

日本医科大学医学会
第 18 回公開「シンポジウム」の開催について

平成 20 年 4 月 15 日

各 位

日本医科大学医学会
会 長 荒 木 勤

謹啓、時下ますますご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、日本医科大学医学会では、第 18 回公開「シンポジウム」を日本医科大学医師会・同窓会の協力を得て、社会的にも関心が高いテーマ「再生医療の現況と将来展望」を主題として、下記のように開催いたします。

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

記

日 時 平成 20 年 6 月 7 日（土）15:00～18:20
会 場 日本医科大学橘桜会館橘桜ホール（2 F）
入場料 無料
後 援 日本医科大学医師会・日本医科大学同窓会
主 題 「再生医療の現況と将来展望」

司会 福永 慶隆（本学・小児科学教授）

開会挨拶（15:00～15:05）

日本医科大学医学会会長 荒木 勤

基調講演

「拡張型心筋症治療」（15:05～16:05）

大阪大学大学院医学研究科外科学講座（心臓血管外科）

教授 澤 芳樹 先生

シンポジウム

1. 「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」（16:05～16:50）

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科

講師 寺井 崇二 先生

2. 「治療抵抗性末梢動脈疾患（PAD）に対する再生医療を応用した先進併用療法」（16:50～17:35）

本学・内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）

准教授 宮本 正章 先生

3. 「骨髄細胞を用いた脳血管障害に対する治療法の開発」（17:35～18:20）

国立循環器病センター研究所 脳循環研究室

室長 田口 明彦 先生

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

会場までの交通機関：東京メトロ南北線東大前駅下車徒歩 10 分

東京メトロ千代田線千駄木駅・根津駅下車徒歩 10 分

都営地下鉄三田線白山駅下車徒歩 10 分

お問合せ：日本医科大学医学会事務局

〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号

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

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 4 月 15 日

会 員 各 位

日本医科大学医学会
会 長 荒 木 勤

下記により日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

- 1) 医学の進歩に寄与する独創的研究を最近数年間に発表し、将来の発展を期待しうる研究を対象とします。したがって、選考の対象となる研究は、応募者自身が計画し、遂行した研究に限ります。
- 2) 応募者(グループで応募する場合には研究代表者)は、応募締切日現在、原則として本会会員歴3年以上、満45歳以下とし、個人またはグループ¹⁾とします。
- 3) 授賞件数は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²⁾に記入のうえ、お申し込み下さい。なお、申請書、推薦書、履歴書³⁾、主要論文⁴⁾(3篇以内)のコピーを12部添付して下さい。

3. 締切期日：平成 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。

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

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

³⁾研究協力者も提出して下さい。

⁴⁾最近の数年間に発表した研究課題に関する論文。

*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)

日本医科大学医学雑誌

第4巻 2008年4月 第2号

目次

INDEX

● 橘桜だより 本学における前期，後期研修医の動向をみて感じること	清水 一雄	64
● グラビア 肺癌xenograftのイメージング解析	奈良 道哉 他	66
● シリーズ カラーアトラス 3. 神経疾患の画像アトラス：特異な神経疾患の画像と病理（III）	山崎 峰雄	67
● 追悼文 故 菊池三郎名誉教授を偲ぶ	石原 楷輔	70
● 定年退職教授記念講演会講演要旨 呼吸器疾患にみる普遍性と特殊性 救急災害医学の確立と展望	工藤 翔二 山本 保博	72 80
● 原 著 心臓血管外科領域における小口径溝型シリコン製ドレーンチューブの吸引能に対する実験的検討： 従来型胸腔ドレーンチューブとの比較 Stroke Care Unit開設後一年間の急性期虚血性脳血管障害の治療成績	田畑美弥子 他 駒場 祐一 他	88 96
● 臨床医のために 機能画像を用いた病態把握：形態画像との融合を含めて	汲田伸一郎	106
● 基礎研究から学ぶ 1. 神経科学シリーズ：海馬シナプスから精神疾患に迫る（3）	小林 克典	111
● 症例から学ぶ 胸腺摘出術を契機に診断されたBasedow病の1例	吉野 直之 他	115
● 症例報告 左肺底区動脈大動脈起始症の2例 焦点性発作で発症しWest症候群を併発したI型滑脳症の乳児例 腹腔動脈起始部閉塞を伴う背側腓動脈瘤の1例	窪倉 浩俊 他 初鹿野見春 他 松下 晃 他	118 123 127
● 話 題 わが国における薬剤性肺障害	弦間 昭彦	130
● JNMSのページ Journal of Nippon Medical School Vol. 75, No. 2 Summary		131



本学における前期，後期研修医の動向を みて感じることに

清水一雄

日本医科大学卒後研修委員会前委員長
大学院医学研究科/医学部 教授（機能制御再生外科学）

今年も医師国家試験が近づいてきました。毎年この時期になると、各大学医学部、医科大学とも自分の大学の合格率が気になるところです。

私は、卒後研修委員会に携わっている関係上、この時期は、もちろん国試の結果が気になりますが、それとともに本学における新臨床研修医のマッチング率、専修医（後期研修医）募集に対する充足率などが気になります。臨床研修医の大学離れが進む昨今、本学では、その流れを阻止すべく各付属病院研修管理委員会は、魅力ある研修プログラム作成に弛まぬ努力を注いでいます。また、学校法人日本医科大学も給与面で平成19年度から研修医が安心して研修に従事できるよう配慮をいただいております。

新臨床研修医制度が発足した平成16年度から今日まで本学でその新臨床研修医の就職動向はどうでしょうか。果たしてその努力の成果は出ているのでしょうか。

本年度の本学の研修医マッチング結果を見ますと付属病院は100%でしたが、武蔵小杉病院、多摩永山病院、千葉北総病院でそれぞれ4人、2人、3人の欠員が出ています（全体で充足率82.2%）。この充足率を平成16年度から経年的に追ってみると75.8%、61.8%、67.0%、58.0%そして本年度の82.2%となっています。18年度、19年度の募集数88人に対し、20年度の募集数が73名に減少したことから本年度の充足率が顕著に上昇したように見えますが、過去2年の募集数に換算すると本年度は68.1%となり、それでも実際に充足率は最も上昇したことになります（初年度である平成16年度の結果は除く）。この数字には各付属病院研修管理委員会のプログラム作成の努力、そして法人のお力添えの結果が現れていると思われます。

重要なことは後期研修医、専修医、いわゆる入局者の状況です。実際のところ、他大学、他施設で前期研修を受けた本学卒業の研修医がどのくらい本学にもどってくるか、他大学卒業で他施設からどのくらいの医師が本学に来るかは最も興味のあるところであり、多数の医師がもどって来て欲しいと願っているところです。平成18年から始まった専修医の3年間を経年的にみると、付属4病院総計の募集人員70名に対し決定総数は各病院での差はあ





りますが46名、56名そして本年の内定数が68名と定員を満たしていませんが年々増加していることに多少の安堵感があります。この中で他大学出身者の就職状況は平成18年度10名、19年度14名、19年度は12名でした。しかし後期研修医の人数は3月31日まで流動的で、国家試験の発表がまだである現時点（2月4日）では正確な数字を挙げることはできません。就職先は付属病院に集中する傾向がありますが、今後は前期、後期を含め響きかけのコース、付属4病院、他の協力施設との交流も含めた魅力あるプログラム、また前期、後期、研修のみならず学生実習期間（BSL）も含め一貫した卒前、卒後教育制度の確立などを検討すべきかも知れません。将来本学のみならず、わが国の医学会を背負って立つ研修医をさらに多く受け入れるために付属4病院は研修医に対する研修プログラムのみならずアメニティの改善、本年の前期研修医の男性医師に対する比率がほぼ1：1となった女性医師に対する様々な面での配慮などにさらに前向きな姿勢を見せなければならないと強く思います。アクションプラン21における新病院での研修医に対するハード面の充実もこの場を借りてお願いする次第です。

（受付：2008年2月4日）

肺癌 xenograft のイメージング解析

奈良 道哉 弦間 昭彦

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器感染腫瘍内科学

Imaging Analysis of Lung Cancer Xenograft

Michiya Nara and Akihiko Gemma

Department of Pulmonary Medicine, Infection Diseases and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

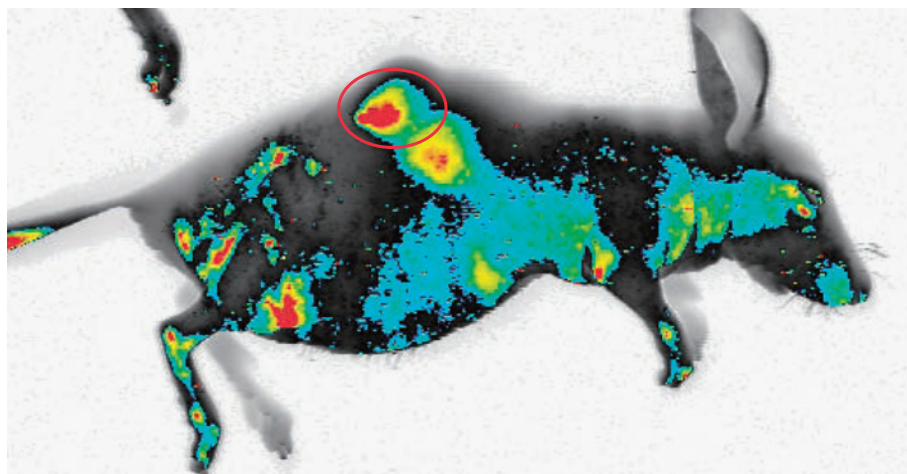


Fig. 1 Imaging of PC9 lung cancer xenograft (EGFR)

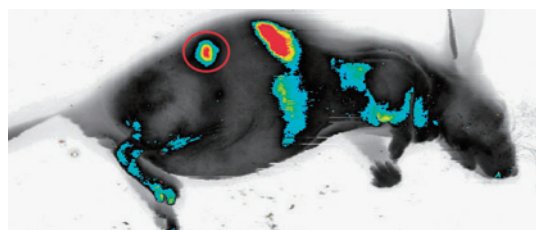


Fig. 2 Imaging of PC9 lung cancer xenograft (VEGFR)

近年の分子生物学の進歩により、癌が遺伝子異常の蓄積によって起こる疾病であることが明らかになり、また増殖などに関する癌の生物学的特性が分子レベルで解明され、多くの知見も得られてきた。この知見を踏まえ、特定の遺伝子や分子を標的とした新しい分子標的治療が登場し、癌治療において軽度の毒性と高い奏効率を実現するため、分子標的治療薬の開発が注目を浴びている。非小細胞肺癌の分子標的治療では、上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシinkinase阻害薬が注目され、本邦ではゲフィチニブが認可されている。そのほかにも血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) チロシinkinase阻害薬などの開発も試みられている。

分子標的治療における薬剤選択や治療効果の評価に際し、標的分子のリアルタイムなイメージングが望まれる。われわれは、IRDye 800CW により、EGF、抗 VEGF 抗体をラベルし、経静脈投与する EGFR、VEGFR のイメージングシステムを確立した。

ヒト肺腺癌細胞株 PC9 を 2×10^6 個、BALB/c ノードマウス (5 週齢、雌) の背部皮下に移植した。腫瘍径が約 10 mm になった時点で蛍光色素でラベルされた EGF あるいは抗 VEGF 抗体を尾静脈より投与した。その 48 時間後に Odyssey (LI-COR 社) でスキャンした。

細胞表面にある EGFR、VEGFR のイメージングシステムにより、この因子を有する腫瘍の局在が描出可能であった。

3. 神経疾患の画像アトラス

特異な神経疾患の画像と病理 (III)

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 Neuropathology of Unique Neurological Disorders (III)

Mineo Yamazaki

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

那須-ハコラ病 (Nasu-Hakola)

本疾患 (硬化性白質脳症を伴う多発嚢胞性脂肪膜性骨異形成症) は 20~30 代で発症する進行性の認知症疾患である。1970 年代初めに信州大教授だった故那須毅博士とフィンランドのハコラ博士によって発見され、病態が研究され、疾患単位として確立した。骨と脳が同時に傷害される疾患 (図 1, 2, 3) で、手足の骨折で発症することが多い点の特徴的である。

症例: 死亡時 38 歳男性。認知症で発症し、経過中けいれん続発し、コントロールに難渋した。両親は血族結婚で、弟が同病を発症していることが判明している。那須-ハコラ病では、免疫系受容体シグナルアダプター分子である DAP12 遺伝子の欠損が、その病因であると証明された。

進行性多巣性白質脳症 progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

本疾患は脳のオリゴデンドロサイトに JC ウイルスが感染し発症する疾患で、多くの場合、患者が免疫不全状態が基礎にあり、そのため潜伏感染していた JC ウイルスが脳内で活性化・増殖し、髄鞘の破壊が生じる。本邦では血液系悪性腫瘍、膠原病、慢性腎不全で透析中などエイズ以外の疾患で免疫力が低下した状態で発症することもあり、進行は急速で、発症数カ月の単位で無動性無言状態を呈する。診断は脳内に JC ウイルスの感染していることを証明することで行われる。本邦では、脳脊髄液から PCR で JC ウイルスの DNA を増幅して検出する方法が最優先で行われるが、陽性率が必ずしも高くないため、欧米では脳生検もしばしば行われる (図 4, 5)。病状進行とともに髄液検査での陽性率は高くなるので、PML を疑った場合は繰り返し検査を行うべきである。

HIV 感染が否定される場合は、誘因薬剤の投与を中止し、cidofovir や cytarabine などの抗ウイルス薬を投与するが、最終的には死に至る可能性の高い疾患である。

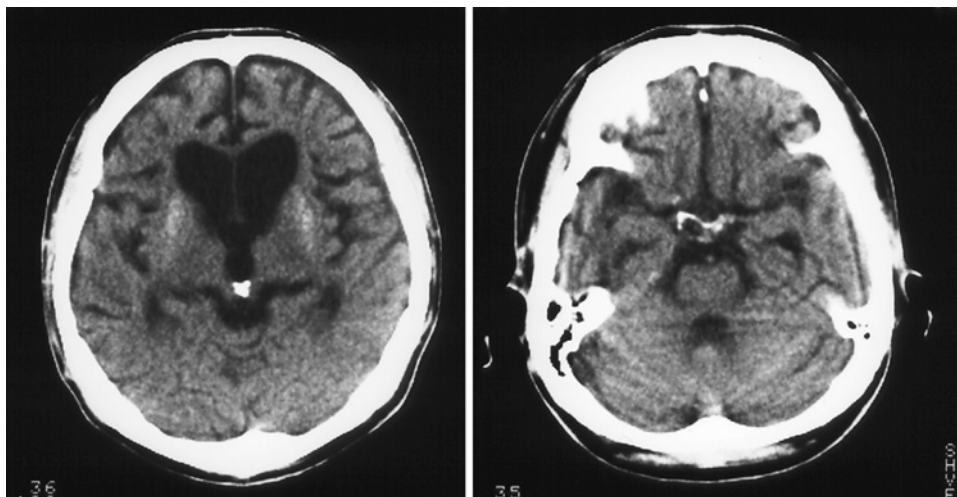


図1 頭部CT（発症3年目）
前側頭葉の萎縮，側脳室の拡大と基底核部の石灰化を認める。



図2 足関節単純X線写真
関節痛の精査目的で施行した足関節の単純X線撮影で透亮像・嚢胞状変化を認める。

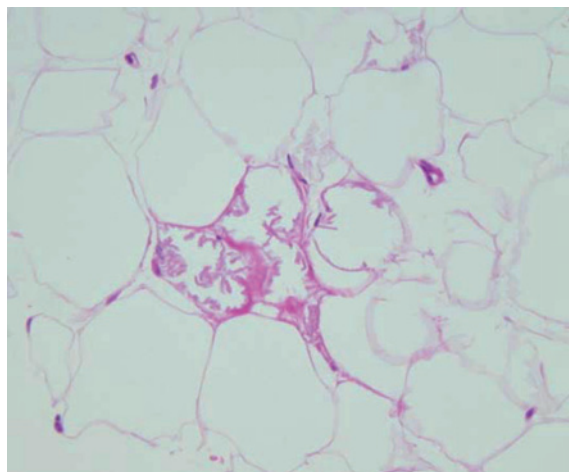


図3 骨髓脂肪組織
嚢胞状変化に対応する部分の生検を施行し，本症に特異的な変化である唐草様の膜状構造物を認める。

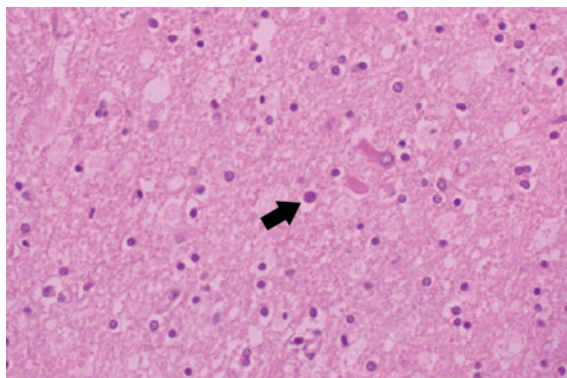


図4 白質病変（脱髓鞘）にヘマトキシリンに濃染する腫大した核を有する細胞（矢印）を認める。

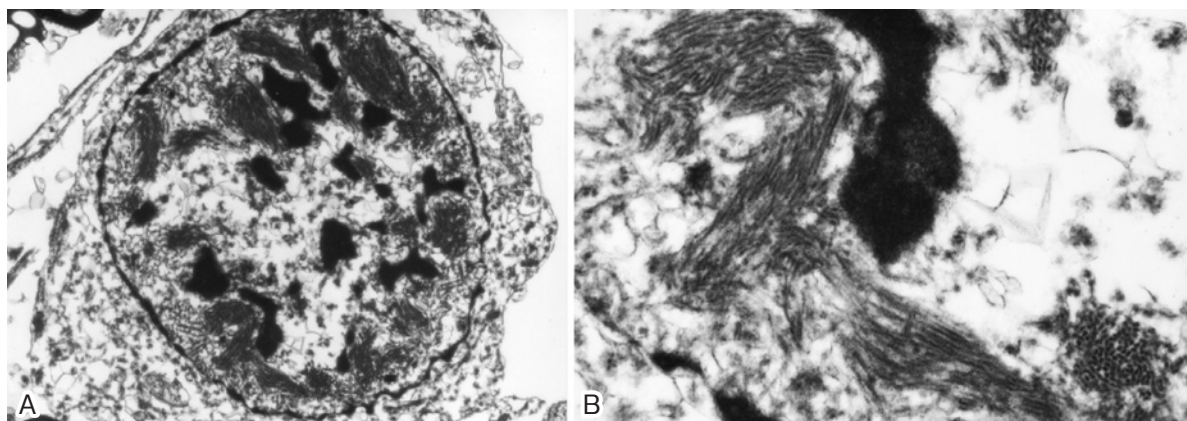


図5 A: 腫大した核を有する細胞（オリゴデンドロサイト）を電顕で観察すると、ウイルス粒子と考えられる構造を認める。B: 図5Aの強拡大像。

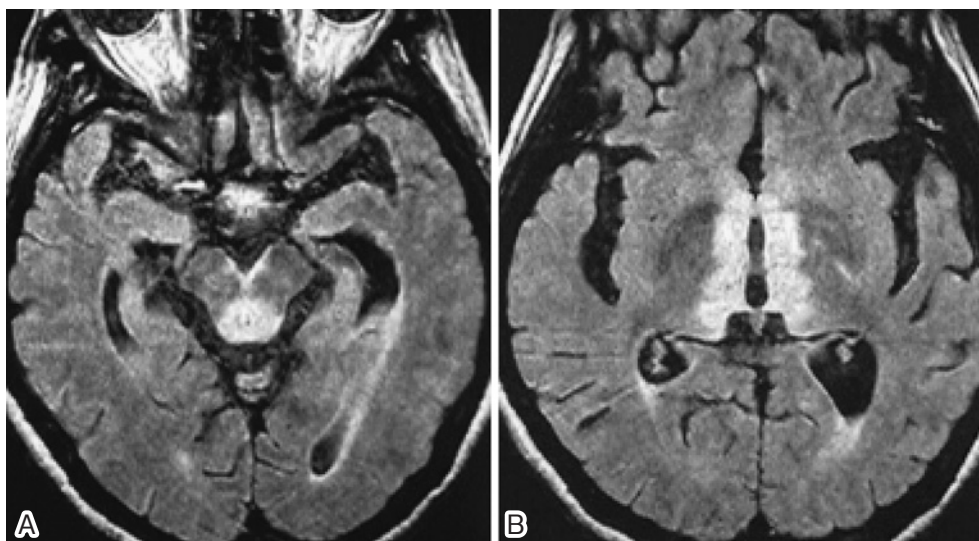


図6 中脳水道周囲～中脳背側部全体（A）および視床内側部（B）がFLAIR画像で高信号を呈している。

Wernicke 脳症

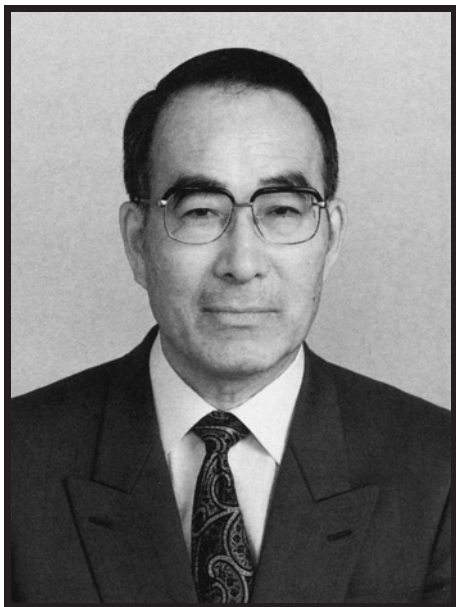
急性または亜急性に外眼筋麻痺・失調性歩行や精神症状が進行する Wernicke 脳症はサイアミン欠乏が原因で生じる疾患である。本症の発症はかつては慢性アルコール中毒患者にほぼ限定されていたが、中心静脈栄養や様々な手術後の合併症としても発症することが新たに見出されるようになり、神経内科医以外の医師が最初に直面することが増えてきている。しかし、実際臨床の場で本症に遭遇することは多くはなく、非典型例では生前の臨床診断も容易ではない。

本症で特徴的にみられる、視床背内側核や中脳水道周囲の病変がMRIできわめて明瞭にかつ早期から描出される。通常のMRI撮像のみでは異常を指摘できない Wernicke 脳症の超急性期であってもガドリニウム造影により乳頭体病変が示された症例報告もあり、Wernicke 脳症の急性期の診断はMRIの出現で大きく変化した。脳脊髄液の信号を抑制した fluid attenuated IR (FLAIR) 法を用いることにより、第3脳室周囲、中脳水道周囲および第4脳室底部で脳脊髄液に接した病巣部のより明瞭な描出が可能となった（図6）。

—追悼文—

故 菊池三郎名誉教授を偲ぶ

石原 楷輔*



菊池三郎名誉教授は平成19年11月11日、日本医科大学武蔵小杉病院にてご逝去されました。先生らしく、最後まで孤高を保ち、しかし優しい安らかな最期の顔でありました。ご冥福をお祈り致します。

先生は、1954年、東京教育大学理学部から日本医科大学医学部に入学、1958年に卒業。同年より東京厚生年金病院にてインターンを実施後、1959年に石川正臣教授が主宰される日本医科大学付属第一病院産婦人科学教室に入局されました。その後、後任の鈴木正勝教授（1960年教授就任）のもと1966年から医局長、1967年講師、1974年に助教授に昇任されました。この間、鈴木教授の片腕として診療、研究、教育に尽力されました。1981年、鈴木正勝教授退職に伴い、同年から第一病院産婦人科部長、1982年には付属第二病院へ配置換えに伴い同部長、1983年には産婦人科学教授に昇任されました。以後1997年（平成9年）の退任まで、実に17年間に亘り医局員の臨床、研究、教育の指導に尽力されました。常に、驕ることなく、物事の判断は合理的かつ、リベラルな思考で貫かれ、その姿勢は終世変わりませんでした。

私と先生は、退職されるまで30年間同じ医局で苦楽をともにし、個人的な思い出も尽きません。「東南アジア医学研究会」で、暑いタイのチェンマイ大学ゲストハウスでともに過ごしたこと、私の論文作成に昼夜を問わず計算機を駆使してくださったこと、急に降り出した雪に車が坂の途中で止まり、雪の中裸足で先生と車を押したこと、海外の学会では、英語の質問に影武者となり助けて下さったこと、医局の飲み会や旅行では茹で蛸のように赤くなり皆と一緒に楽しめたこと、など思い出は尽きません。

先生の研究指導は多岐に亘りました。前任・鈴木正勝教授からの研究である「子宮収縮」、「分娩と骨盤」、「分娩と児頭下降度」「超音波の臨床応用」などの課題を押し進め、医局員には自由闊達に研究できるよう大所高所から指導されました。日本医科大学に入学される以前は東京教育大学理学部に籍を置かれていた関係から統計学、推計学に卓越した才能をお持ちでした。われわれの雑然とした、あるいは断片的な研究成果は、先生の数理的解析によって、客観性を持つ「体を成す成果」へ具現化されたのでした。後年は「妊娠・分娩が女性の一生に及ぼす影響」に視点を移されました。妊娠・分娩・授乳と「セックス、運動、精神的・肉体的ストレス」、「分娩回数と骨量、コレステロール変動、血圧変動、肥満や耐糖能、子宮がん」など女性の一生に及ぼす影響との関連を検討されました。女性の quality of life を見据えた研究視点には新鮮な感動を覚えました。疫学的調査では、成績の厳密化を期すため「隔離された地域—ある離島で一生を過ごした母親」を対象とする新しい検討法が用いられました。一連の研究は地味ではあるが、女性の根源的な問題に焦点を当てたものでした。

先生は語学に堪能でした。英語はもとより、フランス語、ドイツ語と幅が広く、後年はスペイン語も習得され、すべて独学でした。このため先生の外来診療は、しばしば満艦飾の言語が飛び交うほどでした。以前、英会話はどこで習得されたのですかと尋ねたら、ラジオ「NHKの英会話」で勉強したんだよ。中学教科書程度の会話を毎日朝、昼、晩と暗記すればすぐマスターできますよ、とサラリと答えられた。フランス語、ドイツ語、スペイン語の習得も同様な手法であったそうだが、このことを、決して人前でひけらかすことはありませんでした。鈴木正勝教

*元日本医科大学産婦人科学診療教授
医療法人ワンアンドオンリー新横浜母と子の病院名誉院長

授、医局員の海外発表の英文はすべて菊池先生の手によるものでした。嫌な顔をすることなく、いつも黒子に徹してくださいました。なかなかできることはありません。このような先生のスタイルは変わることはありませんでした。時代を20年先取りした先生の合理的思考経路やリベラルな態度は、古い体質が残る当時では、時として誤解を受ける要因になったのは残念でなりません。

先生は退職された後、新横浜母と子の病院（理事長・塩原和夫 S 40 日医大卒）の名誉院長・顧問として迎えられ、日々元気に勤務されていました。縁があって、私も退職後に同病院に勤務することになり、ゴルフ、旅行、会合などでしばしばお会いする機会がありました。頭脳明晰、冷静沈着、合理的判断、驕り高ぶることのない優しい態度など、医局時代と全く変わりませんでした。

昨年の夏頃から少し体調を崩され、心配していたのですが、突然の訃報に接し誠に残念でなりません。まだまだ、困ったときには、クリアーな助言が戴けるものと思っていたのに、重ね重ね残念でなりません。

惜別の情は尽きませんが、深い哀悼の意とともに、お別れの言葉と致します。先生、安らかにお休みください。



工藤 翔二 教授

略 歴

- | | | | |
|-------------|-------------------------------------|------------|------------------------------------|
| 1967 年 5 月 | 東京大学医学部医学科卒業 | 1996 年 5 月 | 日本医科大学学生部長 |
| 1968 年 12 月 | 医療法人大田病院内科医員 | 1998 年 4 月 | 岡山大学医学部非常勤講師 |
| 1972 年 6 月 | 東京大学医学部第三内科医員 | 1998 年 4 月 | 荒川区がん予防センター所長
(非常勤兼務, 2006 年まで) |
| 1981 年 2 月 | 都立駒込病院呼吸器内科医長 | 1999 年 4 月 | 長崎大学医学部非常勤講師 |
| 1991 年 7 月 | 同 内科部長 | 2004 年 4 月 | 日本医科大学倫理委員会委員長 |
| 1992 年 10 月 | 日本医科大学第四内科(現, 内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門)診療教授 | 2004 年 4 月 | 日本医科大学付属病院感染対策委員長 |
| 1994 年 4 月 | 同 主任教授 | 2008 年 3 月 | 日本医科大学定年退職 |

学 会

- | | |
|---|---|
| 社団法人日本呼吸器学会理事長, 社団法人日本内科学会編集主任, 日本結核病学会理事, NPO 法人日本肺癌学会理事, 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 | 常務理事, 日本癌治療学会評議員, 日本気管食道科学会理事, 日本サルコイドーシス学会理事, アジア太平洋呼吸器学会 (APSR) 財務委員長 |
|---|---|

研究会等

- | | |
|--|--|
| 間質性肺疾患研究会代表世話人, 呼吸器感染症フォーラム代表世話人, 肺音(呼吸音)研究会代表世話人, マクロライド新作用研究会代表世話人, 臨床呼吸器カンファレンス代表世話人, 薬剤性肺障害 (DILD) 研 | 究会代表世話人, 呼吸器病態研究会代表世話人, 東京呼吸器真菌症研究会代表世話人, 雑誌「日本胸部臨床」編集委員長, 雑誌「呼吸器科」編集委員長 |
|--|--|

主催学会等

第12回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術講演会（2002年）会長
社団法人日本内科学会100周年記念実行委員長（2002年）

第46回日本呼吸器学会学術講演会（2006年）会長
The 32nd Annual Conference of International Lung Sounds Association（2007）会長

審議会等

日本学術会議臨床部会呼吸器分科会長，厚生労働省特定疾患懇談会委員，労働政策審議会臨時委員，中央環境審議会専門委員，東京都難病患者認定審査会委員，日本医師会学術企画委員，財団法人結核予防会理事，財団法人難病医学研究財団評議員，NPO法人東京癌

化学療法研究会副理事長，有限中間法人日本呼吸器疾患研究基金副理事長，公益信託岡本敏記念肺線維症研究基金運営委員，公益信託サルコイドーシス研究基金運営委員，医科学応用研究財団選考委員，厚生科学審議会感染症分科会委員（2001年～2006年）

研究班

厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業「特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリン＋ステロイド療法ならびにNアセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究」班主任研究者，厚生労働科学研究

難治性疾患克服研究事業「難治性疾患に関する有効な治療法選択等のための情報収集体制の構築に関する研究」班主任研究者，厚生労働省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班班長（1996年～2001年）

受賞

志賀潔・秦佐八郎記念賞（2000年）

日本医師会優功賞（2005年）

記念講演会要旨

呼吸器疾患にみる普遍性と特殊性

工藤 翔二

内科学（呼吸器・感染・腫瘍部門）

1960年代、私が学生時代に学んだ呉・沖中の「内科書」で、呼吸器は全く面白くない領域であった。神経解剖学に裏打ちされた神経疾患の見事さに比べて、呼吸器疾患は結核、肺炎、気管支喘息、慢性気管支炎などの概念と症候、診断・治療が平板に記述されるだけで、あまり“科学”を感じさせることはなかった。呼吸器病学に科学を持ち込んだものは、間違いなく呼吸生理学であった。肺活量は何によって規定されるのか、ガス交換はいかにして行われるのか、呼吸機能測定装置とガス分析装置の開発と進歩の中で、呼吸生理学は発展した。やがて1970年代、気管支鏡の進歩によって経気管支肺生検と気管支肺胞洗浄が導入され、それまでほとんど剖検でしかみることのなかった患者の組織と肺末梢の細胞が得られるようになった。呼吸器疾患における細胞生物学の始まりである。そしてCT、さらには高分解能CTの普及によって、肺の二次小葉構造に至る微細な画像を手にすることができるようになり、呼吸器疾患の診断は飛躍的に進歩した。今日、呼吸器病学は分子生物学の時代にあって、ほかの領域と共通した普遍的な科学の言葉で語り合うことができる学問領域になったといえよう。

呼吸器という臓器の特殊性と呼吸器疾患

今日の呼吸器疾患を眺めるとき、その疾患の種類の夥しさに驚かされる。それは、ガス交換を基本的な使命とする呼吸器という臓器の特殊性にある。3億個もの肺胞は体表面積の50倍の表面積を持ち、一日に1万リットルもの大気を吸入する呼吸器は、絶えず病原微生物や抗原物質、有害粒子状・ガス状物質にさらされている。感染症やじん肺、気管支喘息、過敏性肺炎など外因性の疾患はきわめて多く、さらに喫煙習慣による肺の破壊が追い打ちをかける。血流をみれば、他臓器と違って肺は心臓と直列に配されている。全身の血液が肺を通過することによって、種々の膠原病や薬剤など全身の異常が肺に表現される。“肺は全身性疾患の鏡”といわれる所以である。このような肺を外界から守るために、気道系は精緻な防御機構を持っている。気道は単なる空気の導管ではない。この生体防御機構は、しばしば防御の域を超えて過剰な反応を起こし、それ自身が疾患となる。気管支喘息も過敏性肺炎も、吸入性抗原に対する生体防御機構の過剰反応による疾患ともいえる。そればかりか、SARSや高病原性鳥インフルエンザにみられる肺炎の重症化や、慢性気道感染症における気道炎症病態も、生体側の過剰反応として理解することができる。感染症を単なる“攻撃と防御の力学”ではなく“宿主と微生物の複雑な生物学的過程”として理解すべき¹という、川喜田愛郎の60年代の名著「感染論」（岩波書店）の言葉は、今日ますます重みを持っている。

「世界にある疾患は日本にもある」

私が呼吸器病学を学びはじめた頃、現在の呼吸器疾患のほとんどは、“非結核疾患”と呼ばれていた時代であった。その頃、“非結核疾患”のバイブルとされていた教科書は、Hinshawの“Diseases of the Chest”ただ一つであった。やがて、Fraser & Pareの“Diagnosis of Diseases of the Chest”がそれにとって替わった。呼吸機能の基礎を説いたComroの“The Lung”，疾患による呼吸機能の特徴を記述したBates & Christieの“Respiratory Function in Diseases”，胸部X線写真における陰影形成の原理を説いたFelsonの“Principles of Chest Roentgenology”，呼吸器病理学を纏めたSpencerの“Pathology of the Lung”。今日のように呼吸器学の教科書が多くなかった時代にあって、輪読会や翻訳作業という形で貪り読んだのは、われわれ日本の学徒だけではなかったろう。これらの多くは、不朽の名著として弟子達によって現在まで改定が続けられている。

その頃、私に呼吸器としての道を開いてくださった三上理一郎先生は、「アメリカにある病気は必ず日本にもある」といわれ、“非結核疾患”の一例、一例を丹念にメモしながら渉猟されていた。日本で最初の一例報告から始まり、まとまった症例の臨床報告が相次いでなされたのは、1960年代から80年代にかけてである。こうして、欧米の教科書の丸写しといった状況を脱して、日本の臨床例の積み重ねをもとにわが国の臨床呼吸器病学の教科書が

書かれるようになっていった。臨床医学においても、世界と語り合うことのできる普遍性を手にしたともいえよう。

びまん性汎細気管支炎と人種特異性

医師になって40年、この間に私は2つの大きなアジア人あるいは日本人に特有ともいうべき呼吸器疾患に出会った。一つは1969年、わが国の本間日臣、山中 晃によって提唱されたびまん性汎細気管支炎（diffuse panbronchiolitis, DPB）である。DPBが初めて英文誌に掲載されたのは1983年、提唱から14年を経てのことである²。この長い期間こそ、欧米にはほとんどみられない疾患を世界に認知させることが、いかに困難であったかを如実に物語っている。日本医科大学に赴任して数年後の1995年、私は単身で北京を訪れ、主だった4つの病院でDPBの講演をする機会を得た。これを土台に翌年、北京で「DPBをめぐる日中合同カンファレンス」が開催され、紛れもないDPB 4症例を見いだすことができた。さらに1998年、私たちは、「アジアにおけるDPB」なるシンポジウムを、韓国、北京、台湾、香港の医師を招いて開催し、DPBが日本のみならず東アジア各地に存在する疾患であることを明らかにした。このとき、アジア以外のDPB報告例はわずか18症例であり、しかもその半数（9例）は日系人などアジア系の移民であった。一方、1997年、ソウルにおける講演会を機会に日韓共同研究が始まり、両国のDPB患者の相関するHLAの違い（日本人：B54、韓国人：A11）から、今日、DPB発症に関わる重要な疾患感受性遺伝子が、第6染色体短腕のHLA領域にある200 kB以内に存在するであろうことが明らかになった³。

日本人における薬剤性肺障害

二つ目の疾患は、薬剤性肺障害である。2002年10月15日、世界に先駆けてわが国で承認されたゲフィチニブ（イレッサ）の致死性肺障害に関する緊急安全性情報が発出された。この日、私はテレビカメラの放列の前に、厚生省医薬安全対策課長の隣に座って、メディアへの対応を経験することになった。その後の数カ月間は、激しいイレッサ攻撃の中で、「専門家会議」座長としてイレッサ肺障害の臨床的特徴と予後因子の解明に専念した。そして、発症率が1.9%であること、既存に肺線維症が危険因子であること、肺障害に4つのパターンがあり、びまん性肺損傷（diffuse alveolar damage, DAD）が最も致死性であることなどが明らかになった。翌年5月、米国FDAはApproval letterの中で、日本における肺障害発症率が約2%であるのに対して、米国では0.3%であることを認めた。イレッサで注目されたのは、日本人でなぜこれほど肺障害が多発するのかという点であった。その後、抗リウマチ薬レフルノミド（アラバ）では国内1.81%、海外0.017%。多発性骨髄腫治療薬ボルテゾミブ（ベルケード）では国内6.4%、海外0.036%。さらに、入手したブレオマイシン肺障害に関する資料によれば、国内0.66%、世界集計0.01%であり、しかも世界集計における27例中25例は日本人であった。注目すべきは、イレッサ肺障害の発生頻度が、日本をのぞく東アジアでは0.17%と、欧米人と変わらないことである。

日本人には、肺に加えられたストレスに対する障害の受けやすさ、あるいは修復のしにくさに関わる独特の遺伝子背景をもつ人々が多いのかもしれない⁴。約20万年前にアフリカで誕生したホモサピエンスは、氷河期の終わりの3万年前にはユーラシア大陸の極東に到達していたといわれる。やがて海面が上昇し、日本は島国として大陸から切り離された。日本のガラパゴス化である。アジア人ないしモンゴリアンとして一括りにはできない日本人の遺伝子背景の解明は、21世紀のオーダーメイド医療にとって避けて通れない課題だろう。

「目の患者の中に、明日の医学の中身がある」

DPBと薬剤性肺障害、この2つの疾患を通じて思うことは、臨床医学の中で普遍性を追求しながら、特殊性を見いだすことの重要性である。やがてその特殊性の中にも普遍性のあることが見いだされてゆく。1984年、私は偶然にも遭遇した一人の患者から、当時致死性といわれていたDPBに対するエリスロマイシン少量長期療法という新しい治療法を発見する幸運を得た^{5,6}。この治療法は、米国内科専門医試験（2000年）に出題されるなど、今では世界の共通知識になっている。そして、その作用機序をめぐる研究から、マクロライド抗生物質のもつ抗炎症作用とも言うべき抗菌作用以外の薬理作用の研究が発展してきた⁷。“書かれた医学は過去の医学であり、目の患者の中に、明日の医学の中身がある（沖中重雄）”。この言葉を、座右の銘としたい。

文 献

1. 川喜田愛郎：感染論. 1964; p 23, 岩波書店.
2. Homma H, Yanaka A, Tanimoto S, et al: Diffuse panbronchiolitis, a disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 1983; 83: 63-69.
3. Keicho N, Ohashi J, Kudoh S, et al: Fine localization of a major disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 501-507.
4. Azuma A, Kudoh S: High prevalence of drug-induced pneumonia in Japan. *Jpn Med Assoc J* 2007; 50: 405-411.
5. 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 他：びまん性汎細気管支炎にたいするエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究—4年間の治療成績. *日本胸部疾患学会雑誌* 1987; 25: 632-642.
6. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al: Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Critic Care Med* 1998; 157: 1829-1832.
7. Kudoh S: Applying lessons learned in the treatment of diffuse panbronchiolitis to other chronic inflammatory diseases. *Am J Med* 2004; 8: 12S-19S.

主たる研究業績

肺癌の病態と治療

1. Bronchoscopic findings of extramural lung cancer invading the subepithelium or Submucosa	Lung cancer	1995	12	35—44
2. Stability of p53 tumorsuppressor gene mutations during the process of metastasis and during chemotherapy	Lung Cancer	1996	14	219—228
3. Targeted Gene Transfer for Adenocarcinoma Using a Combination of Tumor-specific Antibody and Tissue-specific Promoter	Jpn J Cancer Res	1998	89	1212—1219
4. Irinotecan (CPT-11) in combination with weekly administration of cisplatin (CDDP) for non-small-cell lung cancer	Cancer Chemother Pharmacol	1998	42	53—58
5. Alteration of the PTEN/MMAC1 gene locus in primary lung cancer with distant metastasis	Lung Cancer	1999	25	87—93
6. PH dependent uptake of irinotecan and its active metabolite, SN-38, by intestinal cells	Int J Cancer	1999	83	491—496
7. Mutation analysis of the gene encoding the human mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor 2 receptor (M6P/IGF 2R) in human cell lines resistant to growth inhibition by transforming growth factor b1 (TGF b1)	Lung Cancer	2000	30	91—98
8. Somatic mutation of the hBUB1 mitotic check point gene in primary lung cancer	Genes Chromosomes and cancer	2000	29	213—218
9. Increase in the frequency of p16INK4 gene inactivation by hypermethylation in lung cancer during the process of metastasis and its relation to the status of p53	Clin Cancer Res	2000	6	4307—4313
10. Altered expression and function of β 1 integrins in a highly metastatic human lung adenocarcinoma cell line	Int J Oncol	2000	17	1187—1194
11. Altered expression of several genes in highly metastatic subpopulations of a human pulmonary adenocarcinoma cell line	Eur J Cancer	2001	37	1554—1561
12. Aberrations in the fragile histidine triad (FHIT) gene in idiopathic pulmonary fibrosis	Cancer Res	2001	61	8527—8533
13. The quality of life questionnaire for cancer patients treated with anticancer drugs (QOLACD) : Validity and reliability in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer	Qual Life Res	2002	11	483—493
14. The promoter region of the human BUBR1 gene and its expression analysis in lung cancer	Lung Cancer	2002	38	229—234
15. Proteomic analysis of intestinal epithelial cells expressing stabilized beta-catenin	Cancer Res	2003	63	4641—4647
16. Increased expression of the LGALS3 (galectin 3) gene in human non-small-cell lung cancer	Genes Chromosomes Cancer	2003	37	159—164
17. Reduced transcription of the RB2/p130 gene in human lung cancer	Mol Carcinog	2003	38	124—129
18. Weekly administration of irinotecan (CPT-11) plus cisplatin for refractory or relapsed small cell lung cancer	Lung Cancer	2004	44	121—127
19. Reduction of PTEN protein and loss of epidermal growth factor receptor gene mutation in lung cancer with natural resistance to gefitinib (IRESSA)	Br J Cancer	2005	92	1711—1719
20. Validation of the care notebook for measuring physical, mental and life wellbeing of patients with cancer	Qual Life Res	2005	47	142—148
21. Anticancer drug clustering in lung cancer based on gene expression profiles and sensitivity database	BMC Cancer	2006	30	174—174
22. Gefitinib (IRESSA) sensitive lung cancer cell lines show phosphorylation of Akt without ligand stimulation	BMC Cancer	2006	6	277—277
23. Phase I/II study of Paclitaxel+Carboplatin for refractory or recurrent non-small cell lung cancer	Anticancer Res	2006	26	3083—3087
24. Proteomic signature corresponding to the response to gefitinib (Iressa, ZD1839), an epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor, in lung adenocarcinoma	Clin Cancer Res	2007	13	799—805

25. Gemcitabine resistance in a highly metastatic subpopulation of a pulmonary adenocarcinoma cell line resistant to gefitinib Int J Oncol 2007 31 1325—1332
26. PTEN inactivation in lung cancer cells and the effect of its recovery on treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors Int J Oncol 2007 31 1157—1163
27. Use of a cytokine gene expression signature in lung adenocarcinoma and the surrounding tissue as a prognostic classifier J Natl Cancer Inst 2007 15 1257—1268
28. Susceptibility to lung cancer and genetic polymorphisms in the alcohol metabolizer-related enzymes alcohol dehydrogenase 3, aldehyde dehydrogenase 2, and cytochrome P450 2E1 in the Japanese population Cancer 2007 110 353—362

間質性肺炎とびまん性肺疾患

29. Role of E-selectin in Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Mice Thorax 2000 55 147—152
30. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis Am J Respir Crit Care Med 2000 162 658—662
31. Diabetes Mellitus May Increase Risk for Idiopathic Pulmonary Fibrosis CHEST 2003 123 2007—2011
32. A Double Blind And Placebo-Controlled Clinical Study Of Pirfenidone In Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis Am J Respir Crit Care Med 2005 171 1040—1047
33. Case-control study of medical history of medical history and Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan Respiriology 2005 10 504—509
34. Beneficial Effect of Polymyxin B-immobilized Fiber Column (PMX) Hemoperfusion Treatment on Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Intern Med 2006 45 1033—1038
35. Thrombin and TNF-alpha/IL-1 beta synergistically induce fibroblast-mediated collagen gel degradation Am J Respir Cell Mol Biol 2006 35 714—721
36. Epidemiology of sarcoidosis in Japan Eur Respir J 2007 31 1—8

COPD と呼吸リハビリテーション

37. Pulmonary Rehabilitation Program Survey in North America, Europe, and Tokyo J Cardiopulmonary Rehabil 1998 18 301—308
38. Overestimated frequency of a possible emphysema-susceptibility allele when microsomal epoxide hydrolase is genotyped by the conventional polymerase chain reaction-based method J Hum Genet 2001 46 96—98
39. Influence of the rheological properties of airway mucus on cough sound generation Respiriology Geriatrics and Gerontology 2003 8 45—51
40. Correlation between symptoms, chest radiographs, pulmonary function tests and severity of emphysema on autopsy lungs in elderly patients International 2005 5 29—36
41. Both generic and disease specific health-related quality of life are deteriorated in patients with underweight COPD Respir Med 2005 99 624—630
42. Correlation between Bronchodilator Responsiveness and Quality of Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Allergol Int 2007 56 15—22

DPB, マクロライド療法, 呼吸器感染症

43. Improvement of Survival in Patients with diffuse panbronchiolitis treated with Low-Dose Erythromycin treatment Am J Resp Crit Care 1998 157 1829—1832
44. Contribution of HLA Genes to Genetic Predisposition in Diffuse Panbronchiolitis Am J Resp Crit Care 1998 158 846—850
45. Association of diffuse panbronchiolitis with microsatellite polymorphism of the human interleukin 8 (IL-8) gene J Hum genet 1999 44 169—172
46. Fine Localization of a Major Disease-Susceptibility Locus for Diffuse Panbronchiolitis Am J Hum Genet 2000 66 501—507

- | | | | | |
|--|---------------------------|------|-----|-----------|
| 47. Diffuse Panbronchiolitis Role of Macrolides in Therapy | Am J Respir Med | 2002 | 1 | 119—131 |
| 48. Fourteen-Membered Ring Macrolides Inhibit Vascular Cell Adhesion Molecule 1 Messenger RNA Induction and Leukocyte Migration* Role in Preventing Lung Injury and Fibrosis in Bleomycin-Challenged Mice* | Chest | 2002 | 122 | 2137—2145 |
| 49. Direct determination of MUC5B proter halotypes base on the method of singlestrand conformation polymorphism and their statistical estimation | Genomics | 2004 | 84 | 613—622 |
| 50. Health-care-associated pneumonia: a new therapeutic paradigm | Chest | 2005 | 128 | 3784—3787 |
| 51. Promoter analysis and aberrant expression MUC5B gene in diffuse panbronchiolitis | Am J Respir Crit Care Med | 2005 | 171 | 949—957 |
| 52. EM703 improves bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by the inhibition of TGF-beta signaling in lung fibroblasts | Respir Res | 2006 | 7 | 16—16 |
| 53. Role of Toll-like receptor 2 in recognition of Legionella pneumophila in a murine pneumonia model | J Med Microbiol | 2007 | 56 | 305—312 |
| 54. Microbial substitution of Mycobacterium avium-intracellulare to Mycobacterium abscessus during clinical course | J Infect Chemother | 2007 | 13 | 343—345 |

大気環境と呼吸器

- | | | | | |
|---|----------------------------|------|-----|---------|
| 55. Diesel Exhaust (DE)-Induced Cytokine Expression in Human Bronchial Epithelial Cells. A Study with a New Cell Exposure System to Freshly Generated DE in vitro | Am J Respir Cell Mol Biol | 2000 | 22 | 296—303 |
| 56. Long-Term Inhalation of Diesel Exhaust Affects Cytokine Expression in Murine Lung Tissue: Comparison Between Low-and High-Dose Diesel Exhaust Exposure | Expepimental Lung Research | 2002 | 28 | 493—506 |
| 57. Inhalation of diesel exhaust for three months affects major cytokine expression and induces bronchus-associated lymphoid tissue formation in murine lungs | Experimental Lung Research | 2003 | 29 | 607—622 |
| 58. The effects of inhalation of diesel exhaust on murine mycobacterial infection | Experimental Lung Research | 2005 | 31 | 405—415 |
| 59. Repeated exposure to low-dose diesel exhaust after allergen challenge exaggerates ashmatic responses in mice | Clin Immunol | 2006 | 121 | 227—235 |
| 60. Airway inflammatory responses to oxidative stress induced by low-dose diesel exhaust particle exposure differ between mouse strains | Exp Lung Res | 2007 | 33 | 227—244 |



山本 保博 教授

略 歴

- | | | | |
|-------------|---|--------------|--|
| 1963 年 3 月 | 日本医科大学卒業 | 1990 年 10 月 | 日本医科大学付属多摩永山病院救命救急センター長 |
| 1974 年 3 月 | 日本医科大学大学院医学研究科（薬理学専攻）修了 | 1991 年 4 月 | 日本医科大学救急医学教授 |
| 1974 年 4 月 | 日本医科大学付属病院第一外科入局 | 1994 年 1 月 | 日本医科大学付属千葉北総病院院長 |
| 1975 年 4 月 | 日本医科大学付属病院救急医療センター（昭和 52 年救命救急センターに改名）に出向 | 1995 年 12 月 | 学校法人日本医科大学常務理事 |
| 1977 年 4 月 | 日本医科大学救急医学講師 | 1997 年 4 月～ | 日本医科大学救急医学主任教授
日本医科大学付属病院高度救命救急センター部長 |
| 1983 年 10 月 | 日本医科大学救急医学助教授 | 2003 年 11 月～ | 日本医科大学学生部長 |
| | | 2008 年 3 月 | 日本医科大学定年退職 |

主な公的活動

審議会等

外務省参与，海上保安庁政策アドバイザー，厚生科学審議会専門委員，厚生労働省救急医療用ヘリコプターの導入促進に係る諸課題に関する検討会委員長，厚生労働省救急医療の今後のあり方に関する検討会委員，総務省消防庁救急業務高度化推進検討会委員長，総務省消防庁ウツタイン統計活用検討会委員長，総務省消防庁地方公共団体の国民保護に関する懇談会委員，総務省消防庁災害時における消防と医療の連携に関する検討会委員，総務省消防庁消防防災ヘリコプターの効果的な活用に関する検討会委員，海上保安庁メディカルコントロール協議会委員長，東京都メディカルコン

トロール協議会事後検証委員会委員長，東京消防庁救急業務懇話会会長，東京都小児三次救急医療ネットワーク運営協議会委員，野口英世アフリカ賞医療活動分野選考委員会委員

団体等

（財）日本救急医療財団理事，（財）救急振興財団理事，教育顧問，（財）日米医学医療交流財団理事，（財）日本・イラク医学協会理事，（財）日露医学医療交流財団評議員，（財）阪神・淡路大震災記念人と防災未来センター上級研究員，独立行政法人国際協力機構国際緊急援助隊医療チームに係る支援委員会特別顧問

主な学会活動

日本救急医学会代表理事, 日本集団災害医学会理事長, 日本外科系連合学会理事 (フェローメンバー), 日本外傷診療研究機構理事, 日本外傷学会監事 (前理事長), 日本組織移植学会監事, 日本外科学会評議員, 日本航空医療学会評議員, 日本腹部救急医学会評議員, 日本臨床救急医学会評議員, 日本高気圧環境・潜水医学会評議員, 日本国際保健医療学会評議員, アジ

ア太平洋大災害医学会 (Asia-Pacific Conference on Disaster Medicine) 理事長, 日本中毒学会 (名誉会員/元理事長), 日本熱傷学会 (名誉会員/元理事), 日本感染症学会, World Association for Disaster and Emergency Medicine (元理事), International Society for Burn Injuries, Shock Society

資 格

日本救急医学会指導医, 救急科専門医, 日本外科学会指導医, 認定医, 日本熱傷学会認定医, 日本感染症学

会インフェクションコントロールドクター認定

主な海外での研修, 医療・調査活動

1980 年 2 月 タイ国サケオ, カオイダンにおけるカ
～
1980 年 5 月 ンボジア難民日本政府医療チーム
1982 年 9 月 同上
～
1982 年 12 月
1983 年 4 月 米国メーヨクリニック救命センター留学
～
1983 年 10 月
1985 年 エチオピア干ばつ被災民日本政府救援チーム
1986 年 カメルーン有毒ガス噴出災害日本政府救援
チーム
1986 年 メキシコ地震日本政府医療チーム
1988 年 ソ連アルメニア大地震日本政府医療チーム
1989 年 サンフランシスコ地震日本政府医療チーム
1990 年 イラン地震日本政府医療チーム
1991 年 湾岸戦争クルド難民日本政府医療チーム
2003 年 1 月 イラク戦争における難民発生時の政府

医療対応の調査チーム (シリア, ヨル
ダン)
2004 年 3 月 中東諸国医療関係者との医療援助に関
する意見交換 (エジプト)
2005 年 1 月 インドネシア・スマトラ島沖地震及び
インド洋津波被害に対する国際緊急援
助隊第 3 次医療チーム (インドネシア)
2006 年 3 月 エジプト国対イラクの日本, エジプト
協調医療運営指導調査団 (団長) (ヨル
ダン)
2007 年 7 月 イラク国救急医療マネジメントシス
テム整備プロジェクト現地モニタリング
調査団 (団長) (シリア)
2007 年 11 月 野口英世アフリカ賞医療活動分野選考
委員会委員会出席

主催学会

1988 年 3 月 日本腹部救急診療研究会会長
1988 年 7 月 中毒研究会会長
1997 年 11 月 第 3 回日本集団災害医療研究会会長
1999 年 5 月 第 13 回日本外傷学会会長
2000 年 6 月 第 26 回日本熱傷学会総会・学術集会会長
2003 年 11 月 第 31 回日本救急医学会総会・学術集会
会長

2006 年 11 月 The 8th Asia Pacific Conference on
Disaster Medicine (第 8 回アジア太平
洋災害医学会総会) 会長
2008 年 1 月 The 6th Conference, IAHM
(International Association for
Humanitarian Medicine) 2008 Tokyo
(第 6 回国際人道医療学会東京会議) 会長

主な受賞歴

1987 年 4 月 大山健康財団賞
2002 年 7 月 平成 14 年度国際協力事業団国際協力功
労者表彰
2003 年 9 月 平成 15 年度総務省消防庁救急功労者表彰
2006 年 7 月 平成 18 年度外務大臣表彰

2007 年 3 月 平成 18 年度東京消防庁消防行政特別協
力功労者表彰
2007 年 9 月 平成 19 年度救急医療機関関係功労者東
京都知事感謝状

記念講演会要旨

救急災害医学の確立と展望

山本 保博

救急医学

1. 救急医学講座の進展

わが国の救急医療の発展において、当教室はパイオニアであり、最も歴史と実績のある救急医学教室である。当教室は、1975年4月に東京都の「救急医療センター」として4床の病室と15名のスタッフでスタートした。スタッフは麻酔科、第1外科等からの出向であった。当時はまだ救急医学が本邦では確立されておらず、連日連夜搬送されてくる重症患者に体も頭も追いつかず悪戦苦闘の連続だった。しかしながら救急にかける熱い情熱は、救急医療を救急医学へと昇華させ、1つ1つの症例から救急医学を学び、わが国に救急医学の基盤を作った。その後その活躍が評価され1977年1月に全国第1号の厚生省認可の「救命救急センター」に指定された。1983年4月には「救急医学講座」を開設、1994年4月には全国初の「高度救命救急センター」の指定を受けている。

当初は本院のみ活動していたが、全国の救命救急センターからの多くの運営依頼、教室員の増加に伴い、1986年10月に会津中央病院にスタッフを派遣したことを皮切りに、現在は教室員約140名で、10施設の救命救急センター、1施設の救急部、1クリニックの診療に携わっている。

2. 臨床研究・診療

外傷診療を中心とした救命救急領域の臨床において2つの命題があると考えている。①救命しうる外傷患者を失うことなく、いかに確実に救命し、かつ preventable disability をなくすことが可能か。さらに、より低侵襲な方法での治療を行うことでこれを達成できないか。② Preventable death をなくすための外傷診療のみを行っていたのでは救命することができない最重症患者をいかに救命することができるか。

この10年間、外傷初期診療の標準化のための JATEC の展開、システムとしての外傷診療の重要性の再認識に加えて、1990年代前半に登場した damage control surgery が、単なる手術方法としてではなく、重症外傷診療における外科的治療を含めたひとつの治療戦略であるとの認識が深まり、わが国の外傷診療とそのシステムは大きな展開を示している。当教室では、この外傷初期診療の標準化のためのコース作成・運営の中心となり、また、外傷症例登録の trauma registry を強く進め、preventable death を防ぐために、その基盤を強固なものとするべく推進してきた。

1993年、Rotondo らがはじめて damage control という medical term を彼らの論文の中で用いてから、治療戦略としての damage control surgery は急速に展開されていた。大量出血を伴い、凝固異常をきたしうる穿通性外傷、鈍的外傷のいずれに対しても、米国から多くの症例を集積した論文があり、定型的外科的アプローチと比較してその転帰を改善することが報告されている。1) First phase: abbreviated resuscitative surgery, 2) Second phase: ICUにおける外科的集中治療, 3) Third phase: definitive surgery の3つの phase に分けられるが、米国からの報告では初回手術に多くの論点が集中している。当教室では、この damage control を要する症例において、外科的止血の補完手段としての interventional radiology (IVR) の重要性を報告し、damage control 手術中に認められた腹腔内あるいは後腹膜の nonexpanding, inaccessible hematoma や重症肝損傷に対して、外科的止血とともに IVR を積極的に併用することの有用性を世界に先駆けて報告した。治療法としての damage control が広く理解されるとともに、腹部開放管理の重要性、abdominal compartment syndrome (ACS) の病態が広く認知されるようになっていく。当教室では、米国で使用されている VAC system に代わる手段を考案し、広く報告するとともに、長期にわたる open abdomen により定型の閉腹が施行し得ない症例に対する両側腹直筋鞘前葉反転法による一期的筋膜閉鎖による閉創法を発表した。これらの研究は、preventable death をいかにゼロに近づけるかの延長線上ではあるものの、一線を画する視点の研究である。救命困難な最重症例に対してどのような治療を行うかという命題に関するものである。

当教室では、防ぎえる外傷死をゼロにするとともに、最重症例の救命を明確に認識しつつ挑戦を続けている。

3. 基礎研究

「救急医療 最後の砦」として重症患者を積極的に受け入れ、日々蓄積した知識・経験を生かして救命率向上を目指してきたわれわれの臨床活動は多くの評価を得ているが、時代の変化に伴い、救急・集中治療領域においても科学的根拠に基づいた治療法の選択が求められるようになってきた。医科学者として、すでに発表された論文を参考にするだけでなく、臨床で直面する様々な問題点を自ら掘り下げ、解決の糸口を探るべく10年前より救急医学教室に動物・細胞実験を行う基礎研究室を立ち上げた。外傷、敗血症、熱傷動物モデルを用いることで、各病態において全身・各臓器に引き起こされる炎症・組織傷害をより再現性をもって詳細に観察することが可能となり、病態解明および新たな治療戦略の開発に資することとなった。

われわれの教室では、臨床でしばしば直面し、かつ依然死亡率の高い多臓器障害の発生機序解明に主眼を置き、特にショック後臓器障害の発生における腸管虚血の役割に注目して研究を行ってきた。平時では心拍出量の30%もの血流を受ける腸管は、ひとたびショックに陥ると主要臓器への血流を確保するためにその血流を減少させる。しかも全身の循環状態が改善されてもなお、腸管の虚血状態は遷延するため、腸管は循環不全に対してきわめて脆弱な臓器であるといえる。これまでの研究より、臓器障害は全身の循環不全のみならず、腸管虚血のみでも引き起こされることを示し、臓器障害の発生に腸管虚血が大きな役割を果たしていることを証明した。また虚血腸管から産生される各種メディエーターのうち脂質メディエーターの産生をコントロールするホスホリパーゼを阻害することにより臓器障害が軽減されることを示し、これまで広く注目されていたサイトカイン以外にも臓器障害発生に脂質メディエーターが深く関与していることを示した。さらに、腸管から産生されるメディエーターを運ぶ経路として、腸間膜リンパ液が大きな役割を果たしていることを示すなど、現在も引き続き臓器障害発生機序解明に向け研究を続けている。

また近年開発され、優れた酸素運搬能をもつ人工血液をショック後の蘇生輸液として使用することにより、臓器虚血を早期に改善し、臓器障害の発生を軽減することを示すなど、これまでにない新たな治療の開発にも大きく貢献した。

豊富な臨床症例をもとに、臨床の問題点を的確に抽出し、基礎・臨床研究を通して新たなエビデンスを発信し続けることが、救急医療を牽引するわれわれに課せられた責務であると考えます。

4. 災害医療

当教室は、日本の災害医療体制の確立、発展に中心的な役割を果たしてきた。

日本の災害医療・国際協力の嚆矢となったのは、1980年よりのカンボジア難民に対しての政府派遣の医療チーム活動であろう。私も学生時代よりタイ国医学調査団を参画していた経験が買われ、この医療チームに参加し難民救済医療に携わった。しかし、このチームは即席のチームであり平時の準備がなかったため、迅速性や診療の質などの面で反省が多かった。これらの反省に立ち、われわれは政府による緊急医療支援を行う国際緊急援助隊を1982年に設立した。現在では登録者は760名を数え、派遣も60回を超えた。特記すべき活動として、スマトラ沖地震・インド洋津波災害への派遣が挙げられる。インドネシア、スリランカ、モルディブ、タイの4カ国に7チーム延べ123名の要員を派遣した。これは、国際緊急援助活動の成熟、キャパシティーを十分に示すものとなった。

われわれはこのような海外における災害医療の経験をもとに、日本の災害医療体制の確立に貢献してきた。日本の災害医療体制の整備の契機となったのが、1995年1月の阪神・淡路大震災である。この震災の教訓を生かし災害医療体制の新たな構築に向けての検討を行うことを目的に、被災地の医療機関、医療関係団体の関係者および救急医療、建築、機器設備、情報通信の専門家の参加による「阪神・淡路大震災を契機とした災害救急医療体制のあり方に関する研究会」が設けられた。私もこの研究会に取りまとめ役として貢献した。この研究班における検討を基に、災害拠点病院の整備、広域災害・救急医療情報システムの整備、トリアージタグの標準化など災害医療体制の基盤が整備された。

しかし、近年われわれの前にまた新たな脅威が現れている。この新たな脅威の背景には、グローバル化、IT化、大量破壊兵器の拡散、それに伴うテロの脅威の拡大、世界的な紛争の増加に伴う難民の問題などがある。実際に、米国同時多発テロや炭疽菌事件、沖縄サミットにおける緊急・集団災害医療対応、Y2K問題対応、FIFAワールド

ドカップでの mass gathering における集団災害対応, SARS のような国境を超える Emerging/re-emerging infectious disease への対応, アフガニスタン, イラク危機での難民支援など, 救急医療, 災害医療としての対応を迫られる事態が数多く発生している. この新たな脅威は, complex humanitarian emergency と NBC(核, 生物, 化学剤) という key words で整理できるだろう. テロや対テロ戦争およびそれに伴う難民の問題は, complex humanitarian emergency の範疇といえる. また, そのテロの脅威, グローバル化の流れの中で NBC 対応の問題は重要となってくる. 今後, 国際的な災害人道支援として, 難民支援の重要性が増してくるだろう. また, 国内の災害対応体制の整備においても, 従来の集団災害対応に除染, 防護などの対応を付け加えた NBC 災害対応体制の整備も大きな課題となってくるだろう. われわれはこの新たな課題についても積極的に関与していく必要があるだろう.

5. まとめ

このように救急医学教室は, 臨床, 基礎の研究から災害医療のような社会貢献まで幅広く活動してきた. それぞれの分野において, 日本をリードする成果を出してきたものと自負している. 後進には, 研磨, 努力を重ね, このような成果の上にさらなる成果を築いていくことを期待したい.

主たる研究業績

論文

- | | | | |
|--|--|------|-------------|
| 1. Usefulness of the bilateral anterior rectus abdominis sheath turnover flap method for early fascial closure in patients requiring open abdominal management | World Journal of Surgery | 2007 | 31 (1) |
| 2. Disaster Management in the Acute Phase | Japan Medical Association Journal-50th Anniversary Special Edition | 2007 | 50 (1) |
| 3. Extracellular ascorbic acid radical formation during cerebral ischemia-reperfusion utilizing 4 vessel occlusion in rat | Journal of Japanese Association for Acute Medicine | 2006 | 17 (11) |
| 4. Increased regional interleukin-4 during the acute stage of severe intracranial disorders | Neurol Med Chir (Tokyo) | 2006 | 46 (10) |
| 5. Serum Interleukin-18 Concentrations in Burn Patients | Japan Medical Association Journal | 2006 | 49 (2) |
| 6. Pediatric Posterior Leukoencephalopathy Syndrome and NSAID-Induced Acute Tubular Interstitial Nephritis | Pediatric Neurology | 2006 | 34 (3) |
| 7. 救急医学と救急医療 | 日本医師会雑誌「実践救急医療」 | 2006 | 135 (特別号/1) |
| 8. Fulminant Fat embolism syndrome に対する PCPS の適応は待ったなし | 日本集中治療医学会雑誌 | 2006 | 13 (4) |
| 9. Regulation of the Endocannabinoid System in Endotoxemia of Conscious Guinea Pigs | Journal of Japanese Association for Acute Medicine | 2005 | 16 (5) |
| 10. Effect of Cannabinoids on Colonic Muscle Contractility and Tension in Guinea Pigs | J Nippon Med Sch | 2005 | 72 (1) |
| 11. Neuropsychological Recovery in Pediatric Patients with Acute Subdural Hematoma Treated with Mild Hypothermia Therapy; report of two cases | Neurotraumatology | 2004 | 15 (12) |
| 12. Comparison of hemodynamic and respiratory parameters, and outcomes between high and low cerebral perfusion pressure groups in a severe head injury | Journal of Japanese Association for Acute Medicine | 2004 | 15 (12) |
| 13. Implications of fibrinolysis in patients with closed head injury | Journal of Neurotrauma | 2003 | 20 (4) |
| 14. Regional cerebral blood flow in delirium patients | Psychiatry and Clinical neuroscience | 2003 | (57) |
| 15. The role of interventional radiology in patients requiring damage control laparotomy | Journal of Trauma | 2003 | 54 (1) |
| 16. アナタメドおよび2-アラキドノイルグリセロール投与によるモルモットのエンドトキシン様作用発見 | エンドトキシン血症救命治療研究会誌 | 2003 | 7 (1) |
| 17. Cerebral endothelial injury in severe head injury: The significance of measurements of serum thrombomodulin and the von Willebrand factor | Journal of Neurotrauma | 2002 | 29 (9) |
| 18. Post-flood-infectious diseases in Mozambique | Prehospital Disaster Medicine | 2002 | 17 (3) |
| 19. Mass-gathering Medicine とは : Introduction of Mass-gathering Medicine | 救急医学 | 2002 | 26 (2) |
| 20. Implications of excessive fibrinolysis and α 2-plasmin inhibitor deficiency in patients with severe head injury | Neurosurgery | 2001 | 49 (5) |
| 21. AHA Guidelines 2000 改訂の背景 | 救急医学 | 2001 | 25 (5) |

著書

- | | | |
|---|-------|------|
| 1. 診療科医薬品集：救急治療，薬剤ハンドブック第3版 | じほう | 2007 |
| 2. BLS インストラクターガイド：応急手当指導員・普及員のために（第2版） | 荘道社 | 2006 |
| 3. 救急医療の基本と実際：臓器別救急疾患 | へるす出版 | 2006 |

4. 映像で学ぶ ACLS トレーニング	南江堂	2004
5. 救急医療の基本と実際：小児，新生児，高齢者	荘道社	2005
6. アトラス応急処置マニュアル原著第 8 版	財団法人東京救急協会	2007
7. ドクターコール：その時！手をあげてください	南山堂	2003
8. 救急ケアで使う薬剤ノート	MC メディカ出版	2003
9. アルブミン臨床マニュアル	メディカルレビュー社	2003
10. CPR インストラクターズガイド第 2 版	医学書院	2003
11. 救急現場のピットフォール《1》	荘道社	2001
12. 救急現場のピットフォール《2》	荘道社	2001
13. 救急医，世界の現場へ	筑摩書房	2001
14. 国際災害看護マニュアル	真興交易（株）医書出版部	2000
15. トリアージ [その意義と実際]	荘道社	1999

講 演

1. 高気圧酸素治療を必要とする集団災害と災害医療対応体制	第 42 回日本高気圧環境・潜水医学会総会	2007
2. 救急救命士における今後の展望について	日本蘇生学会第 25 回大会	2006
3. Challenges and Future Prospects of Disaster Medicine in Japan	The 8th Asia Pacific Conference on Disaster Medicine	2006
4. 日本の救急医療の課題と展望	第 8 回日本救急看護学会学術集会	2006
5. Disaster Medical Management-just after impact in the acute and subacute phases-1st WMA Asia-Pacific Regional Conference/第 1 回世界医師会アジア：大洋州地域会議		2006
6. 大規模災害における初期医療対応策（第 9 回日本臨床救急医学会総会，2006）	第 12 回全国救急隊員シンポジウム	2006
7. プレホスピタル・ケアの沿革と今後の展望	第 9 回日本臨床救急医学会総会	2004
8. 複雑化する災害に対する医療対応を経験して	第 31 回日本救急医学会総会・学術集会	2003
9. 2002 FIFA ワールドカップにおける医療搬送用ヘリコプター配置の経験	第 9 回日本航空医療学会	2002
10. バイオテロリズムと医療対応	第 30 回日本救急医学会総会，学術集会	2002
11. The Role of Designated Disaster Hospital During Major Disasters in Japan	8th International Conference on Emergency Medicine, Boston	2000
12. Standardization of Triage Tags in Japan	5th Asia-Pacific Conference on Disaster Medicine, Vancouver	2000
13. Crush Syndrome	2nd International Congress of Emergency Medicine, Costa Rica	2000

主な国の研究業績

- 平成 19 年度厚生労働科学研究費（医療安全・医療技術評価総合研究事業）
「メディカルコントロール体制の充実強化に関する研究」（9,000,000 円）（3 年研究の 3 年目）
- 平成 18 年度厚生労働科学研究費（医療安全・医療技術評価総合研究事業）
「メディカルコントロール体制の充実強化に関する研究」（5,000,000 円）（3 年研究の 2 年目）

3. 平成 17 年度厚生労働科学研究補助金（厚生労働科学特別研究事業）
「NBC 災害・テロ対応のシミュレーションと標準的対応に関する研究」（4,000,000 円）
4. 平成 17 年度厚生労働科学研究費（医療技術評価総合研究事業）
「メディカルコントロール体制の充実強化に関する研究」（6,000,000 円）（3 年研究の 1 年目）
5. 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
「国内での発生が稀少のため知見が乏しい感染症対応のための技術的基盤整備に関する研究」（12,800,000 円）（3 年研究の 3 年目）
6. 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
「国内での発生が稀少のため知見が乏しい感染症対応のための技術的基盤整備に関する研究」（21,000,000 円）（3 年研究の 2 年目）
7. 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
「国内での発生が稀少のため知見が乏しい感染症対応のための技術的基盤整備に関する研究」（28,000,000 円）（3 年研究の 1 年目）
8. 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
「Mass Gathering における集団災害のガイドライン作成とその評価に関する研究」（6,000,000 円）（2 年研究の 2 年目）
9. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
「Mass Gathering における集団災害のガイドライン作成とその評価に関する研究」（10,000,000 円）（2 年研究の 1 年目）
10. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
「大規模感染症発生時の研究対応のあり方に関する研究」（30,000,000 円）
11. 平成 12 年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
「大規模感染症発生時の研究対応のあり方に関する研究」（32,000,000 円）

—原 著—

心臓血管外科領域における
小口径溝型シリコン製ドレーンチューブの吸引能に対する実験的検討
従来型胸腔ドレーンチューブとの比較

田畑美弥子¹ 梅津 光生² 落 雅美¹ 清水 一雄¹¹日本医科大学大学院医学研究科機能制御再生外科学²早稲田大学理工学部

Experimental Assessment of the Drainage Capacity of Small Fluted Silastic Drains in Cardiovascular
Surgery: Comparison with the Conventional Chest Tubes

Mimiko Tabata¹, Mitsuo Umezu², Masami Ochi¹ and Kazuo Shimizu¹¹Department of Biological Regulation and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School²Department of Mechanical Engineering, Waseda University, Tokyo

Abstract

Background: Cardiac surgery requires the placement of drains in the mediastinum, pericardial space, and pleural spaces at the end of the procedure. Recently, small, flexible, fluted silicone drains have been widely used after cardiac surgery. Although preliminary reports suggest that small silastic drains are superior to conventional rigid large-bore chest tubes, there has been no experimental comparison of the drainage capacity of these drains under similar conditions. To compare the efficacy of smaller silastic drains and conventional chest tubes, a three-part in vitro and two-part in vivo experiment was performed.

Methods: In the first part of the in vitro study, the drainage capacity of 19-F silicone drains and 28-F conventional tubes was tested under steady flow. Both tubes were placed in a water bath and drained at a pressure of 10 mm Hg. In the second part of the in vitro study, the drainage pattern was also visualized. Finally, an anatomically identical apparatus, consisting of a silicone ventricle and a latex-rubber pericardium, was employed to simulate drainage under clinically similar conditions. In the in vivo study, 19-F and 24-F silicone drains and 28-F and 32-F conventional tubes were inserted into the hemithorax or pericardial space of 12 adult pigs. Blood was infused into both chest cavities or pericardial spaces, and the tubes were drained at 15 cmH₂O.

Results: In the in vitro study, the drainage capacity of the conventional chest tubes was 7 times greater than that of the smaller silicone drains. However, in the in vivo pleural drainage test, the drainage capacity of the smaller silicone drains was greater than that of the conventional chest tubes. Additionally, in the in vivo pericardial drainage test, there was no difference in drainage capacity between the two types of tube. Furthermore, the flow visualization test revealed different drainage patterns in the two tubes and showed that the most effective portions were the most proximal slits of the silicone drain and the side holes of

Correspondence to Mimiko Tabata, Department of Biological Regulation and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: mimiko-t@nms.ac.jp

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

the conventional chest tube. However, in the in vitro pericardial model, there was no difference in drainage capacity between the two types of tube, as the slits or side holes were completely within the pericardial cavity.

Conclusions: This experiment demonstrated that the smaller silastic chest drains have a sufficient drainage capacity that is almost identical and possibly superior to that of conventional chest tubes.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 88-95)

Key words: small silicone drains, conventional chest tubes, pericardial drainage

緒 言

心臓手術後の縦隔・心嚢または胸腔ドレナージは出血のモニター、心タンポナーデの予防、緊張性気胸、胸水貯留の予防などの目的で必要不可欠である。従来使用されている先端に側孔の開いている 28F または 32F の硬いプラスチック製ドレーンチューブでは¹、刺入部の痛みのために浅呼吸となり無気肺の原因となったり、歩行制限が生じたりするという問題点がある。近年心臓外科領域でも低侵襲化の普及とともに溝型で小径の柔らかいシリコン製ドレーンチューブが広く使用されるようになってきている。臨床的には刺入部や抜去時の疼痛の軽減、携帯バッグに接続することで早期離床が可能となること、ドレナージ能力も臨床的には劣らないなどの長所が報告されている²⁻⁹。このシリコン製ドレーンチューブに関する研究はほとんどが臨床例であり、同一条件での比較・評価が行われていない。そこで本論文では素材やサイズ、形状の異なるドレーンチューブを生体外での定常流試験、可視化試験、さらに動物実験を行うことにより比較・評価することを目的とした。

研究材料および方法

本試験に使用したドレーンチューブを **Table 1** および **Fig. 1** に示す。

本研究は 3 種類の生体外での実験および 2 種類の動物実験によって構成された。生体外の実験としては定常流試験、可視化試験、模擬心嚢によるドレーン排液量の比較を行った。また動物実験では胸腔ドレーンモデルによる排液量の比較、心嚢ドレーンモデルによる排液量の比較を行った。

ドレーンチューブの形状による流量と吸引パターンの違いを調べるために臨床で主に使用されている 19F シリコン製ドレーンチューブ (Johnson & Johnson,

Somerville, NJ, USA) と 28F ソラシックカテーテル (UNITIKA, 東京) を用いて定常流試験と可視化試験を行った。臨床に即した実験としては模擬心嚢モデルを作成し心嚢ドレナージ試験を行った。さらに動物実験では、最近臨床で使用されるようになった 24F シリコン製ドレーンチューブ (Johnson & Johnson, Somerville, NJ, USA) と従来から臨床で使用されている 32F ソラシックカテーテル (UNITIKA, 東京) を加えた 4 種類のドレーンチューブを用いて行った。動物実験はヘルシンキ宣言、動物実験の飼養および保管等に関する基準 (昭和 55 年 3 月、総理府告示第 6 号) を遵守して行った。統計解析は SPSS (Statistical Package for Social Science) バージョン 14.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) で行った。連続変数の比較は t 検定を用い、すべての p 値は両側検定とし、p 値<0.05 を統計学的有意差ありとみなした。

各実験方法を示す。

定常流試験

実験装置および方法

本実験では 19F シリコン製ドレーンチューブ (シリコンドレーン) と 28F ソラシックカテーテルを用いた。実験装置の模式図を **Fig. 2** に示す。作動流体は水道水 (1.0 cP) と血液の粘度を模擬した 3.8 cP のグリセリン水溶液の 2 種類とし、ドレーンの前負荷を 10 mmHg、後負荷を 0 mmHg に設定した。前負荷を一定に保つためにポンプを使用してリザーバタンクからオーバーフロータンクに作動流体を汲み上げた。水槽内に留置するドレーンチューブの長さは両者とも 200 mm に設定した。シリコンドレーンは溝の部分で切断して溝の長さを 100 mm に設定した。排液量を重量法で 1 分間測定した。また実験はドレーンチューブが生体の組織に覆われていることを模擬するためにドレーンチューブをスポンジに埋没させた場合とスポンジを使用しない場合の 2 通りで行った。

Table 1 Two different types of drain tube

round Blake hubless silicone drain	19F 24F	Johnson & Johnson, Somerville, NJ, USA
ソラシック-UK- カテーテル (ラウンド型)	28F 32F	UNITIKA, Tokyo, Japan

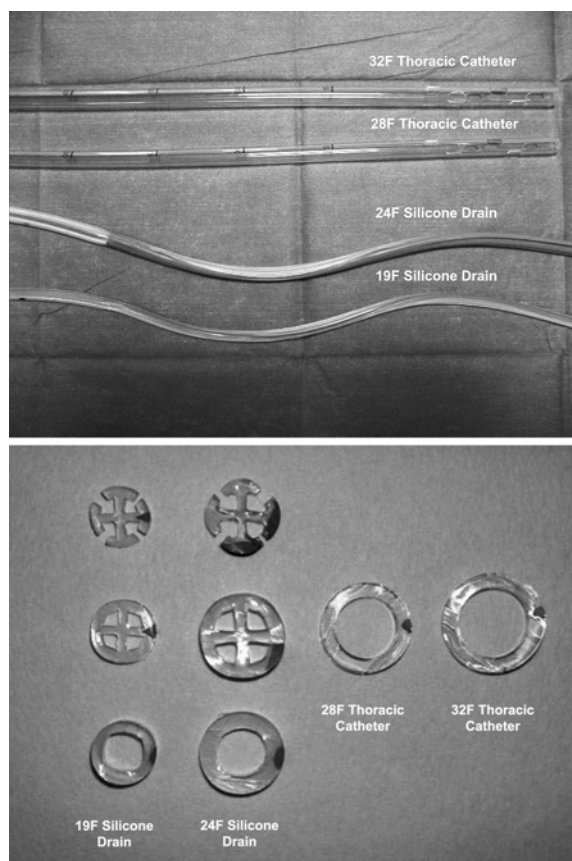


Fig. 1 External appearance and cross section of the thoracic catheters and the small silastic drains.

可視化試験

実験装置および方法

本実験では定常流試験で用いた **Fig. 2** の装置を使用した。作動流体は 3.8 cP のグリセリン水溶液とし、グリセリン水溶液を食紅で着色しスポンジ全体に染み込ませ、10 mmHg で排液させることによりスポンジの赤色が消えていく様子を観察した。

模擬心臓によるドレーン排液量の比較

実験装置および方法

本実験では 19F および 24F シリコンドレーンと 28F および 32F ソラシックカテーテルを用いた。シリコンで作成した模擬心臓に心膜を模擬した手術用手袋 (Ultrafree 8; Cardinal Health, McGaw Park, IL, USA) を被覆し模擬心臓を作成した (**Fig. 3**)。

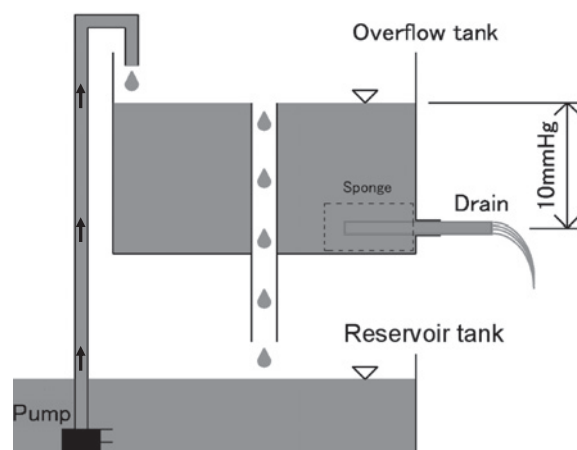


Fig. 2 The apparatus for testing the drain tubes under steady flow.

模擬心臓内に注入用カテーテルと、ドレーンチューブを留置した。空気漏れが完全になるようにチューブの刺入部をシリコングルーで覆い、模擬心臓内が完全に閉鎖腔になるようにした。作動流体は食紅で着色した水道水とし、輸液ポンプ (JMS インフューザー M-04; JMS, 東京) を用いて 10 mL/min で注入し、吸引装置 (MERA サキウム MS-008; 泉工医科工業, 東京) を用いてドレーンチューブを 15 cmH₂O で排液し、20 分間計測した。模擬心臓の長軸の傾きを 0 度、45 度、90 度と変化させそれぞれのドレーンチューブについて測定を行った。各ドレーンチューブの排液開始の様子を観察した。

動物実験による胸腔ドレーン排液量の比較

実験方法

対象は 40~42 kg のブタ 12 頭で、全身麻酔下に開胸し左右の胸腔内に注入用カテーテルと、それぞれ異なるドレーンチューブを留置した (**Fig. 4a**)。19F シリコンドレーンと 28F ソラシックカテーテルを組み合わせ、24F シリコンドレーンと 32F ソラシックカテーテルを組み合わせそれぞれ組み合わせに対して各 6 頭のブタを用いて実験を行った。左右の胸腔のばらつきを配慮して奇数番の実験動物は右胸腔にシリコンドレーンを、偶数番の実験動物には右胸腔にソラシックカテーテルを留置して実験を行った。あらかじめ

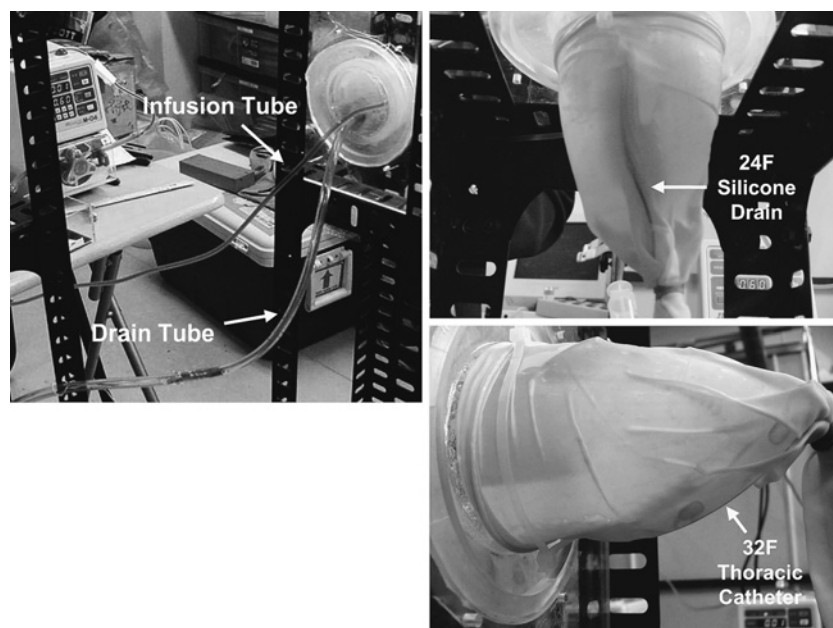


Fig. 3 The apparatus of the in vitro experiment of pericardial drainage.

め同種血液を貯血用バッグ（テルモ血液バック CPDA 400 mL 採血用；テルモ、東京）に採血しておき輸液ポンプを用いて 20 mL/min で注入し、吸引装置を用いて 15 cmH₂O で排液し 30 分間計測を行った。

動物実験による心嚢ドレーン排液量の比較

実験方法

対象は 40～42 kg のブタ 12 頭で、全身麻酔下に胸骨正中切開を行い心嚢内に注入用カテーテルと、種類の異なるドレーンチューブを留置した (Fig. 4b)。実験は 2 頭を同時に行った。1 頭のブタに 19F シリコンドレーンを挿入し、他の 1 頭には 28F ソラシックカテーテルを挿入し実験を行い、19F シリコンドレーンと 28F ソラシックカテーテルの組み合わせの測定後心嚢内を温生食で洗浄後、24F シリコンドレーンと 32F ソラシックカテーテルに入れ替えて同様な測定を行った。実験動物の確保の困難さゆえにこういった方法を採用したが心嚢内に血液や生食が残っていないかについては十分に確認して行った。同様にあらかじめ用意しておいた血液を輸液ポンプを用いて 10 mL/min で心嚢内に注入し、吸引装置を用いて 15 cmH₂O で排液し 20 分間計測を行った。

結 果

Table 2 および Fig. 5a, b に定常流試験の結果を示す。排液量は 28F ソラシックカテーテルで 19F シリコンドレーンより 7 倍以上多かった。また、作動流

体の粘度が高くなると 19F シリコンドレーンでは排液量が 24% 減少し、28F ソラシックカテーテルでは 4% 減少した。スポンジの有無で比較すると、スポンジのある場合 28F ソラシックカテーテルでは排液量が 11% 減少したのに対し、19F シリコンドレーンでは変化がなかった。

Fig. 6 は、スポンジの実験開始から 10 分後の様子を上方から撮影したものである。矢印の間がそれぞれのドレーンチューブに溝または側孔が存在する部分である。19F シリコンドレーンでは溝の始まり部分を中心に吸引が始まり、それよりも近位の部分が主に吸引され、28F ソラシックカテーテルでは側孔の部分から吸引が始まり、それよりも遠位の部分が主に吸引されていった。

Fig. 7a に模擬心嚢ドレナージにおける各ドレーンチューブの注入量と排液量の経時変化を示した。10 mL/min (0.6 L/hr) の出血モデルにおいて各ドレーンチューブは種類に関わらず 20 分間の注入量をほぼドレナージしえた。Fig. 7b に注入量と排液量の差、すなわち模擬心嚢内残量の経時変化を示した。残量は注入量の 1.4%～2.7% でありドレーンチューブの種類による差を認めなかった。

模擬心嚢ドレナージにおける排液開始の様子を観察すると各ドレーンチューブで側孔の近位・遠位によらず心膜と心臓の間にできる溝を伝って作動流体が流れ着いた部分から吸引が始まった。ドレーンチューブの最も効果的な吸引部分が最上部に位置した場合でも最下部に位置した場合でも吸引能に差を認めなかった。

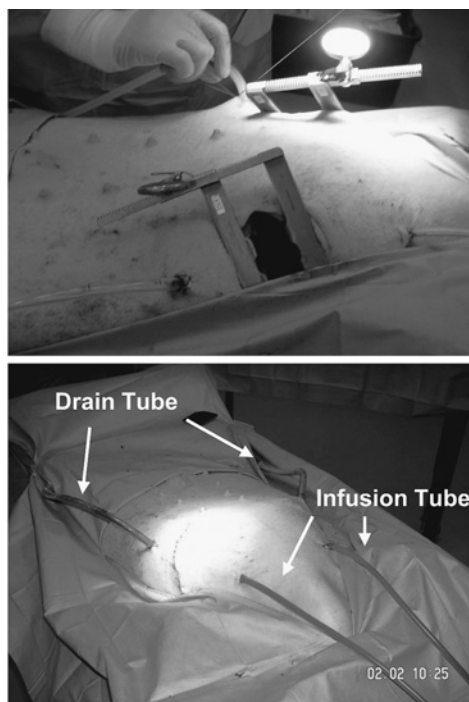
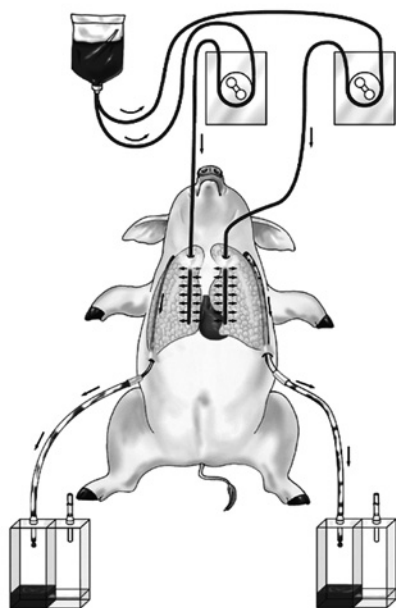


Fig. 4a Schematic drawing of the in vivo experiment of pleural drainage.

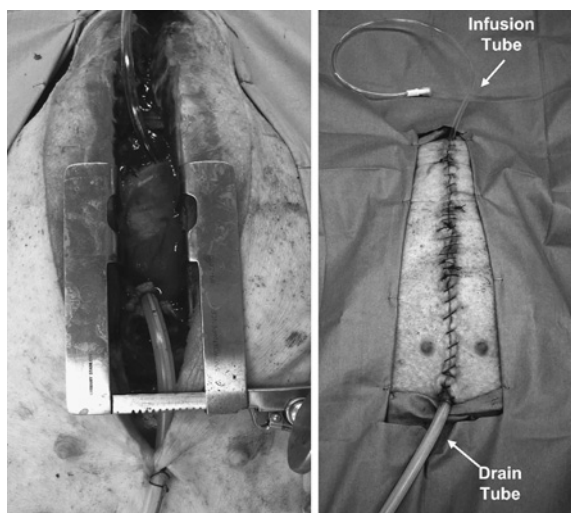


Fig. 4b The set of equipment of the in vivo experiment of pericardial drainage.

Fig. 8a に動物を用いた胸腔ドレナージモデルにおける各ドレenchューブの注入量と排液量の経時変化を、**Fig. 8b** に注入量と排液量の差、すなわち胸腔内残量の経時変化を示した。20 mL/min (1.2 L/hr) の出血モデルにおいて 28F, 32F ソラシックカテーテル (ソラシックカテーテル群) はともに、19F, 24F のどちらのシリコンドレナ (シリコンドレナ群) よりも遅れて排液を開始し、ソラシックカテーテル群で常にシリコンドレナ群より排液量が少なかった。最終的にわずかな残量が存在し、シリコンドレナ群の

ほうがソラシックカテーテル群より残量が少なかった ($p < 0.001$)。

Fig. 9a に動物を用いた心嚢ドレナージモデルにおける各ドレenchューブの注入量と排液量の経時変化を示した。10 mL/min (0.6 L/hr) の心嚢内出血モデルにおいて各ドレenchューブは種類に関わらず 20 分間の注入量をほぼドレナージしえた。**Fig. 9b** に心嚢内残量の経時変化を示した。32Fr ソラシックカテーテルのみ、わずかな残量があったが 4 種類のドレenchューブで有意差を認めなかった。

考 察

定常流試験における排液量の差異はドレenchューブの内径の違いによるものと考えられる。流量は断面積に比例するので、28F ソラシックカテーテルで 19F シリコンドレナより 7 倍以上多くなるが、19F シリコンドレナでも 10 L/hr 以上のドレナージが可能であるので臨床上吸引能に問題ないと考えられる。また、粘度が高くなるとシリコンドレナで排液量の減少率が大きかったが、血液と同じ粘度でも 10 L/hr 以上のドレナージが可能であり、臨床上問題ないと考えられた。スポンジの有無でシリコンドレナは流量が変化しなかった。心臓手術で胸骨下の前縦隔に留置した場合、溝型のシリコンドレナでは組織に埋没していても吸引部分の面積が広く、さらに毛細管現象も期

Table 2 Relationship between drain tubes and viscosity

Viscosity cP	Sponge	Flow rate mL/min	
		Silicone drain	Thoracic catheter
1.0	—	245	1,793
3.8	—	194	1,729
3.8	+	194	1,542

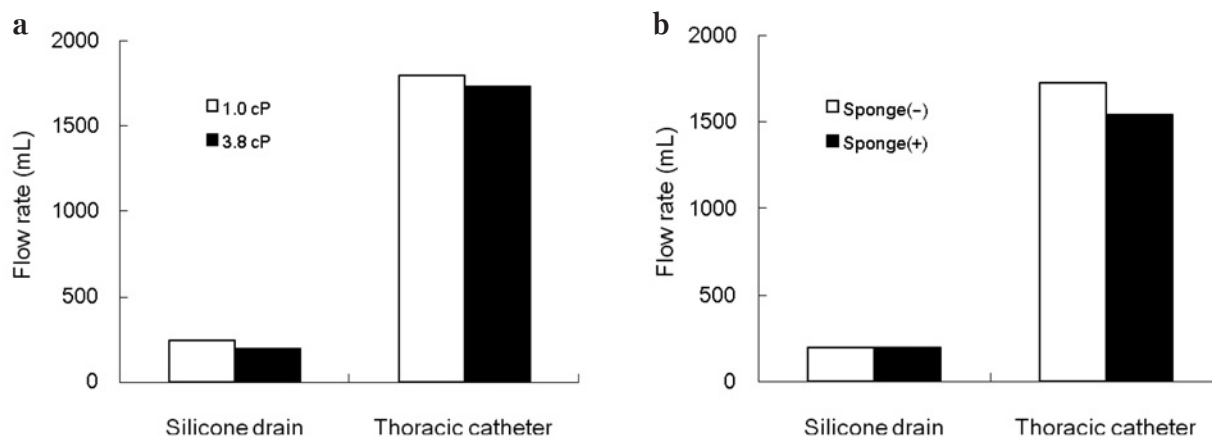


Fig. 5 **a:** Drainage capacity of the two different drain tubes for different viscosity. Note that the flow rate was reduced by 24% in the silicone drain and 4% in the conventional chest tube for different viscosity.
b: Drainage capacity of the two different drain tubes with and without sponge. Note that the flow rate was reduced by 11% in the silicone drain but unchanged in the conventional chest tube when both drain tubes were embedded in the sponge.

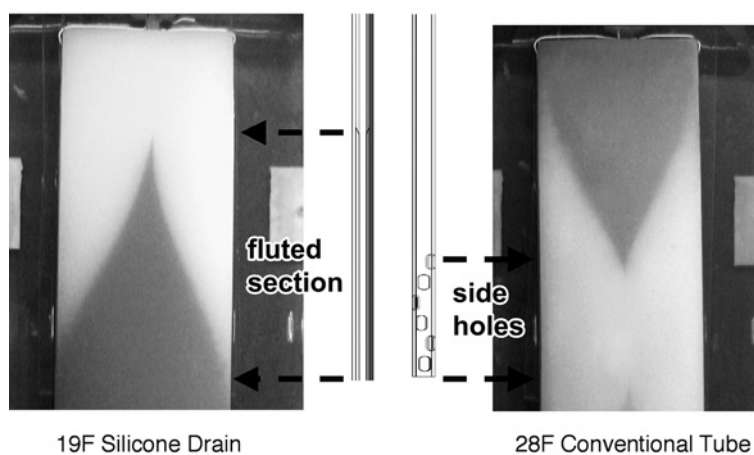


Fig. 6 Comparison of flow visualization test results using two different drain tubes. Note that the most effective portions were the most proximal slits of the silicone drain and the side holes of the conventional chest tube.

待される可能性があるので吸引効果が低下する可能性が低いと考えられた。一方、側孔型のシリコンカテーテルでは側孔が組織に埋没することにより有効な吸引部分の面積が減少し、吸引効果も低下する可能性が考えられた。

可視化試験よりシリコンドレーンは溝の始まる部分

が最もドレナージ効果が高いことが判明した。この部分をドレナージを必要とする部位に完全に収めなければ期待するドレナージ効果を得られない場合があることがこの実験から示唆された。

心臓内のようにドレーンチューブと組織が密着した閉鎖空間では溝または孔が完全に心臓腔内に収まって

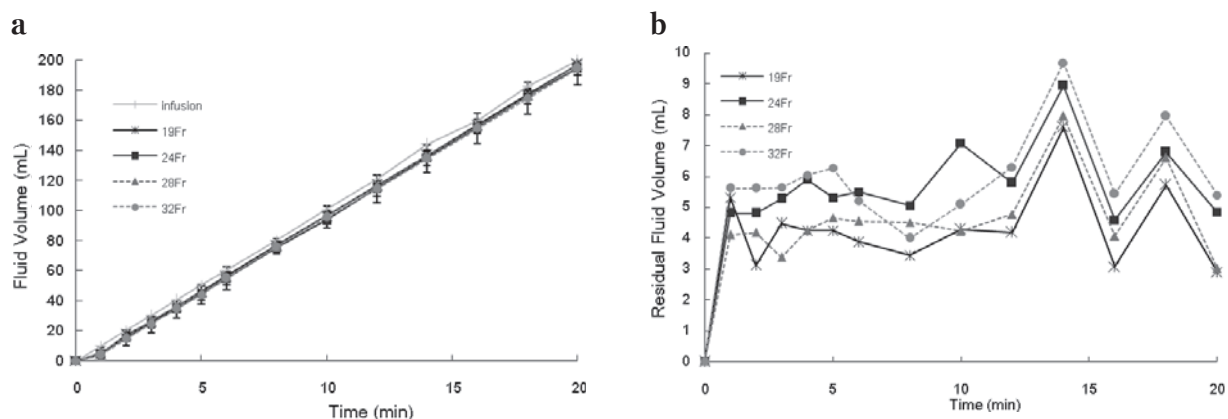


Fig. 7 **a:** Relationship between infusion volume and mean suction volume of in vitro pericardial drainage.
b: Difference between infusion and suction volume for in vitro pericardial model. Note that there was no difference in the four drainage tubes for mean residual volume.

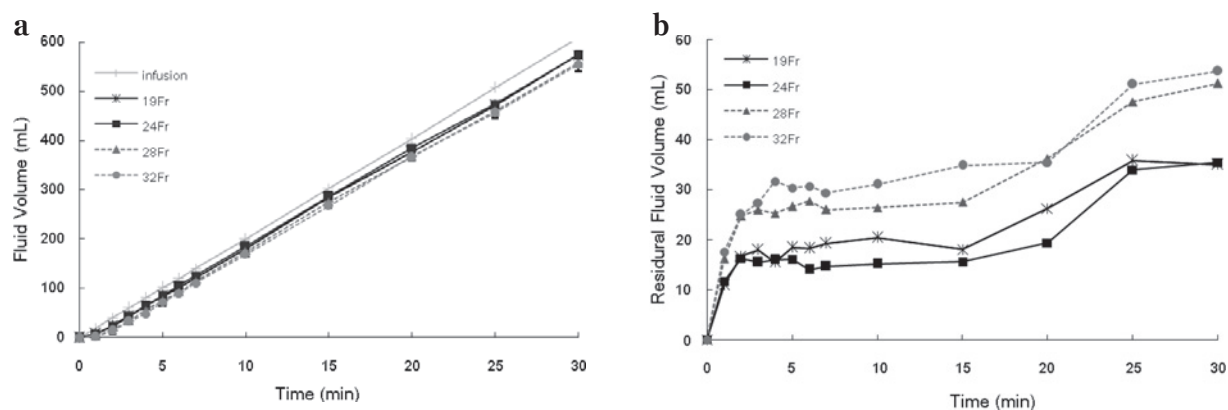


Fig. 8 **a:** Relationship between infusion volume and mean suction volume of in vivo pleural drainage.
b: Difference between infusion and suction volume for in vivo pleural drainage. Note that residual volume was less in the silicone drain group than in the thoracic catheter group.

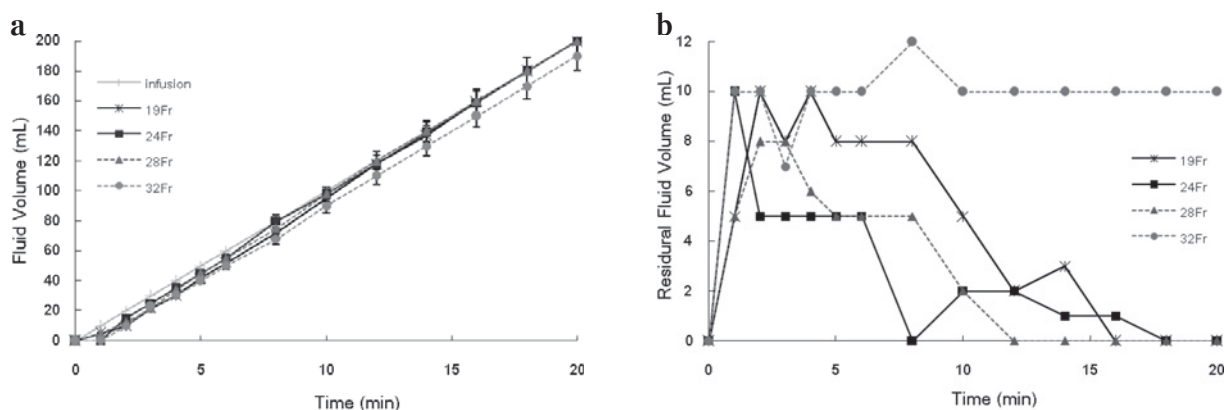


Fig. 9 **a:** Relationship between infusion and suction volume for in vivo pericardial drainage.
b: Difference between infusion and suction volume for in vivo pleural drainage. Note that there was no difference in the four drainage tubes for mean residual volume.

いないと心嚢外, つまり胸骨下のドレナージ効果の方が強くなる可能性が出てくる。その一方でドレーンチューブの溝または孔が心嚢腔内に収まっていればドレーンチューブの種類や留置の仕方によらず同程度の吸引効果が期待できると考えられた。

動物実験の結果から胸腔内ではソラシックカテーテルはシリコンドレーンと比較して硬い素材であるため, ドレーンチューブを適切な場所に留置しなければ出血の溜まりがドレーンチューブの側孔を塞ぐまでドレナージ効果を発揮しにくい可能性が示唆された。一方シリコンドレーンは組織の形状に逆らうことなく適切な場所に留置可能であり, また毛細管現象により吸引力を発揮するためわずかな出血の溜まりでも吸引可能であると考えられた。臨床では血液が溜まる間に凝血する可能性があるため, わずかな出血でも吸引可能なシリコンドレーンのほうが有利であると考えられる。

心嚢ドレナージモデルにおいては4種類のドレーンチューブで吸引能は同等であった。従来の太くて硬いドレーンチューブにより冠動脈バイパス術後, バイパスグラフトがドレーンチューブに圧迫されたり¹⁰, 側孔に吸引されたり¹¹することによる心筋虚血や, 右室を圧迫することによる心原性ショック¹²などの合併症が報告されているが, 溝型の細くて柔らかいシリコンドレーンはこれらの合併症を回避可能であるため心嚢ドレナージの際にも有利になりうると考えられる。

本研究の問題点は, 動物実験で使用した血液は抗凝固剤 (Citrate Phosphate Dextrose Adenine 液) を混和しているため, 臨床例より凝血しにくいという点である。より臨床に即したモデルを作成するために行った予備試験で抗凝固を行わない血液を使用した出血モデルで実験を行ったところ, 瞬時に凝血しドレーンチューブからほとんど排液できなかったため, 抗凝固剤を使用しない血液での動物実験は困難であった。しかし抗凝固剤を使用した血液でも粘度は同程度であり, また心臓手術後は人工心肺の使用や低体温手術による血小板数や血小板凝集能の低下, 血液凝固能の低下などのため凝血しにくい性状になっていることを考慮すると今回の実験は臨床に即しているものであると考えられる。

結 論

本研究によりシリコンドレーンの吸引能はソラシックカテーテルと比して臨床的には劣らないということ

を実験的に証明しえた。臨床で実際にドレーンチューブを留置する部位は組織に挟まれ, 心拍や呼吸により形状も変化するため, 組織に対する fitting の良いシリコンドレーンの方が有利である可能性が示唆された。

謝辞: 本研究の機会をお与えくださり, 多大なるご指導, ご鞭撻を賜りました埼玉医科大学国際医療センター心臓血管外科新浪 博教授に心より感謝申し上げます。

文 献

1. Munnell ER, Thomas EK: Current concepts in thoracic drainage systems. *Ann Thorac Surg* 1975; 19: 261-268.
2. Roberts N, Boehm M, Bates M, Braidley PC, Cooper GJ, Spyt TJ: Two-center prospective randomized controlled trial of Blake versus Portex drains after cardiac Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 1042-1046.
3. Agati S, Mignosa C, Gitto P, Trimarchi ES, Ciccarello G, Salvo D, Trimarchi G: A method for chest drainage after pediatric cardiac surgery: A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1306-1309.
4. Sakopoulos AG, Hurwitz AS, Suda RW, Goodwin JN: Efficacy of Blake[®] drains for mediastinal and pleural drainage following cardiac operations. *J Card Surg* 2005; 20: 574-577.
5. Ege T, Tatli E, Canbaz S, Cikirikcioglu M, Sunar H, Ozalp B, Duran E: The importance of intrapericardial drain Selection in cardiac surgery. *Chest* 2004; 126: 1559-1562.
6. Frankel TL, Hill PC, Stamou SC, Lowery RC, Pfister AJ, Jain A, Corso PJ: Silastic drains vs conventional chest tubes after coronary artery bypass. *Chest* 2003; 124: 108-113.
7. Akowuah E, Ho EC, George R, Brennan K, Tennant S, Braidley P, Cooper G: Less pain with flexible fluted silicone chest drains than with conventional rigid chest tubes after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1027-1028.
8. Lancey RA, Gaca C, Vander Slam TJ: The use of smaller, more flexible chest drains following open heart surgery: an initial evaluation. *Chest* 2001; 119: 19-24.
9. Obney JA, Barnes MJ, Lisagor PG, Cohen DJ: A method for mediastinal drainage after cardiac procedures using small silastic drains. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1109-1110.
10. Svedjeholm R, Hakanson E: Postoperative myocardial ischemia caused by chest tube compression of vein graft. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1806-1808.
11. Chapin JW, Kahre J, Newland M: Acute myocardial ischemia caused by mediastinal chest tube suction. *Anesth Analg* 1980; 59: 386-387.
12. Kollef MH, Dothager DW: Reversible cardiogenic shock due to chest tube compression of the right ventricle. *Chest* 1991; 99: 976-980.

(受付: 2007 年 9 月 4 日)

(受理: 2008 年 1 月 18 日)

—原 著—

Stroke Care Unit 開設後一年間の急性期虚血性脳血管障害の治療成績

駒場 祐一 中嶋 信人 野村 浩一 水越 元気 角南 英子
有井 一正 西山 穰 大鳥 達雄 桂 研一郎 片山 泰朗

日本医科大学大学院医学研究科神経・腎臓・膠原病リウマチ学

日本医科大学内科学（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門）

Outcome of Patients with Acute Ischemic Stroke in the First Year after the
Establishment of a Stroke Care Unit

Yuichi Komaba, Nobuto Nakajima, Kouichi Nomura, Genki Mizukoshi,
Eiko Sunami, Kazumasa Arie, Yutaka Nishiyama, Tatsuo Otori,
Ken-ichiro Katsura and Yasuo Katayama

Department of Neurological, Nephrological and Rheumatological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

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

Abstract

A stroke care unit (SCU) was established at the Nippon Medical School Main Hospital on May 6, 2005. We performed a retrospective analysis of clinical data for patients with acute ischemic stroke. From among patients who were admitted to our ward, including the SCU, from May 6, 2005, through April 30, 2006, we selected 241 consecutive patients with acute ischemic stroke who could be classified by stroke subtype. An unfavorable outcome at that associated with a discharge was defined as modified Rankin Scale score of 3 or greater. We used logistic regression to identify factors that were independently and significantly related to an unfavorable outcome at discharge. Hypertension (odds ratio [OR]=3.446; confidence interval [CI]=1.195 to 9.934), valve disease (OR=3.694 CI=1.092 to 12.502), and NIH Stroke Scale score (OR=1.322 CI=1.175 to 1.450) were independent determinants of an unfavorable outcome at discharge. Smoking (OR=0.298 CI=0.105 to 0.848) was an independent determinant of a favorable outcome at discharge. No medical treatments were independent determinants for unfavorable or favorable outcomes at discharge. Education about stroke prevention, shortening of patient transport time, and emergency magnetic resonance imaging, including diffusion-weighted imaging, are needed to decrease the frequency of unfavorable outcomes at discharge. (日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 96-105)

Key word: magnetic resonance imaging

Correspondence to Yuichi Komaba, Division of Neurology, Nephrology, and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: komaba@nms.ac.jp

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

緒 言

stroke care unit (SCU) は脳卒中専門の高度集中治療病棟で、冠動脈疾患を対象とした coronary care unit (CCU) で効果が明らかになった 1960 年代に、脳卒中への応用として SCU の試みが行われるようになった。また脳卒中治療体制の 1 つである SCU の急性期治療に加えリハビリテーションも計画的に行っていく脳卒中専門病棟として stroke unit (SU) も治療の場となっている。

SCU あるいは SU についてのレビューでは、SU の臨床的転帰は一般病棟と比べ有意に ADL 自立例が多く死亡例が少ないと報告されている¹。これらの報告を受け米国では脳卒中は心臓発作と同様に brain attack として認識され、time is brain という標語まで作られ発症からできるだけ早く脳卒中専門の施設に搬送することを国民に啓発し、国をあげてのキャンペーンを展開している。SCU あるいは SU の設置については、1995 年の WHO ヨーロッパ地域事務局と European Stroke Council によって開催された会議で、Helsingborg 宣言がなされ、そのなかで 2005 年までの到達目標として、すべての急性脳卒中患者は、早期に SU の専門的評価と治療を受けるべきであると明記された。本邦においても脳卒中治療ガイドライン 2004 で、SU の設置が強く推奨されている²。

日本医科大学付属病院においても 2005 年 5 月 6 日から SCU が設立され、地域に率先して脳卒中の急性期治療が開始された。2005 年 10 月には遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator; rt-PA)³である alteplase の発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害に対する血栓溶解療法が認可され、より迅速かつ正確な診断・治療が当 SCU にも要求されるようになってきている。

今回 SCU 設置後に当科に入院した急性期脳卒中患者に対し、治療成績などについて分析し現状の問題点について検討したので報告する。

対象と方法

われわれは、当科の臨床データベースを用い後ろ向き統計学的検討を行った。当科を 2005 年 5 月 6 日～2006 年 4 月 30 日までに入院となった連続脳卒中症例を対象とした。SCU 開設が 2005 年 5 月 6 日であったため、統計学的検討は 2005 年 5 月 6 日からとし、SCU

が満床の場合、一般病棟に入院することもあるため SCU に入院の脳卒中例にとどまらず、一般病棟入院の脳卒中例も加え当科入院の連続脳卒中症例とした。診断は、NINDS III に基づき⁴SCU 担当の脳卒中専門医あるいは神経内科専門医が中心でなされた。診断は入院時 CT あるいは入院当日の MRI、特に拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) を参考にした。麻痺、意識障害、眩暈などの脳卒中様の症状が存在するものの、脳腫瘍・脳炎・脳症・外傷・硬膜外血腫・硬膜下血腫・てんかん・代謝性疾患・耳性眩暈などの脳卒中以外の疾患が原因で入院となった場合、今回の検討より除外した。

脳卒中の分類については National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)⁴を用い来院時に臨床病型を分類し、可能な限り臨床病型分類に則した治療を行った。来院時の脳卒中の重症度評価は NIH Stroke Scale (NIHSS)⁵ (表 1) にて、退院時の脳卒中の機能評価は、modified Rankin Scale (mRS)⁶ (表 2) にて行った。

脳卒中のうちでも当科の特質より脳梗塞および一過性脳虚血に注目し、年齢、性別、高血圧・糖尿病・高脂血症・(発作性)心房細動・心臓弁膜症・虚血性心疾患・喫煙の有無、来院時 NIHSS、発症から治療までの時間、入院日数、臨床病型、治療内容、退院時 mRS について以下のごとく検討した。高血圧・糖尿病・高脂血症・(発作性)心房細動・心臓弁膜症・虚血性心疾患についてはすでに指摘されているか今回、入院時に初めて指摘されたものとした。

1. 厚生労働科学研究費補助金による健康科学総合研究事業である「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究 (Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration: J-MUSIC)」で公開されている 1997 年 4 月～1998 年 3 月までの脳梗塞急性期の data⁷と臨床病型別に比較をカイ二乗検定を用いて行った。

2. 次に退院時の脳卒中の機能評価に用いた mRS において、mRS が 2 以下を退院重症度良好、mRS が 3 以上を退院重症度不良と定義し 2 群に分割した。

まず、性別、高血圧・糖尿病・高脂血症・(発作性)心房細動・心臓弁膜症・虚血性心疾患・喫煙・発症 3 時間の治療開始の有無、臨床病型分類・使用薬剤についてカイ二乗検定で、年齢・来院時 NIHSS・入院日数については Mann-Whitney test で 2 群間の差異を検討した。さらに上記因子のうち、退院重症度不良を決定する因子はいずれであるかを logistic 回帰分析を用い検討した。logistic 回帰分析には、治療内容を考慮し分析に因子として加えた場合と、無視して因子と

表1 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

1a. 意識水準	☐ 0: 完全覚醒 ☐ 1: 簡単な刺激で覚醒 ☐ 2: 繰り返し刺激, 強い刺激で覚醒 ☐ 3: 完全に無反応
1b. 意識障害_質問 (今月の月名及び年齢)	☐ 0: 両方正解 ☐ 1: 片方正解 ☐ 2: 両方不正解
1c. 意識障害_従命 (開閉眼, 「手を握る・開く」)	☐ 0: 両方正解 ☐ 1: 片方正解 ☐ 2: 両方不可能
2. 最良の注視	☐ 0: 正常 ☐ 1: 部分的注視視野 ☐ 2: 完全注視麻痺
3. 視野	☐ 0: 視野欠損なし ☐ 1: 部分的半盲 ☐ 2: 完全半盲 ☐ 3: 両側性半盲
4. 顔面麻痺	☐ 0: 正常 ☐ 1: 軽度の麻痺 ☐ 2: 部分的麻痺 ☐ 3: 完全麻痺
5. 上肢の運動 (右) *仰臥位のときは45度右上肢 ☐ 9: 切断, 関節癒合	☐ 0: 90度*を10秒保持可能 (下垂なし) ☐ 1: 90度*を保持できるが, 10秒以内に下垂 ☐ 2: 90度*の挙上または保持ができない. ☐ 3: 重力に抗して動かない ☐ 4: 全く動きがみられない
上肢の運動 (左) *仰臥位のときは45度左上肢 ☐ 9: 切断, 関節癒合	☐ 0: 90度*を10秒保持可能 (下垂なし) ☐ 1: 90度*を保持できるが, 10秒以内に下垂 ☐ 2: 90度*の挙上または保持ができない. ☐ 3: 重力に抗して動かない ☐ 4: 全く動きがみられない
6. 下肢の運動 (右) ☐ 9: 切断, 関節癒合	☐ 0: 30度を5秒間保持できる (下垂なし) ☐ 1: 30度を保持できるが, 5秒以内に下垂 ☐ 2: 重力に抗して動きがみられる ☐ 3: 重力に抗して動かない ☐ 4: 全く動きがみられない
下肢の運動 (左) ☐ 9: 切断, 関節癒合	☐ 0: 30度を5秒間保持できる (下垂なし) ☐ 1: 30度を保持できるが, 5秒以内に下垂 ☐ 2: 重力に抗して動きがみられる ☐ 3: 重力に抗して動かない ☐ 4: 全く動きがみられない
7. 運動失調 ☐ 9: 切断, 関節癒合	☐ 0: なし ☐ 1: 1肢 ☐ 2: 2肢
8. 感覚	☐ 0: 障害なし ☐ 1: 軽度から中等度 ☐ 2: 重度から完全
9. 最良の言語	☐ 0: 失語なし ☐ 1: 軽度から中等度 ☐ 2: 重度の失語 ☐ 3: 無言, 全失語
10. 構音障害 ☐ 9: 挿管または身体的障壁	☐ 0: 正常 ☐ 1: 軽度から中等度 ☐ 2: 重度
11. 消去現象と注意障害	☐ 0: 異常なし ☐ 1: 視覚, 触覚, 聴覚, 視空間, または自己身体に対する不注意, あるいは1つの感覚様式で2点同時刺激に対する消去現象 ☐ 2: 重度の半側不注意あるいは2つ以上の感覚様式に対する半側不注意

表2 modified Rankin scale (mRS)

Grade 0	全く症状なし
Grade 1	症状はあるが特に問題となる障害なし (通常の日常生活および生活は可能)
Grade 2	軽度の障害 (以前の生活はできないが、介助なしに自分のことができる)
Grade 3	中等度の障害 (何らかの介助を要するが、介助なしに歩行可能)
Grade 4	比較的高度の障害 (介助なしに歩行や日常生活を行うことが困難)
Grade 5	高度の障害 (寝たきり、失禁、常に看護や注意が必要)
Grade 6	死亡

しては加えなかった場合と両方を行った。

結 果

当科の脳卒中症例の内訳を(表3)に呈示する。脳梗塞としてはアテローム血栓性脳梗塞73例、心原性脳塞栓87例、ラクナ梗塞45例、その他脳梗塞11例、分類不能脳梗塞1例、それ以外として一過性脳虚血25例、脳出血3例であった。J-MUSICで公開されている1997年4月～1998年3月までの急性期脳梗塞のdataは、アテローム血栓性脳梗塞5,267例、心原性脳塞栓3,467例、ラクナ梗塞6,146例、その他脳梗塞967例であった。さらに脳梗塞発症の危険因子の存在は、病型別にラクナ梗塞で高血圧82.2%、その他脳梗塞で糖尿病は36.3%、その他脳梗塞で高脂血症63.6%、心原性脳塞栓で(発作性)心房細動60.9%、心原性脳塞栓で心臓弁膜症は18.3%、ラクナ梗塞で喫煙57.7%と最も占める割合が高かった。ラクナ梗塞で退院時予後良好(mRS2以下)な症例91.1%と最も多かった。

図1は脳梗塞を4病型に分類し性差、高血圧、糖尿病、高脂血症、(発作性)心房細動、喫煙、発症3時間以内加療、退院時予後良好(mRS2以下)について各病型に存在する割合を当科とJ-MUSICのdataの間で比較したものである。高血圧については当科心原性脳塞栓・当科ラクナ梗塞で、糖尿病については当科心原性脳塞栓で、高脂血症については当科アテローム血栓性脳梗塞・当科心原性脳塞栓・当科ラクナ梗塞・当科その他脳梗塞で、喫煙は当科心原性脳塞栓・当科ラクナ梗塞で、J-MUSICの各病型に比較して占める割合が有意に高かった。3時間以内加療開始の占める割合はJ-MUSIC血栓性脳梗塞・J-MUSIC心原性脳塞栓・J-MUSICラクナ梗塞で、当科の各病型に比較して占める割合が有意に高かった。当科ラクナ梗塞は、

J-MUSICラクナ梗塞に比べ退院時予後良好(mRS2以下)の占める割合が有意に高かった。

退院時予後良好群と退院時予後不良群を比較し傾向を見ると、退院時予後良好群で女性・高脂血症・喫煙・一過性脳虚血発作・ラクナ梗塞・オザグレル治療の占める割合が有意に高く、退院時予後不良群で(発作性)心房細動・心臓弁膜症・発症3時間以内加療・心原性脳塞栓・ヘパリン治療・エダラボン治療の占める割合が有意に高かった(表4)。また、年齢・入院時NIHSS・入院日数は退院時予後不良群で有意に高値であった(この2群間の比較は傾向を見るだけのためであり、後述のとおり多変量解析を行ったので、統計の多重性については無視をした)。

logistic回帰分析による多変量解析では治療内容を無視した場合、退院時予後を不良とする独立した因子は高血圧(オッズ比3.748)、心臓弁膜症(オッズ比3.650)、入院時NIHSS(オッズ比1.322(1点あたり))、入院日数(オッズ比1.854(1日あたり))で、予後良好とする独立した因子は喫煙(オッズ比0.311)であった(表5)。

治療内容を統計の因子に加えた場合、退院時予後を不良とする独立した因子は高血圧(オッズ比3.446)、心臓弁膜症(オッズ比3.694)、入院時NIHSS(オッズ比1.305(1点あたり))で、予後良好とする独立した因子は喫煙(オッズ比0.298)であった。治療内容についてD-マンニトール・rt-PAは、一方の群にしか投与された症例が存在しなかったため統計より除外したが、治療内容は予後を左右する因子とはならなかった(表6)。(臨床病型については、一過性脳虚血発作を基準として統計を行った。)

表3 当科における臨床病型別の症例の内訳

	アテローム血栓性 (n = 73)	心原性脳塞栓 (n = 87)	ラクナ梗塞 (n = 45)	その他脳梗塞 (n = 11)	分類不能脳梗塞 (n = 1)	一過性脳虚血 (n = 25)	脳出血 (n = 3)
年齢	71.630±9.689	70.862±12.815	69.356±11.547	65.273±16.930	80	68.760±12.112	62.333±6.658
性差 (女性)	31 (42.47%)	34 (39.08%)	14 (31.11%)	4 (36.36%)	0 (0.00%)	8 (32.00%)	0 (0.00%)
高血圧	56 (76.71%)	63 (72.41%)	37 (82.22%)	3 (27.27%)	1 (100.00%)	3 (12.00%)	1 (33.33%)
糖尿病	26 (35.62%)	27 (31.03%)	12 (26.67%)	4 (36.36%)	0 (0.00%)	7 (28.00%)	1 (33.33%)
高脂血症	39 (53.42%)	31 (35.63%)	24 (53.33%)	7 (63.64%)	0 (0.00%)	14 (56.00%)	1 (33.33%)
(発作性) 心房細動	5 (6.85%)	53 (60.92%)	3 (6.67%)	1 (9.91%)	0 (0.00%)	4 (16.00%)	0 (0.00%)
弁膜症	7 (9.59%)	16 (18.39%)	0 (0.00%)	1 (9.91%)	0 (0.00%)	1 (4.00%)	0 (0.00%)
虚血性心疾患	13 (17.81%)	26 (29.89%)	6 (13.33%)	1 (9.91%)	1 (100.00%)	4 (16.00%)	0 (0.00%)
喫煙	21 (28.77%)	32 (36.78%)	26 (57.78%)	4 (36.36%)	0 (0.00%)	6 (24.00%)	3 (100.00%)
入院時 NIHSS	6.219±5.767	9.494±7.557	1.200±1.254	6.818±4.468	23	1.880±2.068	1.667±1.155
3時間以内入院	4 (5.48%)	18 (20.69%)	2 (4.44%)	3 (27.27%)	0 (0.00%)	3 (12.00%)	0 (0.00%)
退院時 mRS 0～2	46 (63.01%)	45 (51.72%)	41 (91.11%)	7 (63.64%)	0 (0.00%)	24 (96.00%)	3 (100.00%)
入院日数	36.972±30.501	57.056±6.117	49.133±94.927	40.364±18.758	162	18.160±8.985	15.333±3.215

年齢・入院時 NIHSS・入院日数は、平均値 ± 標準偏差で表示した。

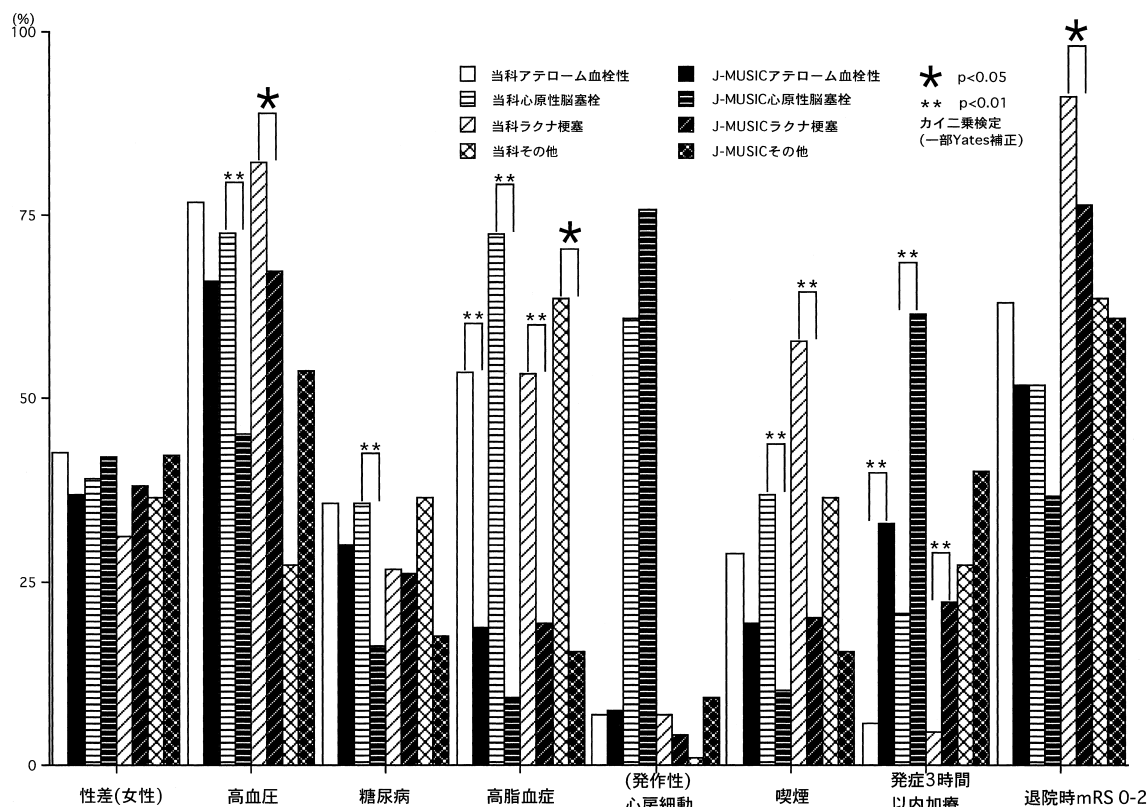


図1 病型別のパラメータにおける当科とJ-MUSICとの比較
J-MUSICのdataは文献7による。統計学的検討はカイ二乗検定を用いて行った。

考 察

(1) 当科脳卒中とJ-MUSICのdata比較

J-MUSICで公開されている1997年4月～1998年3月までの急性期脳梗塞のdataは、北海道20病院、東北20病院、関東42病院、中部19病院、近畿18病院、中国四国18病院、九州19病院からの全国を網羅したdataである。脳梗塞15,831例からなるが16病院はSCUからの、また70病院からはintensive care unit (ICU)からのdata⁷である。したがって、比較として使用したJ-MUSICのdataは全国から集計した信頼のおける急性期脳卒中の現状をあらわしたという意味合いが強いと思われる。

当科においては心原性脳塞栓、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、その他脳梗塞の順で治療件数が多く、J-MUSICでは、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓、その他脳梗塞の順であった。当科としては、もともと重症な傾向となりやすい心原性脳塞栓が、最多という傾向であった。

J-MUSICのdataに比べ当科脳梗塞ではどの病型についても高脂血症の合併率が有意に高かったが、当科

が都内に位置しており都会の脳卒中患者が脂質が高値であるという報告に合致している⁸。

喫煙についてはJ-MUSICのdataに比べ当科心原性脳塞栓・当科ラクナ梗塞にて有意に占める割合が多かったが、当科が都内に位置しており都会の脳卒中患者で喫煙率が高いという報告に合致している⁸。ほかに、当科心原性脳塞栓・当科ラクナ梗塞にて高血圧の合併率が有意に高く、当科心原性脳塞栓にて糖尿病の合併率が有意に高いという結果から、喫煙も含めこれら合併症を発症させないような啓発をしていくことが脳梗塞の予防に大切であると思われる。

発症3時間以内の治療については、J-MUSIC血栓性脳梗塞・J-MUSIC心原性脳塞栓・J-MUSICラクナ梗塞で、当科脳梗塞に比べ占める割合が有意に多かった。発症3時間以内の脳梗塞はrt-PAのよい適応となるが、米国心臓協会(American Heart Association)が提唱⁹している「7つのD」すなわち1) detection (発見)、2) dispatch (出動)、3) delivery (搬送)、4) door (救急外来)、5) data (情報)、6) decision (決定)、7) drug (薬剤)のそれぞれ時間短縮が、血栓溶解療法症例を増やす鍵となると考えられる。1)～3)をPre-arrival (来院前)とし、4)～7)をPost-arrival (来院

表4 退院時予後良好不良群の傾向

	退院時予後良好 mRS 0 ~ 2 (n = 163)	退院時予後不良 mRS 3 ~ 6 (n = 78)	p 値
年齢	68.166 ± 10.933	74.885 ± 12.444	0.0184
性差 (女性)	54 (33.13%)	33 (42.31%)	0.02248
高血圧	122 (74.85%)	61 (78.21%)	0.5682
糖尿病	53 (32.52%)	23 (29.49%)	0.6360
高脂血症	89 (54.60%)	26 (33.33%)	0.001983
(発作性) 心房細動	32 (19.63%)	34 (43.59%)	0.00009533
弁膜症	12 (7.36%)	17 (21.79%)	0.001273
虚血性心疾患	29 (17.79%)	21 (26.92%)	0.1019
喫煙	70 (42.94%)	19 (24.36%)	0.005156
入院時 NIHSS	4.006 ± 3.818	11.872 ± 7.269	0.0007
発症 3 時間以内の治療	15 (9.20%)	16 (20.51%)	0.01413
入院日数	30.605 ± 42.988	57.410 ± 74.662	0.0089
一過性脳虚血発作	24 (14.72%)	1 (1.28%)	0.001365
アテローム血栓性	46 (28.22%)	27 (34.62%)	0.3121
心原性脳塞栓	45 (27.61%)	42 (53.85%)	0.00007247
ラクナ梗塞	41 (25.15%)	4 (5.13%)	0.0002174
その他脳梗塞	7 (4.29%)	4 (5.13%)	0.9683
高張グリセリン	151 (92.64%)	77 (98.72%)	0.09892
ヘパリン	81 (49.69%)	57 (73.08%)	0.0005964
エダラボン	74 (45.40%)	53 (67.95%)	0.001036
オザグレール	99 (60.74%)	27 (34.62%)	0.0001456
アルガトロバン	10 (6.13%)	9 (11.54%)	0.1253
D-マンニトール	0 (0.00%)	3 (3.85%)	0.05760
低分子デキストラン	1 (0.61%)	4 (5.13%)	0.06912
ウロキナーゼ	3 (1.84%)	1 (1.28%)	0.8480
rtPA	0 (0.00%)	5 (6.41%)	0.5377

カイ二乗検定 (期待値に 5 以下の数がある場合のみ Yates 補正を行った) および Mann-Whitney 検定で統計学的検討を行った. $p < 0.05$ を統計学的有意とし斜体で表示する.

後)としている. 今回, そのいずれかの時間が長かったため発症 3 時間以内の脳梗塞治療が当科で少なかったと考えられるが, それぞれの詳細な時間のデータを持っているわけでないため原因がどこにあるかは明確ではない. しかし, 血栓溶解療法症例を増やすためには Pre-arrival なファクターとして脳梗塞の発症早期に来院することの重要性を啓発することが必要であり, (3) で後述するが Post-arrival なファクターとして院内での治療までの時間短縮のため, さらなる努力, 改革が必要と考えられる.

入院時 NIHSS の比較は今回不可能であったが, J-MUSIC ラクナ梗塞に比べ当科ラクナ梗塞で退院時予後良好例の占める割合が有意に高いことは特筆すべきことであろう.

(2) 退院時予後に関係する因子

高血圧, 心臓弁膜症, 入院時 NIHSS, 入院日数は, 脳梗塞の予後不良とする因子であった. 入院時 NIHSS

は, 脳梗塞の予後と相関性の高い因子で, 多くの脳梗塞をテーマにした臨床系論文でも同様の傾向が見られる. 高血圧は, 発症した脳梗塞を悪化させるというよりは, もともと発症時より重症でそのため予後も不良となるような脳梗塞と相関が高いと考えられる. 心臓弁膜症は, 特に心原性塞栓症のような発症時より重症な脳梗塞を発症させるだけでなく, 治療にしばしば投与される抗浮腫薬は高浸透圧であるため循環血液量増加を来し¹⁰ 弁膜症では容易に心不全となりやすいことも退院時予後不良の要因となっていると思われる. 予後の評価は入院より一定期間 (通常 3 カ月) をおいて検討することが多いが電話インタビューなどを行わなければならないため, 今回, 予後を退院時予後として検討し, これを調整する意味合いもあり入院日数を因子の一つに入れ検討をした. 入院日数については, 脳卒中後の機能の良い症例ほど早い退院となり機能の不良の症例ほど転院を待つということになるため, 見かけ上は退院時予後を決定する因子となったと思われる

表5 多変量解析による退院時予後を不良とする因子（治療内容を含まない）

	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値
年齢	1.035 (0.995 ~ 1.076)	0.0885
性差 (女性)	0.761 (0.315 ~ 1.837)	0.5435
高血圧	3.748 (1.289 ~ 10.894)	0.0152
糖尿病	0.979 (0.399 ~ 2.402)	0.9638
高脂血症	0.649 (0.277 ~ 1.519)	0.3189
(発作性) 心房細動	1.142 (0.379 ~ 3.442)	0.8136
弁膜症	3.650 (1.146 ~ 11.633)	0.0285
虚血性心疾患	1.385 (0.504 ~ 3.805)	0.5280
喫煙	0.311 (0.114 ~ 0.844)	0.0218
入院時 NIHSS	1.322 (1.192 ~ 1.465)	< 0.0001
3 時間以内入院	1.854 (0.557 ~ 6.167)	0.3141
入院日数	1.007 (1.000 ~ 1.014)	0.0428
一過性脳虚血発作	1	
アテローム血栓性	6.970 (0.740 ~ 65.628)	0.0897
心原性脳塞栓	5.368 (0.530 ~ 54.397)	0.1549
ラクナ梗塞	1.199 (0.097 ~ 14.774)	0.8874
その他脳梗塞	10.617 (0.671 ~ 167.966)	0.0935

logistic 回帰分析で統計学的検討を行った. $p < 0.05$ を統計学的有意とし斜体で表示する.

表6 多変量解析による退院時予後を不良とする因子（治療内容を含む）

	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値
年齢	1.034 (0.993 ~ 1.077)	0.1065
性差 (女性)	0.824 (0.330 ~ 2.053)	0.6772
高血圧	3.446 (1.195 ~ 9.934)	0.0220
糖尿病	0.966 (0.381 ~ 2.451)	0.9426
高脂血症	0.523 (0.208 ~ 1.319)	0.1698
(発作性) 心房細動	0.932 (0.274 ~ 3.174)	0.9105
弁膜症	3.694 (1.092 ~ 12.502)	0.0356
虚血性心疾患	1.680 (0.564 ~ 5.002)	0.3513
喫煙	0.298 (0.105 ~ 0.848)	0.0233
入院時 NIHSS	1.305 (1.175 ~ 1.450)	< 0.0001
3 時間以内入院	1.431 (0.390 ~ 5.248)	0.5890
入院日数	1.007 (0.999 ~ 1.015)	0.0712
一過性脳虚血発作	1	
アテローム血栓性	8.324 (0.788 ~ 87.894)	0.0780
心原性脳塞栓	4.583 (0.390 ~ 53.901)	0.2261
ラクナ梗塞	1.896 (0.131 ~ 27.528)	0.6392
その他脳梗塞	18.762 (0.961 ~ 366.455)	0.0532
高張グリセリン	1.358 (0.124 ~ 14.847)	0.8020
ヘパリン	2.186 (0.778 ~ 6.068)	0.1331
エダラボン	1.392 (0.593 ~ 3.267)	0.4476
オザグレル	0.935 (0.290 ~ 3.010)	0.9103
アルガトロバン	1.006 (0.1757 ~ 5.802)	0.9943
低分子デキストラン	2.425 (0.113 ~ 52.183)	0.5714
ウロキナーゼ	0.175 (0.008 ~ 3.723)	0.2639

logistic 回帰分析で統計学的検討を行った. $p < 0.05$ を統計学的有意とし斜体で表示する.

る。喫煙に対しては脳梗塞発症させる因子としてすでに知られている¹¹が、今回なぜ喫煙が退院時予後良好に働くかは不明である。

治療についてD-マンニトール・rt-PAは、退院時予後不良群にしか症例が存在しなかったため統計より除外した。rt-PA投与については、DWIと脳灌流MRI画像を用い急性期脳梗塞周囲の可逆的虚血部位が存在すると認められた症例が良い適応となる¹²が、特に後者は急性期に行うことが当施設では難しいため今後の課題となるであろう。ほかの治療薬について簡単に紹介すると濃グリセリン・D-マンニトールはともに抗浮腫薬である。濃グリセリン静脈内投与は、心原性脳塞栓・アテローム血栓性梗塞のような頭蓋内圧亢進を伴う脳梗塞急性期に推奨される¹³⁻¹⁶が、D-マンニトールは脳梗塞急性期に使用を考慮してもよいものの十分な科学的根拠はない¹⁷とされている。エタラボンは脳保護作用を有し脳梗塞（血栓症、塞栓症）急性期に投与することが勧められている¹⁸。オザグレルは急性期（発症5日以内）の脳血栓（心原性脳塞栓症を除く）患者の抗血小板療法として推奨されている¹⁹。発症48時間以内の脳梗塞では、ヘパリンを使用し抗凝固療法を行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はないとされている²⁰。発症48時間以内で病変最大径1.5cmを超す脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）に選択的トロネビン阻害薬アルガトロバンが推奨されている^{21,22}。今回の検討では、治療内容を因子に加えてもこれら因子が退院時予後に関与する結果とはならなかった。これは今回の検討が前向きのrandomized trialではなく後ろ向きの検討である点、症例数が少ない点などがあげられると思われる。したがって、後者については数年間の症例の蓄積が必要と思われる。

(3) SCUにおける現状の問題点

前述のとおり発症3時間以内の脳梗塞はrt-PAのよい適応となるが発症3時間以内に治療にあたることのできる症例が少なかった。症例の全身状態、脳卒中重症度の評価においてはSCUチームが発足し迅速に対応できるようになり、またこれら評価は検査の待ち時間に平行して行われる。したがってPost-arrivalとして症例来院から治療方針を決定し薬剤投与までには、DWIを含むMRIが治療前に撮像が行えない点もさることながら、CT開始までの待ち時間の短縮、血液dataの報告までの時間の短縮で、発症3時間以内の治療症例をいかに増やすかの問題を残していると考えられる⁹。

まとめ

1. 当科入院の脳梗塞とJ-MUSICの脳梗塞急性期のdataと臨床病型別に比較を行った。
2. 当科入院の脳梗塞および一過性脳虚血において退院時予後に関係する因子を検討した。
3. 脳梗塞発症の予防に対する啓発および脳梗塞発症の早期来院の重要性に対する啓発が必要であると考えられた。
4. 喫煙は退院重症度良好にする因子であるがその理由については不明であった。
5. 治療内容の検討についてはさらに数年間の症例の蓄積が必要と思われた。

文 献

1. Stroke Unit Trialists Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke* 1997; 28: 2139-2144.
2. 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石上重信編集: *Stroke Care Unit (SCU) または Stroke Unit (SU)*. 脳卒中治療ガイドライン 2004, 第1版, pp14-15.
3. NINDS rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
4. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-676.
5. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN: Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. *Arch Neurol* 1989; 46: 660-662.
6. Bonita R, Beaglehole R: Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988; 19: 1497-1500.
7. Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T: for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC): Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 47-56.
8. Nishi N, Sugiyama H, Kasagi F, Kodama K, Hayakawa T, Ueda K, Okayama A, Ueshima H: Urban-rural difference in stroke mortality from a 19-year cohort study of the Japanese general population: NIPPON DATA80. *Soc Sci Med* 2007; 65: 822-832.
9. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: the era of reperfusion: section 2: acute stroke. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102 (suppl 1): I204-216.
10. Broderick JP, Hacke W: Treatment of acute ischemic stroke: Part II: neuroprotection and medical management. *Circulation* 2002; 106: 1736-1740.
11. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation

- between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789-794.
12. Albers GW: Expanding the window for thrombolytic therapy in acute stroke. The potential role of acute MRI for patient selection. *Stroke* 1999; 30: 2230-2237.
 13. Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, Cheung YK, Chan FL, Kou M, Fong KY, Cheung RT, Chang CM: Treatment of acute cortical infarct with intravenous glycerol. A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24: 1119-1124.
 14. Bayer AJ, Pathy MS, Newcombe R: Double-blind randomised trial of intravenous glycerol in acute stroke. *Lancet* 1987; 1: 405-408.
 15. 福内靖男, 平井秀幸, 伊藤圭史, 峯 徹, 村瀬活郎, 奈良昌治, 斉藤佳雄, 沢田 徹, 塩原隆造, 高木康行, 田村武司, 儀武三郎: 高張グリセロール静脈内投与による神経疾患の治療—I. 10% (W/V) グリセロール加生理食塩液 (CG-A2P) の臨床効果について—. *臨床と研究* 1978; 55: 929-937.
 16. 後藤文男, 田崎義昭, 福内靖男: 高張グリセロール静脈内投与による神経疾患の治療—II. 10% (W/V) グリセロール, 5% (W/V) フラクトース加生理食塩液 (CG-A30) の臨床効果について—. *臨床と研究* 1978; 55: 2327-2335.
 17. Bereczki D, Lui M, Prado GF, Fekete I: Cochrane report: A systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke* 2000; 31: 2719-2722.
 18. Edaravone Acute Infarction Study Group: Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 222-229.
 19. 大友英一, 沓沢尚之, 小暮久也: 脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性. プラセボを対象とした多施設二重盲検試験. *臨床医薬* 1991; 7: 353-388.
 20. The International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-1581.
 21. 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫, 大友英一, 後藤文男, 荒木五郎, 小玉隆一, 神田 直, 伊藤栄一, 澤田 徹, 藤島正敏, 佐久間昭, 津谷喜一郎, 菅 信一: 脳血栓症急性期に対する抗トロンビン薬 MD-805 の臨床的有用性プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験. *医学のあゆみ* 1992; 161: 887-907.
 22. Kobayashi S, Tazaki Y: Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 531-534.

(受付: 2007 年 11 月 1 日)

(受理: 2008 年 1 月 31 日)

—臨床医のために—

機能画像を用いた病態把握 形態画像との融合を含めて

汲田伸一郎

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

Clinical Utility of Functional Imaging: Including Image Fusion with Structural Image

Shin-ichiro Kumita

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

Department of Radiology, Nippon Medical School

Abstract

Fluorodeoxyglucose (FDG) is the most commonly utilized positron emission tomography (PET) tracer and has demonstrated utility in oncology. FDG-PET imaging is extremely useful in diagnosing, staging, and monitoring response to treatment in a variety of cancers. However, PET imaging is limited in its ability to assign molecular abnormalities to specific anatomical structures. This limitation has been recently overcome by the appearance of PET/CT system. This image fusion has tremendous potential because it combines the most sensitive 'functional image' with the highest resolution 'structural image'. This fusion imaging is essential for accurate diagnosis of molecular disorders.

CT angiography (CTA) offers a valuable alternative for the diagnosis of coronary artery disease (CAD). However, it is well established that a comprehensive assessment of CAD requires not only morphologic information but also 'functional information'. Thus, assessment of the functional relevance of coronary stenosis, such as stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography (SPECT), is extremely important to guide further decisions about revascularization. In the present study, 3D fused cardiac SPECT/CT images were generated. The additional utility of fused imaging was obtained in the diagnosis of culprit arteries in patients with multi-vessel disease, along with a functional assessment of vessels with heavy calcification on CTA. This fusion imaging provides useful diagnostic information on the function relevance of coronary artery lesions.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 106-110)

Key words: FDG-PET, PET/CT, myocardial SPECT, SPECT/CT

Correspondence to Shin-ichiro Kumita, Department of Radiology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: s-kumita@nms.ac.jp

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

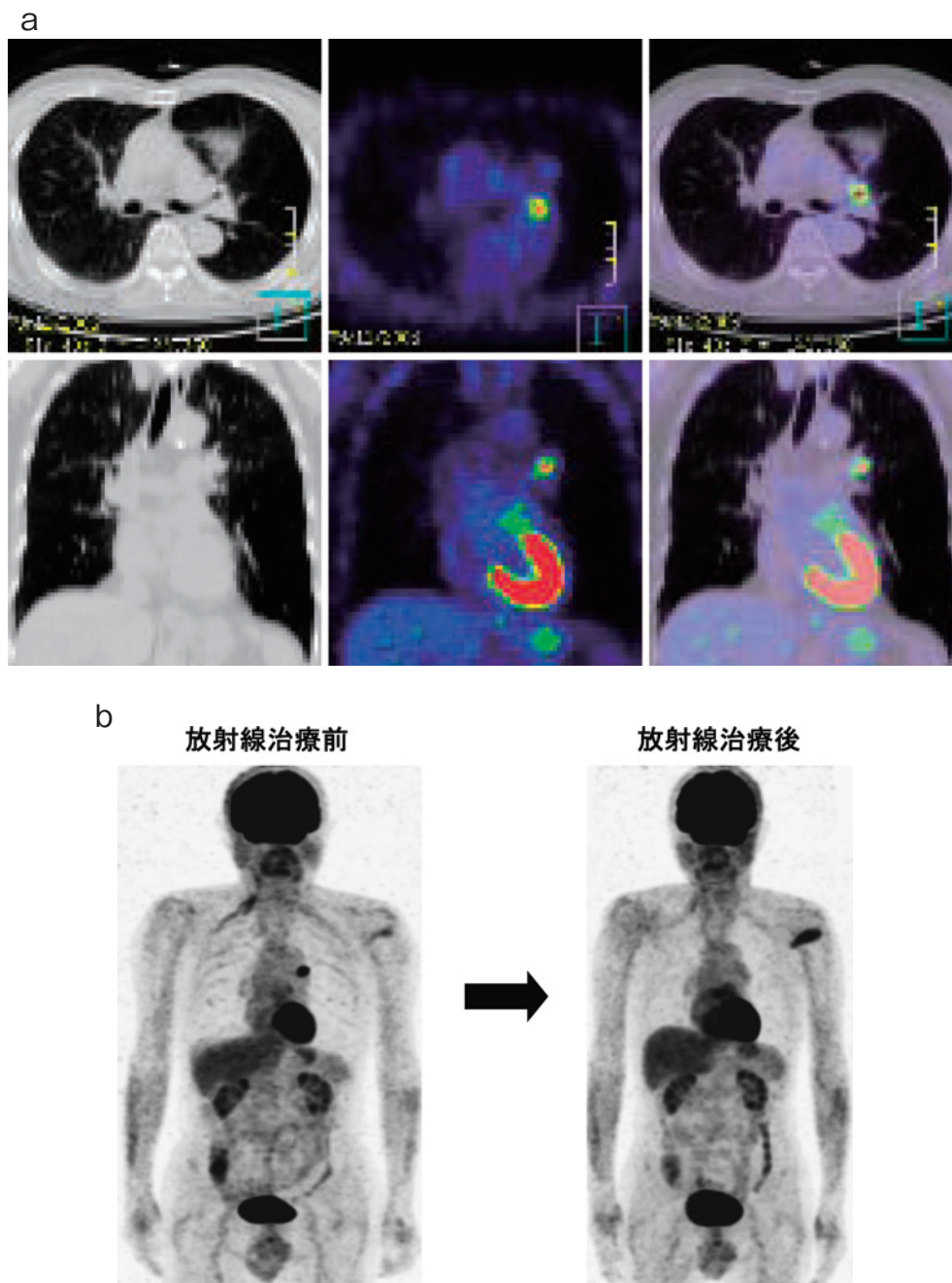


図1 左舌区原発の肺癌症例

a：肺腺癌放射線治療後のPET/CT像（左；CT，中央；PET，右；PET/CTのFusion画像）
左舌区原発巣は放射線治療により瘢痕化した。その後，経過は順調であり，経過観察時にPET/CTを施行した。CTでは有意なリンパ節腫大を認めなかったものの，PETにて左肺門リンパ節への高集積がみられた。

b：左肺門リンパ節の放射線治療前後のPET像
その後の検索にて左肺門リンパ節の転移が確認され，放射線治療にて制御しえた。

はじめに

今日の臨床において画像診断は確固たる診断手法の地位を確立しており，近年のデータ処理能力の進歩と相まって，構築される診断画像の進化は目覚ましい。1989

年に多列CT（MDCT）が登場し，現在では64列CTが一般診療に用いられており，短時間で高分解能のCT画像が得られるようになった。このようなCTに代表される形態画像に対し，生理・生化学的情報を映像化する「機能画像」の最たるものがPET（positron emission tomography）画像である。PETの特徴の一

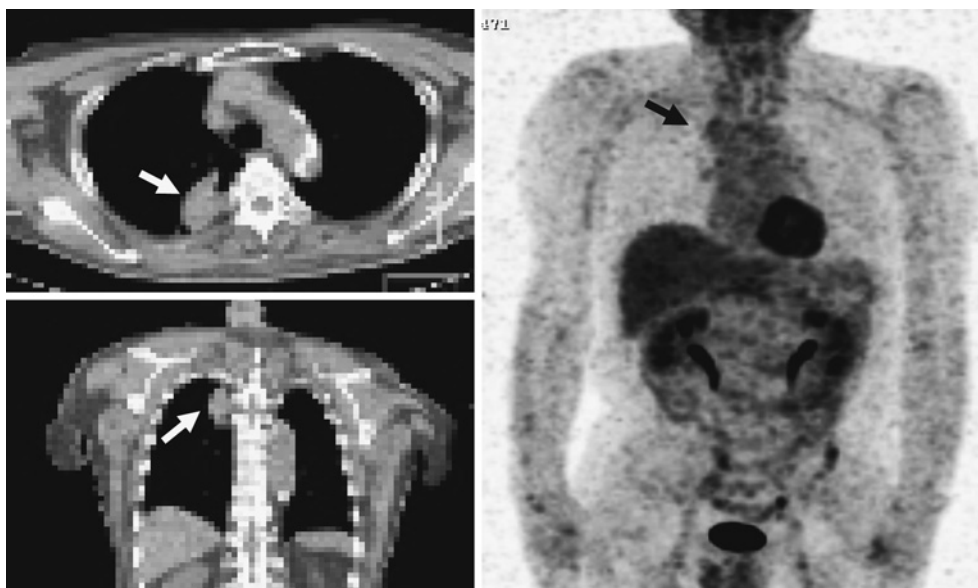


図2 肺癌の放射線治療後症例

右肺尖部に長径4cm大の肺腺癌を認めたため放射線治療を施行。その後、原発巣は2.5cm大まで縮小。経過観察時にPET/CTを施行したところ、CT画像（左上；胸部水平断像、左下；冠状断像）では残存腫瘍を認めるが（白矢印）、同部に有意なPET集積を示さなかった（右；FDG-PET MIP像、黒矢印）。放射線治療後3年間、腫瘍の増大および腫瘍マーカーの上昇を認めていない。（文献2）より転載）

つは病変の細胞機能を的確に画像化できる点である。腫瘍細胞自体の活性をとらえるPET画像は、腫瘍の形態、サイズの変化が生じる前から機能情報の変化を把握できる。かかる特徴を活かし、治療前後の評価をCT/MRIと異なった側面よりとらえることができる。他方、PETには空間解像力に劣るという限界がある。腫瘍活性にもよるが、空間解像度は5mm前後であり、サイズに依存して小病変がとらえられないことがある。このような課題克服のためにはPET/CTを用いた融合画像による診断が必要となる。本稿ではPET/SPECTといった「機能画像」の臨床的意義、さらには形態画像との融合による新たな診断法の確立に関し記載を行う。

PET 腫瘍検査の意義

本邦において、腫瘍診断用のPET製剤として保険適用が認められているものは2-deoxy- ^{18}F -fluoro-D-glucose (FDG)である。FDGはグルコースと同様に細胞膜のグルコーストランスポーターにより細胞内に取り込まれ、ヘキソキナーゼによりリン酸化されてFDG6リン酸となる。FDG6リン酸は、それ以上解糖系で代謝されず、また高分化肝細胞癌など一部の腫瘍を除いて脱リン酸を受けにくい。さらに悪性腫瘍では

グルコーストランスポーターやヘキソキナーゼの活性が亢進しているため、FDGは細胞内に蓄積し高集積として描出される。PETの特長の一つとして全身検索が容易に行える点が挙げられ、全身PETにより予期せぬ転移巣が高頻度で検出される。腫瘍マーカーが上昇し、ほかのモダリティではとらえることのできなかった原発巣の検出にも有効である。

図1は、肺癌放射線治療後にFDG-PETによって肺門リンパ節の転移巣を検出した症例である。CTでは有意なリンパ節腫大を確認できなかったが、PETにて高集積を認め、その後、転移巣への放射線治療による制御に繋げることができた。転移巣が形態的变化を生じる前の段階で、PETにより機能的変化をとらえることができた症例である。

これまでの種々のデータにより、FDG集積は腫瘍の増殖速度¹、細胞密度および分化度と相関することが明らかになった。放射線や抗癌剤などの治療により腫瘍細胞が死に至ると代謝が止まり、腫瘍のFDG集積が低下する。死んだ腫瘍細胞は自己融解を来し壊死に至り、その後、壊死組織がマクロファージ等により吸収・排除されると腫瘍体積が縮小し、形態画像でとらえられることとなる。このため細胞死から体積縮小に至るまでのインターバルが長い腫瘍では、FDG機能検査は形態診断に比し、より早期に治療効果判定

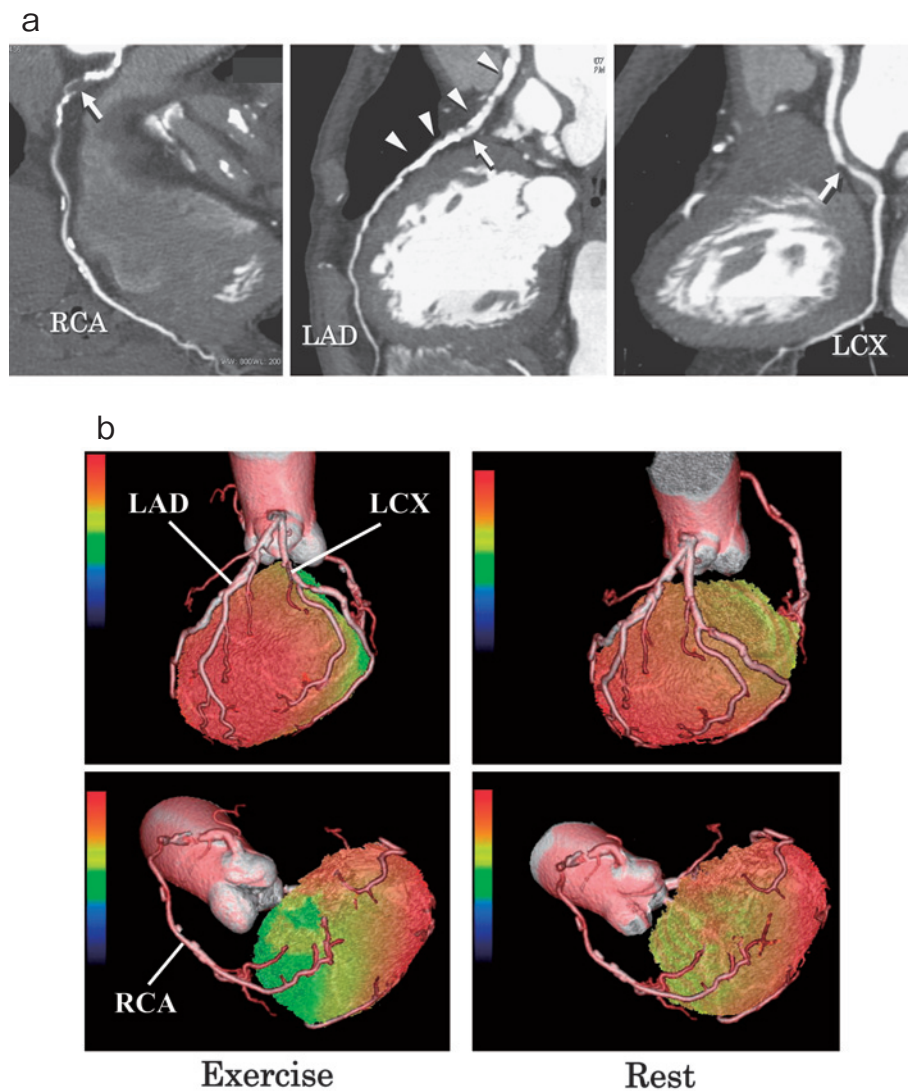


図3 陳旧性下壁心筋梗塞症例

a: 冠動脈 CT 像

労作時胸痛を訴えるため冠動脈CTを施行したところ、三枝とも有意狭窄が認められる(図中矢印)のに加え、左前下行枝(LAD)は中枢側から著明な石灰化を伴っており(図中矢頭)、虚血の focus が明らかでない。

b: 運動負荷心筋 SPECT と冠動脈 CT の Fusion 画像

安静時(Rest)の下壁血流低下(黄緑色の領域)に比し、運動負荷時(Exercise)の血流低下(緑色の領域)はより顕著であり、梗塞部の虚血と判定できる。冠動脈像との Fusion により虚血は右冠動脈(RCA)領域に一致していることがわかる。

を行えることになる。図2は肺癌における放射線治療後のPET/CT画像である²。CT上は残存腫瘍を認めるものの同部に有意なPET集積はみられない。治療後3年間、腫瘍の増大を認めていないため、形態的には残存腫瘍を有するものの腫瘍活性がきわめて乏しい、という腫瘍の形態・機能情報をとらえているものである。

このようにPET/CTを用い形態、機能の両面から腫瘍の状態をとらえることより、早期診断、治療方針決定、治療の効果判定さらには追加治療を含めた治療法

の変更などに際してもきわめて有用な情報が得られる。

循環器診断における機能画像の意義

心臓画像診断における機能画像としてPET/SPECT検査が存在する。心筋FDG-PETは心筋viability診断のgold standardとして扱われており、心筋虚血評価は主に心筋SPECT検査に委ねられている。

負荷心筋SPECTは、運動あるいは薬剤負荷時に心筋血流製剤を投与し、安静時像との比較により心筋虚

血を検出する。ここで、SPECT 検査は単に罹患冠動脈狭窄を検出しているのではなく、被験者の運動耐容能や薬剤治療効果などを反映する検査結果を示す。すなわち核医学検査の目的は、治療効果を監視し、予後に関する情報を提供し、リスクを判定することと考える。冠動脈狭窄の有無に関わらず、負荷心筋 SPECT 正常例における年間の重大心事故発生率は 1% 未満と報告されているが³⁾、これもリスク層別化の一つである。

心筋 SPECT の有用性として心筋血流製剤 (Tc-99 m-sestamibi など) を用いた心筋 viability 評価、心筋虚血評価が挙げられるが、さらに本邦では心筋脂肪酸代謝製剤として I-123-BMIPP が使用可能である。心筋血流トレーサと I-123-BMIPP の併用は微小心筋障害の検出や再灌流療法の効果判定に威力を発揮する⁴⁾。一方、心筋 SPECT の弱点として低空間解像度で解剖学的情報に乏しいことや相対的評価のため三枝病変 (いわゆる balanced disease) の評価が困難な点が挙げられる。ここで、これら SPECT の弱点を補う一つの方策として CT を用いた冠動脈像との併用が考えられる。MDCT の登場により短時間で高分解能の冠動脈像が得られるようになり、冠動脈 plaque の性状評価も一定程度可能になった。他方、冠動脈 CT における現状での弱点として冠動脈壁の高度石灰化が存在する。高度石灰化を来した冠動脈は高頻度に有意狭窄を有することが確認されているものの⁵⁾、CT 像では内腔評価困難な症例にも少なからず遭遇する。われわれは冠動脈 CT と心筋 SPECT の弱点を補いつつ、双方の長所を取り入れるため両者の融合画像構築を開始するに至った。

冠動脈 CT および心筋 SPECT データをワークステーションに取り込み、解析ソフト CardIQ Fusion⁶⁾ を用いることで、鮮明な心臓 Fusion イメージが得られる (図 3)。

心臓領域における融合画像構築は、形態・機能両イメージの利点を共有することができ、虚血領域の把握、冠動脈枝ごとの viability 評価さらには虚血心の治療方針決定に際しきわめて有用と考える。

おわりに

PET/SPECT に代表される機能画像にて用いられるトレーサは細胞自体に取り込まれ、生理・生化学的な情報を提供しうる。こうした観点より、かかる診断法は形態画像とは異なった側面よりの病態把握を行うことが可能である。さらに本稿で記載したような形態・機能イメージの統合は画像のみの融合ではなく、診断・評価に至るまでのプロセスの融合をも可能とする。このような多角的診断手法は、診断精度の向上のみならず、病態把握さらには病態解明に際しきわめて有用であると考ええる。

文 献

1. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Mamede MH, Wada M, Doi R, Hosotani R, Imamura M, Konishi J: Relationship between retention index in dual-phase 18F-FDG PET, and hexokinase-11 and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2002; 43: 173.
2. 汲田伸一郎, 石原圭一: 臨床に即した PET 検査を目指して. 神奈川県病院協会会報 2007; 37: 46.
3. Iskander S, Iskandrian AE: Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 57.
4. Kumita S, Cho K, Nakajo H, Toba M, Kijima T, Mizumura S, Kumazaki T, Sano J, Munakata K, Kishida H, Takano T: Simultaneous assessment of Tc-99m-sestamibi and I-123-BMIPP myocardial distribution in patients with myocardial infarction: Evaluation of left ventricular function with ECG-gated myocardial SPECT. *Ann Nucl Med* 2000; 14: 453.
5. Schepis T, Gaemperli O, Koepfli P, Namdar M, Valenta I, Scheffel H, Leschka S, Husmann L, Eberli FR, Luscher TF, Alkadhi H, Kaufmann PA: Added value of coronary artery calcium score as an adjunct to gated SPECT for the evaluation of coronary artery disease in an intermediate-risk population. *J Nucl Med* 2007; 48: 1424.
6. Gaemperli O, Schepis T, Kalff V, Namdar M, Valenta I, Stefani L, Desbiolles L, Leschka S, Husmann L, Alkadhi H, Kaufmann PA: Validation of a new cardiac image fusion software for three-dimensional integration of myocardial perfusion SPECT and stand-alone 64-slice CT angiography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1097.

(受付: 2007 年 11 月 22 日)

(受理: 2007 年 12 月 13 日)

—基礎研究から学ぶ—

1. 神経科学シリーズ

海馬シナプスから精神疾患に迫る (3)

小林 克典

日本医科大学薬理学講座

1. Neuroscience Series

From Hippocampal Synapse to Psychiatric Disorder (3)

Katsunori Kobayashi

Department of Pharmacology, Nippon Medical School

Abstract

Recent studies have shown that adult neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus is required for the behavioral effects of antidepressant drugs in rodents and is possibly involved in the etiology of psychiatric disorders. The synapses between mossy fibers, axons of the dentate gyrus granule cells, and hippocampal CA3 pyramidal cells are characterized by prominent synaptic facilitation, an activity-dependent increase in synaptic efficacy. Changes in mossy fiber synaptic transmission, especially its activity-dependent nature, can greatly affect the operation of CA3 neural circuits. Because the magnitude of this synaptic facilitation has been shown to change during development, the generation of new neurons in the dentate gyrus may affect signal transmission mediated by mossy fibers. Abnormal projection and density of mossy fibers have been demonstrated in patients with psychiatric disorders. For these reasons, alterations in mossy fiber synaptic transmission may be involved in the pathophysiology of psychiatric disorders. The mossy fiber synapse is a potential target for developing new pharmacological treatments for psychiatric disorders.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 111-114)

Key words: hippocampus, mossy fiber, neurogenesis, synaptic facilitation, psychiatric disorder

はじめに

動物に精神が存在するか否かは不明であるが、精神疾患研究に動物モデルを用いることの有用性は広く認識されつつある¹。従来から用いられてきた薬理学的手法、脳組織破壊などによって作製したモデルに加え、近年は精神疾患様行動異常を示す遺伝子改変マウ

スが多数報告されている。多くの場合、その標的遺伝子はヒトにおいて精神疾患との関連がすでに示唆されていた物であるが、逆に遺伝子改変マウスの解析に端を発して、ヒトで疾患との関連が見出された例もある²。現在この分野には、中枢神経系の基礎的研究を行ってきた研究者が多数参入してきており、著者もその内の一人といえる。本稿においては、精神疾患の病因・病態解明に向けて、特に電気生理学者という立

Correspondence to Katsunori Kobayashi, Department of Pharmacology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: katsu@nms.ac.jp

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

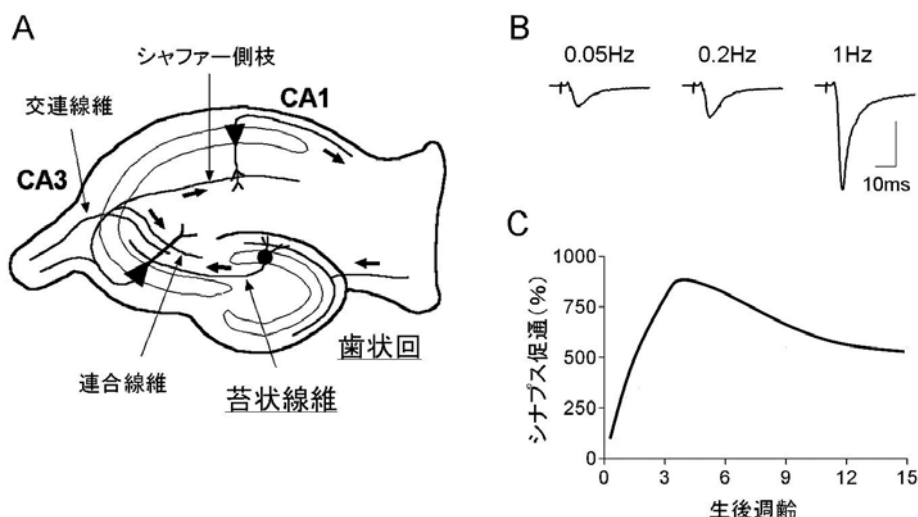


図1 海馬神経回路とシナプス伝達

A: 海馬神経回路の模式図.

B: 苔状線維シナプスにおけるシナプス促進. 刺激頻度上昇とともに興奮性シナプス後電位の振幅が増大する.

C: 1Hz 刺激によるシナプス促進の生後発達変化.

場から著者らが取り組んでいるアプローチ, およびその背景, 周辺状況を紹介する.

海馬と精神疾患

海馬が記憶の形成に重要であることは世間一般にもよく知られている. 統合失調症患者においては海馬の形態などの異常が報告されており, 精神疾患に伴う認知機能障害には海馬の機能不全が関与することが示唆されている³. 実験動物において海馬を破壊すると, 学習・記憶に限らず様々な行動異常が生じる⁴. したがって, 海馬は高次認知機能のみならず, 脳機能全般に広く関与していると考えられる. 海馬と精神疾患の関連という点では, 近年特に歯状回の成体神経新生が注目されている. 海馬の歯状回では成体でも神経新生が続いていることが, ヒトを含む多くの動物において示されている. この神経新生に関わる前駆細胞の増殖がストレスによって抑制され, 抗うつ薬投与によって促進されることから, 成体神経新生はうつ病の病因および治療に関与することが示唆されてきた. しかし, X線照射によって神経新生を抑制した動物でもうつ様行動や不安様行動には変化が生じない. 抗うつ薬投与による行動変化はX線照射によって抑制されるため, 成体神経新生は抗うつ薬の効果発現には関与するが, うつ病の病因とは無関係であると考えられつつある⁵. 最近の研究によって, 統合失調症などの疾患との関連が報告されている遺伝子の一つ, DISC1 の発

現を抑制することによって, 成体歯状回の新生神経細胞の発達異常が生じることが示された⁶. この結果は統合失調症の病態に成体神経新生が関与することを示唆するものであり, 今後も神経新生と精神疾患の関係には高い関心が注がれると考えられる. その一方で, 神経新生およびその変化がどのようなメカニズムで海馬機能や行動に影響を及ぼすのかは全く解明されていない. 成体歯状回で新生される神経細胞の多くは, 投射ニューロンである顆粒細胞に分化する. 歯状回は海馬のいわば入り口にあたり, 顆粒細胞は海馬に入力する情報を制御するための特殊な性質を持っている. 神経新生の変化はそのような点に特に影響を及ぼすことによって行動レベルの変化を引き起こしている可能性がある.

苔状線維シナプスと精神疾患

歯状回顆粒細胞はその軸索である苔状線維 (mossy fiber, 以後 MF) を介して海馬 CA3 領域に投射する (図 1A). MF が CA3 錐体細胞に形成するシナプスは解剖学的にも生理学的にもきわめて特殊な性質を持つことで知られている. 一般に, シナプスにおける伝達効率是一定ではなく, シナプス前細胞の活動頻度に依存して動的に変化する. MF シナプスにおいてはこの活動依存性の伝達効率変化が非常に顕著であり, シナプス前細胞 (顆粒細胞) の発火頻度上昇に伴って伝達効率が大きく上昇する (シナプス促進, 図 1B)⁷⁻⁹.

表1 飼育環境変化に伴う行動とシナプス伝達の変化

	活動量	不安様行動	シナプス 促進
豊かな環境 (5週間)	↓	↑	↓
豊かな環境 (2～3週間)	↓	—	↓
孤立飼育	—	↓	—

(—) は変化なし

豊かな環境で飼育するとオープンフィールド活動量が低下し、それと相関して2発刺激によるシナプス促進の低下が見られる。不安様行動も飼育環境変化によって変化するが、シナプス促進の変化とは解離がある。

MF シナプスは低頻度発火時の伝達効率が非常に低い
ため、発火頻度上昇によって伝達効率が高くなった状態
でなければCA3錐体細胞の発火に十分な入力を供給
できない⁷。したがって、海馬に入力する情報は、MF
シナプスの活動依存的性質によってハイパスフィル
ターをかけられていると考えられる。このMFシナ
プスにおける促進は生後発達に伴って大きく変化する
(図1C)^{8,9}。成体において新生した顆粒細胞が同様の
発達変化を示すことを仮定すると、成体神経新生の
変化はMFシナプス促進の変化を介して、海馬神経
回路に影響を与えられられる。実際著者らは、新生
神経細胞の生存率を増加させることで知られている
「豊かな環境」でマウスを飼育することによって、MF
シナプスにおける促進が減少し、その変化が行動変化
と関連することを見出した(表1)¹⁰。また、抗うつ薬
の慢性投与によってシナプス促進が大きく変化するこ
と、さらに精神疾患様行動異常を示す遺伝子改変マウ
スにおいて、歯状回の成体神経新生およびMFシナ
プスの促進に顕著な異常が生じることを示す結果も得
ている(未発表データ)。このような苔状線維シナプ
ス伝達の変化あるいは異常は、CA3神経回路の動作
に直接的に影響を及ぼすと考えられる。仮にシナプ
ス促進が亢進したとすると、本来CA3に伝達されるべ
きではない情報が伝達され海馬の異常興奮に結びつ
き、逆の場合は海馬の活動低下に結びつくと考えられ
る。双極性障害患者においてMFの走行異常が見られ
¹¹、統合失調症患者においてはMFの密度などに異
常が見られる¹²。著者らの結果と併せて、これらの報
告は、MFシナプスの機能不全やMFの走行異常が、
精神神経疾患の病態生理基盤に広く関与することを示
唆している。

今後の展望

本稿では、動物モデルを用いてシナプスレベルの現象と精神疾患とを結び付ける一つの考え方を紹介した。単一のモデル動物を用いて特定の精神疾患の症状をすべてモデル化することは困難であり、むしろ中間的表現型(例えばMFシナプスの異常)の解析を中心とした研究が有効であることが示唆されている¹。MFシナプス伝達は多くの神経伝達物質、修飾物質による調節を受けている。これらの中には、MFシナプスに対する選択性が高いもの、もしくはMFシナプスにおいて特に強い効果を持つものがある。その代表例として代謝型グルタミン酸受容体2/3(mGluR2/3)によるシナプス抑制が挙げられるが¹³、最近の研究によってmGluR2/3アゴニストがオランザピンと同程度の抗精神病作用を持つことが報告された¹⁴。この報告は、MFシナプスの異常が精神疾患病態に関与するという著者の仮説を支持するものである。今後、両者の関係の解明が進めば、積極的にMFシナプス伝達およびその調節機構をターゲットとした新規治療薬開発が進むことが期待される。

文 献

- Arguello PA, Gogos JA: Modeling madness in mice: one piece at a time. *Neuron* 2006; 52: 179-196.
- Miyakawa T, Leiter LM, Gerber DJ, Gainetdinov RR, Sotnikova TD, Zeng H, Caron MG, Tonegawa S: Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8987-8992.
- Harrison PJ: The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174: 151-162.
- Gray JA, McNaughton N: Comparison between the behavioural effects of septal and hippocampal lesions: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 1983; 7: 119-188.
- Sahay A, Hen R: Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nature Neurosci* 2007; 10: 1110-1115.
- Duan X, Chang JH, Ge S, Faulkner RL, Kim JY, Kitabatake Y, Liu XB, Yang CH, Jordan JD, Ma DK, Liu CY, Ganesan S, Cheng HJ, Ming GL, Lu B, Song H: Disrupted-In-Schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain. *Cell* 2007; 130: 1-13.
- Kobayashi K, Poo M-m: Spike train timing-dependent associative modification of hippocampal CA3 recurrent synapses by mossy fibers. *Neuron* 2004; 41: 445-454.
- Marchal C, Mulle C: Postnatal maturation of mossy fibre excitatory transmission in mouse CA3 pyramidal cells: a potential role for kainate receptors. *J Physiol* 2004; 561: 27-37.

9. Mori-Kawakami F, Kobayashi K, Takahashi T: Developmental decrease in synaptic facilitation at the mouse hippocampal mossy fibre synapse. *J Physiol* 2003; 553: 37-48.
10. Kobayashi K, Ikeda Y, Suzuki H: Locomotor activity correlates with modifications of hippocampal mossy fibre synaptic transmission. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 1867-1873.
11. Dowlatshahi D, MacQueen G, Wang JF, Chen B, Young LT: Increased hippocampal supragranular Timm staining in subjects with bipolar disorder. *Neuroreport* 2000; 11: 3775-3778.
12. Kolomeets NS, Orlovskaya DD, Uranova NA: Decreased numerical density of CA3 hippocampal mossy fiber synapses in schizophrenia. *Synapse* 2007; 61: 615-621.
13. Kamiya H, Shinozaki H, Yamamoto C: Activation of metabotropic glutamate receptor type 2/3 suppresses transmission at rat hippocampal mossy fibre synapses. *J Physiol* 1996; 493: 447-455.
14. Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, Avedisova AS, Bardenstein LM, Gurovich IY, Morozova MA, Mosolov SN, Neznanov NG, Reznik AM, Smulevich AB, Tochilov VA, Johnson BG, Monn JA, Schoepp DD: Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Medicine* 2007; 13: 1102-1107.

(受付 : 2007 年 10 月 15 日)

(受理 : 2007 年 12 月 13 日)

—症例から学ぶ—

胸腺摘出術を契機に診断された Basedow 病の 1 例

吉野 直之 山岸 茂樹 岡田 大輔 窪倉 浩俊
三上 巖 平田 知己 小泉 潔 清水 一雄

日本医科大学大学院医学研究科機能制御再生外科学

日本医科大学外科学 (内分泌・心臓血管・呼吸器部門)

Grave's Disease Which Was Diagnosed after Thymectomy

Naoyuki Yoshino, Shigeki Yamagishi, Daisuke Okada, Hirotohi Kubokura,

Iwao Mikami, Tomomi Hirata, Kiyoshi Koizumi and Kazuo Shimizu

Department of Biological Regulation and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, Nippon Medical School

Abstract

Thymic hyperplasia commonly presents in association with Grave's disease. We report on a patient in whom Grave's disease was diagnosed after thymectomy. The patient, a 53-year-old man, was initially suspected to have thymoma, thymectomy was performed. Tachycardia and a high-grade fever developed immediately after surgery, suggesting thyroid crisis. The patient was treated with antithyroid drugs and beta blockers. The patient's condition improved thereafter, and the patient was discharged on the 18th hospital day. Histopathological examination of the resected thymic tissue revealed thymic hyperplasia. To our knowledge, there have been no reported cases of Grave's disease which had not been detected until the development of postoperative thyroid crisis, as in our patient. Therefore, we report this case with discuss the treatment performed.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 115-117)

Key words: Grave's disease, thymic hyperplasia, thyroid crisis

緒 言

Basedow 病患者には高頻度に胸腺過形成が合併するが、治療により甲状腺機能が正常化するとともに退縮し、臨床的に問題となることはほとんどない¹⁾。前縦隔に腫瘍性病変が疑われ、Basedow 病と診断されている症例では、胸腺過形成を疑うことが可能である。しかし、Basedow 病と診断されていない症例で

は、胸腺過形成を疑うことが難しく、また胸腺腫との鑑別も困難であることから、生検または胸腺摘除が選択されることが多い。今回われわれは、胸腺腫を疑われ胸腺摘出術を施行した後に Basedow 病と胸腺過形成の合併と診断された 1 例を経験したので、反省点も含め報告する。

Correspondence to Naoyuki Yoshino, Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: yoshinoy@nms.ac.jp

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



図1 胸部X線撮影
明らかな腫瘍影を指摘できない。

症 例

症例：53歳，男性

主訴：なし。

現病歴：仕事中に動悸を自覚し，他院救急外来を受診した際，胸部CTにて前縦隔に腫瘍陰影を指摘された。精査加療目的に当科紹介となる。

入院時現症：身長164 cm，体重53.2 kg，体温36.4度。頸部に腫瘍など触知せず，圧痛なし。眼球突出なし。

入院時検査所見：血算，血液生化学にて異常を認めなかった。心電図は正常洞調律，軸正常，心拍数100/分。

胸部X線写真(図1)：明らかな腫瘍影を指摘できず。

胸部CT(図2a, b)：頭側は左腕頭静脈のレベルから，肺動脈基部付近までの前縦隔に腫瘍が存在した。胸腺組織が均一に腫大している印象であった。甲状腺の腫大はなし。

臨床経過：以上の経過より，前縦隔腫瘍(胸腺腫疑い)の診断にて，手術施行した。胸骨正中切開を行うと，直下に全体的に腫大した胸腺組織が存在した。胸腺組織内に腫瘍を思わせる部分はなく，胸腺摘出術を施行した。術直後より39度以上の熱発が出現し，悪性高熱が疑われたが，尿中ミオグロビンは最高14.6 ng/mLと若干の上昇が見られたのみであり，否定的であった。頻脈性心房細動が出現し，多量の発汗も見られた。甲状腺機能亢進症を疑い，機能検査を施行したところ，Thyroid stimulating hormone (TSH) 0.005 未満 $\mu\text{U/mL}$ ，Free T3 23.83 pg/mL，Free T4 7.22 ng/dLと著名な甲状腺機能亢進が認められた。



図2 胸部単純CT

a：甲状腺の腫大はなし。

b：頭側は左腕頭静脈のレベルから，肺動脈基部付近までの前縦隔に腫瘍が存在した。胸腺組織が均一に腫大している印象であった。

この時点で，術後甲状腺クリーゼを強く疑った。内分泌機能検査にて，TSH レセプター抗体 40.0%，TSH 刺激性レセプター抗体が672%と高値を示し，テクネシウム甲状腺シンチにて，甲状腺は両葉腫大し，Uptake(20分値) 20.2%と高集積を示した。Basedow病と確定診断され，抗甲状腺剤・ β ブロッカー治療にて次第に症状は軽快し，術後18日目に退院となる。

病理所見(図3)：胸腺組織は腫大しているが，腫瘍の形成は見られず，分様構造も明瞭であった。皮質，髄質も明らかで，ハッサル小体も多数認められ，胸腺過形成と診断された。

Basedow 病と胸腺過形成

Basedow 病と胸腺過形成とは密接に関係しており，その合併率は30%強と高率である。しかし胸腺が胸部X線で確認できるほどに腫大した例は，今までに海外で10例，本邦で7例の報告例しかいないために一般的にはあまり知られていない¹⁾。

胸腺過形成が合併する機序の詳細は不明である。

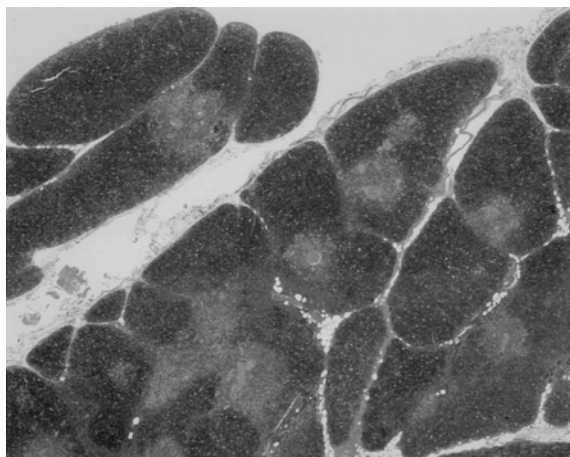


図3 病理所見 Hematoxylin-Eosin 染色
胸腺組織は腫大しているが、腫瘤の形成は見られず、分様構造も明瞭であった。皮質、髄質も明らかで、ハッサル小体も多数認められ、胸腺過形成と診断された。

Wortsman らは、甲状腺機能亢進症患者の循環血中の免疫グロブリンが *in vitro* で胸腺細胞の増殖を引き起こすという結果から、その病因は免疫異常であると報告している²。また、外因性甲状腺ホルモンを実験動物に慢性的に投与すると胸腺の腫大が誘発されたという結果や、甲状腺機能の増悪とともに胸腺の増大が認められた症例の報告から、上昇した甲状腺ホルモンが胸腺上皮の増殖を促すと考えられている。さらに Basedow 病に対する薬物治療や甲状腺切除術によって甲状腺機能がコントロールされると胸腺の縮小が認められた症例が報告されていることから³⁴、甲状腺機能の亢進による二次的な胸腺過形成の可能性が考えられている⁵。

よって、Basedow 病に伴って胸腺腫大が認められる症例に対しては、胸腺腫などの腫瘍性病変が明らかでなく、また重症筋無力症や腫大胸腺によると考えられる臨床症状がない限りは手術を急ぐ必要がなく、胸腺に対しては経過観察が可能である。さらに、重症筋無力症と異なり、甲状腺機能亢進症に対し胸腺摘出術

の効果は認められず、Basedow 病に対して、胸腺摘出術を行う必要はない⁵。

本症例では、頻脈・動悸以外に症状がなく、男性であったことから、術前に Basedow 病の存在を考慮できなかった。今までの報告ではわれわれの調べた範囲では、Basedow 病の診断時や治療中に発見された胸腺過形成の報告が多く、本例のように胸腺摘出術後クリーゼ様症状にて発見された例はなかった。術後クリーゼは重症化し対処が遅れると死に至るケースもあり、注意が必要である。本例では適切な処置により軽快し、難を逃れたが、術前に Basedow 病の存在に気づくことができなかったのは反省すべき点だと考える。

診療のポイント：画像上胸腺のびまん性肥大が疑われる症例では、甲状腺機能亢進症による胸腺過形成の可能性がある。甲状腺機能の正常化によって肥大胸腺の縮小が見られることもあり、侵襲的な診断・治療の前によく検討すべきである。

文 献

1. 鈴木仁之, 田中啓三, 金光真治, 徳井俊也: Basedow 病に合併した胸腺過形成の2手術例. 日呼外会誌 2006; 20: 764-767.
2. Wortsman J, McConnachie P, Baker JR Jr, Burman KD: Immunoglobulins that cause thymocyte proliferation from a patient with Graves' disease and an enlarged thymus. Am J Med 1988; 85: 117-121.
3. 榊屋大輝, 後藤正司, 中島 尊, 劉 大革, 石川真也, 山本恭通, 黄 政龍, 横見瀬裕保: 甲状腺機能亢進症に合併した胸腺肥大の2例. 日呼外会誌 2007; 21: 43-47.
4. Budavari AI, Whitaker MD, Helmers RA: Thymic hyperplasia presenting as anterior mediastinal mass in 2 patients with Graves disease. Mayo Clin Proc 2002; 77: 495-499.
5. 阪口全宏, 城戸哲夫, 田村光信, 平岡和也, 友國 晃, 中村幸生, 末吉孝一郎, 平 将生: Basedow 病に合併して胸腺腫大を認めた2例. 日呼外会誌 2006; 20: 672-676.

(受付: 2007 年 9 月 14 日)

(受理: 2007 年 10 月 17 日)

—症例報告—

左肺底区動脈大動脈起始症の2例

窪倉 浩俊^{1,2,3} 小泉 潔^{1,3} 吉野 直之^{1,2,3}
日野 光紀² 大秋 義治⁴ 清水 一雄^{1,3}

¹日本医科大学大学院医学研究科機能制御再生外科学

²日本医科大学千葉北総病院呼吸器センター

³日本医科大学外科学 (内分泌・心臓血管・呼吸器部門)

⁴日本医科大学千葉北総病院病理部

Anomalous Systemic Arterial Supply to the Basal Segment of the Left Lung: A Report of Two Cases

Hirotohi Kubokura^{1,2,3}, Kiyoshi Koizumi^{1,3}, Naoyuki Yoshino^{1,2,3},
Mitsunori Hino², Yoshiharu Oaki⁴ and Kazuo Shimizu^{1,3}

¹Department of Biological Regulation and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

²Respiratory Care Center, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

³Department of Surgery (Divisions of Endocrine, Cardiovascular and Thoracic Surgery), Nippon Medical School

⁴Department of Pathology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

Abstract

Anomalous systemic arterial supply to the basal segment of the left lung (ABLL) is a rare congenital disorder in which an aberrant artery arising from the descending thoracic aorta supplies the basal segment of the left lower lobe, which is then drained through the normal pulmonary vein. We report two cases of ABLL treated at Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital. The first patient was a 56-year-old woman who was admitted to our hospital because of hemoptysis. ABLL was suspected on the basis of computed tomography of the chest. The second patient was a 22-year-old man who was admitted to the emergency room of another hospital presenting with severe hemoptysis due to a contusion of the back, and was then transferred to our hospital after the symptoms improved. ABLL was diagnosed in both patients by means of bronchoscopy and angiography (aortography and pulmonary arteriography). Left lower lobectomy and ligation of aberrant artery were successfully performed.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 118-122)

Key words: systemic arterial supply to the lung, chest computed tomography scan, aberrant artery, normal bronchial tree



Fig. 1 Chest X ray film showing abnormal shadow in the left lower lung field.

はじめに

肺底区動脈大動脈起始症（以下本疾患）は、正常な肺動脈の欠損した肺底区に大動脈からの異常血管が直接流入し肺静脈へ還流するが、気管支分岐は正常という比較的まれな先天性異常である。

今回、われわれは、それぞれ異なった発症を機に本疾患と診断され、異常血管の処理と左肺下葉切除術を行った2例を経験したので報告する。

症例1

56歳の女性、15年ほど前より冬になると血痰出現、2、3日で軽快していたが、今回2週間以上持続する血痰を主訴に2005年2月当院内科を受診した。

胸部単純X線写真では、左下肺野に浸潤影を認めた（Fig. 1）。胸部CTにおいて左下葉に肺内出血による浸潤像（Fig. 2A）と下行大動脈から分岐する異常血管が認められた（Fig. 2B）。CTより本疾患が考えられ、気管支鏡検査と血管造影を行った。気管支鏡検査では左B⁸に凝血塊を認めたが、気管支分岐に異常はなかった。大動脈造影では、第8胸椎のレベルで下行大動脈左側壁より拡張した異常血管が分岐し左肺底区に流入していた（Fig. 3）。また、静脈相では下肺静脈から左房に灌流する像が認められた。肺動脈造影では左下葉肺底区枝の欠損を認めた。

以上より左肺底区大動脈起始症の診断で3月に手術を施行した。

胸腔鏡補助下に15 cmの開胸をした。左肺下葉領域は胸膜表面に毛細血管の拡張を認めた。下行大動脈から肺底区へ流入する径約10 mmの異常血管を1-0絹糸を用いて結紮切離した。上下葉間は完全分葉であり、下葉へ流入する肺動脈がないことが認められ、標準的下葉切除術を行った。

病理所見では肺胞内にヘモジデリン含有泡沫細胞を認め、気管支に沿った動脈の顕著な拡張と数の増加を認めた。大動脈からの異常血管の流入による所見と考えられた。また、肺動脈は細胞増殖に伴う内膜肥厚（Heath & Edwards分類のgrade II）を主体に、一部内膜のonion-skin状の線維性肥厚（同Grade IIIに相当）を含む所見であった。

症例2

22歳の男性、2005年3月中旬スノーボードで転倒し背部を打撲した後、多量の咯血を来したため、前医のERへ搬送入院となる。搬送時の胸部単純レントゲン写真では、左下肺野に透過性低下を認めた（Fig. 4A）。胸部CTにて左下葉内の出血に加え、下行大動脈からの異常血管の分岐が疑われた。止血剤と安静により軽快した。前医は旅行先での緊急入院であることと、呼吸器外科医が不在であるため、症状の安定をみて2週間後に退院。その後のフォローアップ目的で当院紹介となり、気管支鏡、血管造影などの精査の結果本疾患と診断された。

8月入院時の胸部単純レントゲン写真では、左下肺野に6×4 cm大の腫瘤状陰影を認めた（Fig. 4B）。これは前回出血時の器質化した凝血塊と考えられた。胸部CTにおいて、左下葉は気腫性変化と8×6 cm大の凝血塊と思われる腫瘤を認めた（Fig. 5A）。縦隔条件において下行大動脈から分岐する異常血管を認めた（Fig. 5B）。気管支鏡検査では気管支分岐および可視範囲内に異常所見を認めなかった。大動脈造影では、第10胸椎レベルにおいて下行大動脈左側壁より拡張した異常血管が分岐し、左下葉領域に流入していた（Fig. 6）。また、静脈相では下肺静脈から左房に灌流する像が認められた。肺動脈造影では、左下葉肺底区枝の欠損を認めた。

以上より左肺底区大動脈起始症の診断で手術を施行した。

胸腔鏡補助下に20 cmの開胸をした。左肺下葉肺底区領域の胸膜表面は毛細血管の拡張を認めたが、S⁶

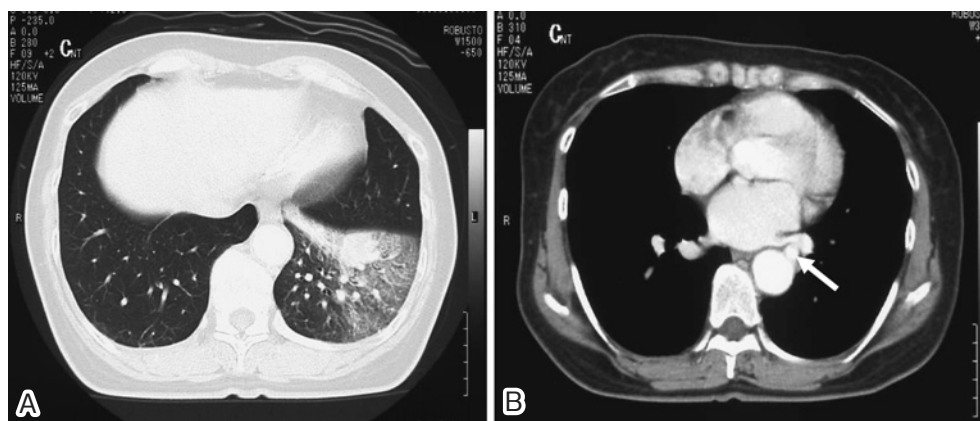


Fig. 2 A: Chest CT scan showing ill-defined opacity in the left basal segment.
B: The aberrant artery arising from the descending aorta (arrow).



Fig. 3 Aortogram showing the aberrant artery flow from the descending aorta at the Th8 level feeding the left basal segment (arrow).

考 察

本疾患は、従来 Pryce¹が分類した肺葉内分画症のI型(異常動脈が正常肺へ分布するもの)に相当するが、本症例のごとく気管支分枝は正常で分画肺を持たないことから、1968年 Painter²らが anomalous systemic arterializations of lung without sequestration と提唱、本邦においても1985年小川³が anomalous systemic arterial supply to normal basal segment と提唱した。これらのことから、現在は先天性血管異常として分画症からは独立した疾患とされている。

中西⁴は日本で報告された本疾患33例の集計を報告しているが、血痰を主訴とするものが12例(36.4%)と最も多く、次いで無症状で検診などによる胸部異常陰影で発見されるものが7例(21.2%)、そして咯血5例(15.2%)となっている。

本疾患の確定診断は、血管造影検査による大動脈からの肺へ流入する異常血管の同定と肺動脈造影にて肺底区動脈欠損の確認、そして気管支鏡検査による気管支の正常分枝の確認による。また、現在では画像診断技術の進歩により、胸部CTのみでも異常血管の描出や気管支の連続性が確認できることから、非観血的に診断することも可能であり、本疾患の発見率の上昇に寄与してきたといえる。しかしながら、本症例のように血痰や咯血を症状とした場合、気管支内腔の確認と、その他の血管分岐異常や動静脈瘻の有無などの確認のためにも、気管支鏡および血管造影検査は必要であると考えられる。

治療方針は、無症状の症例には経過観察ということもあるが、経過観察中に大量咯血をきたして死亡した

領域には異常を認めなかった。異常血管の処理は1-0絹糸を用いて結紮切離した。葉間にA⁶を認めたため、剥離露出し2-0絹糸にて結紮処理し、標準的な下葉切除術を行った。

病理所見：肺組織内に筋性成分豊富な異常動脈の流入を認めた。肺組織はcystic change, bronchoalveolar metaplasia やリンパ管の集積などの異常所見と、器質化を伴った大型の血腫も認められた。また、肺動脈は症例1と同様にHeath & Edwards分類 grade IIを主体に、同Grade IIIを含む所見であった。



Fig. 4 A: Chest X ray film taken at admission at the ER showing abnormal shadow in the left lower lung field.
B: Chest X ray taken 4 months later (before the operation) showing a mass shadow 8×6 cm in diameter.

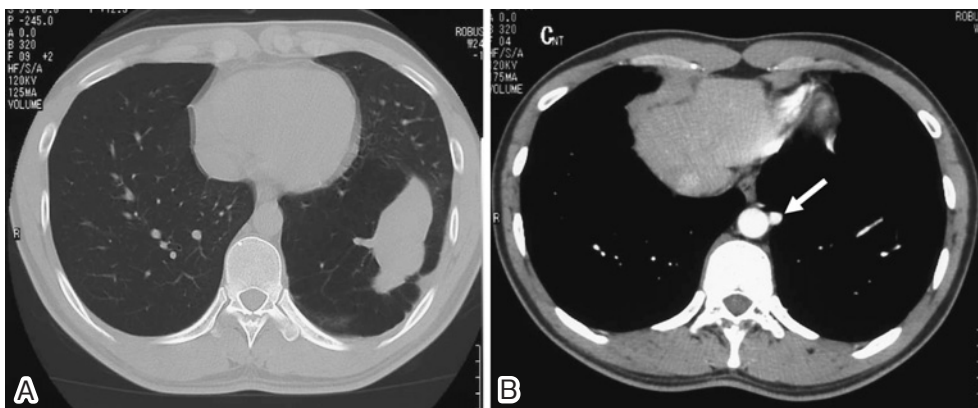


Fig. 5 A: Chest CT scan reveals emphysematous change and a mass opacity suggesting pulmonary hemorrhage in the basal segment.
B: The aberrant artery arising from the descending aorta (arrow).

との報告⁵もあり，原則的には手術が選択される。

症例2においても主訴は大量咯血であり，本来ならば緊急手術もしくは可及的に早期に手術の適応と考えられるが，前医では自宅より遠方であることと，呼吸器外科医の不在などの理由により当科紹介となった。当科初診時，大量咯血再発の危険性を説明し，可及的に早期に手術を受けたほうがよいと説明するも学業を優先したいとのことから，8月にはいって手術を受けたいとの希望となった。

術式としては，異常血管の灌流域がはっきりしている場合や低肺機能の症例に対して，異常血管の処理と肺底区域切除を行いS⁶を温存した症例^{6,7}や，肺高血圧

の状態が短期間である幼小児症例に対して異常血管と肺動脈の吻合を行い肺底区の温存を試みた報告もある³。しかしながら，異常血管の灌流域が底区に限定されているにもかかわらず，下葉全体に毛細血管の増生が認められることや^{3,4}，血管造影でもわからないような血管の異常走行やシャントなどが存在するため，区域切除よりも葉切除が安全であるとされている。

また，成人症例において肺温存を目的として異常血管と肺動脈の吻合を試みる場合には，肺高血圧により肺内の動脈がどの程度硬化をきたしているか肺生検を行った上で選択すべきであると Haraguchi ら⁸は報告している。



Fig. 6 Aortogram showing the aberrant artery flow from the descending aorta at the Th10 level feeding the left basal segment (arrow).

われわれの2症例は、年齢、性別も異なっており、その発症形式も症例1は長年にわたる血痰に対し、症例2は背部打撲による大量咯血であった。両症例とも胸部CTを行うことにより本疾患が疑われ、気管支鏡検査と血管造影を行うことにより確定診断に至った。

症例1は術中所見において、下葉全域に毛細血管の増生を認め、A⁶も同定できなかったため、速やかに下葉切除術を行った。術前の肺動脈造影でA⁶と思われた枝は結果として下葉に流入しておらず、異常血管が下葉全体を灌流していたと思われた。このことは厳密に言えば本疾患の名称とはそぐわないが、中西らによると Variation のひとつとしてとらえられている。

症例2は、毛細血管の増生は底区に限定されており、また下葉に流入するA⁶も同定できたことから、S⁶温存は術式として選択可能であったが、先の理由や年齢、呼吸機能なども考慮したうえ下葉切除術が妥当であると判断した。2例とも術後の経過はきわめて良好であり、術後約1週間で退院となった。また術後半年後に胸部CTを行ったが、残存肺に問題なく、異常血

管切除部の瘤化も認めなかった。

結 語

肺底区動脈大動脈起始症2例に対し異常血管の処理と下葉切除術を行い良好な結果を得た。

謝辞：本症例の診断・治療にあたり、多大なるご助力をいただいた千葉北総病院放射線科および同呼吸器センター内科の先生方に深謝いたします。

文 献

1. Pryce DM: Lower accessory pulmonary artery with interlobar sequestration of lung: A report of seven cases. *J Pathol* 1946; 58: 457-467.
2. Painter RL, Billiq DM, Epstein I: Anomalous systemic arterialization of the lung without sequestration. *N Engl J Med* 1968; 279: 866-867.
3. 小川淳一, 井上 宏, 小出司郎策: 肺底区動脈大動脈起始症に対し、肺動脈再検を行った1例。胸部外科 1985; 38: 316-321.
4. 中西喜嗣, 森川利昭, 加地苗人, 大竹節之, 長 靖, 川田将也, 近藤 哲: 胸腔鏡下手術を施行した左肺底区動脈大動脈起始症の一例。日呼外会誌 2000; 19: 874-879.
5. Rubin EM, Garcia H, Horowitz MD, Guerra JJ Jr: Fatal massive hemoptysis secondary to intralobar sequestration. *Chest* 1994; 106: 954-955.
6. 山本一道, 上野孝男, 池田敏和, 小鱈 覚: 動悸, 側胸部痛を主訴とした肺底動脈下行大動脈起始症に左肺底区域切除術を施行した1例。胸部外科 2000; 53: 972-975.
7. 安藤幸二, 坪田紀明, 吉村雅裕, 宮本良文, 松岡英仁, 中井玲子: S⁶を温存した左肺底動脈大動脈起始症1手術治験例。日呼外会誌 2000; 14: 49-53.
8. Haraguchi S, Hioki M, Yamashita K, Yamashita Y, Matsumoto K, Shimizu K: Large anomalous systemic arterial supply to basal segment of the left lung. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52: 395-397.

(受付：2007年10月19日)

(受理：2008年1月10日)

—症例報告—

焦点性発作で発症し West 症候群を併発した I 型滑脳症の乳児例

初鹿野見春 浅井 牧子 矢代健太郎 柳原 剛 藤松真理子
西澤 善樹 上砂 光裕 藤田 武久 勝部 康弘

日本医科大学大学院医学研究科小児医学

日本医科大学武蔵小杉病院小児科

A Japanese Boy with Lissencephaly I First Diagnosed by
Manifestation of Focal Seizures and Accompanied West Syndrome

Miharu Hajikano, Makiko Asai, Kentarou Yashiro,
Takeshi Yanagihara, Mariko Fujimatsu, Yoshiki Nishizawa,
Mitsuhiro Kamisago, Takehisa Fujita and Yasuhiro Katsube
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School
Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Abstract

Lissencephaly is a type of cortex convolution malformation caused by a neuronal migration disorder in early fetal development. It is characterized by a thick cortex and agyria (absence of gyri) or pachygyria (broad gyri) on the brain surface. Clinical manifestations include severe mental retardation and intractable epilepsy. Here, we report a four months old boy with lissencephaly started focal seizures in a patient aged 3 months who was treated with 2 anticonvulsants. Spasms and regression of psychomotor development were present from 6 months of age. West syndrome was diagnosed on the basis of the types of seizures and electroencephalographic findings (hypsarrhythmia). Treatment with ACTH was started in an attempt to control the spasms. Decreases in convulsive seizures and recovery of regressed psychomotor development were subsequently noted. However, convulsive seizures recurred when the ACTH was tapered. The epileptic seizures accompanying lissencephaly thus appear to be intractable.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 123-126)

Key words: lissencephaly, focal seizure, West syndrome, ACTH therapy

緒言

滑脳症は皮質脳回形成異常症の一つで、臨床症状や病理所見の違いにより古典的滑脳症 (I 型滑脳症) と

丸石様滑脳症 (II 型滑脳症) に分類される。I 型滑脳症はてんかんを高率に合併し、全般発作が多い¹⁾。今回、てんかん焦点性発作で発症し、経過中に West 症候群に移行した症例を経験したので報告する。

Correspondence to Miharu Hajikano, Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, 1-396 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki 211-8533, Japan
E-mail: miharu@nms.ac.jp
Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

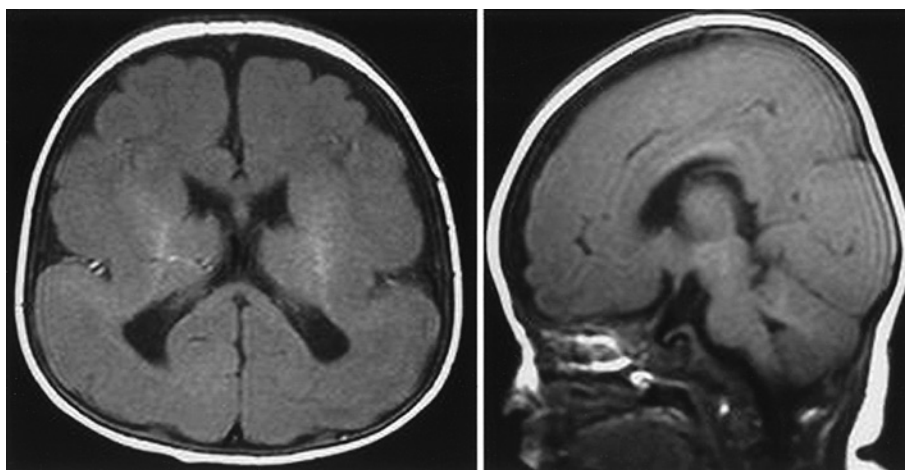


図1 頭部 MRI 画像 (T1 強調画像)

水平断では全体的に大脳皮質が厚く、脳溝が浅く少ない。前頭葉では厚脳回、後頭葉では脳回はほとんどみられず無脳回となっている。矢状断では脳梁の低形成がみられる。

症 例

生後 4 カ月 男児

出生歴：妊娠経過は正常で、在胎 36 週 0 日、体重 1,922 g、正常経膈分娩にて出生。Apgar score 9/9.

家族歴：特記事項なし。同胞なし。

主訴：哺乳不良、活気不良、流涎、左上肢間代性けいれん

現病歴：3・4 カ月健康診査で視線が合いにくく、頸定が不十分といわれていた。数日前から活気が低下し哺乳不良になった。涕泣しなくなりけいれんをきたしたため当科受診し入院した。動作停止、左口角が下垂し流涎が増加し、その後左上肢の間代性けいれんがみられるものの、チアノーゼはみられなかった。

入院時所見：身長 57 cm、体重 5,440 g、頭囲 39.0 cm、顔貌は異常なし。大泉門は平坦、皮疹はなく胸腹部は問題なかった。筋緊張はやや低下しており、引き起こし反射では head lag を認めた。追視はなかった。全体に活動性に乏しく、持続 30 秒以内の左眼瞼と左顔面筋の間代性けいれんならびに左上下肢の強直性けいれんが頻回にみられた。血液一般・生化学、髄液検査に異常はなかった。染色体検査は施行していない。頭部 CT では明らかではなかったが、頭部 MRI で大脳全体で脳溝が浅くかつ少ない厚脳回と無脳回がみられ、脳梁は低形成であった (図 1)。脳波では明らかでないかん性異常は認めなかったが、I 型滑脳症とそれに併発した症候性局在関連 (焦点性) てんかんと考え、バルプロ酸 (VPA) を開始した。VPA を 120 mg/日、血中濃度 52 μ g/mL まで増量したがその後も

発作を認めたためクロナゼパム (CZP) を少量 (0.05 mg/kg) 追加したところ発作は消失し退院した。

退院後は、けいれん発作はみられず発育も良好であった。生後 5 カ月には頸定がみられ、追視し声を出して笑うようになった。生後 6 カ月過ぎから、口をピチャピチャさせて四肢を一瞬攣縮させる発作が出現した。痙縮発作はシリーズ形成性で 1 日に 10 数回程度みられ、脳波で hypsarrhythmia を認めた (図 2A) ため、West 症候群に変容したと考えた。その頃から追視しなくなり笑わなくなった。治療としてまずビタミン B6 大量療法 (28.5 mg/kg/日) を行ったが発作は抑制されなかったため VPA と CZP の内服に加え、ACTH 療法を実施した。ACTH 療法はコートロシン Z 少量連日 (0.015 mg/kg/日) より開始した。治療開始 5 日目頃から、痙縮発作の頻度と 1 シリーズの持続時間が減少した。痙縮発作の減少とともに周囲への反応も良好で視線が合うことが多くなり、微笑みもみられるようになった。しかしその後 ACTH の副作用と考えられる不機嫌ならびに不眠状態がみられるようになったため連日投与は 3 週間で中止し、隔日投与とした。ACTH 療法開始 24 日目の脳波では hypsarrhythmia はみられず、不規則に高振幅鋭波を認めた (図 2B)。以後 ACTH は隔日投与を 2 週間、週 2 回を 2 週間、週 1 回を 8 週間、2 週に 1 回を 8 週間、と減量していった。なお、ACTH 療法中、副作用と考えられる低 K 血症 (2.5 mEq/L) がみられたが、K 製剤の内服により改善した。発達に関しては声を出して笑い、ほぼ定頸も完了するまでに回復し、当初みられていた不機嫌、不眠状態も ACTH の減量に従い軽快した。ACTH 投与は 23 週で中止したがその後も発作は残存してお

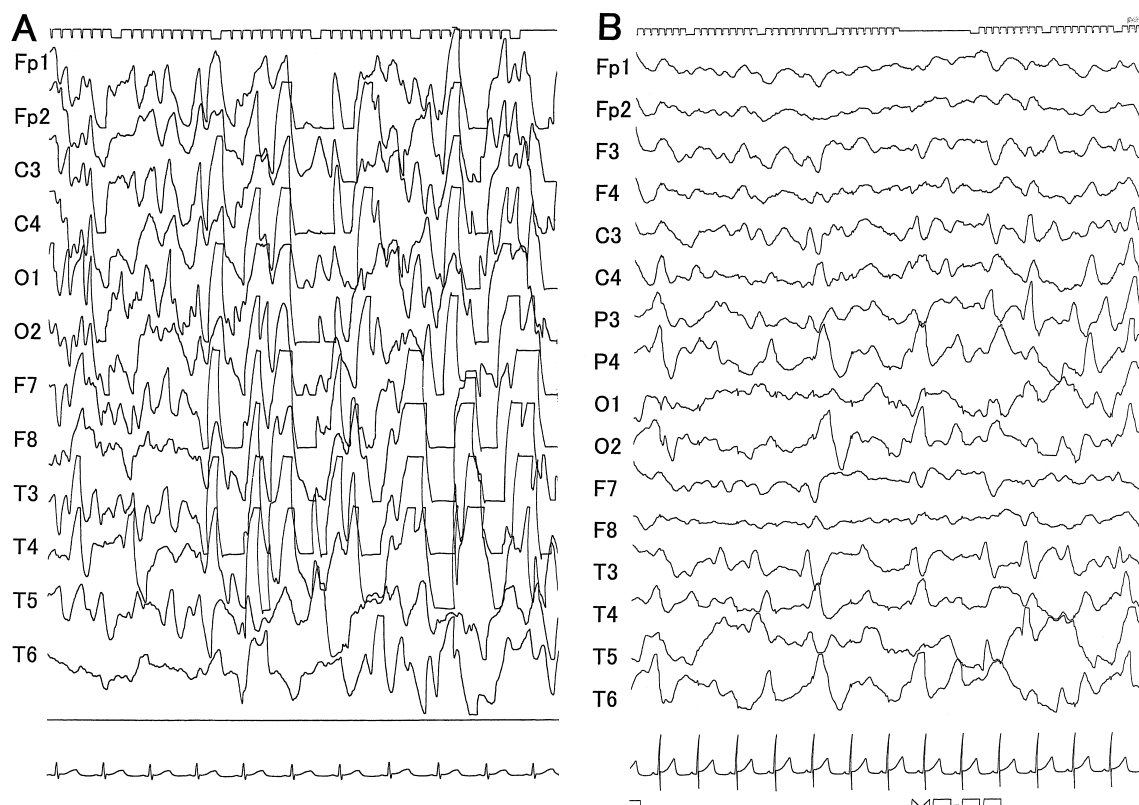


図2 脳波所見（トリクロリール内服による睡眠時記録）

A：ACTH 治療開始前の脳波では hypsarrhythmia を認める。

B：ACTH 治療開始後第24日の脳波では明らかな hypsarrhythmia はみられなくなり、不規則な鋭波のみ残存している。

り、生後17カ月の時点では発作は1日に2～5回ほど、脳波では後頭部にほぼ限局する棘波が残存、発達は定頻まで遅滞しており、VPAとCZPの内服を続けている。

考 察

滑脳症は脳回形成異常症で胎生期の神経芽細胞遊走障害による先天性疾患である。大脳皮質の形成過程で、側脳室壁の神経上皮で産生された神経細胞が大脳表層に移動する在胎6～20週の頃に障害が生じ、大脳皮質の6層構造が正常に形成されないことが大脳に広汎におこる場合を滑脳症 (lissencephaly) という。LIS1、LISX など遺伝子の異常が関連するとする報告がある²。MRIなどの画像で厚い皮質を特徴とし、厚脳回や無脳回、弁蓋の形成不良、浅く開いたSylvius裂をみる。脳梁は無～低形成となる³。滑脳症は臨床所見や病理所見から、古典的滑脳症 (lissencephaly I；I型滑脳症) と丸石様滑脳症 (lissencephaly II；II型滑脳症) に分類される。I型滑脳症には、Miller-Dieker

症候群やNorman-Roberts症候群などが含まれ、II型滑脳症には福山型先天性筋ジストロフィーやWalker-Warburg症候群などが含まれる。本症例のMRI所見は大脳皮質全般に厚脳回と無脳回を認めたためI型滑脳症と診断した。本例では染色体検査や遺伝子検索はおこなっていないため完全には否定はできていないが、上記の症候群を疑わせる合併所見はみられていない。I型滑脳症ではてんかんの合併が90%以上と高率で、発症年齢は6カ月未満が75%を占める。合併するてんかんのタイプとしては80%がWest症候群であり⁴、ほかに強直発作やミオクロニー発作など全般発作が大半であるとされる¹。本症例では、発症時の発作症状は左顔面と上肢の間代発作で、発作間欠期脳波は明らかな左右差や突発性異常波は認めなかったが、焦点性発作と考えられ比較的非典型的な症例と考えられた。滑脳症では脳波は高振幅徐波が主体であり、West症候群を合併した場合でも典型的なHypsarrhythmiaは示さないといわれ、その点も非典型的と考えられた。一方Moriらは滑脳症の脳波ポリグラフの検討において、West症候群を合併した症例

ではやがて局在棘波に変化したと述べており⁵, 本例でもその後, 後頭部棘波に限局する傾向にある。

本症例では VPA と CZP 併用中であったが, West 症候群の発症を抑制することはできなかった。West 症候群では一般的に発作の抑制と知的予後は相関するので早期に発作抑制が望まれるが⁶, 難治性であることが予想される症候性 West 症候群においては, ACTH 療法の場合は連日投与期間を 2 週間ではなく 4 週間に延長したり, 1 回投与量を増量したり⁷, バルプロ酸 (VPA) 高濃度療法 (通常有効濃度 50~100 µg/mL とされる VPA 血中濃度を 100 µg/mL 以上に保つ) などが試みられている。本例でも ACTH 療法で連日投与を 4 週間まで続けたほうがより効果があがったのかもしれないが, 不機嫌が強く中止せざるを得なかった。Kamida らは本例のような滑脳症に West 症候群を合併した症例に脳梁離断術を行い有効であったと報告している⁸。本例においても, 今後バルプロ酸高濃度療法や外科的療法の適応など検討していきたい。これまでのところ, 症候性 West 症候群の場合, 潜因性の場合と同様の治療法でよいのかどうかの明確な知見はない。将来的には, 症候性 West 症候群では原因による治療方針の検討が望まれる。

結 語

焦点性発作で発症し West 症候群を併発した I 型滑脳症の乳児例を報告した。症候性 West 症候群に対する ACTH 療法の効果は一時的であり, 今後の治療法の確立が望まれる。

文 献

1. 炭田澤子, 丸山 博, 大沢真木子: てんかん症候群全般てんかんおよび症候群 滑脳症. 別冊 神経症候群 6, 2002; pp 122-125.
2. 二階堂弘輝, 若井周治: 滑脳症の臨床. 臨床小児科学 2003; 51: 3-10.
3. 橋本俊顕, 高野知行, 島田司巳: 脳皮質形成異常の臨床. 小児科 2001; 42: 832-840.
4. Guerrini R: Genetic Malformations of the Cerebral Cortex and Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 32-37.
5. Mori K, Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Fukuda K, Endo S, Kuroda Y: Serial EEG and sleep polygraphic studies on lissencephaly (agyria-pachygyria). *Brain Dev* 1994; 16: 365-373.
6. 伊藤正利: 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告 ウエスト症候群の診断・治療ガイドライン. てんかん研究 2006; 24: 68-73.
7. 浜野晋一郎: West 症候群. 小児内科 2002; 34: 951-956.
8. Kamida T, Maruyama T, Fujiki M, Kobayashi H, Izumi T, Baba H: Total callosotomy for a case of lissencephaly presenting with West syndrome and generalized seizures. *Child Nerv Syst* 2005; 21: 1056-1060.

(受付: 2007 年 7 月 9 日)

(受理: 2008 年 1 月 31 日)

—症例報告—

腹腔動脈起始部閉塞を伴う背側脾動脈瘤の1例

松下 晃¹ 相本 隆幸¹ 内田 英二¹
村田 智² 田島 廣之² 田尻 孝¹

¹日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

²日本医科大学大学院医学研究科臨床放射線医学

A Case of Dorsal Pancreatic Artery Aneurysm with Celiac Axis Occlusion

Akira Matsushita¹, Takayuki Aimoto¹, Eiji Uchida¹,
Satoshi Murata², Hiroyuki Tajima² and Takashi Tajiri¹

¹Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

²Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

A 69-year-old woman was admitted to our hospital for the treatment of a dorsal pancreatic artery aneurysm detected with abdominal computed tomography. Angiography revealed celiac axis occlusion, a large aneurysm in the dorsal pancreatic artery, and small aneurysms in the celiac and splenic arteries. Transcatheter arterial embolization with microcoils, N-butylcyanoacrylate, and lipiodol was successfully performed for the dorsal pancreatic artery and the aneurysm. In the 2 years after treatment the dorsal pancreatic artery aneurysm has not recurred, and other aneurysms have not enlarged.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 127-129)

Key words: dorsal pancreatic artery aneurysm, celiac axis occlusion,
transcatheter arterial embolization

緒 言

背側脾動脈瘤は腹部内臓動脈瘤の中でもきわめてまれな動脈瘤であり、しばしば腹腔動脈起始部の閉塞や狭窄を伴う。今回われわれは腹腔動脈起始部閉塞を伴う背側脾動脈瘤に対し、肝動脈や脾動脈への血流を損なうことなく安全に動脈瘤を塞栓し得た1例を経験したので報告する。

症 例

症例：69歳，女性。

既往歴：十二指腸潰瘍にて大網充填術を施行。C型慢性肝炎，高血圧にて内科外来通院中。

現病歴：2005年5月胃潰瘍で他院に入院した際に施行した腹部CT検査にて，脾十二指腸領域に動脈瘤を指摘され精査加療目的で当院紹介となった。

家族歴：特記すべきことなし。

入院時検査所見：GOT 52 IU/L，GPT 34 IU/L と

Correspondence to Akira Matsushita, Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: akira-matsushita@nms.ac.jp

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

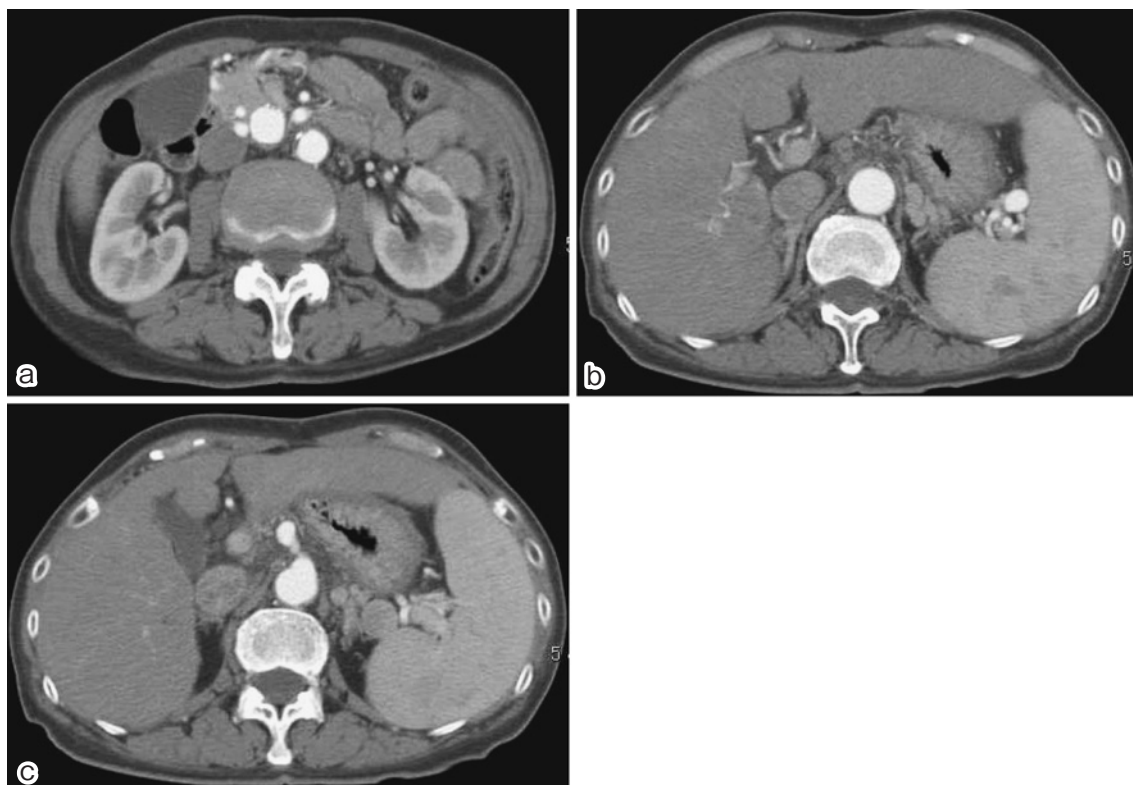


図1 腹部CT検査

a: 膵十二指腸領域の動脈瘤 b: 脾動脈瘤 c: 腹腔動脈起始部近傍の動脈瘤

肝酵素の軽度上昇を認めた。

腹部CT検査: 膵鉤部に20 mm大の動脈瘤を認め(図1a), さらに脾門部(図1b)と腹腔動脈起始部(図1c)にもそれぞれ10 mm大の動脈瘤を認めた。肝辺縁の鈍化, 左葉の軽度腫大, 脾腫を認め, 慢性肝障害の所見であった。

腹部血管造影検査(図2): 腹腔動脈は起始部にて閉塞し, 上腸間膜動脈造影で逆行性に背側脾動脈を介して描出された。また, CTと同様に背側脾動脈, 腹腔動脈, 脾動脈に動脈瘤を認めた。

経カテーテル的動脈塞栓術(Transcatheter Arterial Embolization (TAE))(図3): 上腸間膜動脈から背側脾動脈にマイクロカテーテルを挿入し, まず背側脾動脈瘤内に金属コイルを留置した。この後, 背側脾動脈血流の低下が確認され, 肝動脈は側副血行路により良好に描出されたため, 瘤近位側の背側脾動脈をN-butylcyanoacrylate (NBCA) 0.125 mg, リビオドール 0.375 mLにて完全に塞栓した。

術後経過: 動脈塞栓術後の経過は良好で術後11日目に退院した。2年経過した現在も, 背側脾動脈瘤の再燃やほかの動脈瘤の増大を認めていない。

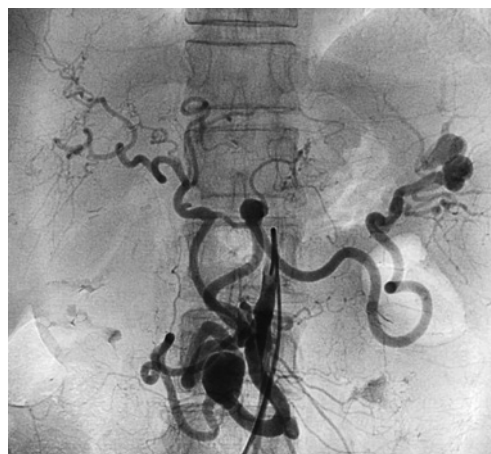


図2 腹部血管造影所見

腹腔動脈は起始部で閉塞し, 上腸間膜動脈造影で背側脾動脈, 腹腔動脈, 脾動脈に動脈瘤を認めた。

考 察

腹部内臓動脈瘤の中で膵十二指腸領域の動脈瘤は約2%とされる¹。そのうち背側脾動脈瘤はきわめてまれで, 本邦では7例の報告があるのみである²⁻⁷。このうち本症例と同様に腹腔動脈閉塞を伴うものは2例のみであった^{2,7}。

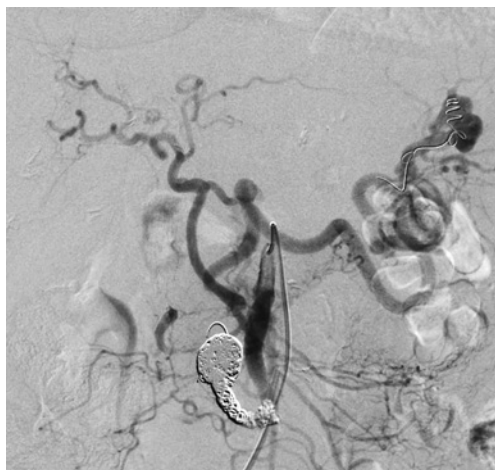


図3 経カテーテル的動脈塞栓術

上腸間膜動脈から背側脾動脈にマイクロカテーテルを挿入して動脈瘤内に金属コイルを留置した。さらに瘤近位側の血管をNBCA、リビオドールにて塞栓した。塞栓後の上腸間膜動脈造影では動脈瘤への血流は認めなかった。金属コイルの逸脱により一部が脾動脈瘤へ到達した。

一般に腹部内臓動脈瘤の成因には、動脈硬化、脾炎、感染、外傷などがあげられているが⁸、本症例のように腹腔動脈起始部の狭窄、閉塞を伴うと腹腔動脈と上腸間膜動脈の主な側副血行路となる背側脾動脈と脾十二指腸アーケードに逆行性血流が増加し、これらの血管径の拡張をきたす⁹。細径血管への血流の増加による局所の動脈圧上昇により動脈壁の脆弱化をきたし、背側脾動脈領域の動脈瘤の発生を惹起するものと考えられている⁹。

腹部内臓動脈瘤の治療については1990年頃まで縫合止血、瘤結紮、脾切除などの手術が広く行われてきたが、現在ではInterventional radiology (IVR) の進歩に伴い非侵襲的なTAEが手術より安全で効果的な治療法として確立されつつある¹⁰。本症例では背側脾動脈瘤、腹腔動脈瘤、脾動脈が認められたが背側脾動脈瘤が最も大きく破裂の危険性が高いと考えられたこと、さらに腹腔動脈が起始部にて閉塞していたため、腹腔動脈瘤、脾動脈瘤のTAEによる治療が困難であったことから背側脾動脈瘤の治療を優先して行った。また本症例では腹腔動脈が起始部にて閉塞してい

たが側副血行路が発達していたため肝動脈、脾動脈への血流を保ちつつ、背側脾動脈瘤の塞栓術を安全に施行し得た。治療は奏効し再燃の兆候は現在まで認められていないが、今後背側脾動脈瘤の再燃や、腹腔動脈瘤、脾動脈瘤の増大の可能性があるため、定期的な経過観察が必要と考えられる。

文 献

1. Stanley JC, Wakefield TW, Graham LM, Whitehouse WM Jr, Zelenock GB, Lindenauer SM: Clinical importance and management of splanchnic artery aneurysms. *J Vasc Surg* 1986; 3: 836-840.
2. 小林健一, 大島 亮, 佐野 真, 鈴木啓一郎, 梅本俊治, 松本純夫, 堀部良宗: 背側脾動脈瘤の2例. *日臨外会誌* 1997; 58: 2667-2671.
3. 永野直子, 竹内靖夫, 五味昭彦, 中谷速男, 河野康治: 腹腔動脈閉塞を伴う脾十二指腸領域の多発動脈瘤に対し、瘤切除とバイパス術を施行した1例. *日外会誌* 1997; 98: 968-971.
4. 女澤慎一, 本間久登, 土居 忠, 高田弘一, 荃津武大, 西堀佳樹, 萩原誠也, 中野洋一郎, 新津洋司郎: 消化管出血をきたした背側脾動脈瘤に対し動脈塞栓術が奏効した1症例. *日消誌* 2000; 97: 362-365.
5. 柴垣昌史, 竹本好成, 迫 順一, 入江善一: 背側脾動脈瘤破裂による後腹膜血腫により十二指腸狭窄をきたした1例. *兵医会誌* 2003; 46: 65-68.
6. 井上 妙, 南 武志, 近藤真也, 金山周次, 安藝敏彦, 森 岳樹, 杉原 良, 杉本幸司: 十二指腸狭窄にて発症した背側脾動脈瘤破裂の1例. *総合臨床* 2005; 54: 2985-2987.
7. Kanazawa A, Tanaka H, Hirohashi K, Shuto T, Takemura S, Tanaka S, Hamuro M, Kinoshita H, Kuba S: Pseudoaneurysm of the dorsal pancreatic artery with obstruction of the celiac axis after pancreatoduodenectomy: report of a case. *Surg Today* 2005; 35: 332-335.
8. Coll DP, Ieradi R, Kerstein MD, Yost S, Wilson A, Matsumoto T: Aneurysms of the pancreaticoduodenal arteries: a change in management. *Ann Vasc Surg* 1998; 12: 286-291.
9. Kalva SP, Athanasoulis CA, Greenfield AJ, Fan CM, Curvelo M, Waltman AC, Wicky S: Inferior pancreaticoduodenal artery aneurysms in association with celiac axis stenosis or occlusion. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 670-675.
10. Mandel SR, Jaques PF, Mauro MA, Sanofsky S: Nonoperative management of peripancreatic arterial aneurysms. *Ann Surg* 1987; 205: 126-128.

(受付: 2008年2月18日)

(受理: 2008年3月6日)

一話 題一

わが国における薬剤性肺障害

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器感染腫瘍内科学

弦間 昭彦

わが国における「ゲフィチニブ（イレッサ）による肺障害」についての経験は、人種による発生頻度の差異や薬剤における肺障害の病態の差異など、多くの知見をもたらした。薬剤性肺障害の理解の重要性を再認識させた。これ以後、わが国では、この事象に対する詳細な検討がなされる体制が整備されるようになった。

まず、薬剤性肺障害を概説すると、その病態の主体は間質性肺炎であり、その診断は、投与歴、臨床症状、検査所見、画像所見、病理所見に基づいて総合的に行われるが、「疑うこと」が重要である。確定診断には、呼吸器感染症、特発性間質性肺炎、膠原病・血管炎に伴う間質性肺炎、心不全、他の薬剤による肺障害などびまん性間質性陰影を呈する他の疾患、肺塞栓血栓症や現病の肺内病変などを除外することが重要となる。経気管支肺生検、気管支肺胞洗浄は、特異的な病理所見が少ないため、これだけで確定診断に至るのは難しいが、呼吸器感染症、腫瘍浸潤などの鑑別には有用であり、また、治療に対する反応性、予後の予測など、臨床的に重要な情報を得ることはできる。治療は、まず原因薬剤の投与を中止することである。次にステロイド、免疫抑制剤などの投与が挙げられる。また、びまん性肺損傷と考えられる病態にポリミキシンカラムによる吸着療法の試みも報告されている。一方で、予防の努力も重要と考えられ、各薬剤におけるリスクファクターの研究も進められている。

抗腫瘍薬による間質性肺炎の現状と新しい流れ

わが国では、薬剤性肺障害について社会的注目が集まったため、この事象に対して客観的分析に耐えうる多くの情報を集める体制が整備されるようになってきた。最新の画像解析、検査データ、病理分類、そして、分子生物学的手法を用い、その病像についての詳細な検討がなされる時代に入ったといえる。例えば、「非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与および非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスクおよび危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ」(CCS)は、前例のない大規模な前向き試験である。この試験は、1) 進行/再発非小細胞肺癌患者のイレッサ投与例における急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) 発症について、他の化学療法剤投与例との比較から相対リスクを推定し、治療におけるILD発症に対する危険因子を検討する、2) 治療中の進行/再発NSCLC患者におけるILDの発症率を推定する、ことを主要目的として行われた。薬物動態学的特性を評価し、ILD発症との関連性を検討すること、イレッサ投与例におい

て、ILD発症例・非発症例における一塩基多型 (SNP) の違いを特定し、ILD発症リスクの定量化システムを構築すること、イレッサ投与例において、ILDを発症しやすくすると考えられる蛋白発現パターンを同定すること等も副次的、探索的目的とされた。コホートの解析対象は4423例であり、ILD発症例は、イレッサ群で、3.98%、他の化学療法群2.09%であった。この日本のデータは極めて高率であり、診断時の基準や報告率に差異はあると考えるが、日本人に高率に発生することが推測される。ILD発症の危険因子も明らかになり、ゲフィチニブ治療、喫煙歴あり、既存の間質性肺炎あり、NSCLCの初回診断からILD発症までの期間が6ヶ月以内、PS2以上、正常肺占有率が低いこと (50%以下)、年齢55歳以上、心血管系の合併症を有している、ことが危険因子として挙げられた。ゲフィチニブの発症リスクは治療開始後4週間で3.8倍と高かった。致死率は、ゲフィチニブ群、化学療法群、ともに、約30%であり、65歳以上、喫煙、既存のIPあり、正常肺占有率が50%未満、呼吸性移動制限領域が50%以上が、共通の予後不良因子として挙げられた。

通常、薬剤性肺障害の情報は、有害事象報告に基づく場合が多いため、統計的に正確な情報とはいえない。他には治験レベルの情報があるが、少数例の解析であった。このような規模の前向き試験により発現率、発現因子の正確な情報を得ることは極めて重要といえる。

また、このCCSで、薬物動態とILD発現の相関が検討されたことも重要である。その結果、発症前の薬物動態とILD発現例との関連性は認められなかった。有害事象と薬物動態の情報は、発生機序の研究ひいては予測法の開発に大きな意味を持ち、今後、このような研究を行い、使用方法の改善が試みられるべきであると考えられる。

現状における問題点と将来展望

最後に「薬剤性肺障害」についての問題点をまとめてみたい。

まず、臨床現場の問題点として、薬剤性肺障害の診断の難解さが挙げられる。イレッサの報告では、肺障害報告例の中から、評価委員会が検討し、明らかに他の原因と考えられる症例を鑑別している。その結果、15.7%で否定された。少なくとも、呼吸器専門医へのコンサルトが可能な環境の整備が必要と思われる。

第二に、これから開発される薬剤について、日本人での安全性をどう評価するか、という問題が挙げられる。薬剤性肺障害は、人種差のある可能性が十分に想定されるが、日本人の治験参加数などから開発段階で解決できるほど、高い頻度でない場合が多い。最近の新薬で行われつつある「専門性の高い施設での全例調査」による情報蓄積のステップが重要と考えられる。

(受付：2007年10月29日)

(受理：2007年12月13日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 75, No. 2 (2008 年 4 月発行)

Summary

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

Transurethral Detachment Prostatectomy Using a Tissue Morcellator for Large Benign Prostatic Hyperplasia

(J Nippon Med Sch 2008; 75: 77-84)

大きい前立腺肥大症でのモーセレータ使用による経尿道的前立腺摘出術

岩本和矢 平岡保紀 清水有二

日本医科大学大学院医学研究科外科治療学（泌尿器外科学）

日本医科大学多摩永山病院泌尿器科

目的：前立腺肥大腺腫の完全切除を目的としわれわれの開発した経尿道的前立腺核出術（TUE）と既存の前立腺ホルミウムレーザー核出術を基礎にし、われわれはモーセレータを使用する新しい経尿道的前立腺剥離摘出術（TUDP）を開発し、これを大きい前立腺肥大症患者に対しても経験してきた。

対象および方法：TUDP は剥離子および切除鏡先端を使用し、肥大腺腫を前立腺被膜から完全に剥離し、膀胱内に脱落させ、この脱落させた腺腫をモーセレータにて細切・摘出する方法である。今回、TUDP にて摘出重量が 30 g を超えた大きい BPH 患者 76 人について集計した。

結果：前立腺総体積及び腺腫体積の平均は各々 70.7 mL と 47.4 mL。剥離、モーセレーションと合計手術時間の平均は各々 28.5 分、14.4 分、66.3 分。摘出重量は 61.1 g。Hb および血清 Na 低下値は各々 1.73 mg/dL、2.41 mEq/dL。

術前・術後の Qmax、I-PSS スコアおよび QOL スコアは 9.8 mL/s から 20.2 mL/s に、22.3 から 4.9 に、3.1 から 1.2 にそれぞれが改善した。合併症はモーセレータによる膀胱粘膜損傷が 2 例（2.6%）、嘔気が 4 例（5.2%）、一過性尿閉が 2 例（2.6%）、一過性尿失禁が 5 例（6.4%）、尿道狭窄が 2 例（2.6%）であった。経過観察可能であった 46 人の術後 6 カ月後の前立腺総体積および PSA の平均値は

10.68 mL と 0.89 ng/mL であった。

まとめ：TUDP は大きな前立腺肥大症に対して肥大腺腫の完全摘出に有用であり、術中での出血量も少なく、血清 Na の低下も軽微であった。

Combination of Thoracic Epidural Anesthesia Does Not Always Induce Hypothermia during General Anesthesia

(J Nippon Med Sch 2008; 75: 85-90)

全身麻酔と硬膜外麻酔の組み合わせは必ずしも中枢温を低下させるわけではない

尾藤博保 鈴木万三 島田洋一

日本医科大学大学院医学研究科疼痛制御麻酔科学

日本医科大学武蔵小杉病院麻酔科

硬膜外麻酔と全身麻酔の組み合わせは一般に中枢温の低下を招来すると考えられている。しかし、胸部まで麻酔域の到達した、硬膜外麻酔は、心拍出量を低下させ、全身麻酔の導入に伴う再分布性低体温を防ぐかもしれない。

対象および方法：24 名の婦人科開腹術がランダムに、硬膜外麻酔併用全身麻酔群と全身麻酔単独群に分けられた。硬膜外麻酔併用全身麻酔群は、12 mL の 1% ropivacaine が硬膜外投与され、全身麻酔単独群には、生理食塩水が硬膜外投与された。その 15 分後、両群に全身麻酔が導入された。麻酔維持は 0.4~2% の Isoflurane と笑気、酸素で維持された。中枢温として、鼓膜温が、また、前腕、指尖皮膚温が、硬膜外投与前、全身麻酔導入直後、その後 15 分ごと、90 分まで記録された。

結果：中枢温は硬膜外麻酔併用全身麻酔群で全身麻酔導入 30 分後から 90 分後まで高めに維持された。

結論：婦人科開腹手術を対象とした場合、1% ropivacaine による硬膜外麻酔を全身麻酔に併用した場合、再分布性低体温を抑制する可能性がある。

Postoperative Recurrences of Pneumothorax in Video-assisted Thoracoscopic Surgery for Primary Spontaneous Pneumothorax in Young Patients

(J Nippon Med Sch 2008; 75: 91-95)

若年者原発性自然気胸に対する胸腔鏡下手術における術後気胸再発

原口秀司^{1,2} 小泉 潔¹ 日置正文^{1,2} 織井恒安^{1,2}
木下裕康^{1,2} 遠藤直哉^{1,2} 富田 剛^{1,2} 保科淑子^{1,2}
清水一雄¹

¹日本医科大学大学院医学研究科機能制御再生外科学

²日本医科大学武蔵小杉病院外科

目的：気胸術後の再発率は、腋窩開胸または後側方開胸による通常のブラ縫縮術より胸腔鏡肺嚢胞切除術で高い傾向がある。われわれは、原発性自然気胸に対して胸腔鏡肺嚢胞切除術単独で治療された若年患者で、術後気胸再発の危険因子を分析した。

方法：単変量および多変量解析は、1994年3月から2004年3月までに胸腔鏡下ブラ切除術を受けた53例（62側）の連続症例で施行した。

結果：気胸は、10例（16.1%）で術後再発した。術後気胸再発の80パーセントは、手術後5カ月以内に生じた。術後気胸再発の危険因子の単変量解析は、原発性自然気胸胸腔鏡下手術の早期経験と低バックイヤーズ（それぞれ、 $p < 0.05$ と $p < 0.05$ ）が有意な危険因子であることを明らかにした。多変量ロジスティック回帰試験は、胸腔鏡下手術の早期経験が単一の有意な危険因子であることを明らかにした（オッズ比、0.275；95%の信頼区間、0.095～0.797； p 値 0.0174）。術後気胸再発の70パーセントは、多分胸腔鏡下手術の経験早期のブラの見落としとブラの不完全切除のために生じるであろう。ブラを見いだす胸膜腔の綿密な観察と正常な胸膜と肺実質部分での十分な肺嚢胞切除術は、中期および後期に有意に術後気胸再発を防止した。

結論：ブラを見いだす胸膜腔の綿密な観察と正常な胸膜と肺実質部分での十分な肺嚢胞切除術は、気胸術後の再発防止に重要な手段である。

Effects of Gefitinib on Radiation-induced Lung Injury in Mice

(J Nippon Med Sch 2008; 75: 96-105)

マウス放射線肺傷害におけるゲフィチニブの効果

王 春艷 阿部信二 松田久仁子 兪 昌赫
李 英姫 臼杵二郎 吾妻安良太 工藤翔二
日本医科大学大学院医学研究科呼吸器感染腫瘍内科学

目的：上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor；EGFR）阻害薬であるゲフィチニブ（イレッサ）は非小細胞肺癌に対する有効性が報告される一方、急性肺傷害や肺線維症との関連が示唆されている。一つの仮説は、肺癌に施行された放射線治療によって生じた肺傷害をゲフィチニブが増悪させるというものである。進行肺癌に対して抗癌剤と放射線療法とが併用されており、放射線治療に対するゲフィチニブの安全性を確認することを目的とする。

方法：6週齢の雌 C57BL/6 マウスを用いて、胸部にのみ 12 Gy の放射線照射をした。ゲフィチニブ（20, 90, 200 mg/kg）を急性期（day 0～5）と後期（day 14～19）に投与した。Ashcroft スコアで肺の線維化を判定量的に評価し、免疫組織化学染色にてⅡ型肺胞上皮細胞の増殖および EGFR、リン酸化 EGFR（p-EGFR）の変化を検討した。またコラーゲンの蛋白量を測定し、Western Blotting 法にて EGFR、p-EGFR の蛋白発現を検討した。

結果：放射線照射による肺傷害とそれに続く線維化病変が4～5カ月後まで観察された。急性期のゲフィチニブは肺の線維化に影響を与えなかったが、後期に高用量のゲフィチニブ（200 mg/kg）を投与した群では線維化の抑制が認められた。

結論：マウスの放射線照射モデルにおいて、高用量のゲフィチニブ（200 mg/kg/day）を後期に投与した群では肺線維化の抑制が認められたが、他の群において肺傷害や線維化に影響を与えなかった。以上のことから予想に反してゲフィチニブの治療に併用する放射線照射が肺傷害や間質性肺炎の直接的な危険因子である、とは言い難いと考えられた。

日医大医会誌論文投稿チェック表

種 目： 投稿日：平成 年 月 日

著者名： 所 属：

表 題：

- ☐ 1. 日本医科大学医学会会員で会費が納入されている。
☐ 2. 著者数は 10 名以内である。(ただし、症例報告は 6 名以内)
☐ 3. 学位論文である。
☐ 4. 投稿論文は 4 部で、原稿枚数は規程どおりである。

種 目	文字数	英文抄録	図表写真の枚数
グラビア	700 字以内		
カラーアトラス	1,000 字以内		
原 著	16,000 字以内	400 words 以内	制限なし
綜説(論説)	16,000 字以内	400 words 以内	12 枚以内
臨床医のために	4,000 字以内	400 words 以内	6 枚以内
臨床および実験報告	3,200 字以内	400 語 words 以内	6 枚以内
症例報告	3,200 字以内	400 語 words 以内	6 枚以内
CPC・症例から学ぶ 基礎研究から学ぶ	6,400 字以内	400 語 words 以内	原稿枚数に含む
話 題	2,200 字以内		

- ☐ 5. 原稿(文献も含む)にページを記載している。
☐ 6. 体裁が次の順に構成されている。
 ①表題 ②Title・著者名・所属(英文) ③Abstract(英文) ④Key Words(英文) ⑤緒言
 ⑥研究材料および方法 ⑦結果(成績) ⑧考察 ⑨結論 ⑩文献 ⑪Figure Legend
☐ 7. Abstract はネイティブチェックを受けている。
☐ 8. Abstract は double space で 400 words 以内である。
☐ 9. Key Words は英語 5 語以内である。また、選択に際し、医学用語辞典(南山堂)・Medical Subject Heading を参考にしている。
☐ 10. 文献の記載が正しくされている。(投稿規程記載見本参照)
☐ 11. 文献の引用が本文中順番に引用されている。
☐ 12. (1) 表・図は英文で作成されている。
 (2) 表・図および写真は各 1 枚ずつ(A4)にされている。
 (3) 表・図および写真の数は規定内である。
 (4) 図表を電子媒体で作成する場合は、300dpi 以上で作成されている。また、査読者用に JPG で作成されているものを付加する。
 (5) 本文中の表・図の挿入位置が明示され、順番に出ている。
 (6) 表・図は査読しやすい大きさである。
 (7) 写真は 4 部とも鮮明である。
☐ 13. 誓約書・著作権委譲書がある。
☐ 14. 投稿者は、印刷経費の実費を負担する。

連絡先 希望する連絡先

E-mail @

メモ：

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。

日本医科大学医学会雑誌論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者は原則的に日本医科大学医学会会員に限る。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。
3. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言、動物実験の飼養および保管等に関する基準（昭和55年3月、総理府告示第6号）」、あるいは各専門分野で定められた実験指針および基準等を遵守して行われたものであること。
また、平成17年4月1日に施行された個人情報保護法を遵守したものであること。
4. 本誌には次のものを掲載する。
①原著、②綜説（論説）、③臨床医のために、④臨床および実験報告、⑤症例報告、⑥CPC・症例から学ぶ、⑦話題、⑧その他編集委員会が認めたもの。

投稿要領	原稿	英文抄録	図表写真の枚数
原著	40枚以内	400語以内 (和訳添付)	制限なし
綜説 (論説)	40枚以内	400語以内	12枚以内
臨床医のために	10枚以内	400語以内	6枚以内
臨床および 実験報告	8枚以内	400語以内	6枚以内
症例報告	8枚以内	400語以内	6枚以内
CPC・症例 から学ぶ	16枚以内*	400語以内	
話題	6枚以内		

*原稿枚数に図・表・写真を含む（図・表・写真は原則として原稿用紙一枚と数える）。

5. 投稿は原稿および図・表・写真ともにオリジナルに加え各3部が必要である。
6. 所定の誓約書・著作権移譲書を添付する。
7. 文章は現代かなづかいに従い、A4判の白紙に横書き（20字×20行の400字）で、上下を約2.5cmずつ、左右を約3cmずつあける。外国語の原語綴は行末で切れないようにする。
原稿の構成は、①表紙、②抄録、③Key words（英語）5個以内、④本文（緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献）、⑤図・表・写真とその説明、⑥その他とする。
8. 原稿の内容は、
1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax番号、またはe-mail address）。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。

- 2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名全員と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は『医学中央雑誌・収載誌目録』、欧文誌では『Index Medicus』による。

i. 雑誌の記載例

片山泰朗, 大坪孝一：脳梗塞治療のTime Window. J Nippon Med Sch 2000; 67: 139-142.
Hiroyuki Takei, Yuichi Komaba, Toshihiko Araki, Yasuhiko Iino, Yasuo Katayama: Plasma Immunoabsorption Therapy for Guillain-Barré Syndrome: Critical Day for Initiation. J Nippon Med Sch 2002; 69: 557-563.

ii. 単行書の記載例

荒木 勤：最新産科学—正常編。改訂第21版, 2002; pp 225-232, 文光堂 東京。
Mohr JP, Gautier JC: Internal carotid artery disease. In Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, eds), 2004; pp 75-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.

3) 図・表、写真：

表題、説明を含め英文で作製する。表はTable 1（表1）、Table 2（表2）…、図はFig. 1（図1）、Fig. 2（図2）…とし本文の欄外に挿入個所を明示する。

表の上には必ず表題、図には図題をつける。また、本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を表の下に簡単に記載することが望ましい。

4) 見出し符号：

1, (1), 1), i, (i), i) を基本順位とする。ただし、緒言、研究対象および方法、結果（成績）、考察、結論など論文項目の各項目には見出し符号は必要でない。

5) 原則として国際単位系（SI）を用いる。記号のあとにはピリオドを用いない。数字は算用数字を用いる。

9. 原稿採択後は、受理が決定した最終稿を入力した電子データを印字原稿と共に提出する。
10. 論文の採否は、編集委員会が決定する。
11. 投稿原稿は原則として返却しない。
12. 著者校正は原則として初校のみとし、指定期限以内に返却するものとする。校正は脱字、誤植のみとし、原文の変更、削除、挿入は認めない。
13. 投稿原稿は原則として、その印刷に要する実費の全額を著者が負担する。
14. 別刷を必要とする場合は、所要部数を原稿の表紙に明記する。別刷の費用は著者負担とする。ただし、依頼原稿、速報は別刷30部を無料贈呈する。
15. 投稿論文の提出先

〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号

日本医科大学学事部大学院課内

日医大医会誌編集委員会

（平成18年12月7日）