

日本医科大学医学雑誌

第4巻 2008年6月 第3号

目次

INDEX

● 橘桜だより 武蔵小杉病院の今後の展望	黒川 顯	134
● グラビア 人工骨髄による血液産生	右田 真他	136
● 追悼文 廣瀬貞雄先生の精神医学：先生を偲んで	遠藤 俊吉	138
● シリーズ カラーアトラス 4. 神経疾患の画像アトラス：変性性認知症の神経病理 (IV)	山崎 峰雄	140
● 臨床医のために 標準的蘇生法と脳蘇生	横田 裕行	143
● 基礎研究から学ぶ 1. 神経科学シリーズ：神経性食欲不振症の神経内分泌学的病態 (4)	芝崎 保	148
● 症例から学ぶ 高度の脳動脈硬化を認めたメタボリックシンドロームの1例	中野 博司	153
● JNMSのページ Journal of Nippon Medical School Vol. 75, No. 3 Summary		157
● 会報		158

第76回日本医科大学医学会総会 一般演題募集について

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、第76回日本医科大学医学会総会を下記の要領により開催いたしますので、演題をご提出くださいますようお願い申し上げます。

記

日 時 平成20年9月6日(土) 午前9時00分から
会 場 日本医科大学橘桜会館
講演会 1. 新任教授特別講演 2. 一般演題発表(ポスター・展示) 3. 奨学賞受賞記念講演
4. 同窓会医学研究助成金受賞記念講演 5. 丸山記念助成金受賞記念講演 6. 海外留学生講演
総 会 昼休み終了後、会務ならびに会計報告

一般演題の申し込みについて

- (1) 発表内容は、原則として他の学会等で未発表のものに限ります。
- (2) 一般演題は、ポスター展示で筆頭発表者1名につき1題とします。なお、筆頭発表者は説明(2分)・討論(1分)のため、当日11:30~12:50の間、展示場所にお立ち会いください。
- (3) 演題申し込み希望者は、ホームページ http://college.nms.ac.jp/individual/ma_nms/より演題・抄録申込用紙(Windows Word)をダウンロードし、目的・対象および方法・結果・考察の順に本文600字以内を入力後、7月17日(木)までにjnms@nms.ac.jp宛メールに添付してお申し込みください。
- (4) 演題の採否は、医学会役員会にご一任ください。採択演題の抄録原稿は、日本医科大学医学会雑誌(第4巻第4号)に掲載いたします。
- (5) 筆頭発表者(共同発表者も含む)が医学会に入会されていない場合には、演題申し込みと同時に、平成20年度会費5,000円を添えて、入会の手続きをしてください。
- (6) 一般演題の中から優秀なものに対して「優秀演題賞」を3題選出し、賞状ならびに副賞をもって表彰いたします。「優秀演題賞」に選出された演題は、Journal of Nippon Medical Schoolに掲載いたしますので英文での抄録とポイントとなる図表を後日、提出してください。「優秀演題賞」に応募される方は、演題申込用紙の所定欄にチェックしてください。

平成20年6月

日本医科大学医学会
会 長 荒 木 勤



武蔵小杉病院の今後の展望

黒川 顕

日本医科大学武蔵小杉病院院長
医学部 教授（救急医学）


当院は昭和12年（1937年）6月に附属丸子病院として開院して以来、昨年で70周年を迎えました。

開院以来、漸次増築し病床数を増やしていったのですが、第二次世界大戦末期の昭和20年に空襲にあい、全てが破壊されてしまいました。そこから再び這い上がり、現在のC館、B館、A館の順に建築が成り、診療科も徐々に増えていきました。平成18年4月には病院名を附属第二病院から武蔵小杉病院に変え、また現在全国に約200施設しか指定されていない救命救急センターにも指定されました。そして平成20年4月からは精神科も加わり、17科、372床の病院になりました。

さて、武蔵小杉地区は、高さが200メートル級のマンションなどが10数棟建てられつつあり、一部ではすでに入居も始まり、ここ数年のうちに人口は2万人以上増加することが見込まれています。人口構成は高齢者も多いのですが、青壮年層が多いのが特徴で、あらたに入居する人も壮年層が多いと予想されています。当院の競合相手である同じ中原区内の大病院の関東労災病院や聖マリアンナ医科大学東横病院はすでに改築が成り、市立井田病院は改修工事を計画中です。武蔵小杉から数駅離れてはいますが、平成18年2月には市立多摩病院が、平成19年3月には済生会横浜市東部病院が開院しました。また、川崎市内には聖マリアンナ医科大学の本院や市立川崎病院もあるなど、当院を取り巻く医療環境は非常に競争が激化しています。当院の古い建物は40年以上が経ち、雨漏りや配管の亀裂、飲めない水道水、狭隘な病室、動線の悪さ、パイピングされていない病室、等々の問題があり、とても大学という名前と歴史だけで彼らに伍していくことはできない状況にあります。

現在、千駄木地区の再開発であるアクションプラン21が進行中であり、これを優先し成功させなければならないことは当然です。しかし、当院も何らかの手を打たなければ地域の中で置いてきぼりを食ってしまうことは必至であり、決して楽ではない法人の経営状態ではありますが、武蔵小杉キャンパス（武蔵小杉病院、老人病研究所、丸子校舎とグラウンドの総称）の再開発を実現させる必要があります。70周年を機に建て替えを計画いたしました。幸い、川崎市が進めている再開発事業の中でも、このキャンパスは「医療と文教の核」と位置づけられたので、医療・





健康・福祉・介護ならびに文教に関わる施設を中心とした再開発を行いたいと考えています。

ここで、当院の現状を分析してみますと、同じ部門で強みと弱みが同居している傾向があります。救急医療に関しては、救命救急センターが三次救急を支えています。一次・二次救急の受入れが悪いとか、消化器病センターは外科には強いが、消化器内科医がいないという矛盾があります。強みを伸ばすべく注力し、弱みを是正しなければならぬと考えます。また、お産の数が多いので、産科と小児科にも注力していきたいと考えています。さらに、当院の特徴として、組織横断的チーム（infection control team、緩和ケアチーム、褥瘡ケアチーム、nutrition support team、主として糖尿病患者の足のケアをする foot care team など）の活発な活動があげられ、今後ますます伸ばしていきたいと思えます。そして、集中治療室と総合診療科の設置も実現させる所存です。注力分野に投資することで、良好な経営状態にすることができると信じています。また、老人病研究所、新丸子校舎の先生方と医療のみならず、健康や福祉・介護の面でも協力していきたいと思っています。

新しい時代と地域のニーズに対応できる病院であるために、建物のみならず職員一同の意識を一新する必要があります。武蔵小杉キャンパスの再開発にご理解をいただくとともに、ご指導ご鞭撻を下さいますようお願い申し上げます。

人工骨髄による血液産生

右田 真^{1,2} 藤田 敦士^{1,2} 植田 高弘¹ 福永 慶隆¹ 島田 隆²¹日本医科大学小児科学²日本医科大学生化学・分子生物学（分子遺伝学・栄養学）

Hematopoiesis in Regenerated Bone Marrow on the Hydroxyapatite Scaffold

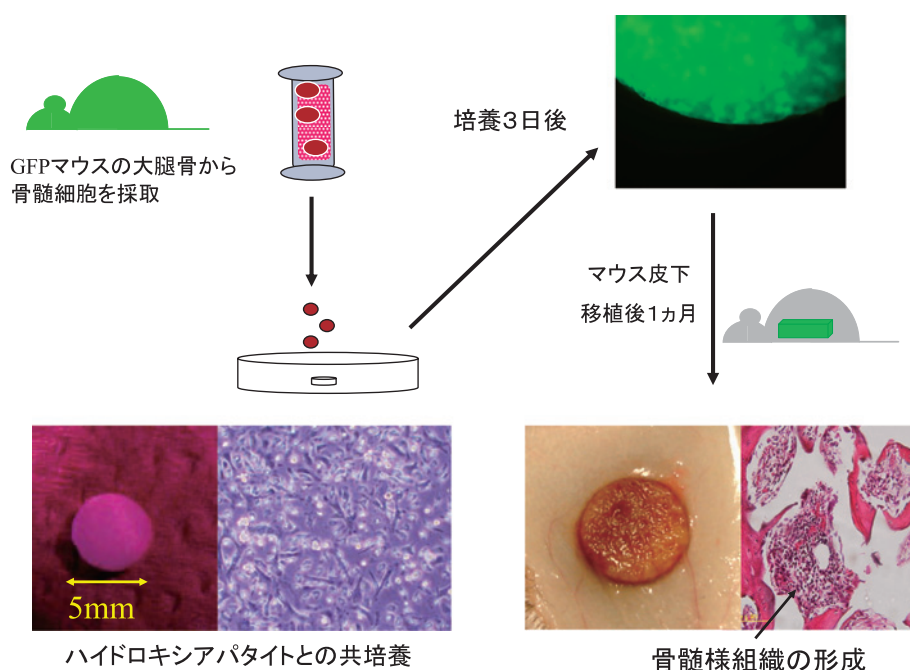
Makoto Migita^{1,2}, Atsushi Fujita^{1,2}, Takahiro Ueda¹,Yoshitaka Fukunaga¹ and Takashi Shimada²¹Pediatrics, Nippon Medical School²Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School

Fig. 1

造血幹細胞移植は血液疾患，悪性腫瘍などの多くの疾患において日常的な治療となった。これに伴い造血幹細胞が骨髄に生着する機序の解明も進んだ。骨髄生着には幹細胞が住み着く場所（ニッチ）が重要な役割を果たしており、

Fig. 1 GFP マウスの大腿骨から採取した骨髄細胞と人工基質（ハイドロキシアパタイト）を共培養し人工骨髄を作成した。この人工骨髄における造血細胞の生着を確認するために、レシピエントマウスの皮下に人工骨髄を植え込んだ。1 カ月後には人工骨髄は拒絶されることなく、人工骨髄内部に骨髄様の組織を認めた。

Fig. 2 ドナーマウスの骨髄細胞を採取しレンチウイルスベクターを用いてルシフェラーゼ（Luc）遺伝子を導入し

このニッチの形成に骨芽細胞が関与することがわかってきた。今回、われわれは血液疾患，悪性腫瘍の新たな治療戦略のひとつとして、『人工骨髄』の作成を試みた。

た後に骨髄移植した。移植3カ月後に、リアルタイム in vivo イメージング法（IVIS）により Luc 陽性細胞が人工骨髄内生着していることを確認した。

Fig. 3 1 次移植により作成した人工骨髄を2次レシピエントマウスに移植。その後、人工骨髄を摘出した後に G-CSF を皮下投与するとマウス末梢血中に Luc 陽性細胞が検出された。このことは、人工骨髄由来の造血細胞幹細胞がマウス本来の骨髄の生着したことを示すものである。

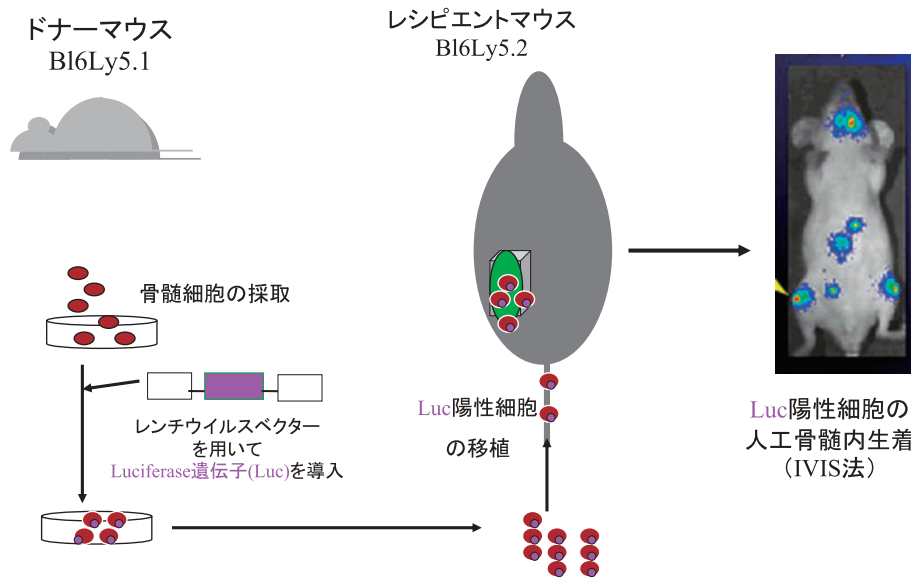


Fig. 2

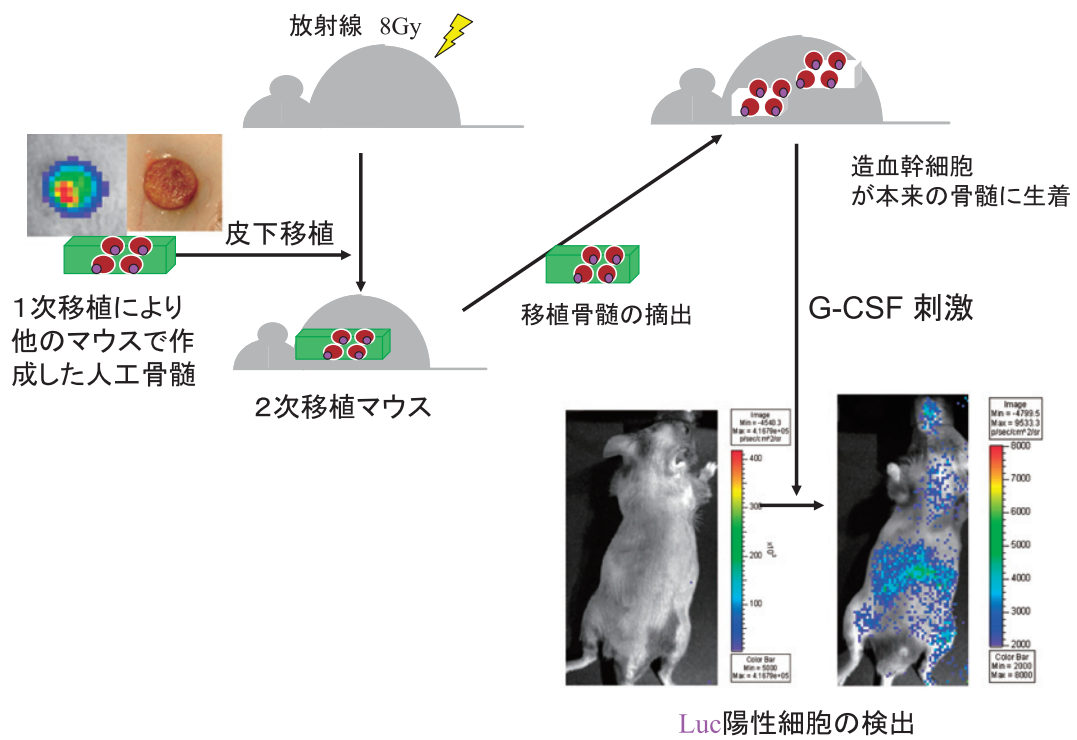


Fig. 3

—追悼文—

廣瀬貞雄先生の精神医学

先生を偲んで

遠藤 俊吉*



恩師廣瀬貞雄日本医科大学名誉教授は、平成19年6月9日逝去された。先生は大正7年3月1日生まれで、享年89歳。千駄木の付属病院で長く闘病生活を送られていたが、心筋梗塞によりお亡くなりになった。先生は東京帝国大学医学部医学科のご卒業でいらっしゃるがすっかり日本医大人となられていたので付属病院で十二分なお世話を頂ききつと満足されておられたことと思う。

先生は大阪のお生まれで一時は東京帝京大学で美学を学びたいと思ったこともあったとお聞きしたこともあり、このことが先生の精神医学を専門に選んだ理由の一つになっていた可能性は高い。兵役と精神外科、有効な治療法のなかった時代などが絡み合って先生の精神医学が形造られたと思う。

先生は昭和16年12月の卒業で、都立松沢病院医長をへて同35年精神医学教室主任として本校においでになった。筆者が専門課程に進んだ頃であり、臨床、研究、教育それぞれを十分行える新しい教室創りを目指して赴任して来られた。学部教育では授業時間数を大幅に増やし患者を供覧する臨床講義も始められた。卒後教育では後に長期にわたり大学院委員会委員長を続けられたことから分かる

ように大学院の発展に尽力された。

先生の研究にはともにライフ・ワークの精神外科と司法精神医学の2つがあったが、先生は脳波など精神生理研究、生化学的研究などに力を貸し後年のコンサルテーション・リエゾン精神医学も含め教室の研究の幅を広げられた。

前頭葉にメスを入れ神経伝達を遮断する Prefrontal Lobotomy によりポルトガルの Egas Moniz がノーベル医学賞を受け画期的な治療法として期待されたが、やがて精神分裂病（現在は統合失調症）特に中核群には効果は示さないものとして多くの学者が離れていった。以降は術式の改良と適応選択の研究が主になった。先生は昭和35年モンテリオールでの世界精神医学会の Plenary Session のパネリストとしての招待講演を皮切りに以降その数二十数回に及んで招待されている。先生の改良術式 Orbitoventromedial Undercutting (Hirose) は好ましくない副作用の出現がきわめて少なく、last resort として行われた非定型内因精神病や若干の難治性神経症ではかなり良好な効果を得ることができ、昭和40年代前半まで治療は行われ、その後はそれらの症例のフォローアップ研究が長期間にわたって行われた。CTが導入されるようになると早速施行され先生の術式による手術傷がきれいにカプセル化していることが判明した。わが国ではただ一人になった精神外科の研究者として生涯を通じて研究をつづけられ、先生のモットー slow but steady を身をもって示されていた。またこの研究を通して精神疾患に対する先生の見方は、統合失調症を狭く、精神病症状を伴う気分障害や非定型精神病を広く取る近年のネオ・クーレバリン主義に近いものであったことを筆者は是非指摘しておきたい。

第二のライフワークの司法精神医学もわが国では遅まきながら犯罪を犯した触法精神障害者に対する必要なシステムが近年やっと機能し始めているが、先生は昭和30年頃よりスエーデンの学者との交流を通じて同国の犯罪精神障害者の保安処分制度のわが国への紹介・研究を行い同40年代には精神審議委員会の臨時委員や日本精神神経学会の専門委員会委員長、同41年日本犯罪学会評議員、51年理事などわが国における重鎮として活躍された。先立たれた勝世夫人もこの領域の研究者として有名な方であった。また、松沢病院と教室合わせて37例と多くの司

*日本医科大学名誉教授

法鑑定が行われ、そのなかでわれわれはいろいろと教えていただいた。なかでも躁うつ病などの気分障害の事例が多く、重大6犯罪鑑定例についての法務省総合研究所による研究では躁うつ病とてんかんの事例を担当した。筆者はじめ多くの教室員が参加し今は懐かしい思い出となっている。また、Depression and Homicide の表題で *Acta Psychiatr. Scan* (1979) に発表された事例研究は秀逸であった。ご定年に近く先生も特に力を入れて執筆されたのであろう。日本犯罪学会も2度開催され、保安処分制度に対する日本精神神経学会や進歩的知識人の反対する状況のなかで学生のデモを受けながらも開催した。触法精神障害者には、西欧のような治療機構も含めた優れたシステムの存在がわが国にも必要であるという強い信念を貫いておられた。

時流におもねることなく自ら信ずる道を歩まれるという、学者にとって大切なお姿をわれわれに示してこられたと思う。任期最後の8年間は大学院委員会委員長を務められたが、学長と代わり委員長が学位審査会での議長をなさっていた。学部と大学院を分ける考えをお持ちだったのかもしれない。

スエーデンのスピリッツ・アクアビットを愛飲される先生、歌舞伎の名場面の声色等思い出は尽きない。ご冥福をお祈りしたい。

4. 神経疾患の画像アトラス

変性性認知症の神経病理 (IV)

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)

4. Neuroimaging and Clinical Pictures of Neurological Disorders

Neuropathology of Degenerative Dementia (IV)

Mineo Yamazaki

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

I. アルツハイマー型認知症

認知症性疾患の半数以上を占めるのが、アルツハイマー型認知症であり、現在社会的にも大きな問題となっている。本症の神経病理学的マーカーは老人斑 (図1) と神経原線維変化 (図2) である。老人斑はアミロイドベータ蛋白からなり、定型的なものは中心にアミロイド線維からなるコアが存在し、周囲に変性神経突起を伴う。一方、健常高齢者でもみられるびまん性老人斑ではアミロイドベータ蛋白は線維を形成せず、不定型な沈着を呈する。神経原線維変化はリン酸化されたタウ蛋白から構成され、アルツハイマー型認知症における神経細胞死の代表的なプロセスを示している。しかし、神経原線維変化を介した神経細胞死のみではすべての神経細胞死を説明できないことも証明されている。

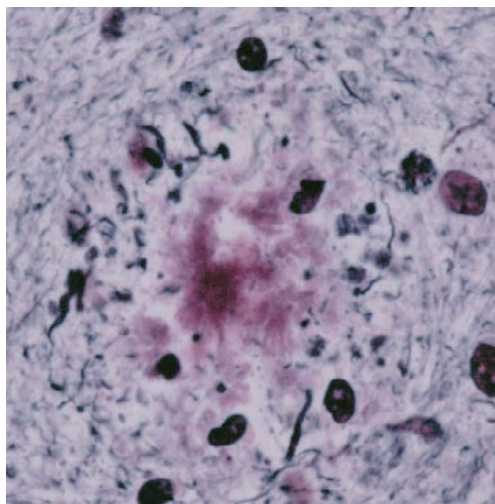


図1 定型老人斑
アルツハイマー型認知症例の側頭葉皮質 (Bodian 染色)。コア部分の周囲に変性突起が観察される。

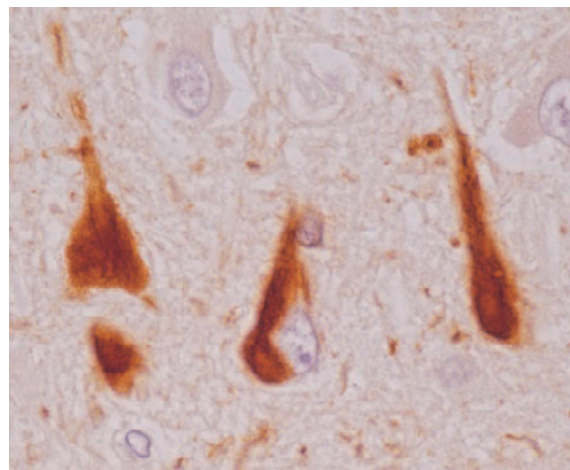


図2 神経原線維変化
アルツハイマー型認知症例の海馬 (抗タウ抗体による免疫染色)。神経細胞内に火焰状を呈した神経原線維変化が観察される。

II. 非アルツハイマー型認知症

アルツハイマー型認知症とは異なる変性性認知症を総称して、非アルツハイマー型認知症と呼んでいる。代表的なものには、レビー小体型認知症、嗜銀顆粒性認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、ピック病などがある。

いずれの疾患も神経病理学的所見が診断に重要な役割を果たしており、疾患特異的な病理構造物が観察される。

(1) レビー小体型認知症

変性性認知症の中では、アルツハイマー型認知症に次いで多い。アルツハイマー病変が合併していることも多い。臨床的には幻視や転倒などのエピソードが特徴的で、症状が変動する点もアルツハイマー型認知症とは異なる。

病理学的にはパーキンソン病でみられる脳幹型レビー小体（図3）に加えて、大脳皮質に皮質型レビー小体（図4）が観察される。また、レビー小体だけでなく、リン酸化 α -synuclein陽性のレビー変性突起やレビー点状構造物（図5）も多数観察され、組織変性に大きく関与すると考えられている。

(2) 嗜銀顆粒性認知症

軽度認知障害の原因疾患として最近注目を浴びている疾患である。嗜銀顆粒というタウ陽性の点状構造物が多数観察される高齢者タウオパチーのひとつである。

この嗜銀顆粒はガリアス染色という渡銀染色で明瞭に染め分けられることが知られている（図6）。

(3) 進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症

進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy：PSP）は歩行障害や転倒などの運動障害が中心症状であるが、認知機能障害を伴うことも多い疾患である。一方、大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration：CBD）も運動障害と同時に認知症を合併することから、PSPとの鑑別に苦慮することも多い。病理学的にはPSPではtufted astrocyte（図7）が、CBDではastrocytic plaque（図8）というアストログリアのタウ陽性構造物が疾患特異的である。

(4) ピック病

前頭側頭葉型認知症の代表例で、臨床的には発動性の低下や欲動制止困難と記載される意欲・情動の障害が中心となり、記憶障害や失見当識が中心となるアルツハイマー型認知症とは臨床像は大きく異なる。病理学的にはピック小体（球）（図9）というタウ陽性の神経細胞内封入体の存在が特異的である。

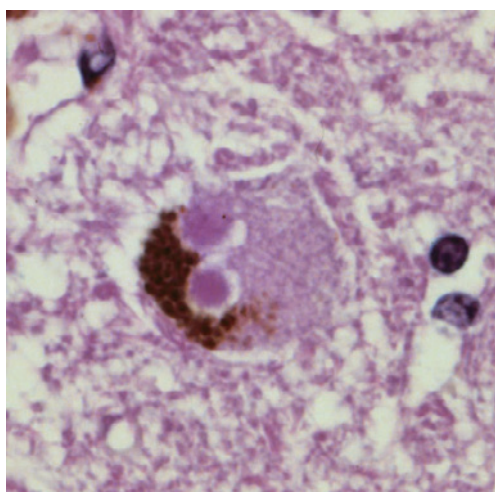


図3 脳幹型レビー小体
レビー小体型認知症例の青斑核(HE染色)。神経細胞内にhaloを伴うレビー小体が観察される。

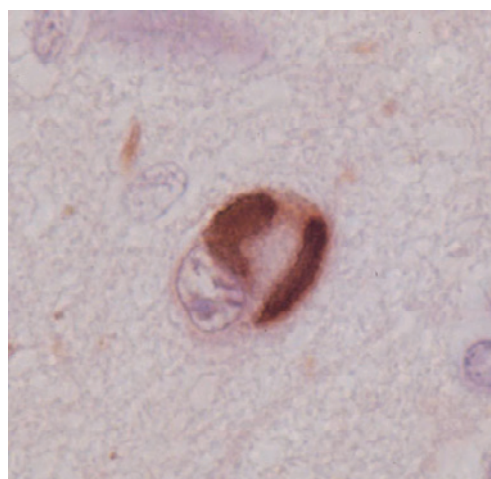


図4 皮質型レビー小体
レビー小体型認知症例の帯状回(抗リン酸化 α -synuclein抗体による免疫染色)。

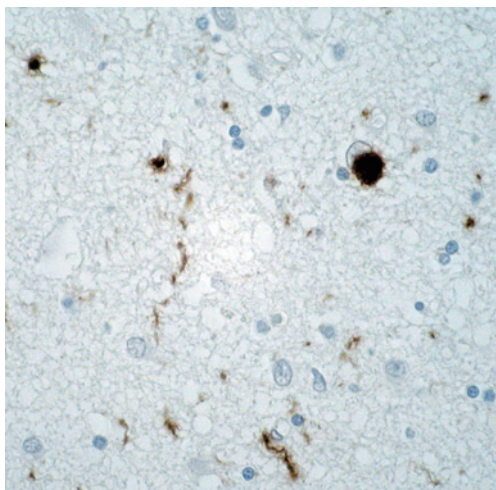


図5 レビー変性突起

レビー小体型認知症例の前頭葉皮質（抗リン酸化 α -synuclein抗体による免疫染色）。レビー小体以外に α -synuclein陽性の変性突起や点状構造物が観察される。

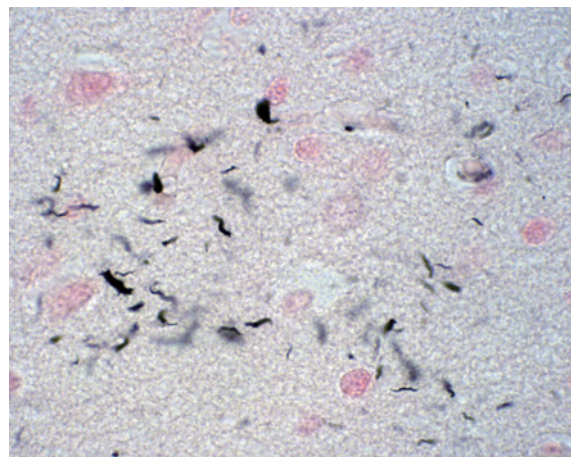


図8 Astrocytic Plaque

大脳基底核変性症(CBD)例の前頭葉(ガリアス染色)。中心部には何もなく、同心円状にタウ陽性・ガリアス陽性の点状構造物が観察される。CBDに特異的で、アストログリアの異常構造と考えられている。

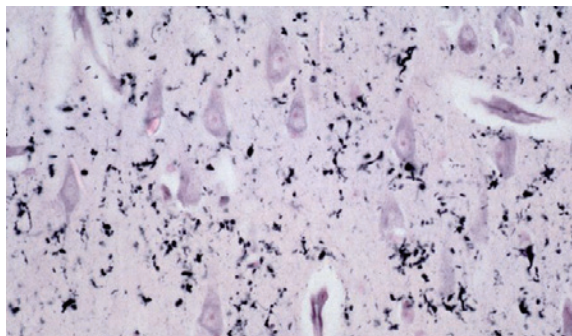


図6 嗜銀顆粒

嗜銀顆粒性認知症例の海馬CA1(ガリアス染色)。神経細胞の樹状突起を中心に、ガリアス陽性の点状構造物：タウ陽性の嗜銀顆粒が出現する。

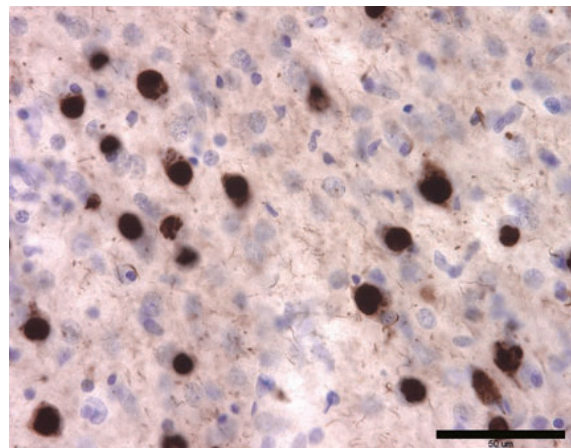


図9 ピック小体(球)

ピック病例の側頭葉皮質(抗タウ抗体による免疫染色)。神経細胞内に、核と同じくらいの大きさの球状構造(ピック球)が観察される。

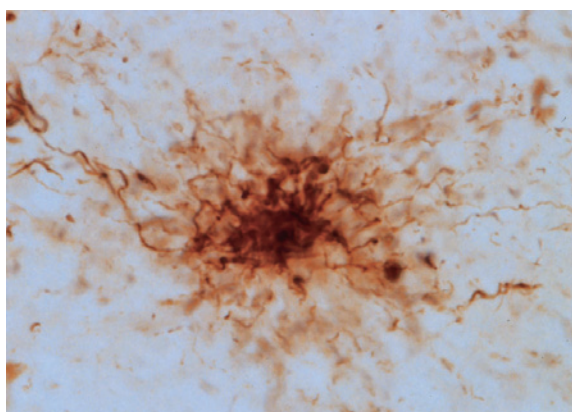


図7 Tufted Astrocyte

進行性核上性麻痺(PSP)例の被殻(抗タウ抗体による免疫染色)。中心部から放射状に細かいタウ陽性の突起が広がるアストログリアの異常構造である。

標準的蘇生法と脳蘇生

横田 裕行

¹日本医科大学大学院医学研究科侵襲生体管理学²日本医科大学高度救命救急センター

Cerebral Resuscitation by Advanced Cardiac Life Support

Hiroyuki Yokota

¹Department of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate of School of Medicine, Nippon Medical School²Department of Critical Care & Traumatology, Nippon Medical School

Abstract

The introduction of the 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary resuscitation, emergency care, and public access defibrillation (PAD) has improved the survival rate of patients with cardiopulmonary arrest in Japan. And as for the brain resuscitation, 2 randomized clinical trials explored that induced hypothermia improved outcomes in adults with coma after resuscitation from ventricular fibrillation. Another study also demonstrated improvement of patients' outcome after cardiac arrest with pulseless electrical activity or asystole. In our department, the indications for hypothermia in patients after the recovery of spontaneous circulation are: 1) witnessed arrest, 2) age 15 to 70 years, and 3) stable vital signs. Our series suggests that the outcome of patients with hypothermia after the recovery of spontaneous circulation is better than that of patients without hypothermia. The concept of brain resuscitation is extremely important for favorable outcomes after the resuscitation from cardiac arrest. And in the future the introduction of percutaneous cardiopulmonary support and of hypothermia to resuscitate the brain may help improve the outcomes of patients with cardiac arrest.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 143-147)

Key words: cardio-pulmonary resuscitation, guideline 2005, brain resuscitation, hypothermia

はじめに

1992年以前の心肺蘇生法は各国がそれぞれの事情で、独自の方法で行っていた。しかし、1993年アメリカ心臓協会 (American heart association: AHA) やヨーロッパ蘇生協議会などが中心となり、心肺蘇生

法の国際的標準化を作成するため国際蘇生連絡協議会 (International Liaison Committee on resuscitation: ILCOR) を組織した。1999年にILCORは、それまでの様々な論文や知見について多くの議論を行い、心肺蘇生法における国際ガイドライン2000を作成した。国際ガイドライン2000は多くの論文や専門家の議論の結果として心肺蘇生法と救急心血管治療法における

Correspondence to Hiroyuki Yokota, MD, Department of Critical Care & Traumatology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: yokota@nms.ac.jp

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

安全性・効果・無効な行為を確認し、一定の基準において医学的根拠（エビデンス）レベルを検証したものである。その後、本邦においても財団法人日本救急医療財団に心肺蘇生法委員会が設置され「救急心肺蘇生法の指針」が改訂され、一般市民に広く心肺蘇生法が普及する端緒となった。さらに2005年、救急蘇生法に関する国際コンセンサス会議が開催され、主として国際ガイドライン2000作成後における多くの研究や論文を検証した。そして同年11月、ILCORにより「心肺蘇生に関わる科学的根拠と治療勧告コンセンサス」が発表された。同コンセンサスは各国の事情に応じた心肺蘇生法のガイドライン作成を求めた¹。このような背景の下に、わが国においても財団法人日本救急医療財団の心肺蘇生法委員会に「日本版救急蘇生ガイドライン策定小委員会」が設置された。小委員会は日本の救急医療の実情に合わせ2006年6月に、現在広く普及している心肺蘇生法である「わが国の新しい救急蘇生ガイドライン（骨子）」を公表した。

本稿ではガイドラインの概略を紹介するとともに、脳蘇生に関する当施設の成績、および今後注目される脳蘇生方法を示すことにする。

ガイドライン 2005 による心肺蘇生法の骨子

以下に医師や救急隊など日常的に救命処置を行う職種の人の一次救命処置の骨子²³を記載する。

1) 状況の確認

倒れている人を発見したらまず周囲の状況を判断し、周囲が安全であることを確認する。

2) 反応の確認

声かけ、あるいは肩を軽くたたいて反応の有無を確認する。同時に外傷の有無を素早く観察し、頭部や頸部に外傷が疑われる場合にはむやみに動かさないこととする。呼びかけに反応がなければ直ぐに助けを呼ぶ。また、周囲に自動体外式除細動器（AED）があれば手配する。

3) 気道の確保

傷病者を仰向けに寝かせ、まず片方の手で額を押さえ、もう一方の人差し指と中指で顎を上を持ち上げる（頭部後屈顎先挙上法）。頸部に損傷が疑われる場合は、両手の拇指で傷病者の口を開けるようにしながら、ほかの指で下顎を挙上する（下顎挙上法）。

4) 呼吸・脈の確認

気道を確保できたら呼吸と循環（脈）の有無を確認する。胸の動きを確認（見て）、相手の鼻先に耳を近づけて呼吸音を聞き（聞いて）、呼気を確認する（感じる）。同時に頸動脈の拍動を確認する。頸動脈の脈拍を覚知できない時、または評価できない時には心停止として対応する。

5) 心肺蘇生（CPR）の開始

反応、および呼吸・循環の評価から心肺停止と判断した場合には直ちにCPRを開始する。まず、気道確保を行って2回の吹込みを行う。ついで30回の胸骨圧迫（心臓マッサージ）に移る。

胸骨圧迫30回毎に人工呼吸を2回行う。介助者が2人以上いる場合はこの30:2の心肺蘇生を1サイクルとし、5サイクルごとに胸骨圧迫と人工呼吸の役割を交代する。

6) 自動体外式除細動器（AED）の装着、除細動

心肺蘇生術が開始され、AEDが装着されたら、AEDの音声メッセージにしたがって心電図解析を行う。AEDが心拍を自動的に解析し、除細動が必要であれば指示が出るので、周囲の安全を確認した後に通電ボタンを押して通電する。

傷病者が払いのけるような動作など明らかに循環の回復を示すか、救急隊が到着するまで上記の心肺蘇生術を繰り返す。呼吸は回復したが意識がないままの場合は、回復体位を取らせる。

このように従来ガイドラインとの大きな相違は、胸骨圧迫と人工呼吸の割合が30:2になったことと、本稿では触れなかったが、一般市民が行う一次救命処置と医師や救急隊など日常的に救命処置を行うものが行う一次救命処置を区別したことである。

本邦におけるガイドライン 2005 による蘇生率

総務省のウツタインスタイルによる集計によると、平成18年に突然の心停止に陥ったのは100,644件であり、その内54,300件が心原性であったとされている。それらの中で目撃者が存在したのは18,320件で、内生存したものは1,554件（8.5%）であった（**図1**）。さらに、目撃者がいた18,320件中一般市民によって自動体外式除細動器（AED）が使用された症例（PAD）は140例であり、内45件（32.1%）が生存したという（**図2**）。

一方、PADが行われなかった症例では18,180件

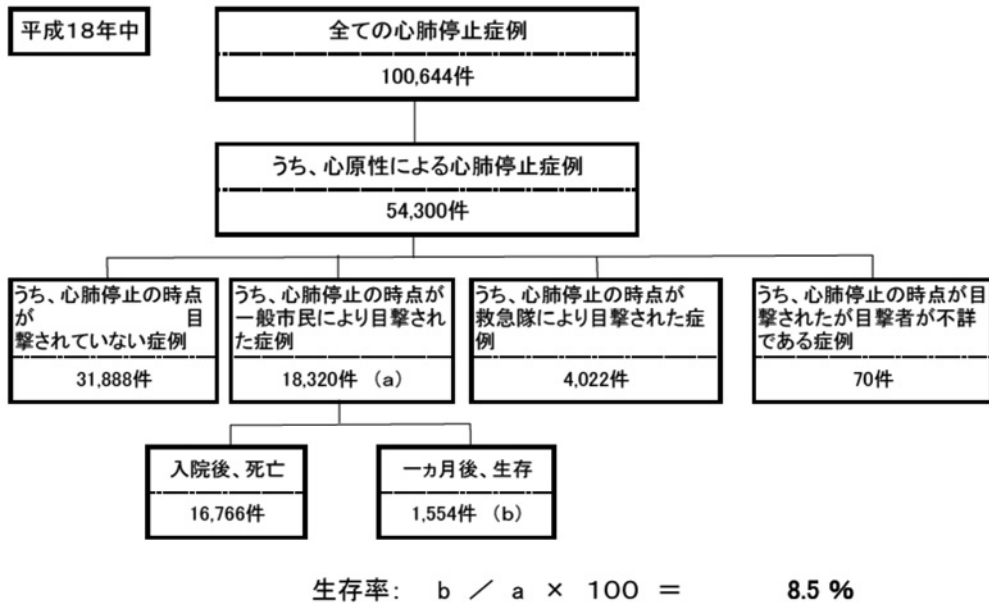


図1 平成18年ウツタインスタイルによる心肺停止症例の生存率
総務省 HP から : http://www.fdma.go.jp/neuter/topics/houdou/190906-2/190907-2houdou_b.pdf

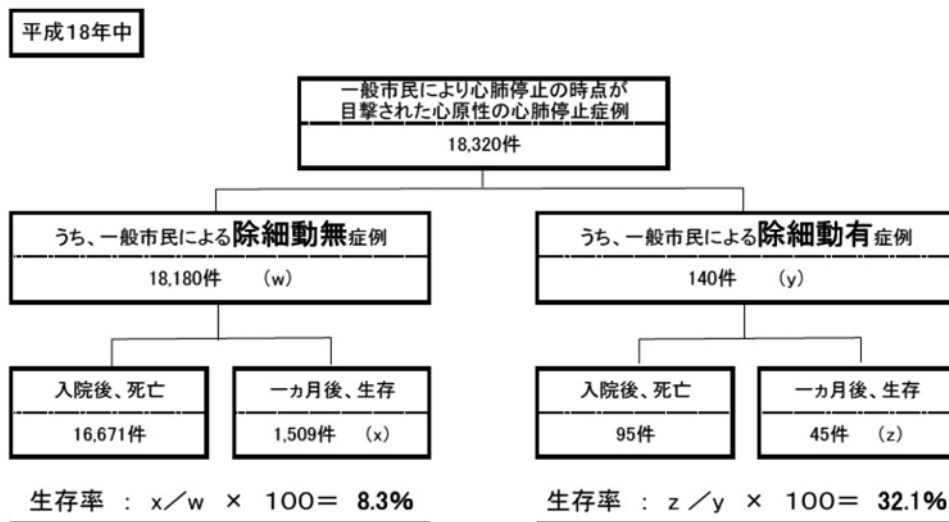


図2 平成18年ウツタインスタイルによるPADの有無による生存率
総務省 HPから : http://www.fdma.go.jp/neuter/topics/houdou/190906-2/190907-2houdou_b.pdf

中、生存は1,509件(8.3%)のみであったことから、目撃者がいてAEDを用いた心肺蘇生術が行われた場合の生存例が高いことが示された。

図2のように本邦における目撃者を有する突然の心停止例の生存率は8%前後であるが、興味深いことにその割合には大きな地域差が存在する。2005年の総務省の統計によると(同年の目撃者を有する突然の心停止例の生存率は7.2%)、最も高い県は佐賀県で13.7%、低い県は山口県で2.7%であった。ちなみに

東京都は9.4%、大阪府9.6%、神奈川県7.3%、愛知県10.2%であった(図3)。

一般に心停止の時間が1分増加するごとに、生存率は7~10%低下することが知られているが、生存した場合でも全脳虚血により様々な程度で後遺症を残存することがしばしばである。突然の心停止の際には速やかな心肺蘇生術と循環の回復が強調されるゆえんである。

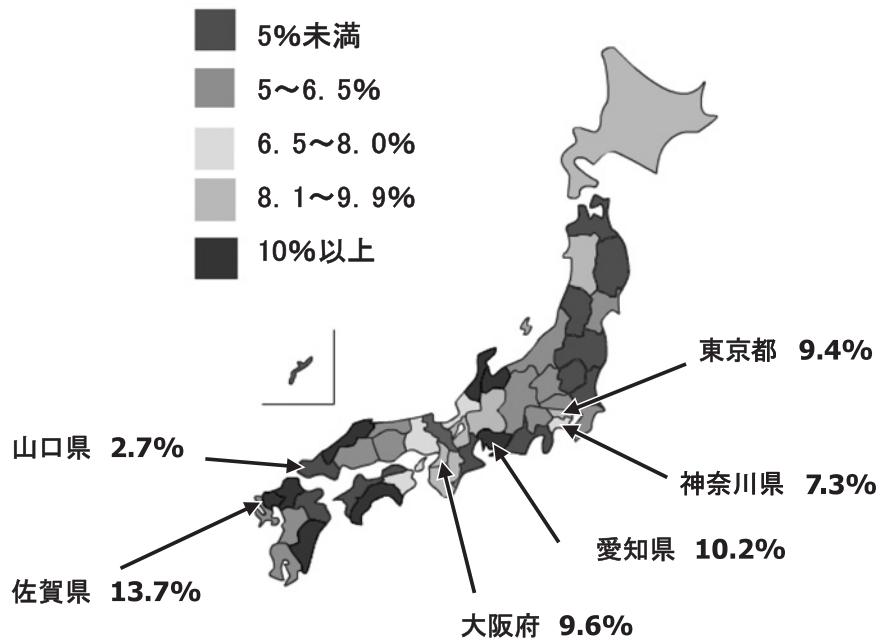


図3 目撃者がある心原性心停止例の都道府県別生存率 (2005)

蘇生後脳症における低体温療法の位置づけ

Saferらは低体温療法の最も良い適応を心肺停止症例として、プレホスピタルでの心肺停止症例への導入を強調した⁴。さらに、2002年にオーストラリアとヨーロッパで相次いで心肺停止蘇生後における低体温療法の有用性を強調した論文が報告された⁵。オーストラリアでは心室細動による心肺停止症例に対して、救急隊が搬送中に患者体表面を冷却し体温を33℃として病院到着後も低体温を持続させた場合、低体温を導入しない場合と比較し、蘇生後後遺症が有意に少なかったと報告している。一方、ヨーロッパでは hypothermia after cardiac arrest (HACA) が組織され、心室細動による心肺停止症例に対しての低体温の効果を multiple randomized trial で検討した結果、同様の結果を報告している⁶。

Saferらは心肺停止蘇生後の患者に対しては効果的に早期に冷却する方法を開発することの重要性と、時間的治療域を延長するための薬剤併用を強調している。低体温療法の導入に関しては鎮静薬や筋弛緩薬の持続投与下に体表面を冷却用のブランケットで覆う方法や(図4)、頭部に冷却用のヘルメットを装着するなどの surface cooling 法が広く用いられてきた。しかし、これらの方法では体温を急速に目標温度まで低下させることは困難である。最近、GeorgiadisやDixonらは中心静脈内に熱交換機を刺入し、それを留置する



図4 低体温療法の実際

鎮静薬と筋弛緩薬を使用し無動化し、ブランケットにて体幹部を挟み込み、体温管理を行う。

方法で急速に目標温度にまで冷却する方法とその有用性を報告している⁷⁻¹⁰。

このような背景のもとに、前述のAHAが2005年に作成したガイドラインでは蘇生後脳症に対する低体温療法が推奨されている。すなわち、心室細動を原因とする心肺停止による蘇生後脳症ではClass IIa、心室細動以外の心原性心停止による蘇生後脳症ではClass IIbの位置づけがされている。

当施設においても2005年10月より独自の低体温療法導入基準(表1)を設けて、蘇生後脳症に対して積極的に導入し、自験例でも予後の著明な改善を得ている。当施設の導入基準は心停止の原因が心原性の有無にかかわらず、心拍が再開後に意識障害が存在し、15～

表1 当施設における蘇生後低体温療法の適応と管理法

Indication
・ ROSC from CPA
・ Witness (+)
・ Stable vital sign
・ 15 ~ 70 years old
Management
・ core temperature : 34.0 ± 0.5°C
・ maintain core temperature during 48 hours
・ re-warming 0.5°C/12 ~ 24 hours
・ sedation and muscle relaxants midazolam, propofol becronium bromide
・ monitoring Intracranial pressure (ICP) Saturation of jugular venous oxygen (SjO2) Regional oxygen saturation (rSO2) Swan-Ganz Picco ABR, SSEP, EEG

70歳の目撃者が存在する場合で、低体温療法を導入する時点でバイタルサインが安定している症例である。低体温療法は鎮静薬 (midazolam, または propofol), および筋弛緩薬 (vecuronium bromide) を使用し、核温を 34°C まで急速に冷却し 48 時間 34°C に維持する (図 4)。その後、0.5~1.0°C/日の割合での復温する。核温は膀胱温や直腸温もしくは脳温を使用している。また、オキシメトリー法による持続内頸静脈酸素飽和度測定, 持続頭蓋内圧測定を行っている¹¹ (表 1)。ちなみに当施設において上記ガイドライン導入前後の比較で、導入後の転帰良好例が 8/34 (24.2%) と導入前に対して約 4 倍の効果をj得ている。

今後の脳蘇生法

虚血にさらされた脳は急速に不可逆的機能消失に進行することを考えると、心肺蘇生の目的は脳蘇生である。現在行われている心肺蘇生法は、「A (気道)」→「B (呼吸)」→「C (循環)」→「D (除細動)」の順番で行われている。すなわち、気道を確保し、呼吸を補助して胸骨圧迫による (いわゆる心マッサージ) 循環の確保を行っている。一方、長時間にわたる胸骨圧迫心マッサージは蘇生中の脳血流保持の点で十分でない。神経機能の回復を念頭に置いて、人工心肺装置を用いた心肺蘇生の可能性が模索されている¹²。今後は神経機能の回復を念頭において、心肺蘇生の当初から

人工心肺装置を用いた心肺蘇生の可能性が追究されてゆくであろう。一方、人工心肺装置はきわめて高価であり、装置自体も限定された施設のみに設置されていることもあり、どのような症例で人工心肺装置が有用であるか、さらに医療経済的視点からも検証されるべきと考える。

文 献

1. 日本蘇生協議会監修: AHA 心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2005 (日本語版). 2006.
2. 日本救急医療財団心肺蘇生法委員会: 救急蘇生法の指針 2005 医療従事者用 (改訂第 3 版). 2007; へるす出版.
3. 救急隊員用教本作成小委員会: 救急隊員・消防職員のための一次救命処置テキスト. 2006; へるす出版.
4. Safer P, Ebmeyer U, Katz L: Future direction for resuscitation research: introduction. Crit Care Med 1996; 24 (Suppl): S1-S10.
5. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 2002; 346: 557-563.
6. The hypothermia After cardiac arrest study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002; 346: 549-556.
7. Georgiadis D, Schawarz S, Kollmar R, Schwab S: Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke. Frist results of a novel approach. Stroke 2001; 32: 2550-2553.
8. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, Grube E, Sherman W, Schaer GL, Jenkins JS, Baim DS, Gibbons RJ, Kuntz RE, Popma JJ, Nguyen TT, O'Neill WW: Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. J American College of Cardiology 2002; 40: 1928-1934.
9. Cheine GI, Wolff RA, Davis RF, Van Winkle DM: Normothermic range temperature affects myocardial infarct size. Cardiovasc Res 1994; 28: 1014-1017.
10. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, Chair K, Stillson CA: Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282: 1584-1591.
11. 横田裕行: 軽度低体温療法の実際. Clinical Neuroscience vol. 24, 2006; pp 714-715, 中外医学社.
12. Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K, Arima K, Ohtuki J, Kikushima K, Watanabe I: Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital. J Am Coll Cardio 2000; 36: 776-783.

(受付: 2008 年 2 月 27 日)

(受理: 2008 年 3 月 31 日)

1. 神経科学シリーズ

神経性食欲不振症の神経内分泌学的病態 (4)

芝崎 保

日本医科大学大学院医学研究科生体統御科学分野

1. Neuroscience Series

Neuroendocrinological Pathophysiology of Anorexia Nervosa (4)

Tamotsu Shibasaki

Department of Physiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Most patients with anorexia nervosa are adolescent females. They are often exposed to extensive information about dieting, body shape, and food and are encouraged to diet to be thin. In addition, psychological stress born of coping with various adolescent issues seems to trigger anorexia nervosa. The present review discusses the neuroendocrinological pathophysiology of anorexia nervosa and new possible treatments for the disorder.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 148-152)

Key words: anorexia nervosa, corticotropin-releasing factor, stress, ghrelin

1. はじめに

文化や社会の変遷は疾患の種類や患者数に変化を及ぼす。先進国の食文化や社会情勢は交通手段や情報伝達手段の進歩により容易に他国に広まるため、先進国に特有の疾患も同様に他国に広まっていく。神経性食欲不振症（拒食症）も文化や社会構造の影響を強く受けて、その患者数が増加する疾患の一つである。わが国ではすでに江戸時代の文献に本症と思われる病態の記述が認められているが、欧米先進国と同様に、近年その患者数は増加の一途にある。しかしながら、本症に対する有効な治療法は確立していない。神経性食欲不振症の病因、病態に関与する生物学的因子の解明とその成果に基づく新しい治療法の開発を目標に、ストレス伝達機構、ストレスの摂食行動への影響をもたら

す機序、摂食・エネルギー代謝調節機構、ストレス反応の性差についての検討を行ってきたので、その一端を紹介する。

2. 神経性食欲不振症とは

神経性食欲不振症では体型、体重に対する歪んだ認識が病態の中核をなすと考えられる。大部分が若い女性に発症し、不食、過食、嘔吐、隠れ喰いなどの食行動異常、やせ、活動性の亢進、女性では無月経等が主な症状として見られる。負けず嫌い、完璧主義の性格を有する人に発症しやすいといわれている。現代社会ではやせが女性の付加価値であるかのごとくやせを礼賛する情報が溢れ、女性はそれらに曝露され続けている。一方、現代の若者は困難に直面した際の問題解決能力を養う機会が少なく、精神的に自立し難い環境に

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

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

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



図1 ラット視床下部室傍核のCRF様免疫活性

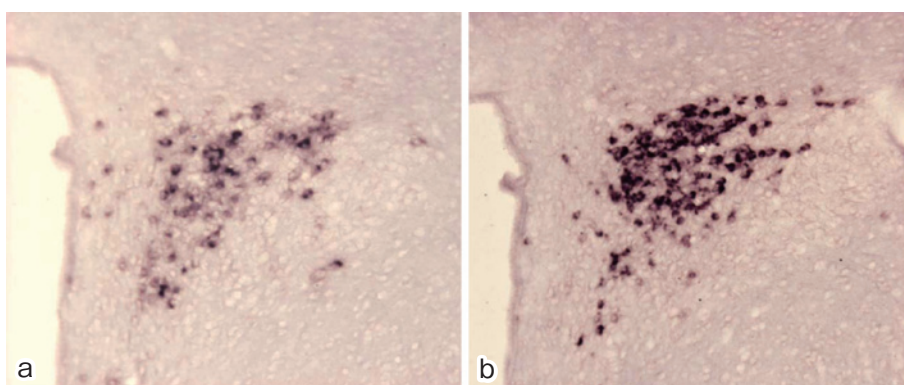


図2 ラット視床下部室傍核のCRF遺伝子発現のストレスによる増加 a 対照, b フットショック後

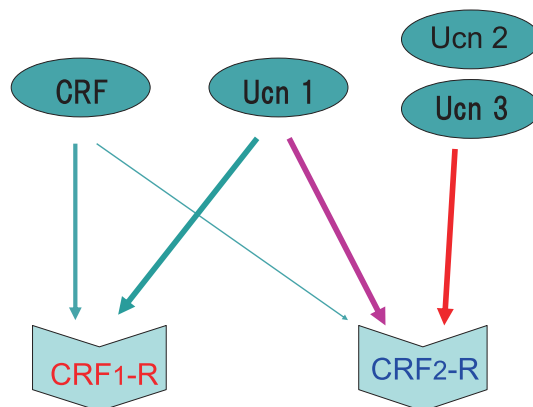


図3 CRFファミリーペプチドと受容体サブタイプとの関係

いる。このような個人レベルから社会環境に至るまでの中に本症の発症を促進する因子が存在している。勉学、受験、クラブ活動、家族や友人との人間関係の問題等に直面した際に上手な対処法がとれないための精神的ストレスが神経性食欲不振症の発症の引き金になることが多い。

3. 神経性食欲不振症の病態と CRF

視床下部神経ペプチドである corticotropin-releasing factor (CRF) はストレス下での内分泌系、自律神経系、行動、情動、免疫系などの変化の出現に関与している。例えば、ストレスによる下垂体からの

副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の分泌は視床下部室傍核の CRF の合成・分泌が亢進することが中心になって引き起こされる (図 1, 2). 著者は CRF の作用が明らかになるにつれ本ペプチドが本症の病態に強く関与していると考えてきた. なぜならラットへの CRF の脳室内投与は摂食行動の抑制, 運動活動量の増加, 覚醒の増加, 性腺抑制などの変化をもたらし, これらは神経性食欲不振症の主症状である不食, 活動性の亢進, 不眠, 無月経に類似しているからである. 実際, 本症の内分泌学的な検査にて, 血中コルチゾールの高値, 血中 ACTH の正常ないし高値, CRF 試験での ACTH, コルチゾールの無ないし低反応が認められ, 脳脊髄液中の CRF 濃度が上昇している. したがって CRF の過剰分泌が存在し, そのために CRF 試験に用いられる外因性の CRF に対する反応性が低下していると解釈される¹. そしてこの過剰分泌されている CRF により食欲不振, 活動性の亢進, 不眠, 無月経等の症状が出現すると考えられる. この CRF 過剰分泌をもたらす原因として精神的ストレスの存在が考えられる. 本症での CRF の過剰分泌の存在を著者らは最初に報告したが, その後米国 NIH のグループが同様な結果を報告し, さらに彼らは体重増加後に脳脊髄液中の CRF 濃度が正常化したことも報告している².

その後の研究の進展により CRF の受容体のサブタイプ (CRF1 型受容体, CRF2 型受容体) の存在, これら受容体に親和性を有する CRF ファミリーペプチドが次々に明らかにされてきた (図 3). CRF は CRF1 型受容体に対して強く結合し, CRF2 型受容体に弱い親和性を示す. CRF ファミリーペプチドとして発見された Urocortin (Ucn) 1 は CRF1 型受容体と CRF2 型受容体の両者に CRF より強い親和性を持って結合し, 特に後者のサブタイプに高い親和性を有する. その後に発見された Ucn 2 と Ucn 3 は CRF2 型受容体に特異的に結合する. これらのペプチドおよび受容体サブタイプの脳内分布パターンは異なることから, それぞれが異なった作用, 機能を持って個々の役割を担っていると推測される.

次に, このように神経性食欲不振症の病態に強く関与していると考えられている CRF が, 様々なストレス下の摂食行動の変化の出現に関与しているかどうか興味を持たれる. ラットを用いた実験で拘束ストレスやフットショックストレスが摂食量を減らすことが知られている. そこでそれらストレスによる摂食行動の抑制に CRF が関与しているかどうかの検討を行った. CRF1 型受容体特異的拮抗薬あるいは CRF2 型受

容体特異的拮抗薬のいずれかを拘束ストレス負荷前に脳室内投与されたラットでは拘束ストレスにより生じる摂食行動の抑制が減弱する³. コミュニケーションボックスを用いて負荷されたフットショックや心理ストレスによる摂食行動の抑制も同様に両受容体サブタイプの特異的拮抗薬により減弱されることが明らかになっている. これらの結果から, ストレスによる摂食行動の抑制には CRF1 型受容体および CRF2 型受容体の両者が関与していることが明らかになった. 興味あることに, CRF の脳室内投与による摂食行動の抑制は CRF1 型受容体拮抗薬では影響されずに CRF2 型受容体拮抗薬により阻止されることから, CRF は CRF2 型受容体を介して摂食行動を抑制すると考えられている. したがってストレス下ではストレスシグナルが摂食行動を調節するニューロンに伝達するまでの経路に CRF あるいは CRF ファミリーペプチドの中で CRF1 型受容体にも強い親和性を持つ Ucn 1 が CRF1 型受容体を介して作用する機構が介在すると考えられる.

それでは脳内のどの部位の CRF1 型受容体や CRF2 型受容体がストレス—摂食行動抑制経路に関与しているのだろうか? ストレスのシグナルは視床下部の摂食調節ニューロンに伝達されると考えられるが, 図 4 に示されたように, 外側中核, 扁桃核, 背側縫線核さらに境界条床核などもストレス, 不安やそれに伴う摂食行動の調節に関与していると考えられている. 現在, 当講座では, これらの部位の CRF 受容体の機能の役割について解析を進めており, 徐々にその役割が明らかになりつつある.

神経性食欲不振症は圧倒的に女性に多く発症する. これには上述のごとく社会的因子が関与していることは確実であるが, 神経生物学的因子の関与の機序の詳細は不明である. 摂食行動に性周期が影響を与えることからストレスと摂食行動との関係の研究は雄ラットを用いて行われてきた. そこで, 著者らは本症が女性に多く発症する神経生物学的機序を解明すべく, コミュニケーションボックスを用いてフットショックストレスと心理ストレスを負荷した後の摂食量を雌雄ラットで比較した⁴. その結果, フットショックストレスは雌雄ラット間に摂食量の差をもたらさなかったが, 心理ストレスは雌ラットで雄ラットに比べ有意に強い摂食抑制をもたらした. すなわち, 摂食行動において雌は雄に比べ心理ストレスの影響をより強く受けやすいことが明らかになった. この現象は血中エストラジオール濃度が最も高い発情前期でより明確であった. さらに両側卵巣摘除ラットではその抑制は雄ラッ

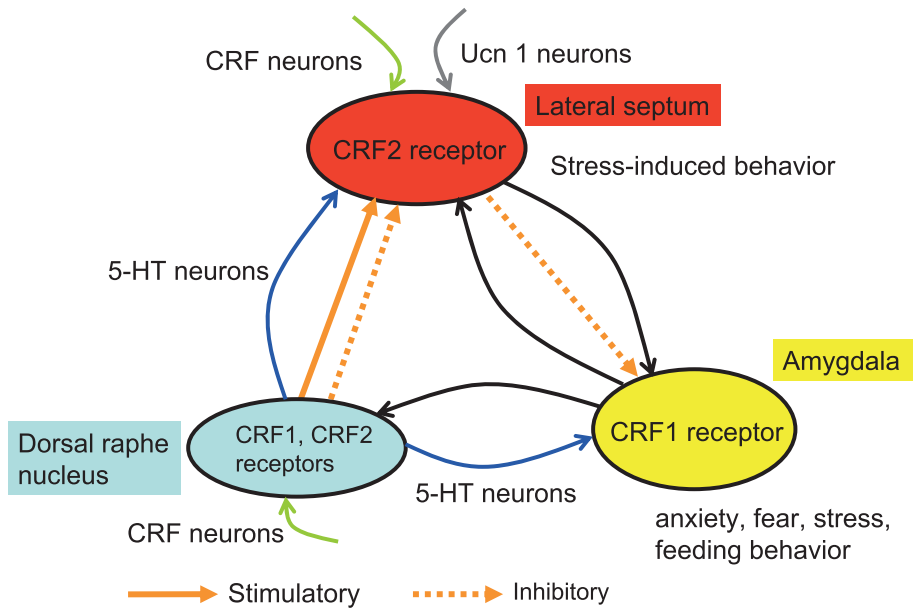


図4 ストレス下での摂食行動の調節に関与していると考えられている部位

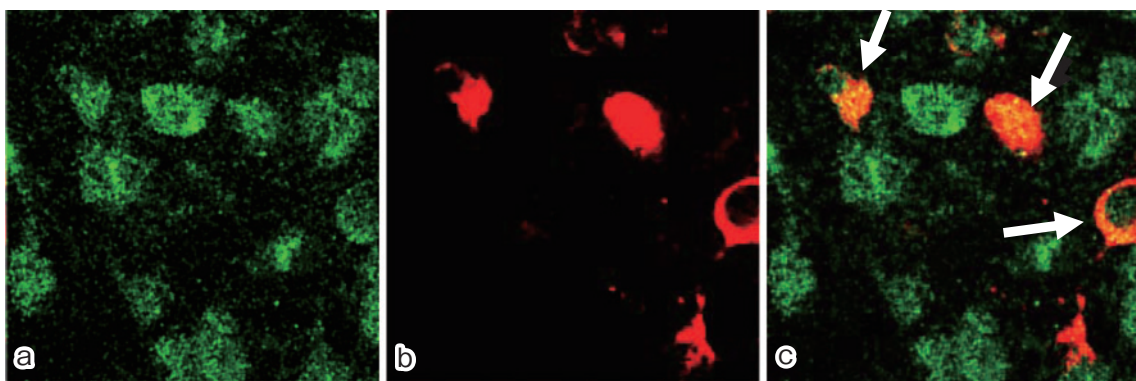


図5 ラット視床下部弓状核のGRHニューロンでのGHS-R発現 a GHS-R様免疫活性 b GRH様免疫活性 c 共存ニューロン

トと同じレベルになり、エストラジオールで補充すると心理ストレスの影響は正常雌ラットと同じレベルに戻ることも明らかになった。したがって、心理ストレスに雌ラットが敏感である機序にはエストラジオールが関与していると考えられる。すなわち、心理ストレスがその発症に関与していると考えられている神経性食欲不振症が女性に多く認められる神経生物学的機序には女性ホルモンが関与していると考えられる。なぜフットショックストレスによる摂食行動への影響には雌雄差がなく、心理ストレスが摂食行動において雌雄差を生じさせるのか、これもまた興味あるところである。現在この点についても私達の研究室で視床下部や扁桃体をターゲットに解析を行っており、両部位のストレスに対するCRF遺伝子発現に性差が存在するという結果を得ている。

CRF受容体の構造が明らかにされ、それらとCRFファミリーペプチドの作用との関係が明らかにされた結果、国内外の幾つかの製薬会社はCRF受容体の拮抗薬をうつや不安の治療薬に応用しようとしてその開発を試みている。前述のごとくCRFが神経性食欲不振症の病態に強く関与していることから、CRF受容体拮抗薬は本症の病態の中心に迫る治療薬としても使用されうると考えられる。治療薬として応用可能なCRF受容体拮抗薬は現時点ではいまだ開発されていないが、その完成が大いに期待される。

4. グレリンによる神経性食欲不振症の病態改善効果

エンケファリンの構造を基に成長ホルモン(GH)の分泌を促進する物質が合成され、growth hormone

secretagogue (GHS) と呼ばれている。この GHS は GH 分泌促進作用に加え摂食促進作用を有することを著者らは明らかにしている⁵。その後、GHS の受容体がクローニングされ、さらにその受容体に結合する内因性リガンドの解明が試みられていたが、その候補物質としてグレリンが日本人研究者らにより胃の抽出物中に発見された⁶。グレリンは主に視床下部弓状核に存在する growth hormone releasing hormone (GRH) ニューロンに発現する受容体 (GHS-R) (図 5) に作用して GRH の分泌を促進することにより GH 分泌促進作用を示すが、GHS と同様に摂食促進作用やさらに体脂肪燃焼抑制作用を有することが明らかにされた。著者らは GHS-R やグレリンの機能、作用を明らかにする目的で、視床下部弓状核の GRH ニューロンにドーパミンが共存することに着目し、ドーパミン合成酵素である tyrosine hydroxylase の遺伝子下流に GHS-R 遺伝子のアンチセンスを挿入した導入遺伝子を用いてトランスジェニックラットを作成した⁷。本ラットでは同週齢対照ラットと比較し、視床下部弓状核の GHS-R 発現が抑制されており、摂食量や体脂肪量が少ないことが認められた。さらに同雌ラットでは GH 分泌、IGF-1 の減少が認められている。これらの結果は、内因性グレリンが GH 分泌促進作用、摂食行動促進作用、体脂肪蓄積作用を有することを証明するものである。またその後の解析でグレリンは GRH ニューロンの GHS-R に作用して GRH の発現に促進的に作用していることも明らかになった⁸。グレリンは胃の蠕動運動を高めることも明らかにされている。

グレリンが摂食促進作用、胃の蠕動運動促進作用を有することから、グレリンの神経性食欲不振症の病態改善効果が期待される。実際、罹病期間が長く、なんとか治りたいという気持ちを持った入院中の本症例にグレリンを朝食前と夕食前に静脈内投与したところ空腹感が増し、摂食量が増すことが確認されている⁹。さらに退院後に体重増加が認められている。これらの結果から、グレリンの胃の蠕動運動促進作用により上腹部の不快感が消失し、摂食量が増し、それが契機となり摂食量の増加が維持されて体重増加につながったと考えられる。これらの結果はグレリンが本症の治療薬として使用されうる可能性を示すものと考えられ、今後の発展が期待できる。

5. まとめ

神経性食欲不振症の病態、それに強く関与すると考えられる CRF の受容体拮抗薬や摂食促進ペプチドであるグレリンの本症の治療薬としての可能性について述べた。

文 献

- Hotta M, Shibasaki T, Masuda A, Imaki T, Demura H, Ling N, Shizume K: The responses of plasma adrenocorticotropin and cortisol to corticotropin-releasing hormone (CRH) and cerebrospinal fluid immunoreactive CRH in anorexia nervosa patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 319-324.
- Kaye WH, Gwirtsman HE, George DT, Ebert MH, Jimerson DC, Tomai TP, George PC, Gold PW: Elevated cerebrospinal fluid levels of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in anorexia nervosa: relation to state of nutrition, adrenal function, and intensity of depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 203-208.
- Sekino A, Ohata H, Mano-Otagiri A, Arai K, Shibasaki T: Both corticotropin-releasing factor receptor type 1 and type 2 are involved in stress-induced inhibition of food intake in rats. *Psychopharmacology* 2004; 176: 30-38.
- Kuriyama H, Shibasaki T: Sexual differentiation of the effects of emotional stress on food intake in rats. *Neuroscience* 2004; 124: 459-465.
- Okada K, Ishii S, Minami S, Sugihara H, Shibasaki T, Wakabayashi I: Intracerebroventricular administration of the growth hormone releasing peptide KP-102 increases food intake in free-feeding rats. *Endocrinology* 1996; 137: 5155-5188.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
- Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A, Kuriyama H, Ohata H, Tamura H, Kamegai J, Sugihara H, Oikawa S, Wakabayashi I: Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *J Clin Invest* 2002; 109: 1429-1436.
- Mano-Otagiri A, Nemoto T, Sekino A, Yamauchi N, Shuto Y, Sugihara H, Oikawa S, Shibasaki T: Growth hormone-releasing hormone (GHRH) neurons in the arcuate nucleus (Arc) of the hypothalamus are decreased in transgenic rats whose expression of ghrelin receptor is attenuated: evidence that ghrelin receptor is involved in the up-regulation of GHRH expression in the Arc. *Endocrinology* 2006; 147: 4093-4103.
- 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業中枢性摂食異常症に関する調査研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書 神経性食欲不振症患者におけるグレリンの栄養状態の改善効果に関する第 II 相臨床試験の報告. 2007; 47-50.

(受付: 2008 年 3 月 14 日)

(受理: 2008 年 4 月 25 日)

—症例から学ぶ—

高度の脳動脈硬化を認めたメタボリックシンドロームの1例

中野 博司

日本医科大学内科学講座 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

Significant Cerebral Atherosclerosis in an Elderly Patient with Metabolic Syndrome

Hiroshi Nakano

Department of Internal Medicine (Divisions of Cardiology, Hepatology, Geriatrics, and Integrated Medicine)

Abstract

A 65-year-old man was referred to our hospital due to the recurrence of transient ischemic attacks (TIA). He has severe atherosclerosis of the cerebral arteries associated with metabolic syndrome and dyslipidemia. After substitution of a standard diet and combination drug therapy, such as anti-hypertensive drugs, statin, aspirin, and cilostazol, all laboratory findings improved. The patient did not present any symptoms of central nerve system after he was discharged. At 70 years he was diagnosed of angina pectoris and treated by nicorandil. Cognitive and psychiatric decline was observed from 71 years old. We diagnosed frontotemporal dementia on the basis of clinical feature and MRI findings at 72 years old.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 153-156)

Key words: atherosclerosis, metabolic syndrome, insulin resistance, frontotemporal dementia

症例供覧

1) 患者背景

症例は72歳の男性で自営業。家族歴は、父および妹が胃癌。既往歴に特記事項はない。生活歴では、20歳から現在まで1日平均60本の喫煙歴がある。飲酒歴はない。

2) 現病歴

44歳 痛風発作。54歳 健康診断で高血圧・糖尿病を指摘されるもいずれも放置。61歳より降圧剤加療開始。65歳、一過性の右半身の脱力感で某医入院し、一過性脳虚血 (TIA)、高血圧症、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症の診断を受けアスピリン 100 mg、

ボグリボース 0.6 mg、シンバスタチン 5 mg、アムロジピン 5 mg、アロプリノール 100 mg を処方され退院。退院2週間後に一過性の右不全麻痺、構音障害が再度出現し同院受診するも特に治療をされなかったため、近医を受診し、精査目的に当科に紹介入院となる。

3) 入院時現症

身長 154.5 cm, 体重 73.5 kg, BMI 30.8, ウエスト周囲径 110 cm, ウエスト・ヒップ比 (WHR) 1.2, 意識清明。血圧 130/80 mmHg, 脈拍数 75/分 整, 呼吸数 20/分。結膜に貧血・黄疸なし。胸部は心音・呼吸音ともに異常を認めない。腹部に異常所見なし。浮腫なし。深部腱反射に異常なく、病的反射も認めない。動脈拍動に左右差なし。

Correspondence to Hiroshi Nakano, Department of Internal Medicine, Division of Geriatrics, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: nakano@nms.ac.jp

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

表1 検査成績 (65歳時と72歳時を併記している)

	65歳	72歳		65歳	72歳
CRP (mg/dL)	0.1	0.1	血液生化学		
末梢血			GOT (IU/L)	27	24
白血球数 (/mm ³)	5,240	6,800	GPT (IU/L)	29	16
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	438	449	LDH (IU/L)	244	211
Hb (g/dL)	13.8	14.4	γGTP (IU/L)	33	31
Ht (%)	40.9	42.0	T.Chol (mg/dL)	209	125
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	23.4	21.9	LDL-C (mg/dL)	148	82
尿			HDL-C (mg/dL)	46	40
蛋白	(-)	(-)	TG (mg/dL)	376	87
糖	(-)	(-)	UA (mg/dL)	8.0	4.0
アルブミン (mg/day)	53.7		BUN (mg/dL)	14.2	7.0
CPR (μg/day)	200.2		Cr (mg/dL)	1.1	0.92
			Na (mEq/L)	141	140
			K (mEq/L)	3.7	3.8
			Cl (mEq/L)	105	102
			FPG (mg/dL)	111	121
			HbA1c (%)	6.4	5.3
			24hCcr (L/day)	104.7	

4) 初診時検査成績

表1に検査成績を示した。高血圧症、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症については、前医で診断され加療中であったため、検査成績が改善しているものも多かった。アルブミン尿を認め、内因性クレアチニン・クリアランス (24hCcr) は亢進していたため、糸球体内圧亢進状態であると判断した。また、LDLコレステロールも高値であった。眼底には糖尿病性変化は認めなかったため、アルブミン尿は糖尿病性細小血管症によるよりも、高血圧症等が関与する血管障害に起因する可能性が考えられた。中心性肥満を認めたため、腹部CTを実施したところ(図1)にて腹腔内脂肪蓄積を認めた。繰り返すTIAの原因精査目的に頭部MRIを実施し、大脳基底核に小梗塞巣の存在を認めた(図2左)。また頭部MRAでは、左椎骨動脈は描出されず、左前大脳動脈の描出も不良であった。頭部SPECTは安静時では左右差はないが、Diamox負荷による虚血部位の強調後には左中大脳動脈領域で低環流域を認め、特にwater-shed領域で顕著であり、左中大脳動脈の狭窄が疑われた。頸動脈造影で、左頸動脈はM1領域に90%狭窄を認め(図3)、同時に実施した椎骨動脈造影では、左椎骨動脈の閉塞、左後大脳動脈の造影不良(後交通動脈を介して造影される)を認めた。

内分泌機能に異常なく、心電図は正常洞調律で左室肥大を認めた。胸部単純X線に異常所見なく、心胸郭比は47.6%であった。総頸動脈超音波では(図4)、内膜中膜複合体厚(IMT)は右1.72mm、左1.61mm

と肥厚していたがプラークは認めなかった。比較的心臓に近い、太い動脈の硬化度の指標である大動脈脈波伝導速度(baPWV):2,026cm/secと上昇しており(70歳以上の男性の基準値は1,312~1,924cm/secで、動脈硬化が進展すると上昇する)、閉塞性動脈硬化症の指標であるankle-brachial index(ABI)は、右で1.08、左で1.17と共に0.9以上で正常範囲であった。

初診時診断と治療

以上より、メタボリックシンドローム(2型糖尿病、本態性高血圧症、高中性脂肪血症、内臓肥満)、高コレステロール血症、高尿酸血症、脳動脈硬化症に伴う一過性脳虚血発作と診断した。

尿CPRが高値であることから、メタボリックシンドロームにはインスリン抵抗性を伴っており、動脈硬化(アテローム硬化)の高リスク例であると考えられた。脳動脈硬化症については、外科的治療を本人および家族が希望しなかったため、保存的加療で観察することとした。

肥満および糖尿病に対しては、1,440kcalの食事療法を実施し、血糖値は良好にコントロールされたため、特に薬物療法は実施せず経過観察することとした。入院時に服用していたアスピリン100mg、アムロジピン5mg、アロプリノール100mgを継続投与するとともに、シンバスタチン5mgをより薬効の強力なアトルバスタチン10mgに変更した。また、同

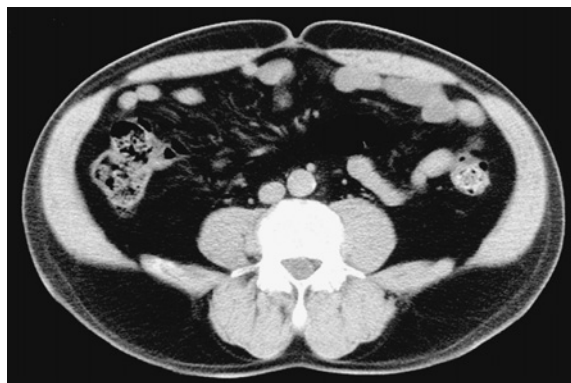


図1 65歳時の腹部CT
内臓脂肪の蓄積を認める。

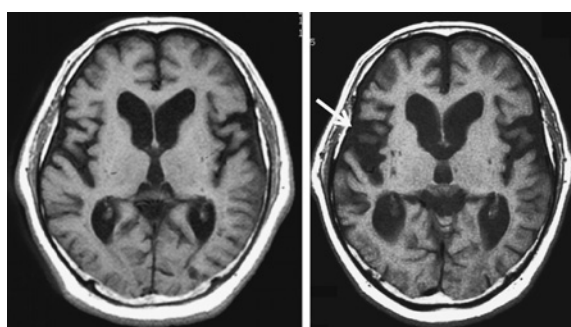


図2 頭部MRI (T1強調画像)
左: 65歳時の所見. 大脳基底核に小梗塞巣が散在するが, 新しい梗塞を示唆する所見はない
右: 72歳時の所見. 大脳基底核に小梗塞巣が散在し, 右側頭外側の委縮を認める (→部).

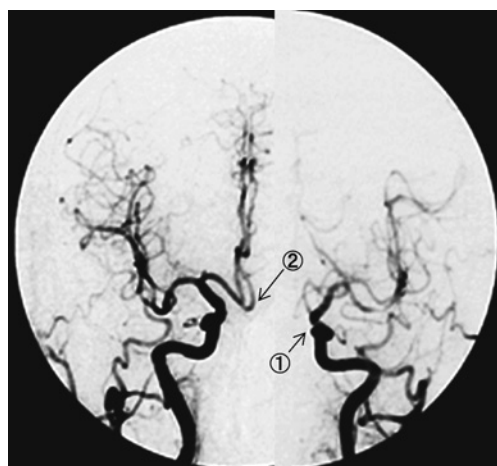


図3 頸動脈造影所見
左頸動脈はM1領域に90%狭窄を認め(①), 左前大脳動脈は前交通動脈を介して造影されている(②).

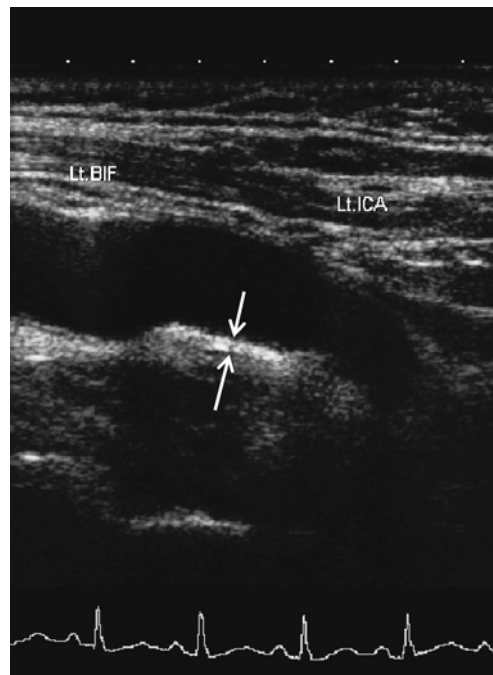


図4 初診時の左総頸動脈超音波所見
内膜中膜複合体厚 (IMT; 矢印で挟まれた厚さ) は1.61 mm と肥厚を認めるが (基準値:1.0 ~ 1.2 mm 以下), プラークは認めない。



図5 72歳時の頭部MRA所見
内頸動脈・両側椎骨動脈・中大脳動脈の狭小化を認める。以上の所見は7年前と著変を認めない。

処方でも TIA を再発したことよりラクナ梗塞再発予防効果を有するシロスタゾール 200 mg を追加, 糸球

体内圧亢進に伴うアルブミン尿を合併しているためバルサルタン 40 mg を追加処方し, 近医にて外来管理とした。

退院後の経過

退院後、全身状態は安定しており、TIAも認めなかった。血糖値は徐々に上昇し、HbA1cが7%以上となったために、ナテグリニド270mgの追加処方を受け、以後のHbA1cは7%前後で推移した。

70歳時に胸部不快感を訴え、24時間心電図検査にて労作時狭心症と診断され、アスピリンを200mgに増量するとともにニコランジル15mgを追加処方され、以後胸部症状は改善した。

71歳頃より、もの忘れが出現。次第に記銘力低下に加え見当識障害も顕著になると同時に、言葉が出にくい、家人の言うことに耳を貸さないなど、わがままな言動が目立つようになったため、72歳時に近医より再紹介された。再紹介時、血圧132/78mmHg、総コレステロール130mg/dL、トリグリセリド84mg/dL、尿酸4.0mg/dL、HbA1c6.4%といずれも良好にコントロールされており(表1)、理学的所見にも異常はなかった。HDS-Rは12点であった。頭部CTおよびMRIでは、左後頭葉に梗塞巣を、大脳基底核・

橋・小脳に小梗塞を多数認めた。図2の右に67歳時と同部位のMRIを提示したが、前頭側頭型認知症の特徴の一つである右側頭外側の委縮を認める。67歳時に異常を認めなかった安静時の頭部SPECTでは、大脳基底核、皮質、テント下に集積の低下を認め、大脳皮質の集積低下は主幹脳動脈支配と一致しなかった。また、72歳時の頭部MRA所見は、65歳時の所見と著変を認めなかった(図5)。

以上より、臨床的には前頭側頭型認知症が疑われ、記銘力低下に加え前面に出ている認知症の周辺症状の治療目的に精神神経科を受診し、リスペリドン2mg、抑肝散7.5gを追加処方され経過観察中である。

診療のポイント：高度脳動脈硬化を有し、TIAを繰り返したメタボリックシンドローム例である。危険因子の厳格な管理により脳梗塞や心筋梗塞などの合併は予防され、7年後に出現した認知症はBinswanger病ではなかった。

(受付：2008年4月30日)

(受理：2008年5月19日)

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School

Vol. 75, No. 3 (2008年6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。

Comparative Study of Calcified Changes in Aortic Valvular Diseases

(J Nippon Med Sch 2008; 75: 138-145)

各種大動脈弁疾患における弁膜石灰沈着像の比較検討富樫真由子¹ 田村浩一² 益田幸成¹ 福田 悠¹¹日本医科大学大学院医学研究科解析人体病理学²東京通信病院病理科

目的：弁膜石灰沈着の機序を明らかにするために、各種大動脈弁疾患における石灰沈着像を比較検討した。

対象と方法：外科的に切除されたリウマチ性大動脈弁狭窄兼逆流症 (RAVD)、加齢関連性大動脈弁硬化症 (DAVD)、先天性大動脈二尖弁 (CBAV) について、光顕 (n=RAVD: 11, DAVD: 10, CBAV: 10) および電顕 (n=各5) にて比較検討した。

結果：石灰沈着の領域は、RAVD では変性して無構造となった線維性肥厚部の中心部、DAVD, CBAV では弁輪側 fibrosa が主体で、raphe のある CBAV では同部で高度となる傾向があった。電顕では3群ともに、石灰化物に相当する高電子密度粒子状構造物の、斑状沈着と膠原線維束間への沈着の2パターンを認めた。他に沈着部では、RAVD で microfibril 様の微細線維が、DAVD, CBAV で脂肪滴様の空胞が認められた。

結論：弁膜石灰沈着は、各疾患で異なる機序が関与している可能性が示唆された。すなわち、RAVD では、炎症・修復過程で形成された線維性肥厚部の中心部が栄養不足により変性・壊死に陥ること、DAVD では、動脈硬化性変化に加え長年の弁膜開閉運動と圧負荷により弁輪 fibrosa の膠原線維が傷害されることが要因となり、CBAV では構造異常による血行力学的負荷の増大が、DAVD より早く強い石灰化を生じさせると考えられた。

Risk Factors for Peripartum Blood Transfusion in Women with Placenta Previa: A Retrospective Analysis

(J Nippon Med Sch 2008; 75: 146-151)

前置胎盤における輸血のリスク因子に関する後方視的検討大屋敦子 中井章人 三宅秀彦 川端伊久乃
竹下俊行

日本医科大学大学院医学研究科女性生殖発達病態学

目的：前置胎盤において輸血のリスク因子を検討することを目標とした。

方法：1993年から2007年に当院で分娩した単胎の前置胎盤症例を対象として、輸血の有無と、母体と新生児の一般診療情報より得られた因子との関係を多変量解析により後方視的に検討した。129例中、全前置胎盤64例・辺縁前置胎盤65例が含まれ、122例に帝王切開術、7例に cesarean hysterectomy を施行していた。輸血群43例、非輸血群86例を比較検討した。

結果：輸血群における輸血量は $1,335 \pm 1,569$ mL であった。輸血に関する独立したリスク因子は、母体年齢35歳以上 (adjusted OR=3.7, 95%CI=1.5-7.5, $p<0.05$)、2回以上の流産手術 (adjusted OR=4.8, 95%CI=1.1-26.2, $p<0.05$)、全前置胎盤 (adjusted OR=2.6, 95%CI=1.2-5.9, $p<0.05$) であった。Body Mass Index, 経妊・経産回数, 既往帝王切開術, 術前の貧血, 手術直前の出血, 術前の子宮収縮抑制剤投与, 分娩時の妊娠週数, 手術の緊急性, 出生時体重, アプガースコアは輸血有無との間に独立した有意な相関は認めなかった。

結論：母体年齢35歳以上, 反復流産手術, 全前置胎盤は前置胎盤における輸血に関する独立したリスク因子であり, 輸血に対する十全な準備が必要と考えられた。

— 会 報 —

定例（10月）日本医科大学医学会役員会議事録

日 時 平成19年10月5日（金）15時～16時15分
 場 所 橋桜会館（1階）第一会議室
 出席者 荒木会長，寺本副会長，竹下，福永，清水，古川
 各理事，田中，福間，宮下，松久，清野，ガジザデ
 各施設幹事，右田会務幹事 以上13名
 欠席者 田尻副会長，岸田，高橋（秀），片山，加藤（貴）
 各理事，工藤，川名両監事，三上，加藤（昌），
 浅田，宗像，高橋（弘），横田，小林，大坂各施
 設幹事，米山，新田，喜多村，桂各会務幹事
 以上19名

確認事項

1. 前回（7月）定例医学会理事会議事録が報告され，了承された。
2. 前回（7月）定例医学会役員会議事録が報告され，了承された。また，荒木会長より高齢者の会費について医学会予算を考慮し，庶務担当理事と会計担当理事で検討して欲しい旨，要望が出されたが，会員の年齢把握ができない旨報告され，検討の結果，今後，入会申込書に生年月日の記載欄を設けることになった。

報告事項

1. 医学会役員会報告事項が竹下庶務担当理事，福永学術担当理事，古川会計担当理事から報告された。

審議事項

1. 平成19年度定年退職教授記念講演会・記念パーティーについて
 竹下庶務担当理事よりアクションプラン21で壊す予定だった大講堂が，3月中は使用できる旨報告され，昨年アルカディア市ヶ谷を使用することになっ

たが，従来どおり本学の施設を利用して開催したい旨，提案され，検討の結果，下記のとおり実施することです承された。また，アルカディア市ヶ谷は，キャンセル料が発生しないぎりぎりまでキャンセルしないで，最終的に大講堂が使用できることを確認してからキャンセルすることになった。

記

開催日：平成20年3月1日（土）
 開催時間 講演会：午後3時～午後4時10分
 パーティー：午後4時20分～午後5時50分
 会 場 講演会：橋桜会館橋桜ホール
 パーティー：大講堂
 工藤 翔二（内科学（呼吸器・感染・腫瘍部門））
 山本 保博（救急医学）

2. 平成20年度第76回総会について

竹下庶務担当理事より報告事項の庶務関係1.で示したように大講堂での展示発表および展示パネルを使用の展示ができないことから，橋桜会館の全館を利用して第76回総会を開催したい旨提案され，検討の結果，了承された。

記

開催日：平成20年9月6日（土）
 会 場：橋桜会館 全館

3. 優秀論文賞について

福永学術担当理事から優秀論文賞（案）について資料により説明され，検討した結果，1）対象は年度単位，2）対象者は筆頭著者，3）自薦も含む等を加えることです承された。また，対象金額が1件25万円は高額との意見があり，検討の結果，会計担当理事を含め，再度検討し役員会に提出することです承された。

以上

定例（1月）日本医科大学医学役員会議事録

日時 平成20年1月25日（金）12時30分～13時35分
 場所 橋桜会館（1階）第一会議室
 出席者 荒木会長，田尻，寺本両副会長，高橋（秀），福永，清水，加藤（貴），古川各理事，工藤監事，田中，加藤（昌），浅田，宮下，清野，ガジザデ各施設幹事，米山，新田，右田各会務幹事 以上18名
 欠席者 岸田，竹下，片山各理事，川名監事，三上，福岡，宗像，高橋（弘），松久，横田，小林，大坂各施設幹事，喜多村，桂両会務幹事 以上14名

確認事項

1. 前回（10月）定例医学会役員会議事録が報告され，了承された。

報告事項

1. 前回（10月）定例医学会役員会開催後の報告事項が福永，高橋，清水各学術担当理事および加藤編集担当理事より報告された。

審議事項

1. 医学会理事選挙について
 福永学術担当理事から今期（平成18・19年度）の理事任期が，本年3月末日をもって任期満了するにあたり，医学会会則第6条第4号に基づき来期（平成20・21年度）の理事選挙を（案）のとおり開催したい旨提案され，検討の結果，了承された。また，選挙の詳細については，選挙管理委員会で決定することです承された。

記

1. 投票期間 平成20年3月10日～3月24日
 2. 開票日 平成20年3月27日（予定）
 3. 選挙管理委員会 庶務担当理事・庶務担当会務幹事
 4. 立会人 監事
2. 平成19年度定年退職教授記念講演会・記念パーティーについて
 福永学術担当理事から荒木会長よりお披露目を兼ね記念パーティーの会場を教育棟講堂（2階）に変更したらどうか提案があった旨報告され，検討の結果，了承された。
 また，記念講演会・記念パーティー案内状および式次第を昨年同様に作成したい旨資料により説明され，検討の結果，今回は退職者2名と少ないことから講演時間を30分から45分，座長の紹介時間を5分とし，記念パーティーは17時から開催することになり，案内状および次第は，今回の決定事項を踏まえ，修正することとなった。

記

開催日：平成20年3月1日（土）
 開催時間 講演会：15時～16時50分
 パーティー：17時～18時30分
 会場 講演会：橋桜会館橋桜ホール（2階）
 パーティー：教育棟講堂（2階）
 工藤 翔二（内科学（呼吸器・感染・腫瘍部門））
 山本 保博（救急医学）

3. 平成20年度第18回公開「シンポジウム」について
 清水学術担当理事より第18回公開「シンポジウム」プログラム（案）について説明がされ，検討の結果，澤 芳樹先生（大阪大学大学院医学系研究科外科学講座（心臓血管外科））には「臨床への展望」について「基調講演」を依頼することになり，澤先生へは新田学術担当会務幹事に依頼していただくこととなった。また，プログラムについては学術担当理事に一任することです承された。

記

第18回 公開「シンポジウム」(案)

開催日時：平成20年6月7日（土）15:00～
 会場：日本医科大学 橋桜会館橋桜ホール（2階）
 主 題：「再生医療の現状と将来展望」

基調講演 「拡張型心筋症治療」

澤 芳樹 教授

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座（心臓血管外科）

1. 「末梢動脈疾患（PAD）治療」
 宮本 正章 准教授
 本学・内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）
2. 「非代償性肝硬変治療」
 寺井 崇二 講師
 山口大学大学院医学系研究科消化器内科
3. 「脳梗塞治療」
 田口 明彦 室長
 国立循環器病センター研究所 脳循環代謝

主催：日本医科大学医学会

後援：日本医科大学同窓会

日本医科大学医師会

4. 平成20年度医学会奨学賞候補者募集（案）について
 高橋学術担当理事より候補者募集（案）について資料により説明され，検討の結果，授賞件数は2件以内とし，案のとおり募集することです承された。
5. 優秀論文賞（案）について
 高橋学術担当理事より優秀論文賞（案）について，資料により説明され，選考委員会委員について審議したい旨報告され，申し合わせ事項（2）優秀論文賞（案）「4. 選考委員会は，次の委員で組織する。検討の結果，選考委員会委員長は編集主幹とし，（1）編集主幹，学術担当理事，『Journal of Nippon Medical School』編集委員の中から前3者が合議のうえ7名を指名し，必要に応じて本会評議員の中から3名を選出することができる。」という文言に変更することになった。
6. その他
 - 1) 荒木会長より高齢者の会費について医学会予算を考慮し，庶務担当理事と会計担当理事で今後検討して欲しい旨，要望が出された。
 - 2) 荒木会長より北海道大学医学部産婦人科医局が法人化されたことから，本会についても法人化できないか，庶務担当理事で今後検討して欲しい旨，要望が出された。

以上

日本医科大学動物実験規定について

平成 19 年 4 月 1 日に「目的（第 1 条）この規程は、日本医科大学（以下「本学」という。）が行う生命科学の教育・研究における動物実験等の重要性とその特質に鑑み、「動物の愛護及び管理に関する法律」（昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号。以下「法」という。）、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成 18 年 6 月 1 日文部科学省告示第 71 号。以下「基本指針」という。）及び「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」（平成 18 年 4 月 28 日環境省告示第 88 号。以下「基準」という。）等に基づき、本学における動物実験等に関し遵守すべき事項を定め、科学的にはもとより、動物福祉上の観点からも適正な動物実験等の実施を促すことを目的とする。」とし、日本医科大学動物実験規定が制定されましたので、日本医科大学の研究者および関係者に周知いたします。

平成 20 年 5 月 20 日

日本医科大学動物実験委員会
委員長 佐久間康夫
日本医科大学実験動物管理室
室長 小澤 一史

日本医科大学動物実験規程

平成 19 年 4 月 1 日制定

(目的)

第 1 条 この規程は、日本医科大学（以下「本学」という。）が行う生命科学の教育・研究における動物実験等の重要性とその特質に鑑み、「動物の愛護及び管理に関する法律」（昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号。以下「法」という。）、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成 18 年 6 月 1 日文科科学省告示第 71 号。以下「基本指針」という。）及び「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」（平成 18 年 4 月 28 日環境省告示第 88 号。以下「基準」という。）等に基づき、本学における動物実験等に関し遵守すべき事項を定め、科学的にはもとより、動物福祉上の観点からも適正な動物実験等の実施を促すことを目的とする。

(適用の範囲)

第 2 条 この規程は、本学において行われる哺乳類、鳥類及び爬虫類を用いる動物実験等に適用される。

2 哺乳類、鳥類及び爬虫類以外の動物を用いる実験等についてもこの規程が適用される。

(用語の定義)

第 3 条 この規程において、次に掲げる用語の定義は、それぞれ以下に定めるとおりとする。

(1) 動物実験等

動物を教育・試験研究又は生物学的製剤の製造の用、その他の科学上の利用に供することをいう。

(2) 機関の長

本学において、動物実験等の適正かつ安全な遂行に係わる統括責任者をいう。

(3) 動物実験施設

実験動物の飼育・管理及び動物実験等を行う施設・設備をいう。

(4) 実験動物

動物実験等のため、本学の施設で飼養し、又は保管している哺乳類、鳥類及び爬虫類に属する動物をいう。

(5) 動物実験計画

動物実験等を実施するため事前に立案する計画をいう。

(6) 動物実験実施者

動物実験等を実施する者をいう。

(7) 動物実験責任者

動物実験実施者のうち、個々の動物実験計画に係る業務を統括する者をいう。

(8) 管理者

機関の長の下で、実験動物及び施設の管理を担当する者をいう。

(9) 実験動物管理者

管理者を補佐し、実験動物の管理を担当する者をいう。

(10) 実験動物管理室長

各地区の管理者と連携をとり、これを統括する者をいう。

(11) 飼養者

実験動物管理者又は動物実験実施者の下で、実験動物の飼養又は保管に従事する者をいう。

(12) 外来者

動物実験飼育関連施設へ立ち入る外部の者（動物搬入業者、動物死体処理業者、施設及び設備の点検や修理担当業者、許可を得た見学者等）をいう。

(学長の責務)

第 4 条 日本医科大学長（以下「学長」という。）は、機関の長として、本学において行う全ての動物実験等の実施に関する最終的な責任を負う。

(委員会の設置)

第 5 条 学長は、動物実験等を適正に行うため、動物実験委員会（以下「委員会」という。）を設置する。

2 委員会の円滑なる運営を図るため、委員会運営細則を別に定める。

(学内規定の整備)

第 6 条 動物実験等に当たり、実験動物の飼育施設、飼養保管及び動物実験に関する細則を別に定める。

(動物実験計画の承認等)

第 7 条 学長は、動物実験等の開始前に動物実験責任者（以下「責任者」という。）に動物実験計画を申請させるものとする。

2 学長は、申請された動物実験計画実施について、委員会に諮問し、その結果を受け当該計画を承認又は却下する。

(動物実験計画の実施の結果等)

第 8 条 学長は、動物実験等の終了後、責任者に動物実験計画の実施結果を報告させるものとする。

2 学長は、前項の報告内容を委員会に諮り、必要に応じ、適正な動物実験等の実施のための改善措置を講ずるものとする。

(教育訓練等の実施)

第 9 条 学長は、動物実験実施者及び飼養者（以下「動

物実験実施者等」という。) に対し、動物実験等の実施並びに実験動物の飼養及び保管を適切に行うために必要な基礎知識の修得を目的とした教育訓練の実施、その他動物実験実施者等の質的向上を図るために、委員会に諮り、必要な措置を講ずるものとする。
(自己点検・評価及び検証)

第10条 学長は、動物実験等の実施に関する透明性を確保するため、定期的に法、基本指針、基準等への適合性に関し、自ら点検及び評価を実施すると共に、当該点検及び評価の結果について、本学以外の者による検証を実施することに努めるものとする。
(情報の公開)

第11条 学長は、前条に基づく点検及び評価の結果について、年1回程度、適切な手段により公開するものとする。
(動物実験等の実施)

第12条 責任者及び動物実験実施者の資格を得るためには、動物実験等に必要な知識の修得を目的とした教育訓練を受講し、学長の承認を得るものとする。

2 責任者は、動物実験計画書を作成し、学長に申請する。

3 責任者は、動物実験等の承認を得られた後、動物実験を開始し、動物実験終了後、学長に動物実験計画履行結果について報告する。

(科学的合理性の確保)

第13条 責任者は、動物実験等により取得されるデータの信頼性及び動物実験等の倫理性を確保する等の観点から、次に掲げる事項を踏まえて動物実験計画を立案し、動物実験等を適正に実施する。

(1) 代替法の利用

動物実験等の実施に当たっては、科学上の利用の目的を達することができる範囲において、できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用する等により実験動物を適切に利用することに配慮する。

(2) 実験動物の選択

動物実験等の実施に当たっては、科学上の利用目的を達することができる範囲において、できる限りその利用に供される実験動物の数を少なくする。この場合において、動物実験等の目的に適した、より下等な実験動物種の選定、動物実験等の成績の精度及び再現性を左右する実験動物の数、遺伝学的及び微生物学的品質、飼養条件を考慮する。

(3) 苦痛の軽減

動物実験等の実施に当たっては、法、基本指針及び基準を踏まえ、科学上の利用に必要な限度において、できる限りその実験動物に苦痛を与えない方法によって行うこと。苦痛についての判断は、必要な場合、委員会あるいは専門家の判断を求めものとする。

(動物の飼養及び保管)

第14条 実験動物の飼養及び保管は、基準に従う他、飼養環境の微生物制御など科学的観点から動物実験等に必要な飼養及び保管方法を踏まえて適切に行う。

(施設・設備の整備)

第15条 学長は、教育・研究上の必要性に則した動物実験等が適正かつ円滑に実施されるために必要な動物実験等の場及び飼育施設の整備に努め、施設・設備の管理運営に必要な施設管理者、飼育技術者等を充実して組織体制の整備に努める。

(安全管理上特に注意を払う必要のある実験)

第16条 学長は、安全管理上特に注意を払う必要がある動物実験等を実施する際には、次の事項に配慮し、動物実験実施者等の安全、動物及び実験施設内外の汚染防止に努める。

(1) 物理的、化学的な材料若しくは病原体を取り扱う動物実験等又は人の安全若しくは健康若しくは周辺環境に影響を及ぼす可能性がある動物実験等を実施する際には、本学放射性同位元素研究室安全委員会等の諸規定及び本学の施設及び設備の状況を踏まえつつ、動物実験実施者等の安全の確保及び健康の保持に特に注意を払う。

(2) 飼育環境の汚染により実験動物が傷害を受けることがないように施設及び設備を保持するとともに、必要に応じ、検疫を実施するなどして、実験動物の健康保持に配慮する。

(3) 遺伝子組換え動物を用いる動物実験、「特定外来生物による生態系等に係る被害の防止に関する法律」(平成16年6月2日法律第78号)で規定された生物を扱う等、生態系に影響を及ぼす可能性のある動物実験等を実施する際には、本学の施設及び設備の状況を踏まえつつ、遺伝子組換え動物等の逸走防止等に関して特に注意を払う。

(4) 実験動物が逸走した際の捕獲方法等はあらかじめ定めることとし、人に危害を加える等の恐れのある実験動物が施設等外に逸走した場合には、速やかに関係機関に連絡すること。

2 実験動物施設以外での実験動物の飼育及び動物実験等の実施には委員会への届出及び承認を必要

とする。

(緊急時の措置)

第17条 管理者は、地震、火災等の緊急時に執るべき措置の計画をあらかじめ作成し、関係者に対して周知を図る。

2 緊急事態の発生時には、実験動物の保護、実験動物の逸走による危害防止に努めること。

(改廃)

第18条 この規程の改廃は、理事長を経て理事会の議決を必要とする。

附 則

1 この規程は、平成19年4月1日から施行する。

2 日本医科大学動物実験指針（昭和64年1月1日施行）は、これを廃止する。

日本医科大学動物実験委員会運営細則

平成19年4月1日制定

(目的)

第1条 この運営細則は、日本医科大学動物実験規程第5条第2項に基づき、動物実験委員会（以下「委員会」という。）の運営に関する必要な事項を定めることを目的とする。

(委員会の任務)

第2条 委員会は、学長の諮問を受け、動物実験責任者（以下「責任者」という。）から提出された動物実験計画に基づいて、動物の愛護及び管理に関する法律（昭和48年10月1日法律第105号）、研究機関等における実験動物等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日文科科学省告示第71号）及び実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（平成18年4月28日環境省告示第88号）の規定を踏まえつつ、科学的合理性の観点及び倫理性の観点から審査を行う。

2 委員会において審議された内容は議事録として記録し、保存管理する。

3 委員会は、動物実験等終了後、動物実験計画の実施の結果について学長から報告を受けたとき、必要に応じ適正な動物実験等の実施のための改善措置について学長に助言又は提言する。

4 委員会は、学長の命を受け、実験動物の飼育施設の認可並びに査察等による動物実験等実施状況の調査を行い、必要に応じ適正な改善措置を講ずる。

5 委員会は、学長の命を受け、動物実験実施者及び飼養者に対し、動物実験等の実施並びに実験動物の飼養及び保管を適切に実施するために必要な基礎知識の修得を目的とした教育訓練の実施、その他動物実験等の資質の向上を図るために必要な措置を講じ、教育訓練等の実施の状況を把握し、学長に報告・助言する。

(構成)

第3条 委員会は、次の委員で構成する。

(1) 研究委員会委員長

(2) 実験動物管理室長

(3) 基礎医学放射性同位元素研究室安全委員会委員長

(4) 組換えDNA実験安全委員会委員長

(5) 各地区動物実験実施者代表

(6) 日本医科大学教授又は准教授 若干名

2 前項に定めるもののほか必要に応じ、学内外の学識経験者 若干名

(任期)

第4条 前条第1項第5号、第6号及び第2項の委員の任期は2年とする。ただし、再任を妨げない。

2 前項の委員に欠員が生じた場合、新たに選任される委員の任期は、前任者の残余期間とする。

(委員長)

第5条 委員会に委員長を置く。

2 委員長は、研究委員会委員長とする。

3 委員長は、委員会を主催し、その議長となる。

(委員会の開催)

第6条 委員会は、原則として年1回4月に開催する。

2 前項に規定するもののほか、委員長が必要と認めたとときは、随時、委員会を開催することができる。

(開会)

第7条 委員会の開催は、委員の過半数以上の出席を必要とする。

2 委員長が必要と認めたとときは、委員会の承認を得て、委員以外の関係者を出席させ、意見を聴くことができる。

(議決)

第8条 委員会は、出席委員の過半数をもって議決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。

(審議事項)

第9条 委員会は、次の事項について審議する。

- (1) 実験動物計画書に関すること。
 (2) 実験動物の飼育施設の認可並びに査察等による動物実験等実施状況調査に関すること。
 (3) 実験動物飼養及び保管に関する基礎知識の修得を目的とした教育訓練の実施に関すること。
 (4) その他、学長の諮問事項に関すること。
 (報告)
- 第10条 委員会は、審議結果を文書により学長に報告する。
 (委員の本分)
- 第11条 委員会での審議に関して、各委員はその所

属部署にかかわらず公平・中立を旨とする。
 (担当部署)

第12条 委員会の議事録作成及び運営に関する事務は、研究推進部が担当する。

(改廃)

第13条 この細則の改廃は、教授会の議を経て、学長の決裁を必要とする。

附 則

- 1 この細則は、平成19年4月1日から施行する。
- 2 日本医科大学動物実験倫理委員会規定(昭和64年1月1日施行)は、これを廃止する。

日本医科大学における実験動物の飼育施設、飼養保管及び動物実験に関する細則

平成19年4月1日制定

(目的)

第1条 この細則は、日本医科大学動物実験規程第6条に基づき、実験動物の飼育施設、飼養保管及び動物実験に関する必要な事項を定めることを目的とする。

(実験動物飼育施設の構造・設備等)

第2条 実験動物飼育施設の構造・設備等は、次のとおりとする。

- (1) 床、内壁、天井及び付属設備は、清掃が容易であり、衛生状態の維持及び管理がしやすい構造であるとともに、実験動物が、突起物、穴、くぼみ、斜面等により傷害等を受けるおそれがない構造とすること。
- (2) 外部からの野生動物及びハエ、蚊等の害虫の侵入を防ぐための構造と強度を有すること。
- (3) 実験動物が逸走しない構造及び強度を有し、外部との連結箇所のドアは二重若しくはネズミ返しを設けること。
- (4) 動物実験等の目的の達成に支障を及ぼさない範囲で、実験動物に過剰なストレスがかからない広さと温度、湿度、換気、照度等が保たれる構造及び空調設備を備えていること。
- (5) 動物実験等の目的の達成に支障を及ぼさない範囲で、個々の実験動物が、自然な姿勢で立ち上がる、横たわる、羽ばたく、泳ぐ等日常的な動作を容易に行うための広さ及び空間を備えること。
- (6) 臭気、騒音対策に必要な構造及び廃棄物の保管に必要な設備を設けること。
- (7) 実験動物施設以外で実験動物を2日を超えて飼育する場合は、動物実験委員会(以下「委員会」という。)に飼育場所の届出を行い、承認を得る

こと。

(実験動物飼育関連施設への立ち入り)

第3条 実験動物飼育関連施設への立ち入りは、管理者、実験動物管理者、飼養者、動物実験実施者(以下「実施者」という。)の他、管理者の許可あるいは依頼を受けた外来者(動物搬入業者、動物死体処理業者、施設設備等の般入、点検あるいは修理担当業者、見学者等)のみが行えるものとする。

(実験動物の検収及び検疫)

第4条 実験動物の検収及び検疫については、次のとおりとする。

- (1) 実験動物搬入の申請は、動物実験計画書(以下「計画書」という。)の承認を得た後に可能とする。なお、搬入に際しては管理者へ所定の書類を提出しその許可を得なければならない。
- (2) 動物実験責任者(以下「責任者」という。)は、動物の搬入に際し、発注条件、輸送方法・時間及び動物の状態等を確認するものとする。また、必要に応じて搬入動物に関する健康診断書の提出、伝染病その他疾病の検疫を実施しなければならない。
- (3) 責任者は、前項の全部又は一部を実験動物管理者に委託することができる。

(実験動物の飼養及び保管)

第5条 実験動物の飼養及び保管は、次のとおりとする。

- (1) 実験動物を飼養及び保管する施設又は研究室には実験動物管理者を置き、実験動物の飼育及び動物実験等の実施には、委員会への登録及び申請を必要とする。
- (2) 実験動物管理者及び飼養者は、協力して適切な

施設設備の維持管理に務めるとともに、実験動物の習性及び福祉を考慮して当該実験動物に固有の生理、生態、習性が発揮され、ストレスをできる限り抑えることを目標に実験動物を飼養又は保管する。

- (3) 異種又は複数の実験動物を同一の施設等で飼養又は保管する場合には、動物実験等の目的の達成に支障を及ぼさない範囲で、その組み合わせを考慮した収容を行う。
- (4) 飼養者は、実験動物の健康及び安全の保持のため、動物実験等の目的の達成に支障を及ぼさない範囲で適切に給餌及び給水を行う。
- (5) 実験動物管理者、実施者及び飼養者は、実験中の動物については勿論のこと、搬入から不要時に至るまでの全ての期間にわたってその状態を詳細に観察し、適切な処置を施すとともに、動物実験等の目的と無関係に傷害あるいは疾病にかかることを予防するための健康管理を行い、実験動物等の検疫・隔離並びに微生物モニタリングを実施する。
- (6) ケージ等の飼育機材には、以下の配慮が求められる他、飼育スペースについては、動物の体重、ケージサイズ以外に動物の習性や行動を考慮する必要がある。従って、文献的情報 (ILAR Guide for Care and Laboratory Animals 等) の他、専門家の意見及び研究遂行上の必要性を考慮する。
 - ア 動物種に応じた逸走防止の構造と強度を有すること。
 - イ 個々の実験動物が容易に摂餌・摂水できること。
 - ウ 正常な対応を維持できること。
 - エ 排尿、排糞及び自然な姿勢が維持できること。
 - オ 動物種固有の習性に応じて、実験動物自身を清潔で乾燥した状態に保てること。
 - カ 動物種に特有な習性に応じた動物間の社会的接触と序列の形成が可能であること。
 - キ 実験動物にとって安全であること。
 - ク できるだけ実験動物の行動を妨げずに観察できること。
 - ケ 給餌・給水作業及び給餌・給水器の交換が容易であること。
 - コ 洗浄、消毒あるいは滅菌等の作業が容易な構造で、それに耐える材料であること。
 - サ ケージ交換は床敷等の必要性及びその材質や交換頻度を考慮して定期的に行うこと。

(実施者等の登録)

第6条 動物実験等に従事する全ての者(実施者、責任者、実験動物管理者及び飼養者)は、委員会に登録申請し、登録後、実験動物利用に関する講習会を受講する。

(計画書の提出等)

第7条 計画書の提出、審査等は、以下のとおりとする。

- (1) 責任者は、委員会が指定する書類に従って計画書(様式1, 2)を作成し、学長宛に申請する。
- (2) 委員会は、学長より諮問された計画書を審議し、その結果を文書により学長に報告する。
- (3) 学長は、計画書の承認、又は却下について、責任者に通知する。
- (4) 委員会は、必要があれば、計画内容の変更を含めた適切な指導を行うものとする。
- (5) 責任者は、審議結果に異議があるときは、再審査を求めることができる。
- (6) 責任者は、計画書の承認を得た後に動物実験等を開始することができる。

(証明書の交付)

第8条 責任者等が研究成果の公表に際して、実施した動物実験等が本委員会で承認を得ていることを明示する場合には、委員会より証明書の交付を受けることができる。

2 責任者は、証明書交付申請に当たり、証明書交付願(様式3)に、既に審査を受けた計画書の写し及び実験報告書を添付し委員会に提出するものとする。

3 委員会は、提出書類の内容を精査の上、証明書を交付するものとする。

(安全上特に注意を払う必要がある動物実験等の手続き等)

第9条 安全上特に注意を払う必要がある動物実験等に係る開始までの手続き等は、次のとおりとする。

(1) 物理的、化学的(RIなど)若しくは病原体を取扱う動物実験(感染実験)等又は人の安全、健康、周辺環境に影響を及ぼす可能性のある動物実験等を実施する際には、各安全委員会に申請を行い実験の許可を受ける必要がある。また、各所属における施設及び設備の状況を踏まえつつ、実施者の安全の確保及び健康保持について特に注意を払う。

(2) 遺伝子組換え動物の使用に当たっては、学校法人日本医科大学組換えDNA実験安全委員会(以下「DNA委員会」という。)承認を受けた後、

委員会の許可を得る。

- (3) 遺伝子組換え動物を用いる動物実験等、特定外来生物による生態系に係る被害の防止に関する法律（平成16年6月2日法律第78号）で規定された生物を扱う等、生態系に影響を及ぼす可能性のある動物実験等を実施する際には、既に定められている法律、規則等を遵守し、人の安全を確保し、飼育環境や動物の汚染によって実験計画の信頼性が損なわれないよう十分配慮する。なお、移動の際には逸走を防止し、実験施設内外の汚染防止については、施設、設備の状況を踏まえつつ特に注意を払う必要がある。

（動物の購入等）

第10条 動物の購入等については、次のとおりとする。

- (1) 計画書の承認を得た者が動物を購入しようとするときは、動物種及び利用匹数を記載した実験動物搬入申込書を管理者に提出、許可を得る。
- (2) 購入可能な動物はマウス・ラットについてはSPF (specific pathogen free) 動物を原則とする。
- (3) 責任者は、動物の搬入に際し、発注条件、郵送方法・時間及び動物の状態等を確認し記録する。
- (4) 責任者は、実施者に対して必要に応じて健康診断書の提出、伝染病その他疾病の検疫等の実施について指導、監督する。
- (5) 責任者は、第3号及び第4号の全部及び一部を管理者に委託することができる。

（動物実験等の実施）

第11条 動物実験等は、動物実験施設の利用規定に従い、原則として動物実験施設において次のとおり実施する。

- (1) 実施者は、実験の実施に当たり、実験動物にできる限り苦痛を与えないよう麻酔薬の投与、保管等に留意するとともに、実験動物の状態を定期的に観察し、必要に応じ適切に処置を講じなければ

ならない。

- (2) 実施者は、計画書に記載された以外の予期せぬ苦痛を与える可能性が生じた場合、委員会に報告し、委員会の判断を求めるものとする。
- (3) 実施者は、感染実験等、苦痛度の高い実験を行う場合、実験動物を苦痛から開放するため、人道的エンドポイントを設定し、状況により倫理的観点から実験を中止するものとする。
- (4) 実施者は、安全上特に注意を払う必要がある動物実験等を実施する場合は、施設・設備の保持及び検疫を実施し、実験動物の健康保持に努めるものとする。

（動物実験等終了後の措置）

第12条 動物実験等が終了若しくは中止した場合の実験動物の処分について、次のとおり取扱うものとする。

- (1) 実施者は、致死量以上の麻酔薬の投与、又は頸椎脱臼等によって実験動物にできる限り苦痛を与えないよう配慮する。
- (2) 実施者は、安楽死処置を行う場合、動物の処分方法に関する指針（平成7年7月4日総理府告示第40号）に従うほか、国際ガイドラインにも配慮し、必要に応じて実験動物の専門家に助言・指導を求めるものとする。
- (3) 実験動物の死体は、黒色のビニール袋に入れ、動物実験施設ごとに指定された場所に冷凍保存し、処理業者に引き渡す。
- (4) 責任者は、搬入動物数並びに処理動物数の記録を保存し、計画書ごとに集計し、年度ごとに委員会へ提出するものとする。

（改廃）

第13条 この細則の改廃は、教授会の議を経て、学長の決裁を必要とする。

附 則

この細則は、平成19年4月1日から施行する。

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。(学位論文の場合のみ、チェック)
- 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	図表写真の点数
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点以内
臨床医のために	4,000字以内	400 words 以内	6点以内
臨床および実験報告	3,200字以内	400 words 以内	6点以内
症例報告	3,200字以内	400 words 以内	6点以内
CPC・症例から学ぶ 基礎研究から学ぶ	6,400字以内	400 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	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）、考案、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）