

# 日本医科大学医学雑誌

第4巻 2008年2月 第1号

目次

INDEX

- 橘桜だより  
医療におけるコミュニケーション 福永 慶隆 1
- グラビア  
Drug eluting stent (薬剤溶出性ステント) 後の血管内視鏡所見 小橋 啓一 他 2
- シリーズ カラーアトラス  
3. 神経疾患の画像アトラス：ミオパチーの画像診断と病理 (II) 山崎 峰雄 4
- 綜 説  
眼内炎症反応の成立と抗原提示過程 山木邦比古 8
- 臨床および実験報告  
新生児期早期から経時的に血行動態を観察し得た単純型大動脈縮窄症の1例 熊坂 栄 他 15
- 臨床医のために  
マルチスライスCTによる冠動脈CTの現状と展望 林 宏光 19
- 基礎研究から学ぶ  
ストレス、摂食、性の制御機構に関する中枢神経ネットワーク 小澤 一史 25
- 症例から学ぶ  
頸部腫瘍のみを訴えた中咽頭癌症例：頸部腫瘍に対する初期対応を考える  
両側慢性硬膜下血腫を伴った特発性低髄液圧症候群（脳脊髄液減少症） 横島 一彦 他 32  
戸田 茂樹 他 36
- 症例報告  
動脈塞栓術と経乳頭的瘻管ステントが有効であった脾仮性嚢胞の1例  
動脈管開存を有し、分娩後に大動脈解離を来した1例 吉岡 正人 他 41  
山本 良也 他 45
- 話 題  
てんかん診療における長時間デジタル脳波ビデオモニタリングシステムの導入 太組 一朗 他 50
- JNMSのページ  
Journal of Nippon Medical School Vol. 74, No. 6 Summary 52  
Journal of Nippon Medical School Vol. 75, No. 1 Summary 53
- 集会記事  
日本医科大学医学会特別講演会講演要旨 54  
学術シンポジウム 57
- 会 報 61

## 科学技術振興機構による機関誌の電子アーカイブ化について

このたび、Journal of Nippon Medical School（2000年日本医科大学雑誌より改題）は科学技術振興機構の電子アーカイブ対象誌に選定されました。

これにより科学技術振興機構（JST）の「『Journal@rchive』（URL：<http://www.journalarchive.jst.go.jp>）」事業の一部として日本医科大学雑誌第1巻第1号から全巻号が電子化されることになりました。

本学会では、上記電子アーカイブ化とその公開は、本誌掲載論文の研究成果を広く普及するための必要かつ望まれる手段と判断し、積極的に実施するものであります。

Journal of Nippon Medical Schoolは、平成11年7月1日付けで著作権移譲書をもって、著作権に関する明確な契約が存在しておりますが、今回の電子アーカイブ対象誌におきましては、著作権の明記がありません。

本会では、学会ホームページ（URL：[http://college.nms.ac.jp/individual/ma\\_nms/](http://college.nms.ac.jp/individual/ma_nms/)）ならびに日本医科大学医学会雑誌（第4巻第1号）上の案内をもって著者に許諾をお願いするものであります。電子アーカイブへの非参加の意思、もしくは個別論文の非公開の希望を2008年3月31日までに著者側から連絡いただかなかつた場合は、許諾が得られたものとし、電子アーカイブの作業を進めさせていただき、出来次第、論文を公開させていただきたく、ご理解の程、お願い申し上げます。

また、2008年3月31日以降公開アーカイブへの公開を希望しない場合は、学会事務局へお申し出いただき、その時点で速やかに対処し、該当論文の公開を停止いたします。

日本医科大学医学会

〒113-8602

東京都文京区千駄木 1-1-5

日本医科大学医学会事務局

E-mail：[jnms@nms.ac.jp](mailto:jnms@nms.ac.jp) Fax：03-3822-3759

# 平成 20 年度日本医科大学医学会奨学賞候補者募集

平成 20 年 2 月 15 日

会員各位

日本医科大学医学会  
会長 荒木 勤

下記により日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

## 1. 応募規定

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

## 2. 申込方法

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

## 3. 締切期日：平成 20 年 5 月 15 日

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

## 5. 賞の選考は、本医学会内に選考委員会を設けて行います。

- 1) 一次選考は、書類により審査し、5名以内を選考する。
- 2) 二次選考は、6月下旬に一次選考を通過した応募者が10分程度のプレゼンテーションを行い、その後選考委員会において選考する。

## 6. 授賞内定期日：平成 20 年 7 月下旬の予定

## 7. 授賞式は、第 76 回日本医科大学医学会総会において行います。受賞者には、賞状、副賞および記念品が贈られます。また、当日、受賞研究内容を講演していただきます。

## 8. 平成 20 年度に同様の内容での学内の他の賞へ応募されている方はご遠慮ください。

## 9. 奨学賞を受賞された場合は、Journal of Nippon Medical School に掲載いたします医学会総会での記念講演の英文抄録とポイントとなる図表を後日提出して下さい。

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

<sup>2)</sup>用紙は本会ホームページから出力下さい。(http://college.nms.ac.jp/individual/ma\_nms/)

<sup>3)</sup>研究協力者も提出して下さい。

<sup>4)</sup>最近の数年間に発表した研究課題に関する論文。

\*持参の場合は日本医科大学大学院《通称：基礎医学大学院棟》2階大学院課(2B03)へお越しください。

お問い合わせ先：医学会事務局 五箇（直通電話：03-5814-6183 内線：5314

Fax：03-3822-3759 E-mail：jnms@nms.ac.jp)



## 医療におけるコミュニケーション

福永慶隆

日本医科大学付属病院院長  
大学院医学研究科/医学部 教授（小児医学）

近年、医学・医療の著しい進歩に伴い、それぞれの医療分野における知識と技術は急増し、それに伴い医療に関する情報も氾濫をきたしています。そして、今の医療は、医師、看護師、薬剤師、栄養士、放射線技師、臨床検査技師、臨床工学士、事務職員など多くの職種の人々による横断的な組織を作り、膨大なプロセスで成り立っています。そして、医療の現場においては、患者さんを診療するのに、必要な分野の専門医療者が集まりチームで診療に従事する「チーム医療」が行われるようになってきています。

チーム医療では、患者さんの正確な診断や適切な治療を行うと同時に、患者さんの医療に対する満足度をあげるには、チーム医療スタッフの知識、技術に加えて、綿密な連携が必要不可欠であります。このため、医療者間、患者さんと医療者、さらに患者さんの家族と医療者の間にも、十分な意思の疎通や情報の共有が非常に大切であります。

とくに、患者さんあるいはその家族と医療者とのコミュニケーションとしては、病気に関するインフォームド・コンセント（説明と同意）が非常に大切ですが、日々の会話も大切だと思います。永六輔著「伝言」のなかにある文で「病院や医療施設に長くいると、そこで使われている言葉が気になりはじめてくるようです。薬も治療も大切ですが、そこで使われている言葉の内容ももっと重要視されなければならない。語られる言葉だけでなく、受けとめる言葉、そして態度も」と「わかりやすく、気持ちを伝えあうことが大切」とは、医療の場でのコミュニケーションについての大事な点を指摘していると私は思っております。

医療者は、新しい医学の知識・技術を正確に取り入れると同時に、患者さんの理解と信頼を得られるようなコミュニケーションをいつも努めることが必要だと思います。

## —グラフィア—

## Drug eluting stent (薬剤溶出性ステント) 後の血管内視鏡所見

小橋 啓一<sup>1</sup> 高野 仁志<sup>1</sup> 高野 雅充<sup>2</sup> 山本 真功<sup>2</sup> 水野 杏一<sup>1</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>日本医科大学千葉北総病院内科

## Angioscopic Findings after Drug Eluting Stent

Keiichi Kohashi<sup>1</sup>, Hitoshi Takano<sup>1</sup>, Masamitsu Takano<sup>2</sup>,  
Masanori Yamamoto<sup>2</sup> and Kyoichi Mizuno<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Functional Pathophysiology for Human Organs, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School<sup>2</sup>Department of Medicine, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

図 1

血管内視鏡は血管内腔を体外から観察できる唯一の画像診断法で、解像度も高く、色調を識別できるので、血栓や動脈硬化の性状、診断に優れた診断能力を持つ。特に、急性心筋梗塞や不安定狭心症等の急性冠症候群の発症原因となるプラーク破綻の診断は、他の画像診断法より勝っている。

最近、虚血性心疾患の治療として、薬剤溶出性ステントはステントに免疫抑制薬や抗癌剤をコーティングしているため、ステントの内皮細胞被覆が遅れ、遅延性の血栓症を生じる懸念がある。薬剤溶出性ステント挿入後の冠動脈血栓症について症例を提示する。

## ステント血栓症の例 (図 1, 図 2)

44歳の男性、米国にて2年前第一対角枝に薬剤溶出性ステント(サイファーステント)を挿入、抗血小板薬クロピドグレルを治療後3カ月で中止、アスピリン150mg/日

は服用中、米国よりインドに帰国途中、成田空港で胸痛が出現、日本医科大学千葉北総病院へ搬送された後、急性心筋梗塞の診断にて冠動脈造影を行った。冠動脈造影で対角枝は完全閉塞(図1 矢印)。血管内視鏡で観察すると、閉塞部に赤色血栓(図2F~I)が認められた。またステント挿入2年も経っているにもかかわらずステントが観察された(F~Hの矢印)。(★印はガイドワイヤー)。

薬剤溶出性ステント(DES: Drug eluting stent)、通常のステント(BMS: Bare metal stent)挿入直後はともにステントおよび血栓が観察されている(図3A, C)。しかし、薬剤溶出性ステントは6カ月経ってもステントと血栓が存在しているにもかかわらず(図3B)、通常のステントは内膜でステントが被覆されており(図3D)、冠動脈内腔は白色を呈している。

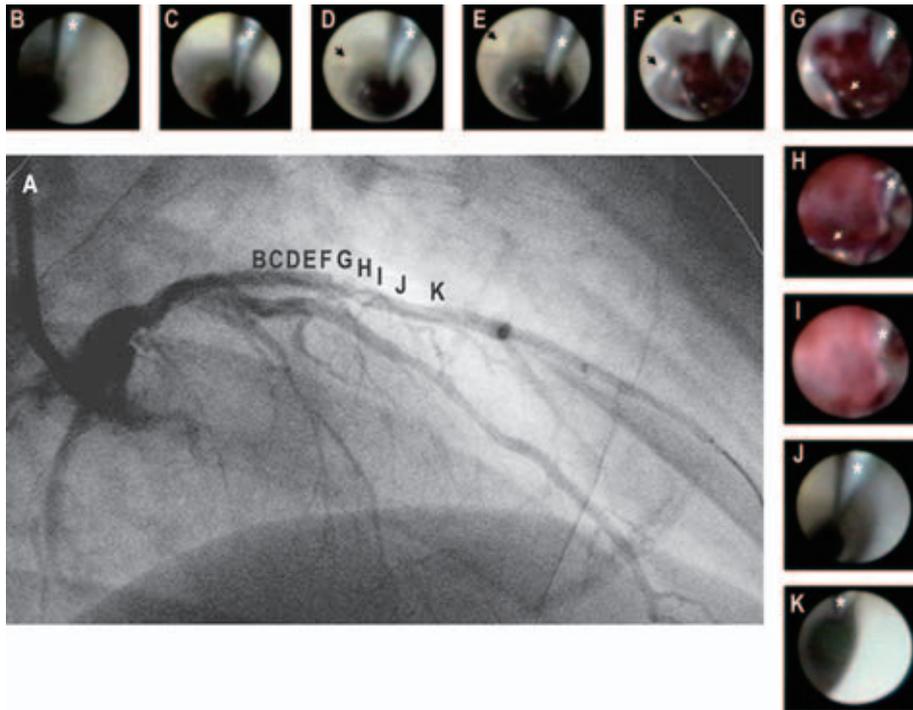


図 2

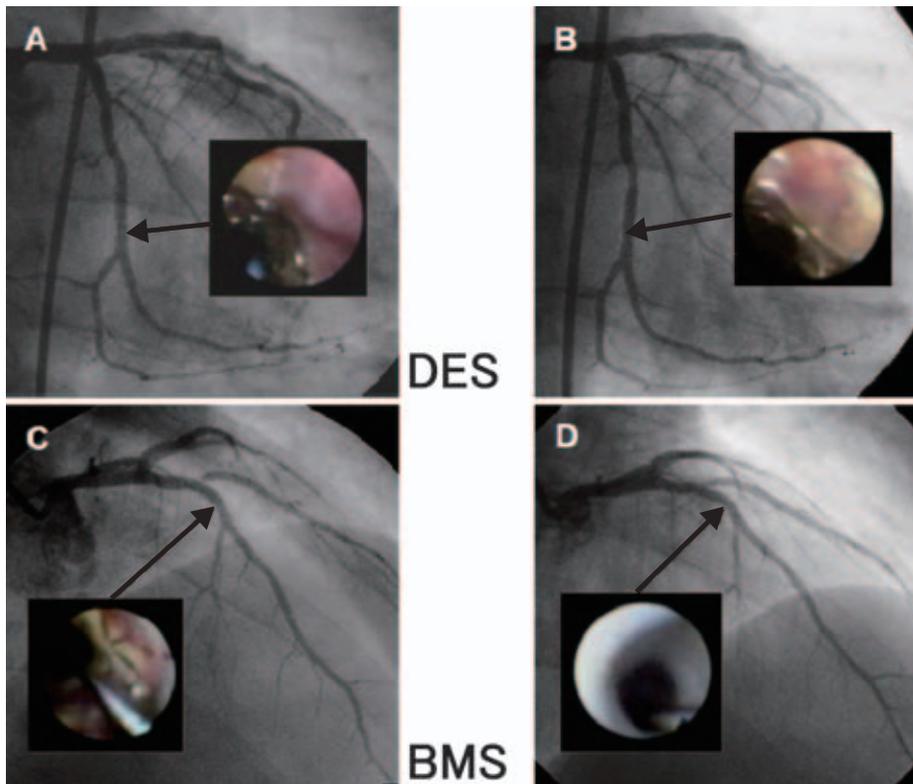


図 3

### 3. 神経疾患の画像アトラス

#### ミオパチーの画像診断と病理 (II)

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

#### Imaging and Muscle Pathology of Myopathy (II)

Mineo Yamazaki

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

筋疾患 (ミオパチー) は、臨床経過、筋力低下を示す筋の分布と筋力低下の程度、針筋電図の所見、筋 MRI 画像などを総合して診断し、最終的には筋生検を行い、確定診断をする。筋生検が診断に有用な疾患には、筋ジストロフィーの中でも、家族歴の明確でない症例や、Multiplex PCR 法や半定量 PCR 法で Duchenne 型筋ジストロフィー症遺伝子の欠失や重複が判明しなかった症例、肢帯型筋ジストロフィーの表現型を示すグループ、さらに筋炎、血管炎やサルコイドーシスなどの炎症性筋疾患やミトコンドリア脳筋症、糖原病などが挙げられる。

#### 炎症性筋疾患

炎症性筋疾患には大きく大別して、多発性筋炎と皮膚筋炎があるが、前者は筋力低下を主訴として神経内科や膠原病内科を受診する (内科から紹介で受診することも多い) ことが多く、後者は皮膚症状が中心となるので当然皮膚科や膠原病内科をまず受診することとなる。

筋生検を施行する前に筋 MRI を施行し、炎症が生じている筋の同定、さらに同一筋内でも特に炎症の強い部位を明らかにして、生検時に参考とする。撮像法としては STIR (Short TI Inversion Recovery) 法が有用である (図 1)。

炎症性筋疾患の治療はステロイドホルモン大量投与が原則であるが、例外も存在する。多発性筋炎や皮膚筋炎は 1.0 mg/kg 体重のプレドニゾロンで投与を開始するか、メチルプレドニゾロンのパルス静注療法を行うのが一般的であるが、同じ炎症性筋疾患でも封入体筋炎はステロイドホルモン治療に一般的に抵抗性を示し、免疫グロブリン大量静注療法が行われることが多い。

多発性筋炎 (図 2) および封入体筋炎 (図 3A) はともに、壊死線維・再生線維に加えて、リンパ球を中心とした炎症細胞浸潤を認める。封入体筋炎と多発性筋炎・皮膚筋炎の病理学的な鑑別ポイントは、光顕での rimmed vacuole (縁取り空胞) (図 3B) と超微形態での線維状封入体 (図 3C) の有無で、これらの構造が筋生検で認められれば、封入体筋炎と診断が可能である。

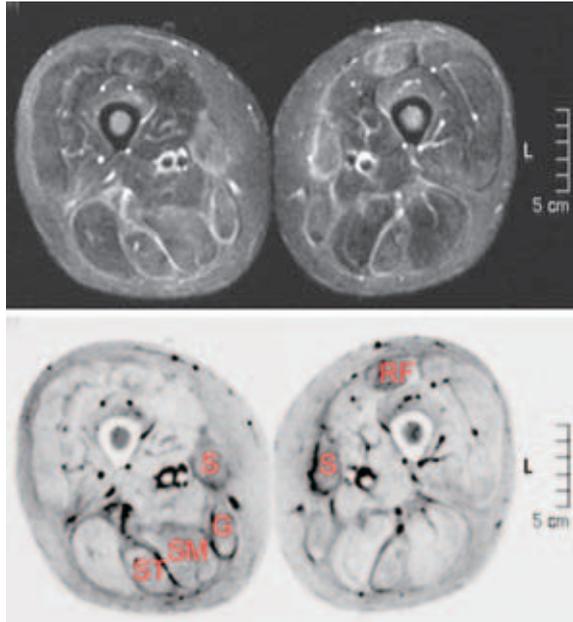


図1 多発性筋炎の筋 MRI  
 上段：STIR 画像. 下段：大腿部を構成する筋の構成 (STIR 画像反転). 縫工筋 (S：Sartorius muscle), 薄筋 (G：Gracilis muscle), 大腿直筋 (RF：Rectus femoris muscle), 半腱様筋 (ST：semitendinosus), 半膜様筋 (SM：Semimembranosus) が高信号を呈している.

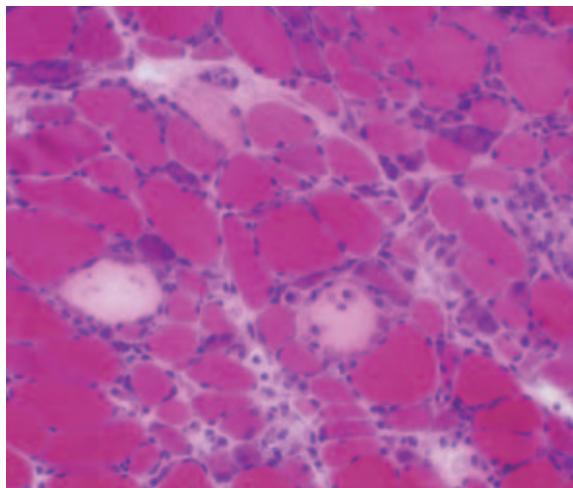


図2 多発性筋炎の筋病理 (HE 染色).  
 染色性の低下した壊死線維と好塩基性に染色された小径の再生線維が多数観察される.

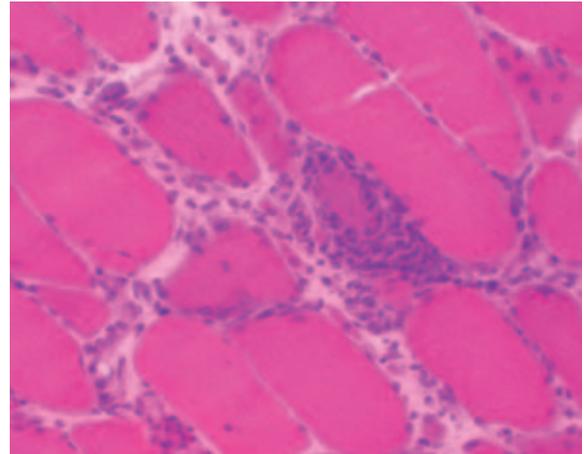


図3A 封入体筋炎の筋病理 (HE 染色).  
 一見正常に見える筋線維周囲にリンパ球を中心とした炎症細胞が浸潤している.

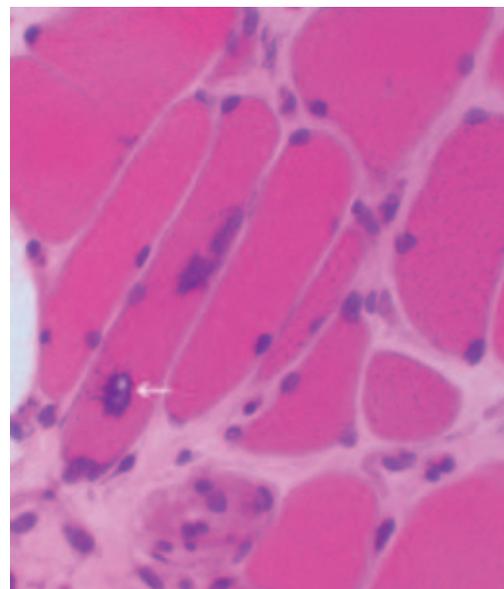


図3B 封入体筋炎の筋病理 (HE 染色).  
 矢印で示した縁取り空胞 (rimmed vacuole) が認められる.

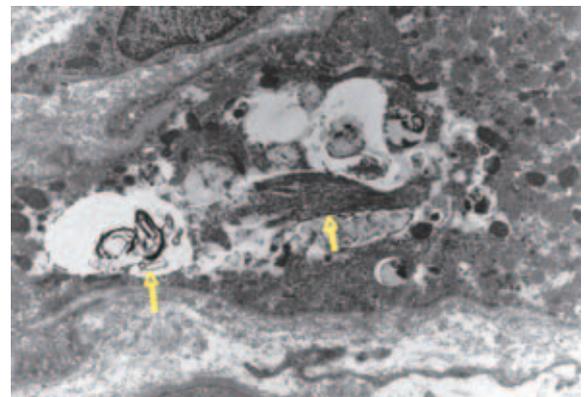


図3C 封入体筋炎の筋超微形態.  
 縁取り空胞 (矢印左) の内部に線維状構造物 (矢印右) が確認される.

### ミトコンドリア病

ミトコンドリア病(ミトコンドリア脳筋症)は筋力低下, 筋萎縮などの筋症状だけでなく, 知能低下, ミオクローヌス, 痙攣発作, 外眼筋麻痺, 難聴などの多彩な神経症状がみられる. 症状によって (1) 慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (chronic progressive external ophthalmoplegia ; CPEO), (2) 脳卒中様症状を伴うミトコンドリア脳筋症 (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes ; MELAS), (3) Ragged-red fibers を伴うミオクローヌステんかん, 福原病 (myoclonus epilepsy with ragged-red fibers ; MERRF) などに分類される.

一部の患者では診断は血液サンプルより得られるミトコンドリア DNA を用いた検査によって確認できるが, 多くの患者においては, 家系図, 脳脊髄液の乳酸, 頭部 MRI, 心機能評価, 筋生検などの検査が必要である.

筋生検で認められる赤色ぼろ線維 (ragged-red fibers ; RRF) はミトコンドリア病に特徴的な所見で, 上記の3病型いずれでも認められる (図 4A, B).

### 糖原病

筋生検が有用な筋疾患として, 頻度は低いが, 糖原病を挙げることができる. ミオパチーを呈するものは糖原病 II, V, VII 型であり, 臨床症状は欠損酵素とその程度により様々である. 下記に示す糖原病 VII 型 (ホスホフルクトキナーゼ欠損 : phosphofructokinase deficiency : 垂井病) (図 5A, B) は激しい運動による筋痛とミオグロビン尿で発症することが多いが, 筋炎に類似した症状で発症する場合もある.

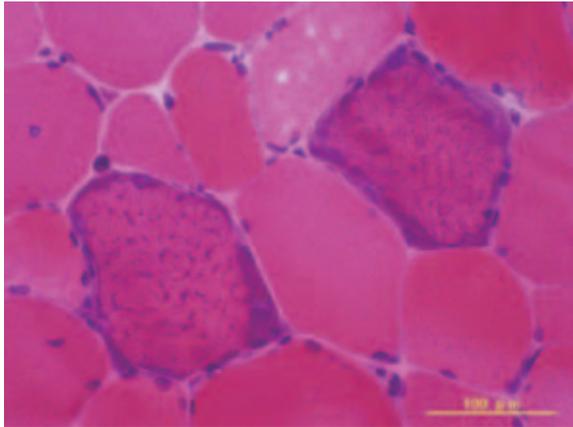


図4A ミトコンドリア脳筋症の筋病理 (HE 染色). 筋線維全体が好塩基性に染色される, 赤色ぼろ線維 (ragged-red fibers : RRF) が認められる.

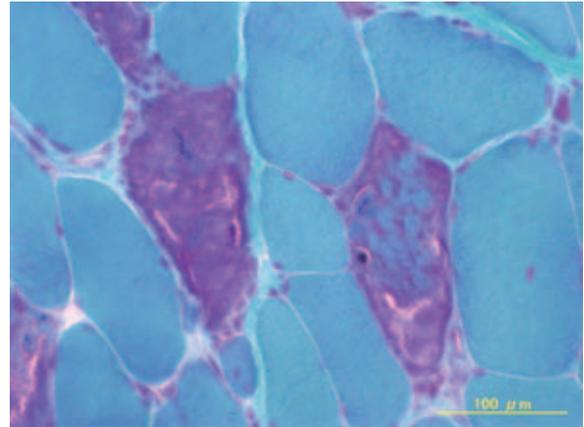


図4B ミトコンドリア脳筋症の筋病理 (ゴモリ・トリクローム変法染色). 赤色ぼろ線維 (RRF) は HE 染色でも同定可能であったが, 本染色ではより容易に同定可能である.

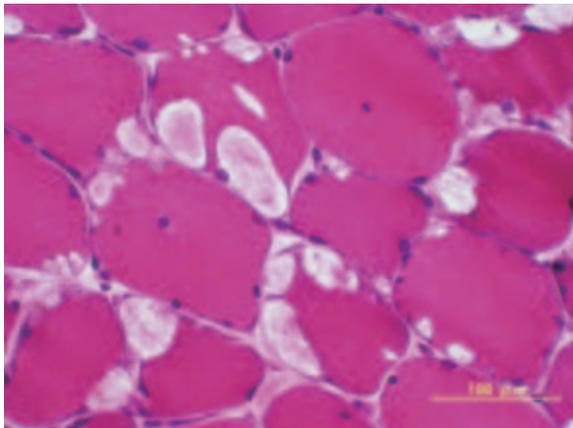


図5A 糖原病 VII 型 (ホスホフルクトキナーゼ欠損: phosphofructokinase deficiency : 垂井病) の筋病理 (HE 染色). 筋線維内に空胞変化を認める. 空胞は標本作製時の一種のアーチファクトである.

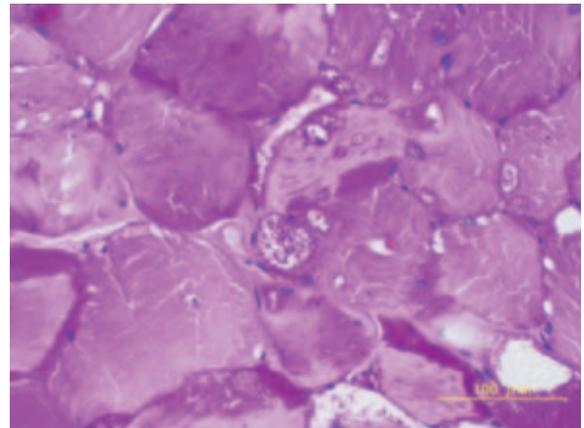


図5B 糖原病 VII 型 (ホスホフルクトキナーゼ欠損: phosphofructokinase deficiency : 垂井病) の筋病理 (PAS 染色). 筋線維内に PAS 陽性のグリコーゲンの蓄積をみる.

## 眼内炎症反応の成立と抗原提示過程

山本邦比古

日本医科大学大学院医学研究科感覚器視覚機能医学

日本医科大学千葉北総病院眼科

### Intraocular Inflammation and Antigen Presentation

Kunihiko Yamaki

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

Department of Ophthalmology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

#### Abstract

Intraocular space is thought to be an immune privileged site. One of the most well known facts is that the corneal plantation is successful even if the donor's MHC molecules doesn't match with the recipient's. However, still this doesn't mean that the immune reaction is completely inhibited in the intraocular tissue, since the intraocular herpes infection develops fulminate immune inflammation known as acute retinal necrosis.

For explaining these complicated intraocular immune responses, in which some immune reactions are inhibited while others develop immuneinflammation, it is required to study the antigen presenting process in the intraocular tissue. And since there isn't much reports about whether the antigen presentation process in the intraocular tissue takes place or not in this paper we show preliminary results indicating the existence of potential cells able to present antigens. We also review recent literature reporting the immune reactions in intraocular tissue and central nervous systems.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 8-14)

**Key words:** antigen presentation, intraocular tissue, antigen uptake, antigen presenting cells

#### 緒 言

眼内は免疫特権部位 (immune privilege site) とされ免疫反応が生じにくい場所とされている。角膜移植では主要組織適合抗原を合致させなくても正着する率が高く、ほかの臓器とは異なる免疫反応を示す。しかしながら時には健常正常人に突然網膜壊死を来すような激烈な免疫反応が生じることもある。以前は眼内や

中枢神経系などの免疫特権部位には抗原提示細胞が存在しないとされていたが、最近の研究で、これらの免疫反応の違いを形成している最も大きな要因は自然免疫過程から獲得免疫過程が発動される時点にあることが明らかになりつつある<sup>1,2</sup>。しかし眼内での抗原提示過程については抗原提示を担う細胞、抗原提示時の眼内微少環境など解明されずに残されている部分が多い。

この綜説では immune privileged site (免疫特権部

Correspondence to Kunihiko Yamaki, Department of Ophthalmology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, 1715 Kamagari Inba-mura, Inba-gun, Chiba 270-1694, Japan

E-mail: kyamaki@nms.ac.jp

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

表1 解析に使用した細胞マーカーと発現細胞

マーカー	細胞	機能
OX6	MHC classII	抗原と複合体を形成
CD4	T 細胞	TCR と複合体形成
CD8	T 細胞	TCR と複合体形成
CD11b	Macrophages (DC, Microglia)	iC3b receptor
CD14	Macrophages, Monocytes	LPS receptor
CD80	抗原提示細胞 単球	活性化マーカー
CD86	抗原提示細胞 単球	活性化マーカー
TLR-4	PTRP	リポポリサッカロイドを認識
CD40	T 細胞 抗原提示細胞	補助分子・活性化マーカー
CD200	抗原提示細胞 (T cells, follicular dendritic cells)	
CD1	抗原提示細胞 単球	
ED1	Macrophages, Veiled cells	
OX62	抗原提示細胞 Veiled cells (dendritic cells & $\gamma/\delta$ T cells)	
Ki-M9R	Macrophages, follicular dendritic cells	

位)における自然免疫から獲得免疫が発動され免疫反応が成立するまでの過程につき樹状細胞を中心としてレビューし、眼内免疫反応研究の現状と課題について、抗原提示過程を中心として概観する。

#### 免疫特権部位(眼内)での自然免疫系の存在

##### 中枢神経系組織での自然免疫系

最初から眼内ではなく中枢神経組織の話となってしまうが、immune privileged siteで免疫反応全体が最もよく研究されているのがこの組織である。中枢神経での自然免疫系反応についてはほかの組織同様、近年ようやく解明の緒についた。一般的に最も効率よくToll like receptor (TLR)からのシグナルを伝えることのできる細胞はdendritic cell (DC)である。中枢神経系組織ではこのほかにTLRシグナルを伝えることのできる細胞にはmicrogliaや星状細胞などのグリア細胞、神経間細胞があるが、TLRsからのシグナルを最も効率よく伝えることができるのは中枢神経でもDC系細胞である。中枢神経系に存在するDC系細胞の起源はミエロイド系細胞であろうと推測されているが中枢神経組織に移行してくるルート、移行に伴う表面抗原の変化、機能変化などの詳細については今後解明されるべき部分が多い。これらには表面抗原が異なる細胞集団がある<sup>2-4</sup>。

CD11c positive cells; この細胞集団は炎症時組織ではDCの多数を占め、ミエロイド起源の細胞が中枢神経組織に移行してきたものと推測されている。機能については相反する報告がなされていたがこれは同一細胞の時期と微少環境の違いによる機能の差異と近年報

告されている<sup>3</sup>。

CD11b positive cell; この細胞集団には多数の異なる細胞が含まれる。代表的な細胞にはmicroglia, macrophage, などがある。これらの細胞の移行ルートについては不明であるが、おおむね炎症性免疫反応を取束させる方向に働く<sup>3</sup>。

##### 眼内組織での自然免疫系

眼内にも自然免疫系を発動する可能性のある細胞が多数存在することが判明してきた。しかしながらこれらの細胞群が果たしている役割の詳細については依然不明のままである<sup>5-10</sup>。

Toll like receptor (TLR)分子群の発現とマクロファージ, dendritic cell markerを指標としてこれらの細胞をみると、前眼部では結膜・角膜上皮, 角膜実質, 角膜内皮細胞などに発現がみられる。眼内組織には以下のような発現がみられるとされている。

私たちはこれまでの報告に加え、眼内で抗原提示過程が機能している可能性を検索するため、peptide抗原を前房内あるいは脈絡膜, 網膜色素上皮に直接注入し、抗原の取り込みと抗原提示細胞に発現されている細胞マーカー, 抗原提示細胞と密接に関連するとされている細胞表面マーカーにて眼内組織を検討した。眼内で抗原提示を行うためには抗原を取り込むことが必要であり、この機能を最初のメルクマールとした。抗原の性状およびルートは適切なモデルとはできないが、眼内感染あるいは外傷時の状態を想定する場合には近似した状態と考えられる。

今回私たちはpeptide抗原としてtyrosinase related protein 1 (TRP1)由来で、実験的自己免疫性Vogt-小柳-原田病(VKH)をラットに惹起させる

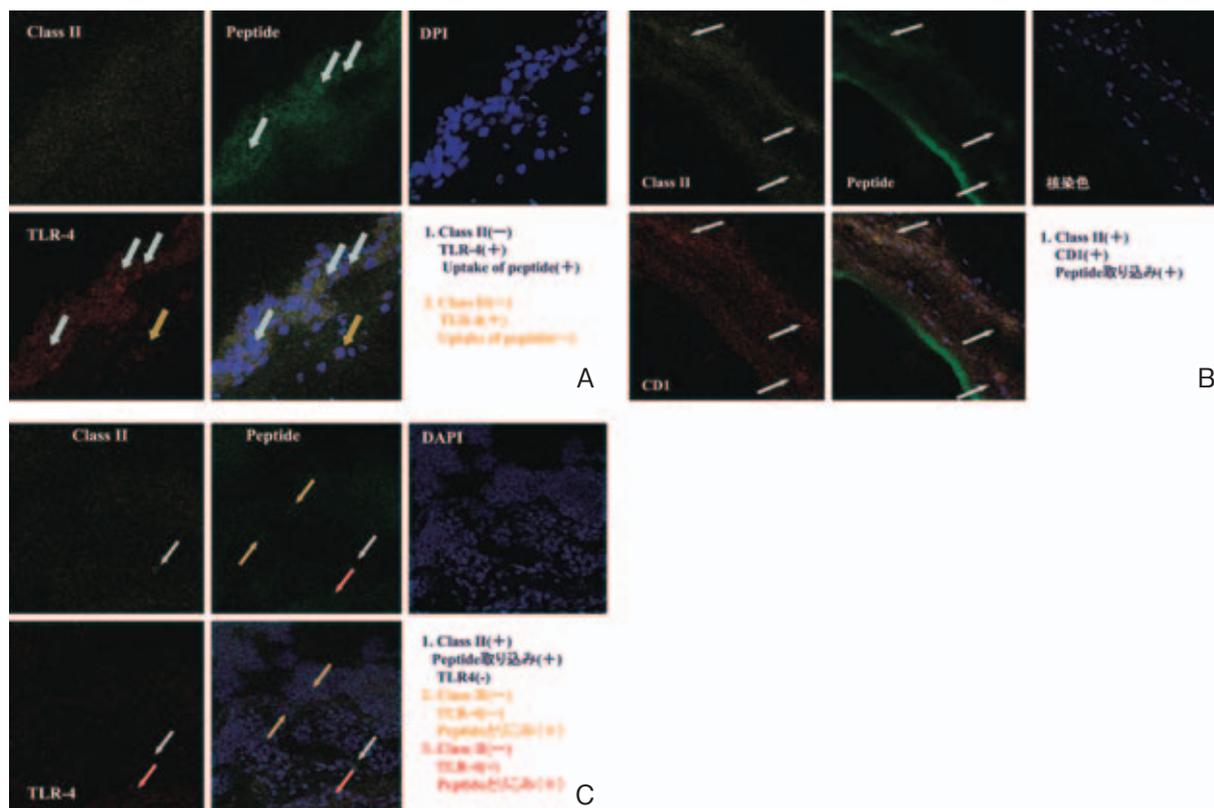


図1 LPSとCSFE標識peptide前房注入後3時間後の虹彩,毛様体

**A** 虹彩: MHC class II, TLR-4, 標識 peptide, 核染色を示す. この染色では peptide 取り込み陽性, TLR-4 陽性, MHC class II 陰性群と peptide 取り込み陰性, TLR-4 陽性, MHC class II 陰性群がみられた.

**B** 虹彩: MHC class II, CD-1, 標識 peptide, 核染色を示す. この染色では peptide 取り込み陽性, CD-1 陽性, MHC class II 陽性群がみられた.

**C** 毛様体: MHC class II, TLR-4, 標識 peptide, 核染色を示す. この染色では peptide 取り込み陽性, TLR-4 陽性, MHC class II 陰性群と peptide 取り込み陰性, TLR-4 陽性, MHC class II 陰性群がみられた.

ことのできる TRP1-18 (30 アミノ酸長) CSFE 標識を使用した<sup>11-15</sup>. 抗原を直接眼内に注入する方法で, 前房あるいは脈絡膜, 網膜色素上皮下に注入した. 注入時リポポリサッカロイド (LPS) を同時に注入し, 眼内感染状態に類似したものと CSFE 標識 peptide 単独注入群とで比較した. 検索に用いた細胞表面マーカーは表 1 に示す. 以下にこれまでの報告と私たちの preliminary な結果を示す.

#### 虹彩・毛様体

眼内組織である虹彩, 毛様体無色素上皮, 毛様体内皮細胞にも TLR-4 の発現がみられるとされている. ヒト眼球ではこれらの細胞の大部分は CD68 陰性で, マクロファージではなく, 樹状細胞であるとしている<sup>9</sup>. ラット眼球にはマクロファージマーカーによる染色で樹状形態を示す細胞が虹彩では虹彩根部から瞳孔縁にまで分布し, 血管周囲に多く分布がみられるとされている. 毛様体でも結合組織中に分布している

としている. マクロファージの分布はほかの組織と比較しても多いとされている<sup>10</sup>.

しかし私たちの方法ではラット虹彩, 毛様体では無処置の状態では TLR 分子群の発現は確認が困難であった. また抗原取り込み細胞も少なく, ほとんど検出されなかった (データ未示).

LPS と peptide 抗原を前房に注入 3 時間後の虹彩, 毛様体では抗原取り込み細胞が多数みられた. これらの細胞は 4 群に分けられ, 1. 抗原取り込みあり, TLR4 陽性, Class II 陰性細胞, 2. 抗原取り込みあり, TLR4 陰性, Class II 陽性細胞, 3. 抗原取り込みあり, TLR4 陰性, Class II 陰性細胞, 4. 抗原取り込みなし, TLR4 陽性, Class II 陰性細胞がみられた. またこれらの細胞の大部分は CD1 陽性細胞であった (図 1).

LPS 刺激後, 抗原取り込み可能細胞あるいは TLR4 発現細胞に 4 群の細胞がみられたことは同じ細胞の刺激状態の異なるステージをみているのか, 異なる細胞集団をみているのかは今回の preliminary な結果から

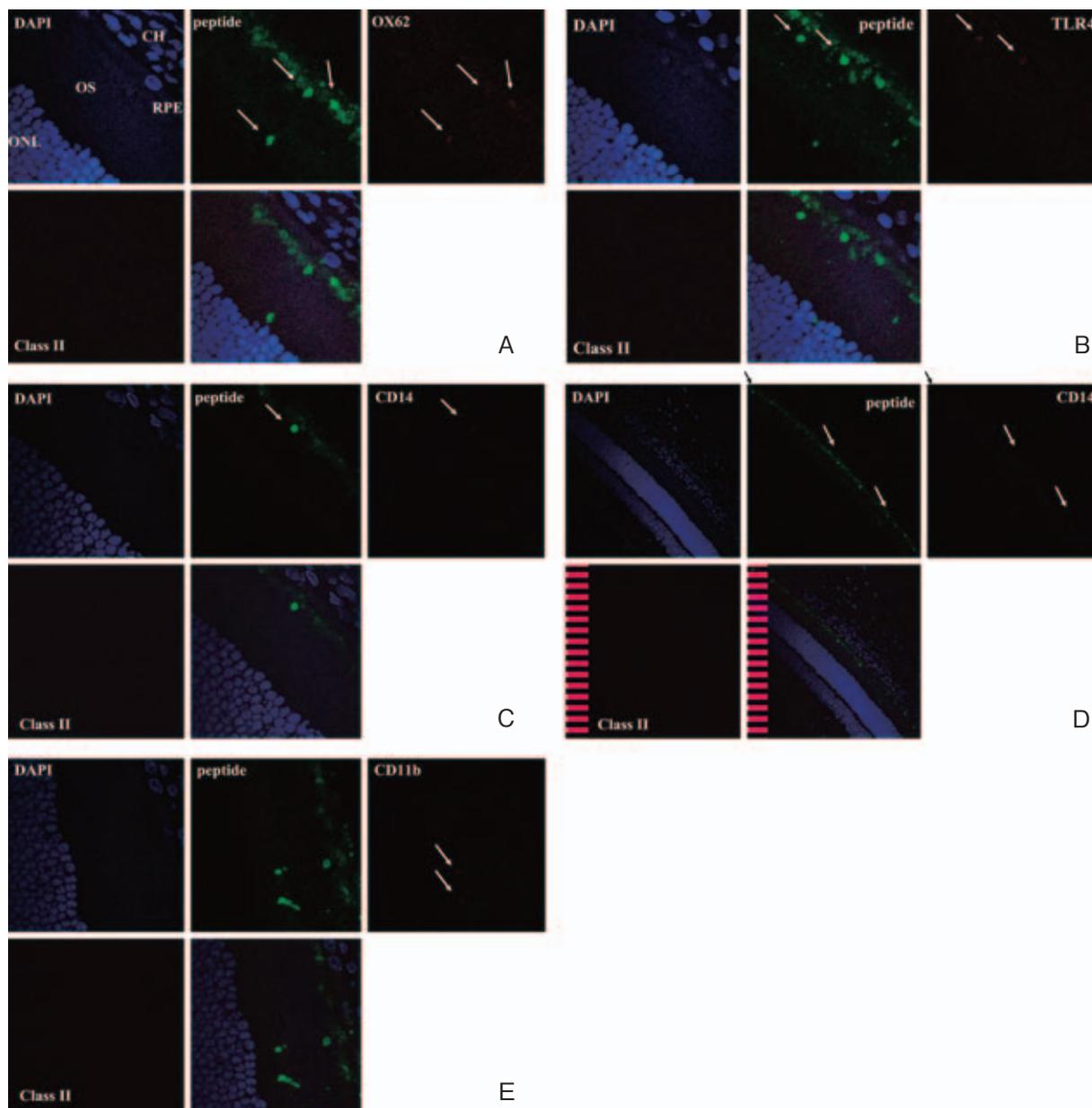


図2 LPS と CSFE 標識 peptide 脈絡膜あるいは網膜下注入後 3 時間後の posterior segment  
**A** 脈絡膜, 網膜: OX62, MHC Class II, 標識 peptide, 核染色を示す. OX62 陽性の抗原提示細胞と推測される細胞が脈絡膜, 網膜色素上皮層, 網膜層にみられる. 網膜色素上皮層に存在する細胞は抗原提示細胞が脈絡膜側から色素上皮層を越え, 網膜層に浸潤することを推測させる. これらの細胞は Class II 陰性である.  
**B** 脈絡膜, 網膜: TLR4, MHC Class II, 標識 peptide, 核染色を示す. これらの細胞は TLR4 陽性, Class II 陰性である.  
**C** 脈絡膜, 網膜: CD14, MHC Class II, 標識 peptide, 核染色を示す. これらの細胞は CD14 陽性, Class II 陰性である. TLR4, CD14 陽性であり, LPS の receptor として機能していると推測される.  
**D** 脈絡膜, 網膜: CD14, MHC Class II, 標識 peptide, 核染色を示す (弱拡大). これらの細胞は CD14 陽性, Class I I 陰性である.  
**E** 脈絡膜, 網膜: CD11-b, MHC Class II, 標識 peptide, 核染色を示す. 脈絡膜, 網膜色素上皮細胞層に存在する peptide 取り込み細胞は CD11-b を発現していないが, 神経網膜に存在する peptide 取り込み細胞は CD11-b を発現している.

は不明であった. しかし虹彩, 毛様体にも抗原を取り込み, 提示するポテンシャルを持った細胞が存在することは判明した. またこれらの細胞は正常状態では検出が困難であることから, 数量的に少ないか, 機能的

に定常状態にあると考えられた.

**脈絡膜**

RT-PCR による TLR4, MD-2, CD14 の mRNA 検

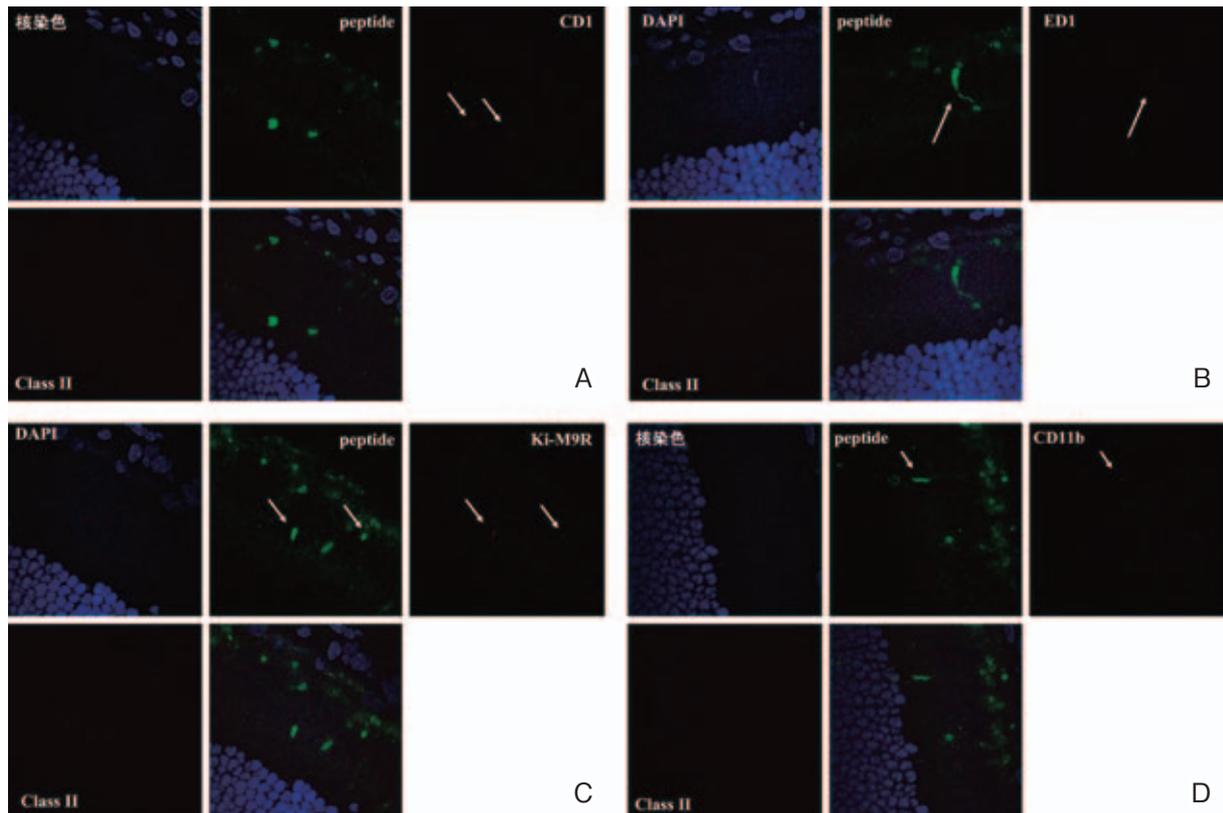


図3 LPSとCSFE標識 peptide 脈絡膜あるいは網膜下注入後3時間後の posterior segment  
**A** 網膜：CD1, MHC Class II, 標識 peptide, 核染色を示す。網膜層に浸潤する球形形状を示す細胞はCD1陽性, Class II陰性を示すものが多い。  
**B** 網膜：ED1, MHC Class II, 標識 peptide, 核染色を示す。網膜層にED1陽性, Class II陰性を示す細胞が存在する。細胞は視細胞間を色素上皮側から外顆粒層まで伸展する形態を示している。  
**C** 網膜：Ki-M9R, MHC Class II, 標識 peptide, 核染色を示す。網膜層にKi-M9R陽性, Class II陰性を示す細胞が存在する。細胞は視細胞間を色素上皮側から外顆粒層まで伸展する形態あるいは球状を示している。  
**D** 網膜：CD11-b, MHC Class II, 標識 peptide, 核染色を示す。視細胞間を色素上皮側から外顆粒層まで伸展する形態の細胞はCD11-b陽性であるが, 球状形態の細胞はCD11-b陰性である。

索では正常脈絡膜に mRNA の発現がみられるとされている<sup>9</sup>。免疫染色でも TLR4, MD-2, CD14 の発現がみられ, これらの分子群は同一部位に発現されており, TLR4 receptor として機能しているものと推測されている。またこれらの細胞は樹状細胞の形態を示していること, HLA-DR 陽性であることから脈絡膜 resident dendritic cell と推測されている<sup>9</sup>。これらの細胞は毛様体, 虹彩に比較して出現頻度が低く, 上皮下あるいは血管周囲に局在していたとしている。

私たちの preliminary な結果でも無処置ラット脈絡膜に少数の TLR4 陽性細胞がみられたが, 抗原取り込みは検出されず, MHC class II は弱陽性かほとんど発現されていなかった (データ示さず)。

LPS と peptide 抗原を脈絡膜あるいは網膜色素上皮下に直接注入3時間後では脈絡膜に抗原取り込みあり, TLR4 陽性, CD14 陽性, OX62 陽性 (抗原提示

細胞マーカー), CD1 陽性, Class II 弱陽性~陰性細胞がみられる。これらの細胞は CD11b 陰性で, 炎症急性期に CD11b 陽性細胞が中枢神経系に浸潤し, 重要な役割を果たすとの報告とは異なっていた (図2)。

### 網膜

網膜では網膜色素上皮細胞に発現がみられるとされている<sup>67</sup>。

私たちの preliminary study では, peptide のみ注入群では網膜色素上皮には弱い抗原の取り込みしかなく, Class II の発現はみられなかった (データ示さず)。LPS と peptide 抗原の注入では peptide 抗原の取り込み陽性, Class II 発現弱陽性となった。しかし TLR4 の発現はみられなかった。これらの結果は脈絡膜でも抗原提示が行われていることを示唆しているが, 刺激性あるいは免疫の恒常性を保たせる方向に抗

原提示が行われているかは不明であった (図 3)。

peptide 抗原のみ注入群では神経網膜内には抗原取り込み細胞, Class II 陽性, TLR4 陽性細胞はいずれもみられなかった。

peptide 抗原と LPS 脈絡膜あるいは網膜色素上皮下注入群では神経網膜内, 色素上皮間に peptide 取り込み陽性細胞群の浸潤がみられた。これらの細胞は 1. peptide 取り込み陽性, CD1 陽性, CD11b 陰性, Class II 陰性あるいは弱陽性細胞群, 2. peptide 取り込み陽性, CD11b 陽性, ED1 陽性細胞群, 3. peptide 取り込み陽性, CD11b 陽性, Ki-M9R 陽性細胞群に分類された (図 3)。ED1 陽性細胞あるいは Ki-M9R 陽性細胞群は形態がミューラ細胞あるいはマイクログリア様であり, これらの可能性が高いと推測された。またこれらの細胞は Class II を強くは発現しておらず, 炎症の急性期にも免疫反応を積極的に抑制性方向に抗原提示をしている可能性も考えられた。すなわち調節性抗原提示細胞, 調節性 T 細胞の誘導を積極的に行い, 神経網膜を炎症から保護する機能の可能性が示唆された。またこれらの細胞は CD11b 陽性で, 中枢神経系組織に CD11b 陽性細胞が浸潤してくるとの報告と符号した。しかしこのモデルでは炎症急性期であるにも関わらず, 積極的に抑制性免疫反応を誘導していると推測され, 上記報告とは異なった。

これらの研究は眼内での基礎的な免疫研究ではあるが, 私たちの目指しているのは眼内に強く症状が出現し, 時としては視力予後不良となる全身の自己免疫疾患である Vogt-小柳-原田病 (VKH) の解明と治療への応用である。

VKH は日本人を含めモンゴロイドに多発するメラノサイトに対する自己免疫疾患である。日本での患者は 15/1,000,000 と諸外国に比較して極めて高く, 日本での疾患成立機序, 特異的な免疫機序に基づく治療法解明が待たれる疾患である。日本人に高率に発症するのはこの疾患が HLA DRB1\*0405 と極めて高い相関を持っているためで, 日本人 VKH の 90% 以上が HLA DBR1\*0405 陽性である (日本人全体では約 20~30% が HLA DRB1\*0405 陽性)。このことは VKH を惹起させている自己抗原が HLA DRB1\*0405 と複合体を形成して抗原提示されていることを示唆している。ヒトの実際の自己免疫疾患でありながら, 動物モデルのような抗原・MHC 複合体の 1 対 1 対応があり, 抗原が比較的単一である可能性が高い。このことは抗原が特定されれば, 抗原提示過程から開始される獲得免疫反応 (自己免疫反応) を解明することができる可能性の高いことを示している。

私たちは VKH 特異的抗原解明のために VKH 患者リンパ球の反応性, 実験動物に自己免疫性炎症を惹起させることができるのと 2 点をメルクマールとして抗原の検索を行ってきた。VKH 患者リンパ球のメラノサイト特異的抗原に対する反応性については幾つかの報告がなされ, いずれも正常健常人と比較して, 該当する抗原に対する反応性が上昇していたとしている。また VKH 病巣局所である前房水あるいは脳脊髄液から採取したリンパ球でも tyrosinase family protein に対する反応性が上昇していた。

これに加え, tyrosinase family protein を各種実験動物に免疫することにより実験的に VKH に類似した自己免疫疾患を惹起させることができた。

以上から私たちは tyrosinase family protein が VKH 特異的抗原の一つであると推測している。

VKH の臨床症状は最初に前駆期があり, 全身倦怠感, 軽度感冒様症状が出現する。その後 1~2 週間後に眼病期となり, 眼症状や髄膜刺激症状, 内耳障害などの免疫特権部位とされる臓器に症状が出現する。眼病期が 1~2 カ月で終了した後に皮膚症状などそのほかの全身症状が出現する。最初の前駆症状が感染などの外部からの抗原侵入とそれに対する自然免疫による全身症状, その後 1~2 週後に生じる眼病期が獲得免疫による症状であると解釈すると, VKH の臨床症状を良く説明できる。

この仮定に立つと眼内あるいは中枢神経系などの免疫特権部位とされる臓器で最初の抗原提示が行われ, 自己免疫が成立すると推定される。このことから次の段階としてこれらの抗原の抗原提示過程と自己免疫反応が開始される機序の解明へと進む必要があると考え, 自己抗原である tyrosinase family protein の眼内での抗原提示過程を検討した。いまだ preliminary な結果であるが眼内でも抗原提示が行われていると思われ, 今後自己免疫疾患のみならず, 眼内での免疫反応機序の解明に役立つものと期待している。

## 文 献

1. Hart DNJ, Fabre JW: Demonstration and characterization of Ia-positive dendritic cells in the interstitial connective tissues of rat heart and other tissues, but not brain. *J Exp Med* 1981; 153: 347-361.
2. Suter T, Biollaz G, Gatto D, Bernasconi L, Herren T, Reith W, Fontana A: The brain as an immune privileged site: dendritic cells of the central nervous system inhibit T cell activation. *Eur J Immunol* 2003; 33: 2998-3006.
3. Fischer HG, Reichmann G: Brain Dendritic Cells and Macrophages/Microglia in Central Nervous System Inflammation. *The Journal of Immunology* 2001; 166:

- 2717-2726.
4. Greter M, Heppner FL, Lemos MP, Odermatt BM, Goebels N, Laufer T, Noelle RJ, Becher B: Dendritic cells permit immune invasion of the CNS in an animal model of multiple sclerosis. *Nature Med* 2005; 10: 328-335.
  5. Brito BE, Zamora DO, Bonnahr RA, Pan Y, Planck SR, Rosenbaum JT: Toll-like receptor 4 and CD14 expression in human ciliary body and TLR-4 in human iris endothelial cells. *Exp Eye Res* 2004; 79: 203-208.
  6. Kumar MV, Nagineni CN, Chin MS, Hooks JJ, Detrick B: Innate immunity in the retina: Toll-like receptor (TLR) signaling in human retinal pigment epithelial cells. *Journal of Neuroimmunology* 2004; 153: 7-15.
  7. Ebihara N, Chen L, Tokura T, Ushio H, Iwatsu M, Murakami A: Distinct Functions between Toll-Like Receptors 3 and 9 in Retinal Pigment Epithelial Cells. *Ophthalmic Res* 2007; 39: 155-163.
  8. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D: Toll-like receptors in ocular immunity and the immunopathogenesis of inflammatory eye disease. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 103-108.
  9. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D: Toll-like receptor 4 and its associated lipopolysaccharide receptor complex by resident antigen-presenting cells in the human uvea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1871-1878.
  10. McMenamin PG, Crewe J, Morrison S, Holt PG: Immunomorphologic studies of macrophages and MHC class II-positive dendritic cells in the iris and ciliary body of rat, mouse, and human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3234-3250.
  11. Yamaki K, Kondo I, Nakamura H, Miyano M, Konno S, Sakuragi S: Ocular and extraocular inflammation induce by immunization of tyrosinase related protein 1 and 2 in Lewis rats. *Exp Eye Res* 2000; 71: 361-369.
  12. Yamaki K, Takiyama N, Itho N, Mizuki N, Maehara S, Wakaiki S, Hayakawa K, Kotani T: Experimentally induced Vogt-Koyanagi-Harada disease in two Akita dogs. *Exp Eye Res* 2005; 80: 273-280.
  13. Yamaki K, Gocho K, Hayakawa K, Kondo I: Tyrosinase family proteins are antigens specific to Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Immunol* 2000; 165: 7323-7329.
  14. Gocho K, Kondo I, Yamaki K: Identification of autoreactive T cells in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2004-2009.
  15. 山口雅彦, 後町清子, 山木邦比古: Vogt—小柳—原田(原田)病患者病巣局所から樹立したT細胞株の解析. *秋田医学* 2003; 30: 1-11.

(受付: 2007年9月5日)

(受理: 2007年10月17日)

—臨床および実験報告—

## 新生児期早期から経時的に血行動態を観察し得た 単純型大動脈縮窄症の1例

熊坂 栄<sup>1</sup> 中島 瑞恵<sup>1</sup> 島 義雄<sup>1</sup> 阿部 正徳<sup>2</sup> 小川 俊一<sup>2</sup><sup>1</sup>葛飾赤十字産院, 東京<sup>2</sup>日本医科大学付属病院小児科

A Case of Simple Coarctation of the Aorta Manifesting in Early Infancy

Sakae Kumasaka<sup>1</sup>, Mizue Nakajima<sup>1</sup>, Yoshio Shima<sup>1</sup>,  
Masanori Abe<sup>2</sup> and Shunichi Ogawa<sup>2</sup><sup>1</sup>Japanese Red Cross Katsushika Maternity Hospital<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Nippon Medical School

### Abstract

Coarctation of the aorta without intracardiac structural anomaly is uncommon and is rarely detected during early infancy. We report here a case of simple coarctation of the aorta in a male newborn who was initially treated for postnatal transient tachypnea. A disparity in blood pressure between the upper and lower extremities prompted echocardiographic examination focused on the aortic isthmus. Heart failure due to afterload mismatch was confused with neonatal tachypnea in the first days after admission. Surgical repair was successfully performed, and the postoperative course was uneventful. Careful physical examination was the key clue to the correct diagnosis of this unusual condition in our patient.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 15-18)

**Key words:** simple coarctation of the aorta, afterload mismatch, heart failure

### 緒言

大動脈縮窄症は、大動脈弓遠位部に狭窄を有する疾患で、心室中隔欠損、大血管転換など心室大血管位の奇形を伴う複合型と、心内奇形を合併しない単純型がある。新生児期に診断される症例では複合型が大部分であり、単純型で新生児期早期に心不全が顕在化するものはきわめて少ない<sup>1,2</sup>。われわれは、新生児一過性多呼吸の管理中、上下肢解離を伴う血圧上昇を契機に診断を確定し得た単純型大動脈縮窄症の1例を経験し

たので、血行動態を中心にその臨床経過を報告する。

### 症例

症例：N.T. 男児，日齢1。

主訴：多呼吸，哺乳時チアノーゼ。

妊娠・分娩歴：特記事項なし。在胎41週2日，出生体重3,590g，Apgar Score 10点（5分），自然分娩にて出生。

現病歴：出生後より多呼吸，哺乳時チアノーゼを認めため日齢1に当院NICUへ紹介入院となった。

Correspondence to Sakae Kumasaka, Japanese Red Cross Katsushika Maternity Hospital, 5-11-12 Tateishi, Katsushika-ku, Tokyo 124-0012, Japan

E-mail: kumasaka@nms.ac.jp

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

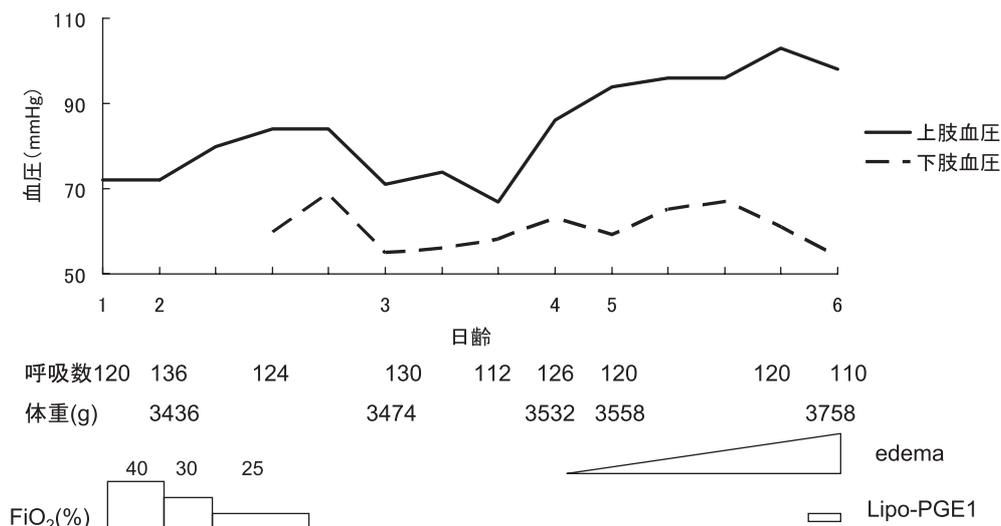


図1 体重・血圧の推移

酸素投与によっても多呼吸は改善せず、日齢2より、血圧の上下肢解離が出現した。

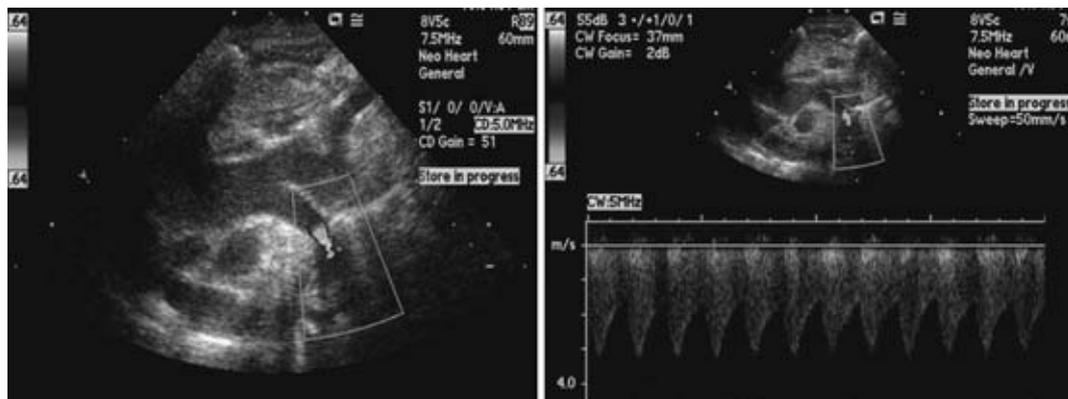


図2 心臓超音波所見 (日齢6)

日齢6, カラー Doppler 法にて大動脈峡部における最大血流速度の上昇を認めた。

入院時所見：体温 37.0℃，血圧 72/36 mmHg (上肢)，胸部膨隆，浅・多呼吸を認めた。胸部聴診上明らかな心雑音は聴取されなかった。

入院時検査所見：血液一般，生化学検査には異常を認めなかったが，CRP 2.49 mg/dL と上昇していた。胸部単純 X 線所見上，両肺野に異常を認めず，心陰影の拡大も認めなかった。心臓超音波検査において，心内構造奇形は認めず，動脈管はすでに閉鎖していた。また，大動脈縮窄症を疑わせる所見は認めなかった。

入院後の経過：周産期感染症による呼吸障害と考え，抗生剤の投与 (ABPC 100 mg/kg/day) と酸素投与 (FiO<sub>2</sub> 40%) を開始した。酸素投与によりチアノーゼは改善したが，多呼吸は遷延した。日齢2，入院管理中の血圧測定で，約 20 mmHg の上下肢圧較差を伴う血圧上昇が出現したため (図1)，再度心臓超

音波検査を施行したところ，カラー Doppler 法にて大動脈峡部での狭窄所見を認めた。その後も上肢高血圧は持続し，日齢6には，大動脈峡部における最大血流速度からみた狭窄の程度が進行していた (図2)。心内構造奇形は伴わないため単純型大動脈縮窄症と判断した。臨床的に下肢冷感触知と尿量低下も認めたため，体循環を確保する目的で，alprostadil (プロスタグランジン E1, 9.5 ng/kg/min) の投与を開始した。投与後，動脈管は再開通したが，左心室の after-load mismatch に基づく左室収縮・拡張能の低下に伴う多呼吸の遷延，体重の異常増加を呈した。徐々に左室収縮・拡張能の低下は進行性となり，日齢14にバルーンカテーテルによる大動脈形成術を行った。いったんは有意な狭窄の解除に成功したものの，血管再構築による再狭窄が出現し，日齢56に再度バルーンカテー

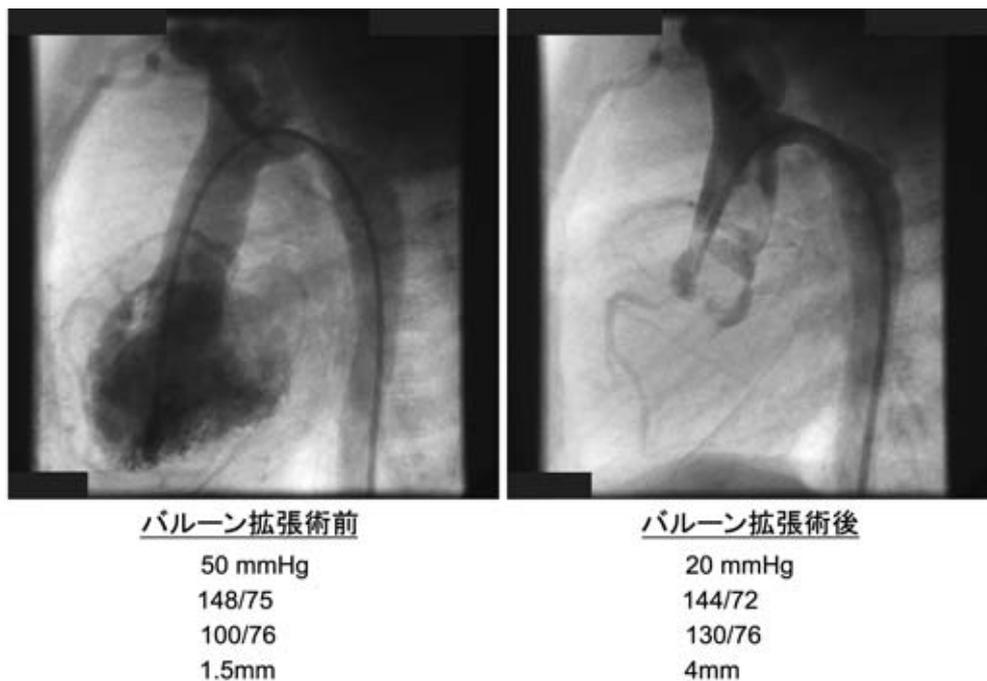


図3 大動脈バルーン拡張術（日齢56）  
拡張術後，縮窄部径が1.5mm から4mm まで開大したが，圧較差は残存した。

テルによる大動脈形成術を施行した。2回目の形成術では，縮窄部径が1.5 mm から4 mm まで開大したが，約20 mmHgの圧較差が残存し（図3），造影検査で縮窄部に限局性の大動脈解離所見を認めたため，日齢57に縮窄部切除・端々吻合術を施行した。術後経過は良好で，日齢86に退院となった。

### 考 察

単純型大動脈縮窄症において，新生児期早期に心不全が顕在化するものはきわめて少ないと報告されている<sup>12</sup>。一般的に，新生児期に発症するものはほとんど複合型で，心室中隔欠損などの心奇形を合併し，その症状が前面に出る。つまり，肺高血圧の改善に伴い，心内短絡による肺体血流の不均衡分布が顕在化し，心不全を発症する<sup>1</sup>。一方，単純型大動脈縮窄症では，動脈管閉鎖に伴い大動脈峡部下端が動脈管側に牽引されることにより狭窄が増悪し，その程度によっては新生児期早期でも心不全を発症すると考えられる。新生児期の左室の心筋には，組織学的に間質細胞が多く，後負荷に対応する能力が低いため，比較的容易にafter-load mismatchを起しやすと考えられる。城尾らは，断面積にして50%前後の狭窄で有意の圧較差を生じ，左室後負荷の増大，壁張力の増大をきたすと述べている<sup>3</sup>。

本症例では，進行性に下肢の血圧が低下し，尿量も減少してきたため，下行大動脈への血流を維持する目的にてプロスタグランジンE1を使用した。西久保らも，同様の目的にて単純型大動脈縮窄症1例に投与したことを報告している<sup>4</sup>。

本症例では，当初，新生児一過性多呼吸として治療を開始し，その評価としてバイタルサインのチェック，超音波検査を行っていた。その過程において血圧の上下肢解離に気づき，心臓超音波検査にて大動脈峡部の流速の上昇を確認した。左心不全の破綻以前に診断に至り，その後の外科的治療により救命することができた。

新生児期に発症した単純型大動脈縮窄症の報告例は非常に少ない。池田らは，出生後より哺乳不良が続き，日齢7～30頃に多呼吸・陥没呼吸・チアノーゼが出現した3症例を報告しており<sup>2</sup>，西久保らも同様の経過を辿った1症例を報告している<sup>4</sup>。滝口らは，日齢3より哺乳不良をきたし，日齢4に下肢動脈拍動の減弱・30 mmHg前後の上下肢血圧差を認め診断に至った1症例を報告している<sup>5</sup>。一方，門脇らの複合型3症例の検討では，日齢5～8に急激に哺乳不良，呼吸不全，チアノーゼが進行し，血液ガス所見にてアシドーシス出現，胸部X線所見にて心陰影の拡大を認めている<sup>6</sup>。佐藤らも，門脇らの報告と同様の経過を辿った8症例を検討しており，このうち7例で10～20

mmHg 前後の血圧の上下肢解離を認めたとしている<sup>7</sup>。文献例にて単純型と複合型を比較すると、複合型のほうが動脈管閉鎖に伴い体循環が遮断されるので発症後の症状の進行が急激で、アシドーシス、心拡大が見られる。一方、単純型は、after-load mismatch により左心機能が破綻するまでは、症状が顕性化しない。

自験例においても、出生直後より多呼吸と哺乳時チアノーゼを認めていたが、過去の単純型の報告例と同様に、急激な循環虚脱症状への移行は観察されなかった。バイタルサインの変化を細かく評価することにより血圧の上下肢解離に気づき、心臓超音波検査にて大動脈峡部を連続的に観察する契機となった。新生児期の単純型大動脈縮窄症は、左心不全顕性化以前に診断するのは通常では困難だが、本症例では理学的所見より診断への端緒を得ることができた。

### 結 語

今回われわれは、多呼吸・哺乳時チアノーゼ・CRP の上昇を認めた児の入院管理中に、理学所見、特に血圧の上下肢解離と、超音波検査の継続的観察により単純型大動脈縮窄症と診断し得た症例を経験した。本症例では、動脈管の閉鎖による縮窄部での狭窄の重篤化に伴う左室の after-load mismatch が原因となって心不全が生じたと考えられた。

なお、本論文の要旨は、第41回日本周産期・新生児医学会（2005年、於：福岡県）において発表した。

### 文 献

1. Keane J F, Lock J E, Fyler D C: Nadas' Pediatric Cardiology second edition, 2006; pp627-644, Hanley and Belfus, Philadelphia, PA.
2. 池田和男, 田村弥生子, 堤 裕幸, 津田哲哉: 新生児期に心不全症状を呈した単純型大動脈縮窄症 (isolated Co. A) の3例. 臨床小児医学 1984; 32: 75-80.
3. 城尾邦隆, 児玉加代, 広瀬瑞夫: 単純大動脈縮窄症の経験. 厚生年金病院年報 1983; 10: 165-177.
4. 西久保敏也, 西野さやか, 赤田 忍, 瓜生マキ, 高橋幸博, 福井 弘, 一條元彦, 奥村伸二, 北村惣一郎: 肺サーファクタント補充療法が rescue therapy として有効であった大動脈縮窄症の1例. 小児科臨床 1992; 45: 1703-1706.
5. 滝口 信, 原田順和, 竹内敬昌, 井上秀範, 里美元義, 安河内聡, 清水 隆, 森 保彦, 小木曾嘉文: 生直後に峡部閉鎖を生じたと考えられる単純型大動脈縮窄症の1治験例. 胸部外科 1999; 52: 946-949.
6. 門脇幸子, 小西恭子, 田村明子, 辻 靖博, 長田郁夫, 片山 章, 白木和夫: "Ductal shock" で発症した大動脈弓離断症の3例. 小児科臨床 1999; 52: 1499-1503.
7. 佐藤善和, 篠原 真, 小野真康, 石原茂樹, 原 修二, 田中佐登司, 曾根克彦: 新生児期大動脈縮窄症および離断症8例の臨床的検討. 小児科臨床 1993; 46: 1983-1989.

(受付: 2007年7月30日)

(受理: 2007年10月17日)

—臨床医のために—

## マルチスライス CT による冠動脈 CT の現状と展望

林 宏光

日本医科大学大学院医学研究科臨床放射線医学

日本医科大学放射線医学

### Noninvasive Assessment of Coronary Artery Disease with Multidetector-Row Computed Tomography: Current Status and Future Perspective

Hiromitsu Hayashi

Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Department of Radiology, Nippon Medical School

#### Abstract

The fast volume coverage of electrocardiogram-gated multidetector-row helical computed tomography (MDCT) allows the entire heart volume to be acquired with nearly isotropic spatial resolution ( $0.5 \times 0.5 \times 0.6$  mm) within a single breath-hold. The submillimeter spatial resolution enables depiction of the major and also of peripheral coronary artery segments with lumen diameter as small as 1.5 mm. The sensitivity and specificity for the detection of coronary arterial stenosis of at least 50% using a 64-detector-row CT scanner has been reported 0.93% and 0.96%, respectively. These results were significantly improved in comparison with that of a 4-detector-row CT scanner. In addition, several reports indicate that MDCT angiography might allow detection and evaluation of atherosclerotic plaques in different stages. The differentiation among lipid-rich, fibrous, or calcified plaques by means of coronary CT angiography correlates well with the results of intracoronary ultrasound based on measurement of the mean HU-value in the lesion. Noninvasive follow-up after percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery with electrocardiogram-gated coronary CT angiography can be an important tool for postinterventional patency confirmation or for early detection of restenosis. The development of MDCT creates exciting opportunities for noninvasive diagnostic imaging. In the future, MDCT might play more important roles in the assessment of cardiovascular disease.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 19-24)

**Key words:** coronary computed tomography, cardiac computed tomography,  
multidetector-row computed tomography, multislice computed tomography,  
computed tomography angiography

人体に手を加えることなく非侵襲的に複雑な体内の  
様子を知ることは、医療における長年の夢であった。

この夢が現実となったのは、WC Roentgen 博士によ  
る X 線の発見を端緒とする。その後の研究により、X

---

Correspondence to Hiromitsu Hayashi, Department of Radiology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi Bunkyo-Ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: hhayashi@nms.ac.jp

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

線には様々な物理・化学・生物学的特性があることが判明し、現在ではその透過、吸収の差により診断を助け、また生物学的作用をもって治療に利用されている。X線の発見により享受した恩恵には、計り知れないものがあるといえる。放射線医学はX線の発見を期に誕生した若い学問であるが、わずか1世紀の間に数多くの発見や発明がなされた。この中で最も偉大な発明の一つが1973年G Hounsfield博士らにより開発されたCTであることに疑いはない。

CTの開発により鮮明なデジタルの横断像として体内の様子を知ることが可能となり、またコンピュータ技術のめざましい進歩もあいまってCTは短時間で長足の進化を遂げた。その最新式のCT装置が multidetector-row CT (MDCT, マルチスライスCT) である。MDCTとは体軸方向に複数のX線検出器列を配置し、X線管球が1回転する間に複数の画像情報を同時に取得することが可能なCTである(図1)<sup>1</sup>。

MDCTを利用することで、短時間で(<10秒)、広範囲の(>1m)、その上、高分解能な(<1mm)画像情報が得られるようになり、これまで『面として2次元的に評価』していた人体を、『容積として3次元的にとらえ解析する』ことが可能になった。さらに1989年にMDCTが登場した際にはX線検出器列数は4列でX線管球の回転速度は0.8秒/回転であったが、2004年には64列にまで拡大され、回転速度も0.35秒/回転に短縮された。

MDCTの登場はあらゆる領域でのCT画像診断に進歩をもたらしたが、その特徴を存分に発揮できる領域が循環器領域の画像診断である。従来のヘリカルCTでは定性的評価が中心であった大動脈・末梢血管疾患においては、精度の高い定量評価が可能になり、大動脈瘤・解離に対するステントグラフト治療や閉塞性動脈硬化症の血管内治療における術前・術後の必要な検査となった<sup>2</sup>。さらに脊髄の栄養血管として重要な直径1.5mm程度のAdamkiewicz動脈の同定も可能になり、また近年増加傾向にある肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症の診断においては第一選択の検査法となるに至った。そしてこれまでCTの検査対象外とされてきた心臓もMDCTの登場により検査対象となるに至った<sup>3,4</sup>。心臓CT検査を可能にした技術には様々なものが挙げられるが、CTのハードウェアのみならず、心電図同期ヘリカル撮影や心電図同期画像再構成技術、ならびに多くの画像解析アプリケーションが開発されたことによると考えられる。

## Multidetector-row CT(MDCT)

体軸方向に複数の検出器列を配置し、X線管球が一回転する間に同時に複数の画像情報を取得できるCT



### MDCTの特徴

- 体軸方向の空間分解能の向上
- 時間分解能の向上

より速く  
さらに広範囲を  
もっと細かく

図1 Multidetector-row CT (MDCT) の原理・特徴と従来のヘリカルCT (SDCT) との違い

## 心臓CT検査の実際

現状のMDCTの最短実効時間分解能は60ms程度であるため、 $\beta$ -blockerを服薬し心拍数を50~60/分となるように調整したり、冠動脈の評価を良好なものとするために、ニトログリセリンの舌下噴霧後に検査することもある。心拍が安定しなければ解析に十分な心臓の静止画像が得られないため、心房細動や期外収縮が著明な例は検査適応外とされる。

検査は単純CTにて心臓全体の撮影をした後、撮影範囲を絞りこみ造影剤を静注しながら心臓の造影CT検査を行う。撮影範囲や心拍数にもよるが、64列MDCTでは5~10秒で検査は終了する。また必要に応じ造影剤注入開始3~4分後から造影CT後期相を撮影する場合もある。検査入室から退室まではおよそ15分と通常のCT検査と同程度であり、検査費用も通常の造影CTと同額である。

検査終了後、冠動脈が良好に静止した状態の心時相を選び出し解析を行う。単純CTからは冠動脈の石灰化が評価できる。造影CTからは冠動脈のCT血管造影像の作成を行う。3次元画像再構成法には冠動脈を含めた心臓全体を俯瞰するのに適するvolume rendering法やMIP法、冠動脈造影と同一の方向から評価できるangiographic viewに加え、冠動脈狭窄の判定やプラーク評価のためのcurved planar reconstruction法や短軸像などを適宜組み合わせで行う<sup>5</sup>。また同一の容積情報から再構成する心時相を変えて収縮期の画像を再構成することも可能であり、拡張期の画像とを比較することで心筋壁運動や弁機能の評価も可能である。造影CT後期相の情報からは、遅延濃染域の評価ができ心筋虚血の有無を判断することが可能

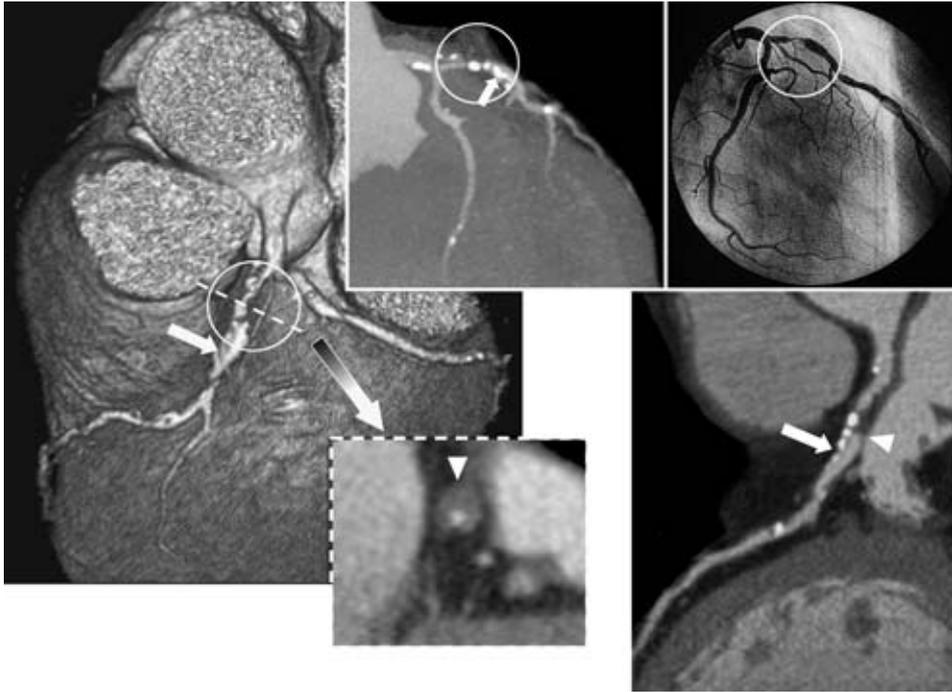


図2 不安定狭心症例の心臓CTと血管造影  
左前下行枝近位部に高度狭窄を認める（○部）。狭窄部には厚い fibrous plaque（矢頭）と、石灰化から成る hard plaque（矢印）が認められる。

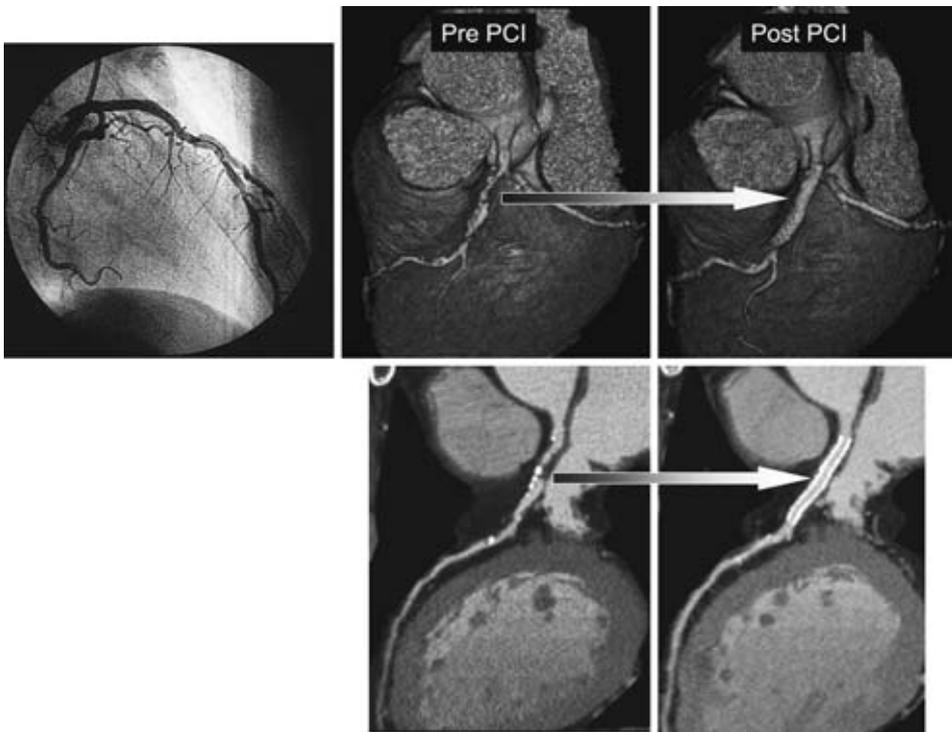


図3 心臓CTによるPCI前（pre PCI）・後（post PCI）の評価（図2と同一症例）  
粥腫切除術とステント留置により、左前下行枝近位部の狭窄が解消したことがわかる。

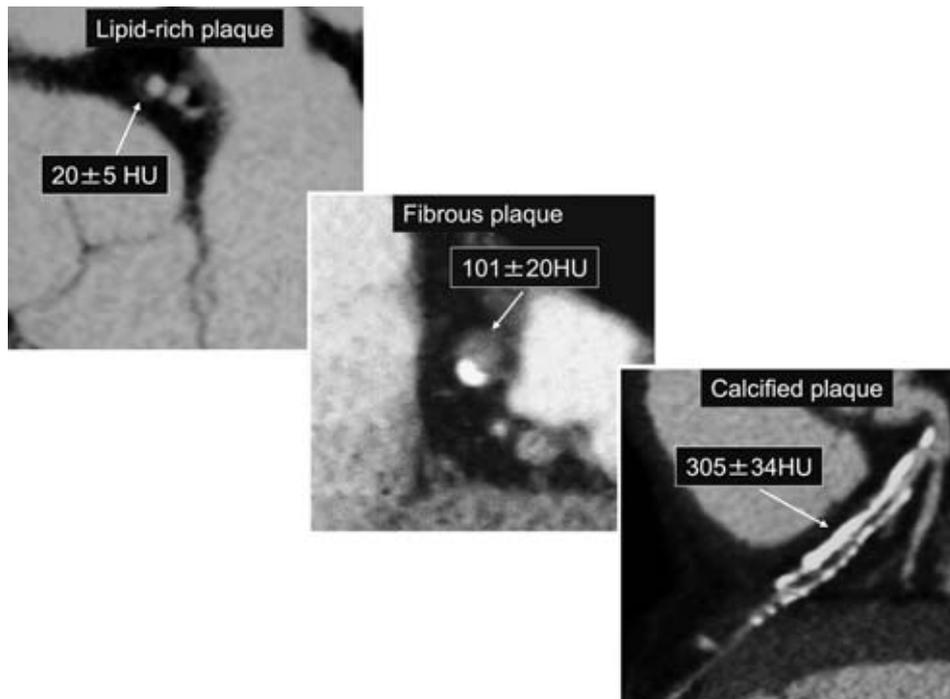


図4 CT値による冠動脈 plaque の鑑別

血管内超音波所見との対比により, plaque の CT 値が 60 HU を示す場合には lipid-rich plaque を, 61 ~ 119 HU の場合には fibrous (intermediate) plaque を, 120 HU 以上の場合には calcified plaque を表すと考えられる.

である.

#### MDCT による冠動脈病変の評価

冠動脈疾患に対する MDCT の診断能に関するメタアナリシスの結果, セグメント毎の 50% 以上狭窄に対する感度および特異度は, 64 列 CT で 0.93 (95% 信頼区間: 0.88, 0.97), 0.96 (0.96, 0.97) であり, 16 列 CT では 0.83 (0.76, 0.90), 0.96 (0.95, 0.97), 4 列 CT では 0.84 (0.81, 0.88), 0.93 (0.91, 0.95) と, 4 列 CT に比較して 16 列, 64 列 CT での診断能は有意に向上したことが明らかとなった (図 2, 3)<sup>6</sup>. 一方, 評価不能セグメントは X 線検出器列数の増加により減少した. また 64 列 CT の画像に影響を及ぼす因子の解析の結果, 心拍数変動の影響は限られたものであり, 石灰化の存在が診断能を低下させる重要な要素であることが明らかとなった. 石灰化病変に対する評価・診断法の向上は, 今後の重要な課題である.

#### MDCT によるプラークの質的診断

冠動脈プラークを質的に評価しこれを治療に応用する試みは, 循環器診断学におけるトピックスの一つで

ある. 現在プラークの性状判断は主に血管内超音波や血管内視鏡によりなされている. これらの手技は時間・空間分解能に優れプラークの質的診断に有用であるものの, 侵襲的であるためスクリーニングや経過観察は不向きである.

一方, CT は X 線吸収値に基づいた客観的な指標である CT 値から, 組織性状を推測することが可能である (図 4). 近年の報告ではプラークの CT 値が 60 HU 以下の場合には脂肪を中心とするプラークを, 61 ~ 119 HU では線維を中心とするプラークを, そして 120 HU 以上の場合には石灰化を中心とするプラークを示唆すると考えられ<sup>7</sup>, 本検査の結果をもとに治療方針を決定する試みもなされている.

#### MDCT によるステント留置後ならびに CABG 後の経過観察

冠動脈ステント留置後の 16 列 MDCT による評価は, 直径 3.5 mm より大きいステンレスあるいはコバルト製ステントの内腔評価は良好 (88.6%) である (図 3). 直径 2.5 mm のものやタンタル製の場合に評価は困難であり, またステント内再狭窄の評価も可能なものの金属ステントの網目の影響が大きいと報告されて

## LITA-LAD, GEA-#4PD-PL

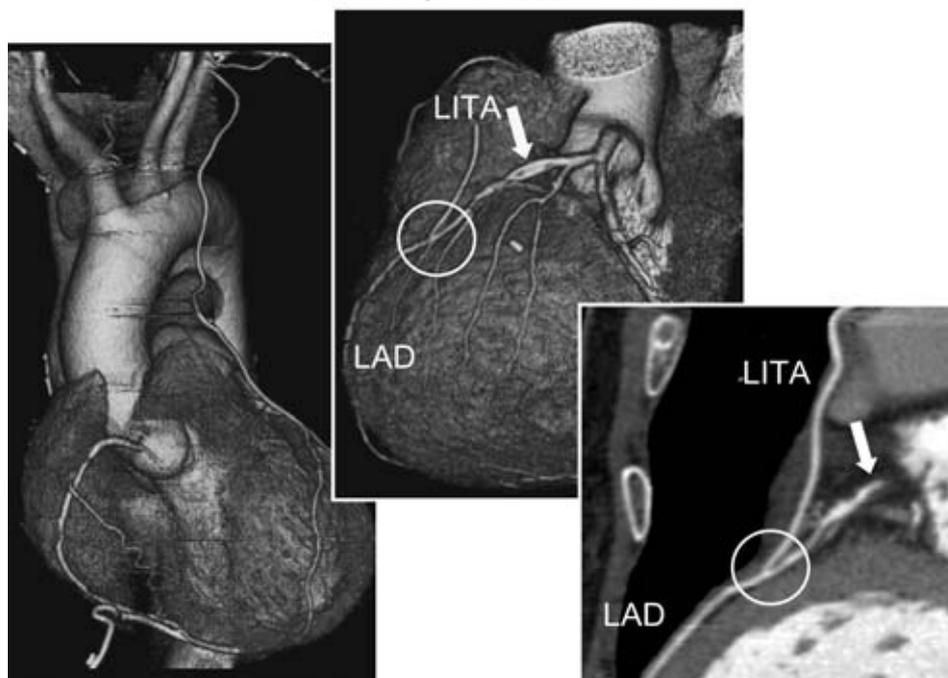


図5 冠動脈バイパスグラフト後のMDCTによる評価

左内胸動脈 (LITA) が左前下行枝 (LAD) に吻合されている。吻合部 (○部) に明らかな狭窄は認めない。吻合部より近位側の左前下行枝壁には plaque による狭窄を認める (矢印)。

いる<sup>8</sup>。また冠動脈バイパスグラフト術 (CABG) 後のグラフト開存性ならびに吻合部狭窄の評価については、99.4% でグラフト評価が可能であり、閉塞病変の診断についての感度および特異度はいずれも 100%、高度狭窄病変では感度 96%、特異度 100% と報告されている (図 5)<sup>9</sup>。しかし、より細径のステント内腔の評価や動脈グラフトを用いた末梢吻合部の評価には、さらなる空間分解能の向上が必要と思われる。

#### 心臓 CT 検査における課題点

現在の心臓 CT 検査における課題点としては、検査に伴う高い X 線被曝量があげられる。一般に心臓 CT 検査では retrospective ECG-gated scan が用いられるが、この方式では X 線の overlap が大きく、また収縮期などの画像に直接関与しない心位相においても X 線が照射されるため、検査に伴う実効線量は 7~21 mSv に及ぶ。これは一般的な冠動脈造影における実効線量の 5~10 mSv より多い値である。この問題を解決するために様々な努力が払われているが、われわれは心臓 CT の検査方式を大きく転換した prospective ECG-gated scan 方式を採用して検査している。この結果、拡張期にのみ X 線を照射すること

が可能になり、検査に伴う実効線量は 2.8~4.6 mSv と冠動脈造影以下にすることが可能になった。64 列 MDCT を用いた心臓 CT 検査での X 線被曝による発癌性リスクに関する報告によると、シミュレーションモデルによる検討の結果、特に女性や若年者において無視し得ない発癌性リスクがあるとされる<sup>10</sup>。心臓 CT 検査を行う上での適応を厳密にし、最少の X 線被曝で終了するように検査法を最適化することが必要である。

#### おわりに

3 次元的な人体を 2 次元的な検査法で評価するには少なからぬ困難を伴い、また 2 次元的な断層像を頭の中で 3 次元構築するには長年の訓練を必要とする上、これを共有することはできない。X 線の発見により切り開かれた画像診断は、『人体に手を加えることなく非侵襲的に体内の様子を知ること』から、『あるがままを立体的に表示し、治療戦略の決定支援画像として臨床に貢献すること』に paradigm shift しつつある。今後、CT は形態情報を基盤として、生理的機能情報も提供し得る非侵襲的診断法として、さらに進化してゆくものと期待される。

## 文 献

1. 林 宏光, 高木 亮, 市川太郎, 隈崎達夫: らせん走査型CTの新しい技術: Multidetector-row (多列検出器型)CTを理解するために. 日獨医報 1999; 44: 330.
2. Hayashi H, Kumazaki T: Multidetector-row CT evaluation of aortic disease. *Radiat Med* 2005; 23: 1.
3. 栗林幸夫: I. MDCT, 1. 基礎心臓血管疾患のMDCTとMRI (栗林幸夫, 佐久間肇編), 2005; pp 2-45, 医学書院 東京.
4. Ohnesorge BM, Becker CR, Flohr TG, Reiser MF: *Multi-slice CT in cardiac imaging*, 2002; Springer, Berlin.
5. Kopp A: 3. Heart and coronary arteries. In *Multidetector Computed Tomography Technology: Advanced in Imaging Techniques* (Bonomo L, Foley DW, Imhof H, Rubin GD, eds), 2003; pp 57-78, Royal Society of Medicine Press, London.
6. Vanhoennaker PK, Heijenbrok-Kal MH, Van Heste R, Decramer I, Van Hoe LR, Wijns W, Hunink MG: Diagnostic performance of multidetector CT angiography for assessment of coronary artery disease: meta-analysis. *Radiology* 2007; 244: 419.
7. Schroeder S, Kuettner A, Leitritz M, Janzen J, Kopp AF, Herdeg C, Heuschmid M, Burgstahler C, Baumbach A, Wehrmann M, Claussen CD: Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 449.
8. Kitagawa T, Fujii T, Tomohiro Y, Maeda K, Kobayashi M, Kunita E, Sekiguchi Y: Noninvasive assessment of coronary stents in patients by 16-slice computed tomography. *Int J Cardiol* 2006; 109: 188.
9. Chiurlia E, Menozzi M, Ratti C, Romagnoli R, Modena MG: Follow-up of coronary artery bypass graft patency by multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1094.
10. Einstein AJ, Hanzlova MJ, Rajagopalan S: Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007; 298: 317.

(受付: 2007年11月9日)

(受理: 2007年12月13日)

## ストレス, 摂食, 性の制御機構に関する中枢神経ネットワーク

小澤 一史

日本医科大学大学院医学研究科生体制御形態科学分野

Neuronal Network for the Regulation System of Stress, Feeding and Sexual Behavior

Hitoshi Ozawa

Department of Anatomy and Neurobiology, Nippon Medical School

## Abstract

The neuroendocrine system of the hypothalamus is involved with the regulation of pituitary hormone secretion and with feeding, sexual behavior, stress response, and circadian rhythm. The neuronal networks for the regulation of feeding, sexual behavior, and stress responses communicate with and influence each other in a complex manner. This paper presents an overview of the interaction of these neuroendocrine systems, particularly from the point of view of the mechanism of the onset of puberty.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 25-31)

**Key words:** feeding, sexual behavior, stress, neuroendocrine regulation, puberty

## 1. はじめに

「ストレス stress」, 「摂食 feeding」, 「性 sex」と並べると, 一見関連性の薄い独立したそれぞれのテーマに感じられることと思われる。しかし, 神経科学的な解析からは, むしろ, これらの機構は密に連絡し, それぞれが影響し合う問題ととらえられつつある。

視床下部領域における神経内分泌機構は, 下垂体後葉を介した制御のみならず, 摂食, 飲水, 体温調節, 生殖行動制御, ストレス応答, 生体リズムの制御など, 様々な機能を有する。近年, 特に摂食制御に関わる新しい neuropeptides が同定され, これらの neuropeptides を含有する神経細胞の同定とその三次元ネットワークの仕組み, すなわち神経幹の相互連絡

網の解析が精力的に進められている。これらの解析結果から, 摂食調節やエネルギー代謝調節に関わる神経ネットワークは, 単純にその機能の範囲内で連絡し合うだけでなく, ストレス応答系や生殖調節系の神経ネットワークとも密接に繋がっている可能性が強く示唆されつつあり, これらを介して高次神経活動調節を構成するものと考えられる。

このような現状をふまえ, 本稿では, これらの神経ネットワーク構築と, 生体制御機構との関係について概説し, このネットワーク構築と機能発現において重要な critical point となる, 思春期発現についても言及する。

## 2. ストレスと中枢神経系

生体は絶えず変化する外的環境に対応するよう、体内の生理的状態を恒常的に保とうとする機構、すなわちホメオスターシス homeostasis を有している。このホメオスターシスにひずみを生じさせる物理的、精神的現象がストレス stress である。興味深いことに、物理的、精神的現象のいずれにしても、ストレスは下垂体前葉からの ACTH (adreno-corticotrophic hormone 副腎皮質刺激ホルモン) 分泌を促し、副腎皮質からコルチゾール cortisol を分泌させる。したがって、血中のコルチゾール値を測定することによって、ストレスを受けているかどうかを判断することができる。コルチゾールは全身の細胞においてアミノ酸や脂質を急速に動員し、エネルギーやグルコースを産生する。組織が障害を受けた場合には、タンパク質の喪失が生じるために、生体はこれを補充する上で、アミノ酸を動員すると考えられる。また、コルチゾールには抗炎症作用があり、タンパク融解酵素を含むライソソームの膜を安定化させ、タンパク融解酵素が細胞外に漏出するのを防ぎ、炎症反応を抑制する。さらに、免疫系を抑制し、T細胞の動員を抑える働きをする。

これらの一連のストレス反応には、視床下部—下垂体—副腎皮質系がその中心的な役割を果たす。副腎皮質束状帯からコルチゾールが分泌されるが、これは下垂体からの ACTH の刺激を受け、さらに ACTH は視床下部室傍核の小細胞性領域に分布する CRH (corticotropin releasing hormone) 産生ニューロンによってその分泌が刺激される<sup>1</sup>。

コルチゾールはその化学的性状が脂溶性であることから、血液脳関門において排除されず脳内に直接はいることができ、コルチゾールに対する受容体を有する神経細胞に直接作用する。コルチゾールに対する受容体は、タンパクであり、通常細胞質に分散している。コルチゾールと特異的に結合することによって、受容体は活性化され核内に移行し、DNA のホルモン応答配列 (Hormone response element; HRE) と結合し、その結果転写が進み、特定の遺伝子が発現され、細胞機能の発現、細胞構造の維持などに働くと考えられる。

脳内には二種類の副腎皮質ステロイドホルモン受容体が存在する。一つはミネラルコルチコイド受容体 (Type I) であり、コルチゾールやアルドステロンと高い親和性を有する。ほかはグルココルチコイド受容体 (Type II) であり、コルチゾールとの親和性は Type I に比して低い親和性を示す。血中のコルチゾール値

が低い状態ではミネラルコルチコイド受容体が優位に働くが、コルチゾール値が高い場合、すなわち、ストレス環境下においては、よりグルココルチコイド受容体が重要な意味をなすことになる<sup>1</sup>。

グルココルチコイド受容体は視床下部や下垂体に多数存在する<sup>23</sup>。下垂体においては ACTH, GH (growth hormone 成長ホルモン), TSH (thyroid stimulating hormone 甲状腺刺激ホルモン) 産生細胞において発現し、これらのホルモン分泌調節に関わる。GH 細胞では、ホルモンを含有する分泌果粒の開口分泌に副腎皮質ステロイドホルモンが関与することが、電子顕微鏡的研究からも明らかになっている<sup>4</sup>。脳において、視床下部室傍核の CRH 産生ニューロンには豊富なグルココルチコイド受容体が発現しており、コルチゾールの直接作用を受けることがわかる。このほかに、脳の様々な領域、例えば海馬、扁桃核、大脳皮質といった辺縁系、脳幹、小脳などでもこの受容体は豊富に発現している。海馬は副腎皮質ステロイドホルモンの重要な標的部位であり、電気生理学的にラットの海馬を刺激すると血中のコルチコステロン量の変動が生じることが知られており、また、グルココルチコイド受容体も豊富に発現しており、海馬こそが副腎皮質ステロイドホルモンの調節中枢としてとらえることができる (図 1)。したがって、コルチゾール (ラットではコルチコステロン) 分泌機構は海馬—視床下部—下垂体—副腎皮質の軸によって調整されるといえる (図 2)。血中コルチゾールの変動は海馬の神経細胞に様々な機能形態変化を引き起こすことが多数報告されている。また、長期間の副腎機能障害は記憶障害を引き起こすことがある。実際にラットの副腎を摘出し、コルチコステロン濃度が低下、あるいは欠落した状況を作ると、錐体細胞の樹状突起の棘 spines の形状や密度が大きく変化する。樹状突起の棘の多くは、ほかのニューロンとのシナプスを形成しており、この変化は、神経情報伝達機能の変化を示唆するものである<sup>5</sup>。

ストレスは脳の反応であり、脳によってその現象が構築される。したがって、この脳における副腎皮質ステロイドホルモン受容体の発現機構や機能を解明することは、すなわちストレス現象の解明にも繋がる重要な課題といえる。

## 3. 視床下部における摂食制御神経系

視床下部には摂食やエネルギー代謝活動に関わるニューロンも多種、多数存在する。その中でも弓状核 arcuate nucleus (ARC) には摂食調節に関わるニュー

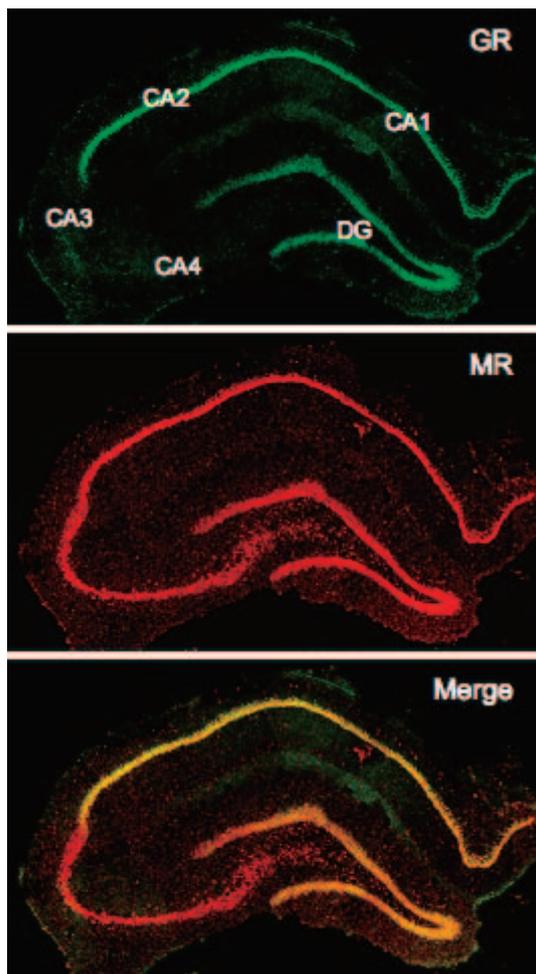


図1 ラット海馬のいけるグルコルチコイド受容体 (GR), ミネラルルチコイド受容体 (MR) の発現と両者の共存の様子を示す。海馬においては錐体細胞, 歯状回顆粒細胞に GR, MR の発現が観察されるが, 錐体細胞では GR は CA1, CA2 領域に発現するのに対し, MR は CA1 ~ CA4 まで発現する。

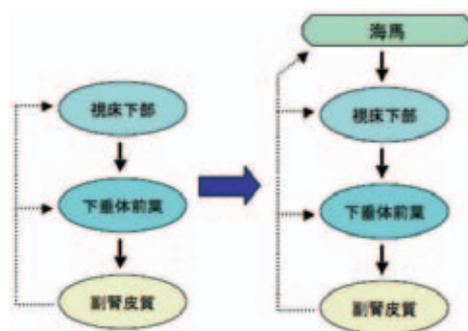


図2 視床下部—下垂体—副腎軸 (HPA axis) には海馬が大きく関与し, むしろ海馬—視床下部—下垂体—副腎軸 (HHPA axis) ととらえることができる。

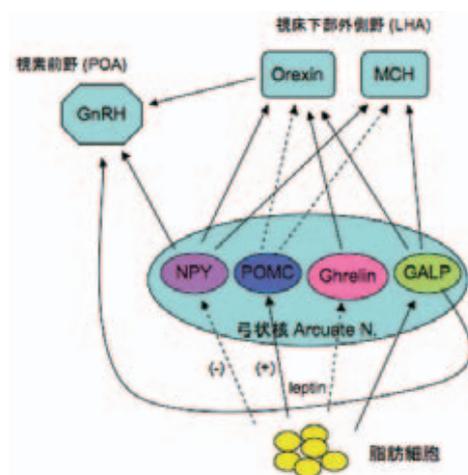


図3 視床下部領域における摂食制御シグナル, 神経ネットワークの模式図. NPY: neuropeptide Y, POMC; proopiomelanocortin, GALP; galanin like peptide, MCH; melanin concentrating peptide, GnRH; gonadotropin releasing hormone.

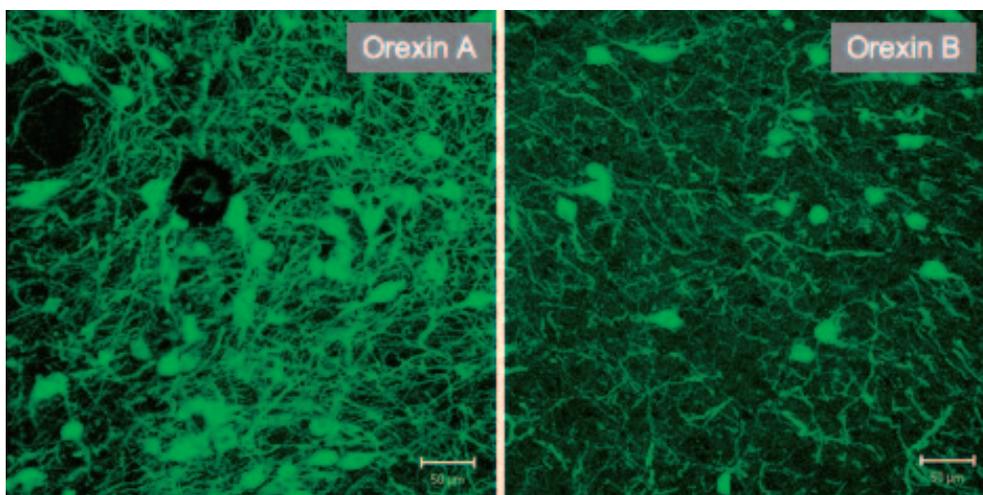


図4 視床下部外側野領域のオレキシン A およびオレキシン B 蛍光免疫陽性ニューロンの共焦点レーザー顕微鏡像。

ロンが豊富に存在し、視床下部外側野 lateral hypothalamic area (LHA) には摂食を促進調節するニューロンが多数存在することが知られている。これらは互いにネットワークを構築し、統合的な調節系を構成すると考えられる(図3)。摂食調節に対するきっかけとなるシグナルとして重要なものに、末梢の脂肪細胞から分泌されるレプチン leptin (ギリシャ語の「痩せ」を意味する leptos にちなんで命名された) があげられる。レプチンは *ob/ob* マウスの病因遺伝子である *obese gene* の cDNA より単離同定されたホルモンである。*ob/ob* マウスでは、正常なレプチンが産生されないことが原因で異常な肥満が生じる。このマウスにレプチンを補充すると体脂肪の減少が顕著に起こる<sup>6,7</sup>。レプチン受容体 (Ob-R) は IL-6 などのサイトカイン受容体と heterodimer を構築する膜 1 回貫通型の 1 型サイトカイン受容体である。レプチン受容体には selective splicing によって生じる複数の isoform が存在するが、そのうち 1,162 アミノ酸からなるレプチン受容体 b (Ob-Rb) が重要な役割を果たす可能性が示唆されている。この受容体は脳においては、視床下部弓状核、腹内側核、背内側核、室傍核、外側野などで多く発現している<sup>8</sup>。脂肪細胞から分泌されたレプチンは、saturable transport mechanism によって血液脳関門を通過し、脳内に輸送され、主としてこれらの受容体を介して視床下部に働きかけ、摂食抑制、エネルギー消費促進に働く。レプチンが働きかける視床下部領域のニューロンには摂食亢進性の neuropeptides, neurotransmitter を含有するものとして、Neuropeptide Y (NPY) ニューロン, orexin ニューロン, melanin-concentrating hormone (MCH) ニューロン, Galanin 関連ニューロンなどがあり、摂食抑制性の neuropeptides, neurotransmitter を含有するものとしては、proopiomelanocortin (POMC) ニューロン, corticotropin releasing hormone (CRH) ニューロン, neurotensin ニューロンなどがあげられる。

NPY は脳内に豊富に存在する neuropeptide の一つである。特に視床下部弓状核に起始核を有する NPY は摂食・代謝調節に重要な役割を有する可能性が高い。その軸索は、室傍核 (paraventricular nucleus; PVN), 背内側核 (dorsal medial nucleus; DMN), 外側野 (lateral hypothalamic area; LHA) など、摂食調節と関係の深い領域に分布し、これらの領域の神経細胞の機能発現に深く関与している。*ob/ob* マウスへのレプチンの投与が NPY の発現低下を引き起こすことや、NPY ニューロンにおける Ob-Rb の発現から、NPY はレプチンによって抑制的に制御されてい

ることがわかる。NPY の受容体 (NPY-R) は 7 回貫通型 G 蛋白共役受容体であり、5 つのサブタイプがクローニングされていて、このうち、NPY Y1 受容体 (Y1-R), NPY Y2 受容体 (Y2-R), NPY Y5 受容体 (Y5-R) が摂食調節やエネルギー代謝調節に深く関わっている<sup>9</sup>。NPY ニューロンは、同じく摂食調節に深く関わる orexin ニューロンや MCH ニューロンに投射しており、NPY は orexin や MCH ニューロンの機能調節に関わっている。これら NPY ニューロンや orexin ニューロンの発現には性差が存在する可能性があり、このことは思春期を境とする摂食障害が女性において優位に発症するという臨床的問題を考察する上で、重要な意味を持つものと考えられる。弓状核の NPY ニューロンは、Agouti-related peptide (AgRP) を共存していることが知られている。AgRP の中枢投与が摂食量を増やす作用を示すこと、レプチン投与により AgRP 遺伝子発現が抑制されることなどから、NPY 同様、AgRP は摂食促進作用を持ち、その作用はレプチンによって抑制される蛋白であることが明らかとなっている<sup>10</sup>。

Orexin は 130 (ラット, マウス), あるいは 131 残基 (ヒト) からなる共通の前駆体である preproorexin が processing を受け、orexin-A と orexin-B として生成される。Orexin は視床下部外側野とその周辺に起始核を有するニューロンで(図4)、その免疫反応陽性神経線維は弓状核、腹内側核、背内側核、室房核などに密に分布している<sup>11</sup>。Orexin ニューロンには弓状核からの NPY ニューロンの投射があり、またレプチン受容体 (Ob-Rb) も発現しており、レプチンの制御も直接受けることが示唆されている。Orexin は摂食調節のほか、睡眠覚醒機能に深く関わっていることが知られており、特に睡眠障害であるナルコプシーとの関連性が注目を集めている<sup>12</sup>。Orexin ニューロンの投射先には、青斑核、縫線核といったモノアミン作動系ニューロンや外背側被蓋核などのコリン作動性ニューロンが認められることから、これらのニューロンを介して、覚醒、睡眠状態の制御がなされる可能性が示唆されている。

「摂食」と「睡眠・覚醒」といった一見全く別の生理現象の制御に関わっているようであるが、エネルギーバランスの保持のために覚醒を保ち、モチベーションを高めようとする精神活動としてとらえることができ、全身状態に対応して覚醒レベルや情動を調節し、食物探索・摂食を引き起こす機能を有する新しい概念の neuropeptide としてとらえることができるのではないかと考えられている。さらに、orexin ニュー

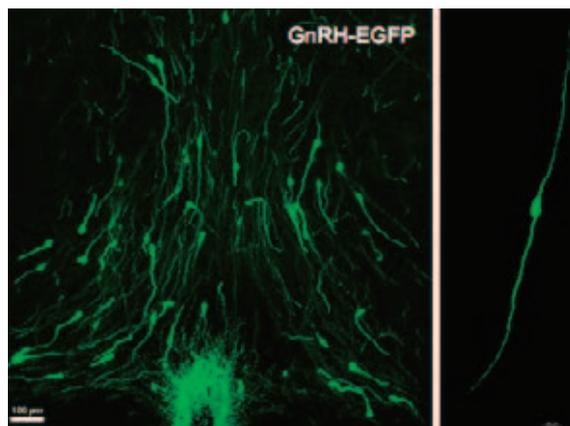


図5 EGFPを遺伝子導入してGnRHニューロンを蛍光発色させたラット視床下部視索前野領域. 多数のGnRH-EGFPニューロンが観察される. 右図は典型的な双極性のGnRHニューロン.

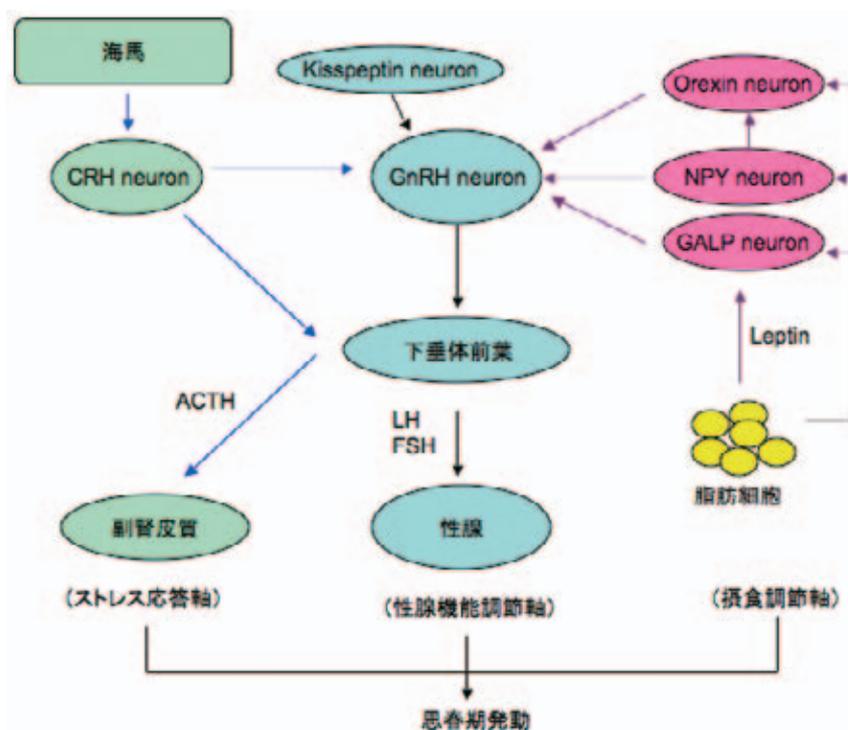


図6 思春期発動に関与すると考えられるストレス応答軸, 性腺機能調節軸, 摂食調節軸の連絡を示す模式図.

ロンにはCRHニューロンの投射も報告されており, このことはストレス応答系の神経ネットワークが orexinニューロン系に連絡し, ストレスと摂食, 覚醒といった事象を結びつけている可能性を示唆するものである.

#### 4. 性成熟, 思春期の発動機構と神経ネットワーク

中枢神経系における性機能調節の中核を担うのは視床下部, 特に視索前野に存在する Gonadotropin releasing hormone (GnRH)ニューロンである(図5). GnRHニューロンは下垂体前葉のFSH (follicle-stimulating hormone; 卵胞刺激ホルモン), LH

(Luteinizing hormone; 黄体形成ホルモン)の分泌を促し、性腺に働き、性ホルモンの分泌を促す。いわゆる視床下部—下垂体—性腺軸 (HPG-axis) を構築する中枢をなすわけである<sup>13</sup>。GnRH ニューロンには様々なニューロンからの inputs, 例えば glutamate, GABA, catecholamine, vasopressin, そしてストレス応答系の key peptide でもある CRH もコンタクトしている。また、摂食制御神経系の key ニューロンの一つと考えられる, orexin ニューロンの投射もあり、摂食調節系との直接的なクロストークが示唆される。このように、GnRH ニューロンの活動には、エネルギー代謝の状態、ストレス、社会活動などを含めた様々な高次脳機能情報が集約されている可能性が高い。

この GnRH ニューロンの活性が高まり、定常的な機能状態に安定するための critical point にあたるのが「思春期」puberty である<sup>14</sup>。すなわち、先に述べた視床下部—下垂体—性腺軸が動き出すことが思春期につながり、その一番中核をなすのが GnRH ニューロンの活性化ということが出来る。この GnRH の活性化を誘導する因子には様々なものが考えられる。したがってある一つの因子だけでは説明がつかないと思えるのが自然である。しかし、いくつかの強力な因子の存在もまた確かであり、これらの因子の解析が、思春期発動の機構を解明することにつながる。こういった中で、体重の増加が思春期発動と密に関係するという説がある。これは、ある一定値以上になると GnRH ニューロンの活性が高まるという説である<sup>15</sup>。このことは、体重と言うよりも体脂肪の増加と置き換えて考えられるようになり、体脂肪の増加は、すなわち脂肪細胞からのレプチンの増加を促すことになる。レプチンを欠落する ob/ob マウスでは思春期発動が遅れることや、このマウスにレプチンを投与することによって正常な生殖活動がおこること、先天的にレプチンが欠落している子供に対するレプチン補充治療が GnRH 分泌を起こすなどのデータから、レプチンが思春期発動の trigger であるという提唱もなされている<sup>16,17</sup>。しかし、一方でレプチンは trigger というよりも、思春期への gate であるという主張もある。いずれにせよ、ある程度の栄養状態、エネルギー代謝調節の確率が GnRH の活性に必要なことはたしかであろう。さらに、GnRH ニューロンが多く存在する視床下部吻側領域には、NPY/AgRP, POMC, MCH, orexin といった摂食制御に関わる神経終末が多数投射しており、またこれらのニューロンにはレプチン受容体が発現しているという興味深い現象がある<sup>14</sup>。すなわち、「摂食」と「性」とは密接に関係している可能性が高い。近年、

kisspeptin という新規生理活性ペプチドが同定され、この kisspeptin にもレプチン受容体が発現し、kisspeptin は GnRH に働いて思春期前後における GnRH の機能活性に強く働きかける可能性が示唆されるようになってきた<sup>18,19</sup>。この新規ペプチドも摂食、エネルギー代謝と関連することになり、摂食と性の調整機構が緊密な関係を持つことを示唆している。

一方、GnRH ニューロンには interleukin-1 受容体、CRH 受容体や Vasopressin 受容体といったストレス応答と関連する神経ペプチドの受容体が発現しており、ストレスが生じると何らかの影響を受けることが示唆されている。CRH の局所投与が GnRH の分泌抑制をする結果なども合わせ、ストレスが性機能発現を抑制する可能性が高く示唆される。これは、慢性的なストレス持続が無月経を引き起こす臨床的事象を、脳機能の上で支持するものであり、「性」と「ストレス」もまた神経科学的に密接に連動することが考えられるのである<sup>20</sup>。このことは、例えば思春期前後に特に女性で多い摂食障害と性未成熟、うつを代表とする精神状態の低下などの一連の症状が、脳の神経ネットワークの観点から十分に説明しうることをはじめとして、これらの事象が密接に連動していることを表すと考えられる (図 6)。

## 5. おわりに

以上、「ストレス」、「摂食」、「性」に関わる神経機構とこれらのネットワークによる連動性について、神経解剖学、神経内分泌学の観点から概説してきた。特に思春期という critical point を考えた場合に、これらの神経ネットワークの正常な構築が非常に重要であり、そのためには健全な身体の成長が大切であることがわかる。健やかな思春期を迎えるということは、視床下部を中心とした神経ネットワークの構築が健やかに進むことでもあり、この過程の神経回路解析は「ストレス」、「摂食」、「性」のネットワークを中心に高次脳機能の解析にもつながり、意義深いものと考えられる。

## 文 献

1. Kawata M: Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. *Neurosci Res* 1995; 24: 1-46.
2. Morimoto M, Morita N, Ozawa H, Yokoyama K, Kawata M: Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Neurosci Res* 1996; 26: 235-269.
3. Ozawa H, Ito T, Ochiai I, Kawata M: Cellular

- localization and distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and the expression of glucocorticoid receptor messenger RNA in rat pituitary gland. A combined double immunohistochemistry study and in situ hybridization histochemical analysis. *Cell Tissue Res* 1999; 295: 207-214.
4. Ozawa H, Han F, Kawata M: Exocytosis sensitivity to growth hormone-releasing hormone in subsets of GH cells in rats under different corticosterone conditions. Ultrastructural study using microwave irradiation for fixation and immunocytochemistry. *J Endocrinol* 2004; 183: 507-515.
  5. Ozawa H: Steroid Hormones, their receptors and neuroendocrine system. *J Nippon Med Sch* 2005; 72: 316-325.
  6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Freidman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
  7. Friedman JM, Halas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
  8. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG: Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98: 1101-1106.
  9. Gerald C, Walker MW, Criscione L, Gustafson EL, Batzl-Hartmann C, Smith KE, Vayssse P, Durkin MM, Laz TM, Linemeyer DL, Schaffhauser AO, Whitebread S, Hofbauer KG, Taber RL, Branckek TA, Weinshank RL: A receptor subtype involved in neuropeptide Y-induced food intake. *Nature* 1996; 382: 168-171.
  10. Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gants I, Barsh GS: Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti related protein. *Science* 1997; 278: 135-138.
  11. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemilliri RM, Tanabe H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Yanagisawa M: Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.
  12. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Roger W, Lin X, Qiu X, de Jong PJ, Nishino S, Mignot E: The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-376.
  13. Levine JE: Gonadotropin-releasing hormone (GnRH). In *Encyclopaedia of hormones* (Henry H, Norman A, eds), pp 157-165, San Diego Academic.
  14. Ebling FJP: The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction* 2005; 129: 675-683.
  15. Frisch RE, McArthur JW: Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974; 185: 949-951.
  16. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S: Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *Mew Eng J Med* 1999; 341: 879-884.
  17. Cheung CC, Thornton IE, Kuijper JL, Weigle DS, Clifton DK, Steiner RA: Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 1997; 138: 855-857.
  18. Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA: Minireview: Kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* 2006; 147: 1154-1158.
  19. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA: Kiss-1 neurons are direct target for leptin in the *ob/ob* mouse. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 298-303.
  20. Jasoni CL, Todman MG, Han SK, Herbison AE: Expression of mRNAs encoding receptors that mediate stress signals in gonadotropin-releasing hormone neurons of the mouse. *Neuroendocrinology* 2005; 82: 320-328.

(受付 : 2007 年 7 月 12 日)

(受理 : 2007 年 9 月 18 日)

—症例から学ぶ—

## 頸部腫瘍のみを訴えた中咽頭癌症例

頸部腫瘍に対する初期対応を考える

横島 一彦<sup>1,2</sup> 中溝 宗永<sup>1,2</sup> 八木 聡明<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科頭頸部・感覚器科学

<sup>2</sup>日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Oropharyngeal Cancer: Report of Two Patients Complaining of Only a Neck Mass

Kazuhiko Yokoshima<sup>1,2</sup>, Munenaga Nakamizo<sup>1,2</sup> and Toshiaki Yagi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Head & Neck and Sensory Organ Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School

### Abstract

A neck mass is one of the most common complaints. General physicians and general surgeons often examine patients complaining of a neck mass; however, they tend to ignore the possibility of metastasis of the head and neck cancer. We report on two patients with oropharyngeal cancer who complained of only a neck mass, and we show how to diagnose a neck mass effectively. Patient 1 was a 71-year-old woman with advanced oropharyngeal cancer who had complained of a neck mass for 6 months. Although primary oropharyngeal tumor can be diagnosed easily by examining the oropharynx, the mass was misdiagnosed. After a correct diagnosis was made, neck dissection was performed, and this was followed by chemoradiotherapy. Patient 2 was a 48-year-old man with advanced oropharyngeal cancer. The neck mass was thought to be caused by a malignancy, but no primary lesion was detected with computed tomography, magnetic resonance, or endoscopic examination of the esophagus. However, the correct diagnosis was made after the oropharynx was examined. This patient was then successfully treated with en-bloc resection. The most important point for general physicians when examining patients with a neck mass is to consider the possibility of metastasis of the head and neck cancers.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 32-35)

**Key words:** neck mass, oropharyngeal cancer, neck metastasis, differential diagnosis, primary care

---

Correspondence to Kazuhiko Yokoshima, Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: kyok@nms.ac.jp

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

## 緒言

日常臨床の場で、頸部腫瘍の診療を行う機会は多い。それは耳鼻咽喉科医に限ったものではなく、内科医や外科医でもしばしば遭遇する訴えであり、その初期対応について熟知しておくことは重要である。

頸部腫瘍は多種多様な疾患の初発症状になりえるため、それらの鑑別診断は決して容易ではない。しかし、それらの疾患の中での頻度を考えると、悪性腫瘍、特に頭頸部癌の頸部リンパ節転移の存在を常に、最も強く考慮しておく必要がある。診断が遅れることは、治療内容や予後に悪影響があるばかりでなく、患者や家族との信頼関係にも多大な影響がある。

そこで、頸部リンパ節転移である頸部腫瘍のみを訴えて受診した症例で、耳鼻咽喉科医でなくても比較的容易に診断できると思われる中咽頭癌の2症例を提示し、診断・治療のポイントを解説する。

## 症例

### 症例1

71歳女性

主訴：左頸部腫瘍

現病歴：約6カ月前から左頸部腫瘍を友人に指摘されるようになった。3カ月前に、30mm径の頸部腫瘍を訴え近医内科を受診したところ、頸部リンパ節炎と診断され、抗生物質を処方され、経過観察をされていた。しかし、その後腫瘍が急速に増大したため当科を受診した。ほかの症状は全くなかった。

既往歴、家族歴：特記事項なし。

喫煙歴、飲酒歴：なし。

現症：左上頸部に可動制限のある65mm×58mmの硬い腫瘍を認めた(図1)。自発痛、圧痛はなかった。一方、左口蓋扁桃は45mm径に腫脹しており、表面に壊死を伴った細顆粒状の腫瘍を容易に確認できた(図2)。同部の生検病理診断は高分化型扁平上皮癌であった。画像診断と合わせて中咽頭(口蓋扁桃)癌 T3N3M0：Stage IV と診断した。

経過：CDDP と 5Fu による化学療法でPRが得られたため、頸部転移に対して頸部郭清術を施行した。また、術後14日目から原発巣に対してTS-1を併用した放射線治療(64Gy)を行った。現在まで2年間経過し、化学放射線治療による口腔乾燥症は認められないものの、再発所見はない。

### 症例2

48歳男性

主訴：右頸部腫瘍

現病歴：約2カ月前に右上頸部腫瘍に気付き近医外科を受診した。悪性腫瘍の可能性を指摘され、頸部・胸部CT、上部消化管内視鏡検査を施行されたが原発巣は発見できなかったため、当科に精密検査目的で紹介された。咽頭症状はなかった。

既往歴、家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：1日30本×30年

飲酒歴：なし。

現症：右上頸部に30mm径の硬い腫瘍を認めた(図3)。自発痛、圧痛はなく、可動性も良好であった。一方、右口蓋扁桃は軽度腫脹していた。潰瘍形成や壊死は認められなかったが、触診で25mm径の硬い腫瘍を触れ、圧痛があった。同部からの生検病理診断は中分化型扁平上皮癌であった。画像診断と合わせて中咽頭(口蓋扁桃)癌 T2N2aM0：Stage IV と診断した。

経過：CDDP と 5Fu による化学療法でPRが得られたため、手術を行った。左頸部郭清術を行い、中咽頭側壁と一塊切除した。中咽頭の欠損は前腕皮弁で再建した。術後経過は良好で、術後21日目に退院した。放射線治療は行わなかった。軽度の術後構音障害を認めるものの、術後1年の現在まで再発所見はない(図4)。

## 2 症例の解説

中咽頭進行癌の治療成績は不良である。また、その中でも病期がより進行すると極端に治療成績が不良になる<sup>1)</sup>。つまり、頸部転移が生じている中咽頭癌であっても、早期診断には大きな意義がある。

頭頸部癌の初発症状が、転移リンパ節である頸部腫瘍であることは多い。咽頭痛、嗄声、構音障害や嚥下時の違和感などの咽喉頭症状の訴えがないと頭頸部癌の可能性を否定しがちであるが、今回供覧した2症例のような症例は決して少なくない。

頸部腫瘍が硬く、大きく、しかも上頸部に存在する場合には、頭頸部癌の転移を第一に考え、迅速に対応する必要がある。つまり、症例1では経過観察をせずに耳鼻咽喉頭の診察を行い、原発巣を探す必要があった。症例2では原発巣として頭頸部を第一に考えた検索を進めるべきであった。少なくともこの2症例では、口腔・中咽頭を診察するだけで、早期に疾患の全貌を明らかにすることができたはずである。より早期に治療を開始することで、治癒率の向上や機能障害の

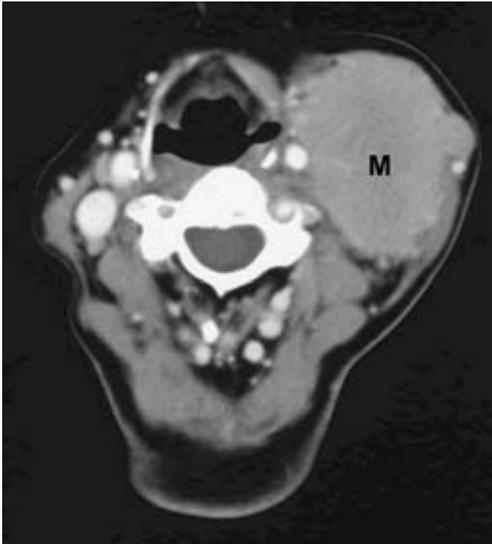


図1 症例1 頸部 CT 所見

左上頸部には60mm 径の腫瘍 (M) を認めた。触診所見からも、明らかに悪性を疑う腫瘍であった。



図3 症例2 頸部 CT 所見

右上頸部に触診上 30mm の腫瘍 (M) を認めた。硬さ、大きさ、形状から悪性腫瘍が示唆された。

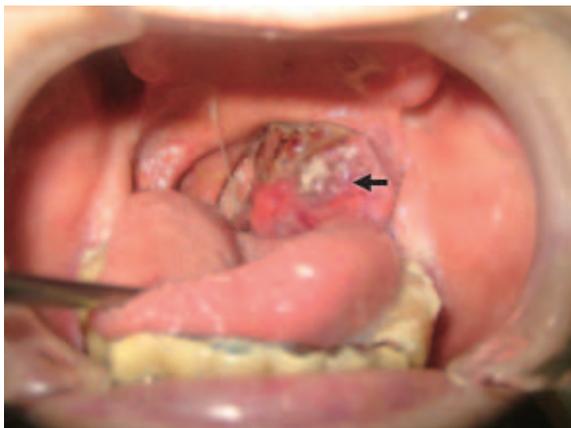


図2 症例1 中咽頭所見

左口蓋扁桃に壊死を伴った腫瘍 (矢印) を認めた。左頸部リンパ節転移の原発巣と考えられた。生検組織の病理診断は高分化型扁平上皮癌であった。

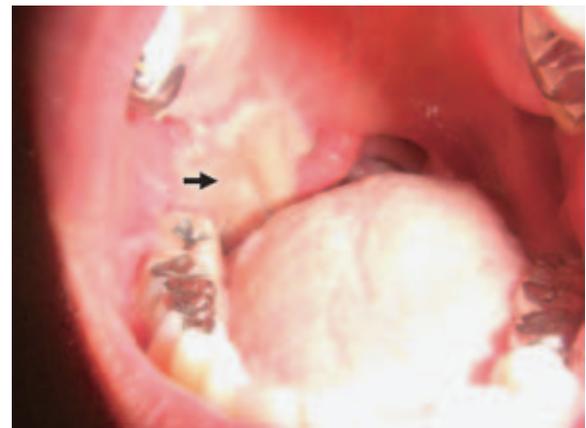


図4 症例2 術後中咽頭所見

術後1年経過し、軽度の構音障害は続いているものの、再発の兆候はない。中咽頭右側壁は前腕皮弁で再建した (矢印)。

軽減を図れる可能性があり、より早期の診断確定が理想的であった。

#### 頸部リンパ節転移の診断の進め方

頸部腫瘍の原因疾患の中で、悪性腫瘍は頻度、疾患の重大性、早期診断の重要性から大きな位置を占めている<sup>2</sup>。成人の頸部腫瘍の25%を占める炎症性疾患、5%の先天性疾患に比べ、腫瘍性疾患が非常に多く、その中でも悪性腫瘍の占める割合が高い<sup>3</sup>とされている。さらに重要なのは、その悪性腫瘍の多くが頭頸部癌の頸部リンパ節転移である<sup>3</sup>ということである。頸

部腫瘍が触診上硬く、15 mm 径以上で、球形に近い形状で、しかも上・中頸部にある時には、頭頸部癌の頸部リンパ節転移を疑うべきである。つまり、頸部リンパ節転移の診断をすすめる出発点として最も重要なのは、悪性腫瘍の頸部リンパ節転移を常に念頭におくことであり、良性疾患を第一に考えていては、対応が遅くなってしまうことを銘記すべきである。

頸部リンパ節転移を考えた場合、腫瘍の存在する部位から原発部位の予測をすることも非常に重要である<sup>2</sup>。腫瘍が鎖骨上窩に存在する場合は胸部・腹部臓器からの転移の可能性も高いと思われるが、この2症例のように上頸部に存在する場合は、頭頸部、特に

表1 頸部腫瘍の主な原因

腫瘍性	頭頸部癌の頸部リンパ節転移 甲状腺腫瘍（良性/悪性） 悪性リンパ腫 大唾液腺腫瘍（良性/悪性） 胸腹部臓器からの転移 骨軟部組織由来の腫瘍（多くが良性） 原発不明癌，鱈性癌
炎症性	特異的/非特異的リンパ節炎 膿瘍
先天性	正中頸嚢胞 側頸嚢胞（鱈性嚢胞）

疾患の頻度の観点から原因疾患を整理した。  
この優位順を銘記して診療することが重要と  
思われる。

口腔・中咽頭，下咽頭に存在する原発巣からの転移である可能性が高く，頭頸部での原発巣検索が何よりも優先される。その方法としてCTやMRIでの評価も重要であり，近年ではPETによる原発巣検索の有用性も指摘されてはいるが，微小な原発巣を発見するためには耳鼻咽喉頭の注意深い視触診が最も重要である。不必要な全身検索の前に頭頸部の詳細な診察をすべきである。もちろん，耳鼻咽喉頭全範囲を検索するには耳鼻咽喉科医の診察に委ねる必要がある。しかし，口腔・中咽頭の視診をしさえすれば容易に原発巣を指摘できる症例が含まれており，迅速な対応が求められる頭頸部癌の診療において，プライマリーケアを担当する医師が原発巣を発見する意義は大きい。

原発巣検索の前に頸部腫瘍に対する安易な開放生検が行われることがある。摘出した腫瘍の病理診断が扁平上皮癌であることが判明してから，耳鼻咽喉科を紹介受診する患者は決して少なくない。開放生検は確実に病理診断できる方法であることは事実だが，その後の診療・治療に多くの支障を生じる<sup>3</sup>。開放生検の瘢痕は頸部手術の妨げになる。また，癌の播種のために手術範囲の拡大が必要になるばかりでなく，頸部再発や遠隔転移の危険性を高めるため，安易な開放生検は厳に慎むべきである。原発巣を発見して，同部から生検することで質的診断を下すことが望ましく，原発巣が発見されない場合にのみ，開放生検に比べて播種の可能性の少ない穿刺吸引細胞診で頸部腫瘍の質的診断が行われるべきである。

## 良性疾患との鑑別

今回の2症例は，頸部腫瘍に触れば，硬さからも，大きさからも悪性腫瘍であることが明らかな症例であるが，日常臨床でより問題になるのは，触診のみでは悪性腫瘍と断定できない腫瘍であろう。表1のごとく頸部腫瘍には様々な原因があり，その鑑別は容易ではないため，時に多くの検査を要する。しかし，プライマリーケアにおいて最も求められていることは，病歴聴取や簡単な診察で，専門医診察の必要性を判断することである。

病悩期間から増大のスピードの推測ができれば，鑑別の参考になる。急性炎症による頸部腫瘍の増大スピードは速く，病悩期間は日単位であることが多い。それに対し，たとえ悪性腫瘍であっても腫瘍性頸部腫瘍の経過は比較的長い。悪性腫瘍の経過は短いと考えがちであるが，月単位の経過が多いことは鑑別する上で有用である。また，頭頸部癌の発生危険因子である飲酒，喫煙の習慣を尋ねることも重要である。飲酒歴，喫煙歴がなければ頭頸部癌を否定できる訳ではないが，危険性の推測が可能になることが多い。高リスクの症例であれば，同様の所見に思える頸部腫瘍であっても，その後の対応を変えるべきであると考えられる。

**診療のポイント：比較的硬く，大きい頸部腫瘍は頭頸部癌の頸部リンパ節転移である可能性を考えておく必要がある。耳鼻咽喉科医の診察で原発巣を早期に検索することが重要であるが，プライマリーケアの時点で口腔・中咽頭の病変が発見されれば，より迅速な対応が可能になり，その意義は大きい。**

## 文献

1. Kazuhiko Yokoshima, Tomohiko Nigauri, Shin-etsu Kamata, Kazuyoshi Kawabata, Katsuhumi Hoki, Hiroki Mitani, Seiichi Yoshimoto: New classification of stage IV squamous cell carcinoma of the oropharynx. ANL 1999; 26: 311-316.
2. Shah JP, Patel SG: Cervical lymph nodes. Head and neck surgery and oncology, 2003; pp 353-394, Mosby.
3. 岸本誠司：頸部腫瘍 4 頭頸部腫瘍治療における Decision Making. 耳鼻咽喉科診療プラクティス, 2001; pp 50-53, 文光堂.

(受付：2007年7月27日)

(受理：2007年9月8日)

## —症例から学ぶ—

## 両側慢性硬膜下血腫を伴った特発性低髄液圧症候群（脳脊髄液減少症）

戸田 茂樹<sup>1,2</sup> 喜多村孝幸<sup>1,2</sup> 寺本 明<sup>1,2</sup><sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科神経病態解析学<sup>2</sup>日本医科大学付属病院脳神経外科

## A Case of Bilateral Chronic Subdural Hematomas Due to Spontaneous Intracranial Hypotension

Shigeki Toda<sup>1,2</sup>, Takayuki Kitamura<sup>1,2</sup> and Akira Teramoto<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Department of Clinical Neuroscience, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Nippon Medical School

## Abstract

We present a case of bilateral chronic subdural hematoma due to spontaneous intracranial hypotension. This patient complained of postural headache. Computed tomography of the brain showed bilateral chronic subdural hematomas, and radioisotope cisternography showed leakage of cerebrospinal fluid at the lumbar level. We placed an epidural blood patch at the lumbar level and a few days later performed irrigation of the bilateral hematomas. The patient recovered completely and was discharged.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 36-40)

**Key words:** spontaneous intracranial hypotension, chronic subdural hematoma, epidural blood patch

## 背景

『慢性硬膜下血腫』は日常よく遭遇する疾患である。その特徴は1. 高齢者, 2. 男性, 3. 大酒家である。治療に関しては穿頭血腫洗浄術を行うことにより, ほぼ改善するものである。しかし, 若年者で両側に薄い慢性硬膜下血腫を伴い, 薄い血腫のわりに脳腫脹が強いケースが時々認められる。発症は頭痛のみの場合が多く, 放置しておくとう頭痛のほかには嘔気・嘔吐などの頭蓋内圧亢進症状を呈するようになり, さらには意識障害へ発展し, 生命に危険を及ぼす可能性もある。このような病態は, 『低髄液圧症候群（脳脊髄液減少症）

(Spontaneous Intracranial hypotension (SIH))』に伴って起こる病態と考えられ, 『慢性硬膜下血腫』に対しては穿頭血腫洗浄術を行い, 『低髄液圧症候群』に対しては『硬膜外自家血パッチ』で治療することが一般的である。

しかし, 『低髄液圧症候群』に『慢性硬膜下血腫』が合併した場合の治療法に関してはさまざまな意見があるところであるため, この症例を通じて治療方針の考え方について検討してみたい。

## 症例

53歳, 男性。国家公務員。2006年11月末頃に机の

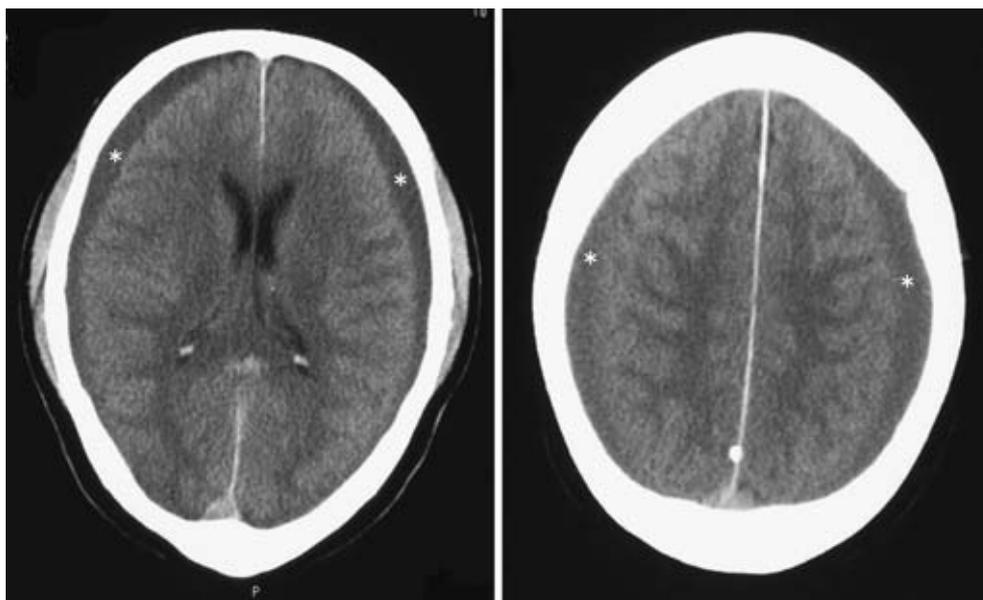


Fig. 1 Brain CT (initial)

両側硬膜下腔に三日月状の低吸収域を認める。脳溝の描出も不良である。

(\*)：血腫

角に頭部を打撲したことはあったが、意識消失はなく、嘔気・嘔吐もなかったため、そのまま経過観察していた同年12月28日頭痛を自覚した。様子を見ていたが、改善しないため、近医受診した。頭部CTを施行したところ両側慢性硬膜下血腫を認めた。画像上血腫が薄かったため、輸液しながら経過観察としていた。しかし、慢性硬膜下血腫にしては若年であること、CT上硬膜下血腫が薄いのに比して脳腫脹が強く、頭痛は立位で増悪するという『低髄液圧症候群』の症状を呈していたため、インジウム ( $^{111}\text{In-DTPA}$  37MBq) を用いた脳槽撮影を行ったところ、腰椎部分で髄液の漏出を認め、さらに  $^{111}\text{In-DTPA}$  注入後1時間で膀胱の早期描出を認めたため、今回の症例は『特発性低髄液圧症候群』に伴う『慢性硬膜下血腫』と診断された。『特発性低髄液圧症候群』に対しては2,000mL/日の輸液を行っていたが、症状の改善が認められず、『両側慢性硬膜下血腫』も残存することより、加療目的に2007年1月12日当院転院となった。

来院時所見：意識清明、血圧120/70 mmHg、脈拍70回/分(不整なし)、呼吸数15回/分、体温36.0℃、神経学的に異常を認めない。

既往歴：虫垂炎(13歳)、便秘症、足爪白癬、喫煙なし、機会飲酒3回/週、常用薬なし、アレルギーなし、輸血歴なし。

家族歴：特記すべき事なし

社会歴：国家公務員、趣味：仕事、読書

入院時検査：WBC 7,100 / $\mu\text{L}$ 、RBC  $476 \times 10^4$  / $\mu\text{L}$ 、

HGB 15.0 g/dL、HCT 45%、Plt 234,000 / $\mu\text{L}$ 、AST 18、ALT 45、LDH 119、ALP 231、 $\gamma$ -GTP 46、CPK 37、T-Bil 0.4、T-Cho 178、TG 179、Na 139、Cl 103、K 4.2、UA 5.0、BUN 8.9、Cre 0.46、TP 6.7、Alb 4.0、Glu 81、PRL 10.9、PT (INR) 1.03、PT (%) 98、APTT 24.5、Fib 338、TT 81.9、TPT 97.4、第13因子 47

画像所見：頭部CTにて、両側硬膜下腔に低吸収域であるが、髄液よりも高吸収域である三日月状の占拠性病変を認め、厚みは右1cm弱、左は1cm強であり、両側慢性硬膜下血腫と考えられた(Fig. 1)。この占拠性病変により、脳は圧排され脳溝が描出不良となっており、頭蓋内圧亢進を疑わせる所見であった。

頭部MRIでは両側硬膜下腔に三日月状にT1WIにて等信号域、T2WIにて高信号域を認めるが、より左の信号強度が高く左右差が認められた。FLAIR image にも高信号域を認め、信号強度の左右差を認め、その占拠性病変の厚みは右1cm弱、左は1cm強であった。T2WI冠状断でも、三日月状に高信号域が認められ、両側慢性硬膜下血腫に矛盾しない所見であり、くも膜下腔の拡大や、脳下垂体の膨隆は認められず、低髄液圧症候群に特徴的な所見は認められなかった。脳溝は狭く、慢性硬膜下血腫による圧排が考えられた(Fig. 2)。

診断：やや若年に発症した両側慢性硬膜下血腫の症例である。頭部外傷の既往があり、通常の慢性硬膜下血腫として考えてしまいがちであるが、症状が起立性

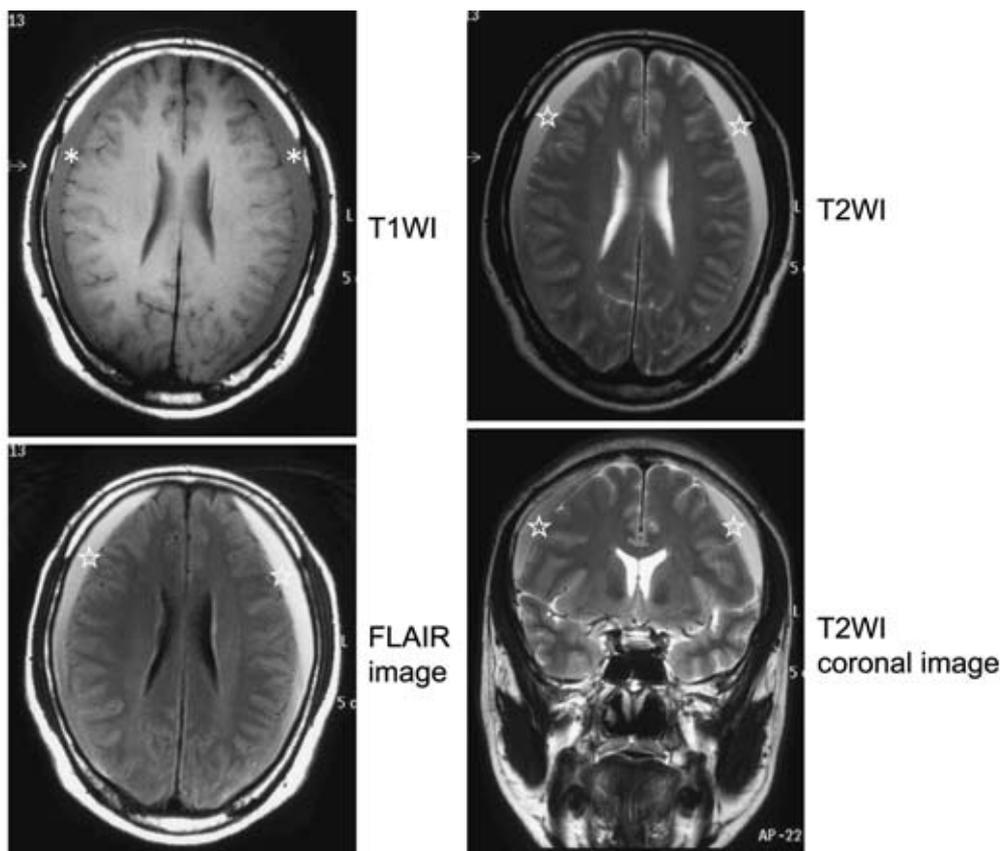


Fig. 2 brain MRI (initial)  
T1WI では等信号域 (\*), T2WI, FLAIR では高信号域 (☆) を示す

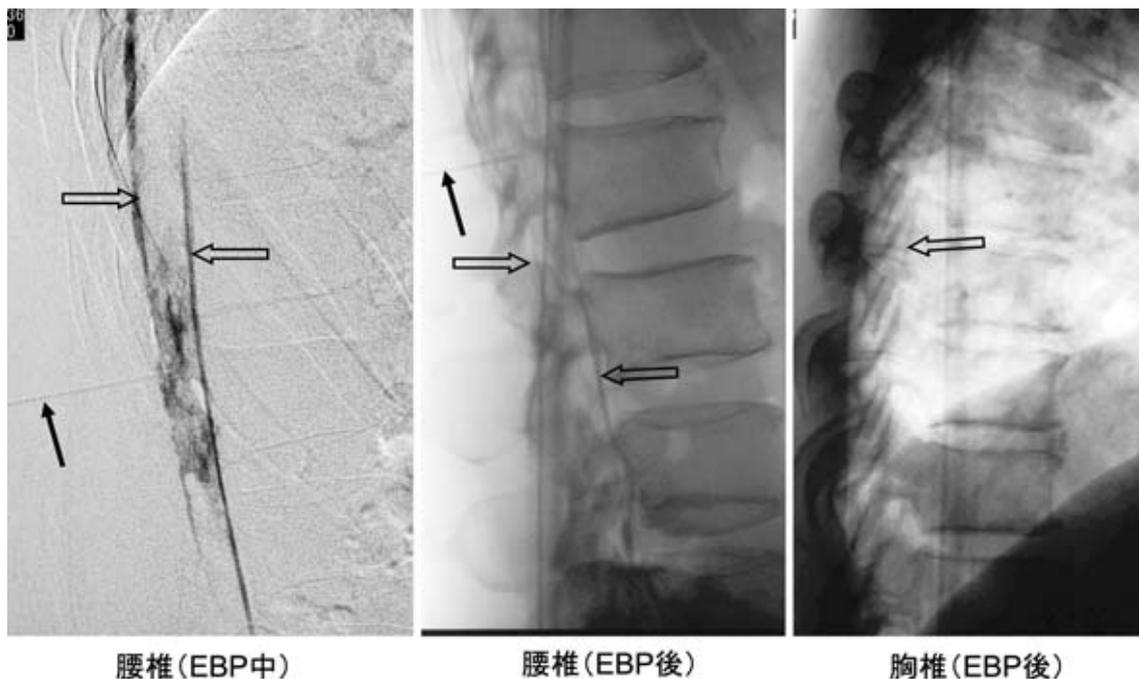
の頭痛であることより、頭蓋内圧が低下している可能性が高いと考えられた。他院で施行されたRI脳槽シンチグラフィ検査では腰椎部より髄液の漏出が認められ、低髄液圧症候群に伴う両側慢性硬膜下血腫であると診断した。

治療および経過：起立性頭痛の症状より頭蓋内圧が低い可能性が強く、低髄液圧症候群の治療を優先し、同年1月15日腰椎部の髄液漏出に対して硬膜外自家血パッチを行った。腰椎2/3より18G針にて硬膜外に穿刺し、自家血25mLに造影剤(イソピスト®240)5mLを混合し、透視下で全量(30mL)注入した(Fig. 3)。翌日より症状は改善したが、逆に臥位で、ごくわずかではあるが頭重感が出現し、起立時に改善するようになり、血腫による脳圧亢進症状と考えられた。同月22日両側慢性硬膜下血腫に対して血腫洗浄術を施行した。術後CTでは血腫は洗浄されており(Fig. 4)、症状は消失、術後の経過も良好なことより同月30日自宅退院となった。

## 考 察

本症例は典型的な低髄液圧症候群をきたし、それにより慢性硬膜下血腫を引き起こしたものと考えられる。低髄液圧症候群をきたす原因は不明であるが、何らかの原因で低髄液圧症候群をきたしたために硬膜下腔が拡大し、血管の破綻により慢性硬膜下血腫にいたったのではないかと想像される。この慢性硬膜下血腫の特徴は比較的若年者に多く、脳萎縮をあまりきたしていないためか血腫の厚みが薄くても脳腫脹が強く認められる点にある。脳腫脹が強いため、容易に頭蓋内圧亢進症状を呈し、さらには意識障害をきたすこともあることより、以前は両側外減圧術を施行されていたこともある。診断に関しては、『特発性低髄液圧症候群』という疾患を医師が認知しているかどうかにかかっていると考えられる。

治療に関してはまだ議論のあるところで、慢性硬膜下血腫を優先させて治療するか、低髄液圧症候群の治療を優先させるかで、意見は分かれている。今回の症例は症状が低髄液圧症候群に典型的な起立性頭痛を呈



腰椎 (EBP中)

腰椎 (EBP後)

胸椎 (EBP後)

Fig. 3 Epidural blood patch  
L2/3より穿刺 (穿刺針→) 硬膜外に広がる造影剤 (⇔)

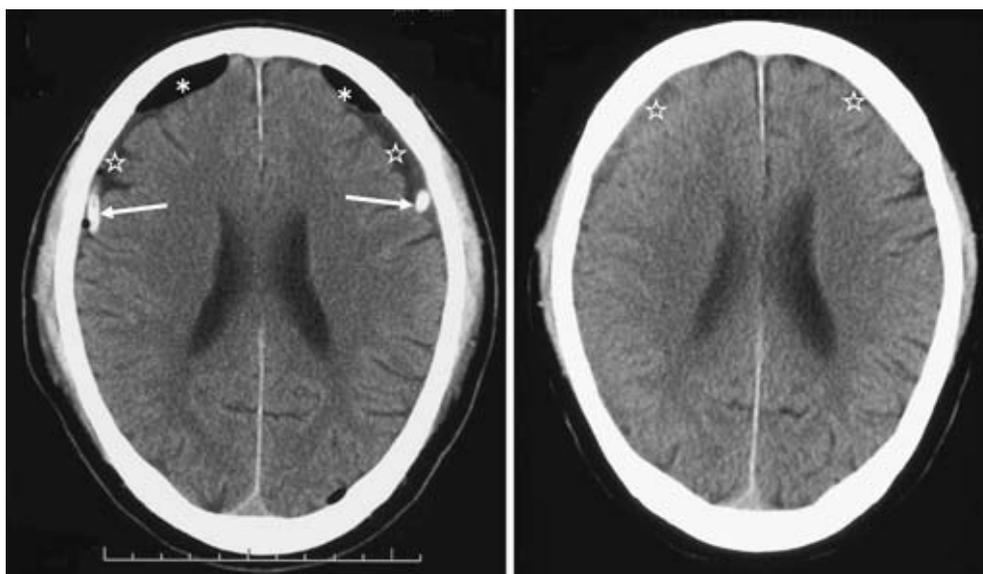


Fig. 4 Brain CT (post operation)  
血腫腔内ドレーン (→), 硬膜外気腫 (\*), 残存血腫 (☆)

していたため、慢性硬膜下血腫による脳腫脹をきたしているようにも見えたが、硬膜外自家血パッチを先行して行った。その後症状が改善すれば、慢性硬膜下血腫はそのままでしばらく経過観察する予定だったが、臥位により、頭痛が強くなってしまったという脳圧亢進症状が出現したため、慢性硬膜下血腫に対する両側穿頭血腫洗浄術を行ったものである。しかし、治療の順番に関しては個々の症例で症状や、画像所見を十分に

検討して決定すべきであると考えている。

特発性低髄液圧症候群 (脳脊髄液減少症) : 『低髄液圧』の定義は髄液圧が 60 mmH<sub>2</sub>O 以下とするもの<sup>1</sup>であるが、『低髄液圧症候群』は髄液が硬膜外に漏出することにより髄液圧が低下し症状としては『起立性頭痛』を特徴とするものである。しかし、髄液圧を測定すると、実際には 60 mmH<sub>2</sub>O 以上であることが多いことから『脳脊髄液減少症』と称している場合も多い。

原因は古典的には腰椎穿刺, 腰椎麻酔, 脳神経外科手術などの後の医原性髄液漏出に伴って生ずるものであったが, 頭部外傷や腫瘍性の硬膜断裂, 軽い運動やいきみなどが誘因となったり, 原因の特定が難しい例もある<sup>2</sup>.

症状はほぼ全例起立性頭痛を訴える. その他眩暈 (dizziness and/or vertigo), 耳鳴, 複視, 上肢の痺れ, 肩凝り, 四肢の冷感, 発汗, 吐気, 月経不順, 尿閉など多岐にわたり, その多くは不定愁訴である. そのため, 心療内科や精神神経科に紹介され, 向精神薬などが処方されることが多く, より症状が複雑になったり, 経過が数年に及ぶことも多い. 長期経過している場合には起立性頭痛が弱くなり, 不定愁訴のみの症状を呈することもある.

検査としては, 一般の検査では異常がないことが多く, まずは症状によりこの疾患を疑うことが重要である. 症状より低髄液圧症候群を疑った場合, まず脳MRI検査を行う. 撮影は矢状断・冠状断が最も診断に有用であり, Gd-DTPAによる撮影も重要である. 低髄液圧症候群に特徴的な所見は, 1) 小脳扁桃の下垂, 2) 硬膜下腔の拡大, 3) 橋前槽 (prepontine cistern) の狭小化, 4) 橋の扁平化, 5) Gd-DTPAで硬膜の増強, 6) 静脈の拡大, 7) 下垂体の膨隆, などがあげられる. ここで『低髄液圧症候群』の疑いが強ければ, RI検査をして診断を確定する.

RI検査はインジウム (<sup>111</sup>In-DTPA 37MBq) を用いた脳槽撮影を行う. 腰椎穿刺にて <sup>111</sup>In-DTPA を髄注する. <sup>111</sup>In-DTPA 髄注後 30分, 1時間, 3時間, 6時間後に撮影を行う. RI検査の評価としては傍脊柱に髄液の漏出が直接見られるか, あるいは30分・1時間で膀胱へRIの早期貯留が認められる場合には髄液の漏出があると判断している. 3時間で膀胱への集積が認められる場合は症状やMRI・RIなどの検査所見を総合的に検討し, 判断する必要がある.

治療は1) 安静臥床, 2) 輸液療法, 3) アデノシン受容体遮断薬, 4) ステロイド薬, 5) 自家血パッチ

(Epidural Blood Patch (EBP)) が代表的<sup>3</sup>であるが, 当科では積極的にEBPを行っている.

EBPは自家血に造影剤 (isobist 240) を5:1の割合で混合して透視下で行う. 注入量は腰椎部で約20~30 mL, 頸・胸椎部で約10~20 mLである. 注入量は注入中の背部の苦しさや痛み・痺れなどの症状による.

現在, 当科での自家血パッチは93症例, 153自家血パッチであり, 成績は以下のとおりである.

1. 症状の改善が認められ, 日常生活ができるようになった⇒ 約75%
2. 症状の改善は認められるが, 日常生活はまだ不十分である⇒ 約12%
3. 症状の改善が認められない⇒ 約12%
4. 頭痛, ふらつきが悪化した⇒ 約1%

症状が典型的であり, 発症から短期間である場合に改善する可能性が高いと考えられる.

**診断のポイント:** 起立性頭痛を訴える患者は常に『特発性低髄液圧症候群』という疾患を念頭に入れて診療する必要がある. なお, この疾患はまだ, 診断基準や治療基準がなくこの疾患を疑った場合はこれを専門としている施設・機関に相談すべきであると考えられる.

## 文 献

1. Rando TA, Fishman RA: Spontaneous intracranial hypotension: report of two cases and review of the literature. *Neurology* 1992; 42: 481-487.
2. 安井敬三: 特発性低髄液圧症候群: 特発性低髄液圧症候群の治療. *神経内科* 2000; 53: 446-449.
3. 吾郷哲朗, 藤島正敏: 特発性低髄液圧症候群: 特発性低髄液圧症候群の症候と診断. *神経内科* 2000; 53: 434-438.

(受付: 2007年7月27日)

(受理: 2007年9月18日)

## —症例報告—

## 動脈塞栓術と経乳頭的膵管ステントが有効であった腓仮性嚢胞の1例

吉岡 正人<sup>1,2</sup> 真々田裕宏<sup>1,2</sup> 田中 宣威<sup>1,2</sup> 古川 清憲<sup>1,2</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>日本医科大学千葉北総病院外科

## A Case of Pancretic Pseudocyst Successfully Treated with Transcatheter Arterial Embolization and Endoscopic Pancreatic Drainage via te Papilla of Vater

Masato Yoshioka<sup>1,2</sup>, Yoshihiro Mamada<sup>1,2</sup>, Noritake Tanaka<sup>1,2</sup>,  
Kiyonori Furukawa<sup>1,2</sup> and Takashi Tajiri<sup>1</sup><sup>1</sup>Surgey for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School<sup>2</sup>Division of Surgery, Nippon Medical School Ciba Hokusoh Hospital

## Abstract

A 41-year-old man was referred to our hospital for treatment of a large pancreatic pseudocyst. On admission an abdominal computed tomography scan showed an 8-cm pseudocyst in the tail of the pancreas. On the 28<sup>th</sup> hospital day hypotension suddenly developed, and the patient became unconscious. An enhanced computed tomography scan showed hemorrhage in the pseudocyst. Celiac angiography confirmed bleeding from the splenic artery to the cyst. Transcatheter arterial embolization was performed. We inserted a catheter in the splenic artery, which was then packed with metallic coils. The hemorrhage of the pseudocyst was stopped, but the pseudocyst did not decrease in size during the next 6 weeks. Therefore, we considered the presence of a communication between the cysts and the main pancreatic duct. A pancreatic duct stent was then placed via the papilla of Vater, and the pancreatic pseudocyst was eliminated.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 41-44)

**Key words:** pancreatic pseudocyst, transcatheter arterial remobilization,  
endoscopic drainage via the papilla of Vater, pancreatic duct stent

## 緒言

腓仮性嚢胞はその経過中に出血、消化管穿孔、膿瘍形成といった多彩な合併症を引き起こすことがある。今回われわれは、急性膵炎の経過中に腓仮性嚢胞を形成し、嚢胞内出血、消化管穿通および、膿瘍を伴った

症例に対して、動脈塞栓術（TAE）と経乳頭的膵管ステントチューブ（ENPD チューブ）が有効であった1例を経験したので報告する。

## 症例

症例は41歳、男性。約15年のアルコール多飲歴あ



図1 入院時腹部CT  
膵体尾部に7×8cm大の嚢胞を認めた。

り、約6カ月前からアルコール摂取による膵炎症状を繰り返し時折、近医通院していた。今回、激しい上腹部痛が出現したため近医受診し、腹部超音波検査にて膵体尾部に巨大な嚢胞を認めたため、急性膵炎および膵嚢胞の診断にて緊急入院となったが、入院後、腹部症状が悪化したため、精査加療目的にて当院転院となった。

入院時、眼瞼結膜に軽度の貧血あるも、眼球結膜に黄染なし、呼吸音清、心雑音なし。腹部平坦なるも、上腹部に圧痛を認めた。血液検査では軽度の貧血、CRP 7.55 mg/dL、アミラーゼ 1,125 U/L と上昇を認めた。

入院時の腹部CTにて膵体尾部に7×8 cm大の嚢胞を認め、急性膵炎後に形成された膵仮性嚢胞と診断した(図1)。入院後は絶食および、蛋白分解酵素阻害薬による保存的治療を行った。しかし第26病日より連日の38℃台の発熱を認め、第28病日に意識消失、血圧低下によるショック状態となり、直ちに緊急腹部CTを施行した。腹水貯留と膵仮性嚢胞内に造影剤の漏洩所見を確認し(図2a, b)、嚢胞内出血による急性循環不全と診断した。引き続き腹部血管造影検査を行い、脾動脈の膵分枝からの造影剤の血管外漏出像と貯留像を認め出血部位を確認した(図3)。脾動脈を末梢から中枢側まで金属コイルにて塞栓(TAE)し止血した。TAE後の再出血は認めず、循環動態は安定したが、膵仮性嚢胞の遺残を認めたため、絶食で水分のみとし、保存的治療にて経過をみていた。しかし、6週間以上を経過しても、膵仮性嚢胞は縮小せず、増大傾向を示していたため、仮性嚢胞と主膵管との交通が強く疑われ、難治性であることが予測された。さらに、39℃台の発熱を認め、嚢胞内感染を疑われたが、膵炎症状は消失していたため、嚢胞のドレナージ目的にて内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)を施行し



図2 急変時の腹部CT  
a: 膵仮性嚢胞内に造影剤の漏洩像(矢頭)を認め、出血を確認した。  
b: 上腹部に腹水を認めた。

た。主膵管の造影では、主膵管末梢での途絶像を認め、嚢胞が淡く造影された(図4)。カイドワイヤーを途絶した主膵管末、および嚢胞腔まで挿入後、造影カテーテルにて造影し、嚢胞腔を確認した。さらに嚢胞を介して下行結腸の描出を認め、消化管への穿通が確認された(図5a, b)。

嚢胞内に5Frの経鼻的膵管ドレナージ(ENPD)チューブを留置し、感染した嚢胞内容を持続吸引し、連日洗浄した。膵仮性嚢胞は、ENPDチューブ留置後3週間で縮小し、約6週間で完全に消失し、ENPDチューブを抜去し退院となった(図6a, b)。

## 考 察

膵仮性嚢胞は、急性膵炎の経過中にしばしば合併し、保存的治療により40~60%の症例が自然消失すると言われている。しかし、膵炎の再燃や膵管狭窄の合併により嚢胞の自然消失に長期経過を辿る例も多い。そのような症例では嚢胞内出血や感染、消化管穿孔などの合併症の発生率が増加する。Bradleyらは合



図3 腹部血管造影所見  
脾動脈の脾分枝からの出血（矢印）を認めた。



図4 ERCP 所見  
主膵管末梢での途絶（矢印）を認めた。

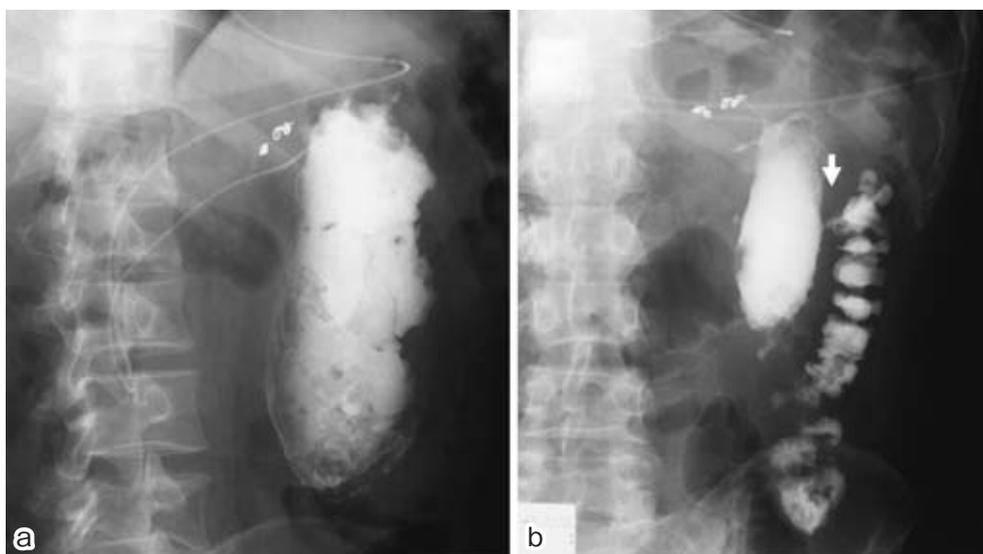


図5 ENPD チューブ造影  
a: 脾仮性嚢胞腔が描出された。 b: 嚢胞と下行結腸の交通（矢印）を認めた。

併症の発生頻度は、その経過が6週以内では20%であったが、7~12週では46%と増加し、さらにそれ以降では75%であったと報告している<sup>1</sup>。嚢胞内出血はその10%程度にみられる病態であり、そのほとんどが仮性嚢胞を脾体尾部に認め<sup>2-6</sup>、出血部位は脾動脈であり<sup>7,8</sup>、死亡率が30~40%に達する致命的合併症であるため、迅速な診断と対応が必要となる。脾嚢胞内出血の急性期治療はTAEに代表されるInterventional radiology (IVR) が選択されることが多い<sup>9,10</sup>。TAE困難例やTAE後の再出血例に対しては外科的切除も選択されるが、本症例はTAEにて止血し、その後の脾梗塞による腹腔内膿瘍も経験しなかった。また、今回の症例のように嚢胞径6cm以上

で発症後6週間経過したものは、感染、破裂等の危険性があり、ドレナージが必要とされるケースが多い<sup>11,12</sup>。

感染や消化管穿通例に対しては嚢胞内容のドレナージ、嚢胞を含む脾切除や膵管減圧、嚢胞—消化管内瘻術などの外科的処置が治療法として選択されてきた。しかし、近年は、内視鏡機器の発達に伴い、非観血的な治療法として内視鏡的嚢胞ドレナージ術の有用性が報告され、内視鏡および超音波ガイド下の内瘻術や、経乳頭のドレナージ術が行われるケースが増えている<sup>13-15</sup>。本症例も内視鏡下で経乳頭的にENPDドレナージチューブを留置し、嚢胞の消失が得られた。

主膵管と交通のある仮性嚢胞は自然消失することが少ないと報告されており<sup>16</sup>、そのような症例では初め

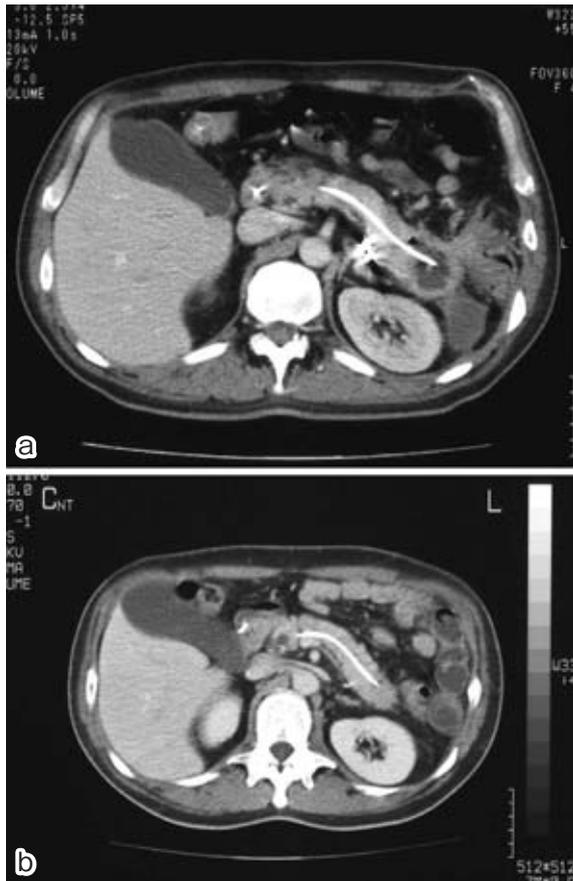


図6 ENPD留置後腹部CT

- a : ENPD チューブ留置後約3週間で、膵体尾部の仮性嚢胞の縮小を認めた。  
 b : 治療6週後には、膵仮性嚢胞の完全消失を認めた。

に生理的ルートである経乳頭のドレナージが推奨される<sup>12</sup>。しかし、仮性嚢胞内のドレナージという観点から、外科的処置には及ばない点もあり、ステントによる内瘻術の適応は慎重に選択されなければならず、嚢胞が単房性で内容が漿液性であること、膵の融解、壊死物質などのない嚢胞、また、最大径が6 cm 以上、嚢胞が膵体尾部に位置するものがよい適応とされている<sup>14</sup>。本症例は嚢胞が単房性で主膵管との交通を認め、最大径が6 cm 以上であったため、ENPD チューブによるドレナージ術の良い適応と考え施行した。以上から、合併症を伴う膵仮性嚢胞に対し、その適応を十分に考慮した上で、IVR や内視鏡治療といった非観血的治療法も積極的に取り入れるべきであると考えられた。

## 結 語

嚢胞内出血を来し、消化管穿通、膿瘍を合併した膵

仮性嚢胞に対して、TAE と ENPD チューブ挿入が有効であった1例を経験した。

## 文 献

- Bradley EL, Clements JL, Gonzalez AC: The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management. *Am J Surg* 1979; 137: 135-141.
- Boulliere M, Sarles H: Pancreatic cysts and pseudocysts associated with acute and chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 343-348.
- 小林道也, 緒方卓郎, 荒木京二郎, 松浦喜美夫, 浜田伸一, 山本真也, 安藤 徹: 腹腔内出血を来した出血性膵仮性嚢胞の1例. *日消外会誌* 1994; 27: 912-916.
- 水崎 馨, 大町貴弘, 中江佐八郎: 腹腔内出血を伴った膵仮性嚢胞の1例. *日臨外会誌* 2003; 64: 2010-2014.
- 亀田久仁郎, 久保 章, 野村直人, 野尻和典: 膵仮性嚢胞の破裂が原因と思われた腹腔内出血の1例. *日臨外会誌* 2003; 64: 3140-3143.
- 村上慶洋, 岩井和浩, 高田 実, 橋田秀明, 水戸康文, 高橋 透, 加藤鉦之: 腹腔内出血を来した膵仮性嚢胞の1例. *日臨外会誌* 2001; 62: 1755-1758.
- 河津隆一, 阿部道雄, 田中芳彦, 甲斐幹男, 蓮尾友伸, 米村幹雄, 瀬井圭起, 広田和彦, 須古修二: 致死性的腹腔内出血を来した膵仮性嚢胞の1例. *胆と膵* 1993; 14: 1431-1435.
- Skok P, Sinkovic A: Acute hemorrhage into the peritoneal cavity-A Complication of chronic pancreatitis with pseudocyst: A case report from Clinical practice. *Hepato-Gastroenterology* 1999; 46: 518-521.
- Kelly SB, Gauhar T, Pollard R: Massive intraperitoneal hemorrhage from a pancreatic pseudocyst. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3638-3641.
- Beattie GC, Hardman JG, Redhead D, Siriwardena AK: Evidence for a central role for selective mesenteric angiography in the management of the major vascular complications of pancreatitis. *Am J Surg* 2003; 185: 96-102.
- Yeo CJ, Bastidas JA, Lyuch-Nyhan A, Fishman EK, Zinner MJ, Cameron JL: The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 411-417.
- Catalano MF, Geenen JE, Schmalz MJ, Johnson GK, Dean RS, Hogan WJ: Treatment of pancreatic pseudocysts with ductal communication by transpapillary pancreatic duct endoprosthesis. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 214-219.
- 五十嵐良典, 池田真幸, 多田知子, 志村純一, 浮田雄生, 井上博和, 前谷 容, 酒井義浩: 内視鏡的すい管ドレナージ膵炎とその合併症に対する膵管ステント留置術—経鼻膵管ドレナージを含めて—. *胆と膵* 2001; 22: 151-155.
- 竹熊与志, 平田信人, 藤田 力, 他: 急性・慢性膵炎—内視鏡的膵管ドレナージ. *胆と膵* 1996; 17: 373-379.
- 古川 剛, 大橋計彦, 山雄健次, 松浦 昭, 栗本組子, 中村常哉, 鈴木隆史, 木本昌子, 鈴木厚人: 肝胆すい疾患と内視鏡治療. *胆・すい疾患領域における内視鏡治療とその適応* 内視鏡的膵管ドレナージ. *肝胆膵* 1997; 34: 629-636.
- 小針雅男, 砂村真琴, 松野正紀: すい仮性嚢胞の自然経過と合併症からみた外科治療方針. *膵臓* 1990; 5: 1-10.

(受付: 2007年8月7日)

(受理: 2007年11月6日)

## —症例報告—

## 動脈管開存を有し，分娩後に大動脈解離を来した1例

山本 良也<sup>1</sup> 市丸 愛<sup>1</sup> 岡本 麻美<sup>1</sup> 中川 誉之<sup>1</sup> 鈴木 大悟<sup>2</sup>  
中田 淳<sup>3</sup> 加藤 浩司<sup>3</sup> 田中 啓治<sup>3</sup> 竹下 俊行<sup>4</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学第6学年

<sup>2</sup>日本医科大学付属病院研修医

<sup>3</sup>日本医科大学付属病院集中治療室

<sup>4</sup>日本医科大学大学院医学研究科女性生殖発達病態学

## A Case of Acute Aortic Dissection with Patent Ductus Arteriosus after the Labor

Yoshiya Yamamoto<sup>1</sup>, Ai Ichimaru<sup>1</sup>, Asami Okamoto<sup>1</sup>,  
Takayuki Nakagawa<sup>1</sup>, Daigo Suzuki<sup>2</sup>, Jun Nakata<sup>3</sup>,  
Koji Katoh<sup>3</sup>, Keiji Tanaka<sup>3</sup> and Toshiyuki Takeshita<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sixth-year Medical Student, Nippon Medical School

<sup>2</sup>Resident, Nippon Medical School

<sup>3</sup>Division of Intensive and Coronary Care Unit, Nippon Medical School Hospital

<sup>4</sup>Department of Female Reproductive and Developmental Medicine, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

## Abstract

**Case:** A 33-year-old female.

**Present history:** She delivered a child of 40 weeks' gestational age following an uncomplicated pregnancy and labor. Four days later, she complained of severe epigastralgia, back pain, and pain in the left lower extremity. She was immediately transferred to our Critical Care Unit on suspicion of aortic dissection.

**Clinical course:** On admission, her blood pressure was 202/94 mmHg (left arm), and her ankle-brachial index was 0.74 (right) and 0.81 (left). Emergency computed tomography examination revealed that the dissection extended from the descending aorta to both common iliac arteries (Stanford B, DeBakey IIIb). In addition, patent ductus arteriosus (PDA) starting at the true lumen of the descending aorta was observed. We started antihypertensive therapy with nicardipine, which gradually controlled her blood pressure and alleviated the ischemia of both lower extremities.

**Discussion:** Most patients with aortic dissection during pregnancy also have Marfan's syndrome, but no pathognomonic findings indicating this syndrome were present in this case. The possibility of a muscle myosin heavy chain genetic mutation was suggested as the reason for the PDA complication in our patient. We need to be aware of the danger of acute aortic dissection during pregnancy or delivery not only in patients with Marfan's syndrome but also in patients with PDA.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 45-49)

**Key words:** acute aortic dissection, labor, pregnancy, patent ductus arteriosus

Correspondence to Yoshiya Yamamoto, Sixth-year Medical Student, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: s02-093yy@nms.ac.jp

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

## 緒言

わが国における急性大動脈解離 (Acute Aortic Dissection; AAD) は動脈硬化に起因するものが多く、それゆえ高齢と高血圧が最大の誘因である。若年女性における本症の発現頻度はきわめて低く、その原因はマルファン症候群などの先天性代謝性疾患による。また女性では、妊娠・出産に関連して発症することが報告されている。われわれは分娩直後に発症した AAD で、動脈管開存 (Patent Ductus Arteriosus; PDA) を伴う症例を経験したので報告する。

## 症例

患者：33 歳，女性

主訴：上腹部痛，背部痛，左下肢痛

既往歴：心室中隔欠損（自然閉鎖），30 歳時，自然流産

家族歴：特記すべきことなし

生活歴：喫煙歴なし，機会飲酒，アレルギーなし

現病歴：40 週で 3,180 g の女児を自然分娩。妊娠分娩中には特に異常は指摘されなかったが，4 日後の朝，突然上記主訴が出現したため，同日当院女性診療科を紹介受診。緊急腹部 CT にて下行大動脈より総腸骨動脈までの大動脈解離を認め，直ちに CCU に収容された。

入室時現症：身長 156 cm，体重 59 kg，意識清明，血圧 166/90 mmHg (右上肢)，脈拍 80/分，呼吸数 22/分，体温 36.1℃，胸部：ラ音なし，心雑音なし，腹部：平坦，軟，圧痛，筋性防御，反張痛なし。両足背動脈拍動減弱 (Ankle Brachial Index：右 0.74，左 0.81)，両下腿浮腫あり

入院時検査所見：

血液所見：WBC 12,400/μL，RBC 343×10<sup>4</sup>/μL，Hb 9.5 g/dL，Ht 28.4%，Plt 31.2×10<sup>4</sup>/μL，GOT 39 IU/L，GPT 35 IU/L，LDH 297 IU/L，T-Bil 0.4 mg/dL，CK 306 IU/L，TP 6.4 g/dL，Alb 3.2 g/dL，BUN 7.1 mg/dL，Cr 0.69 mg/dL，Na 140 mEq/L，K 4.2 mEq/L，Cl 102 mEq/L，BS 139 mg/dL，CRP 2.86 mg/dL，D-dimer 2.0 μg/mL，RF 9.0 IU/mL，抗核抗体 80 倍，TropT (-)，FABP (-)

尿所見：タンパク (-)，糖 (-)，潜血 (-)

胸部レントゲン所見：心胸比 55%，縦隔の拡大，肺うっ血なし

心電図：正常洞調律

心エコー図：カラードプラー法にて大動脈から左肺動脈に左→右シャントを認める，左室駆出率 78%，左室壁運動異常なし

CT 検査：左鎖骨下動脈直下より両側総腸骨動脈まで到達する大動脈解離および腹腔動脈，上下腸間膜動脈，右腎動脈，右総腸骨動脈の偽腔からの分岐を認め，さらに下行大動脈の真腔から肺動脈への動脈管の開存 (図 1) が描出された。

MRI 検査 (図 2)：下行大動脈上部より鼠径部まで偽腔開存型の大動脈解離，左腎動脈のみ偽腔から分枝，腎動脈以下の真腔は偽腔に圧排され狭小化

産婦人科的検査：異常なし

経過：Stanford B，DeBakey IIIb の偽腔開存型大動脈解離と診断し，血圧をモニターしながらニカルジピン静注を行った。血圧はすみやかに低下し，臓器虚血を生ずることなく，下肢の血流障害も改善した。その後内服薬 (carvedilol 10 mg，azelnidipine 16 mg/day) に切り替え降圧療法を継続し，歩行後でも収縮期血圧 120~140 mmHg にコントロールされた。なお第 6 病日 (産褥第 9 日) 下腹痛を訴え，胎盤様組織の娩出が認められたため，腔鏡下に鉗子で遺残物を除去した。マルファン症候群の診断基準<sup>1</sup>に従い，本症例を検討すると，器官別に分けられた診断基準のうち，心血管系の小基準を満たすのみで，マルファン症候群とは診断できないものの，心室中隔欠損や PDA という先天性心疾患を有することから，遺伝子解析の必要性が強く示唆されたが，本人ならびに配偶者の同意が得られず施行できなかった。経時的に行った CT 検査では瘤の拡大や臓器虚血はなく，積極的な手術適応はないと判断され，第 48 病日に退院した。

## 考察

急性大動脈解離の発症には，多くの場合は慢性的な高血圧が関与する<sup>2,3</sup>。その他，比較的まれな原因としてマルファン症候群 (5%)，コカイン中毒，妊娠，シスチン症，線維筋性異形成などが挙げられる。Nienaber ら<sup>4</sup>が行った調査 (International Registry of Acute Aortic Dissection; IRAD) では，登録 1,078 症例中，男性 732 例，女性 346 例 (男女比 1:0.47) で，発症年齢は女性の方が男性よりも高齢で，高血圧の頻度も女性の方が有意に高かった。マルファン症候群の頻度は男女とも 4~5% であったが，若年女性特有の誘因として 2 例 (0.57%) の妊娠中の発症が報告され



図1 三次元CTにおいて描画された動脈管開存と下行大動脈の偽腔開存型解離

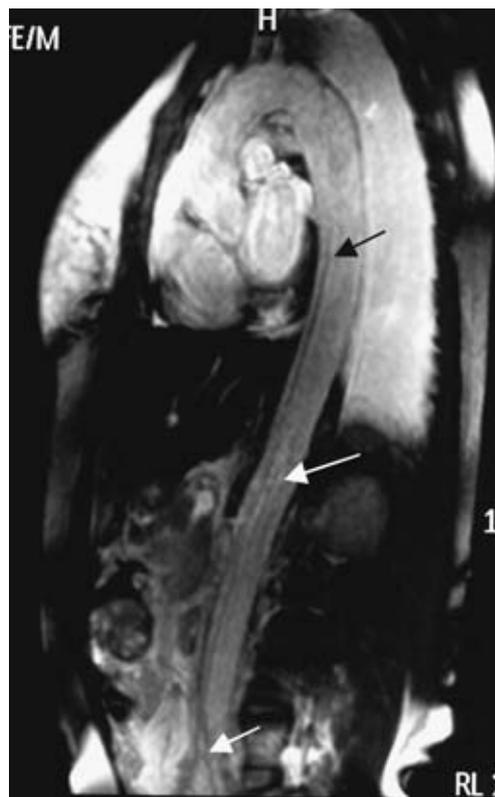


図2 MRI矢状断像  
下行大動脈上端より鼠径部付近まで連続する大動脈の解離腔(矢印)を認める。

ている。

男女ともに若年者の発症はまれである。1978年から1998年までに著者らのCCUに収容した急性大動脈解離366例の年齢構成をみると、40歳以下の若年者は13例(3.6%)のみであった。その内訳は男8例(3.4%)、女5例(3.8%)で、うち男性6例、女性2例に明らかなマルファン症候群の特徴が認められた。

若年女性における本症の発症と妊娠との関連は古くから注目されており、40歳以下の女性の大動脈解離の50%以上は妊娠中の発症であるとの報告<sup>5</sup>もある。妊娠中に解離が起きやすい理由として、循環血液量の増加が心拍出量と血圧を増加させること<sup>5</sup>、妊娠後期には妊娠子宮による腹部大動脈および腸骨動脈への圧迫が駆出抵抗を高め中枢側大動脈の壁ストレスを増大させること<sup>6</sup>、黄体ホルモンなどの増加による大動脈中膜の脆弱化<sup>7</sup>、などが挙げられている。

しかしImmerら<sup>8</sup>は、1983年より2002年までにMayo Clinicにて大動脈解離の手術を施行された296症例を調査した結果、45歳以下の女性は12例(4.1%)のみであり、うち妊娠中であったのは1例にすぎなかったと述べている。Oskouiら<sup>9</sup>も解離と妊娠の関係が過大評価されていると警告する。

本邦における妊娠や分娩に関係して生じた大動脈解離の報告は著者らが調べ得た限りでは、現在までに本報告を含め20例の症例報告があるにすぎない<sup>10-23</sup>。年齢は18~42歳で、妊娠後期に発症したものが14例(70%)とほとんどであったが、妊娠初期(1例)、中期(3例)、産褥期(1例)、中絶後(1例)にも認められた。特徴的なのはそのうち18例(90%)がマルファン症候群の特徴あるいは家族歴を有していたことである(表1)。したがって大動脈解離の発症には上記妊娠に伴う諸因子のみならず、その遺伝的背景が

わめて大きく関与することが示唆された。

本症例にマルファン症候群の特徴は認められなかった。しかし、Pannuら<sup>24</sup>はマルファン症候群の基準を満たさない胸部大動脈瘤・解離患者の中にTransforming Growth Factor- $\beta$ 受容体2型の遺伝子異常を有するものを見いだした。この遺伝子異常によってTGF- $\beta$ 受容体の細胞内ドメインの一部を不活性化し、血管壁を脆弱にするとしている。また最近、Zhuら<sup>25</sup>は胸部大動脈瘤・解離にPDAを伴う2家系で平滑筋ミオシン重鎖のC末端に影響するMYH11遺伝子の変異を報告した。これにより血管平滑筋細胞が少ない、変性した中膜が形成され、大動脈解離に至るとされている。本例においては、明らかな家族歴はなかったものの、遺伝子異常を有している可能性は十分に考えられる。特に若年、女性でマルファン症候群ではなく、かつ動脈管開存を合併しているという本例の場合、遺伝子異常の関与を強く疑うべきであろう。しかし遺伝子解析を行っていないので、確証は得られなかった。

妊娠・分娩の際に生ずる大動脈解離を防止するためには、結合組織の脆弱化をきたす遺伝子異常を有する症例を早期に見だし、監視することが最も重要であ

表1 分娩前後に発症した急性大動脈解離の報告のまとめ (\*われわれの症例)

	年齢	Stanford 分類 DeBakey 分類	発症時期	背景および 合併症	家族歴	治療
1*	33	B, IIIb	分娩3日後	PDA	なし	内科的降圧療法
2 <sup>9</sup>	24	B, III	妊娠25週	Marfan 症候群	不明	内科的降圧療法
3 <sup>10</sup>	33	B, IIIb	妊娠38週	Marfan 症候群	なし	経過観察(手術検討中)
4 <sup>10</sup>	32	A, I	妊娠32週	Marfan 症候群	なし	大動脈弁置換, 弓部置換, CABG
5 <sup>11</sup>	25	A, II	妊娠37週	Marfan 症候群	不明	Bentall 手術
6 <sup>12</sup>	27	B, III	妊娠34週	Marfan 症候群	なし	内科的降圧療法
7 <sup>13</sup>	24	A	妊娠30週	Marfan 症候群	なし	Bentall 手術
8 <sup>14</sup>	18	B, IIIb	中絶後15週	Marfan 症候群	母; AAD	死亡 (Rupture)
9 <sup>15</sup>	27	B, IIIb	妊娠36週	AR, AAE	父; AAD	内科的降圧療法
10 <sup>16</sup>	35	A	妊娠29週	Marfan 症候群	不明	Bentall 手術
11 <sup>17</sup>	24	A	妊娠31週	Marfan 症候群	不明	Bentall 手術
12 <sup>18</sup>	32	A, I	妊娠33週	Marfan 症候群	不明	大動脈弁置換, 弓部置換, CABG
13 <sup>18</sup>	33	A, I	妊娠26週	Marfan 症候群	不明	Bentall 手術, 弓部置換
14 <sup>18</sup>	30	A, II	妊娠30週	Marfan 症候群	不明	Bentall 手術
15 <sup>18</sup>	34	A, I	妊娠34週	Marfan 症候群	不明	Bentall 手術, 弓部置換
16 <sup>19</sup>	27	B	妊娠29週	なし	不明	内科的降圧療法
17 <sup>20,21</sup>	20	A	妊娠19週	Marfan 症候群	不明	弓部置換(自然分娩)
18 <sup>21</sup>	30	A	妊娠36週	Marfan 症候群	不明	Bentall 手術, 弓部部分置換
19 <sup>21</sup>	35	A	妊娠29週	Marfan 症候群	不明	大動脈弁置換, 弓部置換, CABG
20 <sup>22</sup>	42	B	妊娠11週	Marfan 症候群	不明	内科的降圧療法

PDA: Patent Ductus Arteriosus AAD: Acute Aortic Dissection AAE: Aortic Annular Ectasia CABG: Coronary Artery Bypass Graft

るが, マルファン症候群の典型例のみならず, PDAを有する症例でも, 分娩後の管理体制まで含めた十分な注意が必要であると考えられた。

謝辞: 英文抄録をご指導いただきました英語教室の T. ミントン准教授に感謝いたします。

#### 文 献

- 沼部博直: Marfan 症候群の診断. 心臓 2006; 38: 426-430.
- Vogt BA, Birk PE, Panzarino V, Hite SH, Kashtan CE: Aortic dissection in young patients with chronic hypertension. Am J Kidney Dis 1999; 33: 374-378.
- Tanaka K, Takano T, Sasaki K, Utsunomiya H, Tanaka S, Shoji T, Hayakawa H: Medical vs surgical treatment of acute aortic dissection in an intensive care unit. Jap Circ J 1991; 55: 815-820.
- Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH, Richartz BM, Evangelista A, Petzsch M, Cooper JV, Januzzi JL, Ince H, Sechtem U, Bossone E, Fang J, Smith DE, Isselbacher EM, Pape LA, Eagle KA: Gender-Related Differences in Acute Aortic Dissection. Circulation 2004; 109: 3014-3021.
- Schnitker MA, Bayer CA: Dissecting aneurysm of the aorta in young individuals, particularly in association with pregnancy. Ann Intern Med 1944; 20: 486-511.
- Ohlson L: Effects of the pregnant uterus on the abdominal aorta and its branches. Acta Radiol Diagn (Stockh) 1978; 19: 369-376.
- Wolinsky H: Effects of estrogen and progestogen treatment on the response of the aorta of male rats to hypertension. Morphological and chemical studies. Circ Res 1972; 30: 341-349.
- Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, McDougall J, Zehr KJ, Schaff HV, Carrel TP: Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. Ann Thorac Surg 2003; 76: 309-314.
- Oskoui R, Lindsay J Jr: Aortic dissection in women < 40 years of age and the unimportance of pregnancy. Am J Cardiol 1994; 73: 821-823.
- 中本 収, 日高敦夫, 志村研太郎, 須川ただし, 奥久雄, 行岡秀和, 新宅治夫: 妊娠25週にて急性解離性大動脈を発症した Marfan 症候群の妊娠分娩例. 産婦の進歩 1990; 42: 377-380.
- Maruyama T, Totsuka N, Akahane K, Yoshioka J, Shinohara M, Kouzu S, Fujii N, Yajima H, Shimotori M: Two cases of Marfan syndrome complicated with aortic dissection during pregnancy. Kokyu To Junkan 1993; 41: 85-88.
- Akashi H, Tayama K, Fujino T, Onitsuka S, Sakashita H, Aoyagi S: Surgical Treatment for Acute Type A Aortic Dissection in Pregnancy. —A Case of Aortic Root Replacement Just After Cesarean Section—. Jpn Circ J 2000; 64: 729-730.
- 大村由紀子, 河原義文: 妊娠34週に大動脈解離を発症した Marfan 症候群合併妊娠の一例. 津山中病医誌 2002; 16: 111-115.
- 斎藤元章, 杉浦健太郎, 新家 秀, 大浦訓章, 田中忠夫: 大動脈解離を発症した Marfan 症候群合併妊娠の1症例. 産婦の実際 2004; 53: 2111-2116.
- 竹田文洋, 島貫隆夫, 内野英明, 本間健太郎, 東海林佳兼, 荒井 茂: 自然流産後に大動脈解離を発症した

- 若年女性の1例. 山形病医誌 2004; 38: 28-30.
16. 逸見博文, 鈴木静夫, 岡村直樹, 柿崎和彦, 吉田俊人, 其田 一, 足立憲昭, 遠藤俊明, 工藤隆一: 妊娠中に大動脈解離を起こした1例. 臨婦産 2004; 58: 330-333.
  17. 森田耕三, 荻野 均, 湊谷謙司, 松田 均, 佐々木啓明, 八木原俊克, 北村惣一郎: 妊娠29週で急性大動脈解離を発症したMarfan症候群に対する一手術例. 脈管学 2005; 45: 893.
  18. 井上天宏, 坂本吉正, 奥山 浩, 花井 信, 川田典靖, 篠原 玄, 橋本和弘: 妊娠後期に急性大動脈解離を発症したMarfan症候群の1例. 日心臓血管外会誌 2005; 34: 116-119.
  19. Sakaguchi M, Kitahara H, Seto T, Furusawa T, Fukui D, Yanagiya N, Nishimura K, Amano J: Surgery for acute type A aortic dissection in pregnant patients with Marfan syndrome. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28: 280-283.
  20. 齋藤暁子, 前田綾子, 千草義継, 高田治奈, 崔 理香, 中堀 隆, 本田徹郎, 長谷川雅明, 高橋 晃: 妊娠29週に急性大動脈解離を発症した一症例. 日産婦中国四国会誌 2006; 55: 84.
  21. 根木玲子, 日高庸博, 遠藤紫穂, 山中 薫, 川俣和弥, 池田智明: 妊娠19週に大動脈解離のため, 選択的脳灌流法を用いた体外循環下に手術を行い, 母児共に救命したマルファン症候群の一例. 日産婦会誌 2006; 58: 540.
  22. 川村 匡, 荻野 均, 松田 均, 湊谷謙司, 佐々木啓明, 綿貫博隆, 小林順二郎, 八木原俊克, 北村惣一郎: 妊娠中にA型大動脈解離に対する緊急手術を施行したMarfan症候群の3例. 日心臓血管外会誌 2006; 35: 299.
  23. 寺村真範, 高橋聡文, 藤井応理, 松本鉄也, 堀江 稔, 四方寛子, 野田洋一, 辻田靖之, 浜本 徹, 江口 豊: 妊娠12週で急性大動脈解離を発症したMarfan症候群の一例. Circ J 2007; 71 (Suppl. II) : 918.
  24. Pannu H, Fadulu VT, Chang J, Lafont A, Hasham SN, Sparks E, Giampietro PF, Zaleski C, Estrera AL, Safi HJ, Shete S, Willing MC, Raman CS, Milewicz DM: Mutations in Transforming Growth Factor-[beta] Receptor Type II Cause Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. Circulation 2005; 112: 513-520.
  25. Zhu L, Vranckx R, Khau Van, Kien P, Lalande A, Boisset N, Mathieu F, Wegman M, Glancy L, Gasc JM, Brunotte F, Bruneval P, Wolf JE, Michel JB, Jeunemaitre X: Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. Nat Genet 2006; 38: 343-349.

(受付: 2007年10月10日)

(受理: 2007年12月3日)

## 一話 題一

てんかん診療における長時間デジタル脳波  
ビデオモニタリングシステムの導入<sup>1</sup>日本医科大学千葉北総病院脳神経外科<sup>2</sup>日本医科大学千葉北総病院小児科太組 一朗<sup>1</sup>, 小泉 慎也<sup>2</sup>, 小林 士郎<sup>1</sup>, 藤野 修<sup>2</sup>

てんかんは、その有病率が1,000人あたり6.5~10人程度といわれており、日常臨床でもよく遭遇する病態である。てんかん患者の悩みは古くから続いており、その歴史は病氣とともに偏見との戦いであったといっても過言ではない<sup>1</sup>。われわれ現代の臨床医にあたえられた役割は、現代的医療の観点からその社会的偏見を是正するとともに、より正確な臨床診断のもとに患者の臨床像をとらえ、薬物治療を中心として時にはより厳密な焦点診断のもとに計画された外科的治療の追加も検討しつつ、また診療を継続することである。本邦ではてんかんに対して保険適用となっている薬剤の種類は欧米諸国のそれに比して多くないながら、最近では部分てんかん患者に適用されるトピラメートが保険適用になるなど、治験段階のものも含めて抗てんかん薬の種類が徐々に増えてきた。その一方で、正しい薬剤選択がなされていないために治療が難渋し紹介されたてんかん患者が、病型から診断しなおして改めて抗てんかん薬を選択投与することにより、てんかん発作があっさり消失することも少なからず経験することである。正しい病型分類に基づいた薬剤選択により抗てんかん薬は著効するので、より正確なてんかん診断が望まれるものと思う。

てんかん診断には、発作様式 semiology から診察することも大切であり、発作様式からある程度発作波の伝播経路が推測されるが、臨床像だけで焦点を予測することは不可能であり<sup>2</sup>、正確な診断には脳波検査はかかせない。ところが一般脳波検査では、てんかん発作がおこっていない発作間欠期の脳波所見から、てんかん焦点を予測する、あるいはてんかん原性波の活動状態をモニターする、ということが検査結果からの主たる interpretation である。たまたま検査時に発作を起こすことでもなければ、てんかん発作時を含めた発作前後の脳波一連の活動を見ているものではない。少々古いデータで恐縮だが、通常の脳波検査では全ててんかん患者のうちで1回の脳波検査で異常を認めただのは、過呼吸・光刺激・睡眠などの賦活を行っても55.5%であった<sup>3</sup>、ということもてんかん臨床医の間では常識化していることで、われわれはこれを踏まえて脳波所見を検討し、日常診療のツールにするわけである。この上に相補的な数々の補助検査が存在し、たとえば頭部MRI検査では器質的疾患の有無を検索し、また最近ではてんかん焦点診断の目的でイオマゼニール SPECT や、フルマゼニールなどを用いた PET を焦点診断に役立てるのである。施設

によっては MEG (脳磁図) を追加する場合もある。だが、これらの検査は特殊な場合を除いてすべて発作間欠期の検査であり、特に診断に難渋するケースでは発作時の臨床検査所見による裏づけがより正確なてんかん診断につながることは言うまでもない。

発作時検査には、発作時脳波ビデオモニタリングを最も基本的な検査として、その他、発作時 NIRS (近赤外線) や発作時 SPECT がある。いずれにしるてんかんの semiology と発作時脳波所見とを再現性をもってリンクさせその病型を検討し診断に結びつけることは、てんかんの日常診療を行うものにとっての望みであり、また、われわれが長らく果たせなかった急務でもあった。今回、千葉北総病院で待望の表題検査を開始できたことは、てんかん臨床医であるわれわれにとって誠に喜ばしいことである。

われわれの診療グループでは、72時間連続記録を基本とした長時間デジタル脳波ビデオモニタリングを開始した。詳細な方法は成書<sup>4</sup>をご参照いただきたい。発作時記録が目的なので、あらかじめ可能な限り慎重に抗てんかん薬を減量あるいは中止しておく。コロジオン糊を用いて10-20法モンタージュで脳波電極を頭皮に固定し、患者によっては側頭葉深部における脳波活動を記録するために蝶形骨電極を追加挿入する。これらをデジタル脳波計に接続し、脳波を記録する。被験者には測定期間この状態で生活してもらいながらビデオ撮影し、脳波とビデオ記録をリンクさせておく。発作時(発作直前の脳波も焦点診断には重要である)は、患者の状態はビデオに残されているので、semiological な脳波解析により焦点診断・臨床診断が可能となる。被験者の検査時ストレスも多大なものだが、通常の脳波検査だけでは臨床病態が捕らえがたいてんかん患者、疑発作が疑われる患者、外科的手術を考慮する必要のある難治性てんかん患者、などにとっては特に意義深い検査である。

千葉北総病院で長時間脳波ビデオモニタリング検査が行われた記念すべき第1症例目は、長く入退院を繰り返す17歳の女兒であった。意識減損を伴う発作を繰り返しているが、通常脳波検査ではてんかん源性的な脳波所見をほとんどとらえることができず、てんかん診断が難しいものであった。本検査により発作時のリアルタイムな脳波所見を得ることができ、この患者に対する今後の治療において大きな役割を果たすものとなった。

‘Decade of the brain’ と謳われた1990年代からすでに数年が経つが、てんかん臨床の場においても着実な診断技術の進歩を確信する。本システムの導入により、日本医科大学での新しいてんかん治療の発見に結びつくのだろうか、あるいは、日本医科大学におけるてんかん外科の序説となりえるのであろうか。数年先に出されるその答えを夢見ながら、われわれは、そしてまた、悩めるてんかん患者とともに歩み続けなければならない。

文 献

1. Temkin O: テムキン てんかん病医史抄 古代より現代神経学の夜明けまで, 2001; pp 208, 医学書院 東京.
2. Ochs R, Gloor P, Quesney F, Ives J, Olivier A: Does head-turning during a seizure have lateralizing or localizing significance? *Neurology* 1984; 34: 884-890.
3. Marsan CA, Zivin LS: Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 1970; 11: 361-381.
4. 渡辺英寿: 集中監視法. てんかんの外科 (真柳佳昭, 石島武一), 2001, メディカル・サイエンス・インターナショナル 東京.

(受付: 2007年8月28日)

(受理: 2007年11月6日)

---

—JNMS のページ—

## Journal of Nippon Medical School

Vol. 74, No. 6 (2007年12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。

### Repair of an Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysm is Associated with Persistent Left Ventricular Diastolic Dysfunction

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 393-401)

腎動脈下腹部大動脈瘤修復手術は、遷延する左室拡張機能障害を伴う

尾藤博保<sup>2</sup> 中西一浩<sup>1</sup> 竹田晋浩<sup>1</sup> 金 徹<sup>1</sup>  
守 真輝<sup>1</sup> 坂本篤裕<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科疼痛制御麻酔科学<sup>2</sup>日本医科大学武蔵小杉病院麻酔科

背景：最近、左室拡張機能が多くの注目を集めている。しかし、周術期における左室拡張機能の変動を調べた研究はほとんどない。この研究の目的は、腎動脈下腹部大動脈瘤修復手術を受ける患者における周術期拡張機能の変動を、超音波組織ドップラー法を用いて調べることである。

方法：経食道心エコーを用いて腎動脈下腹部大動脈修復手術を受ける患者8名を対象とした。ドップラー心エコー検査は、術前 (T1)、大動脈遮断直後 (T2)、大動脈遮断解除後30分 (T3)、手術終了時 (T4) の時点で行った。

結果：2名の患者は、術後第1病日に肺水腫になった。注目すべき点は、これらの患者の術終了時の僧帽弁輪部拡張早期速度 (Ea) が、対象患者中最も低下していたことである。左室流入速度波形から得られるE/A比は、T3およびT4で有意に低下した。僧帽弁輪部の収縮期駆出速度は、T3で有意に低下したが、T4では術前値に回復していた。Eaは、T3およびT4で有意に低下した。早期左室流入速度 (E) と僧帽弁輪部拡張早期速度 (Ea) の比 (E/Ea) は徐々に増加し、T3およびT4で有意に増加した。

結論：腎動脈下腹部大動脈瘤修復手術を受ける患者において、組織ドップラー法によって得られるEaはT3で有意に低下したが、T4でも低下したままだった。左室充満圧の評価に用いられるE/Ea比は、T3およびT4で有意に増加した。左室拡張機能障害の進展を確認するととも

に、それが術後疾病率・死亡率にどのように関連するかを調べる研究を行うが必要である。

### Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L)

(J Nippon Med Sch 2007; 74: 402-408)

日本語版の文化差を超えた妥当性

齊藤恵理香<sup>12</sup> 横溝愉紀<sup>1</sup> Chih-Hung Chang<sup>3</sup>Sonya Eremenco<sup>4</sup> 金子日和<sup>56</sup> 小林国彦<sup>156</sup><sup>1</sup>埼玉医科大学呼吸器内科<sup>2</sup>東京都立駒込病院<sup>3</sup>Buehler Center on Aging, Health and Society, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, USA<sup>4</sup>Center on Outcomes, Research and Education, Evanston, IL, USA<sup>5</sup>日本医科大学大学院医学研究科呼吸器感染腫瘍内科学<sup>6</sup>東日本チェスターズ・グループ、東京

背景：FACT-Lは中核質問票であるThe General Measure of the Functional Assessment of Cancer Therapy Scale (FACT-G) と、7項目のLung Cancer Subscale (LCS) を含む9項目のAdditional Concernsから構成されており、北米英語文化圏で開発された。私たちは以前に日本語版FACT-Gの妥当性について報告した。今回の報告ではLCSの日本語版開発の要約と文化差を超えた妥当性について検証した。

方法：LCSの日本語版はFACT Multilingual Translation Projectにより翻訳・逆翻訳プロセスを繰り返し開発された。計量心理学的な評価として、その構成概念妥当性をCronbachのアルファ係数と因子分析を用いて検討した。既知の群を識別できるか、経時的な変化を捉えられるかという臨床的妥当性についても検討した。

結果：FACT-Lを2週以内に2回180例の肺癌患者に自記式回答させた。日本語版LCSのCronbachのアルファ係数(0.62~0.67)は境界領域であった。因子分析により、LCSは呼吸器症状、食欲と体重減少、思考能力の3つの因子について問うていることが明らかとなった。臨床的妥当性については、既知の群比較において、LCSが患者の告知の有無で差があることを示した。しかし、おそらく2回の計測間隔が2週間と短いため、Performance statusの変化を指標とした場合の反応性は証明されなかった。

結論：LCSの日本語版は、オリジナルの英語版LCSと同様に、肺癌の患者の多面的な症状について質問をしている症状調査票である。日本語版の経時的な臨床的妥当性は、将来の臨床試験で調査されなければならない(現在、いくつかの臨床試験で証明されている)。

# Journal of Nippon Medical School

Vol. 75, No. 1 (2008年2月発行)

## Summary

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

### The Effect of Insulin Resistance Improvement Due to Lifestyle Intervention on Overweight Perimenopausal Japanese Women: A Preliminary Study

(J Nippon Med Sch 2008; 75: 15-22)

更年期肥満女性へのライフスタイル介入試験によるインスリン抵抗性の改善効果

荻原弘光<sup>1</sup> 川瀬里衣子<sup>1</sup> 大坪保雄<sup>2</sup> 平泉良枝<sup>1</sup>  
竹下俊行<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科女性生殖発達病態学

<sup>2</sup>大宮中央総合病院産婦人科

目的：本研究では更年期肥満女性に対し、栄養・運動療法による12週間のライフスタイル介入試験を行い、身体組成および脂質、糖代謝、インスリン感受性に関する生化学的検査値の変化について調査研究を行う。

方法：対象は肥満症の更年期女性9名。対象者には1日当たり10,000歩以上の運動負荷と、200kcalの栄養摂取量と減量を指示した。身体活動量は加速度計内蔵型の万歩計で、栄養摂取量は食物摂取頻度調査票で評価した。身体組成は生体電気インピーダンス法による体組成計で測定した。脂質代謝、糖代謝の生化学的バイオマーカーに加え、インスリン抵抗性試験としてhomeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)を測定した。これらの評価項目は開始前と開始後は4週間ごとに評価した。

結果：介入試験の前後で体重、BMI、体組成に有意な変化を認めなかったが、身体活動量に伴うエネルギー消費量は増加傾向を示した。9名の対象者のうち6名(66.7%)は試験開始前にHOMA-IRの異常を認め(平均値 $7.0 \pm 2.6$ ; 正常値上限=1.5)、介入試験の後 $5.2 \pm 2.3$  ( $P < 0.05$ )と有意な低下を認めた。

結論：本研究の結果より、たとえ体重や体組成に明らかな変化を認めないような穏やかなライフスタイルの介入で

も、インスリン感受性に良好な変化を与えることが示唆された。

### Correlation between Clinical Pathologic Factors and Activity of 5-FU Metabolizing Enzymes in Colorectal Cancer

(J Nippon Med Sch 2008; 75: 23-27)

大腸癌における5FU代謝酵素OPRT, DPD, TSの活性と臨床病理学的因子との関連

山田岳史<sup>1,2</sup> 田中宣威<sup>1,2</sup> 横井公良<sup>1,2</sup> 瀬谷知子<sup>1,2</sup>  
金沢義一<sup>1,2</sup> 小泉岐博<sup>1,2</sup> 大秋美治<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>日本医科大学千葉北総病院外科

<sup>3</sup>日本医科大学病理部

背景：Orotate phosphoribosyl transferase (OPRT), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), および thymidylate synthase (TS) は5-Fluorouracil (5-FU) の代謝酵素であり、5-FUの抗腫瘍効果に影響を与えることが報告されている。

目的：われわれは大腸癌においてこれらの5-FU代謝酵素の腫瘍内の活性と臨床病理学的因子に関連があるか否かを検討した。

方法：外科的に切除された100例の大腸癌症例の腫瘍内OPRT, DPD, TS活性値をRIA法にて測定し、それぞれの酵素活性値が臨床病理学的因子(組織型, 進達度, リンパ節転移, Dukes分類, 脈管侵襲)と関連するか否かを検討した。

結果：低分化腺癌は高分化型腺癌, 中分化型腺癌と比較してDPD活性値が有意に高値を示した。リンパ節転移を認めた症例ではリンパ節転移を認めなかった症例と比較してOPRT活性値が有意に低値を示した。TS活性値はいずれの臨床病理学的因子とも相関を認めなかった。

考察：リンパ節転移を有する症例はOPRT活性が低いため、低分化腺癌はDPD活性が高いため5-FUに抵抗性となる可能性がある。

## —集会記事—

## 日本医科大学医学会特別講演会講演要旨

## 第 424 回特別講演会

日 時：平成 19 年 7 月 30 日（月）午後 5 時 30 分～6 時 30 分

会 場：橘桜会館地下 1 階第三会議室

担 当：解剖学講座（生体構造学）

**Talking back: Mechanisms and Consequences of Dendritic Peptide Release****Mike Ludwig**

Professor, Department of Neurophysiology,

University Medical School, Edinburgh, U.K.

神経細胞で発現する神経ペプチドは通常、大型の濃い濃度の分泌小胞 Large dense core vesicle (LDCV) に形成されて、軸索内を輸送してその終末で放出されることが知られているが、視床下部における神経内分泌ニューロンにおいては、軸索終末のみならず、そのニューロンの樹状突起部分において LDCV の開口放出像が電子顕微鏡観察によって観察されている。この生理学的意義について、電気生理学的手法、分子生物学的手法、形態学的手法を組み合わせ、検索を行った。この結果、軸索終末からの放出、神経伝達物質的な作用機序とは異なった、むしろ、ホルモ的な働きとしてこれらのニューロンおよび隣接するニューロンへ、それぞれ autocrine 的、paracrine 的に、さらには隣接も認められていない脳内で離れた場所に endocrine 的に作用している可能性が示唆された。

この機構が詳細に観察されている例として、視床下部一下垂体後葉系のバゾプレッシン、オキシトシンニューロンを示すことができる。これらのニューロンの軸索が投射していない領域において、バゾプレッシン受容体、オキシトシン受容体の存在が認められており、これらの領域での作用機序をパッチクランプ法を用いて解析すると、バゾプレッシンやオキシトシンが、それらの受容体を介して神経細胞に働くことが認められる。このようなことは従来の神経伝達物質的機能ではなく、むしろ（脳の細胞間質の組織液等を介した）ホルモン様機能として働きかけているのではないかと理解される。

このように神経ペプチドが、通常の「神経伝達物質」として働くのに加え、「ホルモン様物質」として脳内で働き、複雑な作用様式を展開して脳内ニューロン機能制御に関わる可能性が強く示唆され、神経内分泌ニューロンの機能に生理学的意義を考える際に、より広い機能意義を考えることの必要性を提唱することができる。

(文責：小澤一史)

## 第 425 回特別講演会

日 時：平成 19 年 10 月 31 日（水）午後 4 時

会 場：橘桜会館橘桜ホール

担 当：薬理学講座

国際交流センター

**MicroRNA Regulates Cardiac Arrhythmogenic Potential by Specific Ion Channel Coding Genes****Yang Bao-Feng**

President, Professor, Department of Pharmacology,

Harbin Medical University, China

Abstract: AIM This study was designed to investigate whether MicroRNA (miRNA) is involved in pathological processes relevant to human cardiac disease, in addition to its role in regulating development.

Methods: Rat model of myocardial infarction was performed. The human tissues were from six rejected hearts of healthy persons and from seven explanted hearts of CAD individuals. MiR-1 levels were measured using miRNA Detection Kit. Intramuscular injections were made in approximately 10 sites before coronary artery occlusion. The  $K^+$  current  $I_{K1}$  was measured using whole-cell patch-clamp. Conduction velocity was measured on the ventricular epicardial surface in perfused hearts.

Results: MiR-1 is overexpressed in individuals with coronary artery disease, and that when overexpressed in normal or infarcted rat hearts, it exacerbates arrhythmogenesis. Elimination of miR-1 by an antisense inhibitor in infarcted rat hearts relieved arrhythmogenesis. MiR-1 overexpression slowed conduction and depolarized the cytoplasmic membrane by post-transcriptionally repressing KCNJ2 (which encodes the  $K^+$  channel subunit Kir2.1) and GJA1 (which encodes connexin 43), and this likely accounts at least in part for its arrhythmogenic potential.

Conclusion: MiR-1 may have important pathophysiological functions in the heart, and is a potential antiarrhythmic target.

第 426 回・427 回・428 回特別講演会

日 時：平成 19 年 10 月 27 日（土）午前 9 時

会 場：第一臨床講堂

担 当：日本医科大学教育委員会

日本医科大学卒後研修委員会

日本医科大学教育推進室

**主 題：ハーバード大学医学部スタッフによる医学教育セミナー**

### 第 426 回

#### Harvard Medical School Department of Continuing Education: Past, Present and Future

**Sanjiv Chopra**

Professor of Medicine, Faculty Dean for Continuing Education

Harvard Medical School, USA.

Director, Clinical Hepatology,

Beth Israel Deaconess Medical Center

### 第 427 回

#### What Is a Generalist: What Is the Difference between an Internist and a General Practitioner?

**John Goodson**

Associate Professor of Medicine,

Harvard Medical School, USA.

Executive Secretary of the Advisory Committee,

John D. Stoeckle Center for Primary Care Innovation,

Massachusetts General Hospital

### 第 428 回

#### Key Nephrology and Hypertension Trials for the Practitioner

**Ajay K. Singh**

Associate Professor of Medicine,

Harvard Medical School, USA.

Clinical Director, Renal Division Director,

Dialysis Services, Brigham and Women's Hospital

本年 10 月 27 日土曜日午前 9 時より、ハーバード大学医学部の医学教育専門家による講演会と本学学生による症例提示および討論を行った。

卒後教育部長である Chopra 教授にはハーバード大学の高い医学レベルを支える一つの柱であるその卒後教育システムについてお話しいただいた。教授はご専門の肝臓病学に加えて医学教育に精通しており、1991 年卒業生によって“The excellence in teaching award”に選出されている。現在のハーバード大学の卒後教育システムは IT 化されており、インターネットさえあれば日本をはじめ世界の

どこにいてもハーバード大学の卒後教育を受講できるということであった。そこには数多くのコースが用意されており、東洋医学のコースや鍼灸のコースも用意されているとのことである。“医師は日々学習の継続が必要である。”とのお言葉であった。

Goodson 准教授には、専門分野としての“Generalist”について、今後の医療におけるその重要性を、専門化の進みすぎた米国医療の暗部についてのお話を交えながらお話しいただいた。米国では Family Practice 志望の研修医は減少して専門医志向になっている。米国医療は過度の専門化で、制度としては崩壊寸前であり、日本はその轍を踏んではならないと強調されていた。参加者との間で日米の健康保険制度、専門医制度の違いなどについて白熱した討論が行われた。

Singh 准教授には腎臓病学臨床の重要ポイント、特に腎性貧血におけるエリスロポイエチンの投与などに関して近年の臨床研究報告をまとめながらお話しいただいた。

最後に本学飯野靖彦教授の司会により、本学学生による臨床症例提示と、それについての参加者による討論が行われ、本学学生の水準の高さを全国からの参加者に示した。

学内参加者のみならず、学外は榊原記念病院、東京大学、大阪大学、さらに北海道の市立札幌病院から医師および学生の参加者があり、各講演に際しても非常に熱心な質疑応答が行われた。

(文責：新谷英滋)

## 第 429 回特別講演会

日 時：平成 19 年 11 月 16 日（金）午後 6 時

会 場：橘桜会館橘桜ホール

担 当：脳神経外科学教室

## 膠芽腫における手術の役割：理由と方法

**Raymond Sawaya, M.D.**

Professor and Chairman, Department of Neurosurgery,  
The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center  
Professor and Chairman, Department of Neurosurgery,  
Baylor College of Medicine, USA

膠芽腫における腫瘍摘出度については議論の余地がある。これら患者の生存期間に関して有意な独立した予測因子を見つけ、摘出度が生存期間延長に関与しているかを見極めるために研究を行った。416 例の連続した多形神経膠芽腫と病理学的に診断された症例で 1993 年 6 月から 1999 年 6 月までに腫瘍摘出術が行われた症例について分析した。MRI での容積測定データやほかの腫瘍の特徴を収集した。5 つの独立した生存期間予測因子が同定された。年齢、Karnofsky Performance Scale (KPS)、腫瘍摘出度、術前 MRI での壊死と造影効果の程度である。有意な生存期間延長は腫瘍体積の 98% 以上の摘出である（生存期間中央値 13 カ月、95% 信頼区間 11.4~14.6 カ月で、98% 未満の摘出度では 8.8 カ月、95% 信頼区間 7.4~10.2 カ月）。肉眼的全摘術は膠芽腫の患者の生存期間延長に関与しており、ほかの予測因子が有利な場合は特に相関が強かった。このことから膠芽腫の治療において手術の役割は大きく、手術の際には肉眼的全摘出術が行われるべきである。

(文責：山口文雄)

## 第 430 回特別講演会

日 時：平成 19 年 12 月 5 日（水）午後 5 時

会 場：日本医科大学 図書館 視聴覚室

担 当：生化学・分子生物学講座（構造生物学・代謝学部門）

**New Metallochaperone Functions for the Copper Chaperone for SOD1 (CCS) in Amyotrophic Lateral Sclerosis**
**Thomas V. O'Halloran**

Associate Director for Basic Sciences, Robert H. Lurie  
Comprehensive Cancer Center and Director,  
Chemistry of Life Processes Institute,  
Northwestern University, USA

Activation of the enzyme Cu, Zn-superoxide dismutase (SOD1) involves several post-translational modifications including copper insertion, zinc binding and formation of the intramolecular disulfide bond. The copper chaperone for SOD1, CCS, is responsible for intracellular copper loading in SOD1 under most physiological conditions; however CCS independent processes are also known to occur. Recent *in vitro* and *in vivo* assays reveal that CCS does much more than facilitate delivery of copper to SOD1 under stringent copper limitation. In the Cu-loaded form, CCS also ensures the rapid stepwise oxidation of the immature SOD1 from the reduced form to the active disulfide-containing enzyme. Two new mechanistic functions can now be attributed to CCS: O<sub>2</sub>-dependent sulfhydryl oxidase- and disulfide isomerase-like activities. These place CCS within a larger class of protein, i.e. the molecular chaperones which facilitate activation (or degradation) of unfolded and inactive proteins. The CCS-dependent activation of SOD1 is dependent upon oxygen availability, suggesting that the cell only loads copper and activates this enzyme when O<sub>2</sub> derived oxidative stress is present. The thiol/disulfide status as well as metallation state of SOD1 significantly affects its structure and protein aggregation, both of which are relevant in pathologies of the neurodegenerative disease amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Results from *in vitro* biochemical studies as well as assays of spinal cord extracts of ALS mouse models reveal extensive oxidative self aggregation of the ALS mutant SOD1 proteins. These results support mechanism for ALS in which the post-translational pathway for activation of SOD1 is at fault in this late onset disease. Further tests of models for ALS in which mutations in SOD1 alter the folding of most immature forms of the SOD1 polypeptide to aggregate are warranted.

## —集会記事—

## 学術シンポジウム

平成 19 年 9 月 8 日 (土) 午後 2 時 於 日本医科大学橘桜会館橘桜ホール  
主催 日本医科大学 共催 早稲田大学

主題 「医学と工学の協力をめざして：喉頭がんと音声リハビリテーション」

## 1. 喉頭ガンと音声リハビリテーション

## 無喉頭音声の現状と今後の課題

廣瀬 肇

東京大学名誉教授

喉頭ガンは耳鼻咽喉科領域の悪性腫瘍として重要であり、わが国における新患数は年間 4,000 例程度とされている。このうちの約 1 割が喉頭全摘手術の対象となる。さらに、最近では下咽頭ガンで喉頭全摘を受ける例が増加している。喉頭全摘手術を受けた症例は喉摘者と呼ばれる。喉摘者の最大の問題は声の喪失である。失われた声の再獲得には種々の方法があるが、手術法の改良を別にすれば、食道発声の訓練と人工喉頭の使用が主体となる。これらによって再獲得された声が無喉頭音声である。

食道発声は食道内に空気を取り込み、それを呼出する際に食道入口部を音源として発声するもので、かなりの練習を要する。また下咽頭ガンでは喉頭とともに食道上部も手術によって失われるため、この部の再建が必要となり再建食道を使つての発声訓練が行われる。わが国では喉摘者が互助団体を作り発声の指導と訓練を中心とした音声リハビリテーションの努力を続けている。しかし食道音声の音量は小さくコミュニケーションに支障を来たす場合もある。人工喉頭としては、発振器を内蔵した電気喉頭が広く用いられているが、音質や使い勝手に難点がないわけではない。

今後の課題としては、喉頭ガン・下咽頭ガンの治療体系の確立、食道音声の音量や音質の改善、人工喉頭の改良などがあり、また喉摘者団体の支援を含む障害者福祉の向上を図ることが求められよう。

## 2. 発声・発話機構の機械的実体モデル

菅田 雅彰

早稲田大学スポーツ科学学術院学術院長補佐・教授

発声および発話のメカニズムに関する研究は、医学、工学、言語などの多方面から行われている。これまで工学分野では、生成メカニズムを解明する手段として、信号処理モデルや音声生成過程のコンピュータシミュレーションなどが多く用いられてきた。一方、われわれは発声・発話における音響流体現象やバイオメカニカルな力学的現象をより直接的再現することを目指し、発声・発話系の機械的実体モデル（発話ロボット）の検討を進めている。発話ロボットは、人と同様に肺から送り出される空気流体をもとに、声帯を震わせ、調音器官を動作させて声道の共鳴を制御することにより音声を生成する。本発表では、ロボットによる発話のデモを用いて発話ロボットの機構を紹介するとともに、人工声帯を用いた多様な声質の生成について述べる。また、食道発声と声帯発声との関連性についても言及する。

### 3. 医学と工学の協力をめざして

#### 喉頭がんと音声リハビリテーション

粕谷 英樹

国際医療福祉大学客員教授, 元宇都宮大学副学長

喉頭がんなどによって喉頭を摘出した喉頭摘出者（喉摘者）が音声言語によるコミュニケーション機能を回復するには、現在、主に食道発声法、シャント法、電気式人工喉頭法が採用される。食道発声法の習得には多くの時間と大変な努力を要するが、習得後は補助具がほとんど必要ないという利点がある。しかし、食道音声（食道発声法によって生成された音声）は、基本周波数が不安定、嗄声を伴う、イントネーション句が短い、音声パワーが小さい、などの特有の性質をもっているため、明瞭性と了解性に問題があるといわれている。喉摘者からは、特に前2者に関する声質改善のための支援技術の開発に期待が寄せられている。シャント法は日本ではまだ広く普及していない。一方、現在市販されている電気式人工喉頭では、自由に基本周波数が制御できないため、コミュニケーションにおける了解性の面で難点があるといわれている。

本講演では、われわれが行ってきた食道音声の声質改善のための工学的なアプローチの1例と、菊地義信准教授（国際医療福祉大学）との共同研究で開発した、韻律制御の可能な電気式人工喉頭、およびその使用者による評価結果について述べる。また、支援技術の開発戦略、喉摘者の個性の尊重、社会的コストの重要性についても触れる。

### 4. 喉頭癌・下咽頭癌の病像と治療

#### 無喉頭音声が必要な疾患の統計的検討

中溝 宗永

日本医科大学耳鼻咽喉科学准教授

喉頭癌と下咽頭癌は、肉声を失う可能性がある耳鼻咽喉科領域の癌である。

この2つは、いわゆる「のど仏」の癌ではあるが、前者は声帯またはその上下の粘膜に発生し、後者は声帯の外側または後方に軟骨などの壁を隔てて発生するもので、さらにその病像も異なっている。

当院で9年間に治療した症例を統計的に検討すると、喉頭癌（191例）では、68%（130例）がリンパ節転移のない病期I、IIの早期癌で、64%（123例）で音声温存がん治療がなされ、36%（68例）で喉頭摘出が必要になった。一方、癌根絶治療を行った下咽頭癌（93例）では、病期I、IIは26%（24例）であり、29%（27例）で音声温存治療が行われたが、71%（66例）で喉頭摘出が行われ、その多くの症例では上部食道の再建も行われた。癌以外の死因も含めた喉頭癌の5年生存率は、音声温存例で82%、喉頭摘出例で59%であったが、下咽頭癌のそれは音声温存例で64%、喉頭摘出例で54%であった。

喉頭癌では早期癌が比較的多いため、多くの患者さんで音声温存療法が可能であり、比較的高い生存率が得られるが、下咽頭癌では、進行癌で音声温存が不可能なことが多く、生存率も喉頭癌と比較して低い。どちらの癌でも、音声温存がん治療の成績向上が望まれる反面、それぞれの癌の病像も考慮した治療体系と音声リハビリテーションが重要であると思われる。

## 5. 気管切開下患者に対する新しい代用音声器機の開発

三枝 英人

日本医科大学耳鼻咽喉科学講師

喉頭癌や下咽頭癌などにより喉頭を摘出され、声帯を振動させることによる“声”を失った患者様に対しては、代用音声法により、「はなしことば」を用いたコミュニケーションを回復させて差し上げる方法があります。代用音声法には、食道発声法、気管食道瘻発声の習得のほか、電気喉頭、笛式人工喉頭などが開発され、またその研究も進んでいます。一方、喉頭を失ってはいないにもかかわらず、声帯振動による“声”を失っている患者様もおります。これらの患者様は、心不全や呼吸不全、頸椎損傷のために、また心臓や肺、食道などの手術後などに気管切開を受け、呼吸管理を受けている患者様です。気管切開のために呼气流が声帯に送られないために声帯の振動が得られないことが原因です。特に、これらの患者様では、全身状態が不良のため、また人工呼吸器が接続されているために身動きも自由に取れませんし、身体のあるところらに点滴や排液チューブ、経管栄養チューブなど何本ものチューブが接続され（“スパゲッティ症候群”）、昼夜を問わず治療が行われるためになどと、心理的なストレスはかなりのものであると思います（“CCU syndrome”）。さらに、声でそのストレスを訴えることも出来ない訳ですから、術後、せつかく傷の治りは良くとも、せん妄状態に陥ったり、鬱状態になったりと困った状態になってしまうことも多くあります。

私たちは、このような気管切開下にある患者様についての代用音声器機の開発について研究を行っています。これらの患者様では、喉頭摘出者に用いる代用音声器機を用いても、逆に喉頭があるために、また気管切開部に気管カニューレが挿入されているために、人工喉頭を使用するための部位を確保することができず、またこのためうまく人工喉頭の振動が伝えられずなどに、かえってうまくいきません。このため、喉摘者の場合とは別の方法で、音声信号を口腔～咽頭腔へ導く必要があることとなります。しかし、喉頭を失っていない分、喉頭周囲の筋群の活動や、音声の高低変化に応じた喉頭の上下運動などの情報がしっかり保存されていますので、代用音声にこれらの情報を統合させられれば、より自然な、またON/OFFスイッチさえ不要な器機が作製できる可能性が高いと考えられます。また、気管切開をうける前の患者様の音声情報を入力しておけば、より個性の高い音声を得られる可能性もあります。気管切開を受ける患者様は、循環器・呼吸器疾患始め、その実数は喉摘者に比較して遥かに多く、今後の高齢化社会の中でさらに増加することが予想されます。音声によるコミュニケーションが保存されることは心理的にも、またQOLの観点からもきわめて重要であり、気管切開下患者様に対する代用音声器機の開発は今後、重要になるであろうと私たちは考えています。

## 6. 食道発声の現況

喉摘者の立場から

新美 典子

銀鈴会専務理事

今回のシンポジウム開催にあたり喉摘者の立場から発言する。演者は今から18年前、平成元年9月に喉頭全摘術を受けた。発見が遅れ、かなり進行していたため十分な頸部郭清術を施行したとの主治医の説明があった。その影響からか、正しい食道発声がなかなかできず、練習を焦ったために口腔囁語、咽頭発声などの悪い癖がつき食道発声の原音が出せるまで1年余りかかり苦労した。原音が出るようになってからは夢中で、1日に1,000回、同じ音を出す練習に挑戦し、約2カ月で日常会話が不自由なくできるようになった。これは異例の速さといわれている。

現在演者が所属する喉摘者団体「銀鈴会」では、初期集中訓練として、この同一音の繰り返し練習を徹底して指導するようにし、新声門を鍛え初心者の代用音声を作ることに効果をあげている。

銀鈴会は創立53年の歴史を持ち、歴代の会長や諸先生のお力で日本喉摘者団体連合会（日喉連）60団体、アジア連盟14カ国において指導的役割を果たしている。日喉連では全国を7ブロックに分け、ブロック別の指導員養成研修会を実施したり、遠隔地や離島の人々に対する出張指導も行っている。アジア連盟ではアジア各国に5年間で約100名の指導員を養成した。また年間2カ国程度の割合で現地を訪問し、各地の喉摘者に対し直接の指導を行っ

ている。

銀鈴会は会員 1,600 人余であるが、日常的には週 3 回、東京都障害者会館で 1 回 200 名程度を対象に発声指導を行っている。指導員は全員が発声の上手な喉摘者で、約 40 名がボランティアで指導を行っている。発声練習クラスは初心、初級、中級、上級に分かれ、平均約 1 年半で上級を卒業するころには、ほとんどの人が社会復帰可能となる。

ただし上級までのコースを完了できるのは、年間入会者約 200 名のうち、7 割程度である。

声を失ったとき、一番困ったのはインターホンや電話などで、不在と思われたり、会話ができないことであった。「そうです」「違います」「わかりました」などの簡単な返事を、ボタンを押せばポンと出る器械があれば、どんなにいいだろう、と思ったものである。

また、発声できるようになっても、健常者がワイワイ話しているところでは聞こえない。ビバボイスが開発されて数人だけの会話には便利になったが、戸外の人混みや、レストランなどのにぎやかなところで、目立たない大きさ、形の拡声装置があれば有難いと考えている。

喉摘者であるわれわれが同じ喉摘者のリハビリテーションを行うという特殊な環境の中で、一般健常者の手助けはあまり必要としないわけであるが、医師や研究者の方々には、喉摘者の問題に今後も深い関心を持って頂き、われわれの立場にご理解とご協力を賜ることを心からお願いしたい。

---

## — 会 報 —

## 定例（4月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成19年4月20日（金）午後3時～3時47分  
 場 所 橘桜会館（1階）第一会議室  
 出席者 田尻副会長，岸田，高橋（秀），清水，片山，  
 加藤（貴）各理事，田中，浅田，福間，高橋（弘），  
 ガジザデ，大坂各施設幹事，米山，右田，新田，  
 桂各会務幹事 以上16名  
 欠席者 荒木会長，寺本副会長，福永，竹下，古川各理事，  
 工藤，川名両監事，三上，加藤（昌），宮下，宗像，  
 松久，横田，小林各施設幹事，喜多村会務幹事  
 以上15名

## 確認事項

1. 前回（1月）定例医学会役員会議事録が報告され，了承された。

## 報告事項

1. 前回（1月）定例医学会開催後の報告事項が，岸田・清水・片山各担当理事から報告された。

## 審議事項

1. 第17回公開「シンポジウム」について  
 清水学術担当理事より，平成19年6月2日（土）に開催される第17回公開「シンポジウム」について前回予定していた聖路加国際病院の角田博子先生から筑波大学臨床医学系放射線科准教授東野英利子先生に変更になった旨，説明され了承された。  
 また，周知について検討した結果，すでにポスター配布，学内ホームページに掲載していることから，学生・研修医を対象にポスターを講堂等に掲示し，周知することになった。

2. 第75回総会一般演題募集要項（運営）について  
 岸田庶務担当理事から本年9月1日（土）開催の第75回医学会総会の一般演題の募集要項（案）について，説明があり，検討の結果，診療教授特別講演の講演セッションを新任教授特別講演と同じ午後の部で開催するか検討した結果，庶務担当理事に一任することとなった。また，海外留学者講演の対象者リストより漏れている人がいることがわかった。事務局で確認した職員・大学院生・研究生の書類だけでは把握できない人もいるので，年に一度各講座に留学者の調査を依頼することとなった。

## 3. 日本医科大学医学会奨学賞について

清水学術担当理事より，定例1月の役員会で「奨学賞をユニークな賞に」ということで案を検討した旨，各医科系大学の大学・医学会を対象に調べた結果が報告され，検討の結果，今回の資料だけでは決定できなため学内の賞をインパクトファクター賞（助講会）も含め資料を作成し，医学会役員に送付し，案を提出していただき，それを基に学術担当理事が案を作成し，7月の役員会に提出することとなった。

## 4. その他

- 1) 清水学術担当理事より6月2日に開催される公開「シンポジウム」を是非聴講いただきたい旨，述べられた。
- 2) 次回，医学会役員会は7月20日（金）午後3時から開催することになった。

以上

## — 会 報 —

## 定例（7月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成 19 年 7 月 20 日（金）午後 3 時～5 時 10 分  
 場 所 橋桜会館（1 階）第一会議室  
 出席者 荒木会長，岸田，高橋（秀），清水，古川，片山，  
 加藤（貴）各理事，川名監事，浅田，加藤（昌），  
 宗像，高橋（弘），清野，ガジザデ，大坂各施設  
 幹事，新田，桂両会務幹事 以上 17 名  
 欠席者 田尻，寺本両副会長，福永，竹下両理事，工藤監  
 事，田中，三上，福岡，宮下，松久，横田，小林  
 各施設幹事，米山，右田，喜多村会務幹事  
 以上 15 名

## 確認事項

1. 前回（4 月）定例医学会役員会議事録が前回欠席だった荒木会長に代わり，岸田庶務担当理事より報告され，一部修正のうえ，了承された。

## 報告事項

1. 医学会役員会報告事項が岸田庶務担当理事，清水学術担当理事，古川会計担当理事，片山編集担当理事から報告された。

## 審議事項

1. 医学会“賞”（案）について  
 高橋学術担当理事より奨学賞の授与件数を 3 件から 2 件に減らし，あらたに優秀論文賞を設け 2 名以内に授与したい旨，提案され，検討の結果，了承された。また，1) 副賞の額，2) 対象論文，3) 選考委員のメンバーについて検討した結果，結論には至らず，学術担当理事と編集担当理事に一任し，来年度から実施することになり，内容が決定した場合は，ホームページ・機関誌等で告示することで了承された。
2. J Nippon Med Sch Vol. 75 記念誌発行について  
 片山編集担当理事から Journal of Nippon Medical School は，来年 Vol. 75 で節目を迎えるにあたり，記念誌を発行したい旨提案された。内容については，グラビア掲載から 10 年あたり「グラビア集」を記念誌とし，費用は 160 万円位かかる旨報告され，検討した結果，了承された。

3. 第 75 回医学会総会次第・業務報告（案）について  
 岸田庶務担当理事から第 75 回医学会総会について資料により説明され，検討した結果，総会次第（案）のとおり実施することで了承された。

4. 平成 18 年度医学会収支決算報告について  
 古川会計担当理事から平成 18 年度医学会収支決算について資料により説明された。  
 また川名監事が監査報告する予定であったが交通機関の影響で到着が遅れるため，紙面での監査報告が会長よりされ，検討の結果，総会に提出することで了承された。

5. 平成 19 年度医学会予算（案）について  
 古川会計担当理事から平成 20 年度医学会予算（案）について，予算の段階で赤字を出さぬよう予算をたてた旨説明がされ，検討の結果，1) 予算から多額の次年度繰越金を設けることは適当でない，2) 査読編集費は項目名があいまいでわかりにくいのでネイティブチェック費，査読謝礼等項目を分けた方が良い等の意見が出され，再度会計担当で検討することになり，会計担当理事に一任することで了承された。

## 6. その他

- 1) 展示用パネルについて  
 岸田庶務担当理事よりアクションプラン 21 により，現在保有している展示用パネルの置き場所がなくなる旨，報告され，検討した結果，事務で検討し報告することで了承された。
- 2) その他  
 高橋学術担当理事より医学会で 4 月に調査した「海外留学者調査」の結果を，職員・大学院生・研究生同様，それらに該当しない人の記録も事務の一番適当な部署で保存して欲しい旨，要望された。

以上

## 日本医科大学医学会優秀論文賞について

平成19年9月1日開催の医学会総会にて本会に「日本医科大学医学会優秀論文賞」を設立することが了承され、平成20年1月25日開催の医学会役員会にて詳細を決定しました。

平成19年度より Journal of Nippon Medical School (Vol. 74 No. 2 - Vol. 75 No. 1) に掲載された原著論文より選考し、授与することになりましたのでお知らせします。

また、詳細については本会ホームページ([http://college.nms.ac.jp/individual/ma\\_nms/](http://college.nms.ac.jp/individual/ma_nms/))をご覧ください。

---

## 平成19年度定年退職教授記念講演会のお知らせ

来る、平成20年3月1日(土)午後5時より上記記念講演会を下記のとおり開催いたします。

### 記

日 時 平成20年3月1日(土)午後3時より  
会 場 橘桜会館橘桜ホール  
主 催 日本医科大学医学会  
入 場 無料

1. 「呼吸器疾患にみる普遍性と特殊性」 工藤 翔二 教授(内科学(呼吸器・感染・腫瘍部門))
2. 「救急災害医学の確立と展望」 山本 保博 教授(救急医学)

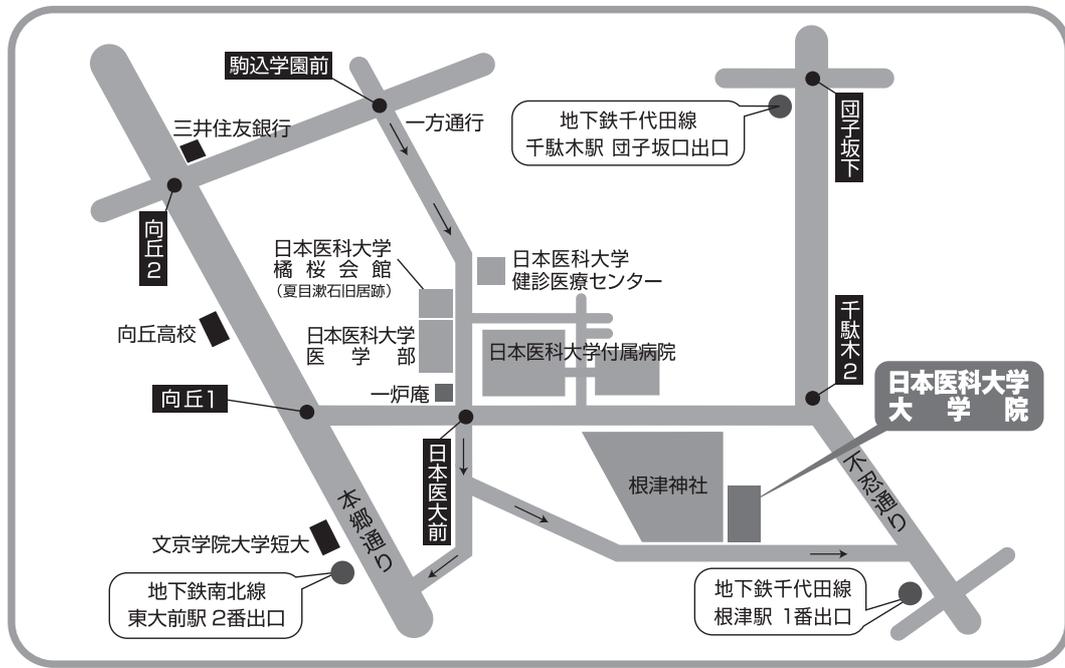
講演会終了後、引き続き記念パーティーを本学教育棟講堂(2階)にて開催いたします。

\*お問い合わせ先 日本医科大学医学会事務局 03-5814-6183(直通)

以上

## お知らせ

日本医科大学医学会事務局は、平成19年12月26日（水）に日本医科大学大学院（通称：基礎医学大学院棟）2階大学院課内へ移転しました。住所、電話、FAX、E-mail アドレスの変更はございません。





## 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、採択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

---

---

---

---

---

氏名（自署）

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。