果である。演者も糸球体基底膜の発生を最初の研究テーマとして以来、病変の特異性を糸球体構造の観点から見てきた。その一つとして、糸球体係蹄の囊胞様変化と増殖を形態的特長とするラット糸球体腎炎を対象として、構造の変化を連続切片の手法で観察した。当初 focal segmental な広がりを示す病変と認知されていた病変は、diffuse segmental な広がり示す腎炎モデルであることを確認した。どんなに優れた技術を持ってしても、薄切された切片には歪みがあり、連続性の確認に多大な困難が伴うこと、標本作製の労力が大変なことを考えると、多数の糸球体をこの方法で観察することには限界があるように思えた。共焦点レーザー顕微鏡を使えば、実際にパラフィンの連続切片を作製することなしに、連続切片像の観察ができると考え、ショールーム通いが始まった。この方法の利点は“切片間に不連続性が生じない”ことである。ただし、通常の染色では鮮明な像を捉えることができない。蛍光色素を標識した糸球体基底膜に対する抗体を投与することにより、糸球体基底膜を描出、糸球体の血管構築を観察した。3次元像として再構築してみるとかなりのところまで構造がわかってきた。しかし、情報として認識できる蛍光の減衰の問題を解決できず足踏み状態が続いた。ある日、アメリカ腎臓学会で発表された、multiphotonによる糸球体像を見せられてがく然とした。今まで工夫に工夫を重ねながら取れなかった画像が見事に掲載されている。旧第二病理学教室の主任代行をしていた時、これからの機器としてmultiphoton顕微鏡導入を試みた。そして、今や稼動している。共焦点レーザー顕微鏡で果たせなかった残りの探求を一研究生としてできたら…夢である。

そして、今 virtual 顕微鏡が魅力的である。解剖・病理における組織学実習、遠隔診断等への導入が計られてい

るが、機械は使う人によって多彩な情報を提供してくれる。昔作製して貰った連続切片の活用が見えてくる。昔一枚一枚写真を撮り、多くの時間を費やして連続性をチェックしてきたことを、コンピュータ上で容易にチェックできる。夢は広がる。

おわりに

退職記念式は、教職員にとっては卒業式ともいえる。ケンブリッジ大学や、アメリカの大学では、学位授与式(卒業式)を commencement と称するのだそうである。commencement には、同義語として、beginning とある。

日常の業務をこなすのに汲々としながらも、同じ苦勞の繰り返しを、後に残るものがなくて済むようにとの思いでシステムを構築することに意を注いできた。その分、後輩に伝えるべきことを伝え切れてないことがあるように思う。これから始まる人生の2学期、少しは余裕を持って仲間として学ぶことができたと思う。

主たる研究業績

I. 原 著

(欧文原著)

- | | | | | |
|--|--|------|-------|-----------|
| 1. AB (typeV) and basement membrane (typeIV) collagen in the bovine lung parenchyma: Electron microscopic localization by the peroxidase labeled antibody method | Biomedical Res | 1981 | 2 | 20—29 |
| 2. Immunofluorescent visualization of type collagen in the glomerular capillary basement membrane after digestion with microbacterial protease | Biomedical Res | 1984 | 5 | 387—392 |
| 3. Experimental mesangioproliferative glomerulonephritis in rats induced by intravenous administration of anti-thymocyte serum | Acta pathol jpn | 1986 | 360 | 1191—1203 |
| 4. Histone have high affinity for glomerular basement membrane-relevance for immune complex formation in lupus nephritis | J Exp Med | 1989 | 169 | 1879—1894 |
| 5. Makromolekulare Grundlagen der Filtration und der Immunkomplex-Pathogenese in Glomerulus | Verh Dtsch Ges Path | 1989 | 73 | 13—23 |
| 6. The role of cationic proteins in the pathogenesis of immune complex glomerulonephritis | Nephrol Dial Transplant suppl | 1990 | 1 | 6—9 |
| 7. New morphological changes induced by FK506 in a short period in rat kidney and the effect of SOD and OKY-046 on them-the relationship of FK506 nephrotoxicity to lipid peroxidation and change in production of thromboxan A2 in the kidney | Transplantation proceeding | 1991 | 5 | 564—567 |
| 8. FK506 induced juxtaglomerular apparatus hyperplasia and tubular damage in rat kidney-morphological and biochemical analysis depending on the duration of FK506 administration | Transplantation proceeding | 1992 | 24 | 1396—1398 |
| 9. Calcification in human osteoblasts culture in medium conditioned by the prostatic cancer cell line PC-3 and prostatic acid phosphatase | Urol Int | 1992 | 48 | 25—30 |
| 10. Glomerular immune deposits in murine lupus models may contain histones | Clin exp Immunol | 1992 | 90 | 453—458 |
| 11. Endothelial regeneration during the repair process following Habu-snake venom induced glomerular injury | Virchows Arch | 1995 | 427 | 195—204 |
| 12. Apoptosis in progressive crescentic glomerulonephritis | Lab Invest | 1996 | 74 | 941—951 |
| 13. Glomerular capillary regeneration and endothelial cell apoptosis in both reversible and progressive models of glomerulonephritis/Progression of chronic renal diseases (ed Koide H, Ichikawa I.) | Contrib-nephrol ed Berlyne G and Giovannetti S | 1996 | 118 | 29—40 |
| 14. Infantile acute monocytic leukemia with tumor formation expressing adhesion molecules | Leuk Lymph | 1996 | 23 | 173—179 |
| 15. Rare glomerular capillary regeneration and subsequent capillary regeneration with endothelial cell apoptosis in progressive glomerulonephritis | Am J Pathol | 1997 | | 1231—1239 |
| 16. Apoptosis in glomerular endothelial cells during the development of glomerulosclerosis in the remnant-kidney model | Exp Nephrol | 1998 | 6 | 328—336 |
| 17. Recovery of damaged glomerular capillary network with endothelial cell apoptosis in experimental proliferative glomerulonephritis | Nephron | 1998 | 79 | 206—214 |
| 18. Genotype configuration in a case of primary gastric lymphoma with T-cell phenotype | Cancer Genet Cytogenet | 1998 | 101 | 103—108 |
| 19. Lymphoblastic lymphoma of natural killer cell origin, presenting as pancreatic tumour | Histopathology | 1998 | 32 | 508—511 |
| 20. An evaluative system for the response of antibacterial therapy: Based on the morphological change of <i>Helicobacter pylori</i> and mucosal inflammation | Pathol Int | 1999 | 49 | 332—337 |
| 21. Complement-mediated killing of mesangial cells in experimental glomerulonephritis: Cell death by a combination of apoptosis and necrosis | Nephron | 2000 | 86(2) | 152—160 |

22. Vascular endothelial growth factor enhances glomerular capillary repair and accelerates resolution of experimentally-induced glomerulonephritis Am J Pathol 2001 159 599—608
23. Detection of Epstein-Barr virus DNA and expression of CD30 antigen in primary anaplastic diffuse large B-cell lymphoma of the brain Brain Tumor Pathol 2001 18 161—165
24. Peritubular Capillary Regression during the progression of experimental obstructive nephropathy J Am Soc Nephrol 2002 13(7) 1795—1805
25. Immunohistochemical biochemical and immunoelectron microscopic analysis of antigenic proteins on neuroendocrine cell tumors using monoclonal antibody HISL-19 J Nippon Med Sch 2002 365—372
26. Expression and accumulation of lumican protein in uterine cervical cancer cells at the periphery of cancer nests Int J Oncol 2002 943—948
27. Immunohistochemical study of CYP2E1 in hepatocellular carcinoma carcinogenesis J Nippon Med Sch 2002 243—251
28. Expression of lumican in human colorectal cancer cells Pathol Int 2002 519—526
29. Differential distribution of fibroblast growth factor (FGF)-7 and (FGF)-10 in L-arginine-induced acute pancreatitis Exp Mol Pathol 2002 181—190
30. Immunohistochemical localization of endothelial cell markers in solitary fibrous tumor Pathol Int 2002 769—776
31. Expression of lumican in thickened intima and smooth muscle cells in human coronary atherosclerosis Exp Mol Pathol 2002 142—149
32. Identification of an electron densification of the glomerular basement membrane in renal biopsy specimen Med Electron Micro 2003 106—111
33. CD30+ TIA-1+ ALK+ anaplastic large cell lymphoma: Studies of three Cases by Flow Cytometry Analysis immunohistochemistry and electron Microscop Acta histochem et cytochem 2003 21—30
34. Transient and ectopic expression of lumican by acinar cells in L-arginine-induced acute pancreatitis Exp Mol Pathol 2003 33—39
35. Expression of keratinocyte growth factor receptor (KGFR/FGFR 2 IIIb) in vascular smooth muscle cells Pathol Int 2003 127—132
36. Basic FGF and Ki-67 proteins useful for immunohistological diagnostic evaluations in malignant solitary fibrous tumor Pathol Int 2003 284—290
37. Different influences of hyperglycemic duration on phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2 in rat heart Exp Mol Pathol 2003 23—32
38. Immunohistochemical localization of endothelial cell markers in solitary fibrous tumor Pathol Int 2003 769—776
39. Pre-treatment mitotic index versus computer-quantitated Ki-67 nuclear antigen labeling index as predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in uterine cervical carcinoma J Nippon Med Sch 2003 219—226
40. Intratumoral induction of thymidylate synthase mRNA by 5-FU in colorectal cancer patients: association with survival ONCOLOGY REPORTS 2003 10 1425—1429
41. Basic FGF and Ki-67 proteins useful for immunohistological diagnostic evaluations in malignant solitary fibrous tumor Pathology International 2003 284—290
42. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension Hypertension Res 2004 5 9—11
43. Vascular endothelial growth factor 165 resolves glomerular inflammation and accelerates glomerular capillary repair in rat anti-GBM glomerulonephritis J Am Soc Nephrol 2004 15(10) 2655—2665
44. Drug-induced apoptosis by a matrix metalloproteinase inhibitor, SI-27 on human malignant glioma cell lines; in vitro study J Neuro-Oncol 2004 91—99
45. Effect of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin expression in human gastric mucosa Am J Gastroenterol 2004 2121—2127
46. Expression of keratinocyte growth factor receptor (KGFR/FGFR 2 IIIb) in human uterine cervical cancer Oncology Rep 2004 11 987—991
47. Lumican expression is associated with the formation of mesenchyme-like elements in salivary pleomorphic adenomas J Pathol 2004 203 953—960
48. CD5-positive diffuse large B cell lymphoma with an unusual phenotype: Cytoplasmic CD20 (+), surface CD20 (–) Leukemia and Lymphoma 2006 1415—1417

(和文原著)

1. 腎糸球体基底膜の発生学的研究—光顕および電顕による免疫形態学的ならびに組織化学的研究 (学位論文)	日本腎臓学会誌	1973	15(7)	779—811
2. 動脈硬化性大動脈解離の病理学的検討: Matrix metalloproteinase の関与を含めて	胸部外科	2000	53	194—201
3. 大動脈解離における ulcer-like projection の病理学的検討	ICU と CCU	2000	24	421—429
4. Coronary Intervention (PTCA/Stent) 後の剖検例に対する臨床病理学的検討	J Nippon Med Sch	2002	69(2)	172—179
5. Neurological CPC・96 亜急性に進行する対麻痺で発症し、約 1 ヶ月の経過で呼吸麻痺にて死亡した 1 例	脳神経	2002	54(6)	543—549
6. 多彩な組織像を示した子宮体部原発癌肉腫	日産婦東京会誌	2002	51	334—337
7. 頸縦隔型脂肪肉腫の 1 例	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	2002	74(9)	622—626
8. 高テストステロン血症を示した卵巣硬化性間質性腫瘍の 1 例	日本産科婦人科学会 東京地方部会会誌	2003	52(4)	485—488
9. 心臓弁膜と大動脈・冠動脈硬化性病変の関連性と相違点: 剖検例による病理学的比較検討	J Nippon Med Sch	2003	70(6)	496—508
10. 心筋梗塞巣内の凝固壊死心筋の残存について	J Nippon Med Sch	2003	70(6)	509—514
11. 卵巣原発カルチノイド症例の臨床病理学的検討	日産婦東京会誌	2004	53(4)	544—549

II. 著 書

1. Macromolecular basis of filtration and immune complex formation in the glomerulus (Structural basis for glomerular dysfunction)	西村書店	1991		3—10
2. A glomerular disease with a large amount of collagen deposition in the mesangium and the subendothelial space (collagenofibrotic glomerulonephritis)	西村書店	1992		69—81
3. [分担] Glomerular capillary regeneration and endothelial cell apoptosis in both reversible and progressive models of glomerulonephritis	In: Progression of Chronic Renal Diseases Contrib Nephrol (eds by Koide H and Ichikawa I)	1996		29—40
4. [分担] 糸球体の発生と基底膜 (腎糸球体基底膜・基礎と臨床の接点)	西村書店	1996		33—67
5. [分担] 糸球体メサンギウムの傷害と修復	現代病理学大系補遺 3 (飯島宗一他編)	1996		45—53
6. [分担] Henoch-Schönlein 紫斑病腎炎	現代病理学大系補遺 3 (飯島宗一他編)	2004		91—98
7. 腎生検病理診断法: 19. 糸球体基底膜病変	腎と透析			262—276

III. 学 会

(3 次元関連発表)

1. 共焦点レーザー顕微鏡による腎糸球体の三次元解析: Thy-1 腎炎を中心に	第 42 回日本腎臓学会 学術総会	1999	6
2. 共焦点レーザー顕微鏡による腎糸球体の三次元的解析: 単離糸球体, ブロック法による検討	第 43 回日本腎臓学会 学術総会	2000	5
3. 共焦点レーザー顕微鏡による病態の三次元解析: 実験腎炎 (Thy 1 腎炎) に見る糸球体構造の特異性	第 68 回日本医科大学 医学会総会	2000	9
4. 糸球体病変における無吻合分葉の意義—連続切片及び共焦点レーザー顕微鏡による三次元的解析—	第 44 回日本腎臓学会 学術会議	2001	5



田中 宣威 教授

略 歴

- | | | | |
|------------|------------------------------|-------------|--------------------------|
| 1967 年 3 月 | 日本医科大学卒業 | 1988 年 7 月 | 学校法人日本医科大学国際交流
委員 |
| 1968 年 3 月 | 日本医科大学付属病院にて
医学実地修練終了 | 1994 年 1 月 | 日本医科大学付属病院
病棟医長 |
| 1968 年 4 月 | 日本医科大学大学院医学研究科
第一外科学専攻 | 1996 年 2 月 | 日本医科大学付属病院
内視鏡センター副室長 |
| 1968 年 5 月 | 第 44 回医師国家試験合格 | 1998 年 4 月 | 日本医科大学千葉北総病院
外科部長 |
| 1968 年 9 月 | 国立がんセンター研究所
生化学部に国内研修 | 1999 年 7 月 | 日本医科大学教授 |
| 1972 年 3 月 | 日本医科大学大学院医学研究科
修了 医学博士号取得 | 2002 年 4 月 | 日本医科大学千葉北総病院院長 |
| 1973 年 7 月 | 日本医科大学医員助手
(第 1 外科) | 2003 年 12 月 | 学校法人日本医科大学理事 |
| 1982 年 4 月 | 日本医科大学講師
(第 1 外科) | 2004 年 4 月 | 中国哈爾濱医科大学
客員教授 |
| 1985 年 4 月 | 日本医科大学助教授
(第 1 外科) | 2007 年 3 月 | 日本医科大学定年退職 |

資 格

日本外科学会認定医・指導医
日本消化器外科学会認定医・指導医
日本消化器病学会専門医・指導医

日本大腸肛門病学会専門医・指導医
日本消化器内視鏡学会認定医・指導医

所属学会

日本外科学会
日本消化器病学会
日本大腸肛門病学会（評議員）
日本癌治療学会
日本胃癌学会

日本消化器外科学会
日本臨床外科学会
日本癌学会
日本腹部救急医学会（評議員）
日本医科大学医学会

記念講演会要旨

大腸癌治療の現況と展望

田中 宣威

日本医科大学外科学（消化器，一般，乳腺，移植部門）

私は第1外科に入局以来38年間にわたり，代田教授，恩田教授のもとで大腸癌の外科的治療と研究に携わってきた。大腸癌の外科的治療に携わったきっかけの一つは，入局してすぐに国立がんセンターに国内研修したことにある。当時日本における癌の死亡率が最も高かった胃癌の研究をしながら，日本でも将来大腸癌が増加するであろうと予測されはじめた時期である。以来大腸癌の治療を手がけてきたが，わが国における大腸癌は増加の一途をたどり，癌の死亡率は肺癌，胃癌について高い疾患であり，外科臨床上重要な疾患の一つとなっている。近年の大腸癌治療は拡大根治手術から内視鏡治療，機能温存手術，化学療法も含めた集学的治療が行われるようになってきた。

この間私が経験した大腸癌手術症例は1,700例を超え，このうち結腸癌は1,060例，直腸癌は730例である。これら症例をもとに大腸癌に対する外科的治療の現状と将来について述べる。また大腸癌のうちでも予後が極めて不良である内分泌細胞癌の研究成果について述べてみたい。

結腸癌に対する外科的治療

結腸癌は解剖学的な特性からみて，癌腫の切除とリンパ節の郭清が系統的にかつ en bloc に行うことができる。かなりの進行癌でも遠隔転移を有していない症例では根治的に切除することが可能である。したがって手術成績とされる予後も良好である。一般的には早期癌は内視鏡的切除が行われることが多く，進行癌については外科的に開腹し根治手術が行われるが，最近では腹腔鏡下の結腸切除が根治性を保って行われるようになってきた。教室における結腸癌の発生部位は盲腸113例，上行結腸233例，横行結腸152例，下行結腸117例，S状結腸445例である。手術成績はstage別にみるとstage 0：98%，stage I：85%，stage II：82%，stage IIIa：75%，stage IIIb：63%，stage IV：26%であった。

直腸癌に対する外科的治療

進行直腸癌に対する肛門機能温存手術と自律神経温存手術

直腸癌は結腸癌にくらべて予後不良である。その理由として解剖学的に複雑であること，リンパ節の転移方向が直腸下部であるほど複雑であることなどから進行癌では局所再発が多いことによる。そこで癌に対する根治性を求めてリンパ節の拡大郭清を含めた拡大根治手術が行われてきた。しかし直腸癌の進展様式，リンパ節転移様式等が明らかにされるとともに，根治性を損なわずにQOLを保つ術式として括約筋温存術式（肛門温存手術）が行われるようになった。その端緒となったのが低位前方切除術である。本術式は吻合器械の開発により急速に普及した。同時にリンパ節郭清による排尿機能・性機能障害発生によるQOLの低下が問題となった。その原因が骨盤内自律神経の損傷に起因することが古くから知られていたことである。直腸癌に対する自律神経温存手術は1978年の小松原の報告がはじめとされている。現在では自律神経温存手術が標準術式となりつつあり，それにより排尿機能障害は3%余りで性機能障害も10～20%に抑えられるようになった。

側方リンパ節郭清

直腸癌の局所再発の一因としてリンパ節転移があげられる。そこで局所再発防止のため骨盤内のリンパ節郭清が行われる。骨盤内リンパ節は総腸骨リンパ節，内腸骨リンパ節，閉鎖リンパ節などでこれらは側方リンパ節とされている。この側方リンパ節郭清の意義については議論のあるところで，郭清による遠隔成績に有意な差はないとするものと局所再発の減少と予後の向上がみられるとするものに分かれる。下部進行直腸癌では10～20%の側方リンパ節転移がみられるため，本邦では下部直腸癌に対して側方リンパ節郭清を行っているが，欧米では側方郭清はほとんど行われておらず，Healdが提唱したTME（Total Mesorectal Excision）が標準術式となっている。教室

における直腸癌の側方リンパ節の転移率は上部直腸癌で3.7%，下部直腸癌では21.1%であり，側方リンパ節郭清によりその予後も有意に上昇した。

直腸癌に対する新しい術式

直腸癌における肛門側壁内浸潤については，腫瘍下縁から4 cm以上あるとされていたが，現在では分化型癌であれば2 cmに止まるとされ，下部直腸癌でも括約筋温存手術が行われても根治性が保たれることが示され，技術的に可能であれば肛門管と結腸を吻合することが行われてきた。最近では内括約筋のみを切除して肛門を温存するintersphincteric resection (ISR) (内括約筋切除法) が一部施設で行われるようになってきた。本法はいまだQOL，根治性について一定の見解は得られていないが，今後術式の妥当性について検討が行われていくものと考えられる。

大腸神経内分泌細胞癌

ヌードマウス可移植性神経内分泌細胞癌の確立

大腸における神経内分泌細胞癌は比較的まれであるが，悪性度が高く，予後不良の疾患である。教室の瀬谷知子・金沢義一らが直腸神経内分泌細胞癌患者の転移リンパ節からヌードマウス可移植性腫瘍を確立した。この腫瘍について組織学的・免疫組織学的に検索した結果，原発巣と同様にchromogranin, NSE, S-100 prot, somatostatin等が陽性であった。また電顕的にも神経内分泌顆粒が認められ可移植性腫瘍が神経内分泌細胞癌の性質を有することが証明された。(Digestion 1999; 60: 117—124)

直腸神経内分泌細胞癌培養細胞株の樹立と生物学的特性の研究

神経内分泌細胞癌の培養系の樹立は技術的に困難であることから，これまで報告は極めて少なかったが，教室の山田岳史はヌードマウス可移植性の神経内分泌細胞癌から培養系樹立に成功した(N-TAK 1)。本細胞は原発巣・ヌードマウス可移植性腫瘍と同様の生物学的特性をもち，chromogranin, NSE, S-100 prot, somatostatin等が陽性であった。また大腸癌の増殖に関与しているとされるgastrin刺激により増殖能が上昇した。この培養細胞系の樹立により神経内分泌細胞癌の生物学的特性を研究する上で有用であることが示された。(J. Exp. Clin. Cancer Res. 2001; 20: 561—567)

高橋由至は，50歳・男性直腸神経内分泌細胞癌患者の原発巣および肝転移巣より2つのcell line (NECS-P & NECS-L) を確立した。この原発巣と肝転移巣の2つのcell lineについて生物学的な相違を検討したが，形態的，電顕的また免疫組織化学的に違いは認められなかった。血管新生因子の一つであるTGF- β 1を培養系に添加しその影響を検討すると，NECS-Pでは濃度依存性に増殖能が上昇したが，NECS-Lは変化が認められなかった。またNECS-LではTGF- β 1添加後増殖能の指標とされているMMP-2が有意に上昇していた。(Digestion 2000; 62: 262—270)

これらヌードマウス可移植性腫瘍および培養細胞を用いて，小泉岐博は内分泌細胞癌に対して抗腫瘍効果を有するとされるsomatostatinのアナログであるoctreotideの作用機序について検討した。内分泌細胞癌はsomatostatin receptorを有し，octreotideは*in vivo*・*in vitro*ともにアポトーシスを誘導するとともに抗血管増殖作用を示した。(Digestion 2002; 65: 200—206)

大腸癌のなかで低分化腺癌はその頻度は低いが予後不良である。形態学的に神経内分泌細胞癌に酷似し，内分泌細胞癌としての性格を有することが考えられる。そこで教室の進士誠一は低分化腺癌48例についてChromogranin, Synaptophysinをマーカーに免疫組織学的に検索を行った。48例中8例が神経内分泌細胞の性格を有し，診断時の肝転移の頻度が有意に高かった。またこれら症例においてはMVDとVEGFの発現が高く肝転移にVEGFが関与している可能性が示唆された。

主たる研究業績

(欧文原著)

1. Production of stomach cancer in dogs by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine	Gann	1971	62	67—68
2. A novel method for detecting intestinal metaplasia of the stomach with TES-tape	Gann	1971	62	237—238
3. Histopathology of tumor of canine alimentary tract produced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine: particular reference of gastric carcinoma	JNCI	1971	47	1053—1070
4. Hepatic tumor in the Guppy (<i>Lebistes reticulatus</i>) induced by aflatoxin B ₁ , dimethylnitrosamine and 2-acetylaminofluorene	JNCI	1973	50	767—778
5. Changes in aldolase isozymes of the digestive tract during postnatal development	Biochem Bioph Acta	1973	320	59—63
6. Induction of tumors in the stomach and duodenum of hamsters by N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine	Z. Krebsforsch	1974	81	29—36
7. Studies of intestinal metaplasia in the gastric mucosa by detection of disaccharidase with "Tes-Tape"	JNCI	1974	53	19—30
8. Radiological study of the canine stomach cancer induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine	Gann	1974	65	93—102
9. Cytochemical localization of alkaline phosphatase in intestinal metaplasia of the human stomach	Histochem J	1981	13	57—62
10. ³ H-Thymidine autoradiographic and alkaline phosphatase histochemical studies of intestinal metaplasia of the human stomach	Histochem J	1983	15	953—959
11. Estrogen and progesterone receptors in gastric cancer	Cancer	1986	57	1376—1379
12. Induction of intestinal metaplasia in rats by N-ethyl-N'-nitro-N'-nitrosoguanidine but not by sodium hydroxide	Gann	1987	78	126—133
13. Immunohistochemical study of intracellular estradiol in human gastric cancer	Cancer	1987	59	1328—1332
14. Simultaneous gastric cancer in monozygotic twins	Cancer	1988	62	2430—2435
15. Multiple organ failure without sepsis following surgical treatment of advanced gastric carcinoma	Jpn J Surg	1988	18	705—708
16. Changes in serum and tissue carcinoembryonic antigen with growth of a human gastric cancer xenograft in nude mice	Jpn J Cancer Res	1989	81	58—62
17. The correlation of epidermal growth factor with invasion and metastasis in human gastric cancer	Jpn J Surg	1990	20	269—274
18. Immunohistochemical demonstration of epidermal growth factor in human gastric cancer xenografts of nude mice	Cancer	1990	65	953—957
19. Serum CEA levels in patients with gastric carcinoma correlate with tumorigenicity of their xenografts in nude mice	Jpn J Surg	1991	21	32—37
20. Correlation between epidermal growth factor receptor concentration and the growth of human gastric cancer xenograft in nude mice	Gastroenterol Jpn	1992	27	459—465
21. Myoepithelial hamartoma of the small bowel	Surg Today	1996	26	1010—1013
22. Immunological quantitation of DT-diaphorase in carcinoma cell lines and clinical colon cancer: Advanced tumors express greater levels of DT-diaphorase	Jpn J Cancer Res	1998	89	910—915
23. Establishment and characterization of a human rectal neuroendocrine carcinoma xenograft into nude mice	Digestion	1999	60	117—124
24. Diffuse cavernous haemangioma of the rectum	Eur J Surg	1999	165	280—283
25. Instability of X chromosome methylation in aberrant crypt foci of the human colon	Cancer Res	2000	60	3165—3169
26. Establishment and characterization of two new rectal neuroendocrine cell lines	Digestion	2000	62	262—270
27. Establishment and characterization of a human rectal neuroendocrine cell carcinoma in vitro	J Exp Clin Cancer Res	2001	20	561—567
28. Antiangiogenic effect of Octreotide inhibits the growth of human rectal neuroendocrine carcinoma	Digestion	2002	65	200—206

- | | | | | |
|---|------------------|------|----|-----------|
| 29. High Efficacy of Imatinib for Recurrent Gastrointestinal Stromal Tumor in the Jejunum | J Nippon Med Sch | 2004 | 71 | 114—119 |
| 30. Neuroendocrine cell differentiation of poorly differentiated colorectal adenocarcinoma correlates with liver metastasis | Int J Oncol | 2006 | 29 | 357—364 |
| 31. Lumican expression in advanced colorectal cancer with nodal metastasis correlates with poor prognosis | Oncol Rep | 2006 | 16 | 1225—1230 |

(和文原著)

- | | | | | |
|--|-----------|------|----|-----------|
| 1. 免疫抑制処置による骨髄細胞内乳酸脱水素酵素アイソザイムの変動 | 医学と生物学 | 1971 | 83 | 129—134 |
| 2. 胃腸上皮化生のテストテープによる迅速かつ正確な検出法 | 胃と腸 | 1971 | 6 | 1593—1601 |
| 3. N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine による犬の実験胃癌の研究：微小胃癌よりみた胃癌の組織発生について | 日消学会誌 | 1972 | 69 | 583—604 |
| 4. 微小癌よりみたイヌ実験胃癌の組織発生 | 医学のあゆみ | 1874 | 88 | 595—602 |
| 5. 非特異性炎症性疾患：クローン病手術症例の検討 | 日臨外会誌 | 1982 | 43 | 783—785 |
| 6. ノードマウス可移植性ヒト胃癌に対する放射線・高圧酸素併用療法：とくに正常および腫瘍組織内酸素濃度について | 日本高圧医誌 | 1987 | 22 | 239—243 |
| 7. 大腸穿孔例の臨床的検討 | 腫瘍と感染 | 1989 | 1 | 29—31 |
| 8. 進行および再発胃癌に対する Etoposide, Adriamycin, Cisplatin (EAP) 併用療法の検討 | 癌と化学療法 | 1989 | 16 | 3713—3718 |
| 9. イレウスの治療方針の決定における radiopaque marker の有用性 | 日外会誌 | 1994 | 95 | 326—335 |
| 10. 大腸腺腫および癌腫における受容体発現ならびに基底膜と細胞外基質の微細構造変化：特に組織化学的、免疫電子顕微鏡的研究 | 日臨電顕学会誌 | 1994 | 27 | 157—169 |
| 11. 腸重積症の分類に関する臨床病理学的検討 | 日消外会誌 | 1994 | 27 | 1940—1948 |
| 12. 大腸 sm 癌における増殖マーカーと p53 発現の意義 | 消化器癌発生と進展 | 1995 | 7 | 325—327 |
| 13. 1,2-Dimethylhydrazine (DMH) 誘発ラット大腸癌に対する緑茶ポリフェノールの影響 | 日医大誌 | 1996 | 63 | 106—116 |
| 14. HNPCC における大腸 aberrant crypt foci (ACF)-sporadic (単発) 症例との比較 | 消化器癌発生と進展 | 1997 | 9 | 281—285 |
| 15. 腸 Solid-Pseudopapillary Tumor の臨床病理学的特長と外科治療本邦報告 302 例と自験 6 例について | 胆と脾 | 2001 | 22 | 45—52 |

(総説)

- | | | | | |
|---|---------|------|----|-----------|
| 1. 実験胃癌の研究：その現況と意義 | 日本臨床 | 1972 | 30 | 423—430 |
| 2. 急性腹症の X 線像；イレウス | 臨床外科 | 1975 | 71 | 294—303 |
| 3. Terminal stage の病態と集学的治療の是非；消化管通過障害 | 臨床消化器内科 | 1992 | 7 | 1355—1360 |
| 4. どのようなとき非手術的治療を選択するか；イレウス | 消化器外科 | 1993 | 16 | 194—206 |
| 5. 一般臨床医のための排泄管理マニュアル；人工肛門 | 治療 | 1994 | 76 | 2102—2107 |
| 6. 各臓器疾患の画像診断のコツ，小腸 | 外科 | 1994 | 51 | 1334—1341 |
| 7. 直腸癌に対する低位前方切除術 | 消化器外科 | 1995 | 18 | 529—537 |
| 8. 標準術式のすべて：III 小腸・結腸の手術 横行結腸 | 消化器外科 | 1995 | 18 | 954—959 |
| 9. 汎発性腹膜炎の手術 III 術後管理とその実際；腹壁・腹膜・腸管・肛門手術の術後管理 | 外科治療 | 1995 | 72 | 751—753 |
| 10. 術後早期イレウスの鑑別診断と治療 | 外科診療 | 1995 | 37 | 327—332 |
| 11. 術後合併症の予防と対策 早期のイレウス | 臨床外科 | 1995 | 50 | 386—387 |
| 12. イレウスの原因と病態生理 | 消化器外科 | 1996 | 19 | 1787—1792 |
| 13. 術後の腸管癒着 | 外科治療 | 1998 | 78 | 111—112 |



高野 照夫 教授

略 歴

- | | | | |
|------------|--------------------------|-------------|-------------------|
| 1968 年 3 月 | 日本医科大学医学部卒業 | 1987 年 4 月 | 日本医科大学付属病院集中治療室部長 |
| 1968 年 9 月 | 日本医科大学第一内科入局 | 1991 年 4 月 | 日本医科大学教授（集中治療室） |
| 1974 年 6 月 | アメリカ ロスアンゼルスシーダー | 1998 年 7 月 | 東京都 CCU 連絡協議会会長 |
| 1976 年 6 月 | スサイナイメディカルセンター心臓部
門留学 | 1999 年 4 月 | 日本医科大学内科学第一講座主任教授 |
| 1978 年 4 月 | 日本医科大学講師（救命救急センター） | 2003 年 4 月 | 日本医科大学付属病院副院長 |
| 1981 年 4 月 | 日本医科大学第一内科助教授（集中治
療室） | 2003 年 12 月 | 日本医科大学理事 |
| | 日本医科大学付属病院集中治療室室長 | 2004 年 4 月 | 日本医科大学付属病院院長 |
| | | 2007 年 3 月 | 日本医科大学定年退職 |

学会役員等

理 事

日本循環器学会，日本集中治療医学会，日本臨床生理学会，日本冠疾患学会，日本臨床モニター学会

評議員

日本内科学会，日本心臓病学会，日本心不全学会，日本脈管学会，日本老年医学会，日本心電学会，日本人工臓器学会，日本麻酔・薬理学会財団法人日本心臓財団，財団法人日本心臓血圧研究振興会

委嘱委員等

社会保険診療報酬請求書特別審査委員会 副審査委員長
国民健康保険診療報酬特別審査委員会 審査委員

日本医師会疑義解釈委員会 委員
日本学術会議連携 会員

主催学会

1995 年 4 月 第 6 回日本臨床モニター学会
1997 年 12 月 第 6 回日本集中治療医学会
関東甲信越地方会

1999 年 2 月 第 171 回日本循環器学会
関東甲信越地方会
2001 年 3 月 第 28 回日本集中治療医学会総会
2005 年 10 月 第 43 回日本臨床生理学会総会

賞 罰

1988 年 3 月 第 1 回東京都医師会医学賞
2000 年 9 月 東京都知事賞

2005 年 9 月 厚生労働大臣賞

学歴・職歴および業績

	学 歴・職 歴	業 績
	'68 日本医科大学卒業	
1970		
	'74 日本医科大学大学院終了	'74 学位論文
1975	'74 米国シーダースサイナイ メディカルセンター留学	「アスピリンエステラーゼと肝疾患」
	'76	
	'77 集中治療室医局長	'77 心臓リハビリテーション
	'78 第一内科講師 (集中治療室)	'78 CCU ネットワークの確立 (東京都心臓循環器疾患救急医療体制)
1980		'79 急性心筋梗塞と心不全 ニトログリセリン軟膏, ISDN 静注の開発, PEEP
	'81 第一内科助教授 (集中治療室)	'80 CCU と Leison psychiatry 急性心筋梗塞・末梢循環・体液性因子 不整脈治療, ショック治療, IABP
		'83 PTCR (UK)
		'84 ドパミン, ドブタミン開発
1985		'85 ECUM
		'86 心臓ペースメーカー, アムリノン, デノパミンなどの強心薬の開 発および血栓溶解療法
		'87 PGE ₁ , PGI ₂ , 顆粒球エラスターゼ 抗不整脈薬の開発
		'88 慢性心不全に対する ACE-I, t-PA 開発 糖尿病性血管障害と心疾患の研究
1990		'90 急性心筋梗塞の機械的合併症の治療法 急性大動脈解離, ドカルパミン (経口カタコラミン) の開発
	'91 第一内科教授 (集中治療室)	'91 α -HANP 生理と治療, リスクファクターとしての LP (a) 不安定狭心症の治療
		'93 PTCA, トロポニン T (迅速診断キット)
		'94 エンドセリンの役割
1995		'95 PCPS
	'98 東京都 CCU 連絡協議会会長	
	'99 第一内科主任教授	
2000	日本循環器学会理事 (2000~2001) 日本循環器学会監事 (2002~2003)	'01 急性肺血栓塞栓症
	'04 付属病院院長, 日本医科大学理事 日本循環器学会理事 (2004~2005)	'03 H-FABP による急性心筋梗塞診断 '04 血管再生治療 (末梢動脈疾患, 難治性心不全) N-terminal BNP ACLS
2007	定年退職	

記念講演会要旨

急性心筋梗塞とともに

高野 照夫

日本医科大学内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）

「前進」という言葉が好きだ。

急性心筋梗塞は1911年 Herrick 先生によって病理や症候が明らかにされたが、それ以来約50年間この領域の進歩発展が見られなかった。わが国では、1963年東京女子医科大学にCCUが創設され、この分野では最高峰にあった。

私は1973年に開設された本学集中治療室で働いた。集中治療室 田中部長、現在北海道で活躍している医師、早世した基礎医学の知識をもった医師などなど多くの後輩と仲間とともに、「前進」「前進」を合い言葉に、日本医科大学集中治療室を日本の心臓病のメッカにしようと、昼夜、祭日を問わず心を1つにして、患者の生命を見つめていた。生命を救う喜びや悲しみ、心と肉体の限界までここに費やした。以来23年間の生活であった。私の医師の半生はここにあったと思う。

その後、集中治療室から第一内科という日本でも最大級200人の医局員を要する医局の主任教授に就任した。先輩教授の業績を超えなければいけない。ここでも「前進」という言葉が再び繰り返されることとなった。新しい展開と、そして病める方々のためのより簡単な治療法の開発を、意識した毎日であった。

ある人は「教育とは教え子の胸に炎をつけることである。そのためには教師自らが燃えなければならない」と言った。大学教授も例外でないはずだ。

1. 急性心筋梗塞

2000年 Circulation 誌の冒頭に「急性心筋梗塞に関しての過去50年の進歩は診断と治療である」と書いてある。その夜明けは、1950年代米国の心臓突然死（急性心筋梗塞）対応のための国家政策等により迎えられた。1974年そのプロジェクトの真っ只中に勉強する機会を得た。留学先の Cedars-Sinai Medical Center で Swan, Ganz, Forrester, Vyden 教授らにCCUやカテーテル室で指導を頂いた。急性肺水腫に対しニトロプルシッドやニトログリセリンなど日本では禁忌とされていた薬剤の有効性について調べた。また、この当時米国でも創立期にあった心臓リハビリテーションにも従事した。幸運であった。

このような経験をもとに、帰国後集中治療室で働くことになった。

(1) 心筋梗塞の前駆病態

「心筋梗塞は、全く突然に起こること、何がしかの症状がしばらく続いた後に心筋梗塞として病像が整う場合がある。」これをもって梗塞前症候群、切迫梗塞、あるいは前駆病態という言葉が用いられている。胸痛、心電図所見、血清酵素値の上昇、それぞれが異常であっても不安定狭心症であるかも知れない。早期診断と治療を行うために、いつ何をもって急性心筋梗塞と診断するか、その術が乏しかった。1992年急性心筋梗塞・不安定狭心症・心臓突然死の一連のものが、急性冠症候群であるとする概念が提唱され、血栓形成が大いに関係すると述べられた。

「狭心症は血管のみに限られた病態で、心筋梗塞は血管+心筋壊死が病態である」と私は常々考えていた。急性冠症候群の概念は私の考えの後押しであった。これにより心筋梗塞の壊死の予知に、トロポニンTやFABP（ヒト型脂肪酸結合蛋白）が有用であることを示した。トロポニンTを用いることでCK-MBの診断より正診率を30%を向上することができた。

(2) 心筋梗塞巣縮小

1) 減負荷療法

心筋梗塞壊死部と健常部の間にある境界部を救い、ポンプ不全への進展を防止する治療法のことである。ニトログリセリン、亜硝酸薬など多くの血管拡張薬、さらに重篤な心不全に対してはカテコラミンなどの強心薬の開発に取り組んだ。さらに心原性ショックには薬剤のほか各種補助人工心臓、補助呼吸（PEEP, C-PAP）、限外濾過法、

ペースメーカーなどの治療法の開発や工夫を1985年頃精力的に行った。しかし十分に治療をしても静注用強心薬や機械による治療を行っても経口薬治療のみに切り換えられない重症心不全を1994年難治性心不全と定義した。

2) 血栓溶解療法, PTCAなどの冠動脈再灌流療法

冠動脈血栓を除去し、再灌流を促すことによって、梗塞巣そのものを救出して、予後改善を目指す治療法である。血栓溶解法として1982年に冠動脈直接血栓溶解薬注入法が発表された。この仕事を高山守正講師と行ったが国内では二番目でその後、血栓溶解療法は全国で行われるようになった。高山君とともに140例に対しては点滴静注法を行い、使用群死亡率3.2%、非使用群14.3%という良い成績を示し、この治療法の有用性を明らかにした。

2. 心臓循環器 (CCU) 救急医療体制「東京都CCU連絡協議会」

心筋梗塞巣そのものを救う冠動脈再灌流療法を行うには早い方がよい。発症後6時間以内が適応と規定されているため、1978年から発足した本制度は心臓病患者の予後改善に著しく貢献した。急性心筋梗塞を例にあげると、1982年に20.4%であった死亡率が2006年には6.3%と著明に低下した。これには体制の整備や治療法の進歩もあるが、私の主張している「医療はスピードと安全・安心である」が認められて実現したという思いだ。

しかしそれにもかかわらずなお約40%の病院収容前死亡がある。重要なことは、これをさらに減少させることである。現在メタボリック症候群の対策が盛んに叫ばれているが、一般市民が病気の脅威を勉強し、日頃から予防に心がけるよう啓発することが重要である。その一環として「愛する家族を救うのはあなたです!」をテーマに2004年と2006年の2回にわたり日本武道館でAED心肺蘇生法全体講習会を行い、それぞれ数百人の参加を得た。

3. 再生医療導入

難治性心不全の定義についてすでに述べた。米国では最後の治療手段として心臓移植が盛んに行われ、わが国でも期待されたがその進展は十分ではなかった。2002年頃骨髄単核細胞移植が閉塞性動脈疾患やパーシャ病などの病巣の下肢血管新生に有用であるとする論文にであった。この方法を用いた25例で有意の血流増加と自覚・他覚症状の改善を認めた。これに勢いをえて自己骨髄細胞浸透人工真皮を用いる方法で糖尿病壊疽・潰瘍の治療も行い、好結果を得ている。かかる骨髄単核細胞移植療法を難治性心不全10例に対し応用冠動脈バイパス術との併用が極めて有効であった。新しい治療法を発見したと思う。

最後に、故木村栄一先生、早川弘一先生などいろいろな方々に指導を受け協力を頂いた。

私の学位論文は「アスピリンエステルゼと肝疾患」であり、肝臓の考え方から心臓を考える、その考え方を教授して下さいました奥村英正先生や肝臓班の先生方に対して、教授退職にあたって深く感謝を申し上げます。今後も私の座右の銘「良い仕事をする」を貫きたいと考える。

主たる研究業績

(欧文原著)

1. Metabolic and cardiovascular abnormalities in patients with peripheral arterial disease	Am Heart J	1975	90	703—708
2. Hemodynamic effects of nitroglycerin ointment in congestive heart failure	Am J Cardiol	1976	38	469—473
3. Effect of sex difference and pregnancy on normal reactive hyperemia curve	Am J Physiol	1977	233H500—H504	
4. Cardiac arrhythmias associated with treadmill claudication testing	Surgery	1978	83	284—287
5. Peripheral hemodynamics in anephric patients with hypertension	Am Heart J	1978	96	203—212
6. Prehospital care (CCU Network) of acute myocardial infarction and treatment of cardiogenic shock by intra-aortic balloon pumping	Jpn Circ J	1981	45	623—635
7. Unloading effects of vasodilators on peripheral circulation and cardiac hemodynamics in patients with acute myocardial infarction	Jpn Heart J	1982	23	905—918
8. The relationship between mental disorders and physical severities in patients with acute myocardial infarction	Jpn Circ J	1983	47	723—728
9. Observations on the relationship between digital heat loss and systemic hemodynamics in patients with heart disease	Am Heart J	1983	105	830—834
10. Unloading effects of molsidomine on peripheral circulation and cardiac hemodynamics in patients with acute myocardial infarction	Angiology	1983	34	535—545
11. Effects of intra-aortic balloon pumping on acute myocardial infarction in 64 cases of cardiogenic shock, severe heart failure and mechanical heart failure	Jpn Circ J	1984	48	276—287
12. Clinical usefulness of intra-aortic balloon pumping in acute myocardial infarction complicated with cardiogenic shock, ventricular septal perforation and mitral regurgitation	Jpn Circ J	1984	48	678—689
13. CCU network as primary care of acute myocardial infarction	Jpn Circ J	1984	48	690—697
14. Ventricular tachycardia associated with acute myocardial infarction: Features, therapeutic effect and prognosis	Jpn Circ J	1985	49	362—369
15. Effects of intravenous amrinone on heart failure complicated by acute myocardial infarction: comparative study with dopamine and dobutamine	Jpn Circ J	1986	50	652—658
16. Effects of positive end-expiratory pressure ventilation and extracorporeal ultrafiltration method in patients with refractory heart failure	Jpn Circ J	1986	50	359—367
17. Current status of prehospital care of patients with acute myocardial infarction in Tokyo: Analysis of 3-year experience with coronary care unit network	Jpn Circ J	1987	51	338—343
18. Ultrastructural observation in clinical and experimental myocardial infarction, with reference to pathogenesis	Jpn Circ J	1988	52	664—672
19. Cardiovascular circulatory adjustments and renal function in acute heart failure	Jpn Circ J	1989	53	180—190
20. Role of PMN elastase on ischemic myocardial injury in evolving myocardial infarction: Correlation with clinical parameters and intervention by protease inhibitor ulinastatin	Jpn Circ J	1989	53	1144—1151
21. Disturbed secretion of atrial natriuretic peptide in patients with persistent atrial standstill; Endocrinologic silence	J Am Coll Cardiol	1991	18	459—463
22. Clinical features and coronary backgrounds of coexistent peripheral vascular disease in Japanese coronary artery disease patients	Angiology	1991	42	899—907
23. Medical vs surgical treatment of acute aortic dissection in an intensive care unit	Jpn Circ J	1991	55	815—820
24. Paroxysmal atrial fibrillation and flutter associated with acute myocardial infarction: hemodynamic evaluation in relation to the development of arrhythmias and prognosis	Jpn Circ J	1992	56	1—11

- | | | | | |
|--|-----------------------------|------|--------|-----------|
| 25. Cardiodynamic and neurohormonal importance of atrial contribution in rate-responsive pacing | Am J Cardiol | 1993 | 72 | 36—40 |
| 26. Pathophysiological characteristics of cutaneous microcirculation in patients with liver cirrhosis: relationships to cardiovascular hemodynamics and plasma neurohormonal factors | Microvascular Res | 1993 | 46 | 206—215 |
| 27. Abnormal cutaneous vasomotion and reduced cutaneous blood mass remain in congestive heart failure even with normalized cardiovascular hemodynamics | Am Heart J | 1993 | 126 | 887—895 |
| 28. Hemodynamic effects and pharmacokinetics of oral milrinone for short-term support in acute heart failure | Cardiology | 1995 | 86 | 34—40 |
| 29. Follow-up of 2,733 Japanese Patients with Myocardial Infarction | Jpn Circ J | 1995 | 59 | 121—129 |
| 30. Factors governing re-infarction in patients with myocardial infarction in Japan | Jpn Circ J | 1995 | 59 | 130—136 |
| 31. Increased plasma levels of interleukin-6 and myocardial stunning after coronary reperfusion therapy | Am J Cardiol | 1995 | 76 | 718—720 |
| 32. Origin and pathophysiological role of increased plasma endothelin-1 in patients with acute myocardial infarction | Angiology | 1995 | 46 | 557—565 |
| 33. Pathophysiological analysis of serum troponin T release kinetics in evolving ischemic myocardial injury | Jpn Circ J | 1996 | 60 | 265—276 |
| 34. Multicenter, double-blind study of intravenous milrinone for patients with acute heart failure in Japan | Critical Care Medicine | 1996 | 24 | 1490—1497 |
| 35. Long-term treatment of antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease | Eur J Clin Pharmacol | 1999 | 55 | 259—262 |
| 36. Incidence and clinical significance of junctional rhythm remaining after termination of radiofrequency current delivery in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia | Jpn Circ J | 1999 | 63 | 865—872 |
| 37. Correlation between atrial natriuretic peptide and baroreflex sensitivity in patients with congestive heart failure | Jpn Circ J | 1999 | 64 | 893—899 |
| 38. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure | Am J Cardiol | 1999 | 84 | 608—611 |
| 39. Alpha-human atrial natriuretic peptide, carperitide, reduces infarct size but not arrhythmias after coronary occlusion/reperfusion in dogs | J Cardiovasc Pharmacol | 2000 | 36 | 22—30 |
| 40. Temporal and spatial dispersion of repolarization during premature impulse propagation in human intact ventricular muscle: comparison between single vs double premature stimulation | Europace | 2000 | 2 | 201—206 |
| 41. Increased serum levels of advanced glycation end products: A marker of coronary artery disease activity in diabetic patients | Heart | 2001 | 85 | 87—91 |
| 42. Quantitative analysis of termination of vagally induced canine atrial fibrillation by mutual information | Jpn Circ J | 2001 | 65 | 111—116 |
| 43. Lack of antagonism between nicorandil and sulfonylurea in stable angina pectoris | Int J Clin Pharmacol Res | 2001 | 21(1) | 59—63 |
| 44. Clinical significance of pleural effusion in acute aortic dissection | Chest | 2002 | 121(3) | 825—30 |
| 45. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests | Am J Med | 2003 | 15(3) | 185—90 |
| 46. Real-time measurement of nitric oxide by luminol-hydrogen peroxide reaction in crystalloid perfused rat heart | Life Sci | 2003 | 72(9) | 989—1000 |
| 47. Pronounced effect of procainamide on clockwise right atrial isthmus conduction compared with counterclockwise conduction: possible mechanism of the greater incidence of common atrial flutter during antiarrhythmic therapy | J Cardiovasc Electrophysiol | 2002 | 13(3) | 212—22 |
| 48. Effects of the patent false lumen on the long-term outcome of type B acute aortic dissection | Eur J Cardiothorac Surg | 2004 | 26(2) | 359—66 |
| 49. Effects of green tea intake on the development of coronary artery disease | Circ J | 2004 | 68(7) | 665—70 |

- | | | | | |
|---|----------------------------|------|--------|---------|
| 50. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure | Eur J Heart Fail | 2004 | 6(3) | 295—300 |
| 51. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes | Circulation | 2004 | 109(4) | 465—70 |
| 52. Impact of the revised criteria for acute myocardial infarction using cardiac troponins in a Japanese population with acute coronary syndromes | Circ J | 2005 | 69(7) | 774—9 |
| 53. Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation for refractory chronic peripheral arterial disease using assessment of neovascularization by 99mTc-tetrofosmin (TF) perfusion scintigraphy | Cell Transplant | 2004 | 13(4) | 429—37 |
| 54. Radiofrequency catheter ablation of a coronary sinus-ventricular accessory connection in dextrocardia with complete situs inversus and an anomalous inferior vena cava | Pacing Clin Electrophysiol | 2005 | 28(2) | 164—7 |
| 55. Inhibition of the reverse mode of the Na ⁺ /Ca ²⁺ exchange by KB-R7943 augments arrhythmogenicity in the canine heart during rapid heart rates | J Electrocardiol | 2005 | 38(3) | 218—25 |
| 56. Adenosine-sensitive atrial tachycardia originating from the proximal coronary sinus | Heart Rhythm | 2005 | 2(12) | 1301—8 |
| 57. Novel mechanism of postinfarction ventricular tachycardia originating in surviving left posterior Purkinje fibers | Heart Rhythm | 2006 | 3(8) | 908—18 |
| 58. Prophylactic hemodialysis does not prevent contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in patients with chronic renal insufficiency | Circ J | 2006 | 70(5) | 553—8 |
| 59. A method for the simultaneous analysis of mRNA levels of multiple cardiac ion channels with a multi-probe RNase protection assay | Europace | 2006 | 8(11) | 1011—5 |
| 60. Chronic direct stimulation of adenylyl cyclase induces cardiac desensitization to catecholamine and beta-adrenergic receptor downregulation in rabbits | J Cardiovasc Pharmacol | 2006 | 48(5) | 223—30 |

— 綜 説 —

結晶構造からみた尿酸生成抑制剤の阻害機構

岡本 研

日本医科大学化学第一

Inhibition Mechanisms of Xanthine Oxidoreductase Inhibitors

Ken Okamoto

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School

Abstract

Xanthine oxidoreductase (XOR) catalyzes the conversion of hypoxanthine to xanthine and of xanthine to uric acid. Inhibitors of XOR block conversion of the oxypurines (hypoxanthine and xanthine) to uric acid, thus decreasing serum concentration of uric acid. Crystal structures of XOR-inhibitor complexes reveal that each inhibitor has different inhibition mechanisms, utilizing the enzyme structure and the reaction mechanism. Such variation of the inhibition mechanism affects *in vivo* hypouricemic effects of the inhibitors.

(日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 83-88)

Key words: xanthine oxidoreductase, inhibitor, gout drug

はじめに

薬物とそのターゲットとなるタンパク質はかぎと鍵穴の関係にたとえられる。従来の創薬は膨大な数の天然、人工の化合物からタンパク質（鍵穴）の形に合うような低分子化合物（鍵）をスクリーニングすることであり、多大な時間と労力を要した。その後、構造生物学の発展やたんぱく 3000 プロジェクトなどの推進により多くのタンパク質の立体構造が明らかになってくるにつれ、現在の創薬のプロセスは改変期にきている。タンパクの立体構造の情報を元に特異的に結合する化合物を設計する創薬（構造ベース創薬）が行われ、成果をあげつつある。構造ベース創薬を行うためにはタンパク質と小分子化合物が強い結合を形成するための相互作用の立体構造上の解析が不可欠である。また、創薬のターゲットのタンパク質の多くは酵素であ

り、触媒機構を有するため、酵素の反応機構についての理解も不可欠となる。この項では抗痛風薬とそのターゲットであるキサンチン酸化還元酵素（XOR）を例にあげ、タンパク質立体構造と薬剤阻害剤との相互作用を解説する。

核酸を構成するアデニンやグアニン、生体内でエネルギーとして用いられるアデノシン三リン酸はキサンチン、ヒポキサンチンを経て尿酸として腎臓から体外に排泄される。尿酸はXORにより作られるので、この酵素の働きを抑える薬剤（阻害剤）を投与すれば尿酸の生成量が減り、血中の尿酸濃度が低下する。この考えに基づき当時ウェルカム社のElionらにより痛風治療薬アロプリノールが開発され¹、30年以上にわたり臨床的に使用され尿酸生成阻害剤の有効性が確認されている。しかし、その後数多くの阻害剤が合成され報告されているもののアロプリノール以外の阻害剤は臨床で使用されることはなかった²³。アロプリノール

Correspondence to Ken Okamoto, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: okamoto@mms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

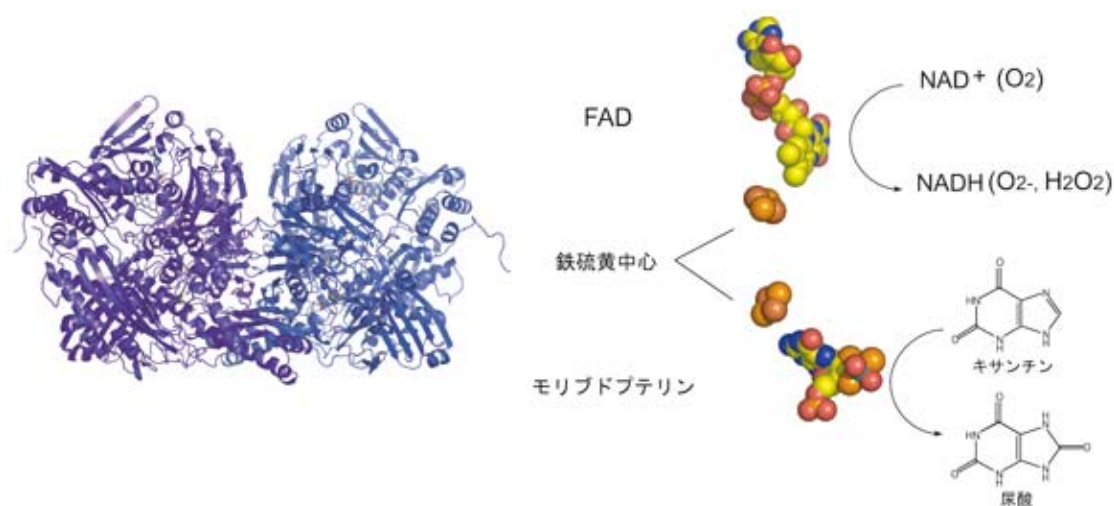


図1 ウシ XOR (PDB ID ; 1FO4) の結晶構造と補酵素
生体内では主に2量体として存在する (左). 3種類, 4個の補酵素とその位置関係 (右). 基質との反応部位を示す.

は有効で副作用も少ない優れた薬剤ではあるが, 近年幾つかの副作用が報告され, また有効使用にはその阻害機構から服用頻度と量が必要であり, 優秀な尿酸生成阻害剤の開発が望まれてきた. 最近になって, 国内製薬会社からいくつかの強力な阻害剤が開発され, 開発が先行している febuxostat (帝人) は日米それぞれにおける臨床試験の結果アロプリノールをしのぐ効果を認めたため^{4,5}, 国際的な注目を集めている^{6,7}. 著者らのグループは阻害のメカニズムを解明した⁸⁻¹¹. その結果, 阻害剤は酵素の構造や機能を巧みに利用し, 酵素と強く結合することがわかった. この項では X 線結晶構造解析法を用いた酵素と阻害剤の複合体立体構造から阻害の強さは何に起因するかを解説する.

キサンチン脱水素酵素について

キサンチン脱水素酵素 (XDH) は分子量が15万のタンパク質が2量体を形成していて分子量の合計は30万にも及ぶ巨大な酵素タンパク質であり, 2個の鉄硫黄中心, FAD, モリブドプテリンの3種類の補酵素を持つ (図1左)^{12,13}. ヒポキサンチン, キサンチンは XDH の補酵素モリブドプテリンで水酸化され, その際2個の電子が酵素に渡る. 酵素に渡った電子は鉄硫黄中心を経てFADに渡り, さらにもう一方の基質である NAD⁺を還元する (図1右)¹⁴. 哺乳動物の酵素に限ってはFAD周囲に構造変化を起こし, NAD⁺ではなく O₂を電子受容体とするキサンチン酸化酵素 (XO) に変換することが知られており^{15,16}, 酵素反応の生成物として発生する活性酸素 (H₂O₂, O₂⁻) が虚

血再還流障害などの種々の病態の原因であると言われている¹⁷. XDH の阻害剤は XDH による活性酸素生成を抑制することで, これら病態の治療薬としても期待されている.

補酵素モリブドプテリンの構造と活性中心

モリブデン原子はプテリン環と2個の硫黄原子を介して結合している. モリブデンにはさらにひとつの硫黄原子と2個の酸素原子が配位する (図2上). モリブデンとそれに配位する原子が反応にあずかる. 酸素原子の一方は基質に水酸基として取り込まれ, その後水分子の酸素が入って再生される¹⁴. 酵素反応にはモリブデンだけではなく周囲アミノ酸も関与する. これらのアミノ酸は基質結合ポケットの最奥部を構成している. キサンチンは2個のグルタミン酸, 2個のフェニルアラニン, アルギニンにより活性部位に固定される (図2下). 阻害剤は同じ場所に結合し, キサンチンの結合を妨害する.

アロプリノールによる XDH 阻害機構 —擬似的反応中間体形成による阻害—

アロプリノールは現時点で痛風の治療薬として用いられている唯一の XOR 阻害剤であり, 30年以上にわたる臨床での使用実績がある. アロプリノールはドラッグデザインの考え方に基づき開発された最初の化合物のひとつである¹. 開発者である Elion らはヒポキサンチンの8位のCと7位のNを入れ替えること

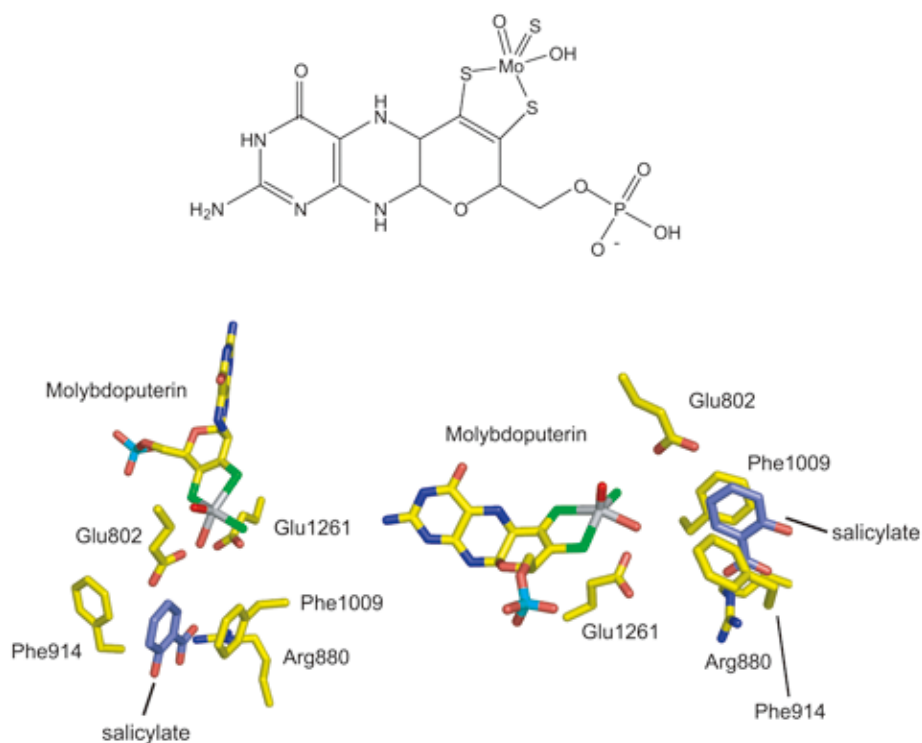


図2 ウシ XOR モリブドプテリンの構造

上；モリブドプテリンの化学構造式

下；モリブドプテリン，酵素活性と基質認識に関与するアミノ酸をスティックモデルで示した（左右は異なる方向から眺めたもの）。

結晶作成時に使用したサリチル酸（弱い阻害剤）が結合している。

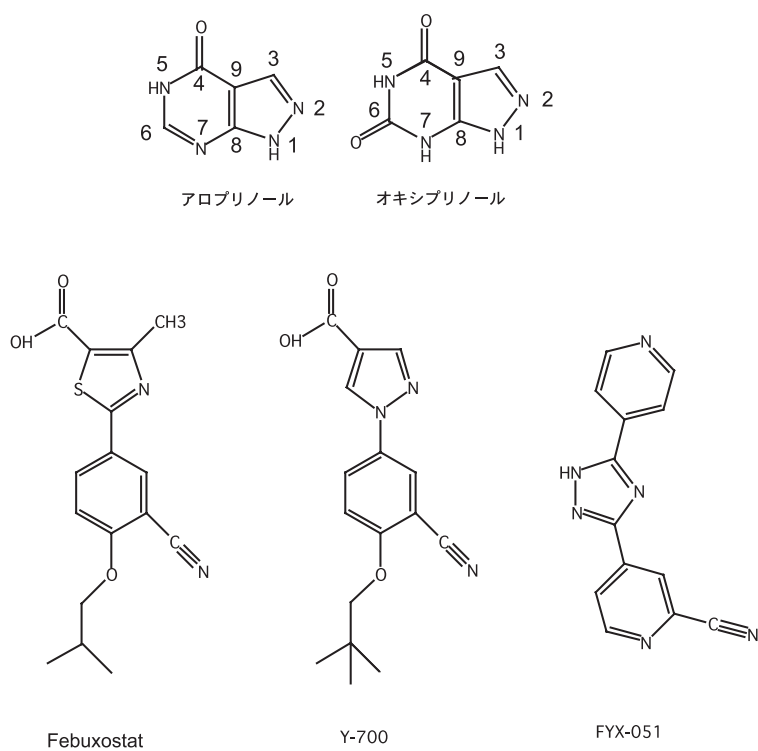


図3 XOR 阻害剤の構造

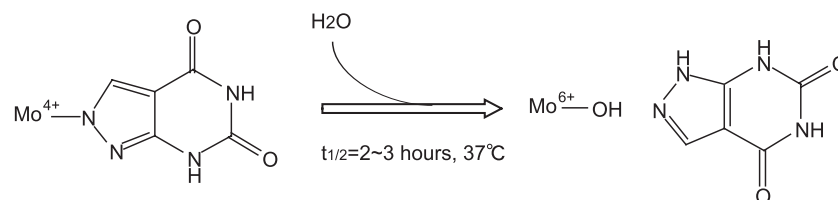


図4 オキシプリノールと酵素の複合体の模式図

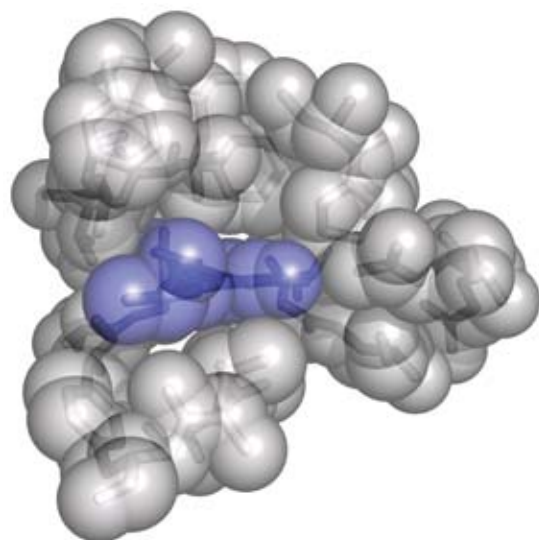


図5 febuxostat と XOR 複合体結晶構造
febuxostat と隣接するアミノ酸を原子半径で示す。濃いグレーが febuxostat, 淡いグレーが隣接するアミノ酸。阻害剤が溶媒チャンネルを隙間なく充填している。

で、XOR に結合はするが酵素反応を起こさない阻害剤として働くことを期待した。そのため当初は競争阻害剤として働く想定され、阻害定数 (K_i) は 10^{-6} M であると報告されたが、その後の研究で阻害機構は複雑で、阻害作用も想定以上に強いことが判明した¹⁸。Massey らの報告によれば、アロプリノールの6位 (プリン の2位に相当する部位) は XOR によって水酸化されオキシプリノール (4, 6 ダイヒドロキシピラゾロピリミジン) になる (図3)。オキシプリノールは活性中心のモリブデンが基質によって還元されたモリブデン (Mo^{4+}) と共有結合により結合し、酵素反応を阻害する。酵素との共有結合の形成がアロプリノールの阻害作用の実態である。オキシプリノールは Mo^{4+} のみと共有結合するが、 Mo^{4+} は時間とともに再酸化され Mo^{6+} となるため (半減期は 37°C で2~3時間)、共有結合が消失する (図4)。後述する新規開発の阻害剤と異なりオキシプリノールは共有結合なしでは酵素との相互作用は少なく、阻害作用が弱いので、酵素の活性は復活する。この特性は臨床的にも反映さ

れる。尿酸値を正常値に維持するためにはアロプリノールを頻繁に服用し (1日3回)、オキシプリノールと還元型モリブデンの結合体を維持し続ける必要がある。

febuxostat, Y-700 による XOR 阻害機構 —基質結合ポケットを認識する阻害機構—

新世代の尿酸生成阻害剤である febuxostat と Y-700 は基本骨格として5員環と6員環を持ち、その骨格に側鎖に CN 基とメチル基の追加したものである (図3)。キサンチンとの構造上の類似性は低く、より大きな分子である。febuxostat は溶媒チャンネルの形によくフィットしており、チャンネル内には開いたスペースはほとんど存在しない (図5)。アロプリノールとは異なりモリブデンとの間に共有結合はないが、イオン結合、水素結合、 π - π 相互作用 (チアゾール環とフェニルアラニン残基間の相互作用)、ファンデルワールス相互作用、疎水相互作用など個々では弱い結合が多数複合して、総体として強い阻害を生み出している。また阻害剤自身も2個の環の間にねじれを作ることによって、酵素の構造により適合している。酵素の基質結合部の構造を巧みに利用した阻害剤である。注目すべき点は CN 基と酵素の相互作用である。CN 基は酵素の構造を利用する阻害剤 (febuxostat, Y-700, FYX-051) 全てに共通の構造であり、強い阻害作用を得るために必須の構造である。CN 基は活性中心から離れた基質認識、酵素反応には直接関わっていないアスパラギン残基を認識し、水素結合を形成し、阻害をおよぼす。febuxostat のような基質に比べて大きな薬剤は酵素反応には関与しない活性中心から遠いアミノ酸とも相互作用し、有利に働くことがわかる。このような相互作用は酵素—阻害剤複合体の結晶構造を解析することではじめて明らかになった。febuxostat の阻害形式は反応速度論的には混合型を示すが、これは酸化型モリブデンと還元型モリブデンに対する阻害の強さが異なるためであり、酸化型モリブデンに対して $K_i =$

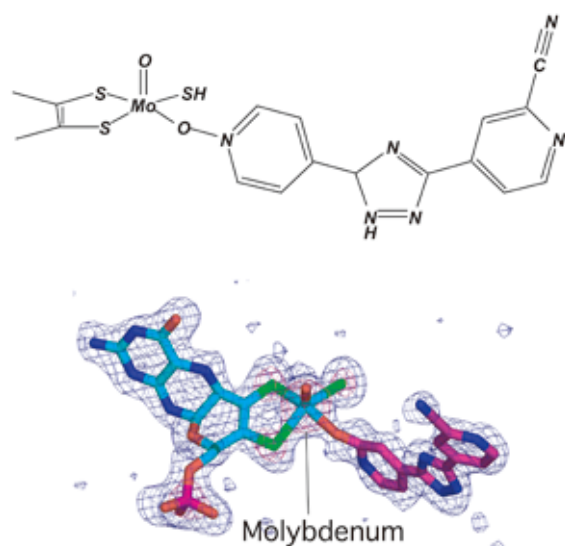


図6 FYX-051とモリブドプテリンの複合体構造
上; FYX-051とモリブドプテリンの複合体化学構造
(モリブドプテリンは一部のみ表示).
下; 電子密度図 (fo-fc map) を網掛けで表す. 両者間の
電子密度のつながりは共有結合の形成をしめす.
FYX-051, モリブドプテリンをスティックモデル
で表示する.

10^{-10} M, 還元型モリブデンに対して $K_i = 10^{-9}$ M を示す⁹. しかしアロプリノールとは異なりモリブデンの価数による阻害の差は小さく, 常に強く結合すると考えてよい. このことより酵素が生合成されてから分解されるまで (およそ 36 時間) 安定に結合し, アロプリノールに比べ少ない投与回数と投与量で有効性が維持されると予想される. 実際に日本と米国での臨床試験でそれを裏付ける結果が示されている. febuxostat はアロプリノールより少ない投与量, 投与回数で血中尿酸値を低下させている^{4,5}.

febuxostat がプリン誘導体としての構造を持たないことも利点となる. 構造的にプリンとの類似点が少ない阻害剤は XOR 以外のプリン代謝酵素を阻害する可能性は低く, 重大な副作用をおこす恐れは少ないと予想される. 実際に febuxostat についてグアニンデアミナーゼ, プリンスクレオシドフォスフリラーゼ, サルベージ酵素 HGPRTase に対して阻害作用を検討した結果では 10^{-4} M 以下の濃度では阻害を示さなかった¹⁰.

Y-700 (図3) は febuxostat と化学構造がよく似ている. K_i 値は 6×10^{-10} M と febuxostat よりやや大きい⁵, *in vivo*での尿酸低下作用の持続時間はアロプリノール, febuxostat より長い⁵. Y-700 もウシ XDH との複合体結晶構造が決定された. Y-700 は febuxostat と同じ部位に結合しており, 酵素との共有結合はない

が, 多数の相互作用が確認された. febuxostat に比べて Y-700 の *in vitro*での阻害作用が若干弱い理由は 5 員環の構造にあると考えられる. febuxostat のチアゾール環の硫黄原子に相当するものは Y-700 では窒素原子であり径が小さい. この部位でファンデルワールス力が低下することが阻害の強さに影響していると考えられる. *in vivo*における Y-700 の作用が強い理由は酵素との結合の強さではなく, 血中濃度が長く維持されるためである⁵.

FYX-051 による XDH 阻害機構 —安定な反応中間体を形成する基質による阻害機構—

FYX-051 (図3) は XDH の基質であり水酸化を受ける¹¹. しかし安定な反応中間体を形成するため, 反応速度がキサンチンに比べきわめて遅く, 結果としてキサンチンの結合をさまたげ, 尿酸生成を阻害する. FYX-051 は還元型モリブデンと安定な反応中間体を形成し, 水酸基として基質に導入される酸素原子を介してモリブデンと共有結合をしている (図6). 酵素の反応機構の最終段階で酵素と生成物が離れる時には水分子による置き代わりが必要である. しかし FYX-051 は溶媒チャンネルのモリブデン近くから水分子を排除するような位置をとっているため, 水酸化された FYX-051 の解離ができず, 共有結合が安定であると考えられる (25℃ における半減期はおよそ 22 時間). このように FYX-051 は酵素反応がおこる仕組みを巧妙に利用して阻害している. FYX-051 の場合は共有結合の形成に加えて febuxostat, Y-700 と同様に, 周囲アミノ酸との相互作用も多数存在する. つまり FYX-051 は上で述べた 2 種の阻害剤の利点を兼ね備えたハイブリッド型の阻害剤だと言える.

結 語

XOR と阻害剤複合体結晶構造の解析は阻害機構の詳細を明らかにした. 立体構造から得られた情報は反応機構, 基質結合部位の情報, 基質ガイド機構など多岐に渡る. また, 酵素反応とは直接関係のないアミノ酸残基が阻害作用上重要であることも確認された. このことはタンパク質立体構造の解明によってのみ明らかにされた点であり, 今後の構造ベースの創薬には不可欠の情報となるだろう. また阻害機構から予想される尿酸低下作用が *in vivo*での効果とよく相関した点も重要である.

XOR と阻害剤をモデルとして得られた知見は大き

く二つに分けられる。一つは阻害剤と周囲アミノ酸との相互作用である。水素結合、イオン結合、疎水相互作用、ファンデルワールス相互作用などが多数複合して強力な阻害を形成している。この知見はXOR特異的なものではなく、他のタンパク質を標的とした構造ベースの創薬にもすぐさま応用できうるものである。もう一点は酵素反応中間体形成が強い阻害を生むということである。生体内で酵素が触媒する反応は多岐にわたり、その反応機構は酵素により異なるので、酵素反応を利用する創薬を行う場合はターゲット酵素それぞれについて詳細な解析をする必要がある。今後の構造ベース創薬はこのような構造、機能の解析を両輪として複合的な設計を行ってゆくものと考えられる。

文 献

1. Elion GB: The purine path to chemotherapy. *Science* 1989; 244: 41-47.
2. Hille R, Massey V: Tight binding inhibitors of xanthine oxidase. *Pharmacol & Ther* 1981; 14: 249-263.
3. Borges F, Fernandes E, Roleira F: Progress Towards the Discovery of Xanthine Oxidase Inhibitors. *Curr Med Chem* 2002; 9: 195-217.
4. Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Matsuzawa Y, Ueda T, Yamanaka H, Kato R: Febuxostat, a Novel non-purine Selective Inhibitor of Xanthine Oxidase, in a Phase III Placebo-controlled Double-blind Clinical Trial in Japanese Subjects with Gout or Hyperuricemia. *Arthritis Rheum* 2004; 50 Suppl: S337.
5. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N: Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. *N Engl J Med* 2005; 353: 2450-2461.
6. Wortmann RL: Recent advances in the management of gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 319-324.
7. Chatham WW, Saag KG: Is febuxostat a more effective treatment for hyperuricemia and gout than allopurinol? *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2006; 2: 240-241.
8. Okamoto K, Nishino T: Mechanism of inhibition of xanthine oxidase with a new tight binding inhibitor. *J Biol Chem* 2005; 270: 7816-7821.
9. Okamoto K, Eger BT, Nishino T, Kondo S, Pai EF, Nishino T: An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. *J Biol Chem* 2003; 278: 1848-1855.
10. Fukunari A, Okamoto K, Nishino T, Eger BT, Pai EF, Kamezawa M, Yamada I, Kato N: Y-700 [1-[3-Cyano-4-(2,2-dimethylpropoxy)phenyl]-1H-pyrazole-4-carboxylic Acid]: A Potent Xanthine Oxidoreductase Inhibitor with Hepatic Excretion. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 519-528.
11. Okamoto K, Matsumoto K, Hille R, Eger BT, Pai EF, Nishino T: The crystal structure of xanthine oxidoreductase during catalysis: implications for reaction mechanism and enzyme inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 7931-7936.
12. Bray RC: The Enzymes XII (Boyer PD, ed), 1975; pp 300-419, Academic Press, New York.
13. Enroth C, Eger BT, Okamoto K, Nishino T, Nishino T, Pai EF: Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: structure-based mechanism of conversion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 10723-10728.
14. Hille R: The Mononuclear Molybdenum Enzymes. *Chem Rev* 1996; 96: 2757-2816.
15. 岡本 研, 桑原慶充, 西野朋子, 西野武士: キサンチン脱水素酵素から酸化酵素への蛋白質構造・機能変換の分子機構. *蛋白質核酸酵素* 2004; 49: 625-633.
16. 岡本 研, 西野武士: XORによる活性酸素生成機構: レドックスシグナル発生の分子基盤. *実験医学* 2006; 24: 1724-1730.
17. Hille R, Nishino T: Xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase. *FASEB J* 1995; 9: 995-1003.
18. Massey V, Komai H, Palmer G, Elion GB: On the mechanism of inactivation of xanthine oxidase by allopurinol and other pyrazolo[3,4-d]pyrimidines. *J Biol Chem* 1970; 245: 2837-2844.
19. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, Zhao L, Kasahara Y, Kondo S, Becker MA: Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci* 2005; 76: 1835-1847.

(受付: 2007年1月12日)

(受理: 2007年2月21日)

—原 著—

出血性ショックに対する liposome-encapsulated hemoglobin が 腸管組織酸素代謝に与える影響

小野寺謙吾¹ 増野 智彦¹ 平川 慶子² 相星 淳一³
植草 協子² 小池 薫⁴ 大野 曜吉⁵ 山本 保博¹

¹日本医科大学大学院医学研究科侵襲生体管理学

²日本医科大学法医学

³東京医科歯科大学救急災害医学

⁴京都大学大学院医学研究科初期診療・救急医学

⁵日本医科大学大学院医学研究科法医学

The Effect of Liposome-Encapsulated Hemoglobin for Intestinal Oxygen Metabolism Following Hemorrhagic Shock

Kengo Onodera¹, Tomohiko Masuno¹, Keiko Hirakawa², Junichi Aiboshi³,
Kyoko Uekusa², Kaoru Koike⁴, Youkichi Ohno⁵ and Yasuhiro Yamamoto¹

¹Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School Graduate School of Medicine

²Department of Legal Medicine, Nippon Medical School

³Department of Acute Critical Care and Disaster Medicine, Tokyo Medical and Dental University

⁴Department of Primary Care and Emergency Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁵Department of Legal Medicine, Nippon Medical School Graduate School of Medicine

Abstract

Introduction: Splanchnic hypoperfusion is central to the pathogenesis of acute respiratory dysfunction syndrome (ARDS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) after hemorrhagic shock (HS), which is a leading cause of mortality in patients with severe trauma; however, the underlying mechanism remains unclear. The purpose of this study was to examine whether liposome-encapsulated hemoglobin (LEH) improves oxygen metabolism in rat small intestine after HS.

Methods: HS was induced by withdrawing blood, and mean arterial pressure was maintained at 40 mmHg for 30 minutes. Rats were then resuscitated with shed blood + 2 × shed blood volume in normal saline or LEH (equivalent volume to shed blood) + 2 × shed blood volume in normal saline over 120 minutes. The small intestines were harvested at four different time points: before HS, after HS, and at 40 and 120 minutes of resuscitation. The tissue levels of lactate and alanine (μmol/g) were measured with ¹H magnetic resonance spectroscopy. Data are expressed as means ± SD and were compared by means of one-way analysis of variance followed by post hoc analysis using Fisher's protected least significant difference (n = 5 in each group).

Correspondence to Kengo Onodera, Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: kengoo@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

Results: There was no significant difference in hemodynamics between the shed blood and LEH groups. Improvements in intestinal lactate and alanine levels with resuscitation were equivalent in between the shed blood and LEH groups.

Conclusion: LEH appears to have a comparable oxygen carrying capacity to blood and may serve as a useful blood substitute.

(日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 89-95)

Key words: artificial blood, hemorrhagic shock, intestinal ischemia,
multiple organ dysfunction syndrome, acute lung injury

緒 言

出血性ショックに引き続き起こる急性肺傷害 (acute lung injury; ALI) や多臓器障害症候群 (multiple organ dysfunction syndrome; MODS) は、重症外傷患者の主要な死亡原因であるが^{1,2}、その発生機序はいまだ解明されていない。これまでの研究により出血性ショック時に生じる臓器低灌流、特に腸管血流の低下が遠隔臓器障害の発生に深く関わっていることが示されている³⁻⁶。出血性ショック時には、循環血液は脳や心臓、肺などの重要臓器に配分されるため、腸管血流は著明に低下し、循環動態が改善された後も腸管虚血は持続することが知られている⁷⁻¹¹。虚血により損傷を受けた腸管から様々な炎症性メディエーターが産生され、腸間膜リンパ液を介して大循環に流入し、好中球や血管内皮細胞を活性化して遠隔臓器損傷を惹起することが最近の研究で明らかとなってきた¹²⁻¹⁷。

また、ショック後の蘇生輸液として人工酸素運搬体を投与することで、引き続き発症する肺障害や多臓器不全の発症を軽減するとの報告が、この数年間になされている¹⁸⁻²¹。われわれのこれまでの動物実験でも、人工酸素運搬体を出血性ショック後の蘇生輸液として用いた場合、好中球活性化が抑制されることを明らかにした²²。その機序として、われわれが実験で用いた人工酸素運搬体; liposome-encapsulated hemoglobin (LEH) は小径、低粘稠性で酸素運搬効率が高いという特徴を持つことから²³⁻²⁵、ショックで収縮した血管内を循環するのに適しているためと考えられる。そこで本研究では、LEH をショック後の蘇生輸液として用いた際、虚血に陥った腸管の酸素負債を早期に改善するのではないかと考え、腸管組織の lactate および alanine を proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) を用いて測定し、腸管組織酸素代謝に対する影響を検討した。

対象と方法

本研究は日本医科大学動物実験倫理委員会により承認された。

LEH の調整

ヒト赤血球由来の stroma free hemoglobin (SFH) に inositol hexaphosphate (IHP) を添加し、水素添加大豆レシチン (hydrogenated soybean phosphatidylcholine / cholesterol / myristic acid / α -tocopherol = 7 : 7 : 2 : 0.28) の脂質混合物を純水で膨張させ、IHP 添加 SFH を加え、高速攪拌機で処理し liposome 化した。未封入のヘモグロビンを遠心洗浄で除去し、フィルター濾過および限外濾過により濃縮、その後、最終ヘモグロビン濃度を 6 g/dl に調整した。

ラット出血性ショックモデル

体重 350~400 g の雄性 Sprague-Dawley ラットを使用した。ketamine hydrochloride (65 mg/kg) (KETALAR 50[®], 三共株式会社) と xylazine (0.7 mg/kg) (2- [2,6-dimethylphenylamino] -4H-5,6-dihydrothiazine hydrochloride, SIGMA CHEMICAL CO. USA) を腹腔内投与し麻酔した。体温は直腸温度計 (YSI 4000A thermometer, (株) 日機装ワイエスアイ) で測定し、加温 lamp を用いて 37.5~38.5℃ に維持した。大腿動静脈に heparin 加生理食塩水 (10 単位/ml) を満たした polyethylene tube (外径 0.96 mm, 内径 0.58 mm, SP45, (株) 夏目製作所) を留置した。動脈に挿入した polyethylene tube は動脈圧 monitor (polygraph system RM-6000, (株) 日本光電) に接続し、持続的に血圧を測定した。その後、Bollman-type resting cage (KN 式 Bollman cage II 型, (株) 夏目製作所) に固定した。平均動脈圧が 100~110 mmHg に安定した時点で、平均血圧が 40 mmHg

に達するまで、1 ml/min の速度で脱血した。その後、必要に応じて脱血と返血を繰り返し、同血圧レベルを30分間維持した。ショック終了後、I) 全血群：脱血した全血+生理食塩水（脱血量の2倍量）、II) LEH群：LEH（脱血量と等量）+生理食塩水（脱血量の2倍量）を2時間かけて静脈投与した。

ラット腸管組織の採取

ラット出血性ショックモデルのA；ショック前（n=5）、B；ショック終了時（n=5）、C；全血群の蘇生開始40分後（n=5）、D；蘇生開始120分後（n=5）、E；LEH群の蘇生開始40分後（n=5）、F；蘇生開始120分後（n=5）の各ポイントで開腹し回腸末端部を約5cm切除した。¹H-MRS測定のために回腸を切除したラットは、1ポイントの回腸切除に対して一匹ずつとし、回腸切除後速やかに安楽死させた。切除した検体はすみやかに液体窒素中で凍結し、¹H-MRS測定まで-80℃で保存した。

Sham群では、脱血、開腹腸管切除を行わず、麻酔下に全血群・LEH群と同じ時間経過で血圧モニターと血中 lactate 値の測定を行った。

¹H-MRS による腸管組織 lactate および alanine の測定

A～Dで採取した検体を、凍結プレス破碎装置（CRYO-PRESS[®], MICROTTEC CO.）にて液体窒素下で粉末状とし、2 ml の冷過塩素酸（0.6 規定）を加えて攪拌した。3,000 rpm 10 min の遠心分離後の上清を¹H-MRSで分析した。測定は7.0 Tesla Fourier transformation (FT)-MR spectrometer (LA-300WB, (株) 日本電子) を用いて proton の共鳴周波数 300 MHz, pulse 繰り返し時間 10.5 sec, 観測範囲 6,000 Hz, 軽水の signal を homogated decoupling method にて抑制し、200 回の積算を行った。lactate および alanine の 0.6 規定過塩素酸標準溶液にて確認した chemical shift 値から検体の spectrum 上の lactate および alanine の-CH₃由来の peak を assign し、それぞれの peak 面積を用いて lactate および alanine の定量を行った。物質の濃度は湿重量当たりの mole 濃度（平均±標準偏差）で示した。

血中 lactate 測定

出血性ショックモデルにおいて、A～Dの4ポイントでそれぞれ200 μl の動脈血を採取し、4℃, 10,000 g, 20 分間の条件で遠心分離した後、上清を-80℃で測定まで保存した。収集した検体は、乳酸測定 kit

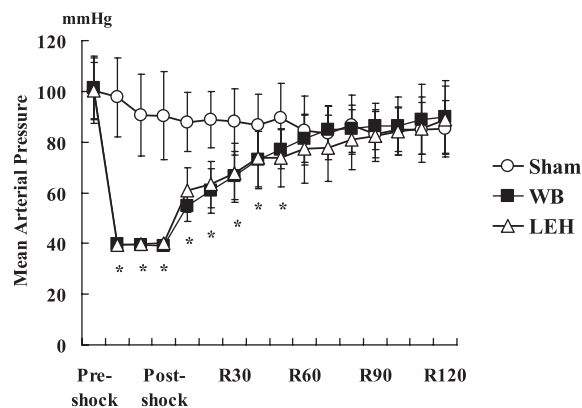


Fig. 1 Changes in mean arterial pressures (MAP). After rats were anesthetized, the left femoral artery was cannulated and MAP was continuously monitored. Hemorrhagic shock was induced by withdrawing arterial blood (1 ml/min). MAP was reduced to 40 mmHg and maintained for 30 minutes by reinfusing or withdrawing blood as needed. At the end of hemorrhagic shock, rats were resuscitated with shed blood+2× shed blood volume in normal saline (NS); whole blood (WB) group or LEH (equivalent volume to shed blood) + 2 × shed blood volume in NS; LEH group over 120 minutes. Sham group underwent identical procedures without hemorrhagic shock and resuscitation. Data are expressed as the mean ± SD. There was no difference in MAP between WB group and LEH group. At Pre-shock and R60 to R120, there were no differences MAP of WB, LEH and sham groups (*p<0.01). R30, 60, 90 and 120: at 30, 60, 90 and 120 minutes of resuscitation.

（乳酸「アスカ・シグマ」(株) 関東化学）を用い、乳酸測定装置（COMBAS MIRA PULS (株) 日本 Roche）で血中 lactate を測定した。

統計

群間比較は一元配置分散分析法を用い、その後の多重検定は Fisher's protected least significant difference 法で解析し、危険率が 0.05 以下を有意差ありと判定した。

結果

血圧変動 (Fig. 1)

ショック中の平均動脈血圧低下は、全血群、LEH群において同程度であった。ショック後の蘇生に伴い血圧は上昇し、全血群と LEH 群で全経過において有意差は認められなかった。また、全血群と LEH 群は、

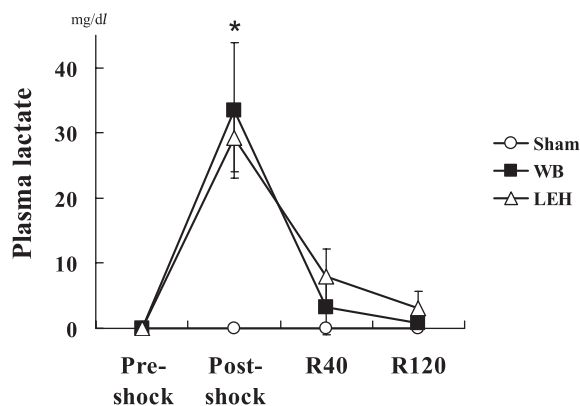


Fig. 2 Plasma lactate levels.

Blood samples (0.2 ml each) were collected from arterial line at pre-shock, post-shock, R40 and R120 (resuscitated at 40 and 120 minutes). The concentrations of lactate in arterial plasma were measured using an enzymatic assay (Sigma, St. Louis, Mo) and COBAS MIRA plus (Roche Diagnostics K.K., Tokyo). Data are expressed as mean $\pm$ SD. There was no difference in lactate levels between whole blood (WB) group and liposome-encapsulated hemoglobin (LEH) group.

*indicates that the plasma lactate levels at post-shock in WB and LEH groups was significantly greater than that the others ($p < 0.01$).

蘇生開始後 60 分の時点で sham 群と血圧が同程度まで改善し、実験終了まで維持された。

血中 lactate (Fig. 2)

全血群, LEH 群の血中 lactate 値は, ショック終了時で最高値に達し, その後時間経過とともに低下, 蘇生開始 120 分後にはショック前値まで改善した。各測定ポイントにおいて全血群と LEH 群の血中 lactate 値に有意差はなく, ショックの程度, 全身における酸素負債の改善程度は同程度であった。sham 群では, 実験経過中, 有意差なく低値のまま推移した。

腸管組織中 lactate および alanine (Fig. 3 a, b)

全血群, LEH 群の腸管 lactate 値はショック後に最高値に達し, 蘇生開始 40 分後から速やかに低下, ショック前値, 蘇生開始 40 分, 120 分後値で有意差はなかった。alanine 値は, 全血群, LEH 群で lactate と同様にショック終了時に最高値となり, 蘇生開始とともに低下し, 蘇生開始 120 分後にはショック前値と同程度まで改善した。実験経過中, 全血群, LEH 群で各測定ポイントの腸管組織中 lactate および alanine 値に有意差はなく, 腸管での虚血の程度, 酸素負債の

Table 1 Characteristic of LEH

Diameter	: 200nm
Components	
Stroma free hemoglobin	
Liposome	: Phosphatidylcholine
	: Cholesterol
	: Myristic acid
Inositol-hexaphosphoric acid	
Hemoglobin concentration: 6 g/dl	
Half life in serum	: 24 hr
Methemoglobin ratio	: $\leq 5\%$
P ₅₀	: 45 ~ 55 mmHg
Viscosity	: 2 cP

改善程度に差は認めなかった。sham 群では, 実験経過中, 有意差なく低値のまま推移した。

考 察

1. 出血性ショック時の腸管虚血が全身に及ぼす影響

これまでの研究により, 出血性ショックに引き続く ALI や MODS の発症には, 腸管虚血が深く関与することが明らかとなってきた¹⁻³。Koike らはラットを用い, 上腸間膜動脈遮断による小腸虚血・再灌流後に, 遠隔臓器である肺に障害が生じることを示した²⁶。Moore や Deitch らは, 出血性ショック後の腸管から様々な炎症性メディエーターが産生され, 腸間膜リンパ液を介して全身循環に流入したメディエーターが直接的, あるいは, 好中球の活性化を介して間接的に血管内皮細胞傷害を惹起し肺障害を引き起こすことを報告した⁴⁻⁶。腸管は平常時では心拍出量の 30% もの灌流を受けているが, ひとたびショックに陥ると重要臓器への血流再分配により腸管血流は著しく低下し, 全身の循環(血圧)が回復した後も腸管低灌流は長期にわたり遷延する⁷⁻¹¹。この腸管血行動態の急激な変化が, 出血性ショック下において腸管が重要なターゲット臓器となるゆえんと考えられる。

2. 出血性ショック時の人工酸素運搬体の意義

近年, 血液需要の増加と限りある医療資源の有効利用という観点から, 人工酸素運搬体に注目が集まっている²⁷⁻²⁹。本研究で使用した人工酸素運搬体: LEH は, 期限切れ保存血液から分離精製したヒトヘモグロビンをリン脂質二重膜で被覆したものであり, ヘモグロビン濃度は 6 g/dl と低く調整されている²³⁻²⁵。天然型赤血球に比べて小径, 低粘稠性で酸素運搬効率が高い²⁵といった特徴を持つことから (Table 1), ショック

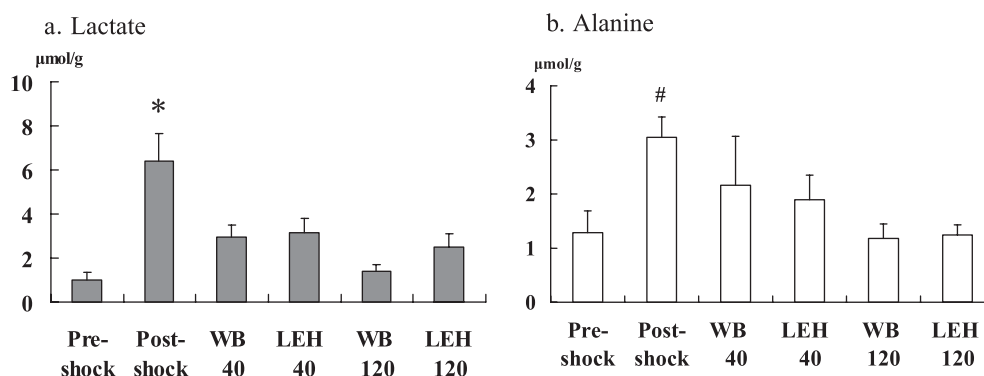


Fig. 3 a, b Lactate and alanine levels in the intestinal tissues.

At four different time points; pre-shock, post-shock, at 40 and at 120 minutes of resuscitation with shed blood or LEH solution, a midline laparotomy was performed and small intestine was removed immediately (n=5). The lactate and alanine levels were measured by ^1H magnetic resonance spectroscopy. Data are expressed as mean $\pm$ SD.

a: Lactate level at post-shock was significantly greater than those at pre-shock, at 40 minutes of resuscitation with whole blood (WB 40), liposome-encapsulated hemoglobin (LEH 40), and at 120 minutes of resuscitation with WB, LEH (WB 120, LEH 120) (* $p < 0.05$).

b: Alanine level at post-shock was significantly greater than those at pre-shock, at 120 minutes of resuscitation with whole blood (WB 120), liposome-encapsulated hemoglobin (LEH 120) (# $p < 0.05$).

クで収縮した血管内を循環するのに適していると考えられる。

最近の臨床研究において、ショック後の蘇生輸液として人工酸素運搬体を投与した場合、保存血に比べ好中球の活性化や全身の炎症変化が軽減され、死亡率も低下したと報告されている¹⁸⁻²¹。これまでのわれわれの研究においても、出血性ショック後の蘇生輸液として LEH を用いた場合、LEH は腸間膜リンパ液を介した好中球の活性化を抑制することを報告している²²。さらに LEH 投与により、ショックに引き続き生じる肺障害が軽減されるとの結果を得ている (unpublished data)。この LEH の持つ利点がどのような機序によりもたらされるのかを解明するため、われわれは LEH が天然型赤血球に比べてショック後の腸管虚血を早期に改善しているのではないかと仮説をたて、本実験を行った。

3. 出血性ショック時の LEH の有用性

本研究において、実験経過中の LEH 群の平均動脈圧は全血群と比較して有意差なく推移した (Fig. 1)。これまでの人工酸素運搬体制剤では、副作用として nitric oxide scavenge 作用による血管収縮、血圧上昇が報告されている³⁰⁻³²。本研究では異常な血圧上昇を認めず、本研究で使用した LEH はこの点で他の製剤より安全性が高いことが示唆された。実験経過中の血

中 lactate 値は、LEH 群と全血群で有意差を認めなかった (Fig. 2)。さらにわれわれは、腸管組織酸素代謝の指標として腸管組織中 lactate および alanine を ^1H -MRS を用いて測定した。 ^1H -MRS は proton (^1H) に由来する signal を用いて、生体試料に含まれるさまざまな代謝物質の非破壊的な測定が可能な分析手法である。脳、肝臓、心筋や骨格筋といった組織の代謝学的な研究に幅広く利用されており³³⁻³⁶、最近では、MRI 装置を用いた in vivo での測定も活発に行われるようになってきている³⁷。Lactate は嫌気性代謝が亢進した際に上昇する一般的な酸素負債の指標であるが、alanine も組織酸素負債の指標として有用とされる^{38,39}。本研究の結果、LEH 群および全血群の腸管組織中 lactate, alanine 値はショック後に最高値となり、その後経時的に低下してショック前値まで改善し、血中 lactate と同様の変化を示した (Fig. 3)。また、腸管組織中の lactate, alanine 値は蘇生開始 40 分後、120 分後のいずれの測定ポイントにおいても、LEH 群と全血群で有意差なく変化した。ヘモグロビン濃度が天然型赤血球の約 1/2 に調整された LEH 投与により、天然型赤血球と同等の酸素負債改善効果が得られたとの結果は、LEH が有効な酸素運搬体であり、ショック後の蘇生輸液として有用である可能性を示唆するものである。

蘇生輸液中のヘモグロビン濃度の違いによる酸素負

債改善効果への影響を知るため、本実験に先立ち蘇生に血液を用いない群、つまり脱血量の3倍の生理食塩水のみで蘇生を行う群を設定し実験を行った。その結果、蘇生時に血圧が上昇せず実験が継続できなかった (unpublished data)。

蘇生後120分の腸管組織中 lactate 値が、有意差はないものの LEH 群でやや高い傾向を示し、また、血中 lactate 値や腸管組織の alanine 値でも同様の傾向を示した。天然型赤血球と LEH のヘモグロビン濃度の違いがこの結果に影響を及ぼしていた可能性がある。今後、ヘモグロビン含有量を天然型赤血球と同じ濃度まで増加させた LEH を使用し、同様の実験において酸素負債がより改善されるかを検討する必要があると考えられる。

本研究の結果からは、ショック後の腸管組織酸素代謝は LEH 群と全血群で同程度の改善であり、LEH が天然型赤血球に比べてショック後の腸管虚血をより早期に改善するとの仮説を証明することはできなかった。本研究では腸管組織の lactate, alanine 値測定を蘇生開始40分後、および120分後に行った。このため代謝の変化が、蘇生開始40分より早い時期に生じている可能性があり、さらに早期の組織代謝を観察する必要があると考えられた。

4. LEH の問題点と将来

LEH は生体適合性の高いリン脂質二重膜で被覆されているが、生体にとっては異物である。生体内投与後、速やかに脾臓や肝臓の網内系に取り込まれることから、生体防御機構への影響が懸念されるが、動物実験上これまで深刻な副作用は報告されていない⁴⁰⁻⁴²。今後、臨床試験において LEH の人体に対する影響を明らかにする必要がある。

人工酸素運搬体は LEH を含め、一般に保存血輸血に関連する細菌やウイルス感染の危険性が少ない^{27,28,43-45}。また、LEH は血液型適合の必要がないという大きな利点を持ち、保存期間が約2年間 (4℃) と長く、取り扱いも比較的容易であることから、通常の救急業務だけでなく、紛争地帯や災害現場での活躍も期待される。さらに、将来の血液供給事情を勘案すると、限りある医療資源の有効利用という観点から、臨床上重要な意味を持ってくるものと考えられる。出血性ショックに引き続き発症する ALI や MODS の病態解明や LEH の有用性を明らかにするため、今後さらなる研究を積み重ねていく必要がある。

結 論

ラット出血性ショックモデルに対して、人工酸素運搬体として開発された LEH を投与し、ショック後の全身および腸管の組織酸素代謝を、¹H-MRS を用いた lactate, alanine の測定により、評価検討した。その結果、LEH は天然型赤血球の約 1/2 の hemoglobin 濃度で、天然型赤血球と同等に全身および腸管の出血性ショック後組織酸素代謝を改善したことから、出血性ショックに対して有用な蘇生輸液と考えられる。

本研究の内容は、第30回日本救急医学会総会および第61回 American Association for the Surgery of Trauma で発表した。また、実験に使用した liposome-encapsulated hemoglobin を供給して頂いたテルモ株式会社に謝意を表します。

文 献

1. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC: Postinjury multiple organ failure: A bimodal phenomenon. *J Trauma* 1996; 40: 501-512.
2. Deitch EA: Multiple organ failure, Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992; 216: 117-134.
3. Biffl WL, Moore EE: Splanchnic ischemia/reperfusion and multiple organ failure. *Br J Anaesth* 1996; 77: 59-70.
4. Deitch EA: Role of the gut lymphatic system in multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 92-98.
5. Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, Burch JM, Cothren CC, Sauaia A: The role of the lung in postinjury multiple organ failure. *Surgery* 2005; 138: 749-758.
6. Moore EE, Moore FA, Franciose RJ, Kim FJ, Biffl WL, Banerjee A: The postischemic gut serves as a priming bed for circulating neutrophils that provoke multiple organ failure. *J Trauma* 1994; 37: 881-887.
7. Garrison RN, ZaKaria El R: Peritoneal resuscitation. *Am J Surg* 2005; 190: 181-185.
8. Fine J: The intestinal circulation in shock. *Gastroenterology* 1967; 52: 454-455.
9. Takala J: Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaesth* 1997; 77: 50-58.
10. Toung T, Reilly PM, Fuh KC, Ferris R, Bulkley GB: Mesenteric vasoconstriction in response to hemorrhagic shock. *Shock* 2000; 13: 267-273.
11. Sinaasappel M, van Itersen M, Ince C: Microvascular oxygen pressure in the pig intestine during haemorrhagic shock and resuscitation. *J Physiol* 1999; 514: 245-253.
12. Zallen G, Moore EE, Johnson JL, Tamura DY, Aiboshi J, Biffl WL, Sillima CC: Circulating postinjury neutrophils are primed for the release of proinflammatory cytokines. *J Trauma* 1999; 46: 42-48.
13. Guo W, Ding J, Huang Q, Jerrells T, Deitch EA: Alterations in intestinal bacterial flora modulate the systemic cytokine response to hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1995; 269: G827-832.

14. Zallen G, Moore EE, Johnson JL, Tamura DY, Ciesla DJ, Silliman CC: Posthemorrhagic shock mesenteric lymph primes circulating neutrophils and provokes lung injury. *J Surg Res* 1999; 83: 83-88.
15. Gonzales RJ, Moore EE, Ciesla DJ, Biffl WL, Johnson JL, Silliman CC: Mesenteric lymph is responsible for post-hemorrhagic shock systemic neutrophil priming. *J Trauma* 2001; 51: 1069-1072.
16. Magonatti LJ, Upperman JS, Xu DZ, Lu Q, Deitch EA: Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock. *Ann Surg* 1998; 228: 518-527.
17. Magnotti LJ, Xu DZ, Lu Q, Deitch EA: Gut-derived mesenteric lymph. *Arch Surg* 1999; 134: 1333-1341.
18. Johnson JL, Moore EE, Offner PJ, Partrick DA, Tamura DY, Zallen G, Silliman CC: Resuscitation with a blood substitute abrogates pathologic postinjury neutrophil cytotoxic function. *J Trauma* 2001; 50: 449-456.
19. Johnson JL, Moore EE, Gonzalez RJ, Fedel N, Partrick DA, Silliman CC: Alteration of the postinjury hyperinflammatory response by means of resuscitation with a red cell substitute. *J Trauma* 2003; 54: 133-140.
20. Masuno T, Moore EE, Cheng AM, Moore PK, Grant AR, Johnson JL: Prehospital hemoglobin-based oxygen carrier resuscitation attenuates postinjury acute lung injury. *Surgery* 2005; 138: 335-341.
21. Moore EE, Cheng AM, Moore HB, Masuno T, Johnson JL: Hemoglobin-based oxygen carriers in trauma care: Scientific rationale for the US multicenter prehospital trial. *World J Surg* 2006; 30: 1247-1257.
22. 柿沼敏行, 相星淳一, 小池 薫, 小野寺謙吾, 久志本成樹, 山本保博: 出血性ショックに対する liposome-encapsulated hemoglobin が腸間膜リンパ液中の好中球活性物質に与える影響. *日救急医会誌* 2004; 15: 579-586.
23. Yoshioka H, Suzuki K, Miyauchi Y, Takahashi A: Characteristics of Neo Red Cells and their in vivo oxygen transport capacity. *Artificial Organs* 1990; 14: 211-212.
24. Usuba A, Motoki R, Suzuki K, Sakaguchi K, Takahashi A: Study of effect of the newly developed artificial blood "Neo Red Cells (NRC)" on hemodynamics and blood gas transport in canine hemorrhagic shock. *Biomater Art Cells & Immobil Biotech* 1992; 20: 531-535.
25. Usuba A, Osuka F, Kimura T, Sato R, Fujita Y, Yamashita M, Hoshino C: Liposome encapsulated hemoglobin as a resuscitation fluid for hemorrhagic shock. *Artificial Organs* 1998; 22: 116-122.
26. Koike K, Moore EE, Moore FA, Kim FJ, Carl VS, Banerjee A: Gut phospholipase A₂ mediates neutrophil priming and lung injury after mesenteric ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 1995; 268: G397-403.
27. Stowell CP: Hemoglobin-based oxygen carriers. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 537-543.
28. Moore EE: Blood substitutes: The future is now. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 1-17.
29. Moore FA, McKinley BA, Moore EE: The next generation in shock resuscitation. *Lancet* 2004; 363: 1988-1996.
30. Sakai H, Hara H, Yuasa M, Tsai AG, Takeoka S, Tsuchida E, Intaglietta M: Molecular dimensions of Hb-based O₂ carriers determine constriction of resistance arteries and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H908-H915.
31. Vane LA, Funston JS, Kirschner R, Harper D, Deyo DJ, Traber DL, Traber LL, Kramer GC: Comparison of transfusion with DCLHb or pRBCs for treatment of intraoperative anemia in sheep. *J Appl Physiol* 2002; 92: 343-353.
32. Winslow RM: Current status of blood substitute research: towards a new paradigm. *J Intern Med* 2003; 253: 508-517.
33. Hirakawa K, Uekusa K, Sato S, Nihira M: MRI and MRS studies on acute effects of ethanol in the rat brain. *Jpn J Legal Med* 1994; 48: 63-74.
34. Lehnhardt FG, Rohn G, Ernestus RI, Grune M, Hoehn M: ¹H- and ³¹P-MR spectroscopy of primary and recurrent human brain tumors in vitro: malignancy-characteristic profiles of water soluble and lipophilic spectral components. *NMR Biomed* 2001; 14: 307-317.
35. Igarashi H, Kwee IL, Nakada T, Katayama Y, Terashi A: ¹H magnetic response spectroscopic imaging of permanent focal cerebral ischemia in rat: longitudinal metabolic changes in ischemic core and rim. *Brain Research* 2001; 907: 208-221.
36. Vejchapipat P, Williams SR, Spitz L, Pierro A: Intestinal metabolism after ischemia-reperfusion. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 759-764.
37. Blum H, Summers JJ, Schnall MD, Barlow C, Leigh JS Jr, Chance B, Buzby GP: Acute intestinal ischemia studies by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Ann Surg* 1986; 204: 83-88.
38. Dunham CM, Fabian M, Siegel JH, Gettings L: Relationship of plasma amino acids to oxygen debt during hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1991; 35: 87-95.
39. Mithieux G: New data and concepts on glutamine and glucose metabolism in the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 267-271.
40. 阿部英樹, 藤原満博, 東 寛, 池田 久: リボソームと補体系との相互作用. *人工血液* 2003; 11: 153-161.
41. Sakai H, Horinouchi H, Masada Y, Takeoka S, Ikeda E, Takaori M, Kobayashi K, Tsuchida E: Metabolism of hemoglobin-vesicles (artificial oxygen carriers) and their influence on organ functions in a rat model. *Biomaterials* 2004; 25: 4317-4325.
42. Sakai H, Horinouchi H, Tomiyama K, Ikeda E, Takeoka S, Kobayashi K, Tsuchida E: Hemoglobin-vesicles as oxygen carriers; influence on phagocytic activity and histopathological changes in reticuloendothelial system. *Am J Pathol* 2001; 159: 1079-1088.
43. Moore FA, Moore EE, Sauaia A: Blood transfusion: An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1997; 132: 620-625.
44. Aiboshi J, Moore EE, Ciesla DJ, Silliman CC: Blood transfusion and the two-insult model of post-injury multiple organ failure. *Shock* 2001; 15: 302-306.
45. Offner PJ, Moore EE, Biffl WL, Johnson JL, Silliman CC: Increased rate of infection associated with transfusion of old after severe injury. *Arch Surg* 2002; 137: 711-717.

(受付: 2006 年 12 月 27 日)

(受理: 2007 年 2 月 13 日)

—臨床医のために—

睡眠時無呼吸症候群の診断と治療

寝ている間に病気が作られる

村田 朗

日本医科大学呼吸ケアクリニック

日本医科大学内科学（呼吸器・感染・腫瘍部門）

Diagnosis and Treatment of Sleep Apnea Syndrome: Sleep Apnea Syndrome Triggers Life-Threatening Disorders During Sleep

Akira Murata

Respiratory Care Clinic, Nippon Medical School

Department of Internal Medicine, Divisions of Pulmonary Medicine, Infectious Diseases and Oncology, Nippon Medical School

Abstract

Sleep apnea syndrome (SAS) is defined as sleep disordered breathing (SDB) with at least five episodes of apnea or hypopnea per hour of sleep combined with symptoms of excessive daytime sleepiness. With prevalence of only 4% in men and 2% in women older than 30 years, SAS is not a rare disease and is increasing with the rate of obesity. It is thought that SAS is caused by narrowing of the upper respiratory tract due to enlargement of the surrounding soft tissue and the structures of the chin and face. Patients with SAS have many difficulties, such as excessive daytime sleepiness, a decline in daily activities, traffic accidents, hypertension, arrhythmia, and autonomic nerve and endocrine system disorders. Consequently, SAS causes arteriosclerosis and final outcomes such as cardiovascular and cerebrovascular disease. Most patients with SAS are unaware of the severity of their disorder and seek medical attention only after a family member points out the snoring with apnea. It is important to remember that SAS is likely to trigger life-threatening disorders during sleep. Therefore, if symptoms, such as excessive sleepiness during daytime hours and snoring with apnea develop, a respiratory specialist should be consulted and continuous positive airway pressure therapy should be performed.

（日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 96-101）

Key words: snoring, apnea, sleep apnea syndrome, apnea-hypopnea index, continuous positive airway pressure

はじめに

睡眠中に健常人とは明らかに異なった異常呼吸を観察できる病態の総称を睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing, SDB) と呼ぶ。その中で睡眠中に頻発する無呼吸を特徴とする疾患が睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome, SAS) である。この SAS は、無呼吸中、呼吸中枢から呼吸筋への出力が消失するため胸郭および腹壁の動きがなくなる「中枢型 (central SAS, CSAS)」と、無呼吸中も呼吸運動が認められる「閉塞型 (obstructive SAS, OSAS)」, 閉塞型と中枢型が混ざり合った「混合型 (mixed sleep apnea, MSA)」に分類される (図 1)。CSAS は、呼吸を調節する呼吸中枢の障害が原因で起こり、昔は「オンディーヌの呪い症候群」とも呼ばれていた。患者数は少なく、脳血管障害の後遺症や心不全に合併する病態としてみられる。一方、睡眠呼吸障害外来を受診する 95% 以上は、肥満といびきを特徴とする OSAS であるため、本稿は OSAS を中心に述べる。

睡眠時無呼吸症候群の定義

睡眠中の 10 秒以上の気流停止を無呼吸、安静覚醒時に比べ気流が 10 秒以上明らかに 50% 以上低下するとともに基準値から 3 ないし 4% 以上の酸素飽和度の低下、もしくは覚醒反応を伴う場合を低呼吸と定義する。そして、1 時間に無呼吸低呼吸が起こる回数を無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index, AHI) と呼び、AHI が 5 回/hr 以上の SDB と日中過眠 (excessive daytime sleepiness, EDS) などの自覚症状があるときに OSAS と診断される¹²(表 1)。世界的には SAS の有病率は 30~60 歳の男性の 4%、女性の 2% と言われており、女性は閉経後に増加する傾向にある。わが国でも、潜在的患者数は 200 万人と欧米に

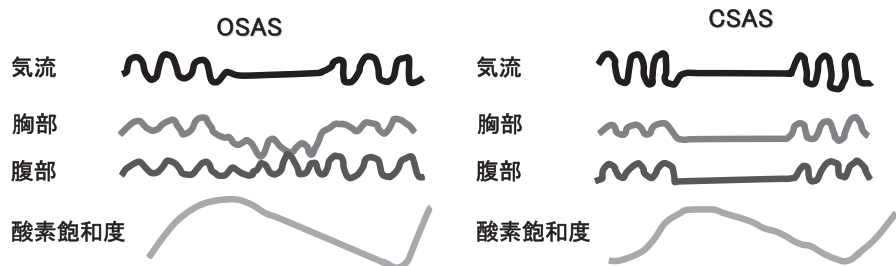
匹敵する患者数が報告されていて、決して少ない病気ではない。

発生機序

OSAS 患者では睡眠により頤舌筋や口蓋帆張筋などの咽喉開大筋の緊張が低下し、また仰臥位で寝ることにより重力も加わり、舌根が沈下して咽頭腔はますます狭小化し、上気道抵抗が著しく高まる。その上、吸気時の気道内の陰圧が軟口蓋や舌根部を引き込むようにして咽頭を閉塞して、無呼吸を発生する。いびきは、その狭い気道を空気が流れることで気道壁を振動させて生じる。一方健康人では、睡眠中でも咽頭開大筋が働いて上気道が開いているため、いびきをかく程度に気道が狭くなることはあっても、無呼吸は起こらない。

この OSAS の発症原因としては、そのほとんどは舌や咽頭軟部組織 (軟口蓋や扁桃など)、顎顔面形態などの異常による上気道 (咽頭腔) の解剖学的な狭小化に基づいている (図 2)。顔面頭蓋の形態検査であるセファログラムでは、OSAS では以下の異常が確認できる³。1) 頭蓋底、上顎、下顎の各レベルでの顔面の前後径 (奥行き) の減少、2) 下顎骨の後退あるいは狭小化、3) 舌面積、特に口腔外舌面積 (舌下半分) の増大、4) 軟口蓋面積の増大、5) 下部鼻咽頭~中咽頭腔に及ぶ上気道の狭小化、6) 中咽頭腔の延長などである。

このとき、肥満 OSAS 患者では主に気道周囲に脂肪が蓄積するなどの軟部組織の異常から上気道の狭小化が認められ、非肥満 OSAS 患者は軟部組織の異常の他に頭蓋・顔面骨の骨格異常が認められる。一方、白人の顔はもともと彫が深く前後に長く側面からみると正方形に近い (Short Face type) ため、咽頭喉頭部が広いのに対して、日本人の顔はもともと前後径が小さく上下に長い長方形 (Long Face type) の特徴があるため、咽頭腔は白人より日本人はもともと狭小



鼻の気流が長時間の停止を生じ、それに伴って動脈血酸素飽和度の低下を認める。しかし、呼気気流が停止している間も胸壁・腹壁の運動は引き続き認められる。

腹・胸壁の呼吸運動の消失とともに、鼻での気流が停止し、それよりやや遅れて動脈血酸素飽和度の低下を認める。

図 1 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) と中枢型睡眠時無呼吸症候群 (CSAS)

表1 アメリカ睡眠学会 (AASM, 1999 年) による OSAS の診断基準, 閉塞型呼吸イベントおよび呼吸努力関連覚醒 (RERA) イベントの定義, 重症度の定義

1. 診断基準: 以下の A + C あるいは B + C を要する
 - A. 日中傾眠があり, 他の因子で説明できないこと.
 - B. 下記のうち 2 つ以上あり, 他の因子で説明できないこと.
 - 睡眠中の窒息感やあえぎ呼吸.
 - 睡眠中の頻回の覚醒.
 - 熟睡感の欠如.
 - 日中の倦怠感.
 - 集中力の欠如.
 - C. 終夜モニターで睡眠中に 1 時間に 5 回以上の閉塞型呼吸イベントがあること, 閉塞型呼吸イベントは閉塞型無呼吸 / 低呼吸あるいは呼吸努力関連覚醒 (RERA) のいずれかの組み合わせによる.
2. 閉塞型睡眠時無呼吸 / 低呼吸の定義

以下の A + B あるいは B + C を要する. 無呼吸と低呼吸を区別する必要はない.

 - A. 呼吸振幅がベースラインから 50% より大きく減少.
 - B. 呼吸振幅の低下が 50% 未満であっても, 3% より大きい酸素飽和度の低下が覚醒を伴う.
 - C. イベントの持続は 10 秒以上.
3. 呼吸努力関連覚醒 (RERA) イベントの定義

呼吸努力の増加により覚醒を来たすが無呼吸や低呼吸の基準を満たさないもので, 以下の A + B を要する.

 - A. 徐々に食道内圧が低下し, 突然陰圧の程度が小さくなり, 覚醒とともに終了する.
 - B. イベントの持続は 10 秒以上.

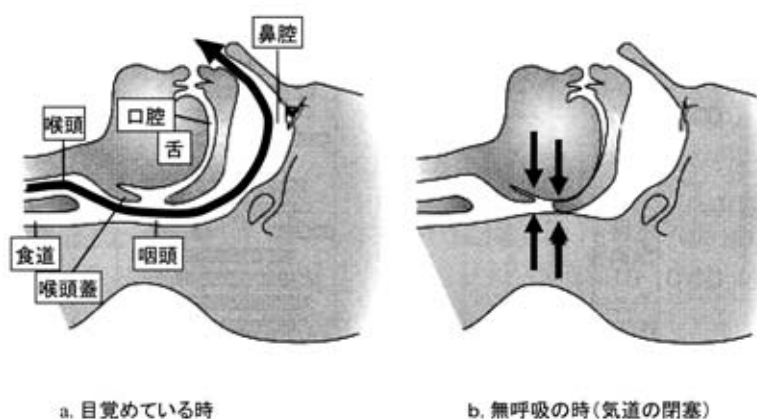


図2 気道の閉塞

であるという特徴がある。このような顔貌の特徴から, 体重増加の程度が軽度でも, その結果, 気道周囲の軟部組織に脂肪が蓄積すると上気道の狭小化を招きやすいため, 日本人は白人よりも OSAS を発症しやすい顔つきをしていると言われている⁴⁾。そのため, 親子では顔貌・頭蓋骨骨格が似ることから, 親にいびきや OSAS が認められるときには, 子も同様な所見を認めることが多い。また固い食物を噛んで食べることを嫌う習慣は, 咬筋の発達を障害して下顎を小さくし, OSAS の発症を助長するため, 近年の若年者には痩せていてもいびきや OSAS は増加してきている。

以上のように OSAS は非肥満者にも発症する一方, 60~70% は肥満者であるため, OSAS の発症には顎顔面の形態異常や軟部組織の異常による咽頭腔の

狭小化, 上気道筋の易虚脱性などの発症因子の存在と, これに肥満が増悪因子として関与していると考えられている。その他, 小児では口蓋扁桃や咽頭扁桃の肥大, 成人では顎が小さい人や後退している人, 健康人でも飲酒, 過労, 睡眠薬の服用により咽頭開大筋の緊張が低下したり, 加齢による筋力低下も OSAS の原因となる。

症状と合併症

無呼吸が繰り返されるため, 呼吸障害(低酸素血症, 高炭酸ガス血症, 呼吸性アシドーシス)と睡眠障害(頻回の覚醒, stage3 と 4 の深睡眠の欠如, REM 睡眠の減少)がもたらされる。その結果, 覚醒時の症候とし

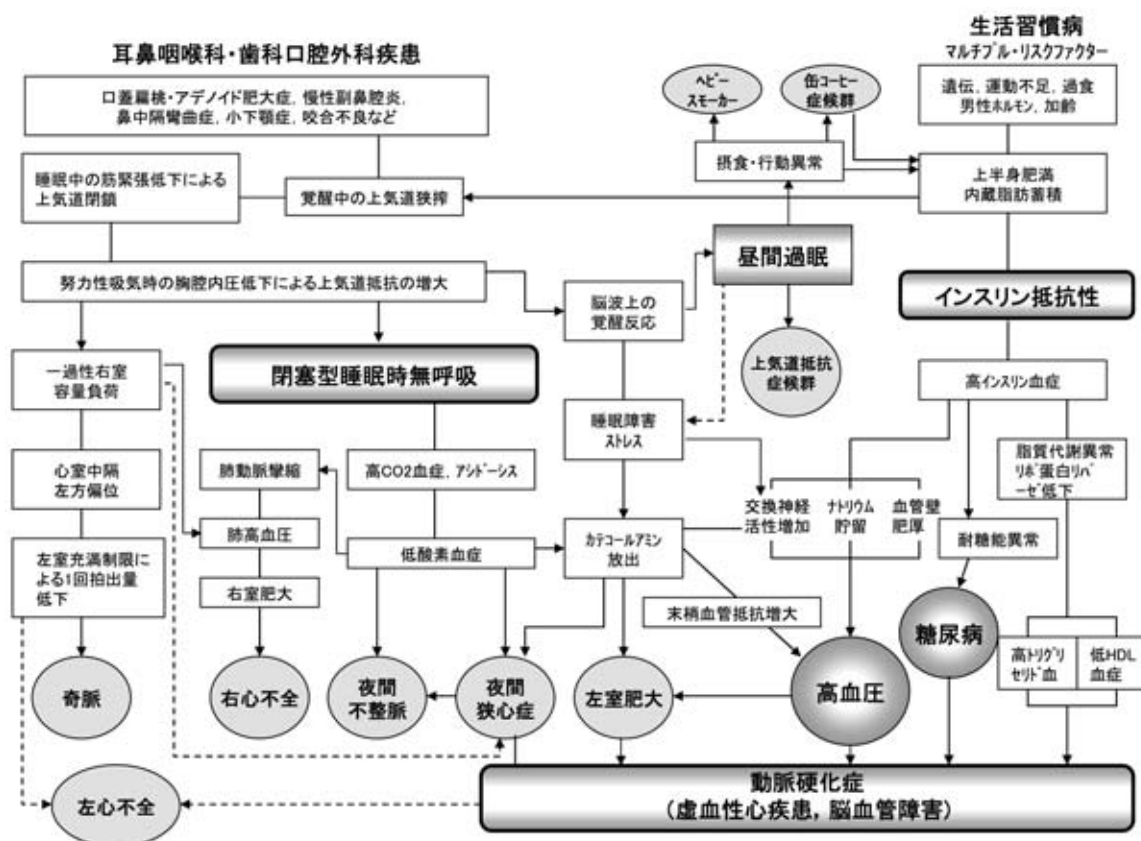


図3 閉塞性睡眠時無呼吸症候群と高血圧などの循環器疾患との関連 (文献6を一部改変)

て「昼間の著しい眠気」「起床時の頭痛」「熟睡感がない」「知的能力の低下・作業能力の低下」「性格変化・抑うつ状態」「性欲低下・インポテンツ」が生じる。また、睡眠時の症候としては「習慣性のいびき」「頻繁に寝返りをうつなどの異常体動」「不眠・中途覚醒」「夜間の頻尿」などが特徴的である。特に昼間の著しい眠気は、無呼吸が反復するために息苦しさのため、脳波上覚醒を繰り返し、熟睡できない結果として生じる。しかし、これらの症状や睡眠中の異常を患者本人は気づいていないことも多く、家族から「いびきがひどい」とか、「睡眠中に呼吸が止まっている」と言われて受診する患者が多い²⁵⁾。

また、無呼吸に伴って動脈血酸素飽和度が著明に低下したり、炭酸ガスがたまって血液が酸性に傾くことなどから、さまざまな合併症が引き起こされる。特に、重要なのは循環器系への影響である。不整脈、狭心症、心負荷などを引き起こしやすくなる。加えて、夜間も脳波上覚醒を繰り返すため、交感神経の緊張状態が続いて睡眠障害ストレスから自律神経が乱れて内分泌系にも影響を及ぼし、耐糖能障害や40～50%に高血圧症、特に夜間の血圧上昇などを合併して動脈硬化が進行し、虚血性心疾患、脳血管障害へ進行すると考えら

れている⁶⁾(図3)。したがって、昼間の眠気だけなら我慢できても、寝ている間に死に至る可能性のある合併症が作られてしまうことがOSASの最大の問題である。

検査と診断

診断としては、睡眠時の状況、昼間の眠気などが重要であり、問診の際には患者本人だけでなく家族から様子を聞くようにする。眠気の自覚症状の評価方法としては、日本呼吸器学会で作製した日本語版エプワース眠気尺度 (Epworth Sleepiness Scale, ESS) 質問票を用いて評価し、6点以上はOSASを疑って精査が必要である(表2)⁷⁾。そして確定診断には睡眠ポリソムノグラフィー (Polysomnography, PSG) 検査を実施する。この検査は一泊入院のうえ、夜間睡眠中の脳波、目の周りの眼輪筋や下顎の顔筋の筋電図、口や鼻の空気の流れ、胸郭や腹壁の呼吸運動、心電図、血圧、動脈血酸素飽和度などを連続的に記録し、AHIが5未満は正常、5以上15未満は軽症、15以上30未満は中等症、30以上を重症と診断し、低酸素血症の程度、脳波上の睡眠状態などとともに総合的に判断する(図4)。

表2 日本語版 ESS (JESS) 質問票⁷

もし、以下の状況になったとしたら、どのくらいとうとする（数秒～数分眠ってしまう）とおもいますか。
最近の日常生活を思い浮かべてお答えください。

以下の状況になったことが実際になくても、その状況になればどうなるかを想像してお答えください。（1～8の各項目で、○は1つだけ） すべての項目にお答えしていただくことが大切です 出来る限りすべての項目にお答えください	うとうと する可 能性 はほ とど ない	うとうと する可 能性 は少 しあ る	うとうと する可 能性 は半 々く らい	うとうと する可 能性 が高 い
1) すわって何かを読んでいるとき（新聞、雑誌、本、書類 など）	0	1	2	3
2) すわってテレビを見ているとき	0	1	2	3
3) 会議、映画館、劇場などで静かにすわっているとき	0	1	2	3
4) 乗客として1時間続けて自動車に乗っているとき	0	1	2	3
5) 午後の横になって、休息をとっているとき	0	1	2	3
6) すわって人と話をしているとき	0	1	2	3
7) 昼食をとった後（飲酒なし）、静かにすわっているとき	0	1	2	3
8) すわって手紙や書類を書いているとき	0	1	2	3

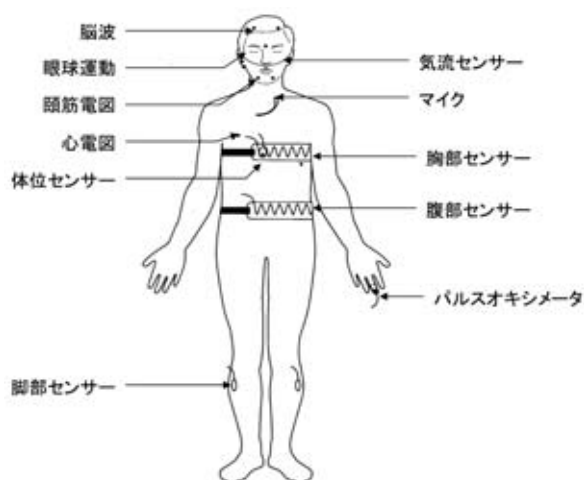


図4 ポリソムノグラフィー

脳波 (EEG), 頤筋電図 (EMG), 眼球の動き (EOG) 等で、睡眠段階、覚醒反応の有無などの睡眠の状態を測定し、気流センサー、腹部・胸部センサー、マイク等で無呼吸の程度など呼吸の状態、中枢型か閉塞型かの判別

治療法

OSAS を完全に治す治療法はいまだないが、第1 選択として最も有効な治療法は経鼻的持続陽圧呼吸 (nasal CPAP) 療法である (図5)。この装置は、睡眠中に鼻につけたマスクから持続的に空気を流して圧力をかけ、気道を広げて閉塞を防ぐことにより、無呼吸を取り除く治療法である⁸。健康保険が適応されており、鼻マスクが問題なく使えた場合、昼間の眠気、朝の頭痛、夜間頻尿などの自覚症状が強い患者ほど、一晩にて劇的な効果が得られる。加えて、OSAS に関

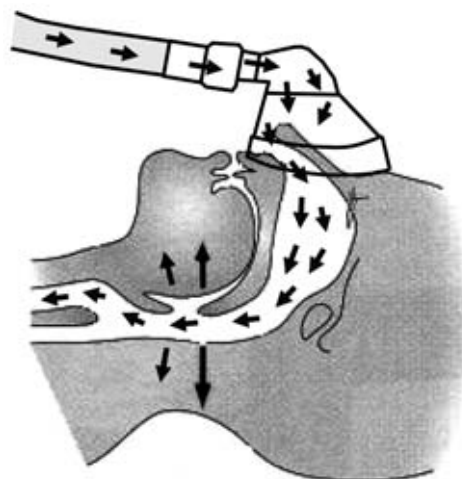


図5 nasal CPAP 療法

連した合併症と考えられる高血圧症や心不全の改善なども報告されている⁹。

その他、いびき症や軽症の OSAS 患者、または CPAP 療法が違和感のために継続できない患者には歯科装具 (マウスピース) が用いられる。この装具も健康保険が適応されており、睡眠中に下顎や舌を前方に押し出すように個々の患者に合わせて歯科医院で作られる。また、幼小児では口蓋扁桃や咽頭扁桃の摘出術が行われ、成人でも一部の患者には、上気道を拡大させる口蓋垂軟口蓋咽頭形成術 (uvulo-palato-pharyngoplasty, UPPP) という手術が行われることもある。

しかし大切なことは、いままで継続してきた日常生活を改善することと合わせて行うことである。SAS 患者は、肥満に加えて、高血圧症、高脂血症、糖尿病などいわゆる生活習慣病・メタボリックシンドロームをあわせもっていることが多く、積極的な減量が必要

である。ただし、顔や顎の形態がOSASの原因と考えられる痩せているOSAS患者は、減量しても効果は認められない。また、喫煙は咽喉頭部の炎症を起こし、OSASを悪化させるため禁煙も必要である。そして、病態を悪化させる飲酒や過労、精神安定剤の服用も避け、横向きに寝ることも舌根部の沈下防止に有効である。

おわりに

わが国では、SASという病気自体に対する理解がいまだ十分でないために、放置されている患者が多い。SASは患者本人だけでなく社会においても、ほっておくと多大なるマイナスとなる病気の1つである。しかし、非侵襲的な治療法により、病態およびQOLを改善させることができる。したがって、疑われる患者には、早期の診断と適切な治療が必要である。

文 献

1. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
2. 睡眠呼吸障害研究会編：成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン，2005；メディカルレビュー社.
3. Sakakibara H, Tong M, Matsushita K, Hirata M, Konishi Y, Suetsugu S: Cephalometric abnormalities in nonobese and obese patients with obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 1999; 13: 403-410.
4. 宮下邦彦：頭部X線規格写真法の歴史，頭部X線規格写真法の基礎，1999；pp11-21，クリンテッセンス出版KK.
5. 末次 勤：日本人の睡眠呼吸障害(大田保世編)，1994；pp63-75，東海大学出版会.
6. 塩見利明，篠邊龍二郎，小林 正：閉塞性睡眠時無呼吸症候群と高血圧症．呼吸と循環 1998; 46: 1163-1168.
7. 福原俊一，竹上美紗，鈴鴨よしみ，陳 和夫，井上雄一，角谷 寛，岡 靖哲，野口裕之，脇田貴文，並川 努，中村敬哉，三嶋理晃，Murray W. Johns：日本語版 the Epworth Sleepiness Scale (JESS) ～これまで使用されていた多くの「日本語版」との主な差異と改訂～．日呼吸会誌 2006; 44 (11): 896-898.
8. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L: Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865.
9. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD: Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348 (13): 1233-1241.

(受付：2006年11月22日)

(受理：2007年2月21日)

—症例報告—

6年間の病悩期間を有した成人 Bochdalek 孔ヘルニアの1例

小泉 岐博 田中 宣威 横井 公良 瀬谷 知子
金沢 義一 山田 岳史 進士 誠一 田尻 孝¹

日本医科大学千葉北総病院外科

¹日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科

A Case of Adult Bochdalek Hernia, Which Has Not Been Diagnosed for Six Years

Michihiro Koizumi, Noritake Tanaka, Kimiyoshi Yokoi, Tomoko Seya,
Yoshikazu Kanazawa, Takeshi Yamada, Seiichi Shinji and Takashi Tajiri¹

Department of Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

¹Department of Surgical Regulation of Organ Function and Biology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine

Abstract

A 45-year-old man was admitted to our hospital with left subcostal pain of sudden onset. Although this symptom had occurred frequently, no diagnosis had been established. An emergency chest roentgenogram suggested diaphragmatic hernia. Computed tomography and gastrography revealed Bochdalek hernia. It is important that diagnostic imaging be performed while symptoms are present in suspected cases of diaphragmatic hernia.

(日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 102-104)

Key words: adult hernia, Bochdalek hernia

緒 言

Bochdalek 孔ヘルニアは先天性の横隔膜ヘルニアである。多くは新生児期に発症し、成人例は比較的まれである。

脱出臓器の嵌頓により発症した報告が多いが、われわれは、繰り返す左上腹部痛を主訴とし、6年間の病悩期間を有した成人 Bochdalek 孔ヘルニアを経験したので報告する。

症 例

症例は45歳、男性。特記すべき既往歴なし。40歳

より上腹部痛を繰り返し、他院にて3回の入院歴があった。いずれも保存的治療で軽快したが、原因は不明であった。

腹痛にて当院初診となるが、受診時には症状は消失しており、腹部X線撮影上も異常なく(図1)経過観察となった。9日後に再び、左上腹部痛が出現し、救急外来受診となった。来院時は血圧130/70 mmHg、脈拍110/分、腹部は平坦・軟、腸蠕動音減弱、疼痛のため苦悶表情であった。血液生化学的検査ではWBC 12,670/ μ lと上昇を認めたほか、異常は認めなかった。

胸部X線撮影にて拡張した胃を認め、胸腔内への脱出が疑われた(図2)。腹部CT検査にて左胸腔に脱出した胃と脾臓を認めた(図3a, b)。上部消化管造



図1 立位腹部X線撮影 無症状時には異常を認めない。

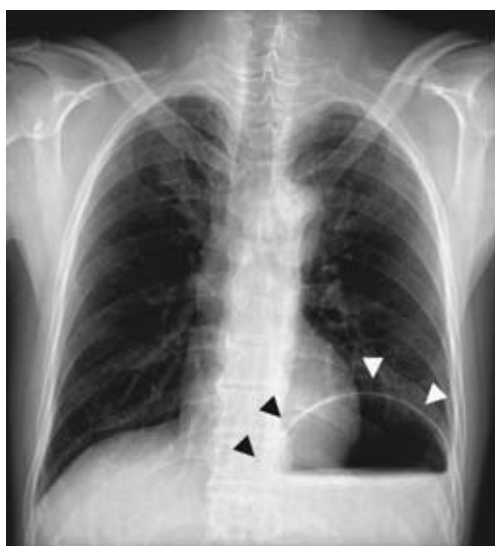


図2 胸部X線撮影 左横隔膜は胃泡により挙上されているように見えるが、胃泡上方に横隔膜の厚みがない(▽)。また、縦隔側立ち上がりは急峻で、腹腔内への連続性を示す(▼)。

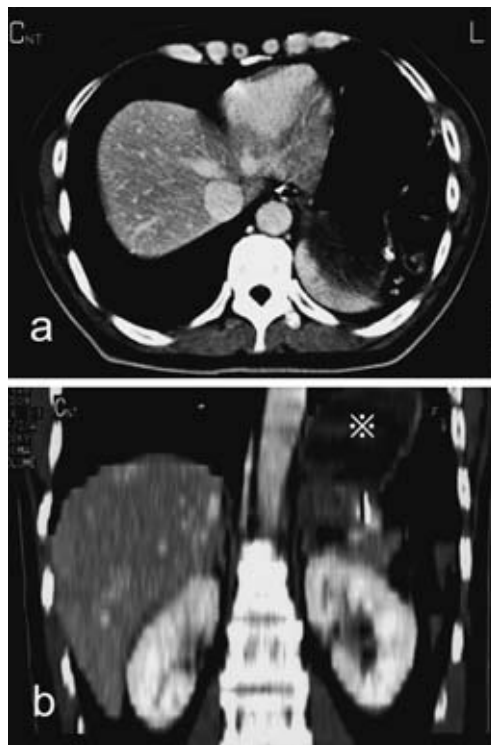


図3 腹部CT検査 a:胃・脾臓の左胸腔内への脱出を認める。b:冠状断再構築画像により左横隔膜背側から脱出していることが示された(*)。

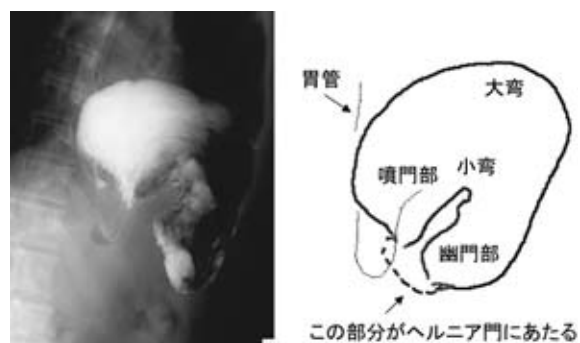


図4 上部消化管造影 左横隔膜外側後方より胃は胸腔へ脱出していた。180°長軸捻転し、大弯が頭側を向いていた。

影検査の結果、胃は食道裂孔より左方外側から胸腔に脱出しており、Bochdalek孔ヘルニアと診断した(図4)。

経鼻胃管を挿入し、内容の吸引により症状は軽快。待機的に手術を行った。上腹部横切開にて開腹。胃・脾臓を還納し、ヘルニア門を1-0非吸収糸で結節縫合し閉鎖した(図5)。術後経過は良好で11日目に退院した。

考 察

Bochdalek孔ヘルニアは胎生期の胸腹膜孔の閉鎖不全によって生じた欠損孔を通して、腹腔内臓器が胸腔内へ脱出した状態である。多くは新生児期に重篤な循環・呼吸障害をもって発症し、緊急手術を必要とする疾患である。

成人発症は約10%で比較的にまれとされている¹⁾。こ

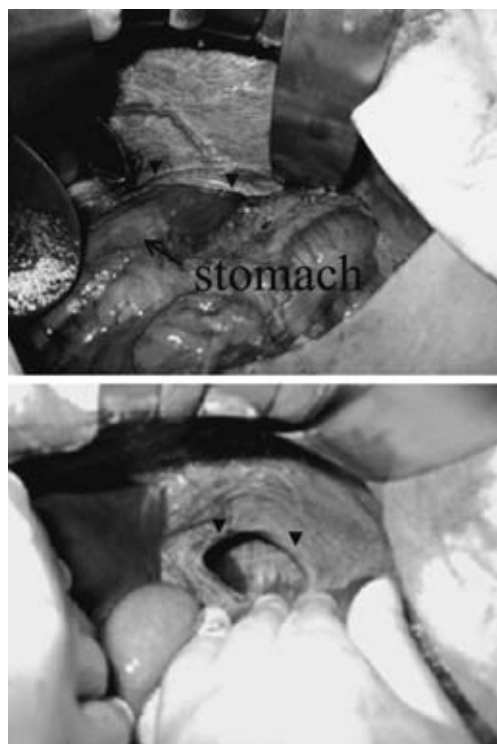


図5 左横隔膜背側のヘルニア門より胃・脾臓は脱出していた。ヘルニア門は6×3cmであった。

れまでの報告によると成人 Bochdalek 孔ヘルニアの初発症状は、腹腔内臓器の嵌頓による突然の上腹部痛が多く²³、次いで脱出臓器により肺が圧迫されて生じる呼吸苦である⁴⁵。成人例も多くは、緊急手術を必要としている²⁻⁵。

本症例は、6年間左上腹部痛を繰り返していた。症状消失の後に原因検索行われていたが、異常を指摘されたことはなかった。

今回、われわれが Bochdalek 孔ヘルニアを診断し得たのは、有症時の胸部 X 線撮影で横隔膜ヘルニアを疑い、嵌頓が解除する前に CT 検査、上部消化管造影検査を行ったからである。

本症例の胸部 X 線撮影における横隔膜ヘルニアの所見は、胃脘上方のラインに本来の横隔膜の厚みが無く、この部分の横隔膜欠損が疑われること、またこのラインの縦隔側の立ち上がりが急峻で、腹腔への連続性が示唆されていることである。

無症状時の X 線撮影ではこれらの所見は認めず、胃は胸腔から腹腔へ戻っていると考えられた。過去の検査は無症状時に行われていたため、臓器の脱出所見が得られず、診断に至らなかったと考えられた。

腹部 X 線撮影に引き続き CT 検査を行い、左胸腔に脱出した胃、脾臓を認めたため、横隔膜ヘルニアと判断した。左側の横隔膜ヘルニアには Bochdalek 孔ヘルニア、Morgagni ヘルニア、食道裂孔ヘルニアがあり、鑑別のため上部消化管造影検査を行った。左横隔膜の外側後方から胃が脱出していたため、Bochdalek 孔ヘルニアと診断した。

横隔膜ヘルニアの診断において CT、MRI の冠状断・矢状断像の有用性が報告されている⁶⁷。本症例では水平断像にて胃・脾臓の胸腔への脱出は確認できたが、ヘルニア門は不明であった。そこで、シングルヘリカル CT の再構築画像を作成したところ、横隔膜の左背側から胃が胸腔内への脱出し、この部分がヘルニア門であることが明らかとなった。CT 再構築画像は横隔膜ヘルニアのヘルニア門の位置同定を可能とし、Bochdalek 孔と他の横隔膜ヘルニアの鑑別のために有用であることが示された。

成人 Bochdalek 孔ヘルニアは嵌頓・環納を繰り返すことがある。有症時に特徴的な画像所見が得られ、迅速に診断することが重要である。

文 献

1. 三好新一郎, 門田康正, 中原和也, 南城 悟, 大野喜代志, 藤井義敬, 北川陽一郎, 中井澄雄, 池田義和: 成人 Bochdalek 孔ヘルニア—3 自験例と本邦報告 58 例の検討—. 日胸外会誌 1983; 31: 1587-1593.
2. Kubota K, Yamaguchi H, Kawahara M, Kaminishi M: Bochdalek Hernia in a Young Adult: Report of a Case. Surg Today 2001; 31: 322-324.
3. 吉田秀明, 枝澤 寛, 野納邦昭, 鎌田 剛, 加藤紘之: 結腸の完全断裂をきたした成人 Bochdalek 孔ヘルニアの 1 例. 日臨外会誌 2001; 62: 929-933.
4. 松田明久, 田尻 孝, 宮下正夫, 古川清憲, 丸山 弘, 竹田晋浩: 重篤な呼吸, 循環不全を呈した成人 Bochdalek 孔ヘルニア嵌頓の 1 例. 日臨外会誌 2003; 64: 70-73.
5. Kanazawa A, Yoshioka Y, Inoi O, Murase J, Kinoshita H: Acute Respiratory Failure Caused by an Incarcerated Right-Sided Adult Bochdalek Hernia: Report of a Case. Surg Today 2002; 32: 812-815.
6. Sugimura A, Kikuchi J, Sato M, Satoh M, Inoue H, Takishima T: Bilateral Bochdalek hernia in an elderly patient diagnosed by Magnetic Resonance Imaging. Internal Medicine 1992; 31: 281-283.
7. Yamana D, Ohba S: Three-dimensional Image of Bochdalek diaphragmatic hernia; a case report. Radiat Med 1994; 12: 39-41.

(受付: 2006 年 12 月 14 日)

(受理: 2007 年 2 月 21 日)

—症例から学ぶ—

小児の呼吸器感染症

クループ症候群

右田 真¹ 高橋 明子² 中澤 裕子³ 福永 慶隆¹

¹日本医科大学小児科学

²日本医科大学付属病院研修医

³日本医科大学耳鼻咽喉科学

Croup Syndrome

Makoto Migita¹, Akiko Takahashi², Yuko Nakazawa³ and Yoshitaka Fukunaga¹

¹Department of Pediatrics, Nippon Medical School

²Resident, Nippon Medical School

³Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School

Abstract

Croup syndrome usually affects the larynx, trachea, and bronchi, and this inflammation of the upper air way produce typical symptoms: inspiratory stridor, hoarseness, and a barklike cough. The most common form, acute laryngotracheobronchitis, is caused by viral infection. Croup syndrome is of great importance in infants and small children, because a rare form, acute epiglottitis, is a medical emergency often requiring immediate treatment with an artificial air way. We report two cases of Croup syndrome.

(日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 105-108)

Key words: Croup syndrome, laryngotracheobronchitis, epiglottitis

緒 言

クループ症候群は急性の喉頭狭窄により吸気性喘鳴、犬吠様咳嗽や嘔声を呈する疾患群であり、小児の呼吸器感染症として日常診療の場でしばしば遭遇する疾患の一つである。本症候群はパラインフルエンザなどのウイルス感染により感冒様症状に引き続きおこる急性喉頭気管支炎（狭義のクループ）が最も一般的であるが、時に急激に重症化する急性喉頭蓋炎もみられる¹。ここでは吸気性喘鳴、発熱を主訴に受診した2

症例を提示し、症状、診断のポイント、治療について述べる。

症 例

【症例1】2歳0カ月の男児

11月12日、朝から鼻水、咳嗽、発熱が出現したので近医を受診し、咽頭発赤を認めたため上気道炎と診断を受けた。翌日の夜間に声が哽れ、犬が吠えるような咳、息を吸う時に『ヒューヒュー』と音がして苦しそうなのに気づき当院救急外来を受診した。上気道炎

Correspondence to Makoto Migita, Department of Pediatrics, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan
E-mail: mmigita@nms.ac.jp
Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)



図1 急性喉頭蓋炎のX線像

- a) 正面像：気道陰影が左右対称性に細くなり，ワインボトルサイン（wine bottle sign），ペンシルサイン（pencil sign）が認められる。
b) 側面像：腫脹した喉頭蓋 thumb print sign が認められる。

の後に嘔声，犬吠様咳嗽，吸気時の喘鳴より急性喉頭気管支炎と診断した。喉頭軟部X線写真では声門下腔の狭窄を認めた。経皮酸素飽和度（SpO₂）97%であった。外来にてエピネフリンの吸入を施行したところ，嘔声と吸気時喘鳴の改善が認められた。保護者に吸入療法による症状の改善後に，再燃することがあり慎重な経過観察が必要であることを伝え，外来通院を指示した。

【症例2】3歳0カ月の女児

12月11日，朝から親類の家に遊びに行き，日中はいつも通りに元気に遊んでいた。夕方から急な発熱を



図2 急性喉頭蓋炎の喉頭ファイバー像

- a) 呼気相の喉頭ファイバーではサクランボ状に発赤した喉頭蓋（cherry red epiglottis）が認められる。
b) 吸気時には喉頭被裂部が内側に引き込まれ，気道が閉塞している。

認め，喉の痛みを訴えたため，叔父に連れられ当院救急外来を受診した。来院時は顔色不良で嘔声を認め，口をあけながら舌を出して顎を突き出して呼吸していた。吸気性喘鳴は聴取されるが犬吠様咳嗽は聴かれなかった。身体所見は体温39℃，呼吸数40/分，心拍数140/分，呼吸苦のため起座位をとっていた。SpO₂は93%と低下を認めた。喉頭軟部X線写真正面像では声門下腔の狭窄を認め（図1a），側面像では腫脹した喉頭蓋を表す thumb print sign を認めた（図1b）。以上より急性喉頭蓋炎を強く疑った。外来にてエピネフリンの吸入を施行するも症状の改善が認められなかった。たまたま両親が不在であり発症前後の十分な情報が得られず，口腔気道異物を否定するために気管内挿管の準備をしたうえで喉頭ファイバーを施行した。著

明に発赤腫脹した喉頭蓋を認め(図 2a 呼吸相), 吸気時には喉頭被裂部が閉塞する所見が得られたが(図 2b), 異物は認められなかった。以上より急性喉頭蓋炎と診断し入院加療とした。入院時血液検査では白血球数 24,700/μl (好中球 90%), CRP 3.2 mg/dl で, 咽頭培養では有意な菌は検出されなかった。入院後, パルスオキシメーターを装着し酸素テント内に管理, 補液, デキサメサゾン (0.3 mg/kg/日), セフォタキシム (100 mg/kg/日) にて治療を開始した。翌日には解熱し, 徐々に呼吸困難も軽快し, 2 日後にはすべての症状も消失し 5 日後退院となった。

診 断

吸気性の喘鳴と呼吸困難の呈する患児を診た場合, 鑑別診断としてはクループ症候群, 異物誤飲, アレルギによる喉頭浮腫を念頭に診察を進める。最近ではジフテリアによる喉頭ジフテリアはほとんどみられなくなった。喘鳴は呼吸時に聴取される雑音の一つであるが, その発生部位から上気道由来 (stridor) と下気道由来 (wheezing), 呼吸相から吸気性と呼気性に分類される。通常, 上気道性の喘鳴は鼻腔から気管上部の狭窄に起因し吸気時に聴かれる。一方, 気管支喘息発作の喘鳴に代表される下気道由来の wheezing は呼気時に優位に聴取される²。このため, クループ症候群における喘鳴は吸気時に聴取される。喉頭付近の X 線検査では正面像で声門下の気道陰影が左右対称性に細くなり, ワインボトルサイン (wine bottle sign), ペンシルサイン (pencil sign) が認められる。側面像では声門下の気管が狭小し気管壁が不明瞭になる。急性喉頭蓋炎の場合は側面像で腫脹した喉頭蓋と被裂軟骨喉頭蓋壁が親指状に突出してみえる (thumb print sign)³。喉頭ファイバーではサクランボ状に発赤した喉頭蓋 (cherry red epiglottis) が特徴的である。ただし, 喉頭蓋炎の場合, 患児に対する舌圧子による圧迫, 検査時の啼泣, 無理な体位などにより呼吸停止を引き起こす可能性があり十分な注意を要し, 検査より治療を優先すべき場合がある。症例 1 の場合, 発熱, 鼻汁, 咳嗽に引き続き, 嘔声が出現し咳が犬吠様になった。このような経過と典型的な症状から急性喉頭気管支炎と診断することが比較的容易である。本疾患は 1 歳から 2 歳の児に好発する主にウイルス感染による声門下部を中心とした炎症により前述の症状が出現する。起因ウイルスとしてはパラインフルエンザウイルスが最も多く, 他にインフルエンザウイルス, アデノウイルス, RS ウイルスなどあげられる。実際に本症

を疑った場合は呼吸困難の有無 (チアノーゼ, 陥没呼吸), 意識レベルなどから重症度を判定することが重要である。重症例, 特に 1 歳以下の症例では呼吸困難が重篤化することもあり入院加療が必要となる。症例 2 は急性喉頭蓋炎の症例である。急性喉頭蓋炎は先行する感冒様症状が少なく, 急激に高熱, 喉の痛み, 咳などの症状で発症し, 急に呼吸困難が増強し窒息死する危険性もあり, 早期に診断することが非常に重要である。ウイルスによる急性喉頭気管支炎に比べ, ボスミンの吸入療法により改善がみられないことも診断の助けになる。

治 療

急性喉頭気管支炎

軽症例

1) L-エピネフリン吸入
ボスミン® (0.1%) 0.1~0.3 ml + 生理食塩水 2 ml
作用持続時間は 1~2 時間で追加使用可

2) デカドロン® 0.3~0.5 mg/kg (分 3) 内服

重症例

入院加療が原則である。

- 1) 経皮酸素飽和度 (SpO₂) のモニタリング
- 2) 加湿
- 3) 酸素投与
- 4) 点滴補液
- 5) デカドロン® 静注 (0.3~0.6 mg/kg, 以後 0.5~1.0 mg/kg/日, 分 3) 症状にあわせ漸減。

急性喉頭蓋炎

最も重要なことは上気道閉鎖による窒息を未然に防ぐことである。また前述の急性喉頭気管支炎の治療に加え, 起因菌としてインフルエンザ菌タイプ b が多いとされておりセフェム系抗菌薬の投与が推奨されている。

重症例では嚴重な呼吸管理が必要となることがある。気管内挿管では喉頭付近が腫脹しているため, 通常より 1~2 サイズ細い気管チューブを用い熟練した医師が速やかに行うことが望ましい。また, いざという時の気管切開の準備も肝要である。

診断のポイント：小児の気道感染症の大半がいわゆる上気道感染症である。乳幼児では解剖学的にも喉頭は小さくわずかな腫脹でも気道閉鎖を起こし易い。吸気性喘鳴、犬吠様咳嗽や嚔声を呈する小児を診た場合、クループ症候群は積極的に疑うべき疾患である。さらに先行する感冒様症状が少なく、急な高熱、嚔声、喉の痛み、咳などの症状で発症するケースの場合、急激に重症化する急性喉頭蓋炎もまれにみられるので日常診療において注意を要する。

文 献

1. Genie ER: Acute inflammatory upper airway obstruction. In Nelson textbook of pediatrics 17th ed (Richard EB, Robert MK, Hal BJ, eds), 2004; pp1405-1409, Saunders, Philadelphia.
2. 高瀬真人, 吉田 豊, 小川俊一：喘鳴. 新症状からみた小児 X 線の撮り方読み方. 2002; pp 1-31, 診断と治療社.
3. 桑島成子：喘鳴. 小児科診療 2005; 253-262.

(受付：2007 年 2 月 23 日)

(受理：2007 年 3 月 30 日)

一話 題一

心房細動治療をめぐる

日本医科大学内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）

加藤 貴雄

はじめに

心房細動は、その特有の病態と臨床的重要性から、今最も注目されている循環器疾患の一つである。本格的な高齢化社会を迎えて、わが国でもその発生頻度は近年大幅に増加してきた印象がある。臨床に携わる医師が日常診療の中で遭遇する頻度の最も高い不整脈であるが、いまこの心房細動に対する基本的治療方針として、除細動を行って洞調律に戻しそれを維持するリズムコントロール治療と、心房細動のまま心拍数を適正に保つレートコントロール治療のどちらが臨床的に有用であるかが、早急に結論を出すべき重要な課題の一つになっている。

I. 心房細動治療の基本

心房細動は、その持続時間によって発作性、持続性および慢性（永続性）に分けられ、それぞれの病態および個々の臨床背景に応じて、治療方針が立てられてきた¹⁾。

基本的な治療として、①心房細動そのものを停止させ洞調律化を図る治療（除細動＝細動停止）、②洞調律を維持し心房細動の再発を予防する治療（再発予防）、③心房細動のまま心拍数を調節する治療（心拍数コントロール）、④抗凝固薬や抗血小板薬を用いて、血栓形成を予防する治療（血栓防止）がある。また、⑤心不全の発生や悪化を防ぐ治療、⑥自覚症状を軽減してQOLの改善を図る治療、⑦不整脈基質の形成に関連する種々の神経体液性因子に対するアップストリーム治療、および⑧基礎疾患そのものに対する積極的な治療も忘れてはならない。

現場での基本的治療戦略としては、一般的に発作性心房細動に対しては再発予防治療が中心、持続性心房細動および慢性心房細動に対しては心拍数コントロール治療が中心に考えられてきた。ただし、これはあくまで一般論であって、薬物、非薬物を問わず新しい安全で有効な治療法が開発されれば、基本的治療方針といえども大きく変わる可能性が高い。

II. 心房細動治療法の変遷

心房細動に対する治療は、発生機序や病態の詳細な解明が進むとともに、それを受けた新しい作用機序の薬物やカテーテルアブレーションなど、新たな積極的治療法が次々と開発され、基本的な考え方そのものも大きく変わりつつある。「心房細動を見たら、まずジギタリスを」という、以前からの図式はもはや通用しない。

1980年代以降は、強力な抗不整脈薬を駆使したリズムコントロール治療が主流になり、レートコントロールよりもリズムコントロールを中心に考えるようになった。さらに1990年代以降、特に肺静脈を起源とする心房細動に対するアブレーション治療の確立は、リズムコントロール治療を強く後押しし、持続性あるいは慢性心房細動に対する適用も試みられている。

III. レートコントロールかリズムコントロールか

そこでレートコントロール、リズムコントロールどちらの治療法がより適切なのか、客観的に判断する根拠となるエビデンスを求めて、両者を比較する客観的大規模試験が欧米で行われた。代表的なAFFIRM試験²⁾の報告によれば、レートコントロール群とリズムコントロール群で総死亡率に有意差がなく、層別解析を含めてリズムコントロール群で死亡率が高い傾向を認めた。また副作用発生率は、リズムコントロール群で有意に高値であった。

予想外の結果で、大きなインパクトを持って世界中に発信されたが、細かく分析するとAFFIRM試験では対象が高齢かつハイリスク例で、抗不整脈薬使用法が大幅に異なるなど、そのままわが国の心房細動治療戦略の指針になるものではなかった。

わが国における心房細動治療戦略を構築するに際し、AFFIRM試験の成績をそのまま敷衍することはできないという認識から、日本人における客観的エビデンスを得ることを目的に日本心電学会が中心になってJ-RHYTHM研究³⁾が行われたのである。

J-RHYTHM研究では全国から1,000例を超える症例が登録され、レートコントロール群とリズムコントロール群に無作為割付され、2年間の前向き試験が行われた。近日中にその詳細な成績が公表される予定であるが、わが国の心房細動の特徴を踏まえた解析結果に大きな期待が寄せられている。特に、重篤な基礎心疾患を持たない若年者に多い発作性心房細動例の登録数が多く、欧米の大規模試験で明らかにされなかった新しいエビデンスが得られる可能性が高い。

おわりに

心房細動は、発生頻度は高いがそれ自体で致死的になることがないため、臨床の現場でついつい軽視されがちであった。しかし、近年多くの著名人が心房細動による心原性脳梗塞を発症したことから社会的にも大変注目され、早急に解決すべき重要疾患であると広く認識されるようになってきた。

わが国発のJ-RHYTHM研究の結果が明らかになり、それを踏まえて日本人に適した標準的治療のガイドラインが策定される日は近い。このガイドラインが広く一般に浸透することによって、心房細動に対する本当に適切な治療・管理がなされる時代が直ぐそこまで来ている。

文 献

1. 2002-2003 年度合同研究班報告：不整脈薬物治療に関するガイドライン。Circ J 2004; 68 (suppl IV) : 981-1078.
2. AFFIRM investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1825.
3. J-RHYTHM investigators: Investigation of the optimal treatment strategy for atrial fibrillation in Japan. Circ J 2003; 67: 738.

(受付：2007年1月18日)

(受理：2007年3月16日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 74, No. 1 (2007 年 2 月発行)

Summary

Journal of Nippon Medical School に掲載しました Original 論文の英文「Abstract」を日本医科大学医学会雑誌に和文「Summary」として著者自身が簡潔にまとめたものです。

Increases in Central Retinal Artery Blood Flow in Humans Following Carotid Artery and Stellate Ganglion Irradiation with 0.6 to 1.6 μm Irradiation

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 23-29)

星状神経節および総頸動脈への波長 0.6 μm –1.6 μm の光線照射は網膜中心動脈の血流を増加させる

三井誠司¹ 金 徹¹ 松井洋志² 小原澤英彰²
志和利彦² 高橋 浩² 坂本篤裕¹

¹日本医科大学麻酔科学²日本医科大学眼科学

著者らは、星状神経節 (SG) および総頸動脈 (CCA) への近赤外線低レベルレーザー照射 (low level laser irradiation: LLLI) による網膜中心動脈 (CRA)・眼動脈 (OA) 血流への影響をカラーパルスドップラー超音波検査法を用いて比較した。10 人の健康なボランティアに LLLI を SG および CCA に照射したところ、血管抵抗を変化させることなく OA ($p < 0.001$, each) および CRA ($p < 0.001$, each) の収縮期血流速度を有意に増加させた。CCA への照射の効果は SG への照射に比べて、OA ($p = 0.007$) および CRA ($p = 0.031$) とともに強く影響した。これらのデータによると、SG や CCA への LLLI 照射は CRA と OA の血流を増加させるのに有用であり、CCA への照射は SG への照射に比べより効果的であるといえる。

Environmental Influence on the Measurement of Exhaled Nitric Oxide Concentration in School Children: Special Reference to Methodology

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 30-36)

児童の呼気 NO 測定における環境の影響：方法論への重大な提案

村田 朗¹ 木田厚瑞¹ 蓮沼英樹² 鐘江 宏²
石丸 泰² 茂木孝一¹ 山田浩一¹ 吉岡央子¹
山本和男¹ 工藤翔二¹

¹日本医科大学内科学 (呼吸器・感染・腫瘍部門)²社団法人環境情報科学センター

呼気一酸化窒素 (eNO) 測定は、気道炎症と大気汚染の関係を評価するための無侵襲的で有用な方法である。しかし、eNO 値に及ぼす大気汚染の影響に関しては、十分に検討されていない。もし大気汚染が eNO 濃度に大きく影響するならば、疫学研究に eNO を用いることは難しい。そこでわれわれは、短時間の大気汚染暴露が eNO 値に影響するという仮説を立て、環境窒素酸化物を用いて、eNO 濃度測定に及ぼす大気汚染の影響を検討した。交通量の多い幹線道路沿道に生活している、無作為に抽出した 19 名の児童を対象に、大気汚染物質 (NO, NO_x, PM_{2.5}, BC) を、連続した 11 日間の毎時間、幹線道路沿い一定の場所にて測定した。個々の対象における NO と NO₂ は PTIO サンプラーにて測定し、eNO 濃度は off-line 法にて測定した。その結果、大気汚染物質は、交通渋滞の午前 (6~9 時) と午後 (6~9 時) にピークを示した。大気汚染物質の移動平均値は、eNO 測定の 8 時間前に高値を示し、同時に eNO 値も高いことがわかった。以上から、eNO 測定前の少なくとも 8 時間前からの大気汚染への短時間暴露は、eNO 値に影響を及ぼすことがわかった。それゆえに、今後の疫学研究にて eNO 値を測定する際には注意が必要である。

Preventing Liver Metastasis by Resecting the Primary Pancreatic Carcinoma at an Early Stage of Intrapancreatic Transplantation in Hamsters

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 37-44)

ハムスター移植膵癌における膵癌原発巣の早期切除による肝転移の防止

内田英二 井上松広 相本隆幸 中村慶春
勝野 暁 田尻 孝

日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

目的：ハムスター膵内移植膵癌モデルにおいて、膵癌原発巣の早期切除が肝転移を防止するかを検討した。

方法：ハムスター膵癌細胞 PGHAM-1 (5×10^5 個) を 30 匹のシリアンゴールドンハムスターの膵脾葉に移植した。15 匹のハムスターに対して移植後 10 日目に膵原発巣を切除した（移植群）。残りの 15 匹では切除せずに対照群とした。両群とも移植より 21 日後に屠殺剖検した。膵原発巣は最大径、体積を測定するとともに、病理組織学的および免疫組織学的に腫瘍増殖能および血管新生能を検討した。

結果：切除群では、移植後 10 日に直径 4.7 ± 0.94 mm の小膵癌が観察され、切除した。移植 21 日後の屠殺剖検時、切除群では膵腫瘍および肝転移は認められなかった。一方、対照群のすべての動物では膵腫瘍（直径 12.3 ± 3.29 mm）がみられ、15 匹中 11 匹（73.3%）に肝転移が認められた。対照群において、肝転移のある動物は肝転移のないものに比して、膵原発巣の直径および体積は有意（ $p < 0.01$ ）に大きかった。また、対照群の膵原発腫瘍の増殖能は肝転移の有無と関係がなかったが、原発巣の微小血管密度は、肝転移を有するものはそうでないものに比べ有意に高かった。

結語：以上より、移植 10 日目の膵腫瘍は、すでに増殖能力は備わっていたが、血管新生に乏しくまだ転移を進行させる状態に至っていないと考えられた。このことが原発腫瘍の早期切除が肝転移を防止した理由と思われた。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 74, No. 2 (2007 年 4 月発行)

Summary

Journal of Nippon Medical School に掲載しました Original 論文の英文「Abstract」を日本医科大学医学会雑誌に和文「Summary」として著者自身が簡潔にまとめたものです。

Evaluation of Parameters of Serially Monitored F-wave in Acute Cervical Spinal Cord Injury

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 106-113)

急性期頸髄損傷患者における経時的 F 波の検討

金 竜 青木孝文 伊藤博元

日本医科大学大学院医学研究科感覚運動機能再建学

目的：本研究の目的は、外傷性頸髄損傷患者の重症度を受傷後早期に臨床像や電気生理学的検査データの変化から評価して予後を予測することである。

方法：急性期頸髄損傷患者 20 名に対し、正中神経と尺骨神経を刺激して各々 F 波を導出し、経時的に記録した。その内の 12 名に対して F 波の変数を解析して臨床症状との関連性を調べた。

結果：外傷後の早期に予後を判断する場合、臨床的な症状改善患者群と非改善患者群を区別する最も統計学的に有用な変数は、正中神経刺激により得られる F 波最大振幅（F-max）であった。正中神経刺激で得られる F 波出現率や F 波平均振幅を含めた他の変数も、予後を予測する上では有用であった。尺骨神経刺激によって得られる F 波の変数は受傷後 4 週以降より有用な結果を示した。

結語：頸髄損傷患者に対しては、受傷後、可能な限り早期から正中神経を刺激して F 波を経時的に記録することが予後の予測に役立つ。特に頸髄損傷後、F 波最大振幅を F 波出現率と F 波平均振幅も含めて経時的に記録分析することにより機能回復を予想することが可能である。

Relationship between Plasma Norepinephrine at Peak Exercise and ^{123}I -MIBG Imaging of the Heart and Lower Limbs in Heart Failure

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 114-122)

心不全における最大運動負荷時の血漿ノルエピネフリンと心臓および下肢の ^{123}I -MIBG との関係

土田貴也¹ 福岡長知¹ 及川恵子¹ 加藤和代¹
加藤祐子¹ 高野照夫¹ 汲田伸一郎²

¹日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学

²日本医科大学大学院医学研究科臨床放射線医学

目的： ^{123}I -MIBG を用いて心疾患患者の心臓および大腿骨格筋の交感神経末端機能を評価し、運動負荷に対する血漿ノルエピネフリン濃度との関係を調べ、心機能毎に運動負荷時に増加する血漿ノルエピネフリンの主な由来が心筋か骨格筋かを検討。

対象と方法：対象は心疾患患者 20 例。左室駆出率 45%未満のlow LVEF群12例と45%以上のpreserved LVEF群8例に分類。心肺運動負荷試験を行い、安静時と最大運動負荷時の血漿ノルエピネフリン濃度を測定。心臓、大腿、脳に対する ^{123}I -MIBG の取り込みを測定し、脳に対する心臓への取り込みの比 (H/B)、右大腿部への取り込みの比 (L/B) を算出し、血漿ノルエピネフリン濃度との関係を検討。

結果：安静時では血漿ノルエピネフリン濃度と H/B、L/B は両群とも相関しなかったが、最大運動負荷時では preserved LVEF 群で H/B のみが ($r=0.722$)、low LVEF 群で L/B のみが ($r=0.642$) 相関。

考察：最大運動負荷時の血漿ノルエピネフリン濃度は心機能保持例では心筋 MIBG と、心機能障害例では骨格筋 MIBG と相関することが示された。このことは心疾患患者において運動負荷時のノルエピネフリンの由来が心筋の交感神経機能が保たれている場合は心筋が主であり、障害されている場合は骨格筋が主になることを示唆している。

Analysis of Alteration of Blood Pressure Response to Exercise through Baroreflex

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 123-130)

圧受容体反射感受性差異による運動負荷時血圧制御

眞鍋宏美 福岡長知 土田貴也 加藤祐子
馬淵浩輔 高野照夫

日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学分野

背景：圧受容体反射機能 (BRS) は運動時の血行動態調整に重要な役割を担っている。本研究では BRS と運動負荷時の血圧応答の関係を検討し運動負荷時高血圧の機序を考察した。

対象および方法：対象は心機能低下例を除外した 22 例。フェニレフリン投与後の昇圧に対する心拍反応により BRS を測定し、5 ms/mmHg 以上の正常群 ($n=12$) と未満の低下群 ($n=10$) に分類した。トレッドミル運動負荷試験を施行し運動開始 1 分と 6 分の血圧応答を評価した。

結果：臨床背景に有意差なし。BRS 正常群で運動初期の収縮期血圧 (SBP) が低値 ($P<0.01$)。BRS と SBP の関係は、運動開始 1 分で負相関関係 ($r=-0.408$, $p<0.05$)、6 分で正相関関係を示し ($r=0.422$, $p<0.05$)、この関係は BRS 正常群で顕著。

結語：BRS 低下と昇圧は関連しなかった。圧受容体反射系は、ストレスに適した血圧となるよう負荷の増大に伴い set point を高圧側に移動させながら機能しており、本研究の結果は set point 設定異常が運動負荷時高血圧の原因になることを示すと考えられた。

Dynamics and Source of Endothelin-1 and Interleukin-6 Following Coronary Reperfusion in Patients with Acute Myocardial Infarction

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 131-147)

急性心筋梗塞患者におけるエンドセリン-1 およびインターロイキン-6の再灌流後の動態と産生部位についての研究

今泉孝敬^{1,2} 子島 潤^{1,2,3} 木内 要^{1,2} 竹田晋浩^{1,2,4}

清野精彦² 田中啓治^{1,2} 高野照夫²

¹日本医科大学付属病院集中治療室

²日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学

³鶴見大学歯学部

⁴日本医科大学大学院医学研究科疼痛制御麻酔科学

目的：急性心筋梗塞（AMI）の再灌流療法（CR）における血中 Endothelin-1 (ET-1) ならびに Interleukin-6 (IL-6) の産生部位を明らかにし、両者の動態を調べること。

対象と方法：対象は、1992 年から 1997 年までに日本医科大学付属病院集中治療室に入院した発症 12 時間以内の AMI で CR 成功 25 例。CR 前、後 1 時間、8 時間、24 時間にて大腿静脈 (FV)、右房 (RA)、肺動脈 (PA)、大腿動脈 (FA) より採血し、ET-1 および IL-6 濃度を測定。さらに 25 例中 5 例にて冠静脈洞 (CS) からも採血し、全身血管床：FV-FA、冠血管床：CS-FA、肺血管床：FA-PA と、以上の濃度差を求め、ET-1、IL-6 それぞれの湧出とし、比較検討した。

結果：血漿 ET-1 濃度は中心静脈圧と相関し、うっ血を反映。採血部位別では FV にて、経時的には CR 後 1 時間で、湧出では全身血管床にて最も高値で同部位からの主たる産生と考えた。一方、血漿 IL-6 濃度は CK ピーク値ならびに血清 CRP 濃度と強く相関し、心筋壊死と炎症の程度を反映。採血部位別には有意差を認めず、経時的には CR 24 時間後で最も高値。また湧出では冠血管床が最も高値で、同部位からの主たる産生と考えた。

Synergistic Induction of Apoptosis by p53-inducible Bcl-2 Family Proteins Noxa and Puma

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 148-157)

p53 によって発現誘導される Bcl-2 ファミリータンパク Noxa と Puma によるアポトーシス誘導の相乗効果

中嶋 亘 田中信之

日本医科大学大学院医学研究科加齢科学系専攻
遺伝子制御学分野

癌抑制遺伝子 p53 によって発現誘導される遺伝子 Noxa と Puma は、BH3-only サブファミリー分子に属するタンパクをコードし、これらのタンパクはミトコンドリアを介したアポトーシスを誘導する。これまでに多くの BH3-only サブファミリー分子が同定されているが、それらの分子間相互作用に関する解析はあまりなされてない。今回、Noxa と Puma によるアポトーシス誘導の相互作用をアデノウィルスによる遺伝子導入系を用いて検討したところ、それぞれ単独で発現させるよりも、その半量の発現量でも Noxa と Puma を同時に発現させることでより顕著にアポトーシスを誘導することを見出した。この Noxa と Puma による相乗効果は、他の BH3-only サブファミリー分子である Bim と Bid とでは観察されず、BH3-only 分子に一般的な現象ではないことが明らかとなった。以上の点から、p53 が Noxa と Puma の 2 つの分子に効果的なアポトーシス誘導能を分担させることで、アポトーシス誘導をコントロールしているのではないかという事が考えられた。

—集会記事—

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

第 415 回特別講演会

日 時：平成 18 年 9 月 11 日（月）午前 5 時～6 時

会 場：日本医科大学図書館 視聴覚室

担 当：解剖学第一教室

A Role for Proteomics in Human Placenta

John M. Robinson

Department of Physiology and Cell Biology,

Ohio State University,

Columbus, OH, USA

Proteomics is a set of methods that aim to determine the proteome of a biological sample. The proteome consists of the entire protein expression profile of the sample as well as differences in quantity and modifications that may occur under different circumstances (e.g., normal vs. disease). The human genome consists of about 40,000 genes that can give rise to several hundred thousand protein species. Thus, determination of the proteome of a tissue or even a cell is a daunting prospect. A major strategy used to overcome problems such as this is to simplify the system to be analyzed. We have focused our efforts on the apical plasma membrane of the syncytiotrophoblast (PM-STB). We have developed methods, using cationic colloidal silica, to isolate highly enriched fractions of PM-STB. This procedure enables the acquisition of high-quality proteomics data for the PM-STB and will facilitate comparison of normal and diseased placentas.

第 419 回特別講演会

日 時：平成 19 年 2 月 19 日（月）午後 2 時

会 場：日本医科大学旧丸子看護専門学校講堂

担 当：生物学教室

Regulation of Apoptosis and ECM Remodeling by Matrix Metalloproteinases during Thyroid Hormone-dependent Metamorphosis

Yun-Bo Shi

Chief, Section on Molecular Morphogenesis,

Program on Cell Regulation and Metabolism,

National Institute of Child Health and Human Development,

National Institutes of Health,

ML, USA

By using the ability to induce intestinal remodeling in organ cultures, we showed previously that when a function-blocking anti-ST3 antibody was added to the culture medium, TH-induced larval cell apoptosis as well as BM remodeling was inhibited. To investigate the role of ST3 in vivo, we have generated transgenic tadpoles that can precociously express ST3 under a heat-shock inducible promoter. We have shown that precocious expression of ST3 in premetamorphic tadpoles causes BM remodeling and larval cell death in the absence of TH. Interestingly, it also leads to the formation of un- or less-differentiated cells that may be the precursors of adult epithelial stem cells. TH treatment of such tadpoles causes epithelial cell over-proliferation and even tumor-like cell growth in such heat-shock treated transgenic tadpoles. Thus our in vitro and in vivo studies complement each other to show a critical role of ST3 in larval cell death and the development of adult epithelial stem cells.

To study the molecular mechanisms by which ST3 functions, we screened a cDNA library from the metamorphosing intestine using ST3 as bait in a yeast two-hybrid system. This has led to the identification of laminin receptor (LR) as a putative ST3 substrate. Our in vitro and in vivo studies support the view that this cell surface protein is a physiological substrate of ST3 during intestine remodeling and plays a role in modifying cell-ECM interaction.

第 417 回特別講演会

日 時：平成 18 年 11 月 28 日（火）午後 6 時

会 場：第二臨床講堂

担 当：内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）

Based in the Past: Modern Maggot Therapy

Wim Fleischmann

Director of the Department of
Trauma and Reconstructive Surgery,
Bietigheim-Bissingen Hospital, Germany

In the first quarter of last century 3 key anti-infectives were discovered independently and by coincidence: -viruses killing bacteria (bacteriophages) by Twort and d'Herelle in 1915/1917, -an antibiotic substance which was to become the famous penicillin by Alexander Fleming in 1928 and in the same year of 1928, -and "antibiotic" maggots by William Baer who performed a clinical study on children suffering from osteomyelitis. After widespread use in medical practice, maggot therapy was temporarily wiped out by the overwhelming success of Penicillin in 1945 and now meets with an impressive comeback triggered by multiresistant bacteria ("superbugs") asking for antibiotic-independent therapies as procured by maggots and bacteriophages. Another contributing factor is the broadening of the scope of indications: as when the orthopaedic surgeon William S. Baer presented his method and results of maggot therapy in 1931¹ his focus of interest was bone and soft tissue infection. Later, it was mainly the work of Ronald Sherman which enlarged the scope of indications to chronic wounds, like stasis ulcers and bed sores². Presently, clinical emphasis is put to the problem of impaired wound healing as found in diabetic patients³.

Medicinal maggots are recognized to have three beneficial effects on wounds:

- (i) Debridement (liquefaction of necrotic tissue)
- (ii) Disinfection by killing of bacteria
- (iii) Promotion of healing.

All three of these benefits have been observed clinically and demonstrated in laboratory studies⁴.

Maggots secrete digestive juices into the wound which contain growth factors, antiseptic substances and proteases. The high proteolytic activity liquefies necrotic tissue, which is the main food source of maggots⁵. Clinically spoken, this means effective, atraumatic debridement of the wound and removal of bacteria which contaminate the dead tissue. In the clinical setting maggots are very effective in curing wound infections originating from *Staphylococci* and *Streptococci* but they seem to live in kind of symbiosis with some gram-

negative bacteria, mainly *Pseudomonas* and *Proteus*, fostering its growth. Maggots may either be applied directly to the wound surface or enclosed in a porous pouch (Vitapad), so that there is only a fluid — not a physical — contact with the wound. As concerns patients' comfort, ease of maggot application, hygiene and aesthetics the maggot pouch dressing revolutionized maggot therapy⁶.

In superficial necrotic wounds like stasis and diabetic ulcers or bed sores mechanical "macro" debridement (scalpel etc.) should be performed to accelerate healing and reduce costs of treatment. Subsequently maggots will fulfil there tasks as "micro-debriders" and antiseptic agents much faster. In deep soft tissue and bone infections the septic focus is either completely removed by surgery or at least extensively exposed by tissue excisions to give maggots and its secretions enough space to do their work. To prevent suffocation of maggots when put into deep wounds either textile spacers or polyvinyl-alcohol sponges are used to keep the wound edges apart. Profuse wound secretions need to be drawn off with drainage systems. Having achieved a clean, healing wound by maggot therapy vacuum dressings may be applied for acceleration of wound healing and external skin expansion for rapid closure of remaining wound defects (Concept of Biological-Mechanical Wound Treatment, BMW).

Since 1996 we have treated nearly 2,000 patients with maggots in Bietigheim-Bissingen. Today we see some 250 patients on the occasion of 1,000 visits (maggot dressings) per year. More than 90% of dressings are maggot pouch dressings (BioBag, Vitapad) which have been developed and first used in our unit of Trauma and Reconstructive Surgery.

Conclusion: Maggots stand for an excellent low-risk therapy of necrotic, infected and chronic wounds, given that this therapy is embedded in a working concept of interdisciplinary wound management.

References

1. Baer WS: The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blowfly). *J Bone Joint Surg* 1931; 13: 438.
2. Sherman RA: Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 208-214.
3. Sherman RA: Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 446-451.
4. Sherman RA, Hall MJ, Thomas S: Medicinal maggots for some contemporary afflictions. *Annu Rev Entomol* 2000; 45: 55-81.
5. Fleischmann W, Grassberger M, Sherman R: Maggot therapy. 2004; Thieme-Verlag, Stuttgart/New York.
6. Grassberger M, Fleischmann W: The BioBag-A new device for the application of medicinal maggots. *Dermatol* 2002; 204: 306.