

# 日本医科大学医学雑誌

第3巻 2007年10月 第4号

目次

INDEX

- 橘桜だより  
同窓会の活動 馬越 正通 163
- グラビア  
Peutz-Jeghers症候群の小腸ポリープ 藤森 俊二 他 164
- シリーズ カラーアトラス  
3. 神経疾患の画像アトラス パーキンソニズムを呈する神経疾患の画像診断 (I) 山崎 峰雄 167
- 綜 説  
ヒトパピローマウイルス感染症 三石 剛 170
- 臨床および実験報告  
二絨毛膜双胎妊娠における高年初産の検討 五十嵐美和 他 179
- 臨床医のために  
皮下脂肪：再生医療の新たな細胞源 水野 博司 183
- 症例報告  
多発するPenetrating Atherosclerotic Ulcerに起因する腹部大動脈瘤と胸部下行大動脈解離を認めた1例 篠塚恵理子 他 187
- 基礎研究から学ぶ  
1. 神経科学シリーズ GnRHニューロンに発現するイオンチャンネル (I) 加藤 昌克 193
- 症例から学ぶ  
眼に優しい白内障手術の実現 鈴木 久晴 他 198
- 話 題  
アルツハイマー病の早期診断 山崎 峰雄 201
- JNMSのページ  
Journal of Nippon Medical School Vol. 74, No. 4 Summary 202  
Journal of Nippon Medical School Vol. 74, No. 5 Summary 204
- 集会記事  
日本医科大学医学会第17回公開「シンポジウム」 205  
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 211
- 第75回日本医科大学医学会総会抄録  
新任教授特別講演 (中井 章人・前田 美穂・原 行弘・馬場 俊吉・内田 英二・新田 隆・横田 裕行) 213  
奨学賞受賞記念講演 (三品 雅洋・渡邊 淳) 220  
同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (川上 康彦・藤原 正和・藤井 正大) 222  
平成18年度丸山記念研究助成金受賞記念講演 (岡野 哲也・堀 純子) 225  
海外留学者講演 227  
展示発表 233  
総会記事 257
- Key Words Index
- 著者名索引
- 日本医科大学医学会雑誌第3巻総目次



## 同窓会の活動

馬越正通

日本医科大学同窓会会長（11代会長）

日本医科大学の同窓会は大正15年、塩田廣重先生（東京大学卒）を初代会長として発足いたしました。昭和31年河野勝齋先生（日本医科大学）が2代目の会長に就任して現行の会則がつくられ、昭和39年同窓会館を建設し活発な同窓会活動が続けられてきました。

会則は会員相互の親睦および福祉を図り母校の発展に寄与することを目的としています。旧同窓会館の老朽化に伴い平成14年同窓会館（橘桜会館）を全国同窓の支援で新築いたしました。最新の機器を備えた橘桜ホールをはじめ、それぞれ特徴のある会議室をもつ同窓会館は他大学にはない立派な会館で、学会、研究会、学生教育、種々の会議や懇親会などに多く使用されていることは同窓にとって大きな喜びであります。今後も大いにご利用下さり会館の設備運営についてご希望がございましたら同窓会にお申し出いただきたいと存じます。

年6回発行している同窓会報は、母校および全国会員の状況を報告する大切な仕事の1つであります。できるだけ詳細に報告していますが、先生方のご活躍されている情報のご投稿をお願いいたします。

最近、同窓の先生方が学会を主宰する機会が増えてきたことは同窓にとって大変嬉しいことであって、同窓会も学会主宰、学術研究、学生の活動に対し応援、助成を行ってきました。現在のところ決して満足いただけるような額ではないと思っておりますが、今後できるだけ努力をしてみたいと思いますので遠慮なくお申し出下さい。

私共、同窓会の活動をご理解していただくために3年前から新入生の学生諸君と同窓会執行部との懇親会を行っています。先輩、後輩の関係、さらに母校愛の必要性などを入学時に教えていきたいと思っています。

昨年野口英世博士生誕130年記念講演を開催したことにより、野口英世博士が日本医科大学の前身済生学舎の出身であることを顕彰いたしました。

創立130年記念事業の「アクションプラン21」は本校にとってきわめて重要な大事業であります。同窓会も基金運動に尽力いたしますが会員の先生方には同窓会の活動をご理解いただき、母校の発展のためにさらなるご協力下さることを願っています。

—グラビア—

## Peutz-Jeghers 症候群の小腸ポリープ

藤森 俊二 江原 彰仁 小林 剛 瀬尾 継彦  
三井 啓吾 田中 周 辰口 篤志 坂本 長逸

日本医科大学大学院医学研究科病態制御腫瘍内科学

## Small Intestinal Polyps of Peutz-Jeghers Syndrome

Shunji Fujimori, Akihito Ehara, Tsuyoshi Kobayashi, Tsuguhiko Seo, Keigo Mitsui,

Shu Tanaka, Atsushi Tatsuguchi and Choitsu Sakamoto

Department of Pathophysiological Management/Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

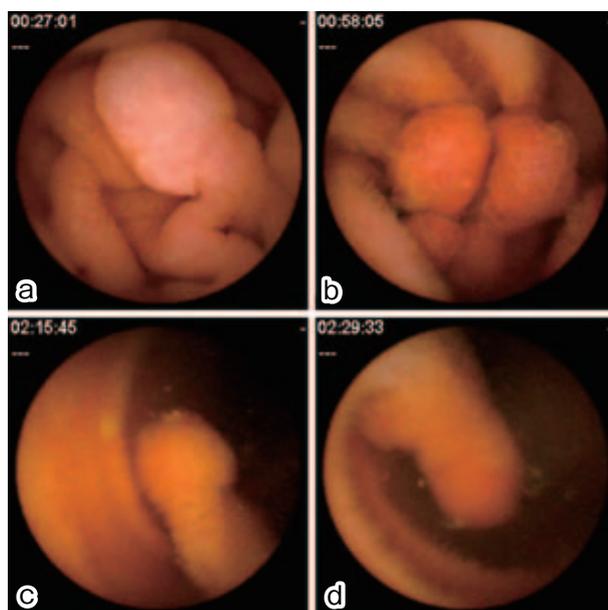


Fig. 1

本症候群は胃から大腸に多発ポリープを生じ、口腔や口唇、指趾に色素沈着を伴う常染色体優性遺伝疾患である。本症候群のポリープは過誤腫であるが大型化に伴い悪性化する。3 cm 以上のポリープでは 15% に悪性化がみられたとの報告もある。従来、胃および大腸のポリープは内視鏡的に治療が可能であったが、小腸ポリープは大型化したポリープによるイレウスなどで手術した際に術中内視鏡によって治療することが大半で、観血的な治療が避けられなかった。近年、小腸内視鏡技術はカプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡の出現により飛躍的に進歩した。カプセル内視鏡により患者に負担をかけることなく小腸の内視鏡画像を得ることができる。そのカプセル内視鏡の画像から切

除すべきポリープの存在がわかればダブルバルーン内視鏡を施行する。ダブルバルーン内視鏡は、口側および肛門側から挿入して癒着や閉塞のないほとんどの症例で全小腸観察が可能で、同時にポリペクミーなどの処置を行うことができる。Fig. 1 は Peutz-Jeghers 症候群の 42 歳女性のカプセル内視鏡で、多彩なポリープが小腸に認められた。Fig. 2 はそのダブルバルーン内視鏡像で Fig. 2a~c にポリープ写真を示した。Fig. 2d はポリープを切除後に止血用のクリップを付けた内視鏡画像である。同様に Fig. 3 は同症候群 26 歳女性で同様に多彩なポリープが認められた。同様に Fig. 4a~c ダブルバルーン内視鏡像で Fig. 4d はポリープを切除している写真である。

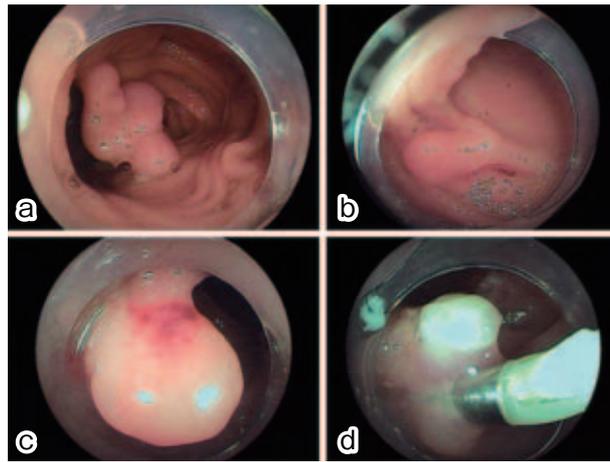


Fig. 2

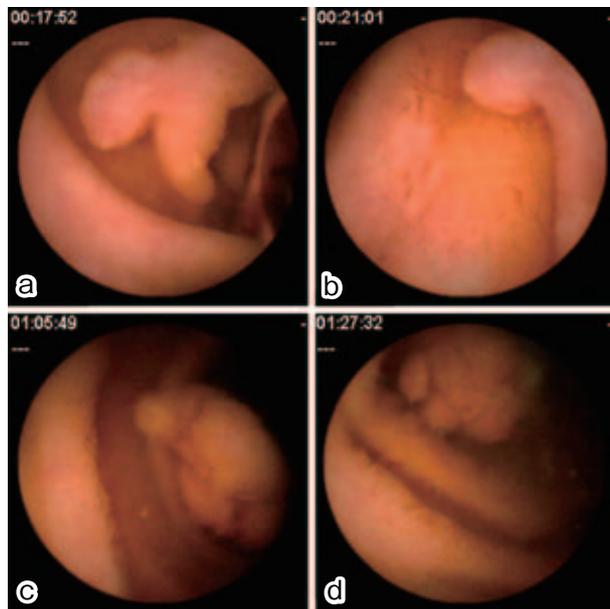


Fig. 3

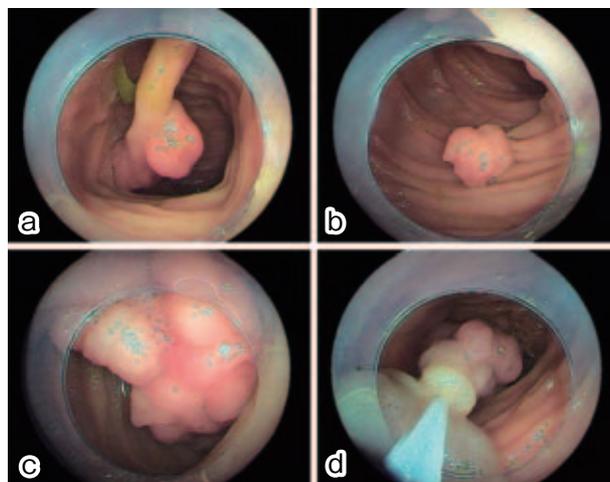


Fig. 4

### 3. 神経疾患の画像アトラス

#### パーキンソニズムを呈する神経疾患の画像診断 (I)

山崎 峰雄

日本医科大学内科学 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)

### 3. Neuroimaging and Clinical Pictures of Neurological Disorders

#### Neuroimaging of Parkinson's Disease and Related Movement Disorders (I)

Mineo Yamazaki

Department of Internal Medicine (Division of Neurology, Nephrology, and Rheumatology), Nippon Medical School

臨床的に1)四肢の筋固縮, 2)安静時振戦などの不随意運動, 3)寡動や無動, 4)姿勢保持反射障害の一つまた複数の症状を呈する状態をパーキンソニズムとよんでいるが, その基礎疾患は実に様々である。

画像診断が鑑別上重要となるのは, パーキンソン病, 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP), 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration : CBD), 多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA) の中でもパーキンソニズムが前面に立つ線条体黒質変性症などであり, 認知障害が前面に立つレビー小体型認知症も問題となることがある。

#### パーキンソン病・レビー小体型認知症

パーキンソン病は頭部 MRI では萎縮などの形態学的な変化は認めないため, MRI が直接的な診断根拠となることはなく, むしろほかのパーキンソニズムを呈する疾患を除外する目的で撮影されることが多い。

一方, 核医学検査ではいくつかの特徴的所見が報告されており, 早期診断に有用と注目されている。<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィは節後性の心臓交感神経機能を画像化する検査法として知られるが, 交感神経の障害が生じるパーキンソン病で高率に心筋での MIBG 集積が低下し, 臨床的には鑑別の困難な PSP や MSA では集積がほとんど低下しないことから両者の鑑別に有用である (図 1)。また, 認知機能障害を伴うパーキンソン病の場合には, レビー小体型認知症と同様に後頭葉皮質を中心とした血流低下が認められ (図 2), 後部帯状回や楔前部の血流が低下するアルツハイマー病などとは異なることから, 鑑別上有用な所見と考えられている。

#### 進行性核上性麻痺

PSP とパーキンソン病を臨床的に鑑別することは難しいが, 頭部 MRI 正中矢状断の中脳上面の形状評価が有用と考えられている。中脳上面の形状が上に凸であれば正常またはパーキンソン病である可能性が高いが, 平坦ないし凹型を呈する場合は PSP である可能性が高い (図 3)。この画像所見は, 萎縮した中脳正中吻側部がハチドリに口に見えるため, Hummingbird sign とも呼ばれている。

#### 多系統萎縮症

MSA は小脳症状が前景に立つ MSA-C (小脳失調型) とパーキンソニズムを呈する MSA-P (パーキンソン症状優位型) に大きく大別されるが, 後者はパーキンソン病との鑑別が問題となることが多い。線条体黒質変性症 (striatonigral degeneration : SND) とも呼ばれる MSA-P では, 頭部 MRI T2 強調画像では線条体にスリット状の高信号域が見られる (図 4)。

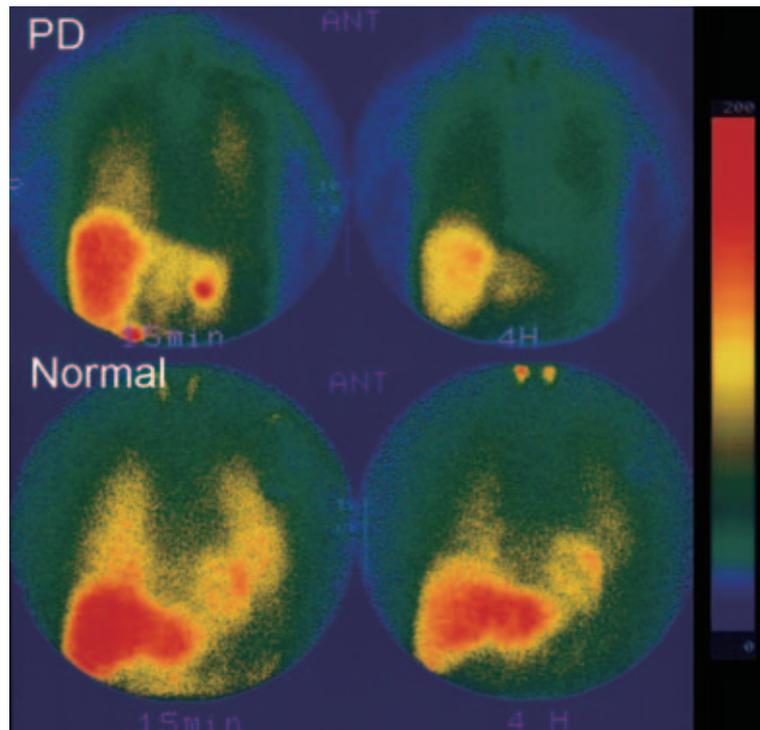


図1 パーキンソン病の $^{123}\text{I}$ -MIBG心筋シンチグラフィ

パーキンソン病患者（上段）では $^{123}\text{I}$ -MIBG静注15分後の早期像においても、健常者（下段）で認められる心臓への集積が高度に低下している。実際は、心臓と縦隔の比（H/M比）を計算し、交感神経の脱神経を判定する。上段のパーキンソン病患者ではH/M15分値1.41、4時間値1.15であり、下段健常者ではH/M15分値2.29、4時間値2.51である。また、静注から4時間後にも再度撮像すると（後期像）、パーキンソン病では早期像よりも $^{123}\text{I}$ -MIBGの集積低下が顕著であり、ほかのパーキンソン症候群との鑑別診断に有用である。

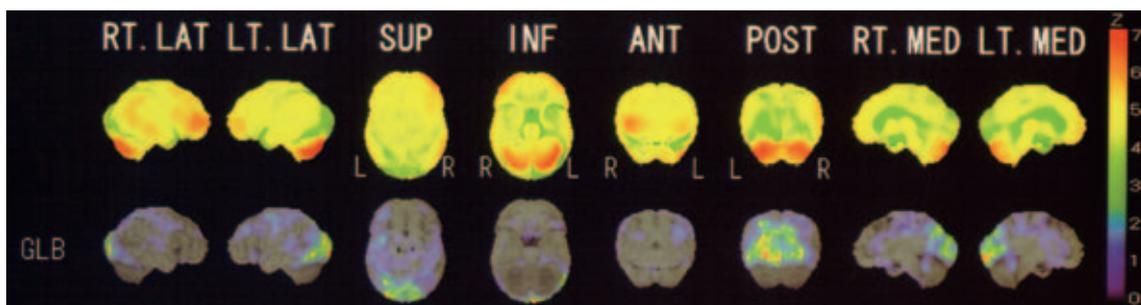


図2 認知症を伴うパーキンソン病患者の脳血流SPECT画像

$^{123}\text{I}$ -IMP-SPECTでは、画像解析ソフトを用いて3D-SSP解析を行い、脳表の血流低下部分を明らかにすることができる。アルツハイマー病では早期から後部帯状回や楔前部に血流が低下することはよく知られるが、認知症を伴うパーキンソン病やレビー小体病患者では後頭葉に血流低下が見られることが知られている。

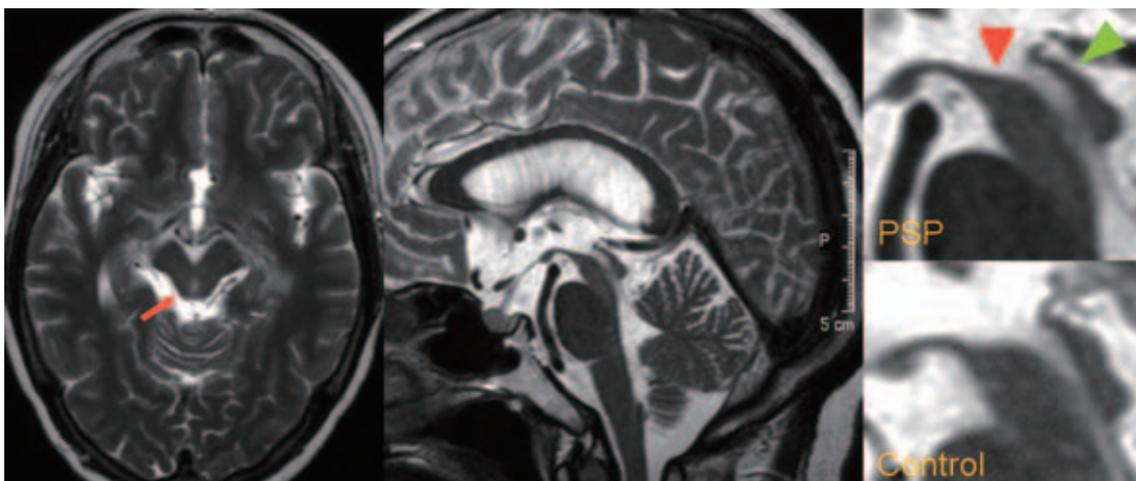


図3 進行性核上性麻痺の頭部MRI

頭部MRI水平断(左)では健常者と比べると中脳の背側部分のボリュームが少し低下しているのがわかる(→)。しかし、本例のように変化の程度が軽い場合は判断が難しい。矢状断で撮影すると、健常者(右下)では中脳吻側部分が上に凸で、四丘体の上丘のボリュームが保たれているが、PSP患者(右上)では中脳吻側部分は水平または下に凸(▶)で、四丘体の上丘も萎縮している(▶)。

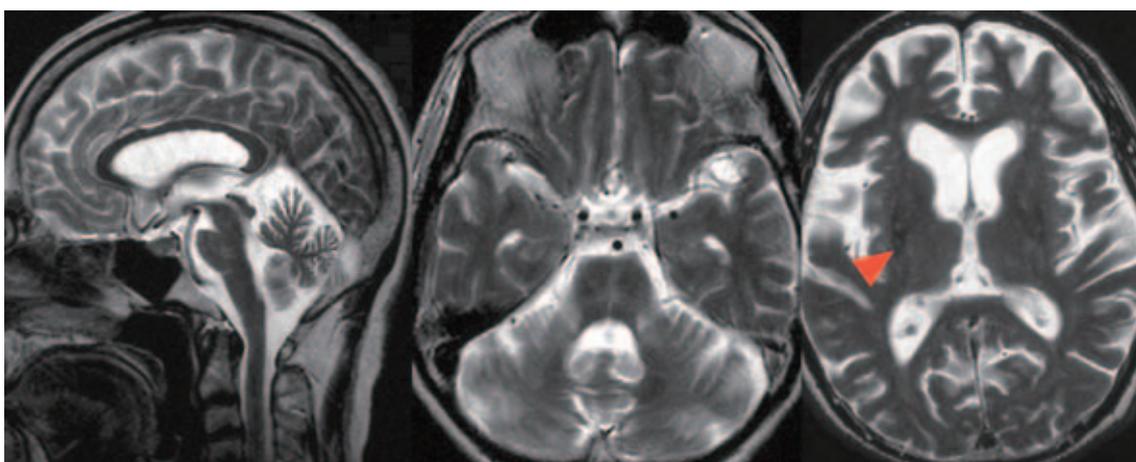


図4 多系統萎縮症の頭部MRI

頭部MRI矢状断画像(左)で橋(特に尾腹側)の高度の萎縮と小脳中部のfoliaの開大が顕著である。橋正中中部レベルのT2強調水平断画像(正中)では、橋のあたかも十字架が書かれているかのようなクロスサインが認められる。MSAの中でもパーキンソニズムが強い症例では被殻のT2強調像での低信号(▶)が認められ、診断に有用である。

## ヒトパピローマウイルス感染症

三石 剛

日本医科大学大学院医学研究科皮膚粘膜病態学

## Human Papillomaviruses Infection

Tsuyoshi Mitsuishi

Department of Pathophysiology of Mucocutaneous Disorders, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

**Abstract**

Human papillomaviruses (HPVs) represent a family of diverse DNA viruses consisting of more than 100 types and have been extensively studied as an etiological factor in benign and malignant tumors. In malignant epithelial lesions, the mechanism by which two E6 and E7 proteins of the high risk HPV types, HPV 16 and 18 interact with cellular factors in deregulating the normal growth of the cells, has been well described by many authors. The E6 and E7 proteins are consistently expressed in HPV-associated malignant tumor and E6 binding to the p53 gene mediated by the E6-associated protein ligase turned out to be important. In contrast important function of E7 was demonstrated by its binding to pRb and Rb-related proteins. The bindings under phosphorylation of these proteins was degraded by ubiquitination and transcription factors of the E2F regulated cell proliferation. Overall HPV 16 DNA is able to induced modifications in the host cells and immortalizing epithelial cells by stimulating human telomerase reverse transcriptase (hTERT) protein. High risk E6 proteins directly interacts with c-myc and c-myc/E6 complex activates hTERT protein expression.

The various methods for detection or cloning of HPV DNA are summarized in this manuscript. PCR method has been become an established technique for detecting a large number of HPV DNAs. In particular PCR-RFLP is a simple and useful method for identifying the specific HPV types. However many modifications of the methods have been developed. Recently clinical trials are being conducted to test the preventive efficacy of HPV vaccines, directed against HPV 16 and 18 in Japan. In the future the therapeutic efficacy of HPV vaccines are required to prevent cervical cancer and other HPV associated cutaneous carcinomas.

(日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 170-178)

**Key words:** human papillomaviruses, E6, E7, telomerase, cloning, therapy

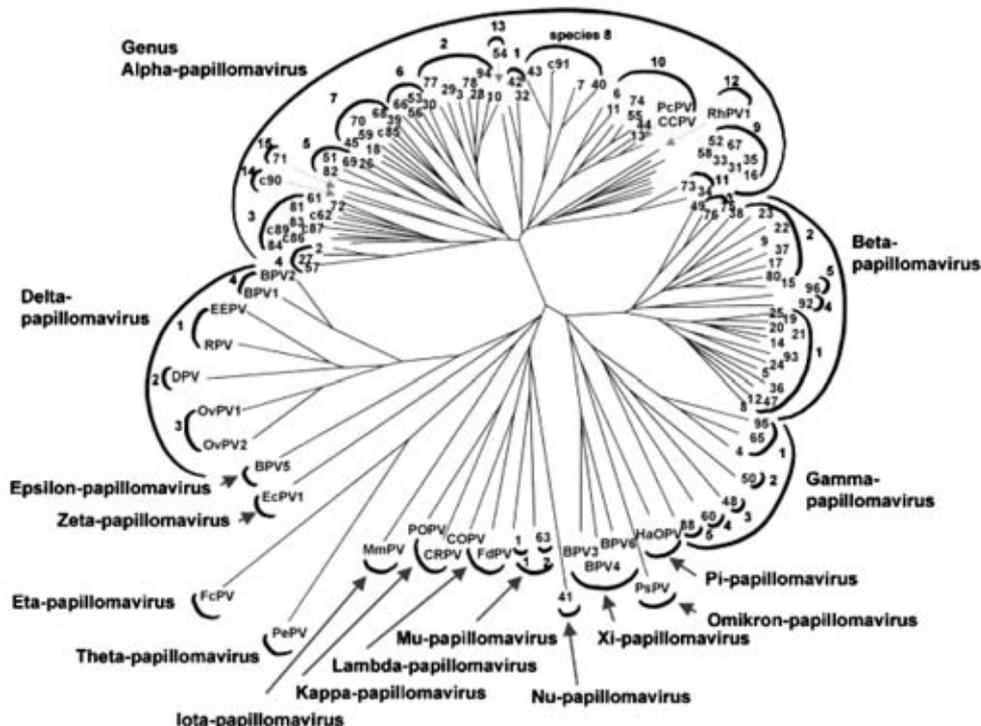


図1 乳頭腫ウイルスの系統樹

はじめに

ヒトパピローマウイルス (HPV) はヒトに感染する代表的なウイルスであり表皮および粘膜上皮の細胞, 特に幹細胞を標的とする。HPV には多くの遺伝子型が存在し, 現在では 100 種類以上にもなる。HPV はエンベロープに欠けるため, 血清を用いての分類が不可能である。したがって実際には病変部の組織から HPV DNA を抽出し, open reading frame (ORF) の L1 領域の塩基配列を解析し, 既知の HPV 遺伝子と比較して L1 領域の塩基配列の相同性が 90% を超えるときは既知あるいは亜型の HPV 遺伝子であり, 90% 未満の時には新しい遺伝子型と判定される<sup>1)</sup>。HPV は遺伝子型によって臓器または部位親和性が異なるため婦人科, 耳鼻科領域の粘膜型と皮膚科領域の皮膚型に大別される。その皮膚型の中では疣贅状表皮発育異常症の皮疹から分離される型が多く存在している。また種々のウイルス性疣贅において近年の検討から HPV1, 2, 3, 4, 7, 10, 27, 28, 29, 57, 60, 63, 65, 77, 78, 88, 95 などがクローニングされそれぞれの型の臨床像と病理組織像がある程度対応することが知られている。すなわち HPV1 はミルメシア, HPV2/27/57 は尋常性疣贅, HPV3/10/28/29/77/78/

94 は扁平疣贅, HPV4/60/63/65/88/95 は細胞質内封入体を形成し, 時にメラニン沈着を伴う封入体疣贅または色素性疣贅の原因となる。粘膜型 HPV においては発癌に関与する遺伝子型の存在が多いことから, HPV はハイリスク, ローリスク型にも分類される (図 1)。本稿では HPV 感染症の基礎と臨床について概説したい。

ウイルス粒子とゲノム構造

ウイルス粒子は直径約 50~55 nm で, エンベロープをもたず正 20 面体の球状を呈する (図 2)。内部に存在する HPV DNA は約 8,000 塩基対の環状 2 本鎖 DNA からなり, ウイルス遺伝子が 2 本鎖 DNA の 1 本鎖上にコードされている。ORF にはウイルス感染初期に発現する初期遺伝子 E1~E7 と後期に発現する遺伝子 L1, L2 が存在する。さらに L1 の 3'末端側から E6 の 5'末端側にかけて遺伝子発現調節領域 long control region (LCR) が存在する。L1, L2 はウイルス粒子を構成する capsid 蛋白をコードし, E1 は DNA の複製に関与し, E2 は E1 遺伝子とともに DNA 複製蛋白質として機能する。E3 はウシパピローマウイルス (BPV) 1 などで発現が認められているがその働きは不明である。E4 は HPV1 型の感染による疣贅組織

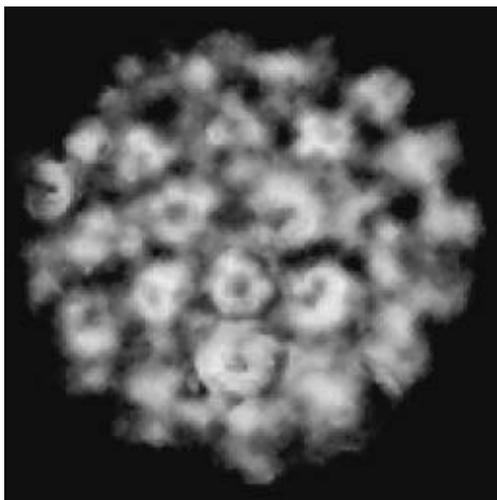


図2 正20面体の球状を呈するウイルス粒子

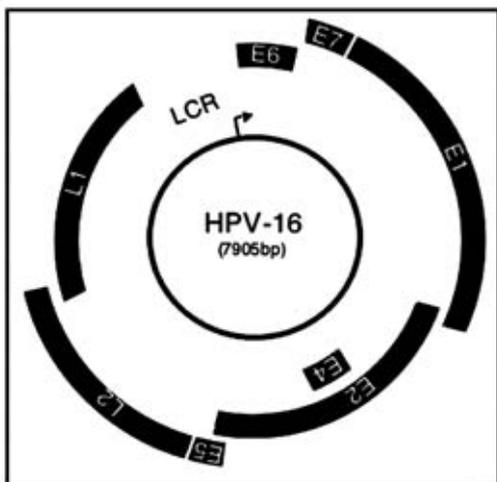


図3 ヒト乳頭腫ウイルスのゲノム構造

内より確認されている。ケラチンの安定性を破壊し、ウイルス粒子の成熟に関与するものと考えられている。E5は感染細胞の形質転換に関与する。発癌に関与するE6、E7は感染細胞を形質転換させる遺伝子であり、それぞれ癌抑制遺伝子 p53、pRB と結合されていることが明らかにされている<sup>2</sup> (図3)。

### HPV と発癌

HPV の発癌機構においては主として HPV16、18 型において検討されており、これらハイリスク HPV の癌遺伝子 E6、E7 は多くの細胞蛋白と結合し、細胞増殖・癌化に関わっていることが解明されている。ハイリスク HPV E6 は癌抑制遺伝子 p53 と直接結合せず E6-AP 複合体と結合し、ユビキリンリガーゼを形成

し、p53 をユビキチン化して分解させ、インヒビターとしての機能を失活させ細胞の形質転換を促している<sup>3</sup>。一方、ハイリスク HPV E7 は高率に pRB と結合する。pRB は主に細胞周期の G1 期から S 期への移行を制御する機能を持っている<sup>4</sup>。G1 期の終末で pRB は cyclin D/CDK4 の働きによってリン酸化され、E2F を放出する。E2F は細胞分裂を促進させる蛋白の転写活性化を有するため、結果的に細胞分裂を促進させる<sup>5</sup>。一方、ローリスク HPV E6 は p53 との結合能は低いものの、p53 蛋白の分解は起こらないとされている<sup>3</sup>。またローリスク HPV E7 と pRB との結合能はハイリスク HPV E7 と比べかなり低く、CKII によりリン酸化されにくいことが解明されている<sup>5</sup>。

### HPV とテロメラーゼ

婦人科領域においてハイリスク HPV が宿主へ持続感染し、上皮内癌を発生したとしても進行癌に移行する率は数%と考えられ、数年から 10 数年で自然消退するケースは少なくないと考えられている<sup>6</sup>。その理由としてハイリスク HPV 遺伝子によって上皮細胞が癌化するには、何代にも及ぶ細胞分裂が必要であることと、宿主の HPV に対する免疫応答が寄与していることがあげられている。細胞分裂には有限性と無限性に大別され、それらは老化と不死化に置き換えられる。細胞の形質転換にはその前段階として細胞の不死化がみられる。細胞が不死化能を有するにはテロメラーゼというテロメア伸長酵素の活性が重要な役割を担っている<sup>7</sup>。テロメラーゼは触媒サブユニットである human telomerase reverse transcriptase (hTERT) と Hsp90、p23、TAH、TEP1、mTOR、S6K らの付属蛋白および RNA の複合体から成り立つ酵素である<sup>8</sup>。テロメラーゼ内の hTERT の転写開始部位のプロモーターには c-myc 結合サイトの E-box、SP1 結合サイトの GC-box があり、c-myc は SP1 と相互的に hTERT をプロモートする<sup>9</sup>。HPV ではテロメラーゼの解析は主として HPV16 において行われている。すなわち HPV の oncogene である E6 は c-myc を介して hTERT に働き、テロメラーゼ活性化を促すことが知られている。その際に E6 は c-myc と相互的に作用するのではなく、c-myc との複合体を形成し hTERT の発現増強を促している<sup>10</sup> (図4)。また hTERT には MZF-2、WT-1 などのインヒビターが存在し、転写因子の拮抗作用でハイリスク群とローリスク群とでは hTERT の活性が異なっている<sup>9,10</sup>。一方、正常上皮細胞では通常テロメラーゼ活性がないことが知られてい

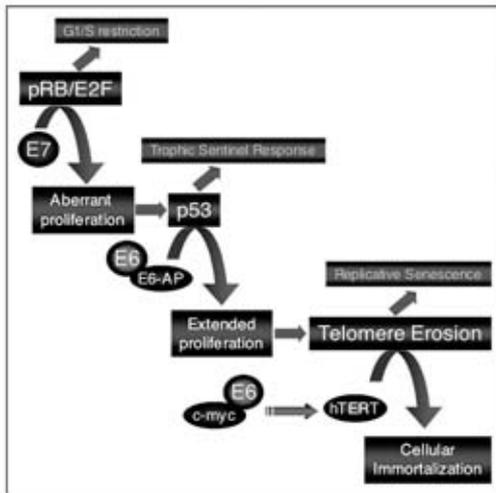


図4 ハイリスクHPVによる細胞の発癌過程と不死化

る。これらの細胞に発現ベクターを用いて E6, E7, hTERT 遺伝子を導入すると、導入していない細胞と比較し細胞分裂に明らかな差が認められた報告がある<sup>11</sup>。これらの結果から HPV 感染細胞の不死化には E6, E7 だけではなく hTERT の存在が必須であることが明らかにされている。

### HPV と皮膚悪性疾患

#### (1) 疣贅状表皮発育異常症 (EV)

EV は小児期より全身に疣贅様皮疹が多発し、30 歳前後より主として日光露出部に皮膚悪性腫瘍の発生を高頻度に見られる疾患であり、その発症に劣性遺伝的背景に基づく細胞性免疫の低下が関与していると考えられている (図 5a)。EV の良性皮疹の病理組織像は有棘細胞層中に大型で胞体の明るい、澄明細胞塊がみられるのが特徴的所見であり (図 5b)、これらの皮疹からは通常の疣贅とは異なる HPV DNA が 10 数種類検出されている。一方、本症では日光露出部に 1/3 程度に有棘細胞癌が生じ、HPV5, 8 型が主に検出される。その他、まれに HPV14, 17, 20, 47 型が検出される。紫外線と HPV が発癌の重要なリスクファクターと考えられている<sup>12</sup>。

#### (2) Bowen 病, Bowenoid papulosis (BP), 紅色肥厚症

Bowen 病は臨床的に多くが単発性であるが、まれに多発性病変もみられる。病理組織学的には上皮内癌の形態を呈する。多発性病変の原因として古くから砒素の関与が疑われ、侵入経路としては砒素鉱山などの職業に従事、薬剤(サルバルサン、フォーレル水など)、

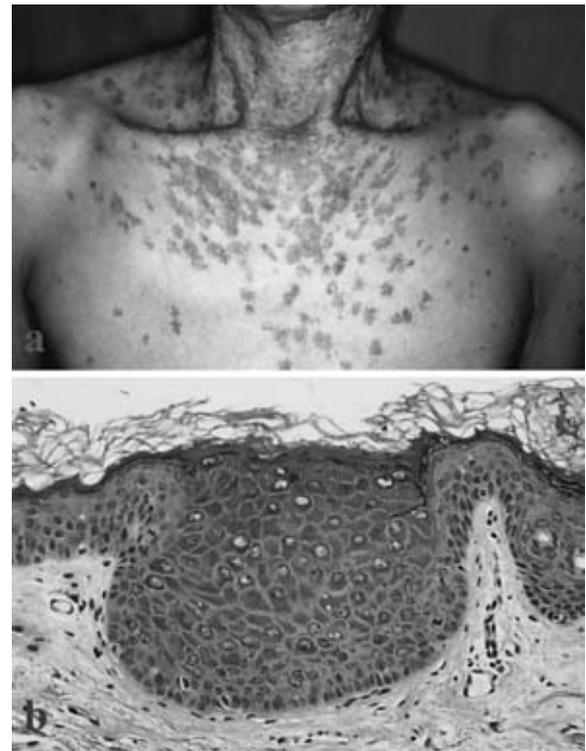


図5 疣贅状表皮発育異常症の臨床・病理組織像

環境汚染などが考えられている。したがって砒素摂取歴の詳細な問診や砒素の定量解析は原因を探索するにあたって重要な手がかりと成り得る。また Bowen 病は HPV の関与が近年検討され、多くの追試報告がされており、外陰部、指の Bowen 病には HPV の関与が病因的意義として重要である<sup>13-17</sup>。Bowen 病における HPV の検出率は外陰部と手指発症例に非常に高く、検出される HPV は 16 型をはじめとする粘膜型のハイリスク群にほぼ限られている (図 6)。感染経路は手指と外陰部ないし膣粘膜の接触によるものと考えられている。一方、BP は外陰部や肛門部の皮膚・粘膜に散在あるいは集簇して生じる褐色から黒色調の多発性色素斑ないし表面平滑な丘疹である。病理組織学的には Bowen 病様の異型を認める。20~30 歳代の性活動の盛んな年代に好発し、病変から HPV16 型の検出率が高い。紅色肥厚症は陰茎亀頭部に生じ、ビロード状の光沢局面を呈する。組織像は Bowen 病と同様の像を示す<sup>18</sup>。

#### (3) Verrucous carcinoma (VC)

VC は皮膚・粘膜に生じ緩徐に発育する有棘細胞癌の low grade な腫瘍と考えられており、陰部に生じた場合は Buschke-Löwenstein tumor, 口腔に見られる場合には oral florid papillomatosis, 足に生じた場合

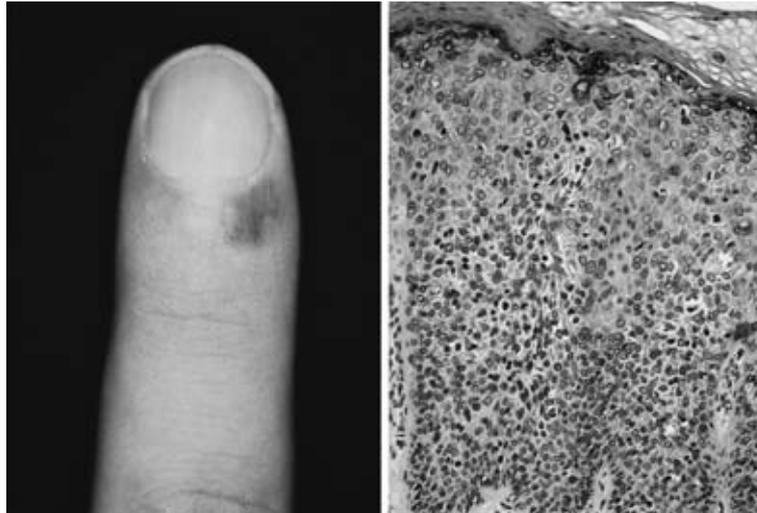


図6 指の色素性 Bowen 病の臨床・病理組織像

には epithelioma cuniculatum, その他の皮膚に生じた場合に papillomatosis cutis carcinoides と呼称される。われわれの検討から VC の病変から複数の HPV 感染が認められた<sup>19</sup>。再発を繰り返しやすいのは正常口唇部にも HPV が潜伏感染している可能性が考えられる。Buschke-Löwenstein tumor は HPV6, 11 型の感染によるもので良性の経過をたどり尖圭コンジローマの I 型と考えられているが、時折、HPV16, 18 型の混合感染を認める。

## HPV 遺伝子の解析

### (1) PCR-RFLP

通常、凍結組織より全 DNA をフェノール/クロロホルム・イソアミルアルコールによる古典的 DNA 抽出法を筆者は行っている。最近、パラフィン切片からキットを用いての DNA 回収率も上がっている。PCR を施行するには標的とする HPV の型つまり、i) 皮膚型、ii) 粘膜型、iii) EV 症型を特異的に増幅するプライマーを選択する必要がある。これまで LC<sup>20</sup>, MY<sup>21</sup> CP<sup>22</sup>, HD (F10/B5, F12/B5, F22/B11)<sup>23</sup>らが HPV 遺伝子を増幅するプライマーとして主として用いられている。また PCR 産物を種々の制限酵素で切断し、その切断パターンから型決定を行う PCR-RFLP は遺伝子塩基配列を解析する必要がない簡便さがある (図 7)。しかし新しい型と考えられる HPV については PCR-RFLP は不適切であり、直接塩基配列を解析しなければならない。

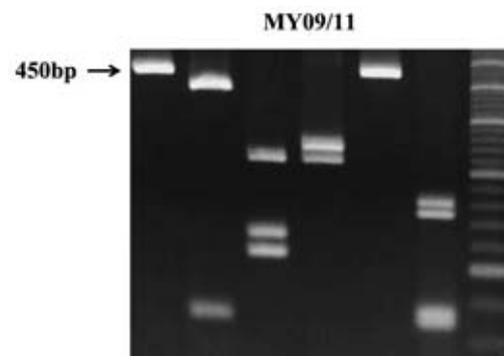


図7 PCR-RFLP (MY09/11 プライマーで増幅後、各制限酵素で切断)

### (2) *In situ* hybridization 法

古くから筆者らはビオチン標識 HPV DNA を probe として用いて ISH 法を行っていた。ISH 法で重要なのは、標的とする遺伝子型である。つまり皮膚型、EV 症型、粘膜型のすべてを検出できる probe を使用するのが望ましい。筆者らは以前に HPV DNA のクローンを樹立者から頂き、プラスミドから HPV DNA を切り離し、精製して probe を作成していた。ハイブリダイゼーションの条件は low stringency の場合 42°C で 14 時間、high stringency の場合には 58°C で 14 時間行い、alkaline phosphatase 標識 streptavidin との複合体を形成させ BCIP/NBT 溶液で発色させ、洗浄後メチルブルーで染色させる方法を用いてきた。核内に強いシグナルの発現がみられれば陽性所見としてみなされる (図 8)。

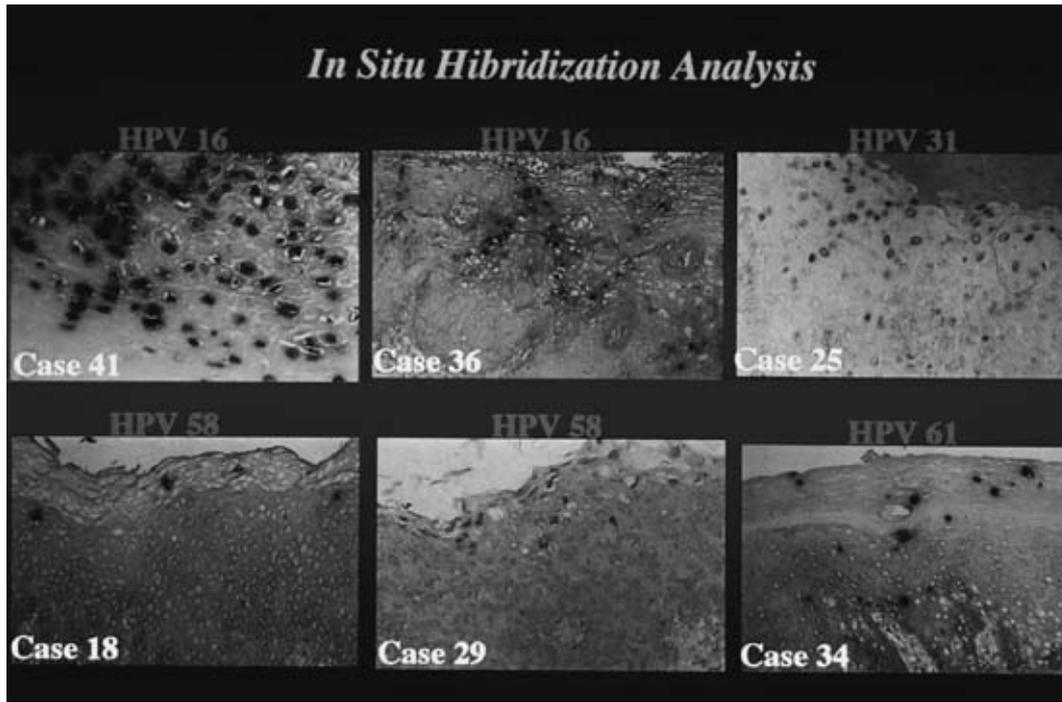


図8 *In situ* hybridization 法による解析

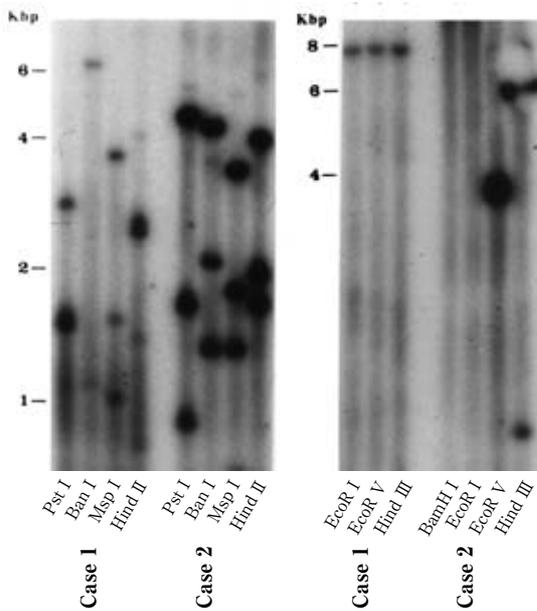


図9 Southern blot 法による解析

**(3) Southern blot 法**

HPV の遺伝子解析では古典的手技として現在も用いられている。Southern blot 法の最大の利点は細菌の混入があっても false positive にはならない点であり信頼度はかなり高いと考えられる。PCR-RFLP と同様にいくつかの制限酵素で DNA を切断しゲルに泳動しナイロンメンブランに Southern

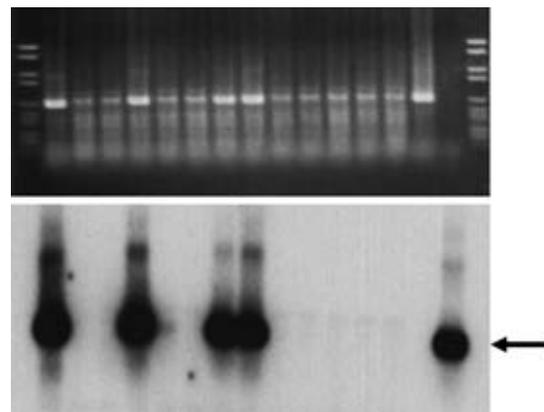


図10 PCR-Southern blot 法 (矢印が HPV 遺伝子)

transfer し、 $\alpha^{32}\text{P}$ -dCTP で標識した probe (HPV 全 DNA を使用) でハイブリダイゼーションさせるとほとんどの既知の型を正確に同定できる<sup>24</sup> (図9)。Southern blot 法の欠点は感度が低いため、サンプルによってウイルスコピー数が高くなければ false negative の結果となることがある。近年、Shamaninnらは PCR-Southern blot 法を行い、新しい技術法として注目されていた<sup>25</sup>。すなわち PCR で増幅された産物や目に見えないバンドであったとしても HPV 特異的か否かを検索するためゲルをナイロンメンブランに Southern transfer し PCR 産物の鎖長のほぼ中央の塩基配列に共通の oligonucleotide を作成し  $\gamma^{32}\text{P}$ -ATP で

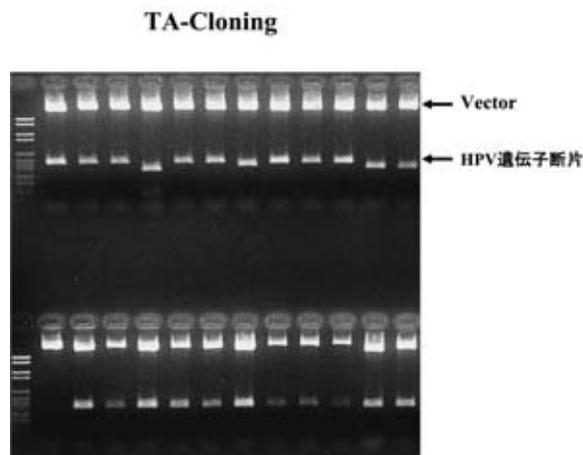


図 11 TA-cloning による HPV 遺伝子の断片検出

標識させハイブリダイゼーションさせると、真の HPV か否かが解明できる (図 10)。

#### (4) ハイブリッドキャプチャー法

DNA の増幅を行わず、シグナル増幅技術を用いた高感度 DNA 診断法である。長鎖の RNA プロブを用いて、生成した DNA/RNA ハイブリッドを特異抗体を用いて免疫学的に検出する。Digene 社 (Digene Corp, Silver Spring, MD) から kit を入手できる。

HPV の場合にはハイリスク群とローリスク群に大別できるが、型特異的とは言えず雑な検出法といわざるを得ない。

#### HPV 遺伝子のクローニング

HPV は血清診断ができるほど、*in vitro* で大量に増殖させることは困難である。そのため現状ではウイルスゲノムのクローニングをいまだに行っていることは従来より変わりはない。クローニングは通常、標的とする DNA 断片をファージやプラスミドベクターに組み込み、大腸菌などの宿主の中で増殖させ、大量の DNA 断片を得ることができる。その中で TA-cloning は Taq DNA ポリメラーゼの特性を用いて PCR 産物を精製後、vector に組み込む方法である。すなわち Taq DNA ポリメラーゼはターミナルトランスフェラーゼとしての活性を有し、増幅した PCR 産物の DNA 3'末端に A (アデニン) を付加する機能をもつ。3'末端に T (チミン) を有する人工ベクターを用いて PCR 産物とベクターが ligation できるようになる。この人工ベクターは市販のキットで入手できる。この方法では増幅された PCR 産物から複数の HPV 遺伝

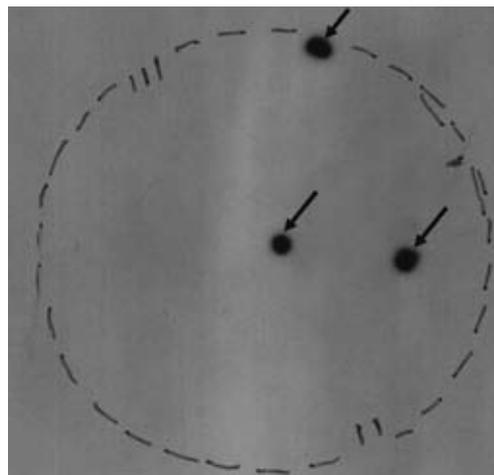


図 12a プラークハイブリダイゼーション法による陽性所見

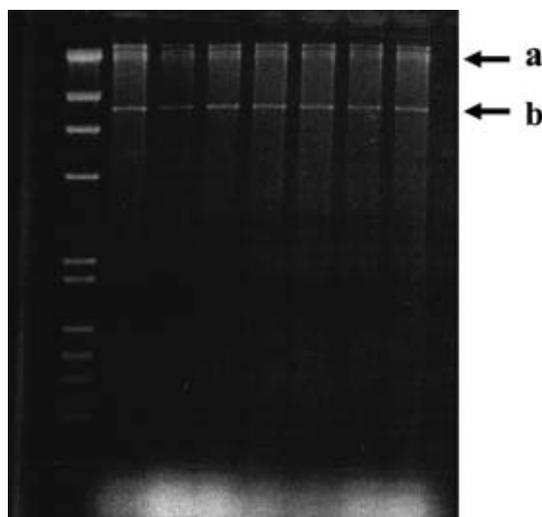


図 12b  $\lambda$  ファージによる HPV 全シーケンスのクローニング (矢印が各々 a:  $\lambda$  ファージ, b: HPV 遺伝子)

子を確認することが可能であり、直接シーケンス法とは全く異なってくる。重複感染の理由として、一つの感染細胞に HPV が重複感染している可能性と一つの病変内に複数の病変が存在し、異なる種類の HPV が混在している可能性が考えられる。また PCR 産物はできるだけ新鮮で鎖長は 600 bp 以下が望ましい<sup>25</sup> (図 11)。クローニングで重要なのは、標的とする DNA 断片の鎖長である。つまり HPV 遺伝子は約 8kb であるため pBR322, pUC18 らの人工プラスミドベクターに組み込むことはできるが、10~20 kb ぐらいの鎖長の長い DNA 断片だとプラスミドベクターに組み入れることは困難であり、その場合には  $\lambda$  ファージ由来ベクターらを用いる。しかしファージの欠点は大腸菌

の中に入れることは比較的容易であるが、取り出すのにプラスミドベクターと比較し効率が悪い。

一般に HPV 全 DNA をクローニングする場合には、まず DNA を一本鎖にする制限酵素を見つけることである。通常 BamHI や EcoRI らの酵素で全 DNA を切断しゲルに電気泳動させ、約 8 KB あたりのゲルを切りだし精製する。一本鎖 DNA を作成したあとは、入ファージ由来ベクターに組み込み大腸菌に感染後入ファージが大量に産出され、シャーレ寒天培地にまくとプラークが生じる。このプラーク内にはファージと標的とする DNA が組み込まれている。しかしすべてのプラーク内に標的とする DNA が組み込まれているわけではないため、プラークハイブリダイゼーションが必要となる (図 12a)。その後陽性のプラークを用い制限酵素で切断後、ファージと組み込まれた DNA を確認する (図 12b)。約 8 kb のバンドが検出されるとクローニングに成功したと考えられる。その後、プライマーをいくつも作成しオートシーケンサーを用いて全 DNA の塩基配列を解析する。

### HPV 感染症の治療

HPV 関連皮膚悪性疾患においては切除可能な場合、ほとんどが外科的治療を第一選択とする。最近子宮頸癌に対して HPV 予防ワクチンの開発が確立し、本邦においても治験の段階に至った。一方、ウイルス性疣贅の治療法は大別して、1) 外科的治療法、2) 外用療法、3) 免疫療法、4) 局中療法、5) その他まれな治療法がある。どれも確立された治療法とはいえず、発症部位、個数、大きさなど臨床症状の程度と患者に治療法の希望を聞き、医師は治療法を選択するのが望ましいと思われる<sup>26-29</sup>。しかし保険診療の範囲でウイルス性疣贅の治療を行っていることから、現在のところ、液体窒素凍結療法やスピール膏貼付が主たる治療法となっている。最近、液体窒素凍結療法においてスプレー法が取り入れられ、綿球法と比較し、簡便で冷却効果が短時間でみられるようになった。現状では液体窒素凍結療法のための治療では多発性・難治性のイボにはかなりの期間を要し、患者によっては苦痛を伴い、医療機関を変えることは少なくない。古くからイボは暗示療法をはじめとするプラセボ効果といった心理的アプローチによって治癒することが知られている。実際、非科学的に一齐にイボが消退する現象がみられる。しかし、前述した治療法によって、イボが徐々に消失していくことは暗示療法による効果とはいえず、保険適応の取れた液体窒素凍結療法の繰り返し治

療、電気乾固は痛みを伴うことは必須であり、瘢痕などの有害事象も生じることがある。したがって患者の希望する痛みのない早く治癒する方法の選択は患者にとって有益となりうる。だが同じ治療を 3 カ月行って全く効果がないと判断したら別の方法を取り入れることが望ましいであろう。

### おわりに

HPV の研究は急速に発展している。その背景として旧西ドイツの zur Hausen 博士らのグループが子宮頸癌の組織から HPV16DNA を分離し、クローニングに成功したことであろう。続いて子宮頸癌の組織から HPV18DNA がクローニングされた。やがて子宮頸癌の細胞株である HeLa 細胞に HPV18DNA が存在することがわかった。その後 HPV は発癌能がテーマとなり今日まで研究者が注目する領域に至った。さらに近年 HPV16/18 に対する予防ワクチンが開発され、わが国でも治験の段階にまできた。今後の展望としては、治療ワクチンの開発と HPV 感染による悪性腫瘍の撲滅があげられる。

### 文 献

1. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H: Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
2. zur Hausen H: Papillomavirus infections-a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288: F55-78.
3. Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD, Howley PM: The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell* 1993; 75: 495-505.
4. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E: The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989; 243: 934-937.
5. Arroyo M, Bagchi S, Raychaudhuri P: Association of the human papillomavirus type 16 E7 protein with the S-phase-specific E2F-cyclin A complex. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 6537-6546.
6. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, Miller S, Canjura-Clayton KL, Farhat S, Broering JM, Darragh TM: Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364: 1678-1683.
7. Kiyono T, Foster SA, Koop JL, McDougall JK, Galloway DA, Klingelutz AJ: Both Rb/p16INK4a inactivation and telomerase activity are required to immortalize human epithelial cells. *Nature* 1998; 396: 84-88.
8. Kawauchi K, Ihjima K, Yamada O: IL-2 increases human telomerase reverse transcriptase activity transcriptionally and posttranslationally through phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt, heat shock

- protein 90, and mammalian target of rapamycin in transformed NK cells. *J Immunol* 2005; 174: 5261-5269.
9. Veldman T, Liu X, Yuan H, Schlegel R: Human papillomavirus E6 and Myc proteins associate in vivo and bind to and cooperatively activate the telomerase reverse transcriptase promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 8211-8216.
  10. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, Grace M, Huh K: Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 2004; 78: 11451-11460.
  11. Kyo S, Nakamura M, Kiyono T, Maida Y, Kanaya T, Tanaka M, Yatabe N, Inoue M: Successful immortalization of endometrial glandular cells with normal structural and functional characteristics. *Am J Pathol* 2003; 163: 2259-2269.
  12. Hayashi J, Matsui C, Mitsuishi T, Kawashima M, Morohashi M: Treatment of localized epidermodysplasia verruciformis with tacalcitol ointment. *Int J Dermatol* 2002; 41: 817-820.
  13. Mitsuishi T, Kawana S, Kato T, Kawashima M: Human papillomavirus infection in actinic keratosis and Bowen's disease: comparative study with expression of cell-cycle regulatory proteins p21 (Waf1/Cip1), p53, PCNA, Ki-67, and Bcl-2 in positive and negative lesions. *Hum Pathol* 2003; 34: 886-892.
  14. Ota M, Kawashima M, Mitsuishi T: Multiple Bowen's disease of the fingers. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 275-277.
  15. Mitsuishi T, Kawashima M, Sata T: Human papillomavirus associated Bowen's disease of the foot: unique clinical features mimicking a common wart. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 463-465.
  16. Mitsuishi T, Kawashima M, Matsukura T, Sata T: Human papillomavirus type 58 in Bowen's disease of the elbow. *Br J Dermatol* 2001; 144: 384-386.
  17. Mitsuishi T, Sata T, Matsukura T, Iwasaki T, Kawashima M: The presence of mucosal human papillomavirus in Bowen's disease of the hands. *Cancer* 1997; 79: 1911-1917.
  18. Mitsuishi T, Sata T, Iwasaki T, Matsukura T, Manaka I, Nogita T, Ohara K, Kawashima M: The detection of human papillomavirus 16 DNA in erythroplasia of Queyrat invading the urethra. *Br J Dermatol* 1998; 138: 188-189.
  19. Mitsuishi T, Ohara K, Kawashima M, Kobayashi S, Kawana S: Prevalence of human papillomavirus DNA sequences in verrucous carcinoma of the lip: genomic and therapeutic approaches. *Cancer Lett* 2005; 222: 139-143.
  20. Yoshikawa H, Kawana T, Kitagawa K, Mizuno M, Yoshikura H, Iwamoto A: Detection and typing of multiple genital human papillomaviruses by DNA amplification with consensus primers. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82: 524-531.
  21. Manos MM, Ting Y, Wright DK, Lewis AJ, Broker TR, Wolinsky SM: The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses. *Cancer Cells* 1989; 7: 209-214.
  22. Berkhout RJM, Tieben LM, Smits HL, Bowves Bavinck JN, Vermeer BJ, ter Schegget J: Nested PCR approach for detection and typing of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus types in cutaneous cancer from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 690-695.
  23. Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D, Proby CM, Leigh IM, Neumann C, Hamm H, Goos M, Haustein UF, Jung EG, Plewig G, Wolff H, de Villiers EM: Human papillomavirus infections in nonmelanoma skin cancers from renal transplant recipients and nonimmunosuppressed patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 802-811.
  24. Matsukura T, Sugase M: Identification of genital human papillomaviruses in cervical biopsy specimens: segregation of specific virus types in specific clinicopathologic lesions. *Int J Cancer* 1995; 61: 13-22.
  25. 三石 剛, de Villiers E-M: 皮膚悪性腫瘍におけるヒト乳頭腫ウイルス (HPV) の関与 —新しい型の HPV 遺伝子の検出—. *日皮会誌* 2000; 110: 711.
  26. Mitsuishi T, Iida K, Kawana S: Cimetidine treatment for viral warts enhances IL-2 and IFN-gamma expression but not IL-18 expression in lesional skin. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 445-448.
  27. 三石 剛: ウイルス性疣贅の治療 —現状と将来の展望—. *日皮会誌* 2006; 116: 2110-2114.
  28. 三石 剛: イボの痛くない治し方. 疾患 II. 皮膚科診療のコツと落とし穴. 西岡 清編集, 2006; pp 83-85. 中山書店 東京.
  29. 三石 剛: いぼ診療 up date いぼの内服療法. *Monthly Book Derma* 2005; 97: 53-61.

(受付: 2007年4月11日)

(受理: 2007年6月27日)

## —臨床および実験報告—

## 二絨毛膜双胎妊娠における高年初産の検討

五十嵐美和 大内 望 松橋 智彦  
永山 千晶 三宅 秀彦 鈴木 俊治  
葛飾赤十字産院産婦人科, 東京

## Obstetric Outcomes in Older Primiparae with Dichorionic Twin Pregnancies

Miwa Igarashi, Nozomi Ouchi, Tomohiko Matsuhashi,  
Chiaki Nagayama, Hidehiko Miyake and Shunji Suzuki

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Katsushika Maternity Hospital, Tokyo

## Abstract

The aim of this study was to investigate maternal and neonatal outcomes in dichorionic twin pregnancies in older primiparae (nulliparous women older than 35 years) compared with those in younger primiparae. This was a retrospective study of dichorionic twin pregnancies managed at Japanese Red Cross Katsushika Maternity Hospital from 2002 through 2006. Nulliparous women 35 years and older at delivery (n=60) were compared with nulliparous women between the aged 20 to 34 years at delivery (n=181). The women 35 or older were more likely to have used assisted reproductive technology. There were no measurable differences in obstetric outcomes such as preeclampsia, premature delivery, low birth weight and neonatal asphyxia between the two groups. Advanced maternal age does not seem to affect obstetric outcomes in nulliparous dichorionic twin pregnancies.

(日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 179-182)

**Key words:** dichorionic twin pregnancy, older primipara, obstetric outcomes

## 緒言

日本産科婦人科学会編用語解説集によると、35歳以上の初産婦を「高年初産婦」と定義され、軟産道強靱等による分娩障害や染色体異常児などの頻度が高まるという理由から、ハイリスク妊娠であるとされている。単胎妊娠において、高年妊産婦、特に高年初産婦での妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、流産、帝王切開分娩率などが、35歳未満の妊産婦に比較して有意に高率であるという検討は多く報告されている<sup>1-11</sup>。双胎

妊娠は、単胎妊娠と比較して周産期死亡率や罹患率が高いことからハイリスク妊娠とされているが、双胎妊娠における高年妊娠、特に高年初産に関する検討は少ないのが実状である<sup>12-14</sup>。今回、葛飾赤十字産院にて分娩管理された二絨毛膜双胎例を対象に、双胎妊娠における高年初産のリスクに関する検討を行ったので報告する。

## 対象と方法

当科において2002年から2006年の間に分娩管理さ

Table 1 Maternal characteristics : comparison with women aged &lt; 35 years old

	Age < 35 years old (n = 181)	Age ≥ 35 years old (n = 60)
Maternal age (years old)		
20 ~ 29	71 (39%)	—
30 ~ 34	110 (61%)	—
35 ~ 39	—	55 (92%)
≥ 40	—	5 ( 8%)
Infertility treatment	57 (31%)	28 (47%) *
IVF # use	47 (26%)	26 (43%) *
Obesity # #	9 ( 5%)	4 ( 7%)
Weight gain during pregnancy (kg)	12.9 ± 4.0	13.1 ± 3.7

# IVF : *in vitro* fertilization

# # Body mass index during prepregnancy ≥ 25

\*  $P < 0.05$ 

Table 2 Maternal outcome : comparison with women aged &lt; 35 years old

	Age < 35 years old (n = 181)	Age ≥ 35 years old (n = 60)
Preeclampsia	14 ( 8%)	5 ( 8%)
Gestational age at delivery		
Average (weeks)	37.0 ± 2.1	37.2 ± 2.3
< 32 weeks	10 ( 6%)	2 ( 3%)
< 37 weeks	72 (40%)	22 (37%)
Delivery mode		
Vaginal delivery	61 (34%)	11 (18%) *
Emergency cesarean #	62 (34%)	21 (35%)
Elective cesarean	58 (32%)	28 (47%)
Postpartum hemorrhage ≥ 500 g	133 (73%)	38 (63%)
Postpartum hemorrhage ≥ 1,000 g	48 (27%)	10 (17%)

# Including cases of vaginal-cesarean delivery

\*  $P < 0.05$ 

れた二絨毛膜双胎高年初産婦 60 例を対象として後方視的検討を行った。20~34 歳の二絨毛膜双胎初産婦 181 例をコントロール群として、不妊治療歴、妊娠高血圧症候群合併率、分娩週数、分娩様式、分娩時出血量、出生児体重および Apgar score (1 分後) に関して比較した。統計は、Student t test,  $X^2$  test もしくは Mann-Whitney U test を用いて、 $p < 0.05$  を有意であるととした。

当院は生殖医療補助技術などの不妊治療を実施していないため、妊娠 3~4 カ月以降の双胎妊娠管理例が多く、流産率に関する検討はできなかった。

## 結 果

Table 1 に対象妊産婦の背景を示した。双胎妊娠において、高年初産婦のほうが不妊治療、特に体外受精

(*in vitro* fertilization) による妊娠が有意に高率であった。

Table 2 に両群間の妊娠高血圧症候群合併率、分娩週数、分娩様式および分娩時出血量に関する検討結果を、Table 3 に子宮内胎児死亡、出生児体重、Apgar score (1 分後) に関する結果を示した。妊娠高血圧症候群合併率、平均分娩週数および早産率に関して両群間に有意差は認められなかった。高年初産婦群は、コントロール群に比較して、有意に経膈分娩率が低かった。しかし、その他の周産期予後に関する項目において、両群間に有意差は認められなかった。

## 考 察

今回の検討において、二絨毛膜双胎妊娠では、20~34 歳の初産婦と比較して、高年初産婦のほうが生殖医療補助技術による妊娠が高率で、有意に経膈分娩率

Table 3 Neonatal outcome : comparison with women aged &lt; 35 years old

	Age < 35 years old (n = 362)	Age ≥ 35 years old (n = 120)
Fetal demise	4 ( 1%)	1 ( 1%)
Birth weight		
Average (g)	2,368 ± 342	2,364 ± 311
< 1,500 g	23 ( 6%)	7 ( 6%)
< 2,000 g	78 (22%)	24 (20%)
< 2,500 g	220 (61%)	72 (60%)
Apgar score at 1 minute		
≤ 4	1 ( 0.3%)	2 ( 2%)
≤ 7	17 ( 5%)	12 (10%)

が低かったという結果を得た。一方、高齢初産であることは、双胎妊娠における妊娠高血圧症候群、早産、低出生体重児や新生児仮死などの周産期予後には影響を及ぼさないことが推定された。

双胎妊娠においても、高年妊娠に関する報告は散見され、いずれの報告も、自験例と同様に、高年妊婦のほうが生殖医療補助技術の既往が高率とされている<sup>12-14</sup>。一方、Prapasら<sup>12</sup>やZhangら<sup>13</sup>は、35歳以上の高年双胎妊娠において1,500g未満の極低出生体重児が有意に多いことを報告しており、また、Haydonら<sup>14</sup>は、35歳もしくは40歳以上の高年双胎妊娠では、妊娠高血圧症候群の合併率が高いものの、極低出生体重児の出生はむしろ少ないことを報告している。これらの結果に差が生じた原因として、Zangら<sup>13</sup>は、社会経済地位の低い高年双胎妊産婦では周産期予後が悪くなるのに比較して、社会経済地位の高い高年双胎妊産婦では周産期予後は、妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病などの母体合併症罹患率以外は、35歳未満の双胎妊娠と変わらないことを報告しており、対象群の選択に起因することを示唆している。これらの結果をもたらし要因として、(生殖医療補助技術を受けることができる妊婦の方が経済的に裕福なことも多いとされているが、)社会経済地位の高い高年双胎妊産婦のほうが、より多くのカウンセリングや健診を受ける機会があり、また、異常妊娠に対する人工流産の選択やケアの機会が多いことなどをあげられている。Zangら<sup>13</sup>の考察が、国民性の違いや地域較差、また、対象群の選択などの違いから、そのまま自験例に適合されることは考え難いが、今回の検討結果に対して、低い経膈分娩率(高い帝王切開分娩選択率)が寄与している可能性を否定できない。

さらに、過去の報告<sup>12-14</sup>では、双胎妊娠の膜性や経産回数等に関する考慮がなされてなかったことも検討

結果に相違が生じたことの一因と考えられる。一絨毛膜双胎妊娠例は、双胎間輸血症候群等の双胎特有の合併症によって母体年齢以上に周産期予後に影響を与えることから今回の対象から除外した。また、双胎妊娠において、初産婦は経産婦に比較して(年齢にかかわらず)有意に妊娠高血圧症候群の合併率が高いことが報告されており<sup>15,16</sup>、本検討は(高年初産に関する検討であることも考慮して)経産婦例を対象から除外した。よって、今回の検討は双胎妊娠高年初産の高年齢リスクに対してのみの検討がなされたものであると評価でき、その結果として、高年初産であることは双胎妊娠の周産期予後に影響を及ぼさないことが推定された。

最後に、今回の検討において、双胎妊娠の早産率や低出生体重児出生率は、両年齢群とも単胎妊娠の過去の検討結果<sup>11,12</sup>に比較して有意に高率であった。これらの結果は、過去の双胎妊娠に関する検討<sup>12-14</sup>とも一致するが、双胎妊娠は母体年齢に関係なくハイリスク妊娠であることを再認識させるものであった。

## 結 語

二絨毛膜双胎妊娠では、20~34歳の初産婦と比較して、高年初産婦のほうが生殖医療補助技術による妊娠が高率で、有意に経膈分娩率が低かった。一方、高齢初産であることは、二絨毛膜双胎妊娠における周産期予後には影響を及ぼさないことが推定された。

## 文 献

1. Andersen AMN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M: Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-1712.
2. Callaghan WM, Berg CJ: Pregnancy-related mortality among women aged 35 years and older, United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol* 2003; 102:

- 1015-1021.
3. Ecker JL, Chen KT, Cohen AP, Riley LE, Lieberman ES: Increased risk of cesarean delivery with advancing maternal age: indications and associated factors in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 883-887.
  4. Fretts RC, Usher R: Causes of fetal death in women of advanced maternal age. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 40-45.
  5. Kessler I, Lancet M, Borenstein R, Steinmetz A: The problem of the older primipara. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 165-169.
  6. Kirz DS, Dorchester W, Freeman RK: Advanced maternal age: the mature gravida. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 7-12.
  7. Ozap S, Tanir HM, Sener T, Yazan S, Keskin AE: Health risks for early ( $\leq 19$ ) and late ( $\geq 35$ ) childbearing. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 172-174.
  8. Piepert JF, Blacken MB: Maternal age: An independent risk factor for cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 200-205.
  9. Prysak M, Lorenz RP, Kisly A: Pregnancy outcome in nulliparous women aged 35 and older. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 65-70.
  10. Ziadeh S, Yahaya A: Pregnancy outcome at age 40 and older. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 30-33.
  11. Ziadeh SM: Maternal and perinatal outcome in nulliparous women aged 35 and older. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 54: 6-10.
  12. Prapas N, Kalogiannidis I, Prapas I, Xiromeritis P, Karagiannidis A, Makedos G: Twin gestation in older women: antepartum, intrapartum complications, and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 273: 293-297.
  13. Zhang J, Meikle S, Grainger DA, Trumble A: Multifetal pregnancy in older women and perinatal outcomes. *Fertil Steril* 2002; 78: 562-568.
  14. Haydon M, Gaffaney CL, Saul L, Rumney P, Ghamsary M, Lagrew D: Twin pregnancies in women greater than 40 years of age. Could advanced age improve obstetric outcome? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: S108.
  15. Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K, Eastering TR, Daling JR: Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population-based cohort study. *Obstet Gynecol* 1985; 85: 645-650.
  16. Suzuki S, Yoneyama Y, Sawa R, Shin S, Araki T: Clinical usefulness of maternal body mass index in twin pregnancies. *Hypertens Pregn* 2000; 19: 273-279.

(受付 : 2007 年 4 月 27 日)

(受理 : 2007 年 6 月 27 日)

---

—臨床医のために—

## 皮下脂肪

再生医療の新たな細胞源

水野 博司

日本医科大学大学院医学研究科形態機構再生再建医学

日本医科大学付属病院再生医療科

Adipose Tissue: A Novel Source of Stem Cells for Regenerative Medicine

Hiroshi Mizuno

Department of Plastic, Reconstructive and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Division of Regenerative Medicine, Nippon Medical School

### Abstract

The use of stem cells is promising for future cell-based therapies such as tissue regeneration and engineering. Although embryonic stem cells are theoretically beneficial, there are several potential limitations, such as cell regulations and ethical considerations. Mesenchymal stem cells isolated from bone marrow stroma have been shown to possess adipogenic, osteogenic, chondrogenic, myogenic, and neurogenic potential *in vitro* and *in vivo*. However, bone marrow procurement is so painful for donors that general anesthesia is often required. Moreover, the yield of harvested cells is low. A similar pluripotent cell population was isolated from human adipose tissue in 2001 and termed adipose-derived stem cells (ASCs). Since then, our laboratory has investigated the versatility of ASCs for regenerative medicine both *in vitro* and *in vivo*. We found that (1) ASCs were successfully induced to differentiate into neurogenic, angiogenic and cardiomyogenic lineages, as well as adipogenic, chondrogenic, osteogenic and myogenic lineages *in vitro* and (2) mature tissue, including fat, bone, cartilage, bone marrow, granulation tissue, and periodontal tissue, was regenerated in a murine model *in vivo*. Because human adipose tissue is plentiful, and easily harvested in large quantity under the local anesthesia with less discomfort for patients, it may be an alternative stem cell source for mesenchymal tissue regeneration and engineering. In this paper, our research about ASCs and future clinical applications are described.

(日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 183-186)

**Key words:** adipose-derived stem cells, regenerative medicine, tissue engineering

---

Correspondence to Hiroshi Mizuno, Department of Plastic, Reconstructive and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: hmizuno@nms.ac.jp

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

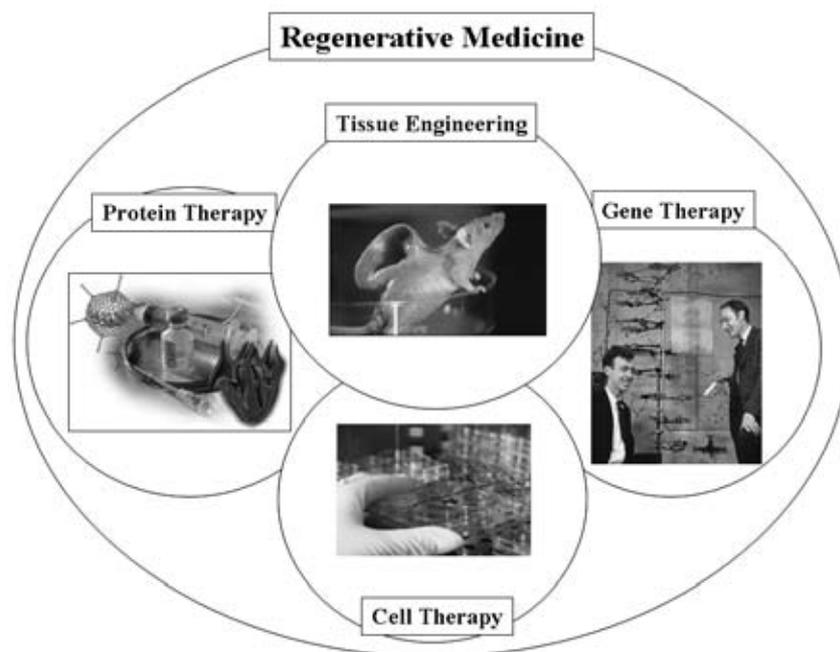


図1 再生医療の概念

### はじめに

外傷や腫瘍摘出に伴う組織や臓器の器質的欠損、あるいは内科的疾患などに伴う臓器障害により喪失した機能的欠損に対し、潜在的に自己が保有する再生能力を最大限に利用して治療を施す医療、すなわち再生医療はこれまでの治療法では限界であった多くの疾患を治療できる可能性を秘めている。1993年に本概念が紹介されて以来<sup>1</sup>、世界中の研究者たちがこの課題に取り組み、その研究領域は現在きわめて細分化されている。そのため本稿ですべてを紹介することはおよそ不可能であるが、今後多くの臨床領域において再生医療が役割を果たしていく可能性があるだけに、多くの臨床医のために可能な限り再生医療とはどういうものかについて概略を説明し、現在まで筆者が取り組んできた脂肪組織由来の幹細胞を用いた組織再生研究とその臨床応用の可能性について概説する。

### 再生医療とは

再生医療 (Regenerative Medicine) は大別すると、あらかじめ生体外において再生を目的とする組織や臓器の元となる細胞 (Cells) を、生体吸収性材料から構成され細胞が増殖するのに適した環境を与えるための足場 (Scaffolds) に播種し、さらにそこに細胞の増殖や分化に有用な種々の増殖因子 (Growth factors)

を添加することで作り上げる手法 (これを組織工学あるいは Tissue Engineering という) と、必要な細胞や足場、増殖因子を生体内に移植投与することで、自己が潜在的に有する再生能力を高めることにより再生を必要とする場 (de novo) での再生誘導を促す手法の二つに分けることが出来る。さらに後者においては細胞を投与する場合もあれば、増殖因子である蛋白やそれを発現する遺伝子を単独で投与する方法もあり (図1)、それらの選択は治療の目的に応じて適宜使い分けられているのが現状である。

### 体性幹細胞の有用性

組織あるいは臓器再生にとって用いられる細胞の種類は幹細胞と成熟細胞に大別され、さらに幹細胞は胚性幹細胞 (ES細胞) と体性幹細胞に細分される。このうち ES細胞は臨床応用に際しては免疫拒絶や生命倫理的問題も多く残されており、いまだ実用化には至っていない。また成熟細胞やそれらの前駆細胞を用いる際には採取するドナー組織の犠牲は避けられず、かつ細胞寿命も有限であるため皮膚や軟骨など一部の組織に限定されているのが現状である。したがって体性幹細胞、しかも免疫拒絶のない自己由来の体性幹細胞が現在最も有力な細胞源といわれている。この体性幹細胞が骨髄間質のみならず皮下脂肪組織中にも存在することが証明され<sup>2</sup>、現在この細胞は脂肪組織幹細胞 (Adipose-derived stem cells, 以下 ASCs) と呼ば

れ、将来の再生医療実現のためのドナー細胞として非常に有望である。現代人にとって過剰の皮下脂肪組織は言わば“不要な組織”であり、そのため脂肪組織はほかの幹細胞ドナーと比較し採取時の犠牲がほとんどなく、しかも身体の表層に位置するため採取がきわめて容易であることから最も臨床応用しやすいと考えられている。以下にこれまで筆者が取り組んできた脂肪組織幹細胞研究について紹介し、臨床応用の現状に

ついて述べる。

### 脂肪組織幹細胞の基礎と臨床

脂肪組織幹細胞はほとんどすべての動物種の脂肪組織間質に存在し、低濃度コラゲナーゼ処理にて容易に獲得可能である。そしてその数は、単位質量あたり骨髓由来幹細胞のおよそ100倍から600倍存在するといわれている<sup>3</sup>。また脂肪組織幹細胞が有する細胞表面マーカーに関する研究により、その特徴が近年明らかになってきたがいまだ特異的表面マーカーの同定には至っていない。一般的にはCD31-/34-/44+/45-/90+/105+が諸家の一致した結果であり多くの間葉系幹細胞が示す特徴に近似している。

脂肪組織幹細胞は *in vitro* ないし *in vivo* においてこれまで脂肪、骨、軟骨、骨格筋などの中胚葉系細胞に分化可能であることが示されているだけでなく、神経、膵内分泌細胞、肝細胞、血管内皮細胞、心筋細胞など細胞系譜を超えて分化可能であることも示されている。筆者の研究室においてもこれまで多くの組織再生を確認してきたが、最近では皮弁モデルを用いた研究で、脂肪組織幹細胞をより虚血の強い箇所へ注入移植したほうが皮弁血流をより増強させ結果的に生存範囲の延長が可能となった(図2)<sup>4</sup>。このメカニズムとして移植された脂肪組織幹細胞が血管内皮細胞に直接分化する以外に、脂肪組織幹細胞が虚血環境下におい

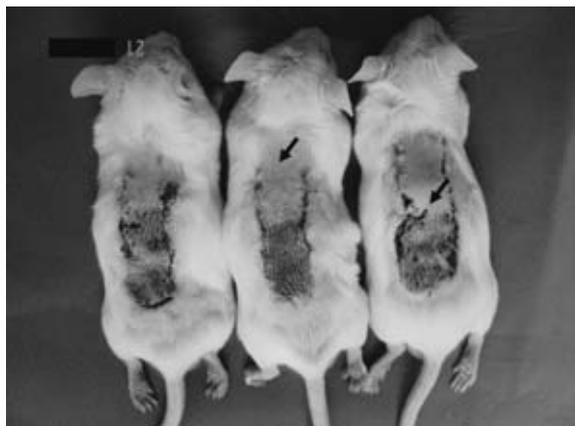


図2 ASCsの移植によるマウス背部皮弁の血流改善効果。ASCsを矢印部皮下(写真中央、右)に移植することでコントロール(写真左)に比べて皮弁生着域が延長した。さらに皮弁中央部に移植したほうが(写真右)基部に移植したよりも(写真中央)生着域が延長した。(文献4より)

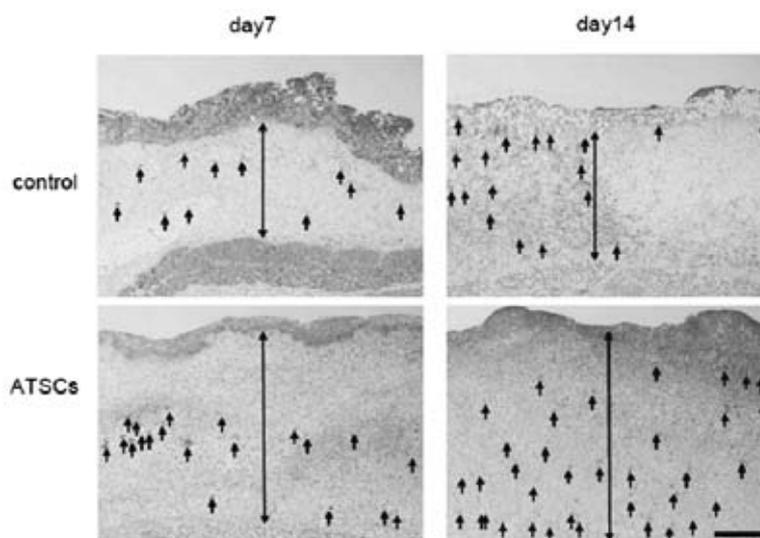


図3 コラーゲンスポンジにASCsを浸透させ難治性潰瘍面に貼付後1および2週目の状態。移植後1, 2週目ともにコラーゲンスポンジのみ(写真上段)に比べてASCsを一緒に投与したほうが、形成された肉芽の厚みや毛細血管密度(矢印)が有意に増加している(写真下段)。(文献5より)

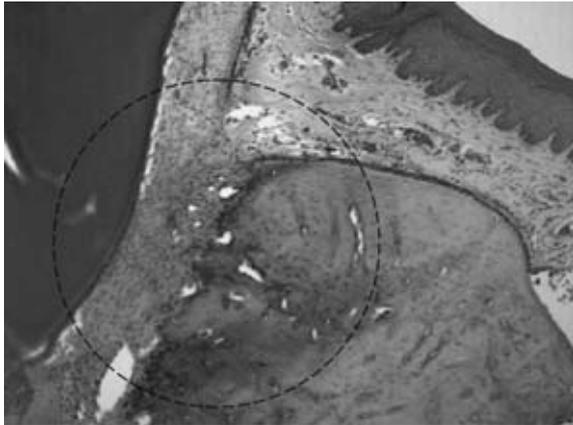


図4 ラット歯周組織欠損に対しASCsと多血小板血漿を注入移植後8週目の状態。良好な歯槽骨再生とともにセメント質、歯周靭帯様構造の再生が認められる(点線内)。

て種々の血管新生因子を放出することによるもの両方が関与していると考えられている。またさらには現在では新たに皮膚創傷治癒、歯周組織の再生研究に取り組んでおり、難治性潰瘍、褥瘡、歯周病治療への応用が期待できる(図3, 4)<sup>5</sup>。

臨床応用に関してはいまだ一部の施設で始まったばかりであるが、現時点では外傷性頭蓋骨欠損に対する骨再生、脂肪組織再生による乳房再建、慢性心不全に対する心機能改善、クローン病に伴う小腸皮膚瘻の閉鎖治療などが報告されている。今後長期によるフォローアップを要するものの、その有用性は高く、将来性が期待できる。

#### おわりに

これまで述べてきたように、脂肪組織幹細胞は骨髄

由来幹細胞と比較し勝るとも劣らない潜在的能力を秘めている。とりわけ実際の臨床応用を考えた際、(1)安全かつ容易に採取が可能であり、(2)一度に大量の細胞が獲得可能で、(3)特別な施設や器具を必要としないのであらゆる臨床家が対応可能である。特に大量の幹細胞が一度に採取可能となれば細胞培養が不要となり、リアルタイムの再生医療が可能となることで安全性においても経済性においてもより実用化されやすいと思われる。今後臨床研究がさらに進むにつれて、再生医療における脂肪組織幹細胞の有用性が明らかになっていくことが期待される。

#### 文 献

1. Langer R, Vacanti JP: Tissue engineering. *Science* 1993; 260: 920-926.
2. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH: Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7: 211-228.
3. Fraser JK, Schreiber R, Strem B, Zhu M, Alfonso Z, Wulur I, Hedrick MH: Plasticity of human adipose stem cells toward endothelial cells and cardiomyocytes. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 33-37.
4. Lu F, Mizuno H, Uysal AC, Cai X, Ogawa R, Hyakusoku H: Improved viability of random pattern skin flaps through the use of adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg* (in press).
5. Nambu M, Ishihara M, Nakamura S, Mizuno H, Yanagibayashi S, Kanatani Y, Hattori H, Takase B, Ishizuka T, Kishimoto S, Amano Y, Yamamoto N, Azuma R, Kiyosawa T: Enhanced healing of mitomycin C-treated wounds in rats using inbred adipose tissue-derived stromal cells within an atelocollagen matrix. *Wound Rep Reg* (in press).

(受付：2007年6月18日)

(受理：2007年8月3日)

## —症例報告—

多発する Penetrating Atherosclerotic Ulcer に起因する腹部大動脈瘤と  
胸部下行大動脈解離を認めた 1 例

篠塚恵理子<sup>1</sup> 西野 幸恵<sup>1</sup> 大澤 克成<sup>1</sup> 田村 浩一<sup>2,5</sup>  
 功刀しのぶ<sup>2</sup> 別所 竜蔵<sup>3</sup> 林 宏光<sup>4</sup> 福田 悠<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学学生

<sup>2</sup>日本医科大学大学院医学研究科解析人体病理学

<sup>3</sup>日本医科大学大学院医学研究科機能制御再生外科学

<sup>4</sup>日本医科大学大学院医学研究科臨床放射線医学

<sup>5</sup>東京通信病院病理科

A Case of Multiple Penetrating Atherosclerotic Ulcers with Intramural Hematoma Resulting an  
Abdominal Aortic Pseudoaneurysm and Dissection of Descending Thoracic Aorta

Eriko Shinozuka<sup>1</sup>, Sachie Nishino<sup>1</sup>, Katsunari Oosawa<sup>1</sup>, Koichi Tamura<sup>2,5</sup>,  
 Shinobu Kunugi<sup>2</sup>, Ryuzo Bessyo<sup>3</sup>, Hiromitsu Hayashi<sup>4</sup> and Yuh Fukuda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Student, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Department of Analytic Human Pathology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

<sup>3</sup>Department of Biological Regulation and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

<sup>4</sup>Department of Radiology, Nippon Medical School

<sup>5</sup>Division of Pathology, Tokyo Teishin Hospital

## Abstract

An 80-year-old man died of rupture of the thoracic aorta 3 months after surgery for abdominal aortic aneurysm. Autopsy revealed that multiple penetrating atherosclerotic ulcers with intramural hematoma had resulted in pseudoaneurysm of the abdominal aorta and dissection of the thoracic aorta. Differentiation from common aortic aneurysm or classic aortic dissection is important because pseudoaneurysm and aortic dissection related to penetrating atherosclerotic ulcer have a higher risk of rupture.

(日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 187-192)

**Key words:** penetrating atherosclerotic ulcer, intramural hematoma, aortic dissection, pseudoaneurysm, ulcer-like projection

## はじめに

Penetrating atherosclerotic ulcer (PAU) は、大動

脈の粥腫に形成される潰瘍であり、穿通する深さにより、内膜潰瘍、中膜血腫 (intramural hematoma: IMH)、仮性動脈瘤から破裂に至るまでの病変を生ずる<sup>1,2</sup>。今回われわれは、多発した PAU に伴う腹部大

Correspondence to Yuh Fukuda, Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: fukuda@nms.ac.jp

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

動脈瘤に対し手術を施行し、3カ月目にPAUに起因する胸部大動脈破裂で死亡した症例を経験した。剖検でPAUに伴った複雑な動脈病変が確認されたので、画像および病理学的所見を中心に報告する。

## 症 例

症例：80歳，男性

主訴：腹部大動脈瘤手術目的

家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙20歳から入院1カ月前まで20本/日。機会飲酒。造影剤（ヨード）アレルギーあり。

既往歴：高血圧（内服治療中），閉塞性動脈硬化症（72歳時に左下肢に対し経皮経管的血管形成術施行），中等度腎機能障害

現病歴：閉塞性動脈硬化症と高血圧症のため他院にて経過観察中，77歳時に腹部大動脈瘤を指摘された。その後，内径38mmから42mmへと拡大傾向あり，手術目的にて当院外科に紹介入院となった。

入院時現症：身長161cm，体重63kg。意識清明，血圧160/82mmHg，脈拍58/分，整。体温36.3℃。両側大腿部に血管雑音あり，右膝窩動脈，両側後脛骨動脈の脈拍は触知されず。右間欠性跛行（150～200m）あり。ABI（足関節動脈・上腕動脈血圧比）：右0.67，左0.64。

呼吸音に異常なし。胸骨右縁第2肋間にLevine2/6の収縮期駆出性雑音を聴取した。腹部では臍部左側に直径5cm大の拍動性腫瘤を認めた。神経所見に異常はなかった。

胸部レントゲン写真：心胸郭比56.1%，左肋骨横隔膜角は鈍で，胸部大動脈に明らかな拡張はなかった。

胸部CT所見：両側肺尖部に石灰化を伴う結節影を認めた。胸部下行大動脈の動脈壁は低吸収域を示し，動脈硬化性変化が疑われた。内膜の石灰化も認めた。

腹部CT所見：腎動脈分岐部以下の腹部大動脈瘤は最大径42mmで紡錘状に拡大。内部に石灰化を多数認めた（図1）。

心電図：洞調律・整；60/分，左室肥大

経胸壁心臓超音波検査：左室肥大あり，大動脈径38mm，左房径37mm，駆出率；76%，軽度の大動脈弁狭窄あり。

血管造影：造影剤アレルギーがあり，術前検査としてステロイド剤点滴下に1回だけ施行した（図2）。腎動脈分岐以下の大動脈に潰瘍形成を伴う紡錘状の瘤状拡張を認めた。最大血流腔径約3cmで，その中枢側には多発するulcer like projectionが認められた。

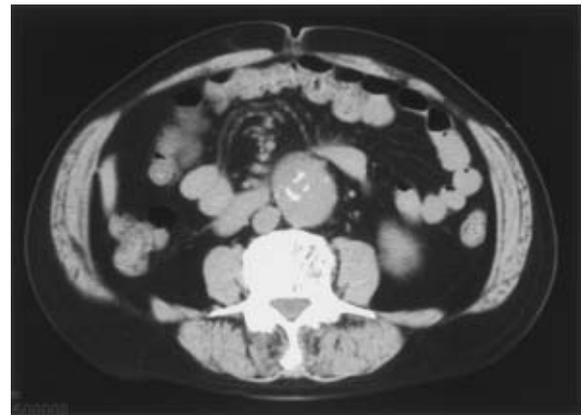


図1 術前腹部CT所見  
瘤状に拡大した大動脈の中心部付近に，石灰化を散見する。



図2 術前血管造影所見  
総腸骨動脈分岐部の上に紡錘状の大動脈瘤を認める。それより中枢側にPAUによると思われる深いulcer like projection（→）が目立つ。

両側総腸骨動脈に瘤状拡張あり，また左総腸骨動脈・右外腸骨動脈に高度狭窄を認めた。

入院後経過：入院後第8病日，腎動脈下の腹部大動脈から両側総腸骨動脈にかけて人工血管置換術（woven Dacron graft）を施行した。自己血管を縦切

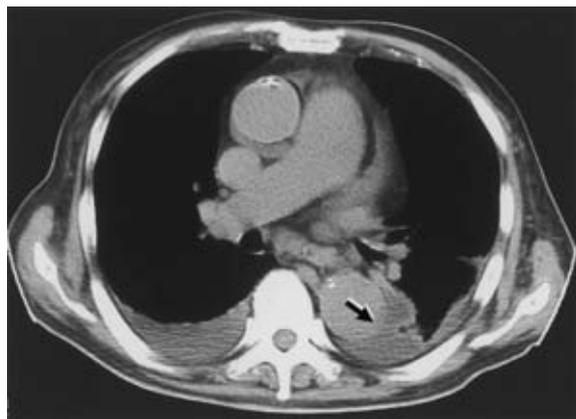


図3 術後73日目の胸部CT  
下行大動脈の外背側(→)の辺縁が不明瞭で、周囲のやや低吸収域に連続している。同部の剖検所見では、PAUによる大動脈解離に連続した仮性瘤の破裂部が癒着した胸膜に覆われていた。

開すると大動脈の内膜が島状に残存しており、その外側に瘤形成しているものと推察された。自己血管内にパンタロン型グラフトを挿入、中枢端は腎動脈下で内腔側から糸を通して自己血管に縫着し、末梢側は両総腸骨動脈の狭窄部より末梢でそれぞれ端側吻合した。瘤の切除は行わず、自己血管はそのまま残して人工血管を wrapping した。

術後、急性腎不全となり血液透析を導入した。便および褥瘡で検出されていたMRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) が術後65日の血液培養で検出され、敗血症の診断で vancomycin hydrochloride さらに arbekacin sulfate を投与して一端は軽快した。術後73日の胸部CT (図3) および心臓超音波検査では心拡大、心嚢液貯留、胸水を認めた。術後80日に血液培養で *Bacteroides fragilis* を認め、菌交代現象による敗血症と診断して pazufloxacin mesilate, clindamycin などの投与を続けた。術後100日、透析中に徐々に血圧上昇、その後血圧低下とともに意識消失した。胸部単純レントゲン写真上左血胸を認め、胸腔ドレーンにて血性胸水 4,000 mL が採取された。大量輸液にも反応せず、永眠された。

病理解剖所見：左胸腔に血性胸水 500 mL を認めた。左肺は高度に癒着しており、癒着を剥離すると、左縦隔側に血腫形成を認めた。同部ではPAUから連続する動脈解離の一部に破裂がみられ、血腫を癒着した胸膜が覆っていた。さらに膿瘍形成により癒着した胸膜結合組織が融解しており、死因となった胸腔への穿通を認めた (図4)。胸部下行大動脈は内腔からみると島状に内膜が残存し、その間の多発したPAUが

内膜下で連続し、いわゆる動脈硬化性大動脈解離<sup>3</sup>の所見を呈していた (図5)。

腹部大動脈内に縫着した人工血管と、周囲を wrapping した自己血管壁との間には、血腫や崩れた粥腫成分を認めたが (図6)、自己血管に明らかな真性瘤や中膜弾性板間を伸展する解離は認めなかった。病理学的には、胸部大動脈と同様の多発PAUによるIMHが繋がることにより仮性瘤形成に至ったものと考えられた。本症例に見られた血管病変をスキーマに示す。(図7)

なお臨床的には人工血管の感染が疑われたため、剖検で詳細に検索したが、人工血管部に感染は認めなかった。

## 考 察

PAUは高齢の高血圧をもつ男性の、下行大動脈に多く認められる<sup>2,4,5</sup>。人口の高齢化に伴い、症例の増加が予想される病変である。

本症例の剖検所見では胸部から腹部大動脈にかけてPAUが多発し、潰瘍が内膜下で連続していた。PAUが認められるような症例では嚢状瘤の合併も多いことが報告されている<sup>3,5,6</sup>。嚢状動脈瘤には動脈硬化による線維化によって動脈壁の全層が菲薄化して瘤に至る真性瘤と、PAUなどが原因となった仮性瘤があるが、実際の瘤壁では真性瘤でも中膜弾性板が消失して膠原線維に置き換えられていることが多く、組織学的に両者を鑑別することは必ずしも容易ではない。さらに真性瘤の壁にPAUが形成されて破裂に至った例の報告もあり<sup>4,7</sup>、古典的な真性瘤・仮性瘤の定義に当てはまらない症例も認められている。少なくとも本例の腹部大動脈には明らかな真性瘤は見出せず、術中の肉眼所見からも多発PAUによるIMHが繋がり、残された外膜側が仮性瘤となったものと考えられた。剖検時に残された内腔面には石灰化を伴う内膜が点状に残っており、術前のCTで認められた腹部大動脈瘤内腔に点在する石灰化像と一致した。

胸部大動脈では多発するPAUの癒合とは別に、中膜の弾性板間に伸展した解離がみられ、その一部に破裂を認めた。PAUで、中膜の潰瘍穿通部周囲に硬化による線維化があればIMHでとどまるが、中膜の弾性板が保たれている場合には解離がその弾性板間を伸展することがある<sup>3,4,8</sup>。PAUがこのような解離のentryになるだけでなく、多発したPAUが連続した形の解離例の報告もあり<sup>3</sup>、そのようなPAUあるいはIMHの連続は、弾性板間を伸展する通常の動脈解離

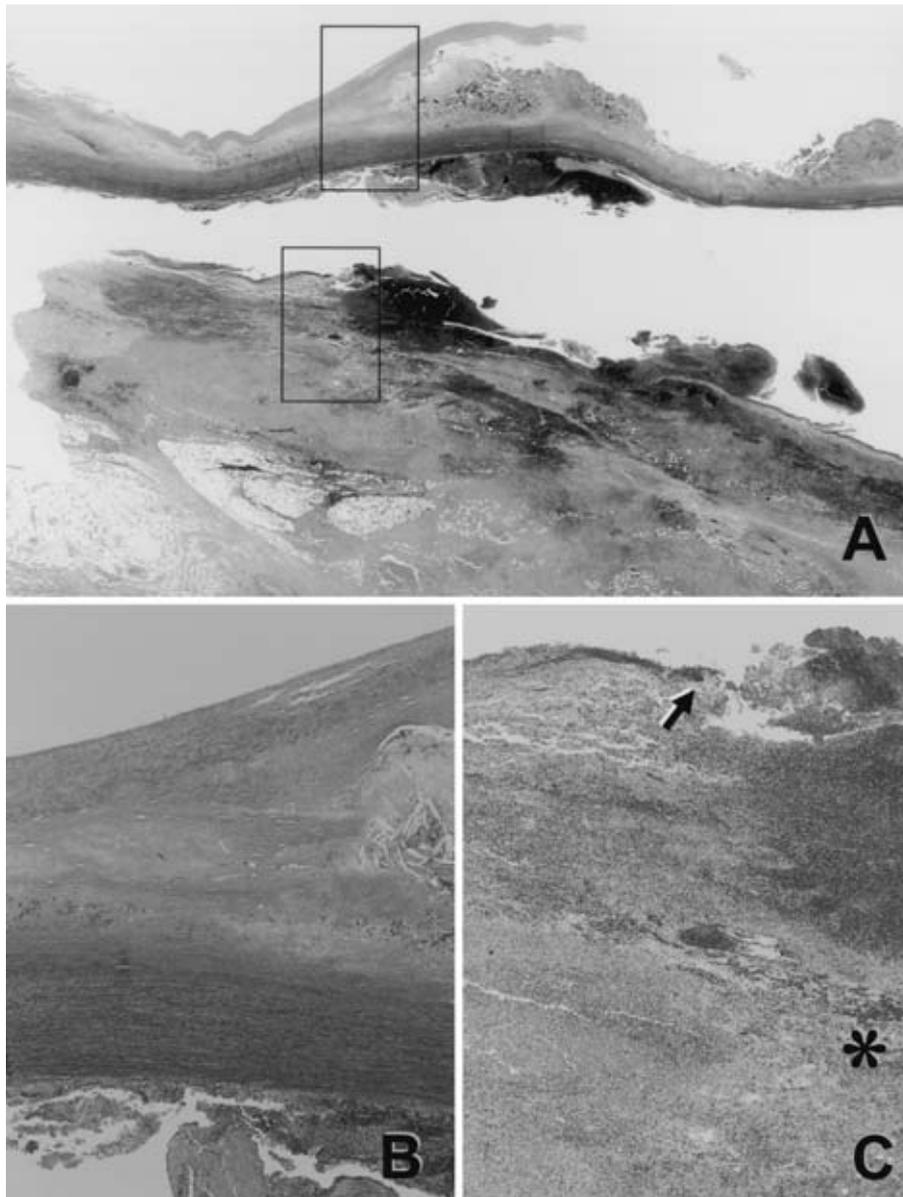


図4 胸部大動脈の破裂部

A: ルーベ像で胸部大動脈には粥状硬化が目立ち、中膜の外側 1/3 付近で解離が認められる。B, C に四角で囲んだ領域の拡大像を示す。

B: 内膜側の大動脈壁で、残存する弾性板に沿って解離している。

C: 外膜側の大動脈壁で、解離した外側の中膜が断裂して破裂している (→)。その外膜側は外膜組織と癒着した胸膜で覆われた仮性瘤となっていたが、\*で示すように膿瘍形成により組織が融解している。

とは区別すべき必要があろう。本症例の胸部大動脈には、この2つのタイプがともに認められた。動脈硬化に起因した、いわゆる動脈硬化性大動脈解離<sup>3</sup>では、通常の大動脈解離と異なって無症状の例も多く<sup>23</sup>、本症例の解離発症時期も明らかではなかった。

破裂部付近には肥厚した胸膜が強固に癒着しており、当初は破裂による出血がこの癒着胸膜でくい止められて血腫で留まっていたものと推察された。剖検で

は血腫領域に感染巣がみられており、膿瘍形成を伴って組織が融解し、最後の胸腔内破裂に至ったものと考えられた。術後の胸部CTで下行大動脈壁の一部が不明瞭となっており、剖検所見と照らし合わせると、この部分はすでに破裂して周囲に血腫を形成しているが、胸膜の裏打ちにより大出血に至っていない所見である可能性が示唆された。

PAUの見られる患者ではもともと粥状硬化で血管

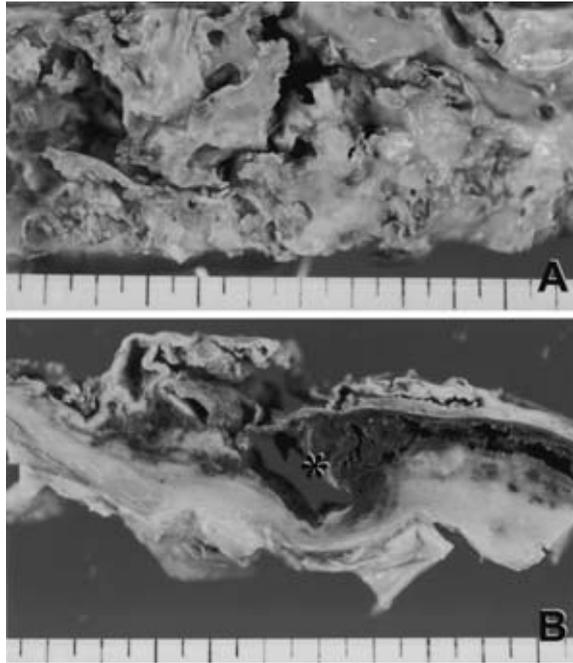


図5 剖検時の胸部下行大動脈の肉眼所見  
 A：内腔面からみると，残存する内膜の間にPAUが多発し，珊瑚状を呈している。  
 B：血管の断面では，PAUが中膜内でつながり，解離に伸展している。（\*が解離腔）

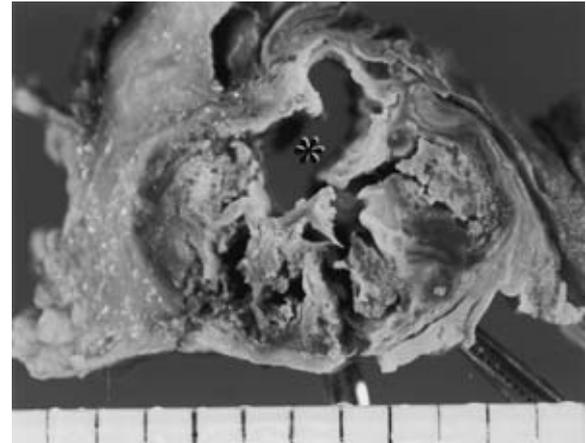


図6 剖検時の腹部大動脈  
 人工血管を取り除いた(\*)横断面を示す。明らかな瘤形成は見られず，拡張した血管壁と人工血管の間には器質化を示す血腫と粥腫が混在している。手術により瘤の一部が取り除かれた可能性もあるが，胸部大動脈と同様にPAUに関連した瘤形成であったことが示唆される。

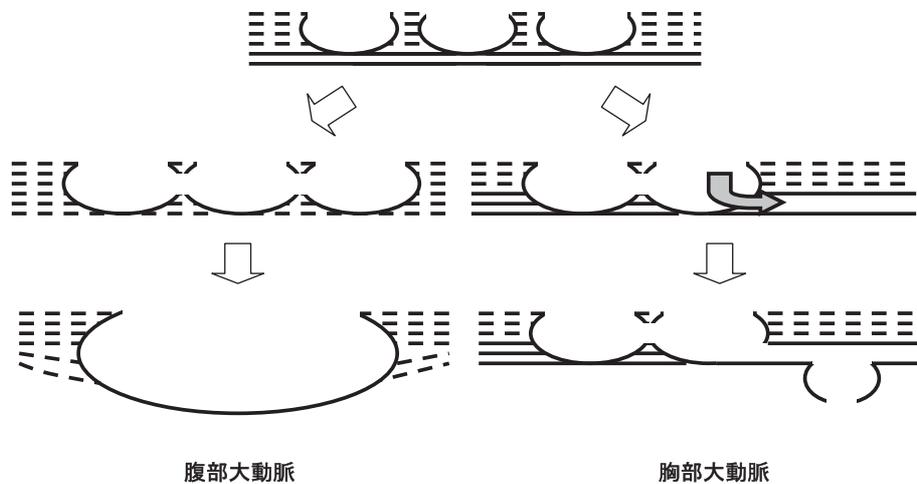


図7 症例に認められた血管病変のシエーマ

大動脈には多発するPAUが認められた。  
 腹部ではPAUによるIMHが繋がって仮性動脈瘤を形成したものと考えられた。胸部ではPAUに起因した動脈解離があり，この一部が破裂していた。点線で示す大動脈中膜は，硬化によりほとんど消失していたが，胸部では外側の弾性板が保たれており，その間を解離が伸展した。破裂部は癒着した胸膜に覆われていたが，感染が加わり穿破した。

壁が脆弱化しており，IMHや解離であっても血管の拡張をきたしやすい。拡張した壁は血管全層を含まず，いわゆる仮性瘤となるため，通常の解離や真性瘤よりも破裂の危険性が高く<sup>45</sup>，鑑別が重要である。本症例からみると，CT上で瘤形成部の中に内側に偏位

した内膜の石灰化が見られること<sup>24</sup>，血管造影で嚢状に拡張した領域以外にも不整な壁の突出を認めること<sup>6</sup>などが，鑑別に有用な所見と考えられた。

## 結 語

多発したPAUが内膜下にて連続することにより、腹部大動脈に仮性瘤を形成し、さらに胸部大動脈のPAUに起因した解離から破裂に至った症例を経験した。動脈硬化の強い症例では、このようなPAUに起因する血管病変を考慮に入れて画像を読影することが重要である。今後このような症例の増加が予想されることから、ステント挿入を含めた治療法の選択や、外科的治療の適応と術式について、さらなる検討を要する。

## 文 献

1. Stanson AW, Kazmier FJ, Hollier LH, Edwards WD, Pairolero PC, Sheedy PF, Joyce JW, Johnson MC: Penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta: natural history and clinicopathologic correlations. *Ann Vasc Surg* 1986; 1: 15-23.
2. Sundt TM: Intramural hematoma and penetrating atherosclerotic ulcer of the aorta. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: S835-841.
3. 田村浩一, 杉崎祐一, 隈崎達夫, 田中茂夫: 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.
4. Troxler M, Mavor AID, Homer-Vanniasinkam S: Penetrating atherosclerotic ulcers of the aorta. *Br J Surg* 2001; 88: 1169-1177.
5. Coady MA, Rizzo JA, Elefteriades JA: Pathologic variants of thoracic aortic dissections. Penetrating atherosclerotic ulcers and intramural hematomas. *Cardiol Clin* 1999; 17: 637-657.
6. Moriyama Y, Yamamoto H, Hisatomi K, Matsumoto H, Shimokawa S, Toyohira H, Taira A: Penetrating Atherosclerotic Ulcers in an Abdominal Aortic Aneurysm: Report of a Case. *Surgery Today Jpn J Surg* 1998; 28: 105-107.
7. 中村有希, 小澤由希子, 鈴木えりか, 谷口智香, 辻本和峰, 鳥海博司, 斎藤奈穂子, 鈴木悠香, 田村浩一, 杉崎祐一: 囊状動脈瘤形成に対する Penetrating Atherosclerotic Ulcer (PAU) の関与。日病会誌 2004; 93: 346.
8. Benitez RM, Gurbel PA, Chong H, Rajasingh MC: Penetrating atherosclerotic ulcer of aortic arch resulting in extensive and fatal dissection. *Am Heart J* 1995; 129: 821-823.

(受付: 2007年4月17日)

(受理: 2007年6月27日)

## 1. 神経科学シリーズ

## GnRH ニューロンに発現するイオンチャネル (1)

加藤 昌克

日本医科大学生理学講座 (システム生理学)

## 1. Neuroscience Series

## Ion Channels in Rat Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons (1)

Masakatsu Kato

Department of Physiology, Nippon Medical School

## Abstract

To understand neural mechanisms of reproductive physiology, we have generated promoter transgenic rats for gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons. Using these rats we have analyzed ion channels expressed in rat GnRH neurons by means of patch clamp experiments and reverse transcriptase-polymerase chain reaction. The study revealed that rat GnRH neurons exhibit voltage-gated  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{Ca}^{2+}$  currents. There are delayed rectifier  $\text{K}^+$  currents, large conductance voltage- and  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$  currents (BK currents carried through BK channels) and  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$  currents (slow afterhyperpolarization currents carried through SK channels).  $\text{Ca}^{2+}$  currents are carried through five different  $\text{Ca}^{2+}$  channels, namely L-, N-, P/Q-, R- and T-types. Activation of these ion channels determines excitability of GnRH neurons and their firing pattern of action potentials.

(日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 193-197)

**Key words:** gonadotropin-releasing hormone neuron,  $\text{Ca}^{2+}$  channel, SK channel, BK channel, patch clamp

私は視床下部下垂体系の生理学的研究を行っています。主に下垂体細胞や視床下部小細胞性ニューロンの細胞生理学的解析です。これらの細胞はすべて興奮性細胞なので、まず興奮性膜の研究史を概説し、後段で私の研究を紹介します。

興奮性細胞とは神経細胞や筋細胞、内分泌細胞のように活動電位を発生する細胞のことです。その研究史において最初に登場するのはリンゲル液で有名な S. Ringer です。Ringer はカエルの心臓の摘出かん流標本を用いて、正常な拍動にはナトリウムとカリウム、

カルシウムが必要であり、さらに、これらのイオンの含まれる割合が重要であることを明らかにしました。

これは 1881 年から 1889 年にかけてなされた研究です。血中イオン濃度と心機能の関係につながる先駆的で重要な研究です。次は W. Nernst (1888) です。いうまでもなくネルンストの式を導いた人です。後に提出された Goldman-Hodgkin-Katz の式とともに現在も使われているものです。これらの研究に続いて J. Bernstein (1902, 1912) は静止膜電位の成因を細胞膜のカリウムに対する選択的透過性であることを明ら

Correspondence to Masakatsu Kato, Department of Physiology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: mkato@nms.ac.jp

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

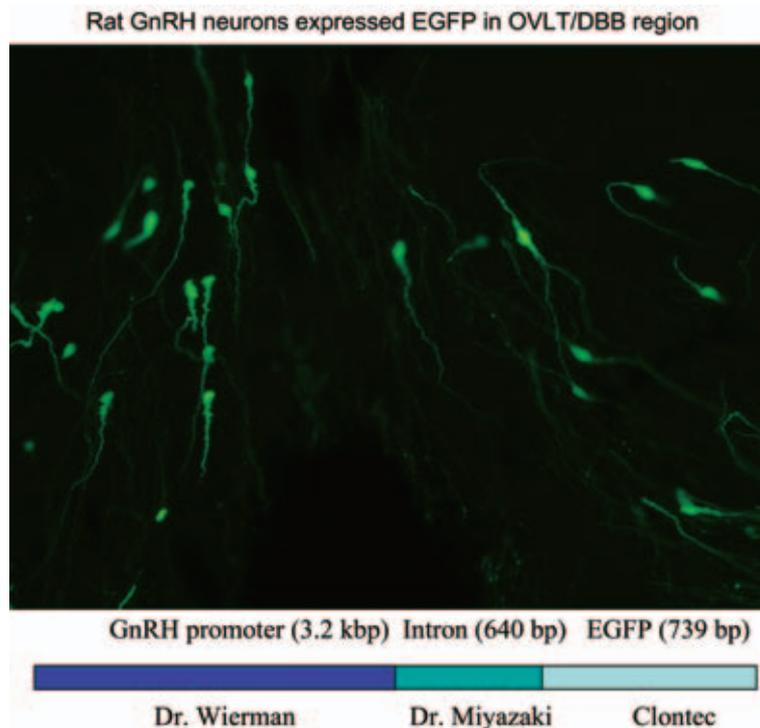


図1 GnRH-EGFP トランスジェニックラット

このトランスジェニックラットは、下段に示すDNAコンストラクトを用いて作製した。GnRH プロモータはコロラド大学の Dr. Wierman から、ウサギβ-グロブリンのイントロンは大阪大学の宮崎先生から供与された。本トランスジェニックラットでは、免疫陽性 GnRH ニューロンの30～40%でEGFPの強い発現がみられる。図はラット前額断切片で、第三脳室前壁のOVLT近傍を示している。中央下部の黒いところは第三脳室である。緑色のGnRHニューロンの細胞体と線維が見られる。この緑色蛍光を指標にすることによって、生きたままのGnRHニューロンの同定が可能となり、細胞生理学的研究ができるようになった。

かにしました。このことは、血中カリウム濃度の調節がいかに大切かを考えるときに大変重要なことです。さらに50年のときを経て、A.L. HodgkinとA.F. Huxley (1952)は活動電位のイオン機構を明らかにしました。イカの巨大軸索標本を用いて、膜電位固定法でナトリウム電流とカリウム電流を記録・解析し、H-Hモデルを提出しました。各電流の活性化と不活性化の過程を数式化し、1970年代にはじめて記録されたゲート電流の存在をも示唆する内容です。その後、分子生物学とパッチクランプ法の出現によりイオンチャンネルの存在が実証され、それらをコードする100以上の遺伝子が知られるに至りました。この100年余の歴史で多くの基礎研究者が様々な思いで研究に携わりました。臨床応用に直接つながったものもあり、またほとんど臨床応用との関係を持たないものもあります。しかし、すべての研究は論文を通して共有財産となり、お互いに影響を与えあいながら発展してきたのです。この研究史のなかで、はっきりしている

ことは、多くの基礎研究者は応用を目指して研究を進めてきたのではなく、「これを知りたい」という強い好奇心が原動力となってきたのであり、今もこのことは変わらないと思います。

#### GnRH (gonadotropin-releasing hormone) ニューロンに発現するイオンチャンネルとその機能

私自身の研究の紹介に入ります。GnRHニューロンはLHRH (luteinizing hormone releasing hormone)ニューロンともよばれ、下垂体からのゴナドトロピン(LH, FSH)の放出を制御するニューロンであり、雌雄の思春期発来や雌の性周期発現に重要な役割を演じます。われわれはこれらの機構を明らかにする目的で、トランスジェニックの手法を用いてGnRHニューロンに特異的に蛍光分子を発現するラットを作製し(図1)、GnRHニューロンの生理学的記録解析を可能にし、研究を進めています。ラットではGnRHニュー

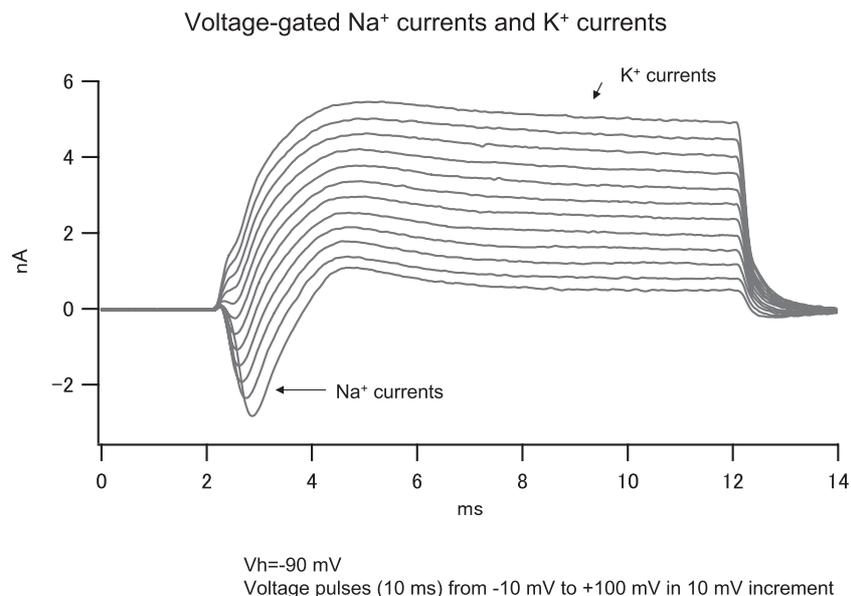


図2 膜電位依存性のナトリウム電流とカリウム電流

スライス標本の GnRH ニューロンからパッチクランプ法で記録したものである。膜電位を  $-90$  mV に保持し、10 ms の電位パルスをも  $-10$  mV から  $+100$  mV まで  $10$  mV 刻みで増加させた。下向きに振れている（内向き）のがナトリウム電流である。50 mV 付近で逆転しているのが分かる。少し遅れて上向きに振れている（外向き）のがカリウム電流である。図には示していないが、約 80% は遅延整流型カリウム電流であり、20% は電位カルシウム活性型カリウム（BK）電流である。ナトリウム電流は活動電位の脱分極相に、またカリウム電流は再分極相に対応する。

ロンの細胞体は内側中隔から視索前野にかけて散在し、軸索を正中隆起に投射しています。活動電位依存性に軸索末端から GnRH を放出し、下垂体門脈系を介して下垂体機能を調節しています。すなわち活動電位の発射頻度と発射パターンが軸索末端からの GnRH の放出を規定することになります。GnRH ニューロンの興奮性を規定するのは、GnRH ニューロンに発現するイオンチャネルです。そこでわれわれは、研究の第一段階として、ラット GnRH ニューロンにどのようなイオンチャネルが発現しているのかを、電気生理学的手法と RT-PCR 法を用いて明らかにすることにしました。

#### 膜電位依存性ナトリウム電流とカリウム電流

GnRH ニューロンはほかのニューロンと同様に活動電位を発生します。関与するチャネルは主にテトロドトキシン（TTX）感受性の膜電位依存性ナトリウムチャネルと遅延整流性カリウムチャネルです（図 2）。まさに Hodgkin と Huxley がイカの巨大軸索を用いて示したのと基本的に同様の活動電位が哺乳類のニューロンでも見られるのです。

#### 膜電位依存性カルシウム電流

成熟ラットの GnRH ニューロンは 5 種類の膜電位依存性カルシウムチャネルを発現していることが明らかになりました（図 3）。すなわち、L-, N-, P/Q-, R- および T-型です。L-型チャネルは不活性化をほとんど示さない持続性の電流を発生させます。GnRH ニューロンでは全カルシウム電流の 25% がこのチャネルを透過しています。循環器の治療に用いられるジヒドロピリジン系の薬はこの L-型チャネルに作用します。ニューロンに比較的に特異的に発現する N-型と P/Q-型を通るカルシウム電流の割合は、それぞれ 20% と 12% です。GnRH ニューロンでは R-型チャネルの貢献は高く、全カルシウム電流の 30% を占めます。低い膜電位で活性化される T-型チャネルを透過するカルシウム電流の貢献は 10% です。これらのチャネルを介して細胞外から流入するカルシウムイオンは膜興奮性に影響するだけでなく、細胞内で直接あるいはカルモジュリンや C-キナーゼなどを介して、開口分泌の調節や遺伝子発現、イオンチャネル活性などを調節しています。カルシウムイオンは筋収縮の過程で重要な働きをすることはよく知られていますが、神経細胞でも多岐にわたる作用があり大変重要なイオンで

Voltage-gated Ca<sup>2+</sup> currents

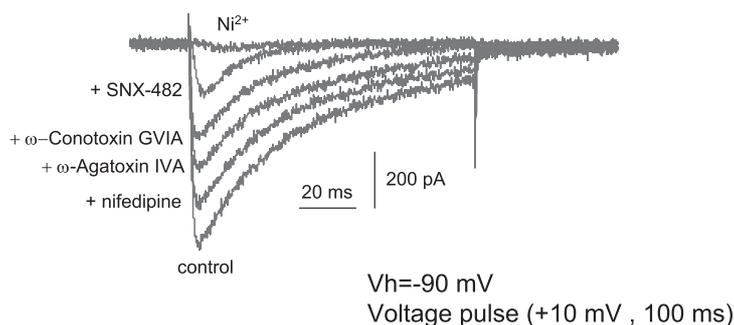


図3 膜電位依存性カルシウム電流

分散培養した GnRH ニューロンからの記録である。カリウム電流をセシウムとテトラエチルアンモニウムで阻害し、ナトリウム電流をテトロドトキシンで阻害し、カルシウム電流を単離した。L-型カルシウムチャネルの特異的阻害薬である nifedipine で電流の一部が抑制される。続いて ω-Agatoxin IVA (P/Q-型阻害剤), ω-Conotoxin GVIA (N-型阻害剤), SNX-482 (R-型阻害剤) を順次加えていくと電流は抑制され、最後に、Ni<sup>2+</sup> (50 μM, T-型阻害剤) を追加するとカルシウム電流はほぼ完全に抑制される。すなわち L-, N-, P/Q-, R- および T-型チャネルが発現していることになる。図には示していないが、幼弱期のラットの GnRH ニューロンには T-型の発現は全く見られず、思春期以降に発現が高まる。また、幼弱期では R-型チャネルを透過するカルシウム電流は全カルシウム電流の 60% を占めており、比率は発達とともに減少する。

Slow afterhyperpolarization current

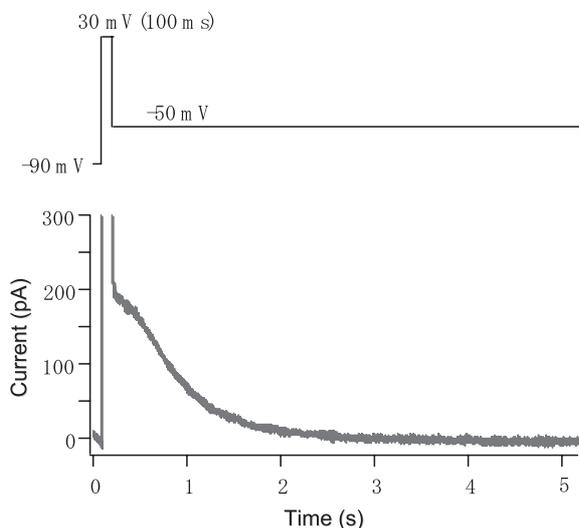


図4 緩徐後過分極電流

上段に示すように、膜電位を保持電位の -90 mV から +30 mV (100 ms) に脱分極し、引き続き -50 mV にすると下段に示すような外向き (上向き) の電流が観察される。時間経過が長いことから緩徐後過分極電流とよばれ、細胞内カルシウム濃度の上昇で活性化されるものである。

す。上記5種類のカルシウムチャネルを通して流入するカルシウムイオンがそれぞれどのような機能と関係するのかを今後の研究で明らかにしなければなりません。細胞内カルシウム濃度の上昇は、イオンチャネルを介する細胞外からの流入だけではなく、細胞内小器官のひとつである小胞体 (ER) からの放出もあります。これは膜受容体の活性化により産生されるイノシトール三リン酸 (IP3) の作用によるものですが、ラット GnRH ニューロンに発現する膜受容体の研究は、いま始まったところで、次の機会に譲りたいと思います。

カルシウム感受性カリウム電流

上記のカルシウムチャネルが開きカルシウムイオンが細胞内に流入すると細胞質のカルシウムイオン濃度が上昇します。細胞が活動していない時すなわち静止時の細胞内カルシウムイオン濃度は 100 nM 前後ですが、活動時にはカルシウムチャネルが開きカルシウムイオンが流入することによって 1,000 nM 以上になります。また細胞膜のイオンチャネルのごく近傍では 100 μM 以上になると考えられています。このような細胞内カルシウム濃度の上昇によって活性化されるカリウムチャネルがあり、カルシウム活性化型カリウムチャネルと総称されています。GnRH ニューロンには 2 種類が発現しています。ひとつは細胞内カルシウム

Effect of apamin and Ni<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>

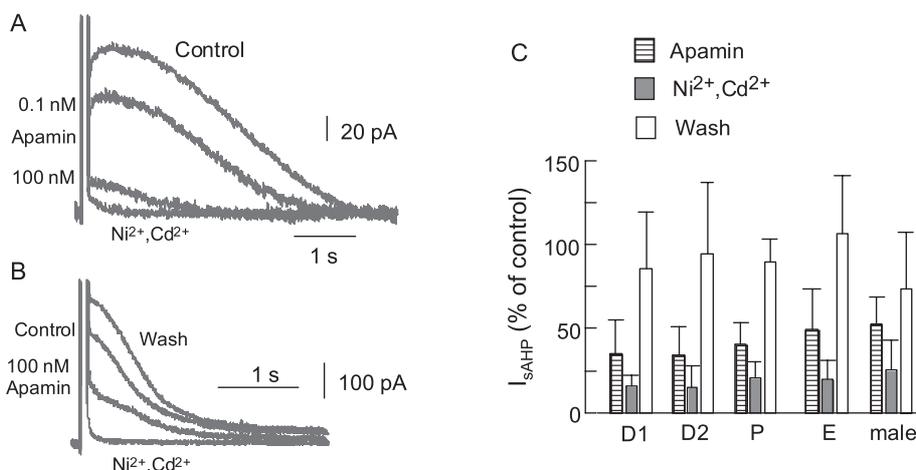


図5 緩徐後過分極電流に対するアパミンと Ni<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>の阻害効果  
**A, B**, GnRHニューロンにみられる緩徐後過分極電流はSKチャネルの阻害剤として知られるアパミンで抑制される。細胞によって少し差はあるが, 100 nMで90%抑制される。また Ni<sup>2+</sup> (100 nM)と Cd<sup>2+</sup> (200 nM)でカルシウムチャネルを完全に阻害すると電流はほぼ100%抑制される。図には示していないが, GnRHニューロンはSKチャネルmRNAを発現している。**C**, アパミン, Ni<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>による抑制効果と回復を雌の各性周期とオスについて示している。雌雄差, および性周期による影響は見られない。D, 発情間期; P, 発情前期; E, 発情期

イオン濃度の上昇だけに感受性を示すSKチャネルであり, 緩徐後過分極電流をおこします(図4, 5)。このチャネルは脱分極刺激に応じて持続的に活動電位を発生させるのに関与しています。さらに細胞内カルシウムイオン濃度の上昇と膜電位(脱分極)の両方によって活性化されるBKチャネルがあります。これは活動電位の再分極過程に関与しますが, その発現はあまり高くありません。

ラットGnRHニューロンには以上のようにナトリウム, カリウムおよびカルシウムを透過するいくつかの種類イオンチャネルが発現しており, 膜興奮性と活動電位の発火パターンを決めていると考えられます。なお, これらの研究の詳細は文末の文献を参照して下さい。今後, 細胞膜上にどのような受容体が発現しているのかを明らかにし, GnRHニューロンの活動が脳のなかでどのように調節されているのかを解明したいと考えています。

これらの研究が臨床にどのような貢献をするのかは分かりません。役に立つか立たないかは重要なことですが, 基礎研究をこの基準だけで判断するのは大変危険なことだと思います。イオンチャネル研究の歴史(本

稿前半部)で記したとおりです。医学部以外に目を転じると, もっと明瞭になります。理学部や文学部がおかれている状況を少し見れば分かることです。何の役に立つかわからないような学問も大切なのです。それらによって少なくとも人は心を豊かにします。

文献

1. Kato M, Ui-Tei K, Watanabe M, Sakuma Y: Characterization of voltage-gated calcium currents in gonadotropin-releasing hormone neurons tagged with green fluorescent proteins in rats. *Endocrinology* 2003; 144: 5118-5125.
2. Watanabe M, Sakuma Y, Kato M: High expression of the R-type voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channel and its involvement in Ca<sup>2+</sup>-dependent gonadotropin-releasing hormone release in GT 1-7 cells. *Endocrinology* 2004; 145: 2375-2383.
3. Kato M, Tanaka N, Usui S, Sakuma Y: The SK channel blocker apamin inhibits slow afterhyperpolarization currents in rat gonadotropin releasing hormone neurones. *Journal of Physiology* 2006; 574: 431-442.

(受付: 2007年6月28日)

(受理: 2007年8月3日)

—症例から学ぶ—

## 眼に優しい白内障手術の実現

鈴木 久晴 志和 利彦 高橋 浩

日本医科大学大学院医学研究科感覚器視覚機能医学眼科学

### Achievement of Less Invasive Cataract Surgery

Hisaharu Suzuki, Toshihiko Shiwa and Hiroshi Takahashi

Department of Vision and Ophthalmology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

#### Abstract

Phacoemulsification and aspiration (PEA) has become the most popular type of cataract surgery. The safety of cataract surgery has been dramatically improved due to the development of surgical techniques and associated instruments. However, corneal endothelial damage still represents a serious complication, as excessive damage can lead to irreversible bullous keratopathy. Collision of lens fragments to corneal endothelium by turbulent flow causes physical breakdown of the endothelial cells. We report a case in which corneal endothelial damage occurred by the collision of lens fragments during phacoemulsification and aspiration. The outcome prompted us to perform safer operations with new surgical instruments.

(日本医科大学医学会誌 2007; 3: 198-200)

**Key words:** cataract surgery, phacoemulsification and aspiration, corneal endothelial damage, bullous keratopathy, surgical instruments

#### はじめに

現在、白内障手術のほとんどは超音波乳化吸引術 (PEA) で行われている。PEA は超音波エネルギーを用いて水晶体核を眼内で破碎吸引するもので、創口も小さくてすみ視力の回復も早いという利点がある。近年の器械の進歩に伴い安全性も大きく向上したが、いまだ重篤な合併症を引き起こす場合もある。特に、角膜内皮細胞障害は頻度も高く最も注意すべき合併症である。角膜内皮細胞は角膜の含水量を調節する重要な働きをしているが、ヒト生体内では分裂能を欠いており、障害を受けると細胞数が減少する結果、角膜浮腫 (水疱性角膜症) を招くからである。障害の原因としては、創口熱傷、水晶体核片の衝突、超音波のキャビ

テーション、ショックウェーブ、直進流、フリーラジカル等が挙げられる<sup>1</sup>。今回われわれは、術中に水晶体核片の衝突により術後角膜内皮障害を生じ一時的な水疱性角膜症を生じた症例を経験した。その後、その経験を生かし、水晶体核片の衝突を防ぐ手術用器具であるコブラフシャフトスパーテル<sup>2</sup>を用い角膜内皮により安全な手術を実現できたので報告する。

#### 症例 1

63歳男性。2004年3月9日、左眼の視力低下を主訴に来院。左眼視力=0.01 (0.8×-19D=cyl1.5A70°=P.H)、眼圧=11mmHg。左眼に水晶体核硬度 (Emmery little) 分類でステージ3の核白内障を認めた。角膜内皮細胞密度は2,203個/mm<sup>2</sup> (図1) と正常範囲であつ

Correspondence to Hisaharu Suzuki, Department of Ophthalmology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: s5054@nms.ac.jp

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

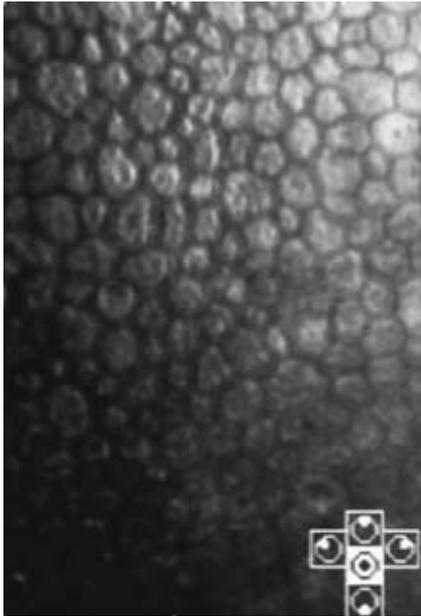


図1 スペキュラマイクロスコープによる術前の中央部角膜内皮細胞像.

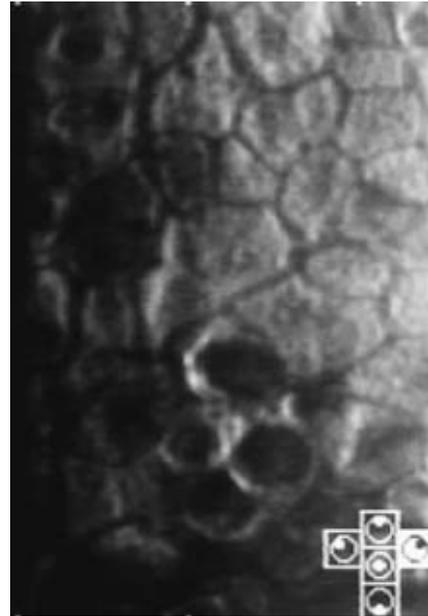


図3 術前に比べ、角膜内皮細胞形態が不整であり、面積も拡大していることがわかる.

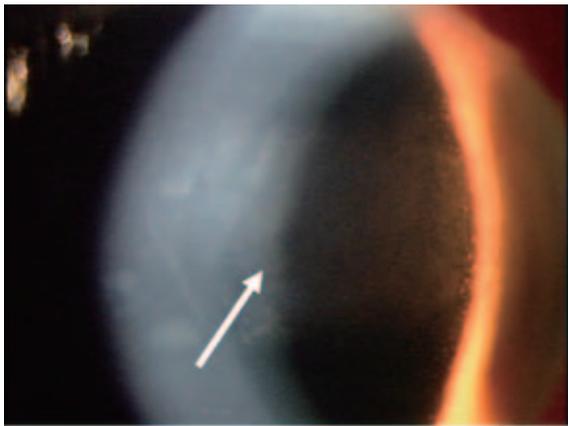


図2 核片が衝突し角膜が浮腫を起こしている(矢印).

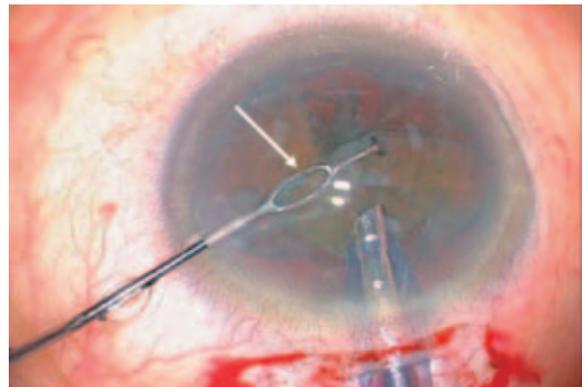


図5 コブラシャフトスパーテル(矢印)により核片を押さえながら処理している.

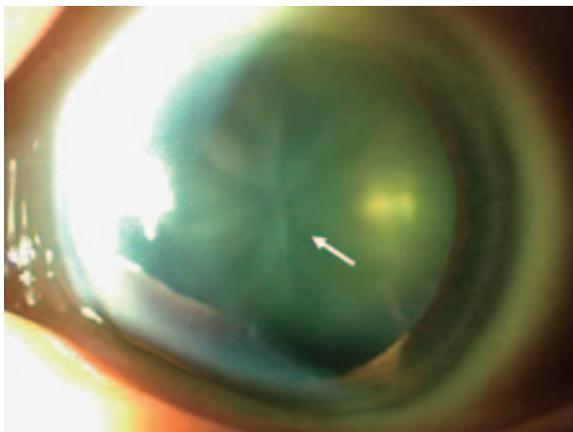


図4 皮質白内障が中央に認められる(矢印).

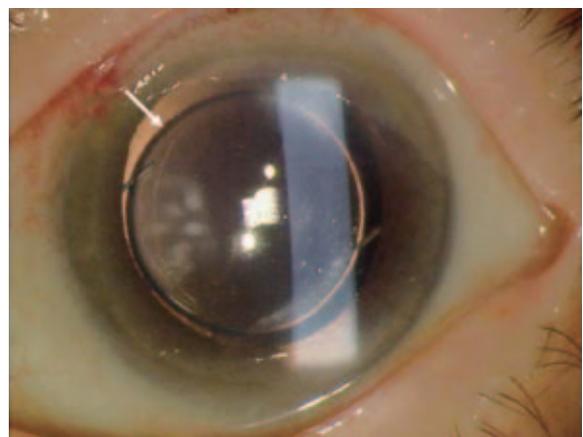


図6 眼内レンズ(矢印)が中央部に固定されており、角膜も透明性を維持している.

た。白内障以外全身状態に特に異常は認められなかった。

2004年6月28日に左眼に対しPEAを施行した。症例は強度近視であったため、眼内レンズは挿入しなかった。術中、水晶体核を破碎吸引している際に核の破片が灌流により前房内を浮遊し角膜内皮に衝突したのを確認できた。術後1日目、視力=0.4(0.7×-1.75=cyl-1.75A180°)と術前より低下し、角膜には一部角膜内皮細胞障害によるものと思われる浮腫を認め、スペキュラマイクロスコープによる角膜内皮細胞の撮影は不可能であった(図2)。1週間後、角膜の浮腫は軽減し、透明となり視力は0.7(1.2×-2.0)と改善したが、角膜内皮細胞密度=1,628個/mm<sup>2</sup>と術前からの大幅な減少が認められ、手術中の水晶体核片の衝突による角膜内皮障害と考えられた(図3)。

### 症例2

78歳男性。2007年5月13日、左眼の視力低下を主訴に来院。左眼視力=(0.7×+1.0)眼圧=11mmHg。左眼に皮質白内障を認めた(図4)。角膜内皮細胞密度=3,124個/mm<sup>2</sup>と正常範囲であった。

2007年6月14日に左眼に対しPEA+眼内レンズ挿入術を施行した。手術はPEA装置の吸引圧設定ならびに前房内の灌流圧を低くし、また術中の水晶体核破碎吸引の際にコブラシャフトスパーテル<sup>2</sup>を用い、分割した核の破片が前房内に飛び散らないように注意しながら核処理を行った(図5)。術後1日目、視力=0.8(1.0×-0.5)、前眼部に特に異常なく(図6)、角膜内皮細胞密度=2,924個/mm<sup>2</sup>と核の衝突による角膜内皮細胞の障害をほぼ防ぐことができた。

### 考 察

近年の白内障手術の進歩により、手術直後からQuality of Vision (QOV)の向上が当たり前ようになってきている。日帰り手術の形式をとる施設も増え、白内障手術は簡単で短時間のうちに終了するものであるという誤解が世に広まっている。しかし、いかに完成された術式とはいえ手術治療である以上は重篤な合併症を生じることもあり、われわれ眼科医は合併症を最小限に食い止める努力を怠ってはならない。角膜内皮細胞はその努力を向けるべき最も重要な対象の一つである。前述のごとく、角膜内皮細胞は生体内では分裂能を欠いており、障害を受けると細胞数が減少し角膜浮腫を招くことになるからである。通常、健康成人で角膜内皮細胞密度が2,500~3,000個/mm<sup>2</sup>のところ、およそ500個/mm<sup>2</sup>以下となると不可逆的な水

疱性角膜症となり全層角膜移植術を要する事態となる<sup>3</sup>。

PEAによる角膜内皮障害の理由として明確に証明できているものの一つとして水晶体核片の衝突があり、核片を角膜内皮に近づけない工夫が必要である。

白内障の手術中には前房内は粘弾性物質というゼリー状のヒアルロン酸製剤を用い前房内の空間保持と角膜内皮の保護を行う。最近のPEAでは水晶体核片の飛散原因となる乱流を軽減させるため、そして、術中に粘弾性物質を前房内に残すために、手術器械の設定を低くし手術時間にこだわらない安全な手術が主流となってきている<sup>4</sup>。しかし、前房内という非常に狭い空間の中で核を処理する以上は、核片による角膜内皮障害には常に留意する必要がある。吉富らが開発したコブラシャフトスパーテル<sup>2</sup>はフックの柄の部分に二股に分かれており、この部分で角膜内皮側に浮き上がってくる核を押さえ、またフックが二股に分かれていることによりその部分を基準とし、核を処理している場所を三次元的なイメージでとらえることができる。

白内障手術は手術時間の短縮を目指す時代から、いかに眼に対し侵襲を少なくするかという時代へ突入してきている。白内障手術の適応範囲が拡大し、日本において最も多く行われている手術だけに今後も安全かつ正確な手術が求められる。

診療のポイント：白内障は加齢現象であり、その手術適応はほとんどの場合、患者のQOVが低下した場合である。よって白内障手術には安全性と確実性が求められ、より眼に優しい手術が求められる。今回使用したコブラシャフトスパーテルと低灌流による手術はより眼に安全な手術を実行する上で有用である。

### 文 献

1. Takahashi H: Free radical development in phacoemulsification cataract surgery. Nippon Med Sch 2005; 72: 4-12.
2. 吉富文昭：コブラシャフトスパーテル。眼科手術 2004; 17: 369-370.
3. Hoffer KJ: Corneal Decomposition after Corneal Endothelium Cell Count. Am J Ophthalmol 1979; 87: 252-253.
4. 高瀬正朗, 佐藤浩介, 村上仁司, 野入聡陸, 桜井真彦：低吸引, 低吸引量, 低灌流圧による白内障手術の角膜内皮細胞減少率。IOL & RS 2005; 19: 317-320.

(受付：2007年7月25日)

(受理：2007年9月18日)

## — 話題 —

## アルツハイマー病の早期診断

日本医科大学内科学（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門）  
山崎 峰雄

## はじめに

最近、欧米ではアルツハイマー病の根本治療薬の治験が始まり、認知症の臨床が第2段階に入ってきている。「ほけは治らない」という時代にピリオドが打たれるかもしれない、とアルツハイマー病の研究者たちはまじめに考えている。

アルツハイマー病は加齢とともに出現進行する神経変性疾患で、その原因はアミロイド蛋白であるとアミロイドカスケード仮説をもとに、世界中の研究者が原因究明と治療薬開発に取り組んでいる。アミロイドカスケード仮説では、アミロイド蛋白の凝集が神経原線維変化や神経細胞死をもたらすとされ、この経路のどこかをブロックすれば、アルツハイマー病の発病は阻止できると考えられている。現在、本邦ではアルツハイマー病の治療にはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジルのみ、欧米でもタクリン、リバステイグミン、ガランタミンを加えた4種類のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬とNMDA受容体阻害薬のメマンチンしか選択肢がないが、動物モデルでの良い実験結果を受けて欧米では、根本治療薬といえるβおよびγセクレターゼ阻害薬、アミロイド蛋白凝集抑制薬、アミロイド蛋白ワクチン療法が実際の治験に突入している。こうなってくると、次に重要なステップはいかに確実に早期診断をするかという点である。いかにすぐれた根本治療薬が完成しても、老人斑や神経原線維変化が脳内に大量に蓄積してしまえば、変化は非可逆であり、死に至った神経細胞を生き返らせることはできないからである。

## アルツハイマー病の早期診断

現在、アルツハイマー病の早期診断は、(1) 近時記憶障害を中心とする臨床症状と経過の確認、(2) IMPを用いた3D-SSPやECDを用いたeZisなどの定量化脳血流シンチグラフィ（SPECT）および(3) 嗅内野皮質を中心とする側頭葉内側部の萎縮度を正常MRI画像データベースと比較してZスコアで示すソフトウェア（Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD)）を用いて行われている。早期アルツハイマー病の多くは、脳血流SPECTの統計画像解析で後部帯状回、楔前部に血流低下がみられ、VSRADでは嗅内野皮質を中心とした側頭葉内側部の萎縮が認められ、両者を併用すると、かなり正確に診断が可能である。なお、付属病院のもの忘れ外来でもこの両者を実施している。このVSRADと3D-SSPなどの定量化脳血流検査に加えて、脳脊髄液のバイオマーカーであるリン酸化タウとAβ<sub>1-42</sub>の測定や脳内の糖代謝を画像化するFDG-PETを加えると、さらに診断精度があがるためオプションとして行われるこ

ともある。

また、アルツハイマー病と鑑別を要する認知症で、パーキンソン病に合併した認知症やレビー小体型認知症があるが、この疾患を疑ったときは、心臓の自律神経機能を評価できる<sup>123</sup>I-MIBG-心筋シンチグラフィを行っている。ちなみにレビー小体型認知症では比較的早い段階から心筋の取り込みが低下しており、アルツハイマー病との鑑別に有用と報告されている。

## 軽度認知障害

アルツハイマー病の早期診断を行っているとき、認知症はないために早期のアルツハイマー病とは診断できないが、記憶障害が前景に立っており、正常例とはあきらかに一線を画する人たちが多数存在することに気づく。この点に初めて言及したのがPetersenらで、Mild cognitive impairment (MCI: 軽度認知障害) という概念を提唱し、正常加齢のみでは認知機能は進行性に低下せず、認知機能障害がみられれば、それは病的状態が背景に存在すると発表した。1999年に提唱された健忘型MCIの診断基準では、(1) 本人または家族による物忘れの訴えがある、(2) 全般的な認知機能は正常、(3) 日常生活動作は自立している、(4) 認知症ではない、(5) 年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在する、とされている。MCIの概念は細部に問題を残すが、中でも健忘型MCIとして提唱されているものは、アルツハイマー病の前状態の可能性を高率に秘めた存在（年間十数パーセントがアルツハイマー病に移行する）で、この状態を正確に診断することが認知症の根本治療薬の治験を進める上では何より重要となってくる。

## 早期診断のための研究プロジェクト「J-ADNI」

今年に入り、欧米と足並みをそろえた認知症早期診断のための新しい研究プロジェクトが立ち上がった。これはアルツハイマー病に進行する前段階と考えられているMCI症例に協力していただき、3年間前方視的に3T-MRIで正確な容積計測と神経心理検査、脳脊髄液検査、PET検査などを行い、ごく軽微な萎縮をとらえ、早期診断、MCIからアルツハイマー病へのコンバージョンに有用な指標を作ろうとする試みである。アルツハイマー病患者の脳に蓄積するアミロイドに親和性を持つプローブを投与し、その分布を画像化するアミロイド・イメージングも導入され、発症前診断にも挑戦する。

このJ-ADNIは北米、欧州、オーストラリアと同時に共通のデザインで行われるもので、これらのデータとの比較で新しい事実を明らかにし、最終的にはアルツハイマー病の発症前診断を目標としている。なお、本学付属病院も国内30施設の一つとして、このJ-ADNIに参加している。

(受付: 2007年6月19日)

(受理: 2007年8月3日)

—JNMS のページ—

**Journal of Nippon Medical School**

Vol. 74, No. 4 (2007年8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。

**Surgical Trauma-Induced Adrenal Insufficiency is Associated with Postoperative Inflammatory Responses**

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 274-283)

外科侵襲に対する副腎機能不全と術後の炎症性生体反応との関係

柏原 元<sup>1</sup> 宮下正夫<sup>1</sup> 野村 務<sup>1</sup> 牧野浩司<sup>1</sup>松谷 毅<sup>1</sup> 金 徹<sup>2</sup> 竹田晋浩<sup>2</sup> 山下精彦<sup>1</sup>Irshad H. Chaudry<sup>3</sup> 田尻 孝<sup>1</sup><sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学<sup>2</sup>日本医科大学大学院医学研究科疼痛制御麻酔科学<sup>3</sup>Center for Surgical Research and Department of Surgery, University of Alabama, USA

視床下部下垂体副腎系 (HPA axis) は、侵襲に対して恒常性を維持するための主要な役割を担っている。また過大な外科侵襲は、しばしば重篤な炎症反応を引き起こし、敗血症や臓器不全を誘発する。本研究の目的は、侵襲度の異なる手術施行前後での副腎反応を評価し、過大な炎症反応により誘発される術後合併症と手術侵襲下における相対的副腎機能不全の関連を評価することである。

外科手術を施行した51例を、手術侵襲度別に高度侵襲群・中等度侵襲群・低侵襲群の3群に分類し、全例に術前ACTH負荷試験を施行した上で術後の血清コルチゾール、IL-6、IL-10、CRP値、血漿ACTH値を測定した。51人中50人が術前ACTH試験に対する反応陽性者であった。高度および中等度侵襲群において、術後のコルチゾール値とACTH負荷試験後のコルチゾール値に相関関係がみられた。術後のIL-6値およびCRP値は高度侵襲群、中等度侵襲群、低侵襲群の順に高値であった。術後ACTH値は、高度および中等度侵襲群において増加を示したが、IL-10値は3群間に有意差を認めなかった。術後の全身性

炎症反応症候群 (SIRS) は高度侵襲群で11例、中等度侵襲群で4例に認めた ( $p < 0.05$ )。SIRS期間は、中等度侵襲群 (21±3時間) と比較して高度侵襲群 (62±20時間) で著明に遷延した ( $p < 0.05$ )。術後合併症も中等度侵襲群 (6.3%) と比較して高度侵襲群 (41.2%) で有意に頻度が高かった ( $p < 0.05$ )。また術後入院期間においても3群間に有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。ACTH負荷試験陰性者の1例は術後に重篤な合併症を引き起こした。

これらの結果、術前ACTH負荷試験は手術侵襲における個々の副腎反応の限界を評価するうえで有用であると考えられた。また高度侵襲下では個々の副腎反応の限界を超え相対的副腎機能不全状態にあり、術前ACTH負荷試験は術後合併症を引き起こす可能性がある高危険群の評価に有用であると考えられた。

**Expression of Heat Shock Proteins and Stress Fiber Formation within the Arterial Vascular Tree of Adult Rats under Normal Physiological Conditions**

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 284-292)

*In vivo* のラット動脈内皮細胞におけるストレス蛋白質とストレスファイバーの発現

羅 善順<sup>1,2</sup> 杉本啓治<sup>1</sup> 藤井幸子<sup>1</sup> 傅 松濱<sup>3</sup>山下和雄<sup>1</sup> 瀧澤俊広<sup>1</sup><sup>1</sup>日本医科大学解剖学講座 (分子解剖学)<sup>2</sup>中国ハルビン医科大学第一附属医院循環器内科<sup>3</sup>中国ハルビン医科大学生物遺伝学

ラット生体における動脈系の内皮細胞 (EC) において抗ストレス性に働くストレス蛋白質 (HSP) 分子種の発現とストレスファイバー (SF) の形成度を免疫組織化学的方法で調べた。人工的なストレスを与えていない9週齢Wistar Imamichi雌ラットを環流固定後、切り出した動脈片に対し内皮シートを作製し、SFはローダミン・ファロイデンで、またHSP分子種 (HSP-25, -60, -70, -90) は免疫蛍光顕微鏡法によって解析した。分岐部や彎曲部から離れた直線部位におけるECでの各HSPの発現は動脈部位が異なっても優位な差は認められなく、これらの細胞は血流方向に一致した紡錘形をしており、中央には細胞長軸と平行する短いSFを保有していた。一方、動脈弓、腹大動脈などの分枝部の上下流縁や、外頸動脈、大動脈弓の彎曲部の大彎と小彎とでは、HSPの発現が有意義に異なっていること (分岐部下流縁、彎曲部小彎で上昇) が認めら

れた。分岐部下流縁での EC は非常に細長くなっており、中央には長く太い SF が見られ、また弯曲血管内弯側 EC は小型で多角形を呈し、中央の SF の配列は乱れた短い放射状を呈していた。生理条件下での EC の HSP 発現様式と SF 形成は血管部位によって異なっていることが明らかとなった。これら知見は、生体における血管内皮が持つ応答システムや血管病変発生機序について有益な情報を提供している。

### Significance of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Vertebral Artery Injury Associated with Blunt Cervical Spine Trauma

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 293-299)

鈍的頸椎・頸髄損傷後の椎骨動脈損傷診断

～magnetic resonance imaging (MRI) の有用性～

横田裕行 渥美生弘 荒木 尚 布施 明

佐藤秀貴 川井 真 山本保博

日本医科大学大学院医学研究科侵襲生体管理学

鈍的頸椎・頸髄損傷後の椎骨動脈損傷はまれな病態であるとされるが、症状が出現しない場合には見逃されることもあるといわれている。われわれは鈍的頸椎・頸髄損傷にて DSA を施行した 26 例のうち、椎骨動脈損傷と診断した 13 例について MRI の有用性について考察した。13 例中 MRI にて診断できた症例は 11 例で、全例に頸椎骨折、あるいは頸椎脱臼が認められた。うち 3 例は椎骨動脈完全閉塞、8 例には内膜損傷と診断された。2 例に小脳、脳幹梗塞を合併したが、死亡例はなく全例が急性期加療後リハビリ目的で転院した。

鈍的頸椎・頸髄損傷後椎骨動脈損傷の診断は DSA による血管撮影がゴールドスタンダードである。われわれは急性期鈍的頸椎・頸髄損傷に対して 26 例 DSA を施行したが、うち 13 例に椎骨動脈損傷を確認した。これら 13 例中 11 例で MRI 上 flow void の消失や低下を確認した。また、MRI にて椎骨動脈 flow void に左右差を認めなかった症例では椎骨動脈損傷は存在しなかった。すなわち、椎骨動脈損傷診断における MRI の感度、特異度は 100%、84.6% であった。MRI は鈍的頸椎・頸髄損傷後の椎骨動脈損傷診断にきわめて有効であると考えられた。

## Journal of Nippon Medical School

Vol. 74, No. 5 (2007年10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。

### Colestimide Lowers Plasma Glucose Levels and Increases Plasma Glucagon-like Peptide-1 (7-36) Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated by Hypercholesterolemia

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 338-343)

Colestimideは、高コレステロール血症を合併した2型糖尿病患者において血糖を低下させるとともに血漿glucagon-like peptide-1 (7-36)を上昇させる

鈴木達也<sup>12</sup> 大庭建三<sup>12</sup> 猪狩吉雅<sup>12</sup> 松村典昭<sup>12</sup>

渡邊健太郎<sup>12</sup> 須田(二見)章子<sup>12</sup> 安岡比呂子<sup>12</sup>

大内基司<sup>12</sup> 鈴木一成<sup>12</sup> 木川好章<sup>3</sup> 中野博司<sup>12</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学

<sup>2</sup>日本医科大学付属病院老人科

<sup>3</sup>飯能老年病センター

背景：最近、高コレステロール血症を合併した2型糖尿病患者においてColestimideの血糖低下効果についての報告が多くなされている。

目的：高コレステロール血症を合併した2型糖尿病患者においてColestimideが血糖を低下させる機序を検討する。

対象および方法：高コレステロール血症を合併し2型糖尿病で入院した患者16名に、血糖のコントロール状態が比較的安定した後にColestimideを1週間服用し、その前後で血糖、血清インスリン、血清脂質、血漿グルカゴン、血漿glucagon-like peptide-1 (GLP-1)をそれぞれ測定し、比較検討した。

結果：空腹時血糖値は、Colestimide 1週間服用により (baseline : 132 ± 33 mg/dL vs. completion : 118 ± 43 mg/dL,  $P=0.073$ ) と低下傾向、食後1時間および2時間の血糖値はそれぞれ有意に低下した (baseline : 208 ± 49 mg/dL vs. completion : 166 ± 30 mg/dL,  $P<0.001$ )、(baseline : 209 ± 56 mg/dL vs. completion : 178 ± 39 mg/dL,  $P=0.015$ )。また、食後2時間後の血漿GLP-1値は、服用前と

比較してColestimide服用1週間後に有意に上昇していた ( $P=0.015$ )。空腹時および食後1時間のGLP-1値はColestimide服用前後で有意な変化は認められなかった。

結論：Colestimide服用によりGLP-1が有意に上昇したことが、高コレステロール血症を合併した2型糖尿病患者におけるColestimideの血糖低下作用の機序に一部関与している可能性が示唆された。

### Angiogenic Switching in the Alveolar Capillaries in Primary Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 344-354)

原発性肺腺癌と扁平上皮癌における肺泡毛細血管の腫瘍血管への機能転換

森下千瑞子<sup>1</sup> 金 恩京<sup>1</sup> 菊池真理<sup>1</sup> 枝川聖子<sup>1</sup>

藤原正和<sup>1</sup> 大秋美治<sup>2</sup> ガジザデ・モハマッド<sup>1</sup>

武村民子<sup>3</sup> 川並汪一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科分子細胞構造学分野

<sup>2</sup>日本赤十字社医療センター病理部

<sup>3</sup>日本医科大学千葉北総病院病理部

原発性肺腺癌 (ADC) と扁平上皮癌 (SCC) における肺泡毛細血管の動態を比較検討するため、ADC 10例、SCC 11例の肺葉切除組織を用い、免疫酵素抗体法、免疫蛍光抗体二重染色法、TdT-mediated dUTP Nick-End Labeling法を行った。また、同組織由来のRNAを採取しRT-PCR法にて肺泡領域に発現するVEGF<sub>121</sub>、VEGF<sub>165</sub>、VEGF<sub>189</sub>、VEGF<sub>206</sub>とその受容体VEGFR-1、VEGFR-2のmRNAを検索した。

免疫染色の結果、ADCでは腫瘍細胞は既存の肺泡上皮を置換するように進展増生し、肺泡毛細血管内皮の細胞膜のTM発現性を細胞単位で失い、細胞質がvWFの発現性を獲得した。SCCの腫瘍細胞は肺泡腔内で膨らむように増生し、増生した腫瘍細胞はしばしば中心壊死を示し、血管内皮のCD31、TM、vWFの反応性は不規則に消失した。

内皮細胞におけるアポトーシスは、ADCの境界領域が腫瘍深部に比して有意に多かったが、SCCでは有意差を認めなかった。RT-PCRの結果では、ADCとSCC間でVEGF isoform mRNA、VEGFR mRNAに有意差を認めなかった。

以上、ADCにおいては血管新生が盛んである一方、SCCで内皮細胞の変性・消失が目立つ理由をVEGFのみでは説明できず、たとえばSCCにおける腫瘍細胞による物理的な圧迫が在来の血管の消失を促すことなどが想定された。

## —集会記事—

## 日本医科大学医学会第 17 回公開「シンポジウム」

平成 19 年 6 月 2 日 (土) 15 時~18 時 05 分 於 日本医科大学橘校会館ホール

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—

## 1. 乳腺「診断」

東野英利子

筑波大学大学院人間総合科学研究科・筑波大学臨床医学系放射線科

乳腺疾患診断の目的は以前から乳癌の診断の一言に尽きる。以前と異なる点は 1) 検診の普及により、小さな乳癌、無症状の乳癌が数多く見つかるようになった、2) 乳癌以外に関して切除して摘出することがほとんどなくなった、3) 乳房温存療法の普及により乳癌術前の進展度診断がより重要となった、ことなどである。これらは実は非常に大きな変化であり、乳癌の診断法がまったく変わったとって過言ではない。乳腺の診断および治療方針の決定に用いられる modality はマンモグラフィ、超音波、MRI、CT である。検診に用いられる modality はマンモグラフィと超音波である。うちマンモグラフィ検診に関しては諸外国でその有用性が確認されているが、若年者に対する超音波検診に関しては現在日本においてその有用性を確認するための多施設における研究が進行中である。検診はあくまで拾い上げであり、要精査となった人および有症状者が外来を受診することになる。ここでは正確な診断が求められる。通常マンモグラフィと超音波の両方が施行されるが、来院理由によって、診断法、特に重要視する診断方法が異なることを知っておかなければならない。例えばマンモグラフィの石灰化に関しては質診断はマンモグラフィがかなり優れていることを考慮しつつ超音波でその部位を検索すべきであり、超音波で検出された非触知腫瘍に関してはマンモグラフィ所見を参考にしつつ超音波で診断を詰めていく必要がある。そして画像的に確定できない場合は切開生検に代わって細胞診、針生検が頻用されるようになった。これらは画像誘導下に行われることが多く、超音波誘導下のもは比較的簡便に行われるが、小さな病変に関しては熟練が必要である。またマンモグラフィのみでしか認識できない異常に関してはステレオマンモグラフィ誘導下の生検が行われる。ここで乳癌の診断がついた場合、その進展度評価が非常に重要となっている。乳房温存療法が可能な場合は温存療法を行い、乳房内の進展が広い場合には乳房切除術を行う。また局所進行乳癌に関しては術前化学療法が頻繁に行われるようになっている。その際も針生検による薬剤感受性の評価が必要である。乳癌の乳房内での広がり客観的に評価し、手術計画をたてるには MRI が有用である。乳房専用コイルを用いた造影 MRI の詳細な評価が必要である。最近では MDCT の普及により、CT も同様の目的に使用されることがある。また臨床的な N0 症例に対してはセンチネルリンパ節生検が行われるようになっている。N0 の診断に関しても触診よりも画像診断がより客観的である。

このように乳癌の診断と治療に画像診断は欠くことのできないものになっていることを認識する必要がある。

## 2. 乳癌「治療」

古川 清憲

日本医科大学外科学（消化器・一般・乳腺・移植部門）

日本人乳癌は女性の臓器別癌罹患患者数第1位，罹患患者数（35,000人/年）と死亡者数の増加，死亡者のピーク年齢が50歳代，などの疫学的特徴を有している．このような背景の中で，最近の乳癌の診断・治療法の進歩は目覚ましい．診断機器，手術法，照射法，薬物療法（化学療法，内分泌療法），遺伝子診断法などの開発・進歩や予後因子，薬物感受性予測因子などの急速な解明により，乳癌診療は外科医（乳癌に関する十分な知識と技術を有する）が診療科の枠を越えて様々な領域の先生方と連携を取ることが必要不可欠となり，もはや一般外科医が片手間に行える疾患ではなくなった．このように大きな変貌を遂げた乳癌治療の中で，現在のトピックスの一つであるセンチネルリンパ節生検（SNB）と薬物療法に焦点を当て，その現状と問題点を述べる．

一般に，乳房温存術は腫瘍径（T） $\leq$ 3cm，腋窩リンパ節（N）転移陰性/偽陽性に対して行われる．この際，腋窩リンパ節郭清（Ax）に関しては，SNBを行いリンパ節に転移がなければ郭清を省略しリンパ節に転移があればレベルI，IIの郭清を行うことが一般化しつつある．われわれは，Tの大きさの如何にかかわらず，N転移陰性の場合SNBを行い，N郭清（N郭清により患者の60%が何らかの愁訴を訴える）の省略を行っている．その手技を供覧する．しかし，多くの患者が利益を享受する可能性があるSNBも，わが国では保険未収載，標準化された手技がない，RI取り扱いの規制，病理診断の未標準化（迅速診断の有無，何分割，免染の有無，微小転移の取り扱いなど）など解決すべき問題も多い．

薬物療法は，従来，術後補助療法や再発乳癌を対象に行われてきた．しかし最近，腫瘍の縮小化に伴う乳房温存率の向上，さらには病理学的CRを得て予後の改善が期待できる一種の生体薬剤感受性試験である，術前化学療法が行われるようになってきた．われわれは，T>3cmまたは明らかなN転移陽性の場合，乳房温存率向上と病理学的CRを得ることを目標に本方法を行っている．その成績を供覧する．薬剤の選択は，予後・予測因子，組織型，組織学的異型度，ホルモン感受性（ER/PGR）の有無，HER2/neu蛋白の高発現の有無，腋窩リンパ節転移などの確認が必要であるが，いくつかの問題点もある．予後因子・薬剤感受性予測因子でもあるHER2蛋白の強発現は，分子標的治療薬であるトラスツズマブ（ハーセプチン<sup>TM</sup>）が著効する．一方，ホルモン治療薬として，閉経後ホルモン感受性乳癌に対するアロマトラーゼ阻害薬（AI：脂肪，肝，筋に存在するエストロゲン変換酵素で，アロマトラーゼ阻害薬はこれらの末梢組織でのエストロゲン産生を抑制する）が有用で，タモキシフェンなどSERMからのAIへのswitch療法がタモキシフェン単独療法より有効であることが示された．

### 3. 皮膚「皮膚悪性腫瘍における診断のキーポイント」

三石 剛

日本医科大学皮膚科学

皮膚悪性腫瘍は起源が多彩であることから上皮系, メラノサイト系, 間葉系, 神経系, リンパ・造血器系と他臓器からの皮膚転移に大別される. その中で疫学的に発生頻度が高い皮膚悪性腫瘍は上皮性悪性腫瘍であり, それぞれ1) 基底細胞癌, 2) 有棘細胞癌, 3) 附属器癌らに細分別される. また有棘細胞癌の早期病変としてのBowen病や日光角化症らは, 発生数が多い皮膚悪性腫瘍である. これらの上皮性悪性腫瘍は紫外線障害から発生する過程が明確となっている. また免疫抑制状態にある臓器移植患者の露光部位に皮膚悪性腫瘍が発生しやすいことや腫瘍ウイルスが宿主の正常細胞に組み込まれさまざまな要因によって癌化する過程が明らかになってきている. 皮膚悪性腫瘍の診断には早期診断が鉄則であり, 視診のみに頼っては時に良性腫瘍との鑑別に苦慮することや誤診する可能性もある. 病変を正確に診断するためには視診のみではなく, ダーモスコピーや超音波検査といった画像診断や生検による病理組織診断らがキーポイントである. 特に悪性黒色腫の診断においては, American Cancer Societyの提唱した古典的 ABCD-melanoma という肉眼的診断基準は常に的確とはいえず, ダーモスコピーの ABCD rule による診断が一般的であるのが現状である. さらに近年, 悪性黒色腫についてはセンチネルリンパ節生検 (SNB) の有用性が確立され, 診断学的に病期の stage 分類を決定するのに重要とされ多施設で行われている. その結果, 予防的リンパ節郭清は行われなくなりつつある.

一般に悪性腫瘍では無限の細胞分裂・増殖能を有し, 不死化した細胞形態を示す一方, 良性腫瘍では有限性の細胞分裂・増殖を呈することが知られている. 腫瘍細胞の安定化をきたすためには染色体末端にあるテロメアの安定と伸長反応が必要である. その反応にテロメア伸長酵素であるテロメラーゼの活性がみられる. テロメラーゼの活性は腫瘍細胞の安定的な増殖を持続させ, 真の癌細胞つまり不死化細胞への進展へ寄与するものと考えられている. 実際に固形癌の約 90% にテロメラーゼの活性がみられることがわかっている. またこれらの不死化細胞では近年, 転写因子や anti-apoptosis 遺伝子の発現がみられることが知られている. 今後の展望として皮膚悪性腫瘍の診断・予後は画像や病理組織診断のみに委ねるのではなく, テロメラーゼの測定や RT-PCR 法による発現している遺伝子らの分子生物学的マーカーのデータも考慮されることとなるであろう.

## 4. 皮膚「皮膚悪性腫瘍の治療」

門野 岳史

東京大学皮膚科学

近年の人口の高齢化に伴い、皮膚悪性腫瘍も徐々に増加の傾向にある。皮膚悪性腫瘍の種類は多様であるが、メラノサイト由来である悪性黒色腫、表皮細胞由来である有棘細胞癌（扁平上皮癌）、毛芽細胞由来と考えられる基底細胞癌、アポクリン腺由来と想定されている乳房外パジェット癌が代表として挙げられる。これらの悪性腫瘍の生物学的特性は各々異なり、それを踏まえた治療戦略が必要である。例えば悪性黒色腫は上皮である表皮を越えて真皮内に浸潤すると比較的早期にリンパ行性を主体とする転移を来す。これに対しては他の悪性腫瘍と同様にセンチネルリンパ節生検を用いて所属リンパ節廓清を行うかどうかについて判断する試みが行われてきている。化学療法に関しては悪性黒色腫は必ずしも感受性は高くなく、また症例数も少ないため高いエビデンスを有するプロトコルが余りないのが現状であるが、DTIC、ACNU、VCRにインターフェロン $\beta$ を組み合わせたものが汎用される。一方、基底細胞癌は転移をきたすことがきわめてまれである。そのため手術療法が主体となり、またその切除範囲も必要最小限にとどめることが要求される。有棘細胞癌（扁平上皮癌）は特に高齢者を主体に数が増加している。有棘細胞癌は通常、その癌前駆症もしくは上皮内癌に相当する日光角化症やボーエン病を経て進行する。これら癌前駆症の段階では経過が緩徐であり、また顔面を中心に多発する場合も多いので、どこまで切除するかどこまで治療するかに関しては年齢など個々の患者さんの背景に応じて考えていく必要がある。乳房外パジェット癌は外陰部に好発し、湿疹等に見類似するため誤診されることが多い。上皮内に腫瘍細胞が比較的長期間とどまっている場合が多いが、初期から結節を形成し転移を起こす例も経験される。乳房外パジェット癌は外陰部に発生することより、殊に女性の場合はその解剖学的特性より、手術にあたっての配慮が必要となる。

## 5. 甲状腺「診断」

石川 久美

日本医科大学外科学（内分泌・心臓血管・呼吸器部門）

採血検査と超音波検査。甲状腺疾患を疑った場合、これら二つの検査により、甲状腺機能異常の有無や結節性病変の有無等甲状腺疾患の診断に必要な多くの情報が提供される。そしてこの時点で結節性病変を認めた場合、必要に応じ細胞診を施行する。

最近、各種画像機器の進歩は目覚ましく、PETなどの最新機器を使った健診も増えてきた。また、機器の簡便さから頸部の超音波検査も日常診療で比較的一般的に行われるようになった。それに伴い、「甲状腺内の異常」が多く引っかかるようになってきた。しかし同時に、橋本病の結節性変化や小さなコロイド様変化などを「異常」として検出される例や、逆に悪性腫瘍が見落とされる例に遭遇することがある。

われわれが見落としてはならない甲状腺悪性疾患の中で、特に日常診療で遭遇する頻度の高いものとしては、乳頭癌・濾胞癌・髄様癌・未分化癌・悪性リンパ腫がある。超音波画像では、いずれも低エコーな腫瘍性病変として描出される傾向があるが、それぞれの組織別に特徴的な超音波所見が認められる。乳頭癌は形状不整・境界不明瞭な結節性病変として描出され、髄様癌では雪状の石灰化を内部に持つものも多いとされている。未分化癌では境界不明瞭できわめて強い低エコーを呈する結節性病変を認め、内部に粗大な石灰化を伴うこともしばしば見られる。悪性リンパ腫では橋本病で増大した甲状腺の中に、強い低エコーを伴う不整な結節としてとらえられる。濾胞癌については、残念ながら現状では超音波画像・細胞診検査からは確実に診断を得ることは困難で、腫瘍辺縁の低エコー帯・内部血流の多さなどが参考所見となる程度である。これらの診断過程には超音波検査・細胞診検査が欠かせないが、特に超音波検査は甲状腺内部の質的な詳細描出を得意とし、細胞診部位の決定や補助、細胞診検査結果で判断に迷った際の付加的所見として、初診時から術後のfollow upに至るまで日常の甲状腺診療における役割は大きい。

今回、甲状腺悪性腫瘍の超音波検査所見を中心に、具体的症例を呈示しつつ検討する。また、3Dエコーやエラストグラフィー（組織弾性法）などの最近の新技术が、甲状腺領域でどのような可能性を持つかについても併せて触れてみたい。

## 6. 甲状腺「甲状腺癌の治療」

杉野 公則

伊藤病院外科, 東京

甲状腺癌は日々の臨床で比較的良好に遭遇する悪性疾患である。しかし、各組織型によりきわだった特性を備えており、治療にあたってはその特性をよく熟知する必要がある。甲状腺癌には乳頭癌、濾胞癌、髄様癌、未分化癌の4種類でほぼすべてを網羅する。日本では乳頭癌がもっとも多く約90%を占め、濾胞癌が5%、髄様癌、未分化癌は合わせて約5%を占める。予後については一般的に乳頭癌、濾胞癌では多くが良好であるのに対し、未分化癌ではいかなる治療を行ってもきわめて惨憺たる結果である。

乳頭癌は局所浸潤性が強く、腺内転移、頸部リンパ節転移が多い。治療戦略では日本の多くの施設と諸外国では異なる。日本以外の諸外国では基本的に全摘術を推奨している。明らかなリンパ節転移のない症例では放射性ヨード (RI) 治療を血中サイログロブリン値が陰性になるまで繰り返す方針である。日本では明らかな腺内転移、遠隔転移のない場合にはより保存的な腺葉切除ないしは亜全摘術を標準とし、リンパ節転移に関しては頸部郭清術を行う施設が多い。その背景には日本では RI 治療施設が、限られていることや厳格な使用基準の制約があることなどが考えられる。一方、近年、健診などで発見される微小癌 (径1cm以下) の取り扱いについても議論がなされており、手術せずに経過観察を推奨する専門家もある。

濾胞癌は血管浸潤が強く、遠隔転移をおこす。通常、術後の病理組織検査で判明する 경우가多く、初回手術は腺葉切除が行われることが多い。浸潤の程度により微小浸潤型、広範囲浸潤型に分けられる。後者の場合、遠隔転移の頻度が高く、早期に残存甲状腺全摘および RI による検査ないしは治療を行う。前者においては診断時の年齢に左右され、ある年齢以上で発見された場合には広範囲浸潤型に準じた治療を行う。

髄様癌はカルシトニンを分泌する C 細胞起源である。約1/3が遺伝性であり、2A型 (甲状腺髄様癌、副腎褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症) と2B型 (2A型に加えて粘膜下神経腫、巨大結腸症、マルファン様体型等) に大別される。さらに甲状腺髄様癌のみを発症するものを家族性甲状腺髄様癌という。1993年に原因遺伝子が染色体10番長腕のRET癌遺伝子であることが判明し、その遺伝子診断が可能となった。遺伝性の場合には副腎褐色細胞腫の有無を確認し、その存在が明らかな場合にはまず副腎の手術を先行する必要がある。甲状腺は基本的に全摘を行い、リンパ節転移が疑われる場合には頸部郭清術も行う。散発性の場合には必ずしも全摘は必要ではなく、進行度に応じて切除範囲を決める。

未分化癌はきわめて悪性度が高く、診断時にはすでに進行していることが多い。治療としては手術、放射線外照射、化学療法が考えられるが、残念ながら根本的な治療法はない。

甲状腺癌の治療につき当院での治療経験を交えて発表する。

## —集会記事—

## 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

## 第 420 回特別講演会

日 時：平成 19 年 2 月 19 日（月）午後 5 時

会 場：橘桜会館橘桜ホール

担 当：形成外科学

## 足趾移植による手指の再建

Govindasamy Balakrishnan, M.S., M.Ch

Professor, Medical Director, Righthospitals, India

足趾移植 (Toe transfer) は確立された術式である。顕微鏡下手術 (マイクロサージャリー) を用いて、第 1 趾の全体または部分、第 2 趾、第 3 趾を血管茎つきで移植することができ、さらに幅広い術式の選択が可能である。これらの術式は、主として手指の切断レベルによって選択する。

第 1 趾移植の適応は、母指を含んだ手の橈側の切断もしくは中手骨レベルでの母指の切断である。第 1 趾の移植は、組織量が多いため大きな欠損組織を補填することが可能である。第 1 趾移植の亜型である wrap around flap は、MP 関節よりも遠位の切断に対して適応がある。切断のレベルによっては骨移植を要することもある。

第 2 趾の移植は、中手骨より近位また、手根中手関節レベルでの切断、特に手掌の筋組織や CM 関節が失われた場合に良い適応となる。また小児においては、骨端線が残存している場合、正常発育させるための良い手段と成り得る。神経を付加して、知覚を再建することも可能である。

第 1 趾の移植におけるドナーの犠牲は、整容的にはやや問題点があるものの、機能的にはほとんど問題とならない。第 1 趾を、移植するために犠牲にした患者をインド工科大学で解析したところ、足底に異常な圧力分布などを認めなかった。よって、手指の再建に利用される足指移植は高いレベルの再建を実現する手段であると考えられた。

(文責：小川 令)

## 第 421 回特別講演会

日 時：平成 19 年 5 月 25 日（金）午後 5 時

会 場：橘桜会館橘桜ホール

担 当：内科学（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門）

Endogenous Inhibitors of Inflammation  
Contribute to Ischemic Tolerance

Frank A. Welsh

Professor, Department of Neurosurgery,

University of Pennsylvania School of Medicine, USA

皮質拡張性抑制 (cortical spreading depression : CSD) により虚血耐性が獲得されることはよく知られている。2M 塩化カリウムで誘発される CSD 前処置によりラット局所脳虚血に対する耐性を獲得させ、耐性獲得が脳血流に及ぼす影響を調べたところ脳血流基礎値が対側の 67~75% まで低下しており、CSD による代謝率低下が虚血耐性を誘導する可能性が示唆された (J Cereb Blood Flow Metab 23: 43-50, 2003)。なお塩化カリウム処理により CSD が誘発される一方で小皮質病変も形成されるため、耐性獲得における小皮質病変の意義についても検討した。5M 塩化ナトリウム処理では小皮質病変は形成されるが CSD は誘発されず、しかしラット局所脳虚血モデルにおける梗塞体積を約 35% 低下させ、高浸透圧塩類処理による小皮質病変そのものが耐性獲得に重要であることが示唆された (J Cereb Blood Flow Metab 24: 1167-71, 2004)。次いで耐性獲得と炎症性サイトカイン・内因性炎症抑制物質の関係について検討した。高浸透圧塩類処理後の tumor necrosis factor (TNF), tristetraproline (TTP), suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3) の mRNA 発現を調べたところ、塩化カリウム・塩化ナトリウム処理のいずれにおいてもそれら mRNA の発現増加が観察された (Brain Res 1097: 31-8, 2006)。TTP は TNF などの mRNA を分解することで、そして SOCS3 は TNF などを介する信号伝達を抑制することで抗炎症効果をきたすことが知られており、内因性の炎症抑制が高浸透圧塩類処理による虚血耐性獲得に関与していることが示唆される。

(文責：上田雅之)

## 第 422 回特別講演会

日 時：平成 19 年 6 月 5 日（火）午後 5 時

会 場：第二臨床講堂

担 当：内科学（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門）

**Aging and Dementia, the Coupling of Ischemic Brain Disease and Dementia****Bo K. Siesjö**

Professor, Department of Neurology,

Lund University Hospital,

Wallenberg Neuroscience Center, Sweden

低酸素、低血糖、虚血になると脳におけるエネルギー産生が障害され、イオンバランスがくずれ細胞死のカスケードがスタートする。それらを研究するモデルとして前脳虚血モデル（臨床では心停止後の蘇生後の脳障害）および局所脳虚血モデル（臨床における脳梗塞）があり、これらのモデルをつかって、脳虚血時のナトリウム、カリウム、カルシウム、pH などの変動を詳細にこれまで研究してきた。虚血により脱分極がおこると細胞内カルシウム濃度が上昇し、ミトコンドリア障害などによりアポトーシス、ネクローシスをおこし細胞が死んでいく。これらのメカニズムに基づき種々の薬物が開発されてきたが、動物実験では有効であるが、臨床試験では有効とならなかった。実験動物と人間との種の違いなども影響している可能性がある。脳機能に異常をもたらす病気としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ALS、プリオン病、そして血管性痴呆などがある。脳梗塞による認知障害は大きな梗塞、特殊な場所がやられた梗塞、多数の小梗塞などでおこってくる。最近の仮説としてアルツハイマー病はアミロイドが沈着して細胞変性がおこり発症するのではなく、脳の低灌流により神経細胞のエネルギー不全がおこり、神経細胞の変性がおこり発症するとする考えがある。実際、われわれの研究でも動物実験で、脳虚血後にアミロイド前駆蛋白が 16 週間にわたって徐々に集積していくことが確かめられており、ヒトでも一過性虚血発作などのあとにアミロイド前駆蛋白が徐々に蓄積している可能性がある。血管障害の危険因子であるコレステロール異常がアルツハイマーとの関連が示唆されていることや、臨床試験で脳卒中を抑制した投薬群でアルツハイマー病の発症が押さえられる結果が報告されていることなどから、アルツハイマー病の研究において血管障害との関連が過少評価されており、この分野のさらなる研究がされるべきである。

(文責：桂研一郎)

## 第 423 回特別講演会

日 時：平成 19 年 6 月 11 日（月）午前 10 時

会 場：病理学中央資料室

担 当：病理学講座（統御機構・腫瘍学）

**HPV Infection and Cervical Lesions in Thailand****Pairoj Junyangdikul**

Head of Department of pathology,

Samitivej Srinakarin Hospital, Bagkok, Thailand

今回、サミティビ・スリナカリン病院の病理部部長のバイロイ・ジャンヤンディックル先生（助教授）は、2007 年 6 月 7～9 日、千葉の幕張メッセで開催された第 48 回日本臨床細胞学会総会の春期大会に国際アジアフォーラムの講演者として来日されたが、当日本医科大学でも先生の講演の機会を設けることができた。講演は、タイ国における子宮頸癌のスクリーニングの発達と今後の展望という演題名であったが、子宮頸癌の細胞診の方法に関しては、現在もわが国で一般的に用いられている Pap スメア方式から、最近、欧米で取り入れられている液状検体材料処理による細胞診を行なっているとの内容を講演され、わが国の現状より先んじた細胞診の状況に驚かされた。さらに、このような先進的な細胞診に加え、2004 年からは、子宮頸癌の発生に関与することが明らかとなっている HPV (Human Papilloma Virus) の DNA タイピングも併せて行ない子宮頸癌や前癌病変の検出スクリーニングの検出率、感受性を向上させているとの内容であった。最近では、HPV Hybrid Capture II 法などの最新の PCR 法による HPV DNA タイピングや細胞診と組み合わせ、さらに各段階の子宮病変の検出の向上をはかっているとのことであった。2006 年から実施されている、各種段階の子宮頸部病変を有する患者に対する Follow up のプロトコルも提示されたが、スクリーニングのプロトコルのみならず子宮頸部病変を指摘された患者に対して精神科医による精神的ケアの必要性についても言及され、講演会の出席者に多大な感銘を与えた。

講演後には、実際の細胞診の診断方法と診断のポイントや、子宮頸癌検診に関するタイ国内での地域格差や人種差について、また、先進的な検査法を取り入れている検診スクリーニングに関しその費用効率などについて、活発な質疑がなされた。

(文責：内藤善哉)

## 第75回日本医科大学医学会総会抄録

平成19年9月1日(土) 於 日本医科大学千駄木校舎

## 新任教授特別講演(1)

## 胎児, 新生児低酸素脳症発生機序の解明とその予防, 治療

中井 章人

日本医科大学産婦人科学

周産期医学の進歩に伴い, 母体死亡率, 周産期死亡率は50年前に比較し, それぞれ30分の1, 10分の1以下に減少した。しかし, 脳性麻痺に代表される低酸素脳症発生率は1,000分あたり2.7で, 過去50年間減少することなく推移している。また, 脳性麻痺を受傷時期により分類した研究では, 約40%が妊娠中, 10%が分娩時に発生することが報告されている。死亡率の減少を可能にしてきた周産期医学において, こうした障害の原因解明とその予防, 治療は残された大きな課題といえる。

脳において虚血, 低酸素がもたらす最大の障害はエネルギー代謝不全である。エネルギーの枯渇は細胞内のカルシウム濃度を増加させ, 細胞死へ向かう様々な過程の引き金になる。実際, 新生児脳におけるエネルギー代謝不全は, その後に顕性化する脳神経発達障害と密接に関連することが知られている。そこで, これまでに胎児期の虚血, 低酸素モデルとして確立した妊娠ラットの子宮動脈虚血・再灌流モデルを用い, エネルギー代謝を検討, その障害発生過程を明らかにしてきた。

エネルギー代謝の指標である胎仔脳組織のATP濃度は, 子宮動脈一過性虚血により著明に減少するものの, 再灌流によりほぼ正常範囲に回復する。しかし, 再灌流4時間以降になると再び減少し, 遅発性のエネルギー代謝不全に陥る。同様の実験モデルで胎仔脳組織の酸素分圧を経時的に観察すると, 虚血により約50%に低下した酸素分圧は, 再灌流により速やかに元の状態に回復し, 以後再び低下することはない。すなわち, 胎仔脳組織では十分な酸素供給があるにもかかわらず, 遅発性のエネルギー代謝不全が発生することになる。

このエネルギー代謝不全には, 生体内のエネルギー産生に重要な役割を担う細胞内器官のミトコンドリアが関与している。同様の実験モデルから単離した胎仔脳ミトコンドリアの呼吸機能(活性)はATP濃度と

平行し, 再灌流4時間以降, 遅発性の機能障害をおこす。ミトコンドリア内膜に位置する呼吸鎖は4つの蛋白複合体から構成されるが, 虚血により傷害を受けると, 引き続き再灌流により大量の活性酸素を放出する。この活性酸素はミトコンドリア内膜を損傷し, エネルギー産生に不可欠な膜電位差を失わせる。やがてミトコンドリア内膜には巨大な瘻孔が発生し, マトリックス内の蛋白はじめ多くの成分が細胞質内に放出され, ミトコンドリアは崩壊する。この現象はミトコンドリア膜透過性遷移(mitochondrial permeability transition; mPT)と呼ばれ, 電子顕微鏡によりミトコンドリアの膨化として観察され, 再灌流3時間ごろ出現し, 4時間以降著明になる。また, この変化に伴いミトコンドリア内にあったアポトーシス因子であるcytochrome cが細胞質に放出される。これらの結果は, 子宮内で発生する低酸素傷害により, 胎仔脳のミトコンドリア内膜に遅発性の損傷が生じ, 細胞の生存に不可欠なエネルギー合成が破綻することを明らかにし, 出生後に顕性化する脳神経発達障害にアポトーシスが密接に関連することを示唆している。

また, これらの障害は, 活性酸素阻害剤(PBN, ビタミン剤(C, E), MCI-186), 免疫抑制剤(FK506, CsA), カルシウム拮抗剤(Nifedipine, MK801), 消炎鎮痛剤(アスピリン)などの薬剤により改善する。この成績は子宮内で発生する低酸素傷害に対する治療の可能性を示すもので, 今後の治療戦略構築に有益な情報をもたらすものである。

しかしながら, 実臨床において問題は山積している。子宮内の低酸素状態を正確に評価する検査はなく, 治療対象を選択することができない。また, 予防治療を想定した場合も, 妊娠前, 初期におけるリスク群抽出のための十分な疫学調査はない。今後こうした課題の解決に邁進し, 周産期医学の発展に貢献していきたい。

## 新任教授特別講演 (2)

## 小児白血病の晩期障害

前田 美穂

日本医科大学小児科学

小児白血病の予後の改善は近年著しく向上し、70%以上が治癒すると考えられている。しかし、原病は治癒しても、原病そのものの後遺症あるいは治療に関連した合併症が少なくないといわれている。これらの後遺症、合併症のことを晩期障害といっている。晩期障害には身体的な問題として、成長、発達への影響、生殖能力への影響、身体各臓器機能への影響、二次性腫瘍、免疫系への影響などがある。このほかに、心理的な問題もある。とくに小児は成長発達の途上にあるためにさまざまな問題がより深刻になることがある。今回は時間(誌面)の制約もあるため、身体的な晩期障害について代表的な項目について述べる。

小児期に白血病の治療を受けた場合、低身長を呈することが少なくない。この最大の原因は白血病の中樞神経浸潤の予防のために行われる頭蓋放射線照射(CRI: cranial irradiation)により下垂体からの成長ホルモンの分泌が低下することだとされている。東京小児がん研究グループ(TCCSG)のプロトコルで治療された急性リンパ性白血病(ALL) 284例(全例CRIあり)を対象に調査をした結果、 $-2$  SDの低身長が男子で5.6%、女子で7.6%と健常児より有意に多く、3例が $-3$  SD以下であった。また24 GyのCRIを受けた男子の平均身長は167.4 cm、女子154.0 cm、18 GyのCRIでは男子166.3 cm、女子154.5 cmであった。日本の現在の平均身長は男子170.8 cm、女子158.0 cmであり、CRIの線量24 Gyと18 Gyとの間に有意差はないものの、CRIを受けたALL経験者は標準身長に比し有意に小さかった。また女子では、平均初潮年齢が11.7歳と一般の平均である12.3歳より低く、このことも低身長に関与すると考えられた。CRIを受けていると初潮が早い理由として、脳内の黄体ホルモン-放出ホルモン(LH-RH)や卵胞刺激ホルモン-放出ホルモン(FSH-RH)を思春期になるまで抑制している領域が放射線照射のために早期に解除され、思春期の発来がおこるためとされている。ま

た造血幹細胞移植を受けた場合低身長が多いとされており、その理由は移植前に行われる全身放射線照射がもっとも大きな原因といわれている。とくに移植を5歳以前に受けた場合、それ以降に受けるより低身長の割合が著しい。次に心毒性について述べる。心臓に対する晩期障害で多く見られるのはアントラサイクリン系抗がん剤による慢性の障害である。薬剤の量に依存して障害の程度が増すといわれている。病態としては拡張性心筋症を呈し、進行すると心不全となる。具体的にはドキソルビシン $450$  mg/m<sup>2</sup>以上で4%の人にうっ血性心不全がおこる、あるいはダウノマイシン $600$  mg/m<sup>2</sup>以上で30%、 $500\sim 600$  mg/m<sup>2</sup>で11%に心筋症がおこる、あるいは $175$  mg/m<sup>2</sup>で、負荷をかけると心機能異常が発見されることがあるなどという報告がある。さらに心毒性は投与終了後であっても思春期の身長、体重の増加などが負荷となり、増悪することがあるともいわれている。心毒性は生命をおびやかすおそれのある晩期障害であるが、そのほか生命予後とも関係する晩期障害として二次性腫瘍がある。白血病の治療で用いるトポイソメラーゼII阻害薬やアルキル化剤などによる二次性の白血病やCRI後の脳腫瘍などがあげられる。二次発がんは小児がん経験者では健常人の約20倍といわれ、治療終了20年後の発症確率は3~12%とされている。実際に1981~2003年にTCCSGプロトコルに登録されたALL 2,721人のうち、白血病・骨髄異形成症候群11人、脳腫瘍9人(うち良性4人)、舌がん1人の二次がんが発見された。

これらの晩期障害の対策として、CRIを施行する症例を限定したり、アントラサイクリンの使用を少なくするなどの治療法の改善の試みがされている。さらに白血病を含む小児がん経験者がごく普通の成長発達を経て、身体・精神的に健全な成人になるためには、治療終了後の長期のフォローアップが重要であるという理解のもとに、そのシステム作りが行われてきている。

## 新任教授特別講演 (3)

ニューロ・リハビリテーション  
機能的電気刺激療法 (FES) をふまえた新戦略

原 行弘

日本医科大学内科学 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)

日本医科大学千葉北総病院リハビリテーション科

従来、脳卒中上肢麻痺は発症後3カ月以降にはほとんど機能がプラトーになるといわれ、リハビリテーションアプローチは“残存機能を生かす”つまり非麻痺側の機能を積極的に高めて麻痺肢を代償することによって日常生活動作を獲得するものであった。一方で、非麻痺側上肢による代償法 (利き手交換) が強調されるあまり、麻痺側上肢の機能障害へのアプローチが不十分なまま、麻痺肢の動作を決して学ばなくなる不使用状態 (Learned non-use) を招く弊害も警鐘されている。

そこで、中枢神経系のニューロイメージングの発展を背景に、損傷後の神経機能回復促進を目的にしたニューロ・リハビリテーション (以下ニューロリハ) という概念が提唱されてきている。これは、脳の運動学習メカニズムが、麻痺した筋肉を動かすことで治療になることに基本をおいた概念であり、中枢神経の回復過程における脳の可塑性や神経ネットワークの再構築がニューロイメージング研究で確認されている。

神経機構再構築の機序として1) 神経結合の再構成2) 感覚—運動統合, 3) 運動領域の皮質結合, などが考えられている。そのためには、技能のいらぬ簡単な反復運動のみでは脳に変化を起こさないとされており、脳血管新生や神経機能再構築には高度の負荷を与える運動が必要といわれている。

ニューロリハの新しいアプローチとして、1) Constrained-induced movement therapy (CIMT), 2) ロボット訓練法, 3) 機能的電気刺激などがある。今回は特に3) の機能的電気刺激療法に焦点をあててみたい。近年は脳卒中片麻痺の回復を促す様々な電気刺激療法や器具が開発されており、臨床報告もされてきているなかで、単純に神経・筋肉に電気刺激のみを行うよりも随意運動と融合した電気刺激のほうがより効果的といわれている。

海外では筋電信号の振幅が閾値に達すると電気刺激を行うトリガータイプの電気刺激療法が効果をあげている。一方で、演者が研究を行ってきた機能的電気刺

激は、記録導出した筋活動電位に比例して電気刺激が行われるタイプの機能的電気刺激である。本法は、わずかな筋力 (筋放電) を感知して、それに応じた筋力・動力を増幅するパワーアシスト自転車になぞらえてパワーアシストタイプ機能的電気刺激と呼んでいる。

パワーアシストタイプ機能的電気刺激を拮抗筋の神経ブロックと併用した hybrid FES therapy と脳卒中患者の在宅訓練指導に応用した臨床効果について報告する。いずれも手指伸展, 手関節伸展, 肩関節屈曲動作に対し施行し、自動的 ROM, 最大随意筋電の root mean square, 上肢巧緻運動テストバッテリーにおいて改善効果が認められた。

本法の特徴は、1) 筋肉がスイッチを兼ねている closed-loop control system であり、緻密な制御と運動学習が可能、2) 装着・操作が比較的容易で一度装着すれば家庭で毎日長時間使用可能、3) 同一電極で筋活動電位測定と電気刺激をほぼ同時に行うので誤動作がない、である。本法を用いれば、従来は不可能であった可動域まで機能を拡大できるので、ニューロリハの概念にあてはまると思われる。

パワーアシストタイプの機能的電気刺激時には NIRS を用いた検証にて感覚運動野の血流増加が認められている。作用効果機序として、体性感覚入力増加と麻痺手の随意的運動促進の両方が相乗効果をもって、脳神経機構の再構築に寄与する可能性が推察される。

パワーアシストタイプの機能的電気刺激療法のようなニューロリハは、すべての片麻痺に適応できるわけではなく、ある程度の強制使用ができる能力をみきわめ、学習による不使用状態 (Learned non-use) から脱却し、本人が生活の中でできるちょっと難しい運動課題を見つけることが大切である。しかし、その際の精神的ストレスにも注意を払う必要があると思われる。ニューロリハの概念は20世紀末から生まれた新しい概念であり、神経疾患による障害そのものを改善する画期的手法ともいえ、今後さらなる研究を行ってゆきたい。

## 新任教授特別講演 (4)

## 耳鳴治療の変遷

馬場 俊吉

日本医科大学耳鼻咽喉科学

耳鳴を主訴に外来を訪れる患者は多く、耳鳴患者は耳鼻咽喉科のみならず多くの診療科を受診する。しかし、耳鳴の発生機序はいまだに明らかになっておらず、確立された治療法もない。耳鳴治療はヒポクラテスの時代から、多くの手段が試みられているが、いまだに耳鳴を止める方法はない。

耳鳴患者に対するアンケート調査では、耳鳴外来を受診した患者でも耳鳴りは我慢できる程度の大きさであり、日常生活に支障をきたすほどではない。客観的な耳鳴検査でも、耳鳴の大きさは10 dB以内でこの音の大きさは、環境レベルで静かな室内にいる程度の大きさである。しかし、耳鳴の大きさは実際の物理的な大きさに比べ、感覚的には我慢のできないほどの大きさととなり、患者を苦しめることになる。耳鳴の深刻な悩みの一つは睡眠障害である。睡眠障害に対するアンケート調査を行ったところ、意外なことに耳鳴により寝られないと解答したものが少なかった。

耳鳴治療は、原因療法と抑圧療法である。最近までの耳鳴治療は、薬物を中心とした抑圧療法が主流を占めていた。薬物としては精神安定剤が中心で、漫然と使用されるケースがほとんどであった。われわれは、物理的な刺激による抑圧療法を試み、雑音発装置、マスクを開発し耳鳴治療に使用した。マスク療法は、全く意味を待たない狭帯域バンドノイズを用い、耳鳴を完全に遮蔽できる最小音圧を数分から2時間聴取させる。耳鳴を雑音によって遮蔽することで、苦痛を和らげる方法である。耳鳴の遮蔽効果は、98%の患者に認められ遮蔽効果による耳鳴の緩和は十分に得られた。一方、耳鳴遮蔽後に約30%の症例に一時的な耳鳴の消失が認められ、30%の症例には耳鳴の減弱が認められた。この効果は後効果と呼ばれるもので、すべてのケースに認められるわけではなく、その持続時間も数分から1日、平均1時間30分である。マスク療法本来の目的は遮蔽効果であるが、後効果

特に耳鳴の消失に期待を寄せるケースがほとんどであった。

近年、慢性耳鳴に対する治療法が、今までとは全く異なった考えで神経生理学的な見地よりなされるようになった。Jastreboffは神経生理学的な耳鳴り理論に基づく治療法を開発した。方法は、心理療法と音響療法を組み合わせた治療である。その理論は、まず耳鳴は耳の障害で起きると考えます。脳に到達した様々な音の中から大脳皮質下で耳鳴りの音が選別され、大脳皮質で意識されるようになります。大脳皮質では、耳鳴に対してうるさい、うとうとうしいなどの評価をします。耳鳴への悪感情が芽生えたと耳鳴に対して大脳辺縁系が過敏に反応するようになり、その結果自律神経系に異常が出て、さらに大脳辺縁系が過敏になり皮質下で耳鳴りの信号に対してますます鋭敏になり耳鳴の悪循環が起き、さらに耳鳴りに対して、注意が払われ雪ダルマ式に耳鳴が増大し続けるという耳鳴モデルです。治療として、音響療法で耳鳴と雑音を同時に聞き続けることで、耳鳴に対する反応性に対する順応が生じ、耳鳴があっても苦痛と感じたり、イライラしたり、寝られないといった自律神経症状が消失し、耳鳴の悪循環を断ち切れると考えます。同時に耳鳴は危険ではなく、脳腫瘍や脳梗塞など生命に危険が及んだりしないという心理的安心感を与えます。この二つの治療効果により、最終的に耳鳴知覚に対し順応がおり、次第に耳鳴りを意識することがなくなり、通常の日常生活に戻れるというものです。欧米においては数年前からこの理論に基づいたTRT (Tinnitus Retraining Therapy) が耳鳴治療の中心となり60~70%の効果を挙げています。本邦においても、TRT療法が試みられるようになり、成果を挙げています。北総病院では、TRT療法の心理療法を中心にした、会話による治療を行い薬物を使用することなく、耳鳴を軽減する努力を行っており、今回その一端を報告した。

## 新任教授特別講演 (5)

## 膵癌の臨床とその生物学的特性

内田 英二

日本医科大学外科学 (消化器・一般・乳腺・移植部門)

悪性疾患死亡率における膵癌は、男性5位、女性6位で、胃癌に比べると低位ではあるが、予後が不良で、現状では5年生存率もきわめて低い。このことは解剖学的位置から膵癌の早期診断が困難であることにもよるが、膵癌の生物学的悪性度が高いことも重要な要因として考えられている。実際に組織を用いた検討では、膵癌は胃癌、大腸癌に比べ増殖能を示すAgNORスコアは低く、増殖能が生物学的悪性度の原因でないことが明らかとなり、膵癌の悪性度は、上皮増殖因子、その受容体などの存在と関係のあることが示された。

私は第1外科先代主任教授の故恩田昌彦先生と多摩永山病院前外科部長江上 格先生の御紹介で、1984年から1986年まで、米国ネブラスカ大学医療センターエプリー癌研究所のParviz M. Pour教授のもとで実験膵癌について学んだことより、膵癌の生物学的悪性度をハムスター膵癌モデルで検討することを試みた。そのためには、新しい膵癌モデルが必要と考え、その確立を目指した。通常はN-nitrosobis (2-oxopropyl) amine (BOP) というニトロサミン系の発癌物質を用いて発癌させるが、発生までに20週間以上を必要とするため、実験の簡易化を目指し、ハムスター膵癌を細胞株化(PGHAM-1細胞)した。この細胞は倍加時間14.4時間、高分化腺癌で、高転移能、高浸潤能を有するのみならず、ヒト膵癌の生物学特性として重要と考えられている、matrix metalloproteinase (MMP-2, 9), codon 12のGGT→GATのK-ras点突然変異、血管内皮増殖因子(VEGF)を持っていた。この細胞を使用することによって、ヒト膵癌の生物学的特性を実験的に解明、応用が可能となった。

この細胞の実験系としては、1) 同種膵内移植による膵癌とその肝転移のモデル、2) 同種脾内移植による肝転移のモデル、3) 同種腹腔内移植による腹膜播種のモデル、という3つのモデルを作成し、3週間で

高率に、ヒト膵癌でみられる原発巣、肝転移、腹膜播種を発生させることに成功した。このモデルを用いた実験の一例として、各種血管新生関連物質(Angiostatin, TNP-470, Thalidomide, Tranilast, MMI-166など)の膵癌に対する効果を検討してみると、それぞれが有効性を示し、このモデルが*in vitro*と臨床応用への架け橋としての役割が確認された。

臨床的には、膵癌治療における外科的切除の重要性は以前より指摘されており、切除以外に長期生存を得る方法は現時点ではない。膵手術は複雑な手術で、多くの臓器切除を伴い、膵臓が蛋白および脂質などの分解酵素を分泌する臓器であるために、その切除、吻合には様々な合併症を生じることが多い。特に、膵頭十二指腸切除術は現時点でも、全国平均3%前後の手術死亡率を示す危険な手術である。これを安全に遂行することは、膵癌治療においても重要なことと考え、様々な工夫を考えてきた。膵癌に対する拡大切除は以前はわれわれも行っていたが、世界的に行われたRCTにより有用でないことが明らかとなり、現在は通常の標準切除が行われている。超音波切開凝固装置による膵切離、密着吻合による膵腸吻合、J-VACドレーナージシステムを使用した閉鎖式低圧持続吸引による縫合不全の治療などの新技術の導入により当科における年間20~30例の膵頭十二指腸切除術の手術死亡は過去5年間なく、安全に手術が遂行可能となった。また、より安全な膵腸吻合を目指して、再生医療科と共同でb-FGF含浸ゼラチンハイドロゲルの有用性に関する実験的検討も行っている。

膵癌は早期診断および治療が困難であるといわれてきた。今後、手術の安全性そして低侵襲性などを追求するとともに、生物学的特性を利用した新しい治療法の開発などにより、悪性腫瘍の最難関の一つとされる膵癌の克服を目指したい。

## 新任教授特別講演 (6)

## 不整脈の外科治療

新田 隆

日本医科大学外科学 (内分泌・心臓血管・呼吸器部門)

不整脈に対する外科治療は、外科学のなかでは比較的特殊な分野である。通常の外科手術が肉眼的に確認される病変に対して治療を施すのに対して、不整脈の外科治療では不整脈の発生機序が心臓の電気生理学的な異常にあることから、疾患の機序や病変部が視覚的に観察され難い点に特徴がある。したがって、不整脈外科における基本的なアプローチは、術前および術中に不整脈の電気生理学的評価を行い、不整脈の原因となる病変の局在を明らかにし、その病変に対して外科的切除あるいは修飾を加えることにより不整脈を根治する。

不整脈の外科治療は、1959年にCouchらによって行われた心室頻拍に対する心室瘤切除術に始まり、1967年には頻脈性心房粗細動に対する房室ブロック作成術が行われた。しかし、電気生理学的機序に基づいた不整脈の根治的外科治療は、1968年に行われたWPW症候群に対する副伝導路(ケント束)切断術に始まる。1991年には、それまでは根治的な非薬物療法は不可能と考えられていた心房細動に対するメイズ手術がCoxらによって開発され、同じ頃、虚血性心室頻拍に対する心内膜切除と凍結凝固と左室形成術を組み合わせたDor手術も開発された。本学においても、庄司 佑元学長による本邦第1例目の心室瘤切除術に始まり、池下正敏元助教授らとともにWPW症候群に対する外科治療も多数例施行し、さらに田中茂夫前教授による植込み型除細動器の普及と続き、今日まで日本の不整脈外科を主導してきた。

1990年代にはカテーテルアブレーションによる不整脈治療が急速に進歩し、WPW症候群などに伴う上室性頻拍などに対する不整脈外科手術の適応はカテーテルアブレーションの不成功例や施行困難例およびほかの心臓手術を同時に行う場合などに限られるようになった。現在、不整脈外科が対象としている不整脈は、薬物治療やほかの非薬物治療が無効な心房細動と心室頻拍である。

心房細動に対するメイズ手術はきわめて高い有効率が得られるものの、術後洞調律に戻っても左房収縮が不良である点と手術の難度が高い点が課題であった。さらに、心房切開線が各患者の電気生理学的所見に基づいている訳ではないため、必ずしもすべての切開線

が必要ではない可能性も指摘されていた。著者はCox教授の指導のもと、メイズ手術の欠点を改良して術後より生理的な心房興奮様式が得られるラディアル手術(心房放射状切開術)を開発した。帰国後は付属病院において、現在までに約200例の心房細動患者にこのラディアル手術の臨床応用を行った。手術成績は良好で、術後の心房収縮能はメイズ手術よりも良好であった。さらに、256チャンネル3次元マッピングシステムを用いたマップガイド下心房細動手術を確立した。これは、術中に心房細動の心臓電気生理学的検査を行い、個々の患者で心房細動の機序を明らかにして必要な切開線だけを行う方法で、目には見えない心臓の電気生理学的異常をマッピングによって可視化し、異常が同定された局所に外科治療を施すという不整脈外科本来のアプローチと言える。同法により不必要な心房切開線を省略することが可能となり、手術の合理的低侵襲化をもたらした。また、従来は外科的切開と再縫合にて行っていた心房伝導ブロックラインの作成を高周波焼灼で置き換えることにより心房細動手術を容易かつ低侵襲化した。

心室頻拍などの致死性心室性不整脈に対しては、心臓突然死の予防を目的として植込み型除細動器による治療が主に行われているが、除細動器を植込んでも不整脈の発生を予防することはできない。Dor手術は、左室形成術に加えて線維化した心内膜の切除と凍結凝固を行う術式で、心室頻拍に対してきわめて高い有効性が認められるが、Dor手術だけで確実に心臓突然死を有意に防止するというエビデンスは得られていない。したがって、心室性不整脈の発生防止と心臓突然死の予防に対する治療は別々に考えるべきであり、植込み型除細動器とDor手術はお互いの役割を補完し合う治療法と言える。

心房細動に対する非薬物治療はまだ始まったばかりであり、治療方針が体系化され確立されるには今後さらに多くの臨床経験と基礎研究を積み重ねる必要がある。また、致死的不整脈である心室頻拍や心室細動においてもその電気生理学的機序がさらに解明され、より有効な手術の開発が期待される。

## 新任教授特別講演 (7)

## Multi-modality monitoring for severe head injury

横田 裕行

日本医科大学救急医学

## はじめに

死亡率が高い重症頭部外傷を救命するためには頭蓋内圧亢進状態を回避することが重要であるが、そのためには脳代謝や脳血流を考慮した治療が重要となる。脳代謝や脳血流を低侵襲的に、かつ連続的にベッドサイドで測定、評価する方法に関してはいまだ存在しないが、それらを間接的に評価する方法として持続内頸静脈酸素飽和度、脳表温度測定や脳表 pH 測定などが知られている。このようなモニタリングを適切に組み合わせることで、重症頭部外傷の二次的脳損傷を最小限にすることが可能となり、予後を改善する方法として期待されている。

## 重症頭部外傷のモニタリング

## 1) 持続頭蓋内圧 (ICP) 測定

1980 年代に Marchall や Ducker らは重症頭部外傷を対象に頭蓋内圧を測定し、それを制御することで重症頭部外傷の死亡率をそれぞれ 62%、46% から 28%、46% に低下させたとして、頭蓋内圧測定の重要性を強調した。われわれの施設でも入院当初の頭蓋内圧 (initial ICP) が 40 mmHg 以上の症例では 100% が死亡し、30 mmHg 以下では死亡率が 40% と低値であった。

## 2) 脳血流測定

ICP が高値となるのは病態の結果であり、その原因とされる脳血流の低下を示すことが予後予想に有用であることを急性期 Xe-CT の結果から示した。すなわち、予後良好例では不良例や死亡例に比して有意に脳血流値が高値であった。具体的には予後良好群では大脳白質や基底核の血流は 40 mL/100 g/分以上であるのに対して、予後不良群、死亡群では 30 mL/100 g/分以下であった。また、頭部外傷後の脳血流は年齢とともに低下傾向となり、高齢者頭部外傷が予後不良である誘引にもなっている可能性を示唆した。

## 3) 間接的な脳血流測定方法

Xe-CT では頭蓋内の任意関心領域における血流量が正確に把握可能である一方で、連続性や簡便性に問題がある。すなわち、ベッドサイドでのモニタリングとは成り得ない欠点がある。そのような意味で脳酸素代謝と脳血流の相対的な関係でその値が決定される内

頸静脈酸素飽和度 (SjO<sub>2</sub>) や脳表温度 (BT) を測定することは有用である。SjO<sub>2</sub> や BT が正常範囲で推移、あるいは当初異常値を呈していても治療に反応して正常域に復する症例の予後は良好であることを明らかにした。また、われわれが開発した脳皮質細胞の pH を測定することが可能である cortical tomometer (特許公開一平 7-255852) を使用することで、脳皮質細胞の代謝が好気性であるか、嫌気性であるかを確認することが可能であり、予後予想に有用であることを報告した。

## 4) モニタリングとしての画像診断

ベッドサイドのモニターとして位置づけることは出来ないが画像診断、特に MRI はびまん性軸索損傷の病態把握には必須である。明らかな占拠性病変を認めないにもかかわらず、意識障害が遷延するびまん性軸索損傷の病巣診断は CT では困難であるが、われわれは MRI を用いた画像診断の有用性にいち早く注目し、特に大脳白質、脳梁部、脳室上衣部、脳幹背側の病変は予後と意識障害の程度に相関することを報告した。また、本病態の予後予想に際しては ICP よりは聴性脳幹反応 (ABR) が有用である。

## 5) モニタリングとしての分子マーカー

重症頭部外傷においては凝固線溶系の異常を来たすことが知られていたが、単独頭部外傷急性期における von Willrebrand factor (wVf) と Thrombomodulin (TM) が、それぞれ脳血管内皮刺激状態と損傷程度を反映することを初めて報告した。その結果、重症頭部外傷は脳血管内皮刺激状態であること、内皮損傷の程度はびまん性脳損傷より局所性脳損傷に高度であること、遅発性外傷性脳内血腫が出現する症例ではきわめて高度であることを明らかにした。すなわち、wVf, TM 測定が病態把握だけでなく、予後予想にも重要であることを報告した。

## まとめ

死亡率が高度である重症頭部外傷を救命するためには頭蓋内環境の把握、すなわち頭蓋内圧はもちろん、脳血流や脳代謝が評価できるモニタリングが必要である。また、それら条件として正確性、即時性、再現性、安全性、低侵襲性、利便性が要求される。

## 奨学賞受賞記念講演 (1)

# PET を用いた脳疾患の診断と病態の研究

三品 雅洋

日本医科大学内科学 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)

東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究グループと共同で行ってきた、ポジトロン断層撮影 (PET) による脳機能と神経疾患の病態に関する研究について、概要を報告した。

### 1. ブドウ糖代謝

$2\text{-}^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) と PET を用いて、歩行中の脳ブドウ糖代謝を歩行後の PET スキャンで画像化する方法を考案、これを脊髄小脳変性症患者に応用し、患者は正常人に比べて歩行による小脳虫部の賦活が小さく、小脳半球の賦活が大きいことを見いだした (Mishina M et al., Acta Neurol Scand, 1999)。

認知機能検査に最も使用されている Mini Mental State Examination (MMSE) と Alzheimer 病の  $^{18}\text{F}$ -FDG PET を比較したところ、MMSE は主に左半球の脳機能を反映していることが明らかになった。図形模写の課題は右後頭葉の機能が関与していた。知能検査は右半球優位の機能障害は軽視されるが、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET では左右公平に評価でき、知能検査の検証に応用できることを示唆した (Mishina M et al., Geriatr Gerontol Int, 2007)。

Parkinson 病における  $^{18}\text{F}$ -FDG PET の検討では、痴呆のない症例でも後頭葉のブドウ糖代謝が低下していることを見だし、Parkinson 病とレビイ小体型痴呆との鑑別は FDG PET だけでは困難であることを示唆した (三品雅洋ら, 千葉核医学研究会誌, 2001)。

進行性核上性麻痺において、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET と加齢変化を考慮した統計画像の手法を用いて検討を行ったところ、中脳にブドウ糖代謝が最も低下することを見いだした。また、前頭葉などのブドウ糖代謝の低下が認知障害や罹病期間に相関していることがわかったが、中脳の代謝は相関せず、中脳のブドウ糖代謝の低下が進行性核上性麻痺の病初期から認められる所見であり早期診断のマーカーであることを証明した

(Mishina M et al., Acta Neurol Scand, 2004)。

### 2. ベンゾジアゼピン受容体

$^{11}\text{C}$ -flumazenil によるベンゾジアゼピン受容体の測定簡略化を検討し、静脈注射後 20~40 分の放射能画像がトレーサの分布体積とよく相関することを見いだした (Mishina M et al., Ann Nucl Med, 2000)。この研究により検査時の動脈ラインの省略と検査時間の短縮が可能になり、アルツハイマー病やてんかんなど長時間の検査が困難な患者にも検査が応用できるようになった。

さらに、この検査法を全盲被験者に応用し、幼少時に全盲になると後頭葉の脳血流が増加するにもかかわらず GABA 受容体は増加していないことを見だし、成長過程に見られるシナプスの減少の程度が神経伝達系によって異なることを証明した (Mishina M et al., NeuroImage, 2003)。

### 3. シグマ<sub>1</sub>受容体

東京都老人総合研究所の石渡らが  $^{11}\text{C}$ -SA 4503 PET を開発しヒトのシグマ<sub>1</sub>受容体分布の画像化に世界で初めて成功したが、シグマ<sub>1</sub>受容体が間接的にドパミン分泌を低下させるという説があるため、これを Parkinson 病に応用した。Parkinson 病被殻の重症側は、軽症側に比べてシグマ<sub>1</sub>受容体が低下しており、ドパミン分泌の低下の代償によるものと考えられた (Mishina M et al., Acta Neurol Scand, 2005)。

### 4. アデノシン A<sub>2A</sub>受容体

石渡らが  $^{11}\text{C}$ -TMSX PET を開発しアデノシン A<sub>2A</sub>受容体分布の画像化に世界で初めて成功、まず健常者において検査を行い、アデノシン A<sub>2A</sub>受容体が線条体に豊富であること、ラットやサルと比べ視床の分布が比較的多いことを見いだした (Mishina M et al., Synapse, 2007)。

## 奨学賞受賞記念講演 (2)

血管型 Ehlers-Danlos 症候群における遺伝診療システムの確立と  
治療法の開発に向けて

渡邊 淳

日本医科大学大学生化学・分子生物学 (分子遺伝学・栄養学)

家族性に大動脈瘤をきたす疾患として米国では Marfan 症候群と血管型 Ehlers-Danlos 症候群 (血管型 EDS, IV 型 EDS) が挙げられている。血管型 EDS は、大動脈瘤だけではなく消化管や子宮の破裂等の多彩な症状を伴い突然死の可能性もある常染色体優性遺伝病で、Ehlers-Danlos 症候群の中で最も重症で予後不良である。これまで血管型 EDS は本邦では周知されておらず、診断が難しい症例が散見していた。

日本医科大学付属病院集中治療室で臨床的に血管型 EDS が疑われた方に、原因遺伝子である 3 型コラーゲン (COL3A1) の遺伝子変異を同定し、日本で初めて本症の遺伝子診断を可能とした。その後、本症の確定診断となる遺伝子診断手法を確立し、新たな遺伝子変異を同定した。われわれが解析した血管型 EDS では繰り返す血気胸を認める症例が多く本症では肺病変も重要であり、繰り返す血気胸を呈する場合にも本疾患を念頭におく必要性を指摘した。

COL3A1 は血管や腸管などの管腔臓器の結合組織の重要な成分であり、COL3A1 遺伝子変異によりおこる血管型 EDS は血管や腸管が脆くなり、一般的に大動脈瘤の治療で行われる侵襲的手技 (例えば血管造影、浣腸) により症状が進行するため、内部臓器、血管を繊細にかつ丁寧に取り扱う非侵襲的手技が第 1 選択となる。血管型 EDS の遺伝子診断により COL3A1 遺伝子変異を有した際には、本人にとって複数の診療科と連携し緊急時の対応や突然死の予防を含めた血管型 EDS 特有の医療面での対応が望まれる。さらに、遺伝子診断が陽性であることは、その家族にとっても遺伝子変異を有し血管型 EDS を発症するかもしれないリスクを有するという新たな情報に直面し、遺伝カウンセリングの面からも十分な対応が重要である。血管型 EDS は稀少遺伝病ではあるが、今後本疾患が周知され適切な対応ができることで、リスクを持つ未発症の血管型 EDS の方も含め予後や QOL が改善されると考えている。したがって、本症の遺伝子診断を行うためには、遺伝子検査前から診断後の医療面、遺伝カウンセリング、心理面でのサポートや倫理面での課題を念頭に置いた follow up 体制が求められる。日本医大付属病院遺伝診療科と協働で本疾患の遺伝診療シ

ステムを構築し、本症の遺伝子診断に関し確定診断のみならず発症前診断にも対応してきた。

また、血管型 EDS の治療に関する研究はこれまでに行われていない。遺伝子転写後の遺伝子発現抑制を可能にする RNA 干渉 (RNAi) 技術を応用し、本症における遺伝子治療の可能性について検討してきた。血管型 EDS モデル細胞を用いて *in vitro* において RNAi による COL3A1 変異アレルの特異的な発現抑制効果を解析した。すなわち、COL3A1 変異部位特異的に反応する RNAi 技法を血管型 EDS モデル細胞に対して施行したところ、COL3A1 正常遺伝子と変異遺伝子を有する血管型 EDS の細胞内で正常 COL3A1 mRNA に影響を与えずに変異 COL3A1 mRNA のみを特異的に抑制できることに成功した。さらに正常転写産物を増幅する手法を組み合わせ、正常 COL3A1 遺伝子産物のみの増幅を可能とした。本手法は今後の血管型 EDS に対する治療法として期待される。さらに本研究の行った変異転写産物特異的抑制と正常転写産物増幅を組み合わせた治療法は、これまで治療法のない他の常染色体優性遺伝病への治療研究の可能性をも有している。

昨年、家族性大動脈瘤の原因である Marfan 症候群の一部でみられる遺伝子 (TGFB1, 2) 変異が COL3A1 変異を有さない血管型 EDS で認められ、両者の臨床像が重複し発症メカニズムの面からも関連があることが示唆された。長期的な follow の面からも家族性大動脈瘤という広い範疇での対応が重要と考え、遺伝子解析・診断できるシステムを提案し構築している。

これまで、血管型 EDS に関して基礎から臨床、診断から治療に向けた研究を行ってきた。今後さらに 1) 家族性大動脈瘤・血管型 EDS の発症メカニズムの解明、2) 治療研究の拡大、3) 血管型 EDS の啓蒙・家族性大動脈瘤に関する遺伝子診断のシステム化、4) 研究と診療のネットワークの構築へと、多くの方々に血管型 EDS が周知され、さらに本研究成果が臨床に反映し血管型 EDS の方々の予後や QOL の改善が実現するために今後も研究を進展していきたい。

## 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (1)

けいれん準備性獲得過程に対する諸因子  
(内因性抗酸化物質および薬剤) の検討

川上 康彦

日本医科大学小児科学

演者はこれまで小児てんかん患児の、脳脊髄液中のサイトカインやプテリン系化合物(ネオプテリン・ビオプテリン)および内因性抗酸化物質(NO, グルタチオン, カタラーゼ, SOD (superoxide dismutase) など)の動態を分析してきた。こうした研究の過程で「痙攣の病態に脳内酸化ストレスが密接に関与している」ことを明らかにした。てんかん患者が痙攣(ニューロンの病的過剰放電)を発現する機序の詳細は現在においてなお不明であるが、外傷・炎症・出血の後遺症として(二次性てんかん)ではなく、年齢・発達依存性に主として小児に発症する特発性てんかんについて脳内酸化ストレスとの関連を検討した報告は少なく、未知の領域である。一方、てんかんを発症していない健常小児に対し抗ヒスタミン剤、テオフィリン製剤などを使用した際の薬剤誘発性痙攣が注目され注意が払われている。だが日常診療において使用頻度の高いこれらの薬剤の痙攣発症機序については、発作間欠期脳波異常の有無、血中濃度中毒域との関連性など、未解決の問題点が多い。演者は、以上2点、すなわち「痙攣の発現と脳内酸化ストレスとの関連」および「薬剤誘発性痙攣の発症機序」についてさらに詳細な検討をめざしている。

しかし、上記2点を明らかにするためのサンプルをヒト痙攣患児の髄液検体に求めることは倫理的問題を含め現実的に不可能であり、ここでヒト検体を用いた臨床研究の限界に直面した。そこで「出生時には痙攣を起こさないが、発育・成熟に伴って(8~10週齢頃)100%てんかんを発症するミュータントマウス」(ELマウス)という、てんかんモデル動物を使用することにした。コントロールとしては、ELマウスの母系(ddYマウス)を使用する。演者はこれらを用いて、てんかん発症前から週齢・発達経過を追って脳内抗酸化物質を分析することにより、てんかん発症に対する影響を

検討した。グルタチオンはその代謝サイクルから「酸化型」と「還元型」が存在する。脳内のこれらのパラメーター測定には、けいれん発作起始部位である頭頂皮質、およびけいれん発作伝搬全般化部位である海馬の2カ所を用いて10% honogenate を作成しサンプルとした。発表ではELマウスとddYマウスの、各部位における経時の変化を提示するが、ELマウス頭頂皮質において酸化型グルタチオンが、またELマウス海馬においてグルタチオン関連酵素のひとつであるグルタチオンペルオキシダーゼ(GPX)が、いずれもけいれん発作発現以前の幼弱期から、up-regulateされているという結果を得た。これはフリーラジカルによる組織障害がてんかん原性獲得に大きく関与することを示唆する。この所見は、現在「抗痙攣薬」しか存在しないてんかんの内科的治療の選択肢に、「抗酸化治療」の可能性を開拓する端緒となり得ると思われる。

また、薬剤誘発性痙攣についても、ヒトにおける研究は発症後の後方視的疫学調査などが限界であると考えられ病態生理学的臨床研究は現実的に困難な上、痙攣を誘発するとされている薬剤はいずれも臨床的に使用頻度が非常に高いものである。そのためモデル動物を使用した研究は有意義である。演者はヒトにおいて痙攣誘発する可能性のある薬剤を上記マウスに投与し、痙攣の有無を観察するとともに、脳波を測定して電気生理学的検討をしている。マウス用の特殊な脳波測定装置は共同研究施設である日本獣医生命科学大学健康環境学教室において独自に開発したものであり、これを利用することによる検討はきわめて学術的価値が高いと考えている。この検討は現在進行中であり、進捗状況を報告するが、本来てんかん原性をもたないddYマウスに薬剤を投与したところてんかん性突発波に近い波形が測定された。さらに例数を重ねて薬剤誘発性痙攣モデルとしての実験系確立をめざしている。

## 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (2)

## 血管の太さを制御する遺伝子の決定とその分化機構の解明

藤原 正和

日本医科大学老人病研究所病理部門

血管はほとんどすべての組織に存在し、ヒトの場合、全長約10万キロメートルあるといわれている。これらの血管は、大動脈などの太い血管から毛細血管などの細い血管まで、様々な大きさのものが存在する。しかしながら、これらの大きさの違う血管がどのようにして生じるのか、そのメカニズムは依然として明らかになっていない。そこで、本研究では血管の大きさがどのようにして決まってくるのか、そのメカニズムを明らかにすることを目的に、血管の大きさを制御する遺伝子の探索を行い、それらの遺伝子の働きをアフリカツメガエルを用いて検討した。

血管の大きさに関わる遺伝子の探索は、まず、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (Human Umbilical Vein Endothelial cells—HUVEC) から太い血管と細い血管のモデルを作製することから始めた。これらの血管構造は、デキストランビーズに接着させたHUVECをフィブリンゲル中で培養し、異なる濃度のVascular Endothelial Growth Factor (VEGF) で処理することによって形成させた。高濃度のVEGF (10 ng/mL) を処理した群では分岐の少ない太い血管が、低濃度のVEGF (2 ng/mL) を処理した群では分岐の多い細い血管が形成された。

次に、この大小2つの血管からtotal RNAを抽出し、マイクロアレイによって継時的に遺伝子発現の比較を行った。その結果、数十の遺伝子が血管の太さに関与する候補として挙げられた。中でもDown Syndrome Critical Region 1 (DSCR1) は太い血管でより強い発現を示し、十分な発現量の違いが細い血管との間でみられた。DSCR1は脱リン酸化酵素であるcalcineurinを阻害して多機能転写因子Nuclear Factor of Activated T Cells (NFAT) の転写活性を

抑制する。このcalcineurinシグナル伝達系はリンパ球の分化増殖、心形成、心肥大、神経誘導などを制御しており、DSCR1が血管の太さの形成に関与している可能性が示唆された。

そこで、DSCR1の血管形成における働きをアフリカツメガエルを用いて検討した。アフリカツメガエルのオタマジャクシは透明な体をもち、血管の観察が容易であることから、マイクロアンジオグラフィーを行うには最適のモデル動物である。DSCR1 cRNAをアフリカツメガエルの受精卵に導入し、ステージ47における血管を観察したところ、体節の間を流れるintersomitic vesselsから体の表面に向かって分岐する毛細血管の数が著しく減少していることが分かった。*In vitro*においてDSCR1が血管内皮細胞の増殖や遊走に関与することから、発現させたDSCR1が*in vivo*においても血管内皮細胞の増殖や遊走を阻害し、本来形成されるはずの細い血管の形成を阻害していることが予想された。

今回の結果から、DSCR1が1) 培養細胞レベルでは分岐の少ない太い血管で強く発現していること、2) 個体レベルでは毛細血管の分岐を一部の領域で阻害することが明らかになった。これらのことから、DSCR1が太さとつながりがある血管の分岐を負に制御していることが考えられた。今後は、VEGFによって発現が誘導されたDSCR1がどのような実行因子と結びつき血管の形態を決定しているのか、例えばNFATなどの転写因子を介して血管の大きさを決定していくのか、そのメカニズムの一部を明らかにしていきたい。また、同時に、血管の太さの制御に関わる次の候補遺伝子の解析も行っていく予定である。

## 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 (3)

開心術後正中創における surgical site infection (SSI) 予防の取り組み  
皮下吸引ドレインによる創傷治癒に及ぼす影響の検討

藤井 正大

日本医科大学外科学 (内分泌・心臓血管・呼吸器部門)

Surgical site infection (手術部位感染: SSI) は、外科手術後の看過できぬ合併症であり、その発生は入院期間を延長し、医療コストを増大させ、患者の満足度を低下させます。心臓外科手術は、元来無菌手術と考えられていますが、手術侵襲の大きさや人工心肺装置の使用による免疫力の低下など感染症のリスクが高く、術後の胸骨骨髓炎や縦隔洞炎は重篤であり、生命を脅かす危険に陥ります。また、冠動脈バイパス術の対象となる患者は多くがメタボリックシンドロームのため肥満や糖尿病を合併し、バイパス材料として両側内胸動脈を使用することも少なくなく創傷治癒の点で不利であると言われていています。本邦では、1999年より Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JNIS) 委員会が中心となり SSI のサーベイランスが開始され、データの集積から SSI 減少の試みがなされていますが、冠動脈外科領域の SSI 発生は消化器外科の分野に比べれば頻度は低いものの、十分な検討がなされているとは言い難いのが現状です。われわれは SSI 対策に積極的に取り組み、試行錯誤の末、独自の閉胸法 (anti-SSI 閉胸法: ASSI 法と称しています) を考案し実践してきました。

この ASSI 法とは、前胸部正中創を閉創する際に 1) 胸骨骨髓を洗浄後、胸骨固定ピンを挿入し多数のステンレスワイヤで胸骨固定する。2) 皮下組織 (脂肪層) を洗浄後、皮下ドレインを留置し閉創。術後1週間は皮下を低圧持続吸引する。この2つを組み合わせた方法です。

ASSI 法における皮下ドレイン留置は、陰圧による感染創の管理法である Vacuum Assisted Closure

(VAC) 療法からヒントを得ました。VAC 療法は、創部の組織血流を増やして肉芽増勢を促進させ、創内の細菌や汚染物の減少をはかり創傷治癒を促す効果があると報告されています。最近、VAC 療法は開心術後縦隔洞炎の治療としても普及しつつあり、内胸動脈剥離後の胸壁創縁に対して血流増加を促すという研究報告もあります。さらに、脂肪組織は生態の中で最も血流の少ない組織のひとつであり、縫合糸の締めすぎによる血流障害や低体温による循環障害、皮下剥離による貫通枝の障害による血流不全、電気メスによる組織障害、創痛によるカテコラミン分泌による血管収縮などの原因により脂肪壊死を生じます。冠動脈バイパス術を受ける患者には、脂肪壊死の好発因子と考えられる Body Mass Index が高値を示すかたも少なくありません。術後1週間皮下ドレインにより陰圧管理をすることで、皮下脂肪層の血流を増加させ創傷治癒を促進させる効果が期待できると判断しました。ASSI 法の導入以来、SSI の発生を有意に減少させる結果となっています。

さらなる興味として、手術創 (感染創ではない) において皮下ドレインによる持続陰圧管理が創傷治癒に及ぼす影響を探って参りたいと考え、ドレインからの排液中に含まれる創傷治癒関連因子 (サイトカイン、basic-FGF, TGF- $\beta$ ) を測定し、そのメカニズムの一端を解明していきます。試験的サンプリングでは、皮下ドレインにより創傷治癒関連因子分泌が促進される傾向にあるようです。

今後もさらに研究を重ね、臨床成績の向上や外科治療の充実を目指し努力して参りたいと思います。

## 平成 18 年度丸山記念研究助成金受賞記念講演 (1)

## 喫煙により発癌する肺癌の血清分子マーカーの単離

岡野 哲也

日本医科大学内科学 (呼吸器・感染・腫瘍部門)

【背景】肺癌の原因としては、環境・職業的要因、宿主側因子などいくつかの危険因子が考えられている。この中で最大の原因が喫煙である。喫煙者が肺癌になる危険率は非喫煙者の 10~20 倍程度高いと言われており、肺癌罹患者の中で、男性では 70.4%、女性では 26.3% が本人の喫煙に起因して発症していると推定されている。肺癌の組織型では、扁平上皮癌と小細胞癌について喫煙と特に因果関係が高いと言われていたが、腺癌についても関係はある。また、喫煙者が実際に肺癌になる割合は 20% 以下で、宿主側の要因も考えられている。喫煙に対する感受性の遺伝的素因としては、タバコの煙に含まれる発癌物質の前駆体を活性化し、あるいは発癌物質を不活化する酵素活性が関連すると考えられている。前者としては、CYP1A1 遺伝子の遺伝子多型、後者には Glutathione-S-transferase  $\mu$  があげられるが、感受性素因の解明は十分なものではない。近年、全タンパク質の発現を網羅的に調べる「プロテオーム解析」の概念が提唱され、その後、ヒトゲノム配列のデータベースや質量分析器の発達を背景に、プロテオーム解析の癌研究へ応用が盛んに行われるようになった。今回、プロテオーム解析の手法を用いて喫煙関連肺癌患者で認められる血清タンパク質の異常を同定し、喫煙による肺癌の発生・進展過程の理解を深め、高危険群に対する発癌の予防法・革新的診断法の確立、さらにはメカニズムの理解に基づく標的治療の開発に資する知見を得ることを目的とした。

【方法】喫煙との関連が強い肺扁平上皮癌患者、非肺癌患者の喫煙者と非喫煙者の血清を用いて解析を行った。まず、血清 75  $\mu$ L からアルブミンなど比較的量の多い血清タンパク質とそれ以外のタンパク質をアフィニティースピニングで分画した。この分画を行うことで、単に全血清で解析した場合と比較して、10~20 倍のスポット数を観察することができるよう

になり、より定量的かつ網羅的な解析が可能となった。分画された微量なタンパク質をさらに 2 次元電気泳動を用いて分離、検出した。2 次元電気泳動の方法としては、2D-DIGE 法を用いた。本方法は、タンパク質を泳動前にあらかじめ蛍光色素で標識する方法である。複数のサンプルを異なる蛍光色素で標識し、混合して一枚のゲルで泳動することにより、実験間の誤差をなくし、再現性のよいタンパク質の発現解析を行うことができた。得られた約 2,000 種類のタンパク質発現プロファイルから発現・翻訳後修飾の変化が、がんの病態とよく関連するタンパク質の候補を絞り込むために統計学的解析を行った。

【結果】非喫煙者 (健常者) と肺癌患者間で、2,260 個のタンパク質スポットの中から 262 タンパク質スポットの有意な発現差を認めた ( $p < 0.01$  かつ 2.0 倍以上の増減を認めるもの)。また、喫煙による影響を調べるために喫煙者と非喫煙者間の解析を行った。2 群間では、168 タンパク質スポットの有意な発現差を認めた。さらに、このうち 34 スポットは、肺癌患者と非肺癌患者の喫煙者間の解析においても有意差を認め、肺癌患者で発現の亢進を認めるものは 26 タンパク質スポットであった。これらは喫煙により発癌すると考えられる肺癌患者で認められる血清タンパク質の異常と考えられた。今後は、発現に有意差を認めるスポットをそれぞれ切り取り、タンパク質分解酵素で処理することでペプチドに断片化する。その後、ペプチドを回収し質量分析器でイオン化したデータをもとにタンパク質を同定する予定である。

【結語】喫煙関連肺癌で異常を来している血清タンパク質を検出した。それらは肺癌の新規腫瘍マーカー候補であると同時に、喫煙により発癌すると考えられる肺癌の病態の理解にも役立つ可能性があると考えられる。

## 平成 18 年度丸山記念研究助成金受賞記念講演 (2)

## 免疫特権に関与する新規 B7 ファミリー分子の機能解析

堀 純子

日本医科大学眼科学

## 免疫特権とは？

眼は、眼組織固有の内皮細胞や神経細胞などの生体内では再生しない細胞により構築されているため、過剰な炎症による組織障害は失明につながる。そのため眼には、脳や生殖器官と同様に、臓器機能を温存するために炎症が自動制御される性質すわなち免疫特権 (immune privilege) が備わっている。動物実験では、免疫特権が破綻した眼では、自己免疫性の眼内炎症が発症しやすく、重症で治癒しにくい。また、角膜移植が、臓器移植の中で最も拒絶反応が少ないことも免疫特権の恩恵であり、免疫特権が破綻した眼への角膜移植では、心臓移植や皮膚移植と同様の高い拒絶率となる。眼の免疫特権の分子機構は、(1) 眼の解剖学的、細胞学的、分子学的バリア、(2) 前房関連免疫偏位と呼ばれる眼由来免疫寛容、(3) 免疫抑制性眼内微少環境、の 3 つに大別して理解される。本講演では、眼固有細胞に発現する新規 B7 ファミリー分子と眼の免疫特権の関与を明らかにした研究成果を紹介する。

## B7-H1 を介した T 細胞アポトーシス

B7-H1 (PD-L1) は、活性化 T 細胞表面の programmed death (PD)-1 に結合して T 細胞に抑制性シグナルを送る B7 ファミリー分子として同定された。各種の自己免疫疾患モデルにおいて、末梢性免疫寛容の誘導に関与する分子であることが報告されている。眼内では、B7-H1 は角膜の内皮細胞、実質細胞、虹彩毛様体、神経網膜に恒性発現している。B7-H1 や PD-1 を阻害すると角膜移植後の拒絶反応は増強する。角膜に発現する B7-H1 は、PD-1 陽性 T 細胞にアポトーシスを誘導し、角膜局所でエフェクター細胞を除去することにより、拒絶反応の効果相における抑制効果を発揮している。興味深いことに、こうした B7-H1 を介する T 細胞アポトーシスは、現在のところ腫瘍や角膜といった免疫特権組織のみで確認されている。

角膜と T 細胞の相互作用を *in vitro* の培養系で解析すると、角膜細胞に発現する B7-H1 は、アロ反応性 T 細胞による角膜内皮障害を抑制するのみでなく、third party に対して活性化した T 細胞による bystander な障害も抑制する。また、IFN- $\gamma$  の存在下では、角膜上皮細胞の B7-H1 の発現も誘導され、角膜の上皮、実質、内皮の全域で、T 細胞アポトーシスが誘導される。一方、T 細胞表面の PD-1 発現は、角膜細胞との接触によりさらに増強し、アポトーシスに至りやすくなる。以上のように、角膜移植における PD-1/B7-H1 経路の役割は、2 次リンパ器官における免疫応答というよりも、眼局所におけるエフェクター免疫細胞と角膜細胞の細胞相互作用に関与し、局所における免疫抑制性微少環境の維持に貢献する分子である。

## B7-H3 を介した眼由来免疫寛容の誘導

B7-H3 は、新規 B7 ファミリー分子として同定され、そのレセプターはいまだ不明とされている。眼内では、B7-H3 は角膜内皮細胞と虹彩毛様体に恒性発現しており、B7-H3 を阻害すると、角膜移植後の晩発性の拒絶反応が誘導される。B7-H3 阻害を投与された個体では、前房関連免疫偏位と呼ばれる眼由来免疫寛容が誘導されない。すなわち、B7-H3 は、眼由来抗原提示細胞を介した制御性 T 細胞の誘導に関与するという点で、B7-H1 とは異なる役割を担っている。

## おわりに

免疫特権部位である眼は、臓器内炎症の自動制御機構の解析が可能な稀有な臓器である。正常の眼に備わっている炎症自動制御の分子機構は、他の臓器における移植や自己免疫疾患の新しい治療法の開発にも役立つことが期待される。本講演で述べる研究成果は、丸山記念研究助成金によるところが大きく、ここに深く感謝いたします。

## —総会抄録—

## 海外留学者講演

**Effects of Naltrexone on [<sup>11</sup>C] Raclopride Binding Potential and Subjective High after Intravenous Amphetamine in Humans**

日本医科大学精神医学 西條朋行

研究施設: Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

指導者: Lars Farde

動物実験において、naltrexone と amphetamine の行動面における相関関係は多く示されているが、神経生理学的メカニズムはいまだ解明されていないのが現状である。Amphetamine に関しては、その行動や刺激性の増強については、線条体におけるドーパミン放出により説明されると考えられている。多くの研究において、amphetamine 投与後の細胞外ドーパミンの増加と多幸感との相関が報告されている。しかしながら、われわれの知る限りにおいては、内因性オピオイドシステム、とりわけ naltrexone が amphetamine によりもたらされる報酬効果について、どのような役割をするかを調べた画像研究はない。われわれは、amphetamine 静脈注射後の naltrexone 投与によるドーパミン D2 受容体結合の影響について、健常者 7 名を対象とし、[<sup>11</sup>C] raclopride をリガンドとして用いた PET による測定を行った。おのおのの被験者は、amphetamine (0.3 mg/kg) の静脈注射 1 時間後に、それぞれ、1) naltrexone (50 mg 舌下投与) と、2) プラセボ投与を受けた。1)、2) については、1 週間の間隔を空けて施行した。Baseline (amphetamine (0.3 mg/kg) の静脈注射前)、amphetamine + placebo 投与後、amphetamine + Naltrexone 投与後にそれぞれ PET 検査を行うことにより、amphetamine により増加した内因性ドーパミンの放出が、オピオイドアンタゴニストである Naltrexone 投与により減弱しうるかどうかを検討した。51 分の PET 検査中、主観的検査 (Visual Analog Scale) を行い、Naltrexone によってもたらされる報酬系増加の防止機構が、ドーパミンの役割により説明されうるかどうかを検討した。その結果、Amphetamine は有意に Ventral striatum と Putamen の [<sup>11</sup>C] raclopride 結合能を減少させ、有意な覚醒効果をもたらした。Naltrexone は、[<sup>11</sup>C] raclopride 結合能を変化させなかったが、主観的反応は、naltrexone により明らかに減弱し、数時間その効果は持続した。Naltrexone は、明らかに amphetamine 静脈注射の反応を減弱させるが、そのメカニズムについては更なる研究が必要と考えられた。

**The Immune-enhancing Enteral Agents Arginine and Glutamine Differentially Modulate Gut Injury Following Mesenteric Ischemia/Reperfusion**

日本医科大学救急医学 佐藤格夫

研究施設: Department of Surgery, The University of TEXAS at Houston, USA

指導者: Frederick A Moore

Rosemary A Kozar

【背景】多臓器不全を伴う重症患者の免疫能は低下していることが多く、遠隔臓器障害の発生に腸管の虚血再循環障害は大きな影響があると考えられている。重症患者の治療には早期からの栄養投与、特に免疫増強経腸栄養剤 (Immune enhancing diet; IED) の投与とその効果が期待されている。IED は数多くの臨床研究が行われ有用性が報告されているが、最近アルギニン強化した IED は重症患者への使用が有害であるとの報告がある。また、グルタミンにおいてはその有用性をさらに実証するためのクリニカルトリアルが行われている一方で、グルタミンの効果を疑問視する報告もある。これら免疫増強栄養素の侵襲下における腸管への影響というのはあまり明らかになっていない。われわれは以前、腸管虚血再循環障害モデルにおいて炎症性の転写因子、メディエーターとして NF-κB, AP-1, iNOS, 抗炎症性の転写因子、メディエーターとして PPAR, HO-1 が関連していることを示した。今回、腸管虚血再循環障害時にアルギニンとグルタミンの栄養素が与えるこれらの分子マーカーの変化を比較検討した。

【方法】ラットの空腸にグルタミンもしくはアルギニンを満たした Sac を作成した後、上腸管動脈を遮断し腸管虚血再還流障害を起こした。再還流 6 時間後に腸管を採取し分子マーカー、組織学的変化、MPO 活性を比較検討した。

【結果】炎症性の転写因子 NF-κB はアルギニン、グルタミンとともに同程度の活性上昇が認められた。炎症性の転写因子 AP-1 はアルギニンにより活性の上昇が認められたが、一方グルタミンにより活性の上昇が抑制された。炎症性メディエーターである iNOS はアルギニンにより増加を認め、一方グルタミンにより発現が抑えられた。また抗炎症性の転写因子 PPAR はアルギニンにより活性が抑えられ、一方グルタミンにより活性が上昇を認めた。抗炎症性メディエーターである HO-1 に関してはアルギニンとグルタミンともに同程度の発現を示した。アルギニンは腸管の組織学的損傷の程度と MPO 活性が強く、一方グルタミンは組織学的損傷の程度と MPO 活性が抑制された。

【結語】アルギニンとグルタミンは異なる分子活性を示し、損傷・炎症に関連した。アルギニンは強い侵襲下での腸管に対して有害であることが示唆され、臨床的に重症患者への投与には注意が必要と考えられる。病態に応じた的確な栄養素投与のために更なる研究が必要である。

### 出血性ショック後におけるエストロゲンの免疫不全抑制効果のメカニズム

日本医科大学救急医学 鈴木崇生

研究施設: Department of Surgery, University of Alabama at Birmingham, USA

指導者: Irshad H. Chaudry

私は2003年4月より2006年9月まで、米国アラバマ州にあるUniversity of Alabama at BirminghamのDepartment of Surgeryに属するCenter for Surgical Researchという基礎研究施設に留学させて頂きました。

私のボスで施設長のIrshad H. Chaudry教授は、長年に渡り出血性ショックの病態に関する研究に従事されており、近年では出血性ショック後の病態における性差、性ホルモンの作用が主なテーマとなっています。私はこの流れの中で、出血性ショック後における、エストロゲンの免疫細胞に対する作用機序に関する研究をさせて頂きました。

これまで臨床研究では、外傷患者の予後は女性の方が良いという報告がある一方、性差は認められないという報告もあり、依然議論の余地があるところですが、基礎研究では性差がはっきりと認められております。出血性ショックによって雄性動物は臓器障害、免疫不全、敗血症といった合併症を起こし易くなりますが、血中エストロゲン濃度が高値であるProestrus期の雌性動物ではこのような障害が起こり難いことが、この研究室により明らかとなっています。そこでその性差の原因として、性ホルモンに関する研究がなされました。そして一連の研究により、出血性ショックに対しアンドロゲンは有害な作用を持ち、一方エストロゲンは有益な作用を持つことが示されました。また、その作用はそれぞれアンドロゲン受容体、エストロゲン受容体を介して発現されることも明らかとなりました。

このあたりから私は研究に参加し、有益な作用を持つエストロゲンの免疫細胞に対する作用機序に焦点を当てた研究を行いました。エストロゲン受容体にはER- $\alpha$ 、ER- $\beta$ の主に2種類あることが知られていて、組織によってその発現の割合が異なるため、出血性ショック後の免疫細胞に対するエストロゲンの作用がそのどちらの受容体を介しているのかを調べました。その結果、肝臓のクッパー細胞、脾マクロファージ、Tリンパ球では主にER- $\alpha$ を介し、肺マクロファージ、末梢血のPBMCに対しては主にER- $\beta$ を介して作用する事が明らかとなりました。この私の結果以外にも、心、肺はER- $\beta$ 、肝はER- $\alpha$ が主要な受容体であり、腸管は両方の受容体が同程度に機能していることも示されました。

上記の私の実験結果からも分かるように、同じマクロファージに分類される細胞でも、その属する組織によりその性質は非常に多様である。この中でもクッパー細胞は、他のマクロファージのサイトカイン産生が出血性ショック後低下する中、逆にサイトカイン産生が増加する性質を持ち、しかもそれが出血性ショック後の血中サイトカイン上昇の主な原因であることが分かっている。このように出血性ショック後の病態において、クッパー細胞は非常に重要

な役割を果たしており、留学期間の後半はこの細胞に焦点を絞った研究も行いました。またエストロゲンの作用機序に関しては、サイトカイン産生だけでなくそれに至る細胞内情報伝達にも注目し、p38, ERK, JNKといったMAPK, NF- $\kappa$ B, AP-1などの転写因子や核内受容体であるPPAR $\gamma$ 、さらにはサイトカインのmRNA発現なども調べました。これらの研究により、有益な作用を持つエストロゲンの作用機序を解明することによって、より選択的な作用による治療が可能となり、エストロゲンの副作用が回避され、臨床現場における新しい治療に結びつくことが期待されます。

最後に私にこのような有意義な留学の機会を与えて下さった日本医科大学、ならびに山本保博教授をはじめとする救急医学教室の皆様、心より感謝の意を表したいと思います。

### Yeast Functional Genomics Identifies Pathways of GCMB Interaction in Human Cells

日本医科大学外科学 (内分泌・心臓血管・呼吸器部門)

福島光浩

研究施設: Institute for Genome Science and Policy, Department of General Surgery, Duke University Medical Center, USA

指導者: John A. Olson Jr.

GCMA GCMBはともにショウジョウバエ Glial cells missing (GCM) の哺乳類における同族体である。GCMAは胎盤のみに発現し栄養膜の機能に関わり、GCMBは副甲状腺のみに発現し副甲状腺ホルモン産成細胞の分化に関わる転写調節因子で、それらの詳細はまだよくわかっていない。GCMA GCMBはNターミナルにDNA binding siteを持ち、それはACCCGCATという配列を非常に特異的に認識して結合することが知られている。GCMBを発現している副甲状腺腫瘍組織と正常副甲状腺組織を用いたマイクロアレイデータを解析し、34772個の遺伝子をGCMBとのcorrelation factorでソートしたところ、その特定の配列が上流下流2,000 bp以内に存在する遺伝子はnegative sideに濃縮し、それらはGCMBとは負に相関する傾向が認められた。またケミカルトランスフェクションによってGCMBを強制発現させたHEK293細胞を用いて同様の解析を行っても、それらの遺伝子はやはりGCMBと負に相関する傾向が認められた。

今回酵母野生株に、ガラクトース存在下で目的遺伝子をグルコース培地の約1,000倍発現させるGAL1プロモータを用いてGCMA GCMBを過剰発現させてみたところ、GCMAはガラクトース存在下で強い致死性を示したがGCMBではそれは認められなかった。そこでいくつかのgene欠失下で同様の実験を行ったところその一部でGCMBにも今まで認められなかった致死性が発現した。GCMA GCMBはともに酵母の生存増殖に必要なpathwayを抑制するように作用していると仮定すると、GCMA GCMBを過剰発現させることによりそのpathwayは抑制

され酵母は発育できないはずであるが、GCMBには平行するもうひとつの pathway が存在していると仮定するとGCMBを過剰発現させても酵母は発育を続けることが可能になり今回のわれわれの結果と矛盾しない。

あらかじめ様々な遺伝子を欠失させた deletion pool に GAL1 promoter を用いて GCMB を発現させ、それを Glucose 培地で発育させた後約 2,000 コロニーをピックアップした。そしてその一つ一つのコロニーが Galactose 存在下に Glucose よりも発育が抑制されるかを調べ、得られた 242 の候補を再度濃度勾配をつけて再検し 119 の候補に絞った後シークエンシングによって候補となる遺伝子を同定した。得られた 94 個の候補に文献的に興味深い 5 つの遺伝子を加えて 99 個の候補を抽出し、遺伝子欠失コレクションを用い、再度濃度勾配をつけてそれらが Galactose 存在下に Glucose よりも発育が抑制されるかを確認すると最終的に 21 の候補が残った。その 21 の候補を同量ずつ Glucose と Galactose 培地上に塗布しコロニーの数を数えることによりどの程度発育が抑制されたかを調べたところ、30% 以下に抑制された候補は Calcineurin pathway に関する遺伝子 CMP2 (20.05%) CNB1 (24.28%)、Map-kinase pathway に関する遺伝子 PBS2 (1.82%)、ミトコンドリア関連遺伝子 COX20 (0%) CBP3 (0%) FMC1 (0%) DSS1 (0%)、その他 JJJ2 (6.7%) SPJ5 (27.26%) だった。文献的に calcineurin pathway と Map-kinase pathway が平行して働いていることが報告されており、また calcineurin が副甲状腺ホルモン遺伝子の発現に関わっていることを示唆する報告があり今回の実験結果はそれに矛盾しないと考えられる。

Calcineurin と平行して作用する Map-kinase pathway は副甲状腺細胞分化増殖のために働いている可能性がある。

### Neuropilin-1 Association with c-Met in Pancreatic Cancer Cells Enhances Hepatocyte Growth Factor-Mediated Cell Invasion

日本医科大学外科学 (消化器・一般・乳腺・移植部門)

松下 晃

研究施設: Department of Medicine, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire, USA

指導者: Murray Korc

Neuropilin-1 (Np-1), a receptor for semaphorin 3A and VEGF, is expressed at high levels in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). To assess the potential role of Np-1 in PDAC, COLO-357 pancreatic cancer cells, which express relatively low levels of Np-1, were stably transfected with the Np-1 cDNA. Np-1 overexpression was associated with enhanced cell invasiveness in response to hepatocyte growth factor (HGF), and this effect was abolished by siRNA-mediated down-regulation of c-Met. By comparison with sham cells, the effects of HGF on c-Met tyrosine phosphorylation and p38 MAPK activation were increased in Np-1 overexpressing clones,

whereas the effects on MAPK activation were greatly attenuated. SB203580, an inhibitor of p38 MAPK, suppressed HGF-induced invasion in Np-1 overexpressing cells, whereas U0126, a MEK inhibitor, was without effect. PP2 and LY294002, which inhibit Src and PI-3Kinase, respectively, also suppressed HGF-induced invasion in Np-1 overexpressing cells. Immunoprecipitation studies revealed that Np-1 associated with c-Met. Confocal microscopy indicated that this association occurred on the plasma membrane, and that HGF promoted the internalization of Np-1-c-Met complex. Moreover, in PANC-1 pancreatic cancer cells, which express relatively high levels of Np-1, suppression of endogenous Np-1 completely abolished HGF-mediated cell invasion. These findings indicate that Np-1 is a co-receptor for c-Met that modulates HGF/c-Met signaling, in a manner that markedly enhances HGF-mediated cell invasion via a p38 MAPK, Src and PI-3Kinase pathway.

### 卵巣周期における CXCR4/CXCL12 シグナリングの発現調節および局在・機能解析

日本医科大学産婦人科学 桑原慶充

研究施設: Department of Obstetrics and Gynecology  
Stanford University Medical Center

指導者: Aaron J. W. Hsueh

ゴナドトロピンサーージに伴う卵成熟～排卵～黄体形成の一連の現象は血管新生、細胞の増殖・分化・移動を伴うダイナミックなイベントである。近年、これらの現象が内分泌調節だけでなく、様々なパラクラインネットワークにより調節されている事が明らかとなってきた。こうした分子のスクリーニング・同定および機能解析は、卵巣周期の分子機構を解明する上で重要である。

こうした背景のもと、演者らは幼若マウスおよびラット過排卵モデルを用いたマイクロアレイ解析、定量的 RT-PCR により、卵巣で経時的に発現変化する遺伝子群のスクリーニング・同定を行い、卵巣において、hCG 投与後、CXCR4 が著明に発現誘導されることを明らかとした。CXCR4 はケモカイン CXCL12 を特異的リガンドとする CXC ケモカインレセプターであり、HIV が標的細胞に進入する際のコレセプターとして同定され、さらに細胞の臓器内や臓器間の移動や、悪性腫瘍の転移への関与などユニークな役割が明らかとなり、多方から注目を集めている。

演者らは、CXCR4、およびリガンド CXCL12 を対象に、In situ ハイブリダイゼーション、組織免疫染色、各卵胞構成細胞の定量的 RT-PCR を行い、局在および発現調節の詳細な解析を行った。その結果、CXCR4 は排卵期～黄体初期の顆粒膜細胞に著明に発現誘導され、一方 CXCL12 はゴナドトロピンの調節を受けず、夾膜・間質細胞に恒常的に発現している事が明らかとなった。

次に卵巣周期における CXCR4/CXCL12 シグナリングの役割を解明する目的で、ラット過排卵モデルに CXCR4

特異的アンタゴニストである AMD3100 を投与し、卵巣形態、卵巣重量、排卵数、排卵～黄体期の血清プロゲステロン値の評価を行った。その結果、卵巣の形態、重量、排卵数に変化を認めなかったが、AMD3100 投与により黄体期の血清プロゲステロン値が有意に低下することが明らかとなった。さらに、AMD3100 をラット卵巣培養系に添加し、断片化 DNA の定量によるアポトーシスの評価、プロゲステロン産生の定量を行った。その結果、ラット卵巣培養系に AMD3100 を添加すると、顆粒膜細胞のアポトーシスが促進され、プロゲステロンの産生が減少することが明らかとなった。

以上より、ケモカインレセプター CXCR4 はゴナドトロピンサージで顆粒膜細胞に発現誘導され、パラクライン機構により初期黄体化顆粒膜細胞のアポトーシスを抑制していることが明らかとなった。したがって CXCR4/CXCL12 シグナリングは黄体形成および機能維持に促進的に作用していると考えられた。

**B7-H1 ノックアウトマウスの肝臓にはアナジの自己反応性 CD8T 細胞が蓄積し、アナジを解除することにより肝炎を引き起こす**

日本医科大学産婦人科学 市川雅男

研究施設：Department of Dermatology, Johns Hopkins University, USA

指導者：Lieping Chen

B7-H1 (PD-L1) 分子は B7 ファミリーに属する共刺激分子であり、レセプターである PD-1 分子を介して抑制性の刺激を T 細胞に入れることが知られている。その発現は、肝臓・胎盤等にもみられ末梢における免疫寛容に関係していると考えられている。

生体内における B7-H1 分子の働きを調べるためにノックアウトマウスが作製され、そのフェノタイプが調べられたところ、B7-H1 ノックアウトマウスの肝臓には活性化した CD8T 細胞が蓄積していることがわかった。しかし、その詳細はわかっていないため、今回、われわれは B7-H1 ノックアウトマウスの肝臓に蓄積した細胞がどのような性質を持っているのかを検討した。

B7-H1 ノックアウトマウスの肝臓より細胞を分離してフローサイトメトリーにて細胞表面抗原の発現を調べたところ、肝臓に蓄積した CD8T 細胞は PD-1 抗原を発現した細胞群であり、生体内で常に産生されていることがわかった。しかし、機能的には細胞分裂能、IFN $\gamma$  産生能等の活性は低下しておりアナジであり、生体に対して無害であった。アナジを解除する事ができる 4-1BB アゴニスト抗体を投与したところ PD-1+CD8T 細胞が活性化して肝酵素上昇、肝臓の線維化を伴う自己免疫性肝炎を発生することが判明した。また、Regulatory T 細胞を含む CD4 T 細胞を除去するとさらに肝炎が増悪し、4-1BB 抗体を投与した B7-H1 ノックアウトマウス群の 30% が死に至ることがわかった。

生体内では、特に特定の感染等がない状態であっても常

に抗原に反応した活性化した CD8T 細胞が産生されており、肝臓の B7-H1 分子がそれらの細胞の出現を抑制している。4-1BB アゴニスト抗体によって肝炎が発症することからそれらの細胞は自己抗原に反応した細胞群であり自己反応性の肝炎を引き起こす能力があることが示された。

### Bone Marrow Stem Cells Prevent Left Ventricular Remodeling in Ischemic Heart Through Paracrine Signaling

日本医科大学内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）

上村竜太

研究施設：Department of Pathology & Laboratory, University of Cincinnati, Cincinnati, USA

指導者：Muhammad Ashraf

Meifeng Xu

【背景】骨髄幹細胞を使用した cell therapy が臨床にも使用され、心筋梗塞後の心機能を改善させることが報告されている。その治療の安全性、有効性はすでに確認されているが、作用機序については十分に理解されていない。今回、われわれは骨髄幹細胞が内分泌作用を介して心筋細胞を保護しているという仮説のもとに研究を行った。

【方法】(1) *In Vitro* 実験。骨髄幹細胞と心筋細胞を単離、培養する。培養液から vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (b-FGF), insulin-like growth factor (IGF) などのサイトカインを測定、細胞からは Akt, Bcl-2 などの生存蛋白を測定した。また虚血負荷条件にて骨髄幹細胞と心筋細胞を共培養し、心筋細胞のアポトーシスを DNA ladder 法と免疫染色法にて測定した。(2) *In Vivo* 実験。マウスにて心筋梗塞モデルを作成し、以下の3つの群に分類した。コントロール群 (G1), 骨髄幹細胞移植群 (G2), 虚血 preconditioning した骨髄幹細胞群 (G3)。慢性期の心機能は心臓超音波検査にて評価。心筋細胞のアポトーシスは TUNEL 染色にて、梗塞サイズ、毛細血管密度などは免疫染色を用いて評価した。心臓の形態学的所見と組織学的所見を各群間にて比較検討した。

【結果】(1) *In Vitro* : 1) 骨髄幹細胞の培養液からは心筋細胞に比べて大量の内分泌物質 (サイトカイン) が認められた。2) 虚血条件下にて骨髄幹細胞からの内分泌物質は増加した。3) 骨髄幹細胞は虚血条件にて Akt の活動性を高度に増強させた。一方、同条件にて心筋細胞の Akt 増強は軽度であった。4) 骨髄幹細胞を心筋細胞と共培養させることで、虚血下での心筋細胞の Akt 活動性は増強された。これにて心筋細胞のアポトーシスが強力に抑制された (内分泌効果)。(2) *In Vivo* : 1) 心筋梗塞急性期に骨髄幹細胞の梗塞周辺領域への集積が確認された。2) G2 と G3 では G1 に比べて急性期に梗塞周辺領域における心筋細胞のアポトーシスが有意に抑制されていた (特に G3 では強力であった)。3) G3 では慢性期の梗塞サイズが縮小され、心機能も良好であった (左室リモデリングの進展を抑制した)。4) 骨髄幹細胞由来の再生心筋や成熟した再

生血管は梗塞周辺領域に希有に確認されるのみであった。

5) 毛細血管の増殖は G2 と G3 にて有意差がなかった。

【考察】骨髄幹細胞は内分泌効果を介して心筋細胞のアポトーシスを阻害する。骨髄幹細胞による心機能改善には内分泌作用による心筋アポトーシス抑制が大きく関与していると判断された。

### 皮膚基底膜における細胞外マトリックス分子ラミニン 332 の生物学的役割

日本医科大学皮膚科学 堺 則康

研究施設：Department of Dermatology, Stanford University School of Medicine, California, USA  
指導者：M. Peter Marinkovich

2004年10月より2007年3月まで、Stanford University School of Medicine, Department of Dermatology, Program in Epithelial Biology に留学し、Dr. Marinkovich の Lab において、表皮基底膜 (Basement Membrane Zone, 以下 BMZ) 分子の生物学的役割を追究し、laminin-332 を介した細胞内シグナル伝達が、皮膚癌の浸潤・転移能に果たす役割を明らかにするというテーマで研究活動を行った。

BMZ は、上皮組織 (表皮) と結合組織 (真皮) を分かち、かつ強力に接合する構造である。60~80 nm の厚さしかないが、integrin, collagen, laminin など、細胞間接着やシグナル伝達を担う様々な component に富み、BMZ を主座として、表皮細胞と真皮結合組織間でのクロストークが盛んに行われている。また、各 component の先天性変化、自己免疫に起因するいろいろな皮膚疾患が生じる。

type VII collagen の変異によって生じる先天性疾患の栄養障害型表皮水疱症では、皮膚癌の発生がよく起こることが知られており、そのことが患者の生命予後を左右する。研究室では、最近、栄養障害型表皮水疱症の患者において、type VII collagen の FNCl 部位を欠く症例では、有棘細胞癌が発生しないという事実を見いだした。さらには、皮膚における主要な laminin のサブタイプである laminin・332 の欠損細胞に、type VII collagen との結合部位 (domain V-III) を欠く組換え型 laminin・332 を発現させたところ、細胞を人工的に癌化させても、組織浸潤能を持たないが、さらにその細胞に PI3K を強制発現させると、浸潤能が復活するという興味深いデータを得た。また、domain V-III に対する抗体を作成し、マウス SCC (有棘細胞癌) モデルに投与したところ、コントロール群に比べて癌の成長が約 50% 抑制され、浸潤能も欠如するということが分かった。

次に、PI3K のシグナルのさらに上流もしくは下流のシグナルを発現させることにより、上記と同様に浸潤能が復活するかどうかを検討したところ、laminin・332 の domain V-III 欠損細胞に、Fyn kinase を強制発現させると、PI3K の場合と同様に、癌化させた際に浸潤能が復活することが分かった。また、下流のシグナル分子であり PI3K と同じカスケードに位置する mTOR の発現が、Wild

type の SCC および Fyn kinase の活性化群では増強されており、PI3K と同じシグナル経路をたどって SCC の浸潤能が活性化されていることが示唆された。

この研究により、laminin-332 を介したシグナル伝達が皮膚癌の浸潤能に果たす役割について、また、癌浸潤における接着分子の関わりと運動制御のメカニズム、皮膚癌の浸潤・転移機構の一部を明らかにすることができた。

laminin-332 および type VII collagen の結合依存性のシグナルが解明されることにより、SCC の増殖や真皮下への浸潤に必要な因子が明確となり、SCC 治療の分子標的が、より明らかになっていくであろう。

さらには、laminin-332 および type VII collagen の結合が、単なる物理的結合のみならず、細胞間の生理的情報伝達を担うことがより明確となったことにより、これらの結合が病態に深く関与する疾患 (増殖性天疱瘡、接合部型および栄養障害型表皮水疱症など) における laminin-332, type VII collagen の疾患における未解明の役割が明らかになっていくと考えられる。

### In vitro で作成したヒンジ部 O 型糖鎖欠損 IgA1 を含む免疫複合体と培養メサンギウム細胞に対する細胞増殖活性

日本医科大学小児科学 柳原 剛

研究施設：University of Alabama at Birmingham, USA  
指導者：Jan Novak

Jiri Mestecky

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎である。近年その予後が必ずしも良好ではなく、約 30% の患者が末期腎不全に至ると考えられており、その原因の究明と治療法の開発は重要な課題とされている。本疾患で共通して認められる糸球体の変化は、メサンギウム細胞と基質の増加および IgA や補体 C<sub>3</sub> のメサンギウム領域への沈着で、免疫複合体が何らかの影響を及ぼしていることが推察される。したがって、これらの免疫複合体を分離精製し、あるいは新たに作成し、それらのメサンギウム細胞に対する作用を調べることは、IgA 腎症の病態解明につながるものと考えられる。そこでわれわれは、IgA 腎症患者血清から免疫複合体を分離精製すると同時に、*in vitro* でメサンギウム細胞に影響を及ぼす免疫複合体を作成することを試みた。メサンギウム細胞に対する影響は、細胞増殖活性で評価した。

実験に用いる免疫複合体は、まず、IgA 腎症患者の血清からサイズエクスクルージョンクロマトグラフィーカラムを用いて分離精製した。一方近年、IgA 腎症患者の血中にはヒンジ部 O 型糖鎖欠損 IgA1 が多く存在することが報告され、免疫複合体の生成に関連して注目されている。すなわち、IgA1 のヒンジ部ガラクトースが欠損することにより N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) が露出され、これを認識する IgG または IgA 型抗体が産生されることによって免疫複合体が形成されるとするものである。そこで、多発性骨髄腫患者から採取精製したヒンジ部 O 型糖鎖欠損 IgA1 と臍帯血由来血清 (IgG は含まれるが、IgA

やIgMはほぼ含まれない)を4℃で24時間インキュベートすることにより *in vitro* で免疫複合体を作成し、さらにサイズエクスクルージョンクロマトグラフィーカラムを用いて精製した。このようにして得られた免疫複合体は、分子量が700 kDaから1,000 kDaであり、またELISA法で確認したところ、主にIgAとIgGからなる免疫複合体であった。

これらの免疫複合体を培養メサンギウム細胞に加えて培養すると、何も加えていないコントロール群と比較して明らかな増殖活性が認められた。一方、ヒンジ部を持たないミエローマ由来IgA2と臍帯血由来血清を反応させた場合、このような増殖活性を示すことはなく、メサンギウム細胞の増殖活性を示す免疫複合体の作成にはヒンジ部O型糖鎖欠損IgA1が重要であることが示唆された。

さらに、IgAをプロテアーゼ処理してFab領域とFc領域に分解した後同様の実験を行ったところ、Fc領域を含む免疫複合体においてメサンギウムの増殖活性を認めた。

このことから、メサンギウム細胞に対する免疫複合体の作用は、何らかのIgA-Fc領域に対するレセプターを介した反応であることが推察された。

最後に、本実験における補体の役割を明らかにする目的で、56℃で30分熱処理した臍帯血由来血清を用いて同じ実験を行ったところ、上記に見られるような増殖活性は消失した。このことから、メサンギウム細胞の増殖をもたらすには免疫複合体のみではなく、補体の存在も重要であることが示唆された。

以上、培養メサンギウム細胞に対してIgA腎症の主たる病態である細胞増殖活性を示す免疫複合体を *in vitro* で作成した。この免疫複合体を作成するには、ヒンジ部O型糖鎖欠損IgA1が重要であった。同時に、この免疫複合体は、IgA-Fc領域を介してメサンギウム細胞に直接作用することが示された。どの段階で作用しているかは不明だが、補体(または56℃30分間の熱処理で不活化するタンパク質)の作用も重要であった。

## 展示発表

### P-1) シミュレーション医学教育のカリキュラムへの導入

教育推進室 吉村明修・阿曾亮子・志村俊郎  
外科 科 学 古川清憲  
(消化器・一般・乳腺・移植部門)  
C.S.Lab. 運営委員会

シミュレーション医学教育のカリキュラムへの導入を目的として、2006年度第4学年基本臨床実習コースに「クリニカル・シミュレーション・ラボ（以下C. S. Lab.）における臨床技能実習」を導入したので報告する。学習目標は、「各種シミュレータを使用し、基本的な臨床技能手技を学ぶ」、学習行動目標は、1)「各種シミュレータの構造と使用法を理解できる」、2)「各種基本の手技を理解し異常所見を指摘できる」、である。具体的な実習内容は、婦人科（内診）、眼科（眼底鏡）、耳鼻科（耳鏡）、外科（乳房触診、直腸診）、内科（胸部聴診：心音・肺音）、静脈採血とし、それぞれに学習行動目標を定めた。指導教員は当該各科に依頼し、内科4名、外科8名、産婦人科2名、眼科2名、耳鼻科2名、看護部4名、合計延べ22名の医師・看護師が指導に当たった。1) 婦人科（内診）、2) 眼科（眼底鏡）+耳鼻科（耳鏡）、3) 外科（乳房触診、直腸診）、4) 内科（胸部聴診：心音・肺音）+静脈採血、の4つのユニットを構成し、1時間(45分)ごとに移動した。実習終了後、学生による評価を実施したところ、10段階の全般的評価において80%以上の学生が8以上の高い評価を下していた。また、90%以上の学生が熱心に実習を受けていた。その一方で、時間配分、胸部聴診における周囲の騒音の問題などが指摘され、今後の改善を要すると考えられた。学生の評価はおおむね良好であり、BSLにおけるC. S. Lab.を利用した自己学習のための素地が学生に作られたと考えられた。今後は、BSLにおける配属科での利用促進を検討していく予定である。

### P-2) 日本医科大学のAdvanced OSCE 全員トライアルのためのSP養成の取組み

教育推進室 阿曾亮子・吉村明修・志村俊郎  
医療管理学 高柳和江  
内科 科 学 飯野靖彦  
(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)  
内科 科 学 小林義典・清野精彦  
(循環器・肝臓・老年・総合病態部門)  
日本医科大学 SP 日高廣人

Advanced OSCE（以下Adv. OSCE）の6年生全員参加の実施は全国でもまだ少ないが、本学では3年目の今年度初めて全員対象のトライアルを実施した。そのために、本学の模擬患者（SP）22人に特別トレーニングを行ったのでその取組みを報告する。

方法：Adv. OSCEは内科と救急の2ステーション、case-based、ローテーションなし。SP経験2～3年目の本

学SPに参加を募り、3回の練習会を実施。内容は2症例の病気の解説、シナリオの内容確認・不具合の修正、専門医による演技指導（呼吸困難など）、演劇出身のSP指導者によるメイキャップ（チアノーゼ）指導。SPのアンケートにより練習会の評価と自己評価を行った。

結果：内科と救急の症例それぞれについて、4点満点で、シナリオの記憶3.8、3.9、医療面接のでき3.4、3.2、フィードバック3.3、3.3、救急のメイキャップのでき3.7でいずれもSPの満足感が高かった。練習会での演技統一、演技指導も自由意見で評価されていた。

考察：本学の大学独自養成のSP22人は、平均年齢60歳の一般市民で現実感のある模擬患者であることが大きな特徴である。SPのアンケートでは、練習会の演技指導により、シナリオの理解、演技の理解ができたことがわかった。またメイキャップによりチアノーゼの状態になりることができたとの感想が得られ、今後も積極的にSP養成に取り組んでいきたい。

### P-3) 医学部における臨床遺伝教育の内容・手法の検討 日本医科大学の試み

付属病院遺伝診療科 渡邊 淳・三宅秀彦・浅野ありさ  
右田 真・島田 隆

平成16年に発表された「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」で遺伝情報を診療に活用する場合の取り扱いについて述べられている。本邦の医学教育のなかには臨床の場面で遺伝情報をどのように適切に扱うかを理解し考える機会はほとんどなく、臨床遺伝教育をどの時期にどのような内容で行うか検討されていない。これまで実践した臨床遺伝教育について報告する。

平成14年の臨床医学分野のカリキュラム変更に伴い、全23コースの1つとして臨床遺伝コースが開始された。開始前調査で医学部入学まで生物未履修である学生も多く、入学後も生物に対する苦手意識を持ち続ける傾向を認めていた。さらに遺伝医学は急速に進歩している分野であり、系統講義が行われた時代の知識では実際の「遺伝問題」への対応は不十分と予測された。コースカリキュラム作成にあたっては、内容、レベルや教育手法について検討が必要と考えられた。コースでは知識習得となる系統講義（臨床遺伝専門医5名が担当）だけでなく、学生個人が考える機会として患者会の方の講演、ロールプレイや倫理問題についてdiscussionを組み込んだ。学生からのコースへの授業評価では、考え方の多様性や時に1人で対応する難しさを認識し新たな気づきにつながるような意見が散見された。

#### P-4) 遺伝診療科の現状と今後の課題

付属病院遺伝診療科 渡辺裕子・鈴木 由美・千葉弘子  
三宅彦秀・浅野ありさ・右田 真  
渡邊 淳・島田 隆

ヒト遺伝情報を扱う際の遺伝カウンセリングの重要性については各種ガイドラインで示されてきており、全国の大学病院を中心とする特定機能病院では遺伝子医療部門が設立されてきている。日本医科大学付属病院では1998年より遺伝外来を開設し、私立大学としては早期に2003年5月に遺伝診療科が設置された。今回、遺伝診療科開設からの取り組みと今後の課題について報告する。

遺伝診療科では、開設当初から看護職が担当スタッフとして臨床遺伝専門医とともにチームを組んで遺伝診療に関わっている。開設以来9年が経過し、当初少なかった来談者は顕著に増加し(2007年7月現在 新患者延べ170家系)、来談者自身の遺伝診療科に対するニーズやその支援体制の要請も変化してきている。最近では入院中の患者や家族にかかわる事例が漸増してきており、看護職間の連携の重要性を実感している。看護職は患者・家族にとって身近な医療職であり、遺伝に関する不安や疑問の訴えなどから遺伝カウンセリングのニーズを認識し、専門家へとつなぐことができる専門職の1つである。月1回定期的に行っている遺伝診療カンファレンスにおいては、担当者以外に他科臨床医、研究者、臨床心理士も参加し、個々の症例における問題点を検討している。カンファレンスでは、毎回多くの意見が出され熱心な議論が行われて外来運営に反映されている。続く外来受診時に受診者自らが理解したうえで意思決定ができるように情報の提供ならびにその後のfollow upを行っている。今後、さらに病院内・外の各職種との連携を密にすることが重要と考えている。

#### P-5) 当院における救急救命士による特定行為の有効性

武蔵小杉病院 救急救命センター 西川源也・小西真理世・中西一步  
菊池広子・牧 真彦・上笹 宙  
上田康晴・望月 徹・畠本恭子  
黒川 顕

**目的:** 1991年に救急救命士制度が制定され、救急救命士はLMによる気道確保、静脈路確保、除細動をCPA患者に行うことが可能となった。さらに気管挿管、薬剤投与が可能となり、救命効果の向上と救急業務の高度化が期待される。今回われわれは救急救命士による特定行為の有効性について、当院のCPA患者をもとに検討したので報告する。

**対象:** 2003年10月1日から2006年12月31日までで、蘇生対象となったCPA患者570例。

**方法:** カルテベースから上記対象患者の搬送時間、予後、特定行為の有無などを抽出。心肺再開率および生存率を特定行為の有無で比較検討した。

**結果:** CPA患者数は、2003年から順に50人、139人、197人、184人だった。生存率は、14% (7人)、7.2% (10

人)、9.4% (17人)、6.5% (12人)で、心肺再開率は、36.0% (18人)、22.3% (31人)、16.8% (33人)、35.3% (65人)だった。川崎市で救急救命士が特定行為を行った割合は、2004年までは50%以下、2005年からは約70%であったといわれている。

**考察:** 川崎市で救急救命士による特定行為、特に気管挿管が本格化したのは2005年であるが、本検討では、心肺再開率、生存率共に2003年で高い。心拍再開率、生存率の向上には特定行為のほか、バイスタンダーCPR、搬送時間など多因子の影響があると考えられる。

#### P-6) 新潟中越沖地震への医療救助報告

付属病院高度 加藤雅彦・岩井拓磨・渡邊 悠  
救急救命センター 大嶽康介・嘉村洋志・神田倫秀  
福田令雄・佐藤格夫・荒木 尚  
布施 明・横田裕行・山本保博

2007年7月16日10時13分に発災した新潟中越沖地震へ医療救助チームとして活動した。災害医療には時間的要素が重要であり、災害発生直後(Phase 0)から数カ月(Phase III)に分けられる。Phase 0: 生存被害者による相互の救護の時期、Phase I: 救援チームによる系統的救出医療の時期、Phase II: 病院における緊急治療の時期、Phase III: 生存者に対する社会復帰のための医療、療養指導の時期とされる。医療救助チーム第一班として地震発生から8時間後に当院出発し、12時間後に最も被害の大きかった柏崎市の刈羽郡総合病院に到着した。到着時点で救出作業はほぼ終了しており、すでにPhase IIIの段階であった。災害本部より医療救助チームに求められたことは各避難所の診療および環境整備であり、われわれは割り当てられた避難所の往診および情報収集を行った。医療救助チームのほとんどが急性期医療を対象とした装備であったが、現地の医療機関が早期から診療可能であり慢性疾患に対する医薬品の不足はあまり問題とならなかった。災害初期の状況は時間単位で変化する上に情報の混乱もあり派遣前に現地で必要とされる医療資材を確認することは困難である。またPhase IIIに求められる医療資材は多岐に渡り、そのすべてを携行することは不可能であり現地での医療班・自治体との協力、情報共有、資材の要請などが重要となる。

#### P-7) 腎嫌色素細胞癌と全身性ALアミロイドーシスを合併した1例

医学部6年 中村 壮香・五十嵐豊・浜田和典  
付属病院病理部 杉崎 祐一  
泌尿器科 木村 剛  
病理学(解析人体病理学) 藤田恵美子・福田 悠  
東京通信病院病理科 田村 浩一

腎嫌色素細胞癌と全身性ALアミロイドーシスの合併例を経験したので報告する。

**症例：**症例は66歳、女性。うっ血性心不全と腎機能障害の精査加療目的で入院。尿中κ型ベンスジョーンズ蛋白陽性であったが、皮膚や心筋生検で明らかなアミロイドが証明されず、心筋間質に電子顕微鏡所見でアミロイドが確認された。入院時の腹部CT上、右腎下極に径7cm大の腫瘍を認め、術後に超大量化学療法併用の造血幹細胞移植による心アミロイドーシスの治療を予定した上で先に右腎摘出術を施行した。病理診断は腎嫌色素細胞癌好酸型であった。摘出腎にアミロイド沈着はなかったが、術後腎不全および心不全が進行し、45日後に死亡した。剖検では心アミロイドーシスのほか、諸臓器の血管壁にもアミロイドが確認された。

**考察：**腎細胞癌に反応性アミロイドーシスを伴った例の報告は多いが、ALアミロイドーシスと腎嫌色素細胞癌との合併の報告は少なく、遺伝子異常の共通性なども確認されていない。合併要因の解明には、さらなる症例の蓄積が必要である。一方、全身性アミロイドーシスに心不全症状を伴った場合、生存期間中央値は4カ月との報告がある。結果的にみると、症例の腎腫瘍は比較的予後良好な亜型であったことから、心アミロイドーシスの診断と手術適応を慎重に検討する必要がある。

#### P-8) ラット半月体形成性腎炎におけるスタチンの腎保護作用に関する検討

内 科 学 藤田恵美子・三井亜希子・飯野靖彦  
(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門) 片山 泰朗  
病理学(解析人体病理学) 清水 章・益田 幸成・石崎正通  
福田 悠  
小児科学 安藝 薫

**目的：**スタチン (HMGCoA還元酵素阻害薬) には脂質低下作用によらず心血管イベントを抑制する多面的効果があり、抗炎症作用や、細胞保護作用が知られている。今回の研究では、ラット半月体形成性腎炎に対するスタチンの抗炎症作用を評価し、そのメカニズムを検討する。

**方法：**抗GBM抗体の静注により壊死性半月体形成性腎炎モデルを作成する。抗体静注3日前からアトルバスタチン (10 mg/kg/day) を継続投与する治療群 (n=5) と、無治療群 (n=5) に分けて抗体静注後14日間の観察を行い、尿蛋白や腎機能、組織病理学的な評価を行った。

**結果・考察：**無治療群では、抗体静注5日後よりED1陽性のマクロファージ (MΦ) が腎糸球体に浸潤し、7日目には壊死性病変や半月体形成を認め、14日目まで壊死性病変の形成が持続した。これに対し、治療群では浸潤MΦ数の減少を認め、7日目から14日目でも壊死性病変・半月体形成の減少を認めた。また治療群では尿蛋白の軽減を認めた。このことよりスタチンの投与は炎症細胞浸潤を減少させ、壊死性病変や半月体形成を軽減し、尿蛋白も減少させ、スタチンの抗炎症作用が半月体形成性腎炎においても認められた。

#### P-9) 糸球体腎炎の急性活動性病変に対するATI receptor blocker (ARB) の保護作用

内 科 学 三井亜希子・藤田恵美子・飯野靖彦  
(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門) 片山 泰朗  
小児科学 安藝 薫  
病理学(解析人体病理学) 清水 章・益田 幸成・高野秀樹  
石崎 正通・福田 悠

**目的：**糸球体腎炎の急性活動性病変は、慢性腎不全への進展に大きく関与している。ARBは降圧効果以外に腎保護効果を有するとされているが、急性活動性病変に対する直接的な作用については明らかではない。今回、ラットThy1腎炎の急性活動性病変に対するARBの直接的な効果を検討する。

**方法：**Thy1腎炎ラットを1) 高用量ARB投与群 (olmesartan 3 mg/kg/day), 2) 低用量ARB投与群 (olmesartan 0.3 mg/kg/day), 3) 未治療群に分け、血圧、尿蛋白、病理組織学的変化を経時的に観察した。

**結果・考察：**Thy1腎炎はメサンギウム融解により発症するが、その後、ARB投与群では糸球体内皮細胞のeNOSの発現が保たれ、毛細血管網の破壊が抑制された。糸球体内のPDGFの発現、メサンギウム細胞の活性化や増殖が抑制された。糸球体上皮細胞傷害も軽度でNephrinやPodoplaninの発現が保持され、蛋白尿は優位に低値を示した。また糸球体内炎症細胞浸潤も軽度であった。Thy1腎炎では浸潤細胞や糸球体構成細胞のAT1Rの発現が増強するが、ARBの投与によりAT1Rの発現が減弱し、逆にAT2Rの発現が増強した。ARBはすべての糸球体構成細胞に保護的に働き、糸球体腎炎の急性活動性病変を軽減し、またreceptorの発現を変化させ糸球体腎炎の進展を抑制している。

#### P-10) 糸球体腎炎の管内増殖性病変における糸球体内皮細胞傷害の検討

病理学(解析人体病理学) 三井亜希子・清水 章・益田幸成  
高野 秀樹・石崎正通・福田 悠  
内 科 学 藤田恵美子・飯野靖彦・片山泰朗  
(神経・腎臓・膠原病リウマチ部門)

**目的：**糸球体腎炎における管内増殖性病変は、強い急性炎症を反映する急性活動性病変の1つとして重要な病変である。私たちは、糸球体腎炎の進展と糸球体毛細血管傷害の関連について検討している。今回は、ヒト糸球体腎炎の管内増殖性病変における糸球体毛細血管網傷害の特徴について明らかにする。

**方法：**ヒト腎生検例4,600例の中から、管内増殖性病変を有する感染後急性糸球体腎炎 (PSAGN) (n=10), SLE (n=20), 紫斑病性腎炎 (n=25) を選び、臨床病理的に検討した。その症例の腎生検標本を用いてCD34免疫染色を行い糸球体内皮細胞を同定し、管内増殖性病変における糸球体毛細血管傷害の特徴を病理組織学的に観察した。

**結果・考察：**一過性の糸球体腎炎の後に回復する

PSAGNでは、管内増殖性病変が比較的高度でも糸球体毛細血管網は保たれていた。しかし、管内増殖性病変とともに糸球体腎炎が進展するSLEや紫斑病性腎炎では、糸球体毛細血管網の基底膜からの解離やCD34陽性細胞の脱落とフィブリンの析出を伴う壊死性病変がみられ、管内増殖性病変の程度にかかわらず糸球体毛細血管の破壊と内皮細胞傷害が著明で壊死性病変を形成する傾向を認めた。管内増殖性病変の形成には浸潤細胞とともに内皮細胞傷害が大きくかかわり、糸球体腎炎の進展に関与している。

#### P-11) 間質性肺炎 (IP) の早期腔内線維化巣における血管新生の意義

病理学(解析人体病理学) 高橋美紀子・山元滋樹・功刀しのぶ  
石崎 正通・福田 悠

**目的:** IPでは、腔内線維化が構造改築の原因であることが知られている。今回、予後不良な通常型IP (UIP)、びまん性肺胞傷害(DAD)、予後良好な非特異性IP (NSIP)の早期腔内線維化巣の血管新生の程度、血管内皮増殖因子(VEGF)の発現を検索した。

**対象・結果:** 生検のNSIP 26例、UIP 18例、剖検のDAD 18例の各症例において、早期腔内線維化巣の総数に対する血管新生を認める線維化巣の数が50%以上の症例を+++, 25~50%を++, 1~25%を+, 0%を-とし、各IPで比較した。NSIPは+++ : 15.4%, ++ : 46.1%で症例の約6割を占め、UIPは+ : 61.1%, - : 22.2%で約8割、DADは+ : 27.8%以外は-であり、NSIPで血管新生を優位に多く認めた。また早期腔内線維化巣の型別での比較では、NSIPではポリープ型 : 40.7%, 壁在型 : 31.2%, 閉塞型 : 27.5%, UIPでは壁在型 : 18.2%, DADでは、ポリープ型 : 9%であった。RT-PCRによるVEGF-AおよびVEGFR-2のmRNA発現は、ともにNSIPで高かった。

**結論:** IPでの早期腔内線維化巣での血管新生は、NSIPで多く、UIP、DADでは少なかった。型別ではポリープ型に多い傾向であった。VEGFの発現もNSIPで高く、腔内線維化の血管新生は、線維化の吸収、予後良好との関連が示唆された。

#### P-12) 外傷患者に対する腹部エコーの精度について検討

付属病院 高度救命救急センター 神田倫秀・北菌雅敏・増野 智彦  
大泉 旭・吉田竜介・久志本成樹  
川井 真・山本保博

本邦において外傷患者に対する診療指針としてJATEC (Japan Advanced Trauma Evaluation and Care) が成立し、外傷患者に対する診療が標準化された。腹腔内出血を早期に検出する方法としてFAST (focused assessment with sonography for trauma) が用いられている。FASTとは腹部エコーで決められた4カ所 (心臓を含む) を描出することで腹腔内出血を早期診断するための検査であり、

外傷患者の初期評価として用いられている。しかし、本邦におけるFASTの精度を評価したものは少ない。今回、FASTを用いた腹腔内出血に対する検出精度を検討した。対象はH.18.1~H.19.3の期間に当院救命救急センターに搬送された外傷患者のうちFASTに加え、CT、DPL、手術を行った111症例を検討した。検討方法としてCT、DPLまたは手術により腹腔内出血が確認されたものをfree fluid陽性とし、FASTによる腹腔内出血の検出精度を検討した。free fluid検出精度の結果は、sensitivity 66%, specificity 95%, accuracy 93%であった。当センターにおいてもほかの報告同様、sensitivityが低い結果となった。FASTは簡便かつショック状態の患者にも行い、外傷初期評価として有用な検査方法である。しかし、sensitivityの低さからもfalse negativeが存在することを認識すべきであると考えられる。

#### P-13) ABI陽性患者の経胸壁心臓超音波検査の有用性

武蔵小杉病院 中央検査室 隠岐和美・西島美輝子・越谷美由紀  
井出尚子・荒井 誠一・荒木 久美  
浅井逸子・高久 貴子・井上 雅則  
森本 進・勝部 康弘

**背景:** 近年、生活習慣の変化に伴い閉塞性動脈硬化症 (ASO) は増加している。一方、動脈硬化の影響は心臓にも及ぶ。

**目的:** 動脈硬化による狭窄、閉塞を診断する指標であるAnkle Brachial Index (ABI) 陽性患者の心病変を経胸壁心臓超音波検査にて検討する。

**対象および方法:** 測定機器ABI : Vasera-1000/フクダ電子、経胸壁心臓超音波 : Vivid7/GEメディカルシステムを使用。平成19年1月から6月までの6カ月間でABI検査を実施した患者286名中ABI陽性患者 (ABI値0.9以下) のうち経胸壁心臓超音波検査を実施している20名を対象とした。経胸壁心臓超音波検査による壁運動異常・弁異常・石灰化の有無を検討した。

**結果:** 大動脈弁異常65%, 冠動脈異常25%, 左室肥大5%, その他5%であった。ABI陽性患者の経胸壁心臓超音波検査では、高率で弁異常・冠動脈異常を認めた。

**考察:** ABI検査は患者負担も少なく短時間に容易に検査でき、血管スクリーニング検査としては有用である。ABI検査で陽性となった場合、経胸壁心臓超音波検査の有用性は高いと考えられた。また、ABI検査で陽性となる因子として基礎疾患や年齢、血液データにも大きく影響されるため、さらなる検討が必要と思われる。

### P-14) 心臓リハビリテーションにおける歩行負荷試験の問題点

付属病院生理機能センター 會田 智弘・菅谷 寿理・加藤政利

宗方祐美子・吉田由紀子・竹田裕子

佐藤 淳子・平野 美子・青木 巨

齋藤 公一

内 科 学  
(循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

福岡 長知・林 寛子・牛島明子

加藤 和代・加藤 祐子・愛須紀子

土田 貴也・本間 博・岸田 浩

水野 杏一

**目的：**心筋梗塞後急性期において、離床より運動療法導入までに行われる歩行試験では、心電図検査が歩行前と終了後になされるため、重症例における歩行負荷中の安全性や精度に問題がある。本研究では、独自のドリフト補正プログラムを搭載した搬送可能な12誘導心電計を用い、その問題点を検討した。

**対象・方法：**対象は急性心筋梗塞後患者男性11例。平均年齢63±13歳。大日本住友製薬社製ポータブル12誘導心電計（レーダーサーク）装着下に200m歩行試験を施行。歩行負荷中に記録したレーダーサークによる12誘導心電図と、通常の負荷後12誘導心電図記録とを比較検討した。

**結果：**1) 心拍数は、レーダーサーク心電図歩行終了時が、負荷後の通常12誘導心電図（歩行後約1分）に比し大で、負荷後約1分で安静時心拍数に復していた。2) 11例中6例においてレーダーサーク心電図で不整脈が記録されたが、負荷後心電図では認めず。3) レーダーサーク心電図波形は、運動による基線の動揺が小さく、負荷中の心電図評価が容易。

**考察：**12誘導心電計レーダーサークを用いた検討により、歩行試験直後に記録された心電図記録の問題点が明らかとなった。歩行負荷中の不整脈や狭心症検出のために、特に心筋梗塞後高リスク患者には、歩行試験中であっても、負荷中の心電図記録が必要であると考えられる。

### P-15) 大動脈の厚さと硬さ：strain rate imagingを用いて

付属病院生理機能センター 見友優子・松崎つや子・関野玲子

田尾清一・水瀬 学・中村利枝

齋藤公一・本間 博

内 科 学  
(循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

藤本啓志・東 春香・大野忠明

水野杏一

**目的：**動脈の硬さが増大（伸展のしやすさの減少）すると、心血管疾患のリスクが高くなる。今回経食道心エコー（TEE）で下行大動脈の壁厚を計測し、strain rate imagingからstrain (S)、strain rate (SR) を求めて両者の関係について検討した。

**対象・方法：**TEEを実施した47例。内15例にABI (PWV: pulse wave velocity) を施行。TEEで下行大動

脈の短軸画像から大動脈径 (AoD)、壁厚 (AoT) を測定し、組織ドプラ画像を同時に記録した。オフラインにて血管壁のSR波形を描出し収縮期最大伸展 (+SR)、最大収縮 (-SR)、S波形から最大伸展 (+S) を求めた。

**結果：**47例の平均年齢65±13歳、平均AoD 24±4 mm、平均AoT 1.7±1.1 mm、血圧126±13/73±8 mmHg、心拍数72±8/分。相関関係は、AoT vs -SR, R=0.709, P<0.001, AoT vs +SR, R=0.392, P<0.01, AoT vs +S, R=0.325, P<0.05, AoD vs PWV, R=0.584, P<0.05, で有意な相関が得られた。しかし、AoT vs PWV, -SR vs PWV, +SR vs PWV, +S vs PWV は相関がなかった。

**考察：**大動脈壁局所のstrain rateは同部位のAoT, AoDと相関があり、特に収縮期伸展後に戻るstrain rateは強い相関が得られた。多数箇所をstrain rateを総合判定できればPWVとも相関が得られるものと考えられた。

### P-16) 心電図検査における留意点について：異型狭心症例

千葉北総病院医学検査部中央検査室 木富奈穂子・野本剛史・清野精彦  
生理機能検査センター

**はじめに：**心電図検査は、簡易で短時間に実施でき、非侵襲的な検査であるが、診察の初期段階や術前に行う検査でもあり、患者の心臓の状態を把握する上でその臨床的意義は大きい。今回われわれは心臓疾患既往のない患者の異型狭心症発作を経験したので報告する。

**症例：**63歳男性。心窩部痛あり他院受診。FGS施行され出血性胃潰瘍を認め当院に転院となる。入院検査時の心電図からは、R波の増高以外重大な心疾患を示す波形ははっきり記録されず、患者本人も自覚症状はないとのことであった。胸部誘導5 mm/mVでの記録を実施するが、記録開始時より心電図変化が見られ、II, III, aVFでの著名なST上昇とV1~V5でのST低下が出現。患者も胸痛を訴えたため主治医、病棟へ連絡。心電図の記録を続け、主治医到着時に状況をすべて報告した。その後心電図の回復が見られ、患者の症状も消失。CAG施行によりvasospasm anginaと診断された。

**考察：**今回の症例は心電図検査終了間際に発見されたものであった。検査中と検査後の心電図記録の確認はもちろんのこと、患者の様子やその後の対応への判断を的確に行わなければならないと考える。

**まとめ：**検査実施において迅速性、正確性が求められるが同時にその短時間の中で患者と心電図から得られる情報を漏らさず判断し、質の高い検査を実施することの重要性も改めて理解した症例であった。

### P-17) 乳癌穿刺吸引細胞診標本を用いた HER2 遺伝子の検出: CISH 法と FISH 法の比較検討

多摩永山病院病理部 片山博徳・前田昭太郎・細根 勝  
柳田裕美・岩瀬 裕美  
多摩永山病院外科 横山 正  
病理学(統御機構・腫瘍学) 内藤善哉

**目的:** 乳癌の免疫療法薬である Herceptin の治療適応の判定には HER2 遺伝子および蛋白の遺伝子増幅もしくは過剰発現の解析が必要である。今回、乳癌穿刺吸引細胞診材料における HER2 遺伝子の検出について CISH 法と FISH 法の比較検討を行った。

**対象および方法:** 浸潤性乳管癌の組織において HercepTest で HER2 蛋白 (3+) と判定された 10 症例、(2+) と判定された 5 症例の同一症例の穿刺吸引細胞診材料を用いた。穿刺吸引により採取された材料はパピニコロウ染色を行い腫瘍細胞を確認した。細胞転写法により腫瘍を多く含む部分を選択し CISH 法および FISH 法を行った。観察は Nikon TE2000-E を使用した。

**結果:** HER2 蛋白 (3+) の症例は CISH 法では 10 例/10 例に、FISH 法では 9 例/10 例に HER2 遺伝子の増幅を認めた。HER2 蛋白 (2+) の症例は CISH 法、FISH 法で 3 例に遺伝子の増幅を認めた。

**まとめ:** FISH 法は蛍光下で観察するため HER2 遺伝子の増幅の判定は比較的容易であるが標本の永久保存はできない。一方、CISH 法は光学顕微鏡下での広範囲での判定ができ、また標本の永久保存が可能である。現在、3 症例を追加しその結果も合わせて報告する。

### P-18) 乳腺穿刺吸引細胞材料における ER, PgR, Her2 蛋白検出: 細胞転写法による検討

多摩永山病院病理部 岩瀬裕美・前田昭太郎・細根 勝  
片山博徳・柳田 裕美・川野記代子  
多摩永山病院外科 横山 正  
病理学(統御機構・腫瘍学) 内藤善哉

**目的:** 乳腺穿刺吸引細胞材料からの ER, PgR, Her2 蛋白発現の検出について細胞転写法を用い検討した。

**方法:** 浸潤性乳管癌から穿刺吸引した細胞診標本を用い、細胞転写法でプレパラートを複数枚作成し、免疫染色を施行した。また、直接塗抹標本以外にも穿刺した針を生食で洗浄し、洗浄液をオートスミア法で作製した標本に対しても細胞転写法を用いて免疫染色を行った。同一症例の組織標本に対しても免疫染色を行い、染色性について比較検討した。抗体は Dako を用い、envision 法にて検出した。

**結果:** 細胞診標本と組織標本では ER, PgR および Her2 蛋白発現は細胞診の方が染色強度は強くみられた。

**結論:** ER, PgR, Her2 蛋白発現は細胞診材料の方が組織標本より反応が強くみられ、むしろ細胞診標本の方が判定しやすい結果が得られた。細胞転写法を用いることにより、一枚の穿刺吸引細胞診標本からホルモンレセプターや

Her2 蛋白発現の検索が可能であった。

### P-19) 臍術中迅速細胞診 2 ポイント採取法

多摩永山病院病理部 磯部宏昭・前田昭太郎・細根 勝  
片山博徳・柳田 裕美・岩瀬裕美  
多摩永山病院外科 宮本昌之・横山 正  
病理学(統御機構・腫瘍学) 内藤善哉

**目的:** われわれは、臍腫瘍に対する術中迅速診断に 2 ポイント採取法 (腫瘍部および非腫瘍部からの採取) による穿刺吸引細胞診を用いることにより良好な成績が得られたので報告する。

**対象:** 1995 年 5 月から 2007 年 4 月までの 12 年間に、術前に確定診断しえなかった臍腫瘤に対し穿刺吸引による術中迅速細胞診を行った 42 症例について検討した。

**方法:** 術中開腹後、直ちに腫瘍部、非腫瘍部の 2 カ所からそれぞれ穿刺吸引し術中迅速細胞診を行う。

**結果:** 42 例中、術後に組織診断しえた 38 例 (4 例が切除中止 class V: 2 例 class II: 2 例) のうち悪性腫瘍 32 例 (腺癌 30 例、腺扁平上皮癌 1 例、Solid cystic tumor 1 例)、良性 6 例 (仮性嚢胞 3 例、漿液性嚢胞腺腫 1 例、慢性肺炎 2 例) であったうち、悪性腫瘍では class V: 15 例、class IV: 3 例、class IIIb: 4 例、class III: 4 例、class II: 2 例、判定不能 3 例であった。また、良性腫瘍は全例 class II で誤陽性はなかった。

**まとめ:** 1) 臍腫瘍に対する穿刺吸引による術中迅速細胞診は凍結切片による術中迅速組織診断に比べその手技が容易であり、術中の早い時期に腫瘍から細胞を採取でき速やかに報告できる。2) 腫瘍部および非腫瘍部の細胞所見を比較することができる 2 ポイント採取法は、臍腫瘍に対する術中迅速細胞診聞きわめて有効であった。3) 腫瘍部の穿刺吸引細胞診による切除部位判定にも応用可能と考えられる。

### P-20) 細胞診材料を用いて電顕的検索を行った中皮腫の 2 症例

多摩永山病院病理部 東 敬子・前田昭太郎・細根 勝  
片山博徳  
中央電子顕微鏡  
研究施設 劉 愛民  
病理学(統御機構・腫瘍学) 内藤善哉

**はじめに:** 当病理部では胸膜中皮腫の体腔液細胞診による早期確定診断の重要性を推奨しているが、今回その一貫である体腔液のセルブロック法による電顕的検索について報告する。

**症例と方法:** 過去 2 年間に経験した中皮腫 2 症例を用いた。細胞診の検体処理と同時に得られた液状検体の遠心沈渣にグルタルアルデヒドを重層固定、オスミウム酸で後固定後、アルコール脱水～樹脂浸透し、重合 (60°C で重合することにより電顕検索の時間短縮)、超薄後、酢酸ウラン・クエン酸鉛染色を行った。電顕観察に要した日数は

検体採取より2~3日である。

**結果:** 中皮腫細胞では細胞表面の細長い微絨毛の発達や細胞質内の層状の中間径フィラメント、多量のグリコーゲン顆粒が特徴的であり、反応性中皮細胞、腺癌細胞との鑑別は容易であった。2症例とも典型的な細胞表面の微絨毛などを観察できた。特に通常35℃・45℃・60℃と3日を要する樹脂の重合を最初から60℃で行うことにより1日に短縮し、免疫染色と併行して検索した。

**まとめ:** 中皮腫の早期確定診断が急務である際、セルブロックを用いた電顕検索を細胞診(細胞転写法, セルブロック法による免疫染色)と併用することが有用であった。

#### P-21) 中皮腫の細胞診: 体腔液細胞診による中皮腫の確定診断方法を中心に

多摩永山病院病理部 前田昭太郎・細根 勝・片山 博徳  
 磯部 宏昭・柳田裕美・川野記代子  
 岩瀬 裕美  
 多摩永山病院内科 新 博次  
 多摩永山病院 谷村 繁雄  
 呼吸器外科 内藤 善哉  
 病理学(統御機構・腫瘍学)

**緒言:** 中皮腫は予後不良と考えられがちである。しかし中皮腫の80~90%を占める胸膜中皮腫では早期の外科療法により好成績が得られている。また免疫化学色を用いて細胞診で中皮腫の診断を行えば生検診断がなされていなくても患者救済が可能となった。したがってstage 1から胸水が貯留する胸膜中皮腫では、体腔液細胞診による早期の確定診断がきわめて重要となる。当病理部では過去2年間に細胞診材料に免疫化学染色を施行し、確定診断した中皮腫6例(胸膜5例, 腹膜1例)を経験したのでその確定診断方法を中心に報告する。

**症例:** 患者は51歳~85歳, 男性4名, 女性2名で, 体腔液貯留(胸水5例, 腹水1例)を伴っていた。体腔液細胞診では, 大型核小体を有する2核細胞, 多核細胞のほか, humpを伴った相互封入像などの中皮腫特有の所見を認め, 中皮腫を強く疑った。そこで細胞転写法, セルブロック法により多数の標本を作成し, 複数の抗体(calretinin, CK 5/6, D 2-40, thrombomodulin, mesothelin, CEA, EMA, E-cadherin, p-53蛋白など)に対して免疫化学染色を行い, 中皮腫と確定診断した。

**結語:** 中皮腫の確定診断に細胞転写法, セルブロック法を用いた免疫化学染色を行えば細胞診での確定診断が可能であることを強調したい。

#### P-22) 自動マイクロプレート EIA 装置『PhD システム』IFA モジュールを用いた抗核抗体検出の有用性

付属病院中央検査部 佐々木香織・橋本政子・田島克美  
 小相澤美香・飯野幸永・里村克章

**目的:** 膠原病・自己免疫疾患のスクリーニング, モニタリングに有用である抗核抗体検出には間接蛍光抗体法

(IFA) が汎用されているが, 操作が煩雑で測定に時間がかかる。今回, 希釈検体の調整から IF 染色まで自動化が可能となった。自動マイクロプレート EIA 装置『PhD システム』IFA モジュールを用いた方法について従来法と比較検討したので報告する。

**方法:** 当検査部に抗核抗体検査依頼のあった血清を用いた。測定は「Quantafluor テストキット Hep-2」試薬による『PhD システム』(パイオ・ラッドラボラトリーズ社)と手法の「フルオロ HEPANA」(医学生物学研究所)を用いた。

**結果:** 日差再現性は3種類の染色型すべてについて1管差以内であった。96例について従来法と比較したところ, 抗体価20倍以上を陽性とした一致率は97.9% (94/96)であった。抗体価の比較では1管差以内は88.5% (85/96), 2管差以上は11.5% (11/96)あり, Discrete-Speckled型: 5例, Nucleolar型: 4例, Nucleolar型を含む混在型: 2例であった。従来法に比較して1管差以上の低値を示したものは50.0% (48/96)であった。

**考察:** 日差再現性, 従来法との一致率は良好であったが, 従来法に比較して50.0%が低値を示し, 特にNucleolar型とDiscrete-Speckled型についてはさらに低値を示す傾向がある。『PhD システム』は, 操作性が良く, 時間短縮・検体取り違いの防止が可能となり, 日常の抗核抗体検査において有用であると考えられた。

#### P-23) 当院におけるマイコプラズマ抗体検出状況

付属病院中央検査部 式田竜司・南 良子・堤 章江  
 金子幸江・橋本政子・飯野幸永  
 里村克章

**目的:** 2006年秋から冬にかけてマイコプラズマは近年にない流行を示した。そこで2004年1月から2007年6月までに当検査部に依頼されたマイコプラズマ抗体の検出状況をまとめたので報告する。

**対象:** 2004年1月から2007年6月までに当検査部に抗体検査依頼のあった2,522件。

**検出方法:** マイコプラズマ抗体検出試薬はIgM抗体・IgG抗体検出可能な「マイコ mC (KW)」(日本凍結乾燥研究所) (PA法)を使用した。2006年11月から2007年5月までの一部についてIgM抗体のみ検出可能な「イムノカードマイコプラズマ抗体」(テイエフビー) (IC法)を用いた。

**結果:** 陽性検体検出割合が10%を超えた月は2004年9月(17.2%)を最高に4回, 2005年は12月の(14.6%)を最高に3回, 2006年は12月の(34.6%)を最高に9月から2007年4月まで高い陽性率であった。IC法実施の30例についてPA法を実施したところ, IC法PA法共に陰性は11例(36.7%), IC法PA法共に陽性は13例(43.3%), IC法陽性PA法陰性は6例(20.0%)であり, うち2例の小児検体については感染初期であることが確認された。

**考察:** 当院においても2006年秋から2007年春にかけて

マイコプラズマ抗体陽性件数は近年にない高い値を示した。マイコプラズマはペア血清による診断が重要であるため、直ちに治療に役立てることができない場合も多い。IC法は操作が簡便で迅速性に優れ、小児における急性期の感染でPA法より早い段階で検出することができた。

#### P-24) マイコプラズマ IgM 抗体検出法によるマイコプラズマ感染症診断の注意点解析

武蔵小杉病院  
中央検査室 渡辺 敬志・森本 進・浅井逸子  
津金香代子・勝部康弘

**目的：**当検査室ではマイコプラズマニューモニエ感染症検査にPA法(粒子凝集法)とIgM抗体検出法(酵素免疫測定法,以下IgM法)を併用しているが、両法の結果が乖離する症例を数例経験しており、感染初期状態を反映するとされるIgM法であっても、強陽性以外ではペア血清による判定が好ましく、単独測定結果で現在の感染の有無を判断することは回避すべきと推測している。これを解明するため追跡調査を実施し若干の知見を得たので報告する。

**対象および方法：**2006年4月～2007年3月までの1年間に当検査室へ出検され、PA法、IgM法のいずれかまたは両方が複数回測定された119名について経過を追跡し傾向を解析した。測定試薬にはPA法はセロディアMYCO II、IgM法はイムノカードマイコプラズマを使用した。

**結果：**IgM法にて初回に(-)であった52名中7名が1週間以内に抗体価の上昇を認め、(±)の10名では4名が1週間以内に抗体価の上昇を認めたが、4名では変動が認められなかった。(+)患者では52名中8名が5日目以降を経過しても抗体価の上昇が認められなかった。さらに(+)患者のうち1カ月を超える追跡ができた11名中7.5カ月までに陰性化した例はなく、7.5カ月後に1例が(-)を示したが、最長では10カ月後の時点で(±)であった。

**考察：**IgM抗体は感染初期に出現しIgG抗体の産生・増加に伴って消失すると考えられているが、長期間残存する可能性が示唆されたこと、さらにウィンドウ期の存在から、強陽性以外ではペア血清による測定もしくはPA法との併用が望ましく、IgM法単独測定結果での診断は注意を要する。

#### P-25) DPC 導入における術前検査の動向：呼吸機能検査について

千葉北総病院  
医学検査部中央検査室 松本望里・野本剛史・清野精彦  
生理機能検査センター

**目的：**近年、医療における質および経営の両面における改善を図るとい難題の解決策としてDPC(包括医療)が導入されつつある。当院でも2006年7月よりDPCが導入された。それに伴い、入院前に術前呼吸機能検査を実施できるよう予約枠を拡大してほしいと診療科より要望があったため、1日あたりの検査予約を増やした。そこで今回われわれはDPC導入前後での術前呼吸機能検査依頼総件数と外来・入院比を比較検討したので報告する。

**対象：**DPC導入前の2005年6月から9月と導入後2006年同時期6月から9月までの間に術前呼吸機能検査を実施したものとした。

**結果：**総件数は導入前で1カ月111件だったものが導入後で約139件となった。また外来・入院比は導入前5:5から導入後7:3となった。

**考察：**DPCの導入により、術前検査に限らず外来での割合が増加することが予測される。今回は術前呼吸機能検査について調査したが、同項目は検査所要時間も短く、予約検査であったためほかの検査予約枠を減らすことなく対応することが可能であった。しかし術前検査は検査実施日と手術までの期間が決められており、手術数の変動に応じた柔軟な対応が求められるであろう。今後はほかの検査項目についても調査し、より効率的な運用を行わなければならない。ただし、効率的な運用が必ずしも患者にとって利便性の良いものとは限らず、この点が最も苦慮する所である。

#### P-26) 非発作時における気管支可逆性試験の有用性

千葉北総病院  
医学検査部中央検査室 岩瀬和真・野本剛史・清野精彦  
生理機能検査センター

**はじめに：**気管支喘息の診断における気道閉塞の可逆性を証明する方法として気管支可逆性試験があるが、発作時でなければ可逆性を証明できないこともあるとされている。そこで今回、小児気管支喘息のフォローアップとして当院生理機能検査センターで検査を実施した例について、非発作時ではどの程度可逆性が見られるかを検討した。

**対象：**2006年3月～2007年7月までに検査を実施した6～19歳、41例(男20例、女21例)

**方法：**ネブライザーによる吸引療法を行う前後で肺機能検査を実施し、1秒量とピークフローの改善率から評価した。

**結果：**41例中、診断基準である1秒量12%かつ、200mL以上の改善、またはピークフロー20%以上の改善が見られた例が13例、軽度改善が20例、あまり改善が見られなかった例が2例、判定不能が6例であった。

**考察：**非発作時に診断目的で気管支可逆性試験を実施する際は、診断基準に満たない例が多く、可逆性を過小評価する可能性が高いため、望ましくないと考えられるが、フォローアップとして実施する際は、発作時でないため患者の負担も少なく、日常の気道閉塞の状態を把握でき有用であると考えられる。さらに、結果であり改善が見られなかった2例については、末梢気道の閉塞を反映する $\dot{V}_{25-75}$ に改善を認めたため、自然寛解に近い患者では $\dot{V}$ (気流速度)の見方が重要である。

#### P-27) 遅発性外傷性髄液鼻漏の診断に難渋した2例

武蔵小杉病院  
救命救急センター 中西一步・西川源也・小西真理世  
菊池広子・牧 真彦・上笹 宙  
上田康晴・望月 徹・畝本 恭子  
黒川 顕

**緒言：**外傷性髄液漏は頭蓋底骨折の12～30%に合併

し、自然停止率 80~95% といわれるが、遅発例・再発例は難治性とされる。初期診断は自覚症状に基づき鼻汁中の糖を検出することによる。高度意識障害、精神疾患、小児・高齢者など自覚症状表出困難な者は髄液漏を疑うことが難しく、発見が遅れる可能性がある。

**症例 1**：18 歳，男性。4 階より自殺目的で墜落。前頭骨骨折，第五腰椎破裂骨折などを認めた。腰椎骨折を観血的整復固定後 8 週間平坦臥床の後，起座位にて漿液性鼻汁増加。鼻汁から糖が検出され，頭部 CT 精査にて骨欠損部からの髄液漏が疑われた。観血的修復が必要と判断し髄液漏瘻孔閉鎖術施行した。本症例では腰椎骨折を合併し仰臥位にて安静が必須であり鼻汁の確認が困難だった。また精神疾患のため愁訴不明瞭であった。

**症例 2**：21 歳，男性。自動車単独事故にて受傷。穿通性前頭骨骨折，前頭蓋底骨折，広範囲脳挫傷などを認めた。緊急に減圧開頭術，デブリドマン施行し低体温療法後，漸次意識障害は回復した。受傷後 1 カ月より起座位にて鼻汁増加，精査にて髄液漏認められた。安静，脊髄ドレナージに反応せず，外科的瘻孔閉鎖術施行した。本症例では受傷後の遷延性意識障害のために，髄液瘻の評価が遅延した。

**結語**：前頭蓋底骨折症例において，自覚症状表出困難な場合は本症例のように髄液漏が隠される可能性があり，テストテープなどで鼻汁の評価を適時行う必要があると考えられる。

#### P-28) 成人麻疹に続発した感染後 ADEM の 1 例

武蔵小杉病院研修医 小西真理世  
武蔵小杉病院 中西一步・西川源也・菊池 広子  
救命救急センター 牧 真彦・上笹 宙・上田 康晴  
望月 徹・畝本恭子・黒川 顕

**緒言**：急性散在性脳脊髄炎（以下 ADEM）はワクチン接種後，感染後，特発性に分類され，比較的予後の良い疾患であると考えられている。今回，われわれは来院時より高度の意識障害を示した麻疹感染後 ADEM と考えられる 1 例を経験した。

**症例**：44 歳男性。来院時より意識障害あり。発熱と全身に粟粒大の赤色皮疹を認めた。入院時，項部硬直と頭部 CT にて軽度の脳浮腫を認め，髄液検査施行し，ウイルス性髄膜炎の所見を得た。第 5 病日頭部 CT にて脳浮腫の進行が認められた。第 6 病日に施行した頭部 MRI にて T2 強調画像にて散在する高信号領域を認めた。入院時血液・髄液検査にて麻疹ウイルス IgM, IgG ともに上昇していた。臨床経過，血液・髄液検査，画像検査より総合し麻疹感染後 ADEM と診断した。第 7 病日よりステロイドパルス療法を施行した。第 11 病日，入院加療中であるが意識レベルの改善はない。

**考察・結語**：麻疹感染後 ADEM となる症例はまれであるが予後の悪い疾患であり，死亡率 10~15%，重度の障害を残すものが 25~60% との報告がある。日本では近年成人における麻疹発症の増加とともに感染後 ADEM は危惧される疾患である。ADEM ではステロイド治療が推奨

されるが，診断確定に時間を要することも多く投与開始時期は明言されていない。本症例の臨床経過とステロイド投与時期と予後について文献的考察を含め報告する。

#### P-29) 痙攣重責発作にて発症し，脳低体温療法を施行するも救命し得なかった臨床的 Reye 症候群の 1 例

付 属 病 院 高 度 渡 邊 悠・岩井拓磨・加藤雅彦  
救 命 救 急 セ ン タ ー 佐藤格夫・荒木 尚・大嶽康介  
嘉村洋志・神田倫秀・福田令雄  
布施 明・横田裕行・山本保博

Reye 症候群は死亡率 40% を超える致死率の高い小児救急疾患として知られている。今回われわれは痙攣重責発作にて発症し，症状・検査値より臨床的 Reye 症候群と考えられた症例を経験したので報告する。

**症例**：11 カ月女児。熱性痙攣の既往あり。起床時より 38℃ 台の発熱あり，30 分間の全身性強直間代性痙攣を認めたため，当院小児科外来を受診した。受診後も痙攣持続，次第に意識 level 低下し，JCSII-200 となった。血液所見では高 NH<sub>3</sub> 血症，低血糖など認めるが，髄液炎症所見は認めないことから臨床的 Reye 症候群と診断した。臨床的 Reye 症候群は脳症の高率の合併が知られており脳圧 control は生命予後，神経学的予後にとって非常に重要であるとされる。本症例でも意識障害の原因を脳症，脳圧亢進によると考え呼吸管理・脳圧降下薬投与を施行した。また，意識障害が進行性であり，大泉門膨隆・拍動が著名で脳圧亢進が明らかであったことから，脳圧 control，脳保護のため低体温療法を施行した。低体温療法中は脳圧，その他 vital signs は良好に保たれたが，復温開始後に急激な脳圧亢進を認め，control に難渋した。復温完了後も意識 level 改善なく，脳圧の著明高値，脳波・ABR とも平坦波認め，第 7 病日死亡確認となった。本症例における低体温療法の適応や方法，離脱などに関して，文献的内容と比較・検討した。

#### P-30) 最近経験した reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) の 2 症例

武蔵小杉病院女性 柿栖睦実・深見 武彦・倉品隆平  
診 療 科 ・ 産 科 立山 尚子・松島 隆・土居大祐  
可世木久幸・朝倉啓文  
多摩永山病院女性 中井晶子  
診 療 科 ・ 産 科 竹下俊行  
付 属 病 院 女 性 診 療 科 ・ 産 科

**緒言**：Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) は臨床症状として頭痛・意識障害・痙攣・視覚異常などを呈し，画像上後頭葉や頭頂葉を中心に浮腫性変化が認められるが，原因疾患の改善に伴いこれらの臨床・画像所見が消失する症候群である。今回われわれは，妊娠 34 週および産褥にそれぞれ発症した RPLS の 2 症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

**症例 1:** 24 歳 2 経妊 2 経産 妊娠 33 週までの経過は正常であった。妊娠 34 週 5 日、夜間より頭痛が続き翌朝には悪心・嘔吐もあり妊娠 34 週 6 日外来受診となった。外来待合室で突然意識消失、強直性・間代性痙攣発作を発症した。発作直後の血圧は 180/110 mmHg、頭部 MRI T2 強調画像では橋、右小脳半球、左後頭葉、両側頭頂葉・中脳外側・基底核に高信号領域を認めた。同日に緊急帝王切開を施行し、術後 24 時間時には意識清明となり頭痛も軽減した。産褥 12 日目の MRI 所見では病変部はほぼ消失していた。

**症例 2:** 36 歳 2 経妊 0 経産 妊娠 38 週より全身性に浮腫が著明となったため 38 週 2 日に管理入院となった。入院時血圧は正常であったが、翌日高血圧 (140/80 mmHg)、尿蛋白 2+ となったため分娩誘発を行い 38 週 5 日に経陰分娩となった。その後の血圧は 140~160/90~100 mmHg であったが、分娩 5 時間後に意識消失 (発作時血圧 180/100 mmHg) を来した。発作後の頭部 MRI T2 強調画像では両側前・中大脳動脈領域に高信号領域を認めたが産褥 7 日目にはこれらの所見はほぼ消失していた。

#### P-31) 下肢神経障害を来した広範な頸部・腰部硬膜外膿瘍の 1 例

付属病院高度救命救急センター

岩井拓磨・渡邊 悠・大嶽康介  
嘉村洋志・神田倫秀・福田令雄  
佐藤格夫・荒木 尚・布施 明  
山本保博

脊髄硬膜外膿瘍は神経障害を来しうる疾患であり、内科的治療と外科的治療の選択に難渋する。今回、下肢筋力低下ならびに深部感覚を主とした神経障害を来した、広範な脊髄硬膜外膿瘍の 1 例を経験したので報告する。

**症例:** 60 歳男性。腰痛と下肢脱力を主訴に前医を受診し、歩行困難を認め入院となった。入院時より発熱、白血球・CRP など炎症反応の上昇を認めており、下肢脱力精査のため頸椎・胸椎 MRI を施行したところ、硬膜外膿瘍を疑われ当院へ救急搬送された。当院で改めて MRI 施行し C2 から Th12 に至る広範な硬膜外膿瘍と診断した。硬膜外膿瘍は急激な神経症状の進行を認める場合に外科的治療が選択される。術前の神経学的所見がもっとも最終的な神経学的転帰を決定付けるとされる。現在の治療のコンセンサスとして発症後 24~36 時間以上経過したもので神経症状の悪化がない場合は内科的治療を選択する。本症例では転院時の時点で 3 日経過しており、神経学的所見も著明な悪化を認めないため内科的治療を行った。下肢脱力は改善傾向認められたものの立位保持不能な状態で症状固定しており、深部感覚障害はやや悪化後に症状固定となった。経過中に MRI 再検査にて膿瘍は変化なかったものの、炎症が軽度遷延しており膿瘍腔への洗浄ドレナージを施行し、現在リハビリを行っている。

#### P-32) 改良型軟性子宮鏡の臨床的応用について (硬性子宮鏡との比較)

武蔵小杉病院  
女性診療科・産科

佐藤香月・可世木久幸・松島 隆  
吉田有里・倉品 隆平・坊 裕美  
西田直子・金 栄淳・深見武彦  
土居大祐・朝倉 啓文・

付属病院女性診療科・産科

竹下俊行

**目的:** 硬性子宮鏡は軟性子宮鏡より画質が良いと言われてきた。しかし、近日軟性子宮鏡の改良されたものが開発された。今回われわれは改良された軟性子宮鏡を用いて従来の硬性子宮鏡との画質の比較を行った。

**対象:** 婦人科の良性の子宮内病変の疾患 (子宮内膜増殖症、粘膜下筋腫、子宮内膜ポリープ) の患者 5 症例とした。

**方法:** 倍率、距離などすべての条件を統一し、すべての患者において軟性子宮鏡と硬性子宮鏡の双方を使用し病変を観察した。子宮鏡の画質はすべて DVD レコーダーに記録し、術後に画質の比較を行った。

**結果:** 全例で硬性子宮鏡、軟性子宮鏡を使用し、病変を観察することが可能であり、術中、術後合併症を認めなかった。すべての症例において、軟性子宮鏡の画質は硬性子宮鏡より明らかに鮮明であった。

**考察:** 今まで、硬性子宮鏡の rod lens が軟性子宮鏡の電子スコープよりも画質が良いと言われてきた。しかし、最近の改良された軟性子宮鏡の電子スコープは硬性子宮鏡の rod lens よりも画質が高いという結論を得た。

#### P-33) 双極性うつ病に対する電気痙攣療法後、子宮内胎児発育遅延を合併した 1 例

付属病院女性診療科・産科

阿部裕子・澤 倫太郎・峯 克也  
菊池芙美・稲川 智子・里見操緒  
石川 源・竹下 俊行

付属病院精神神経科

一宮哲哉・大久保善朗

妊婦への電気痙攣療法は安全とされているが、双極性うつ病に対する電気痙攣療法施行後、妊娠 32 週で胎児発育遅延により緊急帝王切開となった症例を経験した。症例は 38 歳、未経妊未経産、18 歳から双極性うつ病と診断され薬物加療されてきたが、37 歳で結婚を機に薬物の減量を図り、38 歳で妊娠判明後は内服休止していた。妊娠 26 週に非刺激性の亢進、易怒性が顕著となり、自ら転院を申し出、当院紹介。双極性感情障害、精神病症状を伴う躁状態が強いため医療保護入院となった。妊娠 27 週から全身麻酔下による電気痙攣療法を週 2~3 回、計 10 回施行で精神病症状は軽減した。一方妊娠 29 週から胎児発育が停滞し、妊娠 32 週の NST において loss of variability が出現。超音波ドプラ法にて MCAPI 1.36 と低値、UmAPI 2.23 と高値であったため妊娠 32 週 2 日にて緊急帝王切開を施行した。児は男児、1,084 g (SFD)、アプガースコア 9 点 (1 分) → 10 点 (5 分)。NICU 管理となったが発育は良好。母体の産褥経過も薬物療法で良好で術後 30 日に退院となった。

摘出胎盤の病理組織検査で臍帯静脈内に血栓が確認され、胎児血流異常や子宮内胎児発育遅延の原因と考えられ、電気痙攣療法の時期と児の発育が停滞した時期が同じであることから血栓形成の一因と考えられた。妊婦へのECTは十分なモニタリングの下で施行すべきである。

#### P-34) 血栓症を発症した子宮腺筋症3症例の解析

付属病院女性  
診療科・産科 岩崎奈央・市川 雅男・米山剛一  
里見操緒・阿部 裕子・小野修一  
高屋 茜・山下恵理子・桑原慶充  
明楽重夫・竹下 俊行

最近子宮腺筋症を基礎疾患として血栓症を発症した3症例を経験したので報告する。

症例1は47歳、未妊で、子宮腺筋症に対し、低容量ピルを内服後1カ月に深部静脈血栓症を発症した。これに対し、ヘパリン・ウロキナーゼ使用中に、肺血栓塞栓症を併発し、血栓除去術など施行し、救命し得た。

症例2は、44歳、1経妊1経産、妊娠9週にて人工妊娠中絶術施行後、左内頸に発赤・疼痛・腫脹が出現した。超音波にて深部静脈血栓症と診断し、ワーファリンコントロール後、腹式単純子宮全摘術に至った。

症例3は、35歳の未妊妊、子宮腺筋症にて外来通院していた。GnRH アゴニスト療法3クール施行した。経過中、突然の左鼠径部痛、両下肢の腫脹を認め、下肢静脈造影により深部静脈血栓症と診断し、血栓溶解療法を施行した。現在は酢酸ブセレリン投与にて症状軽快し、順調に経過している。

これら3症例について臨床的に検討し、報告する。

#### P-35) 妊娠19週に発症した有茎性漿膜下筋腫茎捻転の1例

付属病院女性  
診療科・産科 小野修一・峯 克也・磯崎太一  
高屋 茜・稲川智子・平泉良枝  
里見操緒・石川 源・澤倫太郎  
米山剛一・明楽重夫・竹下俊行

近年、妊婦の高齢化を反映し子宮筋腫合併妊娠の頻度は増加傾向にある。現在、子宮筋腫合併妊娠は保存的治療が主流となっている。しかし、経過観察中に腹痛の増悪を認め妊娠19週2日で手術に至った1例を経験したので報告する。

症例は40歳、1回経妊未経産。38歳時に6cm大の子宮筋腫を発見されるも本人の強い希望にて、経過観察となっていた。妊娠8週1日に当科を受診。経膈超音波断層像にて子宮右側に一部に液状変性を伴う漿膜下子宮筋腫を認めた。外来フォローアップ中に筋腫の増大を認め、妊娠16週3日にMRIを施行した。子宮右側に10cm×13cm×15cmの嚢胞変性を伴う著明に増大した有茎性漿膜下子宮筋腫を認めた。悪性疾患を疑う所見なく症状もなかったために経過観察とした。

しかし、妊娠19週1日、早朝より腹痛出現し当科を受診した。子宮筋腫と一致した部位に強い圧痛を認め、茎捻転を疑い緊急開腹術を施行した。筋腫はダグラス窩に落ち込み90度の茎捻転を呈し、一部に破裂を認めた。筋腫の茎部を切断、結紮し核出を行った。術後、8日間、塩酸リトドリンの持続静注を、その後内服へ変更し、術後9日目で退院となった。現在、外来にて経過観察中である。

本症例は妊娠子宮の増大により筋腫がダグラス窩に嵌頓し茎捻転を来した症例と考えられる。多くの場合、妊娠中の子宮筋腫は保存療法が可能であるが、一部の症例では外科的対処が必要と考えられる。

#### P-36) 卵巣に発生した巨大カルチノイドの1例

付属病院女性  
診療科・産科 山下恵理子・三浦 敦・山田 隆  
市川 雅男・阿部裕子・小野修一  
岩崎 奈央・高屋 茜・石川 源  
米山 剛一・明楽重夫・竹下俊行

卵巣カルチノイドは卵巣に発生する境界悪性腫瘍で比較的まれな疾患である。甲状腺腫性カルチノイドにおいてはカルチノイド細胞の55%以上に消化管ホルモンの一種であるPeptideYY (PYY) が検出され、PYYの過剰状態による頑固な便秘が特徴的な症状といわれている。今回、卵巣に発生した巨大甲状腺腫性カルチノイドの症例を経験したので報告する。症例は44歳、1経妊未経産。腹部膨満感を主訴に当科受診した。成人頭大の腹腔内腫瘍と子宮の腫大を認め、卵巣腫瘍、多発子宮筋腫を疑い精査を行った。大きさと画像所見から悪性卵巣腫瘍も念頭に置き検査を行った。しかし、ほかに悪性を疑う所見は認めず、多発子宮筋腫、粘膜性嚢胞腺腫の診断にて腹式単純子宮全摘、左側付属器摘出を施行した。術後の病理組織診断では成熟、分化した甲状腺組織に連続して索状～小胞巣状構造を示す小型濾胞状皮様細胞が認められ、成熟嚢胞性奇形腫に合併した甲状腺性カルチノイドと診断した。

一般に、卵巣甲状腺腫性カルチノイドは術前診断が困難であるとされており、特にPYY陰性例ではカルチノイド症候群を呈さないことも報告されている。卵巣甲状腺腫性カルチノイドについて若干の文献的考察を加え報告する。

#### P-37) 迫撃砲の破片が原因の出血を伴った遅発性異物肉芽腫の1例

付属病院形成  
外科・美容外科 土肥輝之・水野博司・青木雅代  
天海恵子・百束比古

はじめに：戦時中に受けた迫撃砲の破片が原因と考えられる遅発性異物肉芽腫のまれな症例を治療する機会を得たので報告する。

症例：85歳男性。1944年戦時中迫撃砲により右足を負傷、弾痕の一部は除去されるも大半は右足内に広範囲にわたって残存した。1985年頃より右足外側足底部位に弾性軟の腫瘍が出現し緩徐に増大した。2007年より疼痛が増強し

ため当科紹介受診，一部潰瘍化し出血を伴ったため腫瘍摘出手術を行った。摘出標本は境界明瞭，弾性軟の濃赤色の腫瘍性病変で，その近傍には弾痕と思われた金属性異物が存在しており同時に摘出した。断面は肉眼的に出血を伴う充実性組織であった。術後より疼痛は徐々に軽快した。

**考察：**本症例は異物埋入後40年以上を経た後肉芽腫性病変を形成しその後も20年以上にわたって緩徐に増大し続けた非常にまれな1例であった。このような腫瘍性病変はほかの腫瘍性病変，とりわけ軟部肉腫などの鑑別が重要であるが，本症例においては現病歴や術前画像検査において比較的鑑別は容易であった。

#### P-38) 毛質性上皮腫を外科的に摘出した1例

付属病院形成外科・美容外科 石井暢明・赤石論史・青木伸峰  
百束比古

**症例：**17歳女性

**現病歴：**半年ほど前より左肩甲部に隆起性の皮膚腫瘍が出現。平成19年4月下旬には2.5cm大になり，5月中旬当科受診。初診時2.5cm大，ドーム型に隆起した皮膚の菲薄化を伴う赤みを帯びた皮膚腫瘍を認め，5月下旬局所麻酔下にincisional biopsyを施行したところ病理結果はpilomatrixomaであった。全身麻酔下に同部の全切除目的で入院となった。

**既往歴：**特記すべき事項なし

**入院後経過：**6月下旬全身麻酔下に上記皮膚腫瘍を切除。経過良好につき2日後退院となった。

**考察：**Pilomatrixoma(毛質性上皮腫)はhair follicle matrix cellを起源とする良性皮膚腫瘍である。通常は無症候性に数カ月から数年かけて徐々に大きくなる結節性病変として気づかれる。最も大きいものではわれわれが渉猟し得る限り15cmの報告がある。皮下に可動性の弾性硬の結節として触れるが，皮膚に癒着していることが多いことと，皮膚が伸展されていることから，通常皮膚の一部をつけて切除する。この際取り残しがあると再発するので周囲組織をつけて摘出するのが望ましい。

**結語：**われわれは今回臨床的に診断が困難な毛質性上皮腫を切除する機会を得，今後鑑別疾患として挙げるべきであると考え報告した。

#### P-39) 有限要素法によるケロイド形態分析の正当性に関する検討

付属病院形成外科 赤石論史・小川 令・百束比古  
千葉北総病院形成外科 秋元正宇

**目的：**ケロイドはなぜカニ爪状に伸展していくのかを，以前われわれは有限要素法(Finite Element Method: FEM)を用いて非線形構造解析を行った。その結果，ケロイドの形態は，張力のかかり方だけで説明できる可能性があることが示唆された。今回われわれはFEMの分析結果を踏まえ，当院で経験した症例とretrospectiveに比較

を行い，FEMの結果の正当性を分析した。

**方法：**1988年6月より2007年5月までに当院を受診・手術を施行したケロイド・肥厚性瘢痕の症例のうち，写真により初診時の形態が明らかな症例・病理学的結果が明らかな症例は201症例(男性61，女性140症例・平均年齢37.3歳)・220部位(前胸部121部位，腹部44部位，肩～上腕55部位)であった。それぞれをFEMで明らかとなったケロイド・肥厚性瘢痕と張力との関係に一致するもの(A)と，一致しないもの(B)に分類し，感染・原因・再手術の既往を比較した。

**結果：**(A)は男性55例・女性101例，(B)は男性24例・女性40例であり，原因による違いは認められなかった。(A)で感染・手術の既往を認めるものは156例中4例(2.6%)，(B)で64例中46例(71.9%)と明らかな有意差を認めた。

**結論：**感染・再手術の既往がない場合，「ケロイドの形態」は張力にてほとんどが説明可能であると思われる。

#### P-40) 老人性眼瞼内反症手術28例の経験

武蔵小杉病院形成外科 村上正洋  
付属病院形成外科・美容外科 百束比古

**目的：**われわれが老人性眼瞼内反症に対して行っている牽引筋腱膜縫着術を紹介するとともに，長期結果から得られた知見を述べる。

**手術方法：**下眼瞼睫毛下約3mmを皮膚切開し，瞼板前組織を露出する。次に瞼板前眼輪筋を剥離しながら下方に牽引することで瞼板下縁に達する。さらに深部へ剥離し，円蓋部結膜と眼窩脂肪の間にある牽引筋腱膜もしくはその関連組織を瞼板前組織および瞼縁側皮下と縫着する。なお，下眼瞼皮膚が余剰である場合は術野の展開を容易にする目的で皮膚切除を行うこともある。

**症例：**59歳から93歳，男性10人，女性13人の28眼瞼に手術した。

**評価方法：**睫毛抜去が再開された時点を再発とした。術後1年以上睫毛抜去が不要だったものを優，術後1年以上睫毛抜去の頻度が明らかに減少したものを良，術後1年以内に術前と同程度の睫毛抜去が必要となったものを可，術直後より効果がなかったものを不可と評価した。

**結果：**1年以上の経過観察が行われた13眼瞼において，優が7，良が1，可が4，不可が1であった。

**考察：**老人性下眼瞼内反症の術式には多くの報告があるが，長期結果はあまり報告されていない。今回，術後1年でのカルテ記載にて評価したところ，優良合わせて8眼瞼，62%であった。ただし，術後3カ月では96%で良好であった。この間に再発する原因は縫合の緩みと考えるが，症例によっては術式の選択にも問題があると推測する。

**P-41) 皮膚欠損縫縮時に生じるドッグイヤー形態の観点から見たほくろと粉瘤の皮膚切開作図法：有限要素法によるシミュレーションを用いて**

武蔵小杉病院形成外科 松本真弓・村上正洋  
千葉北総病院形成外科 秋元正宇  
付属病院形成外科・美容外科 百束比古

**目的：**今回われわれは紡錘形の皮膚欠損を縫縮した際に生じるドッグイヤーを有限要素法を用いてシミュレーションしたので、その結果を報告するとともに、そこから考えられるほくろと粉瘤摘出時の適切な皮膚切開の作図法を提示する。

**方法：**20×10 cm のスポンジ板の中央に作成した直径 2 cm の円形皮膚欠損に対し、追加切除のための紡錘形は長径の長さを 1 倍から 4 倍までの各種倍率のモデルを想定した。辺と辺は 8 点で縫縮すると仮定した。シミュレーション結果から、生じたドッグイヤーの高さと範囲を計測した。スポンジ要素の表現には hyper-foam material (非線形、大変形) を使用した。解析プログラムには Adina 8.3 を用いた。

**結果：**紡錘形の長軸が長いほどドッグイヤーの高さは低くなり、範囲も縮小した。とくに、長軸の長さが 3 倍を超えると、その傾向は顕著であった。

**考察：**一般的にほくろを摘出する場合に用いられる紡錘形切除では、その長軸の長さを腫瘍直径の 3 から 4 倍にすべきとされ、今回の結果もこれを支持するものであった。一方、粉瘤では長軸の長さが腫瘍直径の 1 から 1.2 倍で、短径の長さが腫瘍直径の 1/3 から 1/4 倍にすべきとされるが、粉瘤の場合は開口部を含めさえすればより小さな皮膚切除でも完全摘出は可能である。よって、ドッグイヤーの観点からは小さい紡錘形の両端に腫瘍辺縁まで補助切開を伸ばす作図が良いと考える。

**P-42) free SCAP (superficial cervical artery perforator) flap**

付属病院形成外科・美容外科 大木更一郎・赤石諭史・小池幸子  
陳 貴史・小野真平・百束比古

**目的：**SCAP (superficial cervical artery perforator) flap とは、頸横動脈の分枝である浅頸動脈が僧帽筋を貫く皮膚穿通枝 (perforator) を利用した皮弁である。free SCAP flap は、百束らにより初めて報告され、筋体をほとんど含まない比較的大きな背部の皮膚を遊離皮弁として挙上可能である。今回、この皮弁を用い、頸部熱傷瘢痕拘縮および足底皮膚欠損創の再建を行ったので、報告する。

**方法：**皮弁は、浅頸動脈が僧帽筋を穿通する部位より尾側外方にデザインし末梢より挙上した。穿通枝が数本確認できた後に、僧帽筋下を検索し浅頸動脈の本幹を見つけ、少量の筋体をつけ皮弁を挙上した後、副神経交差部分まで血管を剥離した。血管茎は約 5 cm 採取可能であった。症例 1 では、頸部瘢痕拘縮の再建に用い、吻合した血管は顔

面動静脈であった。症例 2 では、交通外傷後の右足底の皮膚欠損創に用い、吻合した血管は後脛骨動静脈であった。

**結果：**皮弁は、問題なく生着した。

**考察：**SCAP flap は、僧帽筋上縁部を茎として比較的大きく、約 30 cm 程度の長い皮弁として挙上可能であり、われわれは今まで主に頸部の熱傷瘢痕拘縮の再建に用いてきた。幅 15 cm ほどまでは、皮弁採取部の縫縮が可能であり、皮弁採取部に植皮を要するもののさらに、幅広い皮弁も作成可能である。また、本皮弁には様々な血管 (肋間穿通枝および肩甲回旋動脈など) を microvascular augmentation することで、薄く大きな皮弁 (super-thin flap) として挙上可能である。今回、SCAP flap を遊離皮弁として挙上可能なことが再確認され、また下肢の再建に用いられ、その血行の安定性も問題なかった。近年、様々な皮弁が perforator flap として報告され利用されているが、本皮弁の特徴である薄く大きな皮弁として挙上できること、様々な microvascular augmentation の選択枝を持つことを踏まえると、今後、free SCAP flap の有用性がさらに増していくものと考ええる。

**P-43) Arterialization により生着した Degloving Injury の 1 例**

付属病院形成外科・美容外科 陳 貴史・小野真平・百束比古

Degloving Injury は一般には、手がローラーなどに巻き込まれ、皮膚および皮下組織が手袋をはぐように剥奪される疾患をさし、広義には crush injury の範疇に属するものである。皮膚は強い挫滅をうけ、また神経・血管・腱・骨などが露出することが多く、その治療は困難なものとなり、機能的・整容的に思わしくない結果に終わることが少なくない。

今回われわれは、手の不完全型 degloving injury に対し、指動脈の枝と皮静脈を吻合することにより、degloving された組織の venous network を arterialization し生着させることができた 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

**症例：**43 歳、男性。仕事に印刷機に巻き込まれ、手関節から中指骨近位部までの全周性の不完全型 degloving injury を受傷した。洗浄・デブリードマンを行い手背側および手掌側の静脈吻合、さらに手掌側で皮弁遠位部に arterization を行った。

**結果：**術後皮弁は完全生着した。術後 1 カ月間は、強い腫脹をきたしたが自然消退し、機能的にも整容的にも満足すべき結果が得られた。

**考察：**Degloving Injury の手術は、一般に植皮・皮弁・微小血管による再接着・遊離組織移植などが行われているが、なかなか満足すべき結果を得られないことが多い。残された血管の状況から A-V shunt の有用性が報告されており、まず試みるべき一方法と考えられた。

#### P-44) 狭茎胸部肋間穿通枝皮弁の血管構築に関する解剖学的研究およびその臨床応用

付属病院形成外科・美容外科 大木 琴美・百束比古  
解剖学 (生体構造学) 田沼久美子・小澤一史  
武蔵小杉病院形成外科 村上 正洋

**目的:** 手の熱傷瘢痕などの再建においてわれわれはしばしば狭茎胸部肋間穿通枝皮弁 (narrow pedicled pectral intercostal perforator flap: np-PICP flap) を使用し良好な結果を得ている。皮弁のデザインは第5~7肋間穿通枝を茎部とし傍臍穿通枝領域を含める。しかし現在までに基礎的研究はない。今回、保存屍体の前胸腹壁皮膚・皮下微小血管造影を行い本皮弁の血管解剖学的検討を行ったので報告する。

**方法:** 1. 微小血管造影; 保存屍体7体12側を用いた。両側内胸動脈, 鎖骨下動脈, 深下腹壁動脈より造影剤(30%硫酸バリウム)を注入し深筋膜上で挙上, X線撮影した。さらに, 皮弁茎部となる穿通枝の位置, 内径を画像より測定した。2. 穿通枝の同定: 1. のうち2体2側において, 皮弁挙上の際に穿通枝を顕微鏡下で同定した。

**結果:** 1. において前胸部の各肋間穿通枝と傍臍穿通枝は良好に描出され特に臍上部に密なネットワークが形成されていた。皮弁茎部となりうる穿通枝は乳頭と臍部を結んだ線の約1/3の高さで線より外側に位置し内径は0.3~0.5mm程度であった。2. において大胸筋と外腹斜筋, 前鋸筋との境界領域で有意な穿通枝が肉眼的に確認された。

**考察:** 以上より np-PICP flap が生着可能な領域は, 上記を茎部とし臍に向かって下降するが皮弁先端は臍上部にとどめるのがより安全と思われた。

#### P-45) 穿通枝皮弁術における術前 Multi Detector-row CT (MDCT) の有用性: より安全な手術を目指して

付属病院形成外科・美容外科 小野 真平・百束比古・陳 貴文  
大木更一郎・小池 幸子  
付属病院放射線科 林 宏光・汲田伸一郎

**目的:** 穿通枝皮弁術における茎(血管)の同定にはドップラーが広く用いられている。ドップラーは簡便だが血管の分岐や経路までは同定不可能であり, 偽陽性も多い。今回われわれは術前に MDCT で血管走行を確認し手術を行った2症例を経験したため, 本法の術前評価法としての有用性に関して報告する。

**症例:** 症例1は43歳男性で下腿組織欠損に対して後脛骨動脈穿通枝を用いた局所皮弁による再建を行った。本症例では通常のドップラーに加え, MDCT で穿通枝の走行を確認後手術を施行した。ドップラーで穿通枝を2本同定したが, MDCT で上部血管は筋膜を貫通しておらず穿通枝皮弁の茎としては不適切であることが確認された。手術は下部穿通枝を用いて90分で終了した。

症例2は31歳男性で右足底皮膚軟部組織欠損に対し,

遊離浅頸動脈皮弁による再建を計画した。術前 MDCT で浅頸動脈が2本あることを確認し, 優位穿通枝を皮弁茎として手術を行った。

**考察・結論:** MDCT は X 線検出器を複数用いることで, より詳細な画像を短時間で撮影可能な(多検出期型) CT である。従来の画像検査では同定不可能であった穿通枝の走行が術前に把握できるため, 穿通枝皮弁術をより安全・迅速に行う上で有用な検査法であることが示唆された。また現段階では不明な点が多い穿通枝の血管解剖に関しても解明できる可能性があり, 今後の形成外科分野での発展が期待される。

#### P-46) 脂肪由来幹細胞を用いた歯周組織再生: 骨髄由来幹細胞との比較

付属病院形成外科・美容外科 水野 博司・飛田護邦・A. Cagri Uysal  
糸井由里恵・小川 令・百束比古

**緒言:** われわれは以前より脂肪組織由来間葉系幹細胞 (Adipose-derived Stem Cells: ASCs) の移植により良好な歯周組織が再生可能であることを報告してきたが, 今回は骨髄由来間葉系幹細胞 (Bone marrow derived stem cells: BSCs) との歯周組織再生能の比較を in vivo で検討した。

**方法:** 10週齢 Wistar rat (n=24) の単径部脂肪塊より酵素処理により ASCs を単離精製, 同時に大腿骨骨髄より BSCs を採取しともに基本培地 (DMEM+10% FBS) 内で継代培養した。それぞれの細胞数を  $1 \times 10^7$  に調整し, 同種 rat 由来の血液から作製した多血小板血漿 (PRP) と混和後, ASCs-PRP gel, BSCs-PRP gel を同種 rat の上顎臼歯部口蓋側の歯周組織欠損部へ移植した。2, 4, 8週後に H. E. 染色による組織学的評価を行った。歯周組織欠損部作製のみを対照群とした。

**結果:** 移植2週後に両実験群の欠損部に細胞塊が確認されるも, 歯周組織の十分な再生は認められなかった。4週後には若干の骨再生が両実験群に見られ, 8週後に成熟した歯周組織が確認された。対照群では若干の骨再生は認めるも歯根膜様組織は確認できなかった。

**結論:** ASCs による歯周組織再生能は BSCs のそれに匹敵することが示唆された。ヒト皮下脂肪組織は採取も容易で一度に大量の細胞を獲得でき, さらには患者の負担も少ない点で将来の歯周組織再生治療を行う上で骨髄に勝るとも劣らない幹細胞源と思われた。

#### P-47) 腓腹神経温存型遠位茎腓腹皮弁の臨床成績の検討

付属病院形成外科・美容外科 青木 伸峰・百束比古・利根川均  
解剖学 (生体構造学) 田沼久美子・小澤一史

**目的:** 足関節周囲の被覆に, 遠位茎腓腹皮弁が有用なことは広く認知されている。われわれは解剖学的検討から, 遠位茎腓腹皮弁において腓腹神経が温存可能であるとの結論を得ており, 今回腓腹神経温存型遠位茎腓腹皮弁の臨床

成績について検討を行った。

**方法：**過去20年間に当科で施行された腓腹神経温存型遠位茎腓腹皮弁28例の臨床成績につき適応、成績の検討を行った。

**結果：**当科で施行した本皮弁28例の内訳は、外傷後11例、熱傷後5例、悪性腫瘍切除後3例、その他下腿潰瘍6例であった。完全生着19例(76%)、部分壊死5例(20%)、完全壊死は1例(4%)で、壊死の原因は皮膚欠損のサイズ、デザイン、術後の茎部の圧迫であった。成績を左右する因子として、年齢、基礎疾患、欠損部位が重要であった。

**考察：**通常、遠位茎腓腹皮弁では小伏在静脈、腓腹神経を含めて挙上するが、必ず外果周囲に知覚障害を遺す。われわれが行った解剖学的検討では、小伏在静脈と腓腹神経周囲には豊富に血管が存在し、腓腹神経内にはそれらに比べわずかな血管しか存在しないことがわかっている。腓腹神経は温存可能であり、本皮弁は臨床上生着率も諸家の報告と大きな差異はない。皮膚欠損のサイズ、年齢、基礎疾患など適応を考慮すれば、腓腹神経温存型腓腹皮弁は知覚障害を残さず、採取部への犠牲の少ない再建法であると考えた。

#### P-48) 2つの皮頭を有する腹直筋皮弁を用いて再建した外陰部癌の1例

付属病院形成外科・美容外科 天海恵子・野本俊一・石井暢明  
青木 律・百束比古

会陰部は外尿道孔、外生殖器などの大切な器官があり、再建には皮膚組織欠損の被覆だけでなく、その機能を考慮しながら再建方法を選択する必要がある。

一般的に再建に用いられる皮弁には薄筋皮弁や腹直筋皮弁、内側大腿筋膜皮弁、陰部大腿皮弁、鼠径皮弁、前内側大腿皮弁などが挙げられるが、われわれの症例では右鼠径部にもリンパ節郭清による皮膚欠損を生じた為、腹直筋皮弁に皮頭を2つ作成し再建した。

**症例：**35歳女性。数年前より近医で外陰部に認めていた皮疹に対し、カンジダとして治療を受けていた。平成19年1月に日本医科大学多摩永山病院産婦人科受診し、有棘細胞癌と診断された。当院産婦人科で手術を施行することとなり手術時の再建依頼にて当科受診となった。

産婦人科にて悪性腫瘍拡大切除術を施行された後、外陰部に径8cm、右鼠径リンパ節郭清部に径6cmの皮膚欠損を生じた。欠損部の被覆のため右腹直筋皮弁を挙上し、皮頭を2つ作成した後、それぞれの皮頭にて外陰部と右鼠径部を再建した。

比較的良好な結果を得たため、外陰部の再建方法について若干の文献的考察を加え報告する。

#### P-49) プロペラ皮弁法の世界展開について

付属病院形成外科・美容外科 百束比古・大木更一郎・小川 令  
小野真平・石井 暢明  
武蔵小杉病院形成外科 村上正洋・岩切 致

**目的：**プロペラ皮弁法(propeller flap method)は、1991年Hyakusokuらによって報告された、穿通枝を含む軸を中心にプロペラ型の皮弁を回転させて再建に用いる方法である。その後熱傷再建に応用されてきたが、最近組織欠損の修復に本法がきわめて有用なことがわかり、全世界的に普及しつつあるので、原法とその応用につき供覧する。

**方法：**1) 皮下茎軸プロペラ皮弁法(SPP flap method)  
2) 穿通枝軸プロペラ皮弁法(PPP flap method)

**結果：**1) については、すでに英文誌に掲載され、2006年にはcentrl axis flap methodとして統合した。

2) については、この1年間で肘部再建2例、仙骨部再建3例、下腿再建1例であり全例生着した。

**考察：**プロペラ皮弁は当初から、穿通枝が軸に含まれる皮弁と記載した。そして、10余年を経て、穿通枝皮弁の概念が世界の形成外科を席卷するようになって、見直されさらに新たな展開をしつつある。この件については、Hallock(米)、Teo(英)、Massia(西)、Barakrishnan(印)といった、世界中の著名マイクロサージャーの慧眼によるところが大きい。また穿通枝皮弁を世界的にした光嶋現東京大学教授、皮下茎弁を回転する方法を最初に報告した鈴木現京都大学教授の貢献も大きい。このように、現在さらに将来世界の形成外科を牽引するであろう医師らにより、プロペラ皮弁の名が普及しつつあることは、当教室にとって喜ばしい限りである。

#### P-50) 分割広背筋皮弁による胸部難治性潰瘍の治療

付属病院形成外科・美容外科 青木雅代・赤石諭史・河邊京子  
水野博司・百束比古

**はじめに：**乳房再建や胸壁再建において、広背筋皮弁は非常に有用である。しかしながら、皮弁採取部の欠損の大きさによっては、一期的な縫縮が困難で植皮を要することがある。今回われわれは、乳癌術後の胸部難治性潰瘍に対する胸壁再建において、分割広背筋皮弁を用いて再建を行い、皮弁採取部の一期的縫縮が可能であった症例を経験し、有用であると思われたため報告する。

**症例：**66歳女性。21年前右乳癌に対し、乳房切断術および植皮術をされている。1カ月前の外傷により植皮部に潰瘍を形成し、改善がみられず、当科初診となった。

**方法：**デブリードマン、術中迅速病理診断を行い、乳癌の再発がないことを確認した後、分割広背筋皮弁による再建を行った。

**結果：**欠損部は皮弁によりすべて被覆でき、皮弁採取部の一期的縫縮が可能であった。皮弁は良好に生着し、術後16日目に退院となった。

**考察：**分割広背筋皮弁は、1997年Sawaizumiにより報

告された。欠損部が大きく、従来の広背筋皮弁では、採取部の一期的縫縮が困難で植皮を要すると考えられる症例でも、この方法を用いると、欠損部をすべて被覆でき、採取部も縫縮が可能となるため、非常に有用であると考えられた。

#### P-51) Open abdomen に対し植皮による閉創後に生じた鹿角状異所性骨形成の1例

付属病院形成外科・美容外科 宮本 暖・江浦重義・小池幸子  
大木更一郎・百束比古  
付属病院高度救命救急センター 久志本成樹・山本保博

今回われわれは腹部正中開腹創癒痕内に鹿角状骨形成を伴った1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。症例は34歳の男性、3カ月前に交通事故にて肝損傷を受傷し、開腹手術後の創部よりMRSAが検出されたため2カ月間腹部開放にて管理を行っていた。創部は植皮にて閉創したが、次第に創部辺縁に硬結を認め、単純X線・CT検査で癒痕創縁に異所性骨化を認めた。違和感強く体位により疼痛が出現するため摘出を行った。骨片は鹿角状とアーチ状の2つの骨片に分かれており、前者は剣状突起との連続性を認めた。異所性骨化の発生成因については様々な諸説があり、現在は特異造骨細胞説、化生説が有力であるが、本症例においてはそのどちらか一方だけでは説明困難であり、双方の関連が強く示唆された。また、過去の報告の多くは一本角や平面状の骨化であり、本症例のような鹿角状骨化はあまり報告されていない。

#### P-52) 付属病院における医薬品情報提供業務の検討 (第9報)

付属病院薬剤部 島崎麻智子・奈良弘恵・小坂好男  
片山 志郎

**目的:**平成18年度の薬品情報室に寄せられた質問内容を過去5年間と比較し、検討する。

**方法:**平成13~18年度における質疑応答の内容、薬剤部ニュース発行件数および内容について、「問い合わせ記録表」などを用いて調査した。調査項目は、質疑応答の内容については薬物療法、副作用・相互作用などを含む17項目、薬剤部ニュースについては安全性情報、包装・剤形変更など7項目とした。

**結果:**1) 職種別質疑件数は、各年とも医師が最も多かった。増加傾向にあった看護師からの件数は、減少がみられた。2) 質疑応答の内訳は、用法・用量、副作用・相互作用、安定性・配合変化に関する質疑が増加し、そのほかの項目については、例年と同様の比率であった。3) 増加傾向にあった薬剤部ニュース発行件数は製品回収や供給不安定など製薬会社側の都合による増加が認められた。

**考察:**製品鑑別が増加した背景として、ジェネリック医薬品の普及が進んでいるためと考えられた。安定性・配合変化、薬物動態、薬物療法に関する質疑が増加傾向にあったことから、これらについて充実をはかり、迅速に正確な

情報の提供を行い、今後も医療の質の向上に貢献していきたい。

#### P-53) 付属病院における抗菌薬の使用動向

付属病院薬剤部 岩上正明・片山志郎  
付属病院中央検査部 青砥泰二・飯野幸永・里村克章

**目的:**近年、感染症治療は、強い抗菌力・広い抗菌スペクトルを有する抗菌薬の開発により、著しく進歩してきた。しかし、MRSA・緑膿菌をはじめ多剤耐性菌の出現が問題となり、抗菌薬の適正な使用が求められている。抗菌薬の使用動向は、細菌の耐性化と密接な関係があることから、われわれは継続して調査を行ってきた。今回は、当院における1997~2006年度の10年間における抗菌薬使用動向、主要菌種の分離菌頻度推移および耐性化について検討したので報告する。

**方法:**過去10年間における抗菌薬使用動向の集計を行った。主要菌種の分離菌頻度推移および耐性化については中央検査部のデータをもとに検討した。

**結果・考察:**過去10年間の病院全体における、抗菌薬の年間使用量は、セフェム系、アミノグリコシド系は減少傾向、ペニシリン系は横ばい傾向であったが近年は上昇傾向を示していた。今回の調査結果より、2005年度、2006年度におけるMRSAおよび、緑膿菌の薬剤感受性推移と抗菌薬の使用量推移の比較では、その使用量との明確な関連は得られなかったが、今後も高度耐性化を避けるためにも、抗菌薬の適正使用に関する情報提供を積極的に進めていく必要があると考える。

#### P-54) 当院腫瘍治療センターにおける薬剤部の業務活動

付属病院薬剤部 高尾麻子・伊勢雄也・三浦義彦  
片山志郎

2006年6月に「がん対策基本法」が制定され、国家的視野で診療格差是正などを目的とした種々の政策が打ち出されている。そのため、当院でも種々の診療体制の整備が行われている。その一環として、2007年4月、A棟6階病棟に16床の集学的腫瘍治療センターが設立され、現在主に呼吸器内科および消化器外科の患者が集学的治療を行っている。このセンターが設立されたことにより、1) 安全かつ効果的ながん化学療法、放射線療法の遂行、2) 入院待ち期間が短縮されたことによる早期の化学療法あるいは化学放射線療法の開始、3) がん患者、家族の療養における精神的サポート、4) がん診療に対する院内外の医師/薬剤師/看護師の啓発活動が標準化されたと考えられる。薬剤部では当センターに入院した患者の抗がん剤の無菌調整ならびに患者への薬剤管理指導業務を行っている。また、当院薬剤部は昨年よりがん専門薬剤師研修施設に認定されており、第1期(平成18年9月~12月)に3名、第2期(平成19年1月~3月)に2名、第3期(平成19年5月~8月)に1名の研修生を受け入れてきた。現在、病

棟実務研修はこのセンターを中心に研修が行われている。本学会では、腫瘍治療センターにおける薬剤部の業務内容ならびに薬剤師ががん薬物療法に携わることによる有用性について若干の知見を得たので報告する。また、がん専門薬剤師の教育システムについても知見を得たので合わせて報告する。

#### P-55) ブスルフェクス注®プレフィルドシリンジ化の検討

付属病院薬剤部 瀬尾 誠・片山志郎

**目的：**ブスルフェクス注®の用法は添付文書情報によると、1日4回6時間ごととなっている。また、混合後8時間までに投与を完了する必要がある。付属病院薬剤部の勤務体系（8時半～17時）では臨床使用が不可能である。この問題を解決するため、薬剤部で投与量のブスルフェクス注®を注射器に充填し、病棟にて投与直前に看護師に混合させる方法を発案し、この方法の妥当性を検討した。当研究の検討項目は充填後の薬液の透明度、主成分ブスルフェキンの分子構造から推測される分解反応で生じる物質によるpHの変化である。

**方法：**1) ブスルフェクス注®の処方10 mL中、ブスルフェキン 60 mg、ジメチルアセトアミド 3.33 mL、ポリエチレングリコール 6.67 mLとなっている。これに従い、薬液を調製する。これを10 mLシリンジに充填する。薬液の濁度を分光光度計にて測定する。測定時間は直後、1時間後、3時間後、6時間後、12時間後、24時間後である（n=3）。2) 透過率を測定した薬液1 mLに注射用蒸留水を1 mL加え、pHを測定する。（※ブスルフェクス注®は10倍量の水と混合した場合、8時間で10%含量が低下するほどに分解速度は低速である。）10%分解した際の水溶液のpHは理論値約3まで低下するものと考えられる。

**結果・考察：**1) 溶液の透明度には変化がなかった。したがって注射筒内での溶液は安定であるといえる。2) 測定したpHでは、ばらつきの多い結果だったが、顕著なpHの低下は観測されなかった。以上の結果からブスルフェクス注®のプレフィルドシリンジ化は、勤務体系からくる不都合を解決するに妥当な策であると考えられた。

#### P-56) オピオイド鎮痛薬の副作用対策：嘔気・嘔吐に対する抗ヒスタミン系薬剤の有効性

付属病院薬剤部 輪湖哲也・宮田広樹・加藤あゆみ  
須賀理絵・片山志郎

**目的：**現在、オピオイド鎮痛薬による嘔気・嘔吐対策には抗ドパミン系薬剤が第一選択薬であるが、錐体外路症状をおこしやすいなどの問題がある。オピオイド鎮痛薬による嘔気・嘔吐対策として、抗ドパミン系薬剤に対し、作用点の異なる抗ヒスタミン系薬剤の有効性について検討した。

**方法：**2006年2月から2007年1月までに日本医科大学付属病院緩和ケアチームがかかわった123例について介入事例別の内訳を集計し、その中で副作用対策を行った事例

に対して分析を行った。

**結果：**事例集計の結果はオピオイド鎮痛薬による副作用対策が32.5%と最も多く、次いでオピオイド鎮痛薬の用法用量変更が多かった。副作用対策の中では嘔気・嘔吐の対応が47.5%と半数を占めていた。この中で抗ヒスタミン系薬剤を導入して改善された例が52.6%、抗ドパミン系薬剤又は抗ドパミン系薬剤と下剤による改善が21.1%、下剤による改善が5.3%、薬物療法では嘔気・嘔吐が改善しなかった例が21.1%であった。

**考察：**今回の分析結果では、オピオイド鎮痛薬による嘔気・嘔吐発症のタイプは、内耳前庭器を介したCTZの間接的刺激によるものが約半数を占める結果となり、最初に選択する薬剤としては、抗ドパミン系薬剤に比較して抗ヒスタミン系薬剤に有効性が高い傾向がみられた。このため今後さらに調査を行い、その結果によってはオピオイド鎮痛薬による嘔気・嘔吐対策薬の第一選択薬として、抗ヒスタミン系薬剤の使用も考慮していきたい。

#### P-57) アポクリン癌を合併した悪性葉状腫瘍の1例

多摩永山病院病理部 鈴木美紀・前田昭太郎・細根 勝  
片山博徳・磯部 宏昭・柳田裕美  
岩瀬裕美・日吾美栄子

多摩永山病院外科 横山 正  
病理学(統御機構・腫瘍学) 内藤善哉

**目的：**きわめてまれなアポクリン癌を合併した悪性葉状腫瘍の1例を経験したので報告する。

**症例：**65歳、女性、エコー上右E領域に4 cm大の腫瘍が認められ穿刺吸引細胞診を行った。

**細胞所見：**胞体は顆粒状で細胞境界は不明瞭。核は大小不同を示し顆粒状のクロマチン、核小体が目立つものもあり第一にアポクリン癌を考えた。その後の針生検では大部分が紡錘形多形細胞からなる肉腫で一部には腺癌と考えられる部分も見られた。右乳房切除術が施行された。摘出腫瘍は7.7×4.5 cmの境界明瞭な灰白色充実性腫瘍で間質成分は細胞密度が高く、核分裂像も多く見られ紡錘形細胞～多形細胞からなる肉腫の像を呈していた。さらに部分的には拡張した腺腔内に上記肉腫が葉状構造を呈して突出する像もみられ悪性葉状腫瘍と診断した。一方、肉腫内にはアポクリン癌の像もみられた。以上の所見からアポクリン癌を合併した悪性葉状腫瘍と診断した。

**まとめ：**アポクリン癌を合併した悪性葉状腫瘍の1例を報告した。葉状腫瘍外に乳癌が合併した報告はまれに見られるが本症例のごとく葉状腫瘍内にアポクリン癌の発生した症例は渉猟した限りでは報告例を見ない。

### P-58) 穿刺吸引細胞診で推定診断した多形型横紋筋肉腫の1例

多摩永山病院整形外科 北川 泰之・藤井信人・金 竜  
吉澤 隆明・田中陽子  
付属病院整形外科 伊藤 博元  
多摩永山病院病理部 前田昭太郎

**目的:** 多形型横紋筋肉腫は成人にみられるまれな軟部肉腫の1つである。今回、穿刺吸引細胞診にて推定診断が可能であった症例を経験したので報告する。

**症例:** 84歳、女性。約半年前に左前腕の腫脹に気付くも放置していたが、徐々に増大するため当科を受診した。前腕尺側を中心に約18cm長の腫瘤を認めた。MRIでは尺骨周囲から皮下に及ぶ腫瘤を認め、T1およびT2強調画像で多彩な信号を示し内部の出血性変化も疑われた。尺骨の一部に浸潤像を認めた。初診時に行った穿刺吸引細胞診では著明な異型性、大小不同を認め、特徴的な出目金細胞を多数認めたことから多形型横紋筋肉腫を疑った。さらに、細胞診に細胞転写法を用い免疫染色を施行したところミオグロビンに陽性を示し多形型横紋筋肉腫と推定診断した。切開生検の結果、組織学的に多形型横紋筋肉腫と診断した。腫瘍は前腕を広範囲に浸潤していたため切断を勧めたが同意を得られず、放射線治療を行った。しかし、約半年で再び増大し始め皮膚の自壊が進んだため、上腕にて切断した。術後約6カ月の現在、再発や転移を認めない。

**考察:** 今回の症例から多形型横紋筋肉腫は特徴的な細胞像を示し、さらに細胞転写法を用いた免疫細胞化学が有用であることが示唆された。今後さらに症例を蓄積することにより穿刺吸引細胞診による多形型横紋筋肉腫の診断が確立されれば、より侵襲の少ない診療を実現することが可能となる。

### P-59) 回腸漿膜表面に発生した高分化型乳頭状上皮腫(WDPM)の1例

多摩永山病院病理部 細根 勝・前田昭太郎  
多摩永山病院女性診療科 川端伊久乃・中井 章人  
病理学(統御機構・腫瘍学) 内藤 善哉

**緒言:** 今回われわれは卵巣嚢腫切除術中に偶然発見された高分化型乳頭状上皮腫(WDPM)の1例を経験したので報告する。

**症例:** 30歳代、未婚女性。

**主訴および現症:** 左卵巣チョコレート嚢胞、子宮筋腫に対する腹腔鏡下切除術施行中、回腸漿膜表面に4cm大、2cm大の乳頭状腫瘤が複数個発見され可及的切除術が施行された。

**病理組織・細胞診所見:** 病変は肉眼的には赤桃色を示す柔らかい乳頭状腫瘤であり、組織学的にはほぼ均一で異型のない一層の立方状細胞が線維血管性の中心間質を被覆し、全体として乳頭状構造を形成していた。明らかな間質浸潤像は見られなかった。免疫染色ではこれらの細胞は

calretinin (+), HBME-1 (+), CK5/6 (+), mesothelin (+), D2-40 (+), CEA (-), CK7 (+)/CK20 (-), BerEP-4 (-), CD15 (-), E-cadherin (-)などを示した。また、MIB-1 indexは5%未満であった。同時に作製された病変部の捺印細胞診では中皮に類似する異型の乏しい立方状細胞の散在性~シート状増生が認められた。

**診断と考察:** 以上より、本症を回腸漿膜発生のWDPMと診断した。WDPMは比較的まれな良性~低悪性度の中皮性病変であり、女性に多く発生することが知られている。本例のように婦人科手術の際に偶然発見されるケースが多いが、びまん性悪性中皮腫や腹膜原発漿液性乳頭状腺癌などとの鑑別が時に問題になり得る疾患である。

### P-60) 骨外性粘液型軟骨肉腫の1例

多摩永山病院整形外科 田中 陽子・藤井信人・北川泰之  
金 竜・吉澤隆明  
付属病院整形外科 伊藤 博元  
多摩永山病院病理部 前田昭太郎

**目的:** 骨外性粘液型軟骨肉腫はまれな軟部肉腫の1つである。今回は穿刺吸引および捺印細胞像を得たので報告する。

**症例:** 45歳、男性。約2年前から左大腿内転筋部のつっぱり感を認め、半年前より疼痛が出現してきた。左大腿内側部に約12cm長の腫瘤を触れ、単純X線像にて軟部腫瘤像とともに左大腿骨小転子下に骨欠損を認めた。MRIでは左大腿骨の内転筋内に約10cmの腫瘤を認め、T1強調画像にて筋とほぼ等信号、T2強調画像にて高信号を呈し、強く造影された。腫瘤の内部にT1強調画像にて造影効果のない高信号域を認め、内部の出血性変化も疑われた。大腿骨内側の骨皮質一部に浸潤が認められた。切開生検の結果、組織学的に粘液様基質を伴った類円形細胞を主としたレース状、分葉構造の細胞増殖を認め、骨外性粘液型軟骨肉腫と診断した。同時に行った穿刺吸引および捺印細胞診では粘液を背景に散在する類円形細胞を認め、転移性粘液癌などとの鑑別を要した。染色体分析の結果、特異的な異常(t(9;17)(q22;q11))が検出された。広範切除術を行い現在経過観察中である。

**考察:** 今回の症例から骨外性粘液型軟骨肉腫は比較的特徴的な細胞像や免疫染色を示すことが示唆された。今後さらに症例を蓄積し穿刺吸引および捺印細胞診による骨外性粘液型軟骨肉腫の診断が確立されれば、より侵襲の少ない診療を実現することが可能になる。

### P-61) ラット局所脳虚血モデルにおける骨髄間葉系幹細胞移植による神経再生

内 科 学 須田 智・上田雅之・稲葉俊東  
(神経・腎臓・膠原病)リウマチ部門) 神谷 信雄・西山康裕・片山泰朗  
自治医科大学 島崎久仁子  
神経脳生理学門

**目的:** 実験的脳梗塞モデルにおける骨髄間葉系幹細胞(MSCs)移植による機能改善効果のメカニズムのひとつ

として、移植細胞の一部が神経細胞・グリア細胞へ分化することが考えられている。しかし、MSCsの移植部位の違いによる生存・分化についてはよく知られていない。本実験では、移植細胞を投与後3カ月まで追跡、移植部位別の生存・分化について検討した。

**方法：**骨髄細胞をeGFP遺伝子導入されたラットの大腿骨より採取し、約1週間培養することでMSCsを得た。ラット一過性局所脳虚血モデルを用い、再灌流3時間後にMSCsを静脈内投与した。MSCs投与後、2日、1カ月、3カ月後に移植細胞の生存・分布を評価し、さらに分化については神経細胞、アストロサイトのマーカーとしてそれぞれNeuN、GFAPを用いた免疫組織化学的検討を行った。

**結果：**移植MSCsは、投与後2日では主にペナンブラ領域への集積を認めた。1カ月後には移植細胞の大部分が死滅していたが、生存移植細胞は主に非虚血領域に認められた。3カ月後には移植細胞の一部がNeuN陽性細胞・GFAP陽性細胞への分化が認められた。

**考察：**脳梗塞治療において、MSCsによる神経再生をターゲットとする場合、移植後2日以降1カ月までには大部分の移植細胞が死滅してしまうため、今後の課題として投与時期あるいは移植細胞を長期生存させるための検討が必要と考えられた。

#### P-62) 海馬領域における星状グリア細胞のグルココルチコイドに対する反応性の解析

解剖学 (生体構造学) 楊 春英・戸張靖子・小澤一史

**目的：**グルココルチコイドは、その受容体を介して海馬領域の神経細胞の機能と形態保持に重要な働きを担うことが知られている。一方、この領域におけるグルココルチコイド受容体を発現する星状グリア細胞への影響については詳細な観察が行われていない。本研究では、血中グルココルチコイドの変動に対する海馬各領域におけるグリア細胞の形態、数および密度の変化について定量解析を行った。

**材料と方法：**実験には対照群、副腎摘出(ADX)4週間群とADX2週間+コルチコステロン2週間補充の3群のラットを用いた。GFAPをマーカーとし、その免疫陽性細胞数や免疫反応性について画像解析を用いて検索した。さらに、これらの実験群における星状グリア細胞の微細形態変化を超高圧電子顕微鏡で観察した。

**結果：**対照群に比べ、ADX群では、GFAP免疫染色性の増強、染色細胞数の増加、突起の発達などの顕著な変化が観察された。CA1錐体細胞層を含む上昇層と放線層、歯状回の分子層および多形細胞層におけるそれぞれのグリア細胞の数を詳細に測定した結果、各領域のグリア細胞数の合計はADX群では対照群と比べ、著しく増加していた。さらに、免疫染色性の解析においても同様の結果が得られた。超高圧電子顕微鏡の観察は、グリア細胞のダイナミックな形態変化をとらえた。

**考察：**星状グリア細胞はグルココルチコイドの変動により、その形態と機能が大きく制御されることが示唆された。

#### P-63) 思春期発動解析への新しい形態科学アプローチ：共焦点レーザー走査顕微鏡によるGnRH-EGFPニューロンの解析

解剖学 (生体構造学) 薛 昊昱・楊 春英・小澤一史  
生理学 (システム生理学) 加藤昌克・佐久間康夫

**目的：**ゴナドトロピン分泌を制御するGnRHは主に視索前野のGnRHニューロンによって産生される。思春期発動に伴ってGnRHニューロンの形態にも何らかの変化が起こっている可能性があるが、その形態的变化に関して十分な検討はなされていない。本研究では、新しい研究アプローチを駆使して思春期前後のラット視索前野GnRHニューロンの形態変化を詳細に検討した。

**材料と方法：**GnRH-EGFP transgenic ratを用いて脳の前頭断の凍結切片を作成した。EGFP遺伝子導入により蛍光発色するGnRHニューロンの形態を共焦点レーザー走査顕微鏡で観察し、コンピューター画像解析ソフトで三次元画像を作り、二次元化して解析を行った。

**結果：**GnRHニューロンは、主に単極性と双極性であり、spine様の突起を持つか否かによってさらにsmooth typeとirregular typeに分けられる。思春期前後の動物のいずれでも、双極性ニューロンにはsmooth typeが多く、単極性ニューロンにはirregular typeが多かった。思春期後の動物では双極性GnRHニューロンが多く見られ、逆に思春期前の動物では単極性のほうが多いことが確認された。

**考察：**動物の成熟に伴いGnRHの活性が上昇するにしたがって、GnRHニューロンの形態やシナプス形成も変化し、機能的成熟と相関する可能性が示唆された。今回GnRH-EGFP transgenic ratを用いた解析により、GnRHニューロンの機能形態学的変化について新しい見地から容易に検索できる可能性が強まった。

#### P-64) エネルギー代謝調節系オレキシンニューロンの生後発達・老化に伴う発現変化に関する免疫組織化学的解析

解剖学 (生体構造学) 澤井信彦・小澤一史  
産業医科大学・第一生理学 上田陽一  
宮崎大学神経呼吸内分泌代謝学 中里雅光

**目的：**オレキシンニューロンは視床下部外側野に局在し、エネルギー代謝調節機構に深く関わりながら、覚醒レベルや摂食行動を制御する働きをしている。また、薬物依存に関連した行動の動機づけへの関与も示唆されている。これまでに、オレキシンニューロンの生後発生、老化に伴う変化について免疫組織化学的に詳細に検索した報告はない。われわれは、生後発生、老化に伴うオレキシンニューロン数および発現量の変化を調べる目的で、共通の前駆物質であるプレプロオレキシンから生成されるオレキシンAとBの二種類のペプチドについて特異的な抗体を用いて免疫組織化学に解析を行った。

**方法:** 生後2週齢, 3週齢, 6週齢, 9週齢, 4カ月齢, 8カ月齢, 24カ月齢のウイスター系雄ラットを用いて, オレキシン A, B それぞれに対する免疫組織化学を行い, 免疫陽性細胞数と単位面積当たりの免疫反応性 (反応密度) を計測した。

**結果:** オレキシン A, B ともに陽性細胞数は2週齢から9週齢にかけて増加し, 4カ月齢以前にピークとなり, その後は減少する傾向を示した。また, 単位面積当たりの免疫反応性も同様な減少傾向を示すことが分かった。

**考察:** 生後, オレキシニューロンが増加し, 一方減少する過程を経時的に検索したことは, 動物の年齢に応じた行動変化を考えるうえで意義深い。また, 免疫反応性の低下は, ニューロン当たりの蛋白質発現量の減少を反映しているものと考えられた。

### P-65) 小鳥の歌学習と脳の雌雄差

解剖学 (生体構造学) 戸張 靖子・小澤一史  
理研 BSI 生物言語研究チーム 岡ノ谷一夫

小鳥は求愛や縄張り防衛の文脈で歌をうたい, その歌行動は性ホルモンに影響を受ける。複雑な歌をうたうのは, 繁殖期のオスに限られており, これまでカナリヤなどの歌鳥を用いて, 脳の雌雄差や性ホルモン感受性を解明するための研究が行われてきた。小鳥の歌が後天的学習という経験に依存する点に注目した場合, ヒトの言語獲得の神経システムの理解に通じる可能性が指摘されている。鳴禽類ジュウシマツは小鳥の中でも歌学習に特に明確な雌雄差があり, オスは歌をうたうがメスは全くうたわない。これまでの研究では, 神経解剖学的手法を用いて, ジュウシマツの歌行動の性差に対応する大脳構造 (歌制御系) に雌雄差があること, その雌雄差に種特異性があることを明らかにした。また大脳歌制御系と小鳥の発声器を制御する延髄の舌下神経核や延髄呼吸中枢との間の神経連絡の有無を検討したところ, 発声-呼吸にかかわる大脳延髄路は両性ともに存在するが, オスにおいてのみ非常に強い連絡であることを示した。これらの結果をもとに, 歌学習期間と大脳歌制御系に影響を与える分子と性ホルモンの関係に着目し, 鳴禽類の1種キンカチョウを用いて, 歌学習の臨界期と性成熟の関係; 生殖機能を調節するペプチド (kisspeptin) を介した思春期発動による歌学習制御機構の解明と哺乳動物における思春期発動の神経科学的同源性への展開を目指している。

### P-66) 精神的ストレスによる学習・記憶能力の低下に対する身体運動と脳への IGF-1 取り込みの影響

医学部第2学年 増田麻里亜・竹田玲奈・森本玲子  
中里 紀彦  
スポーツ科学教室 三上 俊夫

**目的:** 継続的な精神的ストレス負荷はマウスの学習・記憶能力を低下させるが, 運動負荷はこの低下を抑制する。

この原因の1つには, 運動負荷による脳への IGF-1 取り込み増加が関係する。本研究においては, IGF-1 receptor の阻害剤である JB-1 を運動負荷したマウスに投与して, 運動による学習・記憶能力の改善が影響を受けるか否かについて検討した。

**方法:** 雄の C57BL/6 マウスを以下の4群に分けた。1) ストレス負荷群: 1日に6時間の拘束ストレスを負荷し, 通常の飼育ケージを6分割した狭いケージで飼育した。2) ストレス負荷+運動群: ストレス負荷群と同じ拘束, 飼育条件で, さらに1日1時間, 週に5日のトレッドミル走を負荷した。3) ストレス負荷+運動+JB-1投与群: 2) と同じ条件で, さらに体内に内蔵した Osmotic pump により JB-1 の持続的投与を行った。4) コントロール群: 拘束ストレスとトレッドミル走を負荷せず, 通常ケージで飼育した。4週間の飼育期間終了, ウォーターメイズ試験によりマウスの学習・記憶力を測定した。

**結果:** 4週間の拘束と狭いケージでの飼育はマウスの学習・記憶力を有意に低下させた。一方, 同様の条件でも定期的に運動を行わせたマウスでは学習・記憶力の低下がみられなかった。しかし, JB-1 投与は運動による学習・記憶力の改善効果を消失させた。

**まとめ:** これらの結果より, 身体運動による学習・記憶力の低下抑制効果には IGF-1 を介した反応経路が関係していることが示唆された。

### P-67) 急性期 DIC 診断基準による DIC 症例は基礎病態により重症度と時間的推移が異なる

付属病院高度救命救急センター 久志本成樹・増野智彦・大泉 旭  
吉田 竜介・川井 真・横田裕行  
山本 保博

日本救急医学会 DIC 特別委員会では, すべての急性病態に適応可能で, 早期診断・治療により患者の予後を改善すべく急性期 DIC 診断基準を作成した。今回, 本基準を満たした症例の全体像と病態別特徴を明らかにすることを目的とした。

**対象と方法:** 2005年6月より9月までの4カ月間に, 委員会委員施設に入院し, 年齢15歳以上かつ急性期 DIC 診断基準にて DIC と診断された症例を対象とした。凝血学的指標, 臓器機能をエントリー時と第3病日に評価し, 28日目の転帰を検討した。さらに DIC の基礎病態ごとにこれらを解析した。

**結果:** 研究期間内 ICU 入室症例は 3,875 例であり, うち 329 例が参入基準を満たし, 急性期基準 4 点以上であった (8.5%)。血小板減少の病態別死亡率は, 感染症 98 例中 34 例 (死亡率 34.7%), 外傷 95 例中 10 例 (10.5%), 手術 39 例中 2 例 (5.1%) であった。これら 3 つの基礎病態間での凝血学的指標と重症度の時間的推移を比較すると, 3 群間に交互作用が存在し, 異なる時間的推移を示した。また, 感染症による DIC 症例では, ほかの基礎病態と異なり, 死亡にいたる重症例の診断において急性期基準が最も優れ, ISTH 基準, 厚生省基準ではこれらの症例を治療対象

として抽出しえない可能性がある。

**結語：**急性期基準 DIC 症例は基礎病態により凝血学的指標・重症度の時間的推移が異なる。感染症における治療開始基準として、急性期基準は従来の基準より優れる。

#### P-68) 2006 年当院における輸血副作用の発生状況

付属病院中央  
検査部・輸血部

亀山澄子・小川早恵子・植田貴子  
福田高久・飯野 幸永・田近賢二  
里村克章

**はじめに：**当院では輸血副作用の発生状況を把握するため、輸血用紙に副作用の有無のチェック欄を設けるなどして輸血副作用を報告する体制をとっている。2006 年の輸血副作用発生状況について報告する。

**方法：**2006 年 1 月～12 月に輸血部に輸血副作用が報告された製剤を対象に集計を行った。

**結果：**2006 年に輸血部に報告された副作用は 160 件であった。製剤別では血小板が最も多く 136 件、診療科別では第 3 内科からの報告が 143 件で最多であった。また、160 件の報告に対し患者数は 55 人で一患者から複数回副作用報告されている例が多かった。使用製剤に対する副作用発生率は、血小板 4.42%、赤血球製剤 0.19%、新鮮凍結血漿 0.19% であった。「出来事報告書」の提出などで副作用の内容が判明したものは 110 件で、蕁麻疹・発疹・掻痒感などの皮膚症状の報告が最多で 91 件、アナフィラキシー様ショックと思われる報告が 3 件あった。発症までの時間は 15 分以内が 12 件 (10.9%) で大半の 82 件 (75.5%) が 60 分以内に発生していた。

**まとめ：**2006 年の当院における輸血副作用の発生状況について報告した。輸血療法委員会や輸血新聞 (輸血部発行) で副作用の発生状況などについて報告する機会を増やしたため、副作用の報告件数が増加している。今後も年度ごとの集計報告を行い輸血副作用の状況について周知するよう努めたい。

#### P-69) 小型便潜血分析装置 QUICK RUN の性能評価

武蔵小杉病院  
中央検査室

成定昌昭・加藤 理絵・臼井一城  
山賀節子・中島由美子・菅原 通  
森本 進・勝部 康弘

**背景：**便潜血反応は消化器系出血のスクリーニング検査として重要な検査である。当院における便潜血反応は特に下部消化管病変である大腸癌に着目しており、免疫学的便ヘモグロビン反応を原理とした方法で行っている。便潜血反応においては、確実に潜血を検出することが重要であるため、高い測定感度が求められている。一般的に感度と特異性は反比例するため、高感度化により偽陽性反応が増加する可能性も危惧されるが、本検査はスクリーニング検査ということからも、偽陰性として病変を見逃すよりも確実に潜血を検出する方が有用であるとわれわれは考えている。

**目的・方法：**測定感度の向上を目的として金コロイド比

色法を原理とした小型便潜血分析装置 QUICK RUN の性能評価を行ったので報告する。試薬として IG オート Hem (和光純薬工業株式会社) を用い、同時再現性、直線性、他法との相関、最小検出感度、検体安定性についての検討を行った。

**結果：**測定範囲内における正確性、精密性は良好であり精度の高いデータが得られた。その他の基本性能においても良好な結果であった。

**まとめ：**装置は小型で操作も簡便であり、現行法の目視判定に比べて判定の個人間差を解消することが可能である。また測定感度においても 50 ng/mL と高感度であるため下部消化管出血のスクリーニング検査として有用と思われる。

#### P-70) 食事療法単独の 2 型糖尿病患者における空腹時および食後血糖値の変動に関する検討

老人科 橋本雅夫・大西 哲郎・鈴木一成  
渡邊健太郎・鈴木達也・中野博司  
大庭 建三

**目的：**食事療法単独で加療中の 2 型糖尿病患者の食前、食後血糖値を検討。

**対象および方法：**対象は 2 型糖尿病にて入院中で食事療法単独で加療中の 121 例。各食前および各食後 2 時間血糖値を含む血糖日内変動を測定。対象を朝食前血糖値 (mg/dL) より優群 (110 未満)、良群 (110 以上 130 未満)、可群 (130 以上 160 未満) および不可群 (160 以上) に分類、各食前および各食後血糖値の変動を検討。

**結果：**各群の背景因子は優群の糖尿病性神経症合併が良群、可群および不可群に比し有意に高率 ( $P=0.015$ )、優群の高血圧症合併が良群、可群および不可群に比し有意に低率 ( $P=0.031$ ) である以外に有意差は認めず。各群の食前血糖値は昼食前が優群 ( $P=0.014$ )、良群 ( $P<0.001$ )、可群 ( $P<0.001$ ) および不可群 ( $P<0.001$ ) すべてで朝食前および夕食前に比し有意に高値であった。食後血糖値は可群で昼食後が朝食後および夕食後に比し有意に低値 ( $P<0.001$ ) であったが、優群、良群および不可群で差を認めず。

**考察：**食事療法のみで加療中の高齢 2 型糖尿病患者ではコントロールが不良になるに比し、昼食前血糖値が有意に高値になる傾向が示された。

#### P-71) 健診医療センター・ホットラボにおける放射線安全管理と画像に影響を与える薬剤についての報告

付属病院薬剤部 本城和義・福尾 晶子・瀬尾 誠  
三浦義彦・佐治名保子・片山志郎

**目的：**日本医科大学健診医療センターでは平成 18 年 2 月より PET 検査が開始され、そこで使用される FDG 検査薬は核種の放射能半減期が非常に短いことから使用する

当日の朝に施設内ホットラボで専任の運転員が合成を行い、品質検定に合格した後に患者に投与される。今回は当施設ホットラボにおける放射線安全管理対策についての報告およびPET画像に影響を与える薬剤についての報告を行う。

**方法：**当施設ホットラボで薬剤師が被曝する可能性がある作業としては、合成されたFDGの分注作業、品質検定、無菌試験などが挙げられる。当施設で使用している合成装置および検定装置は、ホットセルと呼ばれる鉛で囲われた遮蔽箱内に設置され、無用な被曝から避けられる構造になっているため通常作業で被曝する可能性は低い。しかし、装置の故障などのトラブルでホットセル外で手作業を行う場合は被曝の危険が高まる。その際は放射線防護の三原則にのっとり迅速に作業を行う必要があるため、作業マニュアルの整備および放射線のない状態でのトレーニングを行いトラブルに備えている。

また、PET画像に影響を与える薬剤についての情報提供を行う事は薬剤師の重要な任務であると考えられる。当施設開設間もない頃に経験した薬剤が画像に影響を与えた症例について報告する。

**結果・考察：**当施設ホットラボにおける薬剤師の放射線被曝は0~2  $\mu$ SV/月で年間総被曝限度を大きく下回っている。PET画像に影響をあたえる薬剤としては、G-CSF製剤、インスリン製剤、ブドウ糖を含む輸液製剤が知られており、当施設では検査予約時に該当薬剤を使用していないことを確認する体制になっている。

#### P-72) 下垂体腺腫に顔面の脳回転様皮膚を合併した1例

付属病院形成外科・美容外科 河邊京子・青木 律・野本俊一  
青木伸峰・石井暢明・百束比古

脳回転様皮膚は1901年にUnnaによって初めて使用された用語であり、皮膚の過形成と深い皺が特徴である。今回われわれは、GH産生性下垂体腺腫、アトピー性皮膚炎の既往があり顔面に脳回転様皮膚を認め、外科的な治療にて良好な経過を得たため若干の文献的考察を加え報告する。

**症例：**47歳男性。40歳時にGH産生性下垂体腺腫にて他院で手術施行。またアトピー性皮膚炎にてステロイド外用剤を長期にわたって使用していた。顔面の除皺を希望して来院。顔面の皮膚の肥厚、深い皺の形成を認め、脳回転様皮膚の診断で余剰皮膚を切除、皮膚溝を浅くするため真皮弁を作成、縫縮する外科的治療を施行。術後、皺の数の減少、深さの改善を認めた。

**考察：**続発性の脳回転様皮膚は一般的には炎症状態と関連付けられ、末端肥大症、急性骨髄性白血病、アミロイドーシス、アトピー性皮膚炎などの疾患から生じる。本症例ではアトピー性皮膚炎とGH産生性下垂体腺腫を背景として、皮膚変化が起きたものと考えられた。術後、半年での経過は良好であるが、皺の数、皮膚の質の改善について長期にわたる経過観察が必要である。

#### P-73) IPLの皮膚色調改善効果について

付属病院形成外科・美容外科 青木 律・百束比古・天海恵子  
河邊京子

**はじめに：**Intensive Pulsed Lightは強力な光を照射することによって皮膚の色調や表面の凹凸などを改善する器械である。しかしながら2,000 nmを超える波長では水に対する吸光度が高くなることから、高出力照射では熱傷受傷のリスクを有していた。2,000 nm以上の波長をフィルターで制御することによって熱傷受傷のリスクを軽減した器械はIPLと呼ばれている。今回この器械を使用して日本人顔面の皮膚の色調改善効果について調べたところ有意な結果が得られたので報告する。

**方法：**2007年1月から6月まで当科関連病院でIPL治療を受けた患者(女性35名)に対して治療開始前、治療8回開始前の皮膚色調を米国CK社製ビジオメーターを使用して、黒色色調の代表値であるM値、赤色色調の代表値であるE値を測定した。測定場所は前額中央、右頬、下顎中央の3点であり、測定は同一部位について3回施行した。

**結果：**治療開始前後の数値の変化は前額M値-42.9、E値-28.3、右頬M値-18.6、E値-20.5、下顎中央M値-39.4、E値-30.3であり、右頬のM値以外は有意差を認めた。

**考察：**今回の結果、IPLの治療前後で黒色値、赤色値ともに減少傾向が認められた。右頬のM値で統計学的有意差が認められなかったのは、肝斑を有する患者がIPL照射により増悪を示したことが影響していると考えられた。

#### P-74) 軽度の肥厚性癬痕に対するジェネシスTM照射の効果の検討

付属病院形成外科・美容外科 小池幸子・赤石諭史・河邊京子  
百束比古

**目的：**軽度の肥厚性癬痕に対する治療として、保存的治療としてはステロイドの外用、抗アレルギー剤の内服、圧迫療法、または外科的手術によって治療を行っているが、保存的な治療では満足いく結果をえるのは難しく、また手術を行っても再発の恐れはある。今回、キュテラ社製のジェネシスTM照射をすることで、良好な結果を得た症例を経験したので供覧する。

**症例：**発赤、痒みといった自覚症状をともなった熱傷後、術後の軽度肥厚性癬痕に対してジェネシスTM照射を施行した。ジェネシスTM照射を2~3週間に一度、最低5回以上行った。

**結果：**赤色の退色は、すべての症例で認められた。痒みを自覚していた症例では、軽減を認め、肥厚が扁平化する症例もあった。

**考察：**軽度の肥厚性癬痕の治療方法は、ステロイドの外用、抗アレルギー剤の内服といった保存的治療を中心に行なっているが、肥厚性癬痕の赤みや痒みを軽減するのは困

難なことが多い。今回、ジェネシス TM 照射を施行することで、完治とまではいかないが、赤み、痒みといった自覚症状を軽減することを示唆する結果を得た。今後、ジェネシス TM 照射が肥厚性癬癩を治療するうえで、症状軽減の一役を担うことも期待できるであろう。

#### P-75) くも膜下出血治療中に中毒性表皮壊死症 (TEN) を発症した 1 例

付属病院高度救命救急センター  
荒井雅江・金谷 洋平・鈴木崇生  
渥美生弘・普久原朝海・一瀬麻紀  
北菌雅敏・佐藤 秀貴・山本保博

中毒性表皮壊死症 (TEN) は重症型薬疹であり、致死率は 25% と高い。今回、左内頸動脈・後交通動脈分岐部のくも膜下出血経過中に TEN を発症した症例を経験したため、報告する。

症例は 53 歳男性。突然の激しい頭痛と嘔吐後、意識消失し、当センターに搬送となった。頭部 CT で左側頭葉に出血像があり、脳血管造影にて左内頸動脈・後交通動脈分岐部動脈瘤破裂を認め、くも膜下出血と診断された。第 1 病日にクリッピング術および外減圧術を施行。第 15 病日抜管。歩行訓練開始し、protirelin 内服開始した。第 22 病日に 39°C 台の発熱あり、体幹および大腿部に癒合傾向のある小丘疹が生じた。血液データ上白血球 16,000/ $\mu$ L、好酸球 5% と上昇。皮疹は拡大傾向を示し、第 24 病日には顔面を除く全身に紅斑、膨疹、水疱、びらんを認めた。ニコルスキー現象陽性。粘膜部の皮疹は軽症であった。麻疹ウイルス抗体陰性。薬疹を考え、内服薬 (protirelin, cardesartan, benidipine) をすべて中止したが、皮疹は消褪せず、癒合傾向を認めた。皮疹は体表面積の約 80% で、TEN の診断のもと、第 26 病日より PSL 30 mg/日内服を開始。第 32 病日より hydrocortisone 1 g/日 3 日間のパルス療法を施行した。その後、皮疹の拡大は止まり、第 35 病日より PSL 50 mg 経口投与、徐々に漸減、第 47 病日投薬を終了した。第 48 病日、皮疹は上皮化した。

TEN の原因薬剤は、投薬歴より protirelin (歩行訓練の ADL 上昇のために内服) が考えられた。protirelin による TEN は比較的まれであり、本邦における報告はない。

#### P-76) 多発する Penetrating Atherosclerotic Ulcer に起因する腹部大動脈瘤と胸部下行大動脈解離を認めた 1 例

医学部第 6 学年 篠塚恵理子・西野幸恵・大澤克成  
病理学(解析人体病理学) 功刀しのぶ・福田 悠  
外科学(内分泌・心臓血管・呼吸器部門) 別所 竜蔵  
付属病院放射線科 林 宏光  
東京通信病院病理科 田村 浩一

Penetrating atherosclerotic ulcer (PAU) は大動脈の粥腫に形成される潰瘍であり、穿通する深さにより、内膜潰瘍、中膜血腫 (intramural hematoma: IMH)、仮性動脈

瘤から破裂に至るまでの病変を生ずる。今回われわれは PAU に伴う複雑な血管病変を有した剖検症例を経験したので報告する。症例は 80 歳男性で、閉塞性動脈硬化症と高血圧症のため他院で経過観察中、77 歳時に腹部大動脈瘤を指摘された。瘤の拡大傾向のため、今回当院に紹介され手術となった。画像診断では腎動脈下に径 42 mm 大の嚢状瘤を認めた。腎動脈下の腹部大動脈から両総腸胃動脈にかけて人工血管を植え込み、周囲の自己血管を残して wrapping した。術後に重症感染症および敗血症を繰り返し、3 カ月後に突然の胸部大動脈破裂で死亡した。剖検の結果、腹部大動脈瘤は多発した PAU が内膜下にて IMH を形成し、これが連続することにより形成された仮性瘤であったと考えられた。胸部大動脈では PAU に起因した大動脈解離と、時間の経過した破裂が認められた。破裂部は強固に癒着した胸膜がおおっており、その部位に膿瘍が形成された結果、最終的に胸腔へと穿破していた。人工血管に感染は認めなかった。動脈硬化の強い症例では、PAU に起因する複雑な血管病変を考慮に入れて画像を読影することが、治療選択の上でも重要であると考えられた。

#### P-77) 経過中にタコツボ型心筋症を呈した高齢者重度熱傷の 1 例

付属病院高度救命救急センター  
柳 雅人・石川真士・澁谷志保子  
江浦重義・横堀将司・近藤 久禎  
宮内雅人・内川 健・横田 裕行  
山本保博

はじめに：たこつぼ型心筋症は身体的、精神的ストレスに伴う交感神経緊張が契機となる左心室心尖部の収縮不全であり、重症病態に伴う発生が報告されている。今回、重症熱傷に伴うたこつぼ型心筋症の 1 例を経験したため報告する。

症例：80 歳代の男性。既往として幼少時のポリオ罹患に伴う両下肢麻痺があり、長年車椅子での生活を送っていた。タバコの火が両下肢着衣に引火し、両下肢 III 度 27%、両上肢 II 度深層熱傷 6% 受傷し当院高度救命救急センターに搬送された。入院 2 日目、心室細動を認めたため、緊急に気管挿管を施行し、リドカイン静注で心室細動は改善した。直後の採血で Trop-T 陽性を認めたため、心筋梗塞を疑い心エコー検査を施行した。心エコーでは、左心尖部の運動が全周性に低下しており、たこつぼ型心筋症に特有の心尖部の拡張を認め、駆出率 (EF) は 33% と低下していた。両側下肢の疼痛を訴えていたため、フェンタニル持続投与にて疼痛管理を行った。入院 5 日目、7 日目における心エコー評価では徐々に EF の改善が認められ、入院 8 日目、両側下肢膝上切断術を施行。入院 14 日目に転院となった。

考察：たこつぼ型心筋症は高齢者女性に多く発症し、カテコラミン過剰分泌が発症に関与しているといわれている。従来、重症病態に伴う発症は散見されるが、重症熱傷に伴う発症も留意すべきである。

## P-78) 甲状腺中毒症にて多臓器不全を呈した1例

付属病院高度救命救急センター 金谷 洋平・荒井雅江・北園雅敏  
普久原朝海・一瀬麻紀・鈴木崇生  
渥美 生弘・佐藤秀貴・山本保博

はじめに：無痛性甲状腺炎から甲状腺クリーゼを呈し、多臓器不全に至った1例を経験したため報告する。

症例：40代男性 腹痛があり、自宅で食事も取らずに臥床していた。四日後近医受診にて採血したところ多臓器不全を呈しており救急搬送となった。搬送時体動著明、興奮状態でありGCS 11点 (E1V4M6)、血圧 41/22 mmHg、HR 174, RR 48, 体温 34.2℃ のショック状態を呈していた。ショックの病態の解析のため連続心拍出量測定装置 (Picco) を導入すると脱水、心不全が示唆され、それらの治療を開始するとともに原因精査をすすめると、TSH 正常、FT3FT4 が上昇していた。甲状腺シンチを施行したところ Tc Uptake のび慢性の低下が見られ、無痛性甲状腺炎であることが判明した。それにより、破壊性一過性に甲状腺ホルモンが亢進し、中毒症状として著しい頻脈、興奮、循環不全からショックに至ったと思われる。本症例では約2週間の経過で甲状腺機能は正常化しデータの改善が得られた。甲状腺機能亢進症からクリーゼに至るのは約1~2%であるとの報告がある。今回のように原因不明のショック状態を呈する際には甲状腺機能亢進を考慮する必要がある。

## P-79) 急性腹症にて入室となった成人尿管遺残症の1例

付属病院高度救命救急センター 石川真士・柳 雅人・横堀 将司  
内川 健・江浦重義・澁谷志保子  
近藤久禎・宮内雅人・久志本成樹  
山本保博

尿管遺残症は、何らかの原因により胎生期の尿管退縮が不完全となり、出生後も臍と膀胱の間に管腔として存在する状態である。その形態により尿管瘻、尿管管洞、尿管管嚢胞に分けられるが、いずれも感染を起こすなどして小児期に膿瘍として発見されることが多い。今回、われわれは急性腹症として救急搬送された成人尿管遺残症を経験したため、その診断、治療に関して若干の文献的考察を加え報告する。

症例は、20代男性。臍部を中心とした突然の腹痛を認め、他院受診し抗生剤投与により経過観察となっていたが、第9病日に症状増悪し、当救命救急センター救急搬送となった。身体所見上、臍部を中心とした直径約3 cmの腫瘤を触知し、腹痛もその部位に一致していた。臍部からの排膿は認めなかったものの尿管遺残症を考慮し、腹部造影CTを施行したところ、腹膜外の臍下部にring enhancementを示す典型的な膿瘍を認め、診断に至った。治療は抗生剤投与後に炎症を局限化し、待機的に外科的治療を施行した。再発の危険性を考慮し、膿瘍のみではなく臍部から膀胱に至るまで認めた索状構造物を全摘出した。その後の経過は良好で、現在に至るまで再発は認めていない。また、成人尿管遺残ではそれを母地として尿管管痛を認めることもあるため、病理組織診にて否定した。

## —総会記事—

## 第75回日本医科大学医学会総会次第

平成19年9月1日(土)

午後13時—13時20分

司会 岸田 庶務担当理事

1. 会長挨拶 荒木 勤 会長
2. 議長 荒木 勤 会長
3. 業務報告

(岸田 庶務担当理事)

(高橋 学術担当理事)

(岸田 庶務担当理事)

## 4. 議事

- (1) 平成18年度医学会収支決算承認の件  
(古川 会計担当理事)
- (2) 平成18年度医学会収支決算監査報告の件  
(川名 監事)
- (3) 平成20年度医学会予算案承認の件  
(古川 会計担当理事)

## 5. 平成19年度医学会奨学賞授賞式

平成19年度医学会総会優秀演題賞授賞式

以上

## 業務報告

〔自 平成18年10月〕  
〔至 平成19年9月〕

## 庶務関係(岸田庶務担当理事)

## 1. 医学会役員会人事異動について

1) 平成18年10月1日付けで日本医科大学医学部長に田尻 孝教授が再任されたのに伴い、医学会会則第6条の3により医学会副会長に就任された。

2) 本年4月1日付けで日本医科大学大学院医学研究科研究科長に寺本 明教授が再任されたのに伴い、医学会会則第6条の3により医学会副会長に就任された。

3) 本年2月28日付けで本学を退職された磯崎太一先生の代わりに米山剛一講師が、医学会会則第6条の4により庶務担当会務幹事に就任された。

4) 千葉北総病院田中宣威院長より、本年4月1日付けで千葉北総病院より付属病院に異動になった水野杏一教授の代わりに清野精彦教授が、千葉北総病院施設幹事に推薦され、医学会会則第6条の4により就任された。

## 2. 平成18年度定年退職教授記念講演会および記念パーティーについて

平成19年3月末をもって教授を定年退職された杉崎祐一・田中宣威・高野照夫各教授の記念講演会・記念パーティーを本学橘桜会館橘桜ホール・大講堂において3月3日(土)開催した。

## 3. 「優秀論文賞」について

本年7月定例医学会役員会にて、本会に「優秀論文賞」を設立することとなった。詳細については、今年度中に本会機関誌・ホームページにて告知する。

## 学術関係(高橋学術担当理事)

## 1. 第74回総会「優秀演題賞」

第74回総会において優秀演題賞3題を選出し、受賞者下記3氏に賞状と副賞(5万円)を本総会にて贈呈した。内容については、Journal of Nippon Medical School Vol. 73 No. 6にポイントとなる図表とともに英文にて掲載した。

多摩永山病院小児科 藤村 樹里  
多摩永山病院病理部 片山 博徳  
付属病院高度救命救急センター 久志本成樹

## 2. 第17回公開「シンポジウム」について

第17回公開「シンポジウム」(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—)は本学医師会および同窓会の後援と日本医師会生涯教育制度の認定講演会として、下記のように6月2日(土)、橘桜会館橘桜ホールにおいて開催した。

記

総合司会:高橋秀実 教授(本学・微生物学・免疫学)  
開会挨拶:日本医科大学医学会会長 荒木 勤

座長 清水一雄 教授(本学・外科学(内分泌・心臓血管・呼吸器部門))

## I. 乳腺(15:05~16:05)

## 1) 診断(25分)

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(25分)

本学・外科学(消化器・一般・乳腺・移植部門)  
教授 古川 清憲 先生

討論(10分)

座長 高橋秀実 教授(本学・微生物学・免疫学)

## II. 皮膚 (16:05~17:05)

## 1) 診断 (25分)

本学・皮膚科学 准教授 三石 剛 先生

## 2) 治療 (25分)

東京大学皮膚科学 講師 門野 岳史 先生

討論 (10分)

座長 清水一雄 教授 (本学・外科学 (内分泌・  
心臓血管・呼吸器部門))

## III. 甲状腺 (17:05~18:05)

## 1) 診断 (25分)

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 (25分)

伊藤病院外科 部長 杉野 公則 先生

討論 (10分)

## 3. 平成19年度日本医科大学医学会奨学賞について

平成19年度の日本医科大学医学会奨学賞には3件の応募があり、奨学賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、本理事会の議を経て、次の2名が授賞することが決定した。

受賞者：三品 雅洋 (内科学 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門))

研究課題：PETを用いた脳疾患の診断と病態の研究

渡邊 淳 (生化学・分子生物学 (分子遺伝学・栄養学))

研究課題：血管型 Ehlers-Danlos 症候群における遺伝診療システムの確立と治療法の開発に向けて

## 4. 第75回日本医科大学医学会総会および講演会について

昨年10月の役員会において、第75回日本医科大学医学会総会および講演会を平成19年9月1日(土)開催することが決定した。今回は、奨学賞受賞記念講演2題、同窓会医学研究助成金受賞記念講演3題、丸山記念研究助成金受賞記念講演3題、新任教授特別講演7題、海外留学者講演10題、展示発表79題で総計104題である。

なお、海外留学者講演者、同窓会医学研究助成金受賞記念講演者および丸山記念研究助成金受賞記念講演者は次のとおりである。

海外留学者講演者：

(1) 堺 則康 (皮膚科学) (2) 柳原 剛 (小児科

学) (3) 上村竜太 (内科学) (4) 西條朋行 (精神医学) (5) 松下 晃 (外科学) (6) 佐藤格夫 (救急医学) (7) 福島光浩 (外科学) (8) 鈴木崇生 (救急医学) (9) 桑原慶充 (産婦人科学) (10) 市川雅男 (産婦人科学)

同窓会医学研究助成金受賞記念講演者：

(1) 川上康彦 (小児科学) (2) 藤井正大 (外科学) (3) 藤原正和 (老研・病理部門)

平成18年度丸山記念研究助成金受賞記念講演者：

(1) 堀 純子 (眼科学) (2) 水口義昭 (外科学) (3) 岡野哲也 (内科学)

## 5. 日本医科大学医学会特別講演会について

平成19年度医学会特別講演会は、海外からの講師で13回開催した。講演会の要旨は、日本医科大学医学会雑誌に掲載している。ちなみに、最近の特別講演会開催数は別表1のとおりである。

また、学外から講師を招聘し教室との共催で講演会を4回開催した。

## 6. 大学院委員会と共同開催している医学会学術集会について

平成14年5月より大学院委員会と共同開催している学術集会は、平成19年度も引き続き共同で開催している。

編集関係 (岸田庶務担当理事) (J Nippon Med Sch・日医大医会誌)

1. Authorの人数制限について検討した結果、原則10名以内とし、投稿規程を変更した。

2. 査読者自身も査読した論文のFinal Decisionを知りたいという意見があり、査読者に結果通知書を送付することになった。

3. Google Scholarでの検索が本年2月8日可能となった。その結果、J-STAGEでのサイトアクセスが英文誌で19年3月PubMed 3,239件、Google 13,415件となり、従来より4倍アクセス件数が増え、また、論文の引用先も分かるようになった。

4. 査読者より著者名が分かると査読しにくいとの意見があり、投稿論文は著者の所属・氏名を伏せることとなった。ただし、査読者より依頼があれば著者の所属はお知らせすることとなった。

5. 日医大医会誌第3巻第4号 (平成19年10月15日発行予定) より「基礎研究から学ぶ」の記事を掲載することとなった。(日医大医会誌)

6. 冊子に投稿論文チェック表を付けることとなった。

7. 機関誌の発行状況について

Journal of Nippon Medical School Vol. 74 No.1 の発行状況は、2,530部である。その配布先は名誉会員52部、一般会員2,219部、講読会員6部、交換170部(外国33部)、寄贈66部(外国17部)、その他17部

である。

日本医科大学医学会雑誌第3巻第1号の発行状況は、2,480部である。その配布先は、上記と同様である。(ただし、海外に送付していない)。

なお、Journal of Nippon Medical School Vol. 66以降の掲載内容と日本医科大学医学会雑誌第1巻以降の掲載状況は別表2のとおりである。

別表1 医学会特別講演会年度別開催数

年度別	総計数	国 外	国 内	備 考
昭和 62年度	9	8	1	
63年度	16	15	1	
平成元年度	21	17	4	
2年度	31	28	3	
3年度	13	13	0	後援：1件
4年度	32	29	3	
5年度	23	18	5	
6年度	16	15	1	
7年度	15	11	4	後援：1件
8年度	23	14	9	
9年度	25	23	2	後援：2件
10年度	39	23	16	後援：1件
11年度	21	17	4	
12年度	23	19	4	
13年度	24	13	11	
14年度	19	15	4	
15年度	19	10	9	
16年度	12	9	3	
17年度	12	12	—	共催：2件
18年度	13	13	—	共催：4件
19年度	4	3	—	共催：1件
総 計	410	325	84	

別表 2-1 Journal of Nippon Medical School

発行年	1号の 発行部数	頁	グラ ビア	追悼 文	巻頭 言	記念 講演	綜説 論説	原 著	特集 記事	臨床お よび実 験報告	臨床医 のため に	症例か ら学ぶ	速 報	集会 記事	話 題	解 説	海外 研究 紹介	総会 抄録 記事	総 目 次	著 者 名 索 引	Key words index	後 記	
第66巻 (1999年)	2,810	490	6	3	1	6	19	10	7	10	4	1	9	14	11	12							
			(12)	(5)	(1)	(8)	(49)	(124)	(32)	(33)	(36)	(15)	(3)	(30)	(12)	(6)	(23)	(68)	(9)	(5)	(2)	(6)	
第67巻 (2000年)	2,840	303	6	2	1	5	26	10	16	6	3	3	9	13	12	12							
			[2]			[3]	[22]		[14]			[3]											
			(12)	(5)	(1)	(8)	(49)	(124)	(32)	(33)	(36)	(15)	(3)	(30)	(12)	(12)	(23)	(77)	(11)	(5)	(3)	(6)	
第68巻 (2001年)	2,870	636	6	4	1	5	29	6	15	9	5	2	10	8	12	8							
			[4]			[3]	[22]		[12]			[2]											
			(12)	(8)	(1)	(39)	(30)	(218)	(24)	(61)	(40)	(18)	(4)	(37)	(8)	(12)	(16)	(83)	(11)	(5)	(3)	(6)	
第69巻 (2002年)	2,720	683	6	2	1	9	6	36	6	16	12	4	7	11	11	1							
			(12)	(4)	(1)	(59)	(37)	(249)	(24)	(76)	(55)	(26)		(37)	(14)	(9)	(2)	(82)	(11)	(5)	(3)	(6)	
第70巻 (2003年)	2,720	633	6	2	1	5	6	34	6	12	9	5	7	9	8	4							
			[3]			[2]	[28]		[9]	[1]						[2]							
			(12)	(4)	(1)	(36)	(36)	(240)	(25)	(44)	(34)	(23)		(32)	(12)	(8)	(9)	(92)	(12)	(4)	(4)	(6)	
第71巻 (2004年)	2,650	503	6	1	1	1	5	29	21	3			1	6									
			[6]	[1]		[4]	[26]		[16]				[1]										
			(12)	(2)	(1)	(24)	(37)	(202)	(100)	(13)			(5)	(23)					(60)	(10)	(4)	(4)	
										Case Reports	Letter to the Editor			Abstracts									
第72巻 (2005年)	2,650	406	6			10	22		22				1	1	3								
			(11)			(74)	(176)		(117)				(4)	(4)	(6)					(4)	(3)	(3)	
第73巻 (2006年)	2,580	371	6			6	18		6	21			1	1	7								
			(12)			(55)	(126)		(33)	(94)			(3)	(6)	(21)					(4)	(3)	(3)	
第74巻 (1~3号) (2007年)	2,530	264	3			5	12		5	10	1		1	6									
			(6)			(53)	(100)		(25)	(47)	(2)		(8)	(18)									

( ) は頁数, [ ] は英文篇数

\*集会記事は、例会・シンポジウム・特別講演会・外国人留学生研究会です。

別表 2-2 日本医科大学医学会雑誌

発行年	第1号の 発行部数	頁	巻 頭 言	橋 桜 だ よ り	グラ ビア	追 悼 文	シリ ーズ	記念 講演	綜説 論説	原 著	臨床お よび実 験報告	臨床医 のため に	症例か ら学ぶ	特集 記事	症例 報告	その他 (試案)	話 題	JNMS の ペ ー ジ	集会 記事	会 報	総会 抄録 記事	Key words index	著 者 名 索 引	総 目 次
第1巻 (2005年)	2,600	262	1	1	4	1	1	4	6		4	6	4			1	4	4	7		1	1	1	1
			(1)	(2)	(8)	(2)	(3)	(26)	(25)		(18)	(34)	(20)	(17)		(7)	(5)	(8)	(24)		(42)	(2)	(3)	(6)
第2巻 (2006年)	2,530	282		5	4	4	4	4	5	1	2	7	4		6	1	6	5	8	1	1	1	1	1
				(9)	(8)	(5)	(10)	(22)	(36)	(7)	(7)	(34)	(18)		(22)	(3)	(10)	(6)	(20)	(1)	(54)	(2)	(2)	(6)
第3巻 (1~3号) (2007年)	2,480			3	3	2	3	3	2	2	1	3	3		4	1	4	5	8	2				
				(5)	(6)	(4)	(9)	(21)	(14)	(16)	(5)	(16)	(13)		(18)	(4)	(5)	(9)	(6)	(3)				

## 日本医科大学医学会平成 18 年度収支決算

自 平成 18 年 4 月 1 日

至 平成 19 年 3 月 31 日

収入の部 (単位：円)

科 目	平成 18 年度 予算額	平成 18 年度 決算額	増減(減▲)
前年度繰越金	6,454,000	10,946,209	4,492,209
会 費	10,660,000	10,592,500	▲ 67,500
会誌掲載料	6,247,000	6,203,301	▲ 43,699
論文掲載料	4,735,000	4,165,301	▲ 569,699
広告掲載料	1,512,000	2,038,000	526,000
雑 収 入	73,000	108,718	35,718
雑収入	72,000	105,655	33,655
利 息	1,000	3,063	2,063
助 成 金	3,185,000	3,185,000	0
当該年度 事業費計	20,165,000	20,089,519	▲ 75,481
合 計	26,619,000	31,035,728	4,416,728

支出の部 (単位：円)

科 目	平成 18 年度 予算額	平成 18 年度 決算額	増減 (減▲)
総 会 費	557,000	374,623	▲ 182,377
会誌出版費	12,954,000	12,836,646	▲ 117,354
印 刷 費	10,690,000	10,838,303	148,303
原 稿 料	414,000	52,000	▲ 362,000
郵 送 料	1,260,000	1,196,343	▲ 63,657
査 読 料	590,000	750,000	160,000
電子ジャーナル費	790,000	882,520	92,520
奨学賞費	1,678,000	1,643,770	▲ 34,230
会 合 費	50,000	15,920	▲ 34,080
特別講演会費	1,043,000	985,751	▲ 57,249
記念講演会費	150,000	167,966	17,966
シンポジウム費	396,000	468,031	72,031
一般事務費	621,000	446,091	▲ 174,909
人 件 費	2,706,000	2,591,313	▲ 114,687
予 備 費	1,500,000	619,448	▲ 880,552
当該年度 事業費計	22,445,000	21,032,079	▲ 1,412,921
次年度繰越金	4,174,000	10,003,649	5,829,649
合 計	26,619,000	31,035,728	4,416,728

備考

注 1. 会員数 2,171 名のうち、会費納入者 1,911 名で会費納入率は、88.0%である。

注 2. 18 年度の Journal of Nippon Medical School の発行は年 6 回 (第 73 巻第 2 号～第 74 巻第 1 号)、発行部数は、15,110 部であった。日医大医会誌の発行は、年 4 回 (第 2 巻第 2 号～第 3 巻第 1 号)、発行部数は、9,890 部である。

平成 18 年度、収入の部・当該年度事業費計 - 支出の部・当該年度事業費計 = 20,089,519 - 21,032,079 = ▲ 942,560 (円)

## 平成 20 年度日本医科大学医学会予算

自 平成 20 年 4 月 1 日

至 平成 21 年 3 月 31 日

収入の部

支出の部

(単位：円)

科 目	金 額	科 目	金 額
前年度繰越金	8,504,000	総 会 費	500,000
会 費	9,552,000	会誌出版費	16,050,000
会誌掲載料	5,592,000	印 刷 費	13,000,000
論文掲載料	4,165,000	原 稿 料	700,000
広告掲載料	1,427,000	郵 送 料	1,300,000
雑 収 入	103,000	査読編集費	0
雑収入	100,000	英文査読費	435,000
利 息	3,000	編集委員経費	615,000
助 成 金	3,680,000	電子ジャーナル費	1,159,000
		奨学賞費	1,800,000
		会 合 費	50,000
		特別講演会費	1,467,000
		記念講演会費	500,000
		シンポジウム費	468,000
		一般事務費	787,000
		人 件 費	2,650,000
		予 備 費	2,000,000
当該年度 事業費計	18,927,000	当該年度 事業費計	27,431,000
合 計	27,431,000	次年度繰越金	0
		合 計	27,431,000

## 財 産 目 録

平成 19 年 3 月 31 日現在

(単位：円)

科 目	金 額		
I 資産の部			
1. 流動資産			
普通預金 みずほ銀行根津支店	5,532,136		
郵便振替 本郷郵便局	371,513		
小口現金次年度繰越支払い資金	100,000		
流動資産合計		6,003,649	
2. 固定資産			
みずほ銀行根津支店（定期預金）	4,000,000		
基本財産合計		4,000,000	
正 味 財 産			<b>10,003,649</b>

## 監 査 報 告

平成 18 年度日本医科大学医学会帳簿、その他照合書類により調査の結果、収支決算は、収入および支出項目につき、正しく表示し、その内容は、公正妥当なものであることを認めます。

平成 19 年 7 月 18 日

日本医科大学医学会監事 工藤 翔二

日本医科大学医学会監事 川名 誠司

## Key Words Index

Vol 3 2007

## A

- acute aortic dissection ..... (1) 25  
 acute lung injury ..... (2) 89  
 adipose-derived stem cells ..... (4) 183  
 adult autosomal dominant polycystic  
   kidney disease ..... (1) 25  
 adult hernia ..... (2) 102  
 AL amyloidosis ..... (3) 141  
 aortic dissection ..... (4) 187  
 apnea ..... (2) 96  
 apnea-hypopnea index ..... (2) 96  
 artificial blood ..... (2) 89

## B

- BK channel ..... (4) 193  
 Bochdalek hernia ..... (2) 102  
 bullous keratopathy ..... (4) 198

## C

- Ca<sup>2+</sup> channel ..... (4) 193  
 cardiac amyloidosis ..... (3) 141  
 cataract surgery ..... (4) 198  
 Cheyne-Stokes respiration ..... (1) 34  
 clinical pathway ..... (1) 11  
 cloning ..... (4) 170  
 colon cancer ..... (3) 136  
 continuous positive airway pressure ..... (2) 96  
 corneal endothelial damage ..... (4) 198  
 Croup syndrome ..... (2) 105

## D

- D3 dissection ..... (3) 136  
 Dexon Mesh® Covering Method ..... (1) 11  
 dichorionic twin pregnancy ..... (4) 179

## E

- E6 ..... (4) 170  
 E7 ..... (4) 170  
 English dictionaries ..... (3) 152  
 epiglottitis ..... (2) 105

## G

- gastrointestinal obstruction ..... (3) 128  
 gonadotropin-releasing hormone neuron ..... (4) 193  
 gout drug ..... (2) 83  
 Graves' disease ..... (1) 39

## H

- heart failure ..... (1) 34  
 hemodialysis ..... (1) 25, 30  
 hemorrhagic shock ..... (2) 89  
 human papillomaviruses ..... (4) 170

## I

- inhibitor ..... (2) 83  
 intestinal ischemia ..... (2) 89  
 intramural hematoma ..... (4) 187  
 intrauterine fetal death ..... (1) 20

## L

- laryngotracheobronchitis ..... (2) 105  
 lumbar pain ..... (3) 147

## M

- medullary thyroid cancer (MCT) ..... (1) 39  
 multiple organ dysfunction syndrome ..... (2) 89

## N

- nuchal cord entanglements ..... (1) 20

## O

- obstetric outcomes ..... (4) 179  
 older primipara ..... (4) 179  
 operation ..... (3) 136  
 oxygen therapy ..... (1) 34

## P

- palliation surgery ..... (3) 128  
 patch clamp ..... (4) 193  
 pathology ..... (3) 141

penetrating atherosclerotic ulcer .....	(4)	187
percutaneous transesophageal gastro-tubing.....	(3)	128
peritoneal carcinomatosis .....	(3)	128
phacoemulsification and aspiration .....	(4)	198
pregnancy .....	(3)	147
pseudoaneurysm .....	(4)	187

**R**

regenerative medicine.....	(4)	183
renal chromophobe cell carcinoma .....	(3)	141
right hemicolectomy .....	(3)	136

**S**

sacroiliitis .....	(3)	147
single umbilical artery.....	(1)	20
SK channel .....	(4)	193
sleep apnea .....	(1)	34
sleep apnea syndrome .....	(2)	96
snoring .....	(2)	96
spontaneous pneumothorax .....	(1)	11
surfaced brachial artery .....	(1)	30

surgical instruments .....	(4)	198
----------------------------	-----	-----

**T**

telomerase.....	(4)	170
therapy .....	(4)	170
tissue engineering .....	(4)	183
true brachial arterial aneurysm.....	(1)	30
true knot of the umbilical cord .....	(1)	20
tube feeding .....	(3)	128

**U**

ulcer-like projection .....	(4)	187
-----------------------------	-----	-----

**V**

video-assisted thoracic surgery .....	(1)	11
---------------------------------------	-----	----

**W**

writing academic papers.....	(3)	152
------------------------------	-----	-----

**X**

xanthine oxidoreductase.....	(2)	83
------------------------------	-----	----

## 著者名索引

## 第3巻 2007年

- A**
- 阿部 裕子 …………… (4)242  
 相星 淳一 …………… (2)89  
 赤石 諭史 …………… (4)244  
 赤須 東樹 …………… (1)39  
 明樂 重夫 …………… (3)147  
 天海 恵子 …………… (4)247  
 青木 雅代 …………… (4)247  
 青木 律 …………… (4)254  
 青木 伸峰 …………… (4)246  
 荒井 雅江 …………… (4)255  
 阿曾 亮子 …………… (4)233  
 東 敬子 …………… (4)238
- B**
- 馬場 俊吉 …………… (4)216  
 別所 竜蔵 …………… (4)187
- C**
- 陳 貴史 …………… (4)245
- D**
- 土肥 輝之 …………… (4)243
- E**
- 江原 彰仁 …………… (4)164
- F**
- 藤井 正大 …………… (4)224  
 藤森 俊二 …………… (4)164  
 藤田恵美子 …… (3)141, (4)235  
 藤田 逸郎 …………… (3)128  
 藤原 正和 …………… (4)223  
 藤原 ゆり …………… (1)4  
 福田 悠 …………… (1)6,  
 (3)141, (4)187  
 福永 慶隆 …………… (2)105  
 福島 光浩 …………… (4)228  
 福嶋 善光 …………… (2)59  
 古川 清憲 …… (3)136, (4)206
- H**
- 箱崎 謙太 …………… (1)8  
 浜田 和典 …………… (3)141
- 原 行弘 …………… (4)215  
 橋本 雅夫 …………… (4)253  
 林 宏光 …… (1)25, (4)187  
 日野 光紀 …………… (1)11  
 日置 正文 …………… (1)30  
 平川 慶子 …………… (2)89  
 本城 和義 …………… (4)253  
 堀 純子 …………… (4)226  
 細根 勝 …………… (4)250  
 百束 比古 …………… (4)247
- I**
- 市川 雅男 …………… (4)230  
 五十嵐美和 …………… (4)179  
 五十嵐健人 …………… (1)39  
 五十嵐 豊 …………… (3)141  
 石原 圭一 …………… (2)59  
 石井 暢明 …………… (4)244  
 石井 庸介 …… (3)120, 151  
 石川 久美 …… (1)39, (4)209  
 石川 真士 …………… (4)256  
 石渡 俊行 …………… (1)4  
 磯部 宏昭 …………… (4)238  
 岩上 正明 …………… (4)248  
 岩井 拓磨 …………… (4)242  
 岩城 秀行 …………… (1)30  
 岩崎 奈央 …………… (4)243  
 岩瀬 裕美 …………… (4)238  
 岩瀬 和真 …………… (4)240
- K**
- 門野 岳史 …………… (4)208  
 會田 智弘 …………… (4)237  
 柿栖 睦実 …………… (4)241  
 亀山 澄子 …………… (4)253  
 金沢 義一 …………… (2)102  
 神田 倫秀 …………… (4)236  
 金谷 洋平 …………… (4)256  
 柏原 元 …………… (3)136  
 片山 博徳 …………… (4)238  
 加藤 雅彦 …… (1)25, (4)234  
 加藤 昌克 …………… (4)193  
 加藤 俊二 …………… (3)128  
 加藤 貴雄 …………… (2)109  
 川上 康彦 …………… (4)222
- 木村 剛 …………… (3)141  
 北川 泰之 …………… (4)250  
 喜多村孝幸 …………… (1)44  
 木富奈穂子 …………… (4)237  
 木山 輝郎 …………… (3)128  
 小林 剛 …………… (4)164  
 河邊 京子 …………… (4)254  
 小池 薫 …………… (2)89  
 小池 幸子 …………… (4)254  
 小泉 潔 …………… (1)11  
 小泉 岐博 …………… (2)102  
 小西真理世 …………… (4)241  
 窪倉 浩俊 …………… (1)11  
 工藤 光洋 …………… (1)4  
 汲田伸一郎 …… (2)59, (3)125  
 功刀しのぶ …………… (4)187  
 久志本成樹 …………… (4)252  
 桑原 慶充 …………… (4)229
- M**
- 前田 美穂 …………… (4)214  
 前田昭太郎 …………… (4)239  
 丸山 弘 …………… (3)136  
 増田麻里亜 …………… (4)252  
 増野 智彦 …………… (2)89  
 松田 明久 …………… (3)136  
 松橋 智彦 …… (1)20, (4)179  
 松倉 則夫 …………… (3)128  
 松本 真弓 …………… (4)245  
 松本 望里 …………… (4)240  
 松下 晃 …………… (4)229  
 右田 真 …………… (2)105  
 三品 雅洋 …………… (4)220  
 見友 優子 …………… (4)237  
 三井亜希子 …………… (4)235  
 三井 啓吾 …………… (4)164  
 三石 剛 …… (4)170, 207  
 三浦 直美 …………… (1)20  
 三宅 秀彦 …………… (4)179  
 宮本 暖 …………… (4)248  
 水村 直 …………… (3)125  
 水野 博司 …… (4)183, 246  
 村上 正洋 …………… (4)244  
 村田 朗 …………… (2)96  
 村田 知昭 …… (1)20, (3)147

## N

永山 千晶 …… (1)20, (4)179  
 内藤 善哉 …… (1)4  
 中井 章人 …… (4)213  
 中村 壮香 …… (3)141, (4)234  
 中村 哲子 …… (3)152  
 中村 有希 …… (1)25  
 中西 一步 …… (4)240  
 中野 博司 …… (1)46  
 中田 淳 …… (1)25  
 中澤 裕子 …… (2)105  
 成定 昌昭 …… (4)253  
 根岸 靖幸 …… (1)20  
 西川 源也 …… (4)234  
 西野 幸恵 …… (4)187  
 新田 隆 …… (1)30,  
 (3)120, (4)218

## O

落 雅美 …… (1)30  
 大橋 和史 …… (3)122  
 大森 裕也 …… (3)120  
 大野 曜吉 …… (2)89  
 岡本 研 …… (2)83  
 岡野 哲也 …… (4)225  
 隠岐 和美 …… (4)236  
 大木更一郎 …… (4)245  
 大木 琴美 …… (4)246  
 奥田 武志 …… (3)128  
 恩田 宗彦 …… (1)4  
 小野 真平 …… (4)246  
 小野 修一 …… (4)243  
 小野寺謙吾 …… (2)89  
 大澤 克成 …… (4)187  
 大内 望 …… (3)147, (4)179

## S

西條 朋行 …… (4)227  
 齋藤 文仁 …… (2)56  
 堺 則康 …… (4)231  
 坂本 長逸 …… (4)164

笹島 耕二 …… (3)136  
 佐々木香織 …… (4)239  
 佐藤 杏月 …… (4)242  
 佐藤 格夫 …… (4)227  
 澤井 信彦 …… (4)251  
 清野 精彦 …… (1)34  
 瀬尾 誠 …… (4)249  
 瀬尾 継彦 …… (4)164  
 瀬谷 知子 …… (2)102  
 式田 竜司 …… (4)239  
 島崎麻智子 …… (4)248  
 清水 一雄 …… (1)11, 30, 39  
 品川 寿弥 …… (3)147  
 進士 誠一 …… (2)102  
 篠塚恵理子 …… (4)187, 255  
 志和 利彦 …… (4)198  
 薛 昊罡 …… (4)251  
 須田 智 …… (4)250  
 杉野 公則 …… (4)210  
 杉崎 祐一 …… (2)62, (3)141  
 鈴木 秀典 …… (2)56  
 鈴木 英之 …… (3)136  
 鈴木 久晴 …… (4)198  
 鈴木 美紀 …… (4)249  
 鈴木 世考 …… (1)30  
 鈴木 俊治 …… (1)20, (4)179  
 鈴木 崇生 …… (4)228

## T

田尻 孝 …… (2)102,  
 (3)128, 136  
 高橋 明子 …… (2)105  
 高橋 秀実 …… (3)118  
 高橋 浩 …… (4)198  
 高橋美紀子 …… (4)236  
 高野 照夫 …… (2)76  
 高尾 麻子 …… (4)248  
 竹下 俊行 …… (3)147  
 田村 浩一 …… (3)141, (4)187  
 田中 啓治 …… (1)25  
 田中 宣威 …… (2)70, 102  
 田中 周 …… (4)164

田中 陽子 …… (4)250  
 辰口 篤志 …… (4)164  
 寺本 明 …… (1)2, 44  
 鳥羽 正浩 …… (2)59  
 戸張 靖子 …… (4)252  
 戸田 茂樹 …… (1)44  
 東野英利子 …… (4)205  
 徳永 昭 …… (3)128

## U

内田 英二 …… (4)217  
 内間 久隆 …… (1)30  
 植草 協子 …… (2)89  
 上村 竜太 …… (4)230  
 馬越 正通 …… (4)163

## W

輪湖 哲也 …… (4)249  
 渡邊 淳 …… (4)233  
 渡邊 淳 …… (4)221  
 渡辺 敬志 …… (4)240  
 渡邊 悠 …… (4)241  
 渡辺 裕子 …… (4)234

## Y

矢島 俊巳 …… (1)30  
 山田 岳史 …… (2)102  
 山本 保博 …… (2)55, 89  
 山下恵理子 …… (4)243  
 山下 直行 …… (3)128  
 山内 茂生 …… (1)11  
 山崎 峰雄 …… (4)167, 201  
 柳 雅人 …… (4)255  
 柳原 剛 …… (4)231  
 楊 春英 …… (4)251  
 横井 公良 …… (2)102  
 横田 裕行 …… (4)219  
 吉村 明修 …… (4)233  
 吉野 直之 …… (1)11  
 吉行 俊郎 …… (3)128  
 四倉 寛子 …… (1)25

## 日本医科大学医学会雑誌

## 第3巻(平成19年)総目次

## (第1号—第4号)

## 橋桜だより

これからの大学院 .....	寺本 明	2
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	55
教育委員長に就任して .....	高橋 秀実	118
同窓会の活動 .....	馬越 正通	163

## グラビア

抗癌剤による乳癌細胞の形態変化：マルチモード顕微鏡の観察から .....	工藤 光洋・石渡 俊行 恩田 宗彦・藤原 ゆり・内藤 善哉	4
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	56
孤立性心房細動における電気生理学的検討 .....	大森 裕也・石井 庸介・新田 隆	120
Peutz-Jeghers 症候群の小腸ポリープ .....	藤森 俊二・江原 彰仁・小林 剛・瀬尾 継彦 三井 啓吾・田中 周・辰口 篤志・坂本 長逸	164

## 追悼文

故 馬杉洋三名誉教授を偲んで .....	福田 悠	6
昭和のダンディズム .....	大橋 和史	122

## 定年退職教授記念講演会講演要旨

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	64
大腸癌治療の現況と展望 .....	田中 宣威	72
急性心筋梗塞とともに .....	高野 照夫	78

## シリーズ カラーアトラス

2. 臨床における FDG-PET 検査 大腸腺腫・腺癌への集積 .....	箱崎 謙太	8
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	59
2. 臨床における FDG-PET 検査 脳疾患における FDG-PET 検査 (IV) .....	水村 直・汲田伸一郎	125
3. 神経疾患の画像アトラス パーキンソンニズムを呈する神経疾患の画像診断 (I) .....	山崎 峰雄	167

## 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	83
Percutaneous Trans-Esophageal Gastro-tubing (PTEG) の有用性：PEG 不能例における経管栄養法および 癌性腹膜炎による消化管閉塞症状緩和における Palliation 手術として .....	加藤 俊二・奥田 武志・藤田 逸郎 山下 直行・木山 輝郎・吉行 俊郎 松倉 則夫・徳永 昭・田尻 孝	128
ヒトパピローマウイルス感染症 .....	三石 剛	170

## 原 著

当院における自然気胸に対する胸腔鏡下手術 40 例の検討 クリニカルパス導入へ向けて .....	窪倉 浩俊・吉野 直之・山内 茂生 日野 光紀・小泉 潔・清水 一雄	11
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・増野 智彦・平川 慶子・相星 淳一 植草 協子・小池 薫・大野 曜吉・山本 保博	89

## 臨床および実験報告

当科における臍帯異常と妊娠予後の検討 .....	鈴木 俊治・松橋 智彦・根岸 靖幸 永山 千晶・三浦 直美・村田 知昭	20
二絨毛膜双胎妊娠における高年初産の検討 .....	五十嵐美和・大内 望・松橋 智彦 永山 千晶・三宅 秀彦・鈴木 俊治	179

## 臨床医のために

慢性心不全における中枢型睡眠時無呼吸について：Cheyne-Stokes Respiration .....	清野 精彦	34
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	96
結腸右半切除術—当科における標準手術手技— .....	松田 明久・笹島 耕二・丸山 弘 柏原 元・鈴木 英之・古川 清憲・田尻 孝	136
皮下脂肪：再生医療の新たな細胞源 .....	水野 博司	183

## 症例報告

多発性嚢胞腎に合併した急性大動脈解離の 3 例 .....	中村 有希・四倉 寛子・加藤 雅彦 中田 淳・田中 啓治・林 宏光	25
表在化肘部上腕動脈に発生した巨大真性動脈瘤の 1 治験例 .....	岩城 秀行・鈴木 世考 内間 久隆・日置 正文・矢島 俊巳 新田 隆・落 雅美・清水 一雄	30
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	102
腎嫌色素細胞癌に全身性 AL アミロイドーシスを合併した 1 例 .....	中村 壮香・五十嵐 豊 浜田 和典・田村 浩一・杉崎 祐一 木村 剛・藤田恵美子・福田 悠	141
多発する Penetrating Atherosclerotic Ulcer に起因する腹部大動脈瘤と 胸部下行大動脈解離を認めた 1 例 .....	篠塚恵理子・西野 幸恵・大澤 克成・田村 浩一 功刀しのぶ・別所 竜蔵・林 宏光・福田 悠	187

## 基礎研究から学ぶ

1. 神経科学シリーズ GnRH ニューロンに発現するイオンチャネル (1) .....	加藤 昌克	193
---	-------	-----

## 症例から学ぶ

バセドウ病に甲状腺髄様癌を合併した 1 例について .....	五十嵐健人・石川 久美・赤須 東樹・清水 一雄	39
小児の呼吸器感染症：クループ症候群 .....	右田 真・高橋 明子・中澤 裕子・福永 慶隆	105
妊娠初期より長期に歩行障害を来した仙腸関節炎の症例 .....	大内 望・品川 寿弥 村田 知昭・明樂 重夫・竹下 俊行	147
眼に優しい白内障手術の実現 .....	鈴木 久晴・志和 利彦・高橋 浩	198

話 題

低髄液圧症候群（脳脊髄液減少症）……………戸田 茂樹・喜多村孝幸・寺本 明… 44  
 「後期高齢者」について……………中野 博司… 46  
 心房細動治療をめぐって……………加藤 貴雄…109  
 冠動脈バイパス術に対する小口径人工血管の開発……………石井 庸介…151  
 アルツハイマー病の早期診断……………山崎 峰雄…201

その他

最近の英語辞書事情：英語論文を書くために……………中村 哲子…152

JNMS のページ

Journal of Nippon Medical School Vol. 73, No. 5（2006年10月発行）…………… 47  
 Journal of Nippon Medical School Vol. 73, No. 6（2006年12月発行）…………… 48  
 Journal of Nippon Medical School Vol. 74, No. 1（2007年2月発行）……………110  
 Journal of Nippon Medical School Vol. 74, No. 2（2007年4月発行）……………111  
 Journal of Nippon Medical School Vol. 74, No. 3（2007年6月発行）……………156  
 Journal of Nippon Medical School Vol. 74, No. 4（2007年8月発行）……………202  
 Journal of Nippon Medical School Vol. 74, No. 5（2007年10月発行）……………204

集会記事

日本医科大学医学会特別講演会講演要旨（第410回）…………… 50  
 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨（第411回）…………… 51  
 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨（第412・413・418回）…………… 52  
 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨（第416回）…………… 53  
 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨（第415・419回）……………114  
 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨（第417回）……………115  
 日本医科大学医学会第17回公開「シンポジウム」……………205  
 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨（第420・421・422・423回）……………211

第75回日本医科大学医学会総会抄録

新任教授特別講演

1. 胎児、新生児低酸素脳症発生病序の解明とその予防、治療……………中井 章人…213  
 2. 小児白血病の晩期障害……………前田 美穂…214  
 3. ニューロ・リハビリテーション機能的電気刺激療法（FES）をふまえた新戦略……………原 行弘…215  
 4. 耳鳴治療の変遷……………馬場 俊吉…216  
 5. 膵癌の臨床とその生物学的特性……………内田 英二…217  
 6. 不整脈の外科治療……………新田 隆…218  
 7. Multi-modality monitoring for severe head injury……………横田 裕行…219

奨学賞受賞記念講演

1. PETを用いた脳疾患の診断と病態の研究……………三品 雅洋…220  
 2. 血管型 Ehlers-Danlos 症候群における遺伝診療システムの確立と治療法の開発に向けて……………渡邊 淳…221

同窓会医学研究助成金受賞記念講演

1. けいれん準備性獲得過程に対する諸因子（内因性抗酸化物質および薬剤）の検討……………川上 康彦…222  
 2. 血管の太さを制御する遺伝子の決定とその分化機構の解明……………藤原 正和…223  
 3. 開心術後正中創における surgical site infection（SSI）予防の取り組み：  
 皮下吸引ドレインによる創傷治癒に及ぼす影響の検討……………藤井 正大…224

平成18年度丸山記念研究助成金受賞記念講演

1. 喫煙により発癌する肺癌の血清分子マーカーの単離……………岡野 哲也…225

2. 免疫特権に関与する新規 B7 ファミリー分子の機能解析	堀 純子	226
海外留学生講演		
Effects of Naltrexone on [ <sup>11</sup> C] Raclopride Binding Potential and Subjective High after Intravenous Amphetamine in Humans	西條 朋行	227
The Immune-enhancing Enteral Agents Arginine and Glutamine Differentially Modulate Gut Injury Following Mesenteric Ischemia/Reperfusion	佐藤 格夫	227
出血性ショック後におけるエストロゲンの免疫不全抑制効果のメカニズム	鈴木 崇生	228
Yeast Functional Genomics Identifies Pathways of GCMb Interaction in Human Cells	福島 光浩	228
Neuropilin-1 Association with c-Met in Pancreatic Cancer Cells Enhances Hepatocyte Growth Factor-Mediated Cell Invasion	松下 晃	229
卵巣周期における CXCR4/CXCL12 : シグナリングの発現調節および局在・機能解析	桑原 慶充	229
B7-H1 ノックアウトマウスの肝臓にはアナジューの自己反応性 CD8T 細胞が蓄積し、アナジューを解除することにより肝炎を引き起こす	市川 雅男	230
Bone Marrow Stem Cells Prevent Left Ventricular Remodeling in Ischemic Heart Through Paracrine Signaling	上村 竜太	230
皮膚基底膜における細胞外マトリックス分子ラミニン 332 の生物学的役割	堺 則康	231
<i>In vitro</i> で作成したヒンジ部 O 型糖鎖欠損 IgA1 を含む免疫複合体と培養メサングウム細胞に対する細胞増殖活性	柳原 剛	231

### 会 報

定例 (7 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	54
定例 (10 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	158
定例 (1 月) 日本医科大学医学会役員会議事録	159
展示発表	233
総会記事	257
<b>Key Words Index</b>	263
<b>著者名索引</b>	265
日本医科大学医学会雑誌 第 3 巻総目次 (第 1 号—第 4 号)	I—VI

# NIHON IKA DAIGAKU IGAKKAI ZASSHI

Vol 3 (No 1—4)

(2007)

## CONTENTS

### Photogravures

- Morphology Change of Breast Cancer Cell by Anticancer Drug:  
 Observation of Multi-Mode Microscope.....Mitsuhiro Kudo, Toshiyuki Ishiwata,  
 Munehiko Onda, Yuri Fujiwara, Zenya Naito... 4
- GABAergic Synaptic Transmission in the Cerebellar Cortex .....Fumihito Saitow, Hidenori Suzuki... 56
- Electrophysiological Mechanism of Lone Atrial Fibrillation .....Hiroya Ohmori, Yosuke Ishii, Takashi Nitta...120
- Small Intestinal Polyps of Peutz-Jeghers Syndrome.....Shunji Fujimori, Akihito Ehara,  
 Tsuyoshi Kobayashi, Tsuguhiko Seo, Keigo Mitsui,  
 Shu Tanaka, Atsushi Tatsuguchi, Choitsu Sakamoto...164

### Series: Color Atlas

2. Clinical Application of FDG-PET  
 Accumulation of Colon Adenoma and Adenocarcinoma.....Kenta Hakozaki... 8
2. Clinical Application of FDG-PET (III)  
 Diagnosis of Myocardial Viability for Old Myocardial Infarction .....Yoshimitsu Fukushima, Masahiro Toba,  
 Keiichi Ishihara, Shin-ichiro Kumita... 59
2. Clinical Application of FDG-PET  
 FDG-PET Study of Brain Disease (IV) .....Sunao Mizumura, Shin-ichiro Kumita...125
3. Neuroimaging and Clinical Pictures of Neurological Disorders  
 Neuroimaging of Parkinson's Disease and Related Movement Disorders (I) .....Mineo Yamazaki...167

### Reviews

- Inhibition Mechanisms of Xanthine Oxidoreductase Inhibitors .....Ken Okamoto... 83
- Usefulness of Percutaneous Transesophageal Gastro-tubing as Palliative Treatment for  
 Peritoneal Carcinomatosis and Palliative Surgery for Gastrointestinal Obstruction.....Shunji Kato,  
 Takeshi Okuda, Itsuo Fujita, Naoyuki Yamashita, Teruo Kiyama,  
 Toshirou Yoshiyuki, Norio Matsukura, Akira Tokunaga, Takashi Tajiri...128
- Human Papillomaviruses Infection .....Tsuyoshi Mitsuishi...170

### Originals

- Forty Cases of Spontaneous Pneumothorax Treated with Video-Assisted Thoracoscopy at  
 Our Hospital in 2004: For Establishment of the Clinical Pathway .....Hirotohi Kubokura, Naoyuki Yoshino,  
 Shigeo Yamauchi, Mitsunori Hino, Kiyoshi Koizumi, Kazuo Shimizu... 11
- The Effect of Liposome-Encapsulated Hemoglobin for Intestinal Oxygen  
 Metabolism Following Hemorrhagic Shock .....Kengo Onodera, Tomohiko Masuno,  
 Keiko Hirakawa, Junichi Aiboshi, Kyoko Uekusa,  
 Kaoru Koike, Youkichi Ohno, Yasuhiro Yamamoto... 89

### Reports on Experiments and Clinical Cases

- Umbilical Cord Abnormalities and Pregnancy Outcome .....Shunji Suzuki, Tomohiko Matsuhashi,  
 Yasuyuki Negishi, Chiaki Nagayama, Naomi Miura, Tomoaki Murata... 20
- Obstetric Outcomes in Older Primiparae with Dichorionic Twin Pregnancies .....Miwa Igarashi, Nozomi Ouchi,  
 Tomohiko Matsuhashi, Chiaki Nagayama, Hidehiko Miyake, Shunji Suzuki...179

### Notes for Clinical Doctors

- Central Sleep Apnea due to Chronic Heart Failure: Cheyne-Stokes Respiration .....Yoshihiko Seino... 34  
 Diagnosis and Treatment of Sleep Apnea Syndrome:  
 Sleep Apnea Syndrome Triggers Life-Threatening Disorders During Sleep .....Akira Murata... 96  
 Right Hemicolectomy .....Akihisa Matsuda, Koji Sasajima, Hiroshi Maruyama,  
 Moto Kashiwabara, Hideyuki Suzuki, Kiyonori Furukawa, Takashi Tajiri...136  
 Adipose Tissue: A Novel Source of Stem Cells for Regenerative Medicine .....Hiroshi Mizuno...183

### Case Reports

- Acute Aortic Dissection Associated with Adult Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease:  
 Three Case Reports and a Review .....Yuki Nakamura, Hiroko Yotsukura, Masahiko Kato,  
 Jun Nakata, Keiji Tanaka, Hiromitsu Hayashi... 25  
 A Rare Case of Giant True Brachial Arterial Aneurysm after Operation of  
 Surfaced Brachial Artery .....Hideyuki Iwaki, Seko Suzuki, Hisataka Uchima, Masafumi Hioki,  
 Toshimi Yajima, Takashi Nitta, Masami Ochi, Kazuo Shimizu... 30  
 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, Takashi Tajiri...102  
 A Case of Renal Chromophobe Cell Carcinoma with Systemic AL Amyloidosis .....Shoko Nakamura,  
 Yutaka Igarashi, Kazunori Hamada, Koichi Tamura,  
 Yuichi Sugisaki, Gou Kimura, Yumiko Fujita, Yuh Fukuda...141  
 A Case of Multiple Penetrating Atherosclerotic Ulcers with Intramural Hematoma Resulting an  
 Abdominal Aortic Pseudoaneurysm and Dissection of Descending Thoracic Aorta .....Eriko Shinozuka,  
 Sachie Nishino, Katsunari Oosawa, Koichi Tamura,  
 Shinobu Kunugi, Ryuzo Bessyo, Hiromitsu Hayashi, Yuh Fukuda...187

### Lessons from Basic Research

1. Neuroscience Series  
 Ion Channels in Rat Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons (1).....Masakatsu Kato...193

### Case Records from Nippon Medical School

- A Case of Medullary Thyroid Cancer with Graves' Disease .....Takehito Igarashi, Kumi Ishikawa,  
 Haruki Akasu, Kazuo Shimizu... 39  
 Croup Syndrome .....Makoto Migita, Akiko Takahashi, Yuko Nakazawa, Yoshitaka Fukunaga...105  
 A Case of Long-Term Dysbasia Due to Sacroiliitis During the First Trimester of Pregnancy .....Nozomi Ouchi,  
 Toshiya Shinagawa, Tomoaki Murata,  
 Shigeo Akira, Toshiyuki Takeshita...147  
 Achievement of Less Invasive Cataract Surgery .....Hisaharu Suzuki, Toshihiko Shiwa, Hiroshi Takahashi...198

### Others

- The Benefits of Using English Dictionaries in Writing Academic Papers .....Tetsuko Nakamura...152

## 査読をお願いした皆様へ

日本医科大学医学会雑誌は、2005年2月日本医科大学医学会の和文機関誌として創刊され、本年第3巻を迎えました。論文の査読を依頼するに相当と考えられる先生方に、編集委員会が査読をお願いしております。審査にあられた先生方のご協力によって、会員各位の論文等の質的向上は目覚ましいものがあります。この1年間に本誌編集委員会より査読をお願いいたしました諸先生方のご氏名を誌上に掲載し、謝辞に代えさせていただきます。

平成19年10月

日医大医会誌編集委員会

編集主幹 片山 泰朗

## 担当者一覧

足立 好司	朝倉 啓文	馬場 俊吉	江本 直也	藤野 修	日置 正文	百束 比古
可世木久幸	加藤 俊二	岸田 浩	工藤 翔二	二宮 宣文	西野 武士	大庭 建三
田近 賢二	天神 敏博	山木邦比古	吉田 寛			

(ABC順敬称略)

---

## 査読をお願いした皆様へ

Journal of Nippon Medical School では、1987 年 11 月より査読制度を改正し、論文の査読を依頼するに相当と考えられる先生方に、編集委員会が査読をお願いしております。審査にあられた先生方のご協力によって、会員各位の Original 論文等の質的向上は目覚ましいものがあります。この 1 年間に、本誌編集委員会より査読をお願いいたしました諸先生方のご氏名を誌上に掲載し、謝辞に代えさせていただきます。

平成 19 年 10 月

JNMS 編集委員会

編集主幹 片山 泰朗

### 担当者一覧

秋元 正宇	明樂 重夫	青木 律	檀 和夫	江本 直也	深澤 隆治	福間 長知
畑 典武	百束 比古	石渡 俊行	石崎 正通	加藤 俊二	川井 真	川本 雅司
岸田 浩	小林 義典	近藤 幸尋	益田 律子	松久 威史	右田 真	三宅 一昌
宮下 正夫	望月 徹	宗像 一雄	村上 正洋	中溝 宗永	中山 滋章	成田 哲也
二宮 宣文	新田 隆	野手 洋治	野村 務	及川 真一	太田 成男	太田 眞夫
小澤 一史	坂本 長逸	坂本 静樹	笹島 耕二	鈴木 英之	鈴木 康友	高柳 和江
竹下 俊行	戸田 茂樹	渡邊 昌則	山田 光輝	山本 保博	横井 公良	米山 剛一
吉田 寛	吉田 和弘	吉村 明修				

(ABC 順敬称略)

---

## 誓約書・著作権委譲書

日本医科大学医学会雑誌に投稿した下記の論文は他誌に未発表であり、また投稿中でもありません。また、採用された場合にはこの論文の著作権を日本医科大学医学会に委譲することに同意いたします。なお、本論文の内容に関しては、著者（ら）が一切の責任を負います。

論文名

---

---

---

---

---

署名

氏名

日付

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 8

No. 9

No. 10

注：著者は必ず全員署名して下さい。